



**Facultad de Ciencias**  
**Departamento de Química Orgánica**

**Ensamblados  
metalosupramoleculares de  
porfirinoides: aplicaciones como  
fotosensibilizadores en reacciones  
fotoredox y terapia fotodinámica**

Memoria presentada por  
**MARTA MORENO SIMONI**  
Para optar al grado de  
**DOCTOR EN QUÍMICA ORGÁNICA**

Madrid 2022

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica bajo la supervisión del Prof. Tomás Torres y de la Prof. Gema de la Torre.

## **ACRONIMOS Y ABREVIATURAS**

Para la escritura de este manuscrito se han utilizado los acrónimos y las abreviaturas comunes en química orgánica siguiendo la recomendación publicada por la American Chemical Society en su "Guideline for Authors" (J. Org. Chem. 2020). A continuación, se detallan las abreviaturas utilizadas:

|                 |                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------|
| $^1\text{O}_2$  | Oxígeno singlete                                  |
| $^3\text{O}_2$  | Oxígeno triplete                                  |
| $^1\text{PS}^*$ | Fotosensibilizador excitado en su estado singlete |
| $^3\text{PS}^*$ | Fotosensibilizador excitado en su estado triplete |
| $\Phi_{\Delta}$ | Rendimiento cuántico de oxígeno singlete          |
| $\Phi_F$        | Rendimiento cuántico de fluorescencia             |
| $\epsilon$      | Coeficiente de extinción molar                    |
| $\lambda$       | Longitud de onda                                  |
| $\tau_s$        | tiempo de vida media del estado excitado singlete |
| ADN             | Ácido desoxirribonucleico                         |
| ATRA            | Adición radical de transferencia atómica          |
| Bn              | Bencilo                                           |
| BODIPY          | Borodipirrometano                                 |
| CI              | Concentraciones inhibitorias                      |
| COF             | Covalent-organic framework                        |
| CV              | Voltamperometría cíclica                          |
| DBU             | 1,3-Difenilisobenzofurano                         |
| DCF             | 2,7-Diclorofluoresceína                           |
| DIPA            | Diisopropilamina                                  |
| DIPEA           | <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina                  |
| DLS             | Dispersión dinámica de luz                        |
| DPBF            | 1,3-difenilbezoisofurano                          |
| DOSY            | Espectroscopía ordenada por difusión              |

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| DSSC             | Células solares sensibilizadas por colorantes    |
| ESI              | Ionización por electrospray                      |
| FC               | Fotocatalizador                                  |
| HOMO             | Orbital molecular ocupado de mayor energía       |
| HRMS             | Espectrometría de masas de alta resolución       |
| IC               | Índice de combinación                            |
| IC <sub>50</sub> | Concentraciones inhibitorias medias máximas      |
| ISC              | Cruce entre sistemas                             |
| K <sub>a</sub>   | Constante asociación                             |
| K <sub>SV</sub>  | Constante de Stern-Volmer                        |
| LED              | Diodo emisor de luz                              |
| LUMO             | Orbital molecular desocupado de menor energía    |
| MALDI            | Ionización con láser asistida por matriz         |
| MTT              | 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio |
| MOF              | Metal-organic framework                          |
| MPc              | Metaloftalocianina                               |
| MS               | Espectrometría de masas                          |
| NIR              | Infrarrojo cercano                               |
| NIS              | <i>N</i> -Iodosuccinimida                        |
| NLO              | Óptica no lineal                                 |
| <i>o</i> -DCB    | <i>Orto</i> -diclorobenceno                      |
| OFET             | Transistor orgánico de efecto de campo           |
| OLED             | Diodo orgánico emisor de luz                     |
| OSC              | Células solares orgánicas                        |
| OTFT             | Transistores orgánicos de película delgada       |
| PBS              | Tampón salino de fosfatos                        |
| Pc               | Ftalocianina                                     |
| PDI              | Polidispersión                                   |
| PDT              | Terapia fotodinámica                             |

|         |                                        |
|---------|----------------------------------------|
| PEG     | Polietilenglicol                       |
| PS      | Fotosensibilizador                     |
| RMN     | Resonancia magnética nuclear           |
| ROS     | Especies reactivas de oxígeno          |
| $S_0$   | Estado fundamental                     |
| $S_1$   | Singlete excitado                      |
| SHG     | Generación del segundo armónico        |
| $S_NAr$ | Sustitución nucleófila aromática       |
| SubPc   | Subftalocianina                        |
| $T_1$   | Triplete excitado                      |
| TEM     | Microscopia de transmisión electrónica |
| TLC     | Cromatografía en capa fina             |
| TMS     | Trimetilsilano                         |
| Uv-Vis  | Ultravioleta visible                   |

## ***Índice.***

### **Introducción**

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introducción .....                                              | 19 |
| 1.1. Ftalocianinas.....                                            | 19 |
| 1.1.1. Historia .....                                              | 19 |
| 1.1.2. Estructura.....                                             | 19 |
| 1.1.3. Características espectroscópicas.....                       | 21 |
| 1.1.4. Síntesis.....                                               | 22 |
| 1.1.5. Ftalocianinas asimétricas .....                             | 24 |
| 1.1.6. Propiedades y aplicaciones de las Pcs.....                  | 27 |
| 1.2. Subftalocianinas.....                                         | 28 |
| 1.2.1. Historia y estructura .....                                 | 28 |
| 1.2.2. Características espectroscópicas.....                       | 29 |
| 1.2.3. Síntesis.....                                               | 30 |
| 1.2.4. Propiedades y aplicaciones de las SubPcs .....              | 33 |
| 1.3. BODIPYs.....                                                  | 34 |
| 1.3.1. Historia .....                                              | 34 |
| 1.3.2. Estructura.....                                             | 34 |
| 1.3.3. Síntesis.....                                               | 36 |
| Condensación entre pirroles y aldehídos.....                       | 36 |
| Condensación entre pirroles y cloruros de ácidos o anhídridos..... | 37 |
| A partir de cetopirroles. ....                                     | 37 |
| 1.3.4. Características espectroscópicas.....                       | 37 |
| 1.3.5. Aplicaciones.....                                           | 38 |
| 1.4. Química Supramolecular .....                                  | 39 |
| 1.4.1. Historia .....                                              | 39 |
| 1.4.2. Definición.....                                             | 40 |
| 1.4.3. Ensamblados metal-ligando.....                              | 41 |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Aproximación de unión direccional.....                                             | 42 |
| Aproximación de interacción por simetría.....                                      | 44 |
| Aproximación de "panelado" .....                                                   | 45 |
| 1.4.4. Aplicaciones de las cajas metalo-orgánicas .....                            | 46 |
| Aplicaciones biomédicas .....                                                      | 46 |
| Sensores moleculares .....                                                         | 46 |
| Catálisis .....                                                                    | 46 |
| Reconocimiento molecular .....                                                     | 47 |
| 1.4.5. Estructuras supramoleculares metalo-orgánicas basadas en porfirinoides..... | 48 |
| 2. Antecedentes .....                                                              | 48 |
| 3. Objetivos generales.....                                                        | 52 |
| 4. Bibliografía.....                                                               | 54 |

## Capítulo 1

|                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Introducción.....                                                                                                                   | 79  |
| 1.1. Reacciones catalizadas por ensamblados metal-ligando 3D .....                                                                     | 79  |
| 1.2. Procesos inducidos por luz en ensamblados metal-ligando.....                                                                      | 83  |
| 1.3. Reacciones sobre fullerenos catalizadas por ensamblados metal-ligando                                                             | 86  |
| 2. Objetivos.....                                                                                                                      | 90  |
| 3. Resultados y Discusión.....                                                                                                         | 93  |
| 3.1. Síntesis de ensamblados metal-ligando basados en Pcs y estudio de su capacidad como anfitriones de C <sub>60</sub> .....          | 93  |
| 3.1.1. Síntesis de endampados de Pd <sub>2</sub> Pc <sub>4</sub> .....                                                                 | 93  |
| 3.1.2. Ensamblados metal-orgánicos prismáticos Pt <sub>8</sub> Pc <sub>2</sub> L <sub>4</sub> heterolépticos basados en Pcs ABAB. .... | 98  |
| Síntesis de ftalocianinas ABAB .....                                                                                                   | 99  |
| Síntesis de ligandos ditópicos (L).....                                                                                                | 105 |
| Formación de ensamblados metalo-orgánicos Pt <sub>8</sub> Pc <sub>2</sub> L <sub>4</sub> .....                                         | 107 |

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Encapsulación de fullereno C <sub>60</sub> .....                                                                              | 110 |
| 3.2. Cápsulas metalo-orgánicas de SubPc para su utilización como cavidades catalíticas para reacciones sobre fullerenos. .... | 113 |
| 3.2.1. Síntesis de cápsulas Pd <sub>3</sub> SubPc <sub>2</sub> .....                                                          | 114 |
| 3.2.2. Reacciones sobre fullerenos en cápsulas Pd <sub>3</sub> SubPc <sub>2</sub> .....                                       | 119 |
| 3.2.2.1. Reacciones de Diels-Alder en agua.....                                                                               | 119 |
| 3.2.2.2. Transformaciones fotoredox.....                                                                                      | 125 |
| Reacción de adición fotoredox de α-sililaminas a fullereno C <sub>60</sub> .....                                              | 127 |
| Reacción fotoredox de trifluorometilación del C <sub>60</sub> .....                                                           | 138 |
| 4. Conclusiones .....                                                                                                         | 143 |
| 5. Parte experimental.....                                                                                                    | 145 |
| 5.1. Materiales y metodos generales .....                                                                                     | 145 |
| 5.2. Síntesis .....                                                                                                           | 146 |
| 5.2.1. Síntesis de ensamblados metal-ligando basados en Pcs.....                                                              | 146 |
| Síntesis de ftalonitrilos precursores .....                                                                                   | 146 |
| Síntesis de ftalocianinas.....                                                                                                | 147 |
| Síntesis de ligandos lineales.....                                                                                            | 152 |
| Síntesis de las estructuras Pt <sub>8</sub> Pc <sub>2</sub> L <sub>4</sub> .....                                              | 155 |
| Encapsulación C <sub>60</sub> en las estructuras Pt <sub>8</sub> Pc <sub>2</sub> L <sub>4</sub> .....                         | 158 |
| 5.2.2. Síntesis de cápsulas Pd <sub>3</sub> SubPc <sub>2</sub> .....                                                          | 159 |
| Síntesis de las subftalocianinas de partida.....                                                                              | 159 |
| Síntesis de cápsulas homodiméricas.....                                                                                       | 163 |
| Reacciones de Diels-Alder .....                                                                                               | 165 |
| Reacciones fotoredox .....                                                                                                    | 166 |
| 6. Bibliografía.....                                                                                                          | 173 |
| <b>Capítulo 2</b>                                                                                                             |     |
| 1. INTRODUCCIÓN .....                                                                                                         | 188 |
| 1.1. Terapia fotodinámica (PDT).....                                                                                          | 188 |

|      |                                                                                      |     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.2. | Componentes activos de la PDT.....                                                   | 188 |
|      | La luz .....                                                                         | 188 |
|      | El oxígeno.....                                                                      | 189 |
|      | El fotosensibilizador (PS) .....                                                     | 190 |
| 1.3. | Mecanismos moleculares de acción .....                                               | 192 |
| 1.4. | BODIPYs como fotosensibilizadores en PDT .....                                       | 194 |
|      | BODIPYs funcionalizados con halógenos.....                                           | 195 |
|      | BODIPYs que contienen metales de transición.....                                     | 196 |
|      | BODIPYs sin átomos pesados .....                                                     | 197 |
| 1.5. | Metalo-macrociclos basados en BODIPYs para PDT .....                                 | 198 |
| 2.   | Objetivos.....                                                                       | 201 |
| 3.   | Resultados y discusión .....                                                         | 202 |
| 3.1. | Síntesis de los derivados de BODIPY funcionalizados con $\beta$ -D-glucopiranos..... | 204 |
| 3.2. | Derivados de BODIPY funcionalizados con PEGs.....                                    | 212 |
| 3.3. | Estudios de caracterización fotofísica de los metalo-macrociclos .....               | 215 |
| 3.4. | Estudio de la formación de nanopartículas y generación de $^1\text{O}_2$ .....       | 217 |
| 3.5. | Estudio de la capacidad como agentes teragnósticos de los metalo-macrociclos.....    | 220 |
| 4.   | Conclusiones.....                                                                    | 229 |
| 5.   | Parte experimental.....                                                              | 230 |
|      | Síntesis BODIPys precursores. ....                                                   | 232 |
|      | Síntesis BODIPys objetivos.....                                                      | 237 |
|      | Síntesis de los metalo-macrociclos .....                                             | 240 |
| 6.   | Bibliografía.....                                                                    | 242 |

# Introducción



# 1. Introducción

## 1.1. Ftalocianinas

### 1.1.1. Historia

La primera ftalocianina (Pc) fue sintetizada, "accidentalmente", en 1907 por A.V. Braun and J. Tcherniac. Cuando realizaban la síntesis de la *orto*-cianobenzamida, aislaron un subproducto azul que posteriormente se identificó como la Pc base libre ( $H_2Pc$ ).<sup>1</sup> En 1927, H. de Diesbach y E. von der Weid prepararon la primera  $Cu(II)Pc$ , cuando intentaban sintetizar un ftalonitrilo calentando *orto*-dibromobenceno, cianuro de cobre y piridina.<sup>2</sup> En 1928, científicos del Scottish Dyes Ltd, observaron un compuesto verde como contaminante de una ftalimida preparada a partir de anhídrido ftálico fundido y amoniaco, en un crisol de hierro fundido que se quebró, siendo esa impureza verde la primera  $Fe(II)Pc$  reportada. Posteriormente se realizaron numerosos intentos de remplazar el hierro que se encontraba dentro de la cavidad de la Pc por otros metales y finalmente Scottish Dyes Works, en 1929, patentó la  $Cu(II)Pc$ .<sup>3</sup>

Fue ya en 1934 cuando Linstead y Roberson del Imperial College determinaron la estructura cristalina de algunas Pcs tanto  $H_2Pcs$  como metaladas (MPcs).<sup>4-6</sup>

### 1.1.2. Estructura

Las Pcs<sup>7-9</sup> son moléculas planas macrocíclicas, formadas por cuatro isoindoles unidos a través de puentes de nitrógeno, presentando una nube aromática interna de 18 electrones  $\pi$ . Hasta la fecha se tiene constancia de que el hidrógeno de la cavidad central de las  $H_2Pcs$  se puede sustituir por más de 70 elementos, dando lugar a las MPcs. En la Figura 1 se representan las estructuras de la  $H_2Pc$  y de una  $M(II)Pc$ . Los 42 electrones  $\pi$  presentes en las Pcs se distribuyen sobre 32 átomos de carbono y 8 átomos de nitrógeno, pero la deslocalización electrónica tiene lugar principalmente sobre el anillo interno, constituido por 16 átomos y 18 electrones  $\pi$ , mientras que los anillos de benceno exteriores mantienen su estructura electrónica.<sup>10</sup> Las posiciones internas y externas de los anillos de benceno fusionado son conocidas como posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente. La

## Introducción

unión de diferentes grupos funcionales en las posiciones periféricas  $\alpha$  y  $\beta$  influye profundamente en las propiedades electrónicas y químicas de las Pcs.

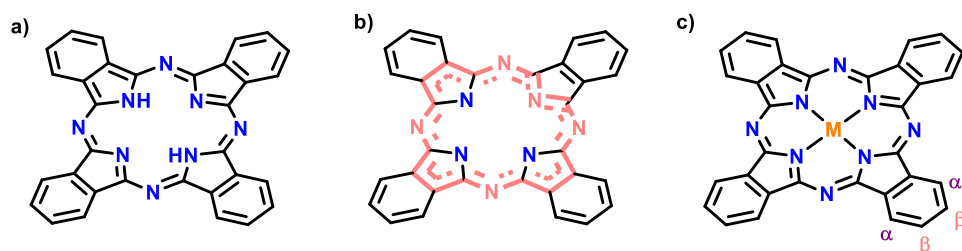


Figura 1. a) Estructura de  $H_2Pc$ , b) representación de la deslocalización electrónica principal, y c) estructura general de  $M(II)Pcs$  con las posibles posiciones de funcionalización.

Por otra parte, dependiendo del metal que se inserte en la cavidad de la Pc, se pueden además incorporar ligandos en la posición axial que amplían la versatilidad de estos macrociclos. Este es el caso del rutenio ( $Ru(II)Pc$ ),<sup>11,12</sup> el silicio ( $Si(IV)Pc$ ),<sup>13</sup> el zinc ( $Zn(II)Pc$ )<sup>14,15</sup> y el aluminio ( $Al(III)Pc$ )<sup>16,17</sup> entre otros. Para  $Si(IV)Pc$  y  $Al(III)Pc$  los sustituyentes se unen covalentemente al metal central, mientras que en el caso de  $Ru(II)Pc$  y  $Zn(II)Pc$  el enlace tiene naturaleza supramolecular, siendo la constante de asociación mucho mayor en el caso de las  $Ru(II)Pc$ .

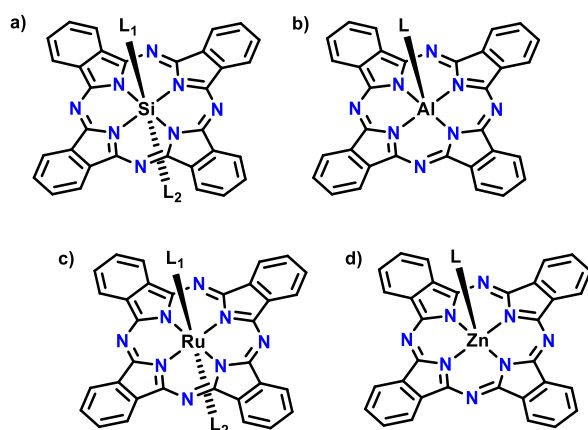


Figura 2.  $Pcs$  con sustitución axial, a)  $Si(II)Pc$  ( $L$ =alcoxi, fenoxi o sililoxi), b)  $Al(III)Pc$  ( $L$ =alcoxi, fenoxi, o sililoxi), c)  $Ru(II)Pc$  ( $L$ =  $CO$  ó ligandos nitrogenados), d)  $Zn(II)Pc$  ( $L$ = ligandos nitrogenados).

Las Pcs presentan gran estabilidad química (solo descomponen en presencia de agentes oxidantes fuertes) y térmica. Esta gran estabilidad es fundamental para la mayoría de las aplicaciones tecnológicas. Sin embargo, la principal característica que les hace jugar un importante papel en la ciencia de los materiales es su gran versatilidad química, la cual puede usarse para modificar tanto sus propiedades electrónicas como ópticas.

### 1.1.3. Características espectroscópicas

Las características electrónicas que presentan las Pcs se relacionan directamente con su espectro de absorción, que presenta dos bandas principales, la banda Q y la banda B o Soret (Figura 3), ambas correspondientes a transiciones  $\pi-\pi^*$ . La banda Q, relacionada con la transición  $S_0-S_1$ , se encuentra centrada entre 620 y 720 nm y es la que dota a estas moléculas del característico color azul-verde. Es una banda estrecha e intensa que presenta unos valores de extinción molar ( $\epsilon$ ) del orden de  $10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ . La banda B es la correspondiente a la transición  $S_0-S_2$ , se centra alrededor de 350 nm y suele aparecer como una banda ancha y de baja intensidad con valores típicos de  $\epsilon$  de  $10^4 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Las MPcs presentan una única banda Q mientras que en las  $\text{H}_2\text{Pcs}$  ocurre un desdoblamiento de la banda debido a su menor simetría ( $D_{2h}$ ) con respecto a las MPcs ( $D_{4h}$ ). Debido a que los iones metálicos disminuyen la densidad electrónica de la Pc, las MPcs presentan, en general, un desplazamiento de la banda Q hacia el azul (estabilización del HOMO) con respecto a las  $\text{H}_2\text{Pcs}$ , desplazamiento que aumenta al aumentar la electronegatividad del metal

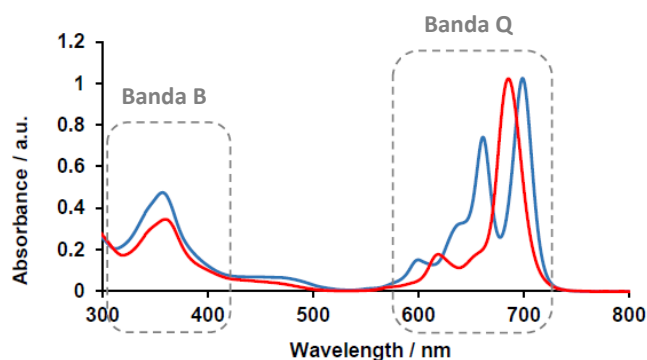


Figura 3. Espectro UV-Vis de  $\text{H}_2\text{Pc}$  (azul) y  $\text{MPc}$  (rojo).

La estructura y la gran conjugación extendida que presentan las Pcs, conduce a una alta tendencia a la agregación en disolución, impulsada principalmente por las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y por efectos solvofóbicos, formando dímeros, trímeros y oligómeros.<sup>18</sup> El estado de agregación tiene una enorme influencia en las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de estas moléculas, pero puede reducirse e incluso evitarse mediante el uso de disolventes coordinantes o introduciendo grupos voluminosos en las posiciones axiales y/o periféricas.<sup>19</sup>

El átomo central de las Pcs influye en gran medida en las propiedades redox de los macrociclos, así como en la fluorescencia y la fosforescencia. Algunos metales como Ni(II) y Co(II) desactivan los estados excitados a través de sus orbitales d bajos en energía. Los iones de metales diamagnéticos de capa cerrada de bajo peso atómico (Mg(II), Zn(II)) presentan elevados rendimientos cuánticos de fluorescencia con tiempos de vida del estado singlete en el orden de los ns, mientras que los átomos pesados (Pt(II), Pd(II)) aumentan el rendimiento cuántico de fosforescencia en detrimento de la fluorescencia, debido a un mejor acoplamiento spin-orbita entre los orbitales d del ion metálico y el sistema  $\pi$  del macrociclo que facilita el paso al estado triplete. Por otro lado las H<sub>2</sub>Pcs muestran un rendimiento cuántico de fluorescencia mayor que muchas MPcs.<sup>20</sup>

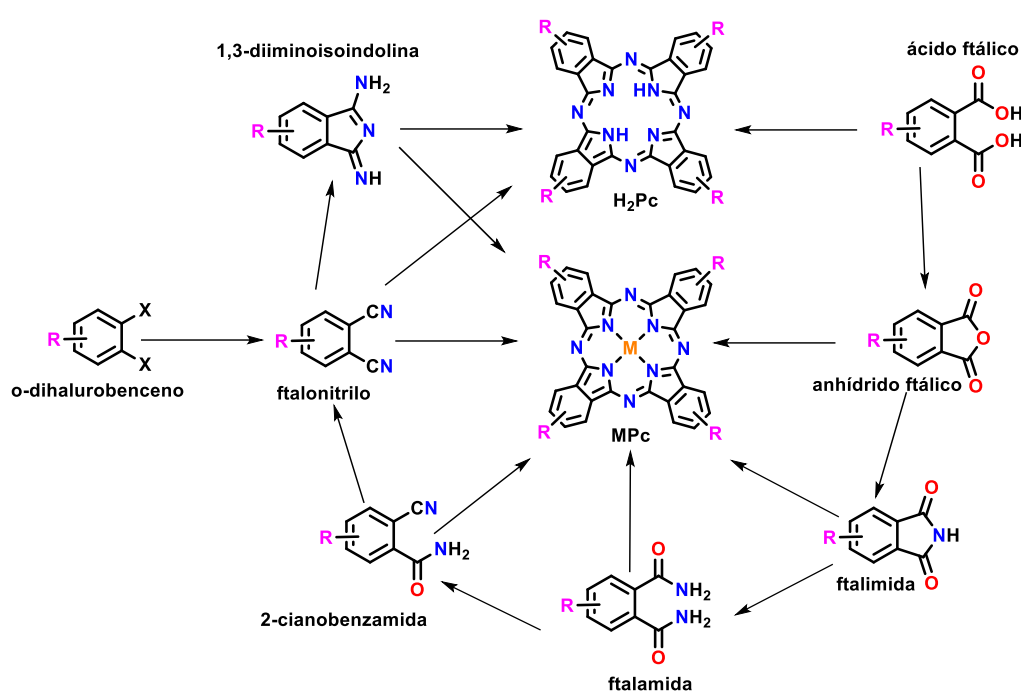
### 1.1.4. Síntesis

Las Pcs son compuestos altamente insolubles, por lo que es necesario introducir sustituyentes que permitan su manipulación y su procesamiento de cara a su uso en diferentes aplicaciones. La síntesis de Pcs funcionalizadas se basa en la reacción de ciclotetramerización de los correspondientes precursores sustituidos,<sup>21</sup> generalmente ftalonitrilos, aunque también pueden utilizarse derivados del ácido *orto*-ftálico (anhídridos, imidas y amidas) (Esquema 1). En concreto, la síntesis de H<sub>2</sub>Pcs se suele llevar a cabo empleando 1,3-diiminoisoindolinas como precursores, aunque también se pueden emplear ftalonitrilos con alcóxidos de litio como activadores del proceso de ciclotetramerización, que dan lugar a ftalocianinas de litio que tras su tratamiento con un ácido mineral se convierten en H<sub>2</sub>Pcs.<sup>22</sup>

Por otro lado, las MPcs pueden obtenerse por metalación de las H<sub>2</sub>Pcs, aunque el método más utilizado es la ciclotetramerización en presencia de una sal metálica que actúa como plantilla, utilizando un disolvente de alto punto de ebullición (DMF, *o*-diclorobenceno (*o*-DCB), 1-pentanol, 2-dimetilaminoetanol

(DMAE)). Cuando se usan alcoholes como disolventes, el uso de bases no nucleófilas, por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), facilita la reacción por formación del alcóxido correspondiente que inicia la ciclización. Recientemente se han optimizado otros métodos de síntesis en condiciones más suaves como el tratamiento de ftalonitrilos con sales metálicas y hexametildisilazano (HMDS) en DMF,<sup>23,24</sup> la doble adición de oximas a ftalonitrilos<sup>25</sup> o protocolos de activación por microondas.<sup>26</sup>

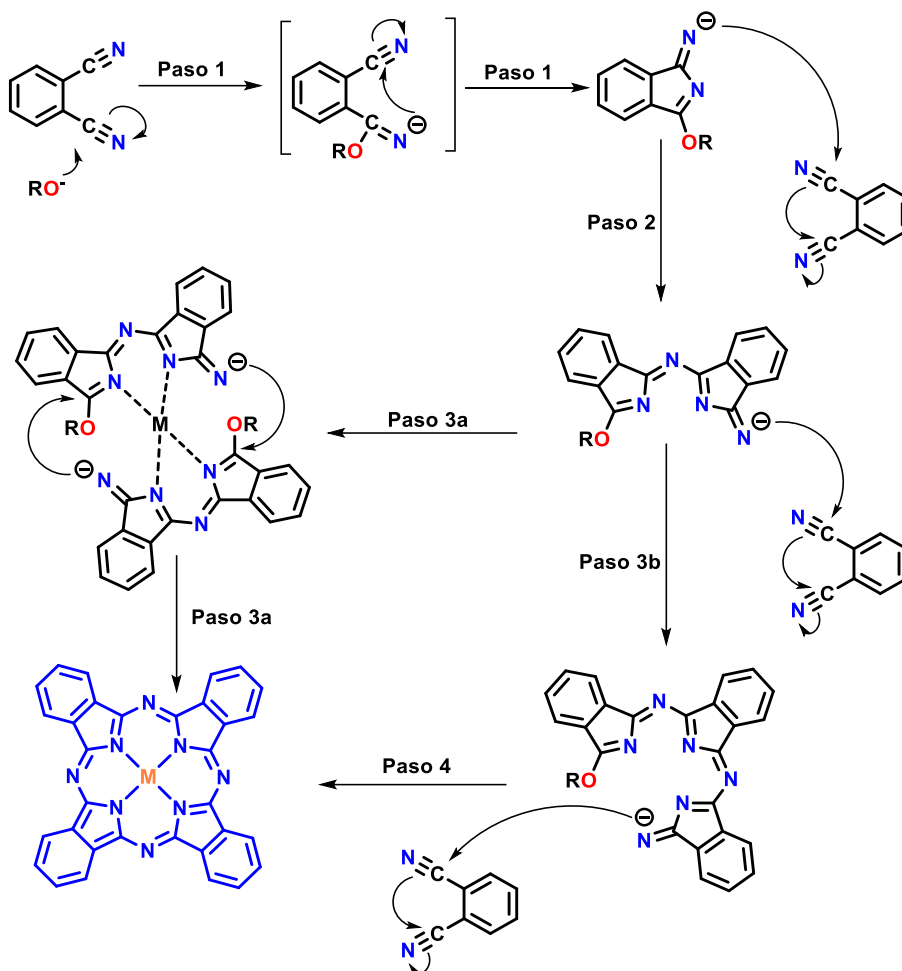
En cuanto a la síntesis de los correspondientes ftalonitrilos, las rutas más importantes son la cianación directa de los *orto*-dihalobencenos catalizada por Cu o Pd,<sup>27</sup> o la transformación del ácido ftálico que implica la secuencia ácido-anhídrido-imida-amida-nitrilo.



Esquema 1. Representación esquemática de las rutas de síntesis de Pcs simétricamente sustituidas y de los precursores correspondientes.

Existen diferentes hipótesis sobre el mecanismo de formación de las Pcs a partir de ftalonitrilos, pero la mayoría de ellas coinciden en varios puntos (Esquema 2).<sup>28,29</sup> Cuando se emplean alcóxidos de sodio o de litio, la macrociclación empieza con la formación de la correspondiente 1-imino-3-alcoxiindolina (Paso 1).<sup>30</sup> Este intermedio, actuando como nucleófilo, ataca al grupo nitrilo de un

segundo ftalonitrilo (Paso 2). El dímero formado se puede auto-condensar con otro dímero formado (Paso 3a) o reaccionar con un tercer (Paso 3b) y cuarto ftalonitrilo (Paso 4). En el caso de la formación de MPcs, en ausencia o presencia de alcóxidos, el catión del metal de transición actúa como plantilla a la que se coordinan los ftalonitrilos reaccionantes durante la macrociclación.



Esquema 2. Mecanismo propuesto para la síntesis de las MPcs por ciclotetramerización de los ftalonitrilos en presencia de una sal metálica.

### 1.1.5. Ftalocianinas asimétricas

La gran versatilidad de las Pcs se puede ampliar mediante la síntesis de Pcs asimétricamente sustituidas, con unidades de isoindol (isoindol A e isoindol B) portadoras de grupos funcionales diferentes que aportan características

complementarias a la molécula (anfifilia, o solubilidad y posibilidad de derivatización adicional). La síntesis de Pcs asimétricas se puede llevar a cabo por diferentes métodos, siendo el más utilizado la condensación de dos ftalonitrilos o diiminoisoindolinas con diferente sustitución (A y B, Figura 4), lo que habitualmente da lugar a una mezcla estadística de Pcs con isoindoles diferentemente sustituidos,<sup>31,32</sup> que deben separarse mediante columna cromatográfica.

Debido a su simplicidad, esta condensación estadística es el método más habitual para obtener compuestos de tipo  $A_3B$  ya que el uso de un exceso de uno de los ftalonitrilos precursores (A), permite reducir el número de compuestos posibles prácticamente a dos ( $A_3B$  y  $A_4$ ), facilitando el aislamiento de la Pc objetivo.

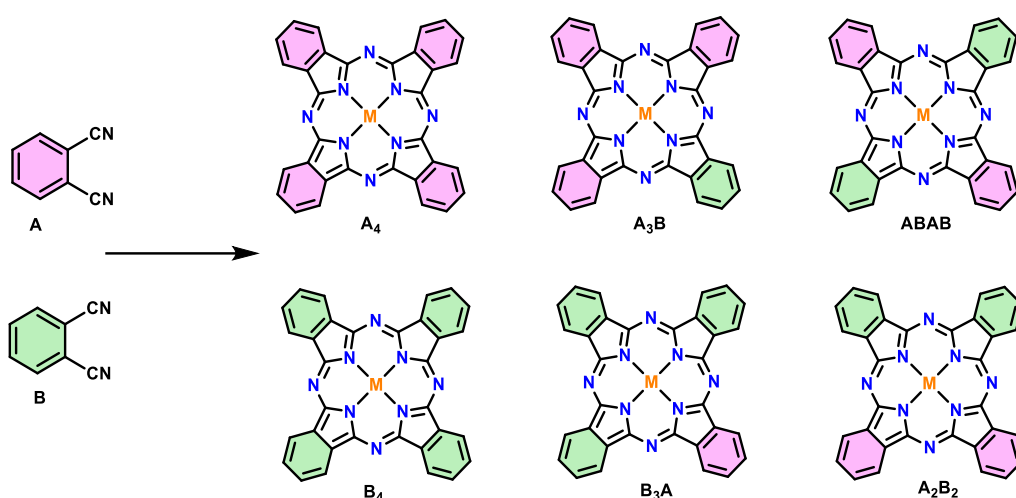
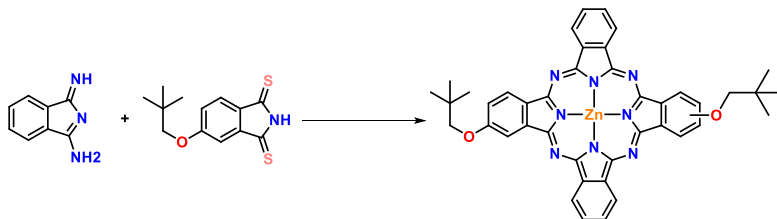


Figura 4. Mezcla de Pcs obtenidas mediante ciclotetramerización estadística de dos ftalonitrilos o 1,3-diiminoisoindolinas diferentemente sustituidas.

Sin embargo, la preparación por condensación estadística de Pcs asimétricas de tipo  $A_2B_2$  no permite usar la estequiometría para dirigir la reacción. Además, la separación de los isómeros  $A_2B_2$  y ABAB suele ser un proceso complejo debido a que presentan un comportamiento similar por cromatografía. Una de las primeras estrategias, utilizada por Lever<sup>33</sup> y Shirai, para obtener derivados ABAB consistió en la condensación cruzada entre una tioftalimida y una 1,3-diiminoisoindolina a baja temperatura para evitar la autocondensación de la 1,3-diiminoisoindolina y favorecer la condensación cruzada entre ambos reactivos,

## Introducción

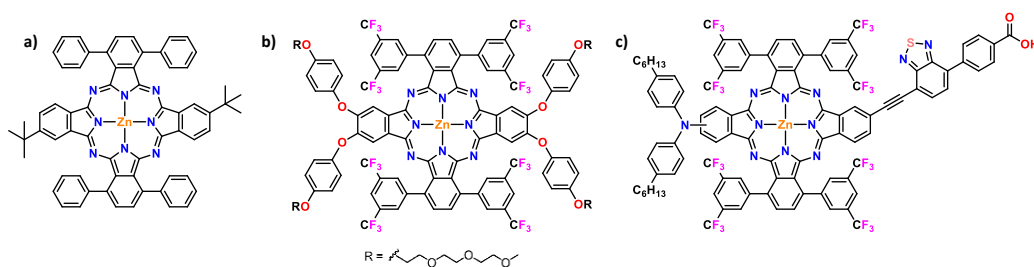
que se produce más rápidamente gracias al marcado carácter electrófilo del grupo tiocarbonilo (Esquema 3).



*Esquema 3. Síntesis selectiva de Pcs ABAB mediante condensación cruzada entre una 1,3-diiminoisoindolina y una tioftalimida.*

En 1990 Young y Onyebuagu utilizaron 1,3,3-trichloroisoindolenine como precursor en lugar de las tioftalimidas. Los derivados ABAB se obtuvieron con muy buen rendimiento, en torno al 50%,<sup>34</sup> aunque en otros ejemplos también se detectó el producto A<sub>3</sub>B.<sup>35</sup> Desafortunadamente, este método muestra baja tolerancia a muchos grupos funcionales.

La metodología más extendida y exitosa para la síntesis de Pcs ABAB consiste en la utilización de ftalonitrilos con sustituyentes voluminosos en las posiciones  $\alpha$  que reaccionen con cantidades equimolares de otro derivado de ftalonitrilo no impedido en presencia de una sal de metal de transición (Figura 5a y 5b).<sup>36</sup> La auto-condensación impedida del ftalonitrilo voluminoso (B) minimiza la formación de compuestos AABB y AB<sub>3</sub>, y al disminuirse la capacidad de agregación de los macrociclos debido a la presencia de sustituyentes voluminosos, se facilita la separación cromatográfica. En nuestro grupo de trabajo se ha utilizado esta estrategia para preparar compuestos ABAB con características anfífilas, e incluso derivados de tipo ABAC, donde la Pc actúa como sistema conjugado que comunica unidades dadoras yceptoras de electrones (Figura 5c).<sup>37</sup>



*Figura 5. Estructura de diferentes Pcs ABAB preparadas a partir de ftalonitrilos con grupos voluminosos en las posiciones 2,3,6. a) grupos tert-butilo b) grupos fenoxi y c) grupo amina y grupo benzotiadiazol.*

### 1.1.6. Propiedades y aplicaciones de las Pcs

Desde que se sintetizó la primera Pc a principios del pasado siglo, estos macrociclos se han establecido como importantes colorantes azules y verdes en la industria, utilizados principalmente como tintas, colorantes para plásticos o superficies metálicas, incluso como tinte para ropa.

Las excelentes propiedades que presentan las Pcs, como su alta estabilidad óptica, térmica y química, su comportamiento semiconductor y sus propiedades fotofísicas, permiten su aplicación en diferentes campos, desde la nanotecnología y la ciencia de materiales,<sup>38</sup> hasta la medicina.<sup>39</sup> En concreto, los altos coeficientes de extinción en las regiones visible e IR cercano que estas moléculas presentan, junto, con sus conductividades tipo-n en el rango de  $10^{-4}$ - $10^{-2} \text{ } \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , han permitido su uso como componentes activos en células solares orgánicas (OSC, Organic Solar Cell),<sup>40-42</sup> células solares de perovskitas (PSC, Perovskite Solar Cell),<sup>43-45</sup> células solares sensibilizadas por colorante (DSSC, Dye-sensitized Solar Cell),<sup>37,46-49</sup> dispositivos orgánicos emisores de luz (OLED, Organic Light Emitting Diode)<sup>50-52</sup> y transistores orgánicos de película delgada (OTFT, Organic Thin Film Transistor).<sup>51-53</sup>

Las Pcs también tienen un uso potencial como sensores químicos, aprovechando las variaciones en sus propiedades semiconductoras producidas por la interacción con diferentes analitos,<sup>54,55</sup> como dispositivos electrocrómicos, y en electro- y fotocatalisis,<sup>56,57</sup> Asimismo, las propiedades ópticas no lineales (NLO) de las Pcs han sido ampliamente estudiadas para diferentes aplicaciones.<sup>58,59</sup>

No menos importante es la investigación en el área de la terapia fotodinámica (PDT) contra el cáncer, en la cual estos compuestos han tenido un papel muy

relevante debido a su comportamiento fotofísico y fotoquímico. Como se verá en el capítulo 2, las Pcs y análogos pirrólicos pueden producir oxígeno singlete y especies radicáticas de oxígeno por un proceso de transferencia de energía desde su estado excitado triplete al oxígeno en estado fundamental (singlete). Estas especies citotóxicas pueden ser empleadas en tratamientos contra el cáncer.

## 1.2. Subftalocianinas

### 1.2.1. Historia y estructura

En 1972, Meller y Ossko sintetizaron, de manera accidental, la primera subftalocianina (SubPc) al intentar obtener una ftalocianina de boro. La reacción de condensación del ftalonitrilo en presencia de tricloruro de boro, en cloronaftaleno a 200°C no produjo la esperada ciclotetramerización, pero se obtuvo un producto morado, el cual fue identificado por análisis elemental y espectrometría de masas como la SubPc con un cloro unido al boro central en posición axial (Figura 6). La estructura cristalina se publicó dos años más tarde confirmando su atractiva estructura cónica, que constituye una de las principales diferencias con sus análogos superiores, las Pcs.

Así pues, las SubPcs<sup>60,61</sup> están formada por tres unidades de isoindol en cuyo interior albergan un átomo de boro tetracoordinado. Presentan un sistema aromático de 14 electrones- $\pi$  deslocalizados principalmente sobre el anillo interno, mientras que los bencenos situados en la periferia mantienen su estructura electrónica (Figura 6).

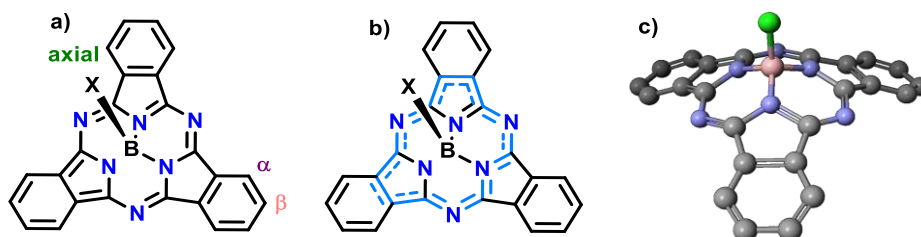


Figura 6. Estructura de la SubPc: a) posibles posiciones de funcionalización b) deslocalización electrónica c) representación 3D de la estructura piramidal.

Como ya se ha dicho las SubPc presentan una estructura cónica determinada por la geometría tetraédrica del átomo de boro. El anillo central de las SubPcs es extremadamente rígido, lo que significa que las posiciones relativas de los átomos de carbono y nitrógeno son independientes de la naturaleza de los sustituyentes axiales o periféricos. Ahora sí, cuanto mayor es la electronegatividad del ligando axial mayor es la piramidalización del enlace N-B.

### 1.2.2. Características espectroscópicas

El espectro de absorción UV-Vis de las SubPcs es similar al de las Pcs (Figura 7), ya que presentan una banda Q entre 460 nm y 570 nm, correspondiente a la transición  $S_0-S_1$ , y una banda Soret entre 260 nm y 370 nm, correspondiente a la transición  $S_0-S_2$ . Debido a la disminución de electrones  $\pi$ , tanto la banda Q como la banda B se desplazan hacia el azul con respecto a sus análogos de Pc. Además, los coeficientes de extinción también son menores en el caso de las SubPc y esto puede ser debido a su estructura piramidal.<sup>60</sup> Hay que remarcar que los sustituyentes axiales de las SubPcs no influyen en la posición de las bandas, mientras que los sustituyentes en las posiciones periféricas que extienden la conjugación del macrociclo desplazan las bandas hacia el rojo. Este efecto es más marcado en los casos en los que los sustituyentes son  $\pi$ -dadores, como por ejemplo éteres, aminas o tioéteres, aumentando el desplazamiento en función del número de grupos presentes.<sup>62-64</sup> Además, estos grupos producen ensanchamientos en la banda Q como consecuencia de la transición  $n-\pi^*$  entre el par de electrones libres del heteroátomo y el macrociclo.

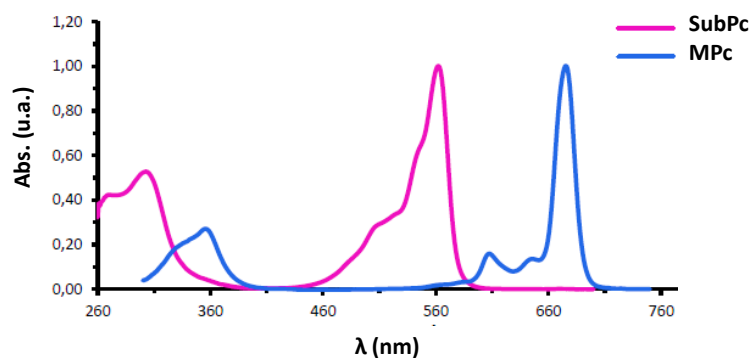


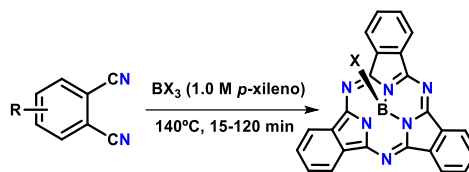
Figura 7. Espectro UV-Vis comparativo entre una SubPc (rosa) y una MPc (azul) en DMF.

Por otro lado, las SubPcs presentan una gran intensidad de fluorescencia, siendo su espectro de emisión la imagen especular de la banda Q de absorción. Las SubPcs, al igual que las Pcs, presentan desplazamientos de Stokes muy pequeños (entre 10-15 nm) y anchos de banda inusualmente estrechos en la mitad de la intensidad máxima (60–80 nm), lo que significa que: i) la distorsión geométrica en el estado excitado es baja con respecto al estado fundamental, y ii) presentan una estrecha densidad de estados de los niveles HOMO y LUMO. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia ( $\phi_F$ ) de estos macrociclos están en torno a 0.2-0.5 pudiendo alcanzar en algunos casos hasta el 0.95.<sup>65</sup> Además, se ha determinado que el tiempo de vida media del estado excitado singlete ( $\tau_s$ ) es de 2-4 ns.<sup>61</sup>

En cuanto a las propiedades redox de las SubPcs, el primer proceso de reducción es generalmente reversible, mientras que el de oxidación conlleva la formación de especies cargadas menos estables. El barrido a potenciales más positivos o negativos suele producir procesos redox, algunos de ellos multielectrónicos, que habitualmente son irreversibles o cuasi reversibles. Al igual que en las propiedades ópticas, los sustituyentes en posición axial no afectan de manera significativa a los potenciales de oxidación ni de reducción, mientras que los sustituyentes en las posiciones periféricas son lo que se encargan principalmente de modular las propiedades redox.<sup>61</sup>

### 1.2.3. Síntesis

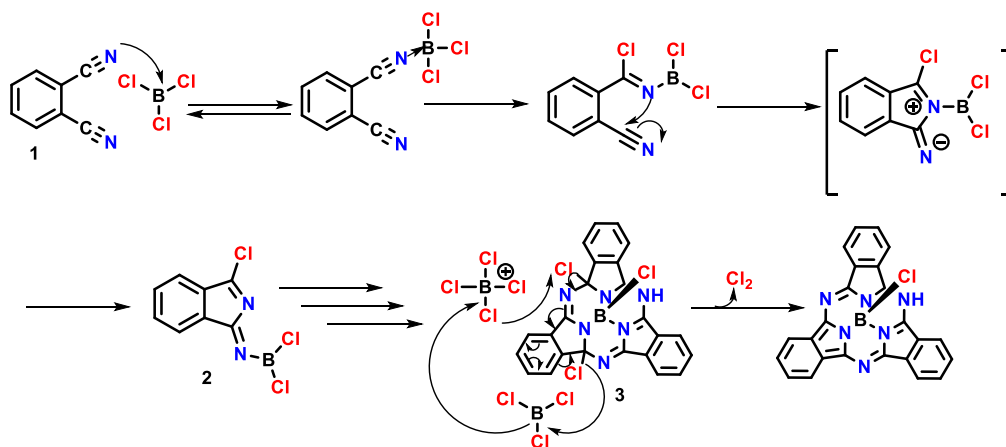
Las SubPcs se sintetizan con buenos rendimientos (mayores del 90%), mediante la reacción de ciclotrimerización del ftalonitrilo precursor en presencia de un trihaluro de boro, el cual actúa como ácido de Lewis, a altas temperaturas (140-200°C) y utilizando disolventes de altos puntos de ebullición, como *p*-xileno o naftaleno (Esquema 4).<sup>60,61</sup> Se han descrito también otras metodologías para la síntesis de estos macrociclos como por ejemplo mediante la utilización de microondas obteniendo una gran variedad de compuestos con buenos rendimientos.<sup>66</sup>



Esquema 4. Procedimiento general para la síntesis de las SubPcs

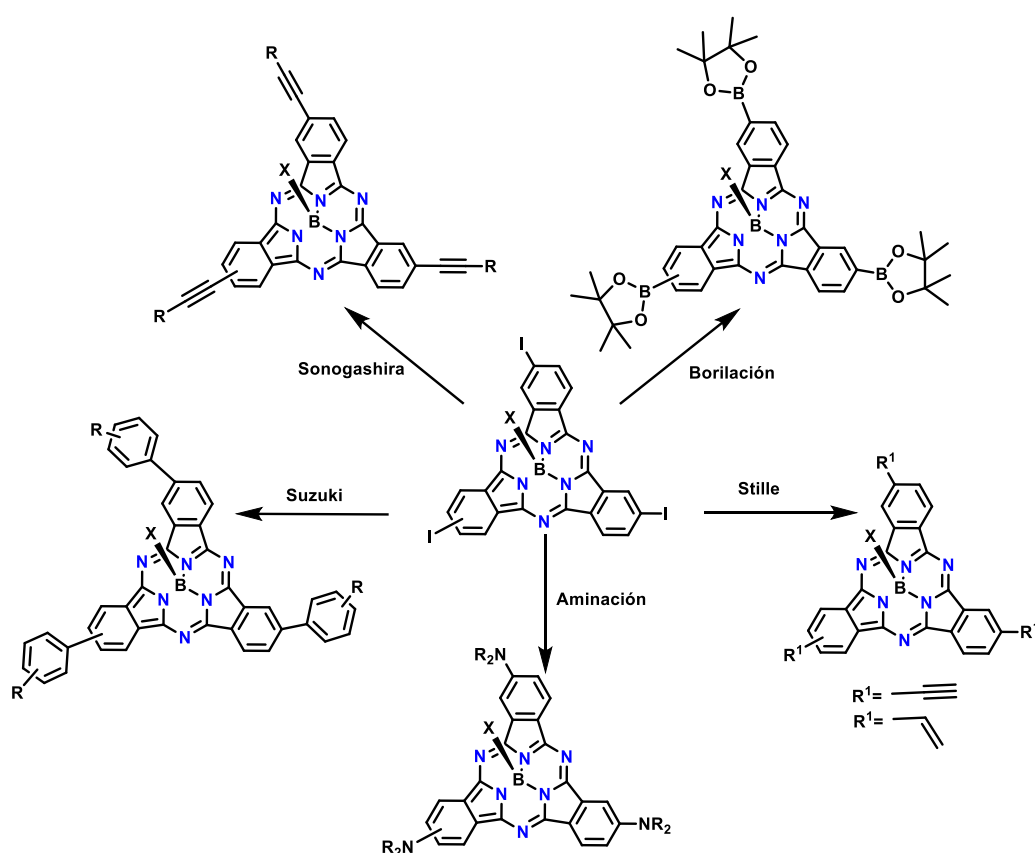
Los haluros de boro más utilizados para la síntesis de estos macrociclos son el  $\text{BCl}_3$  y el  $\text{BBr}_3$ . Ambos haluros están fácilmente disponibles comercialmente en disolución en *p*-xileno, lo que proporciona ciertas ventajas. La primera es que ayuda a mantener el control sobre el proceso estequiométrico evitando un exceso del ácido de Lewis fuerte. Por otro lado, al ser un disolvente de alto punto de ebullición ( $138.5\text{ }^\circ\text{C}$ ) solubiliza el ftalonitrilo de partida por completo y ayuda a reducir el cloro (bromo) que se desprende durante la ciclotrimerización, evitando así que se produzca la cloración (bromación) de las posiciones periféricas del macrociclo.

El estudio mecanístico<sup>67</sup> de la formación de la SubPc a partir de ftalonitrilo y  $\text{BCl}_3$  en disolventes aromáticos (Esquema 5) sugiere que el proceso comienza con el reordenamiento del aducto dicarbonitrilo- $\text{BCl}_3$  inicial, que conduce a un derivado de isoindol (2). Este último se ciclotrimerizaría para dar lugar al macrociclo diclorosustituído (3), que sufriría una reacción de eliminación concertada en un segundo paso, en el que se libera cloro molecular. Cálculos teóricos confirman que la etapa inicial que produce la especie precursora es exotérmica o al menos, está permitida desde el punto de vista cinético.



Esquema 5. Mecanismo propuesto para la síntesis de SubPcs.

Una de las principales ventajas que presentan estos macrociclos es que pueden ser funcionalizados tanto en la posición axial como en la periferia del macrociclo. La funcionalización periférica puede realizarse durante el proceso de síntesis de las SubPc o por modificación química en los sustituyentes en los isoindoles.<sup>68</sup> Dadas las fuertes condiciones de reacción, son pocos los grupos funcionales que pueden ser introducidos en los ftalonitrilos de partida, siendo los sustituyentes más comunes los halógenos, grupos nitro, tioéteres, grupos alquilo o grupos sulfonilo.<sup>60,61</sup> Para la funcionalización posterior, debido a la menor estabilidad de estos macrociclos comparados con las Pcs, los procedimientos se deben elegir cuidadosamente, para así preservar la estructura y que no se produzca la apertura del anillo. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, son sin lugar a duda, las reacciones más utilizadas en este caso (Esquema 6).



Esquema 6. Ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por metales partiendo de la triyodoSubPc como precursor.

Por otro lado, la reactividad axial consiste en la sustitución axial del átomo de cloro o de bromo unido al átomo de boro central de la SubPc por un nucleófilo. Existen en la literatura una gran variedad de ejemplos en los que el halógeno se sustituye por alcoholes,<sup>69</sup> ácidos carboxílicos,<sup>70</sup> etinilderivados,<sup>71</sup> o nucleófilos nitrógenados<sup>72</sup> como pirroles o imidazoles. La sustitución axial presenta ventajas con respecto a la sustitución periférica: se necesitan protocolos sencillos, y la conjugación- $\pi$  del macrociclo mantiene su estructura electrónica. Sin embargo, a pesar de ser muy utilizada, también tiene limitaciones debido a la pobre reactividad del átomo de boro coordinado a la SubPc. Estos compuestos también han sido utilizados como precursores en la síntesis de Pcs asimétricas de tipo  $A_3B$ , mediante una reacción de expansión de anillo.<sup>32</sup>

### 1.2.4. Propiedades y aplicaciones de las SubPcs

Las SubPcs están siendo estudiadas y aplicadas para construir dispositivos tecnológicos de última generación. El conocimiento de la morfología a escala nanométrica de los materiales basados en SubPcs y el control de las propiedades físicas en las fases condensadas facilitan su aplicación en campos muy variados. Las primeras aplicaciones de las SubPcs como materiales moleculares fueron en el área de la óptica no lineal (NLO),<sup>73,74</sup> especialmente en la generación del segundo armónico (SHG, Second Harmonic Generation)<sup>73</sup> debido a su comportamiento octopolar.

En cuanto a aplicaciones electrónicas, existen ejemplos de OFETs orgánicos basados en SubPcs con resultados prometedores.<sup>75,76</sup> Dentro del campo de los OLEDs, las SubPcs han jugado un gran papel como emisores de luz mostrando una emisión estrecha con un gran rendimiento eléctrico.<sup>68,77-79</sup>

Por otro lado, aunque se ha demostrado que, debido a sus bajos niveles de LUMO las SubPcs no son buenas candidatas para usarse en DSSCs, son unos excelentes candidatos para ser incorporados OSCs.<sup>80-82</sup> En concreto, la Cl-SubPc se ha utilizado ampliamente como material dador en dispositivos orgánicos de tipo p-n en combinación con fullerenos  $C_{60}$  o  $C_{70}$  como componentes aceptores.

Por último, en el ámbito biológico, se ha visto que las SubPcs presentan altos rendimientos cuánticos de generación de oxígeno singlete, lo que las convierte en moléculas citotóxicas con uso potencial para PDT.<sup>83-85</sup>

## 1.3. BODIPYs

### 1.3.1. Historia

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno derivados o BODIPYs (acrónimo de su nombre abreviado en inglés Boron DIPYrromethene), se sintetizaron por primera vez, de manera inesperada, en el año 1968 por Treibs y Kreuzer.<sup>86</sup> Al hacer reaccionar el 2,4-dimetilpirrol con trifluoruro de boroeterato en presencia de anhídrido acético, con la intención de  $\alpha$ -acetilar el anillo pirrólico, obtuvieron dos compuestos diferentes que fueron asignados a las estructuras descritas en la Figura 8.

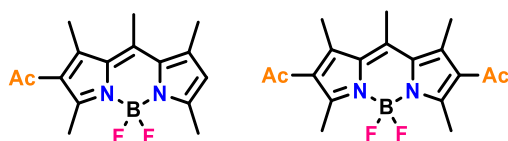


Figura 8. Primeros BODIPYs sintetizados de manera accidental por Treibs y Kreuzer

Sin embargo, no fue hasta 2009 cuando esta estructura adquirió interés al ser sintetizada paralelamente por dos grupos de investigación, siguiendo dos rutas sintéticas diferentes.<sup>87,88</sup> Este esqueleto básico de BODIPY es altamente inestable pues es muy susceptible a ataques nucleófilos.

### 1.3.2. Estructura

El núcleo del BODIPY está formado por dos pirroles unidos por un puente metileno, cuyos N pirrólicos están coordinados a un átomo de B, que a su vez se une a dos átomos de F. Estos compuestos orgánicos son moléculas neutras con estructura formal de zwitterion, que poseen una carga negativa en el átomo de boro tetracoordinado y una carga positiva en un átomo de nitrógeno. Esta carga positiva se encuentra deslocalizada a través del sistema  $\pi$  electrónico del cromóforo, formado por los anillos pirrólicos adyacentes que son coplanares. Por su parte, el grupo  $\text{BF}_2$  no participa en la deslocalización, pero confiere rigidez a la estructura (Figura 9).<sup>89</sup>

Debido a la inestabilidad del BODIPY sin sustituyentes, una de las estructuras más utilizadas es el BODIPY con grupos metilo en las posiciones 1,3,5 y 7 y un grupo fenilo en la posición meso.

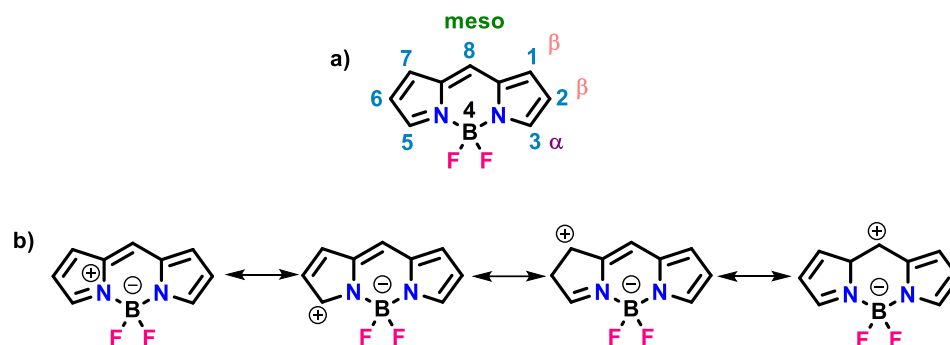


Figura 9. a) Estructura del BODIPY; b) formas resonantes del núcleo de BODIPY

Estos sistemas son capaces de experimentar distintos tipos de reacciones en todas las posiciones de su núcleo (Figura 10). Esto permite que, mediante una sencilla post-funcionalización (ver abajo), se consiga modular su estructura electrónica para obtener nuevos compuestos con diferentes propiedades fotofísicas.<sup>90,91</sup> Estos compuestos presentan una buena estabilidad química y fotoquímica tanto en disolución como en estado sólido.

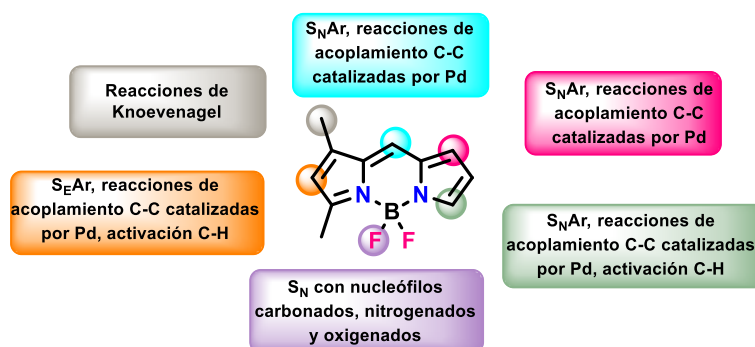


Figura 10. Reactividad del núcleo del BODIPY

Los BODIPYs, al ser ricos en electrones son capaces de experimentar reacciones de sustitución electrófila aromática ( $S_EAr$ ), sobre todo en las posiciones  $\beta$  (2 y 6, Figura 10). Las reacciones más comunes en estas posiciones son la halogenación,<sup>92-94</sup> sulfonación,<sup>95,96</sup> nitración<sup>97-99</sup> y formilación,<sup>100</sup> siendo la más empleada y con mayor utilidad la halogenación ya que permite realizar modificaciones posteriores mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd (Suzuki, Sonogashira, Stille, Heck...).<sup>101-104</sup> Estas reacciones pueden detenerse en la etapa de monosustitución, o bien conducir a productos

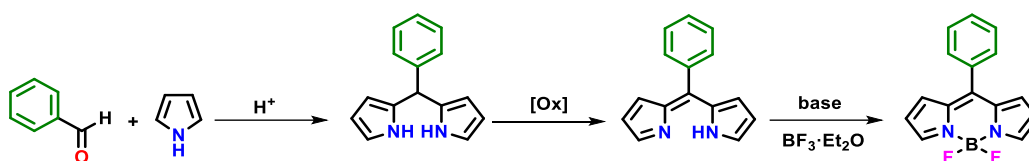
disustituidos, difíciles de obtener por otras rutas. Además, las posiciones 1, 3, 5 y 7 pueden funcionalizarse mediante reacciones de sustitución nucleófila aromática ( $S_NAr$ ).<sup>105</sup> Si esas posiciones incorporan grupos metilo, pueden sufrir reacciones de Knoevenagel.<sup>106,107</sup> En cuanto a la introducción de sustituyentes en la posición *meso*, esta suele realizarse en el aldehído precursor antes de la formación del BODIPY, aunque también se han descrito postfuncionalizaciones.<sup>108</sup> Existen una gran variedad de grupos que pueden introducirse en esa posición, siendo los más comunes fenilos o tiofenos, los cuales, una vez formada la estructura pueden verse modificados mediante reacciones de  $S_NAr$ . Por último, en cuanto a la posición 4 (átomo de boro) los dos átomos de flúor se pueden sustituir, mediante la utilización de nucleófilos fuertes, como reactivos de Grignard, por grupos arilo, alquínilo, o alquilo.<sup>109,110</sup>

### 1.3.3. Síntesis

Los BODIPYS son relativamente fáciles de preparar, a partir de reactivos comerciales, siguiendo tres estrategias sintéticas generales.<sup>89,91</sup>

#### Condensación entre pirroles y aldehídos

La condensación entre pirroles y aldehídos es el procedimiento más utilizado para la síntesis de BODIPYS simétricos sustituidos en la posición *meso* (Esquema 7). En el primer paso se origina un intermedio dipirrometano, altamente inestable tanto a la luz como al aire, que es inmediatamente oxidado a dipirrometeno (o dipirrino). La adición sucesiva de una base, generalmente trietilamina  $Et_3N$ , y  $BF_3 \cdot Et_2O$  da lugar a los BODIPYS deseados. Los agentes oxidantes más utilizados son DDQ (2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona) y *p*-cloranilo (tetracloro-1,4-benzoquinona) para condiciones más suaves. Por lo general se emplean aldehídos aromáticos ya que de lo contrario la etapa de oxidación no tiene lugar de manera eficiente.



Esquema 7. Síntesis de BODIPY sustituido en posición *meso* vía condensación entre el pirrol y el benzaldehído.

### Condensación entre pirroles y cloruros de ácidos o anhídridos

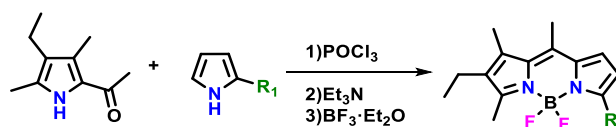
Esta estrategia es la más directa para preparar BODIPYs simétricos sustituidos (Esquema 8). En este caso se evita la etapa de oxidación y el intermedio que se obtiene es un hidrocloreto de dipirrometeno, el cual se hace reaccionar con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en presencia de base, para obtener el BODIPY deseado.



Esquema 8. Síntesis de BODIPY simétricamente sustituido mediante la condensación entre un pirrol sustituido y un cloruro de ácido.

### A partir de cetopirroles

Este método, llamado acoplamiento de MacDonald, es el más utilizado para la síntesis de compuestos asimétricos y consiste en la reacción entre el 2-formilpirrol u otro cetopirrol con otro fragmento de pirrol en presencia de un ácido que actúa como catalizador (Esquema 9). Los catalizadores ácidos más utilizados son el ácido bromhídrico (HBr) y el oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ).



Esquema 9. Síntesis de BODIPYs asimétricos mediante la reacción entre un cetopirrol y un pirrol sustituido.

## 1.3.4. Características espectroscópicas

Los BODIPYs presentan altos coeficientes de absorción molar  $\epsilon$  en la zona del visible y del infrarrojo cercano (Figura 11) con valores de entre 40000 y 110000  $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, a veces cercanos a la unidad, y un tiempo de vida de fluorescencia entre 1 y 10 ns. Sus espectros de absorción/emisión son relativamente insensibles al cambio de polaridad y pH del disolvente.<sup>111</sup> El espectro de absorción de estos cromóforos muestra, en general, una banda principal intensa en torno a 500 nm correspondiente a la transición al primer estado excitado ( $S_0$ - $S_1$ ), con un hombro asociado a la estructura vibracional. El proceso de emisión de fluorescencia siempre parte de  $S_1$  y su

espectro es la imagen especular del de absorción, poniendo de manifiesto que las conformaciones de los estados fundamentales ( $S_0$ ) y excitado ( $S_1$ ) son muy similares.

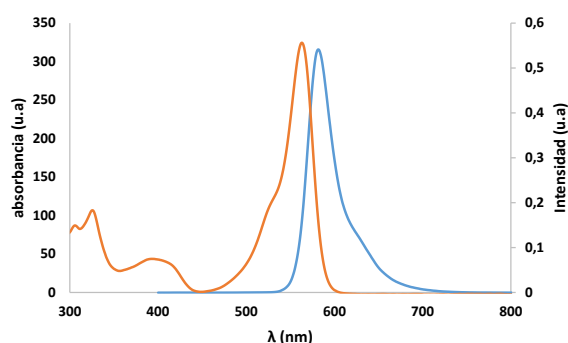


Figura 11. Espectro UV-visible de absorción (línea naranja) y emisión (línea azul).

En cuanto a la fosforescencia, la excitación del cromóforo BODIPY genera muy poca concentración de estados triplete, aunque en la bibliografía existente varios ejemplos de BODIPYs con un alto cruce entre sistemas debido a la presencia de átomos pesados en su estructura.<sup>108,112</sup> Tanto las propiedades fotofísicas como las redox se pueden ajustar modificando la estructura mediante la sustitución en las posiciones del núcleo del BODIPY. Cuando los cambios se producen en las posiciones 3 y 5, la absorción puede desplazarse hacia el rojo alrededor de 40-90 nm, siendo los desplazamientos más significativos si los sustituyentes se conjugan con el núcleo de BODIPY. La sustitución en las posiciones 2 y 6 producen un ensanchamiento en el espectro de absorción, pero el desplazamiento hacia el rojo no es tan significativo como la modificación en 3 y 5. Por otro lado, la sustitución en la posición *meso* generalmente no afecta significativamente los espectros de absorción, debido a la alineación ortogonal entre el sustituyente *meso* y el núcleo BODIPY.

### 1.3.5. Aplicaciones

Desde el redescubrimiento del cromóforo BODIPY a principios de los años 90, el número de aplicaciones de estos colorantes ha aumentado de modo exponencial durante la última década. Gracias a sus propiedades emisivas, estos compuestos se han empleado como láseres de colorante.<sup>113,114</sup> El alto coeficiente de extinción molar, la buena estabilidad térmica y la actividad redox ajustable de los BODIPYs les hacen competir fuertemente contra los derivados porfirínicos en su utilización

en OSCs.<sup>115</sup> Por otro lado, existe en la bibliografía un gran número de BODIPYs usados como sensores de aniones y de pH.<sup>116–118</sup> Además, debido a su fotoestabilidad, fluorescencia y compatibilidad con medios biológicos estos compuestos han sido usados como sondas de imagen.<sup>119</sup> Más recientemente, y debido a su capacidad de generar oxígeno singlete, los BODIPYs se han empleado como fotosensibilizadores en PDT, como se detallará en el capítulo 2 de esta tesis doctoral.

Por otro lado, se ha demostrado que debido a la flexibilidad y a la facilidad para modificar la estructura de estos sistemas, son buenos candidatos para la formación de nanoestructuras como MOFs y COFs las cuales tienen un gran interés para su utilización, sobre todo, en el ámbito biológico.<sup>120–122</sup>

## 1.4. Química Supramolecular

### 1.4.1. Historia

Aunque la existencia de fuerzas intermoleculares fue postulada por primera vez por Johannes *Diderik van der Waals* en 1873, fue el premio Nobel *Hermann Emil Fischer* quien desarrolló las raíces filosóficas de la química supramolecular. En 1894, *Fischer* sugirió que las interacciones enzima-sustrato presentan la forma de un candado y una llave,<sup>123</sup> definición del principio fundamental del reconocimiento molecular y la química anfitrión-huésped.

En 1920, *Wendell M. Latimer* y *Worth H. Rodebush* descubrieron por primera vez el enlace de hidrógeno, uno de los hechos más importantes en el campo de la química supramolecular, y en 1953 los científicos *Watson* y *Crick*, publicaron la estructura de doble hélice del ADN, formada a partir de dos cadenas complementarias de nucleótidos conectadas a través de enlaces de hidrógeno.<sup>124</sup>

A principio de los años 60 del pasado siglo, el descubrimiento de los "éteres corona", "criptandos" y "esferandos", por *Pedersen*,<sup>125</sup> *Lehn*<sup>123</sup> y *Cram*<sup>126</sup> respectivamente, hizo comprender que se pueden sintetizar moléculas pequeñas y complementarias que se reconozcan entre sí a través de interacciones intermoleculares tales como, enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones  $\pi$ - $\pi$  y dador-aceptor, entre otras.

## Introducción

En la década de 1980, se produce una aceleración en la investigación de este área y aparecen nuevos conceptos como los ensamblados moleculares mecánicamente entrelazados, por ejemplo rotaxanos y catenanos.<sup>127,128</sup> En los años 90, la química supramolecular se volvió todavía más sofisticada, con maquinaria molecular y estructuras autoensambladas altamente complejas. Este espectacular desarrollo y las aplicaciones de estos sistemas premiaron a los profesores *J. Fraser Stoddart*, *Jean-Pierre Sauvage* y *Ben L. Feringa* con el Nobel en el año 2016.<sup>129</sup>

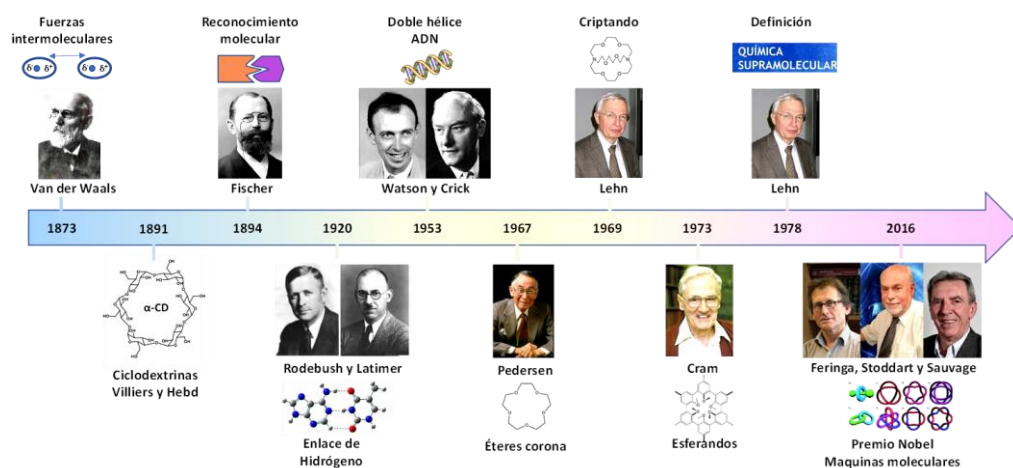


Figura 12. Línea temporal de los avances en la química supramolecular

### 1.4.2. Definición

La química supramolecular fue definida por uno de sus principales defensores y ganador del premio Nobel en 1987, *Jean-Marie Lehn*, como "la química de los ensamblados moleculares y de los enlaces intermoleculares".<sup>123</sup> Esto más coloquialmente se puede expresar como "La química más allá de la molécula". Aunque originalmente también se definía como la interacción entre una molécula huésped y otra molécula anfitriona, en la actualidad, la química supramolecular engloba todos los sistemas creados a través de procesos de autoensamblaje o de autoorganización.<sup>129</sup> El autoensamblaje molecular es la asociación espontánea de dos o más moléculas, a través de interacciones intermoleculares **reversibles y en condiciones de equilibrio**, en supramoléculas más grandes, estables y estructuralmente bien definidas, que tienen propiedades fisicoquímicas diferentes a las de los bloques de construcción precursores. Es importante aclarar que el término "auto" se refiere al sistema entero, no a una sola unidad o

molécula. El rápido crecimiento que ha experimentado el área de la química supramolecular en las últimas décadas ha originado una gran diversidad de sistemas con aplicaciones en el campo de la electrónica, de los materiales mecánicos y ópticos y de la biomedicina (Figura 13).

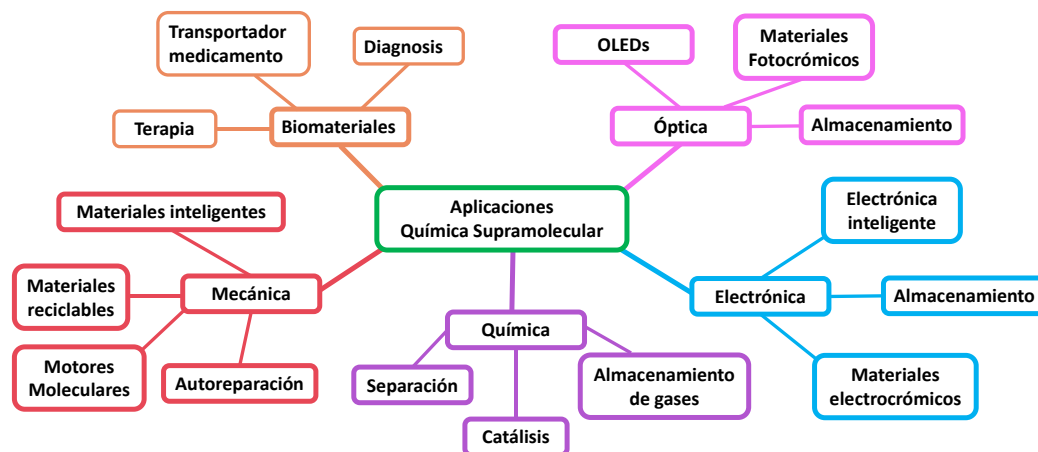


Figura 13. Aplicaciones de la química supramolecular.

Los sistemas supramoleculares pueden agruparse en tres familias principales, en función de las interacciones que utilicen para ensamblarse: 1) estructuras unidas mediante enlaces de hidrógeno, 2) las que utilizan otras interacciones no covalentes como ion-ion, ion-dipolo, apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , catión- $\pi$ , fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas y 3) aquellas que utilizan enlaces metal-ligando fuertes y direccionales en el proceso de ensamblaje.<sup>130-132</sup>

En esta tesis doctoral se va a abordar la síntesis de estructuras supramoleculares basadas en interacciones metal-ligando, las cuales se describen a continuación.

### 1.4.3. Ensamblados metal-ligando.

La naturaleza altamente direccional y predecible de la esfera de coordinación de los metales es una característica crítica del autoensamblaje dirigido por la coordinación metal-ligando. Las energías de estos enlaces metal-ligando (15 a 50 kcal/mol) son intermedias entre las energías de los enlaces covalentes orgánicos (aprox. 60 a 120 kcal/mol) y las interacciones débiles (aprox. 0,5 a 10 kcal/mol). La propia naturaleza emplea estas interacciones para el autoensamblaje de biomoléculas.

En las últimas décadas, se han construido con éxito arquitecturas supramoleculares de tipo "caja" cerrada con formas, tamaños y geometrías bien definidos de tipo poligonal o poliédrico gracias a la direccionalidad proporcionada por el autoensamblaje metal-ligando. Realizando un diseño racional de los precursores y de los ángulos entre ellos, se ha sintetizado una amplia biblioteca de estructuras metalo-supramoleculares tanto en dos dimensiones (2D) (helicatos, rejillas o ciclos), como en tres dimensiones (3D) (contenedores moleculares o cajas). Los grupos de Stang,<sup>133,134</sup> Fujita,<sup>135-137</sup>, Raymond,<sup>138-140</sup> Nitschke<sup>141-143</sup> y Clever,<sup>144-147</sup> entre otros, han sido pioneros en el uso de este tipo de interacción para la formación de supramoléculas.

La reversibilidad cinética de la interacción metal-ligando entre bloques de construcción complementarios, intermedios de reacción y arquitecturas autoensambladas, proporciona una manera para que el sistema se autocorrija (un enlace formado "incorrectamente" puede disociarse y reasociarse "correctamente"), lo que conduce a un ensamblado que es termodinámicamente más estable que los componentes iniciales y cualquier intermedio formado cinéticamente. Aunque la formación de especies cíclicas es un proceso cinéticamente desfavorable, las condiciones termodinámicas facilitan la formación de macrociclos a expensas de una mayor tensión angular. Esto se debe, entre otros factores, al hecho de que la entropía favorece estructuras cerradas con un número mínimo de componentes en lugar de estructuras poliméricas, con un mayor número de componentes.

Las estructuras metalo-orgánicas pueden ensamblarse siguiendo diferentes tipos de aproximaciones.

### Aproximación de unión direccional

Esta estrategia sintética da acceso a una amplia variedad de metalo-supramoléculas bi- y tridimensionales. Hay dos requisitos estructurales básicos para la construcción de arquitecturas supramoleculares mediante esta aproximación: primero, las unidades precursoras complementarias (ligando *dador* y metal *aceptor*) deben ser estructuralmente rígidas con ángulos predefinidos, y segundo, se debe usar la relación estequiométrica apropiada de los precursores.

## Introducción

Para las estructuras bidimensionales se necesita un bloque de construcción *dador* que son generalmente ligandos orgánicos que tienen dos o más sitios de unión que poseen orientaciones angulares que van desde 0 a 180°, y otro bloque de construcción *aceptor* que son subunidades que contienen metales con sitios de coordinación disponibles que presentan un ángulo fijo entre sí para unirse a los ligandos dadores (Figura 14).

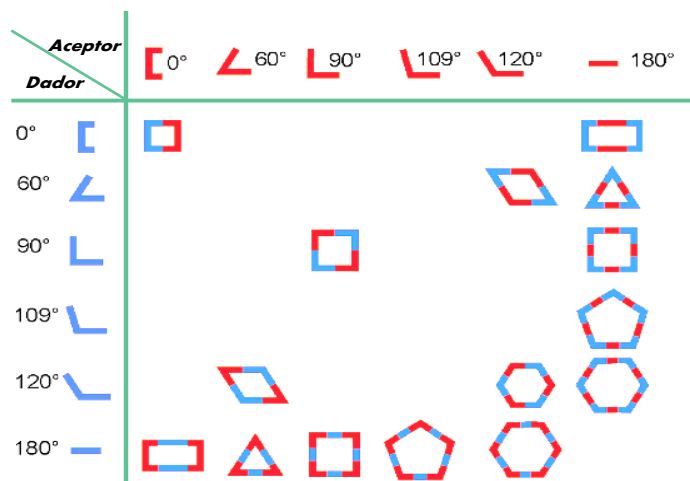


Figura 14. Arquitecturas bidimensionales formadas por la unión de dos subunidades mediante el enfoque de unión direccional.

Por otro lado, las arquitecturas poliédricas tridimensionales se pueden diseñar usando una combinación de subunidades ditópicas y tritópicas angulares y lineales que tienen más de dos sitios de unión (Figura 15).

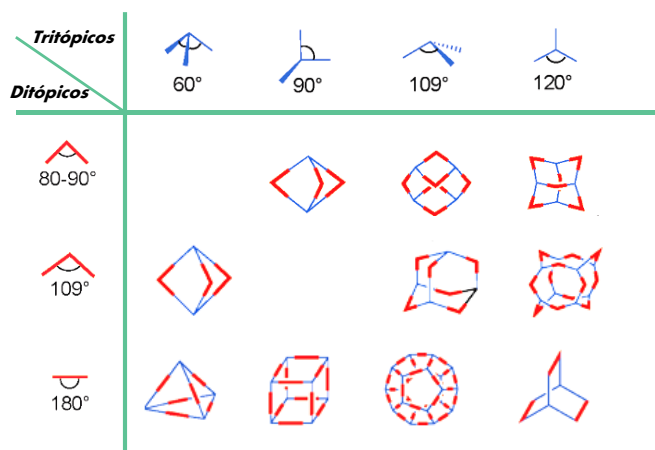


Figura 15. Estructuras tridimensionales formadas mediante el enfoque de unión direccional.

Aunque se presupone que los ángulos de los sitios de unión no cambian al incorporarse al ensamblado, en la práctica los ángulos pueden distorsionarse hasta varios grados.

### Aproximación de interacción por simetría

Esta estrategia se basa en la relación geométrica entre los ligandos quelantes y los metales utilizados. La fuerte afinidad de unión y el modo de coordinación de los ligandos quelantes, junto con la simetría inherente de los sitios de coordinación disponibles en el centro de metal, actúan como la fuerza motriz del proceso de ensamblaje.<sup>148,149</sup>

En general, los ligandos son estructuras rígidas con varios centros quelantes, cuya orientación relativa está fijada, y es crítica para la selectividad hacia una geometría molecular particular, evitando la formación de oligómeros y polímeros, y se usan junto con metales de transición o metales del grupo principal. Al igual que el enfoque de unión direccional, se basa en el control termodinámico y la reversibilidad cinética para la verificación de errores y la autocorrección.

Raymond y colaboradores<sup>150</sup> utilizaron consideraciones de simetría para establecer la relación geométrica que deben presentar el ligando y el componente metálico. En primer lugar, es necesario definir un *vector de coordinación*, que representa la interacción entre el ligando y el metal (Figura 16). Para los ligandos quelantes, se define el *plano de quelación* como el plano ortogonal al eje de simetría principal del complejo metálico de coordinación, que en el caso de los quelantes bidentados contiene todos los vectores de coordinación. Así, basándose en la orientación de los planos quelantes, se pueden construir clusters de coordinación altamente simétricos. Es muy importante, además la organización adecuada de los múltiples sitios de unión entre sí.

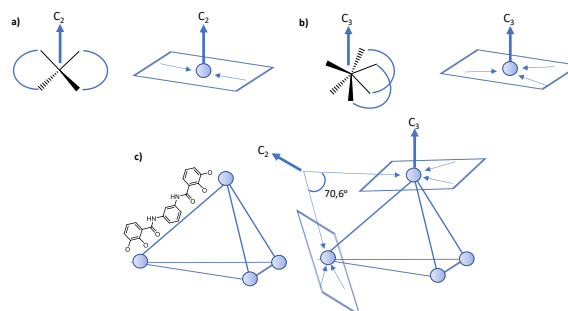


Figura 16. Ilustración de (a) vectores de coordenadas, b) planos quelatos y c) tetraedro  $M_4L_6$  diseñado por Raymond.<sup>150</sup>

### Aproximación de “panelado”

Esta estrategia de diseño, iniciada por *Fujita*, ha llevado a la formación de varias arquitecturas funcionales y estéticamente elegantes que se asemejan a sólidos platónicos, formadas por unidades moleculares con forma de triángulos equiláteros, cuadrados o pentágonos. Así, por ejemplo, se puede diseñar un tetraedro uniendo cuatro paneles triangulares a través de vértices metálicos, mientras que la unión de paneles cuadrados da como resultado la formación de cubos (Figura 17).<sup>151</sup>

Los centros metálicos habitualmente usados son complejos de Pt(II) o Pd(II) con coordinación plano-cuadrada protegidos en cis. A diferencia de los centros metálicos “desnudos” utilizados en la aproximación de interacción por simetría, la protección cis hace que la coordinación de los ligandos alrededor del centro metálico sea convergente. Esto permite la generación eficiente de estructuras supramoleculares discretas sin la formación de productos por.

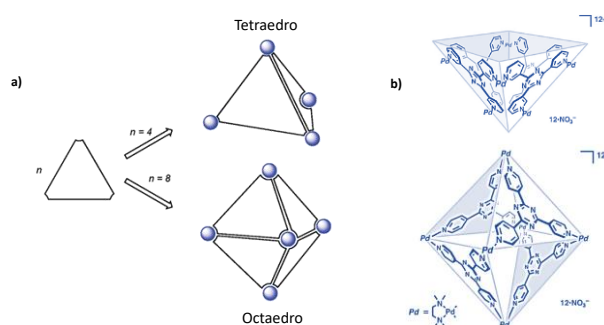


Figura 17. Representación de a) ensamblaje de estructuras tetraédrica y octaédrica utilizando paneles triangulares y b) ejemplo de estructuras diseñadas por Fujita ensambladas mediante la aproximación de panelado.<sup>151</sup>

### 1.4.4. Aplicaciones de las cajas metalo-orgánicas

El desarrollo de las estructuras de coordinación 3D ha atraído la atención de los investigadores debido al gran número de aplicaciones para las que pueden ser utilizadas. La cavidad que presentan crea un ambiente único y una constricción geométrica que proporciona interacciones bien definidas, y diferentes a las del medio exterior (i.e. disolución). La amplia gama de aplicaciones de las cápsulas de coordinación 3D se puede clasificar en cuatro categorías principales.

#### Aplicaciones biomédicas

El uso de cápsulas de coordinación para aplicaciones médicas y biológicas es un área de investigación en desarrollo. Existen numerosos grupos de investigación que se han interesado en el diseño de transportadores de fármacos de esta naturaleza, en los que el compuesto biológicamente activo es confinado dentro de la cavidad de dicha cápsula.<sup>152-154</sup> la molécula encapsulada es posteriormente transportada a una localización específica del organismo, donde se libera mediante la aplicación de un estímulo externo.

Además se ha demostrado que las arquitecturas metalo-orgánicas pueden ser selectivamente captadas por células tumorales, presentando ellas mismas actividad antitumoral.<sup>155</sup> Esta aplicación será abordada en el capítulo 2 de esta tesis doctoral.

#### Sensores moleculares

Existen diversos grupos que han centrado su investigación en el diseño de nanocápsulas para su utilización como sensores moleculares.<sup>156-158</sup> La interacción anfitrión-huésped, puede ser medida mediante un cambio en el receptor, tanto físico como químico, que puede ser fácilmente observado.

#### Catálisis

Las cajas supramoleculares pueden influir en una reacción química solo por poseer un espacio confinado de un tamaño y forma determinada. La encapsulación de dos moléculas dentro de un volumen tan pequeño provoca que su concentración efectiva sea muy alta y en consecuencia, existe una mayor probabilidad de reacción entre ellos.<sup>159,160</sup> El uso de cajas metalo-orgánicas para

la aceleración de reacciones es el objetivo principal del capítulo 1 de la presente tesis doctoral.

### Reconocimiento molecular

Las cavidades metalo-orgánicas pueden actuar como “receptores” selectivos para formar complejos anfitrión-huésped. El anfitrión se define como la entidad molecular que posee sitios de unión convergentes (por ejemplo, átomos básicos de Lewis, donadores de enlaces de hidrógeno, etc.). El huésped, por el contrario, posee sitios de unión divergentes (por ejemplo, un catión metálico ácido de Lewis esférico, o un anión haluro aceptor de enlaces de hidrógeno). A su vez, un sitio de unión se define como una región del anfitrión o huésped capaz de participar en una interacción no covalente. Las moléculas e iones del anfitrión y del huésped suelen experimentar una fuerza de atracción entre ellos y, por lo tanto, una energía libre de unión estabilizante.

En este sentido, un campo muy relevante en el área de los materiales es el de la encapsulación de fullerenos. Desde su descubrimiento en 1985 los fullerenos y sus derivados han mostrado un amplio rango de aplicaciones que incluyen la química biomédica, la ciencia de materiales,<sup>161,162</sup> y la conversión de energía solar.<sup>163</sup> Sin embargo, todas estas aplicaciones están limitadas por las tediosas y costosas metodologías de aislamiento y purificación de fullerenos.<sup>164,165</sup>

El uso de receptores moleculares para la separación de fullerenos presentes en mezclas complejas en solución ha surgido como una alternativa atractiva ya que permite selectividad potencial y no requiere equipo específico, pudiéndose además diseñar receptores reciclables. Además, la encapsulación promueve la solubilización y modificación química de los fullerenos.<sup>166,167</sup>

La inusual forma de los fullerenos y su naturaleza química restringen los tipos de fuerzas no covalentes que se pueden utilizar para su reconocimiento a las fuerzas de dispersión ( $\pi$ - $\pi$  y van der Waals).<sup>168</sup> Por lo tanto el anfitrión perfecto para los fullerenos debe tener una cavidad no polar que preferentemente, pero no necesariamente, presente una unidad de reconocimiento aromático, del tamaño apropiado para adaptarse al fullereno. Los ejemplos de estructuras supramoleculares bidimensionales capaces de interactuar con los fullerenos siguen siendo escasos, muy probablemente debido a la interacción limitada de la superficie del receptor con el fullereno.<sup>169-171</sup> Por el contrario, los receptores

metalo-orgánicos tridimensionales ofrecen un entorno confinado muy apropiado para acomodar y aislar fullerenos, por lo que varios grupos han dirigido su investigación hacia la preparación de cajas metallo-orgánicas especialmente diseñadas para albergar fullerenos en su interior.<sup>172,173</sup>

### 1.4.5. Estructuras supramoleculares metallo-orgánicas basadas en porfirinoides

Los derivados porfirínicos son moléculas ampliamente utilizadas en el campo de la química supramolecular. En concreto, existen numerosos artículos en la bibliografía que describen la formación de ensamblados metal-ligando basados en porfirinoides, especialmente con porfirinas<sup>174</sup> muchos de los cuáles son capaces de formar complejos anfitrión-huésped con fullerenos.<sup>144,167,175-177</sup> Este tema será desarrollado con más profundidad en el capítulo 1 de la presente tesis doctoral.

Dentro del área de la química de coordinación metal ligando utilizando derivados porfirinoides, cabe al menos mencionar un tema de gran actualidad como es el de la formación de redes metallo-orgánicas porosas (MOF, Metal-Organic Frameworks) basados tanto en porfirinas,<sup>178-182</sup> como Pcs<sup>183-185</sup> y BODIPYs<sup>186</sup> (Figura 19), diseñadas para diferentes tipos de aplicaciones

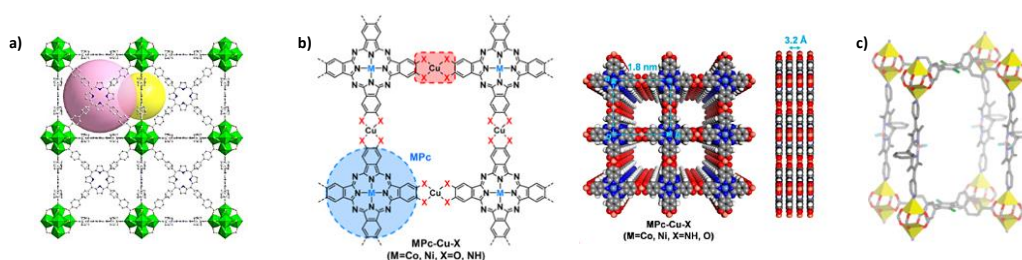


Figura 18. Diferentes redes tridimensionales metallo-orgánicas (MOFS) basadas en derivados porfirinoides a) porfirinas,<sup>180</sup> b) Pcs<sup>183</sup> y BODIPYs<sup>186</sup>

## 2. Antecedentes

Nuestro grupo de investigación se ha centrado en el desarrollo de nuevos cromóforos basados en porfirinoides para su utilización como materiales moleculares en diferentes áreas, como es el caso de las células solares

orgánicas.<sup>42,48,187</sup> Una parte importante de la investigación reciente del grupo se ha dirigido al entendimiento de las propiedades fotofísicas fundamentales de las Pcs en sistemas multicomponentes dador-aceptor (D-A),<sup>188</sup> para identificar y racionalizar los procesos de transferencia de energía y/o electrones fotoinducidos que tienen lugar tras la excitación de los cromóforos, y que son claves para la conversión de energía lumínica en energía eléctrica. Los alótropos de carbono (fullereno, grafeno y nanotubos de carbono) han sido, con diferencia, las unidades electroactivasceptoras más estudiadas en nuestro grupo, en combinación con Pcs y SubPcs que funcionan generalmente como componentes dadores de electrones.<sup>189,190</sup> Asimismo, estos derivados se han integrado como componentes electroactivos en células solares orgánicas.

De todos los sistemas multicomponente D-A preparados, cabe mencionar aquí los sistemas obtenidos mediante interacciones no covalentes entre Pcs y fullerenos funcionalizados con motivos de reconocimiento complementarios. Para la preparación de estos sistemas se han utilizado, de forma independiente o combinada, la coordinación metal-ligando,<sup>191</sup> los enlaces de hidrógeno,<sup>192</sup> y/o las interacciones no covalentes electrostáticas.<sup>193</sup> De entre todos los sistemas ftalocianínicos capaces de formar ensamblados no covalente con fullereno, destacan los helicatos  $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{Pc}_3$ , preparados a partir de Pcs ABAB adecuadamente funcionalizadas con ligandos fenilamina capaces de ensamblarse a complejos de Fe(II) mediante la formación de iminas y enlaces N-Fe en un solo paso sintético.<sup>194</sup> Estos helicatos forman complejos con  $\text{C}_{60}$  y  $\text{C}_{70}$  (Figura 19), mostrando una fuerte selectividad para la encapsulación del  $\text{C}_{70}$  lo que se explica por una mayor estabilidad del complejo  $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{Pc}_3 \subset \text{C}_{70}$ .

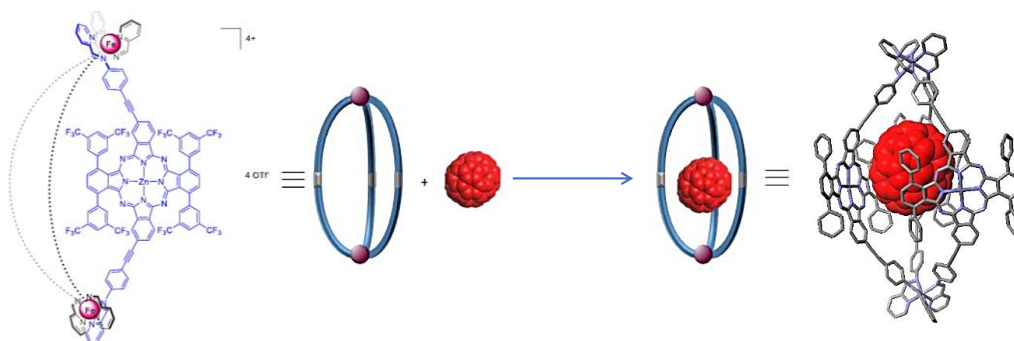


Figura 19. Helicato  $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{Pc}_3$  y posterior complejación de fullereno  $\text{C}_{70}$  para la formación del complejo  $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{Pc}_3 \subset \text{C}_{70}$ .<sup>194</sup>

Al igual que en las Pcs, las SubPcs han sido utilizadas para formar sistemas D-A con  $C_{60}$ .<sup>195,196</sup> La complementariedad geométrica concava-convexa entre la SubPc y la superficie  $\pi$  esférica del fullereno se ha usado para formar complejos supramoleculares SubPc- $C_{60}$ .<sup>197,198</sup> Un ejemplo relevante de este tipo de interacción es la mostrada por las cajas metalo-orgánicas de SubPc mostradas en la Figura 20.

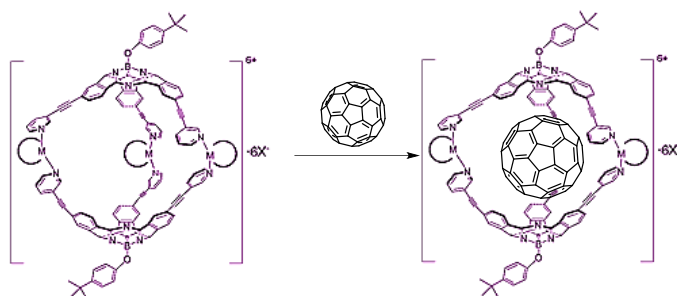


Figura 20. Capsula homodimérica  $Pd_3SubPc_2$  y encapsulación de  $C_{60}$ .

Las SubPcs son bloques de construcción ideales para la construcción de cápsulas homodiméricas debido a su estructura cónica. En concreto, la funcionalización de las SubPcs con unidades de piridina ha permitido formar cápsulas metalo-orgánicas  $M_2L_3$ <sup>199</sup> que son capaces de albergar fullerenos  $C_{60}$  y  $C_{70}$  en la cavidad central.<sup>200,201</sup> Se realizaron estudios fotofísicos que determinaron la existencia de procesos de transferencia de energía entre el huésped y el anfitrión

El uso de Pcs y SubPcs como cromóforos capaces de excitarse mediante la irradiación con luz visible y de generar procesos de transferencia electrónica o de energía, también tiene aplicación en el área de la biomedicina. Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en la preparación y evaluación biológica de Pcs y SubPcs como PS para aplicaciones en PDT.<sup>11,13,202,203</sup> Especialmente relevantes son los ejemplos describiendo la incorporación de las Pcs en nanoestructuras, ya que esta estrategia permite un mejor transporte del PS por el torrente sanguíneo, así como un mayor grado de internalización en los tejidos tumorales. Un ejemplo es la formación de un complejo supramolecular entre una Pc octacatiónica  $Zn(II)Pc$ , un pireno tetraaniónico (PTSA), y una caja de apoferritina (Figura 21)<sup>204</sup> que da lugar a cristales cúbicos ternarios con fuerte capacidad para generar  $^1O_2$  singlete.

## Introducción

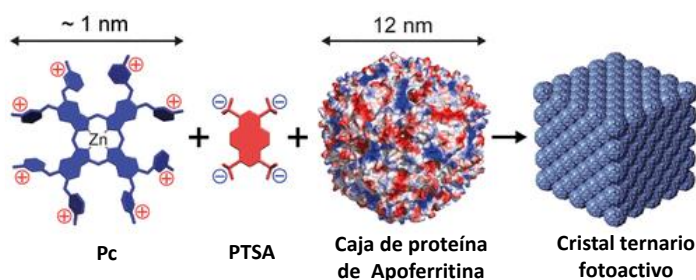


Figura 21. Obtención de un cristal ternario fotoactivos para su utilización en PDT.<sup>204</sup>

Una aproximación reciente en el grupo encaminada hacia la formación de estructuras supramoleculares autoensambladas para su aplicación en PDT es la preparación de Pcs con un marcado carácter anfífilo, capaces de autoorganizarse en medios acuosos, formando nanoestructuras estables que pueden ser vehiculizadas fácilmente por el torrente sanguíneo. En concreto, se han preparado ZnPcs anfífilas con una geometría AABB (Figura 22) que forman nanopartículas estables en medios acuosos y que presentan importante actividad antitumoral<sup>205</sup> y antibacteriana.<sup>206</sup>

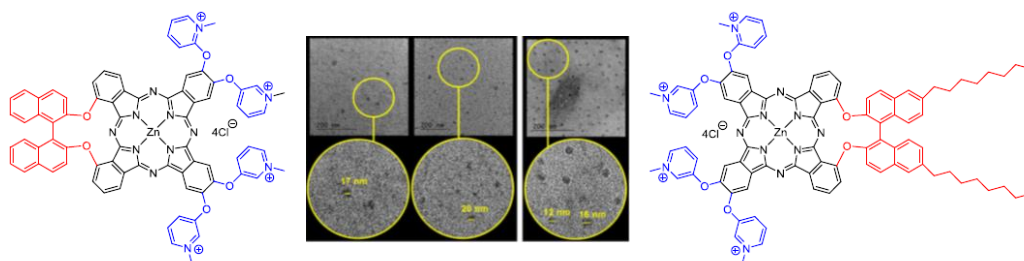
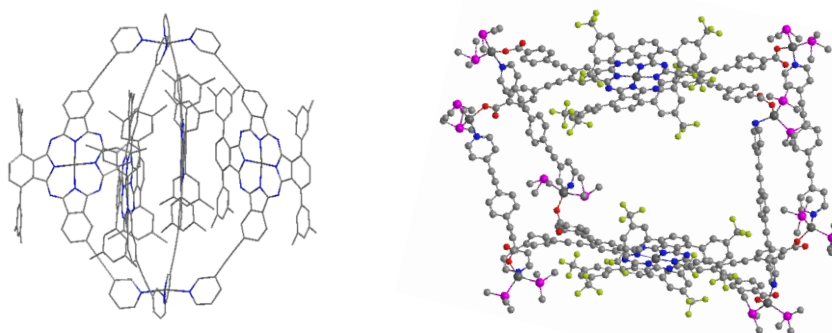


Figura 22. Estructura de ABB Zn(II)Pc anfífilas e imágenes TEM de las nanopartículas formadas en medios acuosos

### 3.Objetivos generales

El principal objetivo de esta tesis doctoral es la síntesis de ensamblados metalo-orgánicos bidimensionales y tridimensionales basados en Pcs, SubPcs y BODIPYs, los cuales se utilizarán como cromóforos en diferentes procesos inducidos por la luz, como son las reacciones fotocatalizadas o las aplicaciones biomédicas de terapia fotodinámica.

En el **capítulo 1** se desarrolla una estrategia general para la síntesis de ensamblados 3D de Pcs tanto homolépticos como heterolépticos, preparados mediante interacciones metal-ligando entre Pcs de tipo ABAB funcionalizadas con unidades coordinantes (i.e., piridinas, ácidos carboxílicos) y metales con coordinación plano cuadrada como el Pd(II). Debido al gran tamaño de las cavidades creadas, se explorará su capacidad de albergar huéspedes orgánicos como fullereno  $C_{60}$ , y las posibles interacciones huésped anfitrión.



*Figura 23. Ensamblados 3D de Pcs*

En este capítulo además se prepararán una serie de cápsulas homodiméricas metalo-orgánicas basadas en SubPc (Figura 24), que se ajustan perfectamente en tamaño y forma al fullereno  $C_{60}$ . Esta capacidad para formar complejos estables huésped-anfitrión se utilizará para llevar a cabo reacciones en la cavidad metalo-orgánica, aprovechando el espacio confinado que permitirá previsiblemente acelerar procesos de cicloadición de Diels-Alder entre el fullereno y dienos adecuados como el antraceno, o favorecer reacciones fotoredox gracias al efecto antena y fotocatalítico de las unidades de SubPc.

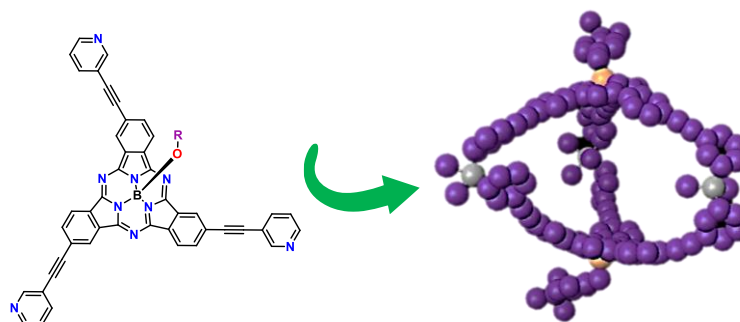


Figura 24. Cápsula homodimérica de SubPc

En el **capítulo 2** se llevará a cabo la formación de metalo-macrociclos basados en ligandos BODIPY funcionalizados con piridinas capaces de coordinarse a centros metálicos de Pt(II), e igualmente (Figura 25). funcionalizados con grupos hidrófilos biocompatibles (unidades de PEG o glucosa). De estos sistemas anfífilos se esperan propiedades de agregación en medio acuoso para formar nanopartículas que pueden utilizarse como agentes terapéuticos contra el cáncer, siendo reconocidas por las células tumorales y combinando propiedades como la generación de oxígeno singlete, propiedades de imagen gracias a la fluorescencia de los BODIPYs y propiedades quimioterapéuticas gracias a la presencia de los átomos de Pt(II). Por todo ello, estos derivados serán estudiados para determinar su potencial como agentes teragnósticos.

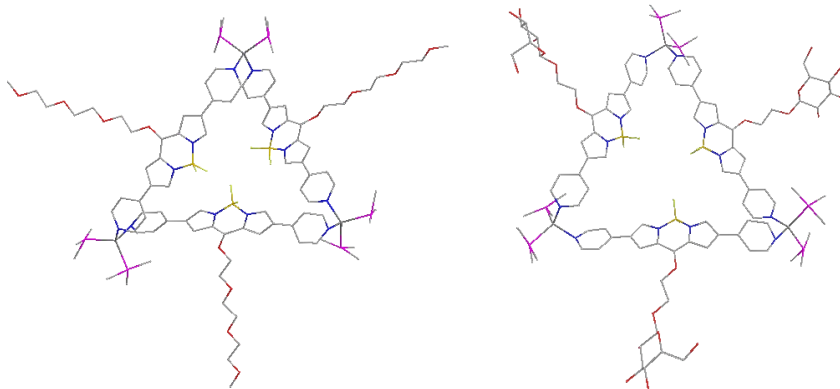


Figura 25. Metalo-macrociclos de BODIPYs

## 4. Bibliografía

- (1) Braun, A.; Tcherniac, J. Über Die Produkte Der Einwirkung von Acetanhydrid Auf Phthalamid. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1907**, *40*, 2709–2714.
- (2) Diesbach, H. de; Weid, E. von der. Quelques Sels Complexes Des O-Dinitriles Avec Le Cuivre et La Pyridine. *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 886–888.
- (3) Dahlen, M. A. THE PHTHALOCYANINES. I A New Class of Synthetic Pigments and Dyes.
- (4) Dent, C. E.; Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 217. Phthalocyanines. Part VI. The Structure of the Phthalocyanines. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1033–1039.
- (5) Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 214. Phthalocyanines. Part III. Preliminary Experiments on the Preparation of Phthalocyanines from Phthalonitrile. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1022–1027.
- (6) Robertson, J. M. 136. An X-Ray Study of the Structure of the Phthalocyanines. Part I. The Metal-Free, Nickel, Copper, and Platinum Compounds. *J. Chem. Soc.* **1935**, 615–621.
- (7) Mack, J.; Kobayashi, N. Low Symmetry Phthalocyanines and Their Analogues. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 281–321.
- (8) De La Torre, G.; Bottari, G.; Hahn, U.; Torres, T. Functional Phthalocyanines: Synthesis, Nanostructuration, and Electro-Optical Applications. *Struct. Bond.* **2010**, *135*, 1–44.
- (9) Claessens, C. G.; Hahn, U.; Torres, T. Phthalocyanines: From Outstanding Electronic Properties to Emerging Applications\*. *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 75–97.
- (10) Ortí, E.; Brédas, J. L. Electronic Structure of Metal-free Phthalocyanine: A Valence Effective Hamiltonian Theoretical Study. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 1009.
- (11) Ferreira, J. T.; Pina, J.; Ribeiro, C. A. F.; Fernandes, R.; Tomé, J. P. C.; Torres, T.; Rodríguez-Morgade, M. S. A Ruthenium Phthalocyanine Functionalized

- with a Folic Acid Unit as a Photosensitizer for Photodynamic Therapy: Synthesis, Characterization and in Vitro Evaluation. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2021**, *25*, 1193–1202.
- (12) Ferreira, J. T.; Pina, J.; Ribeiro, C. A. F.; Fernandes, R.; Tomé, J. P. C.; Rodríguez-Morgade, M. S.; Torres, T. Synthesis, Characterization and In Vitro Evaluation of Carbohydrate-Containing Ruthenium Phthalocyanines as Third Generation Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 640–654.
  - (13) van de Winckel, E.; David, B.; Simoni, M. M.; González-Delgado, J. A.; de la Escosura, A.; Cunha, Â.; Torres, T. Octacationic and Axially Di-Substituted Silicon (IV) Phthalocyanines for Photodynamic Inactivation of Bacteria. *Dye. Pigment.* **2017**, *145*, 239–245.
  - (14) Przybył, B.; Janczak, J. Complexes of Zinc Phthalocyanine with Monoaxially Coordinated Imidazole-Derivative Ligands. *Dye. Pigment.* **2016**, *130*, 54–62.
  - (15) Trukhina, O.; Rudolf, M.; Bottari, G.; Akasaka, T.; Echegoyen, L.; Torres, T.; Guldi, D. M. Bidirectional Electron Transfer Capability in Phthalocyanine-Sc3N@Ih-C80 Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12914–12922.
  - (16) Zakir, M.; Khurshid, A.; Khan, M. I.; Khattak, A.; Khan, M. A. The Application of Aluminium Phthalocyanine ALPs-4-Mediated Photodynamic Therapy against Human Soft Tissue Sarcoma (RMS) Cell Line. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2021**, *25*, 102–119.
  - (17) Ambroz, M.; Beeby, A.; MacRobert, A. J.; Simpson, M. S. C.; Svensen, R. K.; Phillips, D. Preparative, Analytical and Fluorescence Spectroscopic Studies of Sulphonated Aluminium Phthalocyanine Photosensitizers. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **1991**, *9*, 87–95.
  - (18) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. The Nature of .Pi.-.Pi. Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
  - (19) Setaro, F.; Wennink, J. W. H.; Mäkinen, P. I.; Holappa, L.; Trohopoulos, P. N.; Ylä-Herttuala, S.; Van Nostrum, C. F.; De La Escosura, A.; Torres, T. Amphiphilic Phthalocyanines in Polymeric Micelles: A Supramolecular Approach toward Efficient Third-Generation Photosensitizers. *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8*, 282–289.
  - (20) Kobayashi, N.; Ogata, H.; Nonaka, N.; Luk'yanets, E. A. Effect of Peripheral Substitution on the Electronic Absorption and Fluorescence Spectra of

- Metal-Free and Zinc Phthalocyanines. *Chem. – A Eur. J.* **2003**, *9*, 5123–5134.
- (21) Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. The Porphyrin Handbook. *Porphyr. Handb.* **2003**, *11*, 1–284.
- (22) Leznoff, C. C.; Hu, M.; Nolan, K. J. M. The Synthesis of Phthalocyanines at Room Temperature. *Chem. Commun.* **1996**, *10*, 1245–1246.
- (23) Uchida, H.; Tanaka, H.; Yoshiyama, H.; Reddy, P. Y.; Nakamura, S.; Toru, T. Novel Synthesis of Phthalocyanines from Phthalonitriles under Mild Conditions. *J. Org. Chem.* **2002**, *10*, 1649–1652.
- (24) Uchida, H.; Reddy, P. Y.; Nakamura, S.; Toru, T. Novel Efficient Preparative Method for Phthalocyanines from Phthalimides and Phthalic Anhydride with HMDS. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8736–8738.
- (25) Kopylovich, M. N.; Kukushkin, V. Y.; Haukka, M.; Luzyanin, K. V.; Pombeiro, A. J. L. An Efficient Synthesis of Phthalocyanines Based on an Unprecedented Double-Addition of Oximes to Phthalonitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15040–15041.
- (26) Nas, A.; Kaya, E. Ç.; Kantekin, H.; Sökmen, A.; Çakr, V. Microwave-Assisted Synthesis and Characterization of Novel Symmetrical Substituted 19-Membered Tetrathiadiaza Metal-Free and Metallophthalocyanines and Investigation of Their Biological Activities. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1659–1663.
- (27) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. Recent Developments and Perspectives in Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides: Synthesis of Benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049–5067.
- (28) Rager, C.; Schmid, G.; Hanack, M. Influence of Substituents, Reaction Conditions and Central Metals on the Isomer Distributions of 1(4)-Tetrasubstituted Phthalocyanines. *Chem. – A Eur. J.* **1999**, *5*, 280–288.
- (29) Leznoff, C. C.; D, A. M.; Zeki Yildiz, S. Phthalocyanine Formation Using Metals in Primary Alcohols at Room Temperature. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2000**, *4*, 103.
- (30) Oliver, S. W.; Smith, T. D. Oligomeric Cyclization of Dinitriles in the Synthesis of Phthalocyanines and Related Compounds: The Role of the Alkoxide Anion. *J. Chem.* **1987**, *11*, 1579–1582.
- (31) Torres, T. Perspectives in the Selective Synthesis of Phthalocyanines and Related Compounds. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2000**, *4*, 325.

- (32) De La Torre, G.; Claessens, C. G.; Torres, T. Phthalocyanines: The Need for Selective Synthetic Approaches. *European J. Org. Chem.* **2000**, 2821–2830.
- (33) Leznoff, C. C.; Greenberg, S.; Khouw, B.; Lever, A. B. P. The Syntheses of Mono- and Disubstituted Phthalocyanines Using a Dithioimide. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1705–1713.
- (34) Young, J. G.; Onyebuagu, W. Synthesis and Characterization of Di-Disubstituted Phthalocyanines. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2155–2159.
- (35) Stihler, P.; Hauschel, B.; Hanack, M. Synthesis of a Bisdienophilic Phthalocyanine and of Precursors for Repetitive Diels-Alder Reactions Based on Hemiporphyrazines and Phthalocyanines. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 801–806.
- (36) Fazio, E.; Jaramillo-García, J.; de la Torre, G.; Torres, T. Efficient Synthesis of ABAB Functionalized Phthalocyanines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4706–4709.
- (37) Fazio, E.; Jaramillo-García, J.; Medel, M.; Urbani, M.; Grätzel, M.; Nazeerudin, M. K.; de la Torre, G.; Torres, T. ABAB Phthalocyanines: Scaffolds for Building Unprecedented Donor- $\pi$ -Acceptor Chromophores. *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 121–127.
- (38) De La Torre, G.; Claessens, C. G.; Torres, T. Phthalocyanines: Old Dyes, New Materials. Putting Color in Nanotechnology. *Chem. Commun.* **2007**, *20*, 2000–2015.
- (39) Lo, P. C.; Rodríguez-Morgade, M. S.; Pandey, R. K.; Ng, D. K. P.; Torres, T.; Dumoulin, F. The Unique Features and Promises of Phthalocyanines as Advanced Photosensitisers for Photodynamic Therapy of Cancer. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 1041–1056.
- (40) Ftouhi, H.; Lamkaouane, H.; Louarn, G.; Diani, M.; Bernède, J.-C.; Addou, M.; Cattin, L. Investigation of Aluminum Phthalocyanine Chloride as Acceptor Material in Planar Organic Solar Cells: Comparative Study with Fullerene. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **2021**, *32*, 27710–27720.
- (41) Vebber, M. C.; Rice, N. A.; Brusso, J. L.; Lessard, B. H. Variance-Resistant PTB7 and Axially-Substituted Silicon Phthalocyanines as Active Materials for High-Voc Organic Photovoltaics. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1–8.
- (42) Martínez-Díaz, M. V.; De La Torre, G.; Torres, T. Lighting Porphyrins and Phthalocyanines for Molecular Photovoltaics. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7090–7108.

- (43) Guo, J.; Meng, X.; Zhu, H.; Sun, M.; Wang, Y.; Wang, W.; Xing, M.; Zhang, F. Boosting the Performance and Stability of Perovskite Solar Cells with Phthalocyanine-Based Dopant-Free Hole Transporting Materials through Core Metal and Peripheral Groups Engineering. *Org. Electron.* **2019**, *64*, 71–78.
- (44) Kumar, A.; Ojha, S. K.; Vyas, N.; Ojha, A. K. Designing Organic Electron Transport Materials for Stable and Efficient Performance of Perovskite Solar Cells: A Theoretical Study. *ACS Omega* **2021**, *6*, 7086–7093.
- (45) Kim, H.; Lee, K. S.; Paik, M. J.; Lee, D. Y.; Lee, S. U.; Choi, E.; Yun, J. S.; Seok, S. Il. Polymethyl Methacrylate as an Interlayer Between the Halide Perovskite and Copper Phthalocyanine Layers for Stable and Efficient Perovskite Solar Cells. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *32*, 2110473.
- (46) Ilgün, C.; Sevim, A. M.; Çakar, S.; Özacar, M.; Gül, A. Novel Co and Zn-Phthalocyanine Dyes with Octa-Carboxylic Acid Substituents for DSSCs. *Sol. Energy* **2021**, *218*, 169–179.
- (47) Langmar, O.; Fazio, E.; Schol, P.; de la Torre, G.; Costa, R. D.; Torres, T.; Guldi, D. M. Controlling Interfacial Charge Transfer and Fill Factors in CuO-Based Tandem Dye-Sensitized Solar Cells. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 4056–4060.
- (48) Langmar, O.; Fazio, E.; Schol, P.; de la Torre, G.; Costa, R. D.; Torres, T.; Guldi, D. M. Controlling Interfacial Charge Transfer and Fill Factors in CuO-Based Tandem Dye-Sensitized Solar Cells. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 4056–4060.
- (49) Cid, J. J.; Yum, J. H.; Jang, S. R.; Nazeeruddin, M. K.; Martínez-Ferrero, E.; Palomares, E.; Ko, J.; Grätzel, M.; Torres, T. Molecular Cosensitization for Efficient Panchromatic Dye-Sensitized Solar Cells. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 8358–8362.
- (50) Weymouth, A. J.; Riegel, E.; Simmet, B.; Gretz, O.; Giessibl, F. J. Lateral Force Microscopy Reveals the Energy Barrier of a Molecular Switch. *ACS Nano* **2021**, *15*, 3264–3271.
- (51) King, B.; Daszczyński, A. J.; Rice, N. A.; Peltekoff, A. J.; Yutronkie, N. J.; Lessard, B. H.; Brusso, J. L. Cyanophenoxy-Substituted Silicon Phthalocyanines for Low Threshold Voltage n-Type Organic Thin-Film Transistors. *ACS Appl. Electron. Mater.* **2021**, *3*, 2212–2223.
- (52) Hammer, S.; Ferschke, T.; Eyb, G. V.; Pflaum, J. Phase Transition Induced

- Spectral Tuning of Dual Luminescent Crystalline Zinc-Phthalocyanine Thin Films and OLEDs. *Appl. Phys. Lett.* **2019**, *115*, 263303.
- (53) Lessard, B. H. The Rise of Silicon Phthalocyanine: From Organic Photovoltaics to Organic Thin Film Transistors. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 31321–31330.
- (54) Pholsiri, T.; Lomae, A.; Pungjunun, K.; Vimolmangkang, S.; Siangproh, W.; Chailapakul, O. A Chromatographic Paper-Based Electrochemical Device to Determine  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Cannabis Oil. *Sensors Actuators B Chem.* **2022**, *355*, 131353.
- (55) Zhou, W.; Yutronkie, N. J.; Lessard bc, B. H.; Brusso, J. L. From Chemical Curiosity to Versatile Building Blocks: Unmasking the Hidden Potential of Main-Group Phthalocyanines in Organic Field-Effect Transistors. *Mater. Adv.* **2021**, *2*, 165.
- (56) Xu, S.; Sun, W.; Meng, X.; Dong, Y.; Ding, Y. Carbon Quantum Dot Conjugated Copper(II) Phthalocyanine Integrating BiVO<sub>4</sub>Semiconductor for Photocatalytic Water Oxidation. *J. Phys. Chem. C.* **2021**, *125*, 24413–24421.
- (57) Gong, S.; Wang, W.; Zhang, C.; Zhu, M.; Lu, R.; Ye, J.; Yang, H.; Wu, C.; Liu, J.; Rao, D.; Shao, S.; Lv, X.; Gong, S.; Wu, C.; Liu, J.; Wang, W.; Lu, R.; Shao, S.; Lv, X.; Zhang, C.; Ye, J.; Yang, H.; Rao, D.; Zhu, M. Tuning the Metal Electronic Structure of Anchored Cobalt Phthalocyanine via Dual-Regulator for Efficient CO<sub>2</sub> Electroreduction and Zn–CO<sub>2</sub> Batteries. *Adv. Funct. Mater.* **2022**, *32*, 2110649.
- (58) de la Torre, G.; Vázquez, P.; Agulló-López, F.; Torres, T. Role of Structural Factors in the Nonlinear Optical Properties of Phthalocyanines and Related Compounds. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3723–3750.
- (59) Yahya, M.; Nural, Y.; Seferoğlu, Z. Recent Advances in the Nonlinear Optical (NLO) Properties of Phthalocyanines: A Review. *Dye. Pigment.* **2022**, *198*, 109960.
- (60) Claessens, C. G.; González-Rodríguez, D.; Torres, T. Subphthalocyanines: Singular Nonplanar Aromatic Compounds Synthesis, Reactivity, and Physical Properties. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 835–853.
- (61) Claessens, C. G.; González-Rodríguez, D.; Rodríguez-Morgade, M. S.; Medina, A.; Torres, T. Subphthalocyanines, Subporphyrines, and Subporphyrins: Singular Nonplanar Aromatic Systems. *Chem. Rev.* **2014**,

114, 2192–2277.

- (62) Ohno-Okumura, E.; Sakamoto, K.; Kato, T.; Hatano, T.; Fukui, K.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Urano, T. Synthesis of Subphthalocyanine Derivatives and Their Characterization. *Dye. Pigment.* **2002**, *53*, 57–65.
- (63) González-Rodríguez, D.; Torres, T.; Guldi, D. M.; Rivera, J.; Herranz, M. Á.; Echegoyen, L. Subphthalocyanines: Tuneable Molecular Scaffolds for Intramolecular Electron and Energy Transfer Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6301–6313.
- (64) González-Rodríguez, D.; Torres, T. Peripheral Functionalization of Subphthalocyanines. *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1871–1879.
- (65) Shibata, N.; Das, B.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Kobayashi, N. Trifluoroethoxy-Coating Improves the Axial Ligand Substitution of Subphthalocyanine. *Chem. – A Eur. J.* **2010**, *16*, 7554–7562.
- (66) Giribabu, L.; Kumar, C. V.; Surendar, A.; Reddy, V. G.; Chandrasekharam, M.; Reddy, P. Y. Highly Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Subphthalocyanines. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4141–4147.
- (67) Claessens, C. G.; Torres, T. Subphthalocyanine Enantiomers: First Resolution of a C3 Aromatic Compound by HPLC. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6361–6365.
- (68) Zango, G.; Sakurai, T.; Urones, B.; Saeki, H.; Matsuda, W.; Martínez-Díaz, M. V.; Seki, S.; Torres, T. Peripherally Cyanated Subphthalocyanines as Potential N-Type Organic Semiconductors. *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24*, 8331–8342.
- (69) Guilleme, J.; Martínez-Fernández, L.; González-Rodríguez, D.; Corral, I.; Yáñez, M.; Torres, T. An Insight into the Mechanism of the Axial Ligand Exchange Reaction in Boron Subphthalocyanine Macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14289–14298.
- (70) Solntsev, P. V.; Spurgin, K. L.; Sabin, J. R.; Heikal, A. A.; Nemykin, V. N. Photoinduced Charge Transfer in Short-Distance Ferrocenylsubphthalocyanine Dyads. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6537–6547.
- (71) Gotfredsen, H.; Jevric, M.; Broman, S. L.; Petersen, A. U.; Nielsen, M. B. Aluminum Chloride Mediated Alkynylation of Boron Subphthalocyanine Chloride Using Trimethylsilyl-Capped Acetylenes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1–5.

- (72) Romero-Nieto, C.; Guilleme, J.; Fernández-Ariza, J.; Rodríguez-Morgade, M. S.; González-Rodríguez, D.; Torres, T.; Guldi, D. M. Ultrafast Photoinduced Processes in Subphthalocyanine Electron Donor-Acceptor Conjugates Linked by a Single B-N Bond. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5656–5659.
- (73) Claessens, C. G.; González-Rodríguez, D.; Torres, T.; Martín, G.; Agulló-López, F.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Ferro, V. R.; De La García Vega, J. M. Structural Modulation of the Dipolar-Octupolar Contributions to the NLO Response in Subphthalocyanines. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *109*, 3800–3806.
- (74) Chen, Z.; Xia, C.; Wu, Y.; Zuo, X.; Song, Y. Synthesis, Characterization and Third-Order Nonlinear Optical Properties of Bromo[Tri- $\alpha$ -(2,4-Dimethyl-3-Pentyloxy)Subphthalocyanine]Boron Complex. *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, *9*, 187–191.
- (75) Yasuda, T.; Tsutsui, T. N-Channel Organic Field-Effect Transistors Based on Boron-Subphthalocyanine. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2006**, *462*, 3–9.
- (76) Li, J.; Shi, W.; Shu, L.; Yu, J. Performance Enhancement of P-Type Organic Field-Effect Transistor through Introducing Organic Buffer Layers. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **2015**, *26*, 8301–8306.
- (77) Ma, Z.; Liu, S.; Hu, S.; Yu, J. Highly Efficient Tandem Organic Light-Emitting Diodes Based on SubPc:C60 Bulk Heterojunction as Charge Generation Layer. *J. Lumin.* **2016**, *169*, 29–34.
- (78) Plint, T. G.; Lessard, B. H.; Bender, T. P. Doping Chloro Boron Subnaphthalocyanines and Chloro Boron Subphthalocyanine in Simple OLED Architectures Yields Warm White Incandescent-like Emissions. *Opt. Mater. (Amst).* **2018**, *75*, 710–718.
- (79) Díaz, D. D.; Bolink, H. J.; Cappelli, L.; Claessens, C. G.; Coronado, E.; Torres, T. Subphthalocyanines as Narrow Band Red-Light Emitting Materials. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4657–4660.
- (80) Yun, D. J.; Shin, W. H.; Bulliard, X.; Park, J. H.; Kim, S.; Chung, J. G.; Kim, Y.; Heo, S.; Kim, S. H. Direct Characterization of the Energy Level Alignments and Molecular Components in an Organic Hetero-Junction by Integrated Photoemission Spectroscopy and Reflection Electron Energy Loss Spectroscopy Analysis. *Nanotechnology* **2016**, *27*, 345704.
- (81) Lin, C. F.; Nichols, V. M.; Cheng, Y. C.; Bardeen, C. J.; Wei, M. K.; Liu, S. W.; Lee, C. C.; Su, W. C.; Chiu, T. L.; Han, H. C.; Chen, L. C.; Chen, C. T.; Lee, J. H. Chloroboron Subphthalocyanine/C60 Planar Heterojunction Organic Solar

- Cell with N,N-Dicarbazolyl-3,5-Benzene Blocking Layer. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2014**, *122*, 264–270.
- (82) Álvaro-Martins, M. J.; Sánchez, J. G.; Lavarda, G.; Molina, D.; Pallarès, J.; Torres, T.; Marsal, L. F.; Sastre-Santos, Á. Subphthalocyanine-Diketopyrrolopyrrole Conjugates: 3D Star-Shaped Systems as Non-Fullerene Acceptors in Polymer Solar Cells with High Open-Circuit Voltage. *Chempluschem* **2021**, *86*, 1366–1373.
- (83) van de Winckel, E.; Mascaraque, M.; Zamarrón, A.; Juarranz de la Fuente, Á.; Torres, T.; de la Escosura, A.; van de Winckel, E.; Torres, T.; de la Escosura, A.; Mascaraque, M.; Zamarrón, A.; Juarranz de la Fuente, Á. Dual Role of Subphthalocyanine Dyes for Optical Imaging and Therapy of Cancer. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1705938.
- (84) Yurt, F.; Arslan, T.; Biyiklioglu, Z.; Tunçel, A.; Ozel, D.; Ocakoglu, K. Nuclear Imaging Potential and in Vitro Photodynamic Activity of Boron Subphthalocyanine on Colon Carcinoma Cells. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2020**, *56*, 101567.
- (85) Demuth, J.; Gallego, L.; Kozlikova, M.; Machacek, M.; Kucera, R.; Torres, T.; Martinez-Diaz, M. V.; Novakova, V. Subphthalocyanines as Efficient Photosensitizers with Nanomolar Photodynamic Activity against Cancer Cells. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 17436–17447.
- (86) Treibs, A.; Kreuzer, F. -H. Difluoroboryl-Komplexe von Di- Und Tripyrrylmethenen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223.
- (87) Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M.; Jung, G. Synthesis of the Core Compound of the BODIPY Dye Class: 4,4'-Difluoro-4-Bora-(3a,4a)-Diazas-indacene. *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755–758.
- (88) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. The Smallest and One of the Brightest. Efficient Preparation and Optical Description of the Parent Borondipyrromethene System. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719–5722.
- (89) Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.
- (90) Li, F. Z.; Yin, J. F.; Kuang, G. C. BODIPY-Based Supramolecules: Construction, Properties and Functions. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *448*, 214157.
- (91) Clarke, R. G.; Hall, M. J. Recent Developments in the Synthesis of the

- BODIPY Dyes. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, **2019**, *128*, 181–261.
- (92) Duran-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Garcia-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; Chiara, J. L.; Ortiz, M. J. Chlorinated BODIPYs: Surprisingly Efficient and Highly Photostable Laser Dyes. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6335–6350.
- (93) Wang, L.; Wang, J. W.; Cui, A. J.; Cai, X. X.; Wan, Y.; Chen, Q.; He, M. Y.; Zhang, W. Regioselective 2,6-Dihalogenation of BODIPYs in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-Propanol and Preparation of Novel Meso-Alkyl Polymeric BODIPY Dyes. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9219–9222.
- (94) Lakshmi, V.; Rajeswara Rao, M.; Ravikanth, M. Halogenated Boron-Dipyrromethenes: Synthesis, Properties and Applications. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2501–2517.
- (95) Li, L.; Han, J.; Nguyen, B.; Burgess, K. Syntheses and Spectral Properties of Functionalized, Water-Soluble BODIPY Derivatives. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963–1970.
- (96) Poronik, Y. M.; Yakubovskiy, V. P.; Shandura, M. P.; Vlasenko, Y. G.; Chernega, A. N.; Kovtun, Y. P. 3,5-Bis(Benzothiazolyl)-Substituted BODIPY Dyes. *European J. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2746–2752.
- (97) Esnal, I.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Costela, A.; Garcia-Moreno, I.; Garzón, M.; Agarrabeitia, A. R.; José Ortiz, M. Nitro and Amino BODIPYS: Crucial Substituents to Modulate Their Photonic Behavior. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1547–1556.
- (98) Meares, A.; Satraitis, A.; Akhigbe, J.; Santhanam, N.; Swaminathan, S.; Ehudin, M.; Ptaszek, M. Amphiphilic BODIPY-Hydroporphyrin Energy Transfer Arrays with Broadly Tunable Absorption and Deep Red/Near-Infrared Emission in Aqueous Micelles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6054–6070.
- (99) Lamaster, D. J.; Kaufman, N. E. M.; Bruner, A. S.; Vicente, M. G. H. Structure Based Modulation of Electron Dynamics in Meso-(4-Pyridyl)-BODIPYs: A Computational and Synthetic Approach. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 6372–6380.
- (100) Yu, C.; Jiao, L.; Yin, H.; Zhou, J.; Pang, W.; Wu, Y.; Wang, Z.; Yang, G.; Hao, E.  $\alpha$ -/ $\beta$ -Formylated Boron-Dipyrin (BODIPY) Dyes: Regioselective Syntheses and Photophysical Properties. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5460–5468.

- (101) Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions for the Functionalization of BODIPY Dyes with Fluorescence Spanning the Visible Spectrum. *European J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4658–4663.
- (102) Leen, V.; Leemans, T.; Boens, N.; Dehaen, W. 2- and 3-Monohalogenated BODIPY Dyes and Their Functionalized Analogues: Synthesis and Spectroscopy. *European J. Org. Chem.* **2011**, *23*, 4386–4396.
- (103) Zhao, L.; Bruneau, C.; Doucet, H. Palladium-Catalysed Direct Polyarylation of Pyrrole Derivatives. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 255–262.
- (104) Ali, H.; Guérin, B.; van Lier, J. E. Pd-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions of Gem-Dibromovinyl BODIPY Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3123–3132.
- (105) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. Functionalisation of Fluorescent BODIPY Dyes by Nucleophilic Substitution. *Chem. Commun.* **2006**, *3*, 266–268.
- (106) Evans, C. W.; Latter, M. J.; Ho, D.; Peerzade, S. A. M. A.; Clemons, T. D.; Fitzgerald, M.; Dunlop, S. A.; Iyer, K. S. Multimodal and Multifunctional Stealth Polymer Nanospheres for Sustained Drug Delivery. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1457–1462.
- (107) Zhang, X.; Xiao, Y.; Qi, J.; Qu, J.; Kim, B.; Yue, X.; Belfield, K. D. Long-Wavelength, Photostable, Two-Photon Excitable BODIPY Fluorophores Readily Modifiable for Molecular Probes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9153–9160.
- (108) Bassan, E.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G.; Ceroni, P. Design of BODIPY Dyes as Triplet Photosensitizers: Electronic Properties Tailored for Solar Energy Conversion, Photoredox Catalysis and Photodynamic Therapy. **2021** *12*, 6607–6628.
- (109) Kaloudi-Chantzea, A.; Karakostas, N.; Pitterl, F.; Raptopoulou, C. P.; Glezos, N.; Pistolis, G. Efficient Supramolecular Synthesis of a Robust Circular Light-Harvesting Bodipy-Dye Based Array. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12213–12215.
- (110) Curtis, A. M.; Santos, S. A.; Guan, Y.; Hendricks, J. A.; Ghosh, B.; Szantai-Kis, D. M.; Reis, S. A.; Shah, J. V.; Mazitschek, R. Monoalkoxy BODIPYs--a Fluorophore Class for Bioimaging. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25*, 1043–1051.

- (111) Lu, H.; MacK, J.; Yang, Y.; Shen, Z. Structural Modification Strategies for the Rational Design of Red/NIR Region BODIPYs. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4778–4823.
- (112) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. BODIPY Dyes in Photodynamic Therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42*, 77–88.
- (113) Palao, E.; Duran-Sampedro, G.; De La Moya, S.; Madrid, M.; García-López, C.; Agarrabeitia, A. R.; Verbelen, B.; Dehaen, W.; Boens, N.; Ortiz, M. J. Exploring the Application of the Negishi Reaction of HaloBODIPYs: Generality, Regioselectivity, and Synthetic Utility in the Development of BODIPY Laser Dyes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3700–3710.
- (114) Ray, C.; Schad, C.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; García-Moreno, I.; Villafuerte, C.; Muller, G.; de la Moya, S. BCl<sub>3</sub>-Activated Synthesis of COO-BODIPY Laser Dyes: General Scope and High Yields under Mild Conditions. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4594–4601.
- (115) Xie, B.; Yin, L.; Fan, J.; Liu, C.; Li, Y. Novel A- $\pi$ -D- $\pi$ -A-Type BODIPY Dyads as Small-Molecule Donors for Solution-Processed Organic Solar Cells. *J. Mater. Chem.* **2022**, *10*, 3248–3258.
- (116) Tang, F.; Gao, C.; Liu, J. Y.; Lu, Z. L.; He, L.; Ding, A. X. Lysosome-Targeting BODIPY-Derived Hantzsch Ester for Nitric Oxide Detection and Imaging in Live Cells. *Sensors Actuators B Chem.* **2021**, *339*, 129880.
- (117) Fu, C.; Wang, Z.; Rao, C.; Li, Z.; Chen, L.; Zhu, T.; Yi, F.; Yao, Z. J.; Liu, C. Reversible and Reusable Selective Detection of Cyanide in Aqueous Solution Using BODIPY with Activated C–H Groups. *Dye. Pigment.* **2019**, *170*, 107598.
- (118) Qiu, J.; Jiang, S.; Guo, H.; Yang, F. An AIE and FRET-Based BODIPY Sensor with Large Stoke Shift: Novel PH Probe Exhibiting Application in CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> Detection and Living Cell Imaging. *Dye. Pigment.* **2018**, *157*, 351–358.
- (119) Nigam, S.; Burke, B. P.; Davies, L. H.; Domarkas, J.; Wallis, J. F.; Waddell, P. G.; Waby, J. S.; Benoit, D. M.; Seymour, A. M.; Cawthorne, C.; Higham, L. J.; Archibald, S. J. Structurally Optimised BODIPY Derivatives for Imaging of Mitochondrial Dysfunction in Cancer and Heart Cells. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7114–7117.
- (120) Gupta, G.; Sun, Y.; Das, A.; Stang, P. J.; Yeon Lee, C. BODIPY Based Metal–Organic Macrocycles and Frameworks: Recent Therapeutic Developments. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *452*, 214308.

- (121) Guan, Q.; Zhou, L. Le; Lv, F. H.; Li, W. Y.; Li, Y. A.; Dong, Y. Bin. A Glycosylated Covalent Organic Framework Equipped with BODIPY and CaCO<sub>3</sub> for Synergistic Tumor Therapy. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 18042–18047.
- (122) Dong, X.-J.; Li, W.-Y.; Guan, Q.; Li, Y.-A.; Dong, Y.-B.; Li, R.; Chemcomm, /; Communication, C. A CuS- and BODIPY-Loaded Nanoscale Covalent Organic Framework for Synergetic Photodynamic and Photothermal Therapy. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2387–2390.
- (123) Lehn, J. -M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1988**, *27*, 89–112.
- (124) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids; a Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- (125) Pedersen, C. J. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1988**, *27*, 1021–1027.
- (126) Cram, D. J. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1988**, *27*, 1009–1020.
- (127) Stoddart, J. F. The Chemistry of the Mechanical Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802–1820.
- (128) Dattler, D.; Fuks, G.; Heiser, J.; Moulin, E.; Perrot, A.; Yao, X.; Giuseppone, N. Design of Collective Motions from Synthetic Molecular Switches, Rotors, and Motors. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 310–433.
- (129) Nobel Prizes 2016. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 13925–13925.
- (130) Virovets, A. V.; Peresyphkina, E.; Scheer, M. Structural Chemistry of Giant Metal Based Supramolecules. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14485–14554.
- (131) Sun, Y.; Chen, C.; Liu, J.; Stang, P. J. Recent Developments in the Construction and Applications of Platinum-Based Metallacycles and Metallacages via Coordination. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3889–3919.
- (132) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. Supramolecular Coordination: Self-Assembly of Finite Two- and Three-Dimensional Ensembles. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–6918.
- (133) Stang, P. J.; Cao, D. H. Transition Metal Based Cationic Molecular Boxes. Self-Assembly of Macrocyclic Platinum(II) and Palladium(II) Tetranuclear

- Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981–4982.
- (134) Jing, X.; He, C.; Yang, Y.; Duan, C. A Metal–Organic Tetrahedron as a Redox Vehicle to Encapsulate Organic Dyes for Photocatalytic Proton Reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3967–3974.
- (135) Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. Preparation of a Macrocyclic Polynuclear Complex, [(En)Pd(4,4'-Bpy)]<sub>4</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>8</sub> (En = Ethylenediamine, Bpy = Bipyridine), Which Recognizes an Organic Molecule in Aqueous Media. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *112*, 5645–5647.
- (136) Domoto, Y.; Abe, M.; Fujita, M. A Highly Entangled (M<sub>3</sub>L<sub>2</sub>)<sub>8</sub>Truncated Cube from the Anion-Controlled Oligomerization of a-Coordinated M<sub>3</sub>L<sub>2</sub>Subunit. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8578–8582.
- (137) Takezawa, H.; Tabuchi, R.; Sunohara, H.; Fujita, M. Confinement of Water-Soluble Cationic Substrates in a Cationic Molecular Cage by Capping the Portals with Tripodal Anions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17919–17922.
- (138) Pluth, M. D.; Raymond, K. N. Reversible Guest Exchange Mechanisms in Supramolecular Host–Guest Assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161–171.
- (139) Bender, T. A.; Morimoto, M.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N.; Toste, F. D. Supramolecular Host-Selective Activation of Iodoarenes by Encapsulated Organometallics. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1701–1706.
- (140) Miyamura, H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N.; Toste, F. D. Heterogeneous Supramolecular Catalysis through Immobilization of Anionic M<sub>4</sub>L<sub>6</sub> Assemblies on Cationic Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19327–19338.
- (141) Nitschke, J. R. Construction, Substitution, and Sorting of Metallo–Organic Structures via Subcomponent Self-Assembly. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 103–112.
- (142) Zhu, J. L.; Zhang, D.; Ronson, T. K.; Wang, W.; Xu, L.; Yang, H. B.; Nitschke, J. R. A Cavity-Tailored Metal–Organic Cage Entraps Gases Selectively in Solution and the Amorphous Solid State. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 11789–11792.
- (143) Ronson, T. K.; Carpenter, J. P.; Nitschke, J. R. Dynamic Optimization of Guest Binding in a Library of Diastereomeric Heteroleptic Coordination Cages. *Chem* **2022**, *8*, 557–568.

- (144) Chen, B.; Holstein, J. J.; Horiuchi, S.; Hiller, W. G.; Clever, G. H. Pd(II) Coordination Sphere Engineering: Pyridine Cages, Quinoline Bowls, and Heteroleptic Pill Binding One or Two Fullerenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 41.
- (145) Chen, B.; Holstein, J. J.; André, A.; Platzek, A.; Schneider, L.; Wu, K.; Clever, G. H. Cooperativity of Steric Bulk and H-Bonding in Coordination Sphere Engineering: Heteroleptic PdII Cages and Bowls by Design. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 1829–1834.
- (146) Freye, S.; Hey, J.; Torras-Galán, A.; Stalke, D.; Herbst-Irmer, R.; John, M.; Clever, G. H. Allosteric Binding of Halide Anions by a New Dimeric Interpenetrated Coordination Cage. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 2191–2194.
- (147) Lee, H.; Tessarolo, J.; Langbehn, D.; Baksi, A.; Herges, R.; Clever, G. H. Light-Powered Dissipative Assembly of Diazocine Coordination Cages. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3099–3105.
- (148) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. The Rational Design of High Symmetry Coordination Clusters. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1999**, No. 8, 1185–1200.
- (149) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. Self-Assembly of Discrete Cyclic Nanostructures Mediated by Transition Metals. **2000**.
- (150) Caulder, D. L.; Brückner, C.; Powers, R. E.; König, S.; Parac, T. N.; Leary, J. A.; Raymond, K. N. Design, Formation and Properties of Tetrahedral M4L4 and M4L6 Supramolecular Clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8923–8938.
- (151) Horiuchi, S.; Murase, T.; Fujita, M. Diels-Alder Reactions of Inert Aromatic Compounds within a Self-Assembled Coordination Cage. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1839–1847.
- (152) Therrien, B. Drug Delivery by Water-Soluble Organometallic Cages. *Chemistry of Nanocontainers*. **2012**, 35–55.
- (153) Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. Biomedical and Biochemical Applications of Self-Assembled Metallacycles and Metallacages. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2464–2474.
- (154) Zheng, Y.-R.; Suntharalingam, K.; Johnstone, T. C.; Lippard, S. J. Encapsulation of Pt(IV) Prodrugs within a Pt(II) Cage for Drug Delivery. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1189–1193.
- (155) Grishagin, I. V; Pollock, J. B.; Kushal, S.; Cook, T. R.; Stang, P. J.; Olenyuk, B.

- Z. In Vivo Anticancer Activity of Rhomboidal Pt(II) Metallacycles. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, 18448–18453.
- (156) Ahmad, N.; Younus, H. A.; Chughtai, A. H.; Verpoort, F. Metal-Organic Molecular Cages: Applications of Biochemical Implications. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 9–25.
- (157) Saha, M. L.; Yan, X.; Stang, P. J. Photophysical Properties of Organoplatinum(II) Compounds and Derived Self-Assembled Metallacycles and Metallacages: Fluorescence and Its Applications. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2527–2539.
- (158) Lin, S.; Chang, X.; Wang, Z.; Zhang, J.; Ding, N.; Xu, W.; Liu, K.; Liu, Z.; Fang, Y. High-Performance NMHC Detection Enabled by a Perylene Bisimide-Cored Metallacycle Complex-Based Fluorescent Film Sensor. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 16051–16058.
- (159) Gangemi, C. M. A.; Pappalardo, A.; Trusso Sfrassetto, G. Applications of Supramolecular Capsules Derived from Resorcin[4]Arenes, Calix[n]Arenes and Metallo-Ligands: From Biology to Catalysis. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 51919–51933.
- (160) Ramamurthy, V.; Sivaguru, J. Supramolecular Photochemistry as a Potential Synthetic Tool: Photocycloaddition. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9914–9993.
- (161) Prato, M. [60]Fullerene Chemistry for Materials Science Applications. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1097–1109.
- (162) Popov, A. A.; Yang, S.; Dunsch, L. Endohedral Fullerenes. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5989–6113.
- (163) Dennler, G.; Scharber, M. C.; Brabec, C. J. Polymer-Fullerene Bulk-Heterojunction Solar Cells. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1323–1338.
- (164) Komatsu, N.; Ohe, T.; Matsushige, K. A Highly Improved Method for Purification of Fullerenes Applicable to Large-Scale Production. *Carbon N. Y.* **2004**, *42*, 163–167.
- (165) Hirsch, A.; Brettreich, M. Parent Fullerenes. *Fullerenes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**; 1–48.
- (166) Hasegawa, S.; Clever, G. H. Metallo-Supramolecular Shell Enables Regioselective Multi-Functionalization of Fullerenes. *Chem.* **2020**, *6*, 5–7.
- (167) Ubasart, E.; Borodin, O.; Fuertes-Espinosa, C.; Xu, Y.; García-Simón, C.;

- Gómez, L.; Juanhuix, J.; Gándara, F.; Imaz, I.; Maspoch, D.; von Delius, M.; Ribas, X. A Three-Shell Supramolecular Complex Enables the Symmetry-Mismatched Chemo- and Regioselective Bis-Functionalization of C<sub>60</sub>. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 420–427.
- (168) Pérez, E. M.; Martín, N. Curves Ahead: Molecular Receptors for Fullerenes Based on Concave–Convex Complementarity. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1512–1519.
- (169) Singh, J.; Park, D. W.; Kim, D. H.; Singh, N.; Kang, S. C.; Chi, K.-W. Coordination-Driven Self-Assembly of Triazole-Based Apoptosis-Inducible Metallomacrocycles. *ACS Omega* **2019**, *4*, 10810–10817.
- (170) Shanmugaraju, S.; Vajpayee, V.; Lee, S.; Chi, K.-W.; Stang, P. J.; Mukherjee, P. S. Coordination-Driven Self-Assembly of 2D-Metallamacrocycles Using a New Carbazole-Based Dipyrindyl Donor: Synthesis, Characterization, and C<sub>60</sub> Binding Study. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4817–4823.
- (171) Goeb, S.; Bivaud, S.; Dron, P. I.; Balandier, J. Y.; Chas, M.; Sallé, M. A BPTTF-Based Self-Assembled Electron-Donating Triangle Capable of C<sub>60</sub> Binding. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3106–3108.
- (172) Canevet, D.; Pérez, E. M.; Martín, N. Wraparound Hosts for Fullerenes: Tailored Macrocycles and Cages. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 9248–9259.
- (173) García-Simón, C.; Costas, M.; Ribas, X. Metallosupramolecular Receptors for Fullerene Binding and Release. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *45*, 40–62.
- (174) Rizzuto, F. J.; Nitschke, J. R. Narcissistic, Integrative, and Kinetic Self-Sorting within a System of Coordination Cages. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7749–7753.
- (175) Brenner, W.; Ronson, T. K.; Nitschke, J. R. Separation and Selective Formation of Fullerene Adducts within an M II 8 L 6 Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 75–78.
- (176) Uyar, Z.; Satake, A.; Kobuke, Y.; Hirota, S. Stable Supramolecular Complex of Porphyrin Macroring with Pyridyl and Fullerenyl Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5484–5487.
- (177) García-Simón, C.; Colombari, C.; Çetin, Y. A.; Gimeno, A.; Pujals, M.; Ubasart, E.; Fuertes-Espinosa, C.; Asad, K.; Chronakis, N.; Costas, M.; Jiménez-Barbero, J.; Feixas, F.; Ribas, X. Complete Dynamic Reconstruction of C<sub>60</sub>,

- C70, and (C59N)<sub>2</sub> Encapsulation into an Adaptable Supramolecular Nanocapsule. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16051–16063.
- (178) Ding, L.-G.; Yao, B.-J.; Wu, W.-X.; Yu, Z.-G.; Wang, X.-Y.; Kan, J.-L.; Dong, Y.-B. Metalloporphyrin and Ionic Liquid-Functionalized Covalent Organic Frameworks for Catalytic CO<sub>2</sub> Cycloaddition via Visible-Light-Induced Photothermal Conversion. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 12591–12601.
- (179) Ding, L.-G.; Wang, S.; Yao, B.-J.; Wu, W.-X.; Kan, J.-L.; Liu, Y.; Wu, J.; Dong, Y.-B. Covalent Organic Framework Based Multifunctional Self-Sanitizing Face Masks. *J. Mater. Chem. A* **2022**, *10*, 3346–3358.
- (180) Huang, Z.-W.; Hu, K.-Q.; Mei, L.; Wang, D.-G.; Wang, J.-Y.; Wu, W.-S.; Chai, Z.-F.; Shi, W.-Q. Encapsulation of Polymetallic Oxygen Clusters in a Mesoporous/Microporous Thorium-Based Porphyrin Metal–Organic Framework for Enhanced Photocatalytic CO<sub>2</sub> Reduction. *Inorg. Chem.* **2022**, acs.inorgchem.1c04033.
- (181) Xiao, Y.; Chen, C.; Wu, Y.; Yin, Y.; Wu, H.; Li, H.; Fan, Y.; Wu, J.; Li, S.; Huang, X.; Zhang, W.; Zheng, B.; Huo, F. Fabrication of Two-Dimensional Metal–Organic Framework Nanosheets through Crystal Dissolution–Growth Kinetics. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*, 7192–7199.
- (182) Gao, W. Y.; Chrzanowski, M.; Ma, S. Metal–Metalloporphyrin Frameworks: A Resurging Class of Functional Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5841–5866.
- (183) Meng, Z.; Luo, J.; Li, W.; Mirica, K. A. Hierarchical Tuning of the Performance of Electrochemical Carbon Dioxide Reduction Using Conductive Two-Dimensional Metallophthalocyanine Based Metal–Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 21656–21669.
- (184) Yi, J. D.; Si, D. H.; Xie, R.; Yin, Q.; Zhang, M. Di; Wu, Q.; Chai, G. L.; Huang, Y. B.; Cao, R. Conductive Two-Dimensional Phthalocyanine-Based Metal–Organic Framework Nanosheets for Efficient Electroreduction of CO<sub>2</sub>. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2021**, *60*, 17108–17114.
- (185) Wang, M.; Zhang, Z.; Zhong, H.; Huang, X.; Li, W.; Hambsch, M.; Zhang, P.; Wang, Z.; St. Petkov, P.; Heine, T.; Mannsfeld, S. C. B.; Feng, X.; Dong, R. Surface-Modified Phthalocyanine-Based Two-Dimensional Conjugated Metal–Organic Framework Films for Polarity-Selective Chemiresistive Sensing. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 18666–18672.
- (186) Lee, C. Y.; Farha, O. K.; Hong, B. J.; Sarjeant, A. A.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T.

- Light-Harvesting Metal-Organic Frameworks (MOFs): Efficient Strut-to-Strut Energy Transfer in Bodipy and Porphyrin-Based MOFs. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15858–15861.
- (187) Labella, J.; Momblona, C.; Klipfel, N.; Kanda, H.; Kinge, S.; Nazeeruddin, M. K.; Torres, T. Subphthalocyanine-Based Electron-Transport Materials for Perovskite Solar Cells. *J. Mater. Chem.* **2021**, *9*, 16298–16303.
- (188) Bottari, G.; de la Torre, G.; Guldi, D. M.; Torres, T. An Exciting Twenty-Year Journey Exploring Porphyrinoid-Based Photo- and Electro-Active Systems. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *428*, 213605.
- (189) de la Torre, G.; Bottari, G.; Torres, T. Phthalocyanines and Subphthalocyanines: Perfect Partners for Fullerenes and Carbon Nanotubes in Molecular Photovoltaics. *Adv. Energy Mater.* **2017**, *7*.
- (190) Bottari, G.; Torre, G. de la; Torres, T. Phthalocyanine–Nanocarbon Ensembles: From Discrete Molecular and Supramolecular Systems to Hybrid Nanomaterials. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 900–910.
- (191) Urbani, M.; Osati, S.; Kuhri, S.; Guldi, D. M.; Torres, T. Photoinduced Electron Transfer in a Meso -Linked Zn ( II ) Porphyrin - Zn ( II ) Phthalocyanine / C 60 - Pyridyl Supramolecular System. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2013**, *17*, 501–510.
- (192) Torres, T.; Gouloumis, A.; Sanchez-Garcia, D.; Jayawickramarajah, J.; Seitz, W.; Guldi, D. M.; Sessler, J. L. Photophysical Characterization of a Cytidine–Guanosine Tethered Phthalocyanine–Fullerene Dyad. *Chem. Commun.* **2007**, No. 3, 292–294.
- (193) Anaya-Plaza, E.; Joseph, J.; Bauroth, S.; Wagner, M.; Dolle, C.; Sekita, M.; Gröhn, F.; Spiecker, E.; Clark, T.; de la Escosura, A.; Guldi, D. M.; Torres, T. Synergy of Electrostatic and  $\pi$ – $\pi$  Interactions in the Realization of Nanoscale Artificial Photosynthetic Model Systems. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 18786–18794.
- (194) Fazio, E.; Haynes, C. J. E.; De La Torre, G.; Nitschke, J. R.; Torres, T. S. A Giant M 2 L 3 Metallo–Organic Helicate Based on Phthalocyanines as a Host for Electroactive Molecules. *Chem. Commun* **2018**, *54*, 2651.
- (195) González-Rodríguez, D.; Torres, T.; Herranz, M. Á.; Echegoyen, L.; Carbonell, E.; Guldi, D. M. Screening Electronic Communication through Ortho-, Meta- and Para-Substituted Linkers Separating Subphthalocyanines and C60. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7670–7679.

- (196) Gonzpuez-Rodríguez, D.; Carbonell, E.; Guldi, D. M.; Torres, T.; Carbonell, E.; Guldi, D. M.; Gonzpuez-Rodríguez, D.; Torres, T. Modulating Electronic Interactions between Closely Spaced Complementary  $\pi$  Surfaces with Different Outcomes: Regio- and Diastereomerically Pure Subphthalocyanine-C60 Tris Adducts. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 8032–8036.
- (197) Sánchez-Molina, I.; Claessens, C. G.; Grimm, B.; Guldi, D. M.; Torres, T. Trapping Fullerenes with Jellyfish-like Subphthalocyanines. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1338–1344.
- (198) Zango, G.; Krug, M.; Krishna, S.; Mariñas, V.; Clark, T.; Martinez-Diaz, M. V.; Guldi, D. M.; Torres, T. Photoactive Preorganized Subphthalocyanine-Based Molecular Tweezers for Selective Complexation of Fullerenes. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3448–3459.
- (199) Claessens, C. G.; Torres, T. Chiral Self-Discrimination in a M3L2 Subphthalocyanine Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14522–14523.
- (200) Sánchez-Molina, I.; Grimm, B.; Krick Calderon, R. M.; Claessens, C. G.; Guldi, D. M.; Torres, T. Self-Assembly, Host–Guest Chemistry, and Photophysical Properties of Subphthalocyanine-Based Metallosupramolecular Capsules. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10503–10511.
- (201) Claessens, C. G.; Torres, T. Inclusion of C60 Fullerene in a M3L2 Subphthalocyanine Cage. *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 1298–1299.
- (202) Revuelta-Maza, M. A.; Hally, C.; Nonell, S.; de la Torre, G.; Torres, T. Crosswise Phthalocyanines with Collinear Functionalization: New Paradigmatic Derivatives for Efficient Singlet Oxygen Photosensitization. *Chempluschem* **2019**, *84*, 673–679.
- (203) Revuelta-Maza, M.; Mascaraque, M.; González-Jiménez, P.; González-Camuñas, A.; Nonell, S.; Juarranz, Á.; De La Torre, G.; Torres, T. Assessing Amphiphilic ABAB Zn(II) Phthalocyanines with Enhanced Photosensitization Abilities in In Vitro Photodynamic Therapy Studies Against Cancer. *Mol. 2020, Vol. 25, Page 213* **2020**, *25*, 213.
- (204) Mikkilä, J.; Anaya-Plaza, E.; Liljeström, V.; Caston, J. R.; Torres, T.; Escosura, A. de la; Kostianen, M. A. Hierarchical Organization of Organic Dyes and Protein Cages into Photoactive Crystals. *ACS Nano* **2016**, *10*, 1565–1571.
- (205) Revuelta-Maza, M. A. Synthesis, Aggregation and Photophysical Studies of A2B2 Phthalocyanines: Novel Archetypes for Anticancer and Antimicrobial

Photodynamic Therapy, UAM, 2019.

- (206) Revuelta-Maza, M. Á.; de las Heras, E.; Agut, M.; Nonell, S.; Torres, T.; de la Torre, G. Self-Assembled Binaphthyl-Bridged Amphiphilic ABB Phthalocyanines: Nanostructures for Efficient Antimicrobial Photodynamic Therapy. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4955–4963.

# Capítulo 1



# 1.Introducción

## 1.1. Reacciones catalizadas por ensamblados metal-ligando 3D

Una de las grandes ventajas de la química supramolecular, y en concreto del "self-assembly" es que permite preparar sistemas moleculares complejos que no son fácilmente alcanzables utilizando enfoques sintéticos covalentes "convencionales". Eso no quiere decir que los sistemas auto-ensamblados estén exentos de desafíos, ya que, por ejemplo, es difícil generar ensamblados que contengan niveles apreciables de asimetría. Pero en general, se puede decir que el empleo de herramientas supramoleculares, entre las que se encuentran las interacciones metal-ligando, promueve un fácil acceso a diferentes tipos de estructuras ensambladas, entre las que se encuentran los sistemas discretos con capacidad de reconocer y albergar moléculas en su cavidad central, que de otra manera solo pueden prepararse en pequeñas cantidades después de muchas semanas o meses de laboriosa síntesis.

Como ya se mencionó en la Introducción General, una de las aplicaciones de las cavidades metalo-orgánicas es su uso como espacios confinados que aumentan la molaridad efectiva de las moléculas en su interior (i.e. reactivos), permitiendo acelerar, e incluso catalizar, determinadas transformaciones químicas. Así pues, la cavidad central de una cápsula de coordinación formada por interacciones metal-ligando, al igual que la de otros sistemas supramoleculares anfitrión, podría recordar a un sitio enzimático activo. Sin embargo, la comparación real que se puede establecer entre un hueco simple, altamente simétrico, a menudo hidrofóbico de un sistema huésped de una cápsula de coordinación típica y el entorno complejo, altamente asimétrico y en gran parte polar de un sitio activo de enzima es bastante discutible. Además, los mecanismos que utiliza una enzima para acelerar las reacciones químicas son, en muchos casos, muy diferentes a los observados en la catálisis supramolecular en cavidades moleculares sintéticas. No obstante, lo que no se puede discutir es que las enzimas sirven como ejemplo e inspiración del nivel de catálisis que se puede lograr utilizando únicamente interacciones no covalentes.

Los primeros catalizadores supramoleculares fueron receptores hechos completamente de enlaces covalentes.<sup>1</sup> Estos anfitriones frecuentemente deben

sus propiedades catalíticas a la pre-organización provocada por el reconocimiento molecular, de los dos reactivos, que fuerza su aproximación. Existe un gran número de publicaciones de "catálisis" por co-encapsulación que implican la aceleración de reacciones, por ejemplo, de cicloadición de Diels-Alder. Así, el metalaciclo de porfirina representado en la Figura 1.1, desarrollado por el grupo Sanders, es capaz de co-encapsular dos sustratos, un dieno y un dienófilo, debido al efecto hidrofóbico, aumentando así hasta 200 veces la velocidad de la reacción de cicloadición.<sup>2</sup>

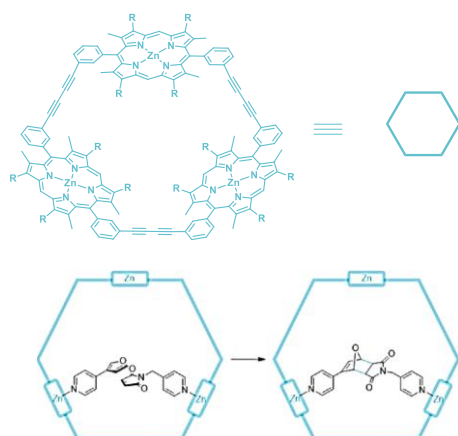


Figura 1.1. Primer receptor covalente basado en porfirinas capaz de catalizar reacciones de cicloadición.<sup>2</sup>

Posteriormente, la llegada de los sistemas moleculares auto-ensamblados mediante interacciones no covalentes, y de las evidencias de su actuación como anfitriones, condujo inevitablemente a que se utilizasen como contenedores catalíticos. En 1997, Rebek, demostró que su dímero ensamblado mediante enlaces de hidrógeno (Figura 1.2) aceleraba la reacción de Diels-Alder entre la benzoquinona y el ciclohexadieno.<sup>3</sup> Al igual que en estudios anteriores, la aceleración es una consecuencia de la complejación dual del dieno y el dienófilo.

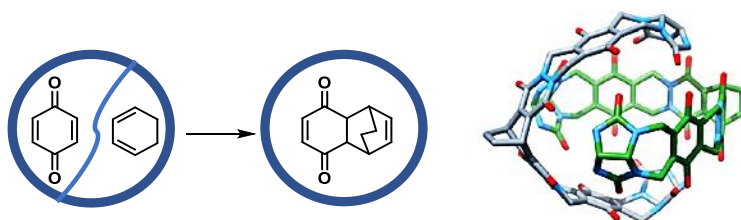
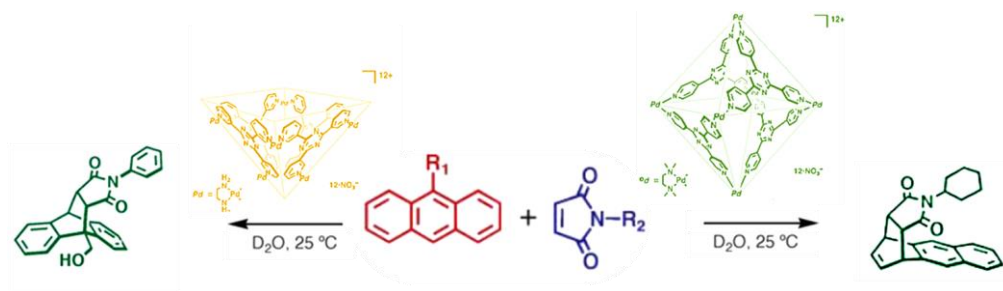


Figura 1.2. Reacción de Diels-Alder catalizada por la cápsula de Rebek.<sup>3</sup>

Por otro lado, las cápsulas de coordinación también surgieron como sucesores prometedores de los primeros receptores covalentes, ya que no solo son más accesibles sintéticamente que las cápsulas covalentes e incluso que los sistemas ensamblados por enlaces de hidrógeno, sino que también están invariablemente cargadas. Teniendo en cuenta que la estabilización electrostática en la catálisis enzimática es un papel importante, estos sistemas ofrecen la oportunidad de explotar otros mecanismos además de la pre-organización del sustrato.

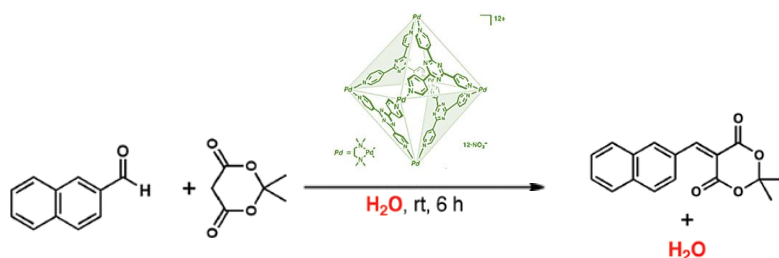
El primer ejemplo de catálisis utilizando estos sistemas proviene del grupo de Fujita,<sup>4</sup> el cual es considerado el investigador más relevante en el desarrollo de ensamblados de coordinación tridimensionales, por haber creado una serie de estructuras supramoleculares que recuerdan a los sólidos platónicos. Usando el octaedro *o*-[Pd<sub>6</sub>L<sub>4</sub>] formado por ligandos tritópicos y sales de Pd(II) bloqueadas en *cis* (Esquema 1.1), Fujita y colaboradores llevaron a cabo reacciones de Diels Alder entre derivados de antraceno y maleimida en disolución acuosa, gracias a la encapsulación de los reactivos hidrófobos dentro de la cápsula octaédrica.<sup>5</sup> Esta reacción, que sería extremadamente difícil, si no imposible, de realizar en la ausencia de la caja, tiene lugar con una regioselectividad inusual debido a las restricciones geométricas. La desventaja de este proceso es que requiere cantidades estequiométricas de cápsula octaédrica debido a que el producto de reacción permanece alojado en la cavidad catalítica (inhibición por el producto). Sin embargo, los autores demostraron que cambiando la cavidad a *b*-[Pd<sub>6</sub>L<sub>4</sub>], un anfitrión metalo-orgánico más abierto y con forma de cuenco, se facilita la renovación catalítica (Esquema 1.1). En trabajos posteriores se probó como diferencias muy sutiles en el tamaño de la cavidad afectan la reactividad.<sup>6</sup>



Esquema 1.1. Primer ejemplo de una reacción de Diels-Alder catalizada por cápsulas de coordinación desarrolladas por Fujita.<sup>5</sup>

Tras esta publicación pionera, se desarrollaron otro tipo de reacciones catalizadas por cápsulas de coordinación. Por ejemplo Fujita estudio las reacciones de

adición fotoquímica cruzada de olefinas utilizando el su octaedro de paladio.<sup>7</sup> Posteriormente otros grupos desarrollaron este mismo tipo de reacciones utilizando otro tipo de cavidades de coordinación.<sup>8,9</sup> También se han desarrollado reacciones de condensación de Knoevenagel.<sup>10-12</sup> Entre ellas podemos destacar el trabajo de Fujita,<sup>10</sup> que demostró que el octaedro o-[Pd<sub>6</sub>L<sub>4</sub>] promueve la condensación de Knoevenagel entre el ácido de Meldrum y el naftaldehído (Esquema 1.2).



Esquema 1.2. Reacción de condensación de Knoevenagel catalizado por el octaedro o-[Pd<sub>6</sub>L<sub>4</sub>] desarrollada por Fujita.<sup>10</sup>

Otras reacciones catalizadas ampliamente estudiadas han sido las epoxidaciones,<sup>13-15</sup> la eliminación de Kemp,<sup>16,17</sup> reacciones de hidroformilación,<sup>18,19</sup> adiciones de Michael,<sup>20,21</sup> reacciones en cascada,<sup>22,23</sup> la hidratación de alquinos<sup>24</sup> y reacciones de sustitución nucleófila<sup>25</sup> (Figura 1.3).

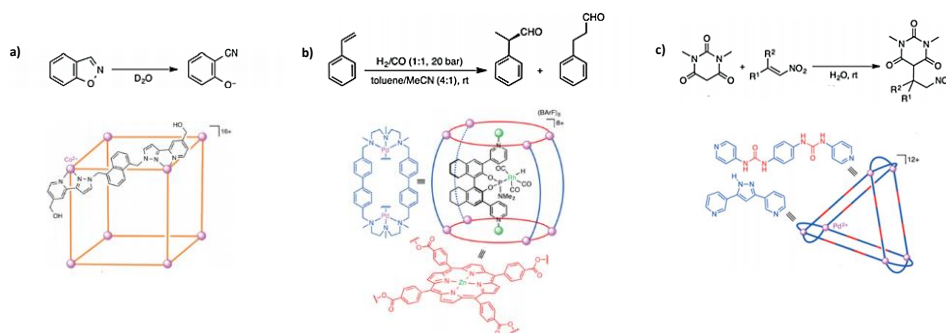


Figura 1.3. Ejemplos de reacciones catalizadas por cápsulas metalo-orgánicas: a) eliminación de Kemp; b) hidroformilación; y c) adición de Michael.

## 1.2. Procesos inducidos por luz en ensamblados metal-ligando

Como se ha ido comentando a lo largo de estas páginas, las cápsulas metalo-orgánicas han sido objeto de estudio durante más de 30 años, tanto por las estructuras tan interesantes que se crean mediante los procesos de autoensamblaje como por las posibilidades asociadas con la unión de huéspedes dentro de las cavidades centrales.

Por otro lado, los estudios sobre reacciones iniciadas por las interacciones de la luz con especies orgánicas e inorgánicas han sido ampliamente abordados en los últimos años por numerosos investigadores, siendo de vital importancia, para el desarrollo de métodos sintéticos 'verdes', como es el caso de la fotocatálisis.<sup>26</sup> La conversión de energía lumínica en energía química ha sido ampliamente utilizada por los químicos sintéticos, a pesar de que el uso de luz de alta energía presenta serios problemas relacionados con la estabilidad de las moléculas y la existencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en los últimos años, el uso de catalizadores fotoactivos, como los complejos de Ir(III) o Ru(III), así como de fotocatalizadores puramente orgánicos, ha permitido llevar a cabo reacciones fotoquímicas sobre una amplia gama de sustratos orgánicos y organometálicos en condiciones suaves. En concreto, los avances en el campo de la catálisis fotoredox han impulsado un renacimiento de las reacciones fotoquímicas iniciadas por transferencia electrónica o de energía (ET).<sup>27</sup>

En este sentido, la sinergia de los dos campos (i.e. reacciones fotoinducidas en cavidades metalo-supramoleculares) ofrece poderosas posibilidades sintéticas. El empleo de estrategias de coordinación metal-ligando permite ensamblar múltiples unidades cromóforas potencialmente reactivas en una sola especie alrededor de una cavidad central. Esto puede proporcionar una concentración local de cromóforos rodeando a un huésped central mucho mayor de la que acontecería en disolución en condiciones normales, provocando un "efecto antena" por el cual la energía de excitación de múltiples fuentes se dirige a un solo sitio de reacción. Estos ensamblados pueden iniciar reacciones sobre los huéspedes albergados en la cavidad central tras experimentar procesos de transferencia de energía o de electrones fotoinducidos desde los fotosensibilizadores componentes de la caja. Alternativamente, un huésped que es capaz de absorber luz puede sufrir una reacción fotoinducida dentro de la cavidad, la cual solo actúa como un entorno para proporcionar un microambiente

restringido para que ocurra la reacción. Aunque el número de publicaciones en este campo es todavía escaso, vamos a comentar algunos ejemplos.

El grupo de Raymond publicó uno de los primeros ejemplos de reacción de un huésped en la cavidad central de un complejo metalo-orgánico el cual fotosensibiliza un reordenamiento alílico de iones de cinamilalquilamonio encapsulados para formar un derivado termodinámicamente desfavorecido (Figura 1.4). La reacción se desencadena mediante la absorción de luz por parte las moléculas componentes del anfitrión seguido de la transferencia de electrones fotoinducida (PET) del tetraedro  $[Ga_4L_6]^{12-}$  al huésped.<sup>28</sup>

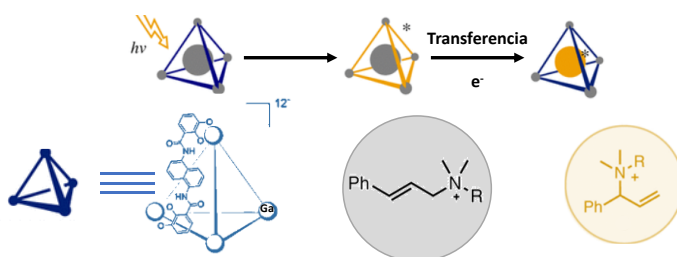


Figura 1.4. Reacción fotoinducida dentro de un ensamblado metal-ligando  $[Ga_4L_6]^{12-}$ .<sup>28</sup>

Un campo en rápida evolución que involucra reacciones de fotocatalisis en espacios confinados es la generación fotocatalítica de  $H_2$  a partir del agua.<sup>29-32</sup> En estos casos, los iones metálicos utilizados en los ensamblados de las cápsulas ( $Co^{II}$ ,  $Fe^{II}$  o  $Ni^{II}$ ) tienen la actividad redox necesaria para efectuar la reducción catalítica de protones cuando se encuentran en estado reducido, que a su vez se generan mediante PET a partir de fotosensibilizadores independientes que pueden estar encapsulados o no dentro de la cavidad. Recientemente Reek adoptó el enfoque inverso, incorporando los fotosensibilizadores en un ensamblado metal-ligando  $[Fe_4L_6]$ , y uniendo el centro metálico reactivo imitador del sitio activo de la hidrogenasa a las paredes internas del poliedro metalo-orgánico (Figura 1.5).<sup>33</sup>

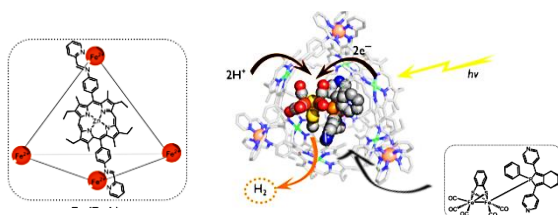


Figura 1.5. Generación fotoinducida de  $H_2$  a partir de un imitador de hidrogenasa de dihierro unido dentro de la cavidad de la jaula  $[Fe_4L_6]$ .<sup>33</sup>

Gran parte de las estructuras metalo-orgánicas desarrolladas por Fujita están basadas en interacciones metal-ligando con sales de Pd(II) o Pt(II) que no presentan actividad fotoredox, por lo que es el ligando orgánico el responsable de iniciar los procesos de transferencia de energía o electrones. Un ejemplo destacado es el ilustrado en la Figura 1-6, en el que se ha explotado la naturaleza pobre en electrones de los ligandos componentes de la estructura metalo-orgánica de tipo  $\text{Pd}_6\text{L}_4$  para facilitar la PET desde una variedad de huéspedes orgánicos encapsulados hasta los componentes del poliedro.<sup>34</sup> El mecanismo de esta reacción es (i) fotoexcitación química del ligando de triazina de la estructura metalo-orgánica, (ii) transferencia de electrones desde un huésped de adamantano en contacto cercano al ligando fotoexcitado, dando lugar a un adamantilo catión radical y a un anión radical de la caja y (iii) el radical adamantilo es atrapado inmediatamente por  $\text{O}_2$  para dar los productos oxidados, a la vez que el anión radical de la caja se "quenchea" con  $\text{O}_2$ . Así, se han descrito reacciones de oxidación fotocatalizadas por dicha caja sobre diferentes alcanos cíclicos con buenos rendimientos,<sup>35-37</sup> aunque no se observó ninguna reacción con alcanos cíclicos de gran tamaño y alcanos lineales que no pudieran acomodarse dentro del anfitrión (Figura 1.6). Esto sugiere que el sistema anfitrión-huésped es necesario para la fotooxidación.

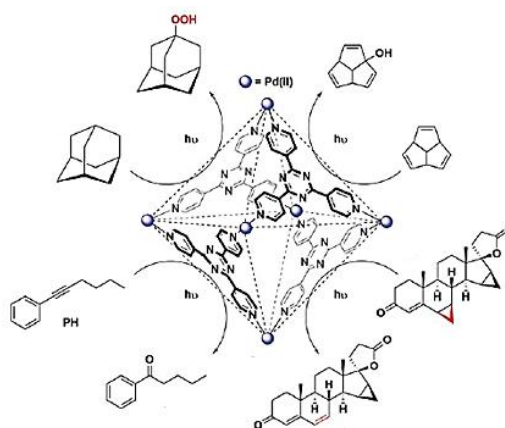


Figura 1.6. Reacciones de fotooxidación en una cavidad  $\text{Pd}_6\text{L}_4$  sintetizada por Fujita.<sup>34</sup>

Un ejemplo muy interesante referente al uso de cajas metalo-orgánicas como complejos fotocatalíticos es el descrito por Zhang y colaboradores, que prepararon ensamblados  $\text{M}_8\text{L}_2\text{L}'_4$  por complejación de núcleos de tetraarileno

a centros de Pt(II),<sup>38</sup> que pueden comportarse como sistemas donadores tras la captación de luz, debido a su naturaleza altamente emisiva inducida por la agregación. Así, estos complejos metalo-orgánicos son capaces de ensamblarse en nanoestructuras micelares, gracias a su carácter anfífilo provocado por la presencia de cadenas alquílicas, y de encapsular en su interior una molécula de Eosina-Y. El sistema multicomponente resultante presenta un comportamiento fotocatalítico para la reacción de acoplamiento cruzado entre benzotiazol y óxido de difenilfosfina en agua, siendo más eficiente que el que presentan la Eosina-Y o la caja metalo-orgánica por separado (Figura 1.7). Un producto secundario de esta reacción de acoplamiento es el H<sub>2</sub> que proviene de la recombinación de H radical, lo que convierte a este sistema en un generador de combustible solar.

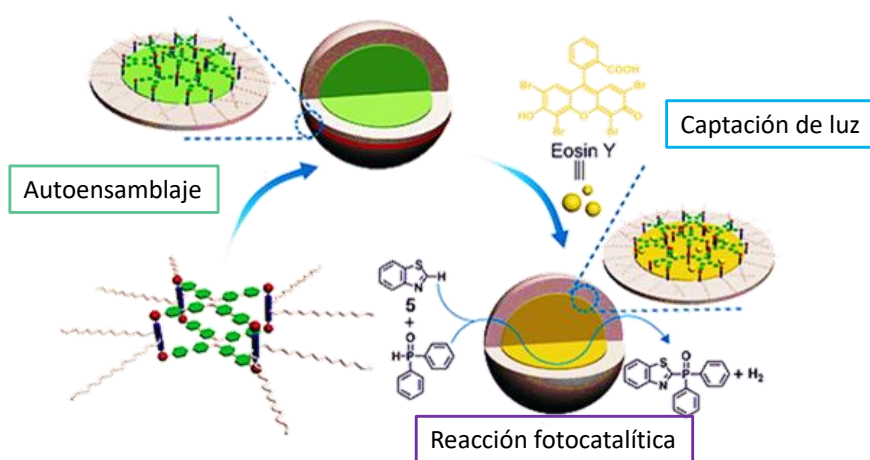


Figura 1.7. Representación del autoensamblaje del complejo metalo-orgánico de tetrarileteno, de la captación de luz del complejo anfitrión-huésped y de su aplicación en una reacción fotocatalítica.<sup>38</sup>

### 1.3. Reacciones sobre fullerenos catalizadas por ensamblados metal-ligando

Como ya vimos en la Introducción General, existen numerosos ejemplos en la literatura de encapsulación de fullerenos en cajas metalo-orgánicas. Sin embargo, un aspecto más reciente de esta área de investigación es el uso de dichos sistemas anfitrión-huésped para realizar modificaciones químicas sobre el fullereno, donde la caja actúa como un espacio confinado que permite la aceleración del proceso, pudiendo afectar también a la regioselectividad de las reacciones

En 2017 el grupo de Nitschke sintetizó un ensamblado metalo-orgánico de tipo  $M_8L_6$ , construido con porfirinas, cuya cavidad central muestra una selectividad en la complejación de derivados de fullereno, encapsulando bisaductos Diels-Alder de tipo de  $C_{60}$ -indeno o  $C_{60}$ -antraceno de forma selectiva frente a monoadductos y fullerenos y no funcionalizados (Figura 1.8). Por otro lado, la cavidad de  $Fe(II)_8L_6$  también permitió llevar a cabo una reacción de Diels-Alder entre el  $C_{60}$  y el antraceno para formar bisaductos de forma selectiva utilizando unas condiciones en las que en ausencia de la caja no se observaba reacción.<sup>39</sup>

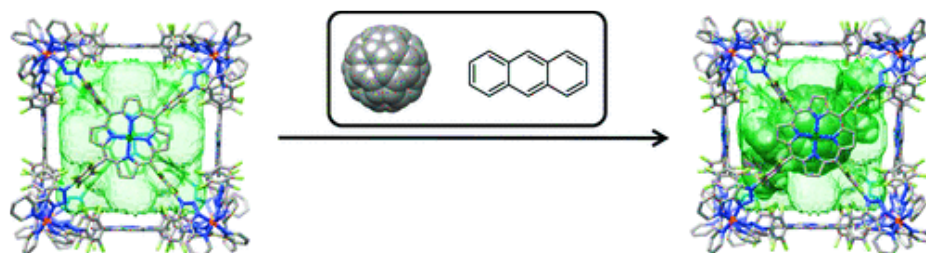


Figura 1.8. Reacción *in situ* entre  $C_{60}$  y antraceno dentro de la estructura metalo-orgánica y complejación preferencial de  $C_{60}An_2$ .<sup>39</sup>

En 2019 Clever estudio el comportamiento como anfitrión de un ensamblado de tipo  $[Pd_2L_4]^{4+}$  que se utilizó como receptor selectivo de derivados de fullereno  $C_{60}$  frente a  $C_{70}$  (Figura 1.9).<sup>40</sup> Asimismo, se preparó un ensamblado  $[Pd_2L_3(MeCN)_2]^{4+}$  el cual presenta una estructura más abierta, lo que permite también la encapsulación de  $C_{70}$  y otros derivados de fullereno. Al exponer solo una fracción de la superficie de los huéspedes unidos, la caja actúa como un grupo protector del fullereno, permitiendo controlar la monoaddición de antraceno mediante una reacción de Diels-Alder, mientras que si se lleva a cabo en disolución se obtienen mezclas de mono, di o incluso trisaductos. Además, el empleo de la cápsula  $[Pd_2L_4]^{4+}$  permite llevar a cabo la reacción en un disolvente como acetonitrilo, mientras que fuera de la cavidad hay que usar disolventes problemáticos como benceno, compuestos aromáticos clorados o  $CS_2$ .<sup>41</sup>

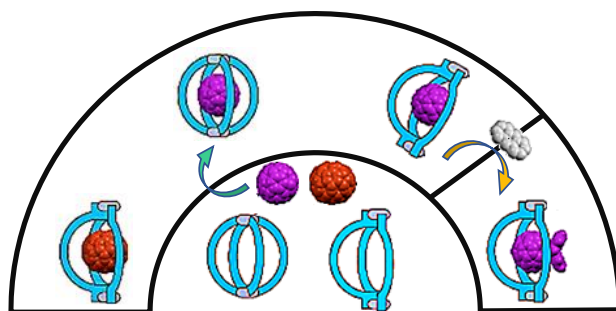


Figura 1.9. Encapsulación y funcionalización de fullerenos en una jaula  $Pd_2L_4$  y  $Pd_2L_3$ .

Un trabajo muy relevante es el realizado por Ribas y Costas, quienes utilizan una cápsula basada en porfirinas como una máscara prismática tetragonal supramolecular para ejercer un control total sobre la reactividad y la regioselectividad ecuatorial de las reacciones de ciclopropanación de Bingel-Hirsch sobre un  $C_{60}$  confinado en su interior (Figura 1.10).<sup>42</sup> La reacción da lugar a diferentes aductos de ciclopropano- $C_{60}$ , llegándose a obtener fullerenos tetrafuncionalizados de manera regioselectiva con buenos rendimientos y purezas. La regioselectividad está estrictamente dictada por las cuatro aberturas en forma de cruz de la nanocápsula.

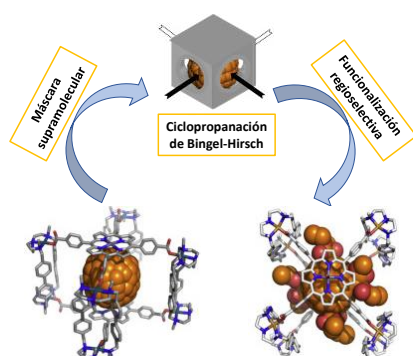
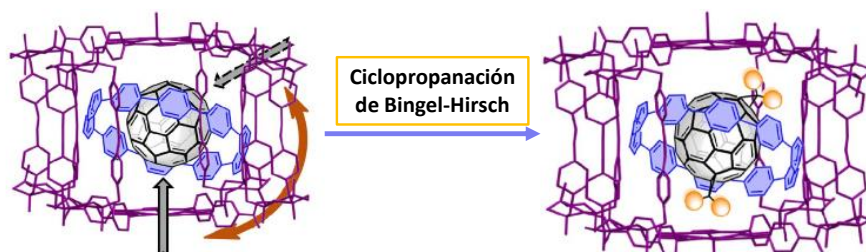


Figura 1.10. Confinamiento de una molécula de  $C_{60}$  en una nanocápsula basada en porfirinas para su funcionalización regioselectiva mediante la ciclopropanación de Bingel-Hirsch.<sup>42</sup>

Más recientemente, el grupo de Ribas ha publicado un complejo similar a una "matrioshka" (muñeca rusa) de tres capas, en el que el  $C_{60}$  se encuentra dentro de un anillo de cicloparafenileno, que a su vez está encapsulado dentro de una caja metalo-orgánica formada por autoensamblaje de una porfirina (Figura 1.11).<sup>43</sup> El complejo ternario es lo suficientemente estable en disolución para que las dos capas externas afecten a la química de adición del  $C_{60}$  huésped. De esta

manera, cuando el complejo se somete a las condiciones de ciclopropanación de Bingel-Hirsch, se observa la formación exclusiva de un único bisaducto de fullereno con geometría de adición trans-3, en una reacción que normalmente produce más de una docena de productos/regioisómeros.



*Figura 1.11. Funcionalización regioselectiva del  $C_{60}$  utilizando un complejo tipo "matrioshka" en una nanocápsula prismática tetragonal.*

Como queda reflejado en los ejemplos anteriores, la gran mayoría de las modificaciones químicas realizadas sobre derivados de fullereno en cavidades metalo-orgánicas son reacciones de cicloadición/ciclopropanación, que tienen lugar en disolventes orgánicos polares que facilitan la complejación del fullereno. Sin embargo, no se han estudiado reacciones en medios acuosos. Por otro lado, considerando que las cajas basadas en porfirinoides presentan capacidad fotosensibilizadora, un avance importante en este campo puede venir dado por la realización de reacciones inducidas por la luz sobre fullerenos complejados en el interior de la cavidad.

## 2. Objetivos

El objetivo principal de este capítulo es el estudio de diferentes ensamblados metal-ligando 3D basados en Pcs y SubPcs con cavidades centrales que permitan la encapsulación de derivados de fullereno, con el fin de: i) estudiar las interacciones fotofísicas entre los componentes de los complejos huésped: anfitrión; ii) llevar a cabo reacciones sobre el fullereno encapsulado, bien aprovechando el entorno hidrofóbico de la cavidad central o la capacidad de generar procesos fotoinducidos de transferencia electrónica o energía de los cromóforos componentes de las cajas metalo-orgánicas. Para este fin, se prepararán Pcs y SubPcs funcionalizadas con ligandos piridina o carboxifenil, en una disposición geométrica adecuada para la formación de ensamblados prismáticos por coordinación con sales de Pd(II) o Pt(II) protegidas en *cis* con ligandos de tipo diamina o trietilfosfina.

Así, se sintetizarán por un lado una serie de Pcs con funcionalización asimétrica de tipo ABAB, di- o tetrafuncionalizadas con unidades coordinantes (carboxifeniletinil, o piridiletinil). Para ello, se empleará la metodología desarrollada en el grupo de trabajo,<sup>44</sup> empleando una condensación cruzada entre ftalonitrilos voluminosos y ftalonitrilos con funcionalización adecuada que permita la introducción de los grupos coordinantes en una segunda etapa. Las Pcs sintetizadas serán utilizadas como ligandos ditópicos o tetratópicos para construir ensamblados del tipo  $[Pd_2L_4]^{4+}$  y  $[Pt_8L_2L'_4]^{8+}$ , empleando, cuando sea necesario, ligandos ditópicos lineales complementarios (Figura 1.12).

Por otro lado, se pretende emplear cápsulas de SubPc de tipo  $[Pd_3L_2]^{6+}$ , que forman complejos estables con derivados de fullereno, para utilizarlos como "matraces moleculares", llevando a cabo reacciones en el interior de la cápsula. Para ello, se preparará una batería de SubPcs funcionalizadas con grupos 3-piridiletinil con simetría  $C_3$  (Figura 1.13). La posibilidad de funcionalizar axialmente las SubPcs permitirá introducir sustituyentes hidrófilos que aporten solubilidad en agua, lo que puede conducir a nanocontenedores hidrófobos en medios acuosos con capacidad de "disolver" el fullereno en este medio.

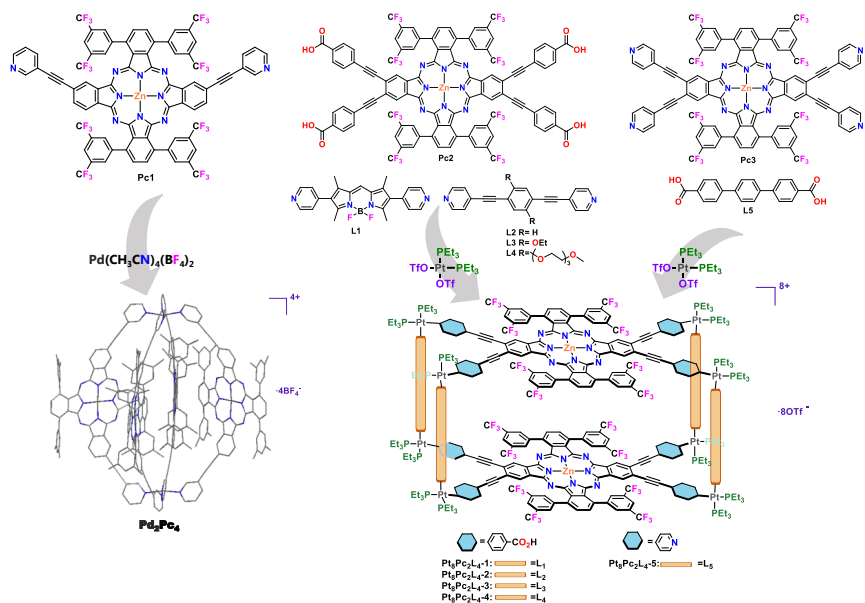


Figura 1.12. Estructuras metalo-orgánicas  $[Pd_2L_4]^{4+}$  y  $[Pt_8L_2L'_4]^{8+}$  basadas en Pcs.

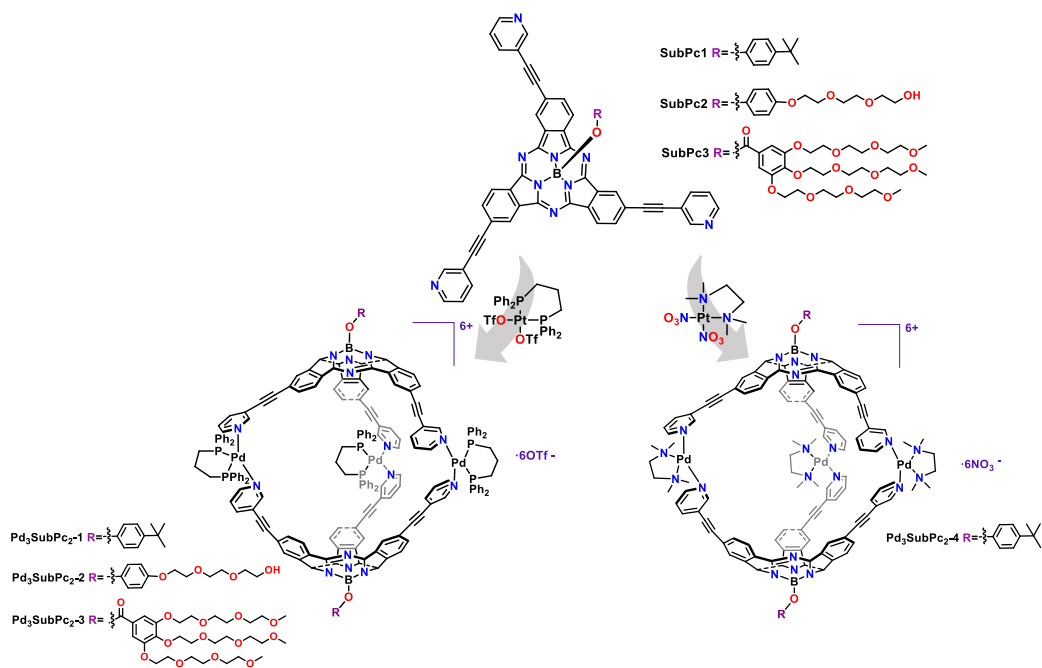


Figura 1.13. Cápsulas diméricas  $Pd_3SubPc_2$  formadas por  $SubPcs$ .

## Capítulo 1

El objetivo final de este capítulo sería el desarrollo de condiciones de reacción para llevar a cabo nuevas transformaciones sobre fullereno  $C_{60}$  encapsulados en las cavidades metalo-orgánicas preparadas, incluyendo reacciones de cicloadición en medios acuosos, no descritas hasta la de fecha, empleando las cápsulas de SubPc solubles en agua, o reacciones fotoinducidas, como es el caso de las reacciones de adición de radicales. Cabe mencionar que éstas serían el primer ejemplo de reacciones fotoredox sobre fullerenos llevadas a cabo en una cavidad metalo-orgánica.

## 3.Resultados y Discusión

### 3.1. Síntesis de ensamblados metal-ligando basados en Pcs y estudio de su capacidad como anfitriones de C<sub>60</sub>

#### 3.1.1. Síntesis de ensamblados de Pd<sub>2</sub>Pc<sub>4</sub>

Como se ha comentado en la Introducción General, el ángulo formado por los centros coordinantes del ligando orgánico y la geometría de coordinación del metal determinan el número de componentes, la forma y el tamaño del ensamblado.<sup>45</sup> La combinación de ligandos bidentados de piridina y cationes Pd(II) o Pt(II) planos cuadrados ha demostrado ser un procedimiento muy fiable para la formación de autoensamblados supramoleculares  $M_nL_{2n}$  (M= centro metálico con coordinación plano cuadrada; L= ligando bidentado) en las que los cuatro sitios de coordinación de los centros metálicos planos cuadrados están ocupados por los anillos de piridina. Estos ligandos bidentados están ligeramente distorsionados, por lo que a los complejos correspondientes se le conoce como “tipo banana”) y pueden adoptar conformaciones en las que los vectores de enlace de las dos piridinas se alejan entre sí, son colineales o se dirigen hacia un punto común en el espacio. La variedad de estructuras  $M_nL_{2n}$  que pueden resultar a partir de un determinado ligando se encuentra representada en la Figura 1.14a, mientras que la Figura 1.14b representa los ligandos según los ángulos 2D aproximados entre piridinas.<sup>45</sup> En general, todas las estructuras presentan grandes aberturas que permiten que pequeñas moléculas huésped entren y salgan de las cavidades.

En este trabajo, se decidió abordar la preparación de este tipo de complejos metalo-orgánicos. Previamente, en el grupo de investigación, se habían preparado helicates  $Fe^II_2Pc_3$  como los representados en la Figura 20 de la Introducción General preparados a partir de Pcs ABAB adecuadamente funcionalizadas con ligandos fenilamina capaces de ensamblarse a complejos de Fe(II) mediante la formación de iminas y enlaces N-Fe.<sup>46</sup>

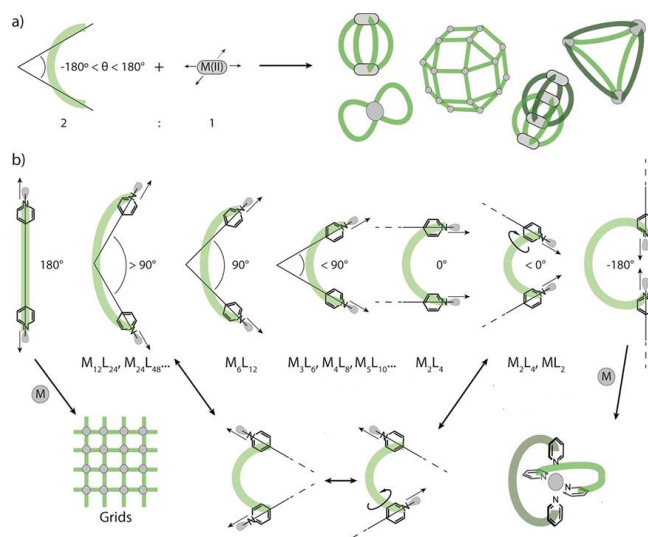
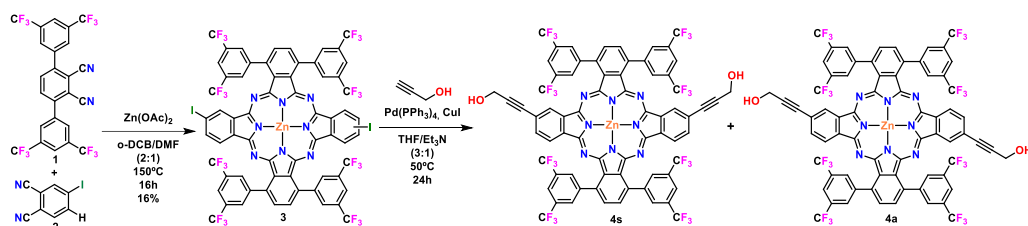


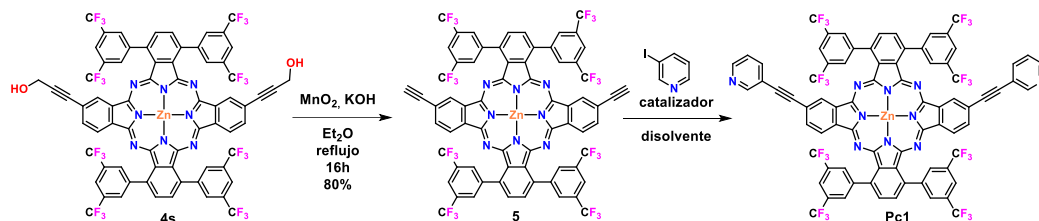
Figura 1.14. a) Variedad de estructuras  $M_nL_{2n}$  formadas por la unión de una sal metálica  $M(II)$  y un ligando bidentado. b) Tipos de ligandos según el ángulo entre sus pares libres.<sup>45</sup>

En nuestro caso, decidimos emplear una Pc con geometría similar, pero funcionalizada con grupos etinil-3-piridil que presentaría la geometría adecuada para formar complejos  $Pd_2Pc_4$ , similares a los descritos por Clever (ver Figura 1.9), que presentarían una cavidad central mayor. Para ello, se debe preparar una Pc precursora **Pc1** con geometría ABAB, para lo cual se sigue la aproximación descrita en el grupo de trabajo que consiste en la condensación cruzada entre un ftalonitrilo voluminoso **1**, funcionalizado con grupo bis(trifluorometil)fenil en las posiciones 2,5, que no puede autocondensarse debido al impedimento estérico, y 4-iodoftalonitrilo (**2**) que permitirá la derivatización posterior mediante reacciones de acoplamiento en la Pc obtenida.<sup>44</sup> Debido a que **3** está formada por una mezcla de regioisómeros, es necesario proceder a su separación para obtener el ligando final con la geometría "cisoide" necesaria para formar la caja metalo-orgánica. Para ello de nuevo se siguió el procedimiento descrito en el grupo,<sup>46</sup> que consiste en la reacción con alcohol propargílico, mediante un acoplamiento de Sonogashira en presencia de  $Pd(PPh_3)_4$  y  $CuI$  (Esquema 1.3), que conduce a los isómeros *sin* (**4s**) y *anti* (**4a**), que pueden ser separados por columna cromatográfica, obteniéndose en torno a un 40% de cada regioisómero. La identificación de cada uno de los ellos puede realizarse por  $^1H$ -RMN.<sup>46</sup>



Esquema 1.3. Síntesis del isómero **4s**, partiendo de la ciclometramerización entre los ftalonitrilos **1** y **2** y la posterior reacción de acoplamiento de Sonogashira con el alcohol propargílico.

Una vez separado el isómero *sin*, que es el que nos interesa, y tras una reacción de oxidación-d Descarboxilación, se obtuvo la Pc **5**, que presenta dos grupos etinilos que pueden dar lugar a un nuevo acoplamiento de Sonogashira con 3-iodopiridina para así preparar el ligando ftalocianínico **Pc1** buscado (Esquema 1.4)



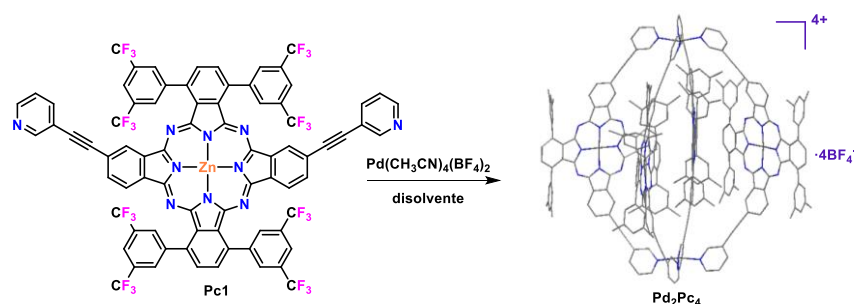
Esquema 1.4. Síntesis de **Pc1** mediante acoplamiento de Sonogashira.

Para este último acoplamiento se probaron diferentes condiciones (Tabla 1.1) Primero se usó como disolvente THF/Et<sub>3</sub>N y calentando a 60 °C (A), pero en este caso solo fue posible aislar el producto monosustituido. Un cambio de disolvente a una mezcla de DMF/DIPA y un pequeño aumento de temperatura (B), permitió obtener el producto deseado, aunque con un rendimiento del 20%. Por último, cambiando el catalizador de Pd a XPhos<sup>47</sup> y utilizando como disolvente acetonitrilo (C) se obtuvo **Pc1** con un rendimiento del 65%, cuya estructura fue confirmada mediante espectrometría de masas MALDI-TOF y RMN

Tabla 1.1. Condiciones de reacción para la síntesis de **Pc1** a partir de **Pc5**.

|          | Catalizador                                 | Disolvente            | Temperatura | Tiempo | Rdto |
|----------|---------------------------------------------|-----------------------|-------------|--------|------|
| <b>A</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /<br>CuI | THF/Et <sub>3</sub> N | 60 °C       | 72 h   | -    |
| <b>B</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /<br>CuI | DMF/DIPA              | 70 °C       | 30 h   | 20%  |
| <b>C</b> | XPhos /<br>Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> CN    | 70 °C       | 24 h   | 65%  |

Una vez obtenida el ligando **Pc1**, se intentó la síntesis de la correspondiente estructura metalo-orgánica **Pd<sub>2</sub>Pc<sub>4</sub>** eligiendo como sal metálica una fuente de Pd(II), en concreto, Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y siguiendo la metodología descrita por Clever para este tipo de estructuras (Esquema 1.5).<sup>48,49</sup> Para ello se empleó una relación molar 1 : 2 de la sal metálica y la **Pc1** respectivamente, calentado la mezcla en diferentes disolventes, que son empelados habitualmente en este tipo de ensamblados supramoleculares

Esquema 1.5. Síntesis estructura metalo-orgánica **Pd<sub>2</sub>Pc<sub>4</sub>**.

Se probaron diferentes condiciones, variando el disolvente la temperatura y el tiempo de reacción (Tabla 1.2). Primero se eligió como disolvente CD<sub>3</sub>CN y se calentó a 50 °C durante 16 h (A). Un análisis de la reacción por <sup>1</sup>H-RMN y por espectrometría de masas indicó la ausencia de caja, por lo que se decidió aumentar el tiempo de reacción a 48 h (B) pero de nuevo no se observaron indicios de formación de la estructura metalo-orgánica. Posteriormente se

cambió el disolvente por DMSO-d<sub>6</sub> con el fin de poder aumentar la temperatura de la reacción a 70 °C. La reacción se mantuvo durante 16 h (C) y 48 h (D) pero estas condiciones tampoco fueron las adecuadas para el aislamiento de la estructura deseada, observándose únicamente la Pc de partida.

*Tabla 1.1. Condiciones para la preparación del ensamblado metalórgánico **Pd<sub>2</sub>Pc<sub>4</sub>**, usando Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> como fuente de Pd.*

|          | Disolvente          | Temperatura | Tiempo |
|----------|---------------------|-------------|--------|
| <b>A</b> | CD <sub>3</sub> CN  | 50 °C       | 16 h   |
| <b>B</b> | CD <sub>3</sub> CN  | 50 °C       | 48 h   |
| <b>C</b> | DMSO-d <sup>6</sup> | 70 °C       | 16 h   |
| <b>D</b> | DMSO-d <sup>6</sup> | 70 °C       | 48 h   |

A la vista de que las condiciones anteriores no funcionaron, se decidió cambiar la fuente de Pd (Tabla 1.3). En este caso se siguieron las condiciones descritas por Yoshizawa para preparar estructuras de tipo Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>, en las que utiliza el ligando, la sal Pd(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AgNO<sub>3</sub> en una proporción 2 : 1 : 2.<sup>50</sup>

*Tabla 1.2. Condiciones para la preparación del ensamblado metalórgánico **Pd<sub>2</sub>Pc<sub>4</sub>** utilizando la fuente de Pd descrita por Yoshizawa.*

|          | Sal Pd                                                                     | Disolvente          | Temperatura | Tiempo |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|--------|
| <b>A</b> | Pd(DMSO) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /<br>AgNO <sub>3</sub>               | DMSO-d <sub>6</sub> | 70 °C       | 2 h    |
| <b>B</b> | Pd(DMSO) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /<br>AgNO <sub>3</sub>               | DMSO-d <sub>6</sub> | 70 °C       | 16 h   |
| <b>C</b> | Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /<br>AgNO <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> CN  | 70 °C       | 2 h    |

Siguiendo las condiciones descritas, la reacción se mantuvo durante 2 h (Tabla 1.3, A) pero no se observó la formación de la caja, por lo que se decidió aumentar el tiempo de reacción a 16 h (B), aunque tampoco condujo a la estructura propuesta. Por último, un nuevo cambio de la sal metálica a  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ , aplicando de nuevo las mismas condiciones de reacción, tampoco condujo a la formación de la estructura buscada.

A la vista de que la preparación de la estructura  **$\text{Pd}_2\text{Pc}_4$**  propuesta presentaba serias dificultades, y teniendo en cuenta lo costoso que resultaba la síntesis del ligando Pc de partida, decidimos abandonar esta aproximación e intentar otras aproximaciones para la preparación de cajas metalo-orgánicas basadas en Pcs. Aunque los cálculos semiempíricos (PM3) realizados con el programa Scigress indican que la formación de la estructura metalo-orgánica  $\text{Pd}_2\text{Pc}_4$  es posible, todo parece indicar que la rigidez del ligando ftalocianínico dificulta su formación.

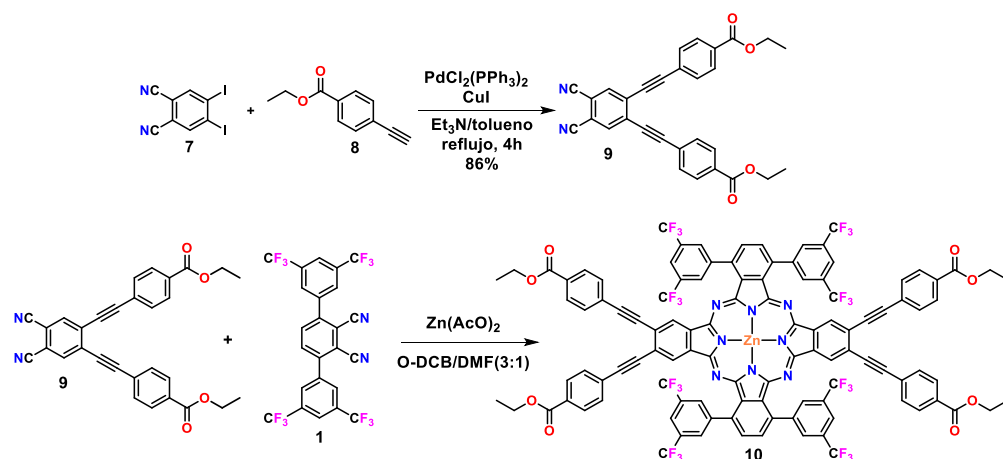
### 3.1.2. Ensamblados metal-orgánicos prismáticos **$\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4$** heterolépticos basados en Pcs ABAB

Existen en la literatura una amplia variedad de cavidades metalo-orgánicas heterolépticas (o multicomponente) en las que se utilizan dos tipos de ligandos. Los ligandos que se utilizan son moléculas orgánicas con grupos piridina y carboxilato que se unen entre sí a través de sales metálicas mayoritariamente de Pd(II) y Pt(II).<sup>38</sup> Uno de los investigadores más activos en este área es P. Stang, que ha desarrollado, entre otros, una serie de ensamblados metalo-orgánicos prismáticos utilizando ligandos tetratópicos como tetrafeniletano, funcionalizados tanto con grupos piridilo como carboxilato, combinados con ligandos lineales dicarboxilato o dipiridina complementarios.<sup>50-54</sup> Clave para la formación de este tipo de estructuras es, como se ha comentado anteriormente, la direccionalidad de los ligandos y de la esfera de coordinación del metal que, en este caso, son sales de Pd(II) o Pt(II) protegidas en *cis* con ligandos fosfina o amina.

En nuestro caso, se diseñaron diferentes tipos de estructuras objetivo de tipo  $[\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4]$  donde L es una Pc ABAB mientras que como L se eligieron diferentes ligandos ditópicos (Figura 1.12)

### Síntesis de ftalocianinas ABAB

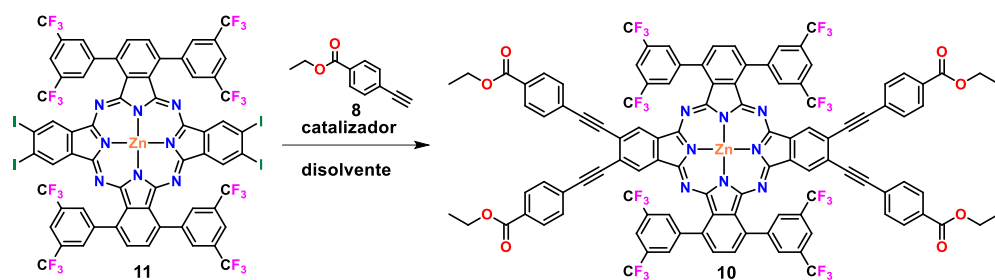
En primer lugar, se abordó la síntesis de la Pc ABAB funcionalizada con cuatro grupos carboxifeniletinil (**Pc2**), para lo cual se planificó inicialmente la preparación de la Pc **10** funcionalizado con cuatro grupos éster mediante condensación estadística entre los ftalonitrilo **1** y **9** utilizando las condiciones clásicas para la síntesis de Pcs ABAB. El ftalonitrilo **9** se preparó previamente por reacción de acoplamiento de Sonogashira entre diyodo-ftalonitrilo **7**<sup>56</sup> y el etinilbenzoato de etilo **8**<sup>57</sup> (Esquema 1.6), ambos compuestos sintetizados siguiendo los procedimientos descritos en la literatura. Sin embargo, siguiendo este procedimiento, la Pc ABAB **10** apareció contaminada por una cierta cantidad de la Pc isómera AABB que proviene de un cierto grado de autocondensación del ftalonitrilo voluminoso **1**. Ya se había observado en otras reacciones llevadas a cabo en el grupo de investigación<sup>58</sup> que este precursor puede dar cierta proporción de autocondensación en función de la reactividad cruzada con el otro ftalonitrilo. Desafortunadamente, el isómero AABB no pudo separarse eficientemente de la Pc **10**, por lo que decidimos abordar su síntesis por otra ruta.



*Esquema 1.6. Ruta sintética para la obtención de Pc **10** mediante la cicl tetramerización entre los ftalonitrilos **1** y **9***

Para ello se preparó en primer lugar la Pc tetrayodada **11** por reacción de condensación cruzada entre los ftalonitrilos **1** y **7**, que se somete a continuación a una reacción de Sonogashira con 6 equiv. del 4-etinilbenzoato de etilo (**8**) (Esquema 1.7).

## Capítulo 1



Esquema 1.7. Cuádruple acoplamiento de Sonogashira entre **11** y **8** para obtener Pc **10**.

Para este cuádruple acoplamiento se probaron diferentes condiciones (Tabla 1.4)

Tabla 1.3. Condiciones para la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre **11** y **8** para obtener la Pc **10**.

|          | Catalizador                                              | Disolvente                     | Temperatura  | Tiempo |
|----------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------|
| <b>A</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CuI | THF / Et <sub>3</sub> N (3:1)  | reflujo      | 16 h   |
| <b>B</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CuI | THF / Et <sub>3</sub> N (3:1)  | 50 °C        | 48 h   |
| <b>C</b> | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , AsPh <sub>3</sub>   | Tol. / Et <sub>3</sub> N (3:1) | 90 °C        | 48 h   |
| <b>D</b> | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , AsPh <sub>3</sub>   | THF / Et <sub>3</sub> N (3:1)  | 50 °C        | 72 h   |
| <b>E</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CuI | Et <sub>3</sub> N              | t.a -> 40 °C | 48 h   |
| <b>F</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> / CuI                 | Piperidina                     | t.a          | 48 h   |
| <b>G</b> | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> / CuI                 | DMF / DIPA                     | 70 °C        | 24 h   |

Primero se probaron las condiciones clásicas de Sonogashira utilizando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador y CuI, en una mezcla de THF/Et<sub>3</sub>N en proporción 3:1 calentando a diferentes temperaturas (A, B). En ambos casos, tras el aislamiento mediante columna cromatográfica, se aisló una mezcla de **10** con productos de adición conjugada de las sales de Cu del etinilbenzoato de etilo sobre los grupos etinilbenzoato ya introducidos en la Pc, encontrándose en el

espectro de masas picos correspondientes a una, dos y hasta tres adiciones (Figura 1.15).

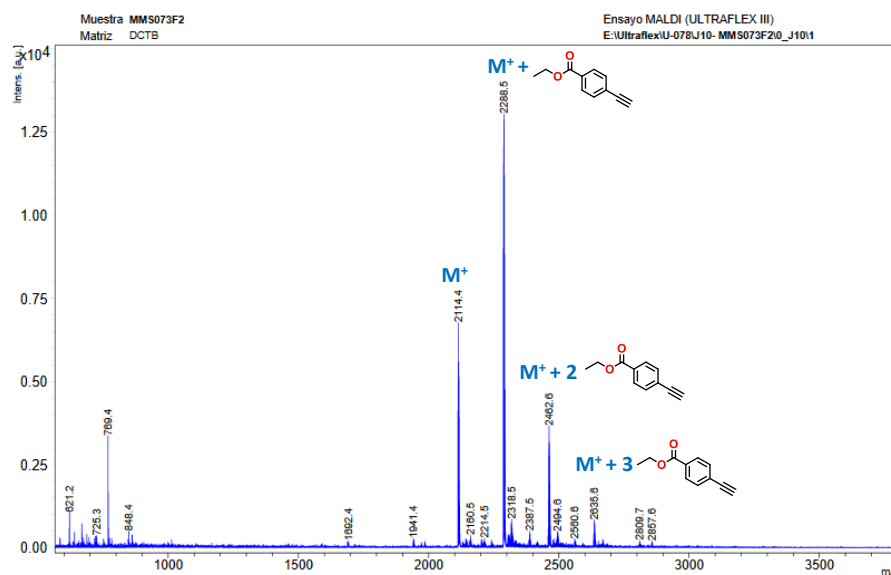


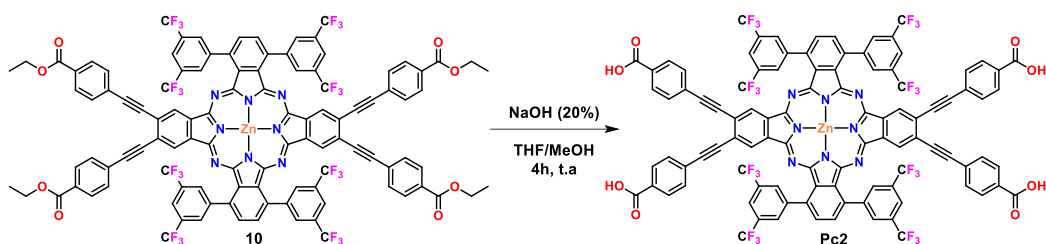
Figura 1.15. Mezcla de productos obtenidos en la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre **11** y **8**.

A continuación, se decidió probar condiciones de reacciones de Sonogashira sin la utilización de cobre para evitar las adiciones conjugadas (entradas C y D, Tabla 1.4). Sin embargo, en estas condiciones, la reacción no se completa, obteniéndose una mezcla de productos de acoplamiento.

Volviendo de nuevo al uso de sales de Cu(I), se procedió a disminuir la temperatura para evitar la adición conjugada. Cuando la reacción se llevó a cabo en Et<sub>3</sub>N como disolvente a temperatura ambiente (entrada E, Tabla 1.4), tras 24 h no se observó evolución, procediéndose a continuación a calentar a 40 °C. Sin embargo, en estas condiciones no aparece producto de tetra-acoplamiento, recuperándose un 70% de la Pc de partida. A continuación, se cambió la base por piperidina (F) pero de nuevo la reacción no se produjo. Por último, se utilizó como disolvente DMF y como base diisopropilamina (DIPA)<sup>59</sup> y tras calentar la reacción a 70 °C durante 24 h (I), se obtuvo el producto deseado con un 85% de rendimiento tras purificación en columna cromatográfica.

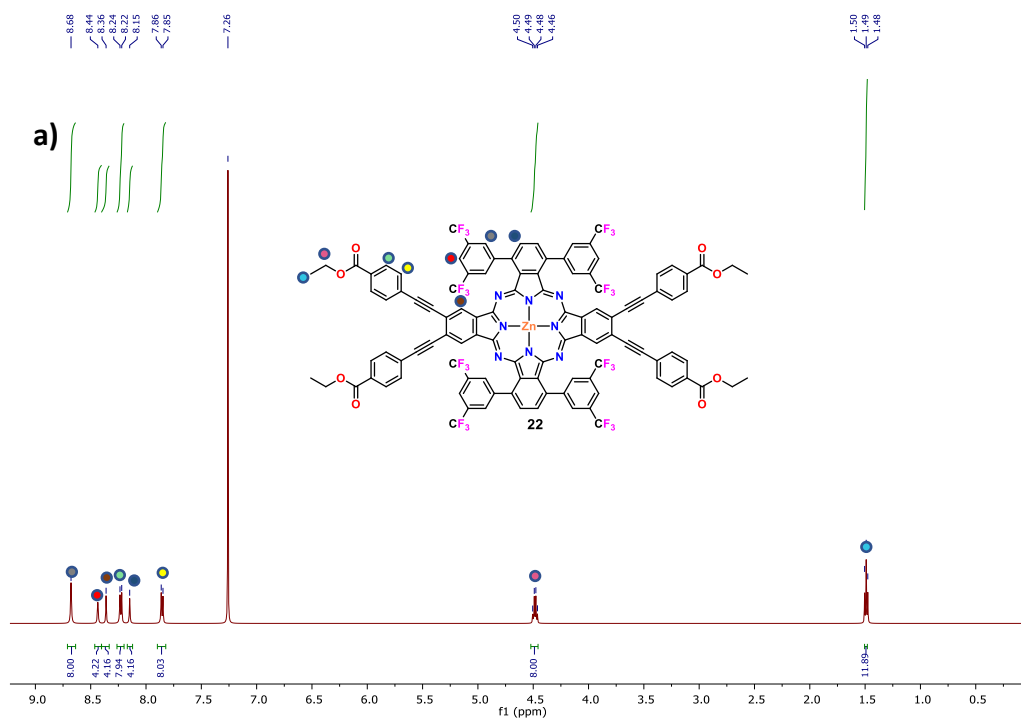
## Capítulo 1

El siguiente paso es la hidrólisis de los cuatro grupos éster de la Pc **10**, para lo que se realizó una hidrólisis básica con NaOH en una mezcla de THF/MeOH dando como resultado **Pc2** de manera cuantitativa (Esquema 1.8)



Esquema 1.8. Reacción de hidrólisis de los cuatro grupos éster de **10** para la obtención de **Pc2**.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de **10** y **Pc2** son compatibles con la gran simetría de estas moléculas. En el espectro de **Pc2** se puede observar que desaparecen las señales de los grupos etilo con respecto a **10** lo que confirma que la hidrólisis de los esteres se ha producido de manera cuantitativa (Figura 1.16).



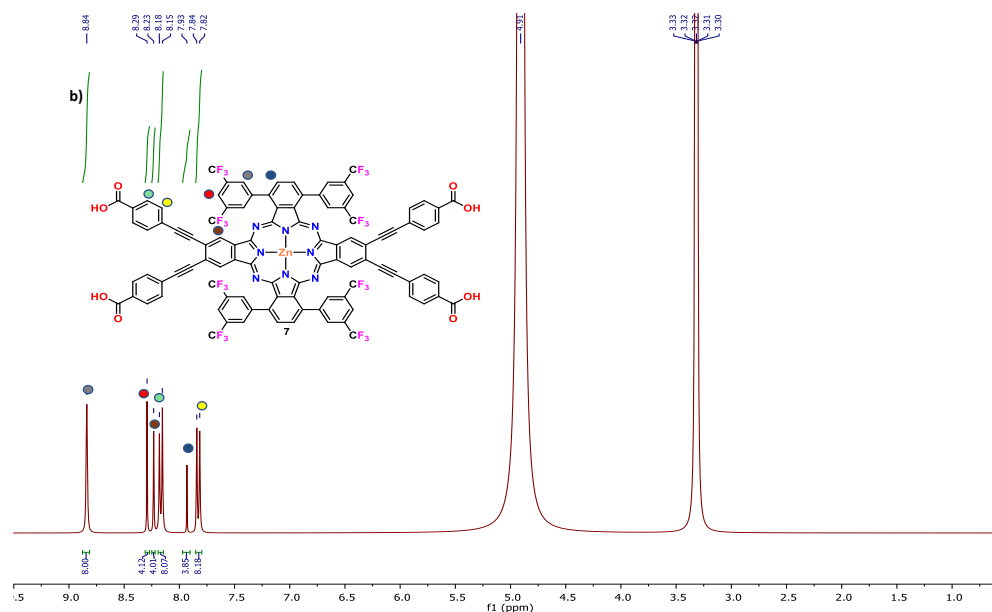
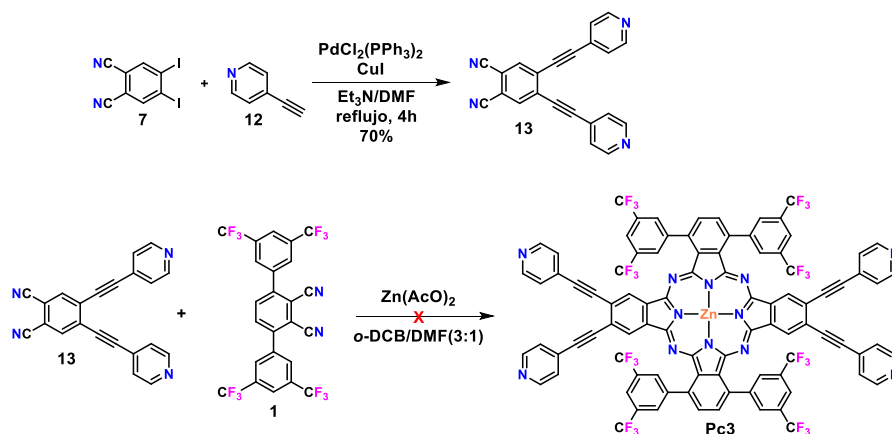


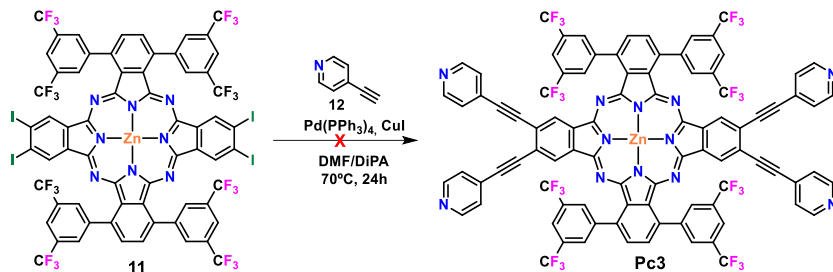
Figura 1-16. a)  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  de **10** y b)  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{MeOD}$  de la **Pc 2** donde se observa la desaparición de los grupos etilos

Por otro lado, para la síntesis de **Pc3** (Esquema 1.9) se intentó abordar una ciclótetramerización directa entre los ftalonitrilos **1** y **13**, el cual se sintetizó mediante un acoplamiento de Sonogashira entre **7** y 4-etinilpiridina (**12**), que a su vez fue sintetizada por reacción de Sonogashira con trimetilsilacetileno y posterior desprotección.<sup>60</sup>



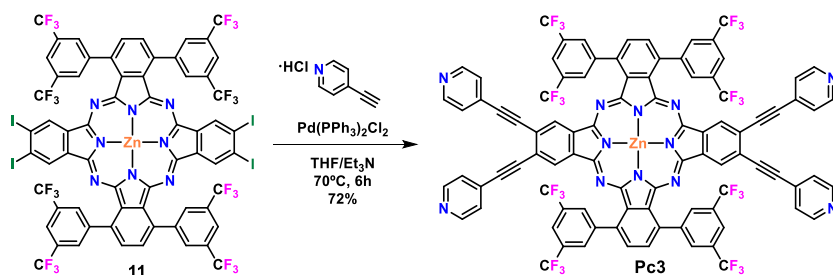
Esquema 1.9. Síntesis del ftalonitrilo **13** y posterior reacción de ciclótetramerización para la obtención de **Pc3**.

Sin embargo, la reacción de ciclotetramerización conduce a mezclas en las que no se detecta la formación de ninguna Pc, por lo que decidimos de nuevo cambiar la estrategia a un cuádruple acoplamiento sobre **11** con 4-etinilpiridina (**12**) (Esquema 1.10).



Esquema 1.10. Síntesis de **Pc3** mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira sobre **11**.

Para esta reacción se probaron las condiciones optimizadas para la síntesis de la **Pc2**, pero en este caso no condujeron al producto deseado. Es bien conocido que el carácter  $\pi$ -deficiente de la piridina dificulta las reacciones de acoplamiento en la posición 4, por lo que se decidió probar la reacción utilizando 6.0 equiv. de la sal hidrociorada de la 4-etinilpiridina (Esquema 1.11). En este caso la reacción tiene lugar de manera rápida (6 h), y eficiente, obteniéndose **Pc3** con un rendimiento del 72%, tras la purificación mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice desactivada.

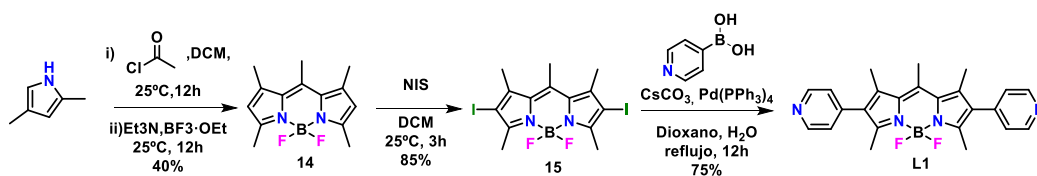


Esquema 1.11. Síntesis de **Pc3** mediante acoplamiento de Sonogashira con la sal hidrociorada de la 4-etinilpiridina.

### Síntesis de ligandos ditópicos (L)

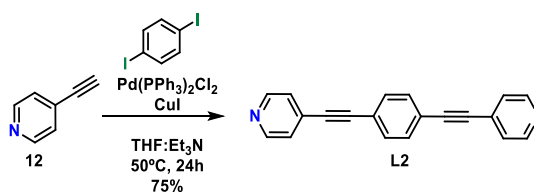
Con el ánimo de obtener cajas metalo-orgánicas heterolépticas de diferentes dimensiones y/o que puedan dar lugar a interacciones fotofísicas entre componentes, se diseñaron diferentes ligandos L para formas estructuras  $Pt_8Pc_2L'_4$ .

En primer lugar, se decidió preparar un ligando ditópico derivado de BODIPY (**L1**), que podría dar lugar a un prisma metalo-orgánico con interacciones fotoinducidas entre la Pc y este derivado porfirinoide. La molécula de BODIPY fue sintetizada en 3 etapas siguiendo el procedimiento descrito (Esquema 1.12).<sup>61</sup> La reacción de condensación del 2,4-dimetilpirrol en presencia de cloruro de acetilo en DCM y la posterior oxidación con  $BF_3 \cdot OEt$  en presencia de  $Et_3N$  dio lugar al BODIPY **14**, el cual se hizo reaccionar con *N*-yodosuccinimida (NIS) para obtener el compuesto **15** yodado en las posiciones 2 y 6. Por último, la reacción de acoplamiento de Suzuki con el ácido 4-piridilborónico utilizando como catalizador  $Pd(PPh_3)_4$  en una mezcla dioxano/agua 10:1 condujo a **L1**.



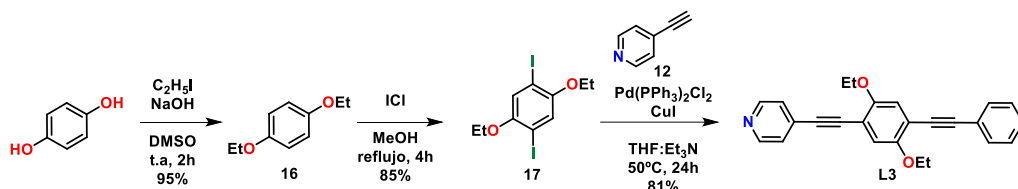
Esquema 1.12. Síntesis de **L1** a partir del 2,4-dimetilpirrol para la formación del BODIPY precursor y posterior acoplamiento de la 4-piridina.

Otros ligandos ditópicos lineales de interés son los derivados de 1,4-bis(etinil-4-piridil)benceno. En primer lugar, se sintetizó el compuesto **L2** mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre el 1,4-diiodobenceno y la 4-etinilpiridina **12** (Esquema 1.13)



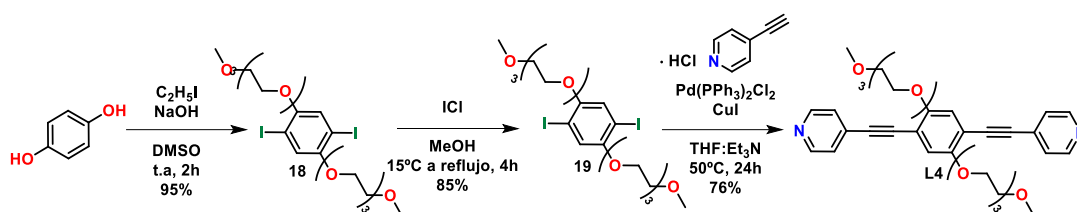
Esquema 1.13. Síntesis del ligando **L2**.

Además, se prepararon derivados funcionalizados con cadenas alquílicas (**L3**) y de polietilenglicol (**L4**) para aportar solubilidad a la caja final. El ligando **L3** se sintetizó en tres pasos (Esquema 1.14): esterificación de Williamson de la hidroquinona, yodación selectiva de las posiciones 1 y 4 con ICl,<sup>62</sup> y acoplamiento de Sonogashira con 4-etinilpiridina.



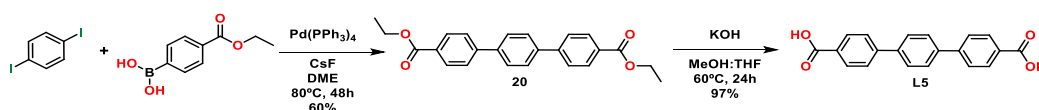
Esquema 1.14. Síntesis de **L3**.

Para la síntesis del ligando **L4**, se siguió el mismo procedimiento, con excepción del último paso, que se llevó a cabo utilizando la sal hidrociorada de la 4-etinilpiridina, ya que con la 4-etinilpiridina **12** la reacción no tuvo lugar (Esquema 1.15).



Esquema 1.15. Síntesis de **L4**.

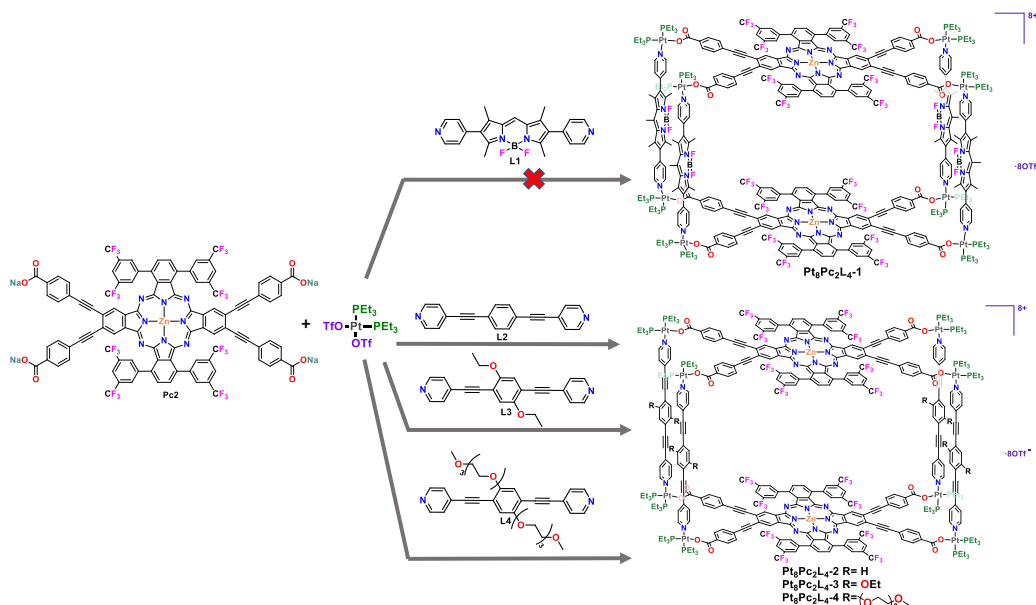
Por último, se sintetizó el ligando terfenil-diácido **L5**, siguiendo el procedimiento descrito (Esquema 1.16), para ser ensamblado con **Pc3**. Se espera que el ligando terfenilo disminuya el tamaño de la cavidad central, y dada su menor rigidez, favorezca la solubilidad del ensamblado final.



Esquema 1.16. Síntesis del ligando **L5**.

### Formación de ensamblados metalo-orgánicos $Pt_8Pc_2L_4$

Una vez sintetizados y caracterizados todos los ligandos, se procedió a la formación de las cajas metalo-orgánicas. Para ello se siguieron las condiciones descritas por Stang,<sup>51,53,55</sup> haciendo reaccionar a 50 °C durante 12 h la sal sódica de la tetracarboxiPc **Pc2** con el correspondiente ligando **L** y con la sal de cis- $Pt(PEt_3)_2OTf_2$  en proporción 1 : 2 : 4 respectivamente en una mezcla acetona : agua 4 : 1 (Esquema 1.17). En primer lugar, se intentó la síntesis de la caja **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-1** para lo que se usa como ligando lineal el BODIPY-bipiridina **L1**. De manera habitual, las reacciones de formación de estructuras metalo-orgánicas se someten a un proceso de precipitación por adición de un disolvente poco polar como el Et<sub>2</sub>O sobre la disolución de acetona. En este caso, tras la precipitación y lavado, el sólido obtenido fue analizado por <sup>1</sup>H-RMN en DMSO-d<sub>6</sub> a 70°C y ESI-MS, pero los datos espectroscópicos no daban indicios de la formación de la caja.

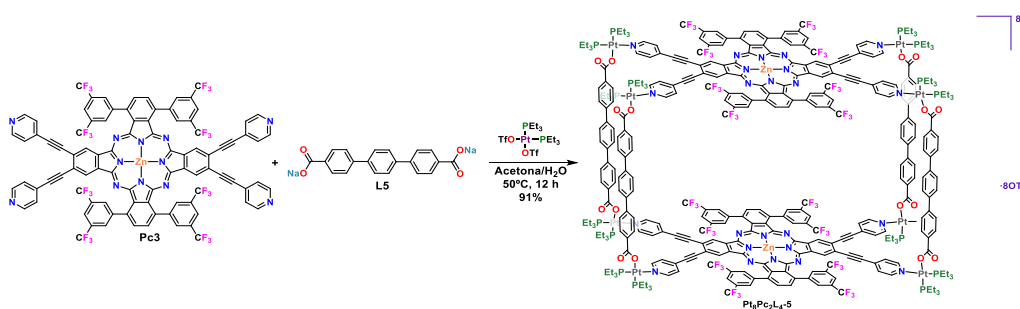


Esquema 1.17. Síntesis de estructuras supramoleculares mediante el ensamblaje de la sal sódica de **Pc2** y el correspondiente ligando **L**.

Dados los malos resultados con el ligando BODIPY, procedimos al ensamblaje de **Pc2** con la bipiridina **L2**, en las mismas condiciones anteriores para obtener **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-2**. En este caso, siguiendo el mismo protocolo, se aisló un sólido muy insoluble en la mayoría de los disolventes. Con la esperanza de la introducción de que la introducción de cadenas alquílicas en el ligando mejorase la solubilidad

del ensamblado final, procedimos a preparar **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-3** mediante el ensamblaje de **Pc2** con el ligando **L3**, siguiendo el mismo procedimiento anterior, aunque el resultado fue de nuevo un sólido bastante insoluble. Por último, dado el carácter catiónico de la caja prismática final, decidimos introducir sustituyentes de tipo PEG para intentar potenciar la solubilidad en disolventes polares. Sin embargo, el autoensamblaje de **L4** con **Pc2**, para obtener **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4** conduce de nuevo a un material de escasa solubilidad. Cabe mencionar que todos los productos se aislaron con rendimientos que oscilan entre el 75-87%.

Por otro lado, para la preparación de la caja **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5** se hizo reaccionar a 50 °C durante 12 h la **Pc3** con la sal sódica del ligando **L5** y con la sal de cis-Pt(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OTf<sub>2</sub> en proporción 1 : 2 : 4 respectivamente en una mezcla acetona/agua 4 : 1 (Esquema 1.18). En este caso el material obtenido resultó ser algo más soluble en disolventes polares apróticos como DMSO o DMF.



Esquema 1.18. Síntesis de **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5**

La caracterización de estas estructuras supramoleculares no fue sencilla debido, como ya se ha comentado, a su elevada insolubilidad en la gran mayoría de disolventes. Se pudieron registrar espectros de <sup>1</sup>H-RMN en DMSO-d<sub>6</sub> a 70 °C, y llevar a cabo caracterización por espectrometría de masas utilizando la técnica ESI-MSMS, en la que primero se aíslan selectivamente los iones específicos en una celda de colisión en la cual posteriormente se produce la fragmentación. Como se puede observar en la Figura 1.17, en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN donde se compara el ensamblado **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-3** con **L3** y con **Pc2**, existe un pequeño desplazamiento a campo bajo de las señales de los protones adyacentes al nitrógeno de las piridinas y de los protones en *orto* al grupo ácido de la Pc. En el espectro aparecen las señales de los etilos de los ligandos fosfina. El espectro

aparece limpio y las integrales coinciden con la proporción esperada de cada una de las unidades de construcción.

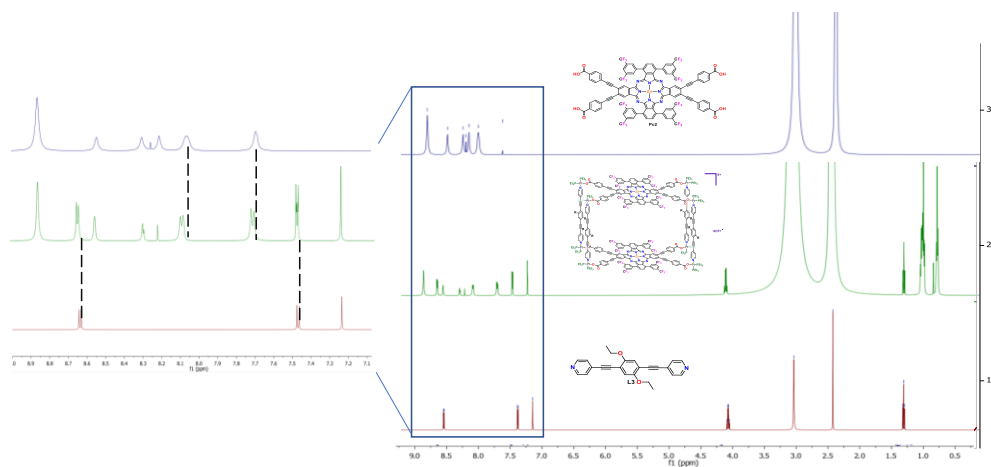


Figura 1.17.  $^1\text{H}$ -RMN comparativo en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $70^\circ\text{C}$  del ensamblado  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-3}$ ,  $\text{L3}$  y  $\text{Pc2}$ .

En cuanto a la espectrometría de masas, los espectros muestran en todos los casos el pico correspondiente a la caja octacargada  $(\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4)^{8+}$ , junto con los picos que correspondientes a la asociación con un número creciente de contraiones  $\text{OTf}^-$  (hasta  $(\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4)^{4+}(\text{OTf})_4$  (Figura 1.18).

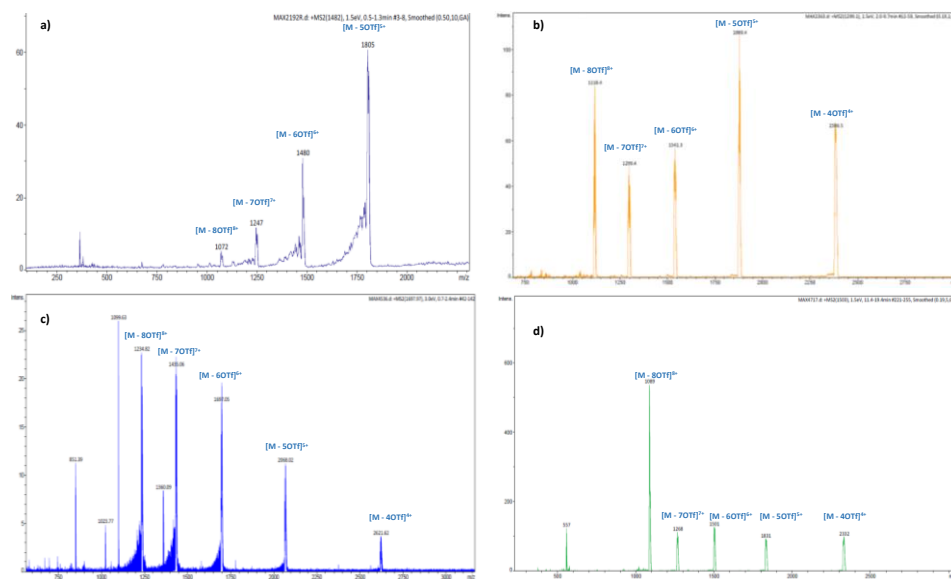


Figura 1.18. ESI-MS/MS de los ensamblados a)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-2}$  b)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-3}$  c)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-4}$  y d)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-5}$

Además, se realizaron los correspondientes espectros de  $^{19}\text{F}$ -RMN. En la Figura 1.19 se puede observar que al comparar el  $^{19}\text{F}$ -RMN de la **Pc2** con la caja **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4**, en este último aparece una nueva señal a -77.5 ppm correspondiente a las señales de los átomos de flúor del grupo triflato que actúa de contraanión.

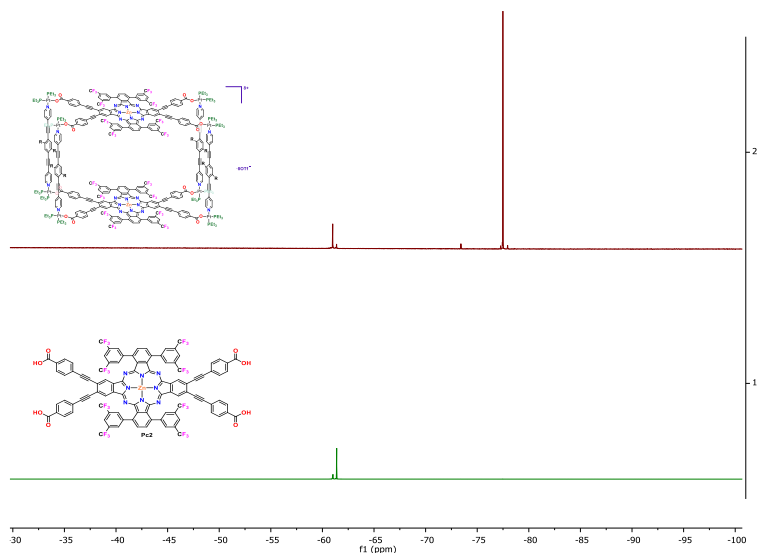


Figura 1.19.  $^{19}\text{F}$ -RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  a  $70^\circ\text{C}$  del ensamblado **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4** y la **Pc2**.

### Encapsulación de fullereno $\text{C}_{60}$

Una vez obtenidas las distintas estructuras supramoleculares, se intentó estudiar su capacidad para albergar huéspedes en su cavidad central. Debido al gran volumen de la misma y a la magnitud de la superficie  $\pi$  aportada por las Pcs, se decidió realizar un estudio de encapsulación de fullereno  $\text{C}_{60}$ , que se abordó mediante dos aproximaciones diferentes.

Debido a la baja solubilidad de dichas cajas en los diferentes disolventes analizados, se optó en primer lugar por realizar la encapsulación de una molécula de fullereno  $\text{C}_{60}$  directamente durante el proceso de formación de la caja. Así, el auto-ensamblado se llevó a cabo empleando las mismas condiciones anteriormente comentadas para la formación de las cajas metalo-orgánicas, pero añadiendo 0.5 equiv de  $\text{C}_{60}$  con respecto a **Pc2** o **Pc3**. De esta manera se aislaron los complejos huésped-anfitrión **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-2@C<sub>60</sub>**, **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-3@C<sub>60</sub>**, **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4@C<sub>60</sub>** y **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5@C<sub>60</sub>** con mejores rendimientos que los obtenidos en la preparación de los anfitriones debido posiblemente al efecto plantilla del

fullereno. Desafortunadamente, estos complejos anfitrión-huesped son más insolubles si cabe que sus correspondientes anfitriones, y no pudieron ser caracterizados por  $^1\text{H}$ -RMN. Sin embargo, mediante ESI-MSMS fue posible confirmar que se había producido dicha encapsulación, tal y como se puede ver en la Figura 1.20.

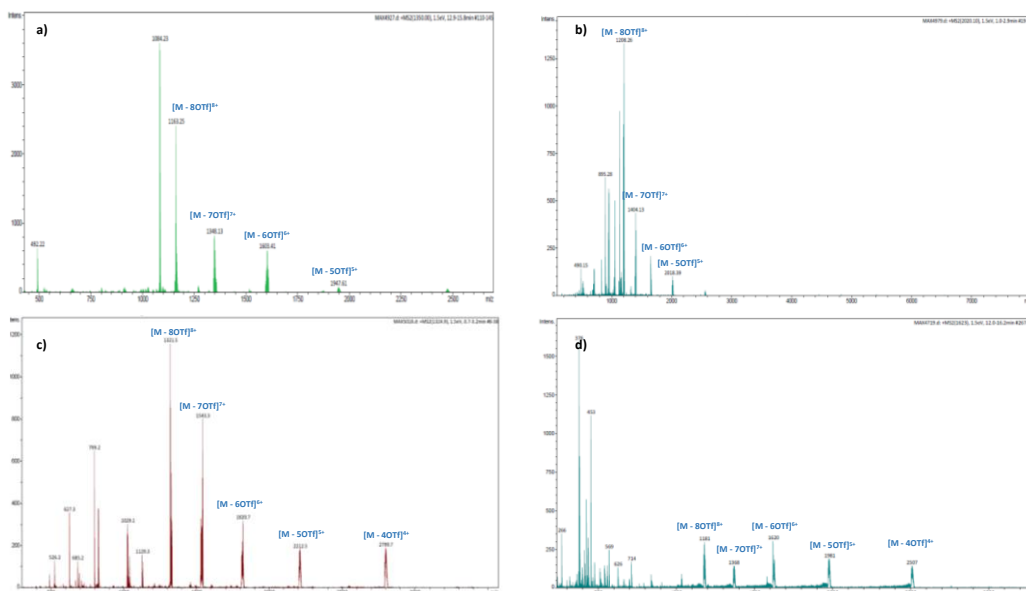


Figura 1.20. Encapsulación de  $\text{C}_{60}$  durante la reacción de formación de las cajas metalo-orgánicas heterolépticas. a)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-2@C}_{60}$  b)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-3@C}_{60}$  c)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-4@C}_{60}$  y d)  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-5@C}_{60}$

Por otro lado, se decidió estudiar la capacidad de encapsulación de  $\text{C}_{60}$  en disolución por parte de las cajas  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4$  previamente formadas. Para ello se llevó a cabo una valoración de la reducción de la fluorescencia de la caja que se produce al añadir diferentes proporciones de fullereno  $\text{C}_{60}$  como consecuencia de las interacciones fotofísicas (i.e. transferencia de energía o de electrones desde el estado excitado de las Pcs) entre los dos componentes. Dado que durante el proceso de síntesis directa de los complejos huésped anfitrión, todas las cajas metal-orgánicas habían mostrado su capacidad de encapsular  $\text{C}_{60}$ , decidimos emplear el derivado  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-5}$ , algo más soluble que sus análogos, como modelo para realizar un estudio del proceso de encapsulación en disolución. Los experimentos se realizaron sobre disoluciones  $\text{Pt}_8\text{Pc}_2\text{L}_4\text{-5}$  en DMSO, observándose que la intensidad de la emisión disminuía a medida que se aumenta la proporción de  $\text{C}_{60}$ , añadida a concentración constante (Figura 1.21a).

Para comprobar que la interacción observada derivaba de un proceso de encapsulación, se comparó la intensidad de la emisión fluorescente observada al añadir 1.0 equiv. de  $C_{60}$  sobre la disolución de la caja **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5** con la registrada a partir de una disolución de **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5@C<sub>60</sub>** a la misma concentración, observándose intensidades referibles (Figura 1.21b), lo cuál sería compatible con una estequiometría 1:1 del complejo huésped-anfitrión final. Por último, se realizó un experimento control para demostrar que el "quencheo" de la fluorescencia se debe a la formación de un complejo huésped-anfitrión y no a la interacción entre el  $C_{60}$  y la superficie aromática exterior de las Pcs componentes. En la Figura 1.21c puede observarse que la fluorescencia de la disolución de **Pc3** no varía prácticamente al añadir 0.5 equiv de fullereno, lo que confirma que la interacción entre las unidades de Pc y el fullereno se produce gracias a la encapsulación.

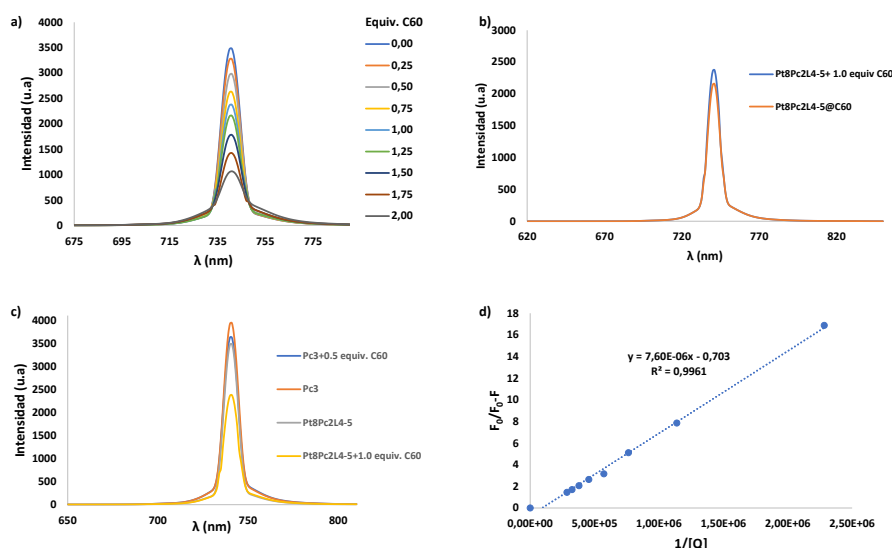


Figura 1.21. Registro de la emisión de fluorescencia: a) al añadir sucesivos equivalentes de  $C_{60}$ , manteniendo la concentración constante; b) comparación entre emisión de una disolución de **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5@C<sub>60</sub>** y la obtenida tras añadir 1.0 equiv. en una disolución de **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5** en DMSO; c) comparación entre la adición de  $C_{60}$  a la **Pc3** y a la caja **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5** y d) Representación Benesi-Hildebrand

A partir de la valoración anterior, se calculó la constante de asociación ( $K_a$ ) entre el fullereno y la caja **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5** usando la ecuación de Benesi-Hildebrand la cual se ajusta a complejos con estequiometría 1 : 1.<sup>63-65</sup>

$$\frac{F_0}{F_0 - F} = \frac{1}{A} + \left[ \left( \frac{1}{KA} \right) \left( \frac{1}{Q} \right) \right]$$

donde F es la intensidad de fluorescencia,  $F_0$  es la intensidad de fluorescencia sin quencher, Q es la concentración del fullereno y la constante A está asociada con el rendimiento cuántico de emisión del ensamblado **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5** y de **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5@C<sub>60</sub>**. Al representar  $F_0/F_0 - F$  frente a  $1/Q$  (Figura 1.21d) podemos calcular  $K_a$ , que en nuestro caso es ca.  $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ , un valor comparable a los existentes en la literatura para sistemas referibles.

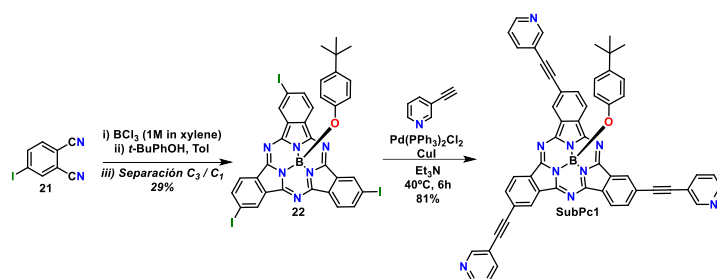
Dados los excelentes resultados de complejación de fullereno en la cavidad central, el siguiente paso dentro de los objetivos de la tesis sería estudiar la posibilidad de realizar reacciones en el interior de la cavidad. Sin embargo, la acusada insolubilidad de estos sistemas dificulta extraordinariamente este objetivo, por lo que decidimos abordar la síntesis de las cajas metalo-orgánicas Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>, las cuales resultaron más versátiles y manejables como se muestra en el siguiente punto.

### 3.2. Cápsulas metalo-orgánicas de SubPc para su utilización como cavidades catalíticas para reacciones sobre fullerenos

Como se ha comentado en la Introducción General, en el grupo de investigación se había descrito hace unos años la formación de cápsulas metalo-orgánicas de [Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>]<sup>6+</sup> mediante autoensamblaje de SubPcs funcionalizadas con unidades de piridina,<sup>66-68</sup> que presenta una excelente complementariedad de su cavidad central con la superficie convexa de los fullerenos, formando así complejos huésped-anfitrión muy estables con C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub>.<sup>67,69,70</sup> En este apartado se pretende utilizar este tipo de estructuras para realizar reacciones sobre los fullerenos huésped, aprovechando por un lado su naturaleza hidrofóbica que impulsa la complejación de especies orgánicas en medios acuosos, y por otro, las propiedades fotofísicas de las SubPcs y por tanto su potencial como fotocatalizadores. A continuación, se desarrolla, en primer lugar, la síntesis de las diferentes cápsulas metalo-orgánicas de tipo Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub> para los objetivos mencionados, para continuar explicando las reacciones en medios acuosos y las reacciones fotocatalizadas por las unidades de SubPc.

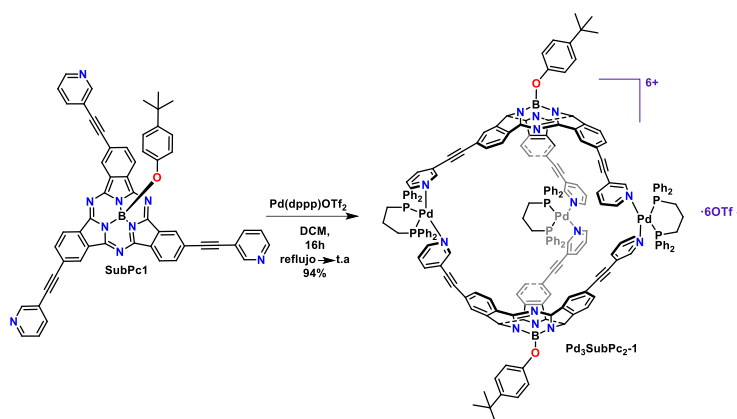
### 3.2.1. Síntesis de cápsulas $\text{Pd}_3\text{SubPc}_2$

Se procedió en primer lugar a la síntesis de la cápsula  $[\text{Pd}_3\text{SubPc}_2]^{6+}$  anteriormente publicada.<sup>67</sup> Para este fin se preparó la **SubPc1** siguiendo el procedimiento descrito (Esquema 1.19),<sup>67</sup> mediante una reacción de ciclotrimerización con el ftalonitrilo **21** en presencia de  $\text{BCl}_3$ , seguido del intercambio del cloro en posición axial por el grupo *tert*-butilfenoxi. Tras la separación de los regioisómeros  $\text{C}_1/\text{C}_3$  mediante columna cromatográfica, se utilizó el derivado  $\text{C}_3$  para someterlo a una reacción de acoplamiento de Sonogashira con la 3-etinilpiridina utilizando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  como catalizador en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  para obtener la SubPc deseada con un rendimiento del 81%. Cabe mencionar que esta SubPc se obtienen como una mezcla de enantiómeros que provienen de la geometría piramidal y de la alta barrera de inversión.



Esquema 1.19. Síntesis **SubPc1** siguiendo el procedimiento descrito.<sup>67</sup>

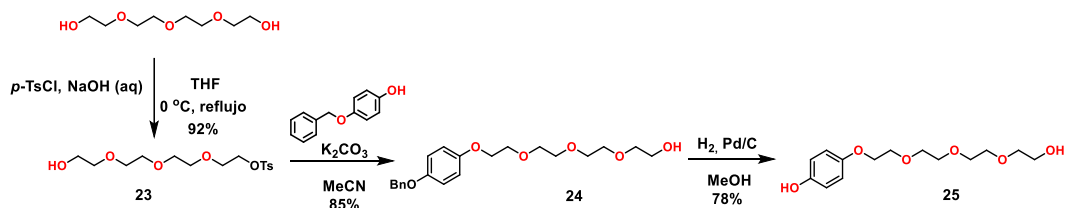
A continuación se formó el ensamblado  **$\text{Pd}_3\text{SubPc}_2\text{-1}$**  siguiendo el procedimiento descrito (Esquema 1.20).<sup>67</sup> Para ello se hizo reaccionar la **SubPc1** con la sal de  $\text{Pd}(\text{dppp})\text{OTf}_2$  en DCM, en una relación molar 2 : 3



Esquema 1.20. Síntesis del ensamblado **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**.

Los datos espectroscópicos del ensamblado preparado coinciden con los descritos,<sup>67</sup> que son compatibles con la formación de una cápsula dimérica homoquiral (debido al auto-ensamblado entre SubPcs enantiómeras) con simetría  $C_{3h}$ . Esta cápsula es soluble en disolventes orgánicos clorados, tolueno,  $CH_3CN$ , pero no es soluble en agua, necesitando al menos un 70 % de otro co-disolvente polar, como acetona ó DMSO.

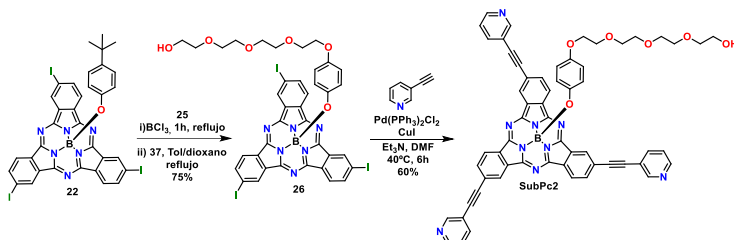
Ya que una de las motivaciones el trabajo es llevar a cabo reacciones en medios acuosos utilizando las cavidades metalo-orgánicas como “pockets” hidrófobos, se abordó la preparación de derivados solubles en agua mediante la sustitución del ligando *terc*-butilfenoxi en axial por un grupo fenoxi funcionalizado con una cadena de PEG (**SubPc2**). Primero se sintetizó el ligando axial, haciendo reaccionar el 4-(benciloxi)fenol con una cadena de PEG previamente monotosilada y, finalmente, mediante una hidrogenación para eliminar el grupo bencilo, se obtuvo el ligando deseado (Esquema 1.21).<sup>71</sup>



Esquema 1.21. Síntesis del ligando axial **25**.

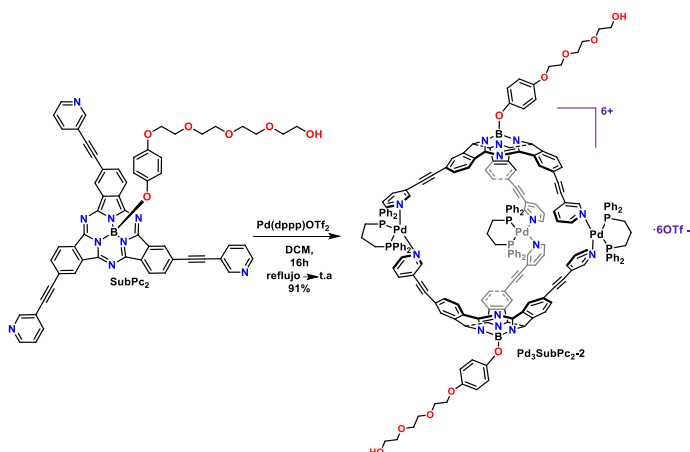
El intercambio del ligando axial se realizó sobre la triyodoSubPc **22** siguiendo la metodología descrita,<sup>72</sup> mediante una reacción inicial con  $BCl_3$  para sustituir el

grupo *tert*-butilfenoxi axial de nuevo por cloro, seguido de reacción con el ligando **25** en una mezcla de tolueno/dioxano a reflujo para obtener la SubPc **26**. Por último, se introdujeron los grupos 3-etinilpiridina mediante una reacción de Sonogashira, aislándose la SubPc**2** con un 60% de rendimiento (Esquema 1.22).



Esquema 1.22. Síntesis de la **SubPc2** funcionalizada con un grupo PEG en posición axial.

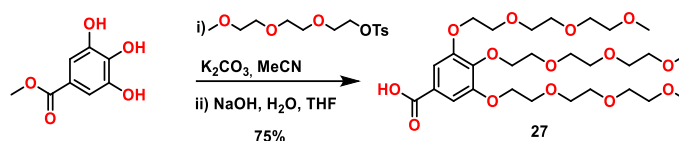
Para la formación de la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-2** se utilizaron las mismas condiciones que en el caso anterior (Esquema 1.23). Desafortunadamente, la introducción de la cadena de PEG en la posición axial de la SubPc no fue suficiente para hacer el ensamblado final soluble en agua necesitando un 50% de acetona o DMSO para su solubilización.



Esquema 1.23. Formación de la estructura metalo-orgánica **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-2**.

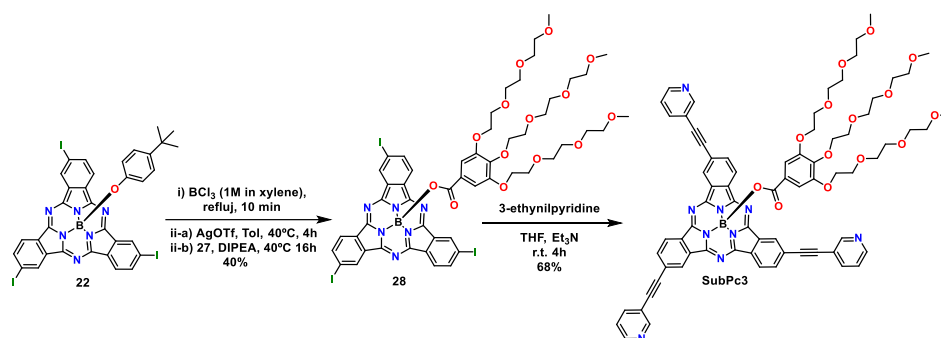
Por ello, procedimos a aumentar el número de cadenas de PEG, diseñando una SubPc con un ligando axial derivado del ácido gálico funcionalizado con tres cadenas de trietilienglicol (TEG). Para sintetizar dicho ligando axial, se parte del éster metílico del ácido gálico, haciéndolo reaccionar con el TEG monotosilado y

por último sometiéndolo a hidrólisis básica para obtener el ácido **27** (Esquema 1.24).<sup>71</sup>



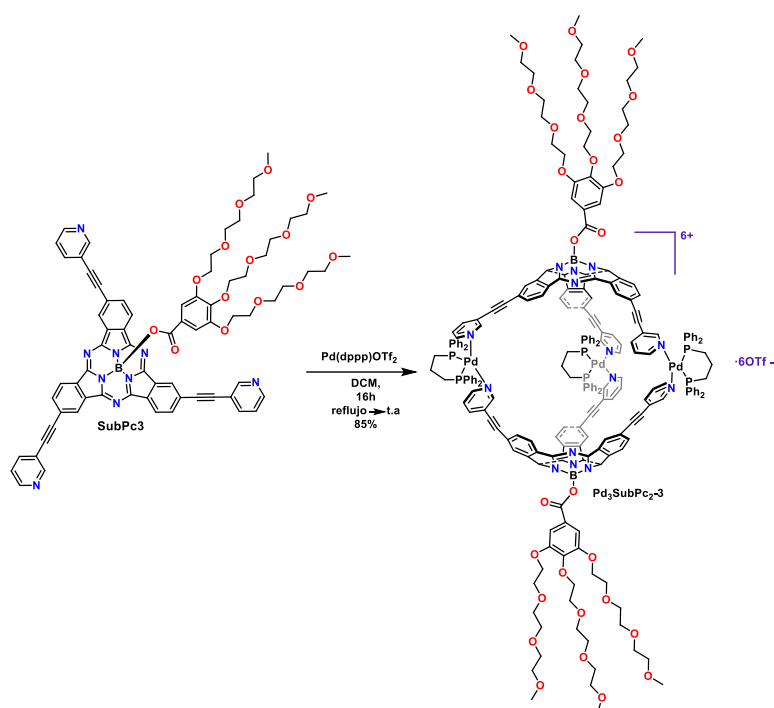
Esquema 1.24. Síntesis del derivado del ácido gálico funcionalizado con tres cadenas de TEG.

La introducción de este ligando axial se hace de nuevo sobre la SubPc **22**, intercambiando el sustituyente fenoxi sobre el boro por cloro y seguidamente por el grupo -OTf, ya que se sabe que este ligando facilita la sustitución por grupos ácido carboxílico.<sup>73</sup> Así, tras la reacción con el ligando **27** en presencia de DIPEA y posterior acoplamiento de Sonogashira con la 3-etinilpiridina, se obtuvo la **SubPc3** deseada (Esquema 1.25).



Esquema 1.25. Síntesis de la **SubPc3**.

La síntesis del ensamblado **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-3** se realizó utilizando las mismas condiciones anteriores (Esquema 1.26). Desafortunadamente, aunque el producto pudo ser aislado y caracterizado por <sup>1</sup>H-RMN (Figura 1.22), resultó ser muy inestable, descomponiéndose rápidamente en disolución.



Esquema 1-26. Síntesis de la caja **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2-3</sub>**.

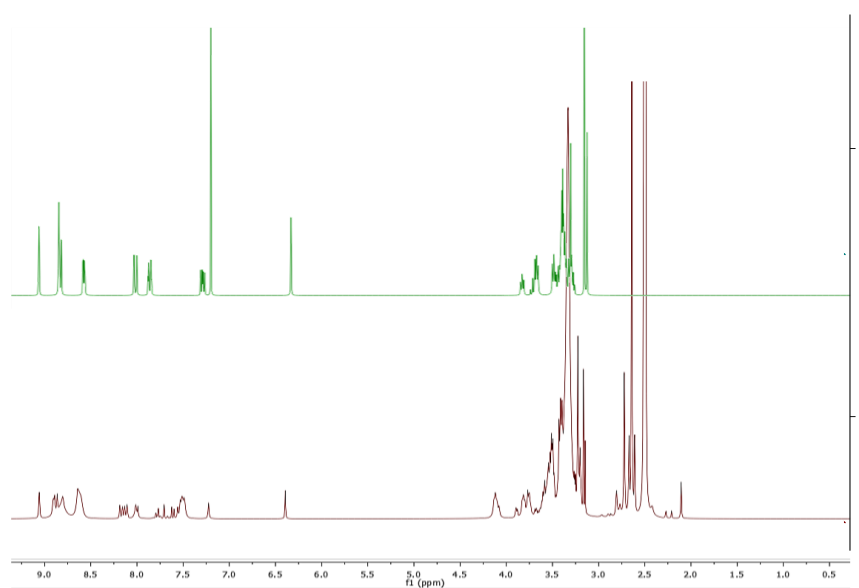
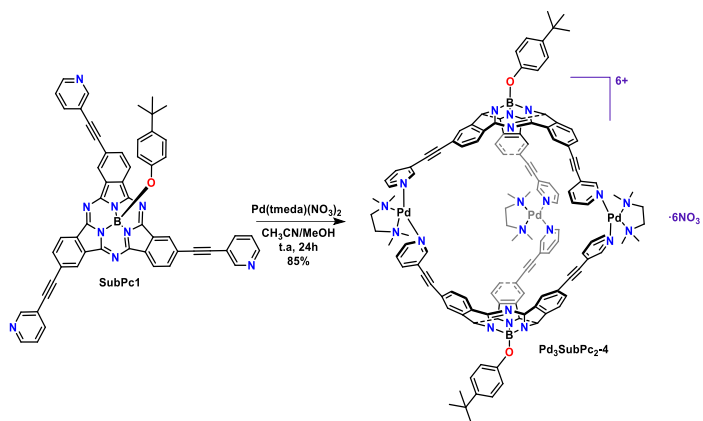


Figura 1.22.  $^1\text{H}$ -RMN comparativo de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2-3</sub>** (línea roja) y el precursor **SubPc<sub>3</sub>** (línea verde).

A la vista de los intentos fallidos de aumentar la solubilidad de la cápsula de SubPc en agua modificando el ligando axial, decidimos cambiar la estrategia, y aprovechar el carácter hexacatiónico del ensamblado para, con un adecuado intercambio aniónico, hacerlo soluble en agua. Para ello, se cambió la sal de Pd(II) inicial por otra que aportase contraiones  $\text{NO}_3^-$ , que ya habían sido utilizados en la literatura para solubilizar ensamblados metalo-orgánicos en agua.<sup>21,74–76</sup> Así, la reacción de **SubPc1** con la sal  $\text{Pd}(\text{tmeda})(\text{NO}_3)_2$  en una mezcla de disolventes  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (1:1) condujo a la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** (Esquema 1-27).



Esquema 1-27. Síntesis del ensamblado **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** con contraiones  $\text{NO}_3^-$ .

Para nuestra satisfacción, la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** resultó ser soluble en agua al inyectarla desde una disolución en DMSO (proporción final de DMSO de 1%), por lo que se utilizó como matraz molecular para reacciones en medios acuosos, y su análoga con aniones triflato (**Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**) para las reacciones fotocatalizadas en disolventes orgánicos.

### 3.2.2. Reacciones sobre fullerenos en cápsulas Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>

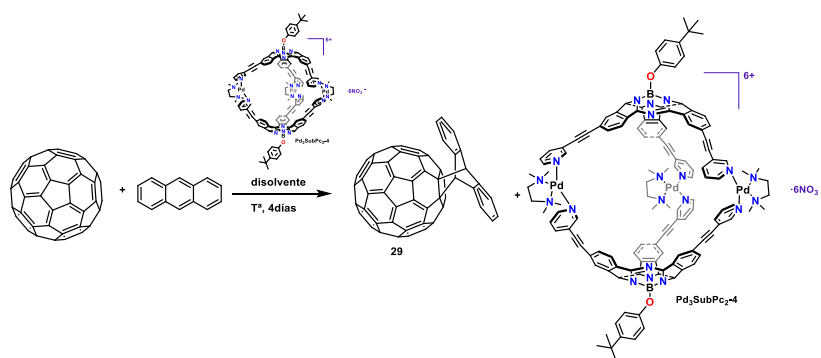
#### 3.2.2.1. Reacciones de Diels-Alder en agua

Como se ha comentado en la Introducción de este capítulo, podemos encontrar en la bibliografía varias publicaciones de "catálisis" por co-encapsulación que implican la aceleración de reacciones, por ejemplo, de cicloadición de Diels-Alder en medios acuosos.<sup>5,6</sup> En estos ejemplos, dieno y un dienófilo se encapsulan

debido al efecto hidrofóbico, lo que provoca un aumento de la velocidad de reacción.

Aunque recientemente se han publicado ejemplos de cicloadiciones sobre fullerenos que tienen lugar en nanocontenedores moleculares,<sup>54,77-79</sup> todas las reacciones se han llevado a cabo en disolventes orgánicos. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el antraceno, representan componentes diénicos muy adecuados para la funcionalización de C<sub>60</sub> mediante reacciones de Diels-Alder. Los ejemplos encontrados en la literatura describen esta síntesis utilizando disolventes de alto punto de ebullición como tolueno<sup>80</sup> o naftaleno<sup>81</sup> dando lugar al aducto correspondiente con rendimientos bajos (25-39%).

En esta Tesis Doctoral hemos abordado la aceleración de reacciones de Diels-Alder entre fullereno C<sub>60</sub> y el antraceno en medio acuoso "catalizada" por la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** soluble en agua aprovechando tanto el efecto hidrofóbico como el perfecto ajuste entre la cavidad convexa de la cápsula y la superficie cóncava del fullereno (Esquema 1.28).



Esquema 1.28. Reacción de Diels-Alder entre el C<sub>60</sub> y el antraceno, catalizada por la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**.

En primer lugar, la reacción entre fullereno C<sub>60</sub> y el antraceno (1:1) se probó en ausencia de la cápsula metalo-orgánica (Tabla 1-7, A), en agua con 1% de DMSO (condiciones que se usarán después para disolver la **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**) en un rango de temperaturas entre 50 y 80°C durante cuatro días, pero, tal y como era de esperar, se recuperó el fullereno C<sub>60</sub> intacto. A continuación, la reacción se llevó a cabo empleando una proporción 1:1 de C<sub>60</sub> y antraceno en presencia de 1.0 equiv. de la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** disuelta en H<sub>2</sub>O/ 1% DMSO, a 50°C (Tabla 1-7, B). La reacción se siguió por <sup>1</sup>H-RMN, tomando alícuotas a diferentes tiempos de

reacción, pero después de cuatro días de reacción a 50°C no se observó evolución.

*Tabla 1.4. Condiciones para la reacción de Diels-Alder entre el C<sub>60</sub> y el antraceno catalizado por **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4***

|          | Equiv. caja | Disolvente               | Temperatura | Rdto. en 29 |
|----------|-------------|--------------------------|-------------|-------------|
| <b>A</b> | -           | H <sub>2</sub> O/ 1%DMSO | 50-80°C °C  | -           |
| <b>B</b> | 1,0         | H <sub>2</sub> O/ 1%DMSO | 50 °C       | -           |
| <b>C</b> | 0,2         | H <sub>2</sub> O/ 1%DMSO | 50 °C       | 30%         |
| <b>D</b> | 0,2         | H <sub>2</sub> O/ 1%DMSO | 80 °C       | 47%         |
| <b>E</b> | 0,2*        | Tolueno                  | 50 °C       | -           |

*\*En este caso, la reacción se lleva a cabo con el análogo **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** soluble en tolueno  
Condiciones: C<sub>60</sub> (0.0036 mmol, 1.0 equiv.), antraceno (0.0036 mmol, 1.0 equiv.), H<sub>2</sub>O (2mL)*

Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con 0.2 equiv. de caja **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** (Tabla 1.7, C), el análisis por <sup>1</sup>H-RMN (Figura 1.23) mostró la aparición de nuevas señales aromáticas diferentes al antraceno de partida, además de las señales correspondientes a la caja. Tras cuatro días de reacción, después de no observarse más evolución, el tratamiento y la purificación por columna cromatográfica condujeron al aislamiento del aducto **29** con un rendimiento del 30% y la recuperación de un 73% de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**. La explicación más plausible para justificar porqué la reacción funciona solo con cantidades subestequiométricas es que la menor proporción de caja favorece la co-encapsulación de los dos reactivos.

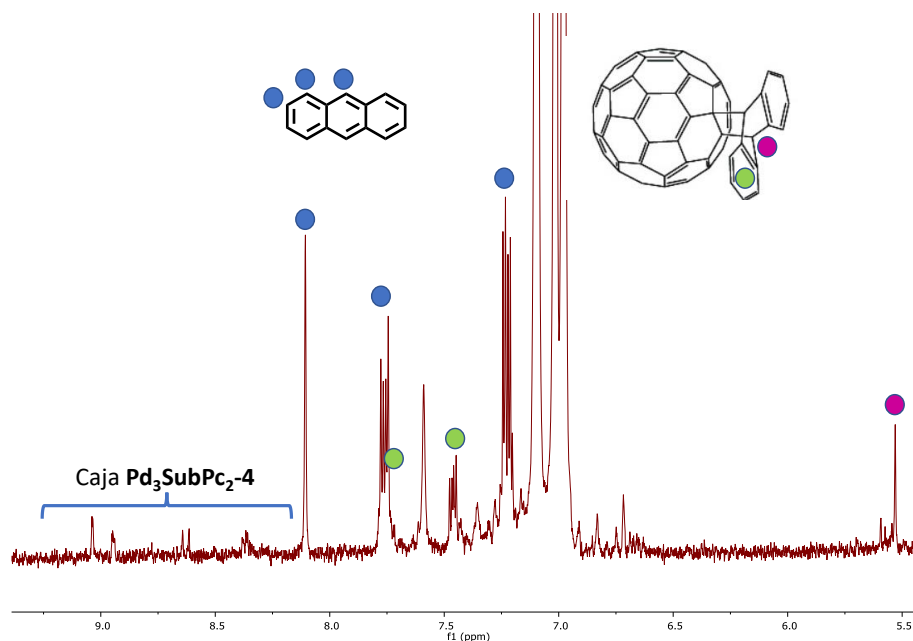


Figura 1.23.  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de la reacción de Diels-Alder entre el antraceno y el  $\text{C}_{60}$  catalizada por  $\text{Pd}_3\text{SubPc}_2\text{-4}$ .

En un intento de mejorar el rendimiento, se aumentó la temperatura de reacción a 80 °C (Tabla 1.7, D), obteniéndose un 47 % del aducto **29**, el cual se caracterizó mediante  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 1.24). Sin embargo, un último aumento de la temperatura a 100°C condujo a la descomposición de la caja, mientras que un aumento en la proporción de DMSO al 10% provocó la ausencia de reacción. Otro resultado interesante proviene del hecho de que cuando la reacción se hace en tolueno a 50°C con el análogo  $\text{Pd}_3\text{SubPc}_2\text{-1}$ , soluble en este disolvente, la reacción no tiene lugar, lo cual pone de manifiesto la importancia de tener una cavidad hidrofóbica en un medio acuoso para que la reacción tenga lugar.

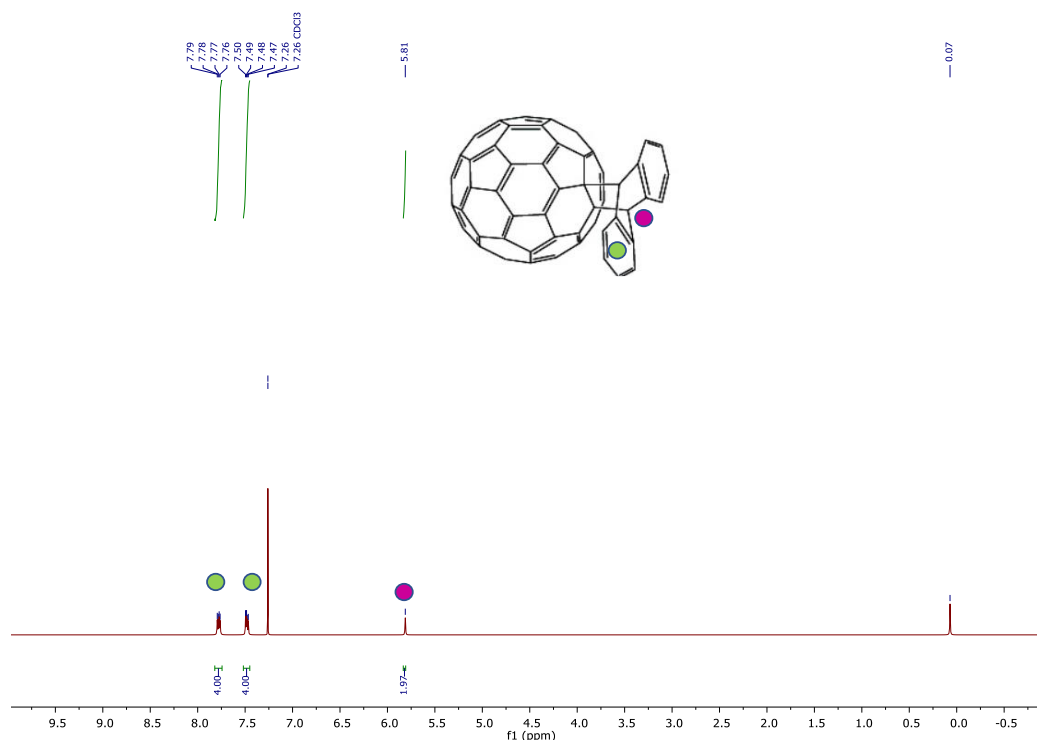
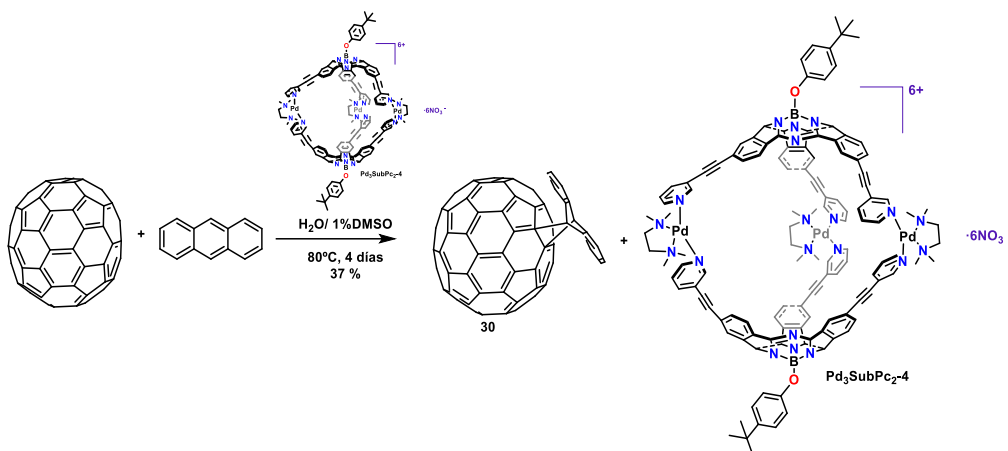


Figura 1.24. Caracterización del aducto **29** mediante  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$

Cabe destacar que en ninguna de las condiciones en las que se forma el aducto **29** se observa la aparición de bisaductos de Diels-Alder, lo cual puede justificarse por el hecho de que el monoadducto presenta una menor afinidad por ser encapsulado en la cavidad de la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** que el fullereno  $\text{C}_{60}$ , posiblemente debido a restricciones estéricas. Esta hipótesis se ve soportada por el comportamiento catalítico de la caja, que actúa en cantidades subestequiométricas como cavidad para el confinamiento de los reactivos, acelerando la reacción, liberando el producto y permitiendo la co-encapsulación de más reactivos.

Por comprobar el alcance de la reacción, esta se llevó a cabo utilizando fullereno  $\text{C}_{70}$  (Esquema 1.29). Al hacer la reacción en  $\text{H}_2\text{O}/1\%$  DMSO como disolvente a  $80^\circ\text{C}$  y con 0.2 equiv. de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**, se obtuvo el aducto **30** con un 37 % de rendimiento, recuperándose de nuevo un 75% de la caja. La estructura fue confirmada mediante  $^1\text{H}$ -RMN y MALDI-MS. En la Figura 1.25 se puede comparar el  $^1\text{H}$ -RMN de **29** y **30**, observándose para este último un desdoblamiento de todas las señales debido a la menor simetría del fullereno  $\text{C}_{70}$ . De cara a

determinar la posición en la que se produce la adición, se está intentando obtener cristales de calidad de este compuesto para llevar a cabo un estudio de difracción de rayos X, aunque hasta la fecha no ha sido posible.



*Esquema 1.29. Reacción Diels-Alder entre el antraceno y el C<sub>70</sub> catalizada por la estructura **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**.*

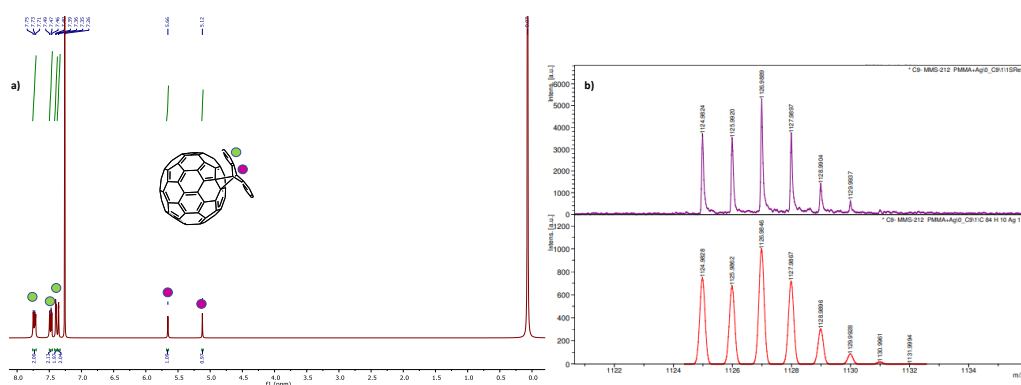


Figura 1.25.  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  y b) MALDI-MS del producto **30** obtenido de la reacción de Diels-Alder entre el  $\text{C}_{70}$  y el antraceno.

### 3.2.2.2. Transformaciones fotoredox

En esta sección describiremos el uso de la cápsula dimérica **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, como fotocatalizador (FC) para reacciones de adición fotoredox sobre moléculas huésped, en concreto, sobre derivados de fullereno albergados en la cavidad central.

Los fotocatalizadores son moléculas capaces de absorber energía de la luz y favorecer reacciones químicas. Un FC en su estado excitado puede ser un oxidante y reductor más fuerte que en su estado fundamental. Esta propiedad hace que muchas de las reacciones fotocatalíticas se realicen por transferencia de electrones (Te<sup>-</sup>). Sin embargo, una molécula en su estado excitado también puede transmitir la energía absorbida sin necesidad de un proceso redox lo que se conoce como transferencia de energía (TE) (Figura 1.26).<sup>82</sup>

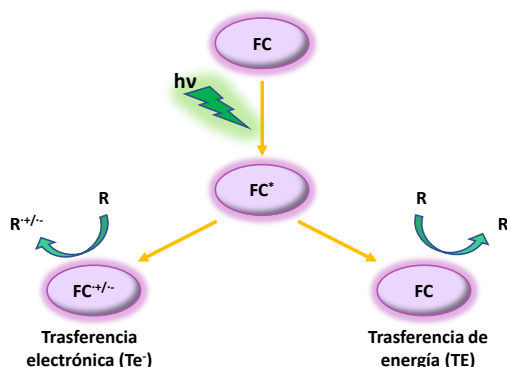


Figura 1.26. Posibles estrategias para llevar a cabo reacciones fotocatalíticas. FC=fotocatalizador, R=reactivo

Un proceso TE ocurre cuando una molécula excitada es capaz de transmitir la energía que ha absorbido, actuando como dadora (D), a otra molécula que actúa como aceptora (A). Intuitivamente, el proceso de TE puede ocurrir a través de la emisión del dador y la consiguiente absorción por parte del aceptor. Estos procesos tienen lugar a través de interacciones no radiativas. Por otro lado, los procesos de Te<sup>-</sup> implican la transferencia de un solo electrón (SET por sus siglas en inglés *Single Electron Transfer*). En los procesos de Te<sup>-</sup> son posibles dos mecanismos diferentes: quencheo oxidativo y quencheo reductor (Figura 1.27). En un mecanismo de quencheo oxidativo (Figura 1.27a), el FC absorbe radiación de la luz para pasar a su estado excitado FC\*, y posteriormente sufre una oxidación por parte de una especie A para formar el catión radical FC<sup>+</sup> y el anión

radical correspondiente  $A^{\cdot-}$ . Este ciclo oxidativo se cierra mediante otro proceso SET, en el que una especie D se oxida para formar los cationes radicales correspondientes  $D^{\cdot+}$ . Al mismo tiempo, se reduce el catión radical  $FC^{\cdot+}$ , devolviendo el FC a su estado inicial para que así pueda realizar otro ciclo fotocatalítico. Por otro lado, en el proceso de quenchero reductor (Figura 1.27b), el  $FC^*$  se reduce para formar el anión radical  $FC^{\cdot-}$  por la especie dadora D, y en un paso final, el FC se regenera mediante la reducción de  $FC^{\cdot-}$  por A. Cuando D y A no participan en la formación del producto, pero participan en el cierre del ciclo fotocatalítico, se denominan agentes de sacrificio.

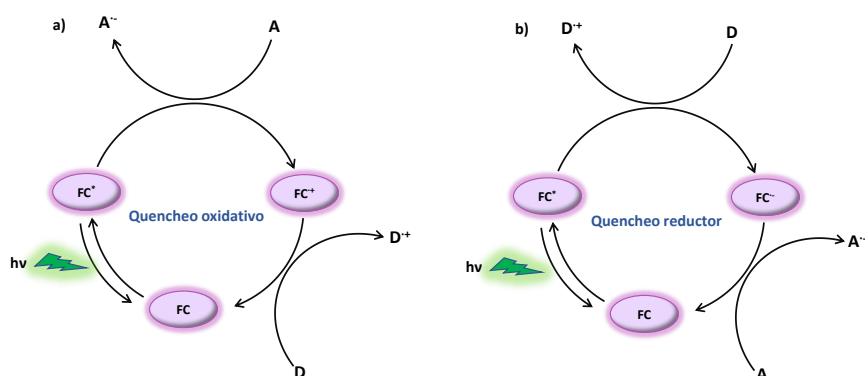


Figura 1.27. Mecanismos de Te a) quenchero oxidativo b) quenchero reductor.

Aunque los complejos polipiridínicos de Ir(III) y Ru(III) son los catalizadores más usados para las transformaciones fotoredox<sup>83,84</sup> su baja sostenibilidad y toxicidad han impulsado la búsqueda de cromóforos orgánicos capaces de desencadenar procesos de transferencia de electrones después de su fotoexcitación con fuentes de fotones de baja energía como como luz verde o roja.<sup>85</sup> Las Pcs y SubPcs son candidatos óptimos para los procesos de transferencia de electrones fotoinducidos después de la excitación con luz visible,<sup>85</sup> aunque hasta la fecha solo hay unos pocos ejemplos en la bibliografía de Pcs<sup>86,87</sup> y SubPcs<sup>88</sup> que funcionan como catalizadores fotoredox para transformaciones orgánicas, concretamente en reacciones de adición radicalicas sobre alquenos.

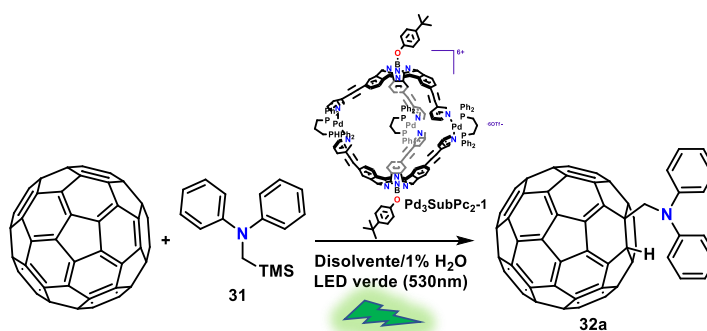
Como ya se ha comentado, en nuestro grupo de investigación se había descrito con anterioridad la encapsulación de fullerenos en la cápsula metalo-orgánica **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**.<sup>67</sup> Por este motivo se decidió abordar el uso de este ensamblado como fotoreactor molecular para inducir reacciones de adición fotoredox sobre los dobles enlaces del fullereno, dada la alta capacidad de absorción de luz verde

de las SubPcs y su facilidad para transferir electrones y/o energía desde su estado excitado.

### Reacción de adición fotoredox de $\alpha$ -sililaminas a fullereno $C_{60}$

Para probar esta caja como contenedor molecular para reacciones fotoredox, se eligió un modelo de reacción ya estudiado como es la adición de  $\alpha$ -aminoalquil radicales sobre fullerenos (Esquema 1.30).<sup>89-91</sup> Estas reacciones generalmente implican mecanismos SET tras la irradiación con luz UV, aunque son aplicables solamente a aminas trialquílicas o dialquilarílicas, mientras que con aminas aromáticas no se produce la reacción bajo esas condiciones. Las diariltrimetilsililaminas solo dan adiciones de radicales a los fullerenos cuando se usan fotocatalizadores de Ir(III) por fotoirradiación con luz azul, aunque los compuestos de hidroaminación 1,2 correspondientes se obtienen con rendimientos bajos, en general menores del 40 %.<sup>92</sup>

Para probar nuestra cápsula como catalizador en reacciones de adición radicalica sobre fullerenos, se eligió como modelo la difeniltrimetilsililamina **31**, la cual se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito.<sup>93</sup>



*Esquema 1.30. Reacción de adición fotoredox modelo.*

Inicialmente, la reacción sobre el fullereno se realizó con 1,5 equivalentes de difenil(trimetilsililmetil)amina **31**, utilizando tolueno (un buen disolvente para el C<sub>60</sub>) en presencia de 1% de H<sub>2</sub>O como fuente de H<sup>+</sup> (necesario para la protonación según se había descrito en reacciones anteriores)<sup>92</sup> bajo irradiación continua con luz de 530 nm, pero en ausencia de fotosensibilizador (Tabla 1.8, A). Como cabía esperar, la reacción no tuvo lugar. Antes de comenzar los experimentos fotocatalizados, se confirmó la estabilidad de la cápsula

**Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** bajo la irradiación de LED de luz verde durante un período de 12 h. Para comenzar a explorar la reacción fotocatalizada, decidimos usar en primer lugar 1 equivalente de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** para así asegurar la máxima complejación del C<sub>60</sub> en el interior (Tabla 1.8, B). Después de 9 h de reacción a temperatura ambiente, se aisló un derivado de fullereno en un 83 %, con características espectroscópicas (<sup>1</sup>H-NMR y MALDI-MS) compatibles con la adición del radical  $\alpha$ -difenilaminometileno.

Tabla 1.5. Condiciones para la optimización de la reacción de adición fotoredox.

|           | Catalizador (equiv.)                           | Disolvente                 | Tiempo (h) | Rdto. en 32a |
|-----------|------------------------------------------------|----------------------------|------------|--------------|
| <b>A</b>  | -                                              | Tol. / 1% H <sub>2</sub> O | 9          | -            |
| <b>B</b>  | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1</b> (1.0) | Tol. / 1% H <sub>2</sub> O | 9          | 83%          |
| <b>C</b>  | <b>SubPc1</b> (1.0)                            | Tol. / 1% H <sub>2</sub> O | 9          | 20%          |
| <b>D</b>  | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1</b> (1.0) | DCM / 1% H <sub>2</sub> O  | 9          | 87%          |
| <b>E*</b> | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1</b> (1.0) | DCM / 1% H <sub>2</sub> O  | 9          | 75%          |
| <b>F</b>  | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1</b> (0.1) | DCM / 1% H <sub>2</sub> O  | 9          | 31%          |

\* 2.0 equiv. de amina. Condiciones: C<sub>60</sub> (0.003 mmol, 1 equiv.) 0.08 M, **31a** (0.0046 mmol, 1.5 equiv.), a t.a, bajo Ar, con irradiación con LED verde de 530nm. Rdto. de **32a**. \* 2 equiv. de **31a**.

Para determinar si es necesaria la encapsulación para que se lleve a cabo la reacción, se probó la **SubPc1** como fotosensibilizador (Tabla 1.8, C). En este caso, el producto de adición **32a** se aisló con solo un rendimiento del 20%, lo que evidencia dos aspectos importantes de la reacción: i) el cromóforo SubPc es el responsable de desencadenar la reacción fotoredox, lo que descarta la posibilidad de que los átomos de Pd(II) se comporten como centros catalíticos; y ii) los beneficios de realizar la reacción en un espacio confinado. Para maximizar la formación del complejo huésped-anfitrión, la reacción se realizó en DCM (Tabla 1.8, D), que es mal disolvente para el C<sub>60</sub> pero maximiza la encapsulación,<sup>67</sup> aislándose el producto de adición **32a** con un rendimiento ligeramente superior (87%). De hecho, las constantes de asociación extraídas de valoraciones llevadas a cabo mediante espectroscopía UV-vis por adición de cantidades crecientes de C<sub>60</sub> sobre disoluciones de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, alcanzan valores de  $4,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  (Figura 1.28a). Es importante mencionar aquí también que, aunque **SubPc1** también

interactúa con  $C_{60}$  en DCM, las isoterma de unión (Figura 1-28b) revelan un ajuste deficiente y unas constantes de asociación más bajas, aproximadamente de  $10^4$ . Este hallazgo vuelve a señalar la importancia del espacio confinado para que la reacción se lleve a cabo de manera eficiente, proporcionando la desolvatación del fullereno, la co-encapsulación de los reactivos y un mayor efecto de antena causado por las dos unidades SubPc en la **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**.

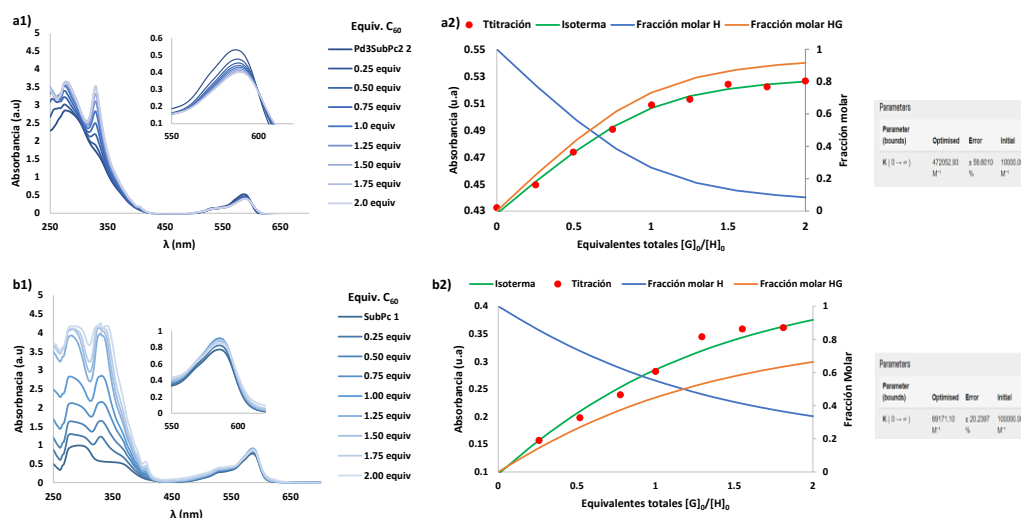


Figura 1.28. Experimentos de titración UV-vis para la complejación de  $C_{60}$  por a1) **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** ( $c=2,14 \cdot 10^{-5} M^{-1}$  en DCM) y b1) **SubPc1** ( $c=2,14 \cdot 10^{-5} M^{-1}$  en DCM). Simulación de  $K_a$  llevadas a cabo con <http://app.supramolecular.org/bindfit> de a2) **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1@C<sub>60</sub>** Estequiometría 1:1 y b2) **SubPc1@C<sub>60</sub>** (1:1)

En un intento de mejorar la efectividad de la reacción, se aumentó la cantidad de amina **31** (Tabla 1.8, E), pero el rendimiento disminuyó, a la vez que aparecieron otros productos en la mezcla de reacción, cuyos valores de  $M^+$  en los espectros de masas se corresponden con adiciones dobles del radical amina al fullereno. Finalmente, para comprobar si la caja podía emplearse en cantidades subestequiométricas, se ensayó la reacción usando un 10 % mol con respecto a  $C_{60}$ , pero el rendimiento en **32a** se redujo al 31 % (Tabla 1-8, F), lo que probablemente se deba a la inhibición competitiva del producto. Esto quiere decir que la participación del aducto resultante **32a** en el equilibrio huésped-anfitrión con la caja de SubPc, dificulta la complejación del  $C_{60}$ . Este hecho se ha observado previamente en ejemplos de reacciones clásicas sobre fullerenos en cavidades metalo-organicas.<sup>40,42,43,94</sup> Sin embargo, cabe destacar que aunque el rendimiento es menor que el obtenido usando 1.0 equivalente cápsula, la

conversión observada es comparable a la reportada previamente usando cantidades catalíticas de complejos de Ir(III).<sup>92</sup> También es importante destacar que, aunque se logran resultados óptimos usando 1.0 equivalente de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, se recupera el 80% de la cantidad inicial de caja tras el tratamiento de las reacción. Además, la caja recuperada puede usarse de nuevo en posteriores reacciones fotoredox, actuando con la misma eficacia.

A continuación, se realizó una valoración de la cinética de la reacción, siguiendo las condiciones óptimas, representando el rendimiento a diferentes tiempos (Tabla 1.9). En la gráfica (Figura 1.29) se puede observar que en las primeras tres horas la reacción avanza con una gran velocidad, ralentizándose a continuación para alcanzar una meseta a las 5-6h, momento en el cual el rendimiento permanece prácticamente estable

|          | Tiempo (h) | Rdto. 32a |
|----------|------------|-----------|
| <b>A</b> | 1.5        | 43 %      |
| <b>B</b> | 3          | 72 %      |
| <b>C</b> | 6          | 86 %      |
| <b>D</b> | 9          | 87 %      |

Tabla 1.6. Estudio de la cinética de la reacción de adición

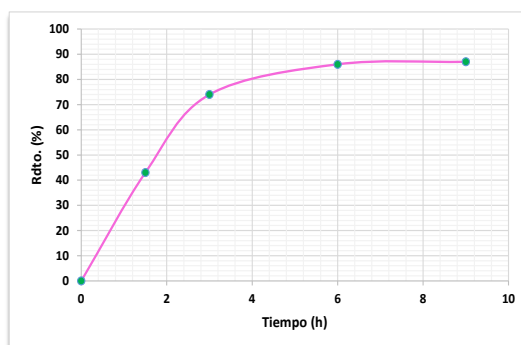


Figura 1.29. Perfil cinético de la reacción de adición

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **32a** es compatible con la estructura propuesta, presentando singletes a 5.82 y 6.65 ppm que integran para 2 y 1 protón y que se corresponden, respectivamente, con el metileno unido al N y el H unido al fullereno. El patrón de adición 1,2- se confirmó mediante UV-vis, que muestra una transición débil a 435 nm característica de este tipo de aductos (Figura 1.30).

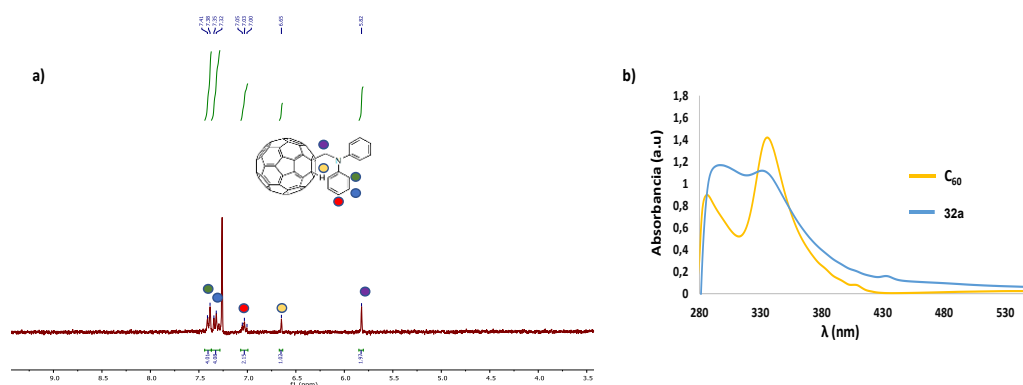


Figura 1.29. a)  $^1\text{H}$ -RMN del producto de adición en  $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$  y b) UV-vis comparativo entre el fullereno y el producto **32a**.

Una vez establecido un protocolo general (DCM, 1.0 equiv. de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, 1.5 equiv. de amina frente a  $\text{C}_{60}$  y 6 h de irradiación de luz a temperatura ambiente), se decidió ampliar el alcance de la reacción utilizando diferentes bisaril- $\alpha$ -sililaminas (Figura 1.31).

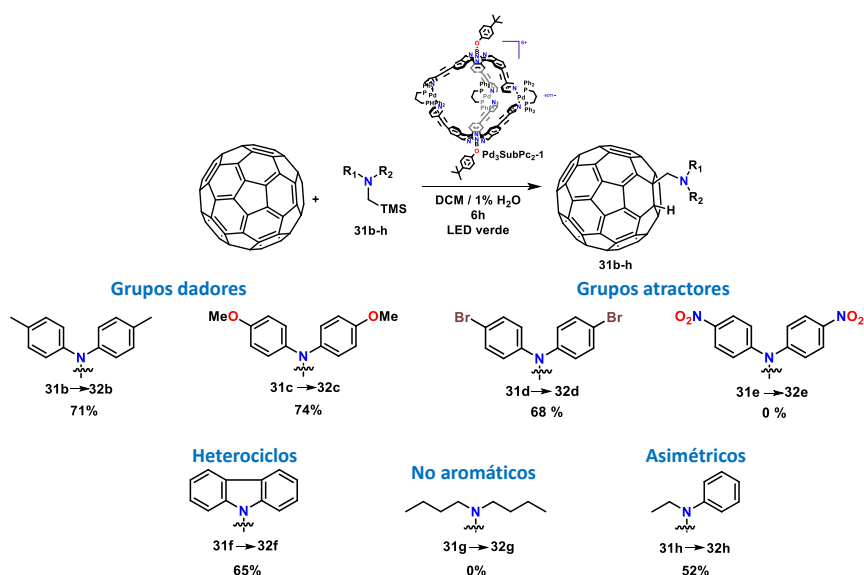


Figura 1.30. Reacción de adición fotoredox con aminas de diferente naturaleza.

Para las reacciones con aminas funcionalizadas con grupos dadores de electrones fuertes o moderados en los fenilos (**31b-d**), el rendimiento en los correspondientes aductos **32b-d** fue moderadamente inferior al de la reacción modelo. Cuando se utiliza la sililamina derivada del carbazol (**31f**), lo

rendimientos son de nuevo similares. Sin embargo, la reacción con la sililamina **31e** funcionalizada con un grupo NO<sub>2</sub> no tuvo lugar, lo que puede racionalizarse considerando el mecanismo propuesto (que se mostrará más adelante). Finalmente, la sustitución de uno de los anillos de fenilo por un radical alquilo (amina **31g**) conduce a una reducción del rendimiento (es decir, 52%) con respecto a las difenilaminas, mientras que el uso de dialquilamina **31h** resultó en una inactivación total del proceso. La caracterización estructural de los compuestos se recopila en la parte experimental de este capítulo.

El siguiente paso fue el estudio del posible mecanismo de esta reacción. En estudios anteriores desarrollados por Nishibayashi *et al* que utilizaban fotocatalizadores de Ir(III) para la reacción de hidroaminación, se había postulado un mecanismo de SET del fotocatalizador al fullereno (Figura 1.32).<sup>92</sup>

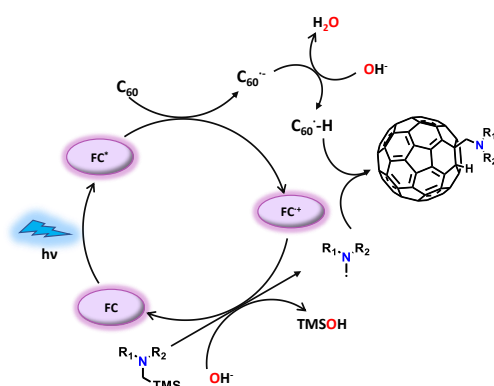


Figura 1.31. Mecanismo propuesto para la reacción de adición fotoredox catalizada por un complejo de Ir(III).<sup>92</sup>

En nuestro caso, este mecanismo fue descartado a priori ya que en estudios anteriores se había observado que no se producía transferencia de electrones fotoinducida de la cápsula al C<sub>60</sub>, si no transferencia de energía al C<sub>60</sub>.<sup>67</sup> Lo que excluye el quencheo oxidativo de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** por C<sub>60</sub> observado anteriormente. Hay que tener en cuenta que SET es un requisito necesario para la ampliamente estudiada adición radicalica de aminas a dobles enlaces. Además, en nuestro caso, la formación de un radical alquilamina se confirma por la ausencia de reacción cuando esta se llevó a cabo en presencia de 2.0 equiv. De 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO), detectándose por EM en la mezcla de reacción el difenilmetilen-TEMPO formado por acoplamiento de radicales (ver parte experimental).<sup>95</sup>

Por lo tanto, la formación de especies radicáticas de difenilmetilenamina podría explicarse mediante una transferencia de electrones inicial de la amina a la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** fotoexcitada. Esta hipótesis se confirma mediante los experimentos de quencheo de fluorescencia (Stern-Volmer), que ponen de manifiesto que la amina **31a** es capaz de quenchar la emisión desde el estado excitado de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (Figura 1.33a).

La ecuación de Stern-Volmer relaciona el quencheo de la emisión una molécula, en nuestro caso la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, al añadir un quencher, en este caso la amina **31a**, mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV}[Q]$$

Donde  $I_0$  es a intensidad inicial de la cápsula,  $I$  es la intensidad al añadir el quencher,  $K_{SV}$  es la constante de Stern-Volmer y  $[Q]$  la concentración del quencher.

Teniendo en cuenta el alto grado de ocupación de la estructura **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** con el C<sub>60</sub> en las condiciones de reacción (dado el alto valor de la constante de asociación) decidimos llevar a cabo un experimento Stern-Volmer mediante adición de la amina **31a** sobre una disolución del complejo **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1@C<sub>60</sub>**. Este complejo pudo ser preparado de manera cuantitativa mediante el ensamblaje de la cápsula dimérica en presencia de C<sub>60</sub> (ver parte experimental). Como puede apreciarse en la Figura 1.33b, el experimento conduce a  $K_{SV}$  de valor similar.

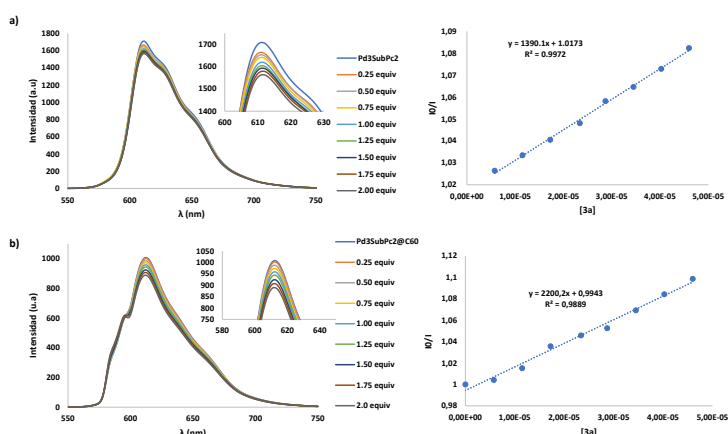


Figura 1.33. Reducción de la fluorescencia de la capsula a) **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** y b) **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1@C<sub>60</sub>** en presencia de la amina **31a** y la correspondiente representación del ajuste de Stern-Volmer.

Para confirmar el quencheo reductor de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** por parte de la amina, se llevó a cabo la reacción con una mezcla 1 : 1 de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** y la amina **31a** bajo fotoirradiación con LED verde durante 6h, en ausencia de C<sub>60</sub>. Un análisis del crudo de reacción reveló que la amina se convierte en trimetilsilanol (Me<sub>3</sub>Si-OH), cuya presencia se justifica por una transferencia electrónica desde la amina a las unidades de SubPc fotoexcitadas, lo que lleva a la formación del catión radical de la amina que sufre desililación asistida por agua para dar un radical α-aminoalquilo. En una reacción de control adicional, se irradió **31a** disuelto en DCM en ausencia de cualquier otro componente, lo que dejó la amina inalterada (Figura 1.34).

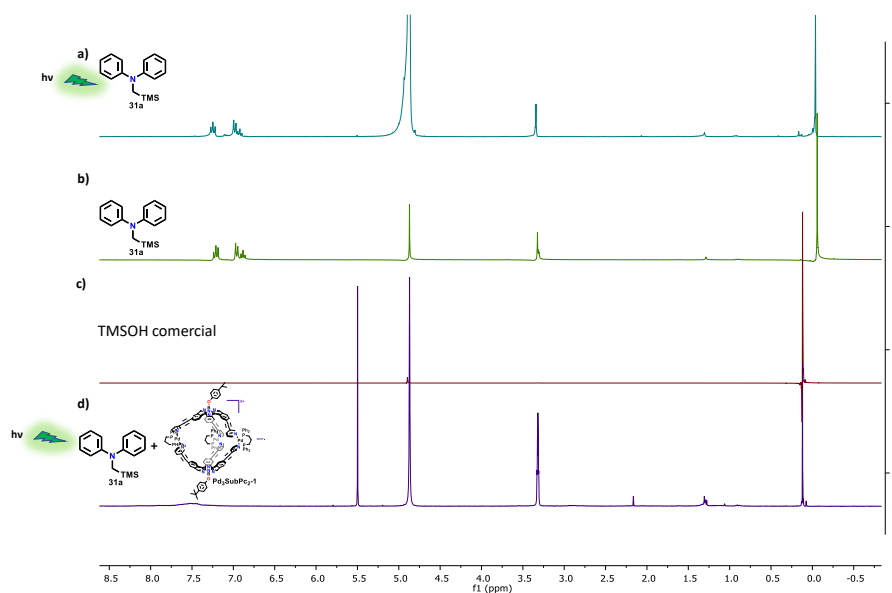


Figura 1.34. <sup>1</sup>H-RMN, en MeOD, comparativo entre a) amina **31a** irradiada en ausencia de catalizador, b) amina **31a** de partida, c) TMSOH comercial y d) resultado de la irradiación de la amina **31a** en presencia de la capsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**.

Este quencheo reductor de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** por la amina **31a** es posible considerando que el potencial de reducción del estado excitado de la caja **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (0,771 eV vs SCE, calculado a partir de  $E_{red}^* = E_{red}(\text{Pd}_3\text{SubPc}_2\text{-1}/\text{Pd}_3\text{SubPc}_2\text{-1}^{\cdot-}) + E_{00}$ ) es superior al potencial de oxidación de **31a** (0,471 eV frente a SCE). Es importante destacar aquí que el potencial de oxidación de la amina **31e** es 1,07 eV, lo que explica por qué la reacción para obtener **32e** no tiene lugar.

Una vez establecido el primer paso de la transformación, es decir SET por parte de la amina a la caja fotoexcitada, se produciría la adición del radical  $\alpha$ -aminoalquilo al fullereno, dando un radical fullerenoide, que puede a su vez reducirse aún mediante SET desde la forma reducida anión radical de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (**Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1<sup>-•</sup>**) para dar un fullereno aniónico, que sería protonado posteriormente. Este último paso del ciclo catalítico está respaldado por el hecho de que la reacción no evoluciona en ausencia de agua, y que la señal a 6.65 ppm del H añadido no aparece en el espectro de <sup>1</sup>H-NMR de **32a** cuando la reacción se lleva a cabo en mezclas de DCM/D<sub>2</sub>O.

Es importante destacar que otras rutas mecanísticas derivadas del C<sub>60</sub> excitado son excluidas, ya que la reacción entre C<sub>60</sub> y la amina **31a** bajo la irradiación con LED verde no tiene lugar en ausencia de FC (Tabla 1.8, A). Por ello, con todas las evidencias extraídas de los anteriores experimentos, se propone el mecanismo ilustrado en la Figura 1.35.

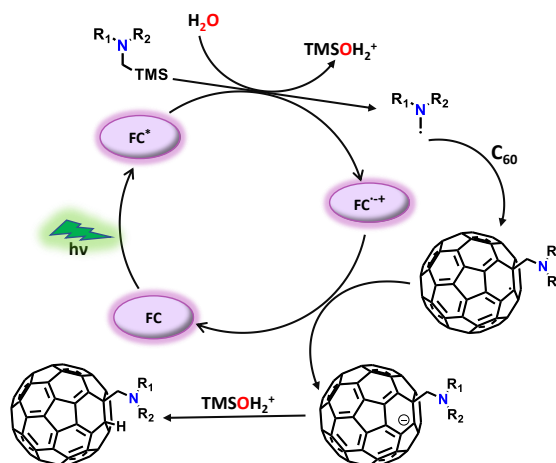
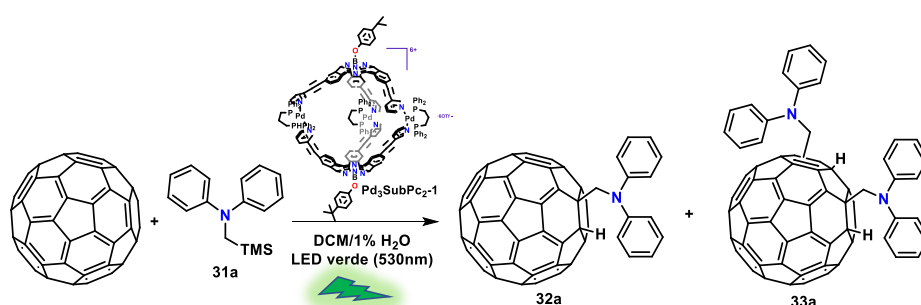


Figura 1.35. Mecanismo propuesto para la reacción de adición fotoredox de  $\alpha$ -sililaminas. (FC= **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**).

Dado que, en experimentos anteriores, utilizando excesos superiores de sililamina **31a** se habían detectado productos de doble adición (**33a**, Esquema 1.31), se intentó forzar la reacción para maximizar el rendimiento en este producto, y de paso analizar una posible regioselectividad en el proceso, dado que la cápsula enmascara ciertas zonas del fullereno. Para ello se probaron diferentes condiciones modificando diferentes parámetros (Tabla 1.10). Primero hay que decir que el producto **33a** ya aparece en las condiciones de reacción

optimizadas para la monoación (A) pero solo con un 10 % de rendimiento. Al aumentar el tiempo de reacción hasta las 15 h (B), **33a** el rendimiento sube tan solo al 25%, y además la caja **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** se descompone en mayor medida que en los experimentos de monoación, recuperándose solo un 63%. Al aumentar la proporción de amina **31a** de 1.5 a 4.0 equiv. (C) manteniendo las 6 h de reacción, el rendimiento aumenta hasta el 31%. Por otro lado, se probó la reacción utilizando como sustrato de partida el producto de monoación **32a** (D), aumentado así el rendimiento a un 40%. Los mejores resultados se obtuvieron tras añadir 1.5 equiv. de amina al principio de la reacción, y 1,5 equiv. adicionales a las 4h de reacción (E), momento en el que empieza a ralentizarse la reacción según el perfil cinético (Figura 1.29). En este caso el rendimiento en **33a** alcanza el 54%.



Esquema 1.31. Síntesis de los productos **32a** y **33a**.

Tabla 1.7. Condiciones para la síntesis del producto de doble adición.

|          | Reactivos (equiv.)            | Tiempo | Rdto 32a (%) | Rdto. 33a (%) |
|----------|-------------------------------|--------|--------------|---------------|
| <b>A</b> | C60+ <b>31a</b> (1,5)         | 6      | 87           | 10            |
| <b>B</b> | C60+ <b>31a</b> (1,5)         | 15     | 51           | 25            |
| <b>C</b> | C60+ <b>31a</b> (4,0)         | 6      | 51           | 31            |
| <b>D</b> | <b>32a</b> + <b>31a</b> (1,5) | 6      | 27           | 44            |
| <b>E</b> | C60+ <b>31a</b> (1,5+1,5)     | 4+4    | 35           | 54            |

Condiciones: C<sub>60</sub> (0.003 mmol, 1 equiv.) 0.08 M, **3a** (0.0046 mmol, 1.5 equiv.), a t.a, bajo Ar, con irradiación con LED verde de 530nm.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 1.36a), de **33a** muestra diferentes señales aromáticas, cuyas integrales coinciden con el número de protones aromáticos de la molécula (20H). Las señales correspondientes a los H unidos al fullereno aparecen separadas, una en torno a 7.0 ppm, solapada con las señales de los H de los fenilos, y otra a 6.65 ppm. Con respecto a los  $\text{CH}_2$ , se pueden apreciar dos señales que integran para 2 protones, a 5.82 ppm y 5.28 ppm. La presencia de señales tan bien definidas para los H unidos al fullereno y los  $\text{CH}_2$  podría ser indicativo de una cierta regioselectividad en la reacción de adición. Por otra parte, la gran diferencia entre los desplazamientos químicos podría estar relacionada con una elevada asimetría del bisaducto. Aunque los experimentos de  $^{13}\text{C}$ -RMN o bidimensionales podrían ayudar a elucidar la estructura, la baja solubilidad del aducto no permite obtener espectros de calidad. Desafortunadamente, tampoco pudieron crearse cristales de este compuesto, por lo que hasta la fecha no podemos saber si realmente existe una regioselectividad en la reacción de adición definida por una mayor accesibilidad por parte del radical difenilmetilnamina a ciertas zonas del fullereno tras la primera adición. Por otro lado, si fue posible la caracterización por MS-MALDI en modo negativo de **33a** (Figura 1.36b). Es importante destacar que una constante en todos los espectros de masas de los productos de adición sobre fullereno, tanto en nuestro caso como en publicaciones anteriores, es la aparición de picos derivados de retroadiciones que tienen lugar durante el experimento de MS.

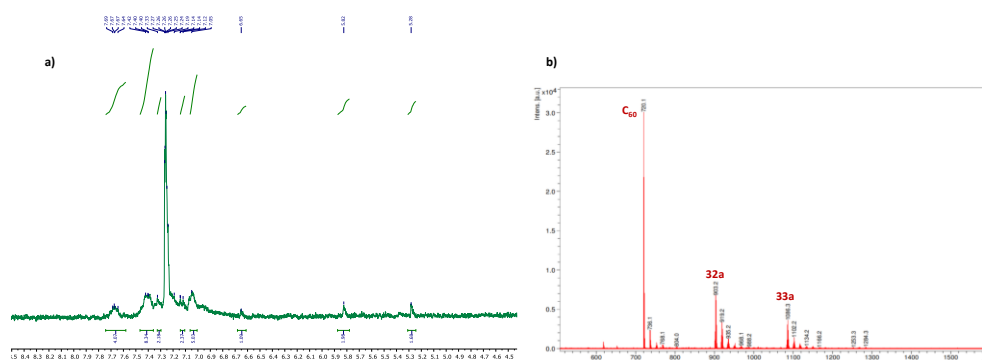
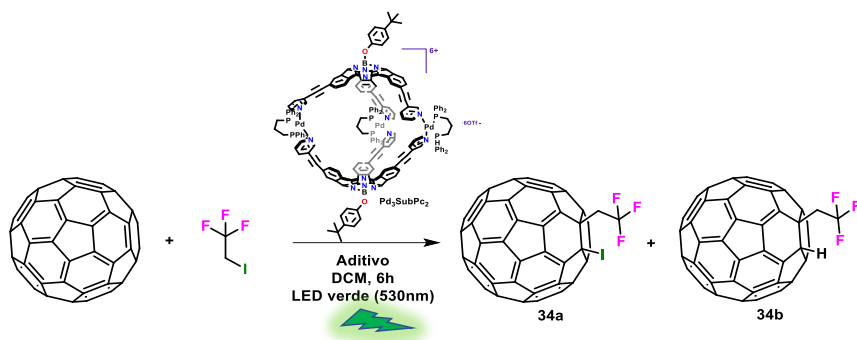


Figura 1.36. a)  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$  y b) MALDI-MS del fullereno **33a**.

### Reacción fotoredox de trifluorometilación del $C_{60}$

Para estudiar las capacidades de la capsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** para catalizar otro tipo de reacciones fotoredox, por otro tipo de mecanismos, se eligió una reacción de trifluoroalquilación (Esquema 1.32). Teniendo en cuenta la creciente relevancia de los grupos fluoroalquilo para varias aplicaciones, incluida la química médica, las reacciones de fluoroalquilación sobre fullerenos, apenas exploradas, son objetivos relevantes de investigación. Entre las diferentes reacciones de fluoroalquilación, hemos seleccionado la trifluoroetilación con  $CF_3CH_2I$  como reacción modelo. La reacción fotocatalizada de yoduros de alquilo fluorados con alquenos puede producir adiciones de radicales por transferencia atómica (ATRA, *Atom Transfer Radical Addition*) donde en el alqueno final se adicionarían las dos funcionalidades, en nuestro caso I y  $CF_3CH_2$  (producto **34a**, Esquema 1.32),<sup>96</sup> o reacciones de hidrofluoroalquilación (en nuestro caso, producto **34b**).<sup>97</sup>



Esquema 1.32. Reacción de trifluoroetilación fotocatalizada por la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**.

Para llevar a cabo esta reacción se irradió  $C_{60}$  con 1.5 equiv. del yoduro de trifluoroetilo en presencia del catalizador durante 6h bajo atmosfera de argón y usando DCM como disolvente. Dado que el alto potencial de reducción de  $CF_3CH_2I$  (-1,4 eV frente a SCE) hace descartar la posibilidad de formar el radical trifluorometileno por quencheo oxidativo de la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** fotoexcitada (el potencial de oxidación del estado excitado de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** es de 0,92 eV), se consideró adicionar agentes de sacrificio reductores para iniciar la reacción. Sin embargo, al añadir tanto ascorbato sódico (Tabla 1.11, A) como Lutidina (B), se recuperó el fullereno  $C_{60}$  intacto. Siguiendo una publicación reciente<sup>98</sup> que describe la adición de bromuros de fluoroalquilo a alquenos en la que utilizan  $PPh_3$  como aditivo, decidimos añadir 1.0 equiv de la misma (C). Tras

el tratamiento de la mezcla de reacción se aisló un derivado de fullereno con un 65 % de rendimiento, que fue identificado como **34b**.

Al igual que en las hidroaminaciones anteriores, la reacción ocurre de manera más eficiente usando cantidades equimolares en lugar de catalíticas de la caja **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (Tabla 1.11, D), pero de nuevo se recupera en torno a un 75 % de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** después del tratamiento de la reacción, que sigue resultando eficiente como fotocatalizador en reacciones posteriores. Nuevamente, se demostró la necesidad de la cavidad molecular para que la reacción transcurra de manera eficiente, ya que el rendimiento se reduce al 9% cuando se utiliza la **SubPc1** como catalizador (E). Finalmente, la reacción realizada en ausencia de **SubPc1** o **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** no tiene lugar, lo que demuestra la necesidad del fotocatalizador (F).

Tabla 1.8. Condiciones de síntesis para la reacción de trifluoroetilación.

|          | Catalizador (equiv.)                           | Aditivo                                  | Rdto 34a (%) | Rdto. 34b (%) |
|----------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|---------------|
| <b>A</b> | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1 (1.0)</b> | Ascorbato sódico                         | -            | -             |
| <b>B</b> | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1 (1.0)</b> | Lutidina                                 | -            | -             |
| <b>C</b> | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1 (1.0)</b> | PPh <sub>3</sub> /(TMS) <sub>3</sub> SiH | -            | 65            |
| <b>D</b> | <b>Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1 (0.2)</b> | PPh <sub>3</sub> /(TMS) <sub>3</sub> SiH | -            | 27            |
| <b>E</b> | <b>SubPc1 (1.0)</b>                            | PPh <sub>3</sub> /(TMS) <sub>3</sub> SiH | -            | 9             |
| <b>F</b> | -                                              | PPh <sub>3</sub> /(TMS) <sub>3</sub> SiH | -            | -             |

Condiciones: C<sub>60</sub> (0.003 mmol, 1 equiv.) 0.08 M, ICH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (0.0046 mmol, 1.5 equiv.), a t.a, bajo Ar, con irradiación con LED verde de 530nm.

En ninguno de los casos se consiguió aislar el producto **34a** probablemente debido a que la incorporación del yoduro requiere la oxidación del radical fullereno que resulta de la adición de trifluorometileno en un carbocatión, lo que requiere especies catalíticas fuertemente oxidantes. Por otro lado, la formación del producto **34b** requiere la transferencia de átomos de hidrógeno (HAT, Hydrogen Atom Transfer) de un donante de hidrógeno, que necesariamente en nuestro caso debe ser el disolvente, como se verá a continuación. En la Figura 1.37 se puede observar el <sup>1</sup>H-RMN de **34b**, donde aparecen claramente las

señales del grupo trifluoroetilo y de H adicionado sobre el fullereno. Además, confirmamos la estructura mediante MALDI-MS.

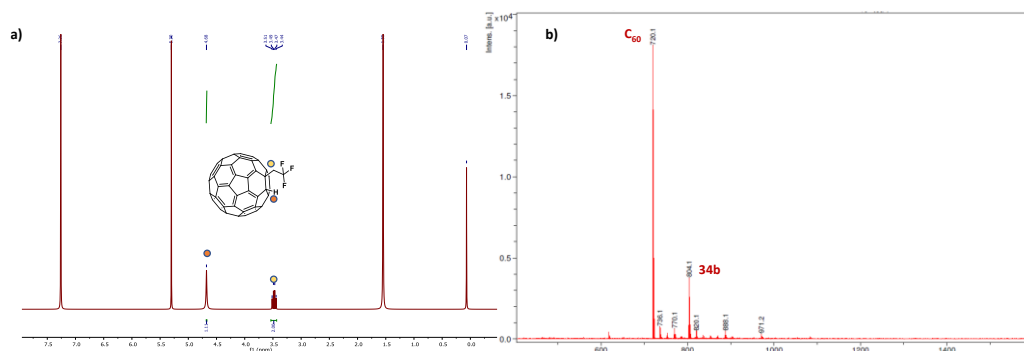


Figura 1.37. Caracterización de la estructura **34b** mediante a)  $^1\text{H}$ -RMN y b) MALDI-MS.

Para elucidar el mecanismo por el que esta transformación tiene lugar, se llevó a cabo la reacción en presencia de TEMPO, encontrándose una completa inhibición de esta lo que confirmó su carácter radicalico. En el espectro del crudo de reacción se observó una señal a -71.56 ppm, que según se ha descrito anteriormente,<sup>99</sup> se corresponde con el producto de acoplamiento del radical TEMPO y el radical trifluoretilo.

Los experimentos Stern-Volmer, revelaron que ni el  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  ni la  $\text{PPh}_3$  por si solos desactivan el estado excitado de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (Figura 1.38). Sin embargo, la adición de cantidades crecientes de una mezcla equimolar de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  y  $\text{PPh}_3$  condujo a una disminución progresiva de la intensidad de emisión de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, mostrando una constante de Stern-Volmer de  $3197 \text{ M}^{-1}$ . Este hallazgo implica que la coordinación de la fosfina con  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  puede estar reduciendo el potencial de reducción del haloalcano. El enlace de halógeno entre el átomo de yodo en  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  y la base de Lewis  $\text{PPh}_3$  es plausible,<sup>100</sup> ya que el "agujero sigma" del átomo de yodo se ve reforzado por la presencia tres átomos de flúor atractores de electrones. Cabe comentar que una posible explicación a la desactivación de la fluorescencia de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** provocado por la mezcla  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}/\text{PPh}_3$  podría ser la formación *in situ* de una sal de fosfonio que fuese la especie activa en el proceso de transferencia electrónica, pero se comprobó que esta reacción no tiene lugar a temperatura ambiente.

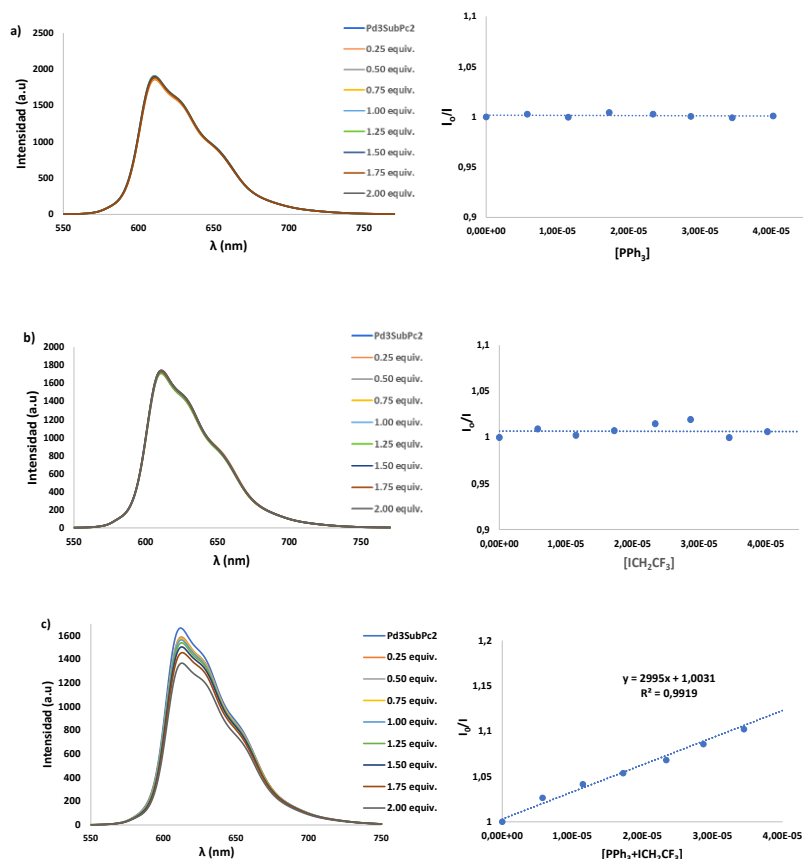


Figura 1.38. Reducción de la intensidad de fluorescencia de la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** y ajuste Stern-Volmer al añadir a) PPh<sub>3</sub>, b) ICH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y c) una mezcla de PPh<sub>3</sub> y ICH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

De este resultado se puede deducir que, después de la excitación de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**, se produce un quencheo oxidativo por parte del complejo CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I-PPh<sub>3</sub>. La especie aniónica radical resultante podría dividirse en PPh<sub>3</sub>, yoduro y el radical trifluoroalquilo, cuya adición al fullereno da como resultado la formación del radical fullereno trifluoroetilado. En ausencia de una fuente adicional de hidrógeno, el disolvente DCM puede actuar como donante de hidrógeno para el proceso HAT. Para confirmar esta hipótesis, la reacción se llevó a cabo en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el análogo deuterado de **34b**, cuyo espectro de <sup>1</sup>H-RMN no muestra la señal a 4.68 ppm del H adicionado ha desaparecido. La reducción de la forma oxidada de la cápsula fotocatalítica de SubPc **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** podría completarse con la PPh<sub>3</sub> presente ( $E^{1/2}_{ox} = 0,98$  frente a SCE), que también desempeñaría el papel de agente de sacrificio reductor. Por tanto, el mecanismo que se propone para esta reacción es el que se muestra en la Figura 1.39.

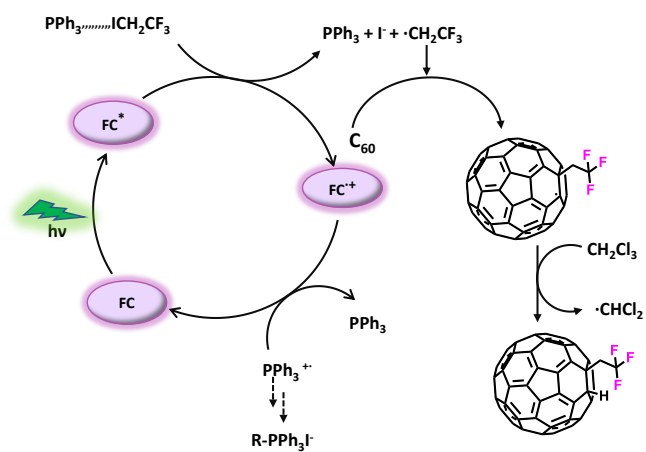


Figura 1.39. Mecanismo propuesto para la reacción de trifluoroetilación fotocatalizada por la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**.

## 4. Conclusiones

Se han sintetizado con éxito diferentes estructuras octacatiónicas **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>** basadas en Pcs ABAB funcionalizadas con grupos 4-etinilbenzoicos (**Pc2**) y 4-etinilpiridina (**Pc3**), las cuales fueron previamente sintetizadas con buenos rendimientos. Dichas estructuras supramoleculares **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>** son capaces de encapsular fullereno C<sub>60</sub> formando los complejos **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>@C<sub>60</sub>**. Estos complejos se obtuvieron mediante la adición de C<sub>60</sub> a la reacción de formación de la caja, y en el caso de **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4** se estudió además la encapsulación posterior, registrando las variaciones de emisión fluorescente de una disolución de la caja tras la adición de C<sub>60</sub>. Sin embargo, la insolubilidad de dichas estructuras metalo-orgánicas, las cuales son solubles únicamente en DMSO a alta temperatura o en concentraciones muy bajas, ha limitado en gran medida su aplicación posterior.

Por otro lado, se han obtenido ensamblados metalo-orgánicos homodiméricos basadas en SubPc, **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>**, siguiendo los procedimientos descritos. Con el objetivo de llevar a cabo reacciones sobre fullerenos en medios acuosos, se ha abordado la preparación de cajas hexacatiónicas **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>** solubles en agua por dos vías. La primera consiste en la introducción de distintos ligandos axiales hidrófilos sobre el átomo de boro de las unidades de SubPc, pero estas modificaciones bien no resultaron fueron suficientes para conseguir dicha solubilidad, o bien daban lugar a derivados inestables que descomponían con facilidad. Sin embargo, la variación de los contraiones de triflato a nitrato de la cápsula metalo-orgánica (**Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**) aportó al ensamblado la buscada solubilidad. Esta cavidad metalo-supramolecular ha sido utilizada como matraz molecular catalítico en reacciones de Diels-Alder en medios acuosos mediante la co-encapsulación del dieno (C<sub>60</sub> o C<sub>70</sub>) y del dienófilo (antraceno) aprovechando el efecto hidrofóbico que se produce en el interior de dicha cápsula. Una vez establecida la capacidad de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** para acelerar reacciones de cicloadición en medios acuosos, se pretende desarrollar otro tipo de reacciones cuya cinética o regioquímica se vea modificada por la caja.

Por último, la cápsula **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** soluble en disolventes orgánicos como tolueno y DCM, ha sido utilizada como fotosensibilizador para desencadenar adiciones de radicales (diaril)metilamina y trifluoroetilo al fullereno C<sub>60</sub>. Debido a la fácil formación de complejos anfitrión-huésped con C<sub>60</sub> en DCM, **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** se comporta como un fotoreactor molecular. Muy destacable es la versatilidad

de la caja **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** que puede iniciar procesos fotoredox en forma de quencheo reductor o quencheo oxidativo. Probablemente debido a la fuerte interacción entre los productos de adición de C<sub>60</sub> y la caja que no permiten un intercambio rápido del producto por el sustrato C<sub>60</sub> original, se necesitan cantidades equimolares de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** para maximizar los rendimientos. A pesar de eso, la caja de SubPc se recupera en gran medida después de las reacciones y puede usarse en ciclos posteriores. Sin duda, las reacciones se benefician mucho al realizarse en espacios confinados, ya que cuando se utiliza la **SubPc1** monomérica como fotocatalizador, los rendimientos caen considerablemente.

Se puede decir que con estos resultados se ha demostrado la capacidad de **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** como fotoreactor molecular, sentando las bases para la búsqueda de otras transformaciones fotoredox "ecológicas" inducidas por luz verde sobre especies de fullereno, que puede generar derivados funcionalizados interesantes con aplicaciones en esquemas de conversión de energía o biomedicina.

## 5. Parte experimental

### 5.1. Materiales y métodos generales

Los diferentes productos químicos se compraron a proveedores comerciales (SIGMA Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar y TCI chemicals) y se utilizaron sin purificación adicional. Todos los disolventes eran de grado sintético y comprados a Scharlau. Los disolventes utilizados se emplearon en "grado anhidro" en el caso de que las reacciones requirieran ausencia de agua, secándolos adicionalmente por destilación con Na/benzofenona (para el THF) o sobre tamiz molecular (de 3 Å y 4 Å) previamente activado por ciclos microondas/vacío, o mediante un sistema de purificación de disolventes de Innovative Technology Inc. MD-4-PS. El agua fue purificada en un Sistema Integral de Purificación de Agua EMD Millipore Mili-Q.

**Cromatografía:** La cromatografía de columna se llevó a cabo en gel de sílice (Merk, kieselgel 60, 230-400 mesh, 60 Å). En algunos casos fue necesaria la desactivación previa del gel de sílice mediante la adición de trietilamina. Las reacciones fueron seguidas por cromatografía de capa fina (TLC) en láminas de aluminio cubiertas de 0.25 mm de gel de sílice de Merck 60-F254. El análisis de las TLCs fue llevado a cabo con una lámpara UV de 254 y 365 nm.

**Resonancia Magnética Nuclear:** Los espectros  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y  $^{19}\text{F}$ -RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker AV-300 (300 MHz) o Bruker DRX-500 (500 MHz) del departamento de química orgánica o del servicio interdepartamental de investigación (SIdI) de esta universidad. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en valores de ppm en relación con el disolvente residual o el tetrametilsilano (TMS). Los patrones de división se etiquetan como s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete y b como señal ancha.

**Espectrometría de masas:** Los espectros de espectrometría de masas (MS) y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se registraron utilizando espectros de masas de ionización por electrospray (ESI Positive TOF-MS) utilizando un espectrómetro MAXIS II, o un láser asistido por matriz de desorción/ionización - tiempo de vuelo (MALDI-TOF) utilizando un Espectrómetro Bruker Ultraflex III TOF/TOF, con un láser de nitrógeno que funciona a 337 nm, o con un láser NdYAG que funciona a 335 nm. Las diferentes

matrices empleadas se indican para cada espectro. Los datos de espectrometría de masas se expresan en unidades m/z.

**Espectroscopía de UV-Visible y Fluorescencia:** Los espectros de ultravioleta visible y fluorescencia se registraron en un espectrofotómetro Jasco V-660 y un espectrofluorímetro Jasco FP-8600 respectivamente utilizando una cubeta de cuarzo (1cm). Los disolventes utilizados eran de grado espectroscópico.

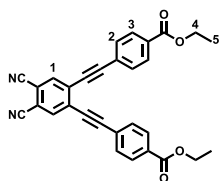
## 5.2. Síntesis

### 5.2.1. Síntesis de ensamblados metal-ligando basados en Pcs

#### Síntesis de ftalonitrilos precursores

Los ftalonitrilos 3,6-(3,5-difluorometil)fenilftalonitrilo (**1**),<sup>44</sup> 4-yodoftalonitrilo (**2**)<sup>56</sup>, 4,5-diiodoftalonitrilo (**7**),<sup>56</sup> el 4-etinilbenzoato de etilo (**8**)<sup>57</sup>, la 4-etinilpiridina (**12**) fueron sintetizados siguiendo los procedimientos descritos en la literatura.

#### 4,4'-((4,5-Diciano-1,2-fenilen)bis(etin-2,1-diil))dibenzoato de dietilo (**9**)



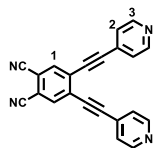
En un matraz de dos bocas se añade **7** (500 mg, 1.3 mmol 1.0 equiv.), **8** (565 mg, 3.25 mmol, 2.5 equiv.), CuI (24.7 mg, 0.13 mmol, 0.1 equiv.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (43 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv.). Se hacen ciclos de vacío-Ar y se añade tolueno seco (10 ml) y Et<sub>3</sub>N (3 ml). Se calienta a reflujo durante 6 h y pasado este tiempo se filtra sobre una frita y se elimina el disolvente en el rotavapor. El crudo se redissuelve en DCM y se precipita con Heptano. El sólido se filtra y se lava con heptano obteniéndose 528 mg del producto deseado. Rdto. 86%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 4H, H-3), 7.96 (s, 2H, H-1), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H-2), 4.51 – 4.34 (m, 4H, H-4), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-5).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 141.60, 136.33, 131.85, 131.62, 129.81, 125.66, 121.31, 114.73, 114.48, 61.45, 46.29, 36.05, 14.30, 8.61.

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 472.1423; Encontrada: 472-1486

#### 4,5-Bis(piridin-4-etinil)ftalonitrilo (**13**)



Se añade a un matraz de dos bocas el ftalonitrilo **7** (70 mg, 0.183 mmol, 1.0 equiv.), la 4-etinil piridina **12** (75 mg, 0.732 mmol, 4.0 equiv.), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) y Pd(PPh)<sub>4</sub> (10 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv.) Se hacen ciclos vacío-Ar y se añade Et<sub>3</sub>N (1.17 ml) DMF (1.17 ml). Se deja reaccionar a 80 °C durante toda la noche. Pasado este tiempo se filtra sobre celita y se elimina el disolvente en el rotavapor. La purificación se realiza mediante columna cromatográfica en gel de sílice utilizando como eluyente Heptano: AcOEt (3:1) obteniéndose 55 mg de producto puro. Rdto. 91%

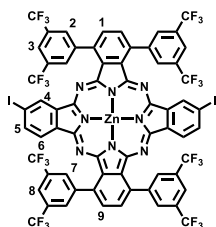
**<sup>1</sup>H-RMN**(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 4H, H-3), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H-2), 7.96 (s, 2H, H-1), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H-2).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 150.18, 136.33, 131.85, 128.38, 129.81, 125.66, 114.73, 114.48, 86.45, 75.29.

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada: C<sub>22</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>: 330.0905; Encontrada: 330.0914

#### Síntesis de ftalocianinas

##### 1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9[10],23[24]-diyodoftalocianina de zinc(II) (**3**).



Se añade a un tubo sellado el ftalonitrilo voluminoso **1** (330mg, 0.597 mmol.), el ftalonitrilo **2** (152 mg, 0.597 mmol), el Zn(OAc)<sub>2</sub> (110 mg, 0.597 mmol) y una mezcla *o*-DCB:DMF (2:1). Se burbujea con Ar y se deja reaccionar durante toda la noche a 160 °C. Pasado este tiempo se deja enfriar, se evapora el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica utilizando THF:heptano (4:1) como eluyente siendo el producto deseado el primero en eluir. Se hace una segunda purificación en columna usando tolueno como eluyente. El sólido azul obtenido se tritura con MeOH:H<sub>2</sub>O (5:1) obteniéndose 95 mg de producto puro. Rdto: 21%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.85 (s, 4H; H-2, H-7), 8.83 (s, 4H; H-2, H-7), 8.78 (s, 4H; H-2, H-7), 8.77 (s, 4H; H-2, H-7), 8.64 (s, 4H; H-3, H-8), 8.58 (s, 4H; H-3, H-8), 8.56 (s, 2H; H-6), 8.53 (s, 2H; H-6), 8.31 (m, 12H; H-1, H-9, H-5), 8.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H; H-4), 8.03 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H; H-4).

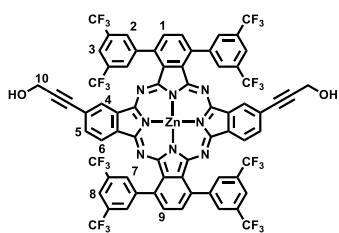
**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, THF-d<sub>8</sub>),  $\delta$  (ppm): 153.1 (C=N), 153.1 (C=N), 152.8 (C=N), 152.8 (C=N), 152.7 (C=N), 152.7 (C=N), 152.0 (C=N), 152.0 (C=N), 143.2, 143.1, 143.0, 142.9, 138.9, 138.7, 137.9, 137.2, 135.5, 135.4, 135.4, 135.3, 131.9 (q, C-CF<sub>3</sub>,  $J$  = 6.25 Hz), 131.7, 131.5, 131.4, 131.3, 131.0, 124.0 (q, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 270 Hz), 123.6, 121.9, 95.5 (C-I).

**<sup>19</sup>F-RMN** (471 MHz, THF-d<sub>8</sub>),  $\delta$  (ppm): -62.88 (2 x s), -62.91 (2 x s).

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada: C<sub>64</sub>H<sub>22</sub>F<sub>24</sub>N<sub>8</sub>I<sub>2</sub>Zn: 1675.8965; Encontrada: 1675.8961.

**UV-Vis** (THF),  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ): 691 (5.17), 675 (5.18), 354 (4.90) nm.

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,24-(3-hidroxipropargil)ftalocianina de zinc(II) (4)



A una disolución de Pc **3** (200 mg, 0.119mmol) en THF seco (6 mL) se añade bajo Ar Et<sub>3</sub>N (3 ml), CuI (5% mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10% mol). La mezcla se burbujea con Ar durante 30 min. y se añade el alcohol propargílico (20.3  $\mu$  L, 0.720 mmol). Se deja reaccionar durante toda la noche a 50 °C. Pasado

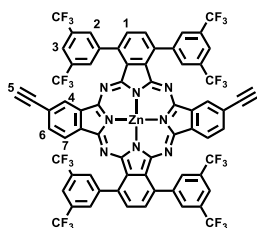
este tiempo se evapora el disolvente, se le añade DCM se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica mediante columna cromatográfica utilizando THF:Heptano (5:1) como eluyente obteniéndose 70 mg del producto. Rdto: 39%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.83 (s, 4H; H-2), 8.79 (s, 4H; H-7), 8.64 (s, 2H; H-3), 8.58 (s, 2H; H-8), 8.29 (s, 2H; H-4), 8.28 (s, 2H; H-1), 8.27 (s, 2H; H-9), 8.21 (d,  $J$  = 5 Hz, 2H; H-6), 7.96 (dd,  $J_1$  = 5 Hz,  $J_2$  = 1.5 Hz, 2H; H-5), 4.62 (d,  $J$  = 5 Hz, 4H; H-10), 4.51 (t,  $J$  = 5, 2H; OH).

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada C<sub>70</sub>H<sub>28</sub>F<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Zn: 1532.1238; Encontrada: 1532.1279.

**UV-Vis** (THF),  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ): 696 (5.06), 680 (5.08), 641 (4.38), 615 (4.38), 361 (4.70), 253 (4.66) nm.

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,24-etinilftalocianina de zinc(II) (**5**)



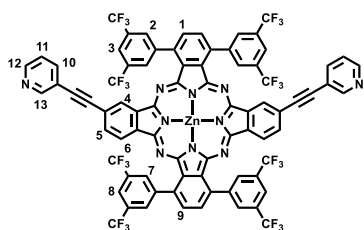
Se añade a un matraz **4** (40 mg, 0.026 mmol),  $\text{MnO}_2$  (214 mg, 2.47 mmol), KOH (110 mg, 1.19 mmol) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 mL). La mezcla se agita a reflujo durante toda la noche. Posteriormente se filtra y el sólido se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El filtrado se concentra a sequedad, se disuelve en DCM y se lava con agua. Se purifica mediante columna cromatográfica utilizando THF:heptano (1:3) como eluyente un producto verde. Rdto: 87%

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{THF-d}_8$ ),  $\delta$  (ppm): 8.88 (s, 4H; H-2), 8.85 (s, 4H; H-7), 8.63 (s, 2H; H-3), 8.59 (s, 2H; H-8), 8.39 (s, 2H; H-4), 8.34 (s, 2H; H-1), 8.32 (s, 2H; H-9), 8.28 (d,  $J = 9$  Hz, 2H; H-6), 8.08 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 2H; H-5), 4.0 (s, 2H; H-10).

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada  $\text{C}_{68}\text{H}_{24}\text{F}_{24}\text{N}_8\text{Zn}$ : 1472.1027; Encontrada: 1472.1058

**UV-Vis** (THF): 693 (5.06), 679 (5.06), 640 (4.37), 614 (4.40), 356 (4.71), 243 (4.80), 215 (4.87) nm.

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,24-(3'-piridiniletinil)ftalocianina de zinc(II) (**Pc1**)



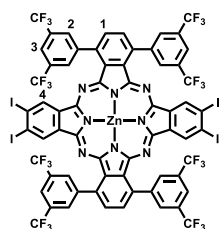
Se añade a un matraz bajo Ar la Pc **5** (10 mg, 0.006 mmol, 1.0 equiv) la 3- yodopiridina (4.1 mg, 0.021 mmol, 3.5 equiv), el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7 mg, 0.02 mmol, 3.5 equiv) y el XPhos Pd G3 (5 %). Se añade  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) y se deja reaccionar a 70 °C durante 24 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice desactivada utilizando como eluyente una mezcla Heptano:AcOEt (3:1). Se obtiene 7.8 mg de un sólido verde. Rdto: 79%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): δ 9.46 (s, 2H, H-13), 8.96 (d, 2H, H-12), 8.82 (s, 8H, H-2,H-7), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H-5), 8.57 (s, J = 4.9 Hz, 4H, H-3,H-8), 8.30 (s, 4H, H-1,H-9) 8.28 (d, J = 4.9 Hz, 2H, H-10), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 2H, H-6), 8.11 (dd, J = 18.0, 7.8 Hz, 2H, H-11), 7.57 – 7.53 (m, 4H, H-11).

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>78</sub>H<sub>30</sub>F<sub>24</sub>N<sub>10</sub>Zn: 1626.1563; Encontrada: 1626.1546

**UV-Vis** (THF): 692 (4.86), 618 (sh), 370(5.27) nm

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,10,23,24-tetraiodoftalocianina de zinc(II) (**11**)



Se añade a un tubo sellado los ftalonitrilos **3** (0.597 mmol, 330 mg) y **8**, (0.597 mmol, 226 mg), Zn(AcO)<sub>2</sub> anhidro (0.597 mmol, 110 mg) y 6 mL de *o*-DCB/DMF (2:1). La mezcla se desgasifica burbujando argón y se calienta a 150°C durante 12h. Se deja enfriar y se evapora el disolvente a vacío. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando

como eluyente heptano:THF (4:1). Se hace una columna cromatográfica adicional en gel de sílice utilizando como eluyente DCM:heptano (6:1). Se obtiene un sólido azul el cual se lava con MeOH:H<sub>2</sub>O obteniéndose 57 mg de producto puro. Rdto: 10%.

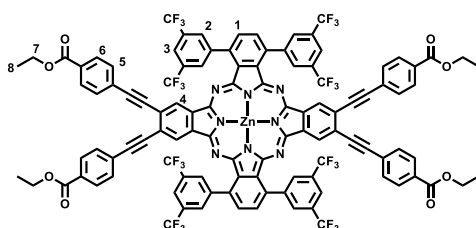
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, THF-d<sup>8</sup>), δ (ppm): 8.75 (s, 8H; H-2), 8.68 (s, 4H; H-4), 8.61 (s, 4H; H-3), 8.29 (s, 4H; H-1).

**<sup>13</sup>C-RMN** (500 MHz, THF-d<sup>8</sup>), δ (ppm): 151.1 (C=N), 149.8 (C=N), 141.1, 136.6, 135.3, 133.6, 130.8, 129.6 (q, C-CF<sub>3</sub>, J = 33 Hz), 129.5, 129.1, 122.1 (q, CF<sub>3</sub>, J = 271.25 Hz), 120, 107 (C-I).

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>64</sub>H<sub>20</sub>F<sub>24</sub>I<sub>4</sub>N<sub>8</sub>Zn: 1927.6898; Encontrada: 1927.6917.

**UV-Vis** (THF), λ<sub>max</sub> (log ε): 688 (5.27), 350 (4.69) nm.

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,10,23,24-(4'-  
etoxicarbonilfeniletinil)ftalocianina de zinc(II) (**10**)



Se añade a un matraz Pc **11** (50 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv.), etinilbenzoato de etilo (28 mg, 0.18 mmol, 6.0 equiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20%mol equiv.) y CuI (10% equiv.). Se hacen ciclos vacío Ar y se añade DMF seca (3 mL) y DIPA previamente desoxigenada

(1 mL). Se deja reaccionar durante 24h a 70 °C y pasado este tiempo se evapora el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica utilizando CHCl<sub>3</sub>:heptano (10:1) como eluyente. Se realiza una purificación adicional mediante Bio-Beads en cloroformo, obteniéndose 51 mg producto verde. Rdto: 79%

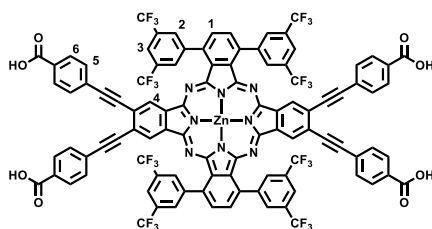
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.67 (s, 8H; H-2), 8.46 (s, 4H; H-4), 8.35 (s, 4H; H-3), 8.25 (d, J=8.3 Hz, 8H; H-5), 8.11 (s, 4H; H-4), 7.87 (d, J= 8.2 Hz, 8H; H-6), 4.50 (q, 8H; H-7), 1.42 (t, 12H, H-8)

**<sup>13</sup>C-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 166.14, 153.16, 147.94, 137.16, 135.55, 131.57, 131.49, 130.92, 130.50, 129.91, 126.51, 122.68, 114.50, 91.38, 61.32, 31.95, 29.39, 22.71, 14.43, 14.14.

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>108</sub>H<sub>56</sub>F<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>Zn: 2112.3131; Encontrada: 2112.3124

**UV-Vis** (THF): 713 (4.86), 636 (sh), 370(5.27) nm

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,10,23,24-(4'-carboxifeniletinil)  
ftalocianina de zinc(II) (**Pc2**)



A la Pc **10** disuelta en una mezcla THF:MeOH se le añade una disolución acuosa de NaOH (20% en masa). La mezcla se calienta a 40 °C durante 4 h. Pasado este tiempo acidificamos con HCl 1M y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra el

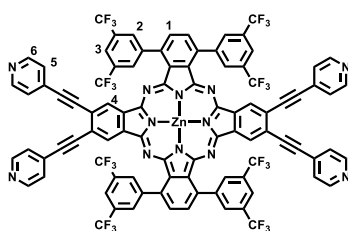
deseccante y el disolvente se elimina a presión reducida. Rdto: 97%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm): 8.84 (s, 8H; H-2), 8.29 (s, 4H; H-4), 8.23 (s, 4H; H-3), 8.17 (s, 4H; H-5), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 8H; H-4), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 8H; H-6)

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>108</sub>H<sub>56</sub>F<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>Zn: 2002.1895; Encontrada: 2002.1872

**UV-Vis** (THF): 720 (4.92), 642 (sh), 373 (5.29) nm

1,4,15,18-Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-9,10,23,24-(4'-piridiletinil)ftalocianina de zinc(II) (**Pc3**)



Se añade a un matraz Pc **11** (100 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.), 4-etinilpiridina hidrociorada (49 mg, 0.36 mmol, 6.0 equiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.3 mg, 0.012 mmol, 0.2 equiv.) y CuI (4 mg, 0.006 mmol, 0.1 equiv.). Se hacen ciclos vacío Ar y se añade THF anhidro (12 ml) y TEA recién destilada (3 ml). Se deja reaccionar

durante 6h a 70 °C y pasado este tiempo la fase orgánica se extrae con NH<sub>4</sub>Cl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice previamente desactivada utilizando como heptano:AcOEt (1:1) como eluyente.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.62 (s, 8H; H-2), 8.27 (d, J=5.6 Hz, 8H; H-6), 8.12 (d, J=14.5 Hz, 8H; H-5), 8.06 (s, 4H; H-4), 8.11 (s, 4H; H-1), 7.87 (s, 8H; H-3),

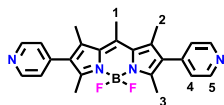
**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>92</sub>H<sub>36</sub>F<sub>24</sub>N<sub>12</sub>Zn: 1828.2089; Encontrada: 1828.2098

**UV-Vis** (DMSO): 748 (4.86), 652 (sh), 370 (5.27) nm.

Síntesis de ligandos lineales

Los BODIPYs **14** y **15** fueron sintetizados siguiendo la literatura.<sup>61</sup> El 1,4 dietoxibenceno **16** y el 1,4-dietoxi-2,5-diiodobenceno **17** fueron sintetizados siguiendo los procedimientos descritos.<sup>62</sup>

2,6-di-(4-piridil)-4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-8-metil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **L1**



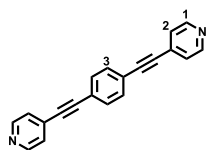
A una disolución del BODIPY **15** (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) en una mezcla de 1,4-dioxano (60 mL) y agua (6mL) se añade el ácido 4-piridinborónico (96 mg, 0.78 mmol, 4.0 equiv.) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (254 mg, 0.78 mmol, 4.0 equiv.). La disolución se desgasifica durante 30 min. y se deja reaccionar a reflujo durante 24 h. El disolvente se evapora en a presión reducida y la fase orgánica se extrae con DCM, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. La purificación se realiza mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando como eluyente  $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$  (10:1), obteniéndose un sólido rojo. Rdto. 70%

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H, H-5), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H, H-4), 2.75 (s, 3H, H-1), 2.52 (s, 6H, H-3), 2.39 (s, 6H, H-2)

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  152.27, 150.65, 150.09, 143.07, 142.01, 137.80, 132.36, 131.19, 125.19, 121.40, 17.52, 15.52, 13.29.

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BF}_2\text{N}_4$ : 416.1984; Encontrada: 416.1995

1,4-Bis(piridinil-4-etinil)benceno **L2**

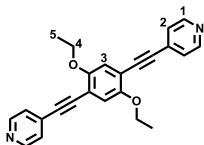


Se añade a un tubo sellado diyodobenceno (100 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) **12** (78 mg, 0.75 mmol, 2.5 equiv.)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (19.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.)  $\text{CuI}$  (2.85 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv.). Se hacen ciclos vacío-Ar y se añade THF anhidro y TEA previamente desgasificada. Se deja reaccionar a  $50^\circ\text{C}$  durante 24 h. Pasado este tiempo se filtra sobre celita, y se elimina el disolvente a presión reducida. Se precipita con heptano y se filtra, obteniéndose 65 mg de un sólido blanco. Rdto. 75%

**$^1\text{H}$ -RMN**(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.62 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 4H, H-1), 7.56 (s, 4H, H-3), 7.38 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 4H, H-2)

**$^{13}\text{C}$ -RMN**(76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 149.88, 131.93, 131.00, 125.49, 122.87, 93.16, 88.82.

4,4'-((2,5-Dietoxi-1,4-fenilen)bisetinildipiridina **L3**



Se añade a un tubo sellado **17** (150 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.) **12** (92 mg, 0.90 mmol, 2.5 equiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23.7 mg, 0.036 mmol, 0.1 equiv.) CuI (3.42 mg, 0.018 mmol, 0.05 equiv.). Se hacen ciclos vacío-Ar y se añade THF anhidro (4mL) y TEA (1.5

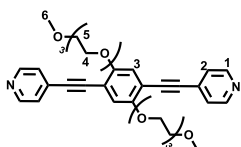
mL) previamente desgasificada. Se deja reaccionar a 50°C durante 24 h. Pasado este tiempo se filtra sobre celita, y se elimina el disolvente a presión reducida. Se precipita con heptano y se filtra, obteniéndose 109 mg de un sólido blanco. Rdto.81%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.66 – 8.55 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz 4H, H-1), 7.42 – 7.36 dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 4H, H-2), 7.04 (s, 2H, H-3), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 4H, H-4), 1.50 (d, J = 5.0 Hz, 6H, H-5).

**<sup>13</sup>C-RMN**(76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 151.31, 150.18, 127.93, 126.21, 118.66, 112.73, 80.45, 77.29, 64.0, 14.8.

**HR-MS** (GC-EI), m/z: Calculada C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 368.1525; Encontrada: 368.1526

4,4'-((2,5-bis(2-(2-(2-Metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,4-fenilen)bisetinildipiridina **L4**



Se añade a un tubo sellado **19** (89 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) la 4-etinildipiridina hidroclicada (78 mg, 0.56 mmol, 4.0 equiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.2 mg, 0.014 mmol, 0.1 equiv.) CuI (1.35 mg, 0.007 mmol, 0.05 equiv.). Se hacen ciclos vacío-Ar y se añade

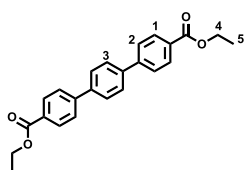
THF anhidro (4mL) y TEA (1.5 mL) previamente desgasificada. Se deja reaccionar a 50°C durante 24 h. Pasado este tiempo se filtra sobre celita, y se elimina el disolvente a presión reducida. Se precipita con heptano y se filtra, obteniéndose 65 mg de un sólido blanco. Rdto.76%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.60 (dd, J=4.4, 1.7 Hz, 4H, H-1), 7.37 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 4H, H-2), 7.06 (s, 1H, H-3), 4.20 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.66-3.60 (m, 8H), 3.50 (m, 4H), 3.34 (s, 6H, H-6)

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 153.8, 149.8, 131.2, 125.3, 117.3 113.9 (2), 92.4, 90.0, 71.8, 71.0, 70.7, 70.5, 69.6, 69.4, 59.0

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na: 627.2677; Encontrada: 627.2674

1,4-bis(piridinil-4-etiinil)benceno **L2**

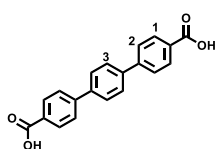


Se añade a un tubo sellado diiodobenceno (105 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv.) el ácido etoxicarbonil borónico (260 mg, 1.35 mmol, 3.0 equiv.) Pd(PPh<sub>4</sub>)<sub>4</sub> (26 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv.) CsF (615 mg, 4.05 mmol, 9.0 equiv.). Se hacen ciclos vacío-Ar y se añade DME previamente desoxigenado. Se deja reaccionar a 80°C durante 72h. Pasado este tiempo se centrifuga y se lava con agua y DME. Rdto. 60%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H-1), 7.72 (s, 4H, H-3), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H-2), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H-4), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H-5).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 165.49, 146.35, 145.10, 139.88, 127.93, 127.00, 126.49, 60.96, 14.10.

1,4-bis(piridinil-4-etinil)benceno **L5**



En un matraz se añade una disolución de **20** (450 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv.) en THF (35 mL). A continuación, se añade KOH (3.2 g) disuelto en MeOH (10 mL) y se calienta a 60 °C durante 24 h. se deja enfriar y se centrifuga lavando con THF. Rdto. 97%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 8.43 (s, 2H, OH), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 4H, H-1), 7.86 (s, 4H, H-3), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 4H, H-2).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 169.49, 146.35, 139.88, 129.1, 127.93, 127.50, 127.20.

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>:318.0892; Encontrada: 318.0898

Síntesis de las estructuras Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>

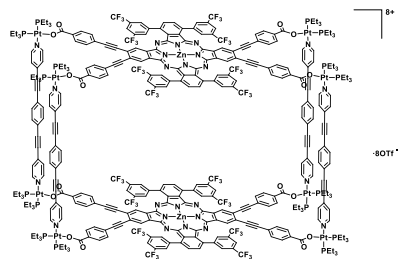
Procedimiento general A (PG-A)

Se añade a un matraz de 10 mL la Pc (0.001 mmol, 1.0 equiv.), el correspondiente ligando L (0.002 mmol, 2.0 equiv.) y la sal de cis-Pt(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OTf<sub>2</sub> 0.004 mmol,

## Capítulo 1

4.0equiv) Se disuelve en una mezcla acetona : agua (0.8 mL : 0.2 mL) y se deja reaccionar a 50 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y se precipita con Et<sub>2</sub>O, obteniéndose el producto deseado.

### **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-2**



Siguiendo el *PG-A* se hace reaccionar la sal sódica de **Pc2** con **L2**

Rdto. 85%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): 8.88 (s, 16H), 8.62 (s, 8H), 8.39 (s, 8H), 8.30 (s, 8H), 8.26 (d, 16H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 16H), 7.97 (m,

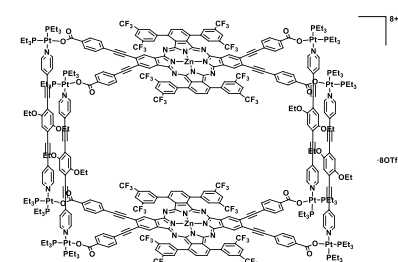
32H), 7.92 (s, 16H), 2.09 – 1.85 (m, 96H), 1.40 – 1.22 (m, 144H).

**<sup>19</sup>F-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): -61.09, -77.49

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1072 (M-8OTf)<sup>8+</sup>, 1247 (M-7OTf)<sup>7+</sup>, 1480 (M-6OTf)<sup>6+</sup>, 1805 (M-5OTf)<sup>5+</sup>.

**UV-Vis** (DMSO): 724 (4.72), 642 (sh), 373 (5.29) nm

### **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-3**



Siguiendo el *PG-A* se hace reaccionar la sal sódica de **Pc2** con **L3**

Rdto. 86%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): 8.85 (s, 16H), 8.64 (d, J = 5.4 Hz, 16H), 8.55 (s, 8H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 16H), 7.89 (s, 8H), 7.74 (s,

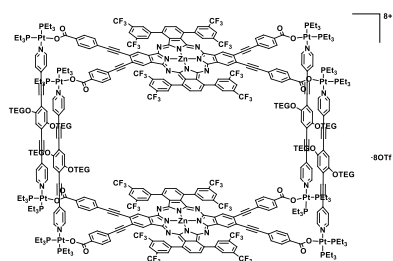
8H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 16H), 7.48 (m, 16H), 7.24 (s, 8H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.09 – 1.85 (m, 96H), 1.51 (d, J = 5.0 Hz, 6H), 1.40 – 1.22 (m, 144H).

**<sup>19</sup>F-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): -61.12, -77.52

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1118.4 (M-8OTf)<sup>8+</sup>, 1299.4 (M-7OTf)<sup>7+</sup>, 1541.3 (M-6OTf)<sup>6+</sup>, 1880.4 (M-5OTf)<sup>5+</sup>, 2386.5 (M-4OTf)<sup>4+</sup>.

**UV-Vis** (THF): 724 (4.72), 642 (sh), 373 (5.29) nm

### **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4**



Seguendo el *PG-A* se hace reaccionar la sal sódica de **Pc2** con **L4**

Rdto. 75%

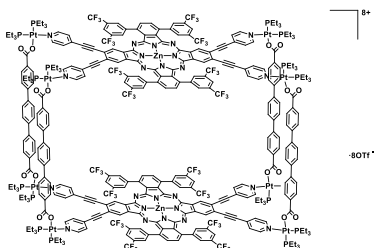
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): 8.86 (s, 16H), 8.55 (s, 8H), 8.49 (d J = 5.4 Hz, 16H), 8.21 (s, 8H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 16H), 7.89 (s, 8H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 16H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 16H), 7.46 (s, 8H), 4.13-3.44 (m HTEG), 2.09 – 1.85 (m, 96H), 1.51 (d, J = 5.0 Hz, 6H), 1.40 – 1.22 (m, 144H).

**<sup>19</sup>F-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): -61.10, -77.51

**HR-MS** (ESI-MSMS) m/z: 1234.82 (M-8OTf)<sup>8+</sup>, 1435.06 (M-7OTf)<sup>7+</sup>, 1697.05 (M-6OTf)<sup>6+</sup>, 2068.02 (M-5OTf)<sup>5+</sup>, 2621.62 (M-4OTf)<sup>4+</sup>.

**UV-Vis** (THF): 723 (4.72), 642 (sh), 371 (5.29) nm

### **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5**



Seguendo el procedimiento general A se hace reaccionar la **Pc3** con la sal sódica de **L5**

Rdto: 91%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): 8.86 (br, 32H), 8.71 (d, J = 5.5 Hz, 16H), 8.57 (s, 8H), 8.31 (s, 8H), 8.28 (s, 8H), 8.24 (s, 16H), 7.93 (dd, 16H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 16H), 2.09 – 1.85 (m, 96H), 1.40 – 1.22 (m, 144H).

**<sup>19</sup>F-RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ (ppm): -61.00, -77.48

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1234.82 (M-8OTf)<sup>8+</sup>, 1435.06 (M-7OTf)<sup>7+</sup>, 1697.05 (M-6OTf)<sup>6+</sup>, 2068.02 (M-5OTf)<sup>5+</sup>, 2621.62 (M-4OTf)<sup>4+</sup>.

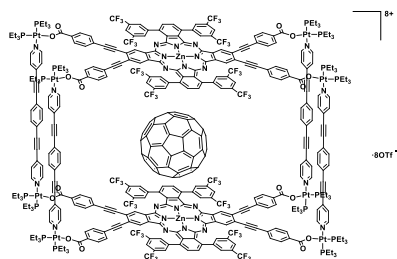
**UV-Vis** (DMSO): 748 (4.86), 652 (sh), 370 (5.27) nm

## Encapsulación $C_{60}$ en las estructuras $Pt_8Pc_2L_4$

### Procedimiento general B (PG-B)

Se añade a un matraz de 10 mL, la Pc (0.001 mmol, 1.0 equiv.), el correspondiente ligando L (0.002 mmol, 2.0 equiv.) y la sal de cis- $Pt(PEt_3)_2OTf_2$  0.004 mmol, 4.0equiv) y  $C_{60}$  (0.0005 mmol, 0.5 equiv.). Se disuelve en una mezcla acetona : agua (0.8 mL : 0.2 mL) y se reaccionar a 50 °C durante 12 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y se precipita con  $Et_2O$ , obteniéndose el producto deseado.

### $Pt_8Pc_2L_4-2@C_{60}$

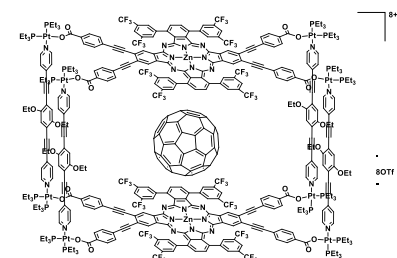


Siguiendo el *PG-B* se hace reaccionar la sal sódica de **Pc2** con **L2**.

Rdto. de 89%

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1163.25 ( $(M-8OTf)^{8+}$ ), 1348.13 ( $(M-7OTf)^{7+}$ ), 1603.41 ( $(M-6OTf)^{6+}$ ), 1947.61 ( $(M-5OTf)^{5+}$ ).

### $Pt_8Pc_2L_4-3@C_{60}$

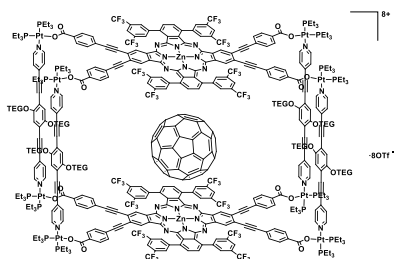


Siguiendo el *PG-B* se hace reaccionar la sal sódica de **Pc2** con **L3**.

Rdto. de 88%

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1206.26 ( $(M-8OTf)^{8+}$ ), 1404.13 ( $(M-7OTf)^{7+}$ ), 2018.39 ( $(M-5OTf)^{5+}$ ).

### **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-4@C<sub>60</sub>**

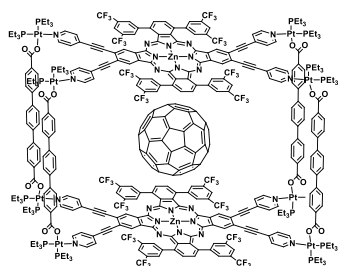


Seguendo el *PG-B* se hace reaccionar la sal sódica de **Pc2** con L3.

Rdto de 79%

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1321.5 (M-8OTf)<sup>8+</sup>, 1543.3 (M-7OTf)<sup>7+</sup>, 1820.7 (M-6OTf)<sup>6+</sup>, 2212.5 (M-5OTf)<sup>5+</sup>, 1799.7 (M-4OTf)<sup>4+</sup>.

### **Pt<sub>8</sub>Pc<sub>2</sub>L<sub>4</sub>-5@C<sub>60</sub>**



Seguendo el procedimiento general B se hace reaccionar la **Pc3** con la sal sódica de **L5**

Rdto: 93%

**MS** (ESI-MSMS) m/z: 1181 (M-8OTf)<sup>8+</sup>, 1368 (M-7OTf)<sup>7+</sup>, 1620.05 (M-6OTf)<sup>6+</sup>, 1981 (M-5OTf)<sup>5+</sup>, 2507 (M-4OTf)<sup>4+</sup>.

**UV-Vis** (DMSO): 748 (4.86), 652 (sh), 370 (5.27) nm

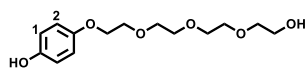
## **5.2.2. Síntesis de cápsulas Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>**

### Síntesis de las subftalocianinas de partida

#### Síntesis de ligandos axiales

Los productos 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil-4-metilbencensulfonato **23** y el 2-(2-(2-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol **24** se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos.<sup>71</sup>

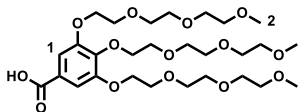
#### 4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenol **25**



Se añade a un matraz de 250 mL el compuesto **24** (6.5 g, 17.27 mmol, 1.0 equiv.) y se disuelve en MeOH (150 mL). Se desgasifica haciendo ciclos vacío-Ar y posteriormente se añade Pd/C y se burbujea con H<sub>2</sub>. La reacción se agita a t.a durante 72 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y el crudo se recristaliza con heptano obteniéndose 3.9 g de un sólido blanco. Rdto. 79%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-1), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-2), 3.98-3.60 (m, 14H, PEG)

**Ácido-3,4,5-tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)benzoico 27**

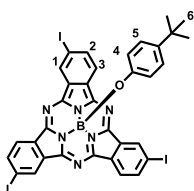


En un matraz de 100 mL se añade el 3,4,5-tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)benzoato de metilo (1.0 g, 1.6 mmol, 1.0 equiv.) y se disuelve en MeOH (15 mL). Se le añade posteriormente una disolución de NaOH (256 mg, 6.4 mmol, 4.0 equiv.) en H<sub>2</sub>O (5 mL) y se deja reaccionar a 60 °C durante 2 h. pasado este tiempo se acidifica con HCl 10% y se extrae con DCM. Se evapora el disolvente en el rotavapor y se obtiene un aceite transparente. Rdto 75%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.34 (s, 2H, H-1), 4.22 (m, 6H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.72 m, 6H), 3.65 (m, 12H), 3.55 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 6H), 3.37 (s, 9H, H-2).

**Síntesis de subftalocianinas.**

**(4-*terc*-butilfenoxi)-2,9,16-triyodosubftalocianina de boro (III) (22)**



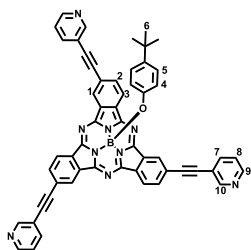
En un matraz de dos bocas, seco y bajo atmósfera de Ar, se añade el 3-iodophthalonitrile y 1.6 mL de BCl<sub>3</sub> 1 M en *p*-xileno. Se deja reaccionar a reflujo durante 2h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se le pasa una corriente de Ar. Seguidamente se añaden 350 mg de 4-*t*-butilfenol y 1 mL de tolueno y la mezcla se deja reaccionar a reflujo durante toda la noche. Se evapora el disolvente y el crudo se lava con una mezcla H<sub>2</sub>O/metanol 1:1 (v/v). Finalmente se purifica y se separan los regioisómeros mediante una columna cromatográfica en gel de sílice usando como eluyente heptano/tolueno (2:3) Rdto: 60%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.20 (s, 3H; H-1), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 3H; H-2), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 3H; H-3), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H; H-4), 5.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H; H-5), 1.08 (s, 9H; H-6).

**UV/Vis** (MeCN): λ<sub>max</sub>(log(ε)) = 569 (4.5), 549 (sh), 528 (sh), 312 (4.2), 270 (4.3), 239 (4.2) nm.

**HR-LSIMS** m/z: Calculada C<sub>34</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>OI<sub>3</sub>B: 922.9140, encontrada: 922.9155;

(4-*tert*-butilfenoxi)-2,9,16-tri(3-etinilpiridina)subftalocianina de boro (III) SubPc1

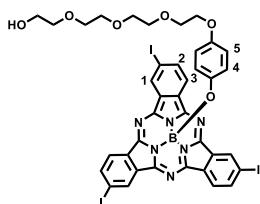


Se añade a un matraz de dos bocas y bajo Ar la SubPc **22** (50 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv.), la 3-etinilpiridina (23 mg, 0.22 mmol, 4 equiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0.022 mmol, 0.4 equiv) y CuI (2.05 mg, 0.012 mmol, 0.2 equiv) y se disuelve en Et<sub>3</sub>N (2 mL) previamente desgasificada y se agita 30 minutos a 40°C. Seguidamente se quenchea con agua y se extrae con DCM, la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evapora a presión reducida. la purificación se realiza mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando AcOEt:Heptano (9:1) como eluyente, obteniendo 40 mg de un sólido morado. Rdto. 87%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 3H, H-1), 8.79 (s, 3H, H-10), 8.76 (d, 3H, J = 8.17 Hz, H-2), 8.52 (d, 3H, J = 4.85 Hz, H-9), 8.01 (dt, 3H, J = 8.17 Hz, 1.27 Hz, H-8), 7.87 (d, 3H, J = 7.9 Hz, H-3), 7.29 (dd, 3H, J = 7.79 Hz, J = 4.82 Hz, H-8), 6.72 (d, 2H, J = 8.14 Hz, H-4), 5.29 (d, 2H, J = 8.14 Hz, H-5), 1.09 (s, 9H, H-6) ppm.

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>Cl): λ<sub>max</sub> (log(ε)) = 283 (4.65), 353 (4.38), 587 (4.72) nm.

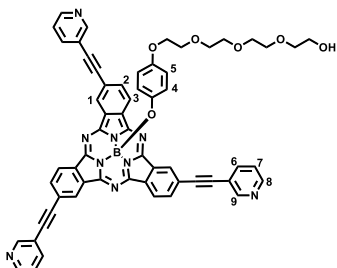
(4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenoxi)-2,9,16-triyodosubftalocianina de boro (III) **26**



En un matraz de dos bocas seco y bajo Ar se añaden **22** (200 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) y BCl<sub>3</sub> (1 M en *p*-xileno) (1 ml, 0.11 mmol, 0.5 equiv.), se deja reaccionar durante 30 min. a 140 °C. Pasado este tiempo se deja enfriar y se le pasa una corriente de Ar para eliminar el BCl<sub>3</sub>. A continuación se añade **25** DBU en cantidades catalíticas y tolueno (2 mL) y se deja reaccionar durante 6 h a 100 °C. Pasado este tiempo se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se disuelve en DCM y se lava con una disolución saturada de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente DCM:THF (1:2) obteniéndose 110 mg de un sólido morado. Rdto: 91%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.08 (s, 3H H-1), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 3H; H-2), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 3H, H-3), 6.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-4), 5.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-5), 3.87 – 3.45 (m, 16H, PEG).

(4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenoxi)-2,9,16-tri(3-etinilpiridina)subftalocianina de boro (III) **SubPc2**.



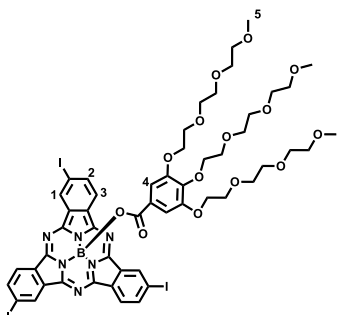
Se añade a un matraz de dos bocas y bajo Ar la SubPc **26** (50 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv.), la 3-etinilpiridina (23 mg, 0.22 mmol, 4 equiv.) Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0.022 mmol, 0.4 equiv) y CuI (2.05 mg, 0.012 mmol, 0.2 equiv) y se disuelve en Et<sub>3</sub>N (2 mL) previamente desgasificada y se agita 30 minutos a 40°C. Seguidamente se añade agua y se extrae con DCM,

la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación se realiza mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando AcOEt:heptano (9:1) como eluyente, obteniendo 40 mg de un sólido morado Rdto. 87%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.01 (s, 3H, H-1), 8.85 (s, 3H, H-9), 8.79 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 3H, H-2), 8.60 (dd, J = 4.9 Hz, 1.6 Hz, 3H, H-8), 8.03 (dd, J = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 3H, H-3), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 3H, H-6), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 3H, H-7), 6.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.91 – 3.55 (m, 16H).

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>59</sub>H<sub>42</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>B = 983.3351; encontrada: 983.3344

(3,4,5-tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etox)benzoato)-2,9,16-triyodo subftalocianina de boro (III) **28**



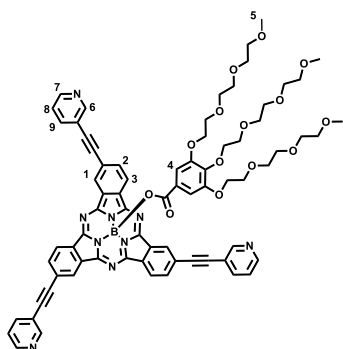
En un matraz de dos bocas seco y bajo Ar se añaden 200 mg de Triodo-4-terc-butiloxysubftalocianina y BCl<sub>3</sub> 1 M en *p*-xileno, se deja reaccionar durante 10 min. a 140 °C. Se le pasa una corriente de Ar y seguidamente se añade AgOTf y tolueno y se deja reaccionar durante 4 horas a 40 °C. Pasado este tiempo se añade el ligando axial y DIPEA y se deja reaccionar 16h. Se evapora el disolvente a presión

reducida y se purifica mediante columna cromatográfica usando como eluyente CHCl<sub>3</sub>, obteniéndose 102 mg de un sólido morado. Rdto 40%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.24 (s, 3H; H-1) 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 3H; H-2) 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 3H; H-3), 6.37 (s, 2H; H-4), 3.99-3.31 (m, 45H; H-5).

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada  $C_{52}H_{56}N_6O_{14}I_3B=$  1380.1029; encontrada: 1380.1085

(3,4,5-tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etox)benzoato)-2,9,16-tri(3-etinilpiridina) subftalocianina de boro (III) **SubPc3**



En un matraz de dos bocas, seco y bajo atmósfera de Ar se añade 25 mg de **28**, 3-etinilpiridina (5.0 equiv.)  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (10%mol equiv.) y CuI (5%mol equiv.), 2.5 ml de THF seco y 5 mL de  $Et_3N$  seca. La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4h y pasado este tiempo se evapora el disolvente en el rotavapor y se purifica utilizando una columna cromatográfica de gel de sílice utilizando como eluyente  $CHCl_3/MeOH$ . Se obtienen el producto como un sólido morado. Rdto 68%

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.07 (s, 3H; H-1) 8.85 (d, J = 8.1 Hz, 6H; H-6, H-2) 8.60 (dd, J = 4.9 Hz, 1.6 Hz, 3H; H-7), 8.06 (dd, J = 8.2Hz, 1.3Hz, 3H; H-3), 7.90 (dd, J = 5.8, 3.9Hz, 3H; H-9), 7.34 (m, 3H; H-8), 6.42(s, H-4), 3.99-3.31 (m, 45H; H-TEG, H-5).

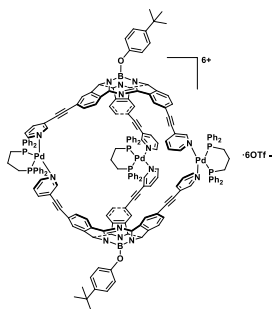
**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada  $C_{73}H_{68}N_9O_{14}B$ :  $[M+H]^+$ : 1305.4979; Encontrada: 1305.4985

### Síntesis de cápsulas homodiméricas

#### Procedimiento general (PG-C).

Se disuelve la correspondiente SubPc (0.011 mmol, 1.0 equiv.) y el  $Pd(dppp)]OTf_2$  (13 mg, 0.016 mmol, 1.0 equiv.) en DCM seco (7ml). La disolución resultante se calienta a reflujo, bajo atmosfera de Ar a 5 h. Pasado este tiempo se deja agitar a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente se añade  $Et_2O$  y el precipitado resultante se filtra y se lava con tolueno frio, hexano y  $Et_2O$ .

### **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1**



Se hace reaccionar la **SubPc1** siguiendo el *PG-C* obteniéndose 16 mg de un sólido violeta. Rdto. 96%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.66 (s, 6H), 8.75 (s, 6H), 8.65 (d, 6H, J = 8 Hz), 8.58 (bs, 6H), 8.08 (m, 12H), 8.00 (d, 6H, J = 8 Hz), 7.65-7.14 (m, 6H), 6.70(d, 4H, J = 8 Hz), 5.23 (d, 4H, J = 8 Hz), 3.74 (m, 6H), 2.87 (m, 12H), 1.04 (s, 18H).

**<sup>31</sup>P-RMN** (119 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.23 (s)

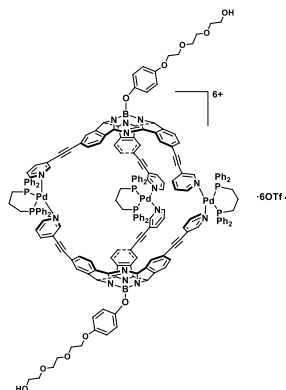
**<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -77.90

**IR:** 3059, 2959, 2868, 2218, 1614, 1485, 1437, 1250, 1157, 1028, 835, 764, 702, 638, 573, 513 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):** λ<sub>max</sub> (log ε): 293 (4.67), 348 (4.41, sh), 540 (4.21, sh), 588 (4.65) nm.

**MS-ESI** m/z: 1922.4 [M-2OTf]<sup>2+</sup>, 1231.9 [M-3OTf]<sup>3+</sup>, 1515.4 [M-Pd(dppp)-4OTf]<sup>2+</sup>, 667.0 [Pd(dppp)OTf]<sup>+</sup>.

### **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-2**

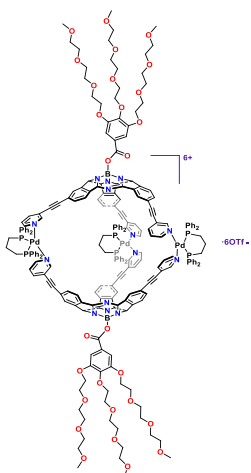


Se hace reaccionar la **SubPc2** siguiendo *PG-C* obteniéndose 12 mg de un sólido violeta. Rdto. 91%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.67 (s, 6H), 8.76 (s, 6H), 8.61 (d, 6H, J = 8 Hz), 8.59 (bs, 6H), 8.10 (m, 12H), 8.00 (d, 6H, J = 8 Hz), 7.60, (m, 6H), 6.32(d, 4H, J = 8 Hz), 5.34 (d, 4H, J = 8 Hz), 3.91 – 3.55 (m, 16H)

**<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -77.61

### **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-3**

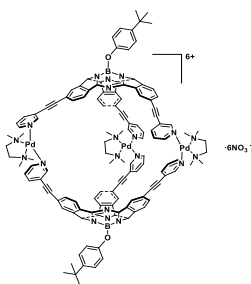


Se hace reaccionar la **SubPc3** siguiendo el procedimiento general C obteniéndose 16 mg de un sólido violeta. Rdto. 85%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) = 9.07 (s, 6H), 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 8.86 (s, 6H), 8.62 (m, 6H), 8.19 (dd, J = 8.2 Hz, 1.3 Hz, 6H), 8.06 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 6H), 7.54 (m, 6H), 6.39 (s, H), 3.99-3.31 (m, 45H; H-5), 2.87 (m, 18H).

**<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -77.87

### **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4**



Se añade a un tubo sellado la **SubPc1** (10 mg, 0.012 mmol, 2.0 equiv.) y el Pd(tmeda)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6.15 mg, 0.018 mmol, 3.0 equiv.) y se disuelve en una mezcla CH<sub>3</sub>CN: MeOH (1:1) (1 mL). Rdto. 85%.

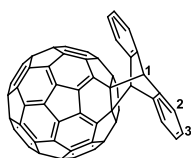
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.23 (s, 6H), 9.12 (s, 6H), 8.93 (d, 6H, J = 8 Hz), 8.87 (d, 12H, J = 8 Hz), 8.81 (d, 6H, J = 8 Hz), 8.28 (d, 6H, 7.5 Hz), 8.21 (d, 6H, J = 7.8 Hz), 7.70 (m, 12), 6.80 (d, 4H, J = 8 Hz), 5.35 (d, 4H, J = 8 Hz), 3.22 (m, 12H), 3.09 (m, 36H), 1.11 (s, 18H).

**<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -77.80

**MS-ESI** m/z: 1922.4 [M-2OTf]<sup>2+</sup>, 1231.9 [M-3OTf]<sup>3+</sup>

### **Reacciones de Diels-Alder**

#### **29.**



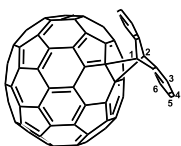
En un tubo sellado se añade el fullereno C<sub>60</sub> (2.63 mg, 0.0036 mmol, 1.0 equiv.), el antraceno (0.65 mg, 0.0036 mmol, 1.0 equiv.) y **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** (2 mg, 0.00071 mmol, 0.2 equiv.) disuelta en H<sub>2</sub>O:1%DMSO (0.5 mL). Se deja reaccionar durante 96 h a

80°C. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica en DCM:heptano (1:5) obteniéndose 1.7 mg del producto puro. Rdto. 47%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 7.78 (dd, J = 5.9Hz, J=3.1, 4H H-2), 7.48 (dd, J = 5.9Hz, J=3.1, 4H H-3), 5.81 (s, 2H, H-1)

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada :C<sub>74</sub>H<sub>10</sub>Ag: [M+H]<sup>+</sup>: m/z: 1006.9843, encontrada: m/z: 1006.9841 (M+Ag<sup>+</sup>)

### 30.



En un tubo sellado se añade el fullereno C<sub>70</sub> (3.09 mg, 0.0036 mmol, 1.0 equiv.), el antraceno (0.65 mg, 0.0036 mmol, 1.0 equiv.) y **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-4** (2 mg, 0.00071 mmol, 0.2 equiv.) disuelta en H<sub>2</sub>O:1%DMSO (0.5 mL). Se deja reaccionar durante 96 h a 80°C.

Pasado este tiempo se evapora el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica en DCM:heptano (1:7) obteniéndose el producto puro. Rdto. 37%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 7.76-7.70 (m, 2H H-6), 7.48 (m, 2H H-3), 7.40 (m, 2H H-4), 7.36 (m, 2H H-5), 5.66 (s, 1H, H-2), 5.12 (s, 1H, H-1)

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>84</sub>H<sub>10</sub>Ag: [M+Ag]<sup>+</sup>: m/z: 1126.9846, encontrada: m/z: 1006.9889 (M+Ag<sup>+</sup>)

## Reacciones fotoredox

### Síntesis de las sililaminas

#### Procedimiento General D (PG-D)<sup>101</sup>

Se añado n-BuLi (2.5 M en hexanos, 1.2 equiv.) gota a gota a una disolución de la respectiva amina en THF (0.4M) bajo atmosfera de Ar y a 0 °C. La mezcla se agita durante 30 minutos, después se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 h. pasado este tiempo, se enfría a 0 °C y se añade el (iodometil)trimetilsilano (1.5 equiv.). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 16. La reacción se quenchea con agua y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 20 mL). La fase orgánica se seca Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y

se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice (elución en gradiente con 0-5% de AcOEt : Heptano)

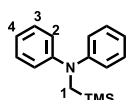
Procedimiento General E (PG-E)<sup>95</sup>

A una disolución de la correspondiente diarilamina (1.0 equiv.) en THF (0.4 M) y HMPA (17% v/v,) se le añadió n-BuLi (2.5 M en hexanos, 1.5 equiv.) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min, se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente, se añade el (iodometil)trimetilsilano (2.5 equiv.) y se agita durante toda la noche. La reacción se quenchea con agua y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 20 mL). La fase orgánica se seca Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice (elución en gradiente con 0-5% de AcOEt: Heptano)

Procedimiento General F (PG-F)<sup>102</sup>

(Clorometil)trimetilsilano (1.0 equiv.) DMF (1.0 M) y la respectiva amina (2.0 equiv.) se añaden a un matraz Schlenk. La mezcla de reacción se agita 90 °C durante 16 h. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se quenchea con agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). The reaction was allowed to cool to room temperature and quenched with water and extracted by Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). La fase orgánica se seca Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice para obtener el producto deseado.

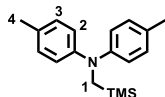
N-Fenil-N-((trimetilsilil)metil)anilina (31a)<sup>101</sup>



Siguiendo el *PG-D*, la difenilamina (500 mg, 2.95 mmol) fue convertida en 530 mg del compuesto deseado como un aceite incoloro. Rdto 70%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.33–7.23 (m, 4H, H-2), 7.06–7.00 (m, 4H, H-3), 6.98–6.92 (m, 2H, H-4), 3.34 (s, 2H, H-1), –0.01 (s, 9H, TMS).

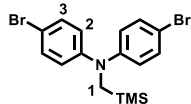
4-Metoxi-N-(4-metoxifenil)-N-((trimetilsilil)metil)anilina (31b)<sup>95</sup>



Siguiendo el *PG-E*, la di-*p*-tolilamina (300 mg, 1.5 mmol) fue convertida en 276 mg de la respectiva sililamina como un aceite amarillo. Rdto. 65%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, H-2), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, H-3), 3.23 (s, 2H, H-1), 2.29 (s, 6H, H-4), -0.05 (s, 9H, TMS).

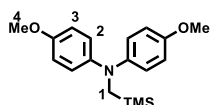
4-Bromo-*N*-(4-bromofenil)-*N*-((trimetilsilil)metil)anilina (**31c**)<sup>95</sup>



Siguiendo el *PG-E*, la 4,4'-dibromodiphenylamina (250 mg, 0.76 mmol) fue convertida en 254 mg de la correspondiente sililamina como un sólido blanco. Rdto. 81%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.35 – 7.31 (m, 4H, H-2), 6.85 – 6.82 (m, 4H, H-3), 3.24 (s, 2H, H-1), -0.03 (s, 9H, TMS)

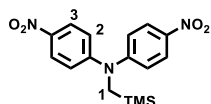
4-Metoxi-*N*-(4-metoxifenil)-*N*-((trimetilsilil)metil)anilina (**31d**)<sup>95</sup>



Siguiendo el *PG-E*, la 4,4'-dimethoxydiphenylamina (175 mg, 0.76 mmol) fue convertida en 180 mg del producto deseado como un sólido blanco. Rdto. 75%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.88 – 6.85 (m, 4H, H-2), 6.82 – 6.79 (m, 4H, H-3), 3.77 (s, 6H, H-4), 3.14 (s, 2H, H-1), -0.08 (s, 9H, TMS)

4-Nitro-*N*-(4-nitrofenil)-*N*-((trimetilsilil)metil)anilina (**31e**)



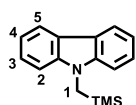
Siguiendo el *PG-D*, la bis-*p*-tolilamina (500 mg, 1.92 mmol) fue convertida en 564 mg del producto nombrado como un aceite amarillo. Rdto. 85%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H, H-2), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H, H-3), 3.54 (s, 2H, H-1), 0.04 (s, 9H, TMS).

**<sup>13</sup>C-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 152.83, 129.89, 125.80, 120.61, 45.01, -0.96.

**MS** (GC-EI) Calc.: 345.1145, encontrado: 345.1159.

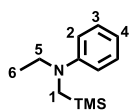
9-((Trimetilsilil)metil)-9H-carbazol (**31f**)<sup>101</sup>



Siguiendo el *PG-C*, el 9H-carbazol (250 mg, 1.49 mmol) se convirtió en 317 mg del producto deseado como un sólido blanco. Rdto. 84%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.11 (d, *J*=7.8Hz, 2H, H-2), 7.46 (ddd, *J*=8.2, 7.2, 1.1Hz, 2H, H-3), 7.34 (d, *J*=8.2Hz, 2H, H-4), 7.21 (ddd, *J*=7.8, 7.2, 1.1Hz, 2H, H-5), 3.86 (s, 2H, H-1), 0.07 (s, 9H, TMS)

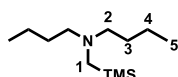
#### *N*-etil-*N*-((trimetilsilil)metil)anilina (**31g**)<sup>101</sup>



Siguiendo el *PG-D*, la etilfenilamina (500 mg, 4.13 mmol) fue convertido en 599 mg del compuesto nombrado, como un aceite incoloro. Rdto. 70%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H-2), 6.60 (m, 3H, H-3, H-4), 3.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-1), 2.79 (s, 2H, H-5), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-6), 0.08 (s, 9H, TMS).

#### *N*-Butil-*N*-((trimetilsilil)metil)butan-1-amina (**31h**)<sup>102</sup>



Siguiendo el *PG-F*, la dibutilamina (3.4 mL, 20 mmol se convirtió en 3.14 g de la correspondiente sililamina. Rdto. 73%

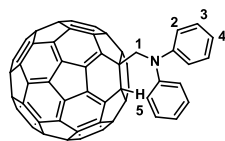
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.36 – 2.28 (m, 4H, H-2), 1.90 (s, 2H, H-1), 1.44 – 1.34 (m, 4H, H-3), 1.34 -1.23 (m, 4H, H-4), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H-5), 0.04 (s, 9H, TMS) ppm.

### Productos Reacción Fotoredox

#### *Procedimiento General G (PG-G).*

En un matraz sellado de 5 ml y bajo Ar se añade [60] fullereno (C<sub>60</sub>) (2.2 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (10 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.) y 2 mL de DCM seco. Después se añade una disolución de la correspondiente sililamina (0.0046 mmol, 1.5 equiv.) en agua destilada (0.02 mL) y la mezcla es fotoirradiada con LED verde durante 6 h manteniendo la temperatura a 30°C. Pasado este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice (elución en gradiente 0– 95% DCM-heptano), obteniéndose un producto marrón.

#### 1-[*N,N*-difenilaminometil]-1,9-dihidro(C60-*I<sub>h</sub>*)[5,6]fullereno (**32a**)<sup>92</sup>



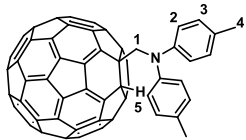
Se hace reaccionar el C<sub>60</sub> con la amina **31a** siguiendo el *PG-G*. Rdto. 86%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CS<sub>2</sub>/CDCl<sub>3</sub> (5%)) δ (ppm): 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 4H, H-2), 7.35 – 7.27 (m, 4H, H-3), 7.04 – 6.98 (m, 2H, H-4), 6.63 (s, 1H, H-5), 5.80 (s, 2H, H-1).

**MS** (MALDI, DCTB)  $m/z = 903.1$  [ $M^+$ ]

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada  $C_{73}H_{13}N$ : 903.1053. Encontrado: 903.1080

1-[*N,N*-bis(4-metilfenil)aminometil]-1,9-dihidro( $C_{60}$ - $I_h$ )[5,6]fullereno (**32b**)<sup>92</sup>



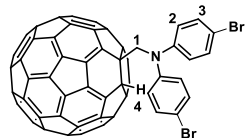
Se hace reaccionar el  $C_{60}$  con la amina **31b** siguiendo el *PG-G*. Rdto. 71%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $CS_2/CDCl_3$  (5%))  $\delta$  (ppm): 6.92 (d,  $J = 10.0$  Hz, 4H, H-2), 6.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H, H-3), 6.64 (s, 1H, H-5), 5.72 (s, 2H, H-1), 2.25 (s, 6H, H-4).

**MS** (MALDI, DCTB)  $m/z = 931.1$  [ $M^+$ ]

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada  $C_{73}H_{11}NBr_2$ : 931.1366. Encontrado: 931.1366

1-[*N,N*-bis(4-bromofenil)aminometil]-1,9-dihidro( $C_{60}$ - $I_h$ )[5,6]fullereno (**32c**)



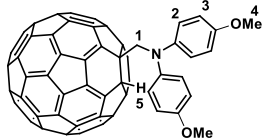
Se hace reaccionar el  $C_{60}$  con la amina **31c** siguiendo el *PG-G*. Rdto. 78%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $CS_2/CDCl_3$  (5%))  $\delta$  (ppm): 7.40 (d,  $J = 4.0$  Hz, 4H, H-2), 7.28 (d,  $J = 2.6$  Hz, 4H, H-3), 6.49 (s, 1H, H-4), 5.74 (s, 2H, H1).

**MS** (MALDI, DCTB)  $m/z = 1060.9$  [ $M^+$ ]

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada  $C_{73}H_{11}NBr_2$ : 1058.9264. Encontrado: 1058.9230

1-[*N,N*-bis(4-metoxifenil)aminometil]-1,9-dihidro( $C_{60}$ - $I_h$ )[5,6]fullereno (**32d**)



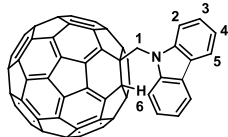
Se hace reaccionar el  $C_{60}$  con la amina **31a** siguiendo el *PG-G*. Rdto. 68%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $CS_2/CDCl_3$  (5%))  $\delta$  (ppm): 7.38 (d,  $J = 2.2$  Hz, 4H, H-2), 7.34 (d,  $J = 1.5$  Hz, 4H, H-3), 6.91 (s, 1H, H-5), 5.23 (s, 2H, H-1), 3.80 (s, 6H, H-4).

**MS** (MALDI, DCTB)  $m/z = 961.2$  [ $M^+$ ]

**HR-MS** (MALDI),  $m/z$ : Calculada  $C_{75}H_{17}N$ : 961.1097. Encontrado: 961.1080

1-[carbazolilaminometil]-1,9-dihidro(C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]fullereno (**32f**)



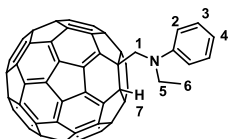
Se hace reaccionar el C<sub>60</sub> con la amina **31f** siguiendo el *PG-G*. Rdto. 65%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CS<sub>2</sub>/CDCl<sub>3</sub> (5%)) δ (ppm): 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-2), 7.30 – 7.23 (m, 4H, H-3, H-4), 7.15 – 7.02 (m, 2H, H-5), 6.94 (s, 1H, H-6), 5.26 (s, 2H, H-1).

**MS** (MALDI, DCTB) m/z= 901.0 [M<sup>+</sup>]

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>73</sub>H<sub>11</sub>N: 901.0987. Encontrado: 901.0920

1-[N-etil-N-fenilaminometil]-1,9-dihidro(C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]fullereno (**32g**)



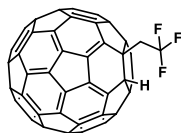
Se hace reaccionar el C<sub>60</sub> con la amina **31g** siguiendo el *PG-G*. Rdto. 52%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CS<sub>2</sub>/CDCl<sub>3</sub> (5%)) δ (ppm): 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-2), 7.48 (m, 3H, H-3, H-4), 6.6 (s, 1H, H-7), 5.26 (s, 2H, H-1), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-6).

**MS** (MALDI, DCTB) m/z= 855.1 [M<sup>+</sup>]

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>69</sub>H<sub>13</sub>N: 855.1043. Encontrado: 855.1052

1-[(2,2,2)-Trifluoroetil]-1,9-dihidro(C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]fullereno **34b**



En un matraz sellado de 5 ml y bajo Ar, se añade [60] fullerene (C<sub>60</sub>) (2.2 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), **Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub>-1** (10 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), PPh<sub>3</sub> (0.78 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I (0.76 mg, 0.0036 mmol, 1.2 equiv.), (TMS)<sub>3</sub>SiH (0.75 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.) y 2 mL de DCM seco. La mezcla se fotoirradia con LED verde durante 6 h manteniendo la temperatura a 30°C. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente heptano:DCM (0-95%) obteniendo 1.65 mg, de un sólido marrón. Rdto. 69%)

**<sup>1</sup>H-RMN** δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.68 (s, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN** δ (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.46, 163.52, 154.61, 153.96, 148.87, 146.88, 146.64, 145.96, 145.39, 145.02, 144.24, 143.62, 143.12, 142.57, 142.21,

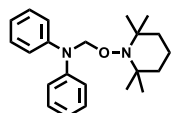
140.54, 138.64, 136.92, 136.21, 133.24, 130.85, 130.28, 129.91, 129.27, 128.87, 123.63, 122.87, 68.28, 66.66, 58.59, 37.99 (q).

**<sup>19</sup>F-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -62.83.

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>69</sub>H<sub>13</sub>N: 804.0181. Encontrada: 804.0188

## Reacciones fotoredox con TEMPO

### N-fenil-N-(((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)metil)anilina

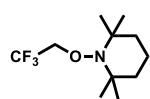


En un matraz sellado de 5 ml se añadió bajo Ar, C<sub>60</sub> (2.2 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub> (10 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.) TEMPO (1.0 mg, 0.006 mmol, 2.0 equiv) y 2 mL de DCM seco

Después se añade una disolución de la amina **31a** (1.2 mg, 0.0046 mmol, 1.5 equiv.) en agua destilada (0.02 ml) y la mezcla irradia con LED verde durante 6h manteniendo la temperatura a 30 °C. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo se caracteriza por HR-MS

**HR-MS** (MALDI), m/z: Calculada C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O: 339.24 ([M+H]<sup>+</sup>), encontrada: 339.2541 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidina



En un tubo sellado de 5 mL se añadió [60] fullerene (C<sub>60</sub>) (2.2 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), Pd<sub>3</sub>SubPc<sub>2</sub> (10 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), PPh<sub>3</sub> (0.78 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I (0.76 mg, 0.0036 mmol, 1.2 equiv), (TMS)<sub>3</sub>SiH (0.75 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.) y 2 mL DCM seco. La mezcla se fotoirradia con LED verde durante 6 h, manteniendo la temperatura a 30°C. Se evapora el disolvente y el crudo obtenido se caracteriza mediante <sup>19</sup>F-RMN.

**<sup>19</sup>F-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -62.83.

## 6. Bibliografía

- (1) Fang, Y.; Powell, J. A.; Li, E.; Wang, Q.; Perry, Z.; Kirchon, A.; Yang, X.; Xiao, Z.; Zhu, C.; Zhang, L.; Huang, F.; Zhou, H. C. Catalytic Reactions within the Cavity of Coordination Cages. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 4707–4730.
- (2) Walter, C. J.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. Exo-Selective Acceleration of an Intermolecular Diels–Alder Reaction by a Trimeric Porphyrin Host. *Chem. Commun.* **1993**, 5, 458–460.
- (3) Kang, J.; Rebek, J. Acceleration of a Diels–Alder Reaction by a Self-Assembled Molecular Capsule. *Nature*. **1997**, 385, 50–51
- (4) Kusakawa, T.; Nakai, T.; Okano, T.; Fujita, M. Remarkable Acceleration of Diels–Alder Reactions in a Self-Assembled Coordination Cage. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 284–285.
- (5) Yoshizawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. Diels–Alder in Aqueous Molecular Hosts: Unusual Regioselectivity and Efficient Catalysis. *Science*. **2006**, 312, 251–254.
- (6) Fang, Y.; Murase, T.; Fujita, M. Cavity-Promoted Diels–Alder Reactions of Unsubstituted Naphthalene: Fine Reactivity Tuning by Cavity Shrinkage. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1095–1097.
- (7) Horiuchi, S.; Nishioka, Y.; Murase, T.; Fujita, M. Both [2+2] and [2+4] Additions of Inert Aromatics via Identical Ternary Host–Guest Complexes. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3460.
- (8) Skalenko, Y. A.; Druzhenko, T. V.; Denisenko, A. V.; Samoilenko, M. V.; Dacenko, O. P.; Trofymchuk, S. A.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. [2+2]-Photocycloaddition of N-Benzylmaleimide to Alkenes As an Approach to Functional 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptanes. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6275–6289.
- (9) Lux, M. C.; Jurczyk, J.; Lam, Y. H.; Song, Z. J.; Ma, C.; Roque, J. B.; Ham, J. S.; Sciammetta, N.; Adpressa, D.; Sarpong, R.; Yeung, C. S. Synthesis of Bridged Bicyclic Amines by Intramolecular Amination of Remote C–H Bonds: Synergistic Activation by Light and Heat. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6578–6583.
- (10) Murase, T.; Nishijima, Y.; Fujita, M. Cage-Catalyzed Knoevenagel Condensation under Neutral Conditions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 162–164.

- (11) Samanta, D.; Mukherjee, S.; Patil, Y. P.; Mukherjee, P. S. Self-Assembled Pd<sub>6</sub> Open Cage with Triimidazole Walls and the Use of Its Confined Nanospace for Catalytic Knoevenagel- and Diels-Alder Reactions in Aqueous Medium. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 12322–12329.
- (12) Pei, W. Y.; Lu, B. B.; Yang, J.; Wang, T.; Ma, J. F. Two New Calix[4]Resorcinarene-Based Coordination Cages Adjusted by Metal Ions for the Knoevenagel Condensation Reaction. *Dalt. Trans.* **2021**, *50*, 9942–9948.
- (13) Kuijpers, P. F.; Otte, M.; Dürr, M.; Ivanović-Burmazović, I.; Reek, J. N. H.; De Bruin, B. A Self-Assembled Molecular Cage for Substrate-Selective Epoxidation Reactions in Aqueous Media. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3106–3112.
- (14) Gonell, S.; Caumes, X.; Orth, N.; Ivanović-Burmazović, I.; Reek, J. N. H. Self-Assembled M<sub>12</sub>L<sub>24</sub> Nanospheres as a Reaction Vessel to Facilitate a Dinuclear Cu(I) Catalyzed Cyclization Reaction. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1316–1321.
- (15) Jiao, J.; Tan, C.; Li, Z.; Liu, Y.; Han, X.; Cui, Y. Design and Assembly of Chiral Coordination Cages for Asymmetric Sequential Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2251–2259.
- (16) Cullen, W.; Misuraca, M. C.; Hunter, C. A.; Williams, N. H.; Ward, M. D. Highly Efficient Catalysis of the Kemp Elimination in the Cavity of a Cubic Coordination Cage. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 231–236.
- (17) Cullen, W.; Metherell, A. J.; Wragg, A. B.; Taylor, C. G. P.; Williams, N. H.; Ward, M. D. Catalysis in a Cationic Coordination Cage Using a Cavity-Bound Guest and Surface-Bound Anions: Inhibition, Activation, and Autocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2821–2828.
- (18) Nurttula, S. S.; Brenner, W.; Mosquera, J.; van Vliet, K. M.; Nitschke, J. R.; Reek, J. N. H. Size-Selective Hydroformylation by a Rhodium Catalyst Confined in a Supramolecular Cage. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 609–620.
- (19) García-Simón, C.; Gramage-Doria, R.; Raoufmoghaddam, S.; Parella, T.; Costas, M.; Ribas, X.; Reek, J. N. H. Enantioselective Hydroformylation by a Rh-Catalyst Entrapped in a Supramolecular Metallocage. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2680–2687.
- (20) Bhat, I. A.; Devaraj, A.; Howlader, P.; Chi, K. W.; Mukherjee, P. S. Preparation of a Chiral Pt<sub>12</sub> Tetrahedral Cage and Its Use in Catalytic Michael Addition Reaction. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4814–4817.

- (21) Howlader, P.; Das, P.; Zangrando, E.; Mukherjee, P. S. Urea-Functionalized Self-Assembled Molecular Prism for Heterogeneous Catalysis in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1668–1676.
- (22) Ueda, Y.; Ito, H.; Fujita, D.; Fujita, M. Permeable Self-Assembled Molecular Containers for Catalyst Isolation Enabling Two-Step Cascade Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6090–6093.
- (23) Zhou, K.; Tian, T.; Wang, C.; Zhao, H.; Gao, N.; Yin, H.; Wang, P.; Ravoo, B. J.; Li, G. Multifunctional Integrated Compartment Systems for Incompatible Cascade Reactions Based on Onion-Like Photonic Spheres. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20605–20615.
- (24) Murase, T.; Takezawa, H.; Fujita, M. Photo-Driven Anti-Markovnikov Alkyne Hydration in Self-Assembled Hollow Complexes. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10960–10962.
- (25) Kohyama, Y.; Murase, T.; Fujita, M. A Self-Assembled Cage as a Non-Covalent Protective Group: Regioselectivity Control in the Nucleophilic Substitution of Aryl-Substituted Allylic Chlorides. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7811–7813.
- (26) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- (27) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485–1542.
- (28) Dalton, D. M.; Ellis, S. R.; Nichols, E. M.; Mathies, R. A.; Dean Toste, F.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. Supramolecular Ga<sub>4</sub>L<sub>6</sub>(12-) Cage Photosensitizes 1,3-Rearrangement of Encapsulated Guest via Photoinduced Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10128–10131.
- (29) Ji, C.; Liu, S.; Su, K.; El-Sayed, E. S. M.; Liu, H.; Wang, W.; Qiu, F.; Li, X.; Yuan, D. Pyrogallol[4]Arene Coordination Nanocapsule Micelle as Bioinspired Water Reduction Catalyst. *ACS Mater. Lett.* **2021**, *3*, 1315–1320.
- (30) Jing, X.; He, C.; Yang, Y.; Duan, C. A Metal-Organic Tetrahedron as a Redox Vehicle to Encapsulate Organic Dyes for Photocatalytic Proton Reduction.

*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3967–3974.

- (31) Chen, S.; Li, K.; Zhao, F.; Zhang, L.; Pan, M.; Fan, Y. Z.; Guo, J.; Shi, J.; Su, C. Y. A Metal-Organic Cage Incorporating Multiple Light Harvesting and Catalytic Centres for Photochemical Hydrogen Production. *Nat. Commun.* **2016**, *71*, 1–8.
- (32) Jing, X.; Yang, Y.; He, C.; Chang, Z.; Reek, J. N. H.; Duan, C. Control of Redox Events by Dye Encapsulation Applied to Light-Driven Splitting of Hydrogen Sulfide. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 11759–11763.
- (33) Nurttila, S. S.; Becker, R.; Hessels, J.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H. Photocatalytic Hydrogen Evolution by a Synthetic [FeFe] Hydrogenase Mimic Encapsulated in a Porphyrin Cage. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16395–16406.
- (34) Yoshizawa, M.; Miyagi, S.; Kawano, M.; Ishiguro, K.; Fujita, M. Alkane Oxidation via Photochemical Excitation of a Self-Assembled Molecular Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9172–9173.
- (35) Cullen, W.; Takezawa, H.; Fujita, M. Demethylenation of Cyclopropanes via Photoinduced Guest-to-Host Electron Transfer in an M 6 L 4 Cage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9171–9173.
- (36) Murase, T.; Nishijima, Y.; Fujita, M. Unusual Photoreaction of Triquinacene within Self-Assembled Hosts. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 826–829.
- (37) Furutani, Y.; Kandori, H.; Kawano, M.; Nakabayashi, K.; Yoshizawa, M.; Fujita, M. In Situ Spectroscopic, Electrochemical, and Theoretical Studies of the Photoinduced Host-Guest Electron Transfer That Precedes Unusual Host-Mediated Alkane Photooxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4764–4768.
- (38) Zhang, Z.; Zhao, Z.; Hou, Y.; Wang, H.; Li, X.; He, G.; Zhang, M. Aqueous Platinum(II)-Cage-Based Light-Harvesting System for Photocatalytic Cross-Coupling Hydrogen Evolution Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 8862–8866.
- (39) Brenner, W.; Ronson, T. K.; Nitschke, J. R. Separation and Selective Formation of Fullerene Adducts within an M II 8 L 6 Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 75–78.
- (40) Chen, B.; Holstein, J. J.; Horiuchi, S.; Hiller, W. G.; Clever, G. H. Pd(II) Coordination Sphere Engineering: Pyridine Cages, Quinoline Bowls, and Heteroleptic Pills Binding One or Two Fullerenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**,

- (41) Murata, Y.; Kato, N.; Fujiwara, K.; Komatsu, K. Solid-State [4 + 2] Cycloaddition of Fullerene C(60) with Condensed Aromatics Using a High-Speed Vibration Milling Technique. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3483–3488.
- (42) Fuertes-Espinosa, C.; García-Simón, C.; Pujals, M.; Garcia-Borràs, M.; Gómez, L.; Parella, T.; Juanhuix, J.; Imaz, I.; Maspoch, D.; Costas, M.; Ribas, X. Supramolecular Fullerene Sponges as Catalytic Masks for Regioselective Functionalization of C60. *Chem* **2020**, *6*, 169–186.
- (43) Ubasart, E.; Borodin, O.; Fuertes-Espinosa, C.; Xu, Y.; García-Simón, C.; Gómez, L.; Juanhuix, J.; Gándara, F.; Imaz, I.; Maspoch, D.; von Delius, M.; Ribas, X. A Three-Shell Supramolecular Complex Enables the Symmetry-Mismatched Chemo- and Regioselective Bis-Functionalization of C60. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 420–427.
- (44) Fazio, E.; Jaramillo-García, J.; de la Torre, G.; Torres, T. Efficient Synthesis of ABAB Functionalized Phthalocyanines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4706–4709.
- (45) Saha, S.; Regeni, I.; Clever, G. H. Structure Relationships between Bis-Monodentate Ligands and Coordination Driven Self-Assemblies. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 1–14.
- (46) Fazio, E.; Haynes, C. J. E.; De La Torre, G.; Nitschke, J. R.; Torres, T. S. A Giant M 2 L 3 Metallo-Organic Helicate Based on Phthalocyanines as a Host for Electroactive Molecules. *Chem. Commun* **2018**, *54*, 2651.
- (47) Gelman, D.; Buchwald, S. L. Efficient Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides and Tosylates with Terminal Alkynes: Use of a Copper Cocatalyst Inhibits the Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.
- (48) Chen, B.; Holstein, J. J.; Platzek, A.; Schneider, L.; Wu, K.; Clever, G. H. Cooperativity of Steric Bulk and H-Bonding in Coordination Sphere Engineering: Heteroleptic PdII Cages and Bowls by Design. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 1829–1834.
- (49) Li, R. J.; Holstein, J. J.; Hiller, W. G.; Andréasson, J.; Clever, G. H. Mechanistic Interplay between Light Switching and Guest Binding in Photochromic [Pd2Dithienylethene4] Coordination Cages. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2097–2103.
- (50) Tsutsui, T.; Catti, L.; Yoza, K.; Yoshizawa, M. An Atropisomeric M 2 L 4 Cage Mixture Displaying Guest-Induced Convergence and Strong Guest

Emission in Water. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 8145-8150.

- (51) Zhu, H.; Li, Q.; Shi, B.; Ge, F.; Liu, Y.; Mao, Z.; Zhu, H.; Wang, S.; Yu, G.; Huang, F.; Stang, P. J. Dual-Emissive Platinum(II) Metallacage with a Sensitive Oxygen Response for Imaging of Hypoxia and Imaging-Guided Chemotherapy. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, 59, 20208–20214.
- (52) Zheng, Y.-R.; Zhao, Z.; Wang, M.; Ghosh, K.; Pollock, J. B.; Cook, T. R.; Stang, P. J. A Facile Approach toward Multicomponent Supramolecular Structures: Selective Self-Assembly via Charge Separation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16873–16882.
- (53) Yan, X.; Cook, T. R.; Wang, P.; Huang, F.; Stang, P. J. Highly Emissive Platinum(II) Metallacages. *Nat. Chem.* **2015**, No. March.
- (54) García-Simón, C.; Garcia-Borràs, M.; Gómez, L.; Parella, T.; Osuna, S.; Juanhuix, J.; Imaz, I.; Maspoch, D.; Costas, M.; Ribas, X. Sponge-like Molecular Cage for Purification of Fullerenes. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5557.
- (55) Zhang, M.; Saha, M. L.; Wang, M.; Zhou, Z.; Song, B.; Lu, C.; Yan, X.; Li, X.; Huang, F.; Yin, S.; Stang, P. J. Multicomponent Platinum(II) Cages with Tunable Emission and Amino Acid Sensing. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5067–5074.
- (56) Terekhov, D. S.; Nolan, K. J. M.; McArthur, C. R.; Leznoff, C. C. Synthesis of 2,3,9,10,16,17,23,24-Octaalkynylphthalocyanines and the Effects of Concentration and Temperature on Their <sup>1</sup>H NMR Spectra. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3034–3040.
- (57) Wang, H.; Qiu, Z.; Liu, H.; Jayawardhana, A. M. D. S.; Yue, Z.; Daghlis, H.; Bowers, D. J.; Datta, B.; Zheng, Y.-R. Nanoparticles of Metal-Organic Cages Overcoming Drug Resistance in Ovarian Cancer. *Front. Chem.* **2019**, 7, 39.
- (58) Revuelta-Maza, M. A. Synthesis, Aggregation and Photophysical Studies of A2B2 Phthalocyanines: Novel Archetypes for Anticancer and Antimicrobial Photodynamic Therapy, UAM, 2019.
- (59) Danilkina, N. A.; Vlasov, P. S.; Vodianik, S. M.; Kruchinin, A. A.; Vlasov, Y. G.; Balova, I. A. Synthesis and Chemosensing Properties of Cinnoline-Containing Poly(Arylene Ethynylene)s. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 373–384.
- (60) Chen, R.; Qin, Y.; An, Z.; Chen, X.; Chen, P. The Effect of Phenyl Ring on the Physical Properties of Liquid Crystals Containing 4-Pyridyl Terminal Group.

*Liq. Cryst.* **2018**, *45*, 1825–1833.

- (61) Kumar, P. P. P.; Rahman, A.; Goswami, T.; Ghosh, H. N.; Neelakandan, P. P. Fine-Tuning Plasmon-Molecule Interactions in Gold-BODIPY Nanocomposites: The Role of Chemical Structure and Noncovalent Interactions. *Chem. plus chem.* **2021**, *86*, 87–94.
- (62) Wariishi, K.; Morishima, S. I.; Inagaki, Y. A Facile Synthesis of 1,4-Dialkoxy-2,5-Diodobenzenes: Reaction of Dialkoxybenzenes with Iodine Monochloride in Alcoholic Solvents. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 98–100.
- (63) Wang, W.; Hanindita, F.; Hamamoto, Y.; Li, Y.; Ito, S. Fully Conjugated Azacorannulene Dimer as Large Diaza[80]Fullerene Fragment. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1–7.
- (64) Ansari, M.; Mallik, S.; Mondal, S.; Bera, R.; Jana, A.; Nayak, A.; Das, N. Triptycene-Based Fluorescent Polymers with Pendant Alkyl Chains: Interaction with Fullerenes and Morphology of Thin Films. *Polym. Int.* **2019**, *68*, 481–493.
- (65) Jain, K.; Duvva, N.; Roy, T. K.; Giribabu, L.; Chitta, R. Porphyrin Bearing Phenothiazine Pincers as Hosts for Fullerene Binding via Concave–Convex Complementarity: Synthesis and Complexation Study. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 19691–19703.
- (66) Claessens, C. G.; Torres, T. Chiral Self-Discrimination in a M3L2 Subphthalocyanine Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14522–14523.
- (67) Sánchez-Molina, I.; Grimm, B.; Krick Calderon, R. M.; Claessens, C. G.; Guldi, D. M.; Torres, T. Self-Assembly, Host–Guest Chemistry, and Photophysical Properties of Subphthalocyanine-Based Metallosupramolecular Capsules. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10503–10511.
- (68) Claessens, C. G.; Sanchez-Molina, I.; Torres, T. Self-Sorting among the Diastereoisomers of a M3L2 Subphthalocyanine Capsule. *Supramol. Chem.* **2009**, *21* (1–2), 44–47.
- (69) Claessens, C. G.; Torres, T. Inclusion of C60 Fullerene in a M3L2 Subphthalocyanine Cage. *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 1298–1299.
- (70) Claessens, C. G.; González-Rodríguez, D.; Rodríguez-Morgade, S.; Medina, A.; Torres, T. Subphthalocyanines, Subporphyrazines, and Subporphyrins: Singular Nonplanar Aromatic Systems. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2192–277 .

- (71) Kim, J. Y.; Lee, Y. S.; Choi, Y.; Ryu, D. H. Enantioselective 1,2-Addition of  $\alpha$ -Aminoalkyl Radical to Aldehydes via Visible-Light Photoredox Initiated Chiral Oxazaborolidinium Ion Catalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10585–10591.
- (72) Guilleme, J.; Martínez-Fernández, L.; González-Rodríguez, D.; Corral, I.; Yáñez, M.; Torres, T. An Insight into the Mechanism of the Axial Ligand Exchange Reaction in Boron Subphthalocyanine Macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14289–14298.
- (73) Guilleme, J.; González-Rodríguez, D.; Torres, T. Triflate-Subphthalocyanines: Versatile, Reactive Intermediates for Axial Functionalization at the Boron Atom. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 3506–3509.
- (74) Takezawa, H.; Tabuchi, R.; Sunohara, H.; Fujita, M. Confinement of Water-Soluble Cationic Substrates in a Cationic Molecular Cage by Capping the Portals with Tripodal Anions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17919–17922.
- (75) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.
- (76) Sainaba, A. B.; Venkateswarulu, M.; Bhandari, P.; Sankalpa, K.; Arachchige, A.; Clegg, J. K.; Mukherjee, P. S. An Adaptable Water-Soluble Molecular Boat for Selective Separation of Phenanthrene from Isomeric Anthracene. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7504–7513.
- (77) Maroto, E. E.; Filippone, S.; Sua, M.; Martínez-A, R.; de Co, A.; Cossío, F. P.; Martín, N. Stereodivergent Synthesis of Chiral Fullerenes by [3 + 2] Cycloadditions to C 60 Terms of Use. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705–712.
- (78) Torosyan, S. A.; Biglova, Y. N.; Nuriakhmetova, Z. F.; Miftakhov, M. S. [2+4]Cycloadduct of Fullerene C 60 and 5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-Tetrachlorocyclopentadiene. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1697–1699.
- (79) Chronakis, N.; Froudakis, G.; Orfanopoulos, M. Stereochemistry of the [4 + 2] Cycloadditions of Trans,Trans - and Cis,Trans -2,4-Hexadiene to C 60. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3284–3289.
- (80) Tsuda, M.; Ishida, T.; Nogami, T.; Kurono, S.; Ohashi, M. Isolation and Characterization of Diels–Alder Adducts of C60 with Anthracene and Cyclopentadiene. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *16*, 1296–1298.

- (81) Komatsu, K.; Murata, Y.; Sugita, N.; Takeuchi, K.; Wan, T. S. M. Use of Naphthalene as a Solvent for Selective Formation of the 1:1 Diels-Alder Adduct of C<sub>60</sub> with Anthracene. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8473–8476.
- (82) Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. The Photophysics of Photoredox Catalysis: A Roadmap for Catalyst Design. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803–5820.
- (83) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485–1542.
- (84) Cheung, K. P. S.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. Visible Light-Induced Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1543–1625.
- (85) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- (86) Katsurayama, Y.; Iwabata, Y.; Maeda, H.; Segi, M.; Nakai, H.; Furuyama, T. Direct Near Infrared Light-Activatable Phthalocyanine Catalysts. *Chem. – A Eur. J.* **2022**, *28*.
- (87) Ishikawa, Y.; Kameyama, T.; Torimoto, T.; Maeda, H.; Segi, M.; Furuyama, T. Red-Light-Activatable Ruthenium Phthalocyanine Catalysts. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13594–13597.
- (88) Matsuzaki, K.; Hiromura, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. Trifluoroethoxy-Coated Subphthalocyanine Affects Trifluoromethylation of Alkenes and Alkynes Even under Low-Energy Red-Light Irradiation. *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 226–230.
- (89) Hyun Lim, S.; Yi, J.; Min Moon, G.; Sup Ra, C.; Nahm, K.; Won Cho, D.; Kim, K.; Gyung Hyung, T.; Chan Yoon, U.; Ye Lee, G.; Kim, S.; Kim, J.; Mariano, P. S. Method for the Synthesis of Amine-Functionalized Fullerenes Involving SET-Promoted Photoaddition Reactions of  $\alpha$ -Silylamines. *J. Org. Chem* **2014**, *79*, 6958.
- (90) Lim, S. H.; Cho, D. W.; Choi, J.; An, H.; Shim, J. H.; Mariano, P. S. SET-Promoted Photoaddition Reactions of Fullerene C<sub>60</sub> with Tertiary N-Trimethylsilylmethyl Substituted  $\alpha$ -Aminonitriles. Approach to the Synthesis of Fulleropyrrolidine Nitriles. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6249–6261.

- (91) Lim, S. H.; Cho, D. W.; Mariano, P. S. Catalyst Free, Visible-Light Promoted Photoaddition Reactions between C60 and N-Trimethylsilylmethyl-Substituted Tertiary Amines for Synthesis of Aminomethyl-1,2-Dihydrofullerenes. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 383–391.
- (92) Miyake, Y.; Ashida, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. Visible-Light-Mediated Addition of  $\alpha$ -Aminoalkyl Radicals to [60]Fullerene by Using Photoredox Catalysts. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6120–6125.
- (93) Wang, C.; Zheng, Y.; Huo, H.; Rçse, P.; Zhang, L.; Harms, K.; Hilt, G.; Meggers, E. Merger of Visible Light Induced Oxidation and Enantioselective Alkylation with a Chiral Iridium Catalyst *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7355–7359
- (94) Leonhardt, V.; Fimmel, S.; Krause, A. M.; Beuerle, F. A Covalent Organic Cage Compound Acting as a Supramolecular Shadow Mask for the Regioselective Functionalization of C60. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 8409–8415.
- (95) Kim, J. Y.; Lee, Y. S.; Choi, Y.; Ryu, D. H. Enantioselective 1,2-Addition of  $\alpha$ -Aminoalkyl Radical to Aldehydes via Visible-Light Photoredox Initiated Chiral Oxazaborolidinium Ion Catalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10585–10591.
- (96) Rosso, C.; Williams, J. D.; Filippini, G.; Prato, M.; Kappe, C. O. Visible-Light-Mediated Iodoperfluoroalkylation of Alkenes in Flow and Its Application to the Synthesis of a Key Fulvestrant Intermediate. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5341–5345.
- (97) Sumino, S.; Uno, M.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; Matsuura, M.; Yamamoto, A.; Kishikawa, Y. Photoredox-Catalyzed Hydrodifluoroalkylation of Alkenes Using Difluorohaloalkyl Compounds and a Hantzsch Ester. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5469–5474.
- (98) Kostromitin, V. S.; Zemtsov, A. A.; Kokorekin, V. A.; Levin, V. V.; Dilman, A. D. Atom-Transfer Radical Addition of Fluoroalkyl Bromides to Alkenes via a Photoredox/Copper Catalytic System. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5219–5222.
- (99) Morton, J. R.; Negri, F.; Preston, K. F.; Ruel, G. EPR Spectra of Partially Fluorinated Alkyl-C60 Radicals and a Theoretical Study of Interactions on the C60 Surface. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 10114–10117.
- (100) Xu, Y.; Huang, J.; Gabidullin, B.; Bryce, D. L. A Rare Example of a Phosphine as a Halogen Bond Acceptor. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11041–11043.
- (101) Wang, C.; Zheng, Y.; Huo, H.; Röse, P.; Zhang, L.; Harms, K.; Hilt, G.; Meggers,

- E. Merger of Visible Light Induced Oxidation and Enantioselective Alkylation with a Chiral Iridium Catalyst. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7355–7359.
- (102) Chen, Z.; Zheng, S.; Wang, Z.; Liao, Z.; Yuan, W. Electron Donor-Acceptor Complex Enabled Photocyanation of Tertiary Amines with a Stable and User-Friendly Cyanobenziodoxolone Reagent. *ChemPhotoChem* **2021**, *5*, 906–910.

# Capítulo 2



## 1.INTRODUCCIÓN

### 1.1. Terapia fotodinámica (PDT)

La PDT es una técnica mínimamente invasiva y selectiva que utiliza el oxígeno singlete ( $^1\text{O}_2$ ) fotoinducido para el tratamiento del cáncer y otros tejidos enfermos. La PDT necesita de tres elementos indispensables que son el fotosensibilizador (PS), la luz y el oxígeno. La luz activa el PS, que puede transferir su energía al oxígeno circundante desde su estado triplete, dando como resultado la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan una muerte celular efectiva. La irradiación selectiva y controlada de luz en la zona objetivo junto con la acumulación selectiva del PS en el tejido tumoral reduce el daño a las células sanas circundantes.

### 1.2. Componentes activos de la PDT

Como se ha mencionado anteriormente para la PDT se necesitan tres componentes fundamentales que se explican a continuación.

#### La luz

Un requisito fundamental de la PDT es que llegue la cantidad de luz suficiente al tejido a tratar. La elección de la fuente de luz no solo debe basarse en la absorción del PS, sino que también debe tener en cuenta las características específicas de la enfermedad que se está tratando, como la ubicación, el tamaño del área tratada, la accesibilidad y las características del tejido local. La PDT intersticial y guiada por endoscopia, por ejemplo, requiere el uso de láseres, preferiblemente de la longitud de onda exacta del máximo de absorción del PS. Para la PDT tópica en dermatología, por otro lado, el factor más importante es que la dosis total de luz debe administrarse de manera homogénea sobre el área total de tratamiento. Esto favorece el uso de lámparas LED para áreas más grandes, o láseres con un aplicador de fibra de perfil plano para áreas más pequeñas.<sup>1</sup>

Dependiendo del área de tratamiento, la absorción endógena por parte de componentes tales como ácidos nucleicos, hemoglobina y melanina también puede causar una disminución drástica de la intensidad y la profundidad de

penetración del haz de luz. Dado que tanto la absorción como la dispersión de la luz por el tejido aumentan a medida que disminuye la longitud de onda, la penetración de la luz es muy baja a 500 nm. Sin embargo, como se puede ver en la Figura 2.1, casi se duplica de 550 nm a 630 nm, y se duplica nuevamente al pasar a 700 nm, observándose un aumento del 10% al avanzar hacia los 800 nm. Sin embargo, el PS no debe tener máximos de absorción a longitudes de onda superiores a 850 nm, ya que tales absorciones generan estados triplete excitados sin energía suficiente para excitar el oxígeno molecular para producir ROS. Esto, en combinación con el hecho de que la hemoglobina y el agua de los tejidos absorben la luz en un amplio régimen espectral, da como resultado una ventana terapéutica óptica para la PDT en el rango de 650 nm a 900 nm.<sup>2</sup>

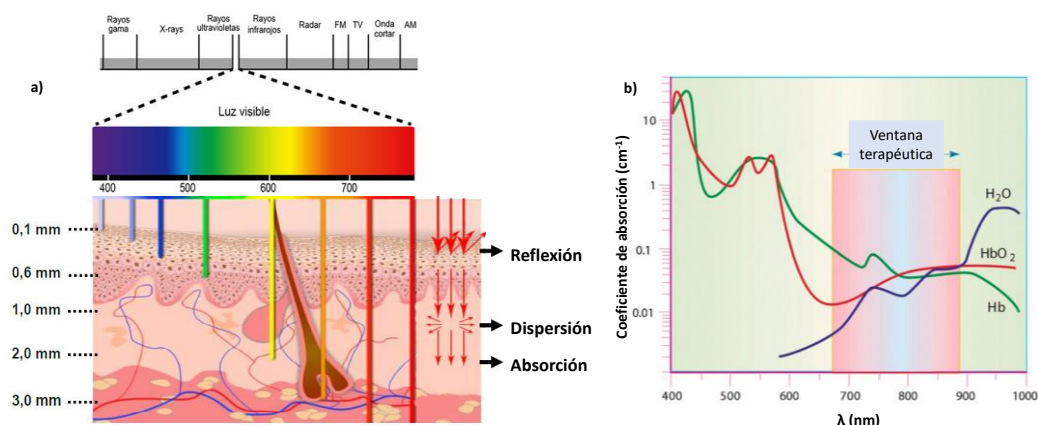


Figura 2.1. a) Penetración de la luz a través del tejido biológico según la longitud de onda elegida. b) La hemoglobina y el agua en los tejidos absorben la luz en un amplio régimen espectral, creando una ventana óptica en la región del infrarrojo cercano, entre 650 y 900 nm, que representa un equilibrio óptimo entre la resolución de la imagen y la penetración en el tejido.

### El oxígeno

En PDT es absolutamente esencial la presencia de oxígeno triplete ( $^3\text{O}_2$ ) en las proximidades del sitio de acción.<sup>3</sup> Afortunadamente, el cuerpo humano es capaz de regular la cantidad necesaria de  $^3\text{O}_2$  en la sangre y los tejidos. En su estado fundamental, el  $^3\text{O}_2$  tiene una estructura electrónica inusual, un triplete paramagnético debido a dos espines electrónicos paralelos que ocupan dos orbitales diferenciados ( $\pi^*$ ). El  $^3\text{O}_2$  puede aceptar fácilmente un electrón y generar un anión radical superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) que puede sufrir sucesivas reducciones para formar otras ROS.<sup>4</sup> Cuando un PS excitado (también en su estado triplete) choca

con  $^3\text{O}_2$ , tiene lugar un proceso de transferencia de energía triplete-triplete, convirtiendo el  $^3\text{O}_2$  en  $^1\text{O}_2$  reactivo y de vida extremadamente corta (Figura 2.2).<sup>5</sup> Este proceso implica el "giro del espín" del electrón más externo y lo desplaza hacia el orbital que contiene el otro electrón, lo que a su vez deja un orbital completamente desocupado (una violación de la regla de Hund). El  $^1\text{O}_2$  se considera la forma de oxígeno más reactiva, presentando una alta reactividad hacia los sustratos orgánicos.

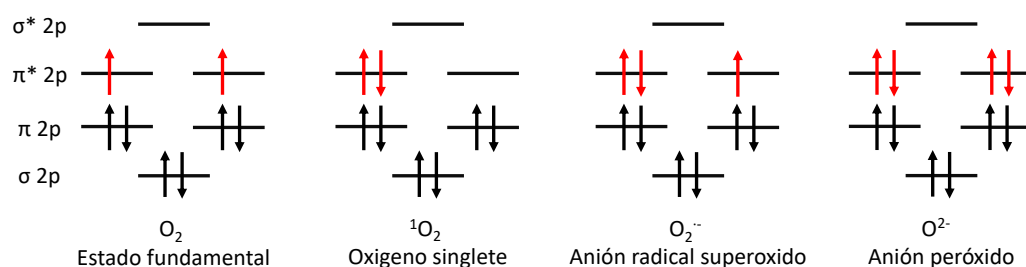


Figura 2.2. Diagramas de orbitales moleculares para el oxígeno molecular en estado fundamental, oxígeno singlete y ROS (anión radical superóxido e ion peróxido).<sup>5</sup>

Como resultado de la inestabilidad de su configuración electrónica y, por lo tanto, de su corta vida útil, el  $^1\text{O}_2$  reacciona solo con sustratos muy próximos a su sitio de generación. Además, su vida útil depende del disolvente en el que se genera. En disolventes orgánicos se estima que es de 10-100  $\mu\text{s}$ , mientras que en agua es de unos 3-4  $\mu\text{s}$ , y en condiciones fisiológicas es sólo de unos 100-250 ns. En consecuencia, se predice que el rango de difusión del  $^1\text{O}_2$  es de alrededor de 45 nm, lo que permite utilizar la PDT como una forma de tratamiento local altamente selectiva.

### El fotosensibilizador (PS)

Los PS son compuestos que son capaces de absorber luz de una longitud de onda específica y transformarla en otras formas de energía. En medicina, un PS se considera un fármaco cuando, al ser excitado por la luz, puede utilizar y convertir esta energía para inducir reacciones fotoquímicas que, en última instancia, pueden causar efectos tóxicos letales en las inmediaciones del PS. En este sentido, el PS ideal debe acumularse preferentemente solo en el tejido enfermo objetivo.<sup>6,7</sup>

Un buen PS es preferiblemente un compuesto único y bien caracterizado con una composición conocida y constante, bajos costes de fabricación y buena estabilidad. El PS no debe tener efectos fototóxicos en tejido sano y debe tener un alto coeficiente de absorción en el rango de la ventana terapéutica. Además, debería reaccionar eficientemente con la luz para generar oxígeno singlete o ROS y producir pocos efectos secundarios. Por último, debe tener baja toxicidad en oscuro y ser fácilmente excretado para evitar la fototoxicidad después del tratamiento.<sup>8</sup>

Históricamente, los PS se clasifican en tres generaciones (Figura 2.3). Los PS de primera generación incluyen únicamente los derivados de hematoporfirina y el porfímero de sodio (Photofrin®).<sup>9,10</sup> Fueron los primeros PS efectivos, pero mostraron varios efectos secundarios problemáticos, como baja selectividad y fotosensibilización prolongada de la piel. Los PS de segunda generación son derivados sintéticos de los anteriores, diseñados con la intención de superar estas deficiencias.<sup>11,12</sup> Son compuestos químicamente puros, al menos tan eficientes como los PS de primera generación, que absorben en longitudes de onda más largas y causan una fotosensibilización significativamente menor después del tratamiento.<sup>13,14</sup> Finalmente, los PS de tercera generación son PS de segunda generación conjugados covalentemente con agentes de administración específicos para la acumulación selectiva dentro del tejido objetivo. Si dichos agentes de administración son de naturaleza biológica (p. ej., anticuerpos monoclonales, péptidos específicos, lipoproteínas, liposomas, ácidos nucleicos, ácido fólico, carbohidratos, etc.) los PS se denominan biohíbridos.<sup>15</sup> Otras plataformas de administración no biológicas podrían ser, por ejemplo, micelas poliméricas, nanopartículas, etc.<sup>16,17</sup>

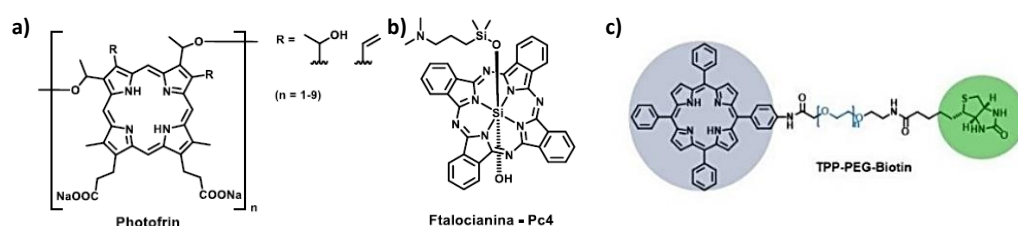


Figura 2.3. Representación de diferentes ejemplos de PS de a) primera,<sup>10</sup> b) segunda<sup>14</sup> y c) tercera generación.<sup>18</sup>

Otro avance relevante en el desarrollo de tratamientos más efectivos y específicos para la terapia del cáncer es la aplicación de agentes teragnósticos que poseen competencias terapéuticas y de monitorización simultáneas.<sup>19</sup> El término teragnosis incorpora los conceptos de terapia y diagnóstico. La PDT puede considerarse inherentemente como una modalidad teragnóstica ya que las moléculas involucradas son fotoquímicamente activas, lo que conduce al efecto terapéutico deseado (generación de  $^1\text{O}_2$ ) y, en muchos casos, a una emisión fluorescente en una longitud de onda adecuada que permite el componente de diagnóstico. La principal ventaja de los medicamentos teragnósticos es que permiten realizar tratamientos personalizados de diferentes maneras, por ejemplo, individualizando la dosimetría para la terapia mediante el control de la fluorescencia del PS, o utilizando las propiedades de fluorescencia del PS para guiar la cirugía. Sin embargo, lograr un alto rendimiento de estas funciones *in vivo* utilizando un único componente es extremadamente desafiante.<sup>16</sup>

### 1.3. Mecanismos moleculares de acción

Los dos procesos fotoquímicos que ocurren entre los tres componentes principales de la PDT son la absorción de luz por parte del PS y la transferencia de energía al oxígeno. Los mecanismos de estos procesos se suelen estudiar a través del diagrama de Jablonski (Figura 2.4) el cuál describe las posibles transiciones radiativas y no radiativas entre los estados electrónicos del PS. Por lo general, la estructura molecular de un PS presenta un sistema conjugado  $\pi$  con electrones que tienen su spin apareado en orbitales de baja energía, por lo que su estado electrónico básico es comúnmente un estado singlete ( $S_0$ ). Tras la aplicación de luz de longitud de onda cercana al máximo de absorción del PS, el PS absorbe un fotón y pasa a un estado excitado singlete de corta duración (en el rango de ns) ( $^1\text{PS}^*$  o  $S_1$ ), que puede disipar la energía absorbida y restaurar el estado fundamental  $S_0$  a través de dos vías principales, la emisión de fluorescencia o la conversión interna por decaimiento térmico.

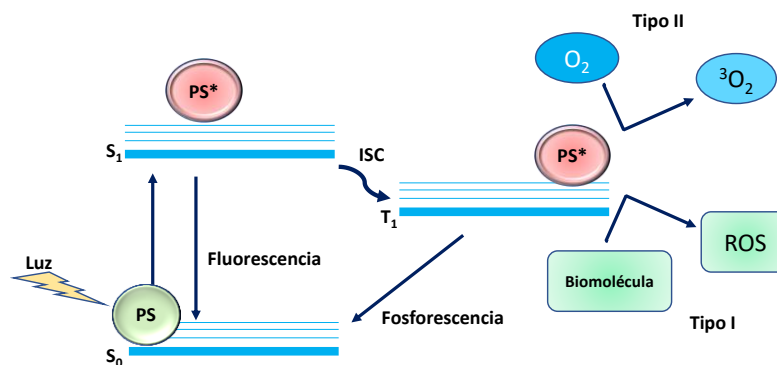


Figura 2.4. Diagrama de Jablonski

Alternativamente, y lo que es más importante para el proceso de la PDT, el PS puede sufrir una inversión del espín del electrón excitado, llevando la molécula a su estado excitado triplete  $T_1$  ( $^3PS^*$ ) con espines electrónicos paralelos, a través de un proceso no radiativo llamado cruce entre sistemas (ISC). El  $T_1$  resultante es menos energético que el estado excitado singlete  $S_1$ , pero tiene una vida útil mucho más larga (en la escala de  $\mu s$ ), ya que las transiciones de  $T_1$  a  $S_0$  están prohibidas por el spin. Sin embargo, el acoplamiento espín-órbita hace que ISC sea competitivo frente a otras rutas de decaimiento del estado  $S_1$ . El acoplamiento spin-órbita surge de la interacción entre el momento magnético de spin del electrón y el campo magnético que siente como resultado de orbitar alrededor de un núcleo cargado positivamente. Esta interacción conduce a una mezcla de las funciones de onda singlete y triplete, lo que hace posible que se produzca el ISC. Los átomos pesados contribuyen a aumentar la vida útil de  $^3PS^*$  ya que el acoplamiento spin-órbita es una función de  $Z^4$  (donde  $Z$  es el número atómico),<sup>20</sup> por lo que es común introducir átomos pesados al PS.  $T_1$  puede perder energía por fosforescencia, o puede interactuar con moléculas que abundan en su entorno inmediato. Debido a las reglas de selección que especifican que las interacciones triplete-triplete tienen spin permitido mientras que las interacciones triplete-singlete están prohibidas, el  $T_1$  puede reaccionar fácilmente con el  $^3O_2$  circundante, que es una de las pocas moléculas que son un triplete en el estado fundamental. Esta interacción da lugar a dos tipos de reacciones fotodinámicas definidas como Tipo I y Tipo II.<sup>21</sup>

Tipo I: El PS excitado ( $T_1$ ) transfiere un electrón a un sustrato celular cercano (S) (es decir, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc.), a veces junto con la donación

de protones. Por lo tanto, dichas vías fotoquímicas de Tipo I desencadenan reacciones en cadena de radicales<sup>22</sup> y la dirección de la transferencia de electrones está controlada por los potenciales redox relativos del PS y el sustrato. Los radicales generados reaccionan con el  $^3\text{O}_2$ , produciendo varios intermediarios de oxígeno diferentes denominados colectivamente ROS, como el anión superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), el radical hidroxilo ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).  $\text{OH}^{\cdot}$  parece ser la más reactiva de las tres especies formadas ya que, como electrófilo fuerte, es capaz de atacar químicamente biomoléculas como el ADN, las proteínas y los lípidos de membrana.<sup>22</sup>

*Tipo II:* El PS en su  $T_1$  da lugar a una transferencia de energía al chocar con el  $^3\text{O}_2$ , siendo este el aceptor primario, lo que da como resultado la formación de  $^1\text{O}_2$  citotóxico que provoca la oxidación de los sustratos celulares y eventualmente conduce a la muerte celular.<sup>22</sup> El oxígeno singlete es una especie no radical de naturaleza electrófila, altamente reactiva frente a grupos con altas densidades de electrones tales como dobles enlaces en lípidos insaturados y esteroides, átomos de azufre en aminoácidos, y grupos aromáticos y heterocíclicos en aminoácidos, y bases púricas y pirimidínicas.

Ambos tipos de mecanismos ocurren simultáneamente y causan daño oxidativo dentro de los tejidos diana, lo que conduce a la muerte celular. Aunque el mecanismo detallado de la PDT y los procesos concomitantes aún no se conocen por completo, en general se acepta que predomina la generación de  $^1\text{O}_2$  a partir del mecanismo de Tipo II. Por esta razón, el rendimiento cuántico de  $^1\text{O}_2$  es un parámetro importante a tener en cuenta en el desarrollo de nuevos PS. Asimismo, el uso de PS con mayor ISC es por lo tanto de extrema importancia para una producción eficiente de  $^1\text{O}_2$  y otras ROS.

### 1.4. BODIPYs como fotosensibilizadores en PDT

En la última década, los BODIPYs han sido propuestos como PS para PDT, sin embargo, presentan ciertas desventajas. La primera de ellas es la hidrofobicidad, la cual puede ser solventada mediante modificaciones estructurales que permiten obtener una adecuada relación entre la solubilidad y la penetración celular.<sup>23</sup> Además, se han utilizado diferentes estrategias químicas para mejorar el control de la biodistribución de PS y la administración selectiva a tumores. Por otro lado, como se ha comentado en la Introducción General, los BODIPYs presentan una

elevada fluorescencia, lo que se traduce en una baja probabilidad de ISC. Para solventar este problema, se han desarrollado varias estrategias.

### BODIPYs funcionalizados con halógenos

Una de las estrategias más utilizadas es la funcionalización con un átomo pesado en posiciones que no alteren la planaridad de la molécula, ya que esto disminuiría la conjugación.<sup>24</sup> Los BODIPY halogenados han sido ampliamente estudiados como agentes emergentes para la PDT, ya que permiten desplazar los máximos de absorción a la región del infrarrojo cercano, lo que los convierte en candidatos prometedores para esta aplicación.<sup>24–26</sup> Por otro lado, los estudios realizados han indicado que la presencia de un anillo aromático en la posición *meso* de estos BODIPYs halogenados es esencial para obtener buenos resultados de generación de  $^1\text{O}_2$ . Para desplazar la absorción hacia la región entre 630 y 700 nm, se han sintetizado BODIPYs con sistemas conjugados  $\pi$  extendidos mediante la condensación de Knoevenagel o haciendo que la columna vertebral de BODIPY sea más rígida a través de la halogenación en las posiciones 2 y 6 junto con la conjugación con anillos aromáticos en las posiciones 3 y 5 (Figura 2.5a).<sup>27</sup> Shen y colaboradores describieron la síntesis de un BODIPY con anillos de tiofeno fusionados altamente fotoestable (Figura 2.5b) que ofreció buenos resultados de generación de  $^1\text{O}_2$ .<sup>27</sup>

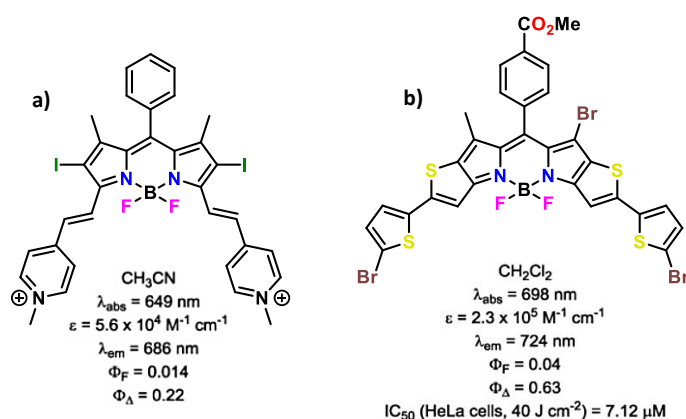


Figura 2.5. BODIPYs halogenados utilizados como PS a) conjugados en las posiciones 3 y 5,<sup>27</sup> y b) fusionado con anillos de tiofeno.

El problema de estas estructuras es que la presencia de este tipo de átomos pesados, aunque es beneficiosa para un ISC eficiente, conduce a una toxicidad oscura bastante alta que puede dañar indeseablemente los tejidos sanos.<sup>27</sup>

### BODIPYs que contienen metales de transición

La conjugación de los BODIPY con metales de transición produce menor extinción de la fluorescencia en comparación con los halógenos, lo que hace que los BODIPY que contienen complejos de metales de transición sean utilizados como agentes teragnósticos para PDT y visualización celular.

En 2014, Zhao realizó la síntesis diferentes BODIPYs unidos s complejos de iridio (III) a través de grupos etinilo,<sup>27</sup> lo que permite la conjugación  $\pi$  de los ligandos, induciendo un ISC eficiente. Los resultados obtenidos confirmaron que estos complejos podrían utilizarse potencialmente como agentes teragnósticos. Posteriormente Draper y colaboradores prepararon complejos de metales de transición binucleares en los que el BODIPY actuaba como puente (Figura 2.6a).<sup>28</sup> Observaron que ambas estructuras presentaban altos valores de generación de  $^1\text{O}_2$  y una duración del estado excitado triplete particularmente larga ( $\tau_0 = 1316 \mu\text{s}$ ).

Por otro lado, los compuestos de platino, como el cisplatino, se han convertido en potentes fármacos contra el cáncer. Sin embargo, estas moléculas tienen la desventaja de generar efectos secundarios y las células cancerosas suelen presentar resistencia. Una alternativa para superar estas limitaciones es combinar la quimioterapia con otras terapias como la PDT. En este sentido, Liu diseñó el complejo BODIPY-Pt (Fig. 2.6b) como PS.<sup>29</sup> Como era de esperar, la introducción de Pt aumentó la generación de  $^1\text{O}_2$  debido al efecto de átomo pesado. Además, este sistema presentó mayor toxicidad que las unidades precursoras de BODIPY y cisplatino por separado.

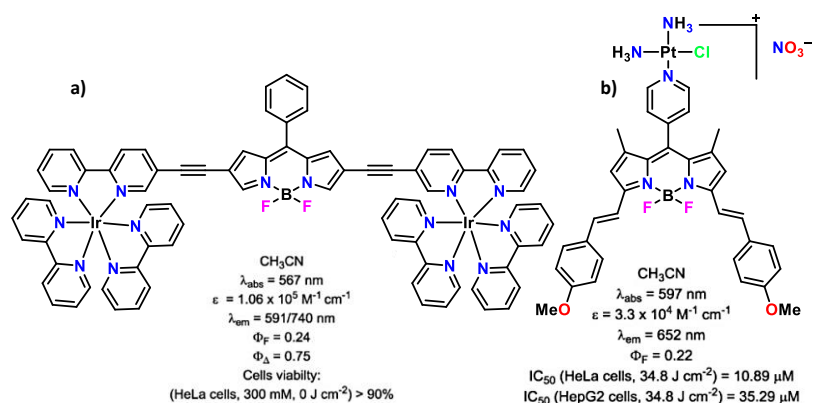


Figura 2.6. BODIPYs utilizados como PS que contienen metales de transición: a) complejo de Iridio desarrollado por Draper<sup>28</sup> y b) complejo con Pt desarrollado por Liu.<sup>29</sup>

### BODIPYs sin átomos pesados

En los últimos años también se han estudiado BODIPYs que no contienen átomos pesados, ya que se ha comprobado que se aumenta la funcionalidad dual del BODIPY como fotosensibilizador y cromóforo simultáneamente. Por ejemplo, se ha estudiado la acción fotodinámica de diferentes BODIPYs conjugados con glucosa solubles en agua (Figura 2.7a).<sup>29</sup> La microscopía confocal sobre células A549 (cáncer de pulmón) incubadas con este PS reveló que éste se acumulaba en el retículo endoplasmático, y que no resultaba tóxico para las células pulmonares normales.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo biomaterial molecular para PDT formado por diferentes unidades de BODIPY unidas covalentemente en disposición ortogonal, que genera <sup>1</sup>O<sub>2</sub> y presenta suficiente fluorescencia para aplicaciones de bioimagen (Figura 2.7b).<sup>30</sup> Según se había visto en estudios previos, la conjugación ortogonal de fracciones de BODIPY aporta buena capacidad para poblar estados triplete excitados.<sup>31</sup>

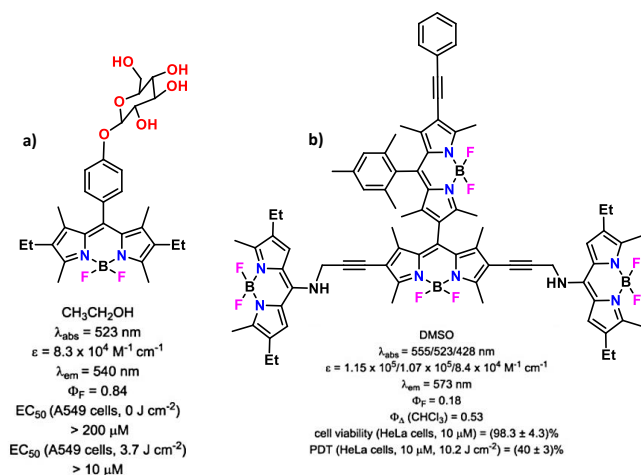


Figura 2.7. BODIPYs utilizados como PS, a) BODIPY funcionalizado con glucosa<sup>29</sup> y b) BODIPYs conjugados ortogonalmente.<sup>30</sup>

## 1.5. Metalo-macrociclos basados en BODIPYs para PDT

Los BODIPYs son buenos candidatos para la formación de estructuras supramoleculares tanto poliméricas como macrocíclicas, debido a la flexibilidad y versatilidad estructural. Durante los últimos años, la construcción de macrociclos basados en BODIPY ha atraído un gran interés debido a las amplias aplicaciones de estos materiales en detección, bioimagen, máquinas moleculares y PDT.<sup>32–34</sup> La integración de dos o más subunidades de BODIPY en un macrociclo puede generar propiedades distintas de las de un solo BODIPY ya que estos presentan más sitios de unión, lo que mejora el reconocimiento y aumenta las interacciones con posibles huéspedes.

Los macrociclos basados en BODIPYs coordinados con metales son los más estudiados ya que el autoensamblaje impulsado por la coordinación ha demostrado ser un enfoque simple pero altamente eficiente para preparar varios macrociclos supramoleculares con formas, tamaños y composiciones predeterminadas (Figura 2.8).<sup>34–36</sup> La utilización de los BODIPYs como ligandos en la formación de metalo-macrociclos fue iniciado por Pistolis en 2010 con la formación de una estructura romboide fluorescente formada por ligandos BODIPY y bipyridinas unidos a centros de Pt(II) con coordinación plano-cuadrada (Figura 2.8a).<sup>37</sup> Los mismos autores diseñaron una estructura hexagonal cambiando la sal de Pt(II).<sup>38</sup> En el año 2017 Lee sintetizó por primera vez los

primeros macrociclos de Pd con geometría triangular y cuadrada utilizando subunidades de BODIPY funcionalizadas con piridinas, los cuales se encontraban en equilibrio en disolución (Figura 2.8 b).<sup>39</sup> En 2018 Huang and Cook hicieron lo propio pero utilizando Pt(II) como metal de unión entre las unidades de BODIPY-piridina (Figura 2.8-c).<sup>32</sup>

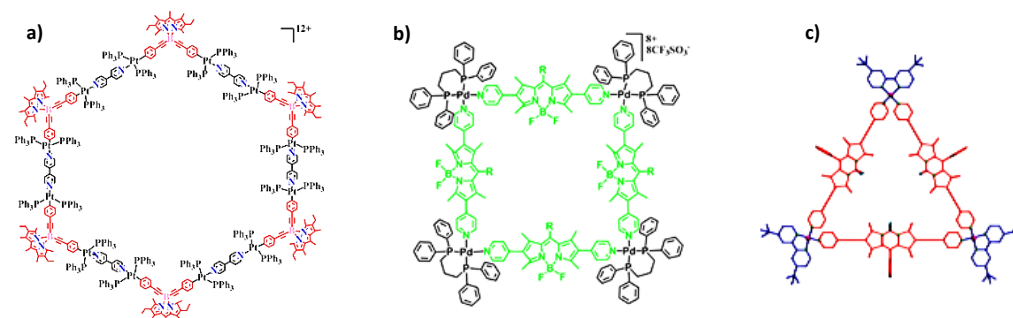


Figura 2.8. Diferentes metalo-macrociclos basados en BODIPYs

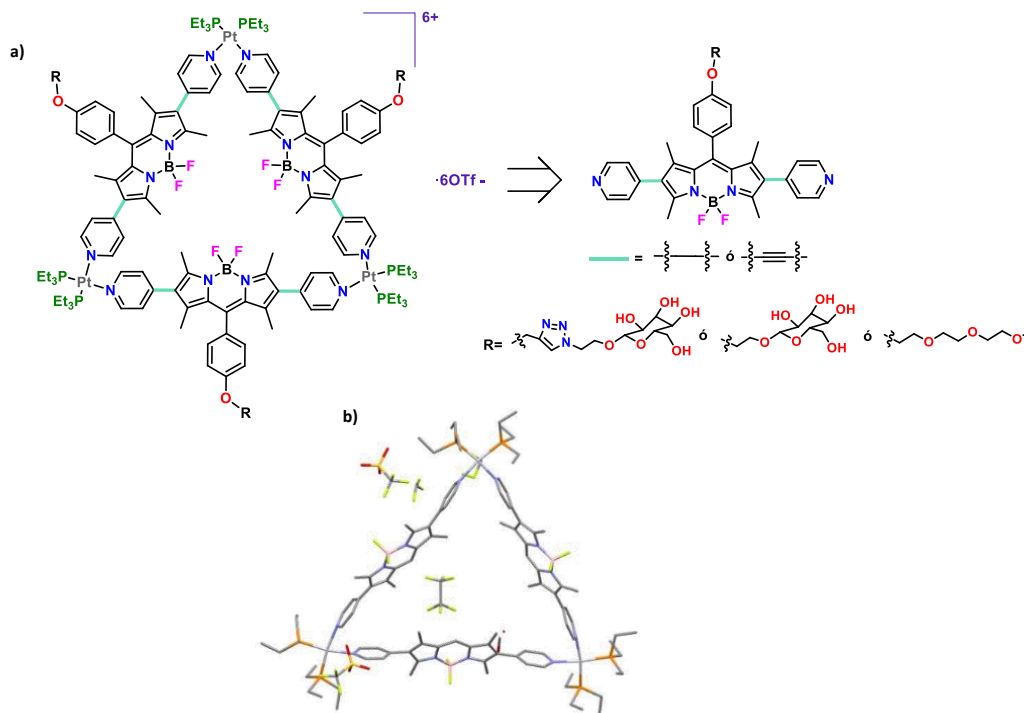
También se han descrito en la literatura estructuras metálicas rectangulares de Ru(II) e Ir(III) basadas en BODIPY. En concreto, Lee publicó en 2016 la síntesis de estos metalo-macrociclos, estudiando además su actividad anticancerígena (debido a la presencia de los metales de transición) quimioterapéutica y como agentes de imagen.<sup>40</sup> Posteriormente en 2018, el mismo grupo realizó la síntesis de dos nuevos rectángulos metálicos de Ir(III) que incorporan el ligando BODIPY funcionalizado con 4-etilpiridina, que mostró excelentes interacciones con biomoléculas como el ADN y las proteínas.<sup>41</sup>

Los metalo-macrociclos de Pd(II) anteriormente comentados (Figura 2.8b) basado en BODIPYs también presentaron con actividad antitumoral.<sup>39</sup> En concreto, se descubrió que la actividad quimioterapéutica de estos complejos es muy alta en células de cáncer cerebral (glioblastoma), con valores similares al cisplatino estándar. Al igual que en el ejemplo anterior, la fluorescencia del núcleo de BODIPY permitió la visualización de la internalización del fármaco. Posteriormente Lee de nuevo sintetizó dos nuevos metalo-macrociclos de Pd(II) y Pt(II) basado en BODIPYs con geometría cuadrada lo cuales mostraron ser buenos agentes teragnósticos, exhibiendo una toxicidad similar al cis-platino en células epiteliales de riñón, pero siendo de 7 a 15 veces menos tóxico.<sup>42</sup>

Fueron Huang y Cook los que estudiaron por primera vez el uso de metalo-macrociclos de Pt(II) de arquitectura triangular (Figura 2.8 c), para su aplicación combinada en PDT y quimioterapia, <sup>32</sup> dado que la presencia del Pt(II), además de inducir actividad quimioterapéutica, aumenta el ISC entre el estado excitado singlete del BODIPY y el correspondiente triplete, mejorando su capacidad de generar ROS citotóxicas. Estos sistemas mostraron capacidad de formar nanopartículas de *ca.* 40 nm de diámetro en disolución acuosa, observándose en los experimentos *in vitro* que daban lugar a una mayor acumulación intracelular que el ligando de BODIPY libre. Además, bajo irradiación, estos macrociclos generaron oxígeno singlete de manera eficaz, mostrando un excelente efecto de eliminación de células HeLa mediante combinación de PDT y quimioterapia.

## 2. Objetivos

En este capítulo se abordará la síntesis de diferentes metalo-macrocielos basados en BODIPY adecuadamente funcionalizados con unidades de piridina en las posiciones 2,6 que actúen como un ligando bidentado lineal, que se ensamblarán con sales de Pt(II) con una coordinación plano-cuadrada dando lugar a la correspondiente estructura metalo-macro-cíclica (Esquema 2.1a). Se pretende preparar derivados que presenten propiedades teragnósticas, combinando la actividad quimioterapéutica de los centros de Pt(II) con la actividad fotodinámica del núcleo de BODIPY, favorecida por la estabilización del triplete, a la vez que se mantienen las propiedades fluorescentes que permitan la monitorización de la internalización celular de los compuestos. Con la finalidad de lograr solubilidad en agua, de favorecer el autoensamblaje para la formación de nanopartículas, y de aumentar la biocompatibilidad, se prepararán BODIPYs funcionalizados con grupos hidrófilos como el PEG o la  $\beta$ -D-glucosa, lo que supone la característica diferencial con respecto a otros sistemas preparados anteriormente en la literatura. Una ventaja adicional de la presencia del carbohidrato es el aumento de especificidad que presentaría el complejo metalo-orgánico final, debido a la sobreexpresión de los receptores de glucosa de las células tumorales. Por otra parte, se pretende también modificar el espaciador (grupo etinilo) entre el grupo coordinante al metal (anillo de piridina) y el núcleo del BODIPY, con el objetivo de estudiar el efecto que produce este cambio en la estructura de los complejos metalo-supramoleculares (triangular o cuadrada). Estudios previos en el grupo indican que derivados de BODIPY simples funcionalizados con piridinas forman estructuras triangulares  $M_3L_3$  cuando se ensamblan utilizando sales de  $Pt(OTf)_2(PEt_3)_2$  (ver estructura cristalina en Esquema 2.1b), mientras que los derivados funcionalizados con unidades de 4-etinilpiridina también forman estructuras triangulares,<sup>32</sup> aunque es posible también la formación de estructuras rectangulares  $M_4L_4$  en función del tipo de sal de Pt(II) empleada.<sup>39</sup>



Esquema 2.1. a) Esquema retrosintético para la obtención de los metalo-macrociclos objetivo y b) Estructura cristalina del metalo-macrociclo triangular  $M_3L_3$  basado en derivados de BODIPY simple funcionalizados con piridinas.

Por último, se estudiarán el potencial de estos metalo-macrociclos como potenciales agentes teragnósticos en colaboración con el grupo del Prof. Dennis Ng de The Chinese University de Hong Kong.

## 3.Resultados y discusión

De entre los posibles núcleos de BODIPY, se ha elegido el derivado metílico 1,3,5,7-tetrasustituido, puesto que además de bloquear la libre rotación del fenilo gracias al impedimento estérico, es fácilmente accesible a partir de reactivos comerciales. Por otra parte, se ha aprovechado la reactividad característica de las posiciones 2 y 6, ya que, como se explicó en la Introducción General, son las que presentan mayor densidad electrónica y son por tanto susceptibles de sufrir sustitución electrófila aromática. Gracias a este tipo de reacciones se pueden obtener sistemas halogenados, intermedios versátiles que experimentan reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por metales de transición mediante

las cuales se pueden introducir los anillos piridínicos necesarios para la formación del metalo-macrociclo final.<sup>43</sup> Por estas razones, se decidió abordar la síntesis del derivado **35** que se muestra en la Figura 2.9 como punto de partida de las moléculas objetivo.

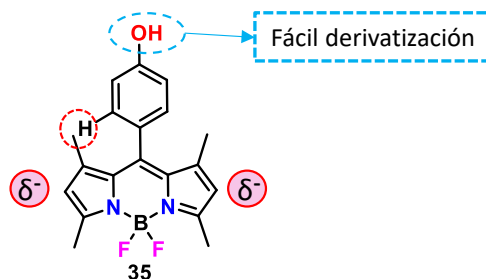
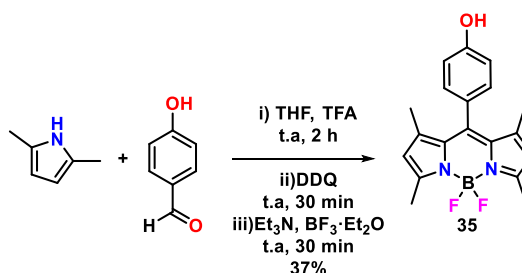


Figura 2.9. BODIPY elegido como punto de partida para la síntesis de los metalo-macrociclos objetivo.

La síntesis del BODIPY **35** inicial (Esquema 2.2) se lleva a cabo siguiendo la metodología descrita en la bibliografía,<sup>44</sup> que comienza con la condensación en medio ácido de los reactivos comerciales 4-hidroxibenzaldehído y 2,4-dimetilpirrrol. A continuación, se oxida el compuesto intermedio con DDQ y por adición sucesiva de la base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , se produce la coordinación del grupo  $\text{BF}_2$  a los N pirrólicos, formándose la estructura deseada con un 37% de rendimiento en el proceso global.



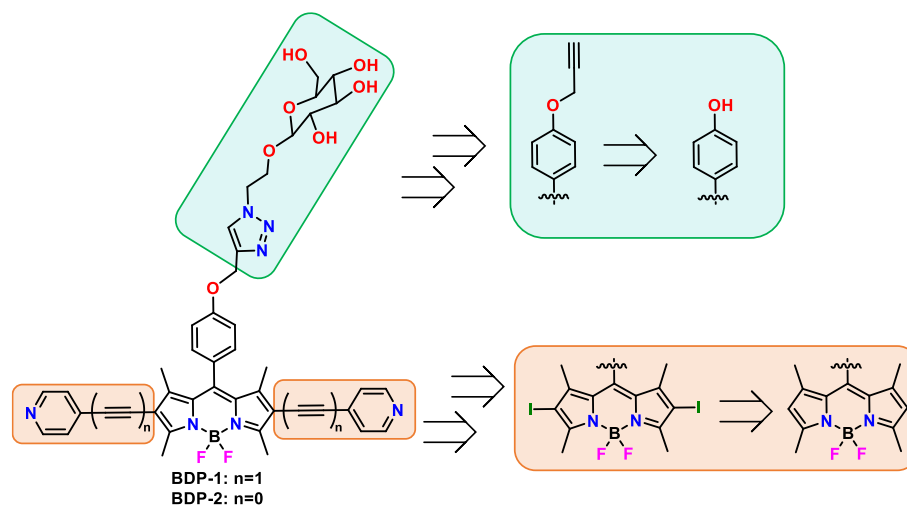
Esquema 2.2. Síntesis BODIPY precursor **35**

Partiendo de este compuesto inicial, se expone a continuación la síntesis de los diferentes ligandos BODIPY y de los correspondientes metalo-macrociclos supramoleculares funcionalizados con la unidad de  $\beta$ -D-glucopiranososa (Apartado 3.1) y con la cadena de PEG (Apartado 3.2).

### 3.1. Síntesis de los derivados de BODIPY funcionalizados con $\beta$ -D-glucopiranososa

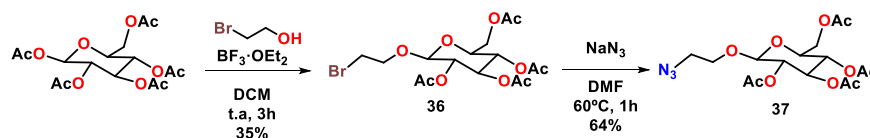
Como se comentó el apartado de Objetivos, uno de los propósitos de este capítulo es preparar metalo-macrociclos de BODIPY-Pt(II) funcionalizados con unidades de glucosa, que permitan la interacción con receptores selectivos en las membranas de las células tumorales, facilitando su internalización. Dada, por un lado, la geometría lineal de los ligando ditópicos de BODIPY diseñados, y por otro la geometría plano cuadrada del Pt(II), y en consonancia con datos previos del grupo y bibliográficos, se espera que la unión directa de la piridina al BODIPY conduzca a metalo-macrociclos triangulares, aunque se pretende explorar si la introducción de espaciadores rígidos de tipo etinilo puede afectar a la estructura final del ensamblado dando lugar a estructuras  $M_3L_3$  o  $M_4L_4$  que tendrían diferentes propiedades de autoensamblaje en medios acuosos. Por ello se abordó la preparación de los derivados **BDP-1** y **BDP-2** (Esquema 2.3), que presentan el mismo sustituyente en *meso* y se diferencian exclusivamente en los grupos de las posiciones 2 y 6 (etinilpiridina y piridina, respectivamente). A pesar de la similitud estructural de ambos derivados, no es posible plantear una metodología sintética común, siendo necesario seguir un orden diferente en el esquema sintético por las razones que se expondrán a lo largo de este apartado. Por ello, la retrosíntesis se debe abordar en dos partes diferenciadas: por un lado, la posición *meso* y por otro las posiciones 2 y 6 (Esquema 2.3). La estrategia utilizada para introducir la unidad de glucosa en *meso*, es una reacción de tipo "click", concretamente la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) entre alquinos terminales y azidas, que conduce a la formación de un anillo de triazol sustituido en las posiciones 1,4 de manera regioselectiva. Esta reacción ha sido ampliamente utilizada en la bibliografía para introducir unidades de glucosa o derivados similares ya que, además de realizarse en condiciones suaves y con excelentes rendimientos, es bioortogonal.<sup>45</sup> El anillo de triazol que se forma es estable en el medio biológico y además, puede favorecer la solubilidad en agua gracias a la formación de enlaces de hidrógeno, por lo que resulta una opción ideal teniendo en cuenta el objetivo buscado. Para ello, es necesaria la presencia de un grupo etinilo terminal, por lo que se ha buscado la funcionalización del BODIPY con un derivado propargílico, cuya incorporación a partir del fenol es sencilla. Por su parte, los grupos coordinantes etinilpiridina y piridina se introducen en la estructura mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira y de Suzuki, respectivamente. En el caso concreto de la reacción de Suzuki, el

grupo ha optimizado unas condiciones que dan lugar a acoplamiento de anillos aromáticos con excelentes rendimientos.<sup>46</sup>



Esquema 2.3. Esquema retrosintético para la obtención de los BODIPYs precursores **BDP-1** y **BDP-2**.

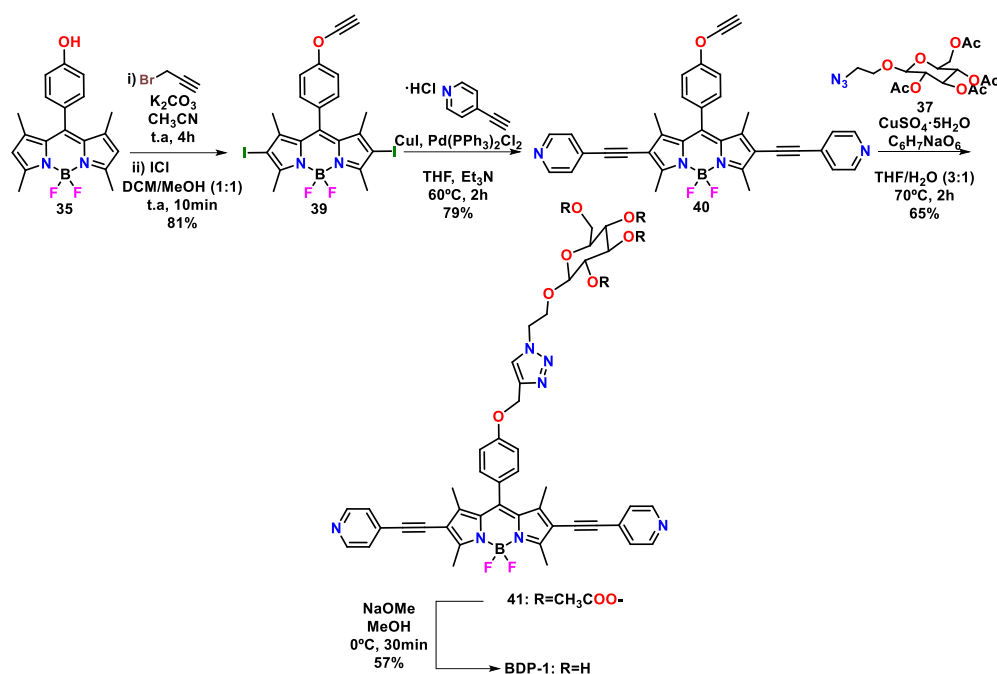
En primer lugar, se describe en el Esquema 2.4 la síntesis de la  $\beta$ -D-glucopiranosas funcionalizada **37** con un grupo azida con la que se realizará la reacción click. Para su preparación, se parte del reactivo comercial  $\beta$ -D-glucosa pentaacetato, que sufre una reacción de sustitución en la posición anomérica utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como catalizador. A continuación, el compuesto **36** se hace reaccionar con azida de sodio para obtener la molécula buscada.<sup>47</sup> Se debe destacar que se trabaja con derivados de  $\beta$ -D-glucosa pentaacetato debido a la difícil manipulación experimental del azúcar con los grupos hidroxilos desprotegidos.



Esquema 2.4. Síntesis de la azida **37**.

Para la síntesis de **BDP-1** funcionalizado con grupos etinilpiridina (Esquema 2.5), se decidió llevar a cabo en primer lugar la funcionalización del fenol de la posición *meso* mediante una reacción de Williamson con bromuro de propargilo. A continuación, se realizó una sustitución electrófila aromática empleando

cloruro de iodo (ICl) como agente de halogenación.<sup>44</sup> Es importante mencionar que, gracias a la elevada densidad electrónica de las posiciones 2,6 del anillo de BODIPY la reacción transcurre muy rápidamente, con un elevado rendimiento y sin productos secundarios. A continuación, se llevó a cabo un acoplamiento de Sonogashira con cloruro de 4-etinilpiridinio en las condiciones habituales,<sup>48</sup> que condujo al derivado propargílico deseado con un rendimiento del 79%. La consiguiente reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I), generado in situ por la reducción del Cu(II) por el ascorbato sódico,<sup>49</sup> conduce al derivado glicosilado, que se somete a una reacción de desprotección de los grupos acetato de la unidad  $\beta$ -D-glucosa,<sup>45</sup> obteniendo el **BDP-1** con un 57% de rdt. Cabe mencionar que este compuesto, a pesar de la presencia de la unidad de glucosa, no es soluble en agua, aunque si en otros disolventes polares como alcoholes y DMSO.



Esquema 2.5. Síntesis del **BDP-1**

La molécula se caracterizó mediante RMN y MS utilizando la técnica MALDI-MS. En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se observan las distintas señales aromáticas, así como las señales correspondientes a la unidad de glucosa (Figura 2.10).

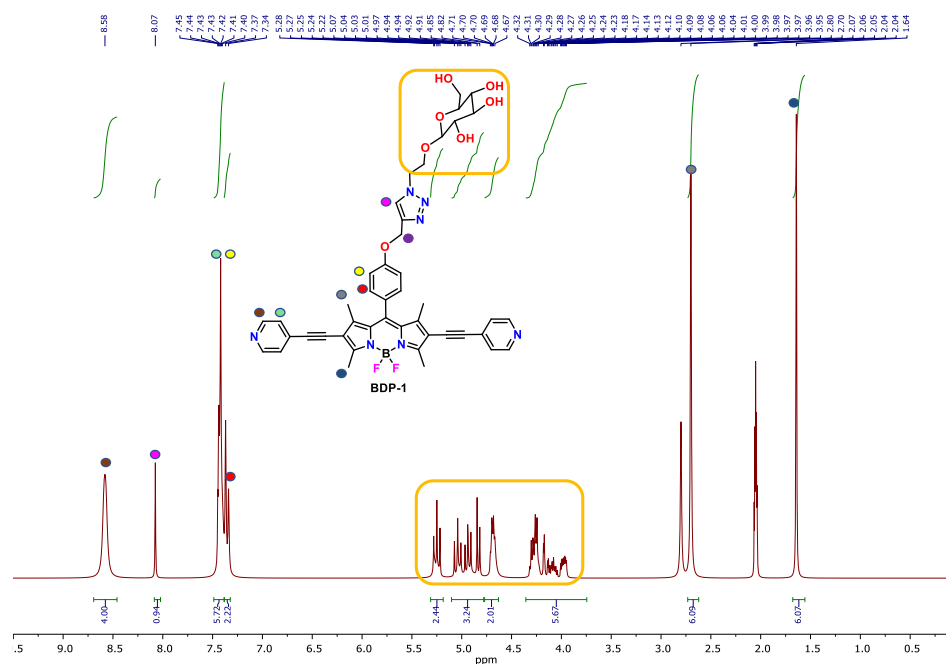
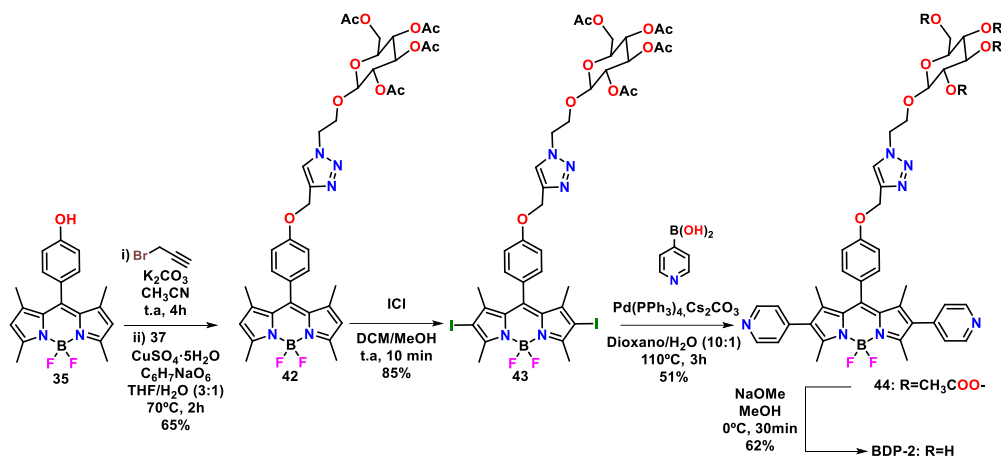


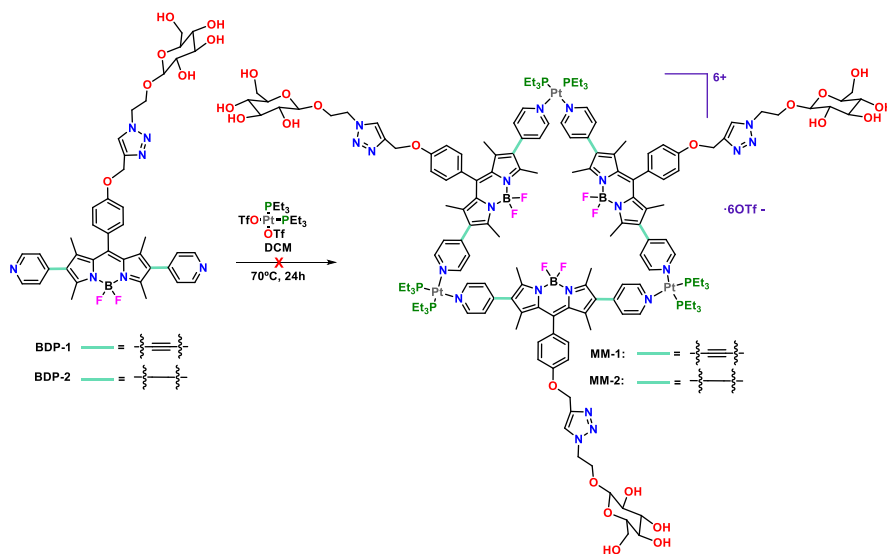
Figura 2.10.  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **BDP-1** en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Para obtener **BDP-2**, no es posible seguir la ruta planteada para la preparación de **BDP-1**, ya que la presencia del grupo propargilo es incompatible con las condiciones básicas empleadas en el acoplamiento de Suzuki, que pueden conducir a su eliminación., conduciendo de nuevo al fenol libre.<sup>50</sup> Por ello se optó por modificar la estrategia sintética, siguiendo la ruta que se recoge en el Esquema 2.6. De la misma manera que en la síntesis del **BDP-1**, el primer paso es la O-alkilación del fenol con bromuro de propargilo. A continuación, se realiza la cicloadición 1,3 dipolar con el derivado de la glucosa **37** y posterior yodación de las posiciones 2 y 6 con ICI para obtener el BODIPY. Finalmente, se realiza el acoplamiento de Suzuki, empleando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base en una mezcla dioxano/agua. La síntesis finaliza con la desprotección de los grupos acetato de la glucosa, lo que da lugar al **BDP-2** con un rendimiento global de 20%. Cabe destacar que este compuesto presenta solubilidad en agua, lo que resulta conveniente de cara a las aplicaciones biológicas buscadas.



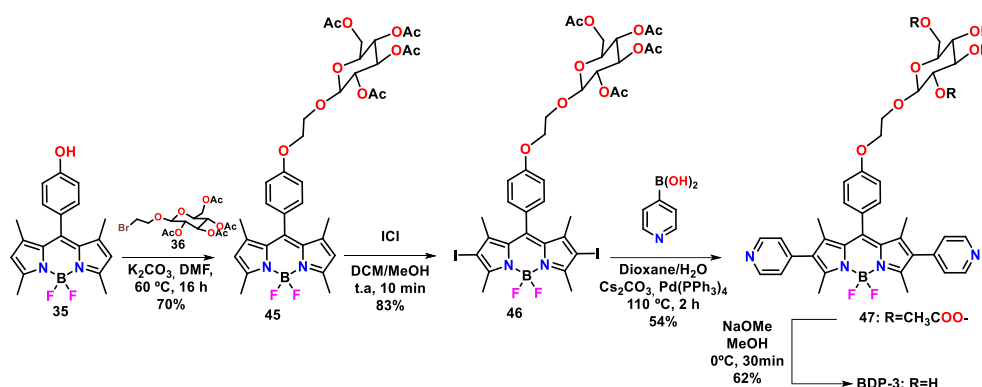
Esquema 2.6. Síntesis BODIPY precursor **BDP-2**.

Una vez sintetizadas ambas estructuras, se abordó la preparación de los respectivos complejos de coordinación **MM-1** y **MM-2**. En ambos caso, la formación del metalo-macro ciclo se lleva a cabo en las condiciones descritas en la bibliografía<sup>32</sup> para la formación de metalo-macro ciclos  $\text{M}_3\text{L}_3$  basados en unidades de BODIPY funcionalizadas con 4-etinilpiridina, por tratamiento con una sal de  $\text{Pt(PEt}_3)_2(\text{OTf})_2$  en cantidades estequiométricas, calentando a  $70^\circ\text{C}$  durante 24 horas (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Síntesis de los metalo-macro ciclos **MM-1** y **MM-2**

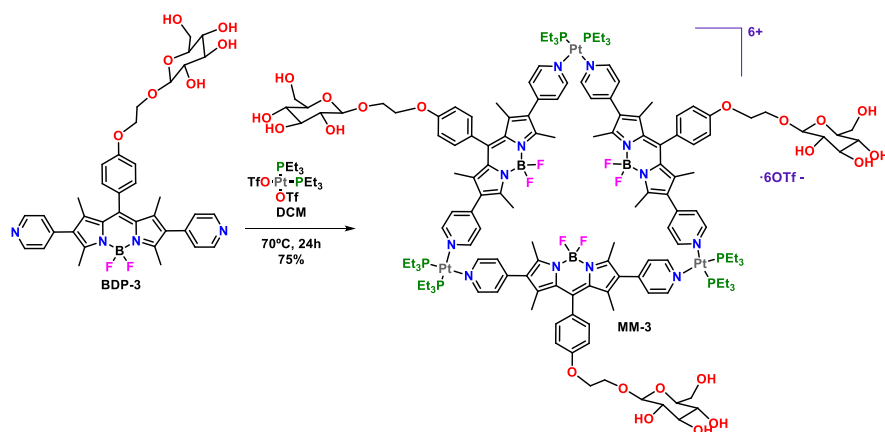
En ambas reacciones, tras añadir Et<sub>2</sub>O precipita un sólido que es analizado por <sup>1</sup>H- RMN, donde se observa un pequeño desplazamiento a campo alto de las señales correspondientes a los protones piridínicos, lo que no se corresponde con el desapantallamiento sufrido por estos protones que se describe en la bibliografía. De hecho, los espectros de masas realizados mediante la técnica ESI-MS descartan la formación del metalo-macrocielo. Una de las razones que pueden justificar que no se produzca el autoensamblaje es que introducción de un sustituyente voluminoso y rígido desestabilice la estructura final. Otra es que la introducción del anillo de triazol pueda interferir en la formación del metalo-macrocielo. Para eliminar este factor, se decidió preparar el derivado **BDP-3** con el grupo β-D-glucosa unido al anillo de fenol a través de un espaciador flexible. Por otro lado, al comprobar que la solubilidad en medios acuosos disminuye cuando la molécula presenta triples enlaces en su estructura (**BDP-1**), se decidió no abordar la preparación del análogo con triples enlaces. Así, para la síntesis de **BDP-3**, se hizo reaccionar el BODIPY **35** con el derivado bromado de la β-D-glucosa pentaacetato **36**, seguido de la yodación de las posiciones 2 y 6. Finalmente, se realiza el acoplamiento de Suzuki, empleando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base en una mezcla dioxano/agua. La síntesis finaliza con la desprotección de los grupos acetato de la glucosa, lo que da lugar al compuesto buscado (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Síntesis **BDP-3** con la unidad de glucosa unida directamente a la posición meso del anillo de BODIPY.

Una vez obtenido el BODIPY precursor, se llevó a cabo formación del metalo-macrocielo **MM-3**. Para ello, se hizo reaccionar el **BDP-3** con la sal Pt(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>

en cantidades estequiométricas, calentando a 70 °C durante 24 horas (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Síntesis complejo **MM-3**

Pasado este tiempo se precipita con Et<sub>2</sub>O y el sólido obtenido se analiza por <sup>1</sup>H-RMN donde se observa un desplazamiento de las señales correspondientes a los protones piridínicos (Figura 2.11).

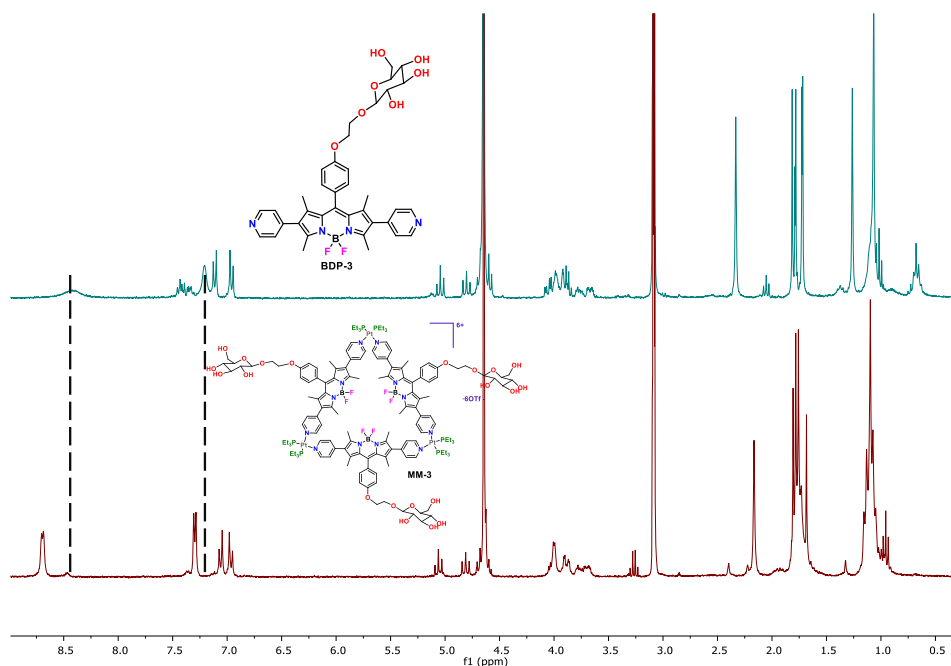


Figura 2.11. <sup>1</sup>H-RMN comparativo entre **BDP-3** y **MM-3** en MeOD.

La formación de la estructura metalo-orgánica de Pt(II) se confirma por RMN de  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . En  $^{19}\text{F}$ -RMN se observa la señal correspondiente a los aniones OTf- y una señal de menor intensidad de los átomos de F del núcleo del BODIPY. Por su parte, en  $^{31}\text{P}$ -RMN se observa la señal de los grupos  $\text{PEt}_3$ , los ligandos del metal. Además, la estructura se confirmó mediante ESI-MS (Figura 2.12), donde se observa el ion dicargado de la estructura propuesta  $[\text{M}-2\text{OTf}]^{2+}$ , debido a la pérdida de dos iones OTf.

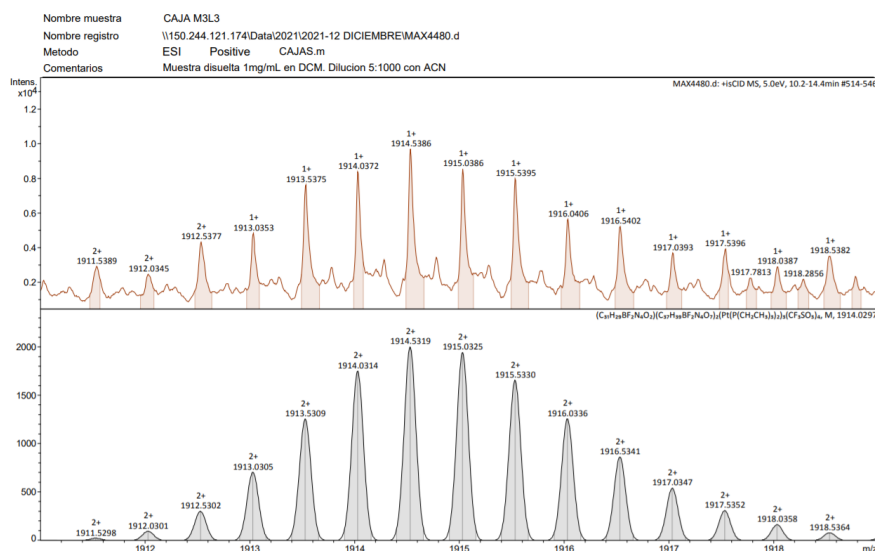


Figura 2.12. Caracterización de **MM-3**. Mediante ESI-MS

De manera complementaria, se registró un espectro DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) para confirmar la presencia de una única especie supramolecular. Los experimentos DOSY representan una herramienta para analizar mezclas de compuestos en función de sus tamaños. Al aplicar un experimento de difusión, las moléculas más grandes se mueven más rápidamente en disolución, presentando mayores coeficientes de difusión (D). En un espectro DOSY se representa el valor de D frente al desplazamiento químico, de manera que todas las señales de una misma especie tendrán el mismo valor de D. Como se observa en la Figura 2.13 únicamente se ha registrado un coeficiente de difusión, lo que confirma la presencia de una única estructura.

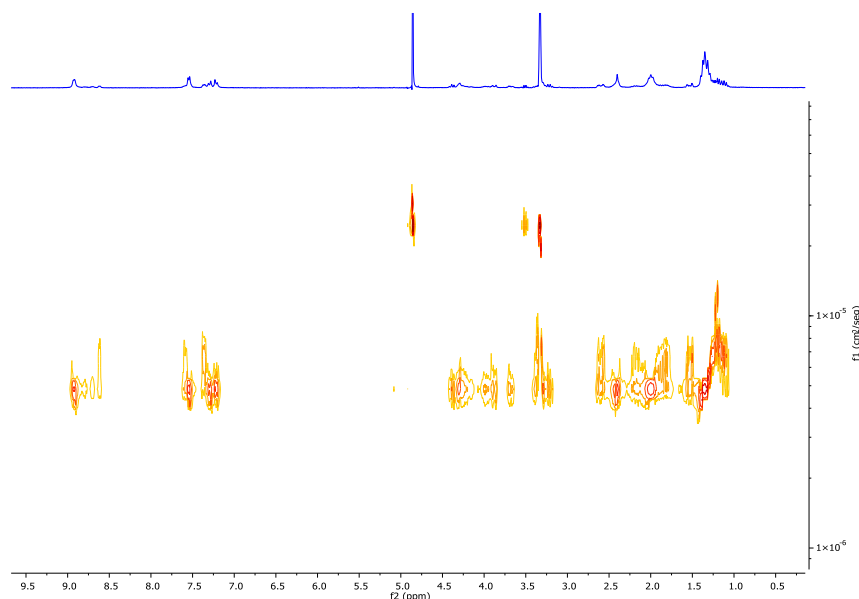


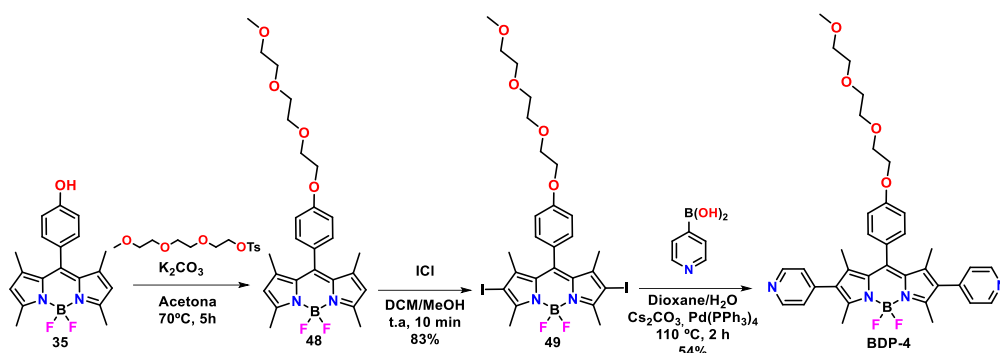
Figura 2.13. DOSY-RMN de la estructura **MM-3**.

Cabe destacar que el metalo-macrocielo **MM-3** no es completamente soluble en agua pura, pero permanece disuelto si se inyecta desde una disolución de DMSO, en proporciones agua/DMSO 99:1. por lo que es válido para las futuras aplicaciones en PDT.

### 3.2. Derivados de BODIPY funcionalizados con PEGs

Paralelamente a la síntesis de los BODIPYs **BDP-1**, **BDP-2**, y **BDP-3** se ha desarrollado la preparación del BODIPY **BDP-4** funcionalizado con una cadena de PEG. De nuevo, a la vista de la baja solubilidad en agua del derivado **BDP-1** funcionalizado con unidades de 4-etinilpiridina, se abordó exclusivamente la preparación del **BDP-4** sin triples enlaces entre el núcleo del BODIPY y las piridinas. Como se puede observar en el Esquema 2.10, la síntesis comienza con la O-alkilación del fenol **35** con una cadena de PEG tosilada. Se produce a continuación la yodación en las posiciones 2 y 6 y finalmente el acoplamiento de las piridinas por reacción de Suzuki con el correspondiente ácido borónico en las mismas condiciones anteriores. Cabe mencionar que, aunque la síntesis de **BDP-4** transcurre de manera eficaz y con buenos rendimientos, presenta ciertas dificultades experimentales en los procesos de purificación debidas a la presencia de la cadena de PEG, lo que dificulta la purificación completa de los compuestos

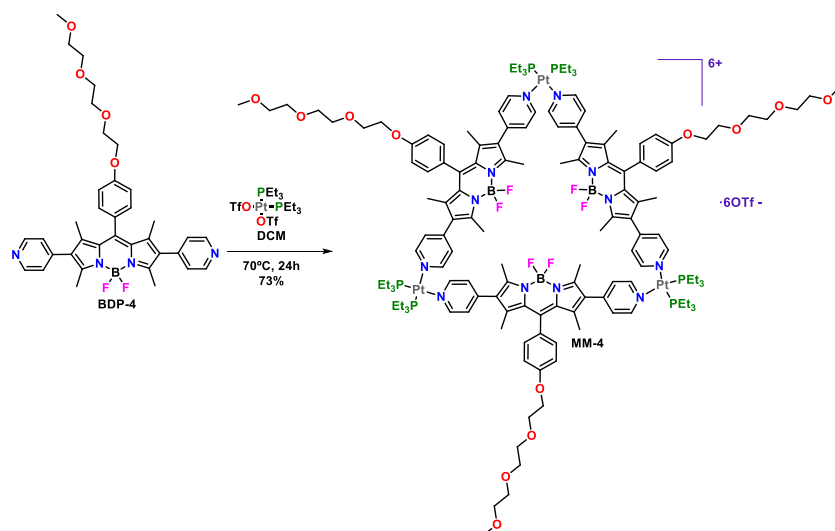
intermedios **48** y **49** tanto por columna en gel de sílice como por cromatografía de exclusión (*Bio-Beads*<sup>®</sup>). Solo el producto final pudo ser aislado completamente puro.



Esquema 2.10. Síntesis de **BDP-4** funcionalizado con una cadena de PEG.

El compuesto **BDP-4** tampoco resultó ser soluble en agua. Sin embargo, continuando con la idea planteada inicialmente y esperando un aumento de solubilidad en la estructura supramolecular final por su marcado carácter iónico (metalo-macrociclo con seis cargas positivas), se somete a las condiciones de reacción descritas anteriormente para la formación del metalo-macrociclo (Esquema 2.11). En este caso, tras 24 h de reacción a 70°C se lleva a cabo la precipitación de un sólido cuyas características espectroscópicas son compatibles con la formación de un complejo supramolecular de coordinación.

En la Figura 2.14 se muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **MM4** junto con el de su precursor **BDP-4**. En él, se observa un desplazamiento a campo bajo de las señales de los protones de las piridinas, debido a la coordinación del N piridínico al metal. Por otra parte, también se distinguen las señales del grupo etilo de los ligandos trietilfosfina coordinados al metal (1.25 ppm y 2 ppm). Además, la formación de la estructura metalo-orgánica se confirmó de nuevo mediante <sup>19</sup>F-RMN, <sup>31</sup>P-RMN, DOSY-RMN (Figura 2.15a) y ESI-MS (Figura 2.15b), donde ese observa de nuevo el ión dicargado de la estructura propuesta debido a la pérdida de dos iones triflatos.



Esquema 2.11. Síntesis del complejo **MM-4**

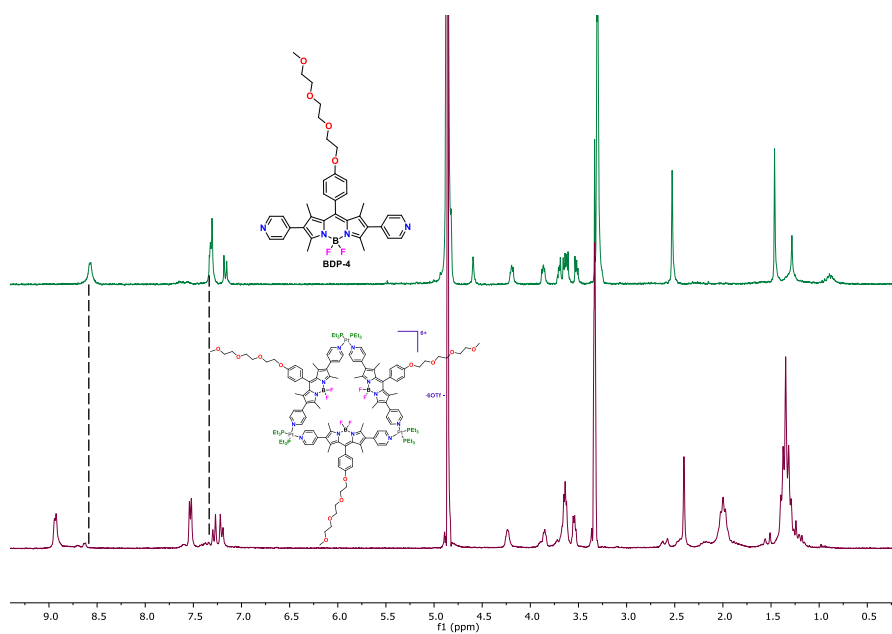
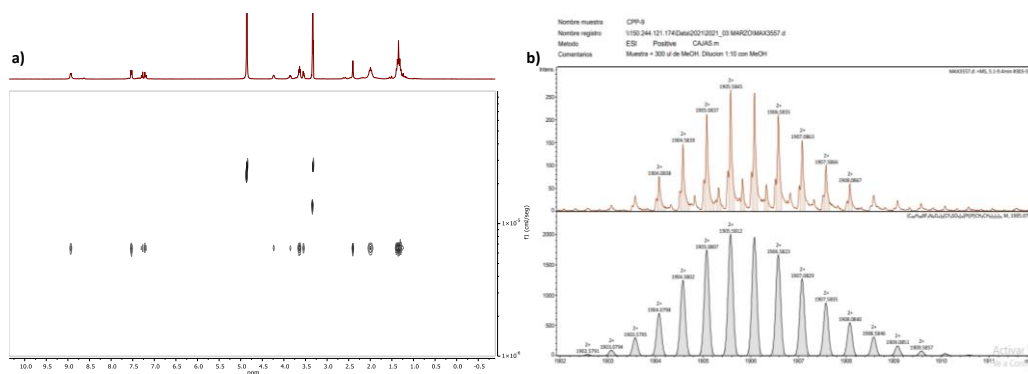


Figura 2.14.  $^1\text{H}$ -RMN comparativo entre el metalo-macrociclo **MM-4** y el BODIPY precursor **BDP-4**.



De nuevo este metalo-macrocielo no es soluble en agua, pero si cuando se inyecta desde una disolución concentrada en EtOH (agua/etanol 99:1), por lo que de nuevo es posible desarrollar estudios biológicos con este compuesto.

### 3.3. Estudios de caracterización fotofísica de los metalo-macrociclos

Para la aplicación potencial de estos compuestos como fotosensibilizadores para PDT y agentes de imagen (además de como agentes quimioterapéuticos), es importante comprobar que la fluorescencia característica de los BODIPY se encuentre moderadamente "*quencheada*" como consecuencia de un cierto grado de ISC (favorecido por la presencia del Pt(II)), que permite el paso al triplete desde el cual se produce la generación de especies ROS. . Además, mediante la caracterización fotofísica también se pretende estudiar si se encuentra favorecida la agregación del complejo supramolecular para la formación de las nanopartículas comentadas anteriormente.

Para estudiar las propiedades de absorción y emisión de los BODIPYs y la modificación de estas tras la formación del complejo macrocíclico, se han realizado estudios de UV-Vis y fluorescencia en diferentes disolventes de los diferentes BODIPYS precursores **BDP-1**, **BDP-2**, **BDP-3** y **BDP-4**, y de los complejos metalo-órgánicos obtenidos **MM-3** y **MM-4**.

Como se puede observar en la Figura 2.16a, el espectro de absorción de estos cromóforos muestra una banda intensa correspondiente a la transición al primer estado excitado ( $S_0-S_1$ ), con un hombro asociado a la estructura vibracional. Los BODIPYs **BDP-2**, **BDP-3** y **BDP-4** y los metalo-macrociclos **MM-3** y **MM-4** presentan el mismo máximo de absorción (518 nm), independientemente del disolvente utilizado, ya que la estructura del núcleo de indaceno es la misma. Por su parte, el **BDP-1** presenta conjugación extendida debido a la presencia del puente etinilo, lo que produce un desplazamiento batocrómico con respecto a los demás derivados. Por otro lado, en la Figura 2.16b se observa como la absorbancia de los dos metalo-macrociclos es superior en relación con la de los BODIPYs precursores, debido a la presencia de tres cromóforos en su estructura. Cabe comentar que este desplazamiento en la absorción resulta conveniente para la aplicación de estos sistemas como PS ya que se encuentra más ajustado a la ventana terapéutica.

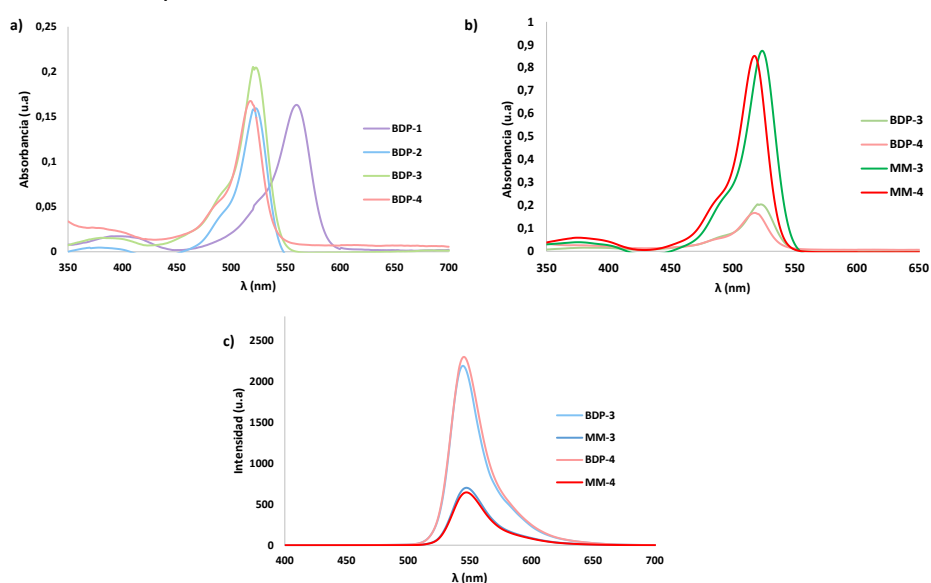


Figura 2.16. a) Espectro UV-vis de disoluciones  $5.0 \times 10^{-5}$  de **BDP-1** (DMSO), **BDP-2** (DMSO), **BDP-3** (DMSO), **BDP-4** (EtOH). b) UV-Vis comparativo de los metalo-macrociclos **MM-3** (DMSO) y **MM-4** (DMSO) y sus BODIPYS precursores **BDP-3** (DMSO) y **BDP-4** (EtOH) c) Espectro fluorescencia comparativo entre los metalo-macrociclos **MM-3** (DMSO) y **MM-4** (DMSO) y sus BODIPYS precursores **BDP-3** (DMSO) y **BDP-4** (EtOH), a concentración  $5.0 \times 10^{-5}$

En cuanto a la fluorescencia, tal y como se esperaba, y debido a la presencia del átomo pesado, se observa una disminución de la emisión de los complejos supramoleculares con respecto a los BODIPYs precursores (Figura 2.16c). Teniendo en cuenta que la estructura presenta tres anillos de BODIPY, la disminución de la fluorescencia es notable.

Por otro lado, se hicieron estudios de agregación en medios acuosos para **BDP-3** y **BDP-4** a diferentes concentraciones (Figura 2.17). Para **BDP-3** se prepararon disoluciones en DMSO/H<sub>2</sub>O (1/99) de concentraciones que van desde  $3.0 \times 10^{-6}$  hasta  $7.0 \times 10^{-5}$  y se puede observar que no existe agregación ya que la absorción de la banda disminuye gradualmente. En cuanto a **BDP-4** las disoluciones se prepararon en una mezcla EtOH/ H<sub>2</sub>O (1/99) en la misma concentración que el caso anterior y de nuevo se observa que existe una disminución gradual de la banda de absorción.

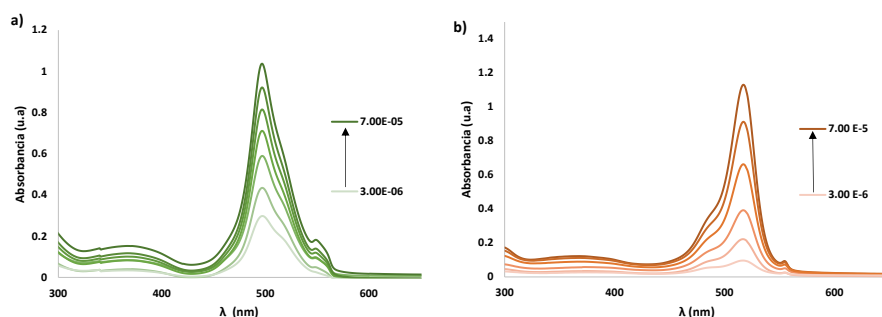


Figura 2.17. Agregación en medios acuosos a concentraciones variables desde  $7.0 \times 10^{-5}$  hasta  $3 \times 10^{-6}$  de a) **BDP-3** y b) **BDP-4**

### 3.4. Estudio de la formación de nanopartículas y generación de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>

Los estudios de agregación son fundamentales para la evaluación previa de la potencial aplicación *in vitro* de la PS. Una determinada organización de los PS en nanopartículas puede facilitar su transporte a través del sistema sanguíneo. Sin embargo, es importante que una vez que los PS lleguen a la célula diana, en contacto con la membrana y gracias a la presencia de un medio más hidrofóbico, se internalicen como especies no agregadas, al menos hasta cierto punto, que conduzca a una generación eficiente de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> después de la excitación de la luz. Por ello, los estudios de agregación en medios acuosos son fundamentales para la evaluación previa del potencial como PS. Los experimentos de absorción y emisión se llevaron a cabo sobre soluciones de los complejos supramoleculares **MM-3** (Figura 2.18a) y **MM-4** (Figura 2.18b). Como ya se ha mencionado, los macrociclos no son solubles en agua pura, pero permanecen disueltos al inyectarlos desde disoluciones madre en DMSO (**MM-3**) o EtOH (**MM-4**) al agua (Milli Q) hasta alcanzar una proporción de DMSO(EtOH)/agua de 1:99. Por ello,

realizamos estudios de agregación mediante el registro de espectros de fluorescencia y UV-vis de los dos metalo-macrocielos de disoluciones mixtas de DMSO(EtOH)/agua en un rango de 100:0 a 1:99, tanto en experimentos de absorción como de emisión. Es importante destacar que las mediciones iniciales en DMSO puro corresponden a un estado completamente no agregado para los dos compuestos. Observando los espectros de absorbancia podemos determinar que, en el caso de **MM-3**, al añadir un 10% de H<sub>2</sub>O (90% de DMSO/10% de H<sub>2</sub>O), la absorción de la banda Q disminuye drásticamente mientras que **MM-4** muestra una disminución gradual de la absorción para la banda Q hasta el 40% de DMSO. A partir del 30% de DMSO tanto para **MM-3**, como para **MM-4**, se produce un ensanchamiento de la banda Q, así como un aumento en la intensidad de una banda a menor longitud de onda, compatible con la formación de especies agregadas cofaciales tipo H, siendo más pronunciado en el caso de **MM-3**. Además, en ambos casos, aparece una nueva banda a mayor longitud de onda (560 nm), estudios recientes han indicado que el empaquetamiento de los BODIPYs podría diseñarse para favorecer la formación de agregados tipo J que producirían una banda desplazada hacia el rojo en comparación con sus respectivos monómeros en solución. Bajo esta agregación, los dipolos de transición de los monómeros se alinean en una forma inclinada coplanaria con un ángulo de deslizamiento  $<54,7^\circ$  para formar dímeros, trímeros o incluso agregados J más grandes.<sup>51</sup> En el caso de los estudios de emisión, podemos discernir que la fluorescencia de **MM-3** y **MM-4** muestra una fuerte disminución en la intensidad. cuando aumenta la proporción de agua.

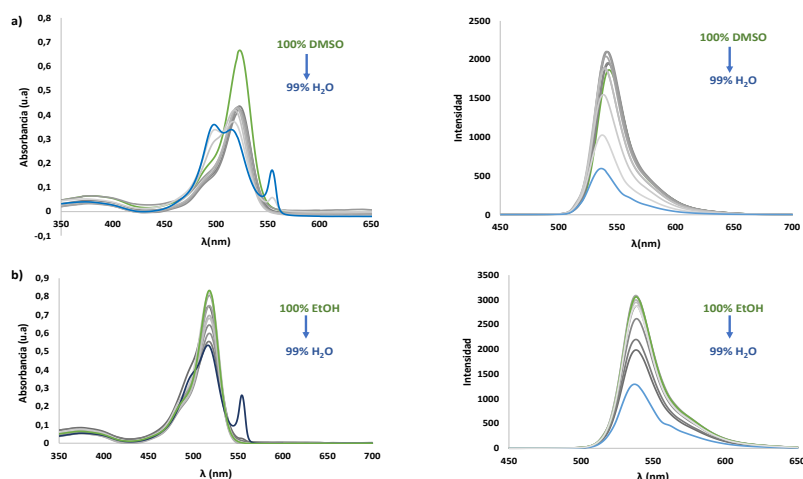


Figura 2.18. Espectros de UV-vis (izquierda) y fluorescencia (derecha) de a) **MM-3** en diferentes proporciones DMSO/H<sub>2</sub>O y b) **MM-4** en diferentes proporciones EtOH/H<sub>2</sub>O. Concentración constante en ambos casos de  $5 \times 10^{-5}$

A la vista de los resultados de los estudios de agregación mediante UV-Vis y fluorescencia se puede decir que tanto **MM-3** como **MM-4** pueden autoensamblarse en agua formando especies agregadas. Para determinar si se forman nanoestructuras homogéneas y de tamaño homogéneo, se llevaron a cabo estudios de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y dispersión de luz dinámica (DLS). Como muestran las imágenes de TEM (Figura 2.19a), ambos compuestos forman nanopartículas quasi-esféricas, con un diámetro de aprox. 50 nm. Sin embargo, los diámetros hidrodinámicos promedio determinados por DLS (Figura 2.19b) son  $141,3 \pm 6,0$  nm (para **MM-3**) y  $104,1 \pm 6,2$  nm (para **MM-4**). El tamaño aparentemente más pequeño medido por TEM podría deberse a la contracción de las muestras al secarse antes de las mediciones. Se determinó que los índices de polidispersión (PDI) de **MM-3** y **MM-4** eran  $0,32 \pm 0,01$  y  $0,13 \pm 0,04$  respectivamente. El PDI relativamente pequeño indicó que estas nanopartículas están bien dispersas en agua sin una agregación significativa de las mismas.

La eficiencia de generación de  $^1\text{O}_2$  de **MM-3** y **MM-4** se evaluó en DMSO usando 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) como "scavenger,"<sup>52</sup> el cual sufre una oxidación en presencia de  $^1\text{O}_2$  formándose 1,2-dibenzoilbenceno el cual puede ser monitorizado mediante espectroscopía de UV-vis. La tasa de conversión a 1,2-dibenzoilbenceno a través de un intermedio de peróxido inestable se midió

controlando la absorbancia de DPBF a 417 nm junto con el tiempo de irradiación. Como se muestra en la Figura 2.19c, tras la irradiación ( $\lambda = 400\text{--}700\text{ nm}$ ), tanto **MM-3** como **MM-4** fotosensibilizan de manera eficiente la formación de  $^1\text{O}_2$ , y, por tanto, la conversión de DPBF, mientras que en ausencia de **MM-3** y **MM-4**, la absorbancia de DPBF permaneció casi sin cambios.

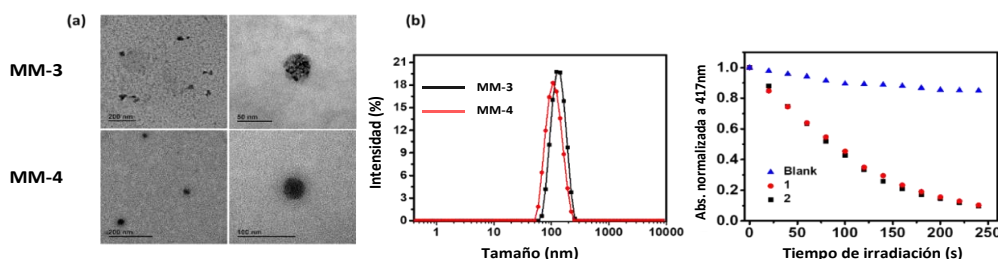


Figura 2.19. a) Imágenes TEM con revelado negativo de **MM-3** y **MM-4** depositados sobre rejillas de Cu con una película de carbono de 200 mesh. b) distribución del diámetro hidrodinámico de **MM-3** y **MM-4** y c) Tasas de descomposición de DPBF (concentración inicial =  $30\text{ }\mu\text{M}$ ), monitorizadas espectroscópicamente a 417 nm en ausencia y presencia de **MM-3** y **MM-4** (ambos a  $4\text{ }\mu\text{M}$ ).

### 3.5. Estudio de la capacidad como agentes teragnósticos de los metalo-macrociclos

Entre los 14 transportadores de glucosa humanos (GLUT) reportados hasta la fecha, el transportador de glucosa 1 (GLUT1) es el miembro más común que se sobreexpresa en una amplia gama de células cancerosas, permitiendo una mejor absorción y metabolismo de la misma.<sup>52</sup> Por lo tanto, GLUT1 se ha utilizado como diana para la administración de agentes teragnósticos contra el cáncer.<sup>53</sup> En este sentido, la funcionalización del metalo-macrociclo **MM3** con tres unidades de glucosa facilitará previsiblemente la captación celular por parte de las células cancerosas, ya que estas además tienen tasas de consumo de glucosa unas 200 veces mayores que las de las células normales (efecto Warburg).<sup>54</sup> Para estudiar este efecto, se ha realizado un estudio comparativo de captación celular de **MM-3** y **MM-4**, utilizando células de adenocarcinoma colorrectal humano *HT29*, positivas para GLUT1, y células de carcinoma de pulmón humano *A549*, así como células de riñón embrionario humano no canceroso *HEK293* utilizadas como control negativo.<sup>55,56</sup> En primer lugar, estas células se incubaron con **MM-3** ( $4\text{ }\mu\text{M}$ ) durante 1, 4, y 8 h, respectivamente, y luego fueron examinadas por microscopía de fluorescencia confocal. Como se muestra en la Figura 2.20a, se

observó una fluorescencia verde brillante producida por **MM-3** en las células *HT29* y *A549*, mientras que la fluorescencia era mucho más débil en las células *HEK293* después de 1 h de incubación. En general, la intensidad aumentó ligeramente después de una incubación prolongada (transcurridas 4 y 8 h) para las tres líneas celulares (Figuras 2.20b y c, respectivamente). Bajo todas estas condiciones de incubación, la fluorescencia intracelular de las células *HEK293* fue significativamente más débil que la de las otras dos líneas celulares. Como se muestra en los datos resumidos en la Figura 2-20g, las intensidades de fluorescencia intracelular de **MM-3** en las células *HT29* y *A549* fueron hasta 2 veces más altas que en las células *HEK293*, lo que indica que la captación de **MM-3** fue generalmente mayor hacia las células cancerosas que hacia las células no cancerosas. Se obtuvieron resultados similares por citometría de flujo (Figuras 2.20d-f).

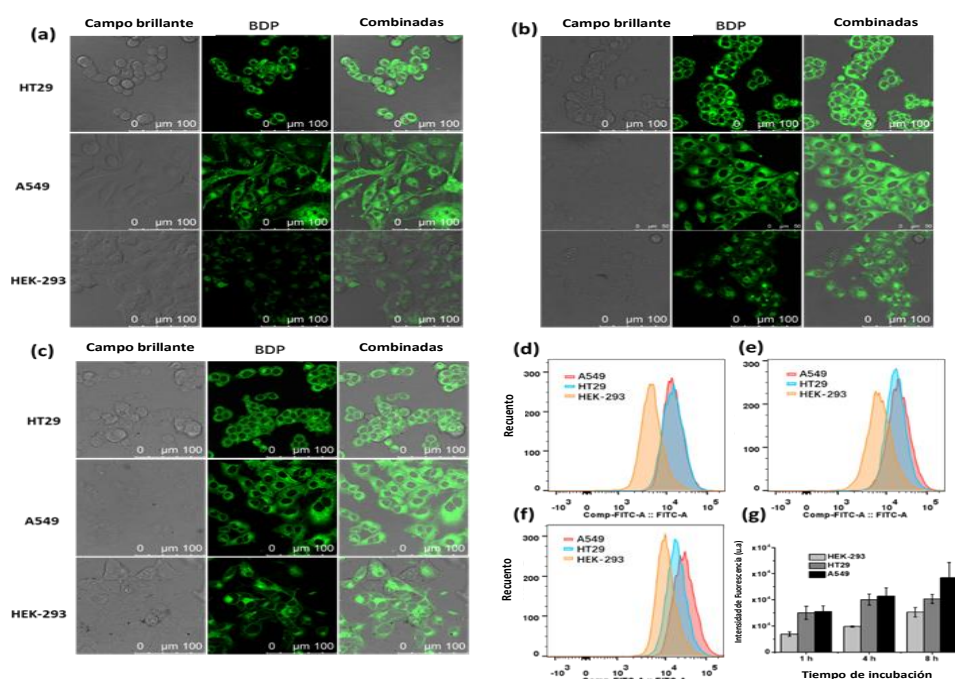


Figura 2.20. Campo brillante, fluorescencia e imágenes confocales combinadas de células *HT29*, *A549* y *HEK-293* después de la incubación con **MM-3** (4  $\mu$ M) durante (a) 1 h, (b) 4 h y (c) 8 h, respectivamente. Las figuras (d)-(f) muestran los perfiles de intensidad de fluorescencia de las células que se tratan en estas condiciones, respectivamente, determinados por citometría de flujo. La figura (g) muestra las intensidades de fluorescencia intracelular cuantificadas.

Para revelar si GLUT1 estaba implicado en la captación de **MM-3** por las células *HT29* y *A549*, se realizó un ensayo de competición utilizando glucosa libre. Se llevó a cabo la co-incubación de las células con **MM-3** (4  $\mu$ M) y glucosa [2 mM (500 equiv.) o 40 mM (10000 equiv.)] durante 1 h. A continuación, se estudiaron las intensidades de fluorescencia intracelular mediante microscopía confocal y citometría de flujo. Como se muestra en la Figura 2.21, la intensidad de la fluorescencia de las células se redujo en gran medida tras la adición de glucosa y, en general, la intensidad disminuyó al aumentar la concentración de glucosa para ambas líneas celulares. En concreto, en presencia de glucosa 40 mM, la intensidad de la fluorescencia intracelular se redujo aproximadamente un 60% (Figura 2.21d). Estos resultados indican que la glucosa inhibe competitivamente el transporte de **MM-3** en las células cancerosas.

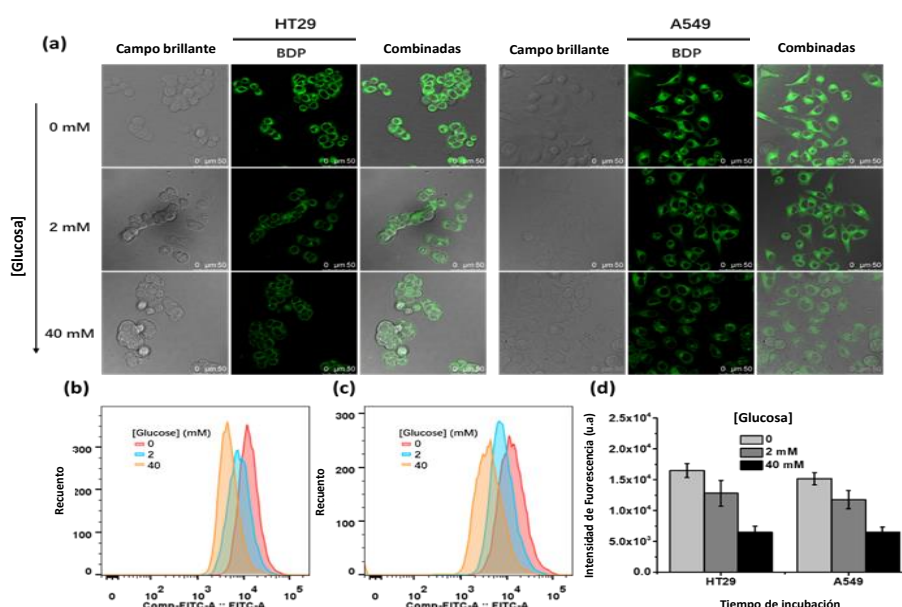


Figura 2.21. a) Imágenes superpuestas de microscopía confocal de fluorescencia y de campo brillante de células *HT29* y *A549* después de la incubación con **MM-3** (4  $\mu$ M) con o sin la presencia de glucosa libre (2 y 40 mM) durante 1 h. Perfiles de intensidad de fluorescencia de (b) *HT29* y (c) células *A549* tratadas en estas condiciones determinadas por citometría de flujo. La figura (d) muestra las intensidades de fluorescencia intracelular cuantificadas correspondientes.

A modo de comparación, también se examinó la captación celular del análogo **MM-4** no glicosilado frente a estas tres líneas celulares. Se encontró que las intensidades de fluorescencia intracelular determinadas por microscopía confocal y citometría de flujo no eran marcadamente diferentes para las tres

líneas celulares y para todos los tiempos de incubación (1, 4 y 8 h) (Figura 2.22). Parece que las tres cadenas de trietilenglicol de **MM-4** también facilitan la captación celular del metalo-macro ciclo, e incluso tras 1 h de incubación, parece que la captación celular está saturada. Sin embargo, este derivado no parece diferenciar las células cancerosas de las células no cancerosas, lo que demuestra indirectamente el papel relevante de los restos de glucosa en **MM-3** para la captación selectiva por parte de las células tumorales.

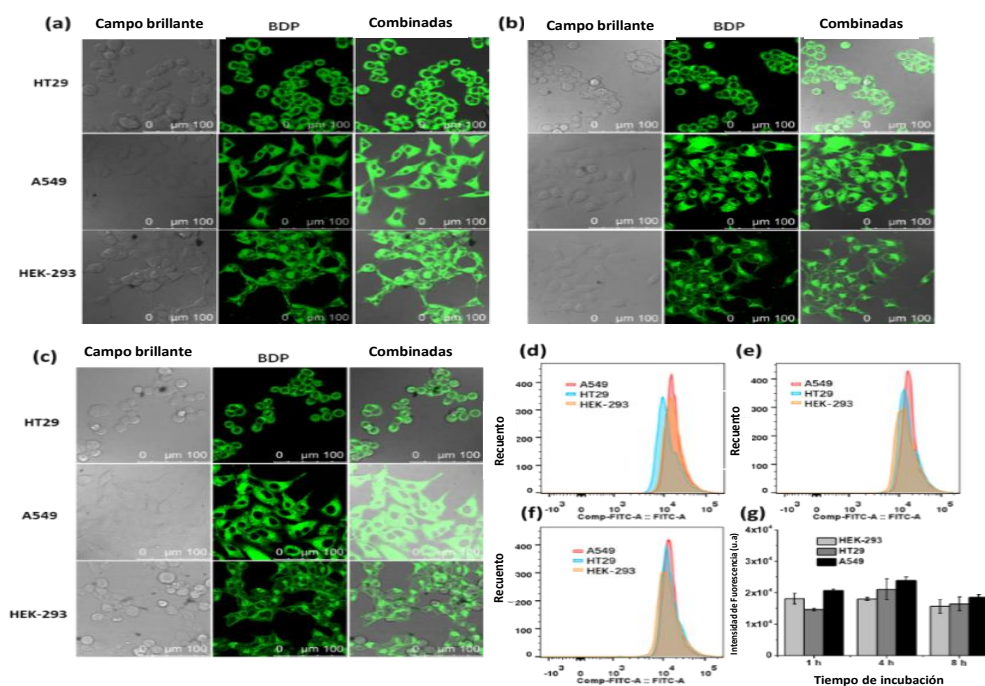


Figura 2.22. Imágenes confocales combinadas, de fluorescencia y de campo brillante de células HT29, A549 y HEK-293 después de la incubación con **MM-4** (4 μM) durante (a) 1 h, (b) 4 h y (c) 8 h, respectivamente. Las figuras (d)-(f) muestran los perfiles de intensidad de fluorescencia de las células tratadas en estas condiciones, respectivamente, determinados por citometría de flujo. La figura (g) muestra las intensidades de fluorescencia intracelular cuantificadas.

Además, la captación celular de **MM-3** se comparó con la del precursor **BDP-3** a la misma concentración de unidad de BODIPY. La Figura 2.23a muestra las imágenes confocales de las células HT29 y A549 después de la incubación con **MM-3** (4 μM) o **BDP-3** (12 μM) durante 1 h. Se encontró que la intensidad de fluorescencia de las células era significativamente más fuerte cuando se incubaban con **MM-3** que con **BDP-3**, lo que es claramente indicativo de una mayor captación celular, ya que, además, la intensidad de fluorescencia

normalizada por unidad de BODIPY es mayor para **BDP-3** que para **MM-3**. El estudio de citometría de flujo también indica que la internalización de **MM-3** es 3 veces mayor que la de **BDP-3** para ambas líneas celulares (Figuras 2.23b y c). Dado que **MM-3** forma nanoestructuras en medio acuoso, esta puede ser una razón que justifique el mayor grado de internalización, ya que se produce un efecto multivalente que aumenta la concentración local de unidades de glucosa que estarían expuestas al exterior en la nanopartícula.

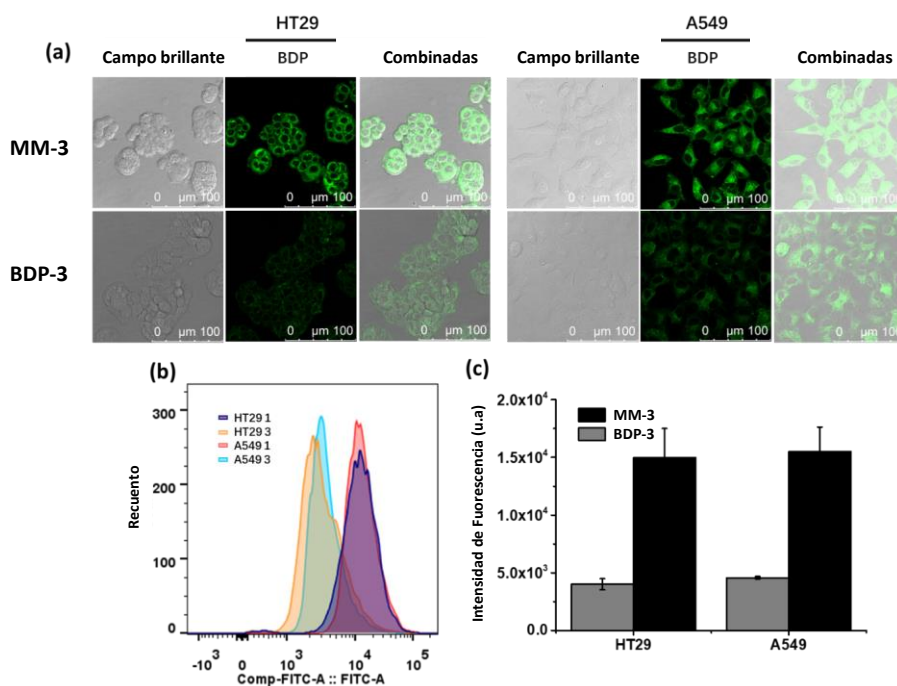


Figura 2.23. a) Imágenes confocales combinadas, de fluorescencia y de campo brillante de células HT29 y A549 después de la incubación con **MM-3** (4 μM) o **BDP-3** (12 μM) durante 1 h. b) Perfiles de intensidad de fluorescencia de células que se tratan en estas condiciones determinadas por citometría de flujo. (c) Intensidades de fluorescencia intracelular cuantificadas.

A continuación, se evaluó la eficiencia de generación de oxígeno singlete de **MM-3** en células HT29 utilizando diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H<sub>2</sub>DCFDA) como "scavenger" de oxígeno singlete.<sup>57</sup> Las células se incubaron primero con **MM-3** (4 μM) durante 1 hora y luego con H<sub>2</sub>DCFDA (50 μM) durante 30 min, seguido de irradiación de luz (λ = 400-700 nm, 23 mW cm<sup>-2</sup>) durante 20 min o dejando en la oscuridad durante el mismo período de tiempo. Como se muestra en la Figura 2.24a, la fluorescencia verde debida al producto oxidado

2',7'-diclorofluoresceína (DCF) es muy débil para las células sin tratamiento con luz. Por el contrario, se observa una fluorescencia muy intensa para las células irradiadas, lo que refleja la alta eficiencia de generación de oxígeno singlete intracelular de **MM-3**.

La citotoxicidad de **MM-3** frente a las células *HT29*, *A549* y *HEK293* se estudió posteriormente mediante el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La Figura 2.24b muestra las curvas de supervivencia dependiente de la dosis de **MM-3** para las tres líneas celulares con y sin tratamiento con luz ( $\lambda = 400\text{-}700\text{ nm}$ ,  $23\text{ mW cm}^{-2}$ ,  $28\text{ J cm}^{-2}$ ). Puede verse que **MM-3** es citotóxico para las tres líneas celulares incluso en la oscuridad, lo que puede atribuirse al efecto quimioterapéutico de los restos de platino. La citotoxicidad oscura en células *HT29* y *A549* es significativamente mayor que la de las células *HEK293* como resultado de la mayor captación de **MM-3** por parte de las dos líneas celulares anteriores (Figura 2.20). Tras la irradiación con luz, la citotoxicidad de **MM-3** aumenta generalmente para las tres líneas celulares debido al efecto fotodinámico de los núcleos de BODIPY. Las concentraciones inhibitorias medias máximas ( $IC_{50}$ ) para las células *HT29*, *A549* y *HEK293* son de 0,42, 0,56 y 0,85  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

Alentados por estos prometedores resultados, decidimos explorar si los dos efectos citotóxicos funcionan de manera sinérgica. Para ello, se ha estudiado la fotocitotoxicidad de **MM-3** comparada con la fotocitotoxicidad de **BDP-3** y la citotoxicidad oscura del complejo de cis-Pt (II)  $\text{Pt}(\text{PEt}_3)_2\text{OTf}_2$  (Figuras 2.24c y d). Sobre la base de estas curvas de supervivencia dependientes de la dosis, se han calculado los índices de combinación a diferentes concentraciones inhibitorias (IC). En la terapia de combinación, un índice de combinación superior, igual o inferior a 1 denota antagonismo, adición o sinergismo, respectivamente.<sup>58</sup> Como se muestra en la Figura 6e, para **MM-3**, todos los índices de combinación desde  $IC_{10}$  a  $IC_{90}$  son mucho más bajos que 1 en ambas líneas celulares, lo que sugiere que el efecto fotodinámico de los núcleos de BODIPY y el efecto quimioterapéutico de los componentes Pt(II) son altamente sinérgicos entre sí.

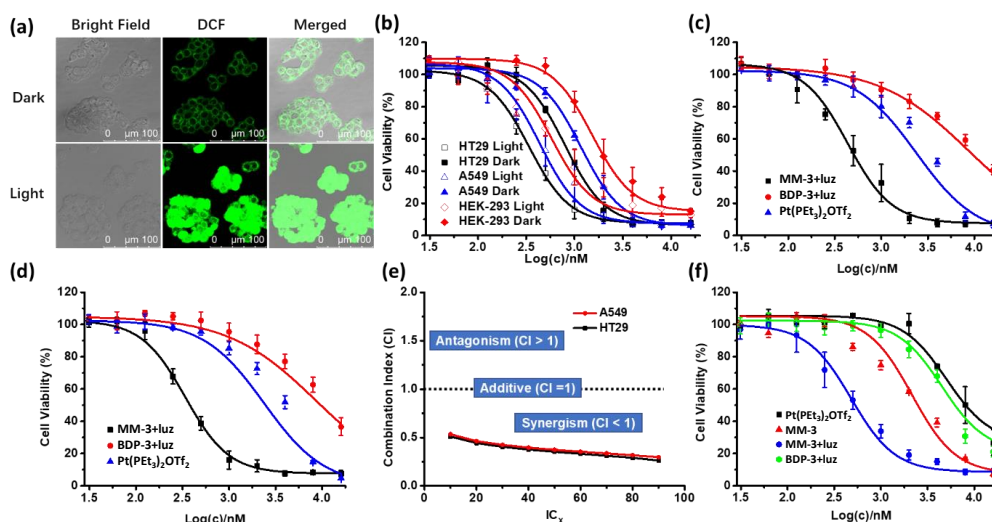


Figura 2.24. a) Generación de ROS intracelular inducida por **MM-3** (4 μM) en células HT29, como se refleja en la fluorescencia DCF en ausencia y presencia de luz ( $\lambda = 400-700$  nm, 23 mW cm<sup>-2</sup>, 28 J cm<sup>-2</sup>). (b) Comparación del efecto citotóxico de **MM-3**, contra células HT29, A549 y HEK-293 en ausencia y presencia de luz ( $\lambda = 400-700$  nm, 23 mW cm<sup>-2</sup>, 28 J cm<sup>-2</sup>). Comparación del efecto citotóxico de **MM-3**, **BDP-3** y Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub> contra (c) células HT29 y (d) A549. Para el tratamiento con **MM-3** y **BDP-3**, también se aplicó irradiación de luz ( $\lambda = 400-700$  nm, 23 mW cm<sup>-2</sup>, 28 J cm<sup>-2</sup>). Las concentraciones de **BDP-3** y Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub> se multiplicaron por 3. (e) Variación del índice de combinación con valor de IC determinado a partir de curvas de supervivencia dependientes de la dosis de **MM-3**, **BDP-3** y Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub> contra células HT29 y A549. (f) Comparación del efecto citotóxico de **MM-3**, **BDP-3** y Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub> frente a células R-HepG2 quimiorresistentes en ausencia y presencia de luz ( $\lambda = 400-700$  nm, 23 mW cm<sup>-2</sup>, 28 J cm<sup>-2</sup>).

De manera similar, también se examinó la citotoxicidad de **MM-4** y se comparó con la de los compuestos modelo **BDP-4** y el complejo de Pt(II) Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OTf<sub>2</sub>. Como se muestra en la Figura 2.25a, **MM-4** es citotóxico en oscuridad para las células HT29 y A549. Después de la irradiación, se encontraron valores de IC<sub>50</sub> de 0,34 μM (para células HT29) y 0,93 μM (para células A549), que son comparables a los de **MM-3**. Comparando la citotoxicidad de **MM-4** y **BDP-4** tras la irradiación con luz con la de Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OTf<sub>2</sub> sin irradiación (Figuras 2.25b y c), también se encontró que los índices de combinación están muy por debajo de 1 (Figura 2.25d), lo que demuestra que los dos efectos citotóxicos también funcionan sinérgicamente para **MM-4**.

Estos resultados demuestran que estos metalaciclos supramoleculares podrían servir como una plataforma prometedora para el desarrollo de tratamientos sinérgicos quimioterapia/terapia fotodinámica.

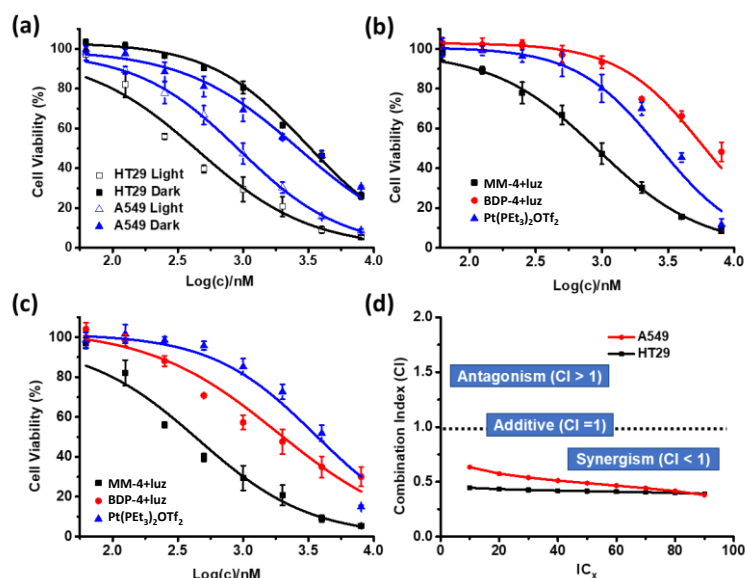


Figura 2.25. (a) Comparación del efecto citotóxico de **MM-4** contra células HT29 y A549 en ausencia y presencia de luz ( $\lambda = 400\text{-}700\text{ nm}$ ,  $23\text{ mW cm}^{-2}$ ,  $28\text{ J cm}^{-2}$ ). Comparación del efecto citotóxico de **MM-4**, **BDP-4** y  $\text{Pt}(\text{PET}_3)_2(\text{OTf})_2$  frente a (b) células HT29 y (c) A549. Para el tratamiento con **MM-4** y **BDP-4** también se aplicó irradiación de luz ( $\lambda = 400\text{-}700\text{ nm}$ ,  $23\text{ mW cm}^{-2}$ ,  $28\text{ J cm}^{-2}$ ). Las concentraciones de **MM-4** y **BDP-4** se multiplicaron por 3. Los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM de tres experimentos independientes, cada uno realizado por cuadruplicado. d) Variación del índice de combinación con el valor de IC determinado a partir de las curvas de supervivencia dependiente de la dosis de **MM-4**, **BDP-4** y  $\text{Pt}(\text{PET}_3)_2(\text{OTf})_2$  contra células HT29 y A549.

Por otro lado, uno de los grandes desafíos para la quimioterapia es solucionar el problema de la resistencia a los medicamentos. Se ha demostrado que, al combinar esta modalidad de tratamiento con la terapia fotodinámica, el resultado terapéutico se puede mejorar sinérgicamente y la resistencia a los medicamentos también se puede eludir a través de múltiples vías de eliminación de células.<sup>59,60</sup> Para explorar preliminarmente el potencial de **MM-3** para paliar el problema de resistencia a los medicamentos, empleamos las células de hepatoma humano *R-HepG2* como una línea celular modelo, que presenta resistencia a una variedad de agentes quimioterapéuticos no relacionados funcional y estructuralmente.<sup>61</sup> Se han comparado las citotoxicidades de **MM-3**, **BDP-3** y  $\text{Pt}(\text{PET}_3)_2\text{OTf}_2$  bajo diferentes condiciones y los resultados se resumen en la Figura 2.24f. Se puede ver que **MM-3** muestra una citotoxicidad significativamente mayor tras la irradiación de luz en comparación con el efecto fotocitotóxico de **BDP-3** y el efecto citotóxico oscuro de **MM-3** y  $\text{Pt}(\text{PET}_3)_2\text{OTf}_2$ .

Se determinó que los valores de  $IC_{50}$  son 0,59, 17,8, 1,44 y 24,1  $\mu M$ , respectivamente. Vale la pena señalar que el valor  $IC_{50}$  de  $Pt(PEt_3)_2OTf_2$  contra las células *R-HepG2* (24,1  $\mu M$ ) es mucho más alto que el de las células *HT29* no resistentes a los medicamentos (12,5  $\mu M$ ) y *A549* (10,9  $\mu M$ ). Por el contrario, el complejo trimérico **MM-3** mostró una fotocitotoxicidad similar (0,59  $\mu M$  para las células *R-HepG2* frente a 0,42 y 0,56  $\mu M$  para las células *HT29* y *A549*, respectivamente), lo que indica que sigue siendo muy potente contra las células cancerosas resistentes a los fármacos.

## 4. Conclusiones

En resumen, hemos diseñado y caracterizado espectroscópicamente cuatro ligandos de BODIPY anfifílicos funcionalizados con 4-etinilpiridina que contienen una unidad  $\beta$ ,D-glucosa (**BDP-1**, **BDP-2** y **BDP-3**) o una cadena PEG (**BDP-4**). Sin embargo, no pudimos lograr la preparación de metalo-macrociclos supramoleculares específicos a partir de los glicoderivados **BDP-1**, **BDP-2** en las condiciones probadas, probablemente como consecuencia de la rigidez y/o la capacidad coordinativa del anillo de triazol

Por otro lado, se consiguió la formación de los metalo-macrociclos **MM-3** y **MM-4** los cuales se han caracterizado gracias a una combinación de técnicas espectroscópicas. Los estudios fotofísicos revelan que los complejos supramoleculares conservan algunas propiedades fluorescentes, aunque la emisión se *quenchea* con respecto a los BODIPYs precursores probablemente como consecuencia de la mayor población en estado triplete, lo que permite el uso simultáneo del complejo como PS y sonda fluorescente.

Los estudios biológicos *in-vitro* sobre células de adenocarcinoma colorrectal humano HT29, células de carcinoma de pulmón humano A549 y en células de hepatoma humano *R-HepG2*, resistente a los medicamentos, demuestran la capacidad de dichos metalo-macrociclos para su uso como agentes terapéuticos sinérgicos, combinando efecto quimioterapéutico y fotodinámico de manera eficiente.

## 5. Parte experimental

Los productos químicos utilizados, así como los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{19}\text{F}$ -RMN y  $^{31}\text{P}$ -RMN) y la espectrometría de masas, se obtuvieron utilizando los mismos equipos y procedimientos indicados en el capítulo 1.

Los espectros de UV-vis y fluorescencia se registraron en los mismos aparatos descritos en los métodos generales del apartado experimental del capítulo 1.

**Líneas celulares y condiciones de cultivo.** Se mantuvieron células de adenocarcinoma colorrectal humano HT29 y células de hepatoma humano resistentes a fármacos R-HepG2 en Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medio 1640 (Invitrogen, n.º 23400-021) suplementado con suero bovino fetal (SBF) (Thermo Fisher Scientific, cat. n.º 10270-106) (10%) y solución de penicilina-estreptomicina (100 unidades  $\text{mL}^{-1}$  y 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente). Se mantuvieron células de carcinoma de pulmón humano A549 y células de riñón embrionario humano HEK-293 en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) (Thermo Fisher Scientific, n.º de cat. 12100-046) suplementado con SBF (10 %) y solución de penicilina-estreptomicina (100 unidades  $\text{mL}^{-1}$  y 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente). Para mantener la resistencia a los fármacos, se cultivaron células R-HepG2 con doxorubicina 1,2  $\mu\text{M}$  durante los pases. Todas las células se cultivaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de  $\text{CO}_2$ .

**Estudio de Emisión de Fluorescencia Intracelular.** Se sembraron aproximadamente  $2 \times 10^5$  células HT29, A549 y HEK-293 en el medio de cultivo (2 mL) en platos con fondo de vidrio y se incubaron durante la noche a 37 °C bajo 5 % de  $\text{CO}_2$ . Las células se trataron con **MM-3** o **MM-4** (4  $\mu\text{M}$ ) durante 1, 4 y 8 h, respectivamente. Después de enjuagar tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS), las células se enjuagaron con solución salina equilibrada de Hank (HBSS) antes de examinarlas con un microscopio confocal de alta velocidad Leica TCS SP8 equipado con un láser de argón de 488 nm. La unidad BODIPY se excitó a 488 nm y su fluorescencia se controló a 500-600 nm.

**Ensayo de competición.** Se incubaron aproximadamente  $2 \times 10^5$  células HT29 y A549 en el medio de cultivo (2 mL) en una placa confocal con fondo de vidrio durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con  $\text{CO}_2$  al 5 %. Después de retirar el medio, las células se enjuagaron con PBS y se incubaron con **MM-3**

(4  $\mu\text{M}$ ) con o sin coincubación con D-glucosa libre a diferentes concentraciones (2 y 40 mM) a 37 °C durante 1 h. Después de retirar el medio y enjuagar dos veces con PBS, las células se repusieron con 1 ml de HBSS antes de examinarlas con un microscopio confocal de alta velocidad Leica TCS SP8 equipado con un láser de argón de 488 nm. La fluorescencia se controló a 500-600 nm.

**Estudio de Generación de  $^1\text{O}_2$  Intracelular.** Aproximadamente  $2 \times 10^5$  células HT29 en placas con fondo de vidrio de 35 mm de diámetro (MatTek Corporation, P35G-0-14-C) se trataron primero con **MM-3** (4  $\mu\text{M}$ ) a 37 °C durante 1 h. Después de enjuagarse con PBS tres veces, las células se incubaron con  $\text{H}_2\text{DCFDA}$  (50  $\mu\text{M}$ ) durante 30 minutos, seguido de un lavado con PBS tres veces. Finalmente, las células se incubaron en la oscuridad o se irradiaron a temperatura ambiente durante 20 min. La fuente de luz consistía en una lámpara halógena de 300 W, un tanque de agua para enfriamiento y un filtro de vidrio con una longitud de onda de corte entre 400 y 700 nm. La tasa de fluencia fue de  $23 \text{ mW cm}^{-2}$ . La iluminación de 20 min condujo a una fluencia total de  $28 \text{ J cm}^{-2}$ . Se tomaron imágenes de la fluorescencia de DCF en estas células usando microscopía de fluorescencia confocal. El DCF se excitó a 488 nm y la fluorescencia se controló a 500-580 nm.

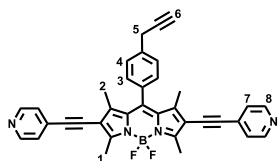
**Análisis de citometría de flujo.** Se sembraron aproximadamente  $4 \times 10^5$  células HT29, A549 y HEK293 en medio DMEM o RPMI 1640 (2 mL) en una placa de 6 pocillos y se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con  $\text{CO}_2$  al 5 %. Después de retirar el medio, las células se trataron con las condiciones descritas anteriormente para los estudios microscópicos confocales. Después de retirar el medio y enjuagar con PBS tres veces, las células se recogieron con tripsina-ácido etilendiaminotetraacético al 0,25 % (0,4 mL). La actividad de la tripsina se inactivó con el medio de cultivo (0,5 mL) y la mezcla se centrifugó a 1500 rpm durante 3 min. El sedimento se lavó con PBS (1 mL) y luego se centrifugó. Las células se suspendieron en HBSS (1,0 mL) y luego se sometieron a análisis de citometría de flujo usando un citómetro de flujo BD FACSVerse (Becton Dickinson) con 104 células contadas en cada muestra. Los fragmentos de células se excluyeron con una selección de dispersión frontal y lateral para garantizar que todas las señales detectadas se originaran a partir de células relativamente intactas. Las señales de las unidades BODIPY fueron grabadas en Chanel FITC. Todos los experimentos fueron realizados por triplicado.

**Estudio de Fotocitotoxicidad.** Se inocularon aproximadamente  $1 \times 10^4$  células HT29, A549 o R-HepG2 o  $3 \times 10^4$  células HEK293 por pocillo en el medio de cultivo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación, las células se incubaron con **MM-3 MM-4 BDP-3 BDP-4** ó Pt(PET<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OTf<sub>2</sub> a diversas concentraciones durante 8 h. Para los grupos de tratamiento con luz, las células se irradiaron con luz proveniente de la fuente de luz antes mencionada ( $\lambda = 400\text{-}700$  nm, 23 mW cm<sup>-2</sup>, 28 J cm<sup>-2</sup>) durante 20 min. La viabilidad celular se determinó por medio de un ensayo MTT colorimétrico. Después de la iluminación, las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> durante 16 h. Se añadió una solución de MTT (Sigma) en PBS (3 mg mL<sup>-1</sup>, 50 µL) a cada pocillo seguido de incubación durante 4 h en el mismo ambiente. Después de eso, se agregaron 70 µL de DMSO a cada pocillo. Las soluciones de todos los pocillos se mezclaron hasta homogeneidad. Se midió la absorbancia a 490 nm utilizando un lector de placas (Tecan Spark 10M Microplate Reader). La absorbancia promedio de los pocillos en blanco, que no contenían las células, se restó de las lecturas de los otros pocillos. Luego se determinó la viabilidad celular mediante la ecuación: % Viabilidad =  $[(\sum A_i/A_{\text{control}} \times 100)]/n$ , donde A<sub>i</sub> es la absorbancia del i-ésimo dato ( $i = 1, 2 \dots n$ ), A<sub>control</sub> es la absorbancia promedio de los pocillos de control, en los que el fármaco estaba ausente, y n (= 4) es el número de puntos de datos. Los porcentajes de viabilidad celular en los experimentos de citotoxicidad se utilizaron como expresión cuantitativa del efecto de los fármacos.

### Síntesis BODIPys precursores

Los BODIPYS 4,4-difluoro-8-(4'-hidroxifenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **35**, 4,4-difluoro-2,6-diyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(4-propargiloxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **39**, 4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-8-(4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **48** y 4,4-difluoro-2,6-diyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **49** se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos en la literatura. La 2'-bromoetil 2,3,4,6-tetra-o-acetil-β-D-glucopiranososa **36** y 2'-Azidoetil-2,3,4,6-tetra-o-acetil-β-D-glucosa **37** fueron sintetizados siguiendo los procedimientos descritos.

2,6-di-((4-piridil)etnil)-4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-8-(4-propargiloxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **40**.

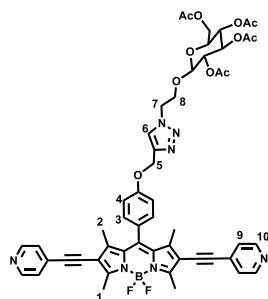


Se añade en un matraz de tres bocas provisto de sistema de reflujo y bajo atmósfera de Ar el compuesto **39** (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) la 4-etinilpiridina hidroclicada (95 mg, 0.68 mmol, 5.5 equiv.), CuI (5.9 mg, 5%mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.2 mg, 10%mol). Se adicionan THF anhidro (36 mL) y Et<sub>3</sub>N (9 mL) previamente desgasificada. Se deja reaccionar a 70 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se deja enfriar la disolución, se añade AcOEt y se extrae la fase orgánica con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. E crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando AcOEt como eluyente obteniéndose el producto puro (72 mg, 0.12 mmol) como un sólido rojo. Rdto. 35%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.58 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H, H-8), 7.36-7.32 (m, 4H, H-7), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-4), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3), 4.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-5), 2.73 (s, 6H, H-1), 2.58 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 1.60 (s, 6H, H-2).

**HR-MS** (MALDI; DCTB + PEGNa 400 + PEGNa 600): Calculado: 580.2252. Encontrado: 580.2247

4,4-difluoro-2,6-di-(etnil-4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(fenoximetiltriazol-(2,3,4,6-tetra-o-acetil-β-D-glucosa **41**.



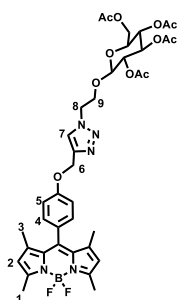
Se disuelve **40** (50 mg, 0.0861 mmol, 1.0 equiv) y **37** (89.88 mg, 0.21 mmol, 2.5 equiv) en una disolución THF/H<sub>2</sub>O en proporción 3:1 en un matraz de tres bocas. Se mantiene la mezcla en agitación y atmósfera de Argon, y se añade CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (10.74 mg, 0.043 mmol, 0.5 equiv.) y C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>6</sub> (8.52 mg, 0.043 mmol, 0.5 equiv.). Se calienta a reflujo durante 2 horas, se adiciona AcOEt (50 mL) y se extrae con H<sub>2</sub>O. Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice con AcOEt como eluyente, obteniendo el producto puro como un sólido naranja. Rdto: 65%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.63 – 8.59 (m, 4H, H-10), 8.10 (s, 1H, H-6), 7.47 – 7.44 (m, 6H, H-9, H-4), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3), 5.33 (s, 2H, H-6),

5.27 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.20 (dm, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.72 (s, 6H, H-1), 2.08 - 1.95 (m, 12H, OAc), 1.66 (s, 6H, H-2).

**HR-MS** (MALDI; DCTB + NaI); Calculada: 1020.3513. Encontrada: 1020.3530

4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-8-(fenoximetiltriazol-(2,3,4,6-tetra-o-acetil-β-D-glucosa **42**



Se disuelve **39** (50 mg, 0.79 mmol, 1.0 equiv) y **37** (90 mg, 1.2 mmol, 1.5 equiv.) en una disolución THF/H<sub>2</sub>O en proporción 3:1.

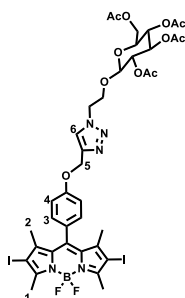
Se mantiene la mezcla en agitación y atmósfera de Argon, y se añade CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (98.7 mg, 0.39 mmol) y C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>6</sub> (78.2 mg, 0.39 mmol, 0.5 equiv.). Se calienta a reflujo durante 2 horas, se adiciona AcOEt y se extrae con H<sub>2</sub>O. Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica

el crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice con AcOEt como eluyente, obteniéndose 84 mg del producto puro como un sólido naranja. Rdto. 80%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 7.75 (s, 1H, H-6), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-4), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3), 5.96 (s, 2H, H-5), 5.16 (m, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.53 (s, 6H, H-1), 2.08 - 1.95 (m, 12H, OAc), 1.41 (s, 6H, H-2).

**HR-MS** (MALDI; DCTB + PEGNa 400 + PEGNa 600): Calculado para : 580.2252. Encontrado: 580.2247

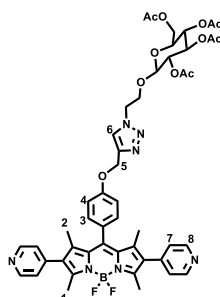
4,4-difluoro-2,6-diiodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(fenoximetiltriazol-(2,3,4,6-tetra-o-acetil-β -D-glucosa **43**



Se disuelve **42** (129.7 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) en una disolución CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:1 (15 mL) bajo atmósfera de Ar. Se adiciona ICl (0.36 mL, 0.36 mmol, 2.5 equiv.), observando un cambio de color instantáneo de naranja a rosa. Se extrae con una disolución saturada de tiosulfato sódico y se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se rota el disolvente a presión reducida, obteniéndose 115 mg de un producto rosa que no presenta fluorescencia. Rdto. 94 %

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 7.75 (s, 1H, H-6), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-4), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3), 5.16 (s, 2H, H-5), 5.10 - 4.98 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.53 (s, 6H, H-1), 2.08 - 1.95 (m, 12H, OAc), 1.41 (s, 6H, H-2).

4,4-difluoro-2,6-di-(4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(fenoximetiltriazol-(2,3,4,6-tetra-o-acetil-β -D-glucosa **44**

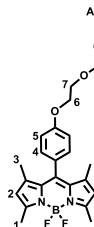


En un matraz de tres bocas provisto de un sistema de reflujo, se añade **43** (50 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), 4-acidopiridilborónico (23.4 mg, 0.19 mmol, 4.0 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61.9 mg, 0.19 mmol, 4.0 equiv.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.9 mg, 10% mol). A continuación, se adiciona una mezcla de dioxano y agua destilada en proporción 10:1 (22 mL). Se deja reaccionar a 110 °C bajo atmósfera de Ar y se sigue la reacción por TLC. Transcurridas dos horas se observa que la reacción ha finalizado. Se añade a continuación AcOEt y se extrae con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo por cromatografía en gel de sílice con AcOEt como eluyente obteniéndose 33 mg de un sólido naranja (33 mg). Rdto. 33%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 4H, H-8), 8.04 (s, 1H, H-6), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-4), 7.34 - 7.27 (m, 6H, H-7, H-3), 5.27 (s, 2H, H-5), 5.23 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.31 -

4.26 (m, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 2.54 (s, 6H, H-1), 2.01 – 1.91 (m, 12H, OAc), 1.47 (s, 7H, H-2).

4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-8-(2,3,4,6-tetra-o-acetil-β-D-glucopiranosafenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **45**

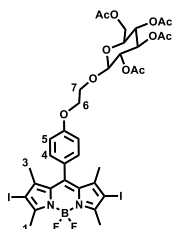


Se disuelve **35** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) en 15 mL de acetonitrilo en un matraz provisto de sistema de reflujo. Se añade  $K_2CO_3$  (138.2 mg, 1 mmol, 5.0 equiv) y a continuación el compuesto **37** (317.47 mg, 1 mmol, 5.0 equiv). Mantenemos la mezcla en agitación, bajo atmósfera inerte, a 60 °C, siguiendo la reacción por TLC. Tras 6 horas, se para la reacción, se añade AcOEt (50 mL) y se extrae con una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con  $MgSO_4$  y se rota el disolvente a presión reducida.

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7.20 – 7.11 (m, 2H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 2H), 4.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.74 (dtd,  $J = 9.8, 5.6, 4.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.07 (d,  $J = 3.4$  Hz, 3H), 2.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 7H), 1.97 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

**HR-MS** (MALDI; DCTB+ PEGNa 1000): Calculado para  $CH_{35}H_{14}B_1F_2N_2O_{11}$ : 713.2802; encontrado: 713.2811

BODIPY 4,4-difluoro-2,6-diiodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(2,3,4,6-tetra-o-acetil-β-D-glucopiranosafenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **46**

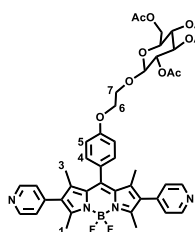


Se disuelve **45** (129.7 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) en una disolución  $CH_2Cl_2/MeOH$  1:1 (15 mL) bajo atmósfera de Ar. Se adiciona ICl (0.36 mL, 0.36 mmol, 2.5 equiv.), observando un cambio de color instantáneo de naranja a rosa. Se extrae con una disolución saturada de tiosulfato sódico y se seca la fase orgánica con  $MgSO_4$  anhidro. Se rota el disolvente a presión reducida, obteniéndose 115 mg de un producto rosa. Rdto .

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.08 – 4.79 (m, 4H), 4.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 9.8, 4.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.82 – 1.77 (m, 9H), 1.21 (s, 6H).

**HR-MS** (MALDI; DCTB+ PEGNa 1000): Calculado para  $\text{CH}_{35}\text{H}_{39}\text{BF}_2\text{N}_2\text{I}_2\text{NaO}_{11}$ : 998.0636; encontrado: 998.0623

BODIPY 4,4-difluoro-2,6-di-(4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(2,3,4,6-tetra-o-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosafenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **47**



En un matraz de tres bocas provisto de un sistema de reflujo, se añade **46** (50 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), 4-ácido piridilborónico (23.4 mg, 0.19 mmol, 4.0 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (61.9 mg, 0.19 mmol, 4.0 equiv.) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5.9 mg, 10% mol). A continuación, se adiciona una mezcla de dioxano y agua destilada en proporción 10:1 (22 mL). Se deja reaccionar a 110 °C bajo atmósfera de Ar y se sigue la reacción por TLC. Transcurridas dos horas se observa que la reacción ha finalizado. Se añade a continuación  $\text{AcOEt}$  y se extrae con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo por cromatografía en gel de sílice con  $\text{AcOEt}$  como eluyente obteniéndose 33 mg de un sólido naranja. Rdto. 33%

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz, MeOD),  $\delta$  (ppm): 8.65 (m, 4H), 7.43 (s, 4H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.28 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.03 (t,  $J = 9.7$  Hz, 2H), 4.33 – 3.84 (m, 9H), 2.56 (s, 6H), 2.04 – 1.93 (m, 12H), 1.49 (s, 6H).

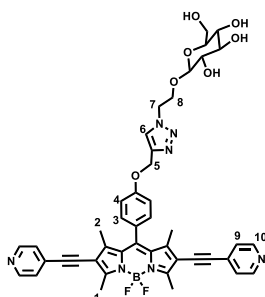
**HR-MS** (MALDI; DCTB+ PEGNa 1000): Calculado para  $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{B}_1\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : 867.3333; encontrado: 867.3361

### Síntesis BODIPys objetivos

#### Procedimiento general F (PG-F)

Se disuelve el BODIPY precursor acetilado correspondiente (0.14 mmol) en 2 mL de MeOH, en agitación y bajo atmósfera inerte. Se transfiere la mezcla a un baño de hielo y agua a 0 °C y se adiciona NaOMe (0.20 mL, 0.10 mmol). Se mantiene 20 minutos en agitación y se deja enfriar a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Se añade resina *Dowex* y se filtra en un embudo Büchner. Se evapora el disolvente a presión reducida y se lava el sólido obtenido con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y heptano para eliminar impurezas.

4,4-difluoro-2,6-di-(etnil-4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(fenoximetiltriazol-β-D-glucosa **BDP-1**



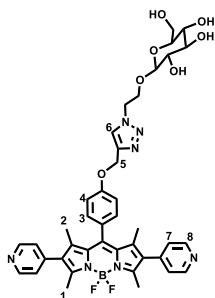
Seguendo el procedimiento *PG-F* partiendo de **41** se obtiene un producto morado. Rdto 60%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.63 – 8.59 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 6H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.66 (s, 6H).

**HR-MS** (MALDI; DCTB+ PEGNa 1000): 830.3294 (calculado); 830.3236 (experimental).

**UV-Vis** (DMSO), λ<sub>max</sub> (log ε): 562 (4.7)

4,4-difluoro-2,6-di-(4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(fenoximetiltriazol-β-D-glucosa **BDP-2**



Seguendo el *PG-F* partiendo de **44** (33 mg) se obtiene un producto rojo. Rdto. 56%

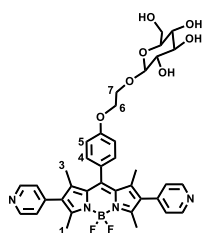
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.95 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.49 (s, 6H).

**HR-MS** (MALDI; DCTB+ PEGNa 1000): Calculado para C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>B<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>: 781.3207; encontrado: 781.3215

**UV-Vis** (DMSO), λ<sub>max</sub> (log ε): 518 (4.6)

## Capítulo 2

4,4-difluoro-2,6-di-(4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(β-D-glucopiranosafenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **BDP-3**



Siguiendo el *PG-F* partiendo de **47** (33 mg) se obtiene un producto rojo. Rdto. 62%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 7.85 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 4.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.27 – 4.15 (m, 3H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 3.48 – 3.21 (m, 3H), 2.54 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (126 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 159.4, 155.0, 152.1, 145.8, 143.0, 140.8, 132.3, 129.2, 128.8, 127.8, 126.1, 115.9, 102.5, 75.9, 75.8, 73.1, 69.6, 68.2, 67.5, 60.7, 12.87, 12.8.

**<sup>19</sup>F-RMN** (126 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): -142.8

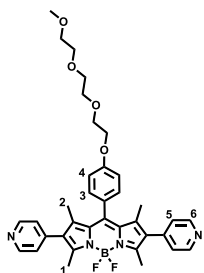
**<sup>11</sup>B-RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm): 0.85

**MS** (MALDI; DCTB + PEGNa 1000): m/z = 868.4 [M<sup>+</sup>].

**HR-MS** (MALDI; DCTB + PEGNa 1000): Calculado para C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>B<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O: 867.3333; encontrado: 867.3361

**UV-Vis** (DMSO), λ<sub>max</sub> (log ε): 518 (4.7)

4,4-difluoro-2,6-di-(4-piridil)-1,3,5,7-tetrametil-8-(4-(2-(2-(2 metoxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **BDP-4**



En un matraz de tres bocas provisto de un sistema de reflujo, se disuelve **6** (89 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), 4-acidopiridilborónico (59 mg, 0.48 mmol, 4.0 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (156.39 mg, 0.48 mmol, 4.0 equiv.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.9 mg, 10% mol). Se mantiene la mezcla en agitación y con corriente de argón durante cinco minutos, y se añaden dioxano seco (40 mL) y agua destilada (4 mL). Se deja reaccionar a 110 °C bajo atmósfera de Ar y se sigue la reacción por TLC. Dos horas después, se observa la reacción ha finalizado. Se añade a continuación AcOEt (50 mL) y se extrae con agua (3x50 mL). Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a

## Capítulo 2

presión reducida. Se purifica el crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice con AcOEt como eluyente. Se elimina el disolvente a presión reducida y se obtiene **BDP-4** como un sólido naranja. Rdto. 51%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.64 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 4H), 7.22 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 7.14 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 4H), 7.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.20 – 4.16 (m, 2H), 3.90 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 3H), 3.75 (dd,  $J$  = 6.1, 3.4 Hz, 3H), 3.70 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.66 – 3.63 (m, 2H), 3.55 (dd,  $J$  = 6.0, 3.4 Hz, 3H), 3.37 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3H), 2.56 (s, 6H), 1.40 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 159.9, 154.2, 149.3, 143.7, 142.7, 140.2, 131.0, 129.1, 125.3, 115.7, 72.1, 71.0, 70.8, 70.7, 69.8, 67.7, 59.2, 13.5, 13.2.

**<sup>19</sup>F-RMN** (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$  (ppm): -142.8

**<sup>11</sup>B-RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$  (ppm): 0.85

**HR-MS** (MALDI; DCTB + PEGNa 400 + PEGNa 600): 640.3047 (calculado); 640.3030 (experimental).

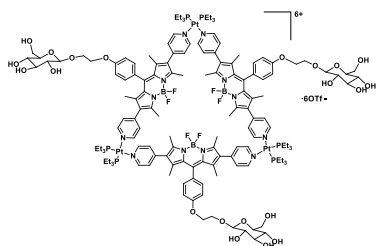
**UV-Vis** (DMSO),  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ): 518 (5.0)

### Síntesis de los metalo-macrociclos

#### Procedimiento General G (PG-G)

Se añade a un tubo sellado el BODIPY precursor (0.02 mmol, 1.0 equiv.) y la sal de Pt(II), Pt(PEt<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(OTf)<sub>2</sub>, se hacen ciclos vacío – Ar. Se añade DCM seco (4mL) y acetonitrilo (1mL). Se deja reaccionar a reflujo durante toda la noche y pasado ese tiempo se concentra la disolución y se precipita con Et<sub>2</sub>O. Obteniéndose un sólido rojo.

#### **MM-3:**



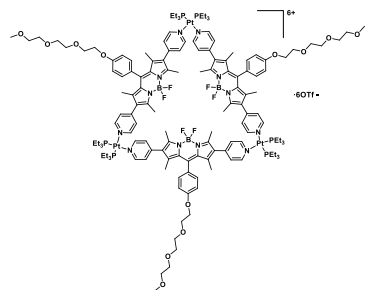
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.70 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 12H), 7.30 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 12H), 7.12-6.91 (m, 12H), 5.06 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 4H), 4.83 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 4H), 4.11-3.62 (m, 24H), 3.27 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 2.16 (s, 18H) 1.75 (m, 36H) 1.10(s, 72H)

**<sup>31</sup>P RMN** (202 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 0.18.

**<sup>19</sup>F RMN** (471 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>),  $\delta$  (ppm): -79.9, -146.0.

**MS (ESI):**  $m/z = [M - 2OTf]^{2+}$ : 1914.5389

**MM-4:**



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm)= 8.69 (d,  $J = 6.0$  Hz, 12H), 7.29 (d,  $J = 5.8$  Hz, 12H), 7.08-6.88 (m, 12H), 4.38 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 3.39 (dd, 24H), 3.30 (dd,  $J = 6.1, 3.2$  Hz, 9H), 2.16 (s, 18H), 1.75 (m, 36H) 1.10(s, 72H).

**<sup>31</sup>P RMN** (202 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>),  $\delta$  (ppm): 0.19

**<sup>19</sup>F RMN** (471 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>),  $\delta$  (ppm): -79.95, -146.

**MS (ESI):**  $m/z = [M - 2OTf]^{2+}$ : 1905.5845.

## 6. Bibliografía

- (1) Abdel-Kader, M. H. *Photodynamic Therapy*, Abdel-Kader, M. H., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2014**.
- (2) Pham, T. C.; Nguyen, V. N.; Choi, Y.; Lee, S.; Yoon, J. Recent Strategies to Develop Innovative Photosensitizers for Enhanced Photodynamic Therapy. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 13454–13619.
- (3) Nonell, Santi; Flors, C. *Singlet Oxygen*, Nonell, S., Flors, C., Eds.; Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2016**; Vol. 1.
- (4) Krumova, K.; Cosa, G. Chapter 1. Overview of Reactive Oxygen Species; Royal Society of Chemistry, **2016**; pp 1–21.
- (5) Ogilby, P. R. Singlet Oxygen: There Is Indeed Something New under the Sun. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3181–3209.
- (6) Nyokong, T.; Ahsen, V. *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, Nyokong, T., Ahsen, V., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, **2012**;
- (7) Dumoulin, F. Design and Conception of Photosensitisers. In *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, Springer Netherlands: Dordrecht, **2011**;
- (8) Kubrak, T. P.; Kołodziej, P.; Sawicki, J.; Mazur, A.; Kozirowska, K.; Aebisher, D. Some Natural Photosensitizers and Their Medicinal Properties for Use in Photodynamic Therapy. *Molecules* **2022**, *27*, 1192.
- (9) Allison, R. R.; Downie, G. H.; Cuenca, R.; Hu, X. H.; Childs, C. J. H.; Sibata, C. H. Photosensitizers in Clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2004**, *1*, 27–42.
- (10) Abdel-Kader, M. H. History of Photodynamic Therapy. *Photodyn. Ther. From Theory to Appl.* **2014**, *61*, 3–22.
- (11) Kataoka, H.; Nishie, H.; Hayashi, N.; Tanaka, M.; Nomoto, A.; Yano, S.; Joh, T. New Photodynamic Therapy with Next-Generation Photosensitizers. *Ann. Transl. Med.* **2017**, *5*.
- (12) Zhang, J.; Jiang, C.; Figueiró Longo, J. P.; Azevedo, R. B.; Zhang, H.; Muehlmann, L. A. An Updated Overview on the Development of New

- Photosensitizers for Anticancer Photodynamic Therapy. *Acta Pharm. Sin. B* **2018**, *8*, 137.
- (13) Ragàs, X.; Sánchez-García, D.; Ruiz-González, R.; Dai, T.; Agut, M.; Hamblin, M. R.; Nonell, S. Cationic Porphycenes as Potential Photosensitizers for Antimicrobial Photodynamic Therapy. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7796–7803.
  - (14) Abrahamse, H.; Hamblin, M. R. New Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Biochem. J.* **2016**, *473*, 347–364.
  - (15) Almeida-Marrero, V.; Van De Winckel, E.; Anaya-Plaza, E.; Torres, T.; De La Escosura, A. Porphyrinoid Biohybrid Materials as an Emerging Toolbox for Biomedical Light Management. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7369–7400.
  - (16) Paramio, I.; Torres, T.; de la Torre, G. Self-Assembled Porphyrinoids: One-Component Nanostructured Photomedicines. *ChemMedChem* **2021**, *16*, 2441–2451.
  - (17) Calixto, G. M. F.; Bernegossi, J.; De Freitas, L. M.; Fontana, C. R.; Chorilli, M.; Grumezescu, A. M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review. *Molecules*. **2016**, *21*.
  - (18) Purushothaman, B.; Choi, J.; Park, S.; Lee, J.; Samson, A. A. S.; Hong, S.; Song, J. M. Biotin-Conjugated PEGylated Porphyrin Self-Assembled Nanoparticles Co-Targeting Mitochondria and Lysosomes for Advanced Chemo-Photodynamic Combination Therapy. *J. Mater. Chem. B*. **2018**, *7*, 65–79.
  - (19) Mura, S.; Couvreur, P. Nanotheranostics for Personalized Medicine. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 1394–1416.
  - (20) Gorman, A.; Killoran, J.; O'Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. In Vitro Demonstration of the Heavy-Atom Effect for Photodynamic Therapy. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10619–10631.
  - (21) Baptista, M. S.; Cadet, J.; Di Mascio, P.; Ghogare, A. A.; Greer, A.; Hamblin, M. R.; Lorente, C.; Nunez, S. C.; Ribeiro, M. S.; Thomas, A. H.; Vignoni, M.; Yoshimura, T. M. Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93*, 912–919.
  - (22) Bacellar, I. O. L.; Baptista, M. S. Mechanisms of Photosensitized Lipid Oxidation and Membrane Permeabilization. *ACS omega* **2019**, *4*, 21636–

21646.

- (23) Fan, G.; Yang, L.; Chen, Z. Water-Soluble BODIPY and Aza-BODIPY Dyes: Synthetic Progress and Applications. *Front. Chem. Sci. Eng.* **2014**, *8*, 405–417.
- (24) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. BODIPY Dyes in Photodynamic Therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42*, 77–88.
- (25) Zhang, Z.; Shi, C.; Xia, X.; Du, J.; Fan, J.; Peng, X. Molecular Design of Monochromophore-Based Bifunctional Photosensitizers for Simultaneous Ratiometric Oxygen Reporting and Photodynamic Cancer Therapy. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 13539–13547.
- (26) Bassan, E.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G.; Ceroni, P. Design of BODIPY Dyes as Triplet Photosensitizers: Electronic Properties Tailored for Solar Energy Conversion, Photoredox Catalysis and Photodynamic Therapy. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6607–6628.
- (27) Wang, J.; Hou, Y.; Lei, W.; Zhou, Q.; Li, C.; Zhang, B.; Wang, X. DNA Photocleavage by a Cationic BODIPY Dye through Both Singlet Oxygen and Hydroxyl Radical: New Insight into the Photodynamic Mechanism of BODIPYs. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 2739–2747.
- (28) Wang, J.; Lu, Y.; McGoldrick, N.; Zhang, C.; Yang, W.; Zhao, J.; Draper, S. M. Dual Phosphorescent Dinuclear Transition Metal Complexes, and Their Application as Triplet Photosensitizers for TTA Upconversion and Photodynamic Therapy. *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 6131–6139.
- (29) Liu, Y.; Li, Z.; Chen, L.; Xie, Z. Near Infrared BODIPY-Platinum Conjugates for Imaging, Photodynamic Therapy and Chemotherapy. *Dye. Pigment.* **2017**, *141*, 5–12.
- (30) Durán-Sampedro, G.; Epelde-Elezcano, N.; Martínez-Martínez, V.; Esnal, I.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Agarrabeitia, A. R.; de la Moya, S.; Tabero, A.; Lazaro-Carrillo, A.; Villanueva, A.; Ortiz, M. J.; López-Arbeloa, I. A Versatile Fluorescent Molecular Probe Endowed with Singlet Oxygen Generation under White-Light Photosensitization. *Dye. Pigment.* **2017**, *142*, 77–87.
- (31) Wu, W.; Cui, X.; Zhao, J. Hetero Bodipy-Dimers as Heavy Atom-Free Triplet Photosensitizers Showing a Long-Lived Triplet Excited State for Triplet–Triplet Annihilation Upconversion. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9009–9011.

- (32) Zhou, J.; Zhang, Y.; Yu, G.; Crawley, M. R.; Fulong, C. R. P.; Friedman, A. E.; Sengupta, S.; Sun, J.; Li, Q.; Huang, F.; Cook, T. R. Highly Emissive Self-Assembled BODIPY-Platinum Supramolecular Triangles. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7730–7736.
- (33) Lu, P.; Chung, K. Y.; Stafford, A.; Kiker, M.; Kafle, K.; Page, Z. A. Boron Dipyrromethene (BODIPY) in Polymer Chemistry. *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 327–348.
- (34) Gupta, G.; Sun, Y.; Das, A.; Stang, P. J.; Yeon Lee, C. BODIPY Based Metal-Organic Macrocycles and Frameworks: Recent Therapeutic Developments. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *452*, 214308.
- (35) Lee, C. Y.; Farha, O. K.; Hong, B. J.; Sarjeant, A. A.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. Light-Harvesting Metal-Organic Frameworks (MOFs): Efficient Strut-to-Strut Energy Transfer in Bodipy and Porphyrin-Based MOFs. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15858–15861.
- (36) Zhang, M.; Saha, M. L.; Wang, M.; Zhou, Z.; Song, B.; Lu, C.; Yan, X.; Li, X.; Huang, F.; Yin, S.; Stang, P. J. Multicomponent Platinum(II) Cages with Tunable Emission and Amino Acid Sensing. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5067–5074.
- (37) Kaloudi-Chantzea, A.; Karakostas, N.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Saridakis, E.; Griebel, J.; Hermann, R.; Pistolis, G. Coordination-Driven Self Assembly of a Brilliantly Fluorescent Rhomboid Cavitaand Composed of Bodipy-Dye Subunits. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16327–16329.
- (38) Kaloudi-Chantzea, A.; Karakostas, N.; Pitterl, F.; Raptopoulou, C. P.; Glezos, N.; Pistolis, G. Efficient Supramolecular Synthesis of a Robust Circular Light-Harvesting Bodipy-Dye Based Array. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12213–12215.
- (39) Gupta, G.; Das, A.; Park, K. C.; Tron, A.; Kim, H.; Mun, J.; Mandal, N.; Chi, K. W.; Lee, C. Y. Self-Assembled Novel BODIPY-Based Palladium Supramolecules and Their Cellular Localization. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 4615–4621.
- (40) Gupta, G.; Das, A.; Ghate, N. B.; Kim, T.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Mandal, N.; Lee, C. Y. Novel BODIPY-Based Ru(II) and Ir(III) Metalla-Rectangles: Cellular Localization of Compounds and Their Antiproliferative Activities. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4274–4277.

- (41) Gupta, G.; Das, A.; Lee, J.; Mandal, N.; Lee, C. Y. Self-Assembled BODIPY-Based Iridium Metallarectangles: Cytotoxicity and Propensity to Bind Biomolecules. *Chempluschem* **2018**, *83*, 339–347.
- (42) Gupta, G.; You, Y.; Hadiputra, R.; Jung, J.; Kang, D. K.; Lee, C. Y. Heterometallic Bodipy-Based Molecular Squares Obtained by Self-Assembly: Synthesis and Biological Activities. *ACS Omega* **2019**, *4*, 13200–13208.
- (43) Pérez-Venegas, M.; Villanueva-Hernández, M. N.; Peña-Cabrera, E.; Juaristi, E. Mechanochemically Activated Liebeskind-Srogl (L-S) Cross-Coupling Reaction: Green Synthesis of Meso-Substituted BODIPYs. *Organometallics* **2020**, *10*, 47.
- (44) Coskun, A.; Deniz, E.; Akkaya, E. U. Effective PET and ICT Switching of Boradiazaindacene Emission: A Unimolecular, Emission-Mode, Molecular Half-Subtractor with Reconfigurable Logic Gates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5187–5189.
- (45) Nguyen, A. L.; Griffin, K. E.; Zhou, Z.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Vicente, M. G. H. Syntheses of 1,2,3-Triazole-BODIPYs Bearing up to Three Carbohydrate Units. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8241–8246.
- (46) Labella, J.; Durán-Sampedro, G.; Martínez-Díaz, M. V.; Torres, T. Annulative  $\pi$ -Extension of BODIPYs Made Easy via Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10778–10785.
- (47) Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B. One-Pot Synthesis of Multivalent Arrays of Mannose Mono- and Disaccharides. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7983–7996.
- (48) Xu, C.; Qian, Y.; Qi, Z. Q.; Lu, C. G.; Cui, Y. P. A Conjugated BODIPY–Triphenylamine Multi-Aldoxime: Sonogashira Coupling, Ratiometric Chemodosimeter and Rapid Detection of Hypochlorite with Two-Photon Excited Fluorescence. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 6910–6917.
- (49) Bag, S. S.; Kundu, R.; Das, M. Click-Reagent Version of Sonogashira Coupling Protocol to Conjugated Fluorescent Alkynes with No or Reduced Homocoupling. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2332–2337.
- (50) Pal, M.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R. Palladium-Catalyzed Cleavage of O/N-Propargyl Protecting Groups in Aqueous Media under a Copper-Free Condition. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 349–352.

- (51) Liu, Z.; Jiang, Z.; Yan, M.; Wang, X. Recent Progress of BODIPY Dyes With Aggregation-Induced Emission. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 712.
- (52) Entradas, T.; Waldron, S.; Volk, M. The Detection Sensitivity of Commonly Used Singlet Oxygen Probes in Aqueous Environments. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2020**, *204*, 111787.
- (53) Pliszka, M.; Szablewski, L. Glucose Transporters as a Target for Anticancer Therapy. *Cancers* **2021**, Vol. 13, Page 4184 **2021**, *13*, 4184.
- (54) Heiden, M. G. V.; Cantley, L. C.; Thompson, C. B. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science* **2009**, *324*, 1029.
- (55) Dipyrromethene Colorants, B.; Xiong, J.; Yeung, K.-W.; T Wong, C. T.; Fong, W.-P.; P Ng, D. K. Comparison of the In Vitro Photodynamic Activity of the C1 $\alpha$ ; and C1 $\beta$ ; Anomers of a Glucosylated Boron Dipyrromethene. *Color.* **2022**, Vol. 1, Pages 193-207 **2022**, *1*, 193–207.
- (56) Li, X. F.; Du, Y.; Ma, Y.; Postel, G. C.; Civelek, A. C. (18)F-Fluorodeoxyglucose Uptake and Tumor Hypoxia: Revisit (18)f-Fluorodeoxyglucose in Oncology Application. *Transl. Oncol.* **2014**, *7*, 240–247.
- (57) Chen, X.; Zhong, Z.; Xu, Z.; Chen, L.; Wang, Y. 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein as a Fluorescent Probe for Reactive Oxygen Species Measurement: Forty Years of Application and Controversy. *Free Radic. Res.* **2010**, *44*, 587–604.
- (58) Chou, T. C. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 621–681.
- (59) Yu, G.; Zhu, B.; Shao, L.; Zhou, J.; Saha, M. L.; Shi, B.; Zhang, Z.; Hong, T.; Li, S.; Chen, X.; Stang, P. J. Host–guest Complexation-Mediated Codelivery of Anticancer Drug and Photosensitizer for Cancer Photochemotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, *116*, 6618–6623.
- (60) Zhong, D.; Wu, H.; Wu, Y.; Li, Y.; Yang, J.; Gong, Q.; Luo, K.; Gu, Z. Redox Dual-Responsive Dendrimeric Nanoparticles for Mutually Synergistic Chemo-Photodynamic Therapy to Overcome Drug Resistance. *J. Control. Release* **2021**, *329*, 1210–1221.
- (61) Yuen-Nei Cheung, J.; Chik-Ying Ong, R.; Suen, Y. K.; Ooi, V.; Nai-Ching

Wong, H.; Chung-Wai Mak, T.; Fung, K. P.; Yu, B.; Kong, S. K. Polyphyllin D Is a Potent Apoptosis Inducer in Drug-Resistant HepG2 Cells. *Cancer Lett.* **2005**, *217*, 203–211.