



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE DERIVADOS AZA BODIPY

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. LUIS ALBERTO LOAEZA DÍAZ

Dr. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE DERIVADOS AZA BODIPY

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. LUIS ALBERTO LOAEZA DÍAZ

Dr. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, 2017

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por brindarme la oportunidad de estudiar en sus instalaciones.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por toda la atención y el apoyo brindado.

Al CONACYT por la beca otorgada para realizar mis estudios (No. Becario: 576732).

Al proyecto PAPIIT IN 216616.

Al Dr. Norberto Farfán por su tiempo, asesoría y confianza.

Al Dr. Remi Chauvin y la Dra. Valerié Maraval por la facilidad para realizar una estancia en el Laboratoire de Chimie de Coordination en Toulouse, Francia.

A la M. en C. Margarita Romero por su apoyo, enseñanzas y por transmitirme un poco de sus valiosos conocimientos.

A la USAI por el apoyo en la caracterización de los compuestos. En especial a la Dra. Minerva Monroy.

Al M. en C. Blas Flores (FQ-UNAM), al Dr. Guillermo Penieres (FESC-UNAM), al Dr. Eduardo González (UAM-I), al Dr. Gustavo Ávila (FQ-UNAM) y al Dr. Héctor García (FQ-UNAM), por el tiempo dedicado a la revisión de mi trabajo.

A mis compañeros del laboratorio: Nancy Aguilar, Marlene Velazco, Mauricio Maldonado, Oscar González, Cristina Jiménez, Pamela Cruz, Andrés León, Marcos Ramírez y todos los que haya olvidado nombrar.

A mis padres y mi hermano que me alentaron y apoyaron durante mis estudios.

A Geraldine Castro por todas las muestras de apoyo, aliento y dedicación. Por ser mi compañera incondicional y brindarme su valioso amor.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, UNAM.

Este trabajo fue presentado en el evento "30 años diseñando moléculas y formando investigadores", en honor a la Dra. Rosa Santillan.

SÍNTESIS DE DERIVADOS AZA-BODIPY

Índice

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
3. Objetivos.....	6
4. Resultados y análisis de resultados.....	7
5. Parte experimental.....	14
6. Conclusiones.....	19
7. Referencias.....	20

1. Introducción

En años recientes se ha encontrado que colorantes fluorescentes con absorción y emisión en el infrarrojo cercano tienen importantes aplicaciones en campos como los materiales, la biología y medicina, particularmente en detección y visualización de imágenes, ya que la luz infrarroja penetra más profundamente la mayoría de los tejidos biológicos que la luz visible. Los azaborodipirrometenos (aza-BODIPYs, Figura 1) se han convertido en una clase prometedora de colorantes fluorescentes, debido a sus propiedades fotoquímicas. Lo cual ha resultado interesante para el desarrollo de potenciales aplicaciones en diversas áreas, por ejemplo, en celdas fotovoltaicas, dispositivos optoelectrónicos, en formación de bioimágenes, como sensores e indicadores y en terapia fotodinámica.

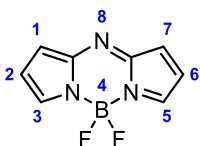


Figura 1. Núcleo de aza BODIPY

Mediante la introducción de diversos sustituyentes en el núcleo aza-BODIPY, sus características químicas, junto con las bandas de absorción y de emisión, pueden ser moduladas. Actualmente son pocos los trabajos en los que los sustituyentes en el núcleo aza-BODIPY son heterociclos. Por lo que, en este trabajo se presenta la síntesis de nuevos derivados aza-BODIPY con sustituyentes tienilo y el efecto que estos grupos producen en la absorción en la región del infrarrojo cercano.

2. Antecedentes

En los últimos años se ha incrementado el interés por los colorantes que absorben y emiten en la región del infrarrojo cercano (NIR), especialmente en el campo de la medicina y de los materiales funcionales. Análisis realizados con este tipo de colorantes que presentan absorción y emisión en la región de 650–900 nm, muestran daños mínimos en muestras biológicas y tienen profunda penetración en los tejidos, lo cual es favorable para la formación de imágenes *in vivo* y en terapia fotodinámica.^{1,2} Desde el punto de vista de los materiales, las longitudes de onda que van desde los 700 a los 1300 nm son particularmente importantes en aplicaciones en optoelectrónica. En esta región, la radiación infrarroja provee energía suficiente para que ocurran transiciones electrónicas en las moléculas de los colorantes.³

Diversos tipos de colorantes NIR se han desarrollado hasta el momento, por ejemplo, cianinas⁴, quinonas⁵, escuarainas⁶ y ftalocianinas⁷ (Figura 2), sin embargo, estos compuestos presentan poca fotoestabilidad, además es difícil realizar modificaciones estructurales, lo que limita su aplicación.

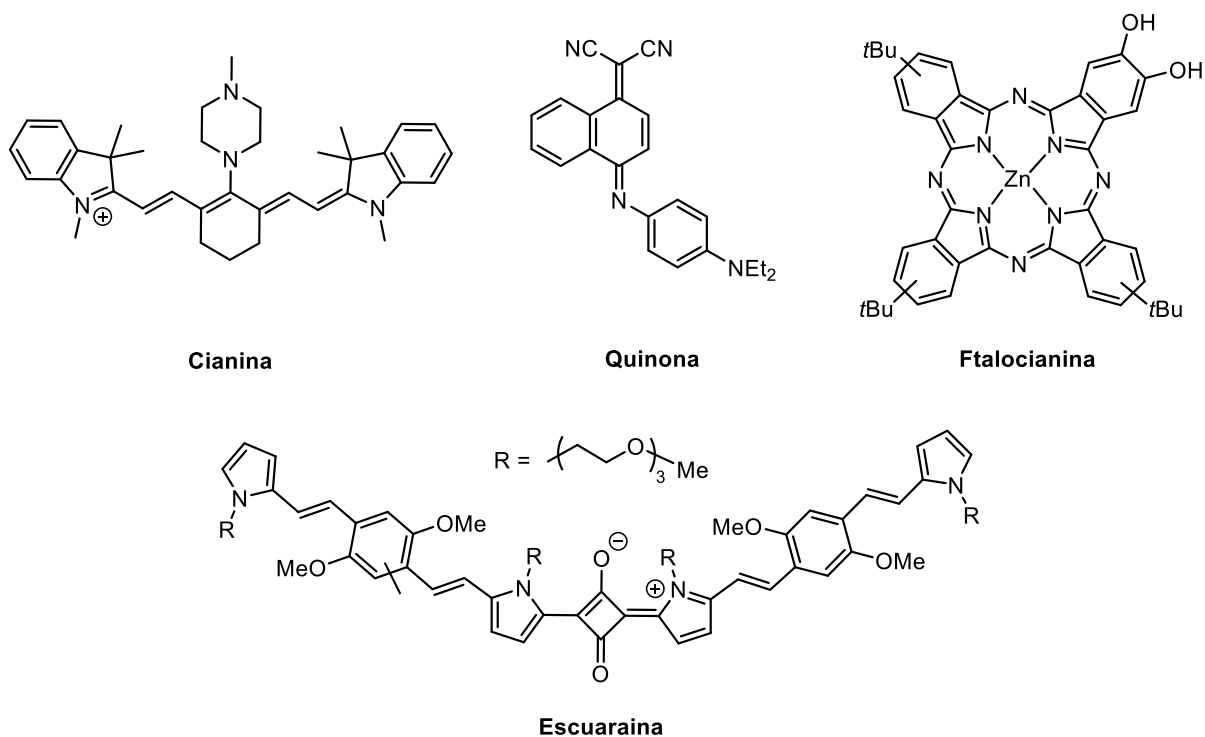


Figura 2. Estructuras representativas de algunos colorantes NIR

En años recientes, colorantes BODIPY (A Figura 3) han atraído mucho interés ya que presentan alta fluorescencia, alta fotoestabilidad, excelentes propiedades espectroscópicas y sensibilidad despreciable a la polaridad y pH de los disolventes, lo cual los hace buenos candidatos para potenciales aplicaciones en diversos campos de investigación.⁸⁻¹² Una de las rutas más efectivas para obtener el desplazamiento al rojo de la máxima absorción en este

tipo de compuestos, es extender el sistema π conjugado mediante la introducción de sustituyentes aromáticos, en las posiciones 3 y 5 en los anillos de pirrol del núcleo BODIPY.¹³ Sin embargo, esta clase de compuestos también presentan algunas desventajas, por ejemplo, la mayoría absorben y emiten a menos de 600 nm.¹⁴

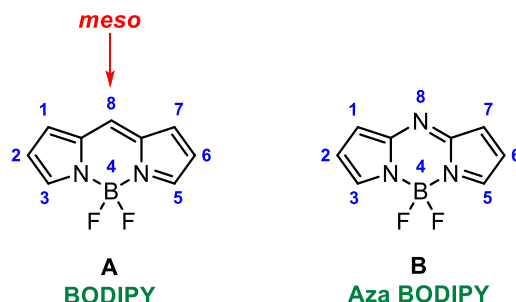


Figura 3. Estructuras de los núcleos BODIPY y aza-BODIPY

Alternativamente, la sustitución del carbono *meso* en el núcleo **A** por un átomo de nitrógeno, conduce a un desplazamiento batocrómico de alrededor de 90 nm (**B** Figura 3).¹⁵ Esto ha resultado útil para desarrollar posibles aplicaciones, por ejemplo, dispositivos optoelectrónicos,^{16,17} formación de imágenes biológicas,¹⁸ en terapia fotodinámica¹⁹ y como sensores de pH, NO, Hg²⁺.²⁰⁻²²

El 1,3,5,7-tetrafenil-aza-BODIPY **C** (Figura 4) absorbe en 650 nm y emite en 682 nm en CH₂Cl₂.²³ Han sido descritas diversas aproximaciones para que esta clase de compuestos presenten bandas de absorción y emisión que se extiendan más en el rango del infrarrojo cercano, tal como:

- (i) Introducción de grupos electrodonadores como se muestra en el aza-BODIPY **D**²³
- (ii) Rigidez del núcleo como por ejemplo en **E**²⁴
- (iii) Extensión de la conjugación π como se muestra en **F**²⁵ y **G**²⁶
- (iv) Planaridad del sistema π , reduciendo los ángulos de torsión al sustituir los fenilos de las posiciones 3 y 5 por tiofenos como en el compuesto **H**²⁷
- (v) Presencia de sistemas push-pull como en **I**.²⁸

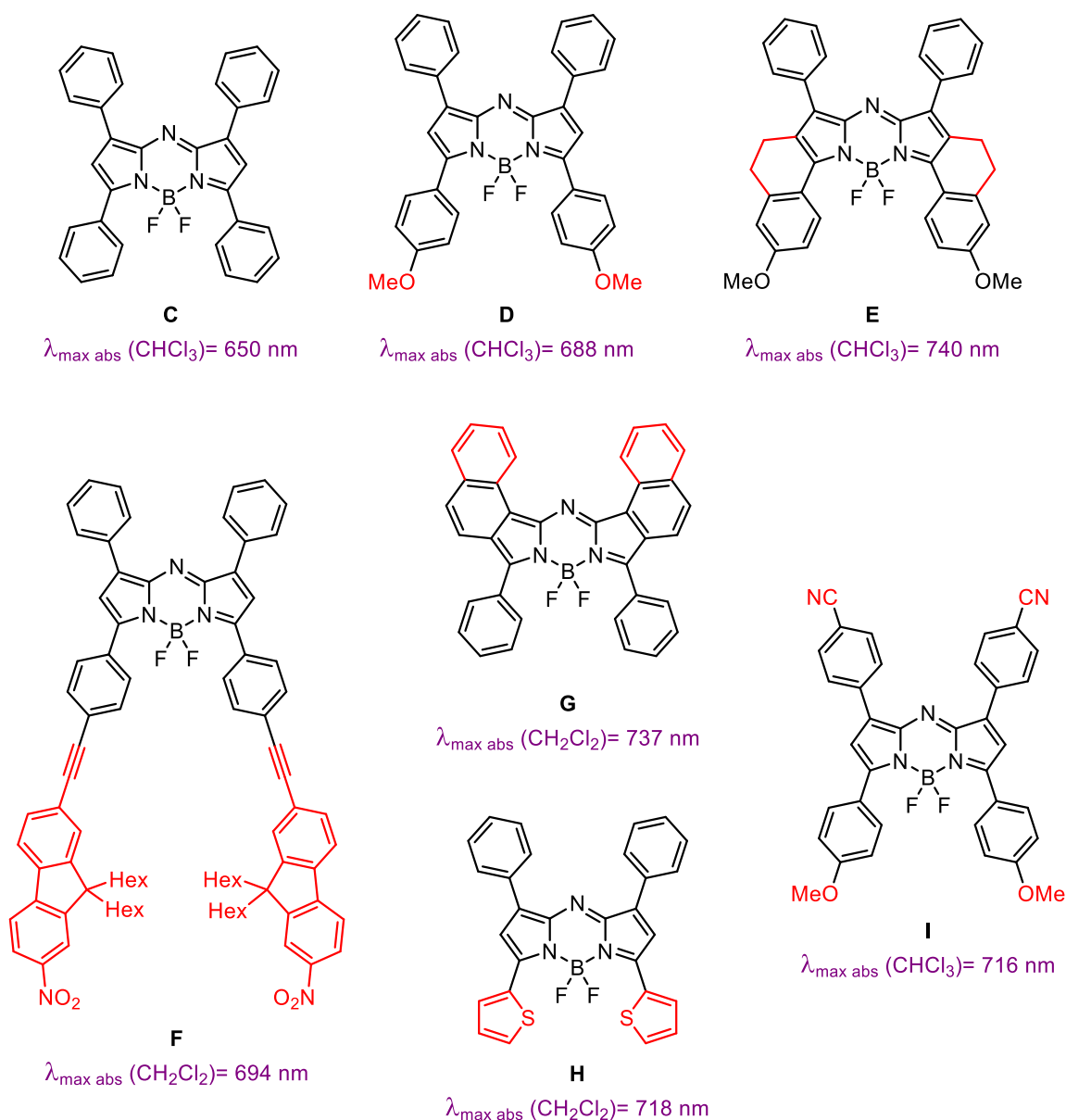
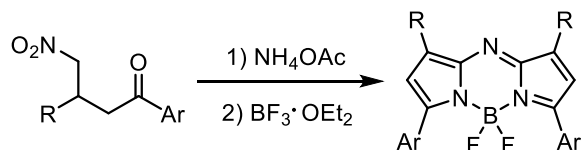


Figura 4. Estrategias para extender el rango de absorción y emisión de aza-BODIPYs en la región del NIR

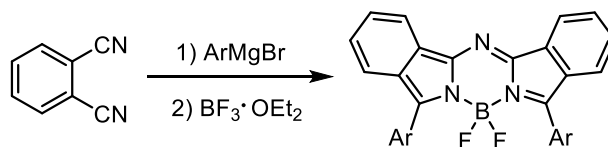
Cabe mencionar que para obtener estos compuestos existen tres metodologías, la primera donde O'Shea desarrolló y optimizó nuevas rutas sintéticas para obtener aza-BODIPYs simétricos, a partir de una 1,3-diaril-4-nitrobutan-1-ona (Figura 5a).²⁹ Lukyanets publicó que los aza-BODIPYs pueden ser preparados por la reacción de un ftalonitrilo con un bromuro de aril magnesio (Figura 5b).³⁰ A su vez, Carreira demostró que usando 2,4-diarilpirroles se pueden obtener aza-BODIPYs simétricos y asimétricos (Figura 5c).³¹ Sin embargo, las metodologías que usan como sustratos ftalonitrilos y 2,4-diarilpirroles se encuentran limitadas debido a la baja disponibilidad comercial de estas sustancias. Por lo que el método de O'Shea provee un enfoque sintético con mayores ventajas, ya que las materias primas se

encuentran altamente disponibles y es posible obtener compuestos con diversos sustituyentes.

a) Método de O'Shea²⁹



b) Método de Lukyanets³⁰



c) Método de Carreira³¹

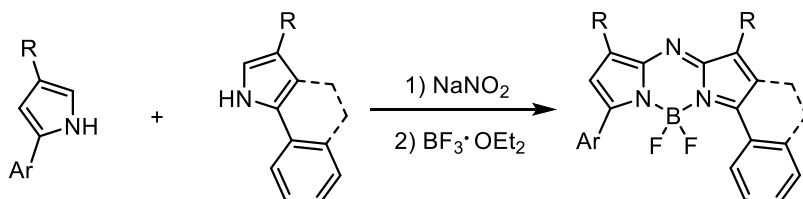


Figura 5. Métodos sintéticos para la obtención de aza-BODIPYs

Hasta el momento, la introducción de sustituyentes aromáticos de naturaleza electrodonadora en las posiciones 3 y 5 del núcleo aza-BODIPY han sido estudiadas, esto induce un cambio significativo en las propiedades fotofísicas, consecuentemente, un cambio en la absorción y emisión al rojo. Este trabajo comprende la síntesis de nuevos aza-BODIPYs con sustituyentes heteroaromáticos en las posiciones 1 y 7, y de este modo estudiar el efecto de estas modificaciones, ya que reportes en la literatura empleando este tipo de sustituyentes son escasos.

3. Objetivos

Sintetizar una serie de nuevos aza-BODIPYs que en las posiciones 3,5 del núcleo tengan como sustituyente al 4-metoxifenilo y en las posiciones 1,7 anillos heteroaromáticos como tiofeno, furano y pirrol.

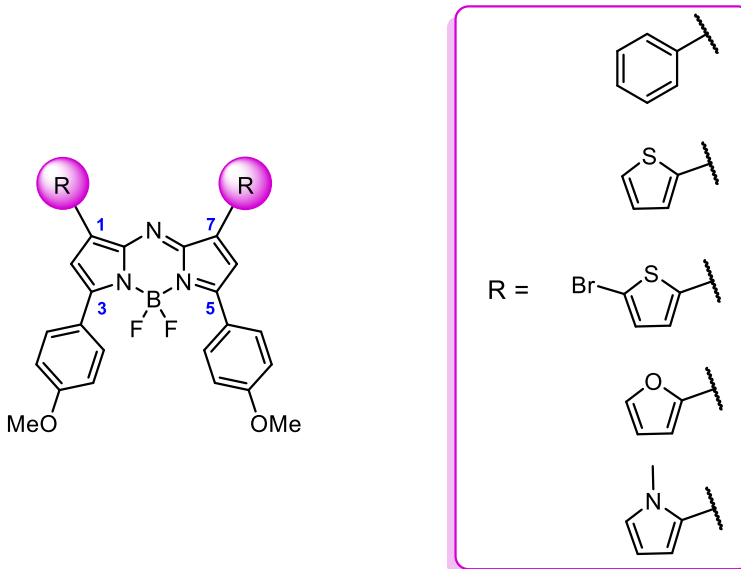
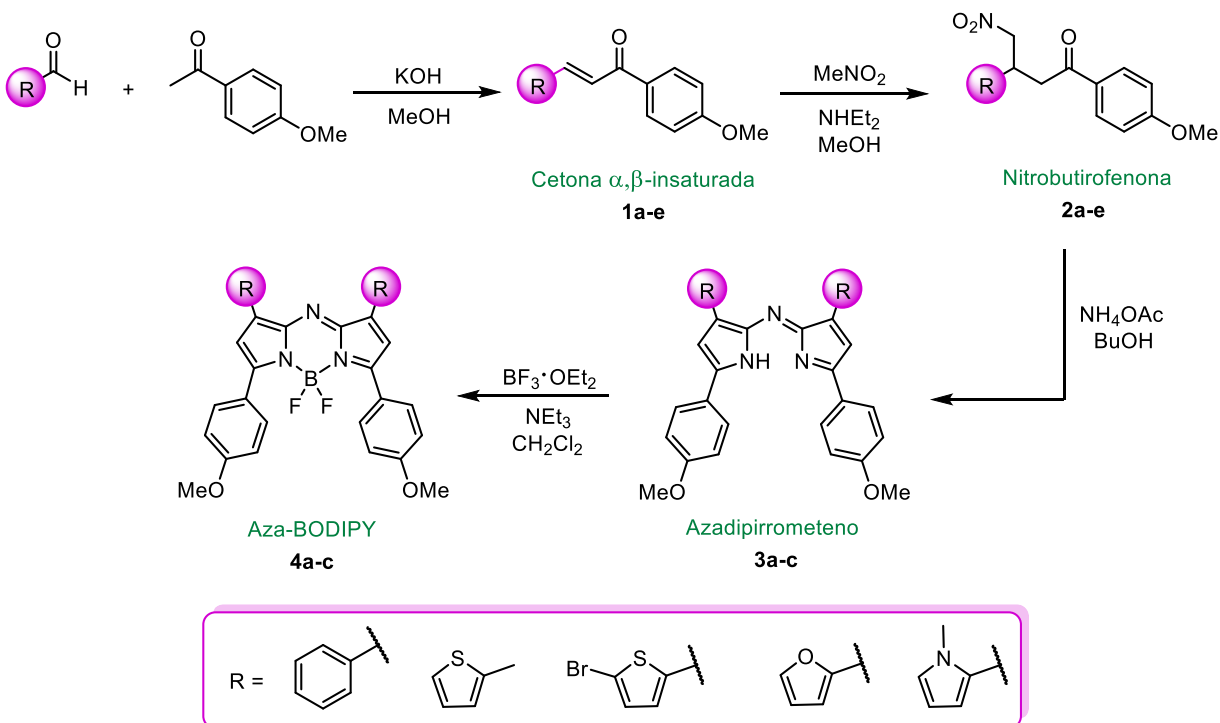


Figura 6. Compuestos propuestos

Los compuestos preparados serán caracterizados por métodos espectroscópicos como RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F , infrarrojo, UV-Visible, así como por espectrometría de masas.

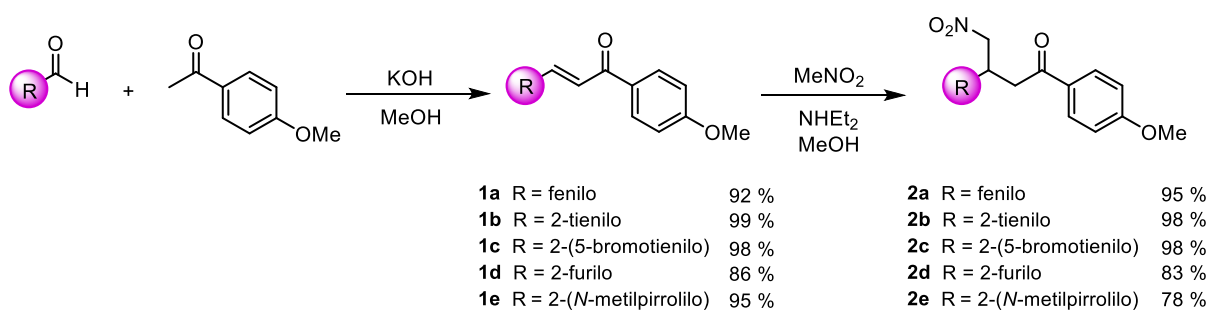
4. Resultados y análisis de resultados

Para la síntesis de aza-BODIPYs, se prepararon las cetonas α,β -insaturadas (chalconas) **1a-e**, posteriormente se realizó la adición de Michael del nitrometano a las chalconas, lo cual conduce a las nitrobutirofenonas **2a-e**. Éstas se hicieron reaccionar con acetato de amonio para así obtener los azadipirrometenos **3a-c**. Finalmente, se llevó a cabo la formación de los complejos de los azadipirrometenos con trifluoruro de boro para obtener los compuestos **4a-c**. (Esquema 1)



Esquema 1. Síntesis de aza-BODIPYs

Las cetonas α,β -insaturadas se obtuvieron en rendimientos altos mediante una reacción de condensación (Claisen-Schmidt) en medio básico entre la 4-metoxiacetofenona y los aldehídos correspondientes. Posteriormente, se procedió a preparar las nitrobutirofenonas, las cuales fueron obtenidas con buenos rendimientos mediante una reacción de adición de Michael del anión de nitrometano a las chalconas. En el siguiente esquema se muestran dichas reacciones, así como los rendimientos de cada paso.



Esquema 2. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas y nitrobutiropenonas

Estos compuestos intermediarios fueron caracterizados mediante RMN de ^1H , ^{13}C . En la figura 7 y 8 se muestran los espectros de RMN de ^1H del compuesto **1b** y **2b**, respectivamente.

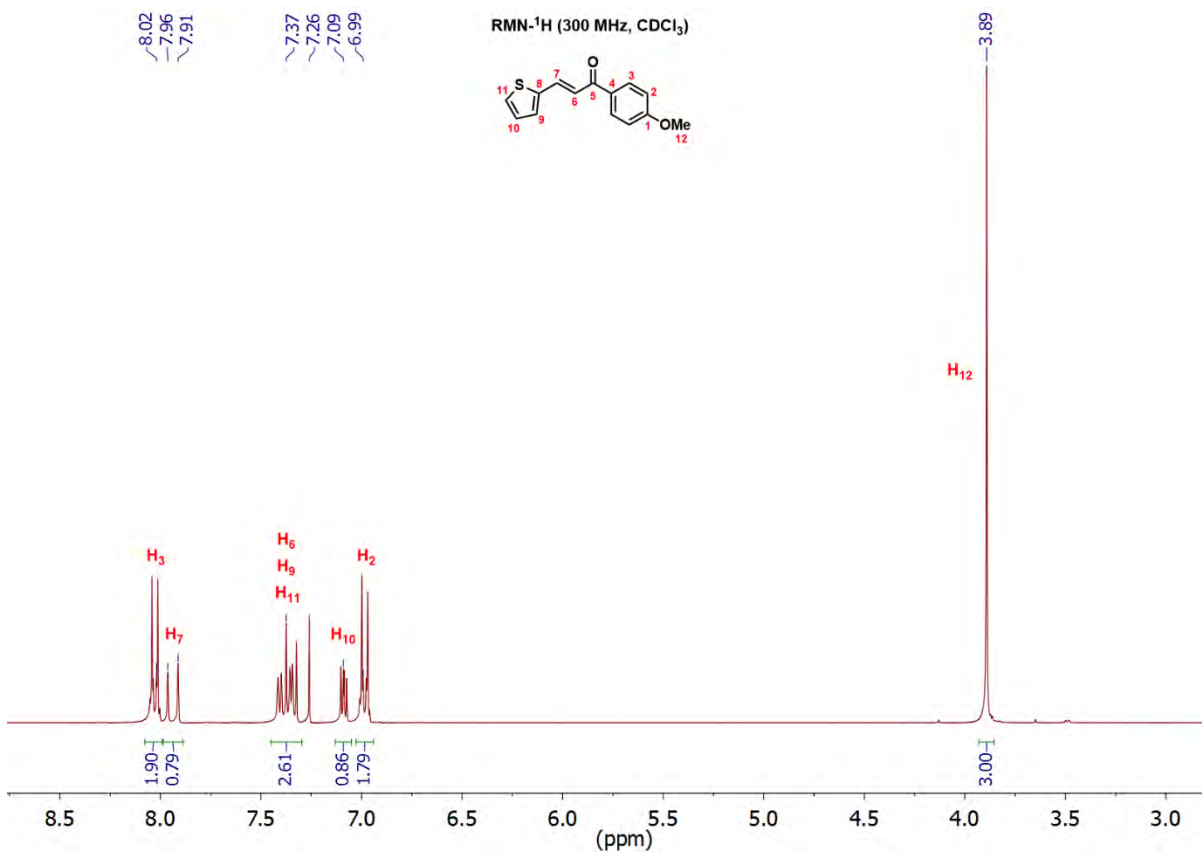


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1b**

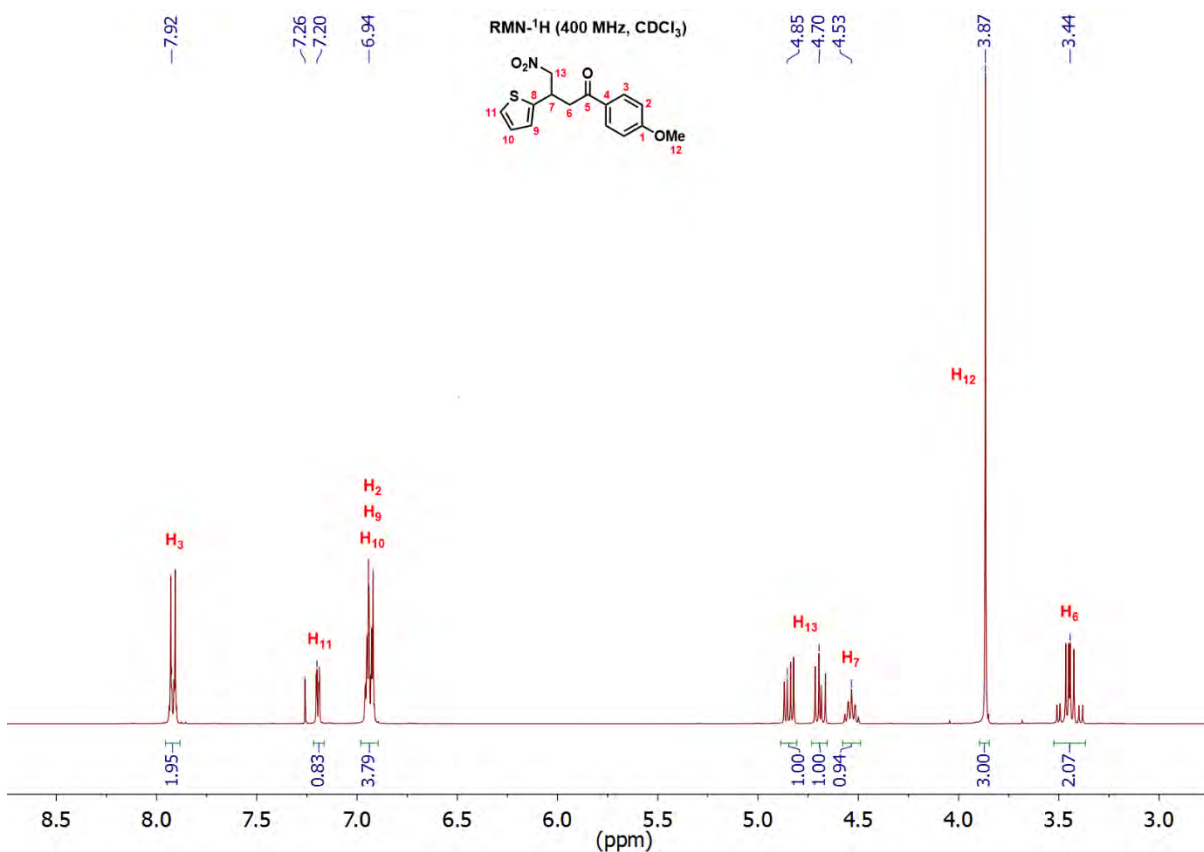


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **2b**

En el espectro de **1b**, se observan las señales representativas de un sistema AB que corresponden al alqueno en 7.94 ppm y 7.37 ppm, con una constante de acoplamiento de 15.3 Hz, con lo cual se confirma la obtención del compuesto α,β -insaturado mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt. De igual manera, se observa una señal simple en 3.89 ppm que corresponde a los átomos de hidrógeno del grupo metoxilo. Mientras tanto, para el compuesto **2b** se observan señales alifáticas respectivamente asignadas en 4.85, 4.70, 4.53 y 3.44 ppm, las cuales indican que el alqueno ha reaccionado por la adición del nitrometano a la doble ligadura. Además, en este compuesto se observa una señal simple en 3.87 ppm que corresponde al metoxilo.

Una vez obtenidas las nitrobutirofenonas, éstas se trataron con acetato de amonio en butanol, para así obtener los azadipirrometenos correspondientes vía formación *in situ* de un pirrol y un nitroso-pirrol, la subsecuente condensación de ambas especies conduce a los compuestos de interés. Cabe mencionar que este paso procede con bajo rendimiento. Asimismo, es importante señalar que las nitrobutirofenonas **2d** y **2e**, no reaccionaron con acetato de amonio, a pesar de que se realizaron diferentes intentos variando las condiciones de reacción, como el disolvente y la temperatura.

Los azadipirrometenos obtenidos fueron caracterizados mediante RMN de ^1H y ^{13}C . En la figura 9, se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **3b**. En dicho espectro se observan las señales aromáticas que corresponden a los hidrógenos del 4-metoxifenilo y del tiofeno, la señal simple en 3.89 ppm corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo.

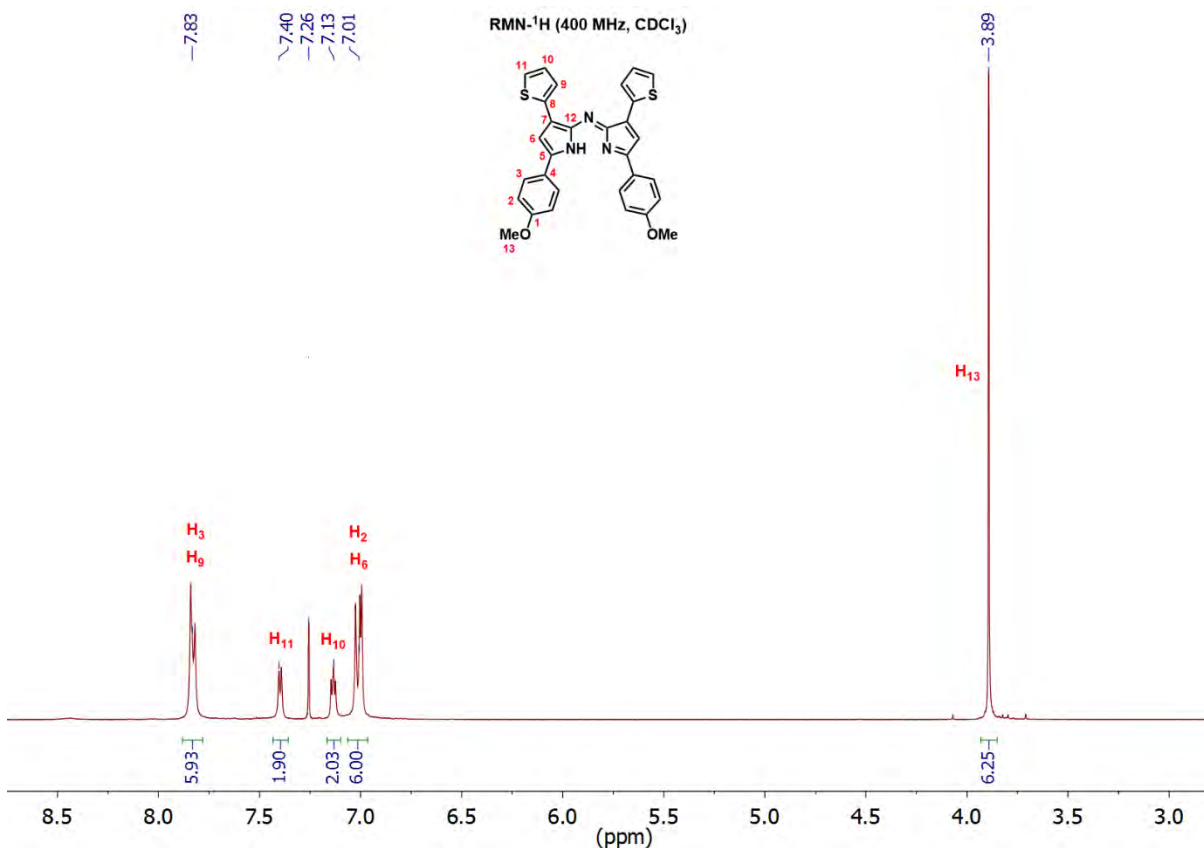


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3b**

En la figura 10 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C de la nitrobutirofenona **2b** y del azadipirrometeno **3b**, en donde se observa que la señal en 195.0 ppm correspondiente al carbonilo (C_5) desaparece por la formación de los anillos de pirrol del azadipirrometeno. Ahora tenemos al C_5 proveniente del carbonilo ubicado en 154.5 ppm.

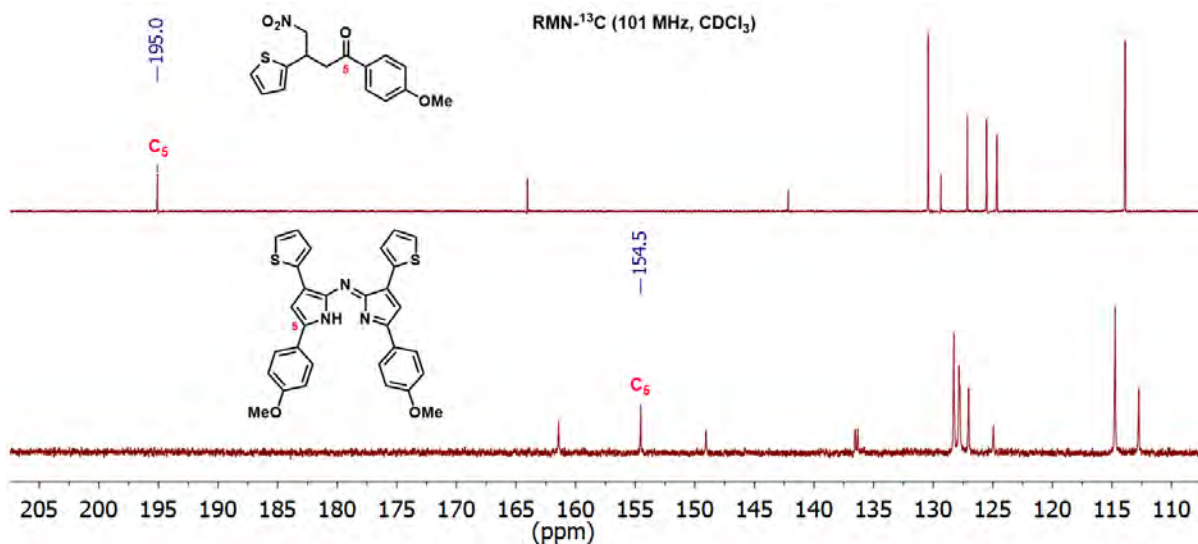
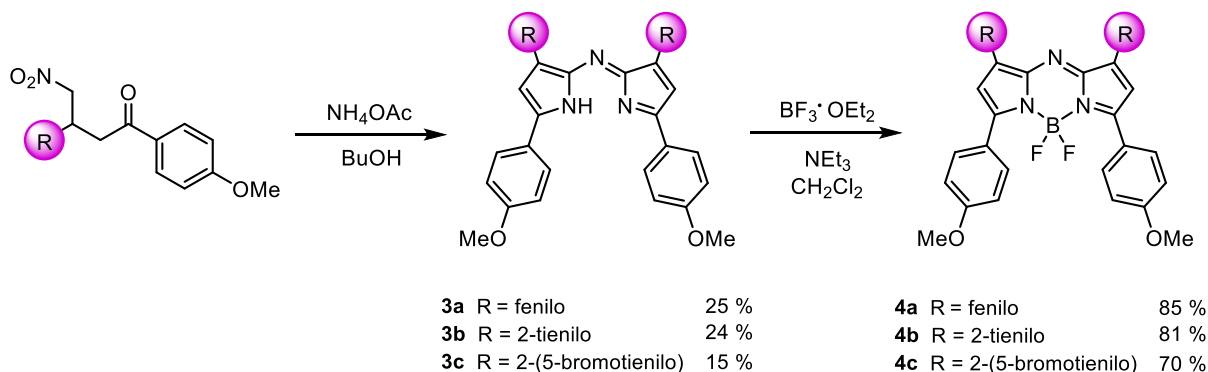


Figura 10. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto **2b** y **3b**

Finalmente, se realizó la formación de los complejos de los azadipirrometenos con trifluoruro de boro. De este modo se obtuvieron los aza-BODIPYs con rendimientos moderados. En el siguiente esquema se ejemplifican las reacciones mencionadas y los rendimientos en cada paso.



Esquema 3. Síntesis de azadipirrometenos y aza BODIPYs

Los compuestos finales se caracterizaron mediante RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F . En la figura 11, se muestran a modo de ejemplo, los espectros de RMN de ^1H y ^{19}F del compuesto **4b**. En dicho espectro se observan las señales del sistema AA'XX' correspondiente al sistema aromático y los hidrógenos correspondientes al tiofeno, la señal simple del hidrógeno en 6.92 ppm corresponde al hidrógeno del núcleo aza-BODIPY, además se observa una señal simple en 3.88 ppm que corresponde al grupo metoxilo. En el espectro de ^{19}F se observa una señal cuádruple que resulta del acoplamiento entre el boro y el flúor. Asimismo, la presencia de esta señal nos indica que los átomos de flúor son equivalentes químicamente.

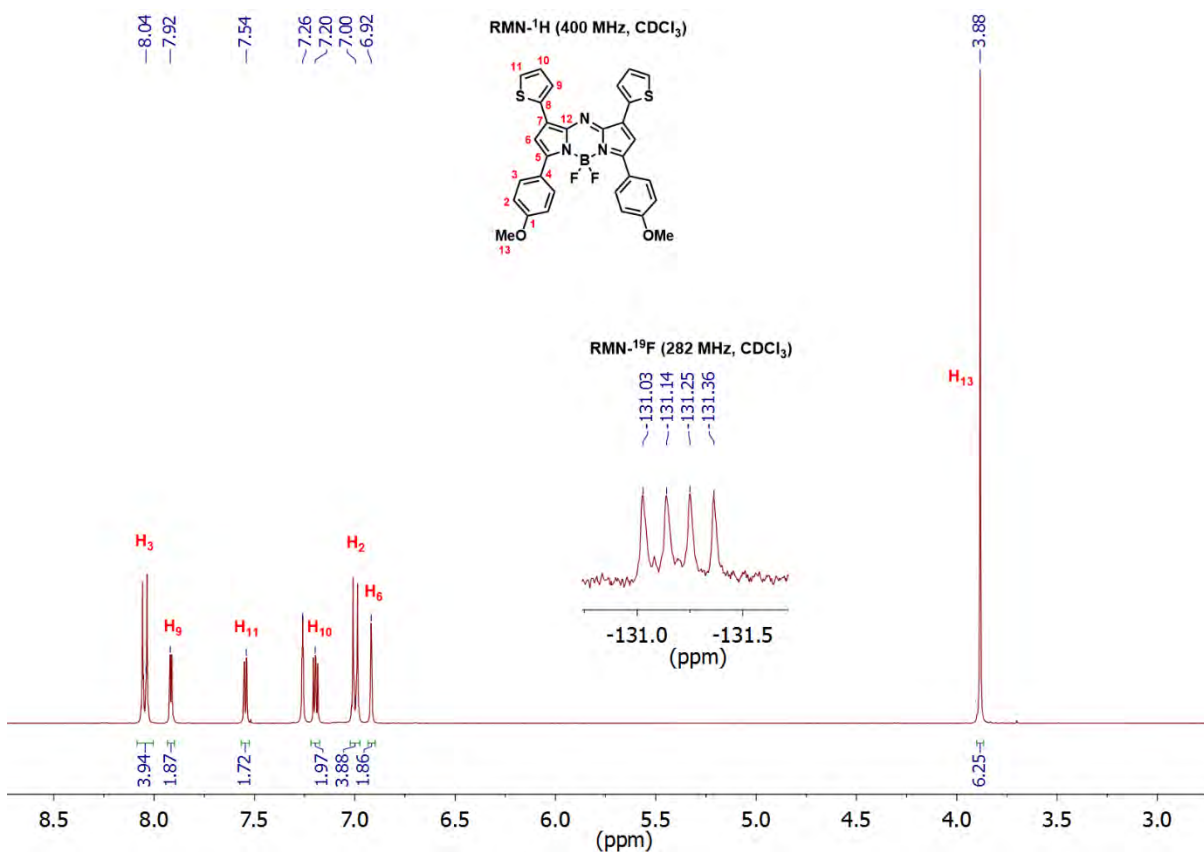
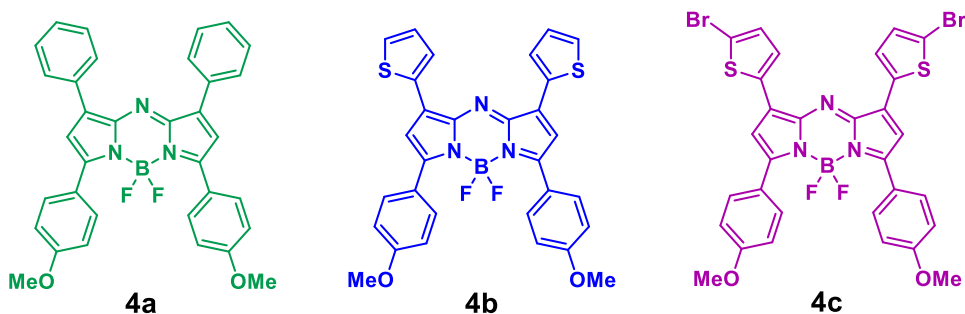


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H y ^{19}F del compuesto **4b**

Se realizó la caracterización UV-Visible de los compuestos finales. En el espectro de absorción se puede observar que los aza-BODIPYs **4a**, **4b** y **4c** presentan un máximo de absorción semejante, para **4a** se ubica en 688 nm, para **4b** en 718 nm y para **4c** en 724 nm, tal como se puede apreciar en la Figura 12. Estos resultados muestran que la sustitución de fenilos por tiofenos en el núcleo aza-BODIPYs genera un desplazamiento batocrómico de 30–36 nm.



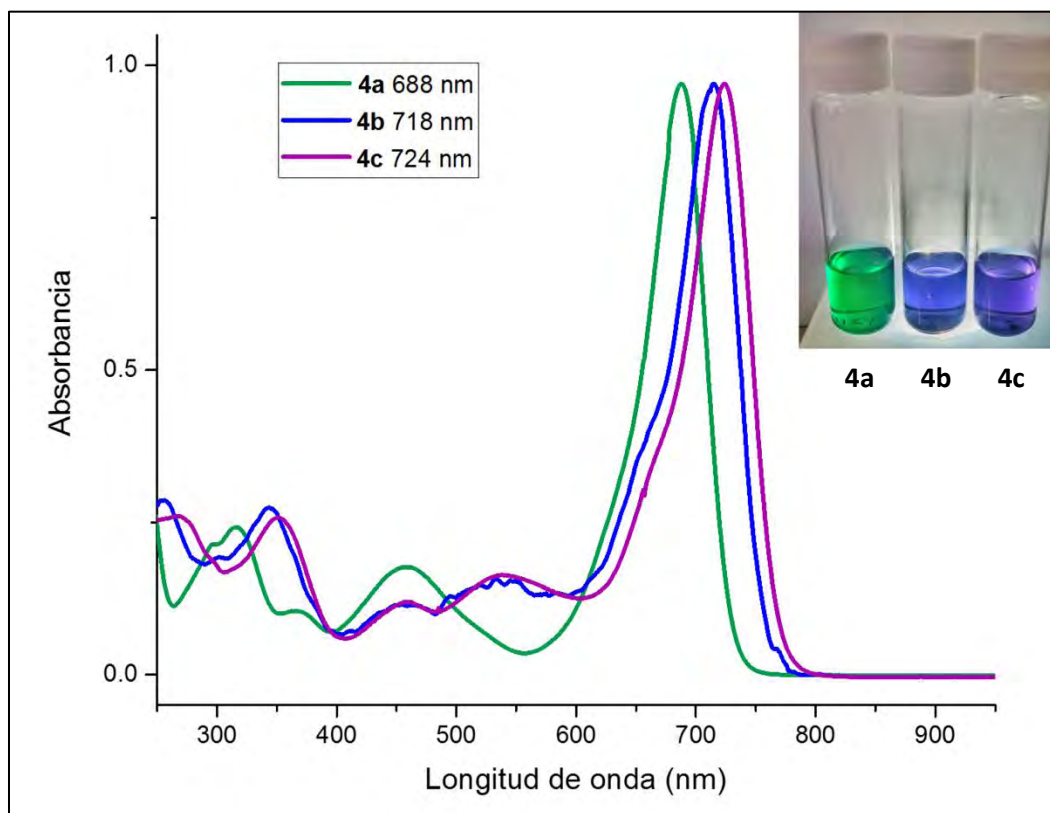


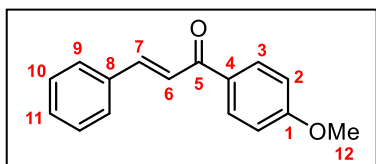
Figura 12. Espectros de absorción de UV-Visible (en CHCl₃) de los aza-BODIPY obtenidos

5. Parte experimental

Metodología general para la preparación de compuestos α,β -insaturados (chalconas).

Una disolución de la 4-metoxiacetofenona (10 mmol) y el aldehído correspondiente (10 mmol) en MeOH (10 mL) fue tratada con KOH (26.66 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos, posteriormente se le agregó hielo, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua destilada y se secó al vacío para dar un sólido espectroscópicamente puro.

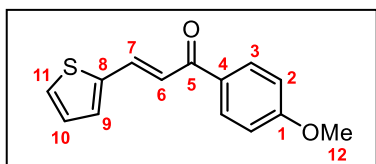
3-Fenil-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (1a)



3.90 (s, 3H, H₁₂).²³

Sólido blanco. Rendimiento 92 %. Punto de fusión: 105–106 °C. RMN⁻¹H (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 8.07–8.02 (m, 2H, H₃), 7.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H₇), 7.67–7.62 (m, 2H, H₉), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H₆), 7.44–7.39 (m, 3H, H₁₀, H₁₁), 7.01–6.97 (m, 2H, H₂),

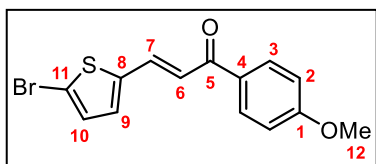
1-(4-Metoxifenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (1b)



3.89 (s, 3H, H₁₂).³²

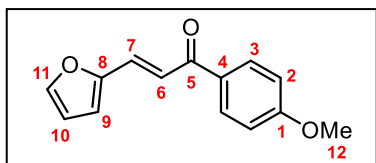
Sólido amarillo claro. Rendimiento 99 %. Punto de fusión: 107–108 °C. RMN⁻¹H (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 8.05–8.00 (m, 2H, H₃), 7.94 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H₇), 7.42–7.32 (m, 3H, H₆, H₉, H₁₁), 7.09 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H, H₁₀), 7.01–6.96 (m, 2H, H₂),

3-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (1c)



Sólido amarillo claro. Rendimiento 98 %. Punto de fusión: 139–140 °C. RMN⁻¹H (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 8.02–7.98 (m, 2H, H₃), 7.79 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H₇), 7.23 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H₆), 7.06 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.00–6.96 (m, 2H, H₂), 3.89 (s, 3H, H₁₂). RMN⁻¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 187.8 (C₅), 163.6 (C₁), 142.3 (C₈), 135.5 (C₇), 132.1 (C₉), 131.4 (C₁₀), 130.9 (C₄), 130.8 (C₃), 121.0 (C₆), 116.0 (C₁₁), 114.0 (C₂), 55.6 (C₁₂). HRMS calculado para C₁₄H₁₄BrO₂S [M + 3H]⁺: 324.989788, encontrado: 324.971665. IR (ATR) cm⁻¹: 1656.

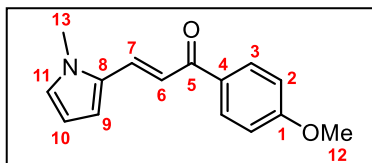
3-(Furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (1d)



Sólido café claro. Rendimiento 86 %. Punto de fusión: 78–79 °C. RMN⁻¹H (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 8.07–8.02 (m, 2H, H₃), 7.61–7.44 (m, 3H, H₆, H₇, H₁₁), 7.00–6.95 (m, 2H, H₂), 6.70 (d, J

= 3.4 Hz, 1H, H₉), 6.51 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H₁₀), 3.89 (s, 3H, H₁₂).³³

3-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (1e)



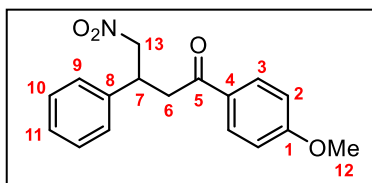
1H, H₁₀), 3.89 (s, 3H, H₁₂), 3.77 (s, 3H, H₁₃).³⁴

Sólido amarillo. Rendimiento 95 %. Punto de fusión: 104–105 °C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 8.05–8.01 (m, 2H, H₃), 7.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₇), 7.32 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₆), 7.00–6.96 (m, 2H, H₂), 6.84–6.81 (m, 2H, H₉, H₁₁), 6.23–6.21 (m,

Metodología general para la preparación de nitrobutirofenonas.

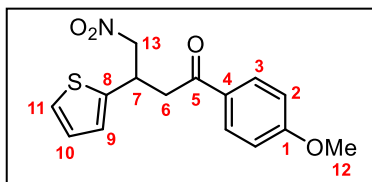
Una disolución de la chalcona correspondiente (3.12 mmol) en MeOH (40 mL) fue tratada con nitrometano (15.64 mmol) y dietilamina (15.64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Pasado el tiempo de reacción, el disolvente fue removido a presión reducida hasta sequedad. El compuesto es disuelto en AcOEt y lavado con una disolución saturada de NH₄Cl y posteriormente con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue removido a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, hexano/acetona 8:2).

3-Fenil-1-(4-metoxifenil)-4-nitrobutan-1-ona (2a)



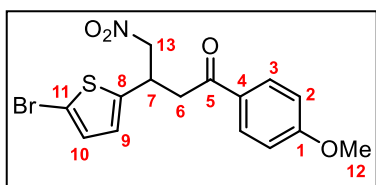
Líquido amarillo. Rendimiento 95 %. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.93–7.88 (m, 2H, H₃), 7.36–7.24 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁), 6.95–6.90 (m, 2H, H₂), 4.87–4.81 (m, 1H, H₁₃), 4.72–4.65 (m, 1H, H₁₃), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₇), 3.87 (s, 3H, H₁₂), 3.47–3.31 (m, 2H, H₆).²³

1-(4-Metoxifenil)-4-nitro-3-(tiofen-2-il)butan-1-ona (2b)



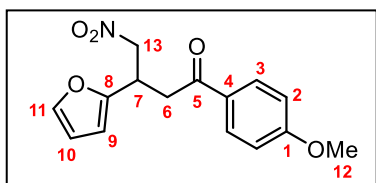
Sólido blanco. Rendimiento 98 %. Punto de fusión: 70–71 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.94–7.90 (m, 2H, H₃), 7.20 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, H₁₁), 6.96–6.91 (m, 4H, H₂, H₉, H₁₀), 4.87–4.82 (m, 1H, H₁₃), 4.72–4.66 (m, 1H, H₁₃), 4.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₇), 3.87 (s, 3H, H₁₂), 3.51–3.38 (m, 2H, H₆). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 195.0 (C₅), 164.0 (C₁), 142.2 (C₈), 130.5 (C₃), 129.4 (C₄), 127.2 (C₁₀), 125.6 (C₉), 124.7 (C₁₁), 114.0 (C₂), 80.0 (C₁₃), 55.6 (C₁₂), 42.0 (C₆), 35.0 (C₇). HRMS calculado para C₁₅H₁₆NO₄S [M + H]⁺: 306.079456, encontrado: 306.079626. IR (ATR) cm⁻¹: 1666, 1552, 1374.

3-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(4-metoxifenil)-4-nitrobutan-1-ona (2c)



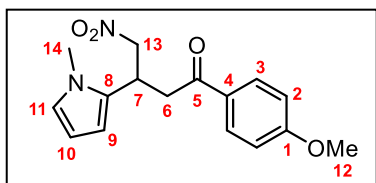
Sólido blanco. Rendimiento 98 %. Punto de fusión: 72–73 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.93–7.89 (m, 2H, H₃), 6.95–6.92 (m, 2H, H₂), 6.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H₁₀), 6.72 (dd, *J* = 3.8, 0.7 Hz, 1H, H₉), 4.83–4.79 (m, 1H, H₁₃), 4.69–4.64 (m, 1H, H₁₃), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₇), 3.87 (s, 3H, H₁₂), 3.47–3.34 (m, 2H, H₆). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 194.6 (C₅), 164.1 (C₁), 143.8 (C₈), 130.5 (C₃), 129.9 (C₁₀), 129.2 (C₄), 126.2 (C₉), 114.0 (C₂), 111.4 (C₁₁), 79.5 (C₁₃), 55.6 (C₁₂), 41.6 (C₆), 35.3 (C₇). HRMS calculado para C₁₅H₁₅NO₄SBr [M + H]⁺: 383.989967, encontrado: 383.989372. IR (ATR) cm⁻¹: 1670, 1552, 1374.

3-(Furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)-4-nitrobutan-1-ona (2d)



Sólido blanco. Rendimiento 83 %. Punto de fusión: 73–74 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.95–7.91 (m, 2H, H₃), 7.34 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, H₁₁), 6.96–6.92 (m, 2H, H₂), 6.29 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H, H₁₀), 6.18 (dt, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H, H₉), 4.83–4.71 (m, 2H, H₁₃), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₇), 3.87 (s, 3H, H₁₂), 3.49–3.34 (m, 2H, H₆). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 195.1 (C₅), 164.0 (C₁), 152.2 (C₈), 142.3 (C₁₁), 130.5 (C₃), 129.4 (C₄), 114.0 (C₂), 110.6 (C₁₀), 107.2 (C₉), 77.4 (C₁₃), 55.6 (C₁₂), 38.7 (C₆), 33.4 (C₇). HRMS calculado para C₁₅H₁₆NO₅ [M + H]⁺: 290.102299, encontrado: 290.102317. IR (ATR) cm⁻¹: 1664, 1542, 1367.

3-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-1-(4-metoxifenil)-4-nitrobutan-1-ona (2e)



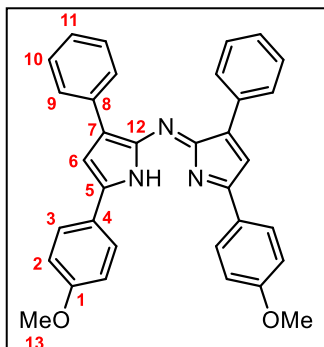
Sólido blanco. Rendimiento 78 %. Punto de fusión: 96–97 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.91–7.87 (m, 2H, H₃), 6.94–6.90 (m, 2H, H₂), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1H, H₁₁), 6.05–6.03 (m, 1H, H₁₀), 6.00–5.98 (m, 1H, H₉), 4.73–4.68 (m, 1H, H₁₃), 4.61–4.56 (m, 1H, H₁₃), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₇), 3.86 (s, 3H, H₁₂), 3.69 (s, 3H, H₁₄), 3.44–3.25 (m, 2H, H₆). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 195.4 (C₅), 163.9 (C₁), 130.7 (C₈), 130.4 (C₃), 129.5 (C₄), 122.5 (C₁₁), 113.9 (C₂), 107.3 (C₁₀), 105.6 (C₉), 79.2 (C₁₃), 55.6 (C₁₂), 41.7 (C₆), 33.9 (C₁₄), 30.6 (C₇). HRMS calculado para C₁₆H₁₉N₂O₄ [M + H]⁺: 303.133933, encontrado: 303.133956. IR (ATR) cm⁻¹: 1660, 1550, 1369.

Metodología general para la preparación de azadipirrometenos

La nitrobutirofenona correspondiente (12.60 mmol) fue tratada con NH₄OAc (378 mmol) en BuOH (40 mL) y se calentó a reflujo durante 24 horas, posteriormente, se removió el disolvente a presión reducida hasta la mitad de su volumen inicial o hasta la aparición de un

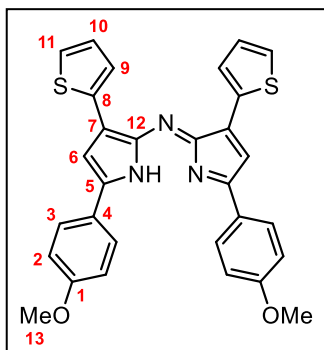
precipitado, el cual se filtró al vacío. El sólido se lavó con MeOH y el producto fue purificado mediante cromatografía en columna (alúmina, hexano/acetona 8:2).

Azadipirrometeno (3a)



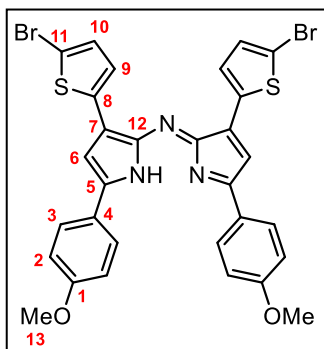
Sólido verde. Rendimiento 25 %. Punto de fusión: 248–249 °C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 8.08–8.05 (m, 4H, H₉), 7.91–7.87 (m, 4H, H₃), 7.45–7.32 (m, 6H, H₁₀, H₁₁), 7.13 (s, 2H, H₆), 7.08–7.03 (m, 4H, H₂), 3.92 (s, 6H, H₁₃).²³

Azadipirrometeno (3b)



Sólido violeta. Rendimiento 24 %. Punto de fusión: 227–228 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.84–7.82 (m, 6H, H₃, H₉), 7.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₁₁), 7.15–7.12 (m, 2H, H₁₀), 7.02–6.99 (m, 6H, H₂, H₆), 3.89 (s, 6H, H₁₃). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 161.4 (C₁), 154.5 (C₅), 149.0 (C₁₂), 136.5 (C₇), 136.3 (C₈), 128.2 (C₃), 127.8 (C₉), 127.7 (C₁₀), 127.0 (C₁₁), 124.9 (C₄), 114.7 (C₂), 112.7 (C₆), 55.6 (C₁₃). HRMS calculado para C₃₀H₂₄N₃O₂S₂ [M + H]⁺: 522.130447, encontrado: 522.130576. IR (ATR) cm⁻¹: 1598.

Azadipirrometeno (3c)



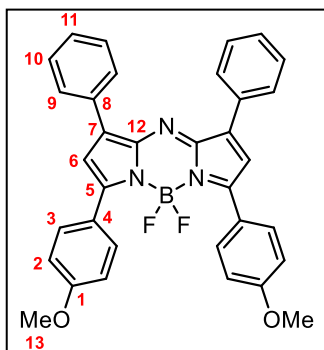
Sólido violeta. Rendimiento 15 %. Punto de fusión: 230–231 °C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.89–7.81 (m, 6H, H₃, H₉), 7.17–7.14 (m, 2H, H₁₀), 7.08–7.03 (m, 6H, H₂, H₆), 3.91 (s, 6H, H₁₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ, ppm: no disponible debido a la baja solubilidad del compuesto. HRMS calculado para C₃₀H₂₂Br₂N₃O₂S₂ [M + H]⁺: 677.952018, encontrado: 677.952084. IR (ATR) cm⁻¹: 1599.

Metodología general para la preparación de aza-BODIPYs

Los azadipirrometenos correspondiente fueron disueltos (0.63 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 mL) y se trataron con BF₃·OEt₂ (2.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó NEt₃ (2.53 mmol) y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl, y

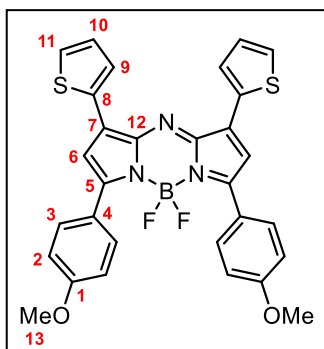
posteriormente con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue removido a presión reducida hasta sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, hexano/ CH₂Cl₂ 1:1).

Aza BODIPY (4a)



Sólido rojo metálico. Rendimiento 85 %. Punto de fusión: 201–202 °C. RMN⁻¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 8.12–8.04 (m, 8H, H₃, H₉), 7.49–7.38 (m, 6H, H₁₀, H₁₁), 7.04–6.99 (m, 6H, H₂, H₆), 3.89 (s, 6H, H₁₃). RMN⁻¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ, ppm: –131.99 (c, 2F, J_{B-F} = 32.0 Hz). λ_{max} abs (CHCl₃) = 688 nm.²³

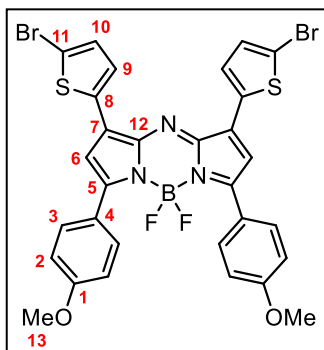
Aza BODIPY (4b)



Sólido rojo metálico. Rendimiento 81 %. Punto de fusión: 254–255 °C. RMN⁻¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 8.06–8.03 (m, 4H, H₃), 7.92 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 2H, H₉), 7.55 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 2H, H₁₁), 7.20 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 2H, H₁₀), 7.02–6.98 (m, 4H, H₂), 6.92 (s, 2H, H₆), 3.88 (s, 6H, H₁₃). RMN⁻¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 162.0 (C₁), 154.3 (C₅), 150.1 (C₁₂), 137.2 (C₇), 136.7 (C₈), 129.1 (C₃), 128.3 (C₉), 127.9 (C₁₀), 127.4 (C₁₁), 125.1 (C₄), 114.8 (C₂), 113.2 (C₆), 55.6 (C₁₃). RMN⁻¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ, ppm: –131.20 (c, 2F, J_{B-F} = 31.4 Hz).

λ_{max} abs (CHCl₃) = 718 nm. HRMS calculado para C₃₀H₂₃BF₂N₃O₂S₂ [M + H]⁺: 570.129282, encontrado: 570.129295. IR (ATR) cm⁻¹: 1598.

Aza BODIPY (4c)



Sólido rojo metálico. Rendimiento 70 %. Punto de fusión: 202–203 °C. RMN⁻¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 8.07–8.00 (m, 4H, H₃), 7.58–7.54 (m, 2H, H₉), 7.15–7.13 (m, 2H, H₁₀), 7.03–6.97 (m, 4H, H₂), 6.86 (s, 2H, H₆), 3.88 (s, 6H, H₁₃). RMN⁻¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 162.2 (C₁), 158.5 (C₅), 152.8 (C₁₂), 136.2 (C₇), 136.0 (C₈), 131.7 (C₃), 131.0 (C₁₀), 129.2 (C₉), 124.0 (C₄), 118.0 (C₁₁), 115.9 (C₆), 114.4 (C₂), 55.5 (C₁₃). RMN⁻¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ, ppm: –131.01 (c, 2F, J_{B-F} = 31.4 Hz). λ_{max} abs (CHCl₃) = 724 nm. HRMS calculado para C₃₀H₂₁BBr₂F₂N₃O₂S₂ [M + H]⁺: 725.950304, encontrado: 725.950328. IR (ATR) cm⁻¹: 1599.

6. Conclusiones

Se obtuvieron los aza-BODIPYs **4a**, **4b** y **4c**, los cuales fueron caracterizados mediante métodos espectroscópicos y espectrometría de masas. Cabe mencionar que los compuestos **4b** y **4c** no se encuentran descritos en la literatura, así como tampoco los compuestos intermediarios **2b**, **2c**, **2d** y **2e**.

La sustitución de grupos fenilo por grupos tiofeno en el núcleo aza-BODIPY produjo un desplazamiento batocrómico de 30–36 nm. Se tiene que los aza-BODIPYs **4b** y **4c**, presentan longitudes de onda de absorción superiores a los 700 nm, esto es relevante porque estos compuestos se aproximan más a la región del infrarrojo cercano, lo que los hace buenos candidatos en diversas aplicaciones, como por ejemplo, para su posible aplicación en celdas solares orgánicas.

Referencias

- [1] L. Yuan, W. Lin, K. Zheng, L. He, W. Huang. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 622–661.
- [2] A. Kamkaew, S. H. Lim, H. B. Lee, L. V. Kiew, L. Y. Chung. K. Burgess. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 77–88.
- [3] *Handbook of textile and industrial dyeing. Volume 1: Principles, processes and types of dyes.* M. Clark (ed), Woodhead Publishing Series in Textiles, 2011, pp. 588–590.
- [4] T. Myochin, K. Kiyose, K. Hanaoka, H. Kojima, T. Terai, T. Nagano. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3401–3409.
- [5] Y. Kubo, K. Yoshida, M. Adachi, S. Nakamura, S. Maeda. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2868–2873.
- [6] S. Sreejith, K. P. Divya, A. Ajayaghosh. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8001–8005.
- [7] A. K. Sarker, M. Gu Kang, J-D. Hong. *Dyes Pigm.* **2012**, 92, 1160–1165.
- [8] A. Loudet, R. Bandichhor, L. Wu, K. Burgess. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 3642–3654.
- [9] H. Lu, J. Mack, Y. Yanga. Z. Shen. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4778–4823.
- [10] E. Xochitiotzi-Flores, A. Jiménez-Sánchez, H. García-Ortega, N. Sánchez-Puig, M. Romero-Ávila, R. Santillan, N. Farfán. *New J. Chem.* **2016**, 40, 4500–4512.
- [11] E. Xochitiotzi-Flores, H. García-Ortega, M. Romero-Ávila, J. M. Méndez-Stivalet, M. P. Carreón-Castro, R. Santillan, M. Maldonado-Domínguez, R. Arcos-Ramos, N. Farfán. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 805, 148–157.
- [12] R. Corona-Sánchez, R. Arcos-Ramos, M. Maldonado-Domínguez, O. Amelines-Sarria, A. Jerezano-Domínguez, H. García-Ortega, M. Rivera, M. P. Carreón-Castro, N. Farfán. *Monatsh Chem.* **2016**, 147, 1915–1923.
- [13] A. Burghart, H. Kim, M. B. Welch, L. H. Thoresen, J. Reibenspies, K. Burgess. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7813–7819.
- [14] A. Loudet, K. Burgess. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932.
- [15] T. H. Allik, R. E. Hermes, G. Sathyamoorthi, J. H. Boyer. *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1994**, 2115, 240–248.
- [16] P-A. Bouit, K. Kamada, P. Feneyrou, G. Berginc, L. Toupet, O. Maury, C. Andraud. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1151–1154.
- [17] S. Kraner, J. Widmer, J. Benduhn, E. Hieckmann, T. Jageler-Hoheisel, S. Ullbrich, D. Schütze, K. S. Radke, G. Cuniberti, F. Ortman, M. Lorenz-Rothe, R. Meerheim, D. Spoltore, K. Vandewal, C. Koerner, K. Leo. *Phys. Status Solidi A.* **2015**, 212, 2747–2753.
- [18] A. Palma, L. A. Alvarez, D. Scholz, D. O. Frimannsson, M. Grossi, S. J. Quinn, D. F. O’Shea. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19618–19621.
- [19] S. O. McDonnell, M. J. Hall, L. T. Allen, A. Byrne, W. M. Gallagher, D. F. O’Shea. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16360–16361.
- [20] M. M. Salim, E. A. Owens, T. Gao, J. H. Lee, H. Hyun, H. S. Choi. M. Henary. *Analyst*, **2014**, 139, 4862–4873.

- [21] X. Jing, F. Yu, L. Chen. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14253–14256.
- [22] A. Coskun, M. D. Yilmaz, E. U. Akkaya. *Org. Lett.* **2007**, 9, 607–609.
- [23] A. Gorman, J. Killoran, C. O'Shea, T. Kenna, W. M. Gallagher, D. F. O'Shea. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10619–10631.
- [24] W. Zhao, E. M. Carreira. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1677–1679.
- [25] Q. Bellier, S. Pégaz, C. Aronica, B. Le Guennic, C. Andraud, O. Maury. *Org. Lett.* **2011**, 13, 22–25.
- [26] H. Lu, S. Shimizu, J. Mack, Z. Shen, N. Kobayashi. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 1026–1037.
- [27] R. Gresser, H. Hartmann, M. Wrackmeyer, K. Leo, M. Riede. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 7148–7155.
- [28] L. Jiao, Y. Wu, S. Wang, X. Hu, P. Zhang, C. Yu, K. Cong, Q. Meng, E. Hao, M. G. H. Vicente. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1830–1835.
- [29] J. Killoran, L. Allen, J. Gallagher, W. Gallagher, D. F. O'Shea. *Chem. Commun.* **2002**, 1862–1863.
- [30] V. F. Donyagina, S. Shimizu, N. Kobayashi, E. A. Lukyanets. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6152–6154.
- [31] W. Zhao, E. M. Carreira. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7254–7263.
- [32] I-S. H. Lee, H. J. Jeon, C. K. Lee. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 687–692.
- [33] K. Shibata, I. Katsuyama, M. Matsui, H. Muramatsu. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 161–165.
- [34] A. Ciupa, N. J. Griffiths, S. K. Light, P. J. Wood, L. Caggiano. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 1011–1015.