



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES
Y EXACTAS

DESARROLLO DE NUEVA METODOLOGÍA PARA LA SÍNTESIS
DE MOLÉCULAS POLICÍCLICAS NITROGENADAS:

- 1) Síntesis de Oligómeros Fluorescentes.**
- 2) Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados.**

T E S I S

Que para obtener el Título de
DOCTOR EN QUÍMICA

Presenta:

Q. ISMAEL JAVIER ARROYO CÓRDOBA

Asesor:

Dr. EDUARDO PEÑA CABRERA

Guanajuato, Guanajuato; Agosto del 2018

D E C L A R A T O R I A

Por medio de la presente me responsabilizo de la autenticidad y originalidad del presente trabajo titulado:

**“DESARROLLO DE NUEVA METODOLOGÍA PARA LA SÍNTESIS DE MOLÉCULAS
POLICÍCLICAS NITROGENADAS:**

- 1) Síntesis de Oligómeros Fluorescentes.**
- 2) Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados.”**

Director de Tesis:

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Guanajuato, Guanajuato; Agosto del 2018

S I N O D A L E S

Dr. Alejandro Álvarez Hernández
UAEH

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara
UG

Dra. Clarisa Villegas Gómez
UG

Dr. Oracio Serrano Torres
UG

Dr. David Cruz Cruz
UG

Dr. Jorge Albino López Jiménez
UG

Índice General

Índice de Esquemas	VIII
Índice de Ecuaciones	XIII
Índice de Figuras	XVI
Índice de Tablas	XXI
Acrónimos Usados	XXIII
Resumen	XXVI
Justificación	XXVII
Objetivos	XXVII

Capítulo 1

Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

1.1 Consideraciones Generales	1
1.1.1 Uso del 8-metiltioBODIPY como Plataforma Sintética	3
1.1.2 Síntesis Reportadas de Dímeros de Borodipirrometenos	7
1.2 Propuesta de Síntesis de Oligómeros Fluorescentes	10
1.3 Resultados y Discusión	13
1.3.1 Homoacoplamiento del 2-bromo-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY	13
1.3.2 Intentos Diversos de Homoacoplamiento	17
1.3.3 Uso de Reactivos Hipervalentes de Yodo para la Dimerización	20

1.3.4	Uso del Nitrato Cérico Amoniacal para la Dimerización	24
1.3.5	Síntesis de Dímeros con Espaciadores Insaturados	30
1.3.6	Uso del Acoplamiento de Suzuki-Miyaura	
	para la Síntesis de Oligómeros de Borodipirrometenos	33
1.3.6.1	Síntesis de Dímeros de Borodipirrometeno	
	usando el Acoplamiento de Liebeskind-Srogl	50
1.3.6.2	Síntesis de Dímeros de Borodipirrometeno	
	usando la Sustitución Nucleofílica Aromática	53
1.3.6.3	Propiedades Ópticas de los Dímeros	
	de Borodipirrometeno	56
1.4	Conclusiones y Perspectivas del Capítulo	64
1.5	Parte Experimental del Capítulo	69
1.5.1	Síntesis del Compuesto 41	70
1.5.2	Síntesis del Compuesto 48	71
1.5.3	Síntesis del Compuesto 49	72
1.5.4	Síntesis del Compuesto 53	72
1.5.5	Síntesis del Compuesto 54	74
1.5.6	Síntesis del Compuesto 56	75
1.5.7	Síntesis del Compuesto 60	75
1.5.8	Síntesis del Compuesto 61	76
1.5.9	Síntesis del Compuesto 76	77
1.5.10	Síntesis del Compuesto 78	77
1.5.11	Síntesis del Compuesto 79	78
1.5.12	Síntesis del Compuesto 96	79

1.5.13 Síntesis del Compuesto 97	80
1.5.14 Síntesis del Compuesto 99	81
1.5.15 Síntesis del Compuesto 100	81
1.5.16 Procedimiento para el Acoplamiento	
Cruzado de Liebeskind-Srogl (ACLS)	82
1.5.16.1 Síntesis del Compuesto 102	82
1.5.16.2 Síntesis del Compuesto 103	83
1.5.16.3 Síntesis del Compuesto 104	84
1.5.16.4 Síntesis del Compuesto 105	84
1.5.16.5 Síntesis del Compuesto 106	85
1.5.16.6 Síntesis del Compuesto 107	86
1.5.16.7 Síntesis del Compuesto 108	86
1.5.16.8 Síntesis del Compuesto 109	87
1.5.16.9 Síntesis del Compuesto 110	88
1.5.16.10 Síntesis del Compuesto 111	88
1.5.16.11 Síntesis del Compuesto 112	89
1.5.16.12 Síntesis del Compuesto 113	90
1.5.17 Procedimiento para la Sustitución	
Nucleofílica Aromática por Aminas (S_NArA)	91
1.5.17.1 Síntesis del Compuesto 118	91
1.5.17.2 Síntesis del Compuesto 119	92
1.5.17.3 Síntesis del Compuesto 120	92
1.5.18 Procedimiento para la Sustitución	
Nucleofílica Aromática por Fenoles (S_NArF)	93

1.5.18.1 Síntesis del Compuesto 121	93
1.5.18.2 Síntesis del Compuesto 122	94
1.5.18.3 Síntesis del Compuesto 123	95
1.6 Referencias del Capítulo	96

Capítulo 2

Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados

2.1 Introducción	102
2.2 Propuesta de Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados usando el Reactivo de Liebeskind	106
2.3 Resultados y Discusión	108
2.3.1 Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados a partir del Reactivo de Liebeskind	108
2.3.2 Extensión de la Conjugación del Tetrafeniletano	116
2.3.2.1 Extensión de la Conjugación del Tetrafeniletano a partir de la Ciclobuténdiona	119
2.4 Conclusiones y Perspectivas del Capítulo	127
2.5 Parte Experimental del Capítulo	129
2.5.1 Síntesis del Compuesto 37	130
2.5.2 Síntesis del Compuesto 40	131
2.5.3 Síntesis del Compuesto 43	132
2.5.4 Síntesis del Compuesto 45	133

2.5.5 Síntesis del Compuesto 70	134
2.5.6 Procedimiento del Estudio de Emisión Inducida por Agregación del Compuesto 70	135
2.6 Referencias del Capítulo	136

Capítulo 3

Estancia de Investigación: Enfoques para el Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma *In Vivo* Basados en PET y PDT

3.1 Introducción	139
3.1.1 Principios de la Terapia Fotodinámica	140
3.1.2 Métodos Típicos de Síntesis de Aza-Borodipirrometenos	144
3.2 Planteamiento del Proyecto	145
3.2.1 Propuesta de Síntesis de Aza-Borodipirrometenos para Terapia Fotodinámica	148
3.3 Resultados y Discusión	149
3.3.1 Síntesis de Aza-Borodipirrometenos para Terapia Fotodinámica	149
3.3.2 Síntesis de Borodipirrometenos para Terapia Fotodinámica	158
3.4 Conclusiones y Perspectivas del Capítulo	162
3.5 Sección Experimental del Capítulo	166

3.5.1 Procedimiento para la Preparación del Intermediario 23	166
3.6 Referencias del Capítulo	167

Anexos

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 41 del Capítulo 1	171
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 48 del Capítulo 1	172
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 53 del Capítulo 1	173
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 54 del Capítulo 1	174
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 55 del Capítulo 1	175
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 56 del Capítulo 1	176
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 60 del Capítulo 1	177
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 61 del Capítulo 1	178
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 78 del Capítulo 1	179
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 96 del Capítulo 1	180
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 97 del Capítulo 1	181
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 99 del Capítulo 1	182
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 102 del Capítulo 1	183
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 103 del Capítulo 1	184
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 104 del Capítulo 1	185
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 105 del Capítulo 1	186
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 106 del Capítulo 1	187
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 107 del Capítulo 1	188

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 108 del Capítulo 1	189
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 109 del Capítulo 1	190
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 110 del Capítulo 1	191
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 111 del Capítulo 1	192
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 112 del Capítulo 1	193
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 113 del Capítulo 1	194
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 118 del Capítulo 1	195
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 119 del Capítulo 1	196
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 120 del Capítulo 1	197
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 121 del Capítulo 1	198
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 122 del Capítulo 1	199
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 123 del Capítulo 1	200
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 37 del Capítulo 2	201
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 40 del Capítulo 2	202
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 43 del Capítulo 2	203
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 45 del Capítulo 2	204
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 70 del Capítulo 2	205

Índice de Esquemas

Capítulo 1

Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

Esquema 1.1 Metodología de Lindsey para la síntesis de BODIPYs sustituidos en <i>meso</i>	3
Esquema 1.2 Síntesis del 8-metiltioborodipirrometeno o BODIPY de Biellmann 8	4
Esquema 1.3 Uso del BODIPY 8 como plataforma sintética descrito por Peña y colaboradores	5
Esquema 1.4 Algunos derivados que pueden ser preparados a partir del 8-metiltioBODIPY 8	6
Esquema 1.5 Posible síntesis del BODIPY 21 a través de la metodología de Lindsey	7
Esquema 1.6 Síntesis del dímero reportado por Bröring <i>et al.</i>	8
Esquema 1.7 Síntesis del dímero reportado por Shinokubo <i>et al.</i>	9
Esquema 1.8 Síntesis del dímero reportado por Akkaya <i>et al.</i>	10
Esquema 1.9 Posible síntesis del dímero 35	12
Esquema 1.10 Posible síntesis de los compuestos 35 a 37	12
Esquema 1.11 Síntesis del 3,4-dimetil-8-metiltioborodipirrometeno 9	13
Esquema 1.12 Mecanismo necesario para el homoacoplamiento de 41	16

Esquema 1.13 Mecanismo de reacción tentativo para la obtención de 48 con PIFA	24
Esquema 1.14 Ejemplos de síntesis del borodipirrometeno nitrado 56	27
Esquema 1.15 Posible mecanismo de reacción para la nitración de 8, 9 y 41 , usando CAN	28
Esquema 1.16 Posible mecanismo de reacción para la nitración de 41 usando CAN	28
Esquema 1.17 Síntesis reportadas sobre la nitración de borodipirrometenos	29
Esquema 1.18 Intentos de dimerización de 70 usando el acoplamiento de Stille	32
Esquema 1.19 Síntesis del metiltioBODIPY monoborilado 76	33
Esquema 1.20 Intentos de acoplamiento entre 41 y 77 para la obtención de 78	37
Esquema 1.21 Primera síntesis del heterodímero de borodipirrometeno 78	39
Esquema 1.22 Ciclos catalíticos propuestos para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la obtención de 78	43
Esquema 1.23 Posible mecanismo de protodehalogenación en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura	44
Esquema 1.24 Activación reductora del precatalizador de paladio para la obtención de 24	46

Esquema 1.25 Intento de síntesis de 101 a partir de 98 y a través del compuesto 100	50
Esquema 1.26 Ciclo catalítico del acoplamiento de Liebeskind-Srogl para la obtención de los dímeros 102-111 y 112	53
Esquema 1.27 Mecanismo de reacción general para la S_NAr en el dímero 78	55

Capítulo 2

Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados

Esquema 2.1 Síntesis de la parquona 10a y dos análogos, a partir de la ciclobuténdiona 5	103
Esquema 2.2 Obtención de acilciclobuténdionas usando al reactivo de Liebeskind 11	104
Esquema 2.3 Obtención de bis-escuarilos simétricos a partir del reactivo de Liebeskind 11	105
Esquema 2.4 Síntesis de derivados de porfirina a través del reactivo de Liebeskind 11	105
Esquema 2.5 Síntesis de sensitizadores del tipo escuarilio usando el reactivo de Liebeskind 11	106
Esquema 2.6 Síntesis del reactivo de Liebeskind 11	109
Esquema 2.7 Síntesis del <i>N</i> -Cbz-tioéster 40	110
Esquema 2.8 Síntesis del <i>N</i> -Boc-tioéster 43	110

Esquema 2.9 Síntesis del <i>N</i> -Cbz-tioéster 45	111
Esquema 2.10 Síntesis de α -aminocetonas <i>N</i> -protegidas a través de acoplamientos cruzados	111
Esquema 2.11 Ejemplos de intentos de acoplamiento entre 11 y los tioésteres 37 , 43 y 45	114
Esquema 2.12 Prueba de estabilidad del tioéster <i>N</i> -protegido 40 y subsecuentes reacciones	115
Esquema 2.13 Ruta sintética propuesta para la extensión de la conjugación del TPE usando la ciclobuténdiona 35	120
Esquema 2.14 Síntesis del bromotetrafeniletano 56	121
Esquema 2.15 Posible mecanismo de la transposición del compuesto 57	125
Esquema 2.16 Obtención de la quinona 70	125
Esquema 2.17 Posible síntesis de derivados del tipo TPE-naftaleno 74	128

Capítulo 3

Estancia de Investigación: Enfoques para el Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma *In Vivo* Basados en PET y PDT

Esquema 3.1 Métodos típicos de síntesis de los aza-borodipirrometenos	144
Esquema 3.2 Síntesis de aza-borodipirrometenos con bencenos conjugados	145

Esquema 3.3 Propuesta de síntesis de los compuestos 18a-c	148
Esquema 3.4 Reacciones modelo para la síntesis de aza-BODIPYs con aminas secundarias	149
Esquema 3.5 Algunas modificaciones en la síntesis de 21	150
Esquema 3.6 Mecanismo de reacción de Leuckart-Wallach para la obtención de aza-dipirrometenos descrito por Riede y colaboradores	152
Esquema 3.7 Posible explicación para la descomposición del compuesto 23	155
Esquema 3.8 Intento de síntesis del aza-dipirrometeno 33	157
Esquema 3.9 Intento de síntesis del aza-dipirrometeno 39	157
Esquema 3.10 Uso de nitrobenzenos para la síntesis de 44 y 45	158
Esquema 3.11 Síntesis del ácido pirrolborónico protegido 54	160
Esquema 3.12 Posible ruta sintética del aza-borodipirrometeno 65	163

Índice de Ecuaciones

Capítulo 1

Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

Ecuación 1.1	9
Ecuación 1.2	14
Ecuación 1.3	14
Ecuación 1.4	18
Ecuación 1.5	18
Ecuación 1.6	19
Ecuación 1.7	19
Ecuación 1.8	19
Ecuación 1.9	23
Ecuación 1.10	23
Ecuación 1.11	24
Ecuación 1.12	25
Ecuación 1.13	27
Ecuación 1.14	28
Ecuación 1.15	29
Ecuación 1.16	32
Ecuación 1.17	37
Ecuación 1.18	37
Ecuación 1.19	38

Ecuación 1.20	42
Ecuación 1.21	48
Ecuación 1.22	49
Ecuación 1.23	51
Ecuación 1.24	52
Ecuación 1.25	55

Capítulo 2

Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados

Ecuación 2.1	104
Ecuación 2.2	104
Ecuación 2.3	109
Ecuación 2.4	115
Ecuación 2.5	121

Capítulo 3

Estancia de Investigación: Enfoques para el Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma *In Vivo* Basados en PET y PDT

Ecuación 3.1	149
Ecuación 3.2	150
Ecuación 3.3	151

Ecuación 3.4	154
Ecuación 3.5	157
Ecuación 3.6	160
Ecuación 3.7	160
Ecuación 3.8	161
Ecuación 3.9	161
Ecuación 3.10	161

Índice de Figuras

Capítulo 1

Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

Figura 1.1 Estructura y numeración del núcleo de los borodipirrometenos	2
Figura 1.2 Algunos ejemplos de los dímeros de BODIPY reportados hasta el momento	8
Figura 1.3 Familia de oligómeros de BODIPY que se planearon sintetizar	11
Figura 1.4 Ejemplo de las posibles funcionalizaciones usando el dímero 37	11
Figura 1.5 Posible síntesis de los compuestos 38 a 40	13
Figura 1.6 Propuesta de síntesis de 35 usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura	33
Figura 1.7 Posible mecanismo de protodeborilación en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura	45
Figura 1.8 Ampliación del espectro de RMN de ^1H del compuesto 78	47
Figura 1.9 Estructuras de cristal de rayos X del dímero 78 . (a) Vista frontal, (b) vista superior desde el tiometilo, (c) vista superior desde el mesitilo, y (d) vista lateral	48

Figura 1.10 Dímeros de borodipirrometeno sintetizados con el acoplamiento de Liebeskind-Srogl	51
Figura 1.11 Dímeros de borodipirrometeno sintetizados con la S_NAr por parte de aminas	54
Figura 1.12 Dímeros de borodipirrometeno sintetizados con la S_NAr con fenoles	54
Figura 1.13 Oligómeros de BODIPY sintetizados en este proyecto	64
Figura 1.14 Oligómeros derivados de 78 a través del acoplamiento de Liebeskind-Srogl	65
Figura 1.15 Oligómeros derivados de 78 a través de la sustitución nucleofílica aromática	66
Figura 1.16 Posible funcionalización del dímero monobromado 97	66
Figura 1.17 Posible síntesis de dímeros con diferentes sustituyentes	67
Figura 1.18 Posible síntesis de trímeros con diferentes sustituyentes	68
Figura 1.19 Borodipirrometenos nitrados obtenidos en este proyecto	68
Figura 1.20 Posible síntesis de dímero de BODIPY a partir del borodipirrometeno nitrado 53	69

Capítulo 2

Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados

Figura 2.1 Ciclobuténdionas como precursores sintéticos	102
--	-----

Figura 2.2 Planteamiento general de la síntesis de compuestos policíclicos nitrogenados	107
Figura 2.3 Ruta sintética propuesta para la obtención de los tioésteres <i>N</i> -protegidos	107
Figura 2.4 Ruta sintética propuesta para la obtención del intermediario 25	107
Figura 2.5 Ruta final propuesta para la obtención de los compuestos policíclicos nitrogenados	108
Figura 2.6 Comparación cualitativa de los fenómenos de ACA y EIA, tomado de Tang y colaboradores	117
Figura 2.7 Comportamiento de los sustituyentes fenilo del HPS en solución diluida y concentrada	118
Figura 2.8 Estructura del tetrafeniletano 50 y fotografías de 50 en solución de THF y en suspensión de 90% agua/THF, tomadas de Tang <i>et al.</i>	118
Figura 2.9 Algunos derivados del tetrafeniletano 50	119
Figura 2.10 Transposición espontánea del compuesto 57 a la ciclobuténdiona 64	122
Figura 2.11 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 57 al salir de la columna cromatográfica. El asterisco (*) indica las señales de acetato de etilo presente en la muestra	123
Figura 2.12 Espectro de RMN de ^1H del producto de transposición 64 . El asterisco (*) indica señales de isopropanol presente en la muestra	124

Figura 2.13 Gráfico del compuesto 70 en mezclas de agua/THF (11 μ M). Fotografías de fluorescencia del compuesto 70 en dos concentraciones de agua/THF diferentes	126
--	-----

Capítulo 3

Estancia de Investigación: Enfoques para el Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma *In Vivo* Basados en PET y PDT

Figura 3.1 Etapas de la terapia fotodinámica	140
Figura 3.2 Algunos ejemplos de fotosensibilizadores usados en la terapia fotodinámica	141
Figura 3.3 Estructuras de algunos BODIPYs y aza-BODIPYs que muestran actividad fotodinámica	142
Figura 3.4 Penetración de la luz a través del tejido, tomado de Chen <i>et al.</i>	142
Figura 3.5 Proceso por el cual el fotosensibilizador genera el oxígeno singulete	143
Figura 3.6 Estructura del derivado del triazol 17 y diagrama de su detección por TrkC	146
Figura 3.7 Estructura de los compuestos planteados para su uso en terapia fotodinámica	147
Figura 3.8 Espectro de RMN de ^1H del intermediario 23	153

Figura 3.9 Tautómeros 23 y 30 y sus desplazamientos teóricos en RMN de ^{13}C	154
Figura 3.10 Reacción modelo usando al tiofeno	155
Figura 3.11 Posible ruta sintética para obtener a 37	156
Figura 3.12 Reacción modelo usando a la <i>N,N'</i> -dimetilpropargilamina	156
Figura 3.13 Posible ruta sintética para obtener a 43	156
Figura 3.14 Propuesta de síntesis del borodipirrometeno 52 para su uso en terapia fotodinámica	159
Figura 3.15 Aza-borodipirrometeno restringido 60 reportado por Carreira y Zhao	162
Figura 3.16 Posible ruta sintética del aza-borodipirrometeno 68	163
Figura 3.17 Aza-borodipirrometeno 70 usado en la detección de células con melanoma	164
Figura 3.18 Borodipirrometeno 71 evaluado en terapia fotodinámica contra el cáncer de mama	164
Figura 3.19 Posible ruta sintética del derivado 77 a partir del 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY 72	165

Índice de Tablas

Capítulo 1

Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

Tabla 1.1 Intentos de Homoacoplamiento del BODIPY 41	15
Tabla 1.2 Intentos de Dimerización de 41 con Reactivos Hipervalentes de Yodo	21
Tabla 1.3 Intentos de Optimización en la Síntesis de 53 a partir de 9	26
Tabla 1.4 Intentos de Síntesis del Dímero con Espaciador Insaturado 38	31
Tabla 1.5 Intentos de Optimización de la Síntesis del BODIPY Monoborilado 76	35
Tabla 1.6 Optimización de la Síntesis del Dímero 78	40
Tabla 1.7 Propiedades Ópticas del Dímero 78	57
Tabla 1.8 Propiedades Ópticas de los Dímeros de Borodipirrometeno con Sustituyentes Arilo en la Posición <i>Meso</i>	58
Tabla 1.9 Propiedades Ópticas de los Dímeros de Borodipirrometeno con Heteroátomos en la Posición <i>Meso</i>	62

Capítulo 2

Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados

Tabla 2.1 Intentos de Acoplamiento entre **11** y **40** para

Sintetizar la Ciclobuténdiona **48**

112

Acrónimos Usados

ACA	abatimiento causado por agregación
acac	acetilacetato
AcOCs	acetato de cesio
AcOCu	acetato de cobre
AcOEt	acetato de etilo
AcOK	acetato de potasio
AcONa	acetato de sodio
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
BODIPY	borodipirrometeno
CAN	nitrate cérico amoniacal
Cbz	carbocenciloxi
CCF	cromatografía de capa fina
cod	ciclooctadieno
CuDPP	difenilfosfinato de cobre(I)
CuMeSal	3-metilsalicilato de cobre(I)
CuTC	tiofencarboxilato de cobre(I)
CyJohnPhos	(2-difenil)diciclohexilfosfina
DavePhos	2-diciclohexilfosfina-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)difenilo
dba	dibencilidenacetona
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano

DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butil-2,2'-bipiridilo
EIA	emisión inducida por agregación
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
equiv.	equivalentes
ESI	ionización por electroespray
EtOH	etanol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MePhos	2-diciclohexilfosfina-2'-metilbifenilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
PDT	terapia fotodinámica
PET	tomografía por emisión de positrones
PIDA	(diacetoxiyodo)benceno
PIFA	bis(trifluoroacetoxi)iodo benceno
ppm	partes por millón
RuPhos	2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxibifenilo

S-Phos	2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> BuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFF	trifurilfosfina
TFFA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TPE	tetrafeniletano
X-Phos	2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Resumen

En el primer capítulo se llevó a cabo el estudio de diferentes rutas para la síntesis de oligómeros de borodipirrometeno. De esta manera, se consiguió la preparación de oligómeros de BODIPY con 2 o 3 unidades de este fragmento unidos de manera directa. Adicionalmente, se logró la funcionalización de la posición *meso* de uno de estos oligómeros, obteniéndose así; una familia de derivados a través del acoplamiento de Liebeskind- Srogl y de la sustitución nucleofílica aromática.

En el segundo capítulo, se planteó y probó el uso del reactivo de Liebeskind que, en conjunto con aminotioésteres, expandirían el anillo de la ciclobuténdiona para la síntesis de compuestos policíclicos nitrogenados. Así mismo, se intentaron desarrollar compuestos novedosos que presentaran la propiedad de emisión inducida por agregación. Esto, utilizando ciclobuténdionas para la extensión de la conjugación del tetrafeniletano.

Finalmente, en el tercer capítulo se proyectó y evaluó la síntesis de aza-borodipirrometenos simétricos con bencenos conjugados con diferentes sustituyentes. Esto con el propósito de ser usados en el tratamiento del melanoma mediante la terapia fotodinámica.

Justificación

Una vez que se ha demostrado la utilidad de compuestos con sólo un fluoróforo, se pone de manifiesto el potencial que existe en el estudio de la síntesis y propiedades de moléculas con dos o más fluoróforos. Por otra parte, resulta importante el plantear la preparación de moléculas orgánicas nitrogenadas y su evaluación de alguna propiedad biológica de interés.

Objetivos

1. Sintetizar oligómeros de BODIPY que tengan dos o tres unidades de este fragmento unidos de manera directa, así como, dos unidades enlazadas por un fragmento insaturado.
2. Funcionalizar dichos oligómeros para obtener una familia de derivados y medir sus propiedades fotofísicas.
3. Demostrar la utilización del reactivo de Liebeskind en la preparación de compuestos orgánicos policíclicos nitrogenados.
4. Sintetizar aza-borodipirrometenos aprovechables en el tratamiento del melanoma utilizando la técnica de la terapia fotodinámica.

NOTA AL LECTOR

Aunque el tema de la presente tesis gira en torno al mismo t3pico, "Desarrollo de Nueva Metodolog3a para la S3ntesis de Mol3culas Polic3clicas Nitrogenadas", cada uno de los cap3tulos presentes es independiente entre s3.

De esta manera, la numeraci3n de los compuestos y de las referencias corresponden a cada cap3tulo en particular.

Capítulo 1

Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

1.1 Consideraciones Generales

Ha pasado prácticamente medio siglo desde el primer reporte sobre la síntesis de los compuestos ahora conocidos como borodipirrometenos o BODIPYs (de su nombre en inglés BOronDIPYrromethene), descrito por Treibs y Kreuzer.¹ Sin embargo, fue hasta la década de 1990 cuando estos compuestos fueron evaluados como posibles marcadores biológicos, mostrando gran afinidad a los receptores de la dopamina D₁ y D₂.²

A partir de entonces, el desarrollo de los borodipirrometenos fue incrementándose de manera exponencial, encontrando diversas aplicaciones no solo como marcadores biológicos,^{3,4,5,6} sino también como sondas láser,^{7,8,9} como sensores,^{10,11,12} en celdas solares,^{13,14,15} como dispositivos emisores de luz,¹⁶ e incluso en terapia fotodinámica,^{17,18,19} entre otras aplicaciones.

El amplio estudio dedicado a estos compuestos se debe a las propiedades que presentan: una gran fotoestabilidad, altos coeficientes de absorción, estabilidad química y térmica, buena solubilidad, facilidad de síntesis y de funcionalización, relativa insensibilidad al disolvente y al pH del medio y, sobre todo, emisión de fluorescencia con altos rendimientos cuánticos. Estas son algunas de las características que han hecho de los borodipirrometenos, los compuestos fluorescentes que mayor atención han tenido por parte de la comunidad científica.

La alta fluorescencia de los borodipirrometenos puede ser explicada por la rigidez de su estructura.²⁰ Estos compuestos, están constituidos por un dipirrometeno complejado por un átomo de boro, el cual generalmente se encuentra sustituido por dos átomos de flúor (Figura 1.1).

El sistema de numeración de la IUPAC es diferente para los borodipirrometenos al usado para los dipirrometenos.²¹ No obstante, los términos α - β - y *meso*- (para las posiciones respectivas), son usados de la misma forma para ambos sistemas. Por otro lado, la estructura de estos compuestos es similar a la de un s-indaceno -por el sistema tricíclico presente-, por lo cual, el núcleo de los borodipirrometenos puede ser nombrado como 4-boro-3a,4a-diaza-s-indaceno²⁰ (Figura 1.1).

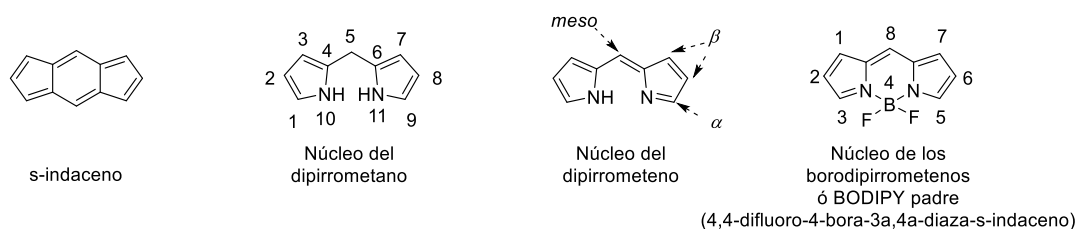
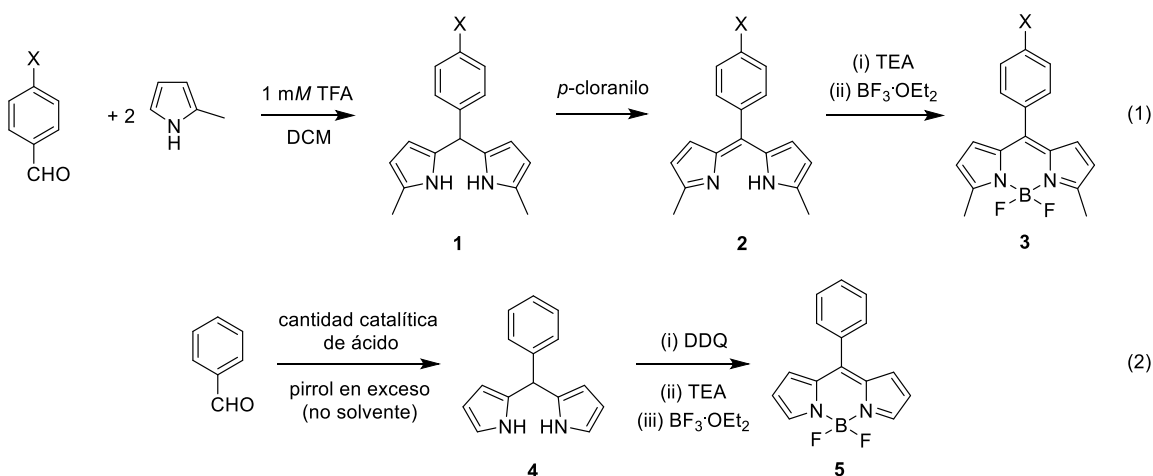


Figura 1.1 Estructura y numeración del núcleo de los borodipirrometenos.

Como se mencionó anteriormente, una de las características por la cual los BODIPYs han sido extensamente estudiados es la facilidad de su síntesis. La técnica de síntesis más usada para estos compuestos es la metodología desarrollada por Lindsey (Esquema 1.1).²²

En su artículo, Lindsey describe un par de enfoques para la síntesis de BODIPYs sustituidos en la posición 8 por grupos arilo. En la primera ruta sintética, Lindsey utiliza algunos benzaldehídos sustituidos en posición *para* en conjunto con 2 equivalentes del 2-metilpirrol. Utilizando ácido trifluoroacético, para catalizar la reacción de condensación en el pirrol, se obtiene el dipirrometano **1**. El tratamiento de **1** con *p*-cloranilo genera el dipirrometeno **2**. A continuación, la adición de trietilamina y del eterato de trifluoruro de boro proporciona el BODIPY **3** y sus correspondientes derivados (Esquema 1.1, ec. 1).

El segundo enfoque es una síntesis sin usar disolvente en la primera etapa. Para esto, se requiere exceso del pirrol y una cantidad catalítica de ácido para obtener el correspondiente dipirrometano **4**. El tratamiento de **4** con DDQ y la subsecuente complejación con el eterato de trifluoruro de boro, genera el borodipirrometeno **5** sin sustituyentes en las posiciones 3 y 5 (Esquema 1.1, ec. 2).



Esquema 1.1 Metodología de Lindsey para la síntesis de BODIPYs sustituidos en *meso*

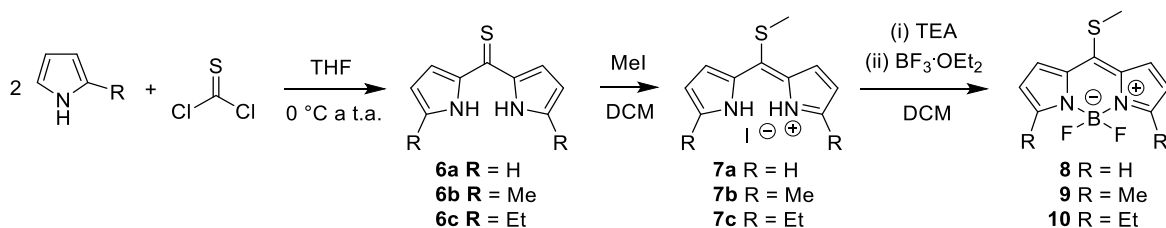
Así, esta metodología se volvió la ruta de síntesis preferida por los grupos de investigación que trabajan con estos compuestos. Sin embargo, la mayor limitante de dicho enfoque es que el aldehído utilizado determinará el sustituyente presente en la posición *meso* del BODIPY. Es decir, al usar el benzaldehído se obtendrá, inequívocamente, el borodipirrometeno **5**. Si quisiéramos tener un sustituyente diferente, tendríamos que comenzar la síntesis desde el paso de la condensación del pirrol usando el aldehído correspondiente, después, se tendría que llevar a cabo la oxidación, seguida de la complejación para obtener el BODIPY deseado. De esta manera, se requiere llevar a cabo la misma serie de reacciones para cada borodipirrometeno con el cual se desee trabajar.

Adicionalmente, otras limitantes de esta metodología son: la posible incompatibilidad de los sustituyentes en el correspondiente benzaldehído, con respecto a su exposición al ácido o al DDQ y, la necesidad de sintetizar el aldehído cuando no sea comercial.

1.1.1 Uso del 8-metiltioBODIPY como Plataforma Sintética

Por otro lado, en el año 2006, Biellmann *et al.* sintetizaron el 8-metiltioborodipirrometeno **8**.²³ El ahora conocido como BODIPY de Biellmann es sintetizado en 3 etapas. La primera de ellas es la condensación del pirrol usando

tiofosgeno (en lugar de un aldehído) para obtener la correspondiente tiocetona **6a-c**. A continuación, se lleva a cabo la metilación del azufre usando yoduro de metilo para generar **7a-c**. Finalmente, el tratamiento con el eterato de trifluoruro de boro genera los correspondientes derivados del 8-metiltioBODIPY **8**, ya sea con sustituyentes metilos en las posiciones 3 y 5 **9** o con sustituyentes etilo en las mismas posiciones **10** (Esquema 1.2).

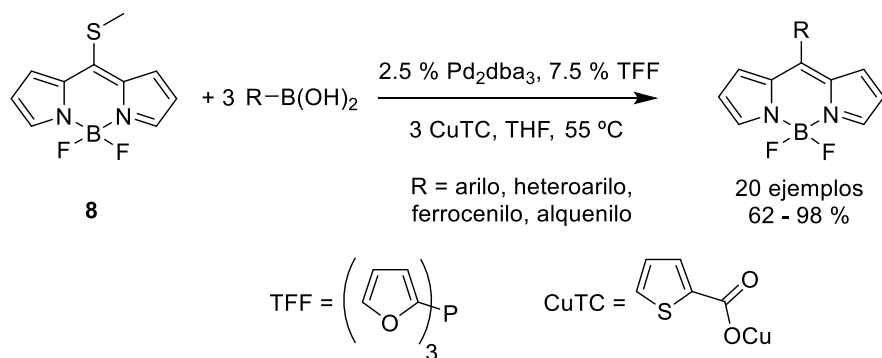


Esquema 1.2 Síntesis del 8-metiltioBODIPY de Biellmann **8**

Sin embargo, el BODIPY de Biellmann no encontraría una verdadera aplicación hasta que Peña y colaboradores lo utilizaron como una plataforma sintética (Esquema 1.3).²⁴ En su artículo publicado en el 2007, Peña *et al.* racionalizan al borodipirrometeno **8** como análogo a un tioéster, para llevar a cabo acoplamientos cruzados de Liebeskind-Srogl²⁵ entre **8** y una serie de ácidos borónicos. Así, utilizando las condiciones descritas en el Esquema 1.3, logran sintetizar una familia de derivados del 8-metiltioBODIPY **8** con diferentes sustituyentes en la posición *meso*; con rendimientos de buenos a excelentes.

Más adelante, se describiría el uso del BODIPY **8** con organoestannanos (en lugar de ácidos borónicos), ampliando aún más la importancia sintética del compuesto **8**.²⁶

De esta manera, se pueden observar un par de amplias ventajas de la metodología desarrollada por Peña, en comparación con la metodología de Lindsey: 1) la obtención de los BODIPYs es convergente, es decir, se puede sintetizar el borodipirrometeno **8** y, a partir de él, sintetizar una serie de derivados tan amplia como la disponibilidad comercial de ácidos borónicos u organoestannanos lo dicte; 2) los sustituyentes no se encuentran expuestos a la presencia de ácidos de Lewis para catalizar la reacción de condensación, o a la presencia de DDQ para oxidar el dipirrometano correspondiente.



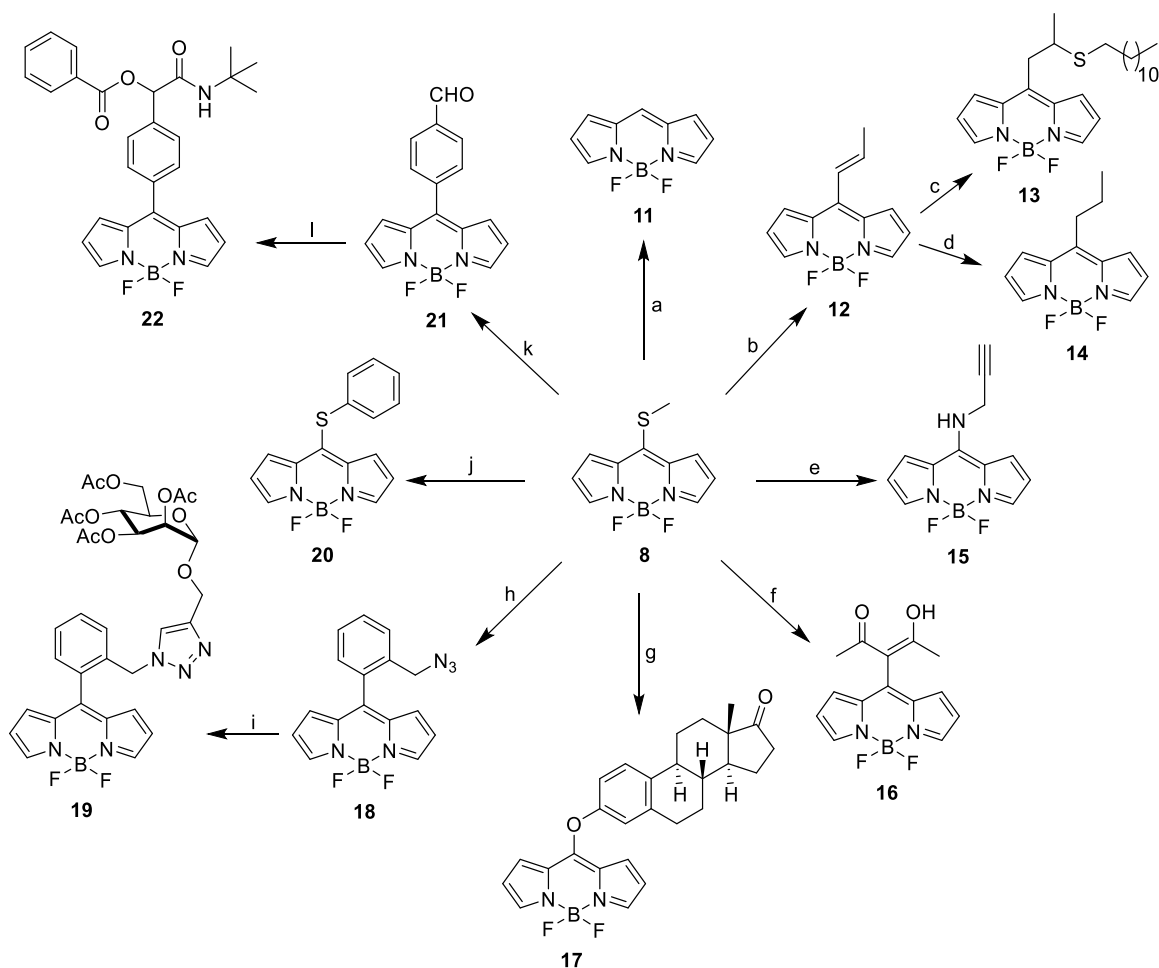
Esquema 1.3 Uso del BODIPY **8** como plataforma sintética descrito por Peña y colaboradores

Cabe mencionar que, una ventaja operacional, es la posibilidad de determinar la finalización de la reacción (por cromatografía de capa fina) y llevar a cabo la purificación, sin necesidad de reveladores; ya que estos compuestos son altamente coloridos.

Más adelante, Peña y colaboradores determinarían en publicaciones sucesivas, la utilidad sintética del 8-metilthioBODIPY **8** en la síntesis de diversos derivados (Esquema 1.4).

Por ejemplo, al utilizar Et_3SiH en lugar de un ácido borónico o de un organoestano, fue posible sintetizar el antes elusivo “núcleo del BODIPY” o BODIPY padre **11**,²⁷ usando las mismas condiciones de reacción del acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl descritas en el Esquema 1.3, utilizando Et_3SiH en lugar de un ácido borónico. Por otro lado, es posible llevar a cabo una adición tipo Michael al doble enlace del alquenilBODIPY **12** para obtener el aducto **13**.²⁸ Al reducir el doble enlace de **12** se pueden generar alquilborodipirrometenos similares a **14**. En particular, **14** demostró ser eficiente como sonda láser en estado sólido (Esquema 1.4).⁸

El grupo tiometilo del compuesto **8** no solo ha demostrado ser un excelente sustrato para el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, sino que también ha mostrado actividad ante reacciones de sustitución nucleofílica aromática, por parte de diferentes nucleófilos. De esta manera, se han sintetizado derivados similares al 8-propargilaminoBODIPY **15** usando diferentes aminas primarias y secundarias (Esquema 1.4).⁹



Condiciones de reacción: (a) 3 equiv. Et_3SiH , 2.5% Pd_2dba_3 , 7.5% TFF, 3 equiv. CuTC, THF, 55 °C, 45 min, 98%; (b) 3 equiv. ácido *trans*-propenilborónico, 2.5% Pd_2dba_3 , 7.5% TFF, 3 equiv. CuTC, THF, 55 °C, 20 min, 97%; (c) 2 equiv. dodecanotiol, THF, 0 °C a t.a., 8 h, 76%; (d) 5% Pd/C, H_2 , EtOH, t.a., 1 h, 80%; (e) 1.4 equiv. propargilamina, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h, 94%; (f) 2 equiv. acetilacetona, 2 equiv. Na_2CO_3 , 1.1 equiv. CuTC, DMSO, t.a., 5 min, 92%; (g) 1.5 equiv. estrona, 1.5 equiv. Na_2CO_3 , 1.5 equiv. CuTC, MeCN, 55 °C, 5 h, 76%; (h) 3 equiv. ácido 2-azidobencilborónico, 2.5% Pd_2dba_3 , 7.5% TFF, 3 equiv. CuTC, THF, 55 °C, 1 h, 76%; (i) 1.2 equiv. propargil α -D-manipiranosido, 1 equiv. CuTC, THF, t.a., 1 h, 66%; (j) 1.5 equiv. benciltiol, CH_2Cl_2 , t.a., 6 h, 94%; (k) 3 equiv. ácido 4-formilfenilborónico, 2.5% Pd_2dba_3 , 7.5% TFF, 3 equiv. CuTC, THF, 55 °C, 1 h, 80%; (l) 3 equiv. ácido benzoico, 3 equiv. *tert*-butil isocianuro, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), t.a., 24 h, 75%.

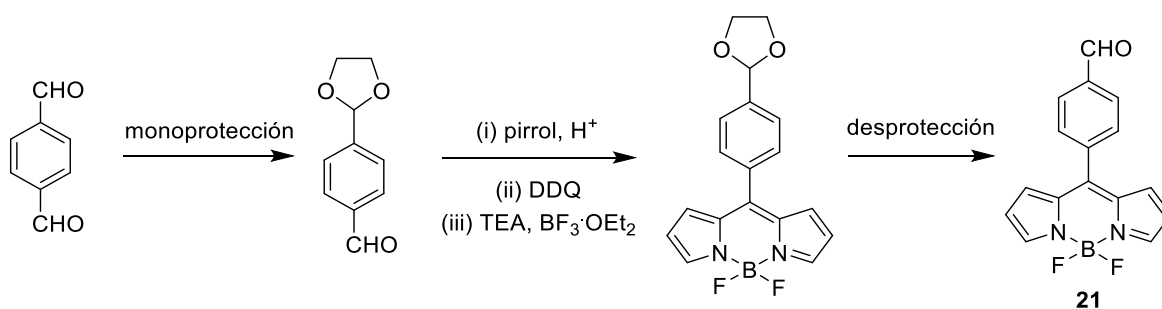
Esquema 1.4 Algunos derivados que pueden ser preparados a partir del 8-metilBODIPY 8

También, es posible introducir sustituyentes del tipo 1,3-dicarbonílicos -a través del correspondiente nucleófilo centrado en el átomo de carbono-, generando derivados similares a **16**.²⁹ De igual manera, tanto alcoholes como fenoles pueden ser introducidos en la posición *meso* del BODIPY **8** para obtener 8-alcoxi- u 8-ariloxi-BODIPY derivados, como **17**.³⁰ Finalmente, el tiometilo puede ser sustituido por diferentes tioles obteniendo nuevos 8-tioBODIPYs similares a **20**³¹ (Esquema 1.4).

En aplicaciones más recientes, fue posible sintetizar los derivados **18** y **21** a través del acoplamiento de Liebeskind-Srogl. El BODIPY **18** -funcionalizado con el

grupo azido-, junto con el propargil α -D-manopiranosido fueron sometidos a una reacción del tipo “click”, para generar híbridos de BODIPY-carbohidrato similares a **19**.³² Por otro lado, el compuesto **21** fue utilizado en reacciones de multicomponentes para obtener los correspondientes aductos de Passerini del tipo **22**³³ (Esquema 1.4).

Cabe resaltar, que para sintetizar el BODIPY **21** a través de la metodología de Lindsey, sería necesario llevar a cabo la protección del tereftaldehido y su final desprotección, incrementado el número de pasos en la síntesis del compuesto (Esquema 1.5).²⁶ Sin embargo, el compuesto **21** fue sintetizado en una sola etapa, a partir del BODIPY **8** y el correspondiente ácido borónico.



Esquema 1.5 Posible síntesis del BODIPY **21** a través de la metodología de Lindsey²⁶

Estos son solo unos cuantos ejemplos que demuestran la enorme versatilidad que tiene el 8-metiltioBODIPY **8** como plataforma sintética.

1.1.2 Síntesis Reportadas de Dímeros de Borodipirrometenos

En contraste al creciente interés por parte de la comunidad científica hacia la síntesis, funcionalización, caracterización y aplicación de los BODIPYs,^{20,34,35,36} los dímeros u oligómeros de los borodipirrometenos han sido escasamente estudiados.

Pocos grupos de investigación han dedicado esfuerzos en la síntesis de oligómeros de borodipirrometeno. De estos, destacan los primeros reportes de Bröring³⁷ para la síntesis del dímero de BODIPY enlazado en las posiciones α - α **23**, los trabajos para la obtención de los dímeros enlazados en las posiciones β - β por

Shinokubo³⁸ **24** y Ziesel³⁹ **25**, y el artículo de Akkaya⁴⁰ sobre los dímeros enlazados en las posiciones β -*meso* **26** y *meso-meso* **27** (Figura 1.2).

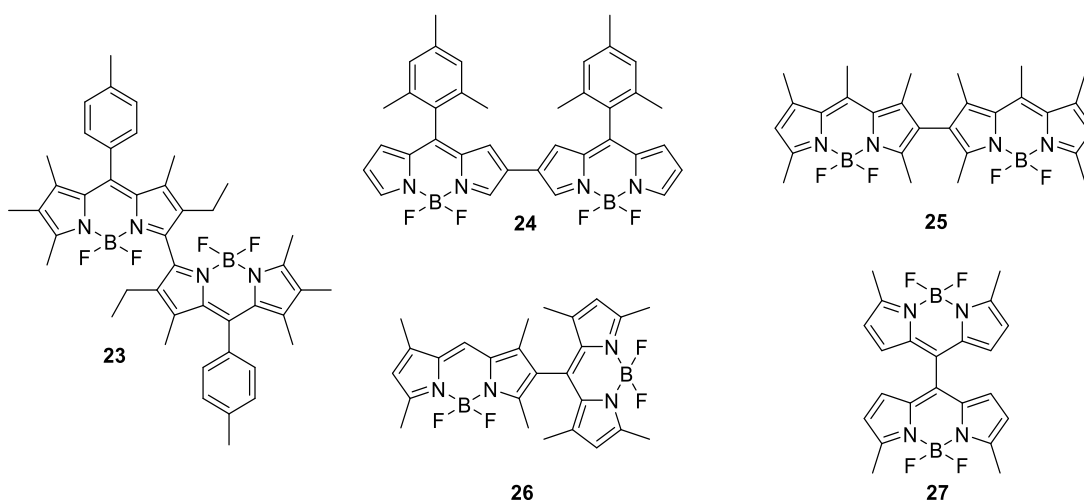
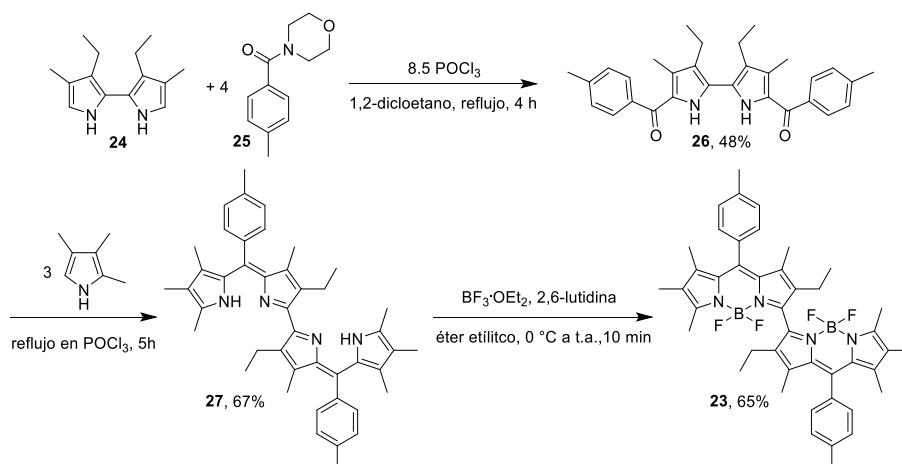


Figura 1.2 Algunos ejemplos de los dímeros de BODIPY reportados hasta el momento

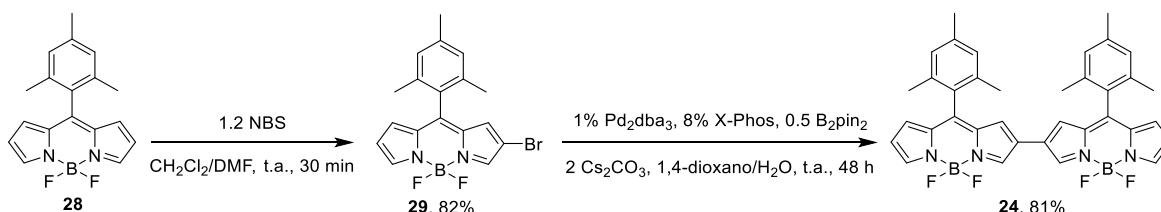
Las metodologías para sintetizar estos compuestos son bastante diferentes entre sí.

Por ejemplo, la síntesis del dímero **23** comienza con el uso del dipirrol **24** y la *N*-4-metilbenzoilmorfolina **25** para la obtención del compuesto **26**; con el cual, a través de la condensación con el trimetilpirrol, se genera la bi-dipirrina **27**. El tratamiento de **27**, con la 2,6-lutidina y el eterato de trifluoruro de boro, producen el dímero de BODIPY enlazado en las posiciones α - α **23** en rendimiento moderado (Esquema 1.6).



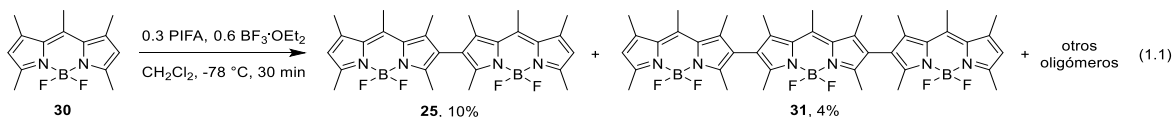
Esquema 1.6 Síntesis del dímero reportado por Bröring *et al.*³⁷

Por otro lado, el enfoque sintético de Shinokubo utiliza el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para la síntesis del dímero enlazado en las posiciones β - β . En este caso, Shinokubo y colaboradores llevan a cabo la monobromación del 8-mesitilBODIPY **28** para la obtención del compuesto **29**. El BODIPY **29** entonces es utilizado en un doble acoplamiento de Suzuki-Miyaura, primero con el bispinacol diborano para la generación *in situ* del BODIPY borilado, el cual reacciona con **29** para la obtención final de **24** con un buen rendimiento (Esquema 1.7).



Esquema 1.7 Síntesis del dímero reportado por Shinokubo *et al.*³⁸

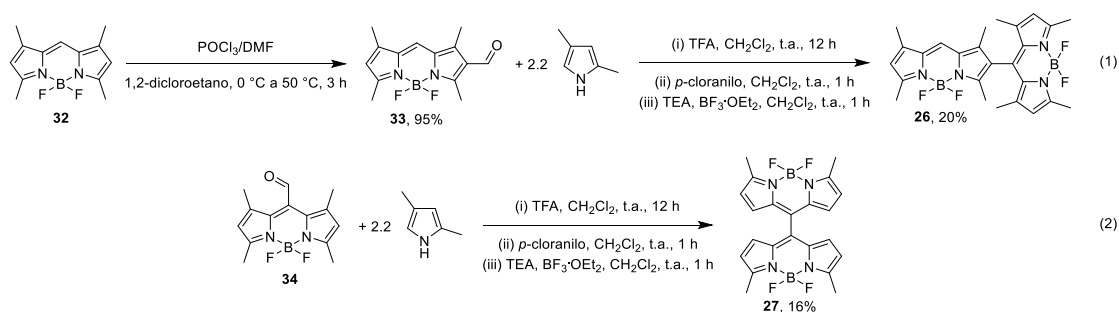
Un poco antes del reporte de Shinokubo, Ziessel y colaboradores reportaron también la síntesis de oligómeros de BODIPY enlazados en las posiciones β - β . De las metodologías aquí expuestas, esta destaca por obtener el dímero **25** en un solo paso. Sin embargo, este enfoque tiene dos grandes desventajas: 1) las condiciones de reacción generan una mezcla de oligómeros de BODIPY, 2) el rendimiento para la obtención del dímero (objetivo principal de esta síntesis) es muy bajo (ec. 1.1).³⁹



Finalmente, la síntesis de Akkaya y colaboradores utiliza la metodología de Lindsey para generar tanto el dímero de BODIPY enlazado en las posiciones β -*meso* **26**, como en las posiciones *meso-meso* **27**.

En el primer caso, Akkaya parte del BODIPY tetrametilado **32** y formila la posición 2 del mismo para obtener **33**. Con **33**, se lleva a cabo la reacción de condensación con el pirrol dimetilado. Las subsecuentes reacciones de oxidación y complejación generan el correspondiente dímero **26** con bajo rendimiento (Esquema 1.8, ec. 1). En el segundo caso, Akkaya utiliza el BODIPY **34** con un formilo instalado en la posición 8 y, junto al pirrol dimetilado, conduce la serie de

reacciones de condensación-oxidación-complejación para la obtención de **27** (Esquema 1.8, ec. 2).



Esquema 1.8 Síntesis del dímero reportado por Akkaya *et al.*⁴⁰

Sin embargo, aunque las formas para sintetizar estos dímeros son diversas entre sí, adolecen del hecho de que la posible derivatización de estos compuestos es difícil de llevar a cabo.

Más aún, la funcionalización en la posición *meso* de los productos no puede hacerse. Esto se debe a que, las posiciones *meso* de todos los dímeros, se encuentran sustituidas por los residuos provenientes de los aldehídos usados para la correspondiente síntesis de las “unidades monoméricas” (BODIPYs **28**, **30**, **32** y **34**).

Cabe recalcar que la posición *meso* es la más importante para funcionalizar, ya que los sustituyentes presentes en esta posición regulan enormemente las propiedades ópticas del BODIPY.²⁶ De esta manera, la imposibilidad de modificar los sustituyentes en la posición 8 limitan las propiedades de dichos compuestos y, por ende, su posible aplicación.

1.2 Propuesta de Síntesis de Oligómeros Fluorescentes

Teniendo en cuenta las dificultades tanto para sintetizar, como para derivatizar oligómeros de borodipirrometeno; se decidió desarrollar un nuevo enfoque sintético para la obtención de oligómeros de BODIPY que sean, a su vez, fáciles de funcionalizar.

Así, se propuso el sintetizar una familia de oligómeros de borodipirrometeno derivados del BODIPY de Biellmann **8** (Figura 1.3). Estos oligómeros tendrían en su estructura dos o tres unidades de **8** unidas directamente entre sí (como **35**, **36** y **37**) o, dos unidades de **8** unidas a través de un espaciador insaturado (**38**, **39** y **40**).

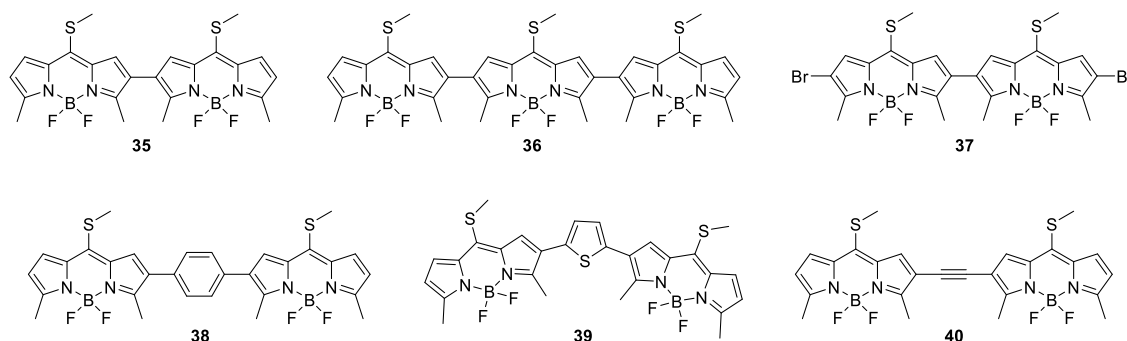


Figura 1.3 Familia de oligómeros de BODIPY que se planearon sintetizar

De esta manera -como se resumió en el Esquema 1.4-, la presencia de los grupos tiometilo en dichos oligómeros facilitaría la funcionalización de la posición 8 de los compuestos. Para esto, se echaría mano del acoplamiento de Liebeskind-Srogl o de la sustitución nucleofílica aromática por parte de nucleófilos de N, O y C. Por otro lado, es posible llevar a cabo reacciones de condensación del tipo Knoevenagel en los metilos de las posiciones 3 y 5, extendiendo así; la conjugación de estos compuestos. En particular, la presencia de bromos en los extremos del dímero **37** abre la posibilidad de funcionalizar estas posiciones a través de acoplamiento de Suzuki-Miyaura³⁸ o de Stille⁴¹ (Figura 1.4).

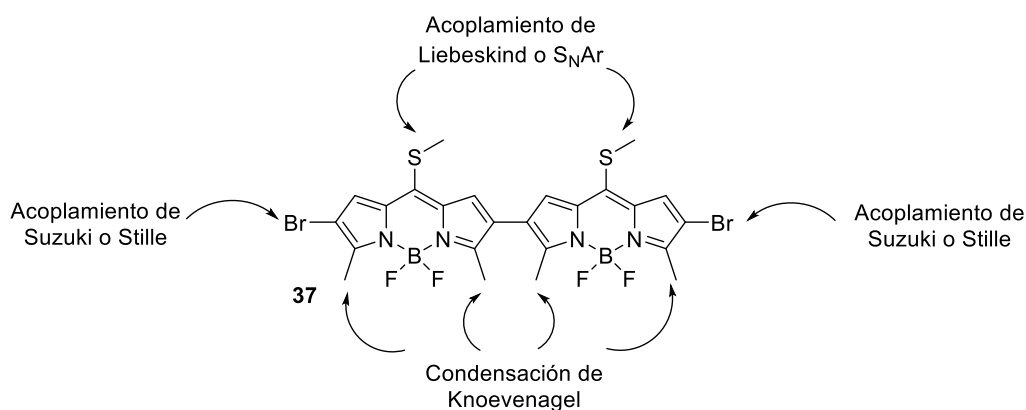
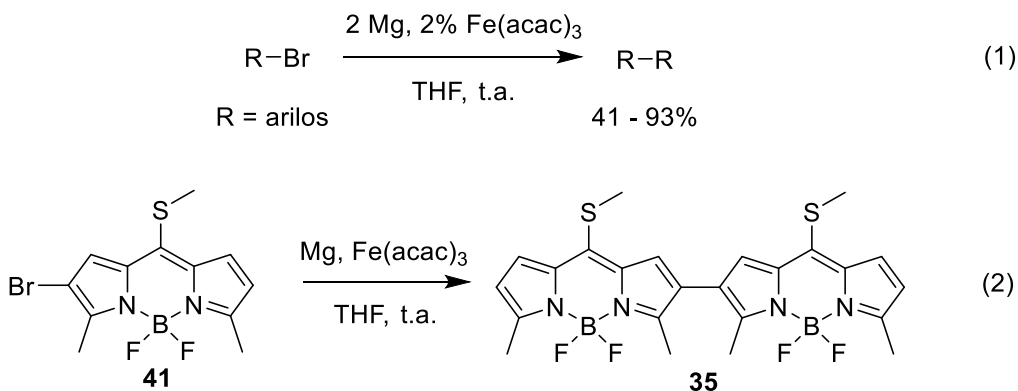


Figura 1.4 Ejemplo de las posibles funcionalizaciones usando el dímero **37**

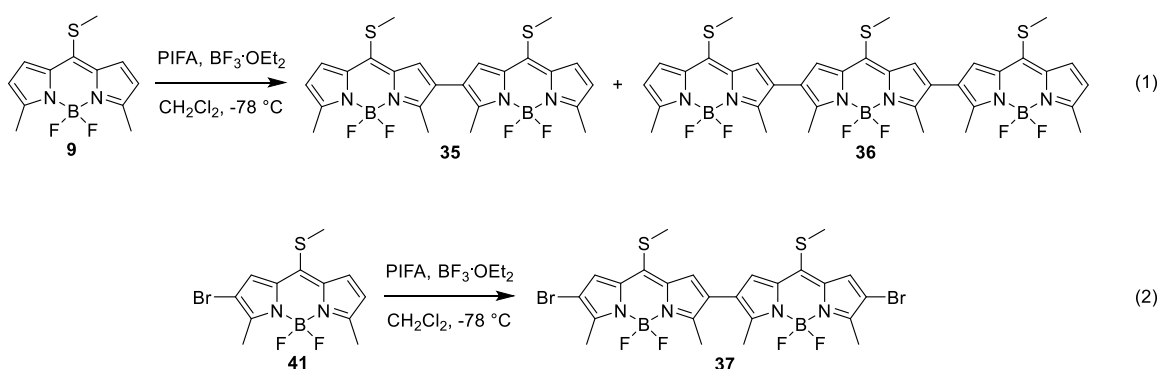
Con estos objetivos en mente, se plantearon tres posibles rutas sintéticas.

En la primera de ellas, se utilizarían condiciones de reacción descritas por Pei y colaboradores.⁴² Dichos autores, llevaron a cabo el homoacoplamiento de diversos bromoarilos con la combinación de magnesio metálico y cantidades catalíticas de sales de fierro (Esquema 1.9, ec. 1). En nuestro caso, se llevaría a cabo el homoacoplamiento del 2-bromo-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **41** para obtener el dímero **35** (Esquema 1.9, ec. 2).



Esquema 1.9 Posible síntesis del dímero **35**

En la segunda ruta sintética, de forma similar a como lo hizo Ziessel (ec. 1.1), se echaría mano de reactivos hipervalentes de yodo. De esta manera, se podría obtener una mezcla del dímero **35** y el trímero **36** como productos mayoritarios (Esquema 1.10, ec. 1). Por otro lado, a partir de **41** se podría controlar la obtención selectiva del dímero **37**, ya que **41** tiene solo la posición 6 libre para reaccionar con estas condiciones (Esquema 1.10, ec. 2).



Esquema 1.10 Posible síntesis de los compuestos **35** a **37**

Finalmente, para sintetizar los oligómeros con espaciadores insaturados, se llevaría a cabo un acoplamiento doble de Suzuki-Miyaura o de Stille a partir del compuesto **41**; para obtener los compuestos **38 a 40** (Figura 1.5).

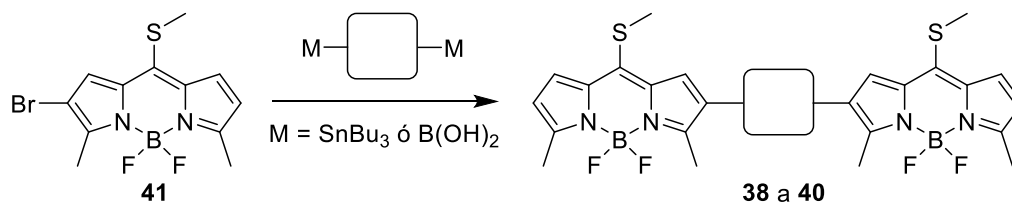


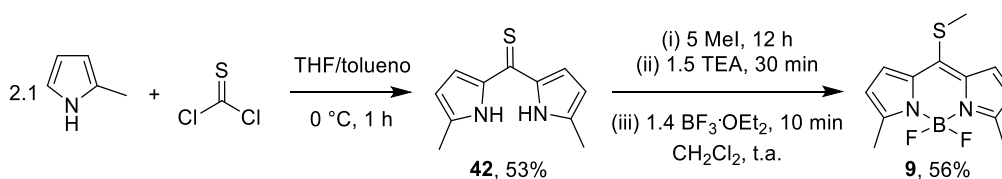
Figura 1.5 Posible síntesis de los compuestos **38 a 40**

1.3 Resultados y Discusión

A continuación, se describen los resultados obtenidos en los diferentes enfoques utilizados para la síntesis de los oligómeros fluorescentes, así como, la discusión de los mismos.

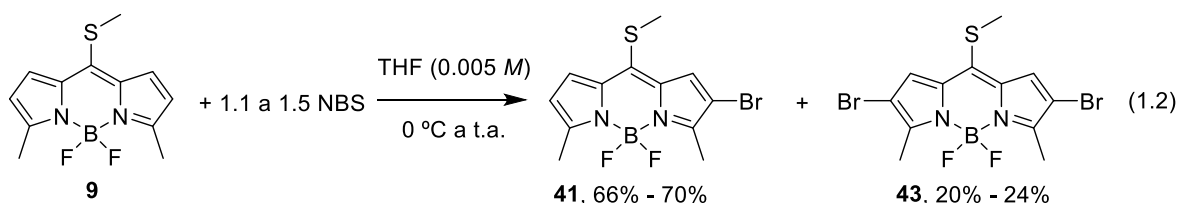
1.3.1 Homoacoplamiento del 2-bromo-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY

Con el fin de probar la reacción de homoacoplamiento de **41** se comenzó con la síntesis de dicho compuesto, partiendo de la síntesis del 3,5-dimetil-8-metiltioborodipirrometeno **9**. A partir del 2-metilpirrol, y en presencia de tiosfeno, se obtiene la tiocetona **42**. Dicha tiocetona es metilada con yoduro de metilo, y posteriormente tratada con trietilamina y eterato de trifluoruro de boro, para obtener el BODIPY **9** con rendimientos regulares (Esquema 1.11).



Esquema 1.11 Síntesis del 3,4-dimetil-8-metiltioborodipirrometeno **9**

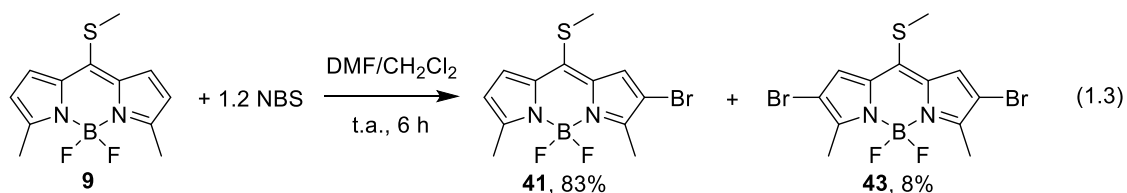
Una vez obtenido el compuesto **9** se procedió a sintetizar **41**. En un primer intento, se llevó a cabo la bromación de **9** en presencia de *N*-bromosuccinimida en una solución diluida con THF. Notablemente, a pesar de que la obtención de **41** es posible, también se observa la formación del compuesto dibromado **43** casi a la par de **41**. Debido a esto es necesario agregar más equivalentes de la NBS a la reacción, asegurándose así, que esta sea completa. Sin embargo, al aumentar los equivalentes de NBS, inevitablemente se favorece la presencia de **43**, disminuyendo el rendimiento de **41** (ec. 1.2).



Con la idea de favorecer la obtención de **41**, se realizaron varios intentos para optimizar la reacción. Entre estas pruebas, se usaron diferentes agentes bromantes como la *N*-bromoacetamida o el tribromuro de tetrabutilamonio,⁴³ sin lograr una mejora en el resultado inicial.

Las condiciones de bromación de **9** que mejores resultados dieron son las que se muestran en la ec. 1.3. En este caso, es necesario hacer una mezcla de disolventes de dimetilformamida y diclorometano, utilizando solamente 1.2 equivalentes de la NBS, a temperatura ambiente y en una mayor concentración.

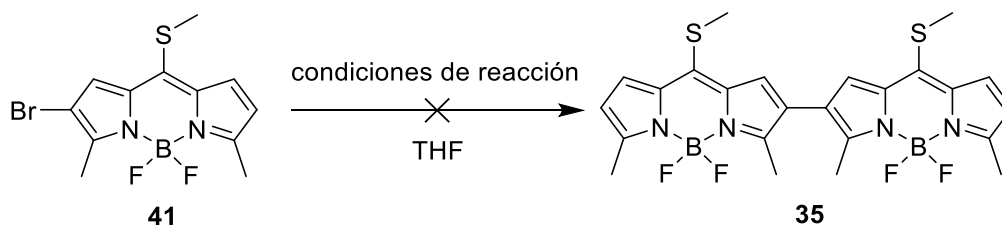
Con estas condiciones se favorece la obtención del compuesto **41** por encima de **43** con rendimientos más consistentes, evitando el uso excesivo de disolvente y pudiéndolo sintetizar en escala de gramos (ec. 1.3).



Finalmente, para poder probar las condiciones de reacción del homoacoplamiento descrito por Pei (Esquema 1.9, ec. 1), se activó el magnesio en cada ocasión justo antes de usarse. De esta manera, en la Entrada 1 de la Tabla

1.1, se describen las condiciones originales para llevar a cabo el homoacoplamiento de **41**; usando $\text{Fe}(\text{acac})_3$ y activando el magnesio con una solución 0.1 M de HCl (colocándolo al vacío antes de usar). Sin embargo, no se observó reacción alguna.

Tabla 1.1 Intentos de Homoacoplamiento del BODIPY **41**



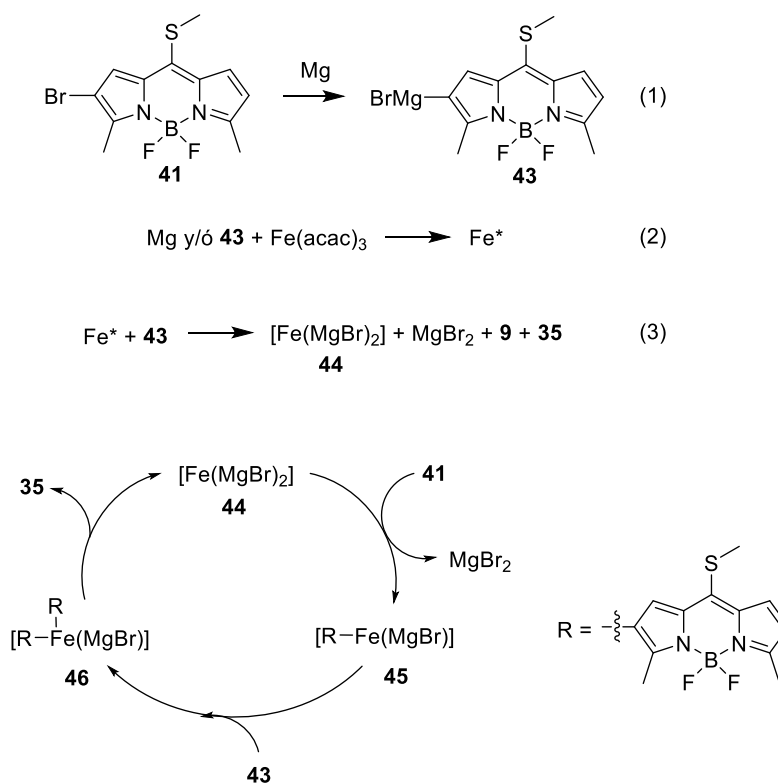
Entrada	Condiciones	Magnesio (equiv.)	Observaciones ^a
1	2% $\text{Fe}(\text{acac})_3$	2	Magnesio activado con HCl, no hubo reacción
2	2% $\text{Fe}(\text{acac})_3$	6	Magnesio activado mecánicamente, no hubo reacción
3	2% $\text{Fe}(\text{acac})_3$	2	Magnesio activado <i>in situ</i> , no hubo reacción
4	3% $\text{Fe}(\text{acac})_3$	12	Magnesio activado por la metodología de Rieke, no hubo reacción
5	2% FeCl_3	2	Magnesio activado <i>in situ</i> , no hubo reacción
6	4% MnCl_2	4	Magnesio activado <i>in situ</i> , no hubo reacción

^aTodos los intentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente primero y después a 55 °C

No obstante, para descartar una activación ineficiente del magnesio, se intentaron 3 metodologías adicionales para activar dicho metal: activación mecánica⁴⁴ (Entrada 2), activación *in situ*⁴⁵ (Entrada 3) y, magnesio activado por la metodología de Rieke⁴⁶ (Entrada 4). En estas condiciones se mantuvo al Fe(acac)₃ como precatalizador de la reacción. Adicionalmente, se probó el uso de FeCl₃ (Entrada 5) y del MnCl₂⁴⁷ (Entrada 6).

Desafortunadamente, con ninguna de las condiciones de reacción descritas se logró obtener el producto esperado **35**, ni se observó alguna reacción o descomposición del material de partida.

Estos resultados probablemente se deban a que no fue posible generar el reactivo de Grignard de **41**. Según el mecanismo descrito para los homoacoplamientos catalizados con hierro^{48,49} y, a manera similar a la descrita por Pei *et al.*,⁴² se puede proponer la ruta necesaria para obtener el dímero **35** a partir de **41** (Esquema 1.12).



Esquema 1.12 Mecanismo necesario para el homoacoplamiento de **41**

Inicialmente, debe formarse *in situ* el organomagnesiano **43** (Esquema 1.12, ec. 1). El acetilacetato de hierro(III) es entonces reducido por el magnesio y/o por **43**, formando especies activas de hierro de baja valencia (denotado como Fe*), especies como Fe(I), Fe(II), e incluso Fe(-II) han sido propuestas como las especies catalíticas activas en estos acoplamientos⁴⁸ (Esquema 1.12, ec. 2).

A su vez, dichas especies activas de hierro (Fe*) reaccionan con el organomagnesiano **43**, para formar el “reactivo inorgánico de Grignard”⁴⁸ **44**, generando pequeñas cantidades del producto de homoacoplamiento **35** y del producto protonado **9** (Esquema 1.12, ec. 3).

Sin embargo, en ninguno de los intentos resumidos en la Tabla 1.1 se observó la obtención inicial de **9** ó de **35**. Por lo tanto, al no ver la generación de dichos compuestos (por CCF), se puede deducir que la formación de **43** no se llevó a cabo. Esto a pesar de tener magnesio activado en exceso (Tabla 1.1, Entrada 4).

Si se hubiera formado **44**, este se hubiera insertado en **41** para formar el complejo de hierro y magnesio **45**, el cual hubiera reaccionado con **43** para generar el intermediario **46**. La eliminación reductora en **46** generaría el dímero esperado **35** y regeneraría la especie catalítica activa **44** (Esquema 1.12).

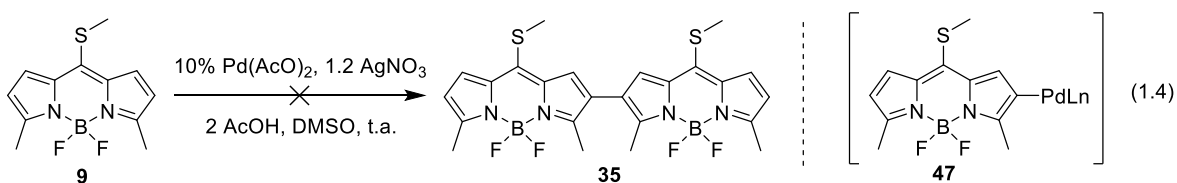
Aunque la formación inicial de **9** y **35**, descrita en la ec. 3 del Esquema 1.12, pudiera no observarse a simple vista (posiblemente se formen en pequeñas cantidades); la presencia de **43** es totalmente necesaria para formar **46**. Esta consideración permite concluir, teóricamente, que **43** no se formó en ningún momento de la reacción.

1.3.2 Intentos Diversos de Homoacoplamiento

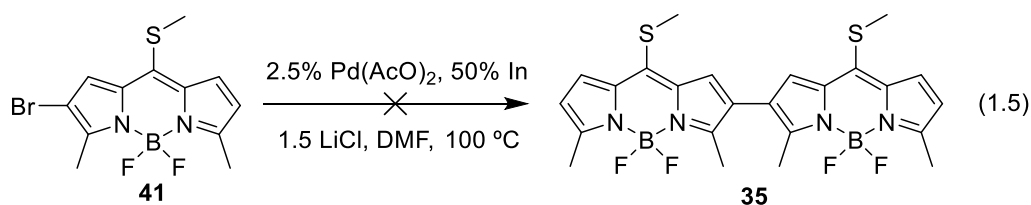
Adicionalmente a las condiciones de homoacoplamiento descritas anteriormente, se evaluaron diversas condiciones de dimerización; entre ellas destacan las que se mencionan a continuación.

El primer caso consistió en una activación del enlace C-H catalizada por paladio. Originalmente descritas por Shi *et al.*⁵⁰ para la dimerización oxidativa de índoles, en nuestro caso se usaron para intentar dimerizar el 8-metilborodipirrometeno **9**. Así, **9** fue tratado en presencia de acetato de paladio, nitrato de plata y ácido acético glacial en dimetilsulfoxido a temperatura ambiente. Sin embargo, con estas condiciones no se observó reacción alguna, incluso al elevar la temperatura de la misma (ec. 1.4).

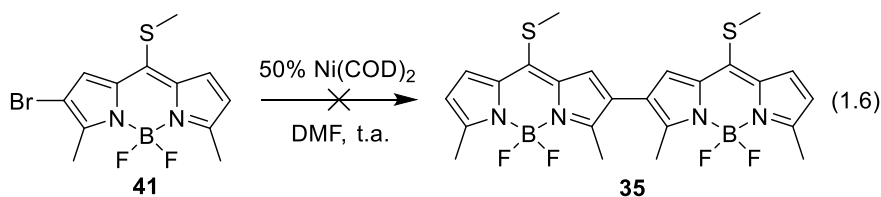
Lo anterior probablemente se deba a que no se formó el complejo de paladio **47** (el cual se debería formar a través de una sustitución electrofílica en **9**⁵⁰). Dicho complejo **47**, es el intermediario clave para que se lleve a cabo la dimerización bajo estas condiciones (ec. 1.4).



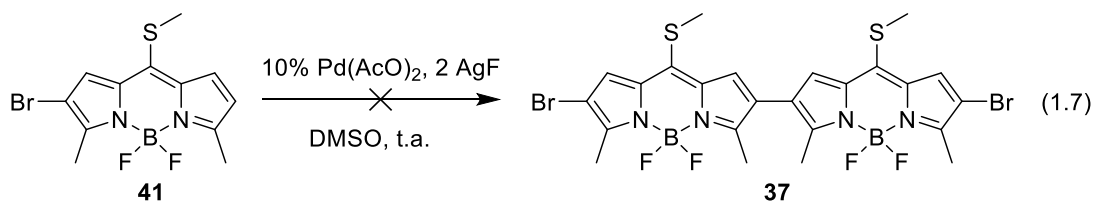
A continuación, se intentaron las condiciones descritas por Lee y colaboradores,⁵¹ usadas en el homoacoplamiento de bromuros heterocíclicos. Para el intento de esta dimerización se usó nuevamente a **41** en presencia de acetato de paladio, indio y cloruro de litio en dimetilformamida a 100 °C. Desafortunadamente, con estas condiciones se observó la descomposición de **41** (ec. 1.5).



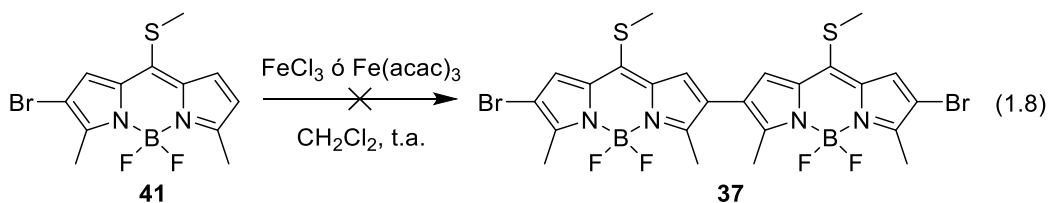
Por otro lado, como una alternativa a los catalizadores de paladio, se ensayó la dimerización de **41** usando al bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel(0). Para esto, se usaron las condiciones reportadas por Jones *et al.*⁵² para el homoacoplamiento de halogenuros de arilo. Sin embargo, de manera similar a lo descrito en el ejemplo anterior, el material de partida **41** se descompuso con estas condiciones de reacción (ec. 1.6).



En seguida, se utilizó la metodología reportada por Mori *et al.*⁵³ que trata sobre el homoacoplamiento de tiofenos. Similar a lo descrito en la ec. 1.4, estas condiciones tratan de la activación del enlace C-H pero, en esta ocasión; utilizando a **41** para intentar obtener al dímero **37**. A diferencia de lo descrito en la ec. 1.4, en este intento se observó la descomposición del material de partida (ec. 1.7).



Finalmente, en 2011 Bard y colaboradores⁵⁴ describieron la dimerización de BODIPYs pentametilados utilizando sales de hierro(III) en diclorometano a temperatura ambiente. Sin embargo, existe una diferencia sustancial entre los borodipirrometenos usados por Bard y el compuesto **41**: la presencia del grupo tiometilo de **41** en la posición 8 del mismo. Por lo que, aunque estas condiciones parecían prometedoras; al usar FeCl_3 como catalizador de la reacción se observó la descomposición de **41**. Mientras que, cuando se usó $\text{Fe}(\text{acac})_3$ no hubo reacción, aun cuando se aumentó la temperatura hasta reflujo del diclorometano (ec. 1.8).



En vista de los resultados negativos obtenidos con la metodología de los homoacoplamientos, se decidió dejar esta propuesta a un lado y, comenzar a probar el siguiente enfoque sintético para la obtención de los dímeros de borodipirrometeno.

1.3.3 Uso de Reactivos Hipervalentes de Yodo para la Dimerización

A continuación, se evaluaron las condiciones descritas por Ziessele para la oligomerización de BODIPYs pentametilados.³⁹ Como se mencionó anteriormente, las desventajas de esta síntesis radican en la obtención de una mezcla no controlada de oligómeros y, por ende, en un bajo rendimiento del producto principal: el dímero **25** (ec. 1.1). Por lo tanto, para evitar una serie de subproductos al realizar la reacción, se decidió usar a **41** como material de partida. De esta manera, se pretendía controlar la selectividad de la reacción y obtener el dímero **37** de forma exclusiva (Esquema 1.10, ec. 2).

Con esto en mente, se llevó a cabo el primer intento de dimerización de **41** usando reactivos hipervalentes de yodo. Para esto, se usaron inicialmente 0.3 equivalentes de PIFA y 0.6 equivalentes de eterato de trifluoruro de boro en diclorometano a -78 °C (Tabla 1.2, Entrada 1). Sin embargo, al observar solo reacción parcial, fue necesario incrementar las cantidades de los reactantes para que **41** fuera consumido en su totalidad. Asimismo, en cuestión de unos segundos se observó la generación de un producto (Entrada 2).

El rendimiento del producto obtenido fue mejorado al realizar la reacción a temperatura ambiente, manteniendo los equivalentes de PIFA y del eterato en 1.2 y 2.4 respectivamente (Tabla 1.2, Entrada 3). Como la disminución de PIFA genera que **41** no sea consumido en su totalidad (Entrada 4), es necesario mantener al menos 1 equivalente del reactivo hipervalente de yodo; para que la reacción sea completa.

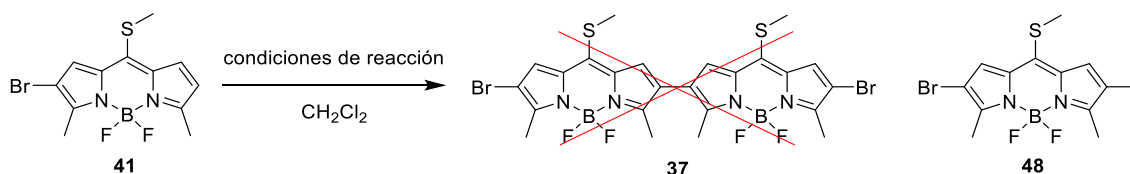
Por otro lado, si se reducen los equivalentes del eterato de trifluoruro de boro a la mitad (Entrada 5), o si la reacción se lleva a cabo en un matraz cubierto (Entrada 6), los rendimientos disminuyen considerablemente.

Del mismo modo, se decidió probar la reacción utilizando PIDA, sin embargo, la reacción fue incompleta en un primer intento (Entrada 7). Por lo tanto, para que **41** fuera consumido completamente, se requirieron 1.5 equivalentes de PIDA y 3

equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. De esta manera, se obtiene un rendimiento similar al descrito en la entrada 3 pero en un tiempo de 20 minutos (Entrada 8).

Finalmente, el uso de un ácido de Lewis diferente al eterato de trifluoruro de boro, arrojó como resultado la descomposición del material de partida **41** (Entradas 9 y 10).

Tabla 1.2 Intentos de Dimerización de **41** con Reactivos Hipervalentes de Yodo



Entrada	Reactivo de Yodo (equiv.)	Ácido de Lewis (equiv.)	Temperatura	Observaciones y rendimiento ^a
1	PIFA (0.3)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.6)	-78 °C	Reacción incompleta
2	PIFA (1.2)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2.4)	-78 °C	1 h, 21%
3	PIFA (1.2)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2.4)	t.a.	Reacción instantánea, 19%
4	PIFA (0.5)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.0)	t.a.	Reacción incompleta
5	PIFA (1.2)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.2)	t.a.	Reacción instantánea, 8%
6	PIFA (1.2)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2.4)	t.a.	Matraz cubierto, 30 min, 2%

Tabla 1.2 Continuación

7	PIDA (1.0)	BF ₃ OEt ₂ (2.0)	t.a.	Reacción incompleta
8	PIDA (1.5)	BF ₃ OEt ₂ (3.0)	t.a.	20 min, 20%
9	PIFA (1.5)	AlCl ₃ (3.0)	t.a.	Descomposición de 41
10	PIFA (1.5)	BBr ₃ (3.0)	t.a.	Descomposición de 41

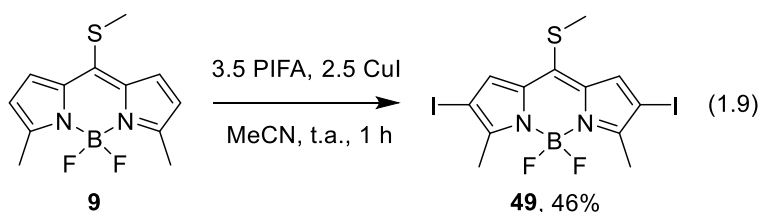
^aEl rendimiento es el calculado para el compuesto **48**

No obstante, aunque inicialmente el espectro de RMN de ¹H nos había llevado a pensar que estábamos obteniendo al dímero **37** (al ser un dímero simétrico se esperaba ver un par de señales para las posiciones 1 y 7 del BODIPY, aparte de las señales de los metilos en las posiciones 3 y 5 y del tiometilo); espectrometría de masas de alta resolución nos indicó que el producto sintetizado es en realidad el borodipirrometeno monobromado y monoyodado **48** (Tabla 1.2).

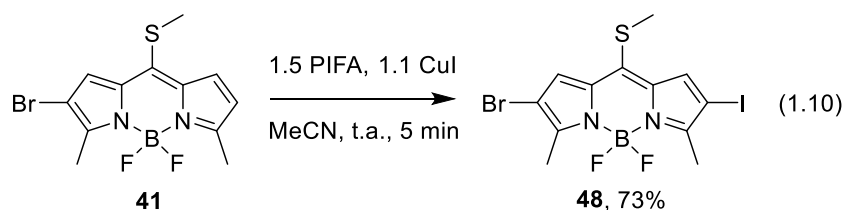
A pesar de las diversas aplicaciones sintéticas que se han desarrollado con los reactivos hipervalentes de yodo,^{55,56} pocas de ellas tienen que ver con la halogenación de compuestos orgánicos. Así, estas reacciones requieren de la presencia de un agente halogenante externo, para que en conjunto con el reactivo hipervalente de yodo, se pueda llevar a cabo la correspondiente halogenación.⁵⁶

De hecho, en el transcurso de nuestras investigaciones, se pudieron determinar condiciones de yodación de 8-metilBODIPYs dimetilados utilizando PIFA. En un primer caso, usando el 8-metilBODIPY **9** y en presencia de PIFA y CuI, en acetonitrilo a temperatura ambiente; se observó la obtención del BODIPY

diyodado **49** con un rendimiento moderado (ec. 1.9). Las propiedades del compuesto obtenido **49**, corresponden con las reportadas por Gómez *et al.*⁵⁷



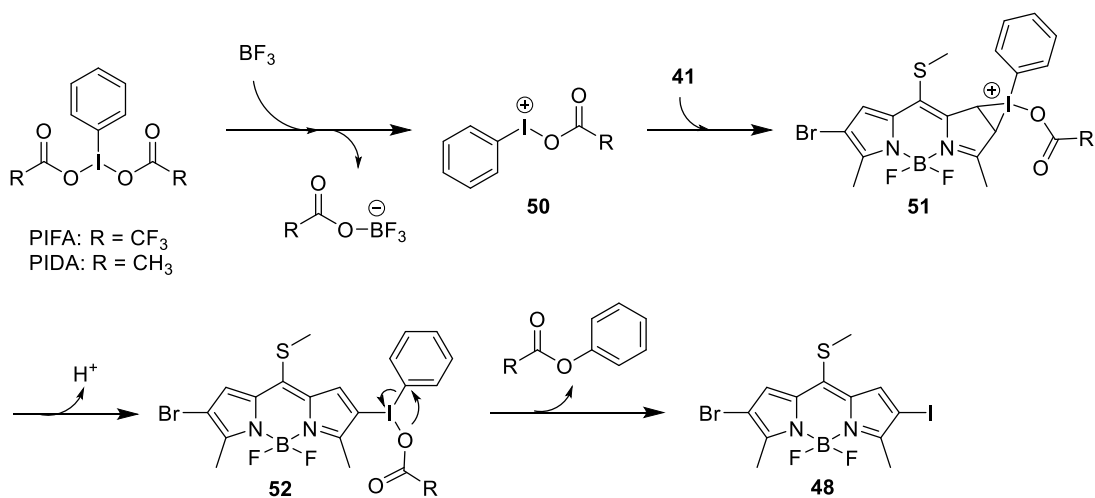
Por otro lado, se puede obtener **48** a partir de **41**, usando 1.5 equivalentes de PIFA y 1.1 equivalentes de CuI, también en acetonitrilo y a temperatura ambiente (ec. 1.10). El compuesto obtenido con estas condiciones de reacción, corresponde plenamente con el que se obtiene usando PIFA y eterato de trifluoruro de boro (Tabla 1.2, Entrada 3).



En los ejemplos arriba descritos no es necesario el uso de atmósfera inerte. Esto, a diferencia de la reacción que requiere la mezcla PIFA/BF₃OEt₂. Por otra parte, la sola presencia de PIFA o de CuI no generan reacción alguna, por lo que es necesario tener la combinación de PIFA/CuI para la obtención de **48** y **49**. De esta manera, y al no tener una fuente de yodo adicional en los ejemplos descritos en la Tabla 1.2, se puede proponer un mecanismo de reacción tentativo, en el cual, el reactivo hipervalente de yodo (PIFA o PIDA) funciona como la fuente de yodo (Esquema 1.13).

Así, la combinación del reactivo hipervalente de yodo(III) y el trifluoruro de boro generan el correspondiente ion arilyodonio **50**, el cual; al interactuar con el doble enlace de **41** genera el ion yodonio cíclico **51**. A través de la pérdida de un protón se obtiene la especie **52**, con la cual se obtiene el producto **48** (probablemente a través de la eliminación reductora del yodo⁵⁸).

Por otro lado, considerando las diferencias estructurales entre el compuesto **30** (utilizado por Ziesel) y el compuesto **41** (utilizado por nosotros); solo nos es posible especular sobre la influencia que tienen el bromo y el grupo tiometilo de **41** en el resultado inesperado de la yodación del mismo.

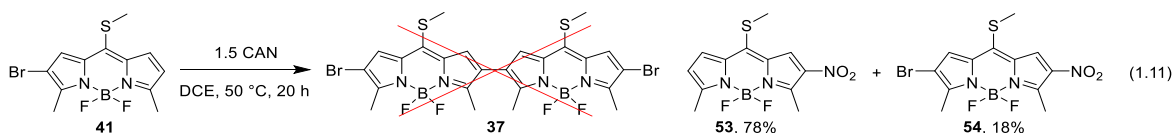


Esquema 1.13 Mecanismo de reacción tentativo para la obtención de **48** con PIFA

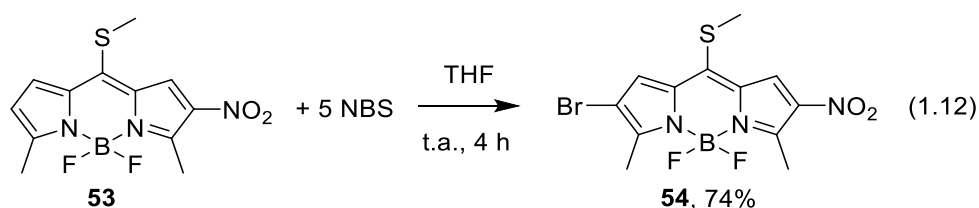
1.3.4 Uso del Nitrato Cérico Amoniacal para la Dimerización

En el transcurso del trabajo desarrollado en los intentos de dimerización de **41** con los reactivos hipervalentes de yodo(III), alternativamente se usó al nitrato cérico amoniacal como una opción para obtener a **37**. Esto es, considerando que CAN ha sido usado en la dimerización de compuestos arílicos.^{59,60}

De esta forma, después de un par de intentos iniciales, al usar **41** se observó la formación de dos productos; utilizando 1.5 equivalentes de CAN en diclorometano a 50 °C y en atmósfera inerte. Sin embargo, tras confirmarse por espectrometría de masas, ninguno de los productos formados resultó ser el dímero **37**, sino los productos nitrados **53** y **54** (ec. 1.11).



De esta manera, es posible llevar a cabo la bromación del compuesto **53** para obtener **54** usando *N*-bromosuccinimida en THF a temperatura ambiente (ec. 1.12).



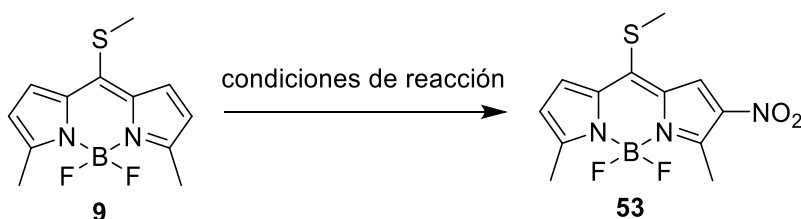
Al mismo tiempo, se estudió al borodipirrometeno **9** en la síntesis del compuesto **53**. Esto se hizo con la idea de evitar el uso “innecesario” de **41**. Innecesario se refiere a que, para obtener **53**, el compuesto **41** pierde el átomo de bromo instalado previamente.

A continuación, se ensayaron las condiciones descritas en la Tabla 1.3. En un primer intento, usando 1.5 equivalentes de CAN en diclorometano a temperatura ambiente, se observó una reacción incompleta (Entrada 1). Posteriormente, se cambió el disolvente a dicloroetano y se probó la reacción a 50 °C, obteniéndose el producto **53** en rendimiento moderado (Entrada 2). Con estas mismas condiciones, se utilizó una menor cantidad de CAN, pero la reacción es incompleta (Entrada 3).

Por otro lado, al cambiar el disolvente a acetonitrilo, en solo 5 minutos se obtiene **53** pero en bajo rendimiento (Entrada 4). Con estas condiciones, pero a temperatura ambiente, se logra una ligera mejora del rendimiento (Entrada 5). Si se reducen los equivalentes de CAN la reacción toma más tiempo, pero el rendimiento de **53** mejora considerablemente (Entrada 6).

Utilizando 1.5 equivalentes de CAN en acetonitrilo a temperatura ambiente, pero en un matraz abierto, se obtiene en cuestión de minutos un rendimiento similar al obtenido al hacer la reacción en atmósfera inerte (Entrada 7). Si la reacción se lleva a cabo a baja temperatura el rendimiento disminuye (Entrada 8). Por otra parte, el uso de THF genera la descomposición del material de partida (Entrada 9), mientras que al usar etanol no hay reacción, incluso a 75 °C (Entrada 10).

Así, se pudo determinar que las mejores condiciones para la obtención de **53**, a partir de **9**, son las descritas en la Entrada 2 de la Tabla 1.3.

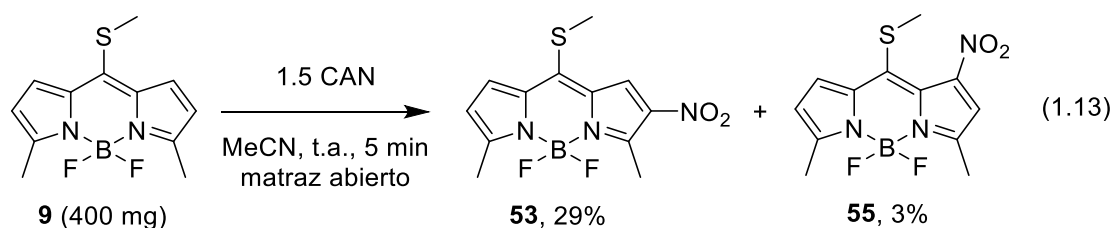
Tabla 1.3 Intentos de Optimización en la Síntesis de **53** a partir de **9**

Entrada	CAN (equiv.)	Disolvente	Temperatura	Observaciones y rendimiento ^a
1	1.5	DCM	t.a.	Atmósfera inerte, reacción incompleta
2	1.5	DCE	50 °C	Atmósfera inerte, 7 h, 45%
3	1.1	DCE	50 °C	Atmósfera inerte, reacción incompleta
4	1.5	MeCN	50 °C	Atmósfera inerte, 5 min, 19%
5	1.5	MeCN	t.a.	Atmósfera inerte, 5 min, 24%
6	1.1	MeCN	t.a.	Atmósfera inerte, 1 h, 40%
7	1.5	MeCN	t.a.	Matraz abierto, 5 min, 33%
8	1.5	MeCN	0 °C	Matraz abierto, 1 h, 29%
9	1.5	THF	t.a.	Matraz abierto, descomposición de 9
10	1.5	EtOH	t.a.	Matraz abierto, no hubo reacción

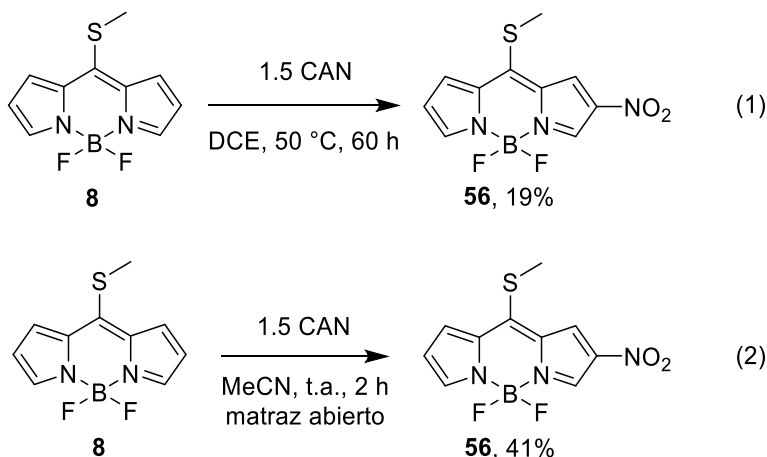
^aEl rendimiento es el calculado para el compuesto **53**

Cabe mencionar que al llevar a cabo el escalamiento de la reacción -con las condiciones descritas en la ec. 1.13-, se observó no solo la presencia del producto

nitrado **53** sino también del isómero estructural **55**. El compuesto **55** fue obtenido en muy bajo rendimiento.

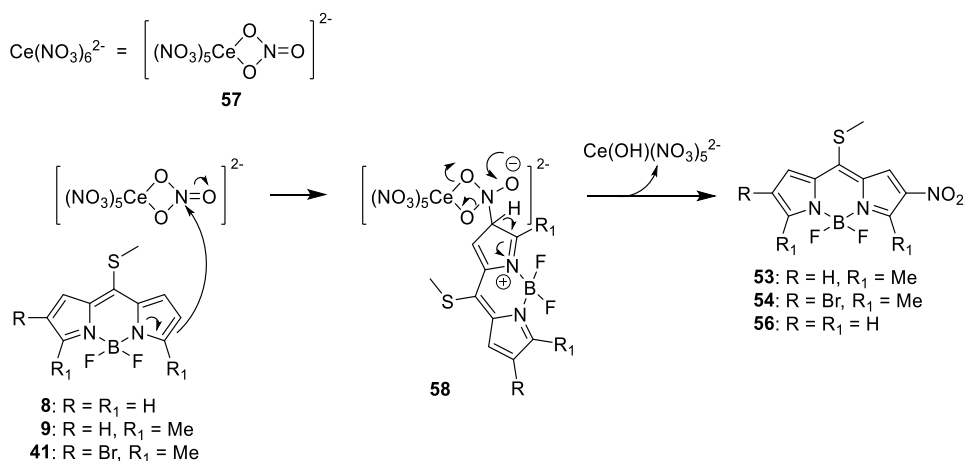


Adicionalmente, se llevaron a cabo un par de reacciones para nitrar el 8-metiltioBODIPY **8**. En un primer intento, se utilizaron 1.5 equivalentes de CAN en dicloroetano a 50 °C en atmósfera inerte; después de 60 horas se obtuvo el producto nitrado **56** en bajo rendimiento (Esquema 1.14, ec. 1). A continuación, en tan solo 2 horas se sintetizó **56** con un mejor rendimiento; utilizando acetonitrilo en un matraz abierto y a temperatura ambiente (Esquema 1.14, ec. 2).



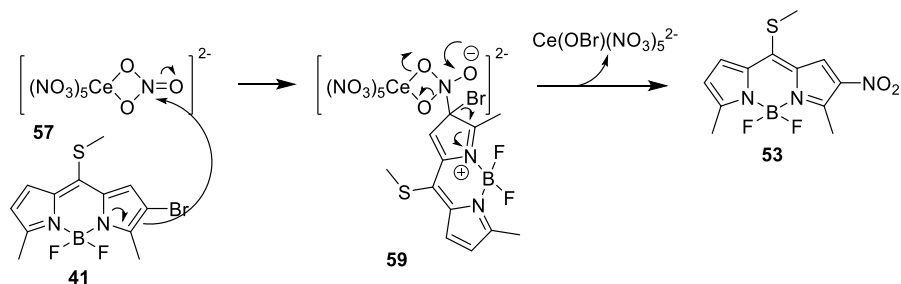
Esquema 1.14 Ejemplos de síntesis del borodipirrometeno nitrado **56**

Considerando el trabajo de nitración descrito por Xi *et al.* (sobre la nitración de *N,N*-dialquilanilinas usando CAN),⁶¹ se puede describir un mecanismo similar, por el cual; los borodipirrometenos **8**, **9** y **41**, pueden nitrarse para obtener los productos **53**, **54** y **56** (Esquema 1.15). Así, el nitrato cérico amoniacal puede representarse de manera simplificada como la estructura **57**. Después del ataque nucleofílico por parte del correspondiente BODIPY (**8**, **9** o **41**) hacia **57**, el complejo de coordinación formado **58**, a través del reordenamiento molecular descrito; generaría el producto nitrado **53**, **54** o **56** (Esquema 1.15).



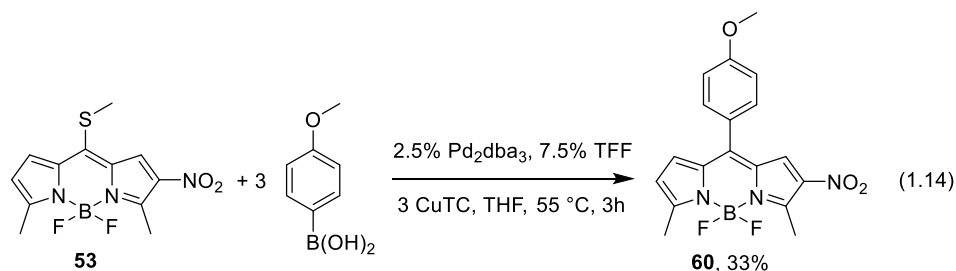
Esquema 1.15 Posible mecanismo de reacción para la nitración de **8**, **9** y **41**, usando CAN

De esta manera, el mecanismo de reacción para la obtención **53**, a partir de **41**, debe ser similar al arriba descrito. Sin embargo, en este caso, el átomo de bromo -en lugar del protón-; es el que debe ser liberado en el complejo de coordinación **59** para obtener **53** (Esquema 1.16).

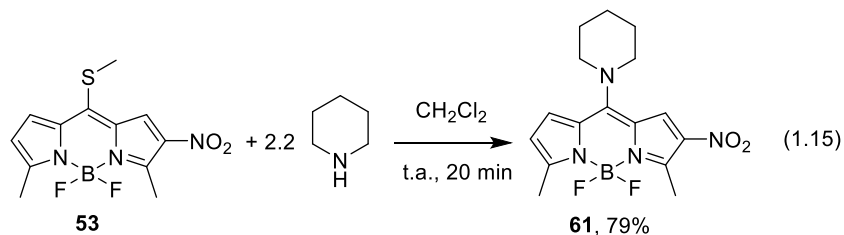


Esquema 1.16 Posible mecanismo de reacción para la nitración de **41** usando CAN

Para finalizar esta parte, se decidió hacer un par de pruebas de reactividad en el compuesto nitrado **53**. Por un lado, bajo las condiciones clásicas del acoplamiento de Liebeskind-Srogl desarrolladas para los 8-metiltioBODIPYs, a partir de **53** y el correspondiente ácido borónico, se sintetizó el compuesto **60** en bajo rendimiento (ec. 1.14).

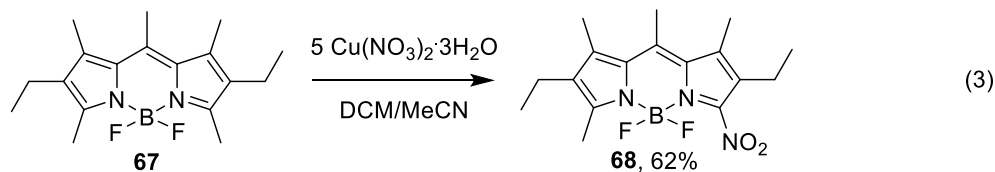
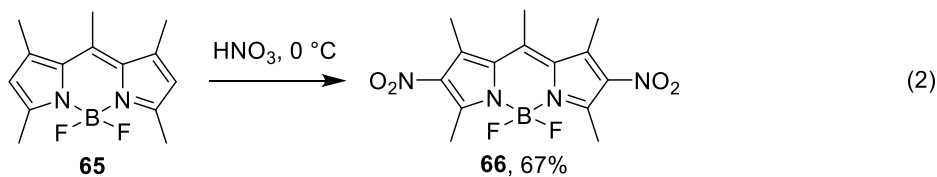
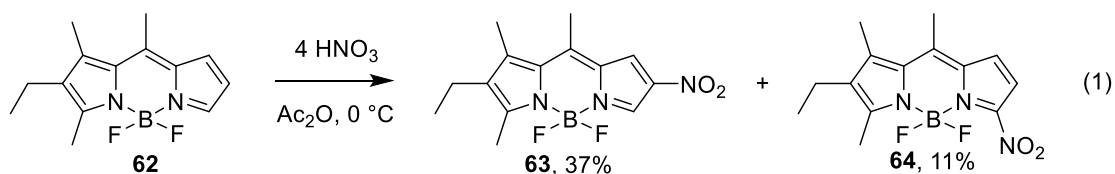


Por otro lado, se llevó a cabo la sustitución nucleofílica aromática por parte de la piperidina, para obtener **61** con un buen rendimiento y en solo 20 minutos (ec. 1.15).



Cabe mencionar que, la sustitución nucleofílica aromática en **53**, por parte de alcoholes; falló en varios intentos realizados. Curiosamente, el compuesto nitrado **56** no presentó reactividad alguna, ni en la sustitución nucleofílica aromática, ni en los acoplamiento de Liebeskind-Srogl.

Aun así, la nitración de borodipirrometenos es un tema del que poco se ha tratado. Esto se demuestra en el hecho de que solo hay 3 artículos publicados sobre esta cuestión. En el primero de ellos, publicado por Bañuelos *et al.*⁶² se utilizan 4 equivalentes de ácido nítrico en anhídrido acético a 0 °C. De esta manera, obtienen una mezcla de los productos nitrados **63** y **64**, a partir del bodipy no simétrico **62**, en bajos rendimientos (Esquema 1.17, ec. 1).



Esquema 1.17 Síntesis reportadas sobre la nitración de borodipirrometenos

De forma similar, en el artículo de Chattopadhyay y colaboradores⁶³ se usa al ácido nítrico, en este caso no solo como agente nitrante, sino también como disolvente de la reacción (Esquema 1.17, ec. 2). Finalmente, con condiciones más suaves, el artículo de Yan *et al.*⁶⁴ reporta el uso de nitrato cúprico para la obtención de BODIPYs nitrados en la posición 3 de los mismos (Esquema 1.17, ec. 3).

De esta forma, a pesar de que en nuestro caso el uso de nitrato cérico amoniacal no generó el producto de dimerización esperado, se encontraron condiciones alternativas de nitración de los borodipirrometenos. Al utilizar CAN (el cual es un reactivo con baja toxicidad, fácil de manejar y con buena solubilidad), se evita el manejo de condiciones drásticas de reacción, las cuales pueden ser contraproducentes en presencia de sustituyentes sensibles al ácido nítrico.

Por otra parte, la presencia del grupo tiometilo en los BODIPYs nitrados **53** y **55** abre la posibilidad de su funcionalización. Así también, el bromo presente en **54** podría ser usado para extender la funcionalización de dichos compuestos, a través de reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura o de Stille.

1.3.5 Síntesis de Dímeros con Espaciadores Insaturados

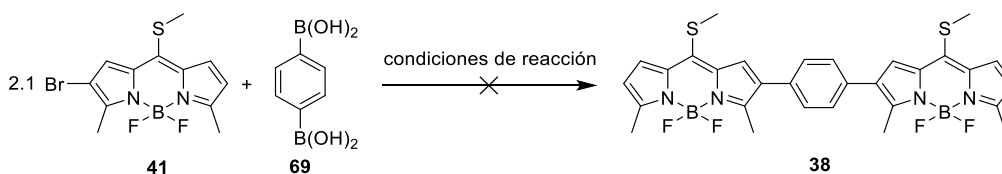
A la par de los trabajos mostrados anteriormente, se llevaron a cabo varios intentos para sintetizar los dímeros con espaciadores insaturados (Figura 1.3).

Utilizando un poco más de dos equivalentes del BODIPY **41**, y en presencia del ácido fenildiborónico **69**, se intentó sintetizar el dímero **38** a través de algunas condiciones descritas para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura (Tabla 1.4, Entrada 1). En un segundo intento, se cambió a Pd₂(dba)₃ y acetato de potasio en dioxano manteniendo la S-Phos (Entrada 2). Por otro lado, se usó al acetato de paladio con acetato de potasio en una mezcla de tolueno/agua (Entrada 4).

Desafortunadamente, en ninguno de los casos mencionados se observó reacción o descomposición del material de partida. Por otra parte, al usar Pd(PPh₃)₄

con carbonato de potasio en una mezcla de THF/agua sin fosfina adicional, se observó la descomposición del material de partida **41** (Entrada 3).

Tabla 1.4 Intentos de Síntesis del Dímero con Espaciador Insaturado **38**

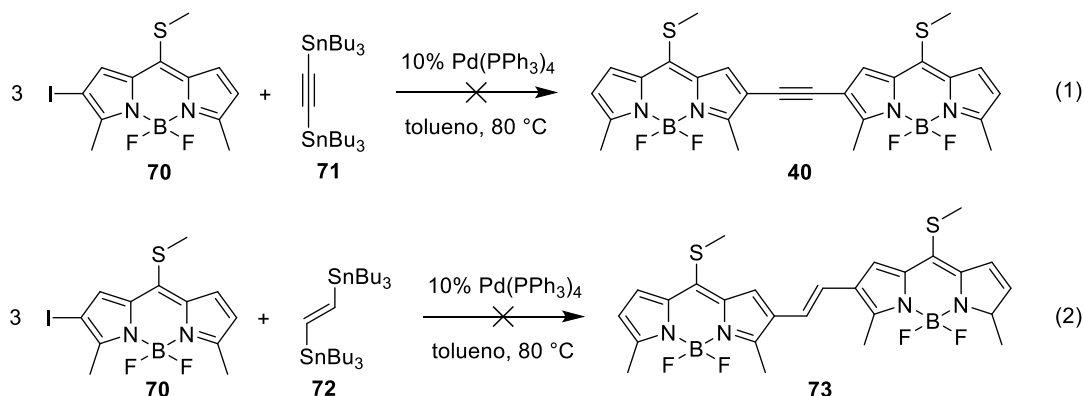


Entrada	Paladio (mol%)	S-Phos (mol%)	Base (equiv.)	Disolvente	Observaciones
1	Pd(AcO) ₂ (10%)	25%	K ₃ PO ₄ (4.0)	Tolueno ^a	No hubo reacción
2	Pd ₂ (dba) ₃ (10%)	40%	AcOK (4.0)	Dioxano ^a	No hubo reacción
3	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	-----	K ₂ CO ₃ (4.0)	THF/H ₂ O ^b (100:2.5)	Descomposición de 41
4	Pd(AcO) ₂ (5%)	12.5%	AcOK (3.5)	Tolueno/H ₂ O ^a (100:1)	No hubo reacción

^aReacción a 90 °C. ^bReacción a 55 °C

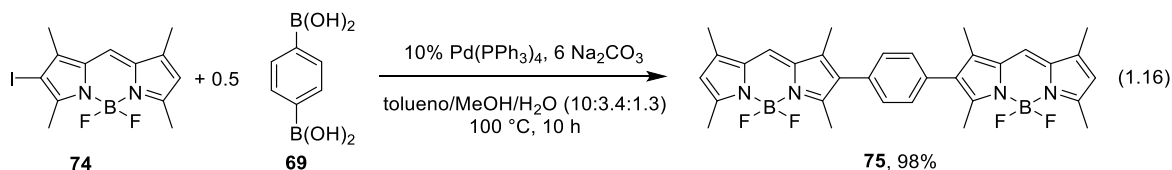
Adicionalmente, se decidió utilizar al 2-yodo-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **70** en un par de acoplamientos de Stille, usando los organoestanoos **71** y **72**, para obtener a los dímeros **40** y **73** (Esquema 1.18).

Desafortunadamente, con las condiciones descritas en el Esquema 1.18 se observó la descomposición del material de partida **70**.



Esquema 1.18 Intentos de dimerización de **70** usando el acoplamiento de Stille

Cabe mencionar que el acoplamiento de Suzuki-Miyaura fue usado por Shinokubo *et al.*⁶⁵ en el 2013, para sintetizar al dímero **75** con un excelente rendimiento. Adicionalmente al ejemplo mostrado en la ec. 1.16, Shinokubo y colaboradores sintetizaron una serie de dímeros y trímeros (con el fenilo como espaciador insaturado) utilizando dicho acoplamiento. Los productos obtenidos pueden, o no, tener sustituyentes arilo en la posición 8.



Por otro lado, el acoplamiento de Stille no ha sido usado en la síntesis de dímeros de BODIPY con espaciadores. De hecho, solo existen 4 artículos en donde se utiliza esta herramienta sintética para la funcionalización de unidades de borodipirrometenos halogenados.^{41,57,66,67}

Sin embargo, estos artículos tienen como común denominador que, en la posición 8, tienen sustituyentes totalmente diferentes al grupo tiometilo. Así, solo es posible suponer la manera en la que el tiometilo afecta la reactividad del borodipirrometeno en estos acoplamientos. Esto es, al evitar que estas reacciones se lleven a cabo o, al descomponer el correspondiente material de partida.

1.3.6 Uso del Acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la Síntesis de Oligómeros de Borodipirrometenos

En vista de los resultados negativos obtenidos en la síntesis de oligómeros del 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **9** usando las condiciones hasta ahora descritas, se decidió cambiar el enfoque y utilizar al acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la obtención de los oligómeros buscados. Tomando como ejemplo el artículo de Shinokubo para la síntesis del dímero del 8-mesitilBODIPY **24** (Esquema 1.7), se planteó el uso de metiltioBODIPY monobromado **41** para la obtención del BODIPY monoborilado **76**. Con el compuesto **76**, y usando nuevamente a **41**, se podría obtener al dímero **35** a través del mencionado acoplamiento de Suzuki-Miyaura (Figura 1.6).

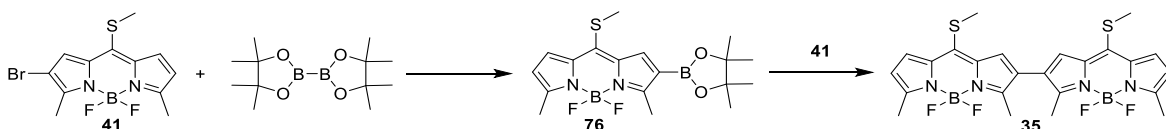
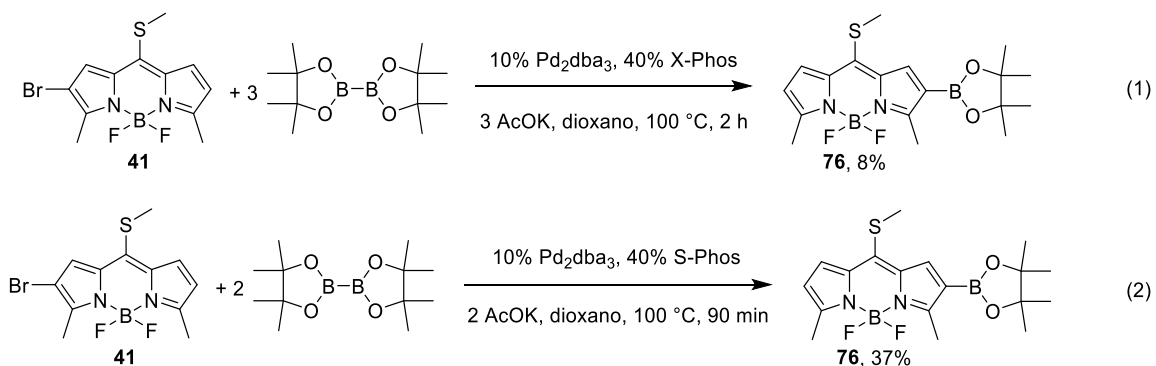


Figura 1.6 Propuesta de síntesis de **35** usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura

De esta manera, en los primeros intentos, se logró obtener el compuesto **76** utilizando bispinacol diborano, Pd₂(dba)₃, X-Phos o S-Phos y acetato de potasio en dioxano a 100 °C. Como se puede observar en el Esquema 1.19, al usar S-Phos (ec. 2) se obtiene un mejor rendimiento de **76**, que al utilizar X-Phos (ec. 1) en la reacción. Cabe mencionar que las condiciones descritas en la Esquema 1.19, ec. 1; habían sido previamente usadas en nuestro grupo de investigación.⁶⁸



Esquema 1.19 Síntesis del metiltioBODIPY monoborilado **76**

A continuación, se llevó a cabo un estudio de optimización de la síntesis de **76** con la finalidad de mejorar el rendimiento obtenido. De esta manera, las cantidades usadas de las fuentes de paladio, fosfina y base se mantuvieron constantes a lo largo del estudio (10%, 40% y 2 equivalentes, respectivamente). También, se utilizaron 2 equivalentes del bispinacol diborano en todos los ejemplos. Así mismo, las reacciones se hicieron a 100 °C, a menos que se especifique lo contrario (Tabla 1.5).

Como se puede observar en la Tabla 1.5, en los primeros cinco ejemplos se decidió cambiar la fosfina usada. Al usar CyJohnPhos (Entrada 1), MePhos (Entrada 2) y Ruphos (Entrada 3), invariablemente se obtuvo el producto de dehalogenación de **41**, es decir, el 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **9**. Por otro lado, al utilizar DavePhos (Entrada 5) se observó la descomposición del material de partida, mientras que con *t*BuXPhos y TFF no hubo reacción (Entradas 4 y 6, respectivamente).

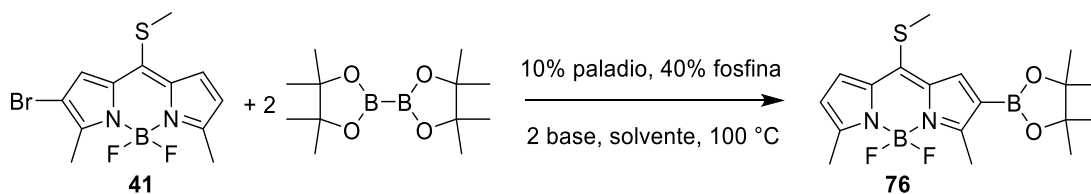
En seguida, se probó la reacción cambiando la fuente de paladio. Con el uso de Pd(dppf)Cl₂ (Entrada 7) hubo descomposición de **41**, mientras que al emplear Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂ (Entradas 8 y 10) no hubo reacción o descomposición alguna. Por otro lado, con Pd(AcO)₂ y Pd(*t*Bu₃P)₂ (Entradas 9 y 11) se obtuvo al metiltioBODIPY dimetilado **9**.

De igual manera, al usar AcOCs se genera el borodipirrometeno **9** (Tabla 1.5, Entrada 15). Sin embargo, al usar K₃PO₄, K₂CO₃ y AcONa se observa la descomposición del material de partida **41** (Entradas 12, 13 y 14).

Al cambiar el disolvente de dioxano a THF y llevar a cabo la reacción a 60 °C, se generó el compuesto buscado **76** después de 24 horas (Entrada 16). Sin embargo, el producto se obtuvo con un rendimiento más bajo que las condiciones originalmente descritas en la ec. 2 del Esquema 1.19. El uso de DMF y tolueno arrojó la descomposición del material de partida (Entradas 17 y 18) mientras que, en EtOH, se obtiene al compuesto **9** (Entrada 19).

Finalmente, el uso de una mezcla de disolventes de tolueno/H₂O en una relación 100 a 1 arrojó el mejor rendimiento de este estudio con un 50% del compuesto **76** (Entrada 20).

Tabla 1.5 Intentos de Optimización de la Síntesis del BODIPY Monoborilado **76**



Entrada	Paladio	Fosfina	Base	Disolvente	Observaciones
1	Pd ₂ (dba) ₃	CyJohnPhos	AcOK	Dioxano ^a	Obtención de 9
2	Pd ₂ (dba) ₃	MePhos	AcOK	Dioxano	Obtención de 9
3	Pd ₂ (dba) ₃	RuPhos	AcOK	Dioxano	Obtención de 9
4	Pd ₂ (dba) ₃	<i>t</i> BuXPhos	AcOK	Dioxano	No hubo reacción
5	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	AcOK	Dioxano	Descomposición de 41
6	Pd ₂ (dba) ₃	TFF	AcOK	Dioxano	No hubo reacción
7	Pd(dppf)Cl ₂	S-Phos	AcOK	Dioxano	Descomposición de 41
8	Pd(PPh ₃) ₄	-----	AcOK	Dioxano	No hubo reacción
9	Pd(AcO) ₂	S-Phos	AcOK	Dioxano	Obtención de 9
10	PdCl ₂	S-Phos	AcOK	Dioxano	No hubo reacción
11	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂	-----	AcOK	Dioxano	Obtención de 9
12	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	K ₃ PO ₄	Dioxano	Descomposición de 41

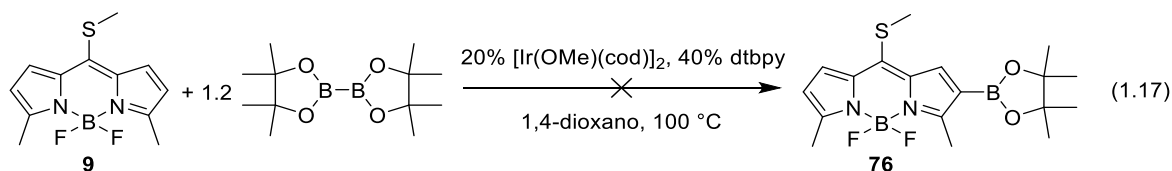
Tabla 1.5 Continuación

13	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	K ₂ CO ₃	Dioxano	Descomposición de 41
14	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	AcONa	Dioxano	Descomposición de 41
15	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	AcOCs	Dioxano	Obtención de 9
16	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	AcOK	THF ^b	Obtención de 76 , 24 h, 18%
17	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	AcOK	DMF	Descomposición de 41
18	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	AcOK	Tolueno	Descomposición de 41
19	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	AcOK	EtOH ^c	Obtención de 9
20 ^d	Pd(AcO) ₂	S-Phos	AcOK	Tolueno/H ₂ O (100:1)	Obtención de 76 , 3 h, 50%

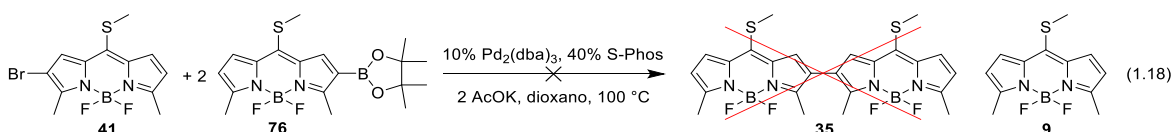
^aSe usó 1,4-dioxano. ^bReacción a 60 °C. ^cReacción a 80 °C. ^dSe usaron 5 mol% del Pd(AcO)₂, 12.5 mol% de la S-Phos y 3.5 equiv. del AcOK

Adicionalmente al estudio mostrado en la Tabla 1.5, se intentó hacer la borilación a través de la activación del enlace C-H, usando un catalizador de iridio (ec. 1.17). Cabe mencionar que, el uso de estas condiciones de reacción fue reportado por Shinokubo *et al.* para la borilación de 8-arilborodipirrometenos.⁶⁹

En su caso, Shinokubo y colaboradores obtenían el correspondiente producto borilado en la posición 2 en bajos rendimientos. Sin embargo, en los diversos intentos realizados con **9**, no se observó reacción o descomposición del material de partida.

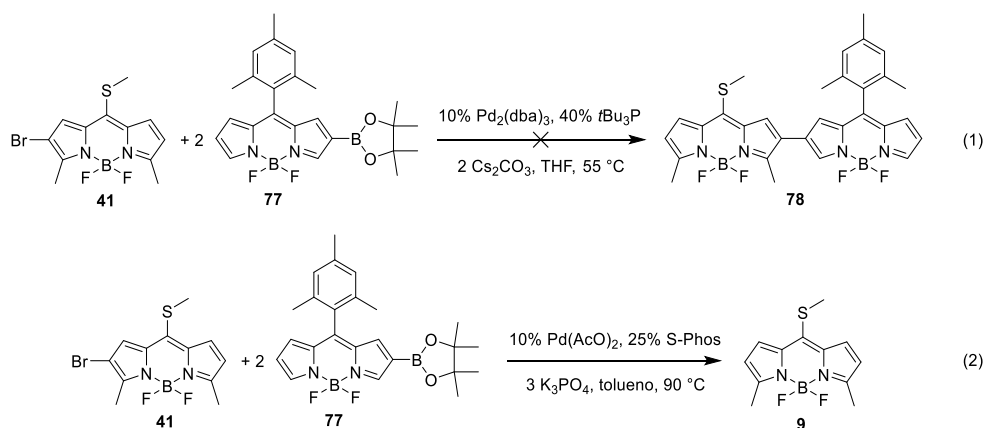


A pesar de no poder incrementar el rendimiento en la síntesis del compuesto **76**, se decidió evaluar el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre este y el borodipirrometeno **41**. Así, con las condiciones descritas (ec. 1.18), no se observó la generación del dímero **35**. En su lugar, se obtuvo al producto de dehalogenación: el 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **9**.



Tomando en cuenta los resultados obtenidos hasta este punto, se decidió sintetizar y utilizar al 8-mesitilBODIPY monoborilado **77** reportado por Shinokubo³⁸ en 2011. Así, se usaría al compuesto **77** y al metiltioBODIPY monobromado **41** en un acoplamiento de Suzuki-Miyaura para obtener al dímero **78**.

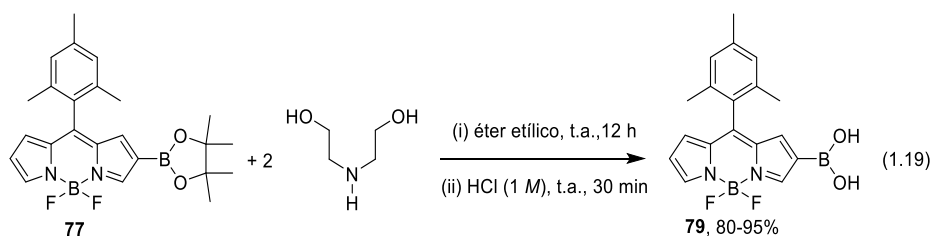
Sin embargo, con las condiciones de reacción descritas originalmente por Shinokubo y colaboradores (para la obtención de dímeros del mesitilborodipirrometeno, Esquema 1.7), se observó la descomposición del compuesto **41** (Esquema 1.20, ec. 1). Por otro lado, al probar otras condiciones para el mismo acoplamiento, se obtuvo la formación del borodipirrometeno **9**, en lugar del esperado dímero **78** (Esquema 1.20, ec. 2).



Esquema 1.20 Intentos de acoplamiento entre **41** y **77** para la obtención de **78**

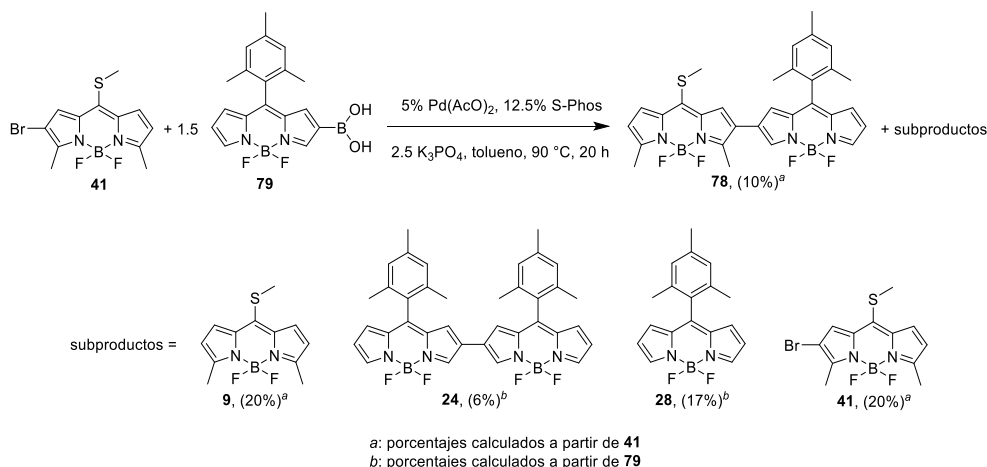
A continuación, se sometió al BODIPY **77** a una desprotección del pinacol borano en dos etapas.⁷⁰ De esta forma, se obtendría el correspondiente ácido borónico y se usaría en el acoplamiento con **41**.

Primero se llevó a cabo la transesterificación de dicho pinacol borano, utilizando dietanolamina en éter etílico a temperatura ambiente durante una noche. Enseguida, usando una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, se realizó la hidrólisis para obtener, con buen rendimiento; al ácido borónico del mesitilborodipirrometeno **79** (ec. 1.19). Cabe señalar que, durante el trabajo posteriormente realizado con el ácido borónico **79**, se observó que dicho producto es inestable; y en el transcurso de 24 a 48 horas después de su obtención se descomponía en su totalidad. Por lo tanto, dicho compuesto era sintetizado y usado al momento.



Una vez obtenido el compuesto **79**, se utilizó en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura con **41**. De esta manera, bajo las condiciones descritas en el Esquema 1.21, se logró sintetizar al dímero **78** en un bajo rendimiento. Adicionalmente al producto de dimerización **78**, se observó una serie de subproductos no deseados. Tales son: el producto de dehalogenación de **41**, el 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **9**; el producto de homoacoplamiento de **79**, el dímero **24** y; el compuesto de deborilación de **79**, el 8-mesitilBODIPY **28**.

Si bien el dímero **78** cuenta con un solo sustituyente tiometilo (a diferencia de los oligómeros **35**, **36** y **37**, planteados inicialmente; Figura 1.3), aún es posible utilizar a **78** para la derivatización de estos compuestos. Por lo tanto, comprobada la posibilidad de usar a **41** en un acoplamiento de Suzuki-Miyaura, para la obtención de dímeros de BODIPY; se decidió emplear a **78** como una plataforma sintética para la obtención de una familia de derivados del mismo.



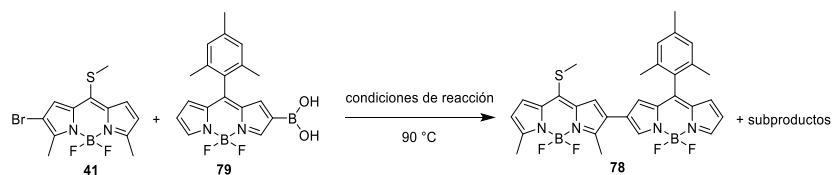
Esquema 1.21 Primera síntesis del heterodímero de borodipirrometeno **78**

No obstante, antes de comenzar con la funcionalización de **78**, fue necesario optimizar la síntesis de este material de partida, tal y como se muestra en la Tabla 1.6.

Así, se decidió mantener al acetato de paladio y el fosfato de potasio en tolueno, mientras se cambiaba la fosfina por la X-Phos (Entrada 1) o la *t*Bu₃P (Entrada 2). En ambas oportunidades, se observó una reacción incompleta después de 24 horas de agitación (se recuperó una fracción del compuesto **41** añadido inicialmente); además de una mezcla de los subproductos antes mencionados. Asimismo, los rendimientos no mejoraron. De hecho, las condiciones de reacción descritas en la Entrada 2, presentan el peor rendimiento de **78** en este estudio.

Por otra parte, al cambiar la base por acetato de potasio se obtuvo una ligera mejora en el rendimiento (Entrada 3). Pero al utilizar carbonato de cesio, la obtención de **78** vuelve a disminuir, al parecer hay descomposición mayoritaria de los materiales de partida al no observar la presencia de **9** o **41** (Entrada 4). El uso de Pd₂(dba)₃ arrojó un rendimiento similar al descrito en la Entrada 3 (Entrada 5).

Sin embargo, al utilizar Pd(PPh₃)₄, PdCl₂ o, al cambiar el disolvente a THF; no se generó al dímero **78** (Entradas 6, 7 y 8). De hecho, en esas condiciones, se observó la descomposición del material de partida **41**, ya que solo se obtuvieron los subproductos provenientes de **79**: el homodímero **24** y el mesitilBODIPY **28**.

Tabla 1.6 Optimización de la Síntesis del Dímero **78**

Entrada	Paladio (mol%)	Fosfina (mol%)	Base (Equiv.)	Solvente	Observaciones ^{b,c,d}
1	Pd(AcO) ₂ (5%)	X-Phos (12.5%)	K ₃ PO ₄ (2.5)	Tol. ^a	Obtención de 78 (20%); mezcla de 9 (17%), 24 (2%), 28 (16%) y 41 (13%)
2	Pd(AcO) ₂ (5%)	<i>t</i> Bu ₃ P (12.5%)	K ₃ PO ₄ (2.5)	Tol.	Obtención de 78 (2%); mezcla de 9 (17%), 24 (1%), 28 (43%) y 41 (31%)
3	Pd(AcO) ₂ (5%)	S-Phos (12.5%)	AcOK (2.5)	Tol.	Obtención de 78 (31%); mezcla de 9 (18%), 24 (1%), 28 (38%) y 41 (12%)
4	Pd(AcO) ₂ (5%)	S-Phos (12.5%)	Cs ₂ CO ₃ (2.5)	Tol.	Obtención de 24 (7%) y 78 (9%)
5	Pd ₂ (dba) ₃ (5%)	S-Phos (12.5%)	K ₃ PO ₄ (2.5)	Tol.	Obtención de 78 (31%); mezcla de 9 (41%), 24 (1%), 28 (19%) y 41 (23%)
6	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	-----	K ₃ PO ₄ (2.5)	Tol.	Mezcla de 24 (1%) y 28 (21%)
7	PdCl ₂ (5%)	S-Phos (12.5%)	K ₃ PO ₄ (2.5)	Tol.	Mezcla de 24 y 28

Tabla 1.6 Continuación

8	Pd(AcO) ₂ (5%)	S-Phos (12.5%)	K ₃ PO ₄ (2.5)	THF	Mezcla de 24 y 28
9	Pd(AcO) ₂ (5%)	S-Phos (12.5%)	AcOK (2.5)	Tol./H ₂ O (100:1)	Obtención de 78 (50%); mezcla de 9 (8%), 24 (9%), 28 (11%) y 41 (7%)
10	Pd(AcO) ₂ (15%)	S-Phos (37.5%)	AcOK (2.5)	Tol./H ₂ O (100:1)	Obtención de 78 (12%); mezcla de 9 (26%), 24 (3%), 28 (64%) y 41 (19%)
11	Pd(AcO) ₂ (2.5%)	S-Phos (6.25%)	AcOK (2.5)	Tol./H ₂ O (100:1)	Obtención de 78 (48%); mezcla de 9 (18%), 24 (1%), 28 (23%) y 41 (13%)
12 ^e	Pd(AcO) ₂ (5%)	S-Phos (12.5%)	AcOK (3.5)	Tol./H ₂ O (100:1)	Obtención de 78 (80%); mezcla de 9 (13%), 24 (1%) y 28 (14%)

^aTol. = tolueno. ^bLos porcentajes para **9** y **78** son calculados considerando la cantidad usada de **41** al principio de la reacción, es decir, sin considerar la cantidad recuperada del mismo. ^cLos porcentajes para **24** y **28** son calculados a partir de la cantidad usada de **79**. ^dEl porcentaje de **41** indica la cantidad recuperada del mismo. ^eEn las condiciones descritas para las entradas 1 a 11 se usaron 1.5 equivalentes de **79**; solo en la Entrada 12 se utilizaron 2.0 equivalentes de **79**.

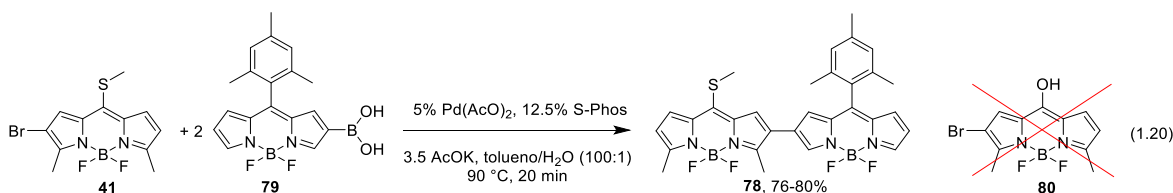
De esta manera, se decidió mantener al acetato de paladio, a la S-Phos y al acetato de potasio, constantes en el resto del estudio. Así, la obtención de **78** se vio favorecida al agregar una pequeña cantidad de agua al medio de reacción (Entrada 9).

Por otro lado, al aumentar la concentración del sistema catalítico (Pd/fosfina), el rendimiento de **78** vuelve a caer, beneficiando la presencia de **9**, **24** y **28** (Entrada 10). Una concentración menor del sistema Pd/fosfina, genera un rendimiento similar al obtenido en la Entrada 9 (Entrada 11).

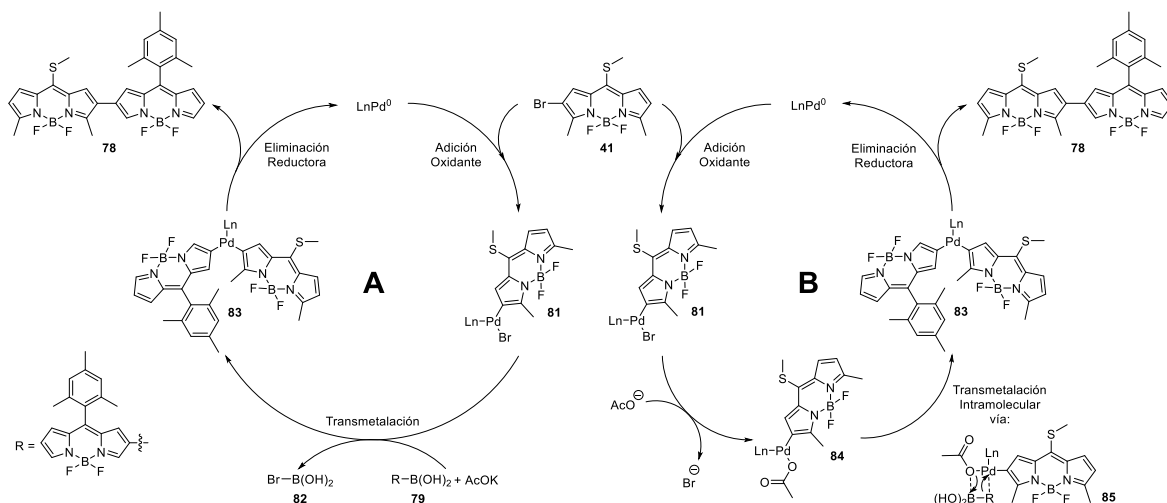
Finalmente, al usar 2 equivalentes del ácido borónico **79** y 3.5 equivalentes de la base, se logró obtener un 80% de rendimiento de **78** (Entrada 12). Con estas condiciones, aunque se observa presencia de **9**, **24** y **28**, la reacción de dimerización es completa; ya que no se observó presencia de **41**. Así, se logró pasar de un rendimiento original del 10% a un 80% de **78**.

Por lo tanto, con las condiciones descritas en la Entrada 12 de la Tabla 1.6, fue posible sintetizar al dímero **78** en diversas ocasiones de manera confiable. Los rendimientos de los diferentes lotes sintetizados se mantuvieron entre un 76% a un 80% (ec. 1.20).

Cabe recalcar que la reacción se lleva a cabo en tan solo 20 minutos y, que el producto de sustitución por parte del agua **80** (en la posición 8 de **41**), no fue observado (ec. 1.20).



Al igual que muchos otros acoplamientos cruzados, el ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura involucra una secuencia de adición oxidante, seguida de una transmetalación, y finaliza con una eliminación reductora. En nuestro caso, la adición oxidante se lleva a cabo entre el 2-bromo-3,5-dimetil-8-metilthioBODIPY **41** y el catalizador de Pd(0), para formar un intermediario de halogenuro de heteroarilpaladio(II) **81**. La transmetalación con el ácido borónico del 8-metilthioBODIPY **79** genera el complejo de diheteroarilpaladio(II) **83**, el cual; después de una eliminación reductora, arroja al producto de dimerización **78** y regenera el catalizador de Pd(0) (Esquema 1.22).



Esquema 1.22 Ciclos catalíticos propuestos para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la obtención de **78**

A pesar del amplio desarrollo que ha experimentado este acoplamiento (desde su descubrimiento en 1979), aún existen dudas sobre la manera en que la base actúa sobre el ácido borónico para facilitar la etapa de transmetalación en esta reacción. En el ciclo catalítico generalmente aceptado (Esquema 1.22, Ciclo A), la base genera un boronato con el ácido borónico. Aquella especie es más reactiva y, al interactuar con el centro de paladio de **81**, transmetalada para formar a **83** y generar a **82** como un subproducto.⁷¹

Sin embargo, en estudios recientes se ha determinado que es posible que la base (en este caso el ion acetato) reemplace al bromo en **81** para formar **84**. El intermediario **84**, lleva a cabo la transmetalación a través de un complejo de oxo-paladio **85**, para obtener a **83** (Esquema 1.22, Ciclo B).⁷¹ El reemplazo de la base en la esfera de coordinación del paladio se ve favorecido en presencia de agua. De hecho, se ha logrado determinar que: la transmetalación es 4 veces más rápida a través de la especie de oxo-paladio (Ciclo B), que mediante el boronato (Ciclo A).⁷² Esto nos podría indicar por qué la reacción ocurre en tan solo 20 minutos, con las condiciones descritas en la ec. 1.19 (Ciclo B), y no en horas, como inicialmente se determinó con las condiciones del Esquema 1.20 (Ciclo A).

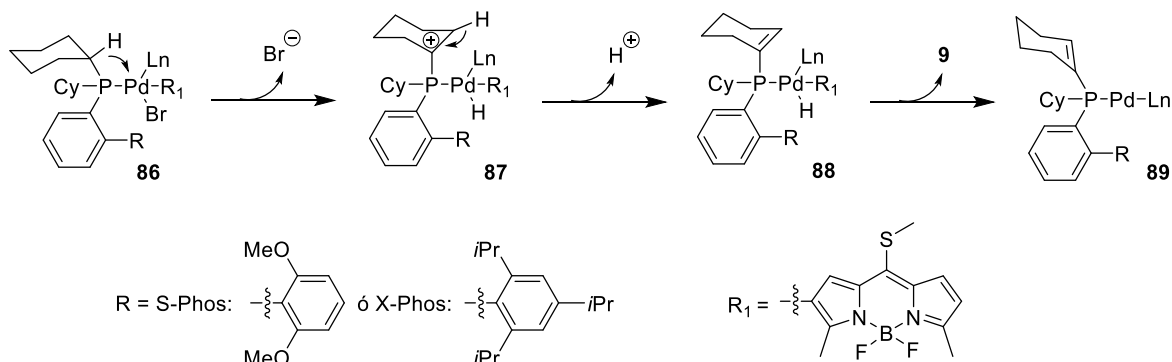
Adicionalmente, se puede deducir que en las condiciones de reacción anhidras (presentadas en el Esquema 1.21 y en las Entradas 1 a 3, y 5 de la Tabla

1.6); el ciclo catalítico más probable por el cual se obtuvo al dímero **78**, es el descrito en el Ciclo A. Mientras que, al agregar agua (Entradas 9 a 12, Tabla 1.6), la ruta catalítica más plausible por la que se obtiene a **78**, es a través del Ciclo B. No obstante, es posible que una combinación de ambos ciclos catalíticos puedan presentarse en mayor o menor medida para obtener el producto de dimerización.

Por otro lado, los ciclos catalíticos anteriores no explican la forma en que los productos de dehalogenación **9**, de homoacoplamiento **24** y de deborilación **28** son formados. La generación de estos productos secundarios no es sorprendente, en efecto, es algo que se espera al usar ácidos borónicos en las diferentes reacciones de acoplamiento cruzado.⁷² Los mecanismos generalmente descritos para la obtención de dichos subproductos, involucran la presencia de agua (proveniente de un disolvente no secado adecuadamente o de una mezcla de disolventes orgánicos y agua) o de oxígeno en el medio de reacción (que pudiera entrar al sistema a través de una mala conexión o un septum defectuoso).

Esto podría ser cierto para nuestro sistema si hubiéramos obtenido cantidades mínimas de los subproductos mencionados. Empero, al observar los porcentajes de estos productos secundarios en cada uno de los intentos realizados; se puede inferir que hay otros procesos que compiten con la síntesis del dímero **78**.

Con la intención de dar una explicación a la generación de **9**, **24** y **28**, se propusieron los mecanismos de reacción que a continuación se detallan.



Esquema 1.23 Posible mecanismo de protodehalogenación en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura

En primer lugar y, tomando en cuenta que en varios ejemplos no se agregó agua (Esquema 1.21 y Entradas 1 a 5 de la Tabla 1.6), para que la generación de **9**

tuviera lugar; se tiene que considerar a la fosfina como la fuente del protón necesario para la protodehalogenación de **41**. De esta manera, tras la formación del complejo **86** (proveniente de la adición oxidante entre el catalizador de paladio y el borodipirrometeno **41**), es posible que se lleve a cabo una β -eliminación de hidruro de uno de los sustituyentes ciclohexilo de la correspondiente fosfina (S-Phos o X-Phos); con la consecuente liberación del ión bromuro del centro metálico de paladio. Así, se obtiene un carbocatión terciario en el intermediario **87**, el cual, tras la eliminación de un protón adyacente a dicho carbocatión (favorecida por la presencia de base en el medio); genera un doble enlace en el sustituyente ciclohexilo de la fosfina. Finalmente, la eliminación reductora en **88** genera al subproducto **9** y a la especie de Pd(0) **89**, esta última puede continuar siendo reactiva en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura (Esquema 1.23).

De igual manera, para la protodeborilación de ácidos borónicos bajo condiciones básicas, se considera al agua como la especie que libera el protón en el medio de reacción. En nuestro caso y, tomando en cuenta que el mecanismo propuesto en el Esquema 1.23 sea cierto, es posible que el protón liberado del intermediario **87** pudiera deborilar a **79**. Sin embargo, recientemente se ha propuesto un mecanismo alternativo para la protodeborilación de ácidos borónicos, que no requiere la presencia de agua.⁷³

Para esto, se debe considerar que el átomo de boro de **79**, interactúa con un átomo de oxígeno de otra molécula de **79**, formando un nuevo enlace B-O y rompiendo el enlace C-B para generar a **90** y a **28**; respectivamente. Incluso, teóricamente es posible que el compuesto **90** vuelva a interactuar con otra molécula de **79**, para volver a generar a **28** y a **91**; y así sucesivamente (Figura 1.7).⁷³

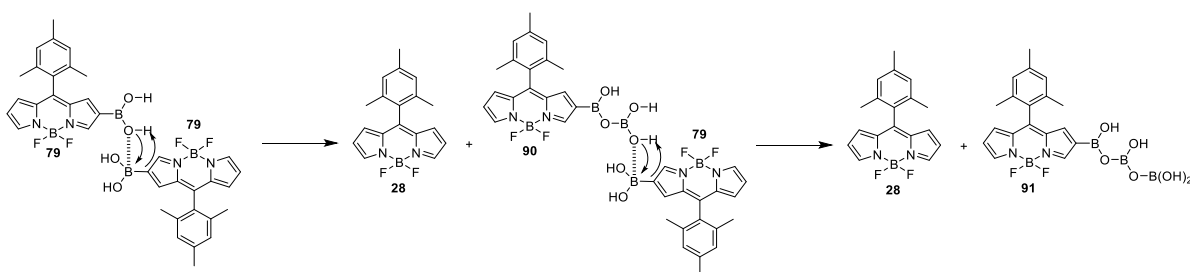
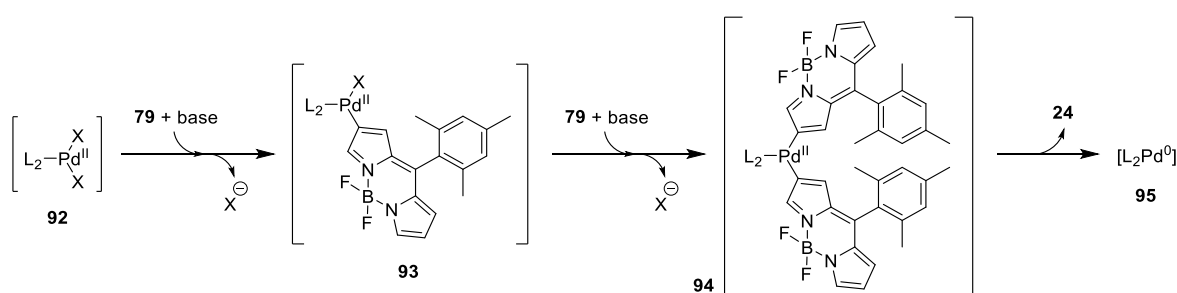


Figura 1.7 Posible mecanismo de protodeborilación en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Finalmente, el homoacoplamiento de **79** puede ocurrir directamente en el precatalizador de paladio.⁷² Antes de que este sea reducido por la fosfina, la combinación del ácido borónico **79** y la correspondiente base, generan un boronato que puede transmetalarse en la especie precatalizadora sin reducir **92**, y generar el intermediario **93**. Otro equivalente de **79** y de la base, transmetalán en **93** para obtener a **94**. La eliminación reductora en **94** libera al producto de homoacoplamiento **24** y genera a la especie de paladio(0) **95**. Dicha especie puede terminar de coordinarse con otra fosfina y ser activa en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura (Esquema 1.24).



Esquema 1.24 Activación reductora del precatalizador de paladio para la obtención de **24**

Con estos mecanismos tentativos, se pueden explicar de manera general los procesos por los cuales es posible obtener a los subproductos **9**, **24** y **28**.

Por otro lado, la identidad del dímero **78** fue confirmada a través de los espectros de RMN de 1H y de ^{13}C . La caracterización del mismo fue completada con los espectros de masas de alta resolución, espectroscopía de infrarrojo y su punto de fusión (ver Sección 1.5).

En el espectro de RMN de 1H del compuesto **78**, se puede observar claramente la presencia de las señales características del sustituyente mesitilo: una terna de singuletes en 2.15, 2.39 y 6.99 ppm, pertenecientes a los metilos en las posiciones *orto* y *para* y los metinos de la posición *meta*, respectivamente. Las 5 señales en 6.49, 6.64, 6.68, 7.93 y 8.10 ppm complementan el núcleo del borodipirrometeno con el sustituyente mesitilo.

También están presentes las señales del fragmento del BODIPY que contiene al tiometilo: las de 2.60 y 2.66 ppm pertenecen a los metilos en las

posiciones 3 y 5; y la de 2.71 ppm del metilo en el tiometilo. Mientras que las 3 señales en 6.29, 7.29 y 7.31 ppm corresponden a los metinos de este núcleo. Todas las señales sufrieron desplazamiento hacia campos bajos, en comparación con las señales de los materiales de partida (Figura 1.8).

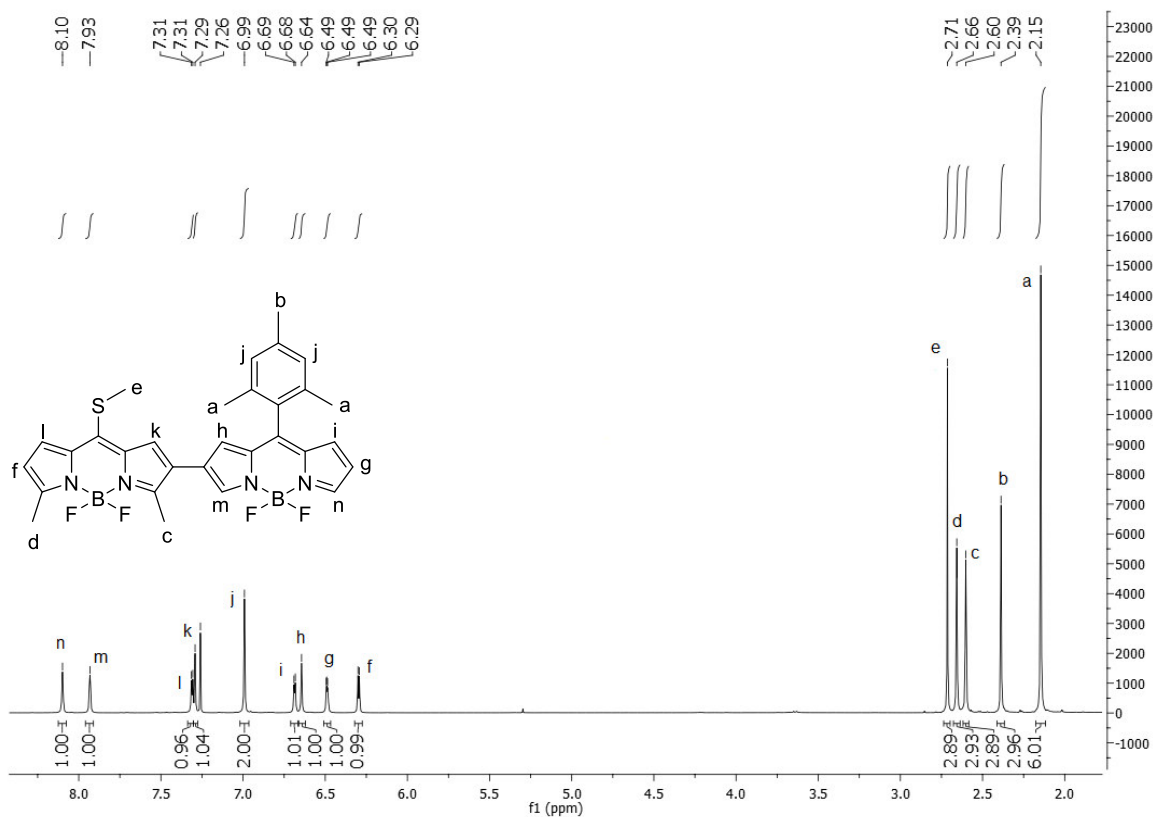


Figura 1.8 Ampliación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **78**

Paralelamente a la caracterización típica del dímero **78**, fue posible determinar la estructura de rayos X del mismo, probando sin ambigüedad la estructura del compuesto (Figura 1.9).

Así, se pudo calcular un ángulo diedro de 31.81° entre las dos unidades de borodipirrometeno. También, se puede observar que el metilo del grupo tiometilo se desvía un 32.76° con respecto a su unidad de BODIPY, mientras que el sustituyente mesitilo se encuentra perpendicular al borodipirrometeno al que está unido. De igual manera, la unidad que contiene al grupo tiometilo es completamente plana, mientras que la unidad que contiene al grupo mesitilo se desvía de la planaridad (Figura 1.9).

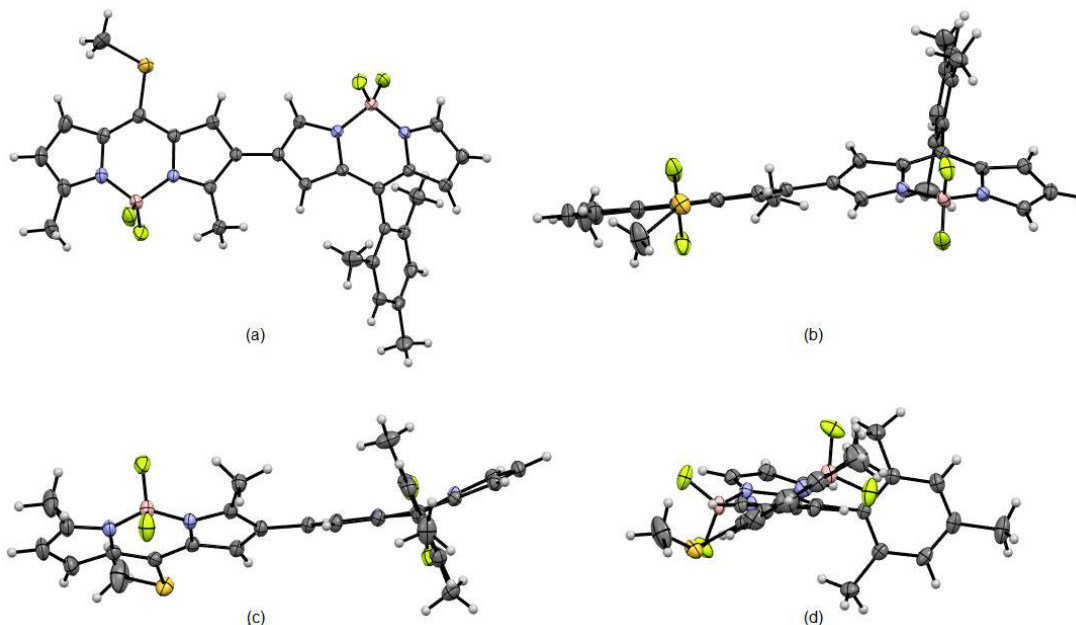
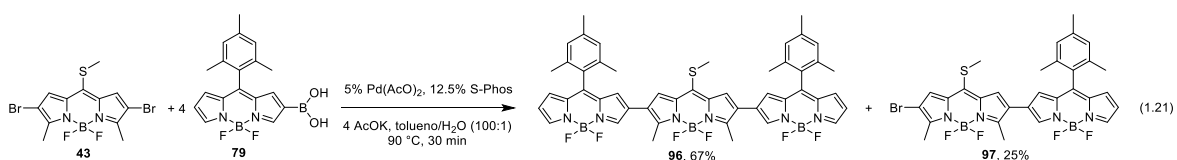


Figura 1.9 Estructuras de cristal de rayos X del dímero **78**. (a) Vista frontal, (b) vista superior desde el tiometilo, (c) vista superior desde el mesitilo, y (d) vista lateral

Adicionalmente, se probó el uso del metiltioborodipirrometeno dibromado **43** en la síntesis del trímero **96**. Utilizando las condiciones de reacción descritas para la generación del dímero **78**, pero, con un exceso de equivalentes del ácido borónico **79**; se logró la obtención de **96** con un rendimiento moderado en solo 30 minutos. Así mismo, se observó la presencia inesperada del dímero monobromado **97** en un 25% (ec. 1.21).

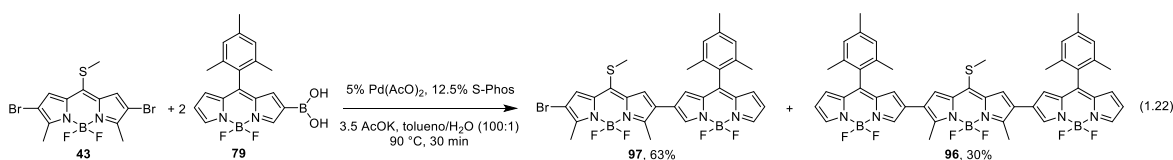


Cabe mencionar que, con las condiciones descritas en la ec. 1.21, se logró aislar al subproducto de deborilación de **79** (25% de **28**, considerando la cantidad inicial de **79**). Sin embargo, no se observó la presencia de los posibles productos secundarios provenientes de la dehalogenación de **43** (que podrían ser el tiometilBODIPY monobromado **41** y el tiometilBODIPY **9**). Así, si se aumentan los equivalentes de la base y el ácido borónico, la reacción se vuelve incompleta; por lo que las condiciones de la ec. 1.21 parecen ser las óptimas para la síntesis de **96**.

A pesar de que la obtención del dímero monobromado **97** fue fortuita, se puede apreciar que este compuesto tiene un gran valor sintético.

Esto se debe a que tiene la posibilidad de ser funcionalizado no solo en el sustituyente tiometilo, sino también en la posición del bromo; a través de acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición. De esta manera, se podrían obtener trímeros con diferentes sustituyentes en cada unidad de borodipirrometeno (ver la Sección 1.4, sobre las Perspectivas).

El rendimiento del dímero **97** fue mejorado al disminuir los equivalentes del ácido borónico **79** y de la base (ec. 1.22). No obstante, es necesario señalar que los rendimientos presentados para **96** y **97** son en base a la cantidad recuperada del reactivo limitante **43** (se recuperó un 32% de **43**).



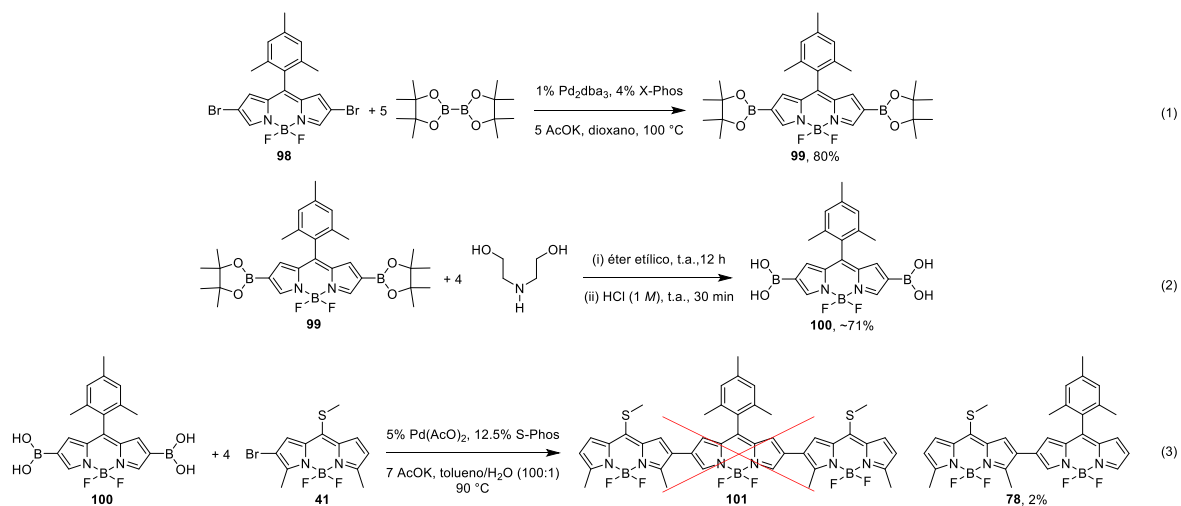
Finalmente, se buscó sintetizar al trímero **101** con dos unidades de metiltioborodipirrometeno en los “extremos” de la molécula (Esquema 1.25).

Para esto, fue necesario borilar al mesitilBODIPY dibromado **98** (reportado por Shinokubo³⁸) para obtener al bis-pinacol diborano del mesitilBODIPY **99**. Así, con las condiciones de reacción similares a las descritas por Shinokubo y colaboradores³⁸ (para la síntesis del mesitilBODIPY monoborilado **77**), se obtuvo al compuesto **99** en un buen rendimiento; usando exceso del bispinacol diborano y de la base (Esquema 1.25, ec. 1).

A continuación se llevó a cabo la desprotección de **99**, utilizando 4 equivalentes de la dietanolamina y posteriormente realizando la hidrólisis para generar el bis-ácido diborónico en un rendimiento moderado (Esquema 1.25, ec. 2). El compuesto **100** fue usado inmediatamente.

Desafortunadamente, al momento de realizar la reacción no se obtuvo el trímero **101**, sino al dímero **78** en cantidades mínimas. Esto podría deberse a que **100** es aún más inestable que su símil monoborilado **79**, ya que en pocos minutos

se dejó de observar la presencia de **100** (por TLC). En consecuencia, se recuperó un 92% de la masa inicial de **41** (Esquema 1.25, ec. 3).



Esquema 1.25 Intento de síntesis de **101** a partir de **98** y a través del compuesto **100**

En seguida, se decidió estudiar la reactividad del dímero **78** en reacciones de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, y de sustituciones nucleofílicas aromáticas.

1.3.6.1 Síntesis de Dímeros de Borodipirrometeno usando el Acoplamiento de Liebeskind-Srogl

Determinadas las condiciones óptimas para la obtención del dímero **78**, se ensayó el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl en la síntesis de diversos derivados de dicho dímero.

Como se puede observar, la obtención de los derivados se hizo de forma sencilla, sin necesidad de optimizar las condiciones de reacción. De esta manera, los derivados se obtuvieron entre los 10 y 20 minutos de reacción; con rendimientos de moderados a excelentes sin importar el sustituyente presente en el ácido borónico correspondiente. Sin embargo, destaca la obtención del derivado **102**, el cual fue generado en tan solo 5 minutos y con un rendimiento del 98%. Además, el compuesto **102** es en realidad un trímero de borodipirrometeno, en donde dos

unidades del mesitilBODIPY están unidas a una unidad central del BODIPY dimetilado a través de sus posiciones 2 y 8 (Figura 1.10).

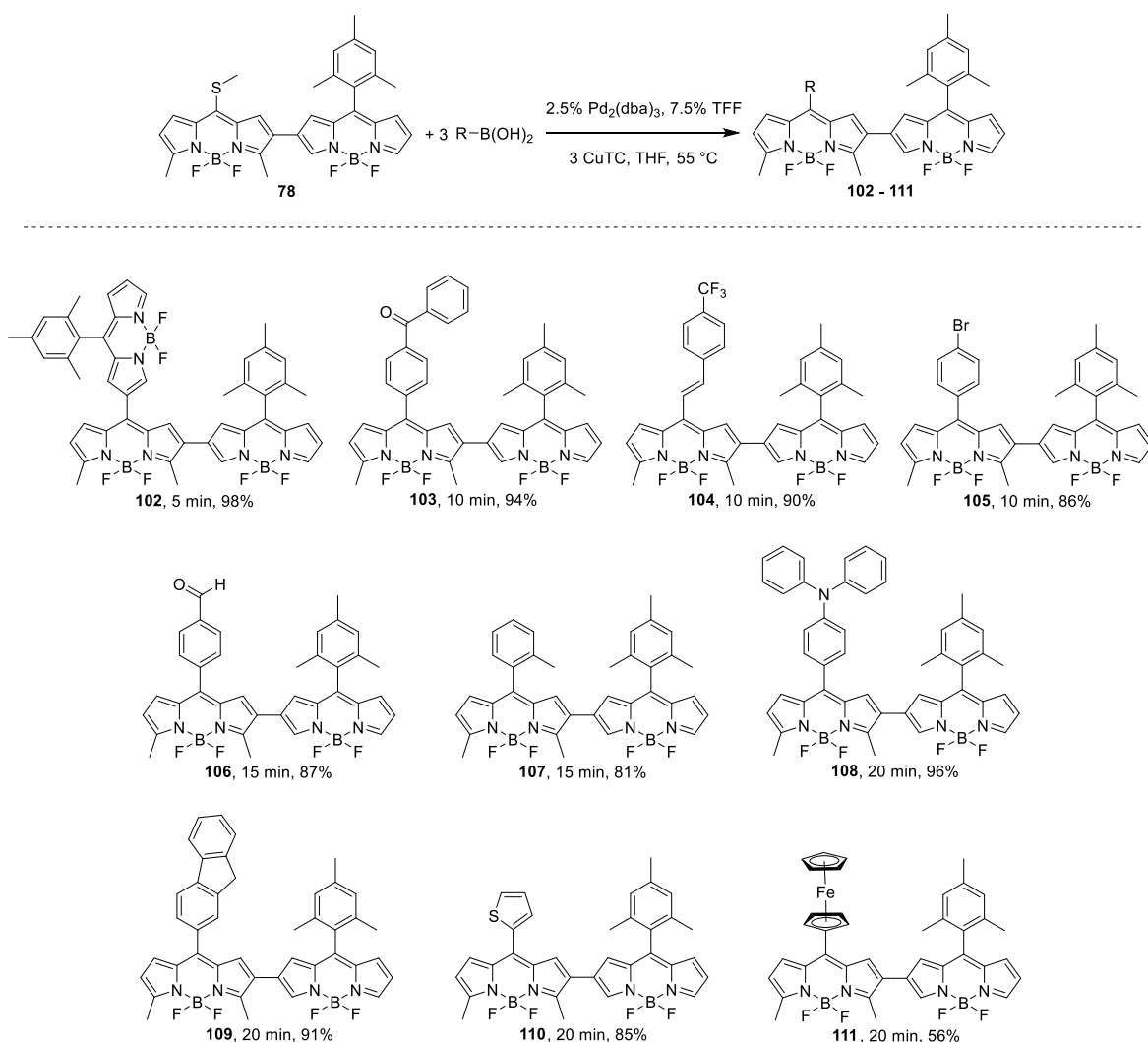
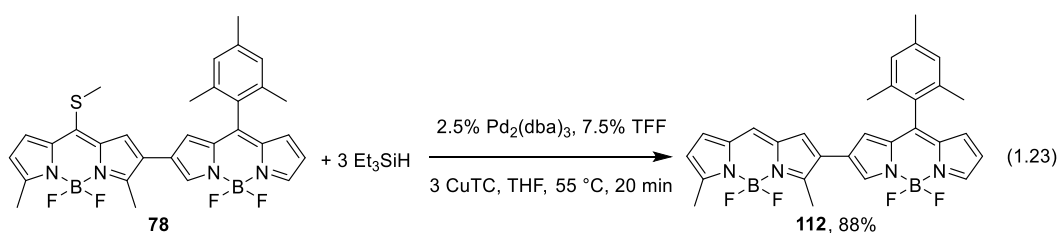
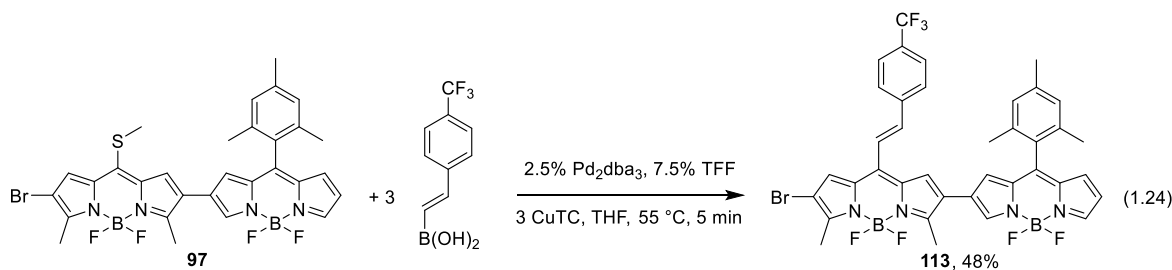


Figura 1.10 Dímeros de borodipirrometeno sintetizados con el acoplamiento de Liebeskind-Srogl

De igual manera, utilizando las condiciones típicas de Liebeskind-Srogl pero sustituyendo el ácido borónico por trietilsilano, se sintetizó el dímero **112** en 20 minutos y en buen rendimiento (ec. 1.23).



Finalmente, en un intento por determinar la reactividad inicial del dímero monobromado **97**, se sometió a este compuesto al acoplamiento para obtener a **113**. Como se puede observar (ec. 1.24), el compuesto **113** se obtiene en solo 5 minutos, pero el rendimiento obtenido es bajo comparado con su contraparte sin bromar: el dímero **104** de la Figura 1.10.

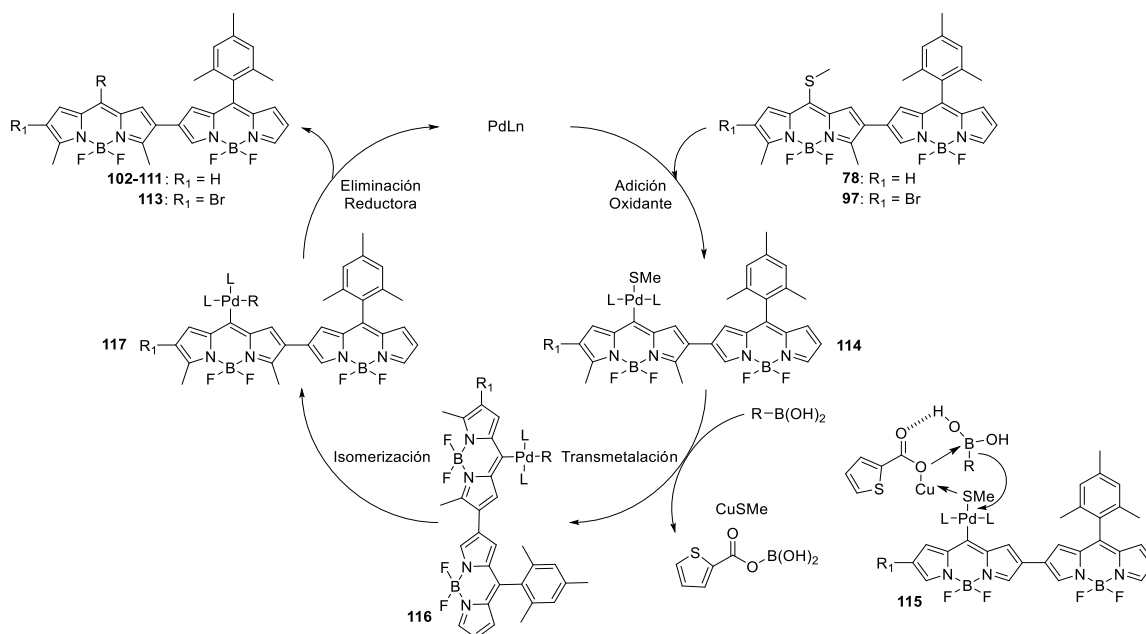


El ciclo catalítico del acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, comienza con una adición oxidativa entre el catalizador de Pd(0) y el tiometilo de los dímeros **78** o **97** para formar la especie de organopaladio **114**.

En esta reacción, el paso de transmetalación entre **114** y el correspondiente ácido borónico, se ve favorecida por la presencia del tiofencarboxilato de cobre(I) (o CuTC) a través de la formación del complejo ternario **115**.²⁵ En dicho complejo, el carboxilato tiene un papel dual, al polarizar el enlace Pd-S a través de una coordinación del cobre al azufre y; activando al ácido borónico por medio de la coordinación del oxígeno con el boro.

Como se puede observar, un equivalente completo del CuTC es requerido para atrapar al tiolato liberado durante el proceso. Tras la isomerización del producto de transmetalación **116**, se da una eliminación reductora en **117**, que regenera la especie catalizadora de paladio y genera el correspondiente producto **102-111** o **113** (Esquema 1.26).

La obtención del dímero **112** ocurre de manera similar. Solo que en ese caso, es el trimetilsilano el que se coordina de igual forma a como lo hace el ácido borónico en el complejo ternario.²⁷



Esquema 1.26 Ciclo catalítico del acoplamiento de Liebeskind-Srogl para la obtención de los dímeros **102-111** y **112**

A continuación, se sometió al dímero **78** a la reacción de sustitución nucleofílica aromática.

1.3.6.2 Síntesis de Dímeros de Borodipirrometeno usando la Sustitución Nucleofílica Aromática

Para realizar la reacción de sustitución nucleofílica aromática en el dímero **78**, se decidió comenzar utilizando aminas primarias. Fue necesario usar 10 equivalentes de la correspondiente amina, y 1.5 equivalentes del $CuTC$ en diclorometano a temperatura ambiente para que la reacción funcionara. De esta manera, usando a **78** como material de partida, se pudieron sintetizar los tres amino-derivados **118** a **120**.

Aunque los tiempos de reacción van desde los 50 minutos hasta las 24 horas, los productos se obtuvieron en excelentes rendimientos (Figura 1.11).

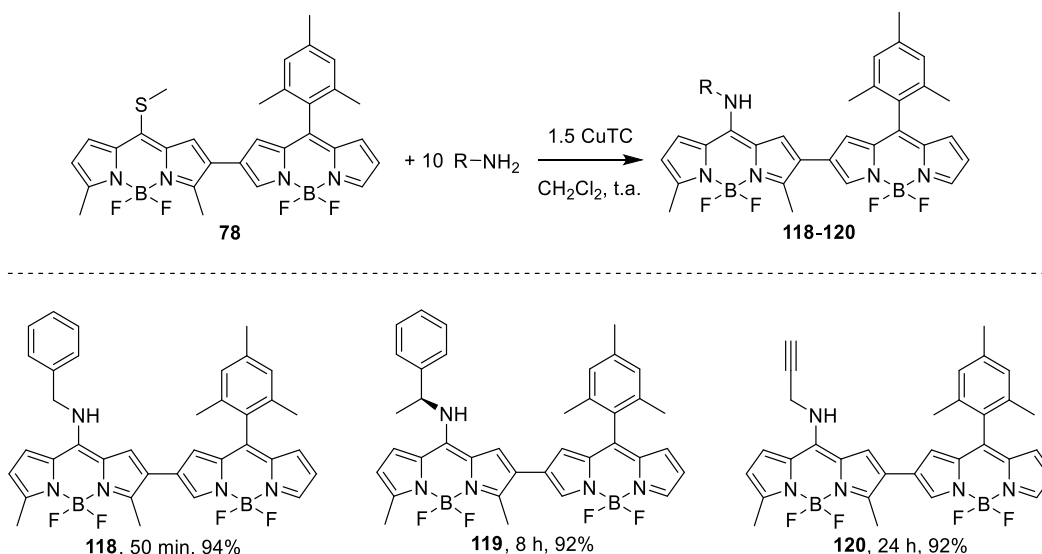


Figura 1.11 Dímeros de borodipirrometeno sintetizados con la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ por parte de aminas

Por otro lado, para la síntesis de los alcoxi-derivados del dímero **78**, se requirió una mezcla de acetonitrilo/diclorometano en una relación 1:1. Así, usando 1.5 equivalentes de CuTC y 10 equivalentes del correspondiente alcohol a 50 °C, se obtuvieron el par de compuestos **121** y **122**. Los tiempos de reacción en estos casos son de 2 a 4 horas, y los rendimientos varían significativamente de 53 a 96% (Figura 1.12).

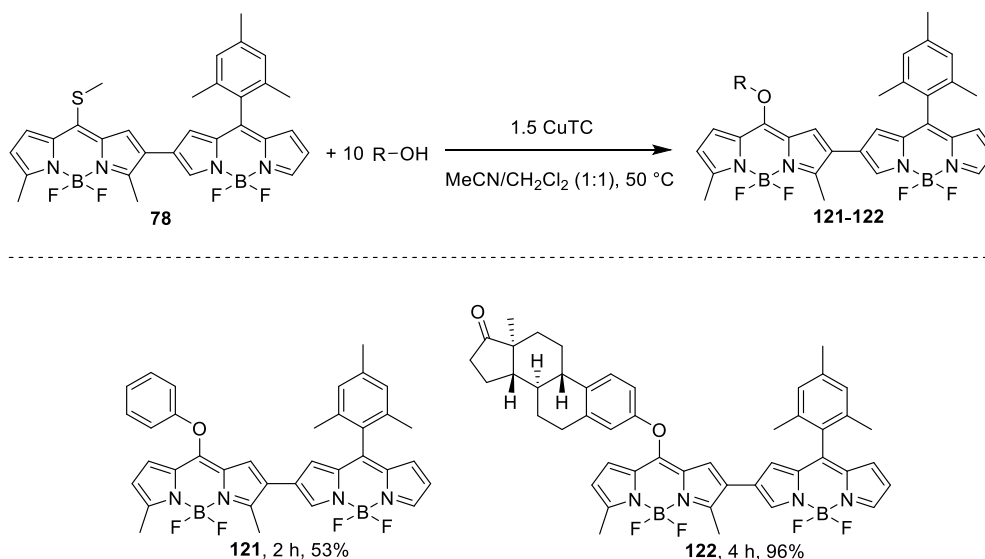
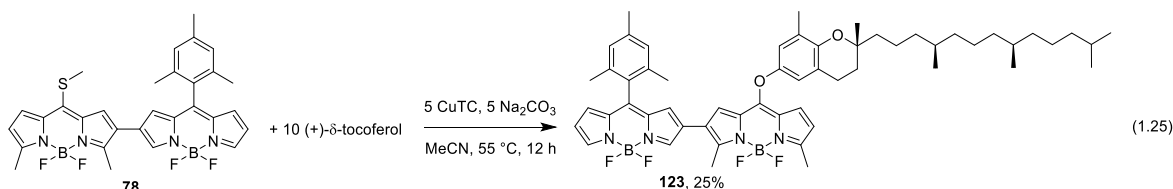


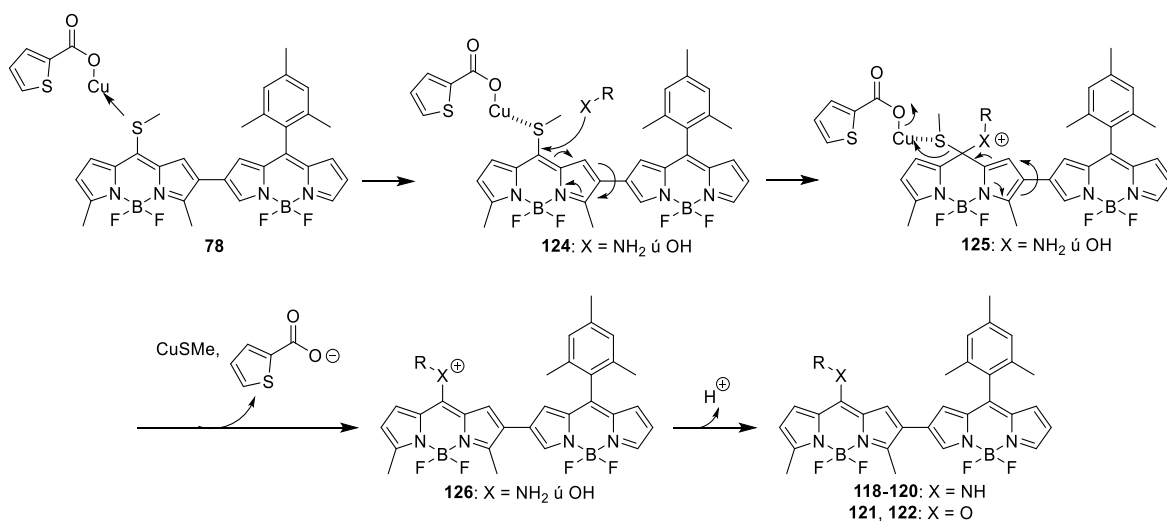
Figura 1.12 Dímeros de borodipirrometeno sintetizados con la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con fenoles

Mención aparte es la que requiere el compuesto **123**. Para la síntesis de este dímero, fue necesario usar 5 equivalentes del CuTC y 5 equivalentes de carbonato

de sodio en acetonitrilo a 55 °C. Después de 12 horas se obtuvo al dímero **123** en un bajo rendimiento (ec. 1.25). Sin embargo, dicho compuesto tiene como sustituyente al tocoferol y, al igual que el dímero **122** (con el sustituyente del colesterol), podrían ser utilizados como marcadores biológicos.



El agregar CuTC al medio de reacción, indica que el mecanismo por el cual suceden estas sustituciones nucleofílicas aromáticas es a través del intermediario **124**. En este intermediario, el azufre del grupo tiometilo de **78** se coordina con el cobre del CuTC, permitiendo el ataque del nucleófilo correspondiente desplazando la densidad electrónica hasta el átomo de nitrógeno. Una vez formado el intermediario **125**, se logra expulsar el grupo tiometilo, el cual es atrapado por el cobre liberando un ión carboxilato y la especie CuSMe. Tras liberar un protón del intermediario **126** se obtienen los productos correspondientes **118** a **122** (Esquema 1.27).



Esquema 1.27 Mecanismo de reacción general para la S_NAr en el dímero **78**

El mecanismo con el cual se obtiene el dímero **123** debe ser similar al arriba descrito. Sin embargo, el hecho de agregar base indica que esta es necesaria para abstraer el protón del intermediario similar a **126** para obtener el producto final.

Cabe mencionar que se intentó llevar a cabo la sustitución nucleofílica aromática con nucleófilos centrados en un átomo de carbono. Para esto, se utilizó al fluoreno y a la acetilacetona, en presencia de CuTC y diferentes bases y disolventes. Desafortunadamente, todos los ensayos fueron infructuosos.

1.3.6.3 Propiedades Ópticas de los Dímeros de Borodipirrometeno

Finalmente, en colaboración con el grupo de investigación del Dr. Iñigo López Arbeloa⁷⁴ se determinaron las propiedades ópticas de los dímeros obtenidos.

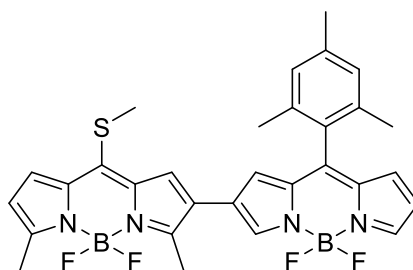
En la Tabla 1.7 se encuentran detalladas las longitudes de onda máximas de absorción y de fluorescencia, así como el rendimiento cuántico del dímero **78** en disolventes de diferente polaridad. Como se puede observar, las longitudes de onda de absorción de **78** casi no varían al cambiar el disolvente, ya que estas se mantienen entre 592 y 606 nanómetros.

Sin embargo, las longitudes de onda de fluorescencia sí muestran diferencias al cambiar la polaridad del disolvente. Así, en el disolvente menos polar, la banda de emisión se encuentra en 652 nm con el rendimiento cuántico de 0.83, el cuál es el más alto para el dímero **78** (Tabla 1.7, Entrada 1).

Conforme la polaridad del disolvente aumenta, la longitud de onda de emisión sufre un desplazamiento hacia el rojo, hasta llegar a 740 nm en acetonitrilo (Entrada 5). De manera similar, el rendimiento cuántico de **78** se ve disminuido conforme la polaridad del disolvente aumenta, de hecho; tanto en acetonitrilo como en acetona (Entrada 4) el rendimiento cuántico se encuentra prácticamente abatido.

De manera similar, se determinaron las propiedades fotofísicas de los dímeros sintetizados a partir del compuesto **78**, esto para establecer la influencia de los sustituyentes en la posición *meso* en una de las unidades de borodipirrometeno; ya que se mantiene constante a la unidad del mesitilBODIPY.

Tabla 1.7 Propiedades Ópticas del Dímero 78



Entrada	Disolvente	λ_{abs}^a (nm)	λ_{flu}^b (nm)	Φ_{flu}^c	Fotografías ^d
1	Ciclohexano	606	652	0.83	
2	Tolueno	607	663	0.57	
3	AcOEt	598	664	0.19	
4	Acetona	595	694	≤ 0.01	
5	MeCN	592	740	≤ 0.01	

Las propiedades fotofísicas del compuesto fueron medidas en soluciones diluidas de aproximadamente $5 \times 10^{-6} M$. ^a λ_{abs} = Longitud de onda máxima de absorción. ^b λ_{flu} = Longitud de onda máxima de fluorescencia. ^cEl rendimiento cuántico (Φ_{flu}) fue determinado usando como referencia al Azul de Nilo ($\Phi_{\text{flu}} = 0.30$ en metanol). ^dLa fotografía de la izquierda fue tomada bajo luz normal y la de la derecha bajo luz ultravioleta de 365 nm, ambas en solución de acetato de etilo.

En particular, en la Tabla 1.8 se pueden observar las propiedades ópticas de los dímeros de BODIPY con sustituyentes arilo, las cuales fueron obtenidas en soluciones de ciclohexano y de acetato de etilo.

Tabla 1.8 Propiedades Ópticas de los Dímeros de Borodipirrometeno con Sustituyentes Arilo en la Posición *Meso*

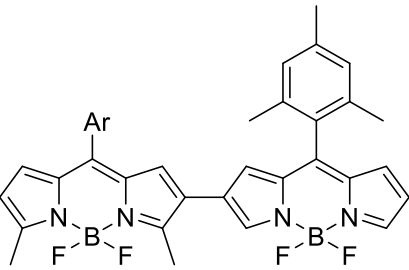

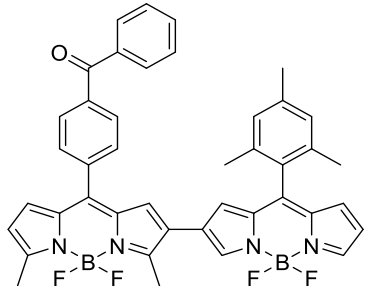
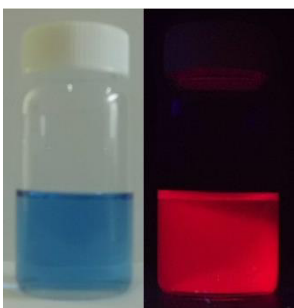
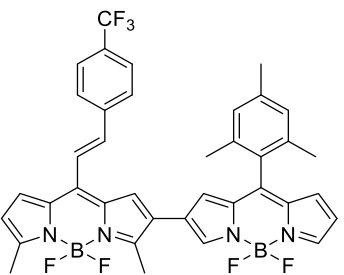

Entrada	Dímero	λ_{abs}^a (nm)	λ_{flu}^b (nm)	Φ_{flu}^c	Fotografías ^d
1	 102	---	---	---	
2	 103	599 ^e 601.5 ^f	645 664	0.47 0.13	
3	 104	620 ^e 617.5 ^f	704 710	≤ 0.01 ≤ 0.01	

Tabla 1.8 Continuación

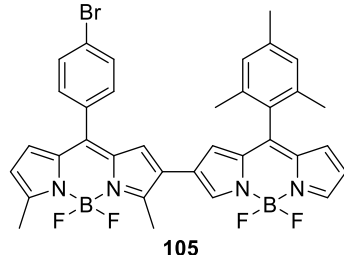

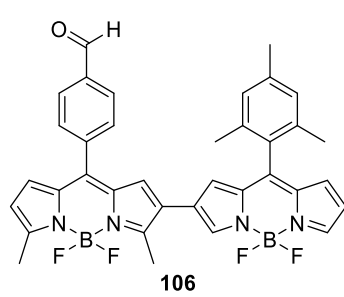

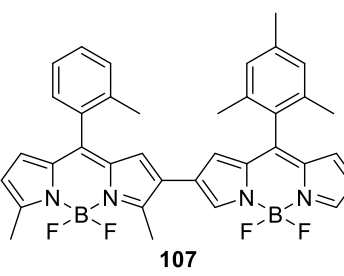
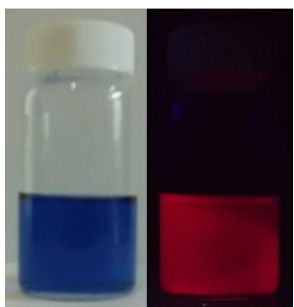
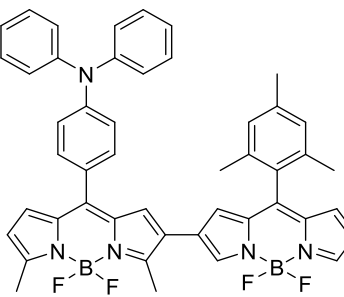
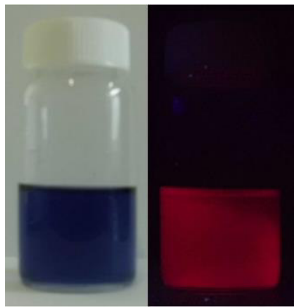
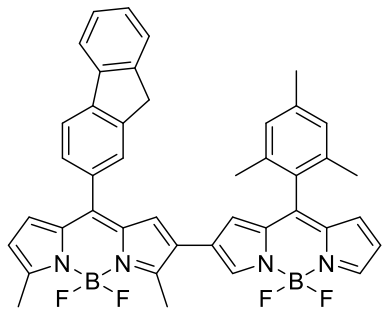

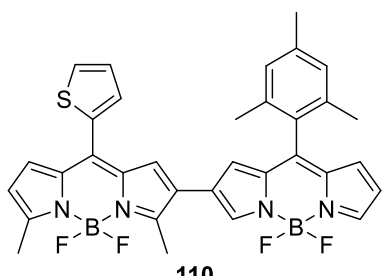
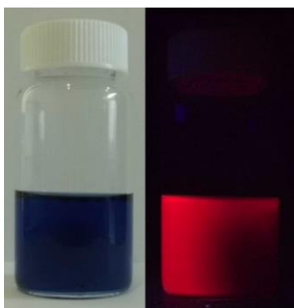
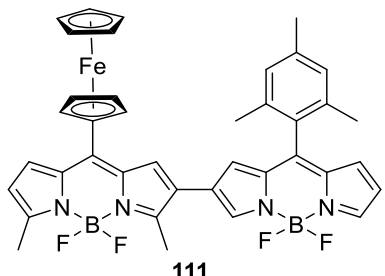

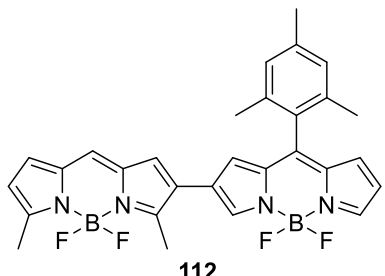
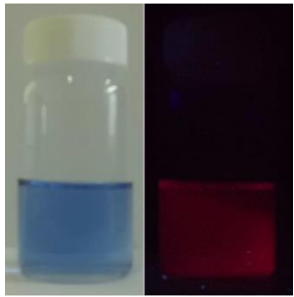
4	 <p>105</p>	598.5 ^e	642	0.85	
		601.5 ^f	670	0.21	
5	 <p>106</p>	604.5 ^e	657	0.92	
		604.5 ^f	669	0.20	
6	 <p>107</p>	595 ^e	640	0.84	
		599 ^f	679	0.16	
7	 <p>108</p>	593 ^e	645	0.37	
		596 ^f	680	0.10	

Tabla 1.8 Continuación

8	 109	597.5 ^e	645	0.65	
		598.5 ^f	675	0.11	
9	 110	608.5 ^e	650	0.62	
		605 ^f	670	0.12	
10	 111	595 ^e	540	≤0.01	
		595 ^f	---	≤0.01	
11	 112	592.5 ^e	636	0.98	
		589 ^f	683	0.11	

Las propiedades fotofísicas de todos los compuestos fueron medidas en soluciones diluidas de aproximadamente 5×10^{-6} M. ^a λ_{abs} = Longitud de onda máxima de absorción. ^b λ_{flu} = Longitud de onda máxima de fluorescencia. ^cEl

rendimiento cuántico (Φ_{flu}) fue determinado usando como referencia al Azul de Nilo ($\Phi_{flu} = 0.30$ en metanol). ^dLa fotografía de la izquierda fue tomada bajo luz normal y la de la derecha bajo luz ultravioleta de 365 nm, ambas en solución de acetato de etilo. ^eLos resultados del primer renglón corresponden a soluciones hechas en ciclohexano. ^fLos resultados del segundo renglón corresponden a soluciones hechas en acetato de etilo.

Es posible considerar al dímero **112** (sin sustituyente en la unidad variable de BODIPY), como una referencia en este estudio. Las longitudes de onda de absorción y de emisión de este compuesto son similares a las del material de partida **78**, aunque el rendimiento cuántico de **112** (Tabla 1.8, Entrada 11) es mayor al de **78** (Tabla 1.7, Entrada 3) en solución de ciclohexano.

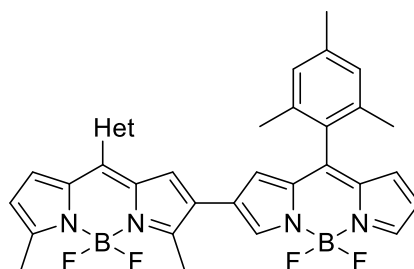
Los dímeros **105**, **106** y **107**, presentan propiedades fotofísicas prácticamente similares a **112**, sin importar la naturaleza electrodonadora o electroaceptora de sus sustituyentes arilo (Tabla 1.8, Entradas 4 a 6).

Por otro lado, en los compuestos con sustituyentes arilo más voluminosos como **103**, **108**, **109** y **110**, se observa una disminución considerable del rendimiento cuántico (en comparación con **112**) al usar ciclohexano en la solución; siendo el dímero **108** el que presenta el mayor abatimiento (Tabla 1.8, Entradas 2, 7, 8 y 9, respectivamente). Sin embargo, tanto la presencia del sustituyente ferrocenilo en el dímero **111** (Tabla 1.8, Entrada 10), como la extensión de la conjugación en **104** (Tabla 1.8, Entrada 3), generan un abatimiento completo de la fluorescencia. A pesar de no tener datos experimentales del compuesto **102**, se puede observar de manera cualitativa, que la presencia de una unidad de borodipirrometeno en la posición *meso* también es responsable del abatimiento de la fluorescencia del compuesto (Tabla 1.8, Entrada 1).

Cabe mencionar que la extensión de la conjugación en **104** también induce el mayor desplazamiento hacia el rojo (en la longitud de onda de emisión) observado para todos los compuestos. Esto podría ser útil para la posterior síntesis de dímeros con emisión en el cercano infrarrojo.

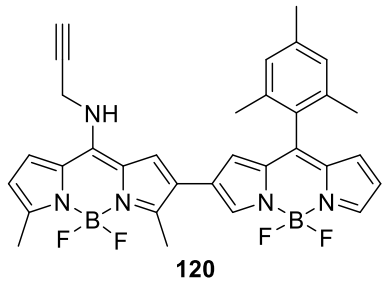

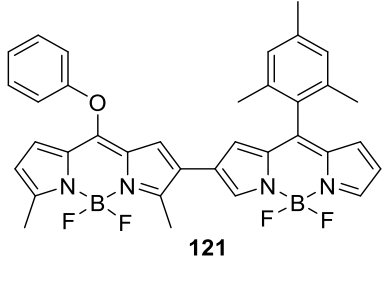
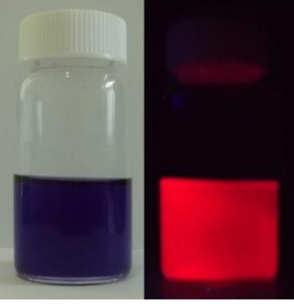
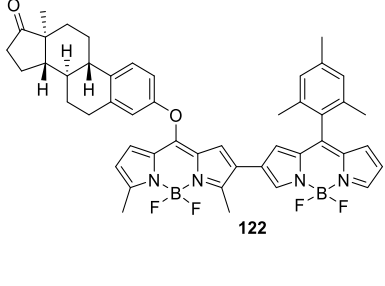
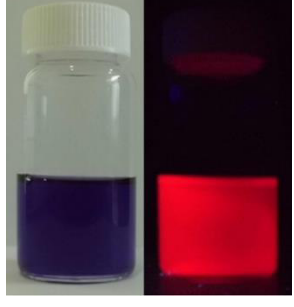
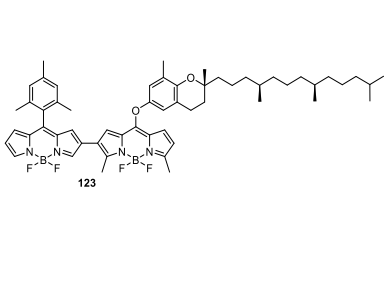
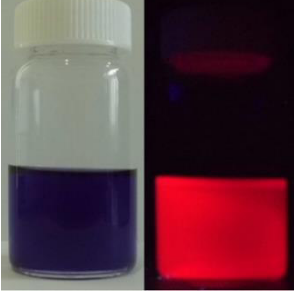
Por otro lado, en la Tabla 1.9 se pueden observar las propiedades ópticas de los dímeros de BODIPY con heteroátomos, también obtenidas en soluciones de ciclohexano y de acetato de etilo.

Tabla 1.9 Propiedades Ópticas de los Dímeros de Borodipirrometeno con Heteroátomos en la Posición *Meso*



Entrada	Dímero	λ_{abs}^a (nm)	λ_{flu}^b (nm)	Φ_{flu}^c	Fotografías ^d
1	<p>118</p>	568 ^e 570 ^f	636 700	0.32 0.03	
2	<p>119</p>	571 ^e 570 ^f	640 700	0.31 0.05	

Tabla 1.9 Continuación

3	 <p style="text-align: center;">120</p>	568 ^e	633	0.42	
		568 ^f	690	0.06	
4	 <p style="text-align: center;">121</p>	582 ^e	630	0.89	
		577 ^f	665	0.16	
5	 <p style="text-align: center;">122</p>	579.5 ^e	630	0.52	
		574 ^f	670	0.12	
6	 <p style="text-align: center;">123</p>	570.5 ^e	632	0.45	
		575 ^f	662	0.11	

Las propiedades fotofísicas de todos los compuestos fueron medidas en soluciones diluidas de aproximadamente 5×10^{-6} M. ^a λ_{abs} = Longitud de onda máxima de absorción. ^b λ_{flu} = Longitud de onda máxima de fluorescencia. ^cEl rendimiento cuántico (Φ_{flu}) fue determinado usando como referencia al Azul de

Nilo ($\Phi_{\text{flu}} = 0.30$ en metanol). ^dLa fotografía de la izquierda fue tomada bajo luz normal y la de la derecha bajo luz ultravioleta de 365 nm, ambas en solución de acetato de etilo. ^eLos resultados del primer renglón corresponden a soluciones hechas en ciclohexano. ^fLos resultados del segundo renglón corresponden a soluciones hechas en acetato de etilo.

Como se puede observar en la Tabla 1.9, la presencia de heteroátomos en la posición *meso* genera un desplazamiento hacia el azul en las longitudes de onda de absorción con respecto al dímero **112**. Por un lado, los rendimientos cuánticos son muy similares entre si para los aminoderivados **118** a **120** (Entradas 1 a 3); pero en el caso de los alcoxiderivados **121** a **123**, los rendimientos cuánticos disminuyen conforme aumenta la complejidad del sustituyente en soluciones de ciclohexano (Entradas 4 a 6).

1.4 Conclusiones y Perspectivas del Capítulo

En el desarrollo de este proyecto se obtuvieron diferentes resultados, aunque la mayoría de ellos son inesperados, no dejan de tener un gran valor sintético.

A pesar de no lograr la síntesis de los oligómeros originalmente propuestos (Figura 1.2), se pudo cumplir con el objetivo general planteado en el anteproyecto doctoral: la síntesis de oligómeros de BODIPYs con 2 o 3 unidades de este fragmento unidos de manera directa. De esta manera se obtuvieron los compuestos **78**, **96** y **97** descritos en la Figura 1.13.

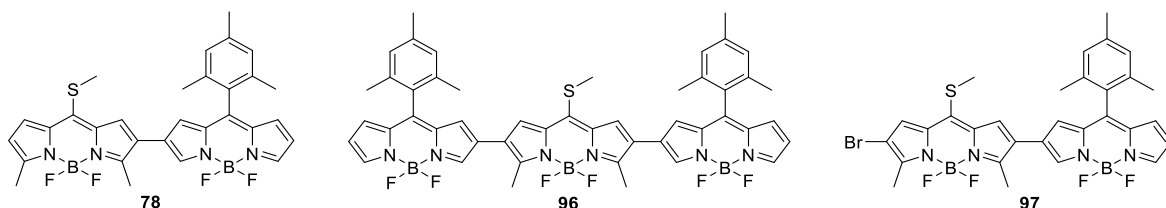


Figura 1.13 Oligómeros de BODIPY sintetizados en este proyecto

De igual manera, se logró funcionalizar la posición *meso* del fragmento del metiltioBODIPY del dímero **78**. Así, se obtuvieron 10 derivados del dímero **78** a través del acoplamiento de Liebeskind-Srogl, demostrando nuevamente la robustez de dicho acoplamiento en la obtención de derivados de BODIPY (Figura 1.14).

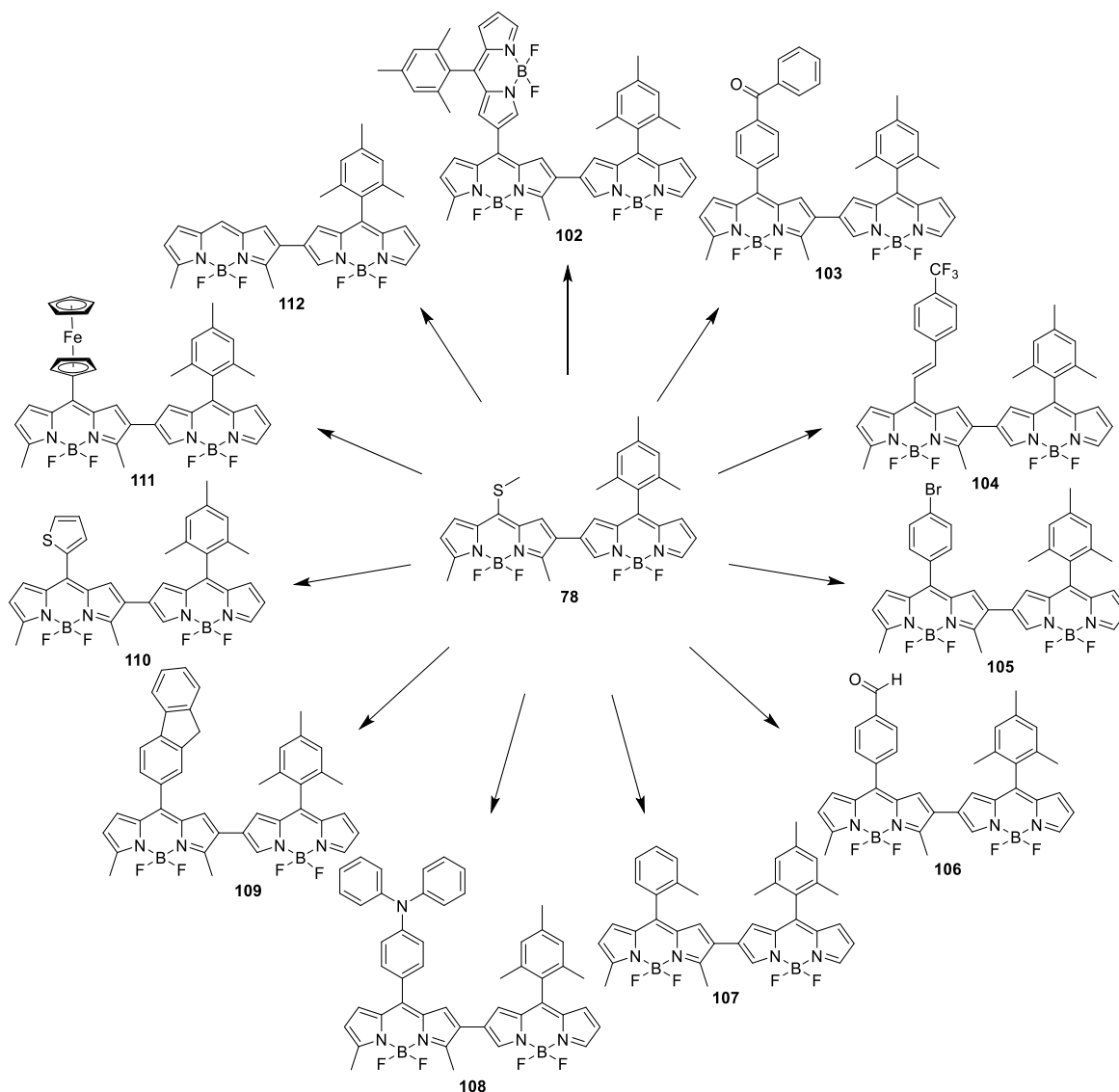


Figura 1.14 Oligómeros derivados de **78** a través del acoplamiento de Liebeskind-Srogl

En el mismo contexto, se ha logrado demostrar que es posible utilizar la reacción de sustitución nucleofílica aromática, por parte de aminas y alcoholes, en la funcionalización del dímero de borodipirrometeno **78**; obteniéndose 6 diferentes derivados del mismo (Figura 1.15).

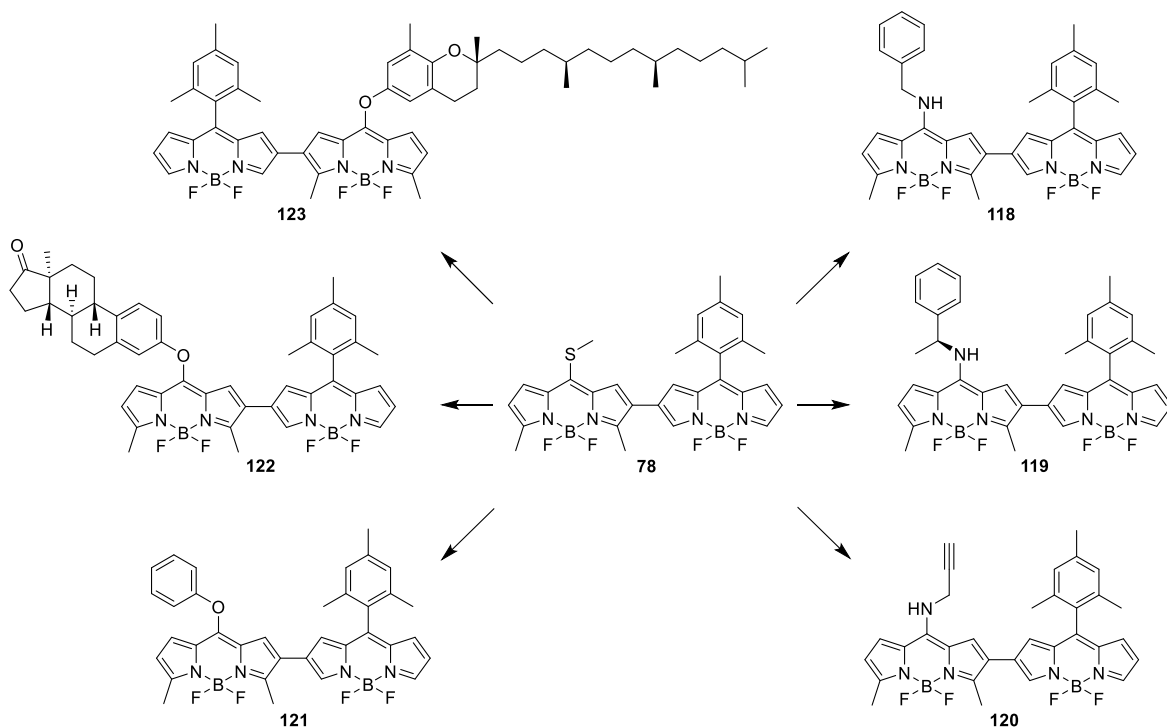


Figura 1.15 Oligómeros derivados de **78** a través de la sustitución nucleofílica aromática

Por otro lado, aunque se realizó un intento exitoso del acoplamiento de Liebeskind-Srogl en el dímero **97** (ec. 1.24), queda pendiente la optimización de la reacción para la obtención de este dímero. De igual manera, hace falta la funcionalización exhaustiva tanto del trímero **96** como del dímero **97**, así como la determinación de las propiedades ópticas de estos compuestos. En el caso del dímero **97**, no solo se podría derivatizar al grupo tiometilo, sino que también existe la posibilidad de llevar a cabo los acoplamientos de Suzuki-Miyaura y de Stille en la posición del bromo y reacciones de Knoevenagel en los grupos metilo. De esta forma, sería posible obtener derivados del tipo **127**, con diversos sustituyentes en las posiciones 6 y 8 del fragmento del BODIPY dimetilado (Figura 1.16).

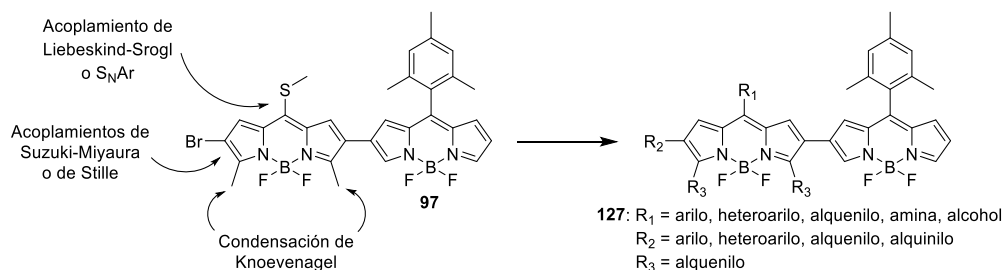


Figura 1.16 Posible funcionalización del dímero monobromado **97**

De hecho, también existe la posibilidad de cambiar el sustituyente del fragmento de BODIPY que tiene al mesitilo en los oligómeros sintetizados. Para esto, sería necesario partir del metiltioBODIPY monobromado **41**, el cual debe ser sometido a un acoplamiento de Liebeskind-Srogl.

De esta manera, se sustituiría la posición *meso* con el grupo arilo o heteroarilo deseado, obteniendo un derivado similar a **128**. Con **128** se realizaría una borilación con el bispinacol diborano para generar **129**. Dicho compuesto, y tras generar el correspondiente ácido borónico, puede ser usado en un acoplamiento de Suzuki-Miyaura en conjunto con **41**, sintetizando dímeros similares a **130** (Figura 1.17).

En esta ruta sintética es necesario instalar el sustituyente R_1 desde **128**, pero en el producto final **130**, se pueden llevar a cabo las diferentes funcionalizaciones en la posición del grupo tiometilo. Así, sería posible sintetizar dímeros de borodipirrometeno con diversos sustituyentes, los cuales podrían otorgar diferentes propiedades ópticas a estos derivados.

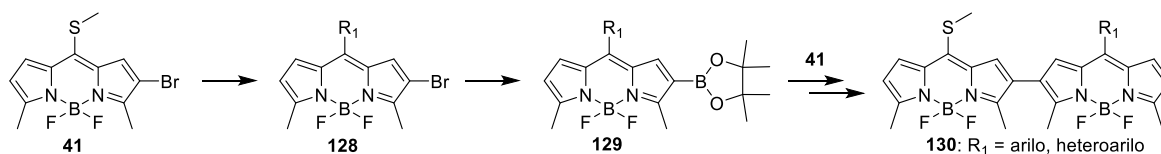


Figura 1.17 Posible síntesis de dímeros con diferentes sustituyentes

De manera similar, sería posible sintetizar trímeros con los tres sustituyentes de la posición *meso* diferentes entre sí. En este caso se puede partir de algún derivado equivalente a **129**, tras la generación del ácido borónico del mismo, se llevaría a cabo un acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el tiometilBODIPY dibromado **43** para obtener a **131**.

Por otro lado, se podría sintetizar a **132** (proveniente de un derivado de **129** y previa hidrólisis del correspondiente pinacol borano), el cual se acoplaría a **131** generando el trímero **133** (Figura 1.18). Por supuesto, la funcionalización del grupo tiometilo arrojaría diversos derivados.

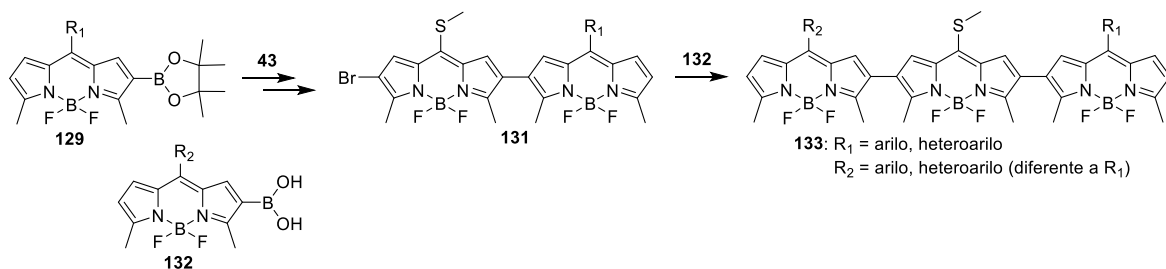


Figura 1.18 Posible síntesis de trímeros con diferentes sustituyentes

Sin duda, dentro de los resultados inesperados se encuentra la obtención de los tiometilborodipirrometenos nitrados **53-56** (Figura 1.19).

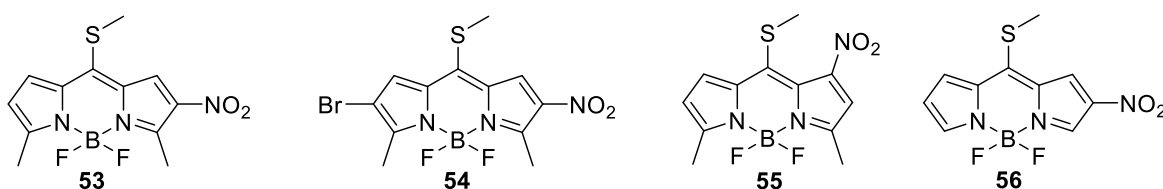


Figura 1.19 Borodipirrometenos nitrados obtenidos en este proyecto

Aunque fue posible funcionalizar al compuesto **53** en un par de ocasiones (Esquemas 1.31 y 1.32), queda pendiente la obtención de más ejemplos derivados de todos los BODIPYs nitrados, así como la determinación de sus propiedades ópticas. De manera similar a lo anteriormente citado, en el compuesto **54** se podría llevar a cabo no solo el acoplamiento de Liebeskind-Srogl o la sustitución nucleofílica aromática, sino también los acoplamientos de Suzuki-Miyaura, de Stille y la reacción de Knoevenagel.

Sin embargo, tomando en cuenta el artículo publicado en 2014 por Shinokubo *et al.*,⁷⁵ estos compuestos nitrados podrían ser usados de manera diferente. Por ejemplo, al compuesto **53** se le podría llevar a cabo la reducción del grupo nitro hacia la amina para generar a **134**. Usando uno de los agentes oxidantes usados por Shinokubo, se podría hacer el acoplamiento entre dos unidades de **134** y obtener al dímero unido a través de un puente diazo **135**. Si se encontraran las condiciones adecuadas, la presencia de dos unidades de tiometilo abre la posibilidad de funcionalizar a estos compuestos de manera selectiva para obtener dímeros similares a **136** (Figura 1.20).

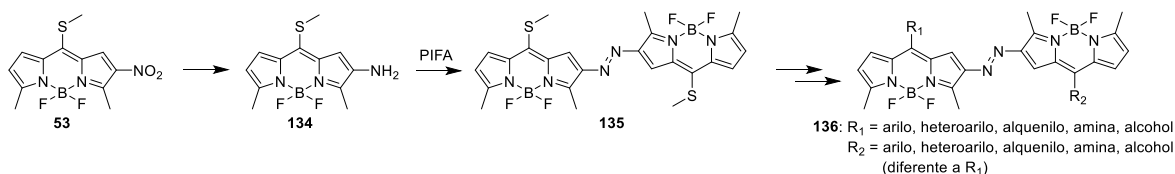


Figura 1.20 Posible síntesis de dímero de BODIPY a partir del borodipirrometeno nitrado **53**

De esta manera, los resultados obtenidos en este proyecto nos permitieron ampliar nuestro conocimiento en la síntesis, funcionalización y propiedades de los oligómeros de borodipirrometeno. Así mismo, las perspectivas generadas, abren la puerta al desarrollo de diferentes proyectos de investigación que pueden aportar un mejor entendimiento de este tipo de compuestos.

1.5 Parte Experimental del Capítulo

Todos los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C fueron realizados en un equipo Bruker Ascend Avance III HD de 500 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS, 0.00 ppm en ¹H y ¹³C) como referencia interna. Los datos se reportan de la siguiente forma: desplazamiento químico (δ) en partes por millón (ppm); multiplicidades de la señal como s (singulete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), q (quintuplete), m (multiplete), dd (doble doblete), td (triple doblete); las constantes de acoplamiento (J) se encuentran en hertz (Hz).

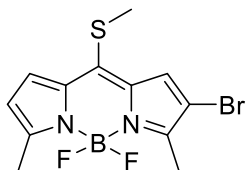
Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR serie 1600. Los datos son reportados con las siguientes intensidades relativas de porcentaje de transmitancia: f (fuerte, 67-100 %), m (medio, 40-67 %) y d (débil, 20-40 %). Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato Stanford Research Systems EZ-Melt y no han sido corregidos. Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Bruker Daltonics por la técnica de ionización por electroespray (ESI). La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó en hojas de sílica gel marca Merck con indicador F-254 y es reportado su factor de retención (R_f), para los compuestos no

coloreados su visualización fue hecha con luz ultravioleta. El rendimiento químico (R) reportado es la cantidad de compuesto obtenido después de la purificación.

Los compuestos **8**,²³ **9**,²³ **77**,³⁸ y **98**³⁸ fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos especificados en la respectiva literatura; y sus datos espectroscópicos corresponden a los reportados.

1.5.1 Síntesis del Compuesto 41

En un matraz redondo de 2 bocas, equipado con un agitador magnético, se diluyó el metiltioborodipirrometeno dimetilado **9** (900 mg, 3.382 mmol, 1 equiv.) con 171 mL de DMF seca y 171 mL de DCM seco. Con un embudo de adición se agregó, gota a gota, una solución de *N*-bromosuccinimida (722.2 mg, 4.058 mmol, 1.2 equiv.) en DCM seco (100 mL). Se agitó la solución final durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de NaCl (400 mL). Se separó la fase orgánica y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl adicional (2 x 150 mL). La fase acuosa original fue extraída con acetato de etilo (2 x 150 mL). La fase orgánica combinada fue secada con MgSO₄, filtrada, y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y un gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Se aislaron dos compuestos que corresponden al producto monobromado **41** en un 83% (968.5 mg) y al compuesto dibromado **43** en un 8% (114.7 mg).



Compuesto 41: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.58$, p.f. 134.4 – 135.1 °C, cristales guinda. IR (KBr cm⁻¹) 459 (d), 754 (d), 766 (d), 882 (d), 994 (f), 1015 (f), 1076 (f), 1152 (f), 1267 (f), 1451 (f), 1478 (f), 1499 (f), 1539 (f). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.35 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 159.27, 152.36, 144.86, 135.84, 133.33, 129.79, 126.89, 120.55, 120.53, 107.36, 107.33, 21.59, 15.15, 13.23. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₁₂H₁₃BBBrF₂N₂S [M+H]⁺ 345.0045, encontrada 345.0041.

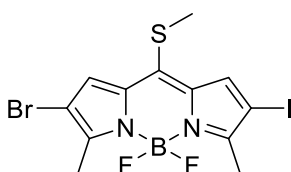
Los datos espectroscópicos del compuesto **43** correspondieron a los previamente reportados.⁵⁷

1.5.2 Síntesis del Compuesto 48

Para la síntesis del compuesto **48**, se presentan dos procedimientos diferentes correspondientes a lo descrito en la Tabla 1.2, Entrada 3; y a la ec. 1.10, respectivamente.

Procedimiento A: En un tubo Schlenk seco se colocó el metiltioborodipirrometeno monobromado **41** (40.0 mg, 0.1159 mmol, 1 equiv.) y la PIFA (0.1275 mmol, 1.1 equiv.), se purgó el tubo 3 veces. Se agregó DCM seco (4 mL) bajo N₂. Se añadió el BF₃·OEt₂ (0.2435 mmol, 2.1 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó el tubo manualmente. La reacción fue inmediata, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se secó con MgSO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y un gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo un rendimiento del 20% (11 mg).

Procedimiento B: En un matraz redondo de una boca, equipado con un agitador magnético, se diluyó el metiltioborodipirrometeno monobromado **41** (40.0 mg, 0.1159 mmol, 1 equiv.) en MeCN seco (4 mL). Se agregó en una porción el CuI (0.1275 mmol, 1.1 equiv.) y la PIFA (0.1738 mmol, 1.5 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción fue evaporada bajo presión reducida y purificada por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y un gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo un rendimiento del 73% (40 mg).



Compuesto 48: CCF (20% AcOEt/hexanos) R_f = 0.72, p.f. = 118.2 – 119.8 °C, cristales rojo oscuro. IR (KBr cm⁻¹): 486 (d), 678 (d), 824 (d), 895 (m), 1001 (m), 1086 (m), 1142 (f), 1177

(m), 1243 (m), 1482 (m), 1443 (m), 1522 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.85, 154.65, 144.87, 135.96, 134.51, 134.51, 133.65, 128.30, 125.01, 21.60, 15.55, 13.48. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BBrF}_2\text{IN}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.9032, encontrada 470.9025.

1.5.3 Síntesis del Compuesto 49

En un matraz redondo de una boca equipado con un agitador magnético, se diluyó el metiltioborodipirrometeno dimetilado **9** (40.0 mg, 0.1503 mmol, 1 equiv.) en MeCN seco (4 mL). Se agregó en una porción el CuI (0.3758 mmol, 2.5 equiv.) y la PIFA (0.5260 mmol, 3.5 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue evaporada bajo presión reducida y purificada por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y un gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo un rendimiento del 46% (36 mg).

Los datos espectroscópicos del compuesto **49** correspondieron a los previamente reportados.⁵⁷

1.5.4 Síntesis del Compuesto 53

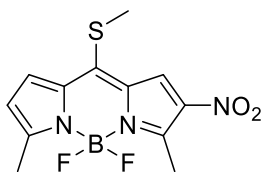
Para la obtención del compuesto **53** y sus correspondientes productos secundarios, se presentan tres procedimientos diferentes correspondientes a lo descrito en la ec. 1.11, en la Tabla 1.3, Entrada 2; y en la ec. 1.13, respectivamente.

Procedimiento A: En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el metiltioborodipirrometeno monobromado **41** (20.0 mg, 0.0580 mmol, 1 equiv.) y el CAN (0.0870 mmol, 1.5 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con nitrógeno. Se agregó DCE seco (2 mL) y se agitó a 50 °C durante 20 horas bajo N_2 . Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna

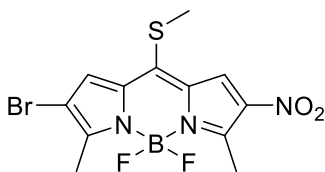
cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo al producto **53** en un 78% (14 mg) y al compuesto **54** en un 18% (4 mg).

Procedimiento B: En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el metiltioborodipirrometeno dimetilado **9** (20.0 mg, 0.0751 mmol, 1 equiv.) y el CAN (0.1127 mmol, 1.5 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces. Se agregó MeCN seco (2 mL) y se agitó a 50 °C durante 7 horas bajo N₂. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo al producto **53** en un 45% (10.5 mg).

Procedimiento C: En un matraz redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió el metiltioborodipirrometeno dimetilado **9** (400.0 mg, 1.503 mmol, 1 equiv.) y el CAN (2.255 mmol, 1.5 equiv.) con MeCN seco (30 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo al producto **53** en un 29% (135.6 mg) y al compuesto **55** en un 3% (14 mg).

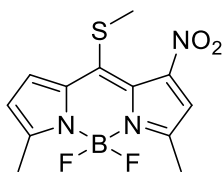


Compuesto 53: CFF (30% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.37$, p.f. = 207.5 – 209.1 °C, cristales rojos. IR (KBr cm⁻¹): 753 (d), 786 (d), 825 (m), 887 (m), 922 (d), 970 (d), 1000 (m), 1019 (m), 1091 (f), 1112 (f), 1159 (f), 1171 (f), 1292 (f), 1323 (f), 1376 (m), 1406 (m), 1452 (m), 1498 (f), 1520 (f), 1547 (f). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.24, 148.33, 148.13, 138.28, 132.49, 128.88, 124.22, 119.01, 21.31, 15.72, 14.05. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₁₂H₁₂BF₂N₃O₂SK [M+K]⁺ 350.0345, encontrada 350.0343.



Compuesto 54: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.32$, m.p. = 191.8 – 193.3 °C, cristales rojo oscuro. IR (KBr cm⁻¹): 826 (m), 905 (m), 1001 (m), 1097 (f), 1137 (f), 1187 (m), 1269 (f), 1327 (f), 1419 (f), 1474 (m), 1486 (m), 1505 (f),

1521 (f), 1540 (f). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 161.17, 149.73, 149.09, 135.98, 130.84, 128.68, 120.20, 113.42, 21.26, 14.11. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BBrF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SK}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 427.9450, encontrada 427.9447.



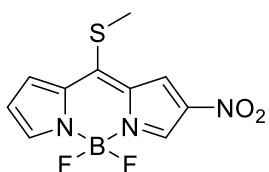
Compuesto 55: CFF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.27$, p.f. = 180.0 °C (desc), cristales guinda. IR (KBr cm^{-1}): 434 (d), 749 (m), 757 (m), 797 (m), 934 (m), 969 (m), 987 (m), 1003 (m), 1085 (f), 1138 (f), 1156 (f), 1189 (f), 1218 (m), 1280 (f), 1349 (m), 1417 (m), 1483 (f), 1520 (m), 1554 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 6H), 2.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.41, 147.77, 146.90, 139.31, 133.60, 123.75, 113.55, 23.95, 15.64, 14.58. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.0810, encontrada 312.0786.

1.5.5 Síntesis del Compuesto 54

En un matraz redondo, con un agitador magnético, se disolvió el borodipirrometeno **53** (10.0 mg, 0.0189 mmol, 1 equiv.) y la *N*-bromosuccinimida (0.0943 mmol, 5 equiv.) con THF seco (2 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de NaCl (4 mL). Se separó la fase orgánica y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl adicional (2 x 5 mL). La fase acuosa original fue extraída con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada fue secada con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto fue purificado por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y solución al 9% de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo al producto **54** en un 74% (5.5 mg).

1.5.6 Síntesis del Compuesto 56

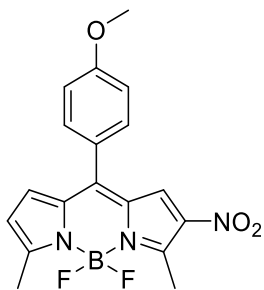
En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió el metiltioborodipirrometeno **8** (20.0 mg, 0.0840 mmol, 1 equiv.) y el CAN (0.1260 mmol, 1.5 equiv.) en MeCN seco (2 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y una solución al 50% de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 56: CCF (50% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.19$, p.f. = 167.2 – 168.8 °C, cristales guinda, R = 41% (10 mg). IR (KBr cm⁻¹): 739 (d), 777 (d), 941 (d), 1007 (d), 1108 (m), 1128 (f), 1159 (m), 1274 (f), 1296 (f), 1337 (d), 1371 (m), 1408 (m), 1507 (m), 1539 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 148.52, 135.48, 132.30, 122.71, 120.43, 114.62, 20.60. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₁₀H₈BF₂N₃O₂SNa [M+Na]⁺ 306.0291, encontrada 306.0295.

1.5.7 Síntesis del Compuesto 60

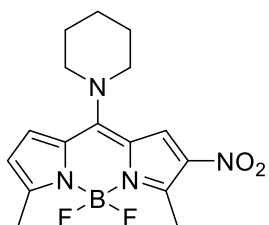
En un tubo Schlenk seco, equipado con una barra magnética, se colocó el compuesto **53** (20.0 mg, 0.0377 mmol, 1 equiv.) y el ácido 4-metoxifenilborónico (0.1131 mmol, 3 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N₂ y se agregó THF seco (2 mL) bajo N₂. Se deoxigenó la solución con N₂ durante 10 minutos. Se agregaron en una sola porción el Pd₂(dba)₃ (0.8 mg, 0.0009 mmol, 2.5 mol%), la TFF (0.6 mg, 0.0028 mmol, 7.5 mol%) y el CuTC (21.6 mg, 0.1131 mmol, 3 equiv.). Se agitó la solución final a 55 °C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 60: CCF (30% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.50$, p.f. = 192.1 - 193.0 °C, cristales naranja, R = 33% (4.6 mg). IR (KBr cm^{-1}): 744 (d), 846 (d), 985 (m), 1029 (m), 1083 (m), 1101 (m), 1139 (f), 1172 (f), 1256 (f), 1302 (m), 1328 (f), 1422 (m), 1498 (f), 1519 (f), 1579 (f), 1601 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.08, 162.43, 149.35, 144.66, 137.53, 135.07, 132.35, 129.59, 125.28, 124.25, 122.01, 114.54, 55.75, 15.79, 14.19. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.1326, encontrada 372.1329.

1.5.8 Síntesis del Compuesto 61

En un matraz redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió el compuesto **53** (20.0 mg, 0.0377 mmol, 1 equiv.) con DCM seco (2 mL). Se agregó la piperidina en una porción (7.6 mg, 0.0829 mmol, 2.2 equiv.), y se agitó la solución final durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 61: CCF (30% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.67$, p.f. = 185.5 - 187.0 °C, cristales amarillo pálido, R = 79% (10.4 mg). IR (KBr cm^{-1}): 724 (d), 758 (d), 776 (d), 904 (m), 935 (m), 965 (f), 1024 (m), 1084 (f), 1129 (f), 1178 (f), 1251 (f), 1307 (f), 1326 (f), 1374 (f), 1425 (f), 1470 (m), 1499 (m), 1521 (f), 1548 (f), 2865 (d), 2940 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.66, 151.32, 144.19, 137.38, 126.97, 126.31, 123.77, 118.37, 116.07, 57.21, 26.47, 24.03, 14.74, 13.77. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1645, encontrada 349.1648.

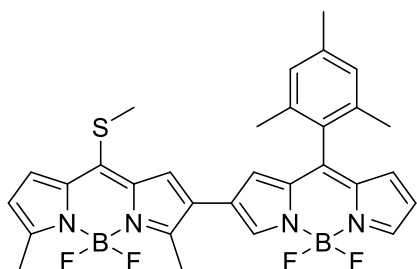
1.5.9 Síntesis del Compuesto 76

En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el metiltioborodipirrometeno dimetilado **9** (15.0 mg, 0.0435 mmol, 1 equiv.), el bispinacol diborano (22.1 mg, 0.0869 mmol, 2 equiv.), el Pd(AcO)₂ (0.5 mg, 0.0022 mmol, 5 mol%), la S-Phos (2.2 mg, 0.0054 mmol, 12.5 mol%) y el AcOK (14.9 mg, 0.1522 mmol, 3.5 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N₂. Se agregaron tolueno seco (2 mL) y agua (20 µL). Se agitó a 100 °C durante 3 horas bajo N₂. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo el producto **76** en un 50% (8.5 mg).

Los datos espectroscópicos del compuesto **76** correspondieron a los previamente reportados.⁶⁸

1.5.10 Síntesis del Compuesto 78

En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el metiltioborodipirrometeno monobromado **41** (100.0 mg, 0.2898 mmol, 1 equiv.), el Pd(AcO)₂ (3.2 mg, 0.0145 mmol, 5 mol%), la S-Phos (14.9 mg, 0.0362 mmol, 12.5 mol%) y el AcOK (99.5 mg, 1.014 mmol, 3.5 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N₂. El compuesto **79** (205.2 mg, 0.5796 mmol, 2 equiv.), recién sintetizado y mantenido al vacío, fue disuelto con tolueno seco (8 mL) bajo N₂. La solución fue transferida al tubo Schlenk a través de una cánula. Se agregó agua (80 µL) y se agitó a 90 °C durante 20 minutos bajo N₂. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y una solución al 10% de AcOEt/hexanos como eluyente.



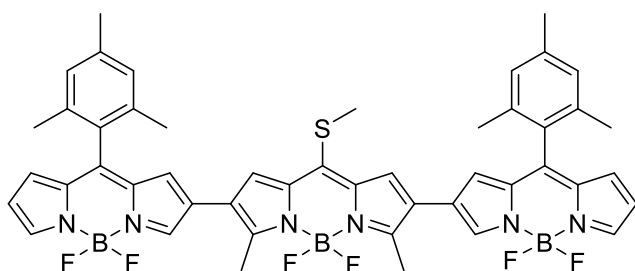
Compuesto 78: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.37$, p.f. = 270.0 - 271.5 °C, agujas azul oscura, R = 80% (133 mg). IR (KBr cm^{-1}): 706 (m), 730 (m), 769 (m), 983 (m), 997 (m), 1024 (f), 1066 (f), 1103 (f), 1129 (f), 1175 (m), 1200 (m), 1248 (f), 1263 (f), 1319 (m), 1359 (f), 1399 (m), 1463 (m), 1529 (f), 1552 (f), 1611(d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 7H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.14, 153.72, 147.29, 144.73, 144.11, 142.89, 139.16, 136.48, 135.97, 135.92, 135.84, 134.32, 130.43, 129.72, 128.93, 128.47, 127.12, 124.85, 124.73, 123.76, 119.99, 118.89, 21.83, 21.32, 20.21, 15.09, 14.43. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 575.2240, encontrada 575.2218.

1.5.11 Síntesis del Compuesto 79

En un matraz redondo, equipado con una barra magnética, se disolvió el compuesto **77** (200.0 mg, 0.4586 mmol, 1 equiv.) en éter etílico (20 mL). Se agregó la dietanolamina (90 μL , 0.9172 mmol, 2 equiv.) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se decantó el sólido formado y se lavó con éter etílico (4 x 20 mL). En un matraz se colocó el sólido, 20 mL de éter etílico (20 mL) y una solución acuosa 1 N de HCl (20 mL). Se agitó vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (4 x 20 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se colocó al vacío. Para evitar en mayor medida la descomposición del compuesto, el mismo debe ser sintetizado justo antes de su uso y ser mantenido y manejado bajo atmósfera inerte.

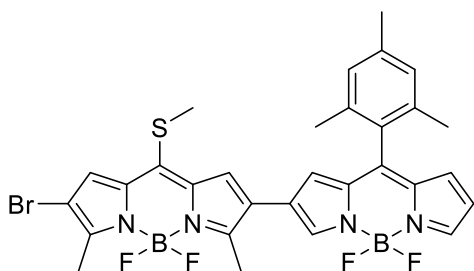
1.5.12 Síntesis del Compuesto 96

En un tubo Schlenk seco, equipado con agitador magnético, se colocó el metiltioborodipirrometeno dibromado **43** (20.0 mg, 0.0455 mmol, 1 equiv.), el Pd(AcO)₂ (0.5 mg, 0.0023 mmol, 5 mol%), la S-Phos (2.3 mg, 0.0057 mmol, 12.5 mol%) y el AcOK (17.8 mg, 0.1819 mmol, 4 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N₂. El compuesto **79** (64.4 mg, 0.1820 mmol, 4 equiv.), recién sintetizado y mantenido al vacío, fue disuelto con tolueno seco (2 mL) bajo N₂. La solución fue transferida al tubo Schlenk a través de una cánula. Se agregó agua (20 µL) y se agitó a 90 °C durante 30 minutos bajo N₂. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo al trímero **96** en un 67% (40 mg) y al dímero monobromado **97** en un 25% (7.4 mg).



Compuesto 96: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.14$, p.f. = 228.5 - 230.1 °C, cristales verde oscuro. IR (KBr cm⁻¹): 421 (m), 438 (m), 682 (m), 705 (f), 747 (m), 765

(f), 939 (f), 985 (f), 1019 (f), 1041 (f), 1067 (f), 1103 (f), 1173 (f), 1243 (f), 1279 (m), 1352 (f), 1398 (f), 1440 (m), 1466 (f), 1485 (m), 1543 (f), 1611 (d), 1738 (d). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.99 (s, 4H), 6.69 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.52 – 6.47 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.14 (s, 12H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.97, 147.38, 144.99, 143.49, 142.68, 139.20, 136.48, 136.00, 135.81, 134.88, 130.62, 129.68, 128.48, 126.79, 125.58, 124.72, 124.08, 119.02, 21.93, 21.32, 20.21, 14.56. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₄₈H₄₃B₃F₆N₆SK [M+K]⁺ 921.3124, encontrada 921.3107.



Compuesto 97: CCF (20% AcOEt/hexanos) R_f = 0.38, p.f. = 232.6 – 234.2 °C, cristales azul oscuro. IR (KBr cm^{-1}) 822 (d), 961 (d), 988 (d), 1015 (m), 1043 (m), 1067 (f), 1103 (f), 1170 (m), 1251 (f), 1323 (f), 1363 (m), 1402 (m), 1556 (f).

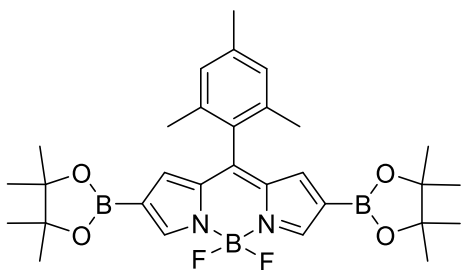
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.39, 153.58, 147.61, 145.32, 144.29, 142.46, 139.29, 136.52, 136.18, 135.84, 134.90, 133.97, 130.85, 129.71, 128.53, 127.43, 124.89, 119.16, 21.76, 21.31, 20.19, 14.63, 13.35. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{B}_2\text{BrF}_4\text{N}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 675.1164, encontrada 675.1167.

1.5.13 Síntesis del Compuesto 97

En un tubo Schlenk seco, equipado con agitador magnético, se colocó el metiltioborodipirrometeno dibromado **43** (20.0 mg, 0.0455 mmol, 1 equiv.), el $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (0.5 mg, 0.0023 mmol, 5 mol%), la S-Phos (2.3 mg, 0.0057 mmol, 12.5 mol%) y el AcOK (15.6 mg, 0.1591 mmol, 3.5 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N_2 . El compuesto **79** (32.2 mg, 0.0910 mmol, 2 equiv.), recién sintetizado y mantenido al vacío, fue disuelto en tolueno seco (2 mL) bajo N_2 . La solución fue transferida al tubo Schlenk a través de una cánula. Se agregó agua (20 μL) y se agitó a 90 °C durante 30 minutos bajo N_2 . Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente. Con este procedimiento se obtuvo al dímero monobromado **97** en un 63% (19 mg) y al trímero **96** en un 30% (12 mg).

1.5.14 Síntesis del Compuesto 99

En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el mesitilborodipirrometeno dibromado **98** (400.0 mg, 0.8548 mmol, 1 equiv.), el bispinacol diborano (1.107 g, 4.274 mmol, 5 equiv.), el Pd₂(dba)₃ (8.0 mg, 0.0085 mmol, 1 mol%), la X-Phos (16.6 mg, 0.0342 mmol, 4 mol%) y el AcOK (423.7 mg, 4.274 mmol, 5 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N₂. Se agregó 1,4-dioxano seco (10 mL) bajo N₂. y se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N₂. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 99: CCF (20% AcOEt/hexanos) R_f = 0.64, p.f. 289.3 - 290.5 °C, cristales naranja oscuro, R = 80% (384 mg). IR (KBr cm⁻¹): 432 (d), 684 (m), 707 (m), 852 (m), 968 (m), 991 (m), 1083 (f), 1109 (f), 1167 (m), 1256 (f), 1296 (f), 1356 (m), 1390 (f), 1549 (f), 2979 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.28 (s, 24H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 151.00, 148.80, 139.02, 138.06, 137.09, 136.45, 129.76, 128.29, 83.94, 24.93, 21.18, 20.10. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₃₀H₄₀B₃F₂N₂O₄ [M+H]⁺ 563.3252, encontrada 563.3245.

1.5.15 Síntesis del Compuesto 100

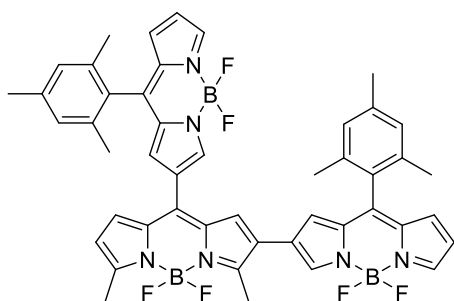
En un matraz redondo, equipado con una barra magnética, se disolvió el compuesto **99** (40.0 mg, 0.0712 mmol, 1 equiv.) en éter etílico (4 mL). Se agregó la dietanolamina (28 μL, 0.2847 mmol, 4 equiv.) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se decantó el sólido formado y se lavó con éter etílico (4 x 5 mL). En un matraz se colocó el sólido, éter etílico (4 mL) y una solución acuosa 1 N de HCl (4 mL). Se agitó vigorosamente durante 30 minutos a

temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (4 x 5 mL) y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se colocó al vacío. Para evitar en mayor medida la descomposición del compuesto, el mismo fue sintetizado justo antes de su uso y se manejó bajo atmósfera inerte. Con este procedimiento se obtuvo el producto **100** en un rendimiento aproximado del 71% (20 mg).

1.5.16 Procedimiento para el Acoplamiento Cruzado de Liebeskind-Srogl (ACLS)

En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el dímero **78** (25 mg, 0.0437 mmol, 1 equiv.) y el correspondiente ácido borónico (0.1311 mmol, 3 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N₂. Se agregó THF (3 mL) seco y se desoxigenó la solución con N₂ por 10 minutos. Se añadió en una porción el Pd₂(dba)₃ (1.0 mg, 0.0011 mmol, 2.5 mol%), la TFF (0.8 mg, 0.0033 mmol, 7.5 mol%) y el CuTC (25.0 mg, 0.1311 mmol, 3 equiv.). Se colocó la reacción a 55 °C y se agitó bajo N₂ hasta que la CCF mostró que la reacción terminó. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.

1.5.16.1 Síntesis del Compuesto 102

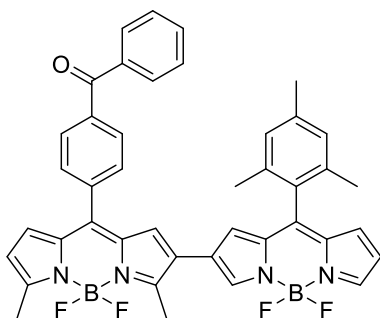


De acuerdo con ACLS.

Compuesto 102: CCF (20% AcOEt/hexanos) R_f = 0.18, p.f. = 264.5 - 265.6 °C (des), cristales morado oscuro, R = 98% (36 mg). IR (KBr cm⁻¹): 430 (m), 439 (m), 706 (m), 764 (m), 773 (m), 960 (m), 986 (m), 1011 (f), 1037 (m), 1066 (f), 1101 (f),

1150 (f), 1251(f), 1261 (f), 1359 (f), 1397 (f), 1444 (m), 1466 (m), 1497 (m), 1549 (f), 1612 (d), 1740 (m), 3437 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 2.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.60, 154.14, 149.02, 148.46, 147.23, 144.77, 142.65, 142.50, 139.71, 139.11, 137.23, 136.49, 136.27, 135.92, 135.76, 135.11, 134.13, 132.91, 132.70, 130.42, 129.75, 129.60, 129.49, 129.02, 128.63, 128.50, 127.17, 125.58, 124.90, 124.69, 124.64, 120.97, 120.93, 120.02, 118.86, 21.35, 21.28, 20.22, 20.20, 15.15, 14.53. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{41}\text{B}_3\text{F}_6\text{N}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 859.3490, encontrada 859.3482.

1.5.16.2 Síntesis del Compuesto 103

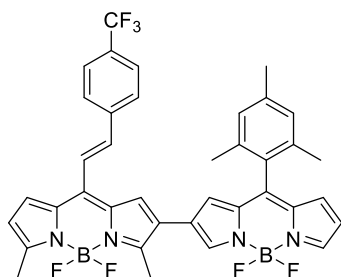


De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 103: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.18$, p.f. = 172.2 - 174.1 °C, cristales azul oscuro, R = 94% (29 mg). IR (KBr cm^{-1}): 706 (m), 986 (m), 1013 (m), 1068 (m), 1103 (s), 1145 (m), 1256 (f), 1361 (m), 1399 (m), 1466 (m), 1555 (f), 1662 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.89 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 195.99, 159.62, 155.22, 147.34, 144.87, 142.73, 140.75, 139.18, 139.11, 137.95, 137.19, 136.48, 135.96, 135.79, 134.88, 133.27, 133.04, 130.83, 130.54, 130.42, 130.25, 130.02, 129.71, 128.67, 128.48, 126.94, 125.66, 124.67, 120.57, 118.93, 21.31, 20.18,

15.21, 14.58. EMAR (ESI+) m/z calculada para $C_{42}H_{34}B_2F_4N_4ONa$ $[M+Na]^+$ 731.2748, encontrada 731.2761.

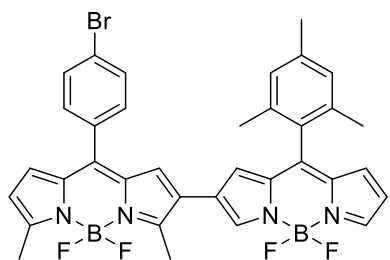
1.5.16.3 Síntesis del Compuesto 104



De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 104: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.39$, m.p. = 246.0 - 247.5 °C, cristales verde oscuro, R = 90% (27 mg). IR (KBr cm^{-1}): 706 (m), 769 (m), 8221 (m), 956 (m), 985 (m), 1015 (f), 1043 (m), 1067 (f), 1109 (f), 1168 (f), 1255 (f), 1324 (f), 1362 (f), 1401 (f), 1443 (m), 1466 (m), 1494 (m), 1551 (f), 1613 (m), 1628 (m). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.76, 154.25, 147.25, 144.81, 142.85, 140.28, 139.19, 137.68, 136.52, 135.94, 135.83, 133.97, 132.48, 131.62, 131.36, 130.48, 129.76, 128.46, 128.28, 127.87, 127.14, 126.16, 126.13, 125.11, 124.90, 123.71, 123.08, 119.95, 118.92, 21.30, 20.19, 15.19, 14.53. EMAR (ESI+) m/z calculada para $C_{38}H_{31}B_2F_7N_4Na$ $[M+Na]^+$ 721.2528, encontrada 721.2518.

1.5.16.4 Síntesis del Compuesto 105

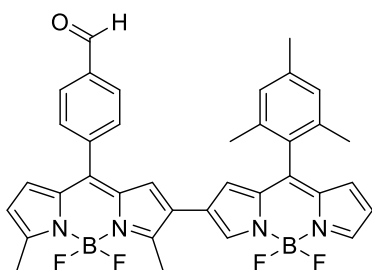


De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 105: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.34$, p.f. = 275.0 - 276.0 °C, cristales azul oscuro, R = 86% (26 mg). IR (KBr cm^{-1}): 446 (d), 433 (d), 551 (d), 679 (d), 705 (m), 740 (m), 767 (m), 883 (m), 900

(m), 933 (m), 986 (f), 1010 (f), 1067 (f), 1104 (f), 1146 (f), 1221 (m), 1255 (f), 1328 (f), 1363 (f), 1399 (f), 1445 (m), 1487 (m), 1549 (s), 1609 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.0$, 1.4 Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.37, 154.90, 147.26, 144.81, 142.69, 140.73, 139.14, 136.48, 135.92, 135.75, 134.80, 133.23, 132.94, 131.89, 131.83, 130.71, 130.48, 129.71, 128.44, 126.99, 125.58, 125.42, 124.81, 124.62, 120.44, 118.91, 21.31, 20.18, 15.18, 14.56. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{B}_2\text{BrF}_4\text{N}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 706.1597, encontrada 706.1617.

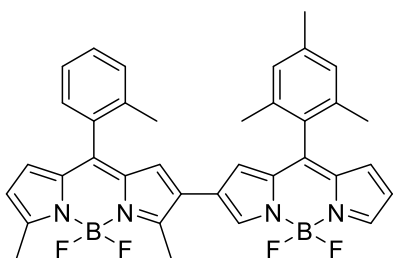
1.5.16.5 Síntesis del Compuesto 106



De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 106: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.12$, p.f. = 289.0 - 290.5 °C (des), cristales azul oscuro, R = 87% (24 mg). IR (KBr cm^{-1}): 705 (d), 768 (d), 777 (d), 985 (m), 1012 (m), 1069 (m), 1105 (f), 1147 (m), 1221 (d), 1257 (f), 1329 (d), 1340 (d), 1362 (m), 1399 (m), 1446 (d), 1550 (f), 1573 (m), 1604 (d), 1700 (m), 3440 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.1$, 1.6 Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.51, 159.83, 155.46, 147.32, 144.99, 142.55, 140.20, 139.92, 139.18, 137.38, 136.49, 135.98, 135.73, 134.73, 133.16, 131.09, 130.65, 130.60, 129.66, 128.44, 126.79, 125.75, 125.51, 124.63, 120.69, 119.01, 116.03, 21.29, 20.16, 15.22, 14.60. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633.2627, encontrada 633.2618.

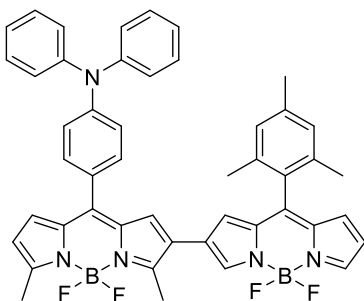
1.5.16.6 Síntesis del Compuesto 107



De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 107: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.48$, p.f. = 299.5 - 300.2 °C, cristales azul oscuro, R = 81% (22 mg). IR (KBr cm^{-1}): 438 (m), 704 (f), 740 (f), 765 (m), 771 (m), 882 (m), 931 (m), 983 (f), 1008 (f), 1067 (f), 1102 (f), 1132 (f), 1217 (m), 1261 (f), 1362 (f), 1397 (f), 1466 (f), 1555 (f), 1648 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 (td, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.49 – 6.44 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.18, 154.53, 147.17, 144.56, 142.92, 141.81, 139.10, 136.71, 136.45, 135.79, 135.49, 133.82, 133.31, 130.45, 130.30, 130.08, 129.71, 129.45, 128.44, 127.23, 125.42, 125.23, 125.07, 124.58, 120.23, 118.78, 21.30, 20.17, 15.17, 14.56. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 619.2817, encontrada 619.2834.

1.5.16.7 Síntesis del Compuesto 108

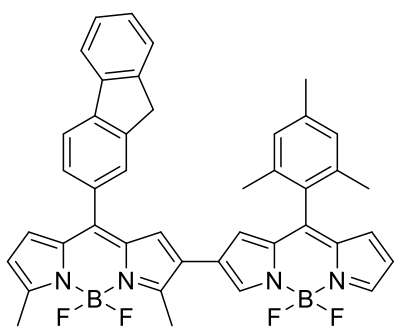


De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 108: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.54$, p.f. = 155.5 - 157.0 °C, cristales morado oscuro, R = 96% (31 mg). IR (KBr cm^{-1}): 415 (m), 442 (m), 509 (m), 549 (m), 704 (f), 744 (f), 765 (f), 831 (m), 883 (m), 901 (m), 933 (m), 986 (f), 1014 (f), 1068 (f), 1104 (f), 1223 (f), 1258 (f), 1330 (f), 1360 (f), 1399 (f), 1465 (f), 1492 (f), 1555 (f), 1588 (f), 1735

(m), 1608 (m). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 6H), 7.25 – 7.19 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.89, 153.37, 150.32, 147.07, 146.90, 144.30, 143.49, 142.80, 139.12, 136.51, 135.96, 135.80, 134.92, 133.31, 131.91, 130.85, 130.14, 129.80, 128.46, 127.64, 126.58, 125.97, 125.71, 124.56, 120.47, 119.77, 118.65, 21.31, 20.19, 15.09, 14.37. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{40}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 772.3404, encontrada 772.3415.

1.5.16.8 Síntesis del Compuesto 109

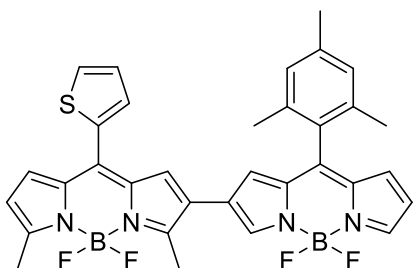


De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 109: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.33$, p.f. = 202.2 - 203.5 °C, cristales azul oscuro, R = 91% (28 mg). IR (KBr cm^{-1}): 704 (d), 764 (d), 1013 (m), 1069 (m), 1106 (f), 1259 (f), 1362 (m), 1399 (m), 1464 (m), 1549 (f), 1612 (d), 3453 (m). ^1H NMR (500

MHz, CDCl_3): δ 8.05 (s, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (dt, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.66, 154.09, 147.15, 144.51, 144.05, 143.82, 143.35, 143.04, 140.76, 139.08, 136.46, 135.83, 135.20, 133.62, 132.45, 131.06, 130.27, 129.72, 129.65, 128.43, 127.88, 127.36, 127.25, 127.16, 125.92, 125.38, 124.97, 124.64, 120.60, 120.09, 119.80, 118.73, 37.14, 21.28, 20.18, 15.17, 14.52. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 693.2977, encontrada 693.2992.

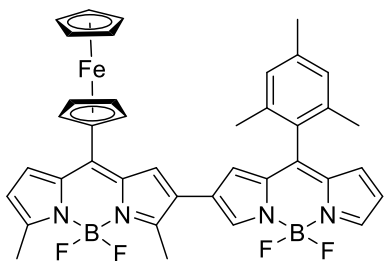
1.5.16.9 Síntesis del Compuesto 110



De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 110: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.21$, p.f. = 284.6 - 285.5 °C, cristales azul oscuro, R = 85% (23 mg). IR (KBr cm^{-1}): 431 (d), 442 (d), 546 (d), 704 (f), 765 (f), 931 (f), 983 (f), 1014 (f), 1067 (f), 1107 (f), 1146 (f), 1252 (f), 1335 (f), 1362 (f), 1399 (f), 1443 (f), 1463 (f), 1489 (f), 1551 (f), 1610 (d), 3111 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.94, 154.49, 147.23, 144.62, 143.03, 139.13, 136.47, 135.85, 134.68, 134.58, 133.13, 131.92, 131.08, 130.36, 129.97, 129.72, 128.45, 127.98, 127.22, 125.96, 125.15, 124.64, 120.23, 118.81, 21.31, 20.19, 15.19, 14.53. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 611.2234, encontrada 611.2241.

1.5.16.10 Síntesis del Compuesto 111



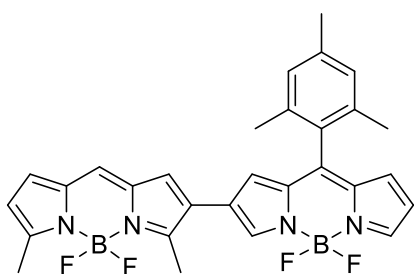
De acuerdo con el ACLS.

Compuesto 111: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.21$, p.f. = 245.2 - 246.4 °C, cristales azul oscuro, R = 56% (17 mg). IR (KBr cm^{-1}): 414 (d), 430 (d), 445 (d), 481 (d), 497 (d), 707 (m), 741 (m), 764 (m), 985 (f), 1015 (f), 1065 (f), 1096 (f), 1152 (f), 1255 (f), 1340 (m), 1359 (f), 1398 (f), 1465 (f), 1541 (f), 1566 (f), 1613 (d), 3435 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.92

(s, 1H), 7.65 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.65 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.18 (s, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.91, 151.76, 147.12, 145.39, 144.36, 143.30, 139.12, 136.50, 135.99, 135.82, 134.81, 133.44, 130.21, 129.92, 129.77, 128.47, 127.75, 125.35, 124.53, 123.96, 119.07, 118.69, 79.79, 73.75, 71.63, 71.13, 21.33, 20.23, 15.10, 14.33. HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{F}_4\text{FeN}_4$ [M] 712.2265, encontrada 712.2263.

1.5.16.11 Síntesis del Compuesto 112

En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el dímero **78** (20 mg, 0.0349 mmol, 1 equiv.) y el Et_3SiH (17.0 μL , 0.1048 mmol, 3 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N_2 . Se agregó THF seco (2 mL) y se desoxigenó la solución con N_2 por 10 minutos. Se añadió en una porción el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.8 mg, 0.0009 mmol, 2.5 mol%), la TFF (0.6 mg, 0.0026 mmol, 7.5 mol%) y el CuTC (20.0 mg, 0.1048 mmol, 3 equiv.). Se colocó la reacción a 55°C y se agitó bajo N_2 durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica, usando SiO_2 -gel y solución al 20% de AcOEt /hexanos como eluyente.



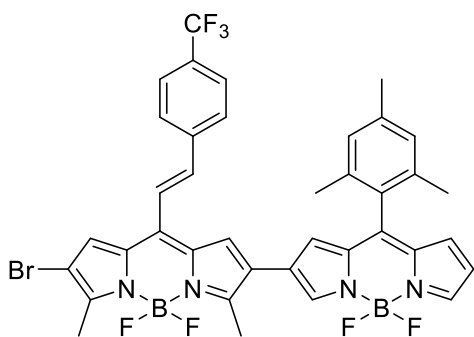
Compuesto 112: CCF (20% AcOEt /hexanos) $R_f = 0.17$, p.f. = $274.8 - 275.6^\circ\text{C}$ (des), cristales azul oscuro, R = 88% (16 mg). IR (KBr cm^{-1}): 420 (d), 432 (d), 633 (m), 707 (m), 767 (m), 925 (m), 983 (f), 1005 (f), 1066 (f), 1102 (f), 1167 (m), 1248 (f), 1265 (f), 1361 (f), 1397 (f), 1467 (m), 1554 (f), 1606 (f). ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.73, 155.05, 147.29, 144.73, 142.84, 139.16,

136.46, 135.89, 135.84, 135.43, 133.52, 130.76, 130.44, 129.70, 128.46, 127.00, 126.56, 125.44, 125.19, 124.70, 120.38, 118.87, 21.31, 20.19, 15.16, 14.52. EMAR (ESI+) m/z calculada para $C_{29}H_{26}B_2F_4N_4$ [M] 528.2283, encontrada 528.2284.

1.5.16.12 Síntesis del Compuesto 113

En un tubo Schlenk seco, equipado con un agitador magnético, se colocó el dímero **98** (20 mg, 0.0306 mmol, 1 equiv.) y el correspondiente ácido borónico (0.0919 mmol, 3 equiv.). Se purgó el tubo 3 veces con N_2 . Se agregó THF seco (2 mL) y se desoxigenó la solución con N_2 por 10 minutos. Se añadió en una porción el $Pd_2(dba)_3$ (0.7 mg, 0.0008 mmol, 2.5 mol%), la TFF (0.5 mg, 0.0023 mmol, 7.5 mol%) y el CuTC (17.5 mg, 0.0919 mmol, 3 equiv.). Se colocó la reacción a 55 °C y se agitó bajo N_2 durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica, usando SiO_2 -gel y solución al 10% de AcOEt/hexanos como eluyente.

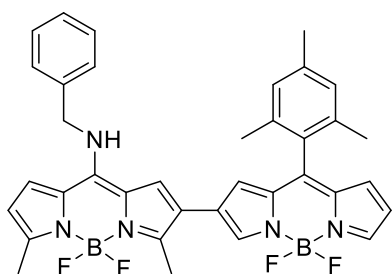


Compuesto 113: CCF (20% AcOEt/hexanos) R_f = 0.50, p.f. = 220.5 – 221.7 °C, cristales azul oscuro, R = 48% (11.4 mg). IR (KBr cm^{-1}): 703 (m), 900 (m), 985 (m), 1041 (m), 1067 (f), 1103 (f), 1132 (f), 1250 (f), 1359 (m), 1374 (m), 1400 (m), 1461 (m), 1531 (f), 1560 (f). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.95, 154.16, 147.51, 145.40, 142.32, 140.94, 139.27, 138.97, 137.42, 136.51, 136.12, 135.73, 132.98, 132.01, 131.87, 131.61, 130.90, 129.66, 128.48, 127.99, 126.89, 126.22, 126.19, 124.70, 124.20, 123.27, 119.24, 108.04, 21.32, 20.21, 14.80, 13.48. EMAR (ESI+) m/z calculada para $C_{38}H_{31}B_2BrF_7N_4$ [M+H] $^+$ 778.1829, encontrada 778.1814.

1.5.17 Procedimiento para la Sustitución Nucleofílica Aromática por Aminas (S_NArA)

En un matraz redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió el dímero **78** (25 mg, 0.0437 mmol, 1 equiv.) con DCM seco (3 mL). Se agregó subsecuentemente, el CuTC (12.5 mg, 0.0655 mmol, 1.5 equiv.) y la correspondiente amina (0.4369 mmol, 10 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente hasta que la CCF indicó la finalización de la reacción. Se evaporó el disolvente y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.

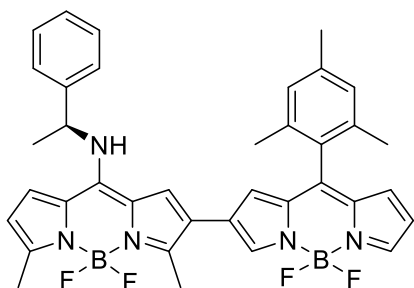
1.5.17.1 Síntesis del Compuesto 118



De acuerdo con la S_NArA.

Compuesto 118: CCF (20% AcOEt/hexanos) R_f = 0.21, p.f. = 267.3 - 268.5 °C, cristales morado oscuro, R = 94% (26 mg). IR (KBr cm⁻¹): 705 (d), 730 (d), 766 (d), 953 (m), 979 (m), 1066 (f), 1107 (f), 1166 (f), 1253 (f), 1354 (m), 1399 (m), 1442 (m), 1476 (m), 1553 (f), 1577 (f), 3396 (d). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 6.97 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 146.77, 145.33, 143.75, 139.03, 136.55, 136.01, 135.60, 135.39, 129.90, 129.77, 129.28, 128.42, 128.29, 124.56, 118.35, 51.97, 21.31, 20.20, 13.59. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₃₆H₃₃B₂F₄N₅Na [M+Na]⁺ 656.2744, encontrada 656.2762.

1.5.17.2 Síntesis del Compuesto 119

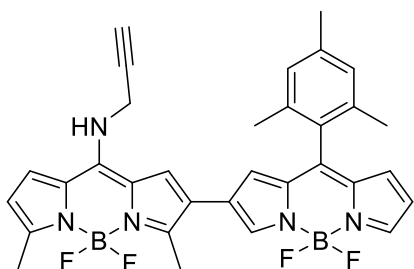


De acuerdo con la S_NArA .

Compuesto 119: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.29$, p.f. = 168.0 - 170.0 °C, cristales azul oscuro, R = 92% (26 mg). IR (KBr cm^{-1}): 412 (d), 432 (d), 705 (f), 728 (m), 767 (m), 968 (f), 1067 (f), 1104 (f), 1167 (f), 1252 (f), 1282 (f), 1359 (f), 1400 (f), 1436 (f), 1472

(s), 1555 (s), 3375 (m). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.22 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 146.72, 144.83, 143.73, 143.67, 141.17, 139.02, 136.56, 136.00, 135.57, 129.90, 129.72, 129.61, 128.43, 128.40, 125.42, 124.53, 118.36, 56.15, 24.56, 21.32, 20.21, 20.19, 14.38, 13.56. EMAR (ESI+) m/z calculada para $C_{37}H_{35}B_2F_4N_5$ [M] 647.3023, encontrada 647.3021.

1.5.17.3 Síntesis del Compuesto 120



De acuerdo con la S_NArA .

Compuesto 120: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.11$, p.f. = 263.3 - 264.8 °C, cristales morado oscuro, R = 92% (23 mg). IR (KBr cm^{-1}): 411 (d), 430 (d), 439 (d), 652 (d), 707 (m), 726 (m), 768 (m), 934

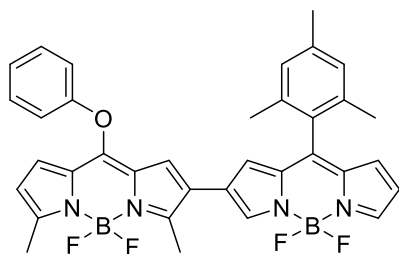
(m), 954 (f), 985 (f), 1068 (f), 1106 (f), 1155 (f), 1251 (f), 1311 (f), 1361 (f), 1401 (f), 1437 (f), 1472 (f), 1551 (f), 1719 (m), 3113 (d), 3284 (d), 3315 (d), 3419 (d). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 6.94 (s, 1H),

6.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.79, 146.87, 144.98, 144.71, 143.85, 143.71, 139.07, 136.52, 136.02, 135.65, 129.86, 128.45, 124.62, 122.79, 121.13, 118.42, 116.43, 75.21, 36.91, 21.31, 20.20, 14.38, 13.61. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 604.2433, encontrada 604.2448.

1.5.18 Procedimiento para la Sustitución Nucleofílica Aromática por Fenoles ($\text{S}_{\text{N}}\text{ArF}$)

En un matraz redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió el dímero **78** (25 mg, 0.0437 mmol, 1 equiv.) con MeCN seco (1.5 mL) y DCM seco (1.5 mL). Se agregaron, subsecuentemente, el CuTC (12.5 mg, 0.0655 mmol, 1.5 equiv.) y el correspondiente fenol (0.4369 mmol, 10 equiv.). Se agitó a 50 °C hasta que la CCF indicó la finalización de la reacción. Se evaporó el disolvente y se purificó por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.

1.5.18.1 Síntesis del Compuesto 121

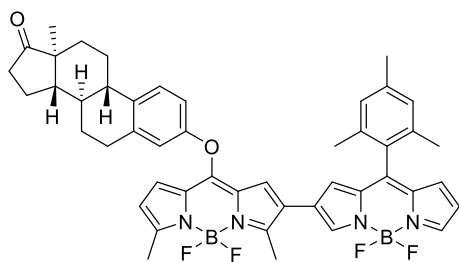


De acuerdo con la $\text{S}_{\text{N}}\text{ArF}$.

Compuesto 121: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.54$, p.f. = 258.6 - 259.5 °C, cristales azul oscuro, R = 53% (14 mg). IR (KBr cm^{-1}): 412 (d), 431 (d), 693 (m), 704 (m), 765 (m), 776 (m), 960 (m), 986 (m), 1013 (f), 1069 (f), 1100 (f), 1149 (f), 1253 (f), 1271 (f), 1365 (m), 1401 (m), 1467 (m), 1488 (m), 1559 (f), 1736 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H),

7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 2H), 6.13 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.35, 156.13, 154.59, 151.72, 147.22, 144.50, 143.04, 139.12, 136.45, 135.87, 130.44, 130.28, 129.72, 128.45, 127.46, 127.34, 126.93, 126.42, 125.91, 124.82, 123.70, 121.28, 119.16, 118.76, 21.30, 20.18, 14.82, 14.19. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 621.2608, encontrada 621.2626.

1.5.18.2 Síntesis del Compuesto 122



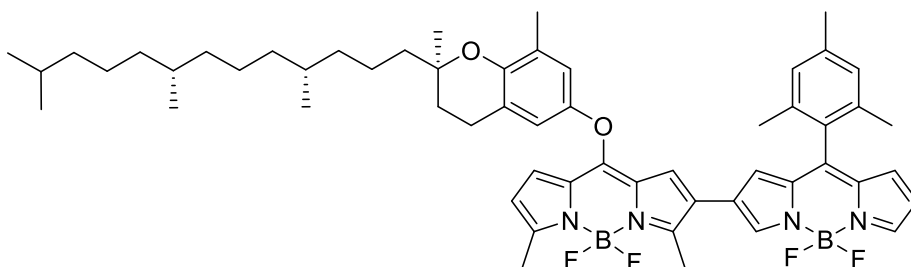
De acuerdo con la $\text{S}_{\text{N}}\text{ArF}$.

Compuesto 122: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.18$, p.f. = 110.5 - 111.9 °C, sólido morado oscuro, R = 96% (33 mg). IR (KBr cm^{-1}): 706 (m), 767 (d), 964 (m), 980 (m), 1019 (m), 1068 (m),

1102 (f), 1139 (f), 1253 (f), 1343 (m), 1364 (m), 1399 (m), 1466 (m), 1488 (m), 1556 (f), 1739 (m), 2847 (d), 2922 (m), 3433 (d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 19.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.17 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.04 (s, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 8H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 220.71, 156.02, 155.49, 154.70, 151.56, 147.19, 144.49, 143.12, 139.24, 139.13, 137.51, 136.45, 135.89, 135.83, 130.29, 129.72, 128.46, 127.69, 127.43, 127.23, 127.03, 126.43, 124.71, 121.24, 118.74, 116.14, 50.64, 48.10, 44.25, 38.19, 35.99, 31.71, 29.85, 26.41, 25.98, 21.75, 21.31, 20.19, 14.84, 14.06. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{47}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 797.3824, encontrada 797.3831.

1.5.18.3 Síntesis del Compuesto 123

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió el dímero **78** (10 mg, 0.0175 mmol, 1 equiv.) en MeCN (1 mL) seco. Se agregaron subsecuentemente, el CuTC (16.8 mg, 0.0874 mmol, 5 equiv.), el Na₂CO₃ (9.7 mg, 0.0874 mmol, 5 equiv.) y el (+)- δ -tocoferol (78.2 mg, 0.1747 mmol, 10 equiv.). Se agitó a 50 °C durante 12 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 123: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.70$, aceite morado, R = 25% (10 mg). IR (KBr cm⁻¹): 704 (d), 1019 (d), 1105 (m), 1252 (m), 1375 (d), 1397 (d), 1466 (m), 1557 (m), 1737 (m), 2847 (f), 2916 (f), 3433 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.42 – 1.25 (m, 18H), 1.15 – 1.11 (m, 3H), 1.07 – 1.05 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.22, 150.27, 148.78, 147.09, 144.23, 143.27, 139.10, 136.47, 131.05, 130.10, 128.64, 128.45, 127.76, 126.73, 126.59, 124.83, 123.05, 122.25, 121.00, 119.37, 118.62, 118.28, 117.16, 40.37, 39.54, 37.62, 37.60, 37.46, 32.97, 32.86, 32.08, 31.15, 29.85, 28.14, 24.96, 24.62, 23.97, 22.87, 22.78, 22.61, 21.31, 21.11, 20.20, 19.91, 19.81, 16.31, 14.76, 14.26. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₅₆H₇₀B₂F₄N₄O₂Na [M+Na]⁺ 951.5545, encontrada 951.5531.

1.6 Referencias del Capítulo

- (1) Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718 (1), 208–223.
- (2) Monsma, F. J.; Barton, A. C.; Chol Kang, H.; Brassard, D. L.; Haugland, R. P.; Sibley, D. R. *J. Neurochem.* **1989**, 52 (5), 1641–1644.
- (3) Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (14), 4953–4972.
- (4) James Petersson, E.; Warner, J. B. *Nat. Chem.* **2014**, 6 (5), 379–381.
- (5) Vetter, M. L.; Zhang, Z.; Liu, S.; Wang, J.; Cho, H.; Zhang, J.; Zhang, W.; Gray, N. S.; Yang, P. L. *ChemBioChem* **2014**, 15 (9), 1317–1324.
- (6) Shie, J. J.; Liu, Y. C.; Lee, Y. M.; Lim, C.; Fang, J. M.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (28), 9953–9961.
- (7) Duran-Sampedro, G.; Esnal, I.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos Prieto, J.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Lopez-Arbeloa, I.; Ortiz, M. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (9), 2646–2653.
- (8) Pérez-Ojeda, M. E.; Martín, V.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Arroyo Córdoba, I. J.; Peña-Cabrera, E. *Appl. Phys. B Lasers Opt.* **2012**, 106 (4), 911–914.
- (9) Gómez-Durán, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martín, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, F.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (28), 5103–5105.
- (10) Barba-Bon, A.; Calabuig, L.; Costero, A. M.; Gil, S.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F. *RSC Adv.* **2014**, 4 (18), 8962.
- (11) Barba-Bon, A.; Costero, A. M.; Gil, S.; Harriman, A.; Sancenón, F. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 20 (21), 6339–6347.
- (12) Quan, L.; Sun, T.; Lin, W.; Guan, X.; Zheng, M.; Xie, Z.; Jing, X. *J. Fluoresc.* **2014**, 24 (3), 841–846.

- (13) Singh, S. P.; Gayathri, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (22), 4689–4707.
- (14) Kolemen, S.; Cakmak, Y.; Ozdemir, T.; Erten-Ela, S.; Buyuktemiz, M.; Dede, Y.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2014**, No. 36, 6229–6234.
- (15) Mao, M.; Zhang, X. L.; Fang, X. Q.; Wu, G. H.; Ding, Y.; Liu, X. L.; Dai, S. Y.; Song, Q. H. *Org. Electron.* **2014**, 15 (9), 2079–2090.
- (16) Bonardi, L.; Kanaan, H.; Camerel, F.; Jolinat, P.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, 18 (3), 401–413.
- (17) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (1), 77–88.
- (18) Myochin, T.; Hanaoka, K.; Komatsu, T.; Terai, T.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (33), 13730–13737.
- (19) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (35), 12162–12163.
- (20) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (7), 1184–1201.
- (21) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59 (6), 779–832.
- (22) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem* **1996**, 68 (7), 1373–1380.
- (23) Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J. F. *Tetrahedron* **2006**, 62 (21), 5084–5091.
- (24) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, 9 (20), 3985–3988.
- (25) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (13), 2276–2286.
- (26) Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-

- Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (11), 5771–5782.
- (27) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5719–5722.
- (28) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Tang, B. Z.; López, F. I.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron* **2011**, *67* (38), 7244–7250.
- (29) Gutiérrez-Ramos, B. D.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; Arbeloa, I. L.; González-Navarro, P. E.; Wrobel, K.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (4), 1755–1764.
- (30) Flores-Rizo, J. O.; Esnal, I.; Osorio-Martínez, C. A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, I. L.; Pannell, K. H.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (12), 5867–5877.
- (31) Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A.; Belmonte-vázquez, J. L.; Peña-cabrera, E.; Pannell, K. H. *Can. J. Chem.* **2015**, *94* (3), 234–239.
- (32) Martínez-Gonzalez, M. R.; Urías-Benavides, A.; Alvarado-Martínez, E.; Lopez, J. C.; Gómez, A. M.; Del Rio, M.; Garcia, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; Arbeloa, I. L.; Peña-Cabrera, E. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (26), 5659–5663.
- (33) Ramírez-Ornelas, D. E.; Alvarado-Martínez, E.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Arbeloa, T.; Mora-Montes, H. M.; Pérez-García, L. A.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (7), 2888–2898.
- (34) M. Ravikanth, M.; Vellanki, L.; Sharma, R. *Reports Org. Chem.* **2016**, *6*, 1–24.
- (35) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (3), 1130–1172.
- (36) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4891–4932.
- (37) Bröring, M.; Kröger, R.; Link, S.; Kleeberg, C.; Köhler, S.; Xie, X.; Ventura, B.; Flamigni, L. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (10), 2976–2983.
- (38) Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13* (12), 2992–2995.

- (39) Rihn, S.; Erdem, M.; Nicola, A. De; Retailleau, P. *Org. Lett.* **2011**, *13* (8), 1916–1919.
- (40) Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11* (1), 85–88.
- (41) Feng, Z.; Jiao, L.; Feng, Y.; Yu, C.; Chen, N.; Wei, Y.; Mu, X.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (15), 6281–6291.
- (42) Xu, X.; Cheng, D.; Pei, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (17), 6637–6639.
- (43) Li, X.; Huang, S.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (2012), 2369–2372.
- (44) Baker, K. V.; Brown, J. M.; Hughes, N.; Skarnulis, A. J.; Sexton, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (2), 698–703.
- (45) Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6* (6), 906–910.
- (46) D. Rieke, R.; E. Bales, S.; M. Hudnall, P.; P. Burns, T.; S. Poindexter, G. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *6*, 845–852.
- (47) Shinokubo, H.; Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (10), 2081–2091.
- (48) Furstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (46), 13856–13863.
- (49) Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7* (3), 491–493.
- (50) Li, Y.; Wang, W.; Yang, S.; Li, B.; Shi, Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (25), 4553–4555.
- (51) Lee, K.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (27), 4302–4305.
- (52) Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (22), 5908–5910.
- (53) Masui, K.; Ikegami, H.; Mori, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (16), 5074–5075.
- (54) Nepomnyashchii, A. B.; Br, M.; Ahrens, J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (48), 8633–8645.
- (55) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (24), 3656–3665.

- (56) Zhdankin, V. V. *ARKIVOC* **2009**, 2009 (I), 1–62.
- (57) Gómez-Durán, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Urías-Benavides, A.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Gacría-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2015**, *22* (3), 1048–1061.
- (58) Mondal, B.; Hazra, S.; Naktode, K.; Panda, T. K.; Roy, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (41), 5625–5628.
- (59) Lu, S.; Jiang, P. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (1), 131–134.
- (60) Xi, C.; Jiang, Y.; Yang, X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (22), 3909–3911.
- (61) Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (50), 8781–8783.
- (62) Esnal, I.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Angel, C.; Garcia-Moreno, I.; Garzón, M.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J. *RSC Adv.* **2013**, *3* (5), 1547–1556.
- (63) Gupta, M.; Mula, S.; Tyagi, M.; Ghanty, T. K.; Murudkar, S.; Ray, A. K.; Chattopadhyay, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (52), 17766–17772.
- (64) Yang, L.; Yalagala, R. S.; Hutton, S.; Lough, A.; Yan, H. *Synlett* **2014**, *25* (18), 2661–2664.
- (65) Maeda, H.; Nishimura, Y.; Hiroto, S.; Shinokubo, H. *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (45), 15885–15888.
- (66) Algi, M. P.; Tirkes, S.; Ertan, S.; Cansu Ergun, E. G.; Cihaner, A.; Algi, F. *Electrochim. Acta* **2013**, *109*, 766–774.
- (67) Liao, J.; Zhao, H.; Xu, Y.; Cai, Z.; Peng, Z.; Zhang, W.; Zhou, W.; Li, B.; Zong, Q.; Yang, X. *Dye. Pigment.* **2016**, *128*, 131–140.
- (68) Gómez-Durán, C. F. A. Nuevas aplicaciones de los acoplamiento catalizados por metales de transición: 1) Funcionalización ortogonal de compuestos fluorescentes, 2) Síntesis de derivados poliaromáticos, 2015.
- (69) Chen, J.; Mizumura, M.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (24), 5942–5949.
- (70) Sun, J.; Perfetti, M. T.; Santos, W. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (9), 3571–3575.

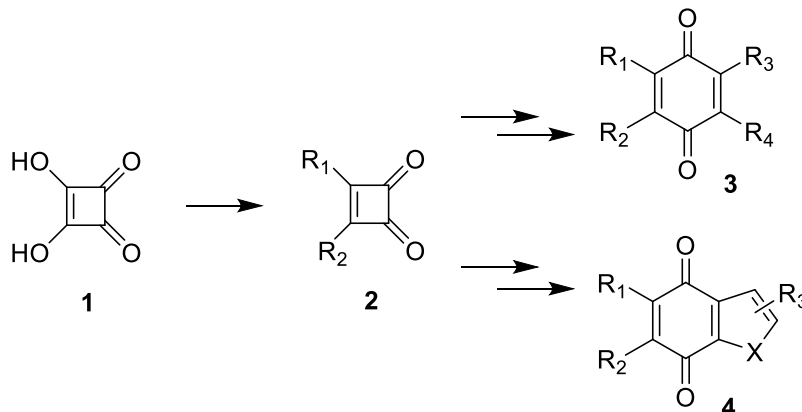
- (71) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461–1473.
- (72) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (1), 412–443.
- (73) Noonan, G.; Leach, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (9), 2555–2560.
- (74) Universidad del País Vasco-EHU, Departamento de Química Física, Bilbao, España.
- (75) Yokoi, H.; Hiroto, S.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (11), 3004–3007.

Capítulo 2

Uso del Reactivo de Liebeskind en la Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados

2.1 Introducción

Las ciclobuténdionas **2** son compuestos derivados del ácido escuarílico **1**. A pesar de que el primer ejemplo de una ciclobuténdiona fue sintetizada en 1955 (la fenilciclobuténdiona por Roberts y Smutny¹), fue hasta poco antes del comienzo de los noventa -y durante toda esa década-; que varios grupos de investigación dedicaron esfuerzos en el estudio de las ciclobuténdionas.² Generalmente, estos precursores sintéticos fueron usados en reacciones de expansión del anillo, para la obtención de quinonas funcionalizadas **3** y **4** (Figura 2.1).³

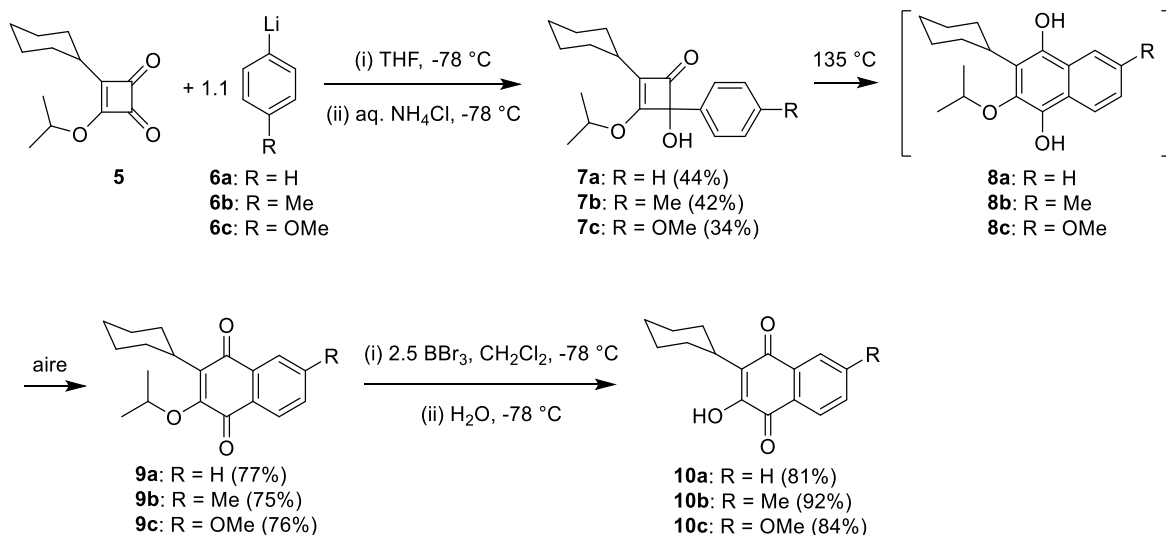


R₁, R₂, R₃, R₄ = alquilo, arilo, halógeno, alcoxilo, acilo, amina, alquinilo, alquenilo
X = CR, O, S, NR

Figura 2.1 Ciclobuténdionas como precursores sintéticos

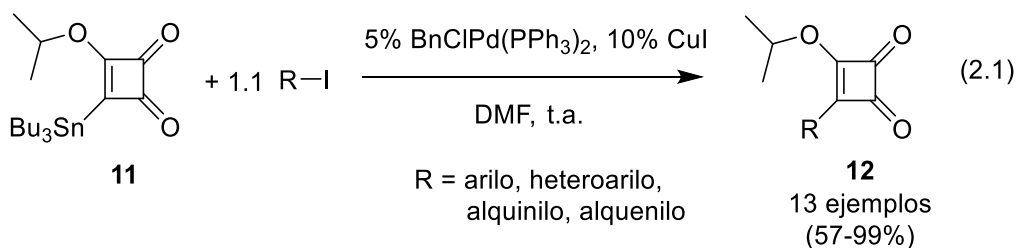
En particular, Peña y colaboradores usaron derivados de la ciclobuténdiona para la síntesis de la parvaquona **10a**,⁴ un par de análogos de la misma **10b** y **10c**,⁵ y una familia de derivados de la 2-hidroxinaftoquinona.⁶ Todos estos compuestos presentaron propiedades biológicas de interés. Precisamente en todos estos casos

se aprovecharon las reacciones de expansión de la ciclobuténdiona. Para esto, se llevó a cabo una adición nucleofílica de 3 diferentes organolitios **6a-c** a la ciclobuténdiona **5**, obteniendo derivados de la ciclobutenona **7a-c** con rendimientos modestos. A continuación, a través de una termólisis se generaron las hidroquinonas **8a-c** bajo atmósfera inerte, las cuales se oxidaron en presencia de aire a las correspondientes naftoquinonas **9a-c**. Finalmente, con el tratamiento de BBr_3 , se obtuvieron la parvaquona **10a** y los dos análogos **10b** y **10c** de la misma (Esquema 2.1).

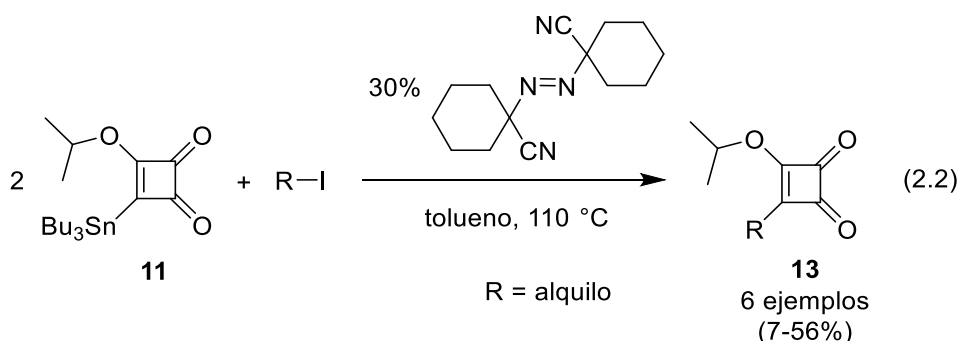


Esquema 2.1 Síntesis de la parvaquona **10a** y dos análogos, a partir de la ciclobuténdiona **5**

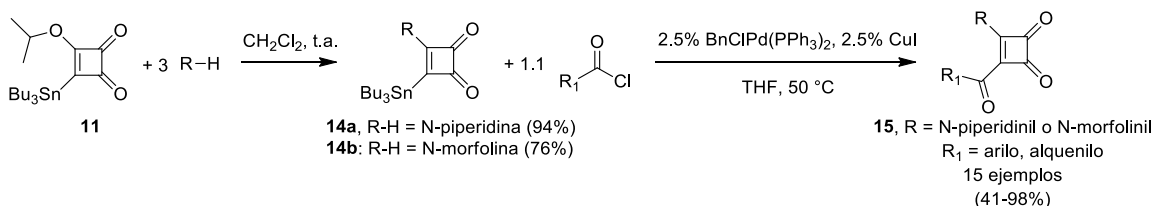
El grupo que más interés mostró hacia estos compuestos fue el dirigido por el Dr. Lanny Liebeskind. Entre otros resultados relevantes en el campo de las ciclobuténdionas, Liebeskind y colaboradores lograron la síntesis de la 3-isopropoxi-4-(tri-*n*-butilestanil)ciclobuténdiona, mejor conocida como el reactivo de Liebeskind **11**.⁷ Esta ciclobuténdiona **11** en particular presenta un grupo tributilestaño, que permite llevar a cabo reacciones de acoplamiento con diferentes sustratos organoyodados. De esta manera, Liebeskind y colaboradores lograron sintetizar 13 derivados de la ciclobuténdiona (similares a **12**), con rendimientos de moderados a excelentes; utilizando cantidades catalíticas de Pd(II) y Cu(I), en dimetilformamida a temperatura ambiente (ec. 2.1). Así mismo, fue posible usar un par de vinil triflatos en lugar de los compuestos organoyodados.⁷



Tiempo después del reporte inicial de Liebeskind, Kinney reportaría el uso de yodoalcanos para la obtención de alquilciclobuténdionas **13**. Esto a través de una reacción radicalaria, usando al reactivo de Liebeskind y al azobisciclohexilnitrilo como iniciador, en tolueno a reflujo (ec. 2.2).⁸



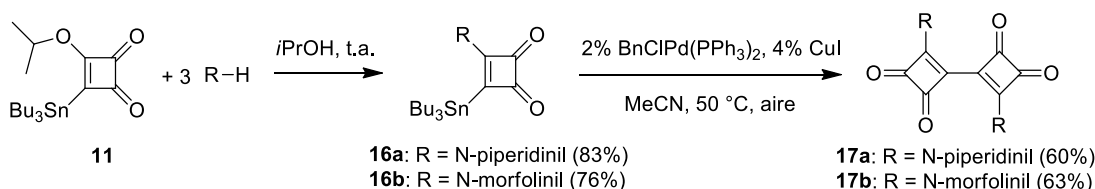
Casi al mismo tiempo, Liebeskind *et al.* reportarían la síntesis de 2-acil-3-amino-ciclobuténdionas **15**. Los derivados de **15** se obtienen a través de una adición-eliminación por parte de aminas secundarias (sustituyendo al grupo isopropoxi), seguida de un acoplamiento cruzado entre el tributilestaño y un cloruro de acilo; generando 15 derivados con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema 2.2).⁹



Esquema 2.2 Obtención de acilciclobuténdionas usando al reactivo de Liebeskind **11**

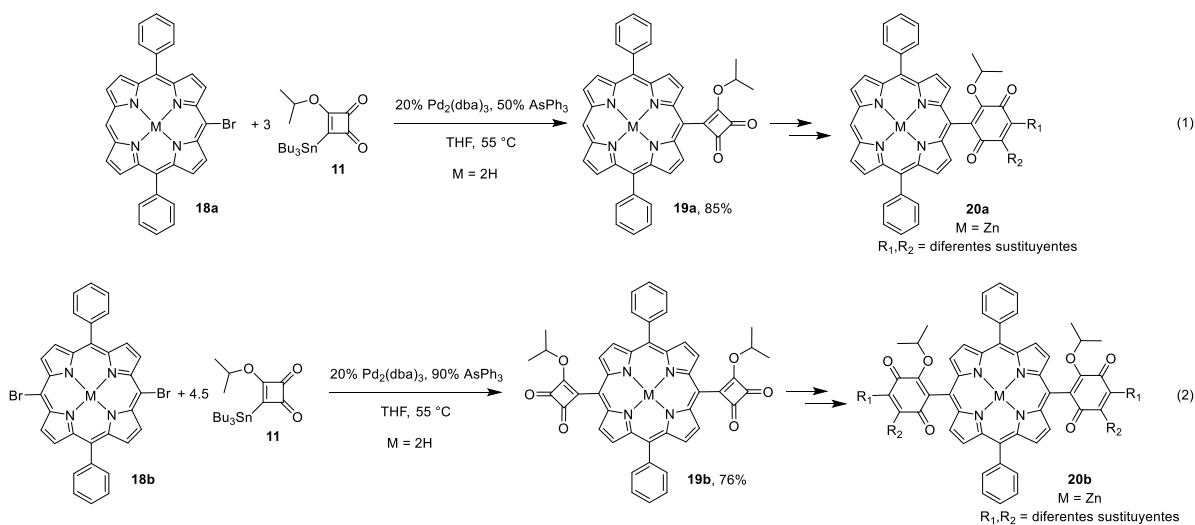
Con esta misma secuencia (adición-eliminación/acoplamiento), pero sin la presencia de cloruros de acilo, Liebeskind y colaboradores fueron capaces de sintetizar bis-escuarilos simétricos **17a-b**. Esto se logra a través del

homoacoplamiento de los derivados del reactivo de Liebeskind **16a** y **16b** (Esquema 2.3).¹⁰



Esquema 2.3 Obtención de bis-escuarilos simétricos a partir del reactivo de Liebeskind **11**

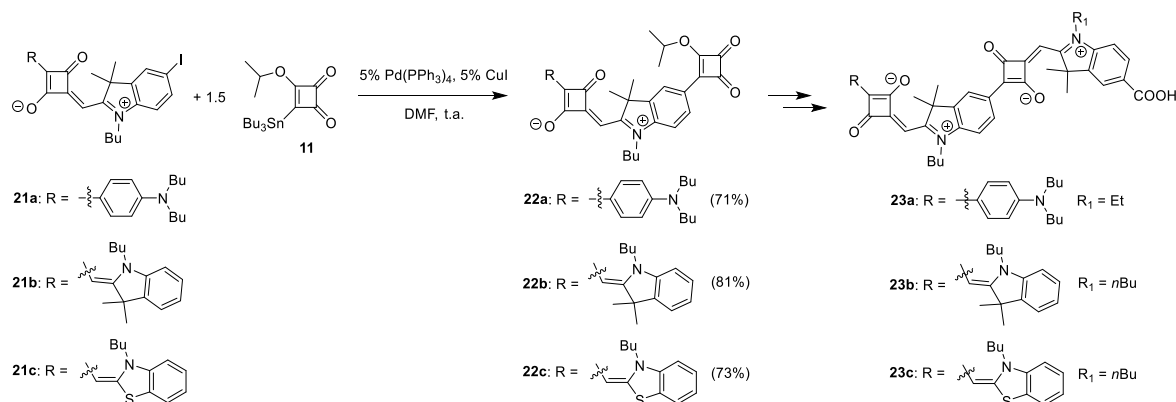
Después, Liebeskind *et al.* utilizarían al reactivo de Liebeskind **11** pero ahora en la síntesis de derivados de porfirinas. En este caso, utilizando las porfirinas mono- y di- bromadas **18a** y **18b**, llevaron a cabo el mono y bis acoplamiento de Stille utilizando los equivalentes adecuados del reactivo de Liebeskind **11**. De esta manera, se obtienen de forma sencilla, las porfirinas con los fragmentos de la ciclobuténdiona **19a** y **19b** en buenos rendimientos. Posteriormente, a través de las reacciones de expansión de anillo, formarían quinonas con el fragmento de la ciclobuténdiona; para generar derivados con las estructuras porfirina-quinona **20a** y quinona-porfirina-quinona **20b** (Esquema 2.4).¹¹



Esquema 2.4 Síntesis de derivados de porfirina a través del reactivo de Liebeskind **11**

Más recientemente, el reactivo de Liebeskind **11** fue usado en la síntesis de sensitizadores del tipo escuarilo. Este tipo de compuestos han recibido reciente atención ya que, por sus propiedades, pueden ser usados en celdas solares. A través del acoplamiento de Stille, Maeda y colaboradores logran instalar tres

diferentes iodoescualirios **21a-c** en **11**, para obtener los derivados **22a-c** en buenos rendimientos. A partir de estos intermediarios, y después de un par de etapas de reacción, obtienen los productos finales **23a-c** (Esquema 2.5).¹²



Esquema 2.5 Síntesis de sensitizadores del tipo escuarilio usando el reactivo de Liebeskind **11**

Como se puede observar, a pesar de las diferentes posibilidades sintéticas que este compuesto tiene, pocas aplicaciones han sido desarrolladas. Con el objetivo de aportar conocimiento en el estudio de este compuesto, en esta parte se planteó el uso del reactivo de Liebeskind **11** en la preparación de una nueva familia de compuestos policíclicos nitrogenados.

2.2 Propuesta de Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados usando el Reactivo de Liebeskind

Para la síntesis de compuestos policíclicos nitrogenados, de manera general se planteó el uso de aminotioésteres similares a **24**, con los cuales se podría llevar a cabo una adición-eliminación por parte del grupo amino, para desplazar al grupo isopropoxi de **11**. Mientras que, con el tioéster de **24**, se llevaría a cabo el acoplamiento cruzado con el grupo tributilestaño de **11**. Con **25**, y a través de una serie de reacciones, se expandiría el anillo para obtener la familia de derivados de **26** (Figura 2.2).

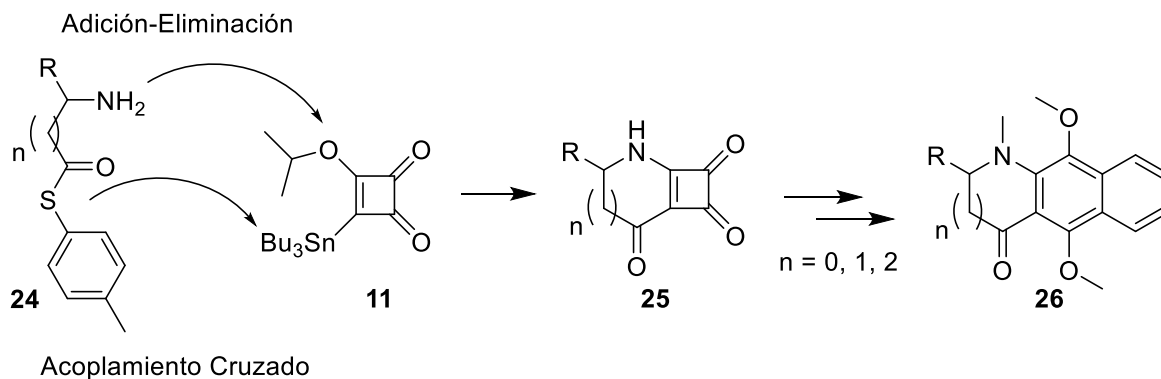


Figura 2.2 Planteamiento general de la síntesis de compuestos policíclicos nitrogenados

De manera más específica, se deben transformar una serie de α -, β - o γ -aminoácidos **27a-c** a los correspondientes tioésteres *N*-protegidos. Inicialmente se tendrá que proteger el grupo amino del correspondiente aminoácido y, a continuación, llevar a cabo una reacción de tioesterificación de **28a-c** para obtener los derivados **29a-c** (Figura 2.3).

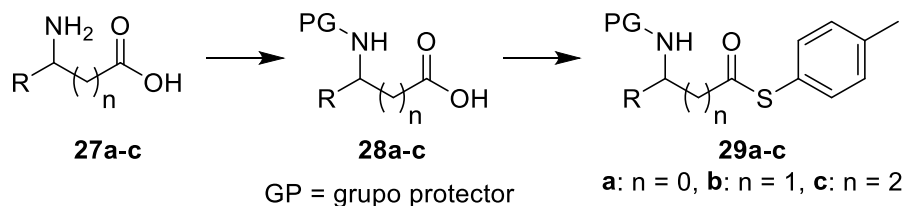


Figura 2.3 Ruta sintética propuesta para la obtención de los tioésteres *N*-protegidos

Con los tioésteres *N*-protegidos **29a-c**, se deberá hacer un acoplamiento cruzado¹³ con el reactivo de Liebeskind **11**, generando los derivados de la ciclobuténdiona **30a-c**. Tras la desprotección del grupo amino, los compuestos obtenidos **31a-c** probablemente lleven a cabo la reacción de adición-eliminación de manera espontánea, formando los intermediarios **25a-c** (Figura 2.4).

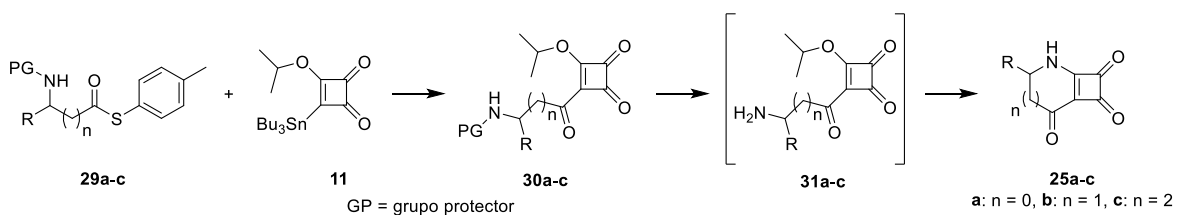


Figura 2.4 Ruta sintética propuesta para la obtención del intermediario **25**

En la parte final de la síntesis, y para expandir el anillo de la ciclobuténdiona, será necesario primero metilar el nitrógeno de **25a-c**, para poder agregar el nucleófilo correspondiente (un organolitado) y obtener a **33a-c**. A través de la termólisis de los compuestos generados, se podrían obtener las hidroquinonas **34a-c**; las cuales serían metiladas *in situ*, generando los compuestos policíclicos nitrogenados buscados **26a-c** (Figura 2.5).

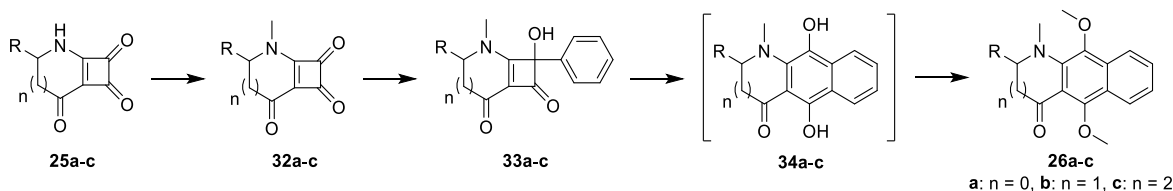


Figura 2.5 Ruta final propuesta para la obtención de los compuestos policíclicos nitrogenados

De esta manera, se aprovecharían las tres reacciones que pueden presentarse en el reactivo de Liebeskind **11**: adición-eliminación, acoplamiento cruzado y expansión del anillo.

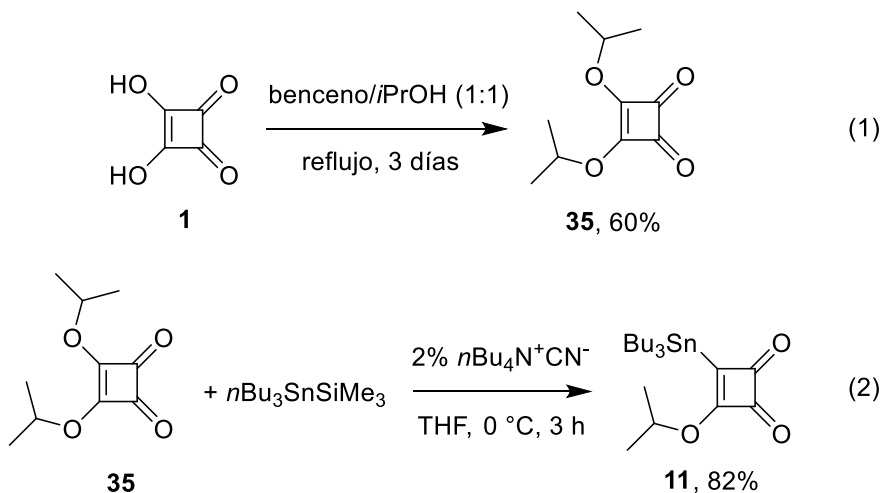
2.3 Resultados y Discusión

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en los diferentes enfoques para la obtención de compuestos policíclicos nitrogenados, así como, la discusión de los mismos.

2.3.1 Síntesis de Compuestos Policíclicos Nitrogenados a partir del Reactivo de Liebeskind.

Para comenzar con este proyecto se requirió sintetizar el reactivo de Liebeskind **11**. Partiendo del ácido escuarílico **1** y en una mezcla de benceno e isopropanol a reflujo durante 3 días, se obtuvo a la diisopropilciclobuténdiona **35**,¹⁴ la cual es precursora de **11** (Esquema 2.6, ec. 1).

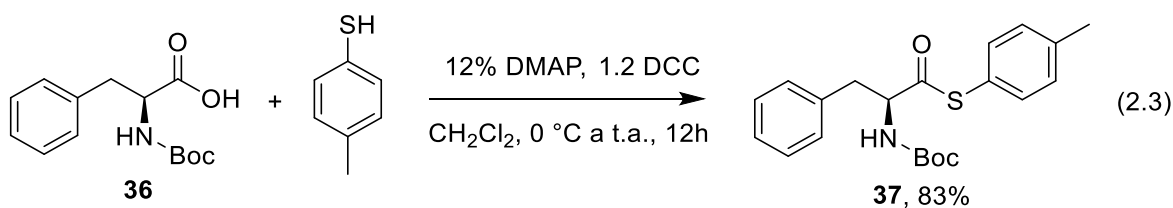
Tomando en cuenta los reportes de Liebeskind y colaboradores para la síntesis de **11**,^{7,9} y a partir de **35** y usando un equivalente del (tributilestanil)trimetilsilano, en presencia de una cantidad catalítica del cianuro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a 0 °C; se logró la obtención de **11** en tres horas de reacción con un buen rendimiento (Esquema 2.6, ec. 2).



Esquema 2.6 Síntesis del reactivo de Liebeskind **11**

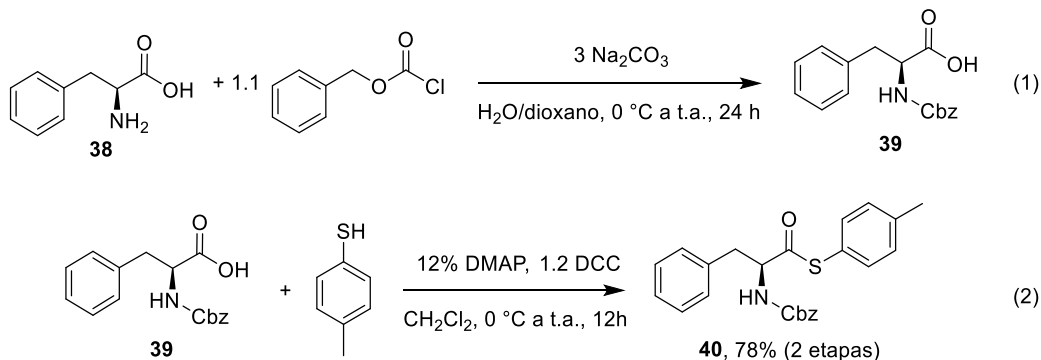
Al mismo tiempo, se sintetizaron los tioésteres protegidos **37**, **40**, **43** y **45**.

Inicialmente, y con la intención de probar las condiciones de tioesterificación descritas por Tan y colaboradores,¹⁵ se utilizó a la *N*-Boc-L-fenilalanina comercial **36** en presencia de *p*-toliltiol. Se usaron además, 1.2 equivalentes de DCC y una cantidad catalítica de DMAP en diclorometano, partiendo de 0 °C a temperatura ambiente. Después de 12 horas se consiguió el tioéster **37** en buen rendimiento (ec. 2.3).



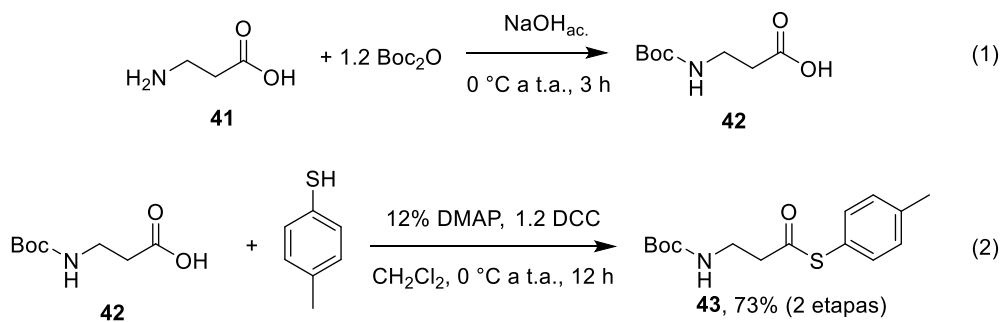
En seguida, se decidió proteger a la L-fenilalanina **38** con cloroformato de bencilo.¹⁶ Usando carbonato de sodio en una mezcla de agua/dioxano, partiendo de 0 °C a temperatura ambiente y después de 24 horas, se obtuvo el producto

protegido **39** (Esquema 2.7, ec. 1). Sin realizar una purificación adicional, se sometió a **39** a las condiciones de tioesterificación probadas, obteniendo al compuesto **40** en un buen rendimiento para las dos etapas de reacción (Esquema 2.7, ec. 2).



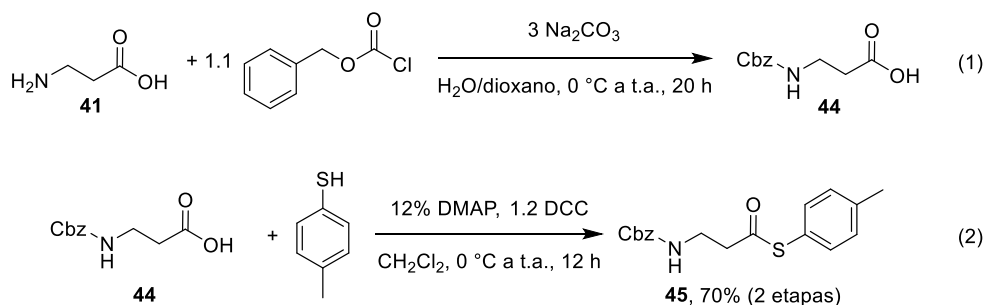
Esquema 2.7 Síntesis del *N*-Cbz-tioéster **40**

De manera similar, se utilizó a la β -alanina **41** en la síntesis de los tioésteres protegidos **43** y **45**. Inicialmente se protegió a **41** con di-*tert*-butil-dicarbonato en una solución acuosa de hidróxido de sodio, generando a **42**¹⁷ (Esquema 2.8, ec. 1). Con **42** y, con las condiciones de tioesterificación usadas anteriormente, se sintetizó al tioéster protegido **43** (Esquema 2.8, ec. 2).



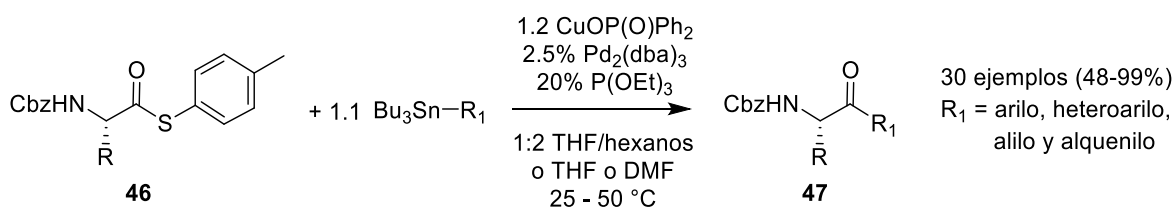
Esquema 2.8 Síntesis del *N*-Boc-tioéster **43**

Por otro lado, la β -alanina **41** también fue protegida con el cloroformato de bencilo y tioesterificada, para generar al tioéster **45**. Esto se hizo de manera similar a lo descrito para el tioéster **40** del Esquema 2.7 (Esquema 2.9).



Esquema 2.9 Síntesis del *N*-Cbz-tioéster **45**

A continuación, se intentó realizar el acoplamiento cruzado entre el reactivo de Liebeskind **11** y los tioésteres *N*-protegidos sintetizados **37**, **40**, **43** y **45**. Con el fin de llevar a cabo esta reacción, se echó mano del artículo publicado por Liebeskind *et al.* en 2008. En dicho trabajo, se reportaron la síntesis de α -aminocetonas *N*-protegidas a través del acoplamiento entre un tioéster y un organoestano en condiciones neutras (Esquema 2.10).¹³



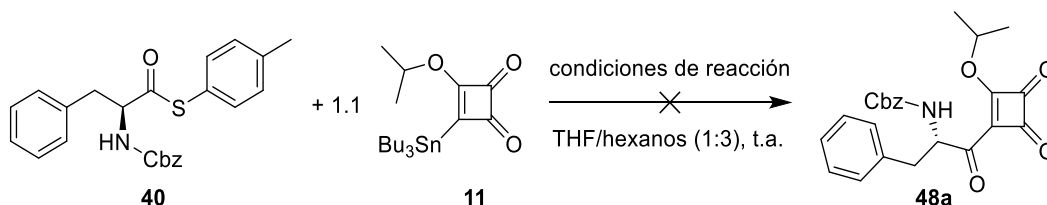
Esquema 2.10 Síntesis de α -aminocetonas *N*-protegidas a través de acoplamientos cruzados¹³

De esta manera, se decidió probar las condiciones de reacción descritas por Liebeskind y colaboradores en dicho artículo. Así, se partió del tioéster protegido **40** por ser uno de los diferentes tioésteres usados en el mismo. De igual manera, cabe mencionar que se usó al trimetilfosfito en lugar del trietilfosfito. Como había reportado Liebeskind *et al.* con anterioridad, este cambio en el ligante solo debería influir en el rendimiento de la reacción, y no ser un factor determinante en el funcionamiento de la misma.¹⁸

Así, se utilizaron 1.1 equivalentes del reactivo de Liebeskind **11**, 1.2 equivalentes del difenilfosfinato de cobre y, una cantidad catalítica de Pd₂(dba)₃ en una mezcla 1:2 de THF/hexanos. Bajo estas condiciones se observó la descomposición de **11** después de 10 minutos de iniciada la reacción, también el

tioéster **40** se descompuso, pero después de los 50 minutos de agitación (Tabla 2.1, Entrada 1).

Tabla 2.1 Intentos de Acoplamiento entre **11** y **40** para Sintetizar la Ciclobuténdiona **48**



Entrada	Paladio (mol%)	Cobre (equiv.)	Fósforo (mol%)	Observaciones
1 ^a	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	CuDPP (1.2)	P(OMe) ₃ (20%)	Descomposición de 11 en 10 minutos y de 40 en 50 minutos
2	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	CuDPP (1.2)	P(OMe) ₃ (20%)	Descomposición de 11 en 40 minutos y de 40 en 20 minutos
3	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	CuDPP (1.2)	TFF (20%)	Descomposición de ambos materiales de partida
4	Pd(dppf)Cl ₂ (2.5%)	CuDPP (1.2)	P(OMe) ₃ (20%)	Descomposición de 11 y 40 en 50 minutos
5	Pd(dppf)Cl ₂ (2.5%)	CuDPP (1.2)	P(OMe) ₃ (60%)	Descomposición de 11 en 50 minutos
6	Pd(dppf)Cl ₂ (2.5%)	CuDPP (1.2) ^b	P(OMe) ₃ (40%)	Descomposición parcial de 11 y 40 después de cada adición del CuDPP

Tabla 2.1 Continuación

7	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	CuTC (1.2)	P(OMe) ₃ (40%)	Descomposición de 11
8	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	CuMeSal (1.2)	P(OMe) ₃ (40%)	Descomposición de 11
9	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	CuI (1.2)	P(OMe) ₃ (40%)	No hubo reacción incluso a 55 °C
10	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5%)	AcOCu (1.2)	P(OMe) ₃ (40%)	No hubo reacción incluso a 55 °C

^aSe usó una relación 1:2 de THF/hexanos. ^bEl CuDPP fue agregado en 3 porciones de 0.4 equivalentes cada una.

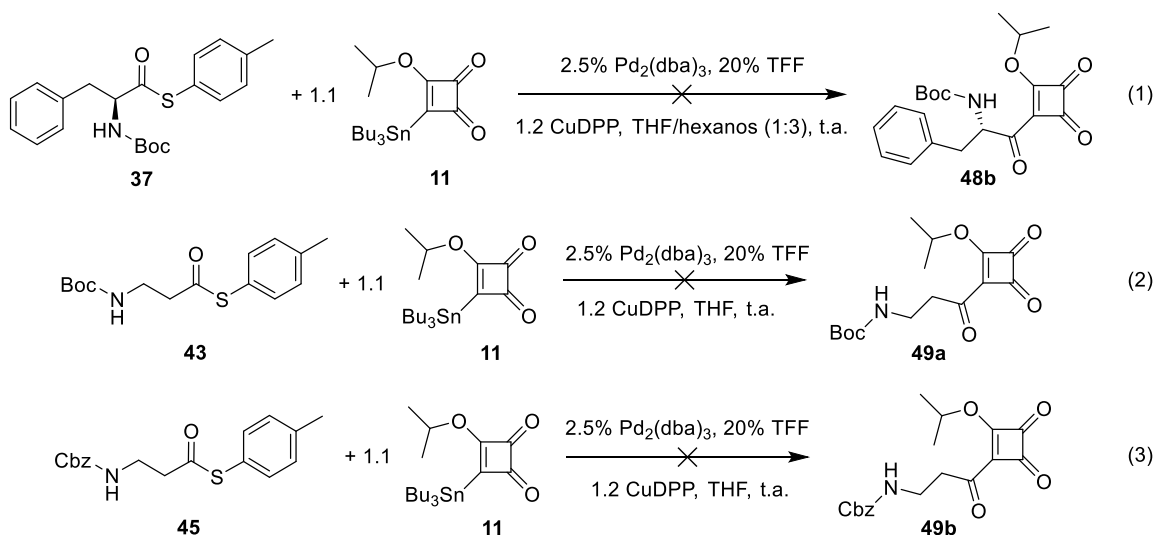
El cambio en la relación de la mezcla THF/hexanos de 1:2 a 1:3 pareció incrementar la estabilidad de **11** al descomponerse después de 40 minutos (Entrada 2). Aunque se detectó la descomposición de **40** a los 20 minutos, se decidió mantener esta relación de disolventes en el resto de las reacciones.

Al cambiar el trimetilfosfito por la TFF, arrojó la descomposición de ambos materiales de partida dentro de los primeros minutos de agitación (Tabla 2.1, Entrada 3). Por otro lado, el cambio en la fuente de paladio al Pd(dppf)Cl₂, generó la descomposición de **11** y **40** a los 50 minutos de agitación (Entrada 4). Mientras que, al aumentar la cantidad de trimetilfosfito, solo se determinó la descomposición de **11** (Entrada 5). De igual manera, con la adición de CuDPP en 3 porciones de 0.4 equivalentes cada una, se observó la descomposición parcial de ambos materiales de partida después de cada adición de cobre (Entrada 6).

El cambio en la fuente cobre arrojó resultados diferentes entre sí. Al usar CuTC y CuMeSal se descompuso solo el reactivo de Liebeskind **11** (Entradas 7 y

8), mientras que al usar yoduro de cobre y acetato de cobre no hubo reacción, incluso al aumentar la temperatura de la misma (Entradas 9 y 10).

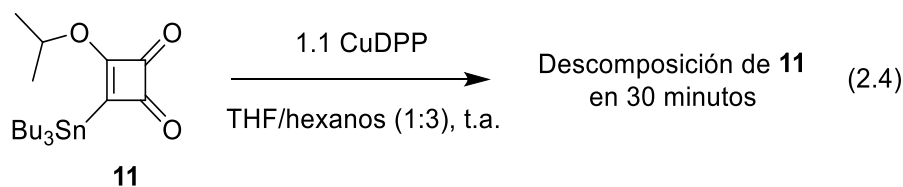
De igual manera, diversos intentos del acoplamiento entre el reactivo de Liebeskind **11** y los tioésteres **37**, **43** y **45** fueron realizados. Algunos ejemplos representativos se describen en el Esquema 2.11. Sin embargo, independientemente del tioéster usado, una constante fue observada: la descomposición del reactivo de Liebeskind **11** al usar CuDPP o incluso CuTC.¹⁹



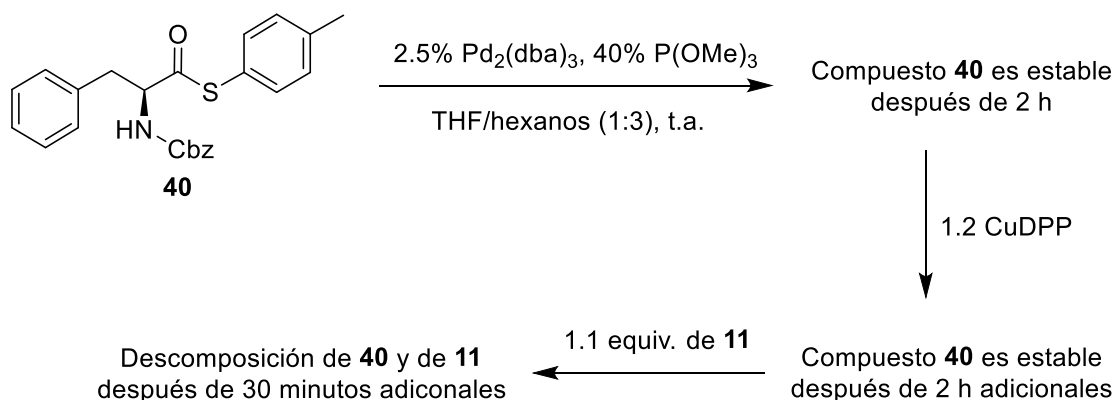
Esquema 2.11 Ejemplos de intentos de acoplamiento entre **11** y los tioésteres **37**, **43** y **45**

Debido a que es necesario tener en el medio de reacción una fuente de cobre (de preferencia al CuDPP¹⁹) para favorecer la transmetalación, se decidió hacer un par de pruebas de estabilidad.

Por un lado, en un tubo Schlenk seco y bajo atmósfera inerte se colocó al reactivo de Liebeskind y 1.1 equivalentes del difenilfosfinato de cobre, después de un par de ciclos de vacío/N₂, se agregó una mezcla de THF/hexanos en una relación 1 a 3. Después de 30 minutos de agitación de este sistema a temperatura ambiente, se observó la descomposición de **11**. Esto debido a que ningún producto posible como la protodestabilización²⁰ o el homoacoplamiento²⁰ de **11**, o algún tipo de subproducto del mismo fue observado en medio (ec. 2.4).



De igual manera, en otro tubo Schlenk seco y bajo atmósfera inerte se colocaron al tioéster protegido **40**, el Pd₂(dba)₃ y el P(OMe)₃ en una mezcla de THF/hexanos 1 a 3 a temperatura ambiente. Después de un par de horas de agitación, el tioéster **40** resultó ser estable y ningún subproducto (como la posible enamina formada de la descarboxilación del tioéster por parte del paladio¹⁸) fue observado. Dentro del mismo tubo, se decidió entonces agregar 1.2 equivalentes del CuDPP. Después de 2 horas adicionales de agitación, se siguió observando la presencia del tioéster **40**. Finalmente, en esta mezcla se agregaron 1.1 equivalentes del reactivo de Liebeskind **11**. A los 30 minutos adicionales de agitación, tanto **40** como **11** se descompusieron (Esquema 2.12). Con estas pruebas, podemos deducir que al descomponerse el reactivo de Liebeskind **11**, los productos de descomposición generados parecen descomponer al respectivo tioéster.



Esquema 2.12 Prueba de estabilidad del tioéster *N*-protegido **40** y subsecuentes reacciones

La presencia de alguna fuente de cobre(I) es necesaria para llevar a cabo el acoplamiento cruzado entre **11** y cualquier tioéster. Sin embargo, como hemos visto, las principales fuentes de cobre que son útiles para dicha reacción (CuDPP y CuTC) parecen ser las responsables de la descomposición del reactivo de Liebeskind **11**. Curiosamente, no todas las fuentes de cobre(I) generan la descomposición de **11**. Esto lo podemos ver en los artículos publicados por Liebeskind (referenciados en

los Esquemas 2.2 y 2.3, y en las ec. 2.1 y 2.2); en donde se utilizó al Cul en el medio de reacción. De igual manera, en las condiciones evaluadas en la entrada 9 de la Tabla 2.1, el uso de Cul no descompuso a **11**, incluso a 55 °C el reactivo de Liebeskind **11** se mantuvo estable, sin embargo; tampoco hubo reacción.

Por otro lado, es difícil determinar en qué especie química se han derivado los tioésteres y **11** en el medio de reacción, ya que no hubo presencia de alguno de los subproductos posibles. Cabe mencionar que el espectro de RMN de ¹H de los crudos de reacción no arrojó evidencia que nos permita determinar algún posible subproducto.

Al ser este acoplamiento el paso clave en nuestra ruta sintética, y ante la imposibilidad de llevarlo a cabo de manera satisfactoria, no se pudo avanzar más con este enfoque sintético.

2.3.2 Extensión de la Conjugación del Tetrafenileno

Con el ánimo de aprovechar el conocimiento adquirido en la síntesis y aplicación de las ciclobuténdionas y, esperando desarrollar compuestos novedosos con propiedades ópticas del tipo emisión inducida por agregación; se planteó el uso de ciclobuténdionas en la extensión de la conjugación del tetrafenileno.

Como se pudo apreciar en el capítulo anterior, el estudio de las propiedades fotofísicas de los dímeros de borodipirrometeno fue conducido en estado líquido. De hecho, la determinación de dichas propiedades se hace en soluciones altamente diluidas. De esta manera, las moléculas se pueden considerar aisladas, sin que sean perturbadas por interacciones entre los cromóforos. Sin embargo, en la mayoría de los compuestos luminiscentes, las propiedades determinadas a bajas concentraciones son muy diferentes a las que presentan en altas concentraciones.

En efecto, muchos de los compuestos que presentan alta fluorescencia en soluciones diluidas, por el contrario, muestran un abatimiento de su fluorescencia en altas concentraciones. La razón principal para este abatimiento es la formación

de agregados, por lo que a este fenómeno se le conoce como “abatimiento causado por agregación” (ACA).²¹

Por otro lado, también existen compuestos que tienen un comportamiento totalmente opuesto. Es decir, hay compuestos que en soluciones diluidas no presentan emisión, pero si lo hacen en soluciones concentradas. A este fenómeno se le conoce como “emisión inducida por agregación” (EIA).²¹ De esta manera, los compuestos que presentan este fenómeno, al emitir en estado sólido o como agregados, pueden ser usados en aplicaciones de optoelectrónica como diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs)²² o transistores orgánicos de efecto de campo (OFETs).²³

Un ejemplo comparativo sobre estos dos fenómenos es el que se presenta en la Figura 2.6. En esta imagen se muestran soluciones o suspensiones del perileno y del hexafenilsilol (HPS), en mezcla de THF/agua con diferentes fracciones de agua (de 0 a 90% de agua). Como se puede observar, el perileno presenta emisión en las soluciones de THF/agua que van de 0 a 70% de agua, sin embargo; al aumentar la concentración de agua a un 90% se nota el abatimiento total de la fluorescencia del compuesto. Por otro lado, el hexafenilsilol no presenta emisión en las soluciones de THF/agua de 0 a 70% de agua, pero; al alcanzar una concentración de agua del 90% se advierte que el compuesto presenta una alta fluorescencia.

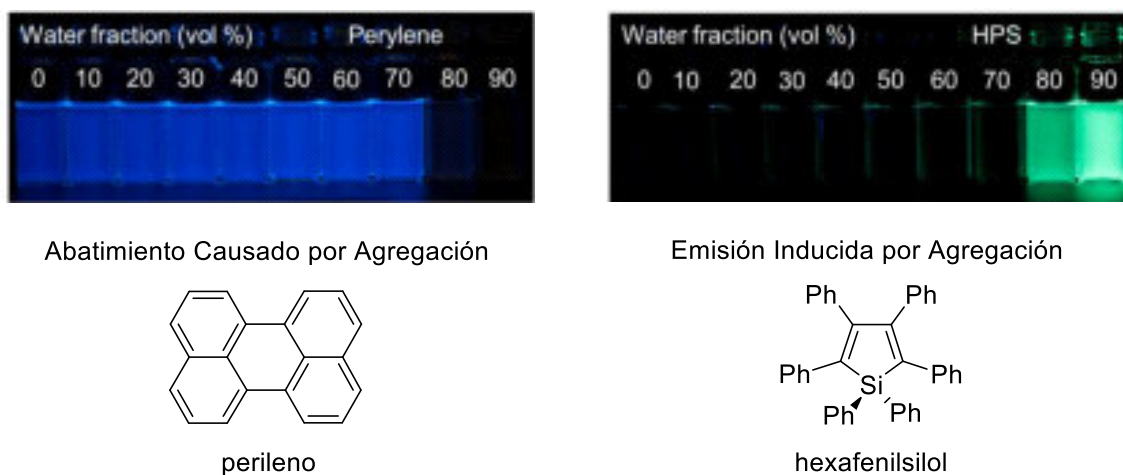


Figura 2.6 Comparación cualitativa de los fenómenos de ACA y EIA, tomado de Tang y colaboradores²⁴

La emisión en los compuestos orgánicos en soluciones diluidas es explicada mayormente por la conjugación electrónica en los mismos. De esta manera, la mayoría de estos compuestos estructuralmente están conformados por anillos planos aromáticos, como se puede observar con el perileno.

Sin embargo, al formarse los agregados comienzan a haber interacciones π - π intermoleculares, que van abatiendo la emisión del perileno. En el caso del hexafenilsilol, en solución diluida los anillos de benceno tienen la posibilidad de rotar libremente, de esta forma disipan la energía absorbida que les permitiría tener emisión. Sin embargo, al formarse los agregados del hexafenilsilol esta rotación se ve cada vez más impedida por la proximidad con otras moléculas del mismo compuesto, favoreciendo la conjugación y; a su vez, a la emisión (Figura 2.7).

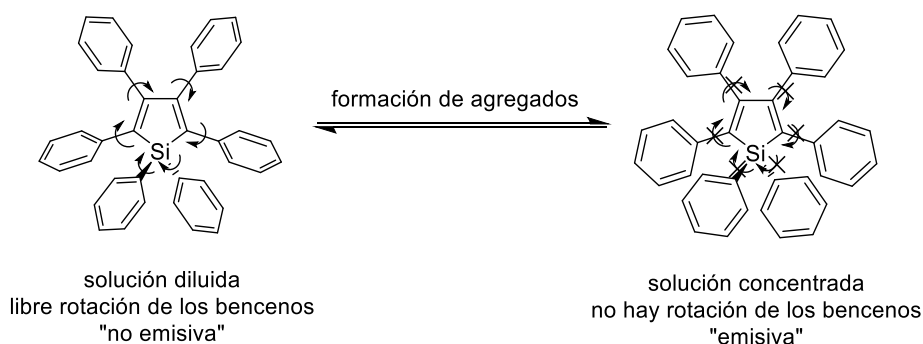


Figura 2.7 Comportamiento de los sustituyentes fenilo del HPS en solución diluida y concentrada

Uno de los compuestos que presentan el fenómeno de ACA es el tetrafenileteno (TPE) **50** (Figura 2.8).

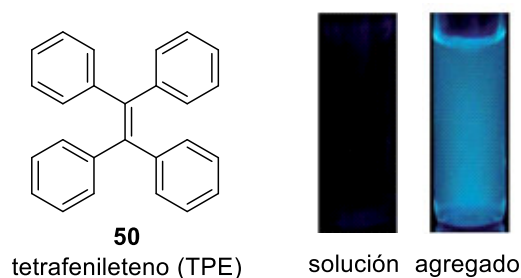


Figura 2.8 Estructura del tetrafenileteno **50** y fotografías de **50** en solución de THF y en suspensión de 90% agua/THF, tomadas de Tang *et al.*²⁸

Desde su primer reporte en 2007 por Tang y colaboradores,²⁵ este compuesto ha tenido un amplio uso en el desarrollo de compuestos luminógenos

del tipo tetraarileno.²⁶ Esto se debe a la facilidad en su síntesis y eficiencia en emisión en estado sólido, así como, a su alta estabilidad térmica.²⁷

Varios derivados estructurales del TPE han sido reportados, la estrategia sintética en la mayoría de ellos es incrementar el número de unidades de benceno, de manera que se extienda la conjugación de forma similar a los compuestos **51**²⁵ y **52**.²⁹ Sin embargo, también es posible reemplazar los anillos de benceno por unidades del pireno como en **53** y **54**, favoreciendo la emisión tanto en solución como en agregados.²⁷ De igual manera, se puede usar al naftaleno como en **55**,³⁰ mejorando así, su estabilidad térmica (Figura 2.9).

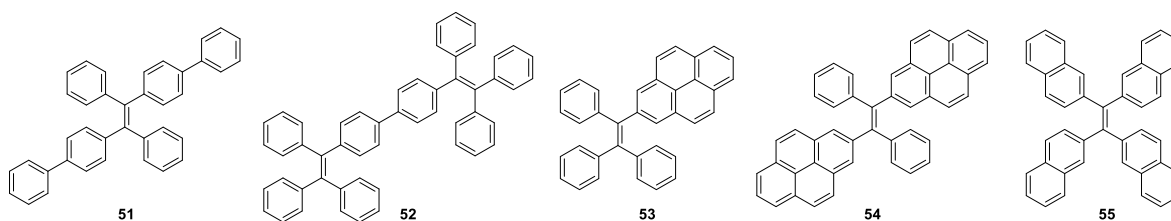


Figura 2.9 Algunos derivados del tetrafenileno **50**

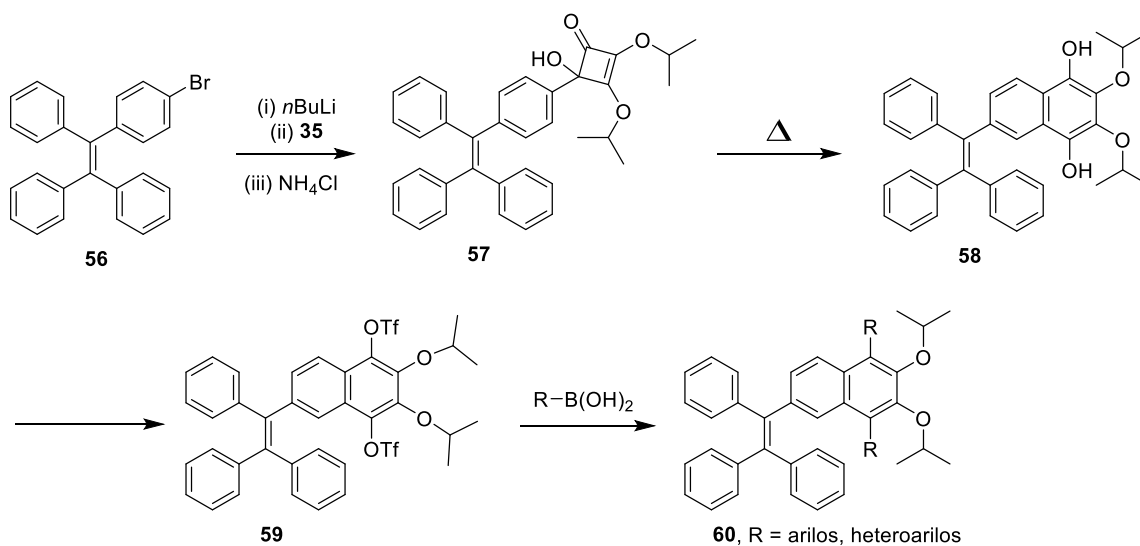
Debido a que hay pocos reportes sobre la extensión de la conjugación del tetrafenileno **50** a través de la sustitución de los anillos de benceno, en esta parte se pretendió aprovechar las reacciones de expansión del anillo de la ciclobuténdiona; para extender la conjugación de **50**, según se muestra a continuación.

2.3.2.1 Extensión de la Conjugación del Tetrafenileno a partir de la Ciclobuténdiona

Para extender la conjugación del TPE **50** a partir de derivados de la ciclobuténdiona, se partirá del bromotetrafenileno **56**. Así, se deberá intentar un intercambio metal-halógeno usando *n*BuLi para llevar a cabo la adición del anión formado sobre la ciclobuténdiona **35**; con el tratamiento acuoso básico se generaría el derivado **57** (Esquema 2.13).

La termólisis de dicho compuesto expandiría el anillo de la ciclobutenona formando a la hidroquinona **58**. Con la hidroquinona **58** se podrían triflar los hidroxilos y generar el compuesto **59**.

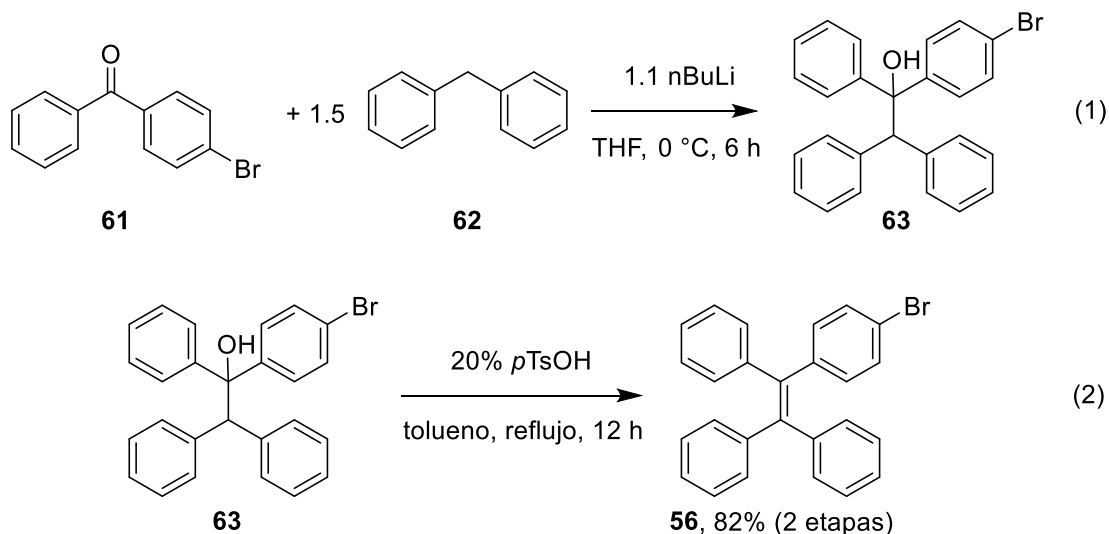
Con el ariltriflato en **59** se abriría la posibilidad de llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. De esta manera, se podrían usar diferentes ácidos borónicos para introducir grupos arilo, o incluso heteroarilos, y obtener diversos derivados del TPE con la estructura similar a **60** (Esquema 2.13).



Esquema 2.13 Ruta sintética propuesta para la extensión de la conjugación del TPE usando la ciclobuténdiona **35**

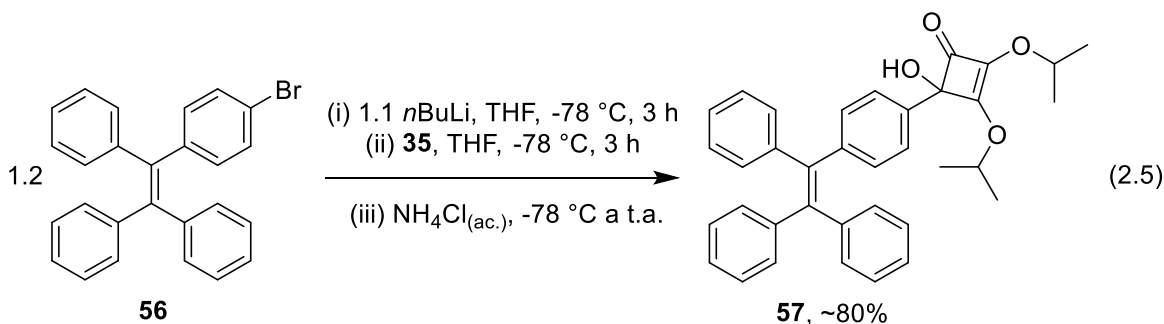
Para comenzar con este proyecto, primero se sintetizó el bromotetrafeniletano **56**, esto tomando en cuenta los detalles sintéticos descritos por Tang y colaboradores en su artículo publicado en 2011.³¹

De esta manera, a partir de la 4-bromobenzofenona **61** y 1.5 equivalentes de difenilmetano **62** en presencia de $n\text{BuLi}$, se sintetizó el alcohol **63**. A su vez, la deshidratación del alcohol **63** fue catalizada por la presencia del ácido *p*-toluensulfónico, obteniéndose al producto **56** en buen rendimiento (Esquema 2.14).



Esquema 2.14 Síntesis del bromotetrafeniletano **56**

Una vez obtenido el compuesto **56** se intentó el intercambio metal-halógeno con *n*BuLi. Tras algunos intentos iniciales infructuosos, finalmente se logró dicho intercambio en 3 horas de reacción a -78°C en THF. Así, se agregó una solución en THF de la diisopropilciclobuténdiona **35** a -78°C y se agitó por 3 horas adicionales. Posteriormente, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para obtener el producto de adición **57** en buen rendimiento (ec. 2.5).



A pesar de la facilidad con el que fue sintetizado, el compuesto **57** mostró ser inestable. Esto debido a que **57** resultó ser un aceite que transponía de manera espontánea a **64** después de su purificación, aunque dicha transposición ocurría lentamente (Figura 2.10).

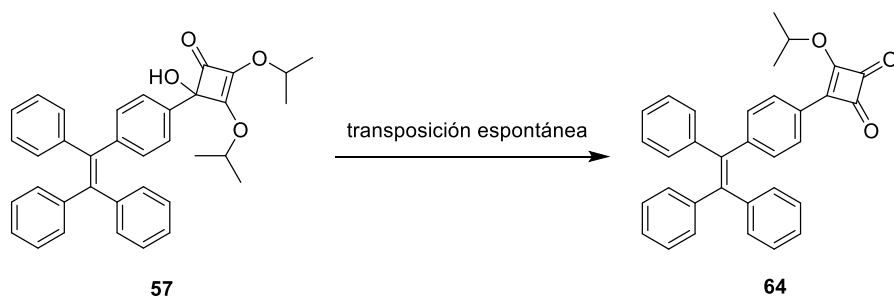


Figura 2.10 Transposición espontánea del compuesto **57** a la ciclobuténdiona **64**

Curiosamente, aunque fue posible la purificación de **57** en columna cromatográfica y la determinación de su presencia por RMN de ^1H ; el producto **57** transponía rápidamente, estando en solución con el cloroformo deuterado, al compuesto **64**. Pruebas empíricas posteriores mostrarían que esta transposición puede ocurrir no solo en disolventes próticos, sino también en disolventes apróticos como el hexano, sin embargo; dicha transposición ocurre más rápido en aquellos que en estos últimos.

Así, en la Figura 2.11 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **57** al salir de la columna cromatográfica. Incluso, se pueden observar señales de acetato de etilo³² remanente en 2.04 y 4.12 ppm; de hecho, las señales en 1.26 ppm de este disolvente se traslapan con las señales propias del compuesto.

A pesar de esta impureza, es posible determinar la presencia del compuesto **57**. El cual, presenta cuatro dobletes en 1.26, 1.28, 1.32 y 1.36 ppm para los metilos; y un par de septupletes en 4.82 y 4.90 ppm para los metinos de los sustituyentes isopropilos.

También, se observan un par de multipletes de 7.00 a 7.04 y de 7.06 a 7.10 ppm, correspondientes a los protones de los anillos de benceno no enlazados a la ciclobuténdiona. La integración de estos multipletes indica la presencia adicional de un par de protones provenientes del benceno sustituido en *para*. Finalmente, un doblete en 7.24 ppm, casi traslapado con el singulete del cloroformo deuterado; completa la señal de dicho benceno sustituido en *para* (Figura 2.11).

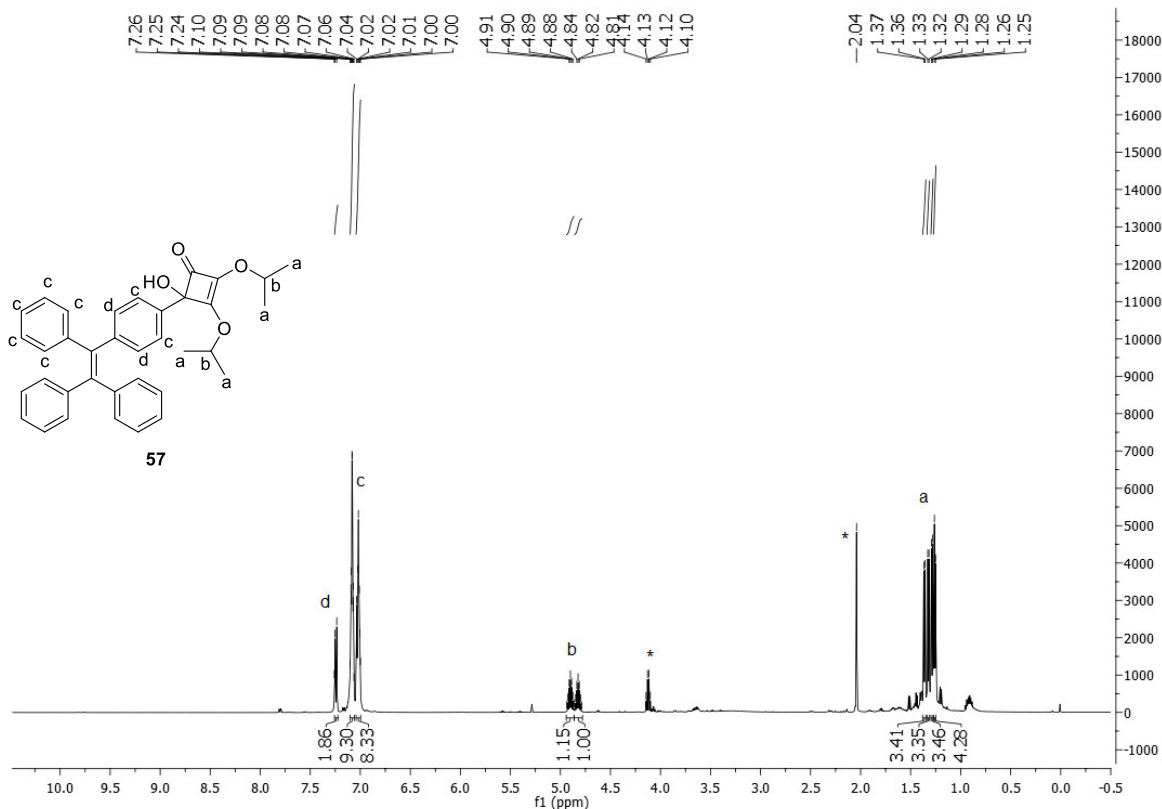


Figura 2.11 Espectro de RMN de ^1H del compuesto **57** al salir de la columna cromatográfica. El asterisco (*) indica las señales de acetato de etilo presente en la muestra

Por otro lado, el espectro del producto de transposición **64**, muestra solo un par de señales para el isopropilo. Estas, en comparación a las señales del mismo sustituyente en **57**, se encuentran desplazadas hacia campos bajos: un doblete en 1.51 y un septuplete en 5.57 ppm; para los metilos y el metino, respectivamente. Considerando también las integraciones de las señales, esto indica claramente la pérdida de una unidad de isopropilo y el cambio en la estructura de la molécula (Figura 2.12).

Se observan también el par de multipletes de 7.00 a 7.05 y de 7.10 a 7.12 ppm, de los protones en los bencenos sin sustituyente. El par de dobletes de la señal propia del benceno sustituido en *para* ahora son visibles, ya que también sufren desplazamiento hacia campos bajos, presentando sus señales en 7.16 y 7.79 ppm. Curiosamente, se puede ver la presencia de un par de señales cuyo desplazamiento (1.21 y 4.02 ppm) y multiplicidad (doblete y septuplete, respectivamente) indican la existencia de isopropanol³² en la muestra; a pesar de

que este no fue añadido en ninguna de las etapas de síntesis y/o purificación de los compuestos **57** y **64**. De hecho, dichas señales se encuentran en una relación 1 a 1 con las señales del compuesto (Figura 2.12).

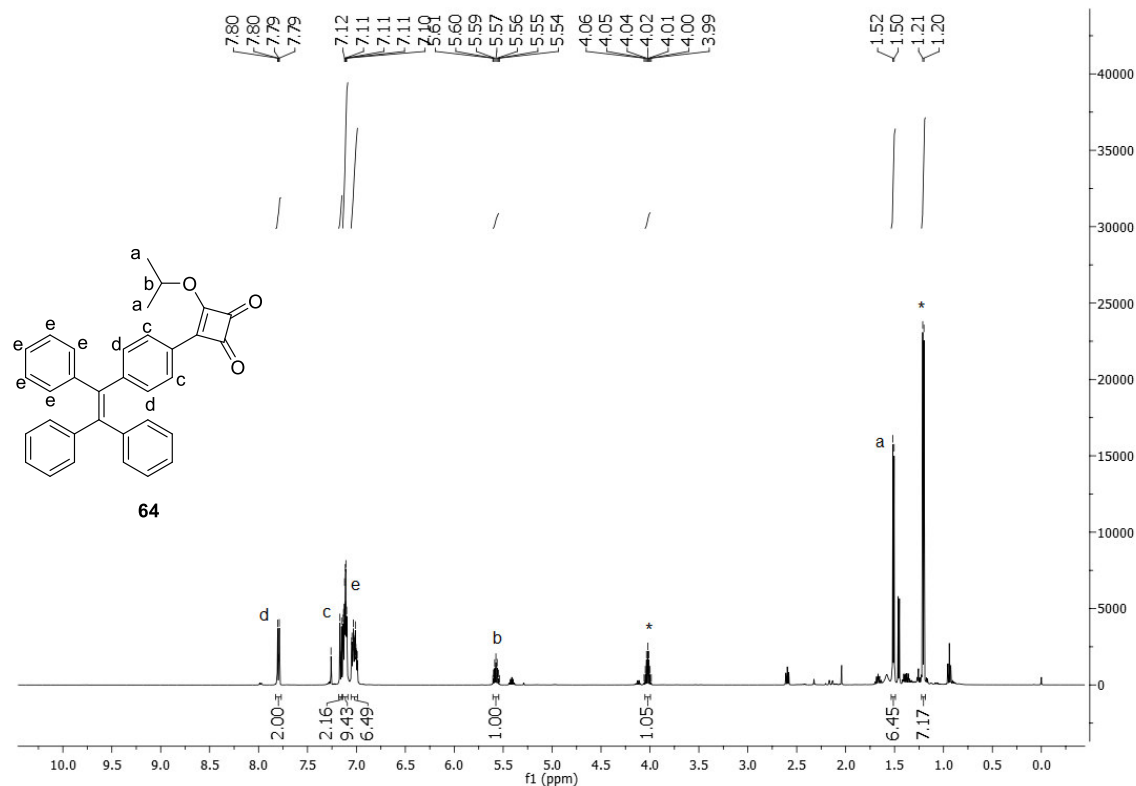
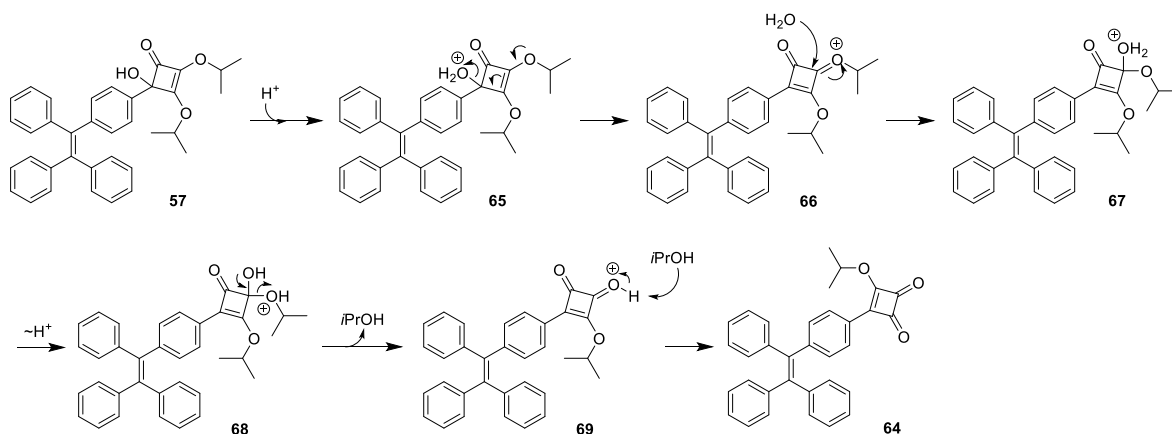


Figura 2.12 Espectro de RMN de ^1H del producto de transposición **64**. El asterisco (*) indica señales de isopropanol presente en la muestra

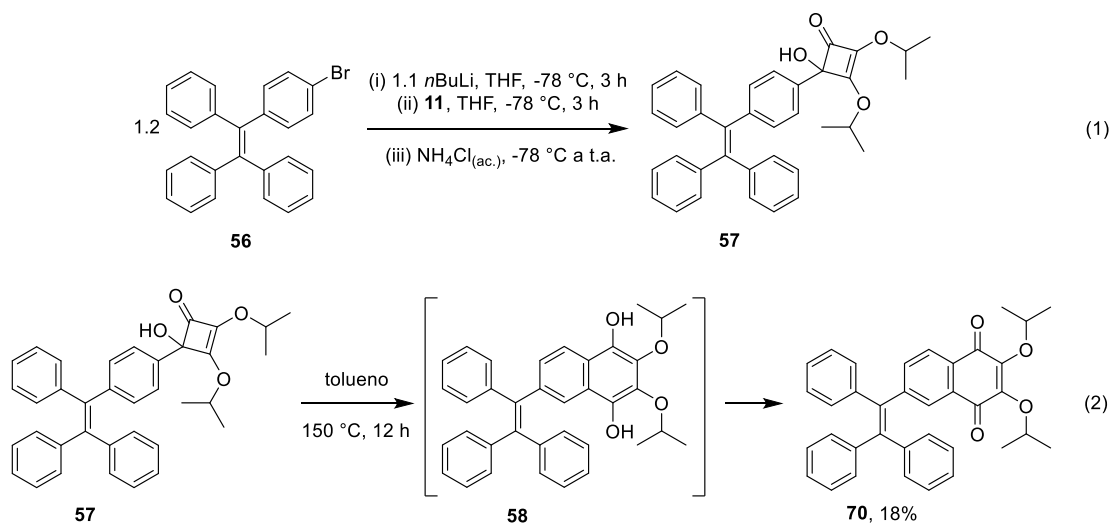
Es posible proponer el mecanismo por el cual sucede la transposición del compuesto **57**. Debido a que, como se mencionó más arriba, la presencia de disolventes próticos favorece la transposición; estos son capaces de protonar el sustituyente hidroxilo en **57**, liberando una molécula de agua a través de **65**. El agua es capaz de atacar al carbón del anión carbonílico de **66**, formando a **67**. La transposición de un protón liberaría isopropanol regenerando el anión carbonílico, el cual sería desprotonado por el mismo isopropanol formando a **64** (Esquema 2.15).

Cabe mencionar que, a pesar de que la generación de **64** fue inesperada, este compuesto sería el resultado que se podría esperar al hacer el tratamiento acuoso en la reacción descrita en la ec. 2.5; esto al usar anhídrido acético⁶ en lugar de la solución básica (ver Esquema 2.17 en las Perspectivas del Capítulo).



Esquema 2.15 Posible mecanismo de la transposición del compuesto **57**

Tomando en cuenta la formación de **64**, fue necesario encontrar un procedimiento con el que pudiéramos aprovechar a **57** para obtener a la hidroquinona **58**. Se decidió entonces, hacer la termólisis de **57** inmediatamente después de su purificación. Así, la reacción se llevó a cabo en tolueno a 150 °C y, después de 12 horas, se obtuvo a la naftoquinona **70** en un rendimiento bajo (Esquema 2.16).



Esquema 2.16 Obtención de la quinona **70**

La naftoquinona **70** no mostró signos de inestabilidad. Aunque no se observó la formación de la hidroquinona **58**, puede ser posible reducir posteriormente a la naftoquinona **70** para obtener a **58**; la cual es requerida para sintetizar el compuesto triflado **59** descrito en el Esquema 2.13.

La naftoquinona **70** mostró ser soluble en los disolventes orgánicos comunes como THF, diclorometano y acetato de etilo, pero es insoluble en agua. A continuación, se decidió hacer un estudio preliminar sobre la posible propiedad de emisión inducida por agregación que pudiera presentar el compuesto **70**.

A partir de la metodología descrita por Tang y colaboradores,³³ se prepararon 3 mezclas de **70** al 11 μM con diferentes concentraciones de agua en THF (0%, 50% y 90%). Usando una longitud de onda de absorción de 350 nm se midieron las intensidades de fluorescencia de dichas mezclas, arrojando los resultados mostrados en la Figura 2.13 (la metodología se describe con mayor detenimiento en la Parte Experimental del Capítulo).

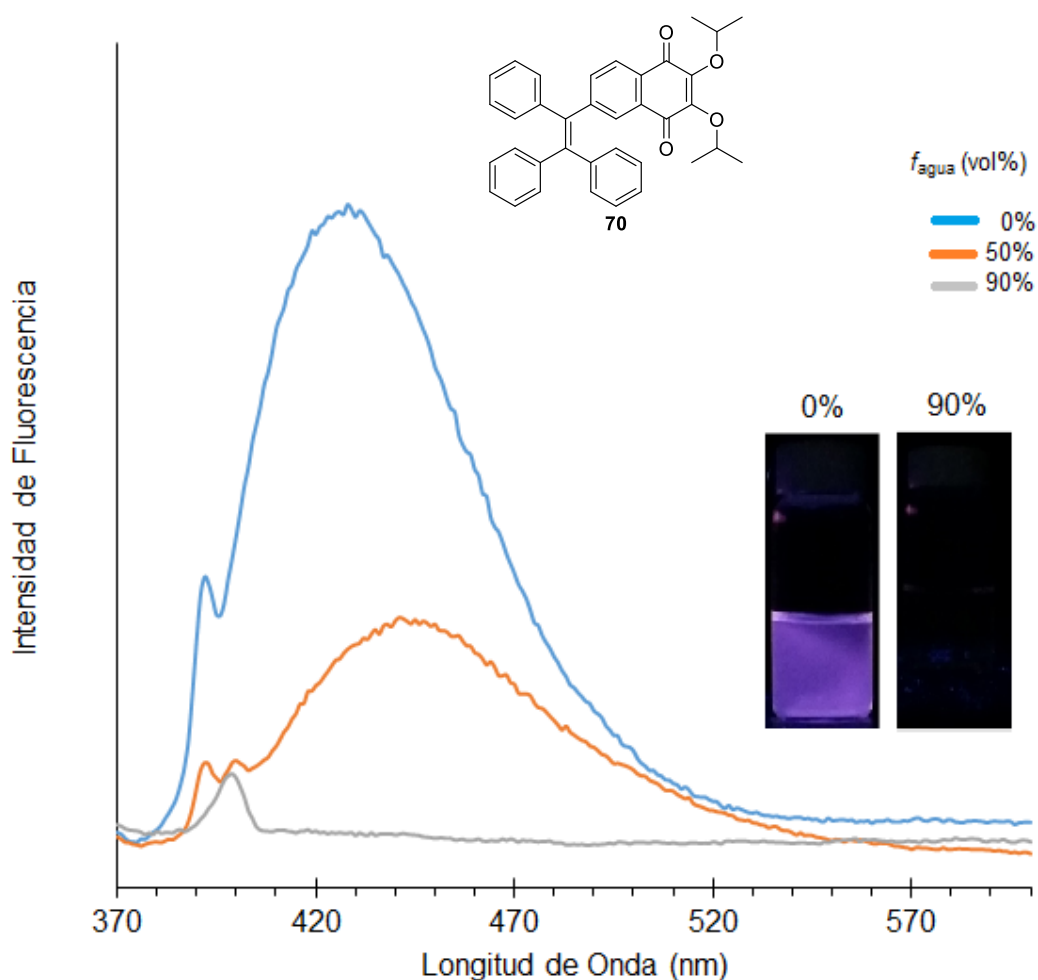


Figura 2.13 Gráfico del compuesto **70** en mezclas de agua/THF (11 μM). Fotografías de fluorescencia del compuesto **70** en dos concentraciones de agua/THF diferentes

Como se puede observar, el compuesto **70** exhibe un efecto batocrómico al emitir en la longitud de onda de 430 nm en la solución de THF, observándose un decremento considerable de la intensidad de fluorescencia en la mezcla de 50% agua/THF y, un abatimiento total de su emisión en la mezcla de 90% agua/THF. Por lo tanto, **70** no presenta emisión inducida por agregación, por el contrario, muestra abatimiento causado por agregación.

En la misma Figura 2.13, se pueden ver un par de fotografías de las mezclas de 0% y 90% tomadas bajo luz UV de 365 nm ejemplificando este comportamiento.

Una posible explicación para que el compuesto **70** no presente EIA, es que su ordenamiento molecular en los agregados formados sea de forma apilada, permitiendo interacciones intermoleculares del tipo π - π abatiendo su emisión.³⁴ Para confirmar esta teoría es necesario determinar la estructura cristalina del compuesto **70** y, con esto, se podría establecer su ordenamiento molecular.

2.4 Conclusiones y Perspectivas del Capítulo

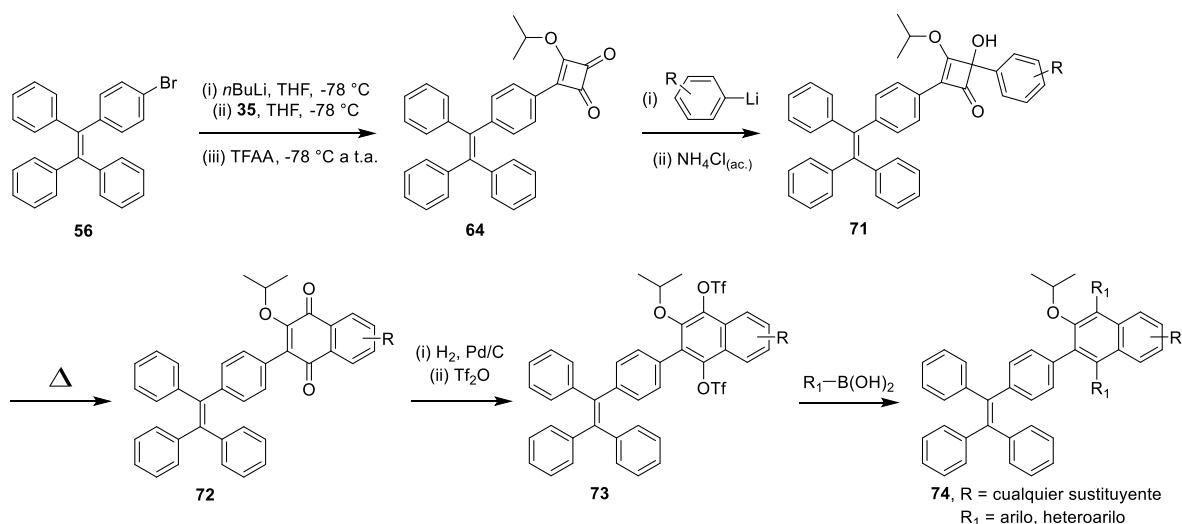
Desafortunadamente, no fue posible utilizar al reactivo de Liebeskind **11** en la síntesis de compuestos policíclicos nitrogenados. Esto se debe a que, como se demostró en la ec. 2.4 y el Esquema 2.12, el compuesto **11** no es estable en presencia de CuDPP o de CuTC. Estas fuentes de cobre(I) son indispensables para llevar a cabo el acoplamiento cruzado entre **11** y los correspondientes tioésteres *N*-protegidos.

Debido a las observaciones encontradas a lo largo del estudio mostrado en la Tabla 2.1, es difícil hacer una propuesta plausible sobre el efecto que tienen las diferentes fuentes de cobre(I) en el reactivo de Liebeskind **11**. Esto debido a que el CuDPP, el CuTC y el CuMeSal descomponen a **11**; pero a su vez, el reactivo de Liebeskind **11** es estable en presencia del CuI y del AcOCu. El contraión de la fuente de cobre(I) tampoco muestra un comportamiento “consistente”. Esto es, los

contraiones en el CuTC y en el AcOCu son carboxilatos que, mientras en el primero **11** descompone, en el segundo **11** es estable.

Por otro lado, a pesar de que el derivado de la naftoquinona **70** no presentó la propiedad de emisión inducida por agregación, no significa que sus derivados mantengan ese mismo comportamiento; por lo que aún sigue siendo interesante el completar la síntesis descrita en la Esquema 2.13. Sobre todo, la posibilidad de introducir diferentes sustituyentes arílicos o heteroarílicos a través del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (en los derivados de **60**), favorece la oportunidad de encontrar derivados que presenten propiedades ópticas interesantes.

Adicionalmente, es posible utilizar al compuesto **64** para el desarrollo de otros derivados del tetrafeniletano **50**. Para obtener el compuesto **64** de manera intencional, es necesario hacer un tratamiento con anhídrido trifluoroacético al terminar la adición de **56** a la correspondiente ciclobuténdiona **35**. En **64** se añadiría algún arilitado de interés para obtener al compuesto **71**, el cual, a través de su termólisis formaría la TPE-naftoquinona **72**. La reducción del fragmento de la naftoquinona de **72** y la triflación de los hidroxilos generados, arrojaría al compuesto **73**. Con el compuesto **73** es posible llevar a cabo acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura para introducir diferentes sustituyentes del tipo arilo o heteroarilo, obteniéndose así, diferentes derivados del tipo TPE-naftaleno similares a **74** (Esquema 2.17).



Esquema 2.17 Posible síntesis de derivados del tipo TPE-naftaleno **74**

De esta manera, a pesar de no haber podido usar al reactivo de Liebeskind **11** en la síntesis de compuestos policíclicos nitrogenados, se demostró la posibilidad de usar ciclobuténdionas en la síntesis de nuevos derivados del TPE **50**. Esta es una gran oportunidad de desarrollo en el campo creciente de los compuestos cuya emisión es inducida por agregación.

2.5 Parte Experimental del Capítulo

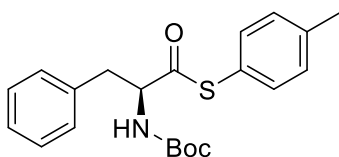
Todos los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C fueron realizados en un equipo Bruker Ascend Avance III HD de 500 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS, 0.00 ppm en ^1H y ^{13}C) como referencia interna. Los datos se reportan de la siguiente forma: desplazamiento químico (δ) en partes por millón (ppm); multiplicidades de la señal como s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), sext (sextuplete), hept (heptuplete), m (multiplete), dd (doble doblete); las constantes de acoplamiento (J) se encuentran en hertz (Hz).

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrómetro Perkin-Elmer FTIR serie 1600. Los datos son reportados con las siguientes intensidades relativas de porcentaje de transmitancia: f (fuerte, 67-100 %), m (medio, 40-67 %) y d (débil, 20-40 %). Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato Stanford Research Systems EZ-Melt y no han sido corregidos. Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Bruker Daltonics por la técnica de ionización por electroespray (ESI). La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó en hojas de sílica gel marca Merck con indicador F-254 y es reportado su factor de retención (R_f), para los compuestos no coloreados su visualización fue hecha con luz ultravioleta. El rendimiento químico (R) reportado es la cantidad de compuesto obtenido después de la purificación. Los espectros de fluorescencia del compuesto **70** fueron determinados usando un espectrofotómetro Hitachi F-7000

Los compuestos **11**,⁷ **35**⁹ y **56**,³¹ fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos especificados en la respectiva literatura; y sus datos espectroscópicos corresponden a los reportados.

2.5.1 Síntesis del Compuesto 37

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con Boc-L-fenilalanina (1 g, 3.769 mmol, 1 equiv.) y DCM seco (80 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanzó los 0 °C, fue añadido el 4-metilfeniltiol (478 mg, 3.769 mmol, 1 equiv.) en una porción. Después de eso fueron agregados, subsecuentemente, la 4-(dimetilamino)piridina (56 mg, 0.450 mmol, 12 mol%) y la *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (943 mg, 4.523 mmol, 1.2 equiv.). El baño de hielo fue removido y la solución final fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado y el disolvente evaporado bajo presión reducida. La reacción fue purificada por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y solución al 6% AcOEt/hexanos como eluyente.

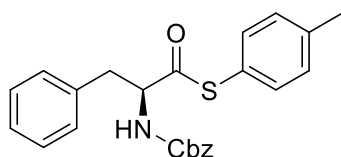


Compuesto 37: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.60$, p.f. = 126.6 – 128.2 °C, solido blanco, R = 83% (1.16 g). IR (KBr cm^{-1}): 619 (d), 700 (d), 719 (d), 807 (d), 1070 (m), 1169 (f), 1252 (m), 1323 (m), 1368 (m), 1511 (f), 1694 (f), 2908 (d), 2934 (d), 2979 (d), 3060 (d), 3373 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 10.2, 5.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 199.72, 155.11, 139.92, 135.85, 134.68, 130.23, 129.61, 128.82, 127.29, 123.94, 80.58, 61.04, 38.62, 28.46, 21.47. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₂₁H₂₆NO₃S [M+H]⁺ 372.1632, encontrada 372.1628.

2.5.2 Síntesis del Compuesto 40

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con L-fenilalanina (1 g, 6.054 mmol, 1 equiv.) y agua (40 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanza los 0 °C el carbonato de sodio fue añadido en una porción (1.94 g 18.16 mmol, 3 equiv.). Una solución de cloroformiato de bencilo (0.98 mL, 6.659 mmol, 1.1 equiv., en 10 mL de 1,4-dioxano seco) fue agregado gota a gota a 0 °C y agitado por 30 minutos. El baño de hielo fue retirado y la reacción fue agitada por 20 horas a temperatura ambiente. La reacción fue lavada con éter (3 x 40 mL) y la fase acuosa fue acidificada con una solución acuosa al 10% de HCl (v/v) hasta alcanzar un pH = 1-2, después fue extraída con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica combinada fue secada usando MgSO₄, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El producto resultante fue colocado al vacío hasta que solidificó. El producto fue usado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con la recién sintetizada *N*-Cbz- L-fenilalanina (1.9 g, 6.347 mmol, 1 equiv.) y DCM seco (80 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanzó los 0 °C, fue añadido el 4-metilfeniltiol (804 mg, 6.347 mmol, 1 equiv.) en una porción. Después de eso fueron agregados, subsecuentemente, la 4-(dimetilamino)piridina (94 mg, 0.7617 mmol, 12 mol%) y la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (1.59 g, 7.617 mmol, 1.2 equiv.). El baño de hielo fue removido y la solución final fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado y el disolvente evaporado bajo presión reducida. La reacción fue purificada por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 40: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.48$, p.f. = 107.8 – 109.0 °C, sólido blanco, R = 78% (2 etapas, 1.91 g). IR (KBr cm⁻¹) 476 (d), 531 (d), 542 (d), 697 (f), 748 (m), 811 (m), 1000 (d), 1018 (d), 1042 (m), 1063 (m), 1261 (f), 1439 (d), 1496

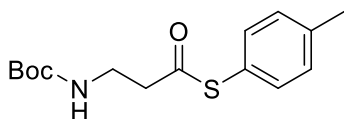
(m), 1496 (m), 1533 (f), 1693 (f), 2854 (d), 2920 (d), 2961 (d), 3034 (d), 3063 (d), 3088 (d), 3310 (f). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.28 (m, 8H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 4H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 2H), 4.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 199.14, 155.75, 139.96, 136.23, 135.51, 134.62, 130.21, 129.51, 128.81, 128.62, 128.30, 128.14, 127.33, 123.56, 67.33, 61.46, 38.52, 21.41. EMAR (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.1479, encontrada 406.1471.

2.5.3 Síntesis del Compuesto 43

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con β -alanina (1 g, 11.22 mmol, 1 equiv.) y una solución acuosa al 10% de NaOH (p/v) (10 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanzó los 0 °C, fue añadido el di-*tert*-butildicarbonato (2.97 g, 13.47 mmol, 1.2 equiv.). A la solución final se le dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y fue agitada por 3 horas adicionales. Después de ese tiempo se agregó acetato de etilo (20 mL) y la fase orgánica fue separada. La fase orgánica fue lavada con agua (20 mL) y con una solución saturada de NaCl (20 mL). Finalmente, la fase orgánica fue secada usando MgSO_4 , filtrada y posteriormente evaporada bajo presión reducida. El producto fue usado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con la recién sintetizada *N*-Boc- β -alanina (1.4 g, 7.400 mmol, 1 equiv.) y DCM seco (80 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanzó los 0 °C, fue añadido el 4-metilfeniltiol (938 mg, 7.400 mmol, 1 equiv.) en una porción. Después de eso fueron agregados, subsecuentemente, la 4-(dimetilamino)piridina (110 mg, 0.8879 mmol, 12 mol%) y la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (1.85 g, 8.879 mmol, 1.2 equiv.). El baño de hielo fue removido y la solución final fue agitada durante 12 horas a temperatura

ambiente. El precipitado fue filtrado y el disolvente evaporado bajo presión reducida. La reacción fue purificada por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.

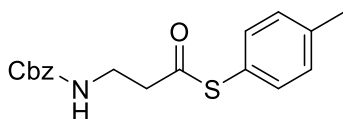


Compuesto 43: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.44$, p.f. = 67.5 – 68.2 °C, sólido blanco, R = 73% (2 etapas, 1.83 g). IR (KBr cm⁻¹) 473 (d), 534 (d), 597 (d), 749 (m), 776 (m), 811 (f), 868 (m), 983 (f), 1054 (m), 1175 (f), 1248 (f), 1305 (f), 1366 (m), 1391 (m), 1414 (m), 1530 (f), 1701 (f), 1708 (f), 2853 (m), 2933 (f), 2981 (f), 3007 (m), 3372 (f). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.43 (dd, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197.72, 155.87, 140.05, 134.60, 130.23, 123.94, 79.58, 49.27, 43.55, 36.59, 28.52, 21.45. EMAR (ESI+) m/z calculada para C₁₅H₂₂NO₃S [M+H]⁺ 296.1338, encontrada 296.1315.

2.5.4 Síntesis del Compuesto 45

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con β-alanina (1 g, 11.22 mmol, 1 equiv.) y agua (40 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanza los 0 °C el carbonato de sodio fue añadido en una porción (3.6 g, 33.67 mmol, 3 equiv.). Una solución de cloroformiato de bencilo (2.22g, 12.35 mmol, 1.1 equiv., en 10 mL de 1,4-dioxano seco) fue agregado gota a gota a 0 °C y agitado por 30 minutos. El baño de hielo fue retirado y la reacción fue agitada por 20 horas a temperatura ambiente. La reacción fue lavada con éter (3 x 40 mL) y la fase acuosa fue acidificada con una solución acuosa al 10% de HCl (v/v) hasta alcanzar un pH = 1-2, después fue extraída con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica combinada fue secada usando MgSO₄, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El producto resultante fue colocado al vacío hasta que solidificó. El producto fue usado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con la recién sintetizada *N*-Cbz-β-alanina (2.1 g, 9.410 mmol, 1 equiv.) y DCM seco (80 mL). La solución fue colocada en un baño de hielo. Cuando la solución alcanzó los 0 °C, fue añadido el 4-metilfeniltiol (1.19 g, 9.410 mmol, 1 equiv.) en una porción. Después de eso fueron agregados, subsecuentemente, la 4-(dimetilamino)piridina (139 mg, 1.129 mmol, 12 mol%) y la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (2.35g, 11.29 mmol, 1.2 equiv.). El baño de hielo fue removido y la solución final fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado y el disolvente evaporado bajo presión reducida. La reacción fue purificada por columna cromatográfica usando SiO₂-gel y gradiente de AcOEt/hexanos como eluyente.

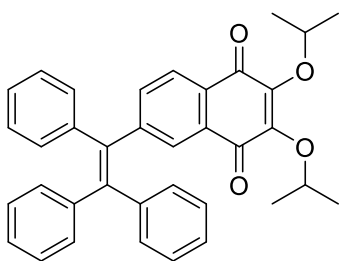


Compuesto 45: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.28$, p.f. = 65.6 – 66.8 °C, sólido blanco, R = 70% (2 etapas, 2.59 g). IR (KBr cm⁻¹) 467 (d), 476 (d), 695 (m), 731 (m), 747 (m), 812 (m), 972 (m), 1075 (m), 1153 (m), 1271 (f), 1447 (m), 1454 (m), 1541 (f), 1693 (f), 2936 (d), 3038 (d), 3067 (d), 3328 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.31 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197.57, 156.37, 140.09, 136.61, 134.59, 130.24, 128.64, 128.23, 128.15, 123.79, 66.86, 43.34, 36.99, 21.43. EMAR (ESI+) *m/z* calculada para C₁₈H₁₉NO₃SNa [M+Na]⁺ 352.0980, encontrada 352.0978.

2.5.5 Síntesis del Compuesto 70

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con 1-bromo-4-(1,2,2-trifenileténil)benceno **56** (114.1 mg, 0.2775 mmol, 1.1 equiv.) y THF seco (10 mL) bajo N₂. La solución fue desoxigenada con N₂ durante 10 minutos. La solución fue enfriada a -78 °C y el *n*BuLi (0.8 M) fue agregado gota a gota (347 μL, 0.2775 mmol, 1.1 equiv.). La solución fue agitada durante 3 horas tras lo cual, la diisopropilciclobutendiona **35** (50 mg, 0.2522 mmol,

1 equiv.) fue agregada en una porción. La solución final fue agitada durante 3 horas adicionales a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de ese tiempo, se agregó una solución acuosa de NH_4Cl (10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuando la reacción alcanzó la temperatura ambiente la fase orgánica fue separada y secada usando MgSO_4 y se procedió a filtrarse. El producto de adición **57** fue aislado por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y 20% AcOEt/hexanos como eluyente. El compuesto **57** fue colocado al vacío durante un par de horas y entonces fue transferido a un tubo de pared gruesa bajo N_2 . Tras agregar tolueno seco (5 mL), el tubo fue cerrado y colocado en baño de aceite a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución fue agitada durante 12 horas. El producto final fue purificado por columna cromatográfica usando SiO_2 -gel y solución al 10% de AcOEt/hexanos como eluyente.



Compuesto 70: CCF (20% AcOEt/hexanos) $R_f = 0.81$, p.f. = $65.5 - 67.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, sólido naranja, R = 18% (2 etapas, 24 mg). IR (KBr cm^{-1}) 699 (f), 748 (m), 907 (m), 932 (m), 978 (m), 1013 (f), 1095 (f), 1179 (f), 1203 (f), 1383 (m), 1444 (f), 1591 (f), 1662 (f), 1719 (m), 1763 (m), 2929 (m), 2977 (m), 3431 (m). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 9H), 7.04 – 6.99 (m, 6H), 4.91 (hept, $J = 12.3$, 1H), 4.84 (hept, $J = 12.3$, 1H), 1.32 (dd, $J = 11.8, 6.2$ Hz, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 182.71, 182.48, 150.06, 148.64, 148.31, 143.77, 142.99, 142.81, 142.54, 139.34, 136.36, 131.37, 131.30, 130.79, 129.13, 129.00, 128.22, 128.20, 127.90, 127.37, 127.18, 127.12, 125.91, 76.40, 76.39, 22.94, 22.91. HRMS (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 529.2378, encontrada 529.2373.

2.5.6 Procedimiento del Estudio de Emisión Inducida por Agregación del Compuesto 70

En un matraz aforado se preparó una solución estándar de 0.11 mM del compuesto **70** en THF. Una alícuota de 0.5 mL de dicha solución es colocada en un

matraz aforado de 5 mL y es aforado con THF (solución al 0% H₂O). Una segunda alícuota de 0.5 mL es colocada en otro matraz de 5 mL, se agregan 2.0 mL adicionales de THF y se afora con agua (solución al 50% H₂O). Una tercera alícuota de 0.5 mL de la solución estándar es colocada en un tercer matraz de 5 mL, y es aforado con agua (solución al 90% H₂O). El espectro de fluorescencia de las tres soluciones finales es medido, usando una longitud de onda de absorción de 350 nm.

2.6 Referencias del Capítulo

- (1) Smutny, E. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (12), 3420–3420.
- (2) Mukkanti, A.; Periasamy, M. *ARKIVOC* **2005**, *2005* (XI), 48–77.
- (3) Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1989**, *45* (10), 3053–3060.
- (4) Solorio-Alvarado, C. R.; Rodríguez-Cendejas, C. G.; Peña-Cabrera, E. *ARKIVOC* **2003**, *2003* (XI), 172–178.
- (5) Solorio-Alvarado, C. R.; Peña-Cabrera, E.; Alvarez-Toledano, C. *ARKIVOC* **2004**, *2004* (I), 64–70.
- (6) Solorio-Alvarado, C. R.; Peña-Cabrera, E.; García-Soto, J.; López-Godínez, J.; González, F. J.; Álvarez-Hernández, A. *ARKIVOC* **2009**, *2009* (II), 239–257.
- (7) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (19), 5359–5364.
- (8) Bioisostere, A.; Kinney, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (17), 2715–2718.
- (9) Liebeskind, L. S.; Yu, M. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (35), 3543–3549.
- (10) Liebeskind, S.; Yu, M. S.; Yu, R. H.; Wang, J.; Hagen, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (42), 9048–9055.
- (11) Shi, X.; Amin, S. R.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (6), 1650–1664.

- (12) Maeda, T.; Hamamura, Y.; Miyanaga, K.; Shima, N.; Yagi, S.; Nakazumi, H. *Org. Lett.* **2011**, *13* (22), 5994–5997.
- (13) Li, H.; Yang, H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4375–4378.
- (14) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (11), 2482–2488.
- (15) Wang, J.; Chen, J.; Kee, C. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (10), 2382–2386.
- (16) Lai, M. Y. H.; Brimble, M. A.; Callis, D. J.; Harris, P. W. R.; Levi, M. S.; Sieg, F. *Bioorganic Med. Chem.* **2005**, *13* (2), 533–548.
- (17) Coffman, K. C.; Hartley, T. P.; Dallas, J. L.; Kurth, M. J. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14* (4), 280–284.
- (18) Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (5), 1132–1140.
- (19) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5* (17), 3033–3035.
- (20) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (20), 5905–5911.
- (21) Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (11), 5361–5388.
- (22) Lo, D.; Chang, C.-H.; Krucaite, G.; Volyniuk, D.; Grazulevicius, J. V.; Grigalevicius, S. *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5* (24), 6054–6060.
- (23) Deng, J.; Xu, Y.; Feng, C.; Tang, J.; Gao, Y.; Wang, Y.; Yang, B.; Lu, P.; Yang, W.; Ma, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (11), 2370–2373.
- (24) Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (21), 11718–11940.
- (25) Dong, Y.; Lam, J. W. Y.; Qin, A.; Liu, J.; Li, Z.; Tang, B. Z.; Sun, J.; Kwok, H. S. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *91* (1), 11111.

- (26) Zhao, Z.; Lam, J. W. Y.; Zhong, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14* (18), 2109–2132.
- (27) Zhao, Z.; Chen, S.; Lam, J. W. Y.; Wang, Z.; Lu, P.; Mahtab, F.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Ma, Y.; Kwok, H. S.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21* (20), 7210–7216.
- (28) Zhao, Z.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem* **2012**, *22* (45), 23726–23740.
- (29) Zhao, Z.; Chen, S.; Shen, X.; Mahtab, F.; Yu, Y.; Lu, P.; Lam, J. W. Y.; Kwok, H. S.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (5), 686–688.
- (30) Zhou, J.; Chang, Z.; Jiang, Y.; He, B.; Du, M.; Lu, P.; Hong, Y.; Kwork, H. S.; Qin, A.; Qin, H.; Zhao, Z.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (25), 2491–2493.
- (31) Hong, Y.; Chen, S.; Tung Leung, C. W.; Yip Lam, J. W.; Liu, J.; Tseng, N.-W.; Kin Kwok, R. T.; Yu, Y.; Wang, Z.; Tang, B. Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3* (9), 3411–3418.
- (32) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512–7515.
- (33) Hu, R.; Gómez-Durán, C. F. A.; Lam, J. W. Y.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Deng, C.; Chen, S.; Ye, R.; Peña-Cabrera, E.; Zhong, Y.; Wong, K. S.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (81), 10099–10101.
- (34) Bhongale, C. J.; Chang, C.-W.; Lee, C.-S.; Diao, E. W.; Hsu, C.-S. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (28), 13472–13482.

Capítulo 3

Estancia de Investigación: Enfoques para el Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma *In Vivo* Basados en PET y PDT

3.1 Introducción

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la estancia de investigación realizada del 5 de enero al 5 de junio del 2014 en la Universidad de Texas A & M, bajo la asesoría del Dr. Kevin Burgess.

Cáncer es el nombre dado a una colección de enfermedades relacionadas. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo comienzan a dividirse sin parar y se propagan a los tejidos circundantes. Este crecimiento sin control, aunado a un cambio en el ciclo de vida de las células (las células viejas, dañadas o anormales sobreviven cuando deberían morir), terminan formando tumores.

Indudablemente, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer son claves en la cura del mismo. El tratamiento dependerá del tipo de cáncer, y de que tan avanzado se encuentre éste en el organismo. De hecho, en ocasiones es necesario recibir una combinación de tratamientos, como una cirugía con quimioterapia o radioterapia. Los tipos de tratamiento del cáncer se encuentran catalogados en: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal, trasplante de células madre, terapia dirigida e incluso, procedimientos experimentales.

El melanoma es un tipo de cáncer de la piel en donde resultan afectados los melanocitos, que son las células productoras de la melanina, el pigmento responsable de dar el color a la piel y al cabello. Aunque la mayoría de los melanomas se dan en la piel, también pueden surgir en las superficies mucosas o en otros sitios a los que puedan migrar las células.

Inicialmente, en este proyecto se planteó la síntesis de compuestos aprovechables tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del melanoma. Sin embargo, se decidió dar un enfoque únicamente en la síntesis de compuestos para el tratamiento del melanoma utilizando la técnica de la terapia fotodinámica.

3.1.1 Principios de la Terapia Fotodinámica

La terapia fotodinámica o PDT (por sus siglas del inglés photodynamic therapy) “es un régimen aprobado y efectivo para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer e inducciones precancerosas, degeneración macular relacionada con la edad y la queratosis actínica”.¹ Este tratamiento se basa en la administración de un agente fotosensibilizador y su subsecuente estimulación con luz en una longitud de onda adecuada (Figura 3.1). De esta manera, se genera oxígeno singulete (a partir del oxígeno triplete),² el cual puede destruir las células malignas (a través de la apoptosis, necrosis y/o autofagia²) e incluso activar la respuesta inmunológica en contra de éstas.³

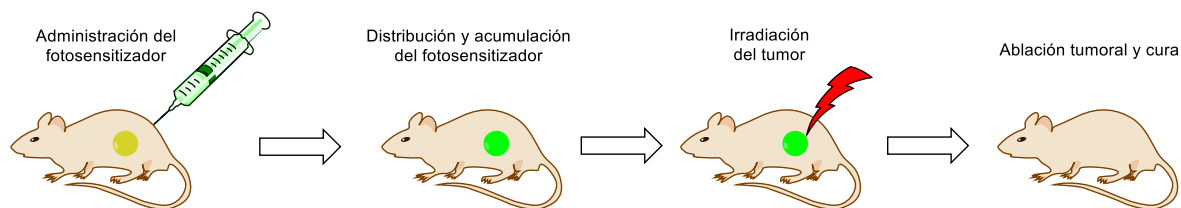


Figura 3.1 Etapas de la terapia fotodinámica

El uso de fotosensibilizadores como auxiliares en procedimientos médicos fue reportado por primera vez en 1903 por Jesionek y Von Tappeiner, al usar la eosina en un tratamiento tópico de tumores exponiéndolos a la luz blanca.¹ No obstante, fue hasta 1960 que Lipson y colaboradores desarrollaron el derivado de la hematoporfirina (HPD), que habría de servir en la localización de tumores.⁴ Más tarde, Kelly y Snell usarían la HPD en el tratamiento del cáncer de vejiga⁵ (Figura 3.2).

No obstante el amplio estudio y aplicación que ha tenido este compuesto, la

estructura real de la HPD o Fotofrina[®] aún es incierta. Esto se debe a la complejidad de las mezclas obtenidas entre los diferentes lotes sintetizados, y es que la constitución de cada lote tiene diferencias significativas entre ellos. Empero, hay buena evidencia que sostiene que este fotosensitizador tiene oligómeros de hematoporfirina.⁶ A partir de entonces ha habido un gran desarrollo de estos compuestos, ya que al ser usados en aplicaciones biológicas, una de las características que deben tener es ser químicamente puros.

Algunos fotosensitizadores destacados son el Foscan[®], usado en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello;⁷ la Verteporfirina[®], usada en contra de la degeneración macular relacionada con la edad⁸ y; el Levulan[®], utilizado en el tratamiento de cáncer de la piel no melanómico⁹ (Figura 3.2).

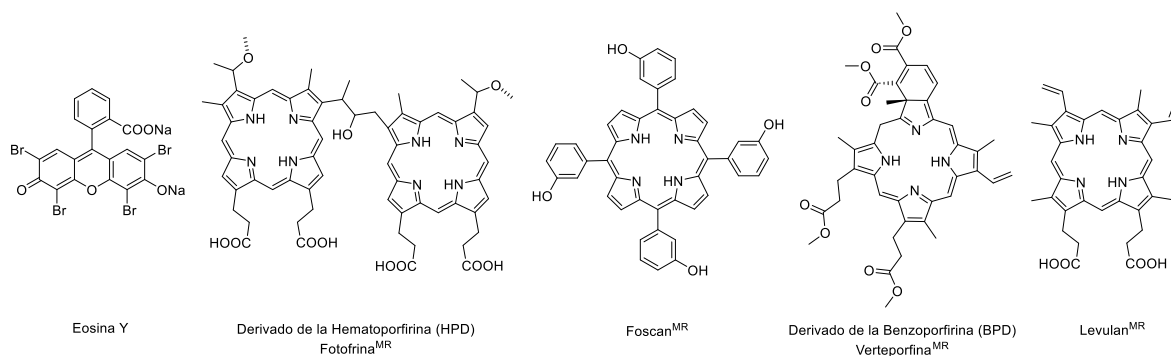


Figura 3.2 Algunos ejemplos de fotosensitizadores usados en la terapia fotodinámica

Como se puede observar, la gran mayoría de los compuestos utilizados como fotosensitizadores son derivados de la porfirina. Sin embargo, recientemente se ha comenzado a estudiar a los borodipirrometenos y a los aza-borodipirrometenos con el fin de utilizarlos en terapia fotodinámica. Probablemente, fueron Nagano y colaboradores los primeros en probar dicho principio, al usar al diiodoBODIPY **1** en la fotosensitización de células HeLa.¹⁰ Más recientemente, Emrullahoglu *et al.* utilizarían al borodipirrometeno **2** en la foto-eliminación de células cancerosas alveolares (línea celular A549).¹¹ De igual manera, los aza-BODIPYs también han mostrado excelentes propiedades fotodinámicas. A diferencia de los ejemplos anteriores, O'Shea y colaboradores serían capaces no solo de probar *in vitro*¹² el comportamiento fotodinámico de los aza-borodipirrometenos **3** y **4**, sino también *in vivo*;¹³ mostrando buenos resultados al eliminar hasta un 71% de los tumores

mamarios en los ratones enfermos (Figura 3.3). Gracias al interés de diferentes grupos de investigación, muchos otros derivados de este tipo de compuestos han sido desarrollados para terapia fotodinámica, como se puede observar en los artículos de You¹ y Burgess.¹⁴

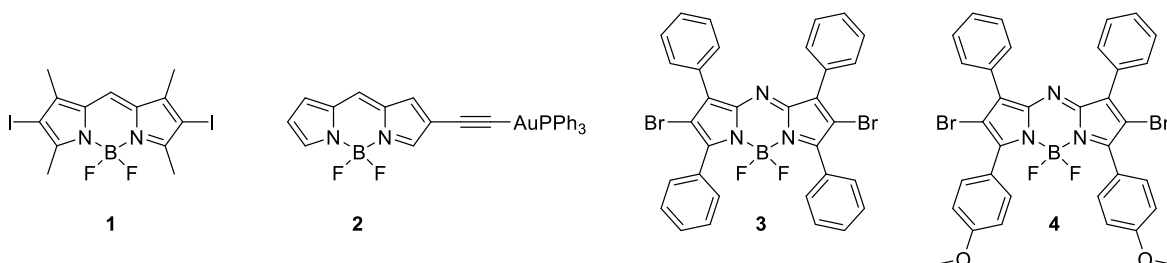


Figura 3.3 Estructuras de algunos BODIPYs y aza-BODIPYs que muestran actividad fotodinámica

Como se mencionó más arriba, la pureza del fotosensitizador es importante, pero éste debe cumplir con otros dos requisitos indispensables para que pueda ser usado en la terapia fotodinámica: tener una longitud de onda de absorción de 650 a 800 nm y que sean capaces de generar oxígeno singulete.

La condición de que el fotosensitizador absorba en la región conocida como Región del Cercano Infrarrojo (NIR por sus siglas en inglés) se debe a que, en esta región del espectro electromagnético existe una mayor penetración en el tejido (por parte de la luz irradiada) y un fotodaño mínimo del mismo.¹⁵ Por esta razón, a esta región también se le conoce como “ventana terapéutica” (Figura 3.4). Aunque, por otro lado, una absorción mayor a 800 nm no tiene suficiente energía para activar al oxígeno y formar una cantidad sustancial de oxígeno singulete.

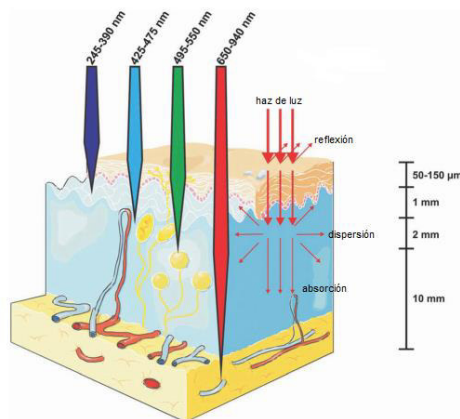


Figura 3.4 Penetración de la luz a través del tejido, tomado de Chen *et al.*¹⁶

El proceso por el cual el fotosensitizador puede generar oxígeno singulete es el siguiente: el fotosensitizador que se encuentre en estado basal (S_0), al momento de ser irradiado con luz, pasará a un estado excitado (S_1); desde donde puede suceder un intercruce de sistema para llegar a un estado triplete excitado (T_1). La energía absorbida por el fotosensitizador puede ser disipada ya sea por emisión de fluorescencia (a partir de S_1), o por emisión de fosforescencia (a partir de T_1). Sin embargo, a partir del estado triplete excitado, la energía disipada puede generar un par de procesos adicionales a la emisión de fosforescencia. Por ejemplo, dicha energía puede transferir un átomo de hidrógeno o un electrón a las biomoléculas presentes, o generar radicales que pueden interactuar con el oxígeno molecular. Esto forma especies reactivas del oxígeno como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo ($\cdot OH$), o el anión superperóxido ($O_2^{\cdot -}$). A este proceso se le conoce como Reacciones del Tipo I.

Por otro lado, también es posible que la energía disipada desde el estado triplete excitado, transfiera dicha energía al estado basal del oxígeno molecular en su natural estado triplete (3O_2), generando la especie no radicalaria pero altamente reactiva de oxígeno singulete (1O_2). A esto se le conoce como Reacciones del Tipo II. (Figura 3.5).

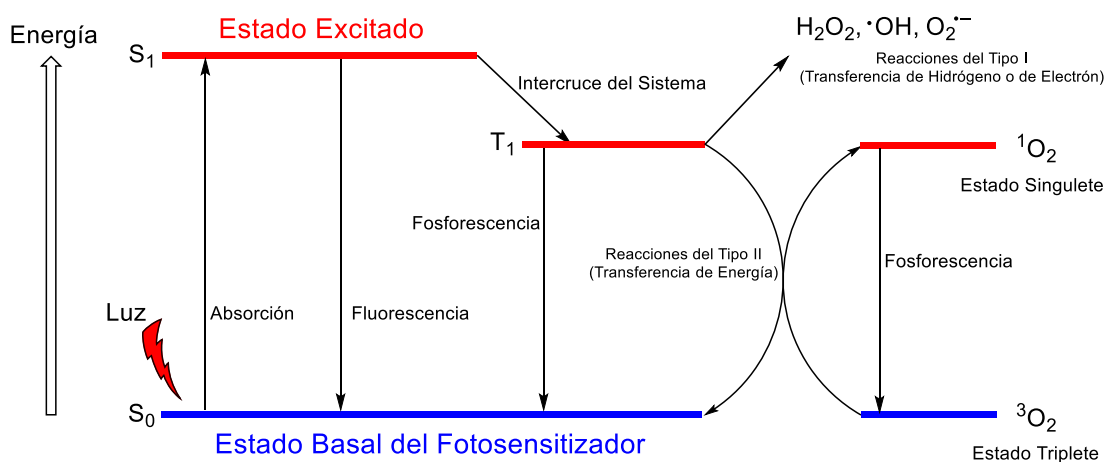


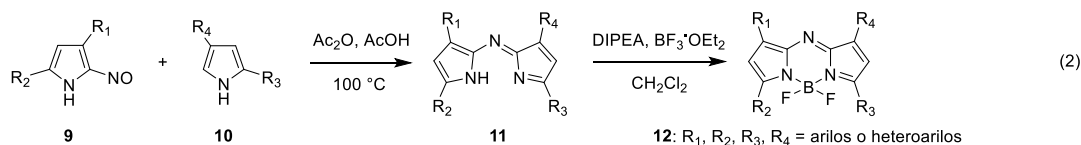
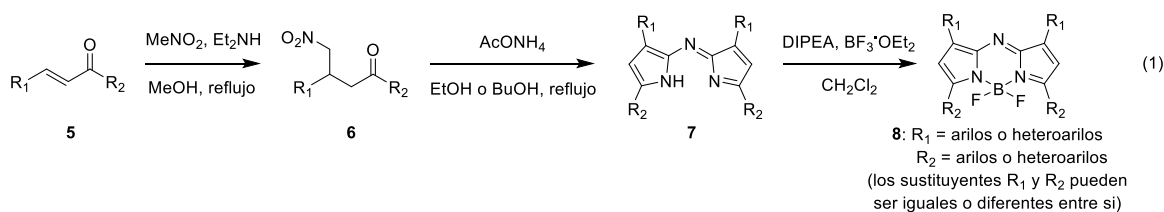
Figura 3.5 Proceso por el cual el fotosensitizador genera el oxígeno singulete

A pesar de que los mecanismos por los cuales actúa la terapia fotodinámica aún no son totalmente comprendidos, es generalmente aceptado que el oxígeno

singulete es el principal responsable de la muerte celular. Sin embargo, la contribución de las demás especies reactivas del oxígeno también es relevante.³ Así mismo, el rendimiento en la generación del oxígeno singulete dependerá de la concentración de oxígeno alrededor de la correspondiente molécula. Cabe mencionar que debido a la limitada distancia de difusión que presenta, el oxígeno singulete solo afectará a las células en las cuales el compuesto esté internalizado; sin afectar a las células y/o tejidos circundantes.¹⁷

3.1.2 Métodos Típicos de Síntesis de Aza-Borodipirrometenos

El método típico de síntesis de los aza-BODIPYs simétricos fue reportado por O'Shea y colaboradores.¹⁸ En este procedimiento, el nitrometano lleva a cabo una adición de Michael a una cetona α,β -insaturada **5**. La conversión del producto de adición **6** al aza-dipirrometeno **7**, se realiza usando acetato de amonio en etanol o butanol a reflujo (Esquema 3.1, ec. 1).

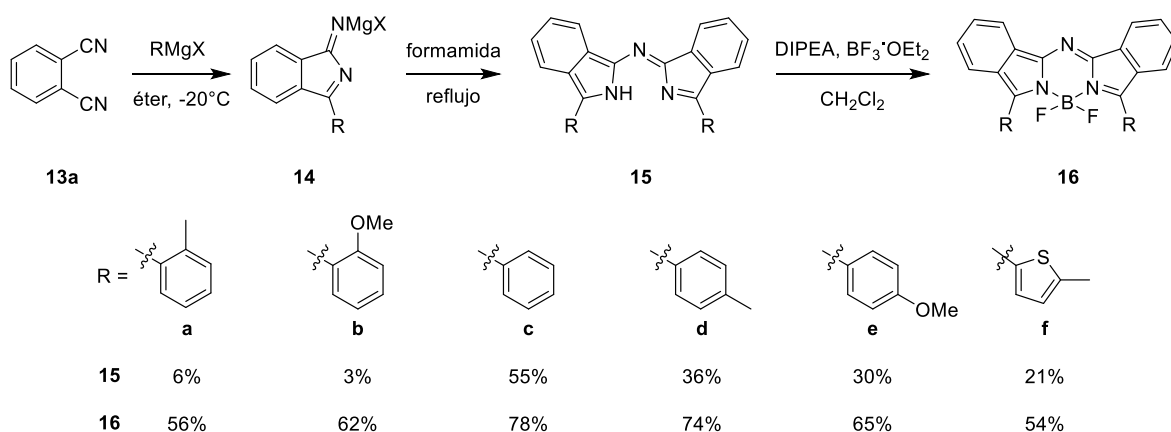


Esquema 3.1 Métodos típicos de síntesis de los aza-borodipirrometenos

Por otro lado, la síntesis de aza-dipirrometenos asimétricos **11** -reportado también por O'Shea *et al.*¹⁹-, procede a través de la condensación de nitroso pirroles **9** y pirroles **10** disustituidos, en una mezcla de anhídrido acético y ácido acético a 100 °C (Esquema 3.1, ec. 2). En ambos casos la conversión de los aza-dipirrometenos **7** y **11** a sus correspondientes aza-borodipirrometenos **8** y **12**, se

logra usando eterato de trifluoruro de boro con diisopropiletilamina en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 3.1).

Con una metodología diferente, Riede y colaboradores reportaron en 2011 la síntesis de aza-BODIPYs con bencenos conjugados **16**.²⁰ En este caso, se adiciona un equivalente de un arilmagnesiano al ftalonitrilo **13** en éter etílico a -20 °C, para generar la correspondiente sal de magnesio de la 1-arilisoindolimina **14**. La evaporación del éter y el subsecuente reflujo de **14** en formamida dan los correspondientes productos **15**. La complejación del aza-dipirrometeno **15** se logra de manera idéntica a la descrita en el Esquema 3.1. Como se puede observar, los rendimientos para la obtención de los aza-dipirrometenos **15a** y **15b** son bastante bajos, y para el resto de la familia **15c-f** son de malos a regulares. Sin embargo, en la etapa final, los rendimientos son moderados para **16a-f** (Esquema 3.2).



Esquema 3.2 Síntesis de aza-bodipirrometenos con bencenos conjugados

3.2 Planteamiento del Proyecto

Un aspecto importante a tomar en cuenta en la terapia fotodinámica es la selectividad del tratamiento, la cual se basa en la capacidad para concentrar al fotosensitizador en las células cancerosas por sobre las células sanas. Los mecanismos implicados en la acumulación selectiva no se conocen bien, pero están relacionados con las características tanto del tumor como del fotosensitizador

(carga, tamaño y estructura); así como, del modo de administración de este último.³

Sin embargo, en el grupo de investigación del Dr. Burgess de la Universidad de Texas A & M, recientemente han demostrado que el derivado del triazol **17** (recuadro en Figura 3.6), es capaz no solo de ser reconocido por el receptor quinasa de la tropomiosina C (conocido simplemente como TrkC, del inglés tropomyosin receptor kinase C); sino también de ser internalizado en la célula que tenga este receptor.²¹ Se ha comprobado que dicho receptor se encuentra sobreexpresado en la superficie de tumores de neuroblastoma,²² meduloblastoma,²³ cáncer de mama²⁴ y melanoma.²⁵

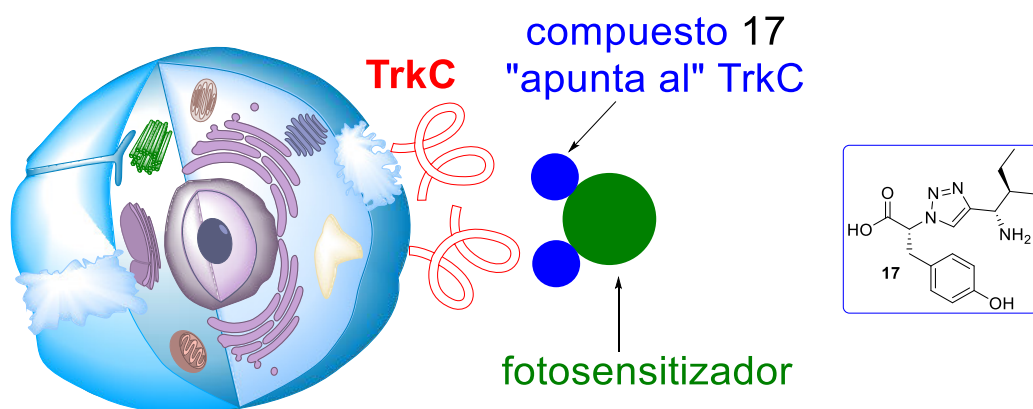


Figura 3.6 Estructura del derivado del triazol **17** y diagrama de su detección por TrkC

De esta manera, en este proyecto se pretendió aprovechar las propiedades de los aza-BODIPYs como fotosensitizadores,¹ y en conjunto con la molécula **17** reportada por el grupo de Burgess, sintetizar compuestos que tengan un par de unidades del derivado de **17** enlazadas al fotosensitizador. Así, gracias al fragmento de **17**, estos compuestos podrían ser reconocidos e internalizados por las células enfermas con melanoma. Una vez dentro de la célula, al irradiar luz en la correspondiente longitud de onda; el fragmento del aza-borodipirrometeno sería capaz de generar oxígeno singulete y matar a la célula cancerosa (Figura 3.6).

De manera más específica, los compuestos que podrían cumplir con todas las características mencionadas están descritos en la Figura 3.7. En particular, los aza-borodipirrometenos con bencenos conjugados son conocidos por tener

longitudes de onda de absorción dentro de la ventana terapéutica,^{26,27,20} por lo que se decidió utilizar estos compuestos para sintetizar los derivados **18a-c**.

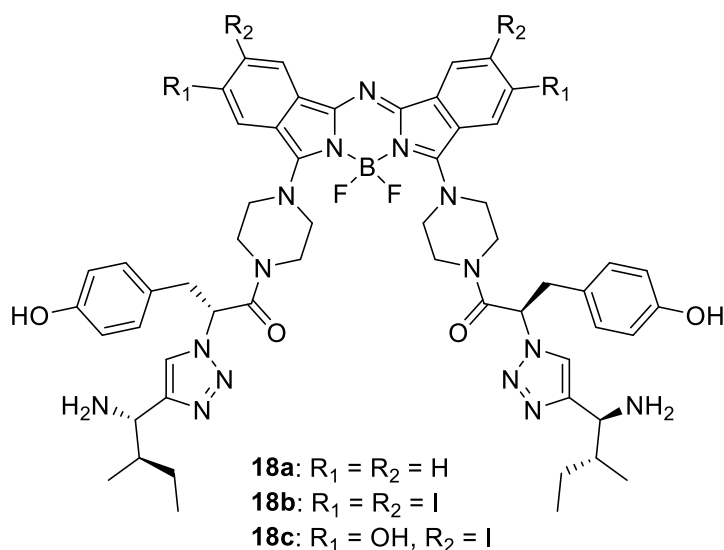


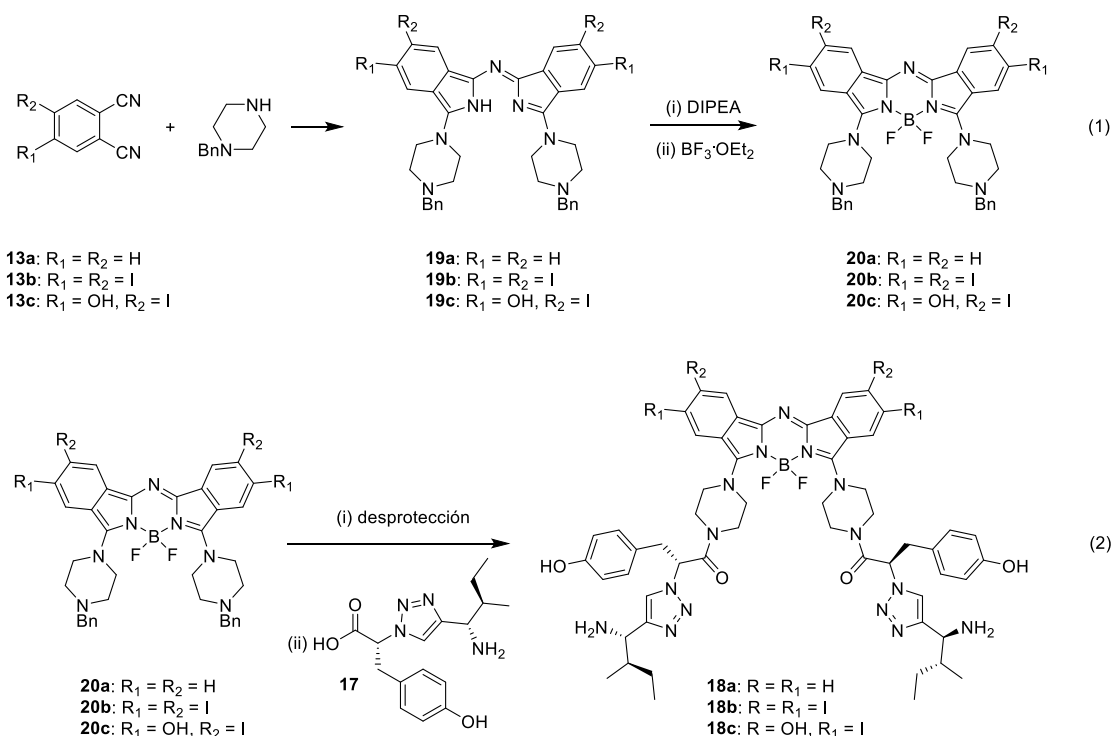
Figura 3.7 Estructura de los compuestos planteados para su uso en terapia fotodinámica

Así, el compuesto **18a** serviría como modelo de las propiedades de los demás derivados. Por otro lado, tomando en cuenta que la presencia de átomos de yodo en los aza-borodipirrometenos²⁸ y BODIPYs,²⁹ incrementan el rendimiento del oxígeno singlete; se planteó la síntesis del compuesto tetrayodado **18b**. Con el objetivo de tener una molécula capaz de ser soluble en agua se consideró sintetizar el derivado **18c**. Dicho compuesto contaría con la presencia de grupos hidroxilo, los cuales podrían ser posteriormente funcionalizados con grupos más hidrofílicos, para incrementar su solubilidad en agua (Figura 3.7).

De esta manera, si se tuviera éxito en la síntesis de estos compuestos, se planearía la posibilidad de llevar a cabo pruebas biológicas, para determinar las propiedades fotodinámicas de los mismos. Inicialmente se conducirían pruebas *in vitro*, y posteriormente pruebas *in vivo* utilizando cerdos enfermos con melanoma, esto en colaboración con los doctores Duane Kraemer y Mark Lennox de dicha universidad.

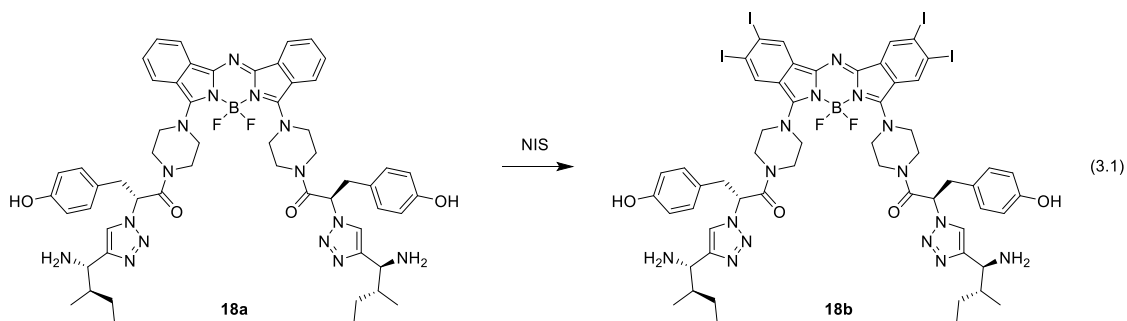
3.2.1 Propuesta de Síntesis de Aza-Borodipirrometenos para Terapia Fotodinámica

Para sintetizar nuestros compuestos **18a-c**, se planteó el uso de varios ftalonitrilos **13a-c** y de la piperazina monoprottegida como materiales de partida en la síntesis de la familia de aza-dipirrometenos **19a-c**. Los correspondientes aza-borodipirrometenos **20a-c** se conseguirían usando diisopropiletilamina y eterato de trifluoruro de boro. Finalmente, después de desproteger el grupo amino de la piperazina, y a través de una reacción de amidación con **17**, se obtendría los compuestos finales **18a-c** (Esquema 3.3).



Esquema 3.3 Propuesta de síntesis de los compuestos **18a-c**

Existe una posible ruta directa para la síntesis del compuesto **18b**. En dicha ruta se puede utilizar el compuesto **18a**, y en presencia de un agente yodante como la *N*-iodosuccinimida, llevar a cabo una poliyodación de dicho compuesto (ec. 3.1). El uso de esta última ruta dependerá totalmente de la reactividad que tengan los bencenos fusionados al cuerpo del aza-borodipirrometeno.

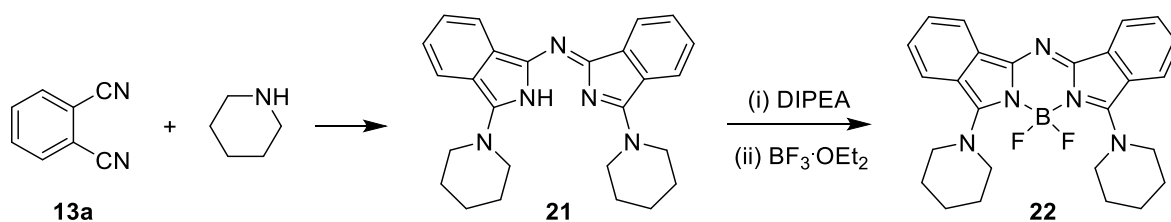


3.3 Resultados y Discusión

Enseguida, se detallan los resultados obtenidos en los diferentes enfoques utilizados para la síntesis de aza-borodipirrometenos para terapia fotodinámica, así como, la discusión de los mismos.

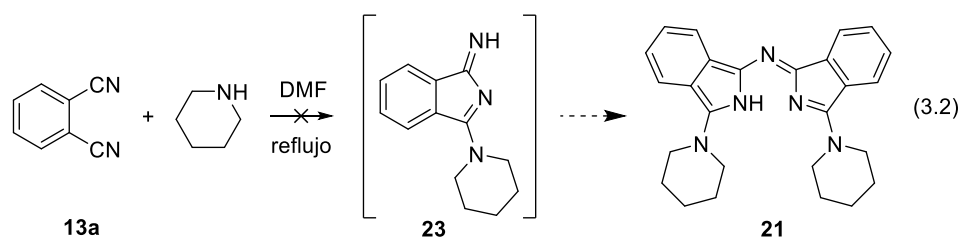
3.3.1 Síntesis de Aza-Borodipirrometenos para Terapia Fotodinámica

Con la idea de tener una reacción modelo, que nos ayudara a determinar las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de aza-borodipirrometenos sintetizados a partir de una amina secundaria como nucleófilo, se decidió usar inicialmente a la piperidina en lugar de la piperazina protegida para obtener el aza-dipirrometeno **21**. Así, también se podrían determinar las condiciones ideales para obtener **22** a partir de **21** (Esquema 3.4).

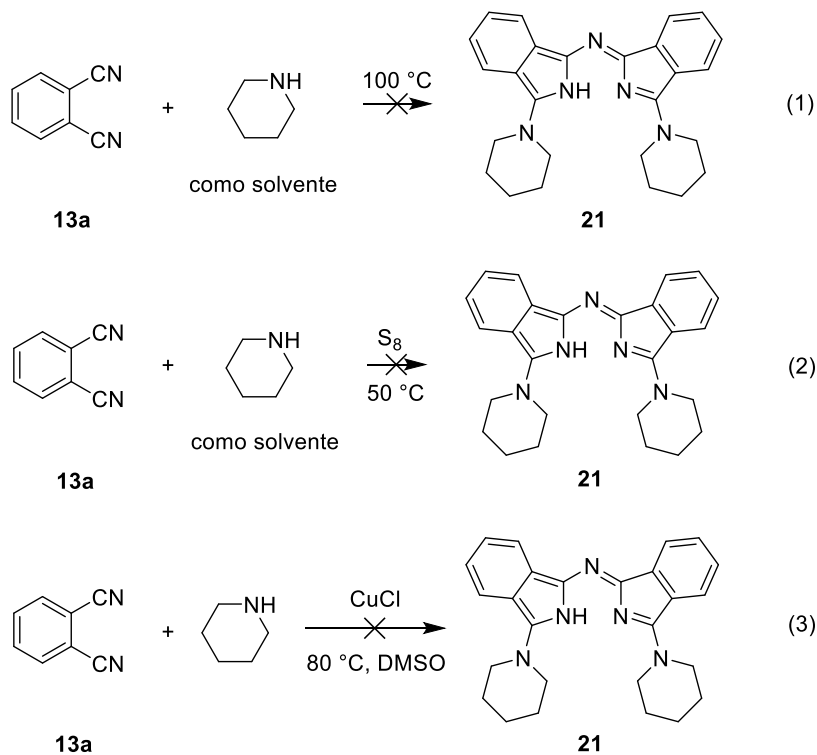


Esquema 3.4 Reacciones modelo para la síntesis de aza-BODIPYs con aminas secundarias

De esta manera podríamos utilizar un material de partida comercialmente disponible. Una vez determinadas las condiciones de reacción para la obtención de estos aza-BODIPYs comenzaríamos a usar la correspondiente piperazina para la síntesis de los compuestos planteados. Así, la idea inicial era utilizar la piperidina y **13a** en DMF a reflujo para obtener el aza-dipirrometeno **21**. Se esperaba que la piperidina atacara nucleofílicamente al carbono del grupo ciano del 1,2-dicianobenceno **13a**, para formar inicialmente al intermediario **23**. Este intermediario **23** debería reaccionar con otro equivalente de **23** para formar al aza-dipirrometeno **21**. Desafortunadamente, estas condiciones de reacción no dieron resultado aún llevando a cabo la reacción en un tubo de reacción sellado (ec. 3.2).



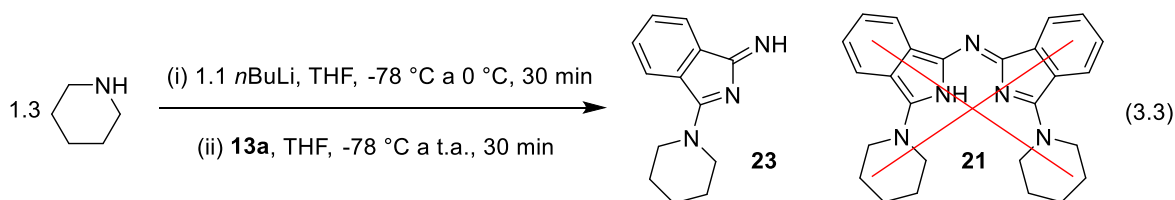
Enseguida, se probaron modificaciones para la síntesis del compuesto **21**.



Esquema 3.5 Algunas modificaciones en la síntesis de **21**

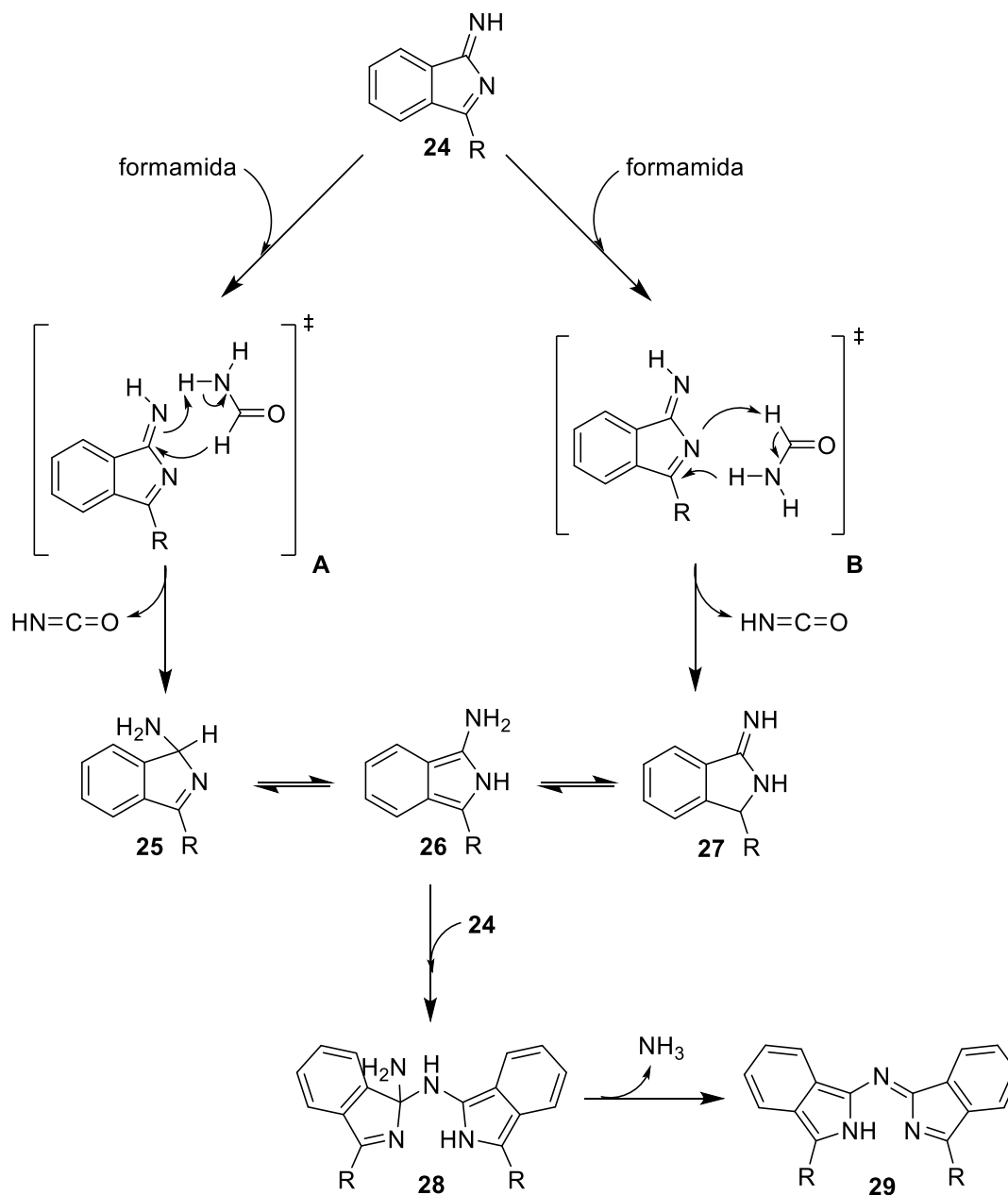
Algunas de estas modificaciones consistieron en usar a la piperidina como disolvente a 100 °C (Esquema 3.5, ec. 1), o usar azufre elemental³⁰ (Esquema 3.5, ec. 2), o CuCl³¹ (Esquema 3.5, ec. 3), como catalizadores de la reacción sin obtener resultados positivos.

A continuación, se decidió utilizar el *n*BuLi para abstraer el protón de la piperidina y generar el anión *in situ* y, posteriormente; agregar el dicianobenceno **13a**. Los primeros intentos usando esta metodología fueron infructuosos. Sin embargo, se logró encontrar las condiciones de reacción por las cuales se obtuvo al intermediario **23**. Para esto, fue necesario agregar 1.3 equivalentes de la piperidina y 1.1 equivalentes del *n*BuLi en THF a -78 °C, tras lo cual se dejó alcanzar los 0 °C y se agitó por 30 minutos. Tras enfriar la reacción a -78 °C, se agregó el dicianobenceno **13a** y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de 30 minutos se observó la presencia del intermediario **23**, pero no del producto **21** (ec. 3.3).



Previamente, Riede y colaboradores habían descrito la posible existencia de intermediarios similares en la síntesis de aza-borodipirrometenos con bencenos conjugados. Sin embargo, se menciona que dichos intermediarios fueron inestables por lo que no pudieron ser aislados (Esquema 3.2).²⁰ El mismo grupo de investigación describió como, a través de una reacción conocida como Leuckart-Wallach, se podría obtener el aza-dipirrometeno correspondiente. En este proceso, el intermediario isoindoilimina **24** es inicialmente reducido por la formamida para llegar a los compuestos **25** y **27**; a través de los estados de transición **A** o **B** respectivamente. Tanto **25** como **27** pueden tautomerizar para dar **26**, el cual reacciona con otro equivalente de **24** para generar **28**. Tras perder amoniaco, **28** finalmente produce el aza-dipirrometeno **29** (Esquema 3.6).

Cabe mencionar que, aunque el compuesto **23** mostró cierta estabilidad al estar expuesto al aire, con el transcurso del tiempo terminaba por descomponerse. Sin embargo, fue posible determinar el espectro de resonancia magnética nuclear de protón y su espectroscopía de masas. Esto se hizo utilizando el crudo de reacción, ya que **23** también descomponía en la columna cromatográfica.



Esquema 3.6 Mecanismo de reacción de Leuckart-Wallach para la obtención de aza-dipirrometenos descrito por Riede y colaboradores

El espectro de RMN de ^1H del intermediario **23** muestra un par de singuletes en 1.68 y 3.88 ppm, asignados a los protones a y b del fragmento de la piperidina. Así mismo, se observa un múltiplete de 7.32 a 7.42 ppm para los protones c, y un par de dobletes en 7.55 y 7.87 ppm para los protones d y e del benceno. Es necesario mencionar que la señal del cloroformo se encuentra referenciada en 7.24 ppm (Figura 3.8).

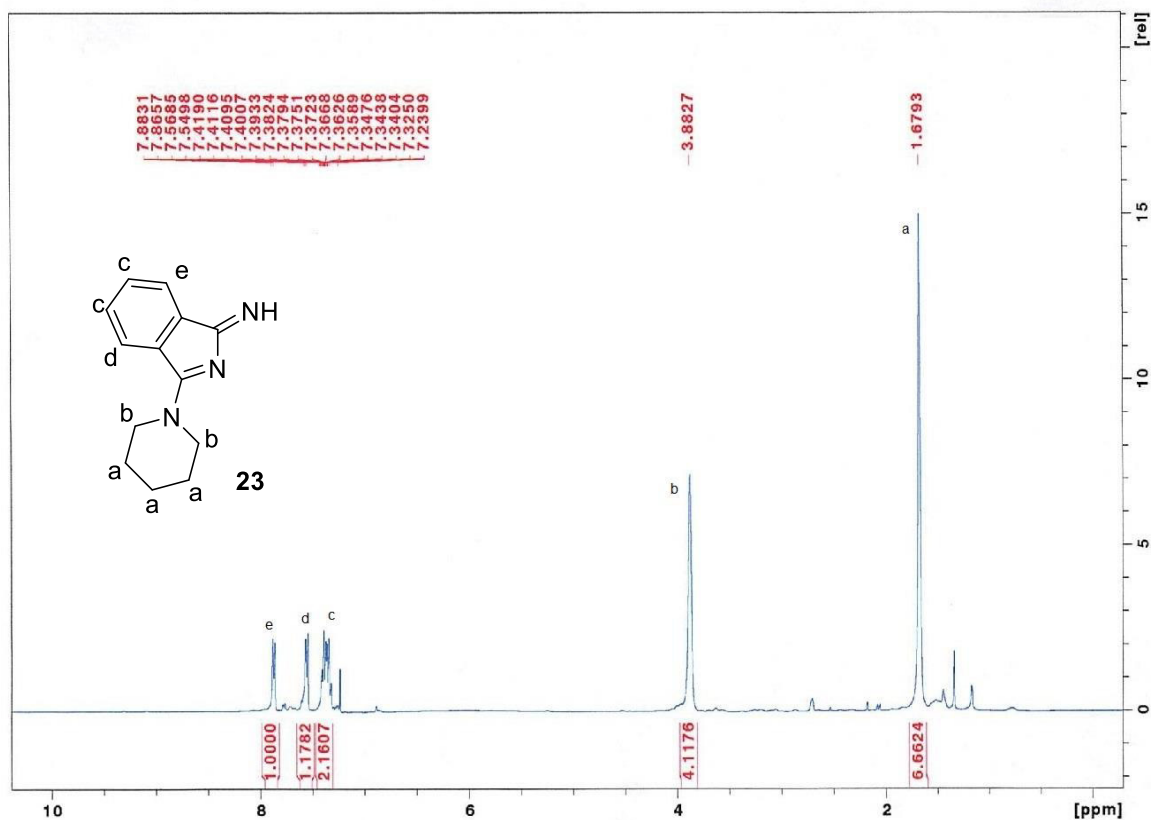


Figura 3.8 Espectro de RMN de ^1H del intermediario **23**

Adicionalmente, se observó que este compuesto cambiaba de coloración de verde a café, y de nuevo de café a verde en el transcurso de minutos a temperatura ambiente al dejarse en solución.

Estas observaciones pueden ser indicativo de la presencia de un equilibrio tautomérico entre los compuestos **23** y **30** (Figura 3.9). Es posible que la solución café sea el compuesto **30**, que es el producto de la adición de la piperidina al carbono de uno de los grupos ciano de **13a**; mientras que la solución verde podría ser el intermediario **23** esperado. Una manera de identificar uno u otro compuesto

sería a través de RMN de ^{13}C , dado que el desplazamiento teórico de uno de los carbonos debería ser diferente para cada compuesto (Figura 3.9). Sin embargo, no fue posible determinar el espectro de RMN de ^{13}C , ya que el equilibrio tautomérico era más rápido que el equipo de resonancia para determinar el espectro de ^{13}C . De hecho, es posible que el espectro de RMN de ^1H arriba mostrado sea el resultado de un promedio de ambas estructuras.

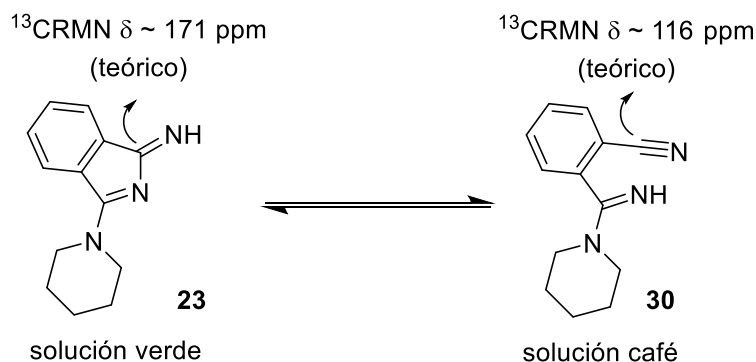
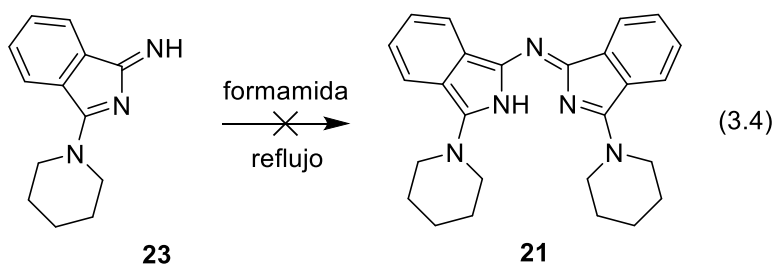


Figura 3.9 Tautómeros **23** y **30** y sus desplazamientos teóricos en RMN de ^{13}C

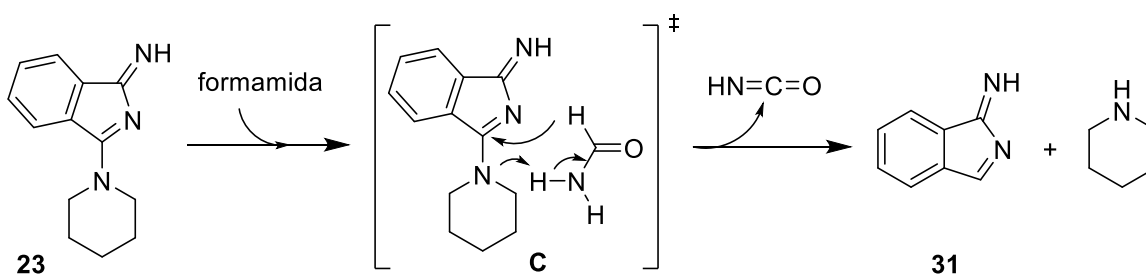
Desafortunadamente, al momento de llevar a cabo la reacción de Leuckart-Wallach para la obtención del compuesto **21** a partir de **23**, utilizando formamida como disolvente a reflujo, se observó la descomposición del material de partida (ec. 3.4). Por otro lado, al realizar la reacción a temperatura ambiente o incluso a $100\text{ }^\circ\text{C}$, no había reacción.



Una posible explicación para la descomposición del compuesto **23** es que, a diferencia de lo descrito en el Esquema 3.6 (en donde la formamida solo puede interactuar con los nitrógenos provenientes del dicianobenceno, para formar los estados de transición **A** y **B**); en nuestro caso la formamida también puede interactuar con el nitrógeno de la piperidina. De esta manera podría existir el estado

de transición **C**, el cual, tras la liberación de ácido isocianico; generaría a la piperidina y a la isoindolimina **31** (Esquema 3.7).

Cabe recalcar que, uno de los objetivos al usar a la piperidina (y posteriormente a piperazina) como nucleófilo para la formación de aza-borodipirrometenos con bencenos fusionados, era demostrar que no solo los nucleófilos provenientes de grupos arilos eran capaces de formar dichos compuestos. De esta manera, el uso de cualquier nucleófilo diferente a los previamente reportados sería novedoso por sí mismo.



Esquema 3.7 Posible explicación para la descomposición del compuesto **23**

Tomando en cuenta esta observación y los resultados hasta ese momento obtenidos, se decidió probar otro par de nucleófilos para los cuales se propuso sus respectivas reacciones modelo.

En la primera de estas, el nucleófilo sería generado desde el tiofeno, con el cual se pretendía llegar a **32** al agregar el dicianobenceno **13a**. Con el intermediario **32** se ensayaría la reacción con formamida para generar el correspondiente aza-dipirrometeno **33**, y con este se obtendría el aza-borodipirrometeno **34** (Figura 3.10).

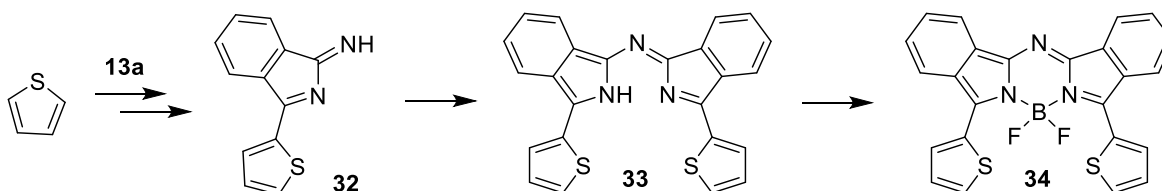


Figura 3.10 Reacción modelo usando al tiofeno

Las condiciones para la síntesis de **34** se aplicarían para obtener, a su vez, al compuesto **35**. En este caso, el nucleófilo sería generado a partir del 2,5-dibromotiofeno, ya sea a través de un organolitado o de un organomagnesiano.³²

La presencia de los bromos en los sustituyentes tiofeno de **35** servirían para llevar a cabo la aminación de esas posiciones, usando las condiciones descritas por Page y colaboradores.³³ Con el compuesto **36** sería posible hacer la reacción de amidación con el derivado de la triazina **17** y, así; obtener el fotosensitizador **37** que podría servir para terapia fotodinámica (Figura 3.11).

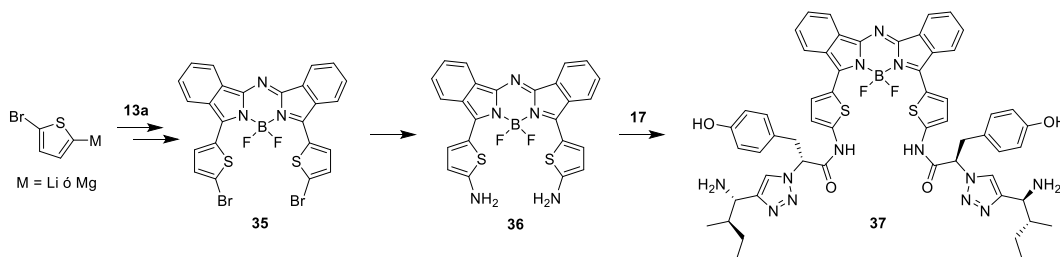


Figura 3.11 Posible ruta sintética para obtener a **37**

En la segunda reacción modelo se usaría a la *N,N'*-dimetilpropargilamina, que en conjunto con bromuro de etilmagnesio, generaría al nucleófilo correspondiente³⁴ para obtener a **38**. Con el intermediario **38** se podría generar a **39**, y finalmente a **40** (Figura 3.12).

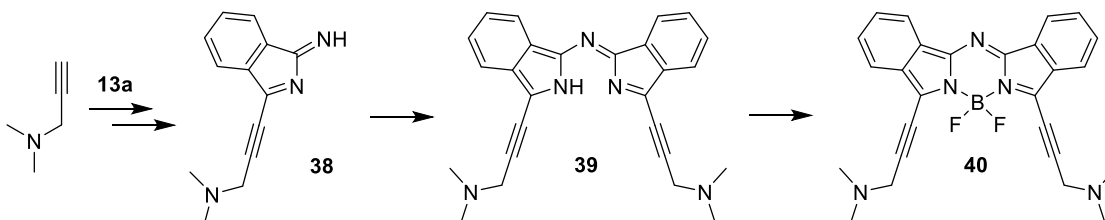


Figura 3.12 Reacción modelo usando a la *N,N'*-dimetilpropargilamina

Así, al tener las condiciones para obtener a **40**, se emplearían para la síntesis de **43**. En este caso, se partiría de la 4-pentinilamina protegida para sintetizar a **42** a través del intermediario **41**. Tras la desprotección del grupo amino, se podría llevar a cabo la amidación con **17** para obtener a **43**, y probarlo en terapia fotodinámica. (Figura 3.13).

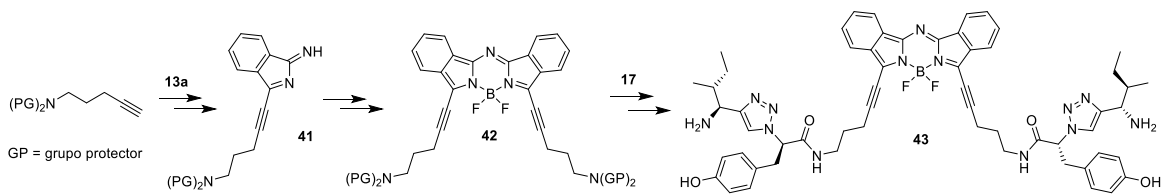
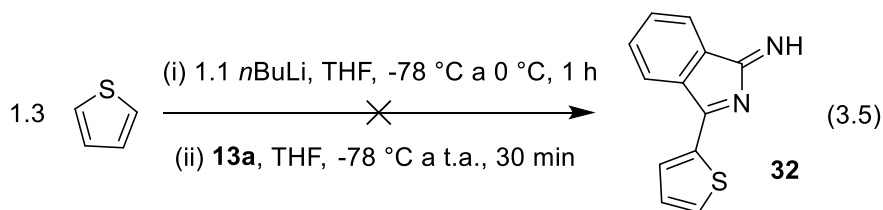
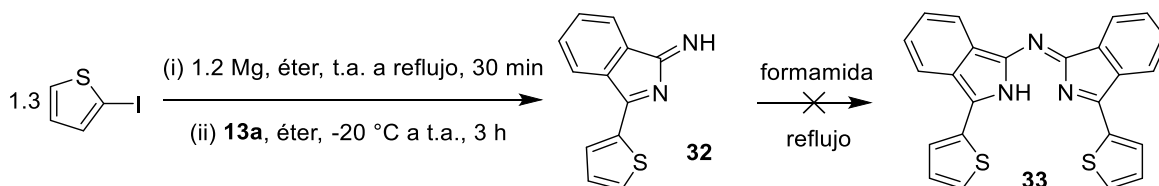


Figura 3.13 Posible ruta sintética para obtener a **43**

De esta manera, se usó al tiofeno y al *n*BuLi como base para generar el nucleófilo³⁵ y, al agregar **13a** obtener el intermediario **32**. Desafortunadamente, a pesar de probar diversas condiciones en la reacción, ninguna de ellas fue efectiva en la generación del compuesto **32** (ec. 3.5).

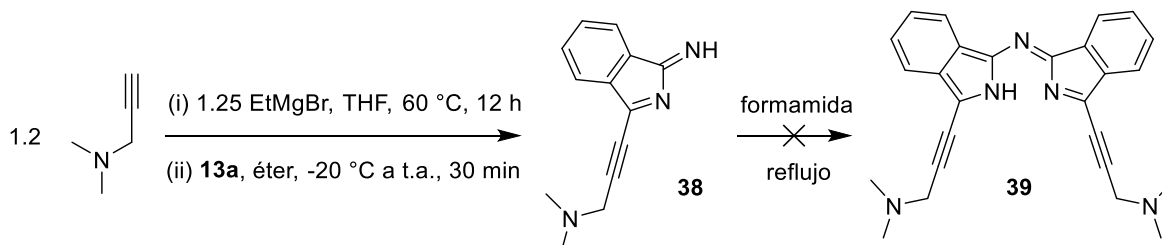


Al mismo tiempo, se decidió evaluar el uso del 2-yodotiofeno para generar el correspondiente Grignard en presencia de magnesio; tras la generación del correspondiente organomagnesiano, se agregó el dicianobenceno **13a**. Después de 3 horas adicionales, se observó por cromatografía de capa fina la formación del posible producto **32**. Sin embargo, este compuesto resultó ser altamente inestable, por lo que no fue posible su caracterización. A pesar de su inestabilidad, se decidió realizar la reacción de **32** en formamida a reflujo, pero; bajo estas condiciones el posible intermediario terminaba por descomponerse (Esquema 3.8).



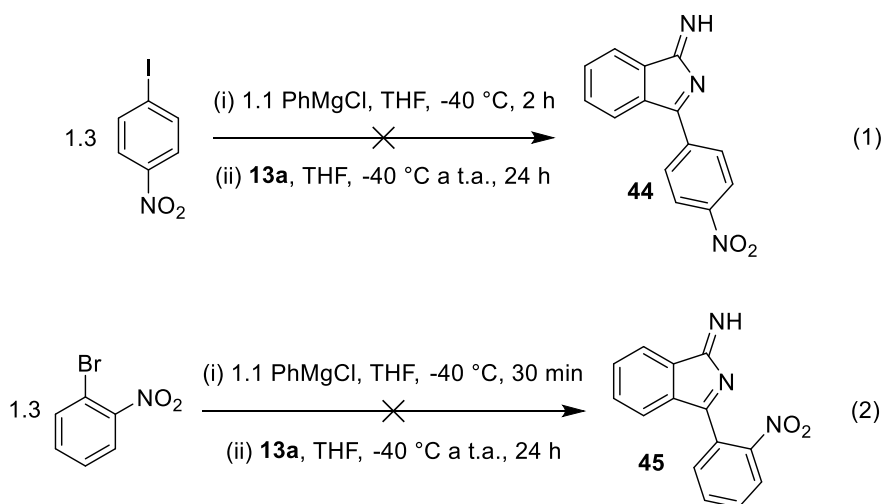
Esquema 3.8 Intento de síntesis del aza-dipirrometeno **33**

De manera similar, con el nucleófilo formado con la *N,N'*-dimetilpropargilamina se observó la formación del posible intermediario **38**, el cual, al ser sometido a la reacción de Leuckart-Wallach se descompuso (Esquema 3.9).



Esquema 3.9 Intento de síntesis del aza-dipirrometeno **39**

Finalmente, se decidió evaluar el uso de nitrobenenos y, a través de reacciones de intercambio metal-halógeno, generar el correspondiente nucleófilo.³⁶ Si se lograban obtener los intermediarios **44** o **45** y, subsecuentemente los correspondientes aza-borodipirrometenos; se pretendía reducir los grupos nitro de los benenos y llevar a cabo la reacción de amidación con **17** y obtener compuestos que pudieran usarse en PDT. Desafortunadamente, a pesar de que fue posible generar el correspondiente organomagnesiano de los nitrobenenos, no se logró obtener alguno de los intermediarios **44** o **45** (Esquema 3.10).



Esquema 3.10 Uso de nitrobenenos para la síntesis de **44** y **45**

Ante la imposibilidad de poder sintetizar alguno de los aza-borodipirrometenos propuestos, se decidió cambiar el compuesto a obtener e intentar la síntesis de borodipirrometenos que pudieran presentar propiedades para la terapia fotodinámica.

3.3.2 Síntesis de Borodipirrometenos para Terapia Fotodinámica

En este caso, se pretendió sintetizar el borodipirrometeno **49** a partir del pirrol **46** y el cloruro de benzoilo **47** a través del dipirrometeno **48**. El BODIPY **49** tendría 4 grupos nitro libres que podrían ser reducidos a los correspondientes grupos amino en **50**.

Así, los grupos amino de los bencenos adyacentes al nitrógeno del pirrol podrían sustituir a los flúor del boro formando un par de nuevos enlaces N-B en **51**. Es bien sabido que la sustitución de los átomos de flúor en el boro incrementa la longitud de onda de absorción de los BODIPYs.³⁷ Por otro lado, los grupos amino del benceno de la posición *meso* quedan libres para llevar a cabo la reacción de amidación con el compuesto **17** y, así, obtener el BODIPY **52** (Figura 3.14).

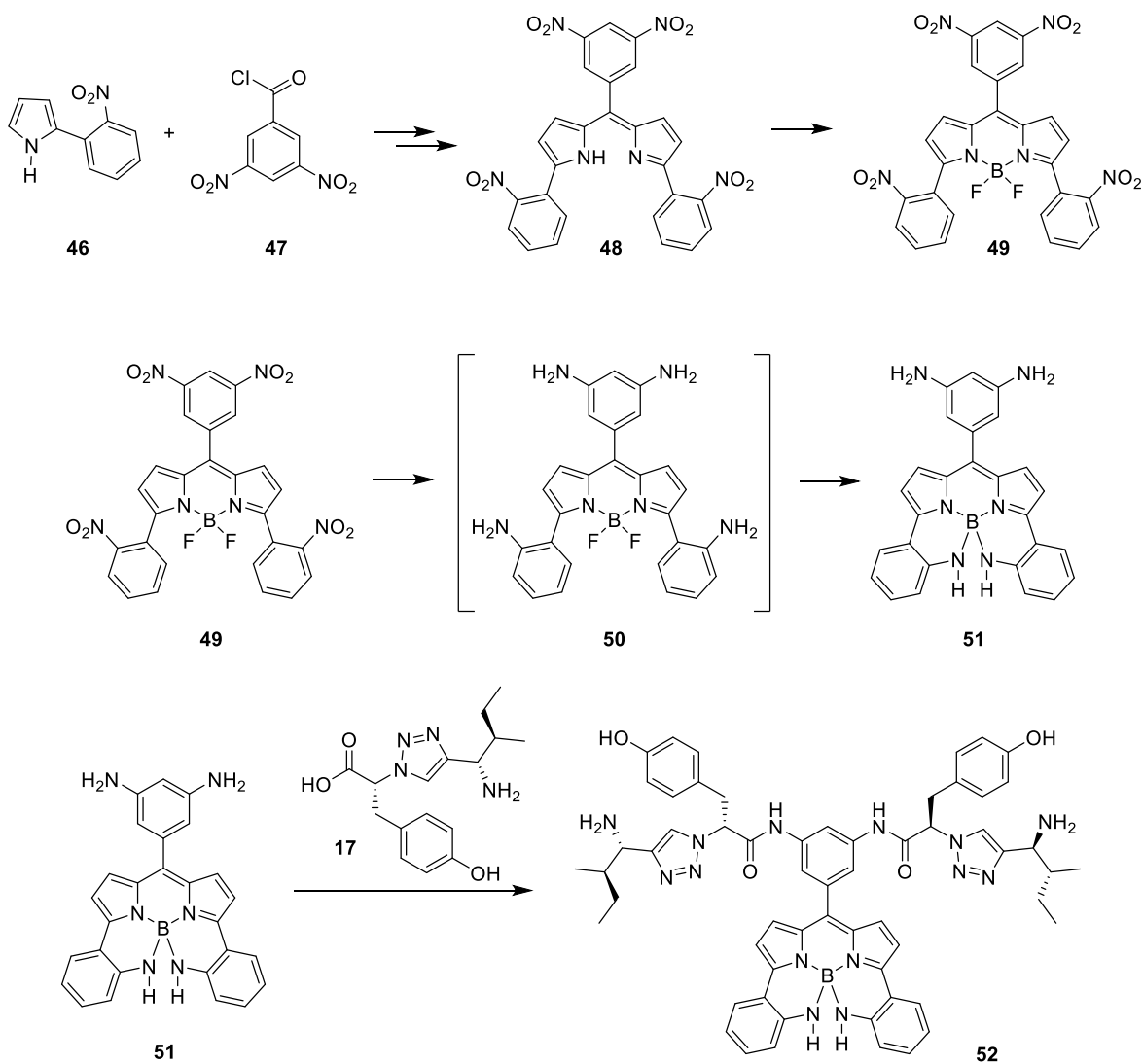
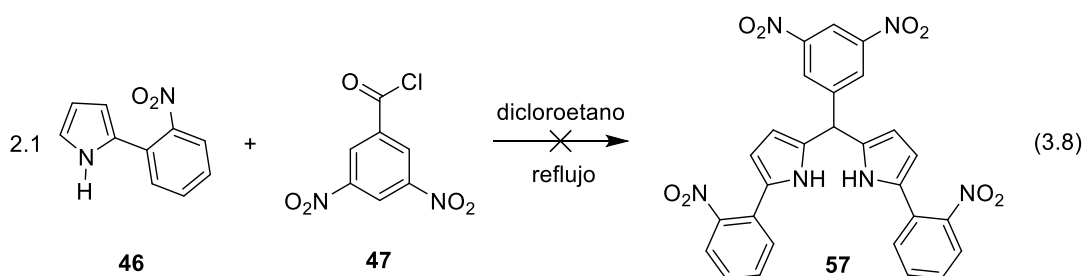


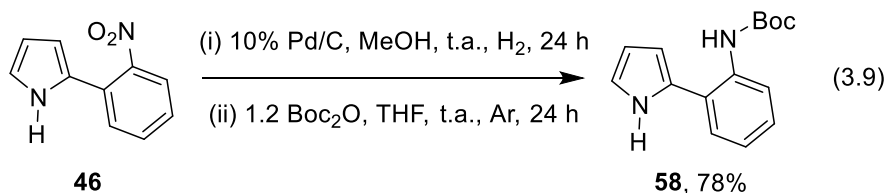
Figura 3.14 Propuesta de síntesis del borodipirrometeno **52** para su uso en terapia fotodinámica

Para poder comenzar con este proyecto fue necesario sintetizar en su totalidad el 2-(2-nitrofenil)pirrol **46**. Así, tras la protección del pirrol con di-*tert*-

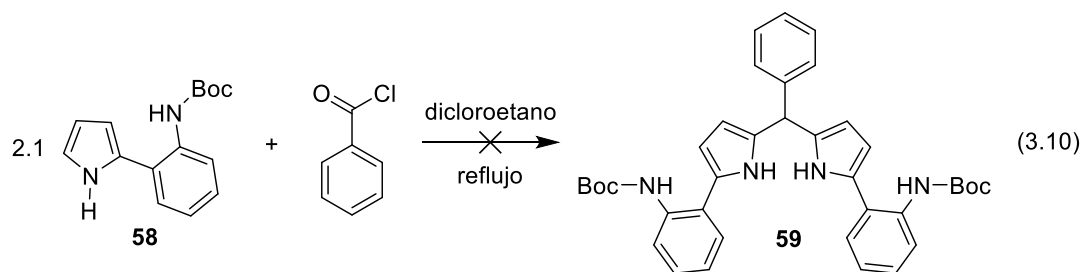
reactividad por parte del pirrol **46**, debida a la presencia de un grupo electroattractor en la posición 2 del pirrol.



En un intento final por incrementar la reactividad del pirrol **46**, se decidió reducir el grupo nitro al correspondiente grupo amino. Sin embargo; al tener un grupo electrodonador en la posición 2, el pirrol se volvería inestable. Para evitar su descomposición se protegió con di-*tert*-butildicarbonato, generándose al pirrol **58** en buen rendimiento (ec. 3.9).



Para estudiar la reactividad del compuesto **58**, se intentó la condensación con el cloruro de benzoilo sin ningún sustituyente. De esta manera se podría obtener la dipirrina **59**. No obstante, no hubo reacción con las condiciones descritas en la ec. 3.10.



En este punto el tiempo destinado para esta estancia terminó, sin poder llevar a cabo más optimizaciones para la obtención de algún compuesto que pudiera ser usado en terapia fotodinámica.

3.4 Conclusiones y Perspectivas del Capítulo

En el caso de los aza-borodipirrometenos con bencenos fusionados, sería posible concluir que estos solo pueden ser sintetizados usando arilmagnesianos, con sustituyentes que no puedan interferir con la formamida en el proceso de Leuckart-Wallach.

Si bien, uno de los objetivos al usar estos compuestos era el de innovar en su síntesis, y presentar aza-borodipirrometenos novedosos por si mismos; el otro objetivo era tener aza-BODIPYs con longitudes de onda de absorción dentro de la ventana terapéutica. Sin embargo, los aza-borodipirrometenos con bencenos fusionados no son los únicos que pueden absorber en esta región. De hecho, existen metodologías para favorecer la absorción en longitudes de onda cercanas al rojo. Por ejemplo, en 2005, Carreira y Zhao reportaron la síntesis del aza-BODIPY conformacionalmente restringido **60**.⁴¹ Este compuesto presentaba una longitud de onda de absorción de 740 nm. En comparación con su simil estructural **61** (que tiene una longitud de onda de absorción en 688 nm), el compuesto **60** presenta un desplazamiento batocrómico de 52 nm; y esto es por el solo hecho de restringir la rotación de los sustituyentes de anisol (Figura 3.15).

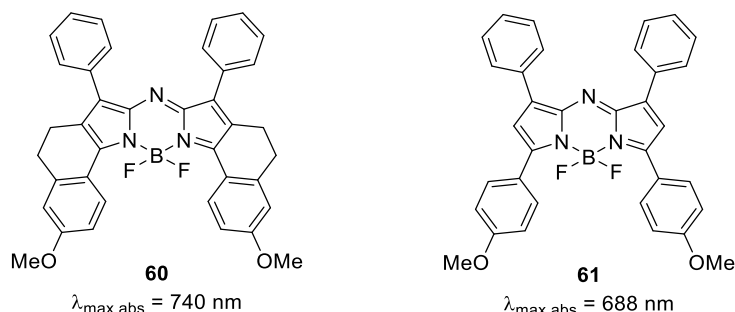
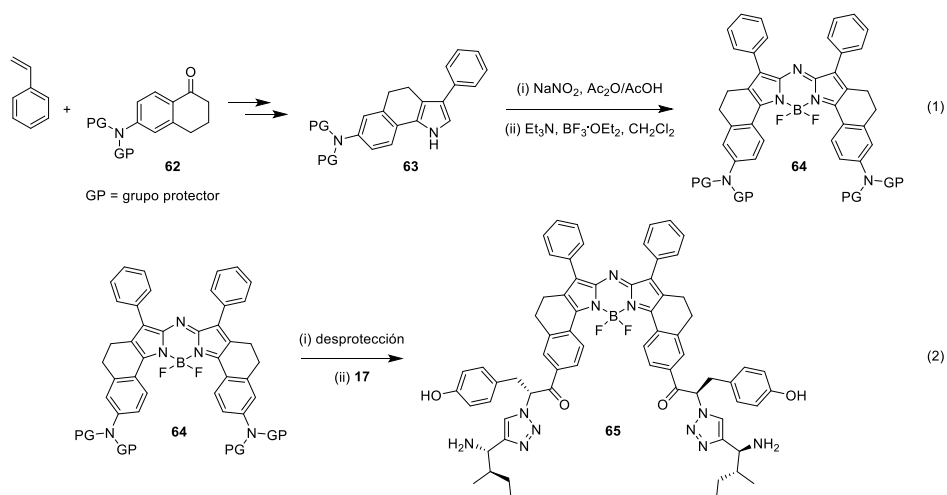


Figura 3.15 Aza-borodipirrometeno restringido **60** reportado por Carreira y Zhao

Con la metodología desarrollada por los propios Carreira y Zhao,⁴² podría ser posible la síntesis del pirrol **63** a partir del estireno y del derivado de la tetralona **62**. Con la misma metodología, se podría generar al aza-borodipirrometeno **64**. Tras la desprotección del grupo amino en **64** y la posterior reacción de amidación, se

obtendría al compuesto **65** que podría ser susceptible de uso en terapia fotodinámica (Esquema 3.12).



Esquema 3.12 Posible ruta sintética del aza-borodipirrometeno **65**

También es posible la síntesis del aza-borodipirrometeno **68**, que es similar a **65**. En este caso, se partiría de la 4-nitrochalcona **66** y, con la ruta sintética típica para obtención de aza-BODIPYs simétricos, se obtendría a **67**. La reducción de los grupos nitro a aminas y su subsecuente amidación, arrojaría a **68** como se indica en Figura 3.16.

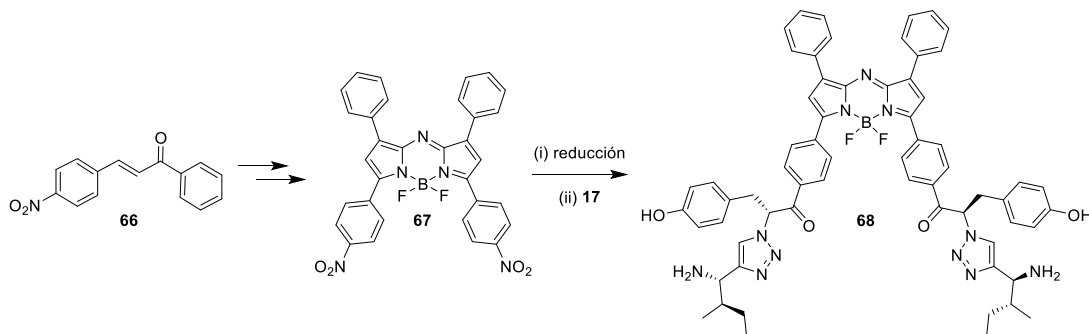


Figura 3.16 Posible ruta sintética del aza-borodipirrometeno **68**

Un enfoque similar al descrito arriba fue usado por el propio Burgess y colaboradores en la síntesis del aza-borodipirrometeno **70**. Este compuesto presenta un par de fragmentos que, aunque son diferentes al derivado de la triazina **17**, también pueden ser reconocidos por el receptor TrkC. De hecho, el compuesto **70**

efectivamente fue reconocido e internalizado por las células con melanoma, en los experimentos realizados tanto *in vitro* como *in vivo*. (Figura 3.17).⁴³

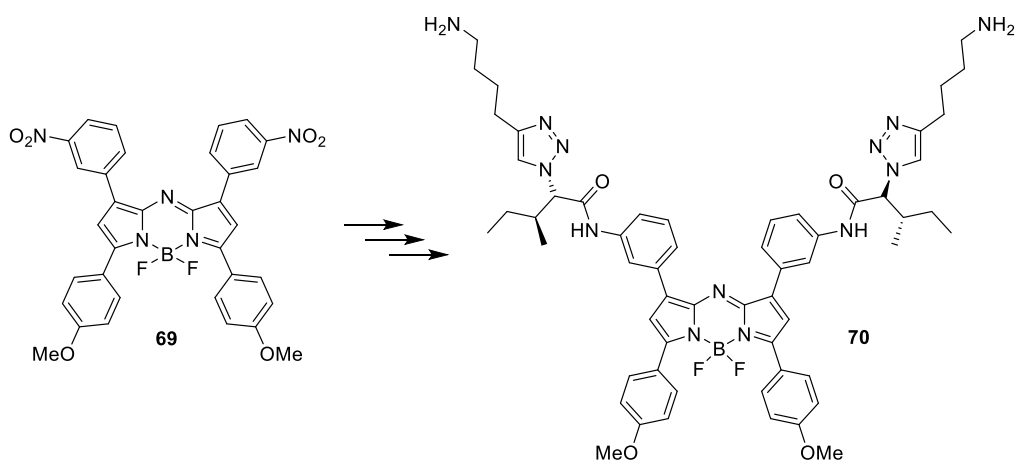


Figura 3.17 Aza-borodipirrometeno **70** usado en la detección de células con melanoma

En dicho artículo no se mencionaron resultados sobre terapia fotodinámica en sí, por lo que la síntesis de fotosensitizadores derivados del aza-borodipirrometeno y su prueba en PDT podrían ser aún novedosos.

Por otro lado, el uso en terapia fotodinámica de borodipirrometenos sustituidos con el fragmento **17**, quedó demostrado poco tiempo después por el mismo grupo de investigación. El derivado **71** generó una remisión total de los tumores de cáncer de mama en un 71% de los ratones administrados (Figura 3.18).⁴⁴

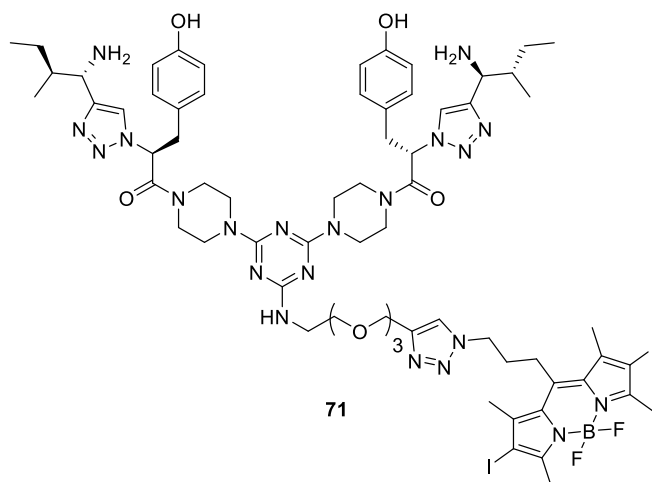


Figura 3.18 Borodipirrometeno **71** evaluado en terapia fotodinámica contra el cáncer de mama

Es posible plantear una ruta sintética para la obtención de un fotosensitizador utilizando el 3,5-dimetil-8-metiltioborodipirrometeno **72** y con el conocimiento desarrollado en nuestro grupo de investigación. A través de un acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl con el ácido 3,5-dibromofenilborónico, se podría generar a **73**. Con dicho derivado, y usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el ácido 3-nitrofenilborónico, se sintetizaría a **74**. La yodación de las posiciones 2 y 6 del núcleo del BODIPY estarían pensadas en incrementar la generación del oxígeno singulete. El compuesto yodado **75**, sería sometido a una condensación de Knoevenagel para extender la conjugación y, por ende; incrementar la longitud de onda de absorción del producto.⁴⁵ La reducción de los grupos nitro en **76** y su posterior amidación con el derivado **17** generarían al compuesto **77** (Figura 3.19).

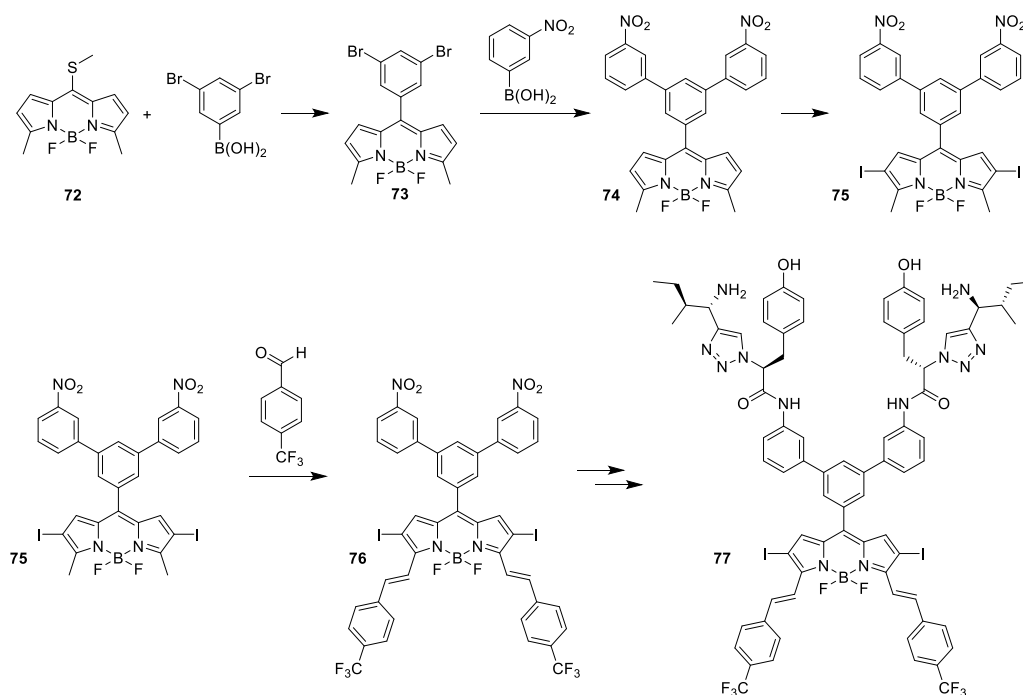


Figura 3.19 Posible ruta sintética del derivado **77** a partir del 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **72**

Con la ruta propuesta, se evitaría la síntesis de borodipirrometenos a partir de pirroles electrodeficientes, ya que estos complican la obtención de los correspondientes productos; como sucedió en los intentos por generar al compuesto **49**.

De esta manera, sigue siendo necesario e importante la síntesis de los fotosensitizadores derivados tanto del aza-borodipirrometeno como del borodipirrometeno. Esto debido a que solo la innovación constante en el diseño de estos compuestos puede mejorar la efectividad y viabilidad de su uso en terapia fotodinámica.

3.5 Sección Experimental del Capítulo

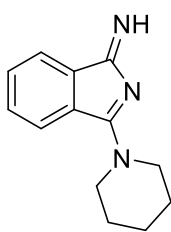
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H fueron realizados en un equipo Bruker Ascend Avenge III HD de 400 MHz, usando cloroformo deuterado referenciado a 7.24 ppm. Los datos se reportan de la siguiente forma: desplazamiento químico (δ) en partes por millón (ppm), sus multiplicidades como s (singulete), d (doblete) y m (multiplete); y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) fueron determinados en un equipo Thermo Scientific usando la técnica de ionización por electroespray (ESI).

Los diferentes derivados del pirrol sintetizados como: **46**,⁴⁰ **53**,³⁸ **54**,³⁹ **55**,⁴⁰ **56**⁴⁰ y **58**,⁴⁰ fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos especificados en la respectiva literatura; y sus datos espectroscópicos corresponden a los reportados.

3.5.1 Procedimiento para la Preparación del Intermediario 23

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas seco, equipado con un agitador magnético, fue cargado con THF seco (20 mL) y la piperidina (128.5 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.), bajo argón. La mezcla fue enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y una solución de *n*BuLi (1.7 M en hexanos, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) fue agregada. La solución se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 minutos y después se calentó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agitó durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla fue enfriada nuevamente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y una solución del 1,2-

dicianobenceno **13a** (130.7 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de THF seco (preparada en un matraz redondo seco bajo argón) fue canulada lentamente. La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 30 minutos, tras lo cual se agregó 10 mL de una solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL), y la fase orgánica combinada fue lavada con solución saturada de NaCl (1 x 10 mL) y evaporada bajo presión reducida. El crudo de la reacción no es estable en la columna cromatográfica, por lo que el espectro de RMN de ¹H y la espectrometría de masas fue determinada con el mismo.



Intermediario 23: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 1.68 (s, 6H). EMBR (ESI+) *m/z* calculada para C₁₃H₁₆N₃ [M+H]⁺ 214.1266, encontrada 214.1017.

3.6 Referencias del Capítulo

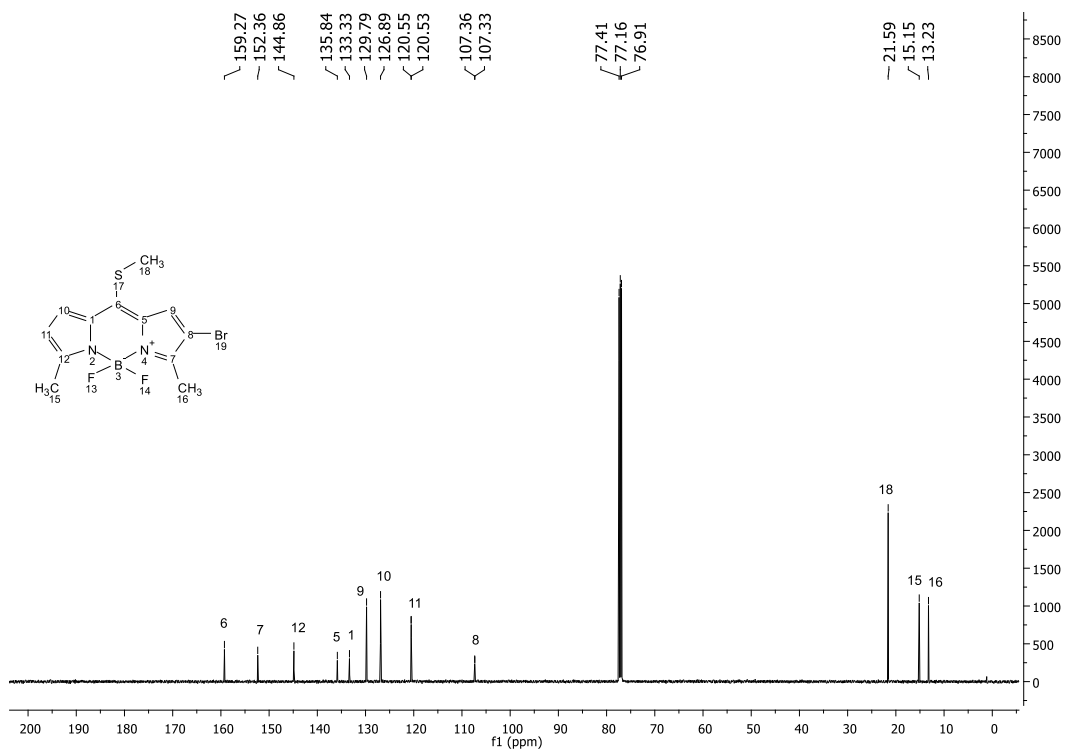
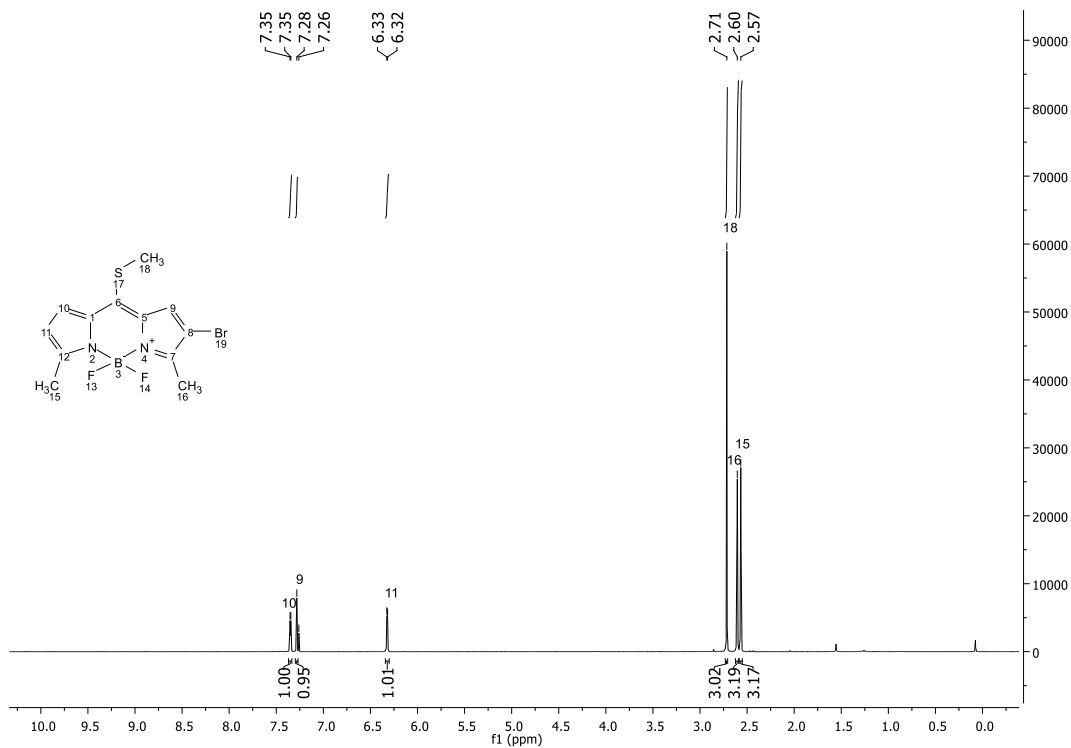
- (1) Awuah, S. G.; You, Y. *RSC Adv.* **2012**, *2* (30), 11169–11183.
- (2) Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K. A.; Foster, T. H.; Girotti, A. W.; Gollnick, S. O.; Hahn, S. M.; Hamblin, M. R.; Juzeniene, A.; Kessel, D.; Korbelik, M.; Moan, J.; Mroz, P.; Nowis, D.; Piette, J.; Wilson, B. C.; Golab, J. *CA Cancer J. Clin.* **2011**, *61* (4), 250–281.
- (3) Juarranz, Á.; Jaén, P.; Sanz-Rodríguez, F.; Cuevas, J.; González, S. *Clin. Transl. Oncol.* **2008**, *10* (3), 148–154.
- (4) Lipson, R. L.; Baldes, E. J.; Gray, M. J. *Cancer* **1967**, *20* (12), 2255–2257.
- (5) Kelly, J. F.; Snell, M. E.; Berenbaum, M. C. *Br. J. Cancer* **1975**, *31* (2), 237–244.
- (6) Castano, A. P.; Demidova, T. N.; Hamblin, M. R. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2004**, *1* (4), 279–293.

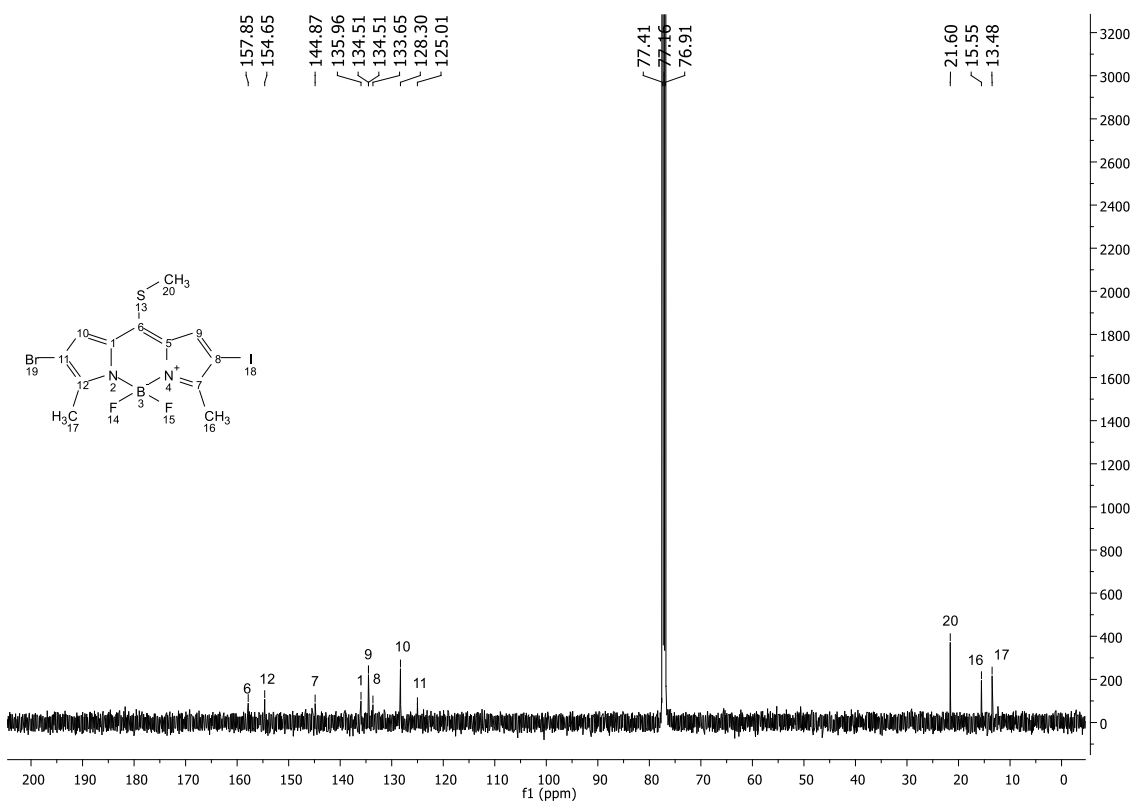
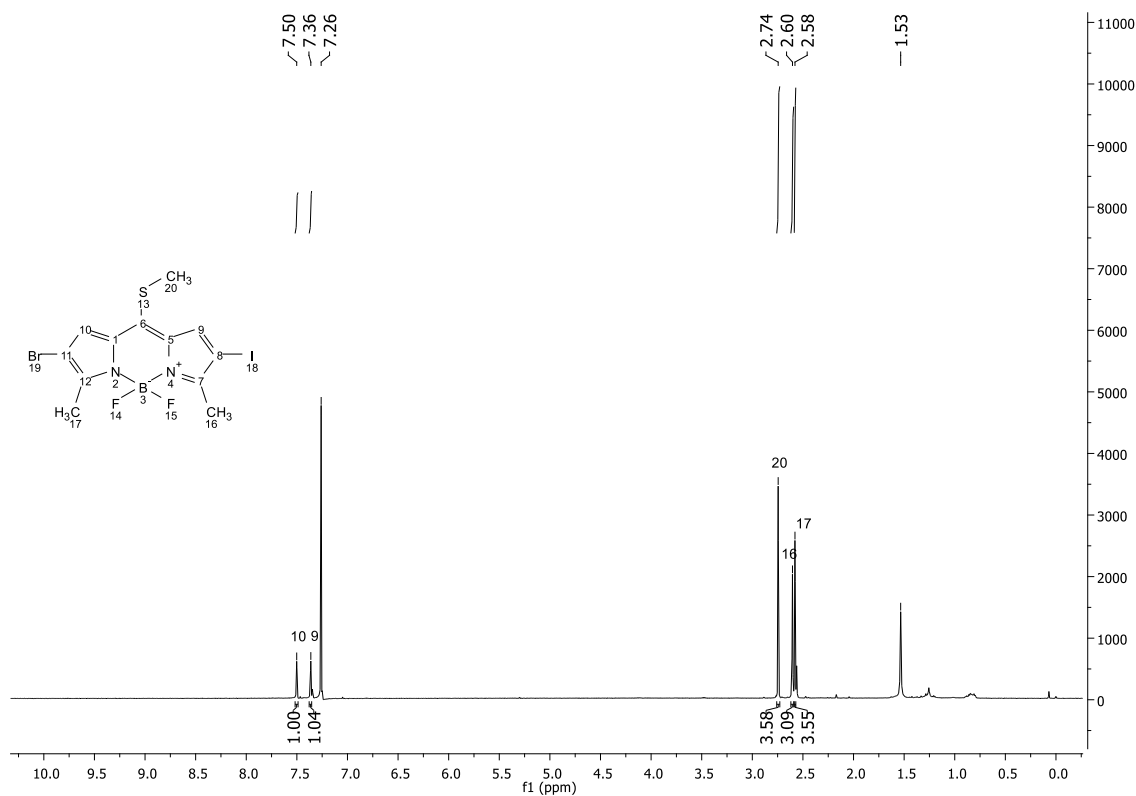
- (7) Lorenz, K. J.; Maier, H. *HNO* **2008**, *56* (4), 402–409.
- (8) Group, V. in P. T. S. *Am. J. Ophthalmol.* **2001**, *131* (5), 541–560.
- (9) Jeffes, E. W. B. *J. Dermatolog. Treat.* **2002**, *13* (1), S19–S23.
- (10) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (35), 12162–12163.
- (11) Ucuncu, M.; Karakus, E.; Demirci, E. K.; Sayar, M.; Dartar, S.; Emrullahoglu, M. *Org. Lett.* **2017**, *19* (10), 2522–2525.
- (12) Killoran, J.; Allen, L.; Gallagher, J. F.; Gallagher, W. M.; O’Shea, D. F. *Chem. Commun.* **2002**, *0* (17), 1862–1863.
- (13) Byrne, A. T.; O’Connor, A. E.; Hall, M.; Murtagh, J.; O’Neill, K.; Curran, K. M.; Mongrain, K.; Rousseau, J. A.; Lecomte, R.; McGee, S.; Callanan, J. J.; O’Shea, D. F.; Gallagher, W. M. *Br. J. Cancer* **2009**, *101* (9), 1565–1573.
- (14) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (1), 77–88.
- (15) Nolting, D. D.; Gore, J. C.; Pham, W. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8* (4), 521–534.
- (16) Zhou, Z.; Song, J.; Nie, L.; Chen, X. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (23), 6597–6626.
- (17) Kuimova, M. K.; Yahioglu, G.; Ogilby, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (1), 332–340.
- (18) Gorman, A.; Killoran, J.; O’Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W. M.; O’Shea, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (34), 10619–10631.
- (19) Hall, M. J.; McDonnell, S. O.; Killoran, J.; O’Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (14), 5571–5578.
- (20) Gresser, R.; Hummert, M.; Hartmann, H.; Leo, K.; Riede, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (10), 2939–2947.
- (21) Ko, E.; Kamkaew, A.; Burgess, K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3* (12), 1008–1012.

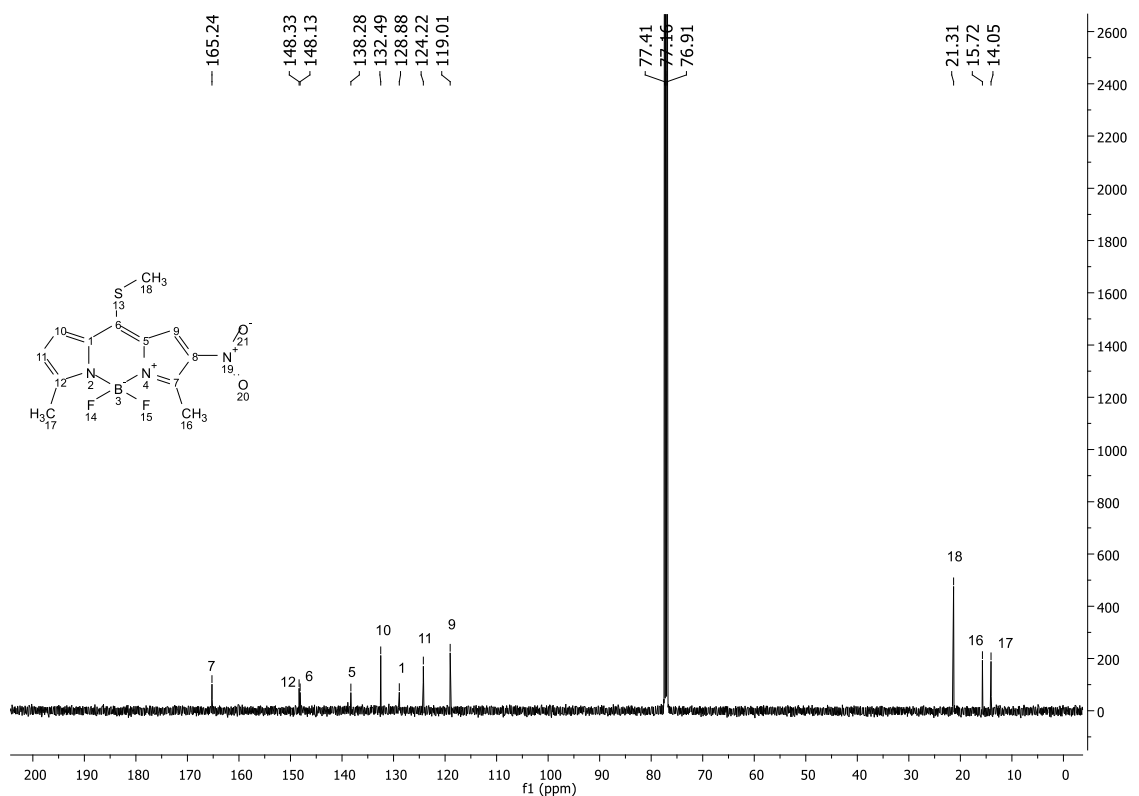
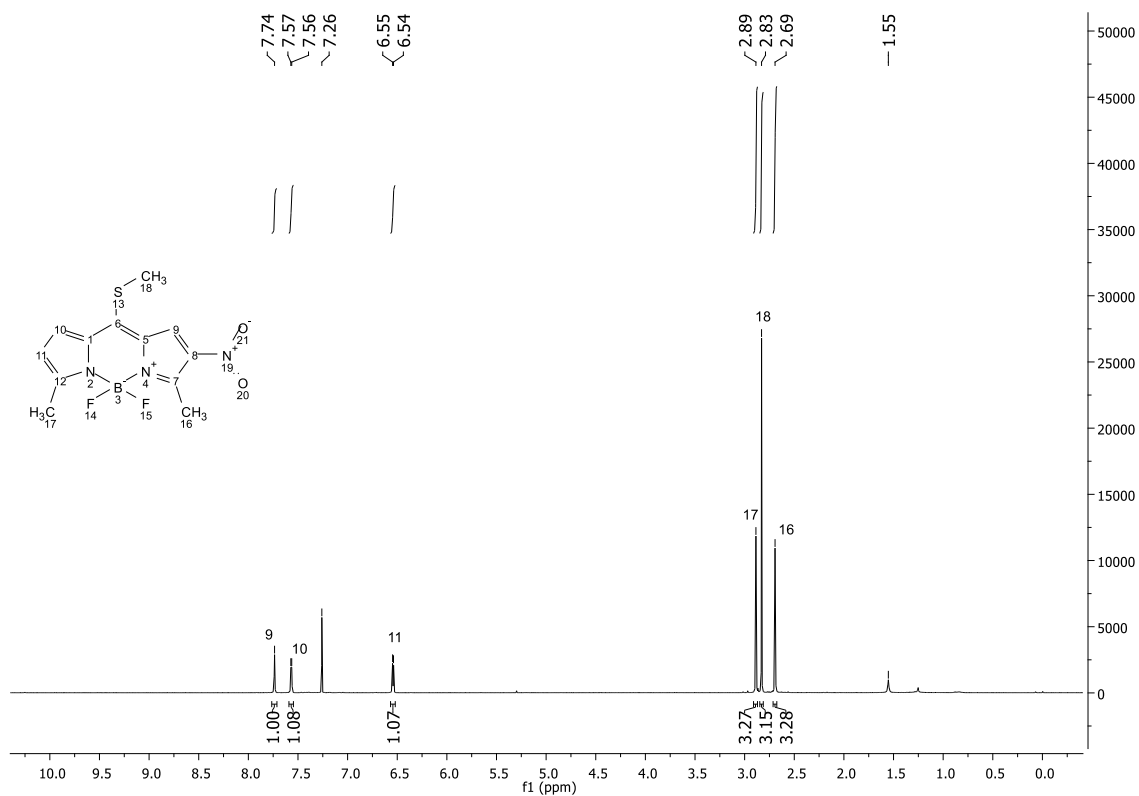
- (22) Yamashiro, D. J.; Liu, X.-G.; Lee, C. P.; Nakagawara, A.; Ikegaki, N.; Mcgregor, L. M.; Baylin, S. B.; Brodeur, G. M. *Eur. J. Cancer* **1997**, *33* (12), 2054–2057.
- (23) McGregor, L. M.; McCune, B. K.; Graff, J. R.; McDowell, P. R.; Romans, K. E.; Yancopoulos, G. D.; Ball, D. W.; Baylin, S. B.; Nelkin, B. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96* (8), 4540–4545.
- (24) Jin, W.; Kim, G. M.; Kim, M. S.; Lim, M. H.; Yun, C.; Jeong, J.; Nam, J.-S.; Kim, S.-J. *Carcinogenesis* **2010**, *31* (11), 1939–1947.
- (25) Xu, X.; Tahan, S. R.; Pasha, T. L.; Zhang, P. J. *J. Cutan. Pathol.* **2003**, *30* (5), 318–322.
- (26) Donyagina, V. F.; Shimizu, S.; Kobayashi, N.; Lukyanets, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (42), 6152–6154.
- (27) Lu, H.; Shimizu, S.; Mack, J.; Shen, Z.; Kobayashi, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6* (4), 1026–1037.
- (28) Adarsh, N.; Avirah, R. R.; Ramaiah, D. *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5720–5723.
- (29) Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Duran-Sampedro, G.; Prieto, J. B.; Lopez, T. A.; Massad, W. A.; Montejano, H. A.; García, N. A.; Arbeloa, I. L. *Tetrahedron* **2012**, *68* (4), 1153–1162.
- (30) Sato, R.; Endoh, H.; Abe, A.; Yamaichi, S.; Goto, T.; Saito, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63* (4), 1160–1167.
- (31) Rousselet, G.; Capdeville, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (40), 6395–6398.
- (32) Ponomarenko, S. A.; Rasulova, N. N.; Luponosov, Y. N.; Surin, N. M.; Buzin, M. I.; Leshchiner, I.; Peregudova, S. M.; Muzafarov, A. M. *Macromolecules* **2012**, *45* (4), 2014–2024.
- (33) Ji, P.; Atherton, J. H.; Page, M. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (17), 7471–7478.
- (34) Poirel, A.; Retailleau, P.; Nicola, A. De; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (5), 1252–1257.

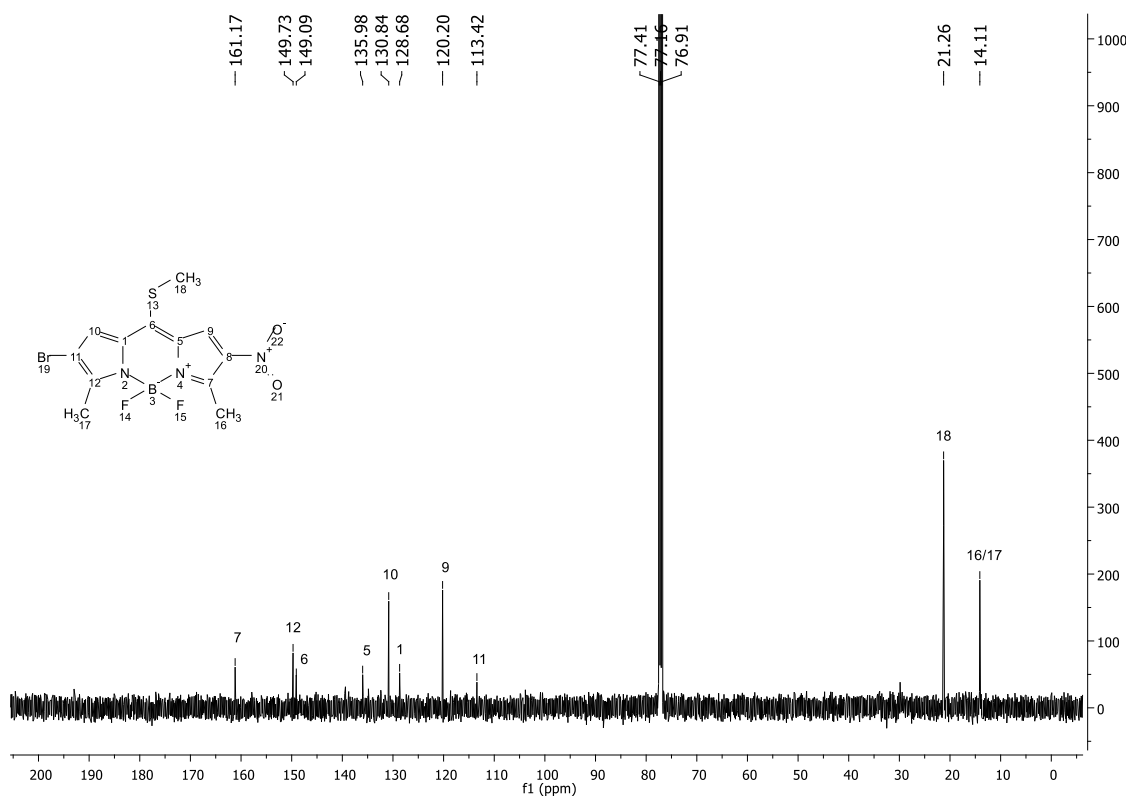
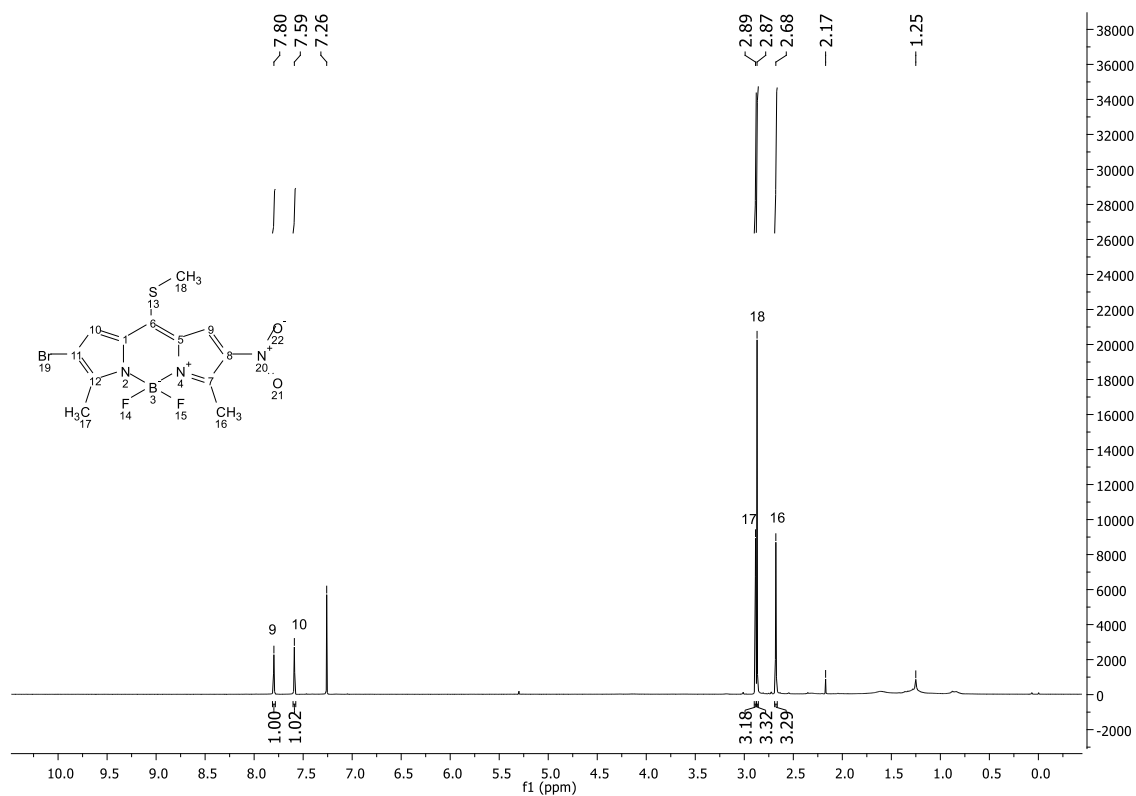
- (35) Cebeci, F. C.; Geyik, H.; Sezer, E.; Sarac, A. S. *J. Electroanal. Chem.* **2007**, *610* (2), 113–121.
- (36) Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (9), 1610–1611.
- (37) Lu, H.; Mack, J.; Yang, Y.; Shen, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (13), 4778–4823.
- (38) Salman, H.; Abraham, Y.; Tal, S.; Meltzman, S.; Kapon, M.; Tessler, N.; Speiser, S.; Eichen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (11), 2207–2212.
- (39) Hong, X.; Mellah, M.; Bordier, F.; Guillot, R.; Schulz, E. *ChemCatChem* **2012**, *4* (8), 1115–1121.
- (40) Aleskovic, M.; Basaric, N.; Mlinaric-Majerski, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48* (6), 1329–1335.
- (41) Zhao, W.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (11), 1677–1679.
- (42) Zhao, W.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (27), 7254–7263.
- (43) Kamkaew, A.; Fu, N.; Cai, W.; Burgess, K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (2), 179–184.
- (44) Kue, C. S.; Kamkaew, A.; Lee, H. B.; Chung, L. Y.; Kiew, L. V.; Burgess, K. *Mol. Pharm.* **2015**, *12* (1), 212–222.
- (45) Gómez-Durán, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Urías-Benavides, A.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Gacría-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2015**, *22* (3), 1048–1061.

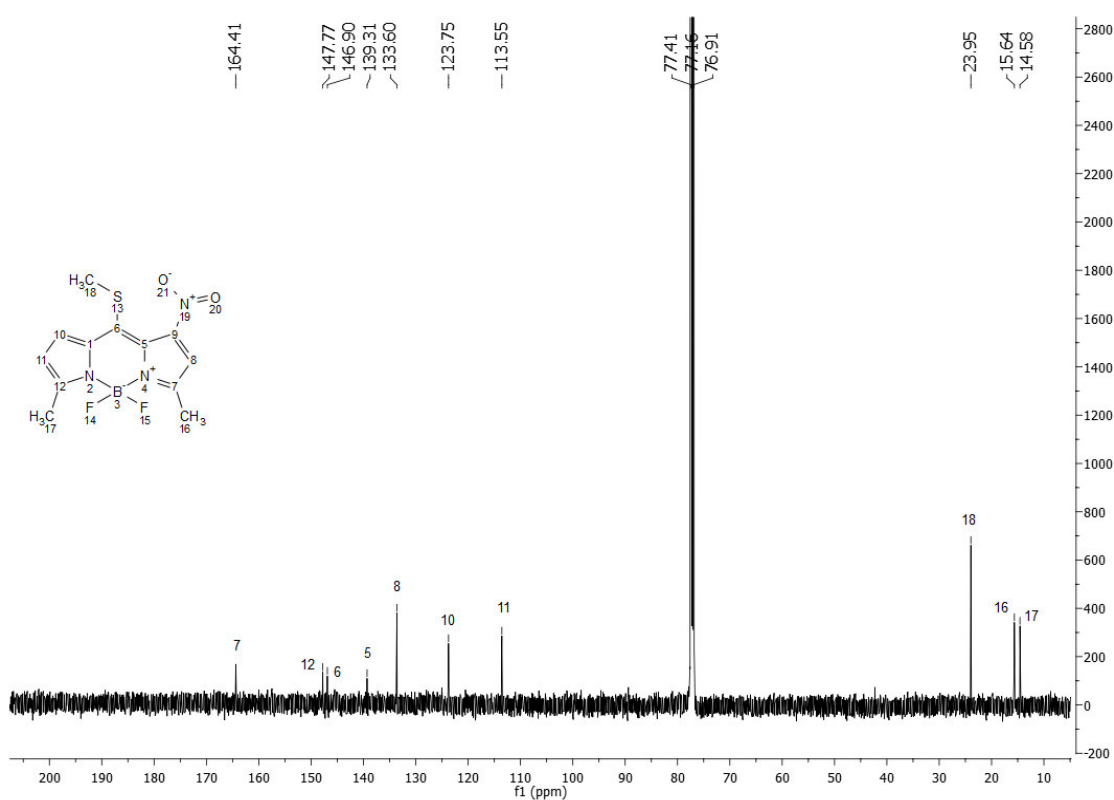
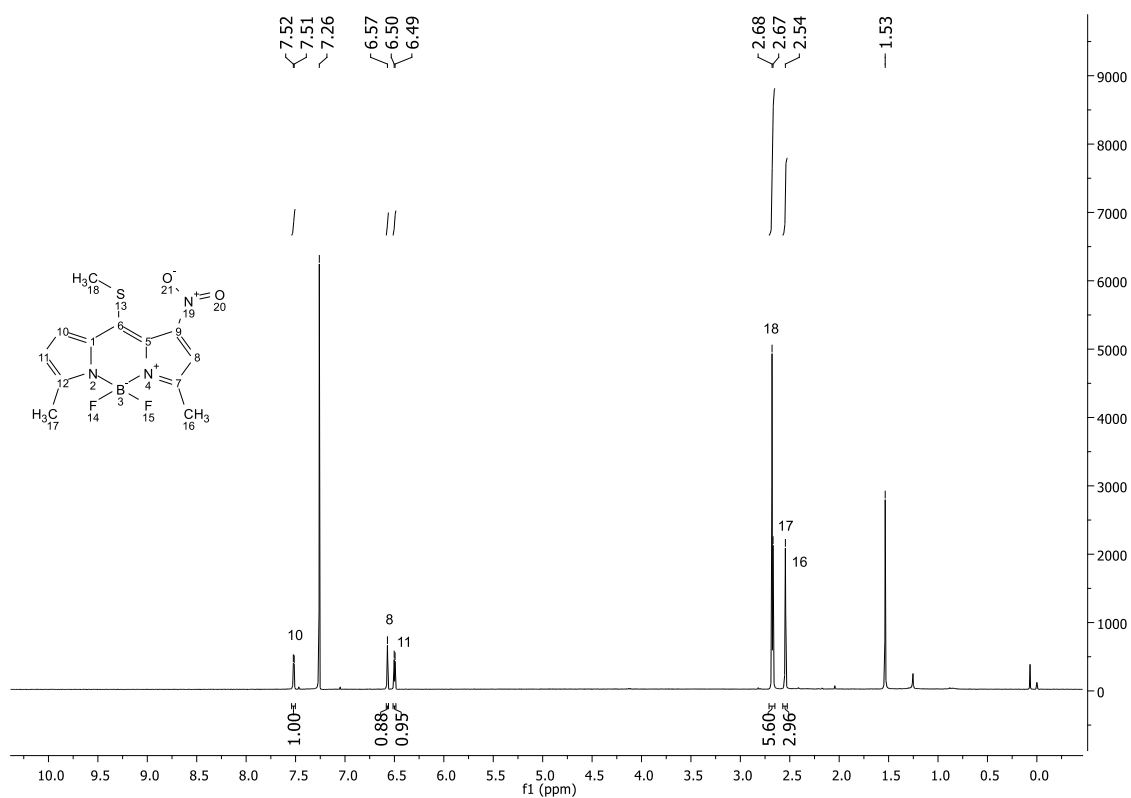
Anexos

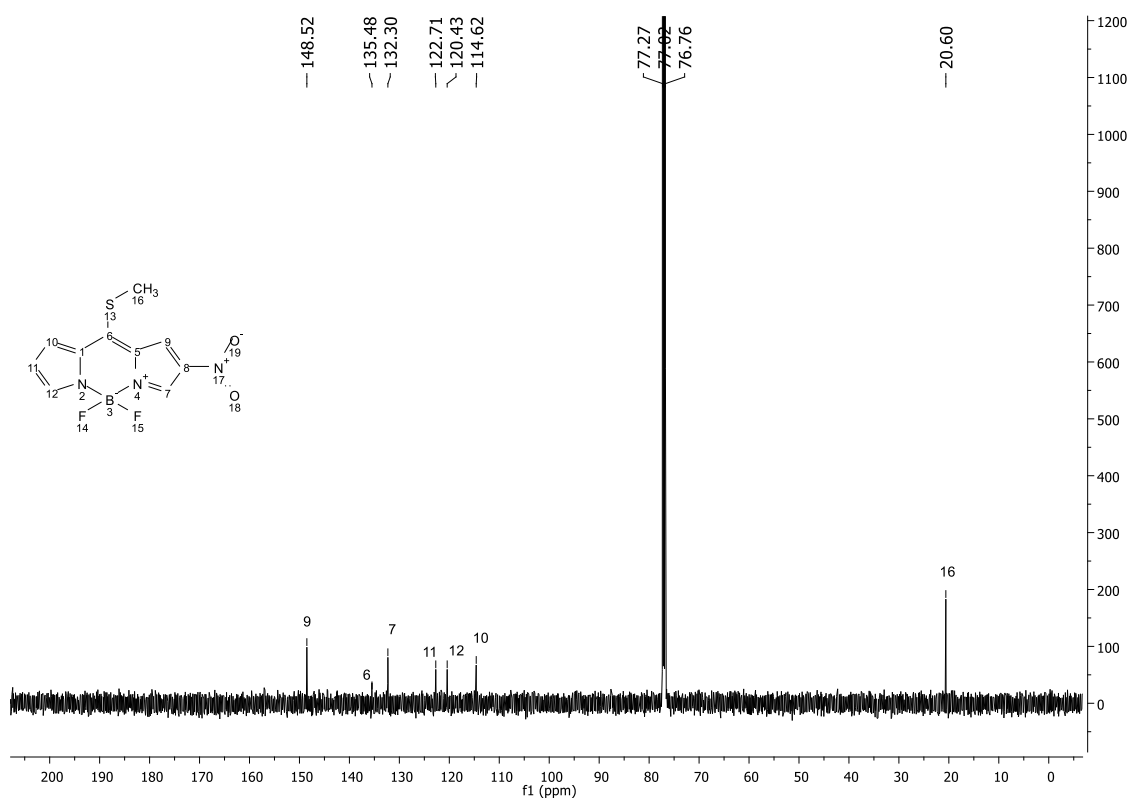
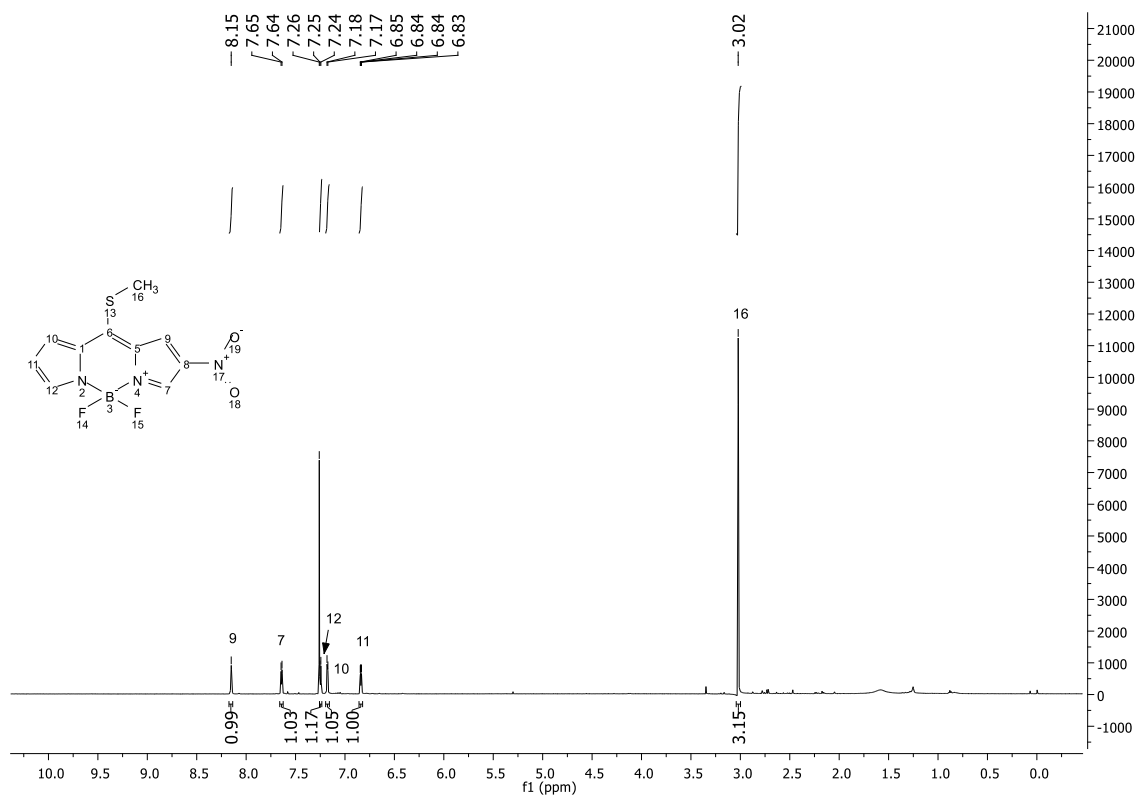
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 41 del Capítulo 1

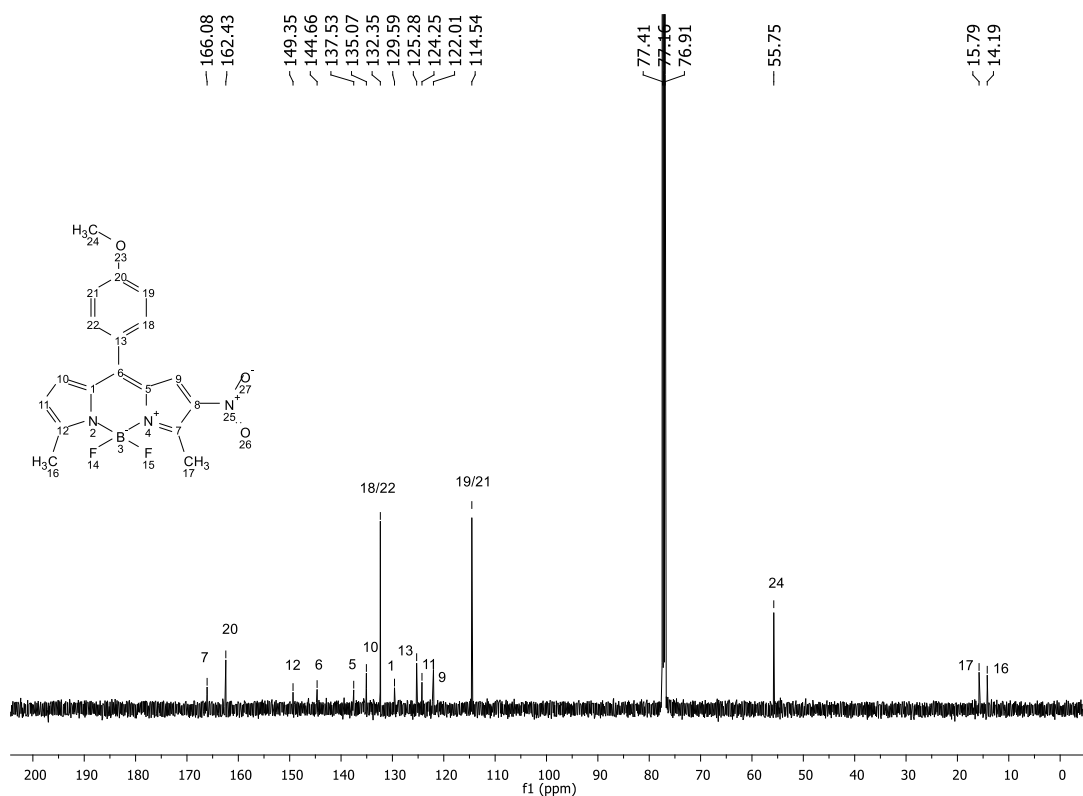
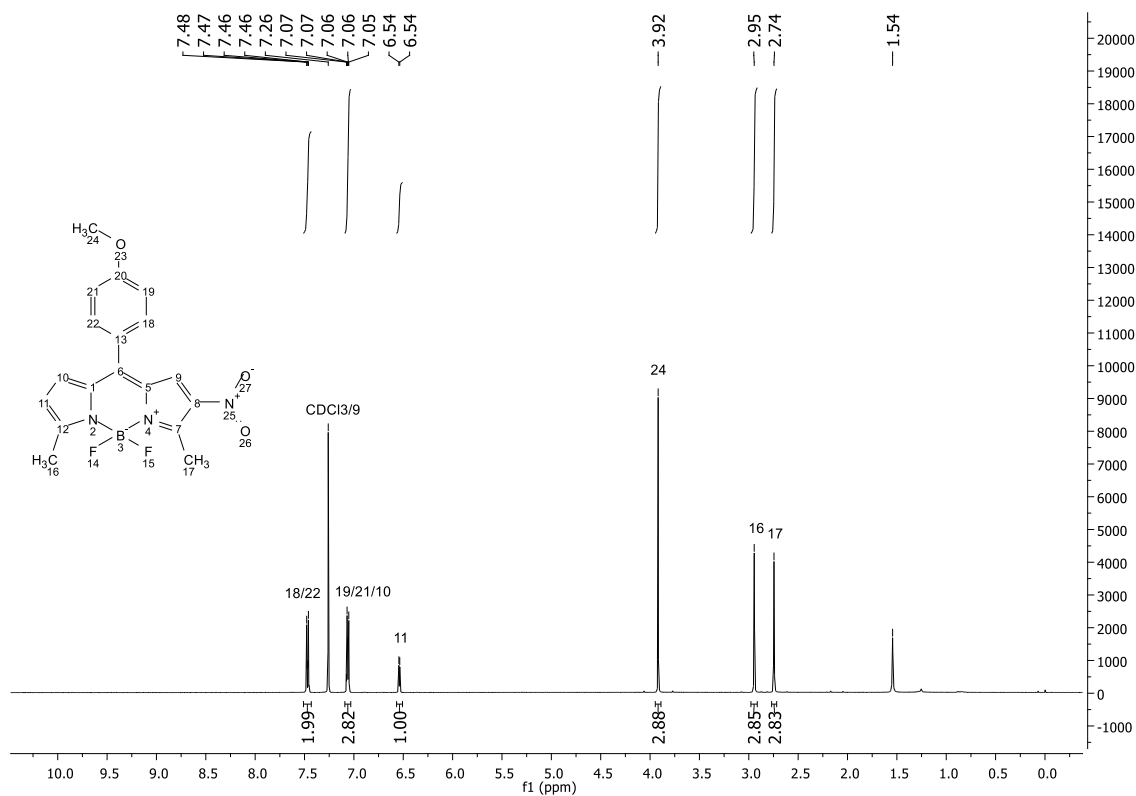
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 48 del Capítulo 1

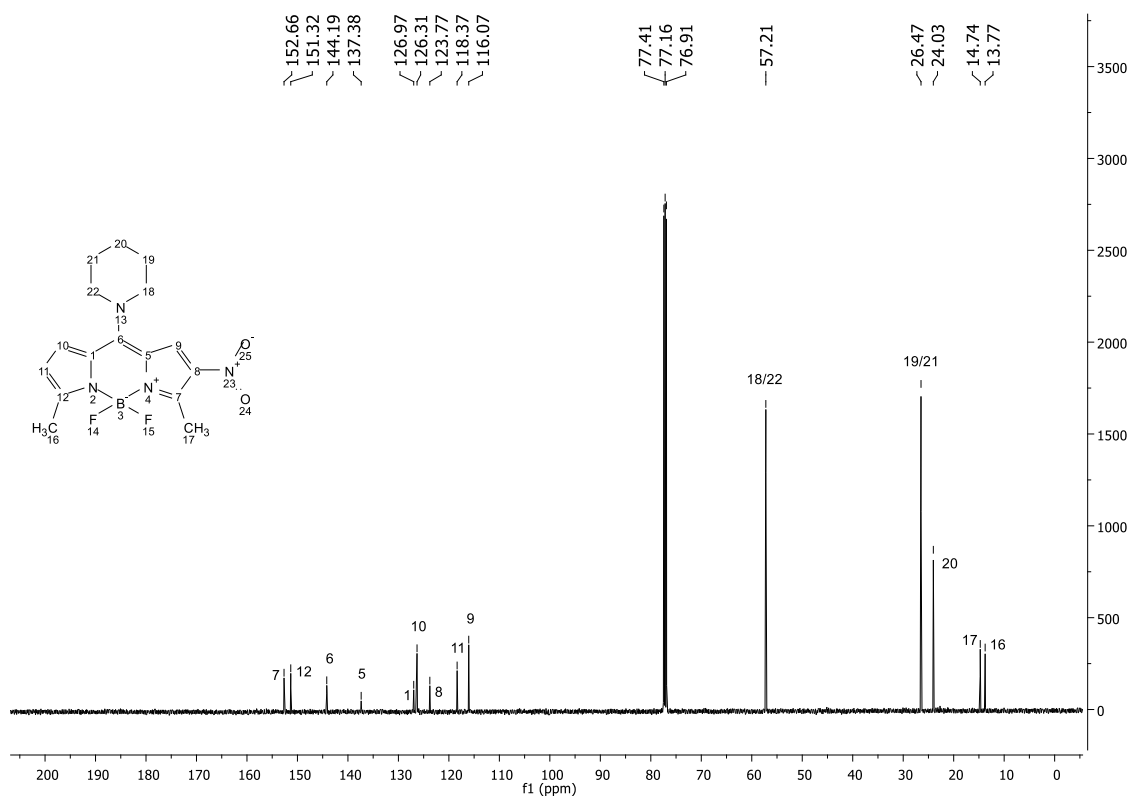
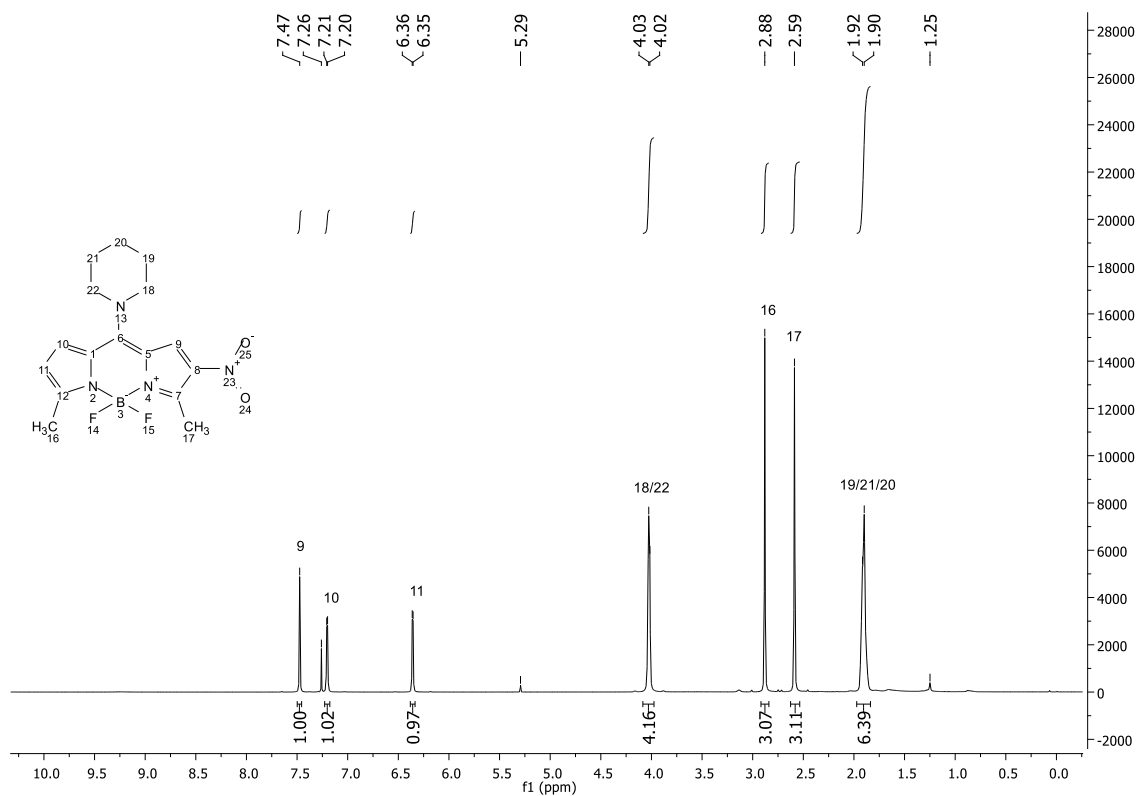
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 53 del Capítulo 1

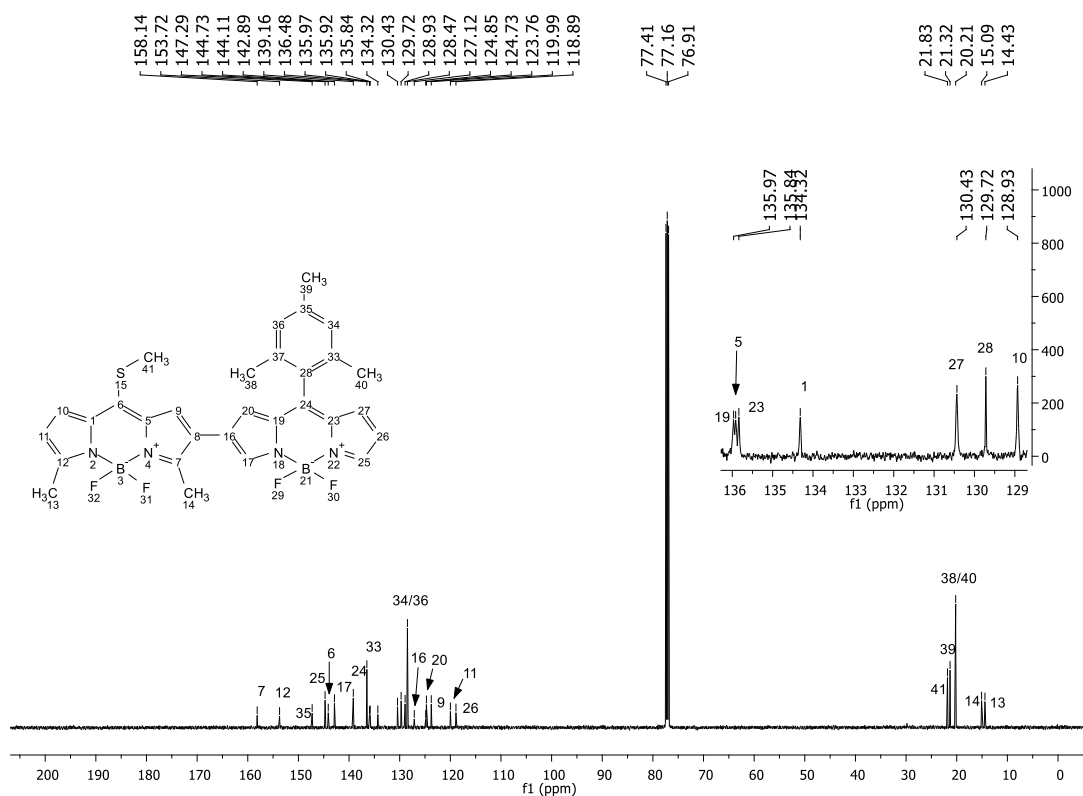
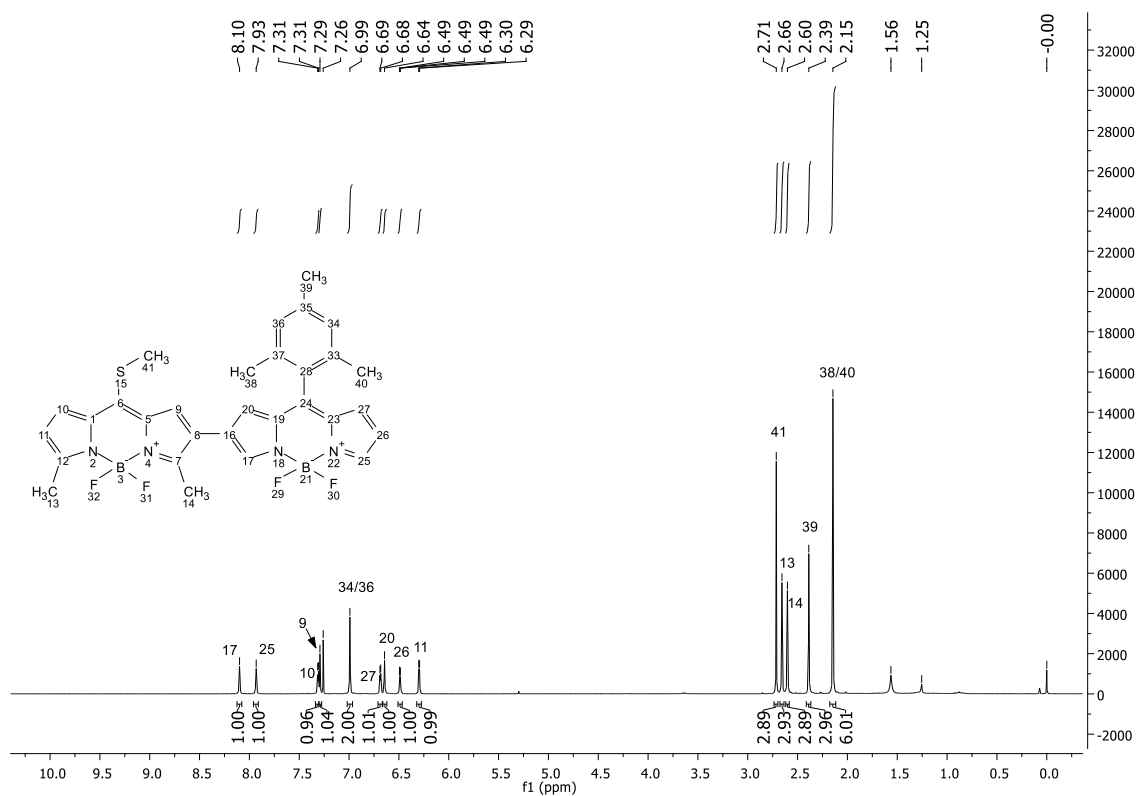
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 54 del Capítulo 1

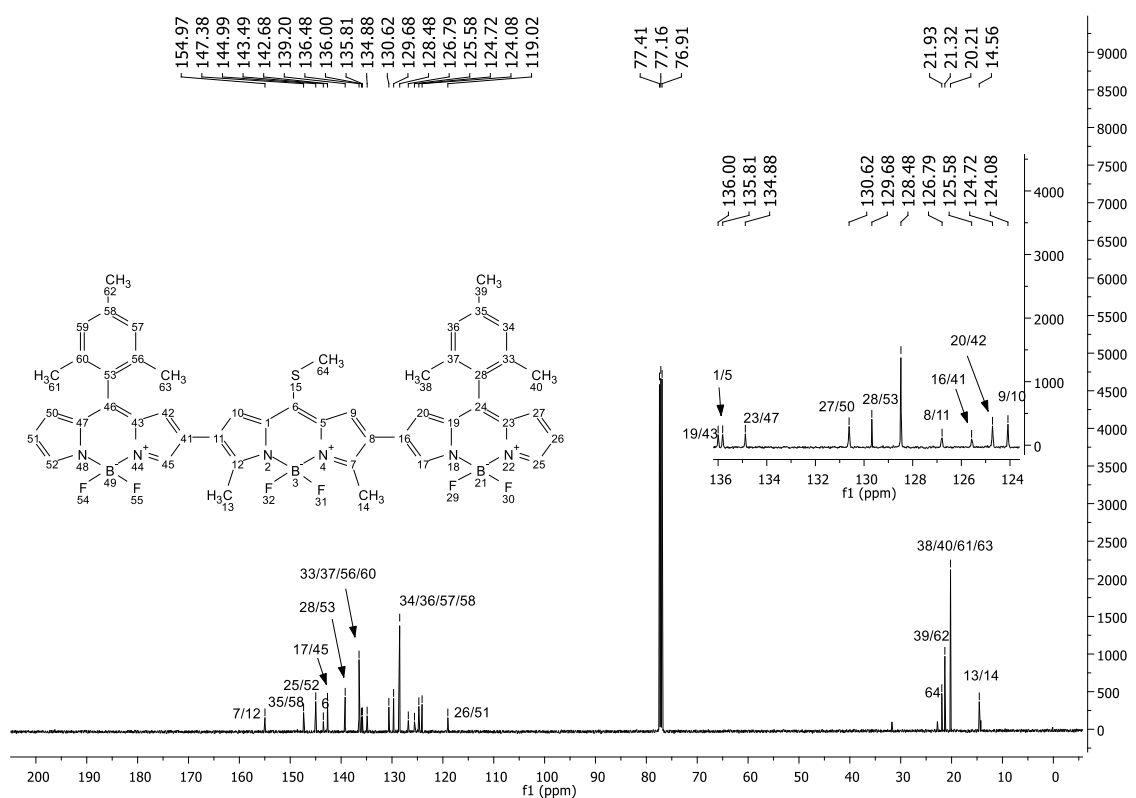
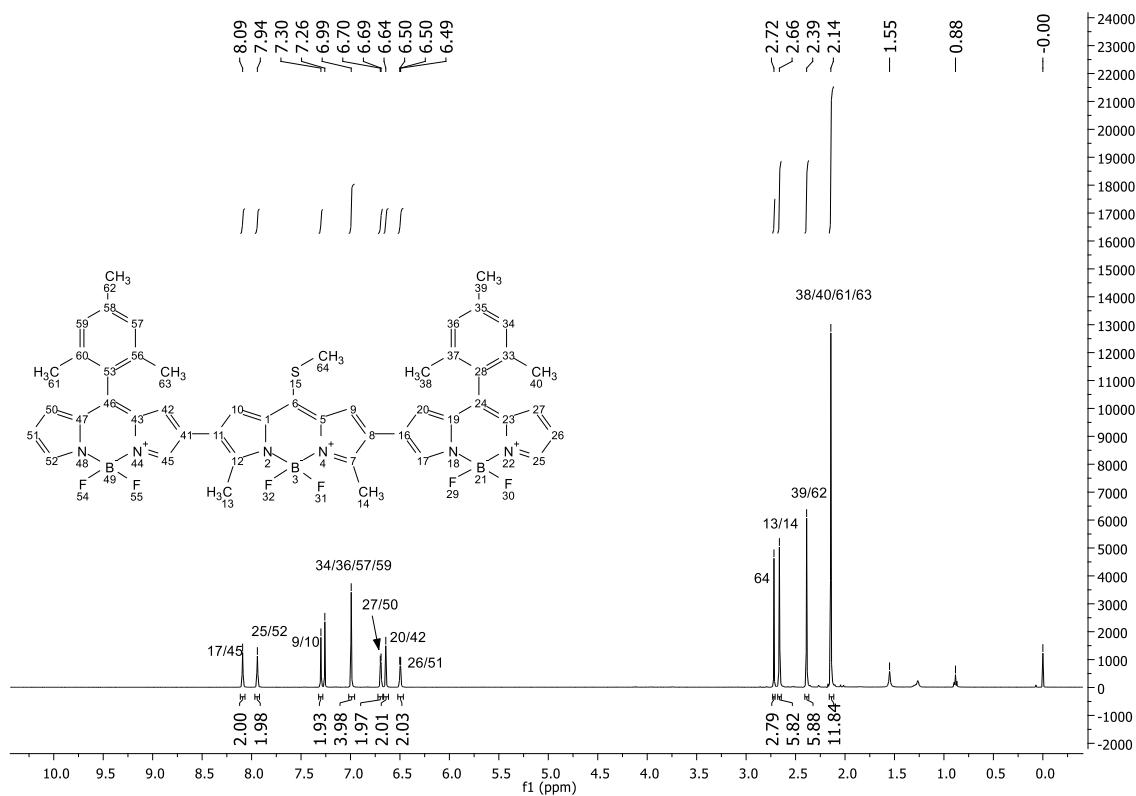
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 55 del Capítulo 1

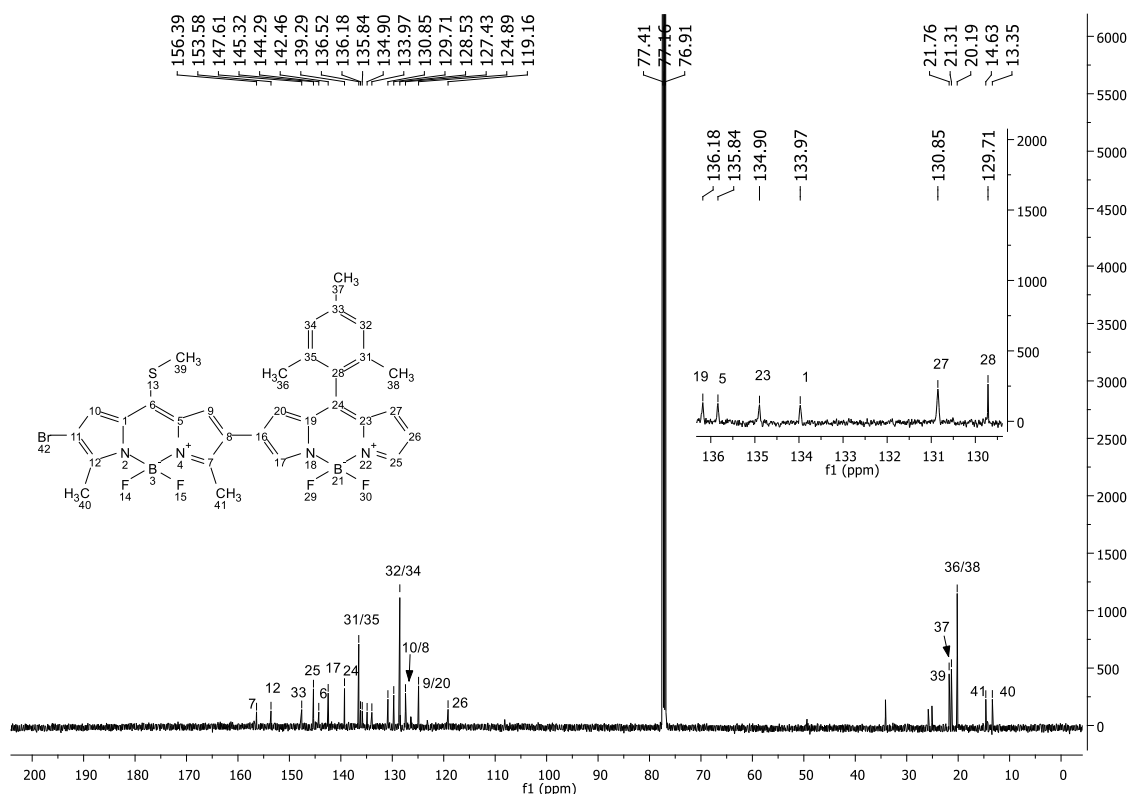
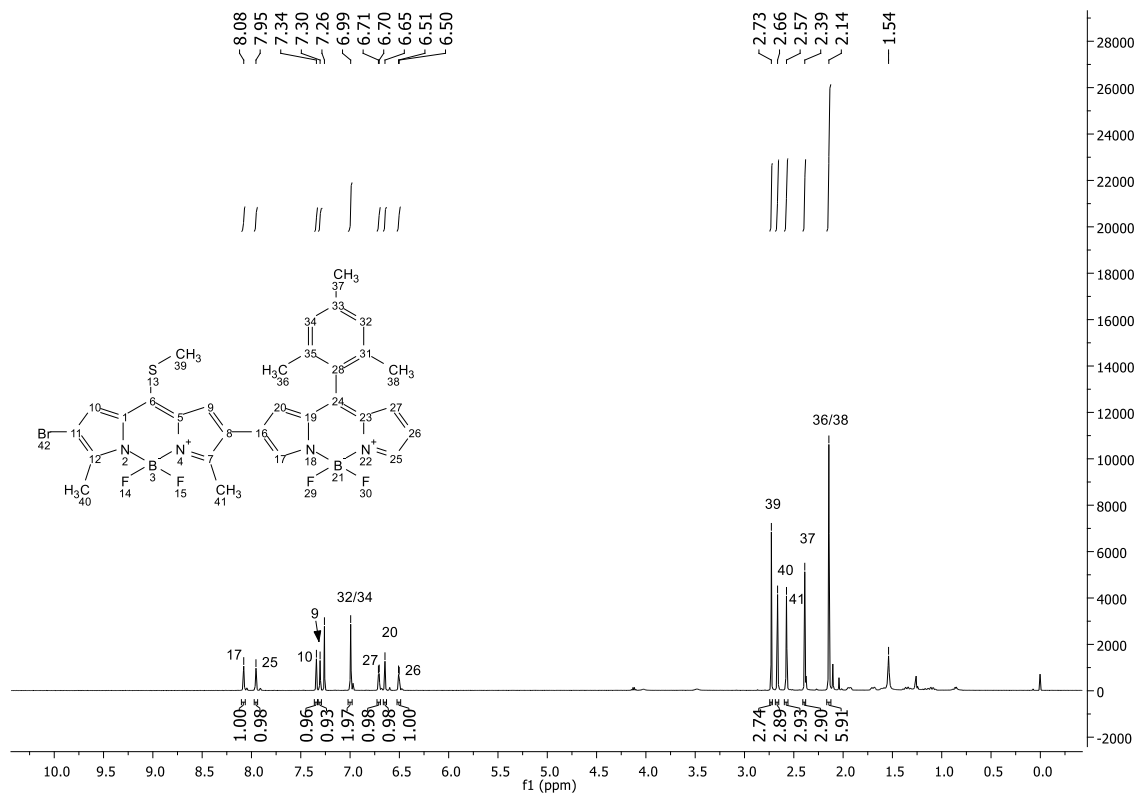
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 56 del Capítulo 1

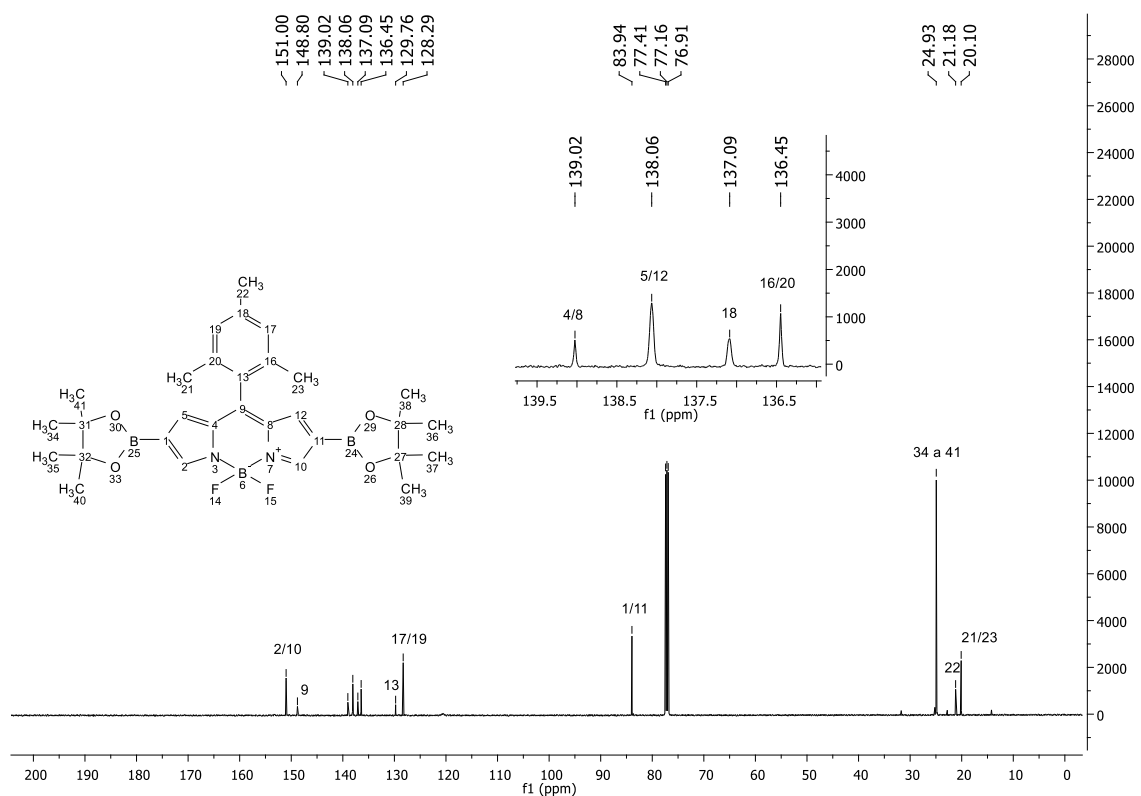
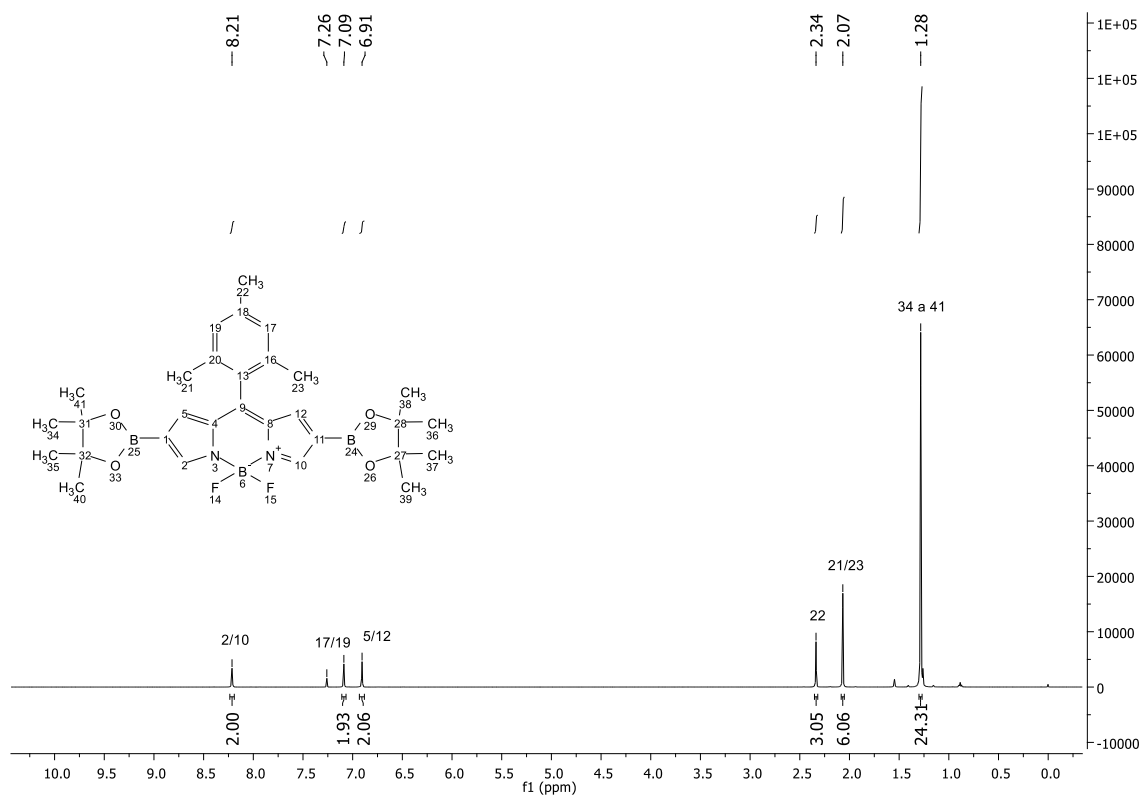
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 60 del Capítulo 1

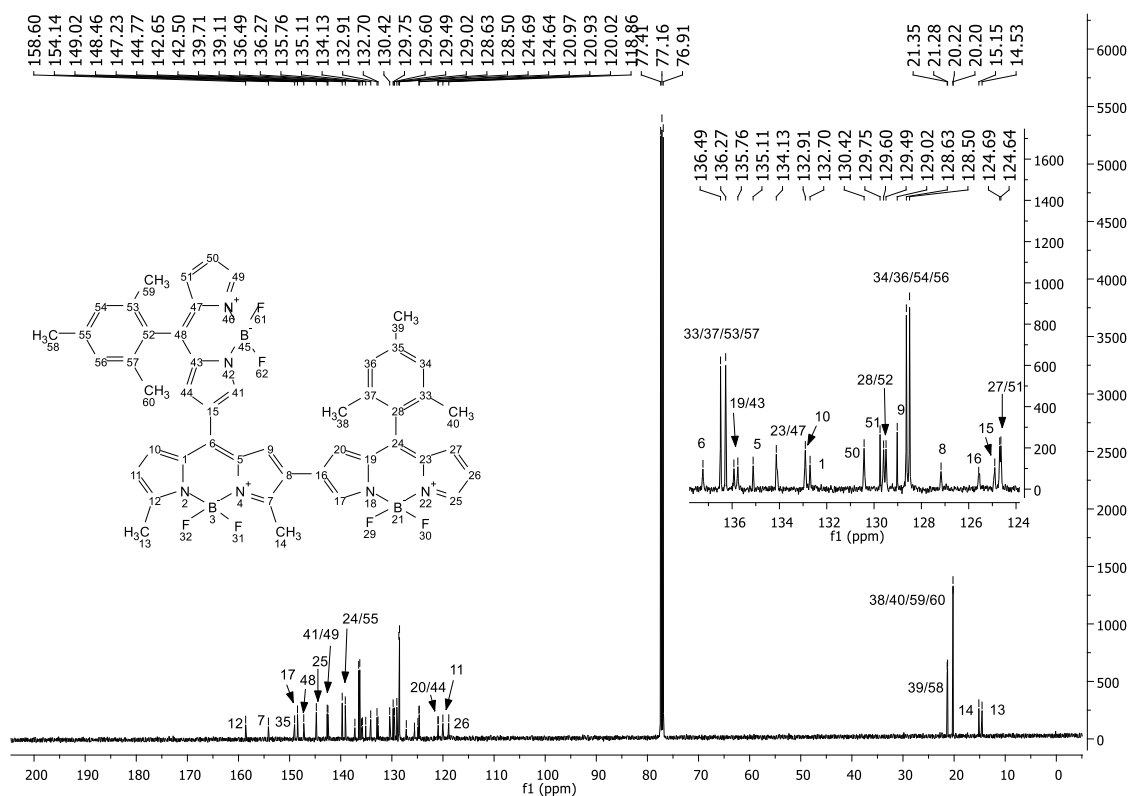
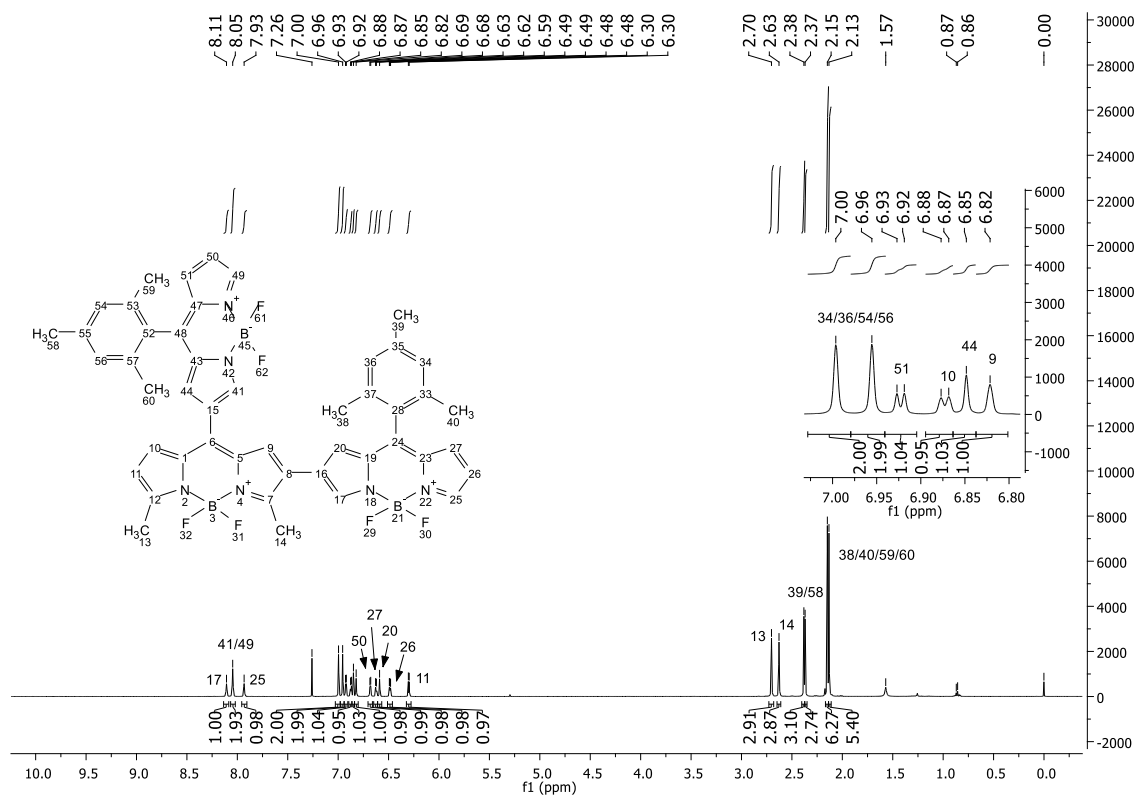
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 61 del Capítulo 1

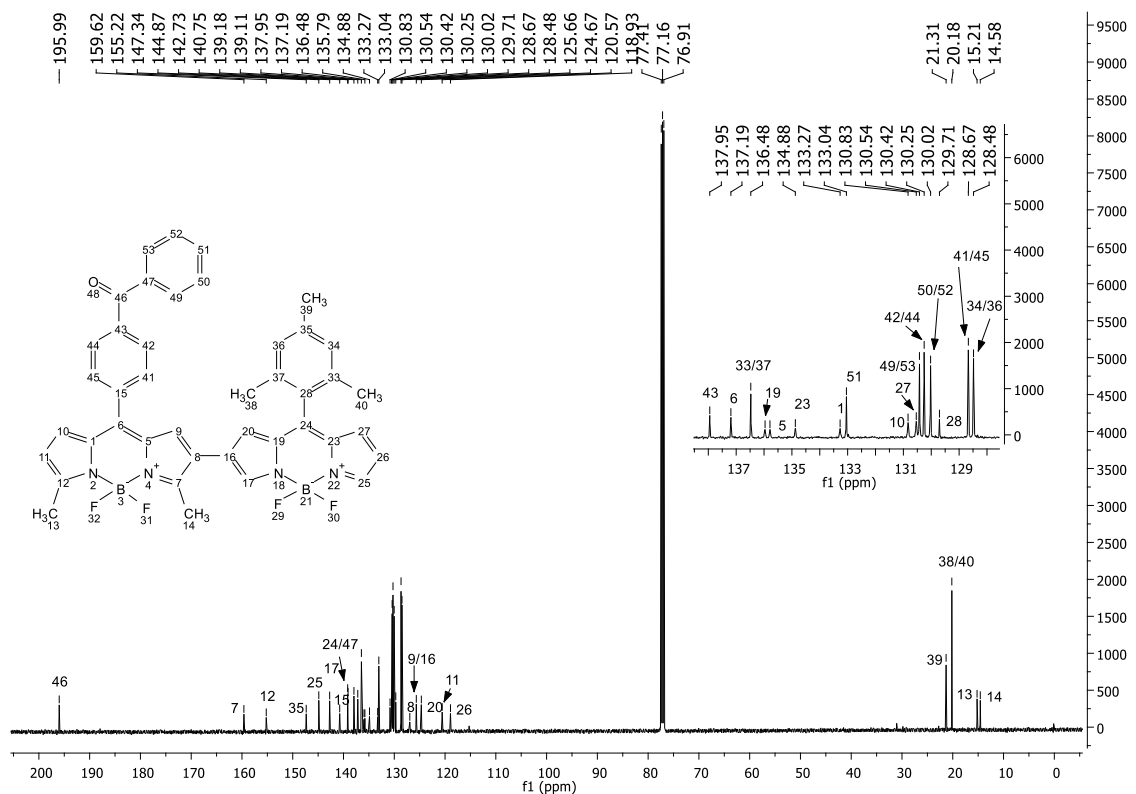
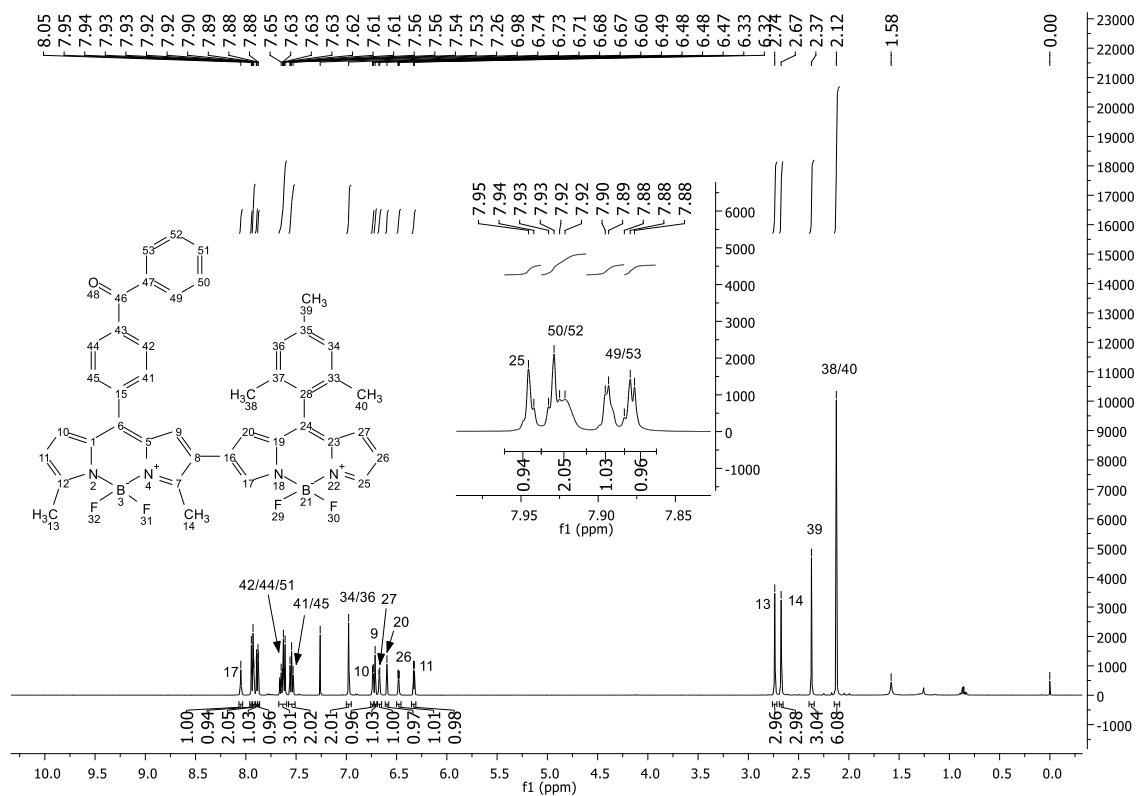
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 78 del Capítulo 1

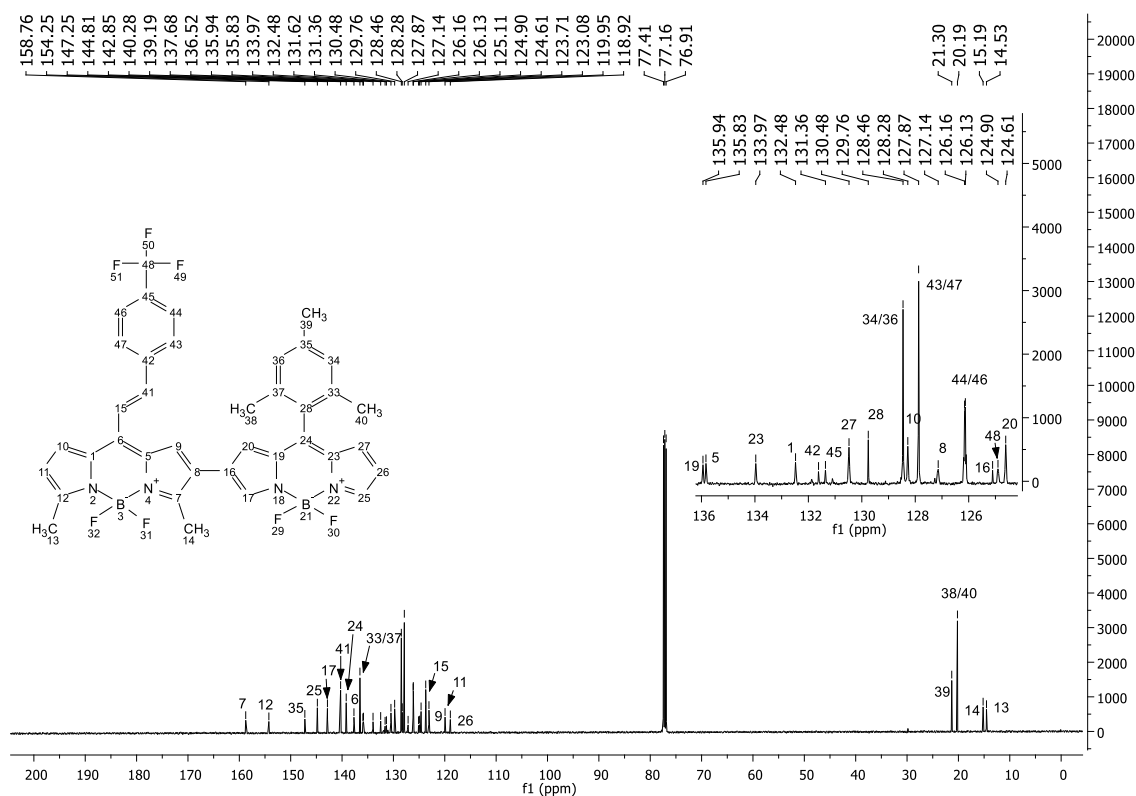
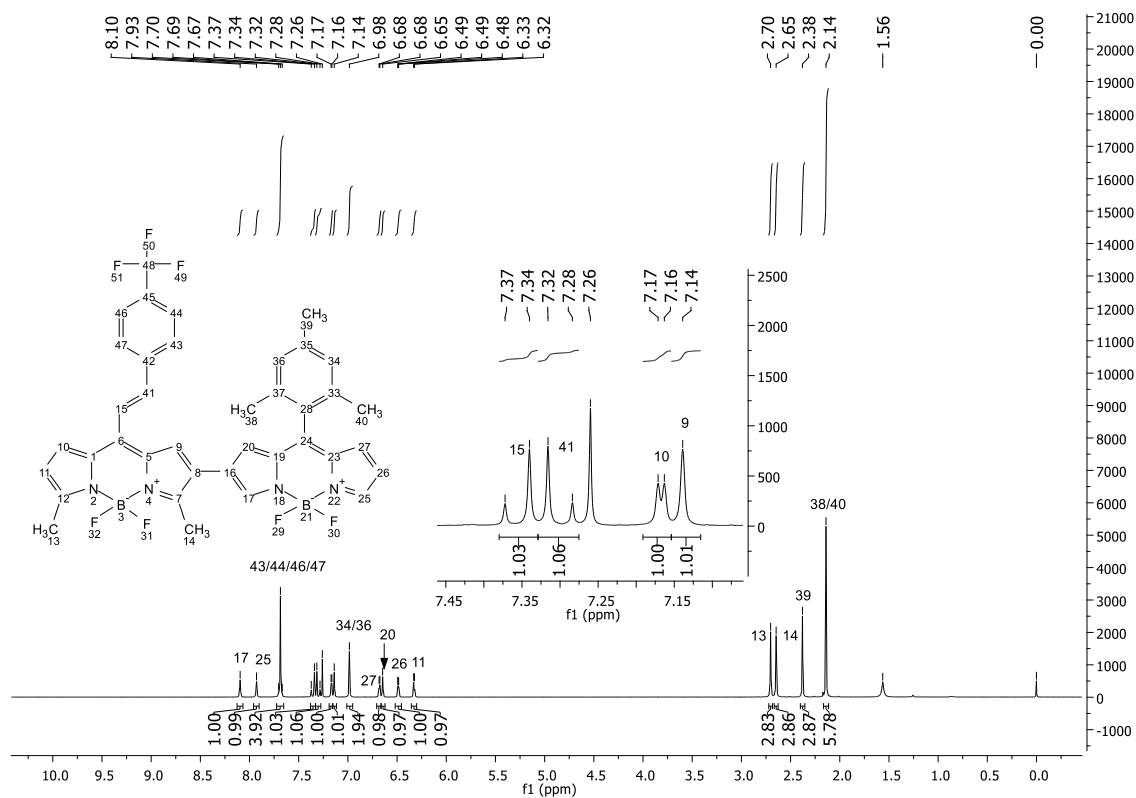
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 96 del Capítulo 1

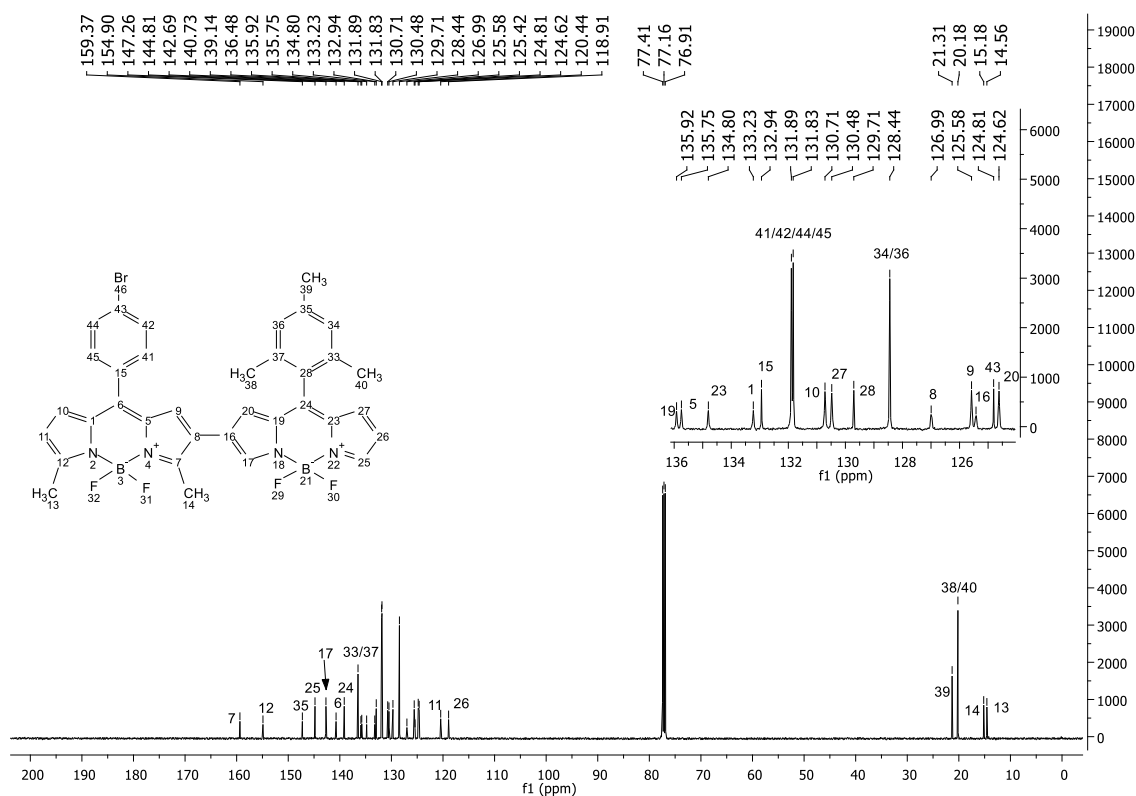
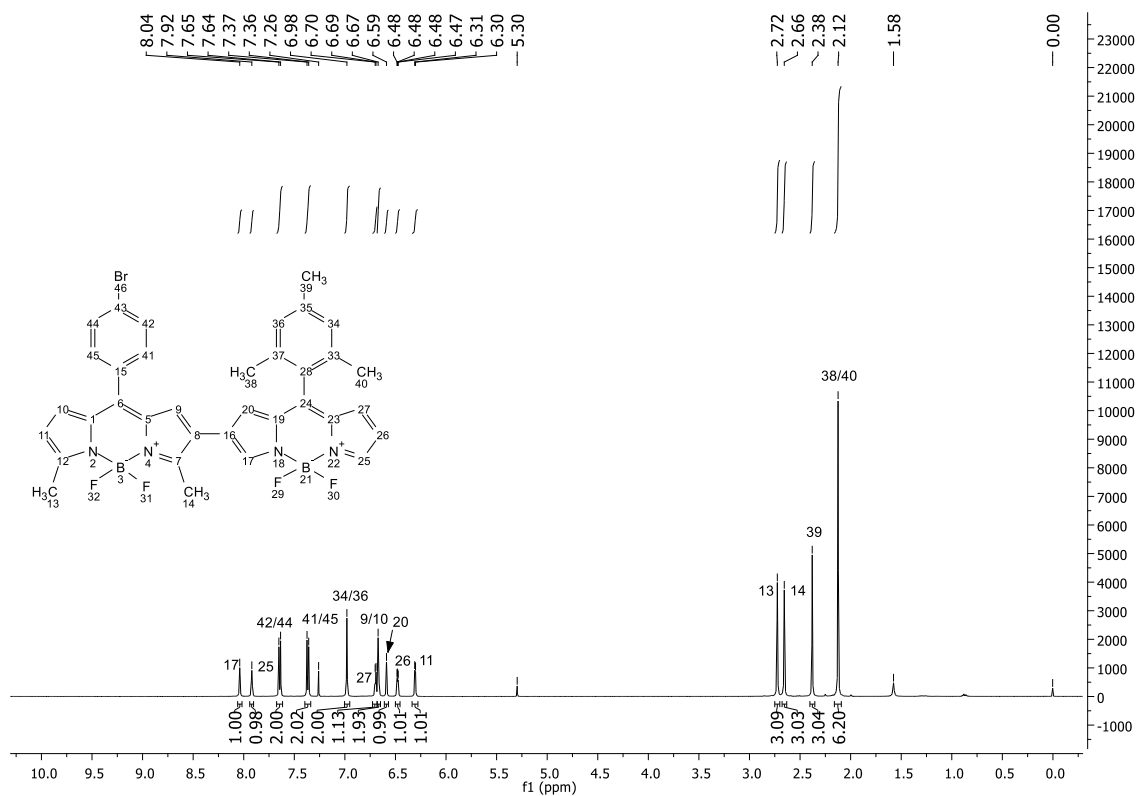
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 97 del Capítulo 1

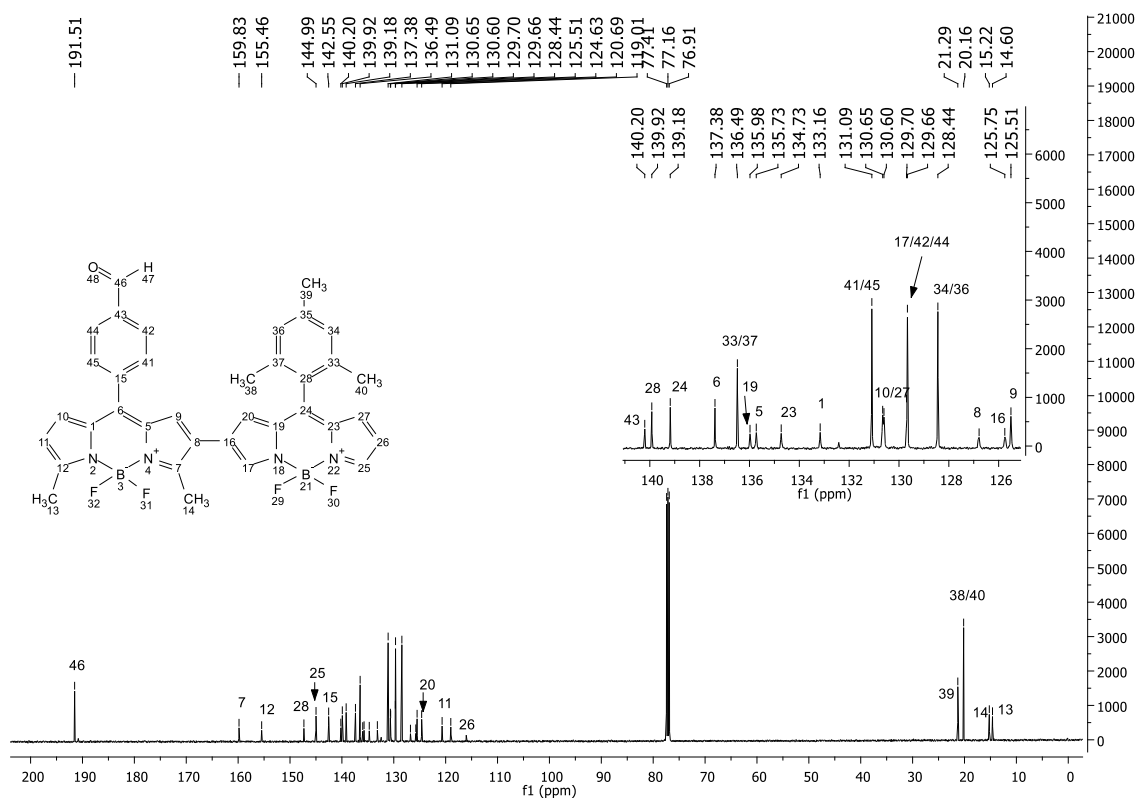
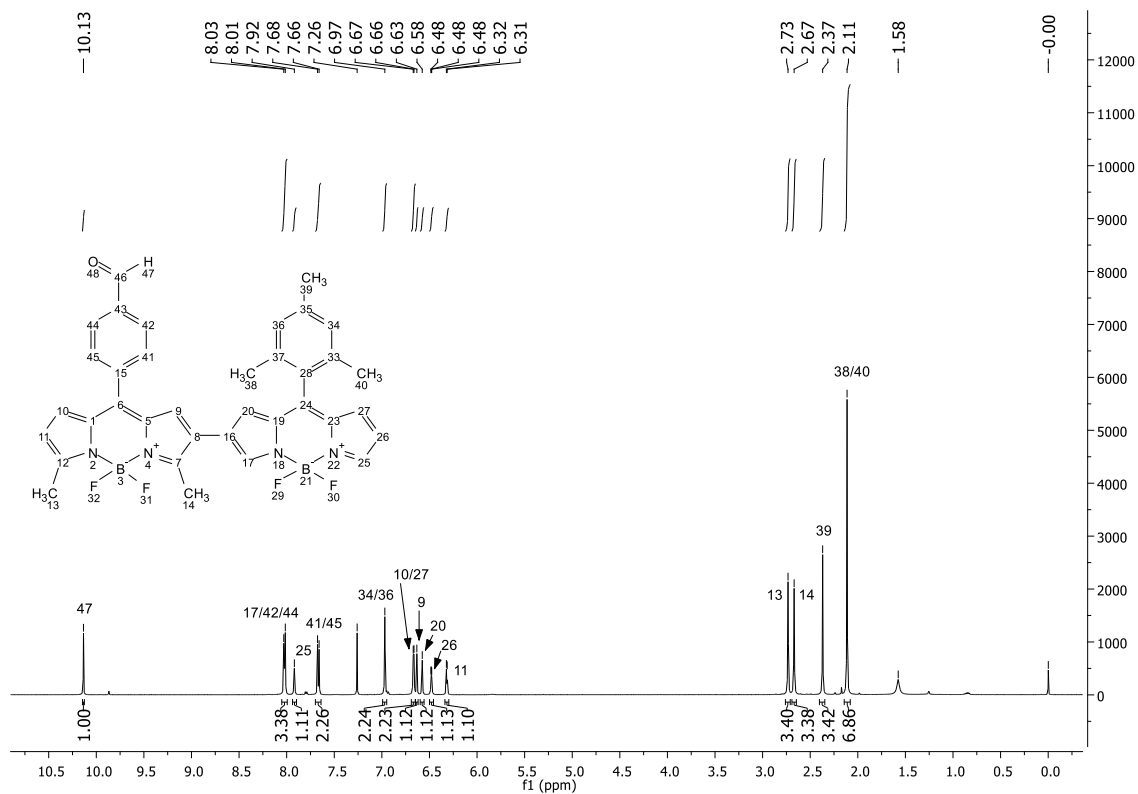
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 99 del Capítulo 1

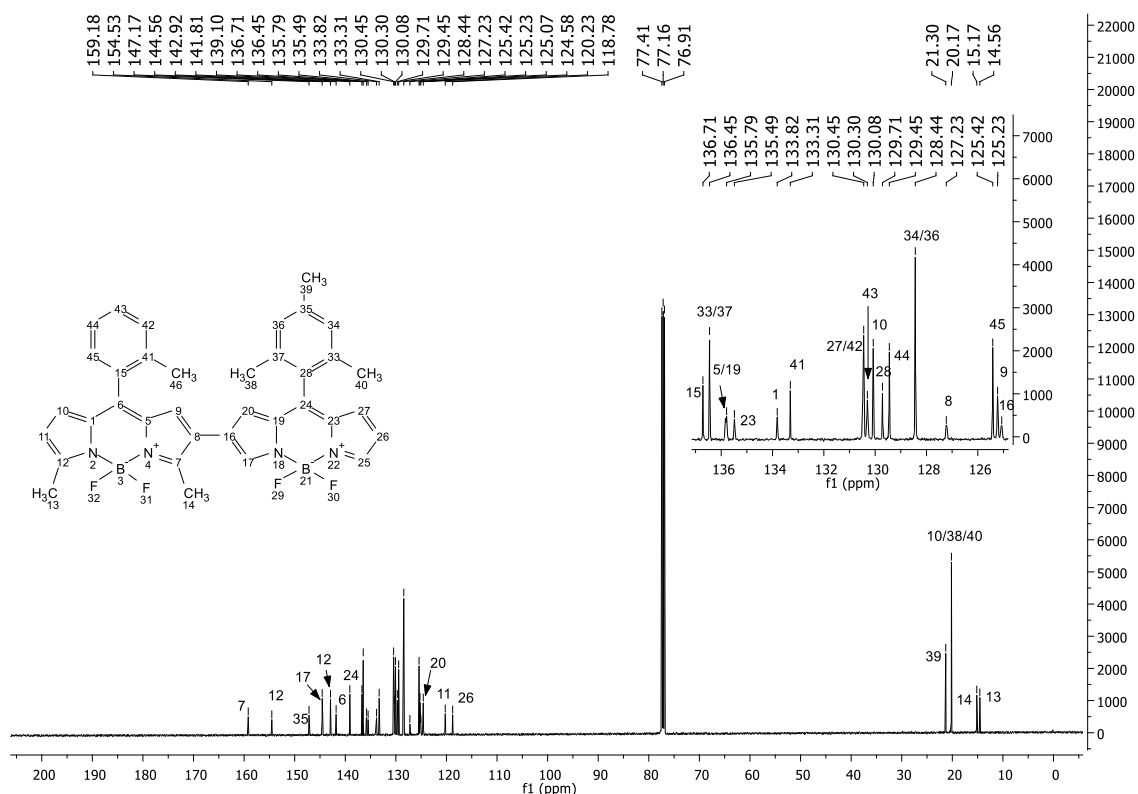
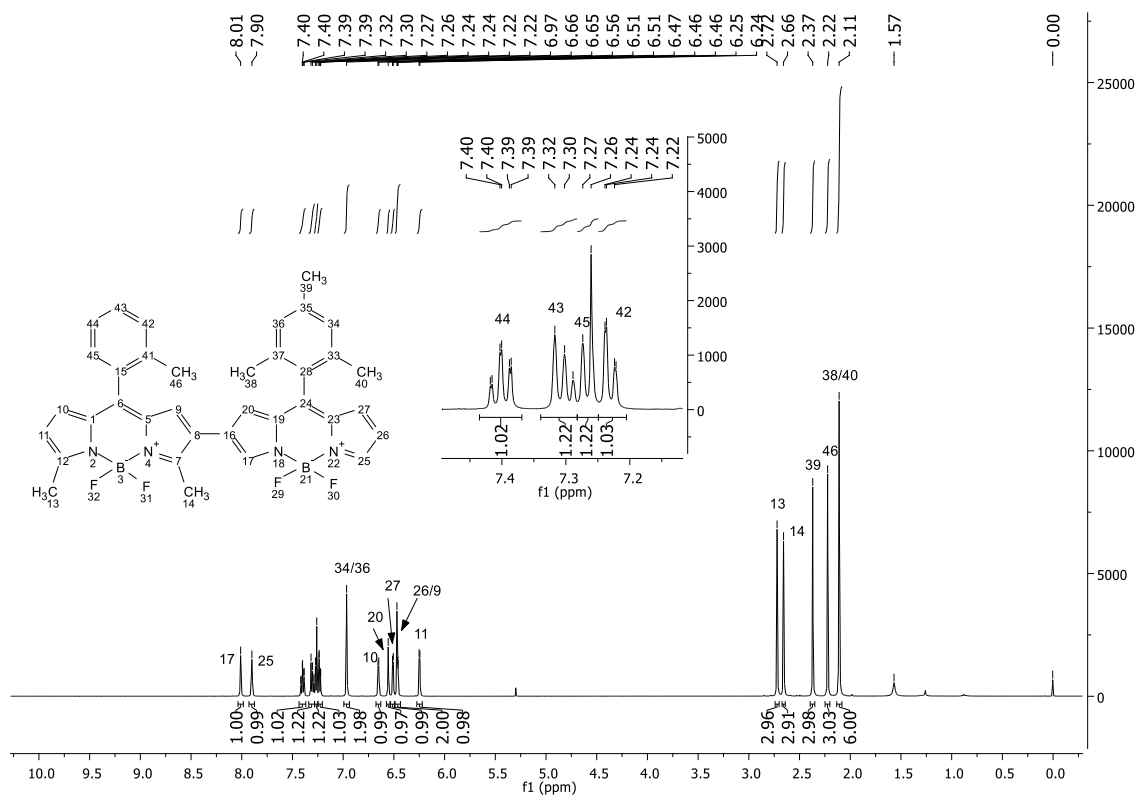
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 102 del Capítulo 1

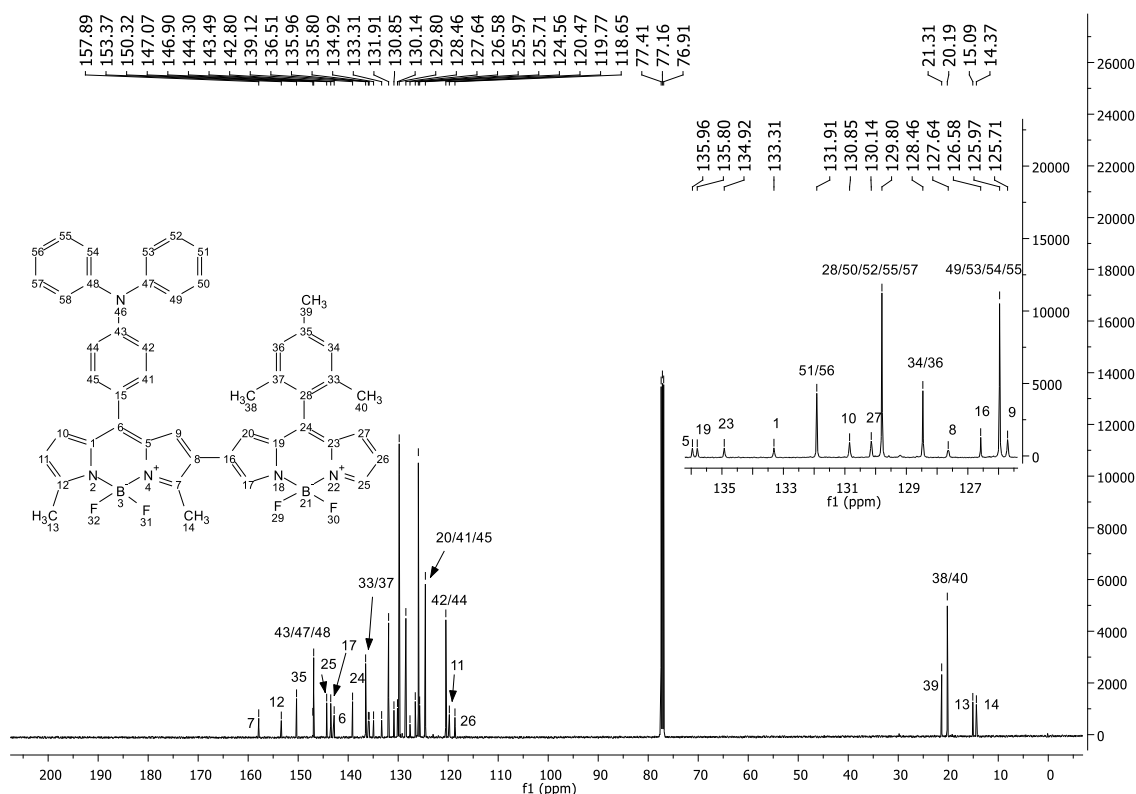
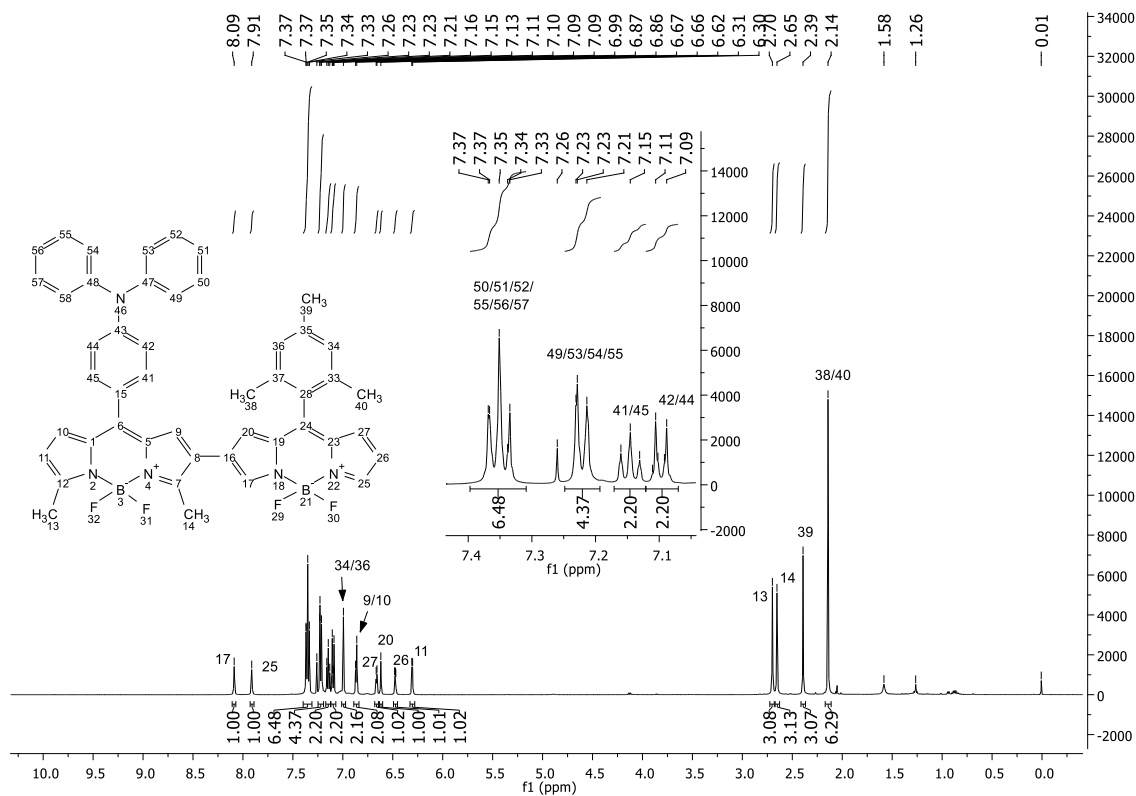
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 103 del Capítulo 1

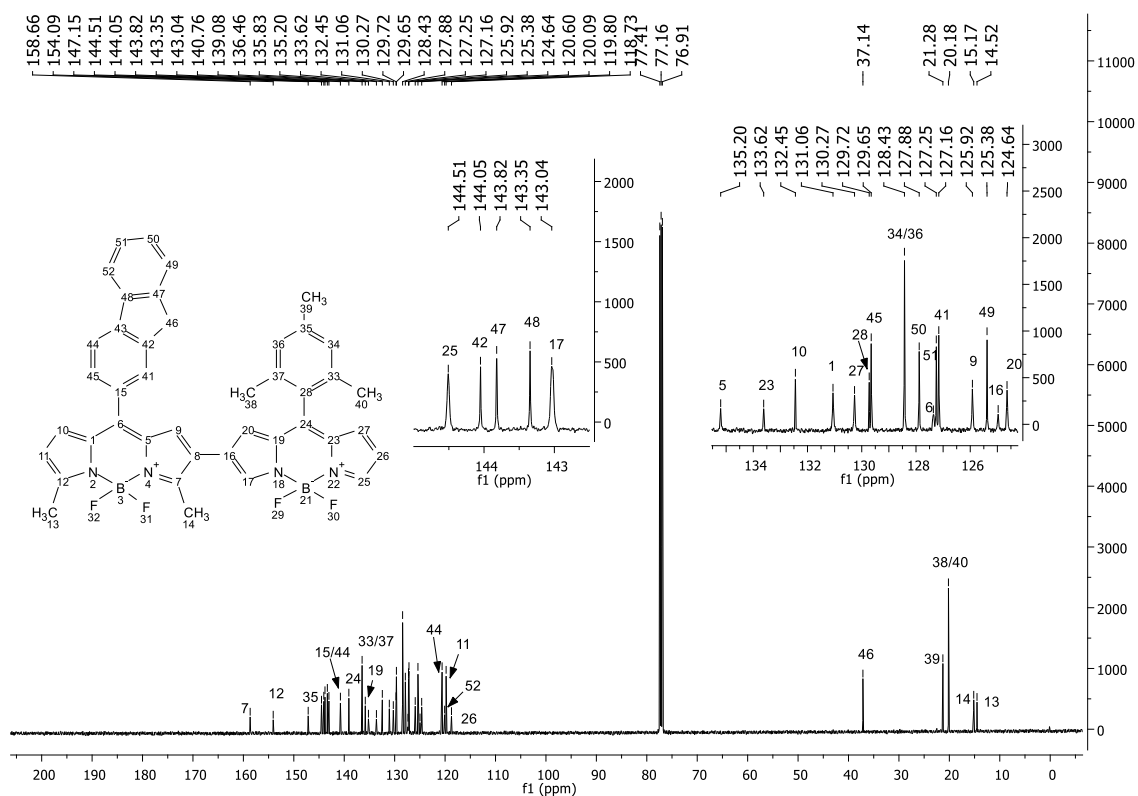
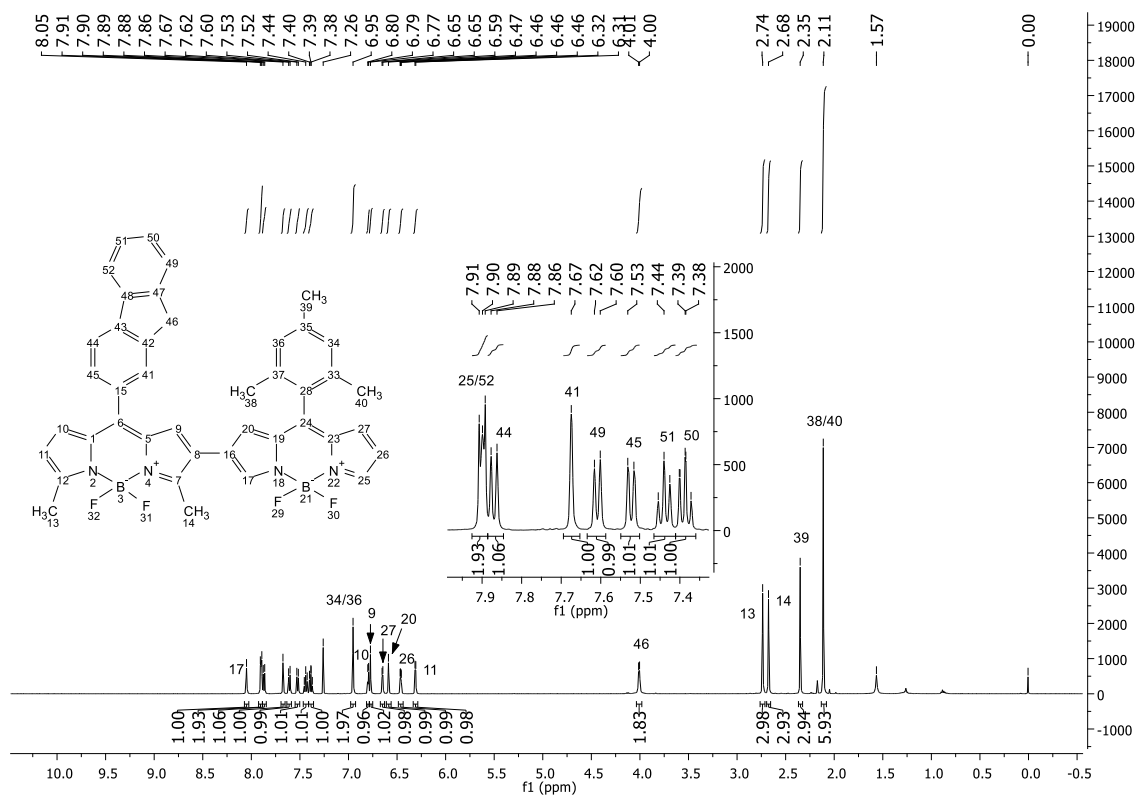
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 104 del Capítulo 1

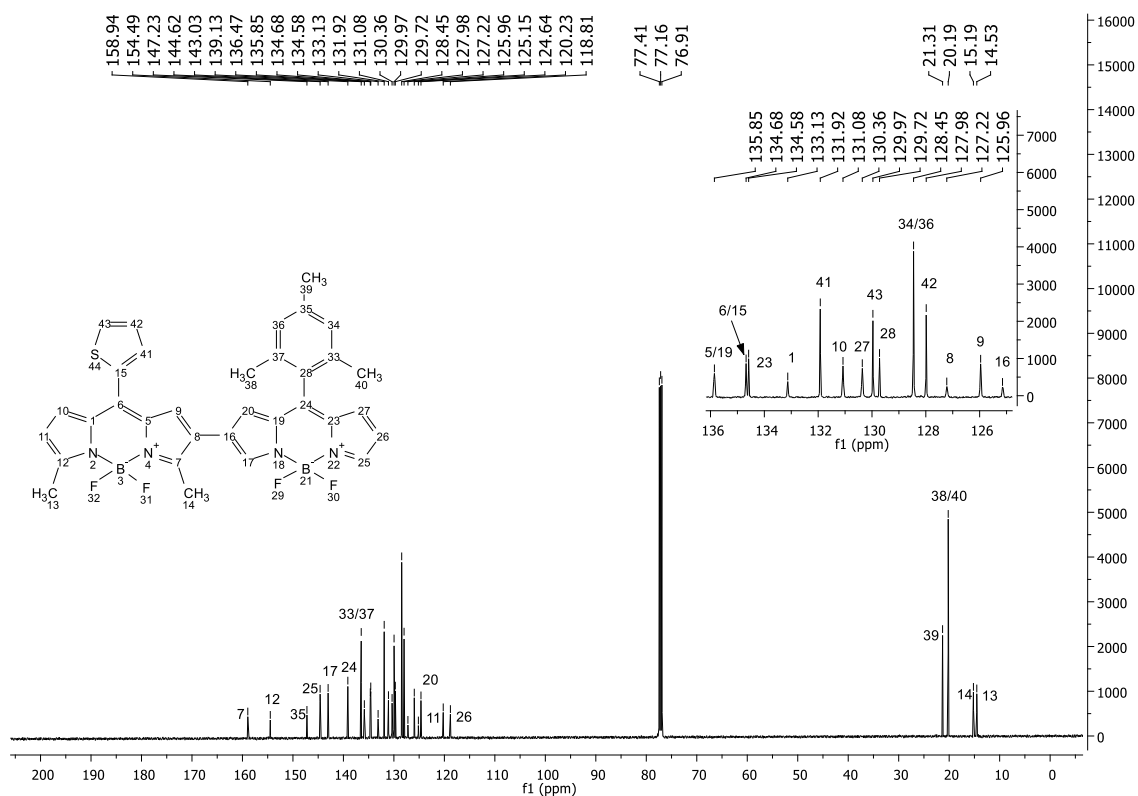
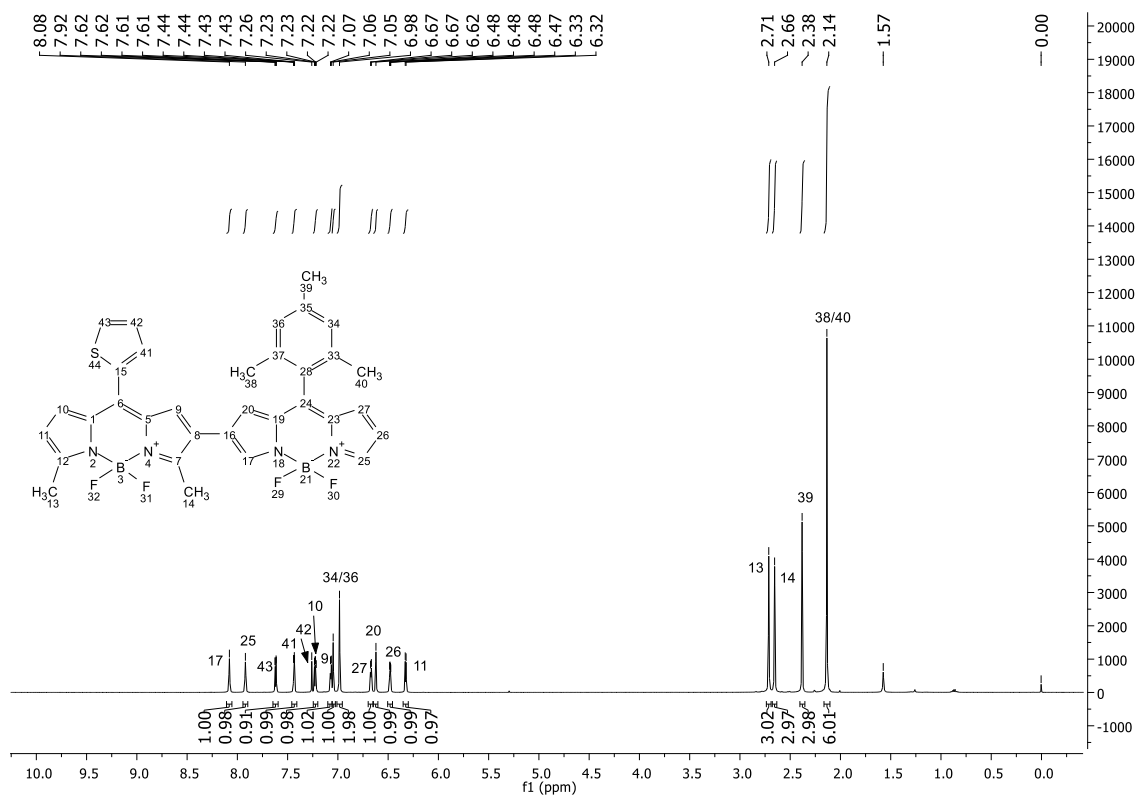
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 105 del Capítulo 1

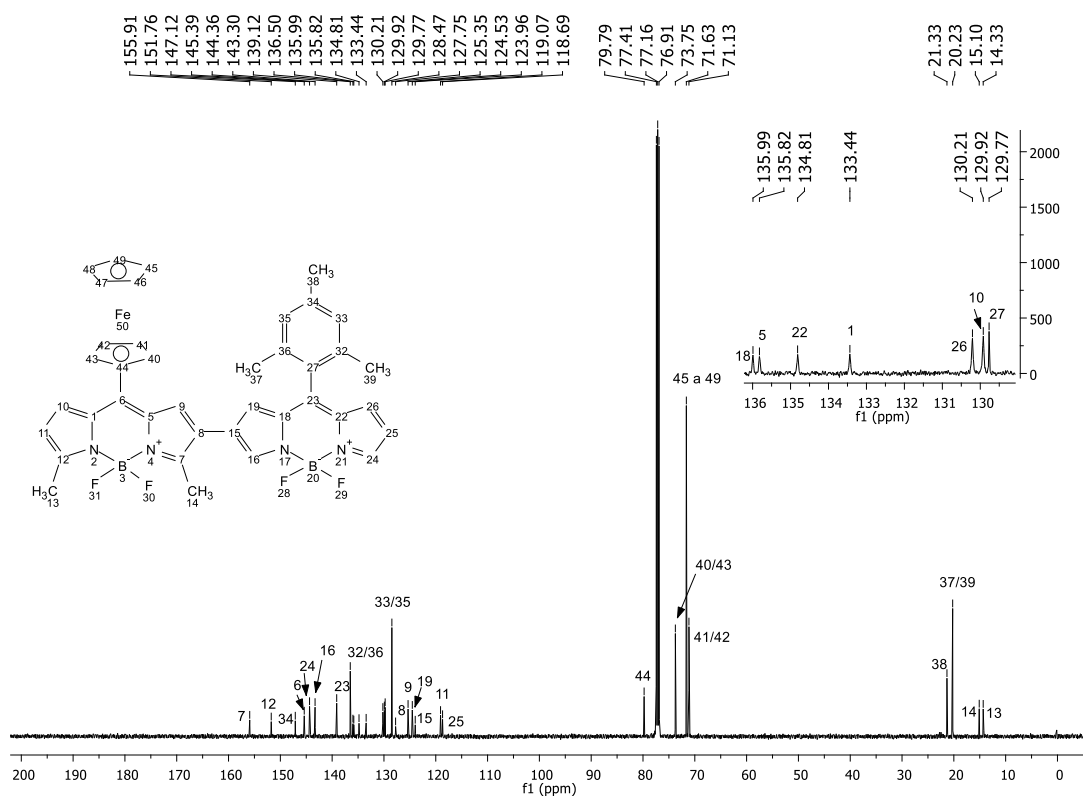
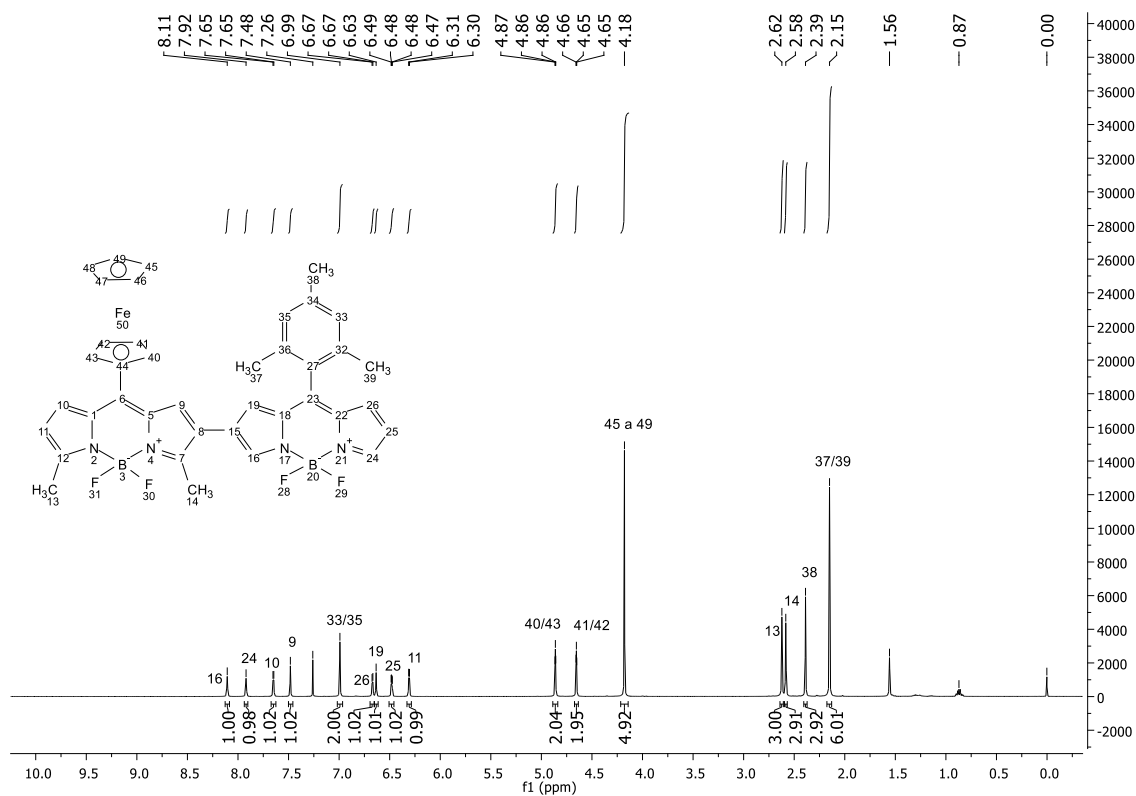
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 106 del Capítulo 1

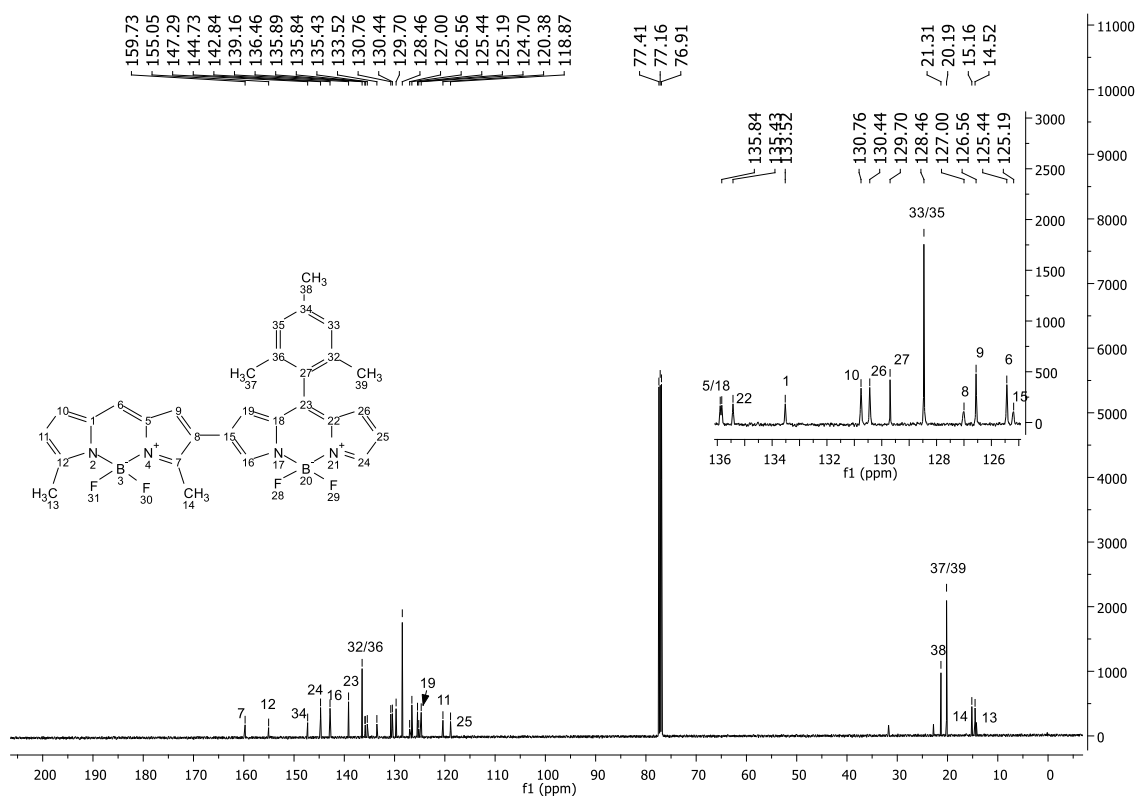
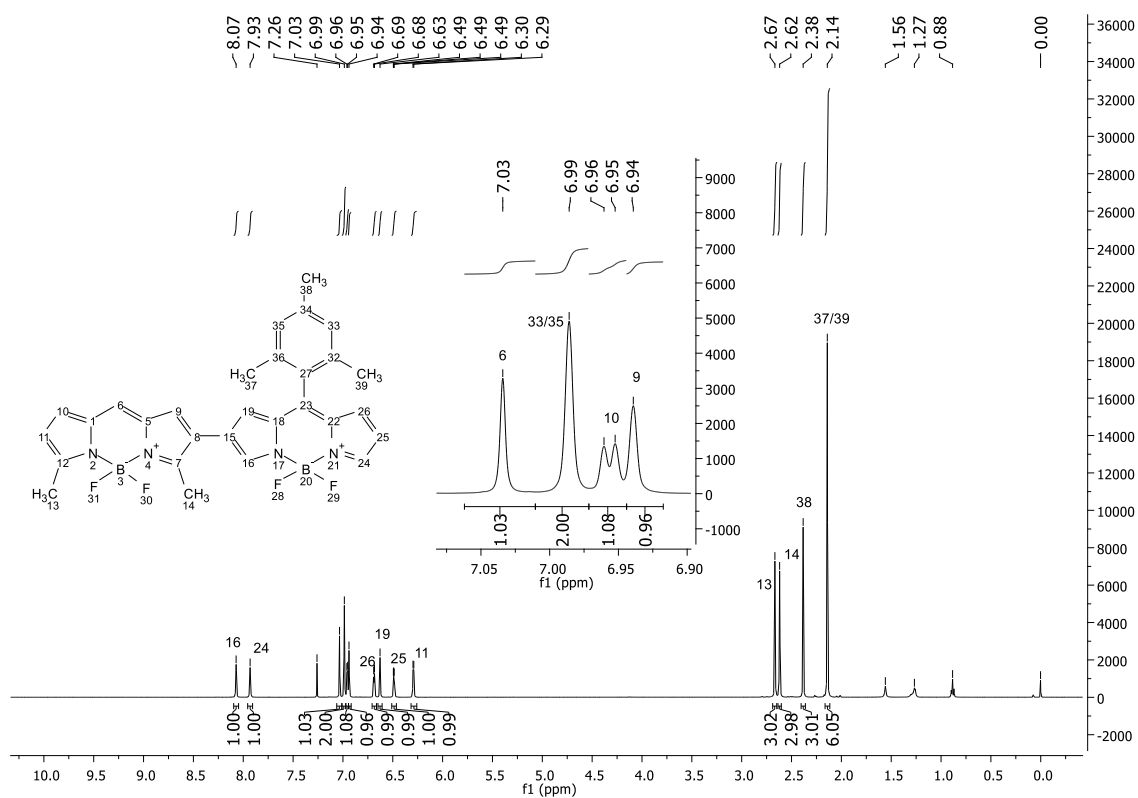
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 107 del Capítulo 1

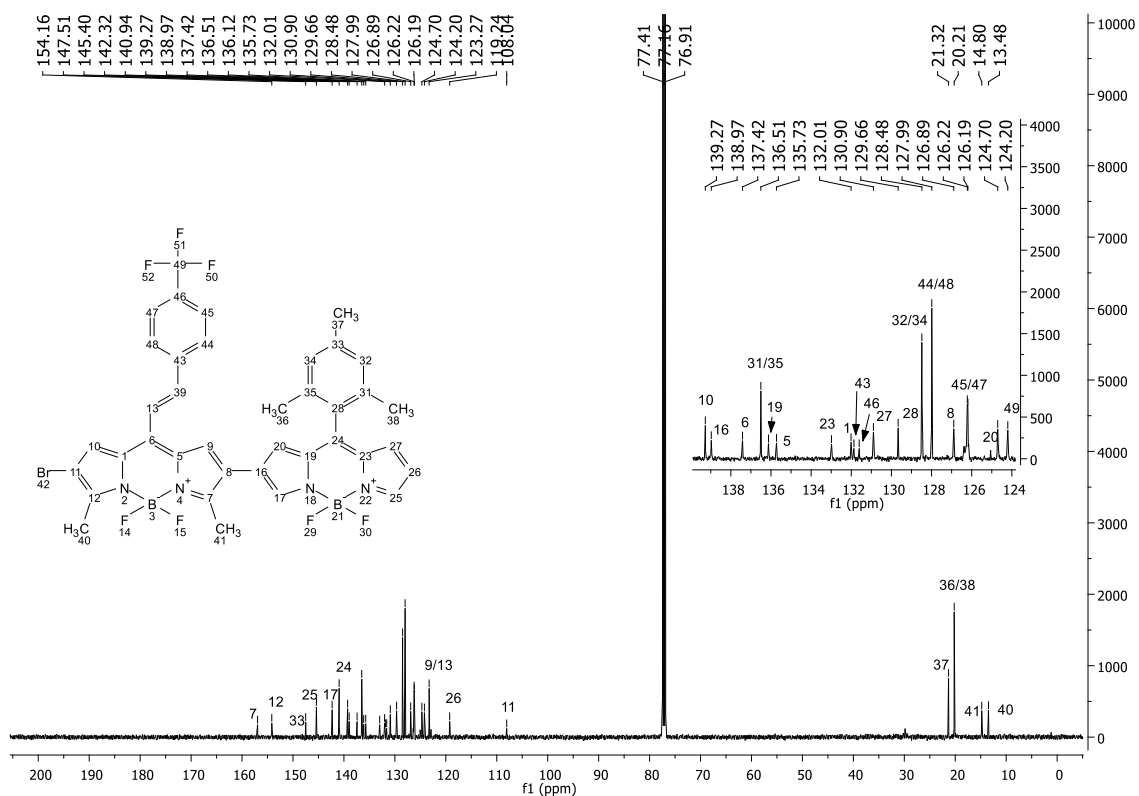
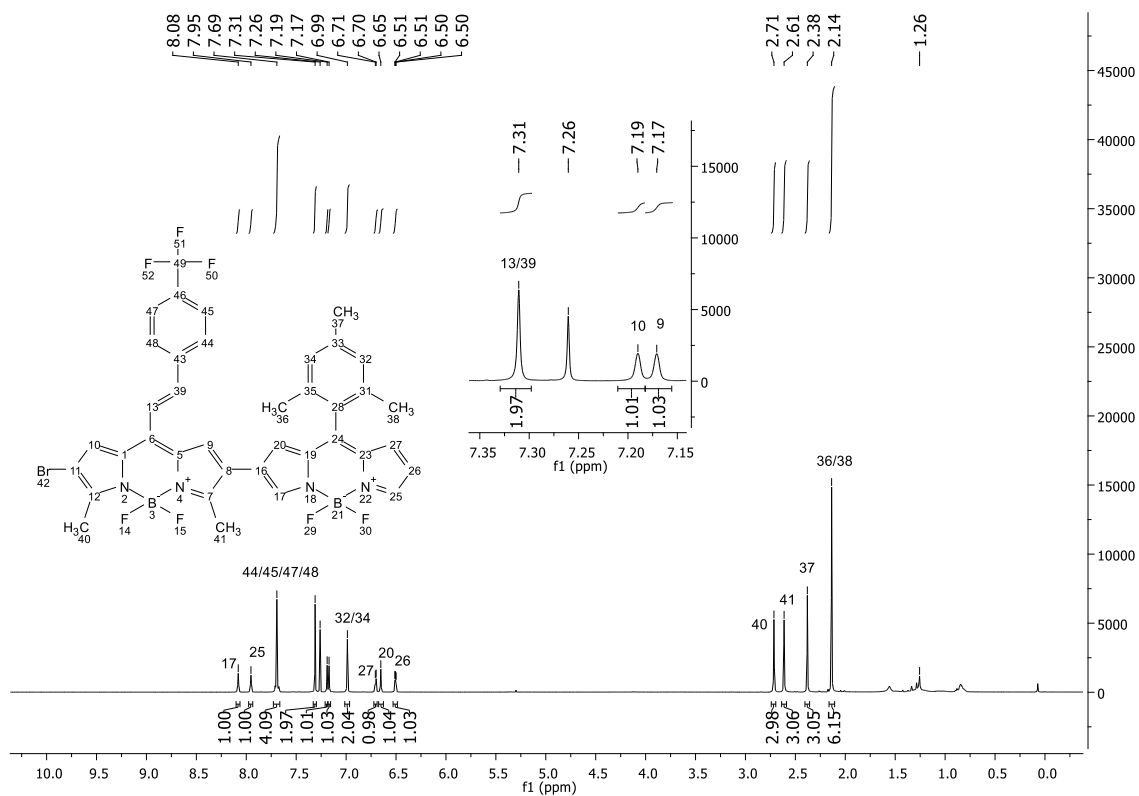
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 108 del Capítulo 1

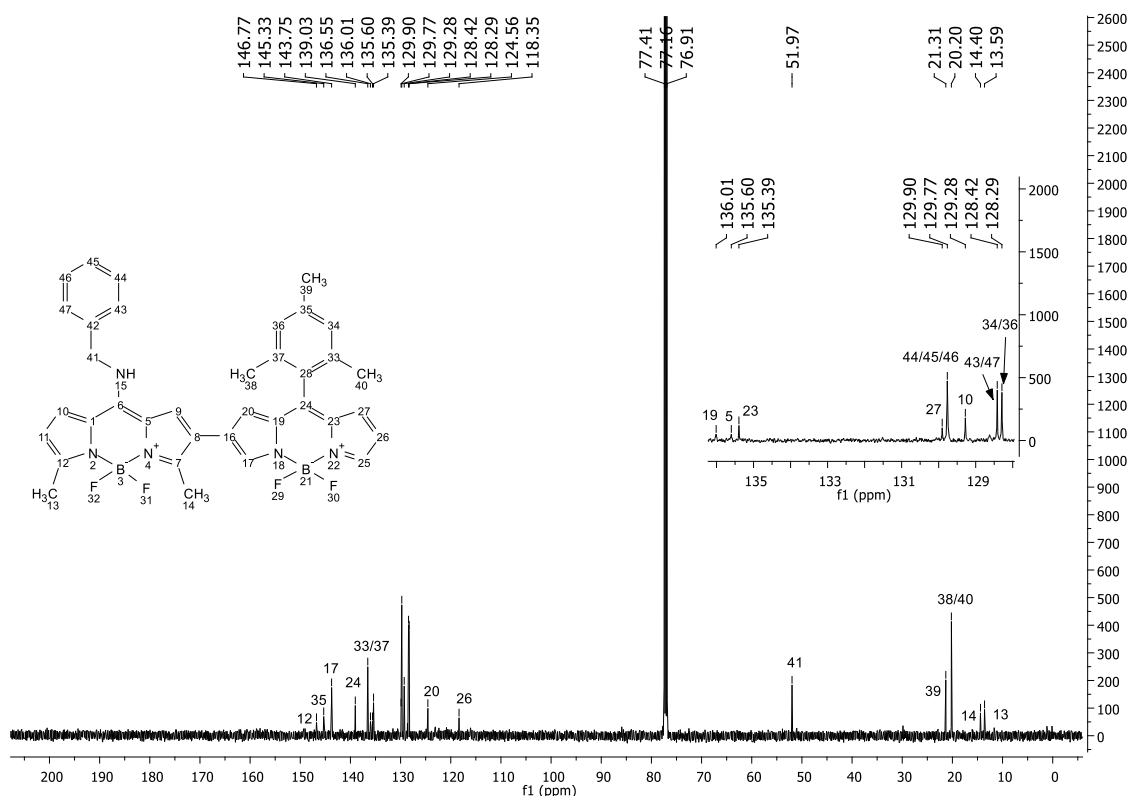
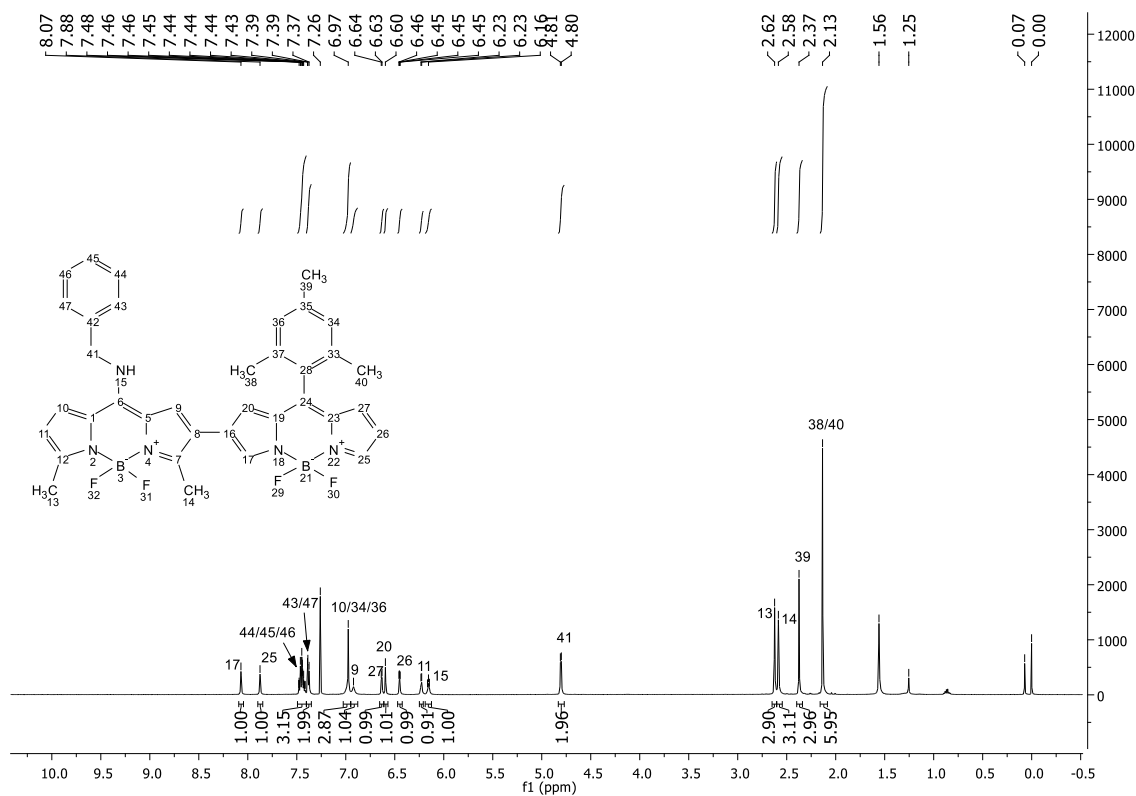
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 109 del Capítulo 1

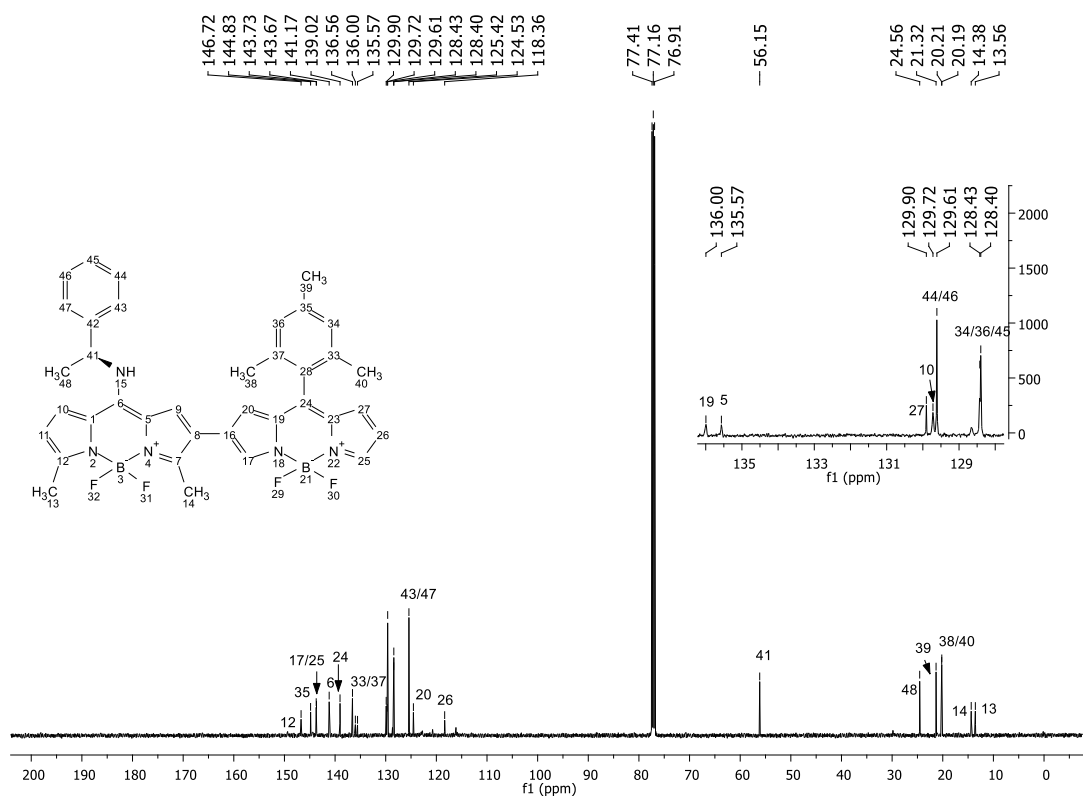
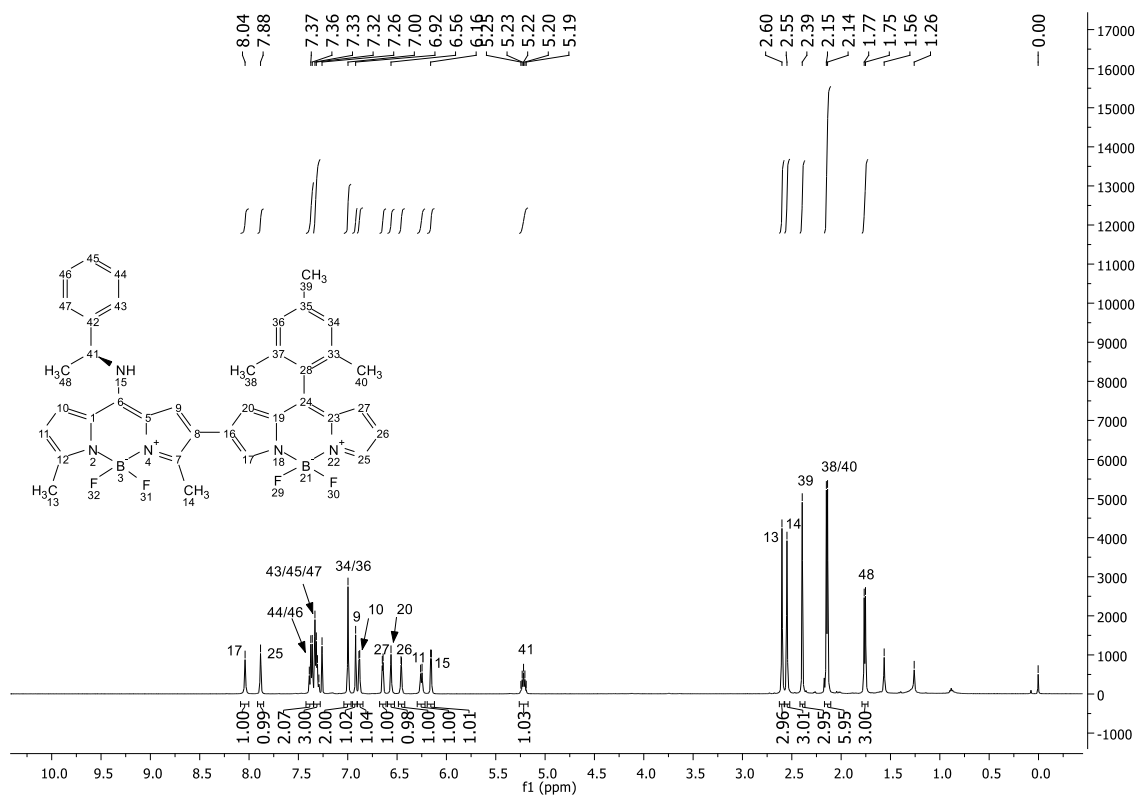
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 110 del Capítulo 1

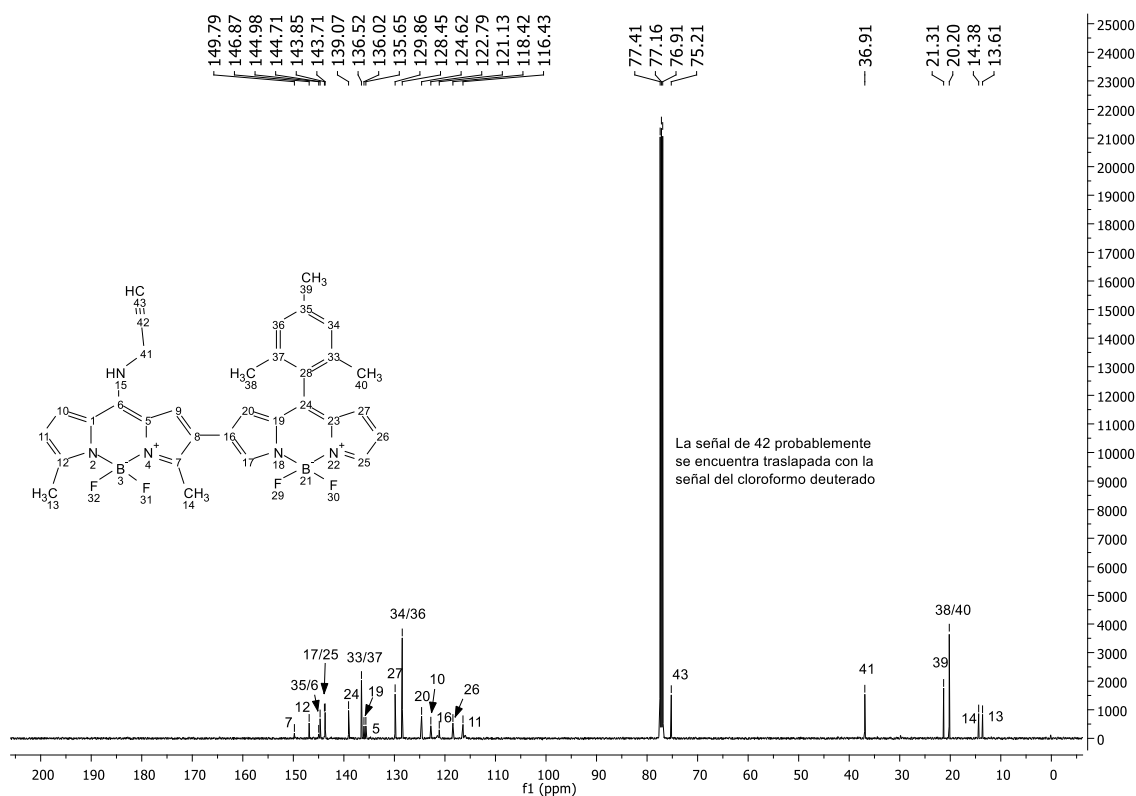
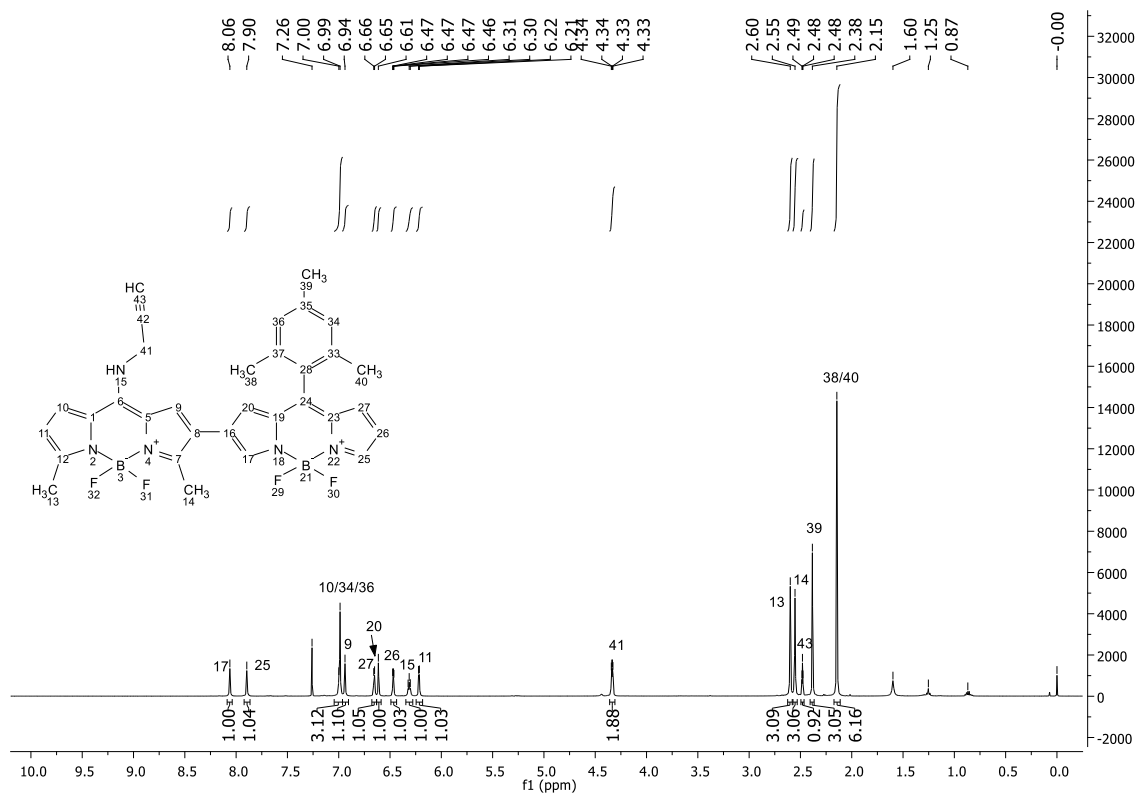
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 111 del Capítulo 1

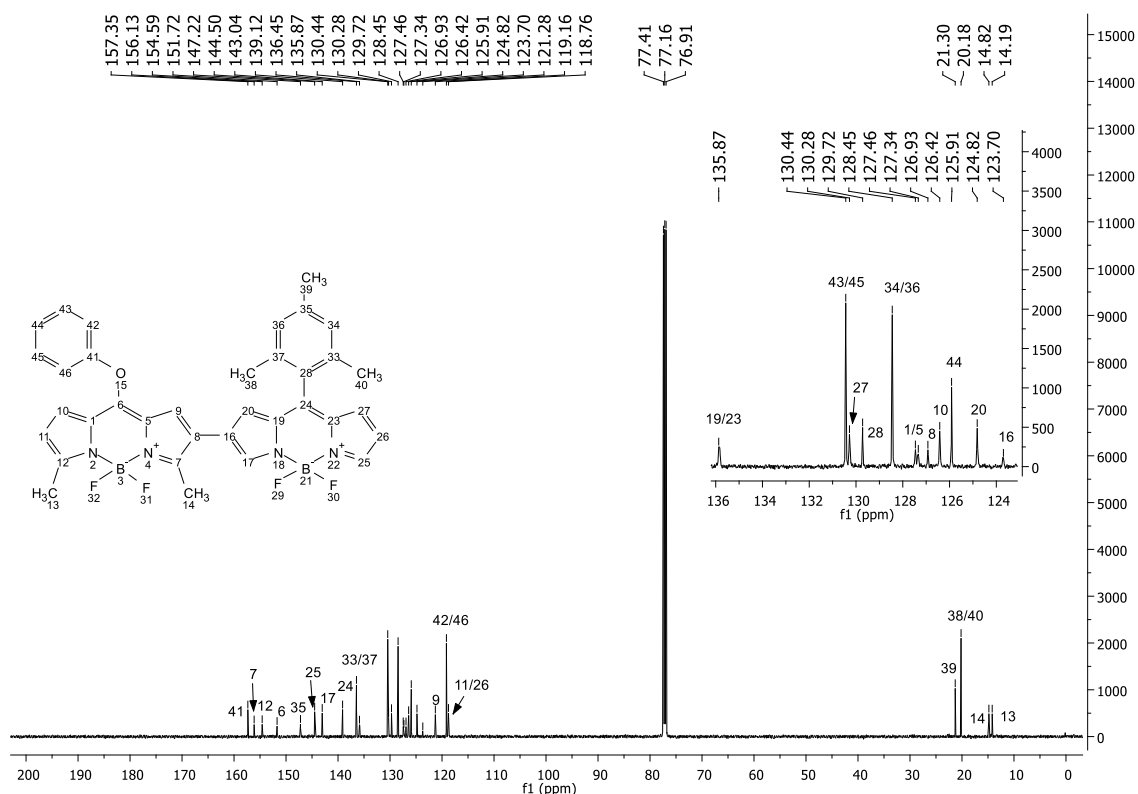
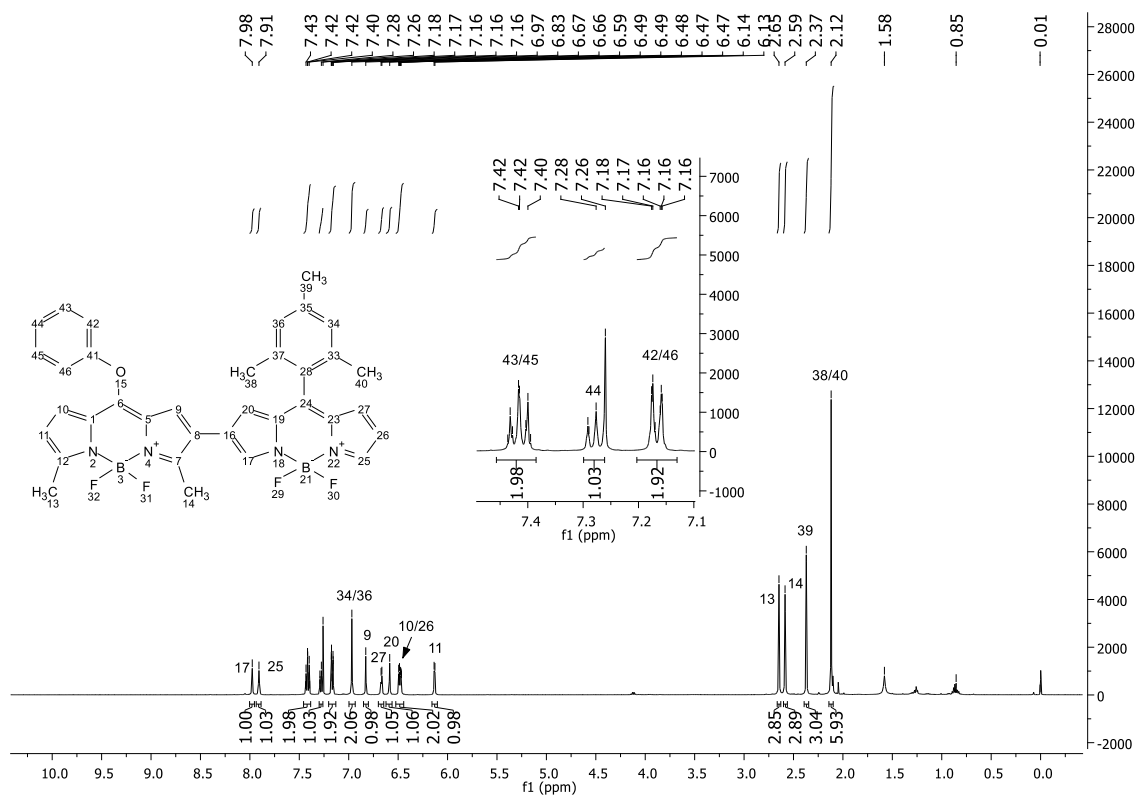
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 112 del Capítulo 1

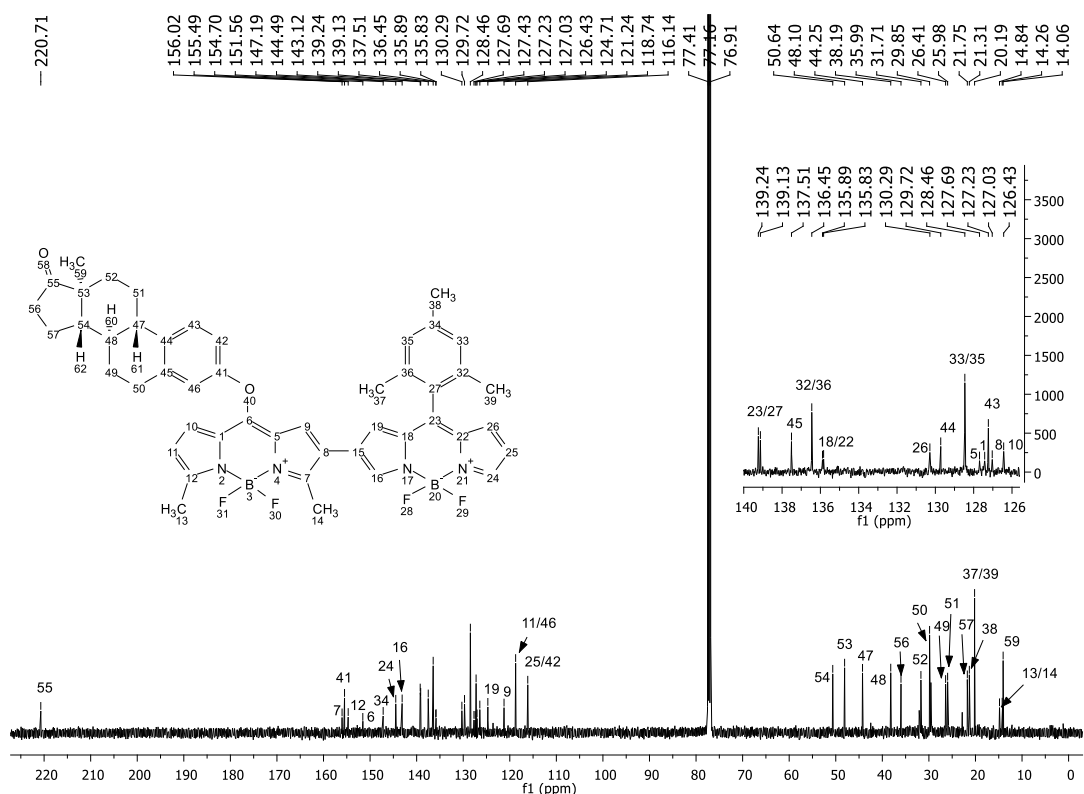
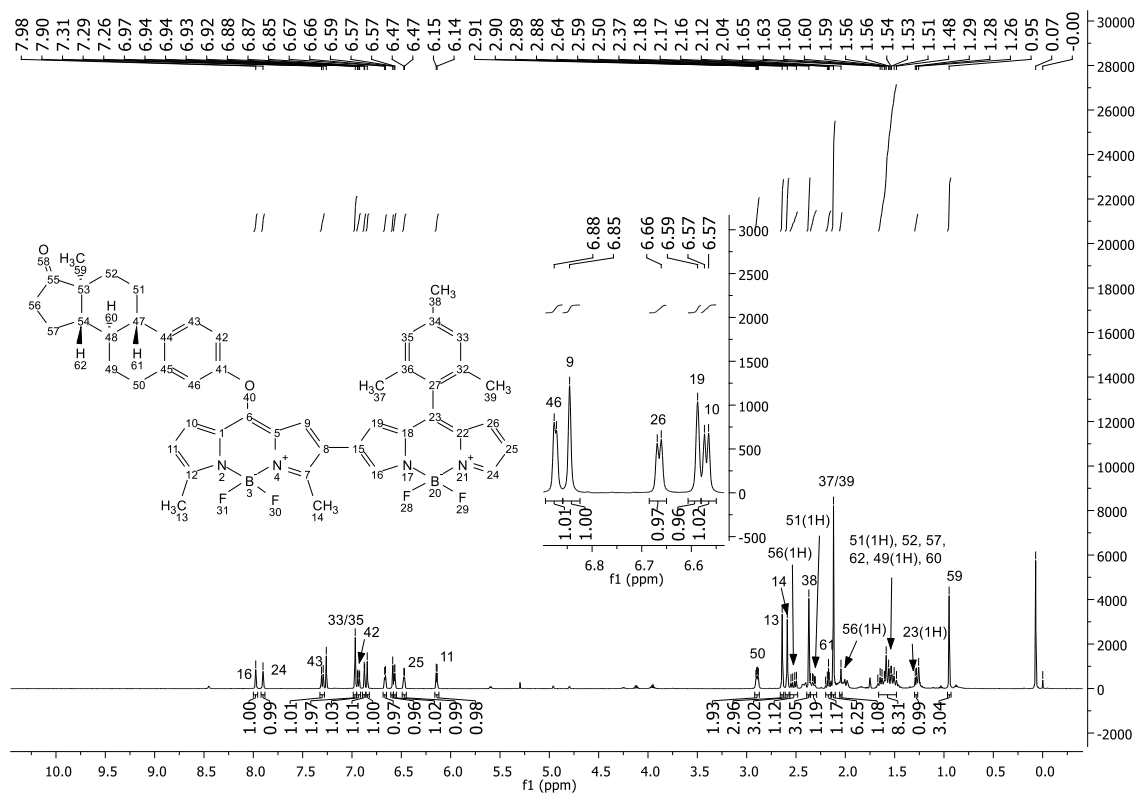
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 113 del Capítulo 1

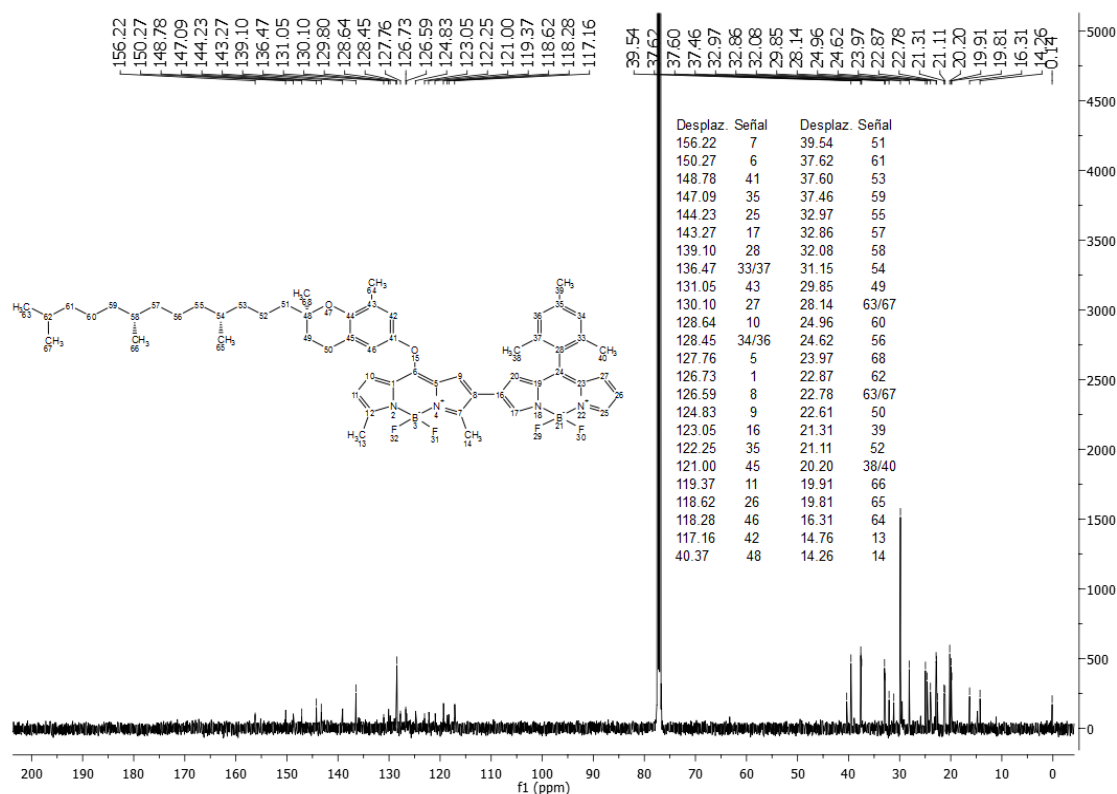
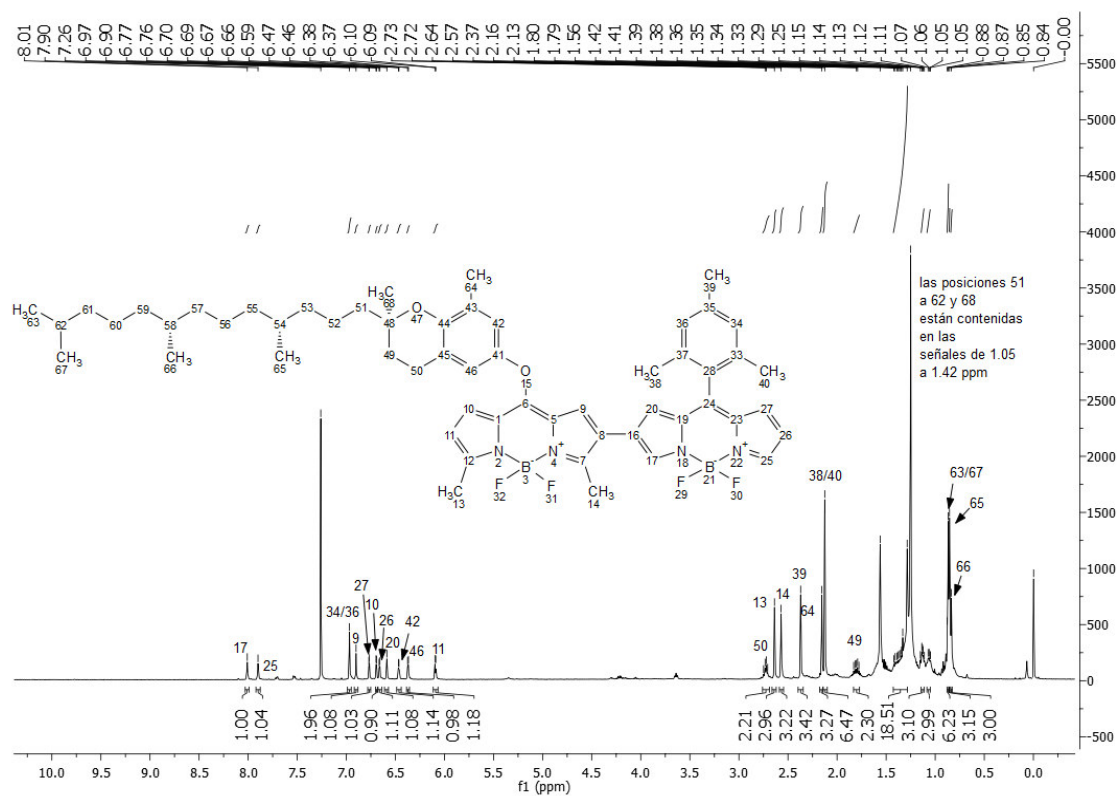
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 118 del Capítulo 1

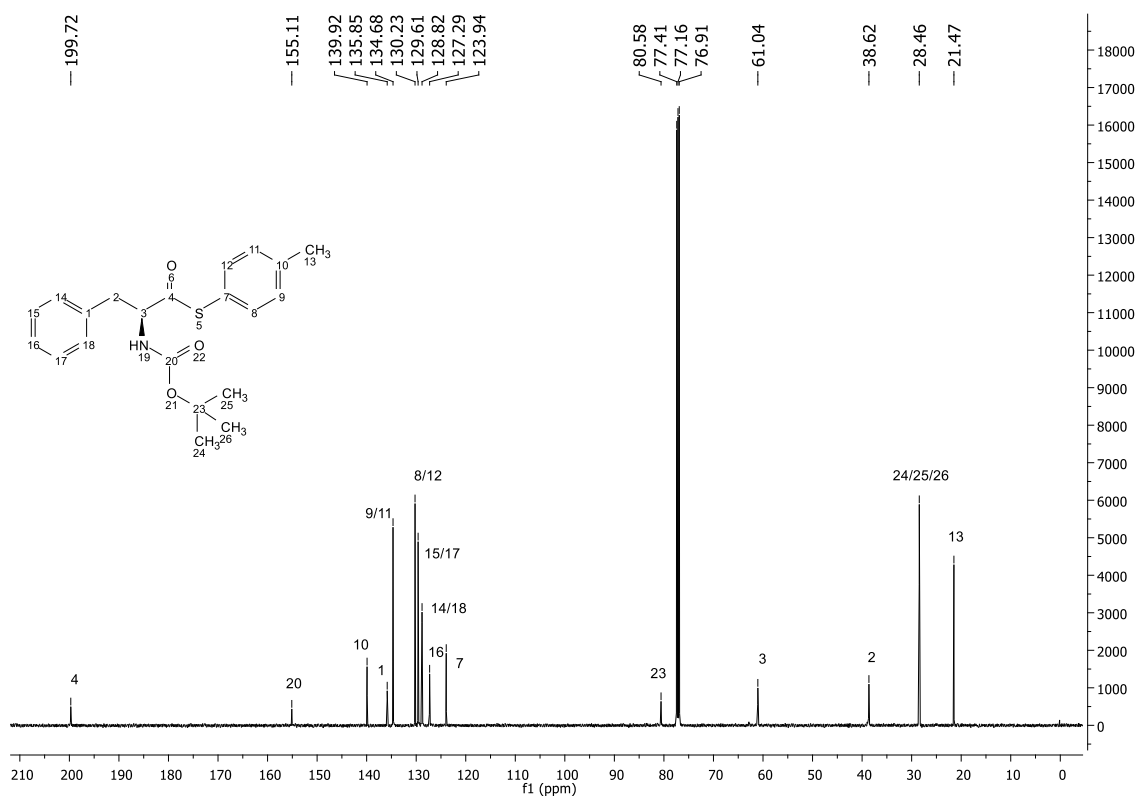
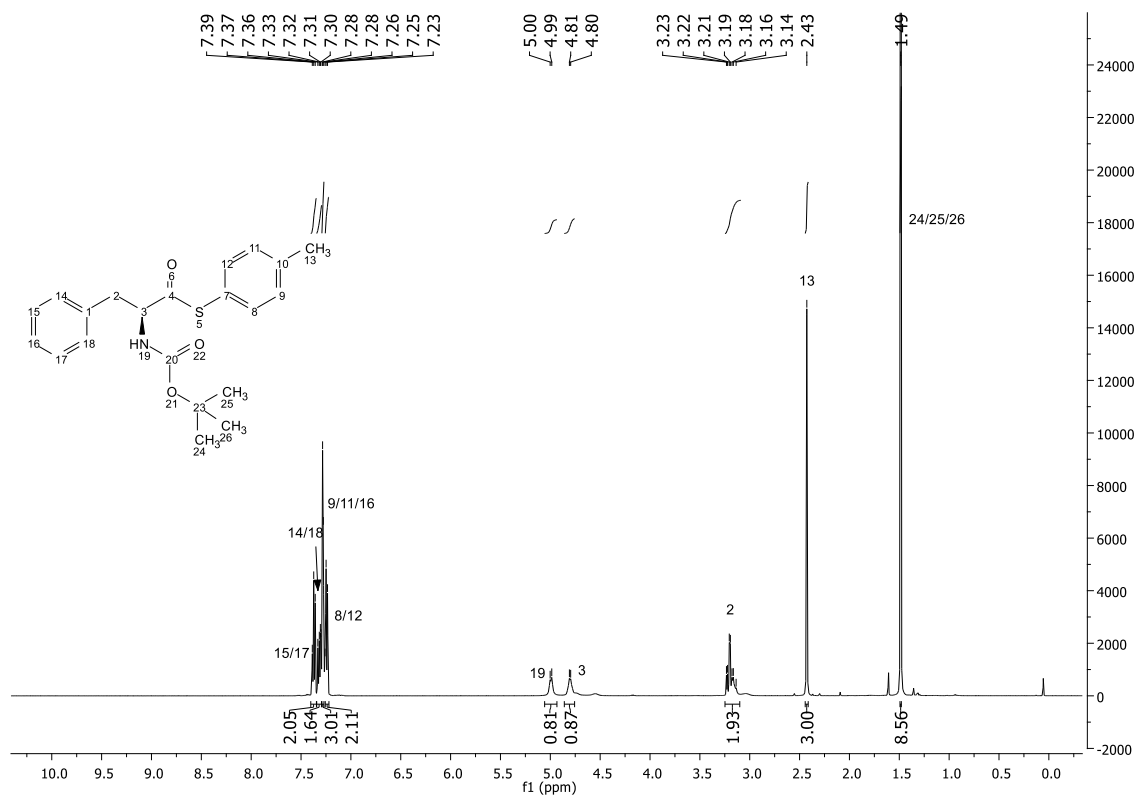
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 119 del Capítulo 1

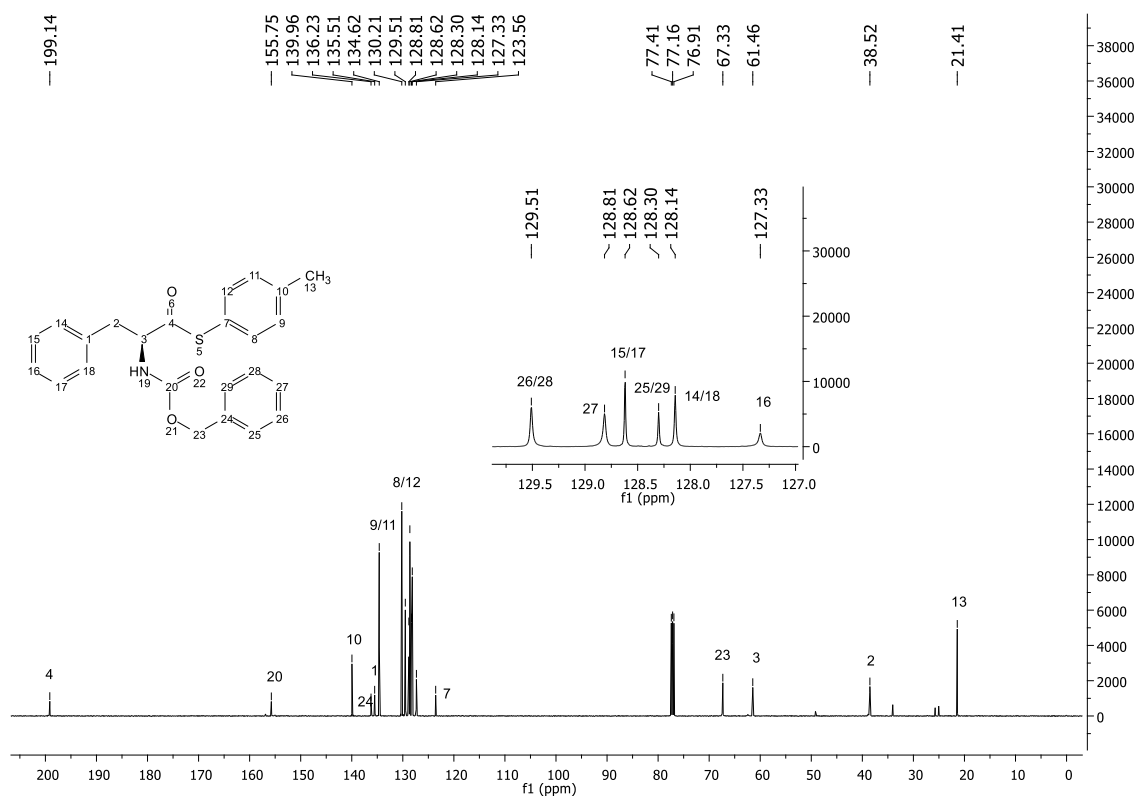
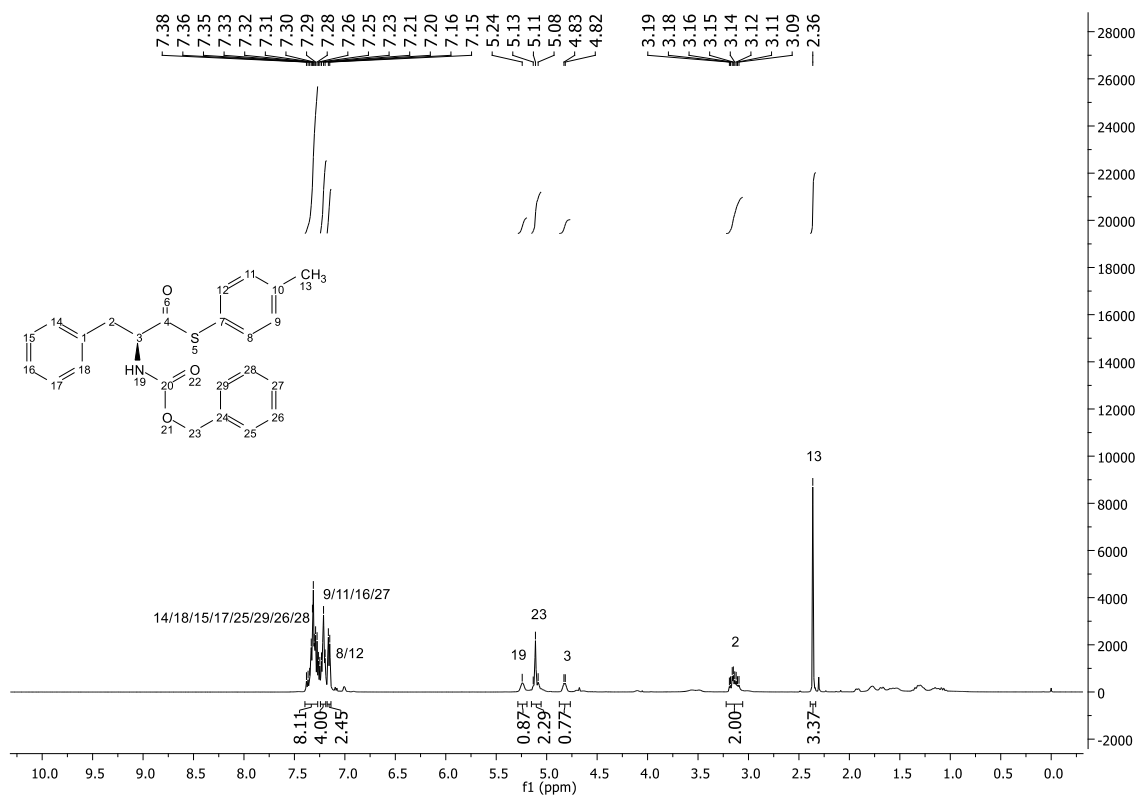
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 120 del Capítulo 1

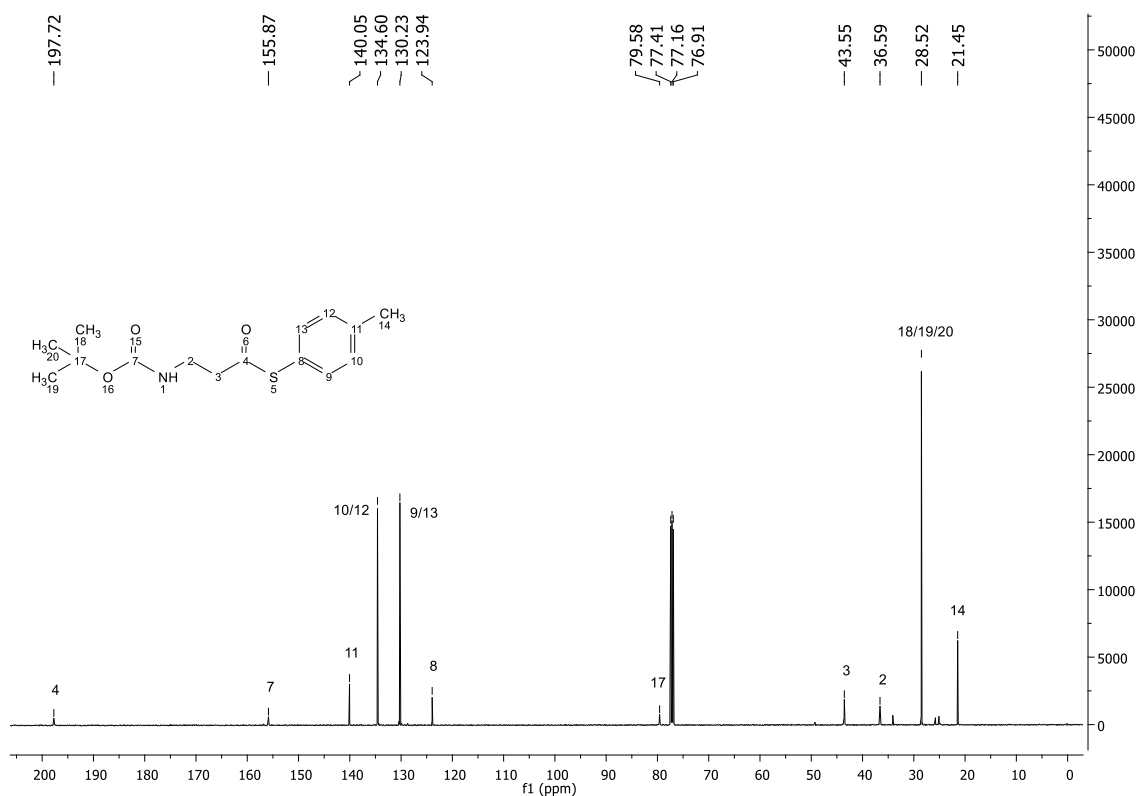
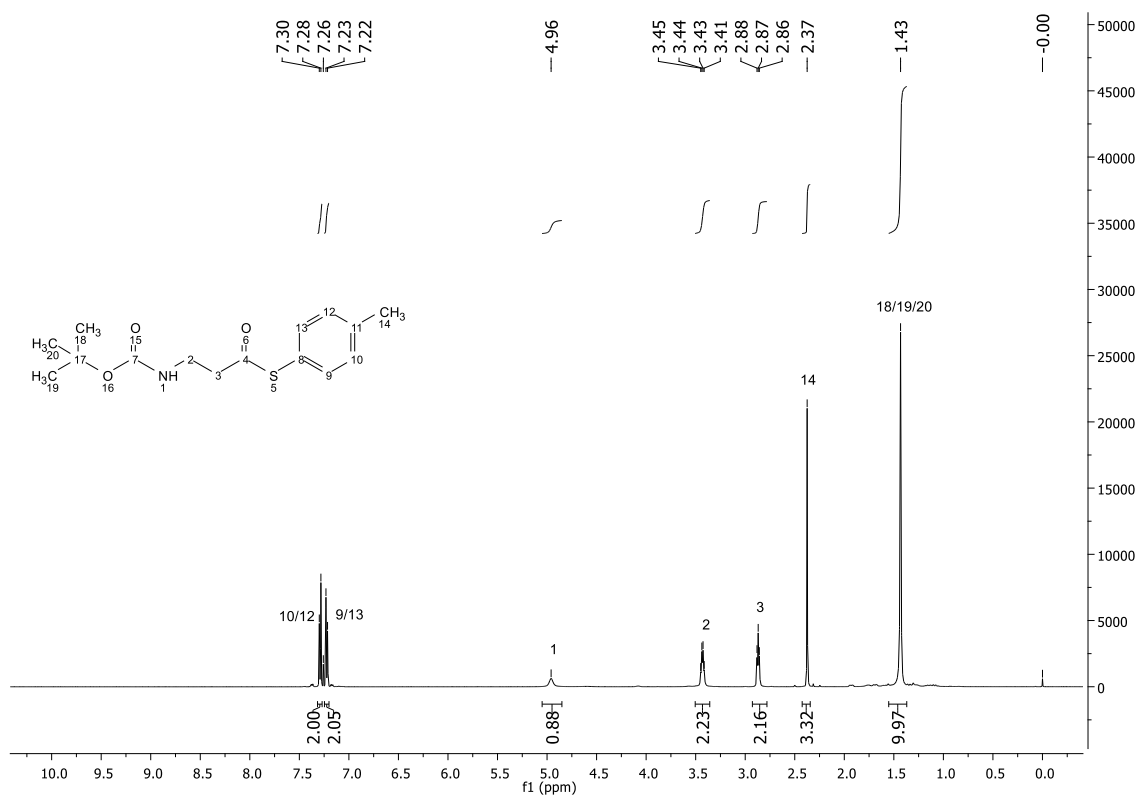
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 121 del Capítulo 1

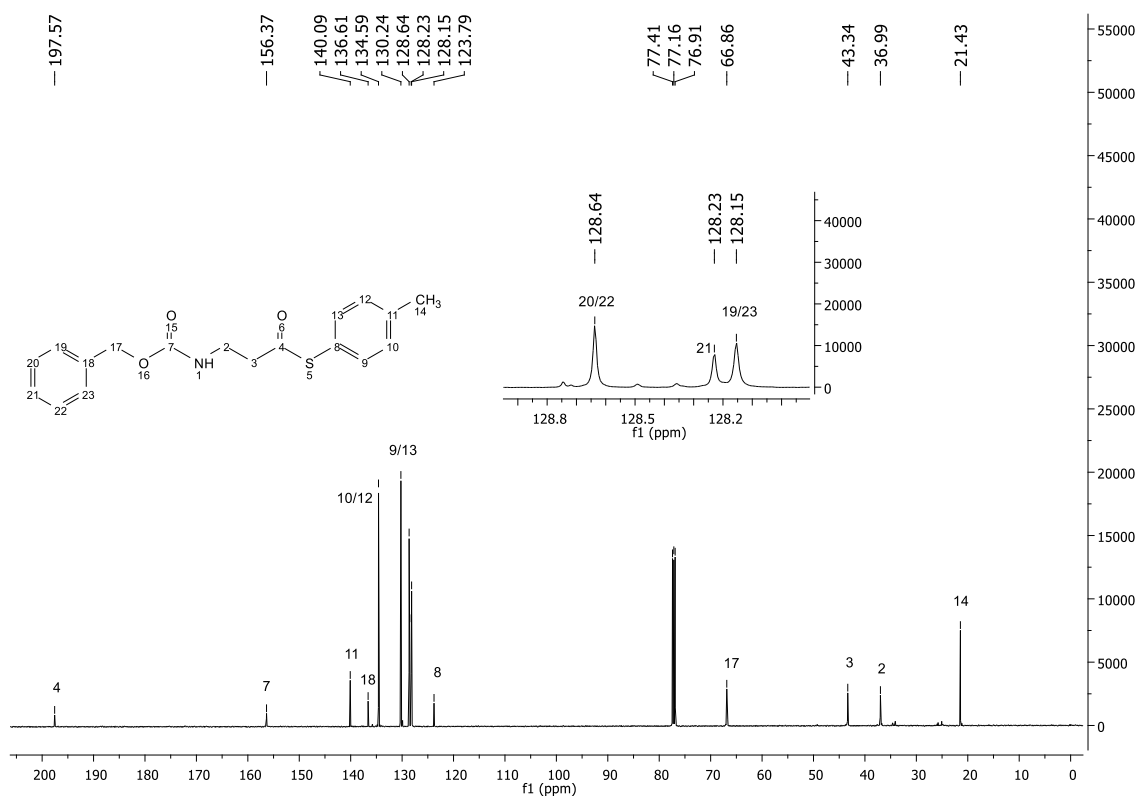
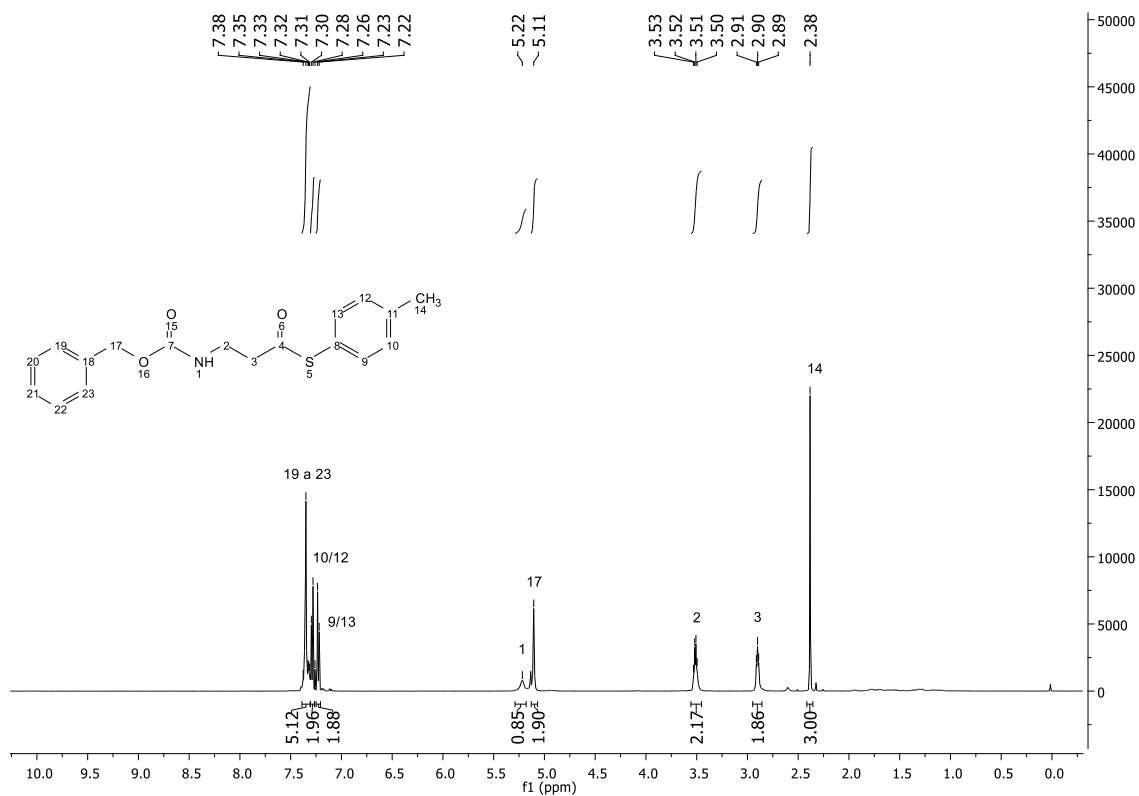
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 122 del Capítulo 1

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 123 del Capítulo 1

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 37 del Capítulo 2

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 40 del Capítulo 2

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 43 del Capítulo 2

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 45 del Capítulo 2

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Compuesto 70 del Capítulo 2