



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Campus Guanajuato

División de Ciencias Naturales y Exactas

Posgrado en Química

Desarrollo de nueva metodología para la síntesis de moléculas policíclicas:

- 1) Reactividad ortogonal en la síntesis de fluoróforos complejos.*
- 2) Nuevas formas de generación de bencenos altamente funcionalizados y su aplicación en síntesis.*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

P R E S E N T A :

Q. JOSÉ LUIS BELMONTE VÁZQUEZ

Director de tesis: Dr. EDUARDO PEÑA CABRERA

GUANAJUATO, GTO., OCTUBRE 2017

A continuación, se listan los miembros del jurado asignados para el examen.

Presidente: _____ Dr. Jorge Albino López Jiménez	Secretario: _____ Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara
Vocal: _____ Dr. Oracio Serrano Torres	Vocal: _____ Dr. David Cruz Cruz
Vocal: _____ Dra. Mariana Macías Alonso	Suplente: _____ Dra. Clarisa Villegas Gómez

Es posible que no todas las correcciones sugeridas por los sinodales aparezcan en la versión final de ésta tesis. La decisión final de cuales se incluyeron y cuáles no, fue determinación exclusiva del asesor del presente trabajo.

Si se considera necesario, cualquier aclaración por parte de los sinodales deberá ser discutida con el director de tesis.

Atentamente

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Guanajuato, Gto., octubre 2017.

A quien corresponda:

Por este medio hago constar que el trabajo de tesis titulado “*Desarrollo de nueva metodología para la síntesis de moléculas policíclicas: 1) Reactividad ortogonal en la síntesis de fluoróforos complejos. 2) Nuevas formas de generación de bencinos altamente funcionalizados y su aplicación en síntesis*”, fue realizado por el Q. José Luis Belmonte Vázquez para obtener el grado de Doctor en Química en el Departamento de Química bajo mi dirección, el trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de Guanajuato. Este trabajo es una investigación original y se desarrolló dentro de los parámetros que éste exige.

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

Atentamente

Dr. Eduardo Peña Cabrera

INDICE

Índice General	i
Abreviaturas	v
Índice de Esquemas	vii
Índice Tablas	x
Índice de Figuras	xii
Resumen	1
CAPITULO I	5
Introducción.....	5
1.1 Funcionalización del BODIPY en base a las propiedades fotofísicas.....	7
1.2 Propuesta.....	13
1.2.1 Reacción de bromación.....	15
1.2.2 Acoplamiento de Liebesking-Srogl.....	16
1.2.2.1 Alcances de la reacción de Liebeskind-Srogl.....	18
1.2.3 Reacción de sustitución nucleofílica aromática.....	19
1.2.4 Reacción de ciclación.....	20
1.3 Objetivos generales.....	25
1.3.1 Primera familia.....	25
1.3.2 Segunda familia.....	25
1.3.3 Ejemplos únicos.....	26
1.4 Discusión de resultados de la primera familia.....	27
1.4.1 Resultados obtenidos por HPLC.....	27
1.4.2 Funcionalización de la posición <i>meso</i>	30

1.4.3 Funcionalización de las posiciones 3 y 5 con fenoles.....	31
1.4.4 Reacción de ciclación.....	33
1.5 Discusión de resultados de la segunda familia propuesta.....	34
1.5.1 Síntesis del material de partida.....	34
1.5.2 Reacción en las posiciones 3 y 5 con los derivados del fenol.....	35
1.5.3 Reacción de ciclación segunda familia.....	36
1.6 Síntesis de los ejemplos únicos.....	37
1.6.1 Desplazamiento de los bromos en 3 y 5 con estrona y <i>L</i> -tirosina.....	37
1.6.2 Reacción de ciclación sobre 33 y 34	38
1.7 Síntesis del producto no simétrico.....	41
1.8 Conclusiones.....	45
1.9 Perspectivas.....	46
1.10 Parte experimental.....	48
1.11 Espectros de ^1H y ^{13}C	68
Referencias.....	293
<i>CAPITULO II</i>	132
Introducción.....	132
2.1 Propuesta.....	137
2.1.1 Reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.....	138
2.1.2 Reacción de acoplamiento cruzado de Stille.....	140
2.1.3 Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki.....	141
2.2 Metodología.....	143
2.3 Discusión de resultados.....	144

2.3.1 Activación C-H.....	149
2.4 Conclusión.....	165
2.5 Perspectivas.....	166
2.6 Parte experimental.....	167
2.7 Espectros de ^1H y ^{13}C	182
Referencias.....	293
<i>CAPITULO III</i>	227
Introducción.....	227
3.1 Propuesta.....	230
3.2 Síntesis de ciclobutendionas por adiciones térmicas o fotoquímicas.....	233
3.3 Ciclobutendionas vía complejos de metales de transición.....	233
3.4 Ciclobutendionas a partir de derivados del ciclopropeno.....	233
3.5 Ciclobutendionas a partir de esterres escuarílicos.....	233
3.6 Metodología.....	233
3.7 Resultados.....	234
3.8 Conclusión.....	243
3.9 Perspectivas.....	244
3.10 Parte experimental.....	247
3.11 Espectros de ^1H y ^{13}C	253
3.12 Referencias.....	293
<i>CAPITULO IV</i>	271
Introducción.....	271
4.1 Propuesta.....	274
4.2 Discusión de resultados.....	275

4.2.1 Obtención de un nuevo enlace C-C.....	275
4.2.2 Obtención de un nuevo enlace C-N.....	278
4.3 Conclusión.....	283
4.4 Parte experimental.....	283
4.5 Espectros de ^1H y ^{13}C	286
Referencias.....	293

Índice de Abreviaturas

Å	Angstroms	DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil aminopiridina
A.O	Adición oxidante	DME	1,2-Dimetoxietano
AcOEt	Acetato de etilo	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Ar	Arilo	DMSO	Dimetil sulfóxido
atm	Atmósfera	E.R	Eliminación reductora
BODIPY	Borodipirrometeno	ec.	Ecuación
calcd.	Calculado (a)	equiv	Equivalente
CCF	Cromatografía en capa fina	eV	Electronvoltio
cm	Centímetro	h	Horas
°C	Grados centígrados	HOMO	Orbital molecular ocupado de más energía (Highest Occupied Molecular Orbital)
CuMeSal	Metil salicilato de cobre	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
CuTC	Tiofen-2-carboxilato de cobre (I)	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High resolution mass spectrometry)
δ	Desplazamiento químico	Hz	Hertz
d	doblete	ICT	Transferencia de carga intramolecular
dba	Dibencilidenacetona	IR	Infrarrojo
DCM	Diclorometano	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
dd	Doble de dobletes	Kcal	Kilocalorías
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	Kg	Kilogramos
DMA	<i>N,N</i> -dimetil acetamida	L-S	Liebeskind-Srogl

LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)	RMN	Resonancia nuclear magnética
M	Molar	s	Singulete
M.P.	Material de partida	S _E Ar	Sustitución electrofílica aromática
MDC	Metalación desprotonación concertada	S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
MeCN, ACN	Acetonitrilo	t.a	Temperatura ambiente
Mg	Miligramos	TEA	Trietil-amina
MHz	Megahertz	Tf	Triflato
min	Minutos	TFA	Ácido trifluoroacético
mL	Mililitros	TFF	Tri-2-furil fosfina
mmol	Milimol	THF	Tetrahidrofurano
MS	Malla molecular (Molecular sieves)	TMS	Trimetil sililo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	μL	Microlitro
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida	φ	Rendimiento cuántico
<i>nd</i>	No se determinó		
nm	Nanómetro		
ns	Nanosegundo		
NuH, Nu	Nucleófilo		
PDT	Terapia fotodinámica (Photodynamic therapy)		
pf	Punto de fusión		
ppm	Partes por millón		
R _f	Factor de retención		

Índice de Esquemas

Esquema 1.1 Obtención de compuestos que poseen conjugación extendida.	8
Esquema 1.2 Síntesis de 2 .	10
Esquema 1.3 Síntesis del material de partida 5 .	10
Esquema 1.4 Síntesis de los compuestos 6 y 7 .	11
Esquema 1.5 Síntesis del compuesto ciclado con azufre.	12
Esquema 1.6 Síntesis de compuestos diindólicos fusionados.	12
Esquema 1.7 Secuencias de reacciones propuestas para 8 .	14
Esquema 1.8 Mecanismo propuesto para la reacción de bromación.	16
Esquema 1.9 Mecanismo del acoplamiento de Liebeskind-Srogl.	17
Esquema 1.10 Mecanismo propuesto para la reacción de sustitución nucleofílica en las posiciones 3 y 5.	19
Esquema 1.11 Rutas propuestas para la reacción de arilación.	21
Esquema 1.12 Reacción de ciclación catalizada por paladio.	21
Esquema 1.13 Mecanismo de reacción propuesto para la arilación intramolecular.	23
Esquema 1.14 Reacción de ciclación catalizada por paladio.	24
Esquema 1.15 Mecanismo propuesto para la obtención de 42 , 43 y 44 .	42
Esquema 1.16 Propuesta para acceder al producto no simétrico.	44
Esquema 1.17 Propuesta para acceder a diferentes productos ciclados.	46
Esquema 1.18 Propuesta para acceder a producto no simétricos ciclados.	47
Esquema 1.19 Propuesta para acceder a un producto ciclados doble.	47

Esquema 2.1 Síntesis de 7 por la metodología de Lindsey.	135
Esquema 2.2 Reacción de S _N Ar en las posiciones 3 y 5.	135
Esquema 2.3 Reacciones de acoplamiento cruzado en 3 y 5.	136
Esquema 2.4 Reacción de S _N Ar en las posiciones 3 y 5 con fenol y BuSH.	136
Esquema 2.5 Primera secuencia de reacción propuesta para 12 .	137
Esquema 2.6 Segunda secuencia de reacción propuesta para 12 .	138
Esquema 2.7 Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento cruzado de Stille.	141
Esquema 2.8 Ciclo catalítico del acoplamiento cruzado de Suzuki.	142
Esquema 2.9 Síntesis de 18 .	144
Esquema 2.10 Metodología propuesta para obtener derivados 8,3,5-sustituídos.	148
Esquema 2.11 Reactividad de la posición meso en 24 .	166
Esquema 3.1 Métodos para la generación de bencinos.	228
Esquema 3.2 Reacciones en las que participa el bencino.	229
Esquema 3.3 Síntesis del bencino utilizando condiciones suaves.	230
Esquema 3.4 Propuesta general.	231
Esquema 3.5 Reacciones adicionales para 5 y 6 .	231
Esquema 3.6 Obtención de quinonas y benzoquinonas.	232
Esquema 3.7 Síntesis de 3 y 4 .	234
Esquema 3.8 Primera secuencia de reacciones para probar el concepto.	234
Esquema 3.9 Secuencia para preparar 4 .	235

Esquema 3.10 Secuencia de reacciones para preparar una ciclobutendiona no simétrica.	236
Esquema 3.11 Secuencia de adición de un alquino a aril ciclobutendionas.	239
Esquema 3.12 Nueva secuencia de reacción propuesta.	239
Esquema 3.13 Cambio de los sustituyentes en la ciclobutendiona.	244
Esquema 3.14 Secuencia con grupos arilo como sustituyentes.	244
Esquema 3.15 Secuencia para generar un precursor del bencino doble.	245
Esquema 3.16 Secuencia para evaluar diferentes alquinos.	246
Esquema 3.17 Secuencia para obtener moléculas policíclicas.	246
Esquema 3.18 Secuencia para evaluar un alquino más voluminoso.	247
Esquema 4.1 Esquema general para la <i>auto</i> -transferencia de hidrógeno.	273
Esquema 4.2 Reacción del 1,3-propanodiol con una cetona aromática.	278
Esquema 4.3 Reacción con aminas secundarias cíclicas	278

Índice de Tablas

Tabla 1.1 Comparación de propiedades fotofísicas de los BODIPYs a y b.	8
Tabla 1.2 Perfil de impurezas obtenido para el 8- <i>p</i> -tolil-BODIPY tetrabromado.	28
Tabla 1.3 Perfil de picos obtenido para el 8-metiltio BODIPY tetrabromado.	28
Tabla 1.4 Resultados obtenidos en la optimización de la reacción de Liebeskind-Srogl.	29
Tabla 1.5 Resultados de la reacción de L-S.	31
Tabla 1.6 Resultados de la reacción de S _N Ar.	32
Tabla 1.7 Resultados de la reacción de arilación.	33
Tabla 1.8 Resultados de la reacción con diferentes derivados fenólicos.	35
Tabla 1.9 Resultados de la reacción de ciclación para la segunda familia.	36
Tabla 2.1 Reacción de Liebeskind-Srogl sobre 12 .	145
Tabla 2.2 Optimización de la reacción de S _N Ar con tiofenoles.	146
Tabla 2.3 Resultados de la reacción de Liebeskind-Srogl sobre 19 .	147
Tabla 2.4 Resultados de la optimización para la arilación C-H en BODIPYs.	152
Tabla 2.5 Resultados de la reacción de arilación C-H con diferentes anilinas.	153
Tabla 2.6 Propiedades fotofísicas de los compuestos 20 - 24 .	155
Tabla 2.7 Aplicación de la reacción de S _N Ar para la síntesis de BODIPYs <i>meso</i> -sustituidos BODIPY.	157
Tabla 2.8 Propiedades fotofísicas de los compuestos 26 - 29 .	158
Tabla 2.9 Aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl sobre 20 .	159

Tabla 2.10 Propiedades fotofísicas de los compuestos 30 – 34 .	160
Tabla 2.11 Aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl sobre 25 .	161
Tabla 2.12 Propiedades fotofísicas de los compuestos 35 y 36 .	162
Tabla 2.13 Reacción de reducción del grupo nitro en algunos derivados.	163
Tabla 2.14 Propiedades fotofísicas de los compuestos 37 - 41 .	164
Tabla 3.1 Reacción de adición de reactivos de litiados sobre 4 .	235
Tabla 3.2 Reacción de adición de derivados litiados hacia diferentes ciclobutendionas.	238
Tabla 3.3 Reacción de expansión térmica sobre 16 .	240
Tabla 3.4 Reacción de reducción sobre 17 .	241
Tabla 3.5 Reacción de triflación sobre 18 .	242
Tabla 4.1 Reacción utilizando <i>DL</i> -1,2-isopropilidenglicerol y malonatos.	275
Tabla 4.2 Reacción con etil cianoacetato.	276
Tabla 4.3 Reacción utilizando 1,3-propanodiol.	276
Tabla 4.4 Diferentes condiciones de reacción.	277
Tabla 4.5 Reacción con bencilamina, dibencilamina y furfurilamina.	279
Tabla 4.6 Reacción con diferentes aminas.	280

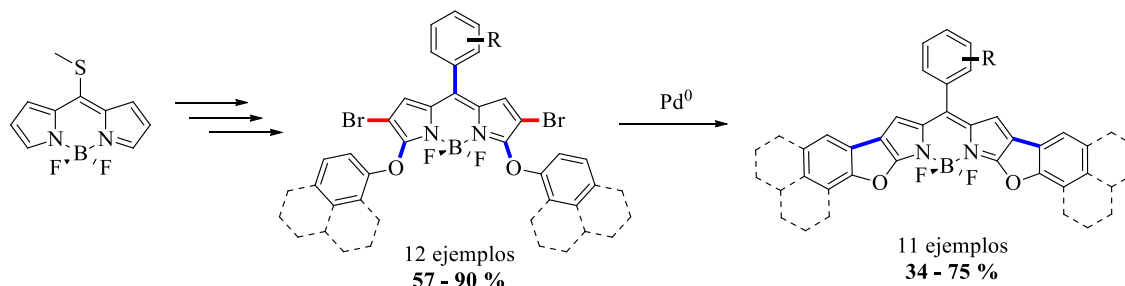
Índice de Figuras

Figura 1.1 Estructuras de algunos BODIPYs comerciales que emiten en el rojo	6
Figura 1.2 Ejemplos de BODIPY con el mismo sustituyente en diferentes posiciones	7
Figura 1.3 Síntesis de compuestos que poseen conjugación extendida.	9
Figura 1.4 BODIPY 8 con posible reactividad ortogonal.	13
Figura 1.5 Reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.	17
Figura 1.6 Reacción de sustitución nucleofílica aromática.	19
Figura 1.7 Reacción de ciclación intramolecular catalizada por paladio.	22
Figura 1.8 Primer familia propuesta.	25
Figura 1.9 Segunda familia propuesta.	26
Figura 1.10 Ejemplos únicos propuestos.	26
Figura 1.11. Perfil obtenido para el 8- <i>p</i> -tolil BODIPY tetrabromado.	27
Figura 1.12 Perfil obtenido para el 8-metiltio BODIPY tetrabromado.	28
Figura 1.13 Productos de la reacción de arilación primera familia.	34
Figura 1.14 Productos de la reacción de arilación segunda familia.	37
Figura 1.15 Productos de la reacción de sustitución con estrona y <i>L</i> -tirosina.	38
Figura 1.16 Productos de la reacción de arilación ejemplos únicos.	39
Figura 1.17 Ampliación del espectro de ¹ H del producto ciclado de la estrona.	40
Figura 1.18 Posibles productos ciclados con la estrona.	40
Figura 1.19 Ampliación del espectro COSY del producto ciclado de la estrona.	41

Figura 2.1 Sistema de numeración para el BODIPY.	132
Figura 2.2 Material de partida propuesto.	137
Figura 2.3 Reacción general de acoplamiento cruzado.	139
Figura 2.4 Alcances del acoplamiento de Liebeskind-Srogl.	139
Figura 2.5 Arilación C-H directa.	149
Figura 2.6 Productos de la reacción de arilación C-H directa.	154
Figura 2.7 Mapas de energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO de los compuestos 20 , 21 , 24 y sus mapas de potencial electrostático de la densidad electrónica (positiva azul y negativa rojo).	156
Figura 2.8 Espectros de absorción y emisión de los compuestos 30 (8- <i>o</i> -tolil-3- <i>p</i> -NO ₂ fenil BODIPY) y 37 (8- <i>o</i> -tolil-3- <i>p</i> -NH ₂ fenil BODIPY) en ciclohexano.	165
Figura 3.1 Diferencia entre el bencino y alquinos.	227
Figura 3.2 Algunos productos naturales que han sido preparados utilizando el bencino.	229
Figura 4.1 Compuestos presentes en la biomasa.	272
Figura 4.2 Productos observados por análisis de masas de las fracciones obtenidas en la reacción con hexilamina.	281
Figura 4.3 Productos observados por análisis de masas de las fracciones obtenidas en la reacción con feniletilamina.	281
Figura 4.4 Compuestos obtenidos.	282

RESUMEN

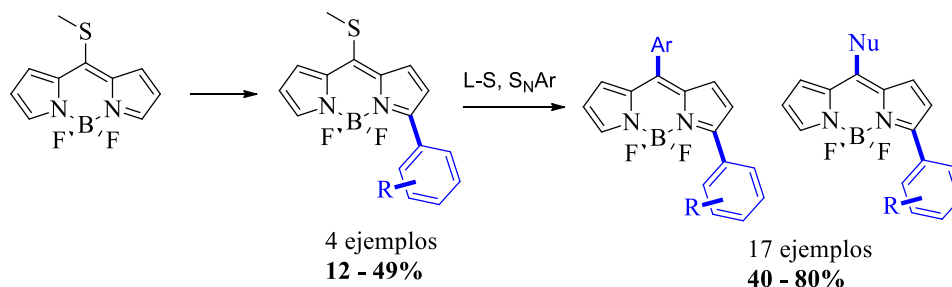
Capítulo I Reactividad ortogonal en la síntesis de fluoróforos complejos (Compuestos α -O ciclados).



En el **Capítulo I** se presenta la síntesis de una familia de compuestos con emisión en el infrarrojo cercano. Esta familia fue obtenida mediante una secuencia de reacciones que involucra la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, una reacción de halogenación múltiple, una doble sustitución nucleofílica aromática y una doble reacción de arilación catalizada por paladio.

Con esta secuencia fue posible demostrar la ortogonalidad del material de partida, logrando obtener una familia de 11 nuevos productos ciclados con conjugación extendida, en los cuales se encuentra incluido el anclaje de moléculas complejas como lo son la estrona y el éster de la *L*-tirosina con buenos rendimientos

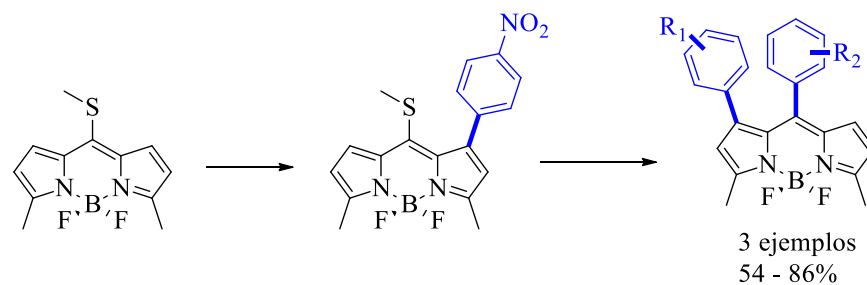
Capítulo II Reactividad ortogonal en la síntesis de fluoróforos complejos (Activación C-H).



En el **Capítulo II** se presentan los resultados obtenidos en la síntesis de derivados 3,5,8-sustituidos y la nueva propuesta para acceder a ellos de una forma sencilla. Con la

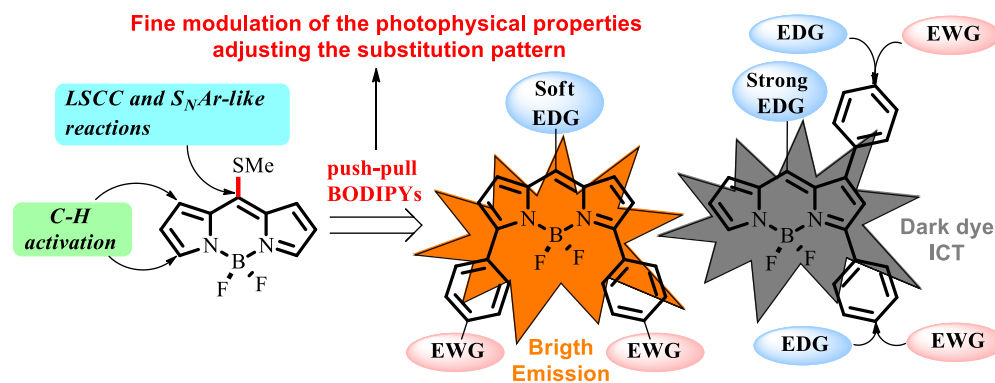
nueva propuesta se obtuvo una nueva familia de compuestos a través de la reacción de activación C-H en la posición 3, y 3,5.

Ésta metodología fue también evaluada sobre el 3,5-dimetil-8-metiltiobodipy para obtener una familia de 3 derivados sustituidos en la posición 1 y en la posición *meso*.



Con esta metodología fue posible preparar una familia de 20 derivados. Ésta nueva síntesis fue aceptada para su publicación en este año:

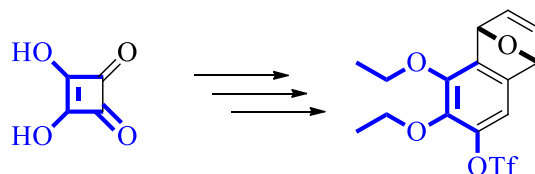
Belmonte-Vázquez J. L.; Sola-Llano R.; Bañuelos J.; Betancourt-Mendiola L.; Vázquez-Guevara M. A.; López-Arbeloa I.; Peña-Cabrera E. *Dyes and Pigments*. **2017**, doi: 10.1016/j.dyepig.2017.08.014.



Capítulo III Nuevas formas de generación de bencenos altamente funcionalizados y su aplicación en síntesis

En el **Capítulo 3** se presenta una manera de preparar derivados del benceno altamente sustituidos y su uso en síntesis de compuestos aromáticos polisustituidos.

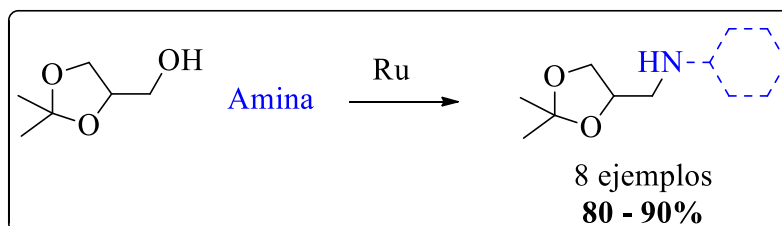
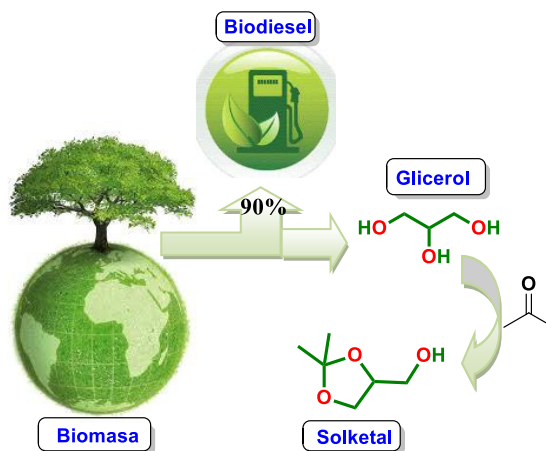
Se logró desarrollar una metodología que permite el acceso a derivados polifuncionalizados en pocos pasos de reacción y con buenos rendimientos.



Capítulo IV *Reacción de Autotransferencia de Hidrógeno aplicada a bio-alcoholes ("Hydrogen Borrowing").*

En el **Capítulo 4** se presentan los resultados obtenidos durante la estancia que realicé en el laboratorio de la profesora Nina Kann, esta estancia tuvo lugar de febrero a abril de 2016 en la universidad de Chalmers en Gotemburgo, Suecia.

Durante esta estancia tuve la oportunidad de trabajar en el proyecto referente a la reacción de *Auto*-transferencia de hidrógeno aplicado a recursos biosostenibles como lo son los bio-alcoholes.



Con esta metodología fue posible preparar una familia de 8 derivados. Ésta nueva síntesis fue aceptada para su publicación el año pasado:

Stålsmeden, A. S.; Belmonte-Vázquez, José. L.; Weerdenburg, K. V.; Rae, R.; Norrby, P-O.; Kann, N. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5730.

Capítulo I

Reactividad ortogonal en la síntesis de fluoróforos complejos (Compuestos α -O ciclados)

INTRODUCCIÓN

En recientes años, el diseño y desarrollo de nuevos colorantes fluorescentes que emitan en el cercano infrarrojo ha tomado especial interés en diferentes áreas,^{1,2,3,4} principalmente en aplicaciones biológicas. Esto está relacionado con la ventana de transparencia biológica del infrarrojo cercano, la cual comprende entre 700 nm - 900 nm, al trabajar en este rango del espectro, es posible minimizar las interacciones con cromóforos endógenos (lo cual se conoce como fenómeno de *auto*-fluorescencia),⁵ se ve mejorada la penetrabilidad de la luz infrarroja,⁶ además de reducir la interferencia de ruido.^{7,8}

Hoy en día, la técnica para visualizar células y marcar biomoléculas como ADN con marcadores fluorescentes no radiactivos, es ampliamente utilizada para llevar a cabo la evaluación de varios mecanismos biológicos.¹ De ahí el creciente interés que se tiene por los colorantes diseñados sobre una base de BODIPY.

Los BODIPYs resultan ser candidatos muy prometedores para ser utilizados como marcadores por todas las características fotofísicas que éstos poseen.^{9,10}

Es tanto el interés que se tiene sobre los BODIPYs, que existe un grupo de estos colorantes fluorescentes disponibles en el mercado, éstos son comercializados principalmente por una empresa de nombre Invitrogen.

BODIPYs fluorescentes conjugados de proteínas, nucleótidos, péptidos, lípidos y polisacáridos que abarcan prácticamente todo el espectro visible están disponibles para varios

experimentos de marcaje biológico, incluso para experimentos de secuenciación de ADN, detección de ácido nucleico y análisis de proteínas.^{11,12}

Sin embargo, a pesar de existir varios BODIPYs comerciales, sólo algunos de ellos emiten cerca del infrarrojo, algunos ejemplos que se conocen actualmente son el BODIPY-630/650, BODIPY-650/665, BODIPY FL-Ceramide-505/620 y BODIPY TR-Ceramide-592/618 (Figura 1.1).

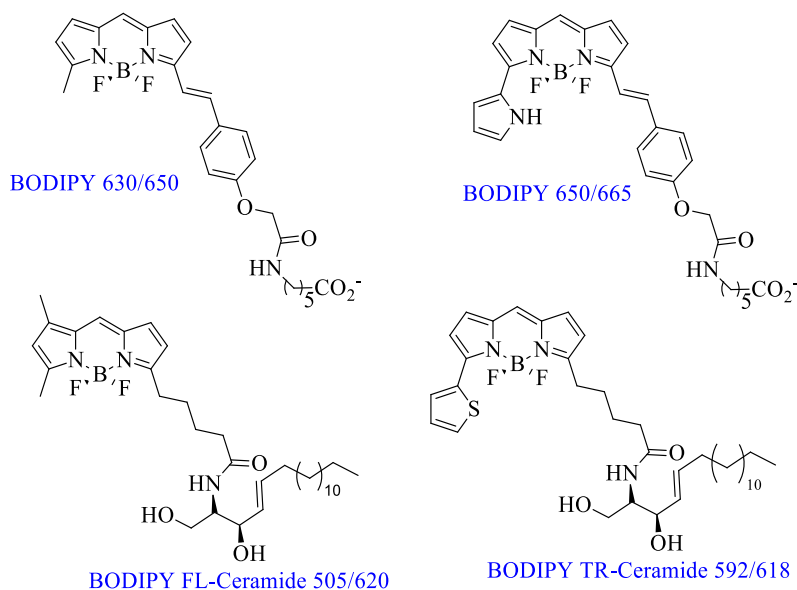


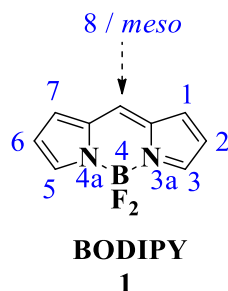
Figura 1.1. Estructuras de algunos BODIPYs comerciales que emiten en el rojo.

La mayoría de los BODIPYs ofertados presentan algunos inconvenientes, ya que varios de ellos emiten en la región visible del espectro electromagnético, presentan un alto costo, y poseen desplazamientos de Stokes cortos. Éstas, son características que se pueden mejorar para potenciar su aplicación en métodos analíticos.

De acuerdo a lo anterior, los retos de hoy día en la química de los BODIPYs incluyen entre otras cosas, el desarrollo de BODIPYs con perfiles de longitudes de onda de absorción/emisión desplazadas hacia el rojo, el diseño y la preparación de BODIPYs que contengan grupos funcionales adicionales en los cuales se pueda llevar a cabo la unión con biomoléculas, el desarrollo de metodologías cortas, robustas y eficientes que reduzcan los costos de los mismos y permitan la evaluación fotofísica de los diferentes grupos funcionales sobre la misma base.

El desarrollo y optimización de estas características es muy importante para estimular el uso de los BODIPYs en marcaje de biomoléculas.¹³

Como se sabe hasta ahora, es posible modificar muchas de las propiedades fotofísicas en los BODIPYs, ésto se puede lograr colocando diferentes grupos funcionales en las diferentes posiciones de **1**.



Prácticamente en todas las posiciones del cuerpo del BODIPY es posible llevar a cabo modificaciones. Principalmente en las posiciones 2 y 6 que son susceptibles a ataques electrofílicos, las posiciones 1, 3, 5 y 7 que son susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos, sobre el átomo de boro es posible desplazar los átomos de flúor y en la posición *meso* es posible introducir diferentes grupos funcionales.

A continuación, se hablará de los diferentes tipos de funcionalización y los efectos que éstos tienen sobre el BODIPY.

1.1 FUNCIONALIZACIÓN DEL BODIPY EN BASE A LAS PROPIEDADES FOTOFÍSICAS

Estas modificaciones pueden alterar las propiedades fotofísicas de una manera importante, de hecho, el introducir el mismo sustituyente (Figura 1.2) pero en diferentes posiciones genera cambios notables en la molécula (Tabla 1.1).¹⁴

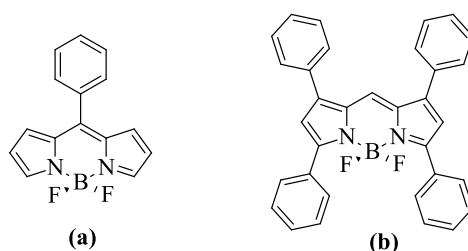


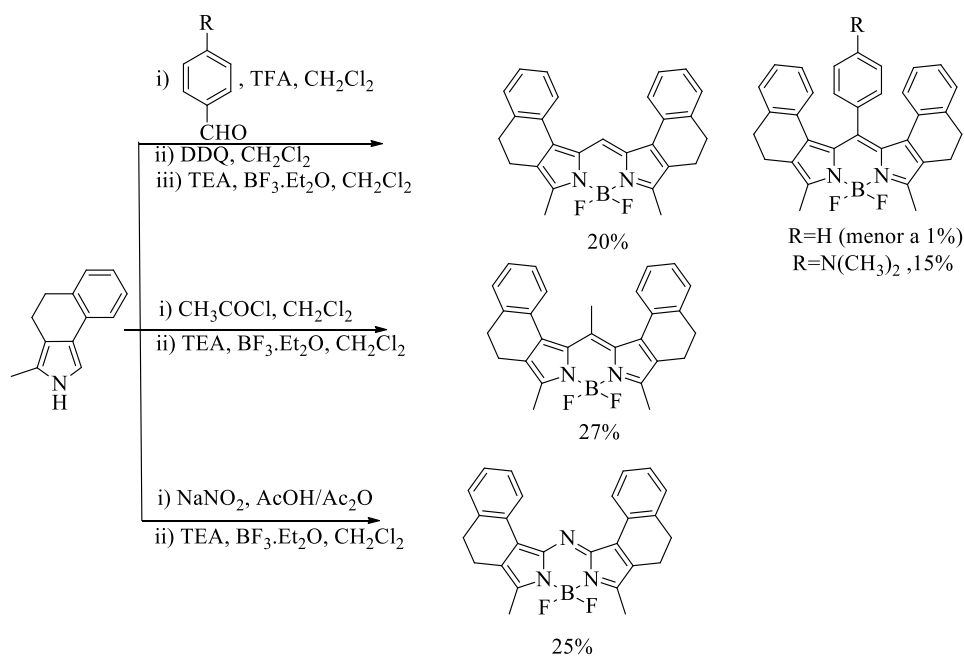
Figura 1.2. Ejemplos de BODIPY con el mismo sustituyente en diferentes posiciones.

Tabla 1.1. Comparación de propiedades fotofísicas de los BODIPYs a y b.

	λ_{abs}	λ_{em}	ϕ	Disolvente
a	500	527	0.03	Diclorometano
b	564	593	1	Diclorometano

El cambio en las propiedades fotofísicas es notorio, al introducir grupos arilos en el cuerpo del BODIPY, éste exhibe longitudes de absorción (λ_{abs}) / emisión (λ_{em}) desplazadas hacia el rojo, esto debido a la extensión de la conjugación que se presenta en (b). De hecho, ésta es una de las tantas formas utilizadas para lograr longitudes de onda desplazadas hacia el rojo. El rendimiento cuántico (ϕ) también se ve afectado, se observa uno mayor en (b).

Ahora bien, existen otros caminos para llevar a cabo la extensión de la conjugación en los BODIPYs. En 2010, Rurack y colaboradores,¹⁵ reportaron la síntesis de algunos compuestos que presentan conjugación extendida (Esquema 1.1) y lo hicieron partiendo del pirrol funcionalizado. Ellos logran preparar compuestos que poseen longitudes de onda de absorción/emisión entre (554 nm - 649 nm).

**Esquema 1.1.** Obtención de compuestos que poseen conjugación extendida.

Como se puede observar, el grado de sustitución está limitado al tipo de pirrol que se utilice, además los rendimientos obtenidos son bastante pobres, es importante mencionar que una *post*-funcionalización es bastante complicada al no tener grupos funcionales adicionales sobre los cuales poder llevar a cabo reacciones.

Se sabe también que, uno de los caminos más sencillos para desplazar la absorción de los compuestos hacia el rojo, es llevando a cabo la activación de los metilos en las posiciones 1, 3, 5 y 7 a través de una reacción de Knoevenagel catalizada por una base.

En 2009 el grupo de investigación del profesor Akkaya,¹⁶ logró demostrar que los hidrógenos de los metilos son lo suficientemente ácidos como para obtener los productos de condensación de Knoevenagel.

Con éste tipo de funcionalización se ha logrado extender la conjugación a través del grupo estiril, ellos lograron preparar compuestos del tipo (c) y (d) (Figura 1.3) que son capaces de emitir en la región del infrarrojo con longitudes de onda de absorción / emisión alrededor de los 800 nm.

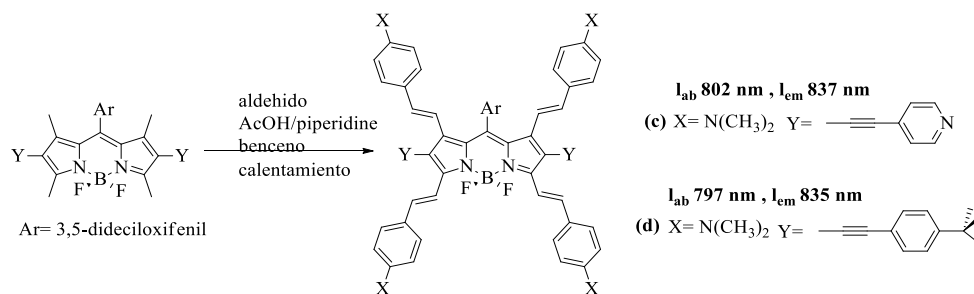
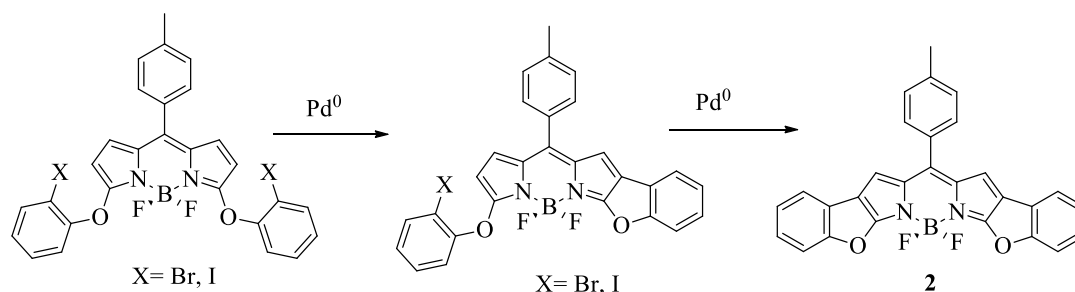


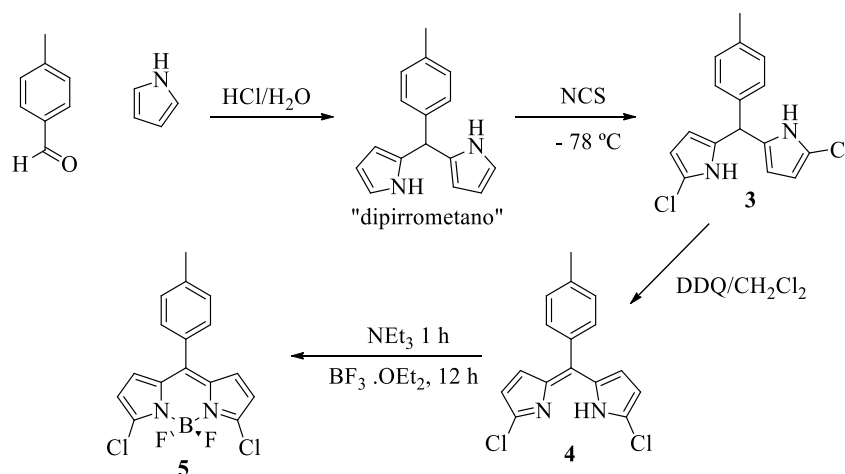
Figura 1.3. Síntesis de compuestos que poseen conjugación extendida.

En 2010 Dehaen¹⁷ y colaboradores reportaron la síntesis de **2** a través de la metodología mostrada en el Esquema 1.2. En esta metodología se lleva a cabo la extensión de la conjugación por fusión de anillos (α -O)



Esquema 1.2. Síntesis de **2**.

En este reporte preparan el material de partida **5** utilizando la metodología de Lindsey (Esquema 1.3).¹⁸ Metodología que inicia con la condensación de pirrol y el aldehído correspondiente, en este caso utilizan el *p*-tolil aldehído para generar como primer intermediario el dipirrometano. Es bien sabido que este intermediario es bastante inestable y se debe someter enseguida a una reacción de cloración a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, posterior oxidación con DDQ les permite acceder al dipirrometeno **4**, y como paso final llevan a cabo el cierre del anillo utilizando dietil eterato de boro y trietil-amina para llegar al compuesto **5**.



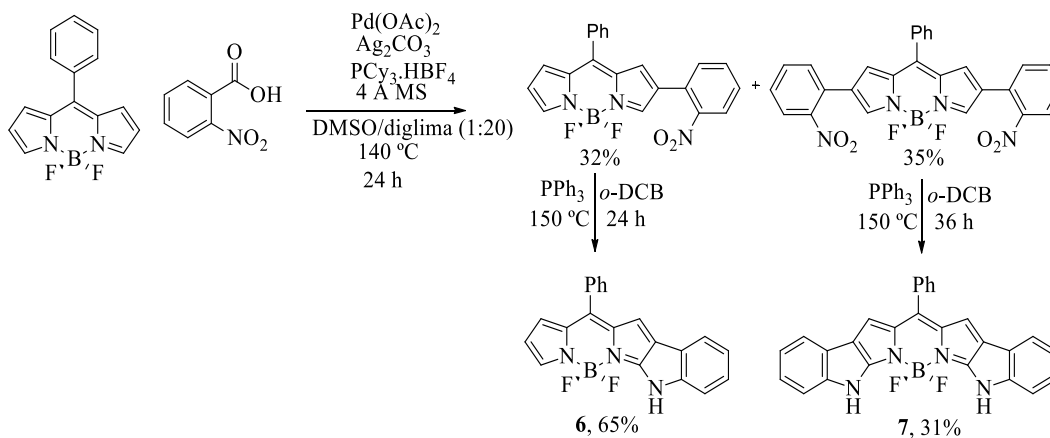
Esquema 1.3. Síntesis del material de partida **5**.

Como se puede observar, la metodología utilizada para acceder a **5** es bastante larga y tediosa.

Después de obtener el material de partida **5**, llevan a cabo el desplazamiento de los cloros con el fenol correspondiente y siguen con las reacciones de ciclación mostradas en el Esquema 1.2. Es importante mencionar que, en esta metodología es indispensable tener un

bromo o yodo en posición *orto* al hidroxilo del fenol utilizado, de no ser así, es imposible llevar a cabo la reacción de ciclación, lo cual limita de manera importante el alcance de la metodología al no existir una gran cantidad de fenoles que cumplan con este requisito.

Ahora bien, en 2014 You y Wu¹⁹ utilizaron un enfoque diferente y reportaron la síntesis de **6** y **7** mediante la secuencia mostrada en el Esquema 1.4. En esta metodología llevan a cabo la fusión de anillos (α -NH).

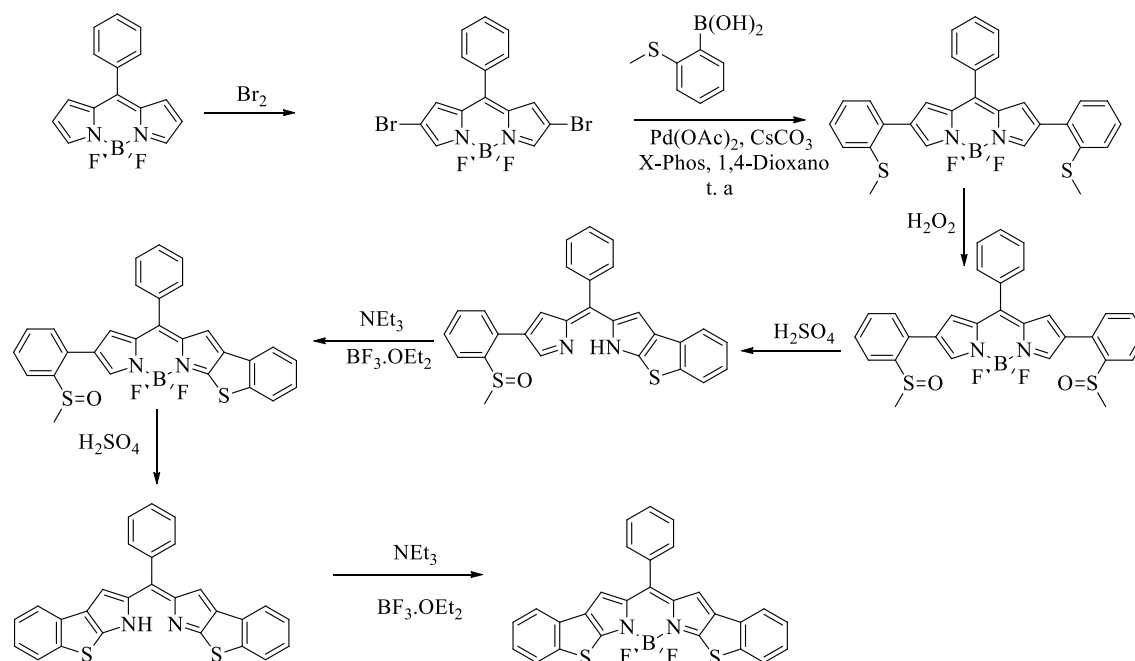


Esquema 1.4. Síntesis de los compuestos **6** y **7**.

Como se observa, los rendimientos van de malos a regulares, sin embargo, el mayor inconveniente en la síntesis es el ácido benzoico que se utiliza, ya que no existe una gran cantidad de éstos con la función nitro en la posición *orto*.

De esta forma el alcance de la metodología se ve bastante comprometida, de hecho, es tan corto el alcance de la metodología que en este trabajo solo llevan a cabo la ciclación de los dos derivados mostrados en el Esquema 1.4.

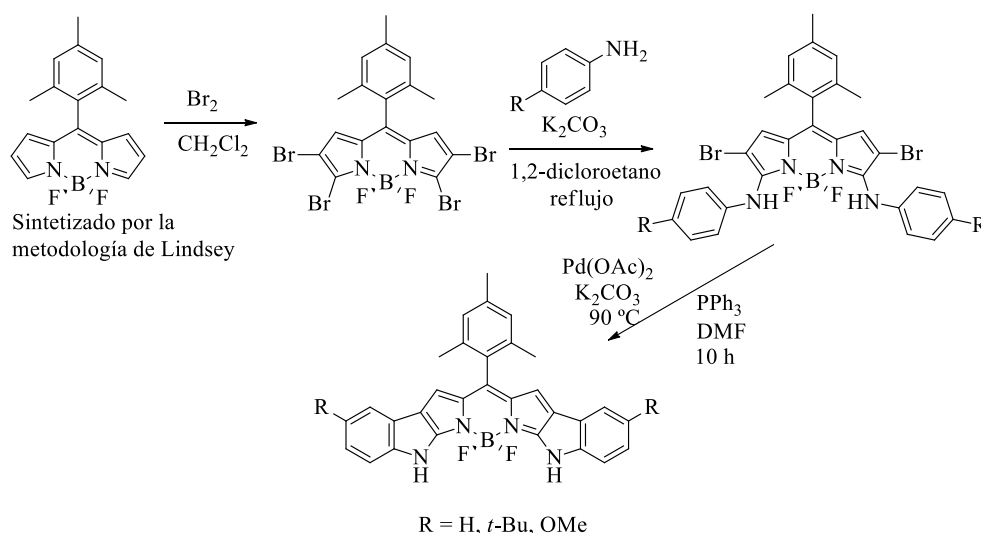
Utilizando un enfoque totalmente diferente, en 2015 Zhao y Sun²⁰ reportaron un análogo a **7** pero con anillos fusionados con azufre (α -S). La metodología utilizada se muestra en el Esquema 1.5 de manera general.



Esquema 1.5. Síntesis del compuesto ciclado con azufre.

Se observa que son necesarios al menos 7 pasos de reacción para llegar al producto final, sin contar los requeridos para la síntesis del material de partida, de la cual ya se comentaron los inconvenientes que presenta párrafos atrás.

Ahora bien, en 2015 Jiao y Zhou²¹ reportaron la síntesis de tres derivados diindólicos fusionados (α -NH) (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Síntesis de compuestos diindólicos fusionados.

Un inconveniente que se hace constante en todas las metodologías mostradas, es la nula capacidad de poder evaluar de manera sistemática la influencia de diferentes grupos en la posición *meso*. Se sabe que esta posición está relacionada con diferentes efectos electrónicos sobre el cuerpo del BODIPY, ya que le infiere al BODIPY diferentes propiedades fotofísicas al colocar grupos donadores o atractores de la densidad electrónica en dicha posición.^{22,23}

De querer hacerlo, se debería preparar un material de partida por cada ejemplo ciclado que se requiera, con todos los inconvenientes que esto representa.

Con lo visto hasta ahora, nos damos cuenta que, durante los últimos 5 años se ha trabajado en el desarrollo de metodologías que permitan la síntesis de BODIPYs que presenten conjugación extendida, y que además emitan hacia el rojo.

Sin embargo, es notable la falta de una metodología que sea robusta, eficiente y que permita preparar derivados que cumplan con estas características.

Por todo esto, en nuestro grupo de investigación, nos hemos dado a la tarea de preparar una gran variedad de estos importantes compuestos.

1.2 PROPUESTA

Así, se plantea la preparación del BODIPY **8** (Figura 1.4), el cual se piensa posee reactividad ortogonal ya que, tiene diferentes sitios que se pueden activar mediante la correcta elección de las condiciones de reacción, y con esto llevar a cabo su funcionalización de manera racional.

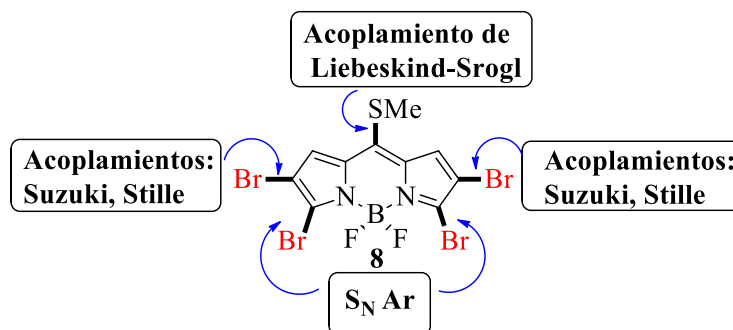
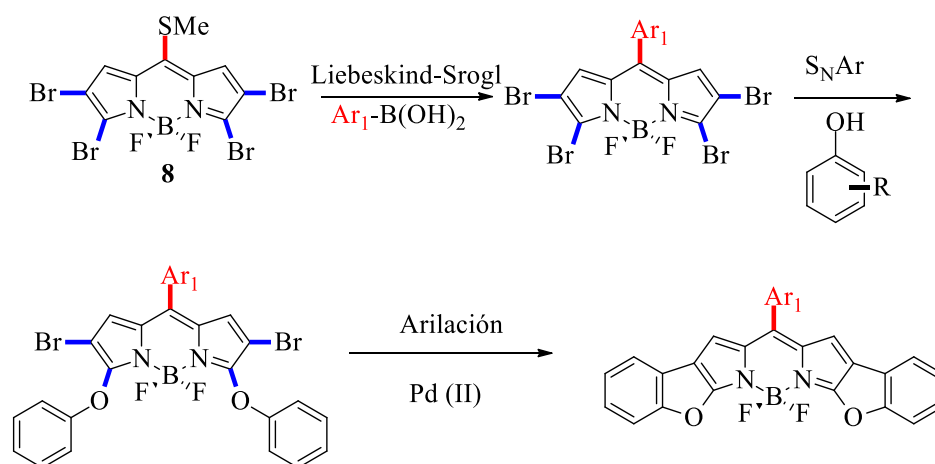


Figura 1.4. BODIPY **8** con reactividad ortogonal.

La secuencia de reacciones que se propone para demostrar que **8** posee reactividad ortogonal y con ello llegar a los productos finales se muestra en el Esquema 1.7.



Esquema 1.7. Secuencias de reacciones propuestas para **8**.

Para lograr lo anterior, hemos propuesto la evaluación de la ortogonalidad del material de partida **8** con la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, esto sobre la posición *meso*. Se propone que esta reacción dejará intactos los otros sitios reactivos presentes en el material de partida y nos permitirá introducir una gran variedad de grupos funcionales sobre ésta posición.

Al tener 4 bromos en nuestro material de partida, es probable que alguno de éstos reaccione de manera simultánea al no elegir de manera adecuada las condiciones de reacción.

Es aquí, donde las condiciones del acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl juegan un papel muy importante, ya que no se necesita de una base para llevar a cabo la reacción, base que sí es utilizada en la reacción de Suzuki por ejemplo.²⁴ Además, en el acoplamiento de Liebeskind-Srogl es necesario el uso de un agente tiofílico.

Ahora bien, a pesar de tener 4 bromos en el material de partida, es posible diferenciar entre ellos, los bromos de las posiciones 3 y 5, pueden sufrir reacciones de sustitución nucleofílica de acuerdo a lo reportado por Hao²⁵ y colaboradores en 2011.

De esta manera, dejaríamos intactos los bromos en las posiciones 2 y 6. De hecho, es posible llevar a cabo el desplazamiento de solo uno de los bromos de las posiciones 3 y 5

controlando el número de equivalentes y temperatura para poder preparar derivados no simétricos.

Finalmente, con una reacción de ciclación intramolecular se podría acceder a los compuestos de interés.

De esta forma podríamos funcionalizar de manera racional cada uno de los 5 sitios reactivos que nuestro material de partida presenta.

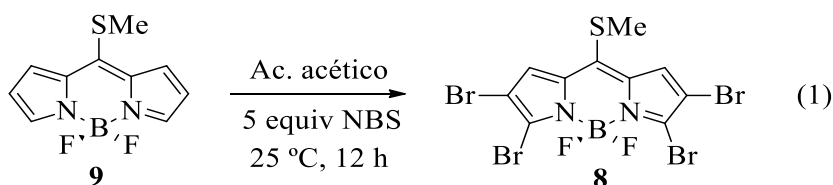
En la siguiente sección, se presentará información general sobre la reacción de tetra-bromación, después se hablará un poco de cómo fue desarrollado el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, la reacción del desplazamiento de los bromos en las posiciones 3 y 5 y finalmente información sobre la reacción de arilación.

Enseguida de esto, se presentará la sección de discusión y resultados que fueron obtenidos en esta parte del proyecto.

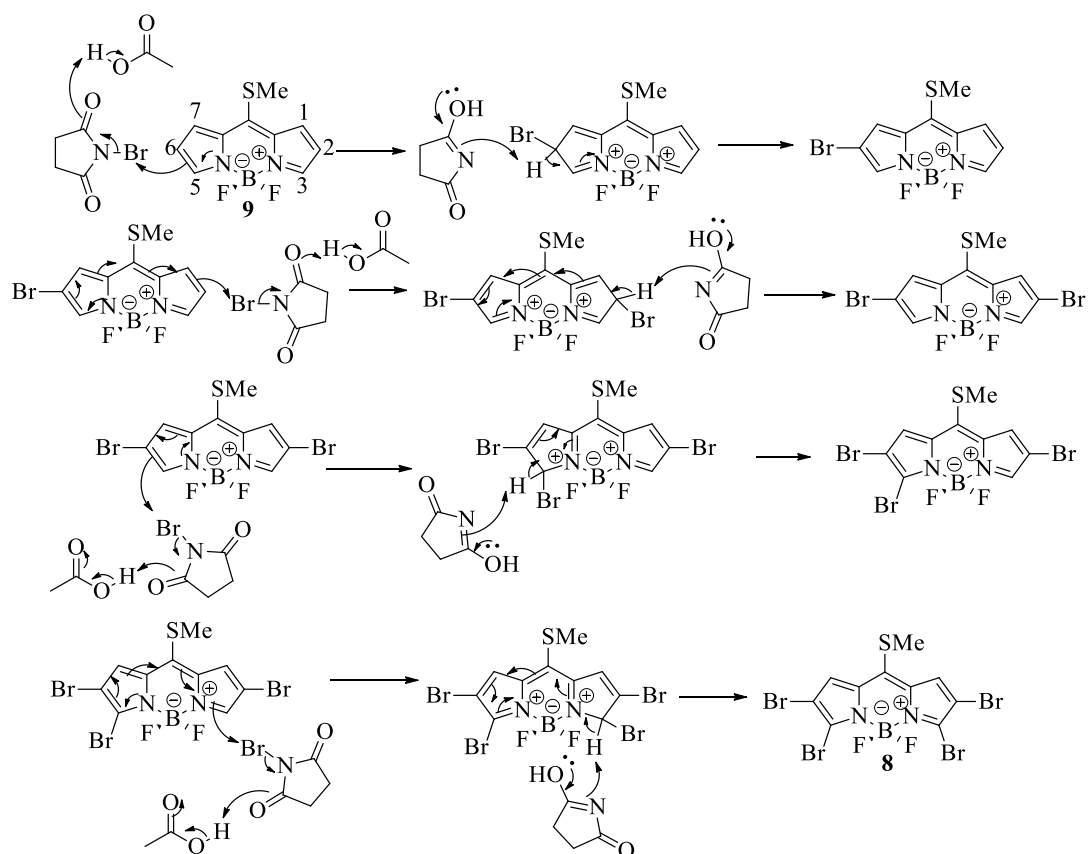
1.2.1 REACCIÓN DE BROMACIÓN

El material de partida se prepara comenzando del 8-metiltiobodipy **9**, este compuesto fue reportado por primera vez en 2006 por el grupo de investigación del profesor Biellman.²⁶

La metodología utilizada para llevar a cabo la reacción de bromación en **9** fue desarrollada en nuestro grupo de investigación (ec. 1). Con ésta metodología nos es posible llevar a cabo la bromación en las posiciones 2,3,5 y 6 del 8-metiltiobodipy en un solo paso.



Es bien sabido que las posiciones 2 y 6 del BODIPY poseen características nucleofílicas, sin embargo, las posiciones 3 y 5 también las poseen. El mecanismo de reacción por el cual se lleva a cabo la bromación se muestra a detalle en el Esquema 1.8.



Esquema 1.8. Mecanismo propuesto para la reacción de bromación.

Primeramente, el nitrógeno introduce su par electrónico para atacar al bromo de la NBS, la carga negativa la puede estabilizar perfectamente la *N*-succinimida, de hecho, ésta misma es la encargada de abstraer el protón para regenerar la aromaticidad del BODIPY, los pasos siguientes básicamente presentan el mismo principio.

1.2.2 ACOPLAMIENTO DE LIEBESKIND-SROGL

En el año 2000,²⁷ Liebeskind y Srogl publicaron un acoplamiento mediante el cual se da la formación de un enlace C-C catalizado por paladio (0), partiendo de ácidos borónicos y tioésteres o tioéteres bajo condiciones neutras.

Es bien sabido que, las reacciones de acoplamiento cruzado, en las cuales se involucran ácidos borónicos tienen una gran relevancia, ya que los ácidos borónicos tienen algunas características deseables en compuestos químicos como lo son: alta estabilidad al aire y humedad, baja toxicidad y la gran disponibilidad comercial entre otras.

Lo que distingue a este método es que requiere cantidades catalíticas de paladio y una cantidad estequiométrica de un carboxilato de cobre (I), generalmente (CuTC: 2-tiofen carboxilato de cobre (I)), como cofactor metálico tiofílico. (Figura 1.5).

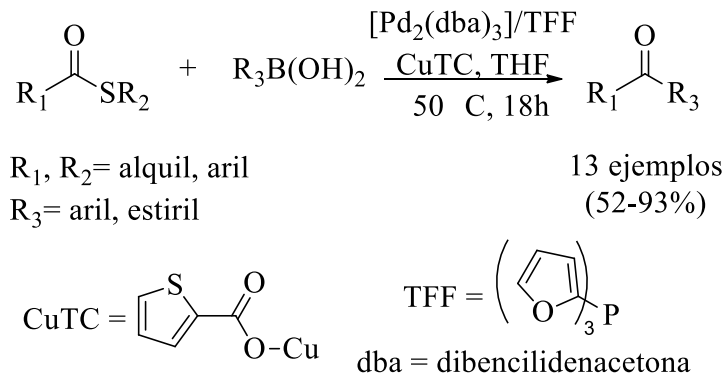
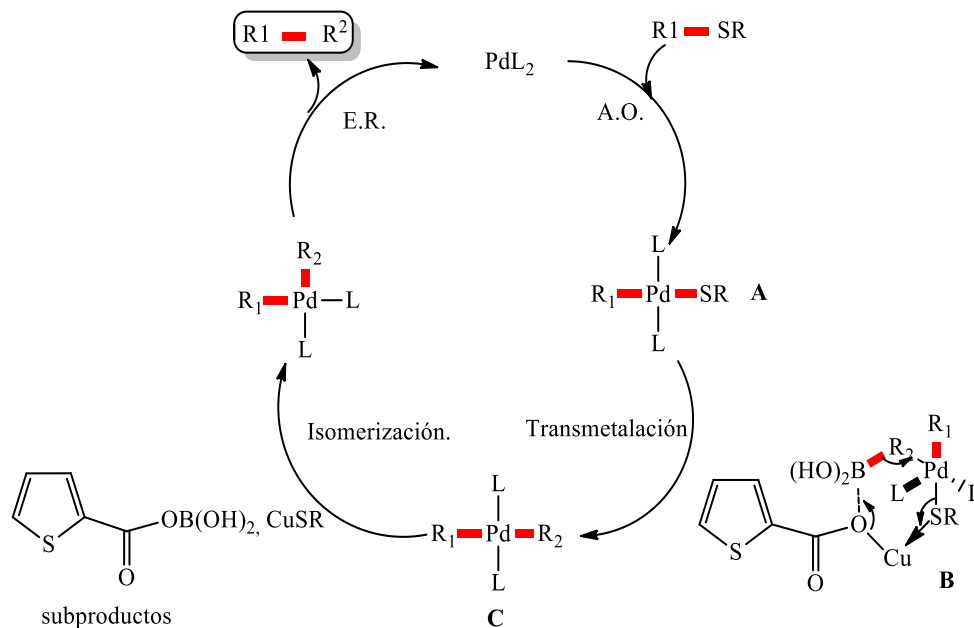


Figura 1.5. Reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.

En el Esquema 1.9 se muestra uno de los mecanismos de reacción propuestos para el acoplamiento de Liebeskind-Srogl catalizado por Pd^0 y mediado por Cu^I . Por simplicidad se muestra únicamente para tioeteres con ácidos borónicos.²⁸



Esquema 1.9. Mecanismo del acoplamiento de Liebeskind-Srogl.

El ciclo catalítico comienza con la adición oxidante (A.O.) del Pd (0) al enlace C-S en el tioeter, que en este caso es el más reactivo. El enlace Pd-S del producto **A** es muy fuerte, para romperlo es necesario polarizar el enlace Pd-S con el CuTC.

La razón por la cual el tiofén carboxilato de cobre (I) lleva a cabo la transmetalación, es que el Cu(I) es una especie tiofílica, la interacción Cu-S debilita el enlace Pd-S, es por esto que se necesita un equivalente completo del CuTC para que la reacción se complete. Al mismo tiempo que esto sucede, el tiofén carboxilato se coordina al complejo trivalente de boro **B** activándolo y es entonces que sucede la transmetalación.

Enseguida se lleva a cabo la isomerización del intermediario **C** a su forma *cis* y mediante una eliminación reductora (E.R.) se forma el producto que contiene el nuevo enlace C-C. Los subproductos formados son: CuSR y TC-B(OH)₂.

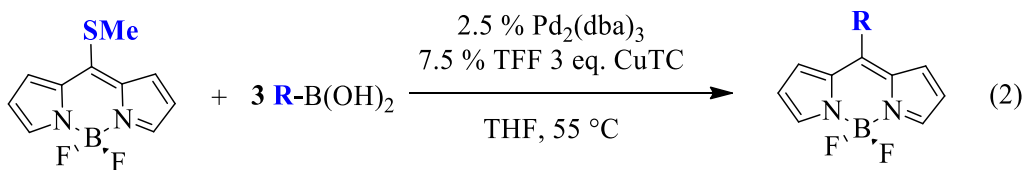
Además del CuTC también se pueden utilizar el 3-metilsalicilato de cobre (I) o el difenilfosfinato de cobre (I) como fuentes de cobre. Éstas son fuentes de cobre comerciales y además son relativamente estables al aire. Es importante mencionar que esta reacción se debe llevar a cabo bajo atmósfera inerte, a fin de evitar la oxidación de cobre (I) a cobre (II).

1.2.2.1 Alcances de la reacción de Liebeskind-Srogl

Las condiciones no básicas de este acoplamiento, lo hace selectivo en comparación al de Suzuki-Miyaura, el cual requiere el uso de una base para activar el compuesto de boro durante la transmetalación.

Esto demuestra la habilidad que tiene el carboxilato de cobre (I) para labilizar el enlace C-S y así catalizar la reacción.

El uso de éste acoplamiento para funcionalizar la posición *meso* del 8-metiltioBODIPY utilizando diferentes ácidos borónicos, entre los cuales se encuentran grupos aril, alquil, heteroaril y alquenil (ec. 2) ha sido ampliamente estudiado en nuestro grupo de investigación.²⁹



R = alquil, aril, heteroaril, alqueniil o derivados organometálicos.

1.2.3 REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

Teniendo los productos de la funcionalización en la posición *meso*, lo que se propone después, es llevar a cabo el desplazamiento de los bromos en las posiciones 3 y 5 con fenol y derivados de éste.

En 2011 Hao³⁰ y colaboradores reportaron el desplazamiento de los bromos en las posiciones 3 y 5 con fenoles utilizando acetonitrilo y carbonato de potasio (Figura 1.6).

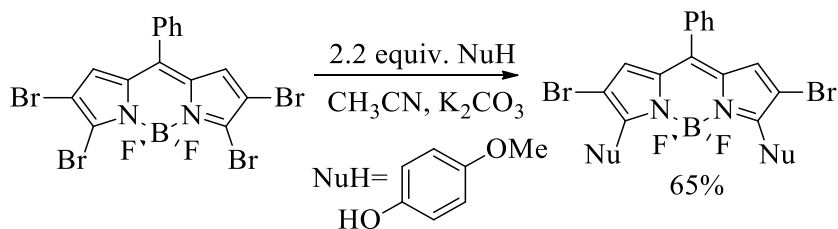
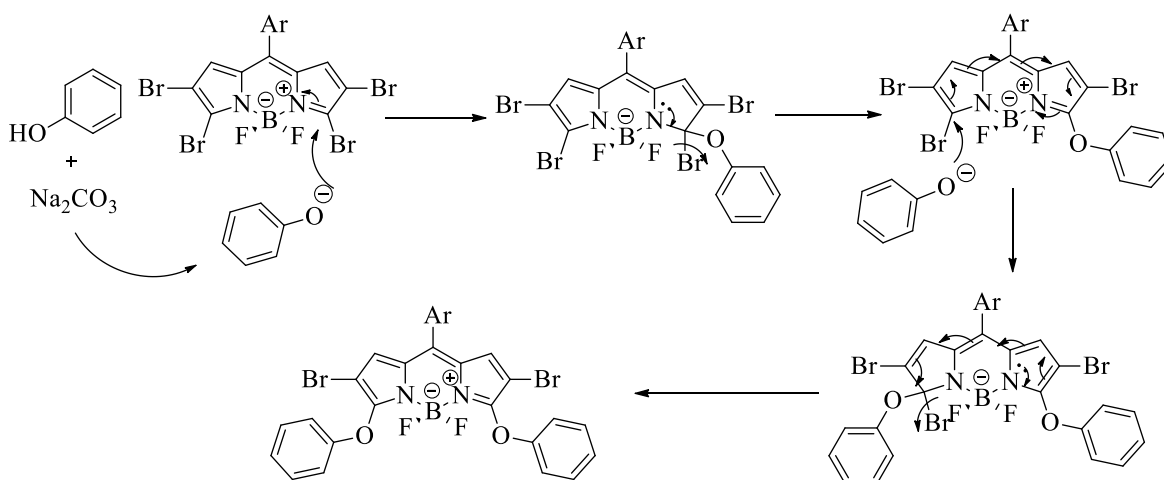


Figura 1.6. Reacción de sustitución nucleofílica aromática.

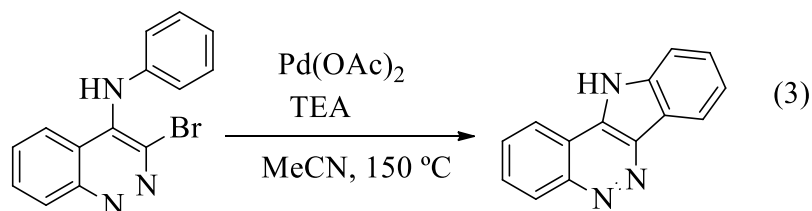
Se propone que la reacción ocurre vía sustitución nucleofílica aromática (S_NAr), el mecanismo de reacción propuesto se muestra en el Esquema 1.10.



Esquema 1.10. Mecanismo propuesto para la reacción de sustitución nucleofílica en las posiciones 3 y 5.

1.2.4 REACCIÓN DE CICLACIÓN

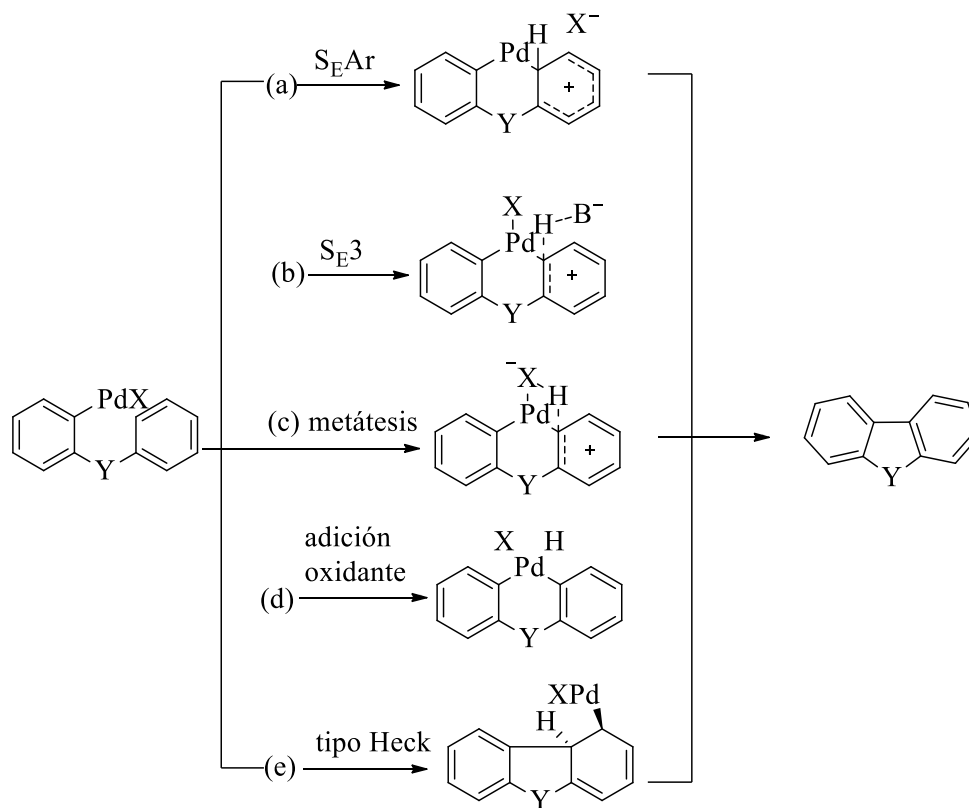
La mayoría de los métodos desarrollados para llevar a cabo reacciones de arilación intramolecular utilizan paladio como catalizador, como ejemplo de ello, Ames³¹ y colaboradores reportaron una de las primeras reacciones de ciclación intramolecular, la cual fue observada en presencia de Pd(OAc)₂ y una base (ec. 3).



Hoy en día existen varias propuestas mecanísticas que intentan explicar cómo es que se lleva a cabo la reacción. El mecanismo exacto para llegar a una arilación directa dependerá en gran medida del tipo de sustrato, fuente de paladio, disolvente, base y ligantes que se estén utilizando.

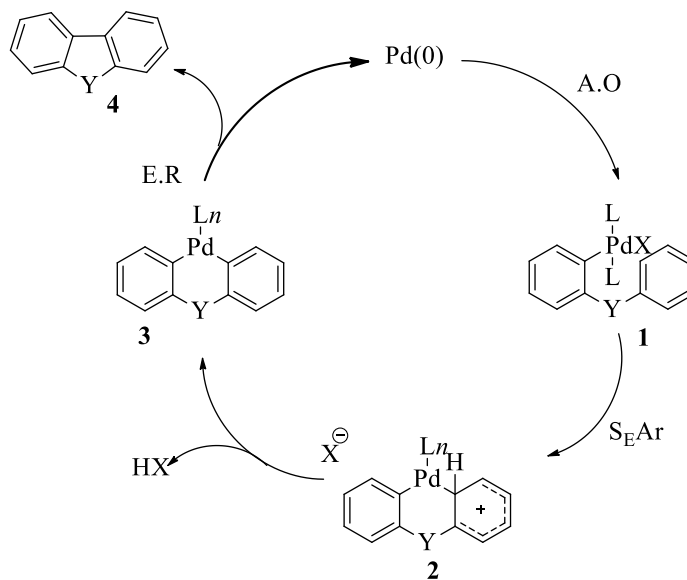
Sin embargo, en lo que todos los autores coinciden es que como primer paso de la reacción se lleva a cabo una adición oxidante del paladio sobre el haluro de arilo.

Después de esto hay quienes proponen una sustitución electrofílica aromática (S_EAr)^{32,33,34,35} (a), un proceso concertado (S_E3)³⁶ (b), una metátesis de enlace sigma^{37,38,39} (c), una adición oxidativa del enlace C-H al paladio II^{40,41,42} (d) o una carbopaladación tipo Heck^{43,44,45} (e) (Esquema 1.11).



Esquema 1.11. Rutas propuestas para la reacción de arilación.

Ahora bien, uno de los mecanismos que mejor aceptación ha tenido para explicar una reacción de arilación intramolecular es el siguiente (Esquema 1.12).



Esquema 1.12. Reacción de ciclación catalizada por paladio.

Primeramente, se propone que ocurre una adición oxidante del paladio al haluro de arilo para dar el intermediario **1**. Posteriormente un ataque electrofílico (S_{EAr}) en el anillo aromático dirige a la formación de la especie diaril paladio **2**, el cual recupera su aromaticidad por la pérdida de un hidrógeno para dar **3**, finalmente una eliminación reductora del paladio genera el producto deseado **4**.

Sin embargo, estudios computacionales y experimentales recientes sugieren que el mecanismo ocurre vía metalación desprotonación concertada (MDC)⁴⁶ o metátesis de enlace σ .

Experimentos de competición intramolecular como el reportado por Echavarren⁴⁷ y colaboradores, muestran que el anillo menos nucleofílico (fluorado) fue el que llevó a cabo la reacción de arilación (Figura 1.7). Comportamiento contrario al observado en una reacción de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}).

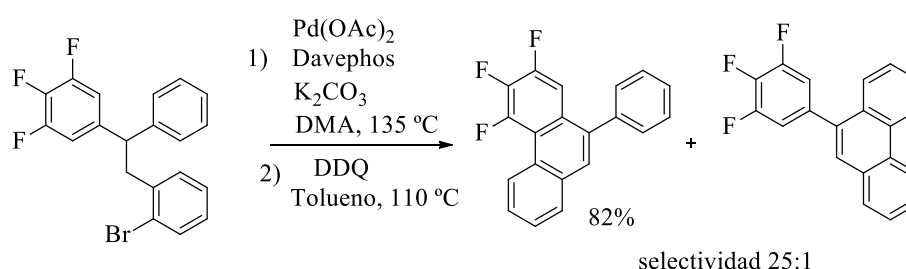
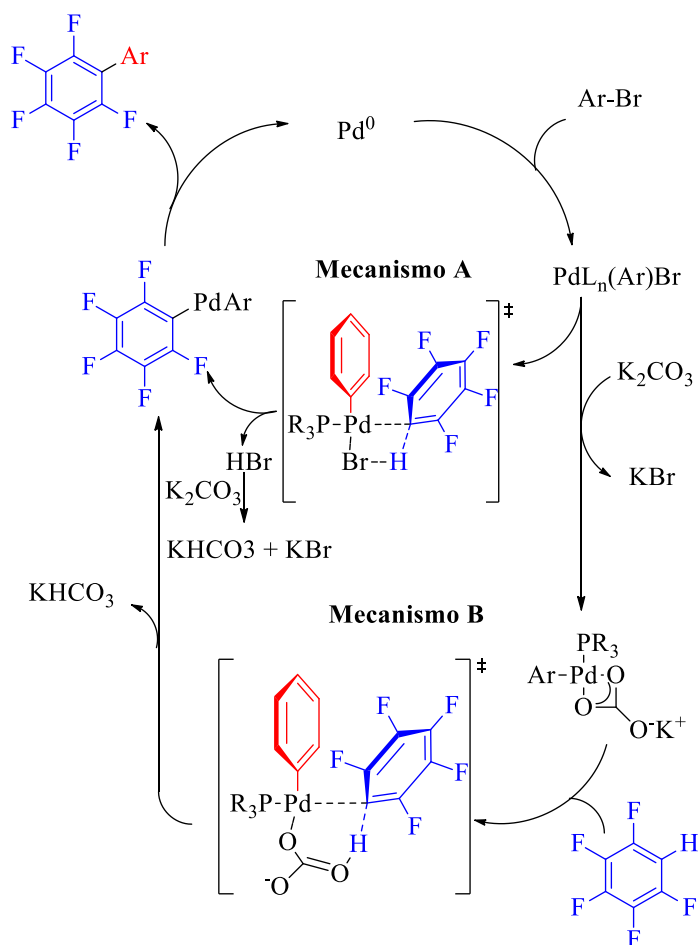


Figura 1.7. Reacción de ciclación intramolecular catalizada por paladio.

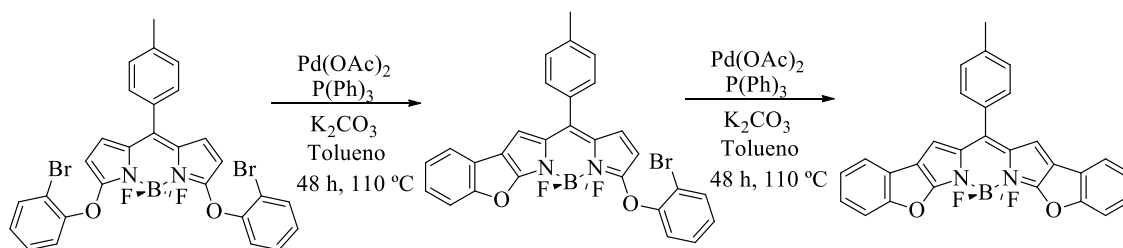
De esta forma, se propone que este tipo de reacciones ocurren vía metalación desprotonación concertada (MDC), el mecanismo de reacción propuesto se muestra en el Esquema 1.13.



Esquema 1.13. Mecanismo de reacción propuesto para la arilación intramolecular.

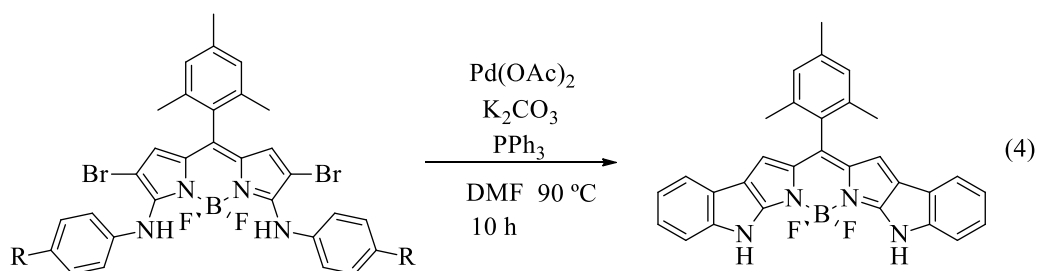
Se cree que el mecanismo de reacción ocurre vía abstracción del protón por un ión bicarbonato (mecanismo B). Alternativamente, también es posible que la abstracción del protón pueda ocurrir con un ión bromo como ligante (mecanismo A).

Con esta información en mano, en el 2010 el profesor Dehaen y colaboradores,⁴⁸ utilizaron unas condiciones de reacción similares para llevar a cabo una ciclación intramolecular en BODIPYs, el sustrato sobre el cual llevaron a cabo la reacción se muestra en el Esquema 1.14.



Esquema 1.14. Reacción de ciclación catalizada por paladio.

Como ya se mencionó también, en 2015 Jiao y Zhou⁴⁹ reportaron la síntesis de tres derivados diindólicos fusionados en cuales utilizan condiciones de reacción muy parecidas (ec. 4), por lo cual, para llevar a cabo nuestra reacción de ciclación, se decidió utilizar las mismas condiciones como primer acercamiento para nuestro sustrato.



A continuación, se muestran las familias de compuestos a sintetizar.

1.3 OBJETIVOS GENERALES (FAMILIAS A SINTETIZAR)

1.3.1 Primera familia

Se propone que en una de las familias se varíen los grupos arilo en la posición *meso*, teniendo en las posiciones 3 y 5 el fenol (Figura 1.8).

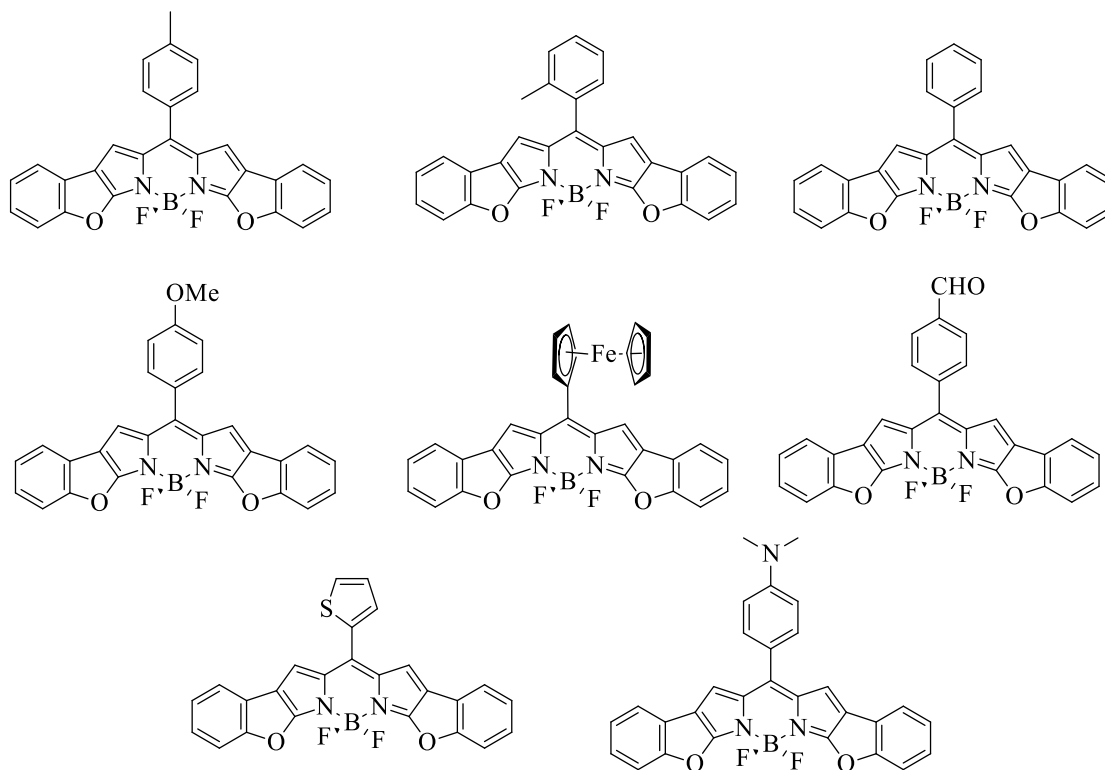


Figura 1.8. Primer familia propuesta.

1.3.2 Segunda familia

Se propone que en la segunda familia se tenga en la posición *meso* el grupo *o*-tolil y en las posiciones 3 y 5 diferentes fenoles (Figura 1.9).

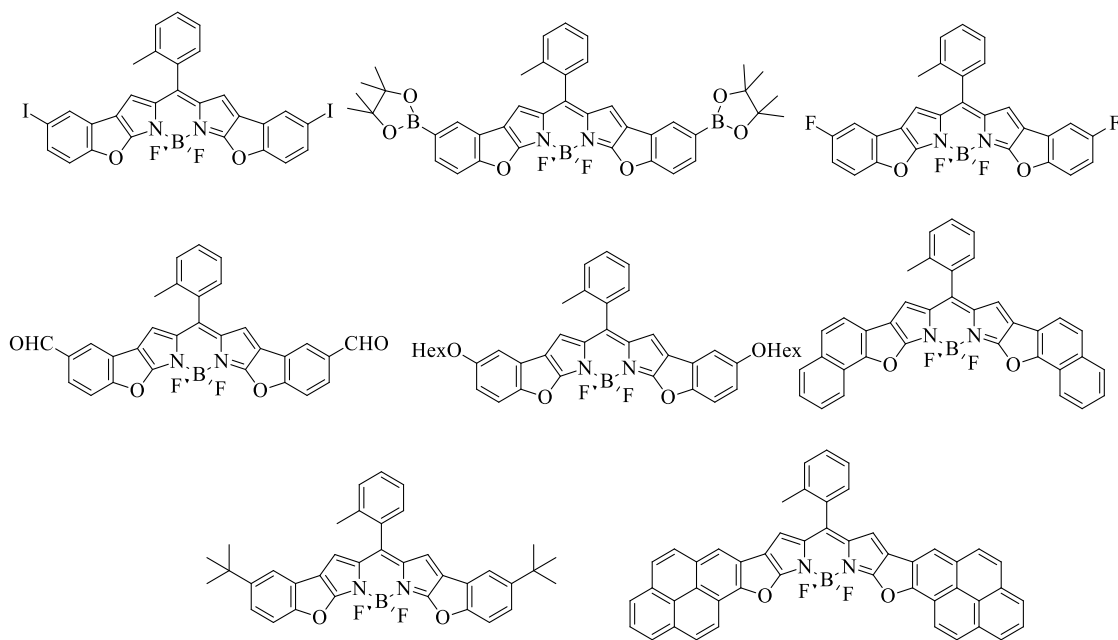


Figura 1.9. Segunda familia propuesta.

1.3.3 Ejemplos únicos

Se propone también la síntesis de varios ejemplos únicos, que se muestran a continuación en la Figura 1.10. Incluye un derivado con la estrona, otro con el éster de la tirosina y un ejemplo no simétrico.

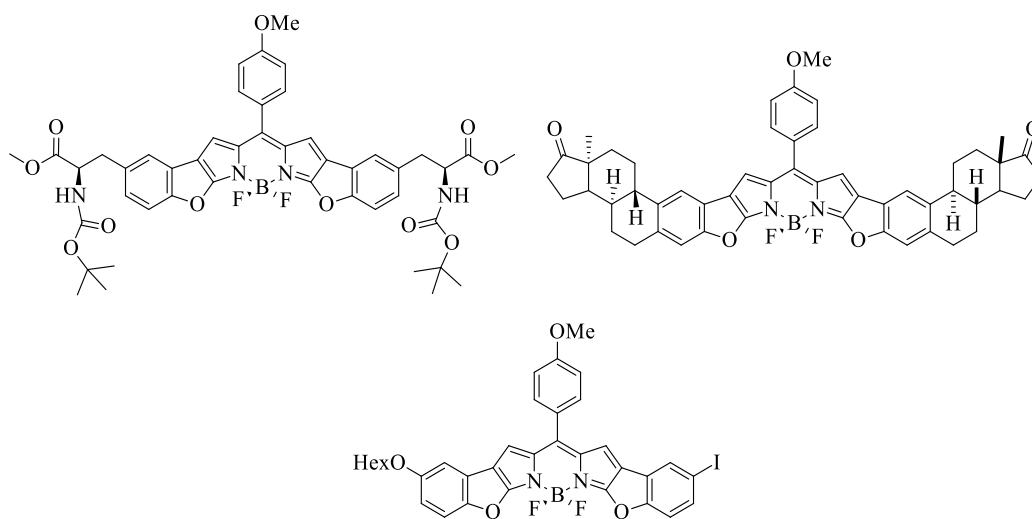
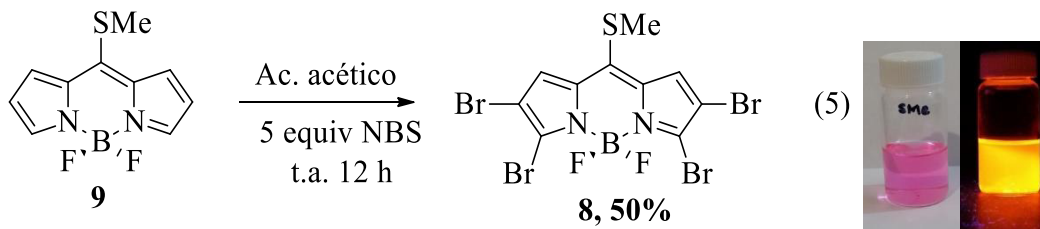


Figura 1.10. Ejemplos únicos propuestos.

1.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LA PRIMERA FAMILIA

En la primera etapa de este proyecto, se preparó el material de partida a partir del metil-tioBODIPY de acuerdo a la ec. 5.



Después de tener **8**, se llevó a cabo la evaluación de la ortogonalidad y optimización de la reacción de acoplamiento de Liebeskind-Srogl sobre la posición *meso*.

Las variables que fueron evaluadas fueron las siguientes:

- Número de equivalentes de ácido borónico, 1, 2 y 3 equivalentes.
- Fuentes de cobre (CuTC, CuMeSal, CuI y Ph₂PO₂Cu).
- Fuentes de paladio (Pd₂(dba)₃ y Pd(PPh₃)₄).

Nota: La medición del porcentaje de conversión se realizó mediante HPLC.

1.4.1 Resultados obtenidos por HPLC

Las condiciones utilizadas para llevar a cabo el análisis por HPLC se muestran en la parte experimental de este capítulo.

En el siguiente cromatograma se muestra el pico obtenido para el producto (8-*p*-tolil-BODIPY tetrabromado) (Figura 1.11) y su perfil de picos en la Tabla 1.2.

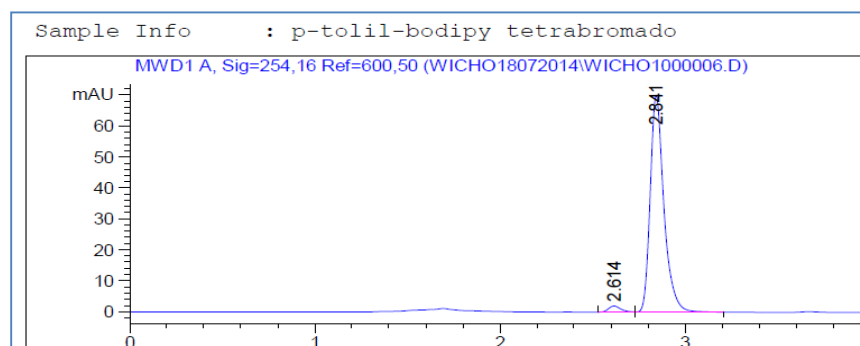
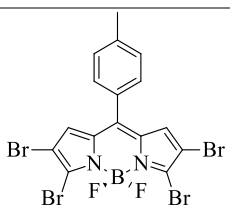
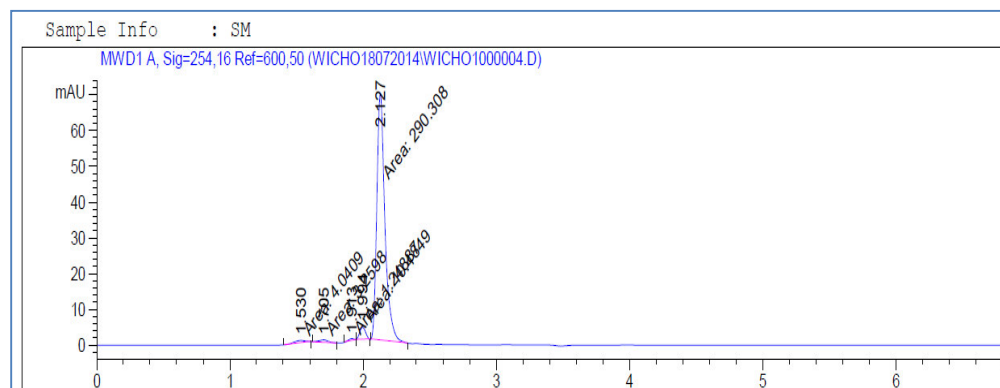


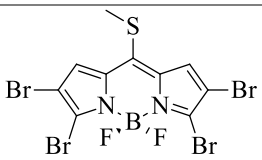
Figura 1.11. Perfil obtenido para el 8-*p*-tolil-BODIPY tetrabromado.

Tabla 1.2. Perfil de impurezas obtenido para el 8-*p*-tolil-BODIPY tetrabromado.

	254 nm		Producto
	Tiempo de retención	2.61	2.84
	Tiempo de retención relativo	0.92	1.00
	%	2.51	97.5

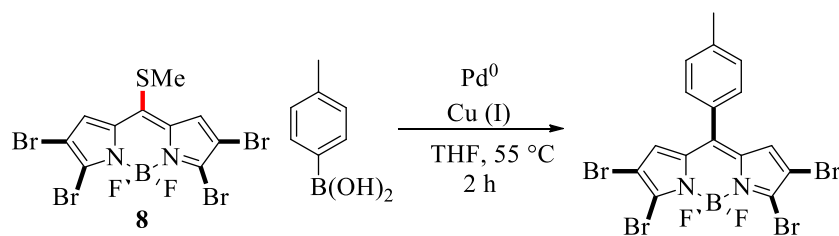
Este otro cromatograma muestra el pico obtenido para el material de partida (8-metiltio-BODIPY tetrabromado **9**) (Figura 1.12) y su perfil de picos en la Tabla 1.3.

**Figura 1.12.** Perfil obtenido para el 8-metiltio-BODIPY tetrabromado.**Tabla 1.3.** Perfil de picos obtenido para el 8-metiltio-BODIPY tetrabromado.

	254 nm				MP	Producto	
	TR	1.53	1.71	1.91	1.99	2.13	2.84
	TRR	0.54	0.60	0.67	0.70	0.75	1.00
	%	1.31	1.05	0.40	3.39	93.85	-

Teniendo el material de partida, se llevó a cabo el estudio de optimización de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl. En la Tabla 1.4 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 1.4. Resultados obtenidos en la optimización de la reacción de Liebeskind-Srogl.



Entrada	Equiv ác. Borónico	Fuente de Cobre	Fuente de paladio	% Conversión ^b
1 ^a	1	CuTC	Pd ₂ (dba) ₃	72
2 ^a	2	CuTC	Pd ₂ (dba) ₃	9
3 ^a	3	CuTC	Pd ₂ (dba) ₃	80
4 ^a	3	MeSalCu	Pd ₂ (dba) ₃	24
5 ^a	3	Ph ₂ PO ₂ Cu	Pd ₂ (dba) ₃	65
6 ^a	3	CuI	Pd ₂ (dba) ₃	- ^d
7 ^a	3	CuTC	Pd(PPh ₃) ₄	10

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo en THF durante 120 min a 55 °C. ^b El porcentaje de conversión se midió utilizando HPLC. ^d No se observó la formación del producto.

Como se puede observar, la disminución del número de equivalentes de ácido borónico en las entradas 1 y 2 afecta de manera negativa en el porcentaje de conversión, en la entrada 3, en la cual fueron utilizados 3 equivalentes del ácido borónico se observa un porcentaje de conversión de 80%, el mejor observado al comparar las entradas 1,2 y 3 (El rendimiento después de aislar el producto fue de 48% en la entrada 3).

Respecto a las fuentes de cobre (I) evaluadas, el fosfinato de cobre (entrada 5) resulta ser una buena opción, sin embargo, se obtiene un mejor porcentaje de conversión con el CuTC (entrada 3), para el caso del MeSalCu se obtiene un porcentaje de conversión muy bajo (entrada 4), y en el caso del yoduro de cobre no fue detectada la presencia de producto (entrada 6), de esto se concluye que la mejor opción como fuente de cobre es el CuTC.

En la entrada 7 se probó el tetrakis trifenil fosfina de paladio, sin embargo, no se observa una mejor conversión comparada con la entrada 3 en la cual fue utilizado el Pd₂(dba)₃.

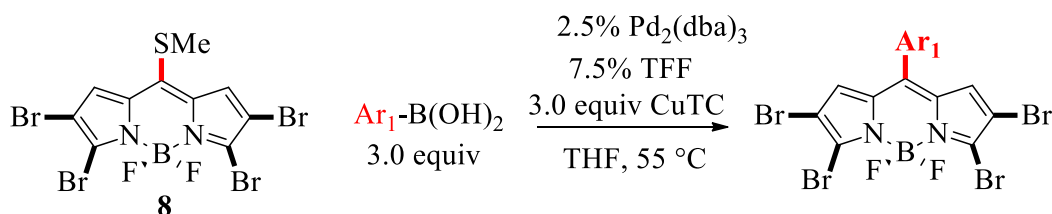
Después de esta optimización se llega a la conclusión de que las mejores condiciones de reacción quedan de la siguiente manera.

- 3 equivalentes de ácido borónico, 3 equivalentes de CuTC, Pd₂(dba)₃ como fuente de paladio y TFF como co-ligante.

1.4.2 Funcionalización de la posición meso

Una vez encontradas las condiciones de reacción óptimas para el acoplamiento de Liebeskind-Srogl, se obtuvo la primera familia de compuestos funcionalizados en la posición *meso*, a excepción del 2-ferrocenil y 2-tienil.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para la funcionalización en la posición *meso* (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Resultados de la reacción de L-S.

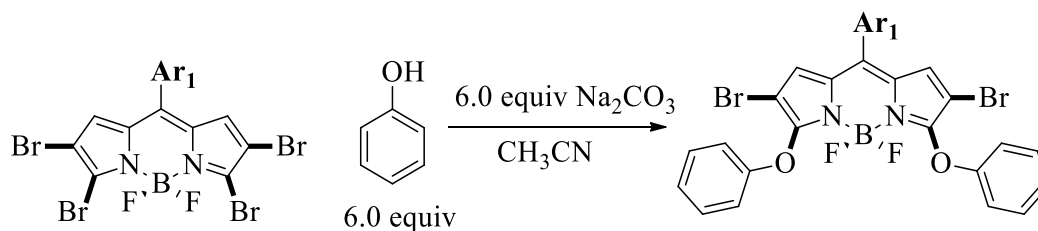
Entrada	Ar ¹	Tiempo de reacción	Rendimiento ^a %	Compuesto
1	<i>p</i> -tolil	2 h	50	10
2	<i>o</i> -tolil	1 h	76	11
3	<i>p</i> -formil	1 h	38	12
4	<i>p</i> -metoxi	40 min	63	13
5	fenil	2 h	18	14
6	<i>N,N</i> -dimetilaminofenil	1 h	83	15
7	2-ferrocenil	1 h	22	16 ^b
8	2-tienil	45 min	42	17 ^b

^a El rendimiento es aislado. ^b Fue observado el producto del doble acoplamiento.

En la síntesis de esta familia, se obtienen rendimientos que van de malos (entrada 5) a muy buenos (entrada 6), para el caso de las entradas 7 y 8, se obtienen los productos del doble acoplamiento (posición 2 y *meso* del BODIPY) para estos derivados se decidió dejar de lado la secuencia al observarse resultados diferentes a los demás. Con el resto de los derivados en nuestras manos, nos fue posible comenzar con las reacciones de S_NAr utilizando el fenol como nucleófilo.

1.4.3 Funcionalización de las posiciones 3 y 5 con fenoles.

En la Tabla 1.6 se muestran las condiciones de reacción generales para esta reacción y los resultados obtenidos.

Tabla 1.6. Resultados de la reacción de S_NAr.

Entrada	Ar ¹	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Compuesto
1	<i>p</i> -tolil	6 h	80	18
2	<i>o</i> -tolil	3 h	77	19
3	<i>p</i> -formil	3 h	57	20
4	<i>p</i> -metoxi	5 h	72	21
5	fenil	3 h	60	22
6	<i>N,N</i> -dimetilaminofenil	-	- ^a	-

^a Se observó la descomposición del material de partida.

Para el caso de la entrada 6, no se logra detectar la presencia de un producto, lo único que se observa es una banda en la línea base que no se mueve ni con disolventes polares.

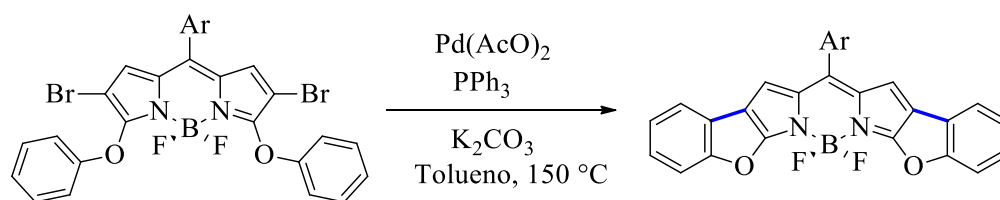
En el caso de las entradas restantes, los compuestos se obtuvieron sin mayor problema, respecto a los rendimientos obtenidos se puede decir que son buenos.

Ya con estos productos en nuestras manos se decidió continuar con la reacción de ciclación para dar lugar a la primera familia de compuestos ciclados.

1.4.4 Reacción de ciclación.

En la Tabla 1.7 se muestran las condiciones de reacción generales para ésta reacción y los resultados obtenidos. En la literatura este tipo de reacciones son llevadas a cabo a reflujo por varios días, nosotros intentamos utilizar un tubo sellado de pared gruesa y vimos una mejora en los tiempos de reacción.

Tabla 1.7. Resultados de la reacción de arilación.



Entrada	Ar ¹	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Compuesto
1	<i>p</i> -tolil	7 h	59	23
2	<i>o</i> -tolil	6 h	66	24
3	<i>p</i> -formil	5 h	67	25
4	<i>p</i> -metoxi	6 h	48	26
5	fenil	6 h	72	27

Con esto se logró sintetizar la primera familia propuesta. En seguida se muestran las fotografías de los compuestos en luz blanca (izquierda) y a 365 nm (derecha) (Figura 1.13).

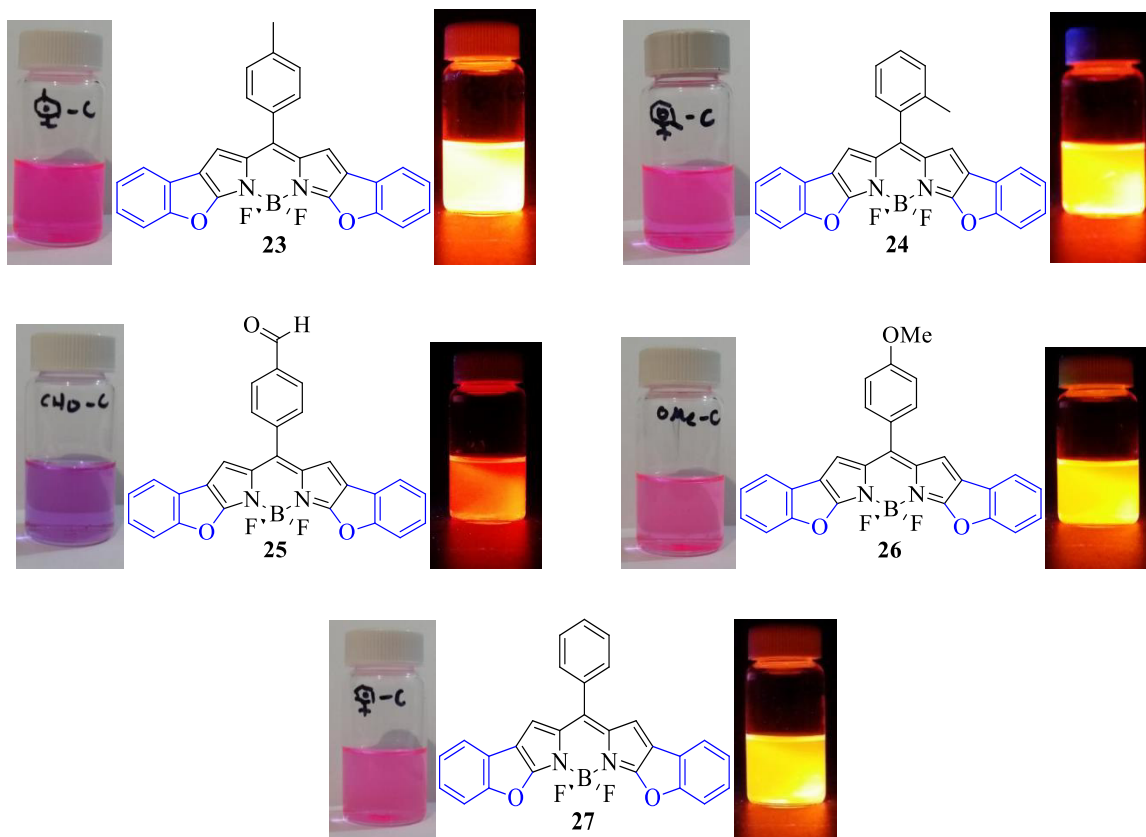


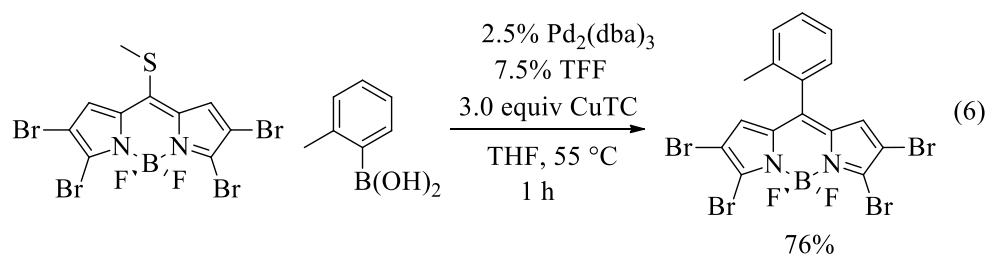
Figura 1.13. Productos de la reacción de arilación de la primera familia.

1.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LA SEGUNDA FAMILIA PROPUESTA

(Síntesis de la segunda familia de compuestos)

Respecto a la segunda familia de compuestos, se sintetizó el material de partida, el 8-*o*-tolilBODIPY tetrabromado de acuerdo a la ec. 6.

1.5.1 Síntesis del material de partida

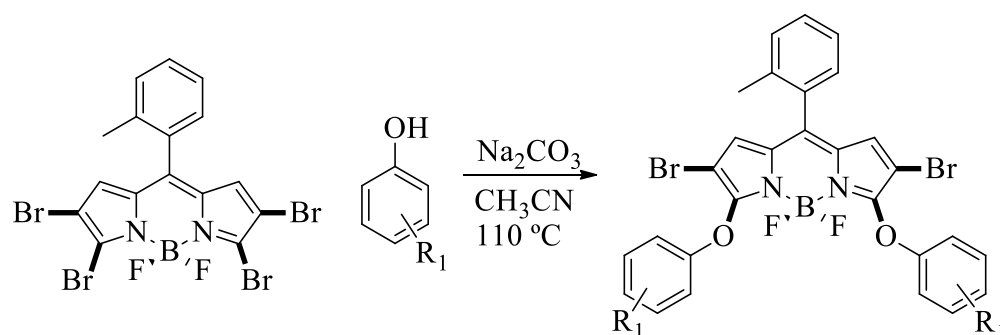


Teniendo el material de partida se comenzó a trabajar en las reacciones de S_NAr con los diferentes derivados fenólicos.

1.5.2 Reacción en las posiciones 3 y 5 con los derivados del fenol

Los resultados de esta reacción se muestran en la Tabla 1.8. Para todas las entradas fueron utilizados 6 equivalentes del derivado fenólico correspondiente, excepto para la entrada 4 en la cual se observa descomposición al adicionar más de 4 equivalentes.

Tabla 1.8. Resultados de la reacción con diferentes derivados fenólicos.



Entrada	Derivado fenólico	Tiempo de reacción	Rendimiento ^b %	Compuesto
1	<i>p</i> -fluorofenol	2 h	79	28
2	4-(hexiloxi)fenol	2 h	90	29
3	<i>p</i> -tert-butil fenol	1 h	90	30
4	1-naftol ^a	1 h	81	31
5	<i>p</i> -iodo fenol	2 h	58	32
6	4-hidroxi fenil ácido borónico pinacol ester	2.5 h	- ^c	-
7	1-hidroxipireno	15 min	- ^d	-

^a Fueron utilizados 4 equivalentes del 1-naftol. ^b Rendimientos aislados. ^c Se descompone el producto al purificarlo. ^d Descomposición del material de partida.

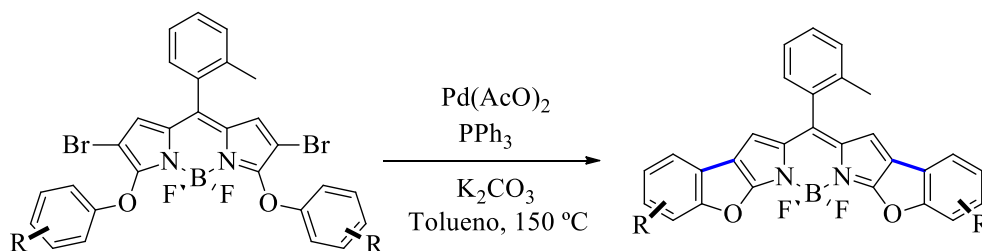
Los resultados de esta reacción son buenos en general, se obtienen excelentes rendimientos en periodos cortos de reacción., excepto para las entradas 6 y 7. En el caso de la entrada 6 en la cual se descompone el producto al pasarlo por la columna, se intentó llevar a cabo la cristalización del crudo para ver si se podía obtener el compuesto, sin embargo, lo mejor que se obtiene son mezclas del compuesto y el pinacol éster remanente, respecto a este producto se decidió dejarlo de lado y enfocarnos en la siguiente reacción.

Con estos compuestos en nuestras manos, decidimos continuar con la secuencia de reacciones y llevar a cabo la ciclación para obtener la segunda familia de compuestos.

1.5.3 Reacción de ciclación segunda familia

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la reacción de ciclación. (Tabla 1.9). Con esto se logra preparar la segunda familia de compuestos.

. **Tabla 1.9.** Resultados de la reacción de ciclación para la segunda familia.



Entrada	Derivado fenólico	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Compuesto
1	<i>p</i> -fluorofenol	6 h	75	33
2	4-(hexiloxi)fenol	7 h	69	34
3	<i>p</i> -tert-butil fenol	6 h	64	35
4	1-naftol	7 h	36	36
5 ^a	<i>p</i> -iodo fenol	30 min	-	-

^aDescomposición del material de partida

Los rendimientos obtenidos van de modestos a buenos, en la entrada 5 es muy probable que el yodo pueda estar participando en una reacción secundaria con el paladio provocando que la reacción de ciclación no se lleve a cabo. En seguida se muestran las fotografías de los compuestos en luz blanca (izquierda) y a 365 nm (derecha) (Figura 1.14).

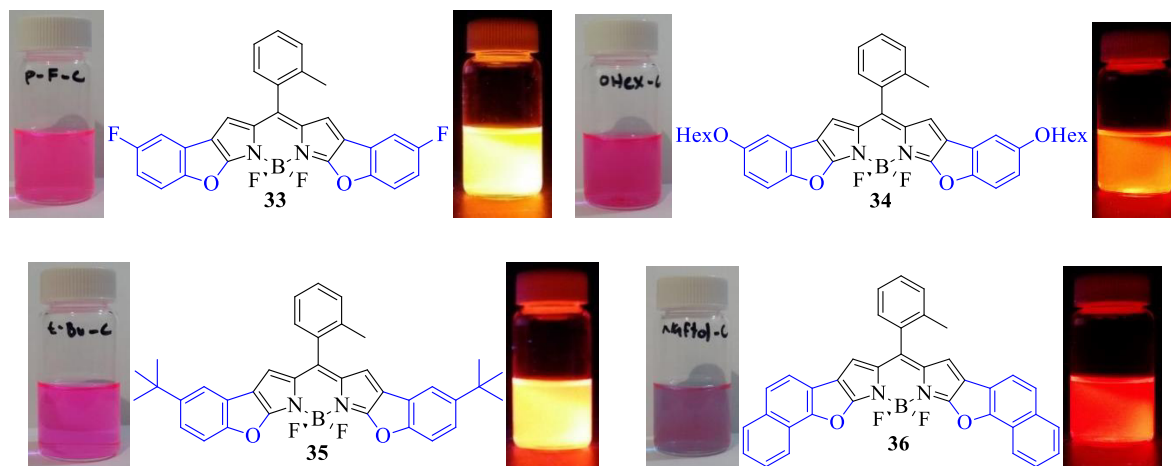
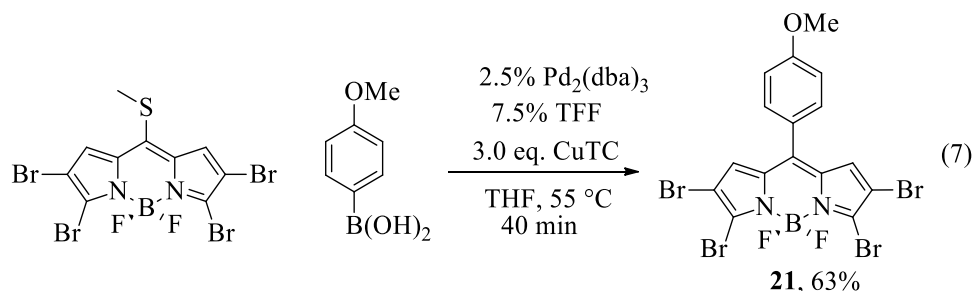


Figura 1.14. Productos de la reacción de arilación segunda familia.

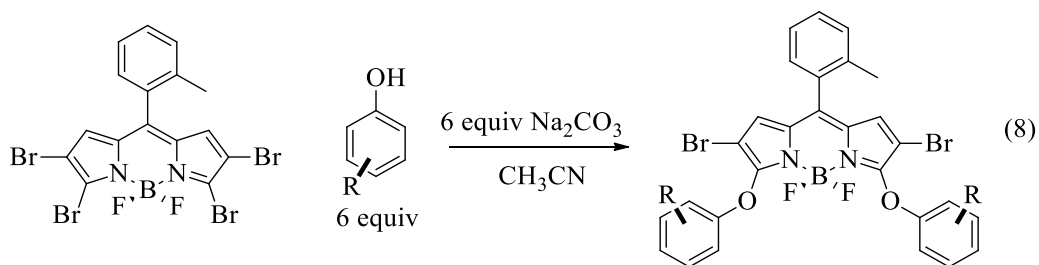
1.6 SÍNTESIS DE LOS EJEMPLOS ÚNICOS

La síntesis de estos ejemplos se inició con la síntesis del material de partida de acuerdo a la ec. 7.



1.6.1 Desplazamiento de los bromos en 3 y 5 con estrona y *L*-tirosina

Teniendo el material de partida, nos dimos a la tarea de llevar a cabo el desplazamiento de los bromos en las posiciones 3 y 5 con el éster de la *L*-tirosina y la estrona, las condiciones generales se muestran en la ec. 8.



A continuación, en la Figura 1.15 se muestran los productos obtenidos, además se muestran también las fotografías en solución de los productos (izquierda: luz blanca, derecha: 365 nm).

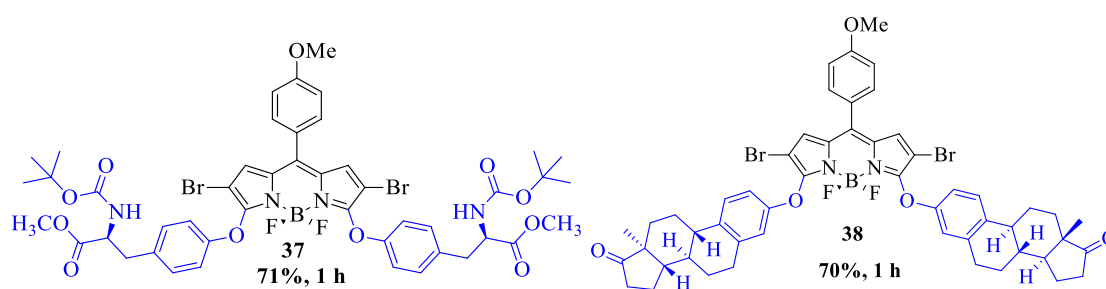
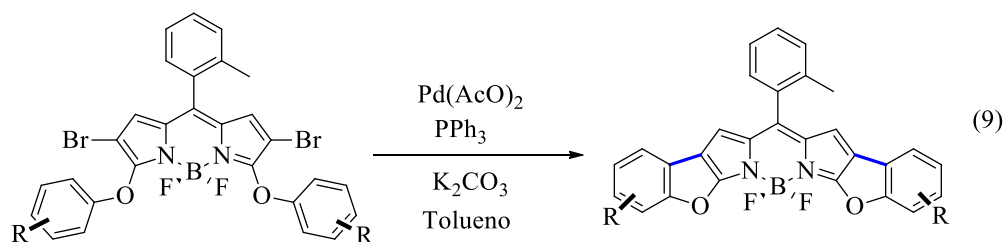


Figura 1.15. Productos de la reacción de sustitución con estrona y *L*-tirosina.

Se observan resultados buenos respecto al tiempo de reacción y rendimiento en ambas reacciones. Con estos compuestos se continúa con la secuencia propuesta.

1.6.2 Reacción de ciclación sobre **33** y **34**

En la ec. 9 se muestran las condiciones generales utilizadas para llevar a cabo la ciclación de los derivados.



A continuación, en la Figura 1.16 se muestran los productos obtenidos, se muestran además las fotografías en luz blanca (izquierda) y luz ultravioleta a 365 nm (derecha).

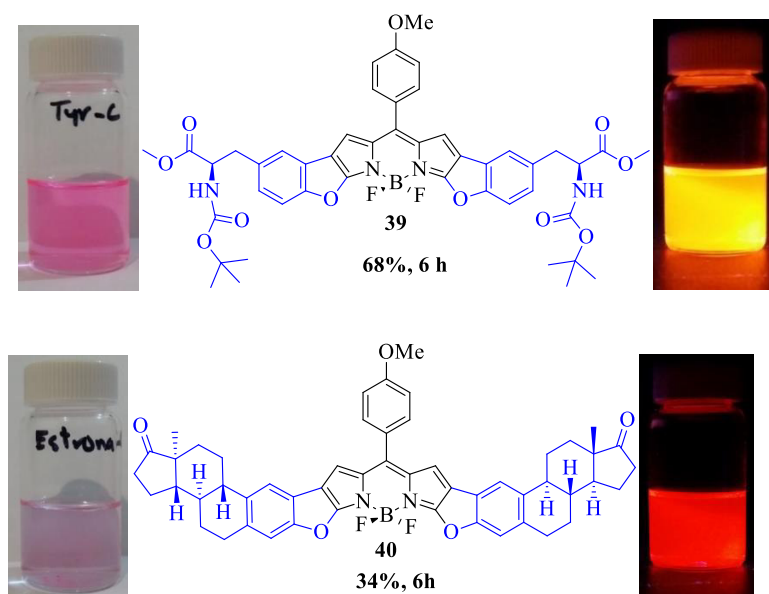


Figura 1.16. Productos de la reacción de arilación ejemplos únicos.

A pesar de no tener excelentes rendimientos, se lograron obtener los productos, los cuales muestran una complejidad estructural bastante interesante, en el caso de la estrona, es muy notorio a simple vista el desplazamiento en la longitud de onda de emisión hacia el rojo.

Ahora bien, en el caso de la estrona es posible llevar a cabo la ciclación en dos sitios diferentes, sin embargo, se obtiene única y exclusivamente el derivado ciclado en la posición que se muestra en la Figura 1.17.

Para corroborar la posición en la cual se llevó a cabo la ciclación fue necesario obtener análisis de resonancia en dos dimensiones.

El análisis comenzó con el espectro de protón. Este espectro muestra dos singuletes a campos bajos que corresponden a los hidrógenos marcados como d y e. El desdoblamiento de la señal sugiere el producto mostrado en la Figura 1.17.

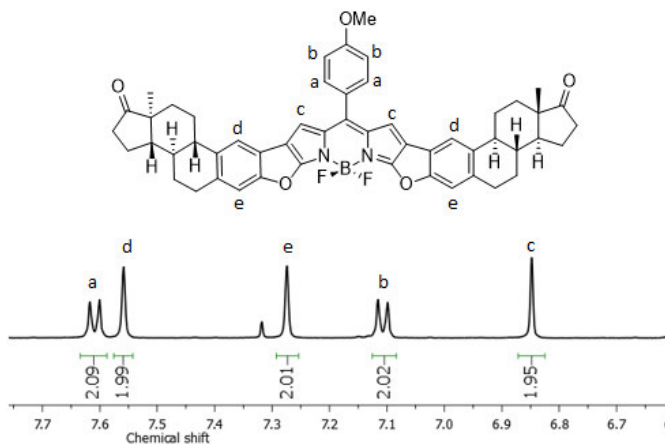


Figura 1.17. Ampliación del espectro de ^1H del producto ciclado de la estrona **40**.

Ahora, en el experimento COSY, de haberse ciclado en la otra posición posible (compuesto marcado como A en la Figura 1.18), deberíamos observar la correlación entre los protones f y g de la estructura, además también se obtendría el desdoblamiento para esas dos señales como dobletes.

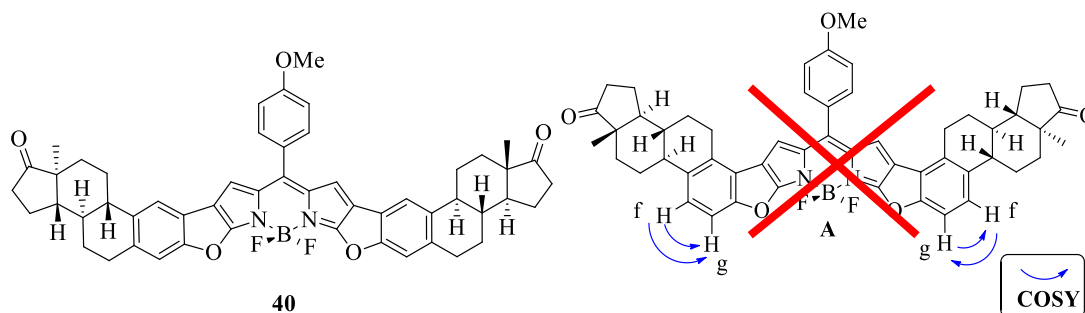


Figura 1.18. Posibles productos ciclados con la estrona.

En la Figura 1.19 se muestra claramente que no existe dicha correlación, y con esto se concluye que el producto es **40** y no A.

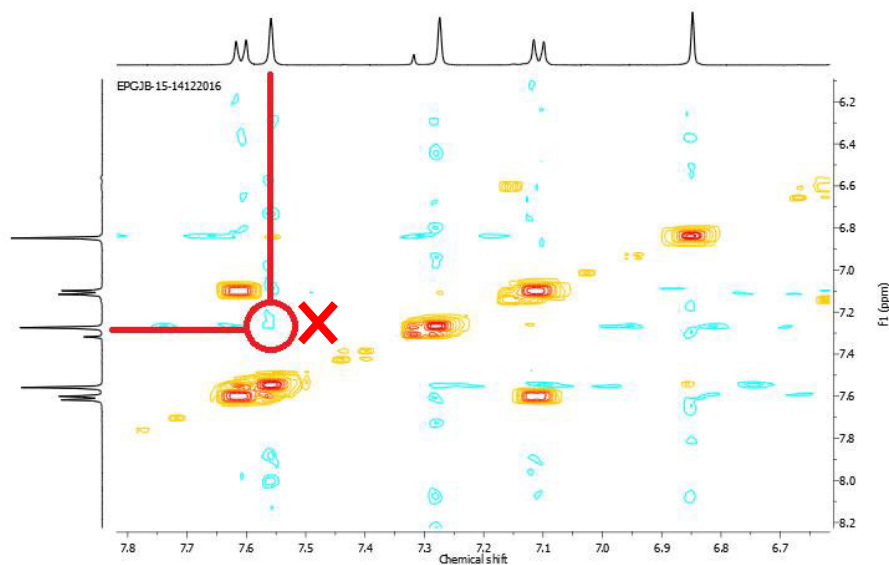
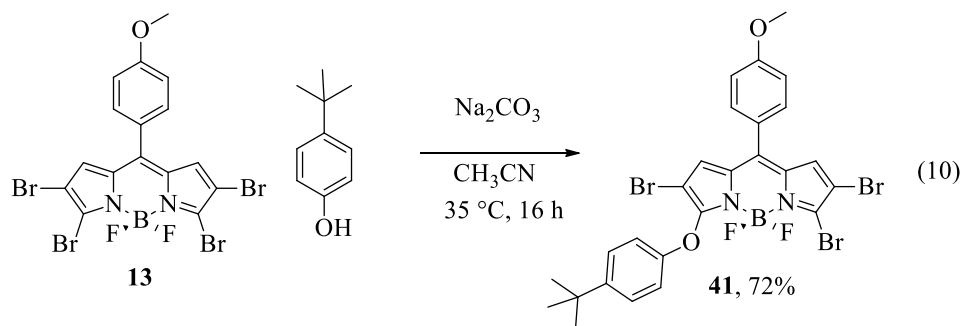


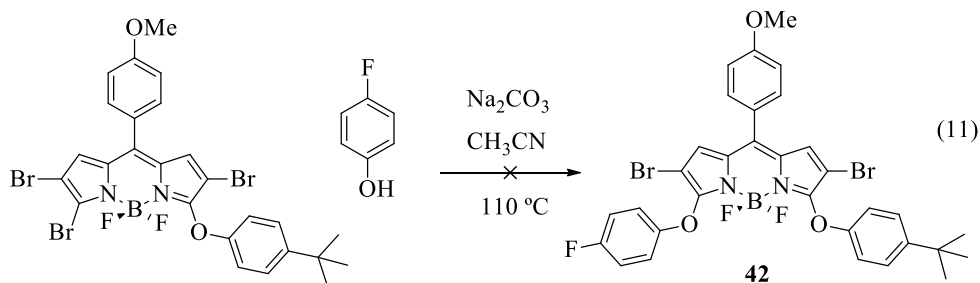
Figura 1.19. Ampliación del espectro COSY del producto ciclado de la estrona.

1.7 Síntesis del producto no simétrico

Teniendo **13**, nos dimos a la tarea de sintetizar el material de partida de acuerdo a la ec. 10.

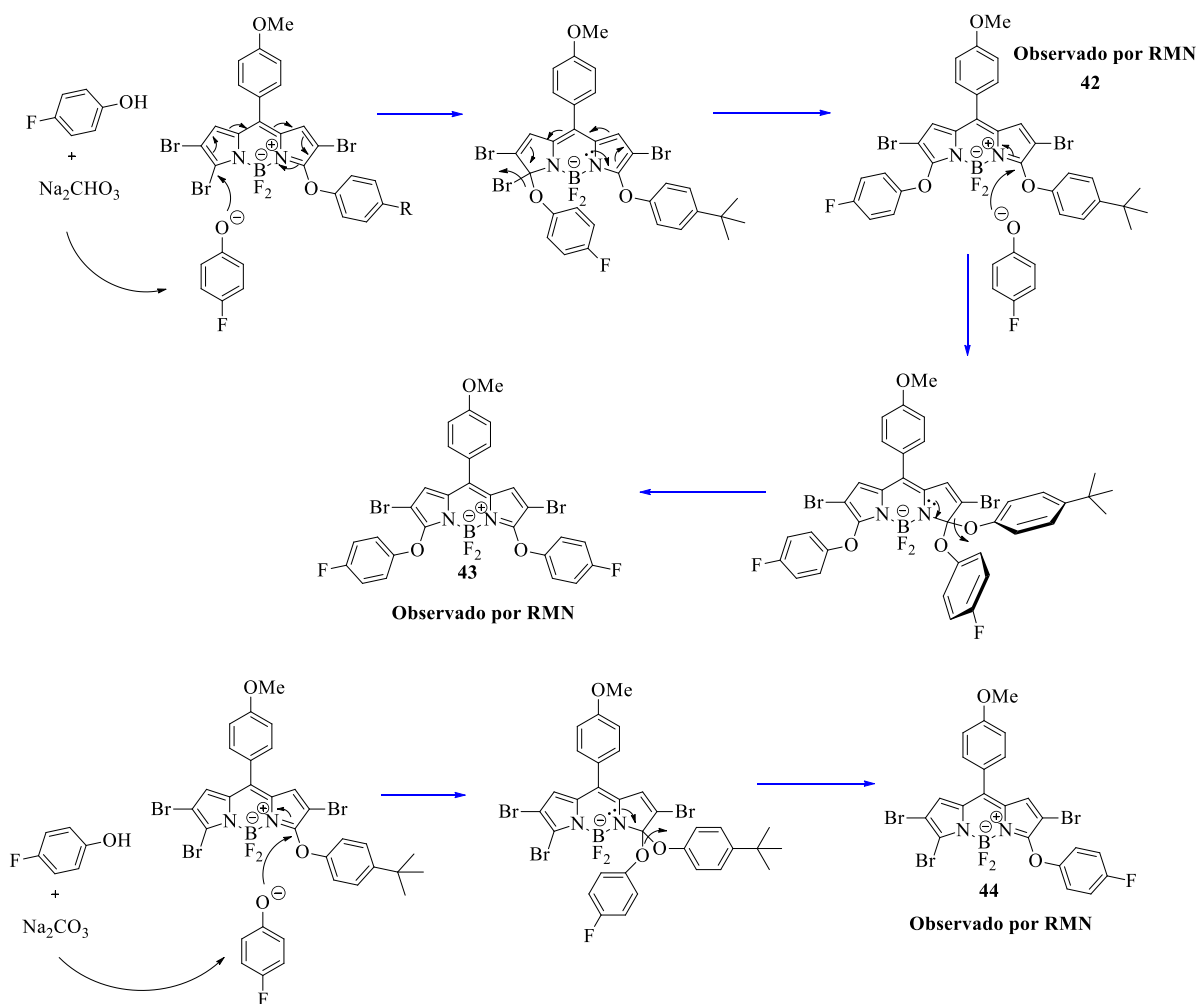


Se obtiene **41** con buen rendimiento y sin problemas, con este material de partida se intentó el segundo desplazamiento con el *p*-fluorofenol (ec. 11).



Como resultado, se obtienen al menos 5 nuevas bandas en CCF. Después de identificar las mayoritarias por RMN, nos damos cuenta de que no solo estamos obteniendo el producto no simétrico **42** (en muy bajo rendimiento), estamos obteniendo además el producto de la doble sustitución simétrica del *p*-fluorofenol **43**, y se identifica también el producto monosustituido del *p*-fluorofenol **44**. ¿Pero qué está sucediendo?

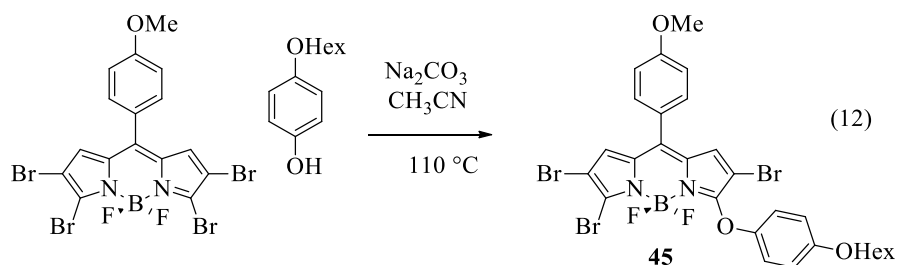
Observando el mecanismo de reacción, podemos darnos cuenta de que no solo es posible obtener el producto no simétrico deseado, si no que la posición que ya se encuentra funcionalizada en el material de partida y/o producto pueden ser también funcionalizada por un fenol diferente, esto a través de una reacción de adición-eliminación en las posiciones 3 y 5 como se muestra en el Esquema 1.15.



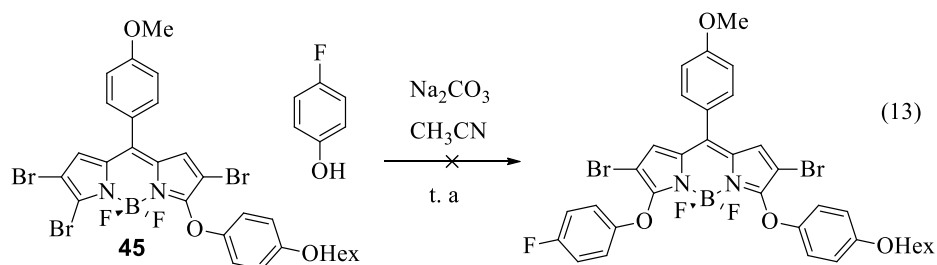
Esquema 1.15. Mecanismo propuesto para la obtención de **42**, **43** y **44**.

Para evitar esto, se decidió modificar la temperatura de la reacción. En lugar de llevarla a cabo a 110 °C, se intentó a temperatura ambiente.

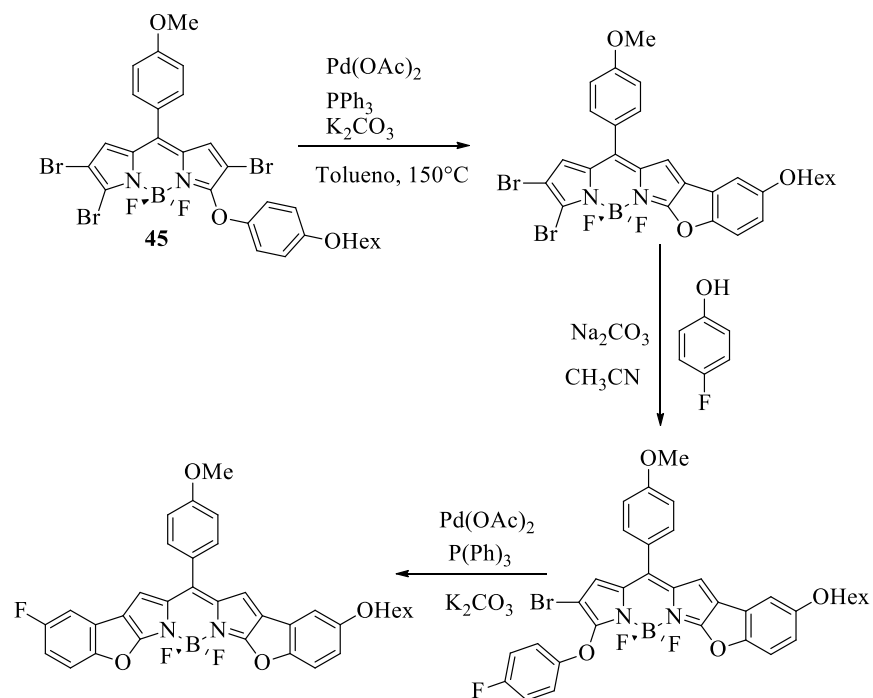
Intentando evaluar en el producto final la presencia de un grupo donador y uno electrodonador, se decidió cambiar de material de partida y se preparó **45** de acuerdo a la ec. 12.



Después de tener **45** con un rendimiento de 77%, nos dimos a la tarea de intentar la segunda sustitución con *p*-fluorofenol de acuerdo a la ec. 13.

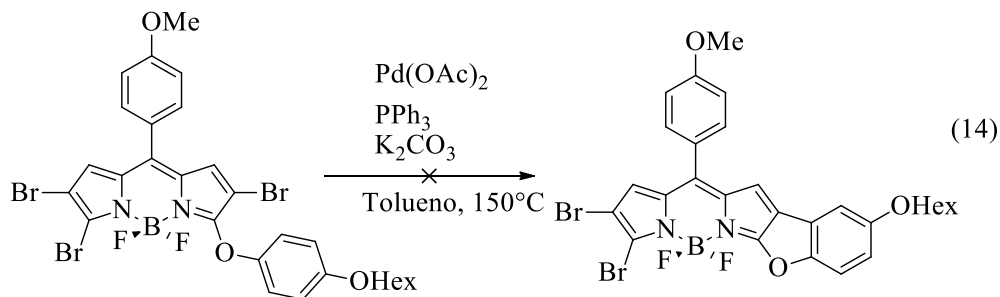


Se mantuvo la reacción a temperatura ambiente por 20 horas y se observa además de material de partida remanente, la formación de 7 nuevas bandas. Se decide descartar la reacción y replantear la síntesis del derivado no simétrico de acuerdo al Esquema 1.16.



Se propone tomar **45** e intentar la reacción de ciclación, después, llevar a cabo el segundo desplazamiento con el *p*-fluorofenol para finalmente realizar la segunda reacción de ciclación.

Al llevar a cabo la reacción de ciclación utilizando las condiciones de reacción mostradas en la ec. 14. Se observa que el material de partida no reacciona, se forma una nueva banda, pero en trazas, después de 20 horas de reacción se observa lo mismo.



Con estos intentos se llega a la conclusión de que, al menos mediante ésta metodología no es posible llevar a cabo la síntesis del derivado no simétrico y se decide dejar de lado su síntesis.

1.8 CONCLUSIONES

Primeramente, se desarrolló una metodología para llevar a cabo la tetrabromación del 8-metiliodobodipy utilizando NBS.

Se demostró que el material de partida 8-metiliodobodipy tetrabromado posee reactividad ortogonal, ya que nos fue posible llevar a cabo la funcionalización de la posición *meso* utilizando la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, todo esto dejando intactos los 4 bromos. Excepto con los ácidos borónicos 2-ferrocenil y el 2 tienil, con los cuales se obtienen los derivados doblemente substituidos.

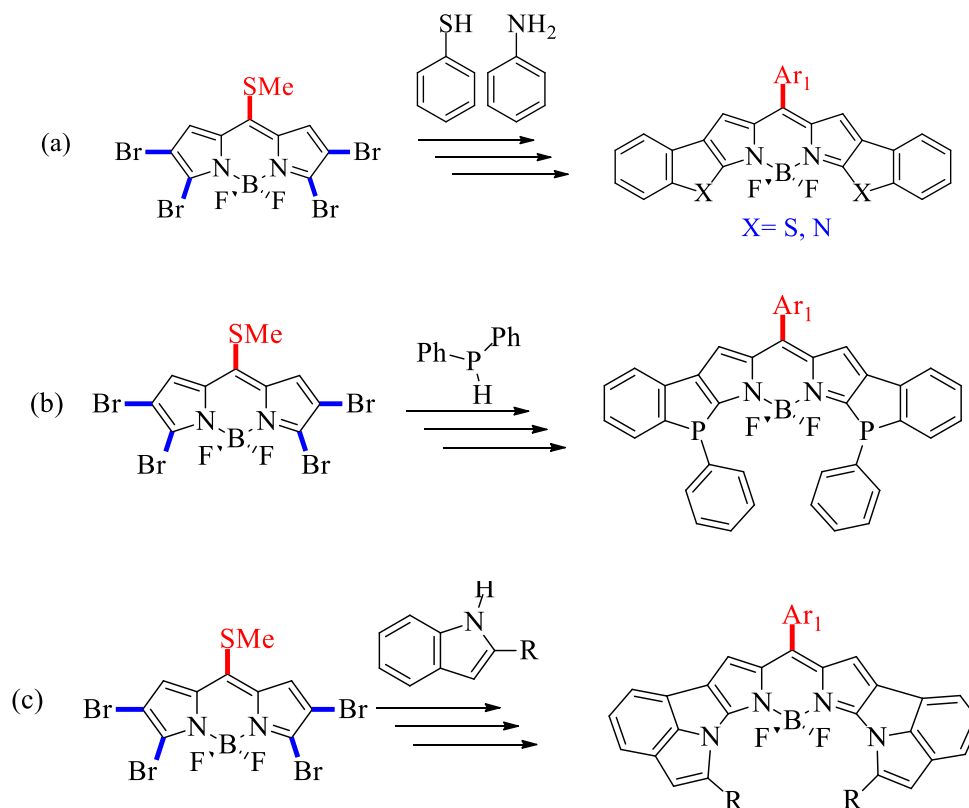
Se logró llevar a cabo la reacción de adición-eliminación con fenoles y diferentes derivados del fenol, se observaron muy buenos rendimientos en estas reacciones, excepto para el *N, N*-dimetil-aminofenil bodipy tetrabromado, y el 1-hidroxipireno como derivado fenólico, pues en ambas reacciones no fue posible la formación del producto

Se logró llevar a cabo la reacción de ciclación para obtener compuestos con anillos α -*O*-fusionados simétricos, con esto se generaron 11 nuevos compuestos ciclados que emiten hacia longitudes de onda cercanas al rojo.

Se demostró que, es posible llevar a cabo el marcaje de biomoléculas como el éster de la *L*-tirosina sin mayor problema, además fue posible el marcaje de la estrona para obtener una molécula con propiedades fotofísicas bastante interesantes.

1.9 PERSPECTIVAS

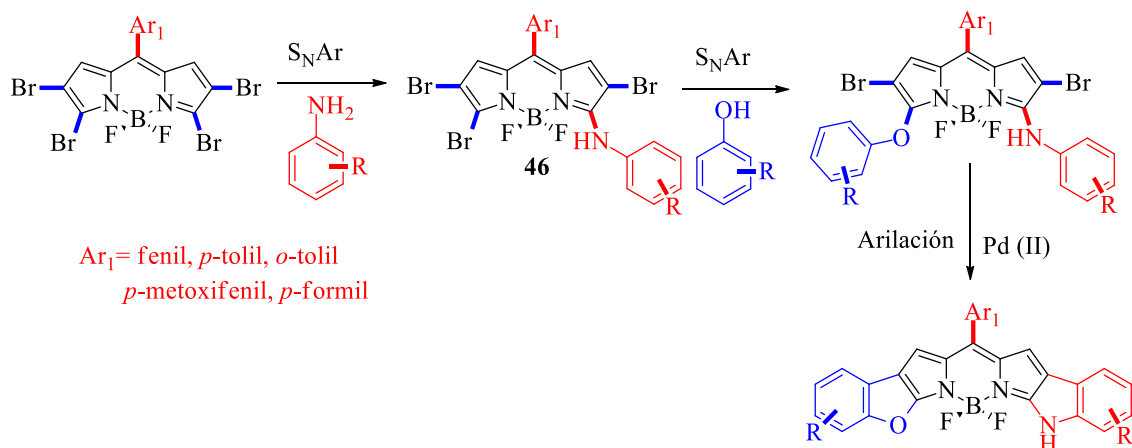
Como perspectivas en este proyecto, queda abierta la posibilidad de generar diferentes familias de compuestos ciclados utilizando diferentes nucleófilos en las posiciones 3 y 5. La reacción podría funcionar con tiofenoles, anilinas (a), fosfinas (b) e incluso utilizando derivados indólicos (c) (Esquema 1.17).



Esquema 1.17. Propuesta para acceder a diferentes productos ciclados.

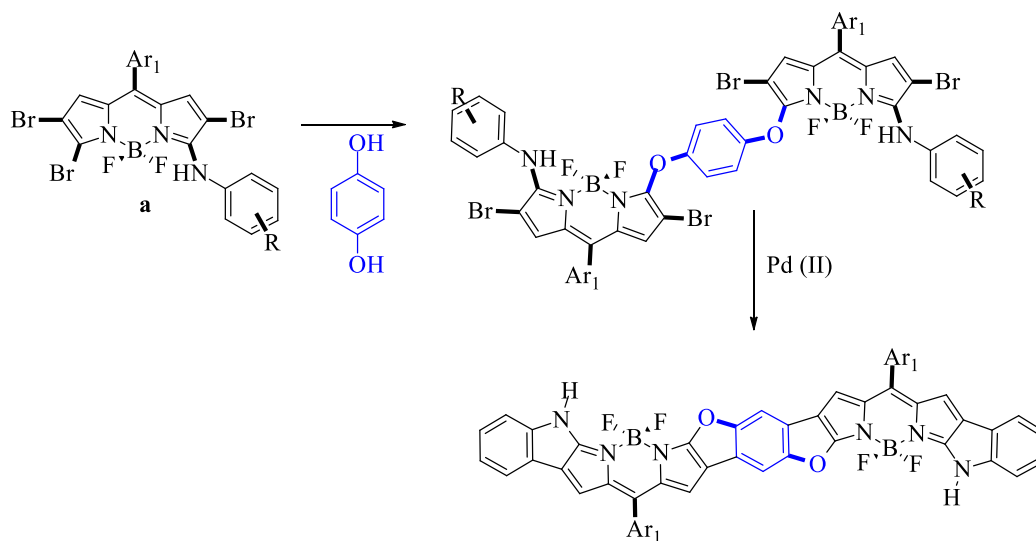
Ahora, para el caso del derivado no simétrico, se podría utilizar una anilina para llevar a cabo la primera sustitución y obtener el compuesto **46**, este nuevo compuesto sería análogo a una amida, las cuales se saben son menos reactivas, de esta forma sería menos susceptible a llevar a cabo una reacción de adición eliminación sobre la posición ya sustituida.

Finalmente, la reacción de ciclación nos daría el producto no simétrico, con esta secuencia sería posible el estudio sistemático de diferentes sustituyentes en la posición *meso* y diferentes anilinas y fenoles (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Propuesta para acceder a producto no simétricos ciclados.

Utilizando esta secuencia existiría la posibilidad de preparar incluso un derivado doble como se propone en el Esquema 1.19.



Esquema 1.19. Propuesta para acceder a un producto ciclados doble.

1.10 PARTE EXPERIMENTAL

Todos los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los BODIPYs son comerciales a menos que se especifique lo contrario. Los datos espectrales de compuestos conocidos coinciden con los reportados en la literatura. Los espectros de ^1H NMR, ^{13}C NMR y experimentos en 2 dimensiones fueron obtenidos en soluciones de CDCl_3 , acetona deuterada o CD_2Cl_2 usando un espectrómetro de 500 MHz. Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidades (s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete)), constantes de acoplamiento, J (Hz), e integración. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos en un espectrómetro FTIR Perkin-Elmer spectrum 100. Los picos reportados están en (cm^{-1}) con las siguientes intensidades relativas: i (intenso, 67-100%), m (medio, 40-67%), y d (débil 20-40%). Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Stanford Research Systems EZ-Melt apparatus y no están corregidos. El análisis de masas fue realizado en un espectrómetro de masas de alta resolución con sistema de ionización por electronebulización y analizador de masas cuadrupolo – tiempo de vuelo, ESI (captive spray source)-QTOFMS modelo maxis impact de Bruker Daltonics. Las columnas cromatográficas fueron realizadas en SiO_2 gel (70-230 mesh, 0.63-0.2 mm). Las placas de CCF fueron eluidas en SiO_2 gel en placas de aluminio (fluka) usando AcOEt/hexano, THF/hexano, acetona hexano o cloroformo/hexano como fases móviles. Para propósitos de caracterización, los productos fueron cristalizados en CH_2Cl_2 /éter de petróleo.

Método analítico HPLC

Equipo: Agilent serie 1200

Columna: ZORBAX Eclipse XDB-C18; 4.6 x 150 mm, 5 μm

Fase móvil: Acetonitrilo

Tipo de método: Isocrático

Flujo: 1 mL/min

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Longitudes de onda: 254 nm, 280 nm y 360 nm

Tiempo de corrida: 7 min.

Volumen de inyección: 15 μ L

Tiempo de retención: 2.10 min metil-tio-BODIPY tetrabromado (material de partida), calculado en base al producto con tiempo de retención de 2.84 min (*p*-tolil-BODIPY tetrabromado).

Tiempo de retención relativo: 0.74 metil-tio-BODIPY tetrabromado (MP), calculado en base al producto con tiempo de retención relativo de 1.0 (*p*-tolil-BODIPY tetrabromado).

Filtrado de la muestra: El crudo se pasó por una cama de SiO₂-gel utilizando acetato de etilo como disolvente (crudo 1), se llevó a sequedad el filtrado y de este sólido se pesaron 0.5 mg y se disolvieron en 2 mL de acetonitrilo (crudo 2). Ya disuelto se filtró utilizando un acrodisco de 0.4 micras (crudo 3).

Inyección de la muestra: Se tomaron 15 μ L del crudo 3 y se inyectaron utilizando la micro jeringa.

Nota: todas las reacciones se detuvieron a los 120 minutos y todas estuvieron sometidas al mismo tratamiento como crudos.

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl (PG1). En un tubo Schlenk equipado con un agitador magnético se adicionó **8** (1.0 equiv), el ácido borónico correspondiente (3.0 equiv), y THF (0.03 M). La mezcla se deoxigenó con N₂ por 3 min, después se agregó el Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), trifurilfosfina (7.5%) y CuTC (3.0 equiv) bajo atmósfera de N₂. Después el tubo se sumergió en un baño precalentado a 55 °C. El baño se removió después de que el material de partida **8** se consumió por completo (CCF, AcOEt/hexanos). Después de que la mezcla alcanzó temperatura ambiente, se evaporó el exceso de disolvente en el evaporador rotatorio y el crudo de

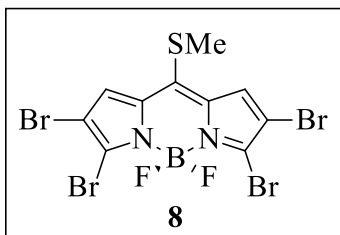
reacción se adsorbió en SiO₂ gel, se secó bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel usando AcOEt/hexanos como eluyente.

Procedimiento general para la sustitución nucleofílica con fenol y derivados del fenol (PG2). En un tubo sellado de pared gruesa provisto de agitador magnético se adicionó el correspondiente BODIPY (1.0 equiv), fenol (4 o 6 equiv), Na₂CO₃ (4 o 6 equiv) y acetonitrilo (0.02 M), después la mezcla se deoxigenó con N₂ durante 5 minutos. Se cerró el tubo y la solución se agitó a 110 °C hasta que el material de partida se consumió (se monitoreó la reacción por CCF, AcOEt/hexanos, THF/hexanos o acetona/hexanos como se indique). El baño de aceite se removió después de que el material de partida se consumió por completo. Después de que la mezcla alcanzó temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a sequedad para después adsorber el crudo de reacción en SiO₂ gel, el compuesto fue purificado por columna cromatográfica en SiO₂ gel usando THF/hexanos, acetona/hexanos, CHCl₃/hexanos como sea indicado.

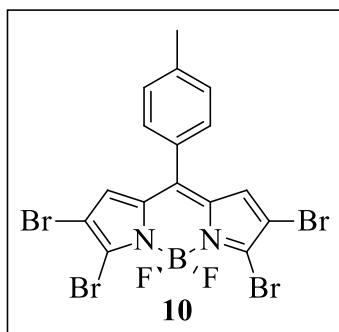
Procedimiento general para la reacción de ciclación (PG3). En un tubo sellado provisto de agitador magnético se adicionó el correspondiente BODIPY (1 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), PPh₃ (0.1 equiv), K₂CO₃ (3 equiv) y tolueno, después la mezcla fue deoxigenada por 5 minutos. El tubo se cerró y la solución fue agitada a 150 °C hasta la completa desaparición del material de partida (la reacción se monitoreó por CCF utilizando, AcOEt/hexanos, THF/hexanos o CHCl₃ como sea indicado en cada caso). El baño de aceite se removió después de verificar el término de la reacción. Después de que la mezcla alcanzó temperatura ambiente, el exceso de disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo de reacción se adsorbió en SiO₂ gel, se secó bajo vacío y se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel usando THF/hexanos o CHCl₃/hexanos, como sea indicado en cada caso.

Procedimiento general para la reacción de sustitución nucleofílica en la posición 3 con fenol (PG4). En un tubo Schlenk bajo atmósfera de N₂ provisto de agitador magnético se adicionó el BODIPY correspondiente (1.0 equiv), fenol (2 equiv), Na₂CO₃ (2 equiv) y acetonitrilo (0.02M), después la mezcla se deoxigenó con N₂ durante 5 minutos. La solución resultante se agita a temperatura ambiente hasta que el material de partida se termine (la

reacción se monitoreó por CCF, CHCl₃/hexanos). Después de que el material de partida se consumió, el disolvente se evaporó a sequedad utilizando evaporador rotatorio. El crudo se adsorbió en SiO₂ gel, secado bajo vacío y purificado por columna cromatográfica en SiO₂ gel usando CHCl₃/hexanos.

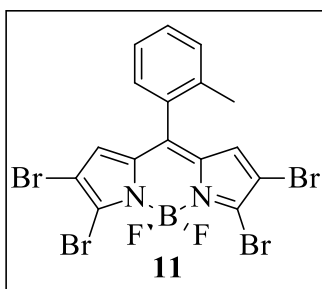


Síntesis de 8. 9 (30 mg, 0.126 mmol, 1 equiv), *N*-bromosuccinimida (112.1 mg, 0.63 mmol, 5.0 equiv) y ácido acético (4.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se adicionó agua (30 mL) y se ajustó el pH utilizando Na₂CO₃ saturado hasta alcanzar pH 7. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (5 x 20 mL), se separaron las fases, la fase orgánica se secó con MgSO₄ y se filtró. Se removió el disolvente en evaporador rotatorio y el crudo se adsorbió en SiO₂ gel, se secó y se purificó utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **8** como un sólido rojo oscuro (35 mg, 0.063 mmol, 50%). CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.25); pf 212-214°C; IR (KBr, cm⁻¹): 2669 (d), 1516 (i), 1441 (m), 1364 (i), 1335 (i), 1303 (m), 1237 (i), 1161 (i), 1097 (i), 979 (m), 966 (m), 916 (i), 819 (d), 808 (d), 744 (d), 632 (d), 587 (d), 502 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 2H), 2.83 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 147.7, 134.9, 133.5, 128.7, 111.8, 21.5. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₀H₅BBr₄F₂N₂SK [M+K]⁺ 592.6560, encontrado 592.6547.



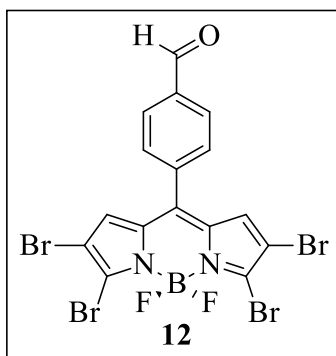
Síntesis de 10. De acuerdo a PG1. **8** (25 mg, 0.045 mmol), *p*-tolil ácido borónico (18.4 mg, 0.135 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.0 mg, 1.1 × 10⁻³ mmol), TFF (0.79 mg, 3.4 × 10⁻³ mmol), y CuTC (25.8 mg, 0.135 mmol). Después de 2 h de reacción se purificó el crudo utilizando 0.2% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **10** como un sólido rojo oscuro (13 mg, 0.022 mmol, 48%). CCF (20% THF/hexanos, R_f = 0.79); pf > 260 °C descompone; IR (KBr, cm⁻¹): 3689 (d), 2919 (d), 1607 (d), 1569 (m), 1542 (i), 1450 (d), 1360 (i), 1317 (m), 1307 (m), 1234 (i), 1187 (m), 1138 (m), 1095 (i), 1022 (d), 993 (d), 904 (d), 840 (d), 826 (d), 741 (d), 702 (d), 488 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 142.5, 135.0,

134.9, 131.7, 130.6, 129.8, 129.1, 112.0, 21.7. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{17}H_{10}BBr_4F_2N_2$ $[M+H]^+$ 598.7596, encontrado 598.7619.



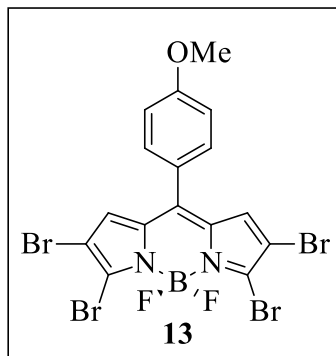
Síntesis de 11. De acuerdo a PG1. **8** (20 mg, 0.036 mmol), *o*-tolil ácido borónico (14.7 mg, 0.108 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.82 mg, 9.0×10^{-4} mmol), TFF (0.63 mg, 2.7×10^{-3} mmol), y CuTC (20.7 mg, 0.108 mmol). Después de 2 h de reacción se purificó el crudo utilizando 3% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **11** como cristales rojo obscuro (16.5 mg, 0.027 mmol, 76%). CCF (20%

AcOEt/hexanos, $R_f = 0.57$); pf > 260°C descompone; IR (KBr, cm^{-1}): 3679 (d), 2921 (d), 2661 (d), 1554 (i), 1539 (i), 1488 (m), 1452 (d), 1354 (i), 1312 (i), 1247 (i), 1225 (i), 1179 (i), 1141 (i), 1083 (i), 1014 (m), 999 (m), 905 (m), 839 (m), 819 (m), 737 (i), 701 (m), 651 (d), 597 (d), 543 (d), 488 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 142.5, 136.6, 135.7, 135.4, 131.0, 131.0, 130.9, 130.6, 129.9, 125.9, 112.3, 20.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{16}H_{10}BBr_4F_2N_2$ $[M+H]^+$ 598.7596, encontrado 598.7620.



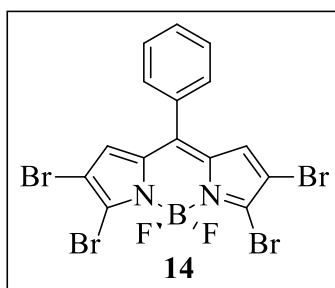
Síntesis de 12. De acuerdo a PG1. **8** (10 mg, 0.02 mmol), *p*-formil-fenil ácido borónico (5.4 mg, 0.04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.4 mg, 5.0×10^{-4} mmol), TFF (0.3 mg, 1.4×10^{-3} mmol), y CuTC (10.3 mg, 0.05 mmol). Después de 1 h de reacción se purificó el crudo utilizando 5% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **12** como cristales verdes (4.2 mg, 0.007 mmol, 38%). CCF (15% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.46$); pf 271-272 °C; IR (KBr, cm^{-1}):

3679 (d), 3120 (d), 1701 (i), 1573 (i), 1551 (i), 1447 (i), 1357 (i), 1314 (m), 1287 (d), 1238 (i), 1207 (d), 1179 (d), 1097 (i), 1018 (d), 995 (m), 833 (m), 753 (m), 705 (m), 652 (d), 486 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.15 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 191.0, 140.5, 138.2, 137.3, 136.6, 134.7, 131.3, 131.0, 130.0, 112.8. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{16}H_7BBr_4F_2N_2ONa$ $[M+Na]^+$ 634.7208, encontrado 634.7212.



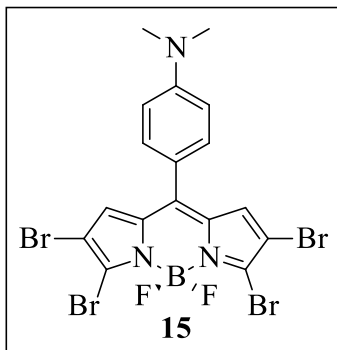
Síntesis de 13. De acuerdo a PG1. **8** (20 mg, 0.036 mmol), *p*-metoxifenil ácido borónico (16.5 mg, 0.108 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.83 mg, 9.0 × 10⁻⁴ mmol), TFF (0.63 mg, 2.7 × 10⁻³ mmol), y CuTC (20.7 mg, 0.11 mmol). Después de 3 h de reacción se purificó el crudo utilizando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **13** como un sólido rojo oscuro (14 mg, 0.023 mmol, 63%). CCF (20% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); pf 238-239 °C; IR (KBr,

cm⁻¹): 3695 (d), 2933 (d), 1729 (d), 1604 (m), 1571 (m), 1541 (i), 1508 (m), 1461 (d), 1418 (d), 1360 (i), 1315 (m), 1300 (m), 1259 (m), 1238 (i), 1176 (i), 1133 (d), 1097 (i), 1023 (d), 994 (d), 838 (d), 707 (d), 506 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 162.9, 143.1, 134.8, 134.3, 132.5, 131.5, 124.3, 114.7, 111.9, 55.8. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₆H₉BBr₄F₂N₂ONa [M+Na]⁺ 636.7364, encontrado 636.7364.



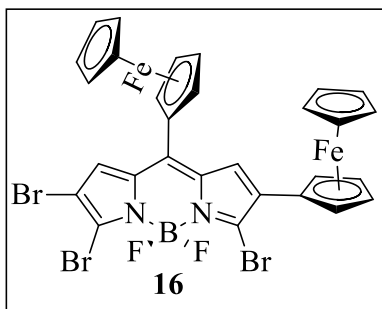
Síntesis de 14. De acuerdo a PG1. **8** (50 mg, 0.090 mmol), fenil ácido borónico (40.0 mg, 0.072 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.7 mg, 1.8 × 10⁻³ mmol), TFF (1.3 mg, 5.4 × 10⁻³ mmol), y CuTC (41.3 mg, 0.260 mmol). Después de 2 h de reacción se purificó el crudo utilizando 1% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **14** como un sólido púrpura (9.5 mg, 0.016 mmol, 18%). CCF (10%

AcOEt/hexanos, R_f = 0.48); pf > 200 °C descompone; IR (KBr, cm⁻¹): 3131 (d), 2922 (d), 1730 (d), 1576 (m), 1543 (i), 1452 (d), 1437 (d), 1360 (i), 1309 (m), 1237 (i), 1168 (m), 1104 (i), 1034 (d), 993 (d), 903 (d), 837 (d), 750 (d), 726 (d), 650 (d), 475 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 135.2, 134.8, 131.7, 131.5, 131.5, 130.3, 128.9, 112.0. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₅H₇BBr₄F₂N₂Na [M+Na]⁺ 606.7259, encontrado 606.7278.



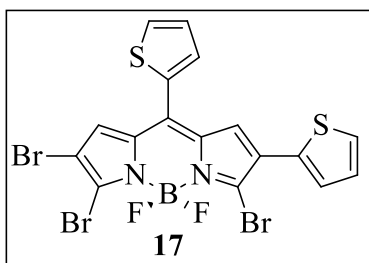
Síntesis de 15. De acuerdo a PG1. **8** (50 mg, 0.09 mmol), 4-(dimetilamino)-fenil ácido borónico (44.7 mg, 0.27 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.1 mg, 2.3 × 10⁻³ mmol), TFF (1.6 mg, 6.8 × 10⁻³ mmol), y CuTC (51.7 mg, 0.27 mmol). Después de 50 min de reacción se purificó el crudo utilizando 30% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **15** como un sólido azul oscuro (30 mg, 0.048 mmol, 53%). CCF (20% AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); pf 221-223

°C; IR (KBr, cm⁻¹): 2918 (d), 1602 (i), 1542 (d), 1512 (m), 1493 (m), 1431 (d), 1403 (d), 1361 (i), 1328 (m), 1283 (m), 1254 (m), 1195 (m), 1106 (m), 1004 (d), 984 (m), 976 (m), 826 (d), 751 (d), 647 (d), 537 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 144.4, 134.3, 133.4, 131.6, 131.0, 119.9, 112.0, 110.8, 40.3. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₇H₁₃BBr₄F₂N₃ [M+H]⁺ 627.7862, encontrado 627.7854.



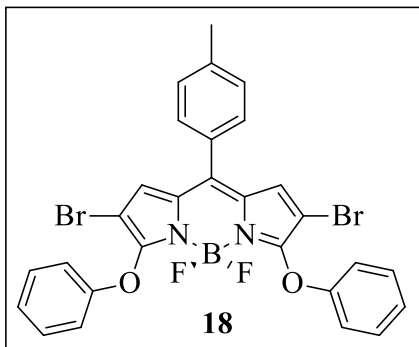
Síntesis de 16. De acuerdo a PG1. **8** (20 mg, 0.04 mmol), ferrocén ácido borónico (24.9 mg, 0.108 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.83 mg, 9.0 × 10⁻⁴ mmol), TFF (0.6 mg, 2.7 × 10⁻³ mmol), y CuTC (20.7 mg, 0.11 mmol). Después de 1 h de reacción se purificó el crudo utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **16** como cristales morados (6.5 mg, 0.008 mmol,

22%). CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); pf > 230 °C descompone; IR (KBr, cm⁻¹): 3435 (m), 1731 (d), 1537 (i), 1500 (i), 1400 (m), 1362 (i), 1268 (m), 1246 (i), 1200 (m), 1157 (d), 1097 (i), 1000 (d), 823 (d), 495 (d), 481 (d); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 5.58 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.87 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.75 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.74 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 5H), 4.26 (s, 5H). HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₂₉H₂₀BBr₃F₂Fe₂N₂ [M]⁺ 795.7929, encontrado 795.7921.

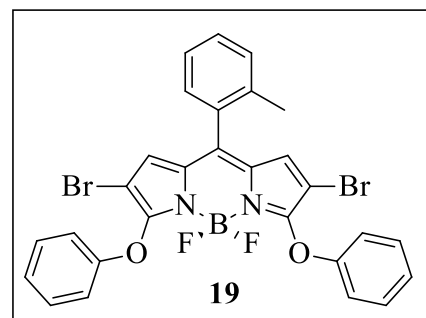


Síntesis de 17. De acuerdo a PG1. **8** (20 mg, 0.04 mmol), 2-tiofen ácido borónico (13.9 mg, 0.108 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.83 mg, 9.0 × 10⁻⁴ mmol), TFF (0.6 mg, 2.7 × 10⁻³ mmol), y CuTC (20.7 mg, 0.11 mmol). Después de 45 minutos de reacción se purificó el crudo utilizando 10%

AcOEt/hexanos. Se obtuvo **17** como cristales rojo oscuro (9.0 mg, 0.015 mmol, 42%). CCF (15% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.3$); IR (KBr, cm^{-1}): 3436 (d), 2920 (m), 2850 (d), 1710 (d), 1537 (i), 1447 (d), 1432 (d), 1400 (d), 139 (i), 1238 (i), 1210 (m), 1125 (i), 1086 (i), 1058 (i), 976 (m), 842 (d), 757 (d), 734 (d), 708 (d); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H).



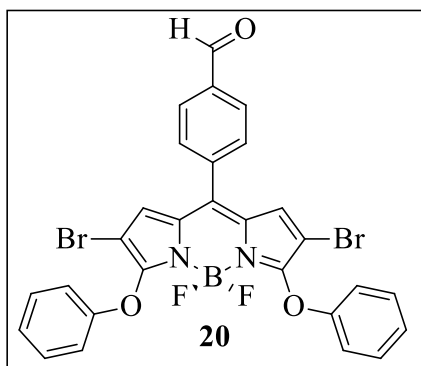
Síntesis de 18. De acuerdo a PG2. **10** (46.0 mg, 0.08 mmol), fenol (36.2 mg, 0.39 mmol), Na_2CO_3 (40.8 mg, 0.39 mmol) y acetonitrilo (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 6 h. El crudo se purificó utilizando 1% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **18** como cristales rojos (19.4 mg, 0.032 mmol, 80%). CCF (10% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.26$); pf 197-199 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3679 (d), 2971 (d), 1571 (m), 1553 (m), 1546 (m), 1501 (m), 1485 (m), 1448 (i), 1333 (d), 1253 (i), 1204 (d), 1181 (m), 1128 (i), 1038 (i), 1003 (d), 988 (d), 840 (m), 711 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 6H), 7.16 - 7.09 (m, 6H), 6.94 (s, 2H), 2.48 (s, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 155.8, 142.6, 141.6, 132.1, 130.5, 129.8, 129.6, 129.5, 127.7, 124.6, 117.9, 96.1, 21.6. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 646.9753, encontrado 646.9743.



Síntesis de 19. De acuerdo a PG2. **11** (43.0 mg, 0.07 mmol), fenol (33.8 mg, 0.36 mmol), Na_2CO_3 (38.1 mg, 0.36 mmol) y acetonitrilo (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 3 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 1% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **19** como cristales rojos (34.6 mg, 0.055 mmol, 77%). CCF (10% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.30$); pf 202-203 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3672 (d), 2972 (d), 2917 (d), 1563 (m), 1485 (m), 1450 (i), 1352 (d), 1337 (d), 1251 (i), 1197 (m), 1182 (m), 1118 (i), 1034 (i), 1003 (d), 912 (d), 839 (m), 741 (m), 706 (d), 685 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 7H), 7.17 - 7.10 (m, 6H), 6.69 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.1, 155.7, 141.7, 136.9, 131.5, 131.4, 130.8, 130.3,

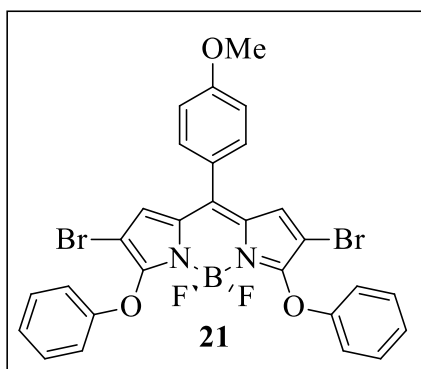
1333 (d), 1253 (i), 1204 (d), 1181 (m), 1128 (i), 1038 (i), 1003 (d), 988 (d), 840 (m), 711 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 6H), 7.16 - 7.09 (m, 6H), 6.94 (s, 2H), 2.48 (s, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 155.8, 142.6, 141.6, 132.1, 130.5, 129.8, 129.6, 129.5, 127.7, 124.6, 117.9, 96.1, 21.6. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 646.9753, encontrado 646.9743.

130.1, 129.8, 128.1, 125.7, 124.7, 118.0, 96.2, 20.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{20}BBr_2F_2N_2O_2$ $[M]^+$ 624.9933, encontrado 624.9934.



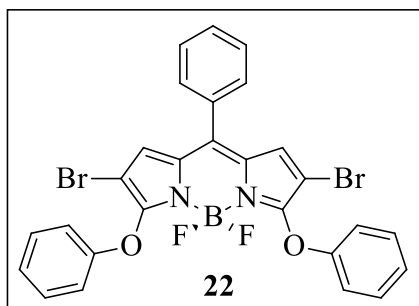
Síntesis de 20. De acuerdo a PG2. **12** (20.0 mg, 0.03 mmol), fenol (18.5 mg, 0.20 mmol), Na_2CO_3 (20.8 mg, 0.20 mmol) y acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 3 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **20** como cristales rojos (12.0 mg, 0.019 mmol, 57%). CCF (20% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.30$); pf 112-113 °C; IR (KBr,

cm^{-1}): 3694 (d), 2973 (d), 1704 (m), 1574 (m), 1556 (m), 1500 (m), 1450 (i), 1350 (d), 1253 (i), 1201 (m), 1182 (m), 1123 (i), 1037 (i), 1003 (m), 833 (m), 757 (d), 686 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.1 (s, 1H), 8.1 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.7 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H) 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.13 - 7.10 (m, 4H), 6.86 (s, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 191.3, 158.6, 155.6, 139.8, 138.0, 137.8, 131.8, 131.1, 129.9, 129.9, 127.4, 124.9, 118.0, 96.7. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{18}BBr_2F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 638.9726, encontrado 638.9730.



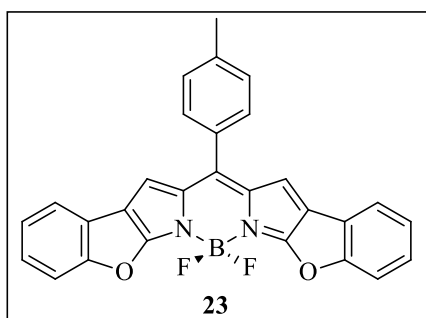
Síntesis de 21. De acuerdo a PG2. **13** (34.5 mg, 0.06 mmol), fenol (26.4 mg, 0.29 mmol), Na_2CO_3 (29.8 mg, 0.28 mmol) y acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 5.5 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 2% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **21** como cristales anaranjados (25.9 mg, 0.040 mmol, 72%). CCF (10% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.08$); pf 237-238 °C;

IR (KBr, cm^{-1}): 3694 (d), 2972 (d), 2917 (d), 2845 (d), 1605 (d), 1575 (m), 1551 (i), 1500 (m), 1485 (m), 1452 (i), 1444 (i), 1351 (d), 1333 (d), 1297 (d), 1256 (i), 1182 (i), 1130 (i), 1108 (i), 1039 (i), 1020 (m), 838 (i), 716 (m), 684 (d), 606 (d), 575 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 7.17 - 7.05 (m, 8H), 6.96 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2, 157.7, 155.9, 142.4, 132.3, 132.0, 129.8, 127.6, 124.7, 124.6, 117.9, 114.5, 96.0, 55.73. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{20}BBr_2F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 640.9883, encontrado 640.9867.



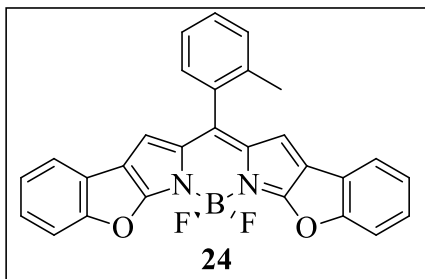
Síntesis de 22. De acuerdo a PG2. **14** (31 mg, 0.05 mmol), fenol (25 mg, 0.27 mmol), Na₂CO₃ (28.1 mg, 0.27 mmol) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 3 h. El crudo se purificó utilizando 2% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **22** como cristales rojos (38.4 mg, 0.062 mmol, 60%). CCF (10%

AcOEt/hexanos, $R_f = 0.30$); pf 213-214 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3368 (d), 2972 (d), 1578 (d), 1551 (i), 1502 (m), 1485 (m), 1451 (i), 1440 (i), 1333 (d), 1289 (d), 1253 (i), 1206 (d), 1182 (m), 1123 (i), 1038 (i), 1003 (d), 988 (d), 840 (m), 731 (d), 718 (d), 605 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 6H), 6.92 (s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 158.1, 155.8, 142.2, 132.3, 132.1, 130.9, 130.5, 129.8, 128.9, 127.7, 124.7, 117.9, 96.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para C₂₇H₁₈BBr₂F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 610.9777, encontrado 610.9767.



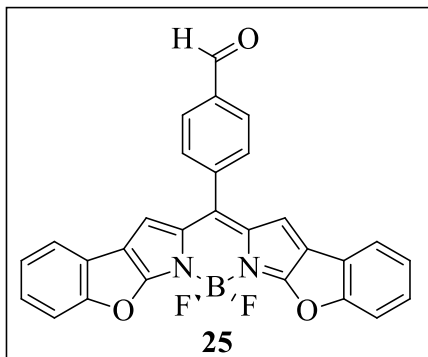
Síntesis de 23. De acuerdo a PG3. **18** (30.0 mg, 0.05 mmol), Pd(OAc)₂ (0.54 mg, 2.4 x 10⁻³ mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (1.3 mg, 4.8 x 10⁻³ mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (19.9 mg, 0.14 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C por 7 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 80% CHCl₃/hexanos.

Se obtuvo **23** como un sólido dorado (13.0 mg, 0.04 mmol, 59%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.3$); pf 263-265 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 2921 (d), 1628 (d), 1577 (i), 1478 (m), 1449 (i), 1442 (i), 1408 (i), 1367 (i), 1348 (i), 1323 (i), 1291 (m), 1277 (m), 1186 (d), 1159 (m), 1143 (i), 1113 (i), 1012 (d), 987 (i), 926 (d), 818 (m), 808 (m), 760 (d), 743 (m), 714 (d), 696 (d), 555 (m), 467 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 - 7.50 (m, 6H), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 2.51 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 161.0, 145.9, 140.8, 134.6, 130.9, 130.5, 129.3, 126.6, 124.7, 121.6, 121.6, 118.7, 118.1, 113.2, 21.6. HRMS (ESI+) m/z calcd para C₂₈H₁₈BF₂N₂O₂ [M+H]⁺ 463.1429, encontrado 463.1419.



Síntesis de 24. De acuerdo a PG3. **19** (30.0 mg, 0.05 mmol), Pd(OAc)₂ (0.54 mg, 2.4 x 10⁻³ mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (1.3 mg, 4.8 x 10⁻³ mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (19.9, 0.14 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C por 6 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 60% CHCl₃/hexanos.

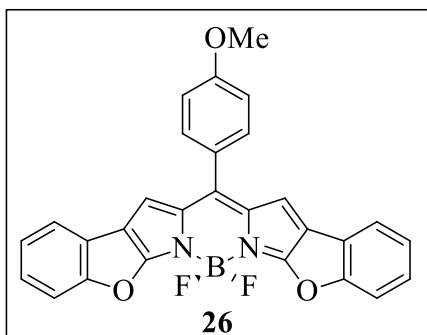
Se obtuvo **24** como un sólido dorado (14.7 mg, 0.04 mmol, 66%). CCF (60% CHCl₃/hexanos, R_f = 0.3); pf > 300 °C descompone; IR (KBr, cm⁻¹): 3352 (d), 3066 (d), 2972 (d), 1627 (m), 1578 (i), 1477 (m), 1448 (i), 1441 (i), 1344 (i), 1319 (i), 1292 (i), 1185 (d), 1158 (i), 1140 (i), 1107 (i), 1012 (m), 985 (i), 818 (i), 762 (m), 745 (m), 737 (m), 702 (m), 554 (m), 529 (m), 476 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 - 7.52 (m, 4H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 167.6, 161.1, 144.9, 137.3, 134.8, 132.5, 130.6, 130.6, 129.8, 126.7, 125.6, 124.7, 121.7, 121.5, 118.4, 118.0, 113.2, 20.1. HRMS (ESI+) m/z calcd para C₂₈H₁₈BF₂N₂O₂ [M+H]⁺ 463.1429, encontrado 463.1438.



Síntesis de 25. De acuerdo a PG3. **20** (25.0 mg, 0.04 mmol), Pd(OAc)₂ (0.44 mg, 1.9 x 10⁻³ mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (1.0 mg, 3.9 x 10⁻³ mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (16.2 mg, 0.12 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C por 5 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 30% CHCl₃/hexanos. Se obtuvo **25** como un sólido dorado (12.5 mg, 0.03

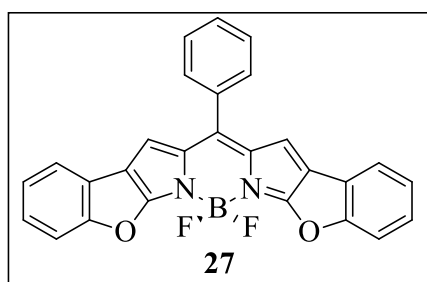
mmol, 67%). CCF (30% CHCl₃/hexanos, R_f = 0.1); pf > 300 °C descompone; IR (KBr, cm⁻¹): 3116 (d), 3063 (d), 2971 (d), 2732 (d), 1705 (i), 1627 (i), 1557 (i), 1479 (i), 1450 (i), 1442 (i), 1415 (m), 1377 (i), 1355 (i), 1324 (m), 1292 (d), 1191 (d), 1161 (m), 1144 (i), 1118 (i), 1110 (i), 1013 (i), 992 (i), 820 (i), 810 (d), 751 (m), 697 (m), 557 (m); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 4H), 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.77 (s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 191.5, 167.9, 161.2, 143.3, 139.2, 137.6, 134.2, 131.5, 129.8, 127.1, 124.9,

121.8, 121.3, 118.9, 118.2, 113.3. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{15}BF_2N_2O_3$ $[M]^+$ 476.1143, encontrado 476.1154.



Síntesis de 26. De acuerdo a PG3. **21** (20.0 mg, 0.03 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.35 mg, 1.6×10^{-3} mmol, 0.05 equiv), PPh_3 (0.82 mg, 3.1×10^{-3} mmol, 0.1 equiv), K_2CO_3 (12.9 mg, 0.094 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a $150\text{ }^\circ C$ por 6 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 80% $CHCl_3$ /hexanos. Se obtuvo **26** como un sólido dorado

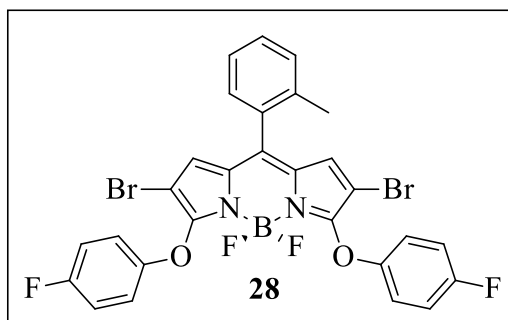
(7.2 mg, 0.02 mmol, 48%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.4$); pf $297\text{-}299\text{ }^\circ C$; IR (KBr, cm^{-1}): 2970 (d), 2926 (d), 2854 (d), 1735 (d), 1627 (d), 1605 (d), 1577 (i), 1478 (m), 1449 (i), 1442 (i), 1371 (i), 1356 (i), 1292 (m), 1252 (m), 1180 (d), 1159 (i), 1144 (i), 1114 (i), 1012 (m), 989 (i), 818 (m), 761 (d), 746 (d), 697 (d), 556 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 - 7.53 (m, 6H), 7.33 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2, 161.7, 161.0, 145.7, 134.5, 132.4, 126.6, 125.8, 124.7, 121.7, 121.6, 118.6, 118.1, 114.2, 113.2, 55.7. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{17}BF_2N_2O_3$ $[M]^+$ 478.1300, encontrado 478.1322.



Síntesis de 27. De acuerdo a PG3. **22** (30.0 mg, 0.05 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.55 mg, 2.4×10^{-3} mmol, 0.05 equiv), PPh_3 (1.3 mg, 4.9×10^{-3} mmol, 0.1 equiv), K_2CO_3 (20.4 mg, 0.15 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a $150\text{ }^\circ C$ por 6 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 60% $CHCl_3$ /hexanos.

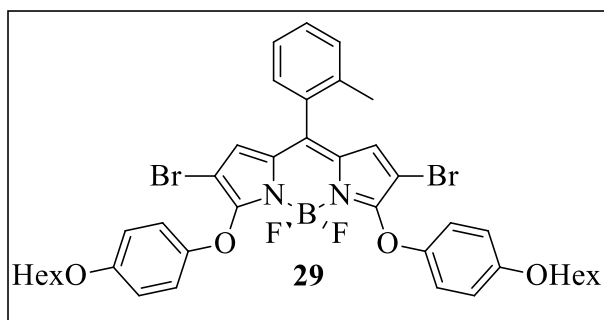
Se obtuvo **27** como un sólido dorado (15.9 mg, 0.03 mmol, 72%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.4$); pf $> 290\text{ }^\circ C$ descompone; IR (KBr, cm^{-1}): 2972 (d), 1628 (d), 1578 (i), 1478 (m), 1448 (i), 1345 (i), 1324 (i), 1292 (m), 1185 (d), 1159 (i), 1143 (i), 1108 (i), 1012 (d), 983 (i), 926 (d), 819 (i), 762 (d), 747 (d), 721 (m), 554 (m), 519 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 - 7.54 (m, 9H), 7.34 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5, 161.1, 145.6, 134.6, 133.4, 130.8, 130.4, 128.6, 126.7, 124.7,

121.7, 121.6, 118.7, 118.3, 113.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{27}H_{16}BF_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 449.1272, encontrado 449.1271.



Síntesis de 28. De acuerdo a PG2. **11** (30.0 mg, 0.05 mmol), *p*-fluorofenol (33.8 mg, 0.30 mmol), Na_2CO_3 (31.9 mg, 0.30 mmol) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 2 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **28** como

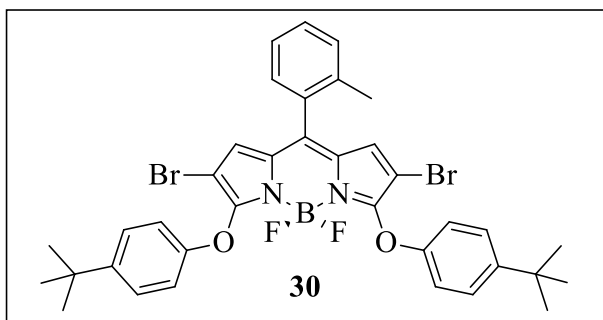
cristales rojos (26.1 mg, 0.039 mmol, 79%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.55$); pf 89-91 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3121 (d), 2922 (d), 1564 (i), 1504 (i), 1491 (i), 1449 (i), 1351 (d), 1337 (d), 1252 (i), 1190 (i), 1175 (i), 1119 (i), 1033 (i), 1010 (i), 994 (i), 911 (m), 860 (m), 835 (m), 791 (m), 741 (m), 704 (m), 573 (d), 514 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 4H), 7.05 - 7.00 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7, 158.7, 158.1, 151.6, 151.5, 136.8, 131.8, 131.2, 130.8, 130.3, 130.2, 125.8, 119.6, 119.5, 116.5, 116.3, 95.9, 20.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{18}BBr_2F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ 660.9745, encontrado 660.9772.



Síntesis de 29. De acuerdo a PG2. **11** (30.0 mg, 0.05 mmol), 4-(hexiloxi)-fenol (58.5 mg, 0.30 mmol), Na_2CO_3 (31.9 mg, 0.30 mmol) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 2 h. El crudo de reacción se purificó

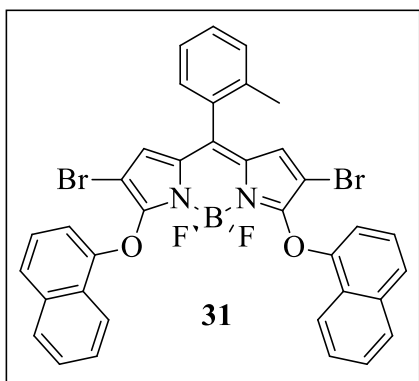
utilizando 60% $CHCl_3$ /hexanos. Se obtuvo **29** como un aceite rojo (37.2 mg, 0.045 mmol, 90%). CCF (15% DCM/hexanos, $R_f = 0.90$); IR (KBr, cm^{-1}): 3694 (d), 2952 (i), 2929 (i), 2870 (i), 2858 (i), 1565 (i), 1493 (i), 1450 (i), 1350 (d), 1337 (d), 1295 (d), 1251 (i), 1213 (i), 1193 (i), 1178 (i), 1118 (i), 1033 (i), 1007 (m), 994 (m), 831 (m), 793 (d), 740 (m), 706 (m), 610 (d), 515 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 6.63 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 1.37 - 1.27 (m, 8H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.4, 156.3, 149.3, 140.9, 136.9, 131.5, 131.5,

130.7, 130.3, 130.0, 127.8, 125.7, 119.3, 115.3, 95.5, 68.6, 31.7, 29.4, 25.8, 22.7, 20.2, 14.2.
HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{40}H_{44}BBr_2F_2N_2O_4$ $[M+H]^+$ 825.1714, encontrado 825.1730.



Síntesis de 30. De acuerdo a PG2. **11** (30.0 mg, 0.05 mmol), 4-*tert*-butil-fenol (45.2 mg, 0.30 mmol), Na_2CO_3 (31.9 mg, 0.30 mmol) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 1 h. El crudo de reacción se purificó utilizando

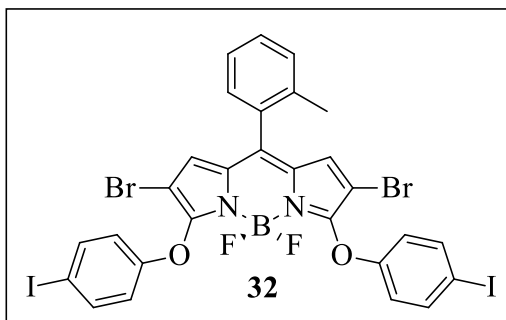
15% THF/hexanos. Se obtuvo **30** como un sólido rojo (33.3 mg, 0.045 mmol, 90%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.68$); pf 108-110 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3681 (d), 2962 (m), 2864 (d), 1564 (m), 1494 (m), 1451 (i), 1364 (d), 1351 (d), 1334 (d), 1252 (i), 1215 (m), 1194 (m), 1120 (i), 1033 (i), 1013 (d), 830 (d), 741 (d), 699 (d), 549 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 7H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.67 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.29 (s, 18H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.2, 153.5, 147.5, 141.3, 136.9, 131.4, 131.3, 130.7, 130.3, 130.1, 128.0, 126.6, 125.7, 117.2, 96.3, 34.5, 31.6, 20.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{36}H_{36}BBr_2F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 737.1188, encontrado 737.1203.



Síntesis de 31. De acuerdo a PG2. **11** (30.0 mg, 0.05 mmol), 1-naftol (28.9 mg, 0.20 mmol), Na_2CO_3 (21.3 mg, 0.20 mmol) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 1 h. El crudo se purificó utilizando 20% THF/hexanos. Se obtuvo **31** como un sólido purpura (29.3 mg, 0.040 mmol, 81%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.3$); pf 223-225 °C; IR (KBr, cm^{-1}):

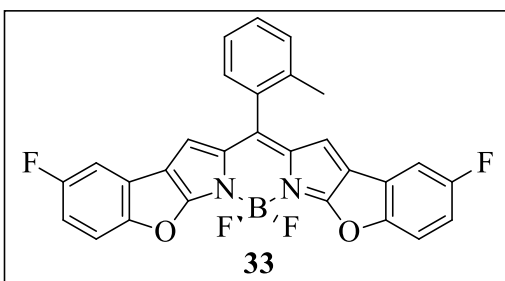
3673 (d), 3113 (d), 3055 (d), 1599 (d), 1560 (i), 1492 (i), 1455 (i), 1389 (i), 1349 (d), 1248 (i), 1223 (i), 1178 (m), 1132 (i), 1072 (i), 1044 (i), 1013 (i), 878 (m), 791 (d), 771 (m), 742 (m), 703 (m), 541 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 - 8.31 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.4, 151.4, 141.3, 136.8, 134.6, 131.4, 131.3, 130.7, 130.2, 130.0, 128.0, 127.5, 126.9, 126.4,

125.6, 125.5, 125.2, 124.7, 121.9, 112.2, 95.7, 20.1. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{36}H_{24}BBr_2F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 725.0249, encontrado 725.0267.



Síntesis de 32. De acuerdo a PG2. **11** (30.0 mg, 0.05 mmol), 4-iodofenol (66.3 mg, 0.30 mmol, 6 equiv), Na_2CO_3 (31.9 mg, 0.30 mmol, 6 equiv) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 2 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 10% THF/hexanos. Se obtuvo

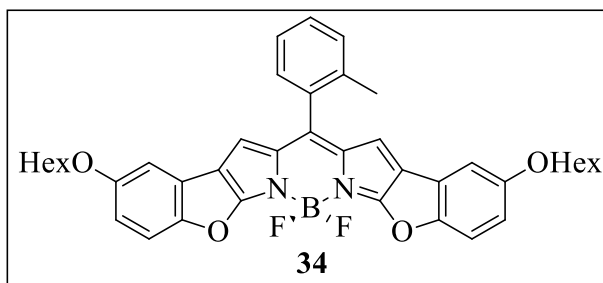
32 como un sólido rojo (25.6 mg, 0.03 mmol, 58%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.6$); pf 106-107 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3680 (d), 2972 (d), 1561 (i), 1496 (m), 1477 (i), 1448 (i), 1351 (d), 1336 (d), 1252 (i), 1216 (i), 1202 (i), 1186 (m), 1120 (i), 1033 (i), 1006 (i), 911 (d), 839 (d), 823 (d), 741 (d), 707 (d), 687 (d), 541 (d), 488 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 6.70 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 155.6, 142.5, 138.8, 136.8, 131.7, 131.1, 130.9, 130.3, 130.3, 128.2, 125.8, 120.0, 96.4, 88.1, 20.3. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{18}BBr_2F_2I_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 876.7866, encontrado 876.7868.



Síntesis de 33. De acuerdo a PG3. **28** (23.0 mg, 0.04 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.39 mg, 1.7×10^{-3} mmol, 0.05 equiv), PPh_3 (0.91 mg, 3.5×10^{-3} mmol, 0.1 equiv), K_2CO_3 (14.4 mg, 0.104 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a

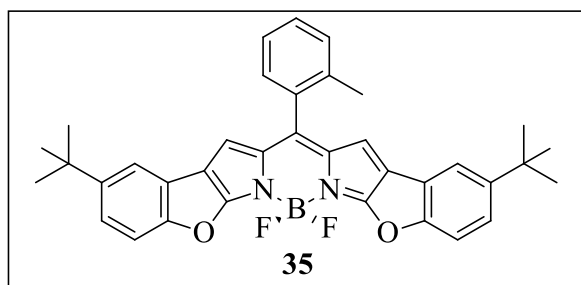
150 °C por 6 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 60% $CHCl_3$ /hexanos. Se obtuvo **33** como un sólido dorado (13.3 mg, 0.03 mmol, 75%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.6$); pf > 300 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3401 (d), 2972 (d), 1635 (m), 1579 (i), 1474 (d), 1459 (m), 1374 (i), 1312 (i), 1265 (d), 1168 (d), 1137 (i), 1101 (i), 1072 (d), 993 (i), 966 (m), 860 (d), 804 (d), 771 (d), 740 (d), 699 (d), 601 (d), 563 (d), 507 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 2H), 7.03 (td, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 2H), 6.66 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2, 161.0, 159.1, 156.9, 156.9, 145.9, 137.2, 135.0, 132.1, 130.7, 130.5, 130.0, 125.7, 122.5, 122.4, 118.8,

118.1, 113.8, 113.8, 113.7, 113.5, 108.5, 108.3, 20.1. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{28}H_{16}BF_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ 499.1240, encontrado 499.1238.



Síntesis de 34. De acuerdo a PG3. **29** (40.0 mg, 0.05 mmol), Pd(OAc)₂ (0.54 mg, 2.4 x 10⁻³ mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (1.3 mg, 4.8 x 10⁻³ mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (20.1 mg, 0.15 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C

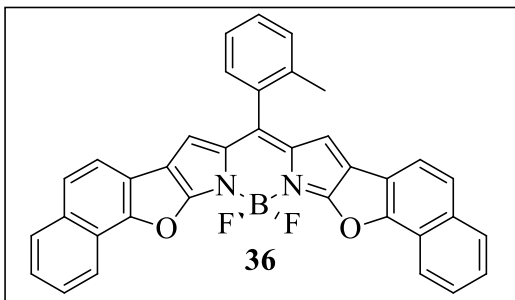
por 7 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 40% CHCl₃/hexanos. Se obtuvo **34** como un sólido dorado (22.3 mg, 0.03 mmol, 69%). CCF (20% THF/hexanos, R_f = 0.7); pf 205-206 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3066 (d), 2934 (m), 2868 (m), 1635 (m), 1577 (i), 1465 (i), 1460 (i), 1452 (i), 1415 (m), 1350 (i), 1316 (i), 1275 (i), 1207 (i), 1150 (i), 1106 (i), 993 (i), 965 (i), 945 (m), 871 (d), 858 (d), 828 (d), 778 (m), 742 (m), 701 (m), 691 (m), 580 (m), 494 (m); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 8H), 0.9 (t, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 168.1, 156.6, 155.5, 144.6, 137.2, 134.7, 132.5, 130.6, 130.5, 129.7, 125.5, 122.0, 118.7, 117.8, 113.7, 113.4, 106.9, 69.0, 31.7, 29.4, 25.8, 22.7, 20.1, 14.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{40}H_{42}BF_2N_2O_4$ $[M+H]^+$ 663.3207, encontrado 663.3194.



Síntesis de 35. De acuerdo a PG3. **30** (26.0 mg, 0.04 mmol), Pd(OAc)₂ (0.4 mg, 1.8 x 10⁻³ mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (0.9 mg, 3.5 x 10⁻³ mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (14.6 mg, 0.11 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C por 6

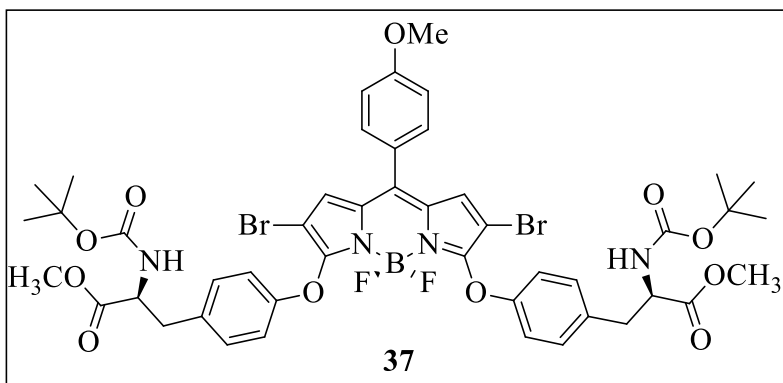
h. El crudo de reacción se purificó utilizando 60% CHCl₃/hexanos. Se obtuvo **35** como un sólido dorado (13.0 mg, 0.02 mmol, 64%). CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); pf 250-252 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3684 (d), 2960 (m), 2906 (m), 2868 (m), 1632 (m), 1575 (i), 1460 (i), 1404 (m), 1356 (i), 1342 (i), 1311 (m), 1291 (m), 1168 (i), 1124 (i), 1099 (i), 993 (i), 962

(m), 857 (d), 816 (i), 742 (d), 697 (m), 596 (d), 562 (d), 517 (d), 461 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.61 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.34 (s, 18H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 159.2, 147.9, 144.3, 137.3, 134.7, 132.6, 130.6, 130.5, 129.7, 125.5, 124.1, 121.1, 118.7, 118.5, 117.6, 112.3, 35.0, 31.8, 20.1. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 575.2683, encontrado 575.2675.



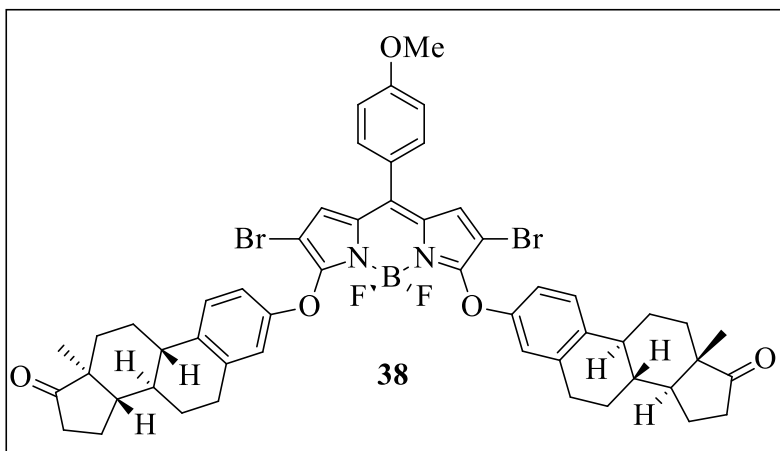
Síntesis de 36. De acuerdo a PG3. **31** (30.0 mg, 0.04 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.5 mg, 2.07×10^{-3} mmol, 0.05 equiv), PPh_3 (1.1 mg, 4.1×10^{-3} mmol, 0.1 equiv), K_2CO_3 (17.2 mg, 0.12 mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150°C por 7 h. El crudo de reacción se purificó

utilizando 30% CHCl_3 /hexanos. Se obtuvo **36** como un sólido dorado (8.4 mg, 0.01 mmol, 36%). CCF (60% CHCl_3 /hexanos, $R_f = 0.4$); $\text{pf} > 300^\circ\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}): 3058 (d), 2970 (d), 1639 (d), 1606 (m), 1580 (i), 1558 (m), 1461 (m), 1438 (m), 1390 (i), 1373 (i), 1357 (i), 1335 (i), 1279 (m), 1262 (m), 1144 (i), 1131 (i), 1026 (i), 1005 (i), 965 (i), 847 (m), 803 (m), 736 (m), 696 (m), 671 (d), 602 (d), 582 (d), 560 (d), 503 (d), 457 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 156.6, 145.3, 137.3, 135.1, 132.8, 132.6, 130.7, 130.6, 129.8, 128.5, 127.3, 126.4, 125.6, 125.1, 121.8, 120.9, 119.5, 119.1, 117.3, 116.9, 20.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{K}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 601.1302, encontrado 601.1288.



Síntesis de 37. De acuerdo a PG2. **13** (30.0 mg, 0.05 mmol), N -(*t*-butoxicarbonil)-*L*-tirosina metil ester (86.6 mg, 0.29 mmol, 6 equiv), Na_2CO_3 (31.1 mg, 0.29 mmol, 6

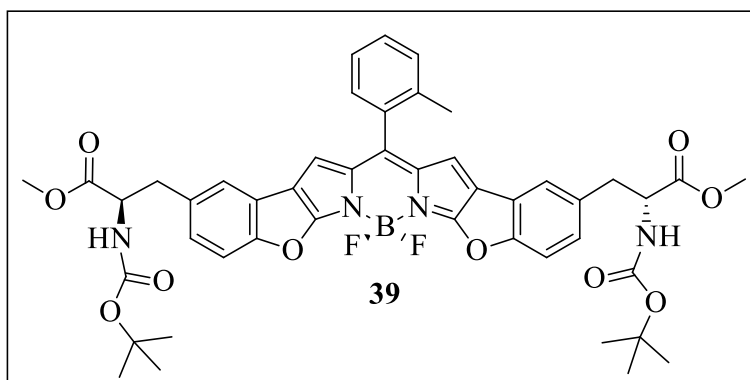
equiv) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 1 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 20% acetona/hexanos. Se obtuvo **37** como un sólido rojo (36.0 mg, 0.034 mmol, 71%). CCF (20% acetona/hexanos, $R_f = 0.9$); pf 106-108 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3666 (d), 2975 (d), 1743 (m), 1713 (i), 1605 (d), 1575 (m), 1555 (m), 1510 (m), 1492 (i), 1450 (i), 1366 (d), 1350 (d), 1255 (i), 1209 (m), 1179 (m), 1164 (m), 1127 (i), 1037 (m), 1016 (m), 993 (d), 854 (d), 835 (d), 760 (d), 706 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 10H), 6.94 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.10 - 2.99 (m, 4H), 1.41 (s, 18H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 162.2, 157.6, 155.2, 154.9, 142.4, 132.4, 132.2, 132.0, 130.6, 127.5, 124.6, 118.0, 114.5, 95.8, 80.1, 55.7, 54.6, 52.3, 37.8, 28.4. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1043.1891, encontrado 1043.1884.



Síntesis de 38. De acuerdo a PG2. **13** (30.0 mg, 0.05 mmol), estrona (79.3 mg, 0.29 mmol, 6 equiv), Na_2CO_3 (31.1 mg, 0.29 mmol, 6 equiv) y acetonitrilo (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 1 h. El crudo

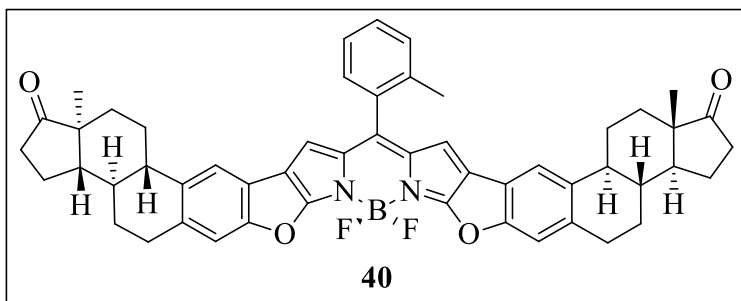
de reacción se purificó utilizando 40% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **38** como un sólido rojo (34.0 mg, 0.034 mmol, 70%). CCF (40% acetona/hexanos, $R_f = 0.2$); pf 180-182 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 2929 (i), 2862 (i), 1738 (i), 1605 (i), 1576 (i), 1554 (i), 1487 (i), 1450 (i), 1349 (m), 1297 (d), 1252 (i), 1225 (i), 1202 (i), 1179 (i), 1123 (i), 1036 (i), 993 (m), 928 (m), 913 (i), 837 (d), 819 (d), 792 (d), 763 (d), 732 (d), 707 (d), 634 (d), 548 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.50 (dd, $J = 19.1, 8.7$ Hz, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 6H), 1.69 - 1.37 (m, 15H), 0.91 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 220.9, 162.1, 157.6, 153.9, 142.2, 138.3, 135.8, 132.2, 131.8, 127.6, 126.6, 124.8, 117.4, 114.7, 114.4, 96.2, 55.7,

50.6, 48.1, 44.2, 38.2, 36.0, 31.7, 29.6, 26.5, 25.9, 21.7, 14.0. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{52}H_{52}BBr_2F_2N_2O_5$ $[M+H]^+$ 993.2293, encontrado 993.2271.



Síntesis de 39. De acuerdo a PG3. **37** (35.0 mg, 0.03 mmol), Pd(OAc)₂ (0.4 mg, 1.68×10^{-3} mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (0.9 mg, 3.4×10^{-3} mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (24.0 mg, 0.10 mmol, 3 equiv) y tolueno

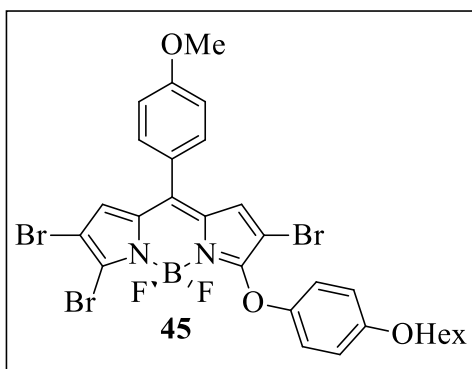
(4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C por 6 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 35% acetona/hexanos. Se obtuvo **39** como un sólido azul oscuro (20.0 mg, 0.02 mmol, 68%). CCF (40% acetona/hexanos, $R_f = 0.5$); pf 144-146 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3351 (d), 2975 (d), 1739 (m), 1715 (m), 1694 (m), 1605 (m), 1577 (i), 1525 (d), 1510 (d), 1497 (d), 1468 (m), 1459 (m), 1416 (d), 1360 (i), 1293 (m), 1255 (m), 1159 (i), 1111 (i), 1001 (i), 860 (d), 814 (d), 801 (d), 754 (d), 721 (d), 699 (d), 558 (d), 528 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H) 7.13 - 7.06 (m, 4H), 6.87 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J = 12.3, 5.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 1.40 (s, 18H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 167.4, 161.7, 160.1, 155.2, 145.8, 134.5, 132.8, 132.5, 127.6, 125.7, 122.2, 121.9, 118.7, 117.8, 114.2, 113.0, 80.2, 55.7, 54.8, 52.5, 38.6, 28.4. HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{46}H_{48}BF_2N_4O_{11}$ $[M+H]^+$ 881.3383, encontrado 881.3378.



Síntesis de 40. De acuerdo a PG3. **38** (32.0 mg, 0.03 mmol), Pd(OAc)₂ (0.4 mg, 1.61×10^{-3} mmol, 0.05 equiv), PPh₃ (0.8 mg, 3.2×10^{-3} mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (13.4 mg, 0.10

mmol, 3 equiv) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C por 6 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 60% CHCl₃/hexanos. Se obtuvo **40** como un sólido azul oscuro (9.1 mg, 0.01 mmol, 34%). CCF (50% acetona/hexanos, $R_f = 0.6$); pf > 300 °C

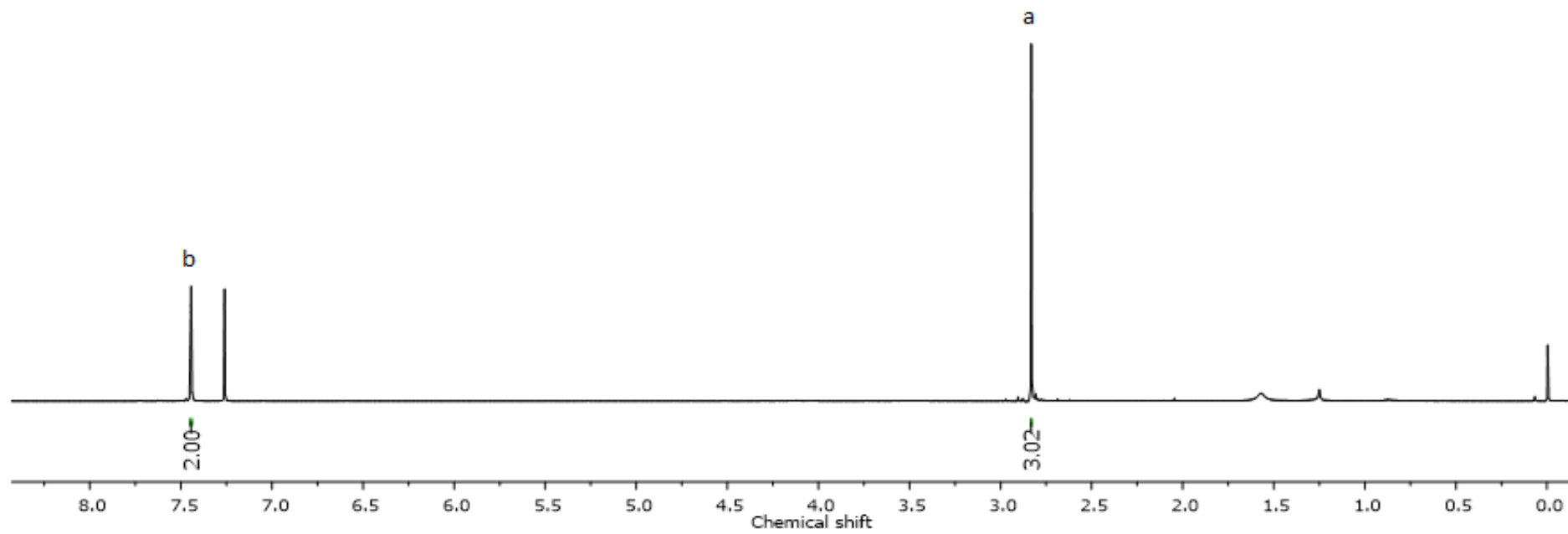
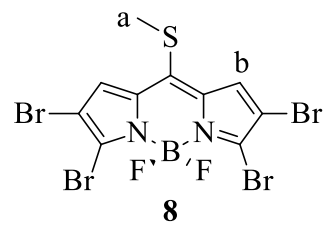
descompone; IR (KBr, cm^{-1}): 2930 (d), 2864 (d), 1738 (m), 1606 (d), 1574 (m), 1454 (m), 1417 (d), 1362 (i), 1338 (i), 1289 (m), 1254 (d), 1183 (m), 1114 (i), 996 (m), 983 (i), 974 (i), 906 (d), 892 (d), 877 (d), 758 (d), 737 (d), 702 (d), 666 (d), 583 (d); ^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-CDCl}_3$): δ 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 2.52 - 2.32 (m, 6H), 2.18 - 2.02 (m, 7H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 6H), 1.56 - 1.39 (m, 6H), 0.91 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-CDCl}_3$): δ 221.0, 167.9, 162.2, 160.0, 145.4, 137.4, 137.0, 134.8, 133.0, 126.3, 119.8, 118.9, 118.7, 118.2, 114.6, 113.1, 56.2, 51.2, 48.5, 45.0, 38.7, 36.5, 32.3, 30.9, 27.0, 26.8, 22.2, 14.4. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{52}\text{H}_{50}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 831.3784, encontrado 831.3773.

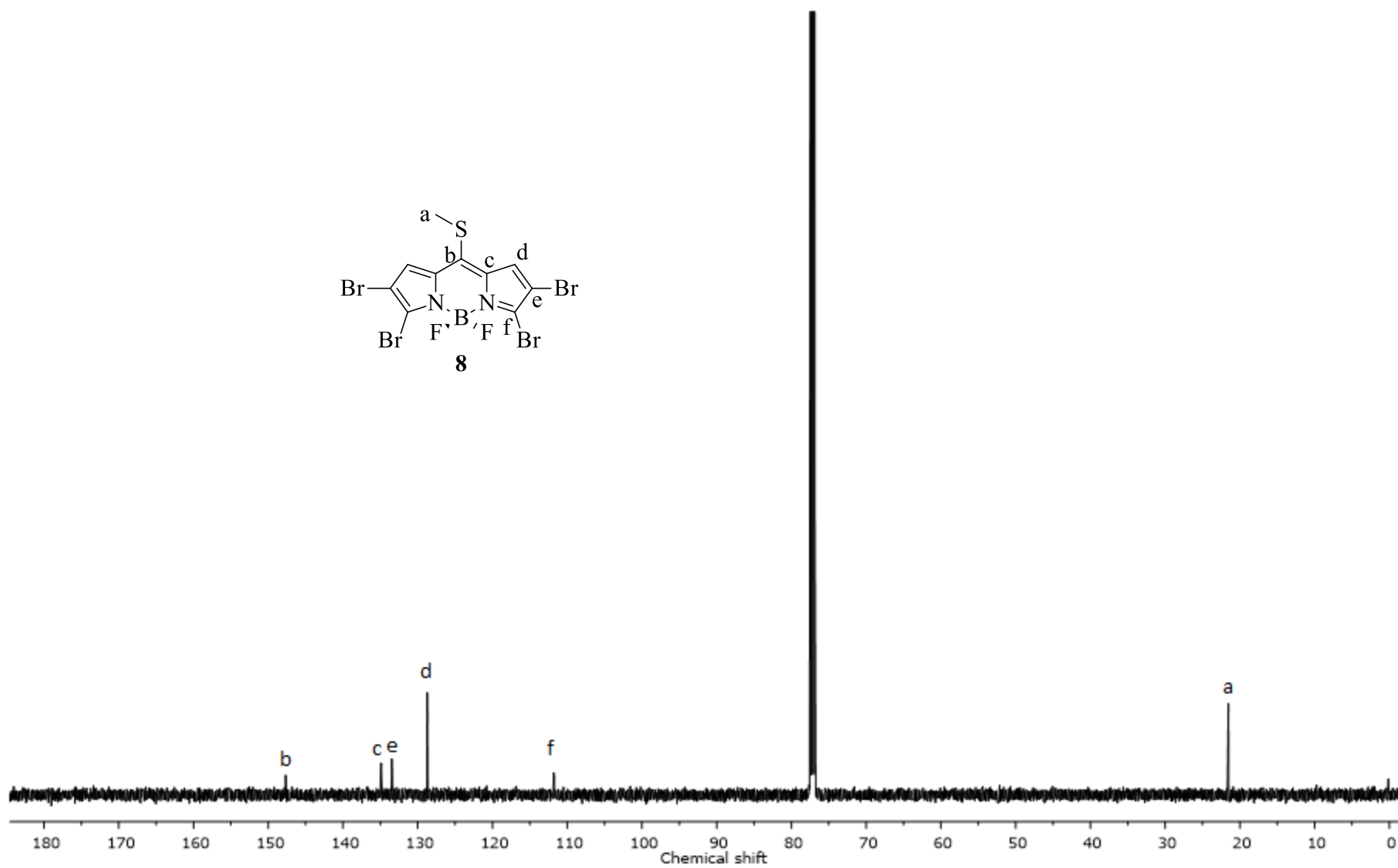
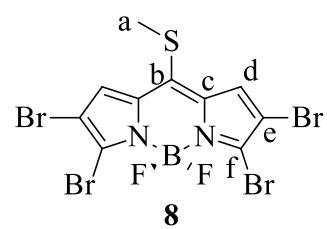


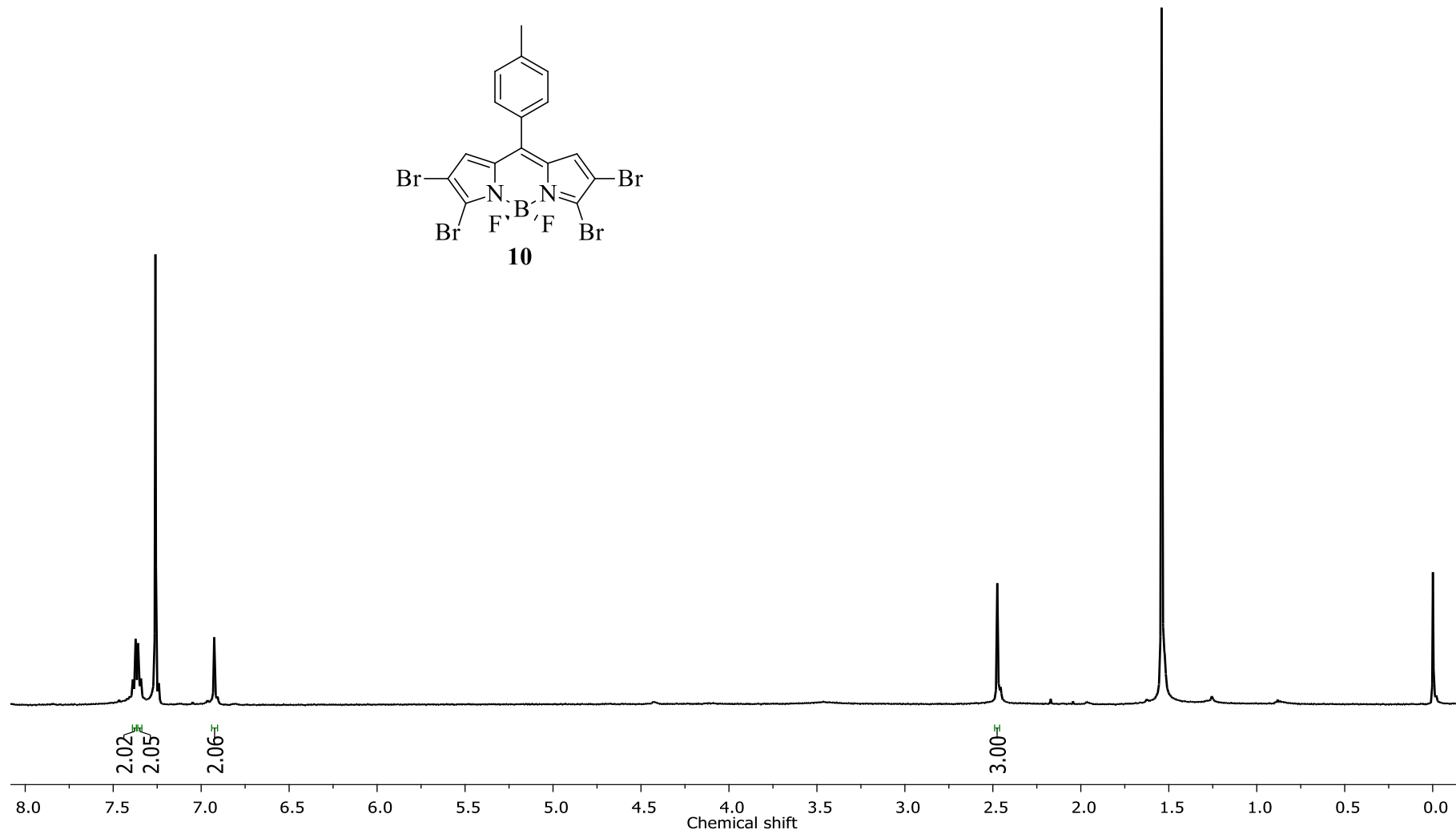
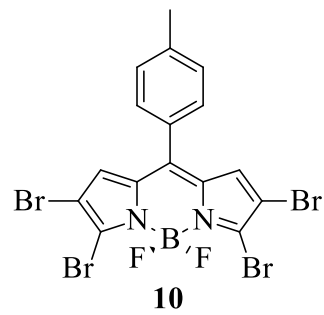
Síntesis de 45. De acuerdo a PG4. **13** (30.0 mg, 0.05 mmol), fenol (19.0 mg, 0.10 mmol, 2 equiv), Na_2CO_3 (10.4 mg, 0.10 mmol, 2 equiv) y acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 21 h. El crudo de reacción se purificó utilizando 60% CHCl_3 /hexanos. Se obtuvo **45** como un sólido rojo (22.2 mg, 0.035 mmol, 73%). CCF

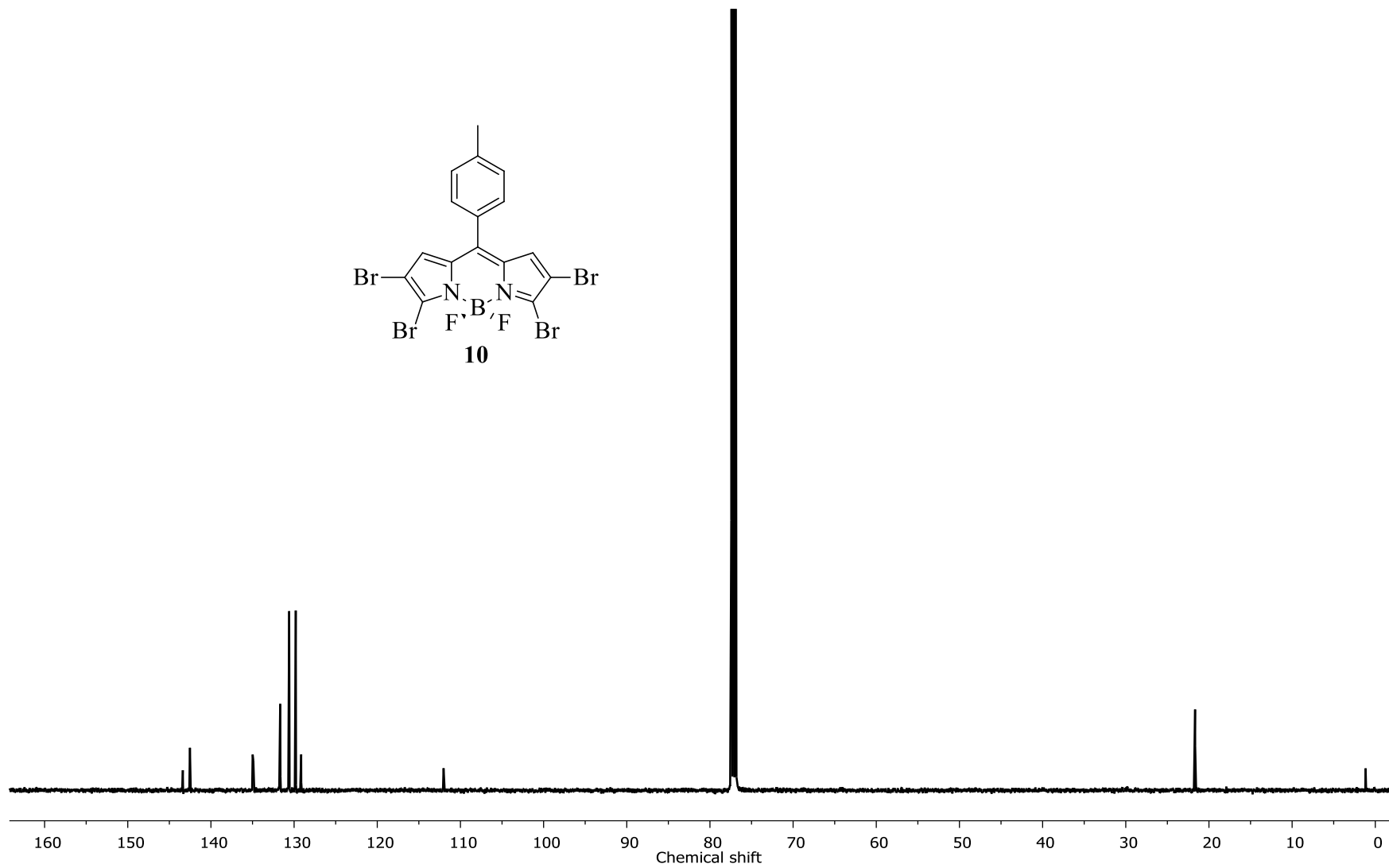
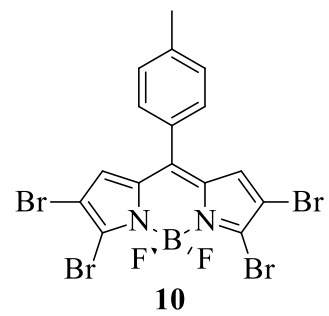
(20% THF/hexanos, $R_f = 0.4$); pf 70-72 $^\circ\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}): 3419 (d), 3124 (d), 2928 (m), 2856 (m), 1734 (d), 1604 (m), 1576 (i), 1556 (i), 1528 (m), 1509 (i), 1491 (i), 1459 (i), 1438 (i), 1374 (i), 1333 (i), 1297 (m), 1245 (i), 1211 (m), 1177 (i), 1109 (i), 1055 (i), 1028 (m), 1007 (m), 993 (m), 908 (d), 833 (m), 801 (d), 757 (d), 739 (d), 708 (d), 659 (d), 634 (d), 545 (d), 492 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 4H), 0.93 - 0.87 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 162.3, 160.8, 156.8, 148.6, 141.6, 135.1, 133.8, 132.2, 128.5, 128.2, 124.6, 119.9, 115.4, 114.5, 109.0, 98.1, 68.6, 55.7, 31.7, 29.4, 25.8, 22.7, 14.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{BBr}_3\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 726.9613, encontrado 726.9612.

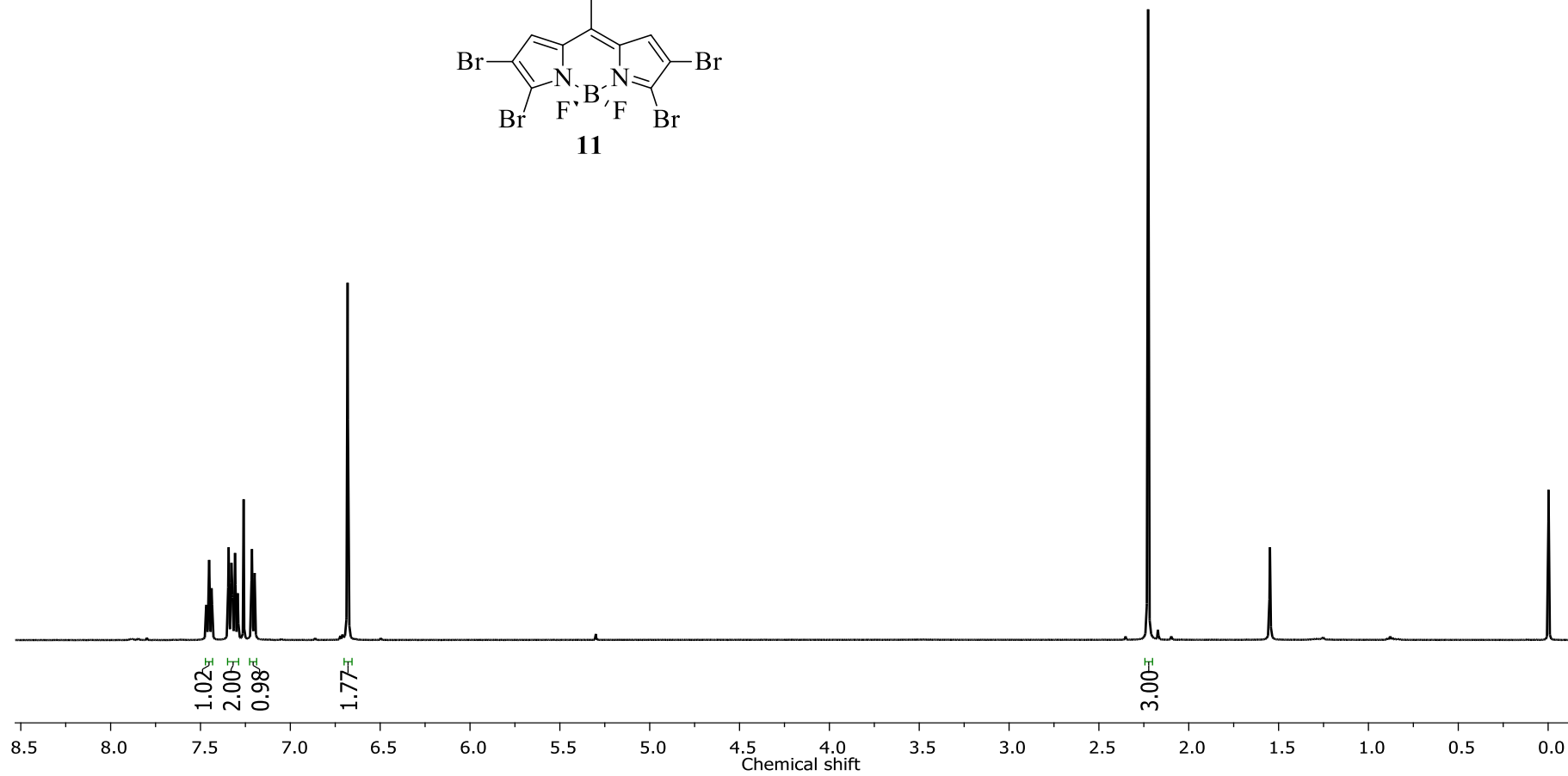
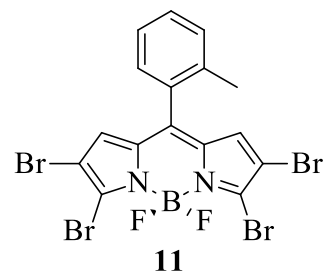
1.11 ESPECTROS DE ^1H y ^{13}C

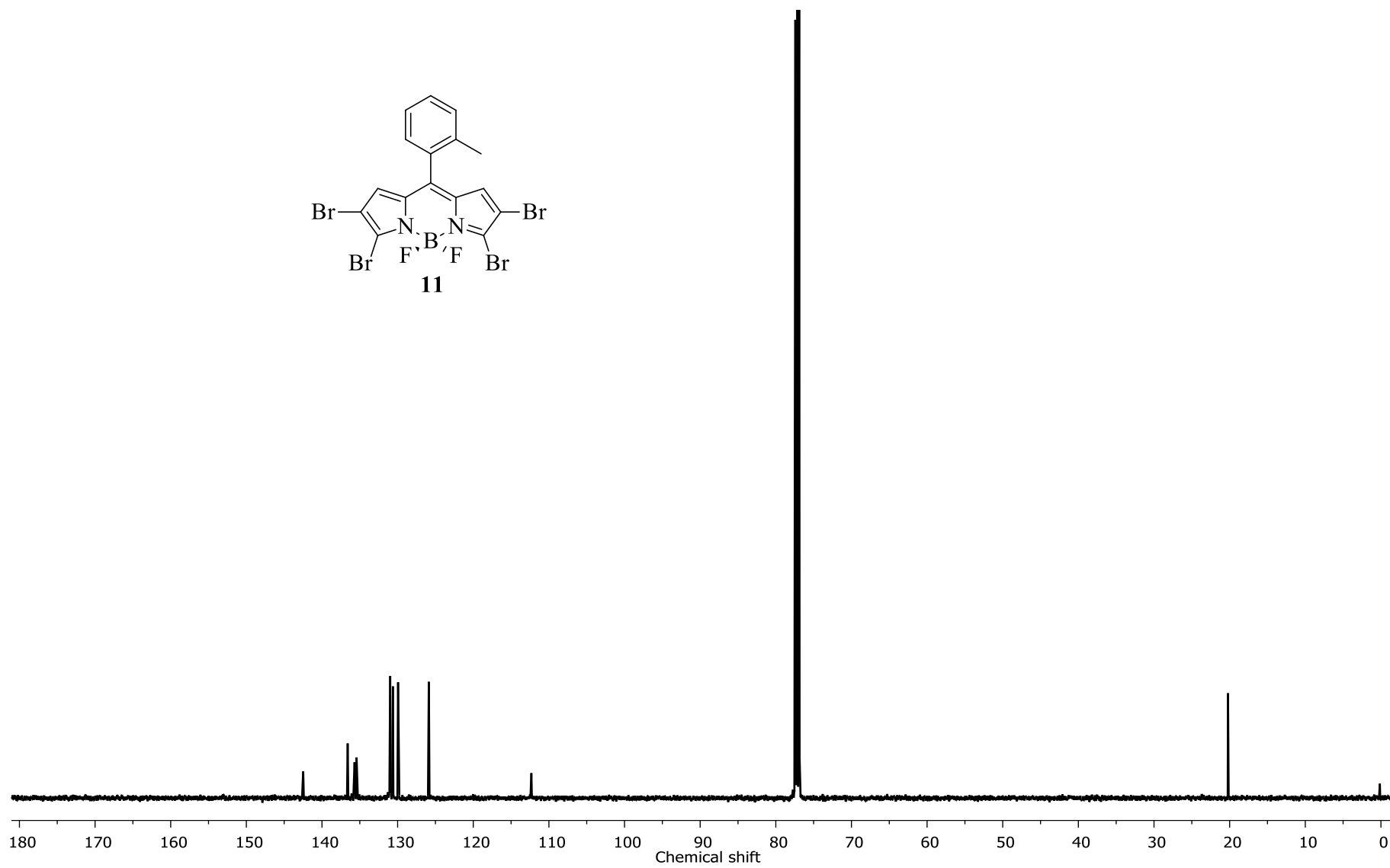
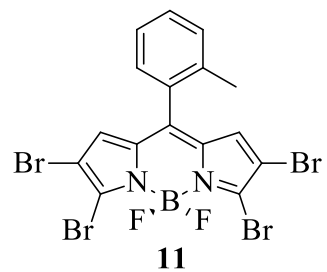


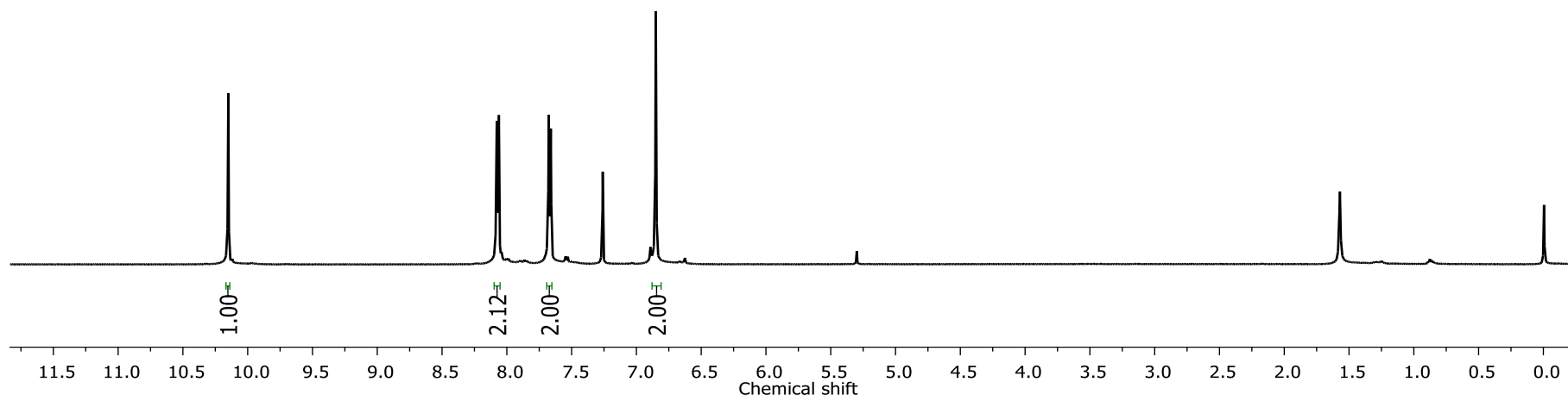
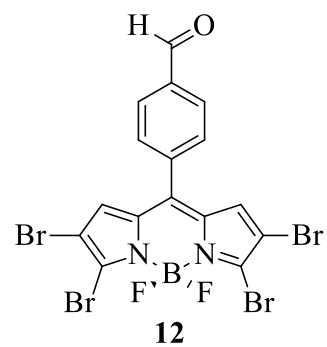


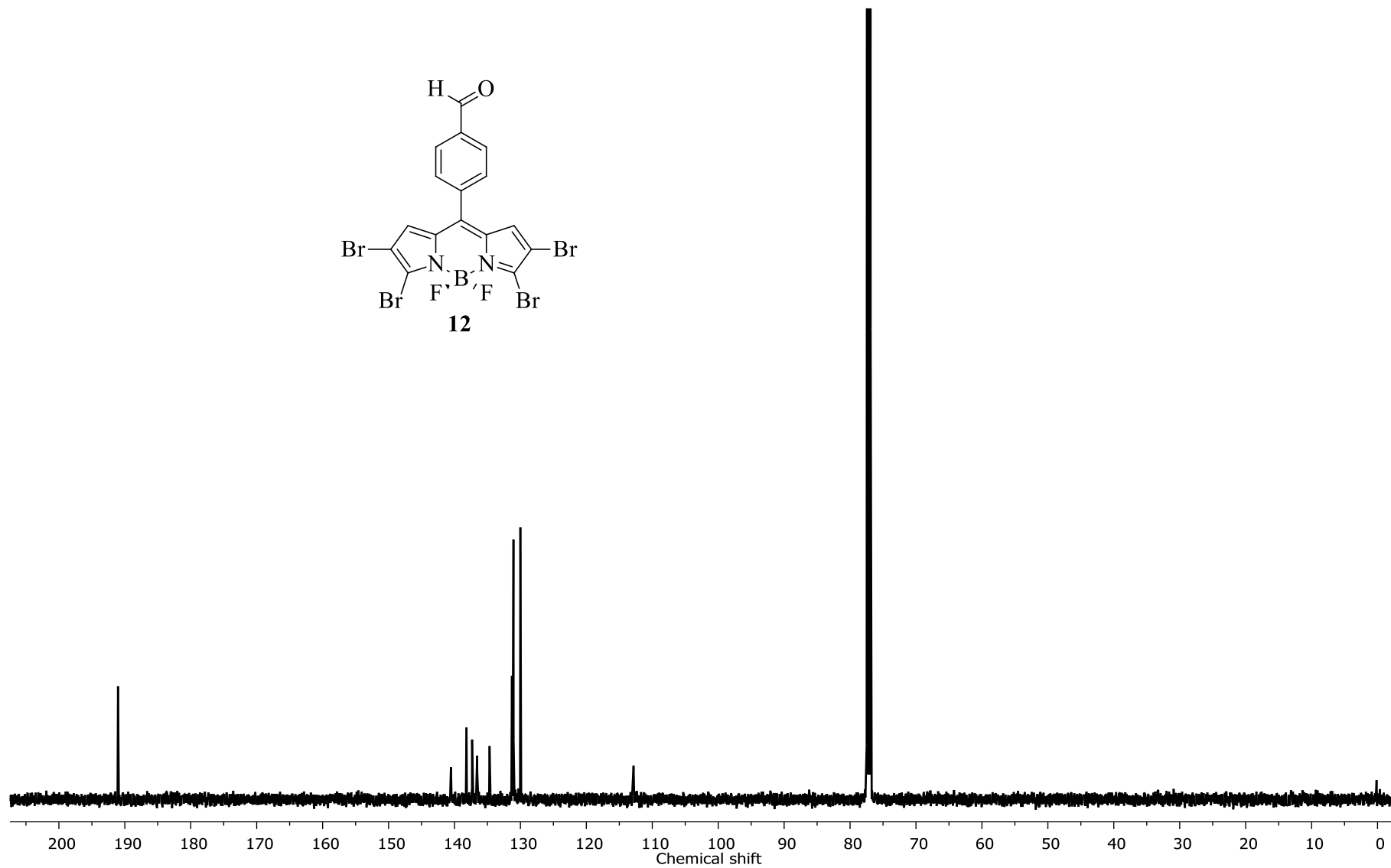
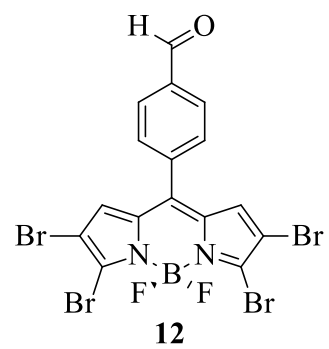


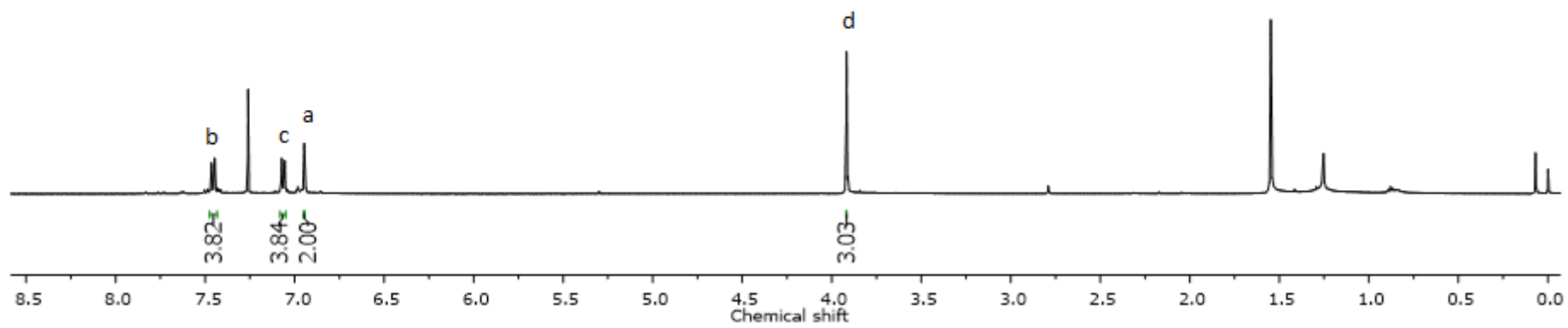
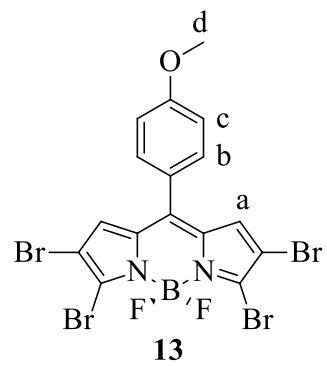


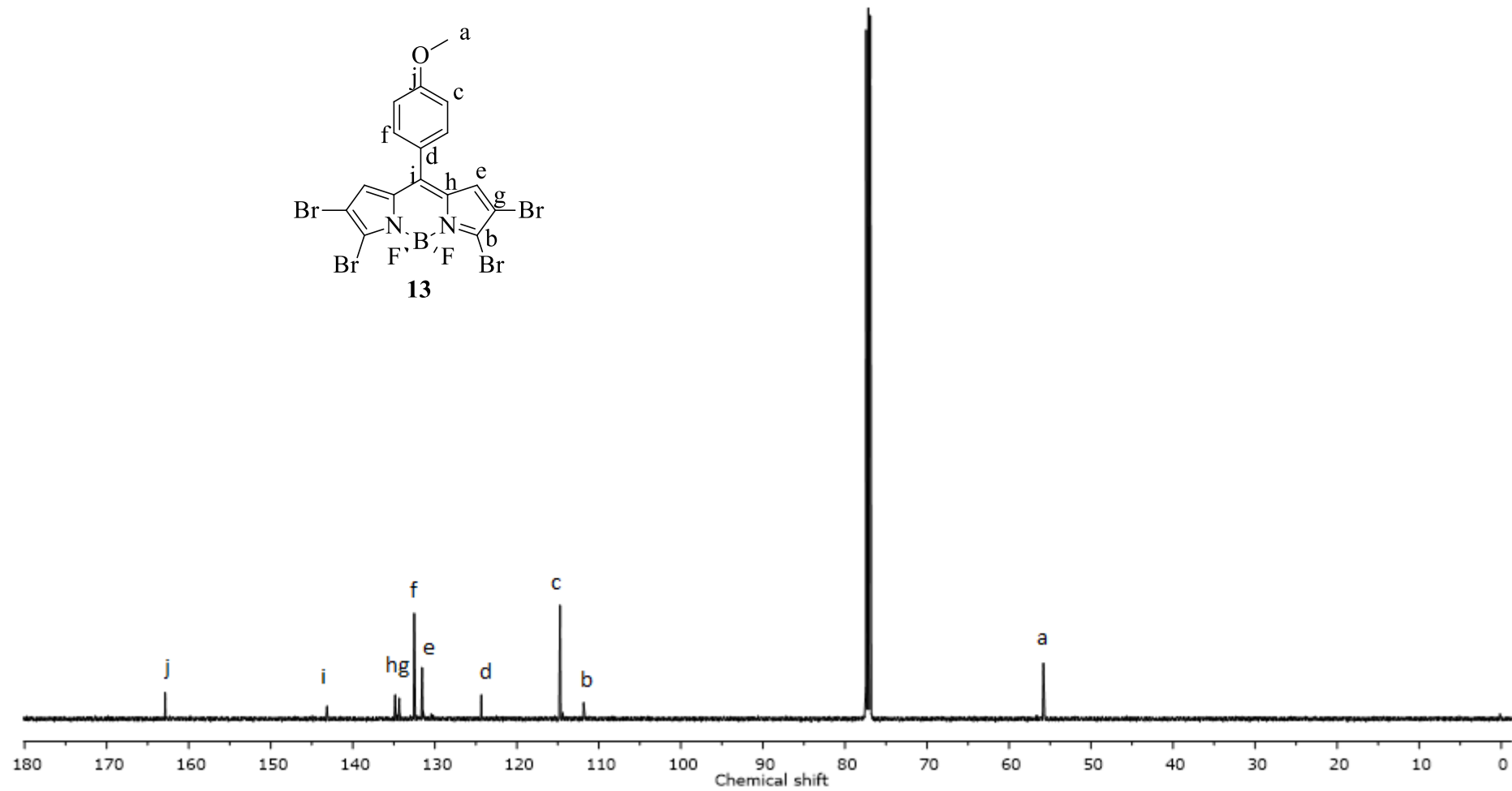
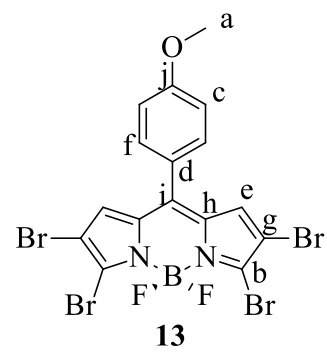


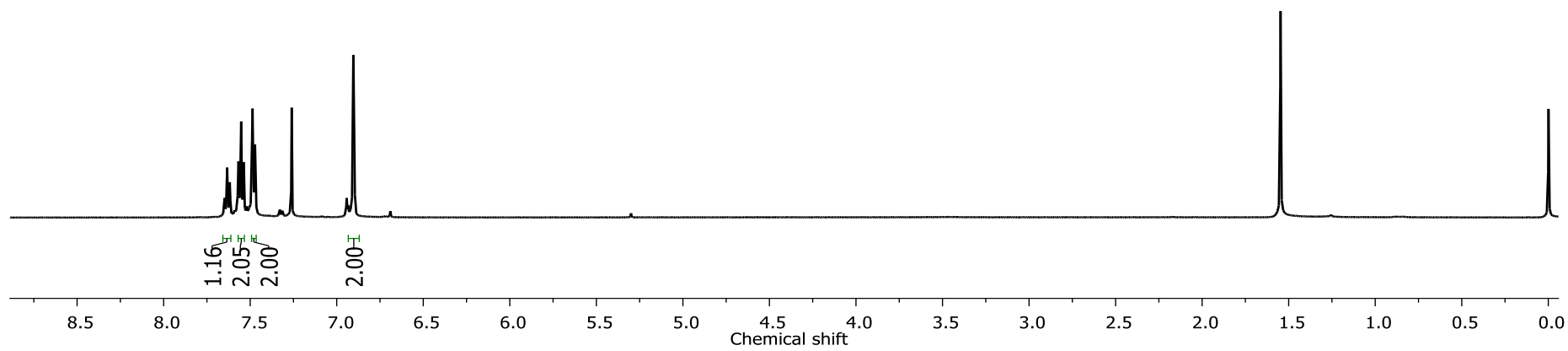
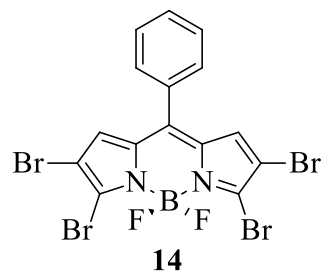


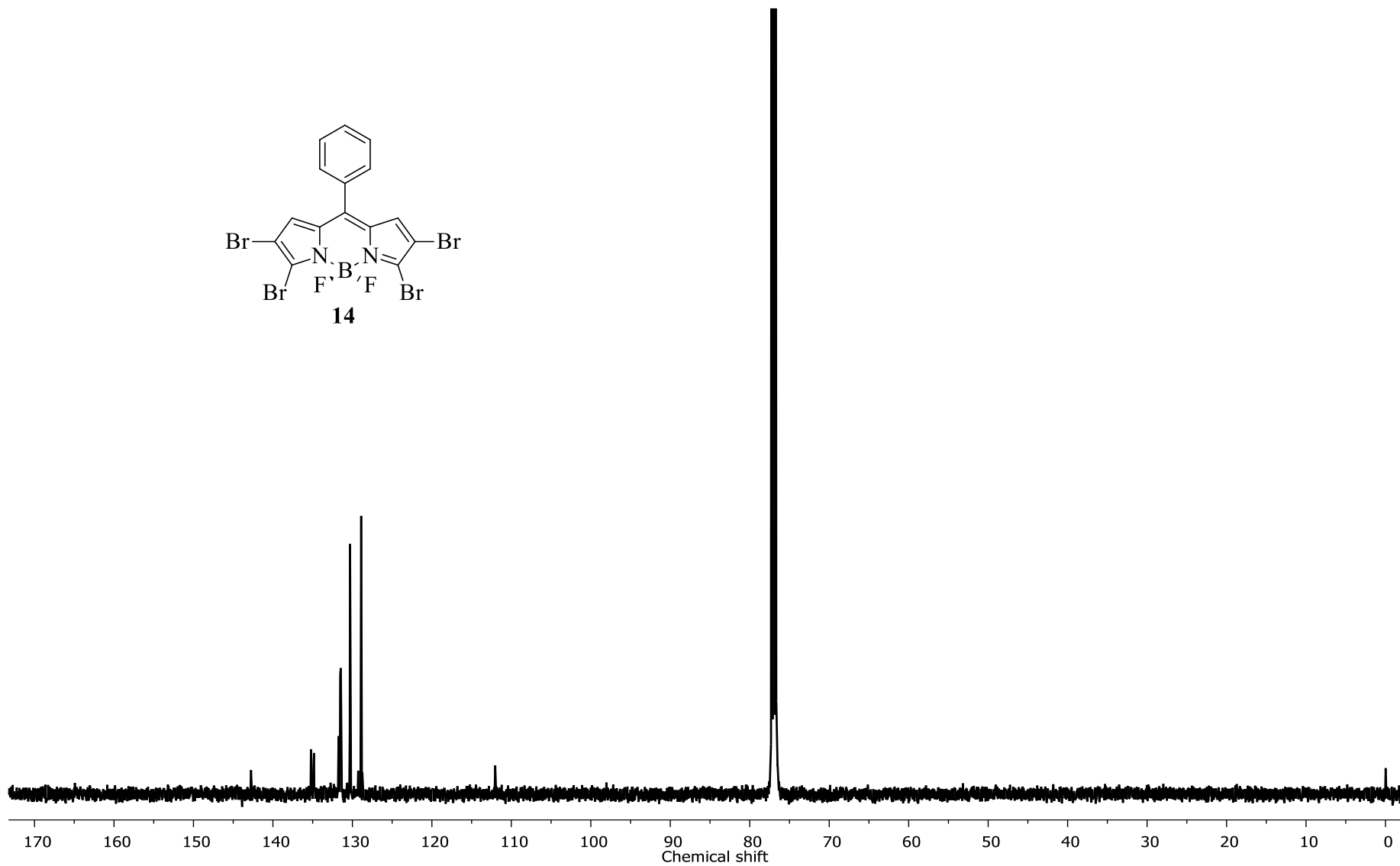
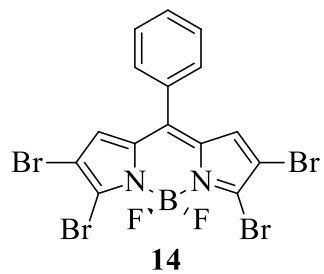


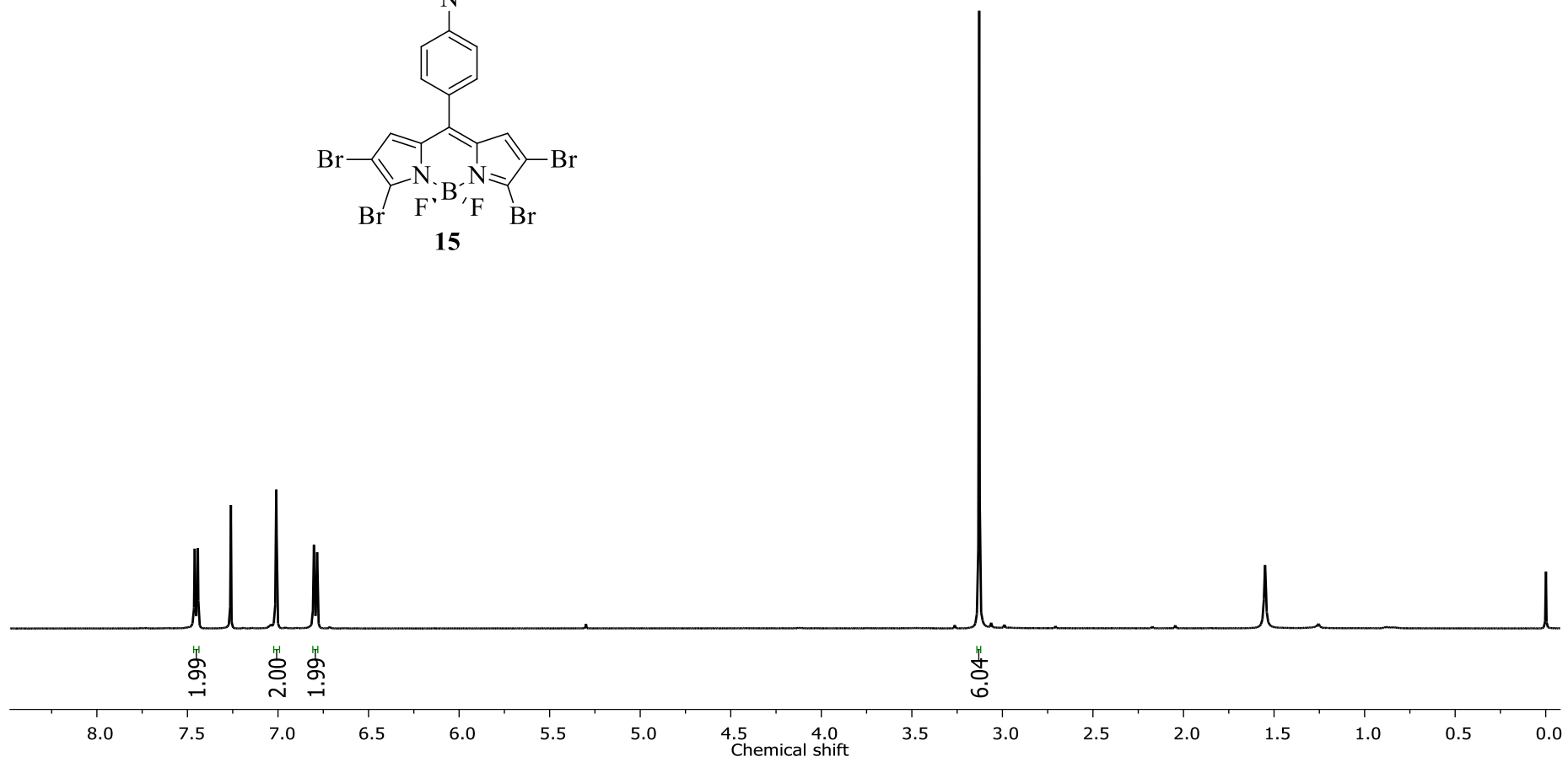
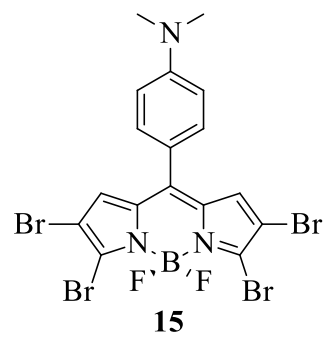


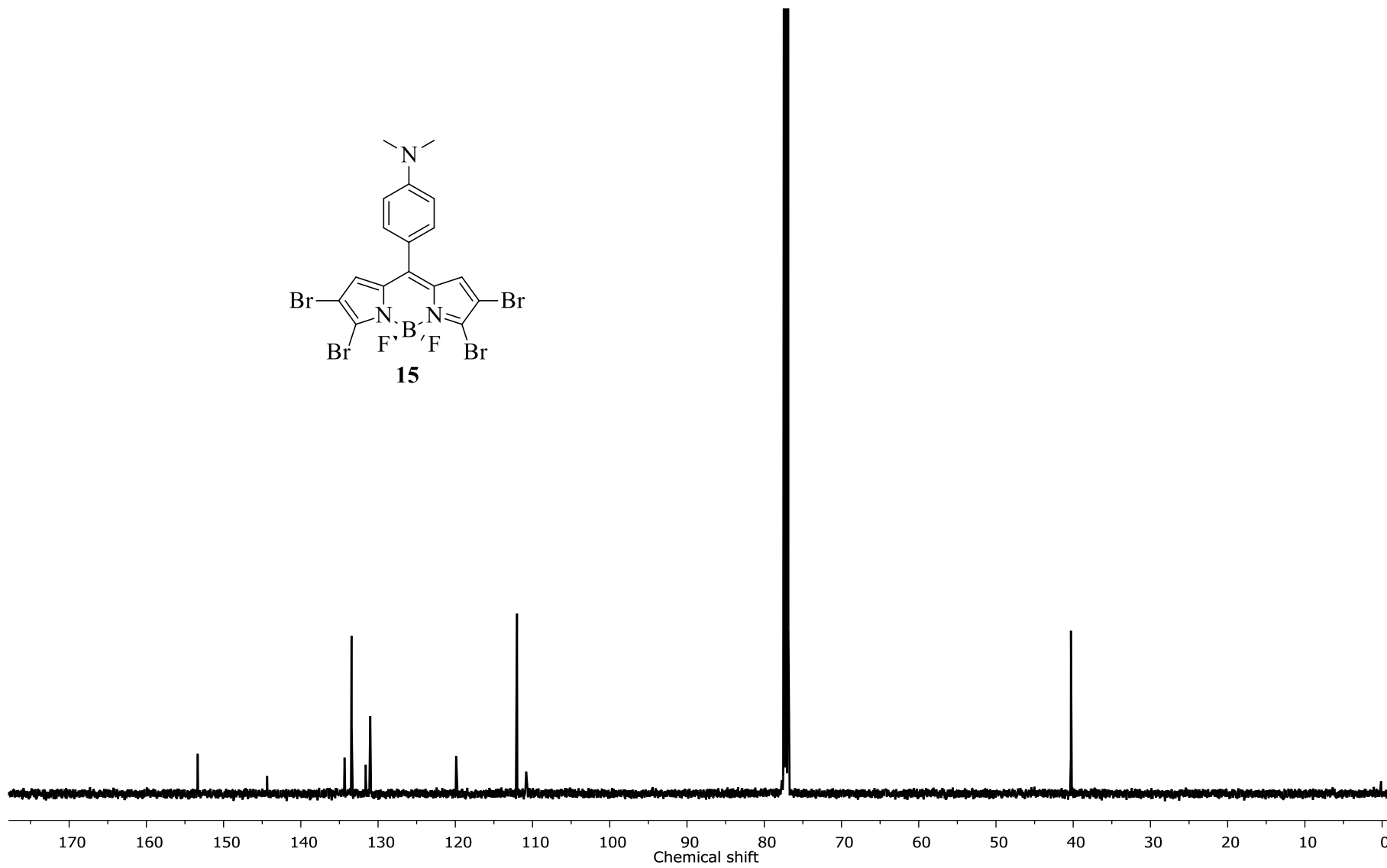
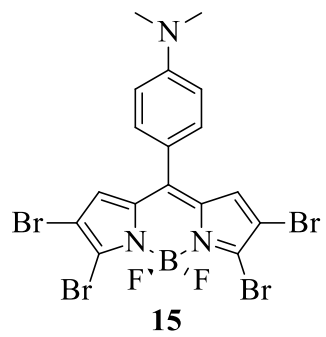


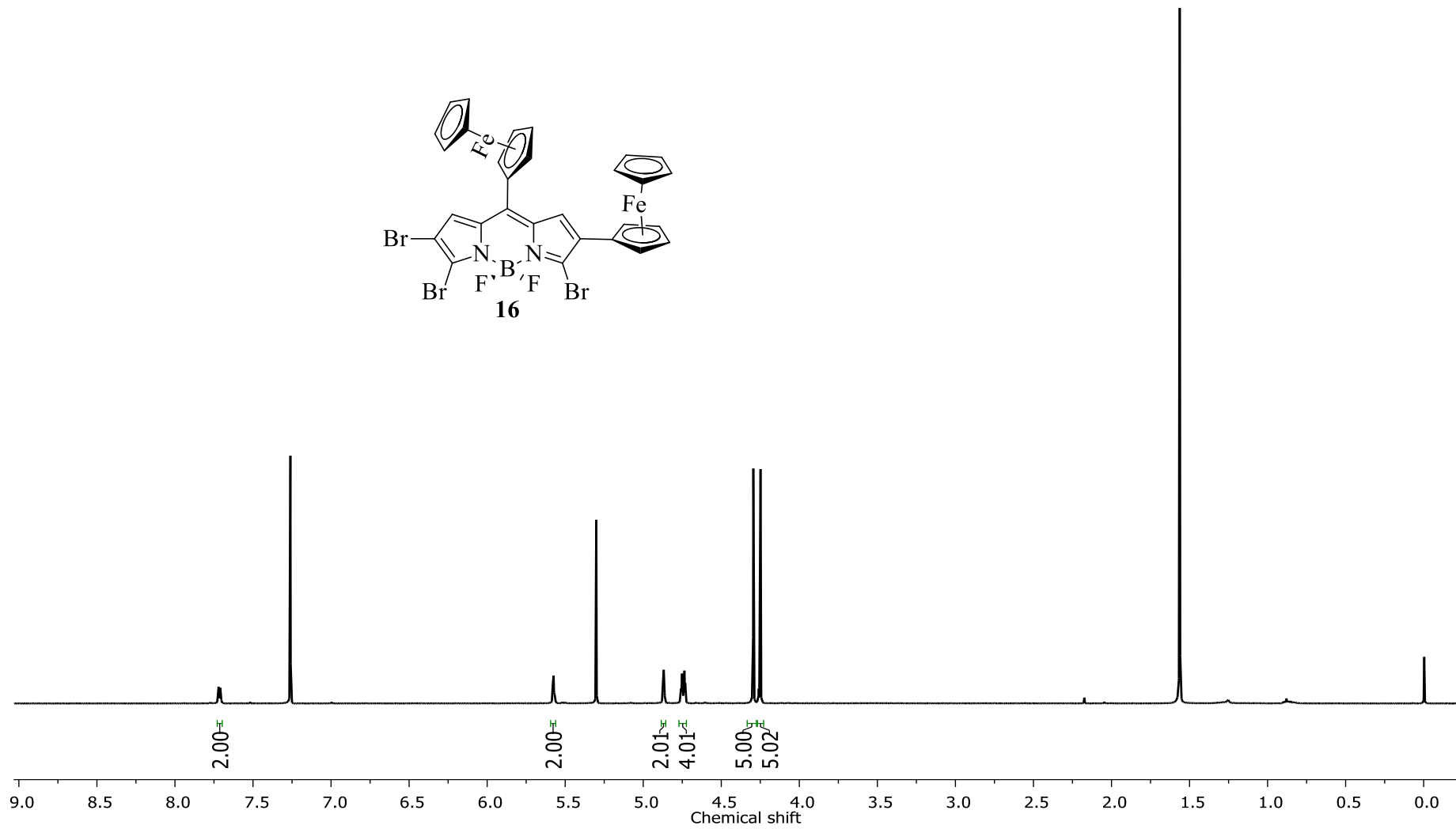
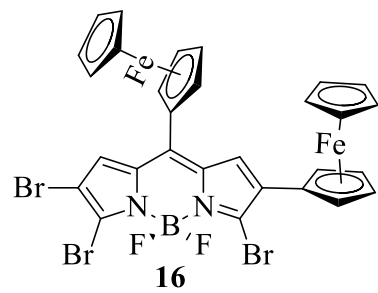


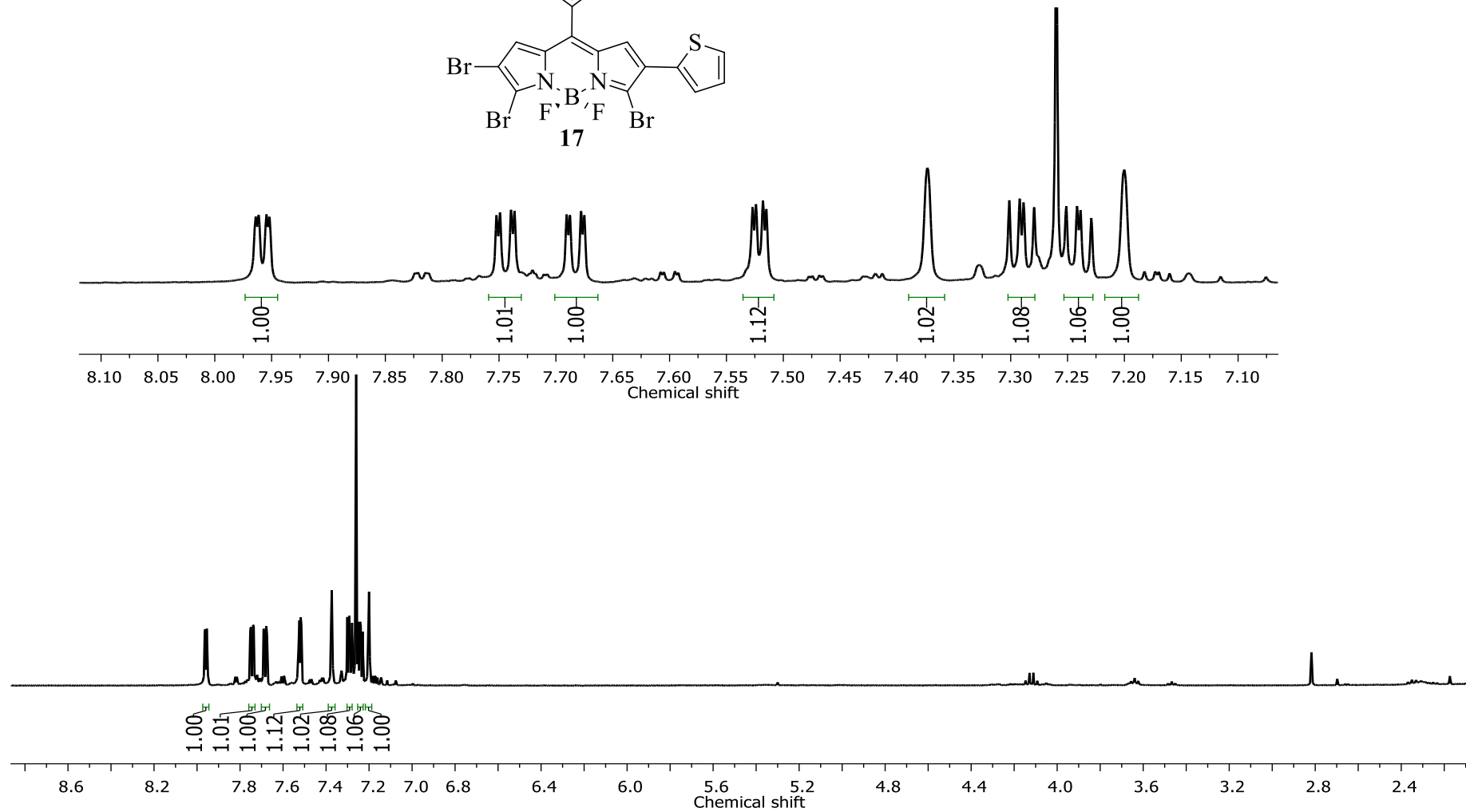
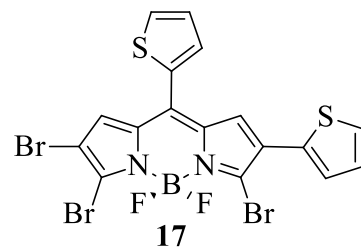


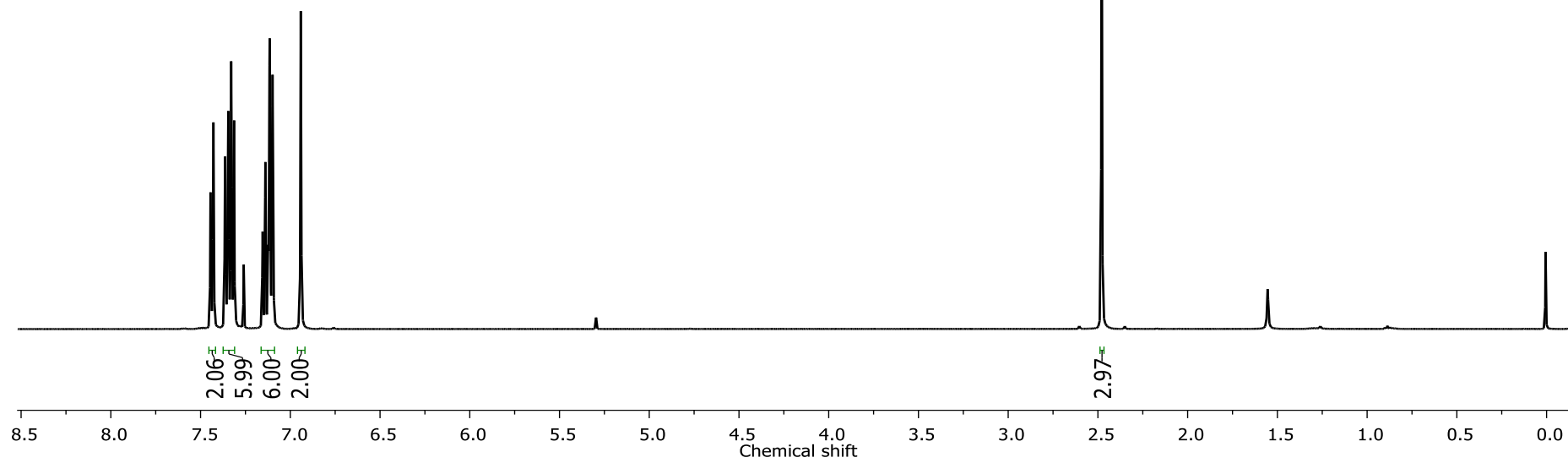
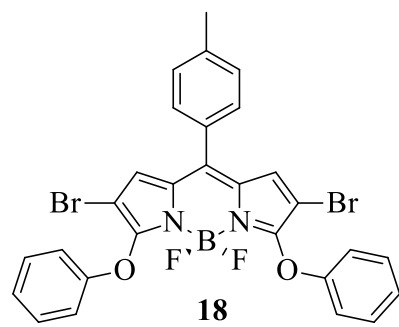


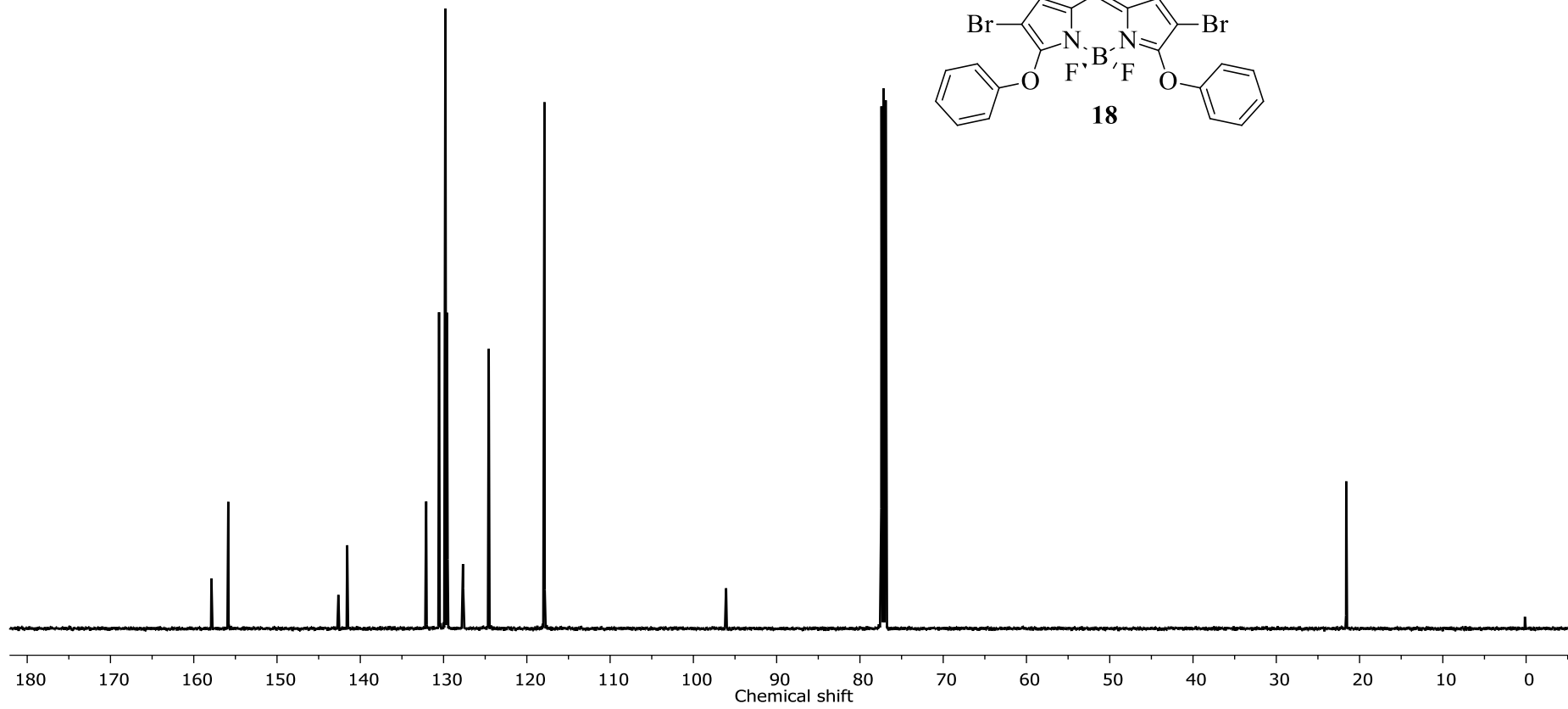
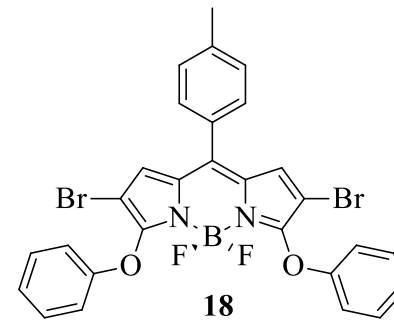


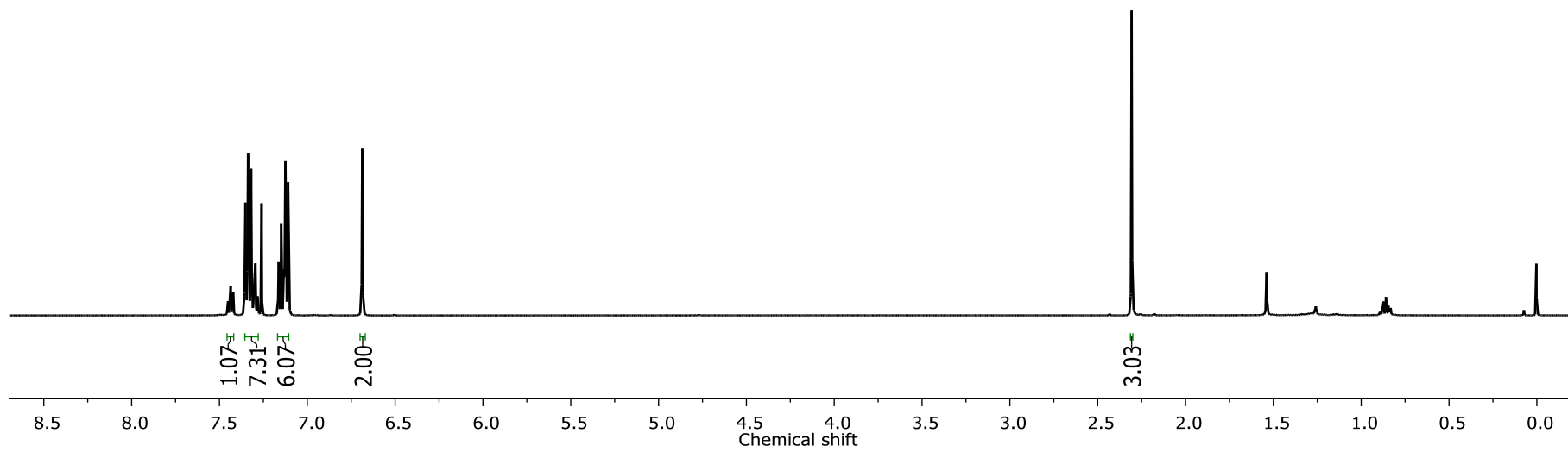
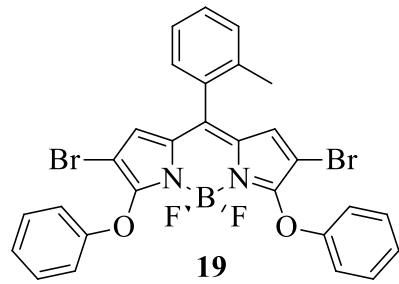


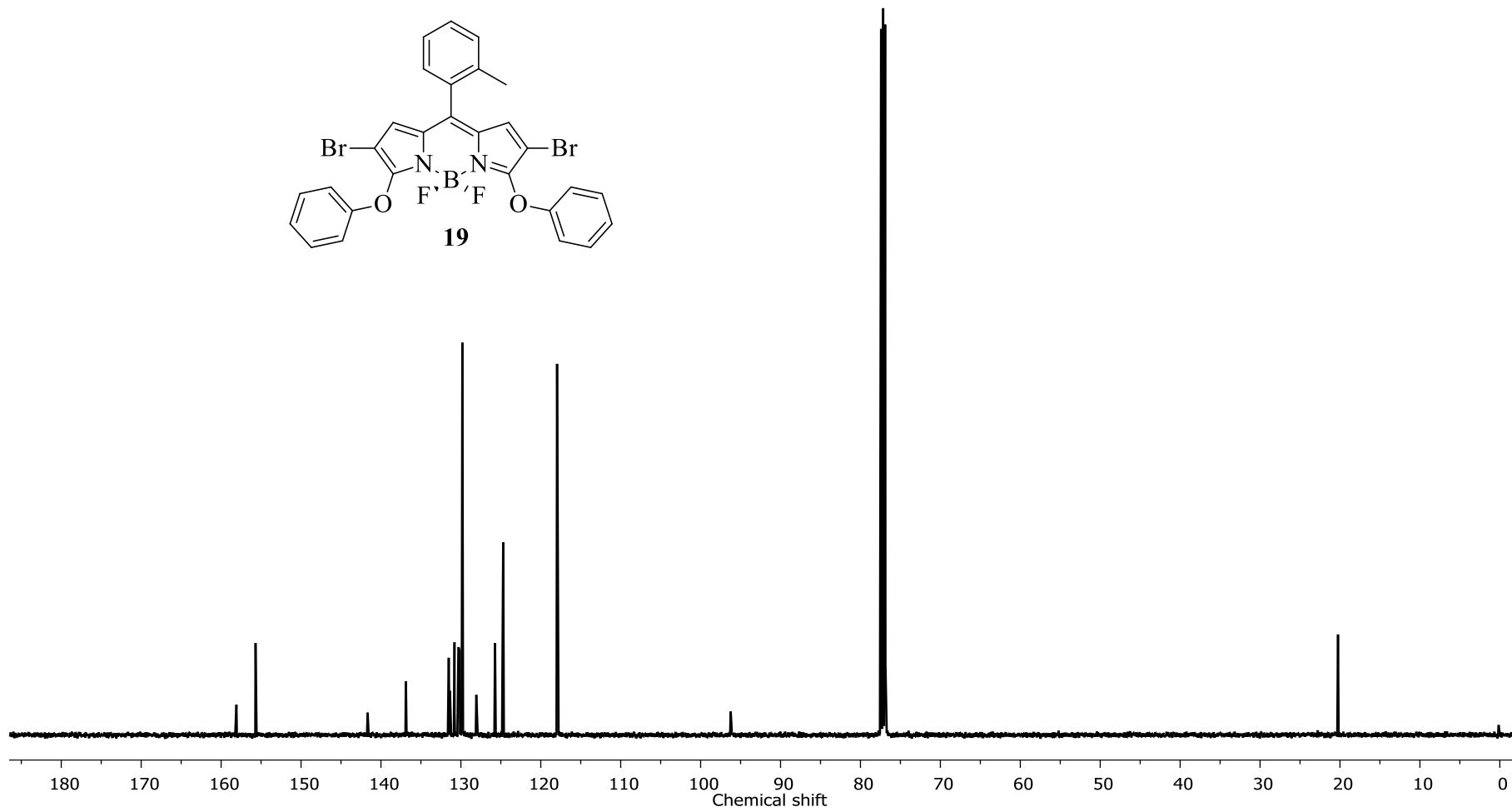
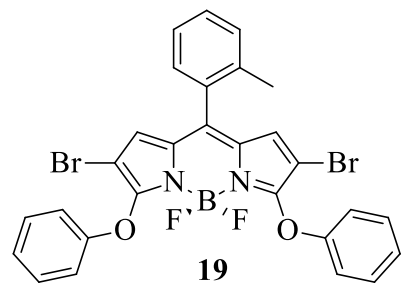


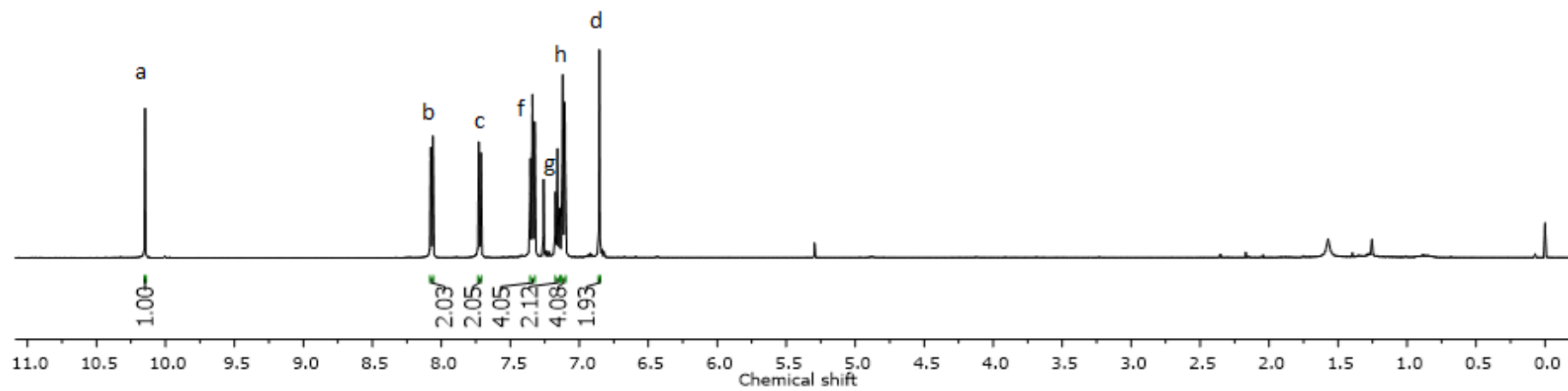
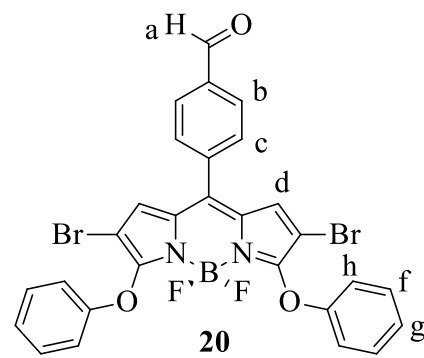


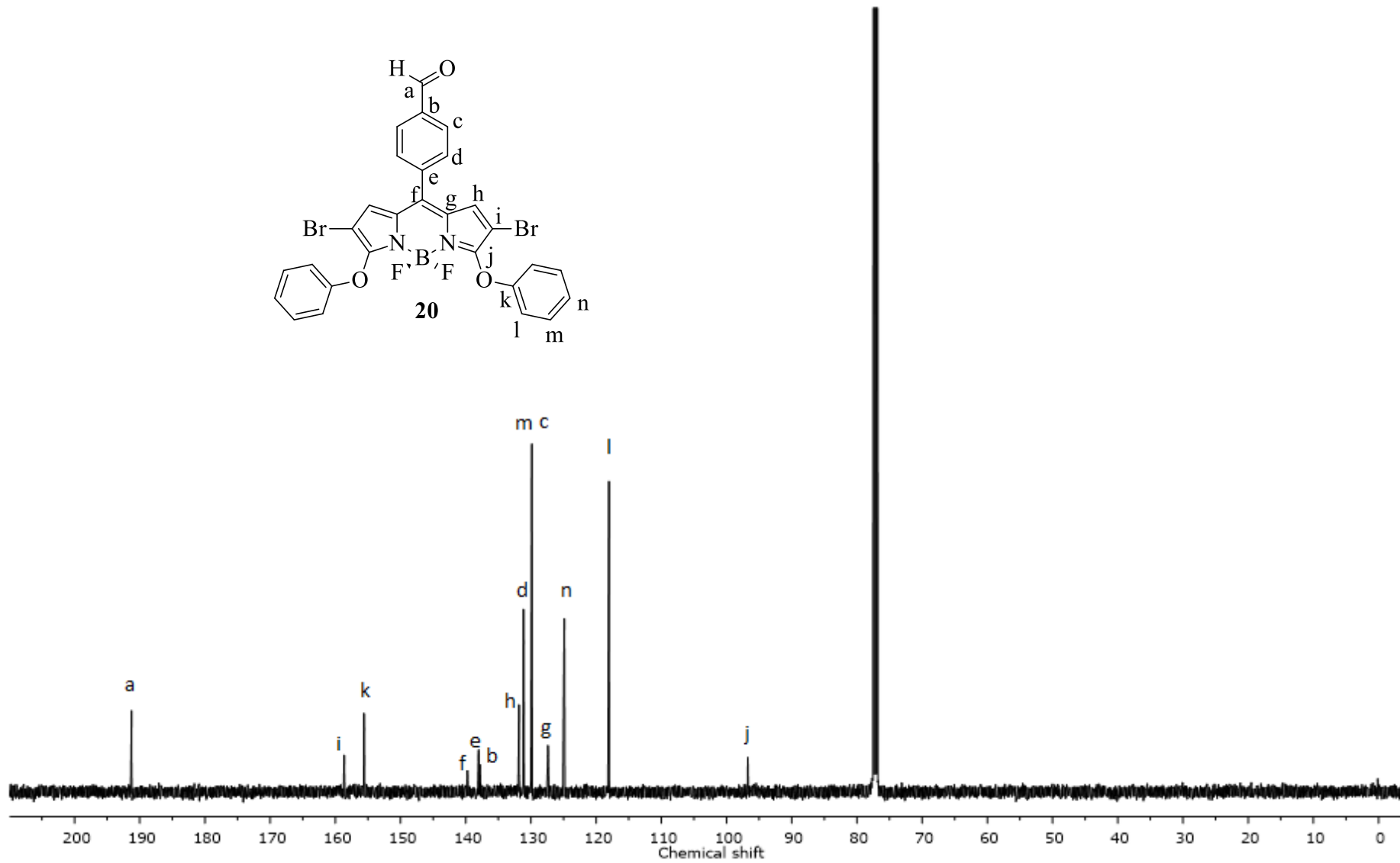
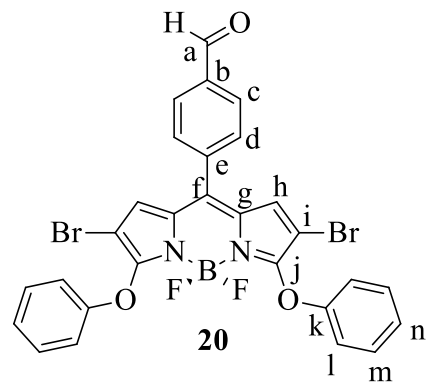


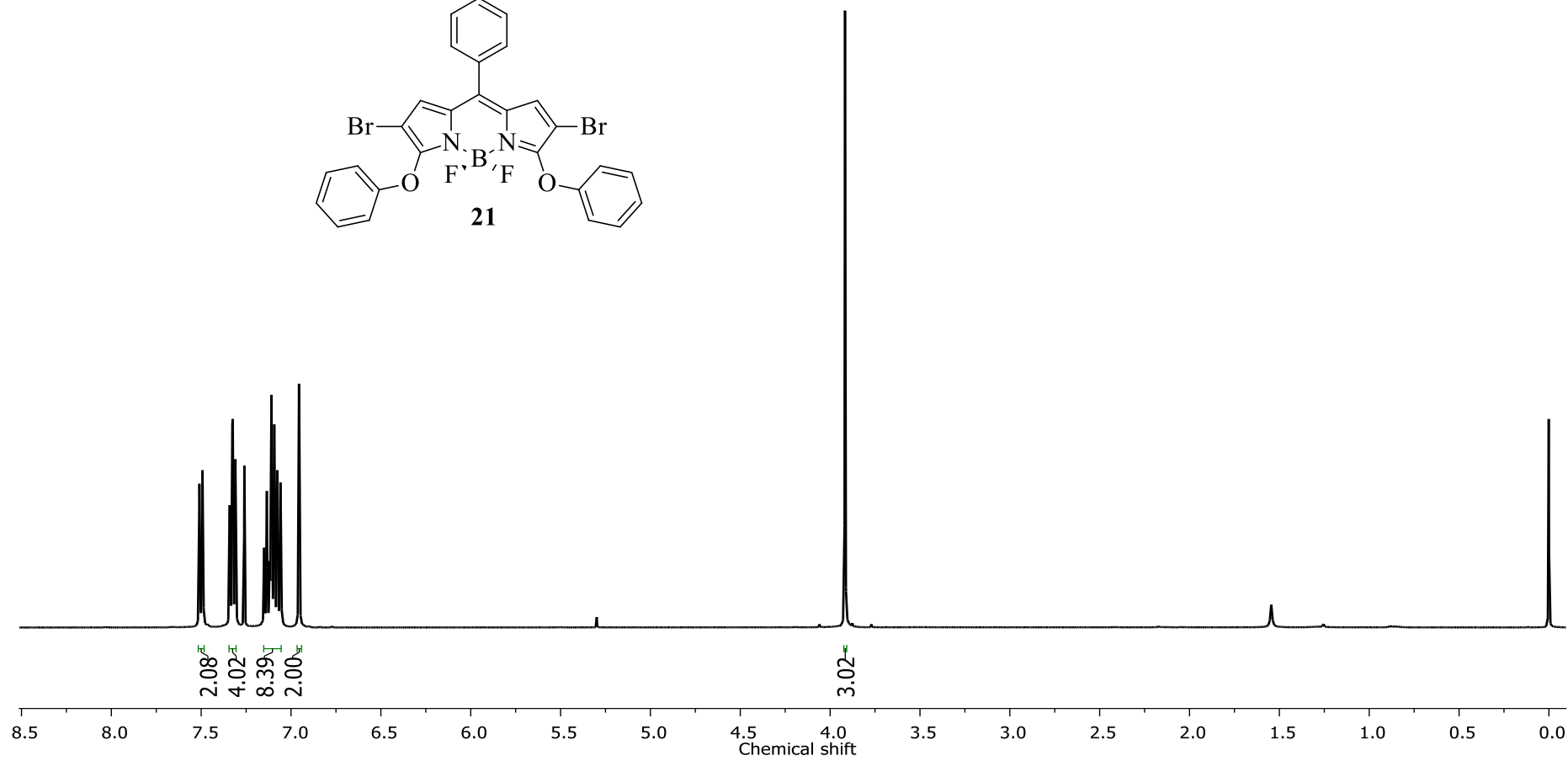
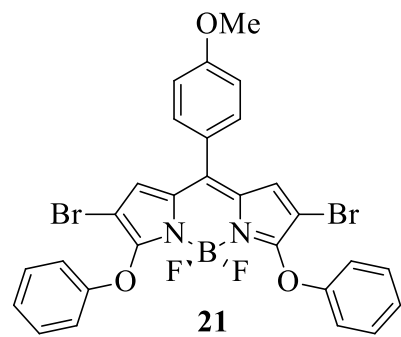


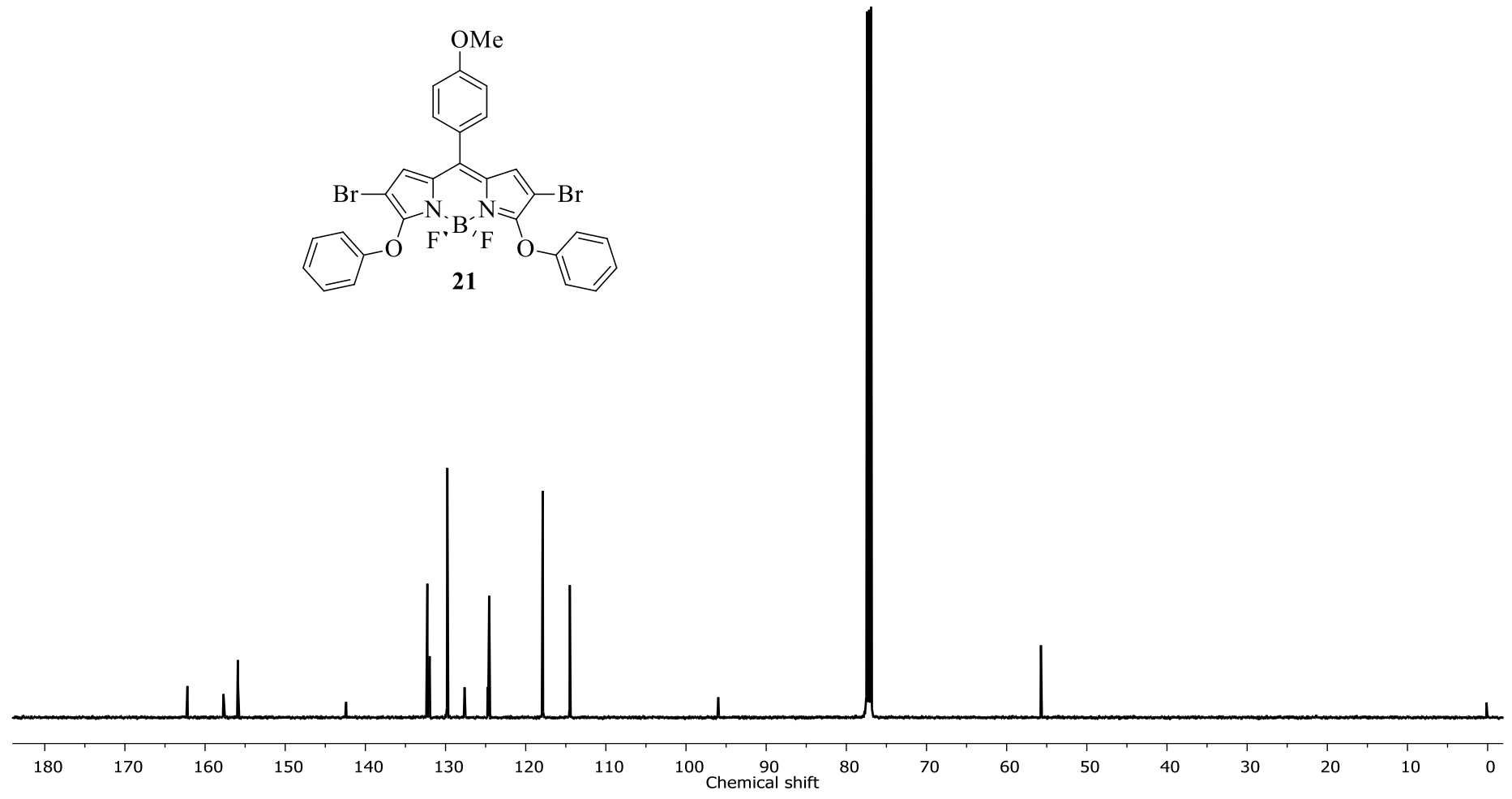
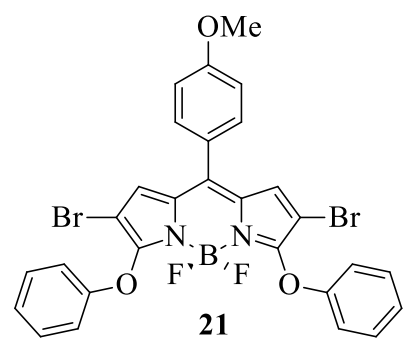


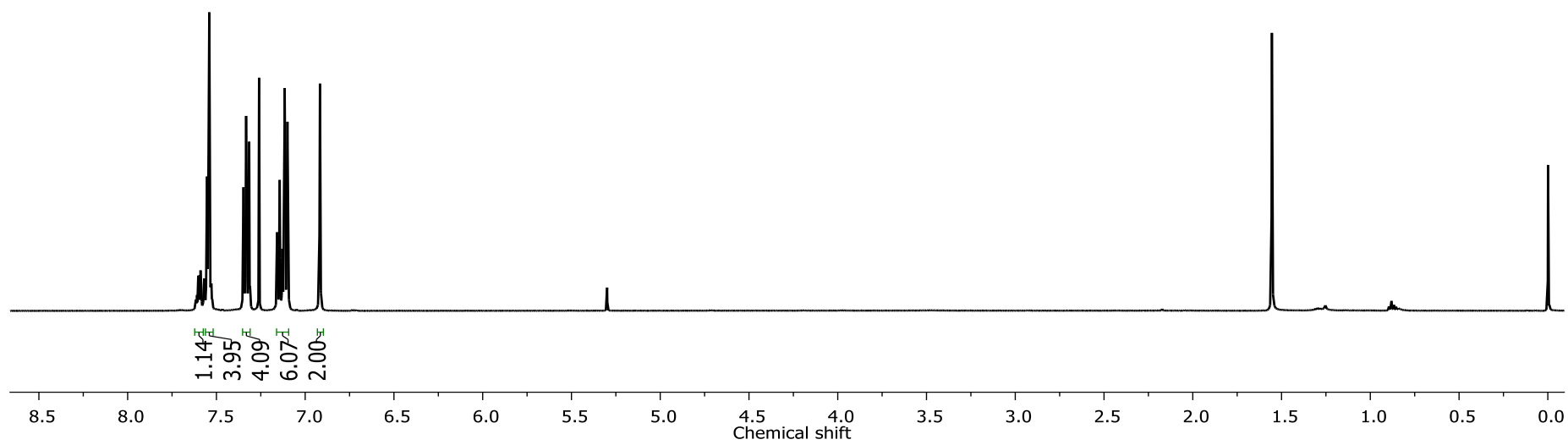
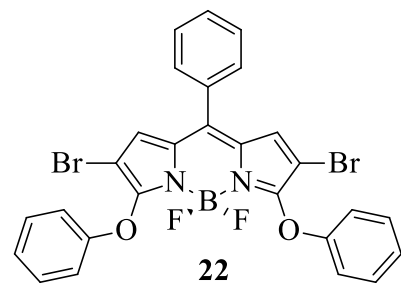


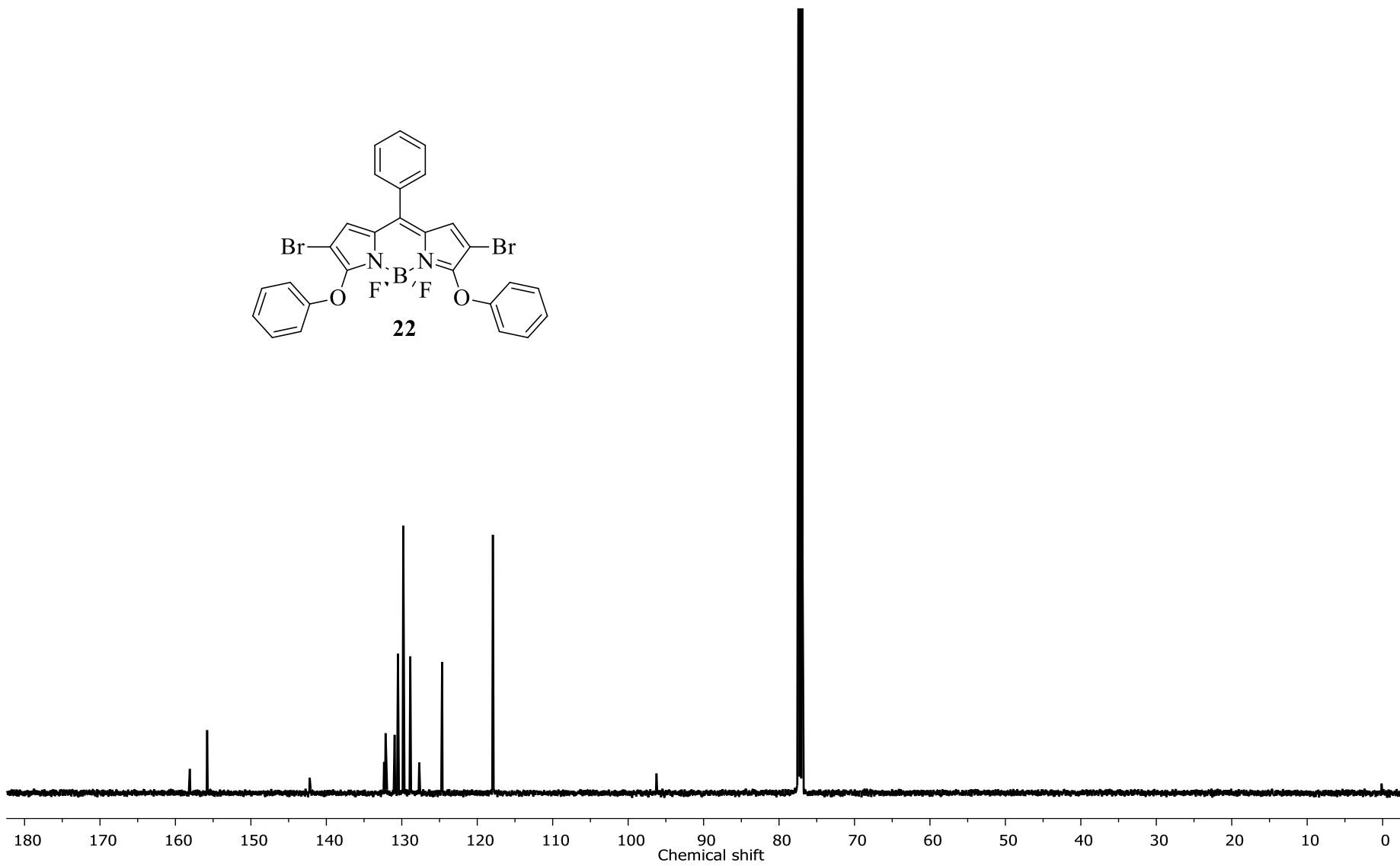
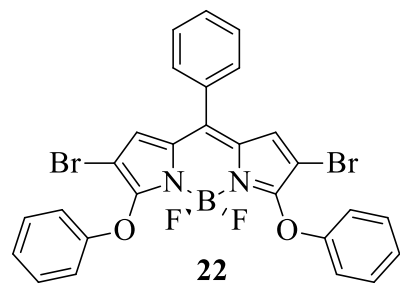


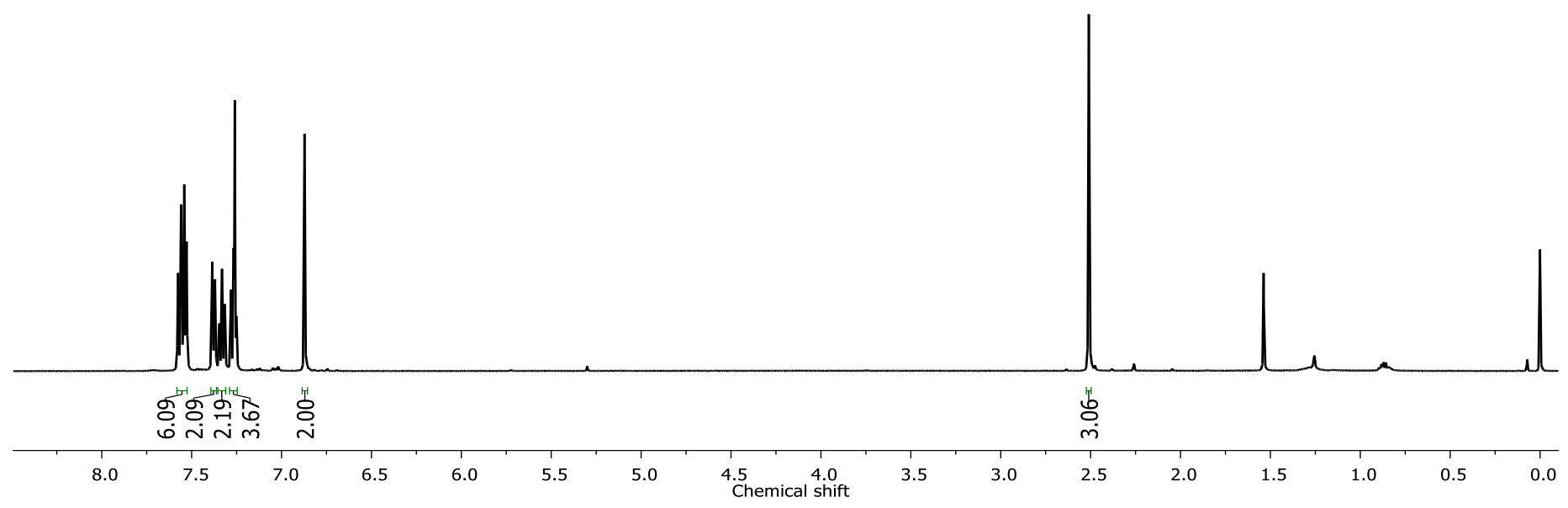
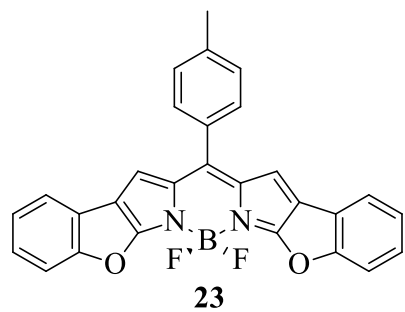


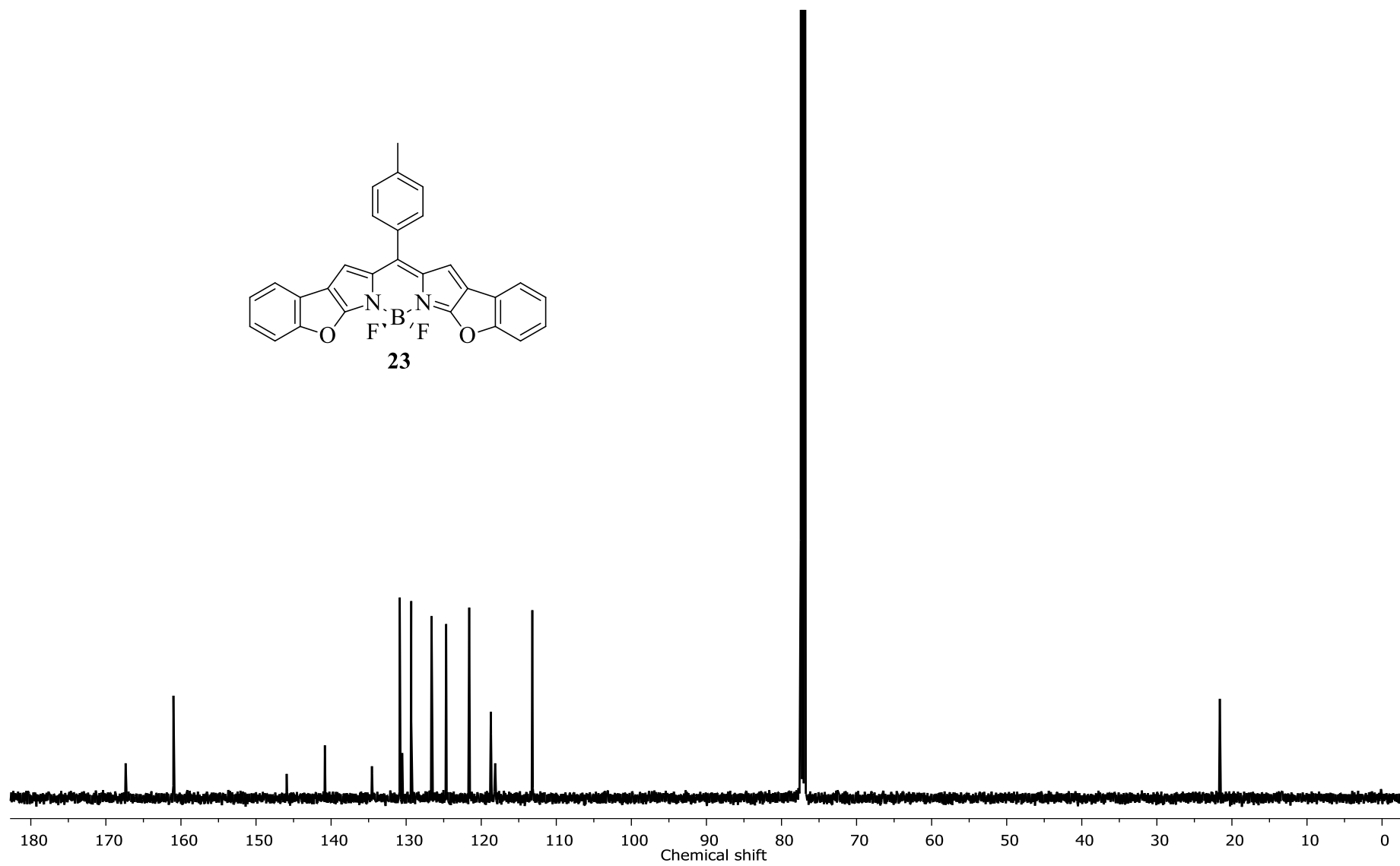
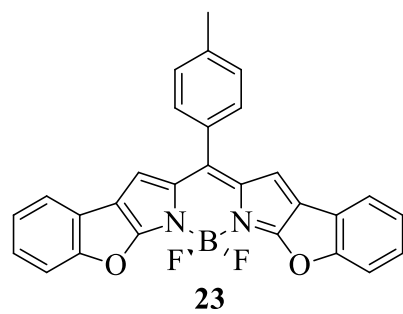


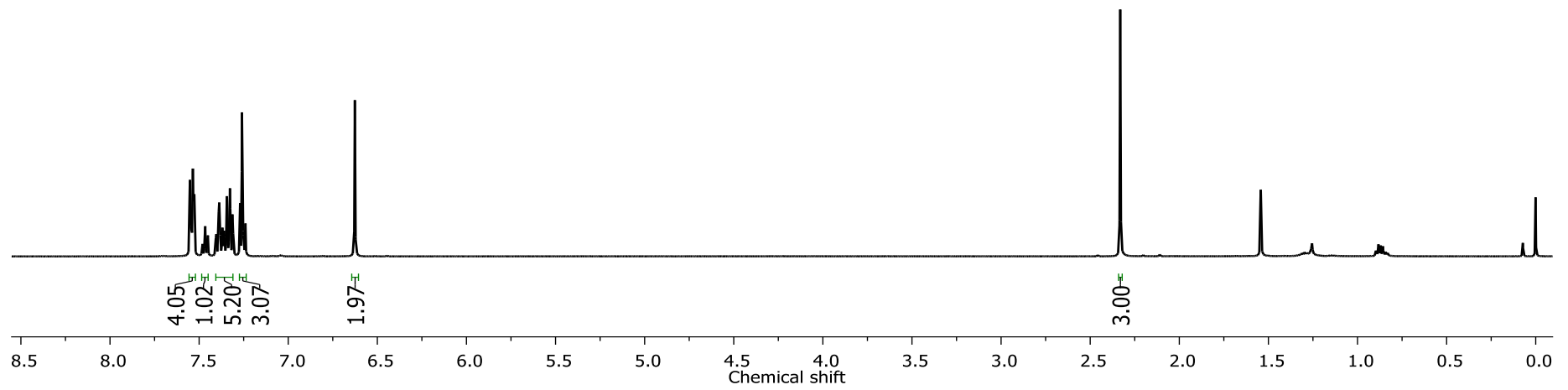
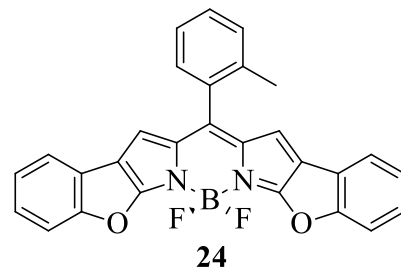


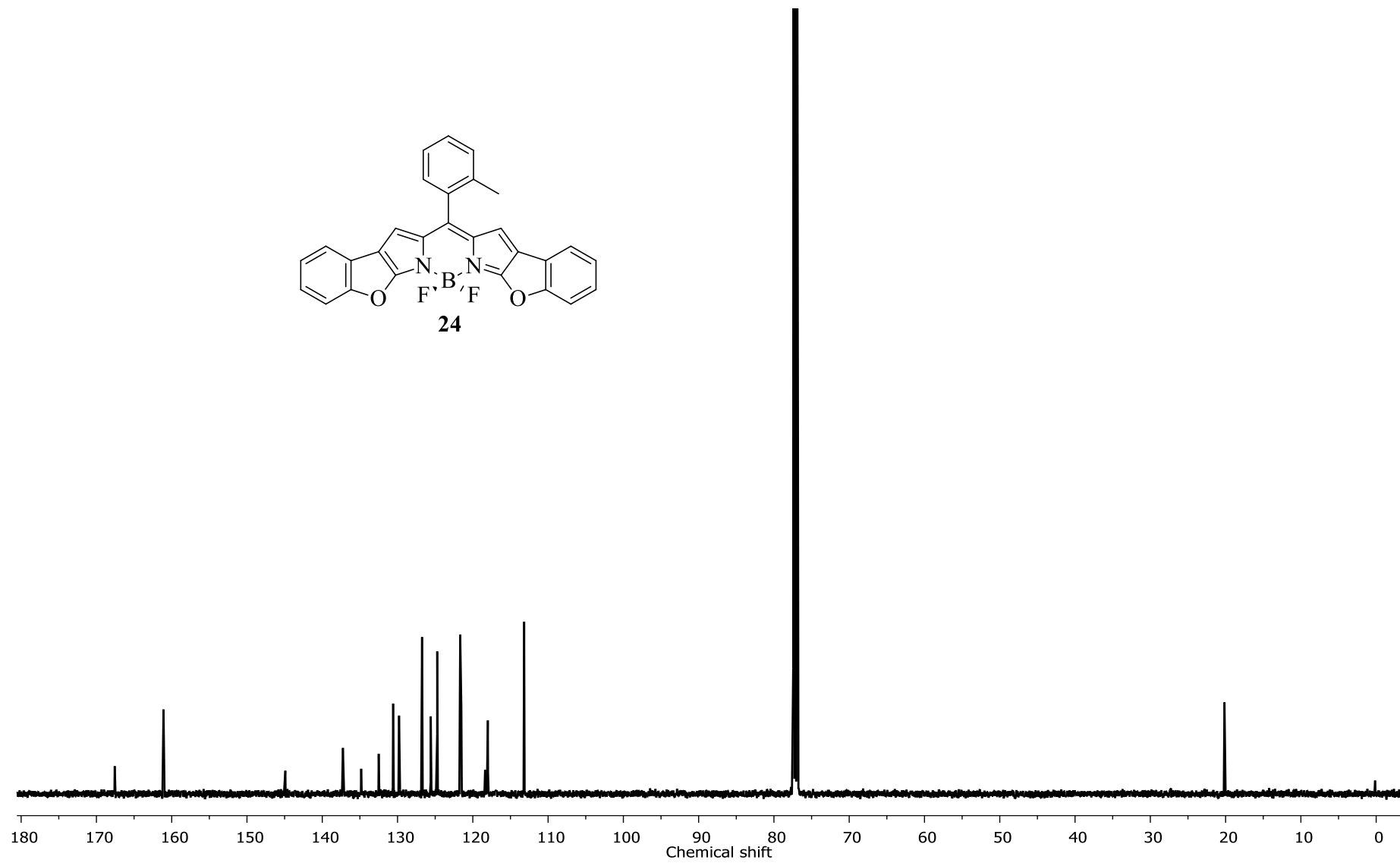
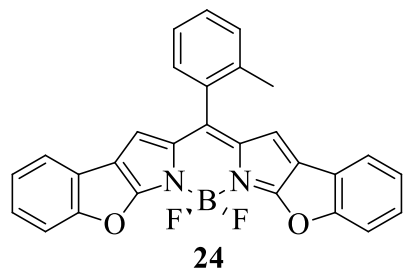


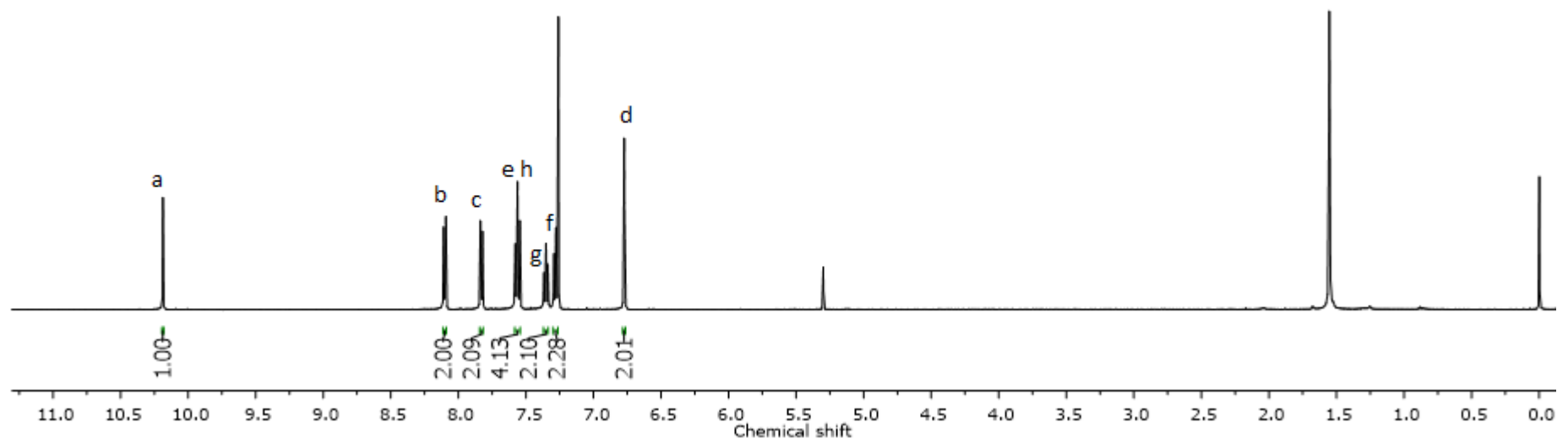
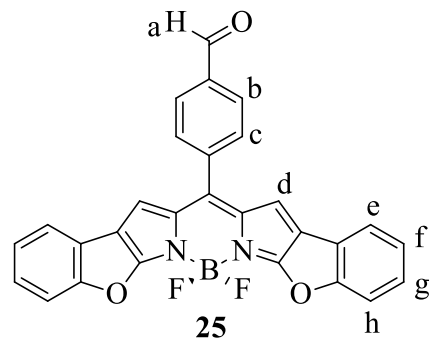


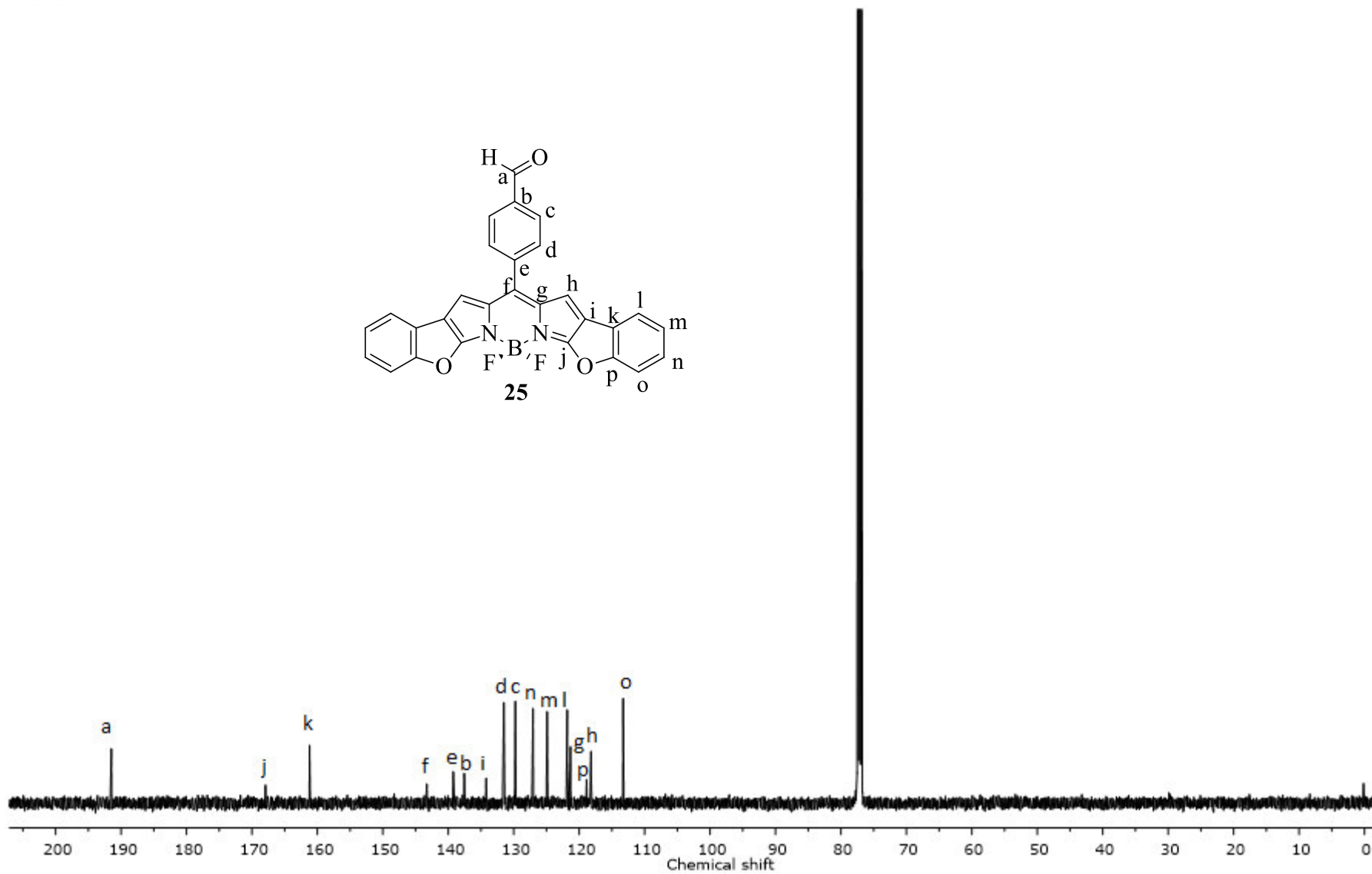
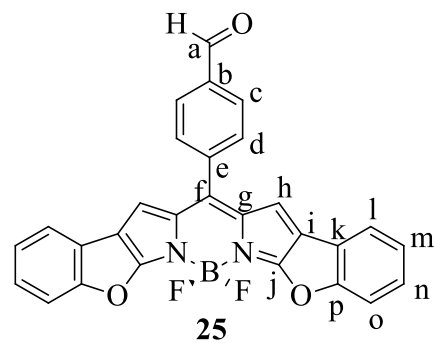


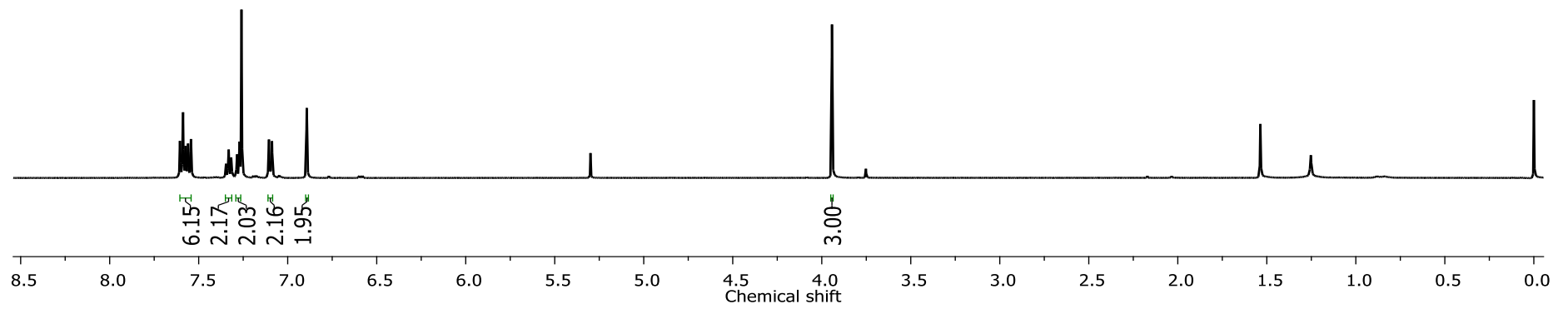
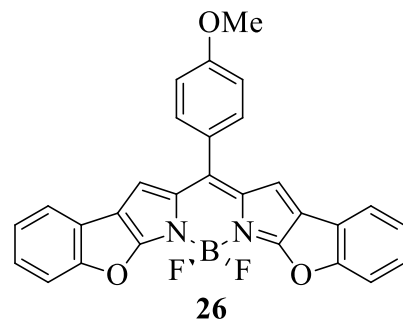


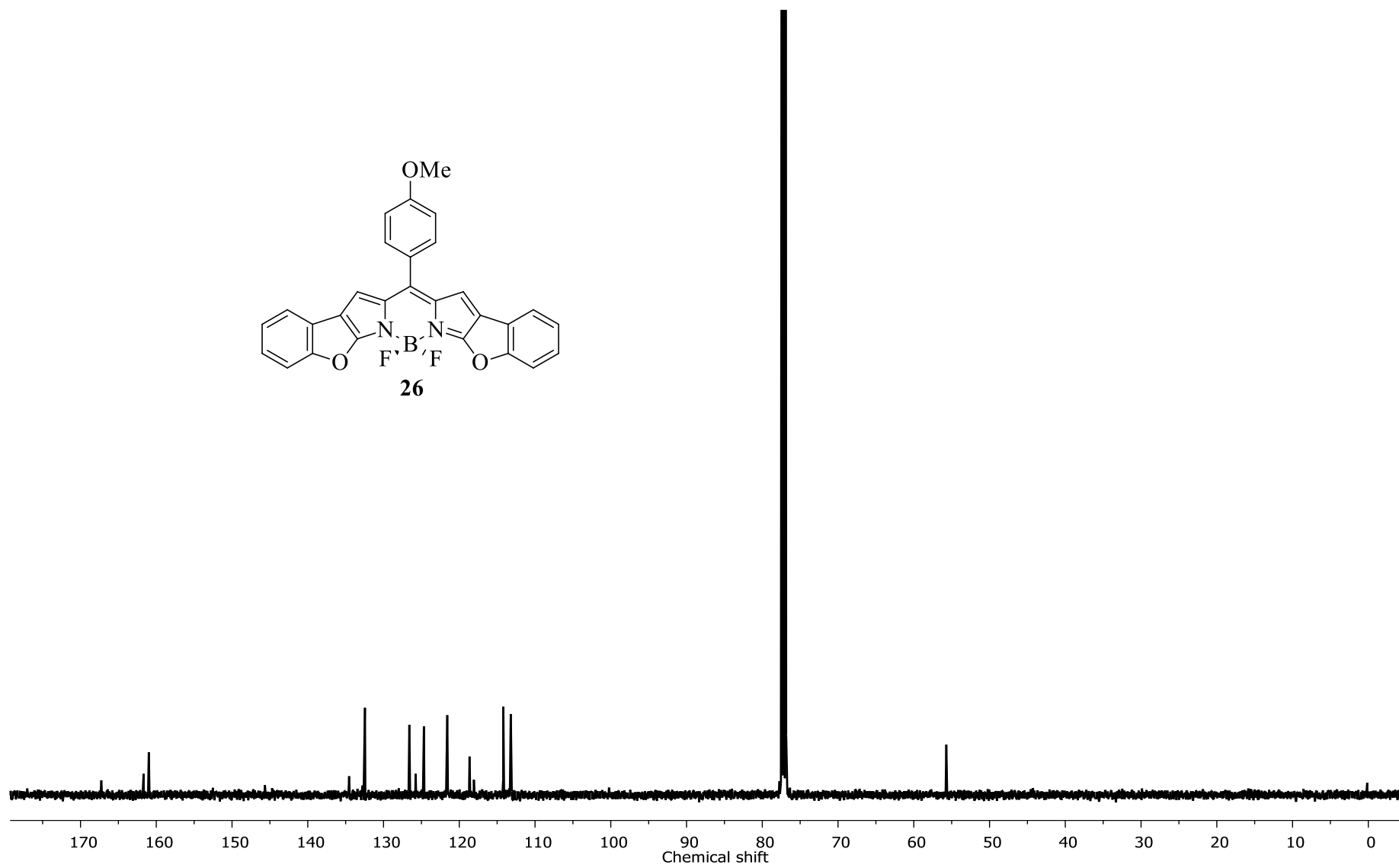
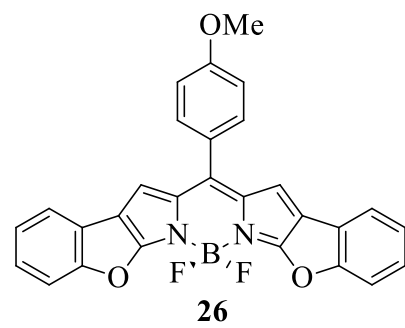


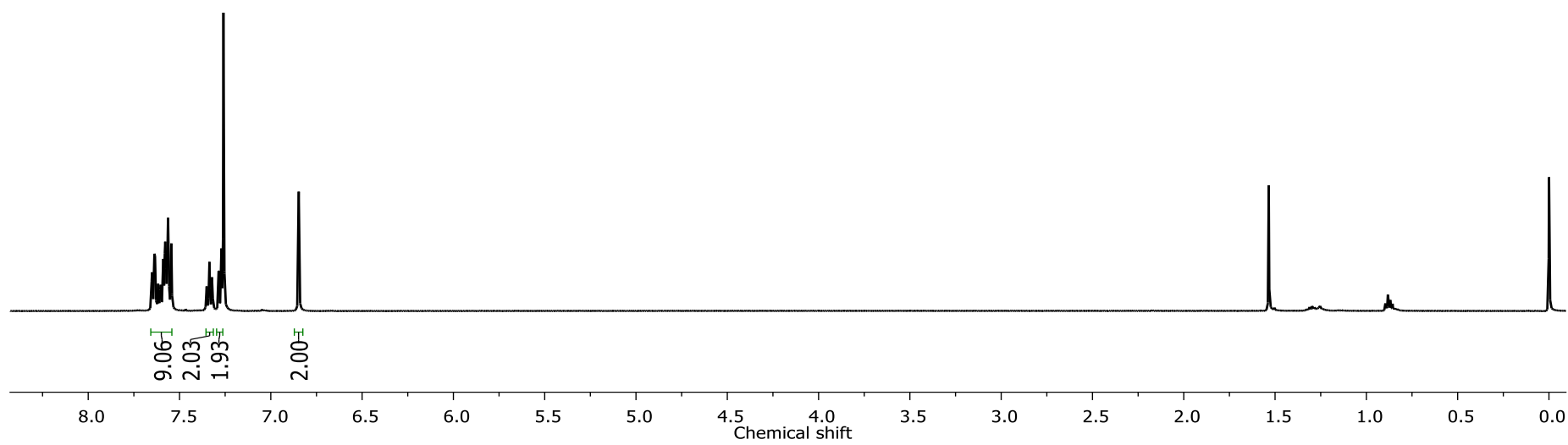
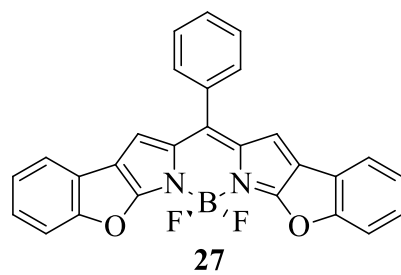


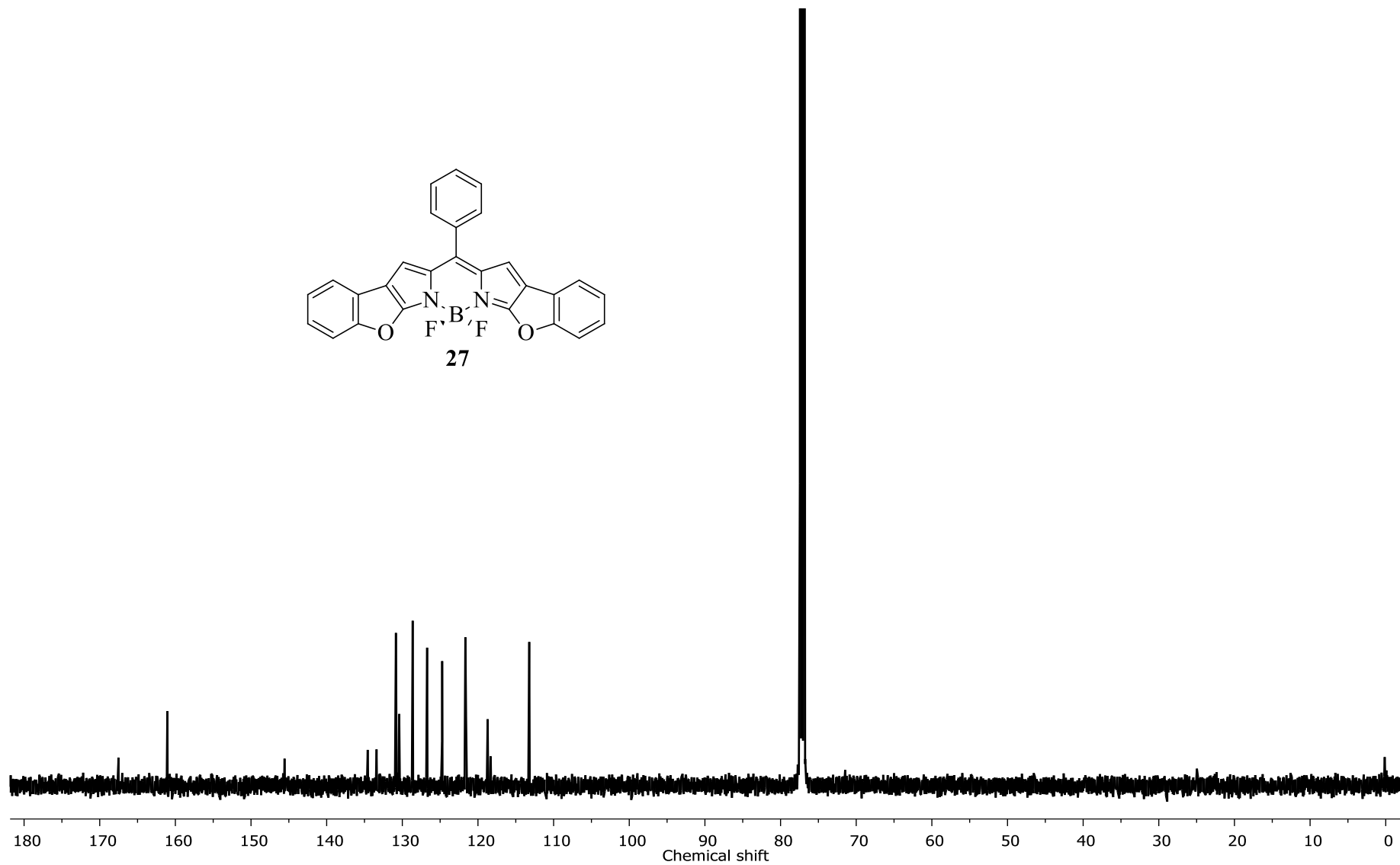
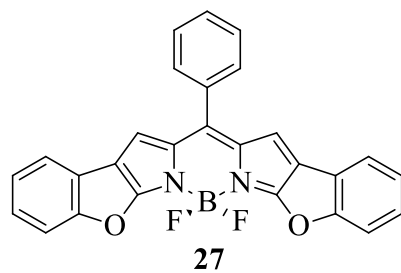


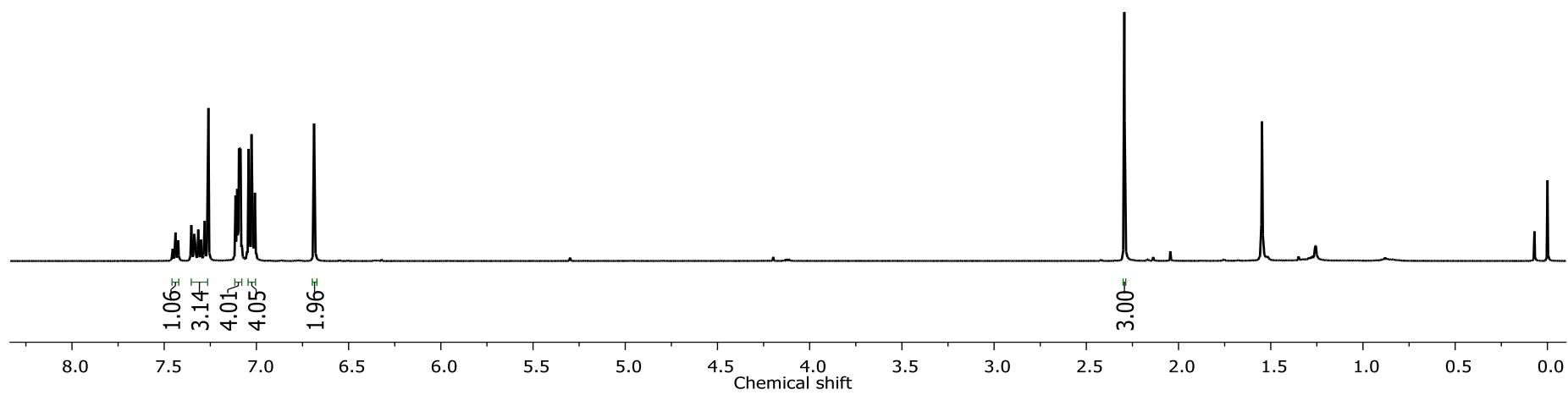
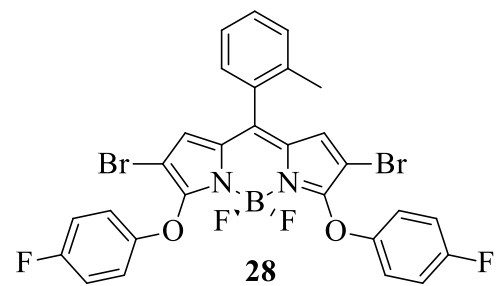


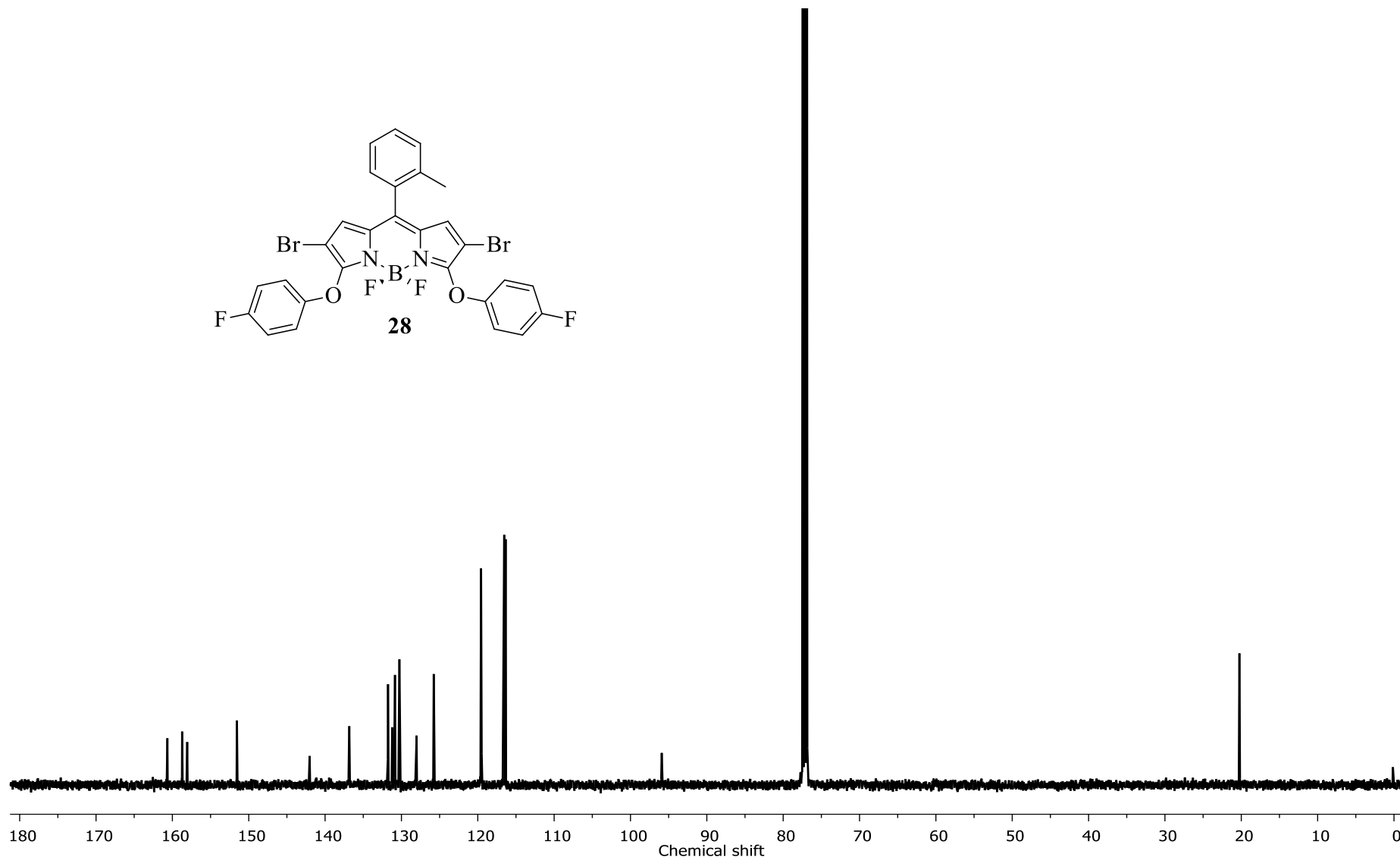
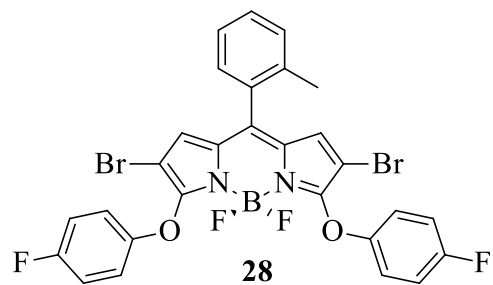


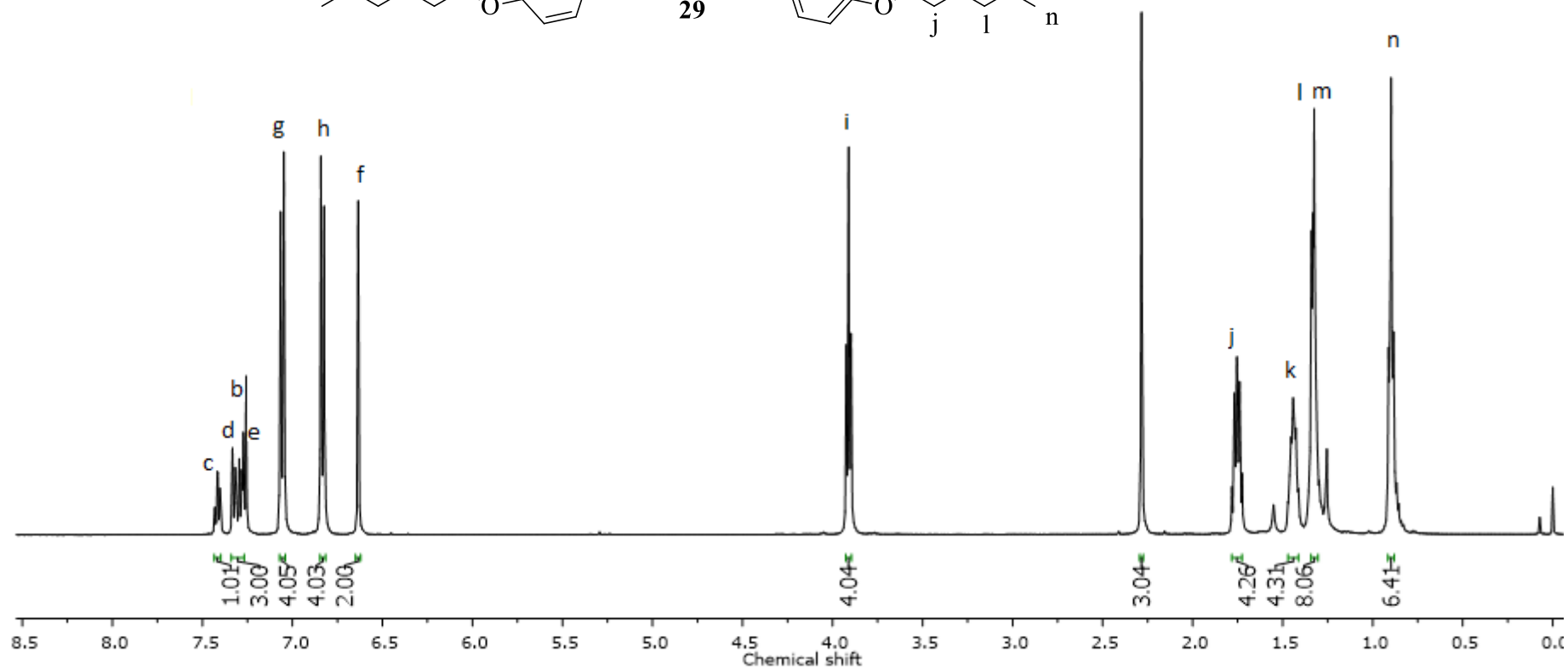
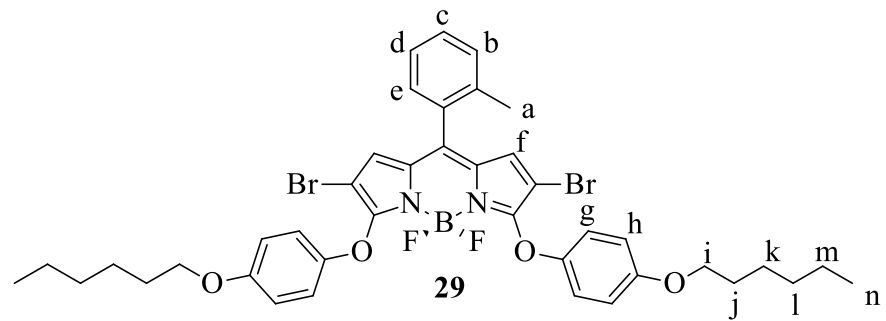


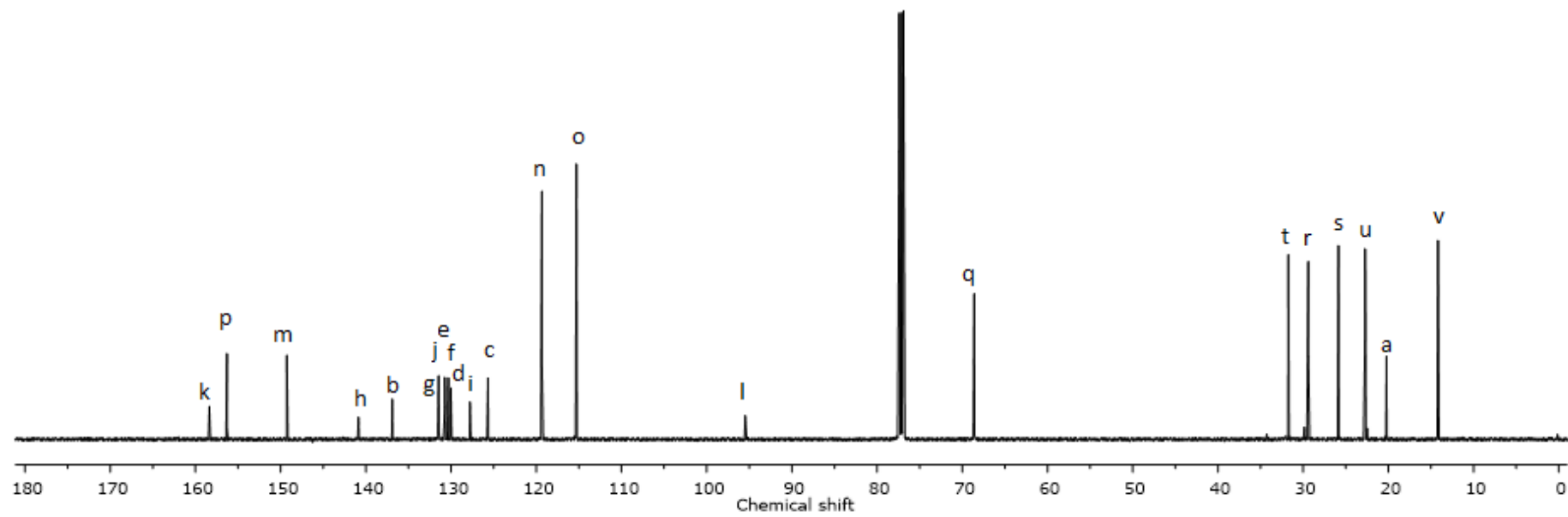
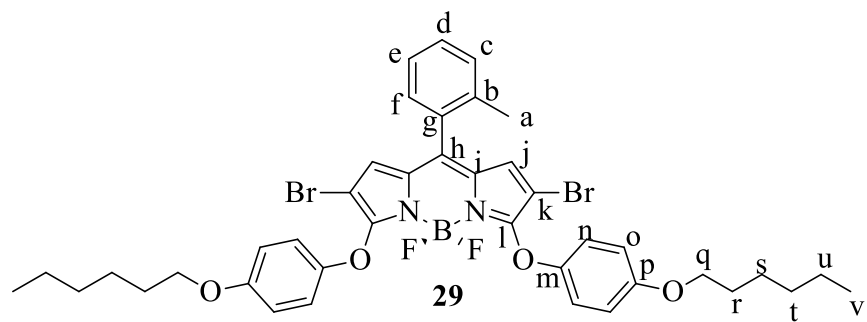


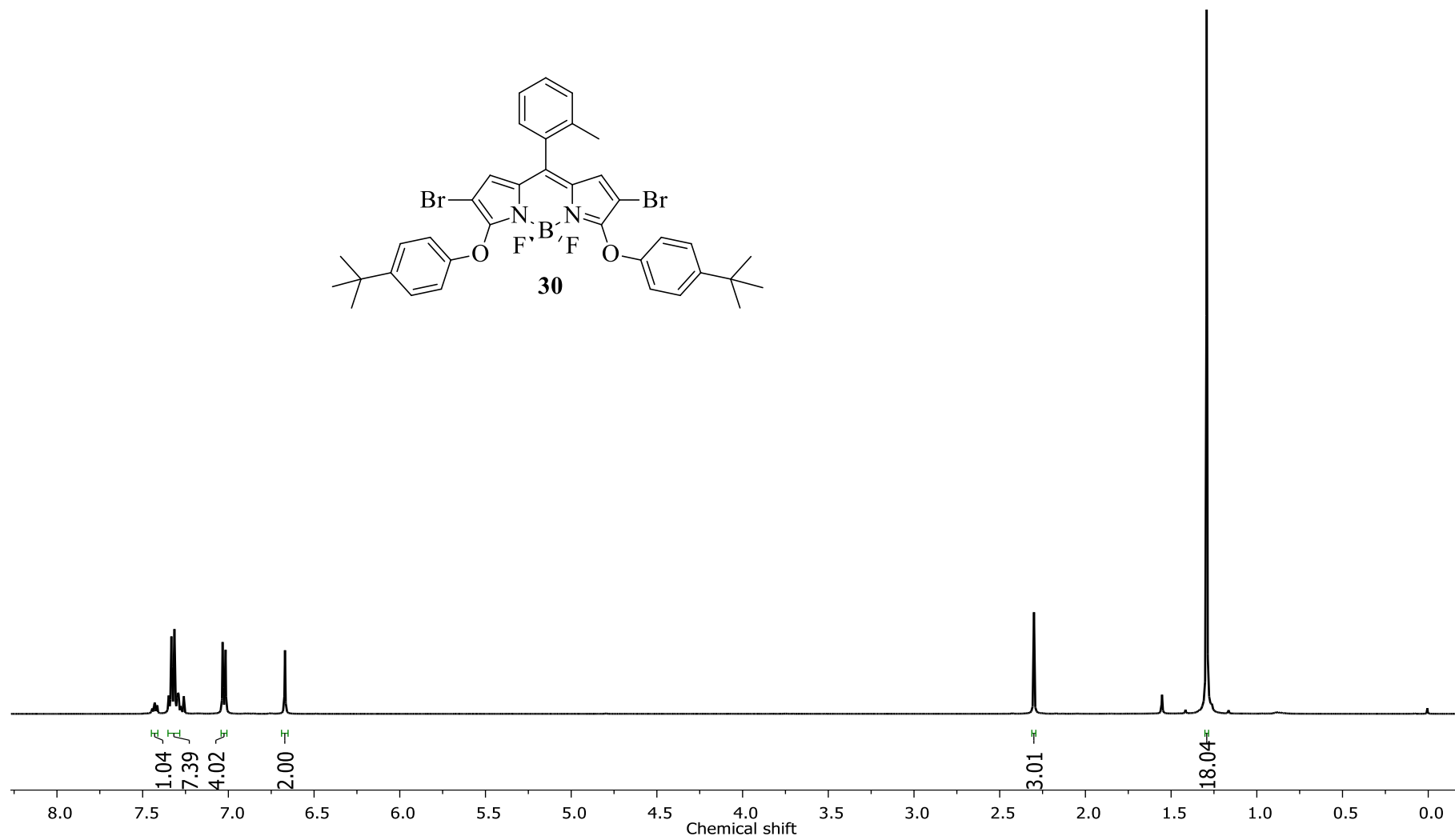
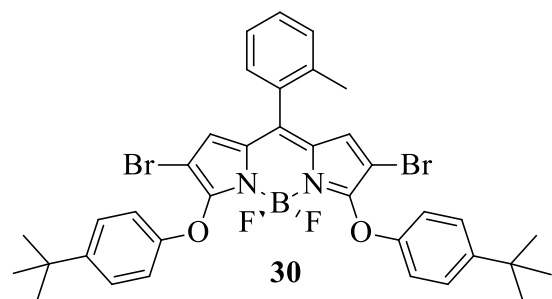


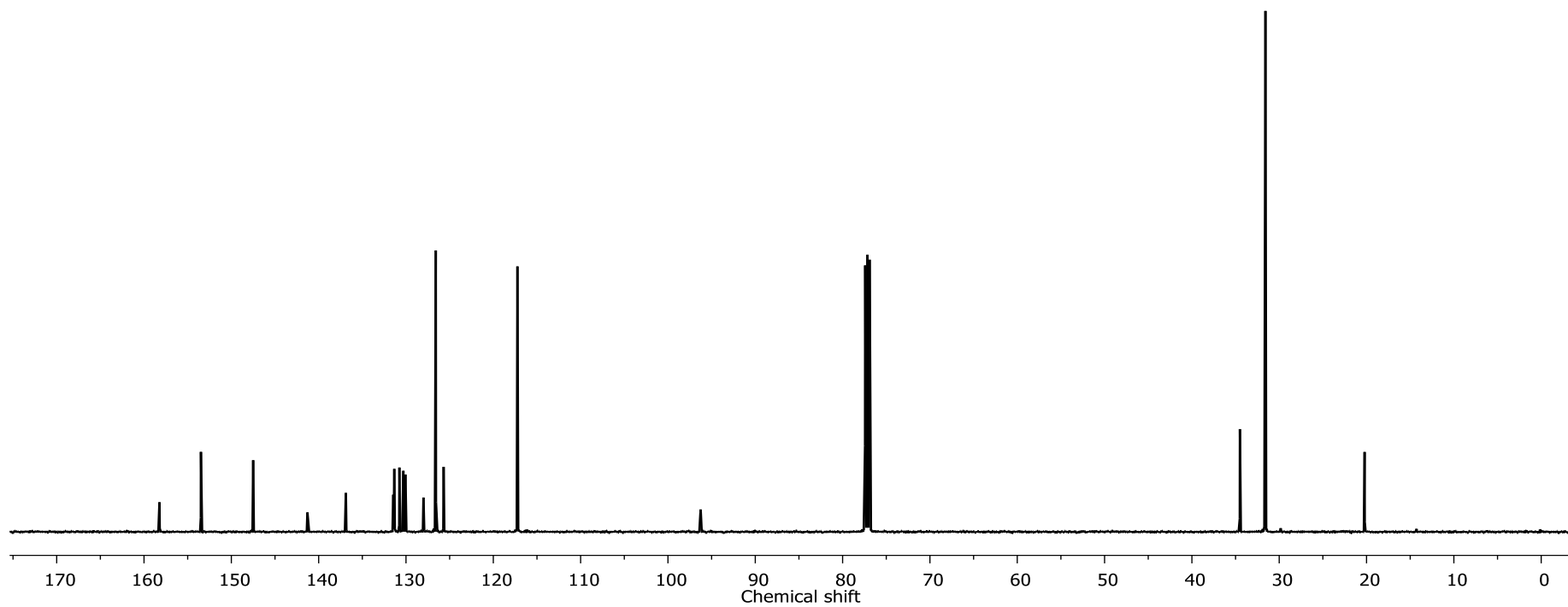
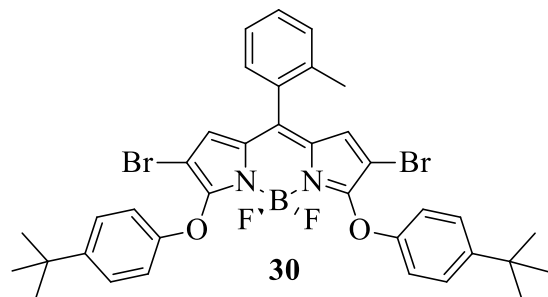


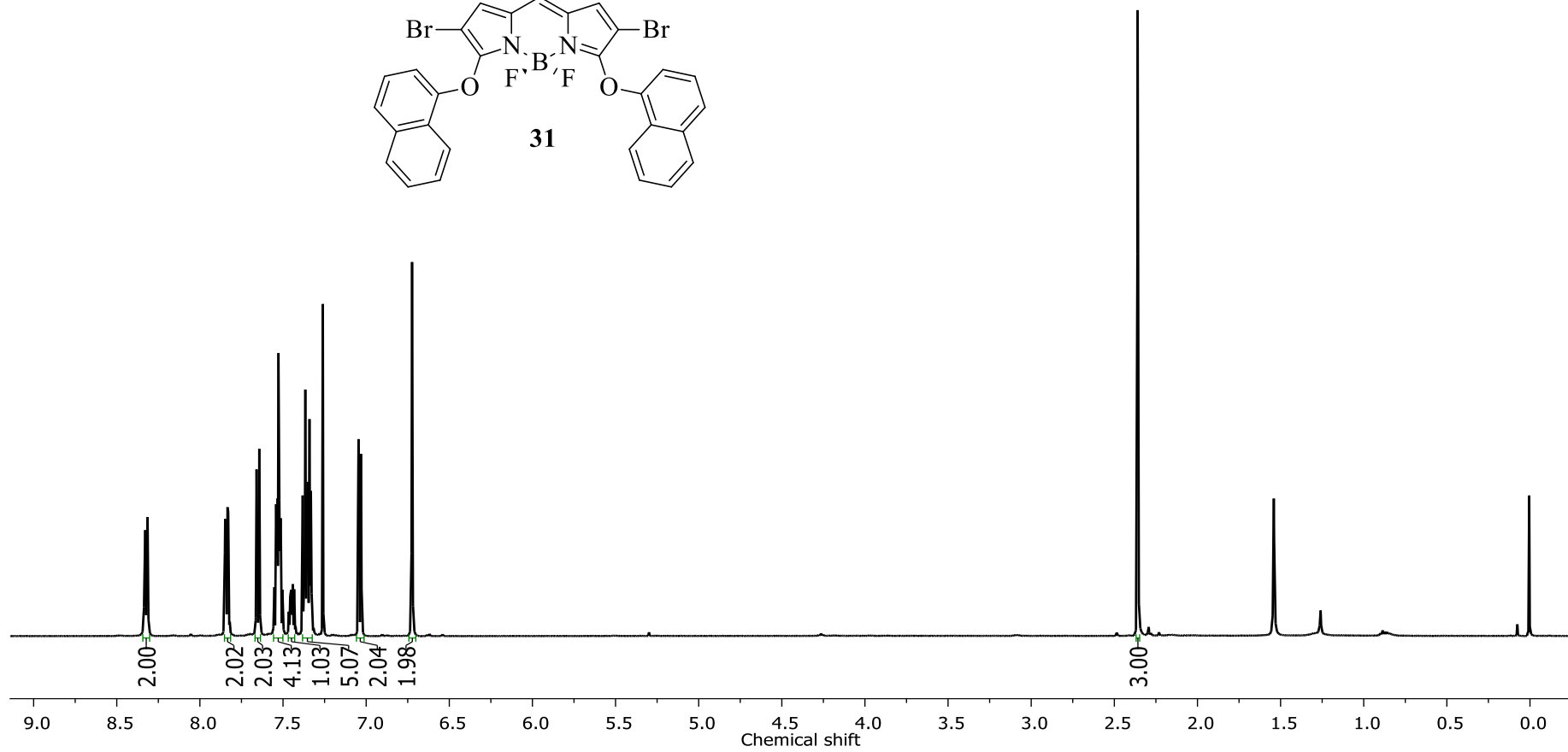
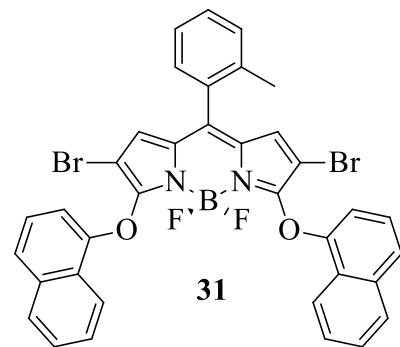


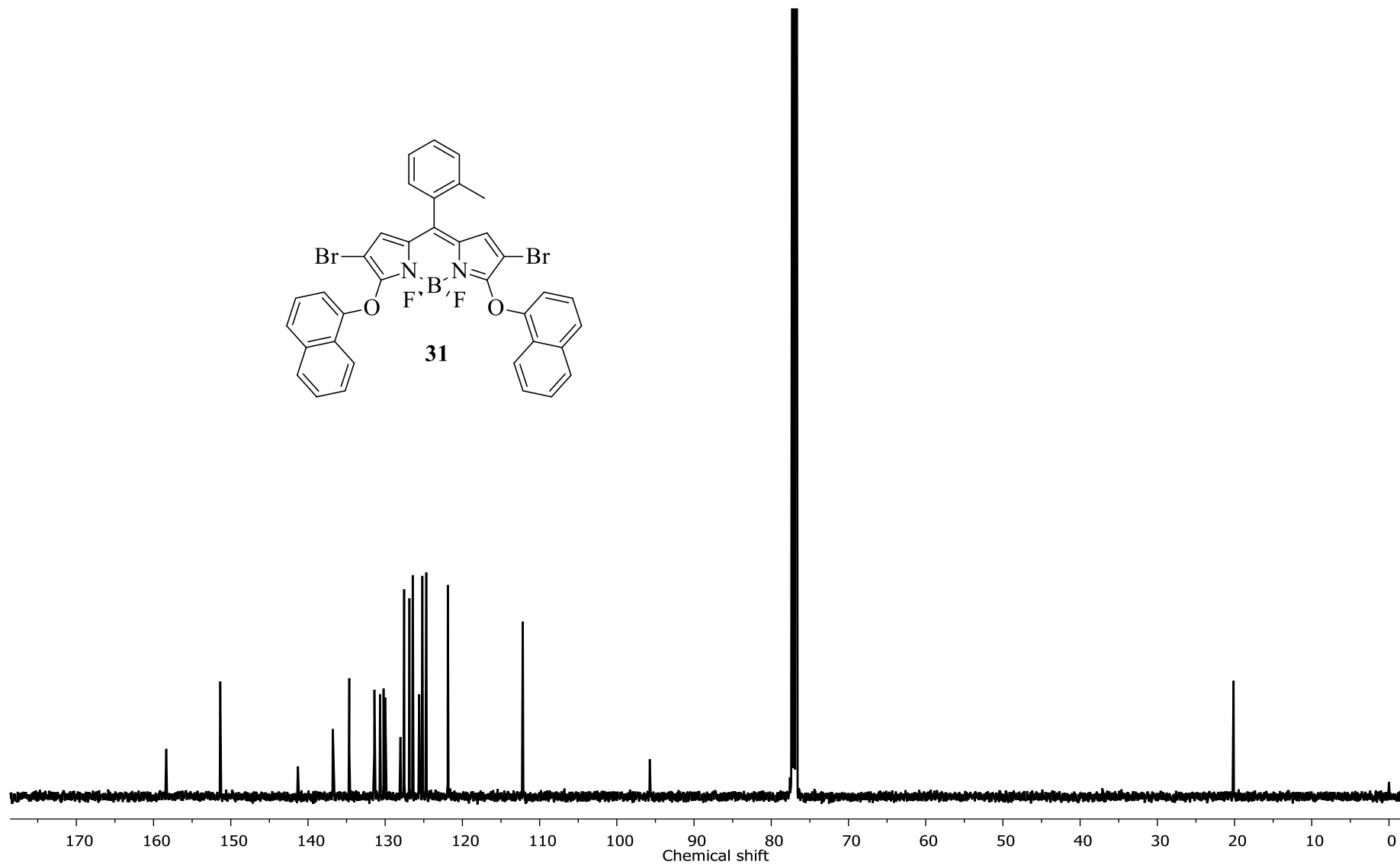
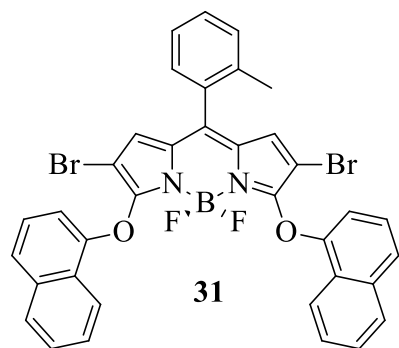


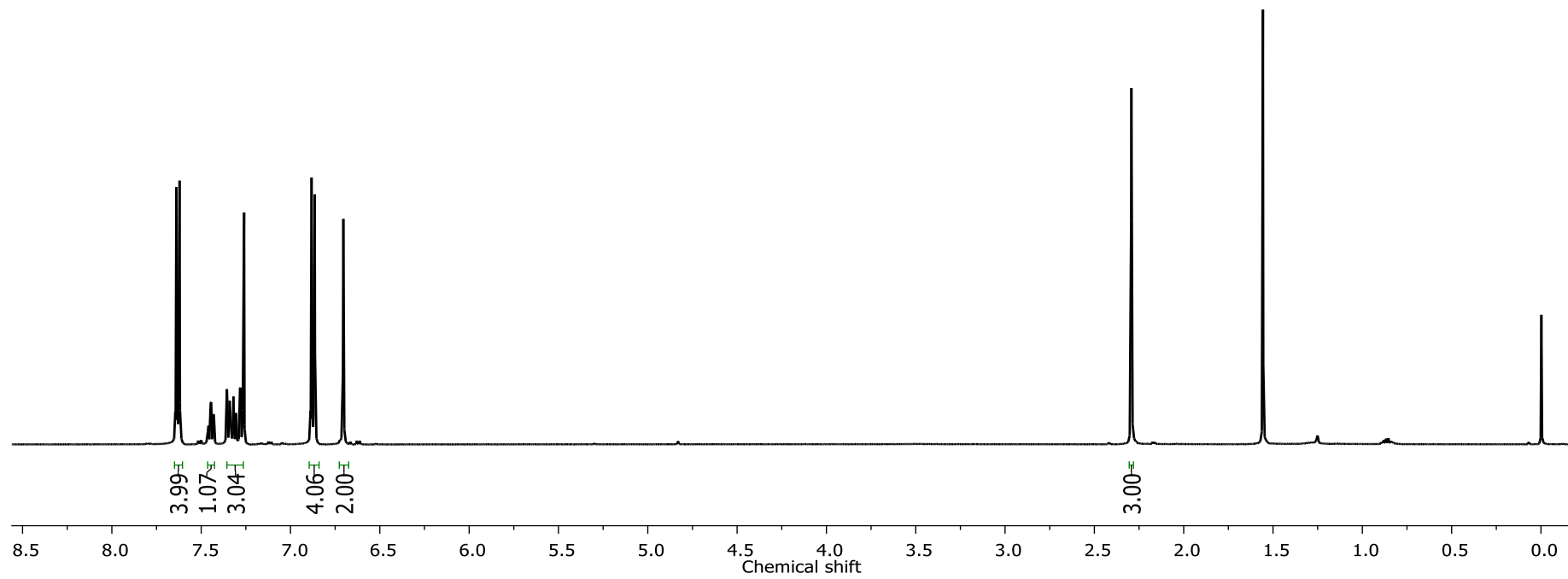
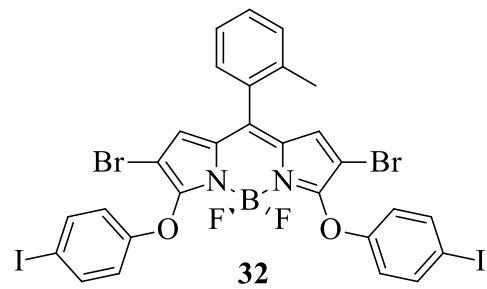


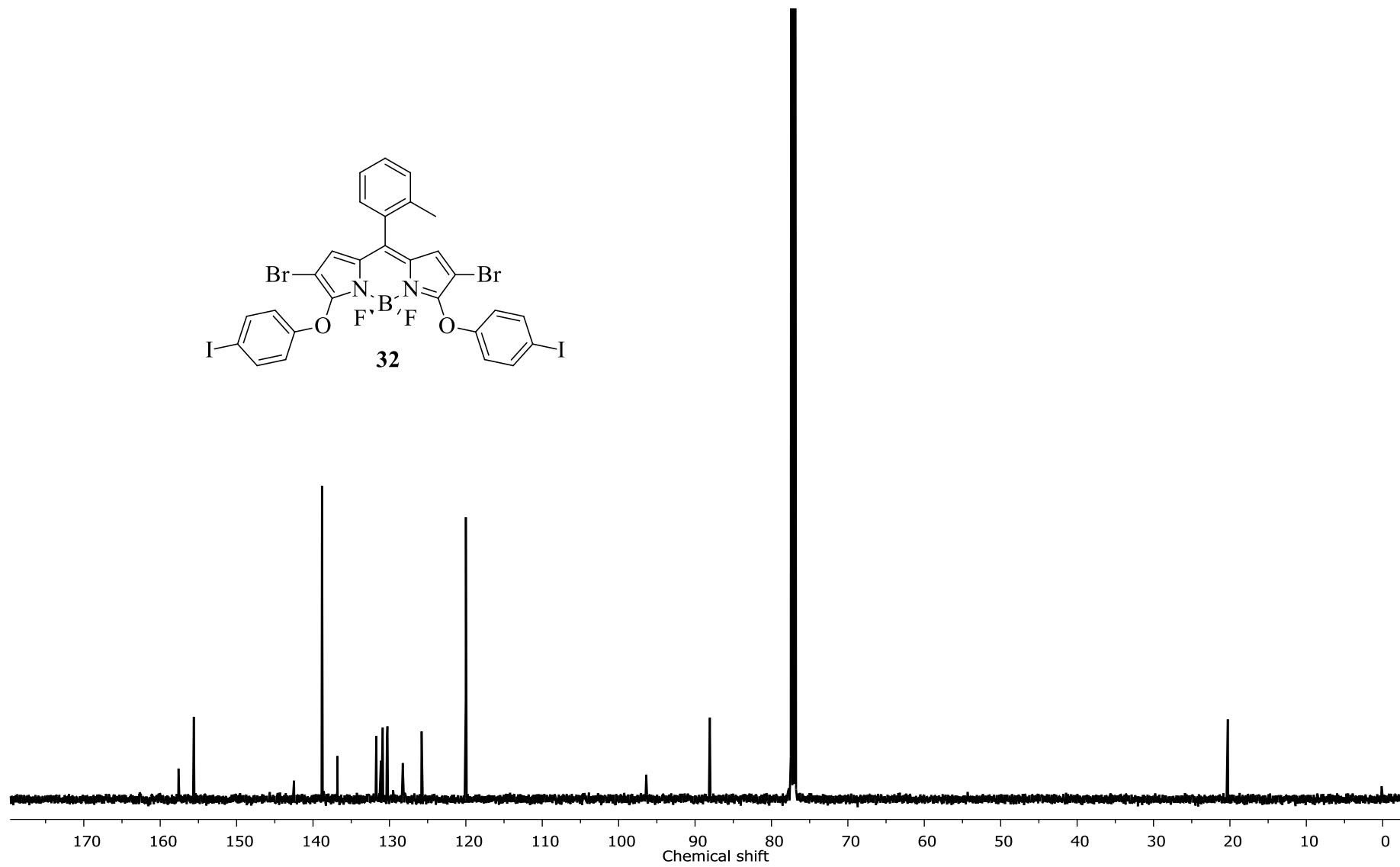
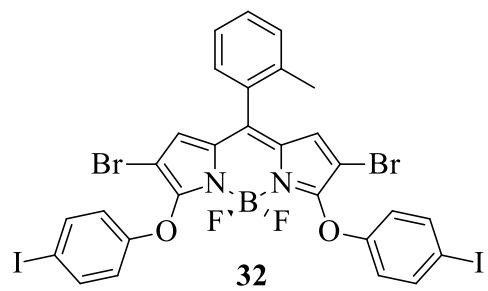


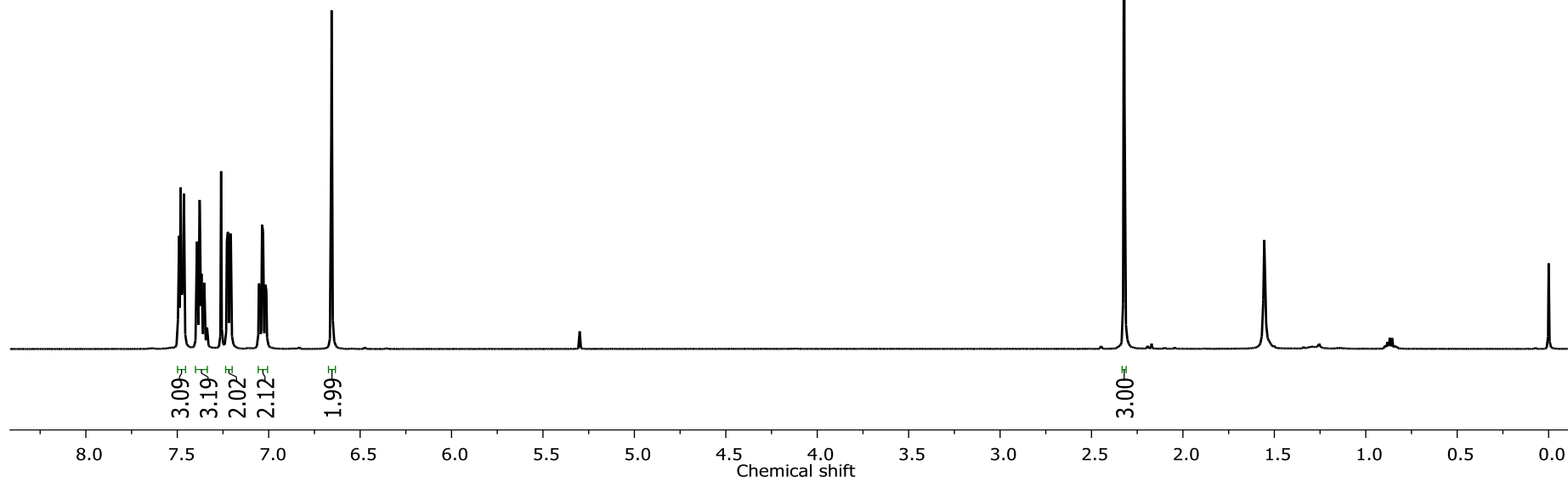
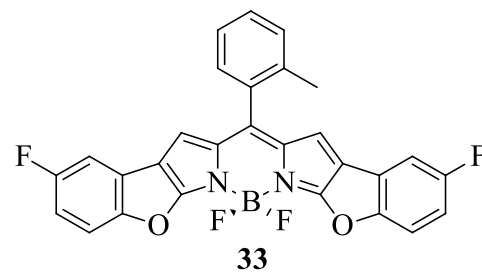


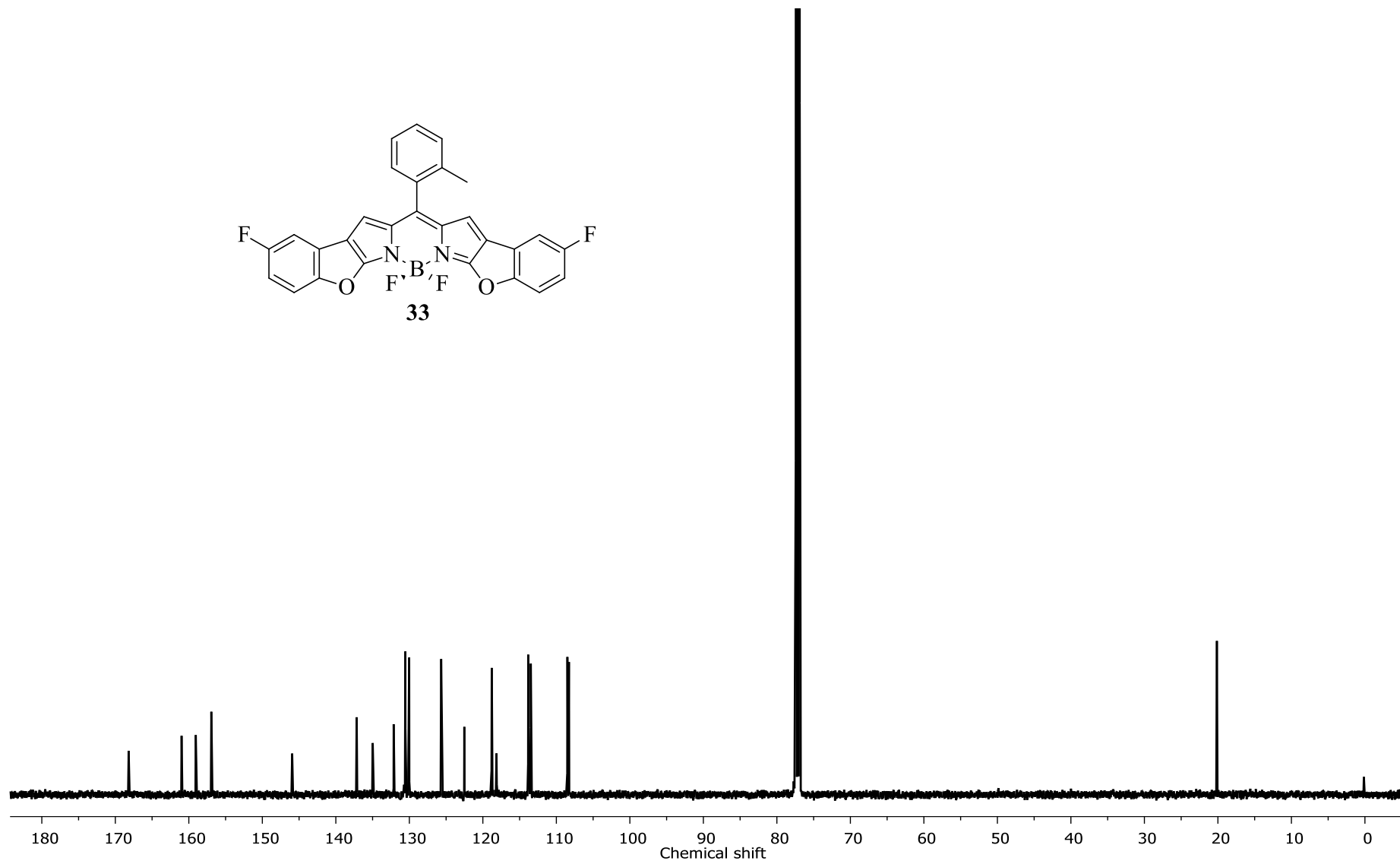
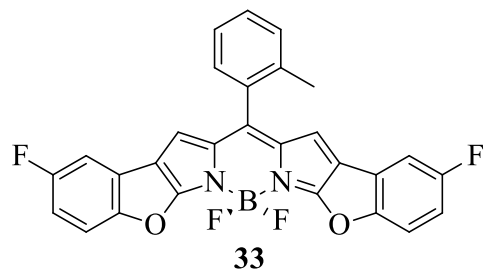


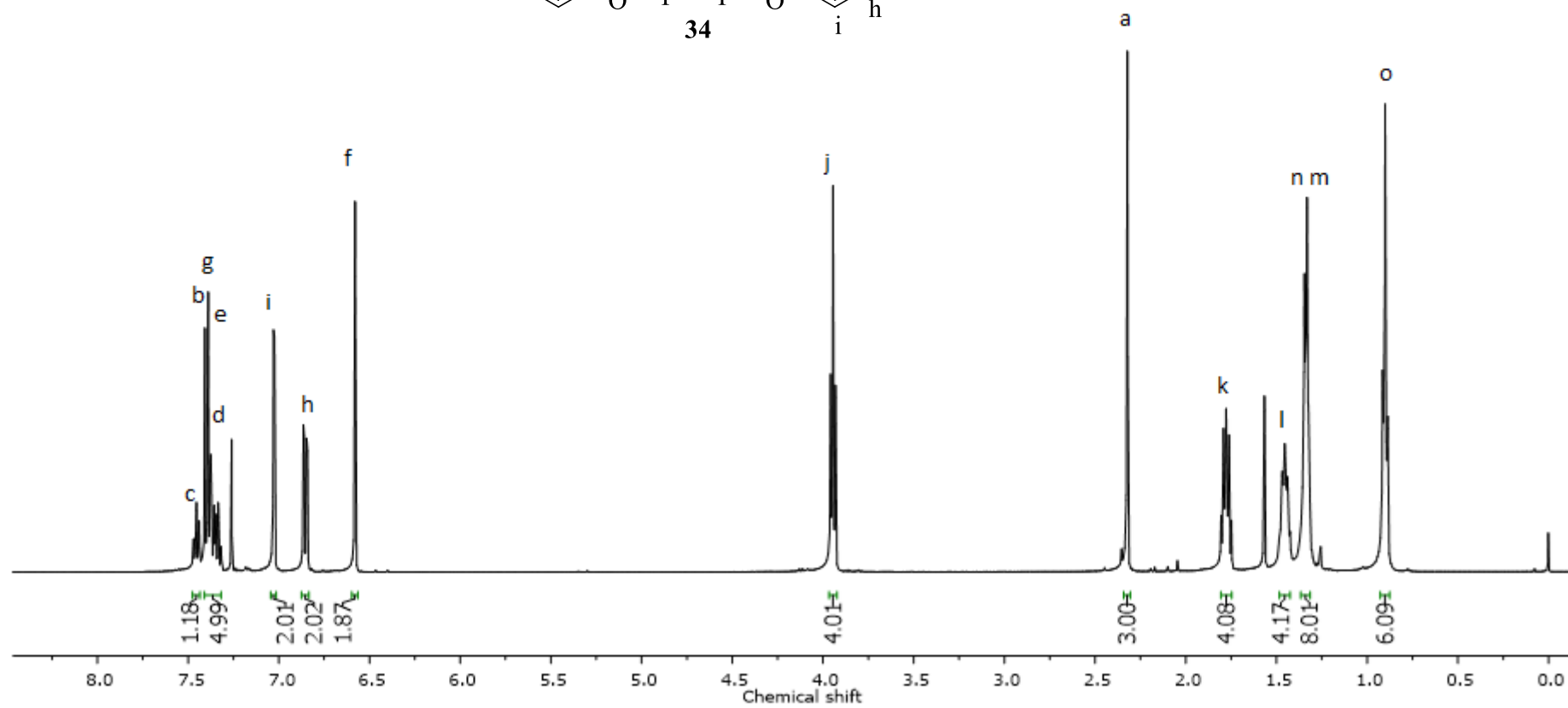
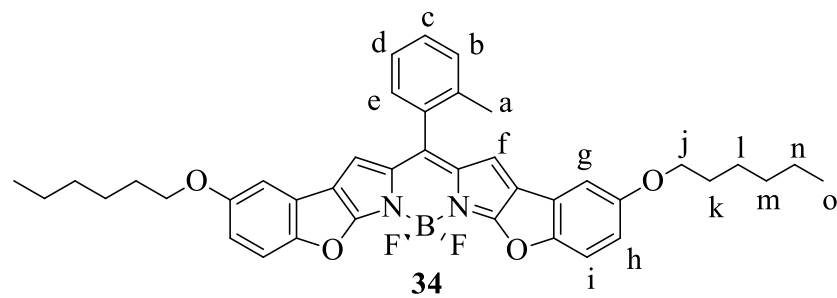


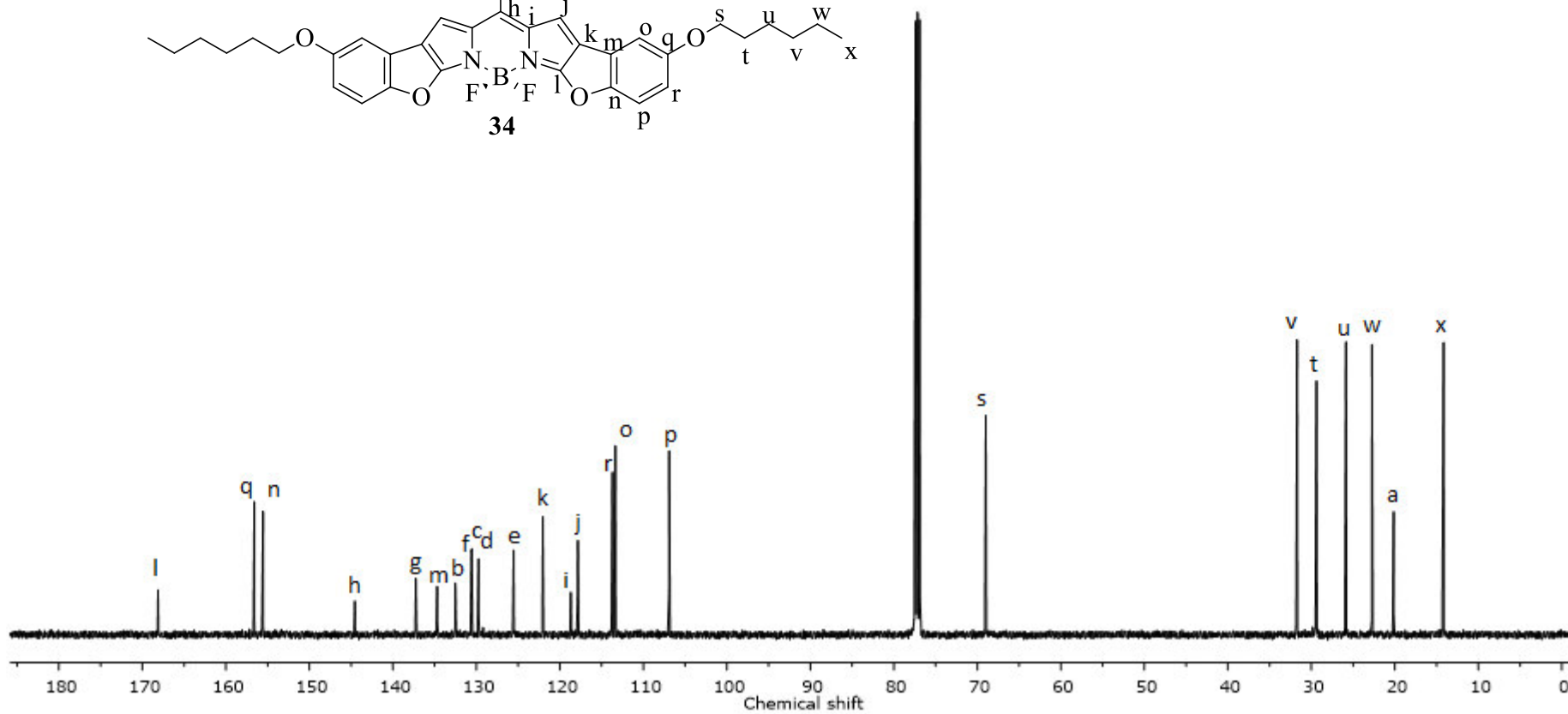
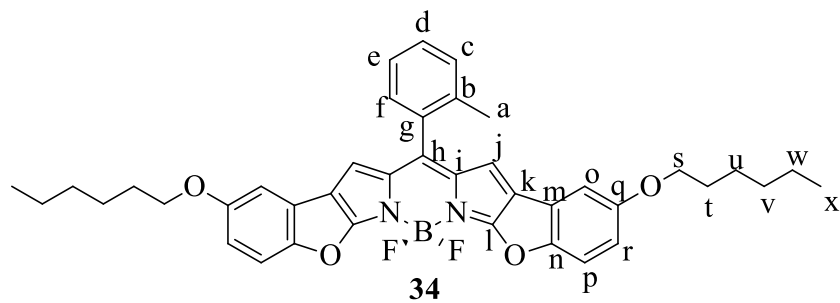


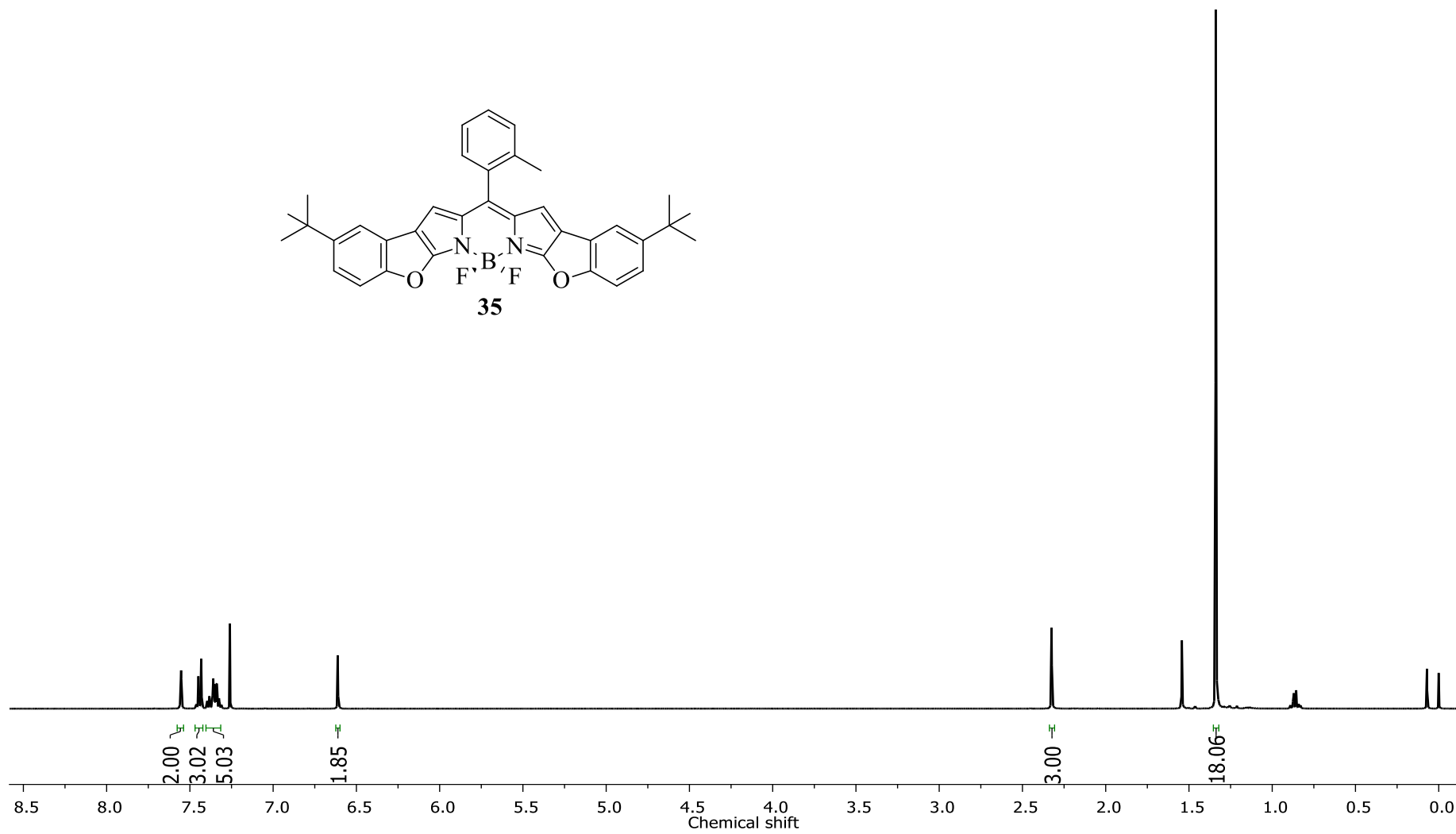
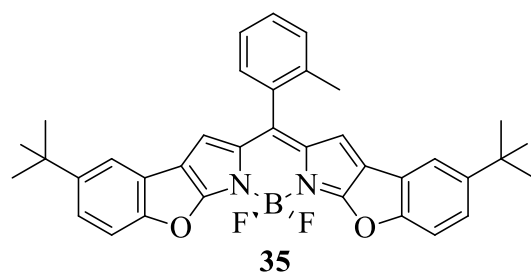


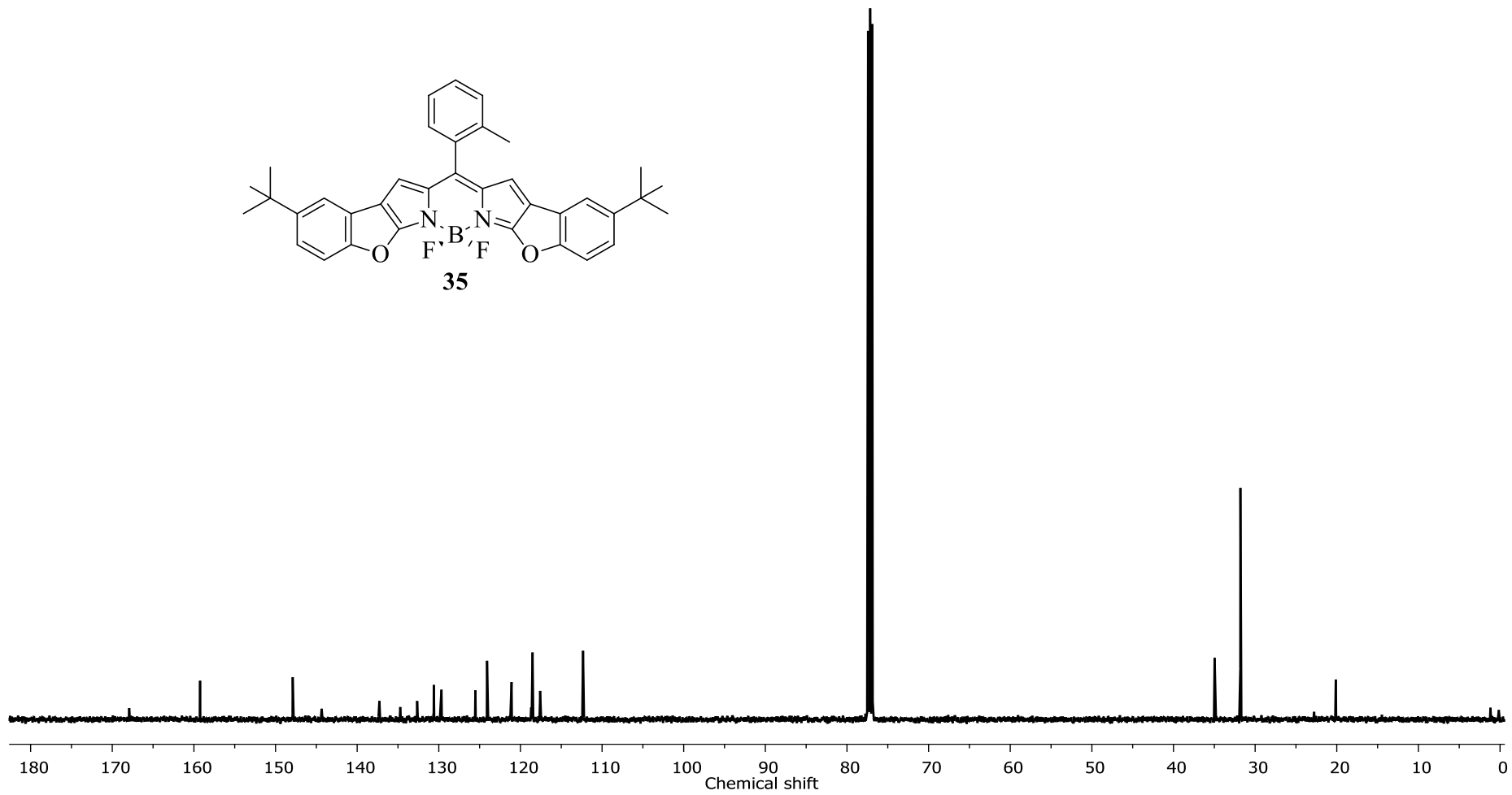
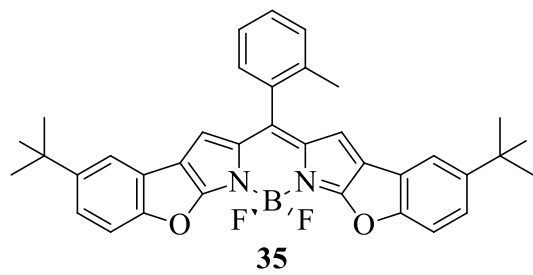


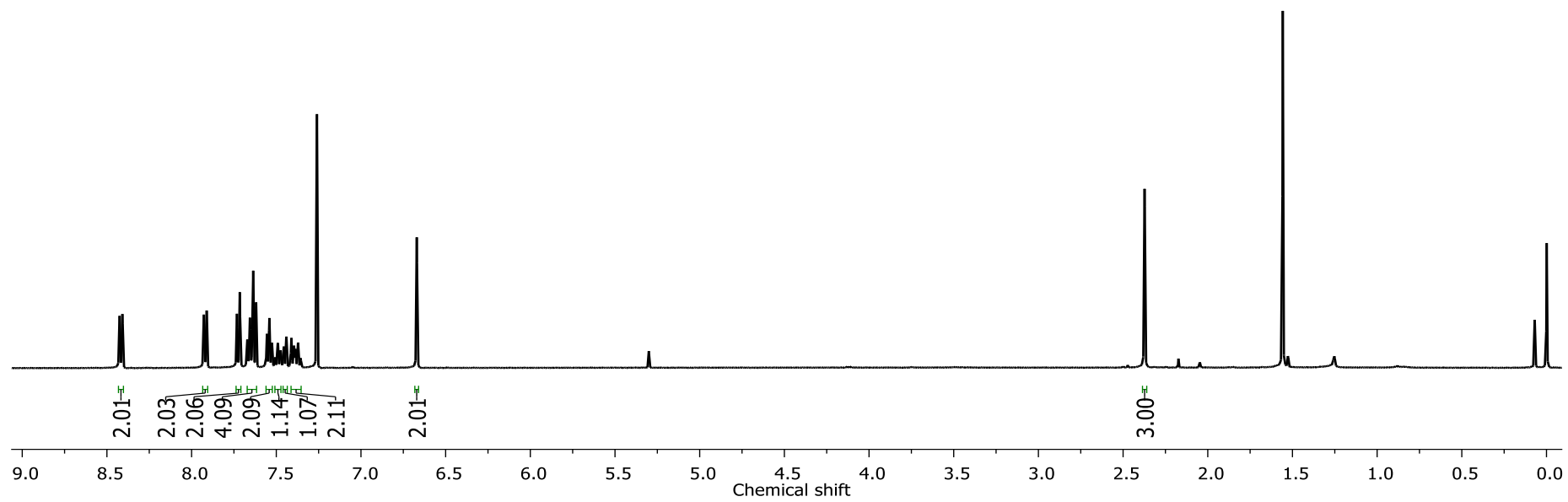
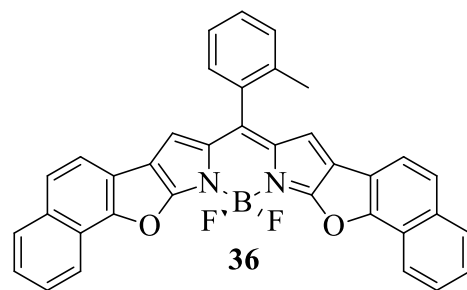


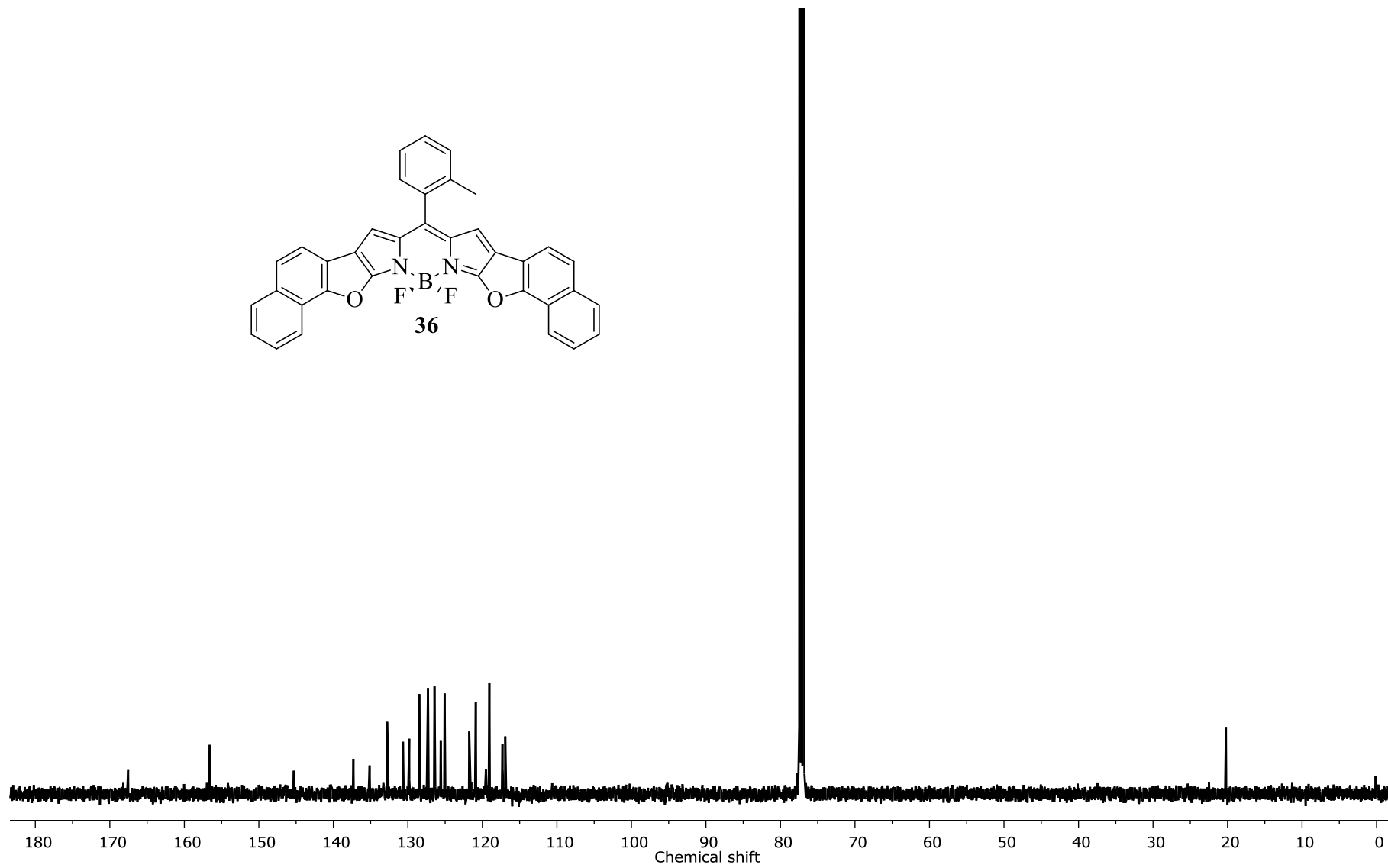
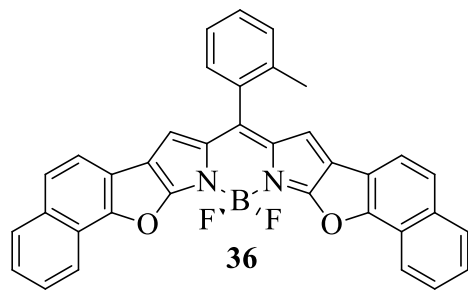


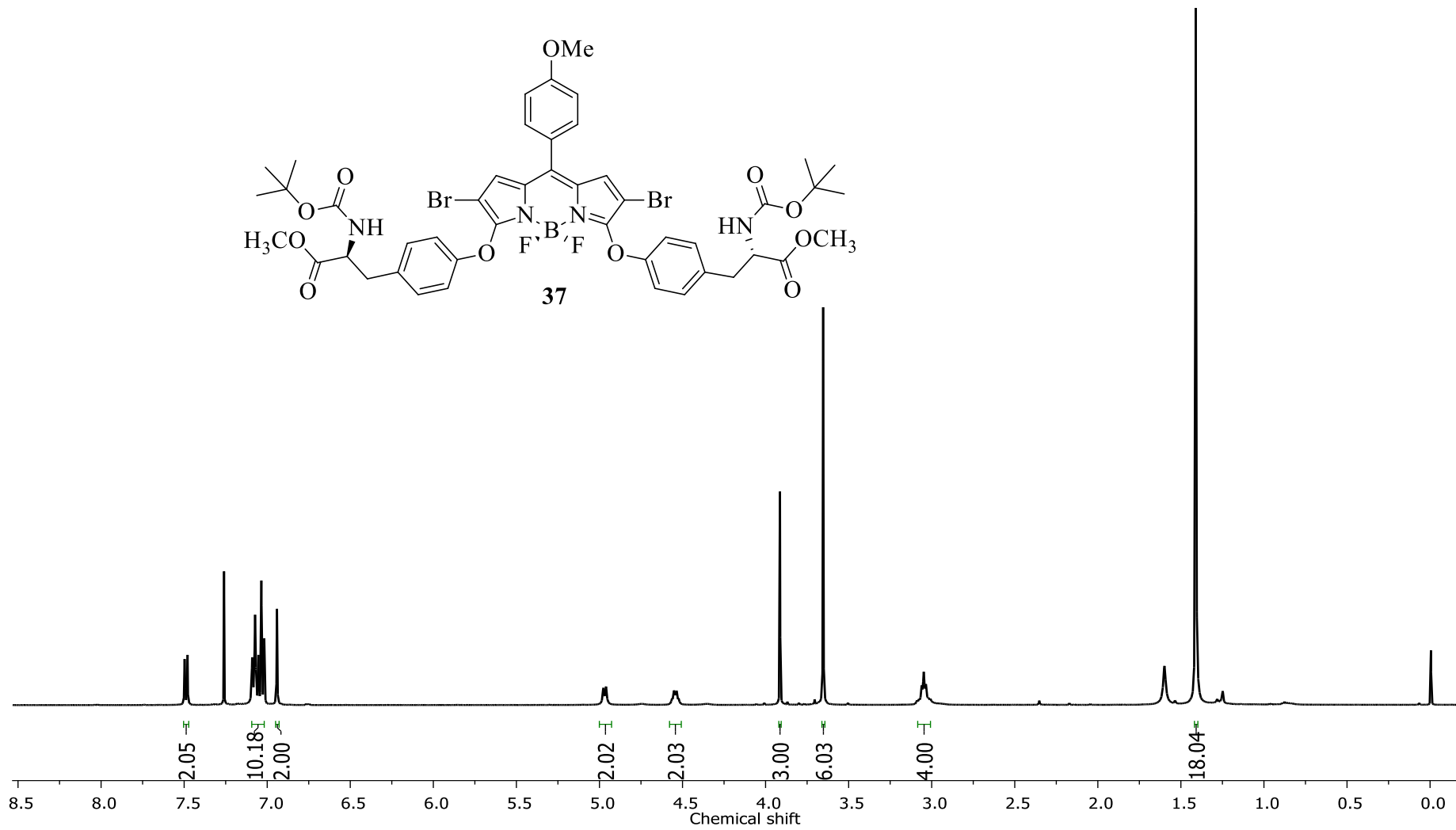
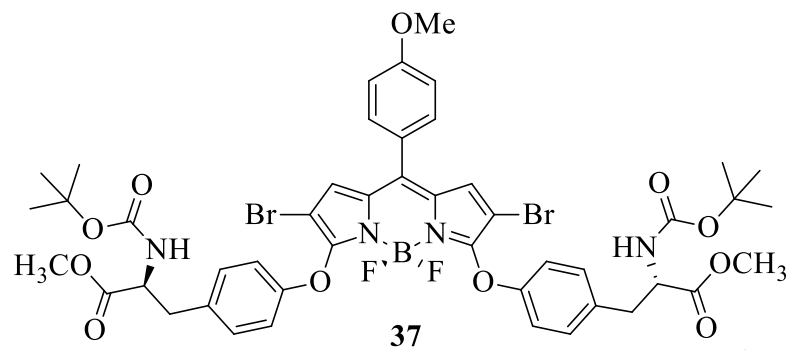


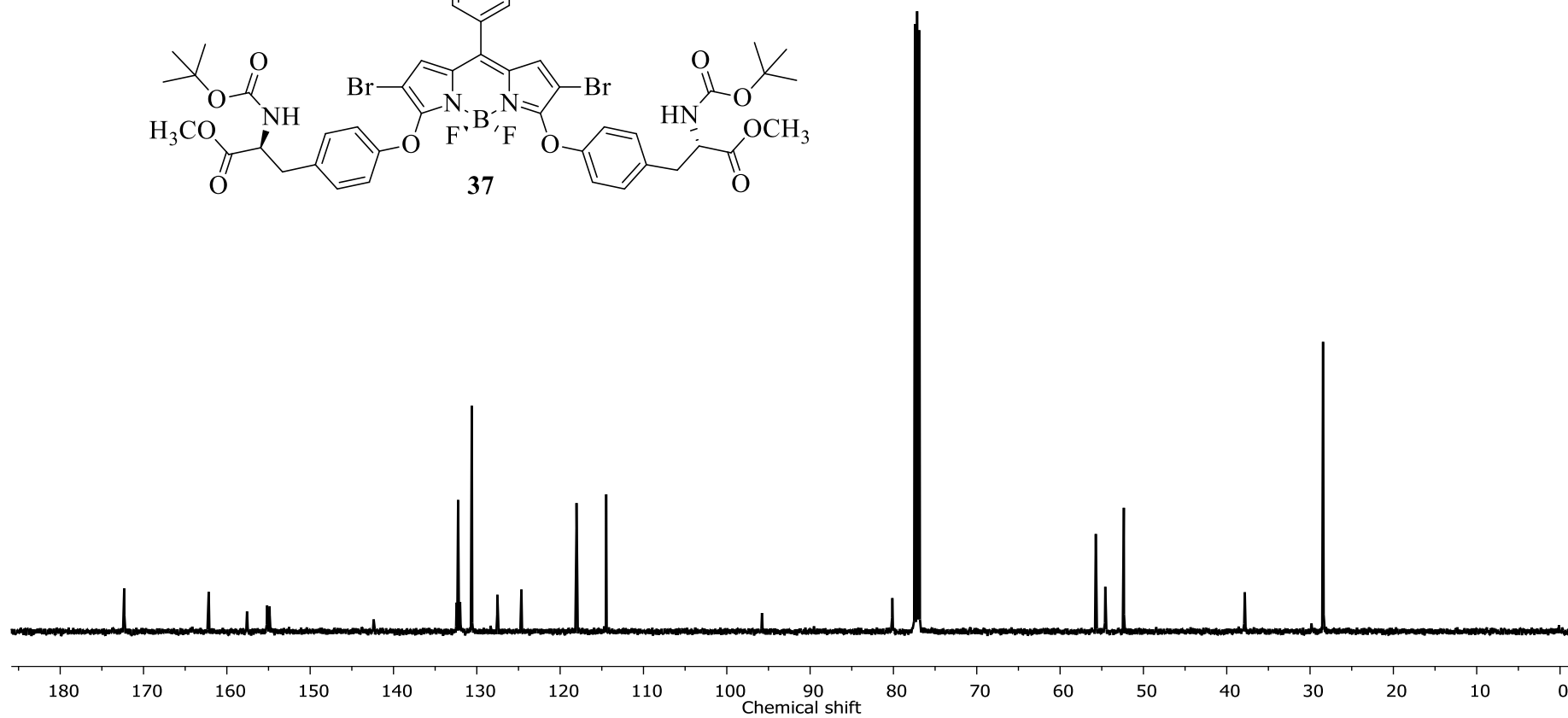
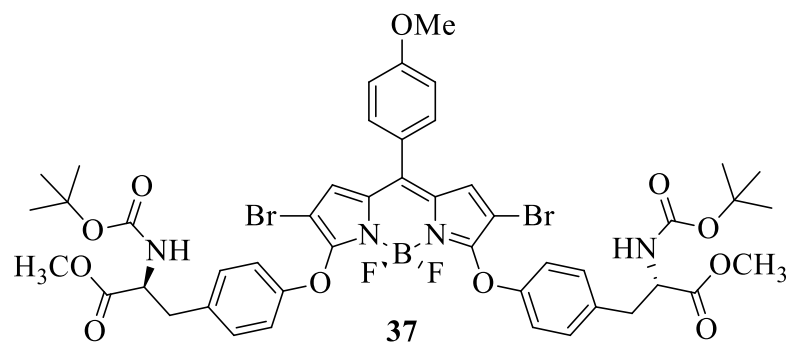


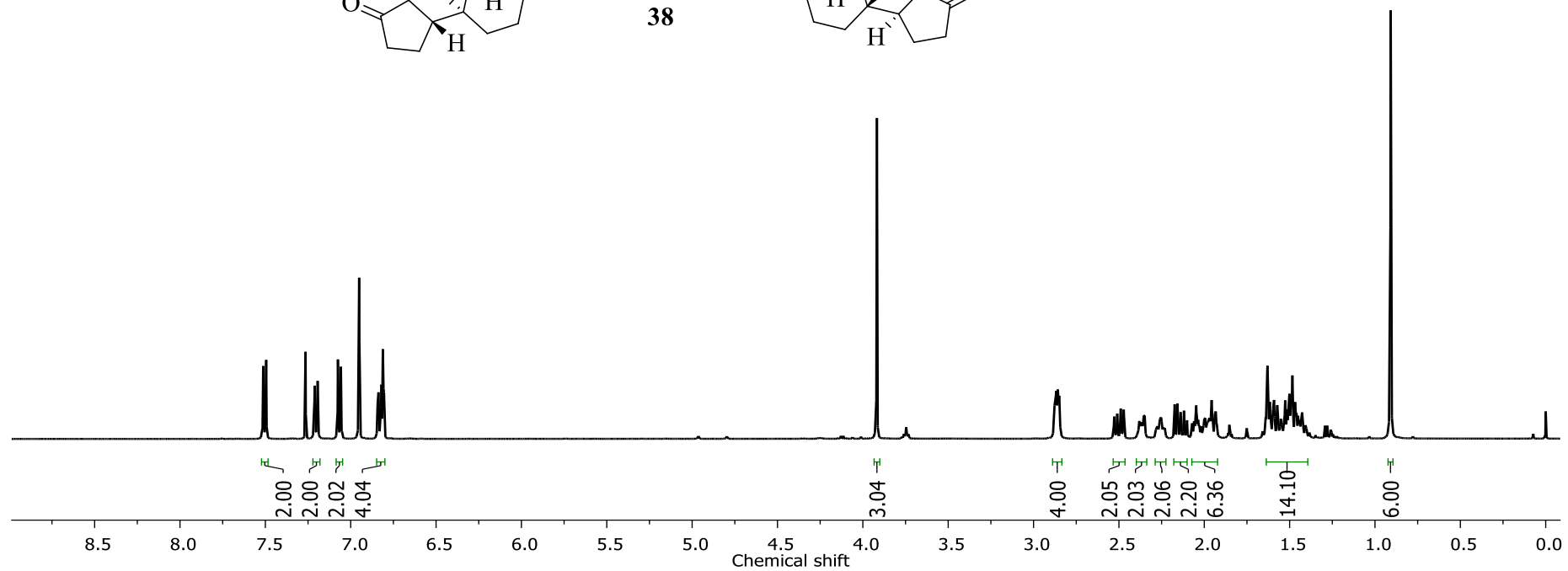
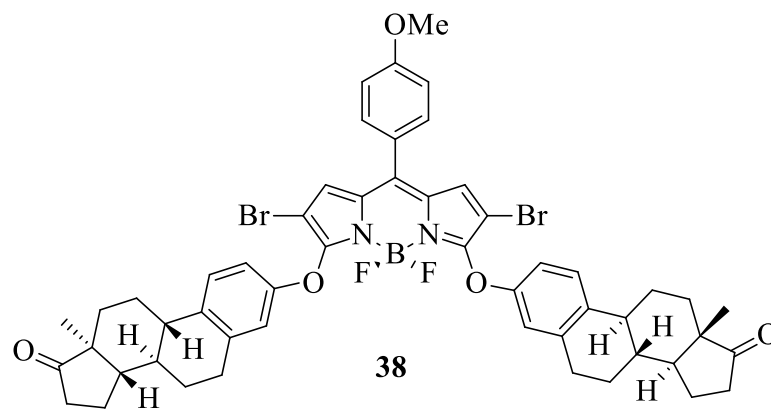


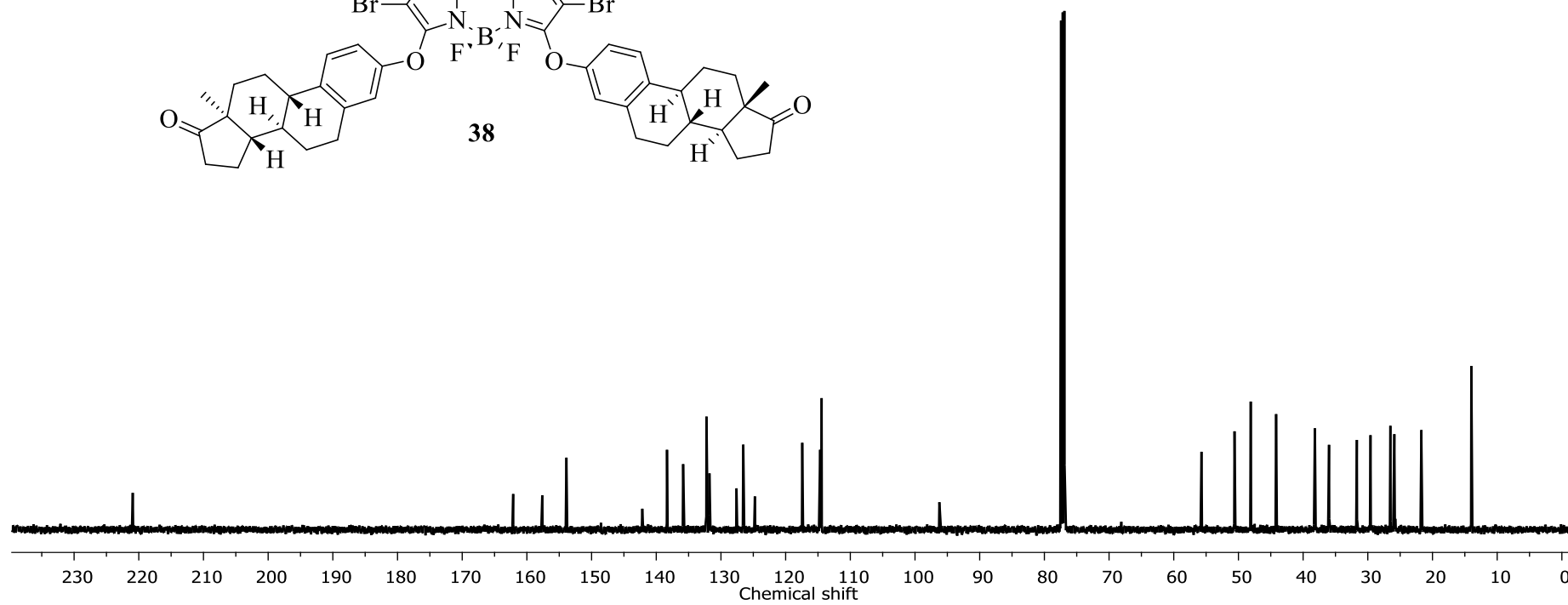
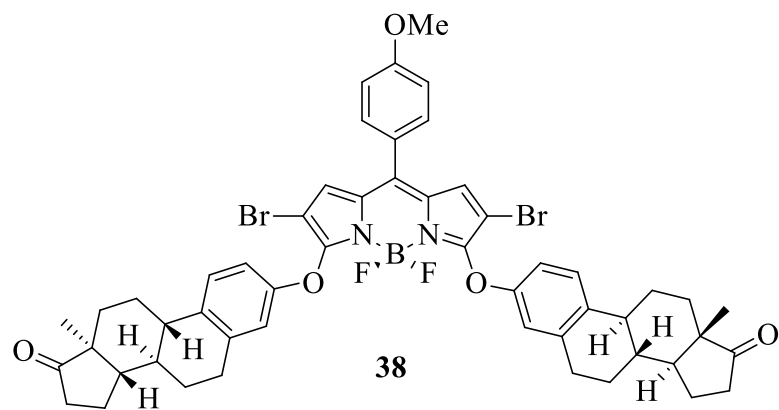


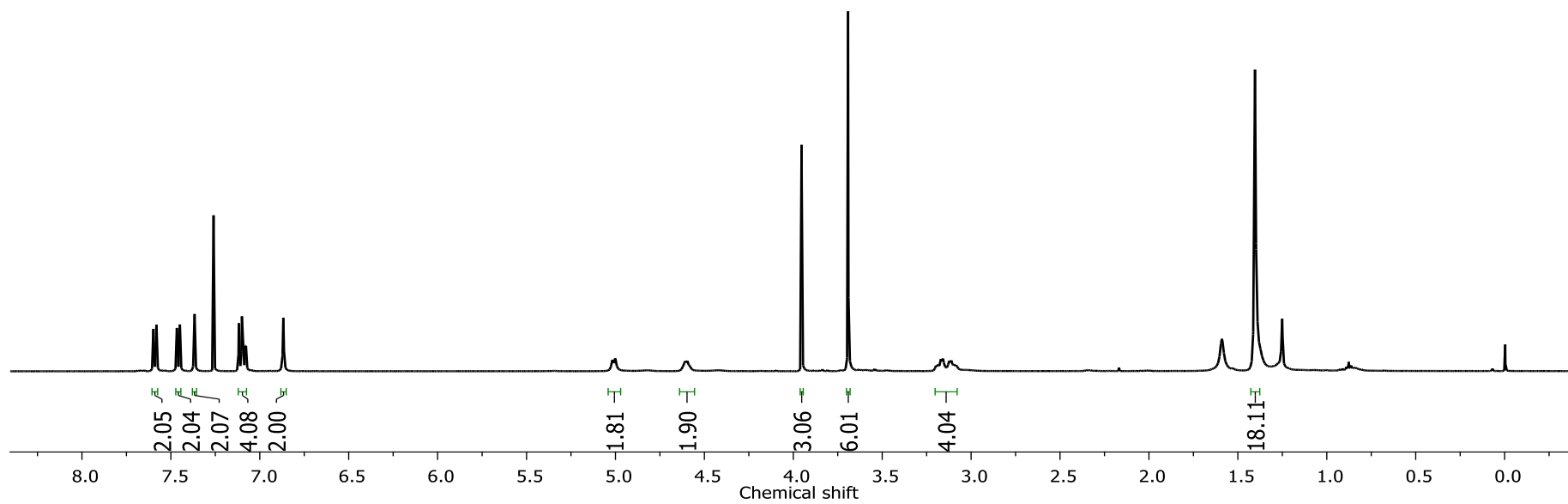
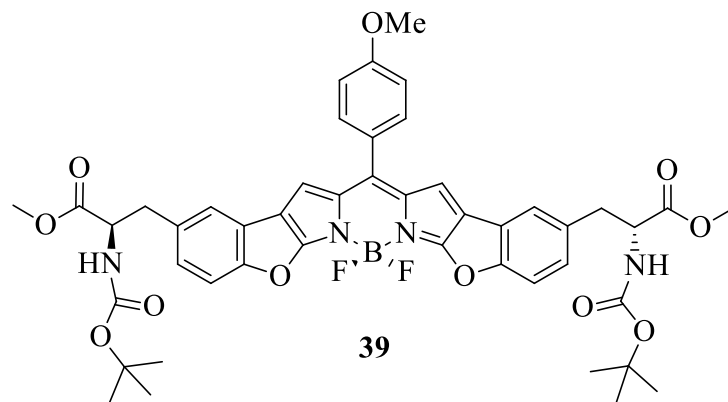


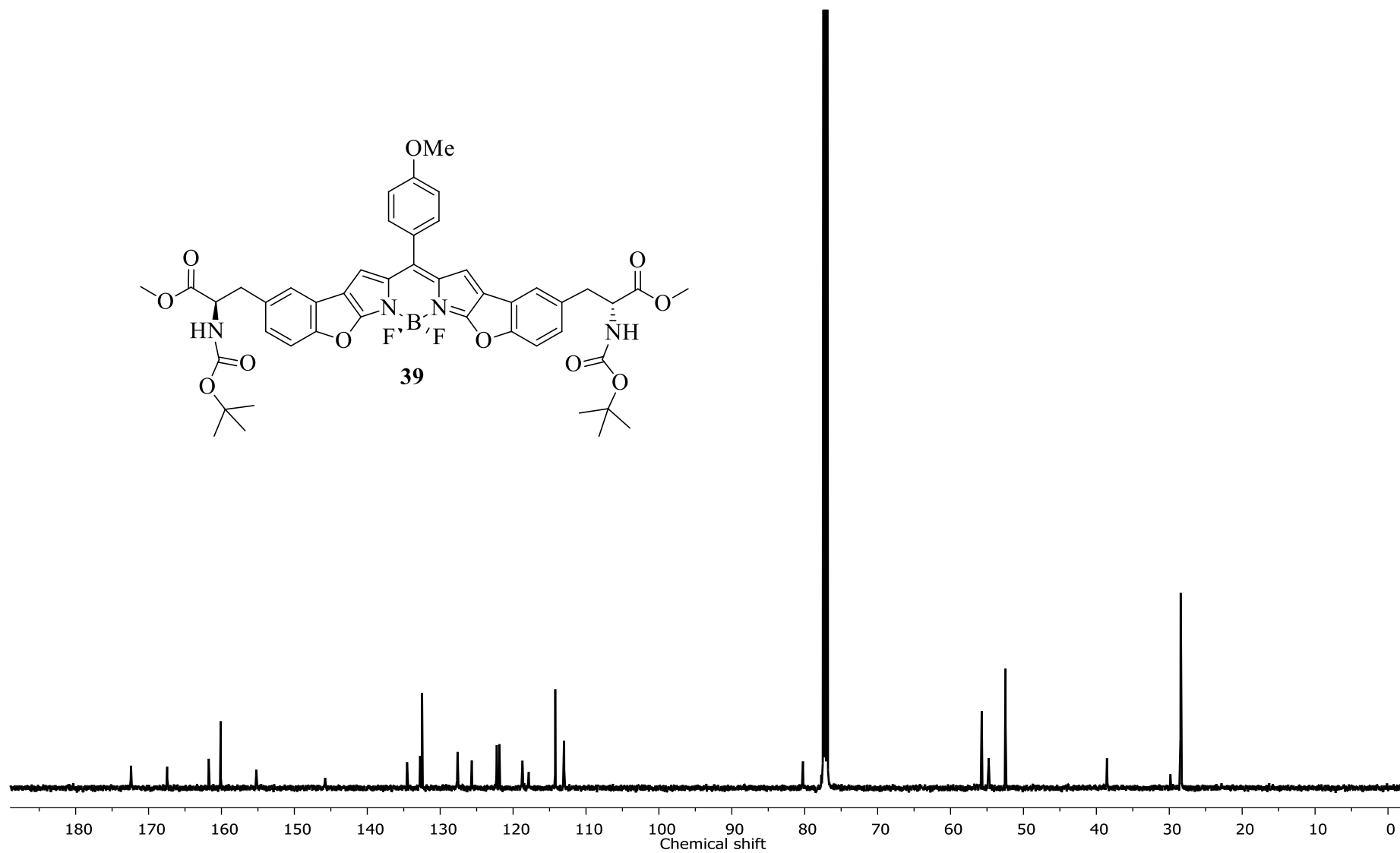
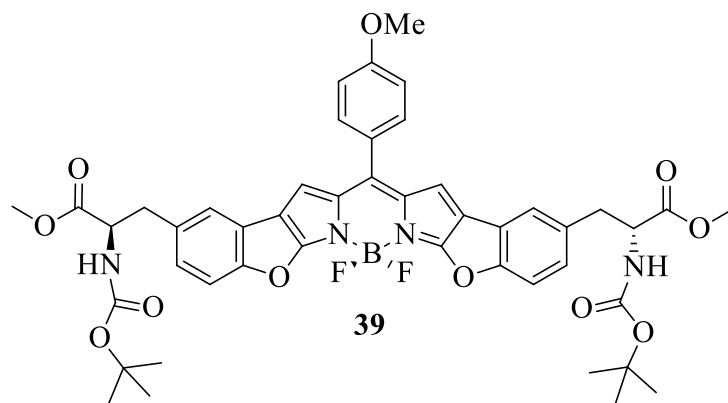




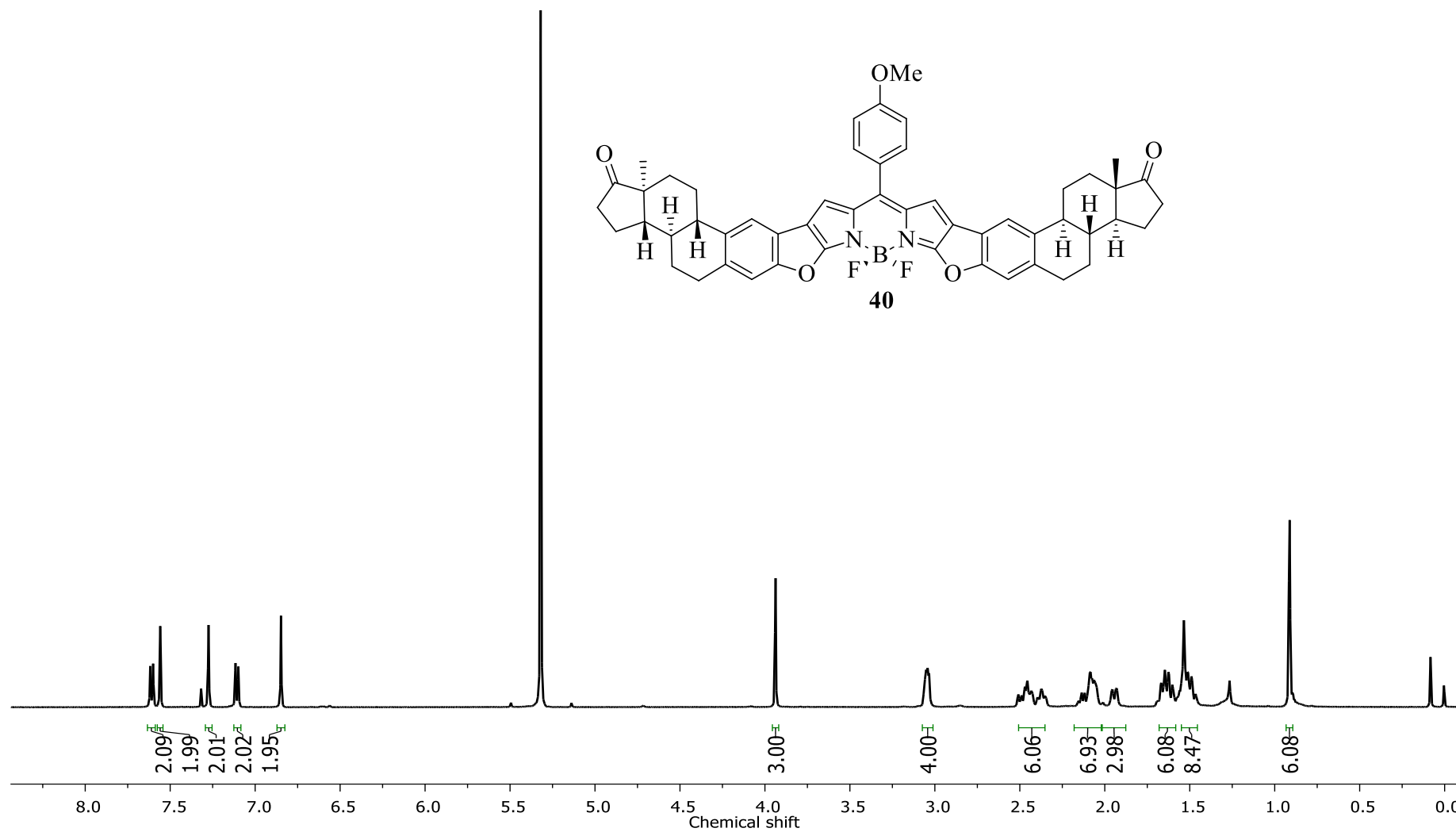




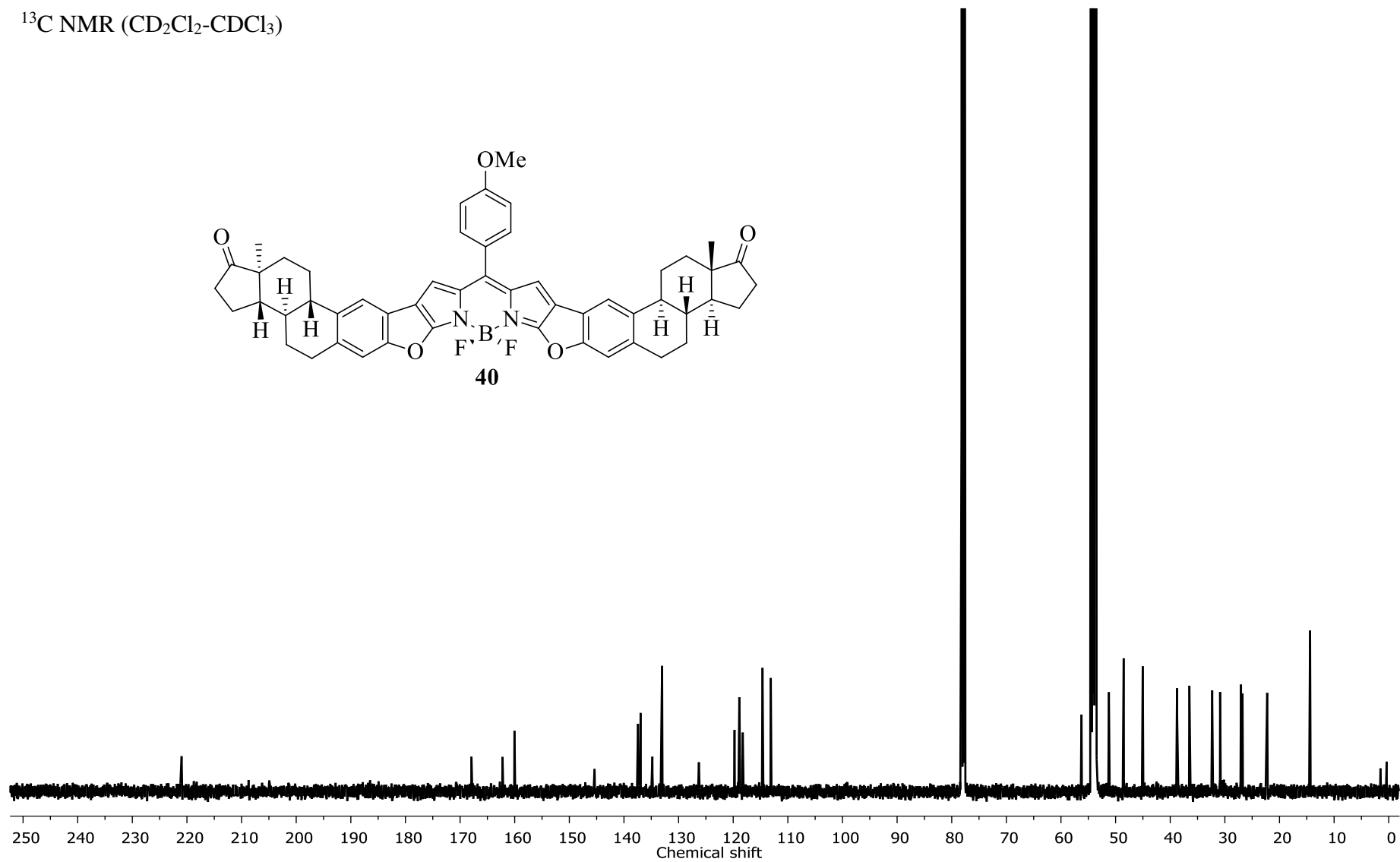
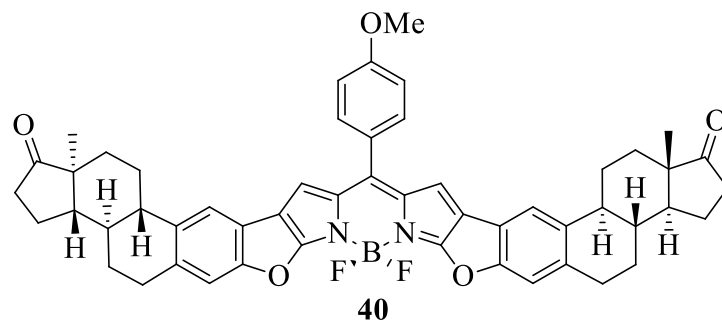


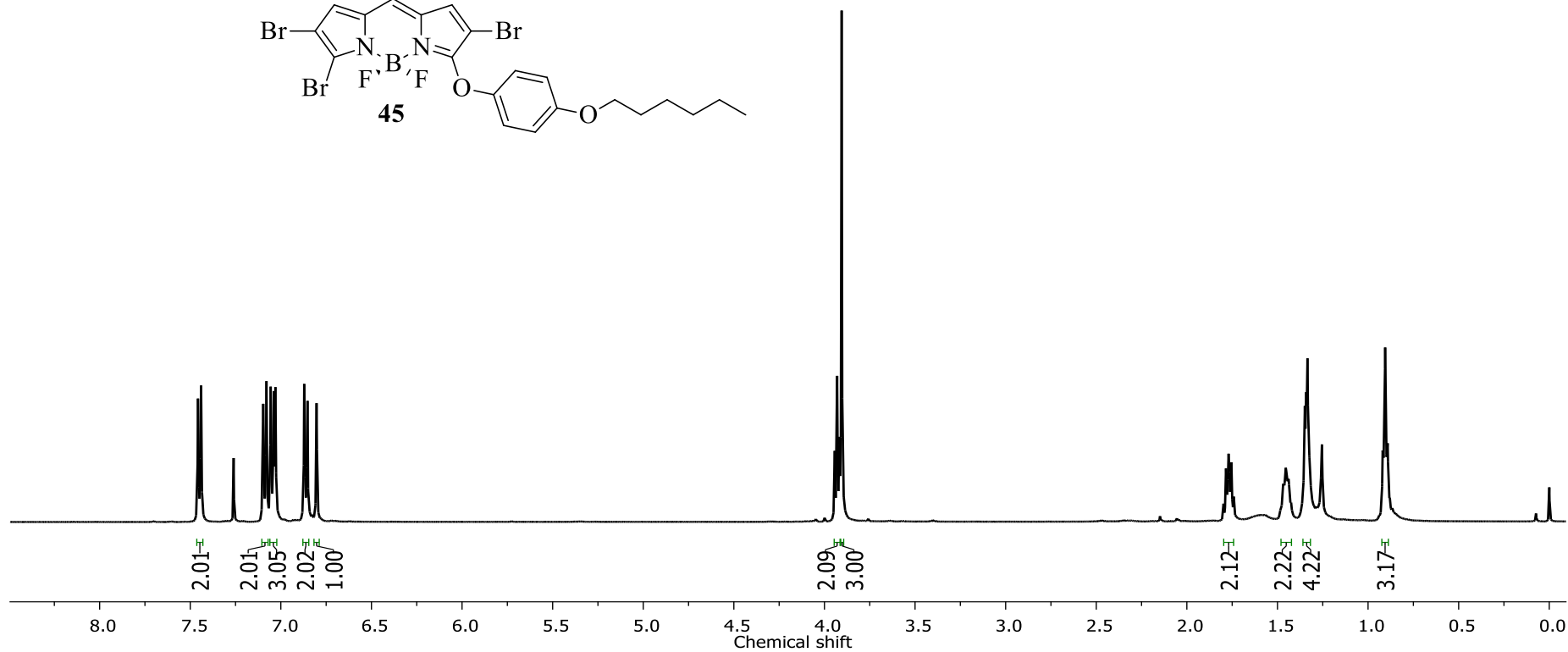
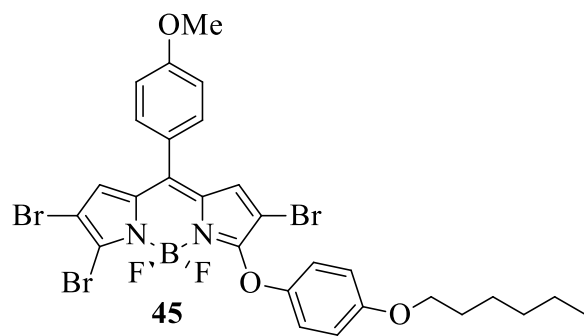


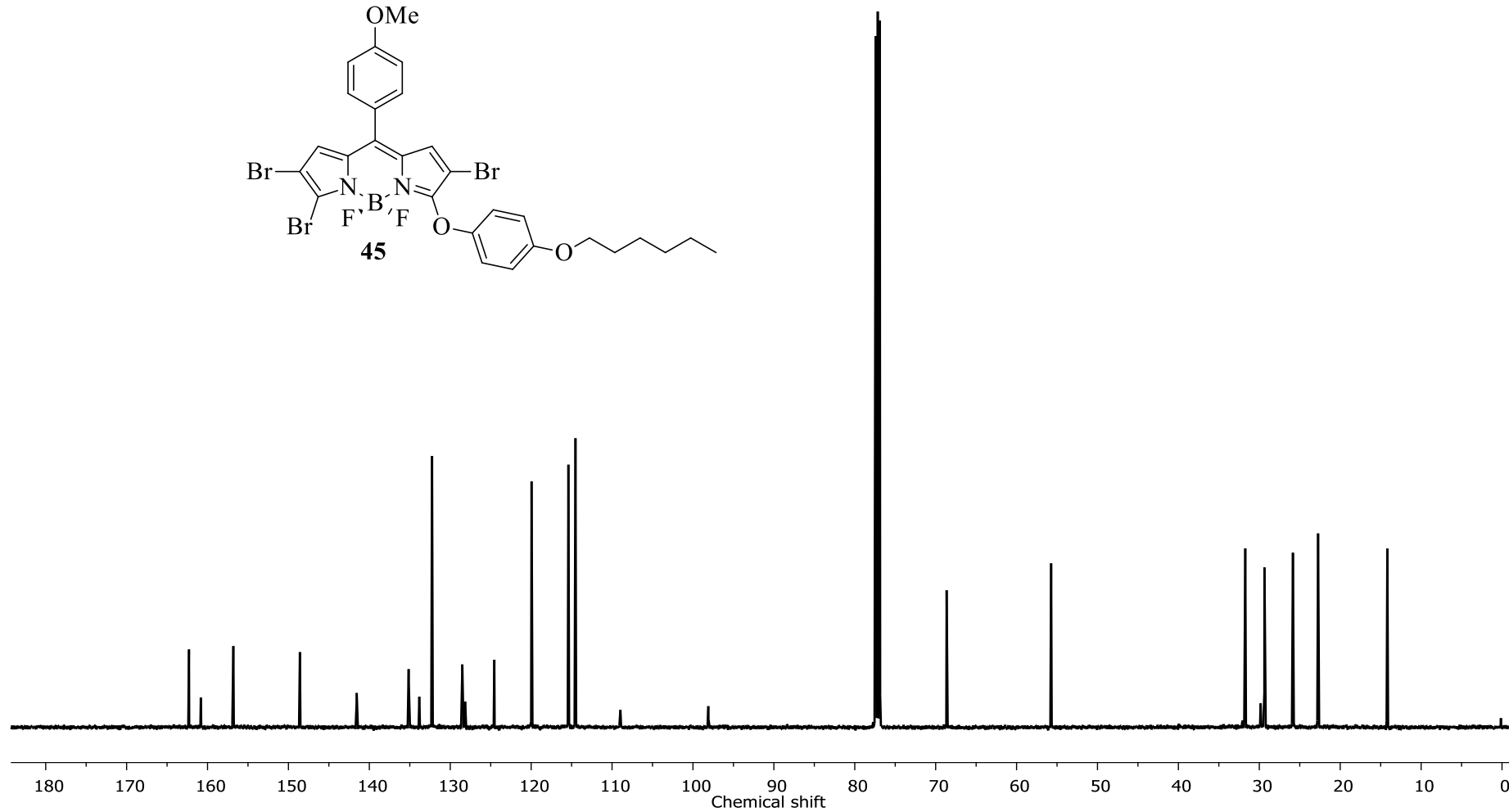
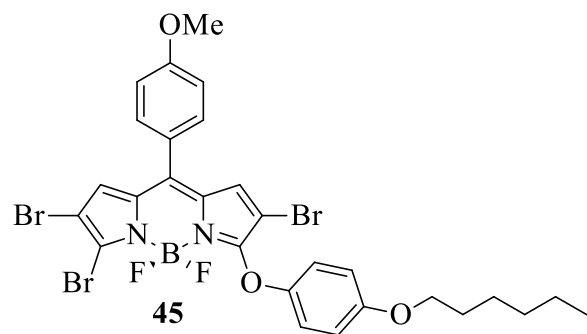
^{13}C NMR ($\text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-CDCl}_3$)



^{13}C NMR ($\text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-CDCl}_3$)







Capítulo II

Reactividad ortogonal en la síntesis de fluoróforos complejos (Activación C-H)

INTRODUCCIÓN

Como ya se mencionó en el capítulo anterior, los BODIPYs se han convertido en los fluoróforos por excelencia,⁵⁰ ya que muestran propiedades fotofísicas muy buenas como son: buena foto-estabilidad, buenos rendimientos cuánticos, altos coeficientes de extinción molar, buena solubilidad y longitudes de onda de absorción/emisión en el visible de la región espectral.

A los BODIPYs se les han encontrado numerosas aplicaciones, entre las que destacan: indicadores de pH,⁵¹ sensores,⁵² terapia fotodinámica (PDT),^{53,54} aplicación como dispositivos fotovoltaicos,⁵⁵ sondas para bio-imagen,^{56,57} control de calidad en leche⁵⁸ y como agentes antimicrobianos.⁵⁹

Una de las características que más llama la atención en los BODIPYs, es la posibilidad de llevar a cabo funcionalizaciones a voluntad sobre éste.⁶⁰

Hoy en día existen numerosas formas de llevar a cabo la funcionalización de prácticamente todas las posiciones de **1**, esto aprovechando las propiedades electrónicas de cada una de las posiciones (Figura 2.1).

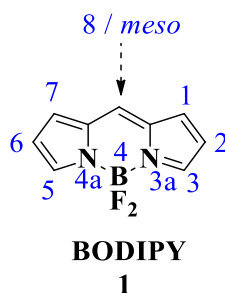
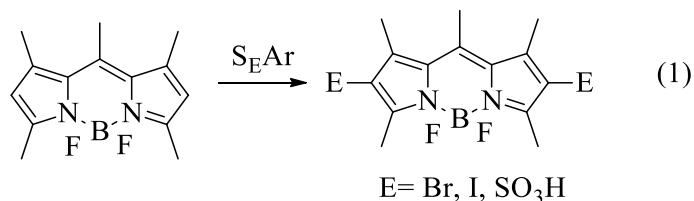


Figura 2.1. Sistema de numeración para el BODIPY.

Se ha demostrado que, en base a la posición en la cual se lleva a cabo la funcionalización, las propiedades fotofísicas del producto se ven modificadas.

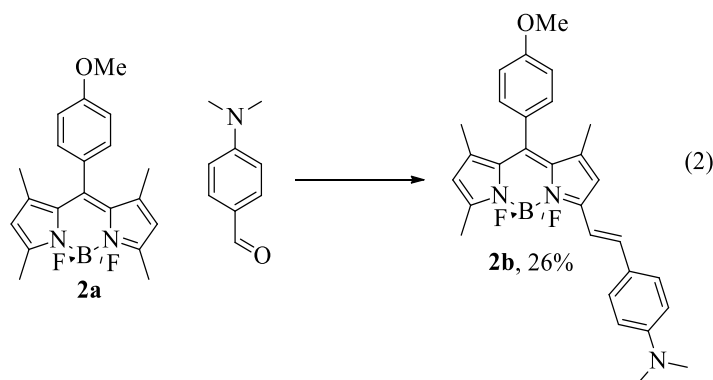
En 1993 Boyer⁶¹ y colaboradores explotaron las propiedades nucleofílicas de las posiciones 2 y 6 para preparar un derivado soluble en agua y derivados halogenados (ec.1).



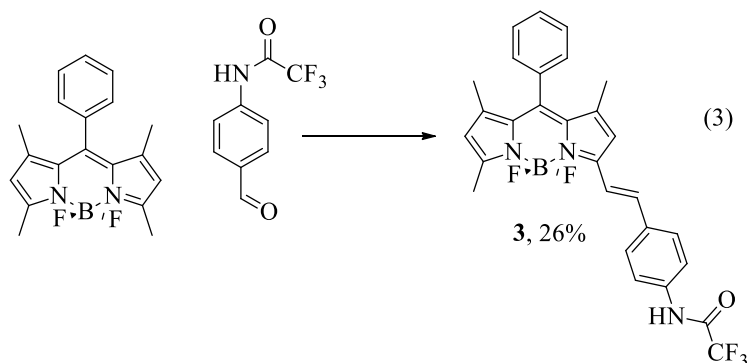
Como se puede observar, la reacción es bastante selectiva y lo es debido a que las posiciones restantes están bloqueadas por grupos metilos.

Para funcionalizar las posiciones 3 y 5, la comunidad científica se ha valido principalmente de 2 metodologías, una de ellas involucra una reacción de condensación de Knoevenagel y la otra es colocando halógenos en estas posiciones para después llevar a cabo acoplamiento cruzados y/o desplazamientos nucleofílicos.

Prueba de ello, en 1998, Haugland⁶² y colaboradores describieron la condensación tipo Knoevenagel de un BODIPY tetrametilado **2a** con 4-dimetil(amino)benzaldehído para dar **2b** (ec.2).



En 2008, el profesor Akkaya⁶³ y colaboradores reportaron la síntesis de un sensor de pH (**3**) utilizando ésta metodología (ec. 3).



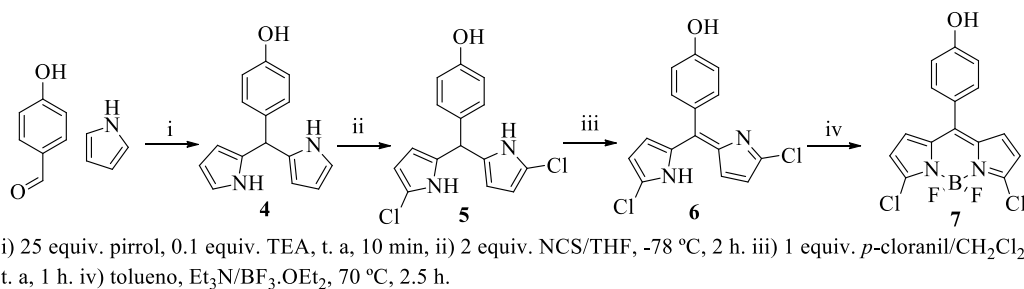
Como se puede observar, se necesita al menos la presencia de un grupo metilo para poder llevar a cabo la reacción de condensación, sin embargo, se han reportado ejemplos en los cuales llevan a cabo la reacción en diferentes posiciones: sustituidos en la posición 3, y 3, 5,^{64,65} sustituidos en la posición *meso*,⁶⁶ en las posiciones 3, 5 y 1,^{67,68} en las posiciones 3, 5, 1 y 7.⁶⁹ Sin duda, esta metodología se ha convertido en un gran aliado en caso de querer extender la conjugación.

Así también, el uso de BODIPYs halogenados ha abierto un amplio rango de posibilidades sintéticas en ésta química.⁷⁰

Se ha demostrado, por ejemplo, que la presencia de un buen grupo saliente (como lo son los átomos de cloro) en las posiciones 3 y 5, puede ser utilizado para introducir diferentes nucleófilos como lo son, aminas, alcóxidos, tiolatos, enolatos o fenóxidos para dar el correspondiente BODIPY sustituido en las posiciones 3 y 5, que de otra forma sería bastante complicado obtener.

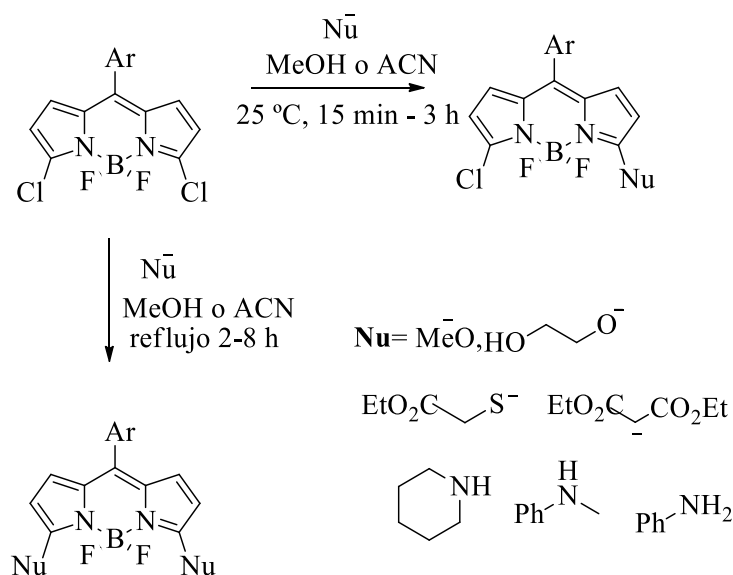
También se han reportado los derivados con átomos de iodo⁷¹ y bromo^{72,73} en las posiciones 3 y 5.

Para sintetizar este tipo de materiales de partida, se sigue la metodología reportada por Lindsey,⁷⁴ en la cual se condensa un aldehído típicamente aromático con un exceso de pirrol para dar **4**, éste catalizado por ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, después se halógena el dipirrometano **4** a -78 °C utilizando *N*-clorosuccinimida para dar **5**. Después, el dipirrometano diclorado **5** se oxida con *p*-cloranil para dar el dipirrometeno **6**. Como último paso se cierra utilizando las condiciones estándar con trietilamina y BF₃.OEt₂ para obtener **7**⁷⁵ (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Síntesis de **7** por la metodología de Lindsey.

Teniendo una metodología para acceder a derivados del tipo **7**, el profesor Dehaen^{76,77} y colaboradores reportaron la síntesis de varios compuestos sustituidos con diferentes nucleófilos en 3 y 5 a través de una reacción de S_NAr (Esquema 2.2).

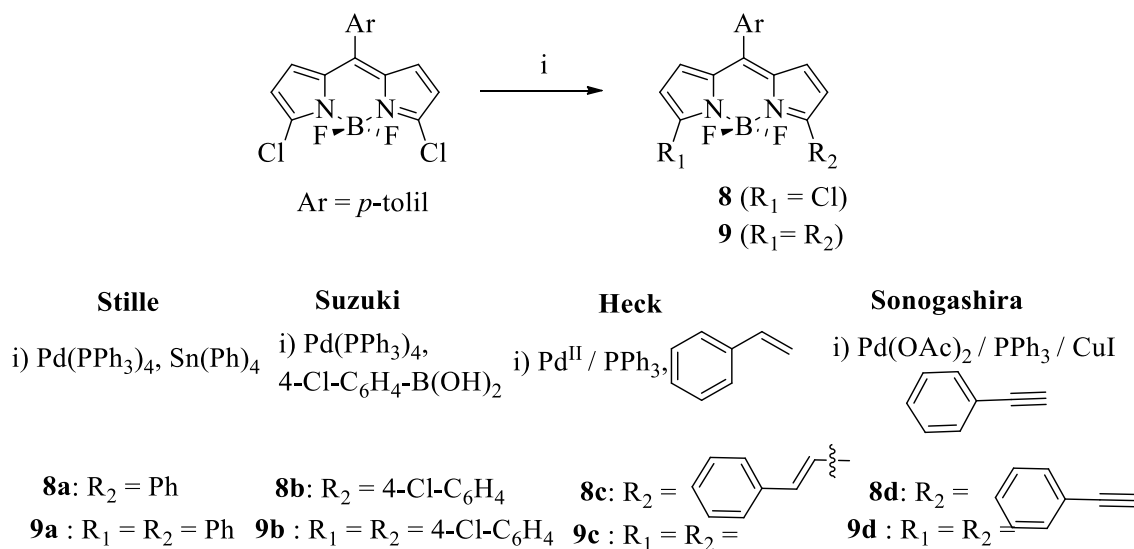


Esquema 2.2. Reacción de S_NAr en las posiciones 3 y 5.

Es importante mencionar que, les es posible detener la reacción en el producto mono-sustituido, simplemente controlando la temperatura y número de equivalentes en la reacción.

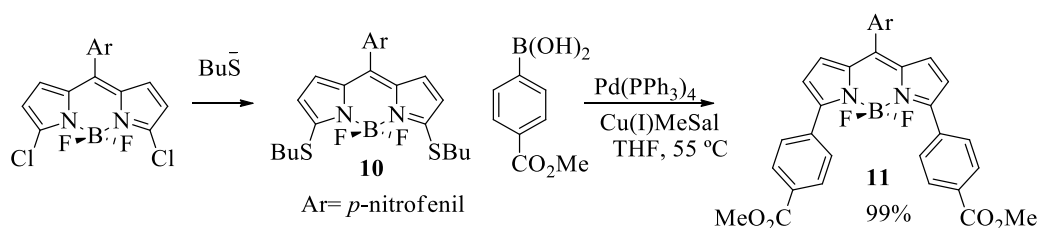
Ahora bien, sobre los átomos de cloro también es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado, se sabe que acoplamientos cruzados de Suzuki, Stille, Sonogashira y Heck funcionan bastante bien.

Ejemplo de ello, en 2006 Rohand⁷⁸ y colaboradores lograron preparar derivados simétricos y no simétricos a través de estas reacciones (Esquema 2.3).



Esquema 2.3. Reacciones de acoplamiento cruzado en las posiciones 3 y 5.

También, en 2009 nuestro grupo de investigación⁷⁹ reportó el desplazamiento de los cloros utilizando butil-tiol para generar **10**, y con este compuesto se llevó a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl para dar **11** en un excelente rendimiento (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Reacción de S_NAr en las posiciones 3 y 5 con fenol y BuSH.

Como hemos visto hasta ahora, tener halógenos en las posiciones 3 y 5 nos da la posibilidad de llevar a cabo un gran número de transformaciones, sin embargo, en nuestro grupo de investigación pensamos que aún no se explota del todo esta metodología.

Podemos observar que, si bien es posible preparar derivados no simétricos como lo demostraron Rohand y colaboradores, llevar a cabo la discriminación entre más de 2 sitios reactivos aún no es posible. El poder hacerlo, permitiría generar moléculas estructuralmente más complejas.

En nuestro grupo de investigación actualmente se está trabajando el concepto de la ortogonalidad. La ortogonalidad es poder llevar a cabo la funcionalización de dos o

más sitios reactivos de manera racional dejando intactos los sitios restantes en cada reacción.

Aprovechando lo que se observó en el artículo publicado en 2009, nos dimos a la tarea de proponer lo siguiente.

2.1 PROPUESTA

Se plantea la síntesis, caracterización y evaluación de la reactividad ortogonal del BODIPY **12** (Figura 2.2)

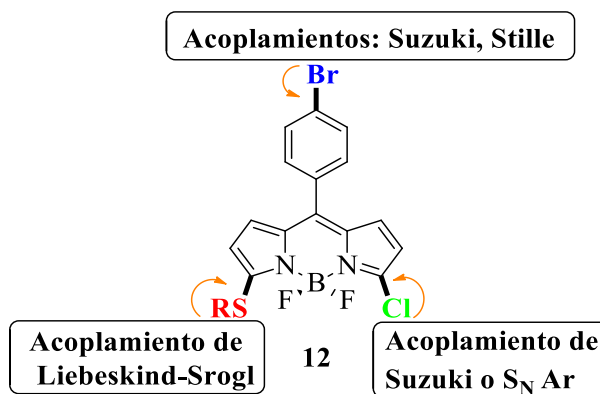
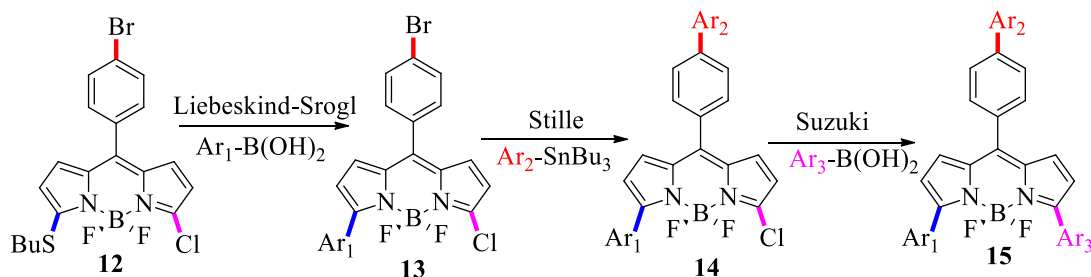


Figura 2.2. Material de partida propuesto.

Las reacciones que serán evaluadas para **12** son los acoplamientos cruzados de Suzuki, Liebeskind-Srogl y Stille.

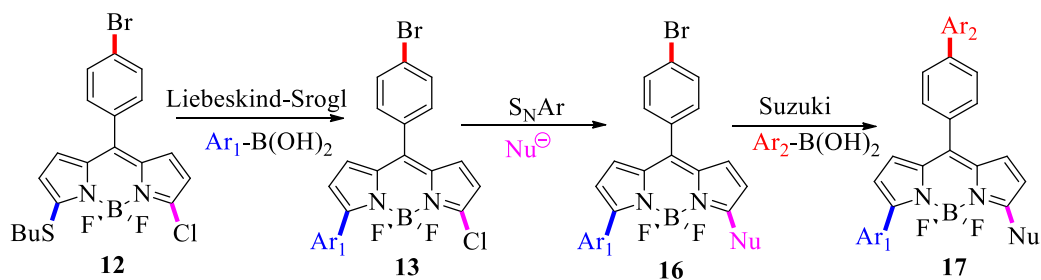
Aunque existe un número muy grande de posibles combinaciones entre los tres acoplamientos, solo se proponen dos secuencias para demostrar que **12** posee reactividad ortogonal (Esquema 2.5, Esquema 2.6).



Esquema 2.5. Primera secuencia de reacción propuesta para **12**.

Se decide utilizar primeramente la reacción de Liebeskind-Srogl en ambas secuencias, ya que se cree es la que mejor selectividad podría dar para generar compuestos del tipo **13** y nos dejaría intactos el cloro y el bromo.

Después se aplicaría una reacción de Stille sobre la posición 3 para generar compuestos del tipo **14** y finalmente sobre el bromo restante, llevar a cabo una reacción de Suzuki para generar una familia de compuestos altamente funcionalizados del tipo **15**.



Esquema 2.6. Segunda secuencia de reacción propuesta para **12**.

Para la segunda secuencia, como ya se mencionó, se propone iniciar con una reacción de Liebeskind-Srogl, después se propone llevar a cabo una reacción de S_NAr sobre el cloro en la posición 3 para dar compuestos del tipo **16** y finalmente llevar a cabo una reacción de Suzuki para generar compuestos del tipo **17** (Esquema 2.6).

En la siguiente sección, se presentará información general sobre la metodología para preparar nuestro material de partida **12**, después se hablará solo de los alcances que presenta el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl ya que se discutió de manera extensa en el capítulo I, después se hablará de las generalidades del acoplamiento de Stille y finalmente se dará información relacionada con el acoplamiento cruzado de Suzuki.

Enseguida de esto, se presentará la sección de discusión y resultados que fueron obtenidos en esta parte del proyecto

2.1.1 REACCIÓN DE LIEBESKIND SROGL

Es bien sabido que los métodos por excelencia para introducir una gran variedad de sustituyentes mediante la formación de enlaces tales como C-C, C-H, C-N, C-O, C-S, C-P o C-Metal son sin duda los acoplamientos cruzados en presencia de catalizadores metálicos del grupo 8 y 10, principalmente con níquel y paladio. Estos métodos han

cambiado la forma de diseñar la síntesis de productos naturales, permitiendo la generación de nuevos fármacos a partir de materiales de partida sencillos y de fácil acceso.⁸⁰

El término "reacción de acoplamiento cruzado" es el nombre que se le da a cualquier reacción de intercambio, donde R-M es un nucleófilo y R"-X es un electrófilo.

El descubrimiento de reacciones catalíticas produjo una versatilidad sin precedentes en la síntesis orgánica, debido al alcance esperado por todas las combinaciones posibles de residuos orgánicos (Figura 2.3).

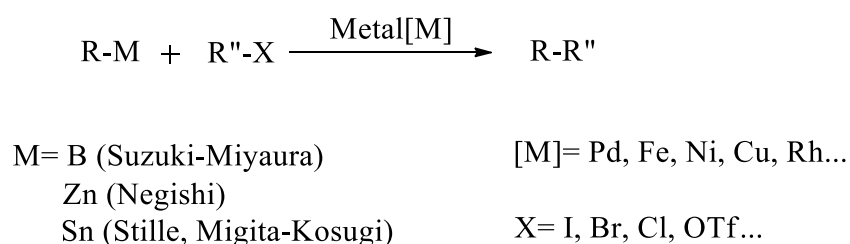
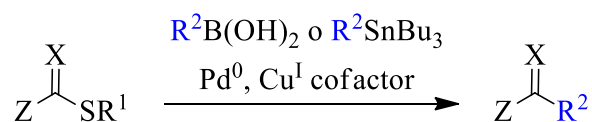


Figura 2.3. Reacción general de acoplamiento cruzado.

Principalmente existen cuatro reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y son las siguientes: acoplamiento cruzado con organoboranos (Suzuki-Miyaura), organozincatos (Negishi), acetilenos terminales (Sonogashira) y organoestano (Stille).

Sin embargo, en el año 2000 fue reportado el acoplamiento de Liebeskind Srogl,⁸¹ el cual desde su descubrimiento ha visto incrementado su uso como herramienta sintética.

Se sabe que diversos compuestos tioorgánicos son capaces de sufrir éste tipo de acoplamiento (Figura 2.4). Por esto, al acoplamiento de L-S se le ha utilizado en la síntesis de péptidos,⁸² síntesis orgánica en fase sólida^{83,84} y síntesis de productos naturales^{85,86} por mencionar algunas.



- X = O, Z = C (tioéteres)
- X = N, Z = C (compuestos heteroaromáticos)
- X = Z = N (isotioureas)
- X = N, Z = C, N, R¹ = H (tioamidas)

Figura 2.4. Alcances del acoplamiento de Liebeskind-Srogl.

Esta reacción de acoplamiento cruzado presenta ortogonalidad comparada con otros acoplamientos cruzados, esta ortogonalidad es debido al par Pd⁰/Cu^I que es utilizado en la reacción.

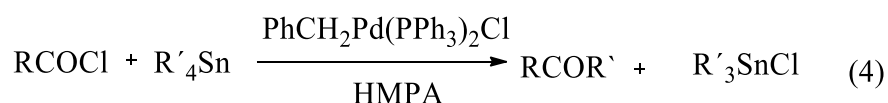
El hecho de no utilizar una base, lo hace selectivo en comparación al de Suzuki-Miyaura, el cual si requiere el uso de una base para llevar a cabo la activación del compuesto de boro durante el paso de la transmetalación. Incluso, se ha observado cierta selectividad sobre la reacción de Stille con organoestannanos.

Una desventaja de este acoplamiento es el uso de una cantidad estequiométrica de la fuente de cobre (I), en combinación con el uso de una atmósfera inerte para evitar la oxidación de Cu(I) a Cu(II). Sin embargo, recientemente el profesor Liebeskind reportó un acoplamiento para tioesteres con ácidos borónicos catalizado por cobre, libre de paladio y sin necesidad de atmósfera inerte.⁸⁷

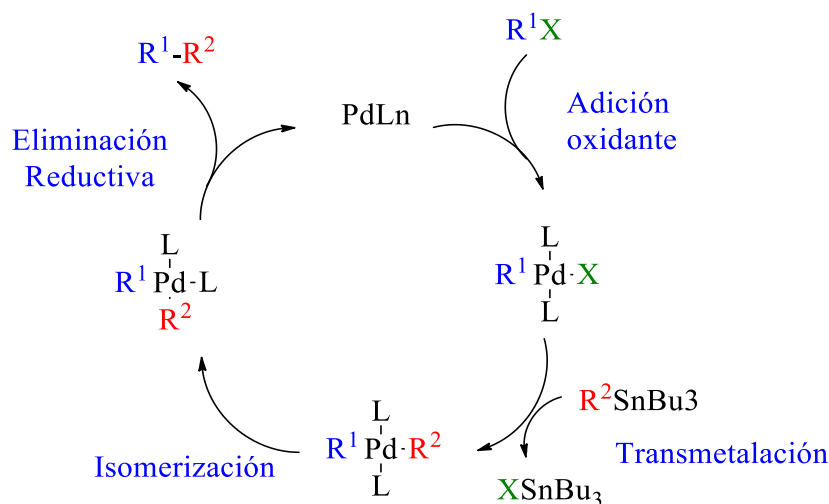
El alcance de esta reacción revela que únicamente algunos tioesteres que poseen ciertos grupos funcionales reaccionan eficientemente para generar los productos deseados.

2.1.2 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE

El primer reporte de una reacción de acoplamiento cruzado de Stille fue en 1978,⁸⁸ en este artículo se reporta un método general y selectivo para la obtención de cetonas a partir de cloruros de ácido, organoestannanos y paladio como catalizador (ec. 4).



Se han realizado diversos estudios mecanísticos sobre este acoplamiento, sin embargo, se sabe que este ciclo catalítico comparte de manera general los 4 pasos estándar. En 1986, el profesor Stille⁸⁹ publicó un artículo en el cual discute el ciclo catalítico de 4 pasos, incluye una adición oxidativa, transmetalación, isomerización y un proceso de eliminación reductiva (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

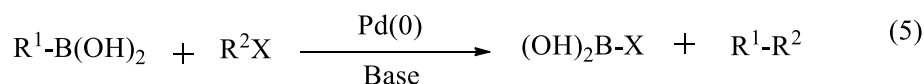
Una ventaja del acoplamiento de Stille sobre otros acoplamientos cruzados es que utiliza condiciones de reacción suaves y tolera un amplio rango de grupos funcionales, es por ésto que es frecuentemente usado en moléculas de alta complejidad.

Además, es bien sabido que los organoestanoos son relativamente estables hacia la humedad y al oxígeno, permitiendo utilizar condiciones de reacción menos suaves. Posiblemente uno de los principales inconvenientes de este acoplamiento es la toxicidad de los compuestos de estaño. Por ejemplo, el fragmento tri-*n*-butil estaño, uno de los más utilizados, es muy tóxico (LD_{50} 100-300 mg/Kg).⁹⁰ Por lo cual se debe tener especial cuidado en caso de utilizar este acoplamiento en la producción de fármacos.

2.1.3 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE SUZUKI

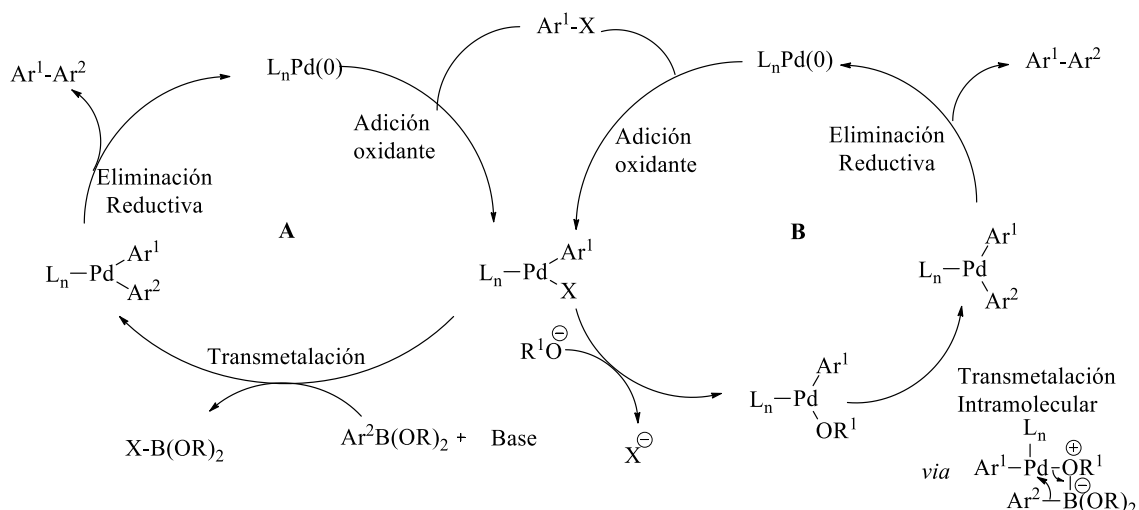
En 1980 Suzuki y colaboradores⁹¹ reportaron los primeros resultados de acoplamientos cruzados de este tipo. Esta reacción presenta varias ventajas, una de ellas es la estabilidad y la no toxicidad de los ácidos borónicos. Éstos presentan una elevada compatibilidad ante muchos grupos funcionales de requerimientos electrónicos muy diversos.

La importancia del acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd(0) radica en la formación de enlaces C-C (ec. 5).



En general R^1 y R^2 son sustituyentes basados en átomos de carbono con hibridación sp o sp^2 .

El ciclo catalítico que sigue esta reacción comienza con una adición oxidante del haluro orgánico al Pd(0), dando lugar a la formación del complejo de Pd(II) del tipo Ar^1-PdL_n-X . A continuación se produce una reacción de transmetalación entre Ar^1-PdL_n-X y $Ar^2-B(OR)_2$, seguida de una eliminación reductora para dar el producto de acoplamiento con la regeneración del catalizador de Pd(0) (Esquema 2.8 camino A).⁹²



Esquema 2.8. Ciclo catalítico del acoplamiento cruzado de Suzuki.

Las bases empleadas comúnmente para esta reacción son K_3PO_4 y K_2CO_3 , sin embargo, también suele utilizarse KOH o KF , de hecho, no existe una regla general al momento de elegir la base, pero es bien sabido que la base juega un papel muy importante en el ciclo catalítico ya que aumenta la velocidad con la cual se lleva a cabo la transmetalación.

Para este fenómeno existen dos explicaciones:

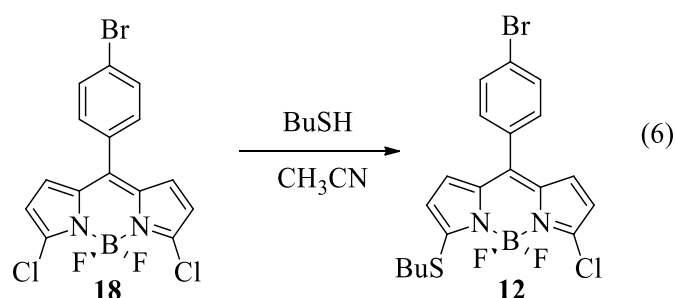
- 1) Una de ellas, es la formación de un complejo alcoxo o hidroxido de paladio (II), el cual se forma a través del intercambio de X en el complejo Ar^1-PdL_n-X por una base, la cual puede ser del tipo (RO^-, OH^-) . Este tipo de complejos sufren transmetalación sin la necesidad de utilizar una base.

2) En la otra se propone la cuaternización del átomo de boro con una base cargada negativamente, formando especies del tipo $[\text{Ar}^2\text{-B}(\text{OR})_3]^-$.^{93,94} En el complejo *ato* formado, la nucleofilia del grupo orgánico sería mayor que en el ácido borónico, facilitando así su transferencia en el paso de transmetalación. Esto lo podemos ver con mayor claridad en la Esquema 2.8 camino B.

Algunas ventajas que presenta el acoplamiento de Suzuki sobre otros acoplamientos, es la posibilidad de llevarlo a cabo en heterofase (disolvente orgánico/agua) en presencia de una base mineral. En este caso el compuesto de boro formado $\text{X-B}(\text{OH})_2$ se puede eliminar fácilmente al pasar a la fase acuosa en forma de borato alcalino.

2.2 METODOLOGÍA

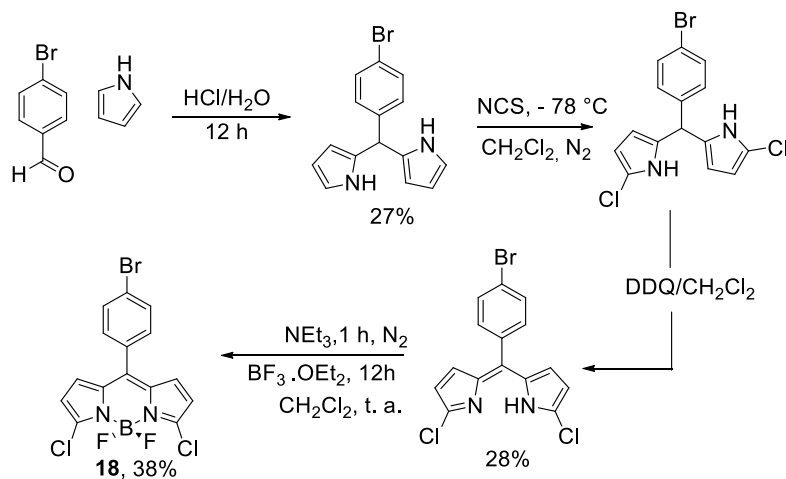
En la primera etapa de este proyecto se sintetizará el material de partida **12**, este compuesto se obtiene a partir del compuesto **18**, el cual se encuentra descrito en la literatura⁹⁵ de acuerdo a la ec. 6.



Después se evaluarán las 2 secuencias de reacción para probar que **12** posee reactividad ortogonal.

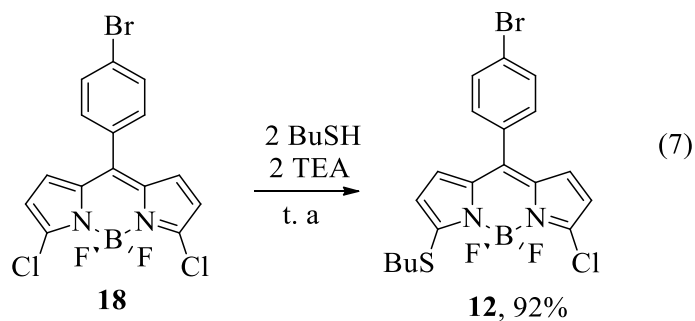
2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Primeramente, se muestra la secuencia de reacción para obtener **18** en el Esquema 2.9.

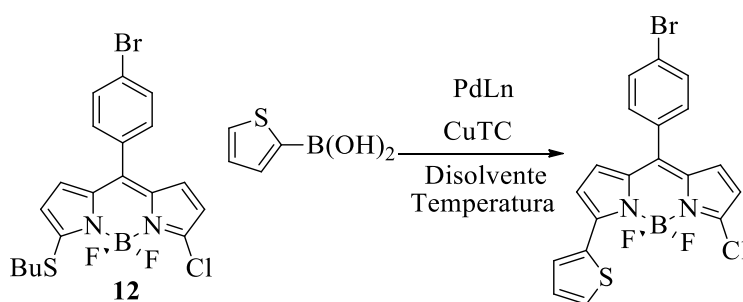


Esquema 2.9. Síntesis de **18**.

Ya con **18** en nuestras manos, nos dimos a la tarea de preparar **12** de acuerdo a la ec. 7. Se obtuvo **12** con un excelente rendimiento.



Teniendo **12**, se decidió analizar algunas condiciones de reacción (temperatura y disolvente) para el acoplamiento de Liebeskind-Srogl. A continuación, se presentan los resultados obtenidos en esta reacción (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Reacción de Liebeskind-Srogl sobre **12**.

Entrada	Ác. borónico	Catalizador	Observaciones
1^a	<i>p</i> -trifluorometil estiril (3 equiv)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Formación de 4 bandas en CCF, ninguna mayoritaria
2^b	2-tiofen (3 equiv)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Formación de 2 bandas en CCF, material de partida remanente mayoritario
3^c	2-tiofen (1.3 equiv)	$\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_4$	Formación de 2 bandas en CCF, material de partida remanente mayoritario
4^c	2-tiofen (1.3 equiv)	$\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_4$	Formación de 2 bandas en CCF, material de partida remanente mayoritario
5^c	2-tiofen (1.3 equiv)	$\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_4$	Formación de 2 bandas en CCF, material de partida remanente mayoritario

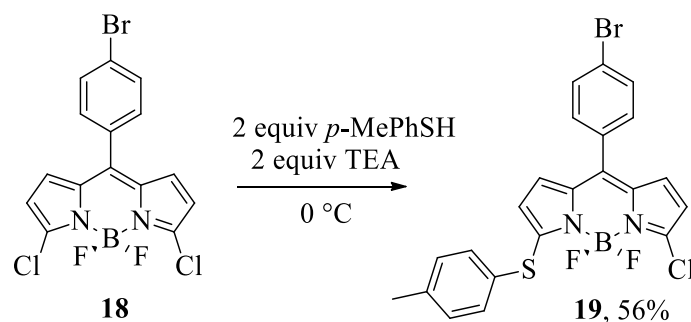
^a TFF, THF, 55 °C, ^b TFF, 1,4-dioxano, 55 °C, ^c 1,4-dioxano, 100 °C.

Como se puede observar en la Tabla 2.1, los resultados obtenidos no son buenos, en la mayoría de los casos el material de partida no reacciona incluso después de 36 horas. Se varió la temperatura, el disolvente y la fuente de paladio, sin embargo, no fue posible obtener un producto mayoritario.

Después de observar estos resultados, se pensó que posiblemente un residuo arílico (MePhS) en lugar de uno alquílico (BuS) podría estabilizar de mejor forma la carga negativa que se genera. De esta manera se decidió preparar **19** (Tabla 2.2).

Al llevar a cabo la síntesis de **19**, nos dimos cuenta que las condiciones de reacción descritas en la literatura para tio-alcanos no nos generaba el producto mono-tiolado, se obtenía mayoritariamente el producto bis-tiolado, por tal motivo nos dimos a la tarea de evaluar algunas condiciones para obtener mejores resultados, los cuales se muestran en la Tabla 2.2.

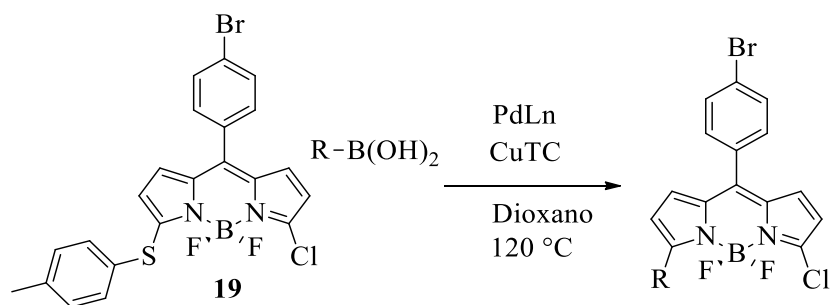
Tabla 2.2. Optimización de la reacción de S_NAr con tiofenoles.



Entrada	Temperatura °C	Equivalentes	Adición de TEA	Producto mono/bis
1	25	2	Rápida	bis 82%
2	0	2	Rápida	mono 13%
3	0	1.5, 0.5	Lenta	mono 56%
4	0	2	Lenta	mono 48%

Los resultados obtenidos, sugieren que la reacción debe llevarse a cabo a 0 °C y la adición de la trietil amina debe ser lenta y en dos porciones.

Teniendo **19**, decidimos probar el acoplamiento de Liebeskind-Srogl. La reacción se llevó a cabo con 2 ácidos borónicos diferentes, los resultados se muestran en la Tabla 2.3.

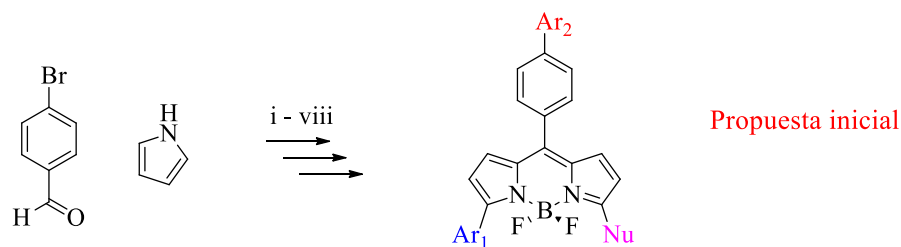
Tabla 2.3. Resultados de la reacción de Liebeskind-Srogl sobre **19**.

Entrada	R-B(OH) ₂	PdLn	Fosfina	% R	Observaciones
1	2-tiofen ácido borónico	Pd(PPh ₃) ₄	-	-	N.R
2	<i>p</i> -nitrofenil ácido borónico	Pd ₂ (dba) ₃	TFF	31	Mat. de partida remanente

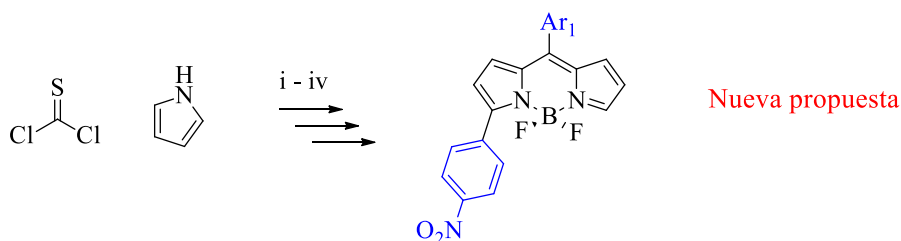
Como podemos observar en la Tabla 2.3, el mejor resultado se da en la entrada 2, sin embargo, el rendimiento es muy bajo. Tomando en cuenta que éste producto será nuestro material de partida para llevar a cabo dos reacciones más, el resultado parece poco prometedor.

Al mismo tiempo comenzamos a trabajar con el desarrollo de una nueva metodología, dicha metodología está dirigida a obtener compuestos con un grado de sustitución similar al de este proyecto. Si comparamos la nueva propuesta contra la primera, nos podemos dar cuenta de las ventajas que la nueva propuesta puede presentar.

En el Esquema 2.10 podemos observar una comparativa de las dos propuestas.



i) HCl/H₂O, 12h. **ii)** NCS, -78 °C, CH₂Cl₂, N₂. **iii)** DDQ, CH₂Cl₂. **iv)** NEt₃, N₂, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, 25 °C. **v)** NEt₃, *p*-MePhSH, 0 °C, **vi)** Reacción de acoplamiento cruzado de Lebeskind-Srogl (Ar₁-B(OH)₂) **vii)** S_NAr. **viii)** Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki (Ar₂-B(OH)₂).



i) 0 °C. **ii)** MeI, NEt₃, BF₃·OEt₂. **iii)** *t*-BuNO₂, CH₃CN, anilina. **iv)** Reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl (Ar₁-B(OH)₂).

Esquema 2.10. Metodología propuesta para obtener derivados 8,3,5-sustituídos.

En la comparativa es posible darnos cuenta que, la cantidad de pasos que se requieren para acceder a los productos de interés en ambas propuestas es diferente, en el caso de la nueva propuesta se necesitan solo 4 etapas de reacción en comparación de las 8 que requiere la primera propuesta.

Por esto, se decide poner en pausa la primera secuencia propuesta y darle continuidad a la nueva.

A continuación, se hablará de manera general sobre la activación C-H y como ésta se ha convertido en una excelente herramienta para llevar a cabo la funcionalización de diferentes moléculas.

Después se hablará un poco de las reacciones que se propusieron para llevar a cabo la post-funcionalización de la posición *meso*.

Seguido de esto se presentarán los resultados obtenidos en esta parte del proyecto.

2.3.1 ACTIVACIÓN C-H

En los últimos años la activación C-H ha cobrado una gran relevancia.^{96,97,98} Sin duda se ha convertido en una herramienta muy eficiente para llevar a cabo diferentes funcionalizaciones.^{99,100}

En 2014, el profesor Carrillo¹⁰¹ publicó una metodología para llevar a cabo una arilación C-H directa de hetero arenos con anilinas utilizando ácido ascórbico como iniciador (Figura 2.5).

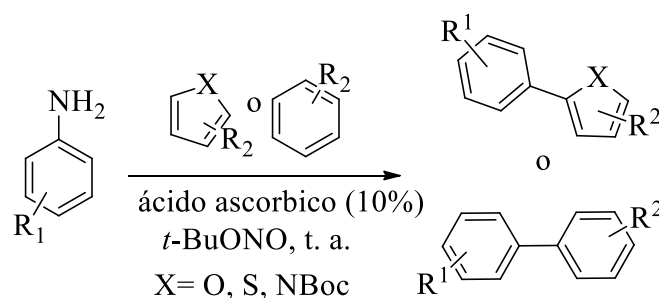


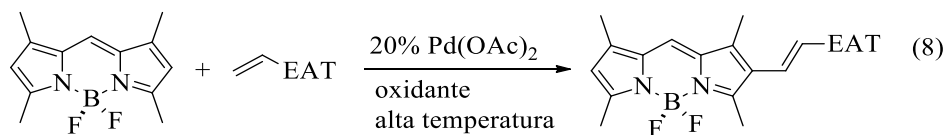
Figura 2.5. Arilación C-H directa.

La novedad de este reporte radica en la ausencia de metales de transición para llevar a cabo la activación C-H, ya que existen solo algunos reportes en los cuales no utilizan metales de transición, sin embargo, suelen utilizar condiciones de reacción muy drásticas como bases fuertes o altas temperaturas.^{102,103,104}

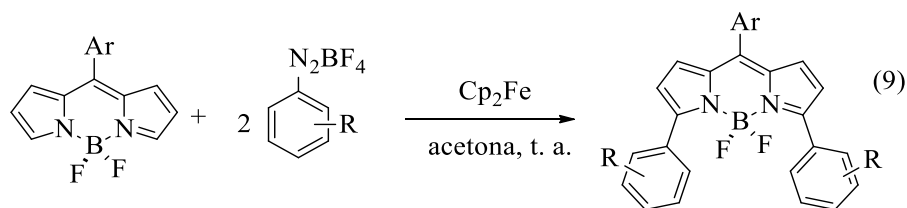
Para llevar a cabo la reacción sin el uso de metales de transición, el profesor Carrillo se valió del hecho de que el *L-threo*-ascorbic acid comúnmente conocido como ácido ascórbico o vitamina C, es capaz de actuar como reductor hacia los iones aren diazonio para generar radicales arilo en ausencia de metales.^{105,106} De hecho esta propiedad no ha sido explorada del todo en síntesis orgánica.

Respecto a la activación C-H en BODIPYs, existen solo algunos reportes en la literatura. En 2007, Burgess¹⁰⁷ y colaboradores reportaron la funcionalización de un BODIPY sin sustituir en las posiciones 2 y 6.

Ellos introdujeron en la posición 2 un grupo vinilo electroattractor (EAT) activando el doble enlace con Pd(II) como catalizador y un oxidante (ec. 8).



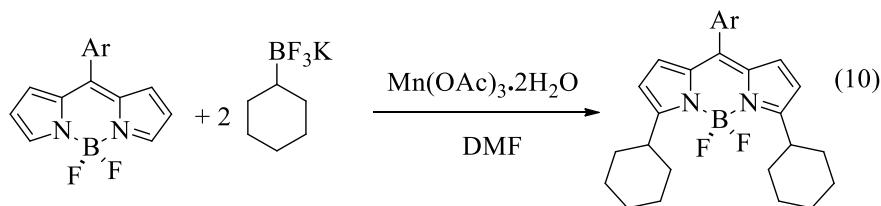
Después en 2015, Dehaen¹⁰⁸ y colaboradores reportaron una arilación C-H radicalaria sobre el BODIPY utilizando sales de diazonio y ferroceno como iniciador. Con esto preparan derivados 3, 5 disustituídos como se muestra en la ec. 9.



Si bien les es posible obtener diferentes sustituyentes en las posiciones 3 y 5, es importante mencionar que todo el estudio lo llevaron a cabo solo con solo 1 sustituyente arílico en la posición *meso*, siendo éste el 2,6-diclorofenil.

Además, llevaron a cabo la preparación de cada una de las sales de diazonio con las implicaciones de seguridad que esto representa ya que se sabe pueden ser explosivas.^{109,110,111}

Durante el mismo 2015, el profesor Dehaen¹¹² y colaboradores reportaron también una alquilación C-H radicalaria sobre el mismo sustrato 8-2,6-diclorofenil-BODIPY. En esta reacción utilizan acetato de manganeso como oxidante para generar los radicales (ec. 10).



En base a los resultados obtenidos por el profesor Carrillo y el profesor Dehaen, visualizamos la posibilidad de llevar a cabo la funcionalización de uno de nuestros materiales de partida por excelencia, el 8-metil-tioBODIPY.

De forma que, de ser posible la funcionalización de las posiciones 3 y 5 mediante una reacción de activación C-H, aún tendríamos la posibilidad de llevar a cabo una funcionalización posterior de la posición *meso* con las reacciones que ya se han

desarrollado en el grupo.¹¹³ Lo cual nos daría una diversidad estructural bastante interesante.

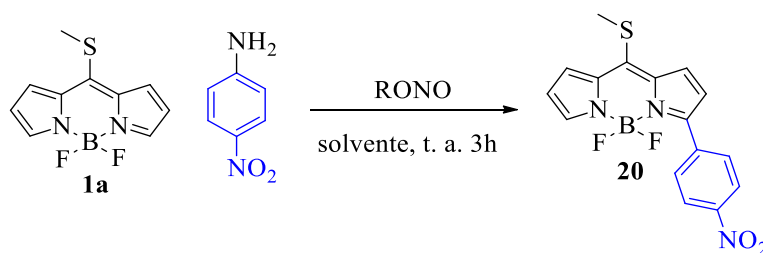
Además, durante el desarrollo de la metodología se decidió probar las condiciones de reacción reportadas por el profesor Dehaen (ArN_2BF_4 , ferroceno, acetona, t. a.), a diferencia de lo que ellos observan con su sustrato, nosotros obtenemos mezclas bastante complejas de material de partida, producto de monosustitución y el producto bisustituido, inclusive utilizando exceso de la sal de diazonio se observa el mismo comportamiento.

Ahora bien, cuando utilizamos las condiciones de reacción reportadas por el profesor Carrillo (anilina, ácido ascórbico, *t*-BuONO, ACN, 25 °C), obtenemos el producto deseado con un buen porcentaje de conversión (57%, entrada 3). Los resultados detallados de la optimización se muestran en la Tabla 2.4.

También, nos dimos cuenta que nuestra reacción procede incluso de mejor forma en ausencia del iniciador, dándonos un 62% de conversión (entrada 2). Al llevar a cabo la reacción utilizando una sal de diazonio preformada obtenemos un mejor porcentaje de conversión (63%, entrada 10), sin embargo, decidimos continuar con la generación de la sal de diazonio *in situ* debido al peligro que representa la preparación de la sal de diazonio.

Al probar diferentes agentes nitrosantes como el nitrito de *iso*-amilo o nitrito de sodio con y sin ácido ascórbico, observamos que estos no muestran mejora alguna en la reacción (entradas 1, 4, 5, 6, 7 y 8). También observamos que, si llevamos a cabo la reacción en ausencia de luz, la reacción no procede, lo cual sugiere que se necesita la luz para generar los radicales (entrada 12).

Respecto al uso de DMSO en lugar de ACN se observó la disminución del porcentaje de conversión (entradas 8 y 9).

Tabla 2.4. Resultados de la optimización para la arilación C-H en BODIPYs.

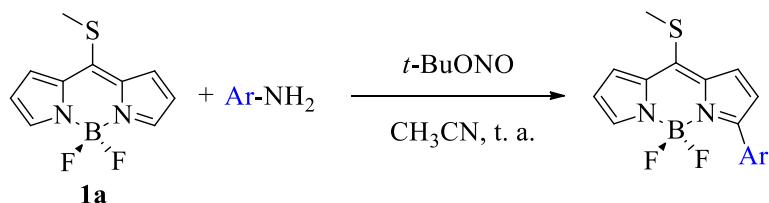
Entrada	Iniciador	Agente Nitrosante	Disolvente	Conversión (%) ^a
1	Ácido ascórbico ^{e,f}	<i>i</i> -AmONO	CH ₃ CN	- ^c
2	-	<i>t</i> -BuONO	CH ₃ CN	62
3	Ácido ascórbico ^{e,f}	<i>t</i> -BuONO	CH ₃ CN	57
4	-	NaONO	CH ₃ CN	- ^d
5	Ácido ascórbico ^{e,f}	NaONO	CH ₃ CN	- ^d
6	Ácido ascórbico ^e	<i>i</i> -AmONO	CH ₃ CN	12
7	-	<i>i</i> -AmONO	CH ₃ CN	9
8	-	<i>t</i> -BuONO	DMSO	2
9	Ácido ascórbico ^e	<i>t</i> -BuONO	DMSO	8
10	-	BF ₄ sal de diazonio	DMSO	63
11	Ácido ascórbico ^e	BF ₄ sal de diazonio	CH ₃ CN	15
12 ^b	-	<i>t</i> -BuONO	CH ₃ CN	- ^c

(a) El porcentaje de conversión se midió utilizando HPLC. (b) La reacción se llevó a cabo en la oscuridad. (c) No se observó reacción. (d) Se obtuvieron varios productos. (e) Se utilizó 10% de ácido ascórbico. (f) Se disolvió el ácido ascórbico en DMSO (0.05 M) antes de ser añadido.

Con esto demostramos que no es necesario el uso del ácido ascórbico como iniciador para que la reacción proceda. Lo que si es necesario es el uso de la luz en la reacción. Teniendo ya las mejores condiciones de reacción, se propone evaluar al alcance de esta metodología.

Se analizaron diferentes anilinas para la reacción de arilación C-H, sin embargo, se obtuvieron mejores resultados con anilinas deficientes de electrones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5. Resultados de la reacción de arilación C-H con diferentes anilinas.



Entrada	Anilina	Tiempo de reacción	%R
1	2-iodoanilina	-	N.R
2	2-bromoanilina	-	N.R
3	anilina	1 h	19
4	2,6-diisopropil anilina	-	N.R
5	Ácido 4-aminobenzoico	3 h	28
6	4-iodo anilina	3 h	12
7	2-amino fenol	-	N.R
8	4-nitroanilina	3 h	49
9	4-metoxianilina	-	Trazas del producto

Como se aprecia en la Tabla 2.5, se obtienen mejores resultados cuando se utiliza una anilina deficiente electrónicamente (49% y 28%, entradas 8 y 5 respectivamente), cuando se trata de una anilina neutra el rendimiento disminuye (19%, entrada 3) y disminuye aún más cuando es rica en densidad electrónica (12%, entrada 6). Si la anilina es muy rica en densidad electrónica (entrada 7 y 9), es muy voluminosa (entrada 4) y/o está orto sustituida (entradas 1, 2, 4 y 7) la reacción simplemente no funciona.

De esta forma fue posible obtener 4 derivados sustituidos en la posición 3 con diferentes arilos. A continuación, se muestran los productos con sus fotografías (Figura

2.6 izquierda luz blanca, derecha 365 nm, las muestras fueron disueltas en acetato de etilo, excepto **22** el cual fue disuelto en agua).

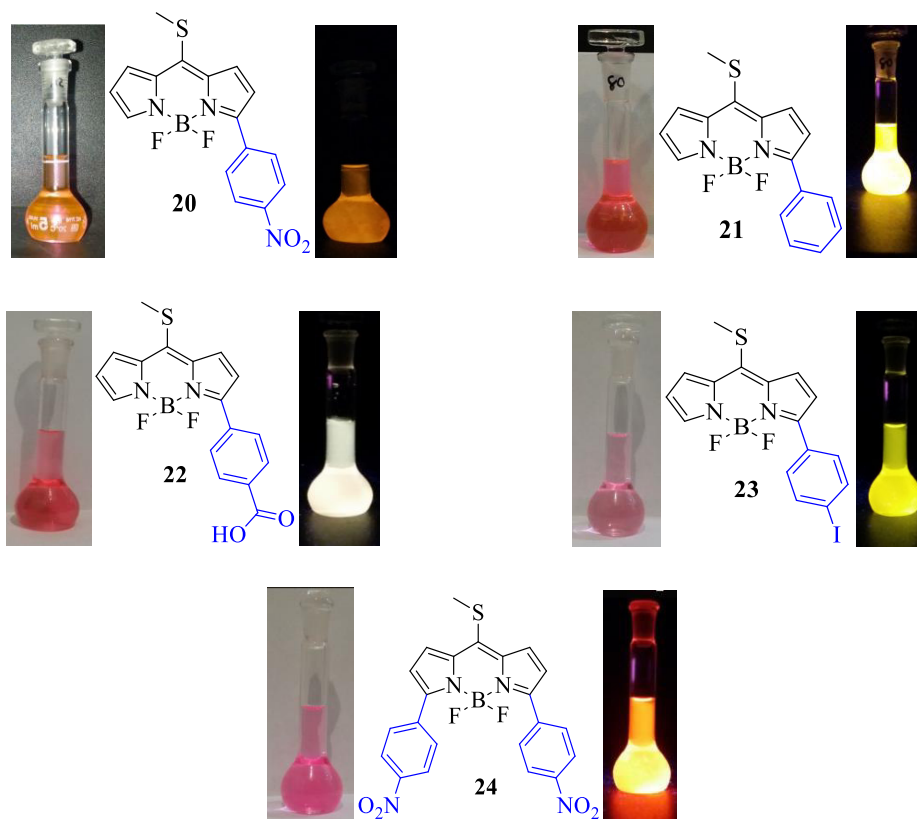


Figura 2.6. Productos de la reacción de arilación C-H directa.

En vista de la diversidad estructural que se tiene, se decidió llevar a cabo los estudios fotofísicos de acuerdo al patrón de sustitución que presentan.

En la Tabla 2.6 se muestran las propiedades fotofísicas de los compuestos **21- 24**, se puede observar que, comparado contra el material de partida **1a**, todos ellos presentan ligeros desplazamientos batocrómicos, especialmente el compuesto **24** para el cual se observa una λ_{em} de emisión de 622 nm y un momento dipolar bastante alto (18 Debyes).

Esto, le permite desplazar su λ_{em} batocrómicamente 8 nm, lo cual es una tendencia opuesta a lo mostrado por los otros BODIPYs (**21 - 23**), con las características mostradas por **24** se dice que es un colorante *push-pull* que emite en el rojo, su máximo de fluorescencia se encuentra en la llamada ventana de transparencia biológica del infrarrojo cercano, y esto lo hace buen candidato para ser utilizado en biomarcaje ya que posee 1 sitio reactivo adicional que pueden ser funcionalizados a través de una reacción de L-S y/o S_NAr .

Tabla 2.6. Propiedades fotofísicas de los compuestos **20 - 24**.

		λ_{ab}^a	$\epsilon_{max}^b \cdot 10^{-4}$	λ_{fl}^c	ϕ^d	τ^e
		(nm)	(M ⁻¹ cm ⁻¹)	(nm)		(ns)
21	c-hex	541.0	6.2	568.0	0.34	2.82
	ACN	517.0	4.5	564.5	0.15	1.36
22	c-hex	540.5	6.0	572.5	0.57	4.54
	ACN	518.0	5.0	568.5	0.34	2.95
23	c-hex	544.5	5.9	577.0	0.53	3.96
	ACN	519.5	4.9	570.5	0.30	2.39
20	c-hex	534.0	4.7	572.5	0.72	5.37
	ACN	517.5	4.0	571.5	0.52	4.24
24	c-hex	567.5	4.1	614.5	0.73	5.91
	ACN	548.5	2.8	622.5	0.66	5.96

^a Longitud de onda de absorción. ^b Coeficiente de absorción molar. ^c Longitud de onda de fluorescencia. ^d Rendimiento cuántico. ^e Tiempo de vida de fluorescencia.

Al llevar a cabo los estudios mecanocuánticos, se puede observar que el ángulo diedro en el compuesto **21** es de 35°. Lo cual facilita la deslocalización de la densidad electrónica π principalmente en el orbital HOMO (Figura 2.7).

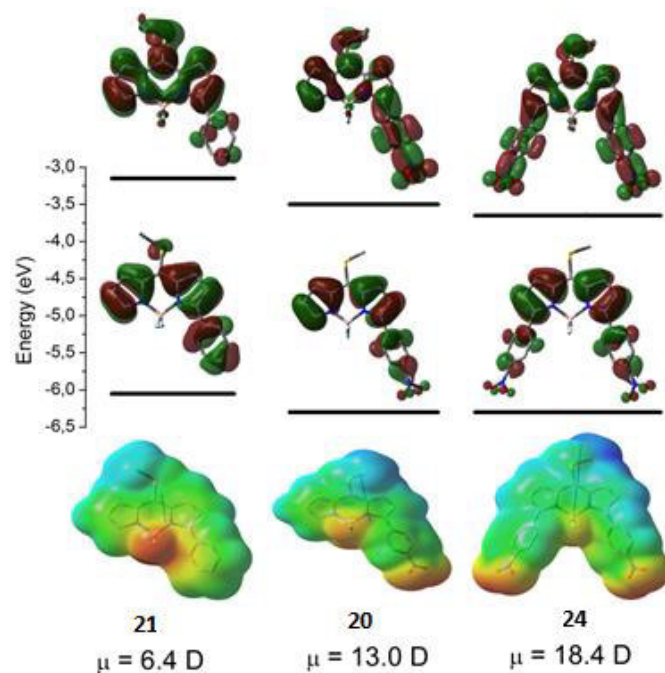
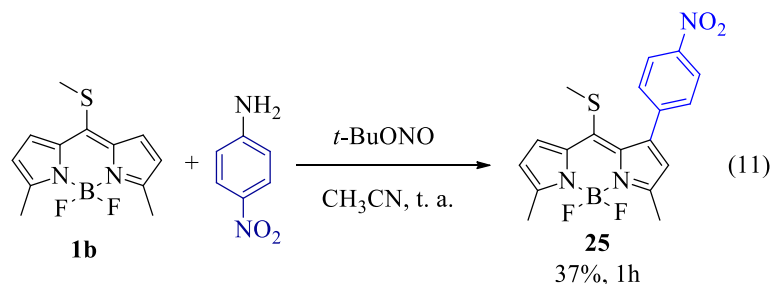


Figura 2.7. Mapas de energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO de los compuestos **20**, **21**, **24** y sus mapas de potencial electrostático de la densidad electrónica (positiva azul y negativa rojo).

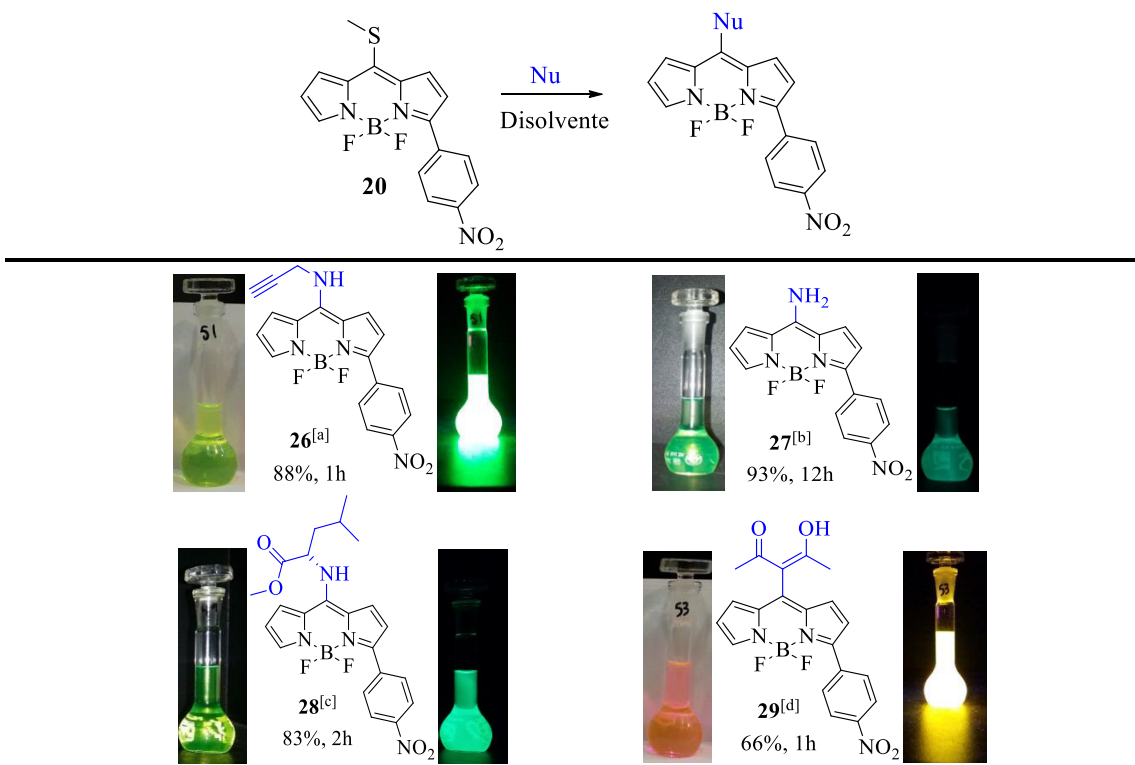
También se observa que el tener grupos electroattractores en posición *para* como el Iodo (**23**), ácido carboxílico (**22**) o el grupo nitro (**20**), no afecta de manera significativa en las propiedades fotofísicas.

La reacción también se intentó sobre el 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY (ec. 11), dando el producto de sustitución en la posición 1.



Después de esto, tomamos **20** para comenzar con la funcionalización de la posición *meso*. Fueron evaluadas diferentes aminas, alcoholes y un compuesto 1,3 dicarbonílico para estudiar la reacción de S_NAr . Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7. Aplicación de la reacción de S_NAr para la síntesis de BODIPYs *meso*-sustituidos BODIPY.



Condiciones: [a] propargilamina (1.5 equiv), 1.5 mL de CH_3CN a 25 °C. [b] NH_4OAc (6 equiv), mezcla 1:1 v/v $H_2O/MeOH$ a 60 °C toda la noche. [c] hidrocloreuro del ester metílico de la L-leucina (1.5 equiv), TEA (1.5 equiv). [d] $CuTC$ (1.1 equiv), $DMSO$ (2.5 mL), acetilacetona (2.0 equiv) y $NaCO_3$ (2.0 equiv).

La adición de las aminas funciona de buena forma, se obtienen muy buenos rendimientos a excepción de la adición del acetilacetato, en la cual se obtiene un rendimiento moderado.

En la tabla 2.8, se muestran las propiedades fotofísicas de los compuestos **26** - **29**.

Tabla 2.8. Propiedades fotofísicas de los compuestos **26 - 29**.

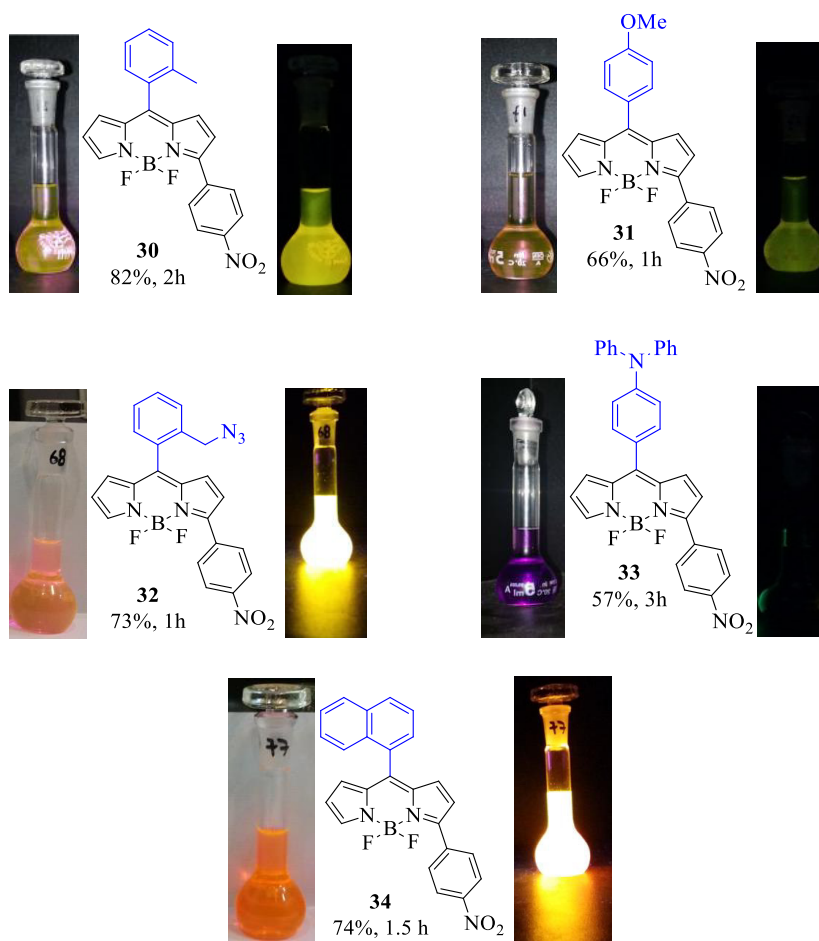
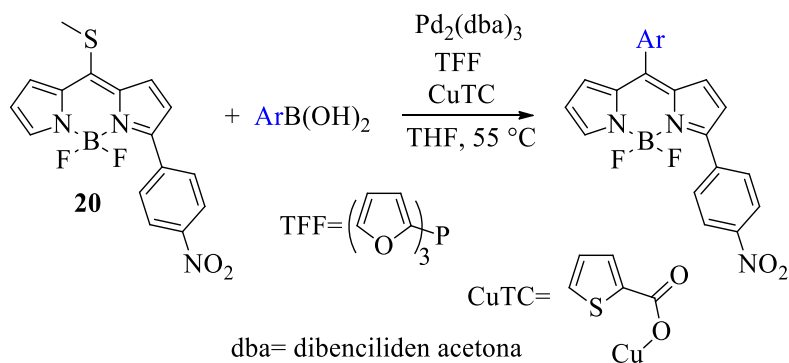
		λ_{ab}^a (nm)	$\epsilon_{max}^b \cdot 10^{-4}$ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{fl}^c (nm)	ϕ^d	τ^e (ns)
26	c-hex	449.5	2.5	521.0	0.72	4.24
	ACN	427.5	2.3	522.5	0.07	0.20(24%)-0.94(76%)
27	Et ₂ O*	434.5	3.7	472.5	0.57	2.58
	ACN	429.0	2.9	547.0	0.05	-
28	c-hex	448.0	3.9	516.5	0.78	4.22
	ACN	432.5	2.7	515.5	0.10	0.49(24%)-1.44(76%)
29	c-hex	539.5	6.9	559.0	0.82	5.48
	ACN	536.5	3.3	561.0	0.57	5.88

^aLongitud de onda absorción. ^bCoefficiente de absorción Molar. ^cLongitud de onda de fluorescencia. ^dRendimiento cuántico. ^eTiempo de vida de fluorescencia. *No se solubilizó por completo en ciclohexano y se midieron las propiedades fotofísicas en éter etílico (disolvente menos polar disponible).

Se observan buenos rendimientos cuánticos en disolventes apolares, la mayoría de ellos emiten en la región azul del visible, lo cual es resultado del efecto de la inducción del sistema tipo hemicianina previamente descrito por nuestro grupo.¹¹⁴ En este caso el tener un grupo nitro fenil en la posición 3 extiende el sistema π generando un efecto hipsocrómico menos pronunciado.

La reacción también se intentó con diferentes alcoholes, lamentablemente no funcionó, se intentó la reacción con colesterol, butanol y etanol, en todos los intentos se observó la formación de los productos, pero en cantidades traza, aun utilizando el alcohol como disolvente, incrementando el número de equivalentes, de base o incrementando la temperatura por tiempos prolongados de reacción no funciona.

Después, continuamos con la evaluación de la reactividad de **20** en la reacción de acoplamiento de Liebeskind-Srogl sobre la posición *meso* (Tabla 2.9).

Tabla 2.9. Aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl sobre **20**.

Condiciones: **20** (1 equiv), ArB(OH)_2 (3 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5%), TFF (7.5%), CuTC (3 equiv), 55 °C, 0.03 M.

Con los resultados mostrados en la Tabla 2.9, podemos decir que la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl sobre **20** funciona de manera excepcional, ya que se obtienen muy buenos rendimientos en tiempos de reacción cortos.

Además, es importante mencionar que los ácidos borónicos *o*-sustituídos (los utilizados para preparar los productos **30**, **32** y **34**) reaccionan de manera similar en tiempo a los que no están sustituidos (los utilizados para preparar los productos **31** y **33**).

A continuación, en la Tabla 2.10 se muestran las propiedades fotofísicas de los compuestos **30** - **34**.

Tabla 2.10. Propiedades fotofísicas de los compuestos **30** – **34**.

		λ_{ab}^a	$\epsilon_{max}^b \cdot 10^{-4}$	λ_{fl}^c	ϕ^d	τ^e
		(nm)	(M ⁻¹ cm ⁻¹)	(nm)		(ns)
30	c-hex	532.5	7.7	554.0	0.83	5.27
	ACN	529.0	6.7	557.0	0.79	5.59
31	c-hex	529.5	6.9	551.5	0.27	2.14
	ACN	525.5	5.6	555.0	0.12	0.82(98%)-3.50 (2%)
32	c-hex	534.5	6.7	556.5	0.82	5.38
	ACN	531.5	4.9	558.5	0.70	5.75
33	c-hex	530.5	3.6	572.5	0.35	2.73
	ACN	524.5	2.9	-	0.00	-
34	c-hex	536.5	7.4	559.5	0.78	5.28
	ACN	534.0	5.7	561.0	0.63	5.08

^a Longitud de onda de absorción. ^b Coeficiente de absorción Molar. ^c Longitud de onda de fluorescencia. ^d Rendimiento cuántico. ^e Tiempo de vida de fluorescencia.

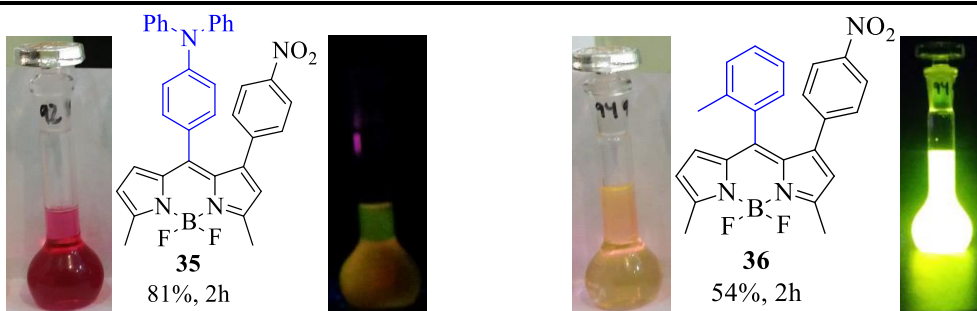
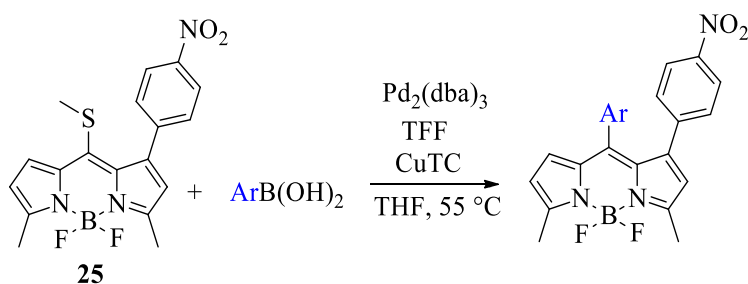
Las propiedades fotofísicas muestran que los rendimientos cuánticos de los compuestos **31** y **33** son bajos, esto puede ser debido al libre giro del grupo arilo de la posición *meso*, lo cual se sabe es una buena forma de abatir la emisión.

De alguna manera la sustitución en la posición 3 minimiza este fenómeno (al menos en cierta medida) ya que el rendimiento cuántico en medios apolares de **33** es de 35%, que, si bien es bajo, resulta ser mejor que el esperado para un derivado con libre giro en la posición *meso* (aproximadamente 10%).

Para los compuestos **30**, **32** y **34** muestran un rendimiento cuántico alto o, dicho de otra forma, poseen una alta eficiencia de fluorescencia, mostrando hasta 83% en un disolvente apolar, lo cual se les puede atribuir a la sustitución *orto* del fenilo que evita el libre giro.

También se llevó a cabo la evaluación de **25** en el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl (Tabla 2.11).

Tabla 2.11. Aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl sobre **25**.



Condiciones típicas para la reacción de L-S: **25** (1 equiv), ArB(OH)_2 (3 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5%), TFF (7.5 %), CuTC (3 equiv), $55\text{ }^\circ\text{C}$, 0.03 M.

Se observan resultados similares a los obtenidos sobre el derivado **20** (Tabla 2.7), se obtienen los productos con rendimientos buenos en tiempos cortos de reacción, es importante hacer notar que a pesar de tener un sustituyente voluminoso en la posición 1, la reacción funciona de buena forma.

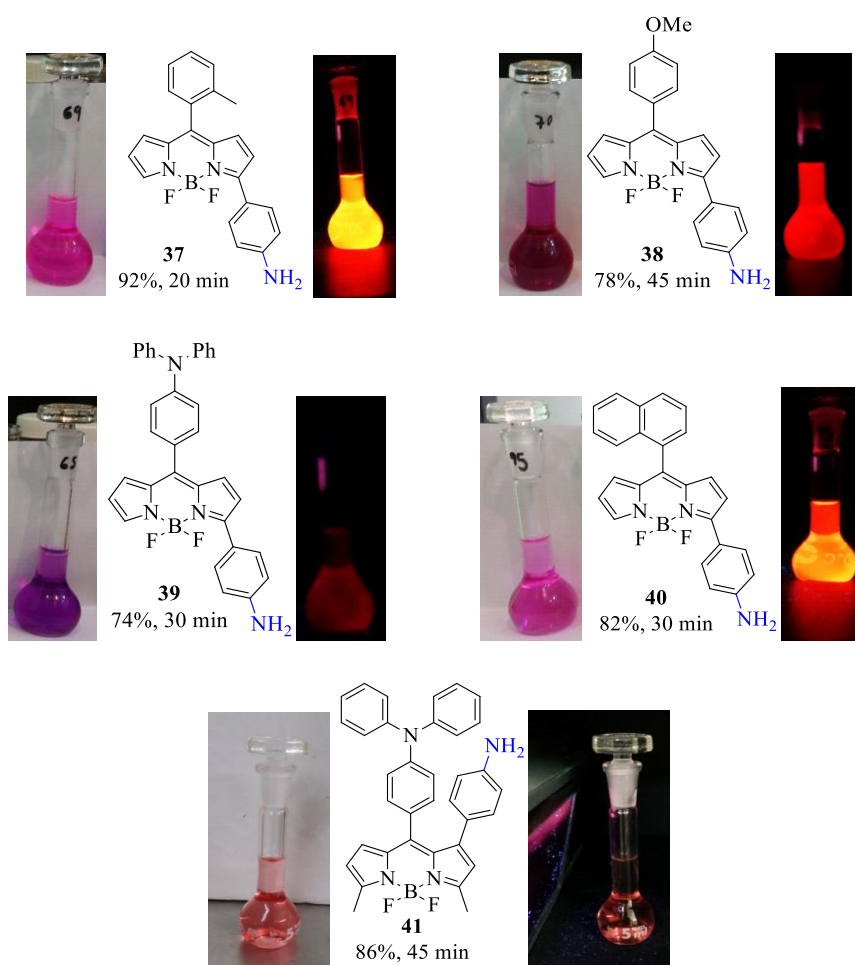
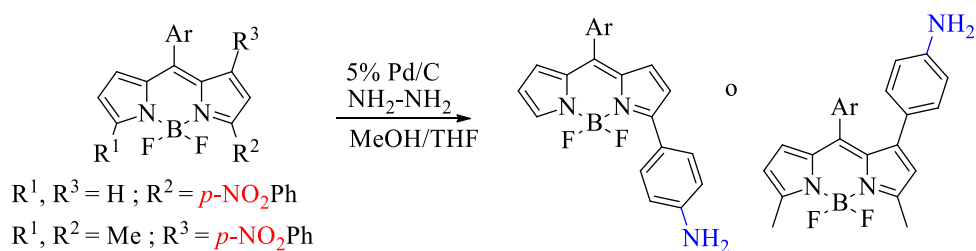
Tabla 2.12. Propiedades fotofísicas de los compuestos **35** y **36**.

	λ_{ab}^a	$\epsilon_{max}^b \cdot 10^{-4}$	λ_{fl}^c	ϕ^d	τ^e	
	(nm)	(M ⁻¹ cm ⁻¹)	(nm)		(ns)	
35	c-hex	521.0	7.6	585.0	0.18	1.60(8%)-3.32(92%)
	ACN	516.0	6.2	551.5	0.00	-
36	c-hex	518.5	7.9	539.0	0.85	5.24
	ACN	515.0	6.9	540.5	0.04	-

^a Longitud de onda de absorción. ^b Coeficiente de absorción molar. ^c Longitud de onda de fluorescencia. ^d Rendimiento cuántico. ^e Tiempo de vida de fluorescencia.

Para **35** y **36** se observa que la eficiencia de fluorescencia es buena en disolventes apolares, sin embargo, cuando se utiliza un disolvente polar la fluorescencia se extingue (Tabla 2.12).

Finalmente, algunos derivados se sometieron a una reacción de reducción para obtener la amina correspondiente a partir del grupo nitro.¹¹⁵ Los resultados se muestran en la Tabla 2.13.

Tabla 2.13. Reacción de reducción del grupo nitro en algunos derivados.

Condiciones de reacción: BODIPY (1 equiv), [Pd/C] (5 equiv), hidracina mono-hidratada (22 equiv), MeOH/THF [1:1, 2.4 mL] a reflujo.

Los resultados obtenidos en la reacción de reducción son bastante buenos, se pudieron obtener buenos rendimientos en tiempo de reacción cortos.

En la Tabla 2.14 se muestran las propiedades fotofísicas de los compuestos **37 - 41**.

Tabla 2.14. Propiedades fotofísicas de los compuestos **37 - 41**.

	λ_{ab}^a	$\epsilon_{max}^b \cdot 10^{-4}$	λ_{fl}^c	ϕ^d	τ^e	
	(nm)	(M ⁻¹ cm ⁻¹)	(nm)		(ns)	
37	c-hex	562.0	9.5	585.0	0.70	4.67
	ACN	566.0	7.8	556.0	0.005	-
38	Et ₂ O	568.5	5.5	622.5	0.04	0.34(92%)-0.75(8%)
	ACN	564.5	5.3	545.0	0.008	-
39	c-hex	564.0	5.6	595.0	0.03	-
	ACN	573.0	5.1	675.0	0.00	-
40	Et ₂ O	575.5	4.7	618.5	0.31 [#]	1.33(51%)-3.76(49%)
	ACN	570.5	4.5	563.5	0.008	-
41	c-hex	516.5	6.6	612.0	0.01	-
	ACN	510.5	5.2	-	0.00	-

^a Longitud de onda de absorción. ^b Coeficiente de absorción molar. ^c Longitud de onda de fluorescencia. ^d Rendimiento cuántico. ^e Tiempo de vida de fluorescencia.

Se evaluó el efecto de la presencia de un grupo donador NH₂ en la posición 3 en presencia de un grupo con giro restringido en la posición *meso* compuestos **37**, **40** y la presencia de grupos donadores OMe (**38**), NPh₂ (**39**) en la posición *meso*, es importante mencionar que en estos casos el BODIPY actúa como aceptor de electrones, a diferencia de los BODIPYs anteriores (nitro BODIPYs).

En los compuestos **38**, **39** y **41** se tienen 2 grupos electrodonadores para generar compuestos D-A-D.

La capacidad donadora del grupo amino provoca un desplazamiento batocrómico de aproximadamente 35 nm comparado con los análogos nitrados, esto se puede observar claramente en la Figura 2.8. También se observa que el compuesto **37** muestra un buen rendimiento cuántico en solventes apolares, sin embargo, casi desaparece en disolventes polares, se aprecia que el tiempo de vida de la fluorescencia cambia a menos de 1 ns en el caso de **37** (Tabla 2.14), lo cual sugiere un proceso ICT no emisivo muy eficiente.

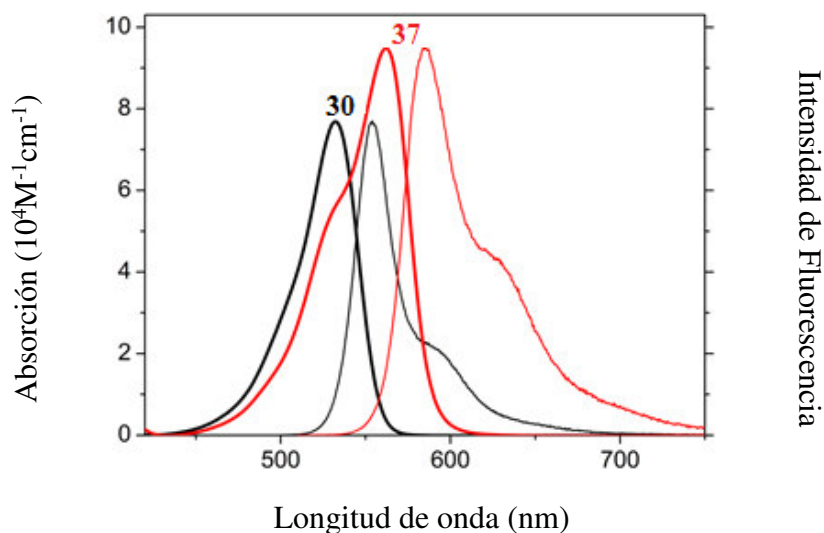


Figura 2.8. Espectros de absorción y emisión de los compuestos **30** (8-*o*-tolil-3-*p*-NO₂fenil BODIPY) y **37** (8-*o*-tolil-3-*p*-NH₂fenil BODIPY) en ciclohexano.

Con estos resultados se puede decir que el cuerpo del BODIPY funciona de mejor manera como donador de electrones que como aceptor, ya que en el compuesto **30** se observa un mejor rendimiento cuántico comparado con **37**.

También, se intentó llevar a cabo la reacción de reducción de **27** - **29** y **32**, sin embargo, la reacción no funcionó, en la mayoría de los casos simplemente se descompone el material de partida tras 20 o 30 minutos de reacción.

2.4 CONCLUSIÓN

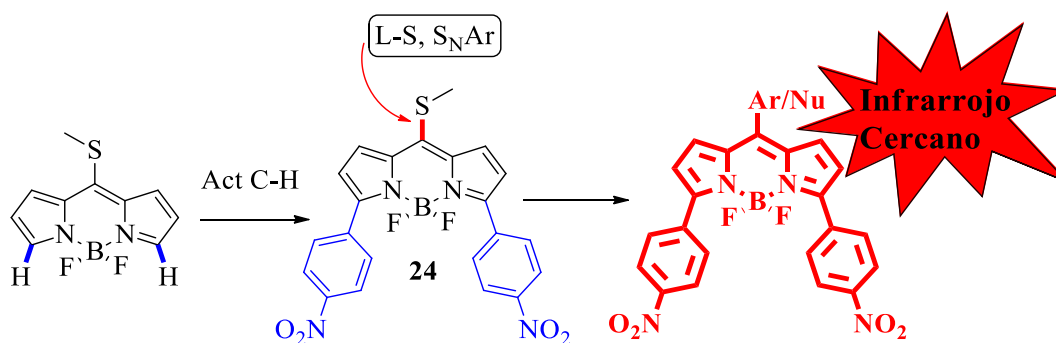
A pesar de no haber obtenido buenos resultados con la primera propuesta, se logró el desarrollo de una nueva metodología de arilación C-H. Esta metodología nos permitió obtener compuestos con un grado de sustitución similar al de la primera propuesta.

Algunas ventajas de la nueva metodología son: materiales de partida de fácil acceso, síntesis de los productos en solo 4 pasos, gran diversidad de grupos funcionales en la posición *meso*.

La diversidad estructural que se logró obtener con esta propuesta es muy variada, con esto se sintetizaron compuestos que emiten en diferentes zonas del espectro, incluso alcanzando la llamada ventana de transparencia biológica del infrarrojo cercano.

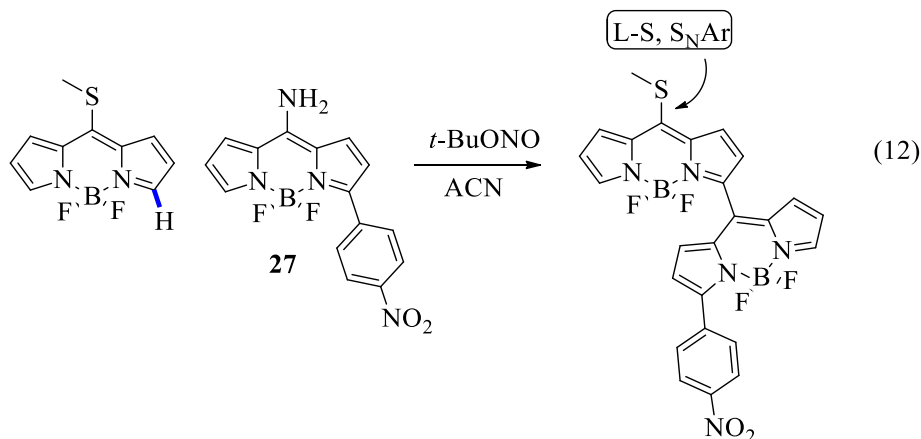
2.5 PERSPECTIVAS

Como se pudo observar, la longitud de onda de emisión del compuesto **24** se encuentra en la llamada ventana de transparencia biológica del infrarrojo cercano, quedaría pendiente la evaluación de reactividad de la posición *meso* para obtener compuestos con posible aplicación en bio-imagen (Esquema 2.11).

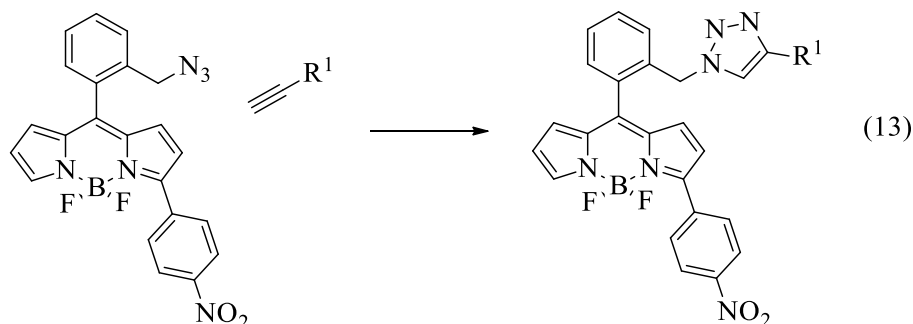


Esquema 2.11. Evaluación de la reactividad de la posición *meso* en **24**.

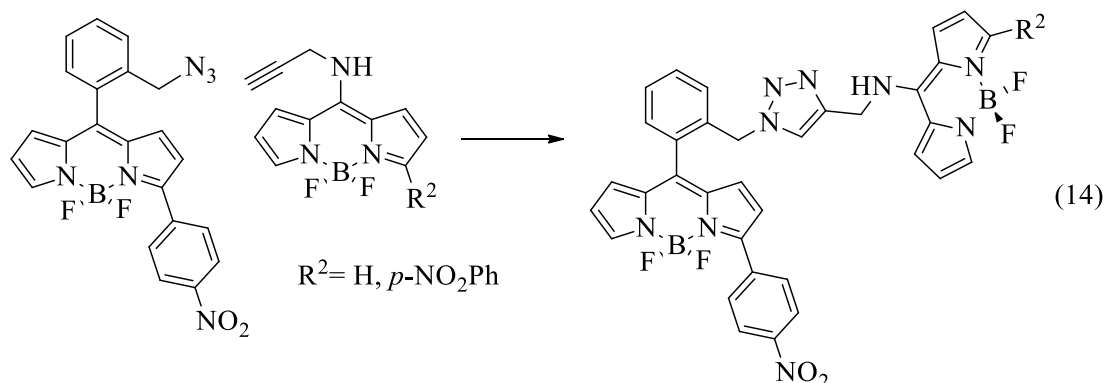
Otra de las perspectivas es el uso de **27** como grupo amino de acuerdo a la ec. 12.



O por ejemplo la generación de una familia de triazoles de acuerdo a la ec. 13. Los cuales pueden presentar propiedades fotofísicas y biológicas bastante interesantes, de acuerdo a lo reportado en la literatura.¹¹⁶



Incluso sería posible utilizar alquínil BODIPYs como la fuente del alquino de acuerdo a ec. 14.



2.6 PARTE EXPERIMENTAL

Todos los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los BODIPYs están comercialmente disponibles a menos que se especifique lo contrario. Los datos espectrales de compuestos conocidos coinciden con los reportados en la literatura. Los espectros de ¹H NMR, ¹³C NMR y experimentos en 2 dimensiones fueron obtenidos en soluciones de CDCl₃, acetona deuterada o CD₂Cl₂ usando un espectrómetro de 400 y uno de 500 MHz. Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidades (s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete)), constantes de acoplamiento, *J* (Hz), e integración. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos en un espectrómetro FTIR Perkin-Elmer spectrum 100. Los picos reportados están en (cm⁻¹) con las siguientes intensidades relativas: i (intenso, 67-100%), m (medio, 40-67%), y d (débil 20-40%). Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Stanford Research Systems EZ-Melt apparatus y no están corregidos. El análisis de masas fue realizado en un espectrómetro de masas de alta resolución con sistema de ionización por electronebulización y analizador de masas cuadrupolo – tiempo de vuelo, ESI (captive spray source)-QTOFMS modelo maxis impact de Bruker Daltonics. Las columnas cromatográficas fueron realizadas en sílicagel (70-230 mesh, 0.63-0.2 mm). Las placas CCF fueron eluidas en sílicagel en placas de aluminio (Fluka) usando AcOEt/hexanos, THF/hexanos, acetona/hexanos o cloroformo/hexanos como fase móvil. Para propósitos de caracterización, los productos fueron cristalizados en CH₂Cl₂/éter de petróleo.

Procedimiento general para la activación en la posición 3 (PG1). En un matraz de dos bocas equipado con una barra de agitación se cargó el 8-metiliododipyr **1a** (5.0 equiv), la anilina correspondiente (1.0 equiv) y CH₃CN seco (0.003 M). La mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Después se agregó con una jeringa el *t*-BuONO (1.5 equiv). Se observó un fino burbujeo en la solución. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta no observar cambios al monitorear la reacción por CCF (30 % EtOAc/hexanos). Se evaporó el exceso de disolvente en evaporador rotatorio y el crudo se adsorbió en SiO₂-gel. El producto se purificó por columna cromatográfica en SiO₂-gel utilizando THF/hexanos como eluyente.

Procedimiento general para la activación en las posiciones 3 y 5 (PG2). En un matraz de dos bocas previamente secado y provisto de una barra de agitación se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno el 8-metiliododipyr **1a** (1.0 equiv), la anilina correspondiente (5.0 equiv), y CH₃CN (3 mL) seco. La mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Después utilizando una jeringa se adicionó el *t*-BuONO (7.5 equiv). Se observó un fino burbujeo. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta que no se observaron cambios en la CCF (30% EtOAc/hexanos). Se evaporó el exceso de disolvente en el evaporador rotatorio, el crudo se adsorbió en SiO₂-gel. El producto se purificó por columna cromatográfica en SiO₂-gel utilizando THF/hexanos como eluyente.

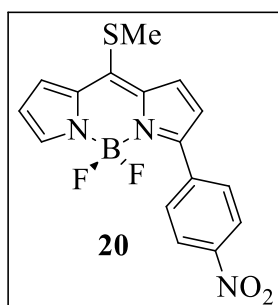
Procedimiento general para la activación C-H en la posición 1 (PG3). En un matraz de dos bocas previamente seco y provisto de una barra de agitación se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno **1b** (5.0 equiv), La anilina correspondiente (1.0 equiv) y CH₃CN (10 mL) seco. La mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Después utilizando una jeringa se adicionó el *t*-BuONO (1.5 equiv). Se observó un fino burbujeo. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta que no se observaron cambios en la CCF (30 % EtOAc/hexanos). Se evaporó el exceso de disolvente en el evaporador rotatorio, el crudo se adsorbió en SiO₂-gel. El producto se purificó por columna cromatográfica en SiO₂-gel utilizando THF/hexanos como eluyente.

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskin-Srogl (PG4). En un tubo Schlenk equipado con una barra de agitación se adicionó **20** o **25** (1.0 equiv), el ácido borónico correspondiente (3.0 equiv), y THF (0.03 M) seco. La mezcla de reacción se deoxigenó con N₂ por 3 min, después se adicionaron Pd₂(dba)₃

(2.5 mol %), trifurilfosfina (7.5%), y CuTC (3.0 equiv) bajo atmósfera de N₂. Después el tubo de reacción se sumergió en un baño precalentado a 55 °C. El baño de aceite se removió después de que el material de partida se consumió (CCF 20% THF/ hexanos). Después de que la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, el disolvente se evaporó en evaporador rotatorio a sequedad y el crudo de reacción se adsorbió en SiO₂ gel, se secó en evaporador rotatorio y se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel utilizando THF/hexanos como eluyente.

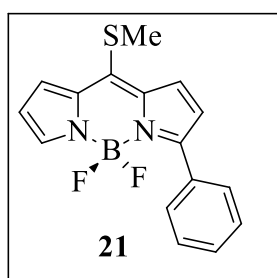
Procedimiento general para la reacción de reducción utilizando Pd/C al 5%

(PG5). En un matraz de dos bocas equipado con barra de agitación se adicionó el BODIPY correspondiente (1.0 equiv), después se adicionó una mezcla de MeOH/THF [1:1, (2.4 mL)] y Pd/C al 5% (5.0 equiv). Después de purgar con N₂ por 3 minutos, se adicionó la hidrazina monohidratada (22 equiv). La solución se agitó a reflujo bajo atmósfera de N₂ por periodos de tiempo cortos (20 - 45 min). El baño de aceite se removió después de verificar por CCF que el material de partida se consumió (CCF 20% THF/hexanos). Después de que la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente el solvente se evaporó en evaporador rotatorio. El crudo de reacción se adsorbió en SiO₂ gel, se evaporó a sequedad bajo vacío y se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel utilizando THF/hexanos o EtOAc/hexanos (como sea indicado para cada caso).



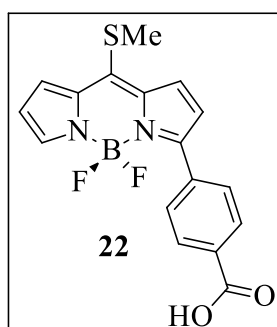
Síntesis de 20. De acuerdo a PG1. **1a** (300 mg, 1.260 mmol), *p*-nitro anilina (34.8 mg, 0.252 mmol) y *t*-BuONO (45 μL, 0.378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se obtuvo **20** como un sólido rosa oscuro (44 mg, 0.122 mmol, 49%). CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f = 0.28); pf 176-177 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3747 (d), 3648 (d), 2933 (d), 2347 (d), 1594

(d), 1532 (i), 1510 (m), 1492 (m), 1466 (m), 1429 (m), 1405 (m), 1368 (d), 1334 (i), 1283 (d), 1169 (i), 1154 (i), 1107 (m), 1078 (i), 1007 (d), 931 (m), 881 (m), 858 (m), 851 (m), 781 (d), 761 (m), 748 (m), 693 (d), 597 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 153.5, 153.1, 148.2, 142.7, 138.7, 136.5, 134.4, 130.3 (t, *J* = 4.2 Hz), 128.8, 127.9, 123.6, 119.8, 119.1, 21.1. HRMS (M+H⁺): calcd para C₁₆H₁₃BF₂N₃O₂S 360.0787, encontrado 360.0780.



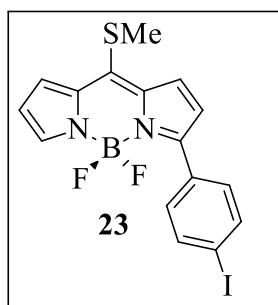
Síntesis de 21. De acuerdo a PG1. **1a** (100 mg, 0.418 mmol), anilina (7.8 mg, 0.084 mmol) y *t*-BuONO (15 μ L, 0.126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se obtuvo **21** como cristales rojos (5.1 mg, 0.016 mmol, 19%). CCF (20% THF/hexanos, R_f = 0.34); pf 149-150 $^{\circ}$ C; IR (KBr, cm^{-1}): 2920 (d), 2850 (d), 1536 (i), 1492 (m), 1461 (m), 1449

(i), 1410 (i), 1364 (d), 1315 (d), 1265 (d), 1172 (m), 1156 (i), 1089 (i), 1059 (d), 1043 (d), 1007 (d), 996 (d), 937 (i), 883 (m), 859 (d), 760 (m), 751 (m), 696 (m), 597 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.0, 150.1, 140.7, 137.1, 134.0, 132.3, 130.0, 129.5 (t, J = 3.8 Hz), 129.4, 128.4, 127.1, 120.6, 117.9, 21.3. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}$ 315.0936, encontrado 315.0924.

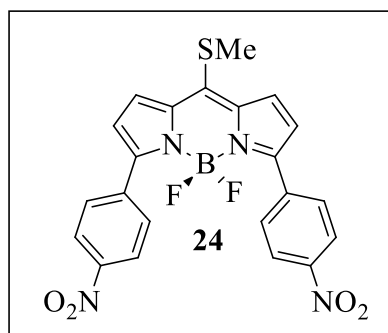


Síntesis de 22. De acuerdo a PG1. **1a** (60 mg, 0.252 mmol), ácido 4-aminobenzoico (6.9 mg, 0.050 mmol) y *t*-BuONO (10.2 μ L, 0.076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se obtuvo **22** como un sólido rojo (5.0 mg, 0.014 mmol, 28%). CCF (20% THF/hexanos, R_f = 0.07); pf > 238 $^{\circ}$ C (descompone); IR (KBr, cm^{-1}): 3445 (i),

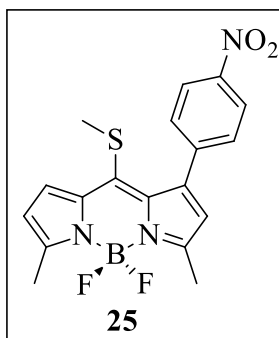
2926 (d), 2542 (d), 1684 (i), 1609 (m), 1536 (i), 1497 (m), 1470 (m), 1428 (m), 1407 (i), 1372 (d), 1321 (d), 1262 (i), 1155 (i), 1080 (i), 1005 (d), 934 (d), 882 (d), 861 (d), 771 (d), 754 (d), 702 (d), 600 (d), 553 (d), 423 (d); ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona) δ 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 166.8, 154.3, 153.4, 141.1, 135.8, 134.7, 132.3, 131.2, 129.1, 128.1, 127.7, 120.0, 118.7, 69.7, 19.8. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 359.0835, encontrado 359.0828.



Síntesis de 23. De acuerdo a PG1. **1a** (100 mg, 0.418 mmol), *p*-iodoanilina (11.6 mg, 0.084 mmol) y *t*-BuONO (15 μ L, 0.126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se obtuvo **23** como un sólido rosa oscuro (4.4 mg, 0.010 mmol, 12%). CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f = 0.44); pf 135-136 $^{\circ}$ C; IR (KBr, cm^{-1}): 3129 (d), 2924 (d), 1584 (d), 1539 (i), 1493 (m), 1459 (m), 1406 (i), 1370 (m), 1321 (d), 1262 (i), 1154 (i), 1085 (i), 1002 (m), 932 (m), 880 (m), 781 (d), 748 (m), 693 (d), 597 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.1, 150.8, 141.3, 137.7, 137.0, 134.1, 131.8, 131.1 (t, J = 4.0 Hz), 129.1, 127.6, 120.0, 118.2, 96.7, 21.3. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{S}$ 440.9903, encontrado 440.9896.

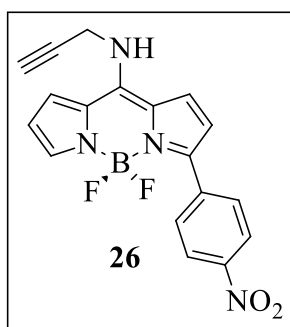


Síntesis de 24. De acuerdo a PG2. **1a** (20 mg, 0.083 mmol), *p*-nitro anilina (57 mg, 0.415 mmol) y *t*-BuONO (74 μ L, 0.622 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se obtuvo **24** como un sólido morado oscuro (3.5 mg, 0.007 mmol, 9%). CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f = 0.16); pf 222-223 $^{\circ}$ C; IR (KBr, cm^{-1}): 3129 (d), 2317 (d), 1726 (d), 1595 (d), 1521 (i), 1487 (m), 1462 (d), 1424 (d), 1339 (i), 1290 (m), 1278 (m), 1228 (d), 1154 (m), 1105 (m), 1079 (m), 1067 (m), 1010 (d), 945 (d), 887 (d), 864 (d), 851 (d), 784 (d), 751 (d), 696 (d), 476 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.59 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 151.4, 148.2, 138.3, 136.9, 130.2, 128.9, 123.4, 121.0, 21.7. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 481.0952, encontrado 481.0944.



Síntesis de 25. De acuerdo a PG3. **1b** (50 mg, 0.191 mmol) *p*-nitroanilina (5.2 mg, 0.038 mmol) y *t*-BuONO (7 μ L, 0.057 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se obtuvo **25** como un sólido rojo oscuro (5.4 mg, 0.014 mmol, 37 %). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.64$); pf 191-192 $^{\circ}$ C; IR (KBr, cm^{-1}): 3435 (d), 2919 (d), 2849 (d), 1723 (d), 1599 (d), 1540 (m), 1512 (i), 1493 (m), 1456 (m), 1393 (m),

1372 (m), 1338 (m), 1296 (m), 1234 (m), 1223 (m), 1170 (i), 1128 (m), 1082 (m), 1036 (m), 1014 (m), 913 (m), 851 (m), 805 (d), 784 (d), 766 (d), 756 (d), 697 (d), 544 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 6H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 154.7, 147.6, 144.9, 143.5, 142.3, 137.3, 131.4, 130.6, 130.5, 123.2, 121.7, 120.5, 22.4, 15.2, 14.8. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 388.1100, encontrado 388.1089.

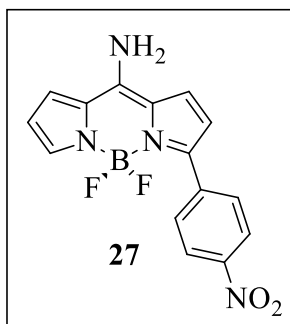


Síntesis de 26. En un vial de 20 mL equipado con agitador magnético se adicionó **20** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 equiv.), y acetonitrilo (1.5 mL), después se adicionó la propargil-amina (11.5 mg, 0.208 mmol, 1.5 equiv.). Se cerró el vial y después de 60 min se terminó **20**. Se removió el disolvente en evaporador rotatorio. El crudo de reacción se adsorbió en SiO_2

gel, se evaporó a sequedad bajo vacío y se purificó por columna cromatográfica en SiO_2 gel utilizando 25% THF/hexanos. Se obtuvo **26** como un sólido amarillo (45 mg, 0.123 mmol, 88%); CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.14$); pf 217-219 $^{\circ}$ C; IR (KBr, cm^{-1}): 3445 (m), 3339 (i), 3296 (d), 1560 (i), 1501 (m), 1470 (d), 1425 (d), 1402 (i), 1336 (i), 1293 (i), 1228 (d), 1170 (i), 1109 (i), 1097 (i), 1075 (i), 1062 (i), 1034 (m), 1014 (d), 961 (m), 864 (m), 855 (m), 767 (m), 727 (m), 699 (m), 658 (m), 515 (d), 461 (d); ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona, r.t.) δ 9.37 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.90* (s), 2.87* (s). ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona, 50 $^{\circ}$ C) δ 9.24 (s, 0.5H), 8.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.71 - 7.47 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.71* (s); ^{13}C NMR (125 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona, se observó la mezcla de rotámeros): δ 149.4, 147.9, 145.5, 143.3, 141.2, 136.8, 133.6,

131.0, 129.0, 126.0, 125.6, 123.9, 122.3, 118.3, 117.9, 116.9, 116.3, 115.0, 77.7, 75.9, 37.0, 36.8. HRMS ($M+H^+$): calcd para $C_{18}H_{14}BF_2N_4O_2$ 367.1176, encontrado 367.1157.

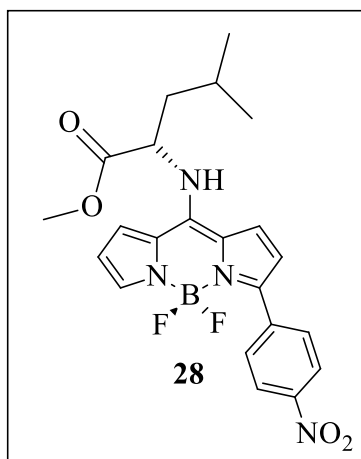
* Como está reportado, se observaron picos dobles del agua (Holmes, R. J.; Kivelson, D.; Drinkard, W. C. J. *Chem. Phys.* **1962**, 37, 150). Reporte técnico emitido por Sigma Aldrich® titulado como "The Observation of "Double Water Peaks" in Deuterated NMR Solvents".



Síntesis de 27. **20** (20 mg, 0.0556 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en un vial de 20 mL con una mezcla 1:1 v/v $H_2O/MeOH$ (1.6 mL), después se agregó NH_4OAc (8.6 mg, 0.111 mmol, 6.0 equiv). El vial se cerró y se calentó a 60 °C durante la noche. Después de que la reacción se completó, el disolvente se evaporó en evaporador rotatorio, el crudo se adsorbió en SiO_2

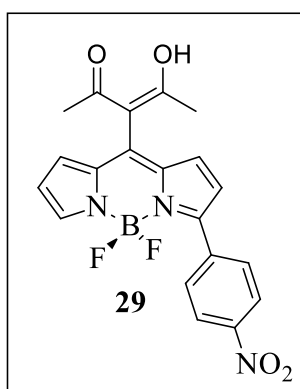
gel, se secó bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica en SiO_2 gel utilizando 40% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **27** como un polvo amarillo (15.4 mg, 0.052 mmol, 93%); CCF (15% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.09$); pf > 235 °C (descompone); IR (KBr, cm^{-1}): 3459 (i), 3375 (i), 3282 (m), 3118 (d), 1662 (i), 1597 (m), 1572 (i), 1537 (m), 1506 (m), 1467 (d), 1456 (d), 1432 (d), 1408 (m), 1340 (i), 1320 (i), 1226 (d), 1170 (i), 1155 (m), 1101 (m), 1081 (i), 1035 (d), 1026 (d), 935 (m), 906 (d), 850 (d), 784 (d), 770 (d), 753 (d), 729 (m), 702 (d), 581 (d), 530 (d); 1H NMR (500 MHz, $[D_6]$ acetona): δ 8.91 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.86 (s)**, 2.83 (s)**; ^{13}C NMR (125 MHz, $[D_6]$ acetona): δ 150.8, 148.1, 147.0, 141.3, 135.2, 130.9 (t, $J = 4.5$ Hz), 128.0, 124.6, 123.9, 119.9, 119.6, 117.3, 115.5. HRMS ($M+Na^+$): calcd para $C_{15}H_{11}BF_2N_4NaO_2$ 351.0838, encontrado 351.0835.

** Como está reportado, se observaron picos dobles del agua (Holmes, R. J.; Kivelson, D.; Drinkard, W. C. J. *Chem. Phys.* **1962**, 37, 150.). Reporte técnico emitido por Sigma Aldrich® titulado como "The Observation of "Double Water Peaks" in Deuterated NMR Solvents".



Síntesis de 28. En un vial de 20 mL equipado con agitador magnético se adicionó **20** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 equiv), hidrocloreuro *L*-Leucina metil ester (37.9 mg, 0.208 mmol, 1.5 equiv), y diclorometano (2.0 mL), después se agregó trietilamina (21.1 mg, 0.208 mmol, 1.5 equiv). El vial se cerró y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente en evaporador rotatorio, el crudo se adsorbió en SiO₂ gel, se secó bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel

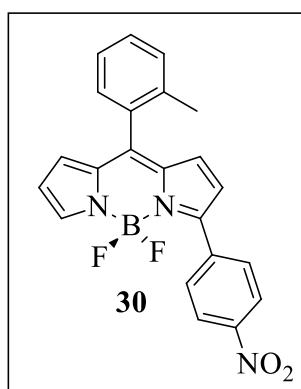
utilizando 20% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **28** como un sólido café (52.6 mg, 0.115 mmol, 83%). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.26$); pf 109-110 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3362 (m), 2959 (d), 2873 (d), 1741 (m), 1573 (i), 1516 (i), 1465 (m), 1402 (i), 1342 (i), 1296 (i), 1228 (d), 1168 (i), 1086 (m), 1036 (d), 957 (d), 853 (m), 782 (d), 755 (m), 728 (m), 702 (d), 668 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.87 (q, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 171.5, 147.5, 147.4, 139.9, 130.0, 123.4, 116.6, 116.3, 57.4, 53.6, 41.5, 25.4, 22.7, 22.6. HRMS (M+H⁺): calcd para C₂₂H₂₄BF₂N₄O₄ 457.1857, encontrado 457.1849.



Síntesis de 29. En un tubo Schlenk equipado con agitador magnético se adicionó **20** (25 mg, 0.069 mmol, 1.0 equiv), CuTC (14.6 mg, 0.076 mmol, 1.1 equiv), dimetil sulfóxido (2.5 mL), después se adicionó acetil acetona (13.9 mg, 0.139 mmol, 2.0 equiv) y carbonato de sodio (14.7 mg, 0.14 mmol, 2.0 equiv). El tubo se sumergió en un baño precalentado a 60 °C. El baño de aceite se retiró después de que **20** se consumió (60 min). Después de que la mezcla alcanzó temperatura

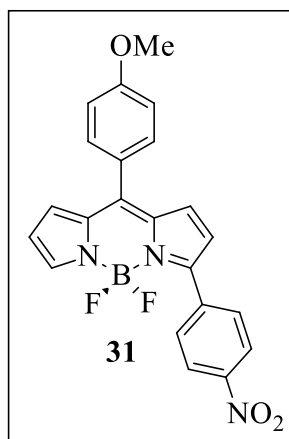
ambiente se realizaron extracciones (3x25 mL EtOAc/salmuera). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el exceso de disolvente se eliminó en evaporador rotatorio y el crudo se adsorbió en SiO₂ gel, se secó bajo vacío y se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel utilizando 25% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **29** como un polvo rojo (19 mg, 0.046 mmol, 66%). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.30$);

pf 190-192 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3448 (i), 1627 (d), 1601 (d), 1554 (i), 1525 (i), 1430 (d), 1404 (m), 1343 (i), 1265 (i), 1136 (i), 1106 (m), 1075 (i), 1060 (d), 1030 (d), 979 (d), 852 (d), 801 (d), 770 (d); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 16.95 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.5, 157.0, 148.5, 146.4, 140.8, 138.7, 138.1, 136.5, 130.4 (t, $J = 3.8$ Hz), 130.4, 130.3, 123.7, 121.2, 120.3, 107.0, 24.4. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 412.1278, encontrado 412.1256.



Síntesis de 30. De acuerdo a PG4. **20** (25 mg, 0.070 mmol), *o*-tolil ácido borónico (28.4 mg, 0.210 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.6 mg, 1.7×10^{-3} mmol), TFF (1.2 mg, 5.2×10^{-3} mmol), y CuTC (39.8 mg, 0.210 mmol). Después de 2 h el crudo se purificó utilizando 10% THF/hexano. Se obtuvo **30** como cristales rojo oscuro (23 mg, 0.057 mmol, 82%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.41$); pf 165–166 °C; IR (KBr, cm^{-1}):

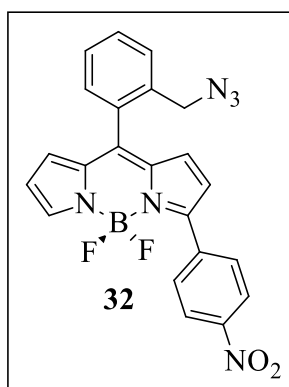
3441 (m), 2920 (d), 2850 (d), 1561 (i), 1528 (i), 1463 (d), 1432 (d), 1396 (m), 1339 (i), 1267 (i), 1227 (d), 1146 (i), 1116 (m), 1072 (i), 985 (d), 853 (d), 798 (d), 752 (d), 739 (m), 704 (m), 661 (d), 583 (d), 530 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 6.77 - 6.75 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 148.3, 146.8, 145.4, 138.6, 137.8, 136.6, 135.6, 133.0, 131.5, 131.4, 130.7, 130.4 (t, $J = 4.3$ Hz), 130.1, 130.0, 125.6, 123.7, 120.5, 119.7, 20.3. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 404.1380, encontrado 404.1383.



Síntesis de 31. De acuerdo a PG4. **20** (25 mg, 0.070 mmol), *p*-metoxi fenil ácido borónico (31.7 mg, 0.210 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.6 mg, 1.7×10^{-3} mmol), TFF (1.2 mg, 5.2×10^{-3} mmol), y CuTC (39.8 mg, 0.210 mmol). Después de 1 h el crudo se purificó utilizando 10% THF/hexanos. Se obtuvo **31** como cristales rojo oscuro (19 mg, 0.046 mmol, 66%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.36$); pf 217-219 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3444 (i), 2925 (d), 1603 (i), 1573 (m), 1550 (m), 1520

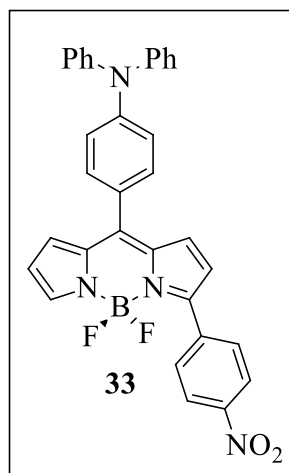
(i), 1463 (d), 1404 (i), 1339 (i), 1272 (i), 1259 (i), 1181 (m), 1145 (i), 1076 (i), 983 (d),

851 (d), 838 (d), 790 (d), 744 (m), 707 (d), 610 (d); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H) 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), , 6.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) 6.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 162.3, 155.0, 148.1, 147.3, 144.4, 138.8, 137.3, 134.9, 132.7, 132.0, 131.7, 130.4, 130.4 (t, $J = 4.3$ Hz), 126.4, 123.6, 120.2, 119.4, 114.3, 55.7. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 420.1329, encontrado 420.1333.



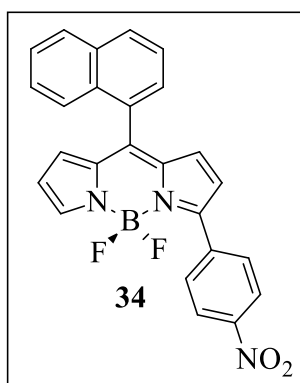
Síntesis de 32. De acuerdo a PG4. **20** (25 mg, 0.070 mmol), *o*-azidometilfenil ácido borónico (DMF solvato) (45.0 mg, 0.210 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.6 mg, 1.7×10^{-3} mmol), TFF (1.2 mg, 5.2×10^{-3} mmol), y CuTC (39.8 mg, 0.210 mmol). Después de 1 h el crudo se purificó utilizando 10% THF/hexano. Se obtuvo **32** como cristales azul oscuro (23 mg, 0.051 mmol, 73%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.18$); pf 132-134 °C; IR (KBr,

cm^{-1}): 3426 (m), 3131 (d), 2922 (d), 2093 (i), 1565 (i), 1533 (i), 1516 (i), 1464 (m), 1432 (m), 1395 (i), 1340 (i), 1268 (i), 1254 (i), 1228 (m), 1141 (i), 1111 (i), 1073 (i), 984 (m), 963 (m), 853 (m), 794 (d), 724 (m), 701 (d), 660 (d), 537 (d); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H) 7.96 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) 6.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 156.6, 148.4, 146.0, 144.3, 138.3, 137.8, 135.6, 134.8, 132.4, 131.4, 131.2, 130.6, 130.6, 130.4 (t, $J = 4.3$ Hz), 129.5, 128.1, 123.7, 120.9, 120.0, 52.3. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BF}_2\text{N}_6\text{O}_2$ 445.1394, encontrado 445.1373.



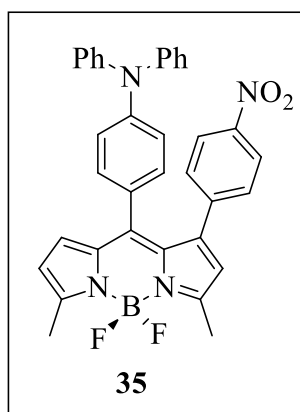
Síntesis de 33. De acuerdo a PG4. **20** (50 mg, 0.139 mmol), (4-(difenilamino) fenil) ácido borónico (120.7 mg, 0.418 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.2 mg, 3.5×10^{-3} mmol), TFF (2.4 mg, 1.0×10^{-2} mmol), y CuTC (79.6 mg, 0.418 mmol). Después de 3 h el crudo se purificó utilizando 20% THF/hexano. Se obtuvo **33** como cristales verdes (44 mg, 0.079 mmol, 57%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.36$); pf 145-147 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3444 (i), 1587 (i), 1560 (i), 1522 (i), 1490 (i), 1432 (d), 1398 (i), 1276 (i), 1191 (d), 1144 (i), 1076 (i), 984 (d), 926 (d),

755 (m), 743 (m), 697 (m), 512 (d), 419 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.89 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.11 (m, 4H), 6.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 154.3, 151.2, 148.0, 147.4, 146.5, 143.7, 139.0, 137.1, 134.6, 132.6, 131.7, 131.4, 130.3 (t, $J = 4.1$ Hz), 129.9, 126.2, 126.1, 125.0, 123.6, 120.0, 119.1. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 557.1961, encontrado 557.1941.



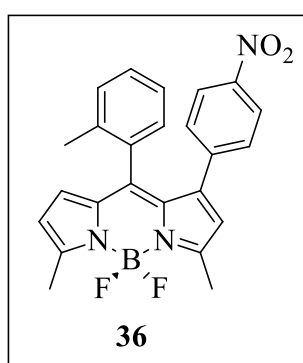
Síntesis de 34. De acuerdo a PG4. **20** (30 mg, 0.083 mmol), naftaleno-1-ácido borónico (43.1 mg, 0.251 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.9 mg, 2.1×10^{-3} mmol), TFF (1.4 mg, 6.3×10^{-3} mmol), y CuTC (47.8 mg, 0.251 mmol). Después de 1.5 h el crudo se purificó utilizando 10% THF/hexano. Se obtuvo **34** como un polvo café (27 mg, 0.061 mmol, 74%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.27$); pf 212-213 °C; IR (KBr, cm^{-1}):

3439 (i), 1556 (i), 1529 (i), 1466 (d), 1432 (d), 1403 (d), 1403 (m), 1339 (i), 1231 (d), 1188 (d), 1139 (i), 1111 (m), 1072 (i), 967 (m), 852 (m), 805 (d), 781 (m), 737 (d), 701 (d), 630 (d), 558 (d), 541 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.9, 148.3, 145.8, 145.5, 138.6, 138.5 136.3, 133.5, 132.7, 131.9, 131.7, 130.9, 130.6, 130.4 (t, $J = 4.4$ Hz), 128.4, 128.4, 127.2, 126.8, 126.1, 124.8, 123.7, 120.5, 119.7. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 440.1381, encontrado 440.1372.



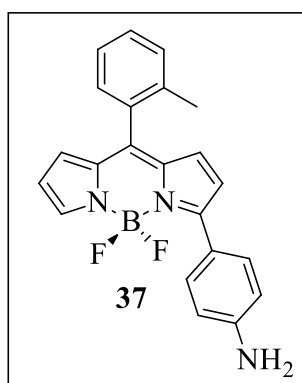
Síntesis de 35. De acuerdo a PG4. **25** (25 mg, 0.064 mmol), (4-(difenilamino) fenil) ácido borónico (56 mg, 0.194 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.5 mg, 1.6×10^{-3} mmol), TFF (1.1 mg, 4.8×10^{-3} mmol), y CuTC (36.9 mg, 0.194 mmol). Después de 2 h el crudo se purificó utilizando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **35** como un polvo café (30.9 mg, 0.053 mmol, 81%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.70$); pf > 230 °C (sublima); IR (KBr, cm^{-1}): 3483 (m), 2971 (d), 1588 (i), 1561 (i), 1546 (m),

1517 (i), 1401 (i), 1399 (d), 1376 (m), 1340 (i), 1320 (m), 1301 (m), 1267 (m), 1220 (m), 1168 (i), 1155 (i), 1112 (m), 1072 (m), 1025 (m), 985 (m), 908 (d), 854 (d), 821 (d), 785 (d), 757 (d), 751 (d), 699 (m), 603 (d), 521 (d), 442 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H) 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 6H), 6.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.67 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.7, 154.7, 149.7, 146.6, 146.2, 143.6, 143.3, 142.8, 136.0, 132.1, 131.7, 130.0, 129.9, 129.7, 125.8, 125.5, 124.7, 122.7, 121.0, 120.1, 119.4, 15.2, 14.8. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 585.2274, encontrado 585.2251.



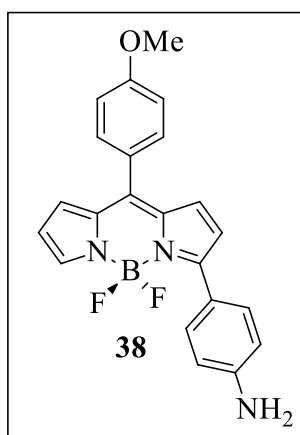
Síntesis de 36. De acuerdo a PG4. **25** (25 mg, 0.065 mmol), *o*-tolil ácido borónico (26.3 mg, 0.194 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.5 mg, 1.6×10^{-3} mmol), TFF (1.1 mg, 5.2×10^{-3} mmol), y CuTC (36.9 mg, 0.194 mmol). Después de 2 h el crudo se purificó utilizando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **36** como cristales rojos (15 mg, 0.035 mmol, 54%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.37$); pf > 236 °C (sublima); IR (KBr,

cm^{-1}): 3433 (m), 3106 (d), 2961 (d), 2920 (m), 2850 (d), 1566 (i), 1513 (i), 1491 (i), 1465 (m), 1376 (d), 1340 (i), 1309 (i), 1257 (d), 1219 (i), 1167 (i), 1154 (i), 1108 (i), 1089 (i), 1024 (i), 993 (i), 909 (d), 857 (m), 826 (d), 801 (d), 780 (d), 761 (m), 745 (m), 697 (d), 519 (d), 435 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.7, 155.7, 146.4, 143.3, 142.3, 141.7, 136.6, 136.1, 133.0, 131.4, 130.9, 130.2, 129.9, 129.5, 129.4, 125.0, 122.2, 121.0, 120.4, 19.9, 15.2, 14.9. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 432.1694, encontrado 432.1680.



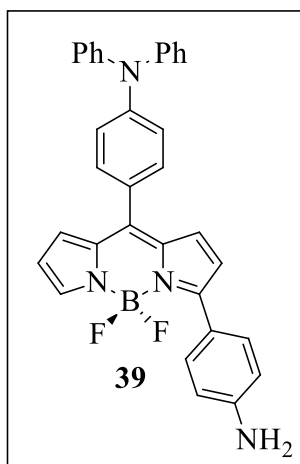
Síntesis de 37. De acuerdo a PG5. **30** (20 mg, 0.050 mmol), 5% Pd/C (26.4 mg, 0.248 mmol) e hidrazina monohidratada (54.6 mg, 1.090 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 20 min. Se purificó el crudo utilizando 20% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **37** como un sólido azul oscuro (17 mg, 0.045 mmol, 92%). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.16$); pf 190-192 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3476 (i), 3391 (i), 1636

(i), 1607 (i), 1577 (i), 1565 (i), 1498 (i), 1449 (m), 1422 (m), 1400 (i), 1353 (d), 1320 (d), 1299 (d), 1278 (d), 1226 (d), 1193 (m), 1158 (i), 1120 (i), 1085 (i), 1075 (i), 1055 (i), 1033 (m), 981 (d), 924 (d), 882 (d), 828 (d), 798 (m), 751 (m), 732 (m), 709 (d), 621 (d), 521 (d); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 6.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 3.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 162.1, 149.2, 142.4, 139.8, 138.2, 136.8, 133.8, 132.7, 131.8 (t, $J = 4.8$ Hz), 130.4, 130.2, 129.4, 126.8, 125.4, 121.6, 121.4, 117.0, 114.6, 20.2. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_3$ 374.1639, encontrado 374.1620.



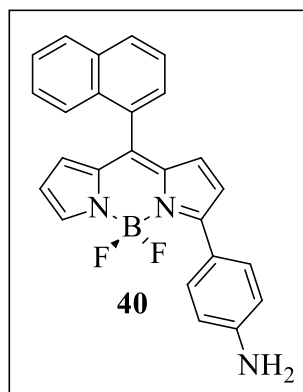
Síntesis de 38. De acuerdo a PG5. **31** (20 mg, 0.048 mmol), 5% Pd/C (25.4 mg, 0.238 mmol) e hidrazina monohidratada (52.5 mg, 1.049 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 45 min. El crudo se purificó utilizando 20% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **38** como un sólido azul oscuro (14.4 mg, 0.037 mmol, 78%). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.19$); pf 248-249 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3448 (i), 3401 (i), 2973 (d), 2936 (d), 1627 (i), 1603 (i), 1574 (m), 1551 (i), 1508

(m), 1486 (m), 1450 (m), 1418 (m), 1400 (i), 1324 (d), 1296 (d), 1281 (d), 1249 (i), 1185 (i), 1159 (m), 1116 (i), 1081 (i), 1058 (i), 1032 (d), 977 (d), 922 (d), 836 (d), 797 (m), 763 (d), 709 (d), 615 (d), 533 (d); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 161.4, 161.1, 148.7, 143.2, 139.4, 137.6, 133.6, 133.1, 132.2, 131.5 (t, $J = 4.7$ Hz), 127.3, 126.9, 121.7, 120.9, 116.8, 114.5, 113.8, 55.5. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$ 390.1588, encontrado 390.1566.



Síntesis de 39. De acuerdo a PG5. **33** (10 mg, 0.018 mmol), 5% Pd/C (9.4 mg, 0.088 mmol) e hidrazina monohidratada (19.8 mg, 0.390 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 30 min. El crudo se purificó utilizando 20% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **39** como cristales verdes (7.0 mg, 0.013 mmol, 74%). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.14$); pf 144-146 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3462 (i), 3383 (i), 1624 (m), 1606 (i), 1589 (i), 1560 (i), 1538 (i), 1487 (i), 1447 (m), 1415 (m), 1332 (d), 1317 (d), 1280 (i), 1226 (d), 1188 (i), 1153 (m), 1121

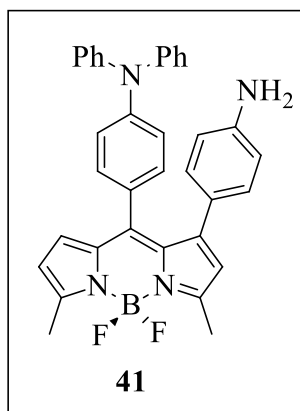
(i), 1076 (i), 1060 (i), 976 (d), 923 (d), 836 (d), 794 (d), 756 (d), 742 (d), 697 (d), 616 (d), 499 (d); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.17 - 7.06 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 160.8, 150.3, 148.8, 146.9, 143.5, 139.2, 137.5, 133.5, 133.1, 132.1, 131.6 (t, $J = 4.7$ Hz), 129.8, 127.3, 127.2, 125.8, 124.5, 122.0, 120.8, 120.7, 116.8, 114.7. HRMS (M^+): calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{N}_4$ 526.2141, encontrado 526.2129.



Síntesis de 40. De acuerdo a PG5. **34** (25 mg, 0.057 mmol), 5% Pd/C (30.3 mg, 0.284 mmol) e hidrazina monohidratada (62.7 mg, 1.250 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 30 min. El crudo se purificó utilizando 30% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **40** como cristales azul oscuro (19 mg, 0.046 mmol, 82%). CCF (30% EtOAc/hexanos, $R_f = 0.22$); pf 81-82 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3466 (i), 3386 (i), 1626 (m), 1604 (i), 1484 (m), 1448 (m), 1410 (i), 1400 (i), 1280

(m), 1189 (m), 1155 (m), 1120 (i), 1075 (i), 1060 (i), 1031 (d), 959 (d), 921 (d), 837 (d), 802 (d), 780 (m), 731 (d), 661 (d), 620 (d), 549 (d); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 12.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.65 (dd, $J = 10.9, 4.5$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 162.3, 149.2, 141.2, 139.8, 139.0, 133.5, 133.0, 132.9, 131.9 (t, $J = 4.9$ Hz), 131.8, 129.9, 128.3, 128.2, 127.1, 126.9, 126.5,

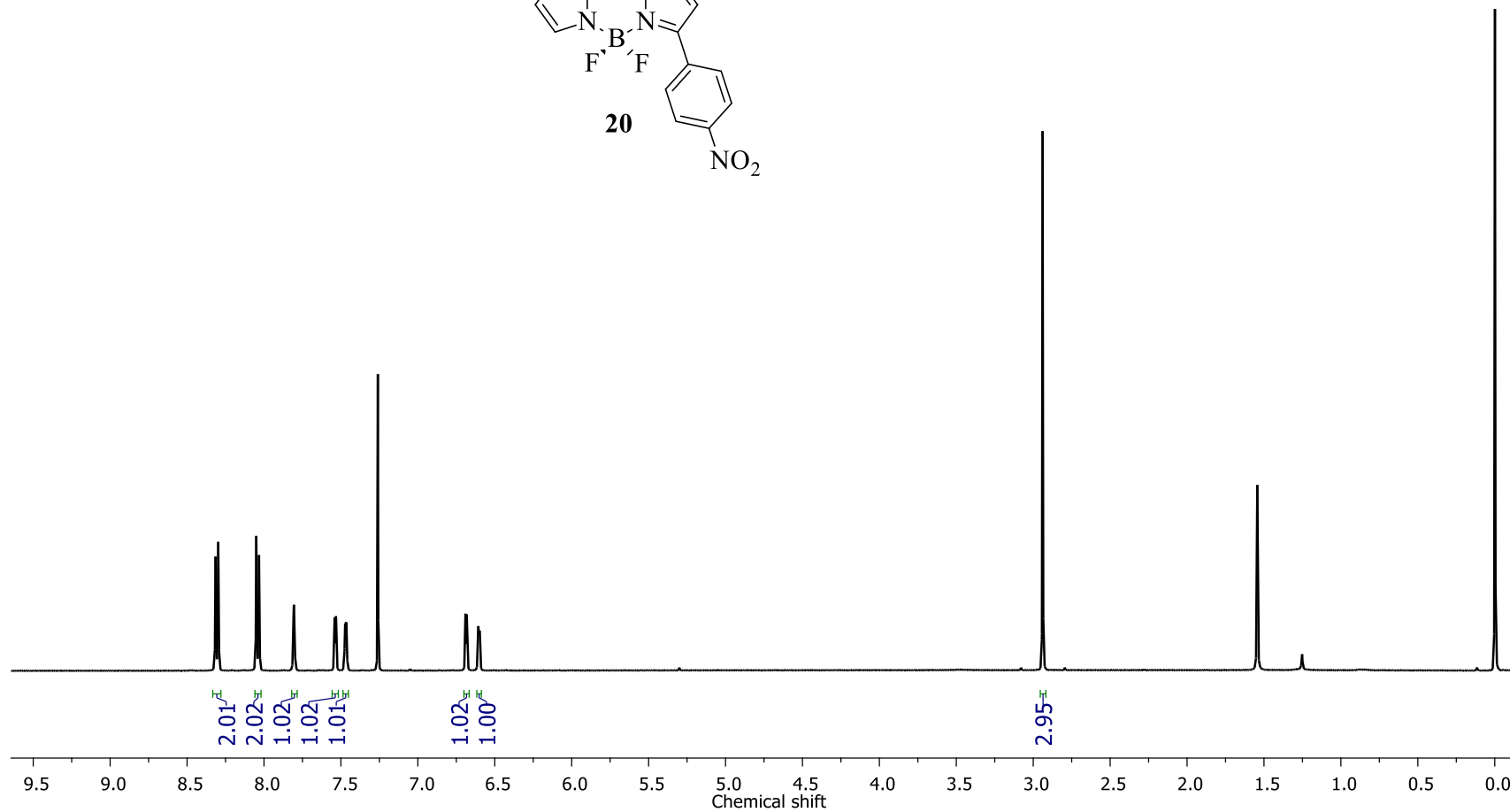
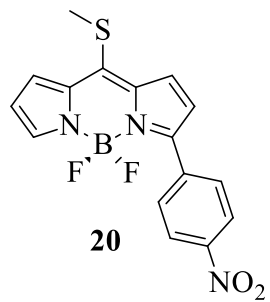
126.4, 124.9, 121.6, 121.5, 117.0, 114.7. HRMS ($M+H^+$): calcd para $C_{25}H_{19}BF_2N_3$ 410.1639, encontrado 410.1632.

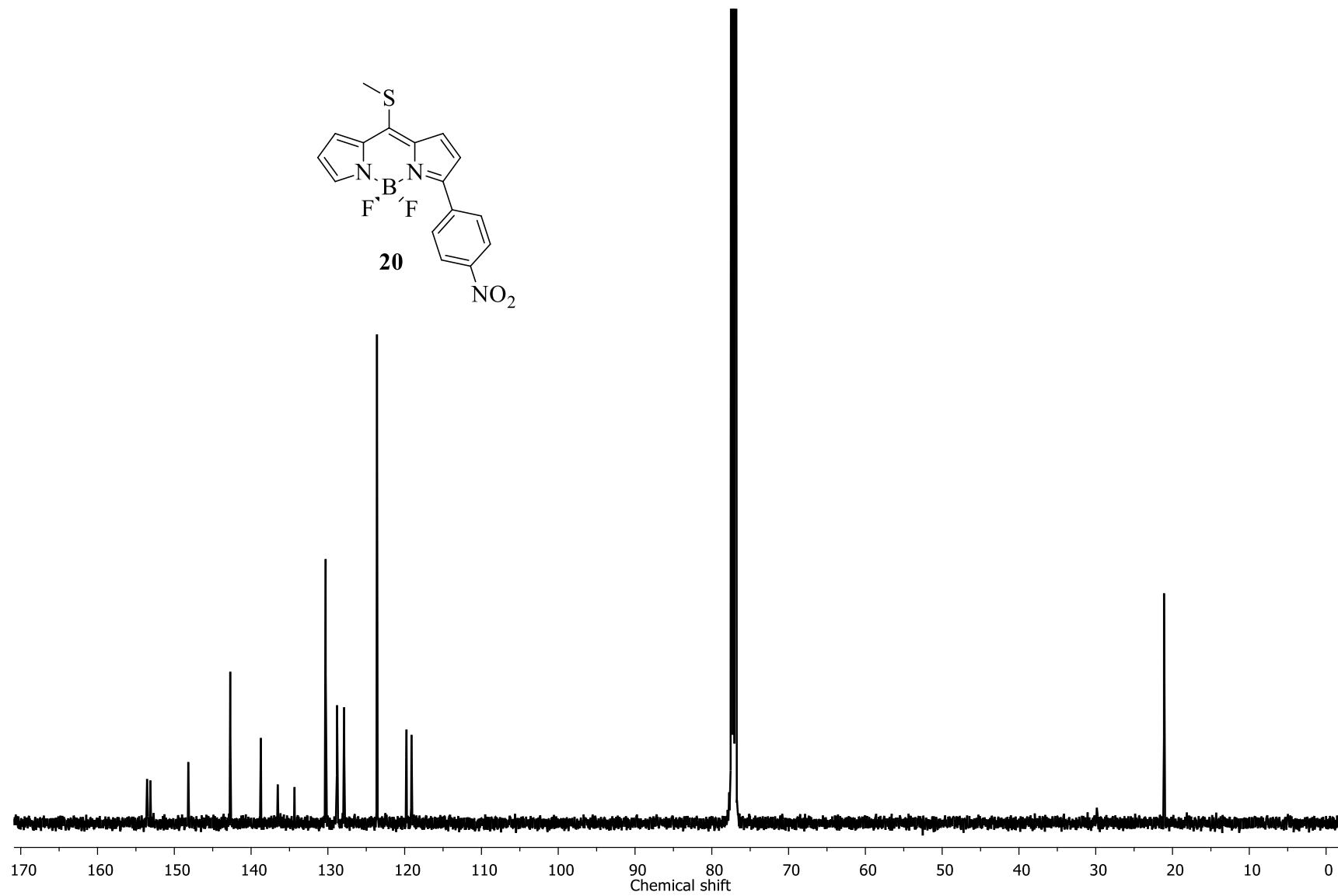
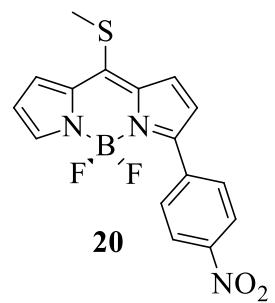


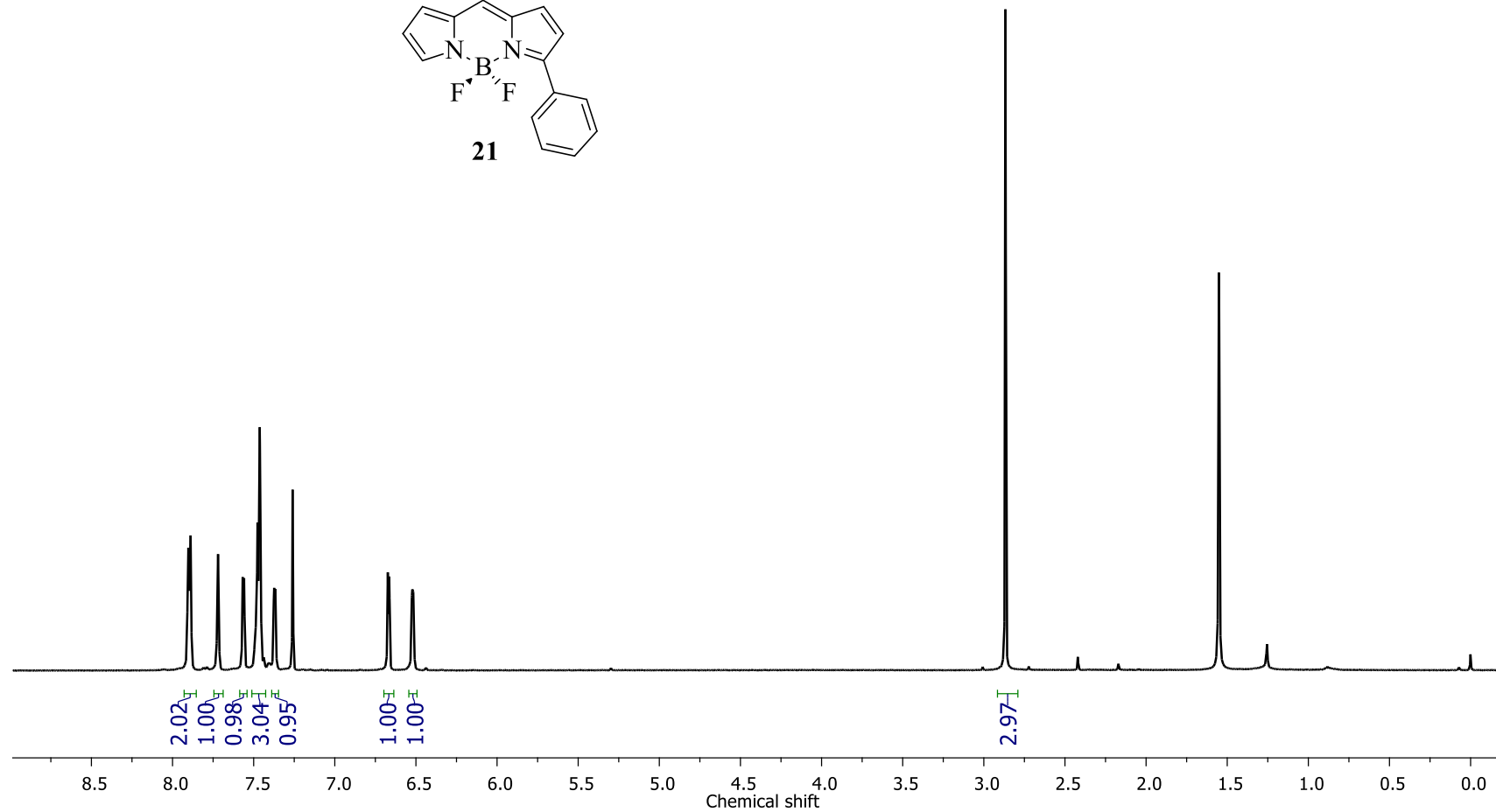
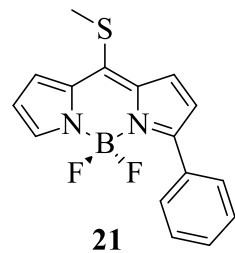
Síntesis de 41. De acuerdo a PG5. **35** (15 mg, 0.026 mmol), 5% Pd/C (13.7 mg, 0.128 mmol) e hidrazina monohidratada (28.3 mg, 0.565 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 45 min. El crudo se purificó utilizando 20% EtOAc/hexanos. Se obtuvo **41** como cristales azul oscuro (12.3 mg, 0.022 mmol, 86%). CCF (20% THF/hexanos, $R_f = 0.2$); pf 237-238 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3479 (m), 3397 (m), 1619 (m), 158 (m), 1529 (i), 1505 (i), 1489 (i), 1407 (d), 1382 (d),

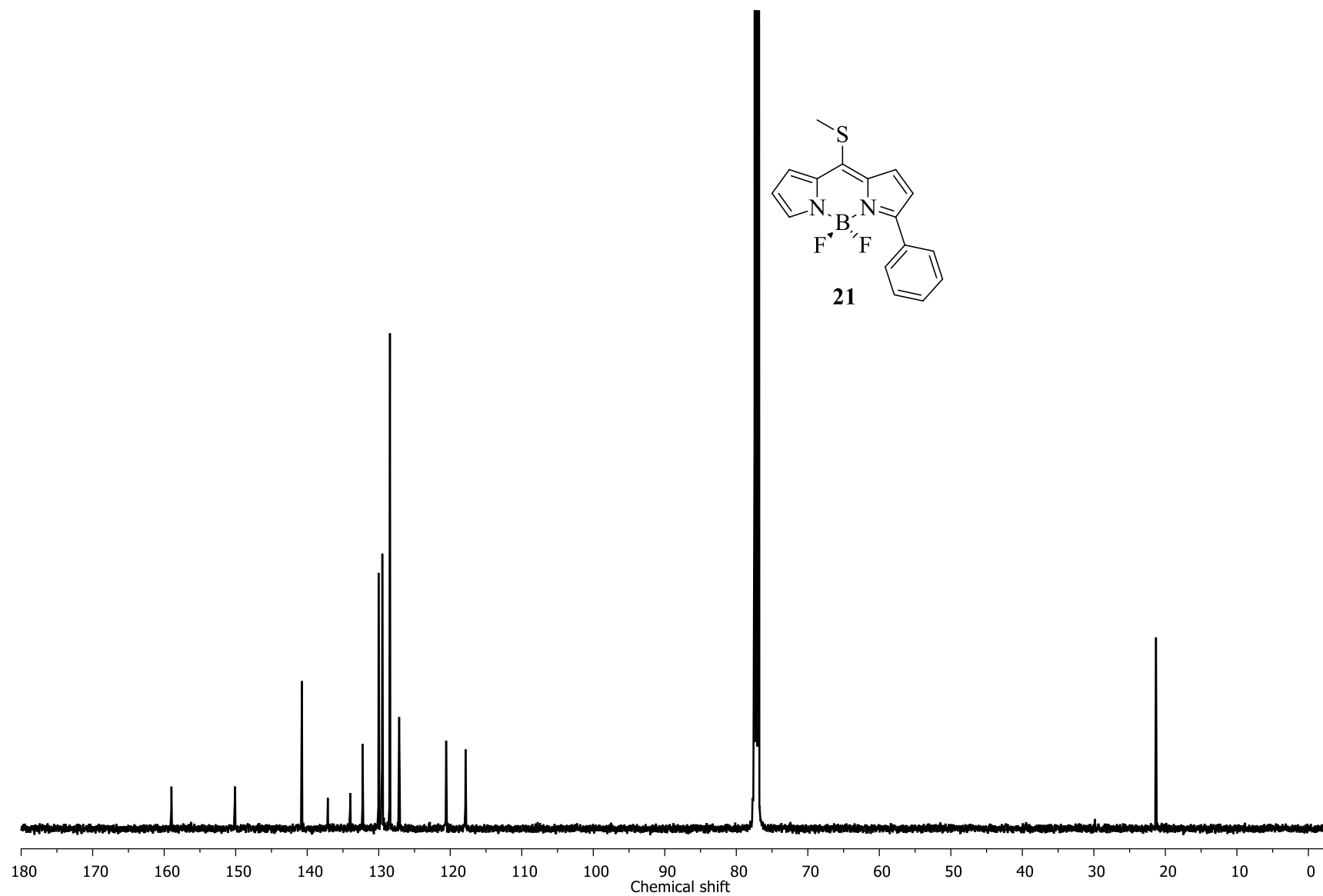
1373 (d), 1291 (i), 1222 (m), 1167 (i), 1112 (d), 1071 (d), 1024 (m), 979 (d), 969 (d), 821 (d), 782 (d), 753 (d), 697 (d), 550 (d), 506 (d); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.10 - 6.98 (m, 8H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 6.67 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.64 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.6, 155.4, 148.6, 148.2, 147.2, 145.5, 143.6, 135.5, 132.1, 130.7, 130.3, 129.8, 129.5, 127.1, 125.8, 125.2, 123.7, 121.2, 120.9, 118.4, 114.1, 15.0, 14.9. HRMS ($M+H^+$): calcd para $C_{35}H_{30}BF_2N_4$ 555.2532, encontrado 555.2531.

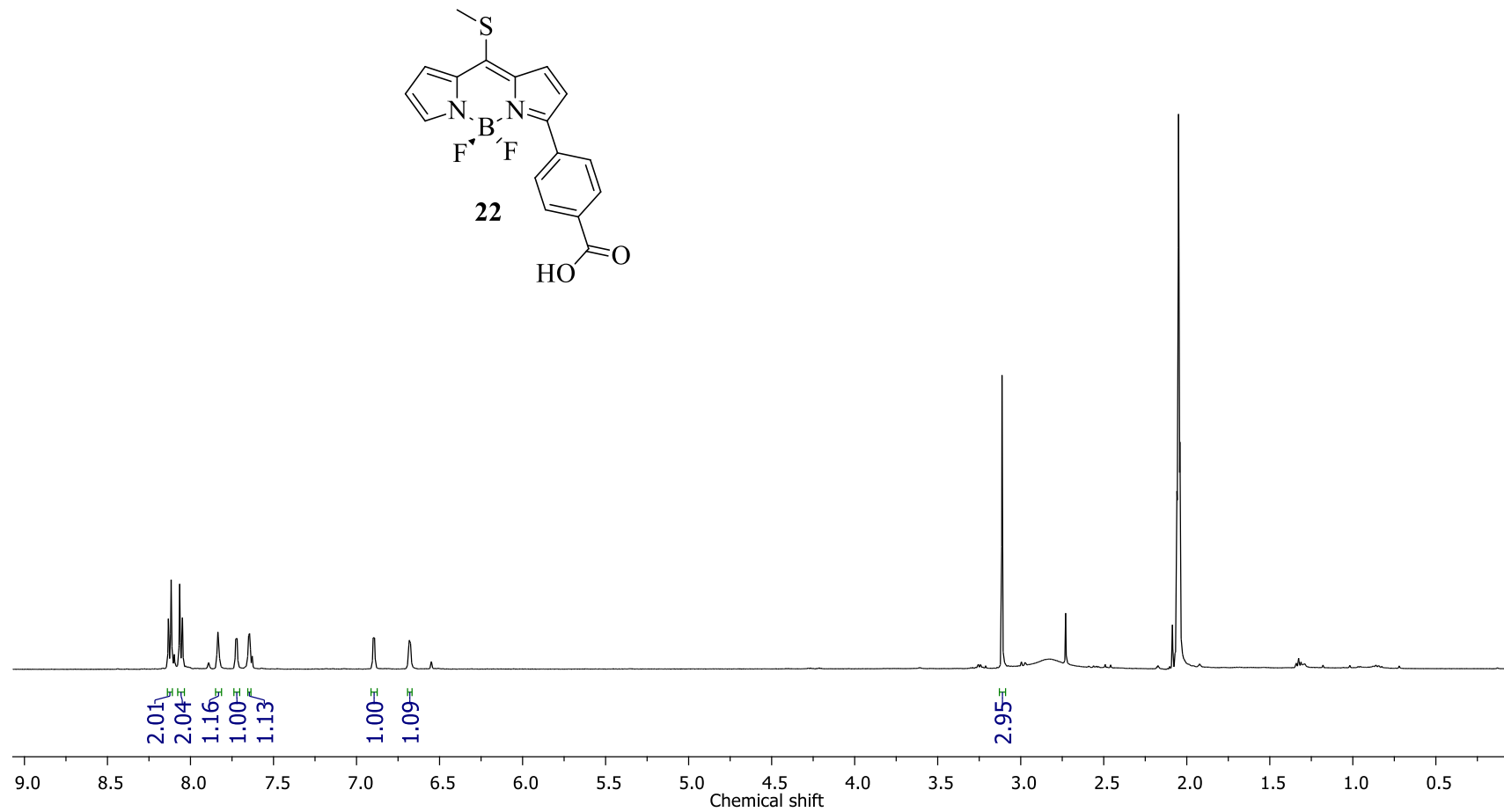
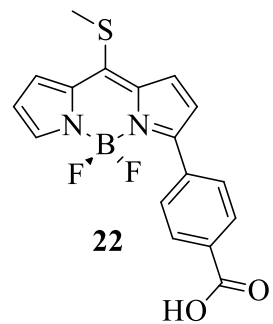
2.7 ESPECTROS DE 1H y ^{13}C

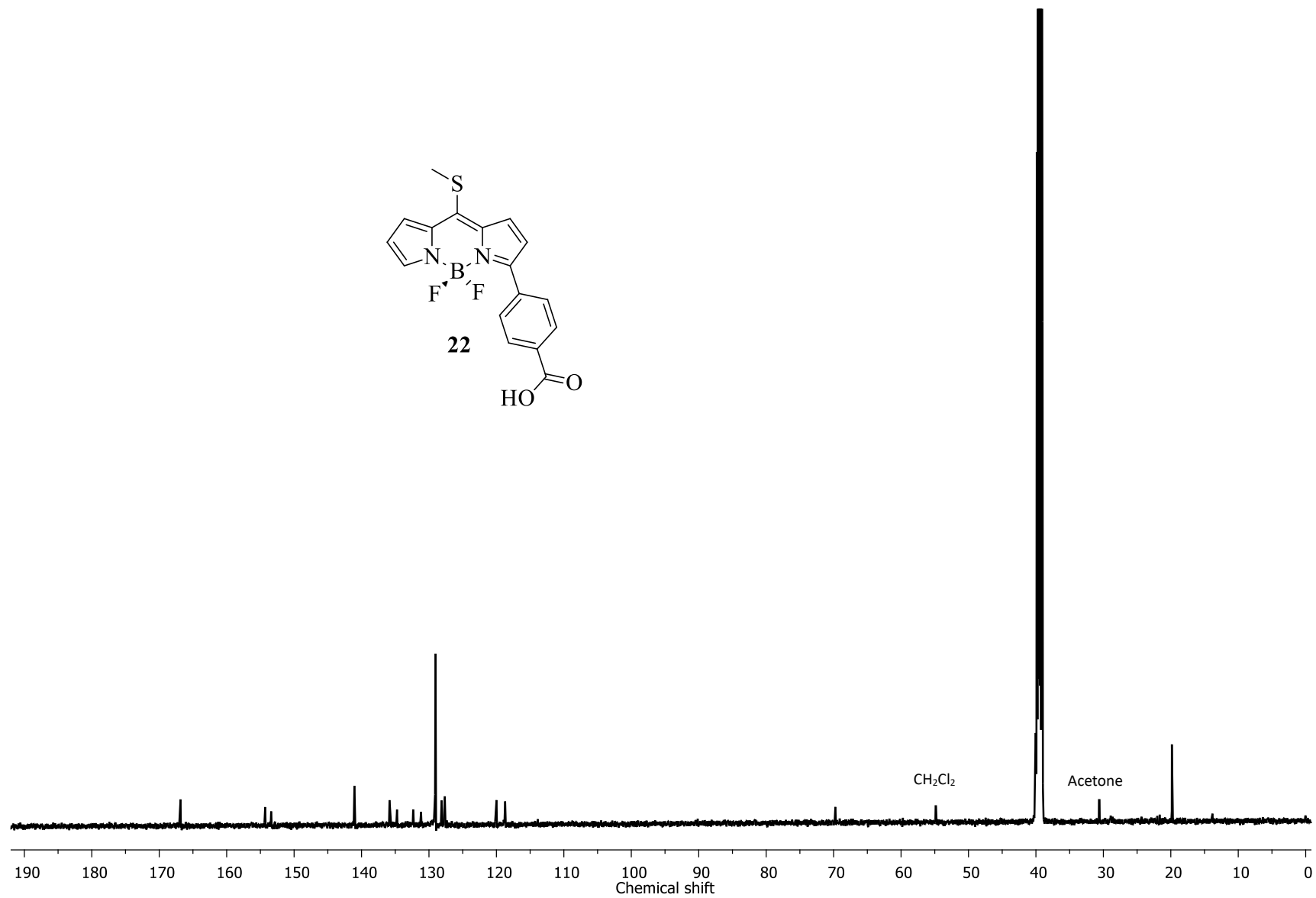
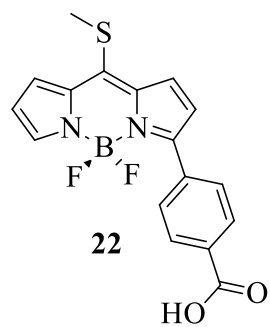


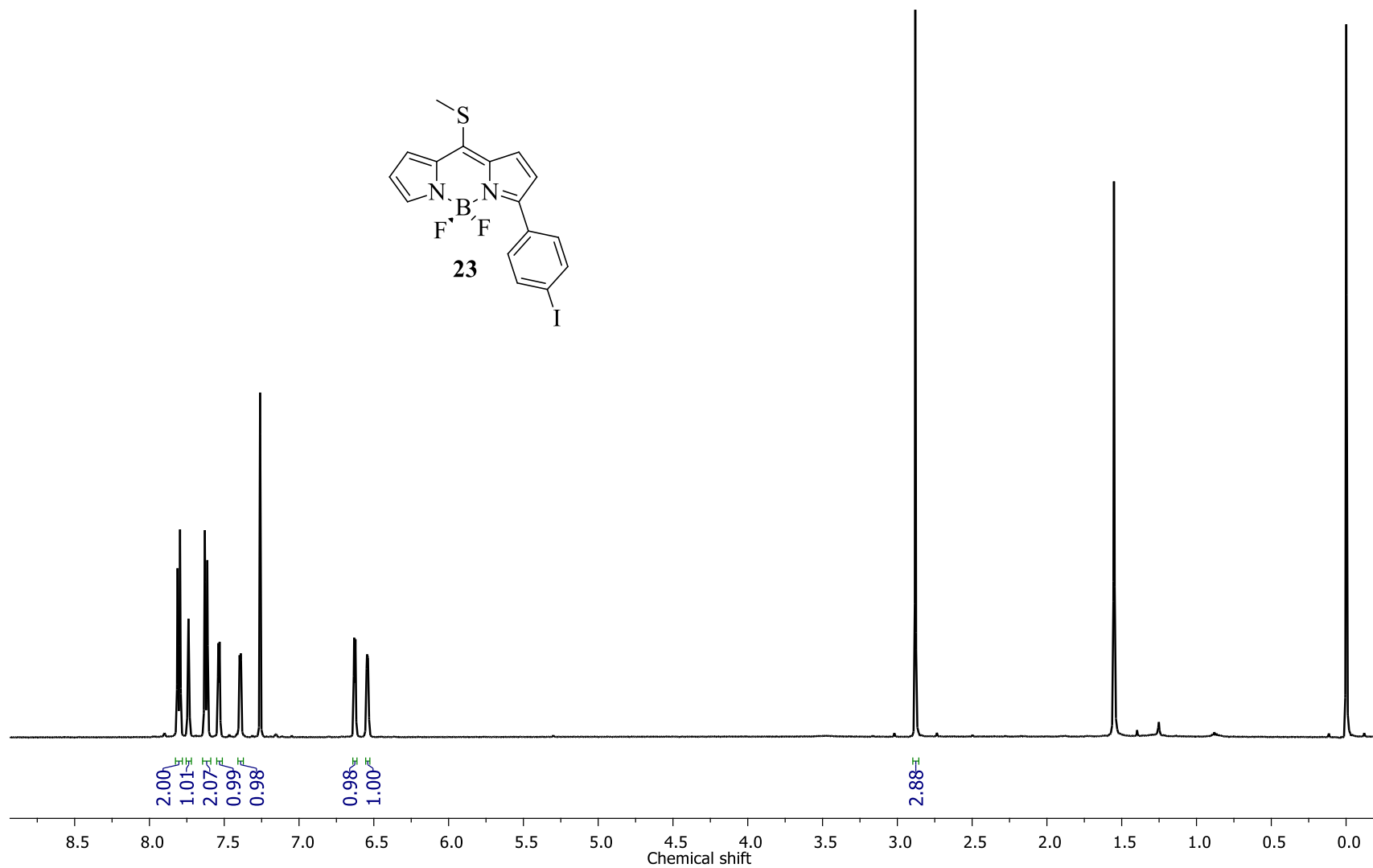
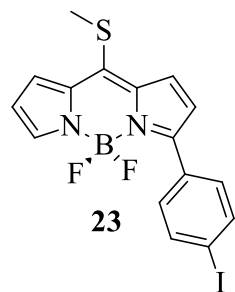


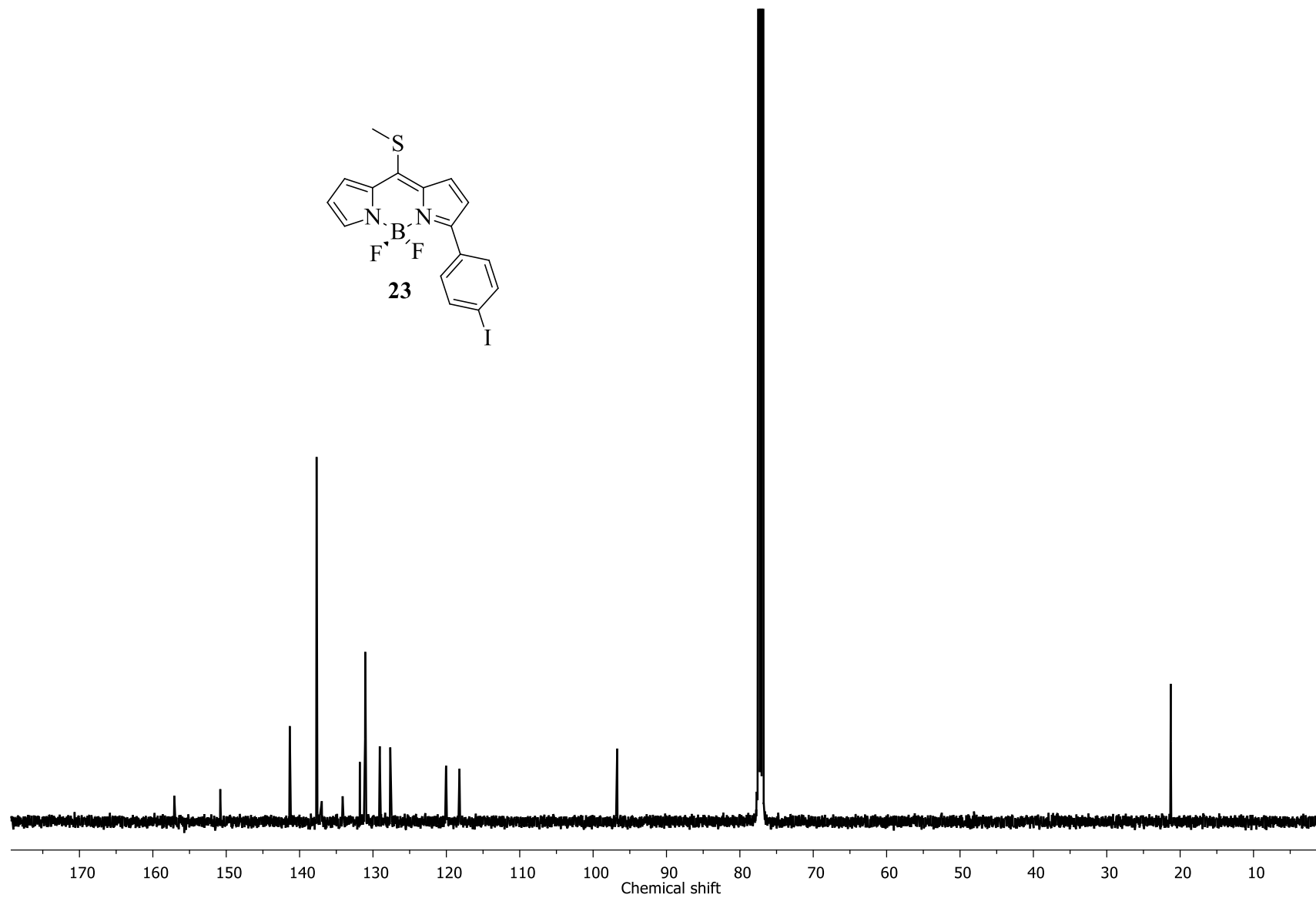
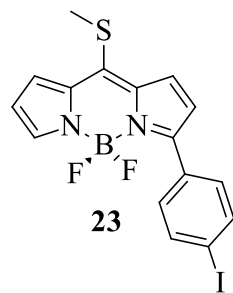


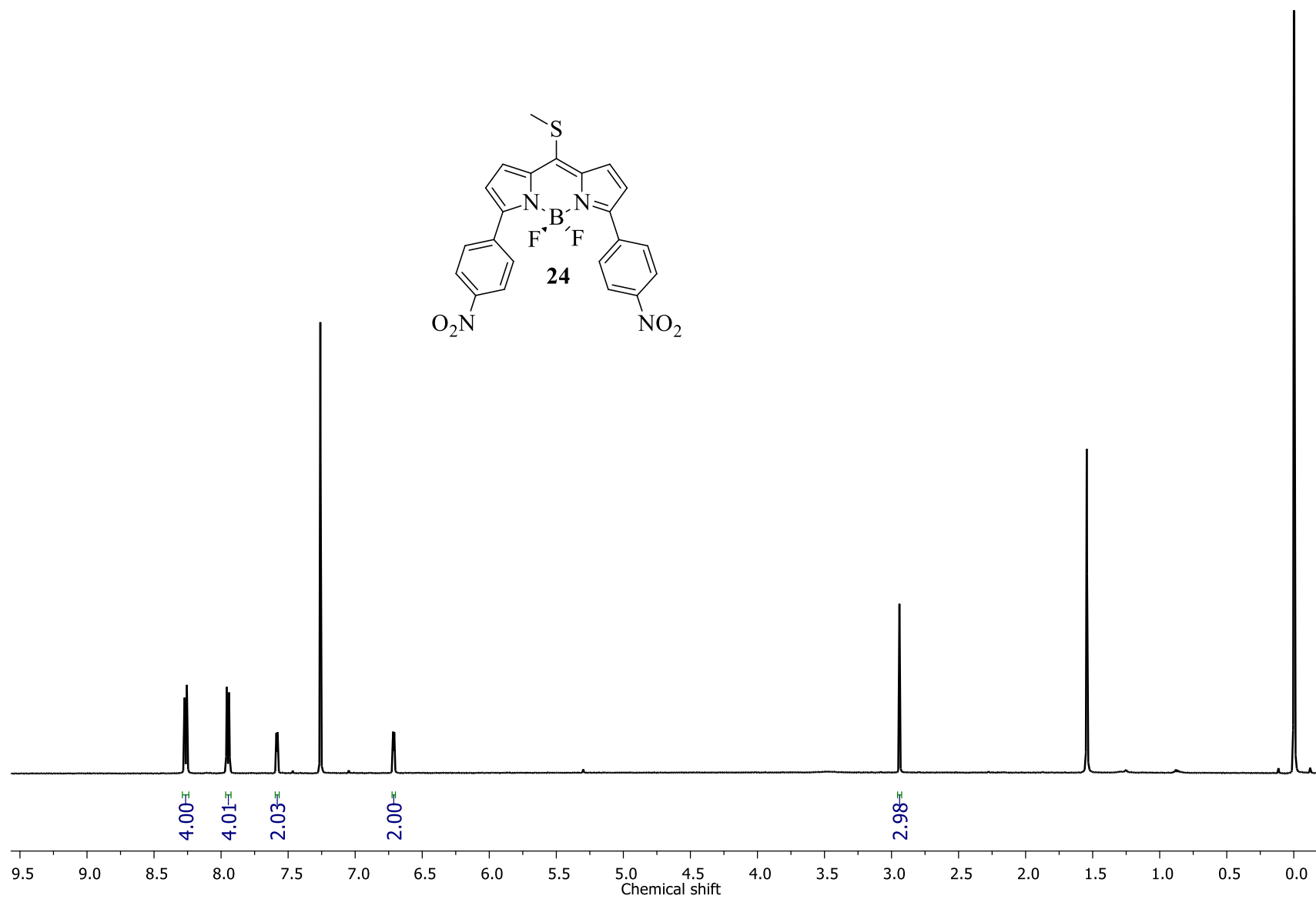
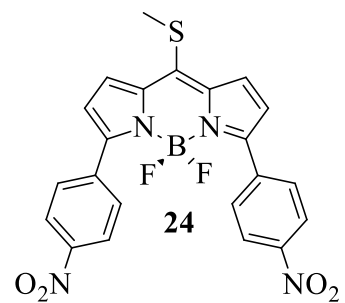


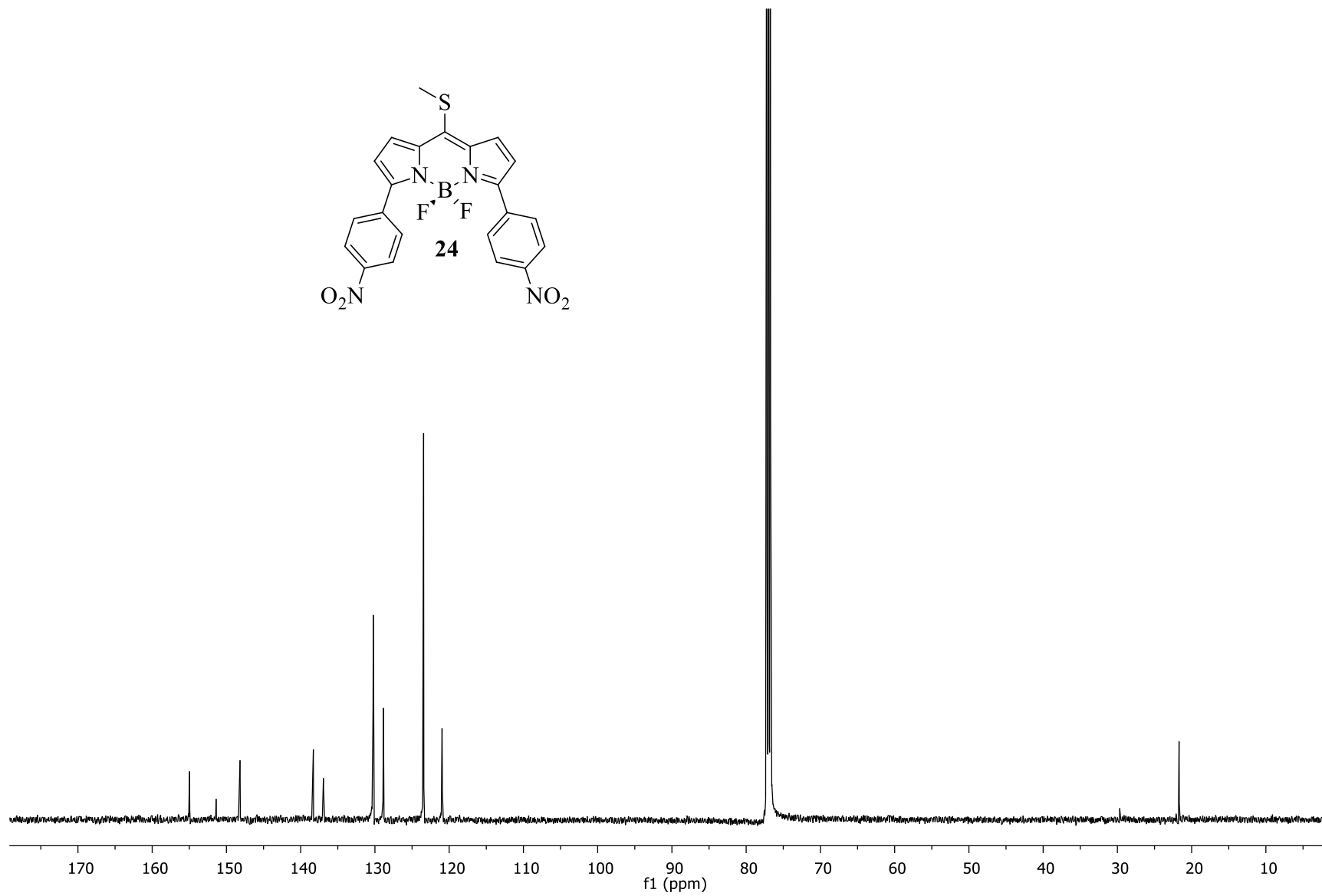
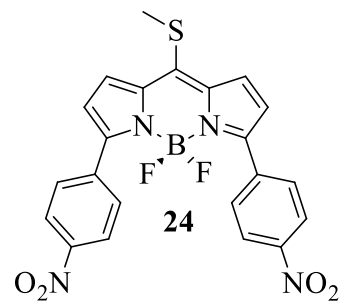


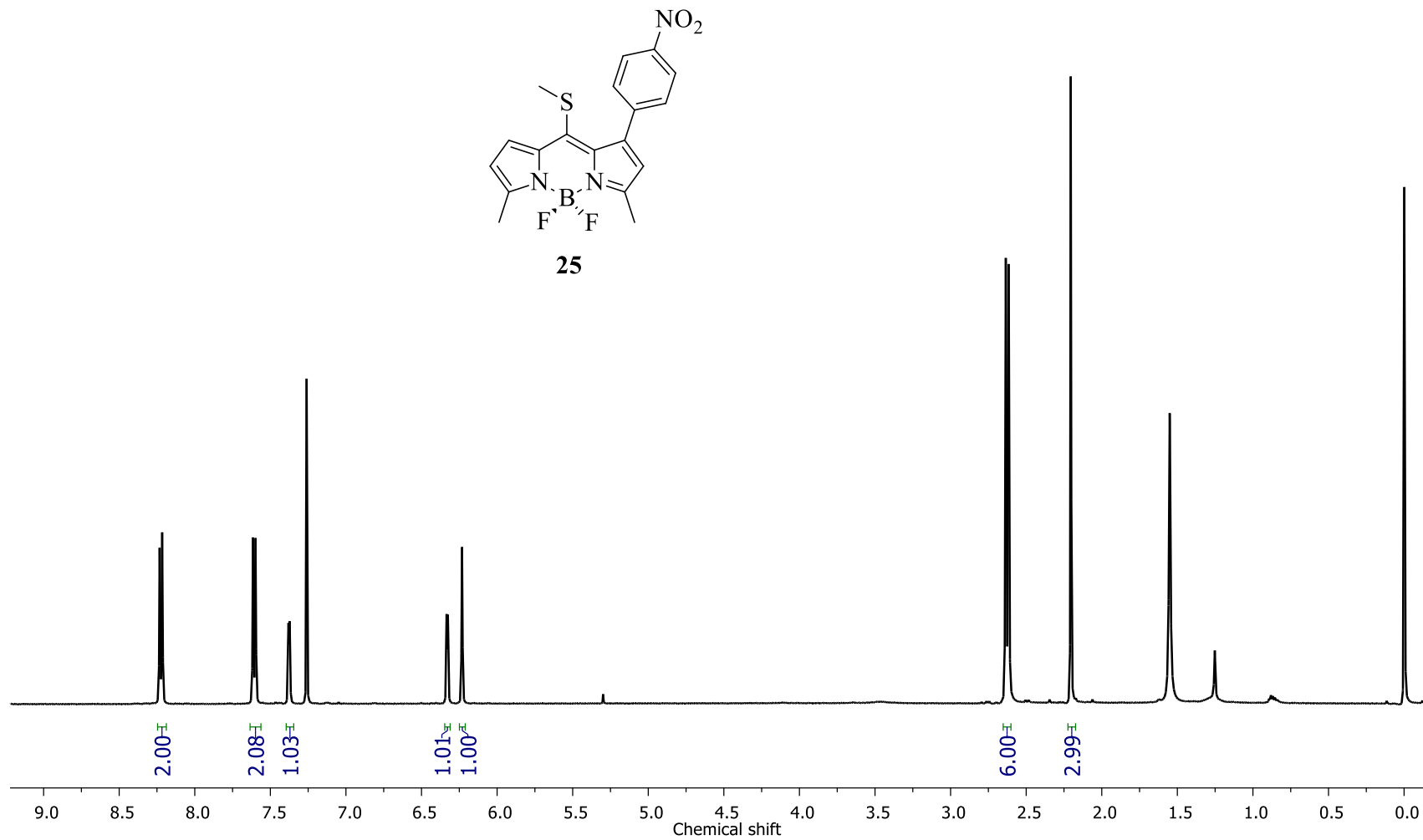
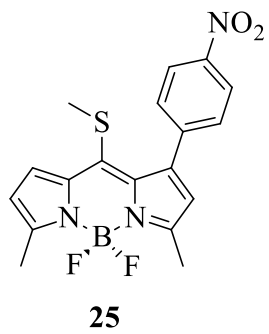


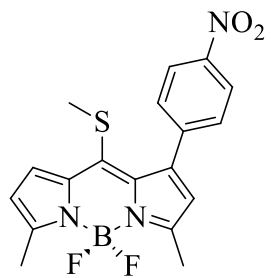




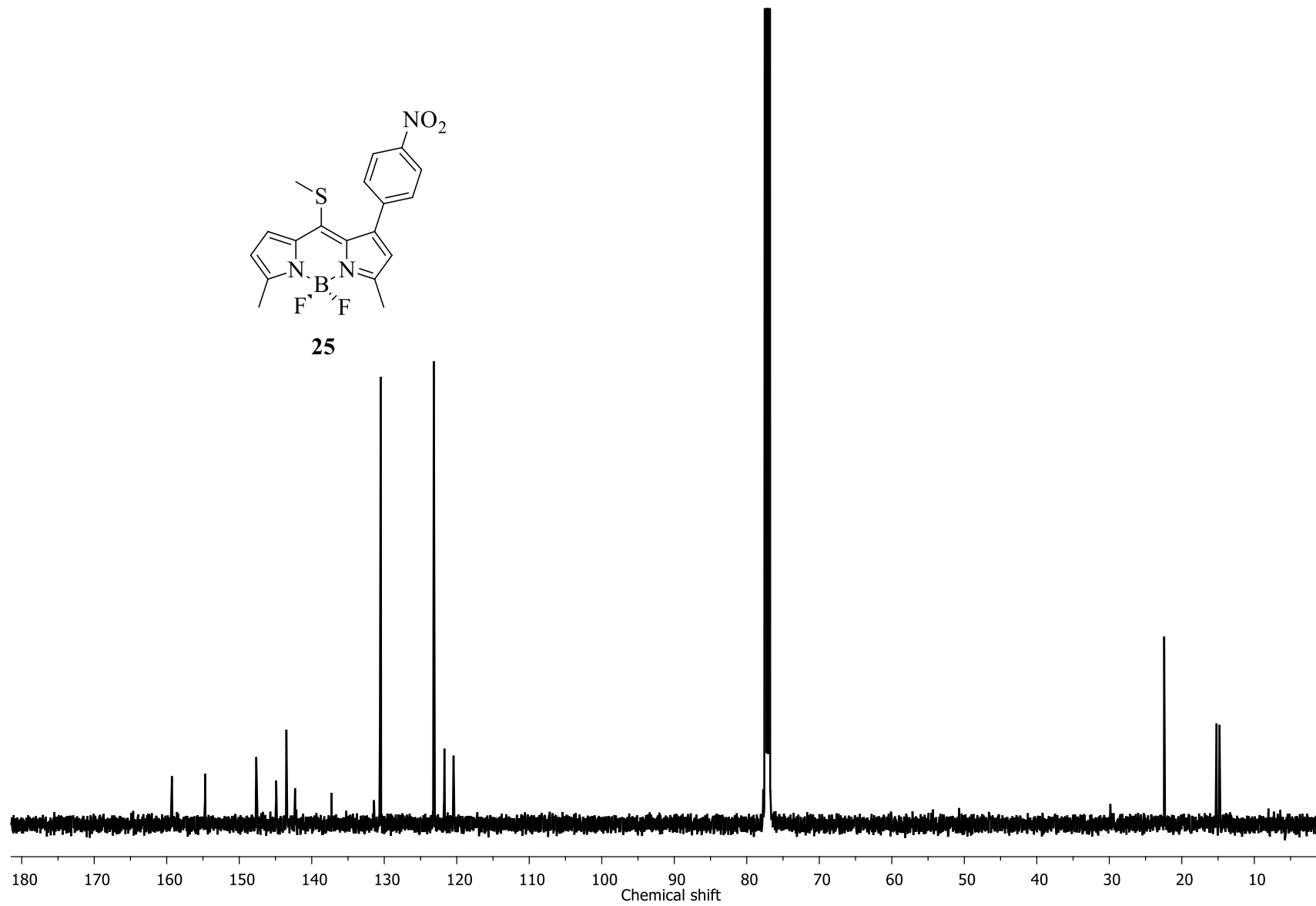




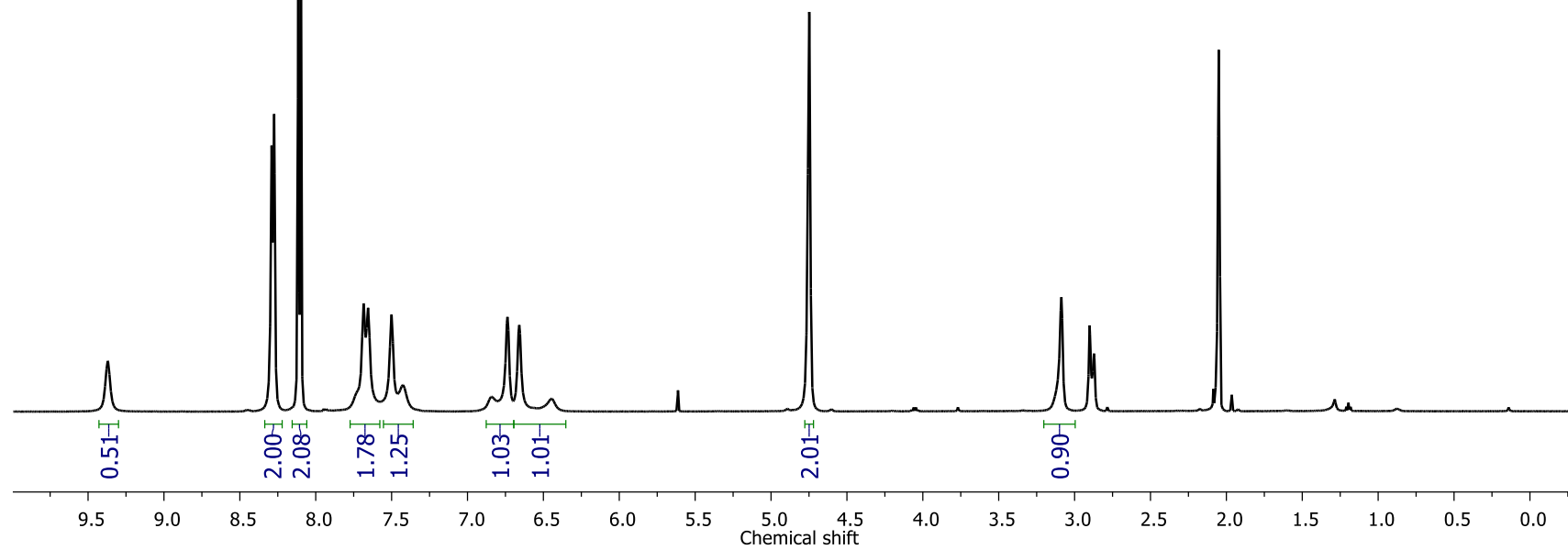
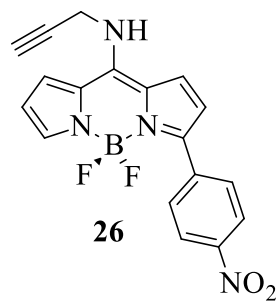




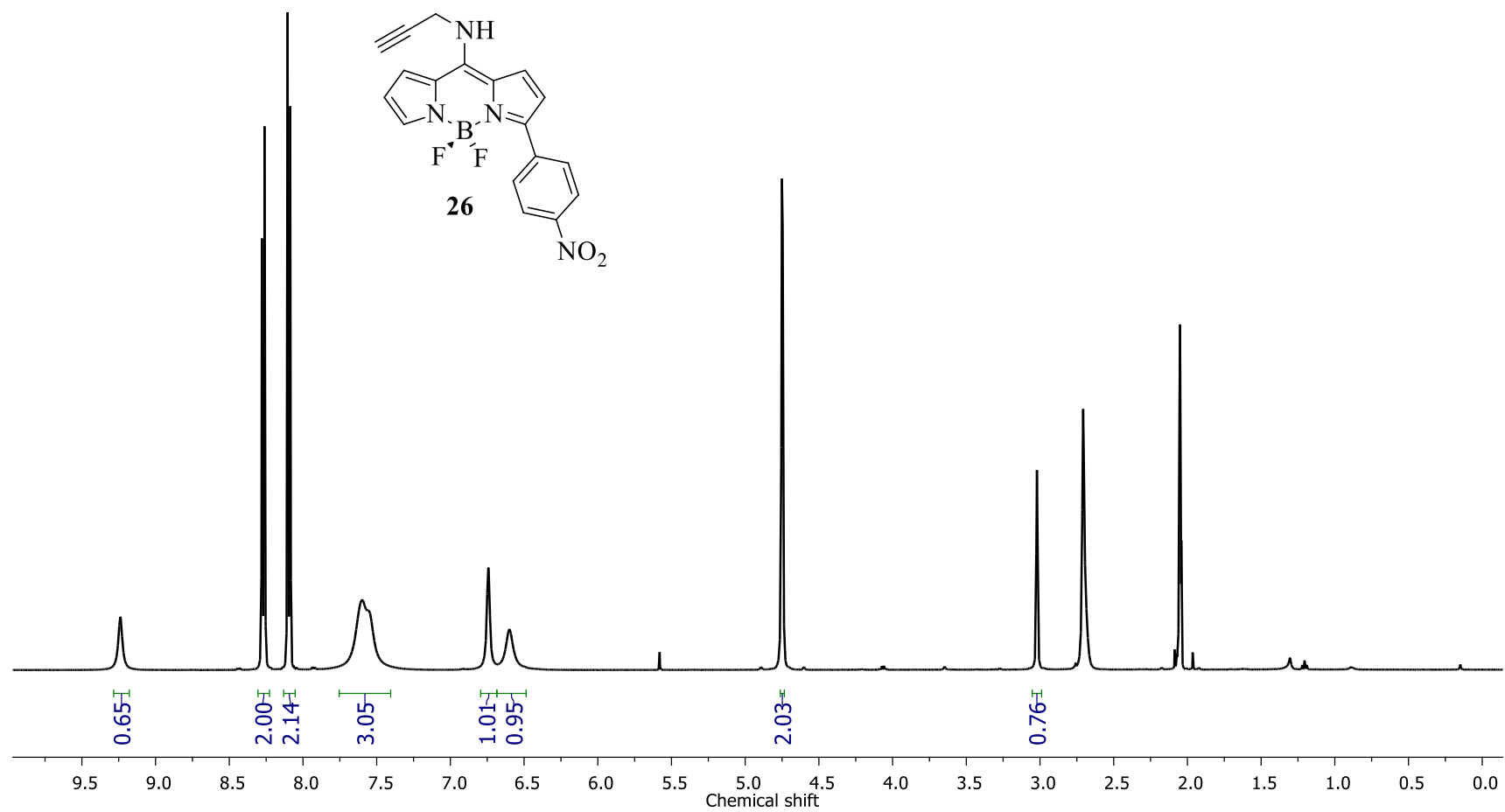
25



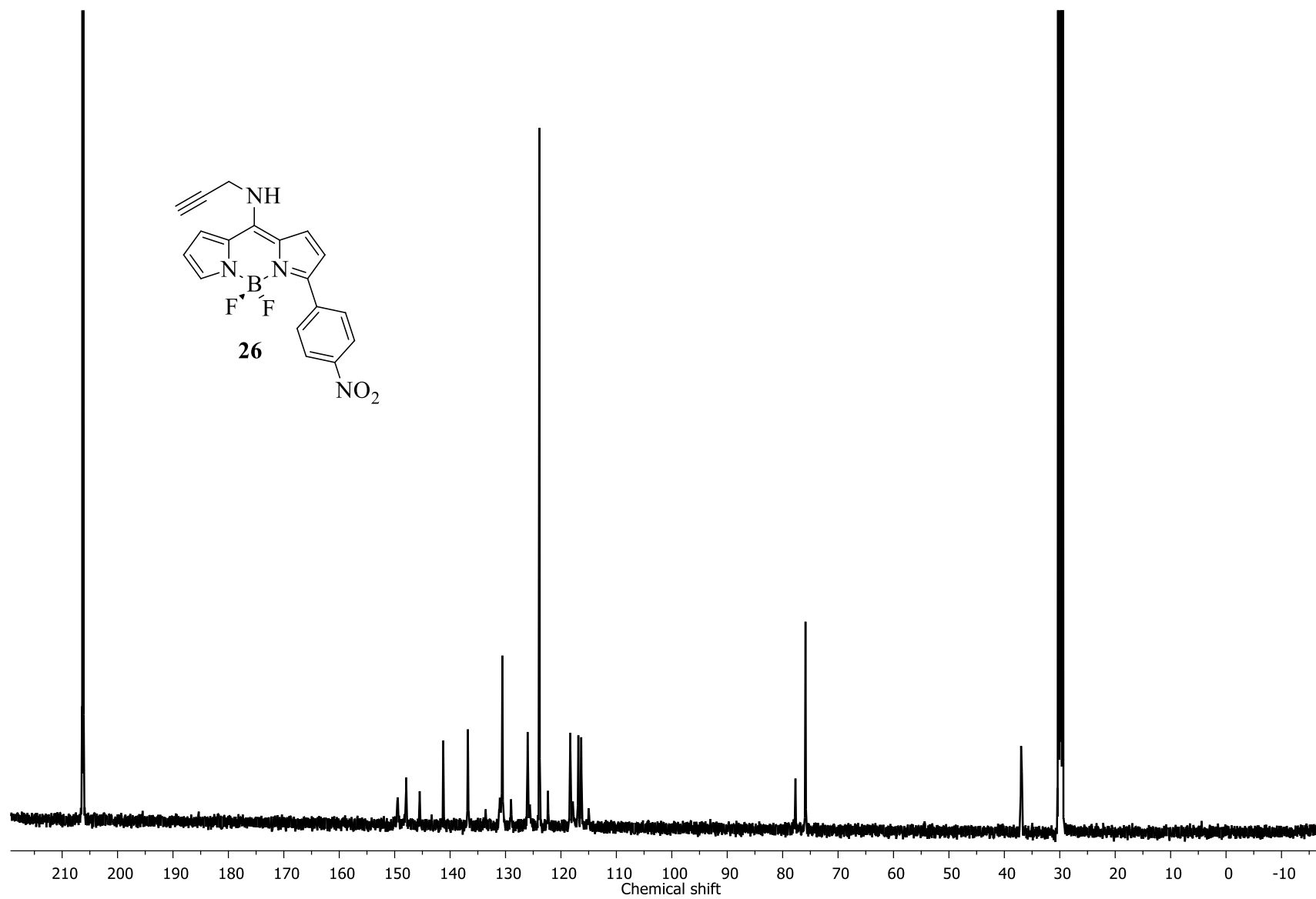
^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona, t.a)

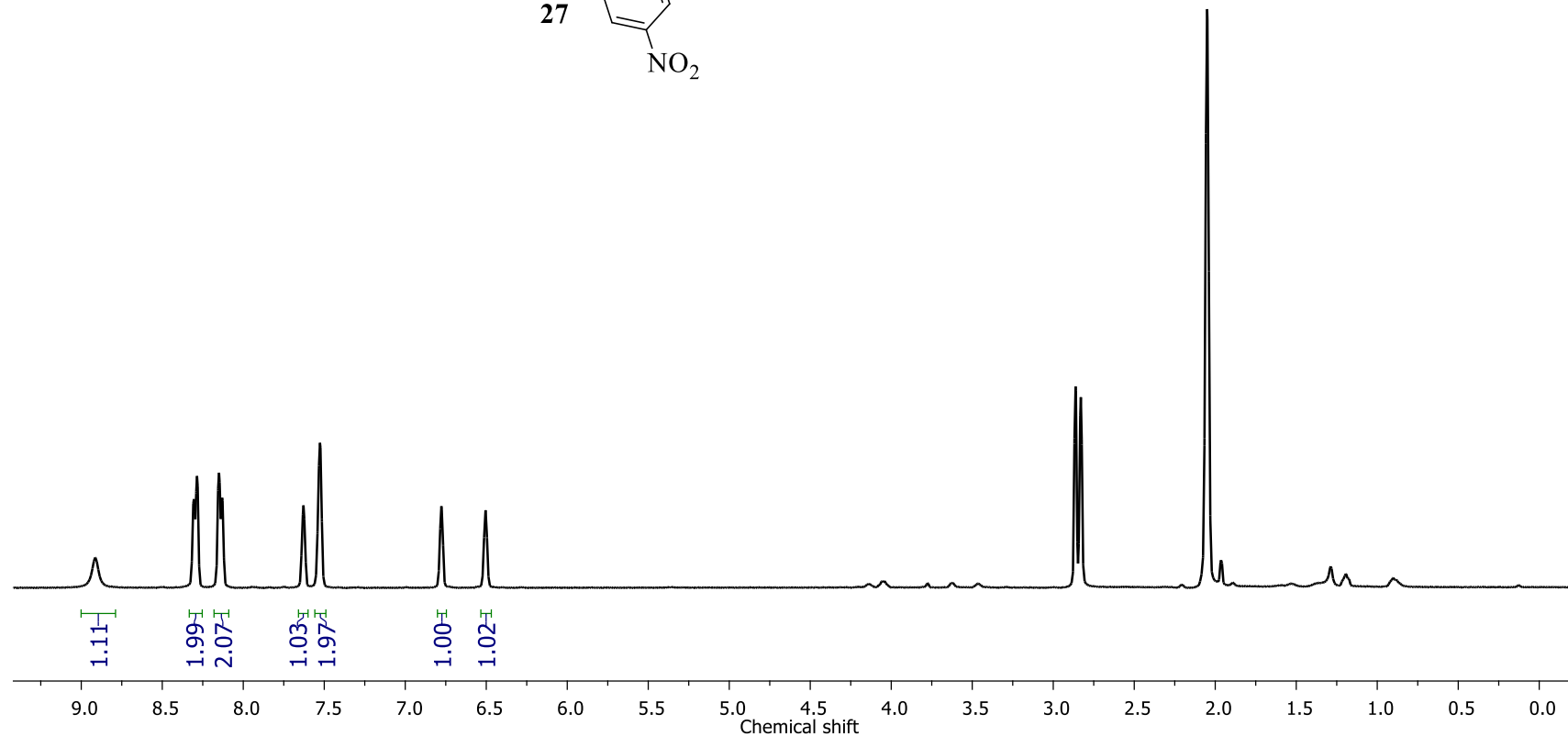
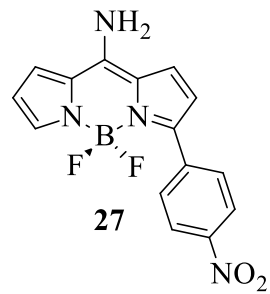


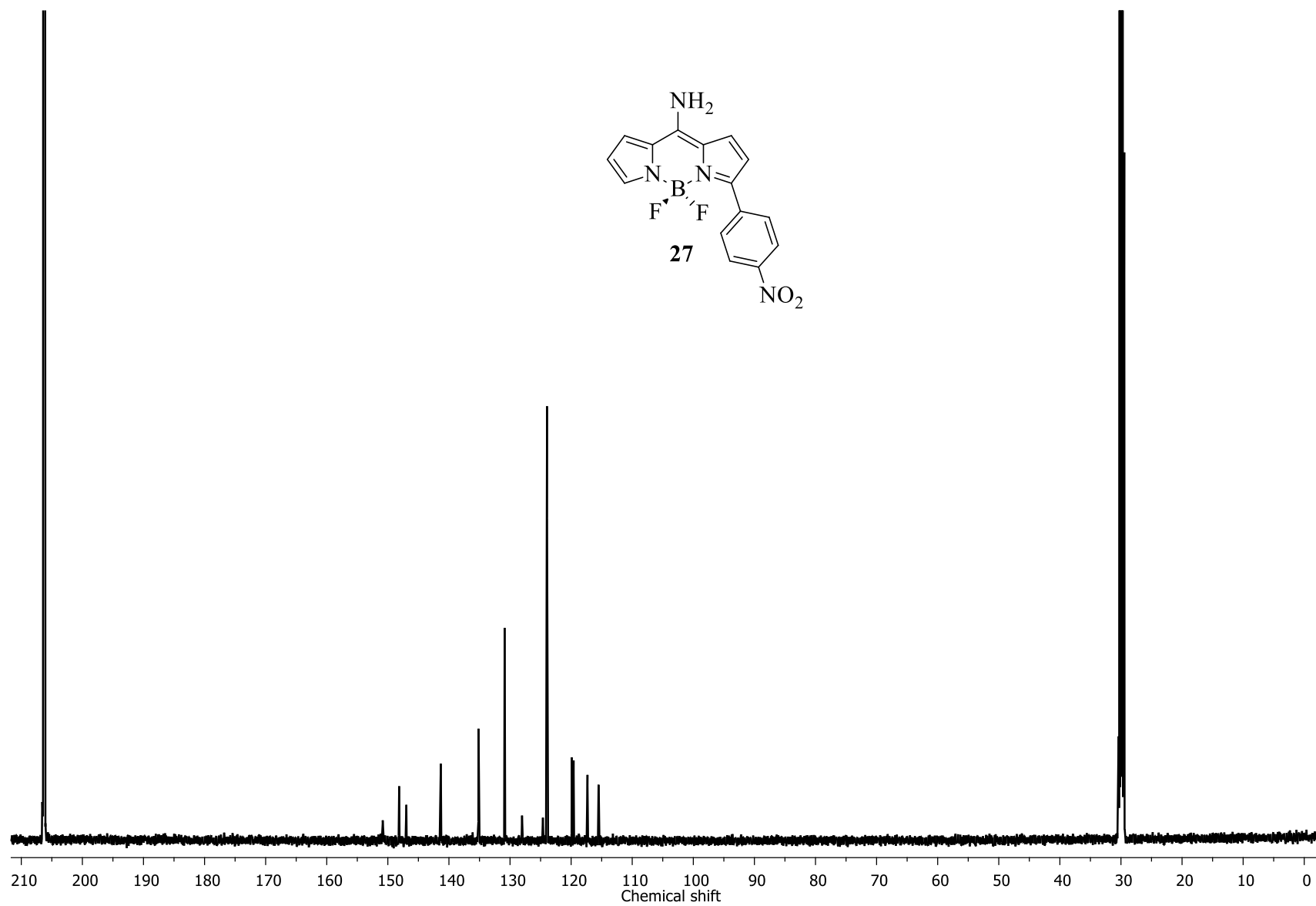
^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona, 50 $^\circ\text{C}$)

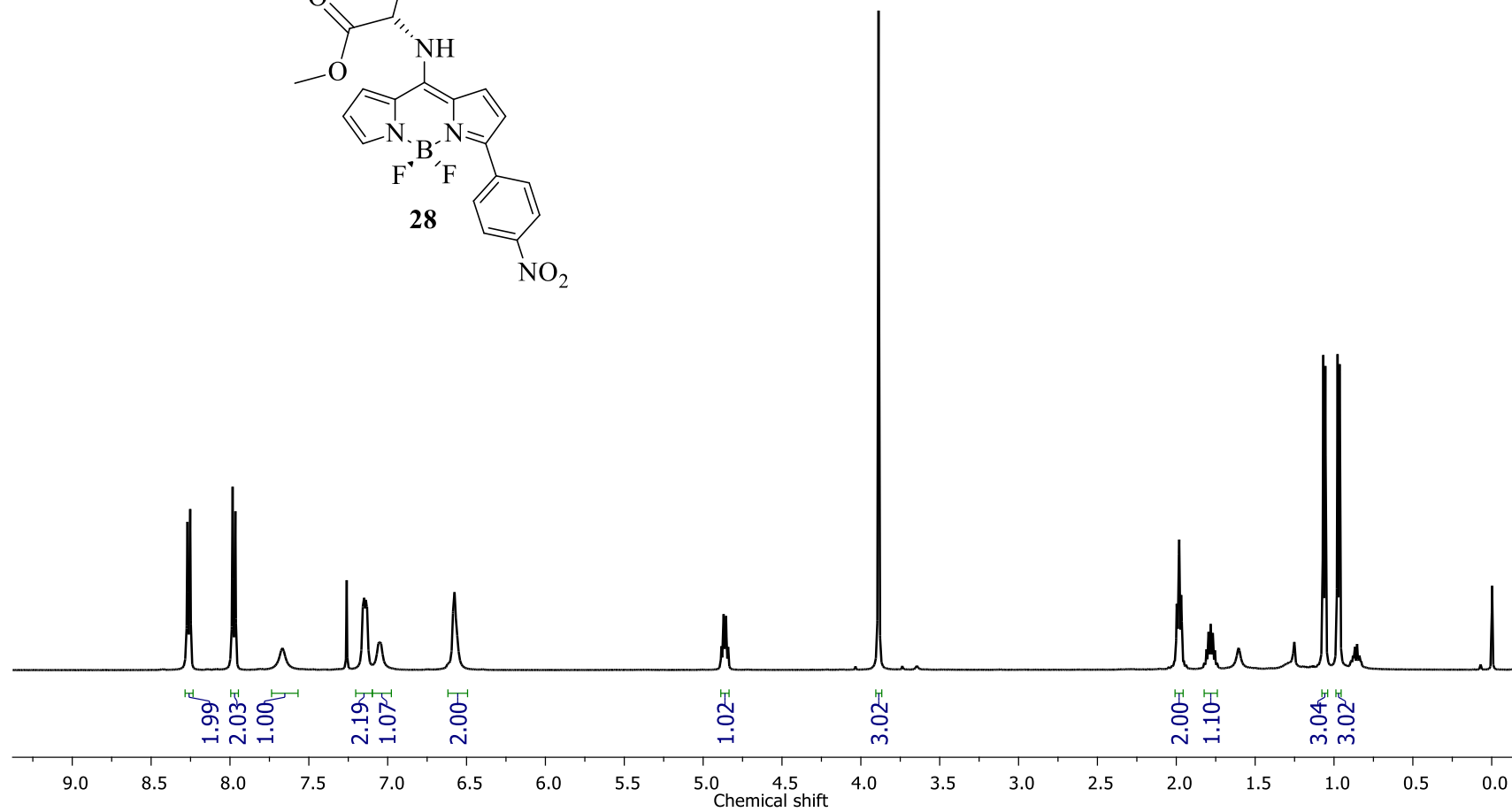
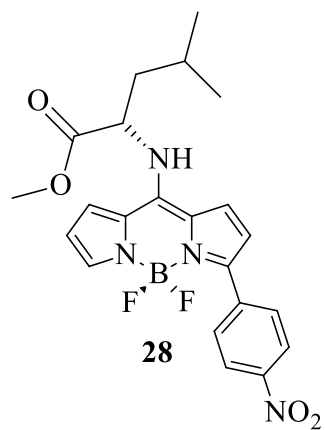


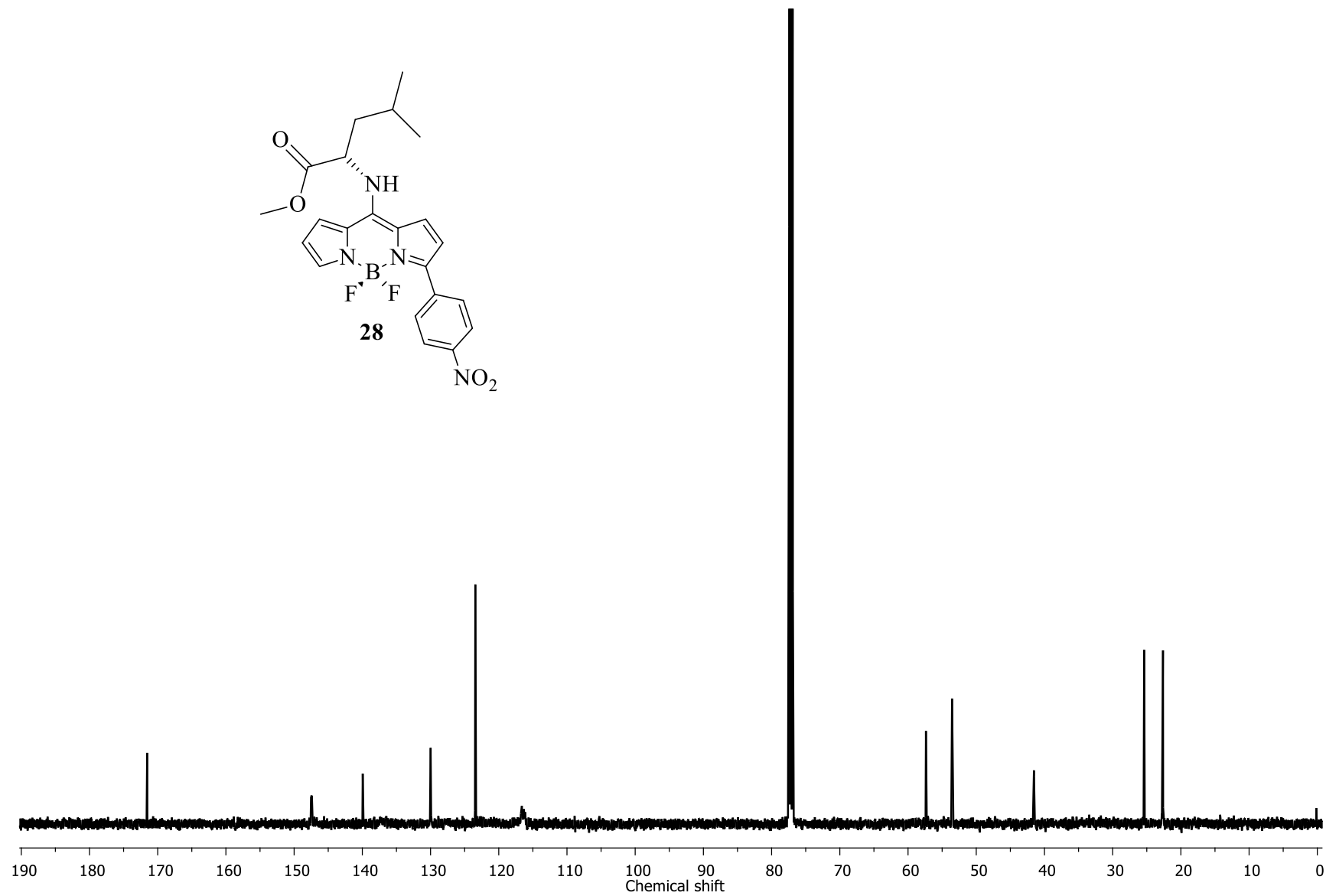
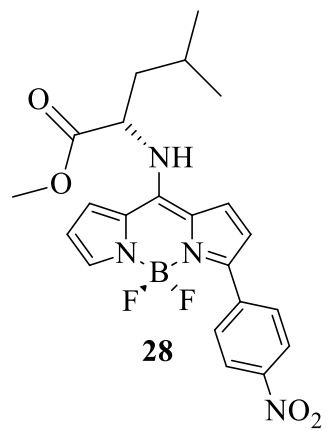
^{13}C NMR (125 MHz, $[\text{D}_6]$ acetona, mezcla de rotámeros)

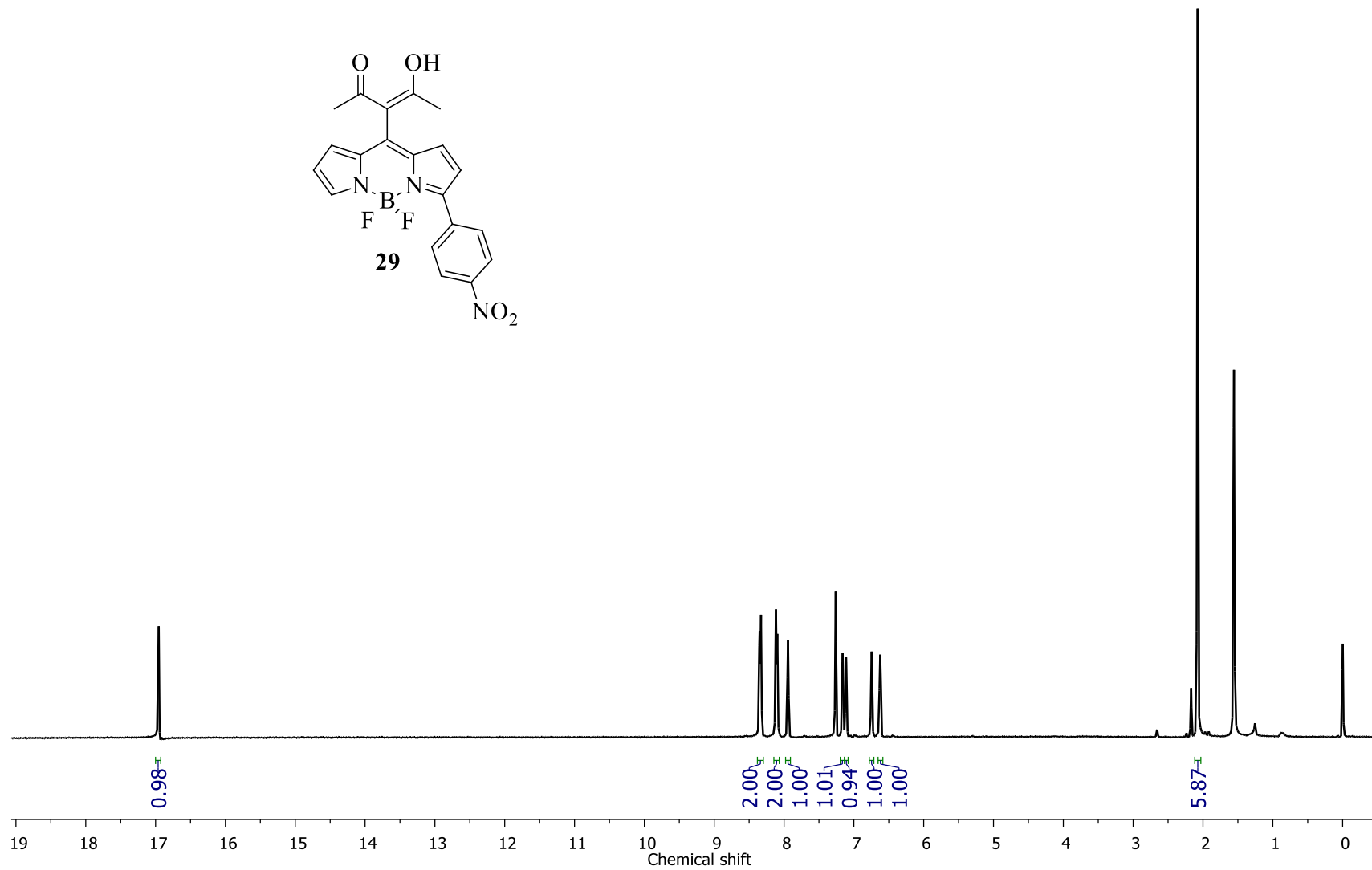
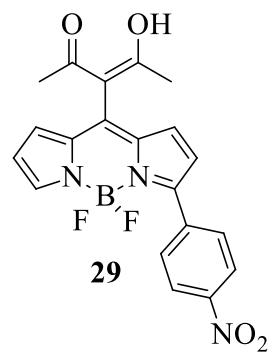


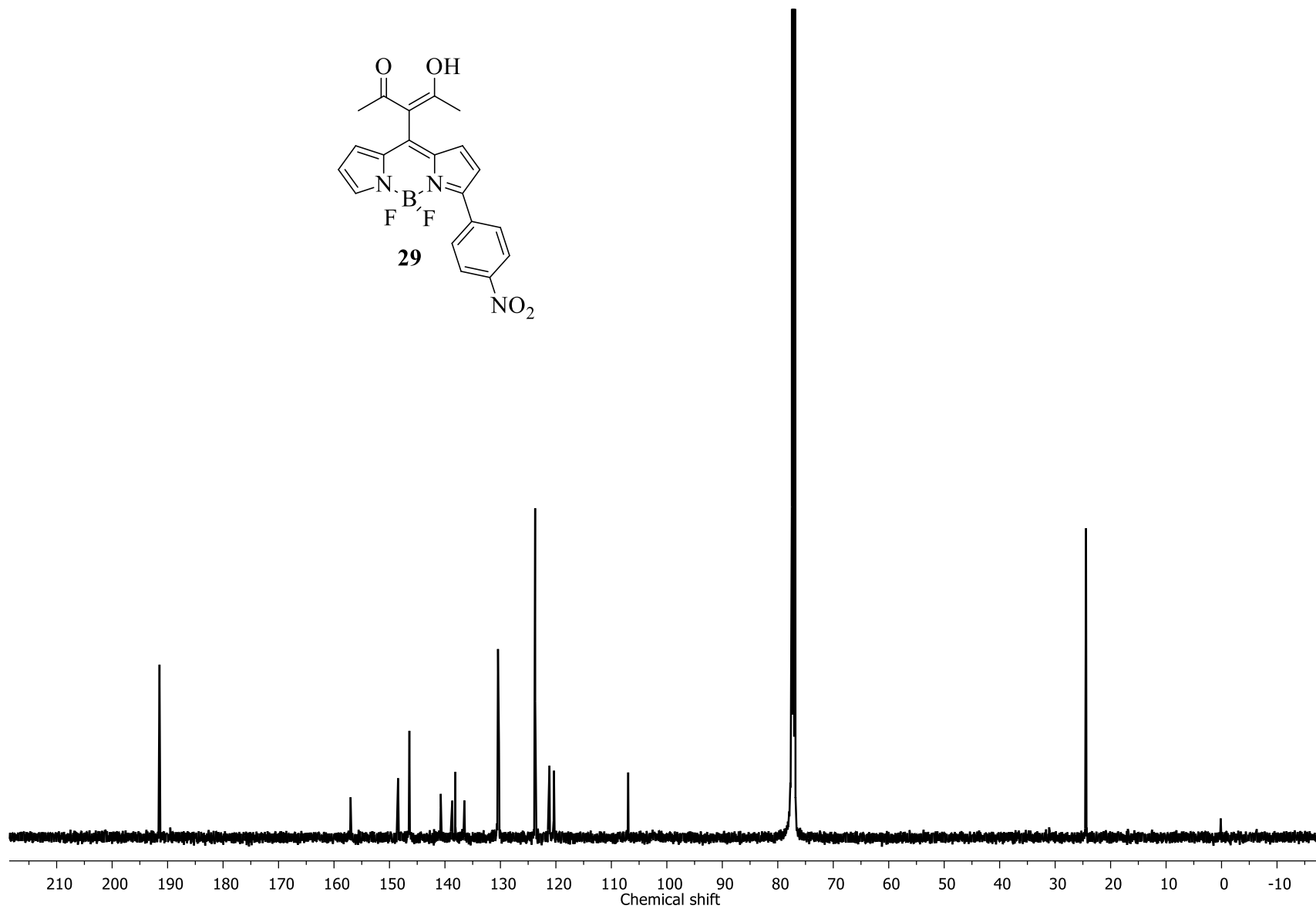
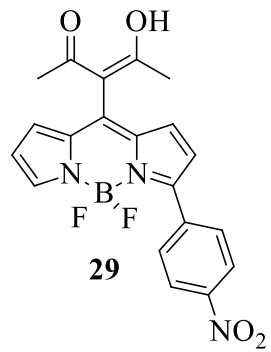


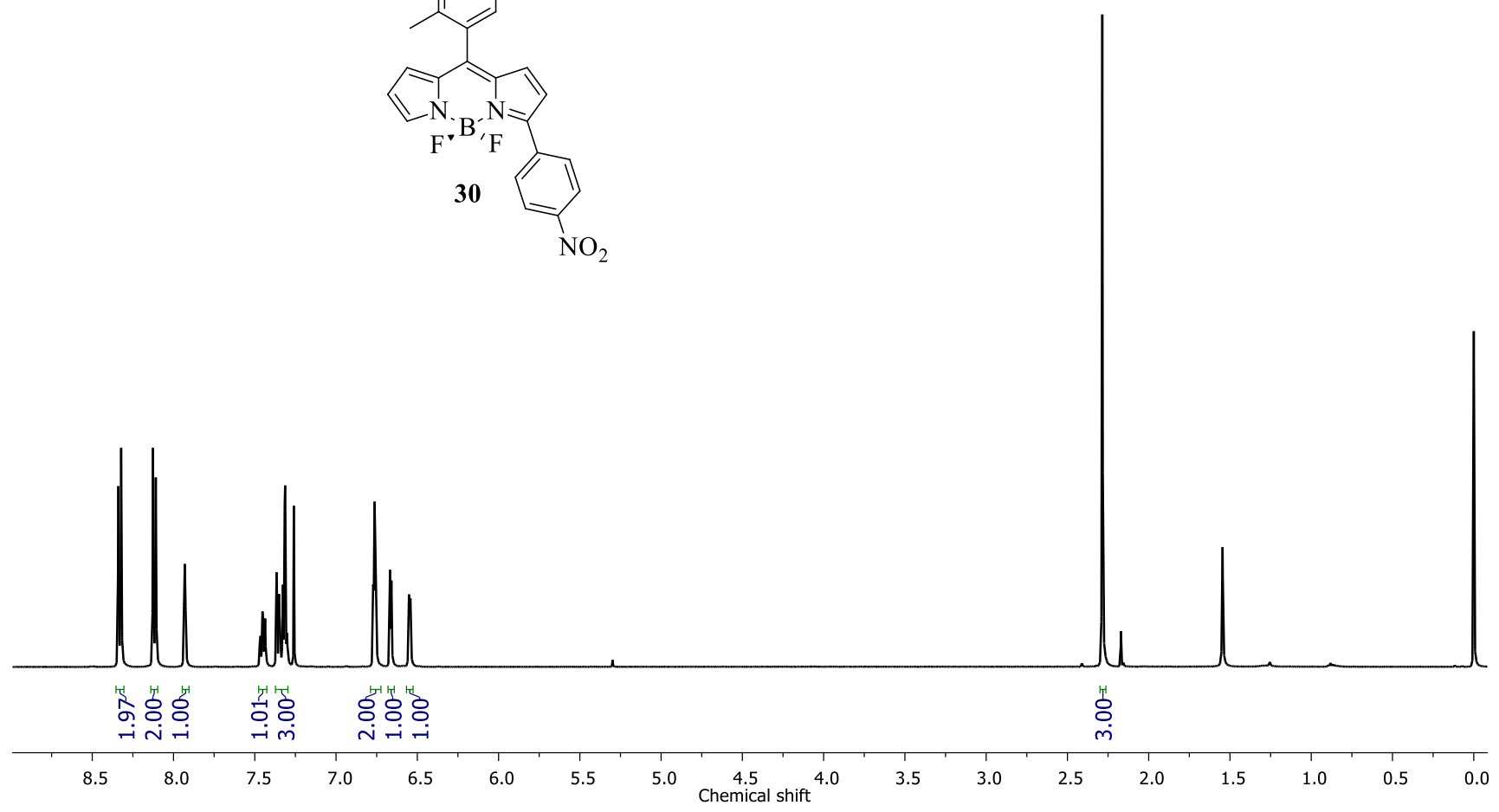
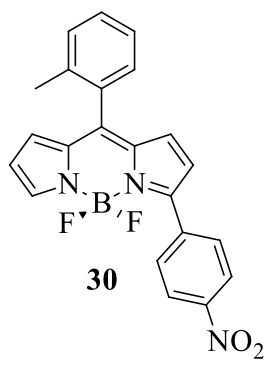


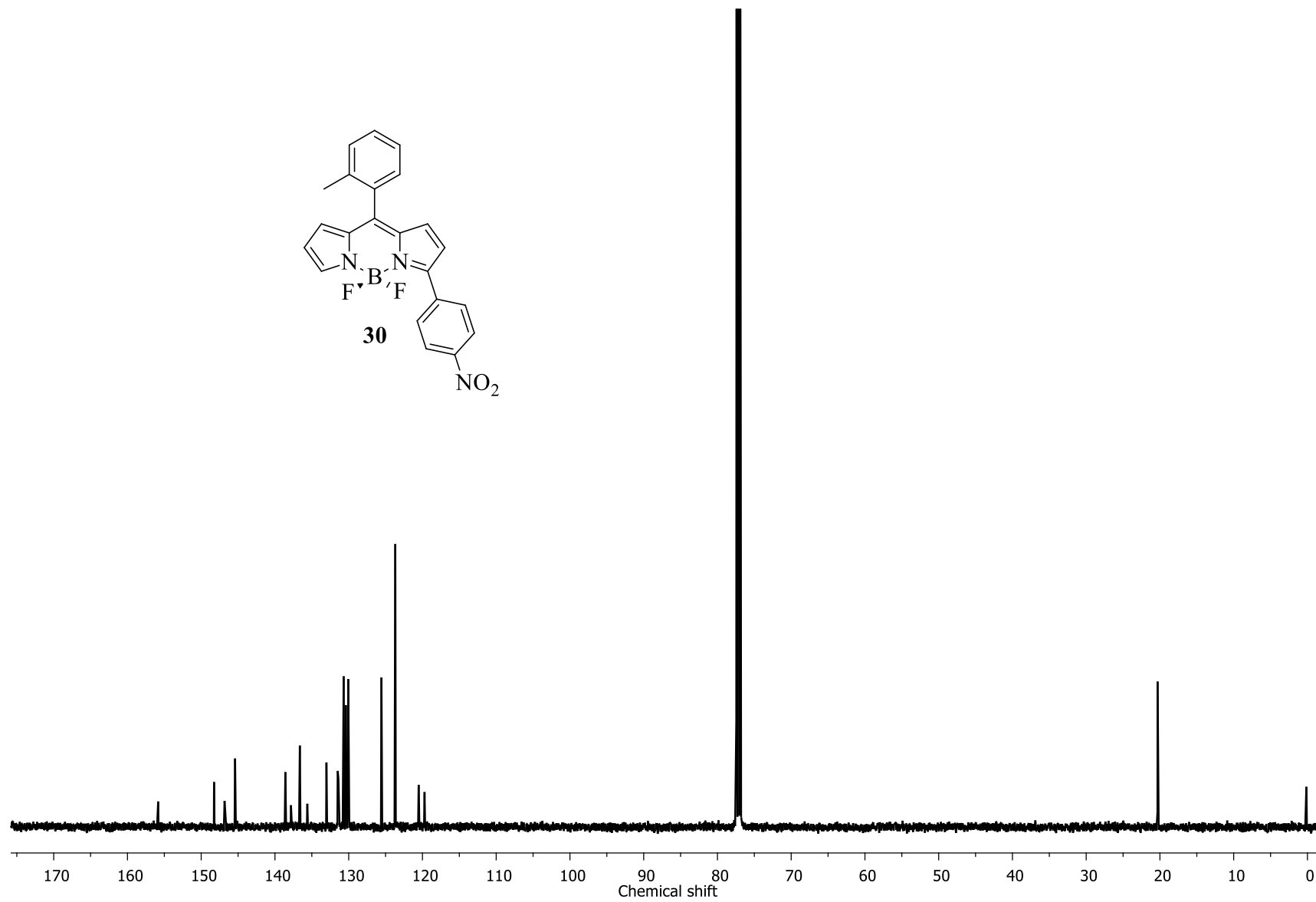
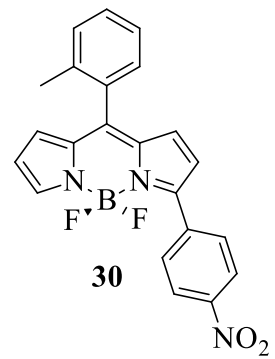


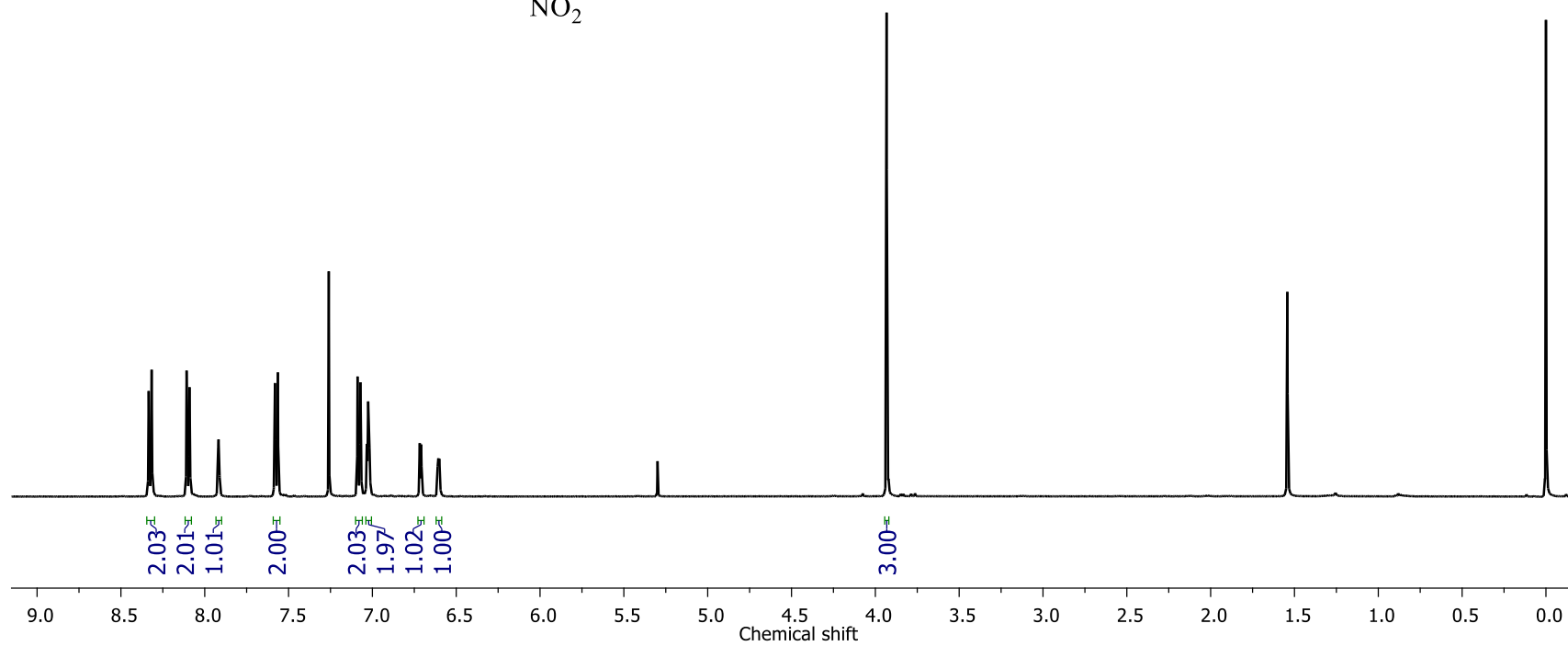
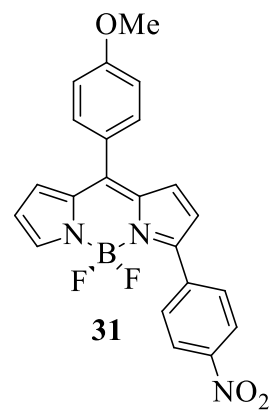


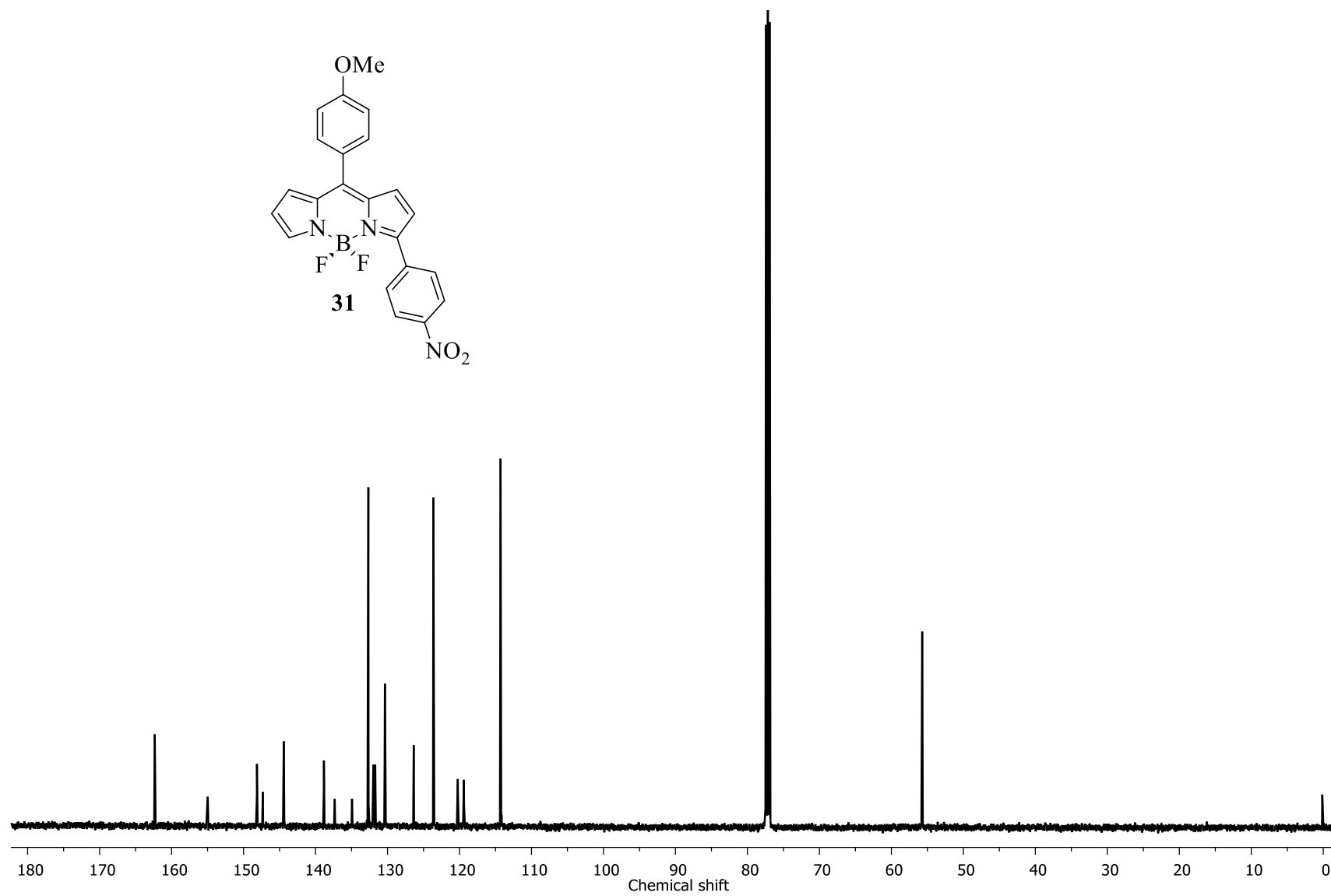
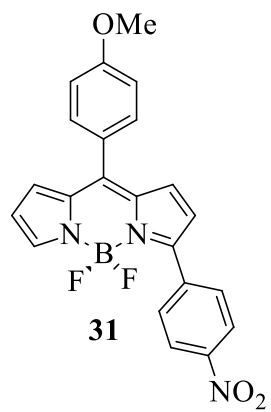


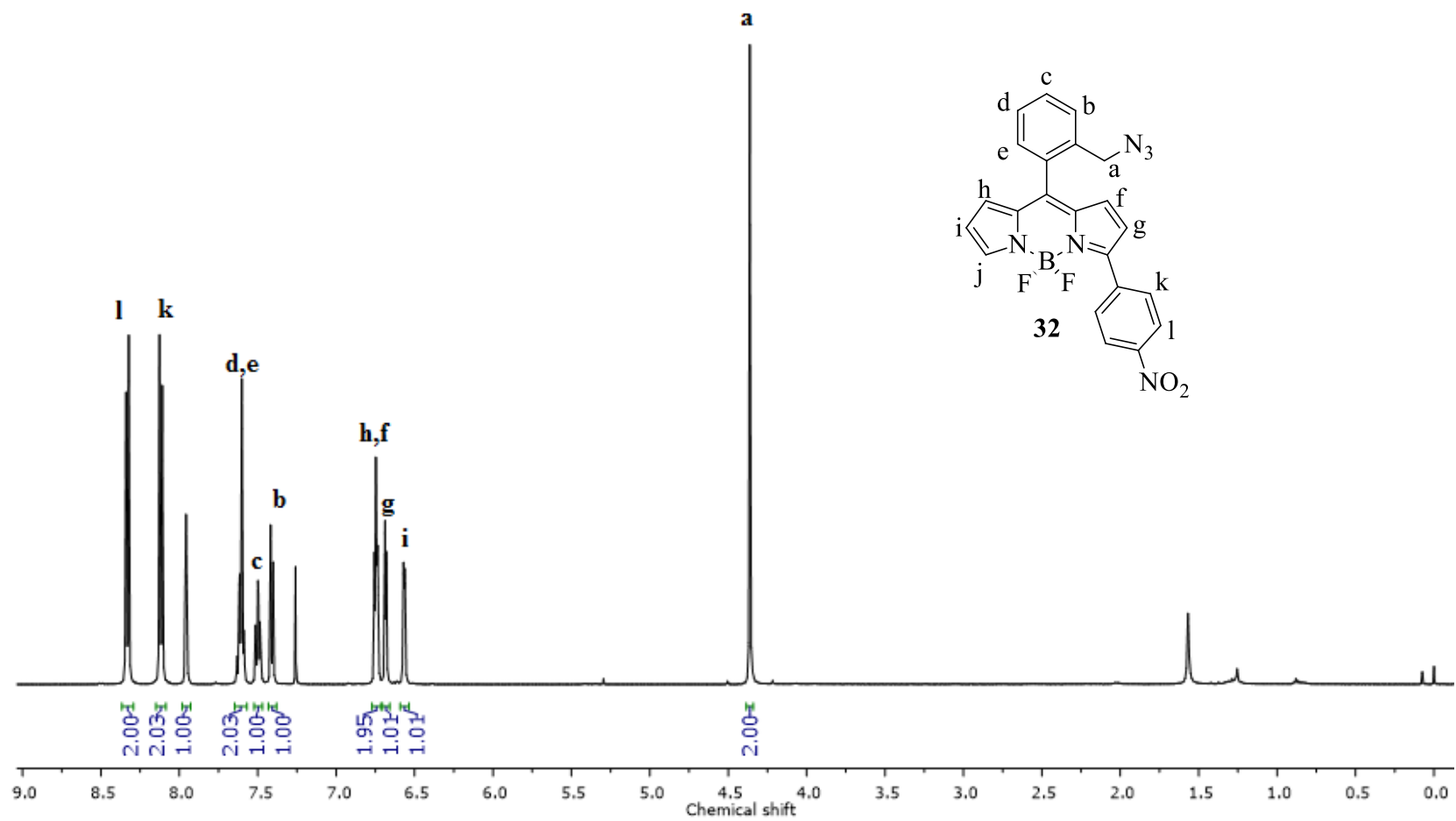


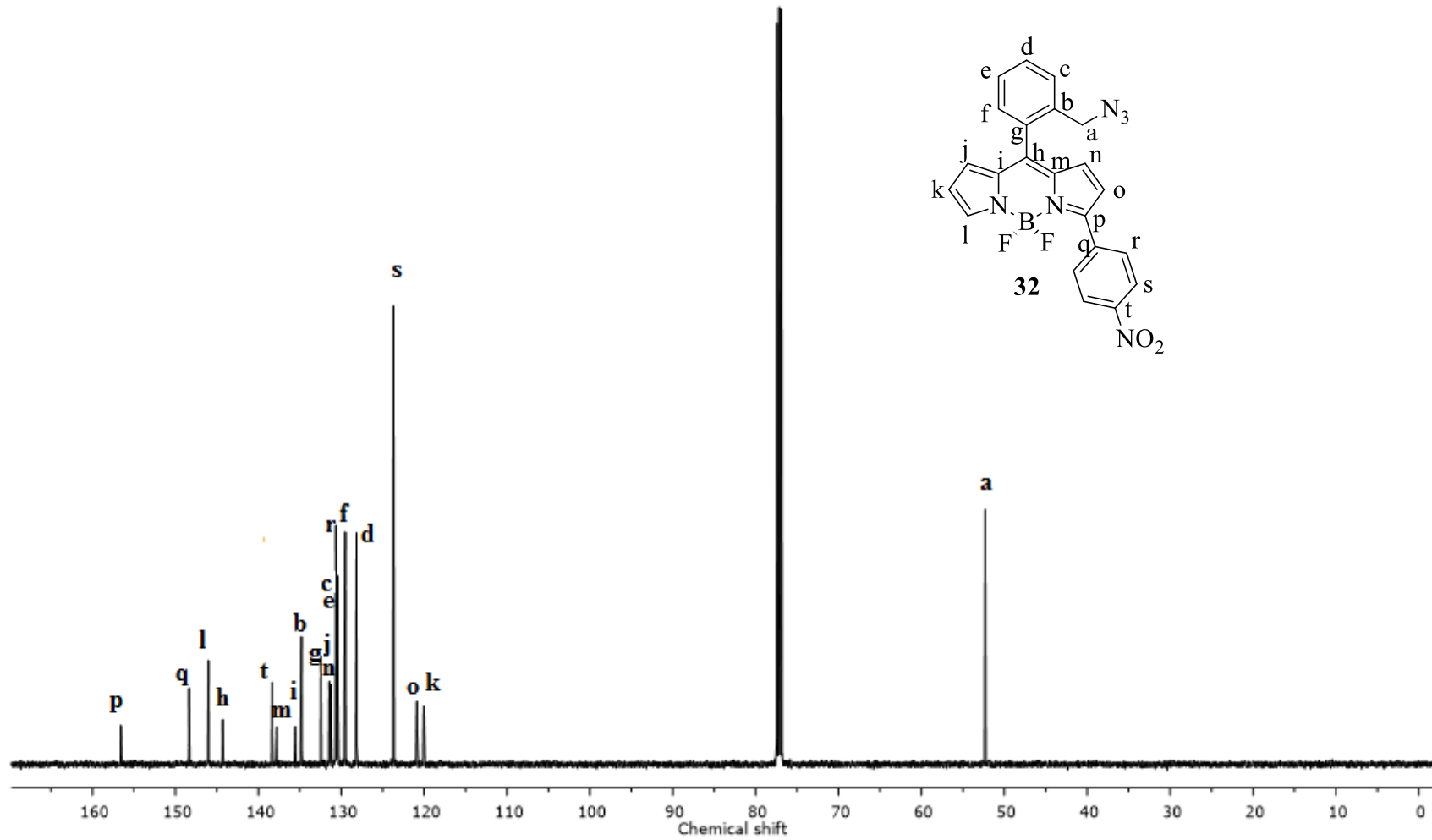


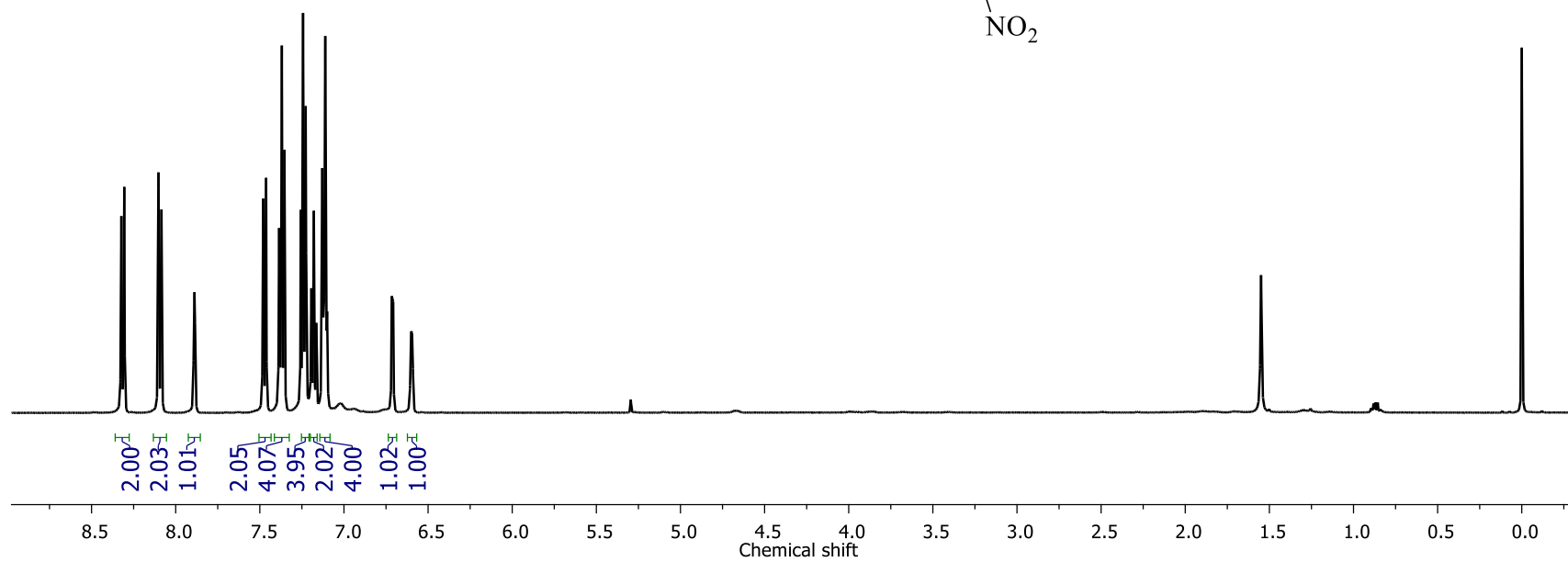
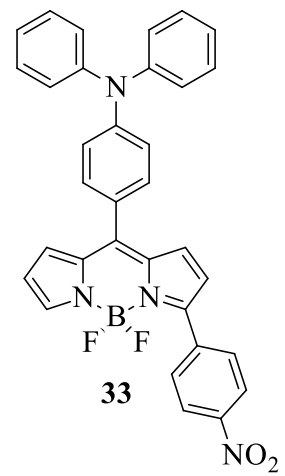


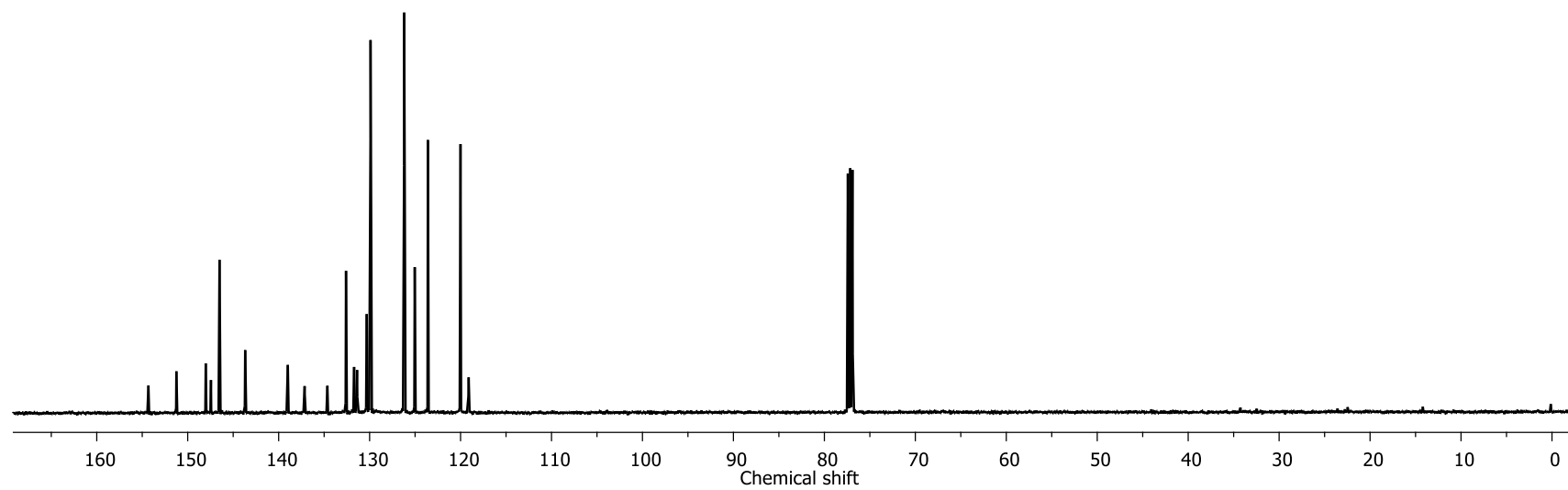
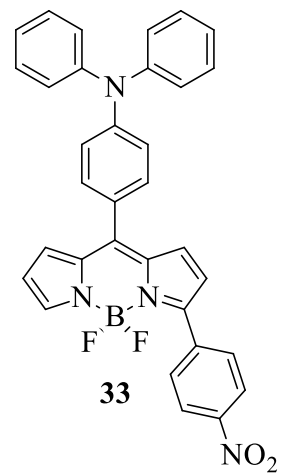


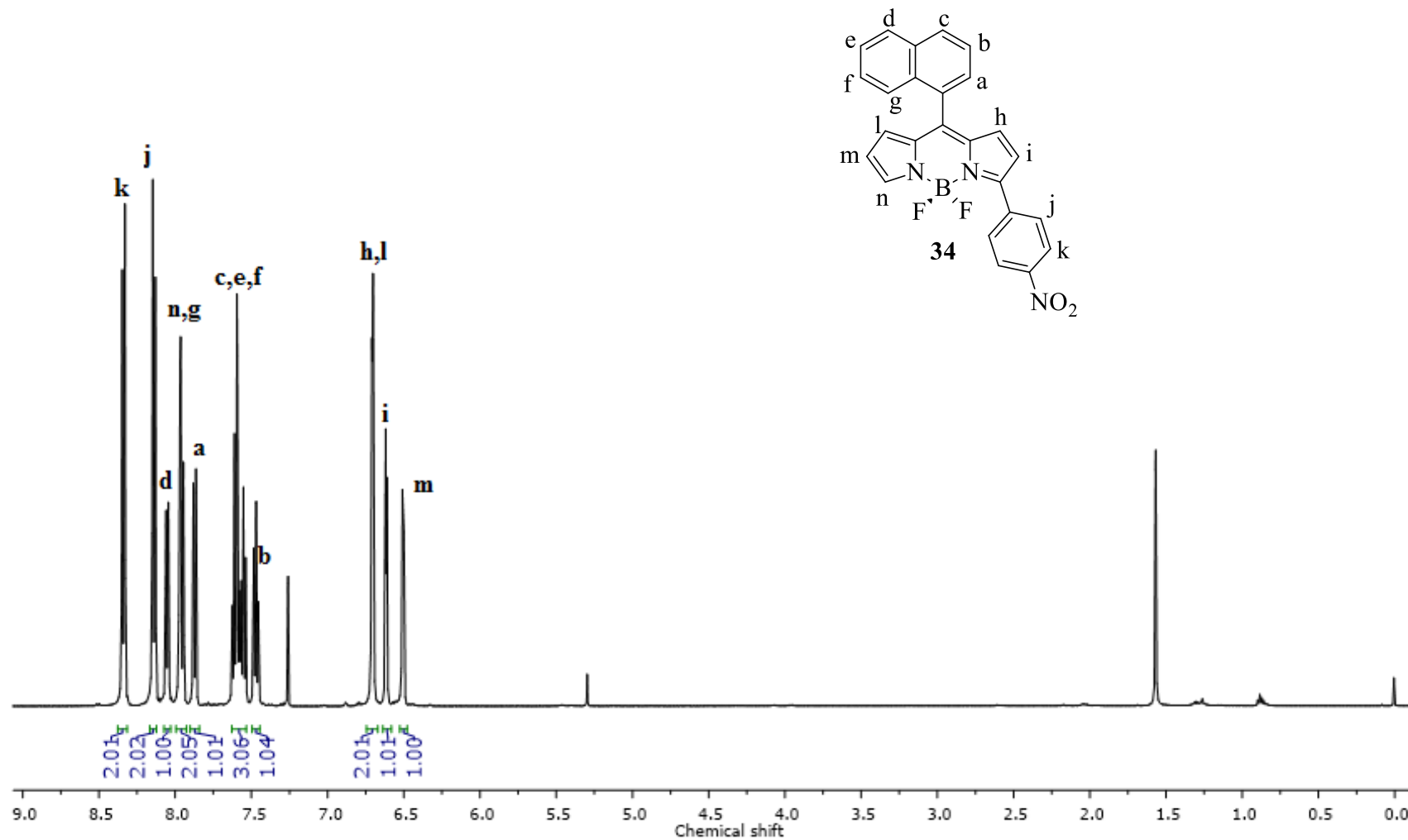


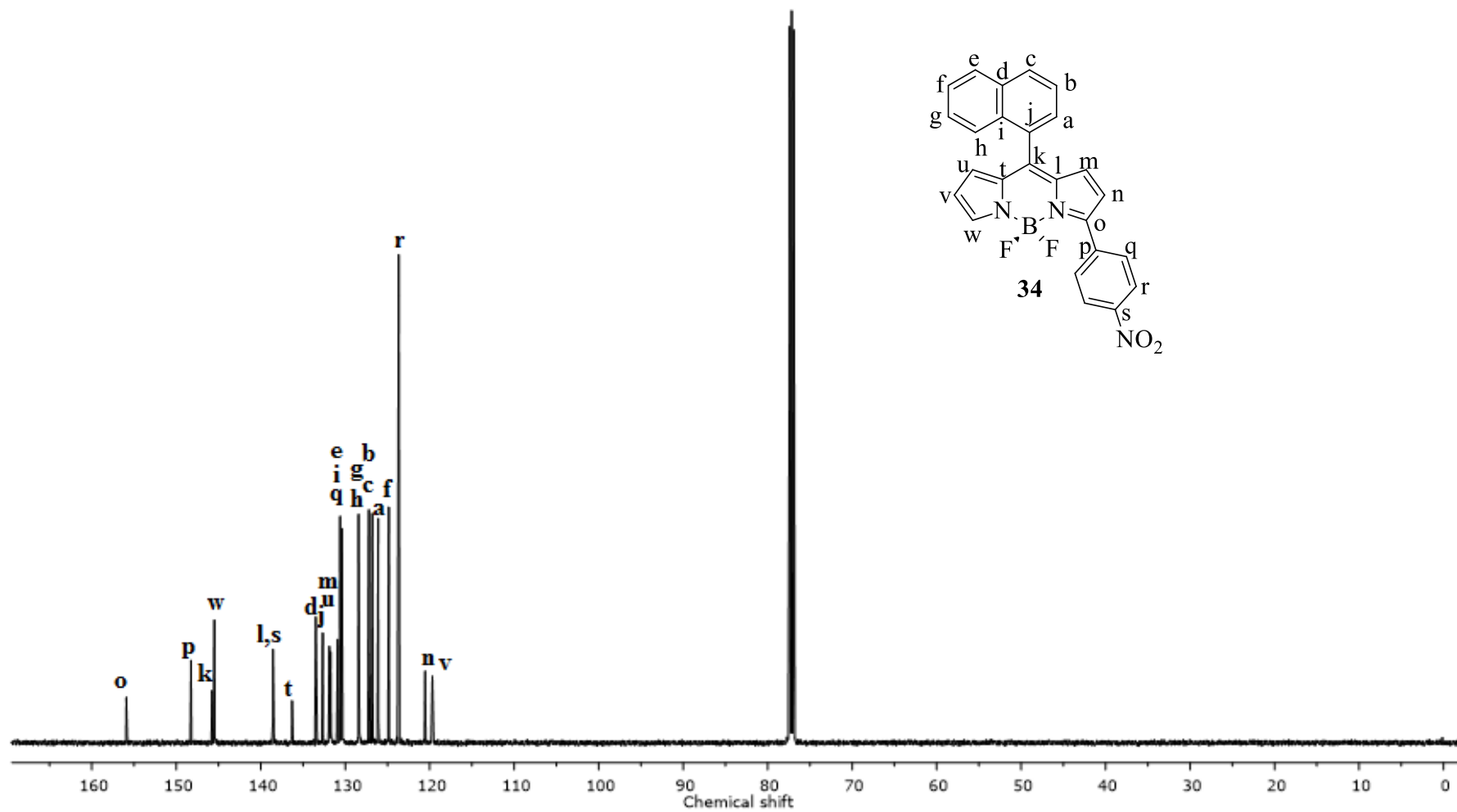


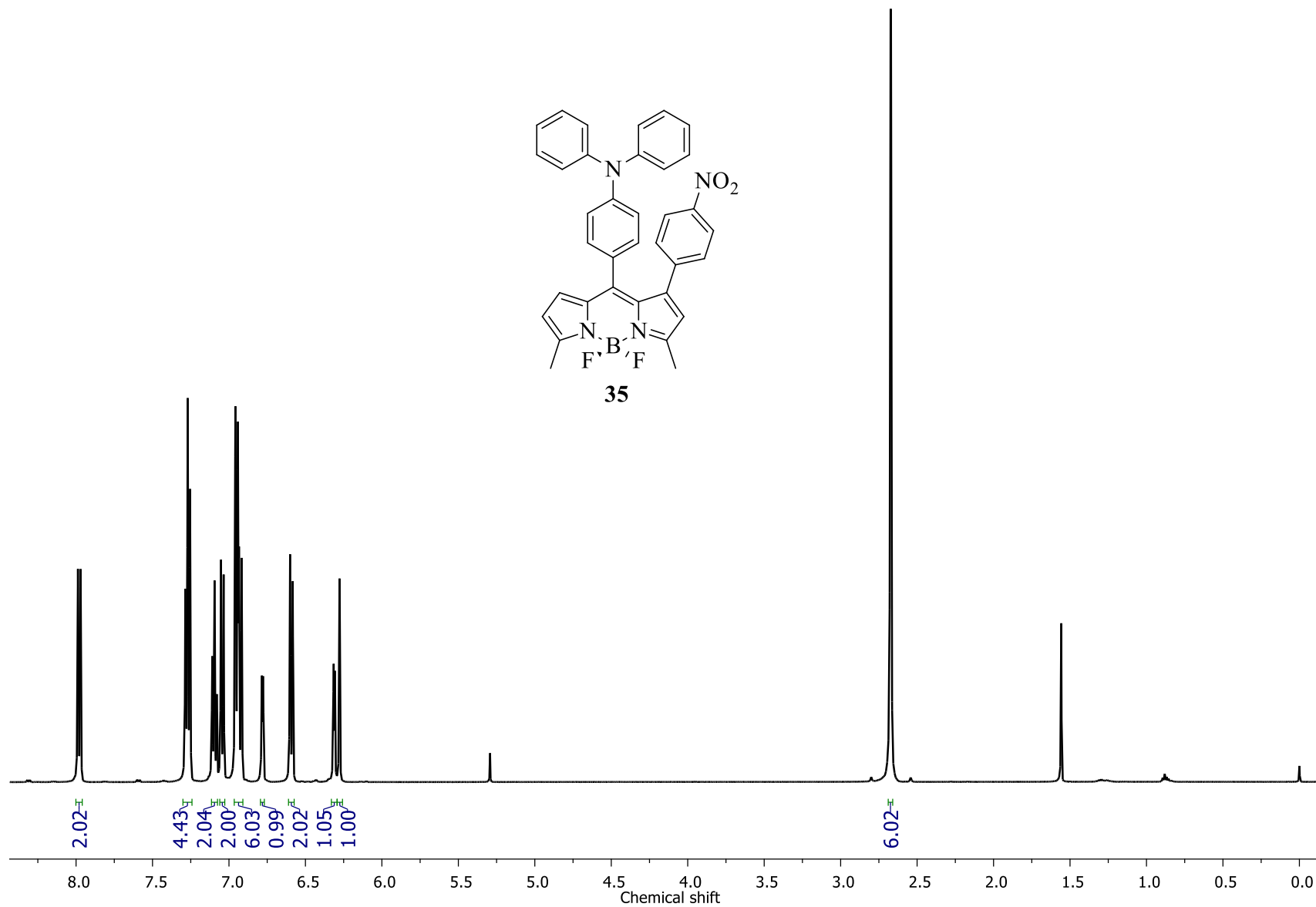
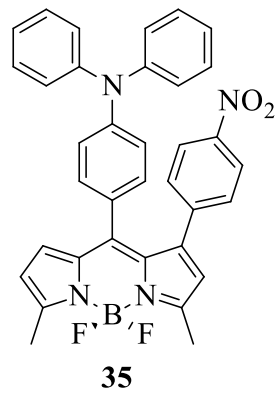


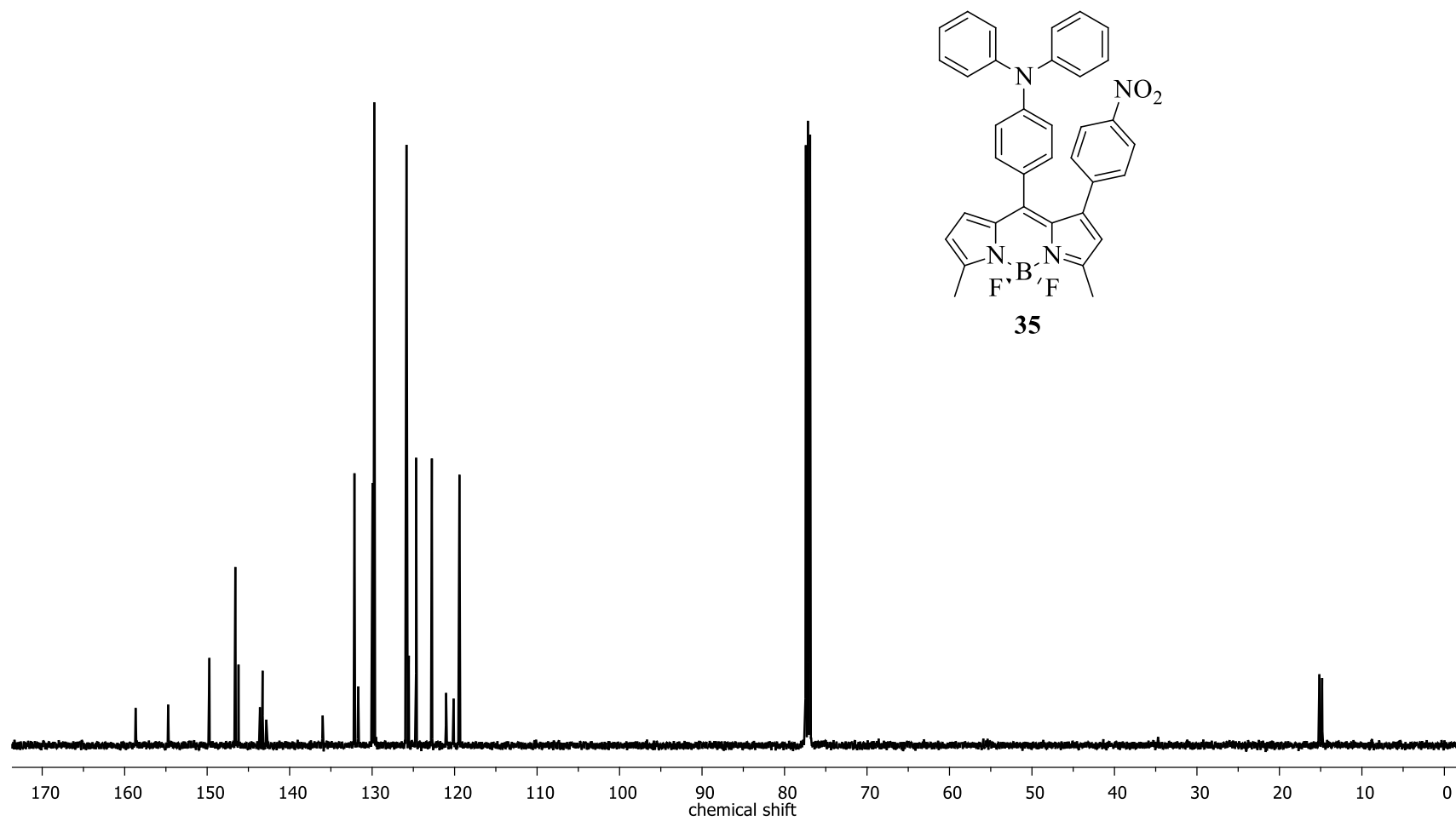


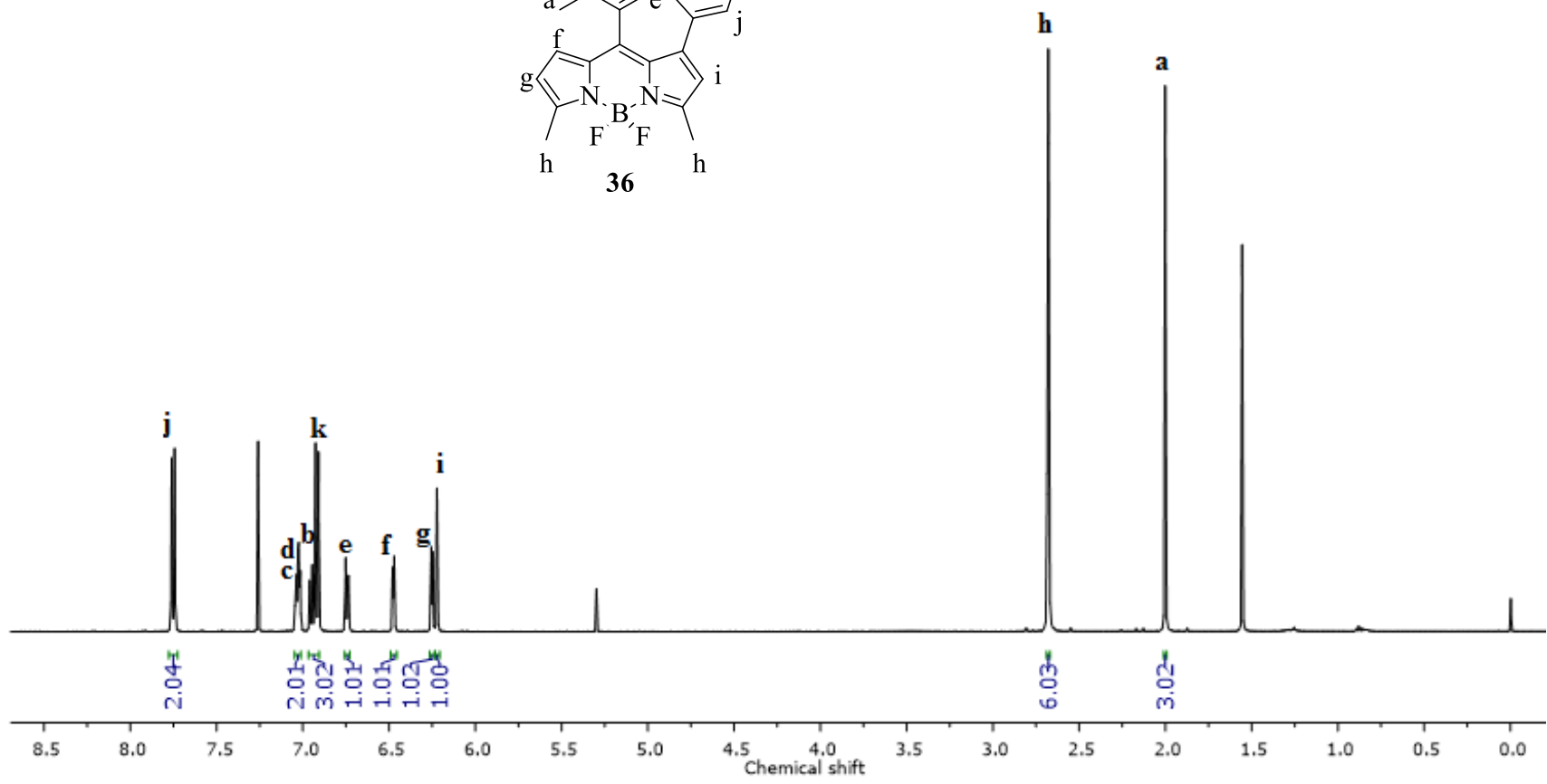
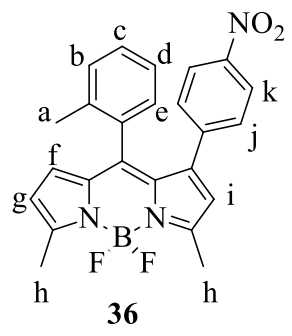


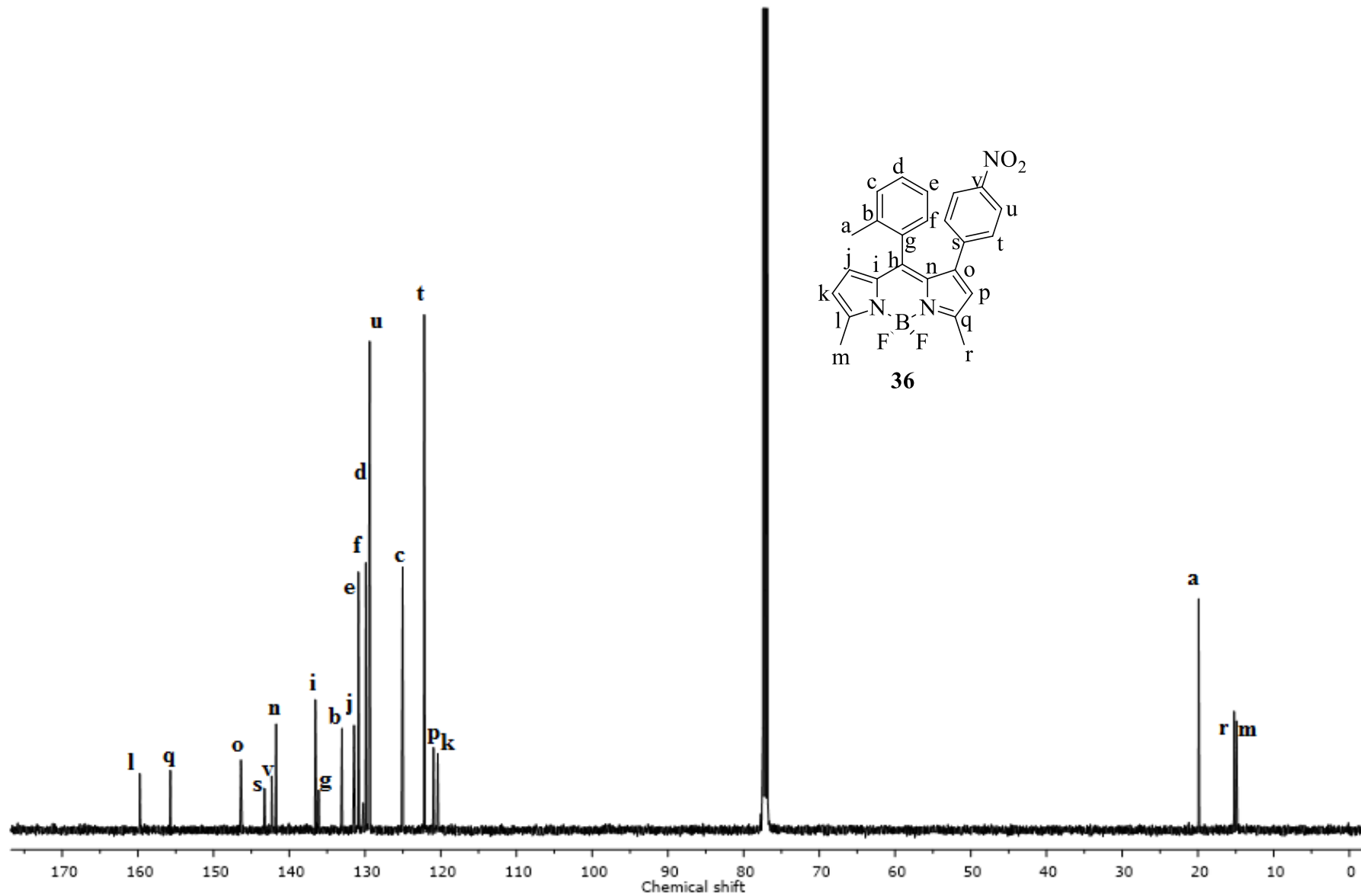


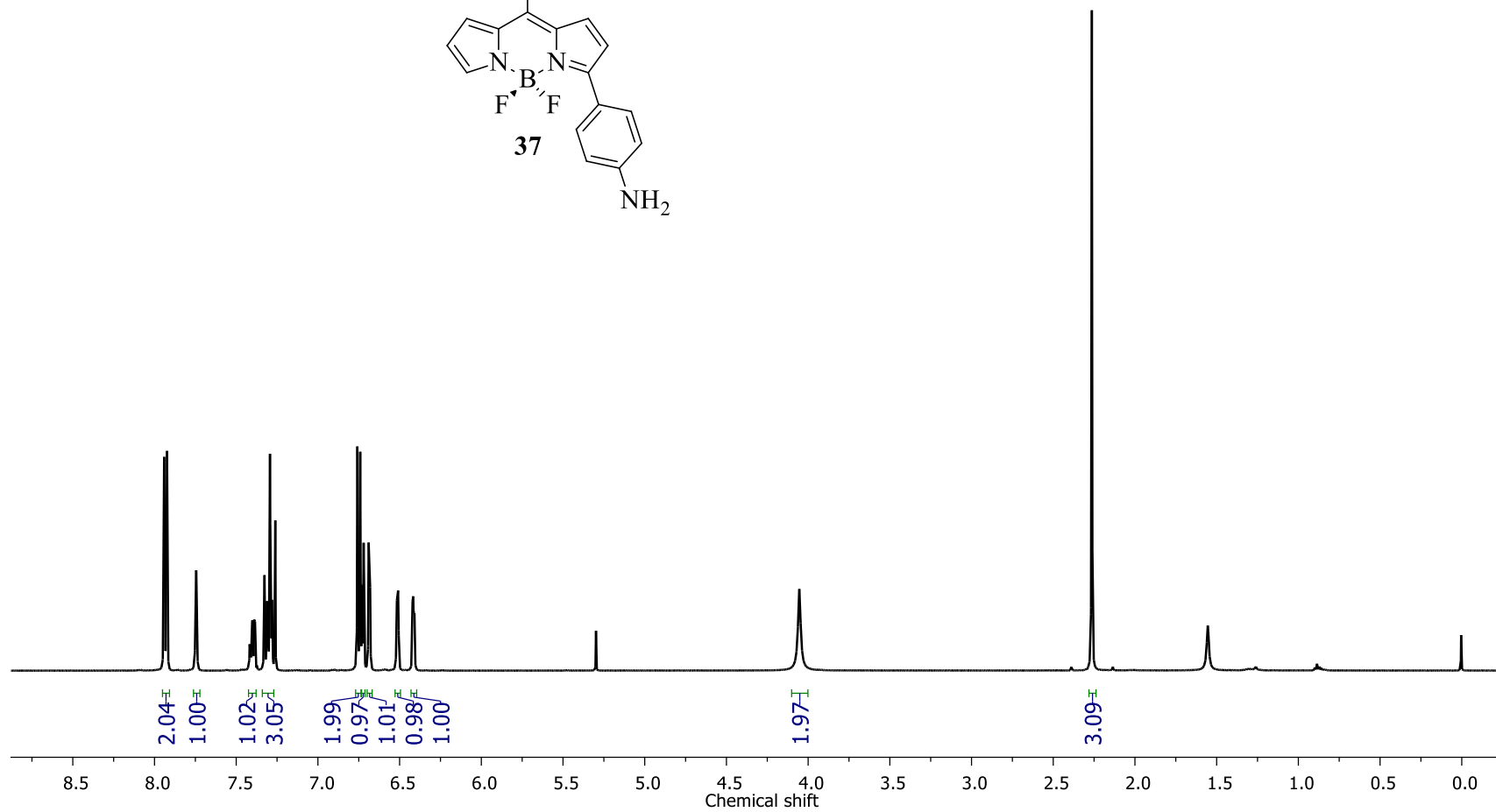
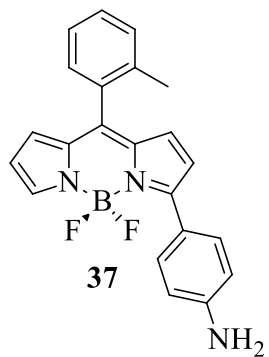


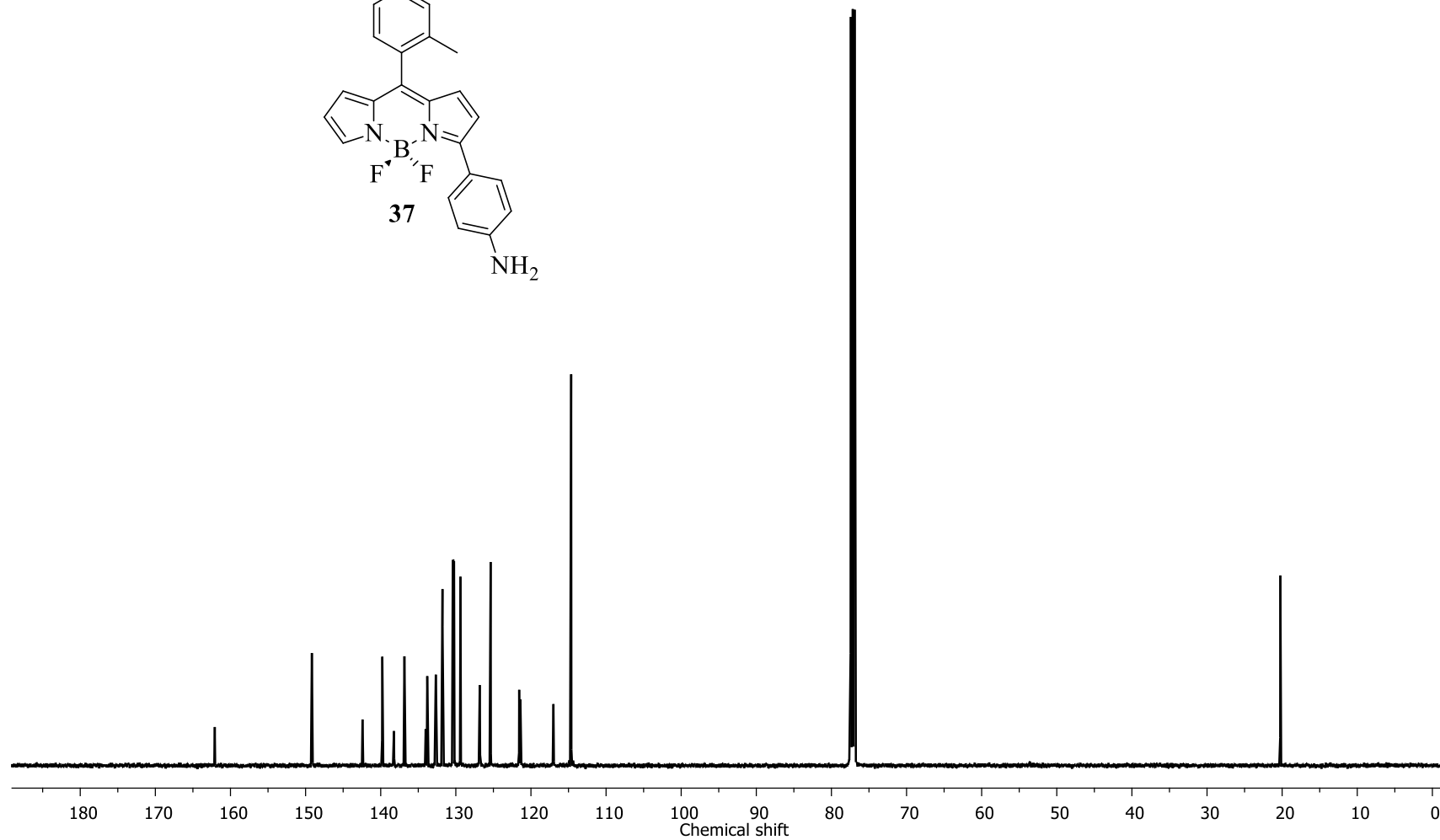
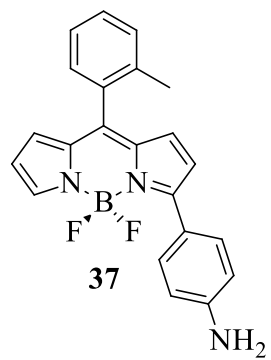


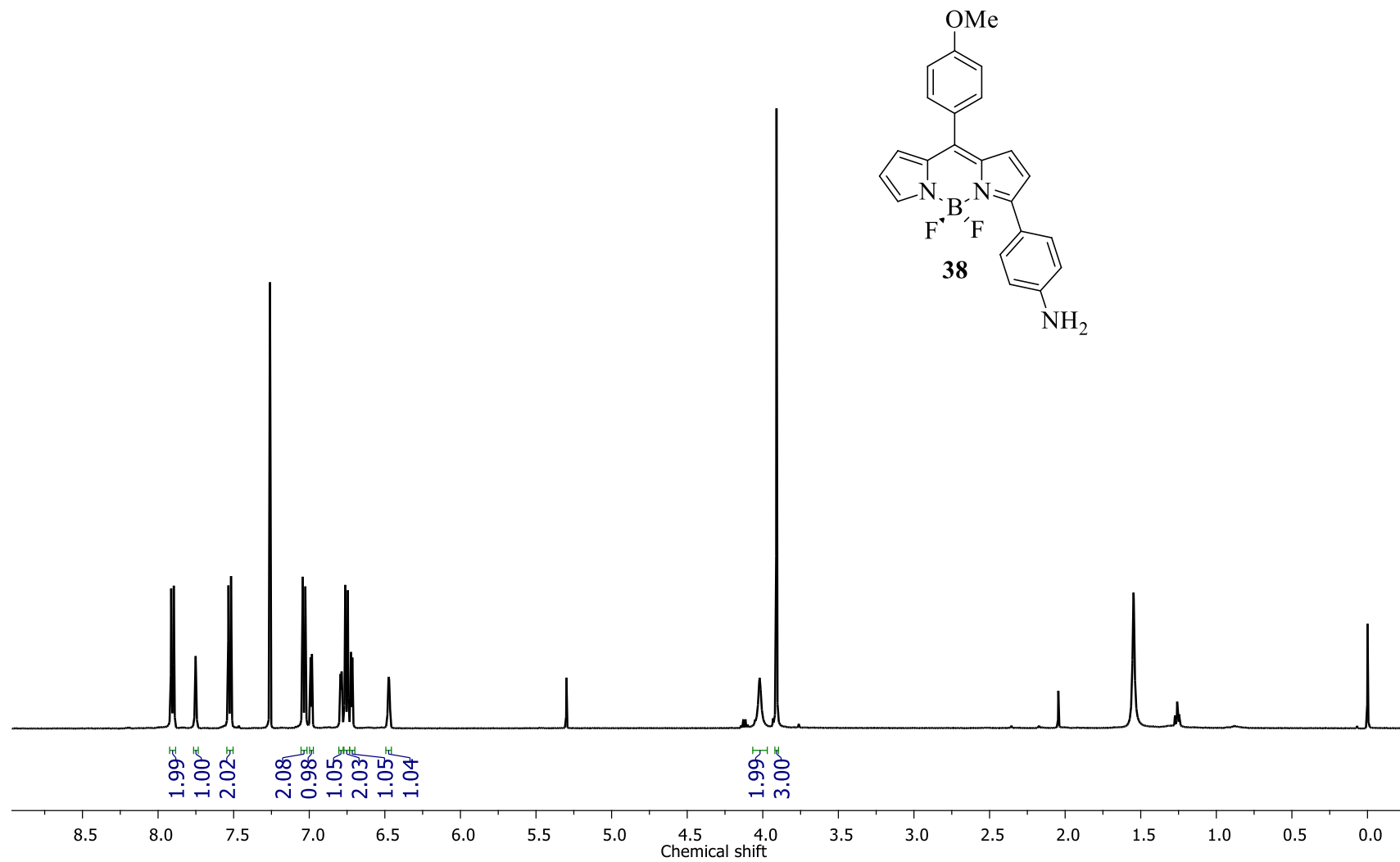


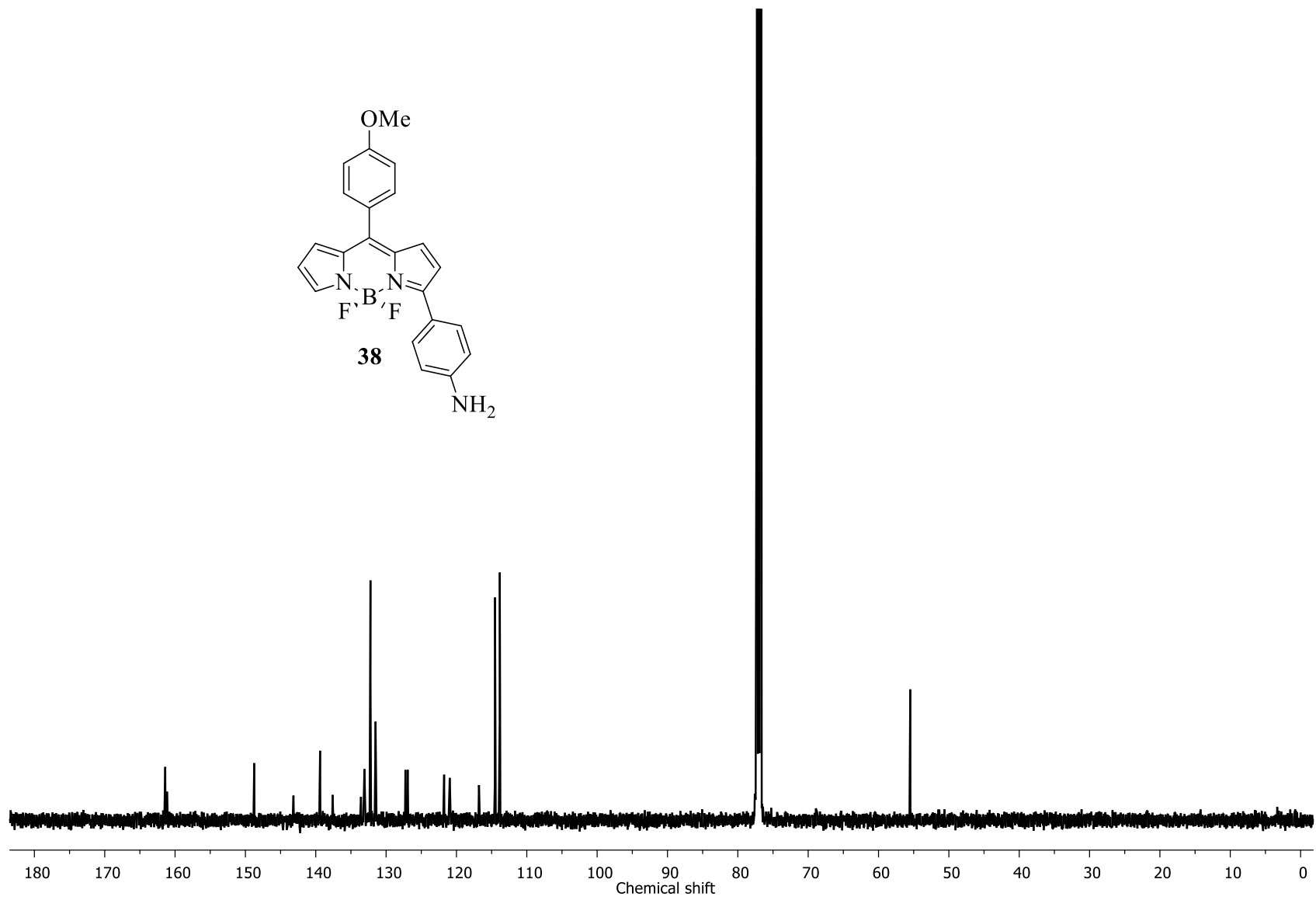
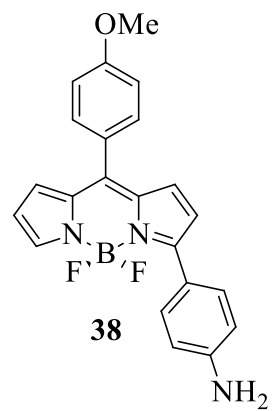


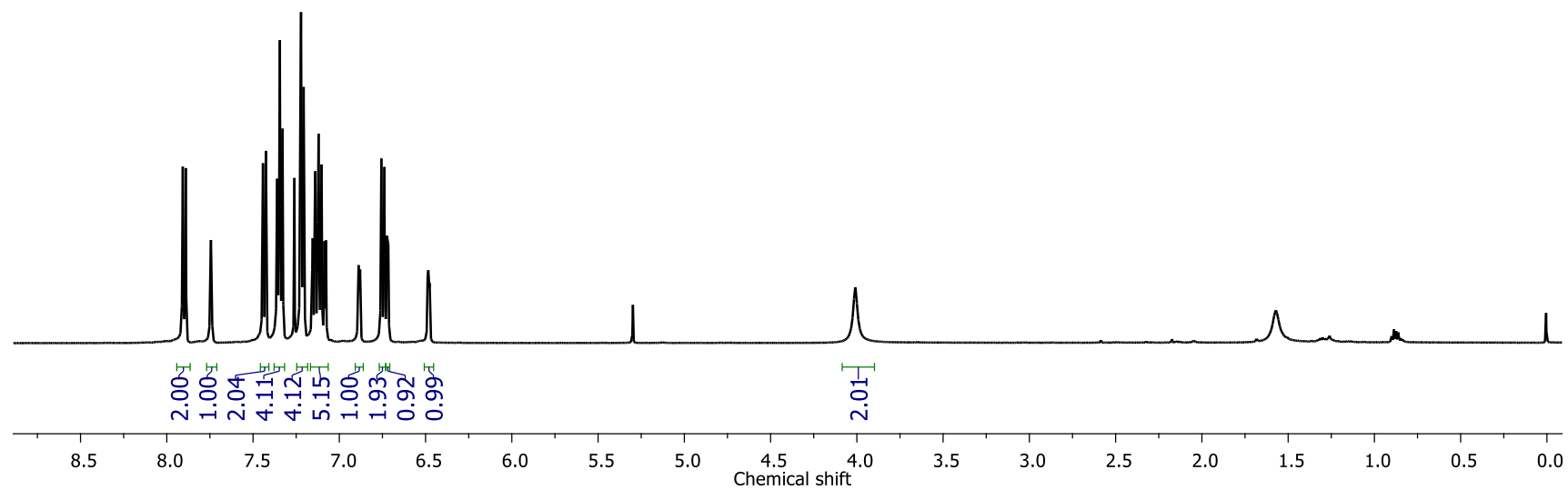
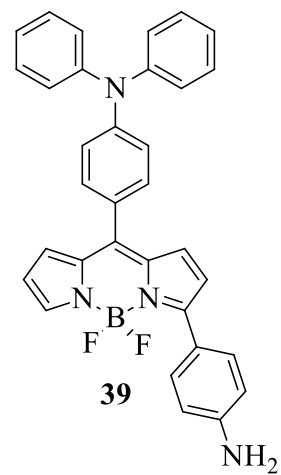


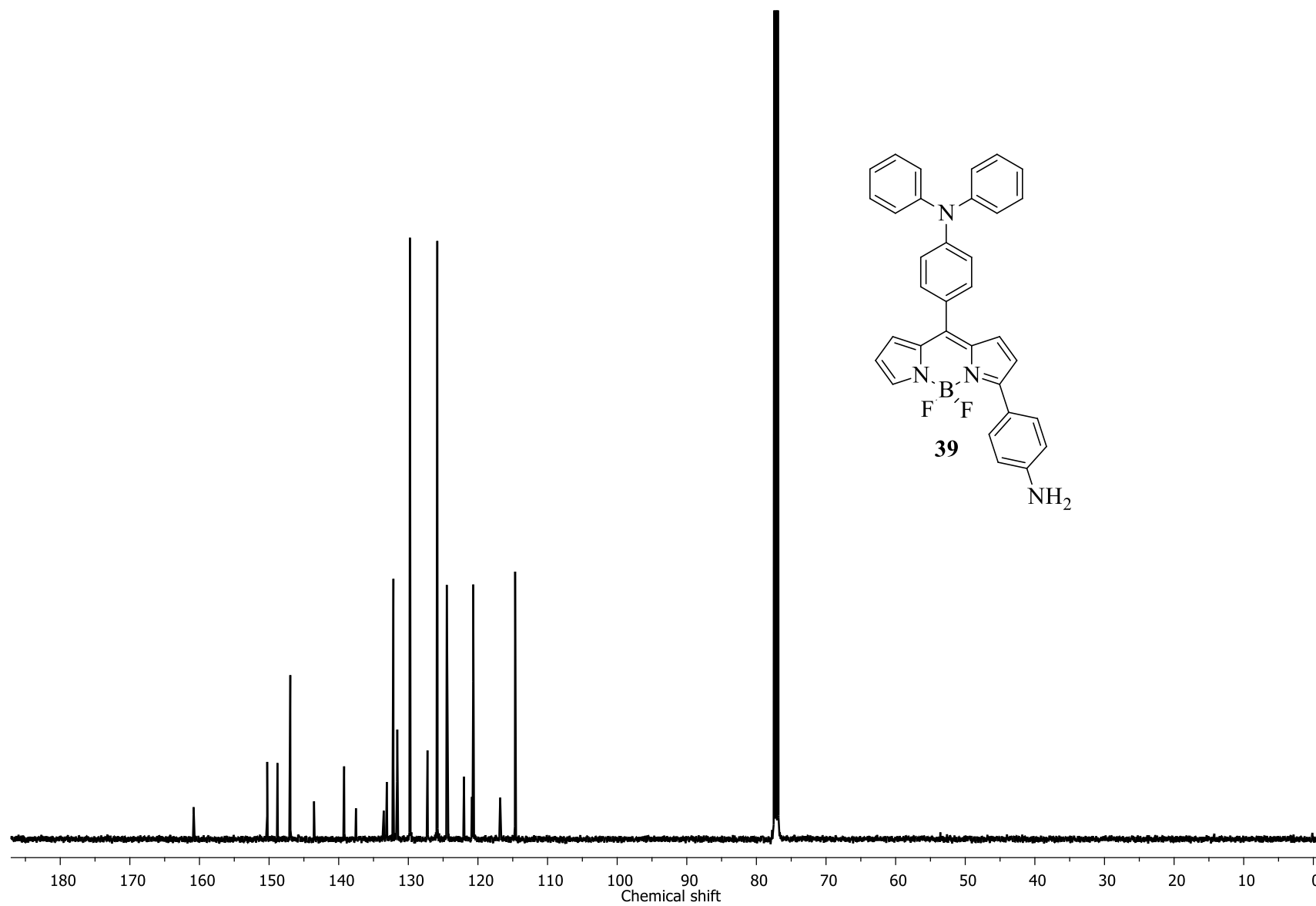


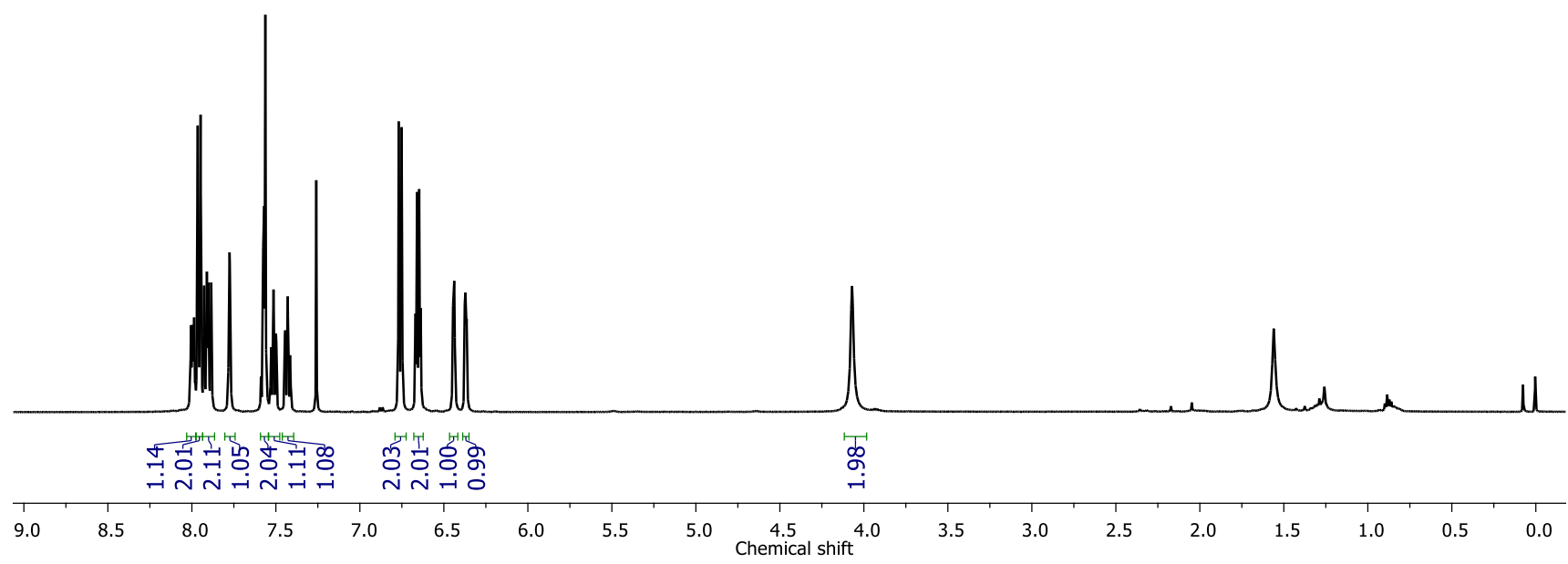
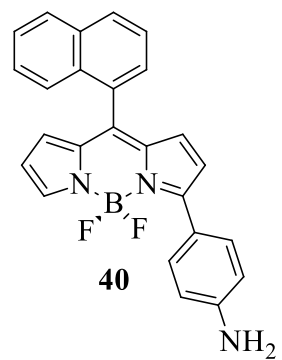


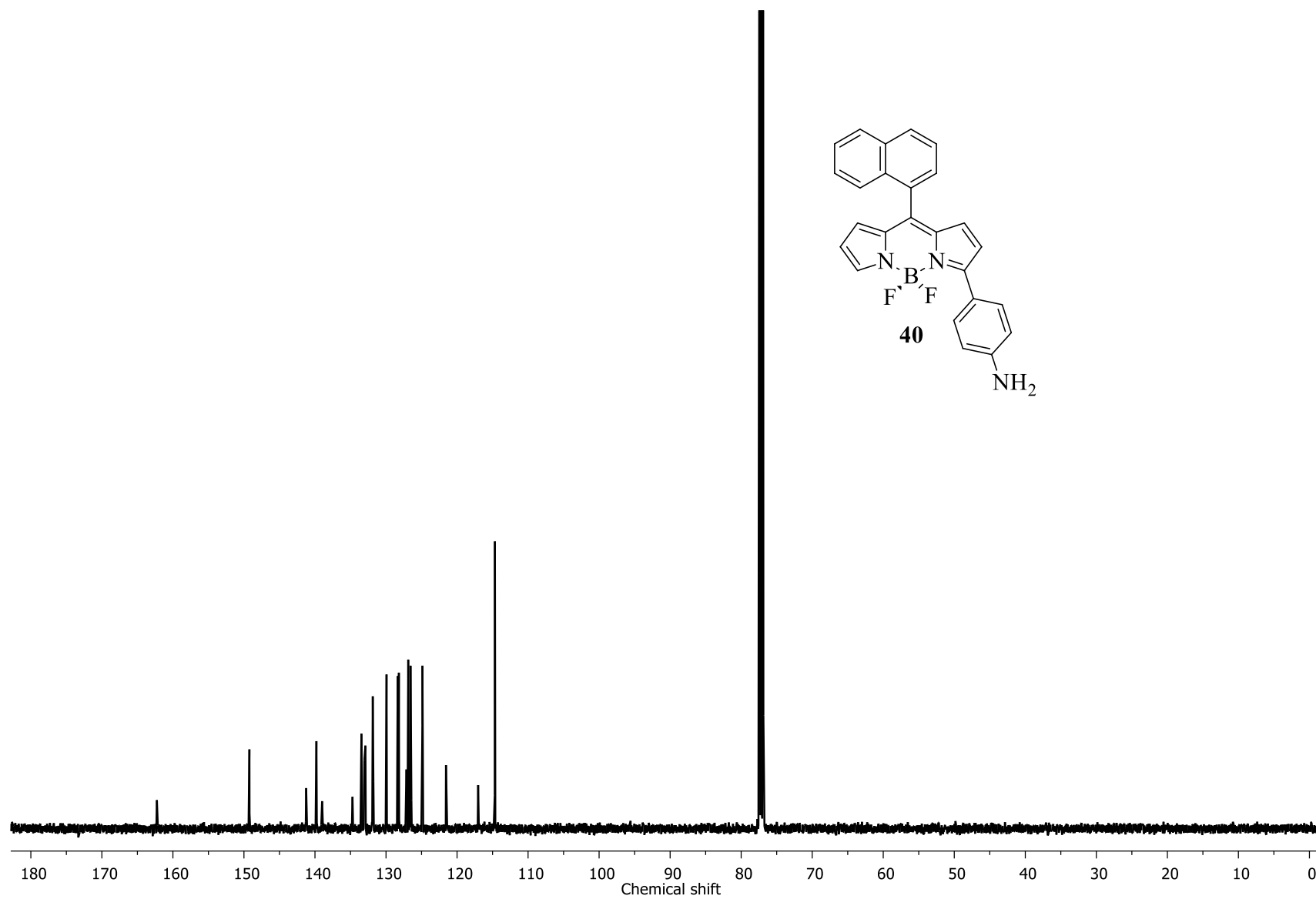


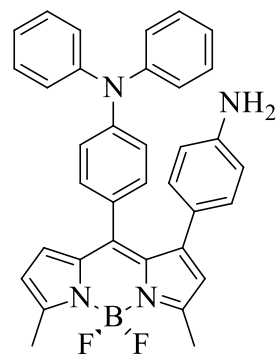




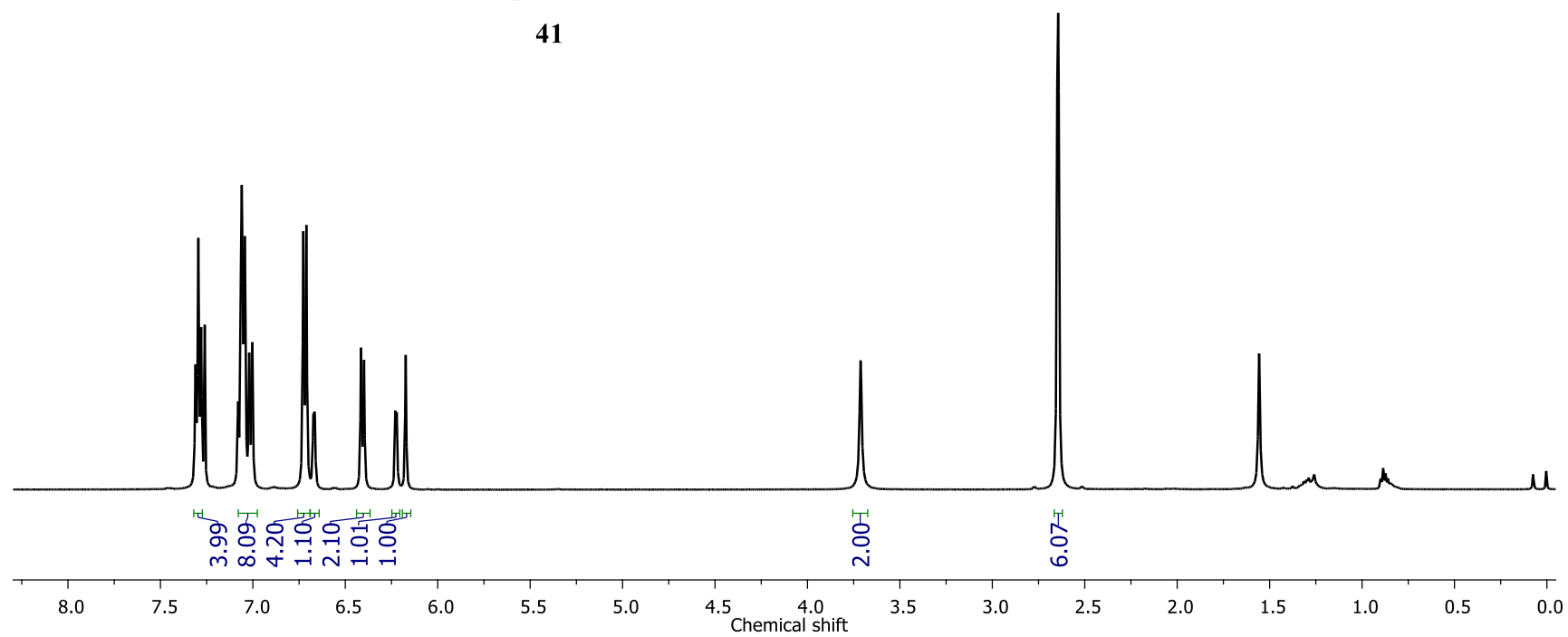


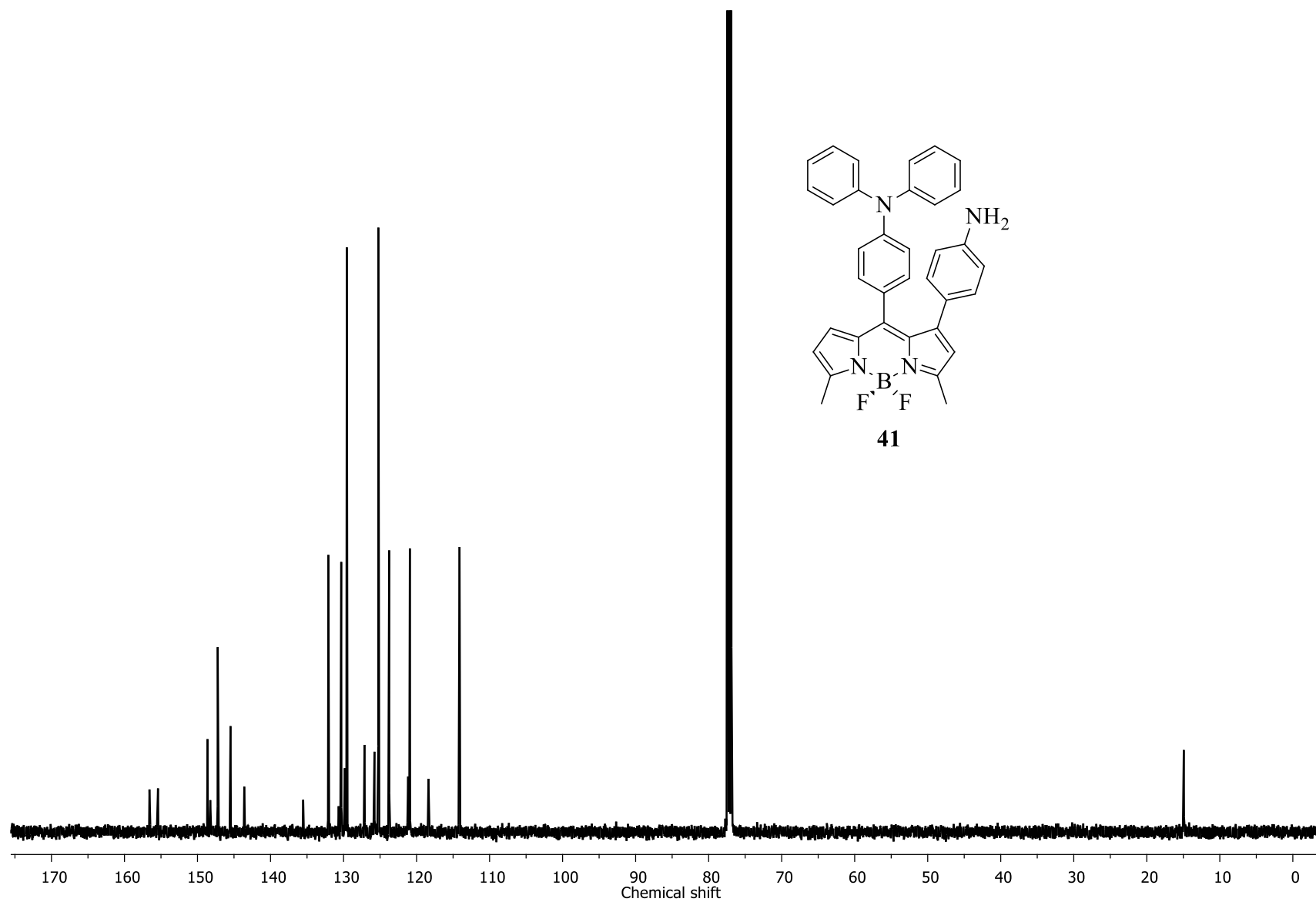






41





Capítulo III

Nuevas formas de generación de bencinos altamente funcionalizados y su aplicación en síntesis

INTRODUCCIÓN

El bencino o arino, es sin duda uno de los intermediarios más estudiados en el área de la química orgánica.¹¹⁷

A la fecha, se han realizado un número considerable de cálculos referentes al bencino, esto para intentar entender el cambio en la reactividad comparado contra sus análogos lineales.

Estos estudios sugieren que, la distorsión del triple enlace en el bencino da como resultado un traslape reducido de los orbitales p en el plano, y por consiguiente, una energía menor del triple enlace, lo cual genera la alta reactividad de este intermediario (Figura 3.1).¹¹⁸

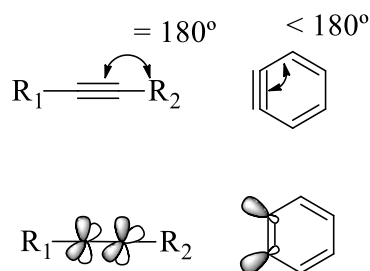


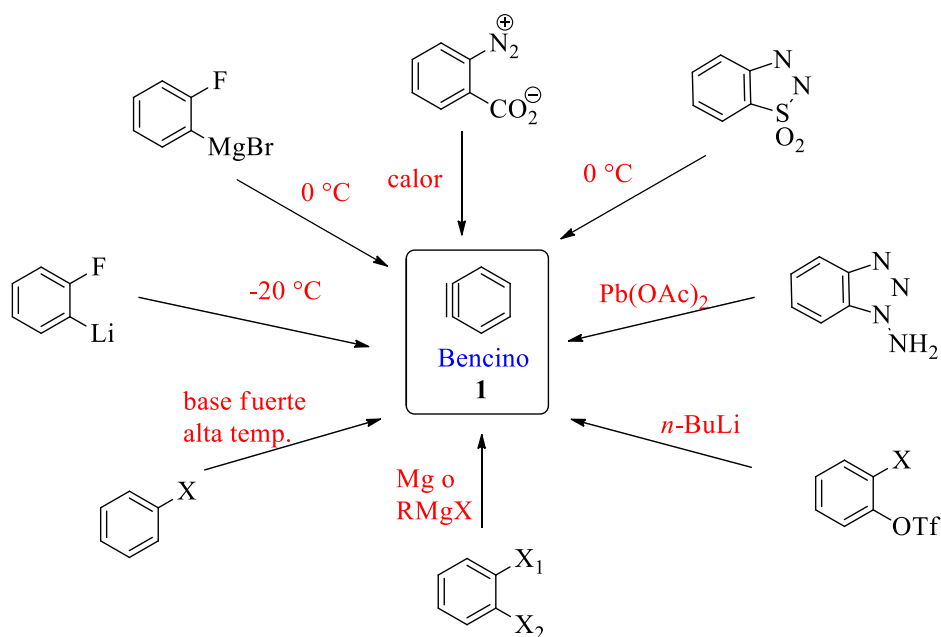
Figura 3.1. Diferencia entre el bencino y alquinos.

Por ejemplo, se ha calculado que la fuerza de enlace de la triple ligadura disminuye de 76 kcal mol^{-1} en el acetileno a alrededor de 35 kcal mol^{-1} en el ciclohexino.¹¹⁹ Además, estudios computacionales indican que las restricciones geométricas provocan una reducción significativa en la energía del orbital LUMO de 6.41 eV para el 2-butino a 1.33 eV para el bencino,¹²⁰ sorpresivamente la energía del orbital HOMO se mantiene sin cambios significativos.

Después de los primeros experimentos realizados por el profesor J. D. Roberts que después resultaron en la primera estructura propuesta para el bencino **1**,¹²¹ el área de la química orgánica sigue reconociendo el gran potencial que éste intermediario posee, ya que ha sido utilizado en la síntesis de una gran cantidad de productos naturales.

Particularmente, se sabe que los arinos y sus variantes funcionalizadas, ofrecen la ventaja estratégica de poder llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo en un solo paso, a menudo de manera regioselectiva.¹²²

Inicialmente, el alcance en aplicaciones sintéticas para esta metodología era muy limitada, esto debido a las condiciones tan drásticas que se necesitaban para obtenerlos.¹²³ Muchos de éstos métodos utilizan bases fuertes como el *n*-BuLi, bajas o altas temperaturas como se muestra en el Esquema 3.1.

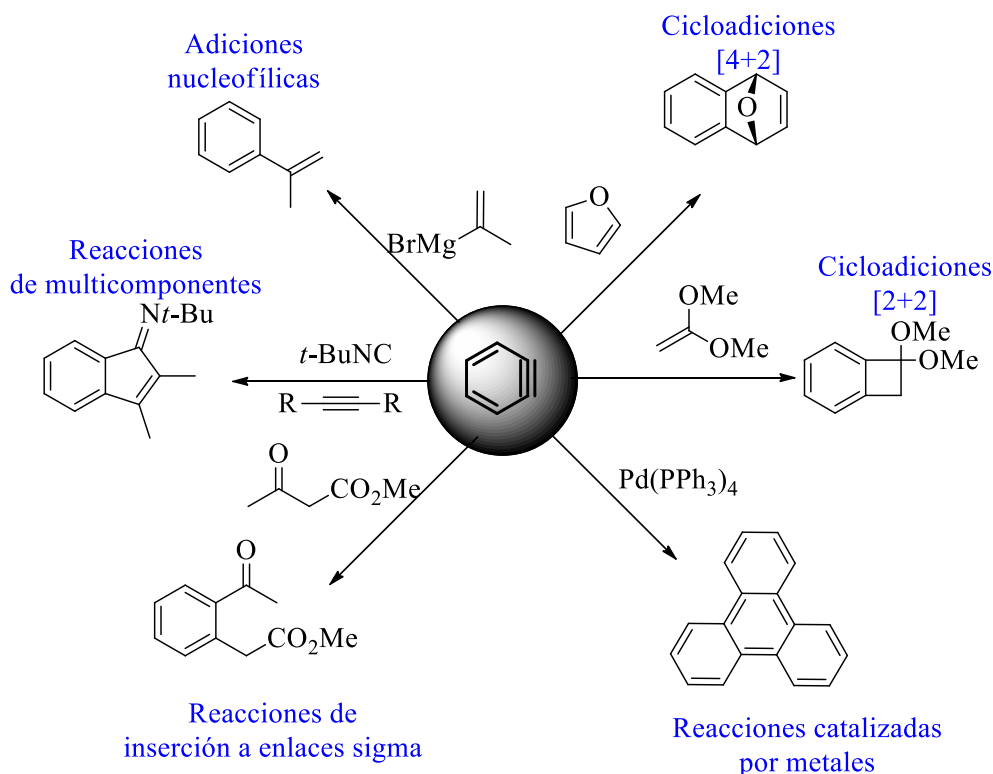


Esquema 3.1. Métodos para la generación de bencinos.

En la última década, su uso ha incrementado a la par del aumento en cantidad de métodos disponibles que permiten su fácil generación, todo esto a partir de nuevos precursores que pueden ser sometidos a condiciones de reacción más suaves.¹²⁴

La importancia de este intermediario radica principalmente en las diferentes transformaciones a las que puede ser sometido. Estas transformaciones se dividen en 4 tipos principalmente: adiciones nucleofílicas,¹²⁵ reacciones de inserción a enlaces

sigma,¹²⁶ reacciones de cicloadición [4+2]¹²⁷, [2+2]¹²⁸ y reacciones catalizadas por metales.¹²⁹ Esto se puede apreciar de mejor forma en el Esquema 3.2.



Esquema 3.2. Reacciones en las que participa el bencino.

La aplicación de este intermediario es muy amplia, de hecho, una de las áreas que ha tomado al bencino como plataforma para sintetizar moléculas complejas, es la síntesis total de productos naturales. Enseguida se muestran algunos ejemplos en la Figura 3.2.

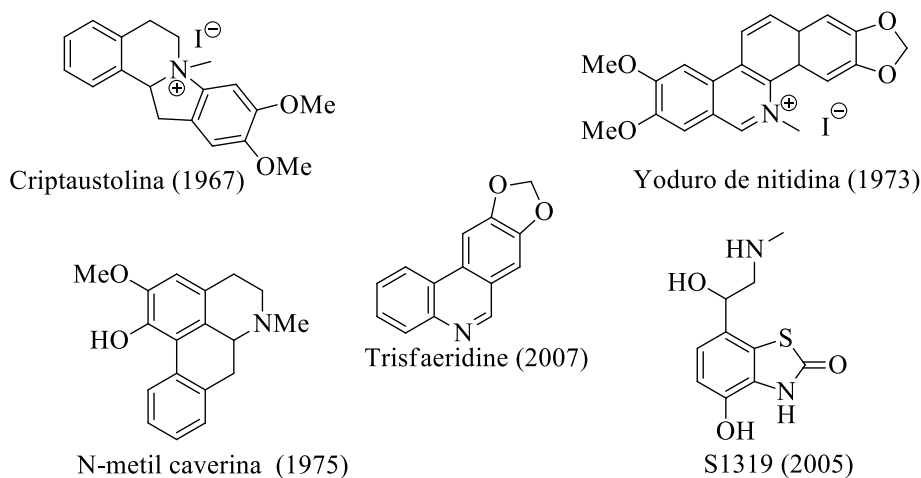
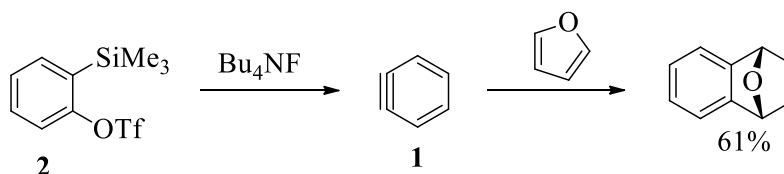


Figura 3.2. Algunos productos naturales que han sido preparados utilizando el bencino.

Como hemos visto hasta ahora, los métodos para generar el bencino no son sencillos y mucho menos generales. Sin embargo, en 1983, el profesor Kobayashi¹³⁰ y colaboradores reportaron un método muy suave para la generación de este intermediario, todo esto a partir de triflatos *o*-silil arílicos **2** y una fuente de fluoruro (Esquema 3.3).

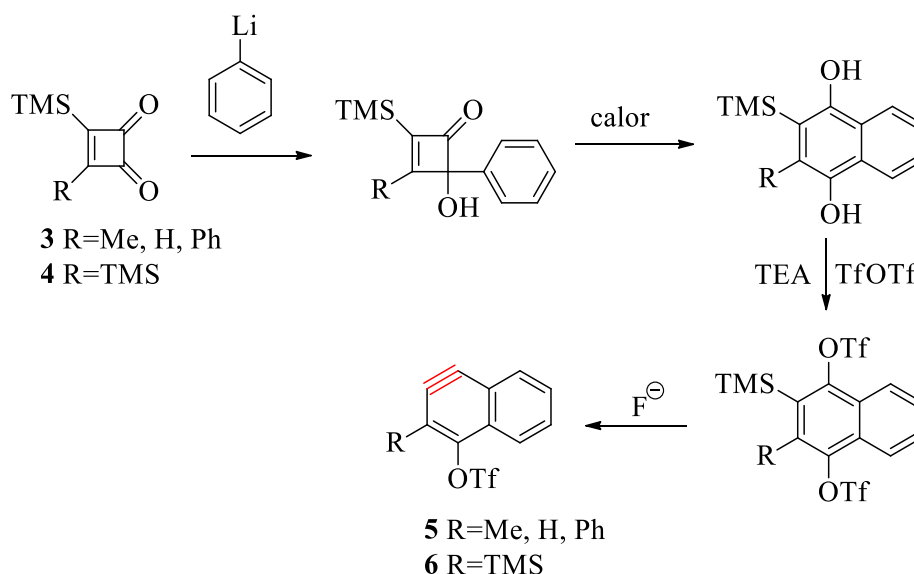


Esquema 3.3. Síntesis del bencino utilizando condiciones suaves.

La aportación del profesor Kobayashi a esta química es bastante buena tomando en cuenta el gran número de aplicaciones que ésta química presenta, pero como se puede observar, los materiales de partida utilizados carecen de total diversidad estructural, de hecho hoy en día no existe una metodología general que sea robusta, eficiente y que permita preparar derivados de **2** más elaborados.¹³¹

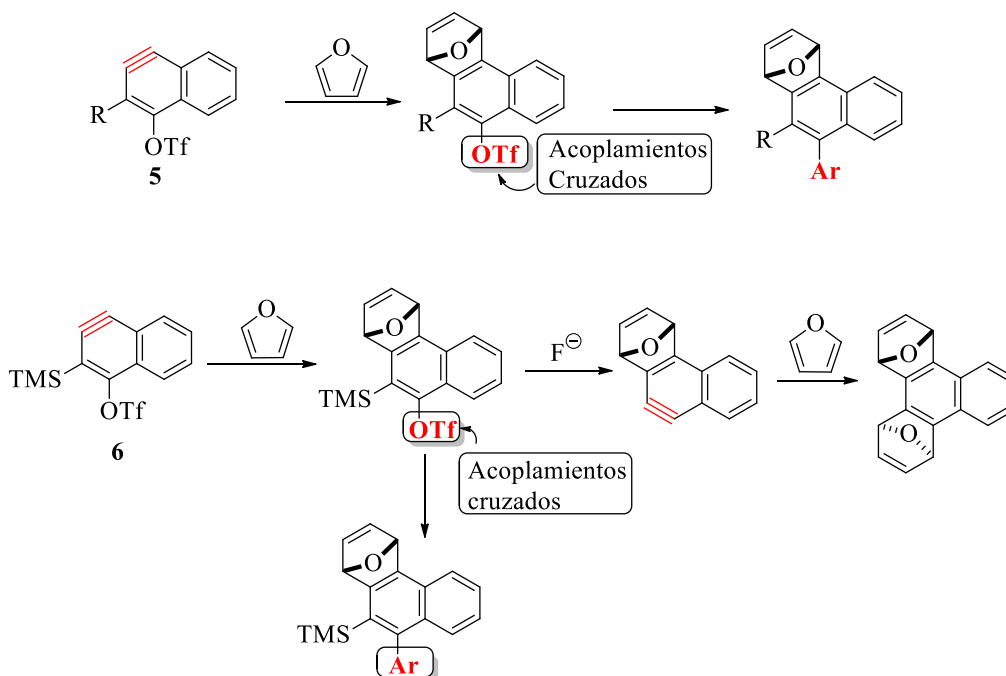
3.1 PROPUESTA

Por todo ésto, nos dimos a la tarea de proponer la síntesis de los materiales de partida **3** y **4**. Proponemos que estos derivados pueden ser sometidos a una reacción de adición nucleofílica, después de llevar a cabo una reacción de expansión que es ya conocida y generar la hidroquinona, nos generaría que los grupos hidroxilo y TMS se posicionen en posición *orto*. Posterior reacción de triflación de los oxhidrilos generarían el triflato *o*-silil arílico, el cual sería el precursor del bencino con una variedad de grupos funcionales adicionales (Esquema 3.4).



Esquema 3.4. Propuesta general.

Esta propuesta presenta una ventaja adicional. Si observamos los intermediarios **5** y **6**, nos podemos dar cuenta que, después de haber llevado a cabo la reacción en la cual está involucrado el bencino, existen grupos adicionales con los cuales podemos realizar funcionalizaciones posteriores como se muestra en el Esquema 3.5.



Esquema 3.5. Reacciones adicionales para **5** y **6**.

Por ejemplo, con el intermediario **5** es posible llevar a cabo un acoplamiento cruzado con el triflato. O bien, con el intermediario **6** es posible llevar a cabo otra reacción

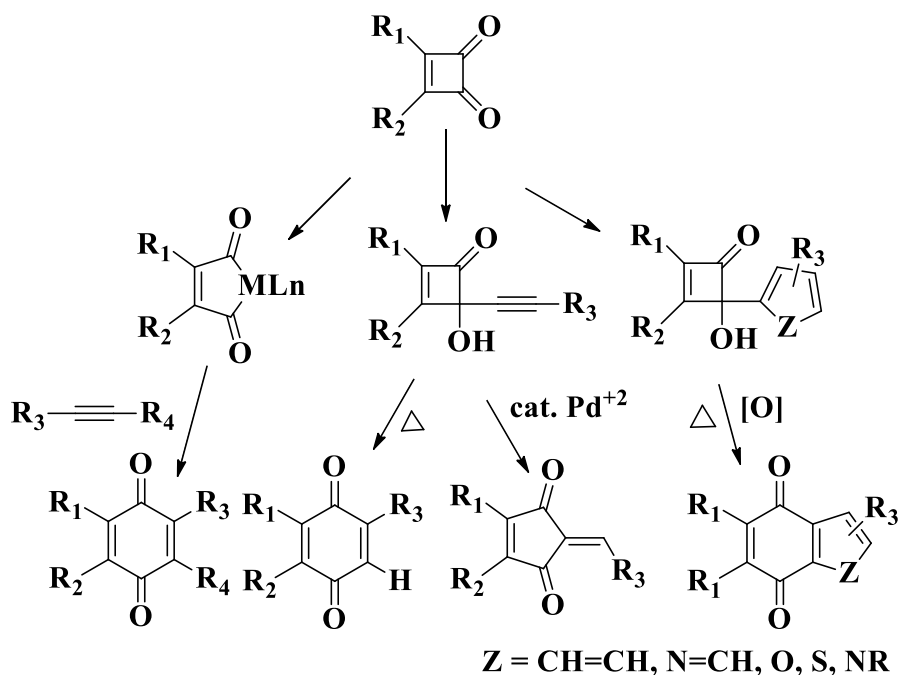
para obtener de nuevo un bencino, o llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado con el triflato (Esquema 3.5).

Ahora bien, para poder llevar a cabo esta propuesta, proponemos el uso de una ciclobutendiona como material de partida. En nuestro grupo de investigación se ha trabajado ya con este precursor y consideramos que es un excelente material de partida.

De hecho, también otros grupos de investigación remarcan la gran versatilidad que este tipo de compuestos presentan, sin embargo, los estudios iniciales sobre la ciclobutendiona se vieron limitados debido a su singular estabilidad,¹³² reactividad hacia nucleófilos¹³³ y la aromaticidad que presentan los oxaaniones.¹³⁴

Derivados de la ciclobutendiona presentan una gran aplicabilidad en varios campos. Éstos pueden ser utilizados como sensores iónicos,¹³⁵ ligandos,¹³⁶ además presentan actividad biológica como agentes antitumorales,¹³⁷ se utilizan en materiales ópticos no lineales¹³⁸ y en fotoconductores¹³⁹ por mencionar algunos ejemplos.

Además de las propiedades antes mencionadas, las ciclobutendionas son excelentes materiales de partida para la síntesis de una amplia variedad de moléculas altamente funcionalizadas,¹⁴⁰ como las quinonas y benzoquinonas (Esquema 3.6).



Esquema 3.6. Obtención de quinonas y benzoquinonas.

Hasta ahora, se ha hablado de la gran importancia y versatilidad que las ciclobutendionas poseen, no solo en el área farmacéutica sino también en la ciencia de los materiales, sin embargo, uno de los grandes beneficios que ofrecen las ciclobutendionas es la variada cantidad de métodos de preparación, durante las últimas décadas destacan las siguientes metodologías:

3.2 Síntesis de Ciclobutendionas por adiciones térmicas o fotoquímicas

-*Cicloadiciones que involucran alquinos.* La cicloadición térmica de tetrafluoroeteno al fenilacetileno, da origen a la primera fenilciclobutendiona reportada.¹⁴¹

-*Cicloadiciones que involucran alquenos.* Una síntesis optimizada de la ciclobutendiona y derivados del ácido escuarílico fue llevada a cabo por la cicloadición [2+2] de tetraalcoxietenos con alquilcetenas,¹⁴² clorocetenas,¹⁴³ oxicetenas,¹⁴⁴ o trimetilsililcetenas.¹⁴⁵

3.3 Ciclobutendionas vía complejos de metales de transición.

La oxidación de tetrakis(dietilamino)ciclopentadienona con bromo, así como también mediante un medio electroquímico, proporcionan una novedosa e interesante ciclobutendiona.¹⁴⁶

3.4 Ciclobutendionas a partir de derivados del ciclopropeno.

Los isonitrilos reaccionan con ciclopropenonas para dar ciclobutendionas en la presencia de trifenilfosfina vía una iminociclobutenona.¹⁴⁷

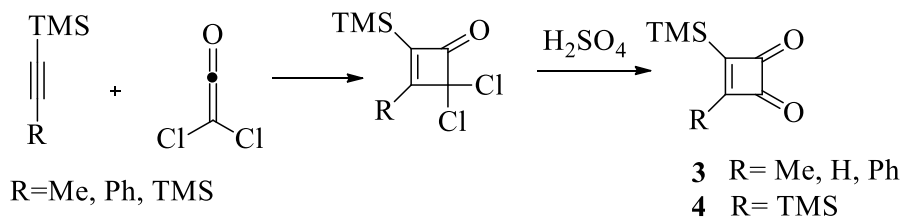
3.5 Ciclobutendionas a partir de esteres escuarílicos.

Los derivados alquilciclobutendionas son preparados por la reacción de dietilescuarilato con reactivos de Grignard en bajos rendimientos. Los profesores Moore¹⁴⁸ y Liebeskind¹⁴⁹ desarrollaron independientemente procesos eficientes para aumentar los rendimientos de dichos derivados.

3.6 METODOLOGÍA

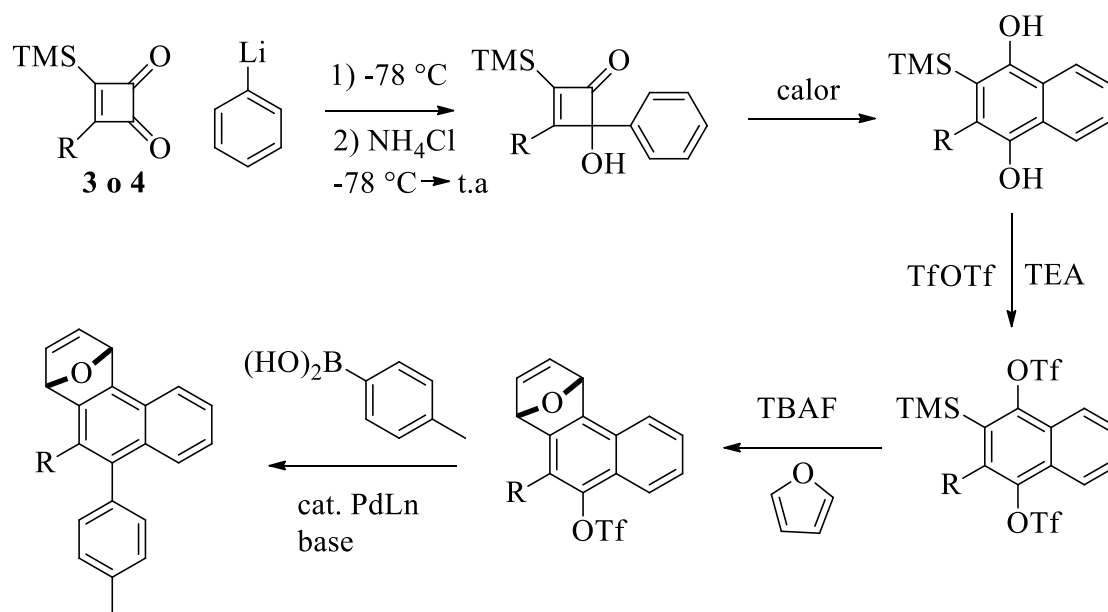
Como se puede observar, a lo largo de las últimas décadas ha surgido una amplia variedad de métodos para la síntesis de ciclobutendionas. La metodología que nosotros

proponemos utilizar para preparar los derivados de la ciclobutendiona se muestra en el Esquema 3.7.¹⁵⁰



Esquema 3.7. Síntesis de **3** y **4**.

Teniendo los materiales de partida **3** y **4**, se comenzará evaluando el concepto de manera más específica con la secuencia mostrada en el Esquema 3.8.

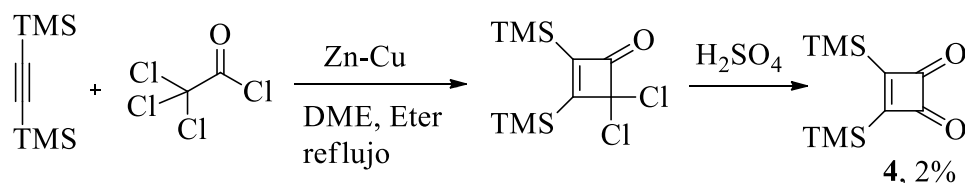


Esquema 3.8. Primera secuencia de reacciones para probar el concepto.

Una vez que se haya probado el concepto se evaluará el alcance y limitaciones del método.

3.7 RESULTADOS

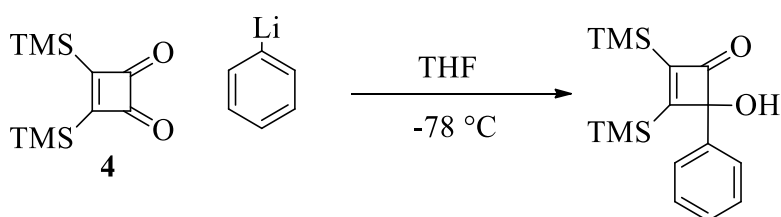
Llevamos a cabo primeramente la síntesis de nuestros materiales de partida, lo hicimos llevando a cabo una reacción [2+2] entre el alquino y el cloruro de tricloroacetilo (Esquema 3.9).



Esquema 3.9. Secuencia para preparar **4**.

Después de obtener **4**, se intentó la adición de diferentes derivados litiados, los resultados se muestran en la Tabla 3.1.

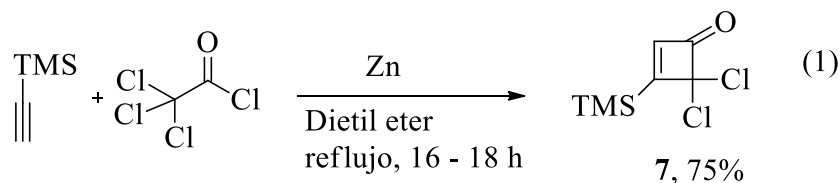
Tabla 3.1. Reacción de adición de reactivos de litiados sobre **4**.



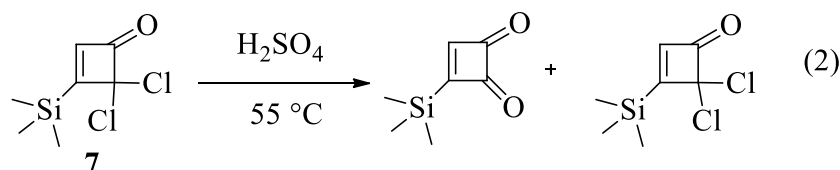
Entrada	R-Li	Observaciones
1	Ph-Li	Formación de 5 nuevas bandas en CCF, y el material de partida no se consume por completo
2	Ph-Li (exceso)	Formación de 6 nuevas bandas en CCF, ninguna mayoritaria y el material de partida no se consume por completo
3	<i>n</i> -BuLi	No hubo reacción
4	Ph-Li / AlCl ₃	Formación de 6 nuevas bandas en CCF, ninguna mayoritaria, el material de partida se consume.

Como podemos observar, los resultados obtenidos no son buenos. En la entrada 1 y 2 se observa casi el mismo comportamiento, incluso utilizado un exceso del fenil litio, no fue posible favorecer la formación de una de las nuevas bandas. En la entrada 3, se observó nula reacción con el *n*-butil litio. Cuando se utilizó un ácido de Lewis (esto para intentar activar uno de los carbonilos) se obtienen demasiados subproductos.

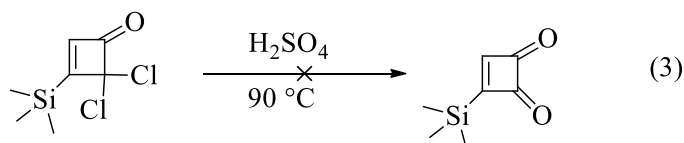
Viendo estos resultados decidimos evaluar la reactividad de una ciclobutendiona no simétrica, para esto nos dimos a la tarea de preparar **7** de acuerdo a la ec.1.



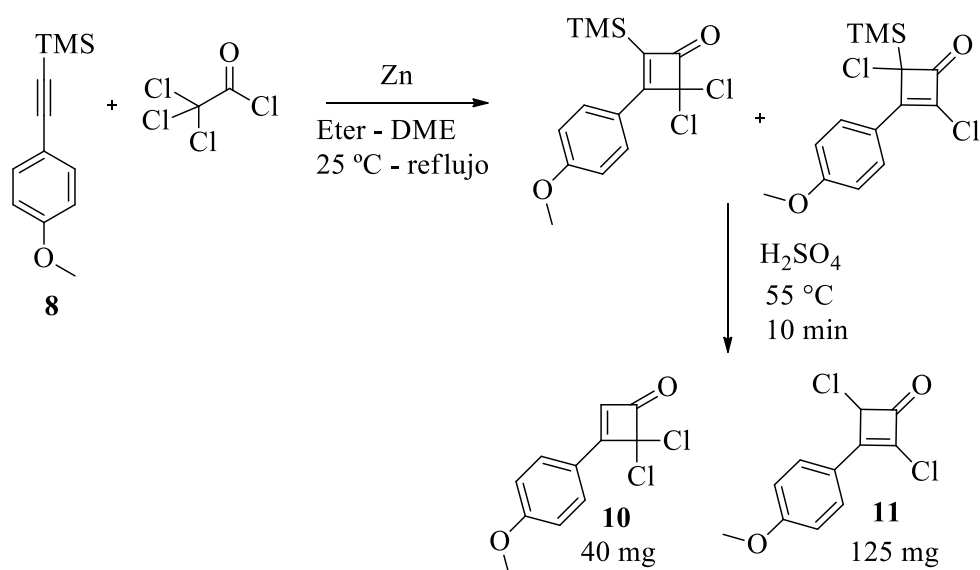
Después, intentamos llevar a cabo la reacción de hidrólisis para obtener la ciclobutendiona de acuerdo a la ec. 2. Sin embargo, se obtiene una mezcla con factores de retención muy similares del producto hidrolizado más **7**.



Para intentar formar solo el producto, se decidió elevar la temperatura de la reacción buscando consumir por completo el material de partida (ec. 3). Sin embargo, el producto nuevo que se forma no fue el deseado.



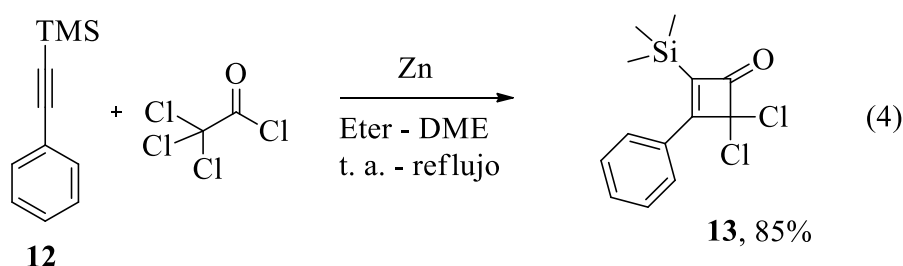
Debido a que la reacción de hidrólisis para este material de partida no está reportada en la literatura, decidimos preparar una que si lo estuviera. Para esto, preparamos el alquino **8** y llevamos a cabo la secuencia de reacción mostrada en el esquema 3.10.



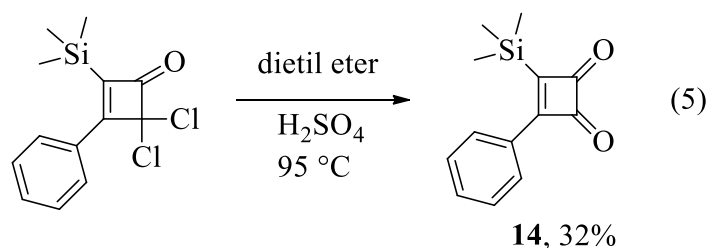
Esquema 3.10. Secuencia de reacciones para preparar una ciclobutendiona no simétrica.

En este caso, después de llevar a cabo la reacción de **8** con el cloruro de tricloroacetilo, obtenemos una mezcla de compuestos que resulta muy complicada de separar. Aun así, decidimos llevar a cabo la reacción de hidrólisis con H_2SO_4 , lamentablemente el resultado que obtuvimos fue la desililación de los materiales de partida para dar **10** y **11**.

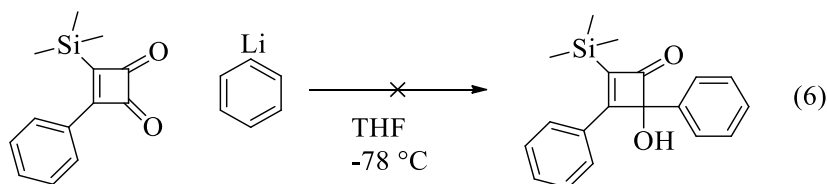
A la par preparamos también el alquino **12** y llevamos a cabo la misma secuencia de reacción, se obtiene **13** con buen rendimiento (ec. 4).



Enseguida llevamos a cabo la reacción de hidrólisis, **14** se obtuvo con un rendimiento similar al reportado en la literatura (ec. 5).



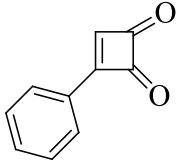
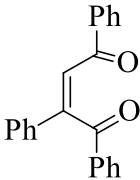
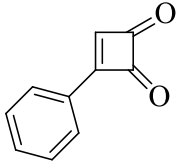
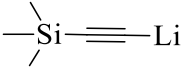
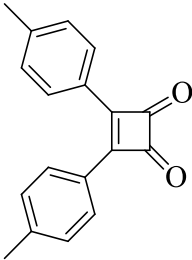
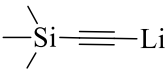
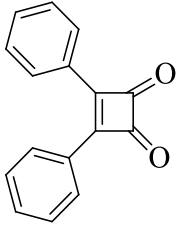
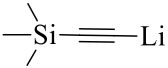
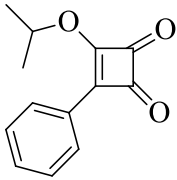
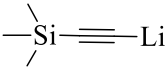
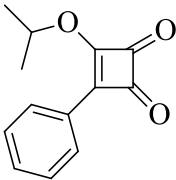
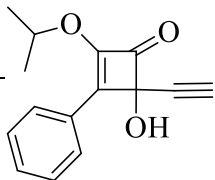
Ya con **14** en nuestras manos, decidimos probar la adición de fenil litio sobre éste utilizando las condiciones de reacción mostradas en la ec. 6



Lamentablemente, en la reacción se observa un perfil muy similar al observado para la ciclobutendiona simétrica. Se obtienen al menos 6 nuevas bandas y ninguna de ellas fue mayoritaria.

En este punto decidimos llevar a cabo la síntesis de diferentes aril ciclobutendionas, simplemente para evaluar la adición de nucleófilos hacia éstas e intentar entender un poco la reactividad que estamos observando. Los resultados se muestran en la Tabla 3.2.

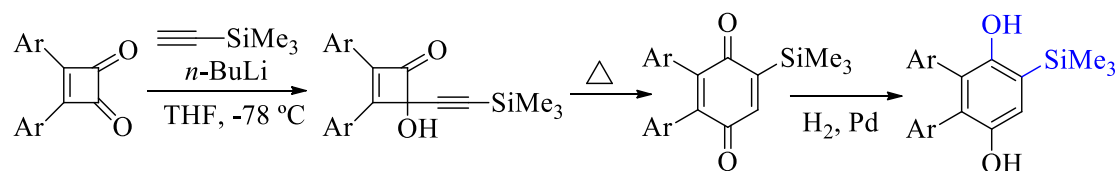
Tabla 3.2. Reacción de adición de derivados litiados hacia diferentes ciclobutendionas.

Entrada	Ciclobutendiona	R-Li	Resultado y observación
1		Ph-Li	 32%
2			Al menos 8 nuevas bandas se formaron en CCF, ninguna mayoritaria
3			Al menos 5 nuevas bandas se formaron en CCF, ninguna mayoritaria
4			Al menos 6 nuevas bandas se formaron en CCF, ninguna mayoritaria y el material de partida no se consumió por completo
5			 +  27%

Condiciones: Ciclobutendiona (1 equiv), RLi (1.2 equiv), THF, -78 °C.

Como podemos observar, la adición de nucleófilos no es tan sencilla ni general como se pensaba. En la entrada 1 por ejemplo, obtenemos el producto de la doble adición y apertura del ciclo, lo cual se sabe puede suceder de acuerdo a lo reportado por Müller.¹⁵¹

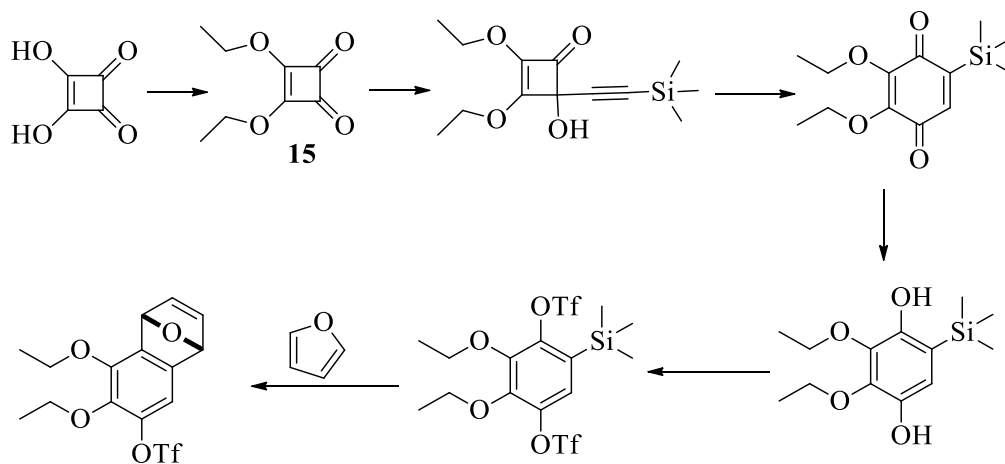
En las entradas 2-5 decidimos intentar la adición del acetiluro de trimetil sililo, pensando que, después de la adición y de la reacción de expansión, obtendríamos una benzoquinona que bajo condiciones de reducción nos dejaría los grupos funcionales oxhidrilo y TMS adyacentes, lo cual estamos buscando (Esquema 3.11).



Esquema 3.11. Secuencia de adición de un alquino a aril ciclobutendionas.

Sin embargo, el mejor resultado se observa en la entrada 5, en la cual podemos detectar por RMN la presencia del producto de adición, pero desililado, lo cual también se sabe puede suceder.¹⁵²

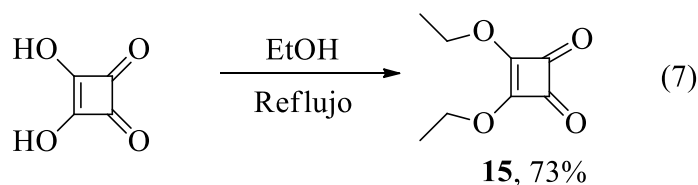
Tomando en cuenta todo lo observado hasta este punto, decidimos replantear la propuesta. Se sabe que la reacción de adición del trimetil silil acetileno se lleva a cabo de buena forma sobre **15**, así que tomando ventaja de esto se plantea la siguiente ruta sintética (Esquema 3.12).



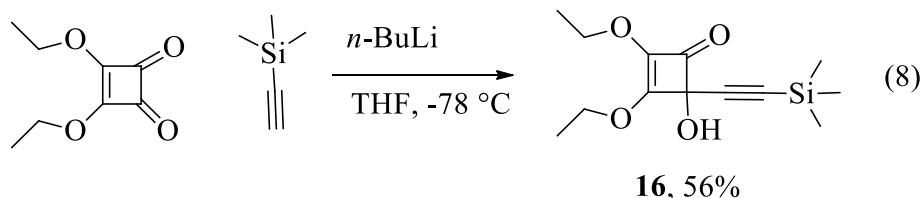
Esquema 3.12. Nueva secuencia de reacción propuesta.

Proponemos preparar **15** y llevar a cabo la reacción de adición del alquino, posterior reacción de expansión y reacción de reducción lograríamos preparar la hidroquinona, después una reacción de doble triflación nos generaría el precursor del benceno.

Preparamos **15**¹⁵³ de acuerdo a la ec. 7 con un muy buen rendimiento.

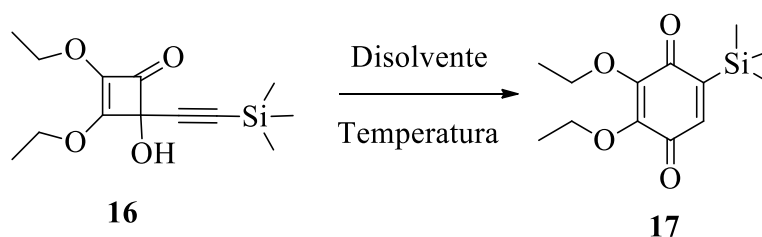


Después de esto, continuamos con la reacción de adición del acetiluro preformado de acuerdo a la ec. 8. Se prepararon varios lotes del producto.¹⁵⁸



De acuerdo a lo propuesto en la secuencia, se probaron algunas condiciones de reacción para la expansión térmica, los resultados se muestran en la Tabla 3.3.

Tabla 3.3. Reacción de expansión térmica sobre **16**.



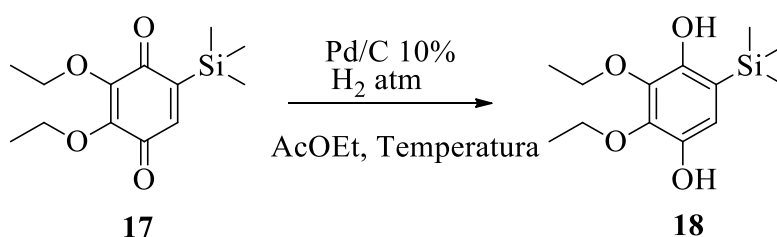
Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
1	-	130 - 150	20 min	22
2	-	150	10 min	21
3	Tolueno	110	3 h	57
4	Xilenos	120	60 min	93
5	<i>p</i> -xileno	120	60 min	58

Primeramente, se decidió estudiar la reacción en ausencia de disolvente (entradas 1 y 2) sin embargo, se obtienen bajos rendimientos. En las entradas 3, 4 y 5 se evaluaron diferentes disolventes. En la entrada 4, en la cual se utiliza una mezcla de xilenos se observa el mejor resultado, se obtiene un excelente rendimiento en 60 min. En las entradas

en las cuales se utilizó tolueno (entrada 3) y *p*-xileno (entrada 5) el rendimiento se ve afectado negativamente.

Ya con **17** disponible, decidimos analizar ahora condiciones de reacción para llevar a cabo la reducción de la benzoquinona, esperando que el grupo trimetilsililo no se viera afectado. Los resultados de esta reacción se muestran en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4. Reacción de reducción sobre **17**.



Entrada	Pd/C al 10%	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
1	20% ^a	17 - 25	5 h	47
2	20% ^b	25	20 min	85
3	20% ^b	25	30 min	73
4	20% ^b	25	35 min	67

^a La adición del paladio se realizó en dos porciones de 10% (al inicio y a las 3 horas). ^b La adición de paladio se realizó en una porción.

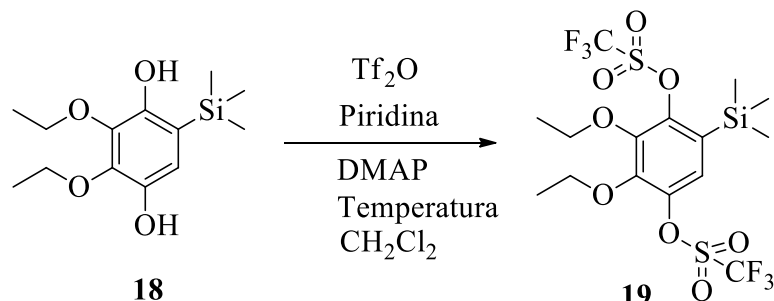
En la entrada 1 se inició la reacción a 17 °C en baño de hielo, después de observar muy poca formación del producto, se incrementó la temperatura y se agregó una segunda carga de Pd/C a las 3 horas de reacción. Se obtuvo el producto, pero con un rendimiento moderado.

El mejor resultado se observa en la entrada 2, donde se obtiene un muy buen rendimiento en solo 20 minutos. Para las entradas 3 y 4 se observó que, al incrementar la escala de la reacción, ésta se prolonga en tiempo y el rendimiento se ve afectado negativamente.

Después de confirmar la identidad de **18**, nos dimos a la tarea de continuar con la secuencia, ahora probando algunas condiciones para llevar a cabo la reacción de

triflación, los resultados se muestran en la Tabla 3.5. Se decidió utilizar condiciones de reacción típicas para triflar fenoles como primer acercamiento.

Tabla 3.5. Reacción de triflación sobre **18**.



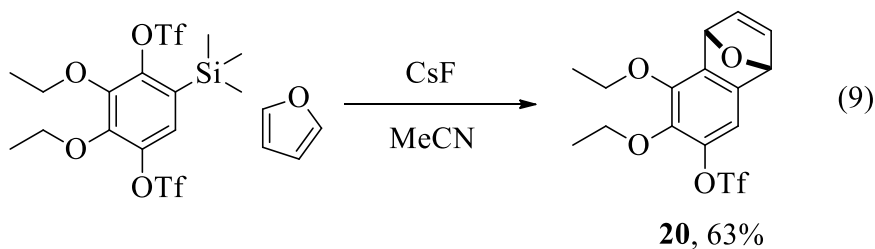
Entrada	Temperatura (°C)	Disolventes	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
1 ^a	0 - 35	CH_2Cl_2 - piridina ^b	8 h	NR
2 ^a	0 - 25 ^a	CH_2Cl_2 - piridina ^c	40 min	Mono (74)
3 ^a	0 - 50	CH_2Cl_2 - piridina ^c	3.5 h	Bis (75)
4 ^a	0 - 50	Piridina ^c	1 h	Bis (43)
5 ^{a,d}	0 - 50	CH_2Cl_2 - piridina ^c	3 h	Bis (85)

^a Los primeros 20 min de la reacción son a 0 °C. ^b La piridina utilizada fue recién destilada. ^c Se utilizó piridina seca. ^d Se utilizó un tubo de pared gruesa.

En la entrada 1 se utilizó la piridina destilada, pero sin secar, con esto solo obtuvimos material de partida y un poco de la oxidación del mismo. En la entrada 2 se utilizó la piridina seca y se obtuvo el producto monotriflado. Teniendo esto, en la entrada 3 se decidió incrementar la temperatura para favorecer la doble triflación, lo cual permitió obtenerla con buen rendimiento.

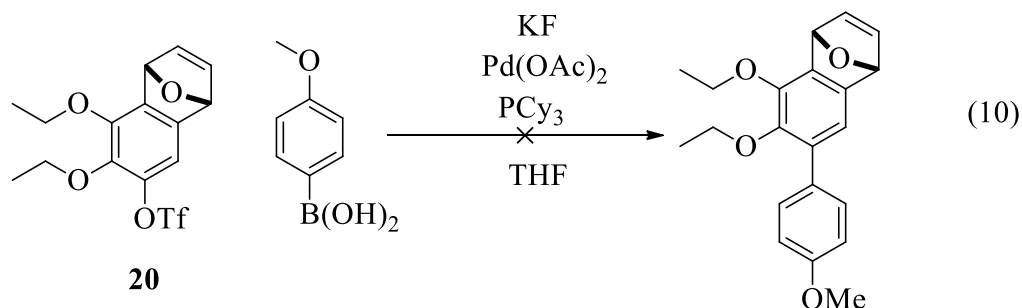
En la entrada 4 decidimos probar la reacción en solo piridina, a pesar de que el tiempo de reacción se ve mejorado, el rendimiento disminuye. El mejor resultado se obtiene en la entrada 5, en la cual se utiliza la mezcla DCM/piridina como disolvente y llevando a cabo la reacción en tubo sellado.

Teniendo ya el precursor del bencino, nos dimos a la tarea de evaluar sobre **19** las condiciones mostradas en la ec. 9.



Con estas condiciones de reacción se obtiene un excelente resultado, se obtiene **20** con un rendimiento moderado (la reacción se realizó por duplicado).

Para finalizar, decidimos probar sobre **20** una reacción de acoplamiento cruzado sobre el triflato para introducir un grupo funcional extra (ec. 10).



Lamentablemente no pudimos obtener el producto deseado, el material de partida se consume por completo para formar una banda mayoritaria, pero cuando se aísla y obtenemos RMN de protón no se observan las señales esperadas, viendo con más detenimiento el material de partida, nos damos cuenta que tenemos un éter alílico en **20**, posiblemente ahí se esté llevando a cabo una reacción secundaria con el paladio y esto provoque que la reacción no se lleve a cabo.

3.8 CONCLUSIÓN

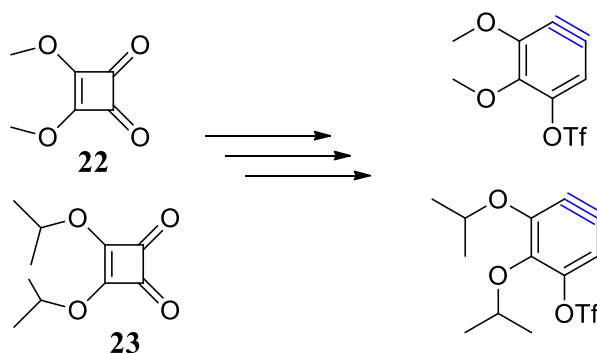
A pesar de no haber obtenido buenos resultados con la primera propuesta, se logró desarrollar una metodología alternativa, con condiciones de reacción suaves y eficiente. Esta nueva metodología permite llevar a cabo la síntesis de moléculas policíclicas con un alto grado de sustitución en pocos pasos, aunado al uso de materiales de partida sencillos.

Con esta metodología se deja un precedente bastante importante, ya que se puede comenzar a desarrollar propuestas que permitan la construcción de moléculas que presenten diferentes grupos funcionales, y que además sean estructuralmente variadas.

3.9 PERSPECTIVAS

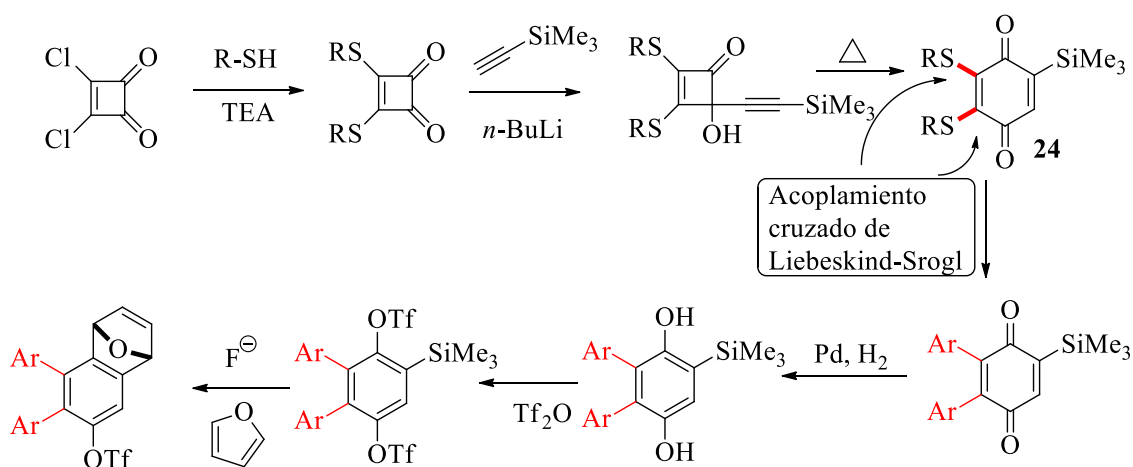
Como primer paso, se debe optimizar la reacción de acoplamiento cruzado sobre el triflato en la última reacción, se puede comenzar por reducir la doble ligadura del éter alílico para que no interfiera en la reacción o utilizar un dieno que no genere el éter alílico.

Ahora bien, la reacción de adición del trimetil silil acetileno sobre **22** y **23** está reportada, con esto se podrían variar los sustituyentes en los productos finales (Esquema 3.13).



Esquema 3.13. Cambio de los sustituyentes en la ciclobutendiona.

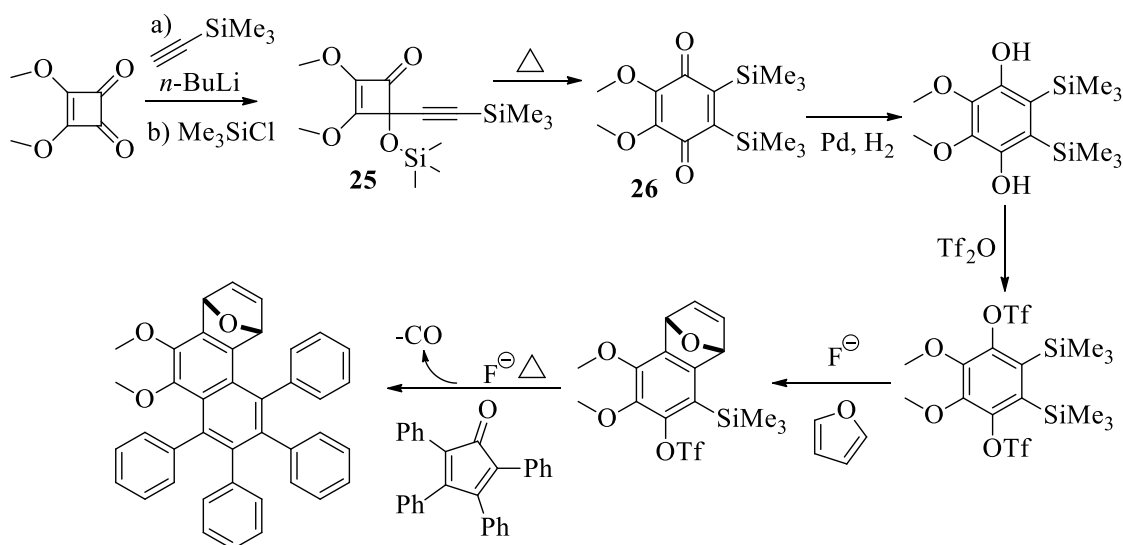
En caso de querer introducir grupos arilo, se puede intentar la secuencia propuesta en el Esquema 3.14.



Esquema 3.14. Secuencia con grupos arilo como sustituyentes.

En esta propuesta, se evaluaría si la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl funciona de buena forma sobre la benzoquinona **24**, de ser así, la cantidad de ácidos borónicos existentes nos daría la posibilidad de funcionalizar a voluntad esas 2 posiciones.

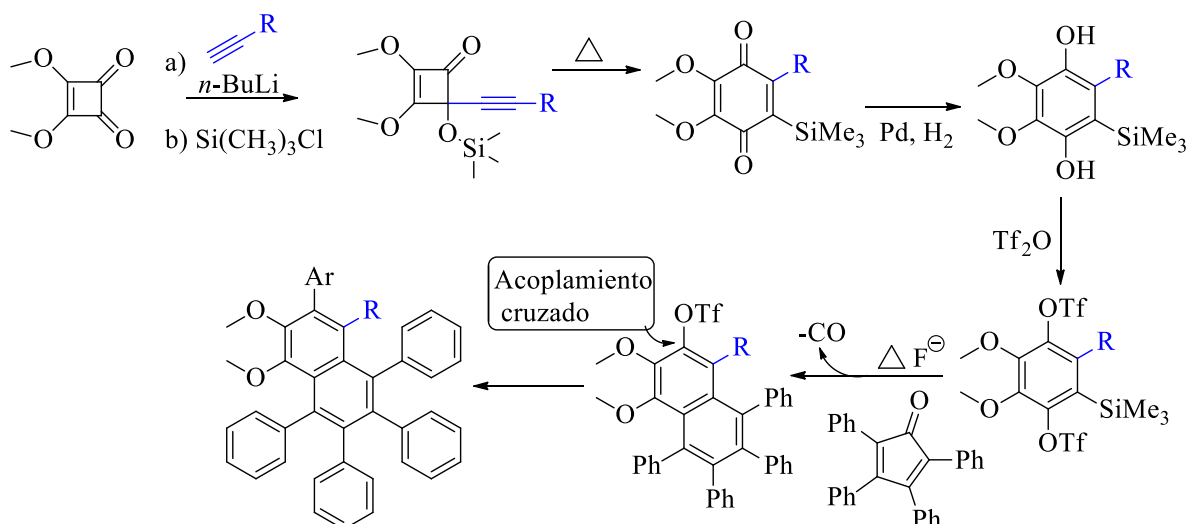
Ahora, si queremos obtener un derivado con el cual tengamos la posibilidad de generar 2 veces el bencino, podemos intentar lo propuesto en el Esquema 3.15 y así generar moléculas con una complejidad estructural mayor.



Esquema 3.15. Secuencia para generar un precursor del bencino doble.

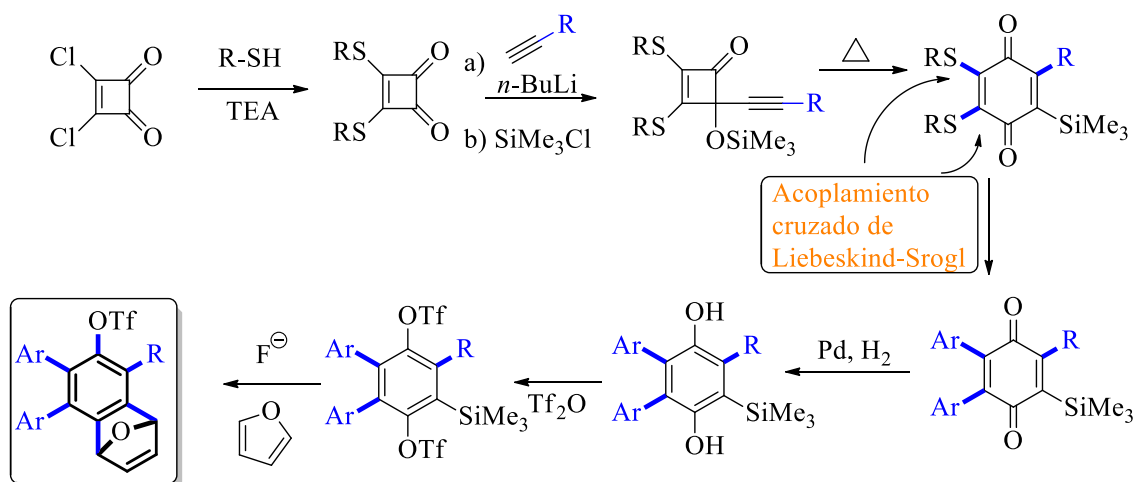
En este caso, la metodología para pasar del compuesto **25** a **26** está reportada para derivados similares por el profesor Moore.¹⁵⁴

De hecho, utilizando parte del enfoque anterior podemos probar una cantidad bastante grande de alquinos como se puede observar en el Esquema 3.16.



Esquema 3.16. Secuencia para evaluar diferentes alquinos.

En caso de que las propuestas de los Esquemas 3.14 y 3.15 funcionen, estaríamos en la posibilidad de llevar a cabo la funcionalización a voluntad de todas y cada una de las posiciones del benceno, generando así, la primera metodología de este tipo, (Esquema 3.17).

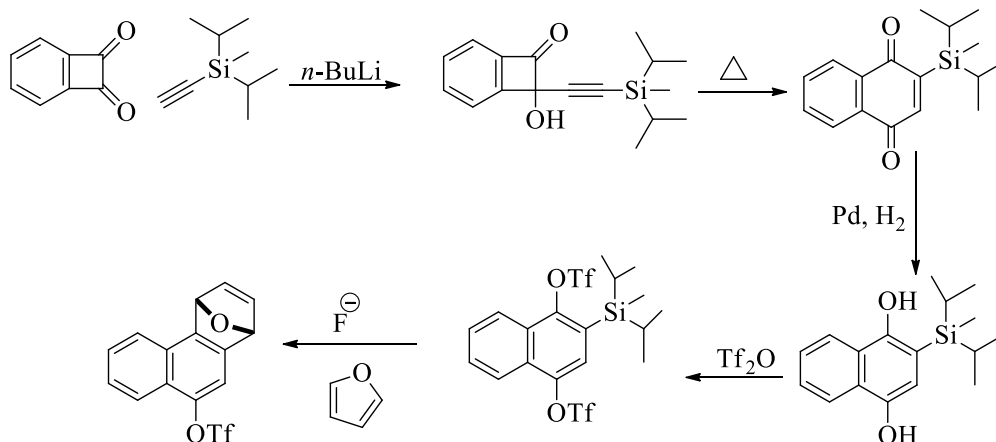


Esquema 3.17. Secuencia para obtener moléculas policíclicas.

Ahora, en el caso en el cual obtuvimos el producto de adición, pero desililado, se puede intentar llevar a cabo la reacción utilizando un alquino diferente, posiblemente utilizando el cloruro de diisopropil sililo la reacción funcione de mejor forma.

Respecto a los resultados de adición sobre las diferentes aril ciclobutendionas, sería interesante llevar a cabo la evaluación de la adición sobre una

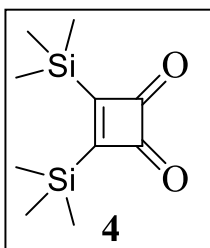
bencenciclobutendiona. (Esquema 3.18). Posiblemente puedan reaccionar de mejor forma que las aril ciclobutendionas.



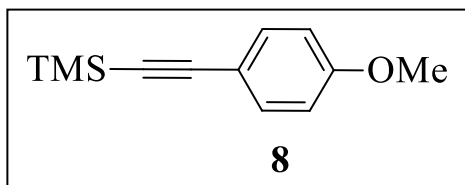
Esquema 3.18. Secuencia para evaluar un alquino más voluminoso.

3.10 PARTE EXPERIMENTAL

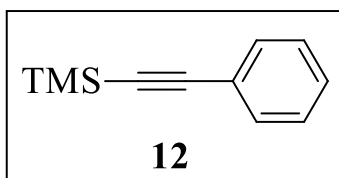
Todos los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos de este capítulo, son comerciales a menos que se especifique lo contrario. Los datos espectrales de compuestos conocidos coinciden con los reportados en la literatura. Los espectros de ^1H NMR y ^{13}C NMR fueron obtenidos en soluciones de CDCl_3 usando un espectrómetro de 500 MHz. Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidades (s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete)), constantes de acoplamiento, J (Hz), e integración. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos en un espectrómetro FTIR Perkin-Elmer spectrum 100. Los picos reportados están en (cm^{-1}) con las siguientes intensidades relativas: s (fuerte, 67-100%), m (medio, 40-67%), y d (débil 20-40%). Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Stanford Research Systems EZ-Melt apparatus y no están corregidos. El análisis de masas fue realizado en un espectrómetro de masas de alta resolución con sistema de ionización por electronebulización y analizador de masas cuadrupolo – tiempo de vuelo, ESI (captive spray source)-QTOFMS modelo maxis impact de Bruker Daltonics. Las columnas cromatográficas fueron realizadas en SiO_2 gel (70-230 mesh, 0.63-0.2 mm). Las placas CCF fueron corridas en silicagel en placas de aluminio (Fluka) usando AcOEt/hexanos.



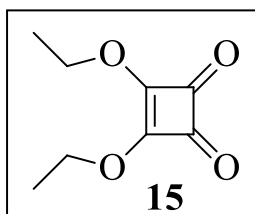
Síntesis de 4.¹⁵⁵ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 217.3, 202.2, -1.4.



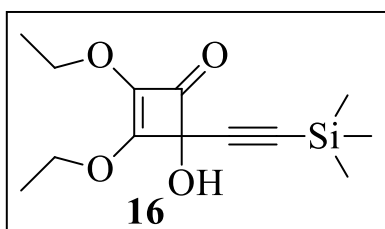
Síntesis de 8.¹⁵⁶ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 0.05 (s, 9H).



Síntesis de 12.¹⁵⁷ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 0.25 (s, 9H).

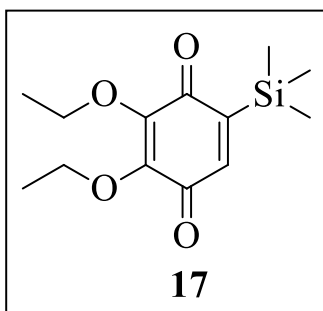


Síntesis de 15.¹⁵⁸ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 184.3, 70.7, 15.7.



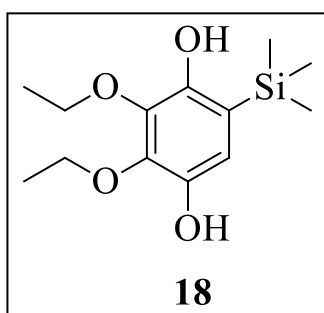
Síntesis de 16.¹⁵⁹ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.18 (s, $J = 3.4$ Hz, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.9, 163.9, 135.3, 99.0, 95.0, 79.2, 69.6, 67.4, 15.6,

15.4, -0.19.



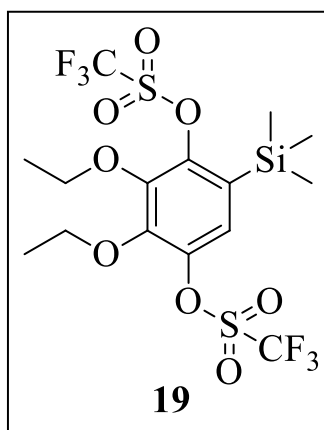
Síntesis de 17. Se coloca **16** (230.0 mg, 0.86 mmol) en un matraz provisto de agitador y sistema de reflujo, se agregaron xilenos (0.04 M). Se colocó la reacción a 120 °C hasta que **16** se consumió por completo (1 h). Se verificó fin de reacción por CCF (15% AcOEt/hexanos). Después de que la mezcla alcanzó temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a

sequedad. Se adsorbió en SiO₂ gel y se evaporó bajo vacío. El compuesto se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **17** como un aceite amarillo (215.0 mg, 0.80 mmol, 93%). CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.4); IR (KBr, cm⁻¹): 3467 (d), 3286 (d), 2980 (i), 2901 (m), 1654 (i), 1622 (i), 1580 (i), 1476 (m), 1443 (m), 1387 (i), 1372 (i), 1313 (i), 1255 (i), 1195 (i), 1120 (i), 1042 (i), 1014 (d), 846 (i), 795 (d), 764 (m), 699 (d), 628 (d), 477 (d); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 1.37 (q, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 187.8, 184.4, 150.5, 145.8, 144.6, 142.0, 69.6, 69.5, 15.8, 15.7, -1.51. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₃H₂₁O₄Si [M+H]⁺ 269.1204, encontrado 269.1229.



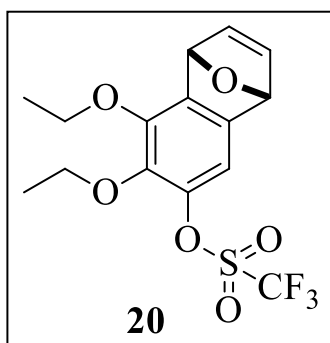
Síntesis de 18. En un matraz previamente secado y puesto bajo atmósfera de hidrógeno, se adicionó **17** (20.0 mg, 0.07 mmol) disuelto en AcOEt (0.03 M). Se agitó la reacción a 25 °C hasta que **17** se terminó por completo (20 min). Se verificó fin de reacción por CCF (15% AcOEt/hexanos). Después, el disolvente se evaporó a sequedad en el

evaporador rotatorio. Se adsorbió en SiO₂ y se evaporó bajo vacío. El compuesto se purificó por columna cromatográfica en SiO₂ gel utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **18** como un aceite incoloro (17.2 mg, 0.064 mmol, 85%). CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); IR (KBr, cm⁻¹): 3528 (m), 3376 (i), 2980 (m), 2958 (m), 2899 (m), 1611 (d), 1585 (d), 1492 (m), 1478 (m), 1432 (i), 1390 (i), 1366 (i), 1309 (i), 1272 (i), 1251 (i), 1200 (m), 1172 (m), 1090 (i), 1038 (i), 1003 (i), 857 (i), 839 (i), 812 (m), 758 (m), 693 (d), 649 (d), 633 (d), 590 (d); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.14 (dq, J = 13.9, 7.1 Hz, 4H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.27 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147.6, 142.5, 139.1, 137.5, 119.4, 114.2, 69.1, 69.0, 15.9, -0.89. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₃H₂₃O₄Si [M+H]⁺ 271.1360, encontrado 271.1379.



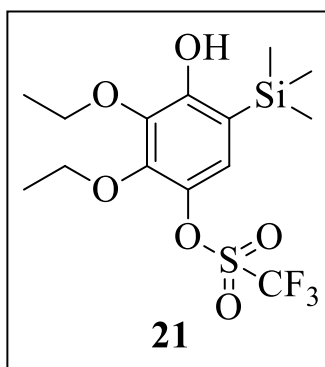
Síntesis de 19. En un tubo de pared gruesa previamente seco, provisto de agitador y puesto bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó **18** (50.0 mg, 0.18 mmol, 1 equiv), DMAP (1.1 mg, 9.2×10^{-3} mmol, 0.05 equiv) más 3 mL de una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 /piridina. Se enfrió el tubo de reacción a 0°C , se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (130.6 mg, 0.78 mmol, 4.2 equiv). Se agitó la reacción a 0°C hasta que **18** se terminó

por completo (20 min). Después se agitó la reacción a 50°C por 3 h. Se verificó fin de reacción por CCF (15% AcOEt/hexanos). Después de que la mezcla alcanzó temperatura ambiente, se agregaron 25 mL de agua, se realizaron extracciones (3x25 mL) con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas y se les realizó un lavado con HCl al 10% (20 mL). Al final se realizó un lavado con salmuera (30 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se adsorbió en SiO_2 gel y se evaporó bajo vacío. El compuesto se purificó por columna cromatográfica en SiO_2 gel utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **19** como un sólido incoloro (84.1 mg, 0.16 mmol, 85%). CCF (15% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.9$); pf $35.5\text{--}37.0^\circ\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}): 2987 (d), 2905 (d), 1602 (d), 1550 (d), 1486 (m), 1471 (m), 1425 (i), 1384 (m), 1362 (m), 1286 (m), 1254 (i), 1219 (i), 1177 (m), 1140 (i), 1048 (m), 1028 (m), 990 (i), 908 (m), 883 (i), 844 (i), 777 (d), 763 (d), 748 (d), 626 (m), 609 (m), 503 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.38 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 146.8, 146.7, 145.3, 142.4, 130.1, 122.3, 120.1 (d, $J = 4.5$ Hz), 117.56 (d, $J = 4.8$ Hz), 70.7, 70.6, 15.4, 15.1, -0.47. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_8\text{S}_2\text{SiN}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 552.0611, encontrado 552.0605.



Síntesis de 20. En un tubo Schlenk previamente seco, provisto de agitador y puesto bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó fluoruro de cesio (12.8 mg, 0.084 mmol, 3 equiv), se colocó bajo vacío y se secó a la flama. Paralelamente se secó y se puso bajo N_2 un matraz de fondo redondo (2 bocas), se agregó **19** (15 mg, 0.03 mmol, 1 equiv), furano

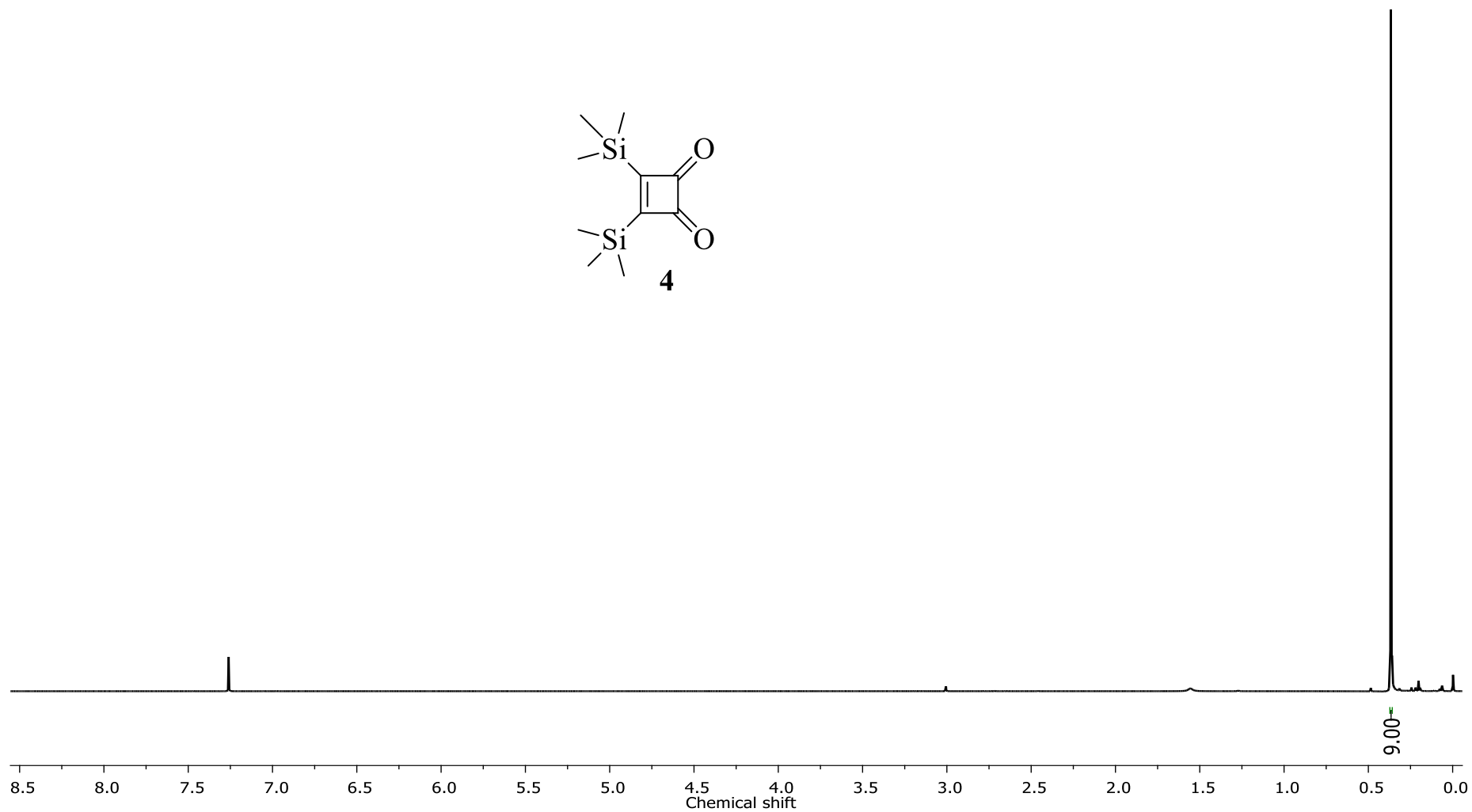
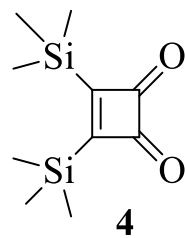
(5.7 mg, 0.08 mmol, 3 equiv) y CH_3CN seco (2 mL). Se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se transfirió esta solución al tubo que contiene el CsF. Se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 minutos y se dejó alcanzara $25\text{ }^\circ\text{C}$ para agitar a esta temperatura por 2 horas más. Se verificó fin de reacción por CCF (15% AcOEt/hexanos). Después, se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se adsorbió en SiO_2 gel y se evaporó bajo vacío. El compuesto se purificó por columna cromatográfica en SiO_2 gel utilizando 20% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **20** como un aceite incoloro (6.7 mg, 0.02 mmol, 63%). CCF (15% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.3$); IR (KBr, cm^{-1}): 3440 (d), 2980 (d), 2930 (d), 1604 (d), 1451 (i), 1423 (i), 1387 (m), 1247 (i), 1212 (i), 1142 (i), 1090 (m), 1068 (m), 1038 (m), 957 (d), 871 (m), 830 (m), 731 (d), 643 (d), 606 (d), 591 (d), 510 (d); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 3H), 1.39 (dt, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 145.0, 143.2, 142.4, 141.7, 140.3, 138.7, 120.2, 117.6, 109.6, 82.3, 81.3, 70.2, 69.2, 15.7, 15.5. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.0614, encontrado 381.0628.

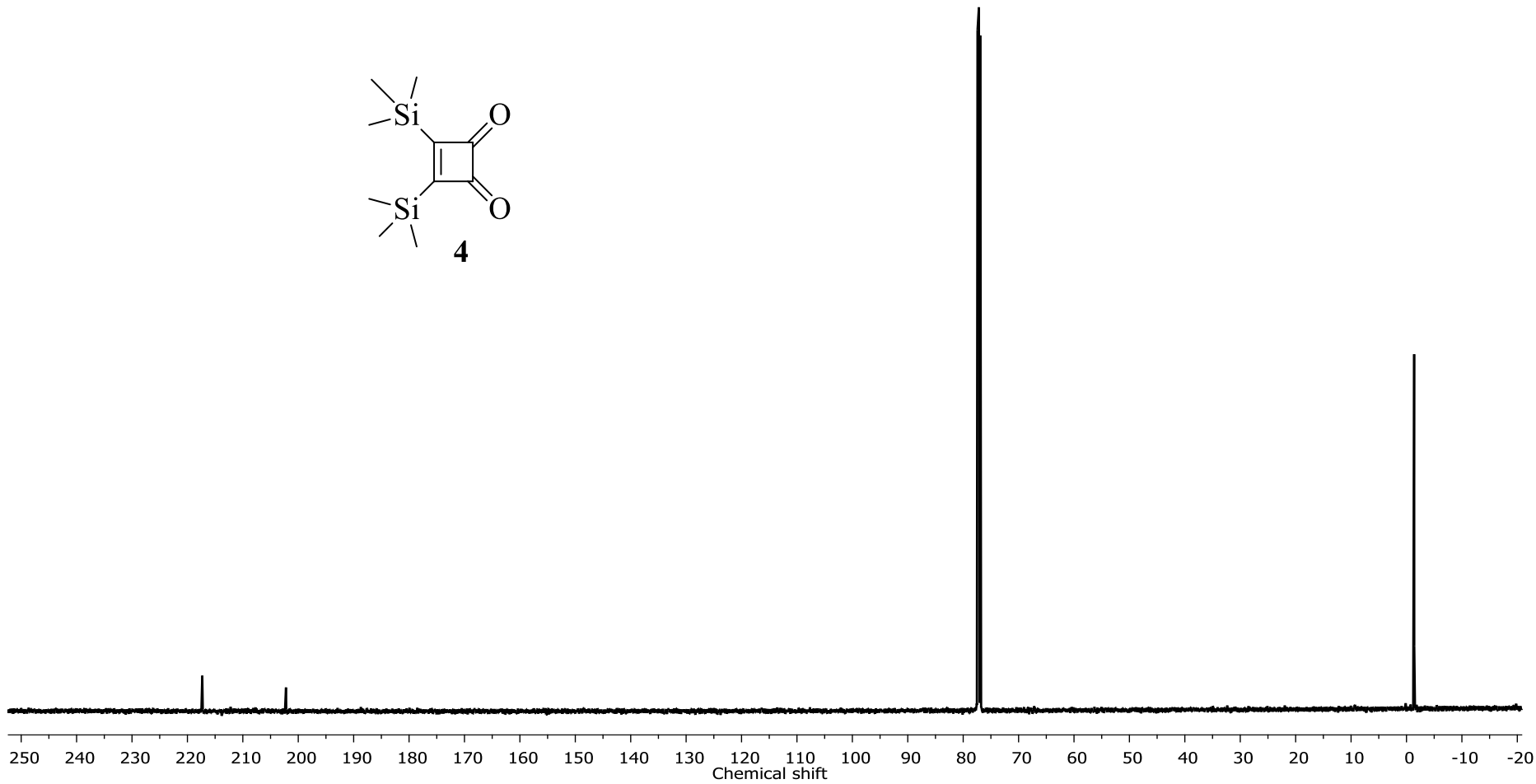
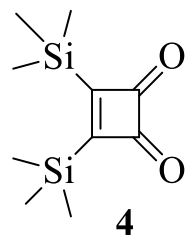


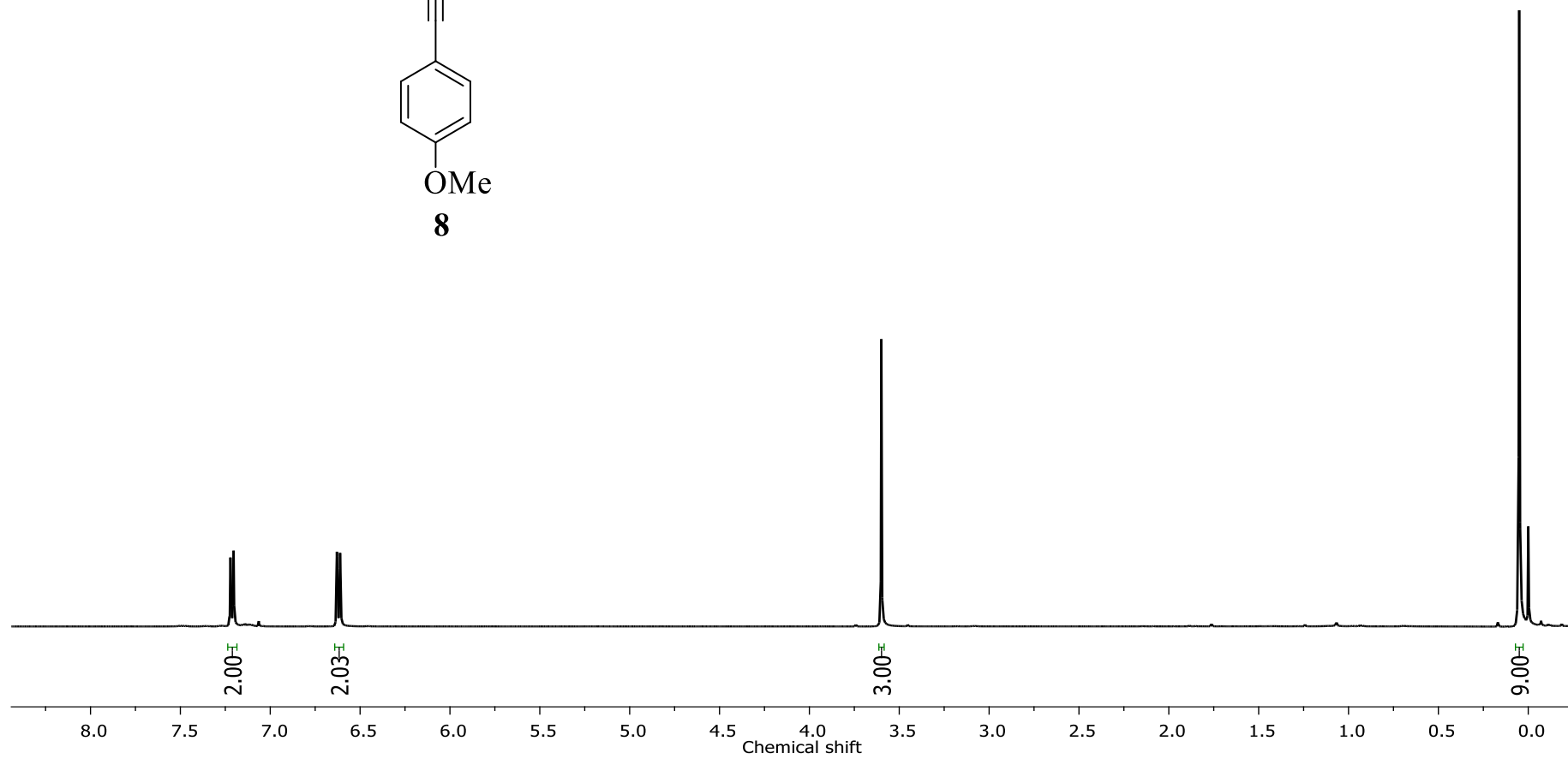
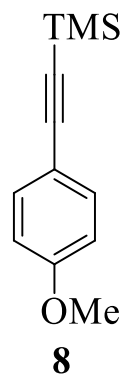
Síntesis de 21. En un tubo Schlenk previamente seco, provisto de agitador y puesto bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó **18** (50.0 mg, 0.18 mmol, 1 equiv), DMAP (1.1 mg, 9.2×10^{-3} mmol, 0.05 equiv) y 3 mL de una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 /piridina. Se enfrió el tubo de reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (130.6 mg, 0.78 mmol, 4.2 equiv). Se agitó la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que **18** se terminó (20 min). Se verificó fin de reacción por CCF (15% AcOEt/hexanos). Después, se agregaron 5 mL de agua, se realizaron extracciones (3x20 mL) con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas y se les realizó un lavado con HCl al 10% (20 mL). Se realizó un lavado con salmuera (30 mL). Se separaron las fases y la orgánica se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se adsorbió en SiO_2 y se evaporó bajo vacío. El compuesto se purificó por columna cromatográfica en SiO_2 gel utilizando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **21** como un aceite incoloro (33.0 mg, 0.08 mmol, 74%). CCF (15% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.7$); IR (KBr, cm^{-1}): 3521 (m), 2983 (m), 2955 (m), 2902 (d), 1607 (m), 1489 (m), 1477 (m), 1423 (i), 1389 (i), 1368 (m), 1345 (m), 1275 (m), 1251 (i), 1222 (i), 1142 (i), 1073 (i), 1034 (i), 991 (i), 975 (m), 910 (m), 878 (m), 841 (i), 753 (m), 621 (m), 611 (m), 599 (m), 505 (m); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 6.01 (s, 1H),

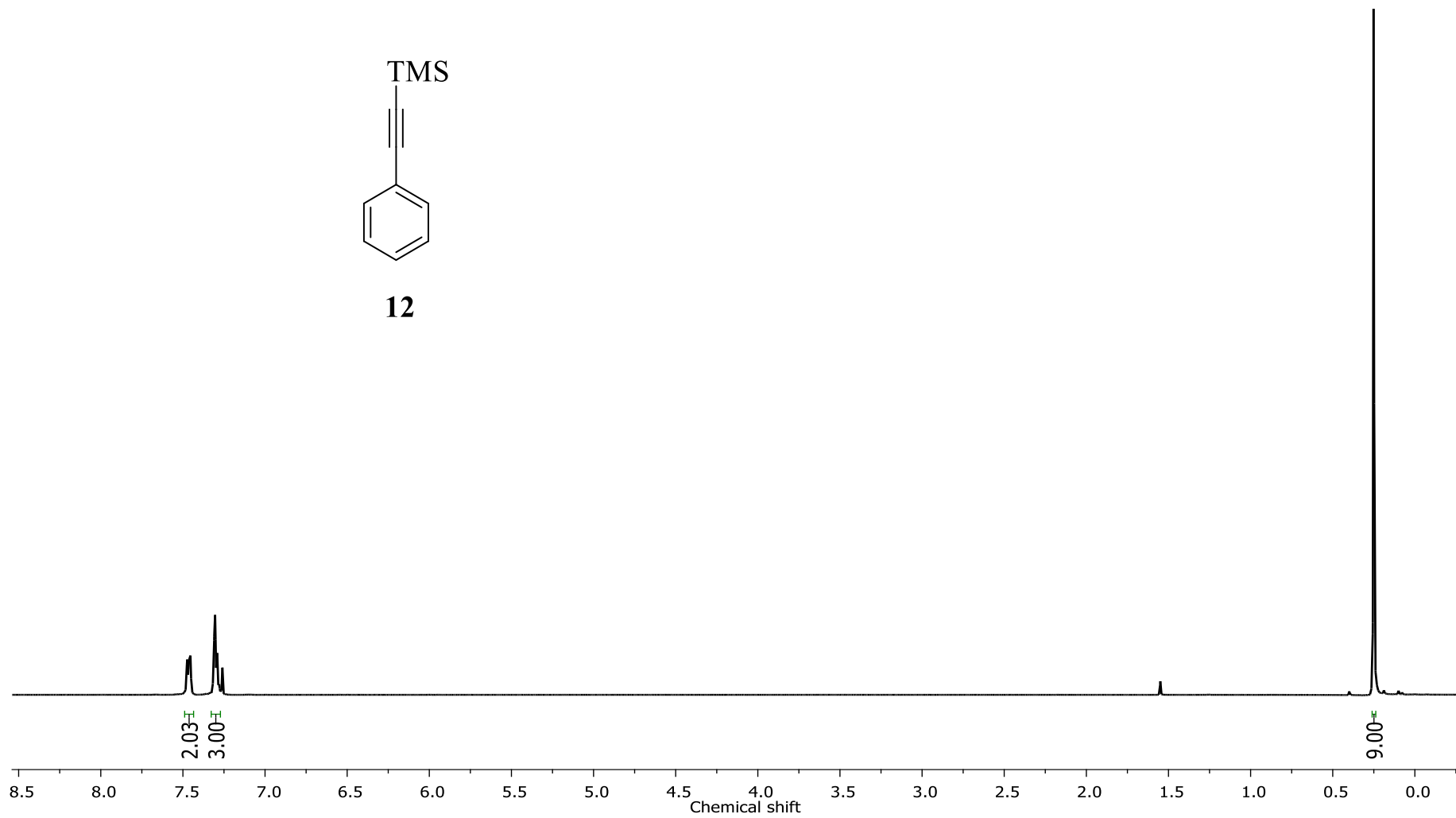
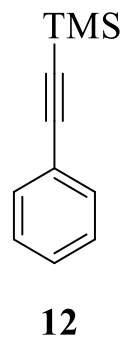
4.18 (dq, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 4H), 1.40 (dt, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 6H), 0.29 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 144.8, 138.6, 136.3, 121.5, 120.0, 117.6, 69.9, 69.7, 15.8, 15.5, -1.2. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6\text{SSiK}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 441.0417, encontrado 441.0412.

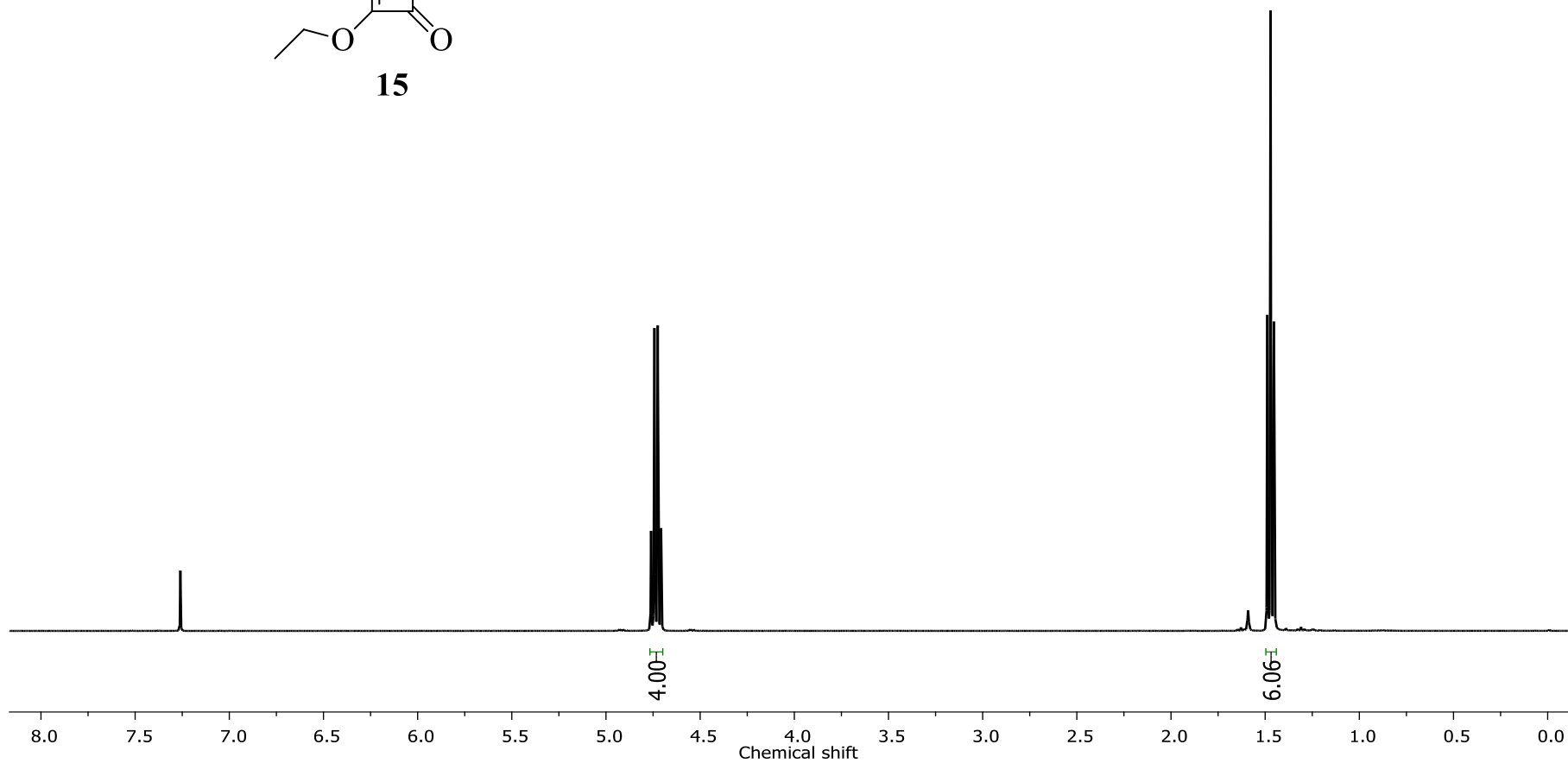
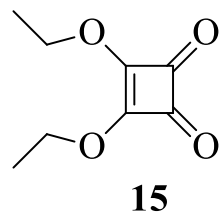
3.11 ESPECTROS DE ^1H y ^{13}C

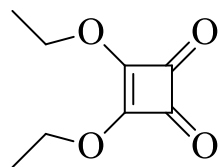




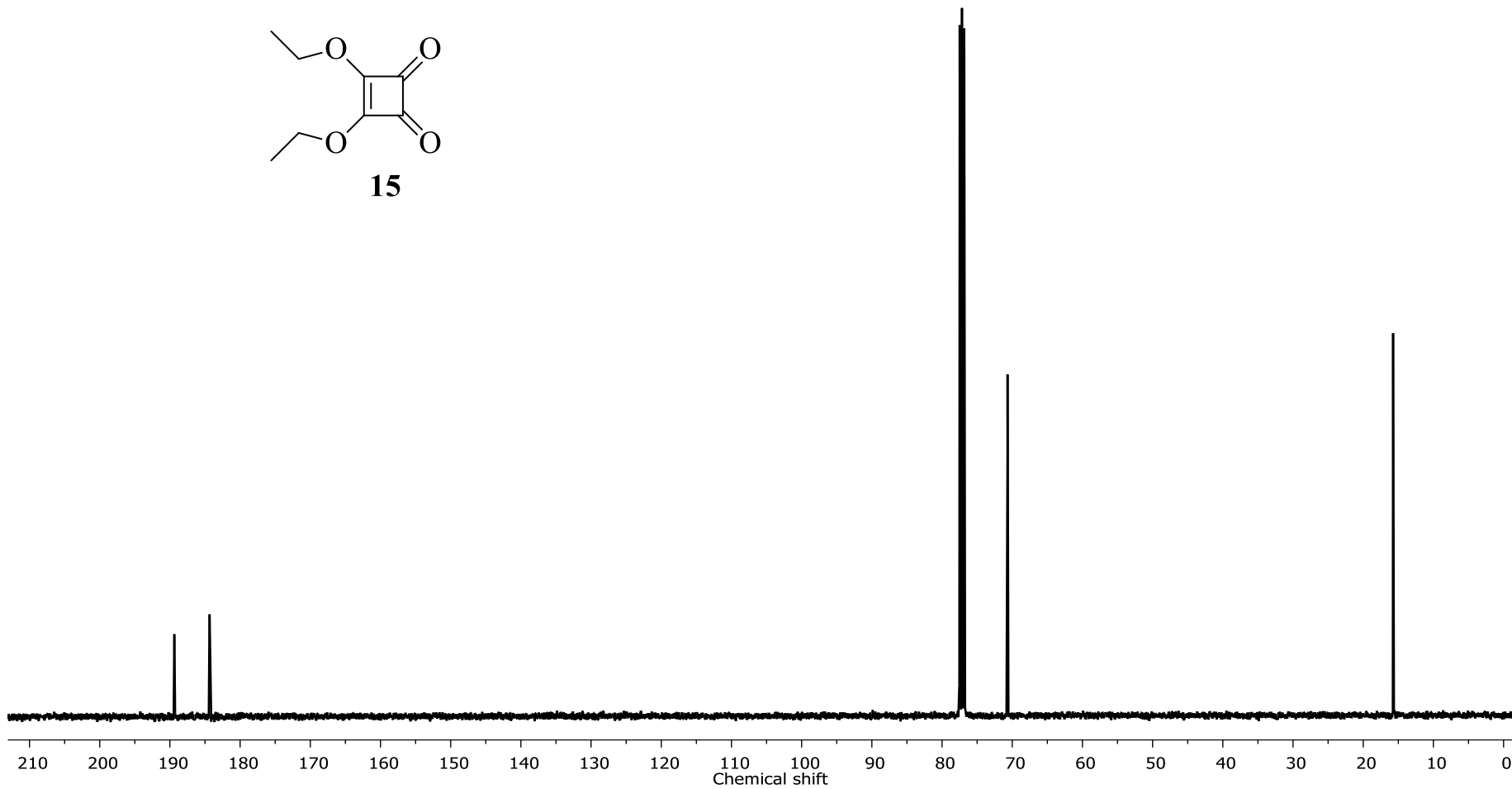


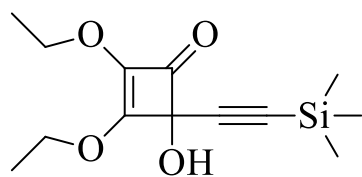




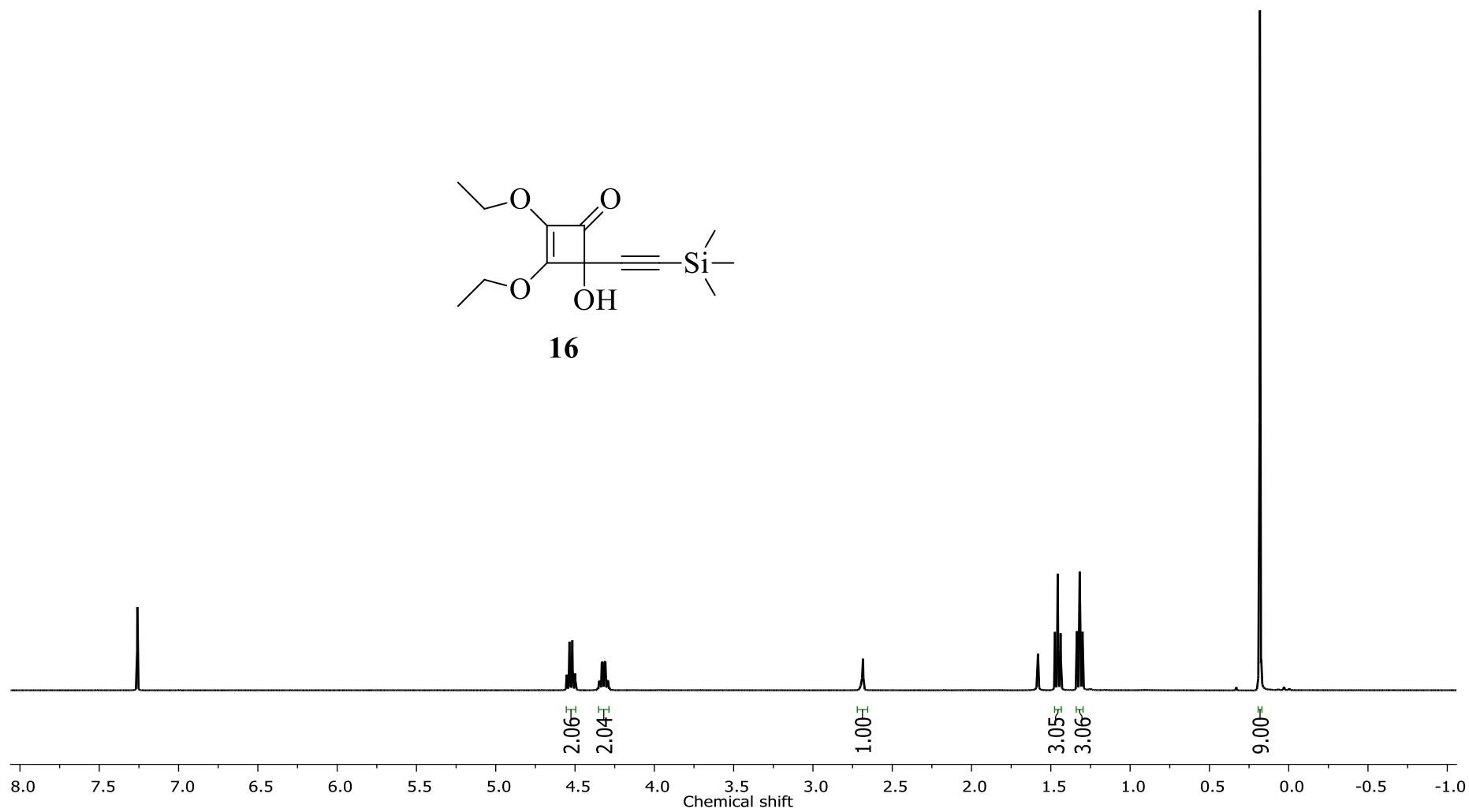


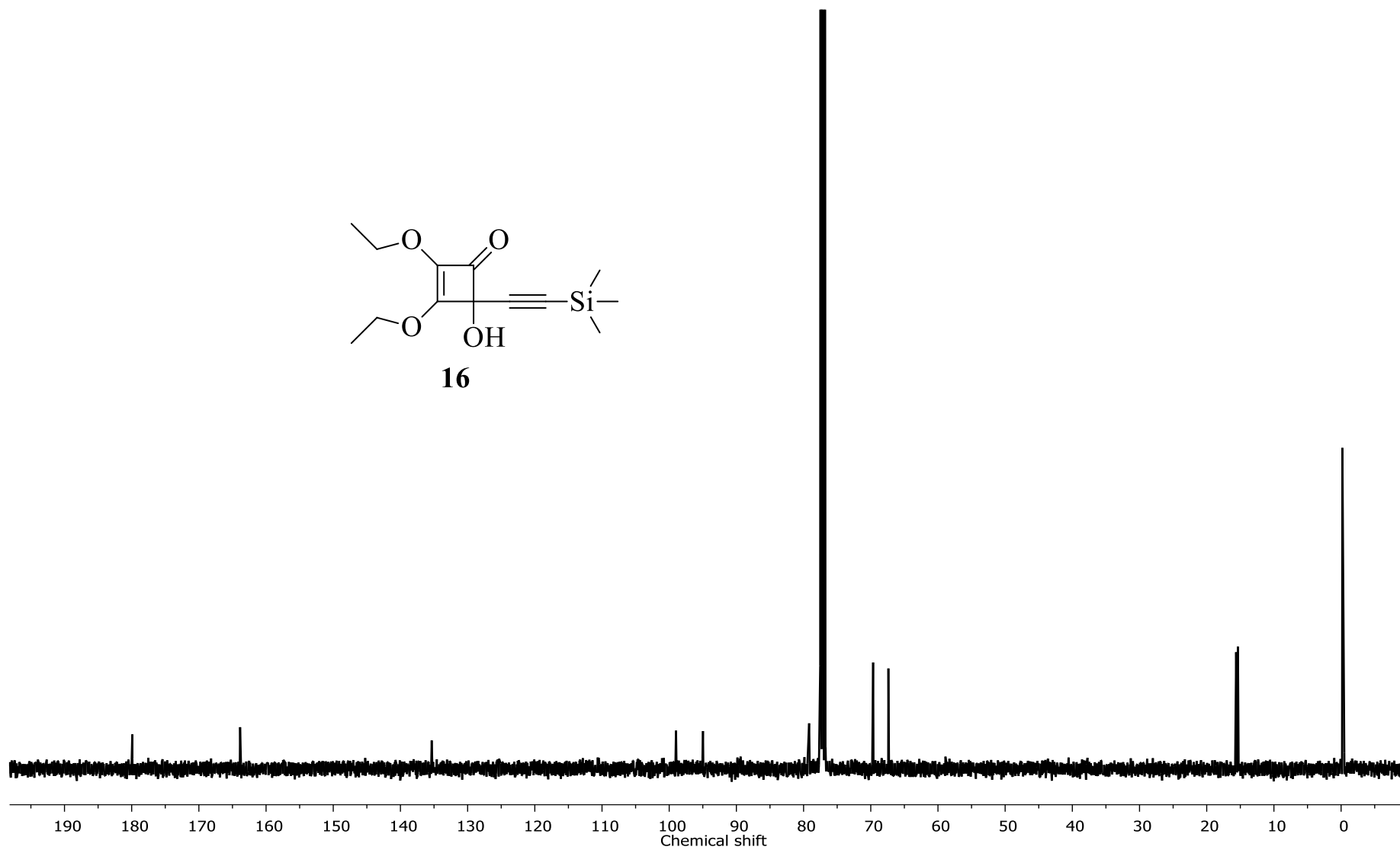
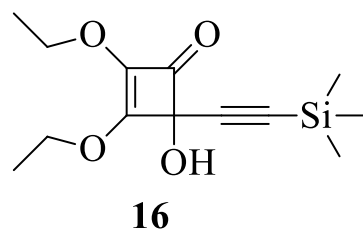
15

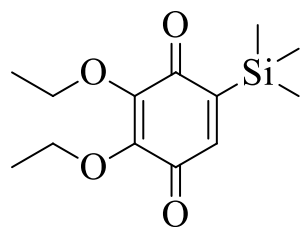




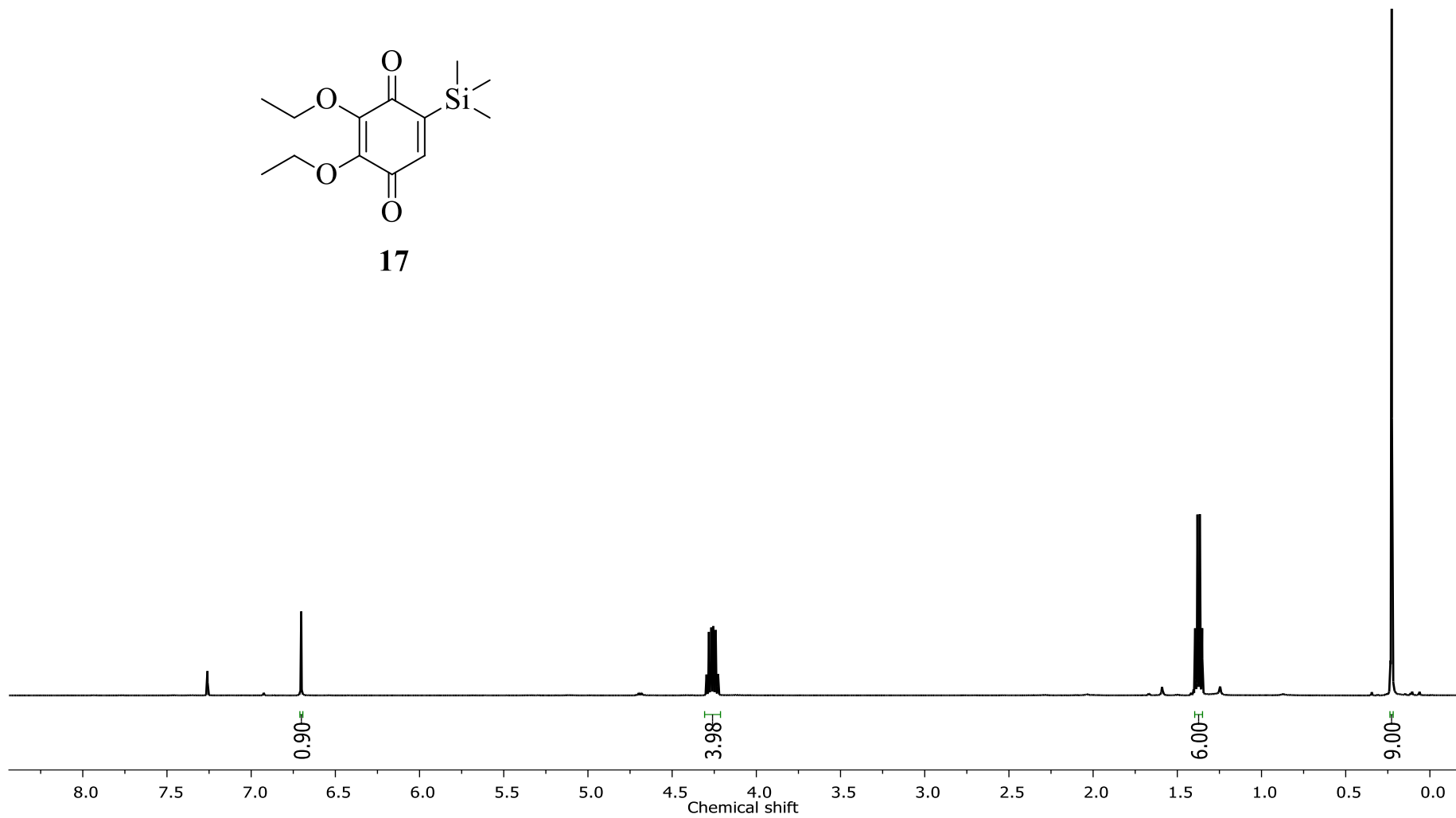
16

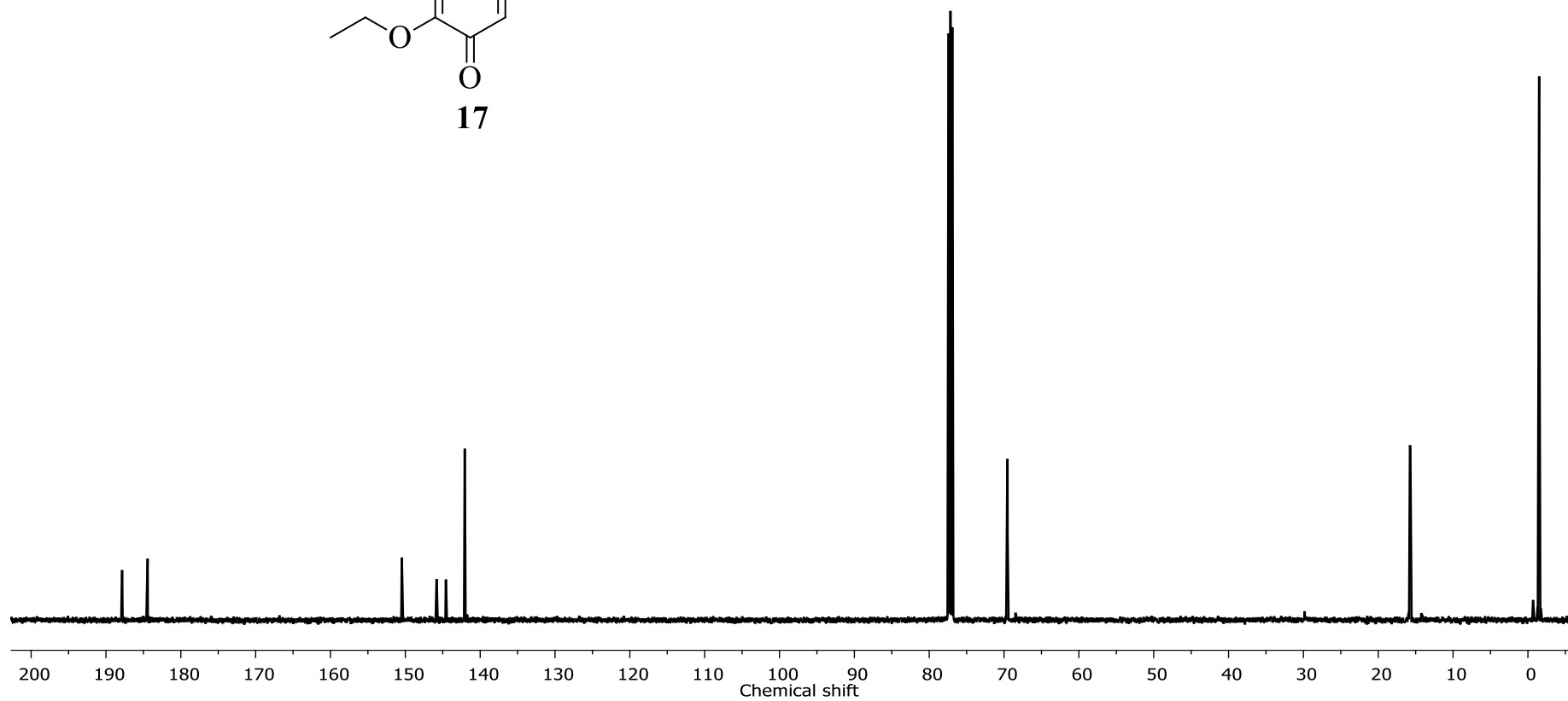
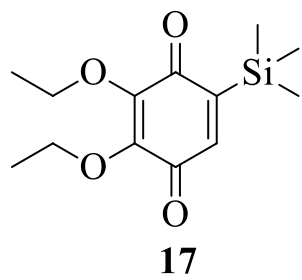


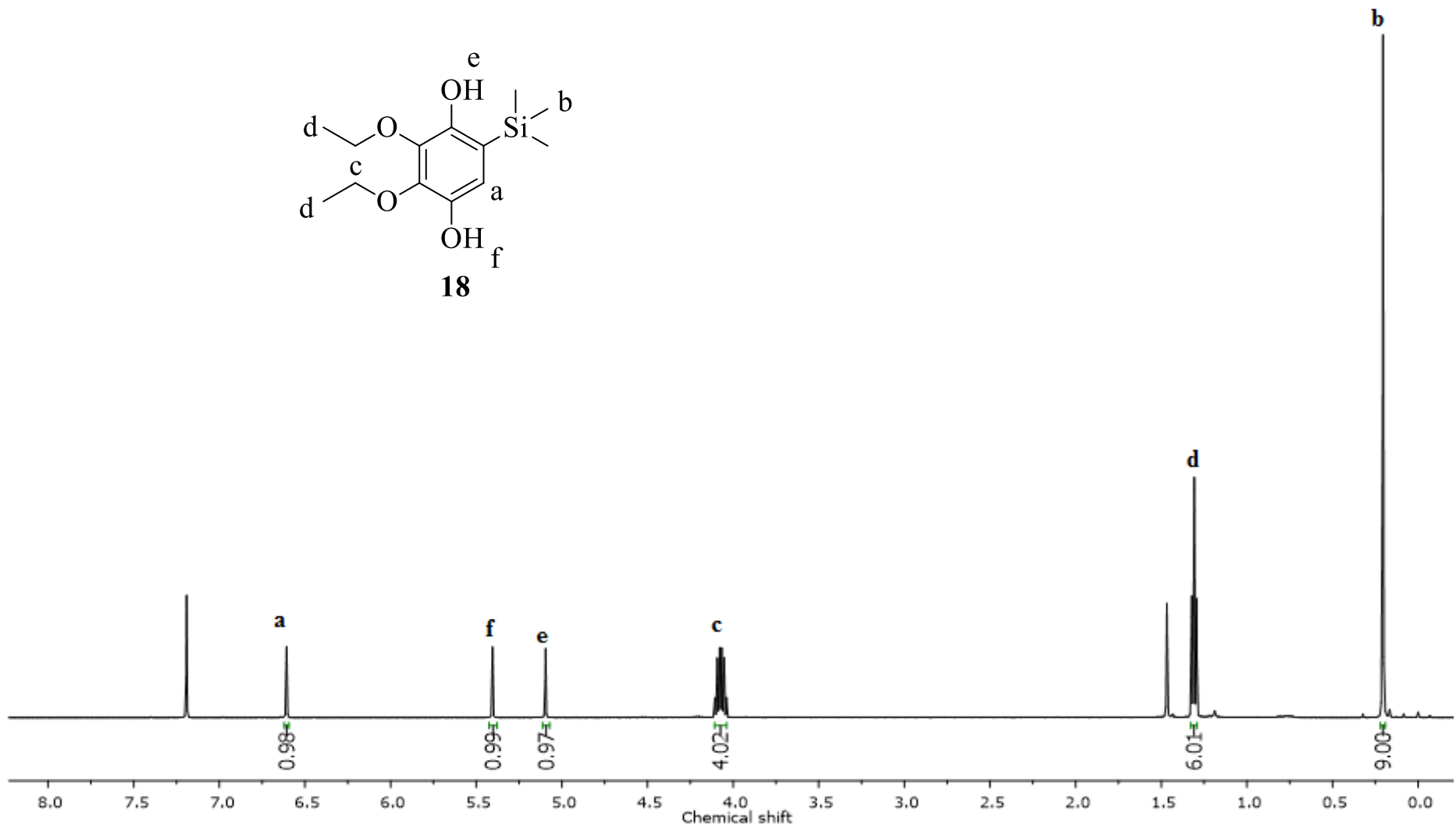
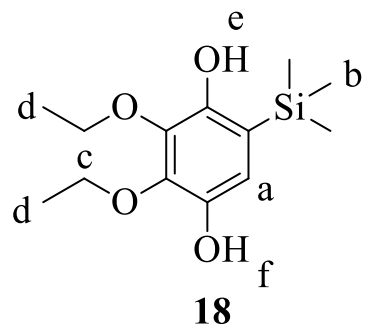


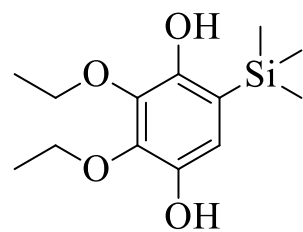


17

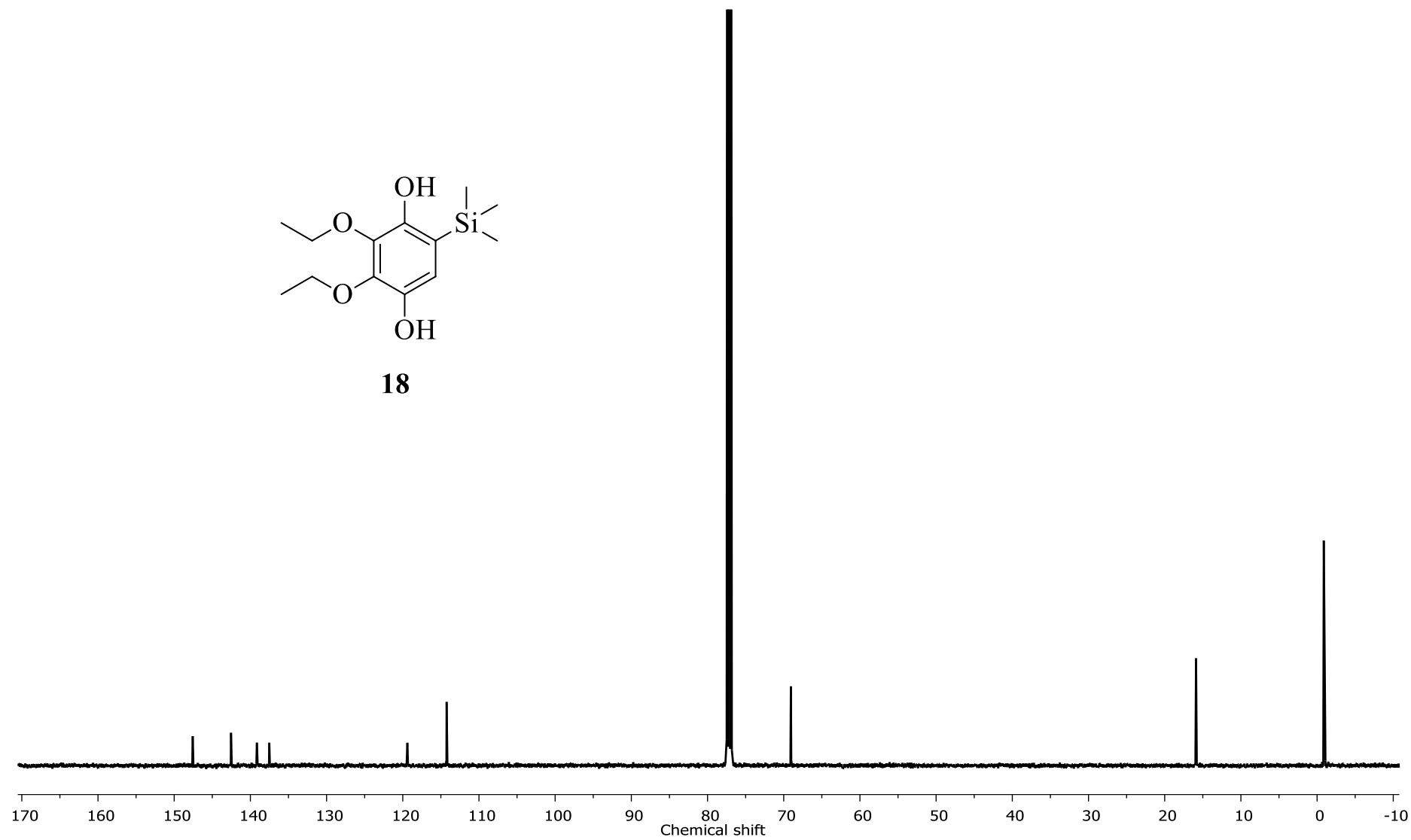


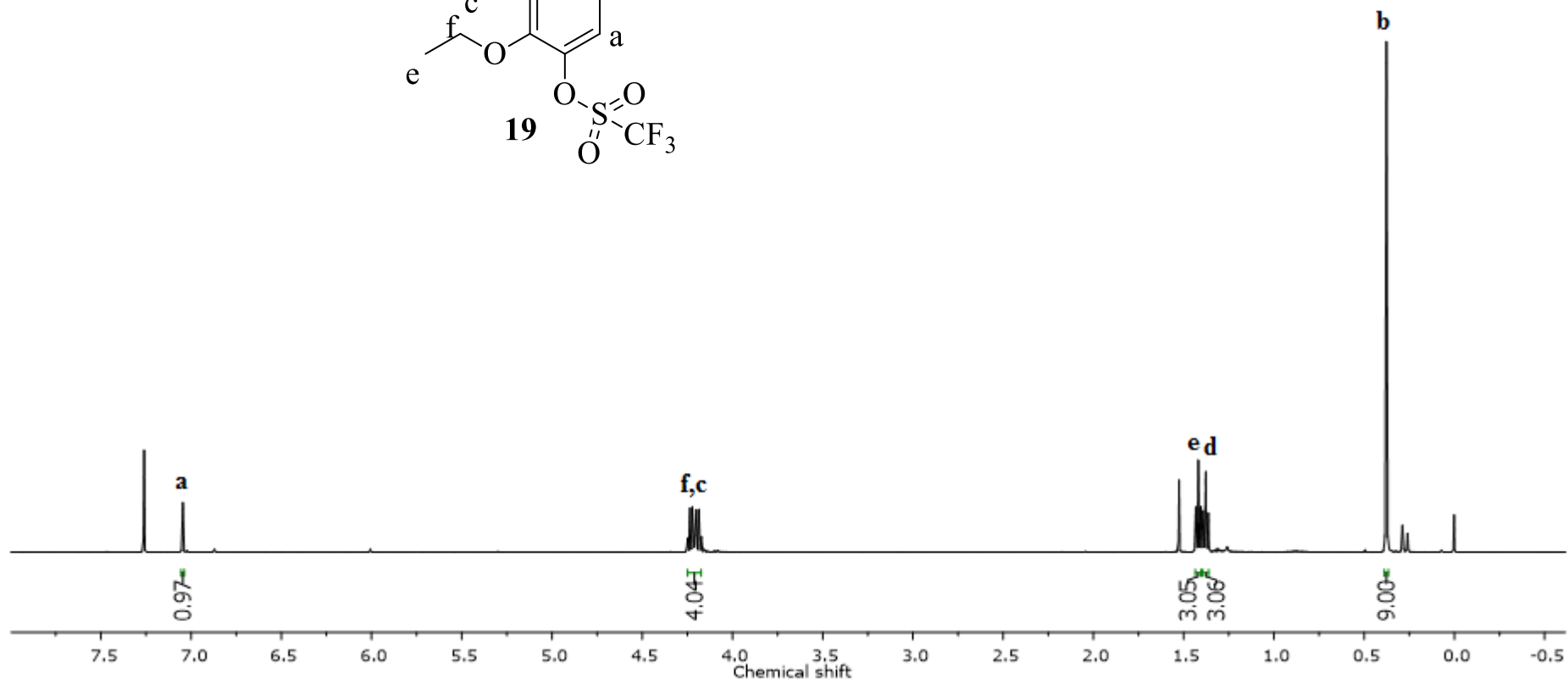
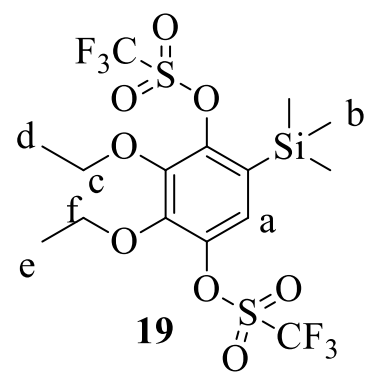


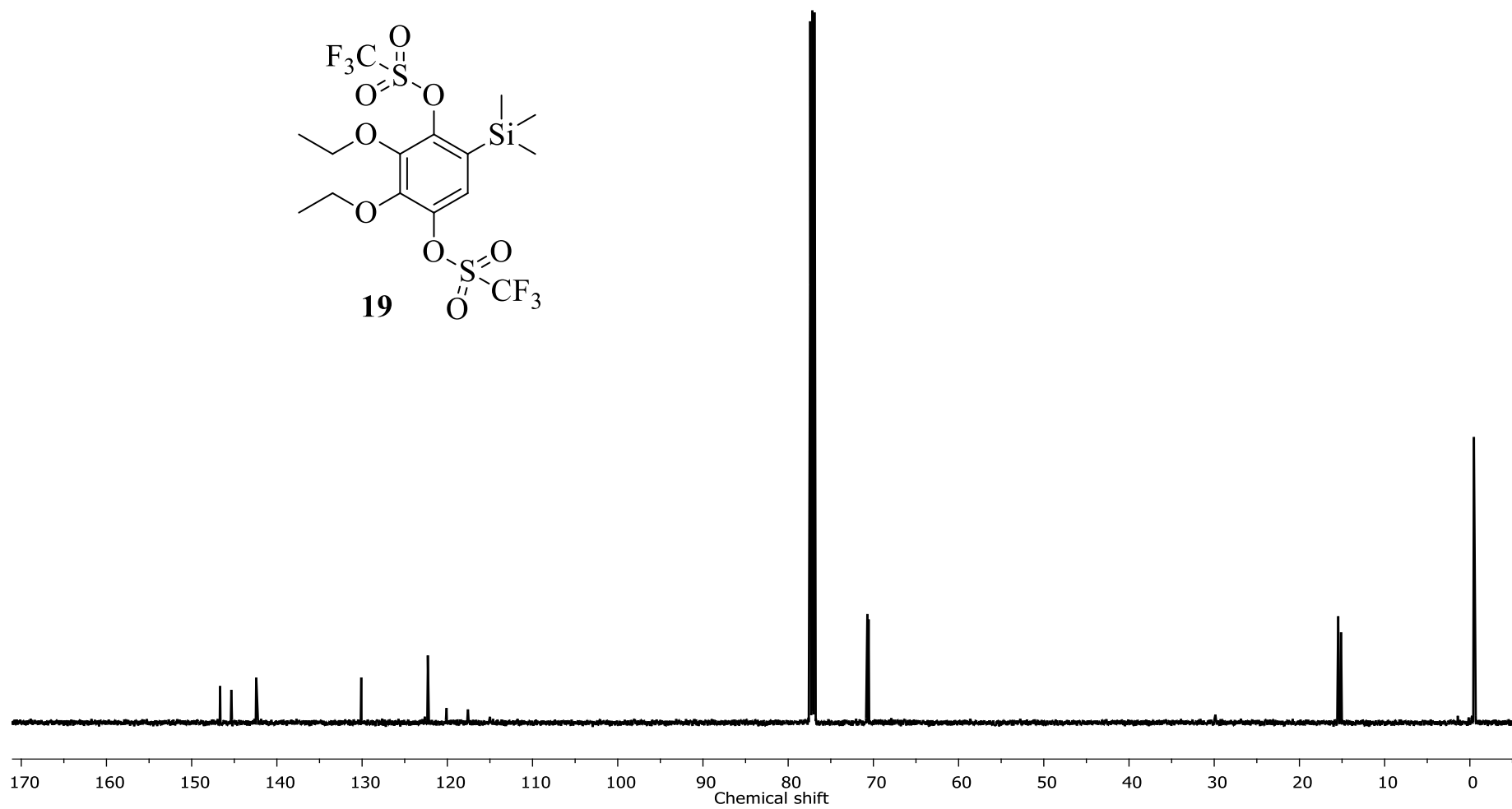
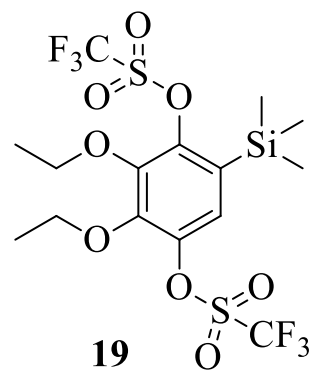


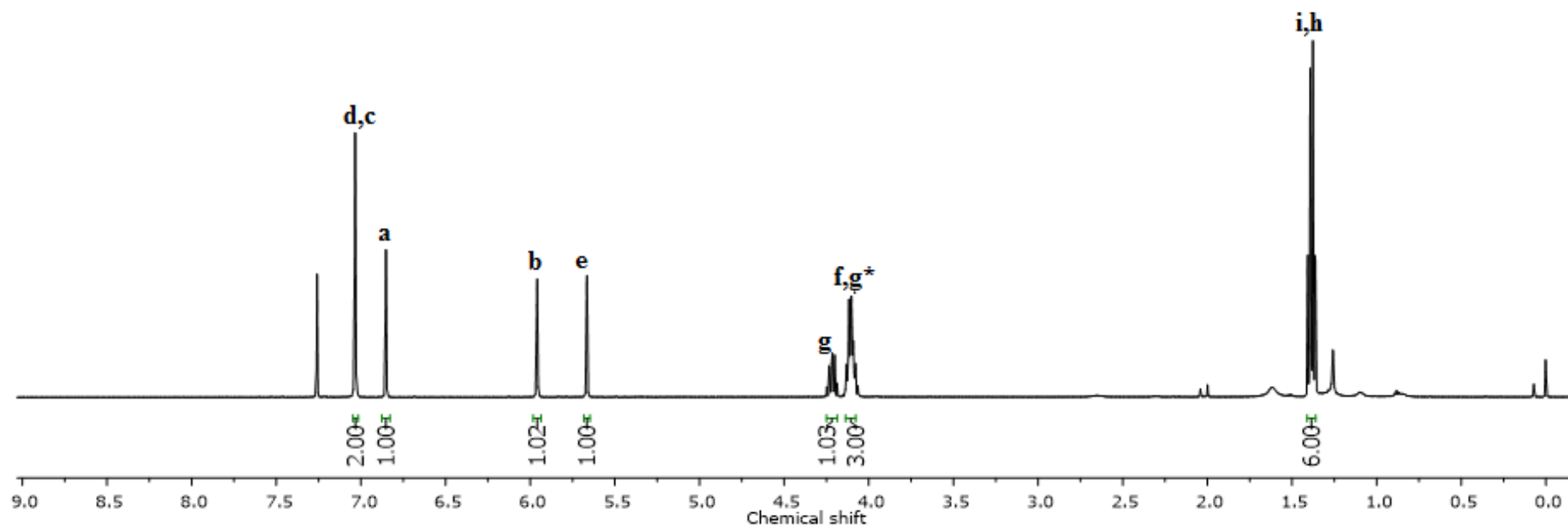
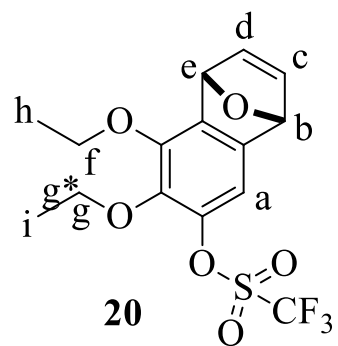


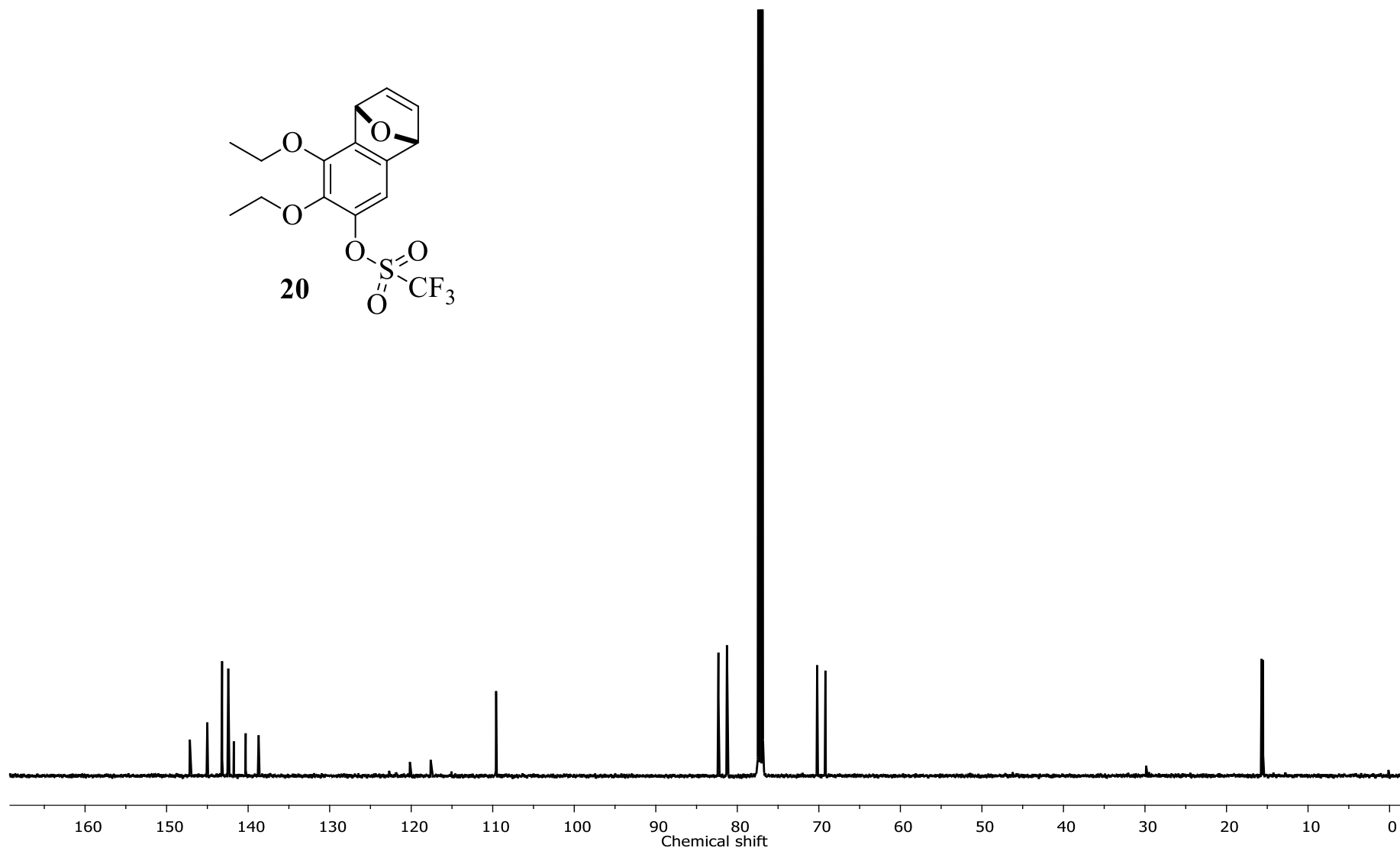
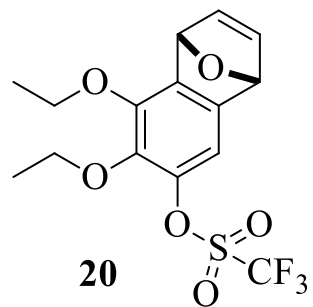
18

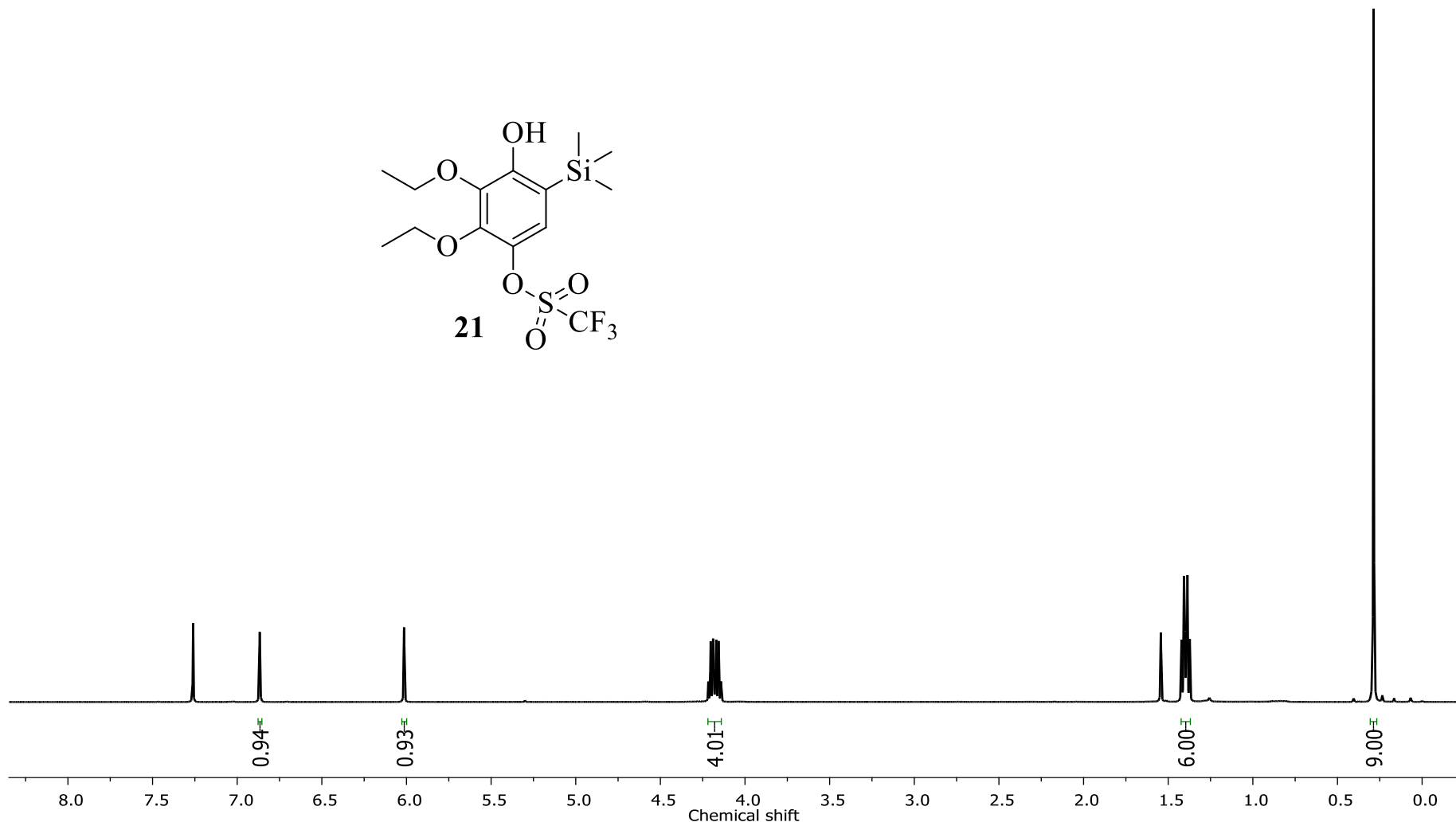
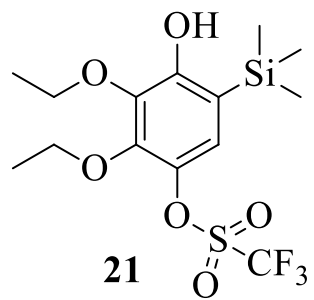


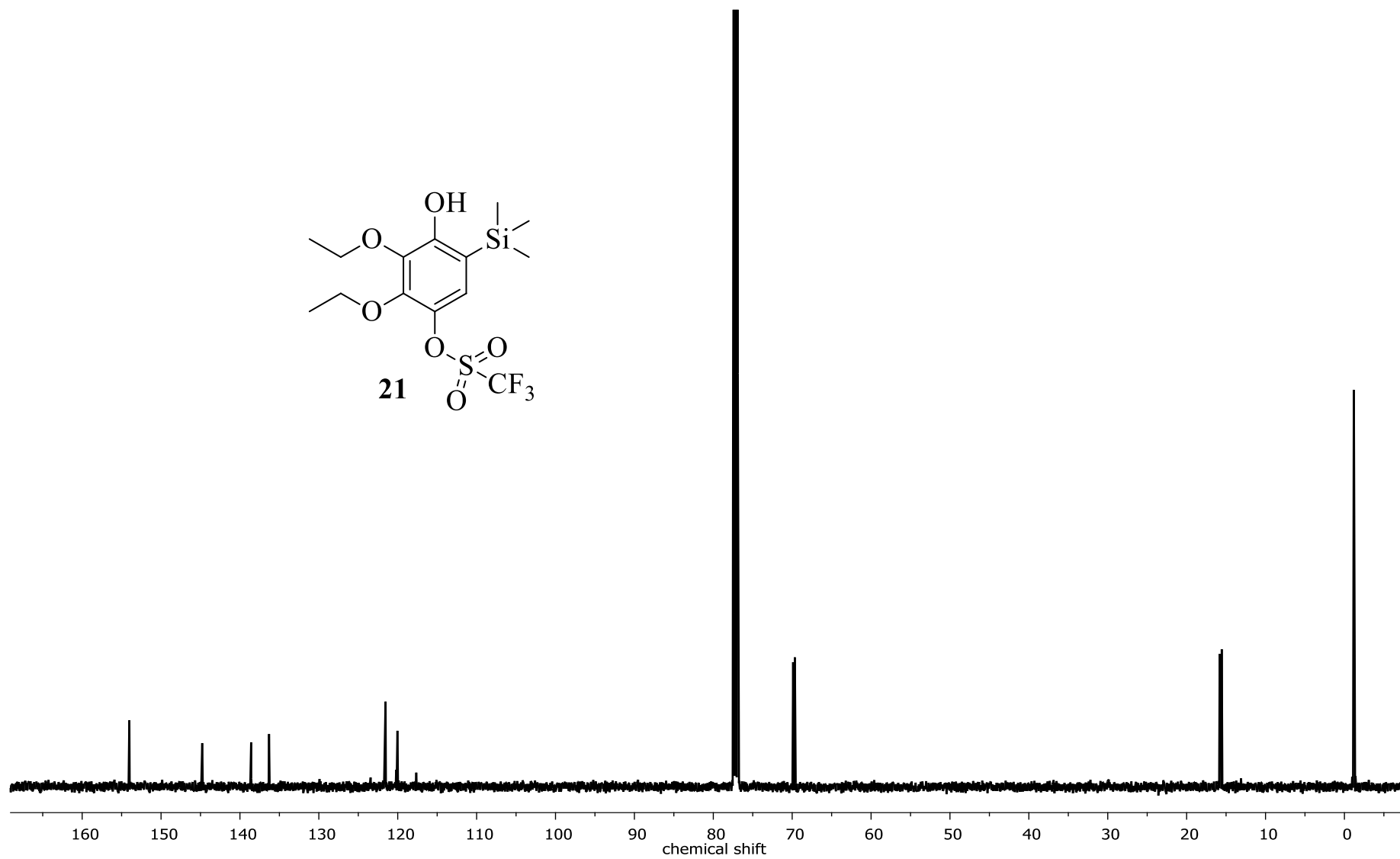
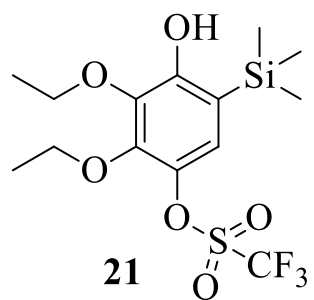












Capítulo IV

Reacción de Auto-transferencia de Hidrógeno aplicada a bio-alcoholes ("Hydrogen Borrowing")

INTRODUCCIÓN

Como se sabe, hoy en día la mayoría de los materiales de partida en síntesis orgánica provienen o son derivados del petróleo, es por esto que en un futuro su disponibilidad estará restringida de manera considerable.

En la actualidad, resulta necesario desarrollar precursores renovables que sirvan de bloques sintéticos para moléculas más complejas en síntesis orgánica.

Para esto, la biomasa es un recurso que ofrece una gran cantidad de potenciales bloques orgánicos. Éstos podrían reemplazar de a poco a los hidrocarburos y compuestos aromáticos que hoy día son obtenidos del petróleo.¹⁶⁰

Los principales constituyentes de la biomasa son la celulosa, hemicelulosa y almidón, carbohidratos hidroxilados y el aceite de pino que contiene alcoholes terpénicos cíclicos. Además, contienen grasas y aceites vegetales que pueden generar glicerol polihidroxilado después de una hidrólisis.

Una transformación clave en este contexto, es la formación de nuevos enlaces C-C y carbono-heteroátomo. Uno de los grupos funcionales que consistentemente encontramos presentes en moléculas derivadas de la biomasa es el grupo hidroxilo, en la Figura 4.1 podemos apreciar algunos ejemplos.

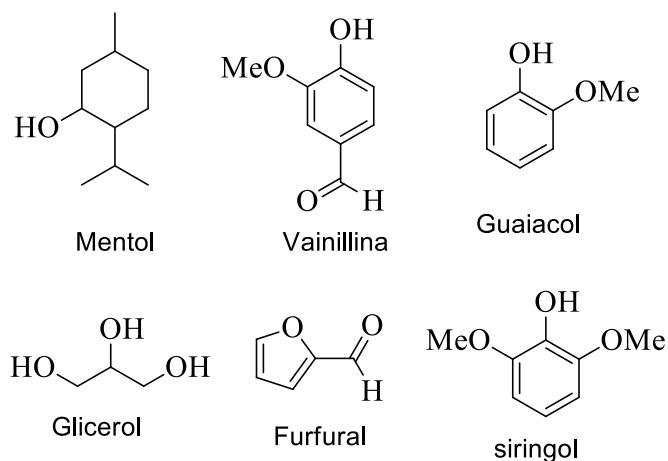


Figura 4.1. Compuestos presentes en la biomasa.

Debido a esto se tiene la necesidad de desarrollar reacciones que empleen este grupo funcional y así poder hacer uso de los bloques sintéticos que es posible obtener a partir de recursos sostenibles.

Actualmente existe un proceso con el cual es posible llevar a cabo la formación de un enlace C-C o C-N, esta metodología es conocida como *auto-transferencia de Hidrógeno* ("hydrogen borrowing").¹⁶¹

Este es un método relativamente nuevo, los primeros reportes pueden ser atribuidos a dos autores; el profesor Grigg¹⁶² (utilizando un catalizador de Rodio) y el profesor Watanabe¹⁶³ (utilizando un catalizador de rutenio) quienes independientemente reportaron la alquilación de aminas con alcoholes en 1981.

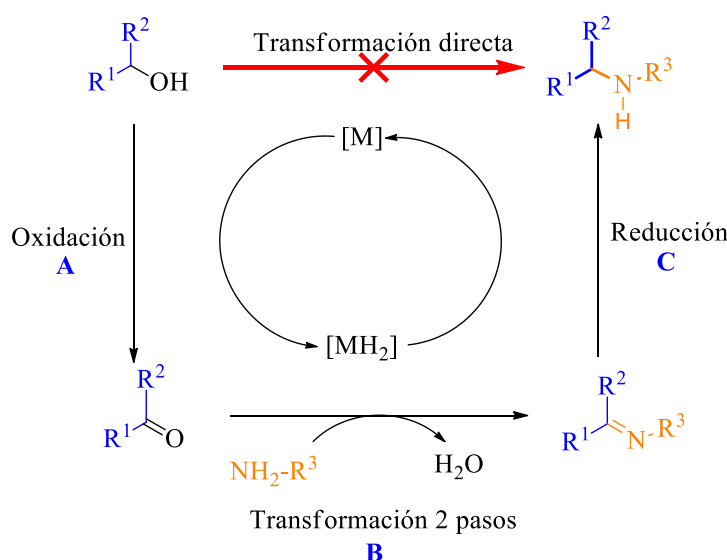
Esta metodología implica el acoplamiento directo de alcoholes con diversos nucleófilos para formar un nuevo enlace.¹⁶⁴

Una de las principales ventajas que presenta esta metodología, es el uso directo de los alcoholes tal como son, es decir, sin activación previa, otra ventaja desde un punto de vista ambiental, es que el único subproducto formado en la reacción es agua, proporcionando así una mejor economía de átomos y residuos menos tóxicos.

Este método se ha utilizado principalmente para generar nuevos enlaces C-N¹⁶⁵ y C-C.¹⁶⁶ Pero también existen ejemplos en los cuales se generan nuevos enlaces C-O¹⁶⁷ y C-S.¹⁶⁸

Mecánicamente se propone lo siguiente: el metal toma "prestados" los hidrógenos del alcohol, el cual es oxidado *in situ* al correspondiente compuesto

carbonílico (aldehído o cetona) (paso A), seguido de una reacción con el nucleófilo y posterior deshidratación se da la formación de la imina (paso B), que es subsecuentemente reducida cuando el metal "devuelve" el hidrógeno (paso C) que tomó prestado en el paso A. El resultado es la formación de un nuevo enlace entre el alcohol y el nucleófilo (Esquema 4.1). Se ejemplifica el caso del uso de una amina como nucleófilo.¹⁶⁹



Esquema 4.1. Esquema general para la *auto*-transferencia de hidrógeno.

Métodos clásicos para la formación de este tipo de enlaces requieren la presencia de un halógeno como grupo saliente, o bien llevar a cabo la activación del alcohol mediante la transformación al triflato, tosilato o alguna especie similar.¹⁷⁰

Por lo tanto, el proceso de *auto*-transferencia de hidrógeno es una metodología elegante y eficiente con la cual es posible obtener productos con una menor generación de residuos en una menor cantidad de pasos.

Si realizamos la comparación contra el método de hidrogenación convencional en el cual es utilizado hidrógeno molecular, la hidrogenación por transferencia es preferida debido a que, ésta metodología evita el uso de hidrógeno molecular que requiere contenedores especiales y recipientes especiales para realizar las reacciones a grandes presiones, mientras que, el uso de donadores de hidrógeno solo requiere simples soluciones.¹⁷¹

Dicho todo lo anterior, se espera que la metodología de *auto*-transferencia de hidrógeno nos permita conectar diferentes moléculas derivadas de la biomasa, de tal forma que se pueda sintetizar moléculas más complejas.

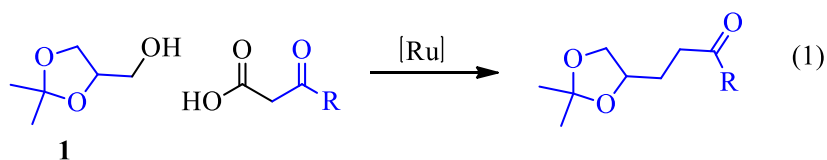
De especial interés para nosotros son las reacciones que implican polioles. Como se sabe, el triol del glicerol es un componente de los triglicéridos y un subproducto en la hidrólisis o *trans*-esterificación de los aceites vegetales.

Debido al reciente interés por los biocombustibles, en la actualidad existe un excedente mundial de glicerol que se genera a partir de la producción de biodiesel.

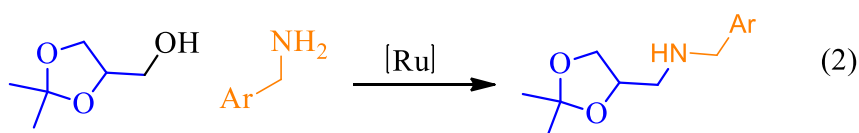
La producción de glicerol se ha duplicado en los últimos 15 años, con Asia como el principal proveedor, seguido por Europa.¹⁷² Esto ha despertado un interés en la búsqueda de nuevas aplicaciones de esta materia prima versátil.

4.1 PROPUESTA

Primeramente, se propone la generación de compuestos a partir del *DL*-1,2-isopropilidenglicerol o conocido comúnmente como solketal **1** (ec. 1). Se propone emplear catalizadores de Rutenio, Rodio e Iridio, los cuales suelen ser utilizados comúnmente en este tipo de transformaciones.



Después de llevar a cabo la formación C-C, se extenderá la metodología hacia la evaluación de la formación de enlaces C-N de acuerdo a la ec. 2.



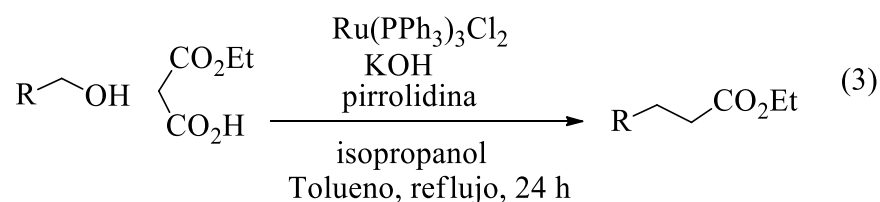
Después de haber desarrollado la metodología continuaremos con la evaluación del alcance de esta metodología.

4.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.2.1 Obtención de un nuevo enlace C-C

Se comenzó con la búsqueda de condiciones de reacción que nos permitieran generar un nuevo enlace C-C entre el *DL*-1,2-isopropilidenglicerol **1** y diferentes nucleófilos.

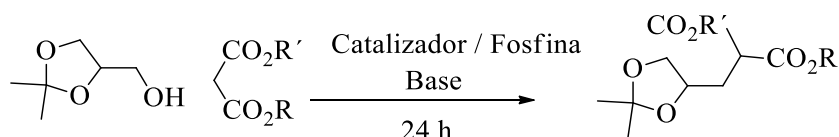
De acuerdo a lo reportado por Williams y colaboradores,^{173,174} es posible generar un nuevo enlace C-C mediante la siguiente reacción general (ec.3).



Para nuestras reacciones utilizamos el glicerol protegido, con esto se logra disminuir los sitios de reacción en la molécula, dicha reacción de protección del glicerol utilizando una cetona es bien conocida.¹⁷⁵

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la reacción para intentar generar un nuevo enlace C-C con el solketal (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Reacción utilizando *DL*-1,2-isopropilidenglicerol y malonatos.



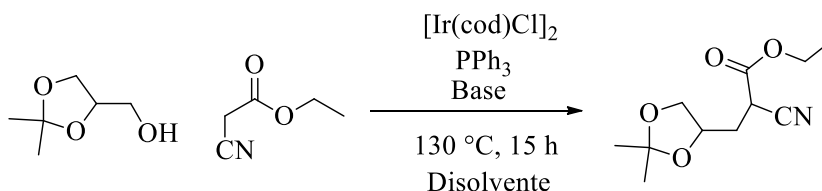
Entrada	Nucleófilo	Catalizador	Base	Obs.
1 ^b	Dietil malonato	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	Pirrolidina/KOH	N.R
2 ^b	Mono bencil malonato	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	Pirrolidina/KOH	N.R
3	Dietil malonato	[Ru(<i>p</i> -cimeno)Cl ₂] ₂ ^a	<i>t</i> -BuOK	N.R

^a Se utilizó dppf. ^b Se utilizó *i*-propanol como *co*-solvente. ^c N.R significa que el material de partida no reaccionó y se recuperó.

Como podemos observar, los resultados obtenidos no fueron buenos, en las tres reacciones se observa que el material de partida es inerte.

En base al artículo publicado por Ishii,¹⁷⁶ en el cual llevan a cabo una reacción de *auto*-transferencia de hidrógeno sin utilizar una base, se decide estudiar las siguientes reacciones (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Reacción con etil cianoacetato.



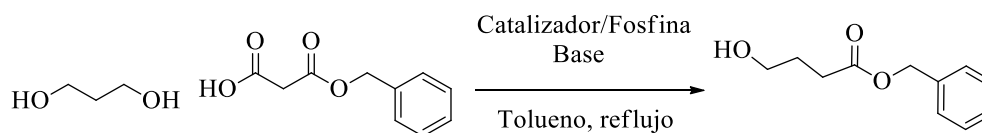
Entrada	Catalizador	Disolvente	Observaciones
1	[Ir(cod)Cl] ₂	<i>p</i> -xileno	N.R
2 ^a	[Ir(cod)Cl] ₂	<i>p</i> -xileno	N.R
3 ^b	[Ir(cod)Cl] ₂	Tolueno	N.R

^a Se utilizó acetato de piridinio. ^b Se utilizó *t*-BuOK. ^c N.R significa que el material de partida no reaccionó y se recuperó.

Al igual que en los experimentos anteriores, solo se pudo recuperar el material de partida. En las entradas 2 y 3 se decidió utilizar una base al no ver reacción en la entrada 1, sin embargo, la reacción no funcionó.

Con estos resultados para el *DL*-1,2-isopropilidenglicerol, decidimos continuar con las reacciones, pero esta vez utilizando el 1,3-propanodiol, el cual también es un derivado del glicerol y ver si se observan mejores resultados. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Reacción utilizando 1,3-propanodiol.



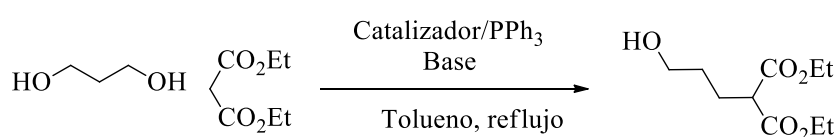
Entrada	Alcohol	Nucleófilo	Catalizador	Obs.
1 ^b	1 equiv	1 equiv	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	8 productos
2 ^a	2 equiv	Cianoacetato de etilo	Ru(PPh ₃)(CO)H ₂	N.R ^c
3 ^a	Disolvente	Cianoacetato de etilo	Ru(PPh ₃)(CO)H ₂	N.R ^c

^a Se utilizó Xantphos, NaOH, 14 h de reacción. ^b No se utilizó base, 24 h de reacción. ^c N.R significa que el material de partida no reaccionó y se recuperó.

En la entrada 1, se pudo observar reacción, sin embargo, los productos generados fueron demasiados y ninguno de ellos fue mayoritario. Por lo cual se decidió no purificar. En las entradas 2 y 3 no se observó reacción alguna.

Teniendo estos resultados, se decidió probar diferentes condiciones de reacción variando el catalizador, bases y tiempos de reacción, los resultados se muestran en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4. Diferentes condiciones de reacción.



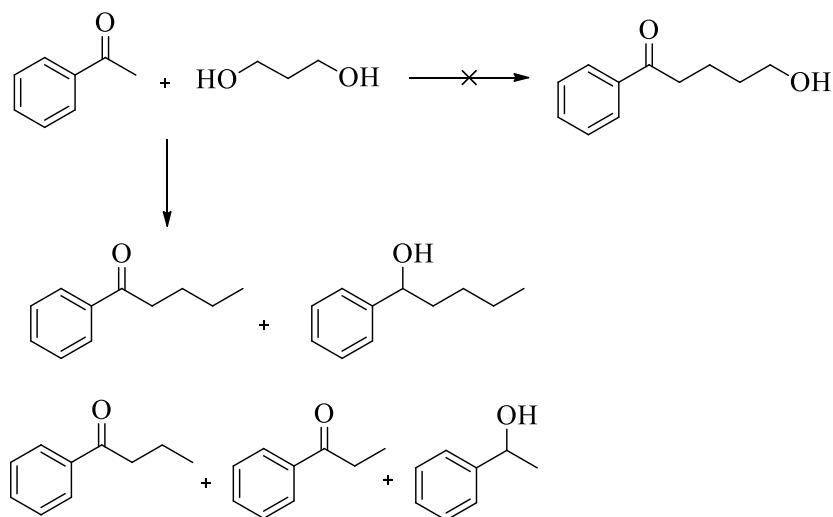
Entrada	Catalizador	Base	Tiempo reacción	Observaciones
1 ^a	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	Pirrolidina/KOH	24	Al menos 8 productos
2 ^b	[Ir(cod)Cl] ₂	KOH	20	Al menos 8 productos
3 ^b	[Ir(cod)Cl] ₂	KOH	4	P.T ^c
4 ^b	[Ir(cod)Cl] ₂	KOH	8	P.T ^c
5 ^b	[Ir(cod)Cl] ₂	<i>t</i> -BuOK	8	P.T ^c

^a No se requiere utilizar fosfina. ^b Se utilizó PPh₃. ^c P.T = Producto de *trans*-esterificación.

En ninguna de las entradas fue posible obtener el producto deseado, se obtienen diferentes productos, al menos 8 en el caso de las entradas 1 y 2. En el caso de las entradas 3, 4 y 5 se lograron aislar los productos provenientes de la reacción de *trans*-esterificación entre el 1,3-propanodiol y el dietil malonato.

En este punto observamos que el 1,3-propanodiol está reaccionando, pero no de la forma en la que nosotros deseamos.

En el grupo de investigación existe un antecedente relacionado con la reacción de *auto*-transferencia de hidrógeno sobre el 1,3-propanodiol. Se logró demostrar que es posible obtener varios productos cuando se utiliza acetofenona como nucleófilo (Esquema 4.2).¹⁷⁷

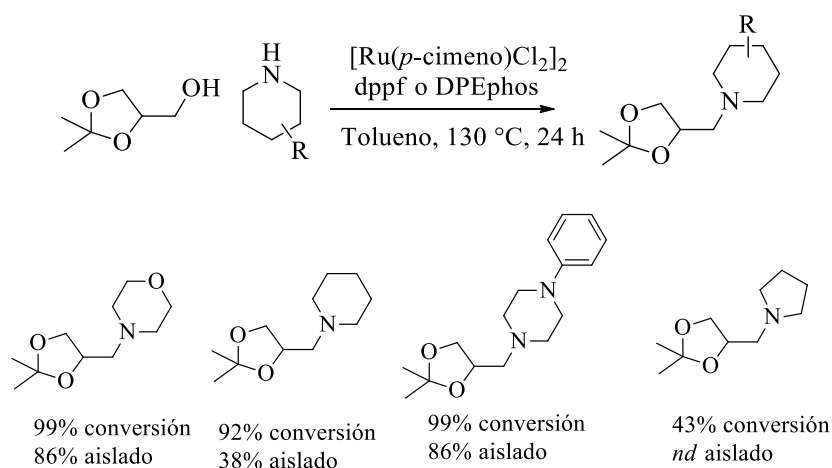


Esquema 4.2. Reacción del 1,3-propanodiol con una cetona aromática.

Con estos resultados concluimos que, al menos en este primer acercamiento no fue posible llevar a cabo la funcionalización de *DL*-1,2-isopropilidenglicerol para generar un nuevo enlace C-C.

4.2.2 Obtención de un nuevo enlace C-N

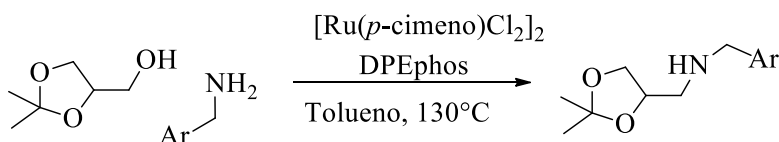
Para esta parte del proyecto, partimos del antecedente que ya se tiene en el grupo de investigación. En este primer acercamiento se han estudiado al menos cuatro aminas secundarias cíclicas, con las cuales se lograron obtener 3 productos, todo esto utilizando la metodología de *auto*-transferencia de hidrógeno (Esquema 4.3).



Esquema 4.3. Reacción con aminas secundarias cíclicas.

Con esta información, se decidió evaluar el alcance de la metodología hacia otro tipo de aminas, como primer acercamiento se probaron 3, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Reacción con bencilamina, dibencilamina y furfurilamina.

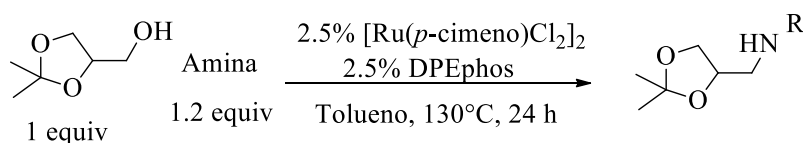


Entrada	Amina	Tiempo de reacción	Observaciones
1	Bencilamina	24 h	Varios productos
2	Dibencilamina	24 h	N.R ^b
3	Bencilamina	63 h	Varios productos
4	Furfurilamina	24 h	N.R ^b

^a N.R significa que el material de partida no reaccionó y se recuperó.

Los resultados obtenidos al probar estas aminas no son buenos. En las entradas 1 y 3 se observa la formación de varios productos con material de partida remanente. Para las entradas 2 y 4 simplemente no se observa reacción.

Con estos resultados, decidimos extender el estudio hacia otras aminas disponibles en el laboratorio. Los resultados obtenidos para esta reacción se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6. Reacción con diferentes aminas.

Entrada	Amina	Conversión (%) ^d	Rendimiento
1	Ciclohexilamina	88	65
2 ^a	Ciclohexilamina	27	<i>nd</i>
3	Ciclohexilamina	93	73
4	Hexilamina	40	21
5	Hexilamina	38	<i>nd</i>
6 ^c	Hexilamina	<i>nd</i>	13
7	3-(dimetilamino)-1-propilamina	34	<i>nd</i>
8	3-(dimetilamino)-1-propilamina	38	16
9 ^b	Pirrolidina	23	<i>nd</i>
10	Pirrolidina	52	<i>nd</i>
11	Diisopropilamina	V.P ^e	-
12	1-feniletilamina	29	<i>nd</i>
13	Homopiperazina	N.R	-
14	1-metilpiperazina	>99	80

^a Se utilizó dppf en lugar de DPEphos. ^b Se utilizó TEA como base. ^c Se utilizó 5% Ru y 5% DPEphos. ^d El cálculo se realizó por RMN. ^e V.P significa que se formaron varios productos

Al ver el resultado en la entrada 1, se decidió no realizar extracciones en la entrada 3 después de que la reacción termina, ya que en la fase acuosa estamos perdiendo

producto. En la entrada 2 se utilizó una fosfina diferente, esto provoca una disminución en el porcentaje de conversión.

En la entrada 4 se observa un bajo porcentaje de conversión, por esto en la entrada 5 se decidió incrementar de 1.2 a 1.6 equivalentes la hexilamina, sin embargo, con esto el porcentaje de conversión se ve afectado. Al duplicar la cantidad de sistema catalítico en la entrada 6, se observó que el rendimiento se ve afectado comparado con el de la entrada 4.

En la entrada 6, las fracciones obtenidas fueron analizadas por espectroscopia de masas, los resultados muestran que efectivamente estamos obteniendo el producto, adicionalmente fueron detectadas las especies mostradas en la Figura 4.2.

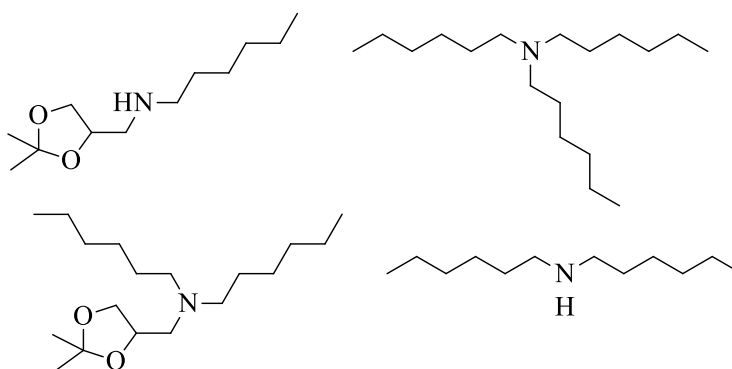


Figura 4.2. Productos observados por análisis de masas de las fracciones obtenidas en la reacción con hexilamina.

Podemos observar que estamos obteniendo el producto, sin embargo, también observamos los productos de dimerización, lo cual se sabe puede suceder para reacciones en las cuales se utilizan especies de iridio más reactivas.¹⁷⁸

El mismo resultado fue observado en la entrada 12, después del análisis de masas se detectaron los productos mostrados en la Figura 4.3.

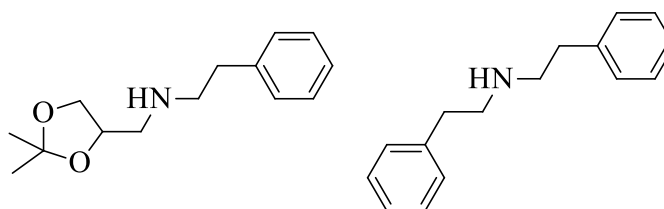


Figura 4.3. Productos observados por análisis de masas de las fracciones obtenidas en la reacción con feniletilamina.

Este comportamiento pudiera explicar el bajo porcentaje de conversión obtenido para las aminas alquílicas primarias, como por ejemplo en las entradas 7 y 8, en las cuales se observa un porcentaje de conversión promedio de 40%.

Es importante mencionar que, al intentar purificar la entrada 7, el compuesto se quedó retenido en la columna, para esto, en la purificación de la entrada 8 se utilizó una columna de fase inversa, con esto pudimos obtener el producto.

Para la entrada 10, se utilizó TEA con el objetivo de incrementar el porcentaje de conversión, sin embargo, el porcentaje no es mayor al obtenido bajo las condiciones estándar (52%, entrada 10). En la entrada 13 se intentó llevar a cabo una reacción doble, sin embargo, no se observó reacción alguna. Finalmente, en la entrada 14 se obtiene un excelente porcentaje de conversión y un muy buen rendimiento.

En la Figura 4.4 se muestra a manera de resumen los compuestos obtenidos, se muestra el porcentaje de conversión y entre paréntesis el rendimiento aislado.

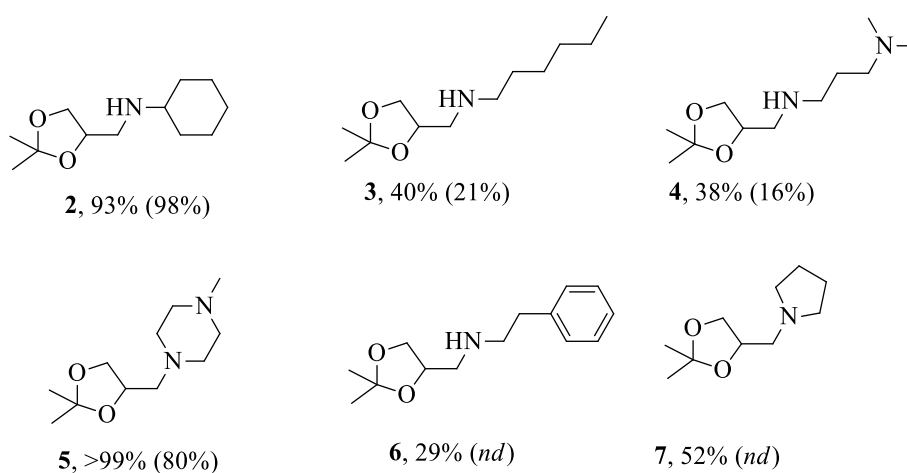


Figura 4.4. Compuestos obtenidos.

4.3 CONCLUSIÓN

Durante esta estancia de investigación fue posible la síntesis de 4 nuevos compuestos. Estos fueron generados aplicando la metodología de *auto*-transferencia de hidrógeno sobre el *DL*-1,2-isopropilidenglicerol.

Una ventaja sobre estos compuestos, es que se tiene la posibilidad de llevar a cabo la desprotección del diol y generar una nueva familia de compuestos que pueden ser utilizados en reacciones posteriores.

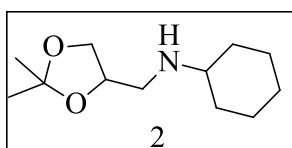
Respecto a la primera parte del proyecto en la cual se buscó generar un nuevo enlace C-C, no fue posible obtener buenos resultados. Sin embargo, se deja un buen antecedente para que en un futuro pueda lograrse el objetivo que se planteó.

4.4 PARTE EXPERIMENTAL

Todos los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los productos son comerciales a menos que se especifique lo contrario. Los datos espectrales de compuestos conocidos coinciden con los reportados en la literatura. Los espectros de ^1H NMR, ^{13}C NMR fueron obtenidos en soluciones de CDCl_3 usando un espectrómetro Varian VNMR-S 500 MHz. Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidades (s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete)), constantes de acoplamiento, J (Hz), e integración. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos en un espectrómetro FTIR Perkin-Elmer Frontier spectrometer con ATR usando el software spectrum, los picos reportados están en (cm^{-1}). HRMS fueron adquiridas en un equipo Waters Xevo QTOF (modo ionización ESI+). Las columnas cromatográficas fueron realizadas en SiO_2 gel (70-230 mesh, 0.63-0.2 mm). Las placas CCF fueron corridas en silicagel en placas de aluminio (Fluka) usando AcOEt/hexanos.

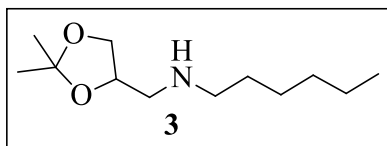
Procedimiento general para la reacción de aminación del DL-isopropilidenglicerol (PG): En un tubo Biotage de 2-5 mL para microondas se cargaron $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]$ (15 mg, 0.025 mmol, 1.25 mol %) y dppf o DPEphos (0.05 mmol, 2.5 mol %). El tubo se cerró y se purgó con atmósfera de argón. Enseguida se adicionó la amina (2.4 mmol, 120 mol %) y el *DL*-isopropilidenglicerol (250 μL , 2 mmol, 100 mol

%), seguido de tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 5 minutos, después se agitó a 130 °C por 48 h. Después de que la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, el exceso de disolvente se evaporó en el evaporador rotatorio, en este punto se midió el porcentaje de conversión. Después el crudo se diluyó con diclorometano y se le realizaron lavados con agua (3x30 mL). La fase orgánica se evaporó a sequedad en el evaporador rotatorio y el crudo obtenido se purificó utilizando una columna cromatográfica en SiO₂ gel (0-30% MeOH en diclorometano).



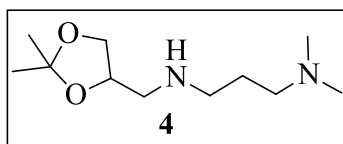
Síntesis de 2. De acuerdo al PG. Se obtuvo **2** como un aceite café (294 mg, 73%); IR (KBr, cm⁻¹): 2936, 1698, 1453, 1367, 1250, 1154, 1062, 890, 842, 518; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.24 - 4.31 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.3, 8.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 6.4, 8.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.82 (m, 2H), 2.48 - 2.57 (m, 1H), 1.90 (d, 2H), 1.65 - 1.77 (m, 2H), 1.54 - 1.63 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.06 - 1.29 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 109.3, 75.0, 67.7, 57.0, 49.3, 32.8, 32.6, 26.9, 25.9, 25.4, 24.9, 24.9. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₂H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 214.1807, encontrado 214.1802.



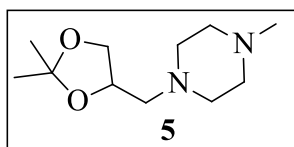
Síntesis de 3. De acuerdo al PG. Se obtuvo **3** como un aceite café (85 mg, 21%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 6H), 0.88 - 0.86 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 109.3, 75.4, 67.8, 52.7, 50.3, 31.9, 30.0, 27.1, 27.1, 25.6, 22.7, 14.2.



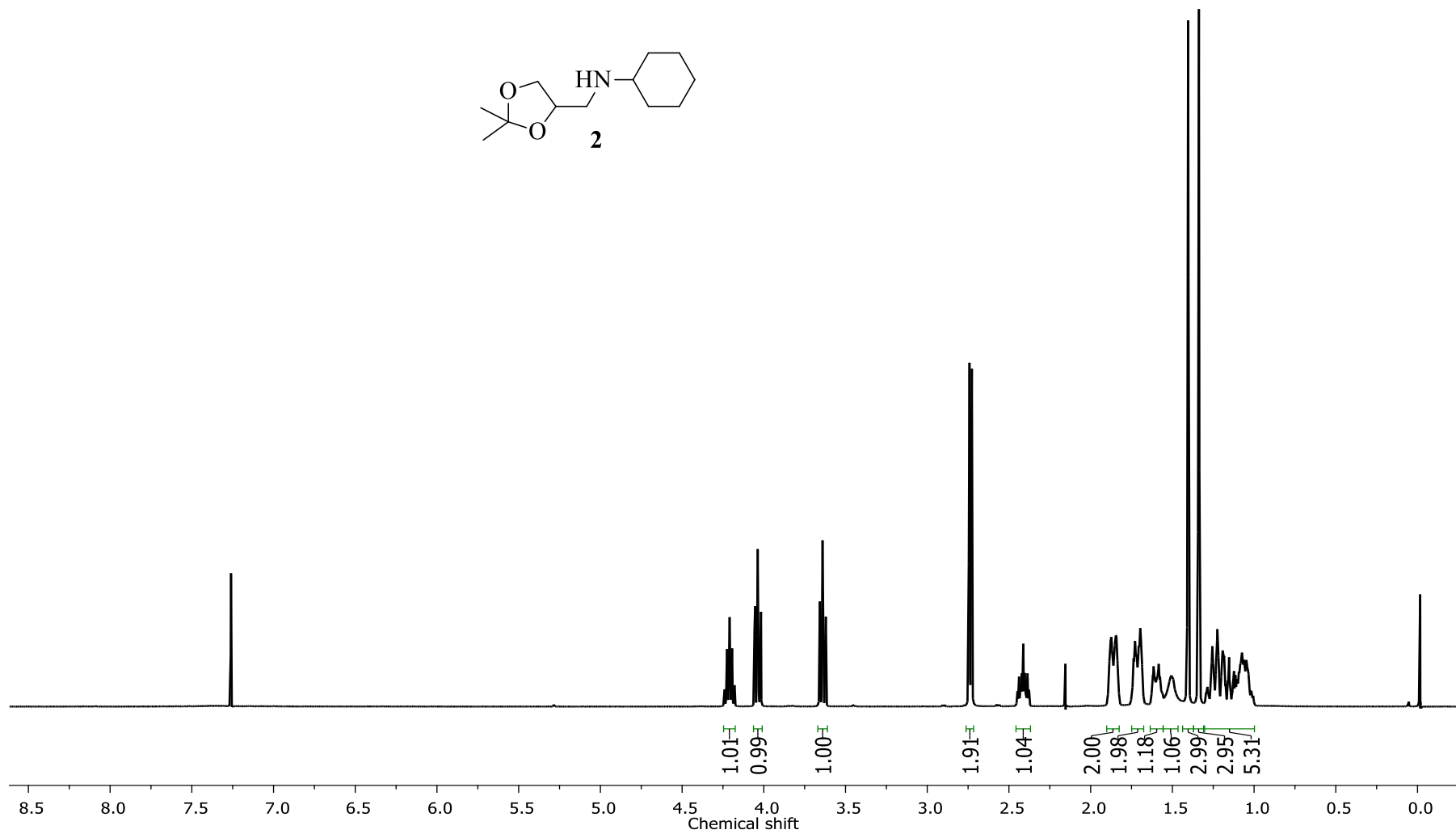
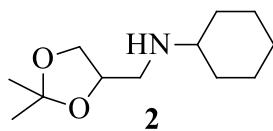
Síntesis de 4. De acuerdo al PG. Se obtuvo **4** como un aceite café (65.2 mg, 16%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

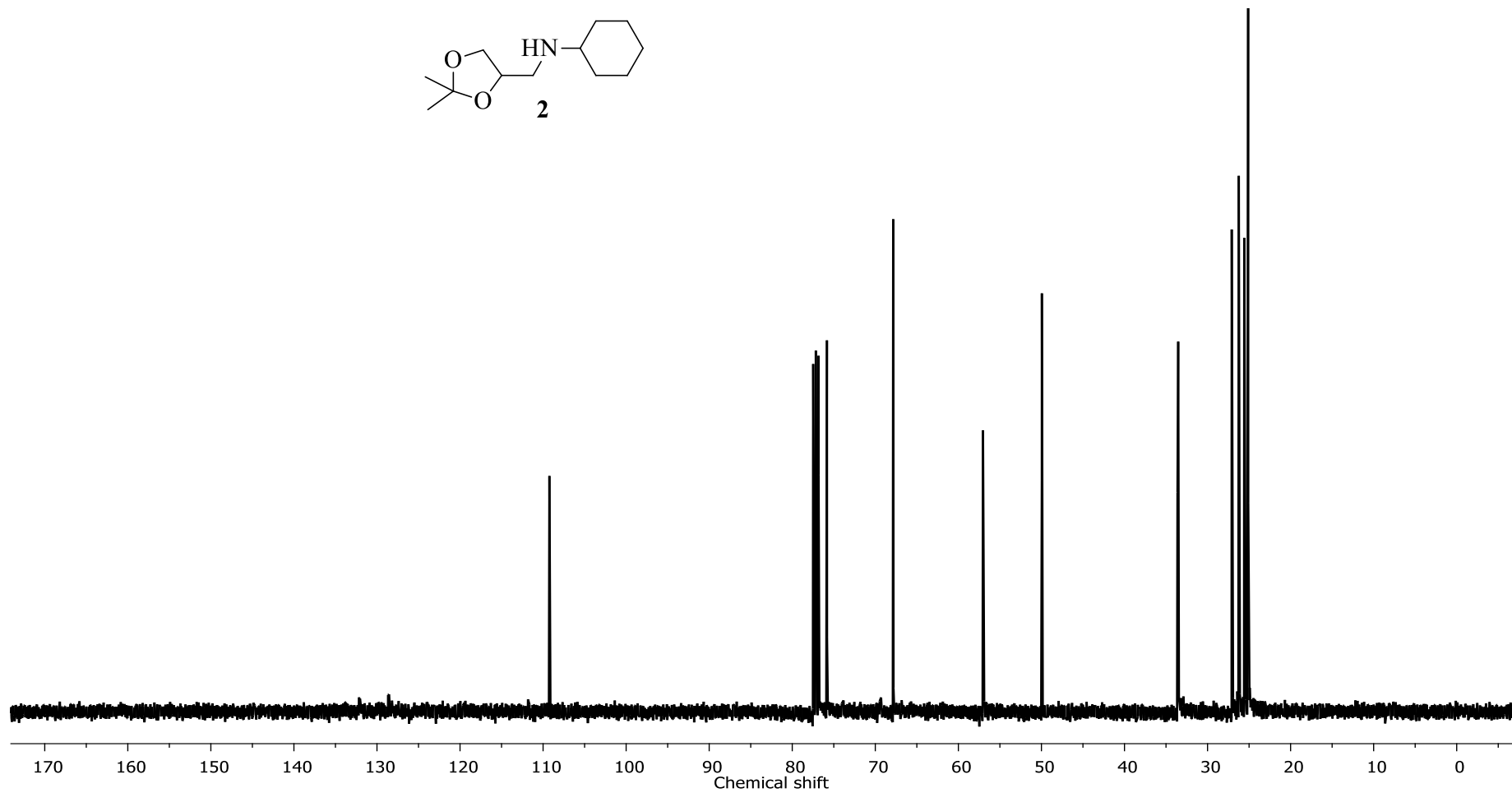
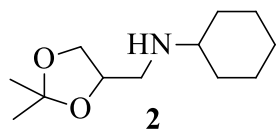
δ 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 8H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

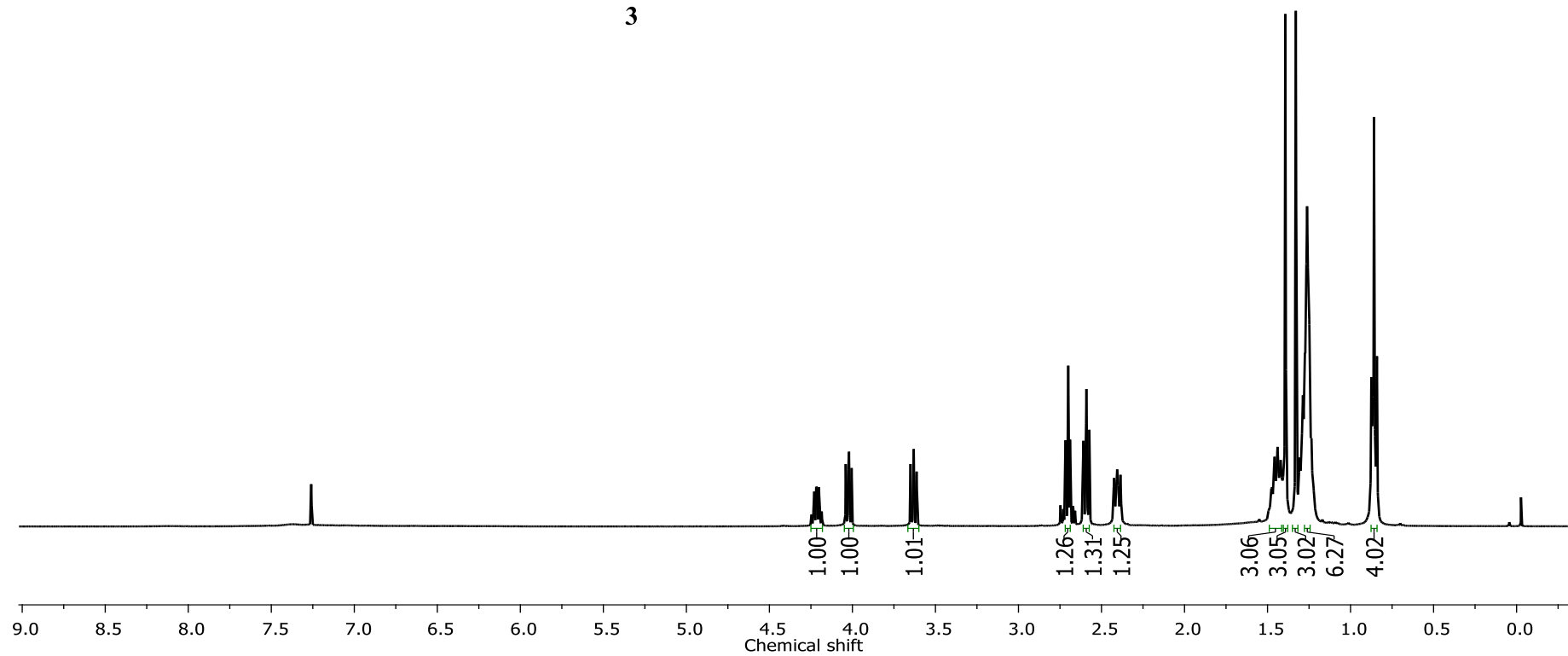
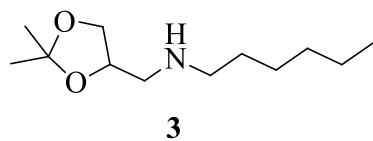


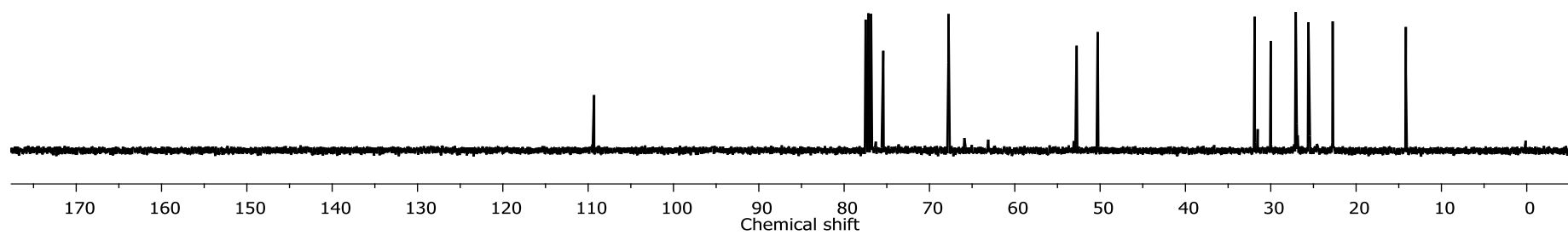
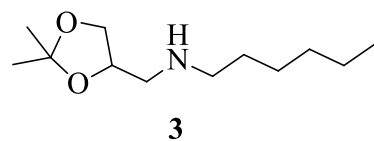
Síntesis de 5. De acuerdo al PG. Se obtuvo **5** como un aceite café (322 mg, 80%); IR (KBr, cm^{-1}): 2937, 2795, 1677, 1457, 1370, 1283, 1211, 1162, 1064, 1012, 819, 517; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.19 - 4.26 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.32 - 2.68 (m, 10H), 2.24 (s 3H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 109.2, 73.9, 68.3, 61.4, 54.8, 53.7, 45.9, 26.8, 25.6. HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.1760, encontrado 215.1770.

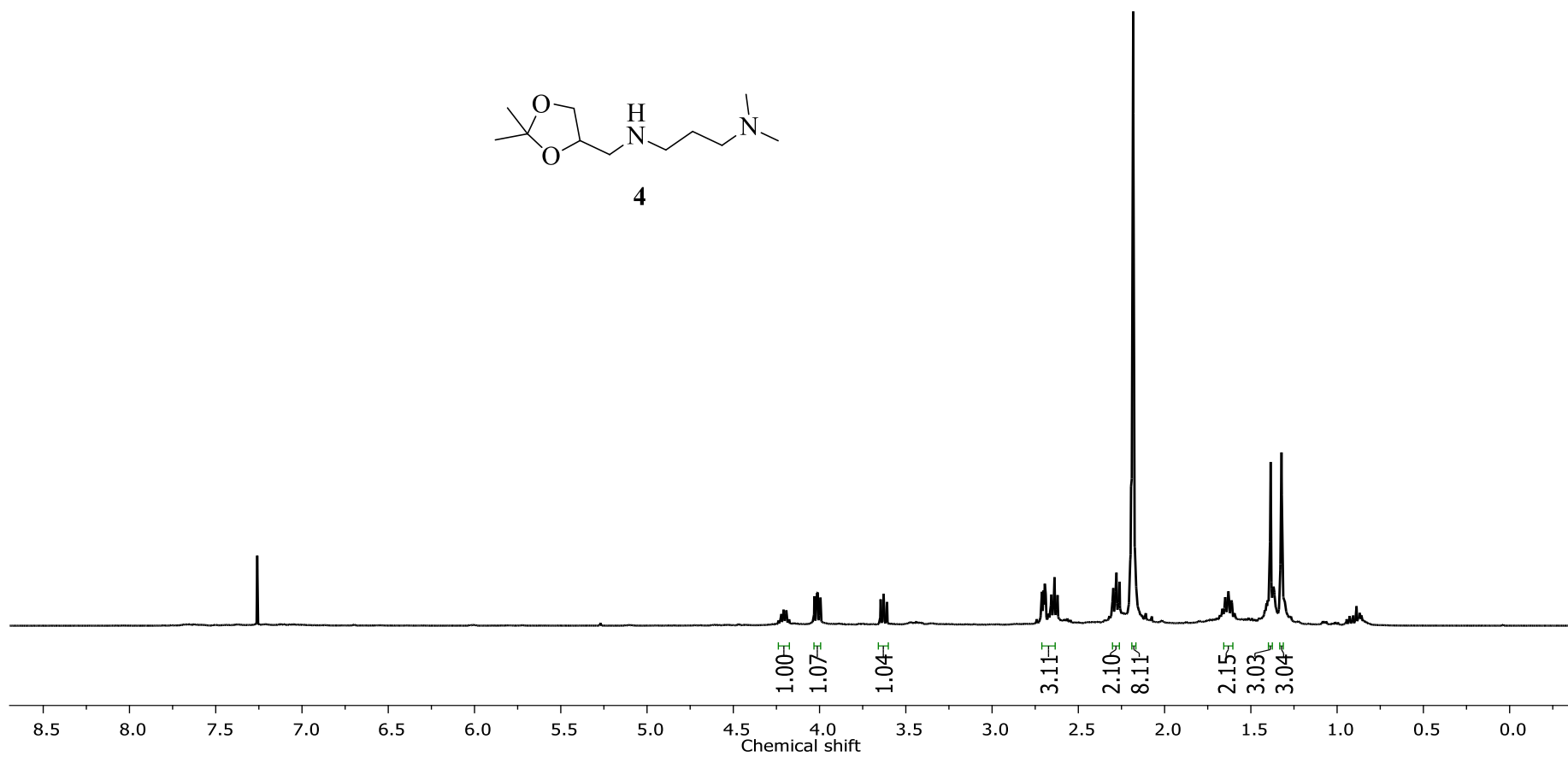
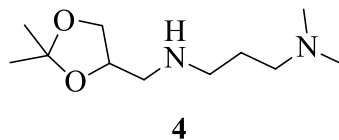
4.5 ESPECTROS DE ^1H y ^{13}C

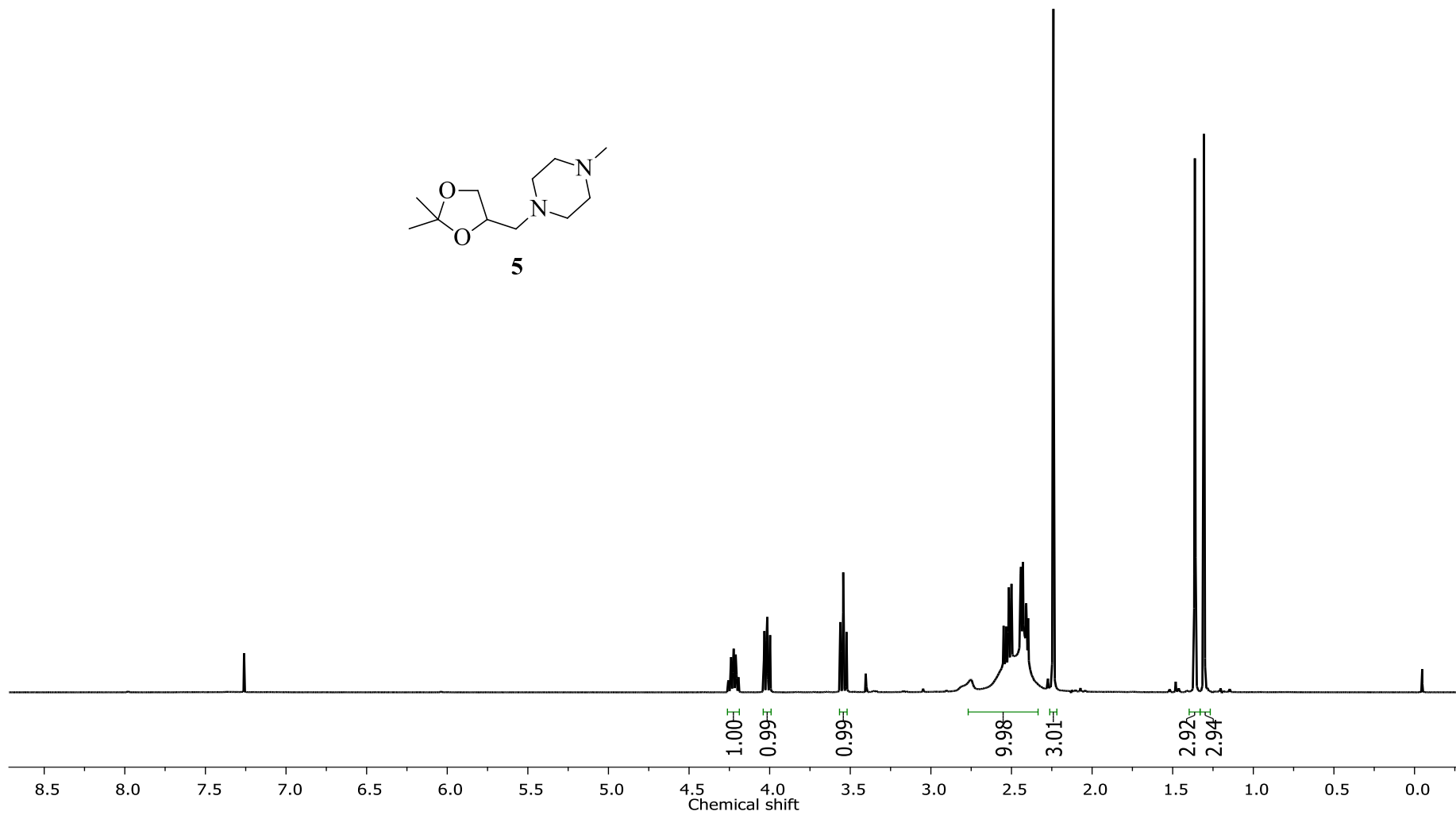
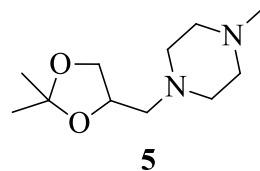


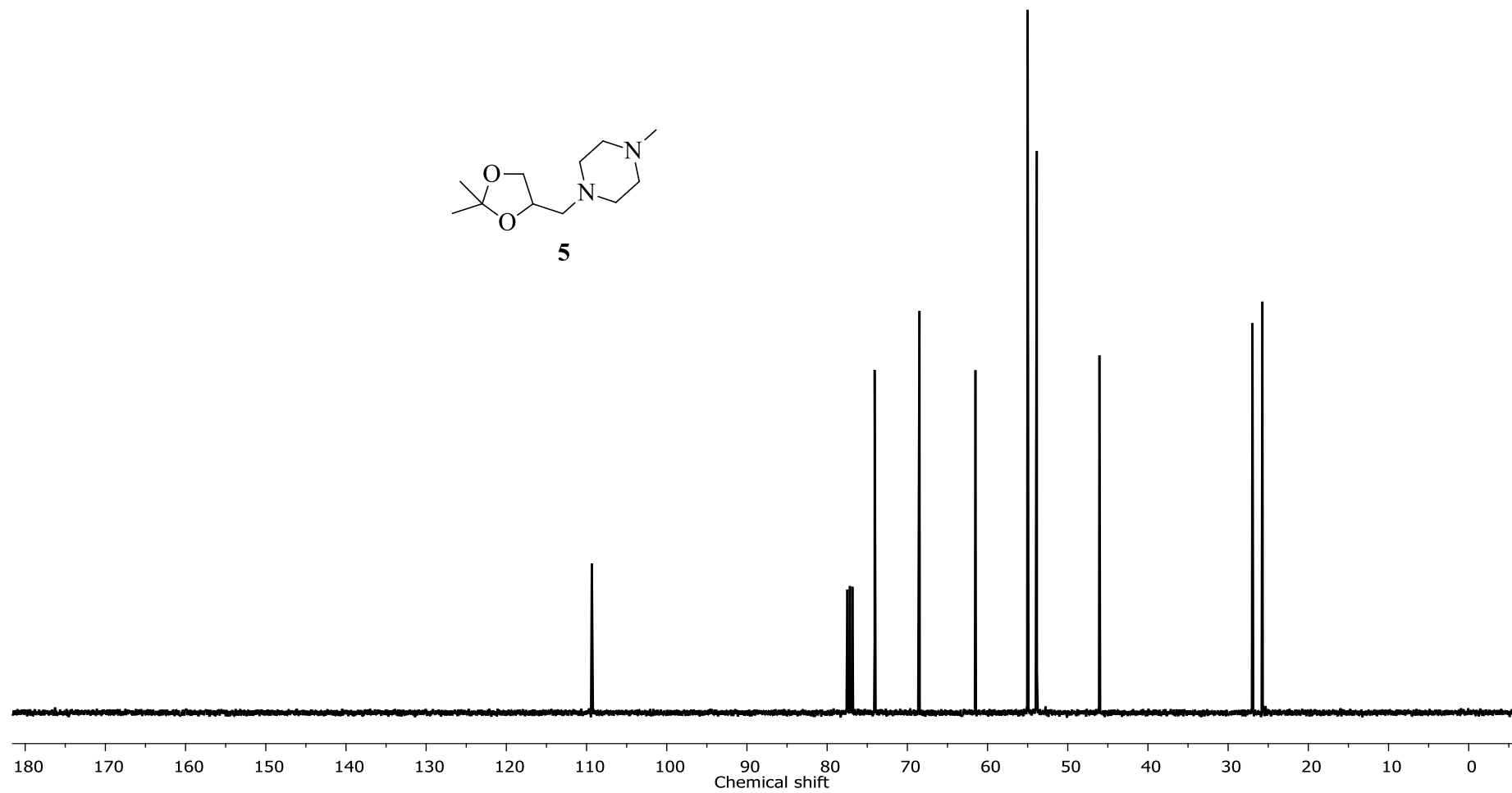
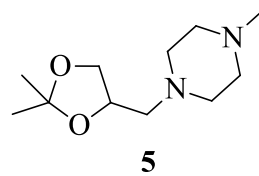












REFERENCIAS

-
- ¹ Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.
- ² Shen, Z.; Röhr, H.; Rurack, K.; Uno, H.; Spieles, M.; Schulz, B.; Reck, G.; Ono, N. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4853.
- ³ Wang, Y. W.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; You, X. Z.; Rurack, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2887.
- ⁴ Descalzo, A. B.; Xu, H. J.; Xue, Z. L.; Hoffmann, K.; Shen, Z.; Weller, M. G.; You, X. Z.; Rurack, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1581.
- ⁵ a) Frangioni, J. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 626. b) Hong, G.; Alexander L. Antaris, A. L.; Dai, H. *Nat. Biomed. Eng.* **2017**, *1*, 1
- ⁶ Fodor, L.; Ullman, Y.; Elman, M. *Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light*; Springer-Verlag London, **2011**.
- ⁷ Escobedo, J. O.; Rusin, O.; Lim, S.; Strongin, R. M. *Curr. Opin. Chem Biol.* **2010**, *14*, 64.
- ⁸ Ntziachristos, V.; Bremer, C.; Weissleder, R. *Eur. Radiol.* **2003**, *13*, 195.
- ⁹ Amiot, C.; Xu, S.; Liang, S.; Pan, L.; Zhao, J. *Sensors.* **2008**, *8*, 3082.
- ¹⁰ Niu, S. L.; Massif, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Renard, P. Y.; Romieu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 66.
- ¹¹ Bonardi, L.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183.
- ¹² Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496.
- ¹³ Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- ¹⁴ (a) Alamiry, M. A. H.; Benniston, A. C.; Hagon, J.; Winstanley, T. P. L.; Lemmetyinen, H.; Tkachenko, N. V. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 4944. (b) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719. (c) Wu, L.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **2008**, 4933. (d) Palao, E.; Agarrabeitia, A. R.; Banuelos-Prieto, J.;

Arbeloa-Lopez, T.; Lopez-Arbeloa, I.; Armesto, D.; Ortiz, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4454.

¹⁵ Wang, Y.-W.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; You, X.-Z.; Rurack, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2887.

¹⁶ Buyukcakir, O.; Bozdemir, O. A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644.

¹⁷ Leen, V.; Qin, W.; Yang, W.; Cui, J.; Xu, C.; Tang, X.; Liu, W.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L.; Beljonne, D.; Lazzaroni, R.; Tonnel, C.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2016.

¹⁸ Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152.

¹⁹ Luo, L.; Wu, D.; Li, W.; Zhang, S.; Ma, Y.; Yan, S.; You, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6080.

²⁰ Sun, Z. B.; Guo, M.; Zhao, C. H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 229.

²¹ Zhou, X.; Wu, Q.; Feng, Y.; Yu, Y.; Yu, C.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Chem. - An Asian J.* **2015**, *10*, 1979.

²² Petrushenko, I. K.; Petrushenko, K. B. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *138*, 623.

²³ Bañuelos, J.; Arroyo-Córdoba, I.; Valois-Escamilla, I.; Alvarez-Hernández, A.; Peña-Cabrera, E.; Hu, R.; Tang, B. Z.; Esnal, I.; Martínez, V.; López Arbeloa, I. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 677.

²⁴ Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

²⁵ Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988.

²⁶ Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 5084.

²⁷ Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.

- ²⁸ Belmonte-Vázquez, J. L. *Funcionalización Ortogonal del 8-p-bromofenil-3,5-ditiobodipy*. Defensa para obtener el grado de Licenciado en Química, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, **2010**.
- ²⁹ a) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985. b) Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urias-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5771.
- ³⁰ Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988.
- ³¹ Ames, D. E.; Bull, D. *Tetrahedron.* **1982**, *38*, 383.
- ³² Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 151.
- ³³ González, J. J.; García, N.; Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1286.
- ³⁴ Martín-Matute, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem-Eur. J.* **2001**, *7*, 2341.
- ³⁵ Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569.
- ³⁶ Zollinger, H. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1964**, *2*, 162.
- ³⁷ Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.
- ³⁸ Mota, A. J.; Dedieu, A.; Bour, C.; Suffert, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171.
- ³⁹ Davies, D. L.; Donald, S. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.
- ⁴⁰ Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506.
- ⁴¹ Capito, E.; Brown, J. M.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2005**, 1854.

- ⁴² Estudios computacionales indican que la inserción C-H es de mayor energía y menos favorable que una metátesis de enlace sigma la cual no involucra la formación de una especie de paladio (IV) como intermediario. Ver ref. 37
- ⁴³ Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
- ⁴⁴ Toyota, M.; Ilangovan, A.; Okamoto, R.; Masaki, T.; Arakawa, M.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4293.
- ⁴⁵ Algunos reportes sugieren que el proceso tipo Heck es improbable, ver ref: Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569.
- ⁴⁶ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.
- ⁴⁷ García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880.
- ⁴⁸ Leen, W.; Qin, W.; Yang, W.; Cui, J.; Xu, C.; Tang, X.; Liu, W.; Robeyns, K.; Meervelt, L. V.; Beljonne, D.; Lazzaroni, R.; Tonnel, C.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2016.
- ⁴⁹ Zhou, X.; Wu, Q.; Feng, Y.; Yu, Y.; Yu, C.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Chem. - An Asian J.* **2015**, *10*, 1979.
- ⁵⁰ Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- ⁵¹ Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.
- ⁵² Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- ⁵³ Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77.
- ⁵⁴ Awuahab, S. G.; You, Y. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 11169.
- ⁵⁵ Bessette, A.; Garry S. Hanan, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3342.
- ⁵⁶ Mirri, G.; Schoenmakers, D. C.; Kouwer, P. H. J.; Veranic, P.; Musevic, I.; Stefane, B. *ChemistryOpen.* **2016**, *5*, 450.
- ⁵⁷ Yang, L.; Liu, Y.; Ma, Ch.; Liu, W.; Li, Y.; Li, L. *Dyes Pigments*, **2015**, *122*, 1.

- ⁵⁸ Xu, W.; Bai, J.; Peng, J.; Samanta, A.; Divyanshu.; Chang, Y-T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10398.
- ⁵⁹ Tekdas, D. A.; Viswanathan, G.; Topal, S. Z.; Looi, Ch. Y.; Wong, W. F.; Tan, G. M. Y.; Zorlu, Y.; Gurek, A. G.; Lee, H. B.; Dumoulin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2665.
- ⁶⁰ Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- ⁶¹ Boyer, J. H.; Haag, A. M.; Sathyamoorthi, G.; Soong, M. L.; Thangaraj, K. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 39.
- ⁶² Haugland, R. P.; Kang, H. C. *U. S. Patent* 4, 774, 339, **1988**.
- ⁶³ Ekmekci, Z.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 461.
- ⁶⁴ Dost, Z.; Atilgan, S.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8484.
- ⁶⁵ Yu, Y.-H.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; Röhr, H.; Liu, Q.; Wang, Y.-W.; Spieles, M.; Li, Y.-Z.; Rurack, K.; You, X.-Z. *Chem. Asian J.* **2006**, *1-2*, 176.
- ⁶⁶ Palao, E.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos-Prieto, J.; Arbeloa Lopez, T.; Lopez-Arbeloa, I.; Armesto, D.; Ortiz, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4454.
- ⁶⁷ Buyukcakil, O.; Bozdemir, O. A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya, E. U.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644.
- ⁶⁸ Bura, T.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109.
- ⁶⁹ Bura, T.; Hablot, D.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2370.
- ⁷⁰ Lakshmi, V.; Rao, M. R.; Ravikanth, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2501.
- ⁷¹ Jiao, L.; Yu, C.; Uppal, T.; Liu, M.; Li, M.; Zhou, Y.; Hao, E.; Hu, X.; M. Vicente, G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517.
- ⁷² Rao, M. R.; Mobin, S. M.; Ravikanth, M. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1728.
- ⁷³ Rihn, S.; Retailleau, P.; Bugsaliewicz, N.; De Nicola, A.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7008.
- ⁷⁴ Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391.

- ⁷⁵ Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152.
- ⁷⁶ Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266
- ⁷⁷ Baruah, M.; Qin, W.; Vallee, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377.
- ⁷⁸ Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658.
- ⁷⁹ Han, J.; Gonzalez, O.; Aguilar-Aguilar, A.; Pena-Cabrera, E.; Burgess, K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 34.
- ⁸⁰ (a) Hegedus, L. S. *Organometallics in Organic Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; Wiley: New York, **1994**. (b) Tuji, J. *Palladium Reagents and Catalyst: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chichester, **1995**. (c) Geissler, H. in: *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; *1*, 158. (d) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. (e) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*; Pergamon: Amsterdam, **2000**.
- ⁸¹ Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- ⁸² Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132.
- ⁸³ Kaval, N.; Singh, B. K.; Ermolat'ev, D. S.; Claerhout, S.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, J.; Van der Eycken, E.; *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 446.
- ⁸⁴ Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- ⁸⁵ Yang, H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2993.
- ⁸⁶ Morita, A.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1613.
- ⁸⁷ Villalobos, J. M.; Srogl, L. S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734.
- ⁸⁸ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- ⁸⁹ Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

- ⁹⁰ Young, D. *In Tin Chemistry. Fundamentals, Frontiers, and Applications*; Davies, A. G., Gielen, M., Pannell, K. H., Tiekink, E. R. T., Eds.; Wiley: Chichester, 2008; cap. 5.8, pp 653.
- ⁹¹ Miyaura, N.; Yangi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. Artículos de revisión de Suzuki a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- ⁹² Martin, R.; Buchwlad, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- ⁹³ Martin, A. R.; Yang, Y. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221.
- ⁹⁴ Mitchell, T. en: A. de Meijere, F. Diederich (Eds.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling reactions*. Wiley/VCH, Weinheim, 2004, cap. 3.
- ⁹⁵ (a) Baruah, M.; Qin, W. W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152. (b) Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T. H.; Maes, W.; Dehaen, W. *Arkivoc.* **2007**, *x*, 307. (c) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266.
- ⁹⁶ Labinger, J.A.; Bercaw, J. E. *Nature.* **2002**, *417*, 507.
- ⁹⁷ Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- ⁹⁸ Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- ⁹⁹ Wetzal, A.; Pratsch, G.; Kolb, R.; Heinric, M. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2547.
- ¹⁰⁰ Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900.
- ¹⁰¹ Crisóstomo, F. P.; Martín, T.; Carrillo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2181.
- ¹⁰² Sun, C. L.; Li, H.; D. Yu, D. G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X. Y.; Huang, K.; Zheng, S. F.; Li, B. J.; Shi, Z. J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044.
- ¹⁰³ Shirakawa, E.; Itoh, K.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537.
- ¹⁰⁴ Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; H.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737.

- ¹⁰⁵ Costas-Costas, U.; González-Romero, E.; Bravo-Díaz, C. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 632.
- ¹⁰⁶ Reszka, K. J.; Chignell, C. F. *Chem-Biol. Interact.* **1995**, *96*, 223.
- ¹⁰⁷ Thivierge, C.; Bandichhor, R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2135.
- ¹⁰⁸ Verbelen, B.; Boodts, S.; Hofkens, J.; Boens, N.; Dehaen, W. *Angew.Chem.Int. Ed.* **2015**, *54*, 4612.
- ¹⁰⁹ Saunders, K. H. *The Aromatic Diazonium Compounds and their Technical Applications*; Edward Arnold and Co.: London, 1949.
- ¹¹⁰ Oger, N.; d'Halluin, M.; Le Grogneq, E.; Felpin, F.-X. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1786.
- ¹¹¹ Le Callonnet, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2646.
- ¹¹² Verbelen, B.; Dias Rezende, L. C.; Boodts, S.; Jacobs, J.; Meervelt, L. V.; Hofkens, J.; Dehaen, W. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12667.
- ¹¹³ a) Bañuelos, J.; Martín, V.; C. F. Gómez-Durán, C. F. A.; Arroyo Córdoba, I. J.; Peña-Cabrera, E.; García-Moreno, I.; Costela, A.; M. Pérez-Ojeda, M. E.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7261. b) Gómez-Durán, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martín, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, F.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103. c) Flores-Rizo, J. O.; Esnal, I.; Osorio-Martínez, C. A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Pannell, K. H.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867. d) Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5771. e) Gutiérrez-Ramos, B. D.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I.; González-Navarro, P. E.; Wrobel, K.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Chemistry Eur. J.* **2015**, *21*, 1755.

¹¹⁴ Bañuelos, J.; Martin, V.; Gómez-Durán, C. F. A.; Arroyo Córdoba, I. J.; Peña-Cabrera, E., García-Moreno, I.; Costela, A.; Pérez-Ojeda, M. E.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7261.

¹¹⁵ Li, Q.; Guo, Y.; Shao, S. *Analyst*, **2012**, *137*, 4497.

¹¹⁶ a) Ganapathi, E.; Madhu, S.; Ravikanth, M. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 664. b) Er, J. C.; Tang, M. K.; Chia, C. G.; Liew, H.; Vendrell, M.; Chang, Y.-T. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2168. c) Smith, N. W.; Alonso, A.; Brown, C. M.; Dzyuba, S. V. *Biochem. Biophys. Res. Co.* **2010**, *391*, 1455.

¹¹⁷ a) Bhunia, A.; Yetra, S.; R.; Biju, A. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140. b) Pérez, D.; Peña, D.; Guitián, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981.

¹¹⁸ Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766.

¹¹⁹ Johnson, R. P.; Daoust, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 362.

¹²⁰ Rondan, N. G.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *35*, 3237.

¹²¹ Roberts, J. D.; Simmons, H. E. J.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.

¹²² Ikawa, T.; Masuda, S.; Takagi, A.; Akai, S. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5206.

¹²³ (a) Kitamura, T.; Yamane, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 983. (b) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 742. (c) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735. (d) Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1792. (e) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 12. (f) Wittig, G.; Hoffmann, R. W. *Org. Synth.* **1967**, *47*, 4. (g) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, 1967. (h) Kitamura, T. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 987. (i) Dyke, A. M.; Hester, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Synthesis*. **2006**, 4093.

¹²⁴ Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.

¹²⁵ (a) Rodríguez de Lera, A.; Aubourg, S.; Suau, R.; Castedo, L. *Heterocycles*. **1987**, *26*, 675. (b) Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Kusama, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**,

10, 31. (c) Kametani, T.; Sugai, T.; Shoji, Y.; Honda, T.; Satoh, F.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1977**, *1*, 1151.

¹²⁶ (a) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1721. (b) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509. (c) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Siegel, M. M.; Chang, C. C.; Morton, G. O.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464. (d) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; McGahren, W. J.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466.

¹²⁷ (a) Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1357. (b) Kaiser, F.; Schwink, L.; Velder, J.; Schmalz, H.-G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9248.

¹²⁸ (a) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2396. (b) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383.

¹²⁹ (a) Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2436. (b) Sato, Y.; Tamura, T.; Kinbara, A.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 647.

¹³⁰ Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.

¹³¹ Tadross, P. M.; Gilmore, C. D.; Bugga, P.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1224.

¹³² Smutny, E. J.; Caserio, M. C.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1793.

¹³³ Mukkanti, A.; Periasamy, M.; *Arkivoc.* **2005**, *xi*, 48.

¹³⁴ (a) West, R.; Niu, H. Y.; Powell, D. L.; Evans, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6204. (b) West, R.; Powell, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2577.

¹³⁵ Frontera, A.; Orell, M.; Garau, C.; Quinonero, D.; Molins, E.; Mata, I.; Morey, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1437.

¹³⁶ Murakami, H.; Minami, T.; Osawa, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4482.

¹³⁷ Kraus, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1867.

- ¹³⁸ (a) Ashwell, G. J.; Jefferies, G.; Hamilton, D. G.; Lynch, D. E.; Roberts, M. P. S.; Bahra, G. S.; Brown, C. R. *Nature*. **1995**, 375, 385. (b) Pu, L. S. *Chem. Commun.* **1991**, 429. (c) Law, K. Y.; Bailey, F. C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3278.
- ¹³⁹ Law, K.-Y.; Bailey, F. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 863.
- ¹⁴⁰ Liebeskind, L. S.; Fengel, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2482.
- ¹⁴¹ Smutny, E. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3420.
- ¹⁴² Bellus, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8026.
- ¹⁴³ Brady, W. T.; Watts, R. D. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3525.
- ¹⁴⁴ Bellus, D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1208.
- ¹⁴⁵ Brady, W. T.; Said, K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 727.
- ¹⁴⁶ LePage, T.; Nakasuji, K.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5919.
- ¹⁴⁷ (a) Obata, N.; Takizawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 2231. (b) Chickos, J. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3642.
- ¹⁴⁸ Reed, M. W.; Pollart, D. J.; Perri, S. T.; Roland, L. D.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2477.
- ¹⁴⁹ Liebeskind, L. S.; Fengel, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2482.
- ¹⁵⁰ Allen, A. D.; Lai, W.-Y.; Ma, J.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2625.
- ¹⁵¹ Hambrecht, J.; Straub, H.; Müller, E. *Chem. Ver.* **1974**, 107, 3962.
- ¹⁵² a) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2482. b) Liebeskind, L. S. *Tetrahedron*. **1989**, 45, 3053.
- ¹⁵³ Lee, C. H.; Yun, H. J.; Jung, M. R.; Lee, J. G.; Kim, S. H.; Kim, J. H. *Electrochim. Acta.* **2014**, 138, 148.
- ¹⁵⁴ Foland, L. D.; Karlsson, J. O.; Perri, S. T.; Schwabe, R.; Xu, S. L.; Patil, S.; Moore, H. W. *J. Am. Chem.* **1989**, 111, 975.

- ¹⁵⁵ Zhao, D. C.; Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10097.
- ¹⁵⁶ Elangovan, A.; Wang, Y-H.; Ho, T-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1842.
- ¹⁵⁷ Yi, C.; Hua, R. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 377.
- ¹⁵⁸ Yum, J.-H.; Walter, P.; Huber, S.; Rentsch, D.; Geiger, T.; Nüesch, F.; De Angelis, F.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10320.
- ¹⁵⁹ Reed, M. W.; Pollart, D. J.; Perri, S. T.; Foland, L. D.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2477.
- ¹⁶⁰ *Top Value Added Chemicals from Biomass*, Vol I: Werphy, T.; Petersen, G. (2004); Vol II: Holladay, J. E.; White, J. F.; Bozell, J. J.; Johnson, D. (2007); available at <http://www1.eere.energy.gov/library/>
- ¹⁶¹ a) Murahashi, S.-I.; Kondo, K.; Hakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229. b) Watanabe, Y.; Ohta, T.; Tsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2647. c) Tsuji, Y.; Huh, K.-T.; Ohsugi, Y.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365. d) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ige, H.; Ohsugi, Y.; Ohta, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3359. e) Watanabe, Y.; Morisaki, Y.; Kondo, T.; Mitsudo, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4214.
- ¹⁶² Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611.
- ¹⁶³ Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667.
- ¹⁶⁴ Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 753.
- ¹⁶⁵ Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611.
- ¹⁶⁶ Hamid, M. H. S. A.; Slatford, S. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 1555.
- ¹⁶⁷ Prades, A.; Corberán, R.; Poyatos, M.; Peris, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *36*, 11474.
- ¹⁶⁸ Corma, A.; Navas, J.; Rodenas, T.; Sabater, M. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17464.
- ¹⁶⁹ Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *Science.* **2010**, *329*, 635.

-
- ¹⁷⁰ Xu, Z.; Yan, P.; Xu, W.; Jia, S.; Xia, Z.; Chung, B.; Z. Zhang, Z. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 59083.
- ¹⁷¹ Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.
- ¹⁷² Pagliaro, M.; Rosse, M. *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*, RSC Green Chemistry Series, Cambridge, 2010.
- ¹⁷³ Pridmore, S. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7413.
- ¹⁷⁴ Hall, M. I.; Pridmore, S. J.; Williams, M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1975.
- ¹⁷⁵ Suriyapradilok, N.; Kitiyanan, B. *Energy Procedia.* **2011**, *9*, 63.
- ¹⁷⁶ Morita, M.; Obora, Y.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2007**, *27*, 2850.
- ¹⁷⁷ Stalsmeden, A. S.; Norrby, P-O.; Kann, N. (Resultados por publicar)
- ¹⁷⁸ Saidi, O.; Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Marsden, S. P.; Williams, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7375.

A continuación, se enlistan los artículos obtenidos durante el doctorado.

- 1.- **Belmonte-Vázquez, J. L.**; Sola-Llano, R.; Bañuelos, J.; Betancourt-Mendiola, L.; Vázquez-Guevara, M. A.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Dyes and Pigments*. **2017**, doi: 10.1016/j.dyepig.2017.08.014.
- 2.- Epelde-Elezcano, N.; Prieto-Montero, R.; Martínez-Martínez, V.; Ortiz, M. J.; Prieto-Castañeda, A.; Peña-Cabrera, E.; **Belmonte-Vázquez, J. L.**; López-Arbeloa, I.; Brown, R.; Lacombe, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 13746-13755.
- 3.- **Belmonte-Vázquez, J. L.**; Arroyo-Córdoba, I. J.; Vázquez-Guevara, M. A.; Cruz-Cruz, D.; Peña-Cabrera, E. *Nat y Tec.* **2016**, *10*, 24-38.
- 4.- Stålsmeden, A. S.; **Belmonte-Vázquez, José. L.**; Weerdenburg, K. V.; Rae, R.; Norrby, P.-O.; Kann, N. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5730-5736.
- 5.- Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A.; **Belmonte-Vázquez, J. L.**; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 234-239.
- 6.- Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; **Belmonte-Vázquez, J. L.**; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5771-5782.
- 7.- Hu, R.; Gómez-Durán, C. F.A.; Lam, J. W.Y.; **Belmonte-Vázquez, J. L.**; Deng, C.; Chen, S.; Ye, R.; Peña-Cabrera, E.; Zhong, Y.; Wong, K. S.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10099-10101.



A versatile synthetic approach to design tailor-made push-pull chromophores with intriguing and tunable photophysical signatures



José L. Belmonte-Vázquez^a, Rebeca Sola-Llano^{b,*}, Jorge Bañuelos^b,
Lourdes Betancourt-Mendiola^a, Miguel A. Vázquez-Guevara^a, Iñigo López-Arbeloa^b,
Eduardo Peña-Cabrera^{a,**}

^a Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Norial Alta S/N, Guanajuato, Gto., 36050, Mexico

^b Departamento de Química Física, Universidad del País Vasco-EHU, Apartado 644, 48080, Bilbao, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 July 2017

Received in revised form

5 August 2017

Accepted 10 August 2017

Available online 12 August 2017

Keywords:

BODIPY

Push-pull dyes

Organic synthesis

C-H activation

Photophysical properties

Charge transfer

ABSTRACT

Novel modified Biellmann BODIPYs were prepared using a C-H arylation reaction with *in-situ* formed aryldiazonium salts. The post-functionalization of the methylthio group of these derivatives was demonstrated in S_NAr and the Liebeskind-Srogl cross-coupling reactions. The series of compounds herein designed with specific and selective functionalization featuring electron donor and acceptor groups provides valuable information about the impact of the molecular structure and stereoelectronic properties of the substituent on the photophysical signatures of BODIPYs. In fact, push-pull dyes showing unexpected high fluorescence response towards the red edge of the visible spectrum can be designed, or, alternatively, chromophores ongoing the expected intramolecular charge transfer states (dark or fluorescent depending on the substituent, the attachment position and the surrounding media) can be also attained owing to the characteristic high charge separation of this kind of dyes. We envisage that the reactivity of the selected scaffold as well as the guidelines derived from the computationally-aided spectroscopy study of these luminophores pave the way to the development of tailor made BODIPYs with specific and finely modulable spectroscopic and optical properties.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In 2006, Biellmann and coworkers reported the first 8-heteroatom-substituted BODIPY dyes **1a-c** (henceforth termed Biellmann BODIPYs) (Fig. 1) [1].

Biellmann reported their photophysical properties in CH_2Cl_2 and carried out a brief study of their reactivity. This report became of significant importance since these building blocks demonstrated in the following years that new and previously inaccessible modes of reactivity for BODIPYs were available. This was of paramount relevance owing to the well-known properties and applications of these dyes [2]. The presence of the methylthio group in the 8-position, endows them with new modes of reactivity, for example, this group participates in S_NAr -like reactions allowing the

introduction of nucleophiles such like alcohols, phenols, amines, phosphines, and 1,3-dicarbonyl derivatives. Likewise, the MeS-group proved to be an excellent partner in Pd-catalyzed, Cu-mediated cross-coupling reactions (i.e., the Liebeskind-Srogl cross-coupling reaction, LSCC, with aryl, alkenyl, and heteroaryl boronic acids and organostannanes) [3]. Our group recently reported the synthesis of building block **2** that displayed orthogonal reactivity, demonstrating an increased versatility of the Biellmann BODIPYs (Fig. 2) [4]. Despite the rich functionality that could be introduced on **2a** and **2b**, it is always desirable to accomplish the same goal with the minimum modifications on the starting materials. In other words, a much more attractive possibility would be to start from Biellmann BODIPYs **1a-c** and be able to introduce functional groups at the unsubstituted positions leaving the MeS-group intact, so that it could be modified according to the end purpose in mind, at a later stage of the synthesis.

Against this background, it is clear that the solution to this challenge would be the selective C-H functionalization of **1a-c**. There are just a few methods reported in the literature that describe the C-H activation of BODIPYs. For example, Burgess

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: rebeca.sola@ehu.es (R. Sola-Llano), eduardop@ugto.mx (E. Peña-Cabrera).

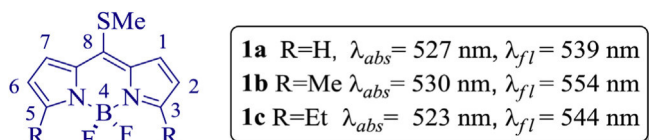
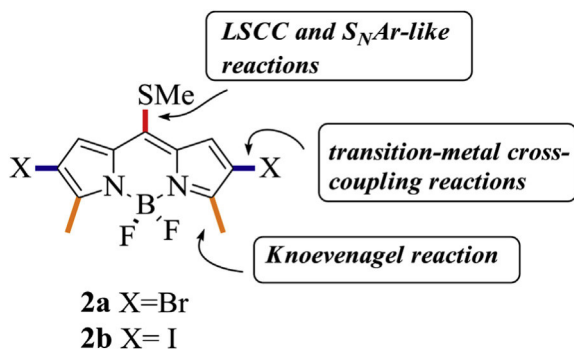


Fig. 1. Biellmann BODIPYs.

Fig. 2. Orthogonal reaction sites of BODIPYs **2a** and **2b**.

introduced an electron-withdrawing vinyl group at the 2-position by treating 2-unsubstituted BODIPY dyes with activated double-bonds, a Pd(II) catalyst, and an oxidant [5], whereas Dehaen and co-workers described both a radical C-H arylation of BODIPYs with aryldiazonium salts [6], and a radical C-H alkylation of the same dyes with potassium trifluoroborates [7] (Scheme 1).

Building upon Dehaen's results, we envisioned the C-H arylation of **1a** and **1b** in order to functionalize the 3- and 1-positions respectively. Thus, by extending the conjugation of the BODIPY core, one would obtain Biellmann BODIPYs that absorb and emit towards lower energies of the visible spectrum, from which it would be possible to manipulate the methylthio group by using the aforementioned reactions (Fig. 3).

Why would the possibility to obtain BODIPY-based fluorophores that absorb and emit towards the less energetic end of the visible spectrum be relevant? As a large number of publications mention, BODIPYs that fluoresce in the NIR region of the spectrum (650–900 nm), find numerous biology-related applications since light in this region causes almost no damage to bio-tissues, reaches deep tissue penetration, and causes minimum auto-absorption and

auto-fluorescence from biomolecules [8]. Likewise, there are reports in the literature that describe the applications of NIR BODIPYs as NIR-photosensitizers for potential applications such as heat absorbers, NIR light-emitting diodes, and solar cells [9]. Understanding the variables that control the photophysical properties of the products studied herein, would allow for the design of new BODIPY-based fluorophores that absorb and emit in the NIR region.

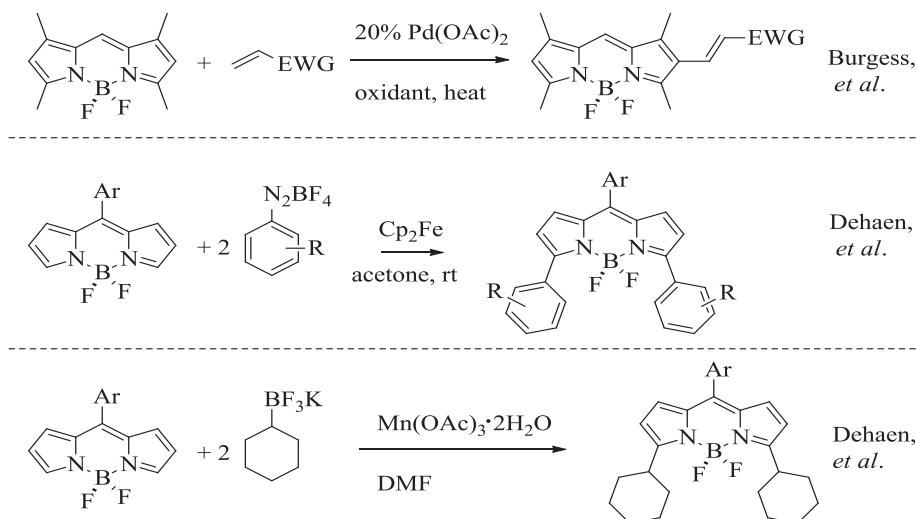
The rich and selective functionalization of the dyes developed by the above claimed synthetic methodology (Fig. 3) provides an excellent background to gather such valuable information about the impact of the substitution pattern (electron donor and acceptors, or the combination of both in a single fashion, as well as the linkage chromophoric positions) on the photophysical signatures of BODIPY. As a result, push-pull chromophores in which opposite functionalities, electron donor (ED, such as amine derivatives, methoxy or thiomethyl) and withdrawing (EW, such as nitro, carboxylate or halogen motifs) groups are simultaneously placed in the same dipyrin backbone (but at different positions, 3–8 or 1–8) have been designed [10]. This kind of chromophores are deserving of much attention in the last years owing to their inherent charge separation which enables to apply BODIPYs for instance in dye sensitized solar cells (DSSC) [11], and in non-linear optics (NLO) [12], such as two-photon absorption (TPA) [13]. Along the following lines we intend to provide key guidelines to understand the intriguing photophysical properties of the herein tested dyes as well as to orient the synthesis of future smart dyes with tailor-made properties. To this aim, the reactivity as well as the photophysical properties, supplemented by quantum mechanics calculations, are thoroughly described. It is noted that the fluorescence response of most of the tested BODIPYs is triggered by the charge transfer processes induced by the presence of ED and EW moieties decorating the dipyrin core, which usually render an effective fluorescence quenching depending on the environmental polarity. However, strikingly high fluorescence signals can be recorded towards the red-edge by choosing an adequate combination of ED and EW groups at suitable chromophoric positions.

2. Experimental

2.1. Synthetic procedures

2.1.1. General procedure for C-H activation on the 3-position (GP1)

An oven-dried two-necked flask equipped with a stir bar was



Scheme 1. Reported examples of C-H activation reaction on the BODIPY core.

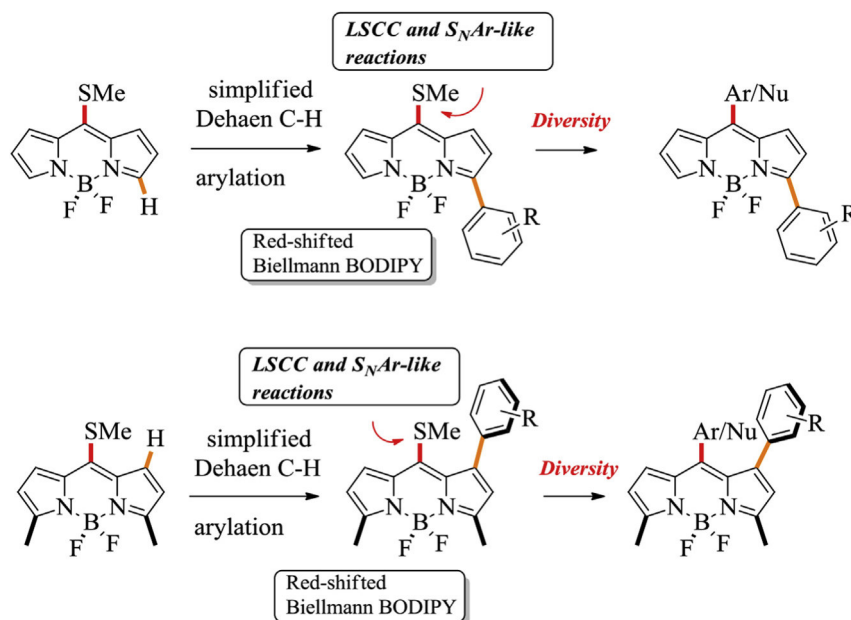


Fig. 3. Synthesis and functionalization of Biellmann BODIPYs that absorb and emit towards the red region of the visible spectrum. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

charged with methylthioBODIPY **1a** (5.0 equiv), the corresponding aniline derivative (1.0 equiv), and dry CH_3CN (0.003 M). The mixture was stirred until the solids dissolved. *t*-BuONO (1.5 equiv) was then added with a syringe. A fine bubbling was observed thereafter. The reaction was kept at room temperature until no changes in the TLC were observed (TLC 30% EtOAc/hexanes). Excess of solvent was removed under vacuum and the crude material was adsorbed in SiO_2 -gel. The product was purified by flash chromatography on SiO_2 -gel using THF/hexanes as eluent.

2.1.2. General procedure for C-H activation at the 3- and 5-positions (GP2)

An oven-dried two-necked flask equipped with a stir bar was charged with methylthioBODIPY **1a** (1.0 equiv), the corresponding aniline derivative (5.0 equiv), and dry CH_3CN (3 mL). The mixture was stirred until the solids dissolved. *t*-BuONO (7.5 equiv) was then added with a syringe. A fine bubbling was observed thereafter. The reaction was kept at room temperature until no changes in the TLC were observed (TLC 30% EtOAc/hexanes). The crude material was adsorbed in SiO_2 -gel and the product was purified by flash chromatography on SiO_2 -gel using THF/hexanes as eluent.

2.1.3. General procedure for the C-H activation on the 1 position (GP3)

An oven-dried two-necked flask equipped with a stir bar was charged with 3,5-dimethyl-8-methylthioBODIPY **1b** (5.0 equiv), the corresponding aniline derivative (1.0 equiv), and dry CH_3CN (10 mL). The mixture was stirred until the solids dissolved. *t*-BuONO (1.5 equiv) was then added with a syringe. A fine bubbling was observed thereafter. The reaction was kept at room temperature until no changes in the TLC were observed. (TLC 30% EtOAc/hexanes). Excess of solvent was removed under vacuum and the crude material was adsorbed in SiO_2 -gel. The product was purified by flash chromatography on SiO_2 -gel using THF/hexanes as eluent.

2.1.4. General procedure for the L–S cross-coupling reaction (GP4)

A Schlenk tube equipped with a stir bar was charged with **6** (1.0 equiv), the corresponding boronic acid (3.0 equiv), and dry THF

(0.03 M). The mixture was sparged with N_2 for 3 min, whereupon $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol %), trifurylphosphine (7.5%), and CuTC (3.0 equiv) were added under N_2 . The Schlenk tube was then immersed in a preheated oil bath at 55 °C. The oil bath was removed after the starting BODIPY was consumed (TLC, 20% THF/hexanes). After the mixture reached rt, the solvent was removed, the crude material was adsorbed in SiO_2 gel, and then purified by flash chromatography on SiO_2 gel using THF/hexanes as eluent.

2.1.5. General procedure for the reduction reaction using 5% Pd/C (GP5)

A round bottom flask equipped with a stir bar was charged with the corresponding BODIPY (1.0 equiv), then a mixture of MeOH/THF [1:1, (2.4 mL)] and 5% Pd/C (5.0 equiv) was added. After purging with N_2 , hydrazine monohydrate (22 equiv) was added. The solution was stirred at refluxed under N_2 (20–45 min). The oil bath was removed after the starting BODIPY was consumed (TLC, 20% THF/hexanes). After the mixture reached rt, the solvent was removed and the crude material was adsorbed in SiO_2 gel, and then purified by flash chromatography on SiO_2 gel using THF/hexanes or EtOAc/hexanes as indicated.

2.2. Spectroscopic techniques

Diluted dye solutions (around $4 \cdot 10^{-6}$ M) were prepared by adding the corresponding solvent (spectroscopic grade) to the residue from the adequate amount of a concentrated stock solution in acetone, after vacuum evaporation of this solvent. UV–Vis absorption and steady-state fluorescence were recorded on a Varian model CARY 7000 spectrophotometer and an Edinburgh Instruments spectrofluorimeter (model FLSP920), respectively, using 1 cm path length quartz cuvettes. The emission spectra were corrected from the monochromator wavelength dependence, the lamp profile and the photomultiplier sensitivity. Fluorescence quantum yields (ϕ^f) were calculated using commercial BODIPYs as reference: PM597 ($\phi^f = 0.43$ in ethanol) for compounds **3–6**, **8** and **12–23**; PM650 ($\phi^f = 0.099$ in ethanol) for compound **7**; and coumarin 152 ($\phi^f = 0.20$ in ethanol) for compounds **9–11**. The values were

corrected by the refractive index of the solvent. Radiative decay curves were registered with the time correlated single-photon counting technique using the same spectrofluorimeter (Edinburgh Instruments, model FL920, with picosecond time-resolution). Fluorescence emission was monitored at the maximum emission wavelength after excitation by means of a pulsed Fianium Supercontinuum laser at an appropriate wavelength for each compound, with 150 ps full width at half maximum (FWHM) pulses. The fluorescence lifetime (τ) was obtained after the deconvolution of the instrumental response signal from the recorded decay curves by means of an iterative method. The goodness of the exponential fit was controlled by statistical parameters (chi-square) and the analysis of the residuals. Radiative (k_{fl}) and non-radiative (k_{nr}) rate constants were calculated as follows; $k_{\text{fl}} = \phi/\tau$ and $k_{\text{nr}} = (1-\phi)/\tau$.

2.3. Theoretical simulations

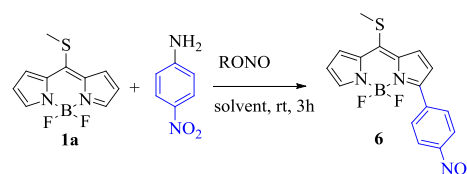
Ground state geometries were optimized at the Density Functional Theory (DFT) level using the B3LYP hybrid functional. The Franck-Condon absorption simulation and first singlet excited state optimization was carried out by the Time-Dependent (TD-DFT) method. In all cases the double valence basis set adding a diffuse and polarization function (6–31 + g*). The only exception is the iodo compound **5**, where the specific base for heavy atoms land2dz had to be used. The energy minimization was conducted without any geometrical restriction and the geometries were considered as energy minimum when the corresponding frequency analysis did not give any negative value. The charge distribution was simulated by the CHELPG method. The solvent effect (cyclohexane) was also simulated during the calculations by the Self Consistent Reaction Field (SCRF) using the Polarizable Continuum Model (PCM). All the theoretical calculations were carried out using the Gaussian 09 implemented in the computational cluster provided by the SGiker resources of the UPV/EHU.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

The starting point of this work was to test on Biellmann BODIPY **1a** the experimental conditions described by Dehaen and co-workers for the C-H arylation of 8-(2,6-dichlorophenyl)BODIPY **4**, to wit, ArN_2BF_4 , ferrocene, acetone, rt. In sharp contrast with the results observed using BODIPY **4**, these conditions gave only complex mixtures of unreacted **1a**, plus varying amounts of the 3-aryl and 3,5-diaryl-substituted products, regardless of the amount of the aryldiazonium salt used. A more detailed study of the best experimental conditions ensued (Table 1). Searching for reaction conditions that would not involve a separate synthesis of the potentially explosive diazonium salts [14], we turned our attention to the best results published by Carrillo and co-workers [15]. They describe the effectiveness of ascorbic acid as initiator for the C-H arylation of (hetero)arenes with in-situ formed diazonium salts. Indeed, these conditions gave the desired product with a 57% conversion (entry 3). However, it was observed that a higher conversion (62%) was obtained in the absence of ascorbic acid using *t*-BuONO as nitrosating agent (entry 2). Other nitrosating agents such as *i*-amyl nitrite or sodium nitrite resulted ineffective with or without ascorbic acid (entries 1, 4, 5, 6, 7, and 8). Using DMSO instead of acetonitrile was detrimental for the reaction and a very low conversion was observed (entries 8 and 9). On the other hand, good conversion (63%) was observed with the preformed BF_4 diazonium salt (entry 10). The reaction did not proceed in the dark, suggesting that light was needed to form the free-radicals.

Table 1
Survey of experimental conditions for the C-H arylation of BODIPY **1a**.



Entry	Initiator	Nitrosating agent	Solvent	Conversion (%) ^a
1	ascorbic acid ^{e,f}	<i>i</i> -AmONO	CH_3CN	– ^c
2	–	<i>t</i> -BuONO	CH_3CN	62
3	ascorbic acid ^{e,f}	<i>t</i> -BuONO	CH_3CN	57
4	–	NaONO	CH_3CN	– ^d
5	ascorbic acid ^{e,f}	NaONO	CH_3CN	– ^d
6	ascorbic acid ^e	<i>i</i> -AmONO	CH_3CN	12
7	–	<i>i</i> -AmONO	CH_3CN	9
8	–	<i>t</i> -BuONO	DMSO	2
9	ascorbic acid ^e	<i>t</i> -BuONO	DMSO	8
10	–	BF_4 diazonium salt	DMSO	63
11	ascorbic acid ^e	BF_4 diazonium salt	CH_3CN	15
12 ^b	–	<i>t</i> -BuONO	CH_3CN	– ^c

^a Conversion was measured using HPLC.

^b The reaction was carried out in the dark.

^c No reaction was observed.

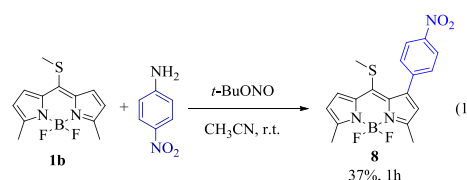
^d Several products were obtained.

^e 10% Ascorbic acid was used.

^f Ascorbic acid was dissolved in DMSO (0.05 M) before it was added.

Having demonstrated that no radical initiator was required and that the diazonium salt was generated in situ, we proceeded to explore the scope and limitations of this process (Chart 1).

Disappointingly, the reaction gave modest to poor yields. However, the fact that all of them displayed interesting photo-physical properties, including bathochromic shift, warranted the study of further transformations on both the *meso*-position and the 3-aryl substituent. According to the observations made by Dehaen [6], the reaction also failed when an electron-rich amine was used. The arylation reaction was also attempted on BODIPY **1b** (ec. 1), resulting in substitution at the 1-position.



We then further proceeded to study the post-functionalization of the modified Biellmann BODIPYs. Thus, BODIPY **6** was subjected to the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reactions our groups have previously reported (Chart 2) [4].

Addition of amines took place readily to produce the corresponding amino-derivatives in excellent yields, including *L*-leucine methyl ester. Acetylacetonate (acac) anion smoothly added to give 8-acac-BODIPY in moderate yield after 1 h.

Next, the reactivity of **6** in the Liebeskind-Srogl cross-coupling reaction was evaluated (Chart 3) [16].

BODIPY **6** displayed excellent reactivity in the Liebeskind-Srogl cross-coupling reaction. Products **13–17** were obtained in moderate to good yields in short reaction times. Encumbered boronic acids (utilized for products **13**, **15**, and **17**) reacted with similar reaction times to those with no *o*-substituent (for products **14** and **16**).

The reactivity of Biellmann BODIPY **8** was also evaluated in this

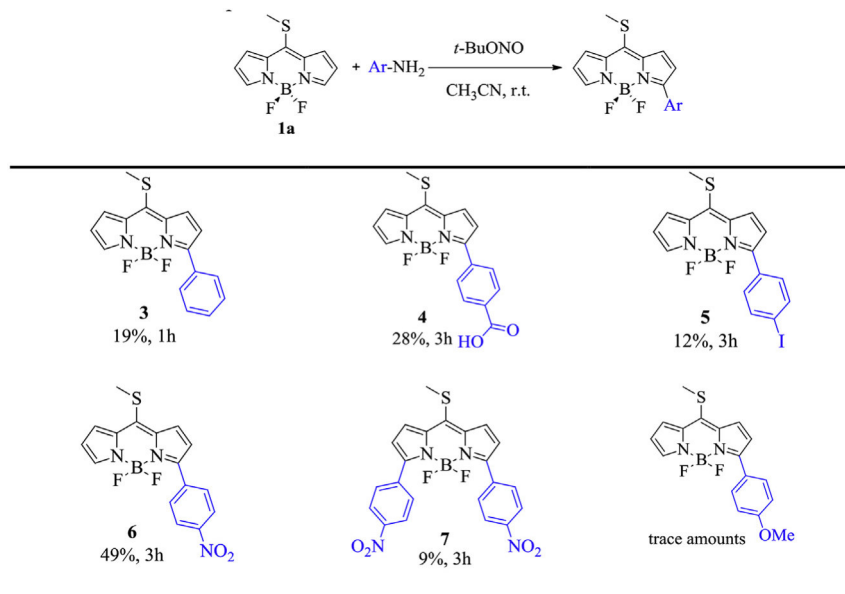
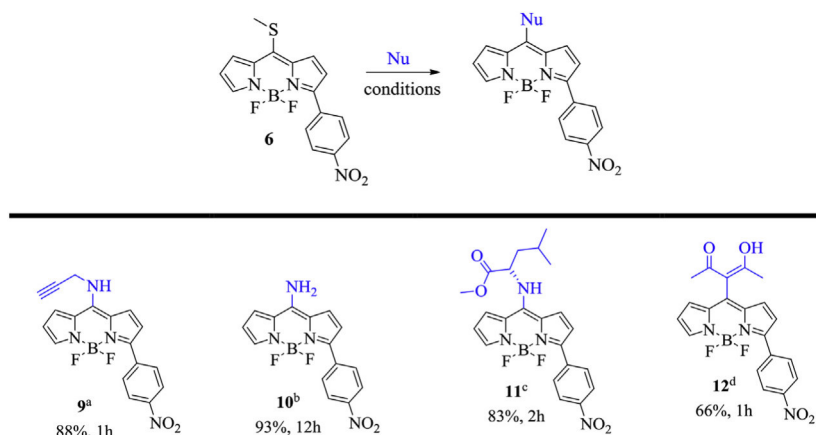


Chart 1. C-H activation at the 3-position.



Conditions: ^a6 (1 equiv), propargylamine (1.5 equiv), 1.5 mL of CH₃CN at r. t. ^b6 (1 equiv), NH₄OAc (6 equiv), mixture H₂O/MeOH (1:1 v/v) at 60 °C overnight. ^c6 (1 equiv), *L*-leucine methyl ester hydrochloride (1.5 equiv), 2.0 mL of CH₂Cl₂, TEA (1.5 equiv). ^d6 (1 equiv), CuTc (1.1 equiv), DMSO (2.5 mL), acetylacetone (2.0 equiv) and Na₂CO₃ (2.0 equiv).

Chart 2. Application of the S_NAr reaction in the synthesis of *meso*-substituted BODIPY Analogues using the Biellmann BODIPY **6**.

type of cross-coupling (Chart 4).

Similar to the results observed in Chart 3, products **18** and **19** were obtained in moderate to good yields in comparable reaction times despite the fact that the reactive *meso*-position in **8** is more sterically encumbered as compared to **6**.

Finally, the nitro group of some of the derivatives prepared was reduced (Chart 5) [17]. The reduction of the nitro group took place smoothly to generate the corresponding anilines in good to excellent yields. No significant difference was observed when the nitrophenyl group was either at the 1- or 3-position.

3.2. Photophysical properties

In view of the wide diversity of compounds attained (see above charts with different ED and EW groups combined at different chromophoric positions) we decided to classify them according to

their molecular structure for a smoother and better understanding of the impact of such substitution patterns on the photophysical signatures.

3.2.1. Dyes **3**–**7**: 3-substituted 8-methylthioBODIPYs

In a previous work we characterized the spectroscopic properties of the reference dye **1a** [18]. The electron coupling of the ED 8-thiomethyl (Hammett parameter [19] $\sigma_p^+ = -0.60$) with the dipyrrole promoted the formation of a new hemicyanine-like resonant structure. Accordingly, it altered the absorption profile given rise to a broad band (full width at half maximum, fwhm, around 2000 cm⁻¹) as result of the contribution at higher energies of such new hemicyanine mesomeric structure, plus the typical cyanine one of BODIPY at lower energies. The statistical weight of each resonant structure to the whole band depended on the alkylation pattern of the dipyrrole, as well as on the solvent polarity. However,

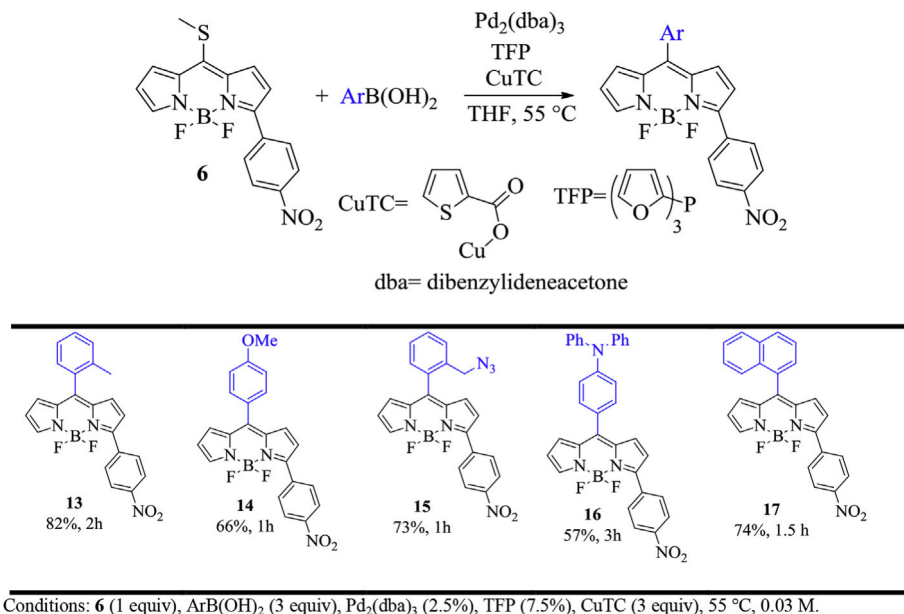


Chart 3. Application of the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling reaction in the synthesis of *meso*-substituted BODIPY analogues using the Biellmann BODIPY **6**.

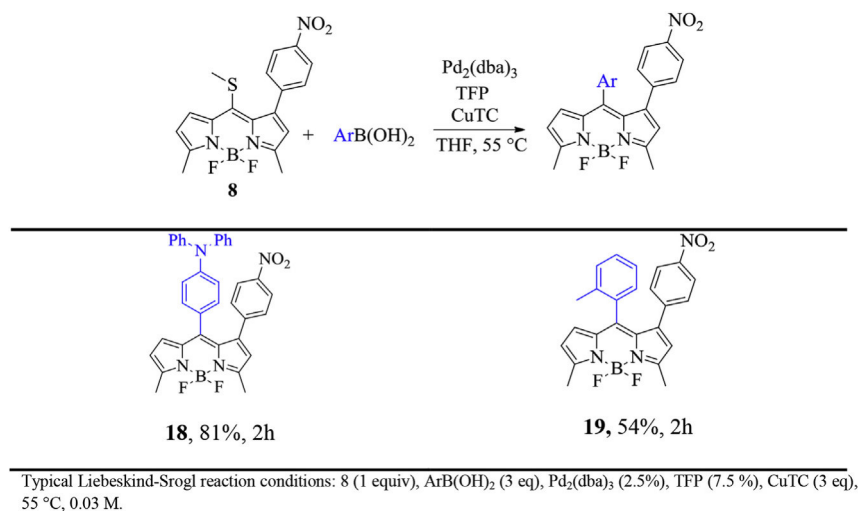


Chart 4. Reactivity of Biellmann BODIPY **8** in the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling reaction.

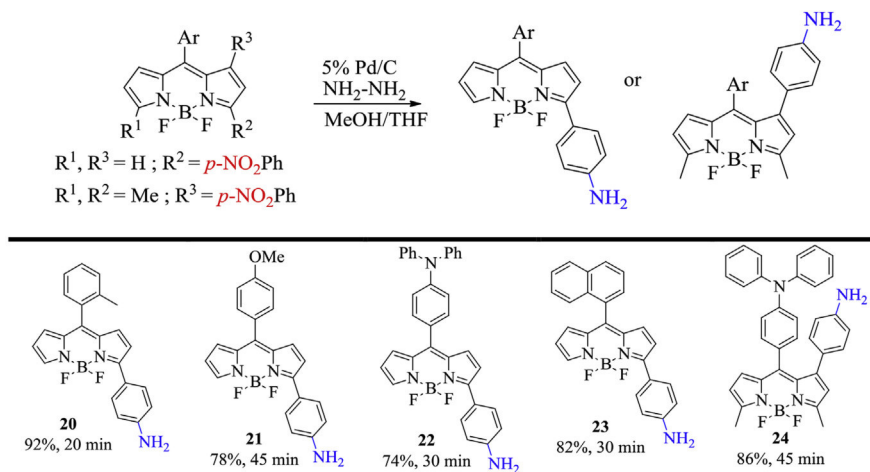
Typical Liebeskind–Srogl reaction conditions: **8** (1 equiv), ArB(OH)₂ (3 eq), Pd₂(dba)₃ (2.5%), TFP (7.5%), CuTC (3 eq), 55 °C, 0.03 M.

the fluorescence profile was ruled just by the latter cyanine-like mesomeric form, giving a sharper and narrower band (fwhm around 1000 cm⁻¹), typical of BODIPY. Therefore, **1a** displayed a quite high fluorescence response (up to 75%) [18]. Besides, high Stokes shifts were achieved mainly in polar media (up to 1800 cm⁻¹), where the new hemicyanine-like mesomeric form resulting from the electronic coupling of the 8-methylthio group prevailed in the absorption spectrum.

The arylation at 3-position of **1a** renders dye **3** (see Chart 1), whose spectral bands are bathochromically shifted (Table 2) as result of the expected resonance interaction (feasible since the twisting dihedral angle is around 35°) which extends the delocalized π-system, mainly in the HOMO (Fig. 4). However, both the fluorescence quantum yield and lifetime decrease, especially in polar media (down to 15% with 1.36 ns in acetonitrile, Table 2), suggesting that such 3-aryl activates an extra non-radiative relaxation channel. A closer inspection to the frontier orbitals involved

in the main electronic transition (from HOMO to LUMO as predicted by TD-DFT calculations) reveals that the excitation entails electronic density transfer from the phenyl (slightly ED, σ_p⁺ = -0.18) to the dipyrroin core. Therefore, the locally excited (LE) state, whose geometry remains similar to that of the ground state, acquires some charge transfer character and anticipates the predisposition to populate from such state a low-lying and non-emissive photoinduced intramolecular charge transfer (ICT) state, which explains the sensibility of the fluorescence parameters to the solvent properties.

The attachment of EW groups of different strengths (iodine, with σ_p⁺ = 0.14, in compound **5**; carboxilate, with σ_p⁺ = 0.42, in **4**; and nitro, with σ_p⁺ = 0.79, in **6**, see Chart 1) at the *para* position of the 3-phenyl has no significant impact in the spectral band position (HOMO and LUMO are stabilized in a similar manner, Fig. 4), but it has a remarkable influence in the fluorescence response (Table 2). Thus, the higher the EW ability of such substituent, the higher are



Reaction conditions: Starting BODIPY (1 equiv), [Pd/C] (5 equiv), hydrazine monohydrate (22 equiv), MeOH/THF [1:1, 2.4 mL] at reflux.

Chart 5. Reduction of the nitro group in some of the modified Biellmann BODIPYs prepared.

Table 2
Photophysical data of dyes 3–7 in apolar (cyclohexane, c-hex) and polar (acetonitrile, ACN) media. Full photophysical data are collected in Table S1 in Supporting Information.

		$\lambda_{\text{ab}}^{\text{a}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{max}}^{\text{b}} 10^{-4}$ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{fl}}^{\text{c}}$ (nm)	ϕ^{d}	τ^{e} (ns)
3	c-hex	541.0	6.2	568.0	0.34	2.82
	ACN	517.0	4.5	564.5	0.15	1.36
4	c-hex	540.5	6.0	572.5	0.57	4.54
	ACN	518.0	5.0	568.5	0.34	2.95
5	c-hex	544.5	5.9	577.0	0.53	3.96
	ACN	519.5	4.9	570.5	0.30	2.39
6	c-hex	534.0	4.7	572.5	0.72	5.37
	ACN	517.5	4.0	571.5	0.52	4.24
7	c-hex	567.5	4.1	614.5	0.73	5.91
	ACN	548.5	2.8	622.5	0.66	5.96

^a Absorption wavelength.

^b Molar absorption.

^c Fluorescence wavelength.

^d Fluorescence quantum yield.

^e Fluorescence lifetime.

the reached fluorescence quantum yield and lifetime. Even the heavy iodine atom shows reasonable fluorescence efficiencies (up to 53%) in spite of its known promotion of intersystem crossing. Moreover, the above claimed dependency of such fluorescence parameters with the solvent properties is clearly diminished, suggesting that the ICT formation is decreased with such functionality. High fluorescence efficiencies have been previously reported for related 3-mono and 3,5-diarylated BODIPYs bearing EW cyano and nitro moieties at the *para* position, but without ED groups at position 8 [4a,6]. This is why the herein reported results are rather surprising and unexpected since these 4–6 dyes have a marked push-pull character (from position 8 to position 3) as reflected in the noticeable increase of the molecule dipole moment along the transversal axis (Fig. 4). Indeed dyes 4 and 6 have dipoles of about 13 Debyes (even in the LE state), with the positive charge located around the *meso*-methylthio group and the negative one shared between the fluorine atoms and the nitro group or the carboxylate group, respectively, at the opposite position. This trend anticipates a high charge separation and hence, it should enhance the ICT formation, with the consequent loss of fluorescence signal. However, this ED and EW combination renders the opposite behavior and strongly fluorescence polar dyes are achieved. Indeed, the corresponding contour maps of the frontier orbitals reveal that,

albeit a transfer of electronic density takes place from the dipyrin to the nitro moiety upon going from the HOMO to the LUMO, both are spread across the 3-position (see dye 6 in Fig. 4), given a fully delocalized π -system through the whole molecule. In contrast, in its counterpart 3, such spread was much more noticeable in the HOMO and the electronic density in the LUMO was concentrated in the dipyrin core, being residual the contribution of the aryl fragment. These trends support the suppression of the ICT in the push-pull chromophores 4–6, which outstand as highly fluorescent dyes (up to 72% in Table 2 for dye 6). In fact, the high fluorescence of the nitrated compound 6 is rather astonishing and unexpected. In a previous work, we reported that the direct linkage of a nitro moiety to the dipyrin core was deleterious for the fluorescence of 8-arylated and alkylated BODIPYs (reaching a fluorescence quantum yield of just 17% in the best case upon attachment of the nitro group directly at 3-position) [20]. Indeed, the induced ICT from the BODIPY core to the nitro group quenched the fluorescence emission from the former being almost negligible in polar media. However, the linkage of the nitro to the dipyrin, bearing the 8-methylthio fragment, through a phenyl spacer seems to switch off such ICT, attending to the results collected in Table 2, and thus bright fluorophores are achieved.

In view of such encouraging results and as a proof of concept, we

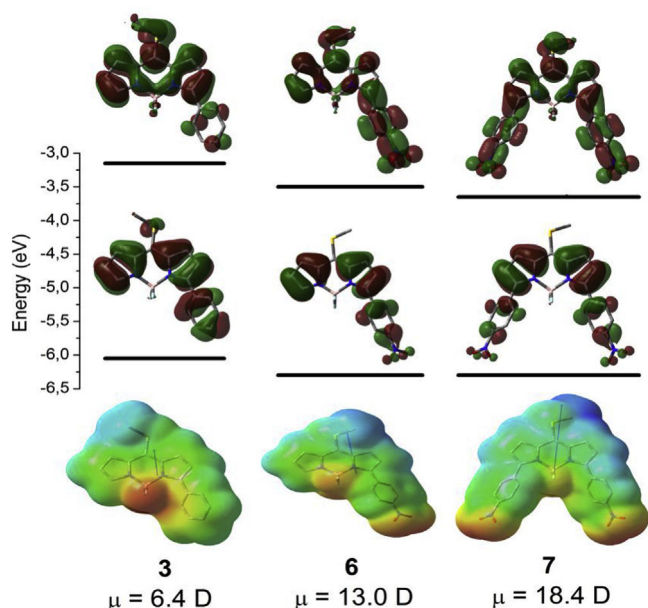


Fig. 4. Contour maps and energy of the frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) and electrostatic potential mapped onto the electronic density (positive in blue and negative in red) for representative 8-thiolated compounds **3**, **6** and **7**. The molecular dipole moment value and orientation in the ground state are also plotted. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

synthesized the corresponding analog double substituted with *para*-nitrophenyl groups at the symmetric 3- and 5-positions (dye **7** in Chart 1). The fully extended π -system of this dye pushes the spectral bands towards the red-edge of the visible (emission placed at around 620 nm, Fig. 5), owing to a LUMO stabilization (Fig. 4), keeping a bright fluorescence signal regardless of the polarity of the media (around 70%, Table 2) and in spite of the two strong EW nitro groups decorating the chromophore. Indeed, this dye is so polar (dipole moment around 18 D and reaching 20 D upon excitation) that the fluorescence band is clearly bathochromically shifted (8 nm) with the solvent polarity, opposite trend to the typical negative solvatochromism in BODIPYs (Table 2). Therefore, the polar compound **7** is highlighted as a red-emitting push-pull dye (approaching the so-called biological window) endowed with strong fluorescence and suitable as molecular probe since the substituents at both 1- and 8-positions allow further post-functionalization, as demonstrated in the previous section (for example LSCC and S_N reactions at the *meso* position activated by the 8-thiomethyl), to promote its selective recognition of a specific biomolecule.

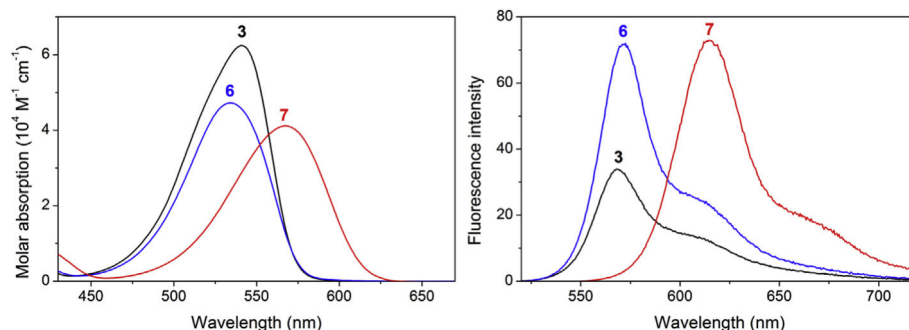


Fig. 5. Absorption and fluorescence (scaled by the fluorescence efficiency) spectra of dye **3** and its nitrated analogs **6** and **7** in cyclohexane. All the corresponding spectra of compounds **3–7** in this solvent are collected in Fig. S1 in Supporting Information.

3.2.2. Dyes **9–17**: 8-substituted 3-*para*-nitrophenylBODIPYs

In view of the aforementioned encouraging results from the point of view of fluorescence, and to get deeper insight of the influence of the push-pull character from the 8-position to the 3-position on the photophysical signatures (mainly in its ability to induce ICT), we proceeded to systematically change the substituent at 8-position (in terms of its ED ability) keeping the same EW *para*-nitrophenyl arm at 3-position.

Those compounds featuring a constrained 8-aryl ring (phenyl bearing *ortho*-methyl **13** or *ortho*-methylenazide **15**, and naphthalene **17**, see Chart 3) or 8-acac (**12** in Chart 2) display high fluorescence efficiencies in the tested solvents (up to 83%, Table 3) being similar to those achieved for their 8-thiolated counterpart **6** (see Table 2). Indeed, the steric hindrance induced at the 8-aryl (twisted around 70–78° with regard to the dipyrin plane both in the ground and excited state) together with the weak ED ability of such rings or alkyls explain the low impact of such functionalization in the spectral band positions (see representative dye **13** in Fig. S2 in Supporting Information) as well as the absence of any negative influence on the fluorescence response related to the aryl free motion or ICT pathways, ensuing high fluorescence response in spite of the presence of the strong EW nitro group which endows a high polarity to the molecule (dipole moment up to 13 D). Nevertheless, a slight decrease of the fluorescence efficiency is recorded just for dye **12** bearing 8-acac in acetonitrile (Table 3), which was attributed to a specific interaction upon ionization of the enol form in basic media as observed previously [4b].

In contrast, those dyes bearing flexible *para*-substituted aryls with strong ED groups (methoxy with $\sigma_p^+ = -0.31$ in dye **14** and diphenylamine with $\sigma_p^+ = -0.22$ in **16**, see Chart 3) render much lower fluorescence efficiencies. The free motion of the 8-aryl (twisting dihedral angle down to 50° in ground state, increasing to 60° in LE) is known to efficiently quench the emission from the BODIPY [3]. In this regard, the substitution at the key 3-position counterbalances, at least to some extent, such non-radiative deactivation pathway as reflected in the attained fluorescence efficiencies in apolar media which, albeit low (up to 35% in dye **16**, Table 3), are higher than the expected ones for non-constrained 8-arylBODIPYs (usually lower than 10%) [3]. However, an increase of the solvent polarity results in a loss of the fluorescence signal, together with faster lifetimes (see dye **14** in Table 3). In particular, in compound **16**, with the highest charge separation (dipole moment up to 17 D), and hence bearing a more pronounced push-pull character, the emission is completely vanished (Table 3) owing to the excitation induced ICT. Indeed, it is known that the high ED ability of both groups, *p*-methoxyphenyl and mainly the electron rich triphenylamine, leads to strong fluorescence quenching when placed at *meso* position [3]. In our case, the generated ICT is further

Table 3
Photophysical data of dyes **9–17** in apolar (cyclohexane) and polar (acetonitrile) media. Full photophysical data are collected in Table S1 in Supporting Information.

		λ_{ab} (nm)	$\epsilon_{max} \cdot 10^{-4}$ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{fl} (nm)	ϕ	τ (ns)
9^a	c-hex	449.5	2.5	521.0	0.72	4.24
	ACN	427.5	2.3	522.5	0.07	0.20(24%)-0.94(76%)
12	c-hex	539.5	6.9	559.0	0.82	5.48
	ACN	536.5	3.3	561.0	0.57	5.88
13	c-hex	532.5	7.7	554.0	0.83	5.27
	ACN	529.0	6.7	557.0	0.79	5.59
14	c-hex	529.5	6.9	551.5	0.27	2.14
	ACN	525.5	5.6	555.0	0.12	0.82(98%)-3.50 (2%)
15	c-hex	534.5	6.7	556.5	0.82	5.38
	ACN	531.5	4.9	558.5	0.70	5.75
16	c-hex	530.5	3.6	572.5	0.35	2.73
	ACN	524.5	2.9	—	0.00	—
17	c-hex	536.5	7.4	559.5	0.78	5.28
	ACN	534.0	5.7	561.0	0.63	5.08

^a For the 8-aminoBODIPYs dye **9** is chosen as representative (for full data see Table S1).

magnified by the presence of the EW nitro group at the opposite 3-position, explaining the absence of fluorescence signal for compound **16** in polar media. Moreover, its contour maps (Fig. 6) envisage that the ICT seems to evolve into a photoinduced electron transfer (PET) which would further contribute to the complete lack of emission in polar media. In fact, the electron density of the HOMO is placed exclusively in the triphenylamine, thus being intercalated between the LUMO and HOMO-1 orbitals, which are located in the dipyrin core and spread through the nitrophenyl arm. Indeed TD-DFT simulations indicate that now the main absorption transition takes place from the HOMO-1 to the LUMO. In this energetic picture (confirmed also with the most sophisticated CAM-B3LYP functional) a reductive PET is thermodynamically feasible from the HOMO. However, this assumption derived from static calculations should be taken with care, since advanced dynamic calculations in the excited state have revealed that the underlying quenching mechanism in some putative PET is still a dark ICT populated through a conical intersection [21]. Taking into account the sensitivity of the fluorescence efficiency to the solvent polarity, the last explanation is likely more reliable.

The amine was also directly linked to the aforementioned *meso* position (dyes **9–11** bearing primary ($\sigma_p^+ = -1.30$) and secondary ($\sigma_p^+ = -1.81$) amines, see Chart 2). The corresponding spectral

bands were shifted (mainly in absorption) to the blue edge of the visible spectrum (Table 3 and Fig. S2 in Supporting Information) as result of the induction of a new hemicyanine-like π -system previously reported [22]. In our case the additional presence of 3-nitrophenyl implies that the hemicyanine comprises a more extended π -system leading to a less pronounced hypsochromic shift. Again the high push-pull behavior of these dyes enables the dark ICT population, supporting the strong sensitivity of the fluorescence efficiency and lifetime to the solvent polarity (fluorescence efficiency drops from 60 to 70% to just 5–10% in polar solvents together with fast lifetimes from biexponential decays, Table 3). Similar evolutions were recorded for the BODIPY bearing 8-methylamine and were assigned as well to a photoinduced ICT [22]. However, the corresponding fluorescence response of the BODIPY bearing just primary amine at *meso* position showed no sensitivity to the solvent polarity (retaining values around 90%) [22]. Therefore, the presence of the EW 3-nitrophenyl arm strengthens the push-pull behavior in dye **10**, thereby enhancing the ICT population. Indeed, the claimed shift of electronic density from the dipyrin to the nitrophenyl upon excitation is much clearer when amine is directly attached to the *meso* position (see dye **9** in Fig. 6). The contribution of the dipyrin core to the LUMO is rather low and the electronic density in this orbital is mainly located along

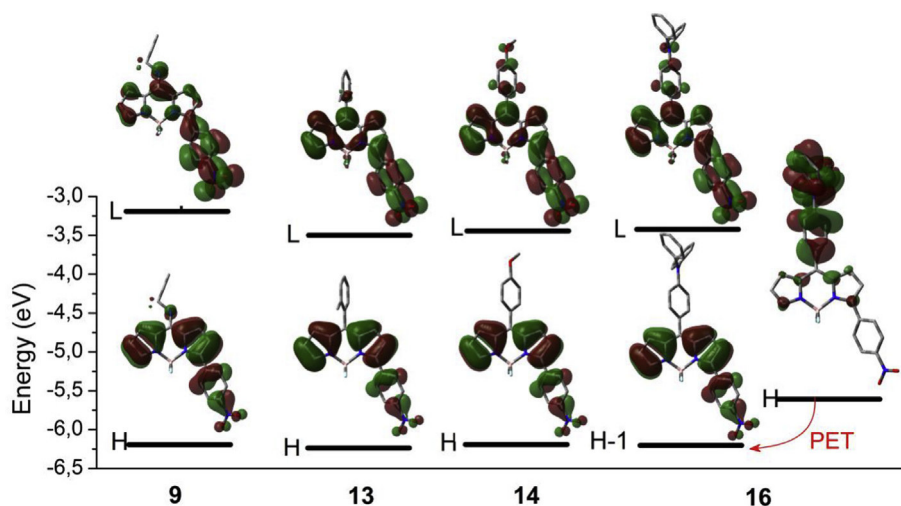


Fig. 6. HOMO (H) and LUMO (L) contour maps and energies of representative compounds of the 3-*p*-nitrophenylBODIPYs; dye **9** for 8-amino derivatives, dye **13** for those bearing sterically hindered 8-phenyls, and dyes **14** and **16** for derivatives bearing strong ED moieties at *para* position of unconstrained 8-phenyls. In the last dye the HOMO-1 (H-1) has been also included to account for a possible PET process.

the 3-nitrophenyl unit. Such higher charge transfer upon excitation would explain also that the 8-amino induced hypsochromic shift is much lower at the fluorescence band than at the absorption one (Fig. S2 in Supporting Information).

Therefore, all this set of compounds is endowed with high charge separation and can be classified as push-pull chromophores. On one hand, those dyes with the softer ED moiety at position 8 display high fluorescence response. On the other hand, the fluorescence efficiency of the compounds bearing strong ED motifs at the said *meso* position is triggered by a low-lying non-emissive ICT state, mainly in polar media. Nonetheless, the nitro group does not damage the fluorescence response as much as one could expect in terms of its high EW ability, even in combination with ED moieties. Thus, adjusting the electron releasing ability of the group grafted at 8-position strongly fluorescent nitrated push-pull dyes can be developed.

3.2.3. Dyes 20–23: 8-substituted 3-*para*-aminophenylBODIPYs

Once checked the impact of the EW nitro functionalization at position 3, we decided to replace it by the ED amine in some of the aforementioned compounds. In particular in those dyes bearing sterically hindered aryl groups (dyes 13 and 17) and electron donor moieties (14 and 16) at 8-position, giving rise to dyes 20 and 23, 21 and 22, respectively (see structures in Chart 5 and their photophysical properties collected in Table S2 in Supporting Information). Note that in these compounds the BODIPY acts as electron acceptor (reverse situation than in the preceding section with nitrated BODIPYs), and, that in the last pair of compounds the core is decorated with two ED moieties leading to D-A-D structures [23].

The electron releasing ability of such amines at the *para* position of the 3-phenyl provides further bathochromic shift of the absorption band than the corresponding nitrated analogs in apolar media (around 30–35 nm, see Figs. S3–S4 in Supporting Information). Dye 20, bearing 8-*o*-methylphenyl, displays quite high fluorescence efficiency in apolar media but such emission almost completely disappears in polar media (Fig. 7), where the decay becomes biexponential owing to the appearance of a short lifetime of around 1 ns (Table S2 in Supporting Information), suggesting that it undergoes an efficient and non-emissive ICT process. Indeed, albeit the dipole moment is low in these 3-amino derivatives (just 5 D), the corresponding frontier molecular orbitals foresee their tendency to induce charge transfer since the hop from the HOMO to the LUMO implies a shift of electronic density from the amine to the dipyrin core (Fig. S5 in Supporting Information). It should be borne in mind that its corresponding nitrated analog 13 yielded high fluorescence signals regardless of the solvent polarity (Fig. 7). In other words, the BODIPY core behaves better as electron acceptor rather than donor. Therefore, the amine group greatly favors the formation of an ICT state, as observed previously in related push-pull chromophores bearing the said 3-amine and ED or EW groups at 8-position [6,24]. Nevertheless, it should be emphasized the main role of the 8-functionalization in the activation of the ICT, since the direct linkage of 3-amine to an alkylated BODIPY yielded high fluorescence efficiencies, without sign of ICT formation [20].

The other constrained derivative 23, featuring 8-naphthalene, shows a quite different fluorescence behavior with regard to its analog 20. As a matter of fact, the fluorescence profile comprises two clearly distinguishable bands (Fig. 8). Accordingly to the presence of ICT processes induced by the 3-amine, the short-wavelength band (around 565 nm) is attributed to the expected emission from the LE state, but quenched by the induced ICT, which in this case retains its own fluorescence emission at longer wavelengths (618 nm) and prevails in the fluorescence spectrum. This is why high Stokes shifts are recorded (up to 1500 cm⁻¹, Table S2 in Supporting Information) since the absorbing state (LE) differs from

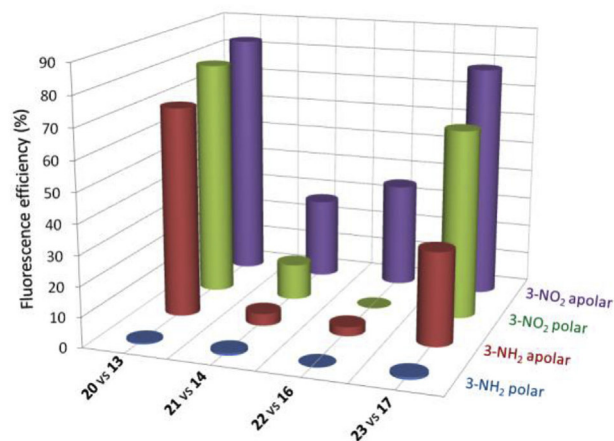


Fig. 7. Evolution of the fluorescence efficiency of the 3-amino dyes (20–23) and their 3-nitro counterparts (13, 14, 16 and 17) BODIPYs in apolar and polar solvents. For full photophysical data of the amino derivatives see Table S2 in Supporting Information.

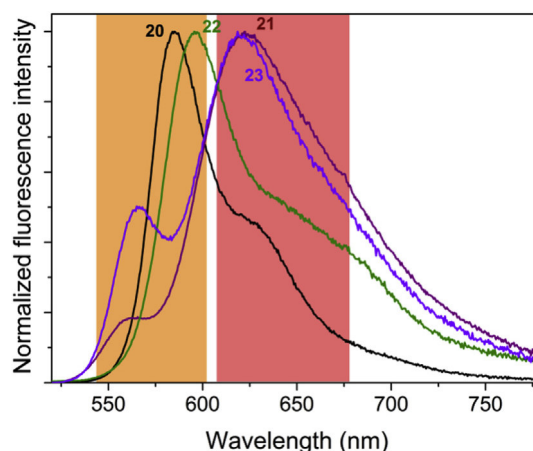


Fig. 8. Normalized fluorescence spectra of dyes 20–23 in apolar solvents. The two emission channels (from the LE state, orange shaded, and from the ICT state, red shaded) are highlighted. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

the emitting one (ICT). Likely, the naphthalene is better ED than the phenyl and further stabilizes the ICT formation, thus enabling its fluorescence emission at longer-wavelength and explaining the lower fluorescence efficiency in apolar media (Fig. 7).

Moreover, the fluorescence decay at the LE emission is mono-exponential with a lifetime of 4.2 ns, whereas at the ICT emission maximum it becomes biexponential with a faster lifetime of 1.3 ns (Table S2 in Supporting Information). A further increase of the solvent polarity leads to a loss of such new emission, being the spectrum dominated by the LE emission but so quenched that the fluorescence signal is hardly detectable (Fig. 7). The dependency of the emission probability from the ICT with the polarity can be explained as follows. In polar media the charge separation of the ICT state is stabilized, being the quenching of the emission from the LE state more pronounced. However, at the same time the charge recombination required to detect its emission, is less feasible and the non-radiative relaxations from the ICT increases in detriment of its own fluorescent deactivation [25]. Moreover, it has been previously reported that in some dyes where the ICT is very stabilized by structural and environmental reasons, it can evolve into a dark charge separation (CS) state giving rise to a complete loss of fluorescence [26]. It should be noted that again the nitro-containing

counterpart **17** was strongly fluorescent in all tested solvents (Fig. 7).

As consequence of the D-A-D structure of the dyes **21** and **22** (8-*p*-methoxyphenyl and 8-triphenylamine, respectively, plus the 3-aminophenyl), the fluorescence response of both is almost negligible even in apolar media (Fig. 7). Thus, the ICT is again much more evident than in their nitro-containing counterparts **14** and **16**. In analogy to dye **23** in apolar solvents, the ICT state of both D-A-D dyes shows weak emission at long-wavelengths (clearer in **21** than in **22**, where it is just a shoulder, Fig. 8) but it tends to disappear in more polar media as happens also with the LE emission. Again the electron rich triphenylamine grafted at *meso* position seems to induce PET processes since two energetically close-lying occupied orbitals are proposed, in which the electronic density is placed preferably in both donor moieties (see D-A-D dye **22** in Fig. S5 in Supporting Information). Furthermore, in these last dyes the ICT appears to be so favored by amination that it seems to be already formed in the ground state, at least in polar media. This statement is supported by several facts taking as reference dye **20**: (i) the absorption band position shifts bathochromically with the solvent polarity, in contrast to the expected hypsochromic shift in BODIPYs (Table S2 in Supporting Information); (ii) the change from cyclohexane to acetonitrile entails a broadening of the absorption profile (Fig. 9); (iii) the excitation spectrum does not match the whole absorption band, just the short-wavelength part (Fig. 9); and (iv) the fluorescence spectrum changes with the excitation wavelength (Fig. 9). Thus exciting at short wavelengths the expected LE emission is recorded, but exciting at long-wavelengths a very weak ICT emission is detected. All these trends support that the ICT can be populated not only from the LE state as a photoinduced process, but also directly because its own absorption is allowed. This fact explains the negative Stokes shift listed in Table S2 in Supporting Information since in polar media the contribution of the ICT to the whole absorption profile is higher (leading to the above mentioned apparent bathochromic shift). Similar ICT absorptions have been also addressed in other push-pull BODIPYs [27].

Summing up, albeit the ICT promoted by the 3-amine has its own red-shifted fluorescence signal, it is rather weak and its quenching effect is highly effective in combination with EW moieties at 8-position or in polar media, leading to poorly fluorescent push-pull dyes, in contrast to most of their nitrated analogs, which stand out by their bright emission.

3.2.4. Dyes **8**, **18**, **19** and **24**: influence of the chromophoric substitution position

Finally, we wanted to gain deeper insight into the role of the position in which the ED and EW moieties are grafted to the core. To

this aim the *p*-nitrophenyl moiety (**8**, **18** and **19**, see Chart 4), as well as the *p*-aminophenyl group (**24**, see Chart 5), were attached to the 1-position of the 8-functionalized dipyrroin core methylated at 3- and 5-positions. Such alkylation at those specific positions was previously tested as profitable for the fluorescence response of BODIPYs bearing 8-heteroatoms (i.e. dye **1b**) [17] and flexible 8-aryls [3].

The *p*-nitrophenyl arm at 1-position does not interact by resonance with the dipyrroin core as revealed by their corresponding HOMO contour maps (Fig. 10 and Fig. S6 in Supporting Information). Indeed, the twisting angle for such phenyl at 1-position (around 50°) is higher than in 3-position (around 30°) suggested that the former position has a higher steric strain. As consequence, the absorption bands of 1-nitro compounds are hypsochromically shifted with regard to their corresponding 3-nitro analogs (see for example compounds **19** vs **13** in Fig. 10, and Tables S1 and S2 in Supporting Information for nitro and amino derivatives, respectively). Note that the methyl groups at 3- and 5-positions counterbalance in part such shift to higher energies owing to their positive inductive effect. Furthermore, the *p*-aminophenyl rest in dye **24** neither shifts the absorption band excluding any resonant interaction. At this point, there is a mismatch with the theoretical calculations, as they predict an extended delocalization through the aminophenyl moiety (even the more advanced CAM-B3LYP functional predicts such apparent resonant interaction). Such disparity can rely on the two energetically close (just 0.3 eV) occupied orbitals with induce the extra presence of the 8-triphenylamine. Likely, the simulation is not able to completely separate both orbitals and there is some degree of mixing in the assignment of the electronic density corresponding to each one. Attending to the experimental finding the resonant interaction promoted by the 1-amine should be rather low since it is not reflected in the ensuing bathochromic shift (Table S2 in Supporting Information).

High fluorescence efficiencies are attained for the 1-nitro dye **19** bearing the less ED moiety at 8-position (*o*-methylphenyl in **19**) in apolar media (Fig. 11 and Table S1 in Supporting Information). However, further increase of the solvent polarity leads to a pronounced loss of the fluorescence response, which is again attributed to the promotion of an ICT state by the non-conjugated 1-nitrophenyl group. In particular, such ICT points to a twisted one (TICT) owing to the exerted geometrical tensions by the spatial proximity of the aryl groups at 1- and 8-position. Indeed, a clear shift of electronic density from the dipyrroin core to the nitrophenyl is predicted going from the HOMO to the LUMO, since in the last state the contribution of the aromatic substituent at 1-position is much more noticeable (Fig. 10). Note that the same substitution at 3-position provided high fluorescence signal regardless of the

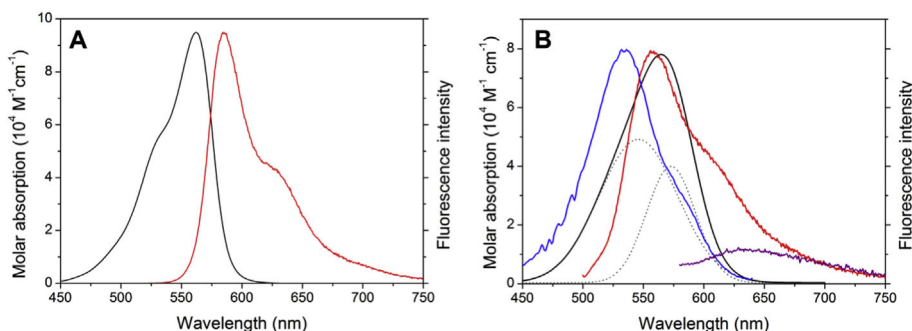


Fig. 9. Absorption (black) and normalized fluorescence (red) of dye **20** in cyclohexane (A) and acetonitrile (B). In this last solvent the excitation spectrum ($\lambda_{em} = 650$ nm, in blue) and the fluorescence spectra at different excitation wavelengths (490 nm in red and 570 nm in purple) are also included. The deconvolution of the absorption spectrum in acetonitrile in two gaussians (dotted black lines) is also plotted to account for the own absorption of the ICT. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

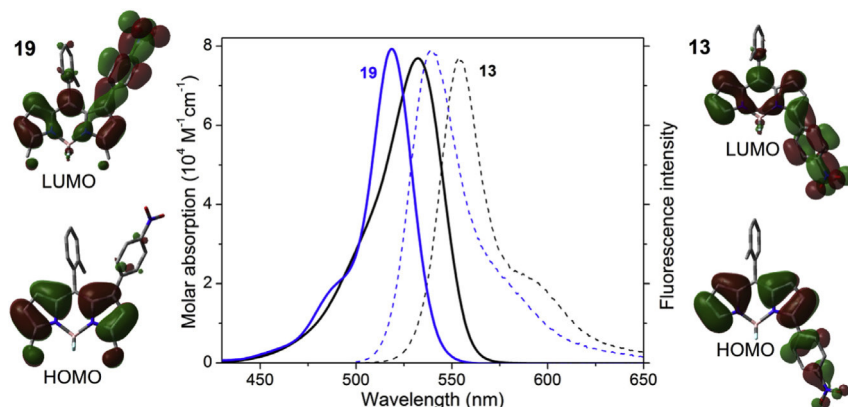


Fig. 10. Absorption (solid line) and normalized fluorescence (dashed lines) spectra of dyes **13** and **19** in cyclohexane. The corresponding contour maps of the frontier orbitals are also depicted.

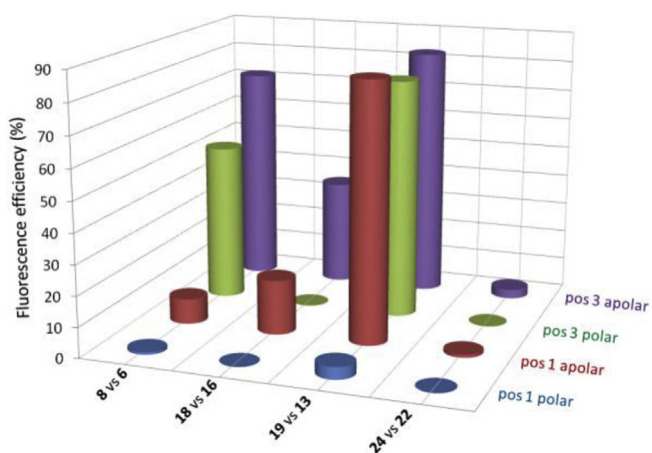


Fig. 11. Evolution of the fluorescence efficiency of the 1-substituted dyes (**8**, **18**, **19** and **24**) and their 3-substituted counterparts (**6**, **16**, **13** and **22**) in apolar and polar solvents. For full photophysical data of the nitro and amino derivatives see [Tables S1 and S2](#), respectively in Supporting Information.

solvent (Fig. 11), postulating the last chromophoric position as suitable to enhance the fluorescence efficiency, while the former is recommended to induce charge separation upon excitation and ICT pathways.

An increase of the ED ability of the substituent at 8-position (methylthio group in dye **8** and triphenylamine moiety in dye **18**) is detrimental for the fluorescent efficiency of 1-nitro compounds, and their emission becomes almost entirely suppressed in polar media (Fig. 11 and [Table S1](#) in Supporting Information). As a matter of fact, a TICT state was also claimed to explain the absence of fluorescence signal in a constrained alkylated analog of the thio-lated dye **8**, in particular, dye **1b** with additional methyl groups at 1- and 7-positions [17]. Moreover, attending to the high Stokes shift of dye **18** (up to 2100 cm^{-1} in [Table S1](#) in Supporting Information), it is stated that the emission comes mainly from the ICT state, with a short-wavelength shoulder attributed to the emission from the LE state (Fig. S7 in Supporting Information). Again, the corresponding counterparts with the EW nitro moiety at 3-position show much higher fluorescence efficiency, mainly in apolar media (Fig. 11). Furthermore, the ability of the strong ED and electron rich triphenylamine to induce ICT processes enables a putative PET process, as drawn out from the theoretical simulations of the molecular orbitals (Fig. S6 in Supporting Information), in line with the results above described for related 8-triphenylamineBODIPYs.

The replacement of the EW nitro group at 1-position by the ED amine (dye **24**) leads to a drastic loss of the fluorescence signal, in agreement with the aforementioned higher ability of the amine to induce ICT in BODIPYs (see for example dye **22**), especially if the electron rich triphenylamine is also placed at 8-position. Again, the molecular orbitals suggest that again a PET pathway could take place from both ED moieties to the BODIPY (Fig. S6 in Supporting Information). As consequence, dye **24** becomes almost non-fluorescent in any of the tested solvents. Accordingly, the fluorescence profile in apolar media is dominated by a weak and long wavelength emission (Fig. S7 in Supporting Information) which is attributed again to the TICT on the basis of its high Stokes shift (up to 3000 cm^{-1} in [Table S2](#) in Supporting Information). As expected, such emission disappears completely in polar media (Fig. 11). Moreover, whereas in dyes **8** and **19** the TICT is photoinduced since the absorption profile is sharp and similar to that typical of BODIPYs, we cannot rule out that in dyes **18** and **24**, with the strongest push-pull or D-A-D character, such TICT could be directly populated (as it happens in the above described 3-amino BODIPYs) since the corresponding spectra show a broadening at lower energies in polar solvents (see as example the growing at the long-wavelength tail for compound **18** in Fig. S8 in Supporting Information).

In brief, the insertion of ED or EW at 1-position greatly favors the ICT processes, especially in combination with ED moieties at 8-position, leading to poorly fluorescent compounds, or at least with a fluorescence response very sensitive to the polarity of the surrounding environment.

4. Conclusions

Biellmann BODIPYs were prepared via a C-H arylation reaction with *in-situ* formed aryldiazonium salts. It was demonstrated that the MeS group of these new derivatives exhibited good reactivity in both S_NAr and cross-coupling reactions. Following this synthetic methodology the dipyrin core has been decorated with electron rich or poor moieties in specific chromophoric positions leading to a wide pool of push-pull dyes involving 8- and 3-positions, or 8- and 1-positions. A rational design of such functionalization, in terms of the strength of the electron donor and withdrawing moieties, their simultaneous combination in the same structure and the position in which they are anchored, drastically modulates the photophysical signatures of BODIPYs giving rise to highly fluorescence dyes, suitable as laser dyes and molecular probes, or, alternatively to poorly fluorescence compounds, but endowed with high charge separation upon excitation, being potential candidates for non-linear optics or as photosensitizers in photovoltaic devices.

The key factor is the possibility to adjust the ICT probability via the right substitution pattern since such process triggers the fluorescence efficiency. Thus, searching for highly fluorescence dyes, the combination of soft electron donors anchored at 8-position (such as constrained aryl, alkyl or methylthio moieties) with strong electron withdrawing nitro groups at 3-position is successful. These push-pull dyes outstand by its bright emission regardless of the surrounding environment. Besides, their spectral bands can be pushed deeper towards the red edge upon additional nitration at the equivalent 5-position. On the other hand, the introduction of stronger electron donor moieties at 8-position (amino or methoxy moieties), as well as the replacement of nitro by an amino group switches on a quenching ICT state which suppresses drastically the emission mainly in polar media, where the dye becomes non-fluorescent (mainly in D-A-D structures). Moreover, the functionalized chromophoric position plays also a critical role since bright fluorophores or opposite “dark” compounds are attained with the same substituents but just changing the attachment position (3 or 1, respectively) at the chromophoric backbone.

Therefore, the herein reported work provides key structural guidelines to settle and understand the impact of the substitution pattern in the photophysical properties, which should orient the development of new fluorophores with tailor-made properties. As a matter of fact, we have demonstrated that, after a rational design, the usually low fluorescence response of the push-pull chromophores can be overcome, thereby leading to BODIPYs with high charge separation, as reflected in the molecular dipole moments, but keeping a high fluorescence signal.

Acknowledgments

We thank CONACYT (grants 253623, 123732), Gobierno Vasco (IT912-16) and Spanish MICINN (MAT2014-51937-C3-3-P) for financial support. J. L. B.-V. and L. B.-M. thank CONACYT for graduate scholarship. R.S.-L. thanks UPV-EHU for a postdoctoral fellowship. Donation of Biellman BODIPYs by Cuantico de Mexico (www.cuantico.mx) is appreciated.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.08.014>.

References

- [1] Goud TV, Tutar A, Biellmann JF. Synthesis of 8-heteroatom-substituted 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene dyes (BODIPY). *Tetrahedron* 2006;62:5084–91.
- [2] (a) Ulrich G, Ziesel R, Harriman A. The chemistry of fluorescent bodipy dyes: versatility unsurpassed. *Angew Chem Int Ed* 2008;47:1184–201. (b) Loudet A, Burgess K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties. *Chem Rev* 2007;107:4891–932. (c) Ziesel R, Ulrich G, Harriman A. The chemistry of Bodipy: a new *El Dorado* for fluorescence tools. *New J Chem* 2007;31:496–501. (d) Lu H, Mack J, Yang Y, Shen Z. Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs. *Chem Soc Rev* 2014;43:4778–823. (e) Boens N, Leen V, Dehaen W. Fluorescent indicators based on BODIPY. *Chem Soc Rev* 2012;41:1130–72. (f) Kowada T, Maeda H, Kikuchi K. BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells. *Chem Soc Rev* 2015;44:4953–72.
- [3] Betancourt-Mendiola L, Valois-Escamilla I, Arbeloa T, Bañuelos J, López-Arbeloa I, Flores-Rizo JO, et al. Scope and limitations of the Liebeskind-Srogl cross-coupling reaction involving the Biellmann BODIPY. *J Org Chem* 2015;80:5771–82, and references therein.
- [4] (a) Gómez-Durán CFA, Esnal I, Valois-Escamilla I, Urías-Benavides A, Bañuelos J, López-Arbeloa I, et al. Near-IR BODIPY dyes à la carte – programmed orthogonal functionalization of rationally designed building blocks. *Chem Eur J* 2016;22:1048–61. (b) Gutiérrez-Ramos BD, Bañuelos J, Arbeloa T, López-Arbeloa I, González-Navarro PE, Wrobel K, et al. Straightforward synthetic protocol for the introduction of stabilized C nucleophiles in the BODIPY core for advanced sensing and photonic applications. *Chem Eur J* 2015;21:1755–64.
- [5] Thivierge C, Bandichhor R, Burgess K. Spectral dispersion and water solubilization of BODIPY dyes via palladium-catalyzed C-H functionalization. *Org Lett* 2007;9:2135–8.
- [6] Verbelen B, Boodts S, Hofkens J, Boens N, Dehaen W. Radical C-H arylation of the BODIPY core with aryl diazonium salts: synthesis of highly fluorescent red-shifted dyes. *Angew Chem Int Ed* 2015;54:4612–6.
- [7] Verbelen B, Dias Rezende LC, Boodts S, Jacobs J, Van Meervelt L, Hofkens J, et al. Radical C-H alkylation of BODIPY dyes using potassium trifluoroborates or boronic acids. *Chem Eur J* 2015;21:12667–75.
- [8] (a) Liu Y, Li Z, Chen L, Xie Z. Near infrared BODIPY-Platinum conjugates for imaging, photodynamic therapy and chemotherapy. *Dyes Pigments* 2017;141:5–12. (b) Gao M, Yu F, Chen H, Chen L. Near-infrared fluorescent probe for imaging mitochondrial hydrogen polysulfides in living cells and in vivo. *Anal Chem* 2015;87:3631–8. (c) Gao M, Wang R, Yu F, You J, Chen L. A near-infrared fluorescent probe for the detection of hydrogen polysulfides biosynthetic pathways in living cells and in vivo. *Analyst* 2015;140:3766–72. (d) Liu P, Jing X, Yu X, Lv C, Chen L. A near-infrared fluorescent probe for the selective detection of HNO in living cells and in vivo. *Analyst* 2015;140:4576–83. (e) Jing X, Yu F, Chen L. Visualization of nitroxyl (HNO) in vivo via a lysosome-targetable near-infrared fluorescent probe. *Chem Commun* 2014;50:14253–6. (f) Ni Y, Wu J. Far-red and near infrared BODIPY dyes: synthesis and application for fluorescent pH probes and bio-imaging. *Org Biomol Chem* 2014;12:3774–91. (g) Shandura MP, Yakubovskiy VP, Gerasov AO, Kachkovskiy OD, Poronik YM, Kovtun YP. α -Polymethylene-substituted boron dipyrromethenes – BODIPY-based NIR cyanine-like dyes. *Eur J Org Chem* 2012:1825–34. (h) Tasiar M, O’Shea DF. BF₂-chelated tetraarylazadipyrromethenes as NIR fluorochromes. *Bioconjugate Chem* 2010;21:1130–3.
- [9] (a) Qiang C, Wang ZY. Near-infrared organic compounds and emerging applications. *Chem Asian J* 2010;5:1006–29. (b) Kubo Y, Watanabe K, Nishiyabu R, Hata R, Murakami A, Shoda T, et al. Near-infrared absorbing boron-dibenzopyrromethenes that serve as light-harvesting sensitizers for polymeric solar cells. *Org Lett* 2011;13:4574–7. (c) Galangau O, Dumas-Verdes C, Méallet-Renault R, Clavier G. Rational design of visible and NIR distyryl-BODIPY dyes from a novel fluorinated platform. *Org Biomol Chem* 2010;8:4546–53. (d) Donuru VR, Zhu S, Green S, Liu H. Near-infrared emissive BODIPY polymeric and copolymeric dyes. *Polymer* 2010;51:5359–68.
- [10] (a) Xuan S, Zhao N, Ke X, Zhou Z, Fronczek FR, Kadish KM, et al. Synthesis and spectroscopic investigation of a series of push-pull boron-dipyrromethenes (BODIPYs). *J Org Chem* 2017;82:2545–57. (b) Jian X-D, Liu X, Fang T, Sun C. Synthesis and application of methylthio-substituted BODIPYs/aza-BODIPYs. *Dyes Pigments* 2017;146:438–44. (c) Poddar M, Gautam P, Rout Y, Misra R. Donor-acceptor phenothiazine functionalized BODIPYs. *Dyes Pigments* 2017;146:368–73. (d) Petrusenko KB, Petrusenko IK, Petrova OV, Sobenina LN, Trofimov BA. *Dyes Pigments* 2017;136:488–95.
- [11] (a) Bessette A, Hanan GS. Design, synthesis and photophysical studies of dipyrromethene-based materials: insights into their applications in organic photovoltaic devices. *Chem Soc Rev* 2014;4:3342–405. (b) Singh SP, Gayathri T. Evolution of BODIPY dyes as potential sensitizers for dye-sensitized solar cells. *Eur J Org Chem* 2014:4689–707.
- [12] (a) Kulyk B, Taboukhat S, Akdas-Kilig H, Fillaut J-L, Kapierecz M, Sahraoui B. Tuning the nonlinear optical properties of BODIPYs by functionalization with dimethylaminostyryl substituents. *Dyes Pigments* 2017;137:507–11. (b) Frenette M, Hatamimoslehadi M, Bellinger-Buckley S, Laoui S, Bab S, Dantise O, et al. Nonlinear optical properties of multipyrrole dyes. *Chem Phys Lett* 2014;608:303–7.
- [13] (a) Küçüköz B, Sevinç G, Yildiz E, Karatay A, Zhong F, Yilmaz H, et al. Enhancement of two photon absorption properties and intersystem crossing by charge transfer in pentaaryl boron-dipyrromethene (BODIPY) derivatives. *Phys Chem Chem Phys* 2016;18:13546–53. (b) Zhang X, Xiao Y, Qi J, Qu J, Kim B, Yue B, et al. Long-wavelength, photo-stable, two-photon excitable BODIPY fluorophores readily modifiable for molecular probes. *J Org Chem* 2013;78:9153–60.
- [14] Oger N, d’Halluin M, Le Grogneac E, Felpin FX. Using aryl diazonium salts in palladium-catalyzed reactions under safer conditions. *Org Process Res Dev* 2014;18:1786–801.
- [15] Pinacho-Crisóstomo F, Martín T, Carrillo R. Ascorbic acid as an initiator for the direct C-H arylation of (hetero)arenes with anilines nitrosated in situ. *Angew Chem Int Ed* 2014;53:2181–5.
- [16] Peña-Cabrera E, Aguilar-Aguilar A, Gonzalez-Dominguez M, Lager E, Zamudio-Vazquez R, Godoy-Vargas J, et al. Simple, general, and efficient synthesis of meso-substituted borondipyrromethenes from a single platform. *Org Lett* 2007;9:3985–8.
- [17] Li Q, Guo Y, Shao S. A BODIPY derivative as a highly selective “off-on” fluorescent chemosensor for hydrogen sulfate anion. *Analyst* 2012;137:4497–501.
- [18] Esnal I, Valois-Escamilla I, Gómez-Durán CFA, Urías-Benavides A, Betancourt-Mendiola ML, López-Arbeloa I, et al. Blue-to-orange color-tunable laser

- emission from tailored boron-dipyrromethene dyes. *ChemPhysChem* 2013;14:4134–42.
- [19] Corwin H, Leo A, Taft RW. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem Rev* 1991;91:165–95.
- [20] Esnal I, Bañuelos J, López-Arbeloa I, Costela A, García-Moreno I, Garzón M, et al. Nitro and amino BODIPYs: crucial substituents to modulate their photonic behavior. *RSC Adv* 2013;3:1547–56.
- [21] Escudero D. Revising intramolecular photoinduced electron transfer (PET) from first-principles. *Acc Chem Res* 2016;49:1816–24.
- [22] Bañuelos J, Martín V, Gómez-Durán CFA, Arroyo-Córdoba JJ, Peña-Cabrera E, García-Moreno I, et al. New 8-amino-BODIPY derivatives: surpassing laser dyes at blue-edge wavelengths. *Chem Eur J* 2011;17:7261–70.
- [23] Liao J, Zhao H, Xu Y, Cai Z, Peng Z, Zhang W, et al. Novel D-A-D type dyes based on BODIPY platform for solution processed organic cells. *Dyes Pigments* 2016;128:131–40.
- [24] (a) Ganapathi E, Madhu S, Chaterjee T, Gonnade R, Ravikanth M. Synthesis, structure, spectral, electrochemical and sensing properties of 3-amino boron-dipyrromethene and its derivatives. *Dyes Pigments* 2014;102:218–27.
- (b) Petrushenko KB, Petrushenko IK, Petrova OV, Sobenina LN, Ushakov IA, Trofimov BA. Environment-responsive 8-CF₃-BODIPY dyes with aniline groups at the 3 position: synthesis, optical properties and RI-CC2 calculations. *Asian J Org Chem* 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201700117>.
- [25] (a) Kollmannsberger M, Rurack K, Resch-Genger U, Daub J. *J Phys Chem A* 1998;102:10211–20.
- (b) Nano A, Ziessel R, Stachelek P, Harriman A. *Chem Eur J* 2013;19:13528–37.
- [26] (a) Benniston AC, Clift S, Hagon J, Lemmetyinen H, Tkachenko NV, Clegg W, et al. Effect on charge transfer and charge recombination by insertion of a naphthalene-based bridge in molecular dyads based on borondipyrromethene (Bodipy). *ChemPhysChem* 2012;13:3672–81.
- (b) Gautam P, Misra R, Thomas MB, DSouza F. Ultrafast charge-separation in triphenylamine-BODIPY-derived triads carrying centrally positioned, highly electron deficient, dicyanoquinodimethane or tetracyanobutadiene electron-acceptors. *Chem Eur J* 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201701604>.
- [27] Ziessel R, Retailleau P, Elliot KJ, Harriman A. Boron dipyrin dyes exhibiting “push-pull-pull” electronic signatures. *Chem Eur J* 2009;15:10369–74.



Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*,
2017, **19**, 13746

Adapting BODIPYs to singlet oxygen production on silica nanoparticles†

Nerea Epelde-Elezcano,^a Ruth Prieto-Montero,^a Virginia Martínez-Martínez,^a María J. Ortiz,^a Alejandro Prieto-Castañeda,^b Eduardo Peña-Cabrera,^c José L. Belmonte-Vázquez,^c Iñigo López-Arbeloa,^a Ross Brown^d and Sylvie Lacombe^a

A modified Stöber method is used to synthesize spherical core-shell silica nanoparticles (NPs) with an external surface functionalized by amino groups and with an average size around 50 nm. Fluorescent dyes and photosensitizers of singlet oxygen were fixed, either separately or conjointly, respectively in the core or in the shell. Rhodamines were encapsulated in the core with relatively high fluorescence quantum yields ($\Phi_{fl} \geq 0.3$), allowing fluorescence tracking of the particles. Various photosensitizers of singlet oxygen (PS) were covalently coupled to the shell, allowing singlet oxygen production. The stability of NP suspensions strongly deteriorated upon grafting the PS, affecting their apparent singlet oxygen quantum yields. Agglomeration of NPs depends both on the type and on the amount of grafted photosensitizer. New, lab-made, halogenated 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenes (BODIPY) grafted to the NPs achieved higher singlet oxygen quantum yields ($\Phi_{\Delta} \sim 0.35$ – 0.40) than Rose Bengal (RB) grafted NPs ($\Phi_{\Delta} \sim 0.10$ – 0.27). Finally, we combined both fluorescence and PS functions in the same NP, namely a rhodamine in the silica core and a BODIPY or RB grafted in the shell, achieving the performance $\Phi_{fl} \sim 0.10$ – 0.20 , $\Phi_{\Delta} \sim 0.16$ – 0.25 with a single excitation wavelength. Thus, proper choice of the dyes, of their concentrations inside and on the NPs and the grafting method enables fine-tuning of singlet oxygen production and fluorescence emission.

Received 1st March 2017,
Accepted 2nd May 2017

DOI: 10.1039/c7cp01333g

rsc.li/pccp

Introduction

Production of singlet oxygen ($O_2(a^1\Delta_g)$, 1O_2 in the following) through photosensitization involves three components: a photosensitizer (PS), a light source and oxygen. The development of photosensitizing materials is an active research field since singlet oxygen is very useful for numerous applications. Industrial uses include oxidation reactions of high added value under mild conditions such as oxidation of fine chemicals in organic solvents^{1,2} and wastewater treatment.³ Clinical uses include

bactericidal or cancer treatments by applying photodynamic therapy.^{4–6} In all applications, the photosensitizer has to be deposited, embedded or grafted on an inert substrate with suitable form, specific surface area and surface properties.⁷ Such supported PSs have numerous advantages: improved recovery of unspent materials, control of aggregation and self-quenching of the PS, increase of PS photostability, possible use of solvents where the PS is poorly soluble or even use in solvent-free reactions.

Tailor-made nanoparticles (NP) used in the field of cancer therapy and diagnosis, are of current interest to enhance activity, delivery and targeting.^{8,9} However several problems may arise such as the stability of the NP suspensions in various solvents due to aggregation or interaction between dyes in the same particle. Here, we focus on these aspects for silica NPs.

Indeed, among NPs, core-shell silica nanoparticles provide an opportunity to introduce different types of compounds with various properties, either grafted on the functionalized NP surface (shell) or embedded inside pores (core). Therefore, an increasing number of researchers have considered the use of silica nanoparticles for numerous medical applications:^{10–12} platforms for PDT,^{13–16} bioimaging probes,^{17–19} combined uses such as therapeutics (therapy and diagnostics),^{20–22} or drug delivery.^{23,24}

^a Departamento de Química Física, Universidad del País Vasco-EHU, Apartado 644, 48080, Bilbao, Spain. E-mail: virginia.martinez@ehu.es

^b Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid, Ciudad Universitaria s/n, 28040, Madrid, Spain

^c Chemistry Department, University of Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Mexico

^d IPREM UMR CNRS 5254, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Hélioparc, 2 av. Président Angot, 64053 Pau Cedex 09, France. E-mail: sylvie.lacombe@univ-pau.fr

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, 1H NMR and ^{13}C NMR spectra, DSL results, FTIR spectra, pictures of NP in powder and in suspension, photophysical data of fluorescent NPs, calculations of the number of dye molecules and their intermolecular distance in the silica nanoparticle. See DOI: 10.1039/c7cp01333g

The main advantages of silica NPs are chemical inertness, transparency, porosity tuning insensitive to swelling or alterations with pH, good biocompatibility and easy functionalization of their surface.^{25,26} A silica matrix thus provides a stable chemical and mechanical environment for an encapsulated fluorophore, protecting it from external perturbations,²⁷ which is of special interest in bioimaging where NPs can be monitored by optical techniques both *in vitro* and *in vivo*.²⁸ Conversely, the PS is better grafted on the outer surface to favour sensitization and delivery of singlet oxygen. This implies that a functional group on the PS reacts with another functional group on the silica substrate. Among classical PSs, such as xanthene dyes, anthracene derivatives, porphyrins and phthalocyanins or aromatic ketones,^{7,29} the carboxylate moiety of commercial Rose Bengal is easily coupled to various substrates.^{30,31} Rose Bengal is a popular reference for singlet oxygen production in polar solvents such as in ACN or MeOH because of its high singlet oxygen quantum yield (Φ_{Δ} 0.5–0.8 in the visible region, λ_{abs} 550 nm). Its principal disadvantage is its susceptibility to photobleaching.

On the contrary, BODIPYs (base motif 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene) are better known for their photostability and high extinction coefficients in the visible region than for the sensitization of singlet oxygen.^{32,33} Here we exploit the versatility of BODIPY synthesis to produce a novel graftable sensitizer of singlet oxygen. Indeed, although BODIPY dyes usually exhibit negligible efficiency of triplet formation and high fluorescence quantum yields, the incorporation of heavy atoms (mainly iodine) directly to the BODIPY core enhances the spin-orbit coupling, thereby favouring intersystem crossing to the triplet state.^{5,32,34–37} BODIPYs can also be modified to introduce grafting functionality to various solid substrates *via* carboxylate or amino groups.

In this work, we compare Rose Bengal and two new lab-made BODIPYs when grafted to core-shell silica NPs, particularly singlet oxygen quantum yields (Φ_{Δ}) and NP aggregation due to surface modification. The coupling process was first optimized with commercial Rose Bengal (**RB1**) and further applied to the BODIPYs (Fig. 1) since to the best of our knowledge the grafting of BODIPYs on nanoparticles for singlet oxygen generation was up to now hardly investigated.^{38,39} In a second step, we describe core-shell NPs with dual activity, combining both imaging, by embedding fluorescent rhodamines in the core, and singlet oxygen production, by grafting singlet oxygen photosensitizers in the shell. We also show the importance of controlling Förster

resonance energy transfer (FRET) in such small particles. Combining two dyes in one particle can then achieve the contradictory aims of high fluorescence yield and high singlet oxygen sensitization with a single excitation wavelength.

Results and discussion

In this work, mesoporous silica nanoparticles were prepared according to the Stöber methodology based on the sol-gel process with an additional reactant added to the system, namely a surfactant:^{40,41} in the first step the core was synthesized through the mixture of an alkoxide in a water/alcohol solvent using ammonium hydroxide as a catalyst and CTAB (cetyl trimethylammonium bromide) surfactant. In a second step, addition of 3-aminopropyltrimethoxy-silane (APTMS) builds the shell containing amino groups for surface functionalization (Fig. 2).

For imaging applications, two highly fluorescent rhodamines (**Rh6G**, λ_{em} 530 nm and **Rh640**, λ_{em} 550 nm, Fig. 1) were introduced in the initial alcohol solvent of the core xerogel. The PS grafting process at the surface (shell) was first optimized with Rose Bengal (**RB1** and **RB2**) and implemented with alternative lab-made BODIPYs (**BDP1** and **BDP2**) (Fig. 1). Original synthesis schemes were used, based on the starting thioBODIPY, 3,5-dimethyl-8-methylthioBODIPY.⁴² The synthesis of **BDP1** with a carboxyphenyl group in *meso* position was achieved *via* Suzuki coupling of *p*-carboxyphenylboronic acid with thioBODIPY followed by iodination to yield the same compound as in.⁴³ **BDP2** was prepared in two steps by iodination of the thioBODIPY, followed by nucleophilic substitution of the thiomethyl group with (3-aminopropyl)triethoxysilane. Two grafting methods were evaluated: either a peptide coupling reaction between surface-NH₂ of the silica shell and PS containing a carboxylic group such as **RB1** or **BDP1** (**NP-RB1**, **NP-BDP1**) or direct polymerization of a PS containing a triethoxysilyl group (**RB2** or **BDP2**) on the surface OH-group of silica (**NP-RB2** or **NP-BDP2**) (Scheme S1, ESI†).

2.1. Characterization and optimization of the silica nanoparticles

The composition of the NPs was derived from XPS results (Table 1). XPS data confirmed the major contribution of SiO₂ and the relative atomic ratio of N atoms around 4% in the bare

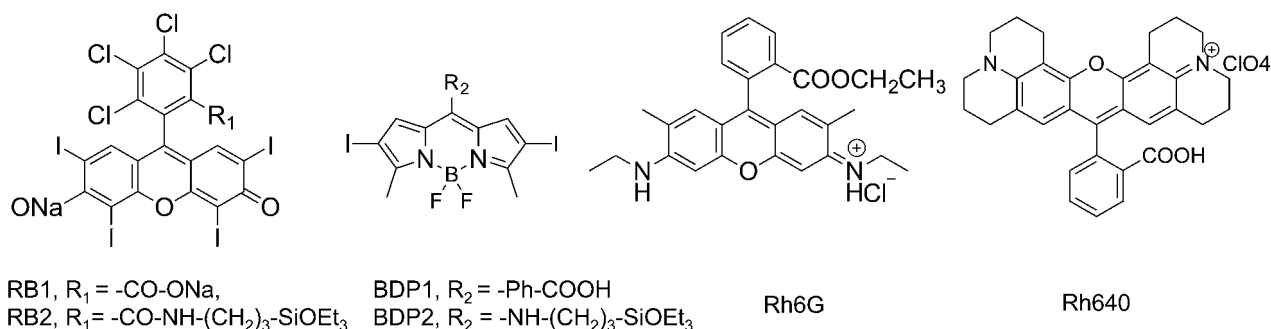


Fig. 1 Structure of the used dyes.

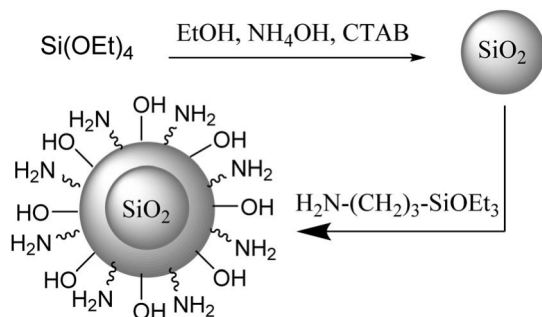


Fig. 2 Synthesis of the core-shell silica nanoparticles by modification of the Stöber method.

Table 1 Spectrophotometric estimation of the amount of grafted PS on silica NPs (suspensions in CHCl_3) and % atomic concentration on their surface from XPS results

Sample	PS amount ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	Meth. 2 ^a	% at concentration						
			C	O	N	Si	Cl ^b	F	I
NP	Meth. 1 ^a	Meth. 2 ^a	15	52	4.0	26	2.5	—	—
NP-BDP1	—	1.8	22	44	7	22	—	2.3	2.2
NP-BDP2	—	5.2	23	42	5.1	24	2.4	2.2	1.6
NP-RB1	8.0	—	—	—	—	—	—	—	—
NP-RB2	24	—	—	—	—	—	—	—	—

^a More details about method 1 and method 2 in Experimental section.

^b The presence of chlorine atoms in bare NP and NP-BDP2 (2.5% atomic ratio) is due to the washing of the nanoparticles by a diluted hydrochloric solution at the end of the synthesis, transforming the amino groups into ammonium chloride groups. For NP-RB1 and NP-BDP1, chlorine atoms were removed by addition of triethylamine.

particles. The presence of the I and F atoms, as well as the higher contribution of the C and N atoms on both NP-BDP1 and NP-BDP2, are indicative of the successful grafting of BDP.

IR-ATR of the grafted NP-RB1, NP-RB2 and NP-BDP1 confirmed the presence of amide I (around 1630 cm^{-1} , C=O stretch) and amide II bonds (around 1550 cm^{-1} , C-N stretch and N-H bend) (Fig. S2, ESI[†]).⁴⁴ Conversely, this amide bond is not present in NP-BDP2 since they are obtained by direct polymerization of BDP2 on OH groups of the silica surface.

According to Table 1 (more details in Experimental section), the amount of PS grafted on the silanol groups (NP-RB2 and NP-BDP2) is slightly higher than the PS grafted on the functional

NH_2 groups (NP-RB1 and NP-BDP1). This reflects the higher amount of silanol groups compared to active NH_2 groups.

The nanoparticles had diameters around 50 nm, homogeneously distributed according to the SEM image (Fig. 3 left) with a shell thickness around 10 nm (Fig. 3 middle). The mesoporous structure of the silica NP is also nicely observed by TEM (Fig. 3 right). TEM images also confirmed that the grafting process did not modify the spherical morphology and distribution, with particles size around 50 nm before and after grafting (Fig. S3, ESI[†]). Dynamic light scattering (DLS) measurements were performed to evaluate the NP size distribution, their dispersion and stability in solvents with different polarity such as water, ethanol and acetonitrile (Table S1 and Fig. S1, ESI[†]). The DLS measurements were done just after magnetic stirring of the NPs in a given solvent (t_0) and after one hour (t_1) without stirring.

Bare nanoparticles analyzed at t_0 showed only one distribution curve with similar hydrodynamic diameters in ethanol and water respectively ($212 \pm 13\text{ nm}$ and $257 \pm 54\text{ nm}$), indicating agglomeration of the NPs in these solvents. However, in ACN, the NP size distribution was considerably lower showing a better dispersion of NPs ($92 \pm 3\text{ nm}$). Nevertheless, important changes in the hydrodynamic diameter occurred after 1 hour without stirring; in ethanol higher aggregates were formed, while in water and ACN two different NP populations were obtained with larger aggregates together with better dispersed NPs (Table S1 and Fig. S1, ESI[†]). According to the DLS experiments, ACN was an appropriate solvent for the bare silica nanoparticles. The DLS results for the different grafted-NP in ACN and in CHCl_3 just after magnetic stirring (t_0) are included in Table S2 (ESI[†]). After the grafting process, depending both on the type of photosensitizer and on the grafting method, the stability of the suspension is greatly modified, as shown by the increase of the hydrodynamic diameter in ACN, in the order bare NP < NP-BDP1 < NP-BDP2 < NP-RB1. Generally speaking, BDP-grafted NPs are more stable in suspensions compared to RB-grafted NPs.

2.2. Photophysical properties and singlet oxygen production by PS grafted on NPs

Contrary to bare NPs, no suitable solvent was found to obtain stable nanoparticle suspension for NP-RB2, while in the less polar chloroform, NP-RB1 suspension was more stable (Fig. S3, ESI[†]).⁴⁵

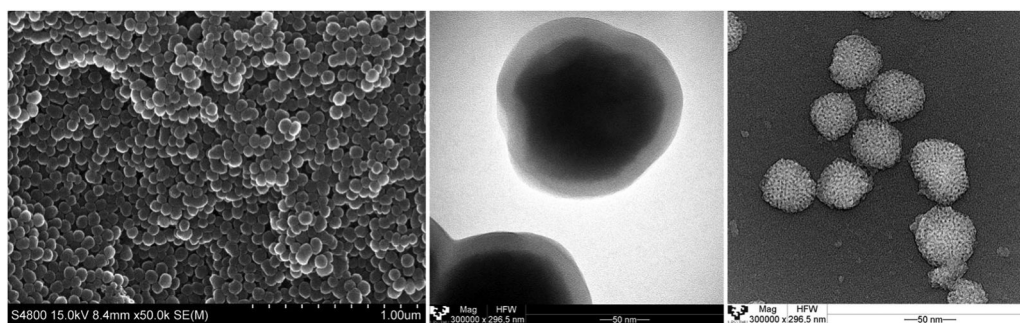


Fig. 3 (left) SEM images of silica NPs with around 50 nm size; (middle) TEM image of the Core-Shell Silica NP and (right) TEM image of the mesoporous structure of the silica NPs.

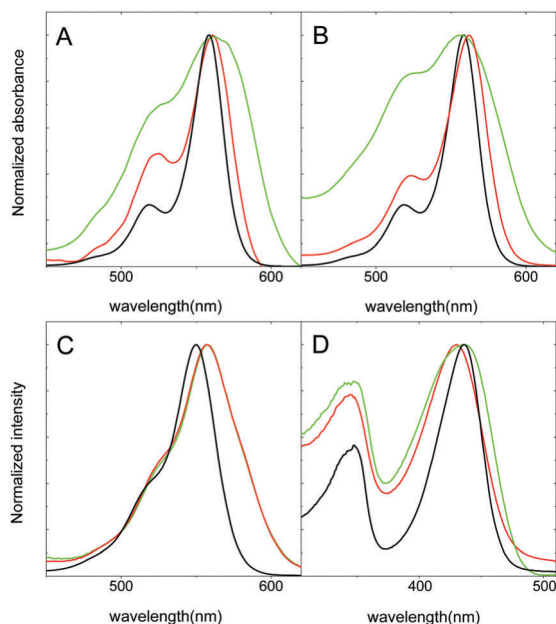


Fig. 4 (A) Absorption spectra in ACN of **NP-RB1** (red) and **NP-RB2** (green) and of RB in diluted solution (black), (B) absorption spectra in CHCl_3 of **NP-RB1** (red) and **NP-RB2** (green) (the spectra of RB in ACN solution (black) is also inserted for comparison), (C) absorption spectra of **BDP1** solution in ACN (black), **NP-BDP1** suspension in ACN (red), **NP-BDP1** suspension in CHCl_3 (green); (D) absorption spectra of **NP-BDP1** in ACN (red), in CHCl_3 (green) and of **BDP2** in THF solution (black).

We refer here to resistance against precipitation, not photostability. On the contrary, stable suspensions of **NP-BDP1** and **NP-BDP2** were obtained in both acetonitrile and chloroform. These data suggest significant surface modification on **NP-RB** samples, while surface modification was much less significant on **NP-BDP**. Contrary to bare NPs, fast precipitation of both NPs was observed in water.

All the absorption bands of NP-grafted PSs are slightly broader than in solution (Fig. 4).^{44,46} The absorption spectra of **NP-RB1** and **NP-RB2** show a main band centred at 561 nm with a shoulder around 514 nm, more prominent than in solution (Fig. 4A and B). On the other hand, the absorption spectra of **NP-BDP1** and **NP-BDP2** show no significant modification in any solvents (Fig. 4C and D).

At first sight, these observations are consistent with the well-known tendency of xanthene dyes (RB) to aggregate in concentrated or rigid media. Indeed this kind of spectral deformation is often interpreted as an indication of *e.g.* H-aggregation.^{29,44,47,48} Assuming purely random local fluctuations of the inter-dye molecule distances, from point to point on a NP, the classical Hertz distribution law in two dimensions implies significant fractions of paired molecules (see detailed calculations in ESI,† Section S4 and eqn (S1)–(S5)). However one must beware of artefacts in optically thick samples. This type of spectral shape, where a “new” shoulder is observed close in wavelength to an existing weak vibronic band is discussed in detail in ref. 49 and references therein. The observed spectral changes could be due to the influence of multiple scattering in the sample. The fact that these scattering effects are much less

Table 2 Photophysical data and quantum yield of singlet oxygen production of grafted nanoparticles compared with the corresponding dyes in ACN or CHCl_3 solutions and of dual **NP/R640-BDP1** and **NP/R6G-RB1** suspended in CHCl_3

	λ_{abs} (nm)	λ_{fl} (nm)	Φ_{fl}	Φ_{Δ}	
				ACN	CHCl_3
RB1	555	579	0.12	0.52 ^a	—
NP-RB1	561	580	0.08	0.14 ^b	0.27 ^c
NP-RB2	561	584	0.03	0.10 ^b	0.07 ^c
BDP1	550	578	0.03	0.66 ^b	—
NP-BDP1	560	580	≤ 0.01	0.33 ^b	0.37 ^c
BDP2	426	484	0.02	0.78 ^a	—
NP-BDP2	430	494	≤ 0.01	0.36 ^a	0.38 ^c
NP-Rh640	568	590	0.56	—	—
NP-Rh6G	530	550	0.30	—	—
NP/Rh640-BDP1	564	583	0.10	—	0.16 ^c
NP/Rh6G-RB1	561	580	0.20	—	0.25 ^c

^a Measured in our laboratory by direct method with phenalene as reference ($\Phi_{\Delta} = 1$ in ACN).⁵¹ ^b Reference RB in ACN ($\Phi_{\Delta} = 0.52$). ^c Reference 8-methylthio-2,6-diiodoBODIPY, **2I-ThioBDP** in CHCl_3 ($\Phi_{\Delta} = 0.85$).³⁵

severe in **NP-BDP** samples is in agreement with their already mentioned more stable suspensions (Table S2 and Fig. S4, ESI†) and suggests that dye-mediated NP surface modification controls particle aggregation, hence scattering and the effective optical path length and finally the shape of the spectra. Unfortunately the small amounts of available NPs precluded further investigating these effects.

Note here that in the case of **NP-RB**, the dye-mediated agglomeration of NPs not only modifies the absorption spectra but also explains the reduced singlet oxygen generation (Table 2). Nonetheless, a higher singlet oxygen quantum yield was obtained with **NP-RB1** in CHCl_3 suspension ($\Phi_{\Delta} = 0.27$, Fig. S5, ESI†) relative to ACN ($\Phi_{\Delta} = 0.14$, Fig. S5, ESI†), likely as a consequence of the better stability of the chloroform suspension compared to **NP-RB2** (singlet oxygen values lower than 0.10). These results emphasize the importance of controlling the agglomeration of the NP-grafted photosensitizers. It is thus of crucial importance to obtain stable nanoparticle suspensions to obtain good singlet oxygen production for future implementation.

For the same reason, higher singlet oxygen quantum yields were obtained with **NP-BDP**, which remain stable in ACN and CHCl_3 suspensions (0.33 and 0.37 for **NP-BDP1**, 0.36 and 0.38 for **NP-BDP2**, respectively, Fig. S5, ESI†). These results are in agreement with the absorption spectra, indicating that both **NP-BDPs** are much less agglomerated. Thus, by using these BODIPYs as grafted PS, the range of solvent polarities suitable for stable NP suspensions is wider than with RB, leading to higher singlet oxygen quantum yields (although lower than with the corresponding BDP in solution, Table 2).³⁵ These results are in agreement with previous data on singlet oxygen detection with NPs containing a covalently encapsulated BODIPY similar to **BDP1** (with four methyl groups on the indacene core) in toluene suspension. However no singlet oxygen quantum yield was measured in this earlier study.⁵⁰ Triplet quantum yields would in general be a very useful complement to the singlet quantum yields but were not achievable within

the scope of this paper or, apparently, in the literature on this kind of systems. It is to be hoped that future work in this field will address this point.^{35,38,50}

2.3. NPs with dual functionality

With a view to tracing the particles (environmental tracing, recovery or bio-imaging), a fluorescent dye (**Rh6G** or **Rh640**) was embedded in the silica nanoparticle. In order to optimize the fluorescent properties of the rhodamine core, different concentrations of **Rh6G** in the alcohol of the sol-gel synthesis were checked in the range of 10^{-2} – 5.0×10^{-5} M. The dye encapsulation did not modify the NP size, morphology and polydispersity (Fig. S6, ESI†). According to the photophysical properties of the fluorescent nanoparticles thus obtained (Table S3 and Fig. S7, S8 in ESI†), the optimum concentration of rhodamines in the gel was about 5×10^{-4} M, achieving a dye loading in the core around $1 \mu\text{mol g}^{-1}$ (Table S3, ESI†). As already reported, the fluorescence emission was higher at low dye loading.^{22,52} More importantly, the fluorescence quantum yields of the powders ($\Phi_{\text{flu}} = 0.30$ and 0.52 for **Rh6G-NP** and **Rh640-NP**, respectively), although lower than that of the dyes in solution (Table S3 in ESI†), are high enough for detection under conventional fluorescence microscopes and therefore adequate for bio-imaging (Fig. S7D and E, ESI†).

Two different strategies were designed to combine the fluorescent dye with the photosensitizer in the same NP: (i) different absorbance range (NP noted **NP/Rh640-BDP2**) in order to selectively activate the different actions (fluorescence

under green excitation and singlet oxygen production under blue light) by using different wavelengths; (ii) similar absorption range for both dyes (NP noted **NP/Rh6G-RB1** and **NP/Rh640-BDP1**) in order to use only one excitation light to trigger both functions (Fig. 5).

The absorption spectra of **NP/Rh640-BDP2** in chloroform suspension (Fig. 6) show the characteristic bands of both dyes at 438 nm (**BDP2**) and 572 nm (**Rh640**). The **BDP2** absorption band is around 10 times more intense than that of **Rh640**, indicating a higher amount of the photosensitizer on the surface with respect to the fluorescent dye in the core, in agreement with the estimated concentration for each dye (5.2 and $0.67 \mu\text{mol g}^{-1}$, Table 1 and Table S3, ESI†). The emission band of **Rh640** at 590 nm is also observed upon direct excitation of **BDP2** ($\lambda_{\text{ex}} = 440$ nm) where the absorbance of the **Rh640** is practically negligible. In line with this observation, the contribution of the **BDP2** chromophore is also clearly seen in the excitation spectrum of **NP/Rh640-BDP2**, at the emission wavelength of **Rh640** (575 nm) (Fig. 6C). Moreover, the fluorescence decay of **BDP2** is faster in presence of **Rh640** (Fig. 6D). All these data confirm that the excited state of **Rh640** is populated by a Förster Resonance Energy Transfer process (FRET) from **BDP2** to **Rh640**. The FRET is a consequence of the overlapping between the fluorescence band of **BDP2** (donor) and the absorption band of **Rh640** (acceptor) and its efficiency depends on the distance between them, which is typically in the range of 1–10 nm.⁵³ Indeed, the thickness of the shell, around 10 nm, allows FRET process from the **BDP2** at the external surface to the fluorescent dye in the core of the silica nanoparticles. However, the FRET reduces in the singlet oxygen quantum yield of **NP/Rh640-BDP2**: it is practically negligible due to a reduced intersystem crossing process from the singlet excited state of **BDP2** to its triplet state in favour of energy transfer process from the singlet excited state of **BDP2** to the singlet excited state of **R640**.

When combining the photosensitizer and the fluorescent dye with similar adsorption range in **NP/Rh640-BDP1** and **NP/Rh6G-RB1**, individual contributions in the absorption spectra are poorly distinguished. In the case of **NP/Rh640-BDP1**, the maximum absorption falls between those of both dyes (Fig. 7 and Table S2, ESI†), indicative of the presence of both chromophores,

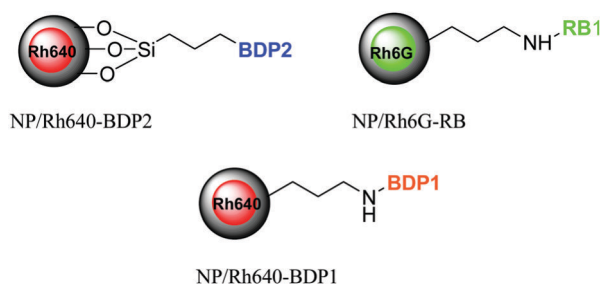


Fig. 5 Scheme of the various NPs with dual functionalities.

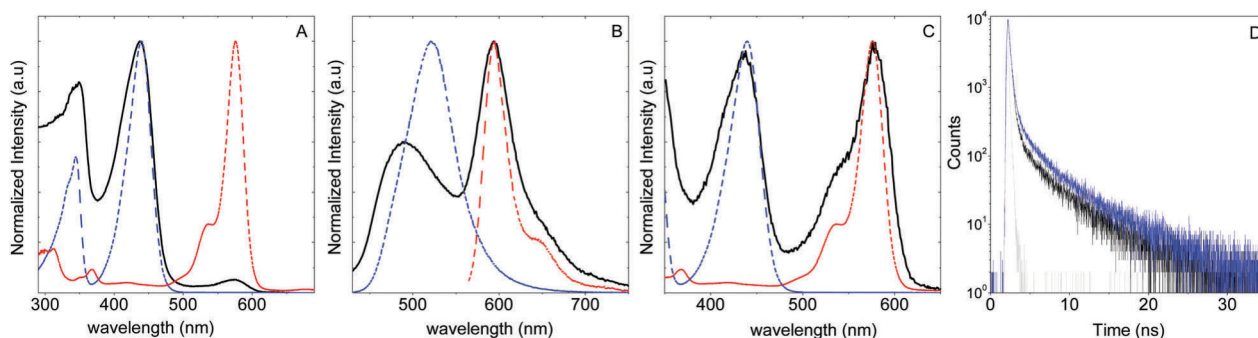


Fig. 6 (A) Absorption spectra and (B) fluorescence spectra of **NP/Rh640-BDP2** with $\lambda_{\text{ex}} = 440$ nm (black) in CHCl_3 . **BDP2** (blue dotted lines) and **Rh640** (red dotted lines) are inserted; (C) excitation spectra of **NP/Rh640-BDP2** suspension in CHCl_3 at $\lambda_{\text{em}} = 575$ nm (black), and the absorption spectra of **BDP2** in ACN solution (blue dotted line) and **Rh640** in EtOH solution (red dotted line). (D) Fluorescence decay curves of **NP/BDP2** (blue) and **NP/Rh640-BDP2** (black) upon 400 nm and 490 nm emission wavelength.

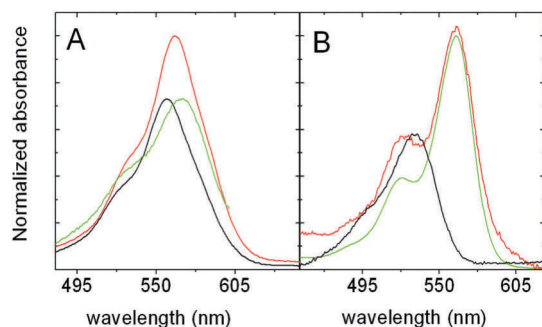


Fig. 7 (A) Absorption spectra in CHCl_3 of: (A) **NP/Rh640-BDP1** (red), **NP-BDP1** (black) and **NP-Rh640** (green), and (B) **NP/Rh6G-RB1** (red), **NP-Rh6G** (black) and **NP-RB1** (green).

Rh640 ($1.0 \mu\text{mol g}^{-1}$) and **BDP1** ($1.8 \mu\text{mol g}^{-1}$). On the other hand, for **NP/Rh6G-RB1**, the contribution of **Rh6G** appears in the stronger shoulder at 520 nm compared to **NP/RB1** (Fig. 7B). The estimated amount of **Rh6G** ($0.67 \mu\text{mol g}^{-1}$, Table S2, ESI[†]) is about 5 times less than **RB1** ($3.3 \mu\text{mol g}^{-1}$, Table 1) grafted on the external surface.

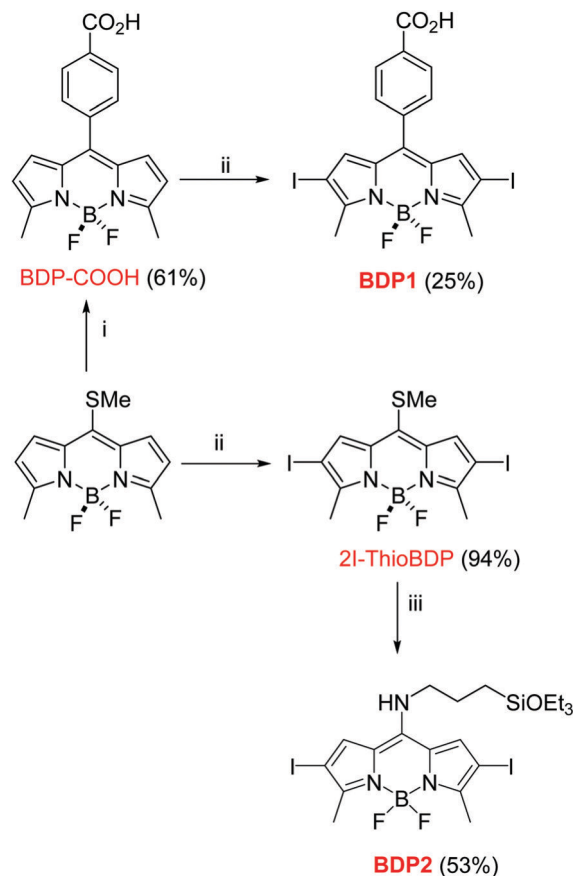
Importantly, **NP/Rh640-BDP1** and **NP/Rh6G-RB1** achieve a balance between the singlet oxygen quantum yield and the fluorescence quantum yields (Table 2). Particularly, **NP/Rh640-BDP1** has a fluorescence quantum yield around 0.10 ($\Phi_{\text{fl}} = 0.56$ for **NP-Rh640**) together with a singlet oxygen quantum yield of 0.16 ($\Phi_{\Delta} = 0.37$ for **NP-BDP1**). Even better, **NP/Rh6G-RB1** has a fluorescence quantum yield around 0.20 ($\Phi_{\text{fl}} = 0.30$ for **NP-Rh6G**) with a relatively high singlet oxygen quantum yield of 0.25 ($\Phi_{\Delta} = 0.27$ for **NP-RB1**).

Therefore, the combination of two dyes with complementary actions (high fluorescence *vs.* high singlet oxygen production) but with overlapping absorption bands produced samples with dual functionality, which could be interesting for bio-imaging and PDT. Other combinations of chromophores can be combined with the aim of optimizing the dual action of NPs. The difficulty is reconciling the dual activity with the constraints of energy transfer. Earlier solutions to this problem required two excitation wavelengths. Zhang *et al.* designed dual core-shell nanoparticles embedding a fluorescent dye in the core (fluorescein isothiocyanate, FITC) and a PS (hematoporphyrin, HP) in the shell.⁵⁴ In their case, the dual functionality in water suspensions was obtained using different triggering excitation light: 488 nm for fluorescence emission and 633 nm for singlet oxygen production. Estevao *et al.*, obtained dual functionality in aqueous suspensions of core-shell nanoparticles containing fluorescent rhodamine B in the core and verteporphin in the shell as PS for singlet oxygen production, triggered by two distinct excitation wavelength (520 and 690 nm respectively).²²

Experimental

3.1. Synthesis of BDPs

Materials and methods. All starting materials and reagents were commercially obtained, unless indicated otherwise, and used without further purifications. Common solvents were dried



Conditions Reaction: i) $p\text{-CO}_2\text{H-C}_6\text{H}_4\text{-B(OH)}_2$, CuTc, 2.5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 7.5% TFP, THF, 55 °C; ii) NCS, NaI, AcOH, r.t; iii) $\text{H}_2\text{N(CH}_2)_3\text{-SiOEt}_3$, $\text{CH}_3\text{CN/CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), r.t.

Scheme 1 Synthesis of BODIPYs **BDP1** and **BDP2**.

and distilled by standard procedures. Flash chromatography was performed using silica gel (230–400 mesh). NMR spectra were recorded at 20 °C in CDCl_3 . ^1H chemical shifts are dated in ppm relative to tetramethylsilane ($\delta = 0.00$ ppm) as internal standards. ^{13}C chemical shifts are dated in ppm with CDCl_3 ($\delta = 77.03$ ppm) as the internal standard. DEPT 135 experiment was used to assign the type of carbon nucleus (C *vs.* CH *vs.* CH_2 *vs.* CH_3). FTIR spectra were obtained from neat samples using the ATR technique. High-resolution mass spectrometry (HRMS) was performed using the EI technique. All the chemicals were purchased from Sigma-Aldrich, except **BDP1** and **BDP2** whose synthesis is show in Scheme 1. Detailed experimental procedures are given below. See the ESI[†] for the NMR spectra.

Synthesis of BDP1

Synthesis of BDP-COOH. Schlenk tube equipped with a stir bar was loaded with 3,5-dimethyl-8-methylthioBODIPY (100.0 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.), p -carboxyphenylboronic acid (187.1 mg, 1.13 mmol, 3.0 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.6 mg, 0.009 mmol, 2.5 mol%), tri-2-furylphosphine (6.5 mg, 0.028 mmol, 7.5 mol%), CuTc (214.2 mg, 1.13 mmol, 3.0 equiv.) and dry THF (0.03 M). The mixture was bubbled with N_2 for 5 min. The Schlenk tube was then immersed in a preheated oil bath at 55 °C. The oil bath was removed after the starting material was consumed (90 min). After the mixture reached room temperature, the crude material was

absorbed in silica gel, the solvent evaporated *in vacuo*, and the product was purified by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes as eluent. The desired product was obtained as a dark red solid (77.6 mg, 0.228 mmol, 61%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 2.66 (s, 6H) ppm.⁴³

Synthesis of BDP1. To a solution of 8-*p*-carboxyphenyl-3,5-dimethylBODIPY (**BDP-COOH**) (45.4 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (6 mL) was added dropwise a solution of *N*-chlorosuccinimide (48.0 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) and NaI (54 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) in 4 mL of acetic acid. The reaction mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC (EtOAc:hexane:acetic acid (15:84.5:0.5)). The reaction was stirred for 45 minutes. The crude material was neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 in water and the product was extracted with CH_2Cl_2 (2×50 mL) and washed with water (2×25 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×100 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and the volatiles were removed *in vacuo* and the product was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexanes/acetic acid (30:69:1) as eluent. The desired product was obtained as a red waxy solid (0.02 mg, 0.034 mmol, 25%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 2.56 (s, 6H) ppm.³⁰

Synthesis of BDP2

Synthesis of 2,6-diiodo-3,5-dimethyl-8-methylthioBODIPY (2I-ThioBDP). To a solution of 3,5-dimethyl-8-methylthioBODIPY⁴² (32.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (2 mL) was added dropwise a solution of *N*-chlorosuccinimide (48.0 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) and NaI (54 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) in 2 mL of acetic acid. The reaction mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC (EtOAc:hexane: (15:85)). The reaction was stirred for 30 minutes. The crude material was neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 in water and the product was extracted with ethyl ether (3×15 mL) and washed with water (4×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and the volatiles were removed *in vacuo* and the product was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (2:8) as eluent. The desired product was obtained as green crystals (58.6 mg, 0.113 mmol, 94%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.61 (s, 6H) ppm.⁵⁵

Synthesis of BDP2. To a solution of 2I-ThioBDP (58.6 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH_3CN (5 mL) and CH_2Cl_2 (5 mL) was added dropwise (3-aminopropyl)triethoxysilane (0.04 mL, 0.17 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere at room temperature and the resulting mixture was stirred for 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 10% aqueous HCl solution and water, dried over MgSO_4 , filtered, and the volatiles were removed *in vacuo* and the product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ CH_2Cl_2 (5:5) as eluent. The desired product was obtained as a yellow solid (41.4 mg, 0.06 mmol, 53%). M.p. 130.8–131.6 °C. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3)

δ 7.13 (broad s, 2H, 2CH), 6.93 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, NH), 3.88 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H, 3 CH_2), 3.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, N CH_2), 2.56 (s, 6H, 2 CH_3), 1.97 (quint, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H, 3 CH_3), 0.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, Si CH_2) ppm. ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 129.7, 124.2 (CH), 121.1, 71.8 (C-I), 58.9 (CH₂), 49.3 (CH₂), 22.1 (CH₂), 18.3 (CH₃), 14.5 (CH₃), 7.9 (CH₂) ppm. FTIR ν 3309, 2922, 2853, 1719, 1583, 1556, 1465, 1369, 1282, 1164, 1080, 960, 794 cm^{-1} . HRMS m/z 691.0203 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$: 691.0207).

3.2. Synthesis of the core-shell nanoparticles

First, 0.1 g of CTAB was dissolved in 50 mL of NH_4OH at 60 °C. When CTAB was dissolved, 0.8 mL TEOS (0.2 M in EtOH) was added. After 5 h with vigorous stirring at 60 °C, 0.8 mL of TEOS (1 M in EtOH, 0.8 mmol) and 0.8 mL of an APTMS solution (12% v/v in EtOH, 0.007 mmol) were added and left 24 h more at 60 °C (Fig. 2).

For bioimaging, Rhodamine dyes (10^{-2} to 5.0×10^{-5} M) were directly added to the synthesis gel. After 24 h, the temperature was decreased to 20 °C and the mixture was left with vigorous stirring for 12 h more. The NPs were collected by centrifugation of the NP suspension at 12 000 rpm at room temperature for 10 min. The collected solid was washed three times in a mixture of MilliQ water/EtOH and a fourth time with EtOH only. The surfactant was removed by stirring the NPs with concentrated HCl in EtOH for 12 h. The NPs were collected by filtration.

The nanoparticles will be denoted NP (without embedded Rhodamine), NP-Rh6G-*x* (with *x* the number of μmole of Rh6G/g of xerogel) or NP-Rh640 depending on the Rhodamine used. The amount of dye embedded into the NP “core” was estimated photometrically, by dissolving the silica matrix with KOH.

3.3. Grafting of photosensitizers on the NP surface through NH_2 groups (NP-RB1 and NP-BDP1)

RB1 (3×10^{-2} mmol) was first dissolved in dry THF (20 mL). Then *N*-hydroxysuccinimide (NHS, 0.49 mmol) and *N*-(3-(dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide) (EDC, 0.46 mmol) was added to activate the carboxylic groups of the PS.^{31,55} After 1 hour stirring under argon at RT, dry NP (40 mg) and triethyl amine (TEA, 3.6×10^{-2} mol) were added. The reactants were stirred for 3 hours. Next, grafted NPs were washed with THF until the supernatant was completely colorless and collected by filtration (Scheme S1, ESI†). However, since BDP1 decomposed under these conditions, an alternative synthesis was performed using as reactant ethyl chloroformate (Acros) and TEA. First the PS (0.027 mmol) was dissolved in dry THF (25 mL) and ethyl chloroformate (1.6×10^{-4} mol, 15 μL) and TEA (1.6×10^{-4} mol, 22 μL) were added drop by drop. The reaction was carried out under argon at 0 °C for 30 minutes. Then, the NPs were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The NPs were washed with THF until the supernatant was completely clear and collected by filtration.

3.4. Grafting of PS on NP surface through OH groups (NP-RB2 and NP-BDP2)

Grafting of RB2 on surface silanols (NP-RB2). First, RB1 (6×10^{-3} mmol) was dissolved in dry THF (20 mL) and then

NHS (0.14 mmol) and EDC (0.1 mmol) was added. After 1 h stirring under argon, APTMS (2.8×10^{-2} mmol) was added to get **RB2** within 30 minutes. Immediately the NPs (15 mg) were added and the reaction mixture was stirred for 3 h. The grafted **NP-RB2** were washed with THF until the supernatant was completely colorless and collected by filtration, (Scheme S1, ESI†).

3.5. Grafting of BDP2 on surface silanols (NP-BDP2)

BDP2 (5.1×10^{-2} mmol) was dissolved in dry THF (20 mL) under argon. Then NPs (28 mg) were added and the reaction mixture was stirred for 3 h. Immediately the NPs were washed with THF until the supernatant was completely clean and collected by filtration (Scheme S1, ESI†). For NPs with dual properties, the synthesis procedures described above were combined (embedding rhodamine in the core and grafting different PS in the shell).

3.6. Characterization

The size, shape and morphology of the silica nanoparticles were characterized by scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM). SEM images were recorded on a JEOL JSM-6400 and TEM images were produced on a Philips SuperTwin CM200 at 200 kV. The nanoparticle size distribution was analyzed with ImageJ software. Dynamic light scattering (DLS) was used to estimate the NP size in suspension (Malvern Zetasizer Nano ZS with Helium-Neon ($\lambda = 633$ nm) laser).

The elements at the sub-surface of the mesoporous silica nanoparticles were analysed by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS, SPECS equipment). The measurements were carried out by wide scan: energy step 0.1 eV, dwell time 0.1 s, pass energy 30 eV with 90° of electron exit angle. IR-ATR spectra were recorded on a IRAffinity-1S Shimadzu spectrometer in a $4000\text{--}400$ cm^{-1} range. The silica nanoparticle absorption spectra were recorded on a UV-Vis-NIR spectrophotometer (Cary 7000) with two lamps (halogen lamp for the Vis-IR region and deuterium lamp for the UV region), a double monochromator (Littrow) and double diffraction grating 1200 lines per mm and an integrating sphere (Internal DRA 900).

The total amount of grafted PS was evaluated by two different approaches: (1) by dissolving the silica nanoparticles in tetrabutylammonium fluoride salt (Meth. 1 in Table 1) or (2) by the photometric reading of a previously weighed amount of grafted nanoparticles in suspension, assuming the same molar extinction of the PS in the NP and in solution (Meth. 2 in Table 1). The first method is more accurate, since in the second approach very stable suspensions are required because the aggregation and/or flocculation of the nanoparticles will induce an under-estimation of the absorbance and consequently of the dye concentration. Accordingly the first method was applied to **NP-RB1** and **NP-RB2** since the BDP chromophores were decomposed in **NP-BDP1** and **NP-BDP2** after this treatment. Therefore, the BDP loading was estimated by method 2 for these latter samples since they gave relatively stable suspensions.

The fluorescence and singlet oxygen measurements were recorded with an Edinburgh spectrofluorimeter (FLSP920 model) equipped with a 450 W xenon lamp. The fluorescence spectra were corrected for the wavelength dependence of the detector

sensitivity. Radiative decay curves were recorded with time-correlated single-photon counting (Edinburgh Instruments, model FL920) using a microchannel plate detector (Hamamatsu C4878) with picosecond time resolution. The singlet oxygen quantum yields were determined by direct measurement of the luminescence at 1270 nm with a NIR detector integrated in the spectrofluorimeter (InGaAs detector, Hamamatsu G8605-23) using as reference **RB1** in ACN and the already described 8-methylthio-2,6-diiodo BODIPY (2I-Thio-BDP) in CHCl_3 .²⁹

Conclusions

Spherical core-shell silica NPs with an external surface functionalized by amino groups and with an average size around 50 nm have been synthesized. The external surface was grafted with commercial (Rose Bengal) or novel lab-made PSs (BODIPY). Accurate determinations showed that good singlet oxygen quantum yields ($\Phi_\Delta \sim 0.35\text{--}0.40$) were obtained in acetonitrile and chloroform with novel halogenated BODIPY grafted to the external shell of silica. Such quantum yields are globally much higher than those of similar NPs using grafted RB as PS ($\Phi_\Delta \sim 0.10\text{--}0.27$). These results were related to the agglomeration of NPs, which depends both on the type of photosensitizer and on the grafting method. We thus confirm that the use of BODIPYs as photosensitizers may offer a good alternative to commercial RB. Advantages are a lower tendency to agglomerate NPs, their good quantum yield of singlet oxygen production, together with their easy functionalization in order to tune their photophysical properties and the possibility of grafting on various substrates.

Encapsulation of fluorescent rhodamines in the core at an optimal concentration led to good fluorescence quantum yields ($\Phi_f \geq 0.3$), which allowed their tracking by fluorescence microscopy. Finally, combining complementary actions under the same excitation light, namely a fluorescent rhodamine in the core and a sensitizer with an overlapping absorption band in the shell, NPs with dual functionality were obtained ($\Phi_f 0.10\text{--}0.20$, $\Phi_\Delta 0.16\text{--}0.25$). The results also show that efficient FRET is possible in such NPs when combining a fluorescent dye in the core and a PS grafted in the shell, due to the very close proximity of the dyes. This FRET process is strongly detrimental to singlet oxygen production.

Fine tuning of singlet oxygen production, fluorescence emission or alternatively of FRET process efficiency is thus necessary and possible by proper choice of the dyes, of their concentration inside and on the NPs, and of the grafting method.

This study emphasizes the importance of the NP suspension stability to accurately address the determination of their photophysical properties. The next step of this work is improving the stability of the NP suspensions in water for *in vitro* phototoxicity experiments.

Acknowledgements

The authors thank the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, MINECO, (MAT 2014-51937-C3-3, MAT 2014-51937-C3-2

and MAT2015-68837-REDT) and Basque Government (IT912-16) for funding this research. V. M. M. acknowledge Ministerio de Economía y Competitividad MINECO for 'Ramón y Cajal' contract (RYC-2011-09505). N. E. E. acknowledges Universidad del País Vasco (UPV-EHU) for a predoctoral contract and Université de Pau et Pays de l'Adour (UPPA) together with UPV-EHU for a co-advised doctoral grant. E. P.-C. wishes to thank CONACyT (Grants 129572 and 123732).

Notes and references

- 1 A. A. Ghogare and A. Greer, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 9994–10034.
- 2 K. Zhang, Z. Vobecka, K. Tauer, M. Antonietti and F. Vilela, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 11158–11160.
- 3 J. Shen, R. Steinbach, J. M. Tobin, M. Mouro Nakata, M. Bower, M. R. S. McCoustra, H. Bridle, V. Arrighi and F. Vilela, *Appl. Catal., B*, 2016, **193**, 226–233.
- 4 S. G. Awuah and Y. You, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 11169.
- 5 A. Kamkaew, S. H. Lim, H. B. Lee, L. V. Kiew, L. Y. Chung and K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 77–88.
- 6 H. Abrahamse and M. R. Hamblin, *Biochem. J.*, 2016, **473**, 347–364.
- 7 S. Lacombe and T. Pigot, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, **6**, 1571–1592.
- 8 S. S. Lucky, K. C. Soo and Y. Zhang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 1990–2042.
- 9 K. K. Cotí, M. E. Belowich, M. Liong, M. W. Ambrogio, Y. A. Lau, H. A. Khatib, J. I. Zink, N. M. Khashab and J. F. Stoddart, *Nanoscale*, 2009, **1**, 16–39.
- 10 Y. Wang, Q. Zhao, N. Han, L. Bai, J. Li, J. Liu, E. Che, L. Hu, Q. Zhang, T. Jiang and S. Wang, *Nanomed. Nanotech. Biol. Med.*, 2015, **11**, 313–327.
- 11 V. Mamaeva, C. Sahlgren and M. Lindén, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2013, **65**, 689–702.
- 12 P. Couleaud, V. Morosini, C. Frochot, S. Richeter, L. Raehm and J.-O. Durand, *Nanoscale*, 2010, **2**, 1083–1095.
- 13 L. Zhou, W. Wang, S. H. Wei, Y. Y. Feng, J. H. Zhou, J. H. Liu and J. Shen, *J. Porous Mater.*, 2010, **18**, 517–522.
- 14 H. Liu, Y. Yang, A. Wang, M. Han, W. Cui and J. Li, *Adv. Funct. Mater.*, 2016, **26**, 2561–2570.
- 15 I. Roy, T. Y. Ohulchanskyy, H. E. Pudavar, E. J. Bergey, A. R. Oseroff, J. Morgan, T. J. Dougherty and P. N. Prasad, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 7860–7865.
- 16 T. Y. Ohulchanskyy, I. Roy, L. N. Goswami, Y. Chen, E. J. Bergey, R. K. Pandey, A. R. Oseroff and P. N. Prasad, *Nano Lett.*, 2007, **7**, 2835–2842.
- 17 Y.-S. Lin, C.-P. Tsai, H.-Y. Huang, C.-T. Kuo, Y. Hung, D.-M. Huang, Y.-C. Chen and C.-Y. Mou, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 4570–4573.
- 18 E. Rampazzo, S. Bonacchi, D. Genovese, R. Juris, M. Sgarzi, M. Montalti, L. Prodi, N. Zaccheroni, G. Tomaselli, S. Gentile, C. Satriano and E. Rizzarelli, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 13429–13432.
- 19 E. Rampazzo, S. Bonacchi, D. Genovese, R. Juris, M. Montalti, V. Paterlini, N. Zaccheroni, C. Dumas-Verdes, G. Clavier, R. Méallet-Renault and L. Prodi, *J. Phys. Chem. C*, 2014, **118**, 9261–9267.
- 20 M. Galli, E. Moschini, M. V. Dozzi, P. Arosio, M. Panigati, L. D'Alfonso, P. Mantecca, A. Lascialfari, G. D'Alfonso and D. Maggioni, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 38521–38532.
- 21 K. K. Ng and G. Zheng, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 11012–11042.
- 22 B. M. Estevão, I. Miletto, L. Marchese and E. Gianotti, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 9042–9052.
- 23 T. Zhang, H. Lin, L. Cui, N. An, R. Tong, Y. Chen, C. Yang, X. Li, J. Liu and F. Qu, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, 1206–1213.
- 24 H. Wang, R. Han, L. Yang, J. Shi, Z. Liu, Y. Hu, Y. Wang, S. Liu and Y. Gan, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, **8**, 4416–4423.
- 25 M. A. Malvindi, V. Brunetti, G. Vecchio, A. Galeone, R. Cingolani and P. P. Pompa, *Nanoscale*, 2012, **4**, 486.
- 26 J. E. Lee, N. Lee, T. Kim, J. Kim and T. Hyeon, *Acc. Chem. Res.*, 2011, **44**, 893–902.
- 27 H. Ow, D. R. Larson, M. Srivastava, B. A. Baird, W. W. Webb and U. Wiesnert, *Nano Lett.*, 2005, **5**, 113–117.
- 28 S. Luo, E. Zhang, Y. Su, T. Cheng and C. Shi, *Biomaterials*, 2011, **32**, 7127–7138.
- 29 M. C. DeRosa and R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **233–234**, 351–371.
- 30 J. Paczkowski and D. C. Neckers, *J. Photochem.*, 1986, **35**, 283–287.
- 31 F. Ronzani, N. Costarramone, S. Blanc, A. K. Benabbou, M. Le Behec, T. Pigot, M. Oelgemöller and S. Lacombe, *J. Catal.*, 2013, **303**, 164–174.
- 32 T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa and T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12162–12163.
- 33 G. Ulrich, R. Ziessel and A. Harriman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 1184–1201.
- 34 J. Zhao, W. Wu, J. Sun and S. Guo, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5323–5351.
- 35 N. Epelde-Elezcano, V. Martínez-Martínez, E. Peña-Cabrera, C. F. A. Gómez-Durán, I. L. Arbeloa and S. Lacombe, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 41991–41998.
- 36 B. Kim, B. Sui, X. Yue, S. Tang, M. G. Tichy and K. D. Belfield, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 25–28.
- 37 A. J. Sánchez-Arroyo, E. Palao, A. R. Agarrabeitia, M. J. Ortiz and D. García-Fresnadillo, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **19**, 69–72.
- 38 Q. Zhang, Y. Cai, X.-J. Wang, J.-L. Xu, Z. Ye, S. Wang, P. H. Seeberger and J. Yin, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, **8**, 33405–33411.
- 39 L. Huang, Z. Li, Y. Zhao, Y. Zhang, S. Wu, J. Zhao and G. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 14586–14591.
- 40 V. Valtchev and L. Tosheva, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 6734–6760.
- 41 F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell and M. Fröba, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 3216–3251.
- 42 T. V. Goud, A. Tutar and J. F. Biellmann, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 5084–5091.
- 43 S. Kolemen, O. A. Bozdemir, Y. Cakmak, G. Barin, S. Erten-Ela, M. Marszalek, J.-H. Yum, S. M. Zakeeruddin, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel and E. U. Akkaya, *Chem. Sci.*, 2011, **2**, 949–954.

- 44 B. Martins Estevão, F. Cucinotta, N. Hioka, M. Cossi, M. Argeri, G. Paul, L. Marchese and E. Gianotti, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 26804–26812.
- 45 D. Magde, G. E. Rojas and P. G. Seybold, *Photochem. Photobiol.*, 1999, **70**, 737–744.
- 46 S. Guo, H. Zhang, L. Huang, Z. Guo, G. Xiong and J. Zhao, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 8689–8691.
- 47 A. Uppal, B. Jain, P. K. Gupta and K. Das, *Photochem. Photobiol.*, 2011, **87**, 1146–1151.
- 48 E. Gianotti, B. MartinsEstevão, F. Cucinotta, N. Hioka, M. Rizzi, F. Renò and L. Marchese, *Chem. – Eur. J.*, 2014, 10921–10925.
- 49 P.-A. Cazade, P. Bordat, S. Blanc, I. Baraille and R. Brown, *Langmuir*, 2008, **24**, 2252–2257.
- 50 Z. Wang, X. Hong, S. Zong, C. Tang, Y. Cui and Q. Zheng, *Sci. Rep.*, 2015, **5**, 12602.
- 51 C. G. Martínez, A. Neuner, C. Martí, S. Nonell, A. M. Braun and E. Oliveros, *Helv. Chim. Acta*, 2003, **86**, 384–397.
- 52 A. Sève, P. Couleaud, F. Lux, O. Tillement, P. Arnoux, J.-C. André and C. Frochot, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2012, **11**, 803.
- 53 J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, Baltimore, USA, 3rd edn, 1999.
- 54 R. Zhang, C. Wu, L. Tong, B. Tang and Q.-H. Xu, *Langmuir*, 2009, **25**, 10153–10158.
- 55 S.-H. Cheng, C.-H. Lee, C.-S. Yang, F.-G. Tseng, C.-Y. Mou and L.-W. Lo, *J. Mater. Chem.*, 2009, **19**, 1252–1257.



Colorantes artificiales en alimentos Synthetic dyes in food stuff

José Luis Belmonte Vázquez,* Ismael Javier Arroyo Córdoba,* Miguel A. Vázquez Guevara, David Cruz Cruz, Eduardo Peña Cabrera.
Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta, S/N, Guanajuato Gto. 36050, México.

*e-mail: jl.belmontevazquez@ugto.mx, ij.arroyocordoba@ugto.mx

Abstract

In this article the description of 10 most useful synthetic dyes as additive in food industry is presented. The definition of additive is given by the FDA (Food and Drug Administration), it refers to any reagent, dye, pigment or any other substance that could impart color to food, cosmetics, drugs or human body. Dyes are additives of great importance and give information about the product that is relevant to consumers, as product maturity or freshness. The color of foodstuff can dictate if the product can be successful in the market or is doomed to failure.

Key words: Dye, IDA, FDA, EFSA

Resumen

En este artículo se presenta la descripción de los 10 colorantes sintéticos más utilizados como aditivo en la industria alimenticia. La definición actual de aditivo está dada por la FDA (Food and Drug Administration), y refiere a cualquier sustancia química, colorante, pigmento u otra sustancia que pueda impartir color a la comida, cosméticos, drogas o cuerpo humano. Los colorantes son aditivos de gran importancia que le confiere a los productos información relevante para el consumidor, como madurez del producto o frescura. El color en un alimento puede dictar si un producto será exitoso en el mercado o está destinado al fracaso.

Palabras clave: Colorante, IDA, FDA, EFSA



Introducción

¿Cuántas veces hemos elegido la comida en primera instancia solo por el color?

Pues esto es más común de lo que pudiera pensarse, ya que el color en la comida juega un papel muy importante al ser tomado en cuenta por el consumidor.

¿Pero qué es un colorante?

Según la FDA, colorante o pigmento, es cualquier sustancia química obtenida por síntesis o artefacto similar, extraída o derivada, con o sin intermediarios del cambio final de identidad, a partir de un vegetal, animal, mineral u otra fuente que imparte color a la comida, medicamentos o cosméticos, es decir, es capaz de impartir color por sí misma.¹ Si es natural también se les conoce como pigmentos y a los sintéticos como colorantes y lacas.

La comida posee color, debido a la capacidad de reflejar o emitir diferentes cantidades de energía a longitudes de onda capaces de estimular la retina (en los ojos).²

Al momento de elegir un alimento, las características que tomamos en cuenta son potenciadas por el color, pues el color se asocia a la madurez de una fruta, a su sabor, calidad, frescura e incluso al contenido en nutrientes. Todo esto está basado en experiencias previas, por lo general los alimentos que consideramos óptimos para su consumo, muestran colores que sugieren un buen sabor, el punto de madurez adecuado o si el producto se elaboró recientemente.

Los colorantes son añadidos a los alimentos por varias razones, por ejemplo, para recuperar el color perdido durante el procesamiento de los alimentos (luz, calor, acidez, etc.), para mejorar el color remanente después del procesamiento, para colorear el alimento de un color diferente al inicial y/o para minimizar diferencias entre lote y lote de producción. En muchos casos un buen proceso de coloreado puede llegar a condicionar si el producto gozará de éxito o será un rotundo fracaso comercial.³

Los colorantes se pueden dividir en 2 grandes grupos.

- Colorantes naturales
- Colorantes artificiales

Para el caso de los colorantes naturales, al ser considerados inocuos, éstos se pueden usar indiscriminadamente y su uso depende principalmente de las buenas prácticas de manufactura.⁴

La situación con los colorantes artificiales es diferente. Éstos requieren de una certificación en la cual se estipulan especificaciones que se deben cumplir para poder utilizarlos. Dichas certificaciones son generadas por diversas autoridades sanitarias y expertos. Antes de aprobar cualquier aditivo, se analizan los datos que existen sobre los efectos en el consumo del colorante, de esta forma es posible definir una Ingesta Diaria Admisible (IDA) con un



amplio margen de seguridad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la IDA no siempre es válida para bebés y que puede ser revisada y corregida en función de nuevos estudios científicos que hayan demostrado que la IDA actual puede poner en riesgo la salud pública.

Las autoridades que marcan la línea en normativas de uso de aditivos alimentarios, son la FDA (Food and Drug Administration) en EE.UU y la EFSA (European Food Safety Authority) en la Unión Europea. Sin embargo, existen países que difieren con respecto a lo sugerido por estas organizaciones y al final cada país decide que aprobar o prohibir.⁵

Los colorantes que cuentan con certificación son los azoicos que representan un 31% de ventas mundiales. Como su nombre lo indica, poseen un grupo cromóforo $-N=N-$, siendo su estructura de mono, di o triazo. Con ellos se pueden generar casi todos los colores. Entre los más utilizados están el amarillo 5 (Tartracina), amarillo 6 (Amarillo crepúsculo), rojo 2 (Amaranto), Rojo 40 (Rojo alura), y Rojo 3 (Erotrósina). El otro grupo que cuenta con certificación son las antraquinonas. Éstas poseen un 22% de ventas mundiales. Entre su estructura podemos encontrar grupos carbonilos (uno o más) con sistemas de anillos conjugados.⁶

La unión europea ha asignado a los aditivos un número que puede ser de 3 a 4 cifras precedido de la letra E (Europa), esto con el fin de permitir el libre comercio entre países. Con esto se logra identificarlos y conocer su función, para los colorantes se les asignó la E1. Tal nomenclatura permite sustituir palabras por cifras, y permite reconocer de manera concisa a los colorantes, independientemente del idioma utilizado en la etiqueta.⁷

Hoy en día existe una gran preocupación con respecto a la seguridad en el uso de los colorantes sintéticos. Debido a esto, se han realizado numerosos estudios que intentan mostrar un panorama general sobre el efecto a la salud que estos producen. A muchos de estos colorantes se les atribuyen perturbaciones en el comportamiento de los niños. Esto no se ha podido comprobar debido a que en muchos casos se consumen mezclas de colorantes, y no se sabe si el efecto es de algún colorante en particular. Sin embargo, tales hechos han generado que su uso en alimentos se limite cada vez más.

A continuación se presentan los 10 colorantes sintéticos más utilizados en la industria alimenticia, además de algunas características como IDA, información toxicológica (si existe) y algunas generalidades.

Rojo 2G (E128)

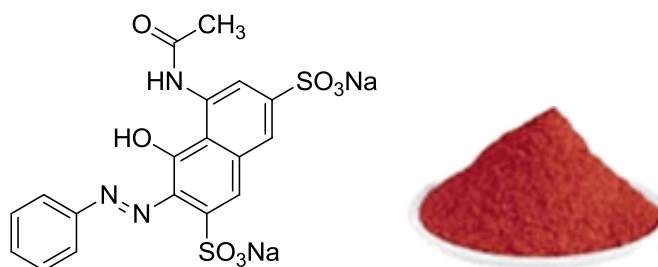


Figura 1. Estructura y color de Rojo 2G



El colorante Rojo 2G (Figura 1)⁸ es generalmente utilizado en productos cárnicos embutidos como lo son salchichas, jamones, carne de hamburguesa, cereales y en algunas bebidas.⁷ En 2007 la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) re-evaluó el colorante y emitió un reporte en cual se indica que su uso podría significar un riesgo para la salud. Sin embargo, los estudios en animales no mostraron evidencia de ser carcinogénicos por lo cual se estableció una ingesta diaria admisible de 0.1 mg por kg de peso corporal. Ahora bien, estudios recientes indican que el metabolito principal en el Rojo 2G es la anilina, compuesto para el cual se han observado efectos genotóxicos y carcinógenos en roedores expuestos a altas dosis de la misma. La Comisión Europea prohibió su uso como colorante en 2007 adoptando el reglamento (CE) No 884/2007.⁹ Varios países han prohibido el uso del colorante rojo 2G entre los que se encuentran Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda, Alemania, China y Singapur.¹⁰

Azul Brillante FCP (E133)

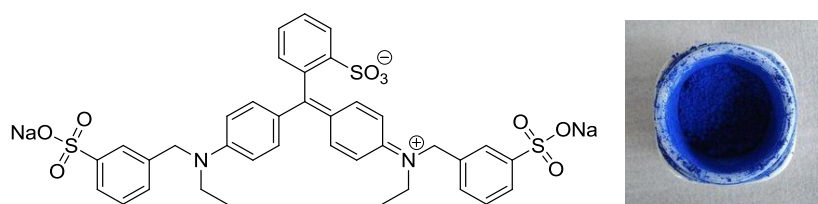


Figura 2. Estructura y color del Azul Brillante

El Azul Brillante FCF¹¹ (Figura 2) es un colorante que se produce en dos grados: grado reactivo y grado alimenticio. El grado reactivo se emplea como limpiador de excusados y estanques, para teñir papel, como marcador en productos agrícolas, tintas y como colorante textil. El Azul Brillante FCF grado alimenticio tiene varios usos, entre los que se encuentran: pasteles, confitería, comida para perros, bebidas, fármacos, repostería y helados. Desde que el Azul Brillante FCF ha sido utilizado como colorante en comida, se han reportado muchos estudios de su toxicidad. Todos los estudios indican que el colorante tiene una baja toxicidad crónica. Sin embargo se reportaron efectos adversos en concentraciones dietéticas al 5% (de su peso) para ratas macho y 2% para ratas hembras. Basados en estos resultados, la FDA lo incluyó como colorante permitido en comida, fármacos y cosméticos, excepto aquellos que se utilizan alrededor de los ojos (Registro Federal 1982,1988). Se estableció para la ingesta diaria de este colorante 12 mg por kg de peso. Se encontró también que peces, ratas y perros no bioacumulan este colorante por lo cual se concluye que no es genotóxico.¹² Con respecto a este colorante el único país que ha prohibido su uso es China.¹⁰

Indigotina B2 (E132)

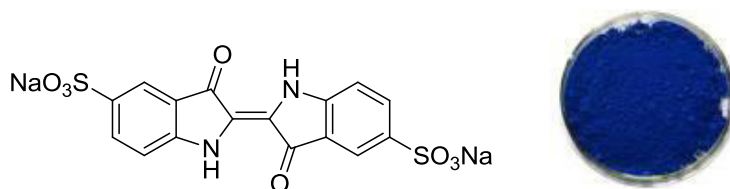




Figura 3. Estructura y color de la Indigotina

El colorante Indigotina B2 o Carmín de Índigo (Figura 3)¹³ es utilizado a nivel industrial en gomas de mascar, decoraciones y recubrimientos alimentarios, bebidas con aroma excepto leches de chocolate, y algunos vinos tintos. Con respecto a la toxicidad del colorante, en 2014 se llevó a cabo una re-evaluación por parte de la EFSA. En dicho estudio concluyen que no se encontraron efectos nocivos respecto a la toxicidad crónica siempre y cuando éste contenga aproximadamente 93% de colorante puro y 7% de volátiles. Se considera que la cantidad permitida para ingesta diaria es de 5 mg por kg al día (para un material con la pureza antes mencionada). Ahora bien, si el colorante fue obtenido en un proceso diferente al reportado estas indicaciones tendrán que ser valoradas nuevamente.¹⁴ Con respecto a este colorante el único país que ha prohibido su uso es China.¹⁰

Verde Rápido FCF (E143)

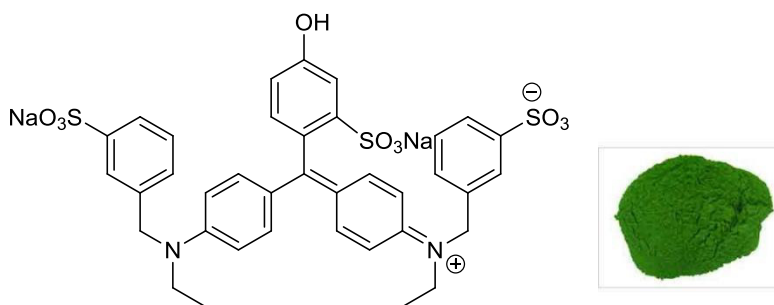


Figura 5. Estructura y color del Verde Rápido FCF

El colorante Verde Rápido (Figura 5)¹⁵ también conocido como Verde No. 3, es un colorante que se encuentra principalmente en forma de polvo o cristales verdes, es soluble tanto en agua como glicerina y propilenglicol. Su estabilidad se ve comprometida a diferente pH, exposición a la luz y temperatura. Se emplea frecuentemente en productos lácteos, postres basados en grasas, mermeladas basadas en frutas, dulces de frutas, preparaciones de fruta incluyendo pulpas, leches de coco, purés, revestimientos de frutas, cereales, repostería, pastas y salsas emulsionadas como: mayonesa y cremas para ensaladas.¹⁶ Los países que han prohibido su uso son Inglaterra, Francia, Irlanda, España, Australia, Nueva Zelanda, China y Singapur.¹⁰

Eritrosina (E127)

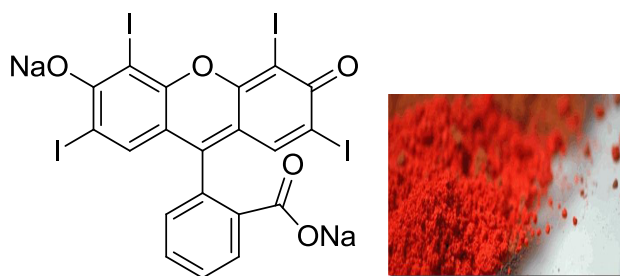




Figura 7. Estructura y color de la Eritrosina

El colorante Eritrocina (Figura 7)¹⁷ también conocido como Rojo 3, es un colorante que comúnmente es utilizado en productos lácteos con sabor a fresa, mermeladas, carnes, caramelos, gomas de mascar, polvos para preparar bebidas, pasteles, helados, botanas y suplementos alimenticios.¹ En los 90's la FDA había prohibido parcialmente el uso de la Eritrosina al citar estudios en los que se encontró que altas dosis del colorante en ratas causa cáncer.¹⁸ En Junio del 2008, el Centro para la Ciencia del Interés Público (Center for Science in the Public Interest CSPI) realizó una petición a la FDA para que se prohibiera por completo el uso de la Eritrosina en los Estados Unidos sin tener éxito.¹⁹ En 2011, la EFSA realizó una re-evaluación de este colorante. Se estableció una ingesta diaria aceptable de 0.1 mg por kg corporal al día y concluyeron que de acuerdo a la información existente no era necesario revisar la IDA, ya que la ingesta diaria se estima para adultos alrededor de 0.0031 mg por kilogramo de peso corporal al día. Además, hacen notar que los estudios de toxicidad no muestran efectos en animales cuando se utilizan dosis de 500 mg por kg de peso corporal al día. Sin embargo, existen estudios que muestran que la Eritrosina puede afectar la fertilidad masculina en ratones con altas dosis (por encima de 2000 mg por kg de peso corporal al día).²⁰ Los países que han prohibido su uso como colorante en comidas son Alemania y China.¹⁰

Rojo Alura AC (E129)

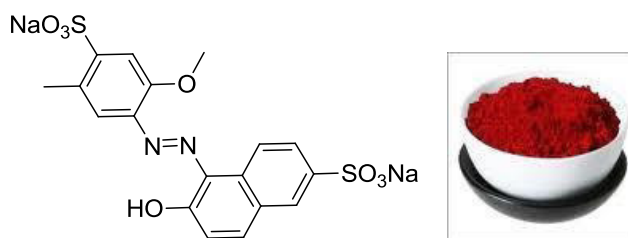


Figura 8. Estructura y color del Rojo Alura

Al colorante Rojo Alura AC (Figura 8)²¹ se le conoce también como Rojo 17 y Rojo 40. Este colorante es generalmente usado en bebidas no alcohólicas aromatizadas, bebidas carbonatadas, vinos, suplementos alimenticios líquidos, yogures, flanes, algodones de azúcar, salsas, emulsiones aceite/agua, productos cárnicos, golosinas, mermeladas y pastelería.¹ En 2009 se realizó la re-evaluación de este colorante por la EFSA, en la cual se concluye que la ingesta diaria aceptable es de 7 mg por kg al día. Sin embargo, en niños de 1 a 10 años la IDA puede ser de 1.2 a 8.5 mg por kg al día. Aún cuando se han reportado reacciones alérgicas como urticaria, asma y rinitis (la mayoría cuando se tomó el colorante Rojo Alura AC en combinación con otros colorantes), no se pudo concluir, con la poca evidencia científica disponible, que éstas alergias hayan sido causadas por el colorante Rojo Alura AC *per se*.

Se hace notar también, que la especificación para el colorante necesita ser actualizada con respecto a los porcentajes de material no contabilizado, como lo es el cloruro de sodio y/o



sulfato de sodio como los principales componentes no coloridos.²² Los países que han prohibido su uso como colorante en comida son Alemania, China y Singapur.¹⁰

Amaranto (E123)



Figura 9. Estructura y color del Amaranto

Al colorante Amaranto (Figura 9)²³ también se le conoce como colorante Rojo 2, Rojo 9, Rojo Naftol S, Rojo Azo, Bordeaux S, Rojo Rápido y Rojo 27. Es soluble en agua (aproximadamente 70 g por litro a temperatura ambiente), es insoluble en aceites vegetales, se puede encontrar en polvo o gránulos color rojo a café oscuro.²⁴ La especificación de pureza refiere a no menos del 85% de pureza, el 15% restante puede ser contado como cloruro de sodio o sulfato de sodio, pero eso no se menciona explícitamente. Este colorante es generalmente utilizado en vinos amargos, refrescos amargos, vinos de aperitivo incluidos los productos con menos de 15% de alcohol por volumen, huevas de pescado, helados, conservas, algunos alimentos enlatados y productos de confitería (de 0 a 20 mg/L y como máximo 25 a 30 mg/L). Después de evaluar los estudios toxicológicos existentes con respecto al colorante Amaranto, la EFSA estableció una ingesta diaria aceptable de 0.15 mg por kg de peso corporal al día. Se estima que la exposición de niños de 1 a 14 años es 30 veces menor que la IDA, sin embargo para los adultos se estima que la exposición al colorante puede ser hasta 6 veces la IDA. Se hace notar que la fuente que más contribuye a una alta exposición para los adultos fueron los vinos para aperitivos ya que éstos están hechos con los niveles máximos permitidos del colorante.²⁵ Los países que han prohibido su uso son Estados Unidos, Alemania, China y Singapur.¹⁰

Tartracina (E102)

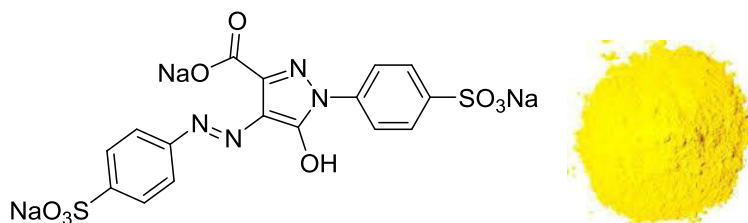


Figura 11. Estructura y color de la Tartracina



La tartracina o tartrazina es un colorante artificial que pertenece a la familia de los colorantes azoicos, esto por contener el grupo azo en su estructura. La FDA la designa como Amarillo 5. La tartracina puede ser encontrada en diferentes productos de repostería, helados, dulces, cereales de desayuno, gelatinas y bebidas tanto gaseosas como alcohólicas, energéticas e isotónicas. También se utilizan en productos farmacéuticos, cosméticos y comida para mascotas.

Aunque la tartracina puede ser sustituida por colorantes naturales como el achiote, la curcuma, el betacaroteno y el azafrán, su valor comercial aumenta al poder ser mezclada con otros colorantes artificiales como el Azul Brillante (E133) o el Verde S (E142) para generar diversas tonalidades verdosas.

El uso de este colorante se encuentra totalmente prohibido en Noruega. Mientras que la Agencia de Normas Alimentarias de Gran Bretaña (FSA, por sus siglas en inglés y equivalente a la FDA Norteamericana) ha desalentado su uso en la industria alimenticia. Sin embargo, su uso en Estados Unidos y en México es libre y amplio.

Desde 1959, cuando se describió un cuadro de urticaria debido al consumo de la tartracina,²⁶ se ha continuado su estudio sobre los efectos nocivos de este colorante en el organismo siendo los resultados obtenidos tan diferentes como controversiales. Así, de 11 estudios sobre su genotoxicidad,²⁷ solo 6 han concluido que dicho colorante es genotóxico.^{27f-k} A pesar de las discrepancias en cuanto a su toxicidad carcinogénica, se ha demostrado que existe una verdadera intolerancia a la tartracina con baja incidencia en la población (1 de cada 10,000). Esta intolerancia aumenta en personas sensibles a la aspirina.²⁸

También con resultados controversiales, se ha estipulado que la tartracina puede ocasionar cambios en el comportamiento de los infantes generando una conducta hiperactiva.²⁹ Debido a esto, si un alimento contiene este colorante en los países de la Unión Europea, por ley, el alimento debe de ir acompañado de una etiqueta advirtiendo sobre su presencia e incluyendo sus posibles efectos adversos. Por otro lado, la FDA recomienda solo consumir 5 mg por kg de peso corporal por día, lo que significa una ingesta de 150 mg al día para un niño de 30 kilogramos de peso.

Amarillo Crepúsculo FCF (E110)

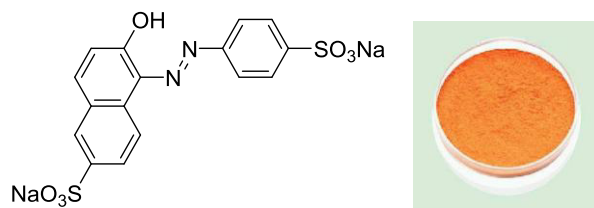


Figura 13. Estructura y color del Amarillo Crepúsculo

El Amarillo Crepúsculo o Amarillo Ocaso es un colorante sintético perteneciente a la familia de los colorantes azoicos. La FDA lo designa como Amarillo 6. Este colorante es utilizado en bebidas, cereales, postres, dulces, gelatinas y en cosméticos y medicinas. El



Amarillo Crepúsculo se utiliza en conjunto con el colorante “Amaranto” (denominado como E123 ó Rojo 2, no confundir con la semilla de amaranto) para generar la tonalidad café que se encuentra en los chocolates.

Su uso se encuentra prohibido en Noruega, Suecia y Finlandia. En Estados Unidos se encuentra permitido su uso en alimentos, cosméticos y bebidas, pero su ingesta diaria aceptable no debe ser superior a los 2.5 mg por kg corporal al día.

Al igual que el Amarillo de Quinoleína, el Amarillo Crepúsculo no ha mostrado efectos carcinogénicos o afecciones al organismo.³¹ Sin embargo, al igual que una serie de colorantes sintéticos, el Amarillo de Quinoleína puede generar reacciones alérgicas a las personas hipersensibles a la aspirina³² pero en menor medida que la Tartracina y el Amarillo de Quinoleína.³³

Al igual que la Tartrazina y el Amarillo de Quinoleína, el Amarillo Crepúsculo es señalado como posible causante en cambios de comportamiento en niños diagnosticados con el desorden de hiperactividad y déficit de atención. Pero, este estudio realizado por McCannet *al.*³⁰ se llevó a cabo al combinar una serie de colorantes y administrarlos junto al benzoato de sodio. De esta manera, no queda claro cuál de las sustancias administradas es la que en realidad provoca la reacción adversa.

El estudio de McCannet *al.* ha sido tan controvertido que la EFSA publicó una revisión de dicho artículo.³⁴ El panel científico designado llegó a la conclusión de que el estudio de McCann provee información limitada por lo que la información no se usa de manera adecuada.

Ponceau 4R (E124)

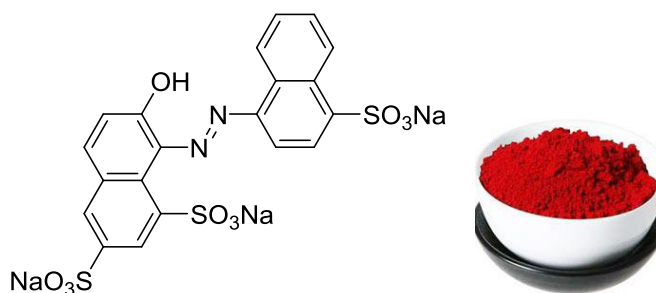


Figura 14. Estructura y color del Ponceau 4R

El colorante artificial Ponceau 4R (amapola en francés) forma parte de los colorantes azoicos. Es utilizado principalmente para darle el color rojo a las mermeladas de fresa, salsas y al salami. Es utilizado en Europa, Asia, Australia y ha sido vedado en los Estados Unidos.

Hasta el momento no existen evidencias sobre efectos carcinogénicos o adversos en el ser humano.³⁵ Sin embargo, puede generar reacciones alérgicas a las personas que son sensibles a la aspirina.³⁶ Al igual que sucede con la Tartrazina, el Amarillo Crepúsculo y el Amarillo de Quinoleína, el Ponceau 4R ha sido señalado como posible causante del cambio



en el comportamiento de niños con hiperactividad. Sin embargo, como se mencionó más arriba (en la descripción del amarillo crepúsculo), el estudio de McCann *et al.* -el cual concluye que “*existe una relación directa entre los colorantes artificiales y el incremento de la hiperactividad*”- es controversial y en el mejor de los casos presenta información limitada.³⁴

De lo que si se tiene conocimiento es que, debido al proceso de síntesis de este compuesto, es posible que las muestras comerciales de este colorante usadas en alimentos conlleven aluminio (de misma manera que sucede con el Amarillo de Quinoleina).³⁵ Como se mencionó anteriormente, el aluminio se acumula en el cerebro y se cree que aumenta el riesgo de padecer Alzheimer. Por lo tanto, se debe limitar la ingesta de aluminio en un 1 mg por kg de peso corporal a la semana, así, la ingesta diaria aconsejada para el colorante Ponceau 4R debe ser menor a 0.7 mg por kg de peso corporal al día.

Rosa de Bengala

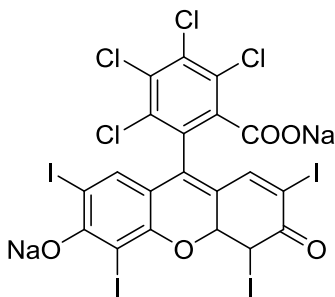


Figura 16. Estructura del Rosa de Bengala.

El Rosa de Bengala es un colorante sintético derivado del xanteno. Su nombre es inspirado en el punto de color rosa oscuro que utilizan en medio de la frente las mujeres a punto de casarse pertenecientes a Bengala o a ciertas partes de la India. También es conocido como Rojo 105. Aunque está prohibido su uso en varios países, en Japón sigue siendo permitido.³⁷ Su principal uso, sin embargo, es como tinte para mejorar el contraste en microscopía.

Existe un estudio que ha demostrado que el Rosa de Bengala puede causar daño en el DNA de órganos gastrointestinales.³⁸ Empero, recientemente, una formulación conocida como PV-10 y basada en el Rosa de Bengala está siendo estudiada para el tratamiento del melanoma y del cáncer de mama.³⁹ Esto se lleva a cabo a través de la terapia fotodinámica, en la cual, un compuesto sensible a la luz (en este caso, el Rosa de Bengala) es capaz de generar una especie reactiva de oxígeno (oxígeno singulete) a partir del oxígeno del medio (oxígeno triplete). El oxígeno singulete es capaz de matar células cancerosas. Sin embargo, esta formulación se encuentra aún en pruebas clínicas.

Negro Brillante BN (E151)

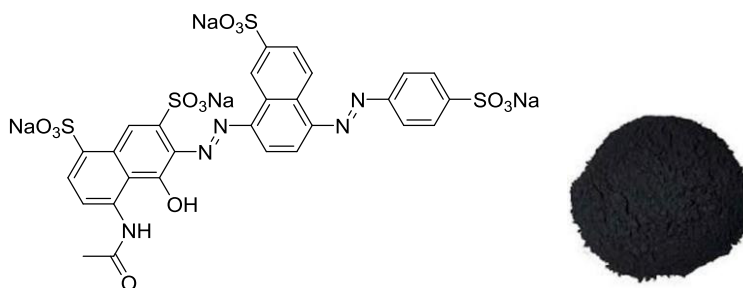


Figura 18. Estructura y color del Negro Brillante BN

El Negro Brillante BN es un colorante artificial azoico. Se emplea principalmente para ennegrecer algunas mermeladas y en el sucedáneo del caviar. A pesar de su nombre, al ser disuelto en agua se obtiene una coloración más morada que negra y para hacerlo más negro, se requiere añadir Tartrazina o Amarillo Crepúsculo.

El uso de este colorante ha sido prohibido en Estados Unidos y Japón. Su uso está permitido en gran parte de la Unión Europea.

Hasta el momento no existe ningún estudio que indique que este colorante sea carcinógeno o que cause algún daño al ser humano.⁴⁰ En este punto, la mayoría de los colorantes estudiados han mostrado generar reacciones alérgicas a las personas que son ya de por sí, hipersensibles a la aspirina o los compuestos salicílicos. Sin embargo, no hay estudios que hayan comprobado que el negro brillante sea un alergénico, si bien, el único estudio llevado a cabo data de 1960.⁴¹

Posiblemente debido a la falta de estudios sobre este colorante, su ingesta diaria ha sido limitada a 5 mg por kg de peso corporal al día.

Conclusiones

Reconociendo que el uso de colorantes en la comida es prácticamente inevitable, se debe tener en cuenta que cuando un alimento es muy colorido y/o atractivo, lo más probable es que el número de aditivos añadidos sean demasiados, aún y cuando se tienen estudios individuales de los colorantes, en los cuales se ha demostrado que altas dosis de éstos pueden poner en riesgo la salud pública. Por tanto, sería interesante e importante realizar estudios en los cuales se consideren las mezclas de aditivos que son las que realmente se consumen. Ahora bien, con lo revisado hasta ahora se observa una constante con relación a la Ingesta Diaria Aceptable (IDA), y es que a través de los años, el ser humano ha buscado disminuir estos valores e incluso intentar reemplazar los colorantes sintéticos por los naturales. Sin embargo, sabemos también, que esto puede ser algo muy complicado debido a las numerosas ventajas técnicas y económicas que sugiere el uso de colorantes sintéticos.



Bibliografía:

- 1) BADUI-DER GAL, S., *Química de los alimentos*. PEARSON EDUCACIÓN, México, **2006**, 9, 403.
- 2) Owen R. Fennema. *Food Chemistry*. Marcel Dekker, Inc. United States of America, **1996**, 651.
- 3) Aberoumand A. *World J. Dairy & Food Sci.*, **2001**, 6, 71.
- 4) <http://www.analizacalidad.com/docftp/fi192col.pdf> en línea 14 Diciembre de 2015.
- 5) Carmona, I. Agrimundo, REPORTE N°5, Abril **2013**.
- 6) http://www.itsteziutlan.edu.mx/site2010/pdfs/2012/11/articulo_colorantes_abril_2012.pdf en línea 14 de Diciembre de 2015.
- 7) Sánchez, J. R. *Revista Química Viva*, **2012**, 3, 243.
- 8) <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/es/dir3102/doc16151.html> en línea 14 de Diciembre de 2015.
- 9) [1981, TRS 669-JECFA* 25]
Evaluation of certain food additives (Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, 669, **1981**.
- 10) Sharma, V.; McKone, H. T.; Markow, P. G. *J. Chem. Educ.*, **2011**, 88, 24.
- 11) <http://spanish.alibaba.com/product-gs/hot-sale-high-quality-food-grade-brilliant-blue-cas-3844-45-9-brilliant-blue-fcf-60258544787.html> en línea 14 de Diciembre de 2015.
- 12) Hannes, F.; Flury, M. *J. Environ. Qual.* **1994**, 23, 1108.
- 13) <http://www.datuopinion.com/indigotina> en línea 14 de Diciembre de 2015.
- 14) Aguilar, F.; Crebelli, R.; Di Domenico, A.; Dusemund, B.; Frutos, M, J.; Galtier, P.; Gott, D.; Gundert-Remy, U.; Lambré, C.; Leblanc, J-Ch.; Lindtner, O.; Moldeus, P.; Mortensen, A.; Mosesso, P.; Parent-Massin, D.; Oskarsson, A.; Stankovic, I.; Waalkens-Berendsen, I.; Woutersen, R, A.; Wright, M.; Younes, M. *EFSA Journal*. **2014**, 12, 3768.
- 15) http://www.alibaba.com/product-detail/Fast-Green-FCF-C-I-NO_163201053.html en línea 14 de Diciembre de 2015.



- 16) PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS 24º período de sesiones Ginebra, Suiza, 2-7 de julio de 2001 | [INFORME DE LA 33ª REUNIÓN DEL COMITÉ DEL CODEX SOBRE ADITIVOS ALIMENTARIOS Y CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS La Haya, Países Bajos, 12-16 de marzo de 2001.
- 17) <http://portugueseindependentnews.com/2015/03/05/corantes-perigosos-nos-alimentos-voce-nem-imagina-o-que-esta-consumindo-2/> en línea 14 de Diciembre de 2015.
- 18) "FDA: Red Dye's Reluctant Regulator; Partial Ban Points to Limitations of 30-Year-Old Delaney Clause" The Washington Post. Washington post Newsweek Interactive. 1990 en línea 10 de Diciembre de 2015.
- 19) <http://www.cbsnews.com/news/fda-urged-to-ban-some-food-dyes/> en línea el 10 de Diciembre de 2015.
- 20) a) Vivekanandhi J, Devi C. P. A.; Jayaraman, K.; Raghavan L, Effect of Erythrosine on testicular function in mice. *Toxicology International*. **2006**, *13*, 119. b) Aguilar, F.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gilbert, J.; Gott, D. M.; Grilli, S.; Gürtler, R.; König, R.; Lambré, C.; Larsen, J-C.; Leblanc, J-C.; Mortensen, A.; Parent Massin, D.; Pratt, I.; Rietjens, I. M. C. M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; Verguieva, T.; Woutersen, R. A. *EFSA Journal*. **2011**, *9*, 1854.
- 21) http://lima.quebarato.com.pe/lima/colorante-para-cosmeticos-colorante-fd-c-red-40-allura-red-ac-25-gram-polvo__7CFD02.html en línea 14 de Diciembre de 2014.
- 22) Aguilar, F.; Charrondiere, U. R.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gilbert, J.; Gott, D. M.; Grilli, S.; Guertler, R.; Koenig, J.; Lambré, C.; Larsen, J-C.; Leblanc, J-C.; Mortensen, A.; Parent-Massin, D.; Pratt, I.; Rietjens, I. M. C. M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; Verguieva, T.; Woutersen, R. A. *EFSA Journal*. **2009**, *7*, 1327.
- 23) <http://portugueseindependentnews.com/2015/03/05/corantes-perigosos-nos-alimentos-voce-nem-imagina-o-que-esta-consumindo-2/> en línea 14 de Diciembre de 2015.
- 24) British Standard 3341-1961 Normas de identidad y pureza para aditivos alimentarios Vol. II FAO 1963.
- 25) Aguilar, F.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gilbert, J.; Gott, D. M.; Grilli, S.; Gürtler, R.; König, J.; Lambré, C.; Larsen, J-C.; Leblanc, J-C.; Mortensen, A.; Parent-Massin, D.; Pratt, I.; Rietjens, I. M. C. M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; Verguieva, T.; Woutersen, R. A. *EFSA Journal*. **2010**, *8*, 1649.
- 26) Stevenson, D. D.; Simon, R. A.; Lumry, W. R.; Mathison, D. A. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1986**, *78*, 182-191.



- 27) (a) Patterson, R. M.; Butler, J. S. *Food Chem. Toxicol.* **1982**, *20*, 461. (b) Ishidate, M. Jr.; Sofuni, T.; Yoshikawa, K.; Hayashi, M.; Nohmi, T.; Sawada, M.; Matsuoka, A. *Food Chem. Toxicol.* **1984**, *22*, 623. (c) McGregor, D. B.; Brown, A.; Cattanaach, P.; Edwards, I.; McBride, D.; Riach, C.; Caspary, W. J. *Environ. Mol. Mutagen.* **1988**, *12*, 85. (d) Hayashi, M.; Matsui, M.; Ishii, K.; Kawasaki, M. *Environ. Mutagen. Res.* **2000**, *22*, 27. (e) Sasaki, Y. F.; Kawaguchi, S.; Kamaya, A.; Ohshita, M.; Kabasawa, K.; Iwama, K.; Taniguchi, K.; Tsuda, S. *Mutat. Res.* **2002**, *519*, 103. (f) Haveland-Smith, R. B.; Combes, R. D.; Bridges, B. A. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **1979**, *64*, 241. (g) Murthy, M. S.; Sankaranarayanan, N. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **1979**, *67*, 309. (h) Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M.; Sugiyama, T. *IARC Scientific Publications* **1980**, *27*, 323. (i) Chung, K. T.; Fulk, G. E.; Andrews, A. W. *Appl. Environ. Microbiol.* **1981**, *42*, 641. (j) Westmoreland, C.; Gatehouse, D. G. *Carcinogenesis* **1991**, *12*, 1403. (k) Rafii, F.; Hall, J. D.; Cerniglia, C. E. *Food Chem. Toxicol.* **1997**, *35*, 897.
- 28) Stevenson, D. D.; Simon, R. A.; Lumry, W. R.; Mathison, D. A. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1986**, *78*, 182-191. (b) Corder, E. H.; Buckley, C. E. *J. Clin. Epidemiol.* **1995**, *48*, 1269.
- 29) (a) Schulte-Korne, G.; Deimel, W.; Gunterbrunner, C.; Hennighausen, K.; Blank, R.; Rieger, C.; Remschmidt, H. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* **1996**, *24*, 176. (b) Hannuksela, M.; Haahtela, T. *Duodecim.* **2009**, *125*, 527. (c) Connolly, A.; Hearthy, A.; Nugent, A.; McKevitt, A.; Boylan, A.; Flynn, A.; Gibney, M. J. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo Risk. Assess.* **2010**, *27*, 447.
- 30) McCann, D.; Barrett, A.; Cooper, C.; Crumpler, D.; Dalen, L.; Grimshaw, K.; Kitchin, E.; Lok, K.; Porteous, L.; Prince, E.; Sonuga-Barke, E.; O'Warner, J.; Stevenson, J. *Lancet* **2007**, *370*, 1560.
- 31) Aguilar, F.; Charrondiere, U. R.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gilbert, J.; Gott, D. M.; Grilli, S.; Guertler, R.; Koenig, J.; Lambré, C.; Larsen, J. C.; Leblanc, J. C.; Mortensen, A.; Parent-Massin, D.; Pratt, I.; Rietjens, I. M. C. M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; Verguieva, T.; Woutersen, R. A. *J. EFSA* **2009**, *7*, 1330.
- 32) (a) Baer, R. L.; Leider, M.; Mayer, R. L. *Proc. Soc. Exp. Biol.* **1948**, *67*, 489. (b) Mikkelsen, H.; Larsen, J. C.; Tarding, F. *Archs. Toxicol. Suppl.* **1978**, *1*, 141. (c) Wilson, N.; Scott, A. *Clin. Exp. Allergy.* **1989**, *19*, 267. (d) Lowry, M. D.; Hudson, C. F.; Callen, J. P. *Am. Acad. Dermatol.* **1994**, *30*, 854. (e) Worm, M.; Ehlers, I.; Sterry, W. *Clin. Exp. Allergy.* **2000**, *30*, 407. (f) Sornin de Leysat, C.; Boone, M.; Blondeel, A.; Song, M. *Dermatology* **2003**, *206*, 379.
- 33) (a) Young, E.; Patel, S.; Stoneham, M.; Rona, R.; Wilkinson, J. D. *J. R. Coll. Physicians. Lond.* **1987**, *21*, 241. (b) Hannuksela, M.; Haahtela, T. *Allergy.* **1987**, *42*, 561. (c) Fuglsang, G.; Madsen, C.; Saval, P.; Osterballe, O.; *Pediatr. Allergy. Immunol.* **1993**, *4*, 123. (d) Fuglsang, G.; Madsen, G.; Halcken, S.; Jørgensen, S.; Ostergaard, P. A.; Osterballe, O. *Allergy.* **1994**, *49*, 31.



- 34) Aguilar, F.; Autrup, H.; Castle, L.; Crebelli, R.; Dekant, W.; Engel, K. H.; Gontard, N.; Grilli, S.; Gürtler, R.; Larsen, J. C.; Leclercq, C.; Leblanc, J. C.; Malcata, F. X.; Mennes, W.; Milana, M. R.; Pratt, I.; Rietjens, I.; Tobback, P.; Toldrá, F. *J. EFSA* **2008**, 660, 1.
- 35) Aguilar, F.; Charrondiere, U. R.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gilbert, J.; Gott, D. M.; Grilli, S.; Guertler, R.; Koenig, J.; Lambré, C.; Larsen, J. C.; Leblanc, J. C.; Mortensen, A.; Parent-Massin, D.; Pratt, I.; Rietjens, I. M. C. M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; Verguieva, T.; Woutersen, R. A. *J. EFSA* **2009**, 7, 1328.
- 36) (a) Weber, R. W.; Hoffman, M.; Raine, D. A.; Nelson, H. S. *J. Allergy. Clin. Immunol.* **1979**, 64, 32. (b) Rapaport, M. J. *Contact Dermatitis* **1980**, 6, 231. (c) Ibero, M.; Eserverri, J. L.; Barroso, C.; Botey, J. *Allergol. Immunopathol.* **1982**, 10, 263.
- 37) <http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFCRHOME.nsf/pages/list-desin.add-x> (actualizada al 18 de Septiembre del 2015)
- 38) Sasaki, Y. F.; Kawaguchi, S.; Kamaya, A.; Ohshita, M.; Kabasawa, K.; Iwama, I.; Taniguchi, K.; Tsuda, S. *Mutat. Res.-Gen. Tox. En.* **2002**, 519, 103.
- 39) (a) Agarwala, S. S.; Thompson, J.; Smithers, M.; Ross, M.; Coventry, B.; Minor, D.; Scoggins, C.; Hersey, P.; Wachter, E. *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27, 9060 (Suppl.). (b) Kim, Y. S.; Rubio, V.; Qi, J.; Xia, R.; Shi, Z. Z.; Peterson, L.; Tung, C. H.; O'Neill, B. E. *J. Con. Rel.* **2011**, 156, 315. (c) Koevary, S. B. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* **2012**, 4, 99.
- 40) Aguilar, F.; Charrondiere, U. R.; Dusemund, B.; Galtier, P.; Gilbert, J.; Gott, D. M.; Grilli, S.; Guertler, R.; Koenig, J.; Lambré, C.; Larsen, J. C.; Leblanc, J. C.; Mortensen, A.; Parent-Massin, D.; Pratt, I.; Rietjens, I. M. C. M.; Stankovic, I.; Tobback, P.; Verguieva, T.; Woutersen, R. A. *J. EFSA* **2010**, 8, 1540.
- 41) Bär, F.; Griepentrog, F. *Die Allergenwirkung von fremden Stoffen in den Lebensmitteln. Medizin Ernähr* **1960**, 1, 99.

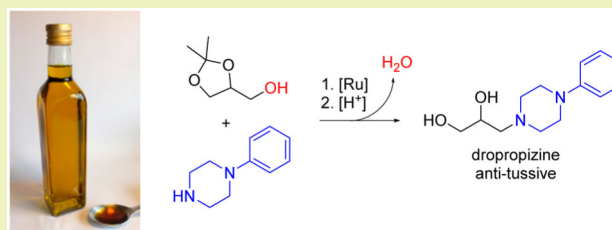
Glycerol Upgrading via Hydrogen Borrowing: Direct Ruthenium-Catalyzed Amination of the Glycerol Derivative Solketal

Anna Said Stålsmeden,[†] José Luis Belmonte Vázquez,^{†,||} Kim van Weerdenburg,[†] Rebecca Rae,[‡] Per-Ola Norrby,[§] and Nina Kann^{*,†}[†]Chemistry and Biochemistry, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Kemivägen 10, Chalmers University of Technology, SE-41296 Göteborg, Sweden[‡]Medicinal Chemistry, AstraZeneca R&D iMed RIA, Pepparedsleden 1, SE-43183 Mölndal, Sweden[§]Pharmaceutical Sciences, AstraZeneca, Pepparedsleden 1, SE-43183 Mölndal, Sweden

Supporting Information

ABSTRACT: Hydrogen borrowing provides an efficient and atom economical method for carbon–nitrogen and carbon–carbon bond formation from alcohol precursors. Glycerol is a renewable nontoxic polyol and a potential precursor to small functional organic molecules. We here report the direct amination of solketal, a 1,2-hydroxy-protected derivative of glycerol, via ruthenium-catalyzed hydrogen borrowing, affording up to 99% conversion and 92% isolated yield using $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ as the catalyst precursor. The synthesis of an antitussive agent in 86% overall yield from solketal was also demonstrated using this methodology.

KEYWORDS: Glycerol, Catalysis, Hydrogen borrowing, Ruthenium, Alcohol, Amine



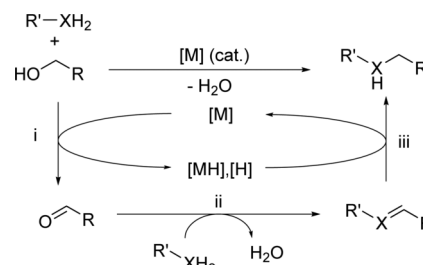
INTRODUCTION

Glycerol (1,2,3-propanetriol) is formed as a byproduct during hydrolysis or transesterification of vegetable oils. Due to the recent focus on biofuels, there is currently a world surplus of glycerol, which in turn has sparked an interest in finding new applications for this versatile raw material.¹ Precursors used for organic synthesis today mainly derive from petrochemical sources, and replacements originating from biomass need to be found. Glycerol is one of several platform chemicals under investigation in this context. Various processes have been developed for the transformation of glycerol into other useful molecules,^{2–4} involving selective oxidations,⁵ ester- and etherifications,^{6–8} as well as conversion to 1,2- or 1,3-propanediol,^{9–11} acrolein,¹² and glycerol carbonate.¹³ Glycerol can also be used as a solvent in organic reactions,¹⁴ and as a monomer for polymer synthesis.¹⁵ However, the scope of reactions for glycerol upgrading is still rather limited, and further research in this area is essential.

Hydrogen borrowing, also called borrowing hydrogen or hydrogen autotransfer, is a process that allows the direct coupling of alcohol functionalities with nucleophiles to form a new carbon–heteroatom or carbon–carbon bond.^{16–22} The reaction is generally catalyzed by a homogeneous transition metal complex based on ruthenium^{23–28} or iridium,^{29–36} although examples of iron-based catalysts have recently also been reported,^{37–44} further increasing the appeal of this reaction as a sustainable alternative to traditional approaches. Heterogeneous catalysts are also well-known to effect this type of transformation.⁴⁵

The catalytic cycle involves dehydrogenation of the alcohol to form a carbonyl group (Scheme 1, step i), nucleophilic attack

Scheme 1. Hydrogen Borrowing Reaction (M = Ru, Ir, or Fe; X = N or C)



on the carbonyl functionality (step ii), and final hydrogenation of the unsaturated intermediate (step iii) to form the desired compound.^{46,47} The nucleophiles are either nitrogen-based, i.e., amines, anilines, or sulfonamides, or carbon nucleophiles such as enolates or ylides. In most cases, water is the only byproduct, further adding to the “green” aspect of the reaction.

There are currently few examples of glycerol derivatives as substrates in the hydrogen borrowing reaction. In 2009, Williams and co-workers showed that isopropylidenglycerol

Received: July 18, 2016

Revised: August 29, 2016

Published: August 31, 2016

(solketal) can be aminated with dimethylamine in 70% yield using a ruthenium catalyst.⁴⁸ Rueping and co-workers have demonstrated that the same protected glycerol substrate can undergo direct carbon–carbon bond forming reactions with enolates derived from acetophenone.⁴⁹ Inspired by earlier reports from the Madsen group,⁵⁰ Crotti and co-workers have shown that glycerol itself can react with diamines to form piperazine derivatives and benzimidazoles.⁵¹ An elegant one-pot conversion of glycerol to secondary amines via a combined microbial fermentation/hydrogen borrowing process was described by Marr.⁵² A few studies of other biomass-derived alcohols have been reported, but examples are as yet scarce.^{53,54}

We are interested in the derivatization of glycerol via hydrogen borrowing with the purpose of building small functional organic molecules that can be used further in organic transformations or employed directly in pharmaceutical applications. Potential drug targets where amination of glycerol units could play an important part are shown in Figure 1. We herein report our results from the direct coupling of the primary alcohol functionality of isopropylidenglycerol (solketal) with a variety of different amines.

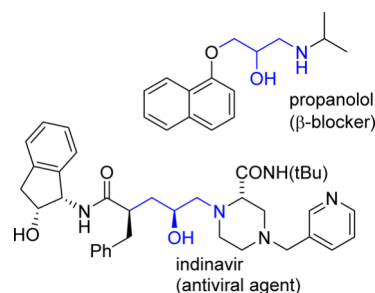


Figure 1. Potential applications for the catalytic amination of glycerol scaffolds.

RESULTS AND DISCUSSION

An initial investigation of ruthenium and iridium catalysts was first performed, using morpholine as the model amine in a hydrogen borrowing reaction with solketal. Reactions were performed in sealed vessels, allowing heating above the boiling point of the solvent, using equimolar amounts of the two

starting materials. The conversion was measured by ¹H NMR analysis of the crude product. Results from these initial experiments are displayed in Table 1.

Several catalysts that have proven efficient in the amination of primary alcohols were explored. [Ru₃(CO)₁₂], previously used by Beller⁵⁵ and Vogt²⁶ in the amination of alcohols with ammonia, was unsuccessful in this case, affording only unreacted starting material (entry 1). [Cp*IrCl₂]₂³⁰ was more successful, affording the desired amine **2**, albeit in a moderate yield. (entry 2). Williams and co-workers have shown that [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ is an efficient catalyst for the amination of both primary and secondary alcohols.⁴⁸ Initial attempts using this catalyst gave a low conversion when the reaction was performed at 110 °C with dppf as the ligand (entry 3). As several of these catalytic systems have been applied at higher temperatures, the reaction temperature was raised to 130 °C, and after a reaction time of 48 h, complete conversion of the alcohol to the aminated product was achieved (entry 4). Shorter reaction times, as well as lowering the reaction temperature to 120 °C, gave a slight decrease in conversion (entries 5–7).

Under optimized conditions, only starting materials and product could be seen by ¹H NMR. In the presence of an internal standard (1,4-di-*tert*-butylbenzene), a total material balance in the range 91–94% was found. At lower conversions, trace amounts of the intermediate aldehyde and imine could be detected by ¹H NMR, but these compounds are not seen in the crude product after the full reaction time.

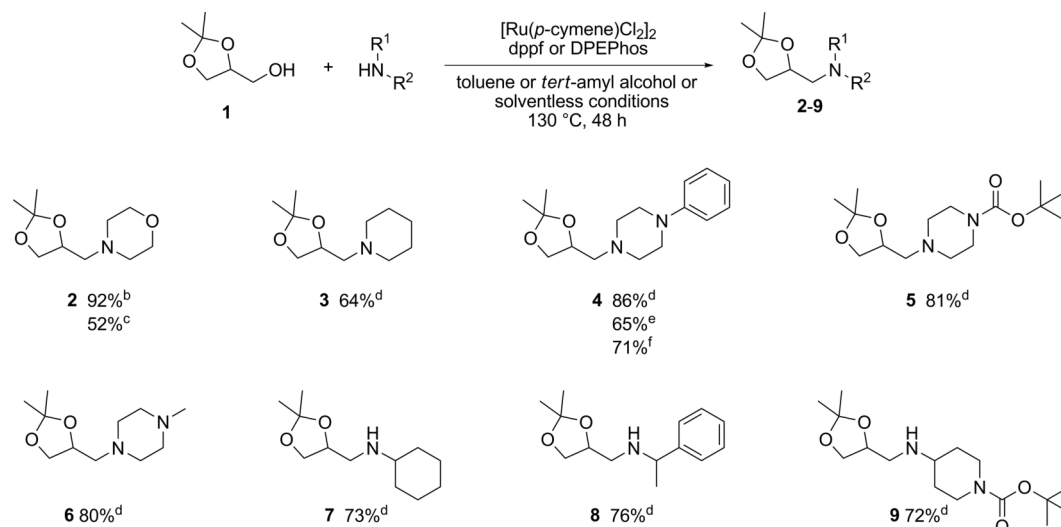
A reaction employing DPEphos as the ligand was also performed (entry 8), affording nearly the same outcome as the corresponding reaction with dppf (entry 5). For further experiments, [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ with either dppf or DPEphos as ligand was thus employed, and reactions were performed in toluene at 130 °C for 48 h.

With the optimized reaction conditions at hand, a selection of amines were then examined in the direct amination reaction (Scheme 2), employing a slight excess of amine to solketal. Under optimized conditions, the morpholine derivative **2** was isolated in 92% yield. Piperidine as the amine gave the desired product **3** in a 64% yield, with the moderate yield in this case mainly a result of purification difficulties for this specific product. Substituted piperazines such as 1-phenylpiperazine, 1-Boc-piperazine, and 1-methylpiperazine were also applicable,

Table 1. Screening of Reaction Conditions for the Amination of Solketal (**1**) with Morpholine^a

entry	catalyst	cat. amount [mol %]	temp [°C]	time [h]	NMR yield ^b [%]
1 ^c	[Ru ₃ (CO) ₁₂]	2	140	24	<1
2 ^{c,d}	[Cp*IrCl ₂] ₂	5	110	24	38
3	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	1.25	110	24	12
4	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	1.25	130	48	>99
5	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	1.25	130	24	95
6	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	1.25	130	12	90
7	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	1.25	120	24	80
8 ^e	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	1.25	130	24	97

^aConditions: catalyst, dppf (0.05 mmol for entries 3–7), morpholine (2 mmol), solketal (2 mmol), and toluene (2 mL) were stirred at room temperature for 5–10 min, then heated for 24 h under an atmosphere of argon. ^bMeasured by ¹H NMR. ^cNo dppf added. ^dIn 0.1 mL toluene using 5 mol % NaHCO₃ as added base. ^eDPEphos as ligand. Reaction performed on 1 mmol scale.

Scheme 2. Amination of Solketal^a

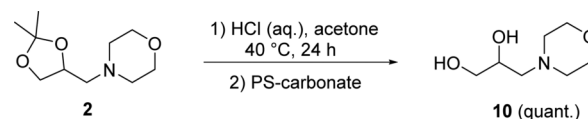
^aConditions: [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ (0.025 mmol), ligand (0.05 mmol), amine (2.4 mmol), solketal (2 mmol), and toluene (2 mL) were stirred at room temperature for 5–10 min, then heated at 130 °C for 48 h under an atmosphere of argon. ^bdppf as the ligand. ^c*tert*-Amyl alcohol as solvent. ^dDPEPhos as ligand. ^eSolventless conditions, ratio amine/solketal 1/1.5. ^fSolventless conditions, ratio amine/solketal 1.2/1.

and amination products 4, 5, and 6 were isolated in 86%, 81%, and 80%, respectively. Coupling with these types of substrates would be important for target molecules such as indinavir (Figure 1). Sterically demanding primary amines were also successful. Cyclohexylamine derivative 7 was produced in 73% yield, while α -methylbenzylamine as the amine component afforded 76% of product 8. 4-Aminopiperidine is an important building block for drugs such as the pain reliever fenantyl.⁵⁶ With the use of 4-amino-*N*-Boc-piperidine as the amine, compound 9 could be isolated in 72% yield, providing a highly functionalized scaffold for further derivatization after deprotection. Although bulkier primary amines performed well, less hindered primary amines such as *n*-hexylamine, 2-phenethylamine, and *N,N'*-dimethylpropane-1,3-diamine afforded a low conversion (products not isolated). Benzylamine somewhat surprisingly also gave a low conversion, while its α -methylated counterpart (see 8 in Scheme 2) afforded a satisfactory result. MS analysis of reactions involving *n*-hexylamine or benzylamine indicated some dimerization of the primary amine, a known reaction that is more commonly associated with the more active iridium catalysts,⁵⁷ and this may be an explanation for the low conversions when these amines are employed.

To investigate if a more sustainable solvent than toluene could be employed, the reaction in Table 1 was also performed in *tert*-amyl alcohol, using the conditions shown in Scheme 2, with DPEPhos as the ligand. Product 2 could be isolated in this case also, albeit in a lower yield (52%) than for toluene, suggesting that although alcoholic solvents are applicable, further optimization of the reaction conditions are needed to augment the product yield. However, the use of solventless conditions was more promising. While an excess of solketal to amine afforded 65% of compound 4 after isolation, the same reaction using instead a slight excess of amine afforded a respectable yield of 71%, indicating that these amination reactions can be performed under greener conditions with a satisfactory outcome.

Deprotection of the morpholine derivative 2 was also investigated (Scheme 3). Several conventional methods for the deprotection of acetonides (HOAc, TFA, *p*-TsOH, HCl in

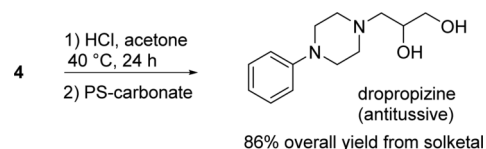
Scheme 3. Acetal Deprotection Affording Glycerol Aminated at the Terminal Carbon



acetone, Dowex-50W-8X ion-exchange resin) were examined for removal of the acetal protecting group. Stirring the protected amino diol in aqueous HCl in acetone at 40 °C for 24 h gave the best results, affording the hydrochloride salt of the free amino diol, which was subsequently neutralized using a polymer-bound carbonate base, allowing facile purification via filtration to afford aminodiol 10 in quantitative yield.

Dropropazine is an antitussive agent included in a number of commercial cough suppressants. Deprotection of the ketal functionality in 4 using the conditions described above allowed the isolation of dropropazine in quantitative yield from 4 and 86% overall yield from solketal (Scheme 4).

Scheme 4. Synthesis of a Cough Suppressant

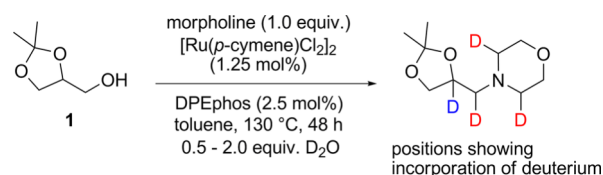


To investigate if the addition of D₂O to the system would result in the incorporation of deuterium into the product, the reaction between solketal and morpholine was repeated with varying amounts of added D₂O.^{58,59} There are only a limited number of mechanisms that can exchange the proton/hydrogen character of hydrogens in hydrogen transfer reactions. In metal-free or Lewis-acid-catalyzed hydride transfer reactions, such as Meerwein–Ponndorf–Verley or Cannizzaro, the proton is removed by a base, and the α -oxo hydride is directly transferred to a carbonyl. In this type of mechanism, or in the substrates, there are no opportunities for scrambling of the proton and the

hydride. In the presence of a metal, there are two major mechanistic possibilities, the mono- and dihydride routes. In the dihydride route, both proton and hydride are transferred to the same metal center, formally giving rise to a metal dihydride. In this scenario, the proton and hydride lose their identities, and full scrambling is expected. In a deuterium-enriched protic solvent, where the proton has had time to equilibrate, we thus expect significant deuterium incorporation at the α -position. For the monohydride route, we expect only α -hydrides to migrate to the metal; the proton can be lost to a base, or migrate to a basic ligand position. In general, no scrambling is expected in such cases. The exception would be if the metal hydride is both long-lived and redox-labile, in which case the "hydride" could be delivered as a proton to the medium, reducing the metal reversibly.⁶⁰ In such a scenario, scrambling between acidic "hydrides" on metal and deuterium in a protic solvent would be expected.⁴⁷

For the deuterium exchange reactions, the conditions shown in Scheme 2 were employed, but with the addition of 0.5, 1.0, and 2.0 equiv of D₂O relative to solketal and using a 1:1 ratio of solketal to amine to facilitate analysis. For all three reactions, ¹H NMR indicated the incorporation of deuterium mainly at the positions shown in Scheme 5 (see Supporting Information),

Scheme 5. Deuterium Incorporation upon Addition of D₂O to the Reaction Mixture



i.e. on the three carbon atoms bonded to nitrogen (marked in red in Scheme 5), as well as at the CH position (marked in blue). The extent of deuterium incorporation increases with the amount of D₂O added, and was analyzed by a combination of disappearance in ¹H NMR, appearance in ²H NMR, and presence of typical triplets in ¹³C NMR. Major incorporations (overlapping in H NMR, but similar in all three positions according to ¹³C NMR) were seen at the positions marked in red in Scheme 5, while the blue deuterium indicates lower incorporation level. Other positions α to heteroatoms also showed minor incorporation of D.

A plausible mechanism for deuterium incorporation is shown in Scheme 6. The high level of D-incorporation in the morpholine moiety indicates that the initially formed

immonium intermediate is in rapid equilibrium with an immonium ion in the ring. This is formally a 1,3-hydride shift, but is most probably catalyzed by the ruthenium complex. The final product could be formed by addition of a ruthenium deuteride to these intermediates, clearly showing that the initially formed ruthenium hydride has lost a proton to solvent in a fast, reversible reaction. The lower levels of incorporation at other positions can be explained by reversible loss of protons from the immonium intermediate, giving rise to enamines, and by Ru-catalyzed alkene isomerization.

A chiral ligand was also investigated in the reaction system. Reactions with morpholine and 1-phenylpiperazine were repeated using (*S*)-BINAP as the ligand, affording an enantiomeric excess of 5% for product 2, and 18% ee for compound 4. Although these enantioselectivities are not synthetically useful, they provide conclusive evidence that the phosphine is involved in the selectivity-determining step.

CONCLUSIONS

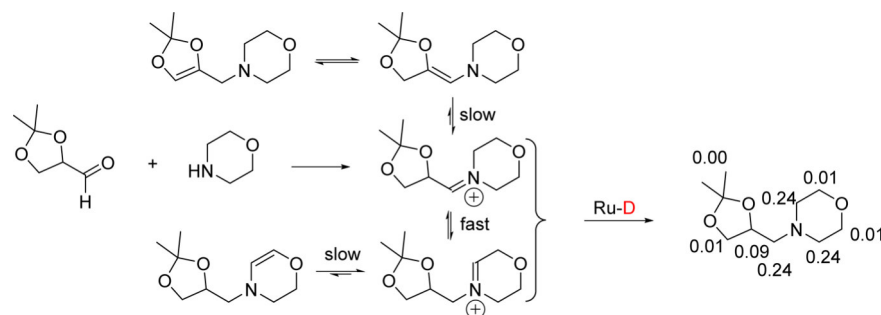
We have shown that the protected glycerol derivative solketal (isopropylidenglycerol) can be aminated with secondary and sterically demanding primary amines in the primary position employing [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ as the precatalyst, using either toluene or *tert*-amyl alcohol as the solvent, or performing the reaction under solventless conditions. Solketal reacted efficiently with secondary amines such as morpholine, piperidine, 1-phenylpiperazine, and 1-Boc-piperazine, forming the desired coupling products in up to 92% isolated yield. Moreover, hindered primary amines (α -methylbenzylamine, cyclohexylamine) were also suitable substrates, affording aminated products in 70–73% yield, while less hindered primary amines were inefficient in this reaction. Deprotection under acidic conditions, followed by neutralization with a polymer-bound base, afforded the free aminated diol. We envisage that the developed methodology can contribute toward the replacement of current fossil-derived organic precursors with more sustainable alternatives.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials. Chemicals were purchased from commercial sources and used as received. Solvents were purchased as anhydrous grade with the exception of *tert*-amyl alcohol which was purchased as ReagentPlus grade. MP-carbonate (MP = macroporous polystyrene, capacity 3.18 mmol/g) was purchased from Argonaut Technologies (now Biotage). All reactions were run under an argon atmosphere unless otherwise stated.

¹H, ²H, and ¹³C NMR spectra were acquired on a Varian MR 400 MHz instrument or on a Varian VNMR-S 500 MHz. ¹H, ²H, and ¹³C

Scheme 6. Plausible Mechanistic Pathways for Deuterium Incorporation, and Approximate Level of Incorporation As Determined by ¹H, ²H, and ¹³C NMR



NMR were performed in CDCl₃, CD₃OD, or toluene-*d*₈ using residual solvent peaks for reference. The following abbreviations were used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, app = apparent, br = broad.

Compounds **2**, **4**, **10**, and dropropizine have been reported earlier, and for **2** and **10** only ¹H and ¹³C NMR data are provided here. For compound **4**, the original reference does not include full characterization of the compound, and this data is thus included in the Supporting Information.

FTIR was performed on a PerkinElmer Frontier FTIR Spectrometer with or without an ATR device using Spectrum software. HRMS was performed on a Waters Xevo QTOF (ionization mode ESI+): column, Acquity UPLC CSH C8 column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm particles); gradient, 5–95% acetonitrile in 1 mM ammonium formate/10 mM formic acid at pH 3; flow rate, 0.7 mL/min; temp, 60 °C.

General Procedure for the Amination of DL-Isopropylidene-glycerol. [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ (15 mg, 0.025 mmol, 1.25 mol %) and dpfp or DPEPhos (0.05 mmol, 2.5 mol %) were added to a Biotage 2–5 mL MW-vial. The reaction vessel was sealed and purged with argon. Amine (2.4 mmol, 120 mol %) and DL-isopropylidene-glycerol (250 μL, 2 mmol, 100 mol %) were added, followed by the dropwise addition of toluene (2 mL) or *tert*-butanol (2 mL), or the reaction was run under solventless conditions. When using solventless conditions, an amine/solketal ratio of either 1.2/1 (as for the other experiments) or 1/1.5 was employed. The mixture was stirred at room temperature for 5 min and then heated at 130 °C (oil bath temperature) for 48 h. The mixture was cooled to room temperature; the solvent was removed under reduced pressure to give a crude product, and the conversion was measured. The crude mixture was subsequently diluted with dichloromethane and washed with water, or diluted with ethyl acetate and washed with brine. The extraction is performed to remove unreacted solketal and is only necessary if a low conversion is obtained according to ¹H NMR analysis of the crude product. The solvent was removed under reduced pressure, and the remaining crude product was purified using flash column chromatography on silica gel (eluent: 0–30% MeOH in dichloromethane or 0–45% EtOAc in petroleum ether). Reactions were performed on a scale varying from 1 to 4 mmol.

Deprotection of 2 To Afford 3-Morpholino-1,2-propanediol (10).⁶¹ 4-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)morpholine (**2**, 100 mg, 0.497 mmol) was dissolved in a mixture of 0.1 M HCl:acetone 1:1 (20 mL) and stirred at 40 °C for 24 h. The mixture was then evaporated to dryness to give a dark yellow oil. ¹H and ¹³C NMR of the crude product indicated the formation of 3-morpholino-1,2-propanediol hydrochloride (**10**-HCl) of high purity (see page S16 for NMR spectra, Supporting Information). The crude **10**-HCl (80.1 mg, 0.497 mmol) was dissolved in methanol (6 mL), and MP-carbonate (156 mg, 0.497 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 48 h and then filtered to remove the MP-carbonate. The solvent was removed under reduced pressure to afford **10** (245 mg, 98%) as a brown oil. δ_H(400 MHz, CD₃OD): 2.45–2.71 (6H, m, NCH₂CH₂ and NCH₂CH), 3.47–3.57 (2H, m, CH₂OH), 3.69–3.75 (4H, t, CH₂OH), 3.80–3.87 (1H, m, CHOH); δ_C(100 MHz, CD₃OD) 55.2, 62.8, 66.1, 67.5, 69.4.

Deprotection of 4 To Afford 3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propane-1,2-diol (Dropropizine). This results in quantitative, unpurified, brown solid. δ_H(400 MHz, CDCl₃): 2.42 (1H, dd, *J* = 3.9 and 12.5 Hz, NCH₂CHOH), 2.58–2.67 (3H, m, PhNCH₂CH₂N and NCH₂CHOH), 2.80–2.85 (2H, m, PhNCH₂CH₂N), 3.16–3.25 (4H, m, PhNCH₂CH₂N), 3.53 (1H, dd, *J* = 4.4 and 11.4 Hz, CH₂OH), 3.75–3.79 (1H, m, CH₂OH), 3.84–3.90 (1H, m, CHOH), 6.85–6.89 (1H, m, Ph), 6.91–6.94 (2H, m, Ph), 7.24–7.29 (2H, m, Ph); δ_C(100 MHz, CDCl₃) 49.2, 53.5, 60.4, 65.0, 67.0, 116.3, 120.0, 129.3, 151.3.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b01659.

Characterization data for compounds **2–9**; experimental details for the deuterium incorporation studies; and ¹H, ²H, and ¹³C NMR spectra (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: kann@chalmers.se.

Present Address

^{||}Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N, Guanajuato 36050, Mexico.

Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Funding

We thank the Swedish Research Council Formas for financial support (Grant 213-2010-1565). The Swedish Pharmaceutical Society, the Royal Swedish Academy of Sciences, and Chalmersska forskningsfonden are gratefully acknowledged for travel grants (A.S.S. and N.K.). J.L.B.-V. thanks CONACyT (México) for a Ph.D. Scholarship.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Patrik Jarvoll Dae is gratefully acknowledged for assistance with NMR studies for the deuterium/proton exchange experiments.

■ REFERENCES

- (1) Pagliaro, M.; Rossi, M. *The Future of Glycerol*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2010.
- (2) Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* **2008**, *10*, 13–30.
- (3) Zhou, C. H. C.; Beltrami, J. N.; Fan, Y. X.; Lu, G. Q. M. Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527–549.
- (4) Palkovits, R.; Nieddu, I.; Gebbink, R. J. M. K.; Weckhuysen, B. M. Highly active catalysts for the telomerization of crude glycerol with 1,3-butadiene. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 193–196.
- (5) Katryniok, B.; Kimura, H.; Skrzyszowska, E.; Girardon, J. S.; Fongarland, P.; Capron, M.; Ducoulombier, R.; Mimura, N.; Paul, S.; Dumeignil, F. Selective catalytic oxidation of glycerol: Perspectives for high value chemicals. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1960–1979.
- (6) Jerome, F.; Pouilloux, Y.; Barrault, J. Rational design of solid catalysts for the selective use of glycerol as a natural organic building block. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 586–613.
- (7) Bredikhin, A. A.; Zakharychev, D. V.; Fayzullin, R. R.; Antonovich, O. A.; Pashagin, A. V.; Bredikhina, Z. A. Chiral para-alkyl phenyl ethers of glycerol: Synthesis and testing of chirality driven crystallization, liquid crystal, and gelating properties. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 807–816.
- (8) Davies, T. E.; Kondrat, S. A.; Nowicka, E.; Graham, J. J.; Apperley, D. C.; Taylor, S. H.; Graham, A. E. Dehydrative etherification reactions of glycerol with alcohols catalyzed by recyclable nanoporous aluminosilicates: Telescoped routes to glyceryl ethers. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 835–843.
- (9) Tanielyan, S. K.; Marin, N.; Alvez, G.; Bhagat, R.; Miryala, B.; Augustine, R. L.; Schmidt, S. R. An efficient, selective process for the conversion of glycerol to propylene glycol using fixed bed raney copper catalysts. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1419–1426.
- (10) Priya, S. S.; Bhanuchander, P.; Kumar, V. P.; Dumbre, D. K.; Periasamy, S. R.; Bhargava, S. K.; Kantam, M. L.; Chary, K. V. R. Platinum supported on H-mordenite: A highly efficient catalyst for

selective hydrogenolysis of glycerol to 1,3-propanediol. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 1212–1222.

(11) Ruppert, A. M.; Weinberg, K.; Palkovits, R. Hydrogenolysis goes bio: From carbohydrates and sugar alcohols to platform chemicals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2564–2601.

(12) Katryniok, B.; Paul, S.; Dumeignil, F. Recent developments in the field of catalytic dehydration of glycerol to acrolein. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1819–1834.

(13) Hervert, B.; McCarthy, P. D.; Palencia, H. Room temperature synthesis of glycerol carbonate catalyzed by N-heterocyclic carbenes. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 133–136.

(14) Vidal, C.; García-Álvarez, J. Glycerol: A biorenewable solvent for base-free Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azides with terminal and 1-iodoalkynes. Highly efficient transformations and catalyst recycling. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3515–3521.

(15) Ciriminna, R.; Katryniok, B.; Paul, S. b.; Dumeignil, F.; Pagliaro, M. Glycerol-derived renewable polyglycerols: A class of versatile chemicals of wide potential application. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 748–754.

(16) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. Transition metal-catalyzed N-alkylation of amines by alcohols. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611–612.

(17) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y. The ruthenium catalyzed N-alkylation and N-heterocyclization of aniline using alcohols and aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667–2670.

(18) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. Transition metal catalyzed reactions of alcohols using borrowing hydrogen methodology. *Dalton Trans.* **2009**, 753–762.

(19) Guillena, G.; Ramon, D. J.; Yus, M. Hydrogen autotransfer in the N-alkylation of amines and related compounds using alcohols and amines as electrophiles. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.

(20) Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. The catalytic amination of alcohols. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853–1864.

(21) Obora, Y. Recent advances in α -alkylation reactions using alcohols with hydrogen borrowing methodologies. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3972–3981.

(22) Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z. Substitution of alcohols by N-nucleophiles via transition metal-catalyzed dehydrogenation. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305–2329.

(23) Edwards, M. G.; Jazzar, R. F. R.; Paine, B. M.; Shermer, D. J.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J.; Edney, D. D. Borrowing hydrogen: A catalytic route to C-C bond formation from alcohols. *Chem. Commun.* **2004**, 90–91.

(24) Martinez, R.; Ramon, D. J.; Yus, M. Easy α -alkylation of ketones with alcohols through a hydrogen autotransfer process catalyzed by $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988–9001.

(25) Gunanathan, C.; Milstein, D. Selective synthesis of primary amines directly from alcohols and ammonia. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661–8664.

(26) Pinggen, D.; Muller, C.; Vogt, D. Direct amination of secondary alcohols using ammonia. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8130–8133.

(27) Agrawal, S.; Lenormand, M.; Martin-Matute, B. Selective alkylation of (hetero)aromatic amines with alcohols catalyzed by a ruthenium pincer complex. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1456–1459.

(28) Pena-Lopez, M.; Neumann, H.; Beller, M. Ruthenium pincer-catalyzed synthesis of substituted γ -butyrolactones using hydrogen autotransfer methodology. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13082–13085.

(29) Edwards, M. G.; Williams, J. M. J. Catalytic electronic activation: Indirect "Wittig" reaction of alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740–4743.

(30) Fujita, K. I.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. Cp*Ir complex-catalyzed N-heterocyclization of primary amines with diols: A new catalytic system for environmentally benign synthesis of cyclic amines. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525–3528.

(31) Morita, M.; Obora, Y.; Ishii, Y. Alkylation of active methylene compounds with alcohols catalyzed by an iridium complex. *Chem. Commun.* **2007**, 2850–2852.

(32) Cumpstey, I.; Agrawal, S.; Borbas, K. E.; Martin-Matute, B. Iridium-catalysed condensation of alcohols and amines as a method for aminosugar synthesis. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7827–7829.

(33) Moran, J.; Preetz, A.; Mesch, R. A.; Krische, M. J. Iridium-catalysed direct C-C coupling of methanol and allenes. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 287–290.

(34) Li, J. Q.; Andersson, P. G. Room temperature and solvent-free iridium-catalyzed selective alkylation of anilines with alcohols. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6131–6133.

(35) Ogawa, S.; Obora, Y. Iridium-catalyzed selective α -methylation of ketones with methanol. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2491–2493.

(36) Labeled, A.; Jiang, F.; Labeled, I.; Lator, A.; Peters, M.; Achard, M.; Kabouche, A.; Kabouche, Z.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. Iridium-catalyzed sustainable access to functionalized julolidines through hydrogen autotransfer. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1090–1096.

(37) Yang, J.; Liu, X.; Meng, D. L.; Chen, H. Y.; Zong, Z. H.; Feng, T. T.; Sun, K. Efficient iron-catalyzed direct β -alkylation of secondary alcohols with primary alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 328–334.

(38) Quintard, A.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. An iron/amine-catalyzed cascade process for the enantioselective functionalization of allylic alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12883–12887.

(39) Bala, M.; Verma, P. K.; Sharma, U.; Kumar, N.; Singh, B. Iron phthalocyanine as an efficient and versatile catalyst for N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols: One-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1687–1693.

(40) Yan, T.; Feringa, B.; Barta, K. Iron catalyzed direct alkylation of amines with alcohols. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5602.

(41) Rawlings, A. J.; Diorazio, L. J.; Wills, M. C-N bond formation between alcohols and amines using an iron cyclopentadienone catalyst. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1086–1089.

(42) Pan, H. J.; Ng, T. W.; Zhao, Y. Iron-catalyzed amination of alcohols assisted by lewis acid. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11907–11910.

(43) Elangovan, S.; Sortais, J.-B.; Beller, M.; Darcel, C. Iron-catalyzed α -alkylation of ketones with alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14483–14486.

(44) Yan, T.; Feringa, B. L.; Barta, K. Benzylamines via iron-catalyzed direct amination of benzyl alcohols. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 381–388.

(45) Shimizu, K.-i. Heterogeneous catalysis for the direct synthesis of chemicals by borrowing hydrogen methodology. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1412–1427.

(46) Frstrup, P.; Tursky, M.; Madsen, R. Mechanistic investigation of the iridium-catalyzed alkylation of amines with alcohols. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2569–2577.

(47) Bartoszewicz, A.; Miera, G. G.; Marcos, R.; Norrby, P. O.; Martin-Matute, B. Mechanistic studies on the alkylation of amines with alcohols catalyzed by a bifunctional iridium complex. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3704–3716.

(48) Hamid, M.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H. C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. Ruthenium-catalyzed N-alkylation of amines and sulfonamides using borrowing hydrogen methodology. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766–1774.

(49) Rueping, M.; Phapale, V. B. Effective synthesis of 2,5-disubstituted tetrahydrofurans from glycerol by catalytic alkylation of ketones. *Green Chem.* **2012**, *14*, 55–57.

(50) Nordstrom, L. U.; Madsen, R. Iridium catalyzed synthesis of piperazines from diols. *Chem. Commun.* **2007**, 5034–5036.

(51) Crotti, C.; Farnetti, E.; Licen, S.; Barbieri, P.; Pitacco, G. Iridium-catalyzed N-alkylation of diamines with glycerol. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *382*, 64–70.

(52) Liu, S. F.; Rebro, M.; Stephens, G.; Marr, A. C. Adding value to renewables: A one pot process combining microbial cells and hydrogen transfer catalysis to utilise waste glycerol from biodiesel production. *Chem. Commun.* **2009**, 2308–2310.

(53) Marr, A. C. Organometallic hydrogen transfer and dehydrogenation catalysts for the conversion of bio-renewable alcohols. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 279–287.

(54) Pera-Titus, M.; Shi, F. Catalytic amination of biomass-based alcohols. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 720–722.

(55) Imm, S.; Bahn, S.; Neubert, L.; Neumann, H.; Beller, M. An efficient and general synthesis of primary amines by ruthenium-catalyzed amination of secondary alcohols with ammonia. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8126–8129.

(56) Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. J. Borrowing hydrogen methodology for amine synthesis under solvent-free microwave conditions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2328–2331.

(57) Saidi, O.; Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Marsden, S. P.; Williams, J. M. J. Selective amine cross-coupling using iridium-catalyzed "borrowing hydrogen" methodology. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7375–7378.

(58) Bai, W.; Lee, K. H.; Tse, S. K. S.; Chan, K. W.; Lin, Z. Y.; Jia, G. C. Ruthenium-catalyzed deuteration of alcohols with deuterium oxide. *Organometallics* **2015**, *34*, 3686–3698.

(59) Chatterjee, B.; Gunanathan, C. Ruthenium catalyzed selective α - and α,β -deuteration of alcohols using D₂O. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4794–4797.

(60) Trost, B. M. When is a proton not a proton? *Chem. - Eur. J.* **1998**, *4*, 2405–2412.

(61) Sela, T.; Vigalok, A. Organic synthesis "on water" vs "on liquids": A comparative analysis. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1964–1967.

Formation of 8-RS-BODIPYs *via* direct Substitution of 8-MeS-BODIPY by RSH; R = Et, Pr, Bu, ^tBu, *n*-C₁₂H₂₅, C₆H₅, *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, and 2,6-Me₂C₆H₃

Robinson I. Roacho, Alejandro Metta-Magaña, José L. Belmonte-Vázquez,
Eduardo Peña-Cabrera, and Keith H. Pannell

Robinson I. Roacho, Alejandro Metta-Magaña, and Keith H. Pannell.

Department of Chemistry, University of Texas at El Paso. El Paso, Texas, 79968-0513, USA.

José L. Belmonte-Vázquez and Eduardo Peña-Cabrera. Departamento de Química, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N. Guanajuato, Gto. 36050, Mexico.

Corresponding Author: Keith H. Pannell, Tel 915-747-5796; email: kpannell@utep.edu; Fax; 915-747-5748

Abstract

Reactions between 8-RS-BODIPY (R = Me, **1**) and alkyl and aryl thiols were readily accomplished in dichloromethane (DCM) to provide a synthetic pathway to a range of new 8-organothio-BODIPYs in good yield. The new alkyl 8-RS-BODIPYs, R = Et, **2**; Pr, **3**; Bu, **4**; ^tBu, **5**, *n*-Dodecyl, **6**; exhibit absorption and emission properties essentially unchanged from those of **1** whereas the arylthio analogs, R = Ph, **7**; 2,6-Me₂C₆H₃, **8**; *p*-MeC₆H₄, **9**; *p*-MeOC₆H₄, **10**, exhibit no fluorescence with the exception of **7**, and then only in hexane. In common with other related 8-substituted BODIPYs the new 8-alkylthio-BODIPY dyes show decreasing fluorescence intensity as solvent polarity increases. Compounds **2**, **3**, **7**, and **8** were characterized *via* single crystal X-ray analysis; the alkyl derivatives **2** and **3** exhibited planar BODIPY cores with co-planar organothio- substituents, whereas the aryl derivatives exhibited both BODIPY core deformation and significant twisting about the S-C(8) bond removing co-planarity between the aryl group and the distorted BODIPY core. These deformations coincide with the significantly reduced emission properties.

Keywords

BODIPY; fluorescence; thiolation; structure.

Introduction

Boron dipyrrromethene (BODIPY) molecules are of current interest due to such properties as strong photostability, high quantum yield emission, and high extinction coefficients.^{1,2,3} These features may be tweaked by substituting the BODIPY backbone, Figure 1, at a number of positions hence resulting in a large family of materials. Because of this versatility, the molecule has been used for the quantification of transition metals in cells,^{4,5,6} chemosensing,⁷ protein tags,⁸ and laser dyes purposes.⁹

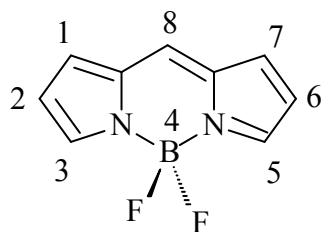
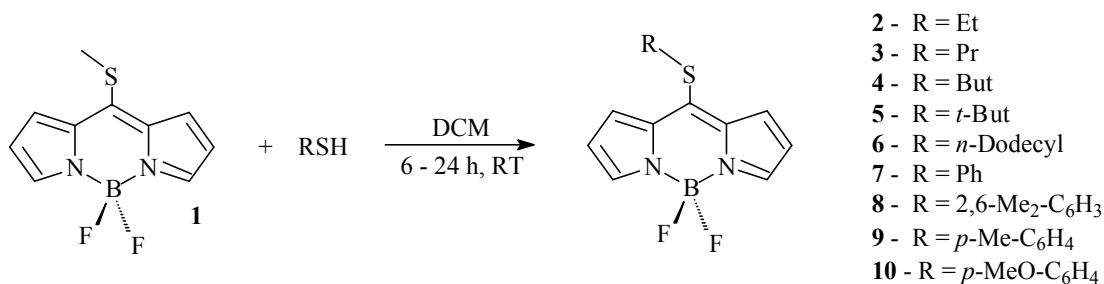


Figure 1. Boron Dipyrrromethene (BODIPY)

We have recently reported that 8-methylthio-BODIPY, a molecule first described by Biellmann, *et al.*,¹⁰ is a very potent reagent for derivatizing the BODIPY core at the 8-position. Thus, we explored the substitution of the methylthio- group by aryl- moieties,^{11,12} using Liebeskind-Srogl cross-coupling reactions,¹³ the substitution of the methylthio group by primary and secondary amines¹⁴ and alcohols,¹⁵ and more recently multi-substitution by aryl thiols in THF.¹⁶ Herein we report the simple one-step substitution of the MeS group by a range of thiols that requires no catalyst. We also report on their structural and optical properties and draw conclusions that relate the two sets of data.

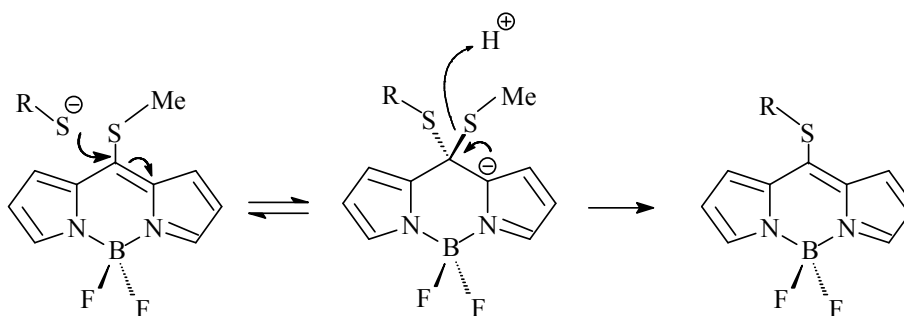
Results and Discussion

The 8-methylthio- group in **1** was substituted by a range of alkyl and aryl thiols, by simply mixing the reagents in dichloromethane (DCM) for ~ 6-24 hours, Scheme 1. The reaction does not require acidic or basic conditions, requires no catalyst or co-reagent;¹⁷ it is therefore very simple and convenient.



Scheme 1. Reaction of 8-methylthio-BODIPY (**1**) with thiols.

Trans-thio-esterification is a well-established transformation,^{18,19} and since the 8-thio-BODIPYs possess the R-S-C(sp²) linkage and it is attached to an electron-withdrawing moiety (the BODIPY core), electronically similar to thioesters,²⁰ we propose a mechanism similar to that transformation, Scheme 2. A further significant driving force for this reaction is the formation of methylthiol in the gas phase, thereby reducing the possibility of significant reformation of **1**.



Scheme 2. Proposed mechanism for the *trans*-thio-esterification of 8-MeS-BODIPY

The nucleophilicity of the sulfur is enough for the reaction to occur under the same conditions as the previously reported substitution with amines and alkoxides (the latter in the presence of a catalyst), only at slower pace.¹⁵

Optical spectroscopy

In general, the absorption and emission wavelengths of the new 8-RS-BODIPYs are little changed with respect to those of **1** indicating the extended alkyl chains bonded to the S atom do not modify the π -system conjugation in the BODIPY core. The absorbance spectrum shape for 8-RS-BODIPYs is, however, different compared to other BODIPYs previously reported.¹ Compounds **1-6** exhibit two absorbance peaks at ~ 495 nm and ~ 515 nm when recorded in hexane. However, the peak at ~ 515 nm tends to decrease for all dyes as more polar solvents are utilized, as illustrated for **2** in Figure 2. Furthermore, the vibronic shoulder present in other BODIPYs seems to be absent in the compounds herein reported.

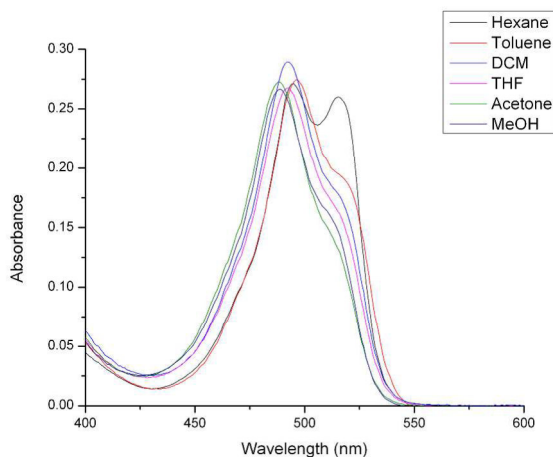


Figure 2. Absorbance of **2** as a function of solvent

The new 8-RS-BODIPYs have molar extinction coefficients ranging from 20,000 to 40,000 $M^{-1} cm^{-1}$, in accordance with the observations made by Biellmann.¹⁰ As expected, based upon the

absorbance data set, the emission spectra of **2-6** are similar to **1**, again as illustrated for **2** in Figure 3. Their emission wavelength remains constant at ~ 530 nm and, as previously noted for the 8-amino-BODIPYs,¹⁴ the fluorescence intensity is large in non-polar solvents such as hexane, and progressively declines as the solvent polarity increases.

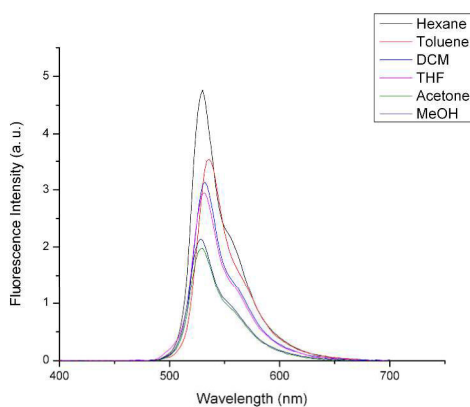


Figure 3. Emission of **2** as a function of solvent

The 8-arylthio-BODIPYs **7-10** behave differently to 8-alkylthio-BODIPYs **1-6**. Compound **7**, previously synthesized by Leen, *et al.* via nucleophilic substitution of 8-chloro-BODIPY in the presence of a base,²¹ was reported to exhibit no emission in THF; however, we note that in the non-polar hexane it possesses a significant emission. Compounds **8-10**, with variously substituted phenylthio functionalities do not exhibit fluorescence in any organic solvent. The analogous 8-anilino-BODIPY has been reported to exhibit a similar absence of emission.¹⁰ The absorbance and emission spectra data for **3-10** are presented in the supplementary material, Figures S34 – S40, and listed in Table S1 along with their various quantum yields where appropriate.

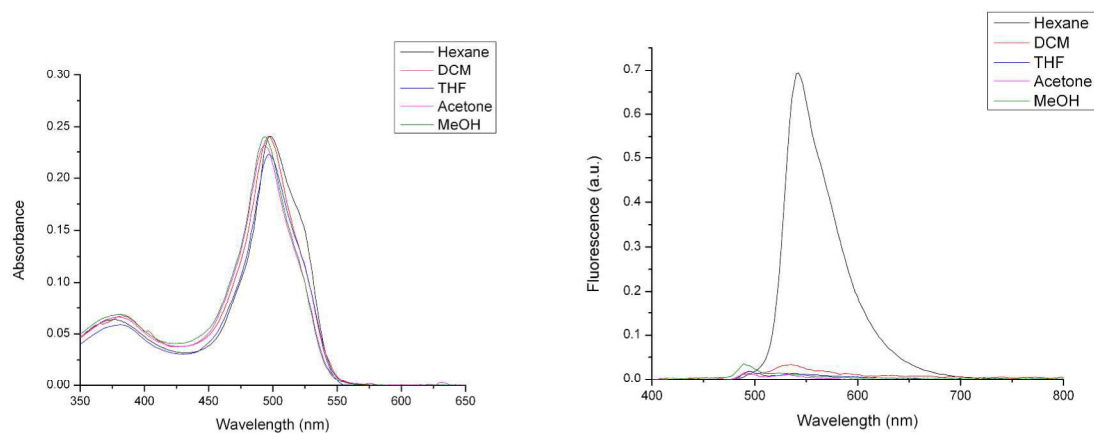


Figure 4. Absorbance (left) and Fluorescence (right) of compound 7

NMR Studies

All the new 8-RS-BODIPY dyes exhibit sharp ^{13}C and ^1H NMR resonances (presented in the supplementary material, Figures S1 - S33) with no broadening due to any restricted rotation about the S-C(8) bond at 298 °K. This suggests that there is no strong multiple bonding component to the structure of these dyes, a result in direct contrast to the related 8-amino materials.^{14a} In the latter case the various C and H atoms are NMR distinguishable as noted by their differentiation by color and symbol in Figure 5.

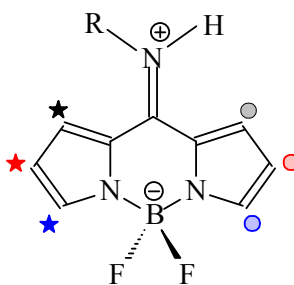


Figure 5. Resonance contribution to 8-NHR-BODIPY

The ^{19}F NMR spectra of the new materials exhibit the expected resonances located at ~-145 - 146 ppm.

Structural Analyses.

As is common in the field of BODIPY chemistry, the new 8-RS-BODIPY compounds were readily crystallized to provide crystals suitable for X-ray analysis which has proved useful for the understanding of various aspects of their emission properties. The molecular structures of **2**, **3**, and **7**,¹⁷ and **8**, are illustrated in Figures 6 and 8, respectively. Pertinent bond lengths and various other geometrical data related to the structures are presented in Table 1, crystal and refinement data are presented in Table 2.

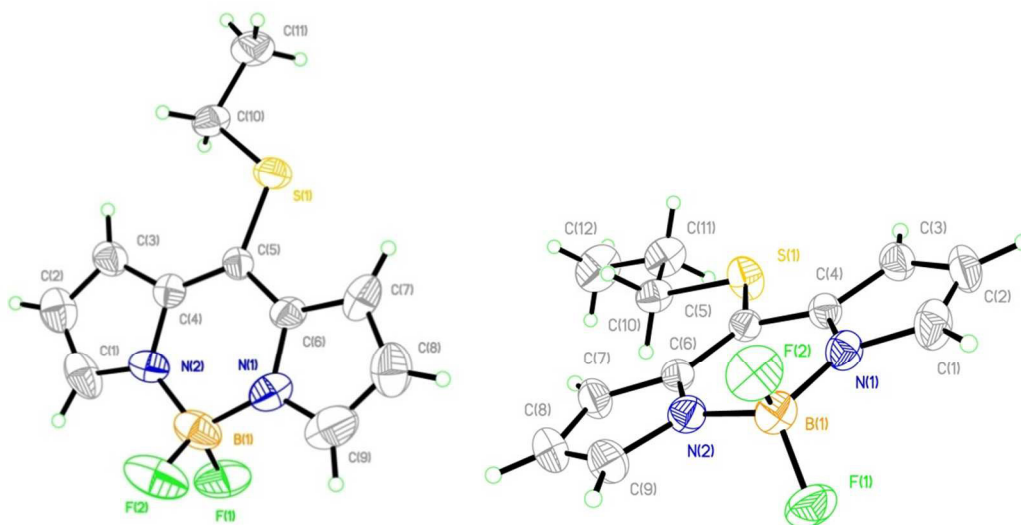


Figure 6. Molecular structure of **2** (left) and **3**

There are several general observations related to the molecular structures obtained. In the case of the 8-ethyl- and 8-propylthio-BODIPYs, Figure 6, the planarity of the BODIPY core is significantly maintained, exhibiting dihedral angles between the pyrrole rings in the range of 3-5°. Also for these two compounds the thio groups are essentially coplanar with the BODIPY

core, reminiscent of the related 8-ethylamino- and 8-propylamino-BODIPY materials.^{14a} This coplanarity is illustrated for **3** in Figure 7 which also illustrates a common characteristic of such molecules in terms of the crystal packing where the molecules line up in parallel columns, connected by F...H-CHS H-bonds (2.41 – 2.61 Å) with an intermolecular distance of between individual molecules of 3.44 - 3.90 Å. A detailed description of the solid state packing of these BODIPYs is beyond the scope of this article.

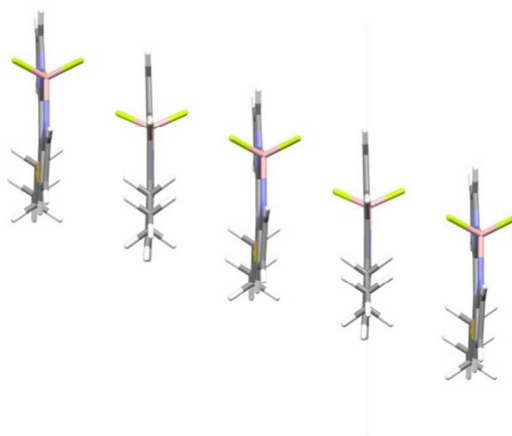


Figure 7. Coplanarity of BODIPY core and thiol substituents and solid state packing for **3**

The 8-arylthio-BODIPYs, **7** and **8**, Figure 8, differ in their generalized geometry from the alkyl analogs above. Firstly, the planarity of the BODIPY core is now moderately disturbed involving dihedral angles between the pyrrole rings of 11 and 16°, respectively, as exemplified by the side on view of **7** illustrated in Figure 9.

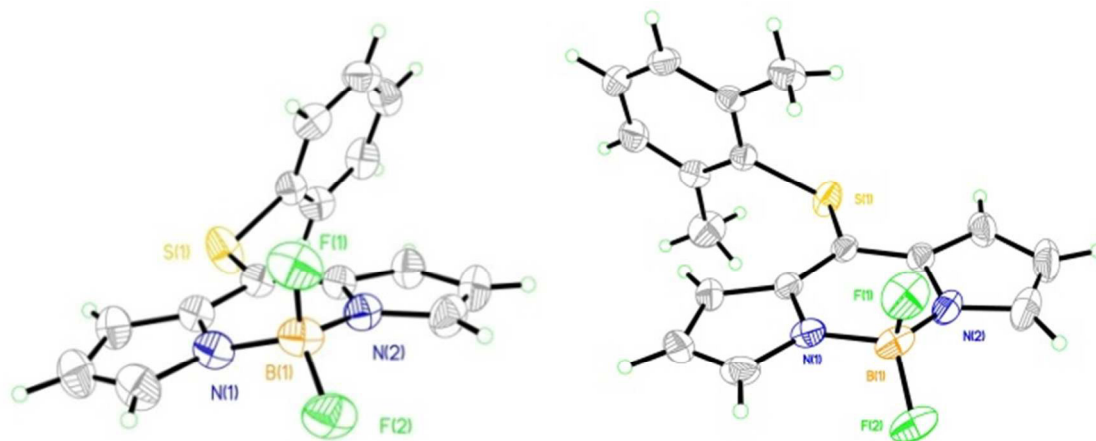


Figure 8. Molecular structure of **7** (left) and **8**

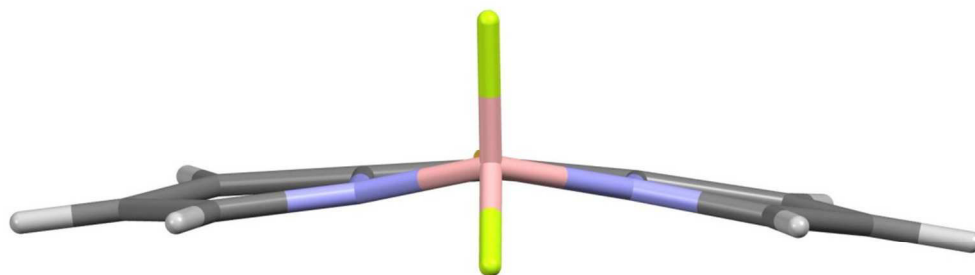


Figure 9. Side view of BODIPY **7** (phenyl group removed for clarity)

Secondly, there is a very significant non-co-planarity of the thio group with respect to the cores. Dihedral angles between the BODIPY core and the C(8)-S-C plane of 22.6° and 31.2° are observed for **7** and **8**, respectively, indicating a bending away from the BODIPY plane to remove

the steric interactions of the adjacent H atom. Additionally the aryl ring twists about the S-C(aryl) bond to further reduce the steric congestion by 57.7° (**7**) and 66.1° (**8**). As expected the increased steric bulk of the 2,5-dimethyl unit in **8** is reflected in the larger deviations in both cases. However, apart from these small angular variation the two structures, **7** and **8**, are essentially equivalent as can be noted in Figure 10 where the two structures are overlaid.

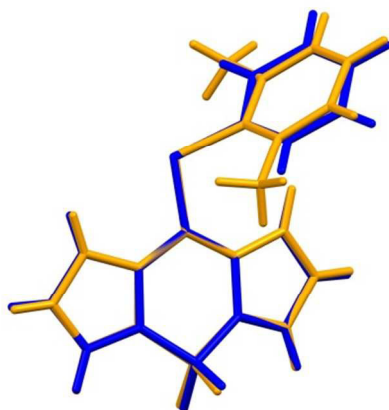


Figure 10. Overlaid structures of **7** and **8**

The various S-C bond lengths are interesting and fall within the range of 1.701(12) – 1.819(11) Å, Table 1. The degree to which any delocalization of the S lone pairs into the BODIPY π -system can, in principle, be assessed by the S-C(8) bond lengths in a manner similar to the same analysis of the N-C(8) bond lengths in the related 8-amino-BODIPY system.^{14a} The average of the S-C(8) bond lengths associated with the new materials is 1.732 Å, which compares to the average S-aliphatic C bond length of 1.785 Å, a significant bond length decrease which indeed suggests such π delocalization. However, it is well to recognize that in general element bonds to carbon, E-C(sp²) atoms exhibit small but significant shortening compared to a corresponding E-C(sp³) bond due to the increasing contribution of the s orbital.

Conclusion

The facile substitution of 8-methylthio-BODIPY by a range of thiols has been demonstrated for the first time. When DCM is utilized as solvent, the substitution only occurs at the *meso*-(8)-position, while, as we previously noted, THF promotes a further substitution in the 3- and 5- positions.¹⁶ Emission spectroscopy revealed that the fluorescence intensity for **1-6** decreases as solvent polarity increases, an effect we had previously described in 8-amino-BODIPYs, due to efficient solvation of the polar species facilitating to non-radiative relaxation. However, the wavelength remains unchanged despite bulkier alkyl groups. 8-phenylthio-BODIPY exhibits fluorescence in the most non-polar solvent (hexane); however, the other 8-arylthio-BODIPYs, **8-10**, do not exhibit fluorescence emission in any solvent, a result similar to the related 8-anilino-BODIPY.

Experimental

The thiol reagents were purchased from Sigma-Aldrich and used as received and solvents were dried prior to use by standard methods. In general NMR measurements were performed with a JEOL 600 MHz spectrometer, with the exception of samples **6**, **9** and **10** when a BRUKER 500 MHz spectrometer was used; UV-Vis data were obtained with CARY 50 UV-Vis spectrometer; fluorescence spectra were obtained on a OLIS DM45 fluorescence spectrometer using Fluorescein as standard in a 0.1 N NaOH solution for the determination of the quantum yields. The crystal structures were determined using a Bruker APEX CCD diffractometer with mono-chromatized MoK α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Elemental analyses were performed by

Galbraith Laboratories and HRMS were obtained using a JJEOL JMS-T100LC AccuToF Mass Spectrometer.

Compounds **2**, **3**, **4**, **5**, **7**, and **8** were synthesized by reacting **1** (50 mg, 0.21 mmol purchased from Cuantico de Mexico, Guanajuato, Mexico) with 1.5 eq. of the corresponding thiol in DCM under a nitrogen or argon atmosphere. After 6 hours of stirring at room temperature silica gel thin-layer chromatography indicated that the reaction was finished. The product was purified by silica gel column chromatography using 30/70% mixture of EtOAc/hexanes. The final products were recrystallized from a DCM/hexane mixture.

Compounds **6**, **9** and **10** were synthesized by reacting **1** (40 mg, 0.17 mmol) with 1.5 eq. of the corresponding thiol in DCM under nitrogen atmosphere. After 24 hours of stirring at room temperature silica gel thin-layer chromatography indicated that the reaction no longer proceeds and the reaction was stopped. The product was purified by silica gel column chromatography using 3/97 % solvent mixture of EtOAc/Hexanes. The final products were recrystallized from a DCM/petroleum ether.

The various yields, physical, spectral, and analytical data for the new compounds are reported below; NMR data reported as δ ppm values, recorded in CDCl_3 .

2: Orange crystals, yield 82%, 43.3 mg; m.pt. 92-93°C; ^1H NMR, 1.41 (t, 3H, $J = 7.74$ Hz), 3.36 (q, 2H, $J = 7.56$), 6.51 (d, 2H, $J = 4.14$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 4.14$ Hz), 7.79 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 14.9 (CH₃), 32.5 (CH₂), 118.0 (CH), 128.5 (CH), 135.1 (C), 142.2 (CH), 151.4 (C). ^{19}F NMR -145.8 (m). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 52.41; H, 4.40. Found: C, 52.74; H, 4.25.

A, 493

3: Orange crystals, yield 86%, 48.0 mg; m.pt. 95-96 °C; ^1H NMR, 1.05-1.07 (t, 3H, $J = 7.56$ Hz), 1.77 (sextet, 3H, $J = 7.56$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 7.56$ Hz), 6.51 (d, 2H, $J = 4.14$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 4.14$ Hz), 7.79 (s, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 13.3 (CH₃), 23.4 (CH₂), 40.3 (CH₂), 118.0 (CH), 128.5 (CH), 135.5, 142.2 (CH), 152.0 (C); ^{19}F NMR, -145.8 (m). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₃BF₂N, C, 54.16; H, 4.92. Found: C, 54.04; H, 5.16.

4: Orange crystals, yield 89%, 52.3 mg; m.pt. 98-99 °C; ^1H NMR, 0.93 (t, 3H, $J = 7.50$ Hz), 1.49 (sextet, 2H, $J = 7.56$ Hz), 1.72 (quintet, 2H, $J = 6.84$), 3.33 (t, 2H, $J = 7.50$ Hz), 6.51 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.79 (s, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 13.6 (CH₃), 21.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 38.1 (CH₂), 117.9 (CH), 128.4 (CH), 135.0 (C), 142.0 (CH), 152.1 (C). ^{19}F NMR, -145.8 (m). Anal. Calcd. for C₁₃H₁₅BF₂N₂S: C, 55.74; H, 5.40. Found: C, 55.36; H, 5.32.

5: Red powder, yield 74%, 43.5 mg; m.pt. 96-97 °C; ^1H NMR, 1.39 (s, 9H), 6.51 (d, 2H, $J = 4.08$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 4.08$ Hz), 7.87 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 32.10 (CH₃), 51.3 (C), 118.5 (CH), 132.9 (CH), 140.8 (CH), 140.8 (C), 142.7 (C), 145.8 (CH). ^{19}F NMR, -145.5 (m). HRMS [M + H]: Calcd. for C₁₃H₁₅BF₂N₂S: 281.1095, Found. 281.1103.

6: Orange powder, yield 30%, 20 mg; m.pt. 58-59 °C; ^1H NMR, 7.80 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 4.1$, 2H), 6.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 14.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₃), 29.8 (CH₂), 38.4 (CH₂), 117.8 (CH), 117.9 (CH), 128.3 (CH), 135.1 (C), 141.9 (CH), 152.2 (C). Anal. Calcd. for C₂₁H₃₁BF₂N₂S: C, 64.28; H, 7.96. Found: C, 64.18; H, 7.82.

7: Orange crystals, yield 94%, 59.2 mg; m.pt. 134-135 °C; ^1H NMR, 6.37 (d, 2H, $J = 5.28$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 4.08$ Hz), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, $J = 7.56$ Hz), 7.75 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR, 118.0 (CH), 126.8 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (CH), 131.9 (C), 133.1 (CH), 134.2 (C), 142.1 (CH), 150.0 (C). ^{19}F NMR, -145.5 (m). Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 60.03; H, 3.69. Found: C, 60.14; H, 3.95.

8: Red crystals, yield 85%, 58.5 mg; m.pt. 151-152 °C; ^1H NMR, 2.84 (s, 6H), 6.34 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, $J = 7.56$ Hz), 7.71 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 21.7 (CH_3), 117.5 (CH), 126.0 (CH), 128.2 (C), 129.5 (CH), 131.4 (CH), 132.5 (C), 140.5 (CH), 143.3(CH), 153.7 (C). ^{19}F NMR, -145.8 (m). HRMS $[\text{M} + \text{H}]$: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}$: 329.1095, Found. 329.1083.

9: Orange crystals; yield 66%, 35 mg; m.pt. 143-144 °C; ^1H NMR, 7.75 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 21.4 (CH_3), 117.7 (CH), 127.7 (C), 128.1 (CH), 131.1 (CH), 133.4 (CH), 133.8 (C), 140.8 (C), 141.6 (CH), 151.8 (C). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 61.17; H, 4.17. Found: C, 61.29; H, 4.25.

10: Red crystals; yield 45%, 27 mg; m.pt. 171-173 °C; ^1H NMR: δ 7.73 (s, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, 55.5 (CH_3), 116.0 (CH), 117.6 (CH), 120.7 (C), 127.7 (CH), 133.3 (C), 135.7 (CH), 141.1 (CH), 153.2 (C), 161.7 (C). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{N}_2\text{OS}$: C, 58.21; H, 3.97. Found: C, 58.33; H, 4.10.

Supplementary Data. ^1H and ^{13}C spectra of compounds **2-10**; ^{19}F NMR spectra of compounds **2-5**, **7-8**; Absorbance and emission data for **2-10**. Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication nos. CCDC 959245 (**2**), 959249 (**3**), 9559249 (**7**) and

959248 (8). Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Acknowledgement

This research was supported by the Welch Foundation, Houston, Texas, via Grant # AH-0546.

References

1. Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1030.
2. Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
3. Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
4. Xie, R.; Yi, Y.; He, Y.; Liu, X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8541.
5. Vedamalai, M.; Wu, S-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *6*, 1158.
6. Wang, D-P.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 2673.
7. Shiraishi, Y.; Maehara, H.; Sugii, T.; Wang, D.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4293.
8. Dilek, O.; Bane, S. L.; *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 347.
9. Banuelos, J.; Martin, V.; Gomez-Duran, C. F. A.; Cordoba, I.; Peña-Cabrera, E.; Garcia-Moreno, I.; Costela, A.; Perez-Ojeda, M.; Arbeloa, T.; Albeloa, I. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 7261.
10. Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
11. Roacho, R. I.; Metta-Magana, A. J.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 345.
12. Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; Gonzalez-Dominguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vazquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-Garcia, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.

13. Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
14. (a) Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A. J.; Portillo, M.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4245; (b) Gómez-Durán, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martín, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, F.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103; (c) Bañuelos, J.; Martín, V.; Gómez-Durán, C. F. A.; Arroyo-Córdoba, I. J.; Peña-Cabrera, E.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Pérez-Ojeda, M. E.; Arbeloa, T.; López, I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7261; (d) Osorio-Martínez, C. A.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Esnal, I.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5434; (e) Esnal, I.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Osorio-Martínez, C. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Epelde, N.; López Arbeloa, I.; Hu, R.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2691.
15. Flores-Rizo, J. O.; Esnal, I.; Orosio-Martínez, C. A.; Gomez-Duran, C. F. A.; Banuelos, J.; Lopez-Arbeloa, I.; Pannell, K. H.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867.
16. Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *Org. Bio. Chem.* **2015**, *13*, 995.
17. Otera, J.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449.
18. Dawson, P. E.; Churchill, M.; Ghadiri, M. R.; Kent, S. B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4325.
19. Dilek, O.; Bane, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6911.
20. Siman, P.; Karthikeyan, S. V.; Brik, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1520.
21. Leen, V.; Yuan, P.; Wang, L.; Boens, N.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6150.

Table 1. Selected geometrical parameters

	2^a	3	7	8
r(C _B -S)	1.701(12) 1.730(13)	1.724(4)	1.7350(19)	1.7472(16)
r(S-C _R)	1.785(11) 1.819(11)	1.800(4)	1.766(2)	1.7771(16)
∠(C _B -S- C _R)	110.5(6) 111.8(6)	111.0(2)	106.67(9)	107.43(7)
r(B-F ₁)	1.407(17) 1.377(16)	1.379(6)	1.383(2)	1.387(2)
r(B-F ₂)	1.397(16) 1.397(15)	1.385(5)	1.381(2)	1.377(2)
Φ _{py}	5.5 3.0	4.2	16.0	11.4
Φ _{Bdpy-SR}	3.6 0.5	1.3	22.6	31.2

a Two symmetry independent molecules are found in the crystal lattice.

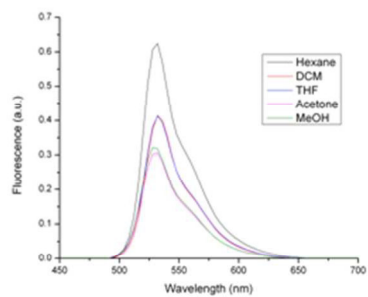
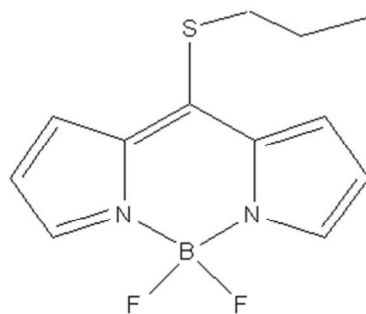
Table 2. Selected crystal data

R=	Et (2)	Pr (3)	Ph (7)	Mes (8)
CCDC #	959245	959247	959249	959248
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₁ BF ₂ N ₂ S	C ₁₂ H ₁₃ BF ₂ N ₂ S	C ₁₅ H ₁₁ BF ₂ N ₂ S	C ₁₇ H ₁₅ BF ₂ N ₂ S
Formula Wt.	252.09	266.11	300.13	328.18
Crystal system	orthorhombic	orthorhombic	triclinic	triclinic
Space group	Pca2 ₁	Pna2 ₁	P -1	P -1
Z	8	4	2	2
a (Å)	7.7827(18)	7.8029(4)	9.019(5)	8.0536(6)
b (Å)	18.960(4)	20.2322(11)	9.387(5)	8.1501(6)
c (Å)	15.678(4)	7.9100(5)	9.840(5)	12.6192(9)
α (°)	90	90	103.834(10)	87.2310(10)
β (°)	90	90	111.510(11)	73.1110(10)
γ (°)	90	90	104.812(11)	77.7050(10)
Volume (Å ³)	2313.4(9)	1248.75(12)	696.1(7)	774.31(10)
Collection Ranges	-10 ≤ h ≤ 10; -25 ≤ k ≤ 25; -19 ≤ l ≤ 20	-10 ≤ h ≤ 10; -17 ≤ k ≤ 27; -10 ≤ l ≤ 10	-12 ≤ h ≤ 12; -12 ≤ k ≤ 12; -13 ≤ l ≤ 13	-9 ≤ h ≤ 9; -9 ≤ k ≤ 9; -10 ≤ l ≤ 14
Temp. (K)	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)
Density g/cm ³	1.448	1.415	1.432	1.408
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)
Absorp. coeff (μ) (mm ⁻¹)	0.262	0.265	0.247	0.229
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan

F(000)	1040	552	308	340
Θ range - data collection	1.074-28.333	2.013-29.462	2.395-29.028	1.687-24.996

Table 2. Selected crystal data continued

R=	Et (2)	Pr (3)	Ph (7)	Mes (8)
Reflections collected	32959	10263	11581	6903
Independent reflections	5544	3387	3595	2703
R(int)	0.2032	0.0357	0.0241	0.0116
Data/restraints/parameters	5544/1/309	3387/1/165	3595/0/190	2703/66/268
Max shift/error	0.000	0.000	0.000	0.000
Goodness of fit on F^2	0.911	0.753	1.0024	0.642
R1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0651	0.0400	0.0462	0.0352
R1 (All data)	0.2326	0.0770	0.0747	0.0385
Absolute structure parameter	0.08(9)	0.09(4)	N/A	N/A
Extinction coefficient	N/A	N/A	N/A	N/A
Largest diff peak and hole ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.167, -0.232	0.153, -0.181	0.345, -0.419	0.347, -0.386



Scope and Limitations of the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Reactions Involving the Biellmann BODIPY

Lourdes Betancourt-Mendiola,[†] Ismael Valois-Escamilla,[†] Teresa Arbeloa,[‡] Jorge Bañuelos,^{*,‡} Iñigo López Arbeloa,[‡] Juan O. Flores-Rizo,[†] Rongrong Hu,[§] Erik Lager,[†] César F. A. Gómez-Durán,[†] José L. Belmonte-Vázquez,[†] Mayra R. Martínez-González,[†] Ismael J. Arroyo,[†] Carlos A. Osorio-Martínez,[†] Enrique Alvarado-Martínez,[†] Arlette Urías-Benavides,[†] Brenda D. Gutiérrez-Ramos,[†] Ben Zhong Tang,[§] and Eduardo Peña-Cabrera^{*,†}

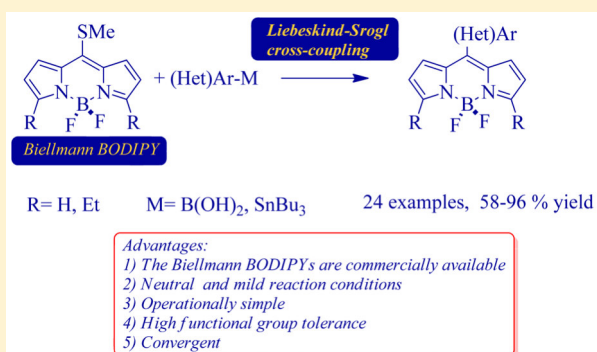
[†]Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N, Guanajuato 36050, Mexico

[‡]Departamento de Química Física, Universidad del País Vasco-EHU, Apartado 644, 48080 Bilbao, Spain

[§]Department of Chemistry, The Hong Kong University of Science & Technology, Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong, China

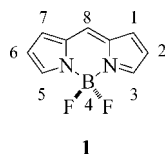
Supporting Information

ABSTRACT: Several new examples of *meso*-(het)arylBODIPY were prepared via the Liebeskind–Srogl (L–S) cross-coupling reaction of the Biellmann BODIPYs (**1a,b**) and aryl- and heteroarylboronic acids in good to excellent yield. It was shown that this reaction could be carried out under microwave heating to shorten reaction times and/or increase the yield. It was illustrated that organostannanes also participate in the L–S reaction to give the corresponding BODIPY analogues in short reaction times and also with good to excellent yields. We analyze the role of the substituent at the sensitive *meso* position in the photophysical signatures of these compounds. In particular, the rotational motion of the aryl ring and the electron donor ability of the anchored moieties rule the nonradiative pathways and, hence, have a deep impact in the fluorescence efficiency.



INTRODUCTION

Truly remarkable applications of dipyrromethene–BF₂ fluorophores **1** (BODIPYs)¹ continue to appear in the literature. These fluorescent compounds were first reported by Treibs and Kreuzer in 1968.² Little did they know the great impact these analogues were to have in so many disciplines. The properties of this family of compounds are reported in excellent reviews.³



Some relevant examples of their applications include the tagging of biomolecules,⁴ as components of supramolecular light-harvesting systems,⁵ in the construction of dye-sensitized solar cells,⁶ as sensors,⁷ as components of fluorescent nanocars,⁸ as nanoparticle conjugates,⁹ as ligands for human β -adrenoceptors,¹⁰ as components of bulk heterojunction solar cells,¹¹ in real-time PCR methods,¹² and as visualizers for Langerhans islets,¹³ and as a quality control in milk,¹⁴ among others.

Assorted methods exist in the literature dealing with the functionalization of the BODIPY 1–7 positions.¹⁵ The importance of *meso*-substituted bodipy analogues was pointed out by Nagano et al.¹⁶ They considered the bodipy general structure as a two-component entity (Figure 1), the bodipy

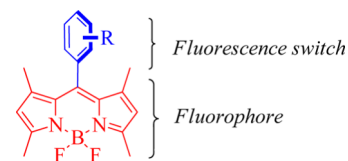


Figure 1. Roles of the fragments of a *meso*-aryl-substituted BODIPY.

portion (in red) as the fluorophore and the aryl moiety (in blue) as the fluorescent switch, that regulates the quantum yields, at least in the 1,7-dimethylbodipy derivatives.

Additionally, the *meso* position is the most sensitive to substituent effects because, upon excitation, an important variation in the electron density takes place at that site.¹⁷ From a strategic point of view, the *meso* position is arguably the most

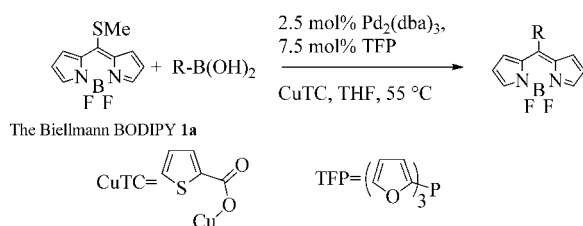
Received: April 2, 2015

Published: May 12, 2015

important because in the majority of the applications that have been devised for BODIPYs it is the position of choice for the attachment of the substrate to study.¹⁸

In the initial contribution of this laboratory,¹⁹ we reported a mild method that allowed the introduction of a series of functional groups at the *meso*-position via the Liebeskind-Srogl (L–S) cross-coupling²⁰ under neutral conditions (Scheme 1).

Scheme 1. Application of the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling in the Synthesis of *Meso*-Substituted BODIPY Analogues Using the Biellmann BODIPY 1



The key component of this process was 8-methylthioBODIPY (**1a**), henceforth termed the Biellmann BODIPY.²¹ The

structures of the BODIPY analogues prepared by this methodology (**2–20**) are shown in Chart 1.

In that contribution, the advantages of this methodology over the typical acid-catalyzed condensation of an aldehyde and an excess amount of pyrrole (the Lindsey²² conditions) method were pointed out. Summarizing, the main shortcomings of the Lindsey methodology include a separate synthesis of the starting aldehyde if it is not commercially available, cumbersome purifications, incompatibility of the substituents on the het(aryl) ring of the aldehyde to acidic conditions, oxidation, and strong Lewis acid exposure (BF_3).

In two further contributions that demonstrated the usefulness of boronic acids as partners in the L–S cross-coupling, derivatives of the type **21–24** were prepared.²³

We have also demonstrated that the Biellmann BODIPY (**1**) engages in a desulfurative reduction to give the parent unsubstituted BODIPY dye²⁴ in $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -like processes to displace the 8-methylthio group by amines,²⁵ phenols and alcohols,²⁶ and C-centered soft nucleophiles.²⁷ In a recent contribution, we have shown that carbohydrate-BODIPY hybrids could be prepared in a one-pot sequence that entailed a L–S cross-

Chart 1

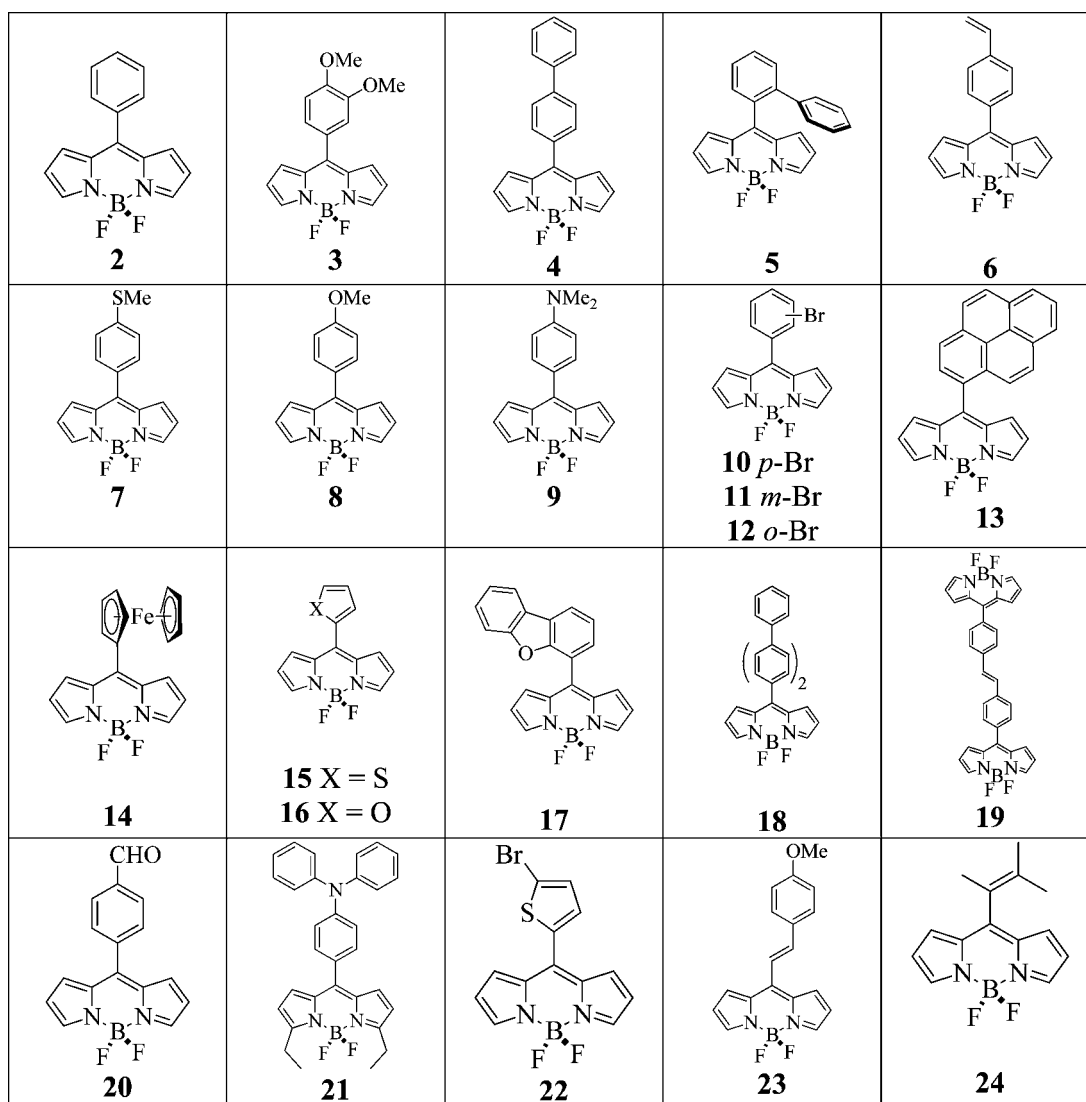
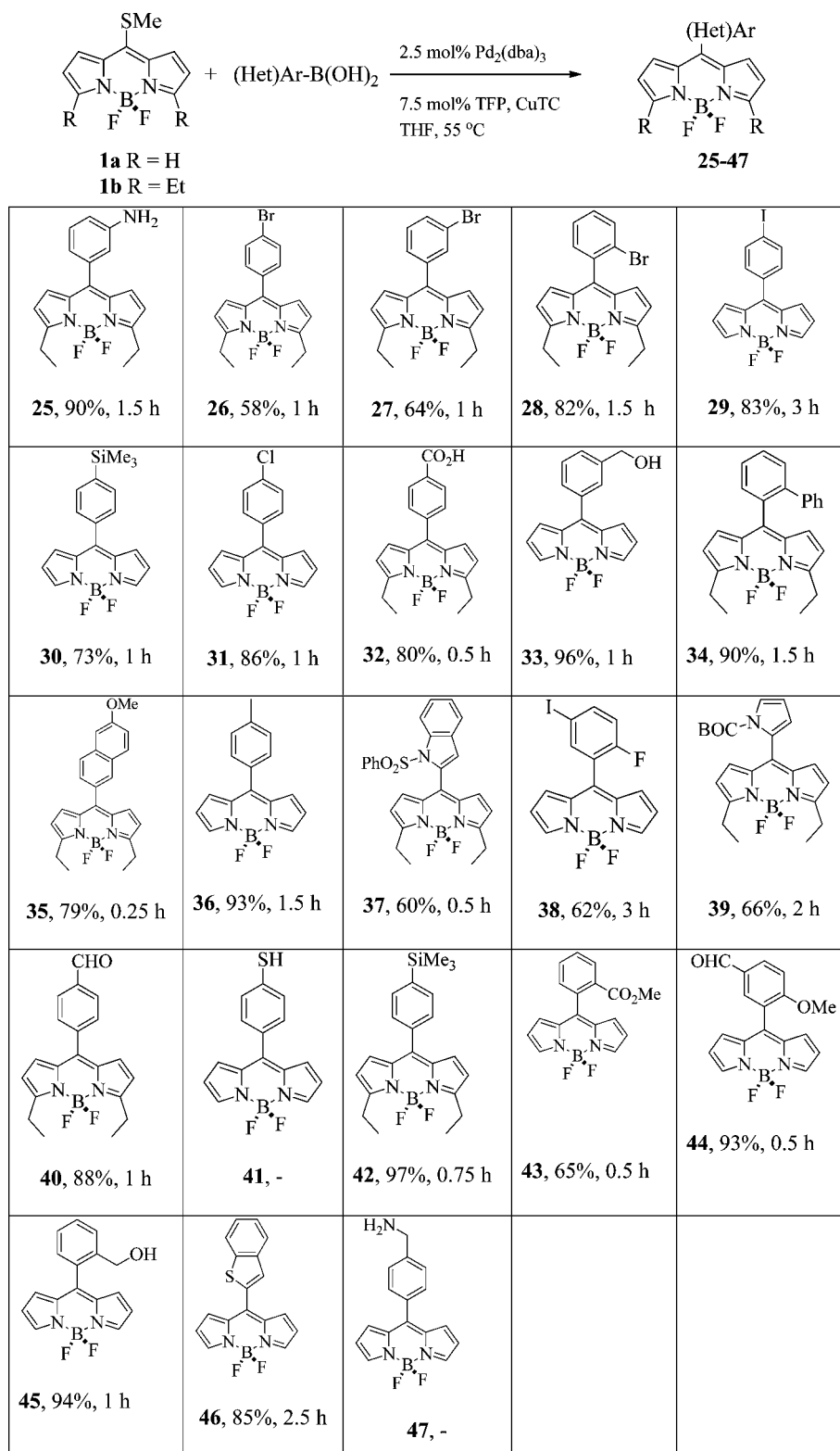


Chart 2. Synthesis of *Meso*-Substituted BODIPY Dyes^a

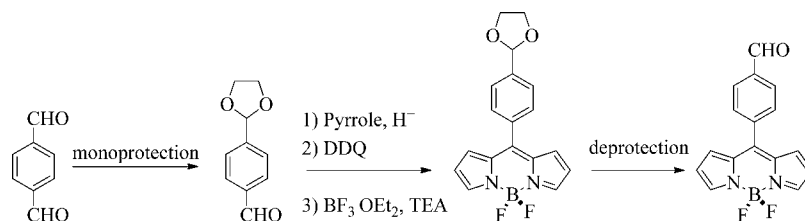
^aIsolated yields. Conditions: **1a** or **1b** (1 equiv), boronic acid (3 equiv), CuTC (3 equiv), Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), TFP (7.5 mol %), THF (3 mL).

coupling followed by a copper-catalyzed azide–alkyne reaction.²⁸

We wish to disclose herein a more in-depth study of the scope and limitations of the Biellmann BODIPY as a participant in cross-coupling reactions leading to the synthesis of *meso*-

substituted BODIPY dyes as well as the optical data of selected examples prepared by this methodology. We seek to demonstrate that both the Biellmann BODIPY (**1a**) and its alkylated analogue **1b** are privileged starting materials for the efficient and straightforward preparation of assorted BODIPY

Scheme 2. Synthesis of 40 Using the Lindsey Method



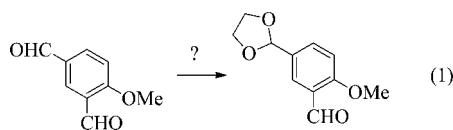
derivatives. The advantages of this process are more relevant since both **1a** and **1b** are now commercially available.

RESULTS AND DISCUSSION

Cross-Couplings with Boronic Acids. Following the reaction conditions showed in Scheme 1, derivatives **25–47** were prepared (Chart 2).

Similar to the results observed in our first contributions,^{19,23b} the LS cross-coupling reaction of the Biellmann BODIPYs **1a,b** with a greater variety of aryl- and heteroarylboronic acids continued to give excellent results. The electronic nature of the arylboronic acids does not affect either the reaction time or the chemical yields. Arylboronic acids with either electron-releasing or electron-withdrawing groups react very smoothly to produce the expected products in good yields. Sterically demanding boronic acids efficiently reacted as well (**28**, **34**, **37**, **38**, **39**, **43**, **44**, and **45**). Arylboronic acids with reactive functional groups smoothly reacted to produce the desired products, i.e., compounds **32**, **33**, and **45** without having to protect them. Heteroarylboronic acids that are known to protodeboronate under Suzuki conditions²⁹ reacted efficiently under the neutral LS cross-coupling reaction conditions to yield compounds **15**, **16**, **37**, **39**, and **46** in good yields and short reaction times. The family of halogen-containing BODIPYs initially reported (**10**, **11**, **12**, and **22**) was now extended to analogues that contain Br, I, and Cl with different substitution patterns that could be further elaborated via transition-metal-catalyzed reactions (**26**, **27**, **28**, **29**, **31**, and **38**). Of particular interest is the straightforward preparation the formylaryl derivatives **40** and **44** in 88 and 93% yield, respectively. If one wanted to prepare **40** using the traditional Lindsey method, several steps involving protection and deprotection would be needed³⁰ (Scheme 2). On the other hand, the same compound could be prepared in a single and efficient operation via the L–S cross-coupling.

Preparation of compound **44**, however, would be lengthy at best using the Lindsey method because it would imply the monoprotection of 4-methoxysophthalaldehyde (eq 1) with its inherent regioselectivity issues.



The numerous examples of commercially available formyl-containing arylboronic acids allows for the preparation of many BODIPY derivatives and their possible applications in areas such as dye-sensitized solar cells,^{30b} the construction of energy-transfer cassettes,^{30c} and cysteine and homocysteine sensors.³¹ 4-(Aminomethyl)phenylboronic acid failed to yield the desired product **47**, presumably because the nucleophilic amino group displaced the MeS group in **1a** faster than the L–S reaction took place.²⁴ This drawback was not observed in the case of 3-

aminophenylboronic acid to give **25** due to the reduced nucleophilicity of the nitrogen atom in aromatic amines. A similar phenomenon may have taken place to prevent the formation of **41**. We recently reported the fast trans-thiolation of **1a** in the presence of arylthiols in THF.³²

L–S Cross-Couplings under Microwave Irradiation. We then decided to explore the efficiency of the microwave irradiation. Thus, a short survey was carried out (Table 1).

Table 1 shows that the L–S cross-coupling reaction is quite compatible with the microwave heating regime. In all cases studied, the reaction times shortened significantly. Although the yields in entries 1 and 2 remained the same, those of entries 3–5 increased. Overall, carrying out the L–S coupling under microwave heating proved advantageous.

Cross-Couplings with Organostannanes. Since organostannanes also participate in the L–S cross-coupling,³³ it was decided to compare their reactivity against that observed with boronic acids.

Initial testing of the typical L–S reaction conditions ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFP, Cu(I)TC, THF, 55 °C) for the coupling of **1a** with organostannanes led to incomplete conversions even after 3 days. One attempt to accelerate the reaction in the presence of 1 equiv of CsF^{34} failed; only decomposition of **1a** was observed. The catalytic system was changed to $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, which resulted in a rather complex reaction mixture. We then decided to use the conditions reported by Guillaumet et al.³⁵ for similar reactions. The results are shown in Table 2.

Although the products were obtained in moderate to good yields, the reactions in all of the cases analyzed were very sluggish, taking up to 50 h to go to completion.

Since the results were not quite satisfactory, we turned our attention to studying the outcome of the reaction using copper(I) diphenylphosphinate, $\text{Cu}(\text{I})\text{OP}(\text{O})\text{Ph}_2$, as the Cu source, since it has been demonstrated that it gives good results in similar cross-coupling with organostannanes.^{33a} The results are shown in Table 3.

Gratifyingly, the reaction times in all cases surveyed dropped to 1 h or less and the yields increased significantly irrespective of the electronic properties of the aryl groups, at least in the group studied.

Photophysical Properties. The spectroscopic properties of selected *meso*-(het)arylBODIPY derivatives listed in Charts 1 and 2 are collected in Table 4.

The presence of a phenyl ring at the *meso* position of the BODIPY **2** has little impact in the absorption spectra due to the absence of resonance interaction. In fact, the 8-phenyl group does not contribute to the electronic density of the frontier molecular orbitals involved in the electronic transition.¹⁷ Moreover, the functionalization of such a ring scarcely shifts the absorption band (centered around 500–505 nm, Table 4), although electron donors (i.e., amine in **9** and methoxy in **3** and **8**) or acceptors (i.e., halogens in **10–12** or **29** and carboxylates in **32** and **43**) have been grafted to different positions of the 8-

Table 1. L–S Cross-Couplings with Boronic Acids under Microwave Irradiation

Entry	Ar	Time μw heating	% yield ^a	Time	% yield thermal heating	Compd
1		5 min	95	1 h	96	33
2		30 min	85	70 min ^b	83 ^b	12
3		20 min	90	1 h	86	31
4		10 min	92	5 h ^b	79 ^b	4
5		5 min	91	30 min ^b	76 ^b	8

^aIsolated yields. **1a** (1 equiv), boronic acid (3 equiv), CuTC (3 equiv), Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), TFP (7.5 mol %), THF (3 mL) in a sealed vessel.

^bData taken from ref 18.

Table 2. Survey of the Reactivity of Organostannanes in the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Using the Guillaumet Conditions

Entry	Ar	time (h)	Compd.	% yield ^a
1	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -	49	8	52
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -	50	36	75
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	22	31	79
4		52	48	52
5	C ₆ H ₅ -	46	2	52

^aIsolated yield. Conditions: BODIPY **1a** (1 equiv), ArSnBu₃ (3 equiv), CuBr·SMe₂ (3 equiv), Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), THF (5 mL).

phenyl. Just a slight bathochromic shift (10–15 nm, Table 4) is recorded in the absorption band owing to the direct attachment of electron-donor heteroaryls (thiophene in **15** and **46** or furane in **16**) to the *meso* position of the BODIPY core and at the *ortho* positions of the 8-aryl moiety (compounds **2–20**, except **12** and **17** from Chart 1, and **25–27**, **29–33**, **36**, **40**, **42**, and **46** from Chart 2) are characterized by very low fluorescence efficiency (<10%, Table 4). The rotational motion of the aryl at *meso* position greatly enhances the vibrational coupling with the BODIPY chromophore and eventually can distort its planarity. Both factors result in an increase in the nonradiative relaxation pathways.³⁶ The fluorescence efficiency is worsened by the additional presence in the aryl ring of strong electron-donating or -withdrawing groups which enable fluorescence-quenching intramolecular charge-transfer (ICT) processes. For instance,

Nonetheless, the arylation of the *meso* position plays a fundamental role in the emission signatures (mainly in the fluorescence efficiency) of the herein attained compounds

Table 3. Survey of the Reactivity of Organostannanes in the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Using Cu(I) Phosphinate as Cu(I) Source

Entry	Ar	time (h)	Compd.	% yield ^a
1	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1.0	8	85
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -	0.5	36	77
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	0.5	31	81
4		0.5	48	75
5	C ₆ H ₅ -	0.5	2	90

^aIsolated yield. Conditions: BODIPY **1a** (1 equiv), ArSnBu₃ (3 equiv), CuOP(O)Ph₂ (3 equiv), Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), THF (3 mL).

(Table 4). As a matter of fact, those compounds in which the aryl ring can easily rotate due to the lack of substituents at the adjacent 1 and 7 positions of the BODIPY core and at the *ortho* positions of the 8-aryl moiety (compounds **2–20**, except **12** and **17** from Chart 1, and **25–27**, **29–33**, **36**, **40**, **42**, and **46** from Chart 2) are characterized by very low fluorescence efficiency (<10%, Table 4). The rotational motion of the aryl at *meso* position greatly enhances the vibrational coupling with the BODIPY chromophore and eventually can distort its planarity. Both factors result in an increase in the nonradiative relaxation pathways.³⁶ The fluorescence efficiency is worsened by the additional presence in the aryl ring of strong electron-donating or -withdrawing groups which enable fluorescence-quenching intramolecular charge-transfer (ICT) processes. For instance,

Table 4. Photophysical Properties of Selected BODIPYs in Tetrahydrofuran: Absorption (λ_{ab}) and Fluorescence (λ_{fl}) Wavelengths and Fluorescence Quantum Yield (Φ)^a

compd	λ_{ab} (nm)	λ_{fl} (nm)	% Φ	compd	λ_{ab} (nm)	λ_{fl} (nm)	% Φ ^b
2	501	520	2.6	27	514	533	6.3
3	499	520	1.1	28	518	535	55.0
4	373, 502	524	1.0	29	502	522	0.7
5	493	532	5.3	30	500	519	1.0
6	502	527	0.4	31	502	521	0.7
7	501	524	2.4	32	514	535	2.9
8	498	520	3.5	33	499	516	1.5
9	494	533	0.7	34	516	528	25.0
10	502	527	1.1	35	512	526	5.2
11	504	529	1.3	36	500	516	3.6
12	507	527	29.5	37	517	528	55.4
13	505	533, 622	2.3	38	508	528	8.7
14	506			39	520	533	35.0
15	510	620	2.9	40	516	541	1.7
16	417, 520	583		42	512	529	9.7
17	507	525	13.5	43	502	520	51.0
18	387, 501	524	0.6	44	505	522	43.0
19	503	530		45	500	515	87.8
20	506	539	0.5	46	514		
25	511	526	0.3				
26	502	522	1.3				

^aThe complete photophysical data of compounds listed in Chart 2 are collected in Table S1 (Supporting Information). ^bConcentration: 20 μ M.

the emission becomes almost negligible in compounds **14** and **25** (Table 4), both of them bearing electron-releasing groups (ferrocene and amino, respectively) which are known to be capable of promoting this kind of phenomenon. Moreover, in derivatives **13**, **15**, and **16** even a weak emission from the ICT is detected at long wavelengths, especially with pyrene and thiophene, as shown in Figure 2. Indeed, in compound **13** a dual emission is clearly detected, the fluorescence from the locally excited (LE) state and the fluorescence from the ICT state, which is populated from the LE (Figure 2). The replacement of pyrene by the more electron-donating thiophene (**15**) leads to the complete quenching of the emission from the LE, and just the long wavelength emission

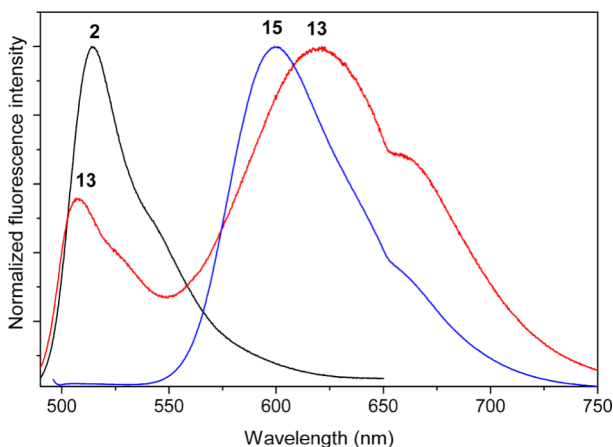


Figure 2. Fluorescence spectra of compounds **2** (8-phenyl), **13** (8-pyrene), and **15** (8-thiophene).

from the ICT is detected, albeit quite weak. It is noteworthy that such red-shifted emission recorded for compound **15** is not longer detected when a phenyl ring is fused to the 8-thiophene **46**, which results in a complete loss of the fluorescence signal. Likely, the charge separation is further favored, increasing the nonradiative deactivation from the ICT state.

As stated above, ethylation at the key chromophoric α -positions not only bathochromically shifts the spectral bands but also counteracts in part the above commented internal conversion promoted by the unconstrained 8-aryl groups. Thus, comparing the analogues bearing the trimethylsilyl group (**30** vs **42**), an improvement in the fluorescence efficiency is attained upon alkylation (from 1% to 9.7% respectively, Table 4). The same trend is nicely observed in the BODIPYs bearing brominated phenyls at different positions (nonalkylated **10**, **11** and **12** vs **26**, **27** and **28** ethylated at positions 3 and 5). Such improvement is attributed to an enhancement in the electronic delocalization by the insertion of inductive electron-donor alkyl groups at the α -positions of the cyanine π -system.³⁶ In fact, the highest molar absorption coefficients (around 90000–100000 $M^{-1} cm^{-1}$ in Table S1, Supporting Information) are calculated for alkylated compounds (i.e., **25**, **27**, **35**, and **42**).

In contrast, the *ortho* substitution of the aryl ring reverses the situation, and bright BODIPYs are attained (Table 4). Figure 3

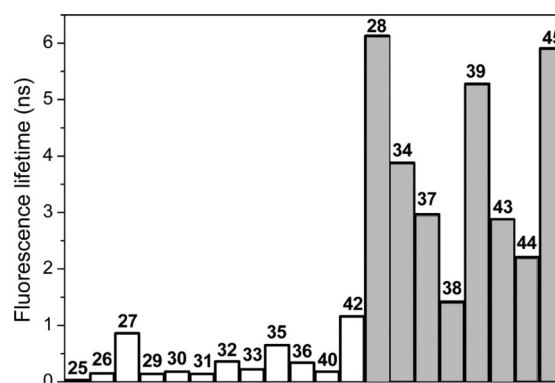


Figure 3. Fluorescence lifetime of selected BODIPY listed in Chart 2 with *ortho*-substitution (gray) and without substitution (white) at such positions of the 8-aryl. For the last set of compounds, the main lifetime (contribution >98%) is provided due to the biexponential deconvolution of the decay curve.

shows that whereas for the aforementioned derivatives with unconstrained 8-aryl and hence low fluorescence quantum yields the lifetimes were very fast (multiexponentials with main lifetime below 1 ns, see Figure 3 and Table S1, Supporting Information), the steric hindrance provided by the *ortho* substitution not only raises the fluorescence efficiency but also lengthens the lifetime (monoexponentials with values around 3–6 ns, those typical of BODIPY, see Figure 3 and Table S1, Supporting Information) owing to the restriction of the aryl free motion. Indeed, among the compounds in Chart 1, the highest fluorescence quantum yield is recorded for compound **12** (29.5% in Table 4) bearing an *ortho*-brominated 8-phenyl fragment, while its brominated analogues at the *para* or *meta* positions (**10** and **11**, respectively) show much more reduced fluorescence efficiencies (1.1% and 1.3%, Table 4). Nicely, the selective bromination of the phenyl ring leads to the same trend in derivatives **26**–**28** from Chart 2, but with ameliorated fluorescence efficiencies due to the aforementioned alkylation effect. Moreover, in Chart 2 all of the -substituted derivatives

(34, 37–39, and 43–45) provide the highest fluorescence efficiencies, which reach values as high as 87.8% for compound 45 (Table 4), and longer lifetimes (gray shaded in Figure 3).

All this background prompted us to analyze the rotational barrier of the 8-phenyl in BODIPYs where its motion is readily free (compound 31 was chosen as representative) or progressively hindered by steric hindrance due to the *ortho* substitution of the aryl groups (38 and 45, those with the smallest and highest fluorescence efficiency among these kind of derivatives). Such a theoretical potential energy surface was computed by scanning and relaxing the energy with regard to the dihedral angle between the phenyl and the indacene core planes using molecular mechanics (MM2) (some representative curves are depicted in Figure 4) and the density functional

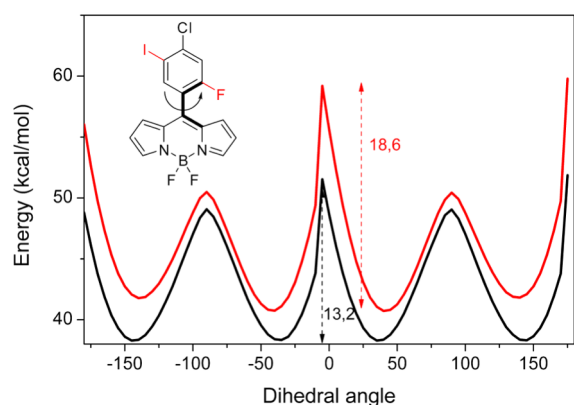


Figure 4. Energy potential surface with regard to the rotation of the 8-aryl fragment by MM2 method for representative compounds 31 and 38.

method (DFT, in particular B3LYP, see the Experimental Section for further details). As expected, the lowest rotational barrier is calculated for compound 31 (13.2 kcal/mol by MM2, Figure 4, and 10.0 kcal/mol by DFT), where the most stable conformation is with the phenyl ring twisted around 52° with respect to the indacene core. The presence of a fluorine atom at the *ortho* position in 38 hinders the phenyl motion as reflected in a higher rotational barrier (18.6 kcal/mol by MM2, Figure 4, and 15.7 kcal/mol by DFT) and a higher twisting angle (60°). However, owing to its small size, the steric hindrance seems not to be high because its fluorescence efficiency is still low (8.7%, Table 4). Further evidence is provided by compound 12 bearing an *o*-bromine. Its larger size should induce a higher steric hindrance to the phenyl motion, reflected in a higher rotational barrier (28.1 kcal/mol by MM2 and 25.1 kcal/mol by DFT) and a more twisted 8-phenyl (65°), which leads to an improved fluorescence signal (29.5% Table 4). In line with this argument, compound 45 shows a larger rotational barrier (around 35 kcal/mol by MM2 and 37.6 by DFT) and a more perpendicular disposition (phenyl twisted 70°). Thus, the geometrical constraint provided by the hydroxymethylene seems to be high enough to lock the phenyl ring motion, thereby giving rise to very high fluorescence efficiencies (up to 87.8%, Table 4). Similar energy values have been reported for the rotational barrier of structurally related 8-aryl-BODIPYs.³⁷ It is noteworthy that the low-demand (from a computationally point of view) and fast MM2 method describes in a qualitative way the evolution of the rotational barrier with regard to the steric hindrance induced by the *ortho* substitution, although the energy values deviate around 3 kcal/mol (usually MM2

overestimates the barrier) with regard to the more accurate DFT method.

Therefore, constrained structures are required to keep the excellent fluorescence signal from the BODIPY. Nevertheless, those derivatives bearing 8-aryl with free motion are applied in the emerging field of molecular rotors to monitor the environmental viscosity owing to the sensibility of both the fluorescence efficiency and lifetime to the ring rotation.³⁸ The set of derivatives presented here could be applied as such probes with the additional advantage that the functionalization of the 8-aryl group (i.e., halogens, carboxylic acids) enables subsequent synthetic modification to improve, for instance, the biological compatibility or to seek a specific target.

CONCLUSIONS

A detailed study has been carried out regarding the scope and limitations of the Biellmann BODIPY as the electrophilic partner in the Liebeskind–Srogl cross-coupling reaction. Several highly substituted aryl- and heteroarylboronic acids were tested to give the desired products with short reaction times and good to excellent yields. The only observed limitations were the cases where the boronic acids contained nucleophilic groups (i.e., NH₂ and SH groups). In those cases, the reaction failed to yield the expected product. It was also demonstrated that the L–S cross-coupling reaction works efficiently using microwaves, giving the products in higher yields, shorter reaction times, or both. In addition to boronic acids, we showed that organostannanes were also effective partners in the L–S cross-coupling reaction with the Biellmann BODIPY. It is envisioned that this methodology will be highly favored by the chemistry community interested in BODIPY dyes due to all of the advantages it presents, as well as because Biellmann BODIPYs are commercially available. The functionalization at the key *meso* position severely alters the fluorescence signatures of the BODIPY. Bulky substituents at the *ortho* position of 8-aryl groups are required to provide high enough steric hindrance, as reflected in higher rotational barriers, to lock the ring rotational motion and ensure high fluorescence efficiencies, which can be further boosted by alkylation at positions 3 and 5. Alternatively, the electron coupling of electron-releasing groups at the 8 position of BODIPY promotes ICT states with long-wavelength emission but with the handicap of its inherent low fluorescence efficiency.

EXPERIMENTAL SECTION

Synthesis and Characterization. All of the starting materials were purchased from commercial sources and used without further purification. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a spectrometer in deuteriochloroform (CDCl₃) with either tetramethylsilane (TMS) (0.00 ppm ¹H, 0.00 ppm ¹³C) or chloroform (7.26 ppm ¹H, 77.00 ppm ¹³C) as internal reference. Data are reported in the following order: chemical shift in ppm, multiplicities (br (broadened), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sex (sextet), hep (heptet), m (multiplet), exch (exchangeable), app (apparent)), coupling constants, *J* (Hz), and integration. Infrared peaks are reported (cm⁻¹) with the following relative intensities: s (strong, 67–100%), m (medium, 40–67%), and w (weak, 20–40%). HRMS were recorded as specified. Melting points were determined on the appropriate equipment and are not corrected. TLC was conducted on silica gel on TLC Al foils. Detection was done by UV light (254 or 365 nm). The reactions with microwave heating were carried out on a CEM Discover SP reactor with a vertical IR-focalized internal

temperature sensor. Mass spectrometry data were collected on a TOF analyzer.

Spectroscopic Measurements. The photophysical properties were registered in diluted solutions (around 2×10^{-6} M) of tetrahydrofuran using quartz cuvettes with an optical pathway of 1 cm. UV-vis absorption and fluorescence spectra were recorded on a spectrophotometer and a spectrofluorimeter, respectively. The fluorescence quantum yield (Φ) was obtained by using a suitable commercial BODIPY as reference (PM567 in methanol $\Phi = 0.91$). Radiative decay curves were registered with the time-correlated single-photon counting technique equipped with a microchannel plate detector of picosecond time resolution (20 ps). Fluorescence emission was monitored at the maximum emission wavelength after excitation at 470 nm by means of a diode laser with 150 ps fwhm pulses. The fluorescence lifetime (τ) was obtained after the deconvolution of the instrumental response signal from the recorded decay curves by means of an iterative method. The goodness of the exponential fit was controlled by statistical parameters (χ^2 , Durbin-Watson, and analysis of the residuals). The amplitude average lifetime was calculated by means of $\langle \tau \rangle_{aa} = \sum A_i \tau_i$.

Computational Modeling. Ground-state energy minimizations were performed using the Becke's three-parameter (B3LYP) density functional (DFT) method. The basis set was the double-valence 6-31g, except from those compounds bearing iodine (i.e., **38**) where the lanl2dz basis set, especially parametrized for such heavy atoms, was considered. The optimized geometry was taken as an energy minimum using frequency calculations (no negative frequencies). Rotational energy barriers were calculated from the potential energy surface, which was simulated by relaxed scans of the 8-phenyl twist with regard to the plane of the BODIPY core. Two complementary approaches were considered for this aim. First, the relaxed scans were carried out using the MM2 force field as implemented in ChemBio 3D Ultra (ChemBioOffice 2014 software). The resolution of the scan was 1° . Finally, the potential surface was simulated by the B3LYP method computing and minimizing the energy in steps of 10° . The solvent effect (tetrahydrofuran) was considered in the DFT calculations by the polarizable continuum model (PCM), except for compound **38**, where the calculations were done at the gas phase since the iodine atom is not parametrized in PCM. All of the DFT calculations were performed in Gaussian 09 using the "arina" computational resources provided by the UPV-EHU.

General Procedure for the L-S Cross-Coupling with Boronic Acids (GP1). A Schlenk tube equipped with a stir bar was charged with either **1a** or **1b** (1 equiv), the corresponding boronic acid (3 equiv), and dry THF (3 mL). The mixture was sparged with N_2 for 5 min, whereupon $Pd_2(dba)_3$ (2.5 mol %), trifurylphosphine (7.5%), and CuTC (3 equiv) were added under N_2 . The Schlenk tube was then immersed in a preheated oil bath at $55^\circ C$. The oil bath was removed after the starting BODIPY was consumed (TLC, 20% EtOAc/hexanes) (see Chart 2 for reaction times). After the mixture reached rt, the crude material was adsorbed in SiO_2 gel, and the product was purified by flash chromatography on SiO_2 gel using EtOAc/hexanes as gradient. For the purpose of characterization, the products were crystallized from CH_2Cl_2 /petroleum ether.

BODIPY 25. According to GP1 using **1b** (30.0 mg, 0.102 mmol), 3-aminophenylboronic acid (47.4 mg, 0.306 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.4 mg, 2.6×10^{-3} mmol), TFP (1.8 mg, 7.6×10^{-3} mmol), and CuTC (58.3 mg, 0.306 mmol). The desired product (26.2 mg, 90% mmol) was obtained as orange crystals. TLC (30% EtOAc/hexanes, $R_f = 0.46$). Mp: 176–177 $^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 3495 (m), 3466 (m), 3399 (m), 3377 (m), 2927 (m), 1556 (s), 1432 (s), 1284 (s), 1150 (s), 1031 (s), 998 (s), 950 (s), 800 (s). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89–6.80 (m, 4H), 6.33 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.79 (bs, 2H), 3.07 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H), 1.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 163.3, 146.1, 143.2, 135.2, 134.2, 130.5, 129.0, 120.9, 117.1, 116.7, 116.4, 22.0, 12.8. HRMS FABS ($M + H^+$) calcd for $C_{19}H_{21}BF_2N_3$ 340.1796, found 340.1799.

BODIPY 26. According to GP1 using **1b** (30.0 mg, 0.102 mmol), *p*-bromophenylboronic acid (62.0 mg, 0.306 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.4 mg, 2.6×10^{-3} mmol), TFP (1.8 mg, 7.6×10^{-3} mmol), and CuTC (58.3

mg, 0.306 mmol). The desired product (23.4 mg, 58%) was obtained as red crystals. TLC (15% EtOAc/hexanes, $R_f = 0.64$). Mp: 135–136 $^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 2977 (w), 2941 (w), 1571 (s), 1554 (s), 1488 (s), 1437 (s), 1322 (s), 1257 (s), 1220 (m), 1129 (s), 1070 (m), 1051 (s), 1009 (s), 980 (s), 883 (m), 803 (m), 758 (m), 733 (m). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.34 (t, $J = 7.6$, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 164.3, 141.4, 134.2, 133.3, 132.0, 131.7, 130.4, 124.6, 117.8, 22.3, 12.9. HRMS FABS ($M + H^+$): calcd for $C_{19}H_{19}BBBrF_2N_2$ 403.0793, found 403.0797.

BODIPY 27. According to GP1 using **1b** (20.0 mg, 0.068 mmol), 3-bromophenylboronic acid (50.0 mg, 0.204 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.5 mg, 1.7×10^{-3} mmol), TFP (1.2 mg, 5.0×10^{-3} mmol), and CuTC (38.8 mg, 0.204 mmol). The desired product (17.5 mg, 64%) was obtained as an orange solid. TLC (15% EtOAc/hexanes, $R_f = 0.62$). Mp: 124–126 $^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 2968 (w), 2939 (w), 1574 (s), 1550 (s), 1488 (s), 1432 (s), 1342 (m), 1320 (s), 1280 (s), 1152 (s), 1139 (s), 1089 (m), 1058 (m), 1039 (s), 985 (s), 899 (m), 798 (m), 761 (m), 733 (m), 720 (m); 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69–7.650 (m, 2H), 7.46–7.27 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.35 (t, $J = 7.6$, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 164.4, 140.8, 136.3, 134.2, 133.1, 133.1, 130.4, 129.9, 129.1, 122.5, 117.9, 22.3, 12.9. HRMS FABS ($M + H^+$) Calcd for $C_{19}H_{19}BBBrF_2N_2$: 403.0793. Found: 403.0798.

BODIPY 28. According to GP1 using **1b** (17.8 mg, 0.066 mmol), *o*-bromophenylboronic acid (39.7 mg, 0.198 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.5 mg, 1.6×10^{-3} mmol), TFP (1.1 mg, 4.9×10^{-3} mmol), and CuTC (37.6 mg, 0.198 mmol). The product (20.0 mg, 82%) was obtained as red crystals. TLC (15% EtOAc/hexanes, $R_f = 0.52$). Mp: 111–113 $^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 3118 (w), 3063 (w), 2979 (w), 2961 (w), 2932 (w), 2872 (w), 1566 (s), 1555 (s), 1490 (m), 1462 (m), 1435 (m), 1345 (w), 1309 (m), 1284 (s), 1212 (w), 1140 (s), 1212 (w), 1140 (s), 1087 (m), 1025 (s), 1000 (s), 982 (s), 885 (w), 796 (m), 746 (m), 736 (m), 704 (w). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45–7.31 (m, 3H), 6.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.08 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0, 140.8, 135.5, 134.8, 133.5, 132.0, 131.1, 130.2, 127.2, 123.5, 117.9, 117.8, 21.3, 12.3. HRMS FABS ($M + H^+$): calcd for $C_{19}H_{19}BBBrF_2N_2$ 403.0793, found 403.0798.

BODIPY 29. According to GP1 using **1a** (20.0 mg, 0.084 mmol), *p*-iodophenylboronic acid (62.5 mg, 0.252 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.9 mg, 2.1×10^{-3} mmol), TFP (1.6 mg, 6.3×10^{-3} mmol), and CuTC (48 mg, 0.252 mmol). The desired product (27.1 mg, 83%) was obtained as an orange solid. TLC (30% EtOAc/hexanes, $R_f = 0.45$). Mp: 193–195 $^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 3106 (w), 1563 (s), 1538 (s), 1478 (m), 1414 (s), 1395 (s), 1260 (s), 1224 (m), 1155 (m), 1116 (s), 1082 (s), 976 (m), 908 (m), 774 (m), 739 (m). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.7, 137.9, 134.7, 133.3, 132.0, 131.47, 119.0, 118.94, 97.64. HRMS FABS ($M + H^+$): calcd for $C_{15}H_{11}BF_2IN_2$ 395.0028, found 395.0021.

BODIPY 30. According to GP1 using **1a** (50.0 mg, 0.210 mmol), 4-(trimethylsilyl)phenylboronic acid (122.0 mg, 0.630 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.8 mg, 5.2×10^{-3} mmol), TFP (3.6 mg, 1.6×10^{-3} mmol), and CuTC (119.7 mg, 0.630 mmol). The desired product (52.4 mg, 73%) was obtained as an orange solid. TLC (30% EtOAc/hexanes, $R_f = 0.83$). Mp: 158–159 $^\circ C$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 2H), 7.61 (dd, $J = 49.5$, 8.0 Hz, 4H), 6.97 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 0.34 (s, 9H).³⁹

BODIPY 31. According to GP1 using **1a** (10.0 mg, 0.042 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (19.7 mg, 0.126 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.0 mg, 1.0×10^{-3} mmol), TFP (0.7 mg, 1.0×10^{-3} mmol), and CuTC (23.9 mg, 0.126 mmol). The desired product (10.9 mg, 86%) was obtained as an orange-reddish solid. TLC (15% AcOEt/hexanes $R_f = 0.36$). Mp: 199–200 $^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 3134 (w), 3107 (w), 1572 (s), 1543 (s), 1413 (s), 1401 (s), 1384 (s), 1260 (s), 1155 (m), 1116 (s), 1081 (s), 1049 (m), 979 (m). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 2H), 7.51 (s, 4H), 6.92–6.90 (m, 2H), 6.57–6.55 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz,

CDCl₃): δ 145.9, 144.7, 137.5, 134.9, 132.4, 131.9, 131.5, 129.1, 119.0. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₅H₁₁BClF₂N₂ 303.0672, found 303.0674.

BODIPIY 32. According to GP1 using **1b** (40 mg, 0.136 mmol), 4-carboxyphenylboronic acid (68.0 mg, 0.408 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.0 mg, 3.4 × 10⁻³ mmol), TFP (3.0 mg, 0.011 mmol), and CuTC (78.0 mg, 0.411 mmol). The desired product (40 mg, 80%) was obtained as a red solid. TLC (15% EtOAc/hexanes, R_f = 0.33). Mp: 202–203 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2974 (m), 1710 (s), 1575 (s), 1555 (s), 1438 (s), 1275 (s), 1140 (s), 1034 (m), 886 (w), 801 (w), 723 (m), 541 (m); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 164.2, 142.8, 138.3, 135.0, 134.3, 132.9, 132.6, 131.2, 129.2, 118.6, 22.6, 13.3. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₀H₂₀BF₂N₂O₂ 369.1586, found 369.1589.

BODIPIY 33. According to GP1 using **1a** (50.0 mg, 0.210 mmol), 3-(hydroxymethyl)phenylboronic acid (95.7 mg, 0.630 mmol), Pd₂(dba)₃ (5.0 mg, 5.3 × 10⁻³ mmol), TFP (3.7 mg, 1.6 × 10⁻³ mmol), and CuTC (119.7 mg, 0.630 mmol). The desired product (60.1 mg, 96%) was obtained as a red solid. TLC (30% EtOAc/hexanes, R_f = 0.17). Mp: 121–123 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3400 (s), 2892 (m), 1545 (s), 1476 (m), 1414 (s), 1389 (s), 1260 (s), 1190 (m), 1116 (s), 1081 (s), 991 (m), 775 (m), 736 (m), 607 (w), 583 (w); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 2H), 7.55 (ddd, J = 21.0, 14.1, 7.5 Hz, 4H), 6.93 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.5, 144.5, 141.7, 134.3, 131.9, 129.9, 129.4, 129.0, 128.9, 118.8, 64.9. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₆H₁₄BF₂N₂O 299.1167, found 299.1160.

BODIPIY 34. According to GP1 using **1b** (25.0 mg, 0.085 mmol), 2-biphenylboronic acid (50.0 mg, 0.255 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.0 mg, 2.1 × 10⁻³ mmol), TFP (1.0 mg, 6.3 × 10⁻³ mmol), and CuTC (48.0 mg, 0.2550 mmol). The desired product (32.0 mg, 90%) was obtained as orange crystals. TLC (15% EtOAc/hexanes, R_f = 0.48). Mp: 145–147 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2929 (w), 1566 (s), 1554 (s), 1488 (w), 1434 (w), 1314 (m), 1287 (m), 1140 (s), 1127 (s), 1021 (s), 1002 (s), 982 (m), 746 (m), 720 (w), 700 (w); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.54 (m, 2H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 5H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.03–2.97 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 142.3, 141.9, 140.4, 134.9, 132.6, 131.5, 130.5, 130.2, 129.7, 128.6, 128.4, 127.3, 126.7, 117.1, 22.0, 12.6. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₅H₂₄BF₂N₂O 401.2001, found 401.2005.

BODIPIY 35. According to GP1 using **1b** (10.0 mg, 0.034 mmol), 6-methoxy-2-naphthaleneboronic acid (20.6 mg, 0.102 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.8 mg, 8.5 × 10⁻⁴ mmol), TFP (0.6 mg, 2.5 × 10⁻³ mmol), and CuTC (19.4 mg, 0.102 mmol). The desired product (10.8 mg, 79%) was obtained as an orange solid. TLC (20% EtOAc/hexanes, R_f = 0.54). Mp: 185–187 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2973 (w), 1626 (m), 1556 (s), 1491 (s), 1438 (s), 1390 (m), 1319 (s), 1272 (s), 1203 (s), 1147 (s), 1075 (m), 1031 (s), 1009 (s), 987 (s); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.81 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.09 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 163.5, 159.1, 143.4, 135.5, 134.7, 130.8, 130.4, 130.3, 129.8, 128.5, 128.3, 126.8, 120.1, 117.4, 105.9, 55.7, 22.3, 13.0. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₄H₂₄BF₂N₂O 405.1950, found 405.1954.

BODIPIY 36. According to GP1 using **1a** (100.0 mg, 0.420 mmol), *p*-tolylboronic acid (171.3 mg, 1.260 mmol), Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 0.011 mmol), TFP (7.3 mg, 0.032 mmol), and CuTC (240.3 mg, 1.260 mmol). The desired product (111.1 mg, 93%) was obtained as orange crystals. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).⁴⁰

BODIPIY 37. According to GP1 using **1b** (20.0 mg, 0.068 mmol), 1-(phenylsulfonyl)-2-indolylboronic acid (61.4 mg, 0.204 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.5 mg, 1.7 × 10⁻³ mmol), TFP (1.2 mg, 5.0 × 10⁻³ mmol), and CuTC (38.8 mg, 0.204 mmol). The desired product (20.5 mg, 60%) was obtained as an orange solid. TLC (15% AcOEt/hexanes

R_f = 0.25). Mp: 176–178 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3158 (w), 3119 (w), 2974 (w), 2937 (w), 2880 (w), 1580 (s), 1559 (s), 1489 (s), 1437 (s), 1376 (s), 1322 (s), 1275 (m), 1187 (m), 1174 (m), 1140 (s), 1089 (m), 1039 (s), 1011 (m), 972 (m), 962 (m), 851 (m), 797 (m), 763 (m), 730 (s), 686 (m), 592 (s), 571 (s), 553 (m). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.10–7.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.63–7.27 (m, 6H), 6.80 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 1.35 (t, J = 7.4, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 164.2, 138.0, 135.1, 134.6, 134.2, 133.5, 130.6, 129.9, 129.8, 127.9, 127.1, 126.0, 124.3, 121.3, 117.4, 117.1, 113.9, 22.3, 13.0. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₇H₂₅BF₂N₂O₂S 504.1729, found 504.1732.

BODIPIY 38. According to GP1 using **1a** (50.0 mg, 0.210 mmol), 2-fluoro-5-iodophenylboronic acid (167.5 mg, 0.630 mmol), Pd₂(dba)₃ (4.8 mg, 5.2 × 10⁻³ mmol), TFP (3.6 mg, 1.6 × 10⁻³ mmol), and CuTC (119.7 mg, 0.630 mmol). The desired product (53.5 mg, 62%) was obtained as a red solid. TLC (20% EtOAc/hexanes, R_f = 0.46). Mp: 143–145 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3130 (w), 3101 (w), 1569 (s), 1547 (s), 1412 (s), 1387 (s), 1259 (s), 1106 (s), 1071 (s), 1040 (s), 986 (s). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 2H), 7.88–7.74 (m, 2H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 4.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (d, J = 251.5 Hz), 145.6, 141.3 (d, J = 7.6 Hz), 140.3, 138.4, 135.1, 131.3, 123.9 (d, J = 15.9 Hz), 119.3, 118.7 (d, J = 22.7 Hz), 86.9 (d, J = 3.8 Hz). HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₅H₁₀BF₃IN₂ 412.9934, found 412.9933.

BODIPIY 39. According to GP1 using **1b** (25.0 mg, 0.085 mmol) and 1-N-Boc-pyrrole-2-boronic acid (53.0 mg, 0.255 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.0 mg, 2.1 × 10⁻³ mmol), TFP (1.0 mg, 6.3 × 10⁻³ mmol), and CuTC (48.0 mg, 0.255 mmol). The desired product (25 mg, 66%) was obtained as red crystals. TLC (15% EtOAc/hexanes, R_f = 0.56). Mp: 130–132 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2972 (w), 2932 (w), 1753 (s), 1561 (s), 1488 (m), 1436 (m), 1308 (s), 1260 (s), 1129 (s), 1054 (s), 1015 (s), 979 (s), 825 (w), 805 (w), 761 (m), 729 (m); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.51 (m, 1H), 6.78 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.51–6.48 (m, 1H), 6.36–6.33 (m, 3H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 148.7, 134.7, 129.2, 125.7, 124.9, 119.5, 117.1, 111.1, 85.1, 27.3, 22.1, 13.0. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₂H₂₇BF₂N₂O₂ 414.2164, found 414.2169.

BODIPIY 40. According to GP1 using **1b** (50.0 mg, 0.170 mmol), 4-formylphenylboronic acid (76.0 mg, 0.510 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.8 mg, 4.2 × 10⁻³ mmol), TFP (2.9 mg, 0.013 mmol), and CuTC (96.9 mg, 0.510 mmol). The desired product (52.9 mg, 88%) was obtained as an orange solid. TLC (30% EtOAc/hexanes, R_f = 0.60). Mp: 159–160 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3437 (w), 2970 (w), 2925 (w), 1699 (m), 1605 (w), 1572 (s), 1550 (s), 1493 (m), 1436 (m), 1342 (s), 1321 (m), 1275 (m), 1137 (s), 1035 (m), 1008 (m), 978 (m), 804 (w). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 16.0, 8.1 Hz, 4H), 1.34 (t, J = 7.8 Hz, 6H). HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₀H₂₀BF₂N₂O 353.1637, found 353.1631.

BODIPIY 42. According to GP1 using **1b** (30.0 mg, 0.102 mmol), 4-(trimethylsilyl)phenylboronic acid (59.0 mg, 0.306 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.4 mg, 2.6 × 10⁻³ mmol), TFP (1.8 mg, 7.6 × 10⁻³ mmol), and CuTC (58.3 mg, 0.306 mmol). The desired product (39.4 mg, 97%) was obtained as orange crystals. TLC (10% EtOAc/Hexanes, R_f = 0.80). Mp: 160–162 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2966 (w), 1562 (s), 1488 (m), 1402 (w), 1324 (s), 1261 (m), 1131 (s), 1045 (s), 1009 (m), 982 (m), 850 (m). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.33 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 163.7, 143.4, 143.2, 134.8, 134.5, 133.3, 130.8, 129.9, 117.4, 22.3, 13.1, 0.0. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₂₂H₂₈BF₂N₂Si 397.2083, found 397.2085.

BODIPIY 43. According to GP1 using **1a** (50.0 mg, 0.210 mmol), 2-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (113.4 mg, 0.630 mmol), Pd₂(dba)₃ (4.8 mg, 5.2 × 10⁻³ mmol), TFP (3.6 mg, 1.6 × 10⁻³ mmol), and CuTC (119.7 mg, 0.630 mmol). The desired product (44.0 mg, 65%) was obtained as orange crystals. TLC (15% EtOAc/hexanes, R_f = 0.18). Mp: 135–137 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3117 (w), 1732 (s), 1541 (s), 1388 (s), 1258 (s), 1112 (s), 1075 (vs), 913 (w),

774 (w), 728 (m). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.12–8.08 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 1H), 6.70–6.68 (m, 2H), 6.50–6.48 (m, 2H), 3.59 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 166.6, 147.2, 144.1, 135.3, 133.864, 131.9, 131.6, 130.9, 130.7, 130.1, 118.5, 52.4. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₇H₁₄BF₂N₂O₂ 327.1116, found 327.1119.

BODIPY 44. According to GP1 using **1a** (100.0 mg, 0.420 mmol), 5-formyl-2-methoxyphenylboronic acid (227.0 mg, 1.260 mmol), Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 0.012 mmol), TFP (7.3 mg, 0.031 mmol), and CuTC (339.5 mg, 1.260 mmol). The desired product (128.0 mg, 93%) was obtained as a dark red solid. TLC (30% EtOAc/hexanes R_f = 0.3). Mp: 121–122 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3111 (w), 2930 (w), 2843 (w), 1694 (s), 1599 (s), 1559 (s), 1495 (m), 1412 (s), 1388 (s), 1356 (m), 1261 (s), 1224 (w), 1192 (m), 1179 (m), 1156 (w), 1111 (s), 1075 (s), 1047 (m), 998 (w), 955 (w), 839 (w), 822 (w), 784 (m), 764 (m), 745 (w), 717 (w), 609 (w), 555 (m), 414 (m). ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.0, 162.1, 144.7, 142.2, 135.6, 133.7, 133.1, 130.9, 129.4, 123.3, 118.7, 111.7, 56.3. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₇H₁₄BF₂N₂O₂ 327.1116, found 327.1120.

BODIPY 45. According to GP1 using **1a** (50.0 mg, 0.210 mmol), 2-(hydroxymethyl)phenylboronic acid (95.7 mg, 0.630 mmol), Pd₂(dba)₃ (5.0 mg, 5.3 × 10⁻³ mmol), TFP (3.7 mg, 1.6 × 10⁻³ mmol), and CuTC (119.7 mg, 0.630 mmol). The desired product (60.1 mg, 94%) was obtained as a bright red solid. TLC (40% acetone/hexanes R_f = 0.4). Mp: 149–150 °C. ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 1.75 (s, 1H).⁴¹

BODIPY 46. According to GP1 using **1a** (25.0 mg, 0.105 mmol), benzo[*b*]thien-2-ylboronic acid (56.0 mg, 0.315 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.4 mg, 0.003 mmol), TFP (1.8 mg, 0.008 mmol), and CuTC (60.0 mg, 0.315 mmol). The desired product (28.8 mg, 85%) was obtained as red crystals. TLC (15% EtOAc/hexanes R_f = 0.32). Mp: 213–215 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3122 (w), 3064 (w), 1541 (s), 1476 (m), 1411 (s), 1386 (s), 1353 (m), 1261 (s), 1208 (w), 1183 (w), 1158 (w), 1113 (s), 1079 (s), 1040 (s), 966 (m), 935 (w), 892 (w), 872 (w), 808 (w), 769 (m), 744 (m), 731 (w), 628 (w), 597 (w), 549 (w). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99–7.87 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.52–7.43 (m, 2H), 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 3.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.93, 142.13, 140.19, 139.55, 135.07, 134.76, 132.38, 130.30, 126.95, 125.83, 125.31, 122.58, 119.20. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₇H₁₂BF₂N₂S 325.0782, found 325.0786.

General Procedure for the L–S Cross-Coupling with Boronic Acids under Microwave Irradiation (GP2). A thick-walled tube equipped with a stir bar was charged with **1a** (1 equiv), the corresponding boronic acid (3 equiv), and dry THF (3 mL). The mixture was sparged with N₂ for 5 min whereupon Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), trifurylphosphine (7.5%), and CuTC (3 equiv) were added under N₂. The tube was sealed and heated under microwave irradiation at 100 °C (200 psi, 150 W) for the corresponding reaction time (see Table 1). After the reaction mixture reached rt, the crude material was adsorbed in SiO₂ gel, and the product was purified by flash chromatography on SiO₂ gel using EtOAc/hexanes gradients. For the purpose of characterization, the products were crystallized from CH₂Cl₂/petroleum ether.

BODIPY 33. According to GP2 using **1a** (50.0 mg, 0.210 mmol), 3-(hydroxymethyl)phenylboronic acid (95.7 mg, 0.630 mmol), Pd₂(dba)₃ (5.0 mg, 5.3 × 10⁻³ mmol), TFP (3.7 mg, 1.6 × 10⁻³ mmol), and CuTC (119.7 mg, 0.630 mmol). The desired product (59.4 mg, 95%) was obtained as a red solid. Characterization data is given above.

BODIPY 12. According to GP2 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), 2-bromophenylboronic acid (63 mg, 0.315 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.4 mg, 0.003 mmol), TFP (1.8 mg, 0.008 mmol), and CuTC (60 mg, 0.315 mmol). The desired product (31 mg, 85%) was obtained as orange crystals. Mp: 150–152 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 2H), 7.76–7.71 (m, 1H), 7.47–7.37 (m, 3H), 6.72 (d, J = 4.0, 2H), 6.51 (d, J = 4.4, 2H).¹⁹

BODIPY 31. According to GP2 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (49 mg, 0.315 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.4 mg, 0.003 mmol), TFP (1.8 mg, 0.008 mmol), and CuTC (60 mg, 0.315 mmol). The desired product (28 mg, 90%) was obtained an orange-reddish solid. Characterization data is given above.

BODIPY 4. According to GP2 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), 4-biphenylboronic acid (62 mg, 0.315 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.4 mg, 0.003 mmol), TFP (1.8 mg, 0.008 mmol), and CuTC (60 mg, 0.315 mmol). The desired product (33 mg, 92%) was obtained as orange-red crystals. Mp: 212–213 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 2H), 7.78–7.639 (m, 6H), 7.55–7.425 (m, 3H), 7.03 (d, J = 4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 2H).¹⁹

BODIPY 8. According to GP2 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (48 mg, 0.315 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.4 mg, 0.003 mmol), TFP (1.8 mg, 0.008 mmol), and CuTC (60 mg, 0.315 mmol). The desired product (28 mg, 91%) was obtained as orange crystals. Mp: 137–138 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 2H), 7.55 (dt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 2H), 7.05 (dt, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.56–6.54 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).¹⁹

General Procedure for the L–S Cross-Coupling with Organostannanes Using Cu(I) Phosphinate as Cu(I) Source (GP3). A Schlenk tube was charged under N₂ with dry THF (2 mL), methylthiobodipy **1a** (1 equiv), the organostannane (3 equiv), Pd(PPh₃)₄ (5%), and Cu(I) phosphinate (3 equiv). Then the reaction flask was immersed into a preheated oil bath at 55 °C. The reaction progress was followed by TLC (SiO₂ gel, 20% EtOAc/hexanes). After the starting material was consumed, the mixture was allowed to cool to rt, and the solvent was removed in vacuo. The product was obtained after flash chromatography (SiO₂ gel, EtOAc/hexanes gradient) followed by crystallization in petroleum ether.

BODIPY 8. According to GP3 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), (4-methoxyphenyl)tributylstannane (125 mg, 0.315 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 5 mol %), and CuOP(O)Ph₂ (88 mg, 0.315 mmol). The desired product (26 mg, 85%) was obtained as orange crystals. Mp: 137–138 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 2H), 7.55 (dt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 2H), 7.05 (dt, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.56–6.54 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).¹⁹

BODIPY 36. According to GP3 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), (4-methylphenyl)tributylstannane (120 mg, 0.315 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 5 mol %), and CuOP(O)Ph₂ (88 mg, 0.315 mmol). The desired product (23 mg, 77%) was obtained as orange crystals. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).⁴⁰

BODIPY 31. According to GP3 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), (4-chlorophenyl)tributylstannane (126 mg, 0.315 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 5 mol %), and CuOP(O)Ph₂ (88 mg, 0.315 mmol). The desired product (26 mg, 81%) was obtained as orange-reddish solid. Characterization data are given above.

BODIPY 48. According to GP3 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), 3-(1,3-benzodioxole)tributylstannane (129 mg, 0.315 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 5 mol %), and CuOP(O)Ph₂ (88 mg, 0.315 mmol). The desired product (25 mg, 75%) was obtained as a red solid. TLC (25% EtOAc/hexanes R_f = 0.31). Mp: 133–134 °C. IR 3117 (m), 2901 (bs), 1551 (bs), 1412 (s), 1388 (s), 1263 (s), 1254 (s), 1117 (s), 1079 (s), 1044 (s). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 6.11 (2, s), 6.55 (2, bd, J = 3.2), 6.94–7.02 (3, m), 7.08–7.14 (2, m), 7.92 (2, bs). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 102.1, 108.7, 111.1, 118.6, 125.8, 127.9, 131.5, 135.1, 144.0, 147.2, 148.2, 150.5. HRMS FABS (M + H⁺): calcd for C₁₆H₁₂BF₂N₂O₂ 313.0960, found 313.0959.

BODIPY 2. According to GP3 using **1a** (25 mg, 0.105 mmol), phenyltributylstannane (115 mg, 0.315 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 5 mol %), and CuOP(O)Ph₂ (88 mg, 0.315 mmol). The desired product (25 mg, 90%) was obtained as orange crystals. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 2H), 7.61–7.53 (m, 5 H), 6.94 (d, J = 4.4 Hz, 2.0 H), 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 2H).²²

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Copies of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of all the compounds described and full photophysical data. The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.5b00731.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: jorge.banuelos@ehu.es.

*E-mail: eduardop@ugto.mx.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank CONACyT (Grant Nos. 129572 and 123732), DAIP-UG 2014, MINECO (MAT2014-51937-C3-3), and Gobierno Vasco (IT339-10) for financial support. B.Z.T. thanks the Hong Kong Research Grants Council (Project No. 603008). We also thank Cuantico de Mexico (www.cuantico.mx) for the kind donation of BODIPYs **1a,b**.

■ REFERENCES

- (1) (a) BODIPYs are a registered trademark of Molecular Probes Inc., Eugene, OR. (b) Haugland, R. P. *The Molecular Probes Handbook. A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, 10th ed.; Molecular Probes, Inc.: Eugene, OR, 2010.
- (2) Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
- (3) (a) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496. (b) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184. (c) Benniston, A. C.; Copley, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 4124. (d) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891. (e) Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831.
- (4) (a) West, R.; Panagabko, C.; Atkinson, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2883. (b) Ehrenschröder, T.; Wagenknecht, H.-A. *Synthesis* **2008**, 3657.
- (5) (a) Rio, Y.; Seitz, W.; Gouloumis, A.; Vazquez, P.; Sessler, J. L.; Guldi, D. M.; Torres, T. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 1929. (b) Koepf, M.; Trabolsi, A.; Elhabiri, M.; Wytko, J. A.; Paul, D.; Albrecht-Gary, A. M.; Weiss, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1279.
- (6) Lee, C. Y.; Hupp, J. T. *Langmuir* **2010**, *26*, 3760.
- (7) (a) Rao, M. R.; Mobin, S. M.; Ravikanth, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1728. (b) Vendrell, M.; Krishna, G. G.; Ghosh, K. K.; Zhai, D.; Lee, J.-S.; Zhu, Q.; Yau, Y. H.; Geifman Shochat, S.; Kim, H.; Chung, J.; Chang, Y.-T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8424. (c) Boens, N.; Qin, W.; Baruah, M.; De Borggraeve, W. M.; Filarowski, A.; Smisdom, N.; Ameloot, M.; Crovetto, L.; Talavera, E. M.; Alvarez-Pez, J. M. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 10924. (d) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130. (e) Cheng, T.; Wang, T.; Zhu, W.; Yang, Y.; Zeng, B.; Xu, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3915.
- (8) Godoy, J.; Vives, G.; Tour, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1464.
- (9) Lu, J.; Fu, H.; Zhang, Y.; Jakubek, Z. J.; Tao, Y.; Wang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11658.
- (10) Baker, J. G.; Adams, L. A.; Salchow, K.; Mistry, S. N.; Middleton, R. J.; Hill, S. J.; Kellam, B. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6874.
- (11) Bura, T.; Leclerc, N.; Fall, S.; Léveque, P.; Heiser, T.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6030.
- (12) Kim, D.-R.; Ahn, H.-C.; Lee, W.-J.; Ahn, D.-R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 791.
- (13) Kang, N.-Y.; Lee, S.-C.; Park, S.-J.; Ha, H.-H.; Yun, S.-W.; Kostromina, E.; Gustavsson, N.; Ali, Y.; Chandran, Y.; Chun, H.-S.; Bae, M.; Ahn, J. H.; Han, W.; Radda, G. K.; Chang, Y.-T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8557.
- (14) Xu, W.; Bai, J.; Peng, J.; Samanta, A.; Divyanshu; Chang, Y.-T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10398.

- (15) (a) Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900. (b) Thorensen, L. H.; Kim, H.; Welch, M. B.; Burghart, A.; Burgess, K. *Synlett* **1998**, 1276. (c) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445. (d) Gose, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231. (e) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313. (f) Rohland, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266. (g) Rohland, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658. (h) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269. (i) Dost, Z.; Atilgan, S.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8484. (j) Yu, Y.-H.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; Röhr, H.; Liu, Q.; Wang, Y.-W.; Spieles, M.; Li, Y.-Z.; Rurack, K.; You, X.-Z. *Chem.—Asian J.* **2006**, *1*–2, 176. (k) Lee, J.-S.; Kang, N.-y.; Kim, Y. K.; Samanta, A.; Feng, S.; Kim, H. K.; Vendrell, M.; Park, J. H.; Chang, Y.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10077. (l) Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992. (m) Komatsu, T.; Urano, Y.; Fujikawa, Y.; Kobayashi, T.; Kojima, H.; Terai, T.; Hanaokaa, K.; Nagano, T. *Chem. Commun.* **2009**, 7015. (n) Zheng, Q.; He, G. S.; Prasad, P. N. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *475*, 250. (o) Bozdemir, Ö. A.; Büyükcakir, O.; Akkaya, E. U. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 3830. (p) Ikeda, C.; Ueda, S.; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2009**, 2544. (q) Li, X.; Huang, S.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2369. (r) Khan, T. K.; Pissurlenkar, R. R. S.; Shaikh, M. S.; Ravikanth, M. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *697*, 65. (s) Leen, V.; Leemans, T.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4386. (t) Jiang, X.-D.; Zhang, J.; Furuyama, T.; Zhao, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 248. (u) Wu, W.; Guo, H.; Wu, W.; Ji, S.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7056. (v) Verbelen, B.; Leen, V.; Wang, L.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9129. (w) Yokoi, H.; Wachi, N.; Hiroto, S.; Shinokubo, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2715.
- (16) Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10640.
- (17) Bañuelos, J.; Arroyo-Córdoba, I. J.; Valois-Escamilla, I.; Alvarez-Hernández, A.; Peña-Cabrera, E.; Hu, R.; Tang, B. Z.; Esnal, I.; Martínez, V.; López Arbeloa, I. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 677.
- (18) (a) Pochorovski, I.; Breiten, B.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 12590. (b) Alamiry, M. A. H.; Benniston, A. C.; Copley, G.; Harriman, A.; Howgego, D. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12111. (c) Röhr, H.; Trieflinger, C.; Rurack, K.; Daub, J. *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 689. (d) Yu, H.; Xiao, Y.; Guo, H.; Qian, X. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 3179. (e) Wüstner, D.; Solankoa, L.; Sokola, E.; Garvikb, O.; Li, Z.; Bittmanc, R.; Korted, T.; Herrmann, A. *Chem. Phys. Lip.* **2011**, *164*, 221. (f) Dumas-Verdes, C.; Miomandre, F.; Lépiciere, E.; Galangau, O.; Vu, T. V.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Audebert, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2525. (g) Lazarides, T.; McCormick, T. M.; Wilson, K. C.; Lee, S.; McCamant, D. W.; Eisenberg, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 350. (h) Dodani, S. C.; Leary, S. C.; Cobine, P. A.; Winge, D. N.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8606. (i) Ehrenschröder, T.; Wagenknecht, H.-A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2301. (j) Liras, M.; García, O.; Quijada-Garrido, I.; París, R. *Macromolecules* **2011**, *44*, 1335. (k) Kim, T.-I.; Park, J.; Park, S.; Choi, Y.; Kim, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12640. (l) Whited, M. T.; Patel, N. M.; Roberts, S. T.; Allen, K.; Djurovich, P. I.; Bradforth, S. E.; Thompson, M. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 284. (m) Murale, D. P.; Lee, K. M.; Kima, K.; Churchill, D. G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12512. (n) Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152. (o) Chen, Y.; Zhao, J.; Guo, H.; Xie, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2192. (p) Matsumoto, T.; Urano, Y.; Shoda, T.; Kojima, H.; Nagano, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3375. (q) Kamiya, M.; Johnsson, K. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 6472. (r) Lee, C.-H.; Yoon, H.-J.; Shim, J.-S.; Jang, W.-D. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 4513. (s) Lu, H.; Zhang, S.; Liu, H.; Wang, Y.; Shen, Z.; Liu, C.; You, X. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 14081. (t) Rosenthal, J.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5536. (u) Nierth, A.; Kobitski, A. Y.; Nienhaus, G. U.; Jäschke, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2646. (v) Bozdemir, O. A.; Sozmen, F.; Buyukcakir, O.; Guliyev, R.; Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1400. (w) Dodani, S. C.; He, Q.; Chang, C. J. *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18020. (x) Saito, R.; Ohno, A.; Ito, E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 583. (y) Peña, B.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Turro, C.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7861.
- (19) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; Gonzalez-Dominguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vazquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.
- (20) (a) H. Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674. (b) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276.
- (21) Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
- (22) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373.
- (23) (a) Lager, E.; Liu, J.; Aguilar-Aguilar, A.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2053. (b) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Tang, B. Z.; López, F. I.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7244.
- (24) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719.
- (25) Esnal, I.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Osorio-Martínez, C. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Epelde, N.; López Arbeloa, I.; Hu, R.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *Chem.—Asian J.* **2013**, *8*, 2691.
- (26) Flores-Rizo, J. O.; Esnal, I.; Osorio-Martínez, C. A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Pannell, K. H.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867.
- (27) Gutiérrez-Ramos, B. D.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; González-Navarro, P. E.; Wrobel, K.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Chem.—Eur. J.* **2015**, *21*, 1755.
- (28) Martínez-Gonzalez, M. R.; Urías-Benavides, A.; Alvarado-Martínez, E.; Lopez, J. C.; Gómez, A. M.; del Rio, M.; Garcia, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; Lopez Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *26*, 5659.
- (29) Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073.
- (30) (a) Gräf, K.; Körzdörfer, T.; Kümmel, S.; Thelakkat, M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1417. (b) Barin, G.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1738. (c) Erten-Ela, S.; Yilmaz, M. D.; Icli, B.; Dede, Y.; Icli, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3299.
- (31) Yue, Y.; Guo, Y.; Xua, J.; Shao, S. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 61.
- (32) Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 995.
- (33) (a) Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801. (b) Li, H.; Yang, H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4375.
- (34) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132.
- (35) Alphonse, F.-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803.
- (36) Duran-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Garcia-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; Chiara, J. L.; Ortiz, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6335.
- (37) Gibbs, J. H.; Robins, L. T.; Zhou, Z.; Bobadova-Parvanova, P.; Cottam, M.; McCandless, G. T.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5770.
- (38) (a) Kuimova, M. K.; Botchway, S. W.; Parker, A. W.; Balaz, M.; Collins, H. A.; Anderson, H. L.; Suhling, K.; Ogilby, P. R. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 69. (b) Kuimova, M. K.; Yahioğlu, G.; Levitt, J. A.; Suhling, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6672. (c) Alamiry, M. A. H.; Benniston, A. C.; Copley, G.; Elliot, K. J.; Harriman, A.; Stewart, B.; Zhi, Y.-G. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 4024.
- (39) Swamy, P. C. A.; Thilagar, P. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *411*, 97.
- (40) Cui, A.; Peng, X.; Fan, J.; Chen, X.; Wu, Y.; Guo, B. J. *Photochem. Photobiol. A* **2007**, *186*, 85.
- (41) Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 345.

Cite this: *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 10099–10101

www.rsc.org/chemcomm

COMMUNICATION

Synthesis, solvatochromism, aggregation-induced emission and cell imaging of tetraphenylethene-containing BODIPY derivatives with large Stokes shifts†

Rongrong Hu,^a C. F. Azael Gómez-Durán,^c Jacky W. Y. Lam,^a José L. Belmonte-Vázquez,^c Chunmei Deng,^a Sijie Chen,^a Ruquan Ye,^a Eduardo Peña-Cabrera,^{*c} Yongchun Zhong,^b Kam Sing Wong^b and Ben Zhong Tang^{*a}

Received 19th July 2012, Accepted 26th August 2012

DOI: 10.1039/c2cc35188a

A series of tetraphenylethene-containing BODIPYs with emissions from visible to near-IR and large Stokes shifts up to 142 nm have been designed and synthesized. They show solvatochromic fluorescence and can be utilized as fluorescent visualizers for intracellular imaging.

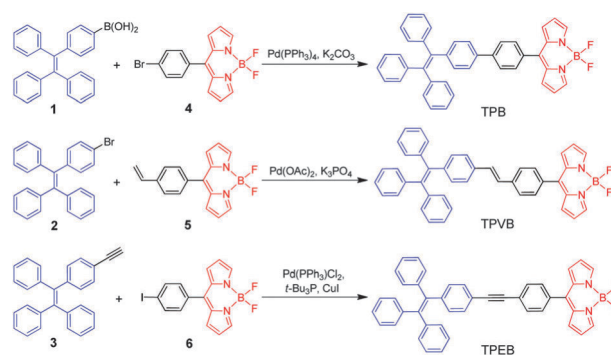
Organic luminophors are promising materials for sensor and imaging applications¹ due to their high sensitivity and selectivity, fast response, and non-/low toxicity, *etc.*² One key problem associated with such applications is the autofluorescence from the background, which serves as interference for correct analyte quantification and target assignment.³ Several approaches have been taken to alleviate this problem.^{4–6} Among them, the development of near IR emitters with large Stokes shift is the most promising because these luminophors emit strong photoluminescence (PL) and show little background interference. Unfortunately, these luminophors are rare, particularly those with Stokes shifts > 80 nm.⁷

Boron dipyrromethene (BODIPY) derivatives have received multifaceted interest for light harvesting antenna,⁸ solar cell sensitizers,⁹ molecular photonic wires,¹⁰ fluorescent switches,¹¹ *etc.* since their first discovery in the early 1990s.¹² BODIPYs exhibit unique photophysical properties such as strong absorption, sharp fluorescence bands, high quantum yield and large two-photon cross-sections.¹³ Their small Stokes shifts, however, make the realization of their full potential a daunting task. In our previous work, we found that BODIPYs carrying triphenylamine units showed twisted intramolecular charge transfer (TICT) emissions with Stokes shifts larger than 100 nm.¹⁴ In polar solvents, the intramolecular rotation brings the luminogens from the locally excited (LE) state to the TICT state, where charge separation between the donor and acceptor units occurs.

We observed a phenomenon of aggregation-induced emission (AIE)¹⁵ that is the exact opposite of the aggregation-caused quenching (ACQ) observed in conventional fluorophores: a series of propeller-shaped molecules such as tetraphenylethene (TPE) are induced to emit intensely by aggregate formation due to the restriction of intramolecular rotation.¹⁶ In this work, we designed and synthesized TPE-containing BODIPYs with different functional bridge groups (Scheme 1). Their emission behaviors in solvents with different polarities and aqueous suspensions as well as their application in bioimaging were investigated. We aim to reveal the structure–property relationship and learn how subtle structural change modulates the emission color, solvatochromism and AIE features of these BODIPYs, thus guiding the future design of fluorescent materials with near IR emissions and large Stokes shifts.

TPE derivatives **1–3** and BODIPY derivatives **4–6** were prepared according to the literature methods.¹⁷ Suzuki coupling reaction of **1** and **4** generated TPB, while reactions of **2** with **5** and **3** with **6** under conditions for Heck and Sonogashira couplings furnished TPVB and TPEB, respectively.

All the intermediates and products were characterized by IR, NMR and mass spectroscopies with satisfactory results (Fig. S1–S8; ESI†). For example, the IR spectra of TPB, TPVB and TPEB exhibit characteristic absorption peaks of BODIPY at ~1562, 1388, 1259 and 1080 cm⁻¹. The pyrrole protons of the BODIPY units of TPB, TPVB and TPEB



Scheme 1 Synthesis of TPB, TPVB and TPEB.

^a Department of Chemistry, The Hong Kong University of Science & Technology (HKUST), Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong, China. E-mail: tangbenz@ust.hk

^b Department of Physics, HKUST, Kowloon, Hong Kong, China

^c Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N, Guanajuato, Gto. 36050, Mexico

† Electronic supplementary information (ESI) available: Structure characterization, UV spectra and time-resolved PL spectra of TPB, TPVB and TPEB. See DOI: 10.1039/c2cc35188a

resonate at $\sim\delta$ 7.95, 6.90 and 6.55, respectively. The phenyl protons adjacent to the BODIPY core absorb at δ 7.67 and 7.61 in TPB, while those in TPVB and TPEB shift to higher fields due to the electronic perturbation from the vinyl and acetylene groups. On the other hand, the ^{11}B NMR spectra of all compounds show a characteristic absorption peak of the BODIPY moiety at δ 0.35 (TPB), 0.35 (TPVB) and 0.33 (TPEB), while their ^{19}F NMR spectra exhibit a quartet signal at δ -145.08 (TPB), -145.08 (TPVB) and -145.06 (TPEB).¹⁸

The absorption spectra of TPB, TPVB and TPEB change little in solvents with different polarities and exhibit two absorption peaks at 312–346 and 498–508 nm (Fig. S9–S11, ESI†). While the latter is associated with the BODIPY absorption, the former is related to the electronic transition in the TPE unit. The occurrence of such a peak at the longer wavelength in TPVB suggests that it is more conjugated than TPB and TPEB.

The PL of TPB, TPVB and TPEB, in sharp contrast, vary dramatically with solvent (Fig. 1). The solvent polarity parameters (Δf) are given to correlate the PL of the luminogens with the solvent polarity, which are expressed by the following equation: $\Delta f = f(\epsilon) - f(n^2) \approx (\epsilon - 1)/(2\epsilon + 1) - (n^2 - 1)/(2n^2 + 1)$, where ϵ and n are the dielectric constant and the refractive index of the solvent, respectively.¹⁹

TPB shows a sharp peak associated with the LE emission at 528 nm in toluene. In the more polar solvent of chloroform, a new, broad TICT peak emerges at 643 nm. Such a peak is still observed in ethyl acetate and THF but its intensity becomes much weaker. Both green and red emissions are weakened progressively with increasing solvent polarity, suggesting that TPB is TICT-active. TPVB, on the other hand, demonstrates a more obvious TICT phenomenon. The toluene solution of

TPVB shows an LE emission peak at 533 nm. When the solvent is changed to 1,4-dioxane, the TICT peak appears at 608 nm. In chloroform, the TICT peak shifts to 646 nm, accompanied by a large decrease in the LE peak intensity. Further increasing the solvent polarity weakens the TICT emission and in solvents with $\Delta f > 0.21$, both the LE and TICT emissions are quenched completely. The Stokes shift increases from 27 nm in toluene up to 142 nm in polar solvent. The PL behaviours of TPEB are similar to those of TPB. In toluene, it exhibits an LE emission at 533 nm. In chloroform, the TICT peak is observed at 640 nm, and its intensity decreases dramatically with increasing solvent polarity. The plot of LE emission intensity *versus* solvent polarity shows a downward curve due to the susceptibility of the excited state to various nonradiative quenching processes in polar solvent (Fig. 1D).

The PL of the nanoaggregates of TPB, TPVB and TPEB in THF–water mixtures was further investigated. TPB shows emission peaks at 524 and 650 nm in THF solution (Fig. 2). Addition of water, a poor solvent for the luminogen, into the THF solution aggregates its molecules and quenches the light emission. A small new peak at 618 nm appears at water content (f_w) $> 70\%$ but overall the solution is almost non-luminescent. TPVB, on the other hand, shows TICT emission at 640 nm in THF solution. In the presence of a small amount of water (10 vol%), the emission is completely quenched. The light emission is invigorated and further intensified at f_w larger than 75%. The PL intensity reaches its maximum at 90% water content, being 3-fold higher than that of pure THF solution. Evidently, TPVB is AIE-active. The PL spectra of TPEB in THF–water mixtures show features combined from

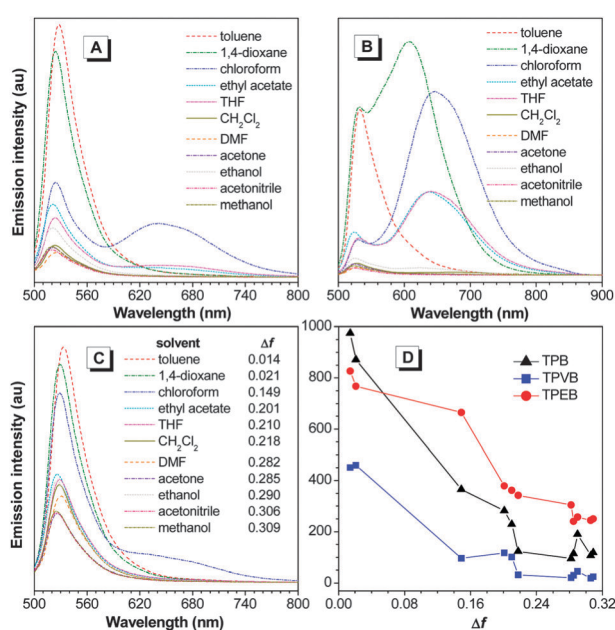


Fig. 1 Photoluminescence spectra of (A) TPB, (B) TPVB and (C) TPEB in solvents with different polarities. (D) Plots of LE emission intensity of TPB, TPVB and TPEB *versus* solvent polarity parameter (Δf). Excitation wavelength (nm): absorption maximum (~ 500 nm). Concentration: 10 μM .

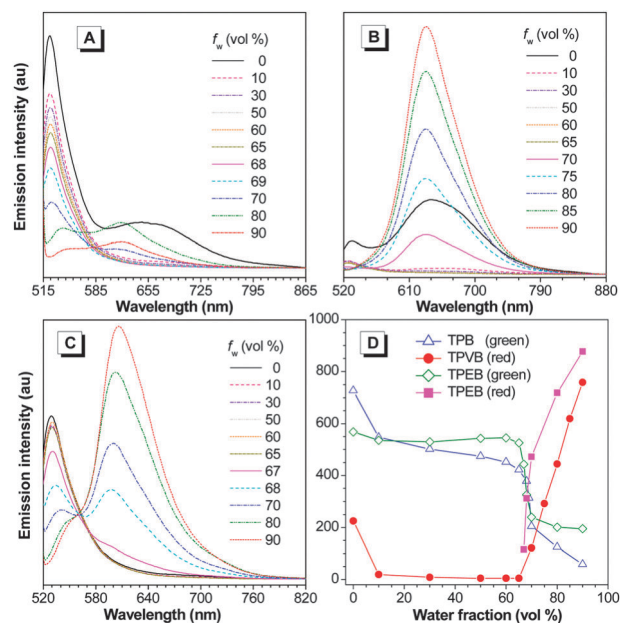


Fig. 2 Photoluminescence spectra of (A) TPB, (B) TPVB and (C) TPEB in THF–water mixtures with different water fractions (f_w). (D) Plots of maximum emission intensity *versus* the composition of the aqueous mixtures of TPB, TPVB and TPEB. Concentration: 10 μM ; excitation wavelength (nm): 501 (TPB), 502 (TPVB) and 504 (TPEB).

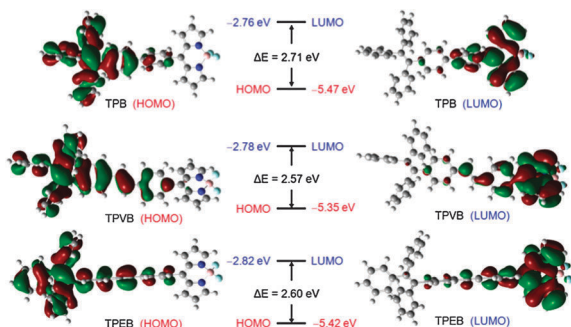


Fig. 3 Molecular orbital amplitude plots of HOMO and LUMO energy levels of TPB, TPVB and TPEB.

those of TPB and TPVB. In THF, TPEB gives only LE emission at 529 nm. The spectral profile as well as the emission intensity exerts little change in aqueous mixtures with $f_w < 65\%$. Afterwards, the LE emission becomes weaker progressively and the PL spectrum is dominated by the TICT peak at 600 nm. These results suggest the coexistence of an ACQ-active LE emission and an AIE-active TICT emission in TPEB.

To have a quantitative picture, the fluorescence quantum yields (Φ_F) of the luminogens were determined (Table S1, ESI†). Whereas the Φ_F values of TPB, TPVB and TPEB in THF solution are low and fall in the range of 0.1–0.3%, they become stronger emitters in the solid state with Φ_F values up to 27%. The PL decay dynamics of the compounds were studied by a time-resolved technique (Fig. S12–14 and Table S2, ESI†). In dilute solution, the excited states generally relax in a single-exponential fashion with a lifetime of 20–110 ps. In the aggregated state, the relaxation becomes slower and the decay curves are better fitted by a double-exponential function, indicating that two relaxation pathways are involved in the decay process.

To better understand the photophysical properties of the present luminogens, theoretical calculations on their energy levels were performed. The molecular orbital amplitude plots of the HOMOs and LUMOs of TPB, TPVB and TPEB are shown in Fig. 3. The HOMO energy levels of all the luminogens are dominated by the orbitals from the TPE units, while the orbitals of their LUMOs are contributed mainly by the BODIPY units. The band gaps of TPB, TPVB and TPEB are calculated to be 2.71, 2.57 and 2.60 eV, respectively, in good correlation with the UV data.

The dual fluorescence (green and red) of TPEB in the aggregated state and its good dispersion in dimethyl sulfoxide buffer solution prompted us to explore its application in cell imaging. As shown in Fig. 4, TPEB selectively stains the cytoplasm of living cells but not their nuclei after 5 h staining.

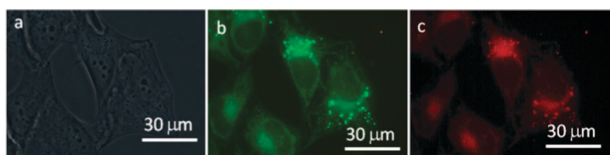


Fig. 4 (a) Bright field and (b and c) fluorescent images of HeLa cells stained with TPEB for 5 h.

Under blue or green excitation wavelengths, the image emits bright green or red emission. The major route for the dye to enter the living cells is through endocytosis, in which the dye molecules are enclosed by the cell membrane to form small vesicles and internalized by the cells. The dye molecules are further processed in the endosomes and lysosomes and are eventually released to the cytoplasm.²⁰ Autofluorescence from the cells is avoided due to the mismatch in the excitation wavelength.

In this work, TPE-containing BODIPYs with different functional bridge groups were designed and synthesized. The luminogenic molecules show solvatochromism. Their emissions are tunable from visible to near-IR with large Stokes shifts up to 142 nm. The PL of the nanoaggregates of TPB in aqueous suspension is quenched by aggregate formation, while that of TPVB is enhanced, demonstrating a typical AIE phenomenon. The nanoaggregates of TPEB show both ACQ-active LE emission and AIE-active TICT emission and can be utilized as fluorescent visualizers for intracellular imaging.

This work was partially supported by the RPC Grants of HKUST (RPC11SC09), the Research Grants Council of Hong Kong (HKUST2/CRF/10) and CONACyT (Mexico, Grant 129572).

Notes and references

- N. Boens, V. Leen and W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 1130.
- S. Kim, H. E. Pudavar, A. Bonoiu and P. N. Prasad, *Adv. Mater.*, 2007, **19**, 3791.
- S. A. Engels, C. Klinteberg, K. Swanberg and S. Svanberg, *Phys. Med. Biol.*, 1997, **42**, 815.
- J. G. G. Bunzli, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2729.
- A. C. Benniston, A. Harriman, S. L. Howell, C. A. Sams and Y. G. Zhi, *Chem.–Eur. J.*, 2007, **13**, 4665.
- J. F. Areneda, W. E. Piers, B. Heyne and R. McDonald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 12214.
- Z. Guo, S. W. Nam, S. Park and J. Yoon, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 2760.
- M. D. Yilmaz, O. A. Bozdemir and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2871.
- R. Ziessel, B. D. Allen, D. B. Rewinska and A. Harriman, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 7382.
- F. Li, S. I. Yang, Y. Ciringh, J. Seth, C. H. Martin III, D. L. Singh, D. Kim, R. R. Birge, D. F. Bocian, D. Holten and J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 10001.
- H. Sunahara, Y. Urano, H. Kojima and T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 5597.
- J. H. Boyer, A. Haag, M. L. Soong, K. Thangaraj and T. G. Pavlopoulos, *Appl. Opt.*, 1991, **30**, 3788.
- A. Loudet and K. Burgess, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 4891.
- R. Hu, E. Lager, A. A. Aguilar, J. Liu, J. W. Y. Lam, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, Y. Zhong, K. S. Wong, E. P. Cabrera and B. Z. Tang, *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**, 15845.
- J. Luo, J. W. Y. Lam, L. Cheng, H. Chen, C. Qiu, H. S. Kwok, X. Zhan, Y. Liu, D. Zhu and B. Z. Tang, *Chem. Commun.*, 2001, 1740.
- Y. Hong, J. W. Y. Lam and B. Z. Tang, *Chem. Commun.*, 2009, 4332.
- I. J. Arroyo, R. Hu, B. Z. Tang, F. I. López and E. Peña-Cabrera, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 7244.
- M. Bröring, R. Krüger, S. Link, C. Kleeberg, S. Köhler, X. Xie, B. Ventura and L. Flamigni, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 2976.
- P. Suppan and N. Ghoneim, *Solvatochromism*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1997.
- S. D. Conner and S. L. Schmid, *Nature*, 2003, **422**, 37.