


DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

*“FUNCIONALIZACIÓN SELECTIVA DE COMPUESTOS FLUORESCENTES MEDIANTE
ORGANOCATÁLISIS”.*

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS.

PRESENTA

Q. CARLOS EDUARDO CASTILLO ESPINOZA

DIRECTOR

Dr. DAVID CRUZ CRUZ

CODIRECTOR

Dr. EDUARDO PEÑA CABRERA

GUANAJUATO, GTO. , .

DECLARATORIA

La presente tesis titulada ***“FUNCIONALIZACIÓN SELECTIVA DE COMPUESTOS FLUORESCENTES MEDIANTE ORGANOCATÁLISIS”***, fue realizada por ***Carlos Eduardo Castillo Espinoza*** bajo la dirección del ***Dr. David Cruz Cruz*** y del ***Dr. Eduardo Peña Cabrera***, en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, campus Guanajuato. Este trabajo es una investigación original y novedosa que se desarrolló dentro de los parámetros que este exige.

Director de Tesis:

Codirector de Tesis:

Dr. David Cruz Cruz

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Carta de autorización

Director

Codirector

Dr. David Cruz Cruz

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Sinodales

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

Dra. Clarisa Villegas Gómez

Dra. Selene Lagunas Rivera

Dr. José Luis Belmonte Vázquez

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. David Cruz Cruz y codirección del Dr. Eduardo Peña Cabrera, con el apoyo económico de los proyectos de investigación CONACYT-CB 253621, CONACYT-Laboratorio Nacional 260373 y DAIP-UG 098/2020.



UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



**LABORATORIO NACIONAL
DE CARACTERIZACIÓN DE PROPIEDADES
FÍSICOQUÍMICAS Y ESTRUCTURA MOLECULAR**

UG-CONACYT



Dedicatoria

Este trabajo de tesis va dedicado a mi familia especialmente a mi madre que siempre me ha apoyado en todo **María Elizabeth Espinosa Rodríguez**, a mi padre sobre el respeto que me ha dado durante este tiempo **Carlos Francisco Castillo López**, a mi familia que a pesar de la distancia recuerdo con mucho cariño, **Estela Espinosa, Manuel Castillo, Julián Castillo, Irene Guerrero, Iliana Castillo, Dana Castillo**. Gracias siempre por todo el apoyo en cada momento.

Índice General.

Índice de Esquemas	<i>iii</i>
Índice de Figuras	<i>iv</i>
Índice de Tablas	<i>iv</i>
Acrónimos	<i>v</i>
Resumen	<i>vii</i>

Introducción General. Consideraciones de Organocatálisis y el BODIPY como plataforma sintética.	1
--	----------

1. Capítulo. Funcionalización del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía enamina.	8
1.1 Activación vía enamina.	8
1.2 Hipótesis.	10
1.3 Objetivo.	10
1.4 Síntesis de 8-alkilBODIPYs.	10
1.5 Síntesis del 3,5-dimetil-8-alkilBODIPY.	14
1.6 Análisis de alquilación del 8-metiltioBODIPY mediante organocatálisis.	16
1.7 Síntesis del éster de succinimidilBODIPY.	19
1.8 Síntesis del 8-alkilBODIPY posterior a una reacción vía trienamina.	21
1.9 Funcionalización del 8-metilBODIPY mediante activación vía enamina con 2-butanona.	24
1.10 Conclusiones.	25

2. Capítulo. Funcionalización del 8-metiltioBODIPY y alquenilBODIPY mediante activación vía enaminol.	26
2.1 Activación vía enaminol.	26
2.2 Hipótesis.	28
2.3 Objetivo.	28
2.4 Síntesis de 8-cetoBODIPY.	29
2.5 Funcionalización de alquenilBODIPY mediante activación vía enaminol.	33
2.6 Conclusiones.	35

3. Capítulo. Otras reacciones para la funcionalización de alquenilBODIPYs.	36
3.1 Reacción en cascada con alquenilBODIPY, vía activación trienamina.	36
3.2 Hipótesis.	37
3.3 Objetivo.	37
3.4 Síntesis del derivado de alquenilBODIPY, vía activación trienamina.	38
3.5 Ciclopropanación con el 2-metoxifurano.	40
3.6 Hipótesis.	41
3.7 Objetivo.	41
3.8 Funcionalización de alquenilBODIPY con el 2-metoxifurano.	41
3.9 Conclusiones.	42

Índice de Esquemas

Esquema 1. Reacción aldólica de Hajos y Wiethert.	1
Esquema 2. Ejemplos selectos de la reacción nucleofílica en la posición <i>meso</i> del 8-metiltioBODIPY.	6
Esquema 3. Derivados del 8-metiltioBODIPY.	7
Esquema 4. Ciclo catalítico de activación <i>enamina</i> .	9
Esquema 5. Metodología para la funcionalización del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía <i>enamina</i> .	10
Esquema 6. Derivados de BODIPY obtenidos del estudio previo mediante la activación vía <i>enamina</i> .	11
Esquema 7. Derivados de BODIPY obtenidos del estudio previo mediante la activación vía <i>enamina</i> .	12
Esquema 8. Derivados de BODIPY con diferente estructura obtenidos mediante la activación vía <i>enamina</i> .	13
Esquema 9. Mecanismo propuesto para la obtención del compuesto 3b'.	14
Esquema 10. Reacción para la posible obtención de producto B'.	15
Esquema 11. Primer ciclo catalítico propuesto para la alquilación del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía <i>enamina</i> .	16
Esquema 12. Ciclo catalítico propuesto de la alquilación del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía <i>enamina</i> a través de estudios computacionales.	18
Esquema 13. Metodología para la síntesis del éster de succinimidilBODIPY.	19
Esquema 14. Síntesis del compuesto 1g' y del éster de succinimidilBODIPY.	20
Esquema 15. Estrategias de funcionalización remota.	21
Esquema 16. Reacción Diels-Alder mediante activación vía <i>trienamina</i> y funcionalización vía <i>enamina</i> .	22
Esquema 17. Reacción Diels-Alder mediante activación vía <i>trienamina</i> .	22
Esquema 18. Metodologías propuestas para la síntesis del derivado de BODIPY 9a'.	23
Esquema 19. Reacción aldólica asimétrica entre un aldehído y una cetona.	24
Esquema 20. Metodología para la funcionalización del 8-metiltioBODIPY con butanona.	24
Esquema 21. Generación del intermediario de Breslow.	27
Esquema 22. Ciclo catalítico de la activación vía <i>enaminol</i> .	28
Esquema 23. Ciclo catalítico de la β -funcionalización de enales.	33
Esquema 24. Metodología de Nair con alquenilBODIPY.	34
Esquema 25. Metodología de la β -funcionalización de un enal con BODIPY.	34
Esquema 26. Metodología de la β -funcionalización de un enal con BODIPY.	37

Esquema 27. Metodología para la reacción Diels-Alder cierre de anillo.	38
Esquema 28. Metodología para la amidación con solvente.	39
Esquema 29. Metodología para la amidación sin solvente a 50° C.	39
Esquema 30. Reacciones de ciclopropanación usando el 2-metoxifurano.	40
Esquema 31. Reacción del dietilacetal 26e con el 2-metoxifurano.	41
Esquema 32. Mecanismo de la reacción del alquenilBODIY con el 2-metoxifurano.	41
Esquema 33. Reacción del alquenilBODIPY con el 2-metoxifurano sin identificación del producto.	42

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de Jablonski fluorescencia y fosforescencia.	4
Figura 2. Estructura del s-indaceno y el BODIPY.	5
Figura 3. Sustituyente voluminoso del catalizador.	8
Figura 4. 8-metiltioBODIPYs con diferentes patrones de sustitución y aldehídos utilizados.	12
Figura 5. Evolución de la catálisis <i>umpolung</i> .	26
Figura 6. Ejemplos de la variedad de carbenos NHC.	27
Figura 7. Espectro de ¹ H de RNM del compuesto no identificado.	30
Figura 8. Metodología de la β-funcionalización de un enal con BODIPY.	36

Índice de Tablas

Tabla 1. Metodología para la obtención de 8-cetoBODIPY.	29
Tabla 2. Análisis de la reacción del 8-metiltioBODIPY con el carbeno NHC.	31
Tabla 3. Estrategias de funcionalización remota.	32

Acrónimos

Abs	Absorbancia
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
BODIPY	Borodipirrometeno
Bz	Benzoilo
Cat.	Catalizador
CPL	Luz Polarizada Circularmente
C-C	Enlace Carbono Carbono
CuTC	Tiofen-2-carboxilato de cobre (I)
ϕ	Rendimiento Cuántico
d	Doblete
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
dr	Relación diastereomérica
δ	Desplazamiento Químico en partes por millón
E	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
emi	Emisión
equiv.	Equivalentes
Et	Etil
EtOH	Etanol
EtSiH	Trietilsilano
Exp.	Experimento
h	Horas
J	Constante de acoplamiento
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de más Alta Energía

LUMO	Orbital Molecular Desocupado de más Baja Energía
m	Multiplete
Me	metil
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahercio
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MTBE	Éter metil terbutílico
nm	Nanómetros
Nu	Nucleófilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenil
ppm	Partes por millón
rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
S_EAr	Reacción de Sustitución Electrofílica Aromática
S_N	Reacción de Sustitución Nucleofílica
S_NAr	Reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática
T	Temperatura
t	Tiempo
t	Triplete
t. a.	Temperatura ambiente
TFP	tris(2-furil)fosfina
THF	Tetrahidrofurano

El presente trabajo está dividido en tres capítulos, el tema principal es la aplicación del concepto de la organocatálisis, principalmente aminocatálisis, a través de la activación vía *enamina* y *enaminol* para la funcionalización de compuestos fluorescentes borodipirrometenos (BODIPYs).

En el primer capítulo, se llevó a cabo un estudio para determinar el alcance de una metodología que permite la alquilación de los BODIPYs en la posición *meso*, la cual previamente fue desarrollada en nuestro grupo de investigación. Dicho alcance se analizó, al utilizar aldehídos con diferentes características y BODIPYs con diferentes patrones de sustitución en su estructura. Asimismo, se sintetizó un éster de succinimidilBODIPY el cual puede tener un alto valor en propiedades Biológicas. Ejemplo de esto, se debe a la capacidad que posee de acoplarse a los grupos amino que se encuentran en las proteínas propiciando un marcaje de fluorescencia para proteínas. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de la funcionalización del BODIPY con aldehídos obtenidos de una reacción organocatalítica vía trienamina, así como también la funcionalización del BODIPY mediante activación vía enamina con la 2-butanona.

En el segundo capítulo, se describe el trabajo realizado para la funcionalización del 8-metiltioBODIPY con aldehídos mediante la activación vía enaminol, para la obtención de derivados 8-cetoBODIPY. De igual manera, la funcionalización de alquenilBODIPYs con aldehídos α,β -insaturados mediante la activación vía enaminol para la obtención de derivados de BODIPY funcionalizados en la posición *meso*.

Finalmente, en el último capítulo se abordan dos reacciones independientes, una fue la reacción en cascada con un alquenilBODIPY vía activación trienamina y la otra una reacción del alquenilBODIPY con el 2-metoxifurano. Esto con el propósito de obtener nuevos derivados de BODIPY con nuevas características químicas y/o foto físicas.

The present work is divided into three chapters, the main topic of this work is about the application of the knowledge of organocatalysis, mainly of aminocatalysis, by activation via *enamine* and activation via *enaminol* for the functionalization of fluorescent borodipyrromethenes (BODIPYs).

In the first chapter, we studied the scope of a methodology that allows alkylation of BODIPYs in position *meso* that our research group was established. This scope was analyzed by using aldehydes with different characteristics and BODIPYs with different substitution patterns in their structure. Likewise, a succinimidylBODIPY ester was synthesized, this BODIPY may have a high value in Biological properties. An example, its ability to couple itself to the amino groups found in proteins, promoting fluorescence marking for proteins. Subsequently, the analysis of the functionalization of BODIPY with aldehydes that can be obtained by a trienamine reaction, as well as the functionalization of BODIPY by activation via *enamine* with 2-butanone.

In the second chapter, it is describe the work to functionalize the 8-methylthioBODIPY with aldehydes activation via enaminol to obtain 8-ketoBODIPY. Also, the functionalization of alkenylBODIPY with α,β -unsaturated aldehydes by activation via enaminol to obtain BODIPY derivatives functionalized in position *meso*.

In the last chapter, two independent reactions were addressed, one was the reaction in cascaded with an alkenylBODIPY via trienamine activation and the other one a reaction of alkenylBODIPY with 2-methoxyfuran. This with purpose of obtaining new BODIPY derivatives with new chemical and photophysical characteristics.

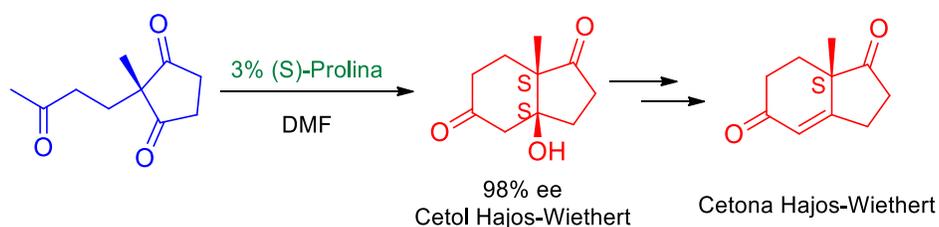
Introducción. Consideraciones de Organocatálisis.

Un catalizador es una sustancia que actúa facilitando el curso de una reacción sin afectar su equilibrio, disminuyendo la energía de activación de este proceso y permitiendo que la reacción suceda bajo condiciones suaves.¹

La composición química de un catalizador puede ser de naturaleza metálica, enzimática u orgánica. Si bien los catalizadores metálicos han sido ampliamente utilizados, estos presentan algunas desventajas como su toxicidad y la generación de residuos metálicos contaminantes.

A finales del siglo pasado, la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos estaba dominada por el uso de catalizadores metálicos. Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha producido un cambio en esta percepción, cuando algunos reportes confirmaron que moléculas orgánicas quirales de estructuras no complejas podían ser altamente eficientes como catalizadores estereoselectivos en una variedad de transformaciones de gran importancia. Esto provocó un crecimiento significativo de las actividades de investigación en el campo de la organocatálisis, ya sea en el área industrial o académica.

Desde los primeros reportes de la organocatálisis, el reporte más alentador fue el trabajo desarrollado por Hajos y Wiethert² en 1970, el cual establecía una de las primeras reacciones aldólicas intramoleculares altamente enantioselectiva, la cual fue catalizada únicamente por un aminoácido sencillo, (S)-prolina (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción aldólica de Hajos y Wiethert.

1. Oliveira, V.G.; Cardoso, M.F.C.; Forezi, L.S.M. *Catalysts*. **2018**, *8*, 6138.
2. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

En este contexto a partir del año 2000, la organocatálisis ha recibido una considerable atención, ya que utiliza pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores, que en algunos casos pueden ser modificadas en su estructura, lo cual genera un amplio tema de investigación, ya que puede producir una gran cantidad de compuestos enantioméricamente enriquecidos, que son muy importantes en una variedad de áreas como el desarrollo de fármacos, aditivos alimenticios, agroquímicos, dispositivos electrónicos y ópticos, así como componentes en polímeros con propiedades novedosas como también en sondas con función biológica.³

A medida que se incrementa el conocimiento de que las moléculas orgánicas utilizadas en la organocatálisis son de fácil manipulación y algunas de ellas consideradas dentro de la química verde, éstas han sido utilizadas como catalizadores en diferentes reacciones estereoselectivas. Por lo tanto, la organocatálisis asimétrica puede comenzar a ponerse al día como análoga a la catálisis enantioselectiva a través de metales de transición.

Debido a lo anterior, recientemente los químicos sintéticos han incrementado el uso de la organocatálisis, lo que ha derivado en el estudio de diversas disciplinas, que incluyen la aminocatálisis, ácido de Brønsted, carbeno y base de Lewis.² Este progreso, ha sido de importancia para el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, tales como cicloadiciones, adiciones de Michael, reacciones aldólicas, sustituciones nucleofílicas y muchos otros tipos de reacciones con excelente estereoselectividad, a través de diferentes modos de activación.

Durante las últimas dos décadas, se ha demostrado que la organocatálisis ha madurado rápidamente, y gracias a las ventajas que presenta le ha valido hoy en día ser reconocida como el tercer pilar de la catálisis asimétrica, con un estatus igual de importante que la catálisis organometálica y la enzimática.

Dentro de las ventajas que ofrece la organocatálisis se puede mencionar que los catalizadores utilizados son de estructura sencilla y de bajo costo, disponibles comercialmente y no tóxicos. Por otro lado debido a su tolerancia a la humedad y el oxígeno, no son necesarias condiciones extremas de reacción, como atmósfera inerte, bajas temperaturas o disolventes anhidros, etc.

3. Liu, W.J.; Li, N.; Gong, L.Z. *Top Organomet Chem.* **2011**, *36*, 153.

Introducción. El BODIPY como plataforma sintética.

Desde el brillo de una luciérnaga, hasta la iluminación de una fogata, la emisión de luz ha sido un fenómeno que siempre ha atraído nuestra atención. Moléculas que emiten luz al ser excitadas por fotones a una longitud de onda determinada se les llaman fotoluminiscentes.

Durante las últimas dos décadas, los materiales fluorescentes han influido fuertemente en el desarrollo tecnológico de las sociedades modernas en diversas áreas. Esto ha sido desde el uso de una celda orgánica fotovoltaica hasta el uso de compuestos fluorescentes en televisores OLED, en el área de medicina se han aplicado métodos altamente sensibles para la detección temprana de enfermedades, en la detección de contaminantes en el medio ambiente.

Los compuestos luminiscentes pueden sufrir dos tipos de relajaciones para volver al estado fundamental energéticamente estable, uno es a través de un estado excitado singulete y el orden de emisión es de nanosegundos, este proceso es llamado *fluorescencia*. Por otro lado, si la emisión procede de un estado excitado triplete y es acompañado de un proceso de emisión en magnitud más largo, el proceso se llama *fosforescencia*. La característica básica para que una molécula sea fluorescente, es que debe existir una brecha de energía entre el orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) y el orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) dentro del rango de energía del espectro visible (380-750nm)⁴ (Figura 1).

4. Schramma, S.; Weiß, D. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **2019**, *128*, 103.

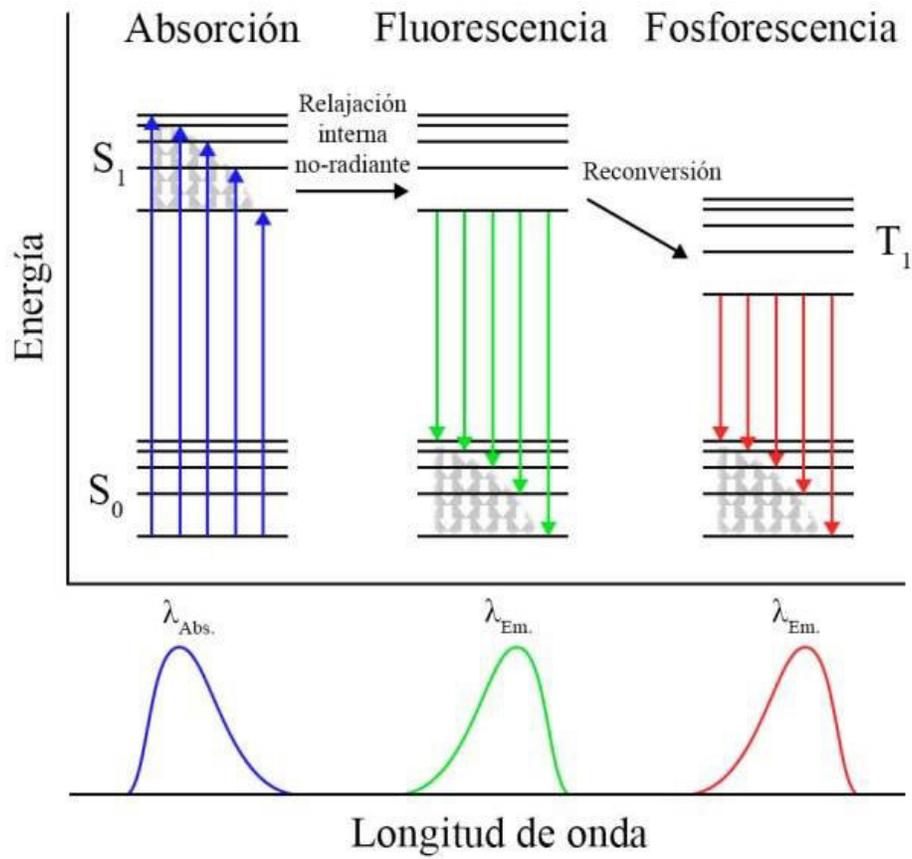


Figura 1. Diagrama de Jablonski fluorescencia y fosforescencia.

Entre los compuestos que exhiben fluorescencia, se encuentran los borodipirrometenos (BODIPYs), los cuales han ocupado una posición privilegiada debido a sus características de alta coloración, rendimiento cuántico, así como en su longitud de onda de emisión. El éxito de los BODIPYs radica principalmente en que sus propiedades fotofísicas de emisión-absorción que pueden modularse dependiendo de los sustituyentes unidos a su estructura.⁵

Los derivados de BODIPY, han recibido considerable atención desde su primer reporte por Treibs y Kreuzer.⁶ El núcleo de BODIPY es análogo al del s-indaceno, con un sistema conjugado que resulta en funciones ópticas muy útiles las cuales incluyen una fuerte intensidad de fluorescencia, altos rendimientos cuánticos ya mencionados, así como una alta foto estabilidad (Figura 2). Estas características hacen a estos compuestos excelentes candidatos para diferentes aplicaciones específicas como tintes laser, marcaje de proteínas, sensores de metales y fotocatalizadores.^{7,8}

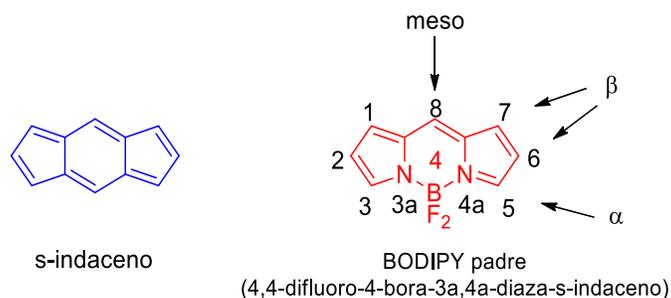
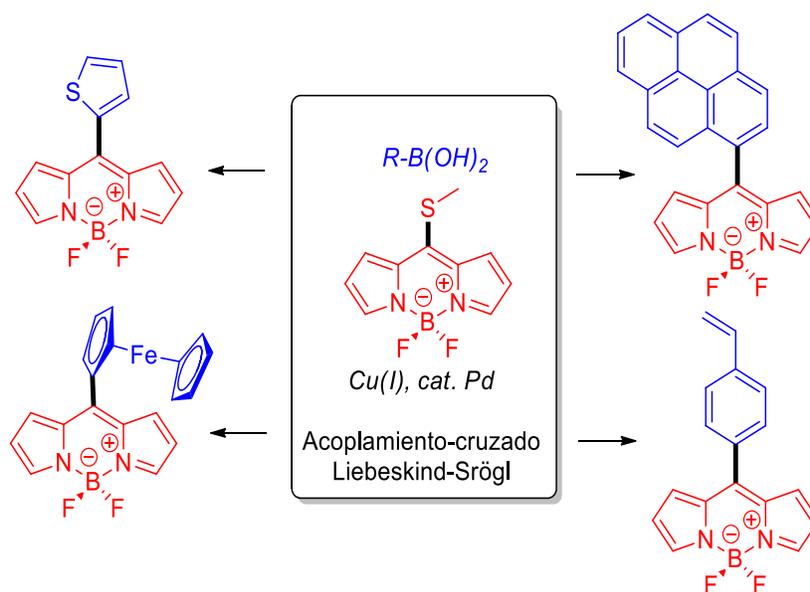


Figura 2. Estructura del s-indaceno y el BODIPY.

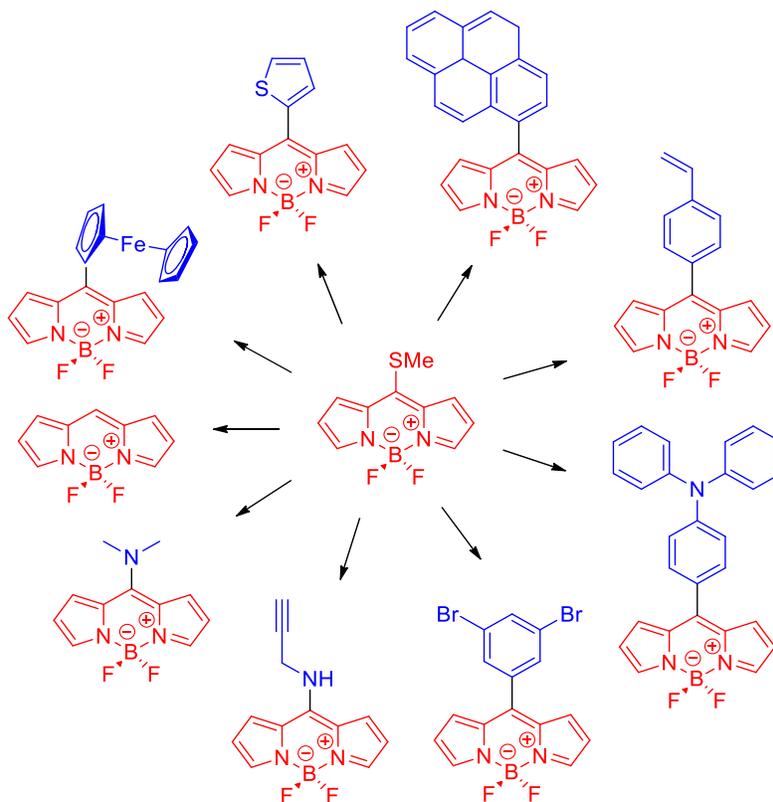
5. Arroyo, I. J.; Hu, R.; Tang, B. Z.; López, F. I.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7744.
6. Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
7. Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 345.
8. Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4596.

En el 2007, Peña Cabrera y colaboradores⁹ reportaron una de las mejores plataformas sintéticas para la funcionalización de BODIPYs en la posición *meso*. Dicha estrategia fue dirigida por el antecedente de que los tioeteres realizan acoplamiento efectivo de Liebeskind-Srögl con organoestanananos y ácidos borónicos en condiciones neutras, con esto en mente, se analizó la estructura reportada por Biellmann, el 8-metiltioBODIPY, que consiste en que un grupo tiometilo enlazado a un fragmento grupo atractor de electrones (BODIPY) genera que un enlace S-C en la posición *meso* sea reactivo, lo que permite a este compuesto participar en reacciones de Liebeskind-Srögl con ácidos borónicos⁹ (Esquema 2).



Esquema 2. Ejemplos selectos de la reacción nucleofílica en la posición *meso* del 8-metiltioBODIPY.

Con base en la metodología anterior, Peña y colaboradores¹⁰ han sido capaces de reportar una gran diversidad de derivados, los cuales se han obtenido mediante las reacciones de acoplamiento cruzado Libeskind-Srögl y S_NAr , aprovechando la característica del enlace C-S en el 8-metiltioBODIPY y con esto abrir la posibilidad de generar más metodologías usando esta característica (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Derivados del 8-metiltioBODIPY.

1 Capítulo. Funcionalización del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía enamina.

1.1 Activación vía enamina.

Dentro de la aminocatálisis, la catálisis vía *enamina*, constituye una de las herramientas más poderosas para la funcionalización de la posición α de compuestos carbonílicos tales como aldehídos y cetonas. Este modo de activación transcurre a través de la interacción de aminas secundarias o primarias con aldehídos o cetonas enolizables, los cuales son capaces de generar un intermediario *enamina*. Una vez formado dicho intermediario, se incrementa el carácter nucleofílico de la posición α , por lo tanto, es capaz de reaccionar con un electrófilo. Desde su implementación, este tipo de catálisis ha sido un tema atractivo para el diseño de nuevos catalizadores y el desarrollo de nuevos protocolos enantioselectivos.¹¹

El ciclo catalítico de la α -funcionalización mediante activación *enamina* se encuentra representado en el esquema 4. Inicialmente, la condensación del aminocatalizador (amina primaria o secundaria quiral) con un aldehído o cetona enolizable, conduce a la formación del correspondiente *ion iminio*, el cual evoluciona a la especie *enamina* debido al incremento en la acidez de los hidrógenos α . Como consecuencia, la energía en el orbital molecular HOMO se incrementa, lo que permite que dicha *enamina* sea más reactiva que su propio enol hacia una reacción nucleofílica. Finalmente, una hidrólisis libera el producto enantioméricamente enriquecido y regenera el correspondiente catalizador.¹² La enantioselectividad observada en el producto de la reacción está gobernado por el sustituyente voluminoso unido al catalizador quiral, el cual obliga a que el ataque se lleve a cabo por la cara opuesta de dicho sustituyente (Figura 3).

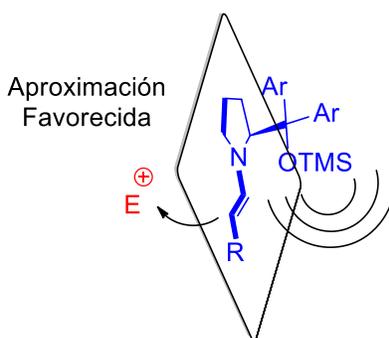
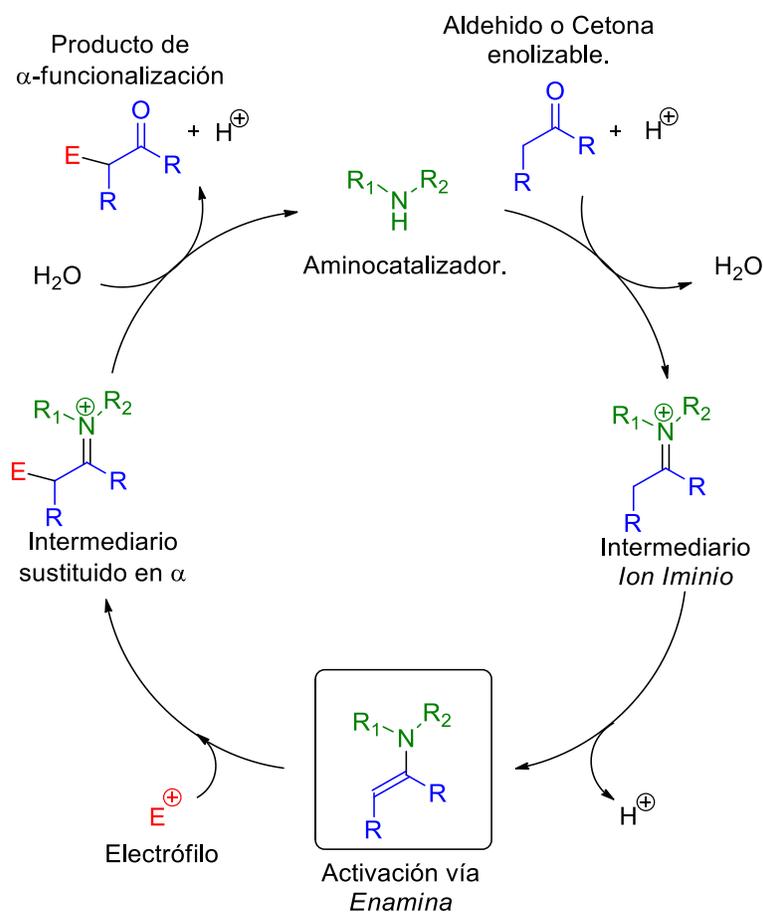


Figura 3. Sustituyente voluminoso del catalizador.

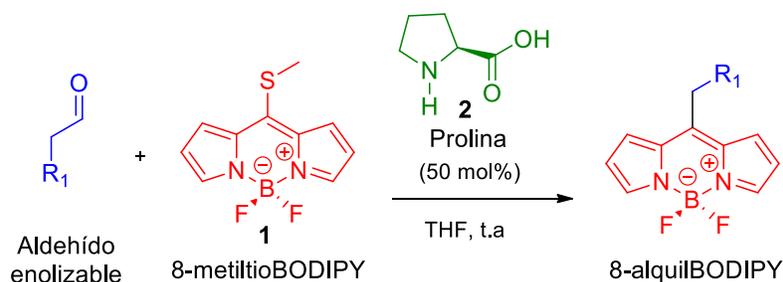
11. Liu, W.J.; Li, N.; Gong, L.Z. *Top Organomet Chem.* **2011**, *36*, 153.

12. Benjamin List. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Peter I. Dalko, Ed; Wiley-VCH, 2013; Vol.1.



Esquema 4. Ciclo catalítico de activación enamina.

Considerando el incremento del interés de la comunidad científica hacia la síntesis, funcionalización, caracterización y aplicación de los BODIPYs, nuestro grupo de investigación utilizó el concepto de la aminocatálisis para establecer una nueva metodología para acceder a 8-alkilBODIPYs a partir del 8-metiltioBODIPY (Esquema 5), esto nos ha permitido realizar un estudio sobre el alcance que tiene esta metodología al utilizar aldehídos con diferentes patrones de sustitución, así como diferentes grupos funcionales. Posteriormente, se amplió el alcance de la metodología al utilizar BODIPYs con diferentes patrones de sustitución, lo anterior con el fin de obtener compuestos con grupos funcionales, los cuales puedan ser utilizados para reacciones posteriores y generar nuevos derivados con distintas aplicaciones.



Esquema 5. Metodología para la funcionalización del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía *enamina*.

1.2 Hipótesis.

A través del modo de activación *enamina*, es posible llevar a cabo de forma efectiva la funcionalización de BODIPYs en la posición *meso*. En este sentido, la reacción con aldehídos y BODIPYs con diferente patrón de sustitución dará lugar a la obtención de nuevas especies moleculares con nuevas características físicas y químicas.

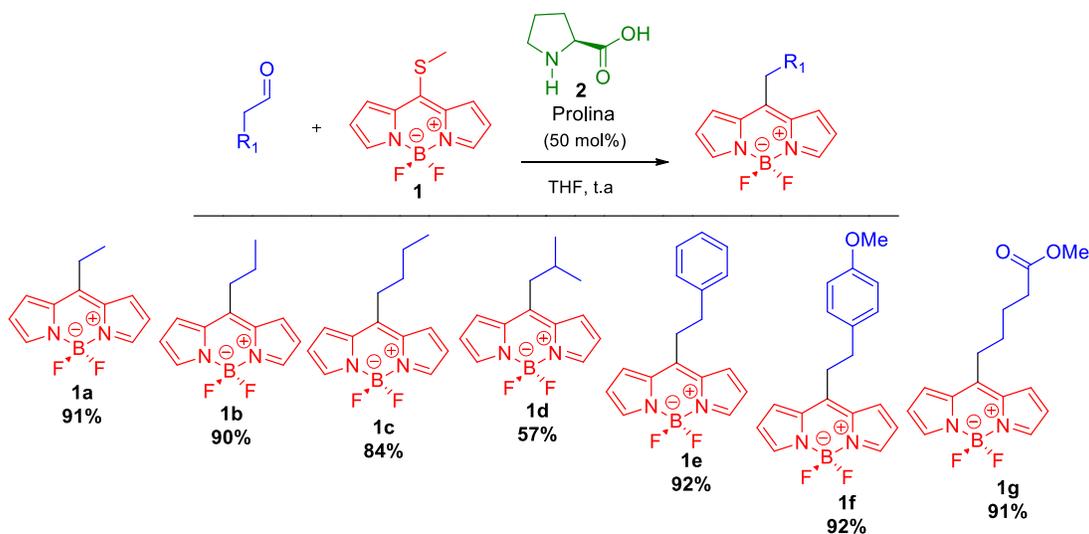
1.3 Objetivo.

El objetivo de este proyecto es ampliar la metodología previamente establecida mediante el modo de activación *enamina* para la obtención de derivados de alquilBODIPYs.

1.4 Síntesis de 8-alquilBODIPYs.

En este proyecto se comenzó con el primer acercamiento en el que se desarrolló la metodología para la síntesis de los primeros alquilBODIPYs al usar una serie de aldehídos con el 8-metiltioBODIPY (Esquema 6).

Con estos resultados, se decidió evaluar el alcance de la reacción con otra serie de aldehídos enolizables, los cuales ofrecen diferentes características estructurales.

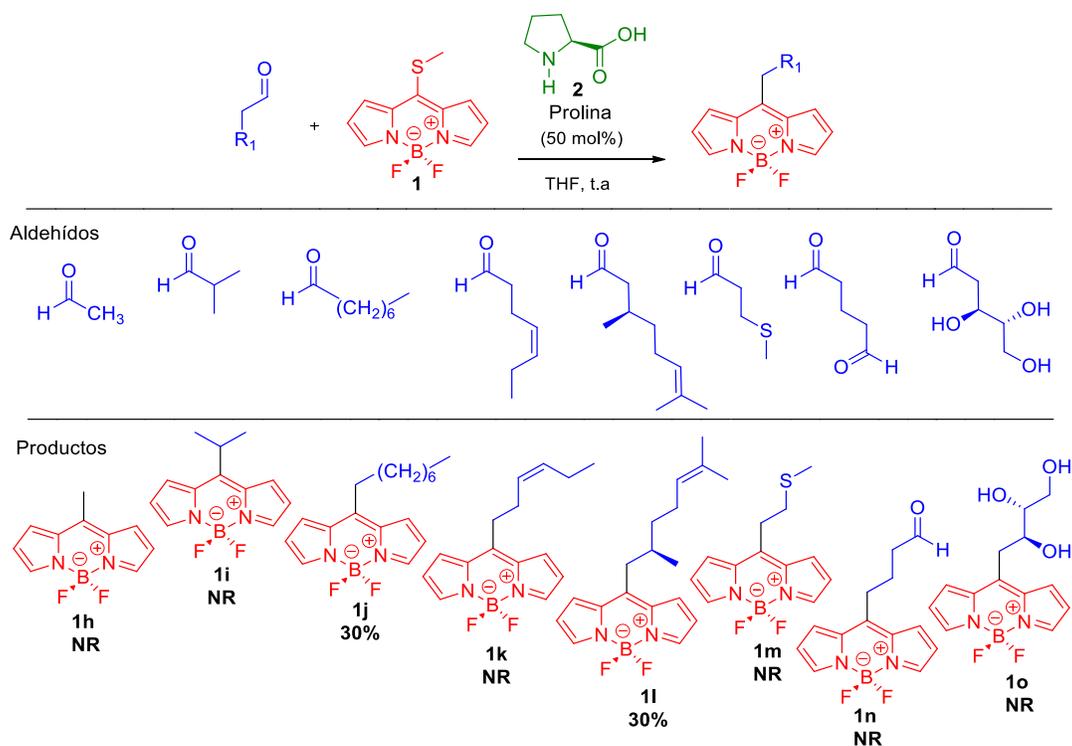


Esquema 6. Derivados de BODIPY obtenidos del estudio previo mediante la activación vía *enamina*.

Analizando los resultados de la primera serie de reacciones, (productos **1a-1g**), se observó que la reacción fue muy prometedora. Posteriormente, se consideró llevar a cabo la reacción con un grupo más amplio de aldehídos y BODIPYs, esto con el fin de ampliar el alcance de la reacción (Esquema 7).

Resultados y Discusión.

Inicialmente se buscó sintetizar el 8-metilBODIPY (**1h**), esto implicó que el precursor del intermediario *enamina* fuera el acetaldehído. Dicho compuesto resulta de gran interés porque hasta ahora su síntesis involucra varias etapas de reacción. Todos los esfuerzos por obtener **1h** bajo las condiciones establecidas fueron infructuosos. En cromatografía en capa fina (TLC), se observó un compuesto de las características de 8-alkilBODIPYs ya sintetizados, pero cuando se realizó el análisis por resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN de ¹H), no se observó el producto deseado bajo estas condiciones. La siguiente reacción, fue para la obtención del **1i** para ello se utilizó un aldehído sustituido en la posición α, a pesar de los esfuerzos no fue posible obtener este producto. Una de las explicaciones lógicas que se han atribuido a este resultado es que el intermediario *enamina* se encuentra altamente impedido estéricamente, lo que impide que se lleve a cabo la reacción. En el caso de la reacción para generar los compuestos **1k** y **1l**, se establece que en los dobles enlaces se llevan a cabo reacciones posteriores, lo que impide llegar a los compuestos de interés. Consecutivamente, al sintetizar los compuestos **1m**, **1n** y **1o** fue posible el aislamiento de un par de productos principales. Sin embargo, su análisis reveló que no son los compuestos deseados. Finalmente, el compuesto **1j** se obtuvo con un bajo rendimiento, indicando que la longitud de la cadena alquílica influye en el rendimiento de la reacción (Esquema 7).



Esquema 7. Derivados de BODIPY obtenidos del estudio previo mediante la activación vía *enamina*.

Una vez realizado el análisis del alcance de la metodología con la variedad de aldehídos, se continuó con diferentes BODIPYs con el objetivo de observar si la metodología tiene el mismo comportamiento. Con lo anterior, se decidió realizar el análisis de los siguientes BODIPYs con diferentes patrones de sustitución (Figura 4).

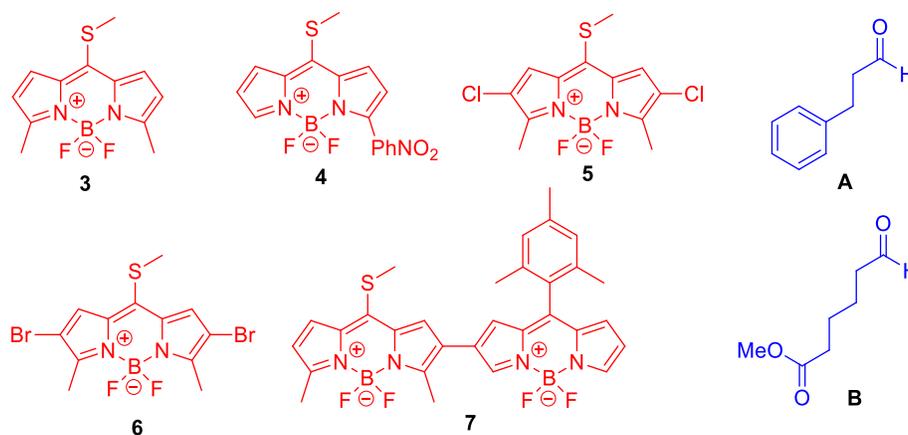
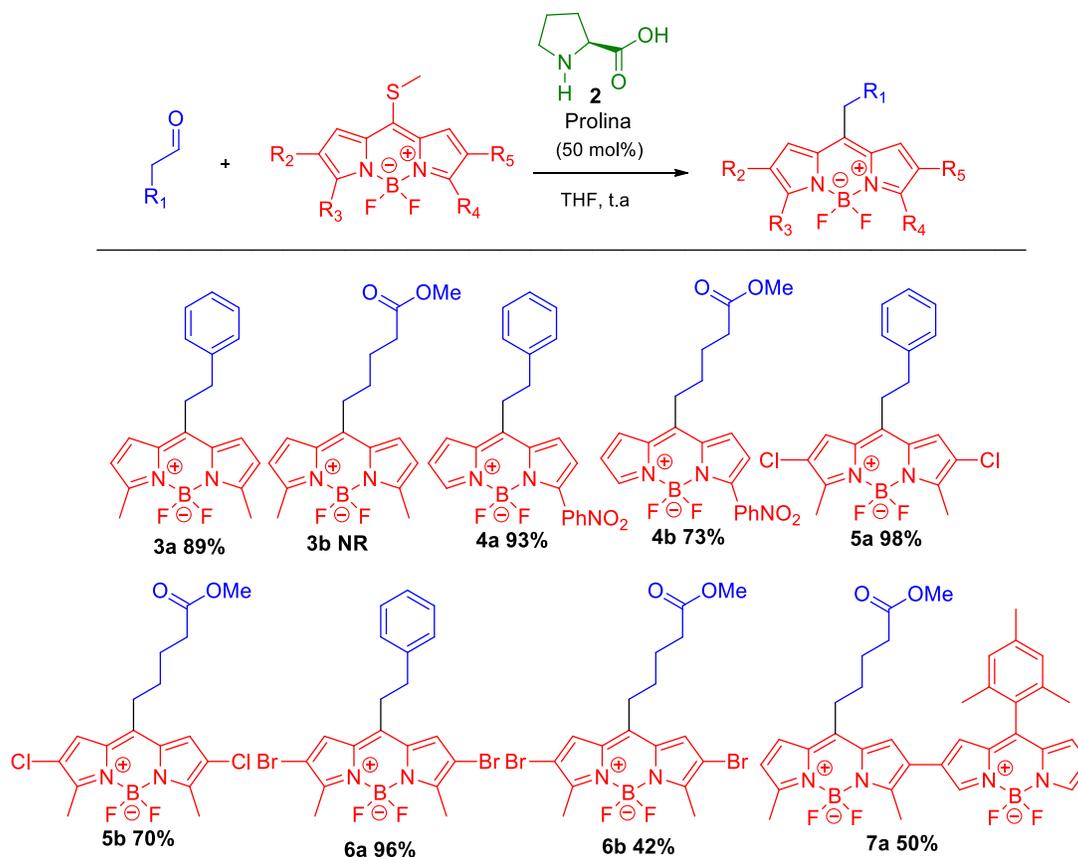


Figura 4. 8-metilioBODIPYs con diferentes patrones de sustitución y aldehídos utilizados.

La reacción con los diferentes BODIPYs se realizó con los aldehídos A y B con el objetivo de observar si llevan a cabo el mismo comportamiento (Esquema 8).

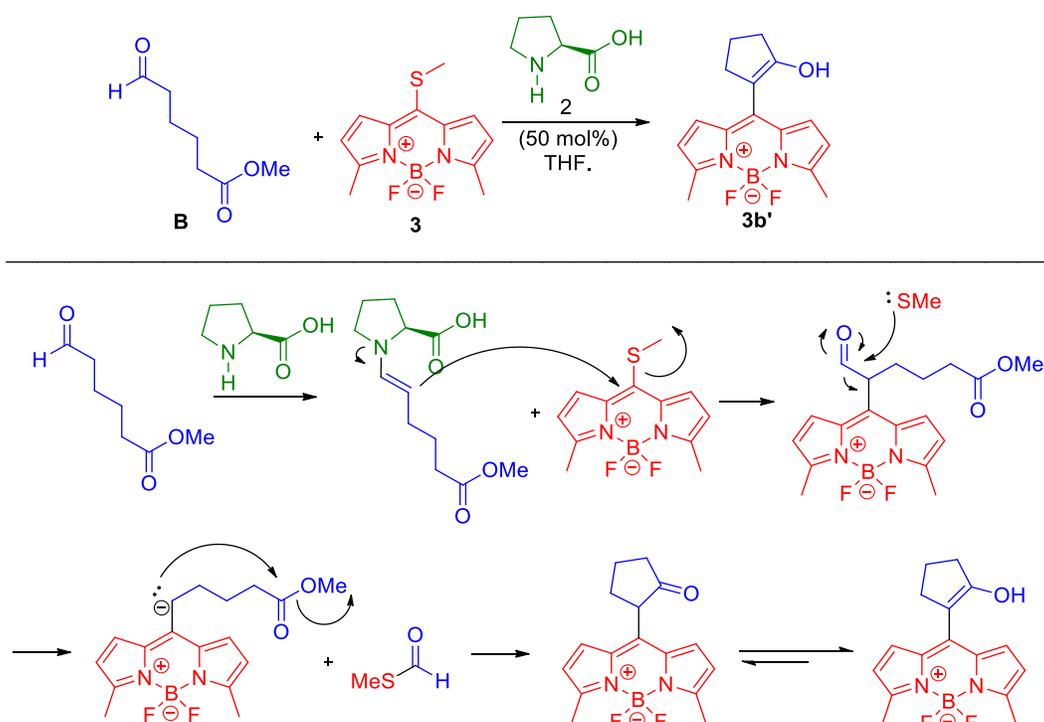


Esquema 8. Derivados de BODIPY con diferente estructura obtenidos mediante la activación vía *enamina*.

El compuesto **3a** se obtuvo sin ninguna dificultad, pero al realizar la síntesis de **3b** nos dimos cuenta de que las características del producto aislado no correspondían a la estructura esperada. Sin embargo, gracias a que el producto obtenido se obtuvo en buena proporción, se llevó a cabo un estudio independiente para esta reacción la cual se detalla en el apartado siguiente. Para los productos **4a** y **4b**, la reacción fue buena a pesar de la formación de subproductos, indicando que el grupo nitrofenilo afecta el proceso. Los compuestos **5a**, **5b**, **6a** y **6b** se obtuvieron de forma adecuada en rendimientos buenos. Finalmente, al utilizar el dímero de BODIPY **7** para obtener el producto **7a** la reacción fue de rendimiento moderado.

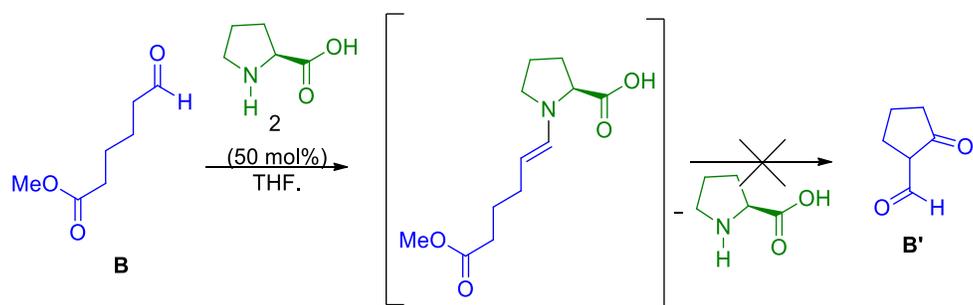
1.5 Síntesis del derivado 3,5-dimetil-8-alkilBODIPY.

Durante el transcurso de nuestras investigaciones, llamó la atención el derivado de la reacción entre el aldehído **B** y el BODIPY **3**, ya que se encontró que el producto no pertenecía a la reacción de alquilación común, esto nos llevó a realizar un estudio más profundo para la determinación de su estructura. Una vez realizado dicho estudio, se logró establecer que la estructura corresponde al producto **3b'**, el cual se obtiene por una reacción de adición nucleofílica intramolecular una vez obtenido el producto de alquilación esperado. Todos los esfuerzos por obtener el compuesto deseado **3b** fueron infructuosos, observándose en todos los casos la formación exclusiva de **3b'**. En el esquema 8, se encuentra la representación del posible mecanismo mediante el cual transcurre la reacción.



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la obtención del compuesto **3b'**.

Otra ruta que llamó la atención como posible mecanismo, fue aquella en la que el aldehído lleva a cabo una primera reacción organocatalítica de ciclización intramolecular para generar el compuesto **B'** (Esquema 10). Posteriormente, una segunda reacción organocatalítica con el BODIPY daría lugar a la formación del compuesto **3b'**. Considerando este análisis, se decidió llevar a cabo una reacción empleando las mismas condiciones a excepción de la adición del BODIPY. Bajo estas condiciones, no fue posible observar la formación de **B'**, lo que fortalece la participación del mecanismo propuesto en el esquema 9.

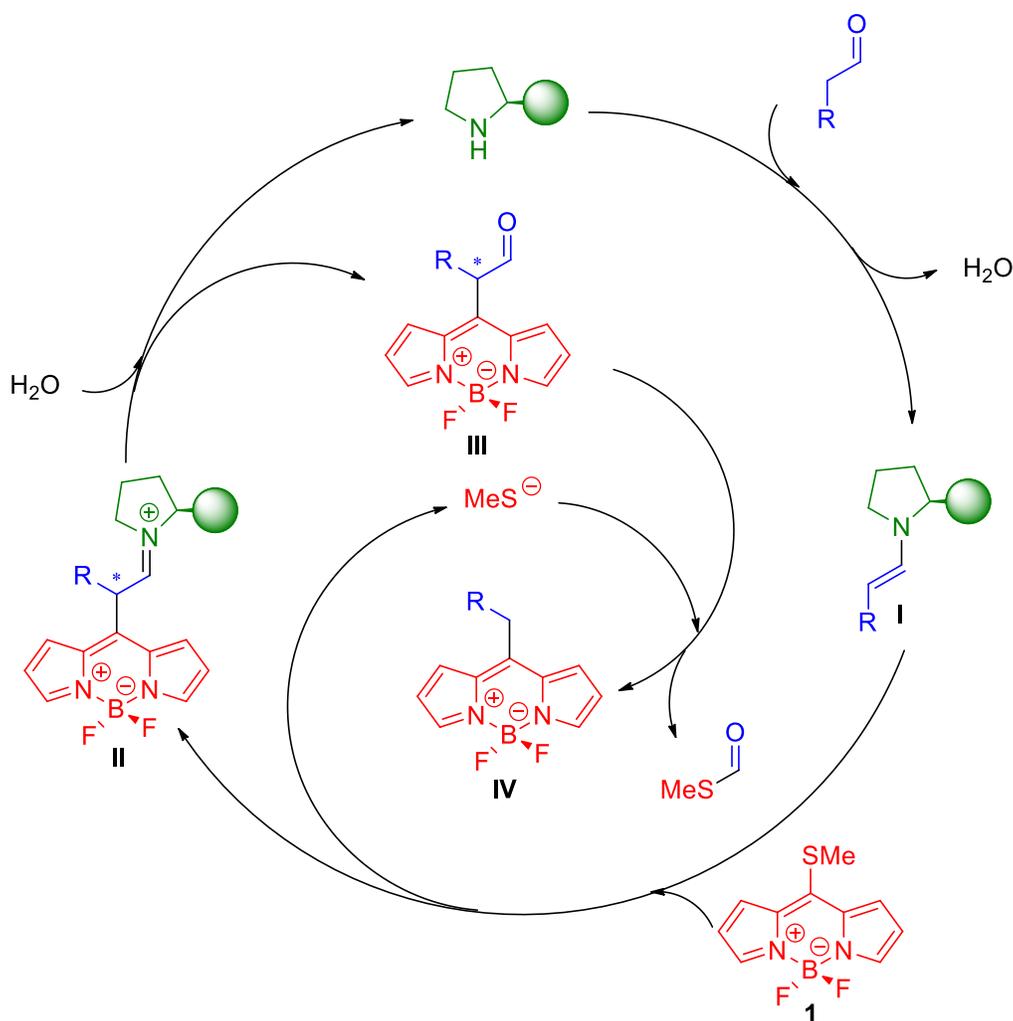


Esquema 10. Reacción para la posible obtención de producto **B'**.

De los resultados anteriores, se propuso la posibilidad de controlar la cinética de la reacción mediante el cambio de temperatura. De tal forma que al bajar la temperatura fuera posible la obtención de **3b**, mientras que a temperatura ambiente se favorezca la formación de **3b'**. En este sentido, cuando la reacción se llevó a cabo a 2.5 °C, se observó la formación exclusiva del mismo producto **3b'**. Cuando se realizó a más baja temperatura, la reacción no procedió, lo que indica que el primer paso es mucho más lento que el segundo. Por otro lado, la reactividad del anión derivado del primer paso frente a la adición nucleofílica intramolecular es superior a la protonación de este.

1.6 Análisis de alquilación del 8-metiltioBODIPY mediante organocatálisis.

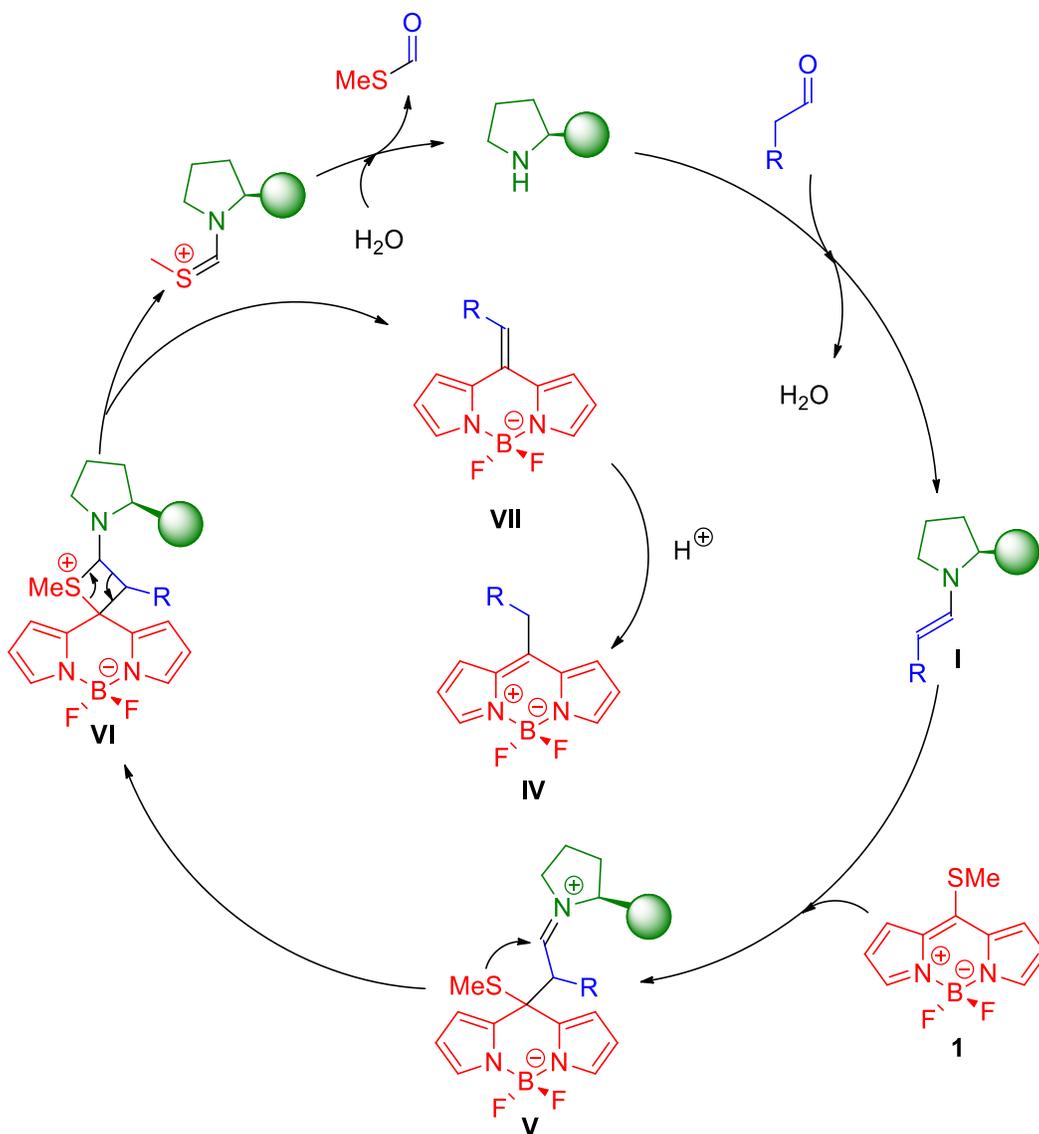
Desde el desarrollo de la metodología de la alquilación del 8-metiltioBODIPY, se infirió sobre el ciclo catalítico para la obtención de los 8-alkilBODIPYs, el cual se muestra en el esquema 11. Este ciclo catalítico, describe que en una primera etapa se lleva a cabo la condensación entre el aldehído y el catalizador, formando la especie reactiva *enamina* I. Posteriormente, una reacción de sustitución nucleofílica sobre el 8-metiltioBODIPY **1**, conduce a la formación del intermediario **II** con el desplazamiento del correspondiente metiltiolato como grupo saliente. La segunda etapa de este mecanismo establece, que el metiltiolato formado reacciona con el compuesto carbonilo **III** produciendo el formiato de metanol y el producto 8-alkilBODIPY **IV**.



Esquema 11. Primer ciclo catalítico propuesto para la alquilación del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía *enamina*.

Con el fin de comprobar el mecanismo propuesto, se realizaron una serie de experimentos. En la mayoría de ellos se buscó atrapar el ion tiolato o bien eliminarlo del medio de reacción, esto evitaría la reacción subsecuente de deformilación y solo se observaría el aldehído **III** como producto principal. De todos los experimentos realizados hasta ahora, solo se ha observado el producto de alquilación, por lo que bajo esta estrategia no se ha logrado establecer con mayor certeza dicho mecanismo. Considerando, que el conocimiento del mecanismo de reacción que opera en la reacción de alquilación tendrá como consecuencia realizar los ajustes necesarios para su generalización y por lo tanto, tendrá un gran impacto desde el punto de vista sintético, recientemente se ha comenzado un estudio computacional, con el cual se pueda elucidar el transcurso de la reacción.

De los resultados preliminares que se han obtenido actualmente, se ha observado que el mecanismo podría iniciar con la formación de la especie reactiva *enamina I*, posteriormente el ataque hacia el electrófilo 8-metiltioBODIPY **1** para generar el intermediario **V**, en el cual el grupo tiometilo no funge como grupo saliente. En seguida, se lleva a cabo un ataque del átomo de azufre hacia el ion iminio generando el intermediario **VI** con un ciclo de 4 miembros, mediante un reordenamiento se genera el intermediario **VII**, el cual evoluciona al alquilBODIPY **IV** (Esquema 12). Este mecanismo explica bien por qué no se observa la señal de aldehído cuando la reacción se monitorea mediante RMN de ^1H . A pesar de la información obtenida, este análisis sigue en estudio esperando en un futuro elucidar el mecanismo de la reacción.

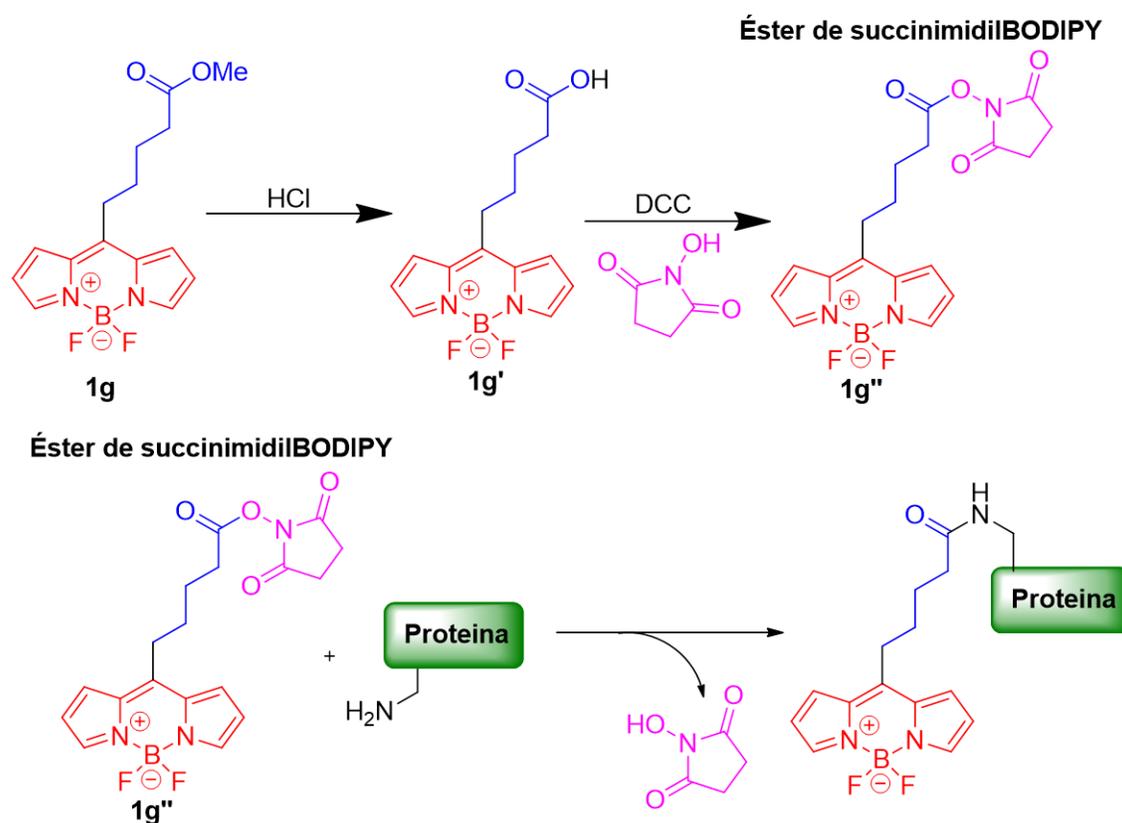


Esquema 12. Ciclo catalítico propuesto de la alquilación del 8-metiltioBODIPY mediante activación vía *enamina* a través de estudios computacionales.

1.7 Síntesis del éster de succinimidilBODIPY.

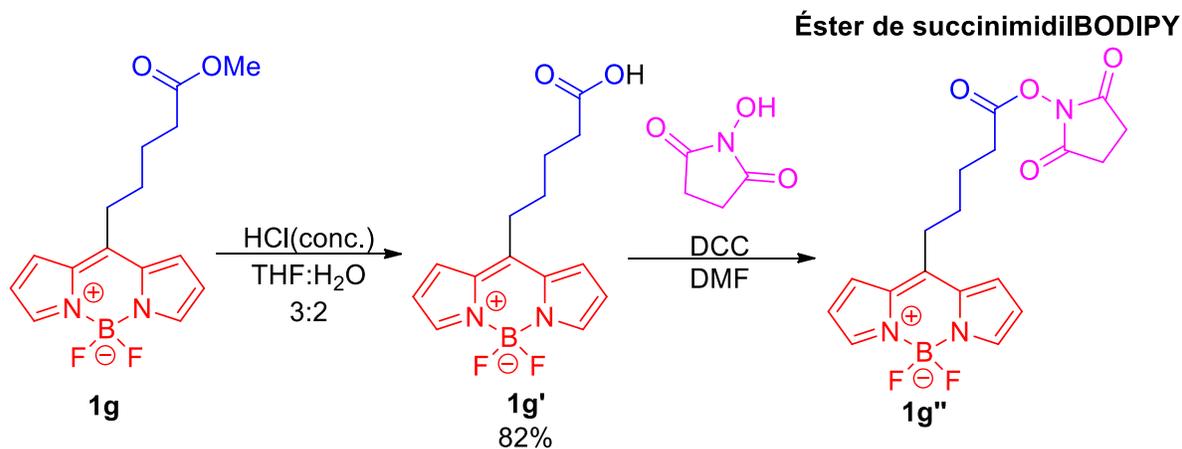
La conjugación de fluoróforos a proteínas es fundamental para una gran variedad de aplicaciones biotecnológicas. En este contexto, durante, las últimas décadas los BODIPYs han empezado a ser utilizados en este campo.¹³

Con base en lo anterior y con el fin de demostrar la aplicación de los compuestos obtenidos, se planteó una metodología para sintetizar un compuesto que tuviera las características necesarias para acoplarse a biomoléculas. Para ello, se eligió el compuesto **1g**, el cual serviría como la base para hacer reacciones subsecuentes en el grupo funcional éster. En el esquema 13, se muestra la ruta de síntesis en la cual se parte del éster **1g** para generar el ácido carboxílico **1g'** que posteriormente se transformaría al éster de succinimidilo **1g''**. La importancia de este producto se debe a que los ésteres de succinimidilo son capaces de acoplarse a proteínas eficientemente. En ese sentido, compuestos del tipo **1g''** podrían considerarse como sondas para estudios biológicos (Esquema 13).



Esquema 13. Metodología para la síntesis del éster de succinimidilBODIPY y su anclaje a proteínas.

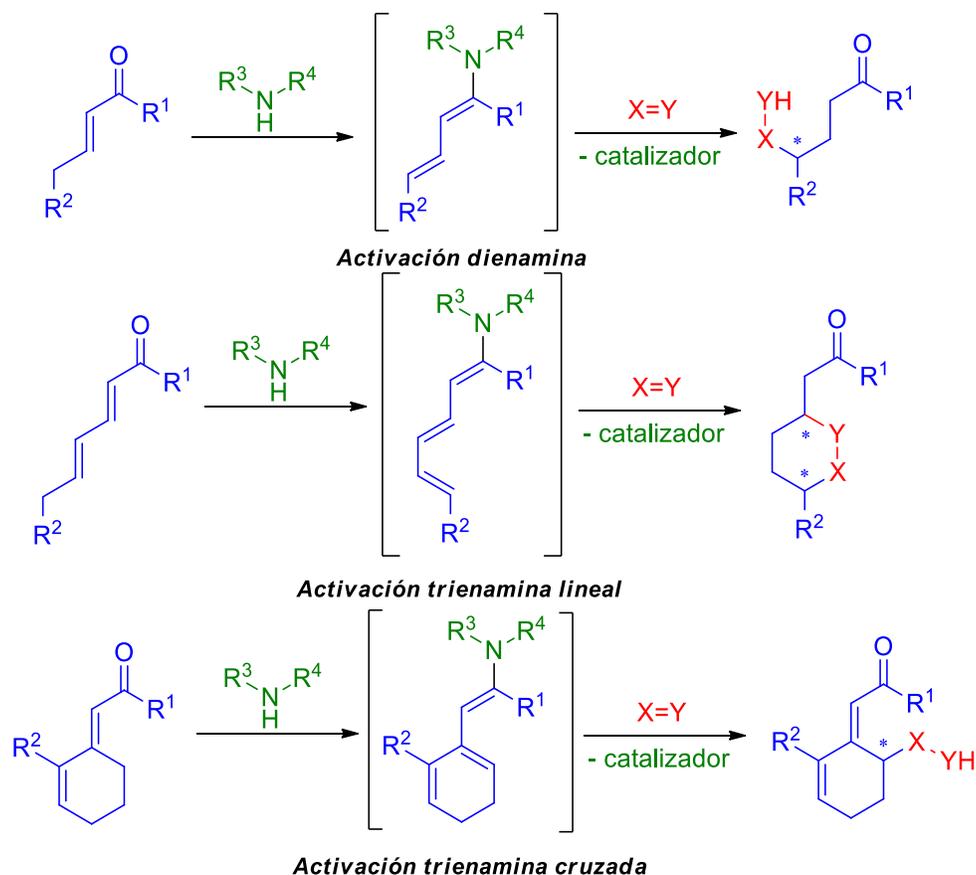
Bajo el argumento previo, se llevó a cabo la secuencia sintética para la obtención de **1g''**. Inicialmente, la hidrólisis de **1g** se llevó a cabo con HCl (conc), obteniéndose el correspondiente ácido carboxílico **1g'** en un 82% de rendimiento. Posteriormente, el tratamiento de **1g'** con *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida y *N*-hidroxisuccinimida condujo a la formación del éster de succinimidilBODIPY **1g''** el rendimiento de este compuesto no se pudo obtener con exactitud debido a que por cualquier método de purificación este reaccionaba al ser altamente reactivo (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del compuesto **1g'** y del éster de succinimidilBODIPY.

1.8 Síntesis del 8-alkilBODIPY posterior a una reacción vía trienamina.

Dentro de la organocatálisis una de las herramientas más poderosas es la activación *enamina*, la cual ha madurado rápidamente y ha dado la pauta al desarrollo de nuevos modos de activación denominados *dienamina*,¹⁴ *trienamina lineal*,¹⁵ y *trienamina cruzada*,¹⁶ (Esquema 15). Estas estrategias han permitido la funcionalización remota de compuestos carbonílicos gracias a la transferencia de asimetría desde el catalizador a centros de reacción localizados hasta a cinco o siete enlaces.



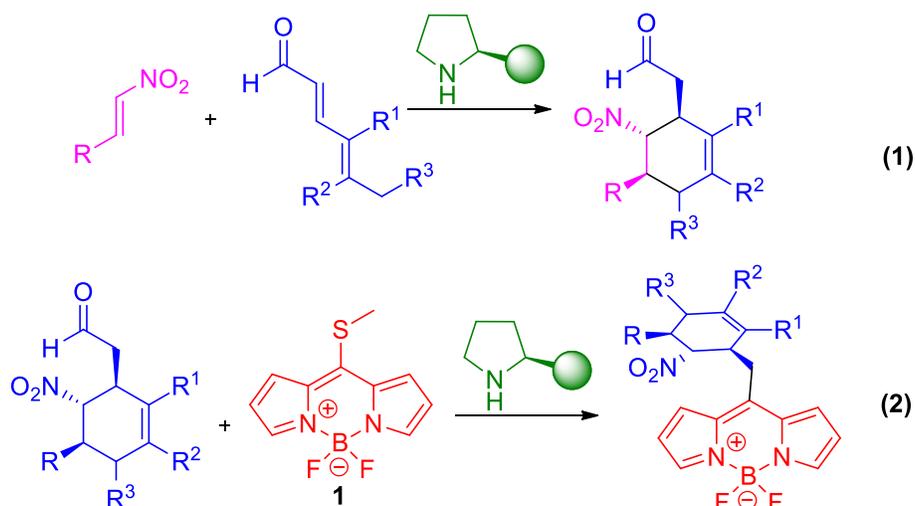
Esquema 15. Estrategias de funcionalización remota.

14. Ramachary, D.B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 865.

15. Arceo, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5290.

16. Halskov, K. S.; Johansen, T. K.; Davis, R. L.; Steurer, M.; Jensen, F.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12943.

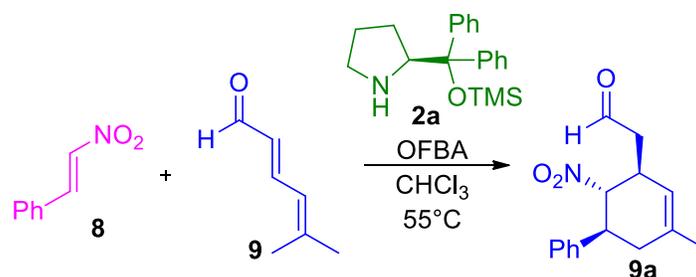
En particular, la activación vía *trienamina* ha sido utilizada para llevar a cabo reacciones de Diels-Alder así como en reacciones en cascada.¹⁷ En este sentido, se planteó realizar una reacción Diels-Alder vía activación *trienamina* con aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados y derivados de nitroestireno, con el fin de que una vez formado el correspondiente cicloaducto, éste pueda reaccionar posteriormente mediante una activación *enamina* con el 8-metiltioBODIPY. A través de esta estrategia, será posible obtener derivados de ciclohexeno quirales funcionalizados con el núcleo de BODIPY (Esquema 16).



Esquema 16. Reacción Diels-Alder mediante activación vía *trienamina* y funcionalización vía *enamina*.

Resultados y Discusión.

Para la primera etapa, la síntesis del aldehído mediante activación vía *trienamina* se basó en una metodología en la literatura reportada por Chen y colaboradores.¹⁸ En esta estrategia, se utiliza el β -nitroestireno **8** y el 5-metil-2,4-hexadienal **9** para llevar a cabo la reacción de Diels-Alder mediante el modo de activación *trienamina* (Esquema 17).

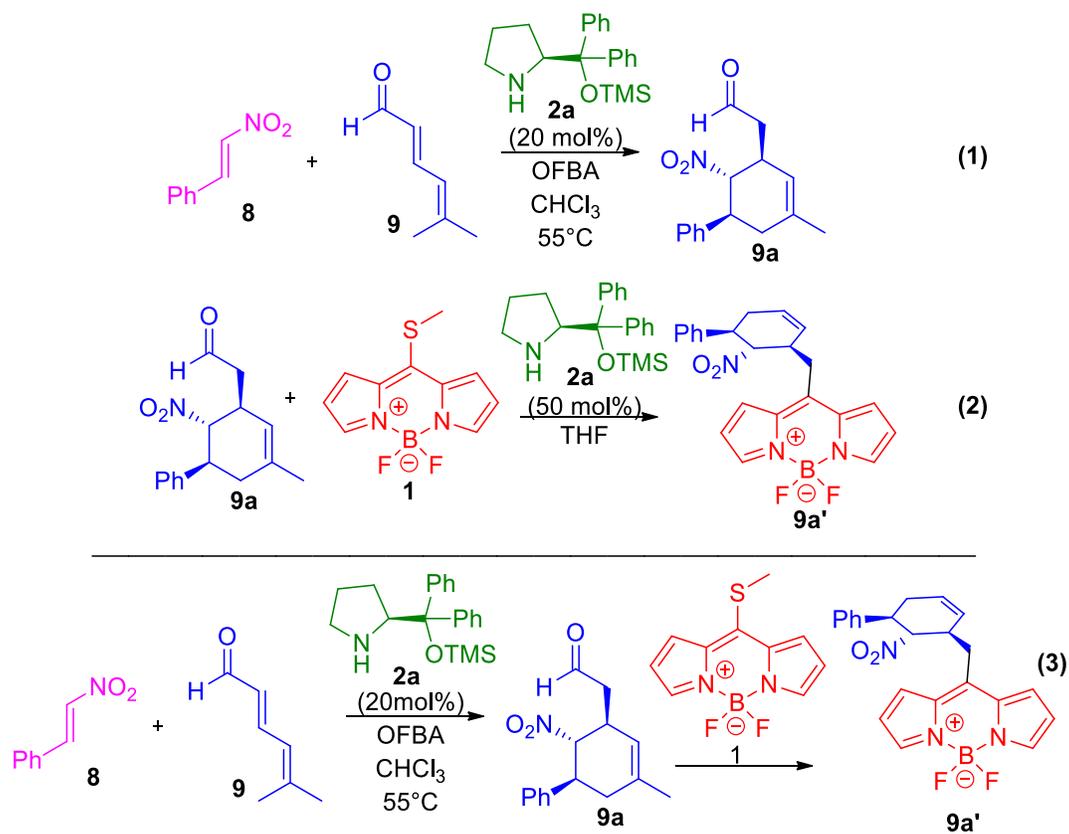


Esquema 17. Reacción Diels-Alder mediante activación vía *trienamina*.

17. Pawar, T. J.; Mitkari, S. B.; Peña-Cabrera, E.; Villegas Gómez, C.; Cruz Cruz, D. *Eur. J. Org. Chem.* 10.1002/ejoc.202000570.

18. Jia, Z. J.; Zhou, Q.; Zhou, Q. Q.; Chen, P. Q.; Chen, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8628.

En un primer estudio, el cicloadducto **9a** se obtuvo con un 75% de rendimiento. Con este resultado, se plantearon dos opciones para dar seguimiento a la estrategia planteada, la primera fue llevar a cabo la reacción para obtener el cicloadducto **9a**, purificar y en seguida llevar a cabo la reacción con el 8-metilBODIPY **1** (ec 2). La segunda opción fue obtener el cicloadducto **9a** y en el mismo medio de reacción adicionar el 8-metilBODIPY **1** en una reacción *one pot* (ec. 3) (Esquema 18).

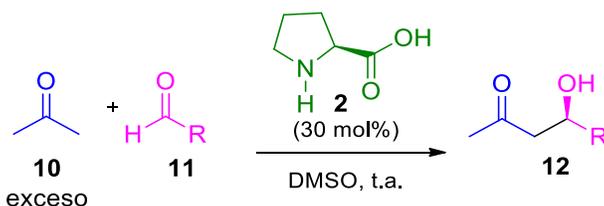


Esquema 18. Metodologías propuestas para la síntesis del derivado de BODIPY **9a'**.

Al llevar a cabo las dos metodologías para obtener el compuesto **9a'**, por TLC se observó un compuesto en baja proporción con las características de los alquilBODIPYs. Sin embargo, al realizar el análisis por espectroscopia de RNM de ^1H y de ^{13}C no fue posible corroborar la estructura del compuesto deseado, lo cual nos indica que posiblemente el compuesto solamente se forma en trazas. Al observar este resultado nos hizo pensar que tal vez la reacción no se llevó a cabo, debido a que el aldehído está sustituido en la posición α , el mismo comportamiento que se observó al realizar el análisis de la alquilación del 8-metilBODIPY. A pesar de los resultados, aun se sigue trabajando en nuevas alternativas para llegar a la molécula objetivo.

1.9 Funcionalización del 8-metilBODIPY mediante activación vía enamina con 2-butanona.

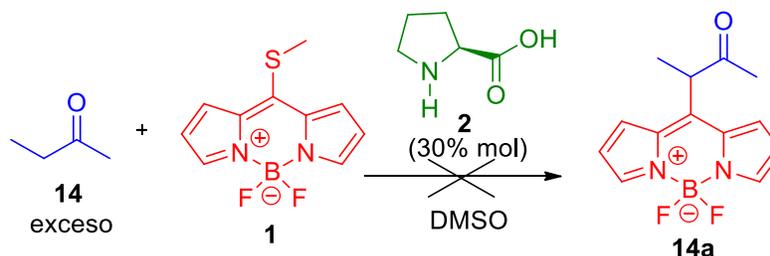
Desde el primer reporte en 1970 de Hajos-Paris-Eder-Sauer-Wiechert¹⁹ sobre una reacción aldólica asimétrica aminocatalizada, se ha realizado un amplio estudio sobre las reacciones asimétricas llevadas a cabo vía *enamina*. Dentro de este análisis el compendio que involucra la catálisis con prolina es de suma importancia. Un ejemplo de esto es la reacción aldólica asimétrica de la cetona **10** con el aldehído **11**, que es catalizada por prolina¹⁹ (Esquema 19).



Esquema 19. Reacción aldólica asimétrica entre un aldehído y una cetona.

Resultados y Discusión.

Al observar la metodología anterior, se decidió realizar un estudio para la funcionalización del 8-metilBODIPY **1** con la butanona **14** mediante catálisis *enamina* con prolina en DMSO como disolvente (Esquema 20).



Esquema 20. Metodología para la funcionalización del 8-metilBODIPY con butanona.

Al llevar a cabo la reacción se observó un producto por TLC, sin embargo, al analizar por espectroscopía de RMN de ¹H no fue posible corroborar el compuesto deseado, lo que indica que esta reacción necesita un estudio más amplio, ya que solo se realizó la misma reacción en repetidas ocasiones.

19. a) Mukherjee, S.; Yang, J.W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. b) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Shoji, M.; Suzuki, N. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 4353.

1.10 Conclusiones.

En el desarrollo de este proyecto se obtuvieron diferentes resultados.

Al realizar el análisis del alcance de la metodología de la activación *enamina*, se observó que algunos aldehídos no permiten llevar a cabo la reacción. Sin embargo, el resto de los aldehídos para obtener nuevos derivados se obtuvieron con rendimientos buenos a moderados. Al utilizar BODIPYs con diferentes patrones de sustitución se obtuvieron los derivados deseados con excepción de un compuesto, del cual se realizó un análisis más detallado lo que permitió sugerir un mecanismo.

Con los estudios computacionales se dirigió un enfoque más claro acerca del mecanismo por lo cual transcurre la alquilación del 8-metilBODIPY mediante la activación vía *enamina*.

Por otra parte, la metodología para la síntesis el éster de succinimidilBODIPY fue exitosa, obteniendo el compuesto deseado que podrá ser utilizado en investigaciones posteriores.

Finalmente, el compuesto mediante la activación vía posterior a una reacción trienamina y activación vía *enamina* con 2- butanona no fueron obtenidos, indicando que estas dos metodologías necesitan más estudio, para en un futuro obtener los derivados deseados.

De esta manera, los resultados que se obtuvieron en este capítulo nos permitieron incrementar nuestro conocimiento en la síntesis y funcionalización de los derivados de alquiBODIPY. Así mismo, las perspectivas generadas, dirigen al desarrollo de nuevos proyectos que permitan un mejor entendimiento de los compuestos desarrollados en este proyecto.

2 Capítulo. Funcionalización del 8-metiltioBODIPY y alquenilBODIPY mediante activación vía enaminol.

2.1 Activación vía enaminol.

Los informes independientes de carbenos estables por Bertrand²⁰ y Arduengo²¹ tenían razón al haber pronosticado un amplio interés del estudio de sus propiedades, así como la gran cantidad de transformaciones que llevan a cabo. Hoy en día, la organocatálisis usa carbenos estables, principalmente los del tipo triazolilidenos, los cuales se describieron por primera vez en 1995 por los grupos de Enders y Teles.²² A diferencia de un inicio que los dominantes eran los del tipo tiazolilideno e imidazolilideno (Figura 5). Desde entonces, varios grupos de investigación han reportado variantes quirales de carbenos de triazolilideno, los cuales han sido capaces de mejorar drásticamente la estereoselectividad en una amplia variedad de reacciones.

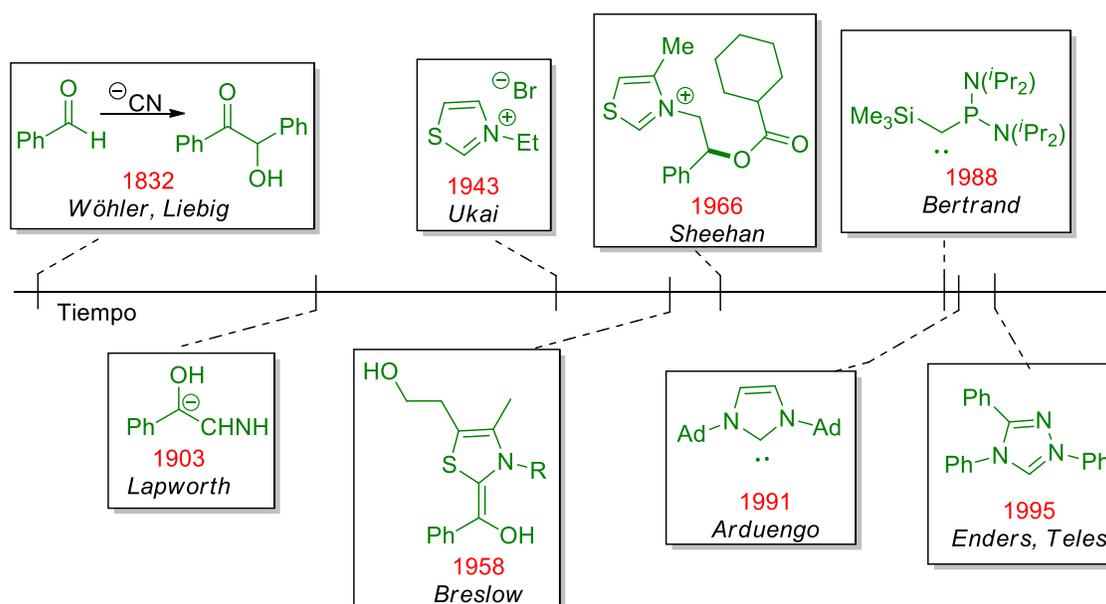


Figura 5. Evolución de la catálisis *umpolung*.

Debido a la proliferación de los carbenos nucleofílicos en la catálisis de metales de transición y organocatálisis, varios tipos de carbenos han sido sintetizados. Como anteriormente se mencionó, en un inicio se utilizaron los tiazolilidenos.

20. Igua, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.

21. Arduengo, A. J. III.; Harlow, R. L.; Kline, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

22. Enders, D.; Breuer, G.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021.

Mientras la organocatálisis fue madurando, los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) con estructuras basadas en imidazolio y triazolios se popularizaron debido al gran uso de ellos en una inmensa variedad de reacciones catalíticas. En función a esto se han reportado una gran cantidad de catalizadores NHCs (Figura 6).²²

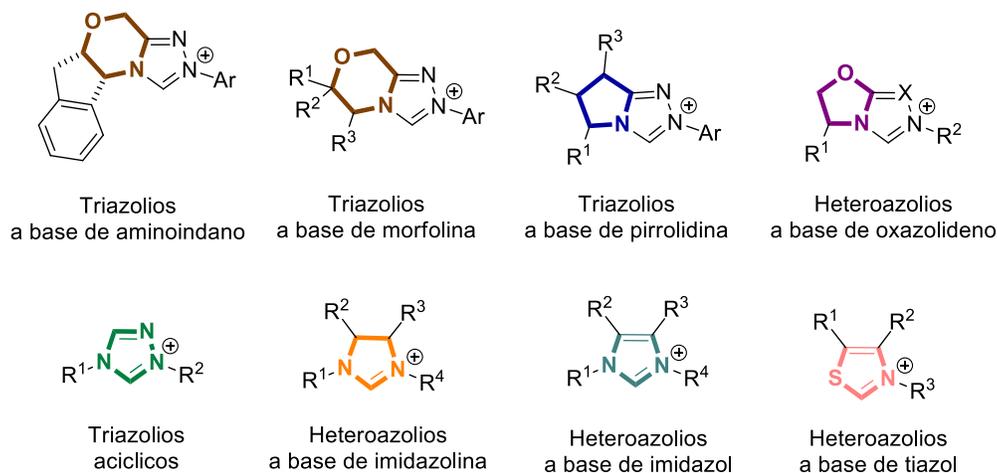
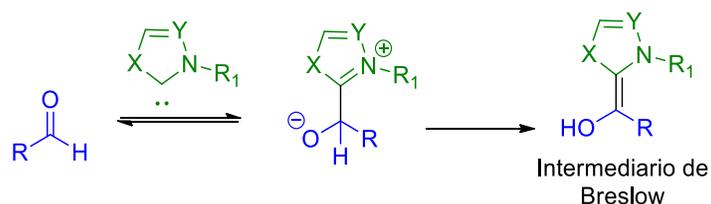


Figura 6. Ejemplos de la variedad de carbenos NHC.

Una de las reacciones más estudiadas cuando se utilizan los carbenos NHC como organocatalizadores fue la reacción de benzoína. Donde se observó que el producto de benzoína convertía al carbono carbonílico a poseer una característica nucleofílica. El nuevo nucleófilo o acil-anión generado fue capaz de reaccionar con otro equivalente de aldehído generando el producto de la reacción. La inversión de reactividad desde entonces se ha conocido como *umpolung*, un concepto descrito por primera vez por Wittig en 1951 y popularizado posteriormente por Seebach.²³ Muchos grupos de investigación han estudiado este mecanismo, en donde se ha establecido que comienza con la adición del NHC al aldehído, seguido de una transferencia de protón generando la especie neutra *enaminol*, esta especie fue propuesta por primera vez por Breslow, desde entonces se le conoce como el intermediario de Breslow²⁴ (Esquema 21), intermediario que ha sido la clave en el estudio de una gran cantidad de reacciones²⁵ (Esquema 22).

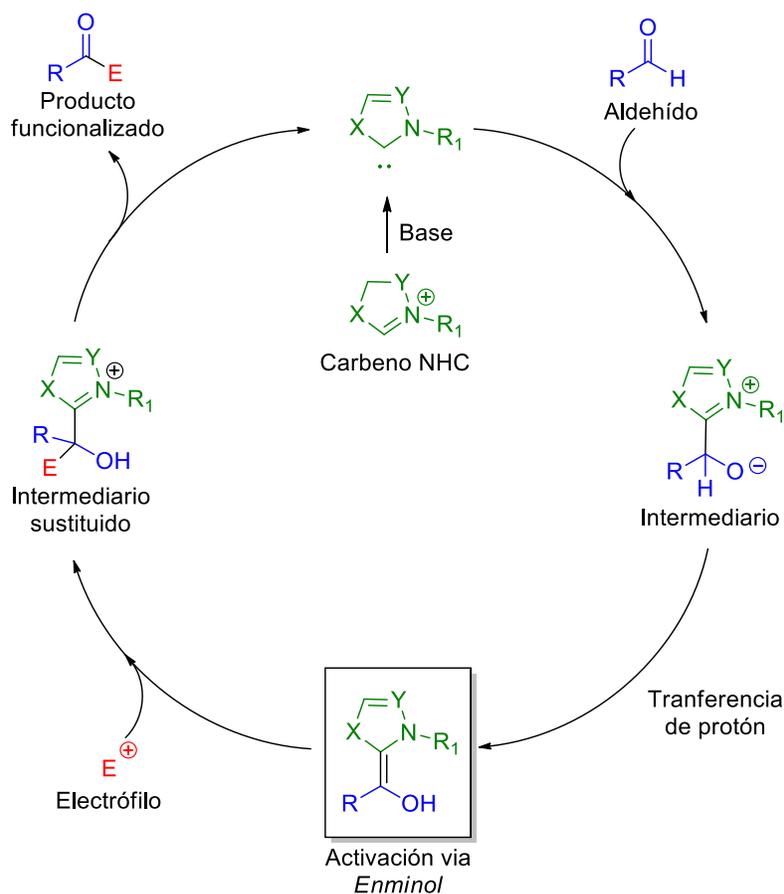


Esquema 21. Generación del intermediario de Breslow.

23. Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 17, 9307.

24. a) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511. b) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2079**, *18*, 239.

25. Breslow, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.



Esquema 22. Ciclo catalítico de la activación vía enaminol.

2.2 Hipótesis.

Mediante el modo de activación *enaminol*, es posible llevar a cabo de forma adecuada la funcionalización de BODIPYs en la posición *meso*. En este sentido, la reacción entre aldehídos y BODIPYs con diferentes características permitirán la obtención de nuevas especies moleculares con nuevas características físicas y químicas.

2.3 Objetivo.

El objetivo de este proyecto es desarrollar nuevas metodologías mediante el modo de activación *enaminol* para la obtención de derivados de cetobODIPYs y alquenilBODIPYs.

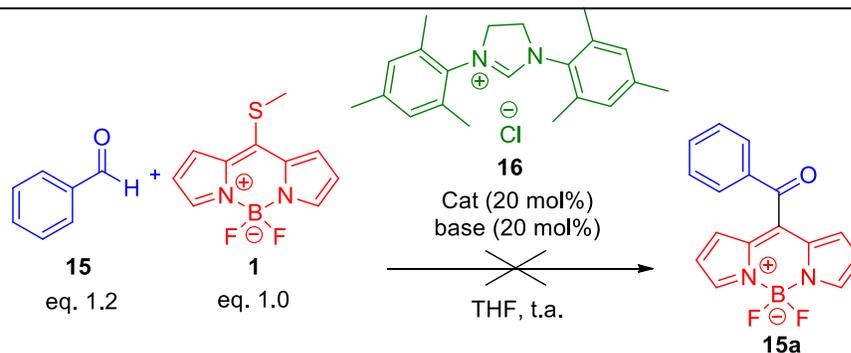
2.4 Síntesis de derivados 8-cetoBODIPY.

Con base en lo anterior, se buscó establecer una nueva metodología utilizando la activación vía *enaminol* (*umpolung*, inversión de la polaridad) para funcionalizar el 8-metiltioBODIPY y con esto ampliar las metodologías ya establecidas para la funcionalización de los BODIPYs y así generar una metodología que nos permita acceder a una variedad de compuestos con propiedades fotofísicas y estructurales nuevas.

Resultados y Discusión.

La estrategia planteada inicialmente, fue la reacción del 8-metiltioBODIPY **1** con benzaldehído, un NHC a base de imidazolina **16** y acetato de sodio, en THF a temperatura ambiente (Tabla 1).

Tabla 1. Metodología para la obtención de 8-cetoBODIPY.



Ensayo	Catalizador (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente	Observaciones
1	0.2	CH ₃ COONa (0.2)	THF	Fluorescencia Naranja
2	0.2	<i>i</i> PrEtN (0.2)	THF	Mayor conversión
3	0.5	<i>i</i> PrEtN (0.5)	THF	Fluorescencia Roja
4	0.5	K ₂ CO ₃ (0.5)	THF	No cambio significativo

Al llevar a cabo la reacción, fue difícil disolver el catalizador, a la primera hora de transcurrir la reacción no se observó un cambio significativo físico, al realizar reacciones con compuestos fluorescentes los cambios visuales son muy notorios, la reacción se monitoreo por TLC, en donde inicialmente se observó un compuesto de características fluorescentes diferentes al material de partida. Posteriormente, a las 72 horas no se observó algún cambio. Por lo tanto, se decidió purificar mediante cromatografía en columna el nuevo compuesto observado (fluorescencia rojo-naranja). Al aislar el nuevo compuesto nuevo nos enfrentamos a un problema, el compuesto empezó a perder la fluorescencia indicando que este se empezaba a descomponer, lo que nos dificultó

realizar un análisis por espectroscopia de RMN. Debido a los resultados anteriores, se realizó la reacción a una mayor, con el fin de generar más producto y realizar nuevamente el estudio de RMN. Derivado de lo anterior, no se detectó alguna señal característica del producto deseado ya que se esperaban señales de protones únicamente en el rango de los aromáticos, por el contrario, se observó la presencia de un producto desconocido con protones alifáticos (Figura 7).

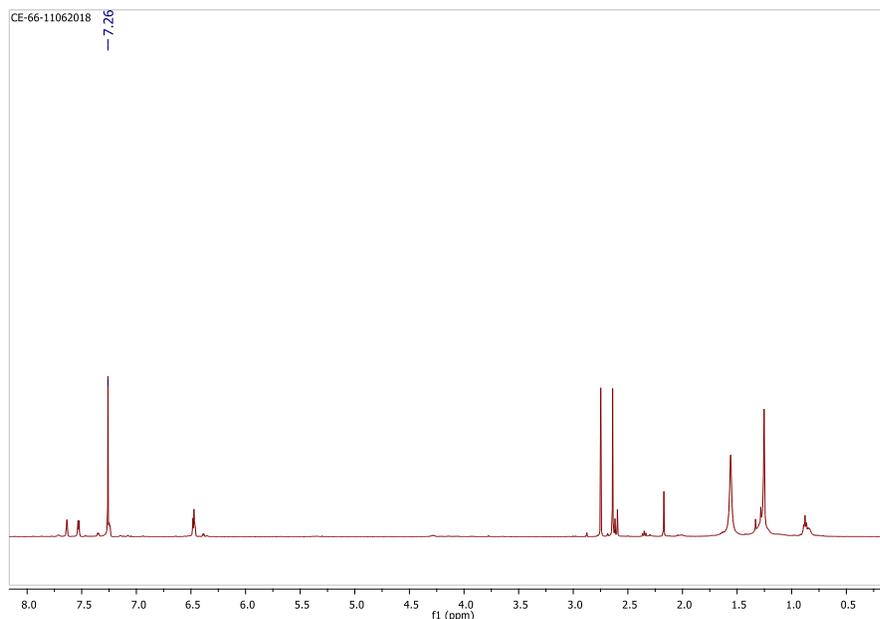
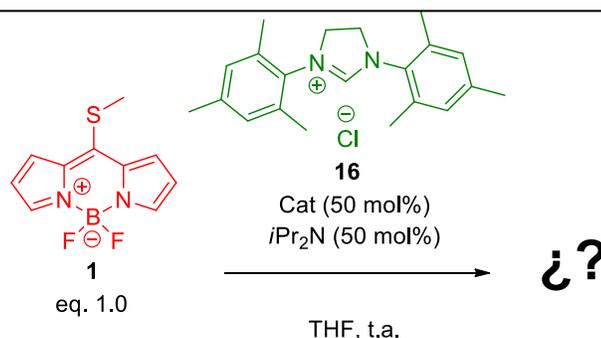


Figura 7. Espectro de ¹H de RMN del compuesto del compuesto obtenido posterior a la purificación.

Al confirmar que el compuesto deseado no se obtuvo, se decidió hacer cambios en la metodología. En primer lugar, probar diferentes bases como *i*Pr₂EtN o K₂CO₃ (Tabla 1).

En el segundo experimento (entrada 2) solo se observó una conversión más alta al producto previamente obtenido. En el ensayo 3 se aumentaron los equivalentes de catalizador y base, se observó un producto de fluorescencia hacia un color rojo, al realizar la purificación este producto desaparecía en su totalidad, con la entrada 4 se utilizó el carbonato de potasio, sin observar un cambio significativo a la anterior.

Con los resultados anteriores, se optó por realizar el estudio de la reacción en ausencia del aldehído **15**, con el fin de determinar si el catalizador reacciona directamente con el 8-metiltioBODIPY.

Tabla 2. Análisis de la reacción del 8-metiltioBODIPY con el carbeno NHC.

Entrada	Catalizador equiv.	Base (equiv.)	Disolvente	Observaciones
5	0.5	<i>i</i> Pr ₂ EtN (0.5)	THF	fluorescencia naranja
6	0.5	<i>i</i> Pr ₂ EtN (1.0)	THF	mayor conversión
7	0.5	<i>i</i> Pr ₂ EtN (3.0)	THF	mayor conversión
8	0.5	<i>i</i> Pr ₂ EtN (5.0)	THF	mayor conversión
9	0.5	<i>i</i> Pr ₂ EtN (5.0)	CHCl ₃	fluorescencia naranja
10	----	<i>i</i> Pr ₂ EtN (0.5)	THF	fluorescencia naranja

Al realizar esta reacción se observó el mismo compuesto de fluorescencia naranja (entrada 5). Posteriormente, se cambiaron los equivalentes de la base (entradas 6-8), en estos experimentos se observó un incremento de conversión al producto de fluorescencia naranja. Enseguida se probó otro solvente para observar si lleva el mismo comportamiento (entrada 9). Cuando la reacción se llevó a cabo en CHCl₃, no se observó cambio. Con estos resultados, se decide realizar una reacción únicamente en presencia de la base (entrada 10). Bajo estas condiciones, se volvió a observar el producto de característica de fluorescencia naranja, lo que indica que la base es la que promueve la formación de dicho producto.

Con los resultados obtenidos se decidió hacer dos cambios significativos, uno fue cambiar el uso del benzaldehído por el propanal **17**, con este, al ser menos voluminoso se podría llevar la reacción de una manera más adecuada, el segundo cambio fue utilizar un segundo carbeno NHC y un triazol a base de pirrolidina (**18**). Dicho análisis se realizó utilizando CHCl₃ debido a que observó una mayor solubilidad de los carbenos usando este solvente, esto se detalla en el esquema de la tabla 3 donde se muestran los experimentos realizados.

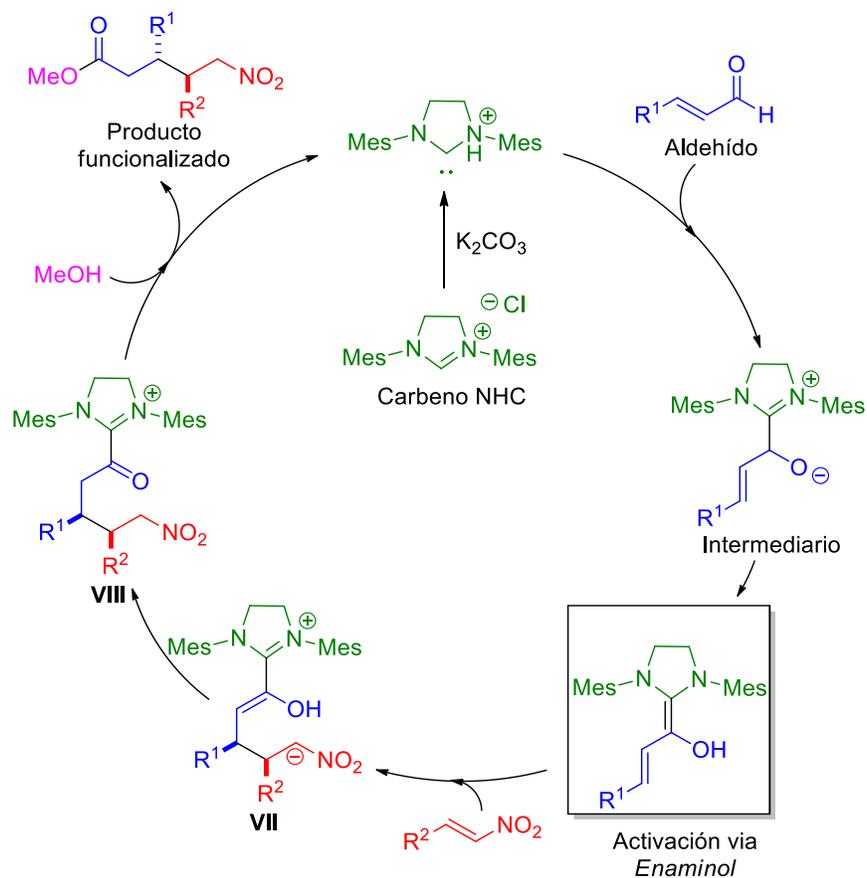
Tabla 3. Estrategias de funcionalización remota.

Ensayo	Catalizador (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente	Observaciones
11	16(0.5)	<i>i</i> PrEtN (0.5)	CHCl ₃	misma tendencia
12	16(0.5)	<i>i</i> PrEtN (0.5)	THF	no conversión
13	16(1.0)	<i>i</i> PrEtN (1.0)	CHCl ₃	descomposición
14	16(0.5)	DABCO (0.5)	CHCl ₃	no conversión
15	18(0.5)	<i>i</i> PrEtN (0.5)	CHCl ₃	mayor conversión
16	16(0.5)	<i>i</i> PrEtN (0.5)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	misma tendencia
17	16(0.5)	<i>i</i> PrEtN (0.5)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	misma tendencia

A utilizar CHCl₃ (entrada 11) se obtuvo una mayor solubilidad, sin embargo, se observó la formación del mismo producto (el compuesto de fluorescencia naranja). En el experimento 12, no se observó una conversión del material de partida. Para la entrada 13, al elevar los equivalentes del catalizador como la base, se observó la degradación de la materia prima. En la entrada 14 se utilizó DABCO como base, sin embargo, no se observó conversión, ni degradación de la materia prima. En la entrada 15, al usar el catalizador **18** se observó conversión a un par de productos. Infortunadamente no fue posibles su identificación debido a que se descomponen durante el proceso de purificación. Para las entradas 16 y 17 se mantuvo la misma tendencia, algunas de estas reacciones se llevaron acabó a temperatura ambiente y posteriormente se elevó la temperatura, bajo estas condiciones se observó la degradación de la materia prima por lo que se continuó trabajando a temperatura ambiente. Finalmente, se llevaron a cabo reacciones en las cuales se utilizó el 8-metilbodipy en exceso, con esta modificación se observó nuevamente una degradación. De todos estos ensayos, no se observó ninguno de los productos deseados **15a** o **17a**.

2.5 Funcionalización de alquenilBODIPY mediante activación vía *enaminol*.

Una de las tantas reacciones que pueden llevar a cabo los NHCs en organocatálisis es la β -funcionalización de enales. En el 2005, Chan-Scheidt y Sohn-Bode reportaron independientemente la primera β -funcionalización de enales.^{26,27} Por otra parte, en el 2009 Nair y colaboradores demostraron que el homoenolato generado por los carbenos NHCs se adiciona a los nitroalquenos, formando δ -nitro ester.²⁸ Se cree que la reacción procede mediante la adición 1,4 del intermediario expandido de Breslow al nitroalqueno. Primeramente, el nitronato **VII** es protonado, después el enolazolio se tautomeriza para formar el acilazolio **VIII**, el cual es entonces atacado por un alcohol para liberar δ -nitro ester y el catalizador (Esquema 23).



Esquema 23. Ciclo catalítico de la β -funcionalización de enales.

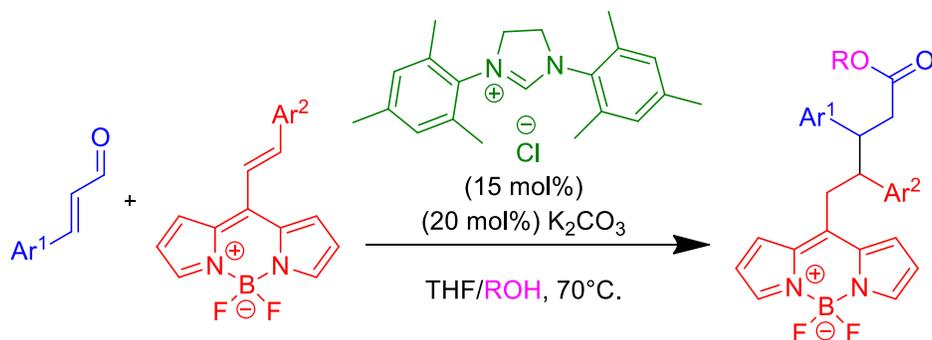
26. Chan, A.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905.

27. Sohn, S. S.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873.

28. Nair, V.; Sinu, C. R.; Babu, B. P.; Varghese, V.; Jose, A.; Suresh, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5570.

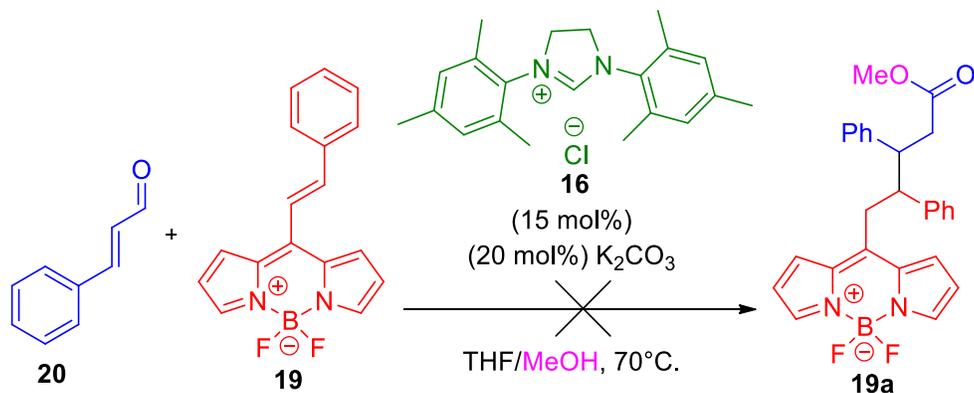
Resultados y Discusión.

En un estudio reciente por Peña Cabrera y Cruz Cruz, se estableció que el BODIPY puede presentar con características electroattractoras similares a las del grupo nitro.²⁹ Con esto en mente, se decidió proponer una metodología basada en la ya reportada por Nair y colaboradores. En nuestro caso, sustituiríamos el uso del nitroestireno por el de un alquenilBODIPY (Esquema 24).



Esquema 24. Metodología de Nair con alquenilBODIPY.

Como aldehído se usó el cinamaldehído **20** que reaccionaría con el fenilalquenilBODIPY **19**, el NHC derivado de imidazolina, carbonato de sodio como base y como disolvente una solución de THF:MeOH (9:1) a 70° C (Esquema 25).



Esquema 25. Metodología de la β -funcionalización de un enal con BODIPY.

Al llevar a cabo la reacción se monitoreo por TLC, se observaron productos en muy baja proporción, pero con un Rf característico de este tipo de productos. No fue posible su identificación, ya que al purificar los productos estos se perdían casi en su totalidad indicando que la reacción va en muy bajo porcentaje de conversión, con los resultados de la metodología anterior y esta se decidió suspender la investigación para enfocarse en otras metodologías.

29. Guerrero-Corella, A.; Asenjo-Pascual, J.; Pawar, T. J.; Díaz-Tendero, S.; Martín-Sómer, A.; Villegas Gómez, C.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Ramírez-Ornelas, D. E.; Peña-Cabrera, E.; Fraile, A.; Cruz Cruz, D.; Alemán, J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4346.

2.6 Conclusiones.

En el desarrollo de este proyecto se obtuvieron diferentes resultados. Sin embargo, aunque los resultados son inesperados, no dejan de tener un gran valor sintético como referencia a estudios posteriores.

A pesar de no lograr la Síntesis de los derivados de 8-cetoBODIPY y la funcionalización de alquenilBODIPY mediante activación vía *enaminol*, se obtuvo una vasta información acerca de los aldehídos, bases y catalizadores los cuales ya se han probado en la metodología establecida para la síntesis de los nuevos derivados de BODIPY.

De esta manera, las perspectivas generadas, abren la puerta a un desarrollo más amplio de estas metodologías para obtener las condiciones adecuadas que nos permitan la síntesis de los compuestos objetivos, generando así la aplicación de la activación *enaminol* como una nueva herramienta para la funcionalización de BODIPYs.

3. Capítulo. Otras reacciones para la funcionalización de alquenilBODIPYs.

3.1. Reacción en cascada con alquenilBODIPY, vía activación *trienamina*.

Las estructuras moleculares privilegiadas, moléculas pequeñas y esqueletos de arquitecturas naturales complejas, se han convertido en temas centrales para químicos sintéticos porque tales moléculas generalmente exhiben importante actividad biológica asociada a su estructura. Como estructura privilegiada, el núcleo de hidroisoquinolina ha demostrado ser un objetivo sintético interesante debido a su presencia en diferentes compuestos con actividad biológica (Figura 8).^{30,31,32} En este sentido, se ha desarrollado el concepto de Síntesis orientada a la diversidad (DOS), el cual con la ayuda de la aminocatálisis y sus activaciones vía *dienamia*,³³ *ion iminio vinílogos*³⁴ y *trienamina*³⁵ han permitido conceptualizar metodologías para sintetizar estructuras moleculares privilegiadas.

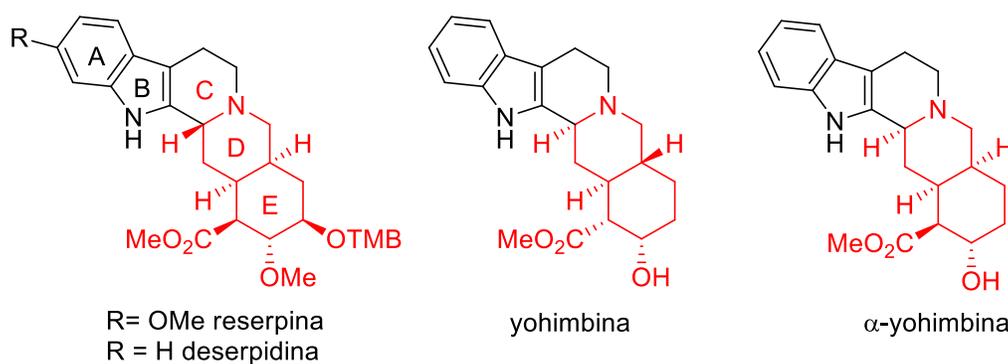
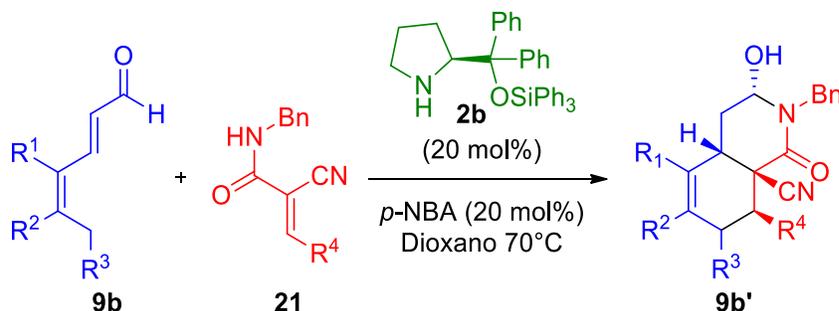


Figura 8. Estructuras basadas en la hidroisoquinolina.

La activación *trienamina* es una estrategia eficiente en organocatálisis para transformaciones simples o en cascada, un ejemplo de esto es lo reportado por Jørgensen y colaboradores en donde aplicaron la activación *trienamina* para desarrollar una metodología eficiente que permitiera el acceso a estructuras privilegiadas de hidroisoquinolina a través de DOS (Síntesis Orientada a la Diversidad).

30. Matin, S. F.; Rüeger, H.; Williamson, S. A.; Grzejszczak, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124.
31. Baxter, E. W.; Labaree, D.; Ammon, H. L.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7682.
32. Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745.
33. Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org.* **2012**, 865.
34. Tian, X.; Liu, Y.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6439.
35. Arceo, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290.

La estrategia para la síntesis asimétrica de hidroisoquinolinas altamente funcionalizadas es basada en una reacción organocatalítica de secuencia en cascada de una Diels-Alder/cierre de anillo nucleofílico (Esquema 26).³⁶



Esquema 26. Reacción organocatalítica vía *trienamina* para funcionalizar hidroisoquinolinas.

3.2. Hipótesis.

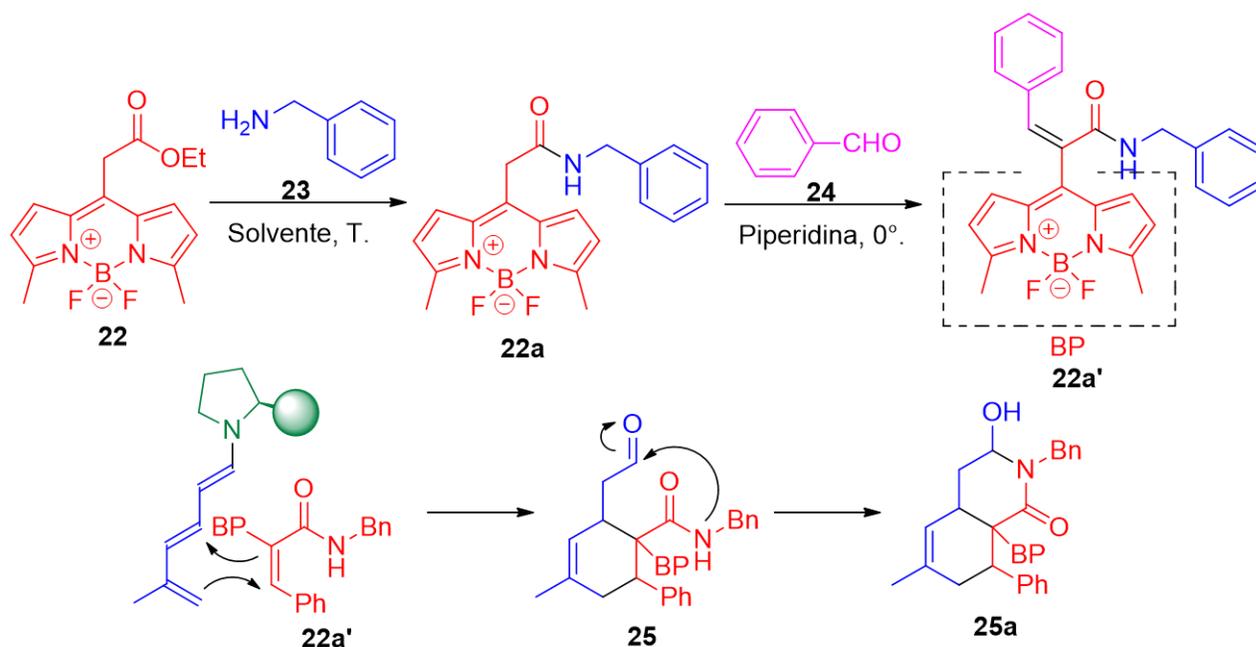
Mediante el modo de activación vía *trienamina*, es posible llevar a cabo de forma efectiva la reacción Diels-Alder/cierre de anillo nucleofílico entre el alquenilBODIPY y un dienófilo específico. Generando nuevos derivados de BODIPY.

3.3. Objetivo.

El objetivo de este proyecto es desarrollar una nueva metodología mediante el modo de activación vía *trienamina* para la obtención de nuevos derivados de BODIPYs a partir del alquenilBODIPY.

3.4. Síntesis del derivado de alquenilBODIPY, vía activación trienamina.

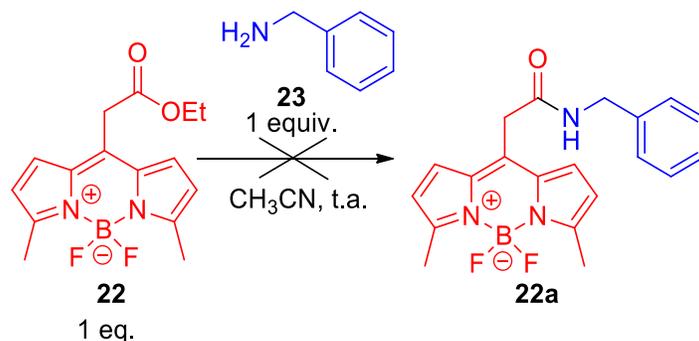
Se buscó establecer una metodología en la cual utilizáramos el BODIPY como el dienófilo y que este lleve a cabo la reacción Diels-Alder con la activación vía *trienamina*. Para esta metodología lo primero fue sintetizar el Dienófilo y posteriormente realizar la reacción Diels-Alder. Para esta metodología se tiene que llevar una reacción de amidación entre el BODIPY **22** con bencilamina **23** para obtener el compuesto **22a**, este compuesto llevaría una reacción de Knoevenagel con el bencilaldehído **24** generando el compuesto **22a'**, mediante la activación vía *trienamina* se realizara la reacción Diels-Alder obteniendo el compuesto **25**, el que llevaría el cierre de anillo generando **25a** (Esquema 27).



Esquema 27. Metodología para la reacción Diels-Alder cierre de anillo.

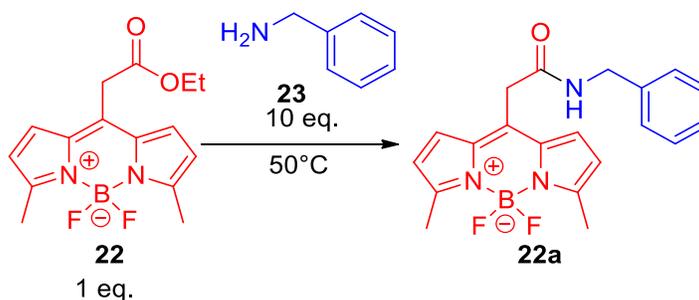
Resultados y Discusión.

Para la reacción de amidación se intentaron dos metodologías. La primera fue utilizar los mismos equivalentes del BODIPY **22** así como los mismos equivalentes de la bencilamina **23** en CH₃CN a temperatura ambiente (Esquema 28).



Esquema 28. Metodología para la amidación con solvente.

Al llevar acabó la reacción se monitoreo por TLC, en esta no se observó cambio en la materia prima ni algún subproducto, indicando que la reacción no sucede mediante esta metodología. La segunda metodología fue utilizar 10 equivalentes de bencilamina **23**, con esto evitar al uso de algún solvente, a una temperatura de 50°C (Esquema 29).

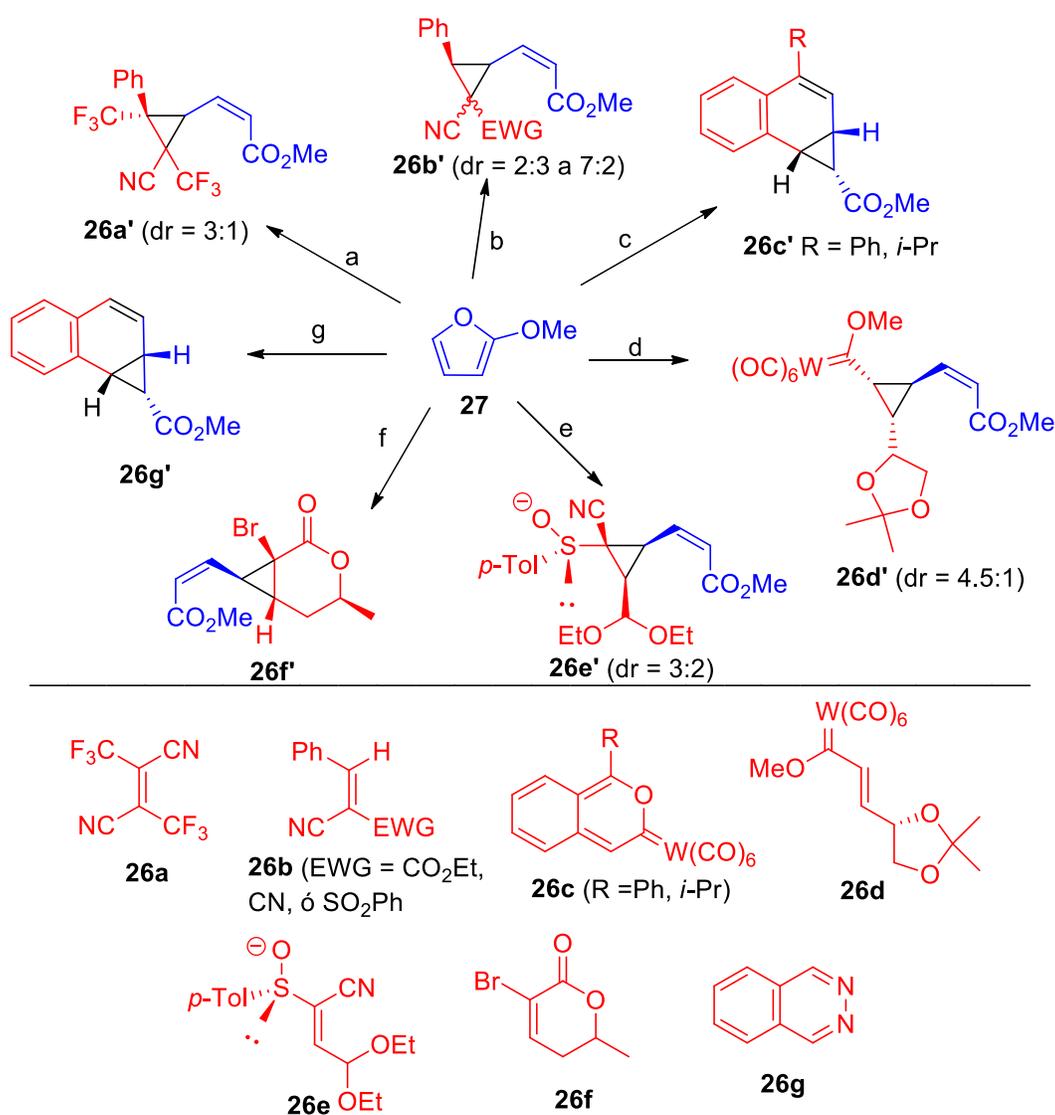


Esquema 29. Metodología para la amidación sin solvente a 50° C.

La reacción se realizó por unas horas a temperatura ambiente mediante el monitoreo por TLC se observó un producto de coloración rosa con una polaridad semejante a la materia prima, cuando la temperatura se incrementó la materia prima se consumió, el producto de coloración rosa ya no se observó y se generó un producto de fluorescencia azul, el que de acuerdo con la literatura se asignaría ser el compuesto **22a**. Sin embargo, al realizar la purificación a este compuesto se descompone en su totalidad evitando su caracterización adecuadamente, lo cual nos impidió llevar acabó las reacciones subsiguientes.

3.5. Ciclopropanación con el 2-metoxifurano.

Las síntesis de ciclopropanos que no utilizan catalizadores, ni bases han recibido mucha atención últimamente, ya que son muy atractivas con respecto a economía atómica y eficiencia. Los primeros reportes se refieren principalmente a compuestos diazo por ejemplo, fotólisis de compuestos diazo en presencia de olefinas o de la adición de compuestos diazo a olefinas seguido de termólisis de las pirazolinas resultantes. Los investigadores en lugar de utilizar la química basada en diazo, se interesaron en las reacciones de condensación entre olefinas deficientes de electrones con el 2-metoxifurano, ya que estas permiten el acceso a ciclopropanos de una manera sencilla (Esquema 30).³⁷



Esquema 30. Reacciones de ciclopropanación usando el 2-metoxifurano.

3.6. Hipótesis.

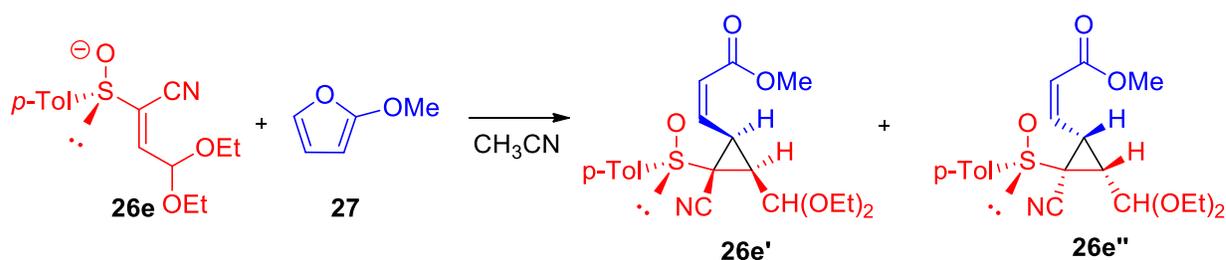
Mediante la reacción del alquenilBODIPY y 2-metoxifurano es posible llevar de forma efectiva la ciclopropanación.

3.7. Objetivo.

Establecer una nueva metodología para la síntesis de derivados de BODIPY provenientes de alquenilBODIPY de la reacción con el 2-metoxifurano.

3.8. Funcionalización de alquenilBODIPY con el 2-metoxifurano.

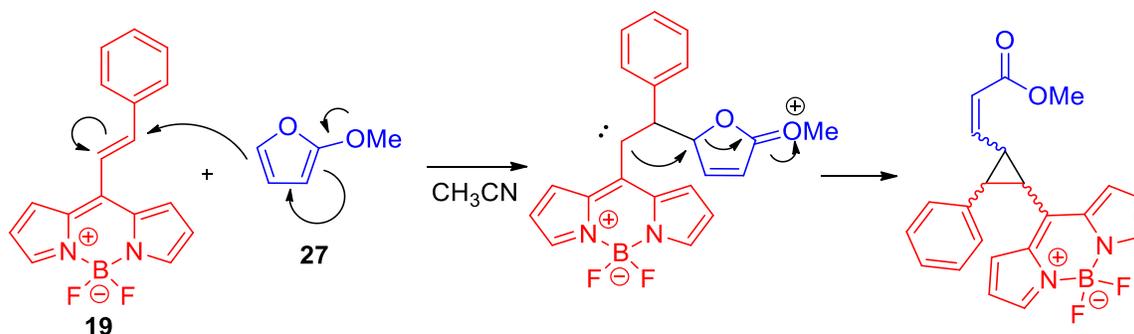
Con lo reportado en la literatura, decidimos seguir una metodología establecida por García Ruano y colaboradores en la que usaban un dietilacetal ((2*E*,*SS*)-(+)-4,4-dietoxi-2-[(4-metilfenil)sulfinil]-but-2-enonitrilo) con el 2-metoxifurano en CH₃CN como disolvente (Esquema 31).³⁸



Esquema 31. Reacción del dietilacetal **26e** con el 2-metoxifurano.

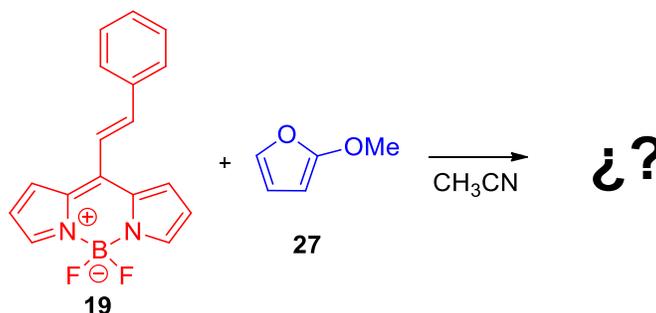
Resultados y Discusión.

La metodología que nosotros planteamos fue utilizar el alquenilBODIPY en lugar del dietilacetal para reaccionar con el 2-metoxifurano. El mecanismo comienza con el ataque del 2-metoxifurano al alquenilBODIPY, lo cual posteriormente ocasiona un ataque a la posición 4 del 2-metoxifurano resultando la ciclopropanación y la apertura del anillo del 2-metoxifurano (Esquema 32).



Esquema 32. Mecanismo de la reacción del alquenilBODIPY con el 2-metoxifurano.

Al realizar la reacción a las 5h se observó por el monitoreo en TLC la formación de 5 productos, a las 24h de reacción se consumió la materia prima se aisló el producto mayoritario, sin embargo, cuando se realizó un análisis por RMN no se identificó el producto de ciclopropanación, se infirió que probablemente se llevara a cabo una reacción de Diels-Alder, pero el producto aislado tampoco correspondía con un producto de la reacción de Diels-Alder, indicando que se generan productos de otras reacciones hasta el momento no identificadas.



Esquema 33. Reacción del alquenilBODIPY con el 2-metoxifurano sin identificación del producto.

3.9. Conclusiones.

En el proyecto Síntesis del derivado de alquenilBODIPY, vía activación *trienamina*, a pesar de los esfuerzos, fue infructuosa la caracterización de la amida **22a**, esto aunado que es altamente reactiva, sufriendo una descomposición muy rápida. Sin embargo, establecemos un primer antecedente sobre una metodología que esperamos en el futuro sea desarrollada y se analicen los datos obtenidos hasta el momento para los materiales de partida.

En el proyecto de la ciclopropanación con el 2-metoxifurano, se concluye que la reacción que planteamos conforme a los antecedentes no tiene el mismo comportamiento ya que se obtiene un producto que no corresponde a la ciclopropanación, y tampoco a una reacción de Diels-Alder. En este sentido estamos sentando las bases sobre el estudio de una metodología diferente a los proyectos realizados en este trabajo.

Síntesis. Los disolventes empleados se destilaron mediante las técnicas habituales. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina utilizando placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio 0.25 mm empleando como revelador radiación ultravioleta. Las columnas cromatográficas se realizaron en gel de sílica 60 (0.063 – 0.2 mm).

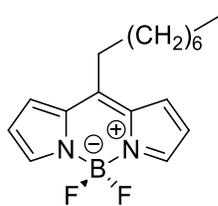
Procedimiento General para la obtención de los compuestos 1j y 1l. En un vial de 4 mL, se disolvieron 2.42 mg (0.021 mmol, 0.5 equiv.) de L-prolina en 0.5 mL de THF. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 min, posteriormente se agregaron 0.050 mmol (1.2 equiv.) del correspondiente aldehído (indicado en cada caso) y enseguida se agregaron 10.0 mg (0.042, 1.0 equiv.) de metiltioBODIPY. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h (a menos que se indique lo contrario). Una vez finalizada la reacción se realizó su purificación, que se llevó a cabo como se indica.

Procedimiento General para la obtención de los compuestos 3a, 3b', 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b y 7a. En un vial de 4 mL, se disolvieron 2.42 mg (0.021 mmol, 0.5 equiv.) de L-prolina en 0.5 mL de THF. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 min, posteriormente se agregaron 0.050 mmol (1.2 equiv.) del correspondiente aldehído (indicado en cada caso) y enseguida se agregaron 10.0 mg (0.042, 1.0 equiv.) de BODIPY específico **3, 4, 5, 6 y 7**. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h (a menos que se indique lo contrario). Una vez finalizada la reacción se realizó su purificación, que se llevó a cabo como se indica.

Procedimiento General para la obtención del compuesto 1g'. En un vial de 4 mL, se disolvieron 10 mg (0.032 mmol) del compuesto **1g** en 25 mL de THF:agua (3:2). Se agregó ácido clorhídrico 1 mL, manteniéndose en agitación y reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con diclorometano (4 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) secando con sulfato de sodio y evaporando hasta sequedad. El producto se purificó en una columna cromatográfica de sílica gel usando metanol:diclorometano (5:95).

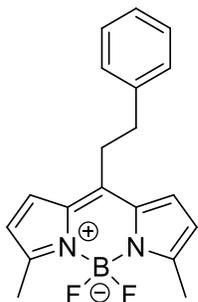
Procedimiento General para la obtención del compuesto 1g''. En un vial de 4 mL, se disolvieron 10.00 mg (0.034 mmol, 1.0 equiv.) del compuesto **1g'** en 0.5 mL de DMF. Se agregaron 11.82 mg (0.103 mmol 3.0 equiv.) de dicitlohexilcarbodiimida y *N,N'*-hidroxisuccinimida 10.59 mg (0.051 mmol 1.5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con dietileter (4 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) secando con sulfato de sodio y evaporando hasta sequedad. El producto se purificó en una columna cromatográfica de sílica gel usando metanol:diclorometano (5:95).

Caracterización. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en cloroformo deuterado (CDCl_3), con tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm ^1H , 0.00 ppm ^{13}C), cloroformo (7.26 ppm ^1H , 77.00 ppm ^{13}C). Los datos son reportados en el siguiente orden: señales químicas en ppm, multiplicidades: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), constantes de acoplamiento J (Hz) e integración. Muestras HRMS fueron ionizadas por ESI+ y obtenidas vía método TOF.



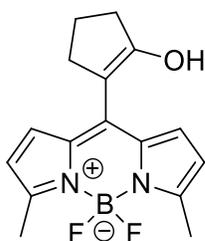
Compuesto **1j**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 2H), 1.78 (m, $J = 15.6$, 7.7 Hz, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.4, 143.4, 135.3, 127.9, 118.0, 34.1, 31.9, 31.3, 30.2, 29.3, 29.2, 22.7, 14.2 ppm.



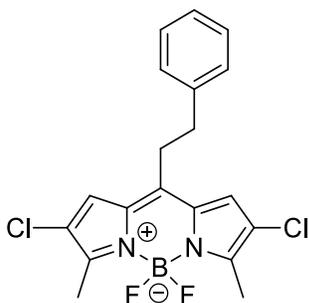
Compuesto **3a**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 9.1$, 5.9 Hz, 2H), 3.02 (dd, $J = 9.0$, 6.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.0, 143.7, 140.6, 134.7, 131.0, 128.8, 128.4, 126.7, 119.0, 77.1, 39.8, 32.6, 14.9 ppm.



Compuesto **3b'**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.14 – 2.06 (m, 2H).

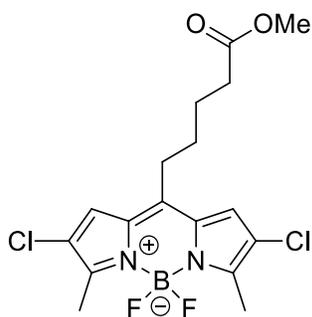
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 157.4, 143.2, 134.6, 126.7, 119.2, 77.1, 62.9, 32.0, 26.6, 14.9 ppm.



Compuesto **5a**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (dd, $J = 10.1$, 4.6 Hz, 2H), 7.24 (ddd, $J = 6.4$, 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.57 (s, 6H).

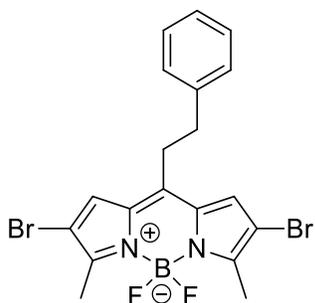
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 153.8, 144.0, 139.9, 132.0, 128.9, 128.4, 127.0, 123.7, 122.0, 77.1, 39.5, 32.8, 12.3 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calculada $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BCl}_2\text{F}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415.0553, encontrada 415.0512.



Compuesto **5b**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.04 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.35 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 4H).

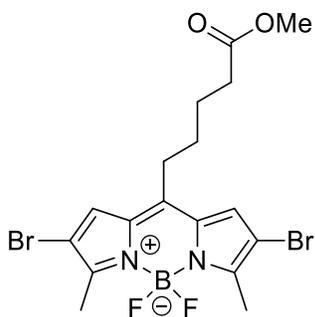
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.6, 153.8, 145.0, 132.0, 123.7, 122.0, 77.1, 51.8, 33.6, 32.9, 30.2, 25.2, 12.3 ppm.



Compuesto **6a**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (dd, $J = 27.5$, 7.3 Hz, 4H), 7.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.51 (s, 6H).

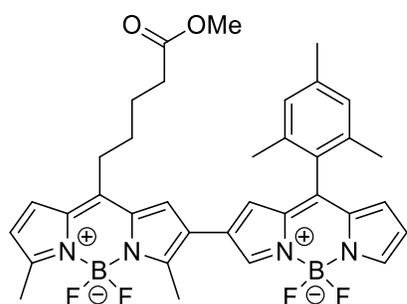
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.3, 143.6, 139.9, 133.3, 128.9, 128.4, 127.1, 127.0, 108.5, 77.1, 39.5, 32.8, 13.4 ppm.

HRMS (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.9746, encontrada 482.9877.



Compuesto **6b**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 1.74 (s, 4H).

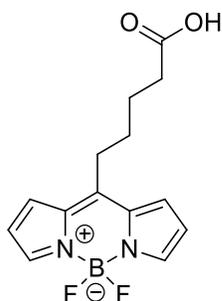
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.5, 155.2, 144.6, 133.2, 127.1, 108.6, 77.1, 51.7, 33.5, 32.9, 30.2, 25.2, 13.4 ppm.



Compuesto **7a**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 4.1$, 1.7 Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.80 – 1.73 (m, 4H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 144.5, 143.0, 140.6, 139.1, 136.5, 135.8, 129.7, 128.4, 127.4, 127.3, 124.6,

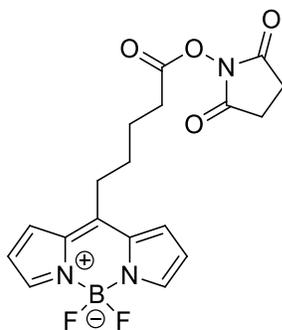
122.4, 77.1, 51.7, 33.7, 33.0, 32.0, 25.3, 22.8, 21.3, 20.2, 15.0, 14.3 ppm.



Compuesto **1g'**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.0, 150.1, 143.7, 135.2, 127.9, 118.2, 77.1, 33.5, 32.9, 30.8, 24.9 ppm.

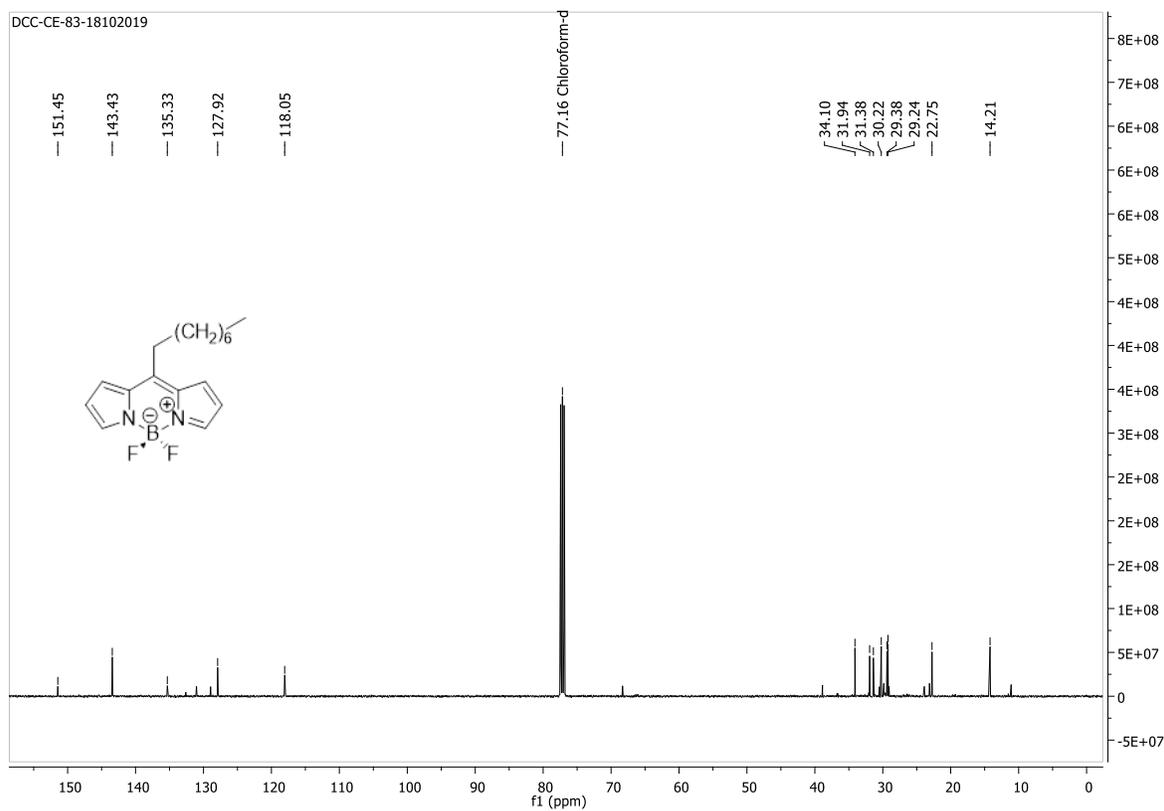
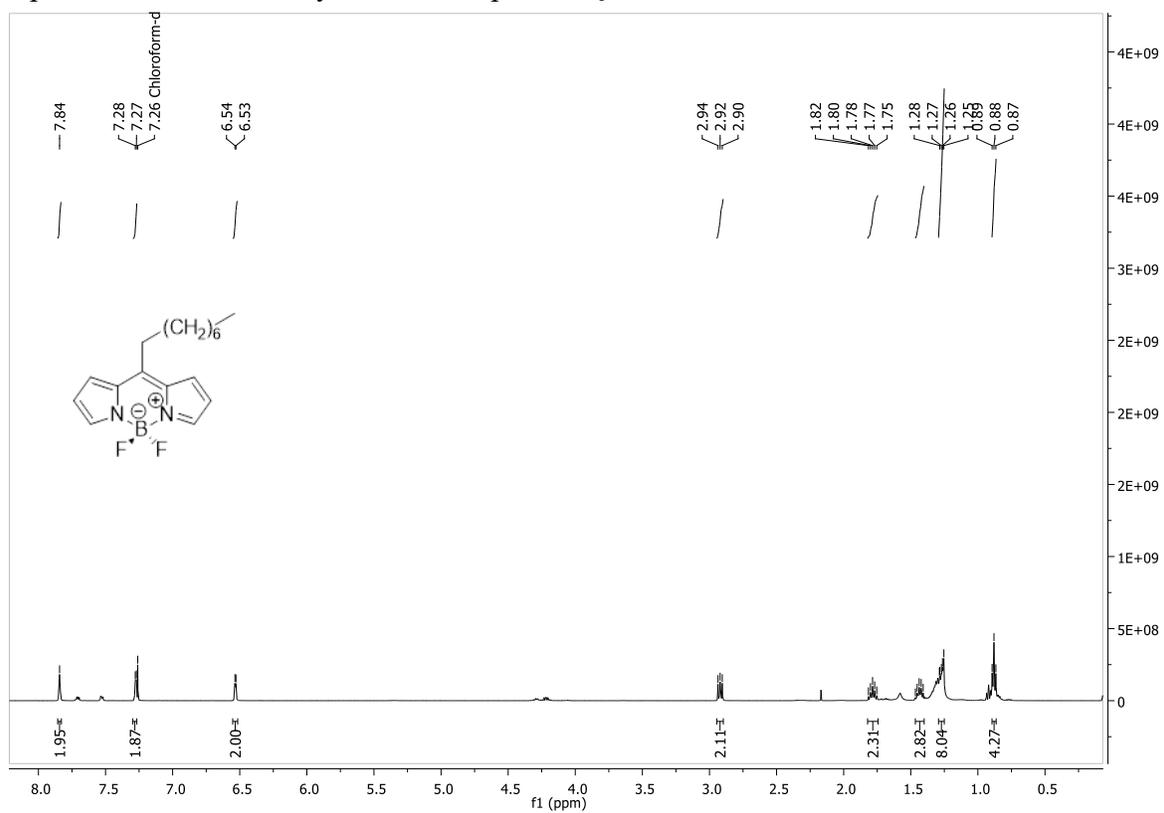
HRMS (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.1086, encontrada 315.1093.



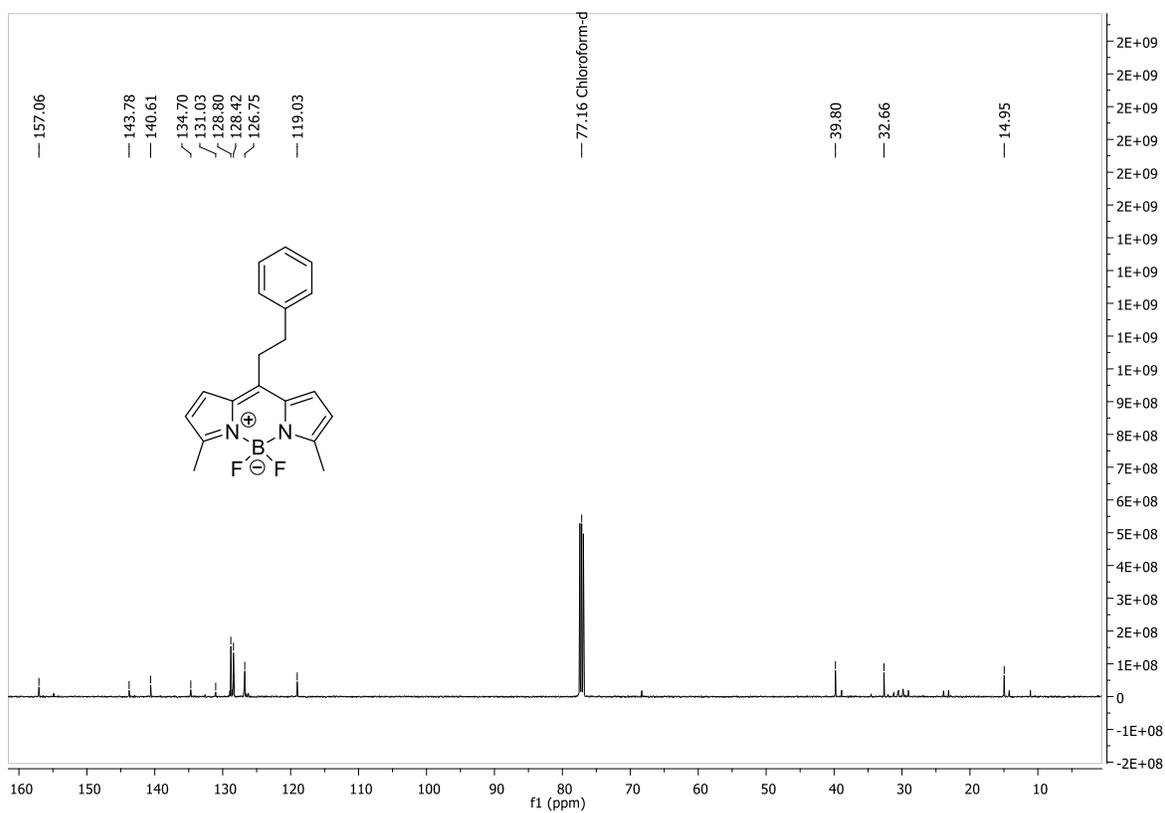
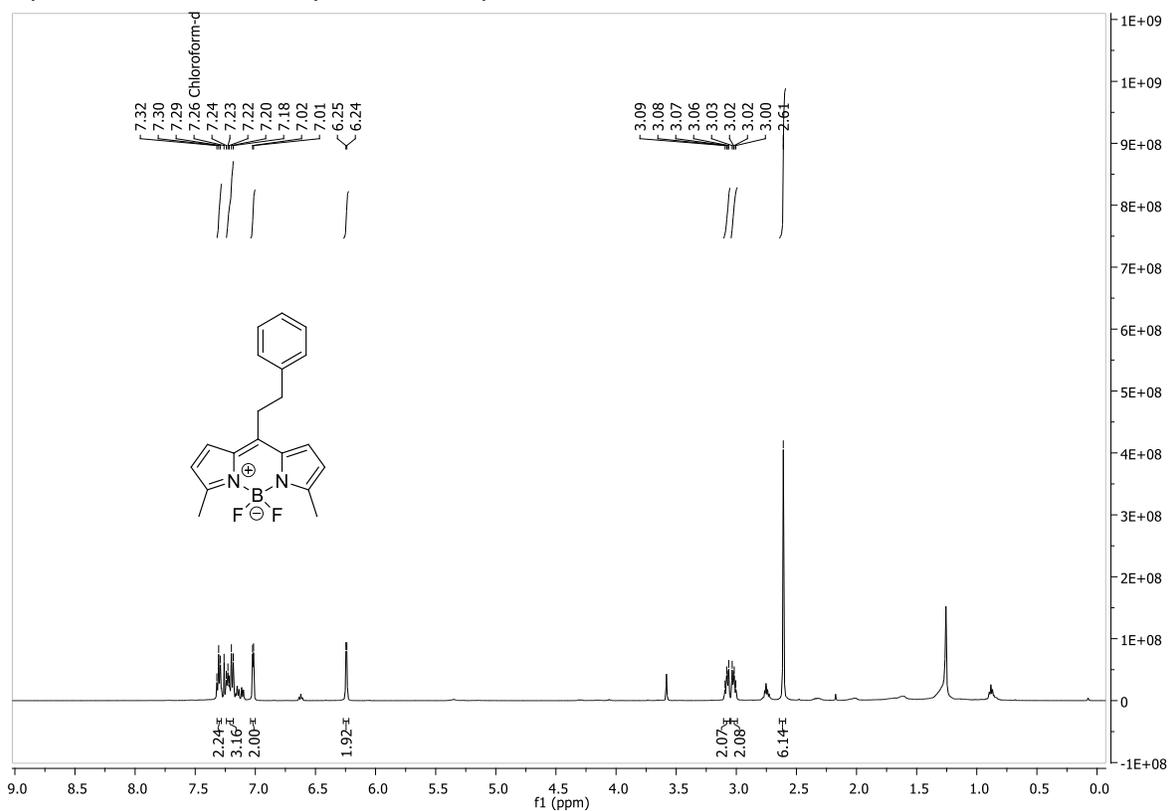
Compuesto **1g''**: HRMS (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 412.1250, encontrada 412.1254.

Espectros

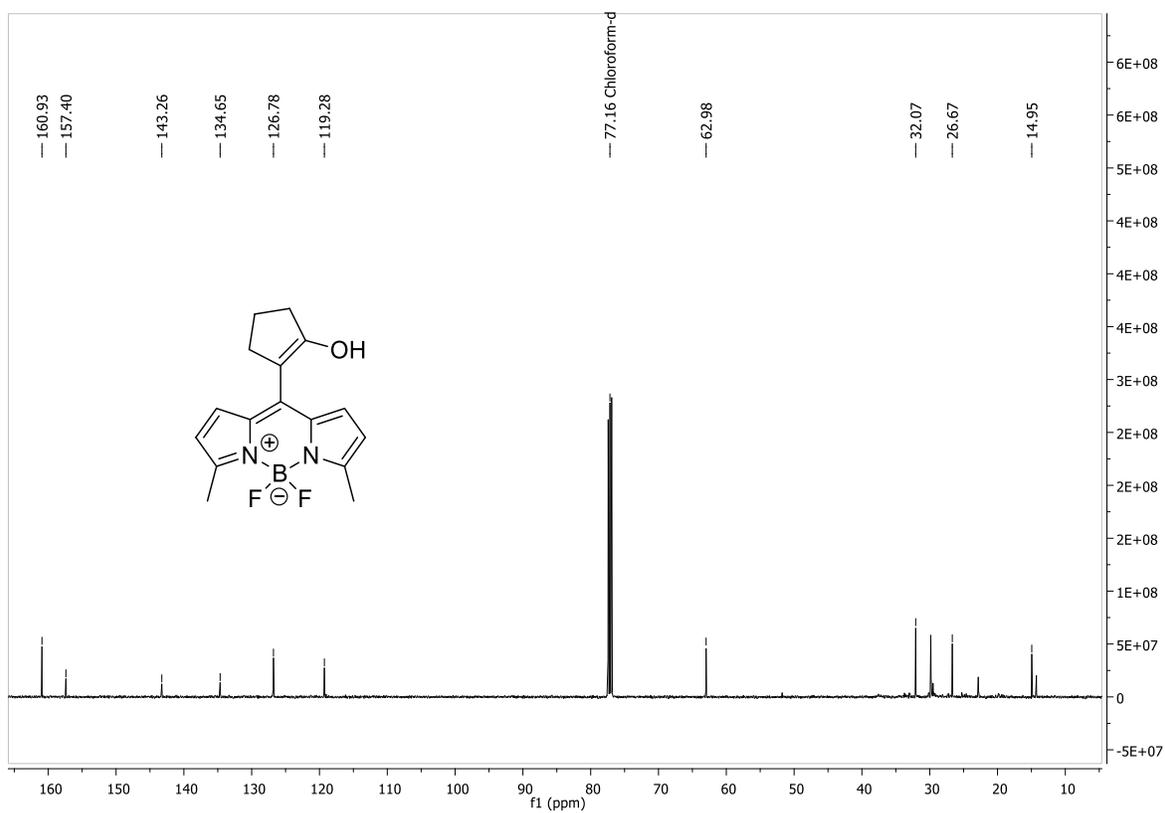
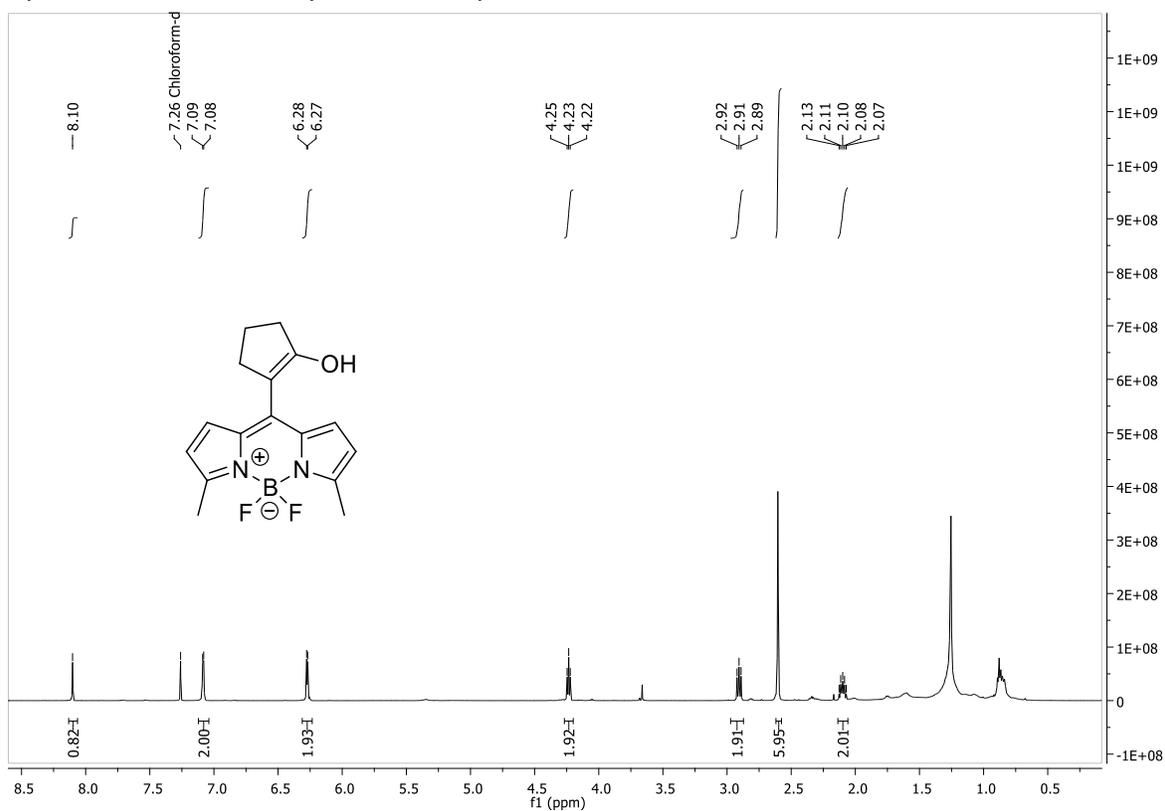
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **1j**.



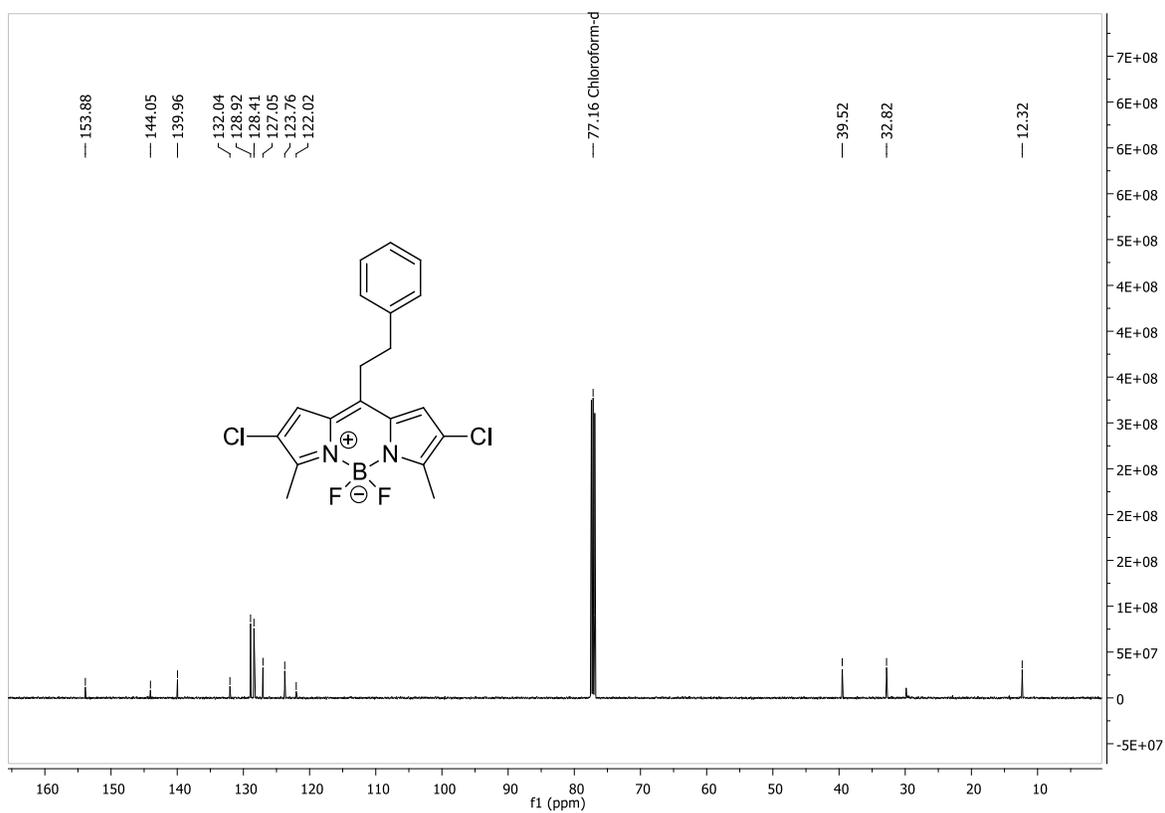
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **3a**.



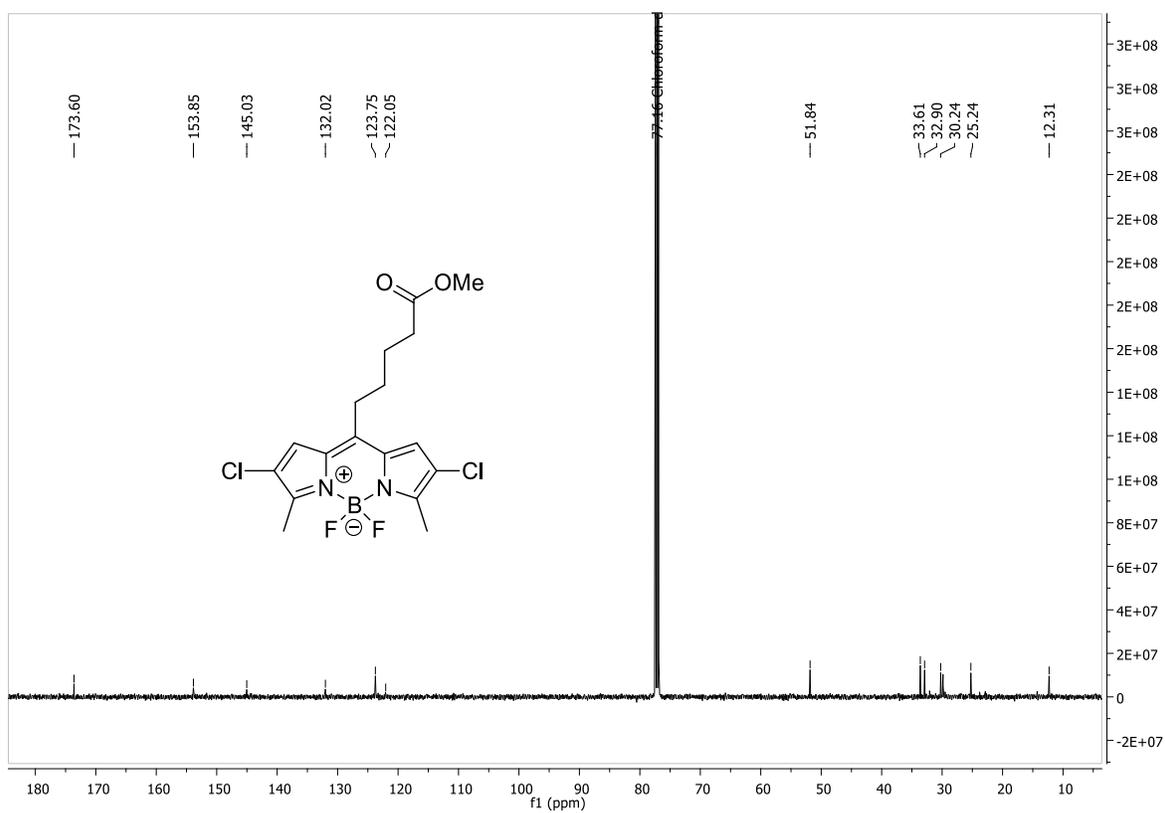
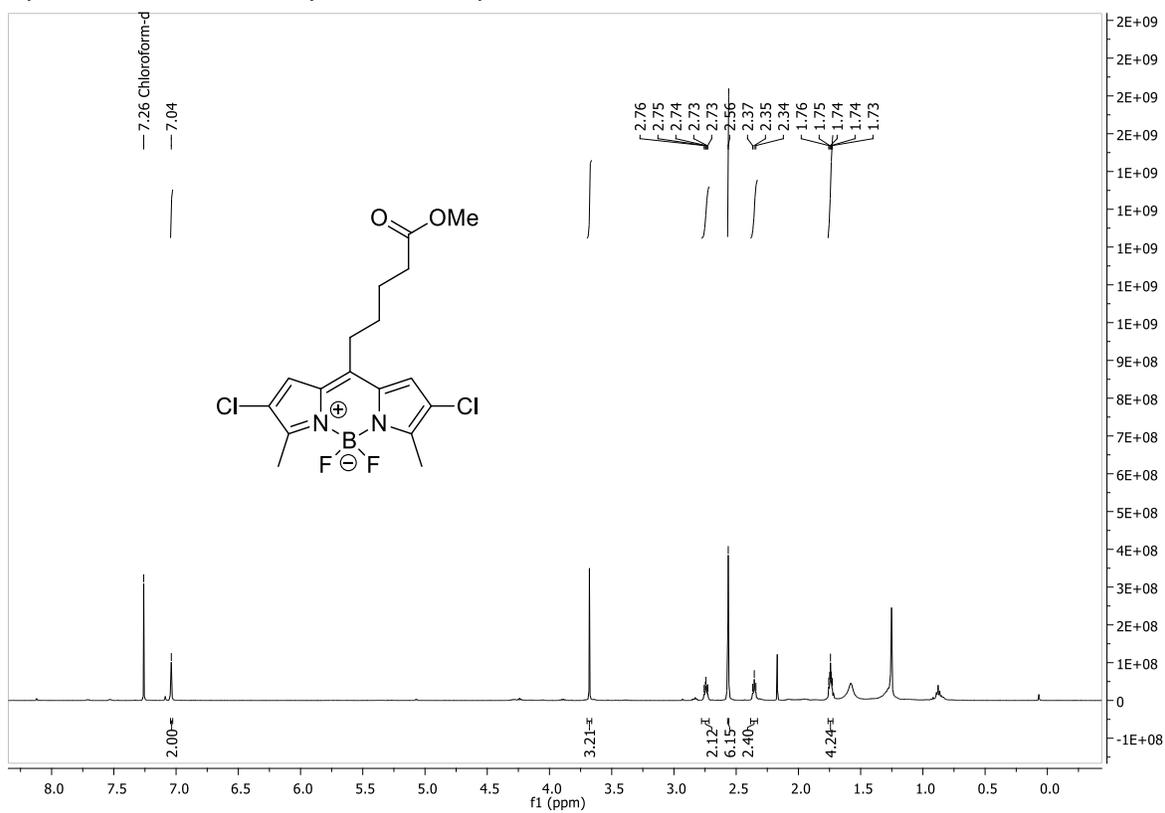
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **3b'**.



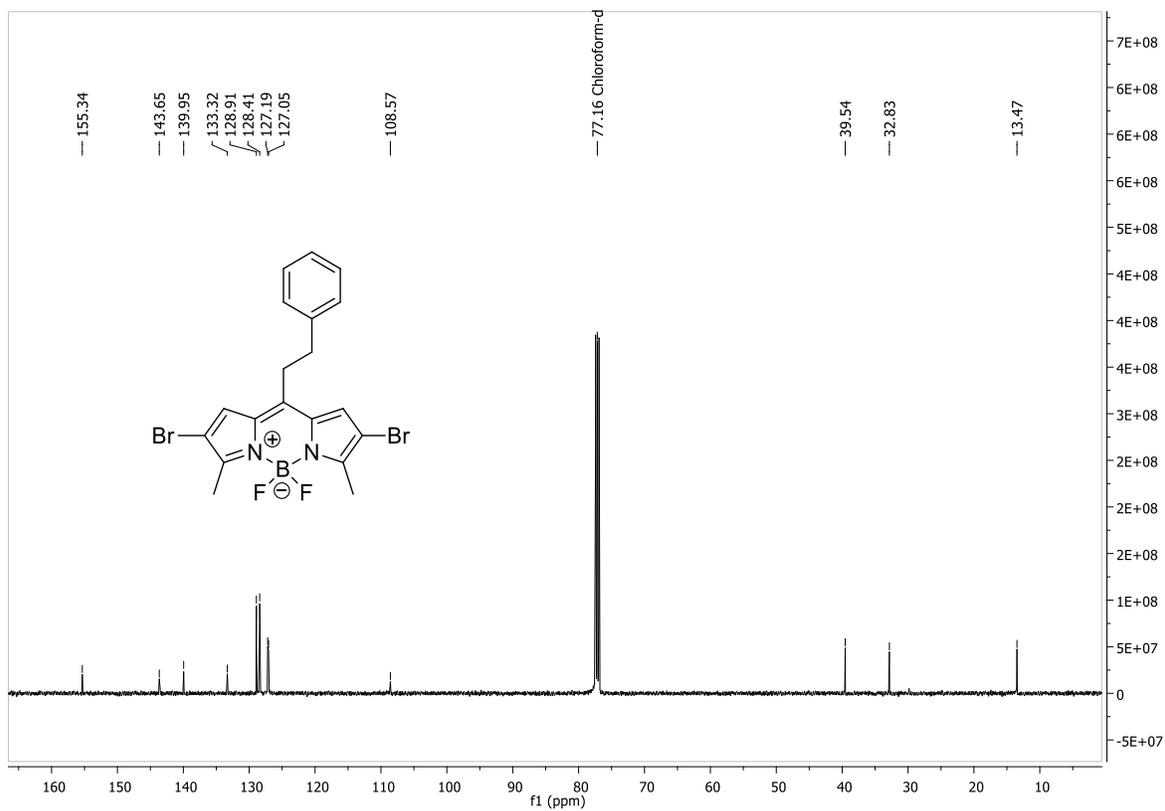
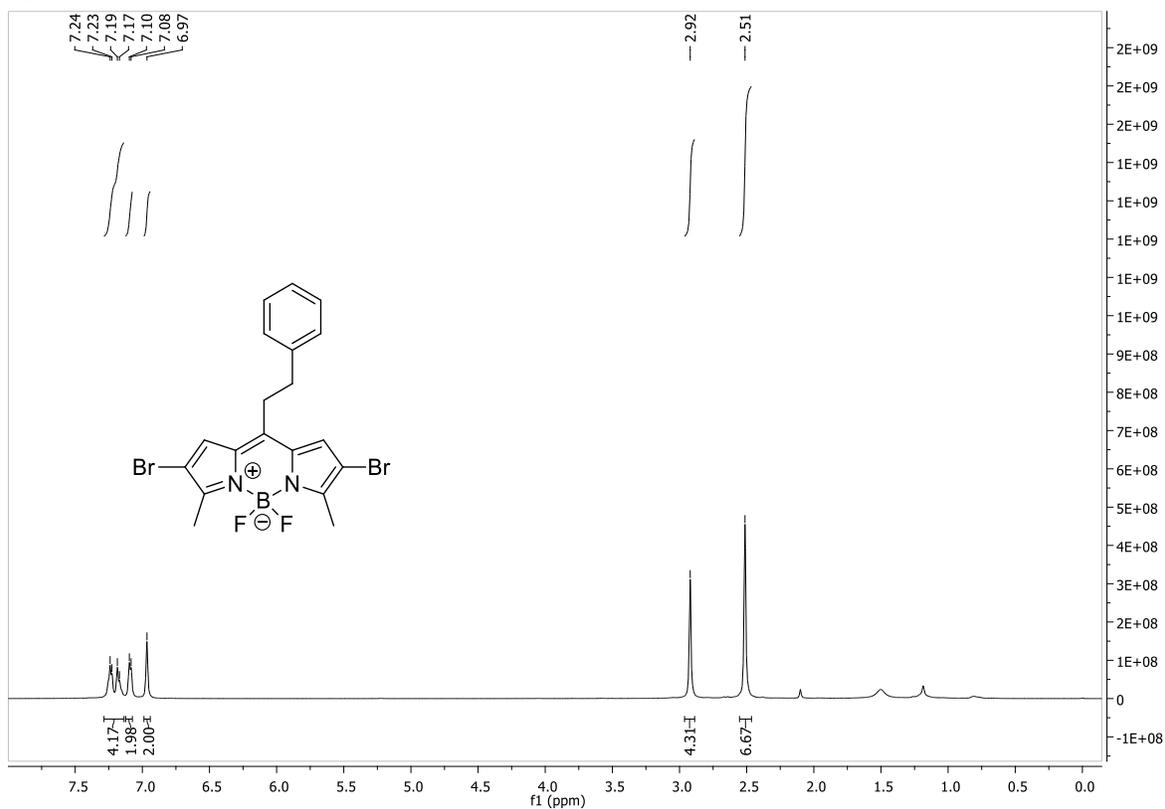
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **5a**.



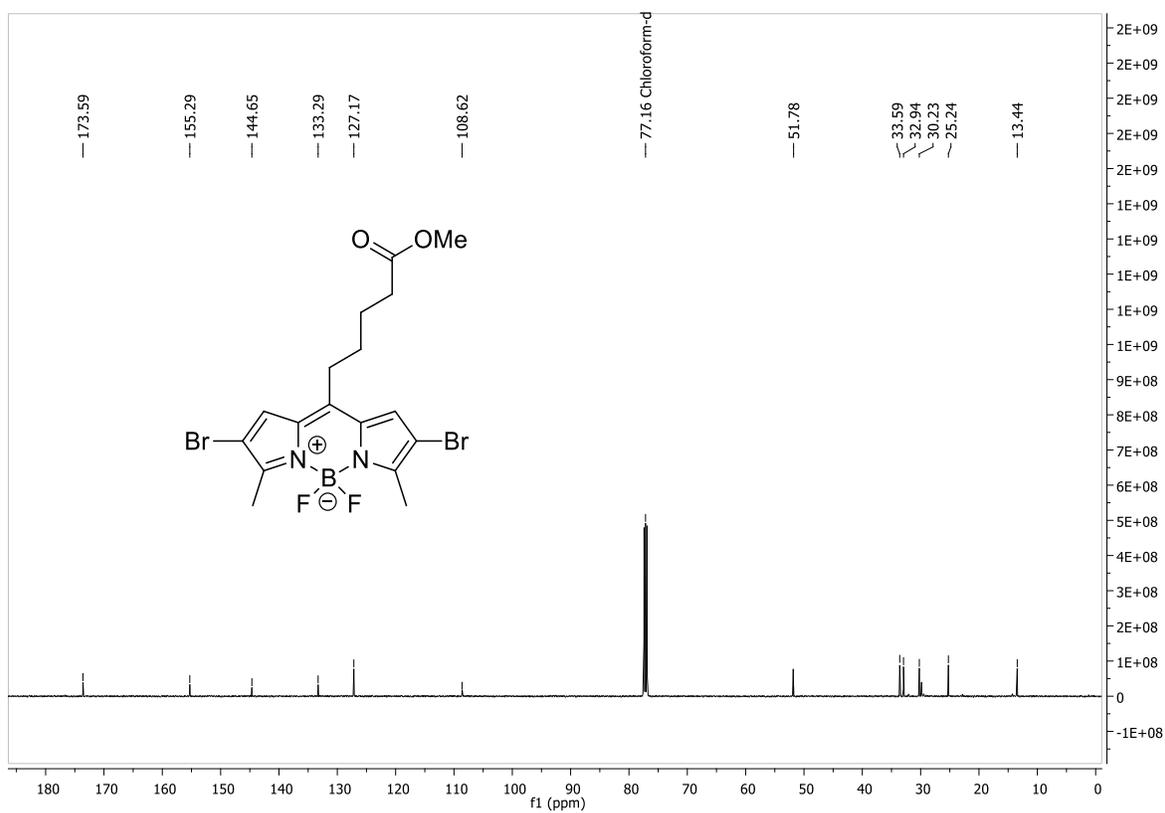
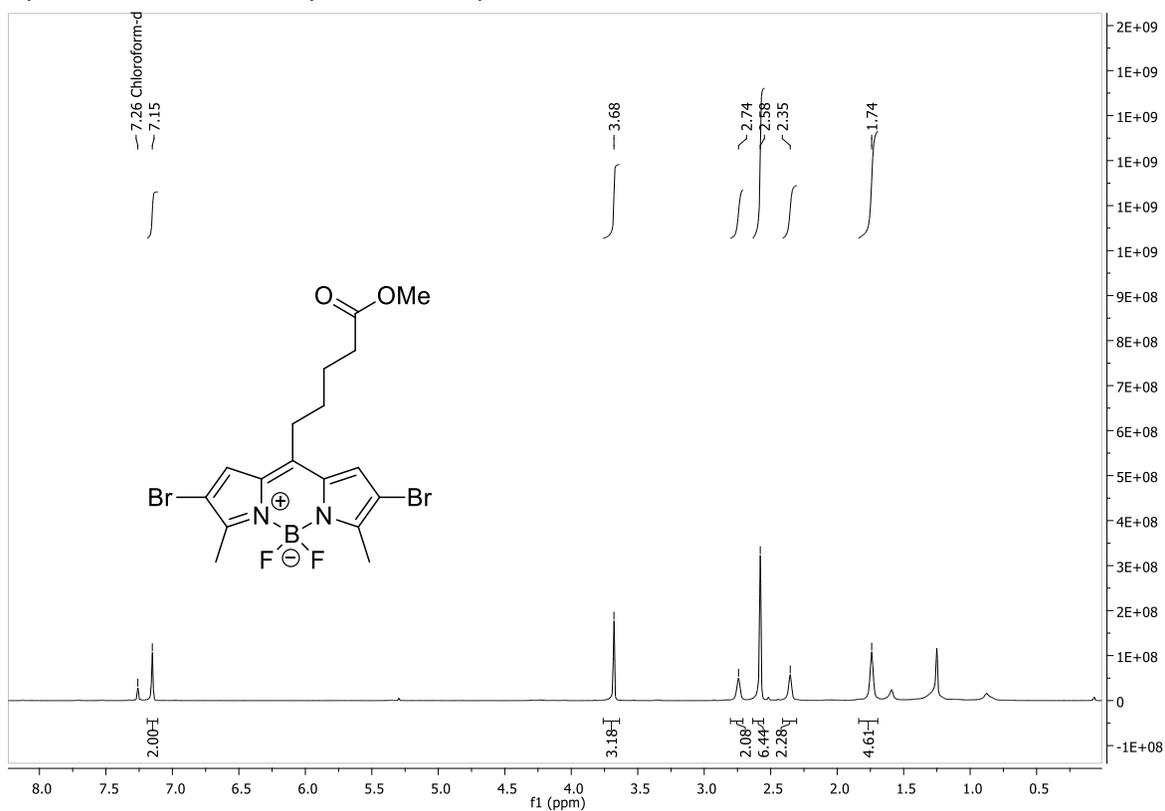
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **5b**.



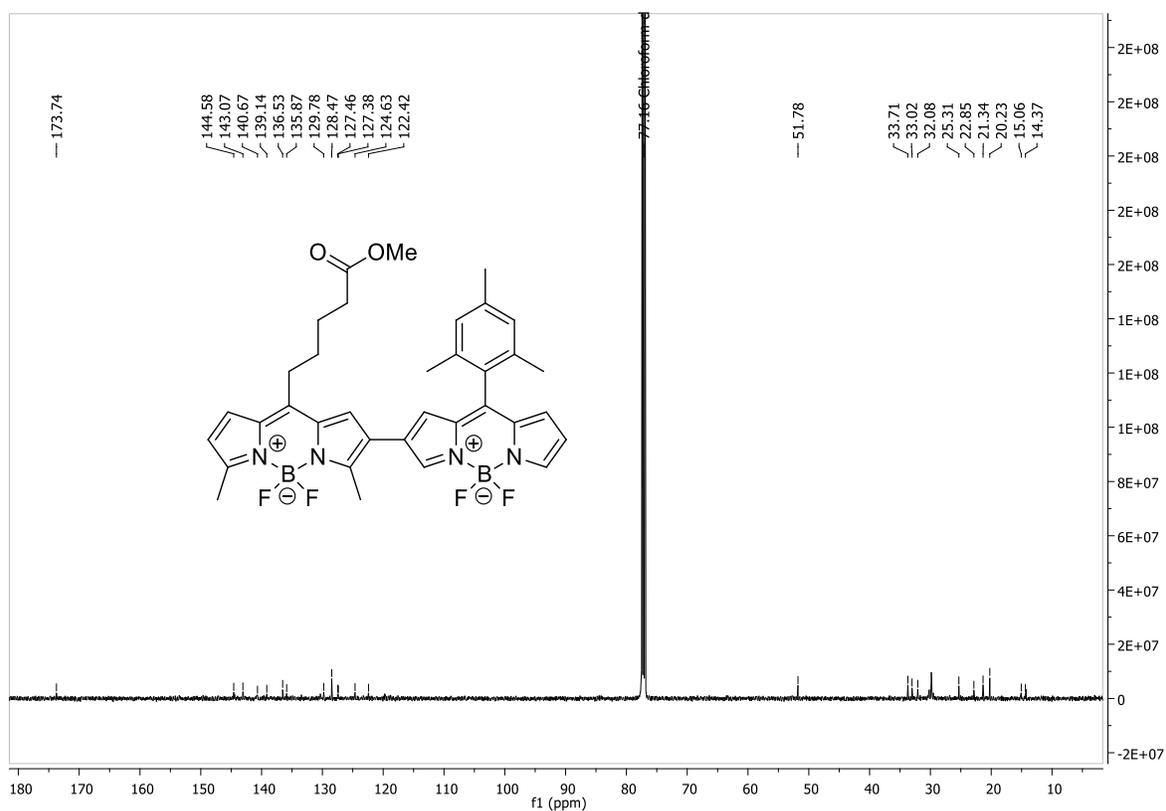
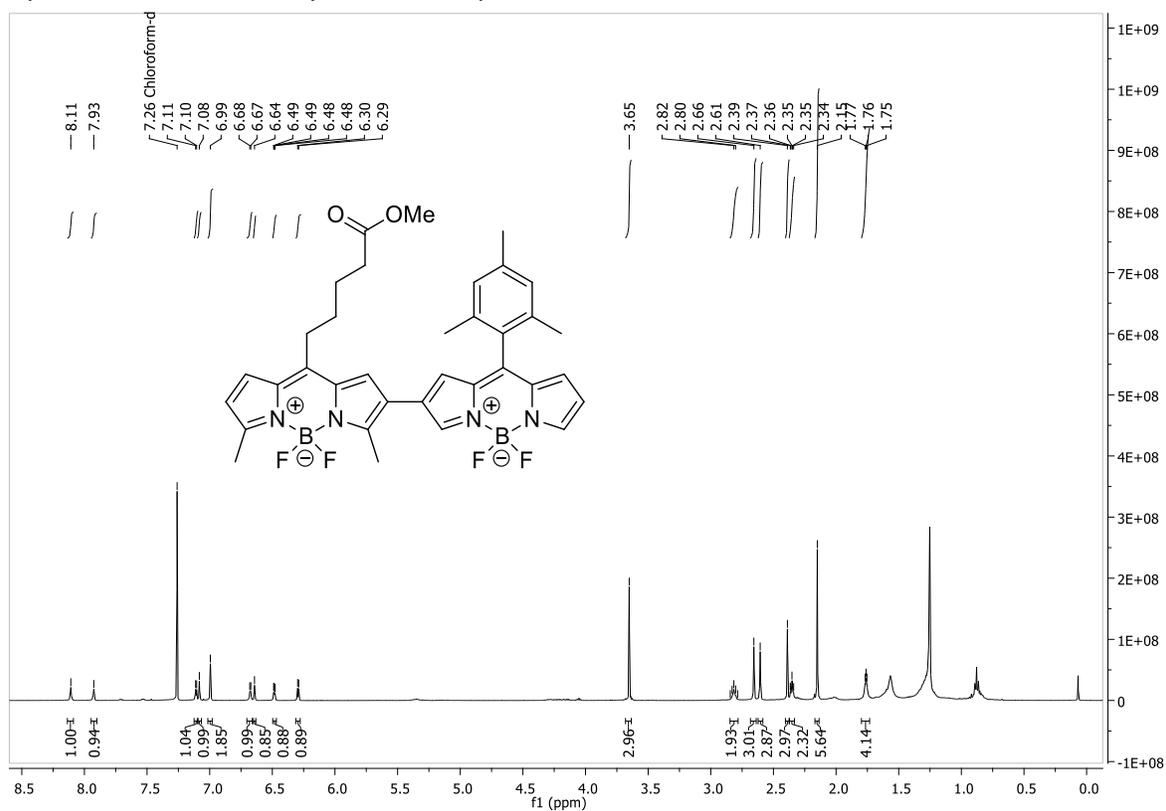
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **6a**.



Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **6b**.



Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **7a**.



Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **1g'**.

