

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

DIVISION DE CIENCIAS
NATURALES Y EXACTAS

Posgrado en Química

**Nuevas aplicaciones de los acoplamientos
catalizados por metales de transición: 1)
Funcionalización ortogonal de compuestos
fluorescentes, 2) Síntesis de derivados
poliaromáticos.**

que para obtener el grado de

DOCTOR EN QUIMICA

Presenta

Q. CÉSAR FERNANDO AZAEL GÓMEZ DURÁN

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO PEÑA CABRERA

Guanajuato, Gto., Febrero 2015

Guanajuato, Gto., Febrero 2015.

A quien corresponda:

El trabajo de tesis titulado “**Nuevas aplicaciones de los acoplamientos catalizados por metales de transición: 1) Funcionalización ortogonal de compuestos fluorescentes, 2) Síntesis de derivados poliaromáticos**”, fue realizada por el **Q. Cesar Fernando Azael Gómez Duran** para obtener el grado de Doctor en Química en el Departamento de Química bajo mi dirección en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de Guanajuato. Este trabajo es una investigación original y se desarrolló dentro de los parámetros que este exige.

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

Atentamente

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Por este medio externo mi agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada en el período en el cual realice mi doctorado.

También quiero agradecer al Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Fisicoquímicas y Estructura Molecular (LACAPFEM) de la Universidad de Guanajuato.

Un especial agradecimiento al Profesor Ben Zhong Tang por recibirme en su grupo de investigación y a la Universidad de Ciencia y Tecnología de Hong Kong por las facilidades para realizar la estancia.

De igual manera agradezco al Posgrado en Química y al Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato; por todo el apoyo otorgado para la realización de este trabajo de tesis.

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS	I
FORMULAS	III
INDICE DE ESQUEMAS	V
INDICE DE FIGURAS	VI
INDICE DE TABLAS	IX
RESUMEN	1
CAPITULO I “FUNCIONALIZACIÓN ORTOGONAL DE COMPUESTOS FLUORESCENTES”	5
INTRODUCCIÓN	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
APLICACION DE FUNCIONALIZACIÓN DE BODIPYS	38
CONCLUSIONES	50
CAPITULO II “SÍNTESIS DE DERIVADO POLIAROMÁTICOS”	54
INTRODUCCIÓN	55
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	64
CONCLUSIONES	81
CAPITULO III “PERSPECTIVAS”	83

CAPITULO IV “PARTE EXPERIMENTAL”	86
REFERENCIAS	168
ANEXO	170

ABREVIATURAS

Ar	Grupo arilo	Φ	Rendimiento cuántico
ACQ	<i>Aggregates caused quenching</i> (abatimiento de la fluorescencia causada por agregación)	HRMS	High resolution mass spectrometry (espectroscopia de masas de alta resolución)
AIE	<i>Aggregation induce emission</i> (emission inducida por agregación)	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (orbital molecular más alto ocupado)
BODIPY	Borodipirrometeno	IR	Infrarrojo
ϵ_{\max}	Coefficiente de extinción molar máximo	Insat.	Insaturado
°C	Grados Celsius	L-S	Liebeskind-Srogl
CCF	Cromatografía en capa fina	λ_{flu}	Longitud de onda de fluorescencia
Cat.	Catalizador	λ_{abs}	Longitud de onda de Absorción
Calcd.	Calculado	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbital molecular más bajo no ocupado)
<i>d</i>	Doblete	<i>M</i>	Molar
<i>dd</i>	doble de dobletes	mg	miligramos
dba	Dibencilidenacetona	MHz	Mega Hertz
desc	Descomposición	mL	mililitros
DME	Dimetoxi etano	mmol	milimoles
DCM	Diclorometano	<i>mCPBA</i>	Acido <i>meta</i> cloroperbenzoico
DMSO	Dimetilsulfoxido	<i>m</i>	Multiplete
DMF	Dimetilformamida		
DMAP	4-Dimetilamino piridina		
DDQ	Dicloro dicianobenzoquinona		
$\Delta\nu_{\text{St}}$	Desplazamiento de Stokes		
Equiv.	Equivalente		

nm	nanometros	SNAr	Sustitución nucleofílica aromática
ns	nanosegundos		
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	subli.	Sublimación
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida	τ	Tiempo de vida
p.f.	Punto de fusión	t.a.	Temperatura ambiente
ppm	Partes por millón	TEA	Trietilamina
RMN	Resonancia Magnético Nuclear	TFF	Trifurilfosfina
R_f	Factor de retención	TPE	Tetrafeniletano
s	Singulete	THF	Tetrahidrofurano
		Ts	Grupo tosilo
		UV-Vis	Ultravioleta-Vis

FÓRMULAS

Ar-B(OH)₂	Acido Borónico con anillo de benceno
Ar-SH	Aril tiol
AcOH	Ácido acético
AcO₂	Anhídrido acético
BF₃	Trifluoruro de boro
B₂Pin₂	Bis pinacolborano
BF₃ Et₂O	Eterato de trifluoruro de boro
Cs₂CO₃	Carbonato de Cesio
Cy₃P HBF₄	Hidruro de tetrafluoroborato de triciclohexylfosfina
Cu (I)	Cobre con estado de oxidación (I)
CuI	Ioduro de Cobre
CuTC	Tiofencarboxilato de cobre (I)
CH₂Cl₂	Diclorometano
CH₃CN	Acetonitrilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₃I	Iodometano
Dtbp_y	4,4'-Di-terbutil-2,2'-dipiridil
Et₃N	Trietilemina
EtOH	Etanol
H₂O	Agua
[Ir(OMe)(COD)]₂	Dimero (1,5-ciclooctadieno) metoxi Iridio (I)
KBr	Bromuro de potasio
K₂CO₃	Carbonato de potasio
K₃PO₄	Fosfato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
KOAc	Acetato de potasio
LiAl(<i>t</i>-BuO)₃H	Hidruro de tri(<i>tert</i> -butoxi) aluminio y litio
MeOH	Metanol
NaBr	Bromuro de sodio

Na₂CO₃	Carbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NiCl₂(PPh₂)₂	Cloruro de Bis (difenilfosfina) níquel (II)
NaN₃	Azida de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NH₄Cl	Cloruro de amonio
<i>i</i>-PrNH	Isopropilamina
Pd	Paladio
P(2-Furil)₃	Trifurilfosfina
P(<i>t</i>-Bu)₃	Tris(terbutil) Fosfina
PPh₃	Trifenilfosfina
Pd₂(dba)₃	Tris(dibencilidenoacetona) paladio (0)
Pd(PPh₃)₄	Tetrakis trifenilfosfina paladio (0)
Pd/C	Paladio sobre Carbono
Pd(CH₃CN)Cl₂	Cloruro de Bis(acetonitrilo)paladio (II)
Pd(PPh₃)₂Cl₂	Cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II)
Pd(dppf)₂Cl₂	Cloruro de Bis (trifenilfosfinferroceno)paladio (II)
Pd(OAc)₂	Acetato de paladio
P(OC₆H₅)₃	Trifenilfosfito
Pin-H	Pinacolborano
Ru	Rutenio
S-Phos	2- Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
SOCl₂	Cloruro de tionilo
TfOH	Acido triflico
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil bifenil

INDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Síntesis tradicional de los BODIPYs.	7
ESQUEMA 2. Inversión de la polaridad.	14
ESQUEMA 3. Funcionalización de 3 con diferentes metodologías ilustrando las familias de compuestos que podrían ser obtenidos.	15
ESQUEMA 4. Obtención del 8-metiltio-3,5-dimetilBODIPY	19
ESQUEMA 5. Ciclobuténdiona como plataforma para la generación de compuestos poliaromáticos.	55
ESQUEMA 6. Obtención de compuesto aromático a partir de la ciclobuténdiona.	56
ESQUEMA 7. Obtención de Clorociclobutenona.	56
ESQUEMA 8. Obtención de fenoles a partir de la clorociclobutenona.	57
ESQUEMA 9. Funcionalización de las posiciones 3 y 4 en la ciclobuténdiona.	57
ESQUEMA 10. Mecanismo propuesto para la arilación reductiva de tosilhidrazonas con ácidos borónicos.	58
ESQUEMA 11. Ciclación de ciclobuténdiona.	60
ESQUEMA 12. Obtención de polifenoles vía la reacción de Barluenga.	60
ESQUEMA 13. Homometátesis y ciclización de 36 .	61
ESQUEMA 14. Metátesis cruzada y ciclización de 35 .	61
ESQUEMA 15. Posible mecanismo de acoplamiento Suzuki-Miyaura de alcoholes alílicos con ácidos borónicos.	62
ESQUEMA 16. Síntesis de derivados fenólicos vía el método de Ikariya.	63
ESQUEMA 17. Síntesis de la bis <i>p</i> -toliltiociclobuténdiona.	64
ESQUEMA 18. Mecanismo de reacción para la activación C-H.	77
ESQUEMA 19. Posibles intermediarios para la activación C-H en 44 .	77

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Estructura de 2 .	1
FIGURA 2. Posibles sitios reactivos de 3 .	1
FIGURA 3. Estructura de la reducción selectiva de la ciclobuténdiona.	3
FIGURA 4. 8-metiltioBODIPY.	11
FIGURA 4. 8-metiltioBODIPY.	11
FIGURA 5. 8-Tiometil-3,5-DiMetilBODIPY.	12
FIGURA 6. Reactividad del BODIPY.	12
FIGURA 7. Sistemas donador-aceptor.	12
FIGURA 8. Estructuras de resonancia de 1 .	16
FIGURA 9. Estructuras resonantes de 13 .	24
FIGURA 10. Mapa de orbitales moleculares de 20 .	28
FIGURA 11. Espectros absorción y fluorescencia de 19 y 20 en c-hexano.	28
FIGURA 12. Mapa de orbitales moleculares de 18 .	30
FIGURA 13. Espectros de absorción y fluorescencia de 21 y 22 en c-hexano.	30
FIGURA 14. Dímero de 2 .	34
FIGURA 15. Espectros de absorción y emisión normalizados de 26 .	40
FIGURA 16. Fotos de mezclas de 26 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua. Espectros de emisión de 26 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua.	41
FIGURA 17. Espectros de absorción y emisión de 27 .	42
FIGURA 18. Fotos de mezclas de 27 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua. Espectros de emisión de 27 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua.	42

FIGURA 19. Espectros de absorción y emisión normalizados de 28 .	44
FIGURA 20. Fotos de mezclas de 28 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua. Espectros de emisión de 28 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua.	44
FIGURA 21. Estructura de rayos X de 28 .	45
FIGURA 22. Espectro de absorción y emisión de 29 normalizado.	46
FIGURA 23. Fotos de mezclas de 29 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua. Espectros de emisión de 29 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua.	46
FIGURA 24. Estructura de rayos X de 29 .	47
FIGURA 25. Espectros de absorción y emisión de 30 .	48
FIGURA 26. Fotos de mezclas de 30 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua. Espectros de emisión de 30 en THF/H ₂ O con diferente porcentaje de agua.	49
FIGURA 27. BODIPYs sintetizados de la reacción de Liebeskind y Liebeskind-Fukuyama.	50
FIGURA 28. Producto de la condensación de Knoevenagel.	51
FIGURA 29. Producto de Suzuki con alto rendimiento cuántico en la zona del rojo.	51
FIGURA 30. Inversión de la polaridad en el BODIPY en la posición 3.	52
FIGURA 31. Dímero de BODIPY.	52
FIGURA 32. Producto de la reacción de Liebeskind.	52
FIGURA 33. Fotografía de los 5 híbridos BDP –TPE en distintas proporciones de agua en THF bajo luz visible (izquierda) y bajo luz uv 365 nm (derecha).	53

FIGURA 34. Híbrido BODIPY-TPE activo en AIE.	53
FIGURA 35. Ciclobuténdiona parcialmente reducida.	63
FIGURA 36. Estructura de 44 .	76
FIGURA 37. Estructura de 40 .	81
FIGURA 38. Estructura de 41 .	81
FIGURA 39. Estructuras de 44 y 45 .	82

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Reacciones de halogenación en 1 .	17
TABLA 2. Productos de la reacción de Liebeskind.	21
TABLA 3. Reacción de Liebeskind (Secuencia Liebeskind-Suzuki).	23
TABLA 4. Reacción de condensación de Knoevenagel.	26
TABLA 5. Reacción de Suzuki (secuencia Knoevenagel-Suzuki).	27
TABLA 6. Propiedades fotofísicas de 19 y 20 .	29
TABLA 7. Propiedades fotofísicas de 21 y 22 .	31
TABLA 8. Reacción de Stille.	32
TABLA 9. Borilación de 3 en las posiciones 2 y 6.	33
TABLA 10. Reacciones para llevar a cabo la estanilación..	36
TABLA 11. Síntesis de la tosilhidrazona.	65
TABLA 12. Acoplamiento reductivo de la tosilhidrazona con fenil ácido borónico.	67
TABLA 13. Uso de diferentes ácidos borónicos y base para el acoplamiento de Barluenga.	70
TABLA 14. Acoplamiento de alcoholes alílicos con ácidos borónicos.	72
TABLA 15. Intentos del acoplamiento entre pivalatos y esteres alílicos.	75

RESUMEN

El presente trabajo trata acerca de la aplicación de acoplamientos catalizados por metales de transición¹ en la síntesis de moléculas fluorescentes y en la síntesis de compuestos poliaromáticos.

Los BODIPYs son los compuestos fluorescentes en los que se aplicarán las reacciones mediadas por metales de transición. Se llevo a cabo una funcionalización ortogonal en las diversas posiciones del BODIPY. La reactividad selectiva que presenta el BODIPY permite funcionalizarlo con grupos de diferentes características electrónicas.

Se sintetizo un BODIPY que fue utilizado en los acoplamientos antes mencionados para funcionalizarlo. Dicho compuesto fue generado a partir de la dihalogenación en las posiciones 2 y 6 del 8-metiltio-3,5-dimetilBODIPY **2** (Figura 1).

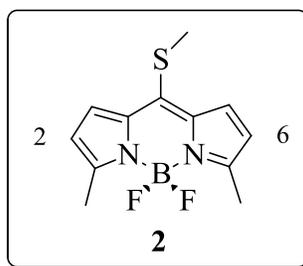


Figura 1. Estructura de **2**.

Al tener halógenos en la posición 2 y 6 el BODIPY cuenta con diferentes sitios reactivos que podrán ser activados selectivamente. La activación selectiva de cada sitio permite generar BODIPYs con diferentes características fluorescentes (Figura 2).

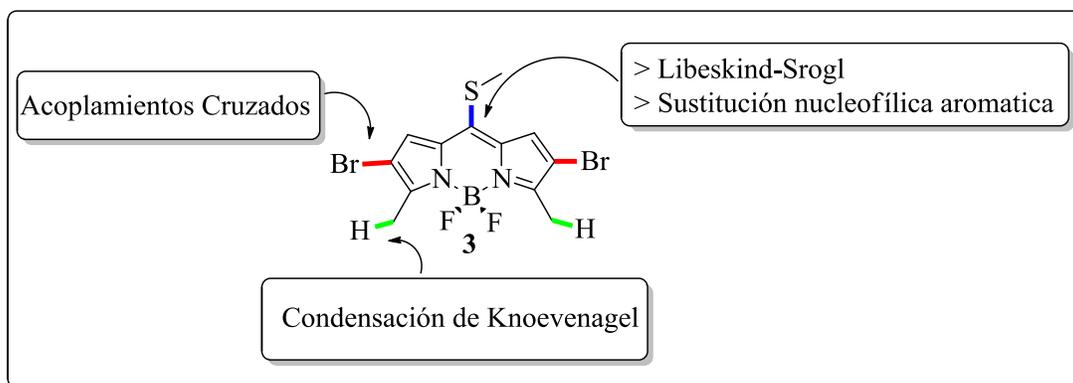
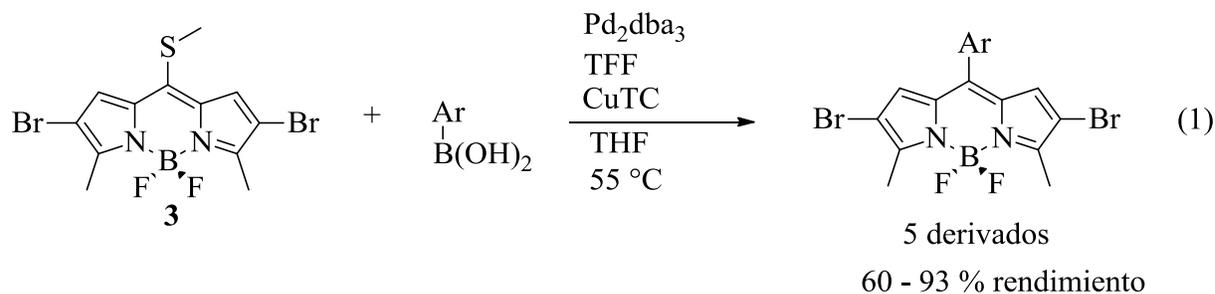
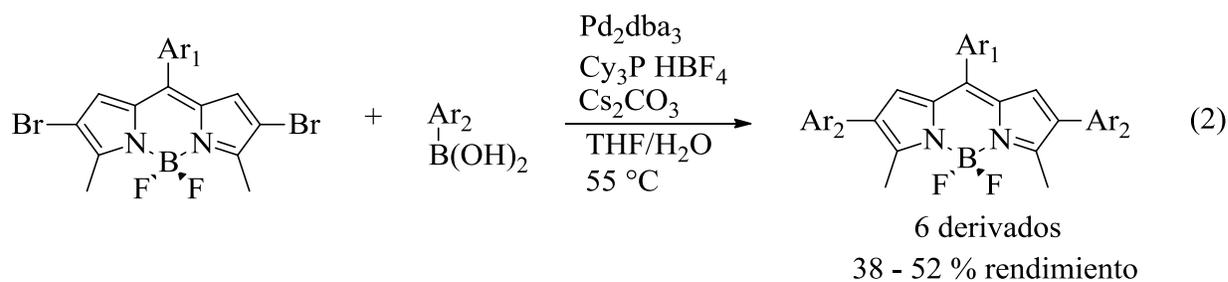


Figura 2. Posibles sitios reactivos de **3**.

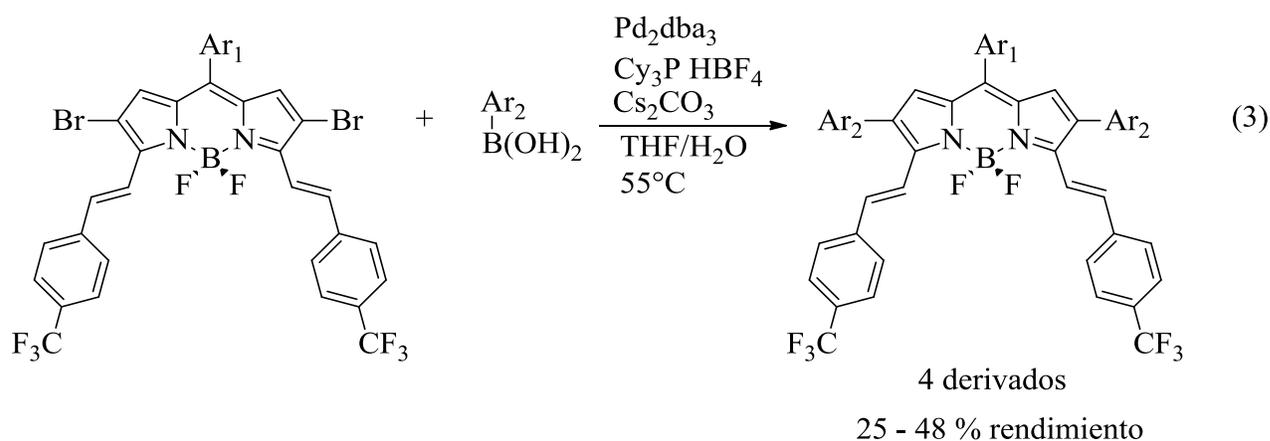
De las transformaciones de **3** se obtuvieron 5 productos de la reacción de Liebeskind (ec. 1).



Se sintetizaron 6 productos de secuencia Liebeskind-Suzuki (ec. 2).



Fueron sintetizados 4 derivados completamente funcionalizados en las posiciones mencionadas anteriormente (ec. 3).

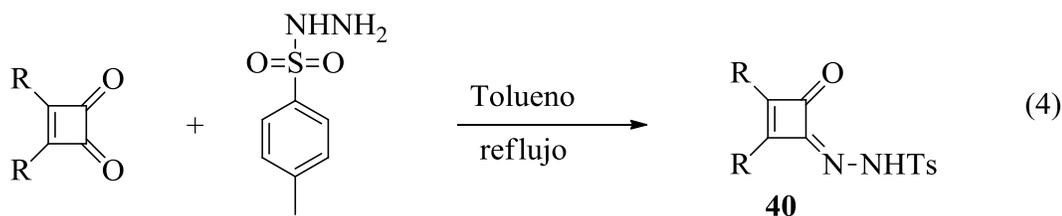


La aplicación de la reactividad ortogonal y funcionalización de BODIPYs permitió la generación de 5 derivados adicionales con características fotofísicas interesantes. Estos derivados son híbridos BODIPY-TPE sintetizados en la estancia hecha en la Universidad de Hong Kong de Ciencia y Tecnología.

Un método para sintetizar compuestos poliaromáticos es a partir de derivados de la ciclobuténdiona. Dichos derivados llevaron a cabo un proceso donde se utilizaron acoplamiento mediados por metales de transición para obtener compuestos poliaromáticos.

Para la síntesis de compuestos poliaromáticos² se inicio con derivados de la ciclobuténdiona modificados que permiten llevar a cabo funcionalizaciones.

Con el fin de llevar a cabo el acoplamiento de Barluenga, se preparo la tosilhidrazona de la ciclobuténdiona para llevar a cabo el acoplamiento de Barluenga (ec. 4).



Una vez obtenida la correspondiente tosilhidrazona, se sometió **40** a las condiciones de Barluenga para funcionalizar con de ácidos borónicos para generar una familia de compuestos poliaromáticos. Sin embargo, bajo las condiciones empleadas en el presente trabajo, no se logro funcionalizar la ciclobuténdiona.

Como alternativa para la funcionalización de la ciclobuténdiona, se llevó a cabo la reducción selectiva en un carbonilo para obtener productos de acoplamiento entre ácidos borónicos y alcoholes alílicos.

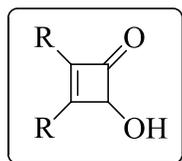


Figura 3. Estructura de la reducción selectiva de la ciclobuténdiona.

El acoplamiento de ácidos borónicos con alcoholes alílicos permite funcionalizar a la ciclobuténdiona.

Se utilizaron varias condiciones para lograr la funcionalización de la ciclobuténdiona con ácidos borónicos. Desafortunadamente no se obtuvieron los resultados esperados.

CAPÍTULO I
FUNCIONALIZACIÓN ORTOGONAL DE COMPUESTOS
FLUORESCENTES

FUNCIONALIZACIÓN ORTOGONAL DE COMPUESTOS FLUORESCENTES

INTRODUCCIÓN

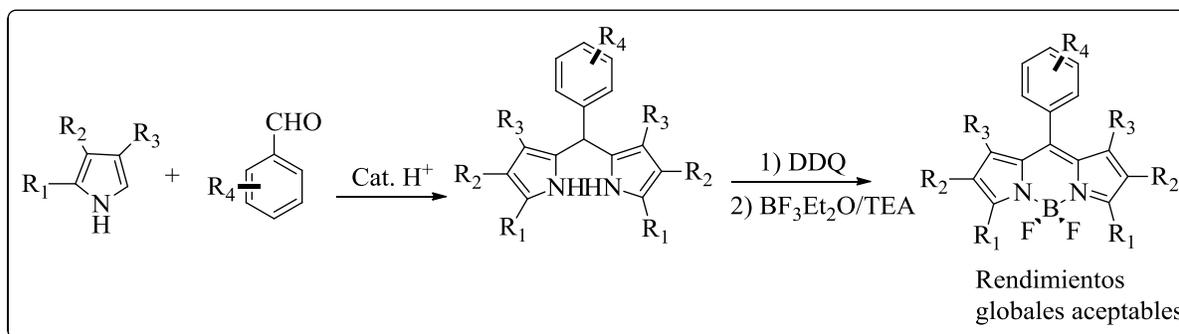
En los últimos años se ha despertado un gran interés por compuestos fluorescentes. La principal razón del interés es el sinnúmero de aplicaciones que estos compuestos presentan. Debido a la alta sensibilidad de la técnica de fluorimetría, estos compuestos tienen una gran cantidad de aplicaciones. Por ejemplo, cuantificación en química analítica, donde se utilizan cantidades muy pequeñas de estos derivados, en el rango de microgramos, para detectar analitos de interés.

Existe una gran variedad de familias de compuestos que son fluorescentes. Dentro de las propiedades de los compuestos fluorescentes, se buscan ciertas características deseables, por ejemplo, altos rendimientos cuánticos, altos coeficientes de extinción molar, y fluorescencia en varias longitudes de onda.

Los BODIPYs son moléculas pequeñas que poseen la propiedad de fluorescer con altos rendimientos cuánticos. Estos compuestos emiten luz prácticamente en cualquier región del espectro electromagnético.

Estas moléculas han sido utilizadas en diversas áreas, resaltando su aplicación en las ciencias de la salud como marcadores fluorescentes para el seguimiento de procesos celulares.³ También se han usado en el área de materiales donde son usados para fabricar celdas solares, o en la fabricación de laser.⁴

Los BODIPYs han sido sintetizados de manera tradicional mediante la metodología de Lindsey.⁵ Esta metodología involucra la reacción del benzaldehído (o sus derivados) con un pirrol trisustituido en presencia de un catalizador ácido. Después se lleva a cabo un proceso de oxidación y por último la acomplejación con BF_3 (Esquema 1).

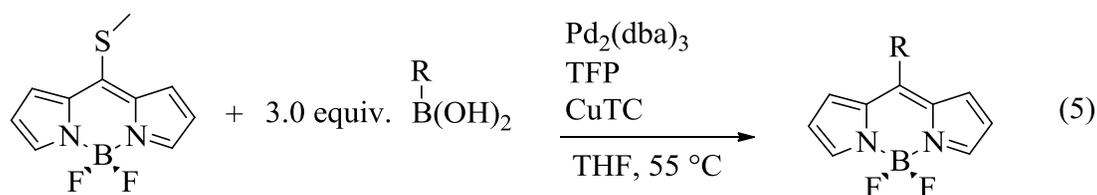


Esquema 1. Síntesis tradicional de los BODIPYs.

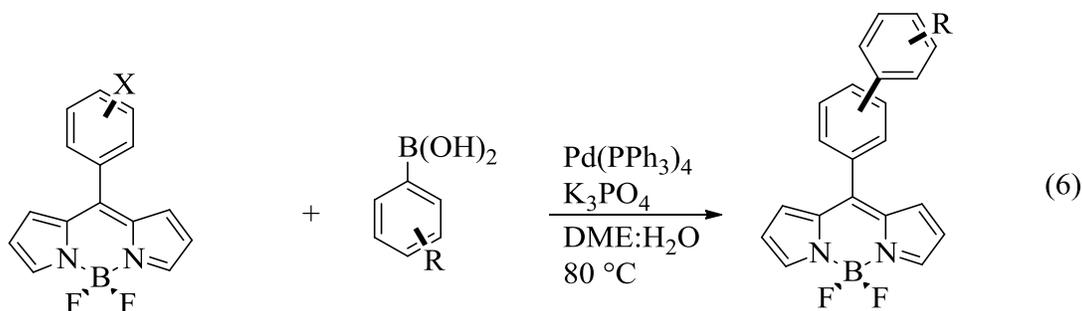
Esta metodología posee desventajas que limitan el potencial que podría presentar un BODIPY. Una de las limitaciones es que no todos los aldehídos son comerciales y se deben preparar. Por otro lado, la reacción esta condicionada de que cada uno de los grupos unidos al aldehído y a los pirroles deberán soportar las condiciones de acidez y de oxidación a los cuales son sometidos. Finalmente para pirroles no sustituidos se requiere adicionar un gran exceso de pirrol para evitar la polimerización.

De esta manera, los BODIPYs obtenidos no podrán llevar a cabo ninguna modificación en la posición *meso*. El uso de los BODIPYs en las diferentes áreas de aplicación requiere que estén presentes sitios activos para llevar a cabo posteriores funcionalizaciones.

Por lo tanto, en los últimos años se ha intentado sintetizar BODIPYs con sitios que puedan ser activados para unirlos a diversas moléculas. En nuestro grupo de investigación se ha utilizado el acoplamiento de Liebeskind-Srogl para generar una gran familia de derivados del BODIPY a partir del 8-metiltioBODIPY (ec. 5).⁶ Mediante esta técnica, se ha logrado generar una extensa familia de derivados llevando a cabo dicho acoplamiento en la posición *meso*. Con esta metodología se puede colocar prácticamente cualquier sustituyente que se desee en dicha posición.



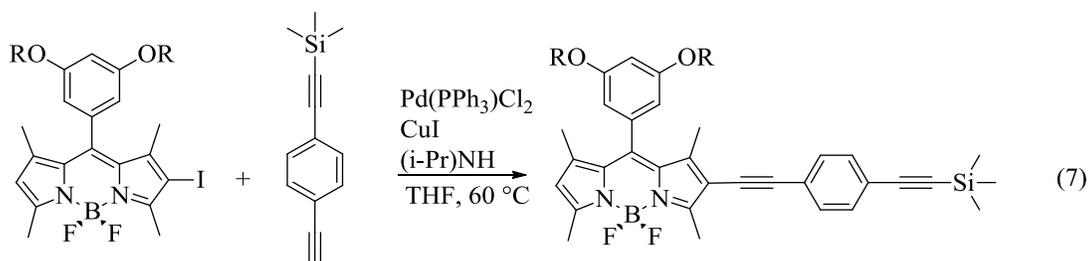
Al utilizar ácidos borónicos con grupos susceptibles a una funcionalización adicional, pueden ser acoplados a diversas moléculas. Generalmente la obtención de BODIPYs con fenilos en la posición *meso* y que a su vez los fenilos tengan grupos reactivos, como halógenos, ha sido una metodología muy utilizada. Los grupos reactivos unidos al BODIPY permiten que se pueda incorporar a diversas moléculas ampliando la utilidad de los BODIPYs (ec. 6).



Actualmente se utilizan BODIPYs con sitios de anclaje que permitan incorporarlos a muchas estructuras. Existen diversas técnicas para llevar a cabo una posterior funcionalización. Los acoplamientos cruzados han sido una herramienta muy utilizada para lograr este objetivo.

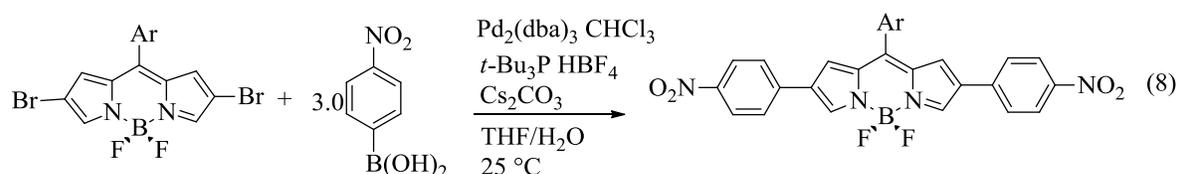
El proceso común para una posterior funcionalización de un BODIPY, es usar derivados con fenilos en la posición *meso* que tengan sitios reactivos. Sin embargo, las demás posiciones del núcleo BODIPY quedan libres sin ser exploradas. Probablemente dejando de lado compuestos con características interesantes. Por lo que, sería interesante sintetizar derivados que sean enlazados a otras moléculas por las diferentes posiciones del BODIPY.

En 2009, Akkaya y colaboradores obtuvieron derivados del BODIPY realizando monoiodaciones y diiodaciones en las posiciones 2 y 6. Con estos derivados realizaron alquilaciones de Sonogashira en las posiciones 2 y 6 del BODIPY (ec. 7).⁷ Esta contribución permitió conocer nuevas características fotofísicas al realizar acoplamientos en dichas posiciones.



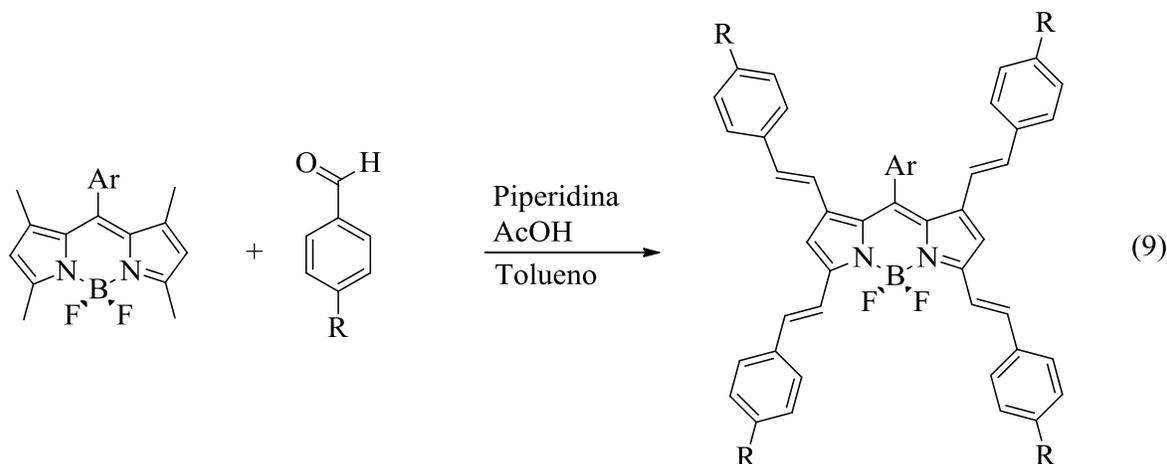
Con este ejemplo se abrió una nueva gama de posibilidades para realizar acoplamiento cruzados en el BODIPY y obtener una mayor cantidad de derivados con diversas aplicaciones. Hasta entonces, se tenía una nueva alternativa para realizar la funcionalización del BODIPY en otras posiciones diferentes a la *meso*.

En 2011, Shinokubo y colaboradores reportaron la bromación en las posiciones 2 y 6 del BODIPY. Los bromos unidos al BODIPY fueron susceptibles a llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (ec. 8).⁸

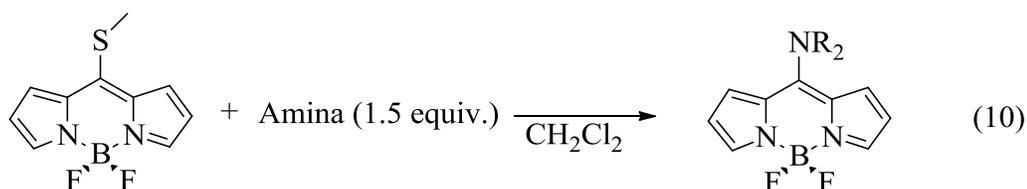


Los ejemplos reportados en la literatura muestran que el BODIPY posee sitios en su estructura que pueden ser halogenados y son capaces de llevar a cabo acoplamiento cruzados. Con estos ejemplos en la literatura se aprecia lo deseable que es tener BODIPYs con diversos sitios reactivos que aumenten las posibilidades de ser funcionalizados.

Con la diversidad de BODIPYs que existen en la literatura siempre se ha buscado la posterior funcionalización de la molécula. Explotando las posibilidades de funcionalización que presenta un BODIPY, Akkaya en 2009, realizó condensaciones de Knoevenagel en los metilos de las posiciones 1, 3, 5 y 7 (ec. 9).



Además, se ha demostrado que el tiometilo de la posición *meso* del BODIPY puede ser sustituido por aminas. En nuestro grupo de investigación se han obtenido diferentes productos derivados de la sustitución nucleofílica (ec. 10).⁹ Con esta contribución se muestra la gran variedad de moléculas que se pueden unir a la posición *meso* del BODIPY.

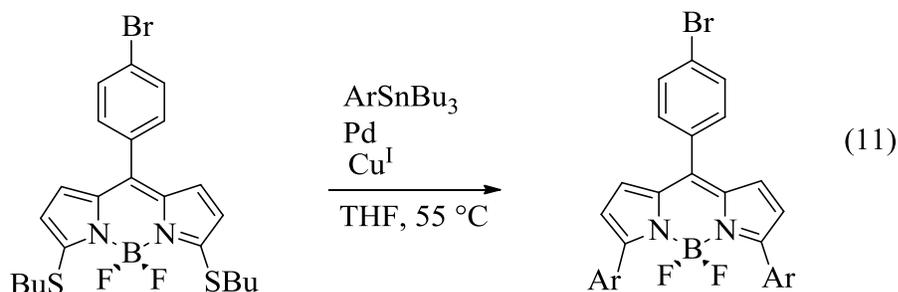


Sin embargo, no solo es importante tener varios sitios activos si no, que dicho sitio pueda ser funcionalizado por diferentes vías. Es decir, que una posición del BODIPY sea susceptible a diferentes reacciones.

También resulta interesante y sintéticamente útil que se presente ortogonalidad. Esto es, la activación de un sitio reactivo discriminando otro en la misma molécula. Las diferencias de reactividad son las que permiten la discriminación. La diferencia en reactividad entre halógenos ($I > Br >> Cl$) y pseudohalógenos ha sido ampliamente aplicada para la activación selectiva en moléculas orgánicas.¹⁰

Actualmente existen pocos reportes de BODIPYs con reactividad ortogonal. Esto es debido a que los BODIPYs obtenidos con la metodología tradicional no permiten grandes modificaciones. En 2008, nuestro grupo de investigación publicó un ejemplo en el cual se puede apreciar la ortogonalidad en el BODIPY.¹¹

En dicho estudio, fue posible activar un sitio selectivamente entre un pseudohalógeno y un halógeno (ec. 11).



Con esta metodología se pueden ampliar las aplicaciones de los BODIPYs, ya que aplicando la ortogonalidad es posible multifuncionalizar el BODIPY modulando la reactividad de cada sitio.

Resulta deseable tener un BODIPY que ofrezca diversos sitios reactivos. Con la química desarrollada en nuestro grupo de investigación es posible la síntesis de un BODIPY que pueda presentar los sitios con reactividad selectiva.

La halogenación del 8-metilBODIPY (**1**) en las posiciones 2 y 6 puede ser un compuesto que ofrezca posiciones con distintas reactividad. Esto nos daría un BODIPY con halógenos y un pseudohalógeno que pueden ser activados selectivamente (Figura 4).

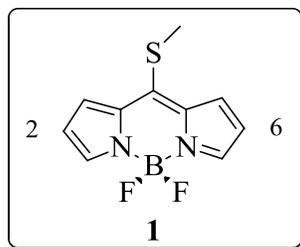


Figura 4. 8-metilBODIPY.

Sin embargo, con base a lo mencionado anteriormente, BODIPYs con metilos en las posiciones 3 y 5 pueden ser funcionalizados mediante la condensación de Knoevenagel. Es importante resaltar que mientras más sitios reactivos se tengan mayor es el valor sintético de la molécula.

Con la química desarrollada por Biellmann, en nuestro grupo de investigación se generó el BODIPY dimetilado en las posiciones 3 y 5. Se obtuvo 2 sitios reactivos adicionales (Figura 5).¹²

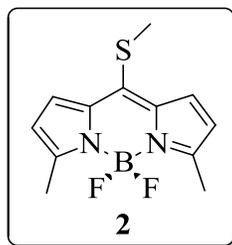


Figura 5. 8-Tiometil-3,5-DiMetilBODIPY.

De esta manera se presenta un BODIPY con diferentes sitios reactivos y que pueden ser activados ortogonalmente (Figura 6).

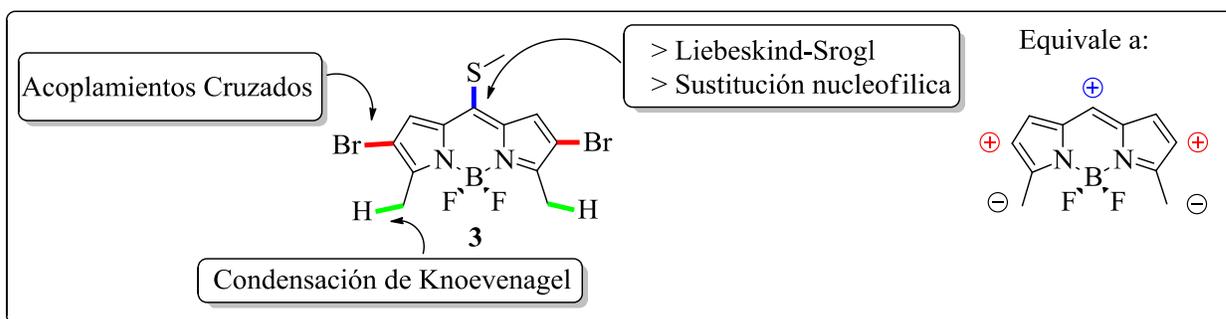


Figura 6. Reactividad del BODIPY.

Con la metodología descrita anteriormente, será posible preparar compuestos descritos en la literatura como sistemas *push-pull*. Estos compuestos contienen un donador, un aceptor y tienen como espaciador un sistema π . El flujo electrónico en la molécula da como resultado un compuesto con alta fluorescencia (Figura 7).¹³

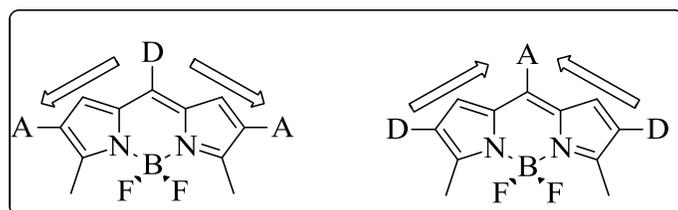


Figura 7. Sistemas donador-aceptor.

Estos sistemas son bastante interesantes y presentan una gran cantidad de aplicaciones. Son utilizados en optoelectrónica, OLEDs (*organic light-emitting diodes*) y dispositivos de almacenamiento.¹⁴

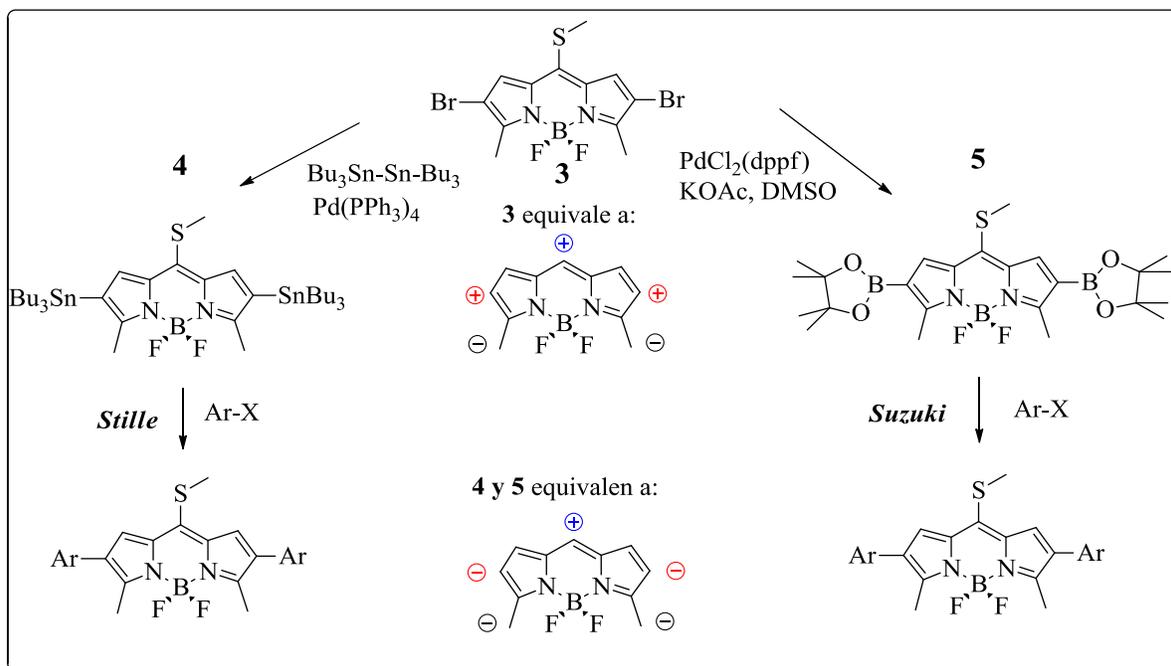
En estos sistemas se lleva a cabo una transferencia intramolecular de carga ICT (*Intramolecular Charge Transfer*). Esto significa que se tiene un momento dipolar alto en la molécula. Estos sistemas suelen presentar bandas de absorción características así como compuestos bastante coloridos y con emisiones desplazadas hacia el rojo. Lo que genera en un nivel de energía bajo que se puede ver reflejado en la longitud de onda de absorción y emisión.

Estos Sistemas D- π -A iniciaron originalmente con series basadas en grupos 4-nitrofenil como aceptores y *N,N*-dimetilanilino como donadores. La reactividad ortogonal que presentara el BODIPY podrá ser una plataforma para generar compuestos con estas características.

En la literatura se puede observar que las funcionalizaciones de los BODIPYs, generalmente se llevan mediante acoplamientos cruzados. Sin embargo, suelen ser siempre las moléculas objetivo quienes contienen la parte metálica y el BODIPY el halógeno o pseudohalógeno. Es decir, el BODIPY contiene la parte electrofílica y la molécula con la que se enlazarla parte nucleofílica. Si bien está documentado que esta metodología da resultado, sería deseable obtener BODIPYs que tengan un intercambio en la polaridad.

La mayoría de las moléculas que son marcadas por BODIPYs sufren inversión en la polaridad. Por tal motivo, al tener grupos metálicos en el BODIPY facilita su uso para marcar diferentes moléculas puesto que no se tendrá que hacer la modificación en cada molécula que se quiera marcar.

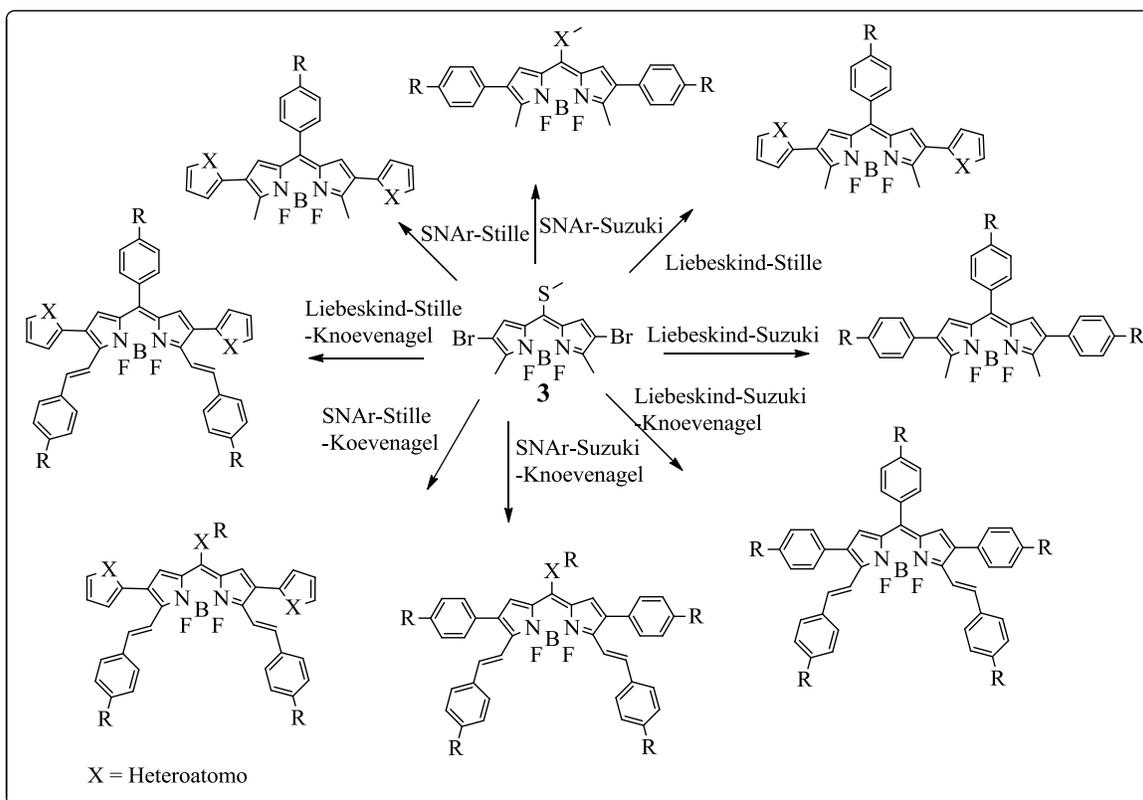
Shinokubo ha descrito inversión de polaridad en BODIPYs. Al tener halógenos en la posición 2 y 6 es posible pensar en realizar reacciones donde se pueda obtener inversiones de la polaridad. Este cambio de polaridad se puede llevar a cabo transformando los halógenos de dichas posiciones en estanos¹⁵ o en esteres borónicos¹⁶ (Esquema 2).



Esquema 2. Inversión de la polaridad.

Los BODIPYs **4** y **5** presentan una polaridad opuesta en las posiciones 2 y 6 con respecto al derivado **3**. Esta modificación abre nuevas posibilidades de funcionalización en el BODIPY.

Con base en la reactividad ortogonal que presente **3** frente a diferentes condiciones de reacción, se empleara como una plataforma para la obtención de BODIPYs polifuncionalizados. Por lo que, será posible obtener diferentes familias de BODIPYs como las que se muestran en el Esquema 3.



Esquema 3. Funcionalización de **3** mediante diferentes metodologías.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó en la introducción, diversos grupos han mostrado la gran variedad de reacciones que pueden llevarse a cabo en el BODIPY. Sin embargo, varias de las técnicas descritas limitan la funcionalización del BODIPY disminuyendo la cantidad de derivados que se podrían obtener. Por lo tanto, en este trabajo se muestra una plataforma basada en un BODIPY que puede llevar a cabo diferentes funcionalizaciones de una manera selectiva.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado la activación de varios sitios en el BODIPY. Las posiciones 2 y 6 se encuentran favorecidas electrónicamente para llevar a cabo sustituciones electrofílicas. Si se observan las estructuras resonantes se puede apreciar por que se favorece la halogenación electrofílica en el BODIPY (Figura 8).

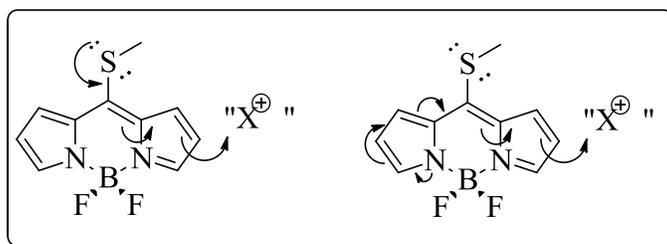
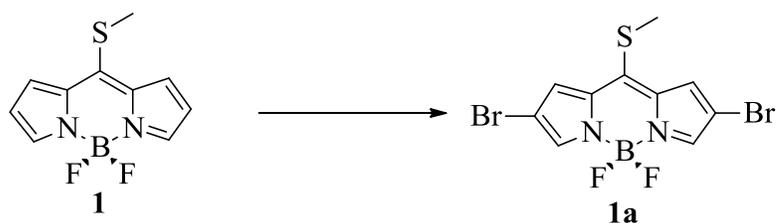


Figura 8. Estructuras de resonancia de 1.

Se utilizó el 8-metiltioBODIPY como materia prima para realizar la halogenación de las posiciones 2 y 6. Se iniciaron los ensayos de halogenación con *N*-bromosuccinimida.

Se realizaron varias pruebas para la obtención del compuesto dibromado. En la Tabla 1 las reacciones realizadas bajo diferentes condiciones, así como los resultados obtenidos.

Tabla 1. Reacciones de halogenación en **1**.



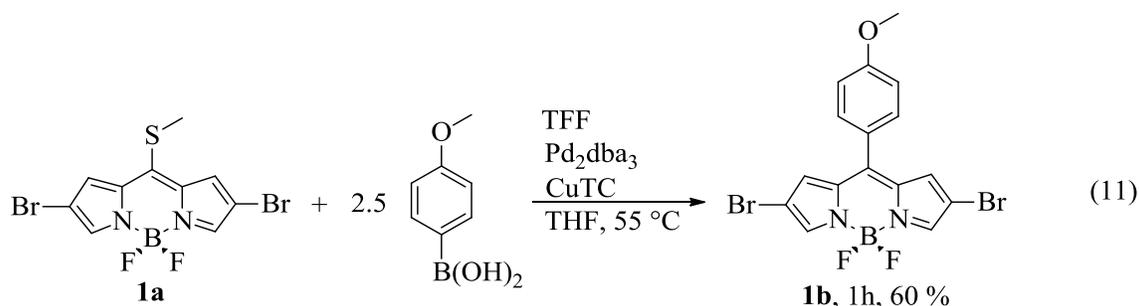
Reacción	Condiciones	Resultado	Observaciones
1	2.5 equiv. NBS, THF, 25 °C	No termina material de partida	Se observa la mezcla de bandas por CCF.
2	2.5 equiv. NBS, CH ₂ Cl ₂ 25 °C	No termina material de partida	Mezcla de bandas en CCF
3	2.5 equiv. NBS, DMF/CH ₂ Cl ₂ , después 2.5 equiv.	Rendimiento de 30%	Se termina el m.p. pero se complica la CCF
4	5.0 equiv. NBS, DMF/CH ₂ Cl ₂	Se obtiene mezcla de productos	Se obtiene una CCF demasiado complicada
5	5.0 equiv. NaBr, 5.0 NCS, AcOH	Rendimiento de 35%.	Se obtiene mezcla de bandas.

Para las reacciones 1 y 2 únicamente se cambió el disolvente, sin embargo, el resultado fue el mismo, el material de partida no se consume en su totalidad y se observa mezcla de material de partida, posible producto monobromado y dibromado. Una vez que se observó que el material de partida no se consume completamente, se agregaron 2.5 equivalentes más de NBS pero la CCF se complica demasiado, pues las 3 manchas se encuentran bastante juntas.

Para la reacción 3 se llevo a cabo la modificación de usar una mezcla de disolventes de reacción. Bajo estas condiciones el producto se obtuvo con un 30 % de rendimiento después de una purificación complicada. Se obtuvo una mezcla del producto monosustituido, disustituido y una banda que sugiere una halogenación adicional.

Los mejores resultados se obtuvieron cuando se emplea el uso de ácido acético como disolvente y bromuro de sodio con NCS obteniendo un 35 % de rendimiento (reacción 5). El rendimiento es bajo debido a que se forman otras bandas en el crudo de reacción. Comparado con las reacciones anteriores se puede concluir que son los mejores resultados obtenidos. Es mejor resultado debido a que se obtiene ligeramente un mejor rendimiento, pero la purificación resulta complicada.

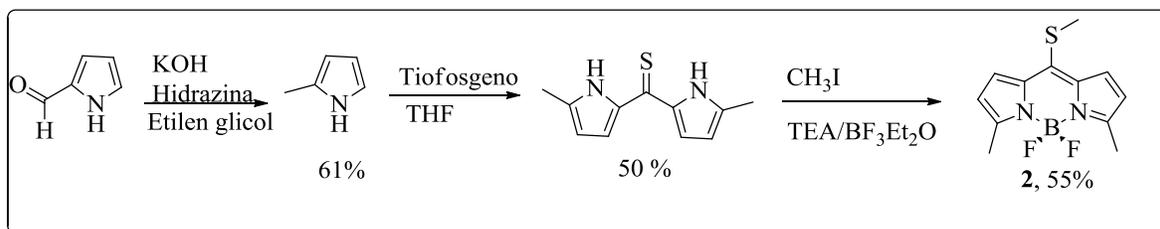
Una vez obtenido el derivado dibromado se procedió a realizar la reacción de acoplamiento cruzado. El producto que se muestra en la Tabla 1 tiene dos posibilidades de acoplamiento. En la posición 8 podría llevarse a cabo la reacción de Liebeskind, mientras que en la posición 2 y 6 el acoplamiento de Suzuki ambas son catalizadas por paladio. Las principales diferencias en ambas reacciones es el grupo reactivo en el BODIPY. Por un lado, un pseudohalógeno como el tiometilo en la posición *meso*, mientras que en la posición 2 y 6 se tiene el bromo. La diferencia importante que existe en ambas reacciones es el uso de base en la reacción de Suzuki mientras que en la reacción de Liebeskind no es necesario. Se realizó la reacción y se obtuvo un producto mayoritario (ec. 11).



Una vez obtenido el producto, se propuso un plan de síntesis para los siguientes pasos de reacción. Pero analizando los resultados, se observó una complicación, el producto que será usado como material de partida tienen un rendimiento de químico bajo. Como se menciona en la introducción, BODIPYs con metilos en las posiciones 3 y 5 proporcionan un sitio reactivo más. Por estos motivos se prefirió usar el BODIPY con metilos en las posiciones 3 y 5.

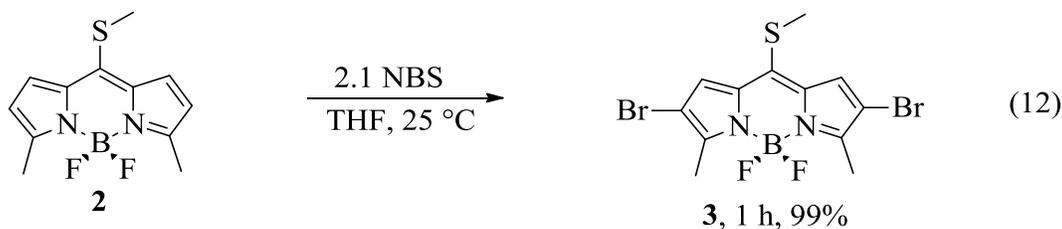
Se procedió a llevar a cabo la síntesis de **2**. Se empezó la síntesis desde el 2-formilpirrol por medio de una reducción de Wolff-Kishner. Se obtuvo el 2-metilpirrol que se hizo

reaccionar con el tiofosgeno para obtener la correspondiente tiocetona. Posteriormente se metiló el azufre con yodometano y se cerró con trifluoro eterato de boro. Finalmente se obtuvo el BODIPY **2** (Esquema 4).

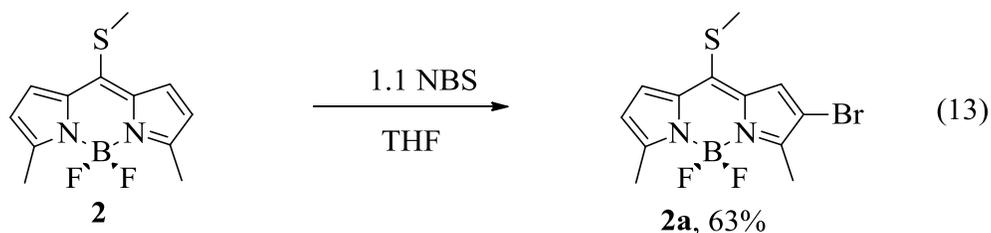


Esquema 4. Obtención del 8-metiltio-3,5-dimetilBODIPY.

Una vez obtenido el BODIPY **2**, se procedió a obtener el derivado bromado **3** basado en las condiciones de Shinokubo. Se obtuvo el BODIPY **3** (ec. 12) con buen rendimiento químico y fácil purificación.

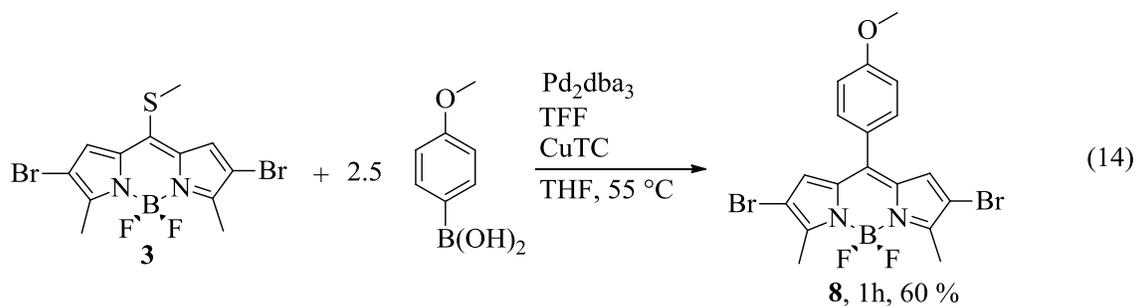


Además se obtuvo el producto monobromado. Controlando la estequiometría del agente halogenante fue posible la obtención del producto monobromado como producto mayoritario. Este producto resulta ser bastante importante sintéticamente ya que puede permitir funcionalizaciones no simétricas (ec. 13).



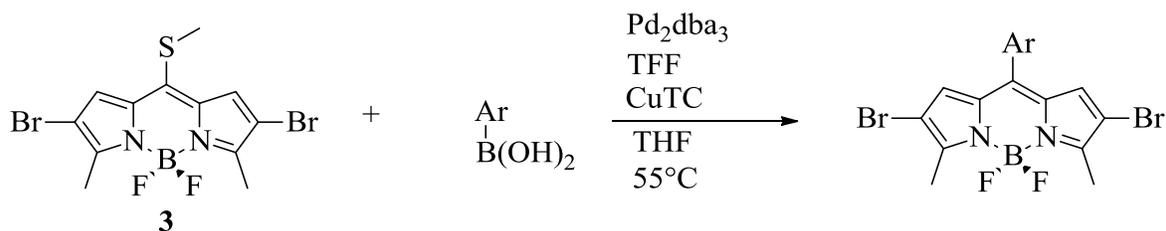
Se analizaron los resultados y se planteó continuar el proyecto de síntesis con el derivado **3** de tal manera que los productos esperados con el derivado **1**, se dejaron a un lado debido a las complicaciones para obtener dicho compuesto.

Se realizó la reacción de Liebeskind en la posición 8 del derivado **3** obteniendo el producto esperado (ec. 14).



La reacción de Liebeskind resultó favorable, se procedió a generar derivados con diferente sustituyentes en la posición 8. Se siguió el mismo procedimiento presentado en la ec. 11, con ácidos borónicos diferentes. En total se obtuvieron 5 derivados con diferentes grupos en la posición 8.

Tabla 2. Productos de la reacción de Liebeskind.



Reacción	Ar	Tiempo	Rendimiento	Compuesto
1		1 h	81 %	6
2		2.5 h	93 %	7
3		1 h	60 %	8
4		2 h	83 %	9
5 ^a		4 h	75 %	10

^a Reacción Liebeskind-Fukuyama

Se obtuvieron 5 derivados con buenos rendimientos. Se observó selectividad de la reacción de Liebeskind hacia la posición 8 (Tabla 2). Se observó la ortogonalidad en la reacción debido a la ausencia de base en el medio de reacción evitando competencia con la reacción de Suzuki.

El producto **10** es un ejemplo más de la reactividad ortogonal que presenta el BODIPY bajo condiciones de Liebeskind-Fukuyama.¹⁷

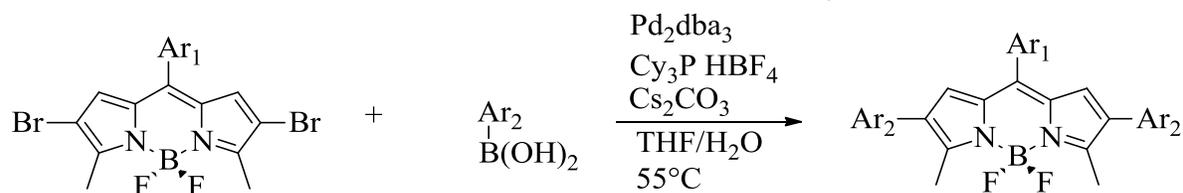
Posteriormente se hicieron reaccionar diferentes grupos en las posiciones 2 y 6 con la reacción de Suzuki. Las condiciones para llevar a cabo la reacción de Suzuki fueron las

utilizadas por Shinokubo. Se realizaron pequeñas modificaciones en el catalizador, la fosfina y la temperatura utilizada.

Se hicieron los primeros ensayos con las mismas condiciones que las reportadas por Shinokubo pero se observó descomposición al dejar por largo tiempo la reacción. El tiempo de reacción influyó directamente en la estabilidad del producto en el crudo de la reacción. La temperatura se aumento de ambiente a 55 °C. Se redujo el tiempo de reacción y se evito descomposición.

Con cada uno de los productos obtenidos de la reacción de Liebeskind se llevo a cabo la reacción de Suzuki para funcionalizar 2 y 6 (Tabla 3).

Tabla 3. Reacción de Liebeskind (Secuencia Liebeskind-Suzuki).



Reacción	Ar ₁	Ar ₂	Tiempo	Rendimiento	Compuesto
1			6 h	52 %	11
2			3 h	43 %	12
3			4 h	51 %	13
4			5 h	38 %	14
5			6 h	50 %	15
6			2.5 h	44 %	16

Se obtuvieron 6 compuestos con diferentes sustituyentes en la posición 2 y 6. Los compuestos presentan características fluorescentes interesantes. En los compuestos

preparados se aprecia la influencia de grupos donadores y aceptores de densidad electrónica.

Los compuestos sintetizados que contienen un grupo donador y grupo aceptor presentaron intensa fluorescencia como **12**, **13** y **16**. Estos resultados demuestran que las posiciones del BODIPY pueden ser activadas selectivamente. De acuerdo a nuestra hipótesis, el BODIPY **3** presenta reactividad ortogonal y funciona como una plataforma para generar BODIPYs con sistemas donador-aceptor.

El producto **13**, es un compuesto altamente fluorescente, en este producto no tiene un sistema donador-aceptor como en otros ejemplos, sin embargo, se podrían establecer flujos electrónicos de un nitrógeno del BODIPY hacia un oxígeno del grupo aldehído.

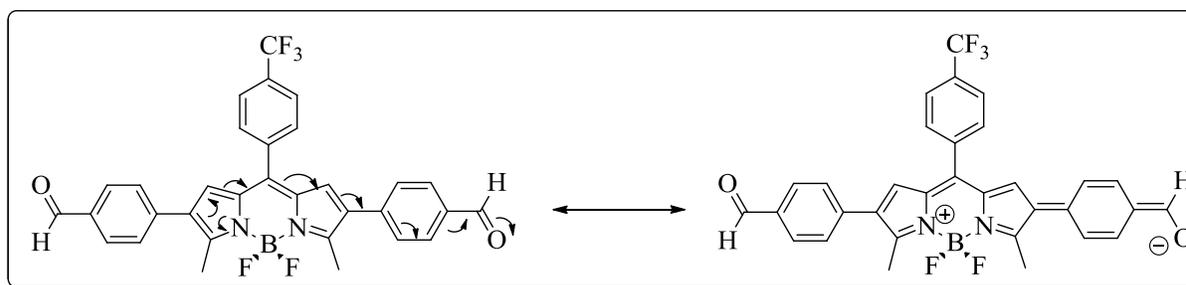


Figura 9. Estructuras resonantes de **13**.

Con estas estructuras se podría explicar la transferencia de carga que existe no necesariamente con el grupo atractor de la posición 8, si no que el flujo electrónico puede darse con el mismo sistema del BODIPY (Figura 9).

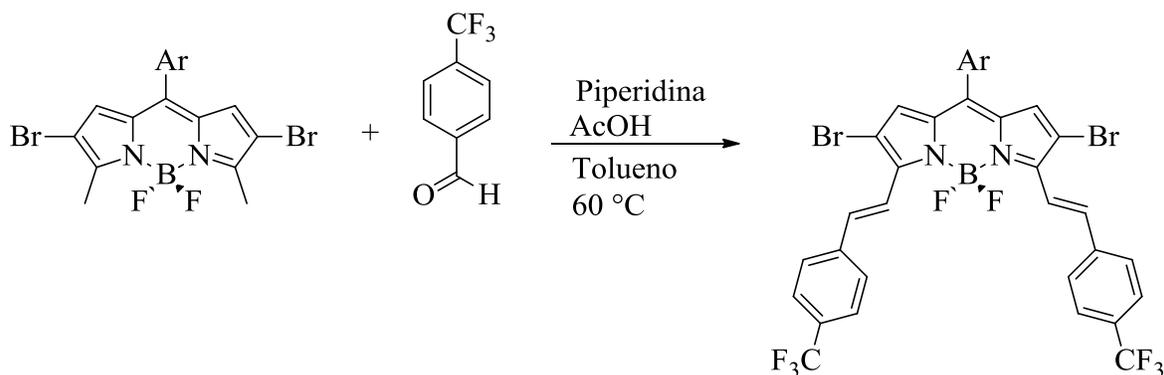
Como fue mencionado en la introducción, los metilos de las posiciones 3 y 5 pueden ser activados por una condensación de Knoevenagel. Se eligieron los productos **8** y **9** para realizar la reacción de condensación de Knoevenagel.

Se eligió **9** por impedir el giro del grupo fenilo en la posición *meso* y **8** como un grupo donador, ya que el aldehído que se usara para la condensación de Knoevenagel será aceptor. Para ambas reacciones se utilizaron las condiciones utilizadas por Akkaya en 2009.¹⁸ Se realizaron algunas modificaciones a lo descrito en la literatura, el disolvente benceno fue cambiado por tolueno.

Akkaya describe que la reacción debe ser calentada a reflujo. Sin embargo en nuestro sistema observamos descomposición del producto por lo que se modificó reduciendo el calentamiento a 55 °C. De esta manera, la reacción pudo llevarse a buen término evitando la descomposición del producto.

El aldehído utilizado fue el 4-trifluorometilbenzaldehído el cual presentara un carácter aceptor por el grupo trifluorometil. Se ha observado que la funcionalización de las posiciones 3 y 5 favorece el desplazamiento de la emisión hacia la región del rojo del espectro electromagnético. Se obtuvieron dos derivados funcionalizados en 3 y 5. Estos compuestos tienen la característica de fluorescer en la zona roja del espectro electromagnético (Tabla 4).

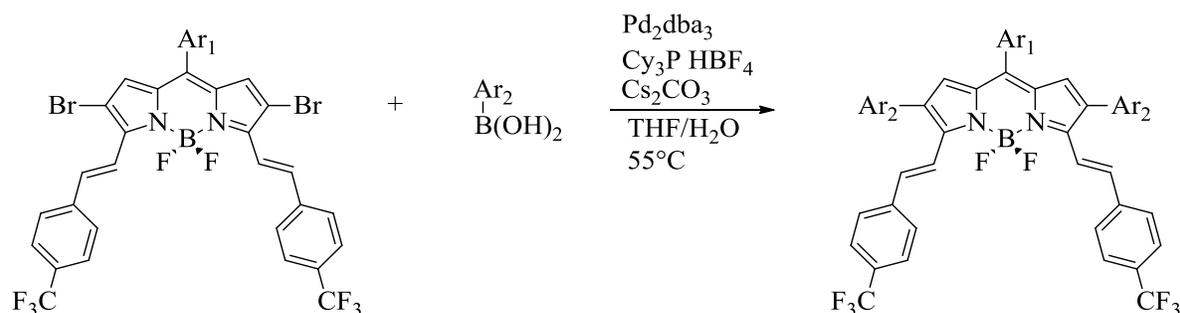
Tabla 4. Reacción de condensación de Knoevenagel.



Reacción	Ar	Tiempo	Rendimiento	Compuesto
1		2.5 h	63 %	17
2		4 h	70 %	18

Como se había anticipado, los productos obtenidos de la condensación de Knoevenagel fluorescen en la zona del rojo. Teniendo **17** y **18** se procede a realizar la reacción de Suzuki en las posiciones 2 y 6. Los ácidos borónicos elegidos fueron de características electrónicas opuestas.

Tabla 5. Reacción de Suzuki (secuencia Knoevenagel-Suzuki).



Reacción	Ar ₁	Ar ₂	Tiempo	Rendimiento	Compuesto
1			6 h	37 %	19
2			4 h	48 %	20
3			21 h	36 %	21
4			7 h	25 %	22

Se obtuvieron compuestos con diferentes características ópticas. En los compuestos **20** y **22** que tienen el sistema D- π -A se observó significativa fluorescencia en la zona del rojo. Los productos **19** y **21** se observa baja fluorescencia.

Se analizó la influencia de los sustituyentes, se inició con **19** y **20**. Por medio de cálculos mecanocuánticos se observó extensión en el sistema π y deslocalización prácticamente en toda la molécula. Esta deslocalización provoca un desplazamiento batocromico (Figura 10).

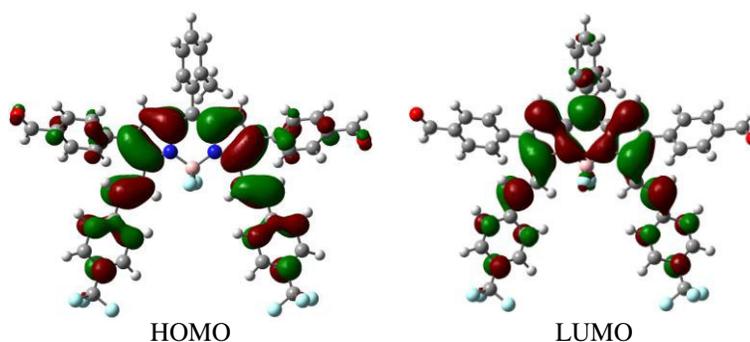


Figura 10. Mapa de orbitales moleculares de **20**.

También se puede apreciar que el metilo que se encuentra *orto* al BODIPY en **20** evita la deslocalización hacia el fenilo. Esto ayuda a disminuir la probabilidad de desactivaciones no-radiantes. Los productos **19** y **20** presentan bandas de absorción bastante desplazadas a zonas de menor energía (Figura 11).

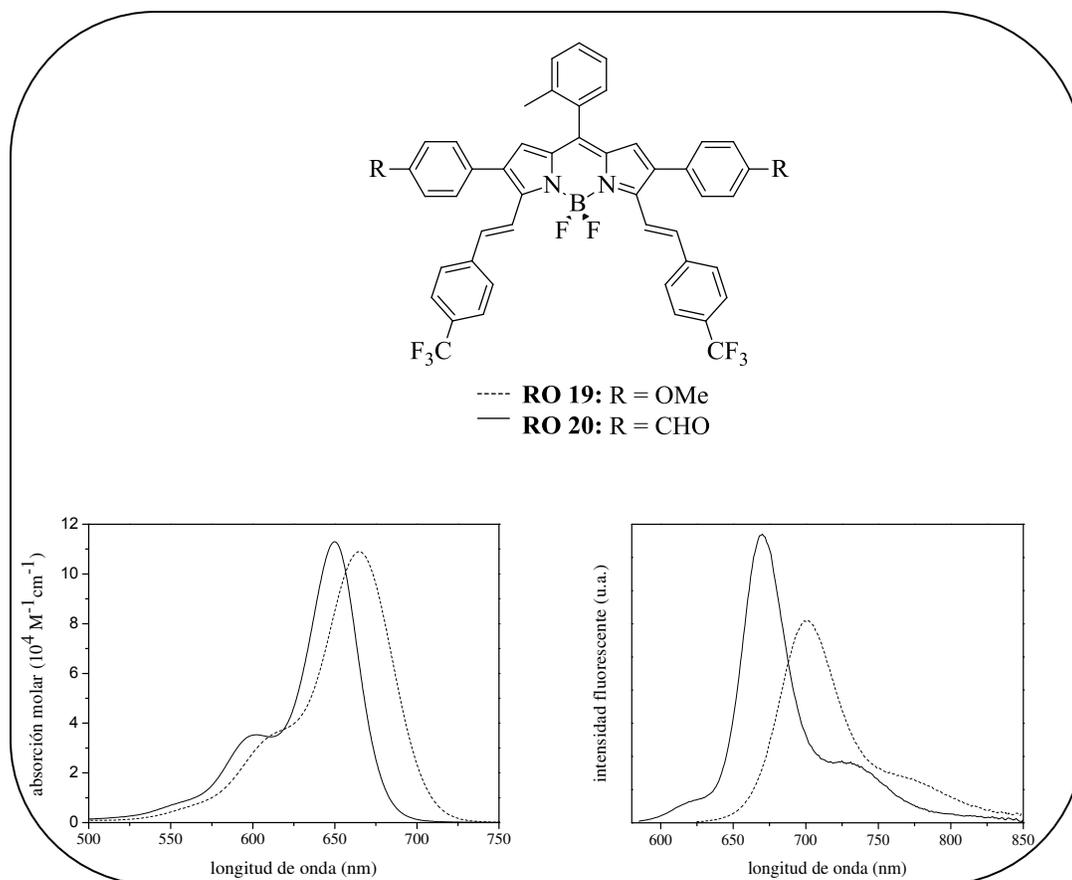


Figura 11. Espectros absorción y fluorescencia de **19** y **20** en c-hexano.

Tabla 6. Propiedades fotofísicas de **19** y **20**.

	λ_{ab} (nm)	ϵ_{max} ($10^4 M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{fl} (nm)	$\Delta\nu_{St}$ (cm^{-1})	ϕ	τ (ns)
RO19 (OMe) - - -						
<i>c-hexano</i>	665.0	10.9	701.0	770	0.61	4.25
<i>Ac. Etilo</i>	661.5	8.8	709.0	1010	0.30	2.44
<i>Metanol</i>	657.5	8.9	708.0	1085	0.13	1.20
RO20 (CHO) —						
<i>c-hexano</i>	650.0	11.3	670.0	460	0.87	4.61
<i>Ac. Etilo</i>	646.0	10.4	670.0	555	0.86	4.71
<i>Metanol</i>	644.0	10.4	668.0	560	0.73	4.36

Se hicieron las mediciones de las propiedades fotofísicas de **19** y **20** donde resalta que el rendimiento cuántico de **20** en general es mayor que en **19** (Tabla 6). Cabe resaltar que la intensidad de fluorescencia es alta considerando que en general colorantes con emisión en rojo lo hacen débilmente. La baja fluorescencia en compuestos que emiten en el rojo es debida a la proximidad del estado excitado y fundamental. Esto facilita la conversión interna ya que el solapamiento de los niveles vibracionales del estado excitado y fundamental es mayor.

El producto **19** tiene un mayor desplazamiento espectral al situarse por encima de 700 nm. Por el contrario, el rendimiento cuántico disminuye considerablemente y más en solventes polares debido a la transferencia de carga. La transferencia de carga en **19** proviene de los grupos donadores de 2 y 6 hacia el núcleo del BODIPY. Debido a la transferencia de carga se observó un desplazamiento batocrómico en su emisión, aunque normalmente ocurre lo contrario en BODIPYs. Este desplazamiento puede ser atribuido a la gran deslocalización que ocurre en la molécula. En la banda de absorción si se observó un desplazamiento hipsocrómico como es típico en BODIPYs.

Debido a estos desplazamientos se generaron grandes desplazamientos de Stokes. Los tiempos de vida media de **19** son más cortos que en **20** principalmente en medios polares, lo que es indicativo de que la energía es eliminada por procesos no radiantes. Los desplazamientos de Stokes de **19** también son de resaltar, pues se encontraron por encima de 1000 cm^{-1} en solventes polares.

Los productos **21** y **22** al tener un grupo fenilo de libre rotación en la posición 8, se observó por orbitales moleculares que tienen deslocalización en toda la molécula (Figura 12).

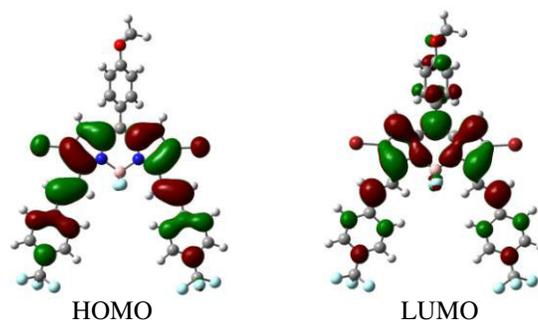


Figura 12. Mapa de orbitales moleculares de **18**.

Las bandas de absorción fueron medidas en la zona del rojo del espectro electromagnético y las emisiones fueron prácticamente en el rojo (Figura 13).

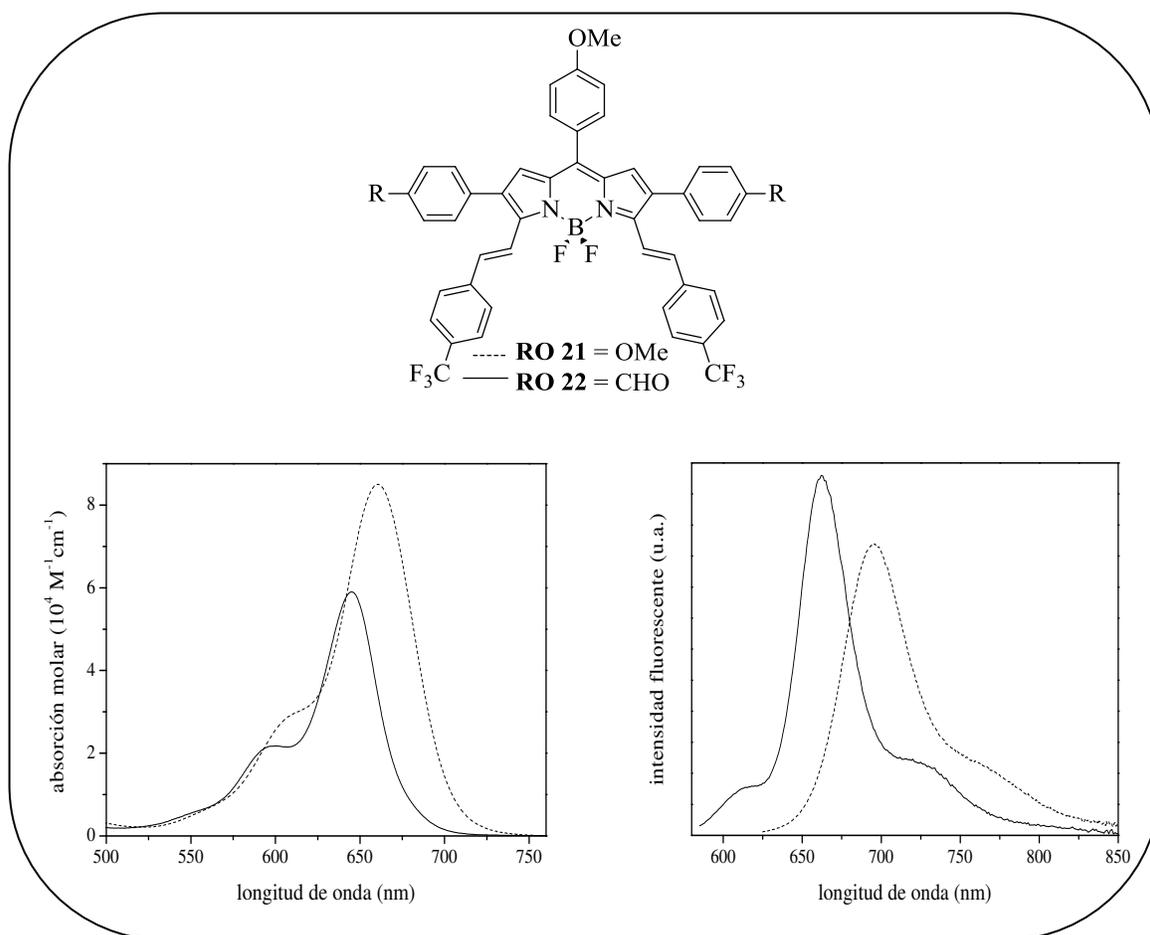


Figura 13. Espectros de absorción y fluorescencia de **21** y **22** en c-hexano.

Tabla 7. Propiedades fotofísicas de **21** y **22**.

	λ_{abs} (nm)	ϵ_{max} ($10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{flu} (nm)	$\Delta\nu_{\text{St}}$ (cm^{-1})	ϕ	τ (ns)
RO21 (OMe) - - -						
<i>c-hexano</i>	661.0	8.5	696.0	760	0.47	4.46
<i>Ac. Etilo</i>	656.0	7.8	703.5	1030	0.25	3.01
<i>Metanol</i>	653.0	6.8	703.0	1090	0.11	1.50
RO22 (CHO) —						
<i>c-hexano</i>	645.0	5.9	662.5	410	0.58	4.51
<i>Ac. Etilo</i>	640.0	5.6	662.0	520	0.56	4.68
<i>Metanol</i>	638.0	5.6	661.0	545	0.49	4.40

Comparado con los derivados **19** y **20**, en **21** y **22** la libre rotación del fenilo en *meso*, influye en la liberación de la energía por un proceso no radiante. Debido a esto se observó un menor rendimiento cuántico en **21** y **22**. El derivado **22** resultó tener un rendimiento cuántico mayor que **21** (Tabla 7).

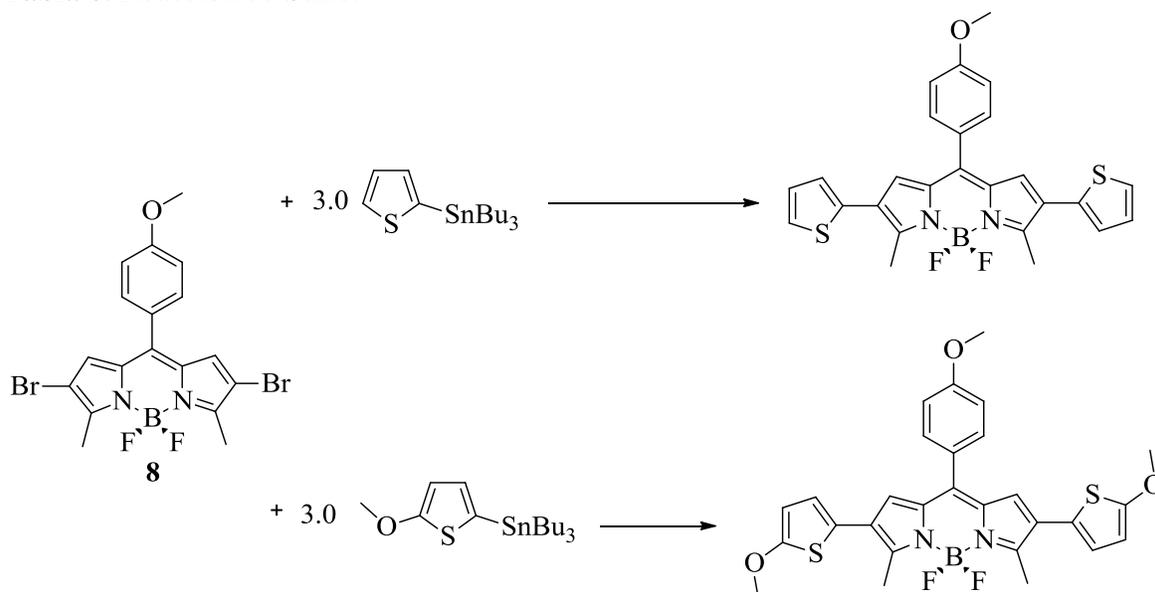
El derivado **21** presentó bandas de emisión desplazadas por el efecto donador de sus sustituyentes. Este efecto es causado por la transferencia de carga del donador como en **19**. En el caso de **22** se observó menor rendimiento cuántico que su análogo **20** debido al giro libre en la posición 8 de **22**. Según los cálculos mecanocuánticos, el ángulo que hay en **22** entre el fenilo de 8 y el BODIPY es de 50° , mientras que en **20** es de 72° .

El efecto *push-pull* resultó ser más eficiente en **22** que en el derivado **20**. Prueba de esto es la menor absorción molar que presentó comparado con **19**, **20** y **21**. La menor absorción molar está correlacionada con la disminución de la desactivación radiante. Es decir, a menor absorción menor desactivación radiante.

Los productos obtenidos hasta el momento tienen características bastante interesantes utilizando la reactividad ortogonal de **3**. Sin embargo, otros acoplamientos pueden ser llevados a cabo en las posiciones 2 y 6.

Se llevaron a cabo ensayos para funcionalizar las posiciones 2 y 6 mediante un acoplamiento de Stille (Tabla 8). Teniendo como material de partida **8**, se realizaron ensayos para llevar a cabo la reacción de Stille.¹⁹

Tabla 8. Reacción de Stille.

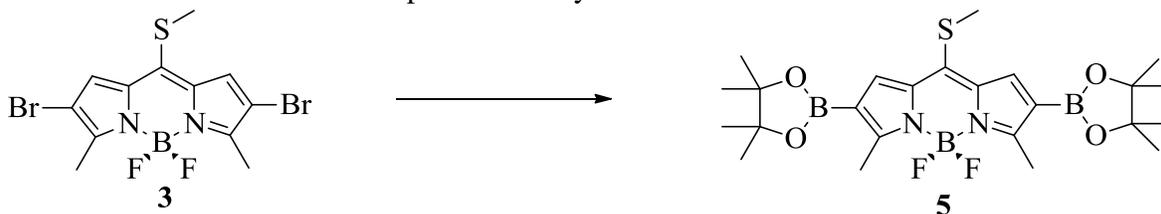


Reacción	Condiciones	Resultado		Observaciones
1	5 % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5 % CuI 10 % P(t-Bu) ₃ DMF, 55 °C		Descomposición	Se observa una banda oscura en la línea base de la cromatoplaca.
			Descomposición	
2	10 % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 10 % CuI 20 % P(t-Bu) ₃ DMF, 55 °C		Descomposición	Desaparece la banda del producto quedando solo una banda oscura en la base de la cromatoplaca.
			Descomposición	

No se obtuvo alguna banda que sugiera ser el producto esperado. Aun cuando se hizo un cambio en el organoestano, la reacción no procedió.

Debido al interés de cambio de polaridad en el BODIPY, fueron evaluadas condiciones para la síntesis de BODIPYs donde las posiciones 2 y 6 son sustituidas por un éster borónico (Tabla 9).

Tabla 9. Borilación de **3** en las posiciones 2 y 6.



Reacción	Condiciones	Resultado	Observaciones
1	10 % Pd ₂ dba ₃ 20% X-Phos 3.0 B ₂ Pin ₂ , KOAc Dioxano, 110 °C	No se obtuvo el producto.	Se observa mayoritariamente descomposición por cromatografía en capa delgada.
2	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 3.0 BPin X-Phos, NEt ₃ Dioxano, 110 °C	Descomposición	Se termina el m. p. y aumenta la banda en línea base de la cromatoplaca
3	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 3.0 BPin X-Phos, NEt ₃ Dioxano, 55 °C	Varios productos	Se obtiene una cromatografía del crudo bastante compleja.
4	PdCl ₂ (dppf) 3.0 B ₂ Pin ₂ , KOAc DMSO, 80 °C	Descomposición	Se termina el m.p. pero se complica la CCF
5* ²⁰	[Ir(OMe)(COD)] ₂ Dtbpy, 3.0 B ₂ Pin ₂ Dioxano, 100 °	No hay reacción	No se consume material de partida, agregando un equivalente mas del bis pinacol borano,

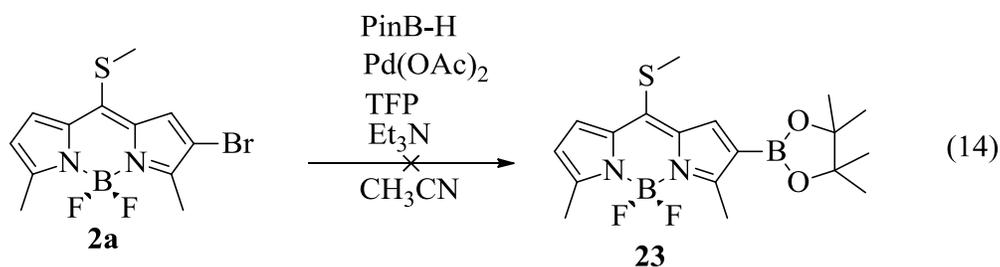
*Nota: Para la reacción 4 se utilizo el BODIPY sin los Bromos en la posición 2 y 6.

No se logro obtener el derivado borilado en las posiciones 2 y 6 con las reacciones realizadas. La observación constante en cada una de la reacciones, a excepción de la 4, fue la descomposición.

La descomposición resulto ser más rápida que la formación del producto. En la entrada 3 se redujo la temperatura a la mitad y la CCF se complica demasiado, pues se observaron varias bandas sin que una se aprecie como mayoritaria.

Sin embargo, revisando en la literatura ²¹ se observó que se lleva preferentemente la monoborilación. Se llevó a cabo la reacción de monoborilación con el 8-tiometil-2-bromo-3,5-dimetil-BODIPY.

Siguiendo las condiciones encontradas en la literatura se procedió a realizar la reacción (ec. 14).



En las primeras horas de reacción se observo una banda con fluorescencia verde. Al paso del tiempo esta banda desapareció. No se obtuvo el resultado esperado. Pero se obtuvo un resultado aun más interesante. Se obtuvo una banda con un R_f muy similar al del material de partida. En resonancia magnética de protón se observaron las señales que corresponden a la formación del dímero de **2** unido por la posición 2 (Figura 14).

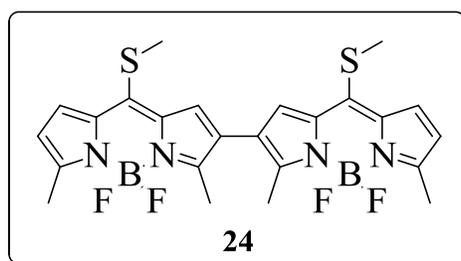
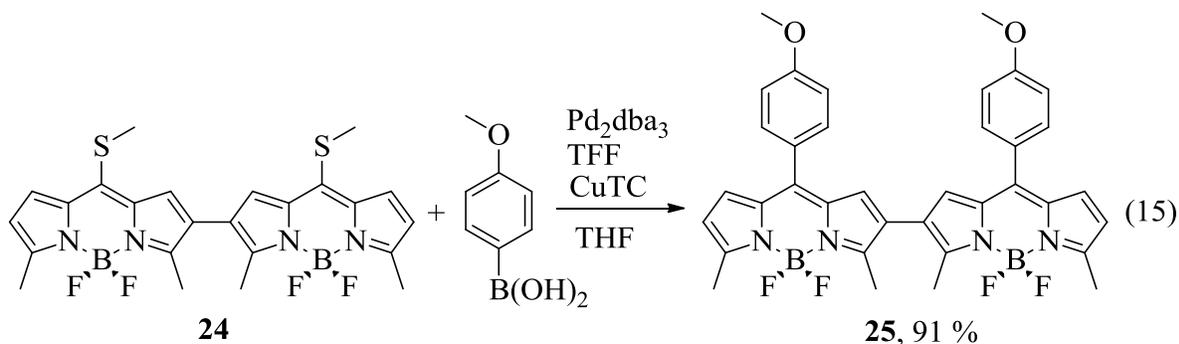


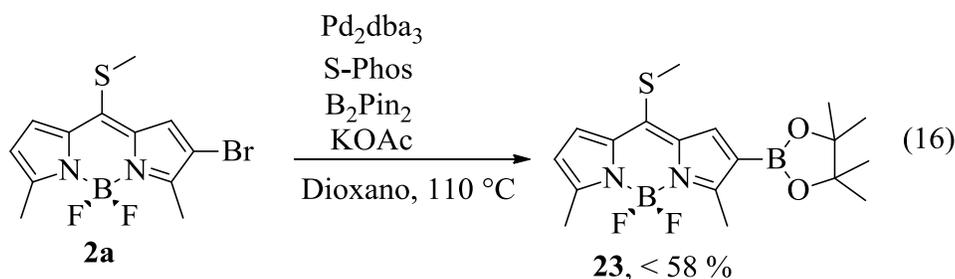
Figura 14. Dímero de **2**.

El resultado fue muy alentador puesto que el producto buscado debió existir en el crudo de reacción. El producto **24** fue sometido a condiciones de acoplamiento de Liebeskind para funcionalizar las posiciones 8 del dímero (ec. 15).



Se obtuvo el producto **25** con un excelente rendimiento. Lo que corroboró la obtención del dímero **24**. Este producto es muy importante para la química de los BODIPYs. Con el producto **24** es posible la generación diferentes familias aprovechando la reactividad ortogonal. Sin embargo, hasta este momento nuestro objetivo sigue siendo **23**.

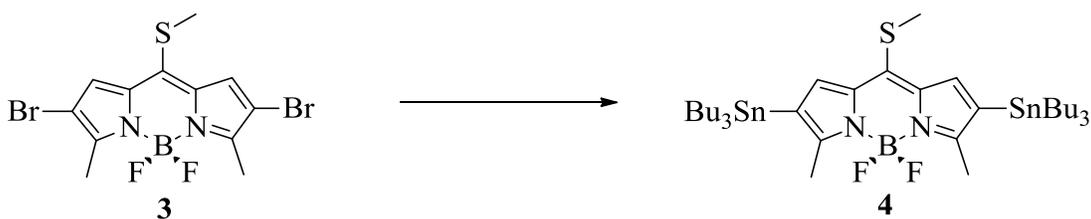
Se intento la reacción cambiando las condiciones. Se utilizaron condiciones reportadas por Shinokubo (ec. 16).



Se obtuvo el producto esperado en un rendimiento menor al 58 % debido a que en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón se observa residuos del bis-pinacol borano. Con **23** preparado se amplían las aplicaciones del BODIPY para llevar a cabo funcionalizaciones con diferentes moléculas. Para la síntesis de dímeros **23** es una herramienta útil para la generación de diferentes familias y con distintas propiedades.

Otro ejemplo del cambio de la polaridad es la reacción de la sustitución por un estanano. El tener un estanano en la posición 2 y 6 genera la posibilidad de llevar a cabo reacciones de Stille en dichas posiciones (Tabla 10).

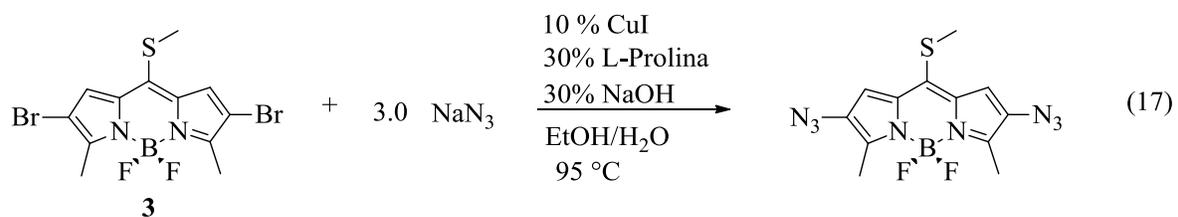
Tabla 10. Reacciones para llevar a cabo la estanilación.



Reacción	Condiciones	Resultado	Observaciones
1	13 % Pd(PPh ₃) ₄ 4.0 Sn ₂ Bu ₃ Tolueno, 115 °C	Descomposición	Se observa mayoritariamente descomposición en la CCF
2	13 % Pd(PPh ₃) ₄ 4.0 Sn ₂ Bu ₃ Tolueno, 55 °C	Descomposición	Se termina el m. p. y aumenta la banda en línea base de la cromatoplaca

En la primera reacción que se realizó al inicio se observa la formación de un posible producto pero con el paso del tiempo solo se observa descomposición. Para la segunda reacción se decidió realizar la reacción a una temperatura más baja, sin embargo, no se observa la formación clara de algún posible producto. Con el paso del tiempo, solo se observa una banda demasiado débil que al paso del tiempo descompone.

Otra alternativa que surge dentro del mismo proyecto es la sustitución de los bromos de las posiciones 2 y 6 por una azida (ec. 17). Las azidas pueden llevara a cabo reacciones de química *click* donde se obtienen triazoles.²²



Se obtiene un producto polar, que al obtener su espectro infrarrojo no se aprecian las señales esperadas para la azida. Se intenta obtener su espectro de resonancia magnético nuclear pero el sólido es poco soluble en cloroformo deuterado.

APLICACIÓN DE FUNCIONALIZACIÓN DE BODIPYS

Como se mencionó en la introducción, la funcionalización de los BODIPYs es importante para la generación de nuevos compuestos. Los acoplamientos catalizados por metales de transición resulta ser la herramienta predilecta para incorporar diversas moléculas. Por medio de las funcionalizaciones se modifican los BODIPYs ampliando sus aplicaciones y su valor.

Los BODIPYs dentro de sus virtudes ya mencionadas en la introducción, tienen limitaciones. La limitación más común en estas moléculas fluorescentes es el abatimiento de la fluorescencia causada por agregación ACQ (*Aggregation Caused Quenching*). Una solución para este problema es la unión con una molécula que tenga el efecto inverso.

La emisión inducida por agregación AIE (*Aggregation induced emission*) es un fenómeno que algunas moléculas presentan por la restricción de movimiento, como rotación y vibración. Cuando una molécula es excitada libera la energía absorbida a través de rotación o vibración de enlaces. En caso de tener impedido su movimiento estas moléculas liberan esa energía a través de la fluorescencia. Las moléculas que presentan el fenómeno de AIE tienen la propiedad de fluorescer en estado sólido. Las aplicaciones de estas moléculas es amplia, por ejemplo, son usadas como sensores fluorescentes (para iones, pH, temperatura, viscosidad, presión, etc.), detector en biología (para proteínas, ADN, ARN, azúcar, fosfolípidos, etc.) y capas activas en la fabricación de OLEDs (*organic light-emitting diodes*).²³

La fluorescencia en sólido de un compuesto no indica que pudiera presentar AIE. Para deducir esta propiedad comúnmente se realiza un análisis de fotoluminiscencia. Este análisis consiste en preparar soluciones donde exista decremento en la solubilidad del compuesto que se va a analizar.

Se preparan soluciones donde se provoca la insolubilidad del compuesto para formar agregados. Tradicionalmente en la literatura se utiliza THF para disolver el compuesto, se preparan soluciones adicionales donde decrece la cantidad de THF y aumenta la cantidad de agua. Se preparan soluciones que van desde el 10 % de agua en THF, hasta llegar a soluciones con 95 % de agua y solo 5 % de THF.

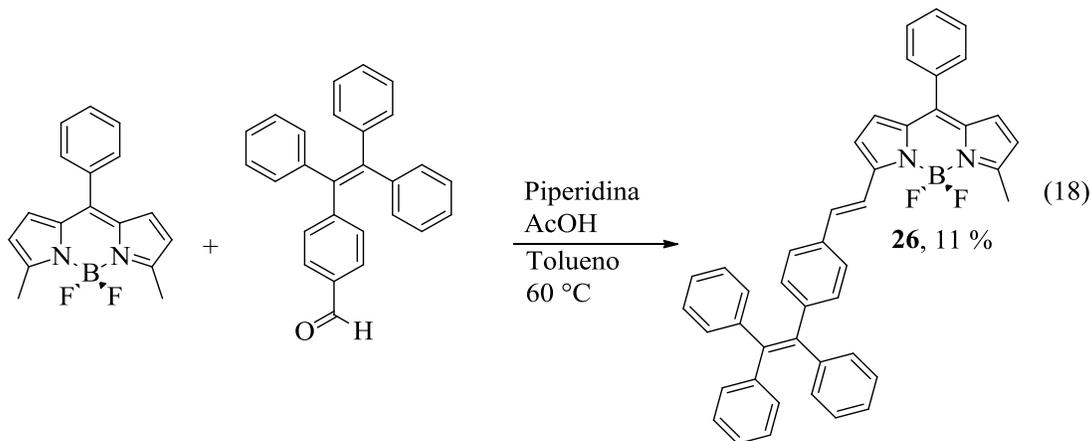
Derivados del tetrafeniletano (TPE) son moléculas que presenta AIE. Varios derivados han sido descritos en la literatura por tener excelentes propiedades fluorescentes en agregados. Anteriormente se han sintetizado híbridos BODIPY-TPE²⁴ con propiedades solvatocrómicas positivas. Estas moléculas fueron útiles para imagen celular mostrando comportamiento AIE. Debido a la importancia de estos híbridos se realizó una estancia de investigación con el Profesor Ben Zhong Tang en la Universidad de Ciencia y Tecnología de Hong Kong para la síntesis de este tipo de derivados.

Los BODIPYs cambian sus propiedades fotofísicas dependiendo de los sustituyentes y sobre todo en qué posición se encuentren. En la estancia se buscó que los híbridos presenten el fenómeno AIE en la zona del rojo del espectro electromagnético.

Se obtuvieron 5 nuevos híbridos unidos por las posiciones 3, 5 y 8 del BODIPY. Se utilizó **2** para generar los materiales de partida que fueron utilizados en la condensación de Knoevenagel. Se utilizaron BODIPYs con metilos en las posiciones 3 y 5 para ser funcionalizados con la condensación de Knoevenagel. Por lo que partiendo de **2** se obtuvo el 8-fenil-3,5-dimetil-BODIPY.

Se sintetizaron los derivados del tetrafeniletano necesarios para la funcionalización con el BODIPY.²⁵ Los derivados del TPE sintetizados fueron el *p*-formil-TPE y el ácido borónico del TPE en posición *para*.

Se obtuvo el híbrido TPE-BODIPY, donde el TPE está unido al BODIPY en la posición 3 (ec. 18).



Se obtuvo el producto con un 11 % de rendimiento. Se observó un desplazamiento batocrómico en la longitud de onda de emisión. La longitud de onda de emisión fue de 627 nm. Con la funcionalización en la posición 3 se logró un desplazamiento en la emisión del producto hacia la zona del rojo (Figura 15).

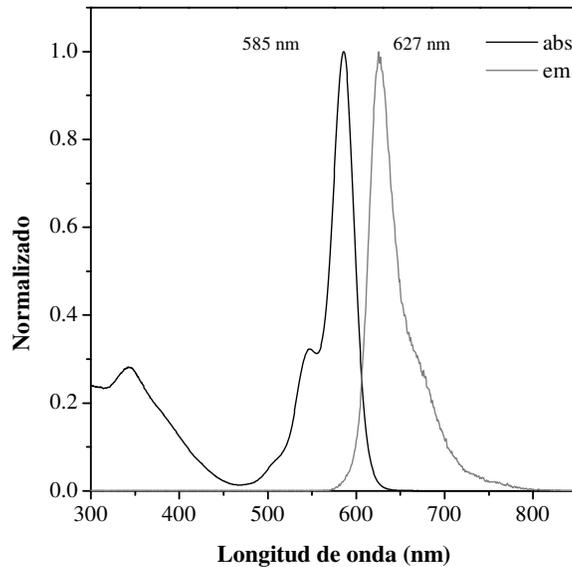


Figura 15. Espectros de absorción y emisión normalizados de **26**.

Se analizó el producto para comprobar si presenta el fenómeno de AIE. La prueba hecha dio negativa ya que se observa un comportamiento ACQ. También se observó un comportamiento solvatocrómico negativo (Figura 16).

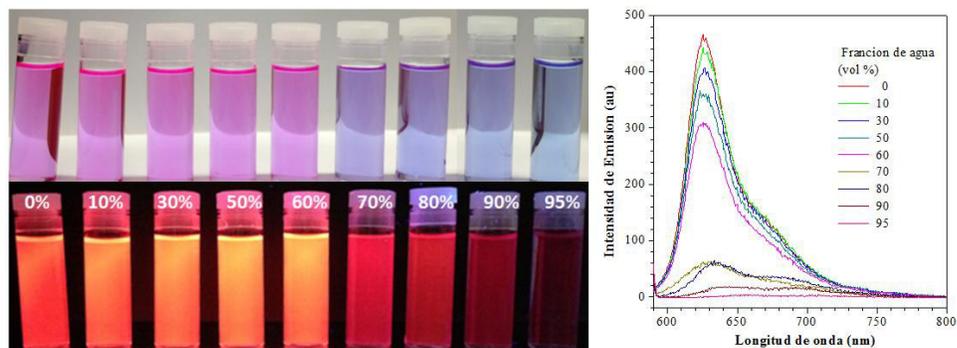
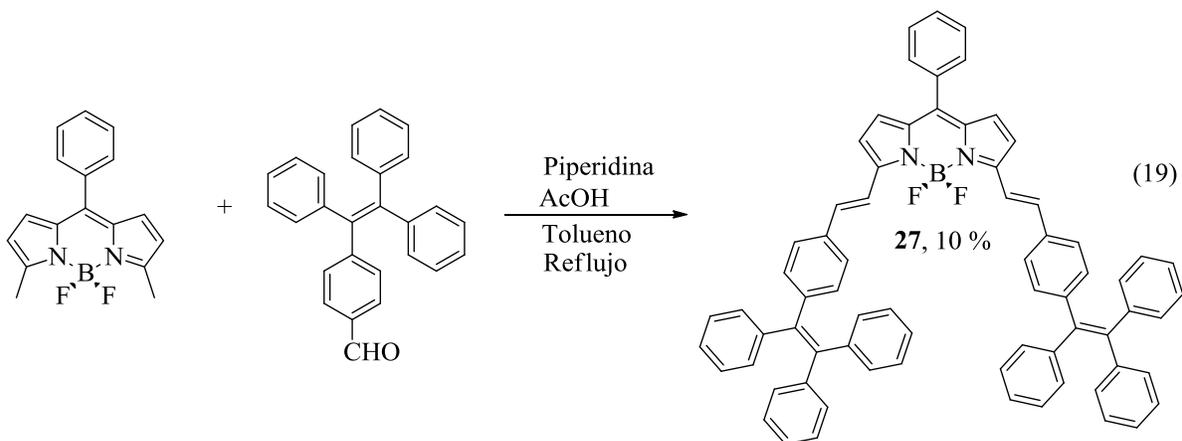


Figura 16. Fotos de mezclas de **26** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

Espectros de emisión de **26** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

El compuesto no tuvo las características buscadas, sin embargo, se obtiene un derivado con fluorescencia en la zona del rojo. Esta propiedad de emisión cercana al rojo es útil para imagen celular.

Se obtuvo el híbrido TPE-BODIPY, donde el TPE está unido al BODIPY en las posiciones 3 y 5 aumentando los equivalentes del formil-TPE (ec. 19).



El producto se obtuvo con un 10 % de rendimiento. El compuesto en solución presenta un color verde que bajo luz ultravioleta (365 nm) fluoresce en la zona del rojo (Figura 17).

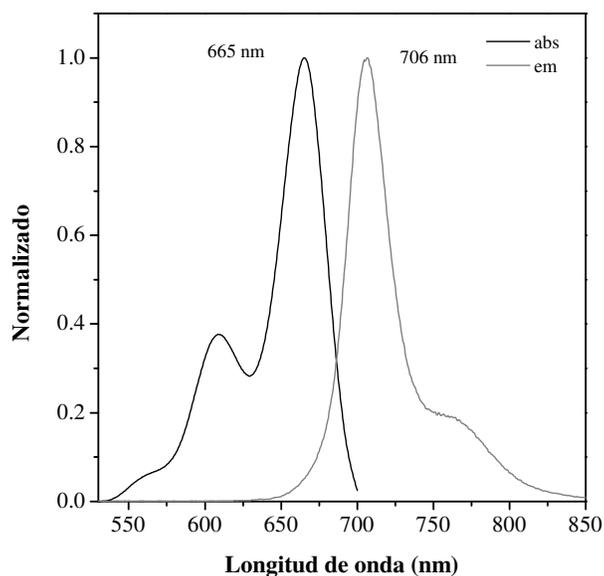


Figura 17. Espectros de absorción y emisión de **27**.

El compuesto **27** emite en la región del rojo lo que aumenta la aplicación de estos compuestos. Sin embargo, se llevó a cabo el análisis de luminiscencia que mostro que no ocurre el fenómeno de AIE. El compuesto **27** exhibió ACQ un comportamiento típico de BODIPYs (Figura 18).

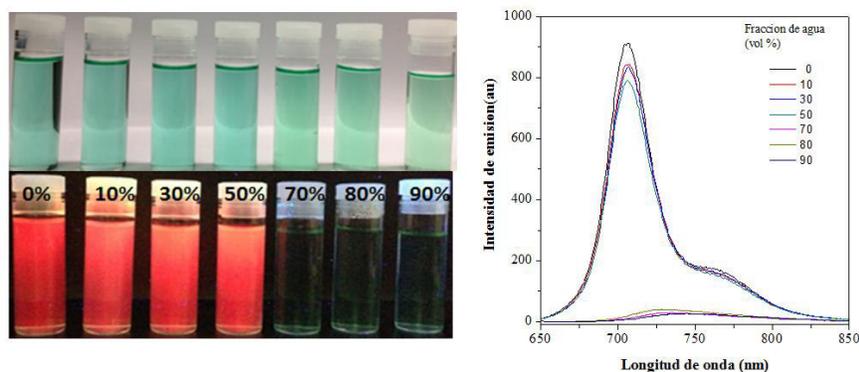
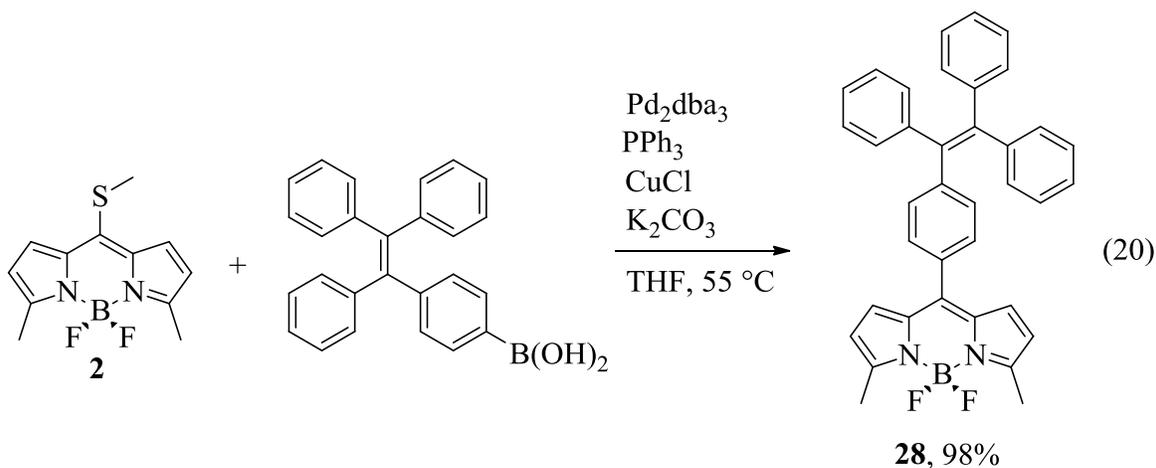


Figura 18. Fotos de mezclas de **27** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

Espectros de emisión de **27** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

El compuesto **27** no tiene comportamiento solvatocrómico. Al 70 % de agua formo agregados que abatieron la fluorescencia.

Se obtuvo un híbrido TPE-BODIPY sin espaciador. Este compuesto se sintetizó vía acoplamiento de Liebeskind modificado usando el ácido borónico preparado del TPE (ec. 20) en rendimiento excelente. El compuesto obtenido presentó características interesantes. Se observó desde su aislamiento fluorescencia en estado sólido. La fluorescencia en sólido es una característica que presentan moléculas con AIE.



El sólido tiene un rendimiento cuántico de 40 %. Se midió la longitud máxima de absorción a 511 nm y la de emisión a 544 nm. El desplazamiento de Stokes fue de 33 nm. No hubo cambio significativo en la longitud de onda de emisión. Se mantuvo la emisión en la zona del verde (Figura 19).

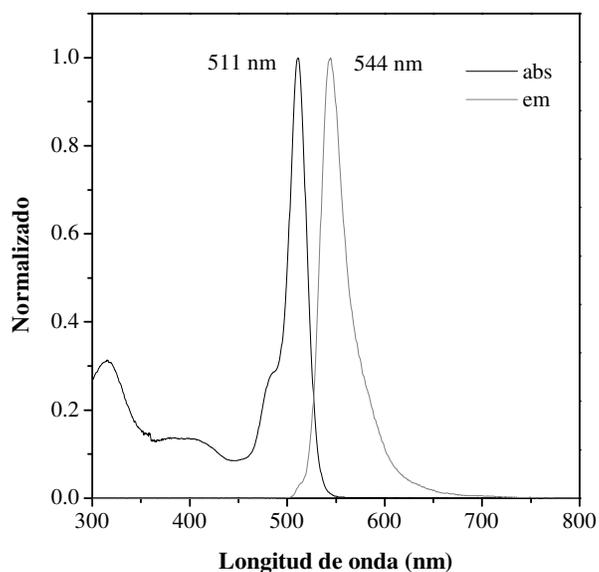


Figura 19. Espectros de absorción y emisión normalizados de **28**.

Después de llevar a cabo los ensayos con el compuesto **28** se observó AIE. Se realizó el análisis con THF y agua como disolventes mezclados en distintas proporciones (Figura 20).

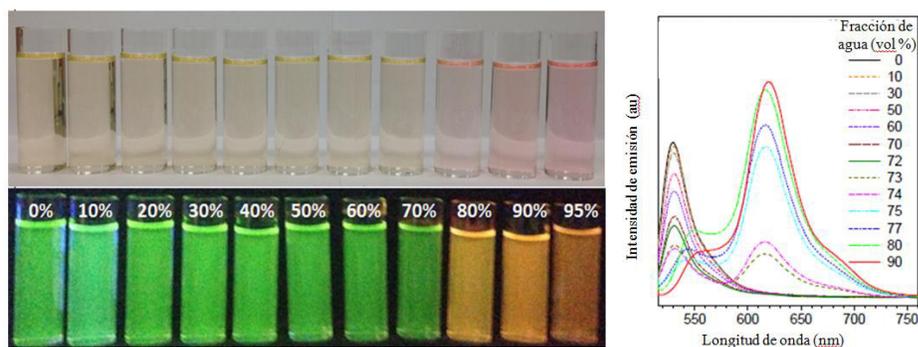


Figura 20. Fotos de mezclas de **28** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.
Espectros de emisión de **28** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

El fenómeno de AIE dio positivo debido a que en soluciones al 95% de agua se observó fluorescencia. La fluorescencia observada a esas concentraciones de agua es debida a los agregados que se han formado. Se observó un comportamiento solvatocrómico positivo.

El aumento de fluorescencia debido a los agregados ocurrió al 73 % de agua. La emisión de los agregados es a los 606 nm. Se obtuvo la estructura de rayos X del compuesto **28**. Se observa que los dos planos TPE-BODIPY hay un ángulo diedro de 62 ° (Figura 21).

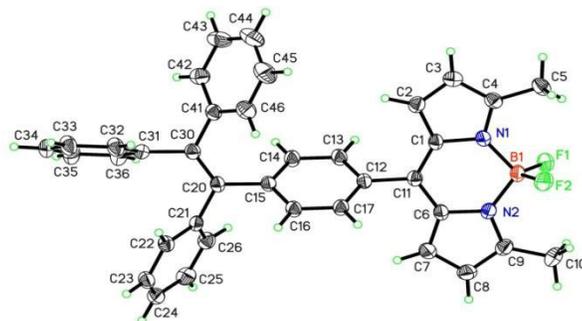
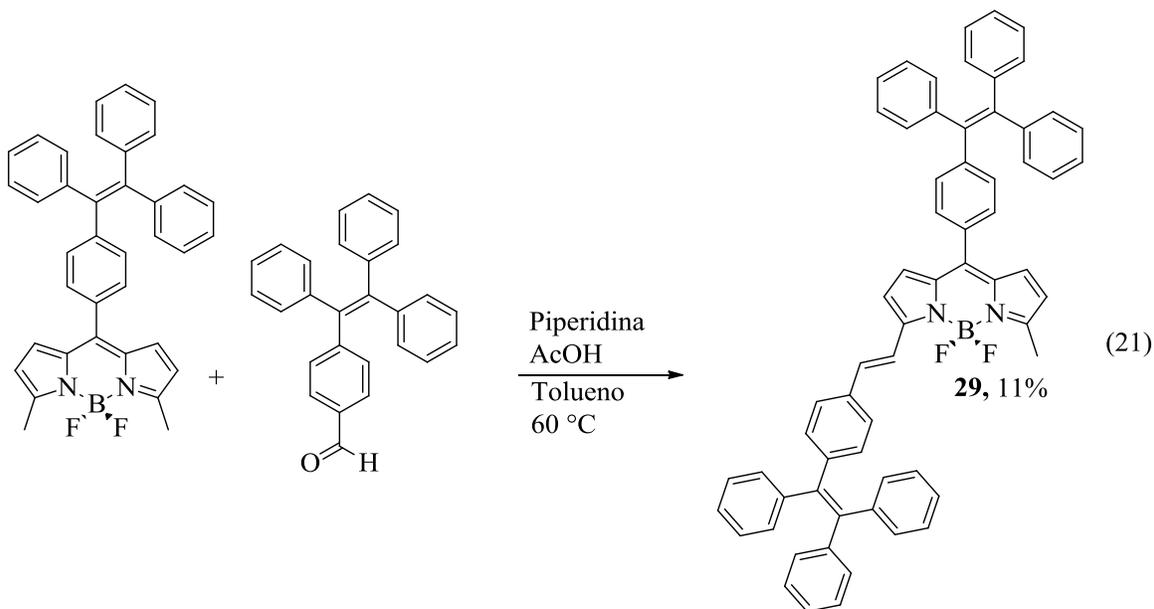


Figura 21. Estructura de rayos X de **28**.

Con **28** como un compuesto que presentó AIE, se uso como plataforma para funcionalizar en las posiciones 3 y 5. Se realizo la reacción de Knoevenagel con **28**. Se obtuvo un sólido no fluorescente (ec. 21).



Se obtuvo **29** con un 11 % de rendimiento. El compuesto tiene una longitud máxima de absorción a los 585 nm y una emisión a los 627 nm (Figura 22).

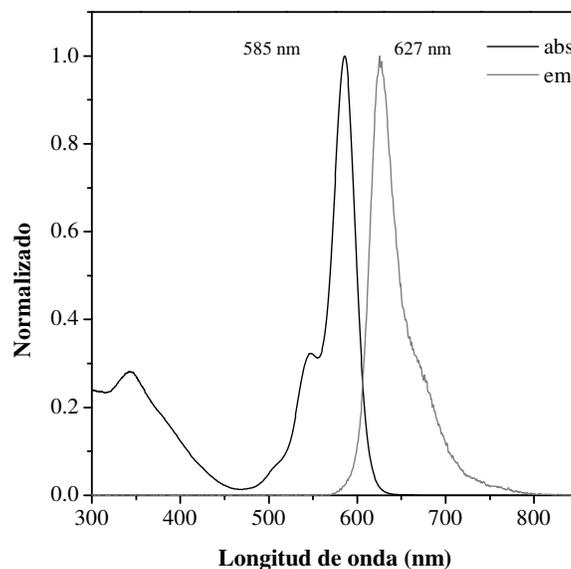


Figura 22. Espectro de absorción y emisión de **29** normalizado.

Se llevo a cabo el análisis de fotoluminiscencia para corroborar si presenta AIE. El producto presenta comportamiento solvatocrómico negativo (Figura 23).

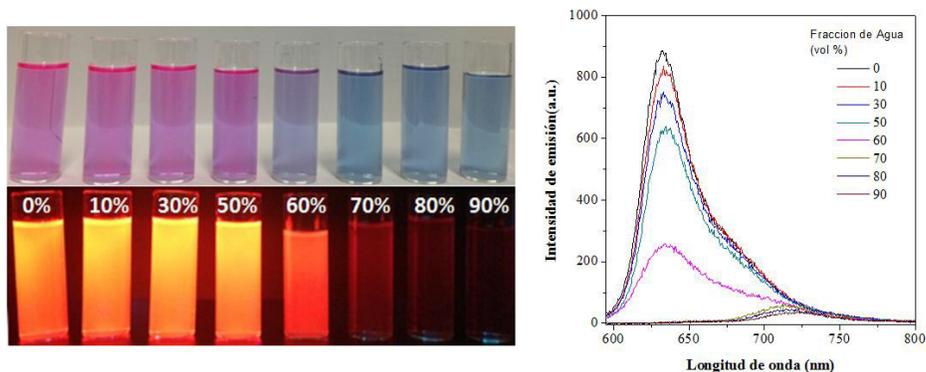


Figura 23. Fotos de mezclas de **29** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

Espectros de emisión de **29** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

Se observa el fenómeno ACQ en el compuesto **29**. A partir del 70 % de agua se formaron agregados que causaron el abatimiento de la fluorescencia. Sin embargo, se obtuvo un compuesto con emisión en la zona del rojo.

Se obtuvo la estructura de rayos X de **29**. Se observa que los anillos del TPE que están conjugados con el BODIPY. El plano diedro entre el BODIPY y el fenilo tiene un

ángulo de 52 °. Con cálculos teóricos se determinó que se encuentra conjugado desde fenilo en 8 hasta el fenilo de la posición 3 (Figura 24).

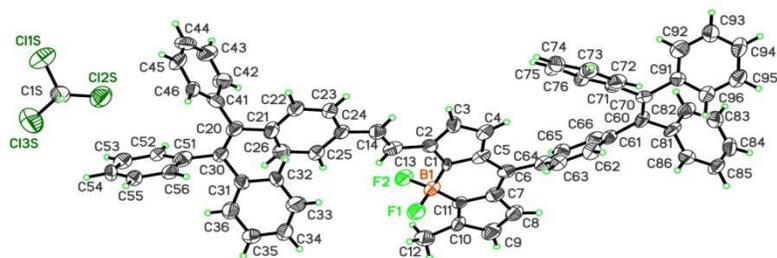
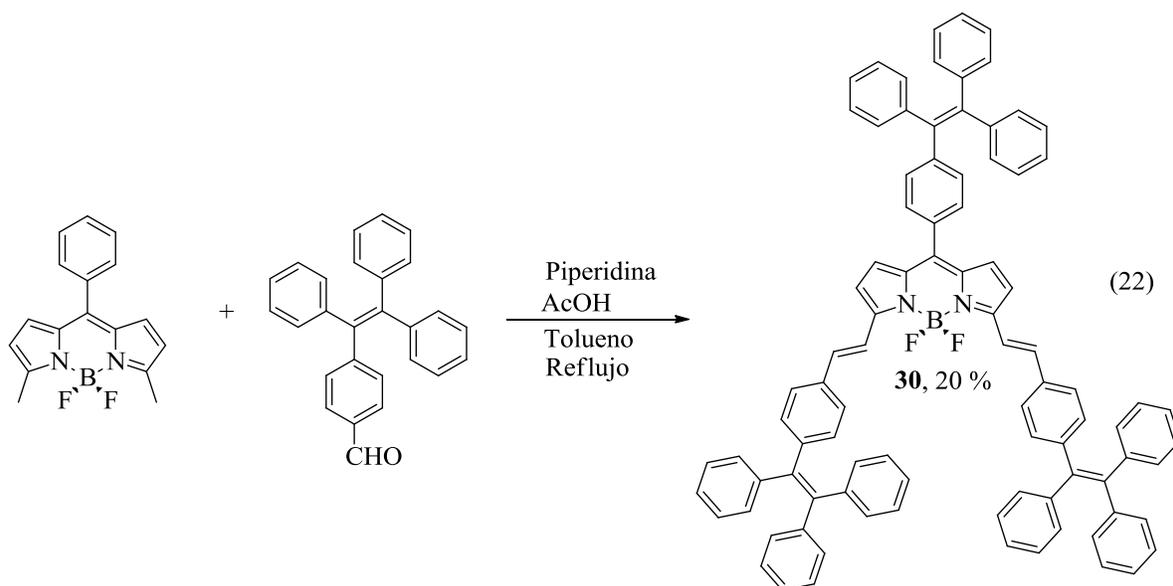


Figura 24. Estructura de rayos X de **29**.

Se sintetizó el derivado funcionalizado con 3 unidades de TPE en las posiciones 3, 5 y 8. La funcionalización se llevo a cabo con una condensación doble de Knoevenagel (ec. 22).



El producto **30** se obtuvo con un 20 % de rendimiento. El compuesto en solución presenta un color verde que bajo luz ultravioleta a 365 nm fluoresce en la zona del rojo a 707 nm (Figura 25).

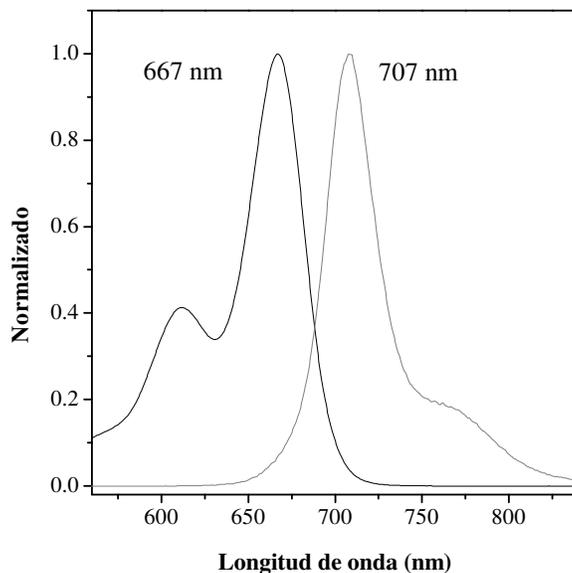


Figura 25. Espectros de absorción y emisión de **30**.

El producto **30** no resultó ser fluorescente en estado sólido. Para confirmar que presente el fenómeno AIE se realizó el análisis de fotoluminiscencia. El compuesto **30** exhibió ACQ un comportamiento típico de BODIPYs (Figura 26).

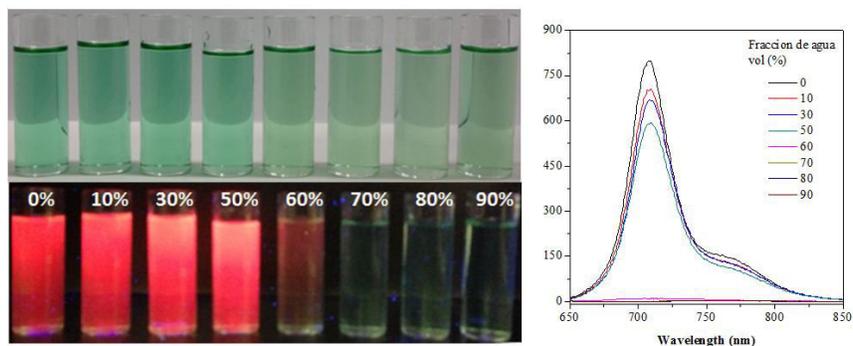


Figura 26. Fotos de mezclas de **30** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

Espectros de emisión de **30** en THF/H₂O con diferente porcentaje de agua.

El compuesto **30** fluoresce en la zona del rojo lo que aumenta sus aplicaciones. No tiene comportamiento solvatocrómico. Al 60 % de agua formo agregados que abatieron la fluorescencia.

CONCLUSIONES

Se usó el BODIPY como plataforma para funcionalizarlo de manera selectiva mediante diferentes reacciones.

Se comprobó la ortogonalidad en el BODIPY. La utilidad de la ortogonalidad radica en poder funcionalizar el BODIPY con los grupos que se deseen en diferentes combinaciones. De esta manera es posible generar BODIPYs con propiedades fotofísicas y químicas deseadas.

El BODIPY **3** presentó reactividad ortogonal generando 5 diferentes BODIPYs con bromo en las posiciones 2 y 6 (Figura 27).

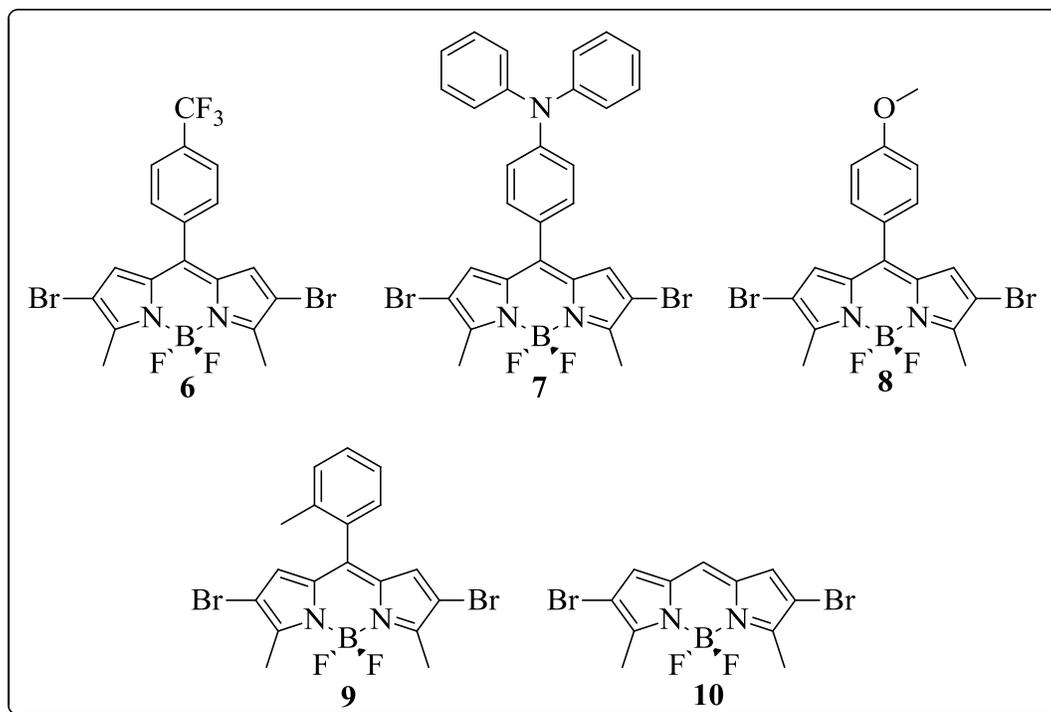


Figura 27. BODIPYs sintetizados de la reacción de Liebeskind y Liebeskind-Fukuyama.

Con los productos obtenidos de la reacción de Liebeskind (**6**, **7** y **8**) se sintetizaron 6 productos de la reacción de Suzuki.

No fue posible generar BODIPYs con doble inversión de la polaridad en las posiciones 2 y 6. Se intentó la dicha inversión con estaño y boro. Sin embargo, al trabajar con el BODIPY monobromado, se obtiene el producto deseado. El producto **23** puede ser la base para generar diferentes familias de BODIPYs (Figura 30).

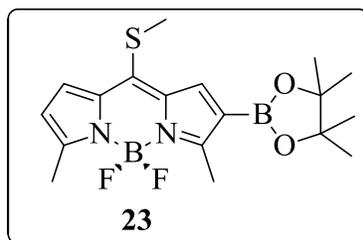


Figura 30. Inversión de la polaridad en el BODIPY en la posición 3.

Se comprobó que es posible obtener el dímero **24**. Este producto puede ser una base para generar diferentes combinaciones de BODIPYs dobles (Figura 31). Con el dímero es posible llevar a cabo la reacción de Liebeskind.

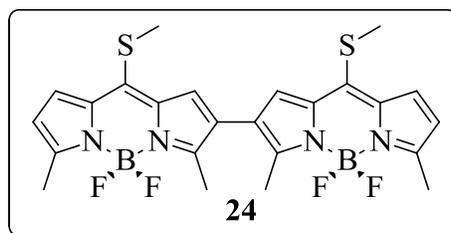


Figura 31. Dímero de BODIPY.

Con la obtención de **25** se realiza el valor sintético que tiene **24** como plataforma para generar familias de BODIPYs con diferentes sustituyentes (Figura 32).

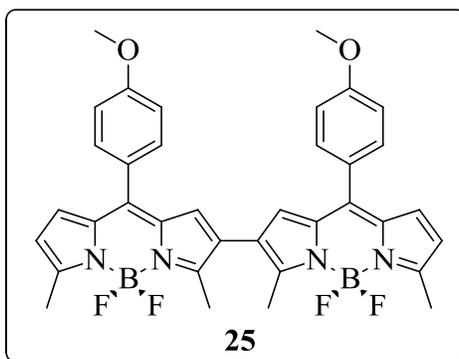


Figura 32. Producto de la reacción de Liebeskind.

Se sintetizaron 5 nuevos híbridos BODIPY-TPE con absorciones y emisiones en la zona del rojo. Los híbridos donde el TPE está unido en las posiciones 3 y 5 muestran desplazamiento hacia el rojo debido a la extensión de la conjugación del BODIPY. Sin embargo, no presentaron el fenómeno AIE. No obstante, estos productos presentan emisión en la zona del rojo (Figura 33).

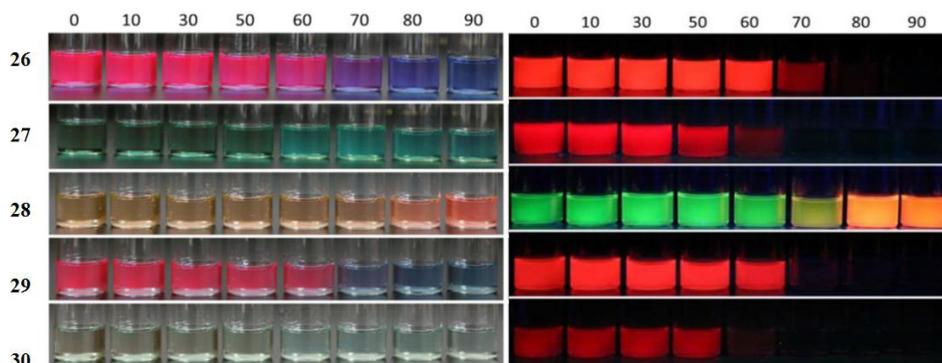


Figura 33. Fotografía de los 5 híbridos BDP –TPE en distintas proporciones de agua en THF bajo luz visible (izquierda) y bajo luz uv 365 nm (derecha).

El híbrido BODIPY-TPE **28** activo a AIE puede ser la base para generar BODIPYs con AIE. Esta característica dual le permite ampliar las aplicaciones (Figura 34).

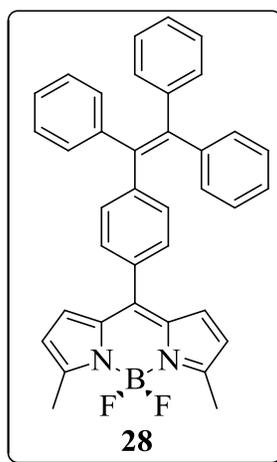


Figura 34. Híbrido BODIPY-TPE activo en AIE.

Debido la desventaja que presenta los BODIPYs por presentar ACQ, el introducir una molécula con AIE ayuda a resarcir el abatimiento de fluorescencia por formación de agregados.

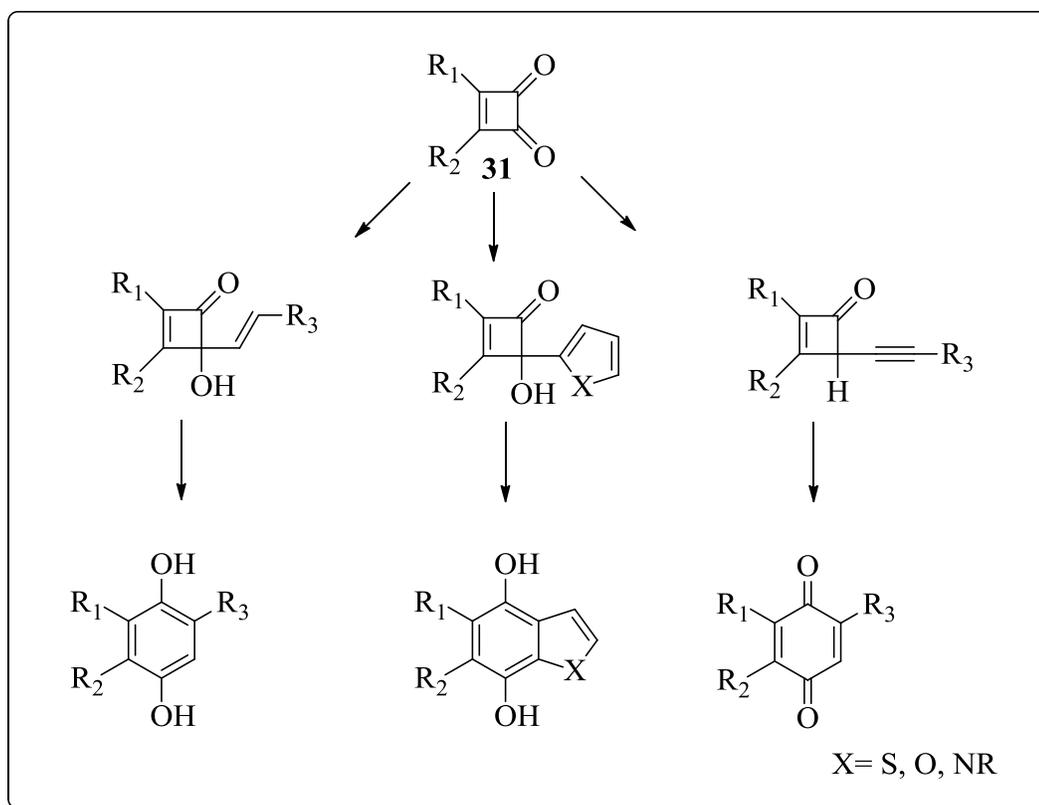
CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE DERIVADOS POLIAROMÁTICOS

SÍNTESIS DE DERIVADOS POLIAROMÁTICOS

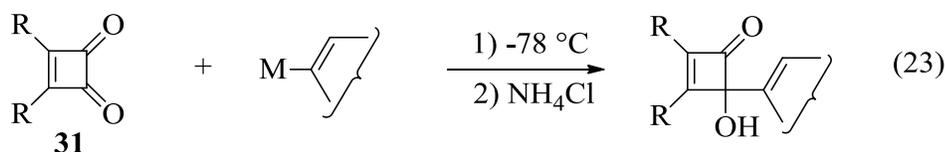
INTRODUCCION

La ciclobuténdiona ha servido como una plataforma muy útil para generar moléculas aromáticas altamente funcionalizadas. Los productos obtenidos después de la termólisis de la ciclobuténdiona son benzoquinonas e hidroquinonas funcionalizadas (Esquema 5). Las benzoquinonas resultan ser base de una gran variedad de compuestos con actividad biológica tales como algunos antimicrobianos,²⁶ herbicidas²⁷ etc.

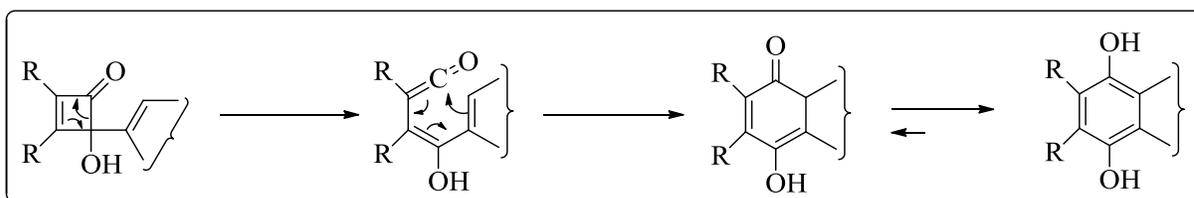


Esquema 5. Ciclobuténdiona como plataforma para la generación de compuestos poliaromáticos.

La utilidad de la ciclobuténdiona radica en la facilidad de llevar a cabo adiciones en los carbonilos (ec. 23).



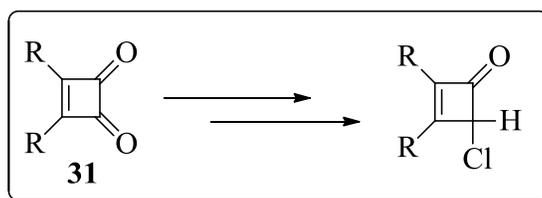
Posteriormente una apertura electrocíclica, ciclación y tautomerización, permiten obtener un compuesto funcionalizado a partir del cual se puede obtener una gran variedad de derivados (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención de compuesto aromático a partir de la ciclobutendiona.

Los sustituyentes que se añaden a la ciclobutendiona en los carbonilos se pueden elegir a voluntad. Sin embargo, es importante resaltar que para llevar a cabo la funcionalización en los carbonilos de la ciclobutendiona, es necesario utilizar compuestos organolíticos o reactivos de Grignard. Estos reactivos por su naturaleza fuertemente básica reducen la cantidad de grupos que pueden ser incorporados a la ciclobutendiona.

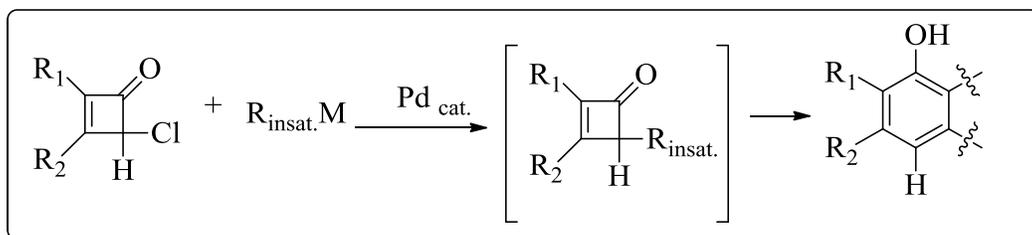
Como una solución a la limitación de usar reactivos organolíticos o reactivos de Grignard para funcionalizar la ciclobutendiona. En 1992, Liebeskind reporta una metodología en la cual después de se reduce uno de los carbonilos de **31** y después con PPh_3 , CCl_4 y se obtiene la clorociclobutenona²⁸ (Esquema 7).



Esquema 7. Obtención de Clorociclobutenona.

La clorociclobutenona puede llevar a cabo acoplamiento cruzados con organoestano y con organozirconio insaturados. Después de una termólisis se obtienen

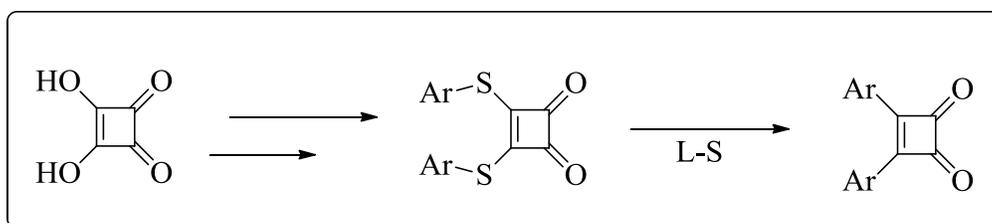
fenoles polifuncionalizados. Esta metodología permite obtener diferentes productos fenólicos altamente funcionalizados (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención de fenoles a partir de la clorociclobutenona.

Con esta estrategia sintética se pueden obtener tantos derivados como organoestatanos insaturado estén disponibles. Los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición ofrecen una nueva herramienta para ampliar el valor sintético de la ciclobuténdiona. El uso de organoestatanos no resuelve del todo el problema. Los organoestatanos son tóxicos y en ocasiones se tiene que realizar tratamiento adicional a la reacción para eliminar el exceso. Si el producto es para uso farmacéutico generalmente quedan trazas del metal.

No solo las posiciones carbonílicas pueden ser funcionalizadas. En 2007, nuestro grupo de investigación reportó una metodología que permite funcionalizar las posiciones 3 y 4 con ácidos borónicos.²⁹ Mediante este procedimiento es posible aumentar el número de anillos aromáticos, obteniendo al final moléculas altamente funcionalizadas (Esquema 9).



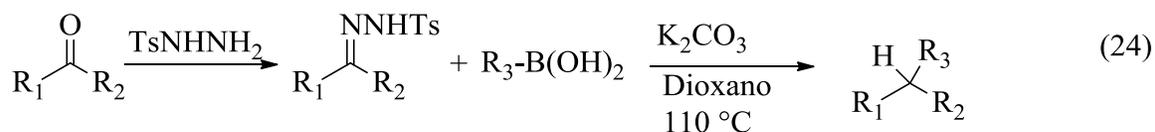
Esquema 9. Funcionalización de las posiciones 3 y 4 en la ciclobuténdiona.

Si bien, la funcionalización de las posiciones 3 y 4 luce resuelta por la funcionalización bajo condiciones catalíticas de paladio, las posiciones carbonílicas no se

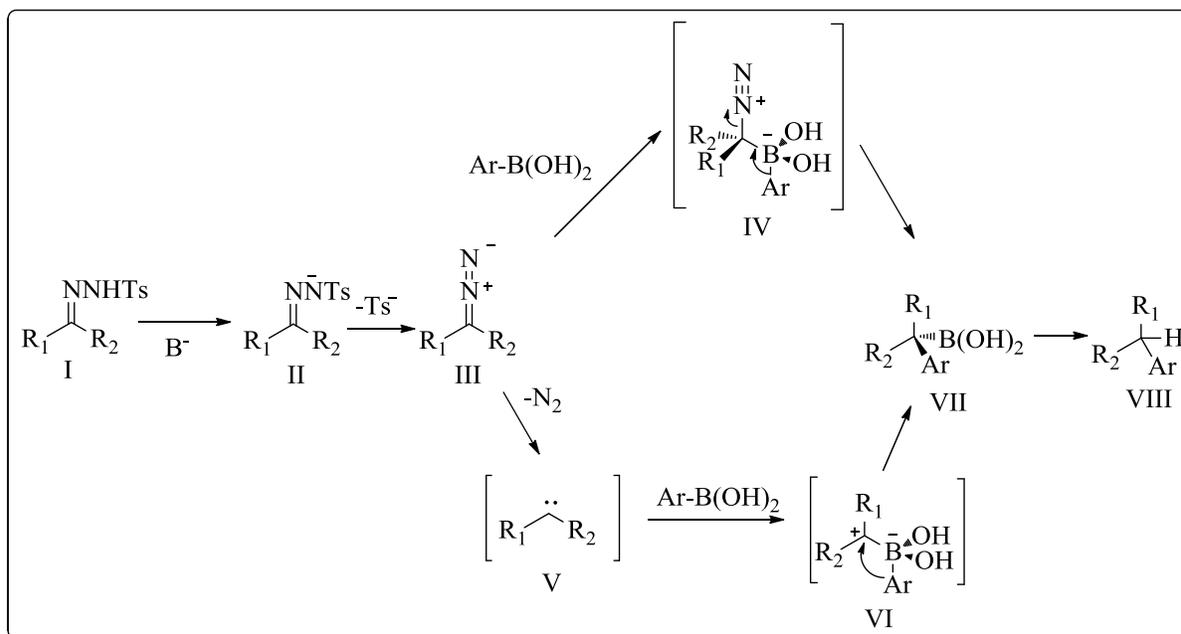
encuentran en la misma situación. El uso de compuestos organoliticos y reactivos de Grignard presentan el problema de la alta reactividad y los organoestanoos la toxicidad.

Por lo tanto, se plantea el uso de acoplamientos cruzados para la funcionalización de una de las posiciones carbonílicas. Al utilizar condiciones suaves se pretende ampliar la cantidad de derivados que puedan ser incorporados a la ciclobuténdiona.

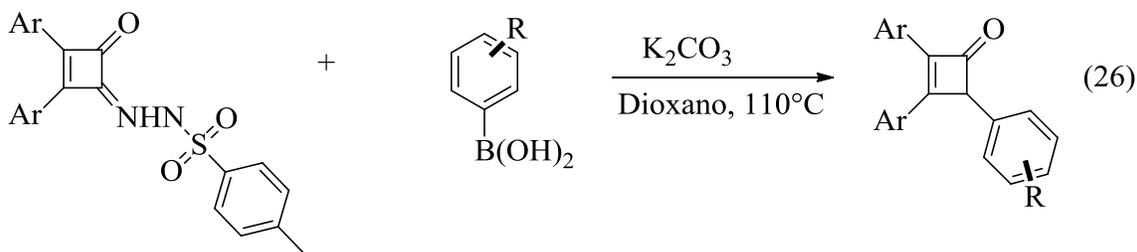
En 2009, Barluenga y colaboradores dieron a conocer un acoplamiento reductivo entre ácidos borónicos y tosil hidrazonas.³⁰ El acoplamiento se lleva a cabo ausencia de un catalizador metálico (ec. 24).



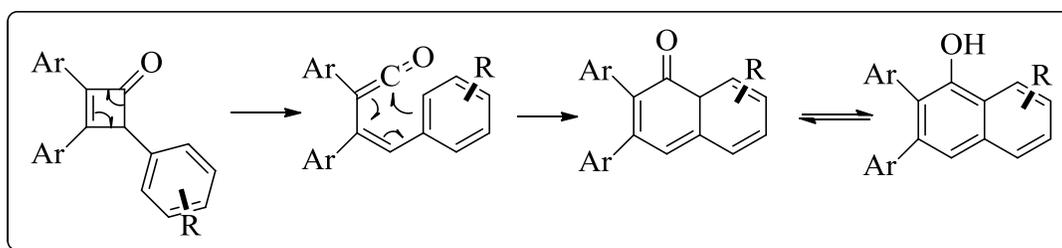
La ciclobuténdiona reaccionaría con la tosilhidrazina para generar la correspondiente tosilhidrazona. Barluenga y colaboradores proponen un mecanismo con dos posibles vías (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la arilación reductiva de tosilhidrazonas con ácidos borónicos.

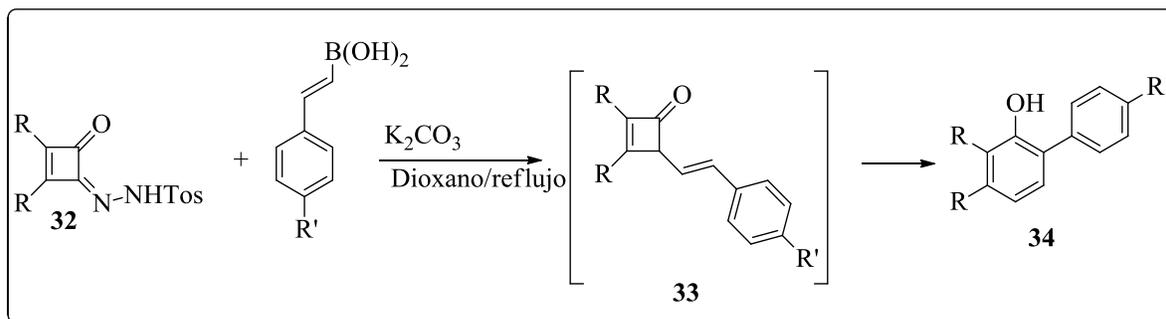


Es posible que *in situ* se pueda llevar a cabo la ciclación del producto de acoplamiento de la ec. 26. De esta manera se obtendría el producto bicíclico mostrado en el Esquema 11.



Esquema 11. Ciclación de ciclobuténdiona.

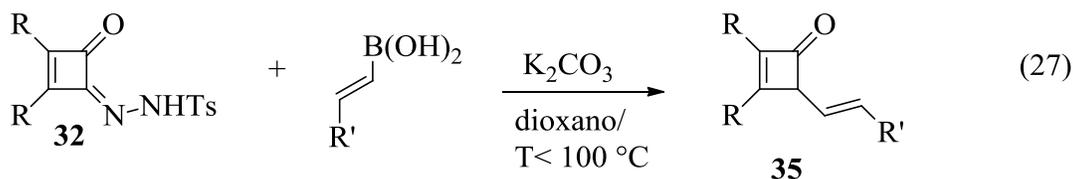
Al reaccionar con compuestos alquénicos se podrán generar familias con arquitectura similar a **34**.



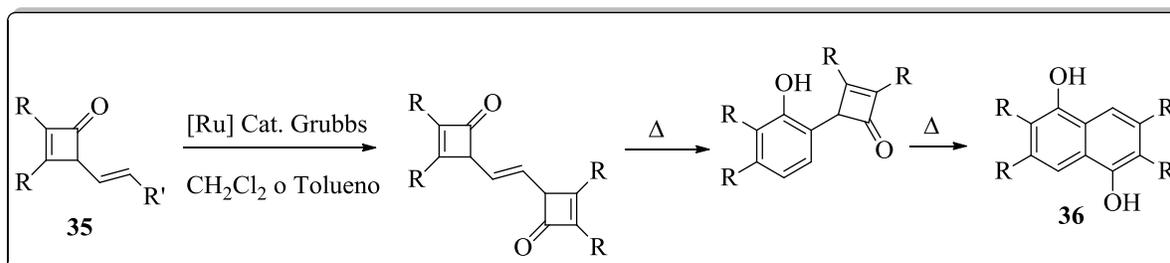
Esquema 12. Obtención de polifenoles vía la reacción de Barluenga.

Podría esperarse que al calentar **33** *in situ* se promoverá la ciclación para llegar al producto **34** (Esquema 12). Los pocos pasos sintéticos de la metodología proporciona el valor a esta propuesta.

Además, **32** se hará reaccionar con el vinyl o el propenil ácido borónico (ec. 27).

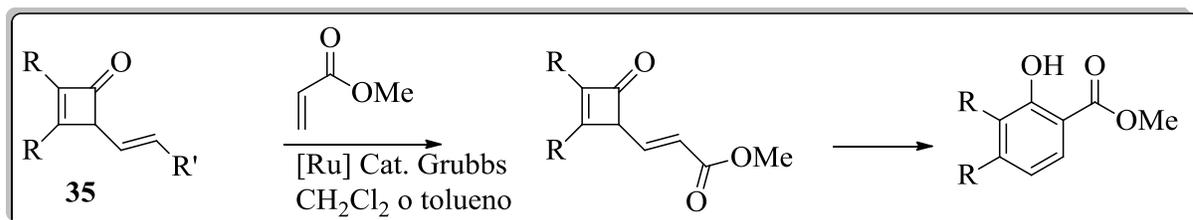


El producto **35** será utilizado para una reacción de homometátesis.³¹ La termólisis del producto generara derivados del tipo **36** (Esquema 13).



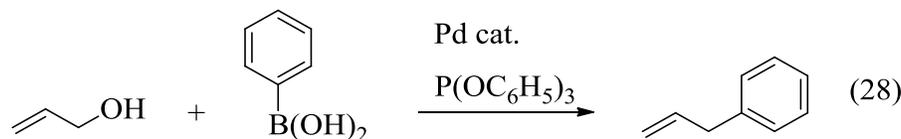
Esquema 13. Homometátesis y ciclización de **36**.

Por otro lado, **35** será utilizado en reacciones de metátesis cruzada para dar productos, que después de una termólisis tienen alto valor sintético (Esquema 14).

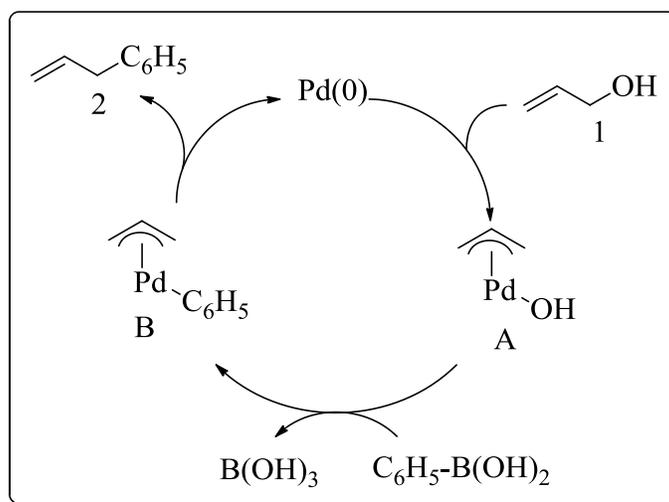


Esquema 14. Metátesis cruzada y ciclización de **35**.

Como una opción adicional para funcionalizar la ciclobuténdiona en el carbonilo con metales transición. En 2004, Ikariya³² y colaboradores reportan que los ácidos borónicos reaccionan con alcoholes alílicos para generar un nuevo enlace C-C (ec. 28).



El acoplamiento mas aceptado en la literatura involucra una adición oxidante del alcohol alílicos al paladio (0) con inversión de la configuración una subsecuente transmetalación y eliminación reductora con retención de la estereoquímica (Esquema 15).



Esquema 15. Posible mecanismo de acoplamiento Suzuki-Miyaura de alcoholes alílicos con ácidos borónicos.

Esta metodología resulta ser muy útil para llevar a cabo la formación de nuevos enlaces C-C. En la literatura se resalta la metodología por ser una reacción de acoplamiento estereoespecífica.³³

Partiendo de la posibilidad de llevar a cabo acoplamientos con alcoholes alílicos, se llevo a cabo la reducción parcial de la ciclobuténdiona para obtener **37** (Figura 35).

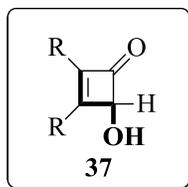
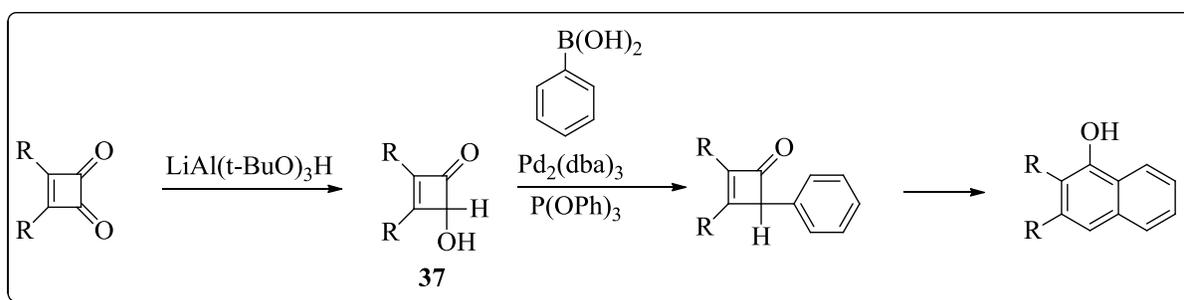


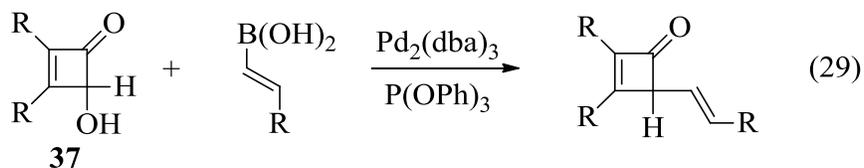
Figura 35. Ciclobuténdiona parcialmente reducida.

Por lo tanto, la reducción parcial de la ciclobuténdiona generará un alcohol alílico por lo que, **37** podría llevara a cabo la funcionalización con ácidos borónicos. Esta metodología ampliaría la utilidad sintética de la ciclobuténdiona (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de derivados fenólicos vía el método de Ikariya.

Esta metodología sería una alternativa más para llevara a cabo la obtención de **35** (ec. 29).



Con las propuestas discutidas anteriormente se desea obtener una nueva metodología que permita funcionalizar la ciclobuténdiona con ácidos borónicos bajo condiciones suaves. De esta manera se podrán obtener compuestos altamente funcionalizados

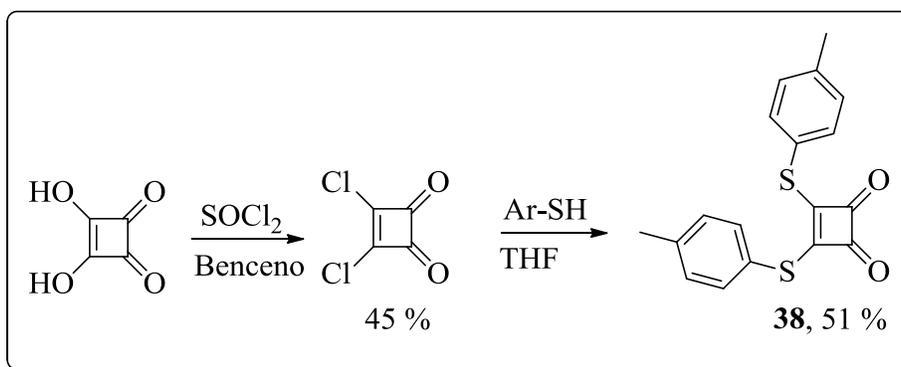
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la metodología propuesta en la introducción se busca funcionalizar de una manera eficiente y en condiciones suaves la ciclobuténdiona.

Con esta nueva metodología se podrá acceder a nuevos derivados de la ciclobuténdiona altamente funcionalizados. Las condiciones son más suaves por lo que el número de grupos que se puedan incorporar será mayor.

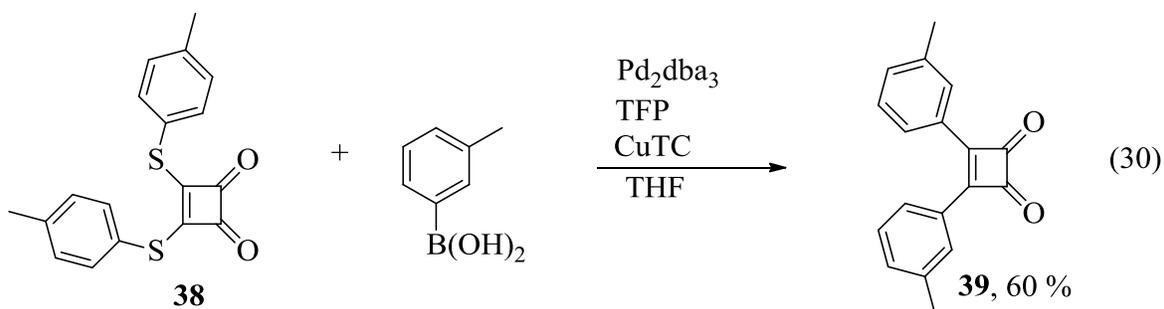
En nuestro grupo de investigación se ha reportado una manera muy fácil de generar ciclobuténdionas disustituidas en las posiciones 3 y 4. La reacción se lleva a cabo entre bisariltiociclobuténdionas y ácidos borónicos catalizada por paladio.

Se utilizó como material de partida el ácido escuarílico para preparar la diclorociclobuténdiona. Después una sustitución nucleofílica con un ariltiol se obtiene el producto requerido para la funcionalización con el acoplamiento de Liebeskind (Esquema 17).



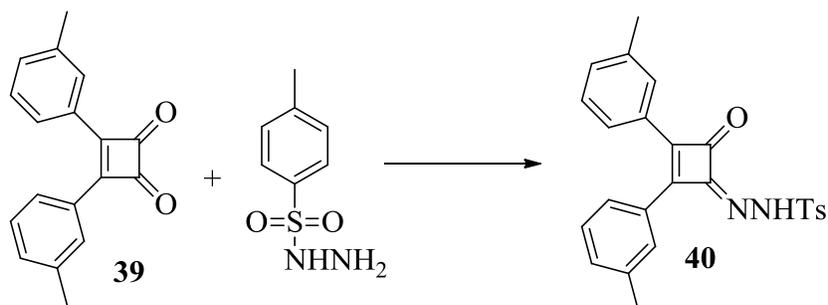
Esquema 17. Síntesis de la bis *p*-toliltiociclobuténdiona.

Teniendo el producto **38** se llevo a cabo la reacción de Liebeskind para obtener los materiales de partida.



Se obtuvo el producto **39** con 60 % de rendimiento (ec. 30). Con el material de partida en mano, se llevaron a cabo los primeros ensayos para preparar la tosilhidrazona (Tabla 11).

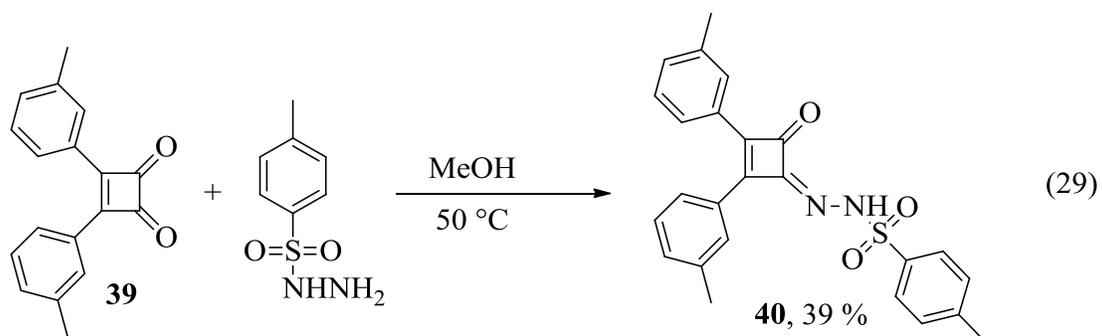
Tabla 11. Síntesis de la tosilhidrazona.



Reacción	Condiciones	Resultado	Observaciones
1	Tolueno/Refuljo	Descomposición	Material de partida no se consume, al paso del tiempo se generan varias bandas sin que alguna se mayoritaria
2	Dioxano/Refuljo	Descomposición	
3	Metanol/Reflujo	Descomposición	

La observación constante en las reacciones realizadas fue la generación de varias bandas en la CCF.

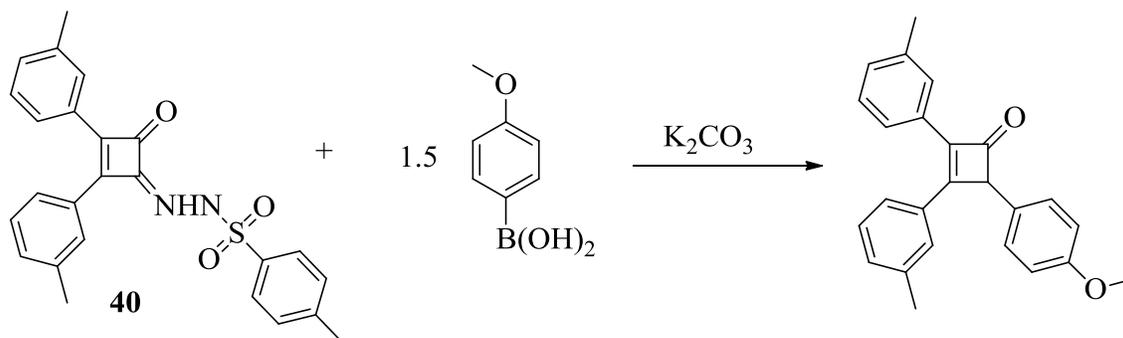
La ciclobuténdiona y sus derivados tienden a llevar a cabo una apertura electrocíclica a temperaturas altas. Se realizo de nuevo la reacción, ahora se realizo en condiciones más suaves de reacción.



Se obtuvo el producto con un 39 % de rendimiento (ec. 31). Al calentar a una temperatura menor disminuyeron las bandas formadas en la CCF. El producto mantiene una polaridad similar al material de partida.

Como se planteo en la introducción, se llevo a cabo la reacción de Barluenga para la funcionalización de la tosilhidrazona **40** con ácidos borónicos. Se reprodujeron las condiciones reportadas (Tabla12).

Tabla 12. Acoplamiento reductivo de la tosilhidrazona con fenil ácido borónico.



Reacción	Condiciones	Observaciones
1	Tolueno/Reflujo	Se consume el material de partida. Se generan varias bandas sin que alguna se mayoritaria.
2	Dioxano/Reflujo	
3	MeOH/Reflujo	
4	Dioxano/ 80 °C	Se consume el material de partida generando otras bandas pero no se obtiene alguna banda significativa.
5	Dioxano/ 120 °C (tubo sellado)	Se consume el material de partida se generan varias bandas.
6	Dioxano/ Microondas (100 °C)	Se consume el material de partida pero no se observa la formación de alguna banda significativa.
7	Dioxano/ 50 °C	No se consume el material de partida
8	MeOH/ 50 °C	
9	Tolueno/ 50 °C	

Con los resultados de la primera reacción parecía ser prometedora la funcionalización del producto. El hecho de que el material de partida se consumió, es indicativo de que hay reacción. Con base a este hecho se decidió bajar la temperatura y llevar a cabo la reacción. Sin embargo, se observó prácticamente el mismo comportamiento, no se obtuvo alguna banda significativa.

Con las observaciones hechas hasta el momento, se pensó en la baja estabilidad que pudiera presentar la ciclobuténdiona. Por lo tanto, las bandas observadas pudieron haber ser debidas a descomposición.

Sin embargo, en otros artículos de Barluenga³⁴ se observó que algunos ácidos borónicos no llevaron el acoplamiento fácilmente. Para algunos derivados era necesario calentar a altas temperaturas en un tubo sellado. Se llevó a cabo la reacción en dioxano calentando a 120 °C esperando que lo que hiciera falta fuera energía para llegar al producto. Al calentar a esta temperatura también se pensó en la posibilidad de la apertura de la ciclobuténdiona, y por lo tanto, llegar al producto de ciclación mostrado en el esquema 11. Sin embargo, el resultado fue desalentador. Se observó que se generaron de varias bandas en la CCF sin alguna fuera significativa.

En la referencia consultada, se reportó el uso de microondas para calentar la reacción y obtener el producto de acoplamiento. Se llevó a cabo la reacción en microondas a una temperatura de 100 °C. Sin embargo, no se obtuvo ningún resultado positivo.

Igual que paso con la obtención de la tosilhidrazona **40**, se pensó que probablemente la alta temperatura estaba provocando la apertura de la ciclobuténdiona cambiando la reactividad de la misma.

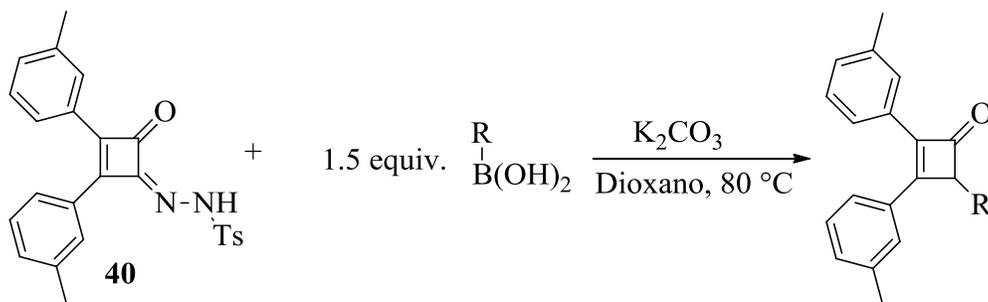
Se procedió a llevar a cabo la reacción a una temperatura más baja. Se llevó a cabo la reacción en 3 diferentes solventes, se calentó a 50 °C y no se observó reacción. El material de partida no reaccionó al paso de 72 h.

Debido a los resultados obtenidos, se decidió hacer cambios de base y ácido borónico. Se usaron ácidos borónicos con diferentes características electrónicas. Las primeras 3 reacciones se variaron los ácidos borónicos usados. Sin embargo, los resultados no mostraron algún cambio. Independientemente de las características electrónicas de los ácidos borónicos el resultado fue el mismo.

En artículos reportados por Barluenga se ha utilizado hidruro de sodio para generar el diazo compuesto. Se usó hidruro de sodio en la reacción 4. No se observa diferencia en la CCF con respecto al uso de carbonato de potasio.

En la literatura se reportó en algunos ejemplos de Barluenga donde fue descrita la preparación previa del diazo compuesto. Se dejó en reacción por media hora la tosíl hidrazona y la base, después se agregó el ácido borónico. De esta manera se esperaba que se formara el diazo compuesto antes de introducir el ácido borónico. Se probaron estas condiciones de reacción con dos bases, el hidruro de sodio y el carbonato de potasio. Desafortunadamente no se obtuvo el resultado esperado (Tabla 13).

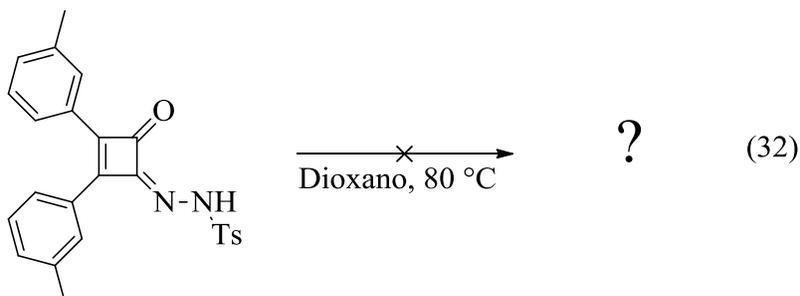
Tabla 13. Uso de diferentes ácidos borónicos y base para el acoplamiento de Barluenga.



Reacción	R	Base	Observaciones
1		K ₂ CO ₃	Se observa que al paso del tiempo se disminuye el material de partida generando nuevas bandas minoritarias.
2		K ₂ CO ₃	
3		K ₂ CO ₃	
4		NaH	No se observa la generación de una banda significativa.
5		K ₂ CO ₃	Se dejó durante un tiempo el ácido borónico con la base y posteriormente se adiciona la tosil hidrazona.
6		NaH	

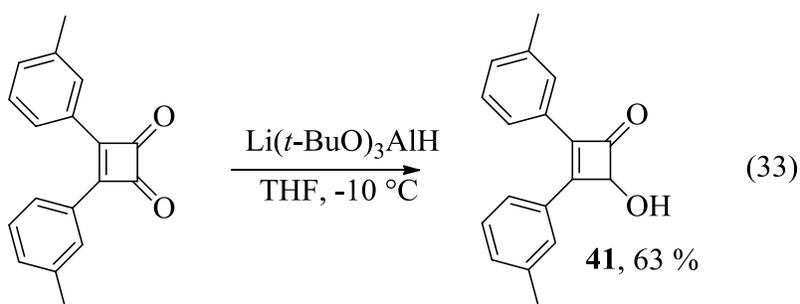
El panorama realmente fue bastante desalentador, por el comportamiento observado de la tosilhidrazona. Todo pareció indicar que generaba distintas bandas con el simple hecho de calentar si llevar a cabo el acoplamiento.

Se llevo a cabo un experimento donde se coloco la tosilhidrazona únicamente con el disolvente y se calentó. Al paso del tiempo se observo el mismo comportamiento observado anteriormente. Se formaron varias bandas hasta agotarse el material de partida sin observar que alguna fuera mayoritaria. (ec. 32)



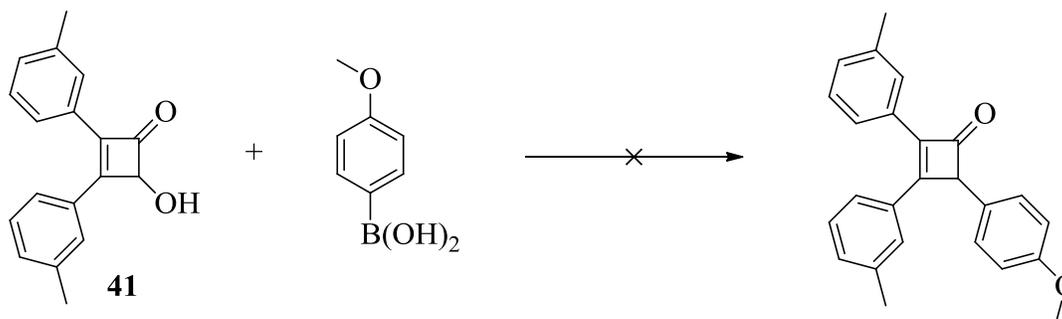
Después de lo observado en la reacción de la ec. 32, es posible pensar que la tosilhidrazona lleve a cabo la apertura del ciclo de 4 eslabones antes que la formación del diazo compuesto. Debido a los resultados obtenidos se decidió dejar a un lado la química relacionada con la hidrazona.

Buscando la funcionalización de la ciclobuténdiona. Se llevo a cabo la reducción parcial de la misma para llevar a cabo acoplamiento con ácidos borónicos, reacción catalizada por paladio (ec. 33).



Con **41** sintetizado, se llevaron a cabo los primeros ensayos para funcionalizar con ácidos borónicos.

Tabla 14. Acoplamiento de alcoholes alílicos con ácidos borónicos.



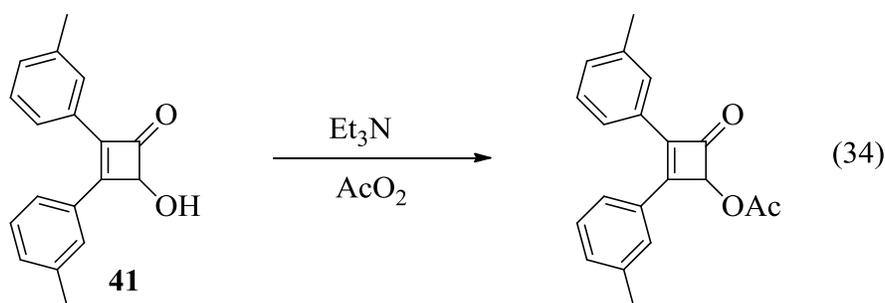
Reacción	Sistema Catalítico	Equivalentes de ácido borónico	Disolvente y temperatura	Observaciones
1	Pd ₂ dba ₃ , P(OPh) ₃	2.5	Tolueno, 80 °C	No termina el m.p. y se obtuvo el producto homoacoplado
2	Pd ₂ dba ₃ , P(OPh) ₃	1.5	Tolueno, 80 °C	
3	Pd ₂ dba ₃ , P(OPh) ₃	1.5	Tolueno, 50 °C	No hay reacción, se observó trazas del homoacoplamiento.
4	Pd ₂ dba ₃ , P(OPh) ₃	1.5	Dioxano, 80 °C	No termina el m.p. se observó el producto homoacoplado
5	Pd(PPh ₃) ₄ ,	1.2	Tolueno, 50 °C	m.p. mayoritario y trazas del producto de homoacoplamiento
6	Pd ₂ dba ₃ , PPh ₃	1.5	Dioxano, 50 °C	No hay reacción
7	Pd(PPh ₃) ₄	1.5	Dioxano, 80 °C	Descomposición

Los primeros ensayos fueron hechos bajo las condiciones reportadas típicamente. En la primera reacción se observó únicamente la formación del homoacoplamiento del ácido borónico. Se redujo el número de equivalentes de ácido borónico, aunque no se observó mejoría en el resultado. Se observó el material de partida intacto y formación del producto homoacoplado. Se decidió bajar la temperatura de reacción, pero no se observó reacción, solo trazas del producto de homoacoplamiento del ácido borónico (Tabla 14).

Se hizo cambio de disolvente, en dioxano no se observó ningún cambio. Se observó el mismo comportamiento, el material de partida no se consume y se observó la formación del producto homoacoplado.

Por último, se cambió el sistema catalítico, fueron usadas otras fuentes de paladio, diferentes temperaturas y se agregó el ácido borónico en fracciones (0.5 equivalentes cada media hora). Pese a los últimos cambios, no se obtuvo ningún resultado favorecedor.

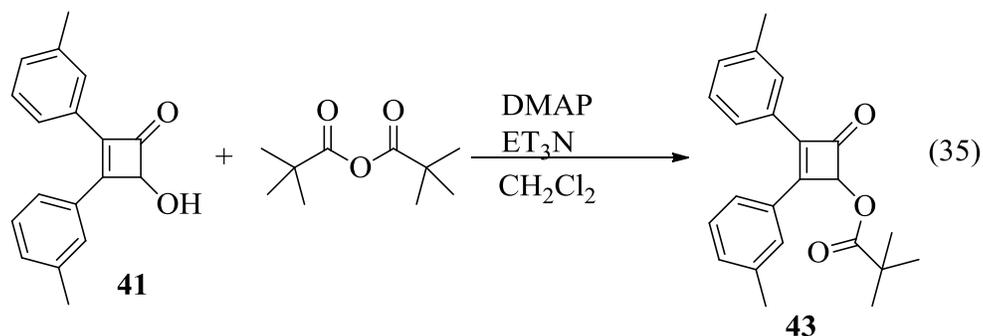
En la literatura se ha reportado que ésteres alílicos pueden llevar a cabo acoplamiento con ácidos borónicos con acetato de paladio como catalizador.³⁵ Se llevó a cabo la acetilación del alcohol.



Se hizo la reacción y se observó la formación de un nuevo producto en la CCF. El material de partida no se consume, sin embargo, al intentar hacer la separación en la columna se obtiene el material de partida. Es decir, es muy probable que ocurriera una desacetilación debido a la acidez de la sílica.

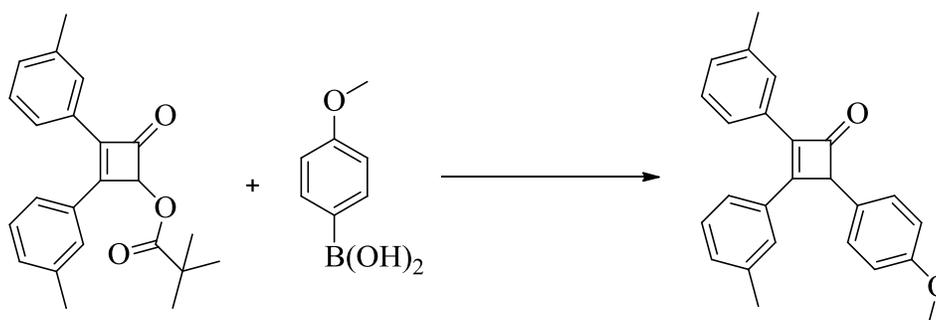
Debido a los problemas presentados con la acetilación, se decidió buscar otra alternativa para funcionalizar la ciclobuténdiona. Los ésteres piválicos también son compuestos que han presentado alta reactividad para llevar a cabo acoplamientos catalizados por paladio.³⁶

Se realizó la reacción de protección con el grupo pivaloilo. Se usó el anhídrido pivalico para la protección en condiciones básicas (ec. 35).



Se llevo a cabo la reacción bajo condiciones básicas obteniendo una banda que sugiere el producto. Sin embargo, el espectro de protón de RMN es confuso, pues se observan señales de disolventes y algunas contaminaciones. Las señales de los metilos para el grupo trimetil se observan junto con las demás señales de la molécula. Bajo estas condiciones se intentó llevar a cabo el acoplamiento con ácidos borónicos según lo reportado en la literatura (Tabla 15).³⁷

Tabla 15. Intentos del acoplamiento entre pivalatos y esteres alílicos.



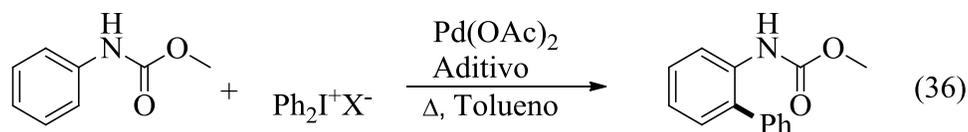
Reacción	Sistema Catalítico	Equivalentes de ácido borónico	Disolvente y temperatura	Observaciones
1	NiCl ₂ (PPh ₂) ₂ , K ₃ PO ₄	2.0	Tolueno, 55 °C → 80°C	No hay reacción
2	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Cs ₂ CO ₃	1.2	Acetonitrilo, 80 °C	No hay reacción se observa el producto homoacoplado.

Se ensayaron las condiciones consultadas en la literatura, en la primera reacción se uso níquel como catalizador. En esta reacción se inicio el calentamiento a 55 °C, después de no haber reacción durante las primeras 4 horas, se decidió calentar a 80 °C. Después de 24 horas de calentamiento no se observo reacción. Por último se intento utilizando un catalizador de paladio, desafortunadamente no se observo reacción, solo el producto homoacoplado.

Debido a los resultados obtenidos se propuso una nueva alternativa para funcionalizar la ciclobuténdiona.

En química orgánica es muy importante la generación de nuevos enlaces C-C. Recientemente ha resultado muy importante la activación de enlaces C-H. En la literatura se encuentran diversas maneras de llevar a cabo la activación.³⁸ En busca de generar compuestos de la ciclobuténdiona altamente funcionalizados. Se reviso en la literatura una

manera de llevar a cabo la activación de enlace C-H con sales de iodonio en carbamatos (ec. 36).



En dicho artículo generan una biblioteca de compuestos funcionalizados con sales de iodonio. Si analizamos algunos derivados de la ciclobuténdiona sintetizados previamente, podría pensarse que tenemos un sistema homólogo muy similar para lograr activación de enlace C-H en la ciclobuténdiona **44** (Figura 36).

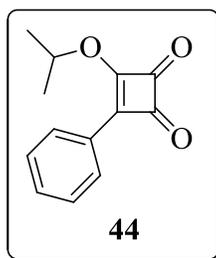
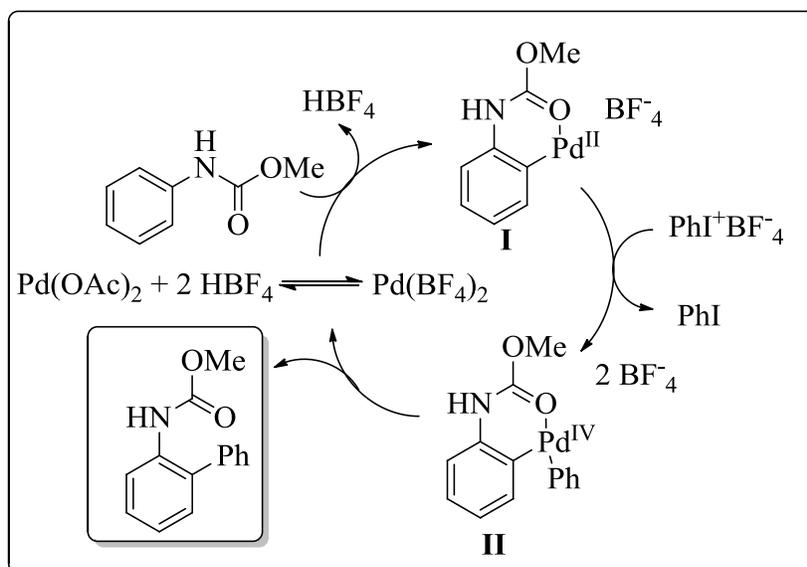


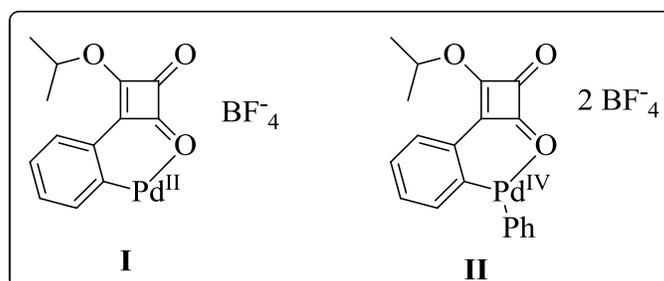
Figura 36. Estructura de **44**.

El mecanismo por el cual se lleva a cabo la reacción involucra un centro altamente electrofílico de paladio, generado por el tratamiento con ácido. Se propone que ocurre una paladación electrofílica para formar el paladaciclo **I**. Una adición oxidante de la sal de aril iodonio genera el intermediario **II** con paladio (IV). Después de la eliminación reductora se libera el producto y se regenera el catalizador.



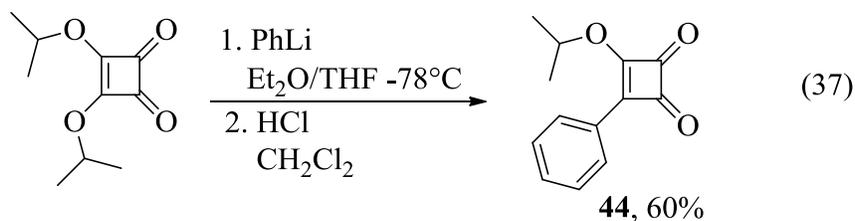
Esquema 18. Mecanismo de reacción para la activación C-H.

Se propone que **44** pueda llevar a cabo un comportamiento similar al mostrado en el esquema 18. Los intermediarios análogos al mecanismo del esquema 18 que se esperarían generar son los mostrados en el esquema 19.

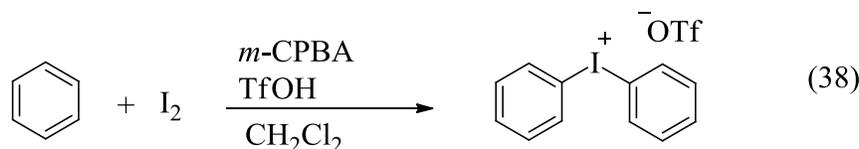


Esquema 19. Posibles intermediarios para la activación C-H en **44**.

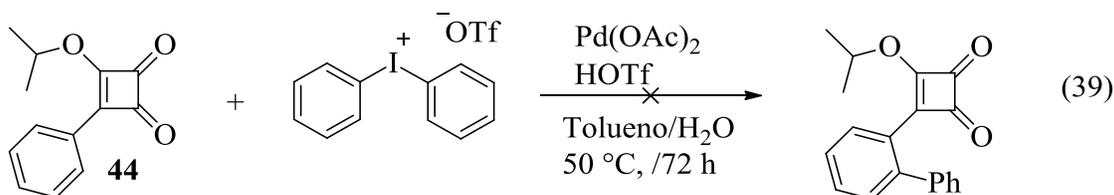
Se llevo a cabo la síntesis de **44** a partir del diisopropil escuarilato. Se obtuvo el producto con buen rendimiento (ec. 37).



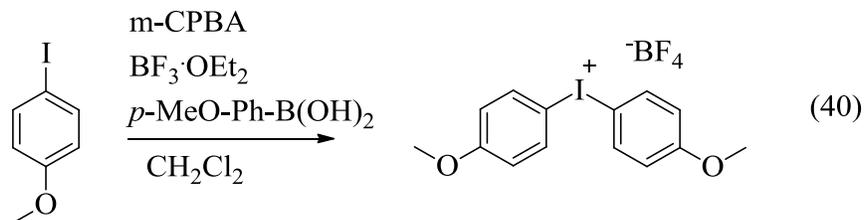
Se sintetizo **44** con un 60 % de rendimiento, se procedió a la síntesis de la sal de iodonio (ec. 38).



Se llevó a cabo la reacción utilizando las condiciones reportadas en la literatura. Cabe resaltar que existen varias combinaciones para la sal de iodonio, así como, diferentes combinaciones de grupos arilo. Como primera reacción se uso de contraion el triflato y un grupo fenilo (ec. 39).

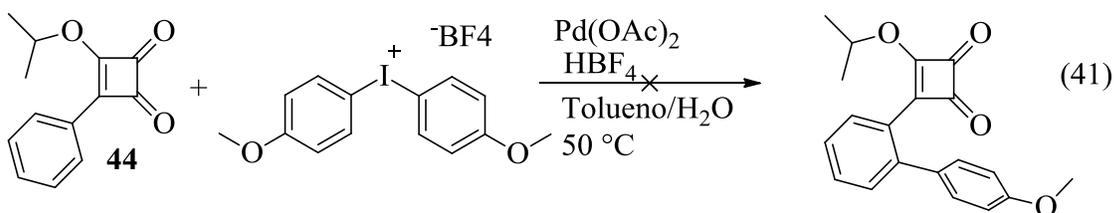


Después de 72 h de reacción no se observó la generación de una nueva mancha en la CCF. Se utilizaron otras sales de iodonio para intentar lograr la activación C-H. Se llevó a cabo la preparación de otra sal de iodonio³⁹ teniendo el *p*-metoxifenil como grupo arilo (ec. 39).

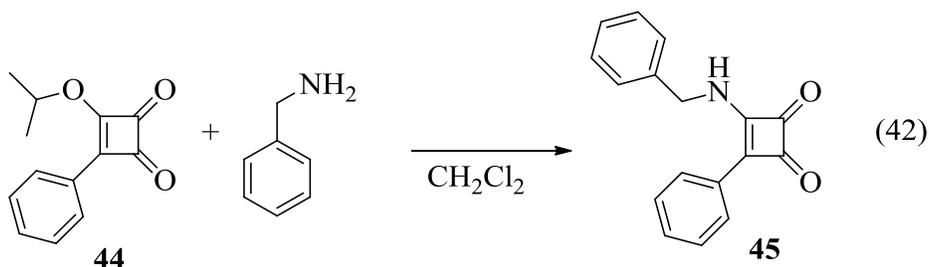


Se obtuvo la sal de iodonio con 30 % de rendimiento (ec. 40). Debido a lo reportado en la literatura, las sales con un contra ión de tetrafluoroborato resultan ser más eficientes debido a la fuerza acida del aditivo usado.

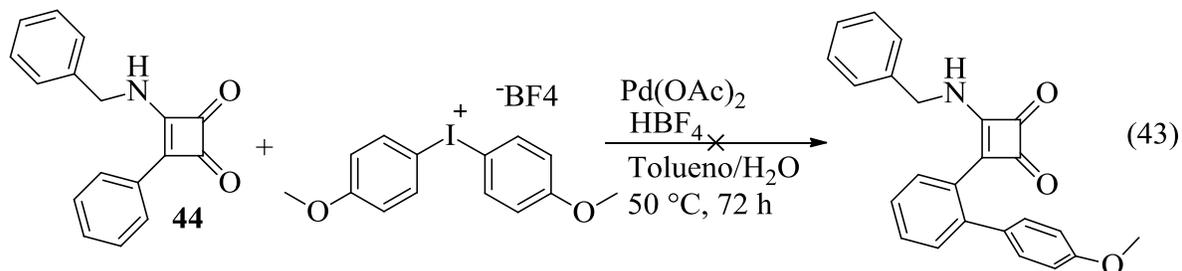
Se llevo a cabo la reacción sin llegar al resultado esperado (ec. 41). Después de 72 h de reacción no se observo la formación de un nuevo producto y se decidió terminar la reacción.



En la literatura se reporto que aparte de la influencia del ácido utilizado, el nitrógeno unido al anillo aromático tiene un influencia importante para llevara a cabo la activación C-H. En la química de la ciclobuténdiona está reportado la sustitución nucleofílica por aminas en ciclobuténdionas. Por lo que se llevo a cabo la sustitución nucleofílica del grupo isopropoxi en **44** por la bencilamina (ec. 42) obteniéndose el producto en 90 % de rendimiento.



Se obtuvo el producto **45**, que sirvió para llevar a cabo la reacción con la sal de iodonio (ec. 43).



Se llevo a cabo la reacción, sin embargo, no se obtuvo el resultado esperado. Se observa que el material de partida se descompone. En la CCF se observa una banda en la línea base bastante polar.

CONCLUSIONES

Con respecto a la tosilhidrazona **40**, se concluye que al usar temperaturas altas es posible que se lleve a cabo la apertura de la ciclobuténdiona. Debido a esta posibilidad, no fue posible llevar a cabo el acoplamiento de Barluenga. Posiblemente, la apertura de la ciclobuténdiona ocurra primero que la formación del diazo compuesto (Figura 37).

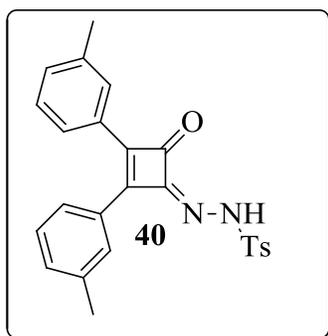


Figura 37. Estructura de **40**.

El alcohol alílico de la ciclobutenona **41** no llevo a cabo acoplamientos con ácidos borónicos. La acetilación del alcohol de **41** no fue posible debido a la inestabilidad del producto acetilado. La formación del pivalato no se pudo corroborar. No se logro proteger el alcohol en la ciclobuténdiona (Figura 41).

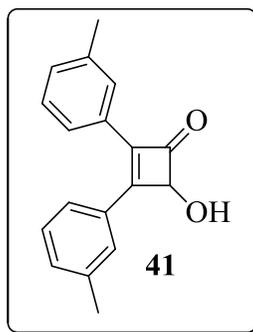


Figura 38. Estructura de **41**.

La activación C-H en la ciclobuténdiona con sales de iodonio no se lleva a cabo con el oxígeno **44** como grupo donador de densidad electrónica. El cambiar el oxígeno por nitrógeno **45**, no muestra alguna mejoría. Al cambiar el contra ion en la sal de iodonio no tuvo efecto alguno en la reacción de activación C-H (Figura 39).

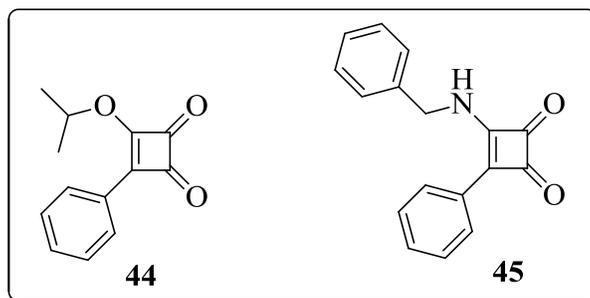


Figura 39. Estructuras de **44** y **45**.

CAPÍTULO III

PERSPECTIVAS

PERSPECTIVAS

En este trabajo se dejan abiertas varias vertientes:

Con respecto a los BODIPYs, la primera de ellas sería explotar la reactividad ortogonal de **3** para generar diversas familias de compuestos. Con esta metodología podrían ser sintetizados BODIPYs funcionalizados en cada posición con un grupo diferente. Con esto se lograrían obtener BODIPYs completamente asimétricos y seguramente diferentes propiedades fotofísicas.

También sería interesante la sustitución nucleofílica aromática en la posición *meso* con alcoholes. Sería interesante conocer las propiedades que tendrían estos derivados al estar completamente funcionalizados.

El derivado **23** es un compuesto que puede funcionar como base para la generación de diversos dímeros de BODIPY. Se podrían generar diversos dímeros que se encuentren funcionalizados con grupos de diferentes características electrónicas. Dímeros de BODIPY con nucleófilos en la posición *meso*, de lo cual no se tiene reporte de ello en la literatura. Esta metodología resulta muy importante porque nos permitirá generar BODIPYs que no pueden ser sintetizados con las metodologías reportadas hasta este momento en la literatura.

El híbrido BODIPY-TPE **28** que presenta AIE podría ser la materia prima para generar una mayor cantidad de híbridos que presenten AIE. Ácido borónico del TPE, puede ser utilizado para incorporarlo en las posiciones 2 y 6 del BODIPY generando así, híbridos con una emisión desplazada hacia la zona roja del espectro electromagnético.

Con respecto a los derivados de la ciclobuténdiona, queda como perspectiva explorar la reacción de metátesis de Grubbs. Si bien no se logró la adición de un fragmento insaturado por medio de un acoplamiento con ácidos borónicos, es posible generar un precursor con reactivos de Grignard.

Al tener instauraciones en la ciclobuténdiona se pueden obtener compuestos a partir de funcionalizar la ciclobuténdiona con reacciones de metátesis de Grubbs. Con esta química se podría acceder a productos de homometátesis de la ciclobutendiona generando derivados altamente funcionalizados.

CAPITULO IV
PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno. El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento y/o estufa a 100 °C durante 12 horas.

Los disolventes utilizados como medio de reacción (CH_2Cl_2 , CH_3CN , THF, Dioxano) fueron secados sobre malla molecular de 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno y se desoxigenaron antes de utilizarse. El resto de los disolventes grado reactivo analítico fueron utilizados tal y como fueron adquiridos.

La cromatografía de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm). Las columnas cromatográficas se realizaron en gel de sílice (60-200) mallas.

Los espectros de RMN ^1H fueron obtenidos en un espectrómetro Varian Gemini (200 MHz) en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos se reportan en ppm relativos al TMS ($\delta = 0.00$ ppm). Los espectros de RMN ^{13}C se adquirieron en un espectrómetro Varian Gemini (50 MHz) en CDCl_3 , CD_3CN o $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ se utilizó la señal del disolvente como referencia ($\delta = 77.23$ (3) ppm, $\delta = 118.69$ (1), 1.39 (7) ppm o $\delta = 206.68$ (1), 29.22 (7) ppm respectivamente). Los datos se reportan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm (δ), multiplicidad, constante de acoplamiento (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes) ó m (multiplete). Las constantes de acoplamiento se reportan en Hz.

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Fisher. Los espectros UV-Visible se adquirieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 40 con una velocidad de 240 nm/min y resolución de 1 nm.

Las fotografías fueron tomadas en soluciones con una concentración aproximadamente 1×10^{-4} M, la imagen fue capturada bajo luz ultravioleta (254 nm).

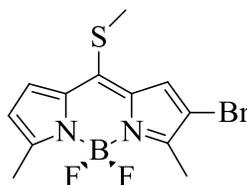
Los datos fotofísicos de los compuestos fueron proporcionados por Inmaculada García Moreno, A. Costela, V. Martín, Roberto Sastre, Jorge Bañuelos, Fernando López Arbeloa e Iñigo López Arbeloa del CSIC Madrid (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), Instituto de Química Física Rocasolano en Madrid España.

Las propiedades fotofísicas de los compuestos se registraron en soluciones diluidas (2×10^{-6} M) usando celdas de cuarzo de 1 cm de camino óptico. Las muestras se preparan añadiendo el disolvente que corresponde a una cantidad adecuada de una solución madre a la concentración (10^{-3} M) del BODIPY en acetona. Los espectros de absorción UV-Vis y espectros de fluorescencia se registraron en un espectrofotómetro Varian modelo Cary 4E y un Fluorímetro SPEX espectrofluorímetro 3-22, respectivamente. Rendimiento cuántico Φ de fluorescencia se obtuvo mediante una solución etanólica de cumarina 1 como referencia ($\Phi_r = 0.75$). Curvas de desintegración radiactiva se registraron con el tiempo de fotón único correlación contar técnica (Edinburgh Instruments, modelo FL920, con picosegundo tiempo de resolución). La emisión fue de seguimiento a la emisión máxima de longitud de onda después de la excitación a 370 nm por medio de un láser de diodo (PicoQuant, LDH370 modelo).

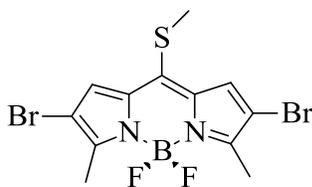
Se utilizaron diferentes disolventes grado reactivo analítico. Los valores de ϵ_{\max} están en nm. La espectroscopía infrarroja se realizó en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 100 en pastilla de KBr. Los picos se reportan en cm^{-1} con las siguientes intensidades relativas: i (intensa), m (media) y d (débil).

Todos los reactivos fueron adquiridos de Sigma Aldrich grado reactivo, excepto la trietilamina grado reactivo que se adquirió de Fluka.

A continuación se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos. Entre paréntesis se indican las iniciales del autor, el número de bitácora y el número de experimento.



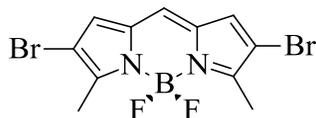
8-metiltio-2-bromo-3,5-dimetil-BODIPY (3) (CFA- A una solución de **2** (62 mg, 0.2330 mmol, 1.0 equiv.) en THF (5 mL) fue añadido gota a gota una solución de NBS (50 mg, 0.2796 mmol, 1.2 equiv.) en THF (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. El producto fue extraído con acetato de etilo, lavado con salmuera (2 x 10 mL) y secado con MgSO₄. Después de una filtración, el solvente fue removido al vacío, la mezcla fue purificada por cromatografía en columna (AcOEt/hexanos como eluyente) para obtener el producto deseado como un sólido cristalino color naranja (50 mg, 63%); p.f. 131-132 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.4); IR (KBr, cm⁻¹): 1543 (s), 1499 (m), 1478 (m), 1451 (m), 1371 (w), 1348 (w), 1266 (s), 1190 (m), 1174 (m), 1152 (s), 1115 (w), 1076 (m), 1015 (m), 994 (w), 882 (w), 766(w), 639 (w); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ: 159.45, 152.58, 144.88, 136.05, 133.51, 129.91, 127.06, 120.64, 107.51, 21.73, 15.24, 13.33; HRMS Calcd para C₁₂H₁₂BBBrF₂N₂S (MW 343.9966) encontrado: 343.9961.



Compuesto 3. A una solución de **2** (50 mg, 0.1879 mmol, 1.0 equiv.) en THF (3 mL) fue añadido gota a gota una solución de NBS (70 mg, 2.20 mmol, 2.1 equiv.) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. El producto fue extraído con acetato de etilo, lavado con salmuera (2 x 10mL) y secado con MgSO₄. Después de una filtración, el solvente fue removido al vacío para dar el producto deseado como un sólido rosa oscuro (78 mg, 98%); p.f. 109 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.6); IR (KBr, cm⁻¹): 3540 (w), 2929 (w), 1739 (m), 1532 (m), 1450 (m), 1372 (m), 1314 (w), 1243 (s), 1174 (m), 1141 (s), 1090 (m), 1011 (m), 895 (m), 678 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.6 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CD₃CN), δ: 154.78, 145.63, 133.81, 128.31, 108.90, 21.66, 13.64; HRMS Calcd. para C₁₂H₁₁BBr₂F₂N₂S (MW 421.9071) encontrado: 421.9025.

Productos de acoplamiento cruzado Liebeskind-Fukuyama

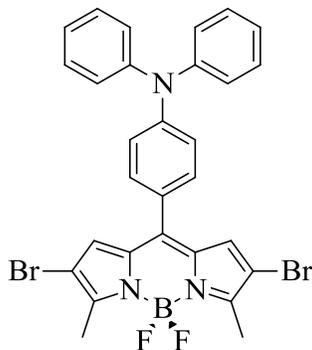
Procedimiento para el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Fukuyama



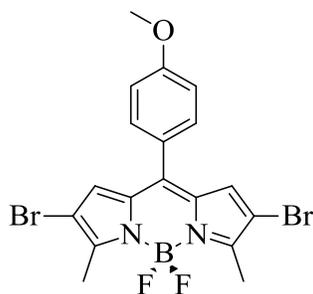
Compuesto 10. Un tubo de reacción previamente secado en la estufa fue equipado con una barra de agitación, se añadió **3** (15 mg, 0.0353 mmol, 1.0 equiv.) y THF (2 mL) seco bajo N₂. La reacción fue agitada y purgada con N₂ por 10 min., después CuTC (20 mg, 0.1059 mmol, 3.0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (1 mg, 0.0010 mmol, 3.0 mol %), tri-2-furilfosfina (1 mg, 0.0045 mmol, 7.5 mol%) y trietilsilano (12 mg, 0.1061 mmol, 3.0 equiv.) fueron añadidos seguido de purgar con N₂ 5 min. La mezcla de reacción fue calentada en un baño de aceite a 55 °C. Después de que la reacción ha terminado indicada por análisis de CCF, la reacción fue llevada a temperatura ambiente y adsorbida en SiO₂-gel. Después fue purificado con una columna cromatográfica (SiO₂-gel, gradiente AcOEt/hexanos) para obtener el producto deseado como un sólido color rosa oscuro. Para propósitos de caracterización, los productos fueron lavados con éter de petróleo (10 mg, 75%); p.f. 160-162 °C; CCF (15% EtAcO/hexanos, R_f = 0.5); IR (KBr, cm⁻¹): 3680 (w), 1609 (s), 1453 (m), 1263 (s), 1250 (s), 1146 (s), 1118 (s), 1084 (m), 1003 (s), 981 (s), 902 (m), 636 (m), 620 (m), 479 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.02 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 2.60 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 156.8, 133.4, 130.2, 126.3, 109.1, 13.6; HRMS Calcd para C₁₁H₉BBr₂F₂N₂ (MW: 375.9194) encontrado: 375.9188.

Productos de acoplamiento cruzado Liebeskind-Srogl

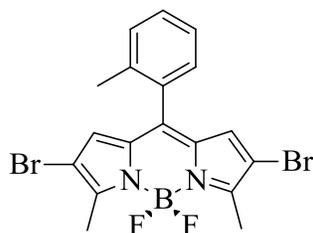
Procedimiento General (PG) para el acoplamiento cruzado Liebeskind-Srogl



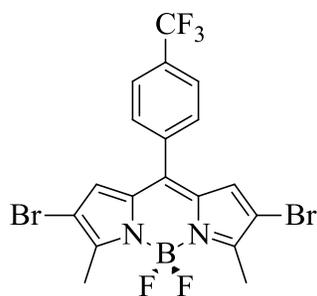
Compuesto 7. Un tubo secado previamente fue equipado con una barra de agitación y fue añadido **3** (60 mg, 0.1415 mmol, 1.0 equiv.), 4-(difenilamino)fenil ácido borónico (5 mg, 0.3537 mmol, 2.5 equiv.), y THF seco (3 mL) bajo N₂. La solución se agitó y fue purgada con N₂ por 10 min; después CuTC (67 mg, 0.3537 mmol, 3.0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (3.2 mg, 0.0057 mmol, 2.5 mol%), y tri-2-furilfosfina (2 mg, 0.0106 mmol, 7.5 mol%), fueron añadidos seguido de 5 min de purga con N₂. La mezcla de reacción fue calentada a 55 °C. Después de que la reacción terminó indicado por el análisis de CCF, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y fue adsorbida en SiO₂-gel. Después fue purificada con una cromatografía en columna (SiO₂-gel, gradiente AcOEt/hexanos). El producto deseado fue obtenido como un sólido rojo (82 mg, 93%); p.f. > 229 °C (desc.); CCF (10% AcOEt/hexanos, R_f = 0.7); IR (KBr, cm⁻¹): 3690 (w), 3035 (w), 2926 (w), 1588 (m), 1561 (m), 1541 (m), 1493 (m), 1412 (w), 1374 (w), 1317 (w), 1272 (m), 1239 (s), 1137 (s), 1118 (w), 1093 (w), 1011 (m), 991 (m), 893 (w), 751 (w), 693 (m), 486 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.30 (m, 6H), 7.23-7.05 (m, 8H), 6.93 (s, 2H), 2.62 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 154.7, 151.0, 146.7, 142.9, 133.0, 132.0, 130.3, 129.9, 126.1, 125.7, 124.9, 120.4, 108.5, 13.5; HRMS Calcd para C₂₉H₂₂BBr₂F₂N₃ (MW: 619.0242) encontrado: 619.4400.



Compuesto 8. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl. **3** (36 mg, 0.0849 mmol, 1.0 equiv.), 4-metoxifenil ácido borónico (32 mg, 0.2122 mmol, 2.5 equiv.), Pd₂(dba)₃ (2 mg, 0.0021 mmol, 2.5 mol%), y tri-2-furilfosfina (1.5 mg, 0.0063 mmol, 7.5 mol%), CuTC (40 mg, 0.2135 mmol, 3.0 equiv.). Sólido anaranjado (28 mg, 60%); p.f. 204 °C; CCF (10 % AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); IR (KBr, cm⁻¹): 3684 (w), 2926 (w), 1607 (w), 1576 (m), 1555 (s), 1508 (m), 1451 (m), 1415 (w), 1345 (w), 1927 (w), 1253 (s), 1237 (s), 1133 (m), 1098 (w), 1004 (m), 988 (s), 893 (w), 826 (m), 758 (w), 678 (w), 658 (w), 484 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (d, J = 6Hz, 2H), 7.01 (d, J = 6Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 162.0, 155.2, 142.6, 133.2, 132.2, 130.5, 125.7, 114.3, 108.8, 55.6, 13.5; HRMS Calcd para C₁₈H₁₅BBr₂F₂N₂O (MW 481.9612) encontrado: 481.9563



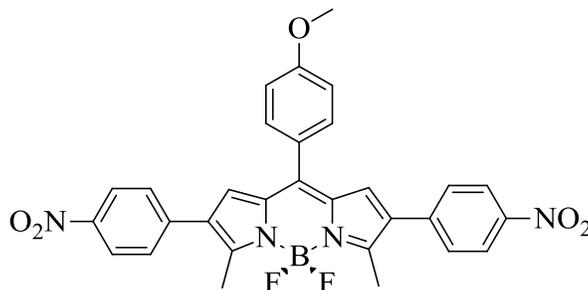
Compuesto 9. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl. **3** (100 mg, 0.2358 mmol, 1.0 equiv.), 2-metilfenil ácido borónico (80 mg, 0.5896 mmol, 2.5 equiv.), Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0.0058 mmol, 2.5 mol%), and tri-2-furilfosfina (4 mg, 0.0176 mmol, 7.5 mol%), CuTC (112 mg, 0.5895 mmol, 3.0 equiv.). Sólido anaranjado (92 mg, 83%); p.f. 228-229 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); IR (KBr, cm⁻¹): 3705 (w), 1557 (s), 1450 (m), 1348 (w), 1234 (s), 1127 (s), 1103 (s), 1056 (w), 994 (s), 738 (m), 678 (m), 483 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.21 (s, 3H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 156.3, 142.1, 136.7, 133.7, 132.5, 130.7, 130.1, 130.0, 125.6, 109.2, 20.2, 13.67. HRMS Calcd for C₁₈H₁₅BBr₂F₂N₂ (MW 465.9663) encontrado: 465.9650.



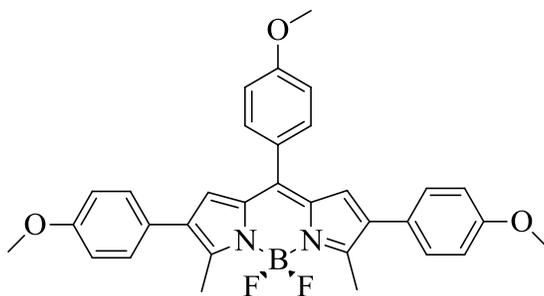
Compuesto 6. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl **3** (96 mg, 0.2270 mmol, 1.0 equiv.), 4-(trifluorometil)fenil ácido borónico (107 mg, 0.5680 mmol, 2.5 equiv.), CuTC (130 mg, 0.6810 mmol, 3.0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (5.2 mg, 0.0057 mmol, 2.5 mol%), tri-2-furilfosfina (4 mg, 0.0017 mmol, 7.5 mol%) sólido anaranjado (94 mg, 81%); p.f. 248 °C; CCF (10% AcEtO/hexanos, R_f = 0.7); IR (KBr, cm⁻¹): 3436 (w), 1562 (s), 1448 (w), 1322 (m), 1237 (s), 1124 (s), 1070 (m), 1019 (m), 997 (s), 681 (w), 483 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 2.65 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 140.1, 136.7, 133.0, 132.3, 130.6, 130.2, 125.7 (q, J = 3.8 Hz), 124.7 (q, J = 271.0 Hz), 109.6 (q, J = 3.3 Hz), 13.6; HRMS Calcd for C₁₈H₁₂BBr₂F₅N₂ (MW: 519.9380) encontrado: 519.9349

Secuencia de Liebeskind-Suzuki

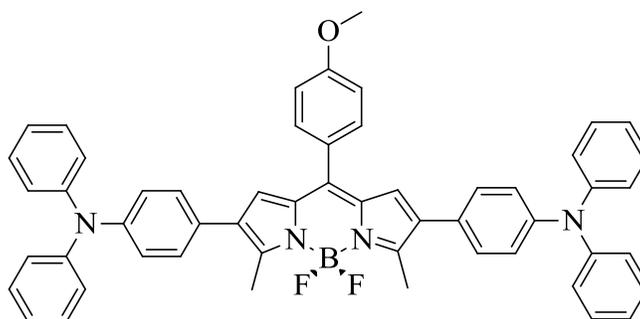
Procedimiento General (PG) para acoplamiento cruzado de Suzuki.



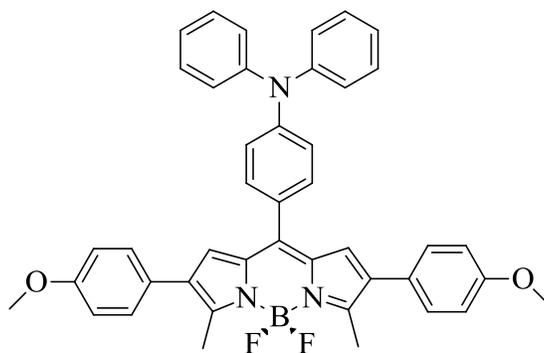
Compuesto16. Un tubo de reacción seco, equipado con una barra de agitación fue cargado **8** (25 mg, 0.0470 mmol, 1.0 equiv), 4-nitrofenil ácido borónico (23 mg, 0.1412 mmol, 3.0 equiv) y fueron disueltos en THF (2 mL) y H₂O (14 μL) bajo N₂. La solución fue agitada y purgada con N₂ por 10 min., después Pd₂dba₃ (1 mg, 0.0058 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (1 mg, 0.0023 mmol, 40 mol%), y Cs₂CO₃ (61 mg, 0.1880 mmol, 4.0 equiv), fueron añadidos seguidos de 5 min de purga con N₂. La reacción fue calentada a 55 °C. Después de que la CCF indica que la reacción terminó. THF y H₂O fueron removidos al vacío. El residuo fue disuelto en AcOEt y fue adsorbido en SiO₂-gel. Después de una purificación por cromatografía en columna, el producto fue lavado con éter de petróleo, para obtener el producto deseado como un sólido color morado oscuro (12 mg, 44%); p.f. >360 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); IR (KBr, cm⁻¹): 2847 (w), 1600 (w), 1572 (m), 1544 (s), 1516 (s), 1459 (w), 1441 (w), 1335 (s), 1293 (w), 1244 (s), 1177 (s), 1129 (m), 1109 (m), 1027 (w), 992 (w), 853 (w), 748 (w), 683 (w), 545 (w); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (d, J = 8.8Hz 4H), 7.54 (d, J = 8.8Hz, 6H), 7.07 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.81 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 162.2, 155.4, 147.0, 144.1, 141.1, 134.2, 132.4, 132.1, 129.0, 128.8, 128.0, 126.2, 124.2, 114.5, 55.8, 14.3; HRMS Calcd para C₃₀H₂₃BF₂N₄O₅ (MW 568.1730) encontrado: 568.3330.



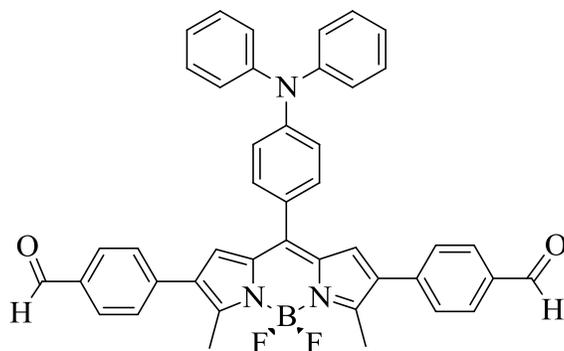
Compuesto 14. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **8** (30 mg, 0.0564 mmol, 1.0 equiv), 4-metoxifenil ácido borónico (25 mg, 0.1694 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (1 mg, 0.0075 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (1 mg, 0.0028 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (73 mg, 0.077 mmol, 4.0 equiv), sólido rojo (12 mg, 38%); p.f. 199-200 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); IR (KBr, cm⁻¹): 3686 (w), 1607 (w), 1576 (m), 1555 (s), 1509 (w), 1488 (m), 1462 (m), 1440 (m), 1289 (m), 1236 (s), 1171 (s), 1131 (m), 1022 (m), 981 (m), 830 (m), 600 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.78 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.74 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CD₃CN), δ: 161.40, 158.95, 154.68, 141.70, 133.63, 132.21, 129.42, 127.42, 126.92, 126.82, 114.14, 113.96, 55.59, 55.47, 14.02; HRMS Calcd para C₃₂H₂₉BF₂N₂O₃ (MW 538.2239) encontrado: 538.2258



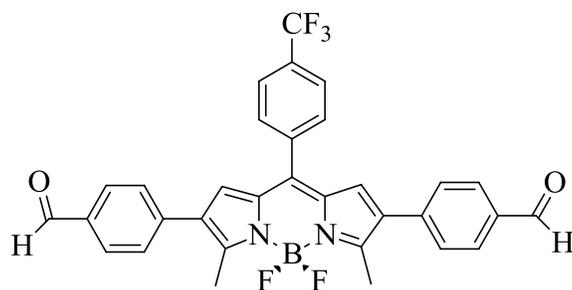
Compuesto 15. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **8** (10 mg, 0.0183 mmol, 1.0 equiv), 4-(difenilamino)fenil ácido borónico (12 mg, 0.0564 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (2 mg, 0.0018 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (3 mg, 0.0073 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (23 mg, 0.077 mmol, 4.0 equiv), sólido morado oscuro (12 mg, 50%); p.f. 235 °C; CCF (15 % AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); IR (KBr, cm⁻¹): 2962 (w), 2927 (w), 1651 (w), 1589 (m), 1576 (s), 1555 (s), 1508 (m), 1488 (s), 1459 (m), 1372 (w), 1316 (m), 1281 (m), 1236 (s), 1174 (s), 1125 (s), 1092 (m), 1020 (s), 984 (m), 825 (w), 751 (w), 695 (m), 627 (w), 550 (w), 518 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.82 – 7.21 (m, 12H), 7.12 – 6.99 (m, 19H), 6.80 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.77 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 161.5, 154.9, 147.9, 147.1, 141.7, 133.9, 133.7, 132.3, 129.5, 129.3, 129.1, 128.5, 127.7, 127.4, 126.9, 124.7, 123.8, 123.2, 127.1, 122.1, 116.5, 114.1, 55.7, 14.27; HRMS Calcd para C₃₂H₂₉BF₂N₂O₃ (MW 812.3498) encontrado: 812.3371.



Compuesto 11. De De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **7** (30 mg, 0.0483 mmol, 1.0 equiv), 4-metoxifenyl ácido borónico (22 mg, 0.1449 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (4 mg, 0.0048 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (7 mg, 0.0193 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (62 mg, 0.077 mmol, 4.0 equiv), sólido morado oscuro (18 mg, 52%; p.f. 221-222 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); IR (KBr, cm⁻¹): 3686 (w), 2347 (w), 1610 (m), 1563 (m), 1488 (s), 1461 (m), 1440 (m), 1286 (m), 1235 (s), 1173 (s), 1015 (m), 986 (m), 830 (w), 600 (w), 551 (w). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (d, J = 7.2, 2H), 7.35 – 7.06 (m, 17H), 6.94 (d, J = 7.2Hz, 4H), 6.85 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.72 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 13.9, 55.4, 114.1, 114.2, 120.6, 124.4, 125.8, 126.0, 127.0, 127.1, 127.3, 129.5, 129.8, 131.9, 133.4, 141.9, 146.9, 150.1, 154.2, 158.9. HRMS Calcd for C₄₃H₃₆BF₂N₃O₂ (MW 675.2869) encontrado: 675.2825.



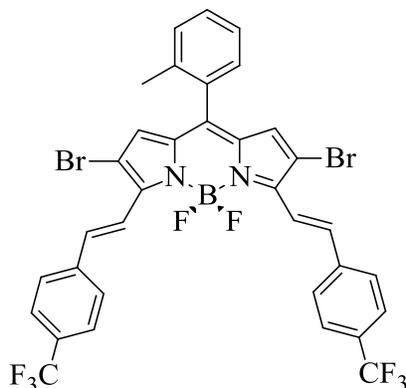
Compuesto 12. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **7** (30 mg, 0.0483 mmol, 1.0 equiv), 4-formilfenyl ácido borónico (22 mg, 0.1449 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (4 mg, 0.0048 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (7 mg, 0.0193 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (62 mg, 0.077 mmol, 4.0 equiv), sólido morado (20 mg, 43%); p.f. 190-192°C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); IR (KBr, cm⁻¹): 2925 (w), 2848 (w), 2731 (w), 1699 (s), 1605 (m), 1588 (s), 1561 (s), 1546 (s), 1506 (m), 1490 (m), 1461 (m), 1374 (w), 1332 (m), 1287 (s), 1244 (s), 1212 (w), 1179 (s), 1126 (s), 1024 (m), 985 (m), 897 (w), 828 (m), 751 (w), 697 (m), 546 (w). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.04 (s, 2H), 7.93 (d, J = 4.8Hz, 4H), 7.57 (d, J = 5Hz, 4H), 7.44 (d, J = 5.4Hz, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.16 (m, 11H), 2.8 (s, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ: 14.1, 120.0, 124.7, 125.9, 126.0, 128.4, 129.7, 130.1, 131.9, 132.4, 133.6, 134.8, 140.6, 143.5, 146.5, 150.5, 154.5, 191.7. HRMS Calcd para C₄₃H₃₂BF₂N₃O₂ (MW 671.2556) encontrado: 671.2595.



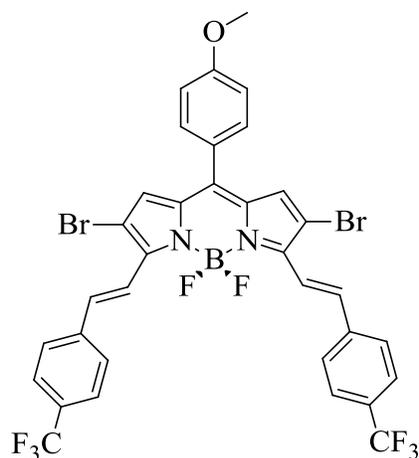
Compuesto 13. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **6** (30 mg, 0.0574 mmol, 1.0 equiv), 4-formilfenil ácido borónico (25 mg, 0.1722 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (5 mg, 0.0057 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (8 mg, 0.0229 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (74 mg, 0.2296 mmol, 4.0 equiv), sólido morado. (17 mg, 51%); p.f. > 360 °C; CCF (15% AcOEt/hexanos, R_f = 0.2); IR (KBr, cm⁻¹): 3700 (w), 1698 (m), 1606 (w), 1579 (m), 1552 (s), 1440 (w), 1326 (m), 1243 (s), 1182 (s), 1123 (s), 1110 (s), 1018 (m), 989 (m), 827 (m), 773 (w), 546 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 10.03 (s, 2H), 7.92 (d, J = 8Hz, 4H), 7.82 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8Hz, 4H), 6.84 (s, 2H), 2.82 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ: 14.4, 125.7, 125.8, 128.3, 128.6, 130.2, 130.7, 133.6, 133.8, 135.3, 137.3, 140.0, 140.9, 156.9, 191.6; HRMS Calcd para C₃₂H₂₂BF₅N₂O₂ (MW 572.1694) encontrado: 572.1787.

Secuencia de Liebeskind-Knoevenagel

Procedimiento General (GP) para la reacción Knoevenagel.

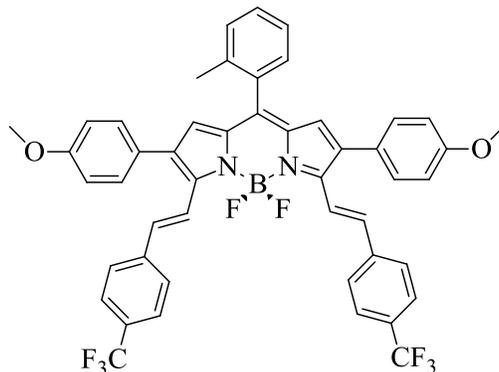


Compuesto 17. En un tubo schlenk, equipado con una barra de agitación, fue añadido **9** (50 mg, 0.1070 mmol, 1.0 equiv.), 4-(trifluorometil)benzaldehído (74 mg, 0.460 mmol, 4.0 equiv.), malla molecular de 4Å y tolueno seco (2.0 mL) bajo N₂. Luego a la solución en agitación se añadió ácido acético (0.3 mL) y piperidina (0.3 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 55 °C. Después de que se completó la reacción seguida por CCF, fue vertida en agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada con MgSO₄ anhidro y filtrada. El solvente fue evaporado al vacío. El residuo fue disuelto en AcOEt y fue adsorbido en SiO₂-gel. Después de una purificación por cromatografía en columna (SiO₂-gel, gradiente AcOEt/hexanos), el producto fue lavado con éter de petróleo para dar el producto deseado como un sólido azul oscuro (53 mg, 63%); p.f. 327 °C (subli.); CCF (30% AcOEt/hexanos, R_f = 0.8); IR (KBr, cm⁻¹): 3692 (w), 2347 (w), 1625 (s), 1577 (w), 1549 (s), 1433 (w), 1411 (w), 1324 (s), 1287 (m), 1229 (m), 1163 (w), 1107 (s), 1067 (m), 1015 (w), 823 (w), 740 (w), 704 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 10H), 7.55 - 7.32 (m, 4H), 6.72 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 150.0, 140.2, 138.2, 136.8, 135.6, 132.5, 132.0, 131.5, 131.1, 130.9, 130.2, 128.1, 126.1, 126.1, 125.9, 120.3, 108.4, 20.37; HRMS Calcd para C₃₂H₂₁BBr₂F₈N₂ (MW 778.0037) encontrado: 778.1628.

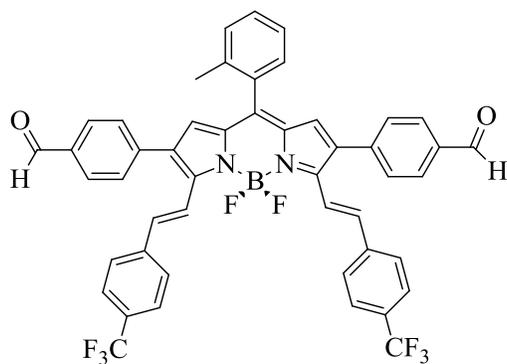


Compuesto 18. De acuerdo al PG para la condensación de Knoevenagel. **8** (40 mg, 0.0753 mmol, 1.0 equiv), 4-(trifluorometil)benzaldehído (52 mg, 0.3013 mmol, 4.0 equiv.), ácido acético (0.3 mL), piperidina (0.3 mL), sólido verde (42 mg, 70%); p.f 155-156 °C; CCF (30% AcOEt/hexanos, $R_f = 0.7$); IR (KBr, cm^{-1}): 2918 (w), 1622 (w), 1604 (m), 1575 (m), 1531 (s), 1509 (m), 1454 (w), 1434 (m), 1409 (m), 1321 (s), 1286 (m), 1252 (m), 1228 (m), 1221 (m), 1177 (m), 1163 (m), 1109 (s), 1067 (s), 1028 (m), 1013 (m), 823 (w), 761 (w), 709 (w), 594 (w), 553 (w); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 16.7$ Hz, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 6H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ : 162.1, 148.9, 139.9, 137.4, 134.8, 132.3, 132.2, 131.3, 127.9, 127.7, 125.8, 125.6, 120.1, 114.3, 114.0, 107.7, 55.6; HRMS Calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{21}\text{BBr}_2\text{F}_8\text{N}_2\text{O}$ (MW 793.9986) encontrado: 793.5428.

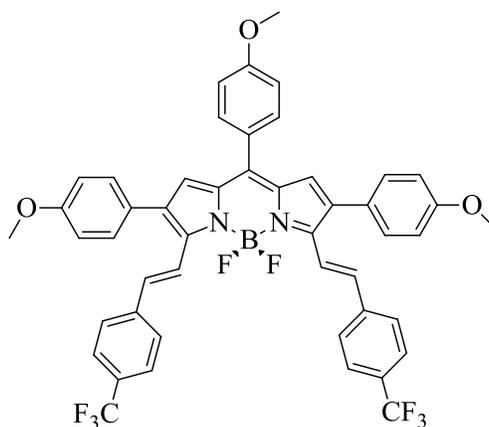
Secuencia Knoevenagel-Suzuki



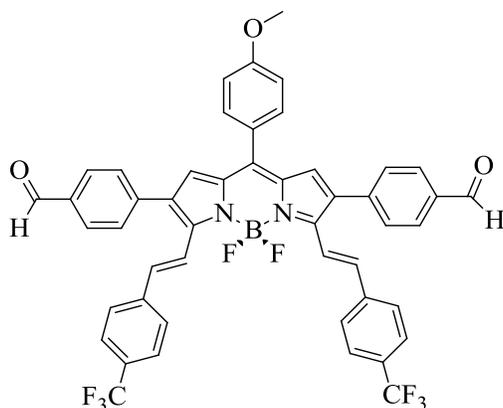
Compuesto 19. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **17** (40 mg, 0.0512 mmol, 1.0 equiv), 4-metoxifenil ácido borónico (23 mg, 0.1538 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (4 mg, 0.0065 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (7 mg, 0.0260 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (66 mg, 0.2048 mmol, 4.0 equiv), sólido verde oscuro (16 mg, 37%); p.f. 280 °C; CCF (30% AcOEt/hexanos, R_f = 0.7); IR (KBr, cm⁻¹): 3446 (w), 2365 (w), 1611 (m), 1576 (w), 1545 (s), 1488 (m), 1405 (w), 1325 (s), 1284 (m), 1246 (m), 1226 (m), 1188 (m), 1111 (s), 1094 (s), 1067 (s), 1035 (w), 827 (w), 702 (w), 603 (w); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 7.6-7.51 (m, 8H), 7.37-7.25 (m, 8H), 7.09 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.51 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.3 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 159.6, 151.3, 140.3, 139.8, 137.0, 136.2, 135.4, 133.6, 130.8, 130.7, 130.5, 129.7, 129.1, 127.7, 127.3, 126.1, 125.9, 125.8, 125.6, 122.5, 121.3, 114.3, 55.6, 55.6, 20.5; HRMS Calcd para C₄₈H₃₅BF₄N₂O₂ (MW 834.2664) encontrado: 834.2792.



Compuesto 20. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **17** (30 mg, 0.0650 mmol, 1.0 equiv), 4-formilfenil ácido borónico (17 mg, 0.1153 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (3 mg, 0.0038 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (5 mg, 0.0153 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (49 mg, 0.1536 mmol, 4.0 equiv), sólido azul oscuro (15 mg, 48%); p.f. 279 °C; CCF (30% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); IR (KBr, cm⁻¹): 3685 (w), 1701 (m), 1627 (w), 1603 (w), 1577 (m), 1550 (s), 1413 (w), 1324 (s), 1285 (m), 1217 (m), 1188 (m), 1168 (m), 1112 (m), 1068 (m), 1014 (m), 825 (m), 572 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.96 (d, 2H), 7.84 (d, 4H), 7.73 (d, J = 17 Hz, 2H), 7.54 – 7.17 (17 H), 6.94 (d, J = 17 2H), 6.58 (s, 2 H), 2.26(s, 2 H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 191.8, 151.7, 141.3, 139.7, 138.2, 136.8, 136.3, 135.8, 134.2, 133.0, 131.2, 130.9, 130.3, 130.1, 129.9, 127.8, 126.1, 126.0, 125.9, 122.4, 120.6, 20.5; HRMS Calcd para C₄₈H₃₁BF₈N₂O₂ (MW 830.2351) encontrado: 830.2369.

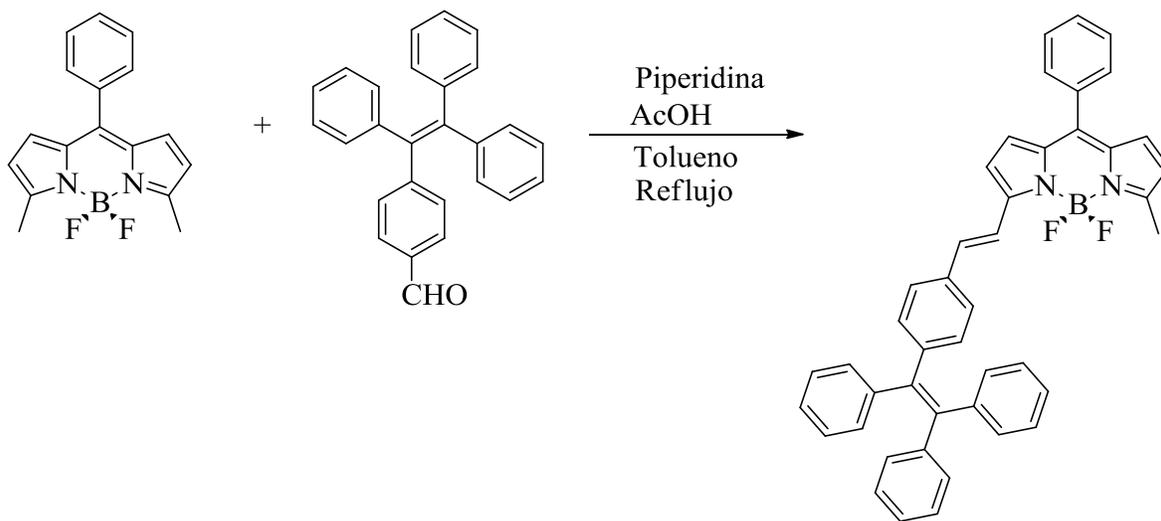


Compuesto 21. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **18** (100 mg, 0.1310 mmol, 1.0 equiv), 4-metoxifenil ácido borónico (60 mg, 0.3995 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (10 mg, 0.0131 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (10 mg, 0.0524 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (170 mg, 0.5240 mmol, 4.0 equiv), sólido verde oscuro (40 mg, 36%); p.f. 313-314 °C; CCF (30% AcOEt/hexanos, R_f = 0.5); IR (KBr, cm⁻¹): 2837 (w), 1608 (m), 1576 (m), 1542 (s), 1508 (m), 1487 (m), 1464 (w), 1439 (w), 1413 (w), 1325 (s), 1289 (m), 1252 (m), 1231 (m), 1174 (s), 1113 (m), 1067 (m), 1036 (m), 1015 (w), 827 (m), 603 (w); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 10H), 7.55 - 7.32 (m, 4H), 6.72 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 161.7, 159.6, 150.6, 140.5, 136.6, 135.8, 135.1, 132.4, 130.5, 129.7, 127.6, 126.8, 125.9, 125.8, 122.5, 121.4, 114.4, 114.2, 55.73, 55.6; HRMS Calcd para C₄₈H₃₅BF₈N₂O₃ (MW 850.2613) encontrado: 850.2634.

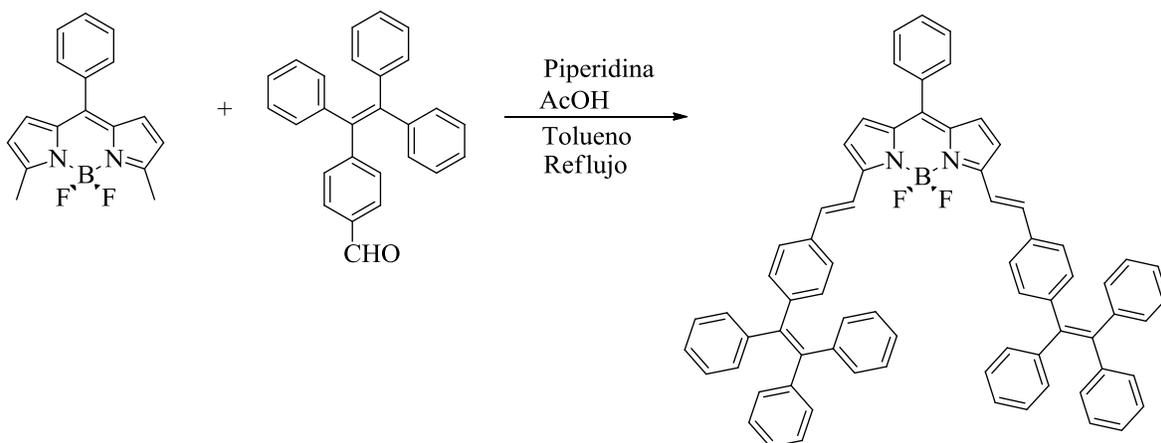


Compuesto 22. De acuerdo al PG para el acoplamiento cruzado de Suzuki. **18** (100 mg, 0.1310 mmol, 1.0 equiv), 4-formilfenil ácido borónico (60 mg, 0.3995 mmol, 3.0 equiv), Pd₂dba₃ (10 mg, 0.0131 mmol, 10 mol%), PCy₃HBF₄ (10 mg, 0.0524 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (170 mg, 0.5240 mmol, 4.0 equiv), sólido verde oscuro (28 mg, 25%); p.f. 277-278 °C; CCF (30% AcOEt/hexanos, R_f = 0.3); IR (KBr, cm⁻¹): 1702 (m), 1624 (w), 1604 (m), 1574 (m), 1536 (s), 1506 (m), 1455 (w), 1441 (w), 1414 (w), 1324 (s), 1305 (m), 1256 (m), 1214 (m), 1186 (m), 1113 (s), 1100 (s), 1066 (m), 1014 (w), 829 (m), 696 (w); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.00 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 5 Hz, 4 H), 7.81 (d, *J* = 15 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 5 Hz, 4 H), 7.60 (d, *J* = 5 Hz, 4 H), 7.56 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 5 Hz, 4 H), 7.06 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 15 Hz, 2 H), 6.94 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 191.6, 161.8, 150.5, 141.9, 141.4, 139.5, 139.4, 137.5, 135.66, 135.5, 133.6, 132.3, 130.2, 130.1, 129.6, 127.5, 126.0, 125.8, 120.5, 120.4, 114.2, 113.0, 55.5; HRMS Calcd para C₄₈H₃₁BF₈N₂O₃ (MW 846.2300) encontrado: 846.2414.

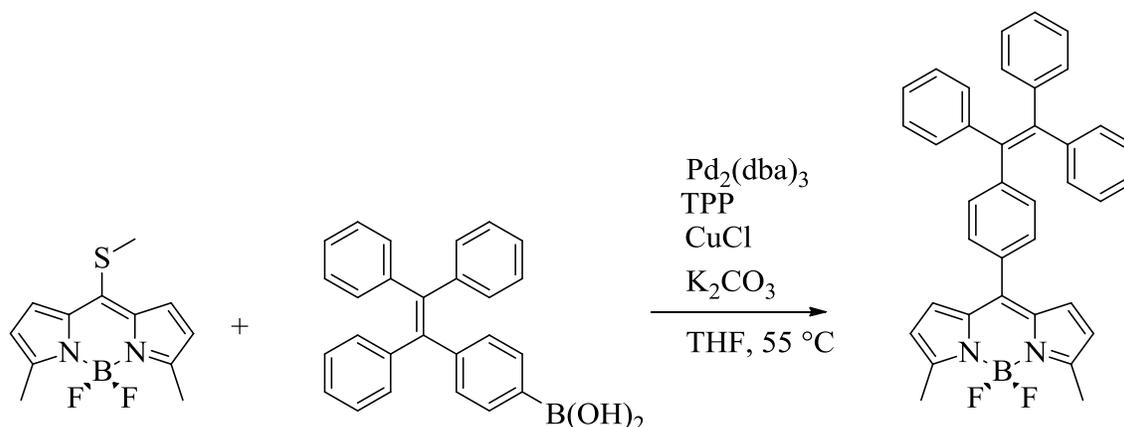
Híbridos TPE-BODIPY



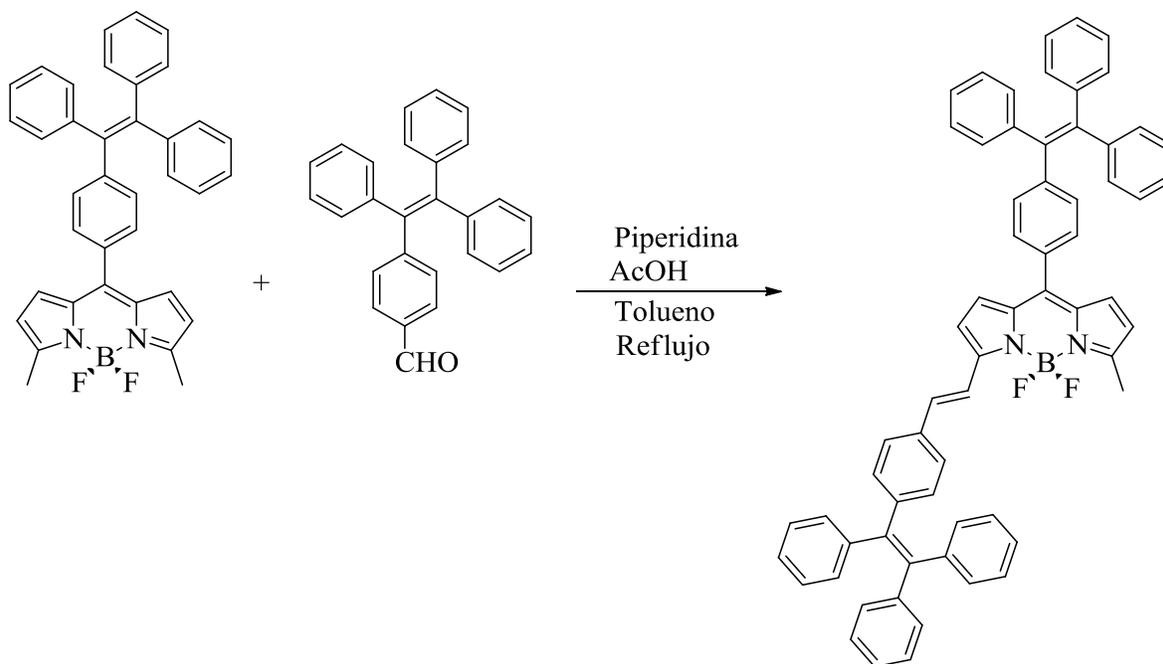
Compuesto 26. 8-Fenil-3,5-dimetilBODIPY (0.67 mmol, 200 mg) y 4-(1,2,2-trifenilvinil)benzaldehído (1.35 mmol, 486 mg) fue añadido a un matraz de fondo redondo de 100 mL con 6 mL de tolueno y a esta solución fue añadido piperidina (0.3 mL) y ácido acético (0.3 mL). La mezcla fue calentada a reflujo usando una trampa Dean Stark, la reacción fue monitoreada por CCF. Cuando todo el material de partida se consumió, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente fue evaporado. El producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica fue secada con Mg_2SO_4 , el residuo fue evaporado y se purificó en cromatografía en columna. Sólido cristalino purpura (50 mg, 11%). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1616 (w), 1596 (m), 1577 (s), 1492 (m), 1474 (m), 1432 (m), 1365 (w), 1296 (m), 1277 (m), 1231 (w), 1147 (m), 1129 (s), 1088 (m), 1027 (m), 1011 (m), 985 (w), 883 (w), 817 (w), 748 (m), 721 (m) 698 (s). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (TMS, ppm): 7.63 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz 2H), 7.20 (d, $J = 18$ 1H), 7.07 (m, 17H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 157.33, 155.28, 145.14, 143.76, 143.62, 141.82, 141.03, 140.59, 136.69, 135.99, 135.02, 134.57, 134.42, 132.03, 131.59, 131.52, 131.50, 130.56, 130.29, 130.01, 129.95, 129.14, 128.58, 128.39, 128.04, 127.92, 127.82, 127.14, 126.95, 126.76, 126.71, 119.57, 118.99, 116.33, 15.20. HRMS (MALDI-TOF): m/z 638.2712 (M^+ , calcd. 638.2705).



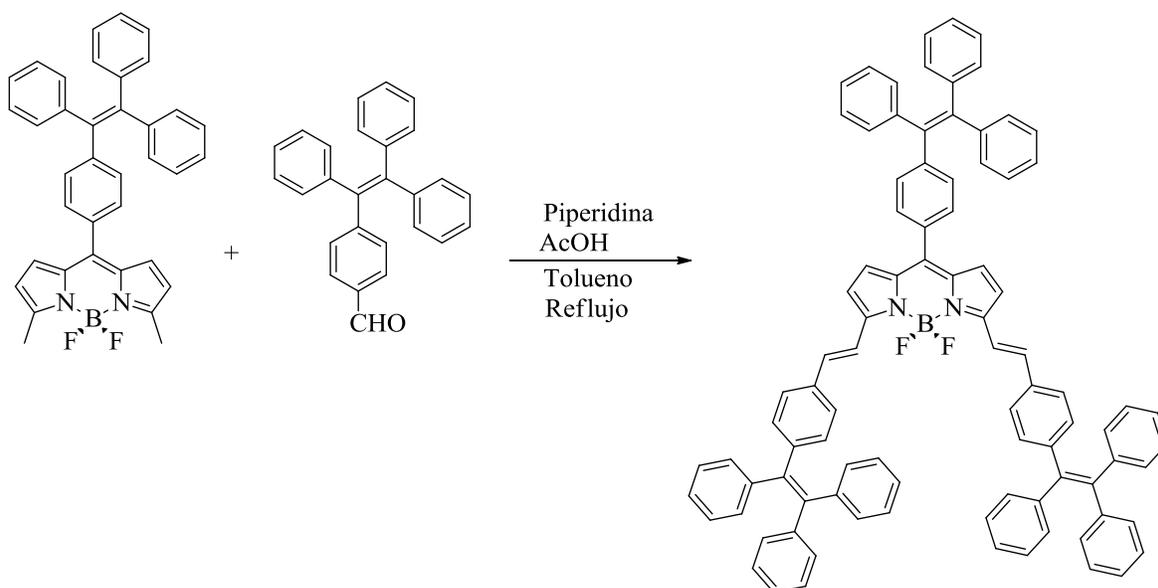
Compuesto 27. 8-Fenil-3,5-dimetilBODIPY (0.16 mmol, 50 mg) y 4-(1,2,2-trifenilvinil)benzaldhído (0.67 mmol, 243 mg) fue añadido a un matraz de fondo redondo de 100 mL con 6 mL de tolueno y a esta solución fue añadida piperidina (0.3 mL) y ácido acético (0.3 mL). La mezcla fue calentada a reflujo usando una trampa Dean Stark, la reacción fue monitoreada por CCF. Cuando todo el material de partida se consumió, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente fue evaporado. El producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica fue secada con Mg_2SO_4 y filtrada, el residuo fue evaporado y se purificó en cromatografía en columna. Sólido verde (35 mg, 10%). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1614 (w), 1596 (w), 1577 (w), 1538 (s), 1507 (m), 1469 (w), 1443 (w), 1306 (m), 1236 (w), 1118 (s), 1013 (m), 983 (w), 762 (m), 718 (m), 698 (s), 613 (w). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (TMS, ppm): 7.58 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 7.01 (m, 34H), 6.78 (d, 2H), 6.73 (d, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.88, 145.14, 143.85, 143.79, 142.71, 141.80, 140.69, 136.56, 136.47, 134.73, 132.09, 131.64, 131.57, 130.63, 129.65, 128.47, 128.08, 127.95, 127.84, 127.21, 126.97, 126.78, 126.73, 119.22. HRMS (MALDI-TOF): m/z 980.4130 (M^+ , calcd. 980.4113).



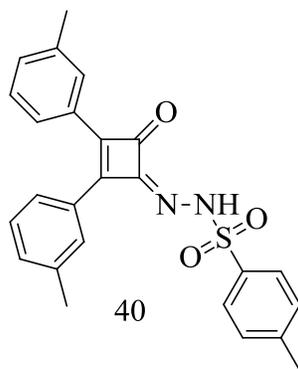
Compuesto 28. En un tubo de reacción previamente calentado en una estufa. Fue equipado con una barra de agitación y cargado con 4-(1,2,2-trifenilvinyl) ácido fenil borónico (3 equiv., 1.19 mmol, 450 mg), 8-tiometil-3,5-dimetil BODIPY (1 equiv., 0.3989 mmol, 106 mg) and dry THF (2 mL) bajo N_2 . La solución fue agitada y desoxigenada con N_2 por 10 min., después CuCl (3 equiv., 1.19 mmol, 118.5 mg), K_2CO_3 anhidro (3 equiv., 1.19 mmol, 168 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 mmol, 9.12 mg), y TPP (0.03 mmol, 7.83 mg) fueron añadidos bajo N_2 . La mezcla de reacción fue calentada a $55\text{ }^\circ\text{C}$. Después de ver que la reacción termino por CCF. El crudo de reacción fue adsorbido y purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo un sólido cristalino anaranjado (217 mg, 98%). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1567 (s), 1492 (s), 1459 (m), 1442 (w), 1273 (s), 1221 (w), 1135 (s), 1097 (m), 1002 (s), 886 (w), 781 (w), 698 (m). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (TMS, ppm): 7.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.07 (m, 17H), 6.63 (d, 2H), 6.24 (d, 2H), 2.63 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.5, 146.1, 143.6, 143.4, 143.2, 142.7, 142.5, 140.2, 134.6, 132.0, 131.5, 131.4, 131.2, 130.4, 130.0, 128.1, 127.9, 127.0, 126.95, 119.4, 15.1. HRMS (MALDI-TOF): m/z 550.2393 (M^+ , calcd. 550.2392).



Compuesto 29. 28 (0.36 mmol, 200 mg) y 4-(1,2,2-Trifenilvinil)benzaldehído (0.54 mmol, 196 mg) fue añadido a un matraz de fondo redondo de 100 mL con 6 mL de tolueno y a esta solución fue añadido piperidina (0.3 mL) y ácido acético (0.3 mL). La mezcla fue calentada a reflujo usando una trampa Dean Stark, la reacción fue monitoreada por CCF. Cuando todo el material de partida se consumió, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente fue evaporado. El producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica fue secada con Mg_2SO_4 , filtrada y el residuo fue evaporado y se purificó en cromatografía en columna. Sólido púrpura (40 mg, 12%). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1617 (w), 1598 (w), 1561 (s), 1536 (s), 1492 (m), 1475 (m), 1442 (m), 1403 (m), 1366 (w), 1296 (m), 1232 (m), 1183 (w), 1125 (s), 1098 (m), 1072 (w), 1029 (w), 1011 (m), 988 (w), 748 (m), 718(w), 699 (s). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (TMS, ppm): 7.61 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 - 7.00 (m, 35H), 6.82 (d, 1H), 6.67, (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 157.08, 155.05, 145.98, 145.11, 143.80, 143.73, 143.63, 143.57, 143.37, 143.23, 142.49, 141.81, 141.01, 140.60, 140.21, 136.54, 135.87, 134.86, 134.60, 132.43, 132.03, 131.60, 131.55, 131.53, 131.50, 131.45, 131.26, 130.69, 130.06, 129.77, 129.15, 128.58, 128.06, 128.05, 127.91, 127.82, 127.12, 127.03, 126.94, 126.76, 126.70, 125.59, 119.44, 119.04, 116.22, 15.19. HRMS (MALDI-TOF): m/z 892.3799 (M^+ , calcd. 892.3800).



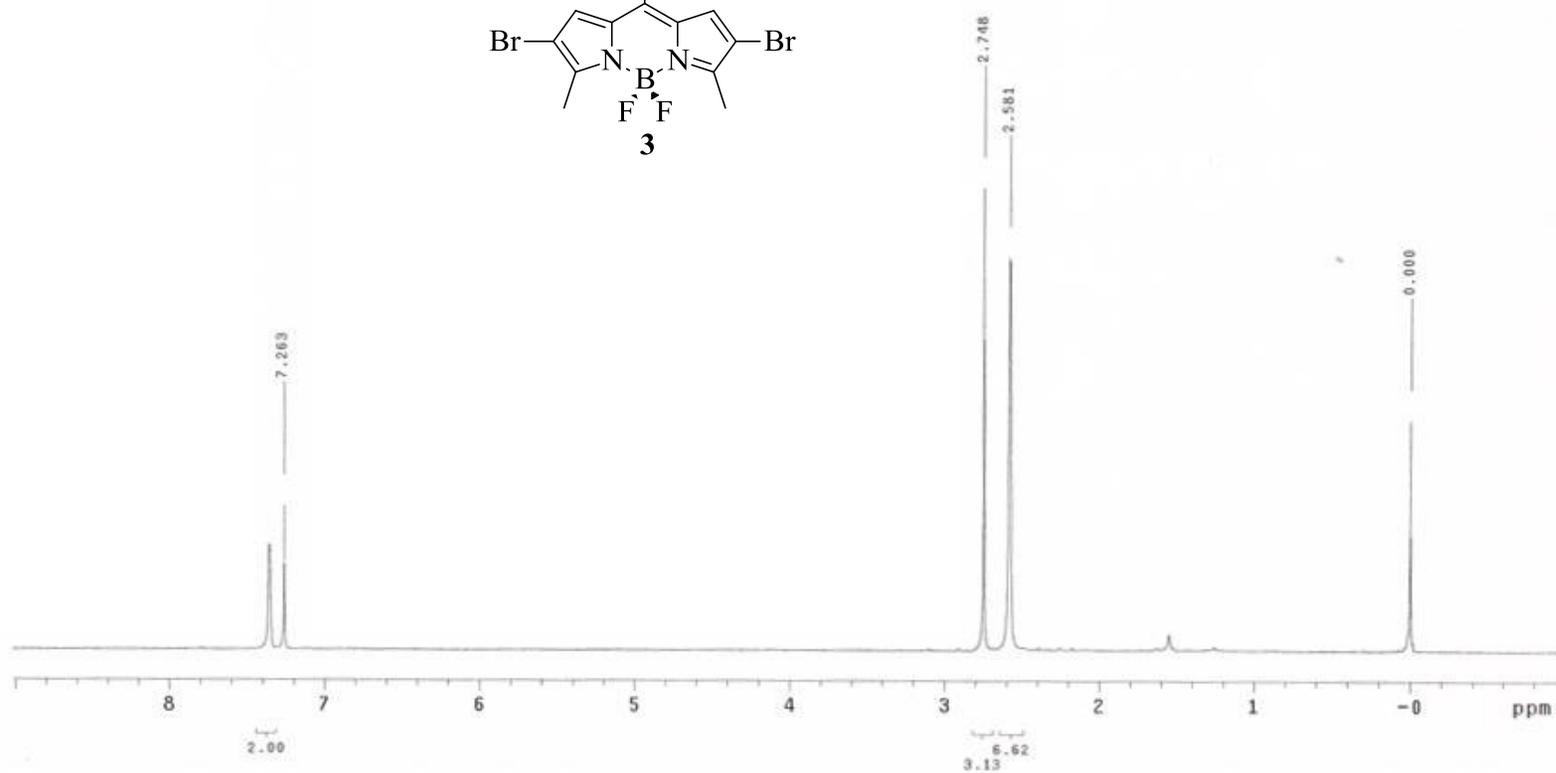
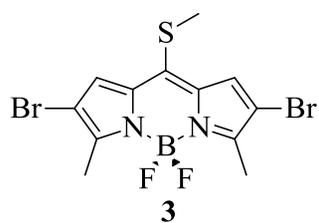
Compuesto 30. 28 (0.07 mmol, 50 mg) and 4-(1,2,2-Trifenilvinil)benzaldeido (0.29 mmol, 104 mg) fue añadido a un matraz de fondo redondo de 100 mL con 6 mL de tolueno y a esta solución fue añadida piperidina (0.3 mL) y ácido acético (0.3 mL). La mezcla fue calentada a reflujo usando una trampa Dean Stark, la reacción fue monitoreada por CCF. Cuando todo el material de partida se consumió, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente fue evaporado. El producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica fue secada con Mg_2SO_4 , el residuo fue evaporado y se purificó en cromatografía en columna. Sólido verde (17 mg, 20%). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 2356 (w), 1693 (w), 1598 (w), 1556 (s), 1537 (s), 1470 (s), 1442 (w), 1307 (m), 1237 (w), 1119 (s), 1014 (w), 749 (w), 698 (s). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (TMS, ppm): 7.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 7.16 - 7.02 (m, 51H), 6.82 (d, 2H), 6.66 (d, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 154.60, 145.84, 145.07, 147.82, , 143.76, 143.68, 143.59, 143.39, 143.25, 142.46, 141.76, 140.67, 140.25, 139.02, 136.37, 136.27, 134.72, 132.58, 132.06, 131.89, 131.62, 131.55, 131.51, 131.46, 131.29, 130.07, 129.45, 128.07, 127.92, 127.83, 127.18, 127.02, 126.94, 126.77, 126.72, 126.54, 119.22, 116.35. HRMS (MALDI-TOF): m/z 1234.5228 (M^+ , calcd. 1234.5209).



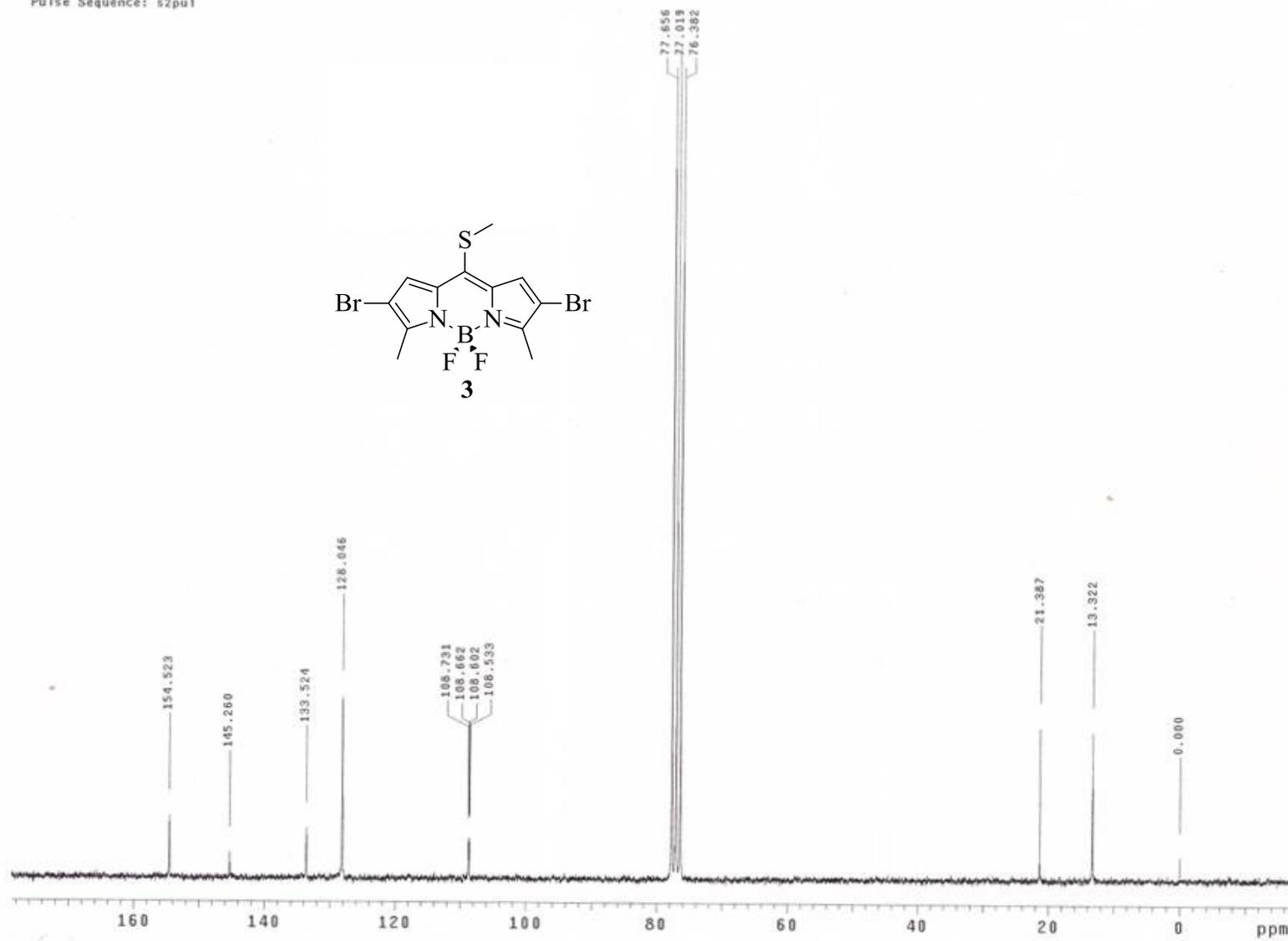
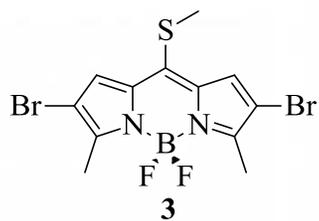
Compuesto 40. En un tubo de reacción equipado con una barra de agitación fue cargado con 3,4-bis-*meta*-tolil ciclobuténdiona (25 mg, 0.0954 mmol, 1 equiv.) y *p*-tolil sulfonil hidracina (49 mg, 0.1145 mmol, 1.2 equiv.) y fueron disueltos en MeOH (4 mL) a 55 °C. La mezcla de reacción fue agitado durante 14 h. Después el disolvente fue removido al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexanos (10%) obteniendo **40** como un sólido amarillo. (16 mg, 39%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (d, 4H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 186.46, 172.55, 162.89, 159.57, 144.33, 139.02, 138.90, 135.47, 134.31, 132.38, 129.86, 129.76, 129.02, 128.90, 128.49, 128.34, 128.16, 126.54, 125.01, 21.70, 21.48, 21.45.

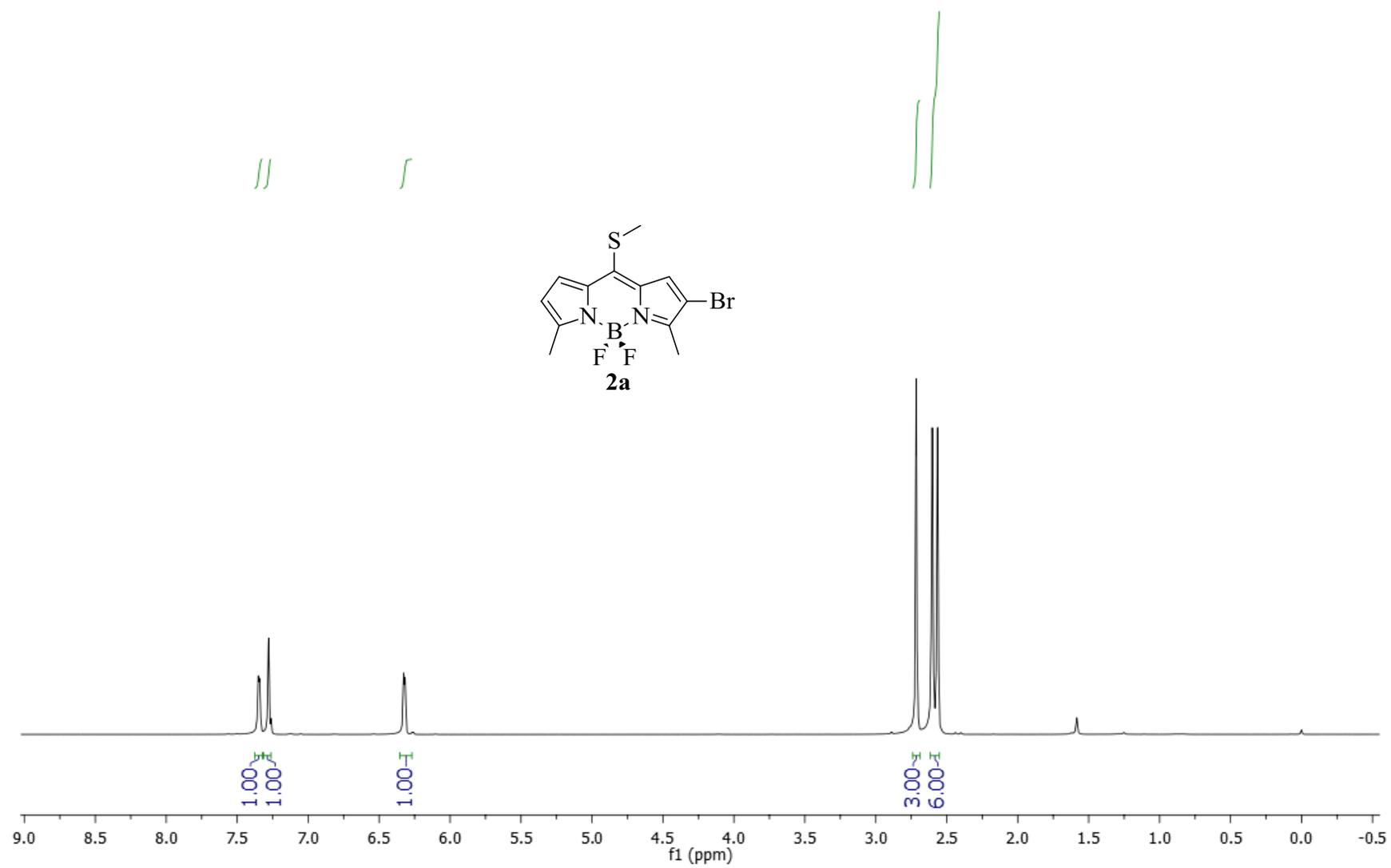
ESPECTROS

TM80P-DiMe-DiBr
Pulse Sequence: s2pu1

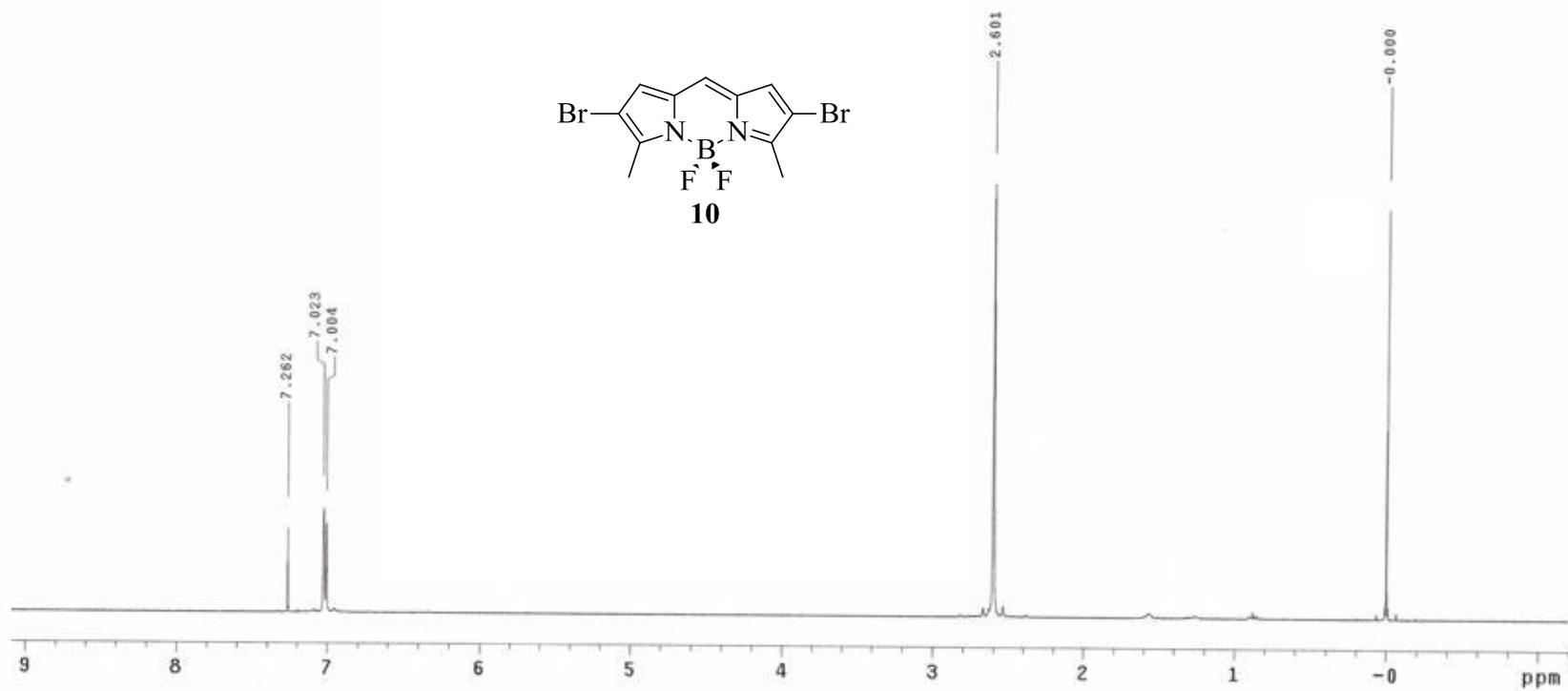


TMBDP-DiMe-DiBr13C
Pulse Sequence: s2pu1

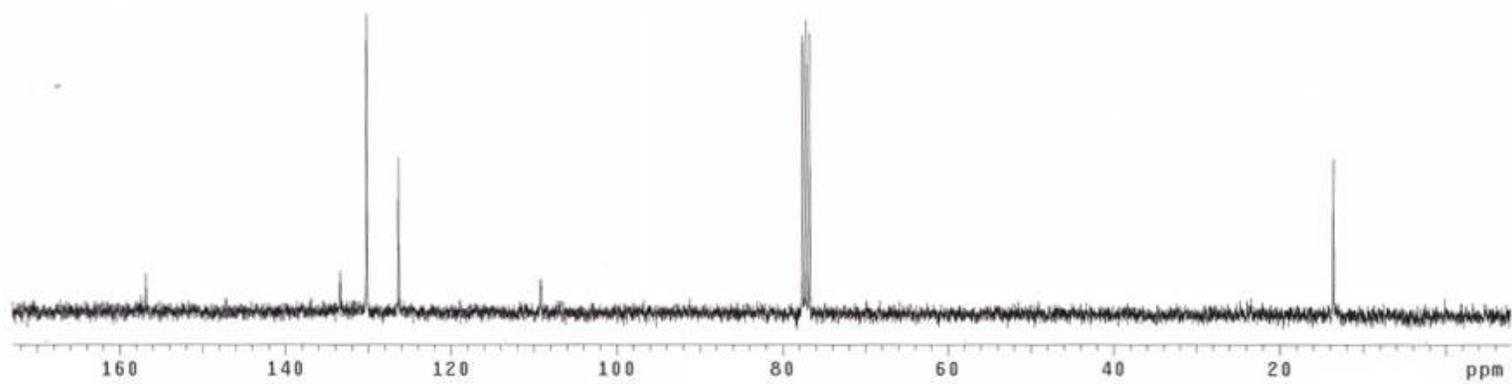
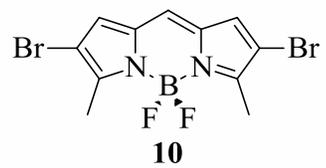




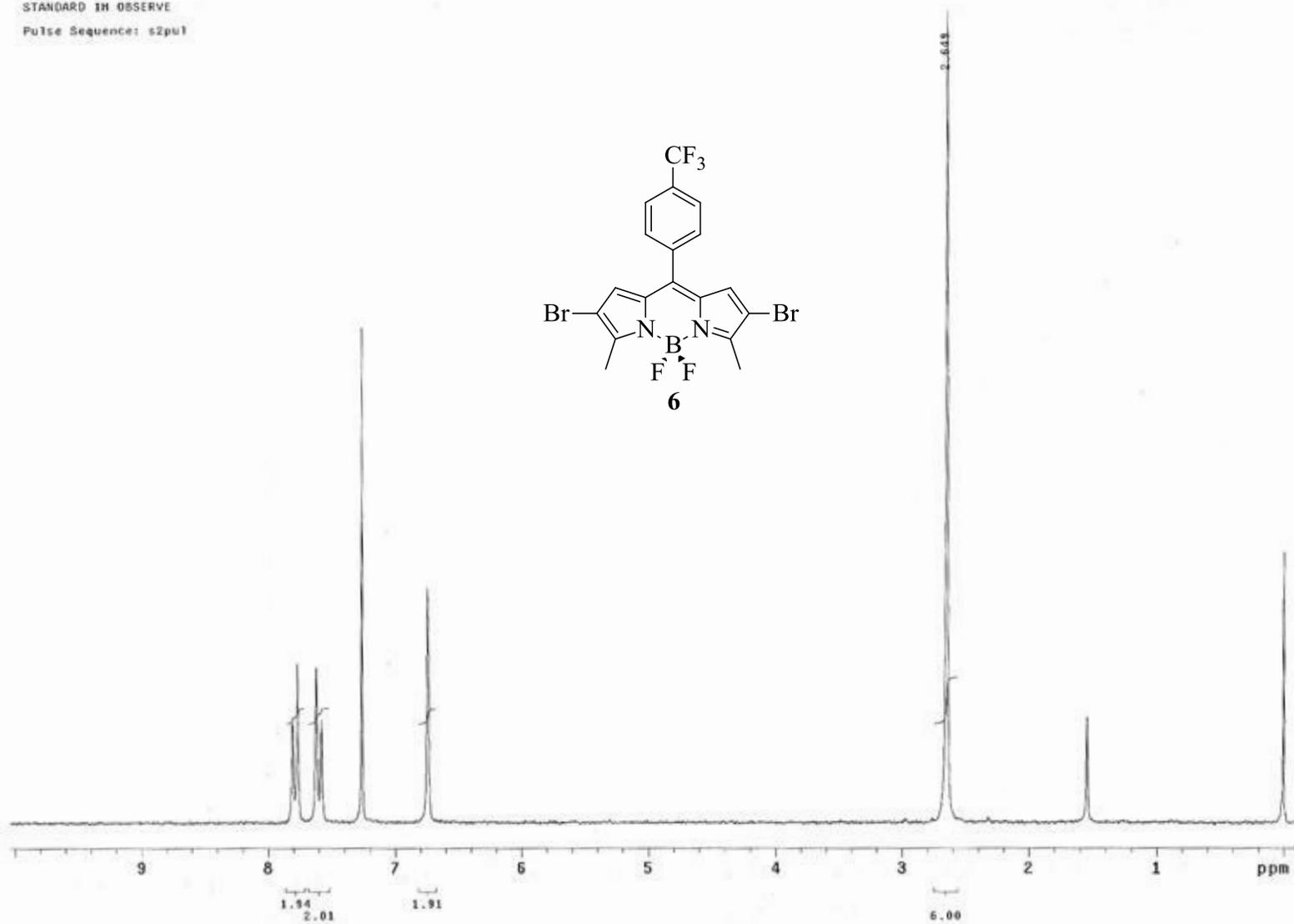
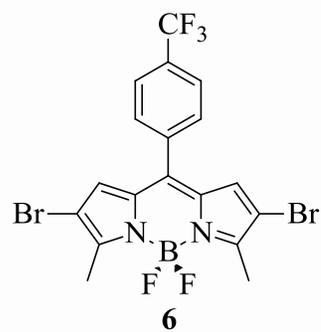
2,6-DiBr-3,5-DiMe-BDP
Pulse Sequence: s2pu1



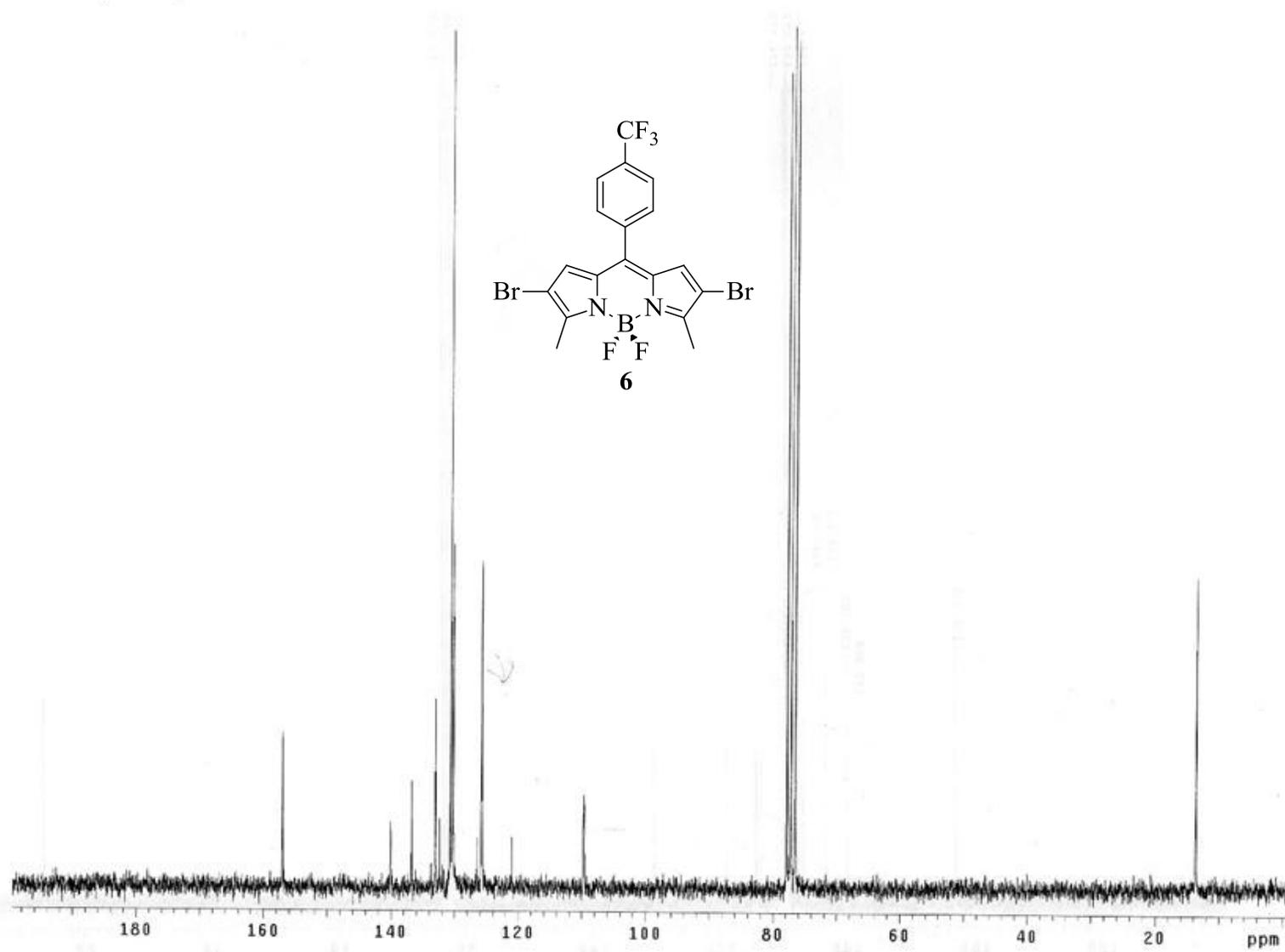
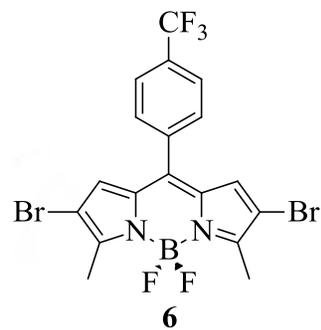
2,6-DiBr-3,5-DiMe-BDP 13C
Pulse Sequence: s2pu1



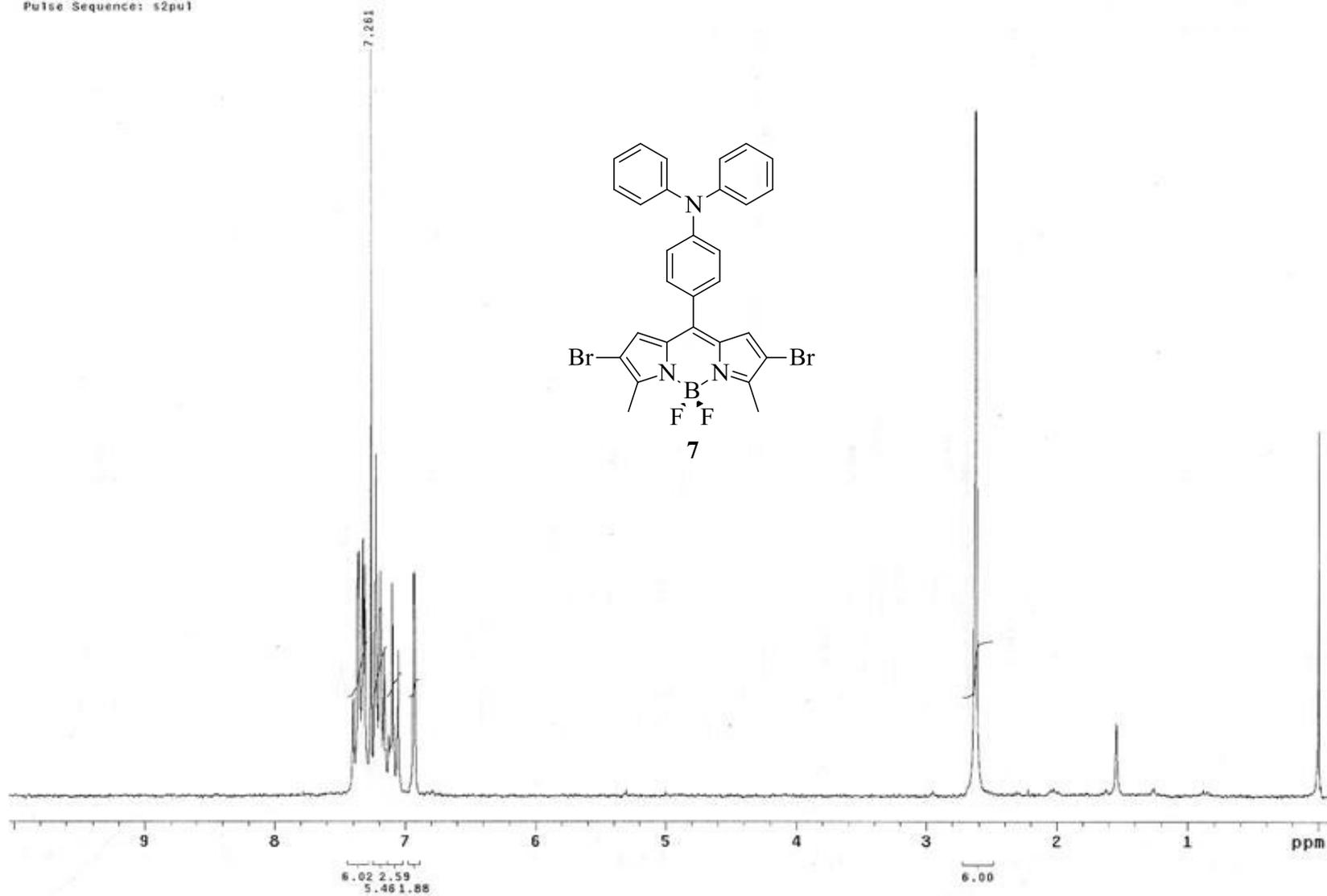
STANDARD IN OBSERVE
Pulse Sequence: s2pu1



13C OBSERVE
Pulse Sequence: s2pu1

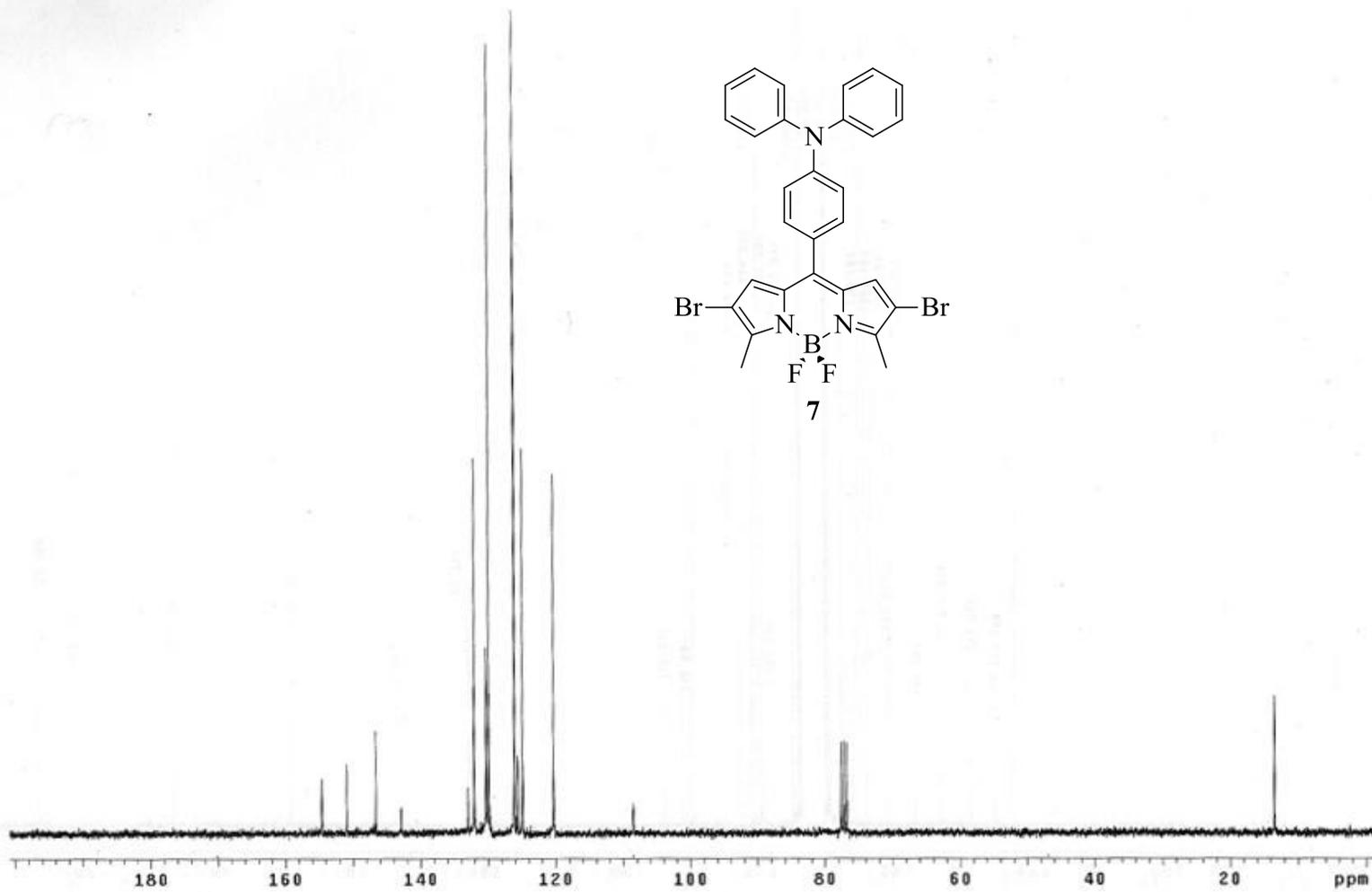
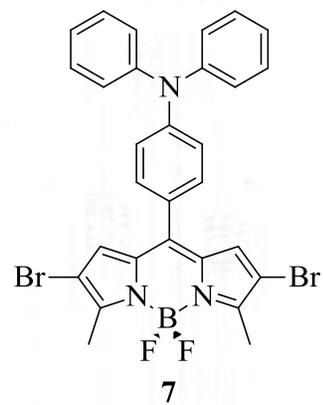


STANDARD 1H OBSERVE
Pulse Sequence: s2pu1



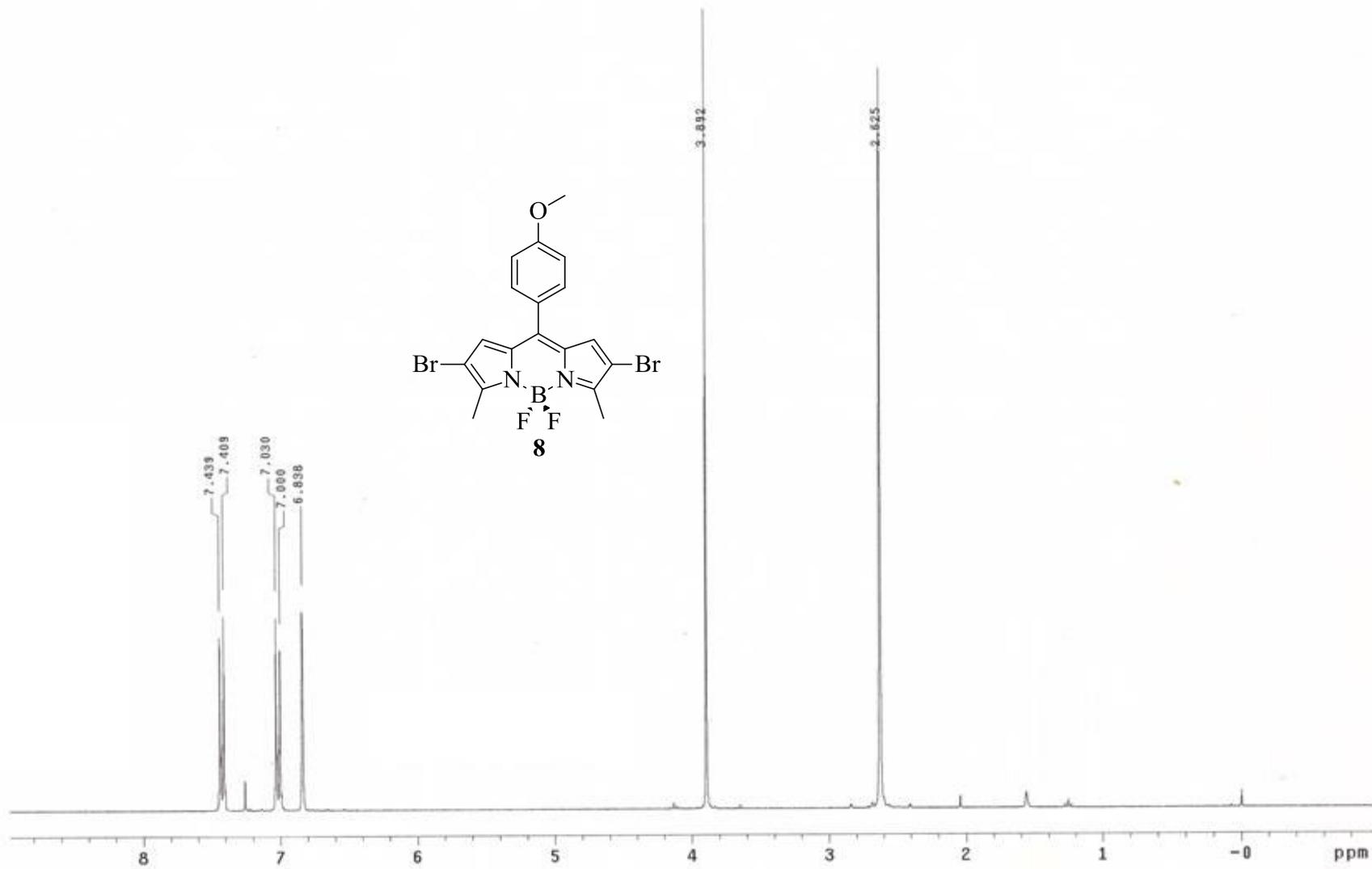
13C OBSERVE

Pulse Sequence: s2pul



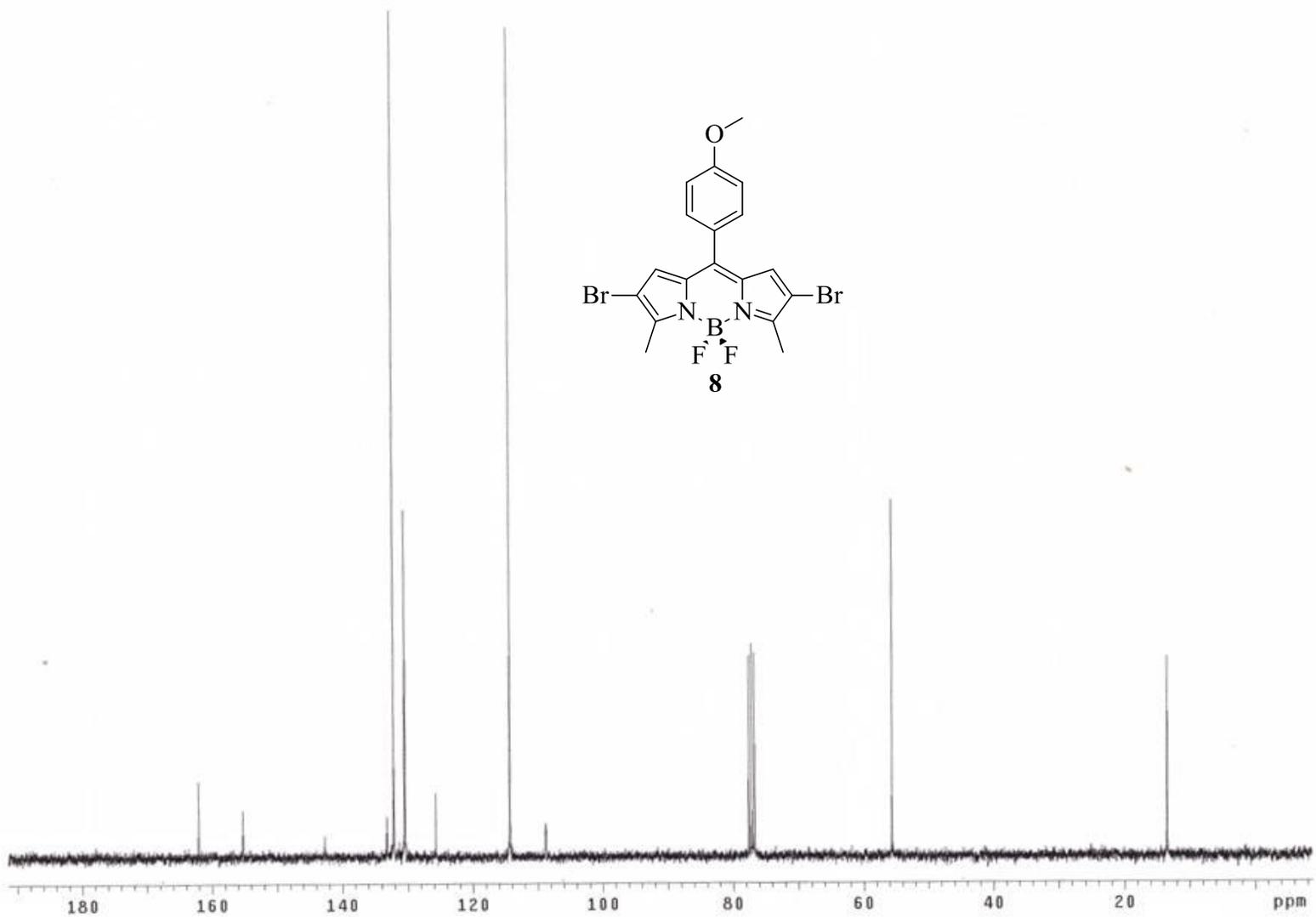
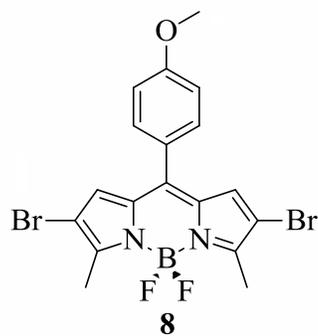
8-pMeOPh-2,6-DiBr-3,5-DiMe-BDP

Pulse Sequence: s2pu1

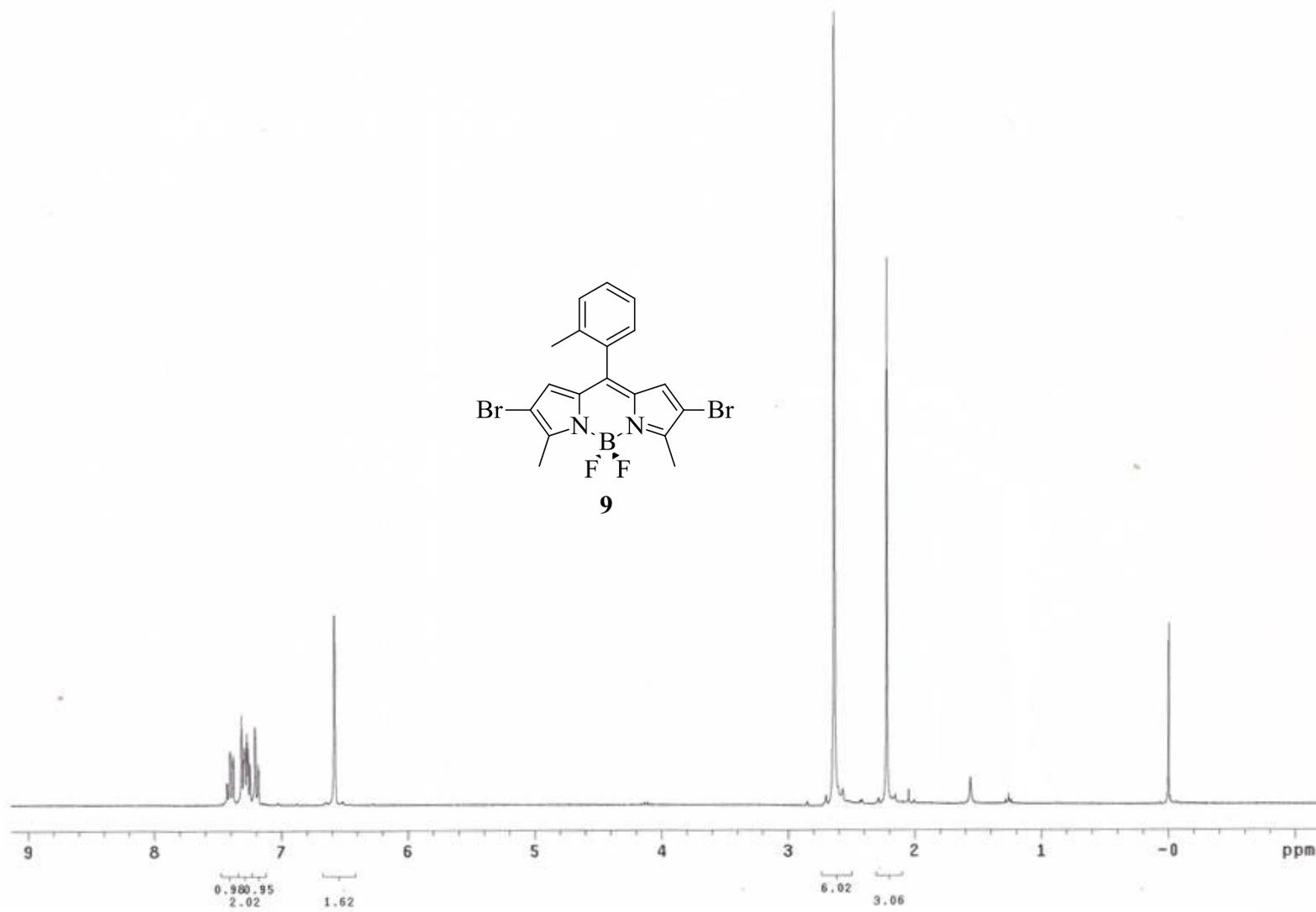


8-pMeOPh-2,6-DiBr-3,5-DiMe-BOP

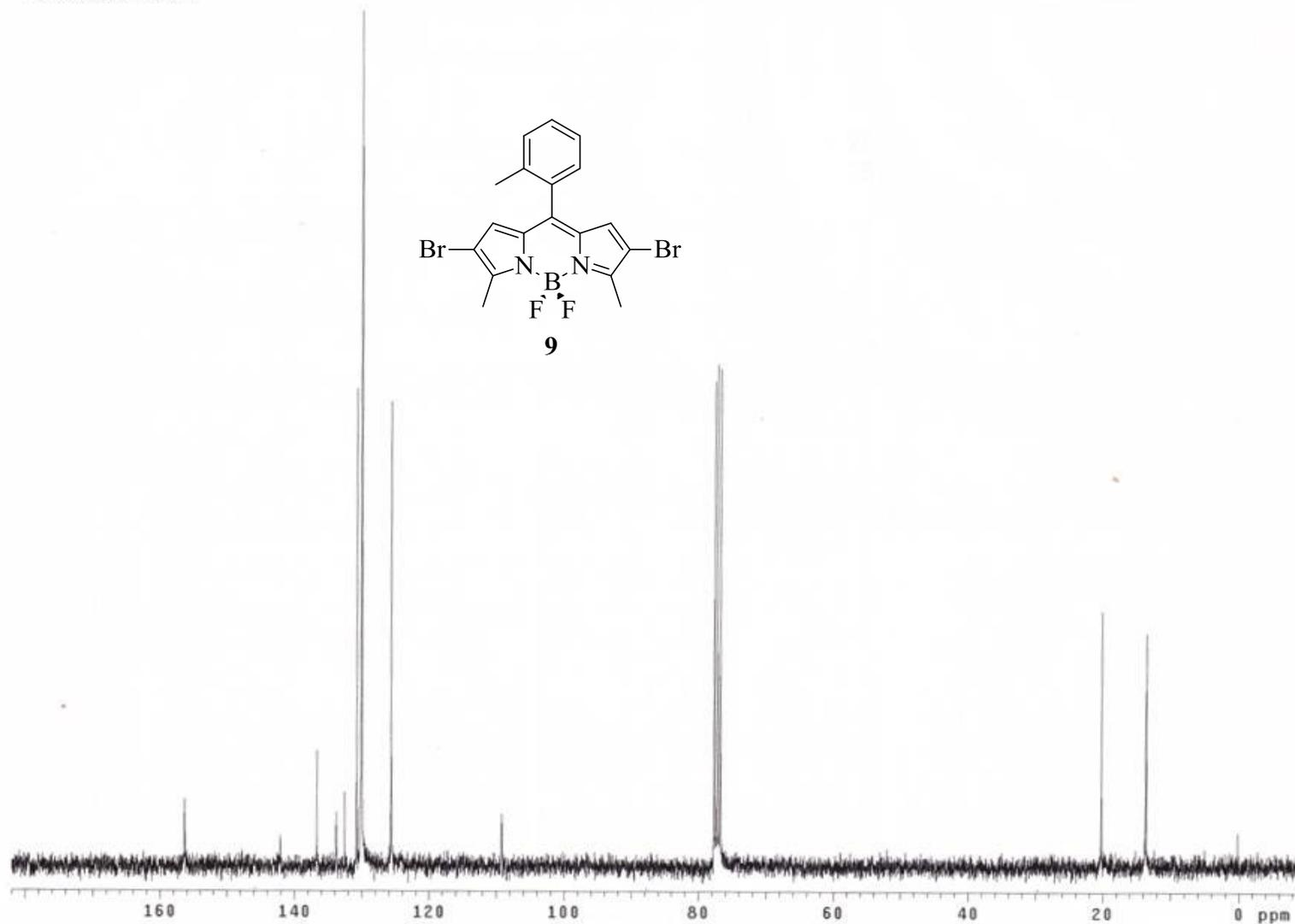
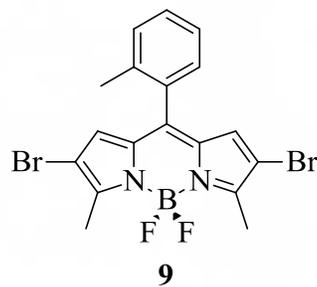
Pulse Sequence: s2pu1

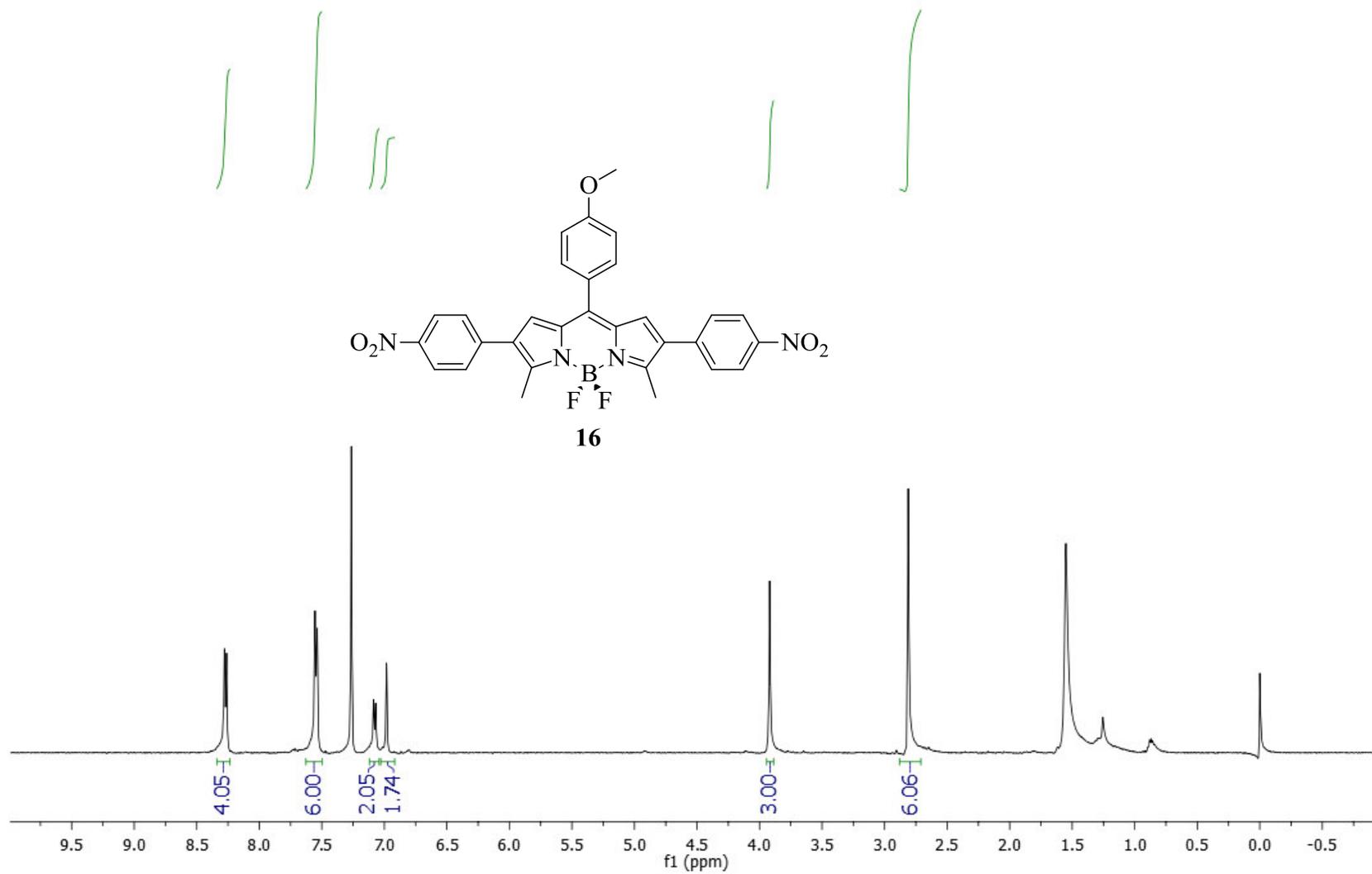


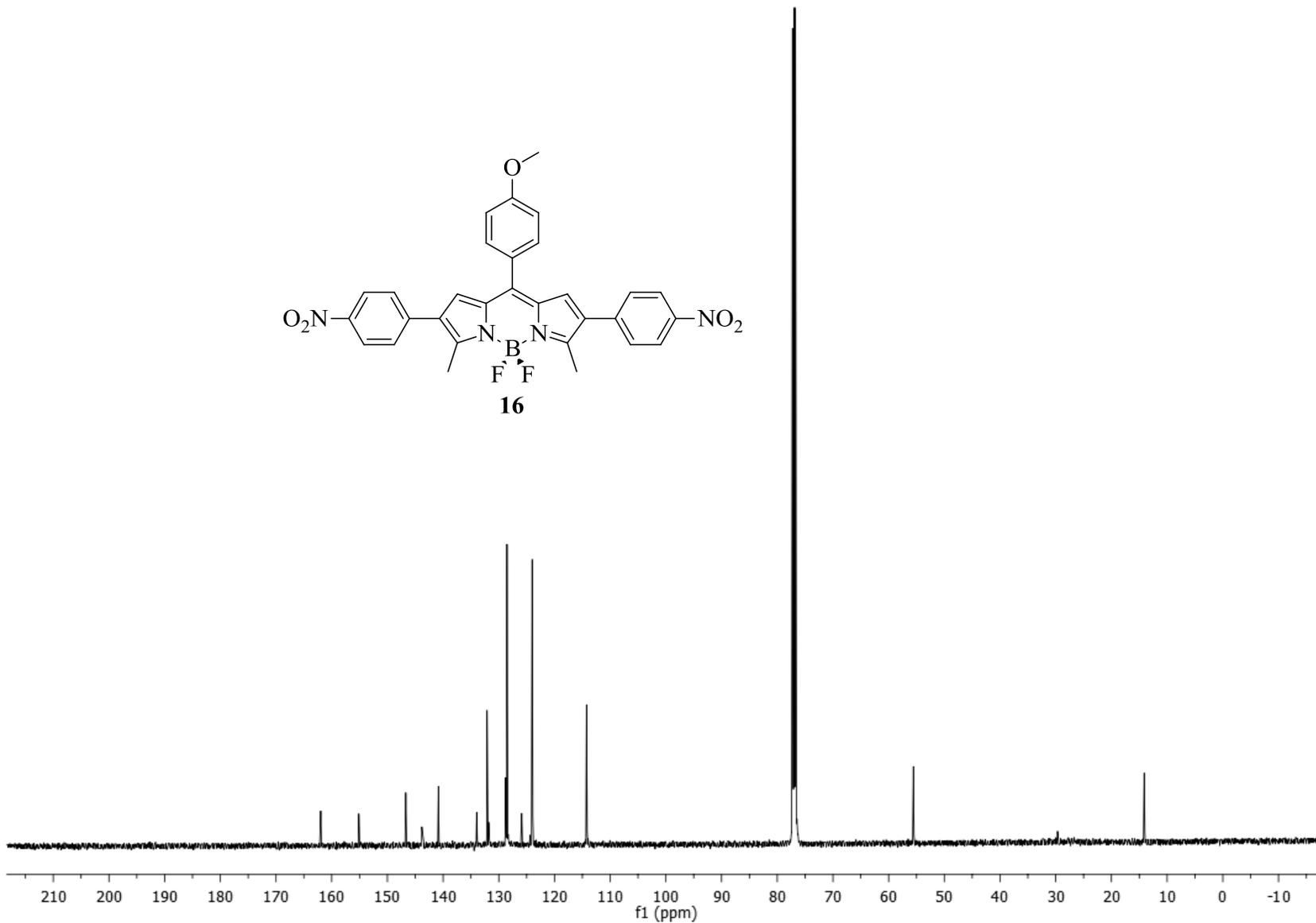
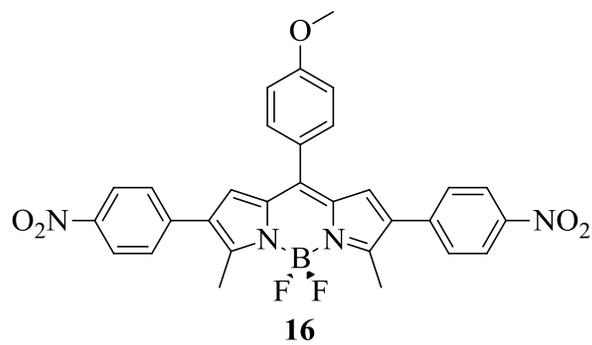
o-Tol118DPDiBrDfMe 12/6/12
Pulse Sequence: s2pu1



8-oTol11-3,5-DiMe-8DP
Pulse Sequence: s2pu1

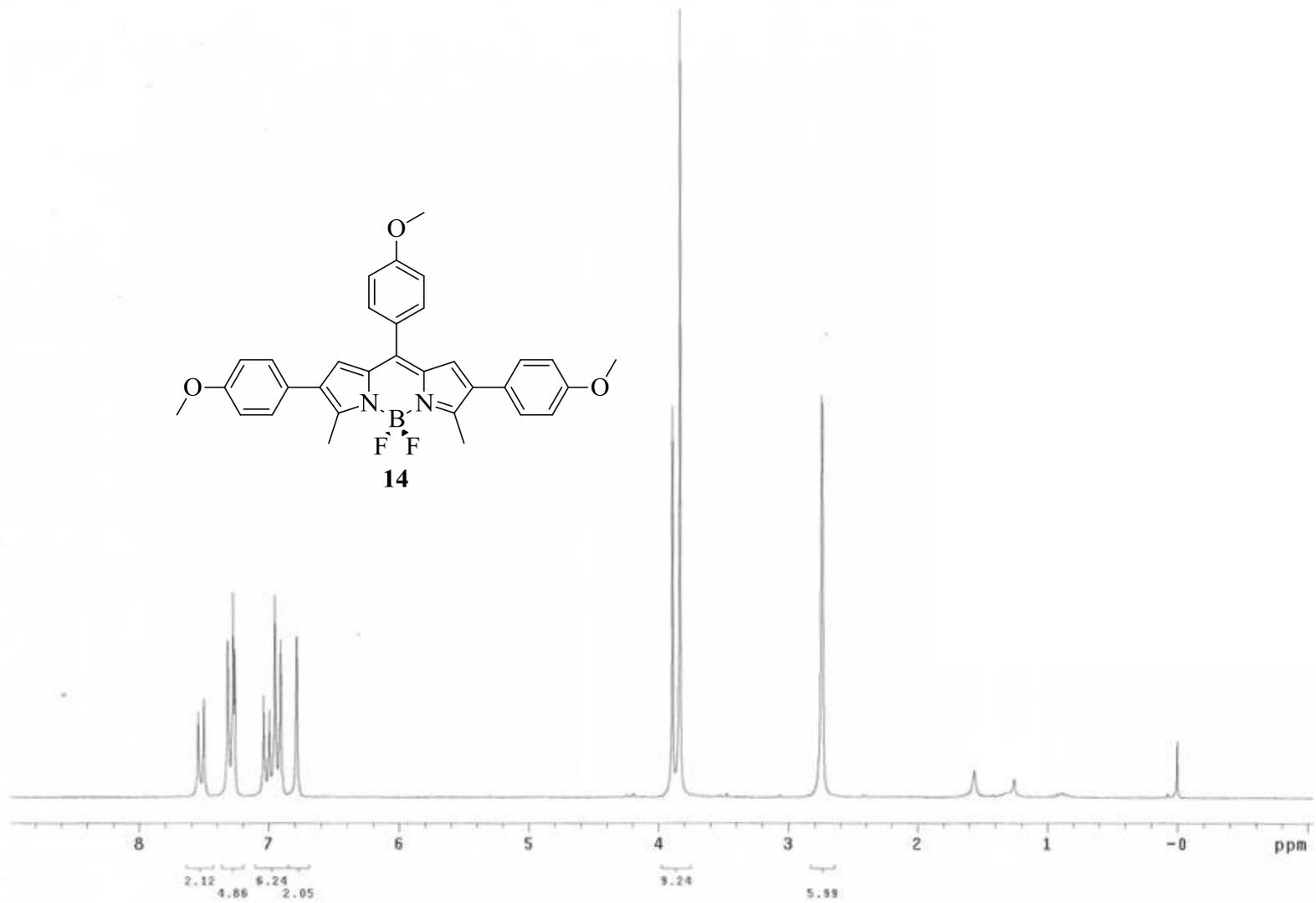
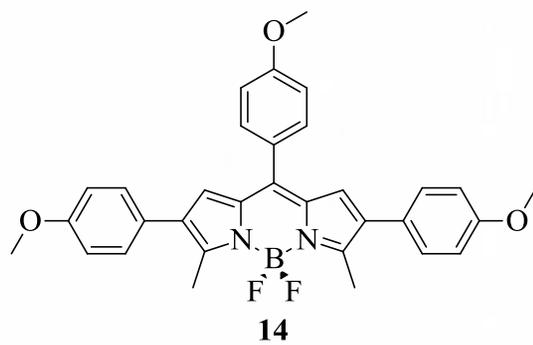




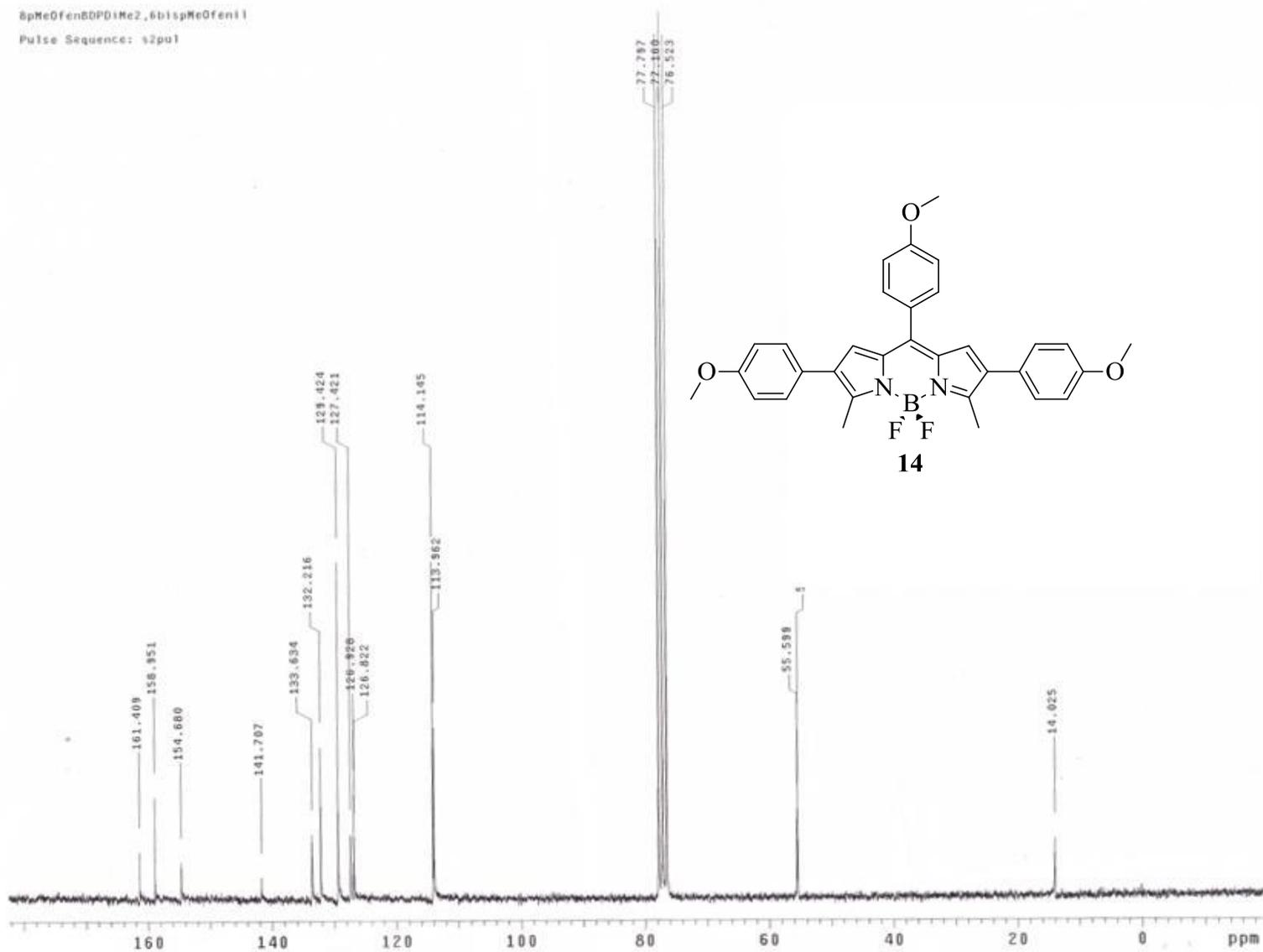


8paetocifenil (BDPD1Me2,6bispaetoxifenil)

Pulse Sequence: s2pu1

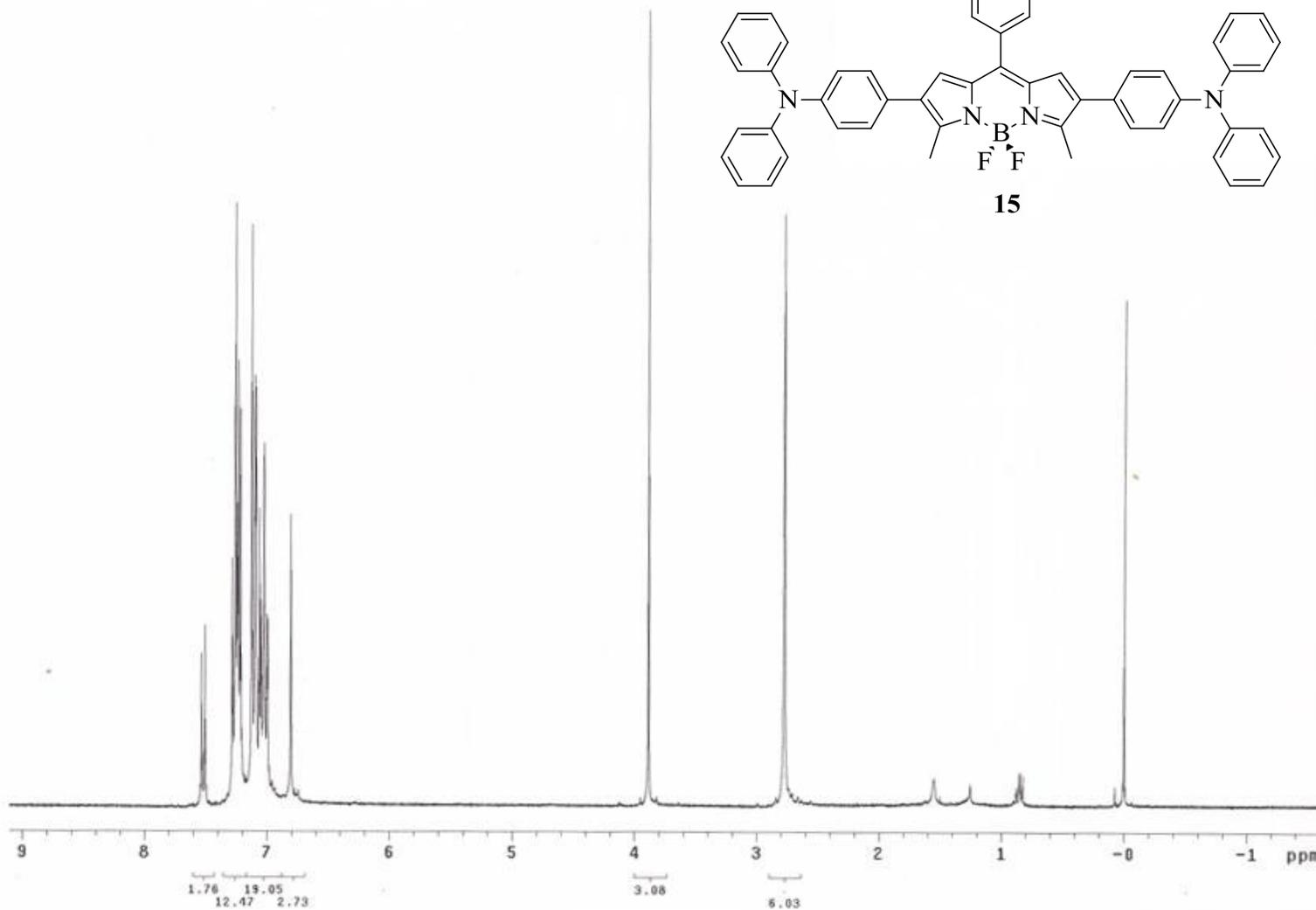
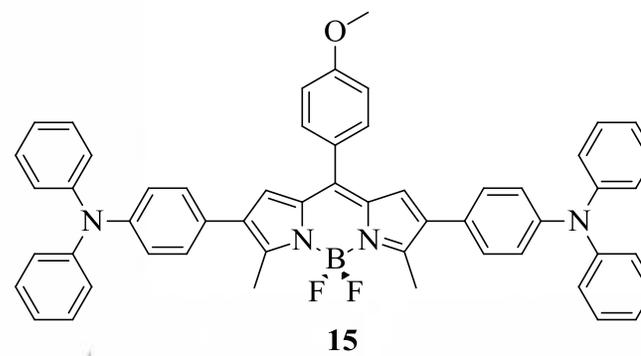


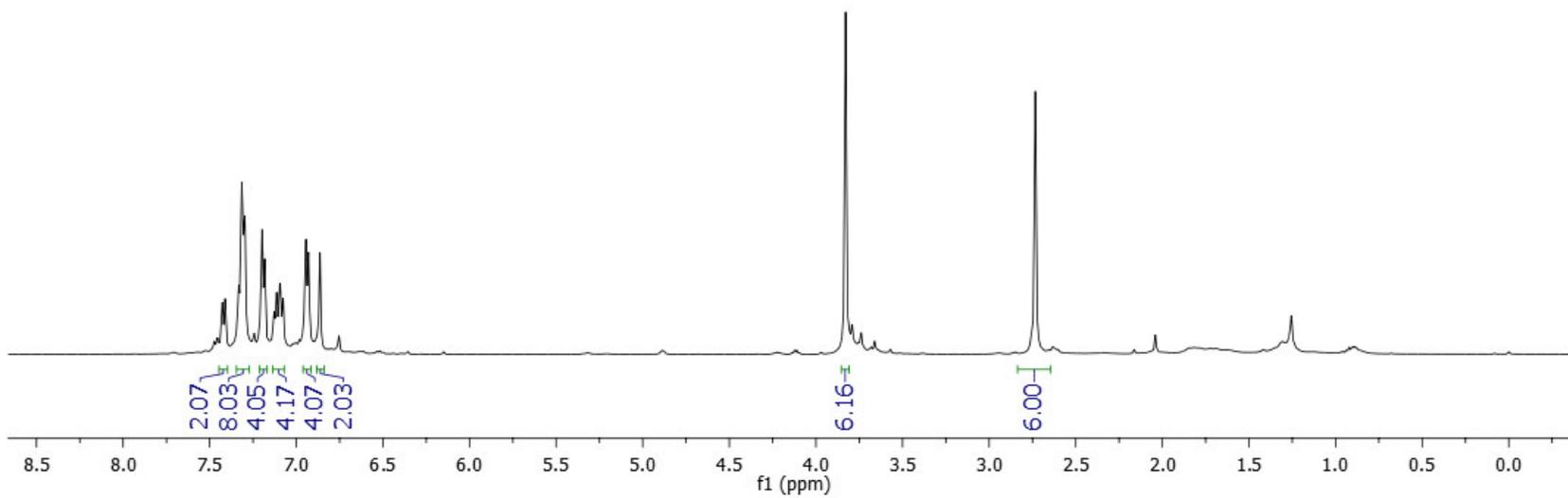
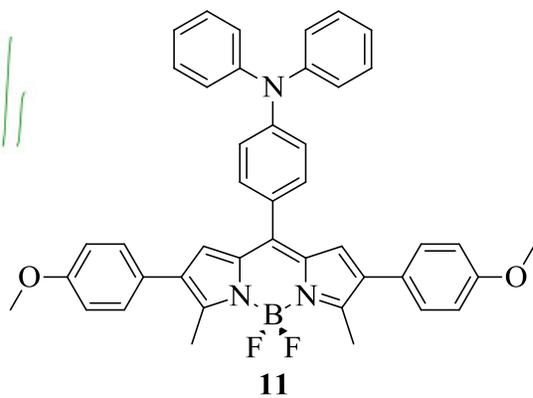
8pMeOfenBDPDiMe2,6bisgMeOfen11
Pulse Sequence: s2pu1

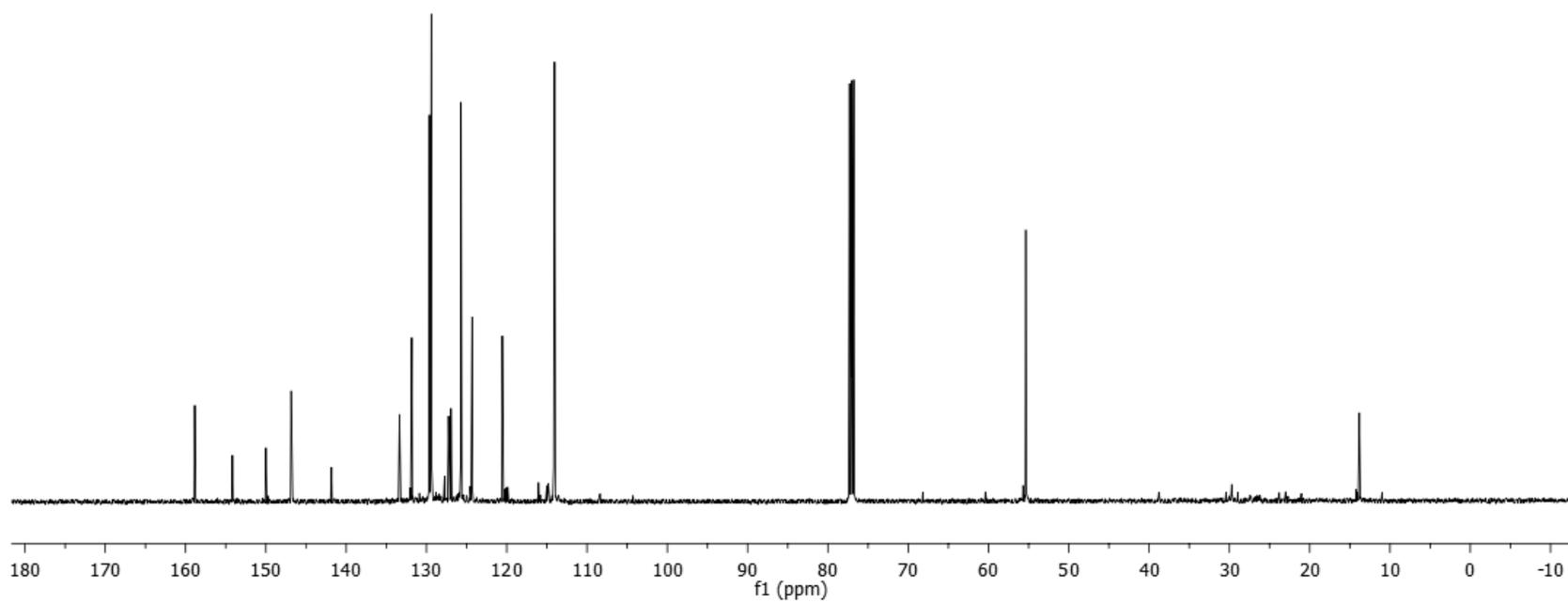
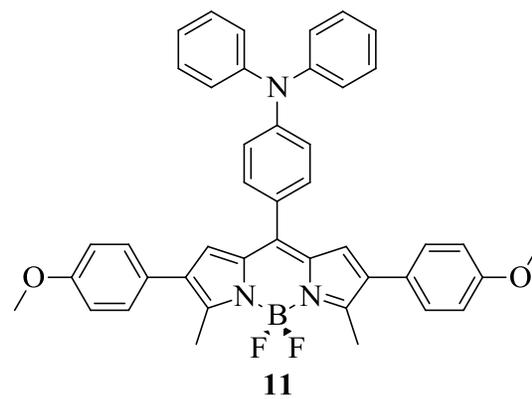


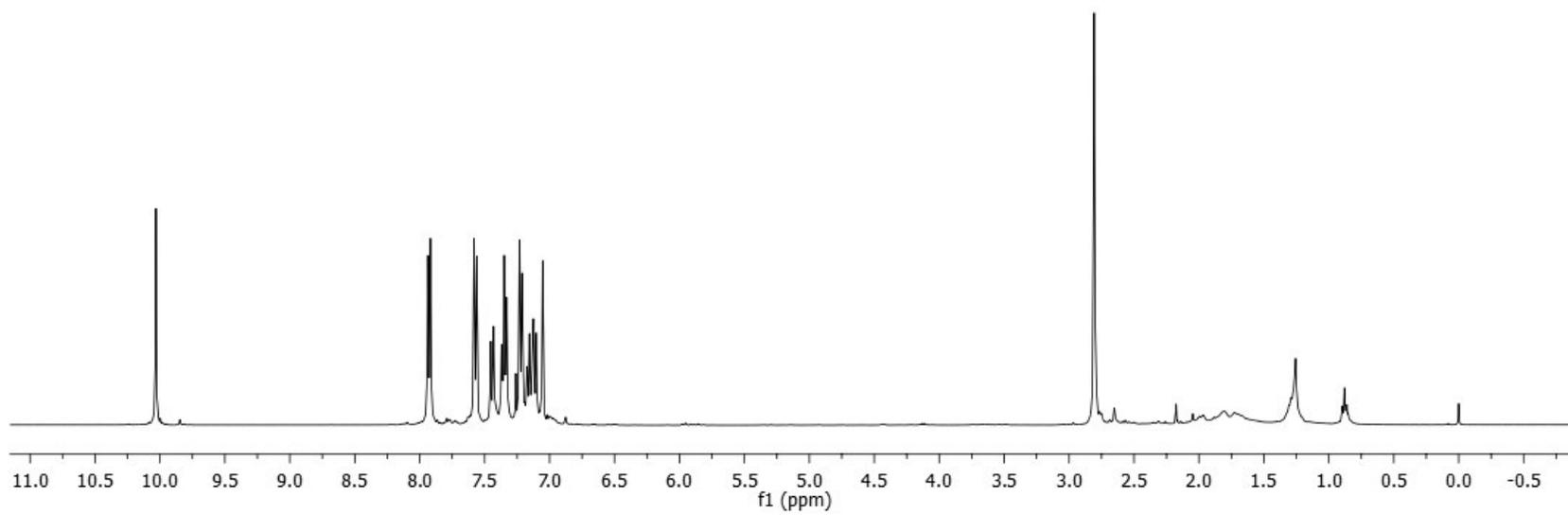
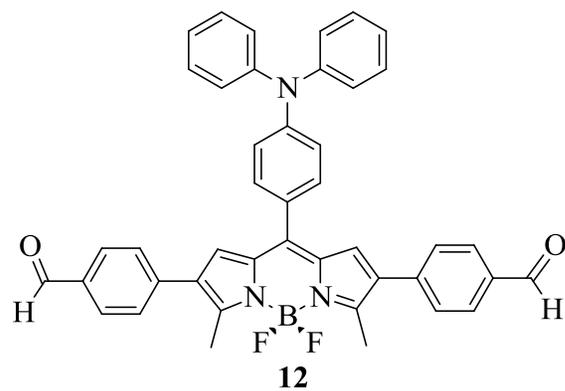
8pMeO-Ph-2,6Bis(dIPhNPH)-3,5DiMe-BDP

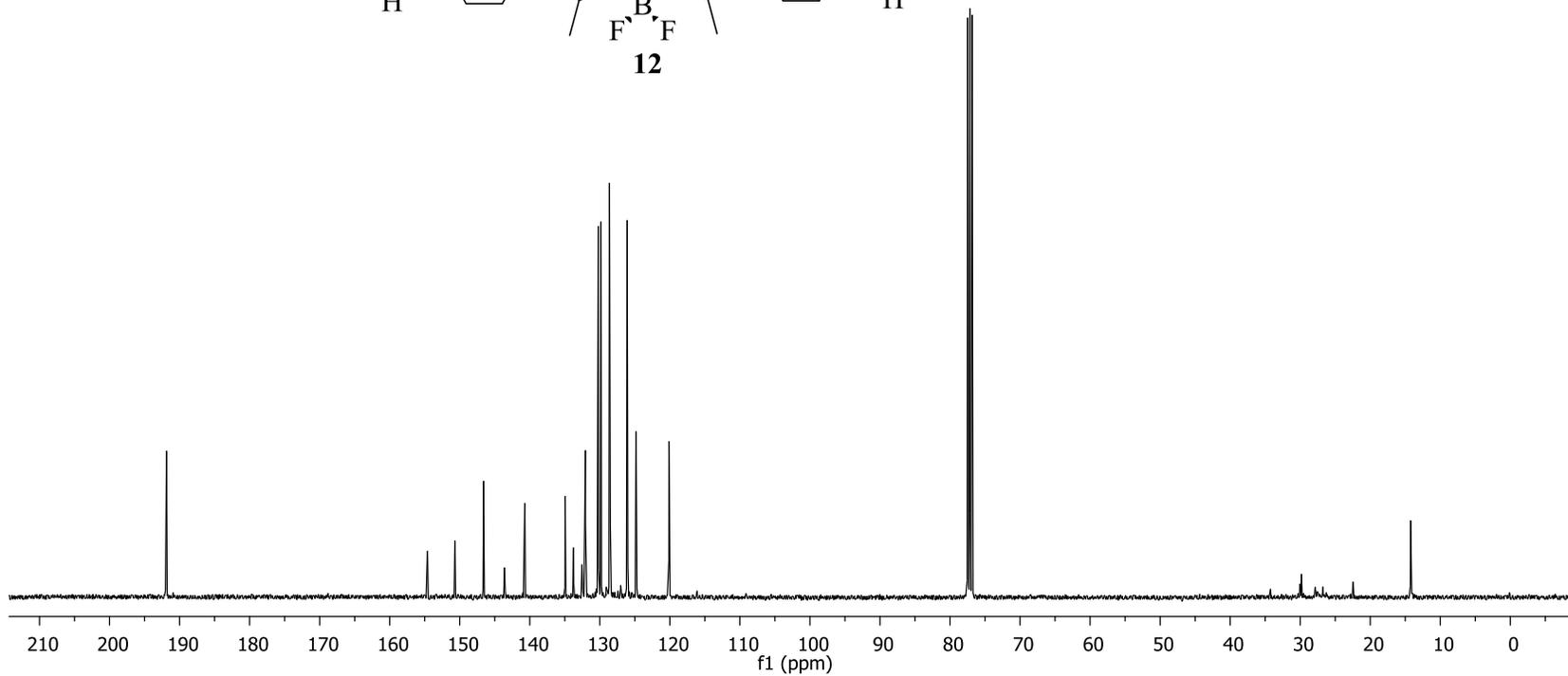
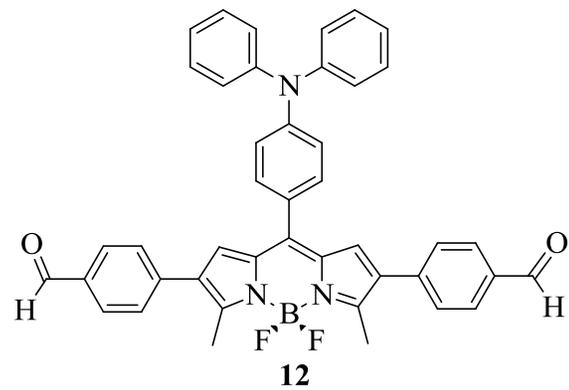
Pulse Sequence: s2pu1

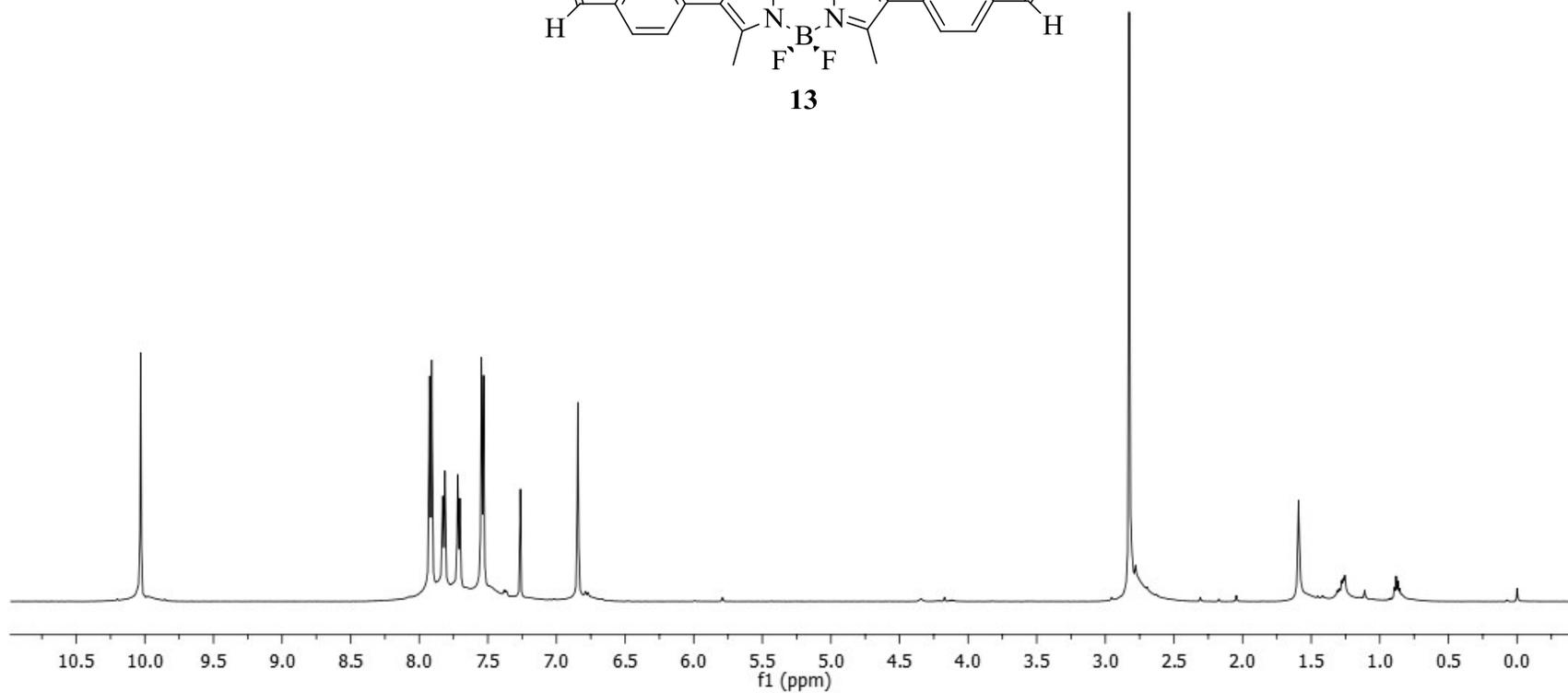
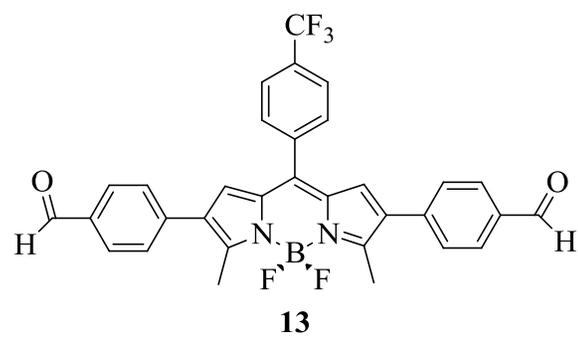


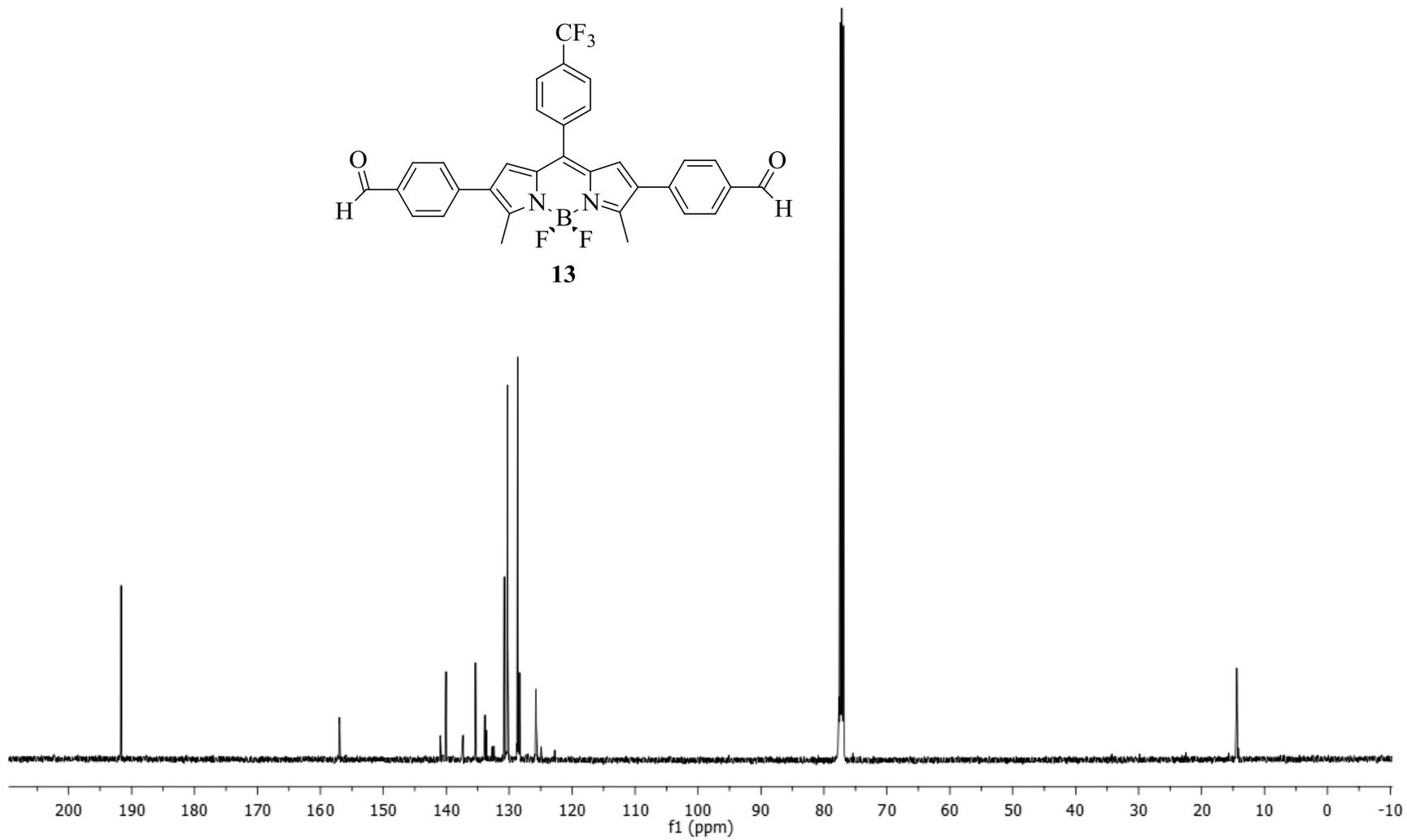
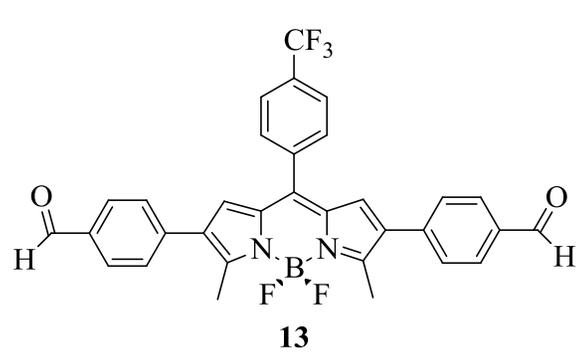






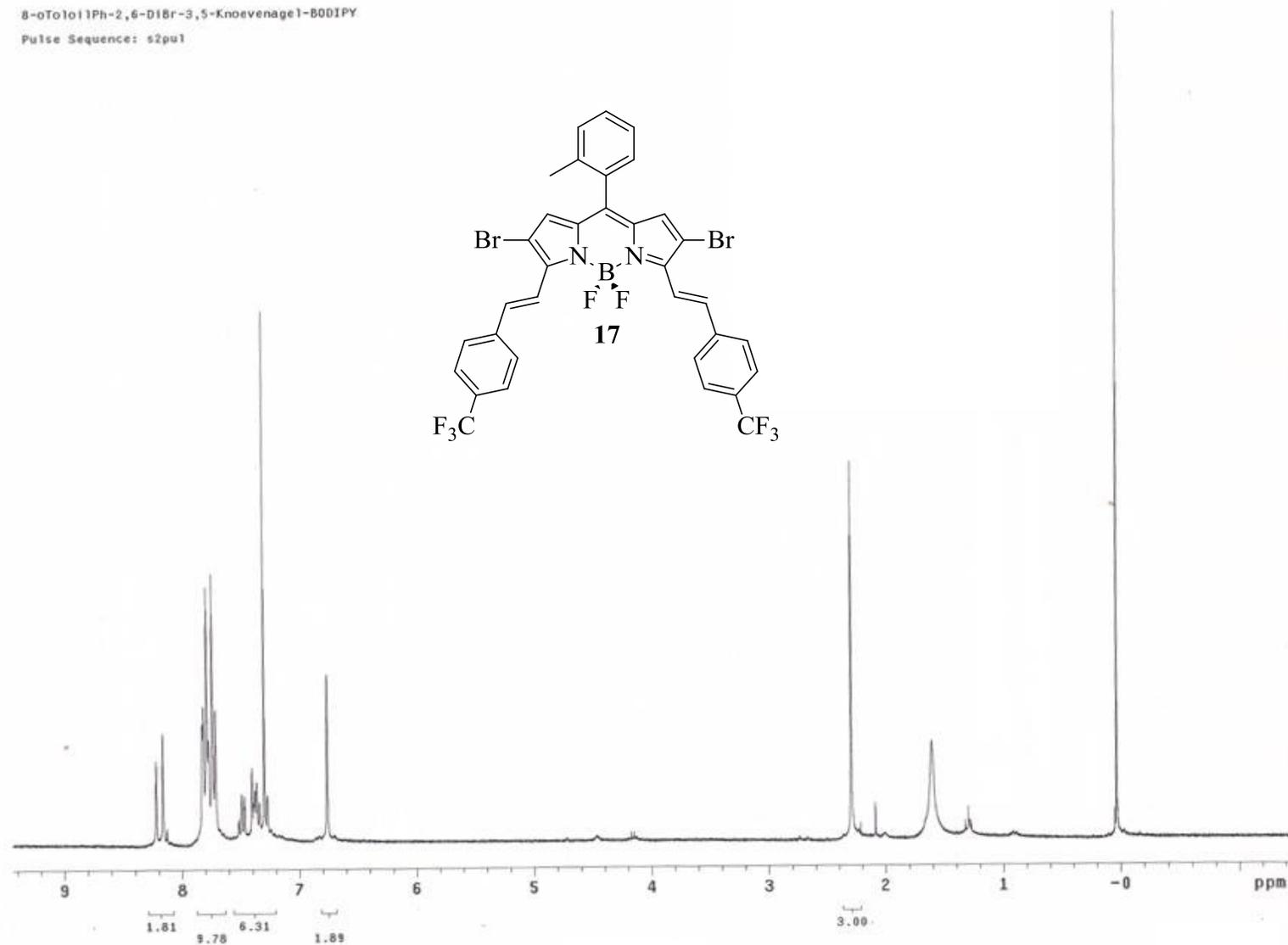
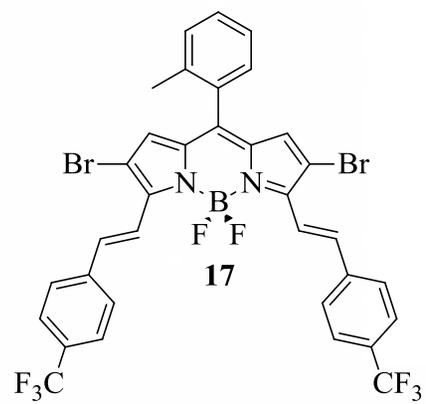


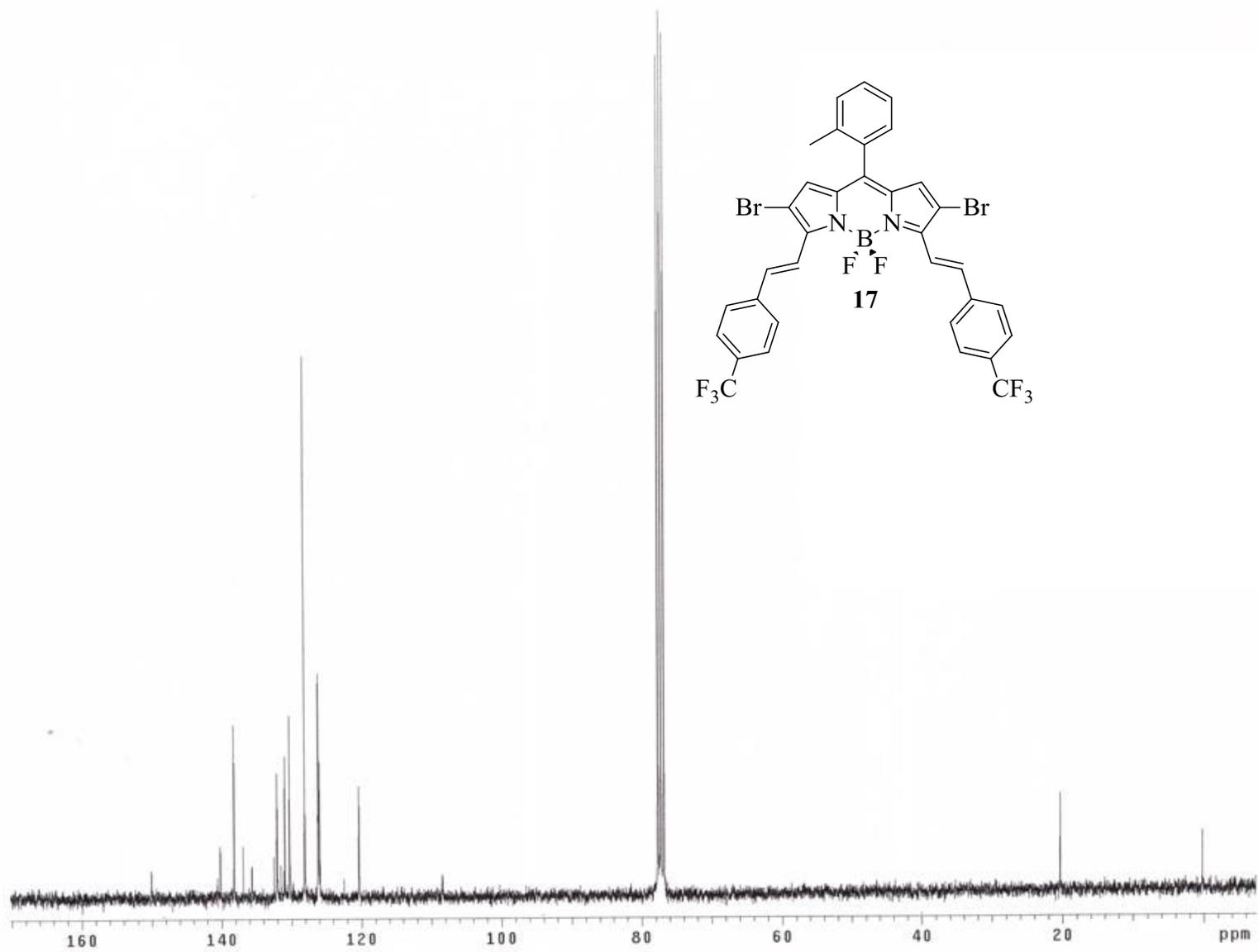


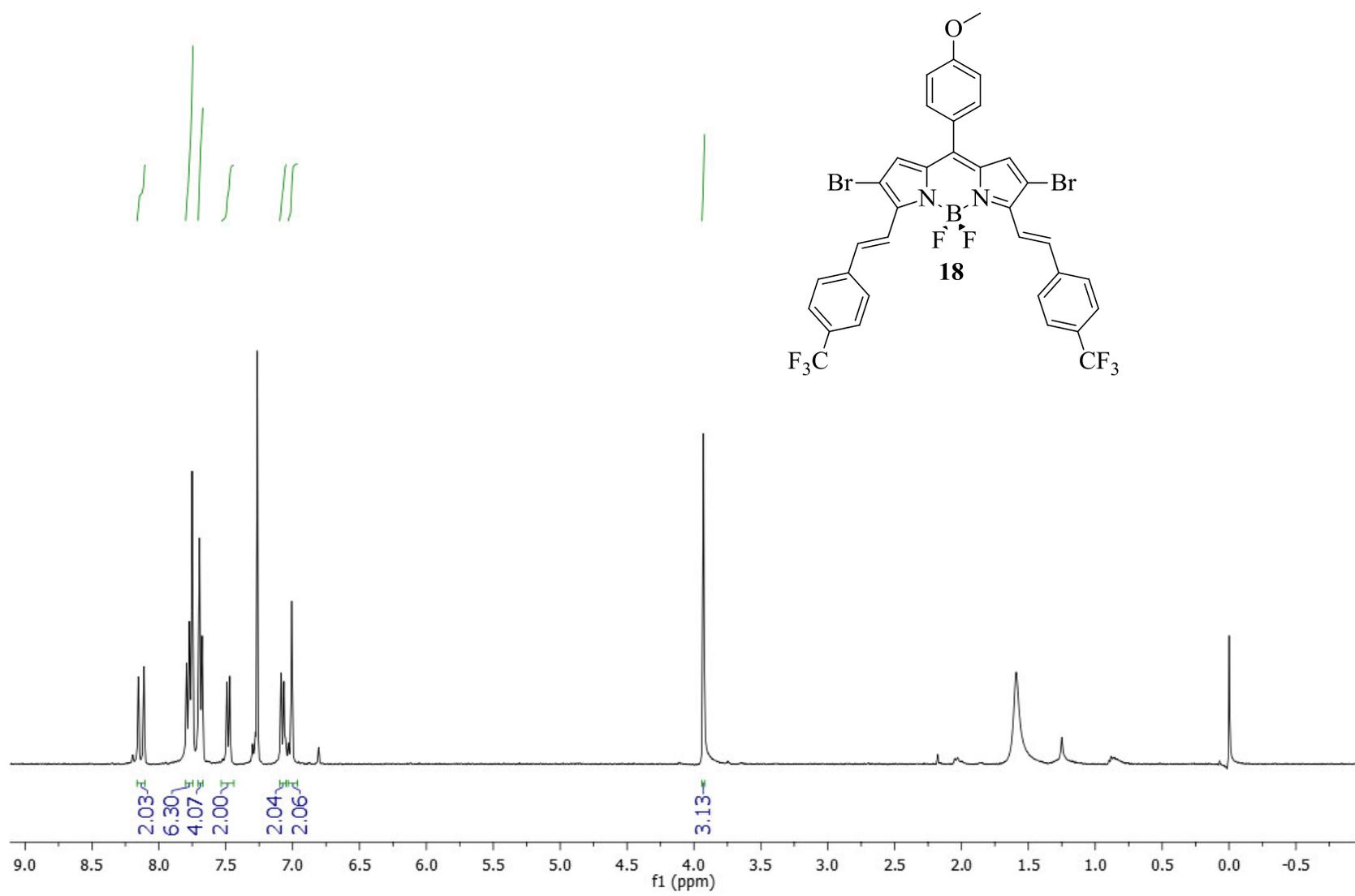


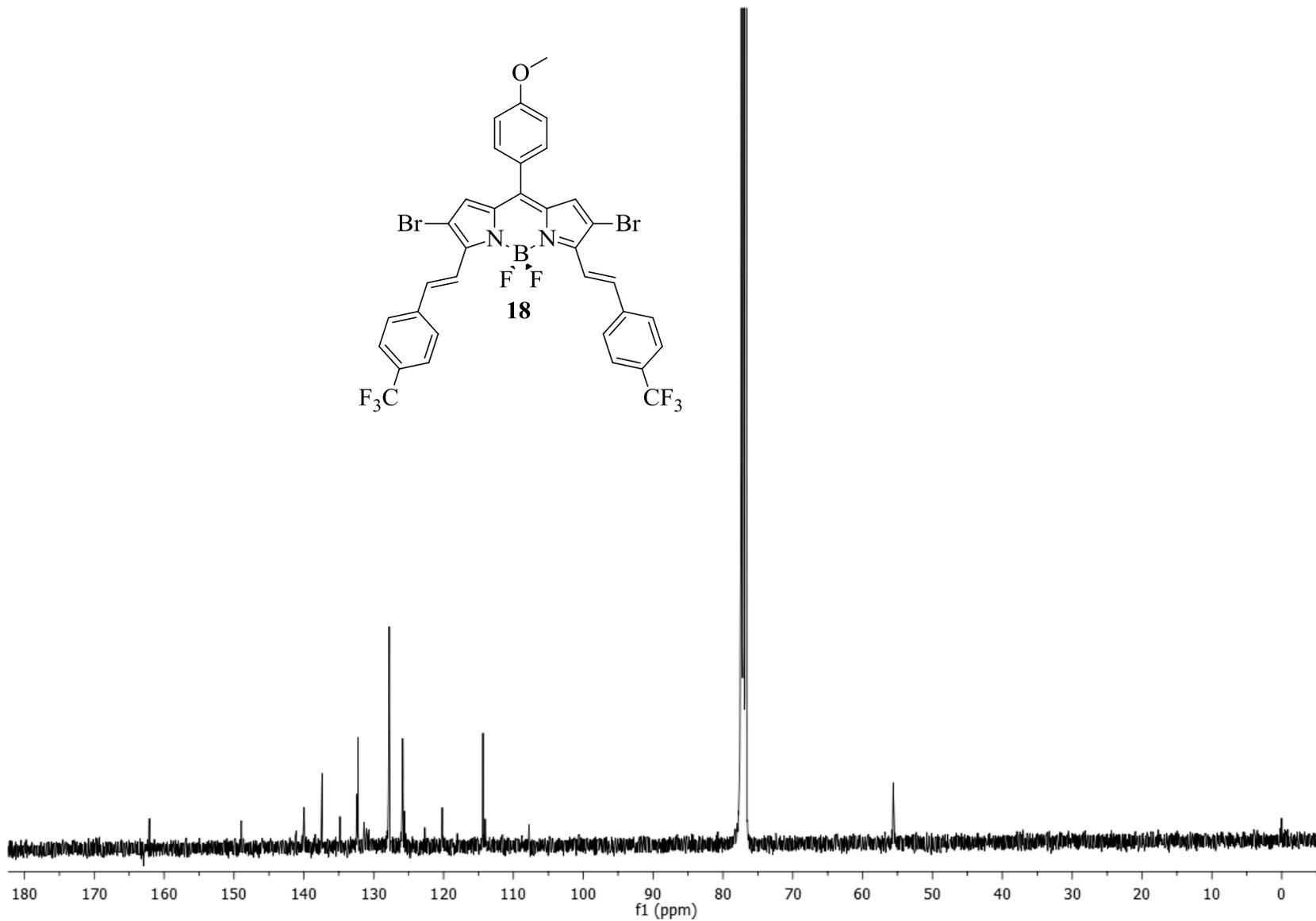
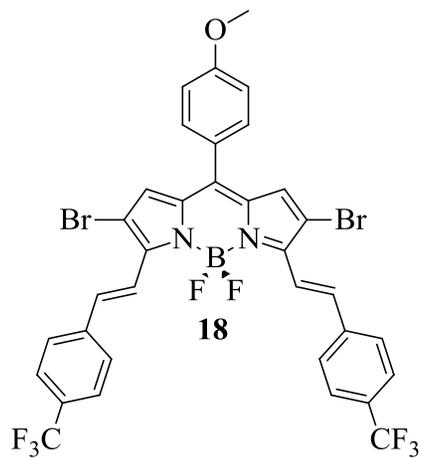
8-oTolol1Ph-2,6-D1Br-3,5-Knoevenagel-BOOIPY

Pulse Sequence: s2pu1

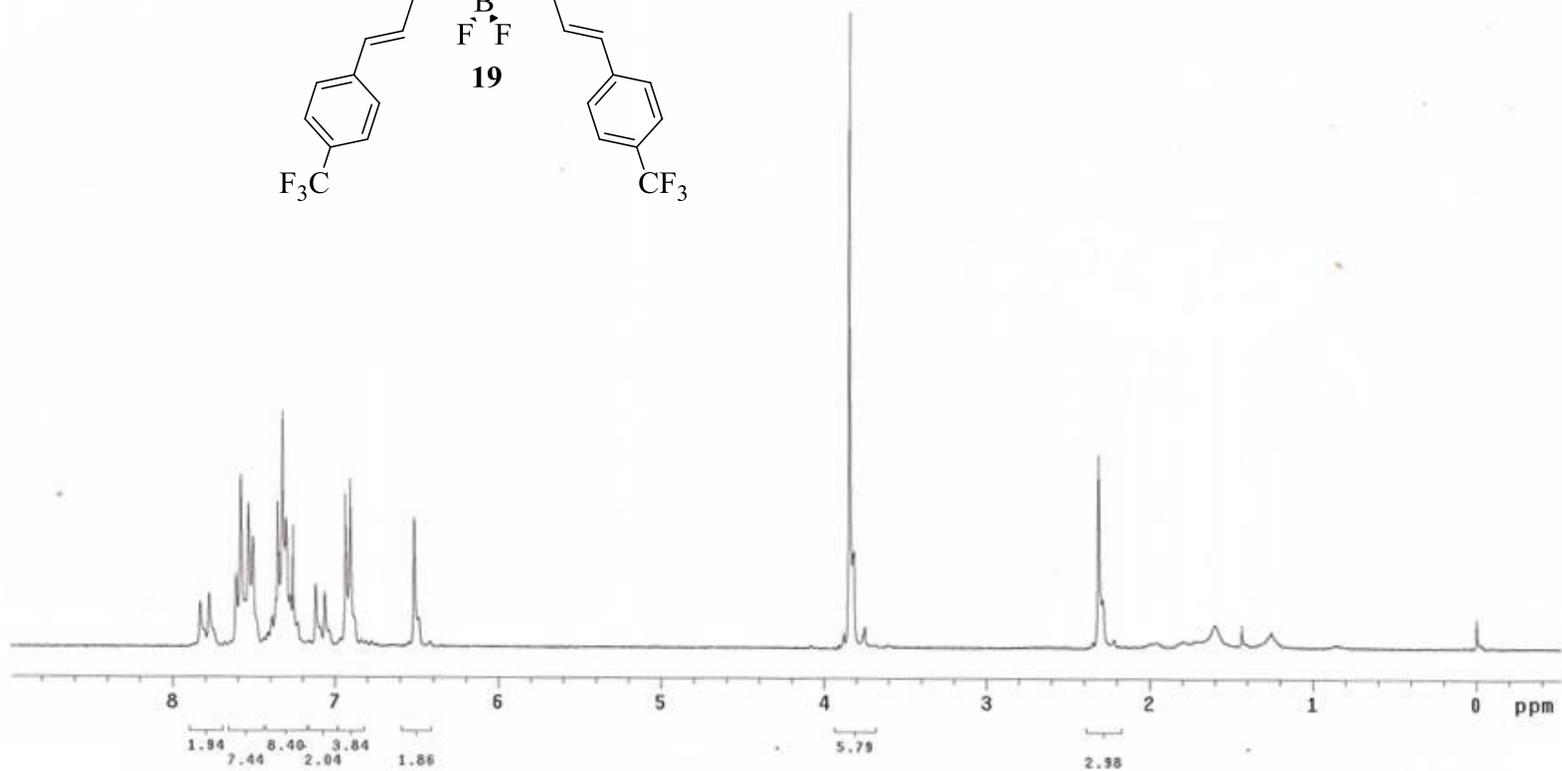
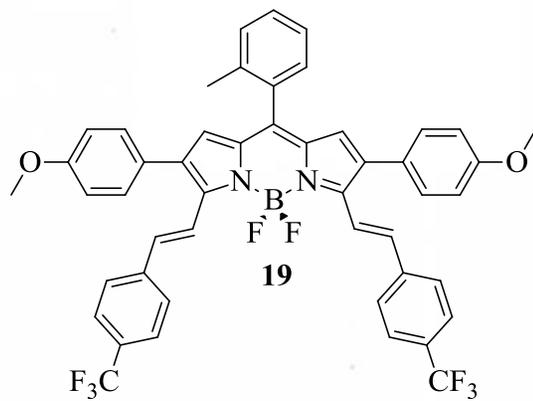




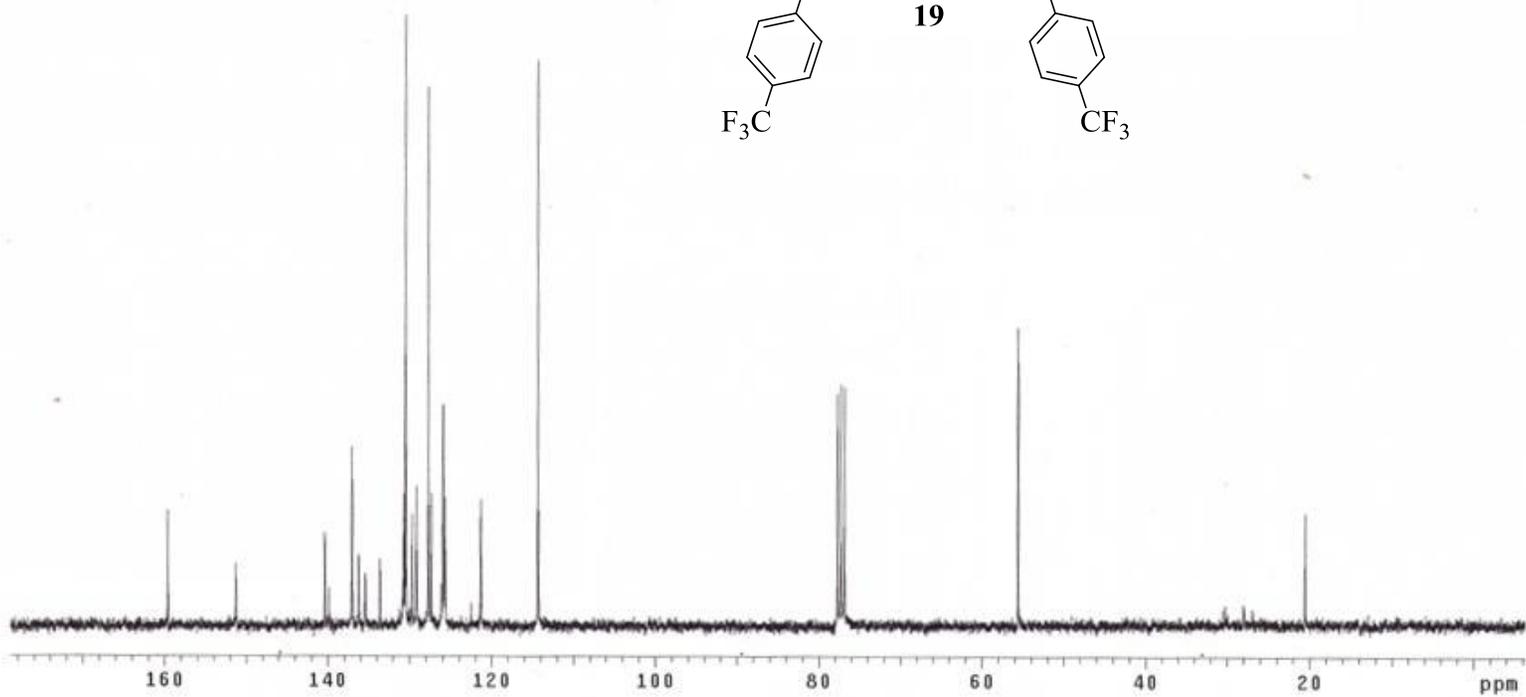
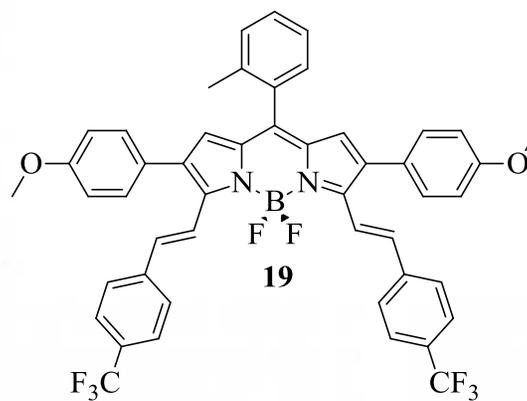




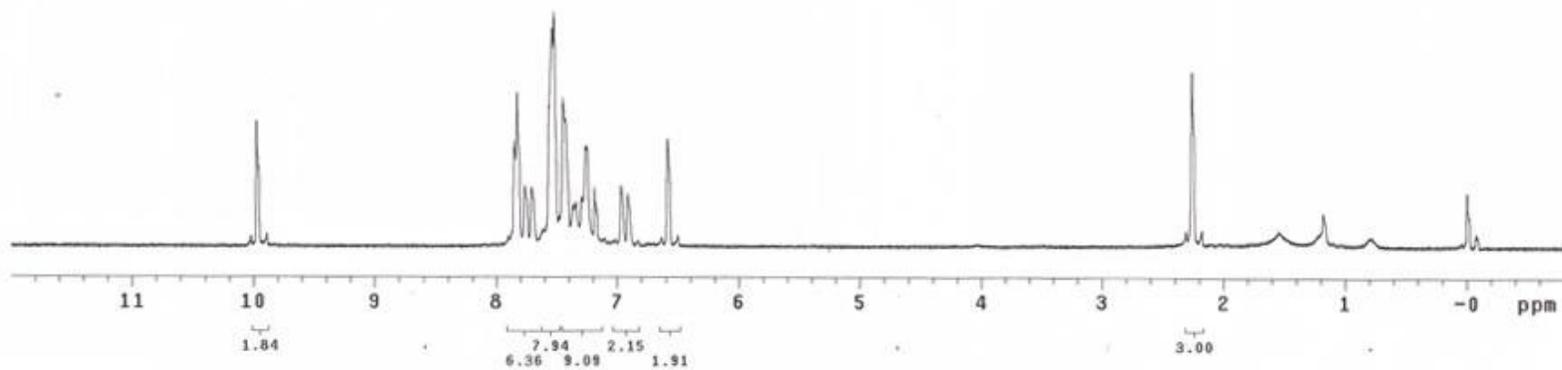
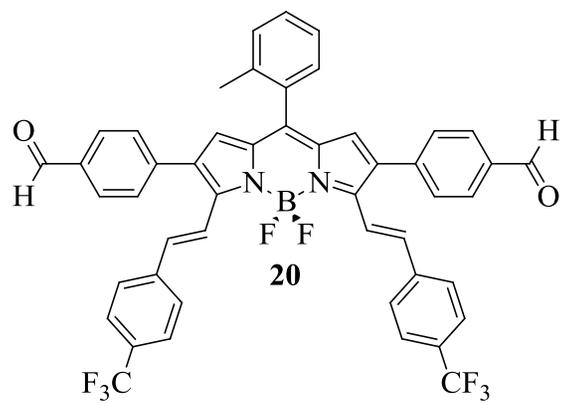
8oTo111Ph-2,6-pMe0Ph-Knoevenagelk
Pulse Sequence: s2pu1



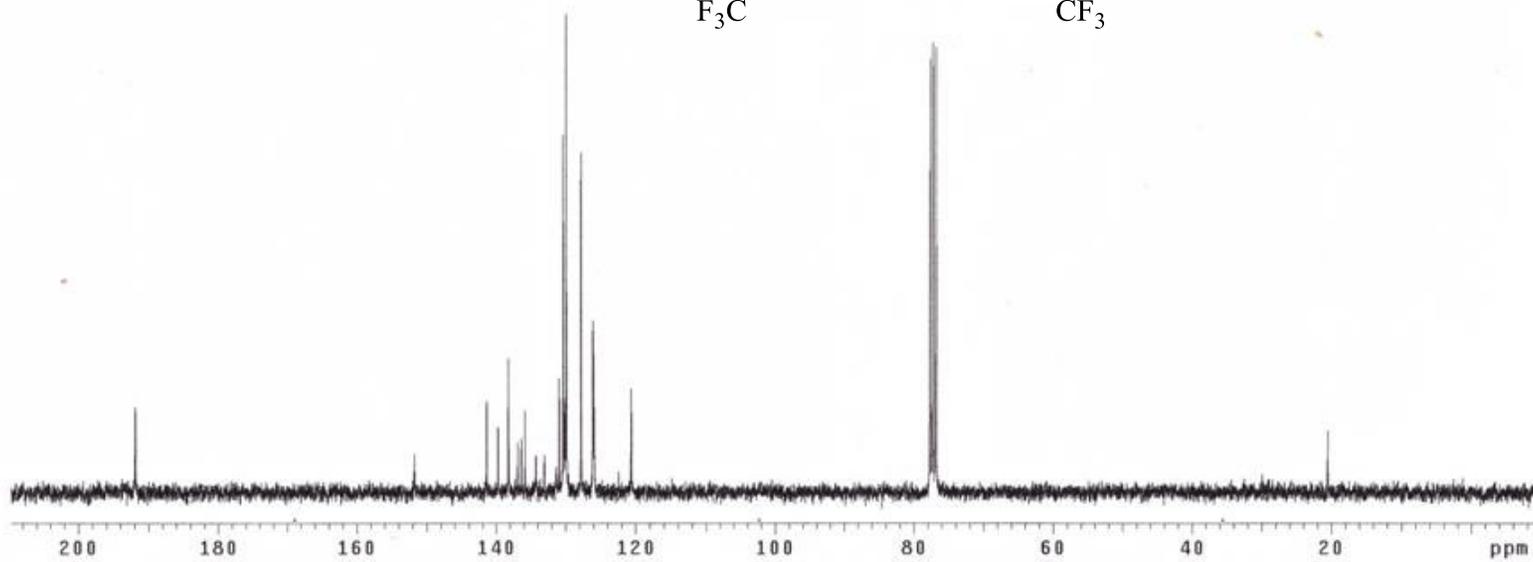
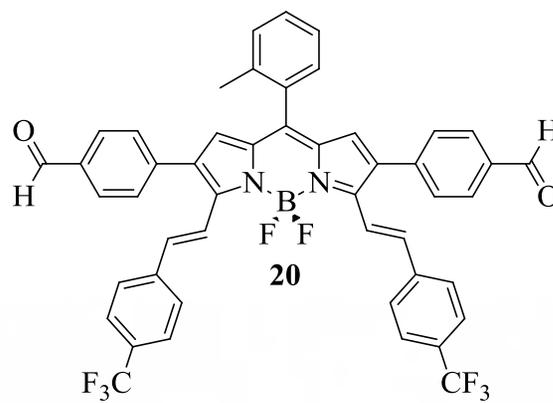
oTol11Ph-2,6-pMeOPh-3,5-Knoevenage1
Pulse Sequence: s2pu1



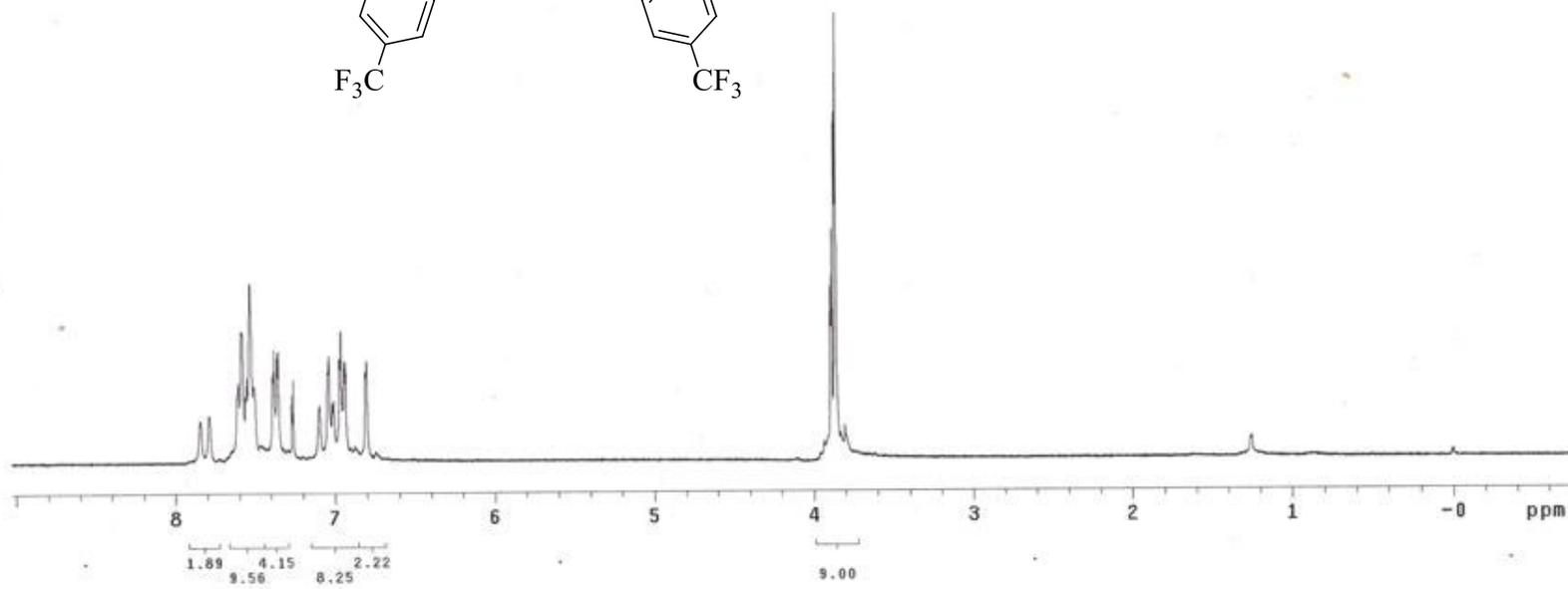
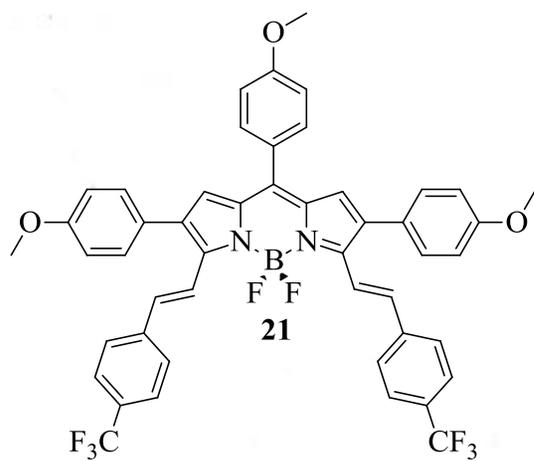
8oTol11-2,6-DipForm11-3,5 Knoeve
Pulse Sequence: s2pu1



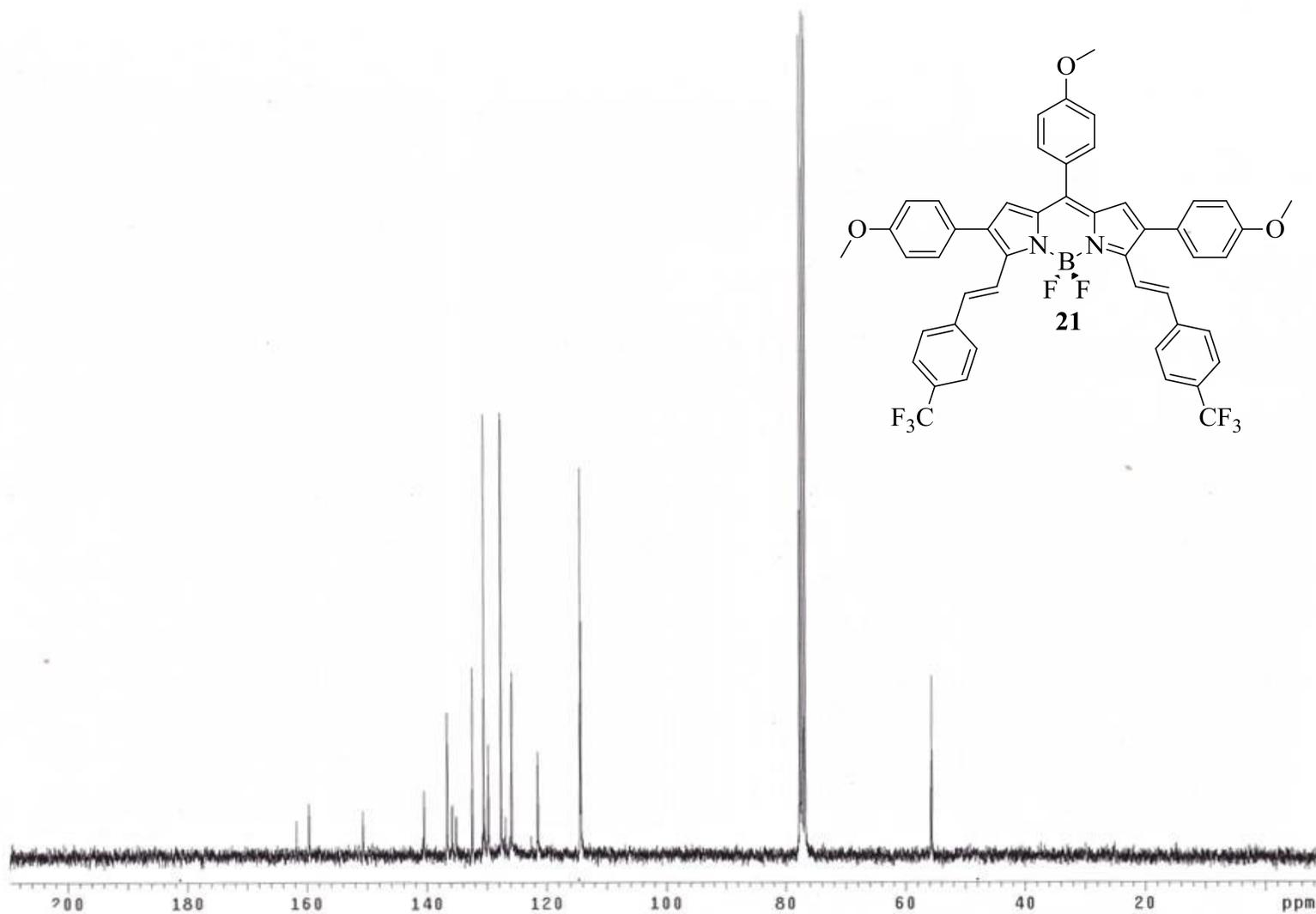
8-oT0111-2,6pForm11-3,5Knoevenage1
Pulse Sequence: s2pu1

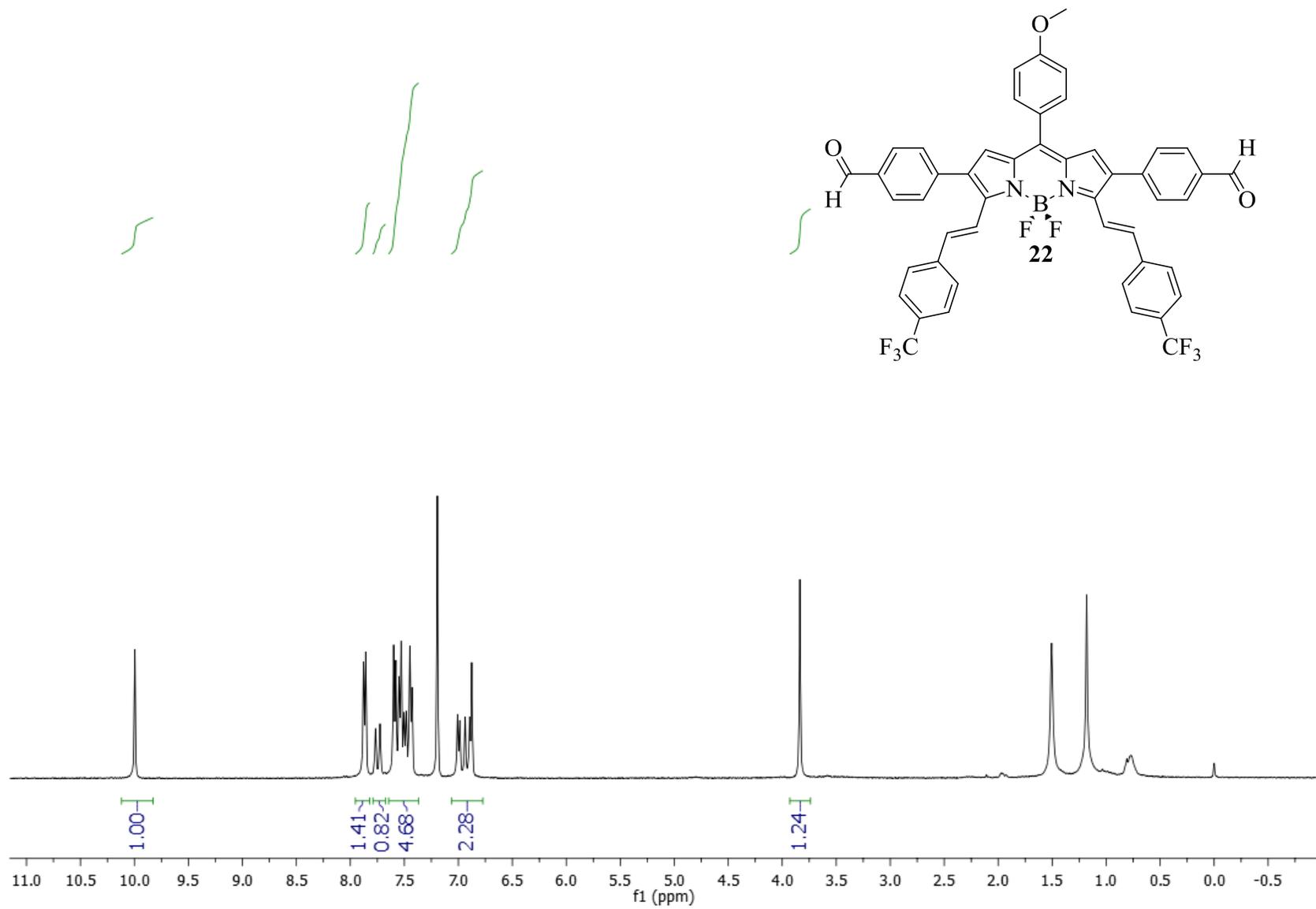


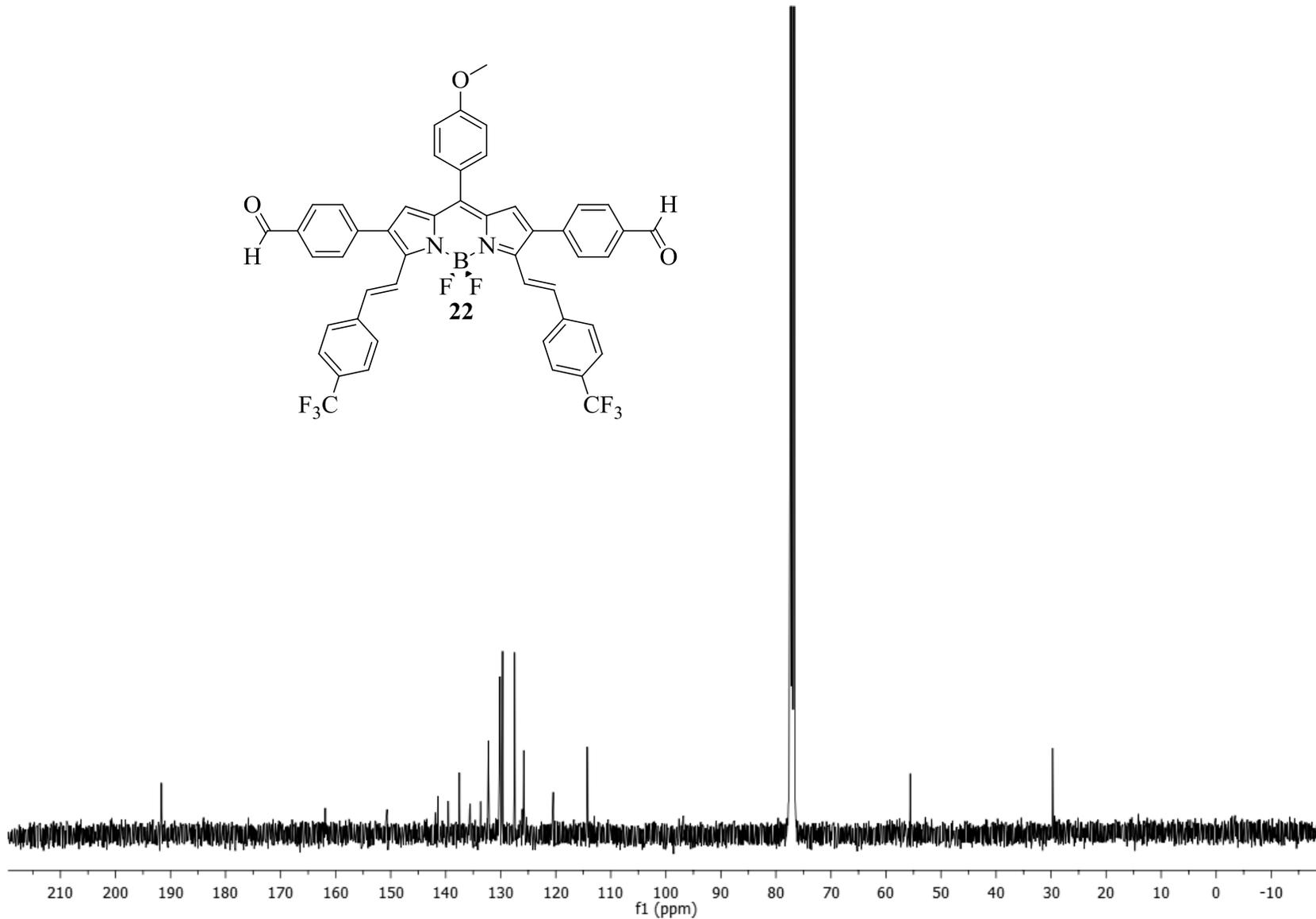
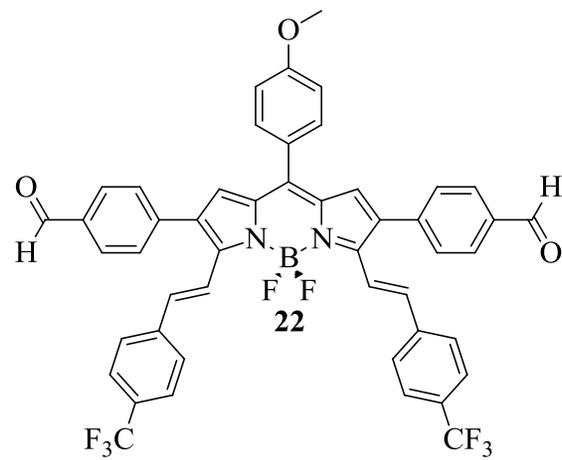
8pMe0Ph26pMe0Ph35Knoevenage1
Pulse Sequence: s2pu1

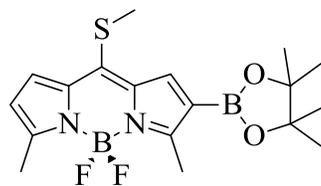


8-pMeOPh-2,6-pMeOPh-3,5Knoevenagel
Pulse Sequence: s2pu1

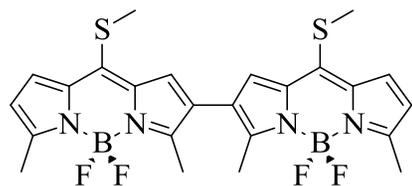




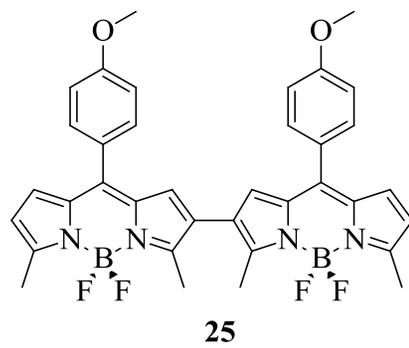


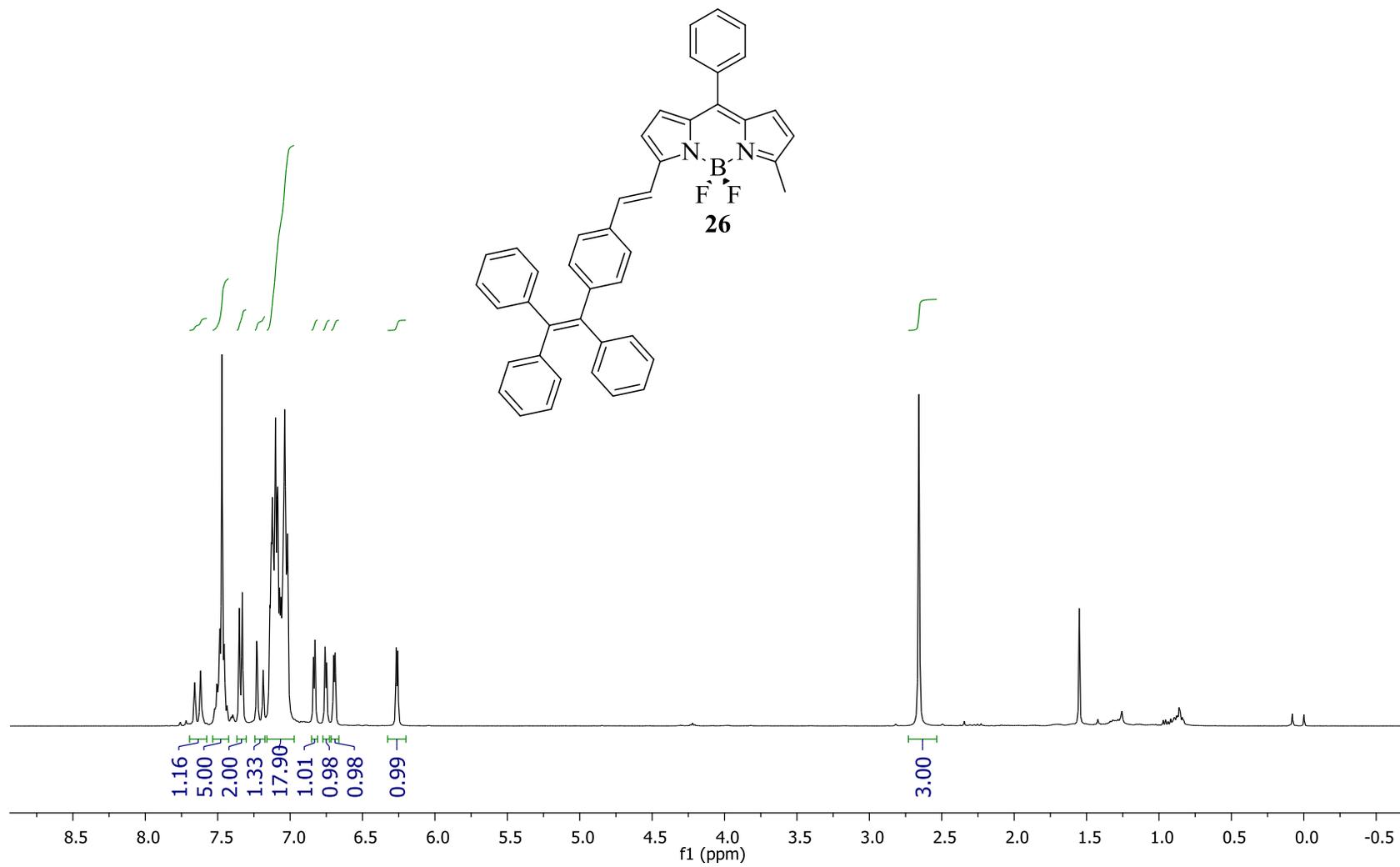


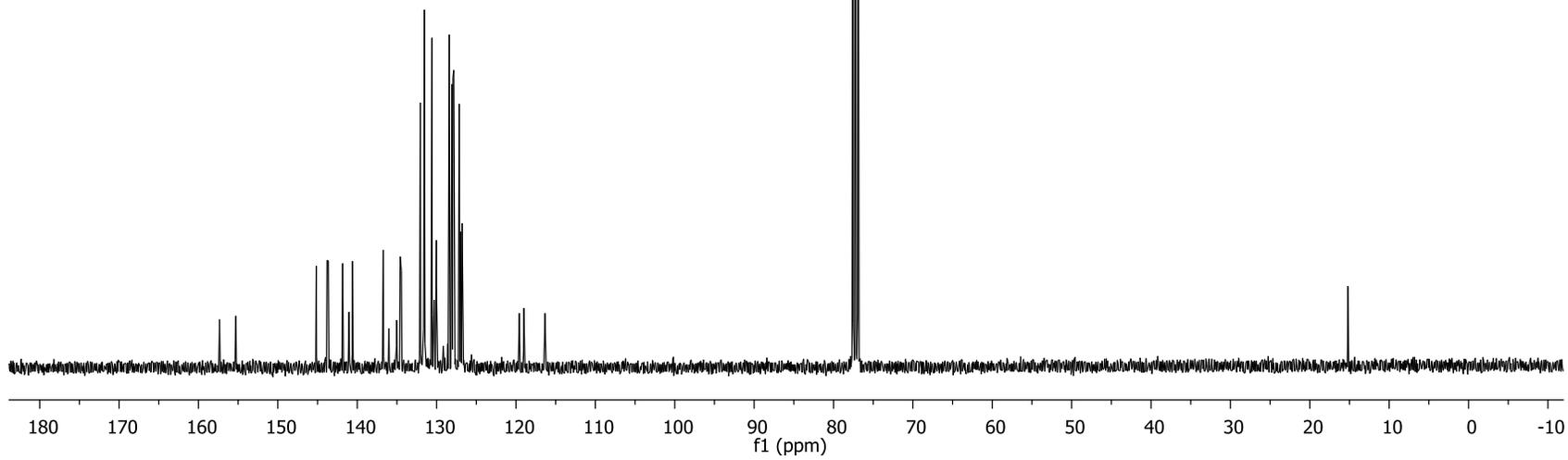
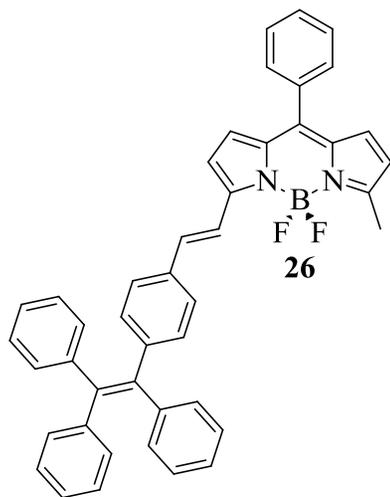
23

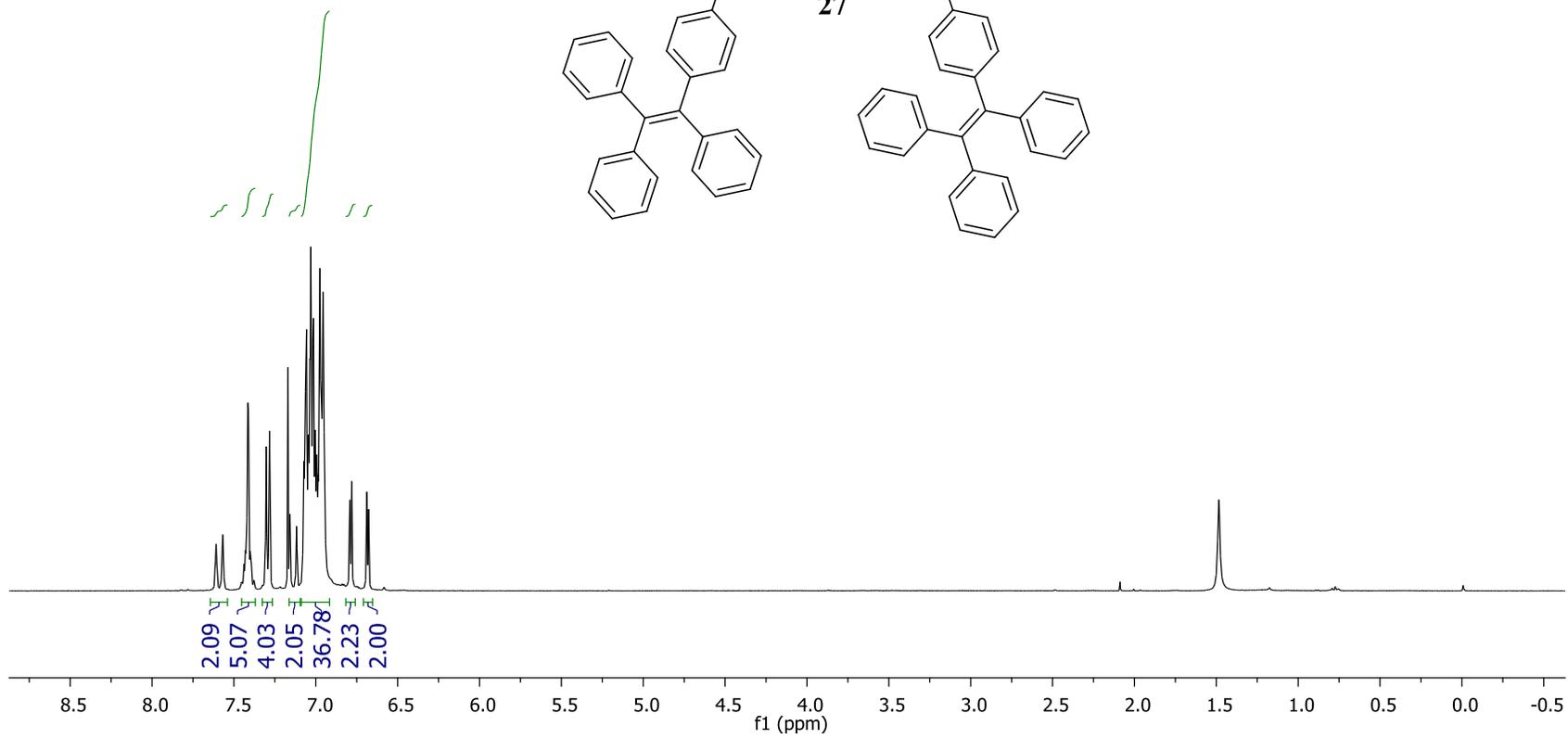
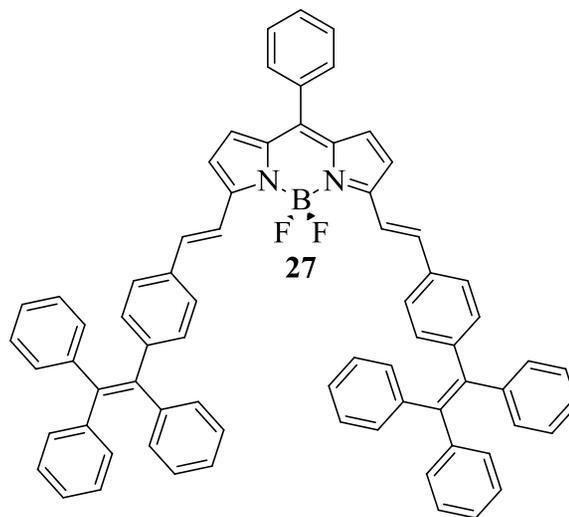


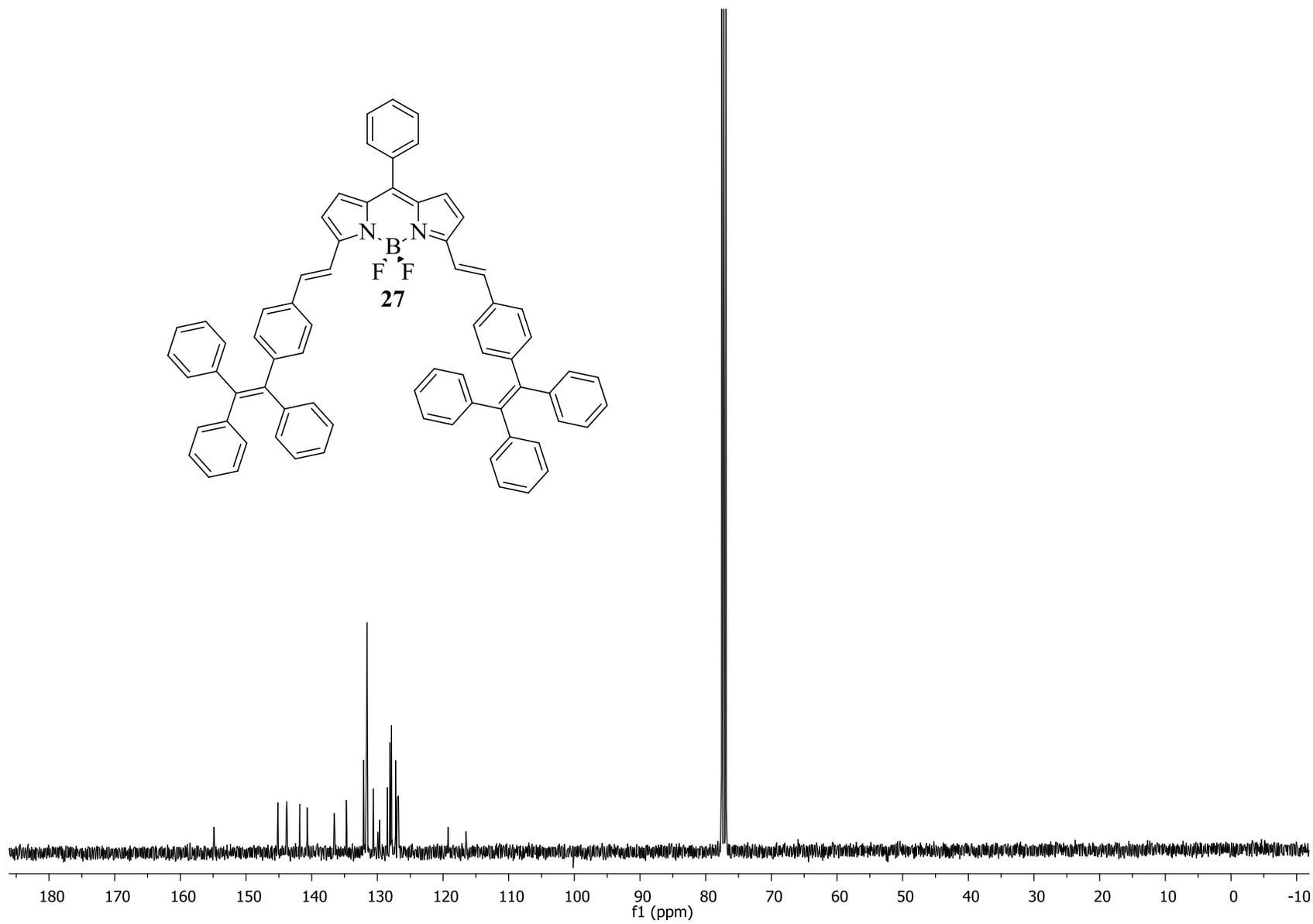
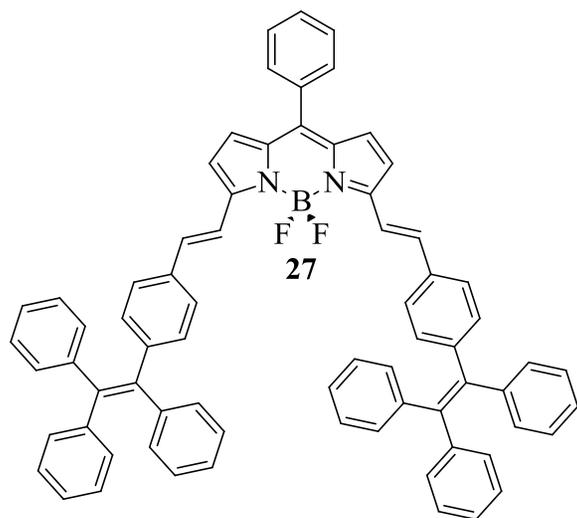
24

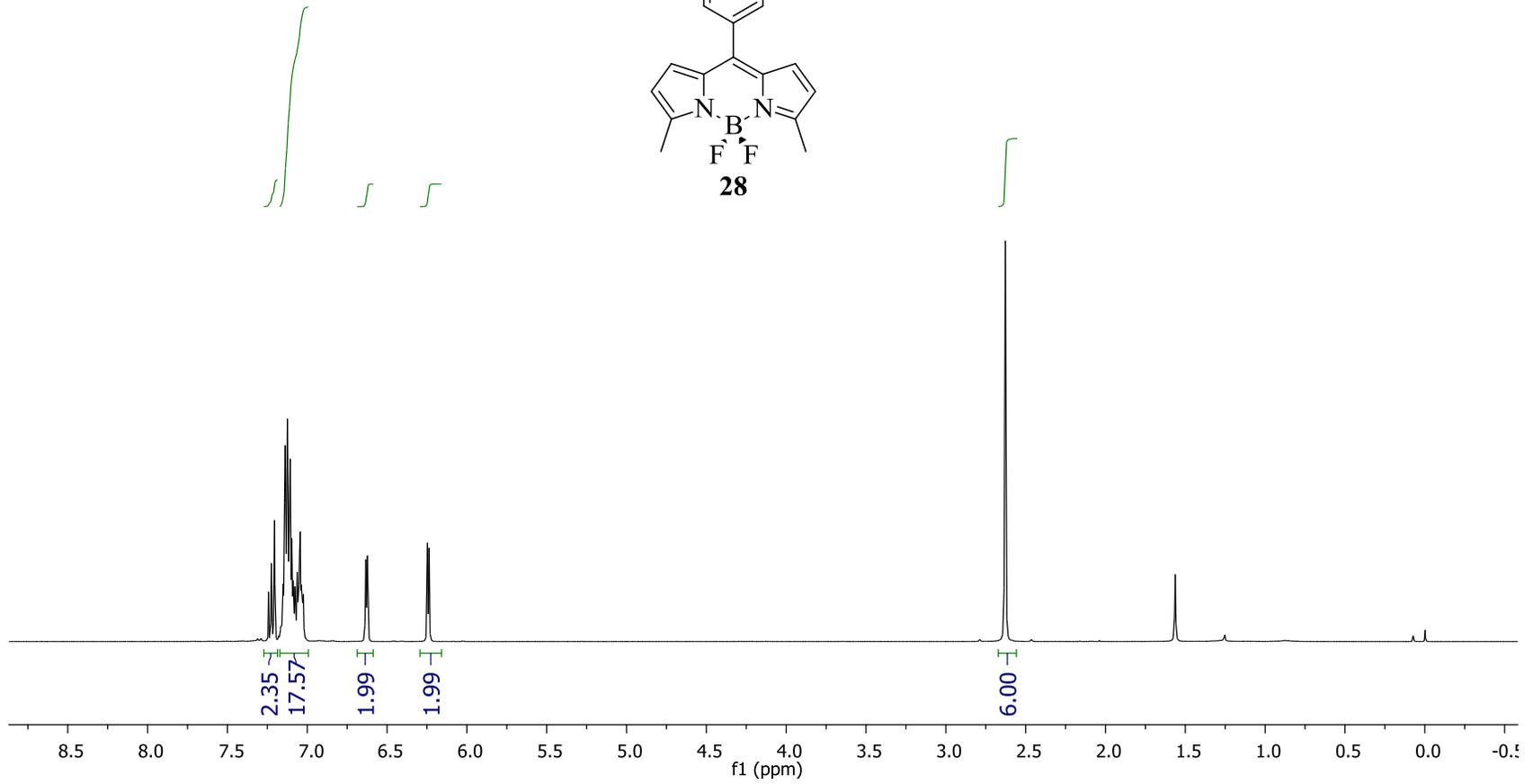
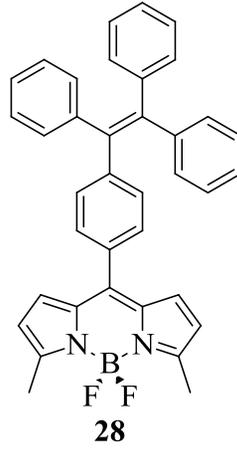


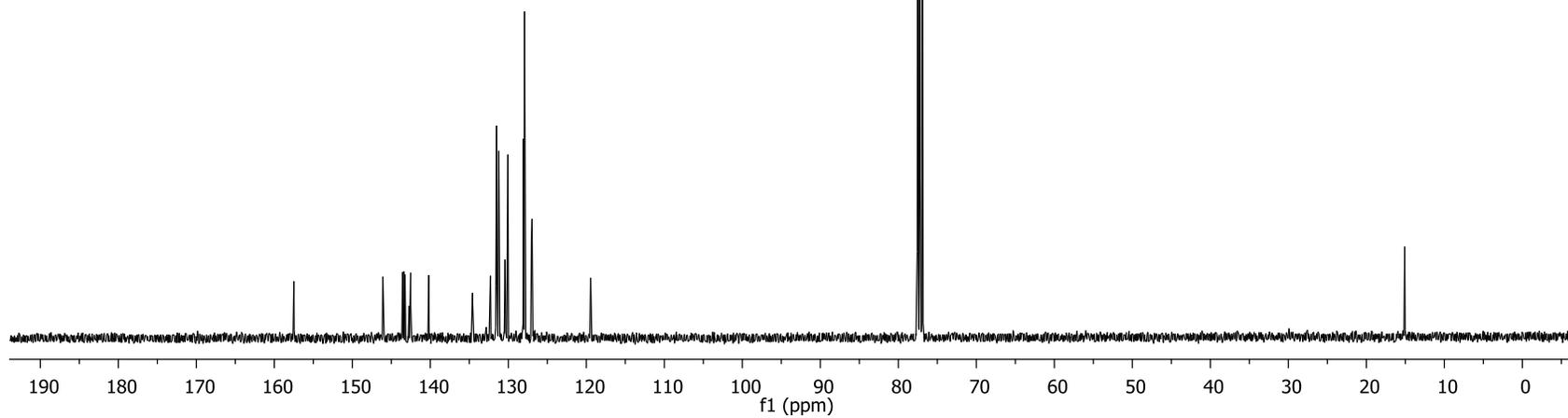
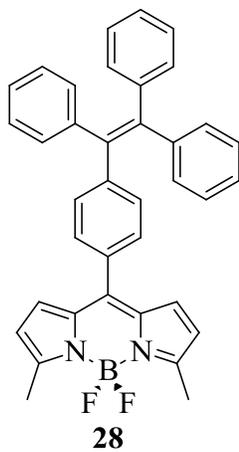


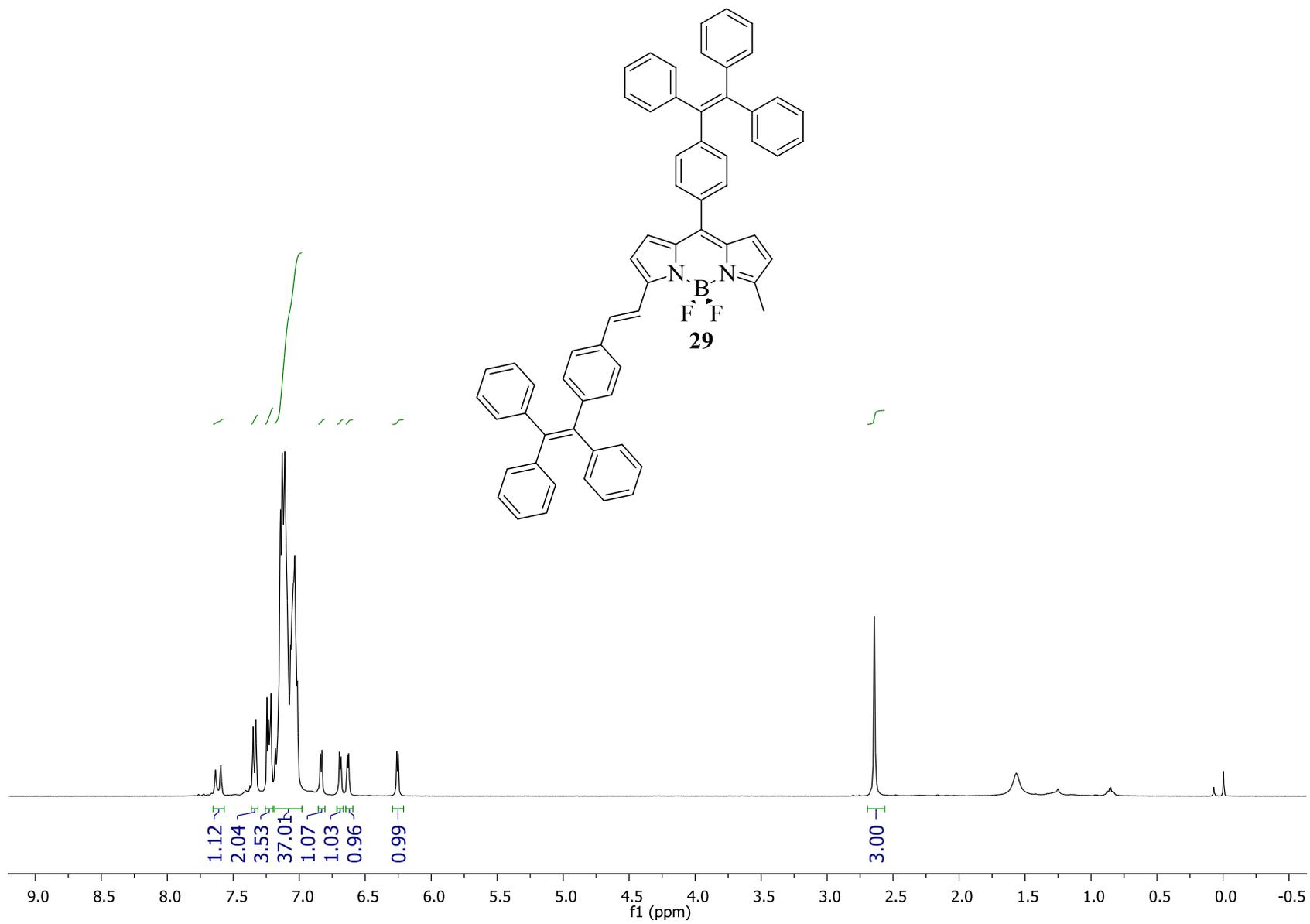


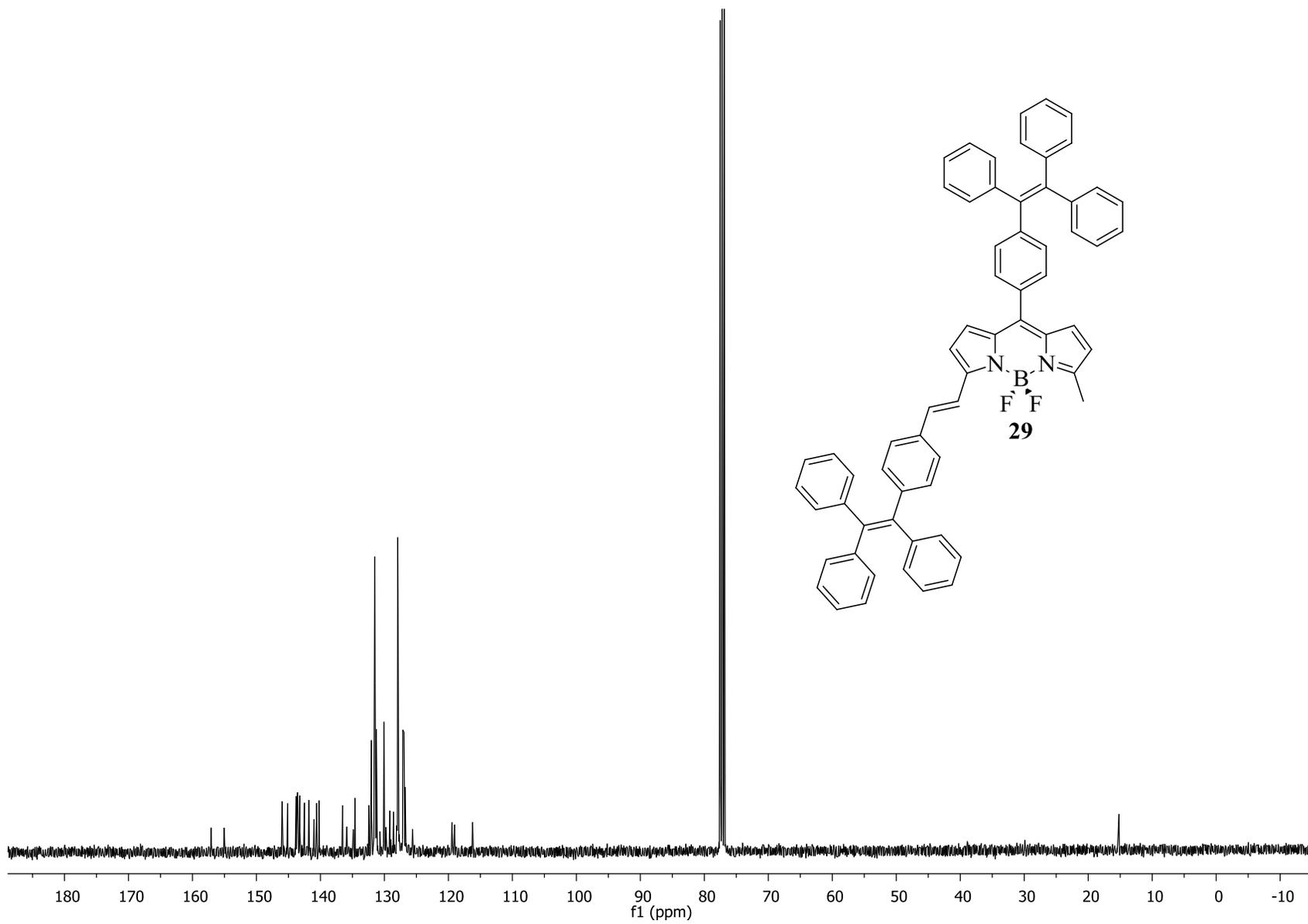


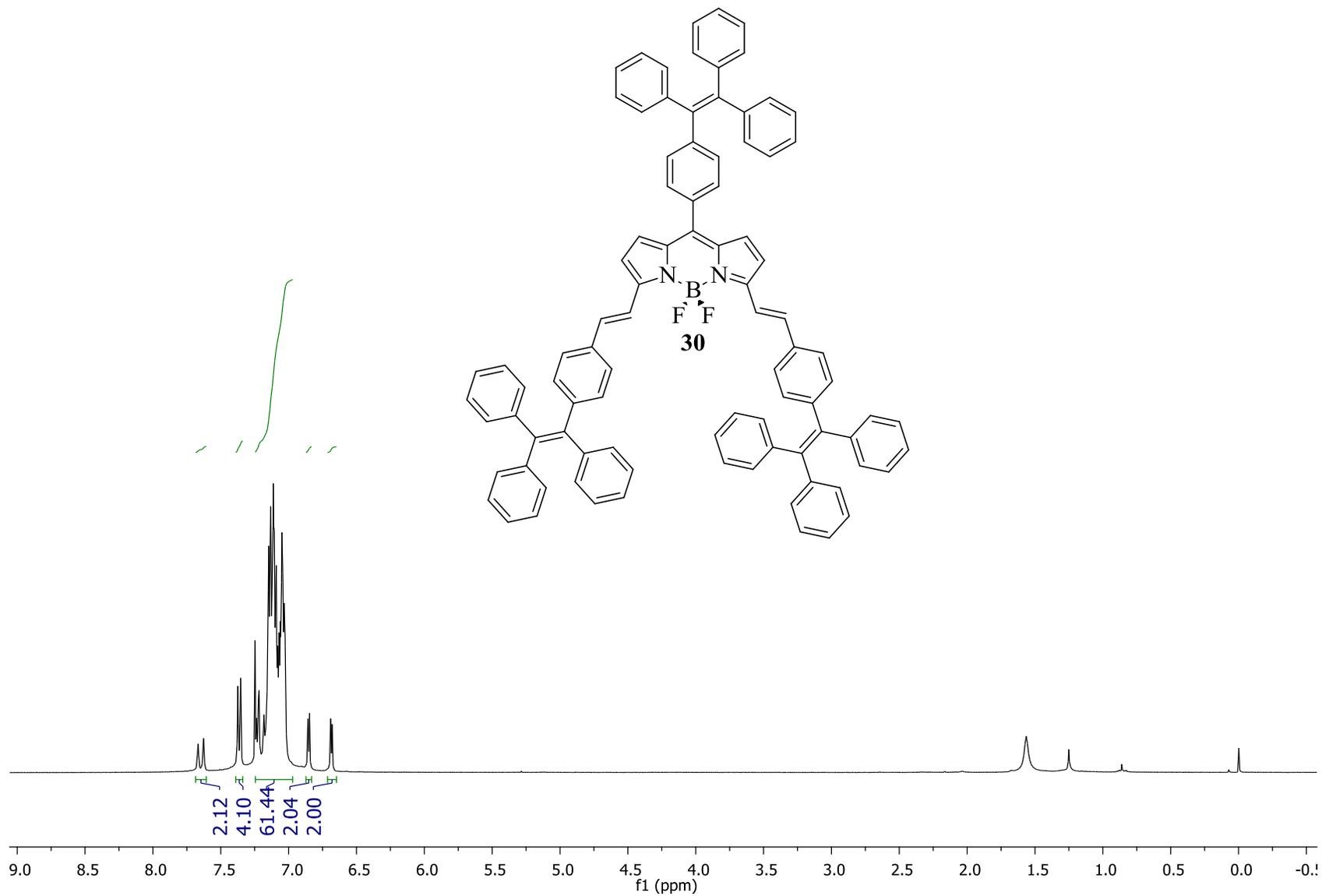


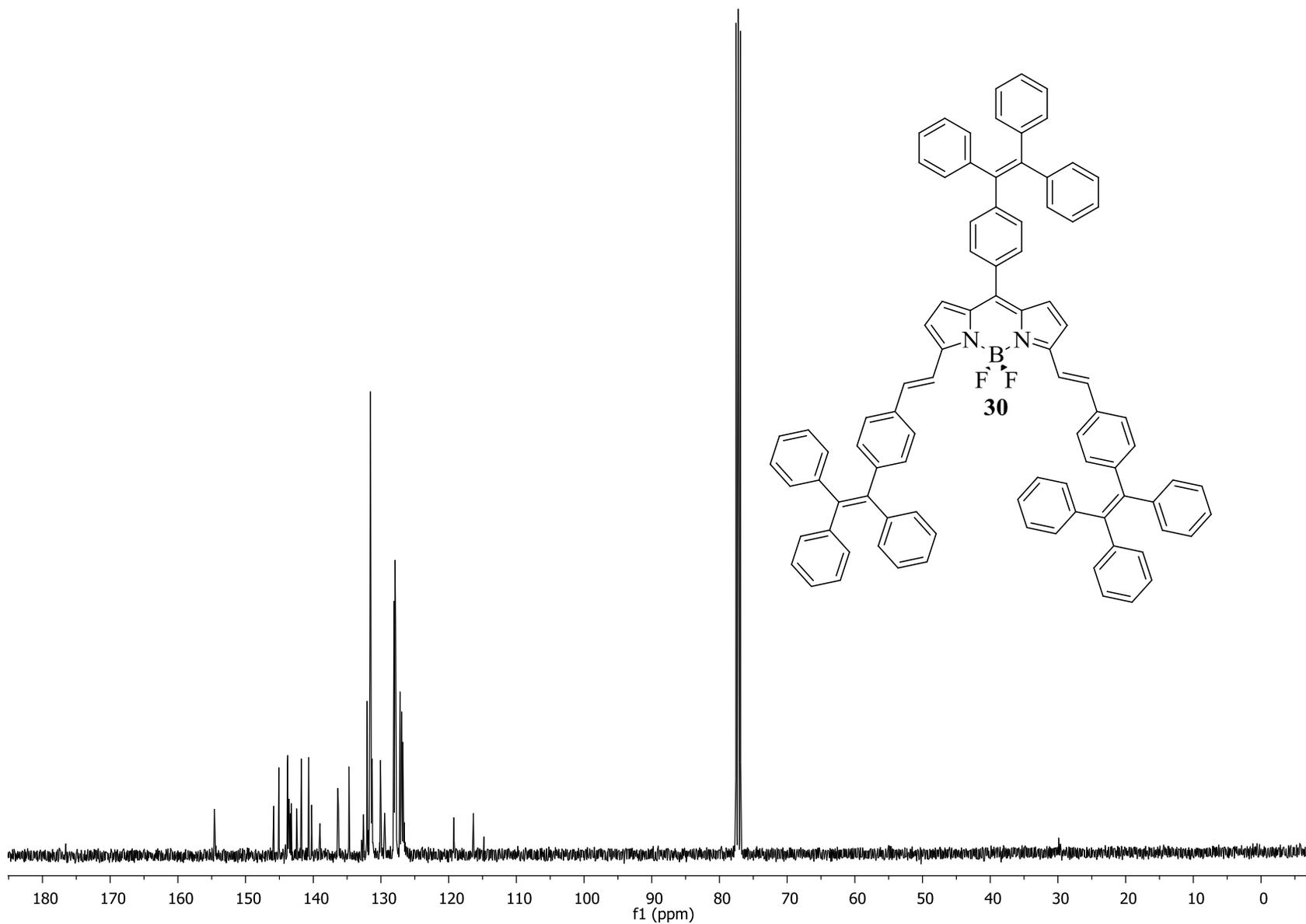


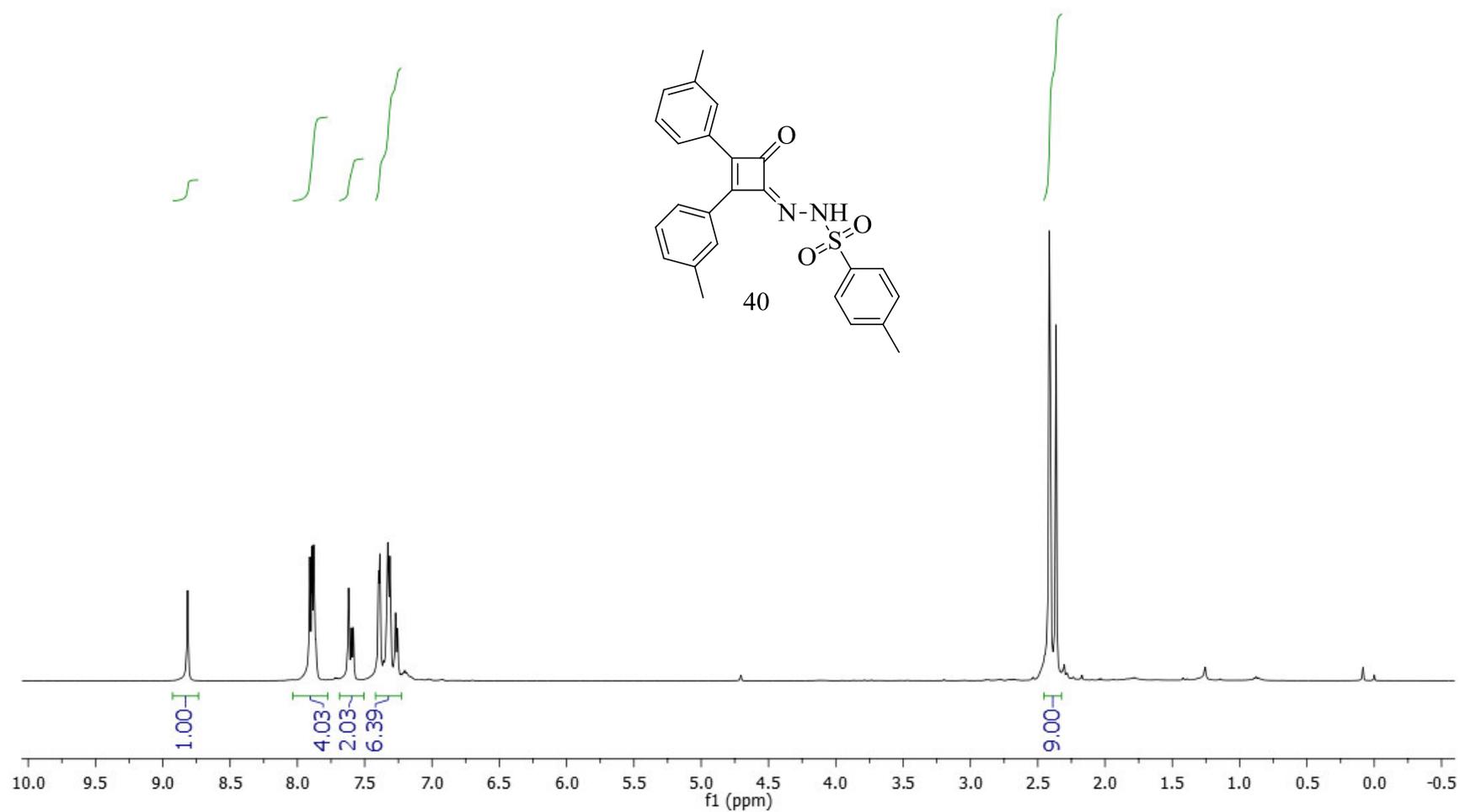


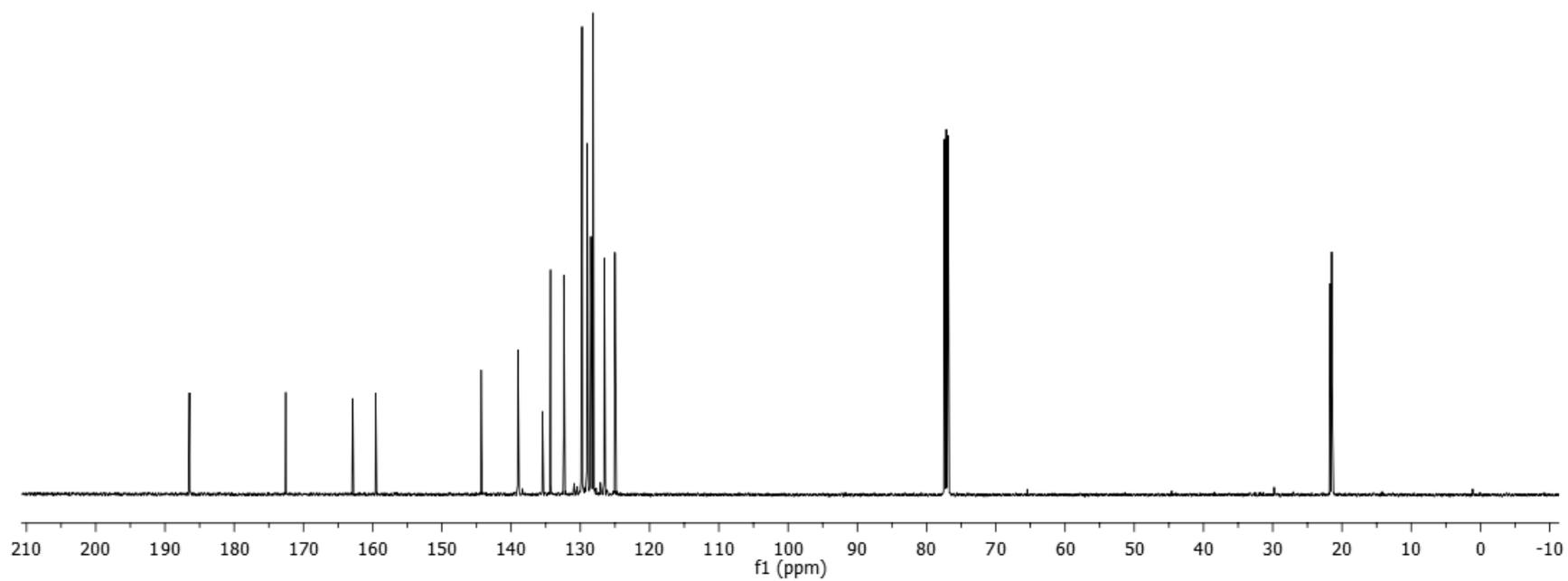
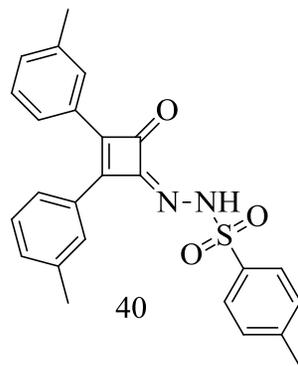












REFERENCIAS

- 1 Aguilar-Aguilar, A.; Allen, A. D.; Peña-Cabrera, E.; Fedorov, A.; Fu, N.; Henry-Riyad, H.; Leuninger, J.; Schmid, U.; Tidwell, T. T.; Verma, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9556.
- 2 Wu, J.; Pisula, W.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 718.
- 3 Ribeiro-Viana, R.; García-Vallejo, J.; Collado, D.; Pérez-Inestrosa, E.; Bloem, K.; Kooyt, Y.; Rojo, J. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 3209.
- 4 Jagtap K., Shivran N., Mula S., Naik D., Sarkar S., Mukherjee T., Maity D., Ray A.. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2 b) Costela A., García-Moreno I., Pintado-Sierra M., Amat-Guerri F., Sastre R., Liras M., Arbeloa F., Prieto J., Lopez-Arbeloa I., *J. Phys. Chem. A.* **2009**, *113*, 28; c) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- 5 Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373.
- 6 a) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985. b) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719.
- 7 a) Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 85. b) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1216.
- 8 Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Young, W.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2993
- 9 a) 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. Comm.* **2010**, *46*, 5103. B) Bañuelos, J.; Martín, V.; Gómez-Durán, C. F. A.; Arroyo-Cordoba, I. J.; Peña-Cabrera, E.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Pérez-Ojeda, M. A.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7261. c) Osorio-Martinez C., Urias-Benavides A., Gómez-Durán C.F. A., Bañuelos J., Esnal I., López-Arbeloa I., Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5434
- 10 Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3565.
- 11 Han, J.; González.; Aguilar-Aguilar, A.; Peña-Cabrera, E.; Burgess, K. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 34.
- 12 Goud, T. V., Tutar, A., Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
- 13 Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 49.
- 14 Nano, A.; Ziessel, R.; Stachelek, P.; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13528.
- 15 Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 49
- 16 Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- 17 Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719

- 18 Buyukcakir, O.; Bozdemir, O. A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya.; E. U. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4644.
- 19 a) Kivala, M.; Diederich, F. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 235. (b) Didier, P.; Ulrich, G.; Mely, Y.; Ziessel, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 3639.
- 20 Ishiyama T.; Takagi J.; Nobuta Y.; Miyaura N. *Org. Synth.*, **2005**, *82*, 126.
- 21 Zhang, Y.; Lu, B.; Li, G.; Rodriguez, S.; Tan, J.; Wei, H.; Liu, J.; Roschangar, F.; Ding, F.; Zhao, W.; Qu, B.; Reeves, D.; Grinberg, N.; Lee, H.; Heckmann, G.; Niemeier, O.; Brenner, M.; Tsantrizos, Y.; Beaulieu, P.; Hossain, A.; Yee, N.; Farina, V.; Senanayake, C.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4558.
- 22 Zhua, W.; Ma, D. *Chem. Commun.*, **2004**, 888.
- 23 Hong, J. W.; Lam, Y.; Tang, B.Z. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361.
- 24 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.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10099.
- 25 Hu, R.; Maldonado, J. L.; Rodriguez, M.; Deng, C.; Jim, C. K. W.; Lam, J. W. Y.; Yuen, M. M. F.; Ortiz, G. R.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 232.
- 26 Chaaban, I.; Sayeda E.; El, M.; Mona K.; Mahran, A.; Abd El Razik, H. A.; Salamouni, N.; Abeer E. Abdel Wahab, A. *Med Chem Res*, **2013**, *22*, 841.
- 27 Smith, S.; Clarke, E.; Ridley, S.; Bartlett, D.; Greenhow, D.; Glithro, H.; Klong, A.; Mitchell, G.; Mullier, G. *Pest Manag Sci* **2005**, *61*, 16.
- 28 Krysan D. J.; Gurski A.; Liebeskind L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1412.
- 29 Aguilar-Aguilar, A.; Liebeskind, L.; Peña-Cabrera, E.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8539.
- 30 Barluenga, J.; Tomaa-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdez, C. *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 494.
- 31 (a) Testero, S. A.; Mata, E. G. *Organic Lett.* **2006**, *8*, 4783. (b) *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003.
- 32 Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 4989.
- 33 Ye, J.; Zhao, J.; Xu, J.; Mao J.; Zhang, Y. *J. Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 9761.
- 34 Barluenga, J.; Valdez, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486.
- 35 Tsukamoto, H.; Uchiyama, T.; Suzuki, T.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3005.
- 36 Vedejs, E.; Daugulis. O.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5702.
- 37 Li, B.; Zhou Li, Y.; Yu Lu, X.; Liu, J.; Guan, B. T.; Shi, Z. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10278.
- 38 Uhlig, N.; Li, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12066.
- 39 B. Olofsson *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602

ANEXO

Durante el tiempo en el que se llevo a cabo el desarrollo de los proyectos aquí descritos. Estuve involucrado en diferentes proyectos de los cuales se logro obtener 7 publicaciones así como el registro de una patente en Estados Unidos y México. También se incluye el manuscrito del trabajo presentado (aplicaciones de funcionalización de BODIPYs) que se encuentra en calidad de enviado.

A continuación se enlistan la patente y los artículos obtenidos:

1. **C. F. Azael Gómez-Durán**, Inmaculada García-Moreno, Ángel Costela, Virginia Martín, Roberto Sastre, Jorge Bañuelos, Fernando López Arbeloa, Iñigo López Arbeloa, and Eduardo Peña-Cabrera, “8-PropargylaminoBODIPY: Unprecedented Blue-emitting Pyrromethene Dye. Synthesis, Photophysics and Laser Properties”. *Chem. Comm.* **2010**, 5103.
2. Jorge Bañuelos, Virginia Martín, **C. F. Azael Gómez-Durán**, Ismael J. Arroyo Córdoba, Eduardo Peña-Cabrera, Inmaculada García-Moreno, Ángel Costela, M. Eugenia Pérez-Ojeda, Teresa Arbeloa, and Iñigo López Arbeloa “New 8-Amino-BODIPY Derivatives: Surpassing Laser Dyes at Blue-Edge Wavelengths”, *Chem. Eur. J.* **2011**, 7261.
3. Carlos Osorio-Martinez, Arlette Urias Benavides, **C.F. Azael Gómez Durán**, Jorge Bañuelos, Ixone Esnal, Iñigo Lopez Arbeloa, and Eduardo Peña Cabrera “8-AminoBODIPYs: Cyanines or Hemicyanines? The Effect of the Coplanarity of the Amino Group on their Optical Properties”, *J. Org. Chem.* **2012**, 5434.
4. Rongrong Hu, **C. F. Azael Gómez-Durán**, Jacky W. Y. Lam, José L. Belmonte-Vázquez, Chunmei Deng, Sijie Chen, Ruquan Ye, Eduardo Peña-Cabrera, Yongchun Zhong, Kam Sing Wong, and Ben Zhong Tang “Synthesis, solvatochromism, aggregation-induced emission and cell imaging of tetraphenylethene-containing BODIPY derivatives with large Stokes shifts” *Chem. Comm.* **2012**, 10099.

5. Juan O. Flores-Rizo, Ixone Esnal, Carlos A. Osorio-Martínez, **César F. A. Gómez-Durán**, Jorge Bañuelos, Iñigo López Arbeloa, Keith H. Pannell, Alejandro J. Metta-Magaña, and Eduardo Peña-Cabrera, “8-Alkoxy- and 8-Aryloxy-BODIPYs: Straightforward Fluorescent Tagging of Alcohols and Phenols” *J. Org. Chem.* **2013**, 5867.
6. Ixone Esnal, Arlette Urías-Benavides, **C. F. Azael Gómez-Durán**, Carlos A. Osorio Martínez, Inmaculada García-Moreno, Angel Costela, Jorge Bañuelos, Nerea Epelde, Iñigo López Arbeloa, Rongrong Hu, Ben Zhong Tang, and Eduardo Peña-Cabrera “Reaction of Amines with 8-MethylthioBODIPY: Dramatic Optical and Laser Response to Amine Substitution” *Chem. Asian J.* **2013**, 2691.
7. Ixone Esnal, Ismael Valois-Escamilla, **César F. A. Gómez-Durán**, Arlette Urías-Benavides, María L. Betancourt-Mendiola, Iñigo López-Arbeloa, Jorge Bañuelos, Inmaculada García-Moreno, Angel Costela, and Eduardo Peña-Cabrera “Blue-to-Orange Color-Tunable Laser Emission from Tailored Boron-Dipyrromethene Dyes” *Chem. Phys. Chem.* **2013**, 4134.

Patente:

Eduardo Peña Cabrera, **César Fernando Azael Gómez Durán**, Orlando Flores Rizo, Universidad de Guanajuato. “**SYNTHESIS OF 8-AMINO BORON DIPYRRROMETHENES HAVING BLUE FLUORESCENCE**” US 8,710,220 B2, 29/04/2014.

Eduardo Peña Cabrera, **César Fernando Azael Gómez Durán**, Orlando Flores Rizo, Universidad de Guanajuato. “**SÍNTESIS DE 8-AMINOBORODIPIRROMETENOS CON FLUORESCENCIA AZUL**” MX/a/a2009013486, 05/12/2014.