

Aplicación de la reacción de Petasis para la preparación de Fluoróforos complejos

J. Abraham Pérez-Gallegos(1), Dr. Eduardo Peña-Cabrera (2), Q. Diana E Ramírez Ornelas (3)

1 [Químico, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [j_abraham_pg@hotmail.com]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [eduardop@ugto.mx]

3 [Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [fanychimi@hotmail.com]

Resumen

En este trabajo se reporta la utilización de la reacción de Petasis para la preparación de fluoróforos complejos. Se llevó a cabo la preparación del 8-metilthioBODIPY con un 40% de rendimiento. A partir de este compuesto se prepararon 2 aminoBODIPYs con la 1,2-etilendiamina y la piperazina en 84% y 82% de rendimiento, respectivamente. Con los aminoBODIPYs se ensayó la reacción de Petasis al hacerlos reaccionar con el salicilaldehído y 3 ácidos borónicos distintos para obtener los correspondientes productos de Petasis en 54 y 64 % de rendimiento.

Abstract

Here in we report the utilization of the Petasis reaction for the preparation of complex fluorophores. The preparation of 8-methylthioBODIPY was carried out in 40% yield. Starting with that compound 2 aminoBODIPYs were prepared with 1, 2-ethylendiamine and piperazine in 84 and 82 % yield respectively. The Petasis reaction was attempted with the two aminoBODIPYs and salicylaldehyde, and three different boronic acids to obtain the corresponding Petasis products in 54 and 64 % yield.

Palabras Clave

1; Reacción de multicomponentes de Aminas 2; AminoBODIPYs 3; 8-metilthioBODIPY 4; Aminas fluorescentes 5; Reacción de Petasis.

INTRODUCCIÓN

BODIPYs

Los borodipirrometenos (BODIPYs por sus siglas en inglés) son una clase de colorante fluorescentes. Los BODIPYs fueron sintetizados por primera vez por Treibs y Kreuzer en 1968, y poseen numerosas aplicaciones. Algunos ejemplos relevantes de sus aplicaciones incluyen el marcaje de biomoléculas, como componentes de sistemas captadores de luz supramoleculares, como sensores, como componentes de nanocarros fluorescentes, como conjugados de nanopartículas, etc. [4]

En el presente estudio se utilizara el 8-metiltilioBODIPY **1** como material de partida (Figura 1).

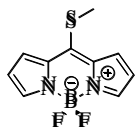
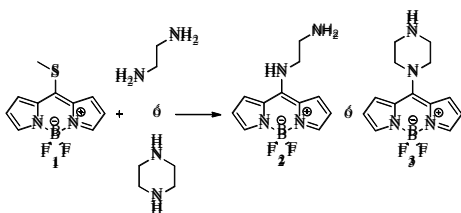


FIGURA 1. 8-metiltilioBODIPY.

AminoBODIPYs

Una característica interesante de estos compuestos es que sus propiedades parecen depender tanto del tamaño y el carácter electrónico de los sustituyentes en el átomo de N. Generalmente exhiben un cambio hipsocrómico que resulta en una emisión azul y una alta eficiencia láser. Son de fácil acceso y/o preparación y permiten la construcción de moléculas más complejas mediante una gama muy amplia de reacciones. [5], [6], [7]

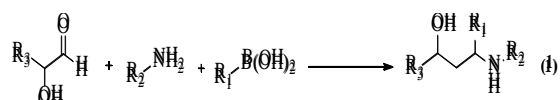
En el Esquema 1, se muestra la síntesis de aminoBODIPYs a partir de **1**



ESQUEMA 1. Síntesis de: aminoBODIPYs a partir de **1**.

Reacción de Petasis

La reacción de Petasis, es una reacción de multicomponentes que involucra la combinación de una amina, un aldehído y un ácido borónico, para la formación de aminas secundarias y terciarias altamente funcionalizadas (ec.1). Generalmente la reacción tiende a proceder bien cuando se tiene un grupo hidroxilo α al grupo formilo, permitiendo la formación de una sal de boronato como intermediario de la reacción. [1], [2],



Recientemente los productos de la reacción de Petasis han obtenido gran importancia para la investigación médica, ya que se han encontrado aplicaciones para el tratamiento de esclerosis múltiples y alzheimer. [3]

En la Figura 2, se muestran los compuestos a preparar a través de la reacción de Petasis.

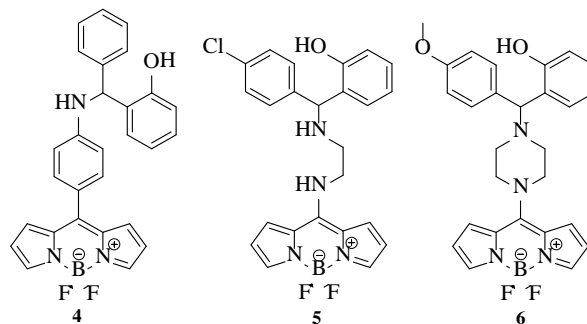
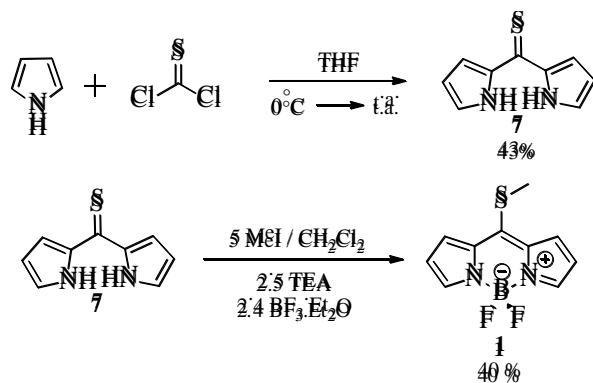


FIGURA 2. Compuestos a preparar mediante la reacción de Petasis.

MATERIALES Y MÉTODOS

La ruta de reacción para acceder al 8-metiltilioBODIPY **1**, material de partida para este trabajo, se inició en una primera etapa con la reacción de condensación entre el pirrol y el tiosogeno para proporcionar la tiocetona correspondiente **7** con un 43% de rendimiento. Una vez sintetizada la tiocetona, se procedió con

su metilación empleando yodometano, seguido del tratamiento con trietilamina (Et_3N) para desprotonar y trifluoruro de boro eterato ($\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$) para cerrar el anillo de BODIPY como una segunda etapa, lográndose obtener **1** con un 40% de rendimiento (Esquema 2).

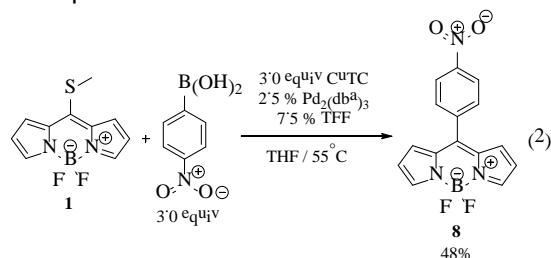


ESQUEMA 2. Síntesis del 8-metiltioBODIPY 1.

Síntesis del 8-(*p*-nitrofenil)-BODIPY.

Reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.

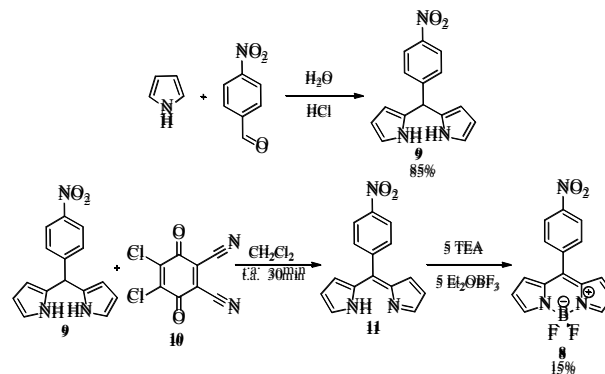
Se sintetizó el 8-(*p*-nitrofenil)BODIPY **8** a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl entre el 8-metiltioBODIPY **1** y el 4-nitrofenil ácido borónico, empleando como catalizador el sistema: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / TFF y como mediador el CuTC , en tetrahidrofurano (THF) a 55 °C en atmósfera de N_2 (ec. 2), lográndose obtener **8** después de 45min con un 48% de rendimiento.



Metodología de Lindsay

La síntesis del 8-(*p*-nitrofenil)BODIPY a través de la metodología de Lindsay comprendió tres etapas de reacción.

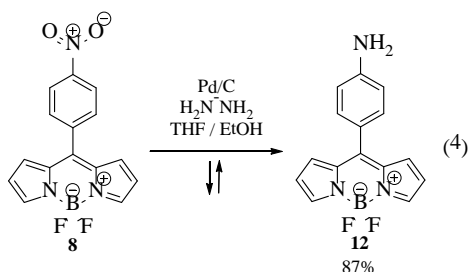
La primera involucró la reacción de condensación entre el pirrol y el 4-nitrobenzaldehído en medio ácido para la formación del dipirrometano correspondiente **9** en un 85% de rendimiento. Posteriormente en una segunda etapa se llevó a cabo la oxidación del dipirrometano **9** al correspondiente dipirrometeno **11** empleando la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona **10** (DDQ) como oxidante. Finalmente sin purificar el compuesto **11**, en una tercera etapa se cerró el anillo de BODIPY empleando Et_3N y $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, lográndose obtener **8** después de 2 horas en un rendimiento del 15%. (Esquema 3). Cabe mencionar que aunque el rendimiento no es muy alto, el rendimiento reportado para este BODIPY a través de dicha metodología es de 30%



ESQUEMA 3. Síntesis del 8(*p*-nitrofenil)BODIPY 8.

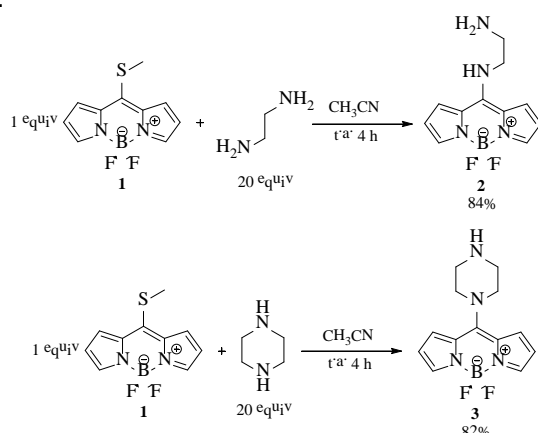
Síntesis del 8-(*p*-aminofenil)BODIPY

Se sintetizó el 8-(*p*-aminofenil)BODIPY **12** a partir de la reducción del compuesto **8**, empleando como reductor el sistema Pd/C e hidracina ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$) en THF/EtOH (8 mL / 1:1) a reflujo en atmósfera de N_2 . Obteniéndose **12**, después de 30 minutos con un 87% de rendimiento (ec.4).



Síntesis de aminoBODIPYs.

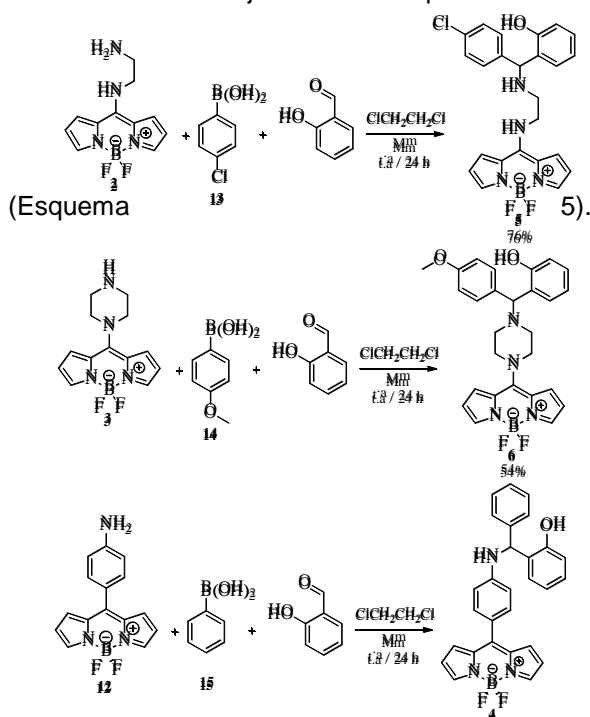
Se sintetizaron los aminoBODIPYs **2** y **3** a través de una reacción de sustitución nucleofílica entre el 8-metilboron dipyrromethene **1**, la etilendiamina y la piperazina respectivamente. Para ello, se disolvió el 8-metilboron dipyrromethene **1** (30 mg, 0.13mmol, 1 equiv) en 15 mL de acetonitrilo, mientras que en un segundo matraz se disolvió la etilendiamina y piperazina (2.5 equiv) en 2 mL de acetonitrilo respectivamente. La solución de **1** se adicionó al segundo matraz gota a gota lentamente por 4h. Una vez consumido el material de partida **1**, se realizaron extracciones con H₂O/AcOEt, la fase orgánica se seco con MgSO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se transfirió a un vial para promover la cristalización de los compuestos empleando diclorometano y éter de petróleo, lográndose obtener **2** en 84% de rendimiento y **3** en 82%de rendimiento (Esquema 4).



ESQUEMA 4: Síntesis de aminoBODIPYs.

Reacción de Petasis.

Los aminoBODIPYs **2**, **3** y **12** previamente sintetizados se evaluaron en la reacción de Petasis. Para ello, se hizo reaccionar el salicilaldehído con cada uno de los aminoBODIPYs en 1,2-dicloroetano (DCE) y malla molecular a temperatura ambiente por 15 minutos, posteriormente se adicionaron los ácidos borónicos **13**, **14** y **15** respectivamente, las reacciones se dejaron hasta por 24 horas



ESQUEMA 5. Uso de aminoBODIPYs en la reacción de Petasis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el verano se obtuvieron los compuestos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, y **12**. Para los BODIPYs **2**, **3**, **8** y **12**, (materiales de partida para la síntesis de fluoróforos más complejos) se presentan en la Tabla 1 los rendimientos de reacción obtenidos para cada uno de ellos, así mismo se incluyen datos de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN).

BODIPYs de partida	Resultados	
	%R	¹ H RMN 500Hz
8-(<i>p</i> -nitrofenil)BODIPY 8	47%	CDCl ₃ (500Hz) δ (p pm) 6.59 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =10Hz, 2H), 8.0 (s, 2H), 8.41 (d, <i>J</i> =10Hz, 2H)
8-(<i>p</i> -aminofenil)BODIPY 12	82%	CDCl ₃ (500Hz) δ (p pm) 4.15 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> =5Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =5Hz, 2H), 7.89 (s, 1H)
8-etilendiaminoBODIPY 2	69%	CDCl ₃ (500Hz) δ (p pm) 3.2 (d, <i>J</i> =10Hz, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> =5Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 8.15 (s, 1H)
8-piperazinilBODIPY 3	55%	CDCl ₃ (500Hz) δ (p pm) 3.19 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.60 (s, 2H)

Respecto a la reacción de Petasis, se obtuvieron los productos deseados **5** y **6** sin ningún problema en rendimientos de moderados a buenos 76% y 54 % respectivamente. Para el compuesto **4** no se

reporta el rendimiento, ya que se trabaja en su purificación.

CONCLUSIONES

Durante el proyecto se logró la síntesis de los compuestos **2**, **3**, **8** y **12**, que fueron de suma importancia en el desarrollo de dicho trabajo; ya que estos fueron los materiales de partida utilizados en la reacción de Petasis para la síntesis de fluoróforos más complejos. Hasta el momento se trabaja en encontrar las condiciones óptimas de la reacción de Petasis, con el fin de incrementar el rendimiento de la reacción y disminuir el tiempo de la misma.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo, la paciencia, el interés, el conocimiento, la experiencia y la disciplina que me brindo mi asesor Dr. Eduardo Peña Cabrera, a la Q. Diana E. Ramírez Ornelas y en general al grupo de investigación de síntesis orgánica; ya que este proyecto me brindo de herramientas invaluable para mi acervo intelectual.

REFERENCIAS

Artículo:

- [1]. R. Frauenlob, Carlos García, G. A. Bradshaw, H. M. Burke, and E. Bergin, (2012). A Copper-Catalyzed Petasis Reaction for the Synthesis of Tertiary Amines and Amino Esters. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 77, 4445–4449.
- [2]. Xianglin Shi, Dominique Hebrault, Michael Humora, William F. Kiesman, Hairuo Peng, Tina Talreja, Zezhou Wang, and Zhili Xin, (2012). Acceleration of Petasis Reactions of Salicylaldehyde Derivatives with Molecular Sieves. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 77, 1154–1160.
- [3]. H. Mandai, K. Murota, T. Sakai, (2010). An improved protocol for Pestasis reaction of 2-pyridinecarbaldehydes, vol. 51, 4779-4782.
- [4]. L. Betancourt-Mendiola, I. Valois-Escamilla, Teresa Arbeloa, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, J. O. Flores-Rizo, Rongrong Hu, E. Lager, C. F. A. Gómez-Durán, J.L. Belmonte-Vázquez, M. R. Martínez-González, I. J. Arroyo, C. A.

- Osorio-Martínez, E. Alvarado-Martínez, A. Urias-Benavides, B. D. Gutiérrez-Ramos, B. Zhong Tang, and E. Peña-Cabrera, (2015). Scope and Limitations of the Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Reactions Involving the Biellmann BODIPY. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 80, 5771–5782.
- [5]. I. Esnal, A. Uras-Benavides, C. F. A. Gmez-Durn, C. A. Osorio-Martnez, I. Garca-Moreno, A. Costela, J. Bañuelos, N. Epelde, I. Lpez Arbeloa, R. Hu, B. Zhong Tang, and E. Peña-Cabrera, (2013). Reaction of Amines with 8-MethylthioBODIPY: Dramatic Optical and Laser Response to Amine Substitution. *Chemistry an Asian Journal*.
- [6]. I. Esnal, A. Uras-Benavides, C. F. A. Gmez-Durn, C. A. Osorio-Martnez, I. Garca-Moreno, A. Costela, J. Bañuelos, N. Epelde, I. Lpez Arbeloa, R. Hu, B. Zhong Tang, and E. Peña-Cabrera, (2013). Reaction of Amines with 8-MethylthioBODIPY: Dramatic Optical and Laser Response to Amine Substitution. *Chemistry an Asian Journal*, vol. 8 2691–2700, DOI: 10.1002/asia.201300760.
- [7]. R. I. Roacho, A. Metta-Magaña, M. M. Portillo, E. Peña-Cabrera, and K. H. Pannell, (2013). 8- Amino-BODIPYs: Structural Variation, Solvent-Dependent Emission, and VT NMR Spectroscopic Properties of 8- R₂N- BODIPY. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 78, 4245–4250