



TÍTULO DE PATENTE No. 362303

Titular(es): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Domicilio: Lascurain de Retana No. 5, Colonia Centro, 36000, Guanajuato, Guanajuato, MÉXICO

Denominación: SÍNTESIS DE 8-METILTIO-3,5-DIMETIL-BORODIPIRROMETENOS 2,6DIHALOGENADOS

Clasificación: **CIP:** C07F5/02; C07D403/04; C07D471/04; C07D487/00; C08L27/10
CPC: C07F5/02; A61K51/0446; C07D471/04; C07D487/12; C07D487/14; C07F5/022; C08L27/10

Inventor(es): EDUARDO PEÑA CABRERA; ISMAEL VALOIS ESCAMILLA; CÉSAR FERNANDO AZAEL GÓMEZ DURÁN

SOLICITUD

Número:	Fecha de Presentación:	Hora:
MX/a/2014/014819	4 de Diciembre de 2014	09:53

Vigencia: Veinte años
Fecha de Vencimiento: 4 de diciembre de 2034
Fecha de Expedición: 7 de diciembre de 2018

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/01/2012, 09/04/2012, 01/06/2016 y 13/03/2018); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

El presente oficio se signa con firma electrónica avanzada (FIEL), con fundamento en los artículos 7 BIS 2 de la Ley de la Propiedad Industrial; 3o de su Reglamento, y 1 fracción III, 2 fracción V, 26 BIS y 26 TER del Acuerdo por el que se establecen los lineamientos para el uso del Portal de Pagos y Servicios Electrónicos (PASE) del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en los trámites que se indican.

LA DIRECTORA DIVISIONAL DE PATENTES NAHANNY CANAL REYES



Cadena Original:
NAHANNY MARISOL CANAL REYES|00001000000403252793|Servicio de Administración Tributaria|1695|MX/2019/17112|MX/a/2014/014819|Título de patente normal|1488|IAR|Pág(s) 1|MCABcV1Zrcc75WTgd92/OxGRK4=

Sello Digital:
IEjhBWuBIEy+7sgtUF4iO7Oss0BDqo39XXGkI4ieykICgTSXAbAmWa1uyul4nXbl1P3YCEWUD2jI76hGDkjinwzaIW MoacbphwNWOMXeTtrTPRD8arki+G2czFvLIZbrq+PCq/VVwCq3k+gEqWcm1EjBrKGDSDJHxkUEjbl7KOvEghJkBJQDs M2GhyyGELJoc3BPM0MzsEgw+2UDIX4CuPkXtEozPJFQ9NH1TLwtt68OtAym0rFxbmmdyqQGenGiToJErqpg9sGli Exf84WUGB7FNlyKqjnCe6m7haNf2o3qljns9k2CzqZaMCWmSg2ir6grSUX3IN2FuXAUZpV3w==



SÍNTESIS DE 8-METILTIO-3,5-DIMETIL-BORODIPIRROMETENOS

2,6DIHALOGENADOS

5 OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de esta invención es la síntesis de 8-metiltio-2,6-dihalo-3,5-dimetil-borodipirrometenos mediante la halogenación del 8-metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometeno. La dibromación ó la diyodación permite acceder a compuestos que presentan reactividad ortogonal, es decir, derivados que contienen diferentes sitios reactivos

10 y que se pueden activar de manera individual e independiente mediante la elección juiciosa de las condiciones de reacción. Este patrón de sustitución le confiere al 8-metiltio-2,6-dibromo-3,5-dimetil-borodipirrometeno y al 8-metiltio-2,6-diyodo-3,5-dimetil-borodipirrometeno un gran valor sintético ya que son pocos los ejemplos de dipirrometenos con reactividad ortogonal existentes en la literatura.

15 Se presentan 2 borodipirrometenos que contienen diferentes grupos funcionales, por ejemplo, un grupo metiltio en la posición C8 que se puede activar mediante el acoplamiento de Liebeskind Srogl o Substitución Nucleofílica aromática, por otra parte, los halógenos de las posiciones C2 y C6 se pueden funcionalizar mediante reacciones de acoplamientos cruzados catalizadas por paladio, adicionalmente, la acidez de los hidrógenos metílicos de

20 las posiciones C3 y C5 permite llevar a cabo reacciones de condensación con aldehídos, por ejemplo, la reacción de Knoevenagel.

Por tal motivo es importante resaltar el valor sintético que representan nuestros borodipirrometenos dihalogenados así como la practicidad del método de síntesis ya que los

rendimientos químicos son altos, 99% en ambos casos. Un rendimiento que el material de partida fue convertido casi en su totalidad en el producto deseado. Por tanto es notable que no sea necesario purificaciones tediosas ya que un simple tratamiento acuoso permite obtener los productos correspondientes puros.

5

ANTECEDENTES

Desde su descubrimiento en 1968, los borodipirrometenos que se han reportado en la literatura se han preparado siguiendo una metodología que es altamente ineficiente ya que implica varias etapas y tiempos de reacción largos lo que obliga a purificaciones tediosas de los productos. Asimismo, los pirroles trialquilsustituidos que generalmente se utilizan como materiales de partida solo tienen un sitio libre de reacción, lo que impide su posterior funcionalización una vez que se han incorporado a los borodipirrometenos. Como consecuencia, los grupos de investigación han perdido la oportunidad de descubrir nuevas propiedades y aplicaciones de estos compuestos al no poder introducir grupos adicionales, así, la presente invención consiste en un método para funcionalizar con bromo ó yodo las posiciones C2 y C6 del material de partida (Figura 3) para generar borodipirrometenos polifuncionalizados.

Los métodos tradicionales para halogenar los borodipirrometenos presentan algunas desventajas y limitaciones debido al uso de reactivos halogenantes que pueden resultar tóxicos y corrosivos, lo cual dificulta la manipulación y control del experimento. Por tanto, la invención que se desea proteger son dos 8-metiltio-borodipirrometenos halogenados siguientes: el 8-metiltio-2-6-dibromo-3,5-dimetil-borodipirrometeno (Figura 1), 8-metiltio-

2-6-diyodo-3,5-dimetil-borodipirrometeno (Figura 2), así como el método

estos dos derivados que es muy sencillo y eficiente.

Es importante mencionar que no se ha reportado un método de halogenación de borodipirrometenos eficiente, con tiempos de reacción cortos y sin requerir condiciones de

5 reacción complejas.

Con respecto a la síntesis de borodipirrometenos polihalogenados, existe una patente en la cual se describe la polihalogenación (tetrabromación, hexabromación, diyodación, tetracloración y hexacloración) de 8-tioalquil-borodipirrometenos,[1] los rendimientos

10 químicos son aceptables (62 a 88% para los derivados tetra y hexabromados utilizando N-bromosuccinimida como agente bromante; 67 a 78% para los derivados diyodados usando

N-yodosuccinimida como agente yodante; 66 a 84% para los derivados tetra y hexaclorados utilizando N-clorosuccinimida como agente clorante), sin embargo los tiempos de reacción son una desventaja ya que los productos se obtienen de 16 a 86 horas

de reacción, adicionalmente, el método no es muy general debido a que se utiliza una gran

15 variedad de disolventes y rangos de temperatura de -70 a 85 °C. Dadas las características del método patentado, se resalta la practicidad de nuestro método para halogenar el 8-

metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometeno (figura 3) de manera eficiente y sencilla con

20 tiempos de reacción cortos a temperatura ambiente. Por otra parte y respecto a la reactividad ortogonal que presentan nuestros derivados dibromado y diyodado, no se tiene

registro de patentes de borodipirrometenos polifuncionalizados lo que le da un gran valor sintético a nuestros derivados ya que a partir de estos es posible la preparación de una gran variedad de borodipirrometenos con estructuras más complejas lo cual puede resultar en propiedades muy interesantes.

[1] Patente número CN 102492306. Chinese Patent.

Preparation of sulfur and halogen-containing boron-dipyrromethene dyes. Xiao, Yi; Wang, Lu; Zhang, Xinfu; Yu, Haibo. (Dalian University of Technology, Peop. Rep. China).

5

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1 representa al 8-metiltio-2,6-dibromo-3,5-dimetil-borodipirrometeno,

Figura 2 representa al 8-metiltio-2,6-diiodo-3,5-dimetil-borodipirrometeno

Figura 3 representa al 8-metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometeno

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las ventajas que presenta esta invención en la síntesis de 8-metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometenos halogenados son las condiciones sencillas que se necesitan para llevar a cabo una sustitución electrofílica sobre las posiciones C2 y C6 del 8-metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometeno utilizando N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida (generada in situ a partir de N-clorosuccinimida y yoduro de sodio) como agentes halogenantes. La sustitución electrofílica es una reacción química en la cual un electrófilo desplaza un grupo ó un átomo (generalmente un hidrógeno) de un compuesto, la electrofilia es la capacidad de un átomo para aceptar pares de electrones, en este caso los átomos de bromo ó yodo enlazados a la succinimida tienen densidad de carga positiva (son electrofílicos) y pueden aceptar un par de electrones del borodipirrometeno para posteriormente sustituir un átomo de hidrógeno. La sustitución se lleva en las posiciones C2 y C6 debido a que estas posiciones del BODIPY resultan ser las más nucleofílicas. De esta manera la reacción

se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C con la disolución del 8-metil-3,5-dimetil-borodipirrometeno y la adición de la fuente del halógeno, cabe señalar que los disolventes empleados son utilizados sin previa purificación y no es necesario mantener atmósfera inerte durante la reacción lo que facilita la manipulación de los componentes experimentalmente.

Otra ventaja importante es la purificación de los productos que resulta muy sencilla. La purificación es el proceso por el cual obtenemos nuestros productos puros sin alguna impureza que se pueda arrastrar de la reacción realizada, las impurezas pueden ser solventes o algún subproducto. En este caso, un simple tratamiento acuoso permite obtener los productos puros, el tratamiento acuoso consiste en redissolver el crudo de reacción en algún disolvente que no sea miscible en agua. La mezcla crudo de reacción-disolvente se lava con varias porciones de agua para eliminar las impurezas (las impurezas son solubles en agua), de esta manera se obtiene el producto puro y no es necesario hacer una purificación adicional por columna.

Por lo tanto, lo novedoso de esta invención es la dibromación y diyodación del 8-metil-3,5-dimetil-borodipirrometeno (Figura 3), así como el gran valor sintético que representan los derivados polifuncionalizados ya que estos presentan reactividad ortogonal. La reactividad ortogonal es una propiedad que presentan algunos compuestos orgánicos de poseer dos ó más grupos funcionales que bajo condiciones de reacción apropiadas pueden ser activados de manera independiente para participar en transformaciones específicas, Esta característica de reactividad ortogonal les confiere a los derivados 8-metil-2,6-dibromo-3,5-dimetil-borodipirrometeno (Figura 1) y 8-metil-2,6-diyodo-3,5-dimetil-borodipirrometeno (Figura 2) un gran potencial sintético ya que a partir de estos es posible

generar gran diversidad de borodipirrometenos ampliando así la posición 8 y se obtienen nuevas aplicaciones por parte de estos derivados.

Los borodipirrometenos halogenados en la posición 2 y 6 se obtienen de la siguiente manera:

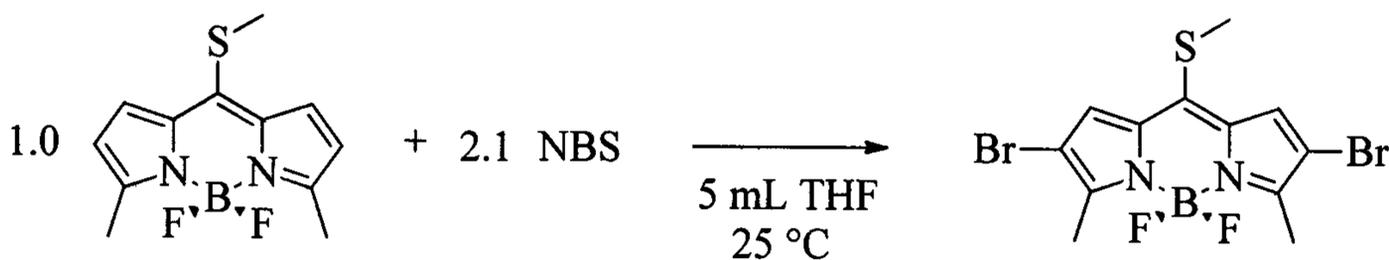
- 5 1. Se disuelve 1 equivalente de 8-metil-3,5-dimetilborodipirrometeno en THF, o AcOH y se pone en agitación.
2. Se agrega de 2 equivalentes de N-Br-succinimida disueltos en THF a 25 °C y se deja reaccionar 60 min (obtención de la molécula de la figura 1) ó se agrega 3 equivalentes de N-Cl-succinimida y NaI disueltos en AcOH a 25 °C y se deja reaccionar de 30 minutos (obtención de la molécula de la figura 2).

EJEMPLOS

Ejemplo 1

8-metil-2,6-di-bromo-3,5-dimetilborodipirrometeno (Figura 1)

- 15 El método para sintetizar este compuesto se indica en la reacción 1.



Reacción 1

- 20 Se coloca en un matraz de 50 mL 1.0 equivalentes (100 mg, 0.3759 mmol) de 8-metil-3,5-dimetilborodipirrometeno y se disuelve con 2 mL de tetrahydrofurano una vez disuelto se agrega una solución de 2.1 equivalentes de N-bromosuccinimida (140 mg, 0.7894 mmol)

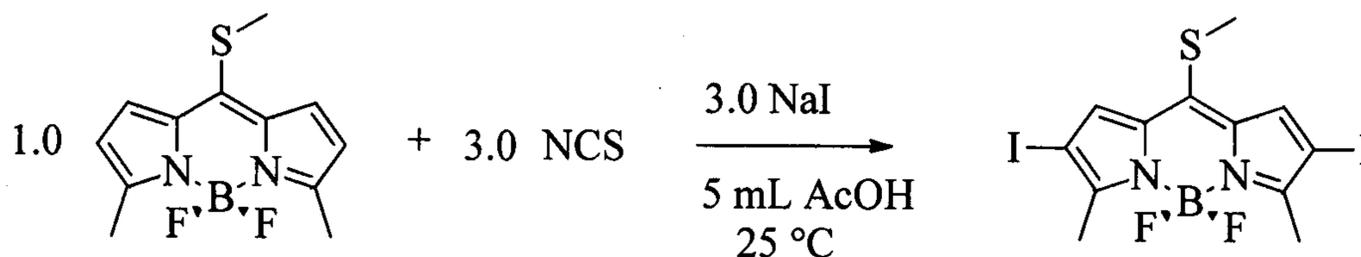
disuelta en 3 mL de tetrahidrofurano, se agita el matraz de reacción sobre una parrilla de
 agitación 25 °C.

La reacción termina en un tiempo de 60 minutos con un rendimiento de 99%. Se presenta
 como solido cristalino rojo. CCD (15% AcOEt/Hexanos) $R_f = 0.5$; p. f: 85°C; UV-Vis:
 5 $\lambda_{abs} = 532 \text{ nm}$, $\lambda_{flu} = 584 \text{ nm}$ $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (s, 2H), 2.82 (s, 3H),
 2.6 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 154.78, 145.63, 133.81, 128.31, 108.90, 21.66,
 13.64.

Ejemplo 2

10 8-metiltio-2,6-di-yodo-3,5-di-metilborodipirrometeno (Figura 2)

El método para sintetizar este compuesto se indica en la reacción 2.



Reacción 2

15 Se coloca en un matraz de 5 mL 1.0 equivalentes de metiltioborodipirrometeno (32 mg,
 0.120 mmol) y se disuelve con AcOH (2 mL, 0.03M) una vez disuelto se agrega una
 solución de NCS (48 mg, 0.36 mmol, 3.0 equivalentes) y NaI (54 mg, 0.36 mmol, 3.0
 equivalentes) en 2 mL de AcOH, se agita la reacción a 25 °C. El tiempo de reacción es de
 30 minutos. Rendimiento: 99%. Se obtiene un sólido cristalino guinda. CCD (15%
 20 AcOEt/Hexanos) $R_f = 0.5 \text{ cm}$; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (2H, s), 2.76 (3H, m),

2.61 (6H, J= 6.6); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 157.85, 144.48, 135.96, 134.69, 24.72,
15.65.



5

10

15

20

Habiendo descrito lo suficiente mi invención reclamo de mi propiedad el contenido de las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. El proceso para la obtención de 8-metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometenos 2,6-dihalogenados que se caracteriza por las siguientes etapas:
- a) Disolución de 8-metiltio 3,5 di metilborodipirrometeno en un solvente orgánico.
- b) Posteriormente la solución obtenida en el paso anterior entra en contacto con:
- i) N-Br-Succinimida en un solvente orgánico, para la bromación, o
- 10 ii) N-Cl-succinimida y NaI disueltos en un solvente orgánico, para la yodación.
2. Compuestos 8-metiltio-3,5-dimetil-borodipirrometenos 2,6-dihalogenados que se caracterizan por las fórmula 1 y 2:



Formula 1



Formula 2

- 15 3. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la halogenación se da en las posiciones 2 y 6 del 8-metiltio-3,5-di-metilborodipirrometeno.
4. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la cantidad de 8-metiltio-3,6-di-metilborodipirrometeno es de 0.5 a 1.5 equivalentes.
5. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el solvente orgánico es THF o
- 20 AcOH.

6. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la succinimida es de 2 a 4 equivalentes, donde X=Br, Cl
7. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la relación de 8-metiltio 3,5 dimetilborodipirrometeno:N-X-succinimida es de 1:2 a 1:4, donde X=Br, Cl
- 5 8. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la relación 8-metiltio 3,5 dimetilborodipirrometeno:N-Br-succinimida es de 1:2 a 1:4,
9. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la relación 8-metiltio 3,5 di metilborodipirrometeno:N-Cl succinimida es de 1:2 a 1:4.
10. El proceso de acuerdo a la reivindicación 9 en donde se utilizan de 2 a 4 equivalentes de NaI.
- 10 11. El proceso de acuerdo a la reivindicación 9 en donde la relación 8-metiltio 3,5 dimetilborodipirrometeno:NaI es de 1:2 a 1:4.
12. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la reacción es 25°C.
13. Los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2 de acuerdo a la reivindicación 2, en
15 donde dichos compuestos tienen reactividad ortogonal.

20

25

30

Se descubre una manera eficiente de halogenar las posiciones 2 y 6 en el 8 tioemtil-
borodipirrometeno, producto que nos ofrece diferentes sitios de reacción. Con los
5 halógenos en las posiciones 2 y 6 se puede realizar diferentes reacciones sobre dichas
posiciones. Al tener halógenos en el borodipirrometeno junto con él metiltio se ofrece un
producto con diferentes sitios reactivos. Se obtiene con alto rendimiento químico el
producto de 8-metiltio-2,6-dihalogeno-borodipirrometeno, lo cual le da un gran valor al
poderlo obtener en grandes cantidades y sin la necesidad de realizar una purificación que
10 involucre una cromatografía en columna.

FIGURAS

1/1



Figura 1

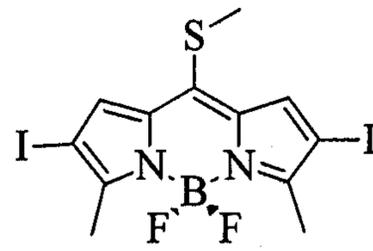


Figura 2

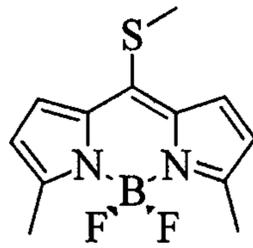


Figura 3