



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EXPLORANDO LA SÍNTESIS DE INDOLES DE LAROCK SOBRE  
DIPIRROMETENOS DE BORO (BODIPYs)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO

P R E S E N T A  
CRISTIAN AXEL GUZMÁN CEDILLO

DIRECTOR DE TESIS  
DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL:	Profesor: M. en C. Margarita Romero Ávila
SECRETARIO:	Profesor: Dr. José Norberto Farfán García
1er. SUPLENTE:	Profesor: Dr. Héctor García Ortega
2do. SUPLENTE:	Profesor: Dr. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 204-EDIFICIO F.

---

ASESOR: Dr. José Norberto Farfán García

---

ASESOR TECNICO: Dr. Pablo Labra Vázquez

---

SUSTENTANTE: Cristian Axel Guzmán Cedillo

# ÍNDICE

## 1. Abreviaturas y símbolos

## 2. Introducción

## 3. Antecedentes

### 3.1 Dipirrometanos

#### 3.1.1 Síntesis de Dipirrometanos

### 3.2 BODIPYs

#### 3.2.1 Síntesis de BODIPYs

#### 3.2.2 Reactividad de BODIPYs

##### 3.2.2.1 Sulfonación.

##### 3.2.2.2 Nitración.

##### 3.2.2.3 Halogenación.

##### 3.2.2.4 Formilación de Vilsmeier-Haack.

##### 3.2.2.5 Acilación de Friedel-Crafts.

##### 3.2.2.6 Sustitución Electrofílica en posición $\alpha$

##### 3.2.2.7 Sustitución Nucleofílica.

##### 3.2.2.8 Reacciones catalizadas por paladio.

##### 3.2.2.8.1 Acoplamiento cruzado de Heck.

##### 3.2.2.8.2 Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

##### 3.2.2.8.3 Acoplamiento cruzado de Sonogashira.

##### 3.2.2.9 Sustitución de los átomos de Flúor.

3.3 Indoles.

3.4 Síntesis de indoles de Larock.

4. Objetivo.

4.1 Objetivos particulares.

5. Hipótesis.

6. Resultados y discusión.

7. Conclusión.

8. Metodología experimental.

8.1 Consideraciones generales

8.2 Procedimiento experimental

9. Referencias.

10. Espectroscopía de compuestos.

## 1. Abreviaturas y Símbolos.

AcOH	Ácido Acético
Anh	Anhidro
ATR	Reflexión total atenuada
BODIPY	Dipirrometano de boro
Cat	Catalítico
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	Espectroscopía de correlación $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIPA	Diisopropilamina
DRX	Difracción de rayos-X
DMF	Dimetilformamida
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI-TOF	Ionización de electro spray, Tiempo de vuelo
Eq	Equivalente
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
HMBC	Espectroscopía de correlación $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ a múltiples enlaces
HSQC	Espectroscopía de correlación $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ a un enlace
J	Constante de acoplamiento
Hz	Hertz
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro

mmol	Milimol
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida
NIS	N-Yodosuccinimida
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H
OAc	Acetato
Ph	Fenilo
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Sat	Saturado
SO <sub>3</sub> -Pyr	Trióxido de azufre-piridina
THF	Tetrahidrofurano
T. a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido Trifluoroacético
UV-VIS	Ultravioleta visible
λ <sub>max</sub>	Longitud de onda máxima

## 2. Introducción.

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno, también conocidos como BODIPYs, son compuestos de alto interés químico, biológico y físico. Dado que estos compuestos tienden a ser altamente solubles en disolventes orgánicos, poco sensibles a cambios en la polaridad y pH de su entorno, tienen gran estabilidad térmica, fisiológica y fotoquímica, presentan bandas fuertes en el espectro de absorción, y altos rendimientos cuánticos de fluorescencia. Asimismo, pueden ser utilizados como sensores químicos de diferentes especies, colorantes de una gran variedad de aplicaciones tecnológicas, películas activas en celdas solares y acarreadores de fármacos por citar algunos ejemplos. El interés de nuestro grupo de investigación se enfoca en modular las propiedades de los BODIPYs con cambios estructurales. En la actualidad uno de los núcleos orgánicos que presentan mayor interés son los indoles, estos heterociclos están presentes en una amplia variedad de activos biológicos, regulan aspectos de las fisiologías bacterianas, además de ser residuo del aminoácido esencial triptófano el cual le otorga una gran selectividad biológica a este núcleo.

En este trabajo se ha dado a la tarea de explorar la viabilidad sintética de diferentes metodologías para acoplar el núcleo de BODIPY con el núcleo de indol. Al ser un núcleo de gran interés se han propuesto numerosos enfoques para su síntesis, empleando metales de transición, particularmente paladio y Zn. Habiendo un interés considerable en las reacciones de cicloadición mediadas por la transición de los alquinos en la síntesis orgánica. Con algunas excepciones, los intentos de anillación usando paladio, han resultado en múltiples pasos de reacción que consisten en inserciones alquino o inserción y posterior ciclación en un anillo aromático preexistente. Siendo la reacción de Larock, la síntesis elegida para explorar su viabilidad en núcleos de BODIPY, ya que involucra la anillación catalizada por paladio de alquinos internos utilizando *o*-yodoanilina en un sólo paso y con buenos rendimientos.

### 3. Antecedentes.

#### 3.1. Dipirrometano.

Los 2,2'-dipirrometanos, en adelante nombrados dipirrometanos, están compuestos por dos pirroles enlazados a un carbono  $sp^3$ , el cual se encuentra localizado en la posición *meso* (Figura 1).

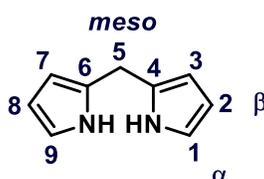


Figura 1. Estructura y numeración del 2,2'-dipirrometano.

Consideradas una de las mejores estrategias sintéticas en la actualidad, los dipirrometanos ocupan un lugar central como bloque de construcción en la síntesis de porfirinas, clorinas, corroles, complejos dipirrinatos y BODIPYs (Figura 2).<sup>[1]</sup>

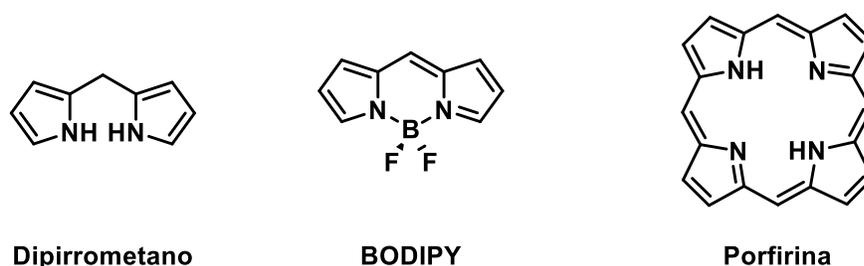
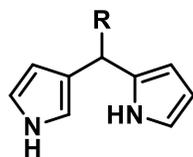


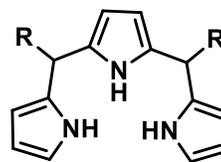
Figura 2. Comparación estructural de dipirrometano, BODIPY y porfirina.

#### 3.1.1 Síntesis de Dipirrometanos.

Los dipirrometanos 5-sustituídos se obtienen a partir de la condensación de aldehídos con pirrol catalizada en medio ácido. El inconveniente de esta metodología es la competitividad de formación de diversos subproductos como lo son el dipirrometano sustituido en C-3 y tripirranos (Figura 3).<sup>[2]</sup>



Sustituido  
en C-3



Tripirrano

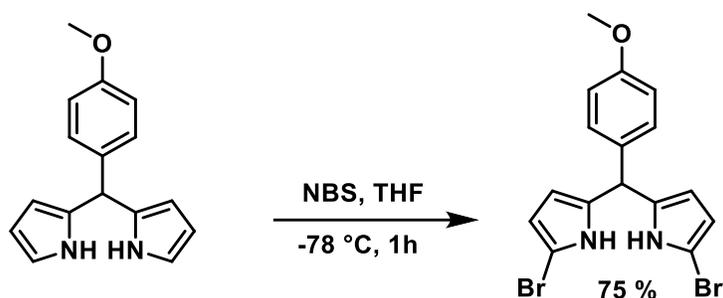
Figura 3. Subproductos obtenidos en la síntesis de dipirrometanos.

Para evitar o disminuir la formación de subproductos, algunos grupos de investigación se dieron a la tarea de buscar las condiciones ideales para la síntesis de dipirrometanos. El grupo de Mizutani utilizó pirrol (40 eq.) y MeOH como disolvente, obteniendo rendimientos que van del 36 al 68 %.<sup>[3]</sup> El grupo de Casiraghi ocupó pirrol (5 eq.) en presencia de SnCl<sub>4</sub>, obteniendo rendimientos que van del 30 al 40 %.<sup>[4]</sup> Fue el grupo de C. H. Lee y J. Lindsey los que obtuvieron mejores resultados, ellos publicaron un estudio sobre síntesis de dipirrometanos, razonando en que la única forma de evitar la formación de subproductos era utilizar un aldehído con exceso de pirrol (10-40 eq.), evitar el uso de disolventes y realizarlo mediante catálisis ácida, obteniendo rendimientos del 49 % al 76 % (Esquema 1).<sup>[5]-[6]</sup>



Esquema 1. Metodología propuesta por C. H. Lee y J. Lindsey

Debido a los enlaces  $\pi$  del pirrol, los dipirrometanos tienen una gran densidad electrónica la cual permite su funcionalización mediante sustitución electrofílica aromática.<sup>[7]</sup> Las principales sustituciones que sufren son halogenación, nitración, sulfonación, acilación de Friedel-Crafts, formilación de Vilsmeier-Haack, entre otras. Mostrándose a continuación la halogenación de un dipirrometano (Esquema 2).<sup>[8]</sup>



Esquema 2. Halogenación en las posiciones 1 y 9 ( $\alpha$ ) del dipirrometano

### 1.1. BODIPY.

El 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno, comúnmente conocido como BODIPY (acrónimo de borodipirrometano), es un compuesto estructuralmente análogo al dipirrometano. La diferencia radica en la cantidad de heteroátomos que estos contienen y la numeración tipo IUPAC la cual se modifica, sin embargo, se mantiene la nomenclatura de las posiciones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y *meso* (Figura 4).<sup>[9]</sup> Los BODIPYs son considerados andamios con gran potencial, debido a que presentan una carga total neutra, solubilidad en solventes orgánicos, elevados coeficientes de absorción y rendimientos cuánticos de fluorescencia, así como una gran estabilidad en condiciones fisiológicas y estabilidad térmica y fotofísica.<sup>[10]-[11]</sup>

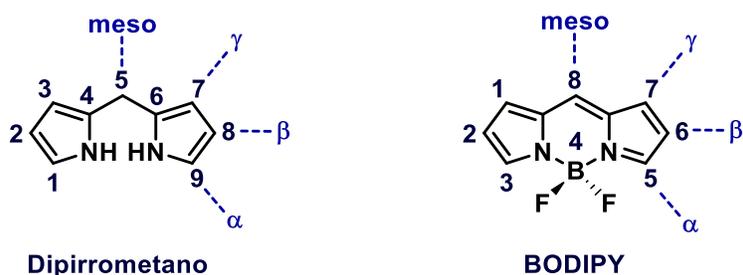
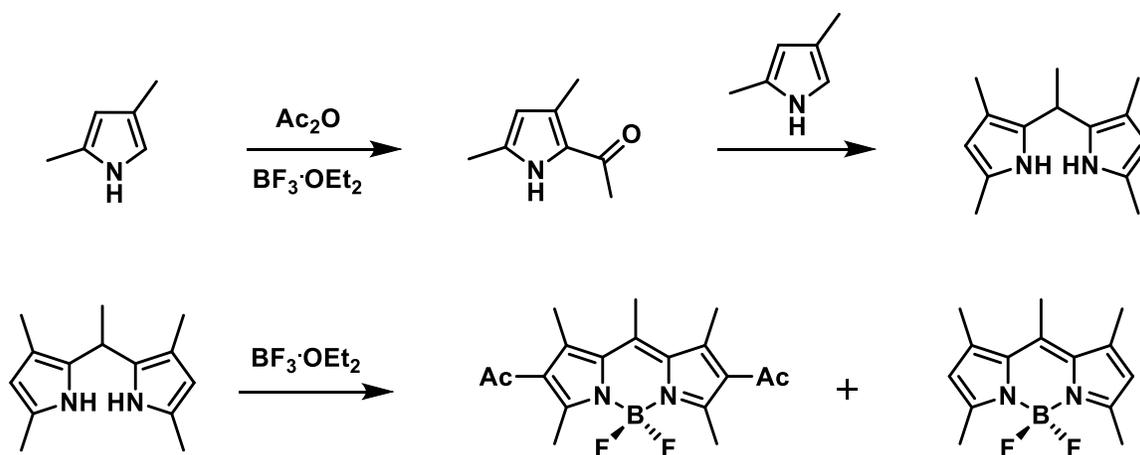


Figura 4. Estructura y numeración de los núcleos de dipirrometano y de BODIPY.

### 1.1.1. Síntesis de BODIPYs.

En 1968 Alfred E. Treibs y Franz Heinrich Kreuzer publicaron la primera síntesis de BODIPYs, reportando la acetilación con anhídrido acético del 2,4-dimetilpirrol, usando como catalizador al  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , obteniendo el 2-acetil-3,5-dimetilpirrol, el cual reaccionó con otra molécula de 2,4-dimetilpirrol para formar el dipirrometeno correspondiente, el cual al estar en contacto con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , se coordinó y de esta forma se sintetizó el primer BODIPY, obteniendo como subproducto al derivado acetilado en las posiciones 2 y 6 ( $\beta$ ) (Esquema 3).<sup>[12]</sup>



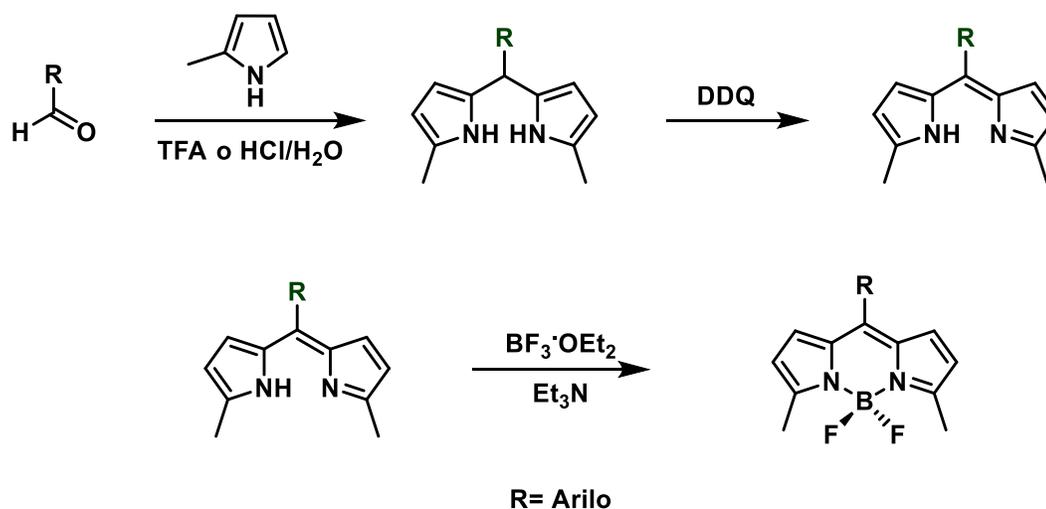
Esquema 3. Primera síntesis de BODIPYs.

La síntesis de BODIPYs *meso*-sustituidos fue ampliamente utilizada en la década de los 90's, preparándose en general a partir de la condensación de cloruros de acilo con pirrol, generando intermediarios inestables (clorhidrato de dipirrometeno) los cuales no se aíslan, posteriormente se coordina con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (Esquema 4).<sup>[13]</sup>



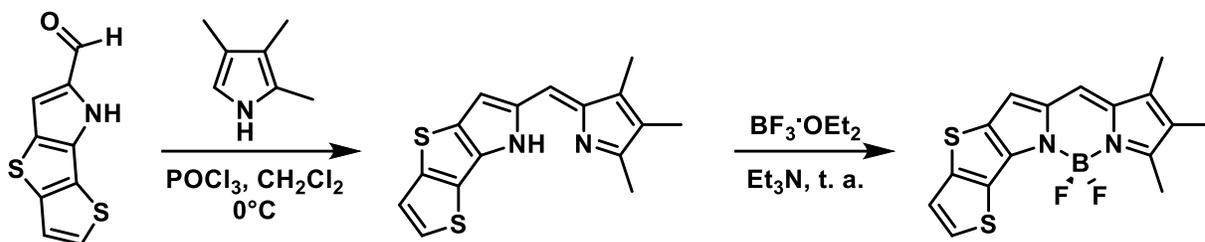
Esquema 4. Síntesis de BODIPYs a partir de cloruros de acilo.

En la actualidad la síntesis de BODIPYs simétricos sustituidos en la posición *meso*, inicia con la condensación de aldehídos aromáticos y pirroles en medio ácido (TFA o HCl/H<sub>2</sub>O) para obtener el dipirrometano correspondiente, el cual es oxidado utilizando DDQ, prosiguiendo con una coordinación con BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> en presencia de Et<sub>3</sub>N (Esquema 5).<sup>[14]</sup>



Esquema 5. Síntesis de BODIPYs simétricos sustituidos en la posición *meso*.

Para preparar BODIPYs no simétricos, es necesario prepararlos a partir de la condensación entre un pirrol funcionalizado con un grupo carbonilo en la posición  $\alpha$  al heteroátomo NH y un pirrol distinto, esta síntesis es catalizada por ácidos de Lewis (POCl<sub>3</sub>) para obtener el dipirrometano correspondiente, el cual se coordina con BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> en presencia de Et<sub>3</sub>N (Esquema 6).<sup>[15]</sup>



Esquema 6. Síntesis de BODIPYs no simétricos.

### 1.1.2. Reactividad de BODIPYs.

Estructuralmente al BODIPY se le considera un sistema conjugado, ya que su núcleo está compuesto por tres anillos aromáticos fusionados: 2 de cinco miembros y 1 de seis miembros, este núcleo cuenta con 12 electrones  $\pi$  los cuales se distribuyen en 11 átomos (9 carbonos y 2 nitrógenos) (Figura 5).<sup>[16]</sup> Las cuatro estructuras resonantes obtenidas revelan que las posiciones 2 y 6 ( $\beta$ ) son las que menos carga positiva tienen, por lo tanto la posición es la más susceptible a adiciones electrofílicas.<sup>[17]</sup>

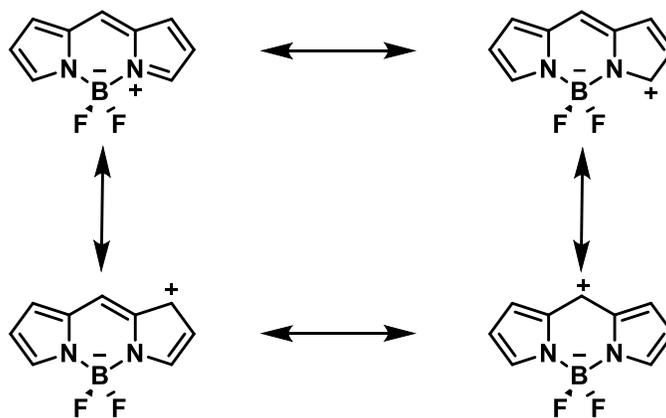
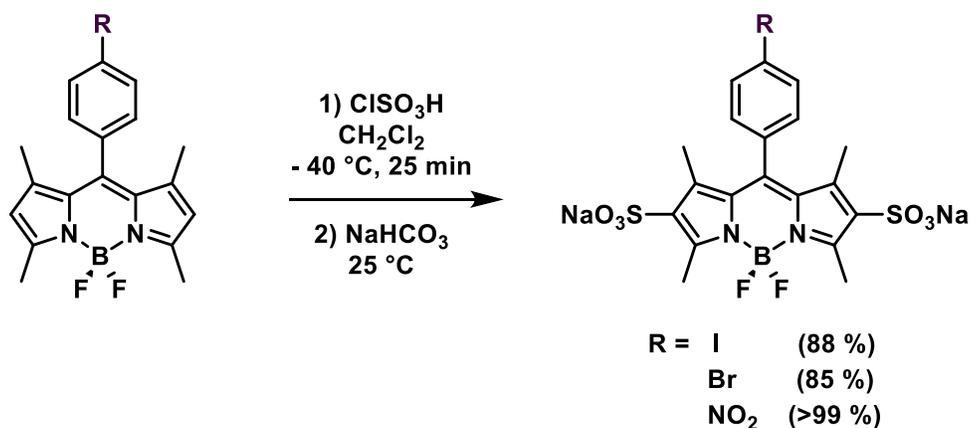


Figura 5. Estructuras resonantes del BODIPY.

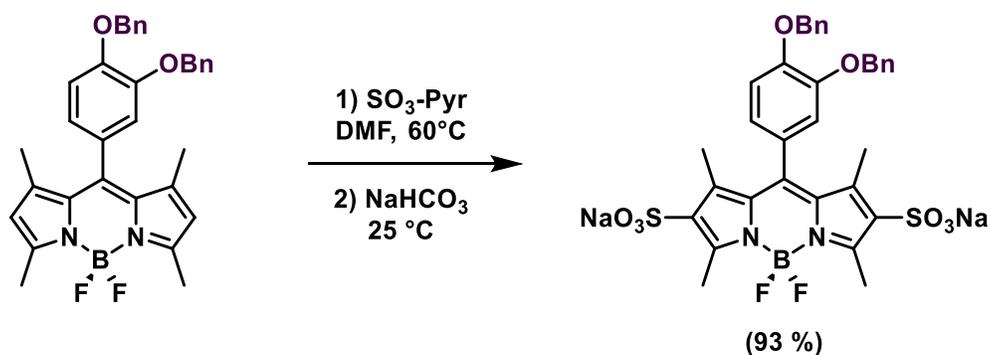
### 1.1.2.1. Sulfonación.

La sulfonación aromática en BODIPYs es utilizada principalmente para aumentar la estabilidad y solubilidad en agua.<sup>[18]</sup> Comúnmente se utiliza ácido clorosulfúrico en diclorometano, obteniendo rendimientos superiores al 80 % (Esquema 7).<sup>[19]</sup>



Esquema 7. Sulfonación de BODIPYs a partir de ácido clorosulfúrico.

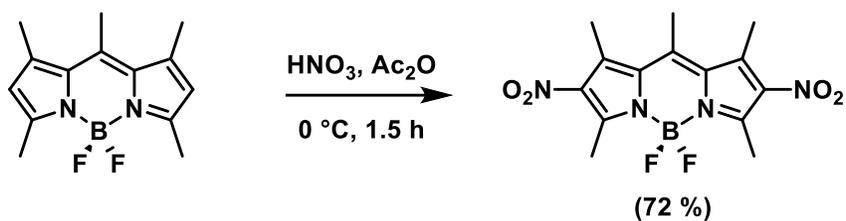
Otra metodología de sulfonación es la que hace reaccionar al trióxido de azufre-piridina ( $\text{SO}_3\text{-Pyr}$ ) en DMF, obteniendo rendimientos superiores al 90 % (Esquema 8).<sup>[20]</sup>



Esquema 8. Sulfonación de BODIPYs a partir de trióxido de azufre-piridina.

### 3.2.2.2 Nitración.

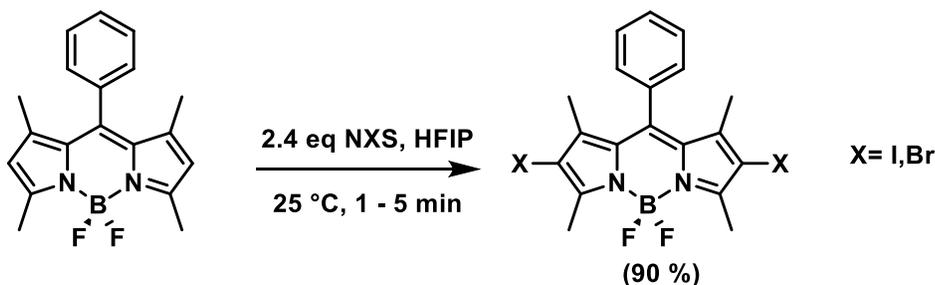
Los 2,6-dinitro BODIPYs son utilizados principalmente para obtener un efecto hipsocrómico en la longitud de onda de absorción , así como el fenómeno de transferencia de carga que estos producen.<sup>[21]-[22]</sup> La nitración más común se lleva a cabo con ácido nítrico y anhídrido acético a 0 °C, llegando a obtener rendimientos superiores al 70 % (Esquema 9).<sup>[23]</sup>



Esquema 9. Nitración de BODIPYs a partir de ácido nítrico.

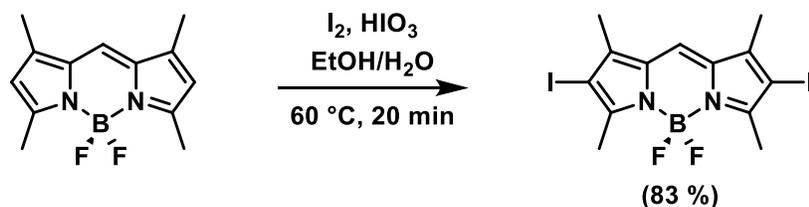
### 3.2.2.3 Halogenación.

La halogenación en el núcleo de BODIPY es una reacción muy estudiada en la actualidad, ya que al tener sustituyentes halogenados los BODIPYs pueden ser utilizados como potenciales sensibilizadores para fototerapia dinámica al igual que da pauta a reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.<sup>[24]</sup> La halogenación más rápida y eficiente se lleva a cabo con N-bromosuccinimida (NBS) si es bromación ó N-yodosuccinimida (NIS) si es yodación en hexafluoro-2-propanol, obteniendo rendimientos superiores al 90 % (Esquema 10).<sup>[25]</sup>



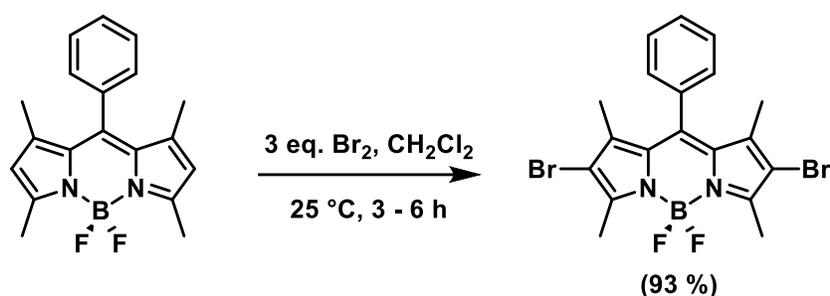
Esquema 10. Halogenación de BODIPYs a partir de NBS y NIS.

Una de las variaciones en la metodología de la yodación es ocupando yodo molecular con ácido yódico con una mezcla de etanol-agua a temperatura de reflujo (60 °C), obteniendo rendimientos superiores al 80 % (Esquema 11).<sup>[26]</sup>



Esquema 11. Halogenación de BODIPYs a partir de Yodo molecular y ácido yódico.

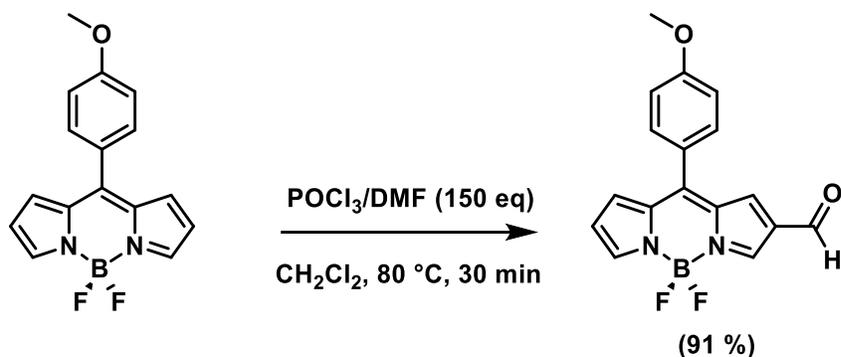
Para la bromación se ocupan 3 equivalentes de bromo molecular en diclorometano a temperatura ambiente, obteniendo rendimientos superiores al 90 % (Esquema 12).<sup>[27]</sup>



Esquema 12. Halogenación de BODIPYs a partir de bromo molecular.

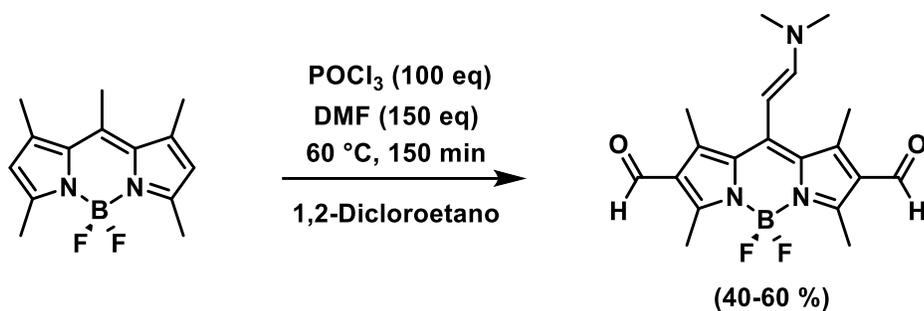
#### 3.2.2.4 Formilación de Vilsmeier-Haack.

La reacción de Vilsmeier-Haack se ha aplicado con éxito obteniendo BODIPYS  $\beta$  sustituidos, los cuales han sido utilizados como intermediarios sintéticos para tintes más complejos y sistemas interesantes multicromofóricos.<sup>[28]</sup> La síntesis de Vilsmeier-Haack sucede mediante la reacción con oxiclورو de fósforo y 150 equivalentes de dimetilformamida a 80 °C, obteniendo rendimientos superiores al 90 % (Esquema 13).<sup>[29]</sup>



Esquema 13. Monoformilación de BODIPYs mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.

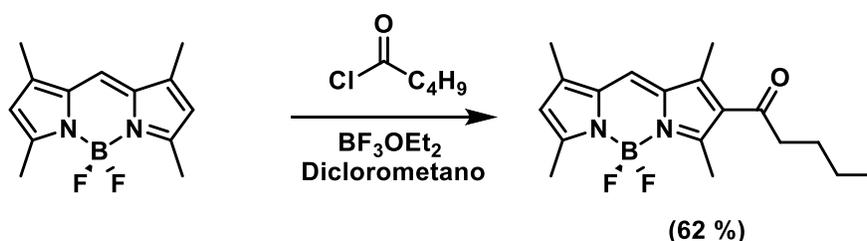
También se han obtenido BODIPYs diformilados en el cual se utilizaron 100 equivalentes de oxiclorigenato de foforo y 150 equivalentes de dimetilformamida en 1,2-dicloroetano a 60 °C, obteniendo un derivado inesperado el cual si presenta la diformilación en las posiciones  $\beta$ , pero también presenta la edición del DMF al carbono  $\text{sp}^3$  en posición *meso*, obteniendo rendimientos del 40 % al 60 % (Esquema 14).<sup>[30]</sup>



Esquema 14. Diformilación de BODIPYs mediante la síntesis de Vilsmeier-Haack.

### 3.2.2.5 Friedel-Crafts.

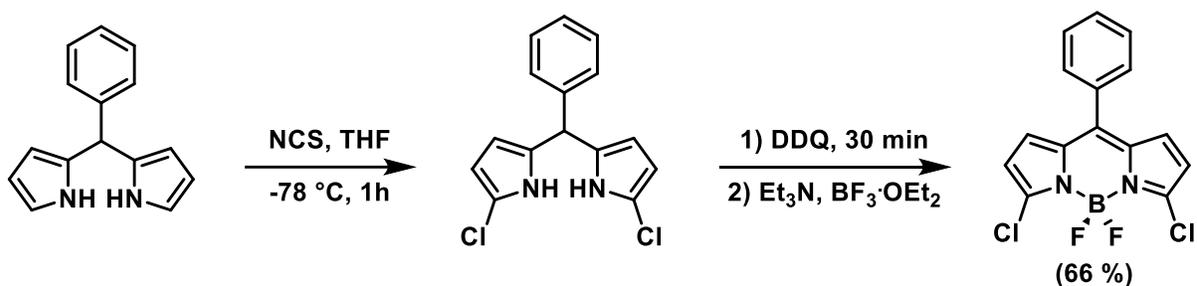
La funcionalización de BODIPYs mediante la reacción de Friedel-Crafts actualmente es considerada una variante sintética interesante, ya que reduce en un paso las funcionalizaciones tradicionales.<sup>[31]</sup> Esta acilación consiste en hacer reaccionar al BODIPY con el cloruro de acilo correspondiente en diclorometano, siendo catalizada por el ácido de Lewis  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  obteniendo rendimientos superiores al 50 % (Esquema 15).<sup>[32]</sup>



Esquema 15. Acilación de BODIPYs mediante la síntesis de Friedel-Crafts

### 3.2.2.6 Sustitución Electrófila en posición $\alpha$ .

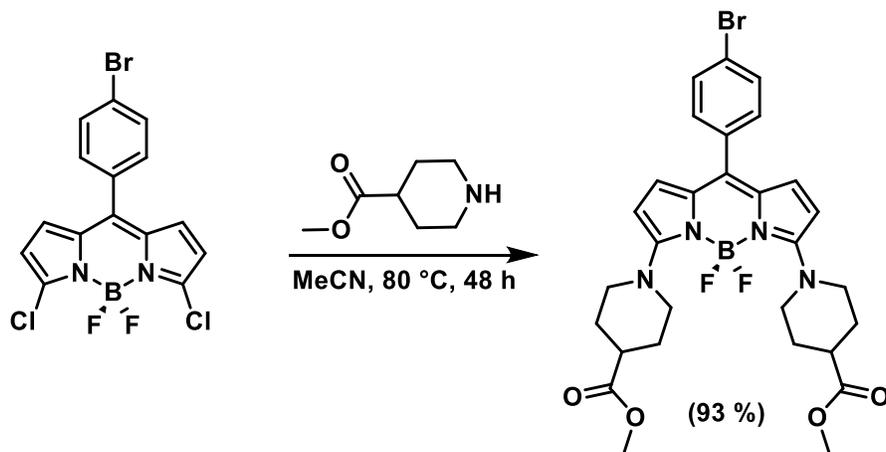
Para funcionalizar a los BODIPYs en la posición  $\alpha$  mediante sustitución electrofílica aromática es necesario realizar la sustitución electrofílica en el dipirrometano, posteriormente éste es oxidado con DDQ y coordinado con  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ . A continuación se muestra un ejemplo de halogenación de BODIPYs en posición  $\alpha$  (Esquema 16).<sup>[33]</sup>



Esquema 16. Halogenación de BODIPYs en posición  $\alpha$ .

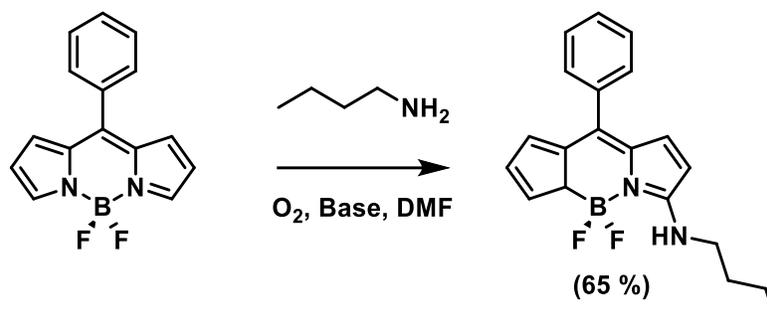
### 3.2.2.7 Sustitución Nucleofílica.

La manera más simple para introducir sustituyentes en las posiciones 3 y 5 ( $\alpha$ ) al BODIPY es mediante la sustitución nucleofílica aromática de BODIPYs 3,5-dihalogenados, pudiéndose modular la mono- o di-sustitución de alcóxidos, aminas, tioalcóxidos, etc. [34]. A continuación, se muestra un ejemplo de sustitución nucleofílica en la cual se hace reaccionar al BODIPY 3,5-diclorado con piperidina-4-carboxilato de metilo en acetonitrilo durante 48 horas, obteniendo un rendimiento superior al 90 % (Esquema 17). [35]



Esquema 17. Sustitución nucleofílica de BODIPYs a partir de BODIPYs 3,5 diclorados.

Existe un gran interés en la funcionalización directa en lugar de la interconversión de grupos funcionales, la sustitución oxidativa nucleofílica en BODIPYs sucede cuando la posición alfa al BODIPY es atacada por el nucleófilo formando así un aducto, el cual es oxidado con  $O_2$  para reestablecer la aromaticidad del sistema (Esquema 18). [36]



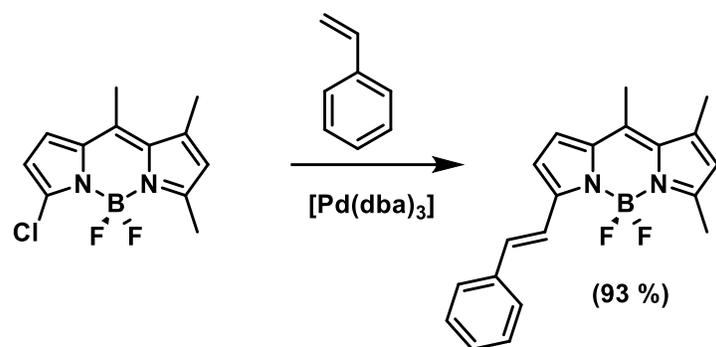
Esquema 18. Sustitución oxidativa nucleofílica de BODIPYs.

### 3.2.2.8 Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd son herramientas esenciales para la construcción de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Durante las últimas tres décadas, se han realizado grandes esfuerzos en la química de acoplamiento cruzado, descubriendo nuevas metodologías sintéticas, entre las cuales se destacan las reacciones de Heck, Suzuki, Sonogashira, Stille, Larock y Negishi.<sup>[37]</sup> En general las reacciones de acoplamiento cruzado, son reacciones en la que un halogenuro de arilo R-X y un fragmento orgánico R' se unen con la ayuda de un catalizador de paladio y así formar el compuesto R-R'.

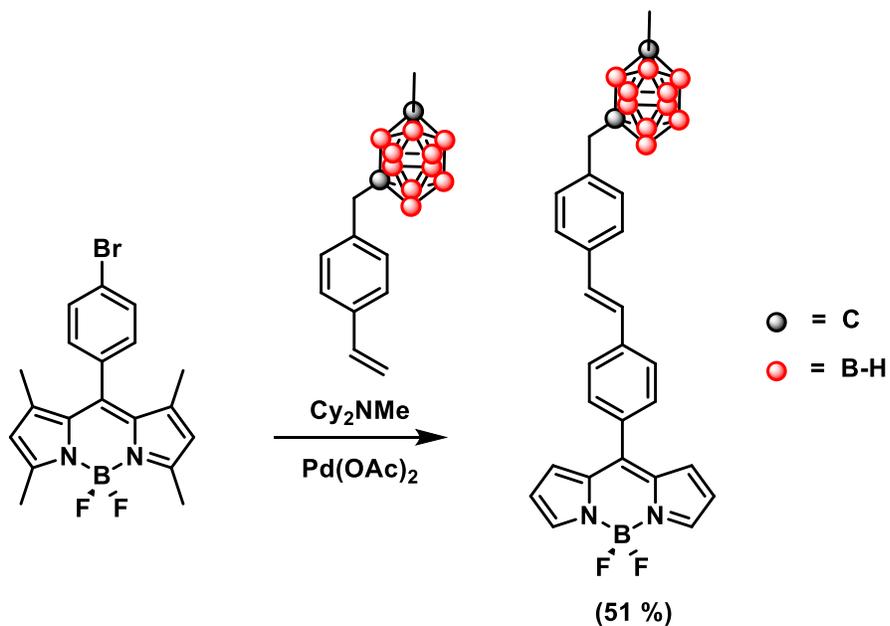
#### 3.2.2.8.1 Acoplamiento cruzado de Heck.

El acoplamiento de Heck se da entre un halogenuro de arilo con un alqueno en presencia de base y un catalizador de paladio para formar el alqueno sustituido<sup>[38]</sup>. A partir de la reacción de Heck se han descrito funcionalizaciones de BODIPYs, en general esta reacción se lleva a cabo mediante el acoplamiento del alqueno correspondiente con el BODIPY halogenado, utilizando  $[Pd_2(dba)_3]$  como catalizador obteniendo rendimientos superiores al 90 % (Esquema 19).<sup>[39]</sup>



Esquema 19. Acoplamiento cruzado de Heck directa al núcleo de BODIPY.

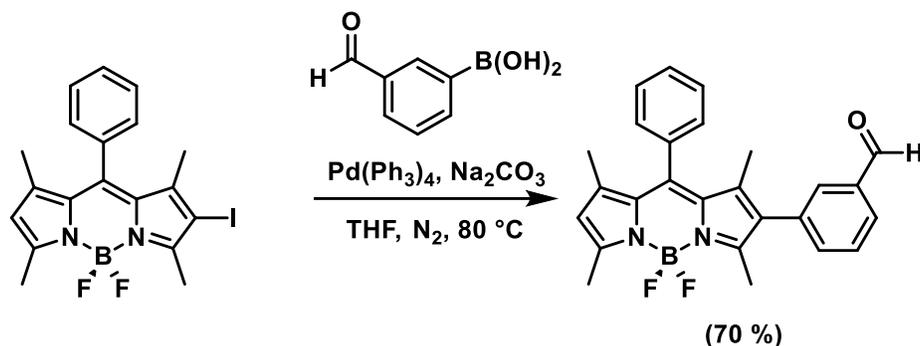
Mediante la reacción de Heck se han podido adicionar moléculas interesantes a BODIPYs obteniendo compuestos complejos. Como ejemplo, se muestra a continuación el acoplamiento de un carborano con un BODIPY bromado, utilizando N,N-diciclohexilmetilamina como base y  $Pd(OAc)_2$  como catalizador (Esquema 20).<sup>[40]</sup>



Esquema 20. Acoplamiento cruzado de Heck en BODIPYs.

### 3.2.2.8.2 Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

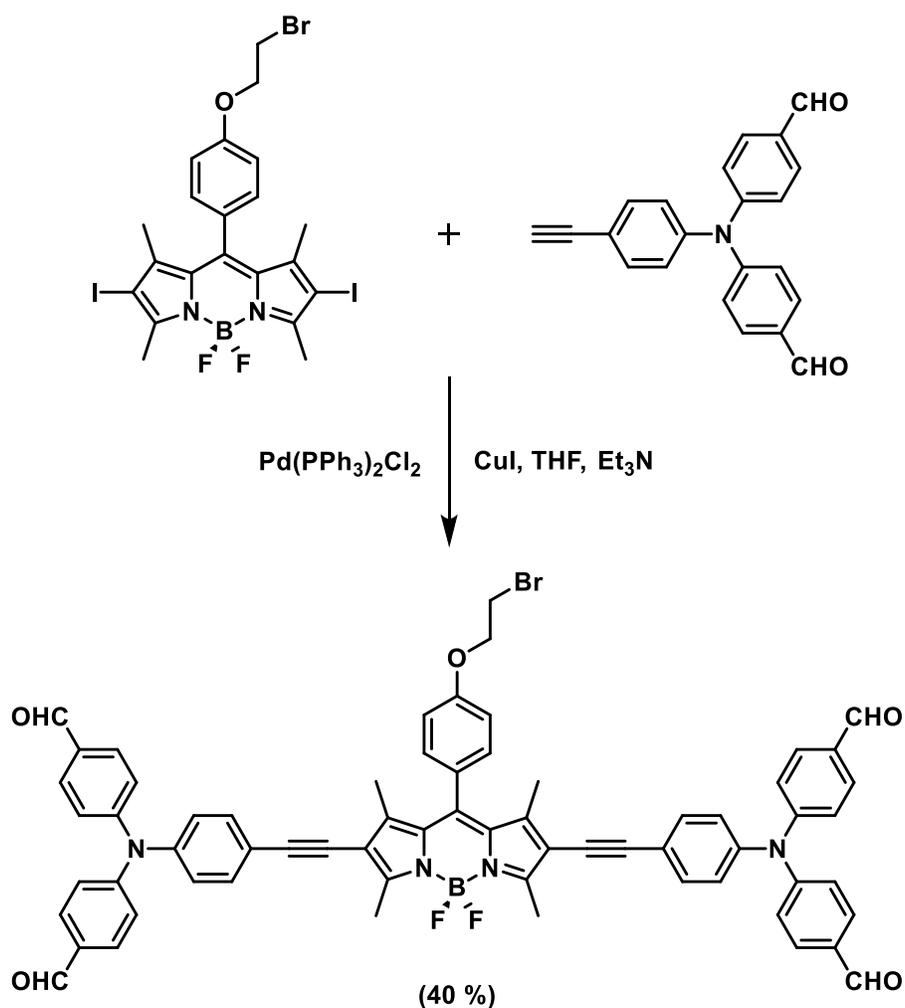
La reacción de Suzuki-Miyaura se publicó en 1979 consistiendo en el acoplamiento cruzado entre un halogenuro de arilo con un ácido borónico en medio básico, utilizando una fuente de paladio (0) como catalizador.<sup>[41]</sup> En la actualidad la funcionalización de BODIPYs mediante la reacción de Suzuki ha tomado gran relevancia gracias a la simplicidad sintética y los altos rendimientos obtenidos, reportándose por ejemplo el acoplamiento de un BODIPY halogenado con ácido borónico utilizando tetrahidrofurano como disolvente, carbonato de sodio como base y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> paladio como catalizador (Esquema 21).<sup>[42]</sup>



Esquema 21. Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura en BODIPYs.

### 3.2.2.8.3 Acoplamiento cruzado de Sonogashira.

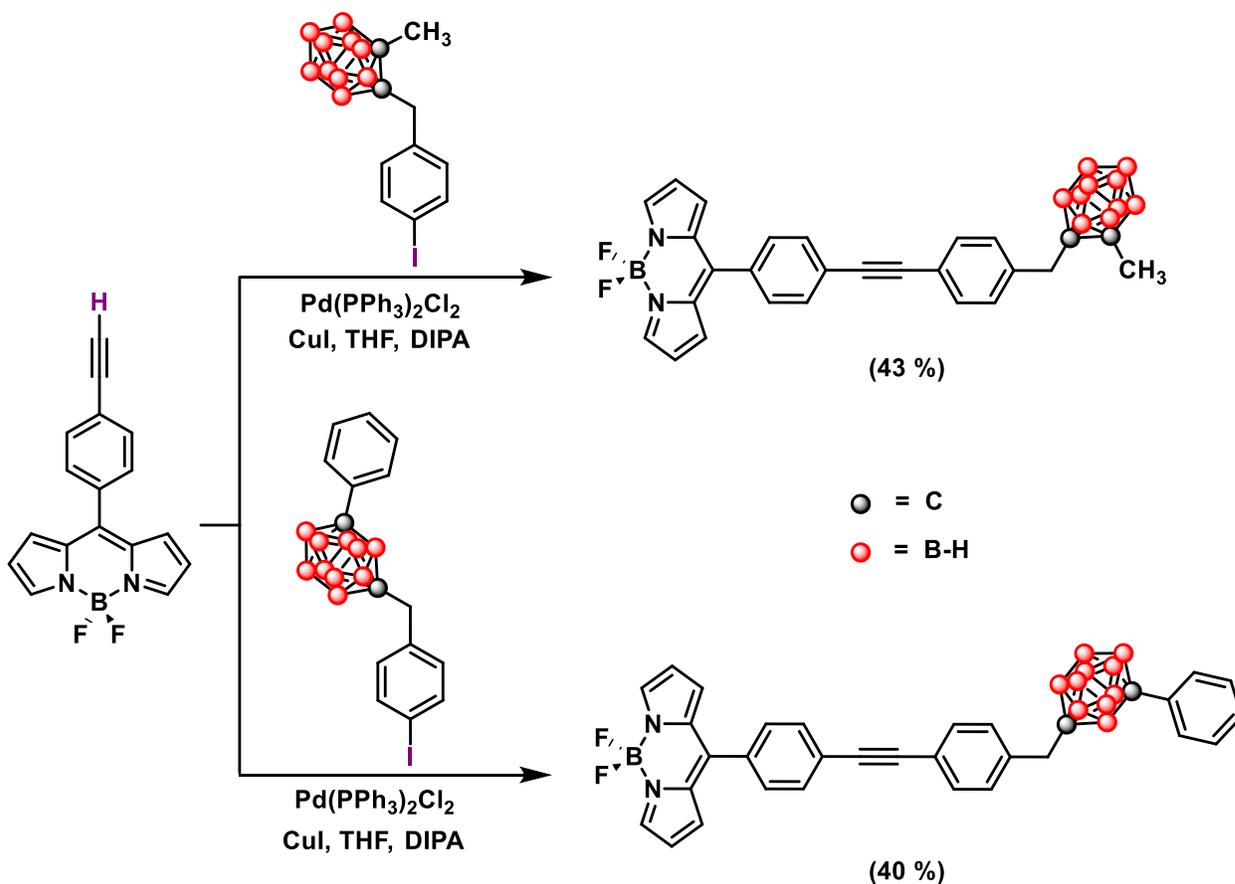
El acoplamiento cruzado de Sonogashira se utiliza para formar un enlace carbono-carbono entre un alquino terminal y un halogenuro de arilo, siendo catalizado por una fuente de paladio y cobre en medio básico.<sup>[43]</sup> En general para esta reacción se utiliza como catalizador de paladio al  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , de cobre al  $\text{CuI}$  y como base se utiliza  $\text{Et}_3\text{N}$  (Esquema 22).<sup>[44]</sup>



Esquema 22. Acoplamiento cruzado de Sonogashira en BODIPYs.

En nuestro grupo de trabajo esta reacción es ampliamente utilizada, ya que es una de las maneras más eficientes de funcionalizar BODIPYs, ocupando las mismas fuentes de paladio y cobre que la metodología general pero se modifica la base por

diisopropilamina (DIPA), obteniendo rendimientos superiores al 60 % (Esquema 23).<sup>[45]</sup>



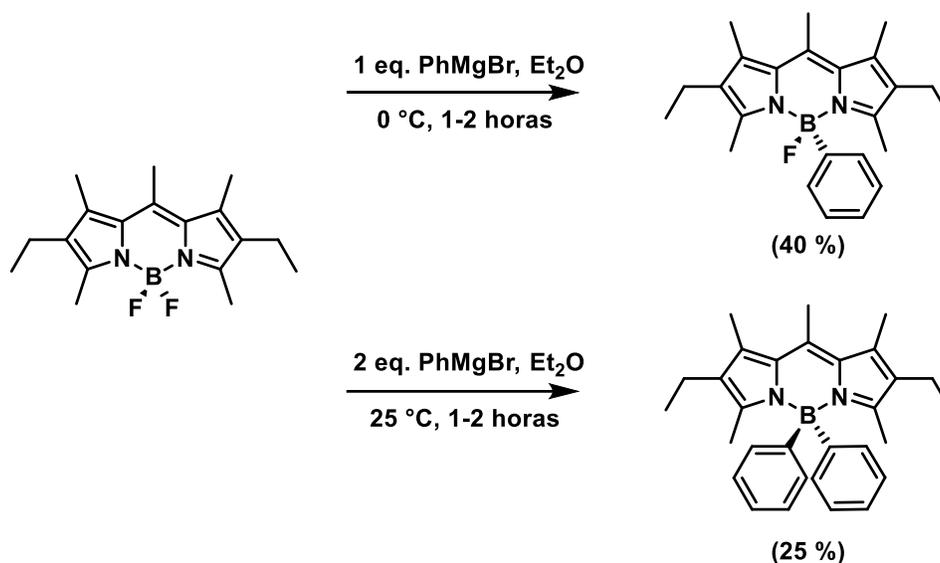
Esquema 23. Síntesis de conjugados BODIPY-carboranos utilizando el acoplamiento cruzado de Sonogashira.

### 3.2.2.11. Sustitución de átomos de flúor en el BF<sub>2</sub> del BODIPY

Es posible sustituir los flúor en los BODIPYs, con lo que se obtienen modificaciones en sus propiedades químicas destacando el aumento del volumen estérico en el átomo de boro, aumento de la longitud de onda de absorción y emisión, así como la modificación del rendimiento cuántico de fluorescencia<sup>[46]</sup>.

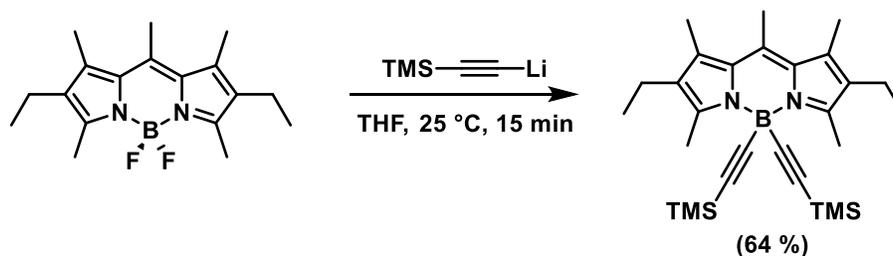
La forma general para desplazar los átomos de flúor se da mediante la reacción de Grignard, para obtener la mono-sustitución se ocupa un equivalente del reactivo

de Grignard utilizando como disolvente éter etílico a temperatura de 0 °C, obteniendo rendimientos del 30 al 40 %. Para obtener la di-sustitución se ocupan dos equivalentes del reactivo de Grignard utilizando como disolvente éter etílico a temperatura ambiente (25 °C), obteniendo rendimientos del 25 % al 40 % (Esquema 24).<sup>[47]</sup>



Esquema 24. Sustitución de átomos de flúor mediante reacción de Grignard.

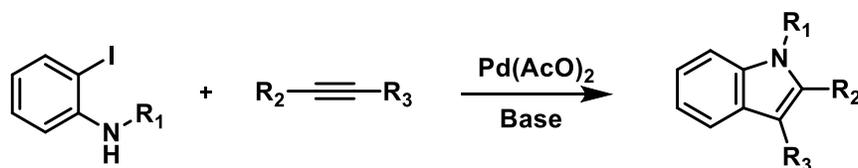
Los flúor también pueden ser sustituidos con compuestos acetilénicos, ya que los aniones acetiluro también son buenos nucleófilos y pueden sustituir con facilidad al flúor, esta sustitución nucleofílica sucede mediante la reacción del BODIPY con un acetiluro de litio en una mezcla THF/agua como disolvente, obteniendo rendimientos superiores al 60 % (Esquema 25).<sup>[48]</sup>



Esquema 25. Sustitución de átomos de flúor en BODIPYs mediante sustitución nucleofílica.

### 3.3. Síntesis de indoles de Larock.

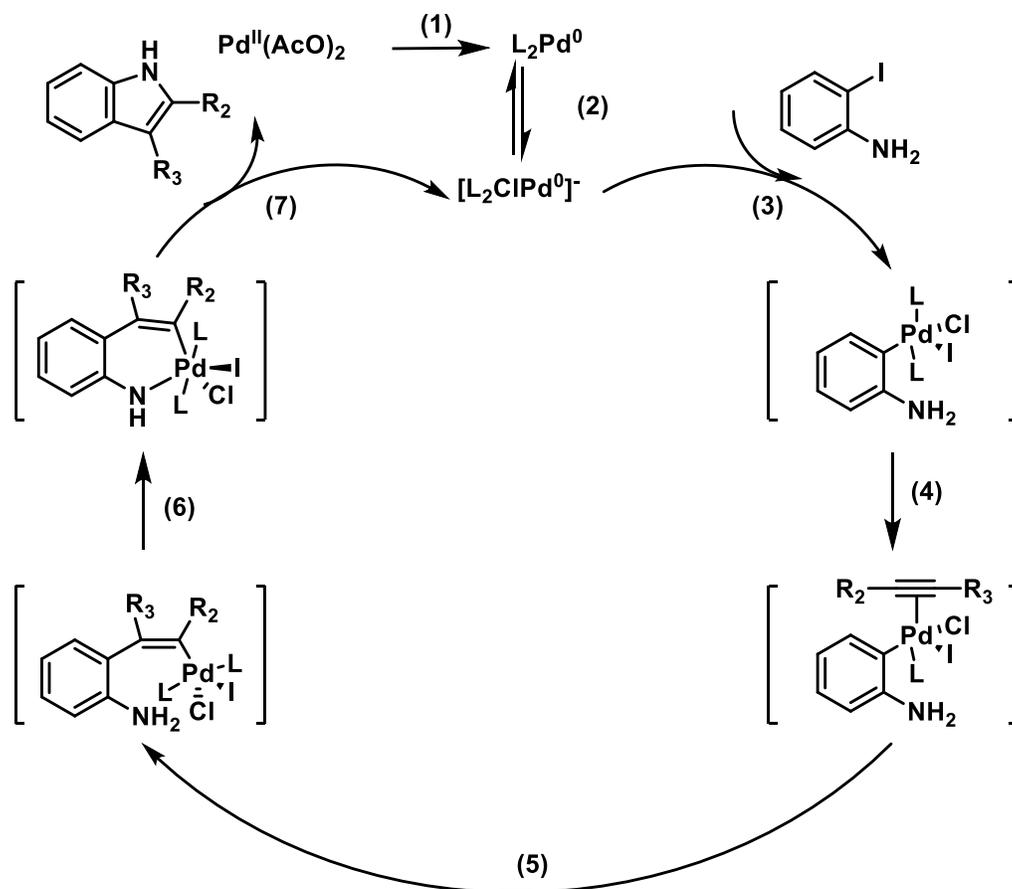
En el año 1991, el Dr. Richard C. Larock reportó una nueva anillación en la cual se forma un enlace carbono-carbono en un acoplamiento catalizado con paladio entre *o*-yodoanilina y alquinos no terminales (Esquema 26).<sup>[49]</sup> Esta reacción nombrada generalmente como síntesis de indoles de Larock o también conocida como heteroanillación de Larock presentó grandes beneficios en la síntesis de indoles, benzofuranos y benzotiofenos; debido a que es una metodología simple, proporciona una regioselectividad excepcional y rendimientos generales buenos.



$R_1, R_2$  y  $R_3$  = Arilos, alquilos y heteroátomos

Esquema 26. Síntesis de indoles de Larock.

En la actualidad, la reacción de Larock ha sufrido varias modificaciones en sus condiciones de reacción, como la adición de sales como LiCl o *n*-Bu<sub>4</sub>NCl las cuales son bases muy eficientes, o utilizar al PPh<sub>3</sub> el cual se utiliza como reductor.<sup>[50]</sup> El mecanismo que se propone para esta reacción involucra los siguientes pasos. (1) Reducción del Pd (II) a Pd (0). (2) Coordinación del cloruro para formar una especie de paladio con valencia 0 ligado al cloruro. (3) Adición-oxidación de la *o*-yodoanilina a Pd (II). (4) Coordinación del alquino con el átomo de paladio (II) mediante un intercambio con un ligando. (5) Mediante una inserción migratoria el alquino experimenta una inserción sin regioselectividad en el enlace arilpaladio, en este paso se determina la regioselectividad. (6) El nitrógeno desplaza al haluro en el intermedio vinil-paladio formándose un paladaciclo de seis miembros con un heteroátomo (N). (7) Eliminación-reducción para formar el indol y regenerar el paladio de Pd (II) a Pd (0). (Esquema 27).<sup>[51]</sup>



Esquema 27. Mecanismo de reacción para la síntesis de indoles de Larock.

Es por esta razón que la anillación de Larock es de gran interés en este trabajo pues no se ha reportado su aplicación en el acoplamiento C-C sobre BODIPYs. Si es posible implementar este acoplamiento podremos tener una gran versatilidad sintética la cual permitirá funcionalizar BODIPYs y obtener compuestos complejos.

### 3.4. Indoles.

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico aromático, el cual tiene una estructura bicíclica, que comprende un anillo de benceno de seis miembros fusionado a un anillo de pirrol de cinco miembros (Figura 6).<sup>[52]</sup>

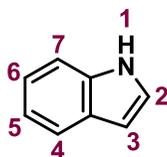
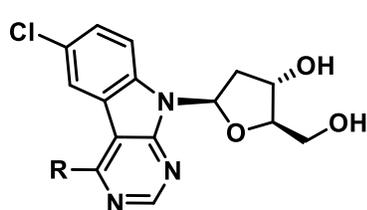
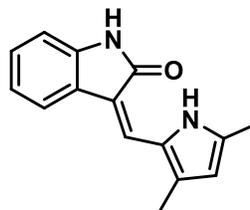


Figura 6. Estructura y numeración del Indol.

El sistema de anillos de indol es probablemente el heterociclo más presente en la naturaleza; debido a la gran diversidad estructural de indoles biológicamente activos, estos compuestos se consideran estructuras privilegiadas, ya que son capaces de unirse a muchos receptores con mucha afinidad biológica, convirtiéndose en un importante componente en muchos agentes farmacéuticos<sup>[53]</sup>, siendo utilizados para el tratamiento contra el cáncer, como anticonvulsiantes, antimicrobianos, antituberculosos, antipalúdicos, antivirales, antidiabéticos, entre muchas más aplicaciones.<sup>[54]</sup> A continuación se muestran indoles utilizados como antivirales y como anticancerígeno (Figura 7).<sup>[55]-[56]</sup>



Antiviral (Dengue)

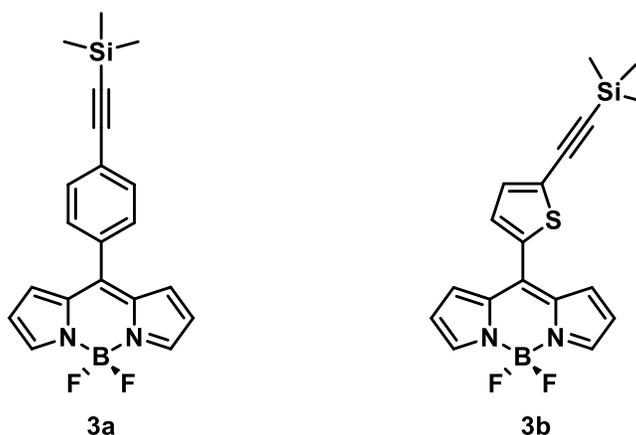


Anticancerígeno

Figura 7. Ejemplos de aplicaciones para indoles sustituidos.

### 3. Objetivo.

- Explorar la aplicabilidad de la síntesis de indoles de Larock sobre dos BODIPYs funcionalizados con alquinos protegidos (3a-b).

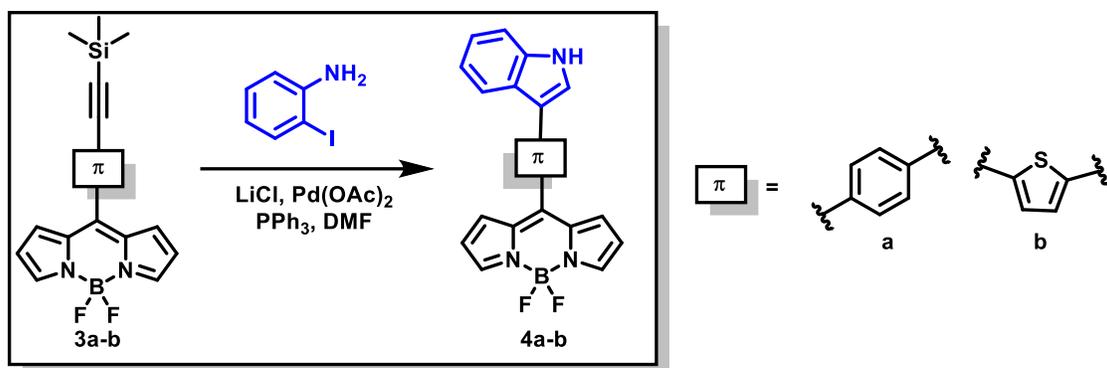


#### 1.1. Objetivos particulares.

- Sintetizar los BODIPYs objetivos (3a-b) a partir de precursores comerciales.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas de RMN en disolución de una y dos dimensiones, UV-VIS, FTIR, EMAR y DRX para las muestras cristalinas.

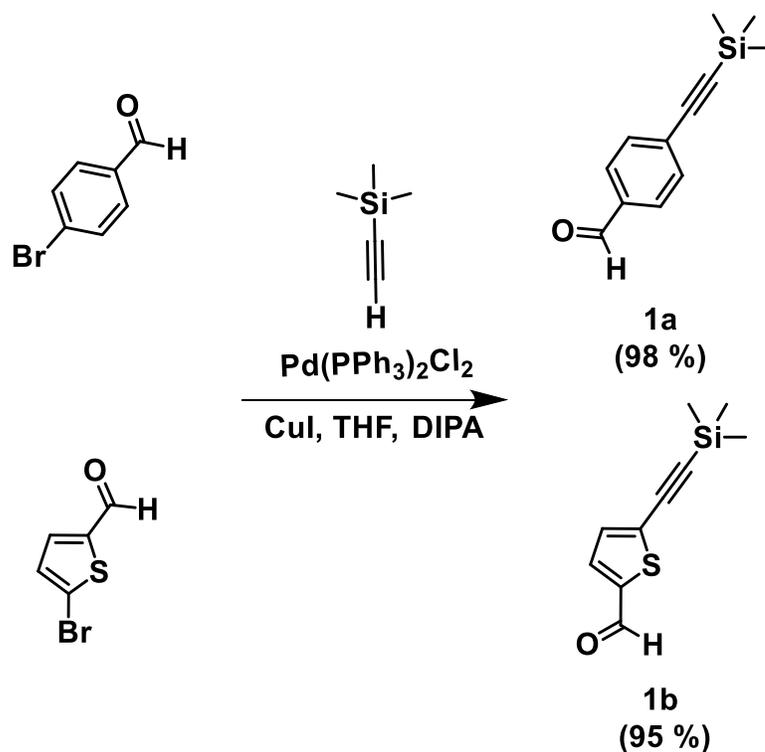
### 4. Hipótesis.

Será posible aplicar la síntesis de indoles de Larock sobre BODIPYs funcionalizados con alquinos no terminales para obtener una nueva familia de BODIPYs funcionalizados con grupos indol, la variación del espaciador fenilo y tienilo en la posición *meso* del BODIPY nos dará mayor información sobre la viabilidad sintética de esta reacción (Figura 8).



## 5. Resultados y Discusión.

Para obtener los BODIPYs de partida (3a-b), se inició con el acoplamiento de Sonogashira entre los aldehídos 4-bromobenzaldehído y 5-bromo-2-tiofenocarboxaldehído con etiniltrimetilsilano para obtener los derivados sililados (1a-b) con rendimientos elevados (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis empleada para la obtención de los aldehídos sililados (1a-b)

A manera de ejemplo, en la Figura 8 se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el aldehído 1a, donde se pueden ver las señales esperadas para este compuesto; apareciendo las señales de los 4 hidrógenos aromáticos del fenilo como un sistema AA' BB' en  $\delta = 7.58$  ppm y  $\delta = 7.79$  ppm, así como las señales simples correspondientes al hidrógeno del aldehído en  $\delta = 9.97$  ppm y los 9 hidrógenos del grupo trimetilsilano en  $\delta = 0.25$  ppm.

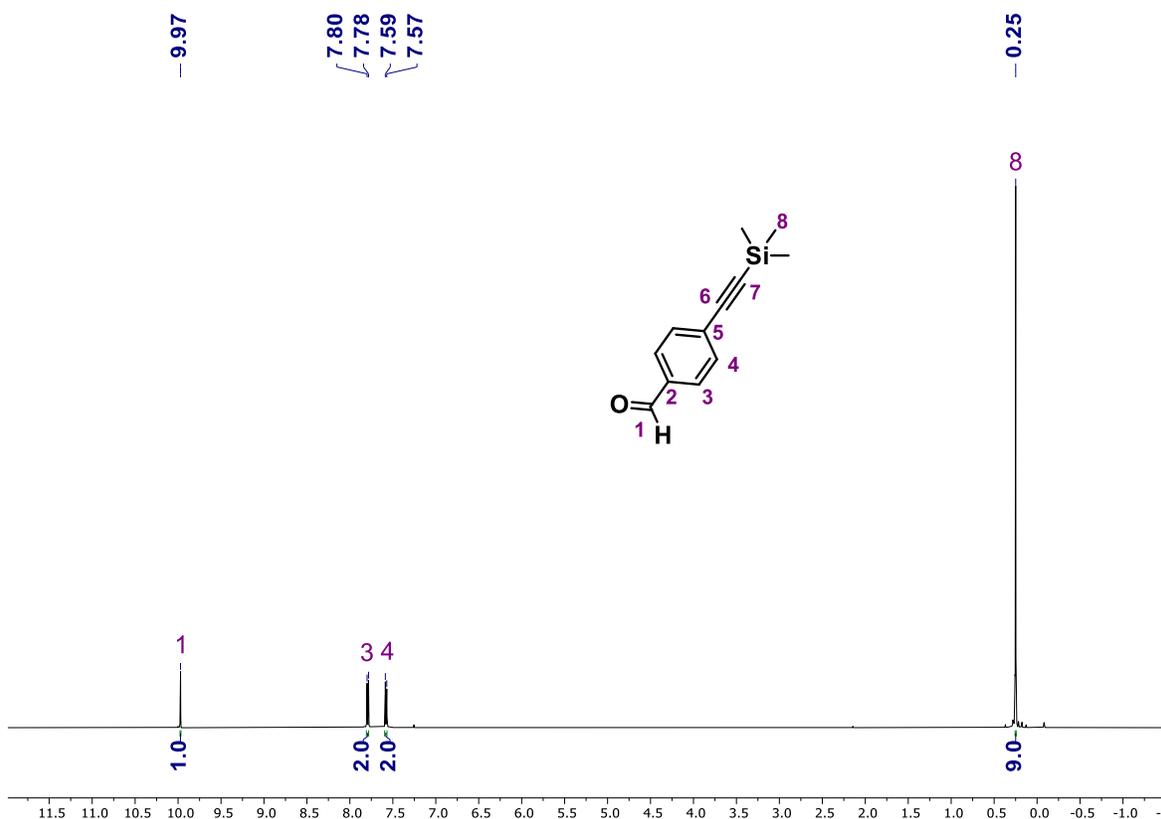


Figura 8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) para el aldehído 1a.

De igual forma, en la Figura 9 se muestra el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para el aldehído 1a, donde pueden apreciarse las señales esperadas para los carbonos aromático en  $\delta = 129.79$  ppm y  $\delta = 132.83$  ppm, así como la señal del carbono correspondientes al grupo trimetilsilano en  $\delta = 0.15$  ppm, la correspondiente al aldehído en 191.78 ppm y las correspondientes a los carbonos acetilénicos en  $\delta = 104.18$  ppm y  $\delta = 99.37$  ppm.

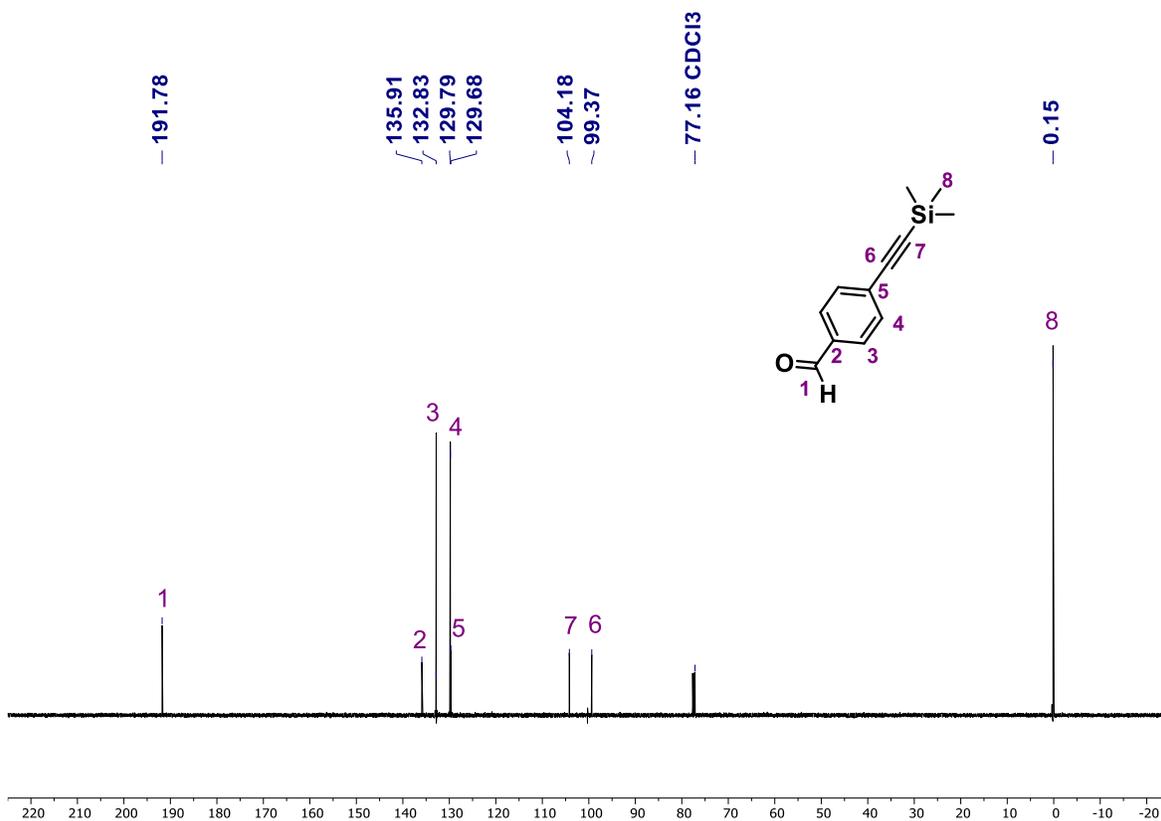
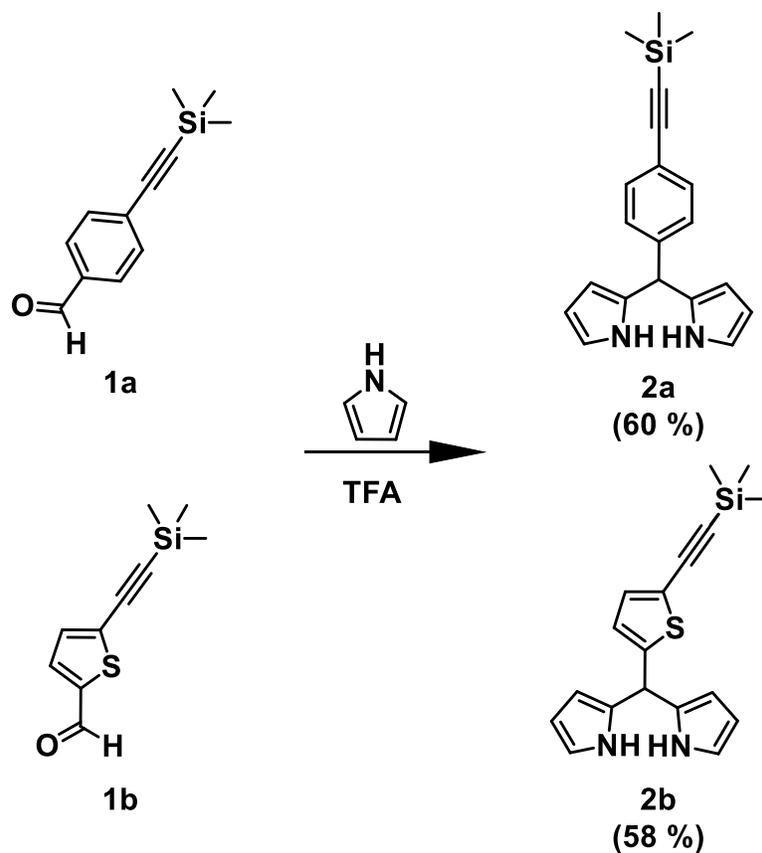


Figura 9. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) para el aldehído 1a.

Una vez obtenidos estos compuestos, se prosiguió con la reacción de condensación de los aldehídos (1a-b) con pirrol catalizada con TFA, obteniéndose los dipirrometanos correspondientes (2a-b) con rendimientos moderados (Esquema 29).



Esquema 29. Síntesis utilizada para la obtención de los dipirrometanos (2a-b).

A manera de ejemplo, en la Figura 10 se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el dipirrometano 2b, donde se pueden apreciar las señales esperadas para este compuesto; apareciendo las señales de los 2 hidrógenos aromáticos del tiofeno como un sistema AB en  $\delta = 6.68$  ppm y  $\delta = 7.07$  ppm, así como la señal ancha en  $\delta = 7.89$  ppm correspondiente a los hidrógenos de los dos NH, la señal característica del metino en la posición *meso* en  $\delta = 5.64$  ppm y los 9 hidrógenos del grupo trimetilsilano en  $\delta = 0.25$  ppm.

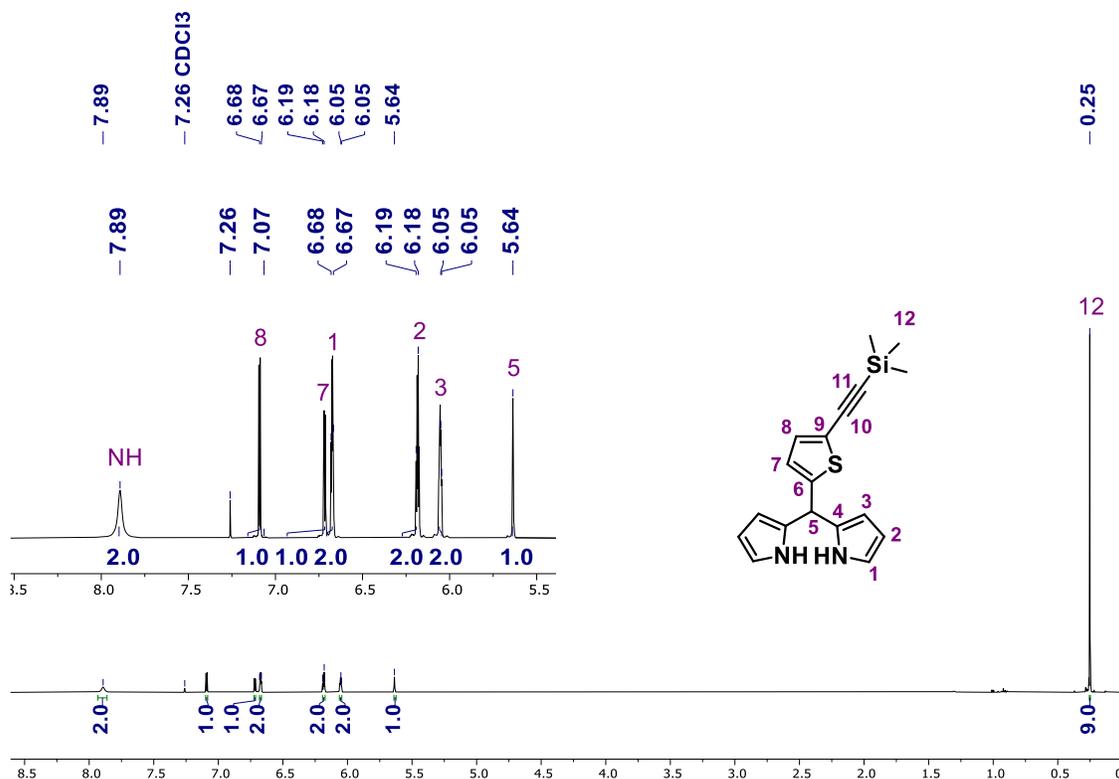


Figura 10. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) para el dipirrometano 2b.

En la Figura 11 se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el dipirrometano 2b, donde pueden apreciarse las señales esperadas para los carbonos aromático entre  $\delta = 107.66$  y  $\delta = 148.21$  ppm, las señales de los grupos metilos del grupo trimetilsilano en  $\delta = 0.21$  ppm, la señal del carbono en la posición *meso* en  $\delta = 39.61$  ppm y las de los carbonos acetilénicos en  $\delta = 97.95$  y  $\delta = 99.24$  ppm.

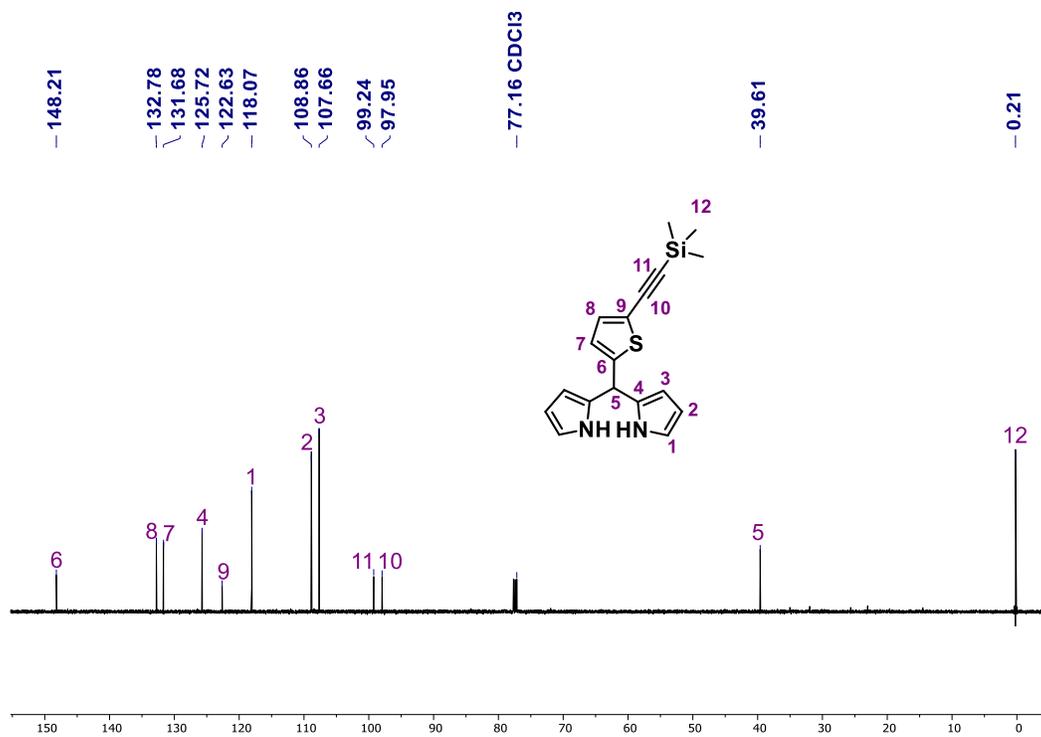


Figura 11. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) para el dipirrometano 2b.

Fue posible obtener cristales adecuados para difracción de Rayos-X de monocristal del compuesto 2a, corroborándose inequívocamente su identidad (Figura 12).

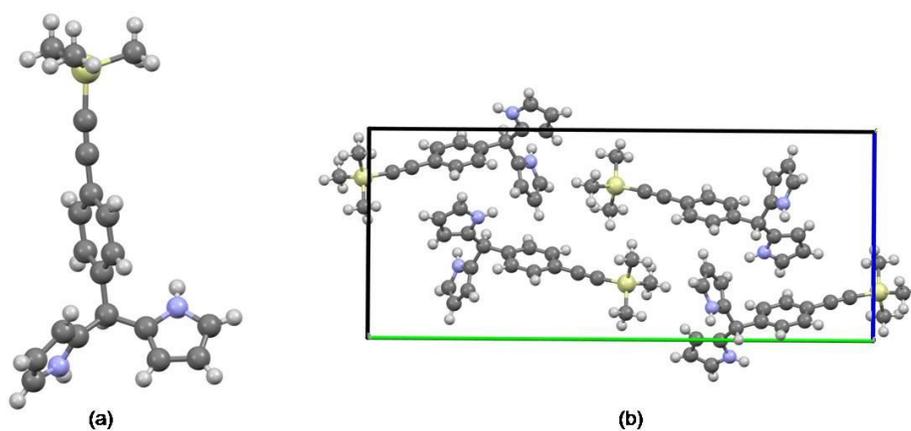
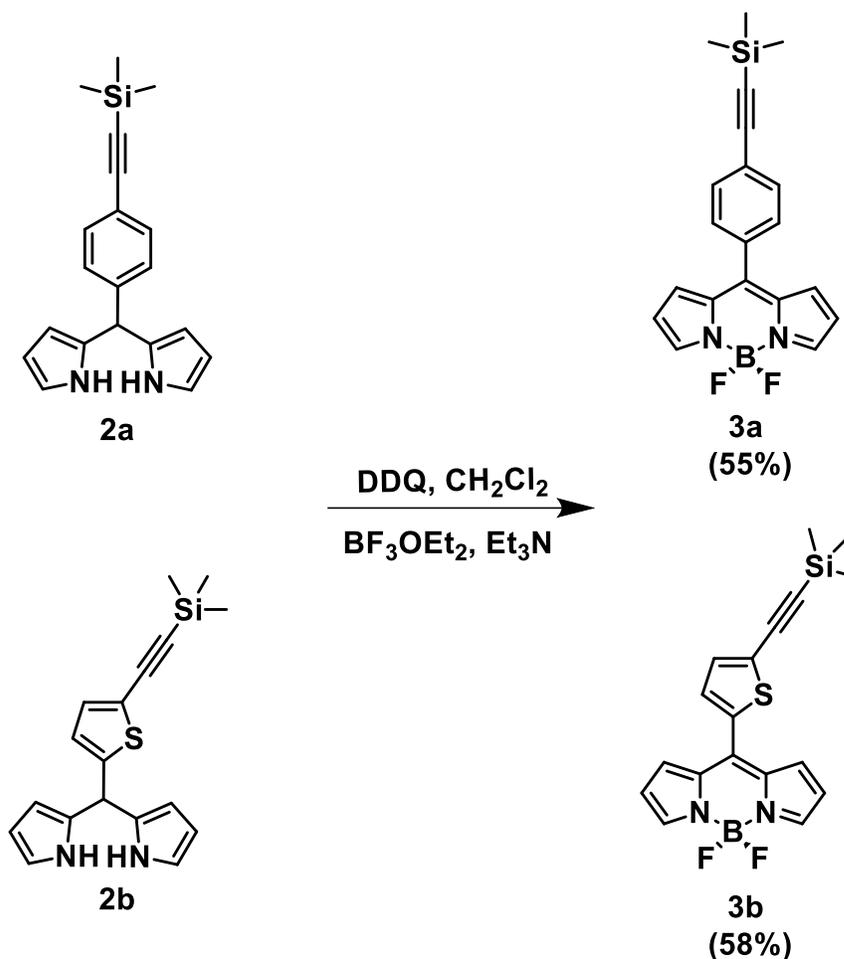


Figura 12. (a) Unidad asimétrica y (b) Celda unitaria para el dipirrometano 2a.

El siguiente paso de síntesis fue la formación del BODIPY, empezando por la oxidación de los dipirrometanos (2a-b) con DDQ seguida por la coordinación con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en presencia de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), Obteniéndose los BODIPYs (3a-b) con rendimientos moderados (Esquema 30).



Esquema 30. Ruta sintética para obtener los BODIPYs (3a-b)

A manera de ejemplo, en la Figura 13 se muestra el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el BODIPY 3a, donde se pueden ver las señales esperadas para este compuesto; apareciendo las señales de los 4 hidrógenos aromáticos del fenilo como un sistema AA'BB' alrededor de  $\delta = 7.5$  ppm, así como las tres señales correspondientes al núcleo de BODIPY en  $\delta = 6.55$ ,  $\delta = 6.89$ ,  $\delta = 7.94$  ppm y la señal simple de los 9 hidrógenos del grupo trimetilsilano en  $\delta = 0.28$  ppm.

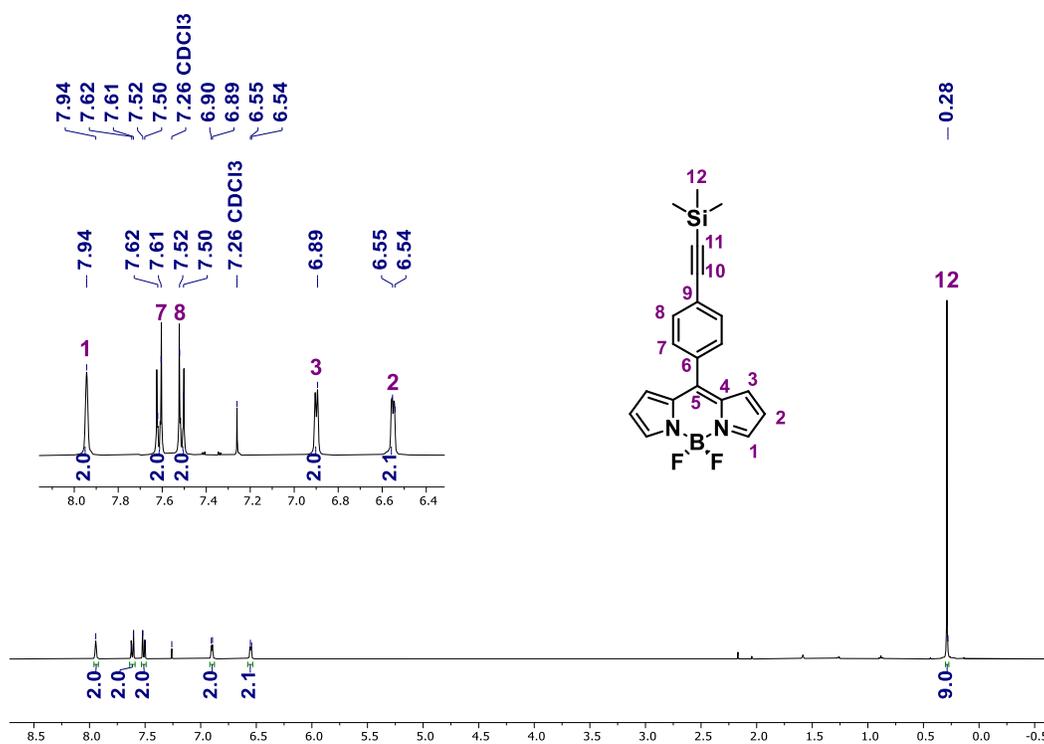


Figura 13. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para el BODIPY 3a.

En la Figura 14 se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el BODIPY 3a, donde pueden apreciarse las señales esperadas para los carbonos aromáticos entre  $\delta = 119.17$  y  $\delta = 146.83$  ppm, así como la señal del carbono correspondientes al grupo trimetilsilano en  $\delta = 0.35$  ppm, y las correspondientes a los carbonos acetilénicos en  $\delta = 98.13$  y  $\delta = 104.21$  ppm.

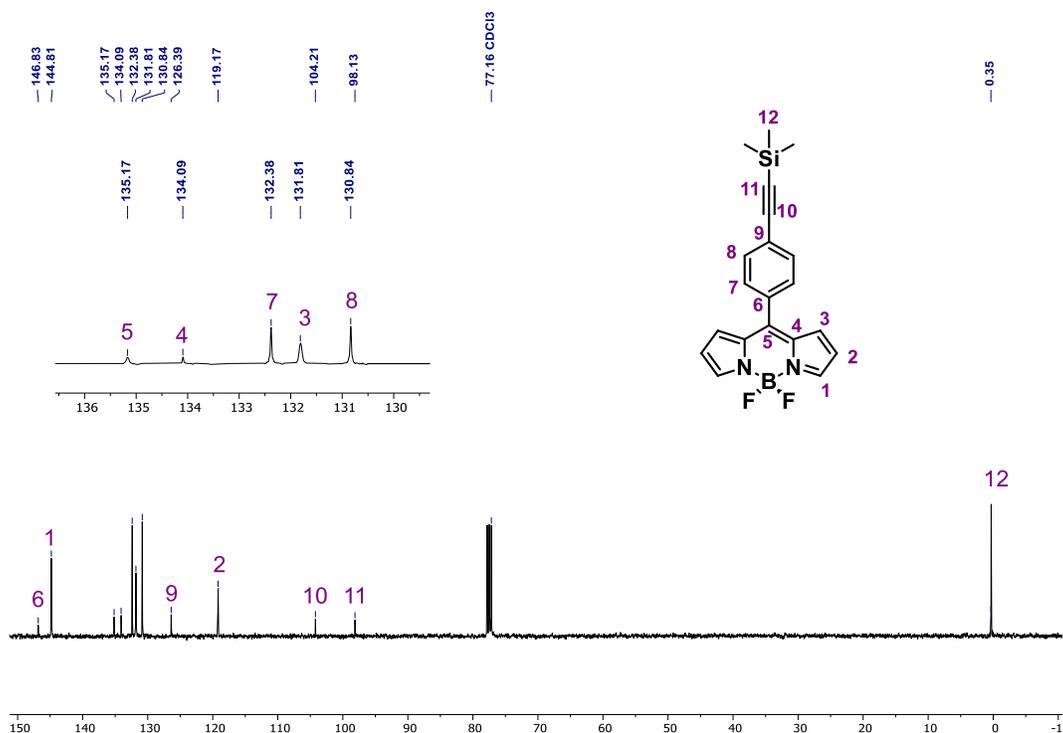


Figura 14. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para el BODIPY 3a.

Para el BODIPY 3a se obtuvieron también los espectros de RMN de <sup>11</sup>B y <sup>19</sup>F, los cuales se muestran en las Figuras 15 y 16, respectivamente. En el espectro de RMN-<sup>11</sup>B se observó una señal triple en  $\delta = 0.26$  ppm y en el de RMN-<sup>19</sup>F se observó una señal cuádruple en  $\delta = -145.08$  ppm. La multiplicidad de estas señales corresponde al acoplamiento B-F, observándose una constante de acoplamiento  $J_{B-F} = 28.7$  Hz. La forma y multiplicidad de las señales es la misma en todos los BODIPYs sintetizados, solo observándose ligeras variaciones en el desplazamiento químico.

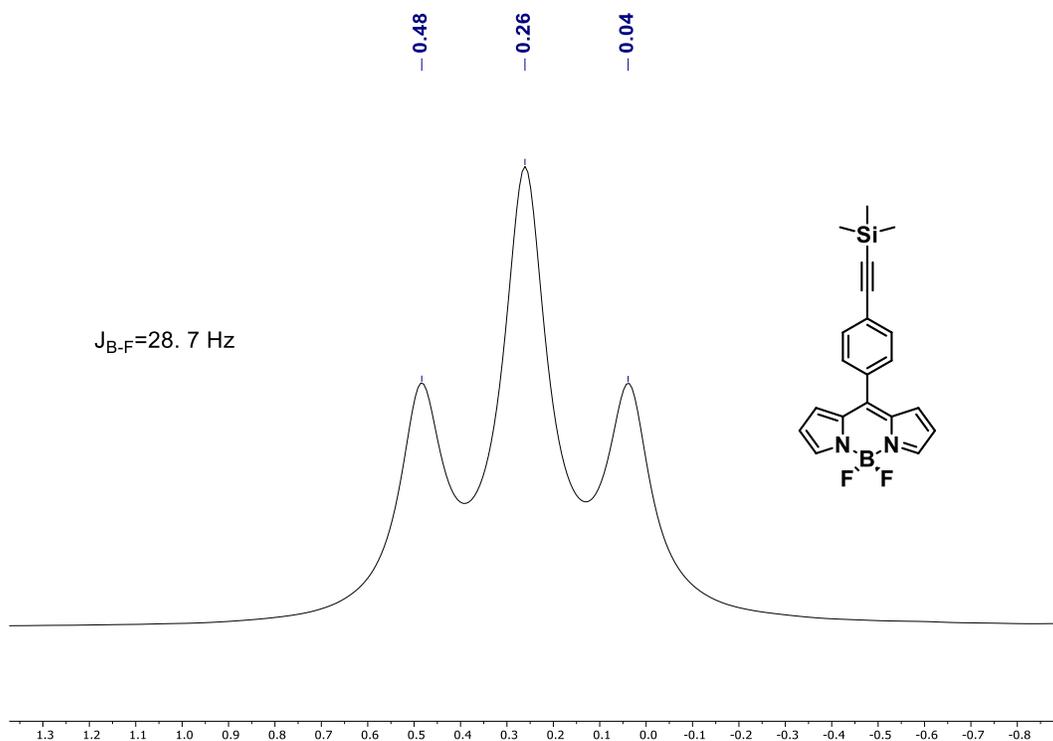


Figura 15. Espectro de RMN- $^{11}\text{B}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 128 MHz) para el BODIPY 3a.

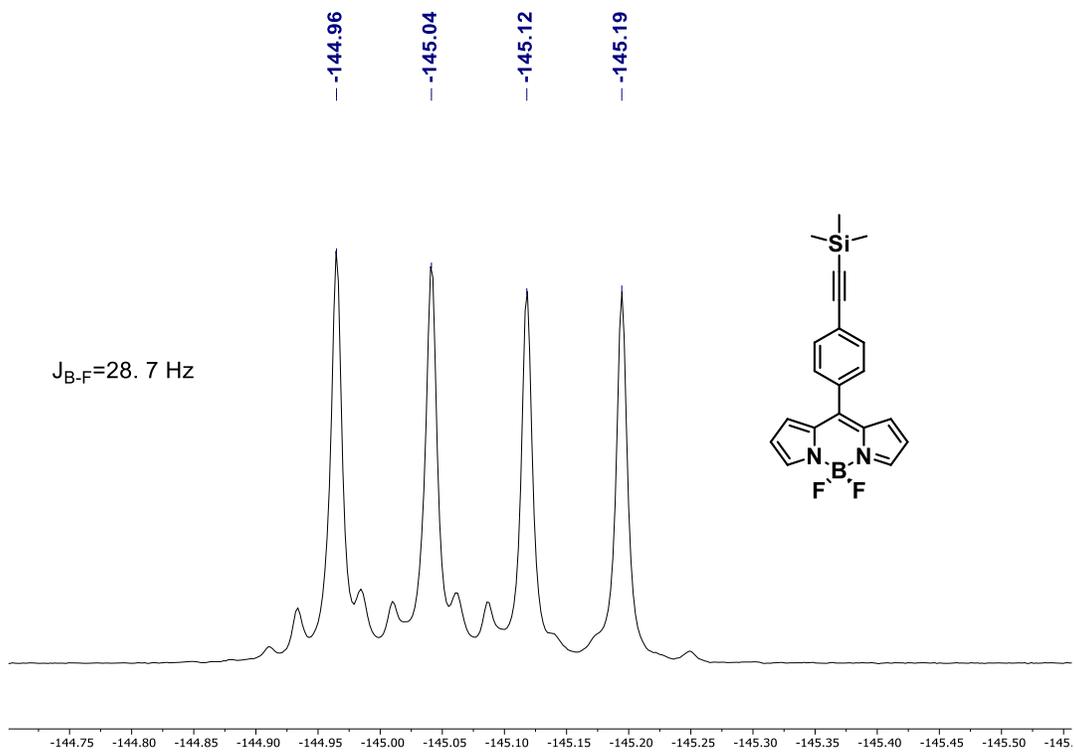


Figura 16. Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) para el BODIPY 3a.

En el espectro de IR Figura 17 del BODIPY 3a se observan algunas bandas características, como son las bandas debidas al C-H aromáticos en  $\nu = 2959$  y  $\nu = 2849$   $\text{cm}^{-1}$ , así como la banda correspondiente al acetileno central en  $\nu = 2157$   $\text{cm}^{-1}$ .

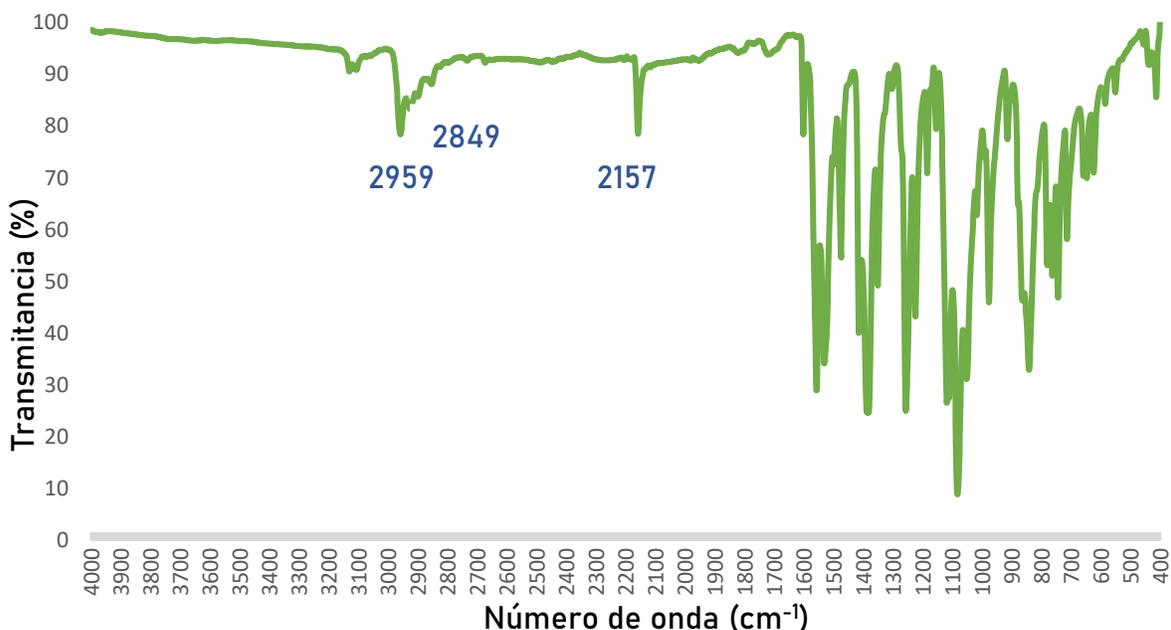
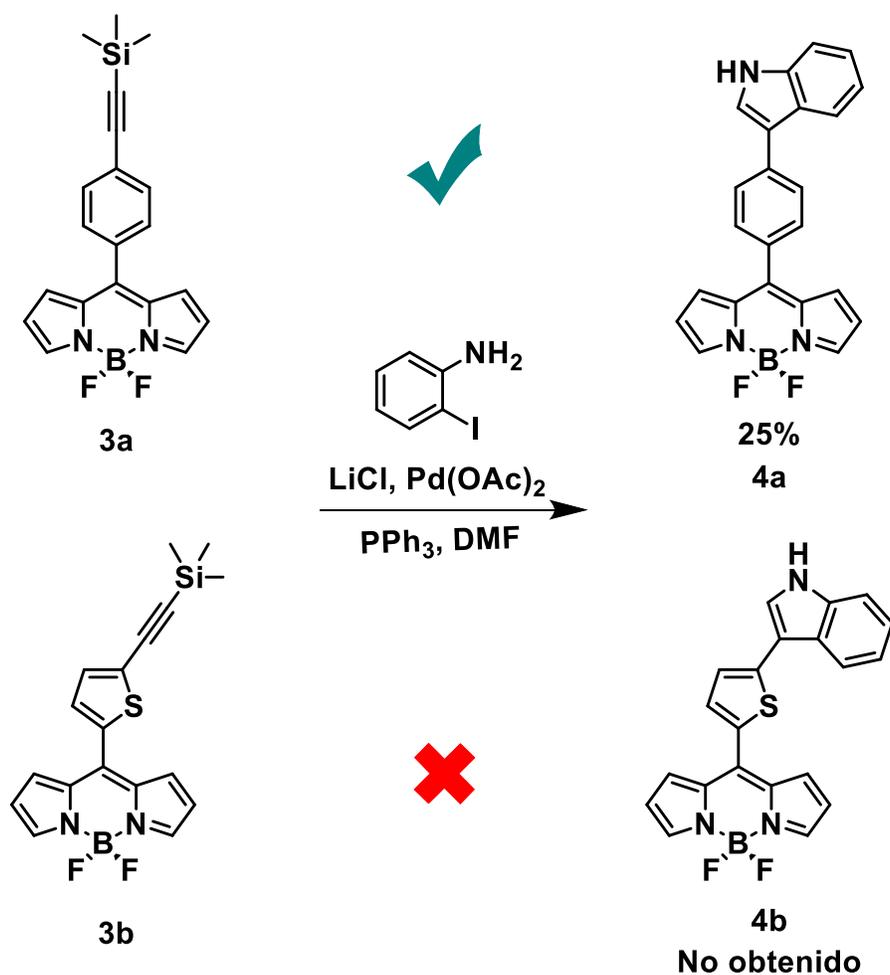


Figura 17. Espectro de infrarrojo FT-IR (ATR) para el BODIPY 3a.

Una vez obtenidos los BODIPYs de partida (3a-b) se exploró la reacción de indoles de Larock sobre estos compuestos, haciéndolos reaccionar con 4-yodoanilina y LiCl con catálisis por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y  $\text{PPh}_3$  usando DMF como disolvente, obteniendo el compuesto BODIPY 4a con rendimiento moderado. Respecto al BODIPY 3b se realizaron numerosos ensayos variando las condiciones de reacción, entre las principales modificaciones fueron la variación del tiempo de reacción dándole seguimiento cada 24 horas durante una semana sin observar la formación del compuesto; se modificaron también las bases utilizadas, iniciando con DIPA,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  y sin base, por último, se modificaron las concentraciones de los catalizadores aumentando del 5 al 10 % sin lograrse obtener el derivado 4b (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de indoles de Larock

En la Figura 18 se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el derivado 4a, donde se pueden apreciar las señales esperadas para este compuesto; apareciendo las señales de los 4 hidrógenos aromáticos del fenilo como un sistema AA' BB' alrededor de  $\delta = 7.75$  ppm, así como las tres señales correspondientes al núcleo de BODIPY en  $\delta = 6.57$ ,  $\delta = 7.07$ ,  $\delta = 7.96$  ppm respectivamente y la señal simple del hidrógeno correspondiente al NH del indol en  $\delta = 8.46$  ppm.

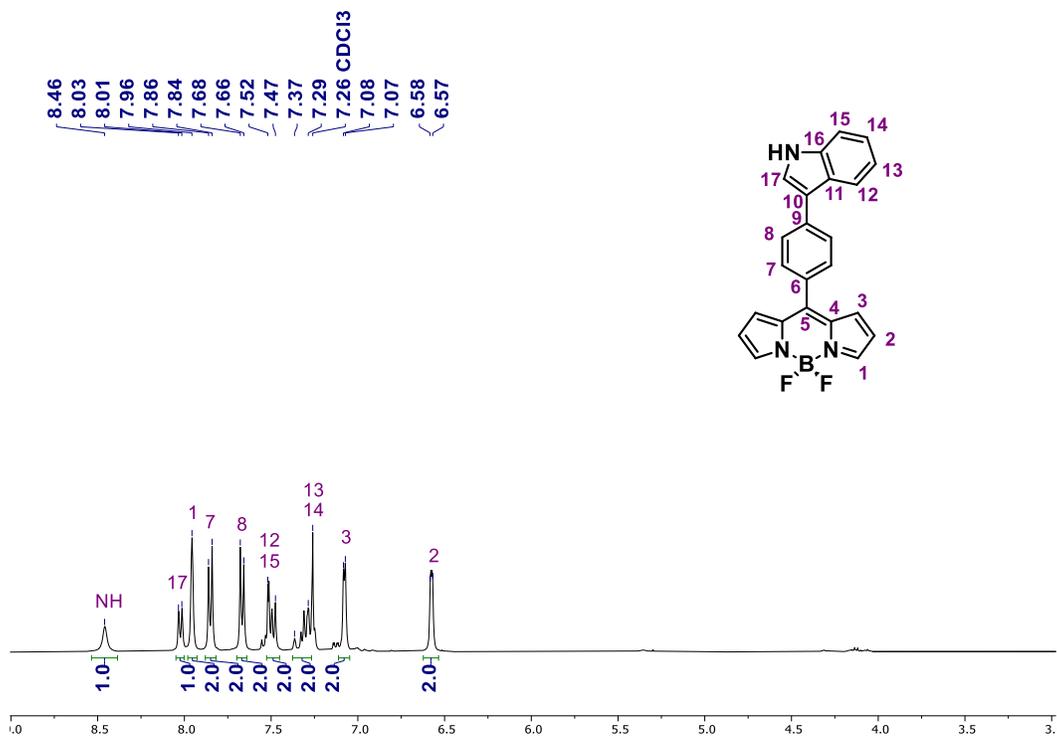


Figura 18. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) para el BODIPY 4a.

En la Figura 19 se muestra el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para el BODIPY 4a, donde pueden apreciarse las señales esperadas para los carbonos aromáticos para el fenilo entre  $\delta = 127.14$  y  $\delta = 131.51$  ppm, la correspondiente al C-1 del BODIPY en  $\delta = 143.79$  ppm y la del carbono cuaternario C-6 en  $\delta = 147.77$  ppm.

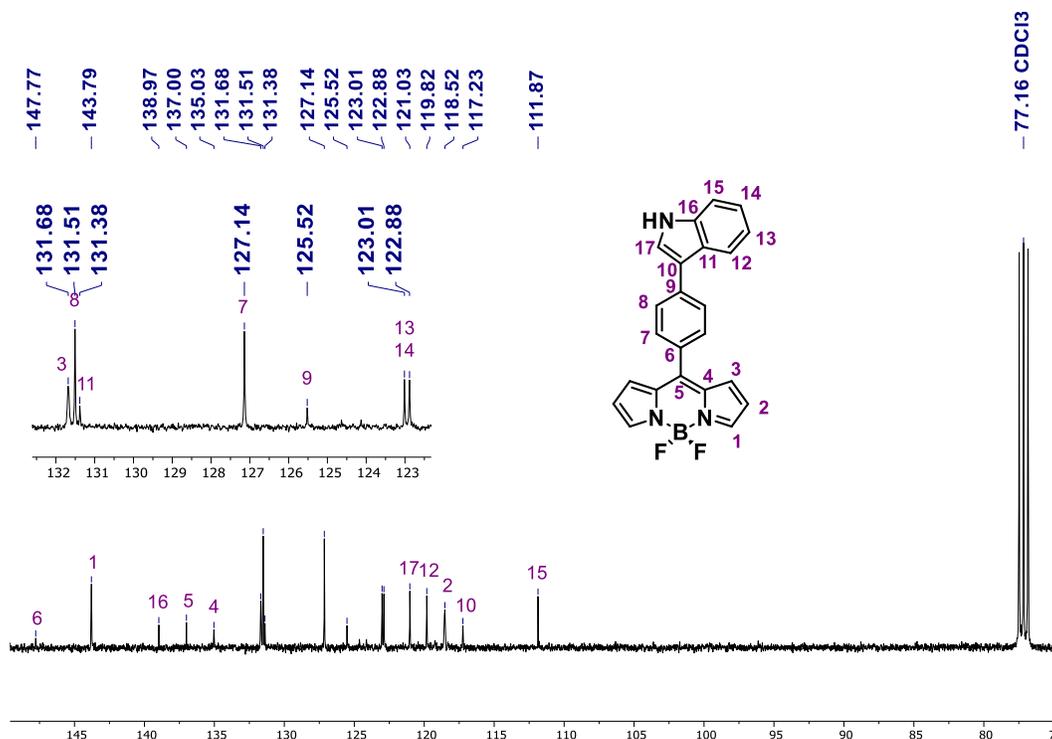


Figura 19. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz) para el BODIPY 4a.

Para el BODIPY 4a se obtuvieron también los espectros de RMN de  $^{11}\text{B}$  y  $^{19}\text{F}$ , los cuales se muestran en las Figuras 20 y 21 respectivamente. En el espectro de RMN- $^{11}\text{B}$  se observa una señal triple en  $\delta = 0.35$  ppm, y en el de RMN- $^{19}\text{F}$  se observa una señal cuádruple en  $\delta = -145.29$  ppm. La multiplicidad de estas señales corresponde al acoplamiento B-F, observándose una constante de acoplamiento  $J_{\text{B-F}} = 28.9$  Hz.

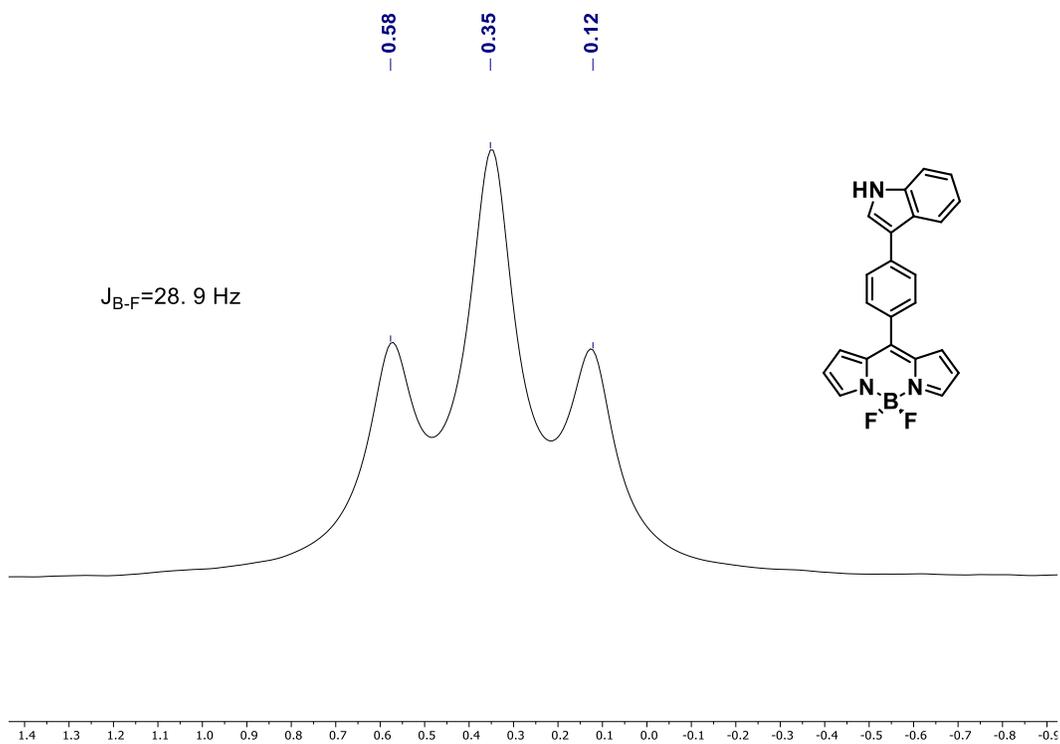


Figura 20. Espectro de RMN- $^{11}\text{B}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 128 MHz) para el BODIPY-indol 4a.

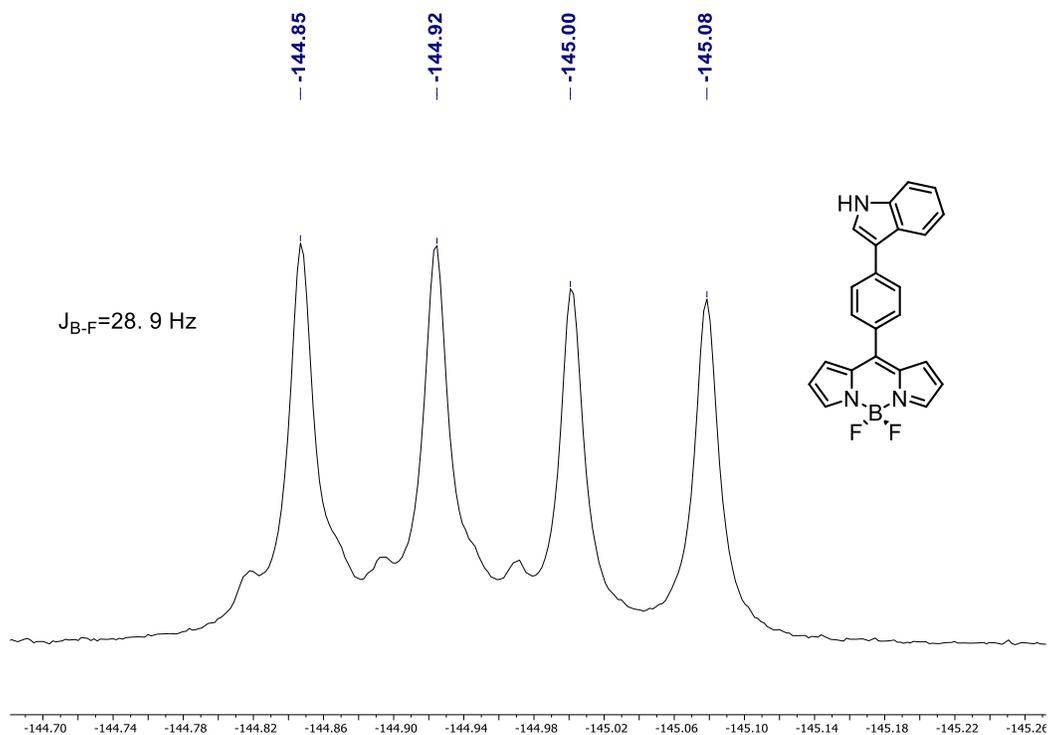


Figura 21. Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) para el BODIPY-indol 4a.

En el espectro de IR del BODIPY 4a (Figura 22) se observan algunas bandas características, como es la banda del estiramiento N-H aromático en  $\nu = 3404 \text{ cm}^{-1}$  y las bandas correspondientes al estiramiento C-H aromáticos en  $\nu = 2921$  y  $\nu = 2852 \text{ cm}^{-1}$ .

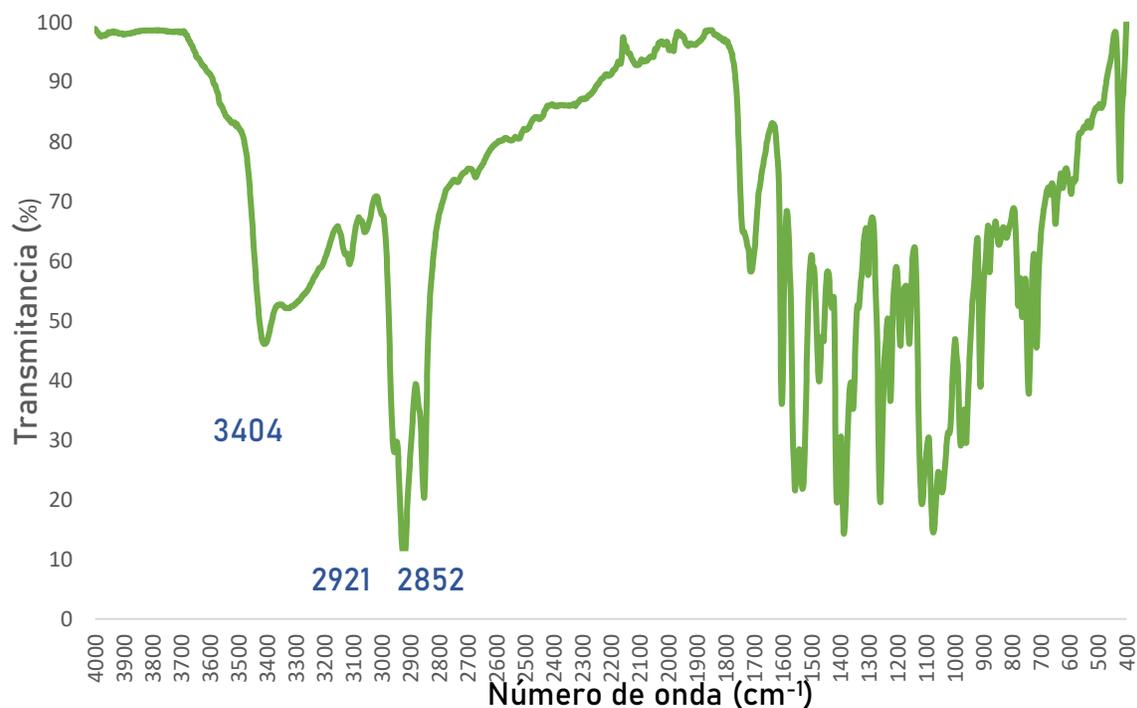


Figura 22. Espectro de infrarrojo FT-IR (ATR) para el BODIPY 4a.

Se corroboró la identidad del BODIPY 4a empleando la técnica de Espectroscopía de masas de alta resolución por tiempo de vuelo (EMAR ESI-TOF) en donde se observa la formación de la especie  $[M^+ - F]^+$  (Figura 23), con un valor de  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{16}BFN_3$  de  $m/z$  364.141582 y un valor encontrado de  $m/z$  364.141368, con una diferencia de 0.59 ppm.

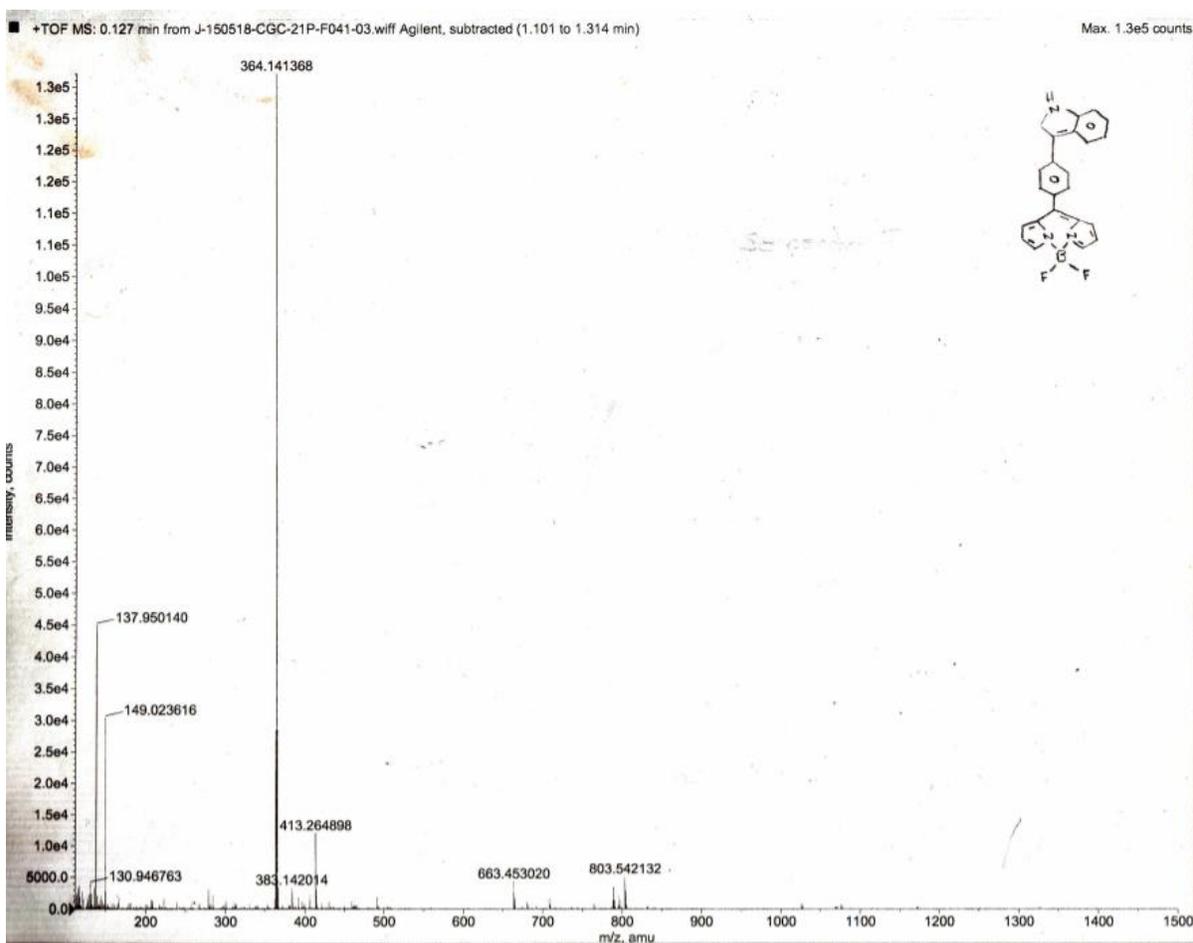


Figura 23. Espectro de EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>) para el BODIPY-indol 4a.

Para obtener cristales adecuados para difracción de Rayos X de los compuestos 3a-b y 4a, se ocuparon varias mezclas de disolvente para recrystalizar, siendo la mezcla hexano/etanol/diclorometano la ideal, con lo que se corroboró inequívocamente su estructura (Figura 24). En la Tabla 1 se muestran algunos ángulos y distancias de enlace relevantes obtenidas de las estructuras cristalinas de estos compuestos.

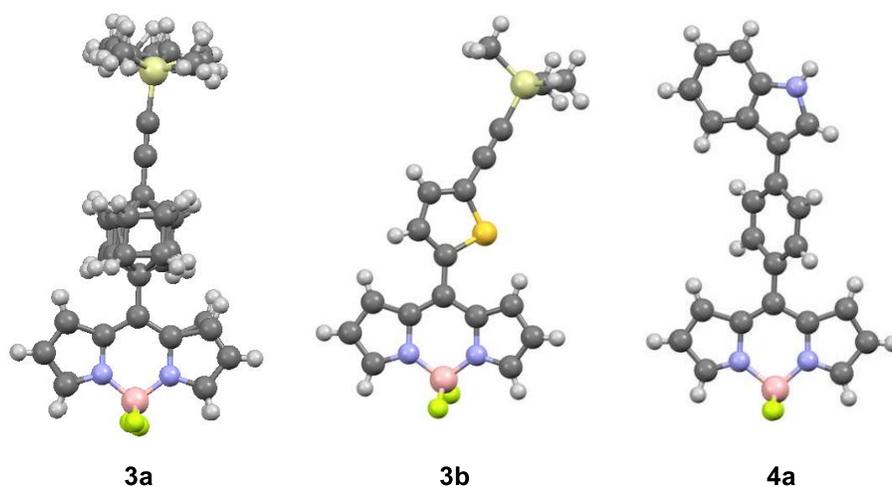


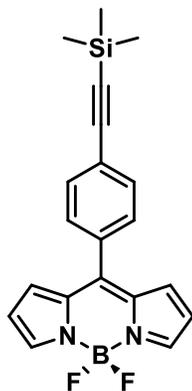
Figura 24. Unidades asimétricas para los BODIPYs 3 a-b y 4a.

Tabla 1. Distancias y ángulos de enlaces en las estructuras cristalinas de los BODIPYs 3a-b.

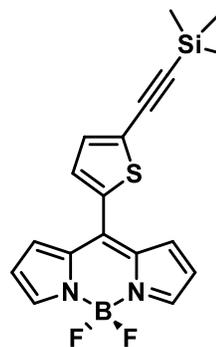
	Longitud de enlace B-N <sub>1</sub> (Å)	Longitud de enlace B-N <sub>2</sub> (Å)	Longitud de enlace B-F <sub>1</sub> (Å)	Longitud de enlace B-F <sub>2</sub> (Å)	Angulo de N-B-F (°)
3a	1.536	1.524	1.381	1.396	111.82
3b	1.557	1.532	1.381	1.383	110.35

## 6. Conclusiones.

- Se probó la reacción de indoles de Larock sobre los derivados de boro dipirrometano (BODIPY) 3a-b.

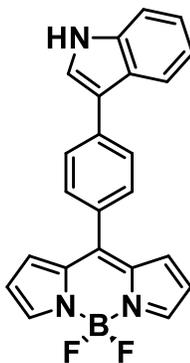


3a



3b

- Se obtuvieron resultados satisfactorios para uno de ellos, obteniéndose el BODIPY 4a, siendo corroborada su estructura por DRX y espectrometría de masas.



4a

- La identidad de todos los compuestos fue corroborada mediante técnicas de RMN en disolución monodimensionales ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), así como por espectroscopía FTIR-ATR, espectrometría de masas de alta resolución y de difracción de Rayos-X de monocristal para las muestras cristalinas.

## 7. Metodología experimental.

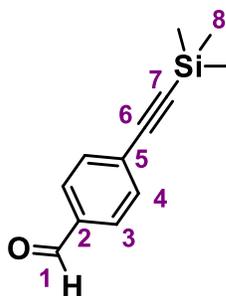
### 7.4. Consideraciones generales.

Todos los reactivos fueron comprados de proveedores comerciales y usados como fueron recibidos. Los disolventes que se emplearon durante la parte experimental fueron grado químicamente puro, y se destilaron antes de su uso. Las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina (CCF) en placas ALUGRAM SIL G/UV254 de MACHEREY-NAGEL; una vez eluidas, las placas fueron reveladas por exposición a una lámpara UV. Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo Barnstead Electrothermal 9300 y no están corregidos.

Los experimentos de RMN fueron realizados en espectrómetros Bruker ARX 300, Bruker BioSpin GmbH 400, Varían MR-400 y ECZ-500R; los experimentos fueron realizados en cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos son relativos a las señales del disolvente, fijadas en  $\delta = 7.26$  ppm para RMN- $^1\text{H}$ , y  $\delta = 77.00$  ppm para RMN- $^{13}\text{C}$  respectivamente.

### 7.5. Procedimiento experimental.

#### *4-(etiniltrimetilsilil)-benzaldehído (1a)*

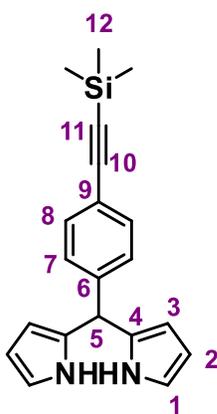


En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética se agregó 4-bromobenzaldehído (2.01 g, 10.86 mmol),  $\text{CuI}$  (0.21 g, 1.092 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.38 g, 0.541 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó THF seco (60 mL), etiniltrimetilsilano (3.1 mL, 21.40 mmol) y  $(i\text{Pr})_2\text{NH}$  (2.5 mL, 17.84 mmol) gota a gota. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 3 horas,

posteriormente se evaporó el disolvente y la mezcla se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL), se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})$  (2x30 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2x30 mL) y  $\text{NaCl}(\text{sat})$  (2x30 mL), se

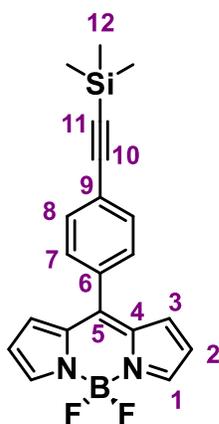
secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(anh) y evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 98/2 a gradiente para obtener 2.14 g de un sólido blanco (10.58 mmol, 98 %). Punto de fusión (°C): 66.2 - 67.3. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.97 (s, 1H, H-1), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-4), 0.2 (s, 9H, H-8). RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.78 (C-1), 135.91 (C-2), 132.83 (C-3), 129.79 (C-4), 129.68 (C-5), 104.18 (C-7), 99.37 (C-6), 0.15 (C-8).

*meso*-[4-(etiltrimetilsilil)-fenil]-dipirrometano (2a)



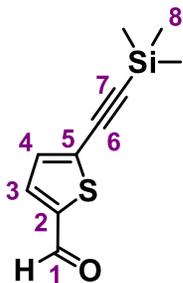
En un matraz bola de 50 mL provisto de agitación magnética se agregó (2.00 g, 9.902 mmol) de 4-(etiltrimetilsilil)-benzaldehído (1a), pirrol (2.71 mL, 39.60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se adicionó 0.2 mL de TFA. La mezcla se agito durante 1 hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, posteriormente se vertió sobre hielo/agua, extrajo la fase orgánica con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(anh) y se evaporó a presión reducida, la eliminación del pirrol residual se realizó a presión reducida azeotropando con MeOH (5 x 5 mL). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 97/3 a gradiente para obtener 1.89 g de un sólido café claro (5.934 mmol, 60%). RMN-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 2H, N-H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-8), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-7), 6.70 (q, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-1), 6.16 (q, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-2), 5.89 (m, 2H, H-3), 5.46 (s, 1H, H-5), 0.24 (s, 9H, H-12).

*8-[4-(etiniltrimetilsilil)-fenil]-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno* (3a)



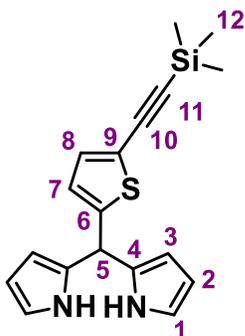
En un matraz bola de 50 mL provisto de agitación magnética se agregó *meso*-[4-(etiniltrimetilsilil)-fenil]-dipirrometano (2a) (1.00 g, 3.150 mmol), DDQ (0.90 g, 3.597 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 mL). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Una vez transcurrido ese tiempo se agregó BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (5.0 mL, 36.32 mol), transcurridos 10 minutos se le adicionó Et<sub>3</sub>N (1.8 mL, 13.00 mmol) gota a gota y se dejó reaccionar durante 2 horas más, posteriormente se realizaron lavados con una solución saturada de NaCl en H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se hicieron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(anh) y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 92/8 a gradiente para obtener 0.63 g de un sólido rojo (1.729 mmol, 55%). FTIR-ATR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3121, 3106, 2958, 2925, 2899, 2853, 2157, 1822, 1720, 1600, 1556, 1530, 1474, 1413, 1387, 1255, 1223, 1117, 1081, 1050, 975, 841, 779, 743, 712, 657, 623, 583, 412. UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{max}$  (nm) 505. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.94 (s, 2H, H-1), 7.61 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-7), 7.51 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-8), 6.89 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H, H-3), 6.55 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H, H-2), 0.29 (s, 9H, H-12). RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146.83 (C-6), 144.81 (C-1), 135.17 (C-5), 134.09 (C-4), 132.38 (C-8), 131.81 (C-3), 130.84 (C-7), 126.39 (C-9), 119.17 (C-2), 104.21 (C-10), 98.13 (C-11), 0.35 (C-12). RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -145.08 (q,  $J$  = 28.7 Hz). RMN-<sup>11</sup>B (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.26 (t,  $J$  = 28.5 Hz).

### 5-(etniltrimetilsilil)-2-tiofencarboxialdehído (1b)



Sintetizado de manera análoga al compuesto 1a, pero a partir de 5-bromo-2-tiofencarboxialdehído. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 95/5 a gradiente para obtener 2.09 g de un sólido amarillo tenue (10.03 mmol, 95%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.81 (s, 1H, H-1), 7.60 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H, H-3), 7.23 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H-4), 0.24 (s, 9H, H-8). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  182.54 (C-1), 144.13 (C-2), 136.16 (C-4), 133.49 (C-3), 132.84 (C-5), 104.99 (C-7), 96.73 (C-6), 0.06 (C-8).

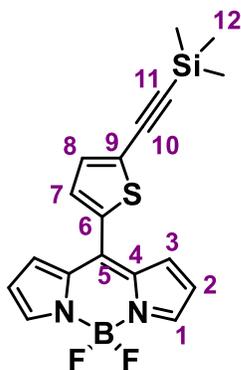
### Meso-[5-(etniltrimetilsilil)-tien-2-il]-dipirrometano 2b



Sintetizado de manera análoga al compuesto 2a, pero a partir del 5-(etniltrimetilsilil)-2-tiofencarboxialdehído (1b). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 93/7 a gradiente para obtener 1.81 g de un sólido verde claro (5.578 mmol, 58%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.89 (s, 2H, N-H), 7.09 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H-8), 6.72 (dd,  $J$  = 3.7, 1.0 Hz, 1H, H-7), 6.67 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, H-1), 6.19 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-2), 6.05 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, H-3), 5.64 (s, 1H, H-5), 0.25 (s, 9H, H-12). RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.21 (C-6), 132.78 (C-8), 131.68 (C-7), 125.72 (C-4), 122.63 (C-9), 118.07 (C-1), 108.86 (C-2), 107.66 (C-3), 99.24 (C-11), 97.95 (C-10), 39.61 (C-5), 0.21 (C-12).

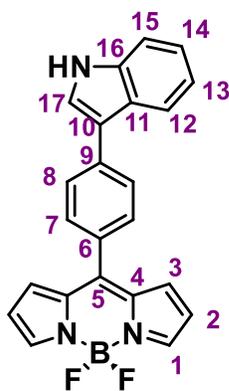
*8-[5-(etiniltrimetilsilil)-tien-2-il]-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno*

(3b)



Sintetizado de manera análoga al compuesto 3a, pero a partir del dipirrometano 2b. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 90/10 a gradiente para obtener 0.66 g de un sólido rojo oscuro (1.784 mmol, 58%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 2H, H-1), 7.42 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-7), 7.34 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-8), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, H-3), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, H-2), 0.29 (s, 9H, H-12). RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.31 (C-1), 138.45 (C-6), 135.54 (C-5), 134.40 (C-4), 133.32 (C-8), 132.71 (C-7), 131.45 (C-3), 129.53 (C-9), 118.86 (C-2), 104.05 (C-11), 96.16 (C-10), 0.17 (C-12). RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -145.29 (dd, *J* = 28.5 Hz). RMN-<sup>11</sup>B (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (t, *J* = 28.4 Hz).

*8-[5-(etiniltrimetilsilil)-2-tien]-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (4a)*



En un matraz bola de 50 mL provisto de agitación magnética se agregó el BODIPY 3a (0.50 g, 1.380 mmol), LiCl (0.06 g, 1.380 mmol), *o*-yodoanilina (0.30, 1.380 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.15 g, 0.690 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.18 g, 0.690 mmol) y DMF seco (10 mL). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura de reflujo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Una vez transcurrido ese tiempo, se realizaron lavados con una solución saturada de NaCl en H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(anh) y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70/30 a gradiente para obtener 0.13 g de un sólido rojo oscuro (0.34 mmol, 25%). FTIR-ATR (ν, cm<sup>-1</sup>): 3404, 3112, 3058, 2943, 2921, 2852, 1708, 1604, 1555, 1528, 1472,

1408, 1387, 1259, 1112, 1071, 1041, 959, 909, 876, 740, 712, 646, 593, 422. UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> (nm) 502. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (s, 1H, N-H), 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-17), 7.96 (s, 2H, H-1), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-7), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-8), 7.50 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H, H-12, H-15), 7.32 (m, 2H, H-13, H-14), 7.08 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, H-3), 6.58 (m, 2H, H-2). RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.77 (C-6), 143.79 (C-1), 138.97 (C-16), 137.00 (C-5), 135.03 (C-4), 131.68 (C-3), 131.51 (C-8), 131.38 (C-11), 127.14 (C-7), 125.52 (C-9), 123.01 (C-14), 122.88 (C-13), 121.03 (C-17), 119.82 (C-12), 118.55 (C-2), 117.23 (C-10), 111.87 (C-15). RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -144.96 (q, *J* = 28.9 Hz). RMN-<sup>11</sup>B (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.35 (t, *J* = 28.6 Hz). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>) *m/z*: [M<sup>+</sup>-F]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>BFN<sub>3</sub>: 364.141582, experimental: 364.141368, error: 0.59 ppm.

## 8. Referencias.

- [1] B. F. O. Nascimento, S. M. M. Lopes, M. Pineiro, T. M. V. D. Pinho E Melo, *Molecules* 2019, *24*, 4348.
- [2] J.-W. Ka, C.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 4609-4613.
- [3] T. Mizutani, T. Ema, T. Tomita, Y. Kuroda, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 4240-4250.
- [4] G. Casiraghi, M. Cornia, F. Zanardi, G. Rassu, E. Ragg, R. Bortolini, *J. Org. Chem* 1994, *59*, 1801-1808.
- [5] C.-H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* 1994, *50*, 11427-11440.
- [6] D. T. Gryko, D. Gryko, C.-H. Lee, *Chem. Soc. Rev.* 2012, *41*, 3780-3789.
- [7] N. A. M. Pereira, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Org. Prep. Proced Int.* 2014, *46*, 183-213.
- [8] T. K. Khan, M. R. Rao, M. Ravikanth, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, *2010*, 2314-2323.
- [9] K. Tram, H. Yan, H. A. Jenkins, S. Vassiliev, D. Bruce, *Dyes Pigment.* 2009, *82*, 392-395.
- [10] M. Liu, S. Ma, M. She, J. Chen, Z. Wang, P. Liu, S. Zhang, J. Li, *Chin. Chem. Lett.* 2019, *30*, 1815-1824.
- [11] H. Lu, Z. Shen, *Front. Chem.* 2020, *8*.
- [12] A. Treibs, F.-H. Kreuzer, *Liebigs Ann. Chem.* 1968, *718*, 208-223.
- [13] J. H. Boyer, A. M. Haag, G. Sathyamoorthi, M.-L. Soong, K. Thangaraj, T. G. Pavlopoulos, *Heteroat. Chem.* 1993, *4*, 39-49.
- [14] R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *Pure Appl. Chem.* 1996, *68*, 1373-1380.
- [15] Y. Sun, H. Yuan, L. Di, Z. Zhou, L. Gai, X. Xiao, W. He, H. Lu, *Org. Chem. Front.* 2019, *6*, 3961-3968.
- [16] A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* 2007, *107*, 4891-4932.
- [17] M. Farinone, K. Urbańska, M. Pawlicki, *Molecules* 2020, *25*, 4523.
- [18] S. L. Niu, G. Ulrich, R. Ziesel, A. Kiss, P.-Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* 2009, *11*, 2049-2052.
- [19] L. Li, J. Han, B. Nguyen, K. Burgess, *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 1963-1970.

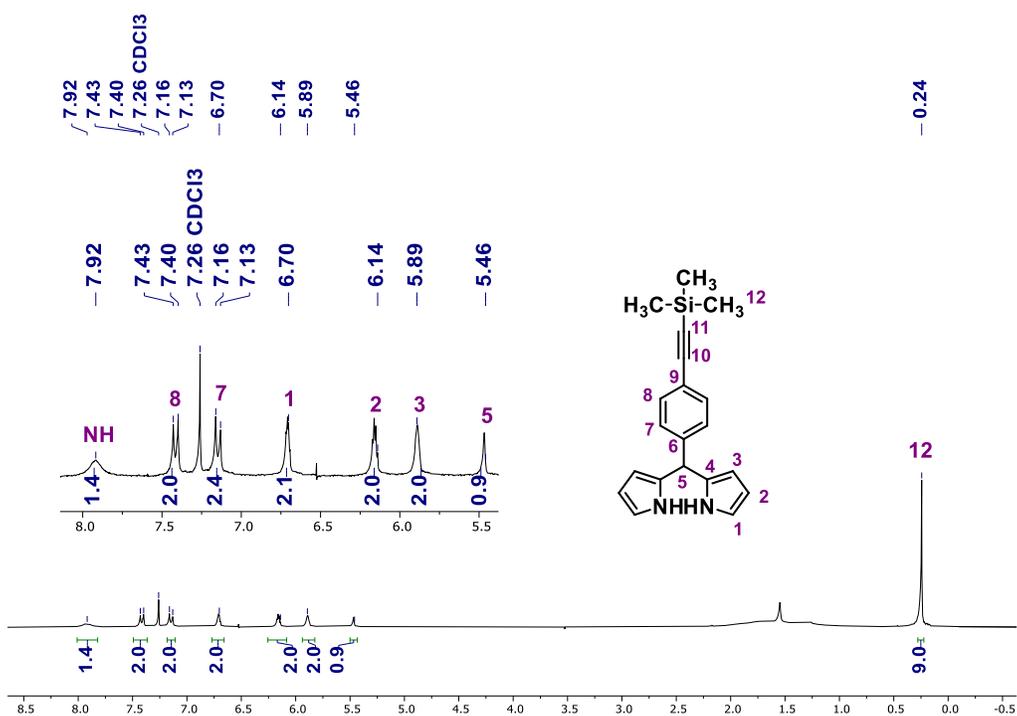
- [20] J. Kim, Y. Kim, *Analyst* 2014, *139*, 2986–2989.
- [21] D. J. Joshi, M. Jun, L. Yang, A. J. Lough, H. Yan, *Acta Cryst. E* 2018, *74*, 103–108.
- [22] I. Esnal, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, A. Costela, I. Garcia-Moreno, M. Garzón, A. R. Agarrabeitia, M. José Ortiz, *RSC Advances* 2013, *3*, 1547–1556.
- [23] M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer, T. G. Pavlopoulos, *Heteroat. Chem.* 1990, *1*, 389–399.
- [24] L. Wang, J.-W. Wang, A.-j. Cui, X.-X. Cai, Y. Wan, Q. Chen, M.-Y. He, W. Zhang, *RSC Adv.* 2013, *3*, 9219–9222.
- [25] J. Zou, Z. Yin, K. Ding, Q. Tang, J. Li, W. Si, J. Shao, q. Zhang, W. Huang, X. Dong, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2017, *9*, 38, 32475–32481.
- [26] T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 12162–12163.
- [27] L. Jiao, W. Pang, J. Zhou, Y. Wei, X. Mu, G. Bai, E. Hao, *J. Org. Chem.* 2011, *76*, 9988–9996.
- [28] L. Jiao, C. Yu, J. Li, Z. Wang, M. Wu, E. Hao, *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 7525–7528.
- [29] C. Yu, L. Jiao, H. Yin, J. Zhou, W. Pang, Y. Wu, Z. Wang, G. Yang, E. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, *2011*, 5460–5468.
- [30] E. Palao-Utiel, L. Montalvillo-Jiménez, I. Esnal, R. Prieto-Montero, A. R. Agarrabeitia, I. García-Moreno, J. Bañuelos, I. López-Arbeloa, S. de la Moya, M. J. Ortiz, *Dyes Pigm.* 2017, *141*, 286–298.
- [31] F. Lv, Y. Yu, E. Hao, C. Yu, H. Wang, N. Boens, L. Jiao, *Org. Biomol. Chem.* 2019, *17*, 5121–5128.
- [32] G. Mirri, D. C. Schoenmakers, P. H. J. Kouwer, P. Veranič, I. Muševič, B. Štefane, *ChemistryOpen* 2016, *5*, 450–454.
- [33] X. Zhou, C. Yu, Z. Feng, Y. Yu, J. Wang, E. Hao, Y. Wei, X. Mu, L. Jiao, *Org. Lett.* 2015, *17*, 4632–4635.
- [34] T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Comm.* 2006, 266–268.
- [35] L. Li, B. Nguyen, K. Burgess, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, *18*, 3112–3116.

- [36] V. Leen, V. Z. Gonzalvo, W. M. Deborggraeve, N. Boens, W. Dehaen, *ChemComm* 2010, *46*, 4908-4910.
- [37] P. Devendar, R.-Y. Qu, W.-M. Kang, B. He, G.-F. Yang, *J. Agric. Food. Chem.* 2018, *66*, 8914-8934.
- [38] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* 1972, *37*, 2320-2322.
- [39] V. Leen, T. Leemans, N. Boens, W. Dehaen, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, *2011*, 4386-4396.
- [40] C. Bellomo, M. Chaari, J. Cabrera-González, M. Blangetti, C. Lombardi, A. Deagostino, C. Viñas, N. Gaztelumendi, C. Nogués, R. Nuñez, C. Prandi, *Chem. Eur. J.* 2018, *24*, 15622-15630.
- [41] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1979, *20*, 3437-3440.
- [42] Z. Zhou, J. Zhou, L. Gai, A. Yuan, Z. Shen, *ChemComm* 2017, *53*, 6621-6624.
- [43] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* 1975, *16*, 4467-4470.
- [44] C. Xu, Y. Qian, Z.-q. Qi, C.-g. Lu, Y.-p. Cui, *New J. Chem.* 2018, *42*, 6910-6917.
- [45] P. Labra-Vázquez, R. Flores-Cruz, A. Galindo-Hernández, J. Cabrera-González, C. Guzmán-Cedillo, A. Jiménez-Sánchez, P. G. Lacroix, R. Santillan, N. Farfán, R. Núñez, *Chem. Eur. J.* 2020, *26*, 16530-16540.
- [46] G. Ulrich, C. Goze, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziesel, *Angew. Chem. Int.* 2005, *44*, 3694-3698.
- [47] C. Goze, G. Ulrich, L. J. Mallon, B. D. Allen, A. Harriman, R. Ziesel, *J. A.m. Chem. Soc.* 2006, *128*, 10231-10239.
- [48] R. Ziesel, C. Goze, G. Ulrich, *Synthesis* 2007, *2007*, 936-949.
- [49] R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 6689-6690.
- [50] R. C. Larock, Q. Tian, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 2002-2009.
- [51] J. Herraiz-Cobo, F. Albericio, M. Álvarez, in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 116* (Eds.: E. F. V. Scriven, C. A. Ramsden), Academic Press, 2015, pp. 1-35.
- [52] P. V. Thanikachalam, R. K. Maurya, V. Garg, V. Monga, *Eur. J. Med. Chem.* 2019, *180*, 562-612.

- [53] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* 2006, *106*, 2875-2911.
- [54] A. Kumari, R. K. Singh, *Bioorg. Chem.* 2019, *89*, 103021.
- [55] J. Konč, M. Tichý, R. Pohl, J. Hodek, P. Džubák, M. Hajdúch, M. Hocek, *MedChemComm* 2017, *8*, 1856-1862.
- [56] K. Sweidan, D. A. Sabbah, S. Bardaweel, G. A. Sheikha, T. Al-Qirim, H. Salih, M. M. El-Abadelah, M. S. Mubarak, W. Voelter, *Can. J. Chem.* 2017, *95*, 858-862.}

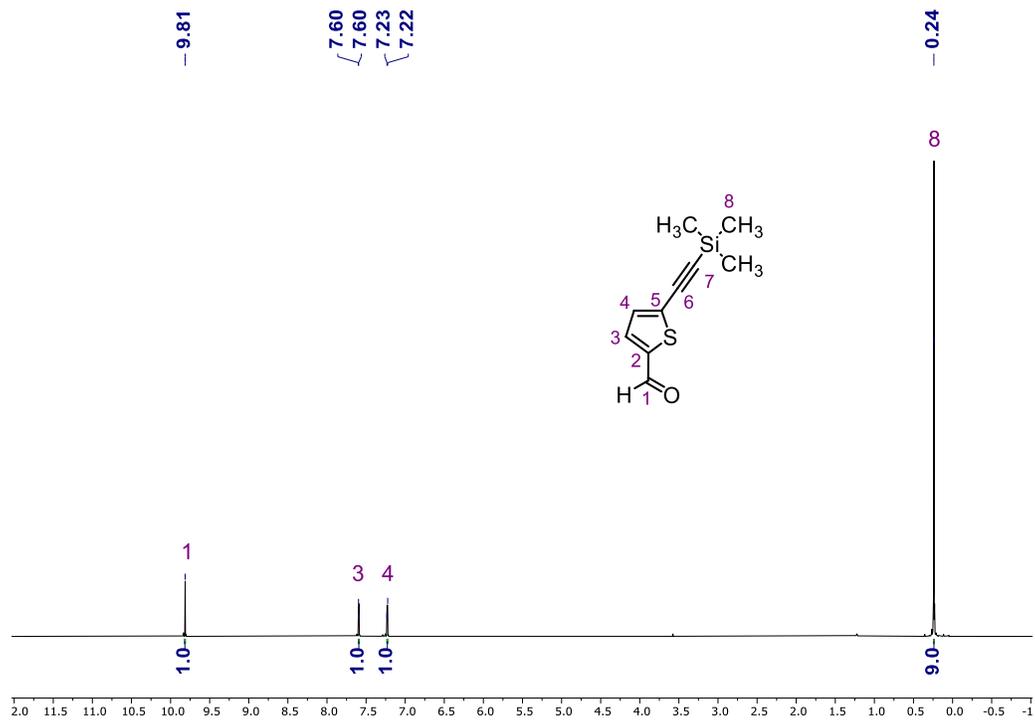
## 9. Espectros suplementaria.

RMN del compuesto 2a.

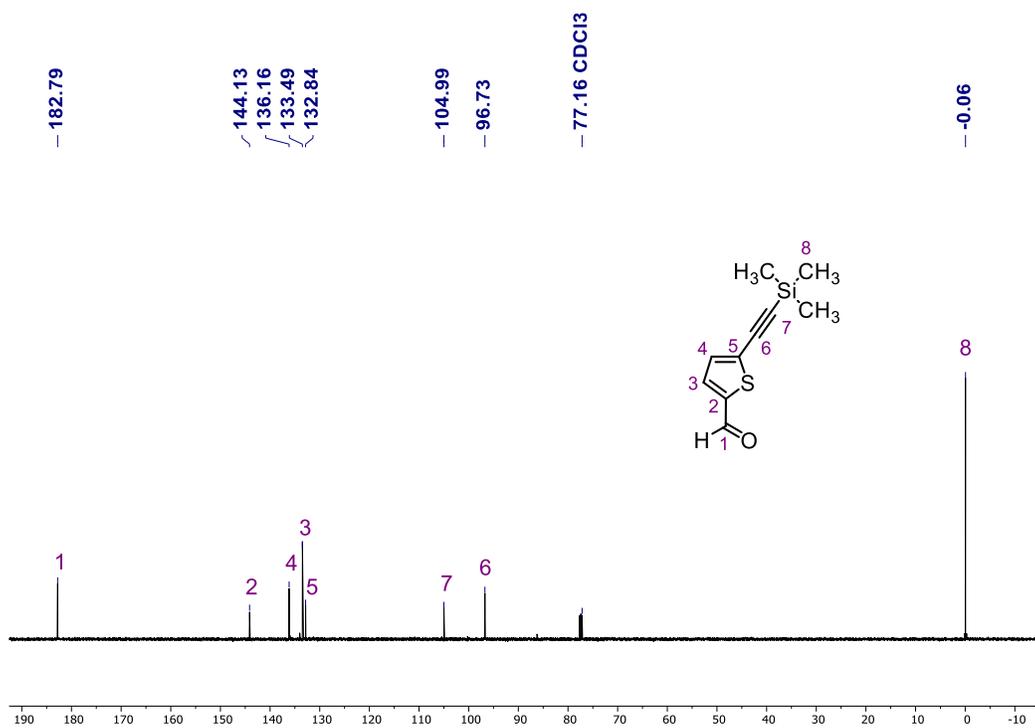


RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) del compuesto 2a.

RMN del compuesto 1b.

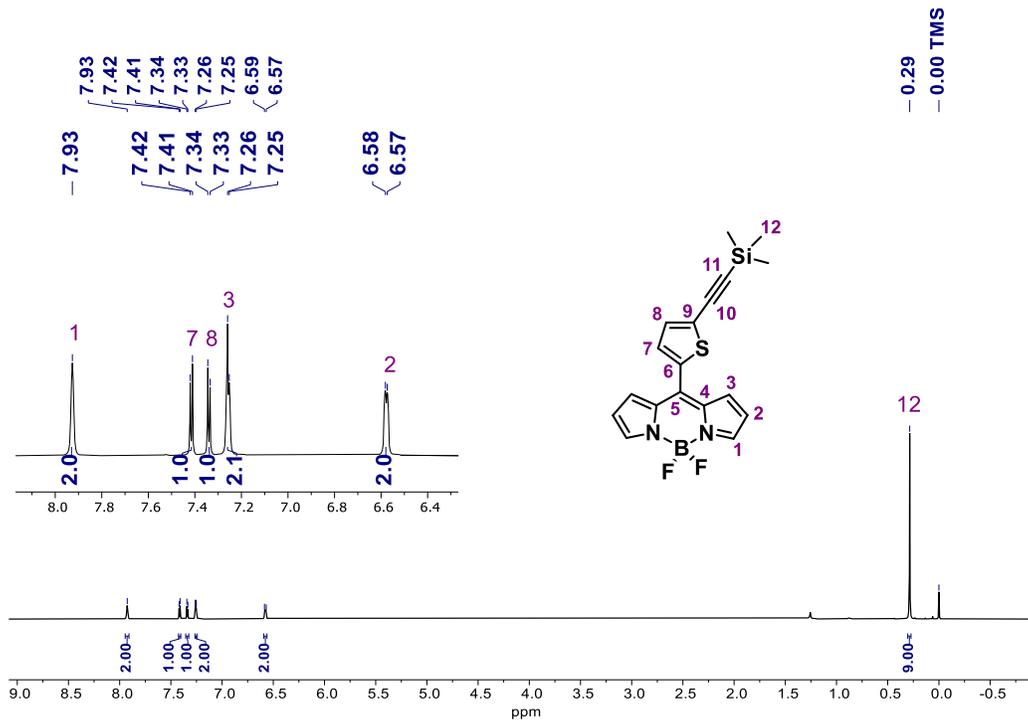


RMN-<sup>1</sup>H. (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto 1b.

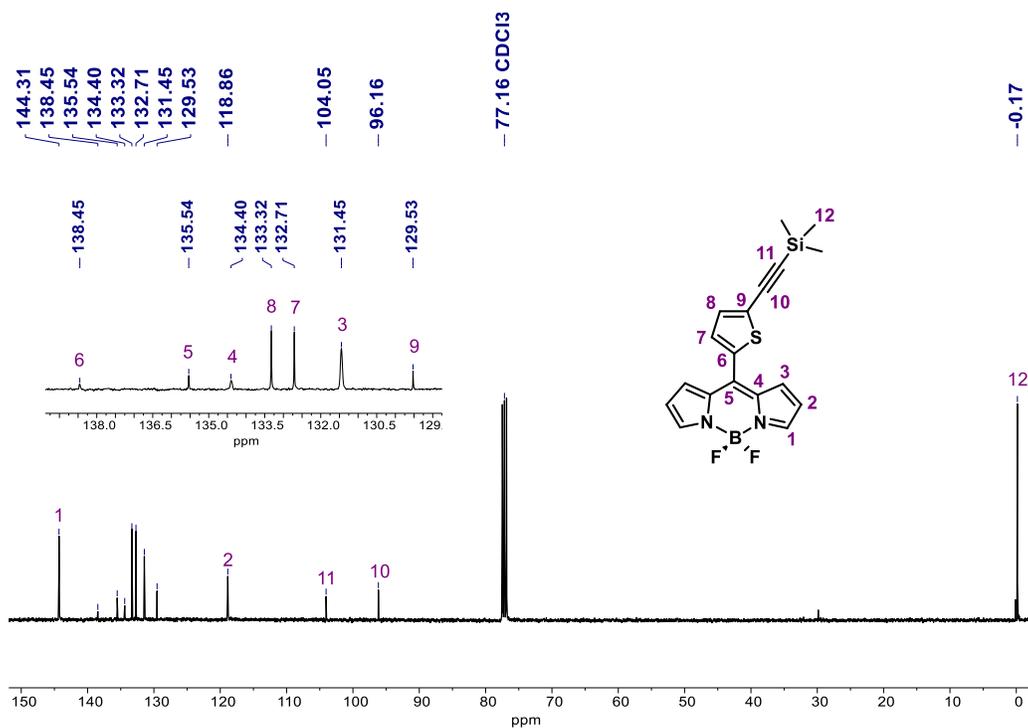


RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto 1b.

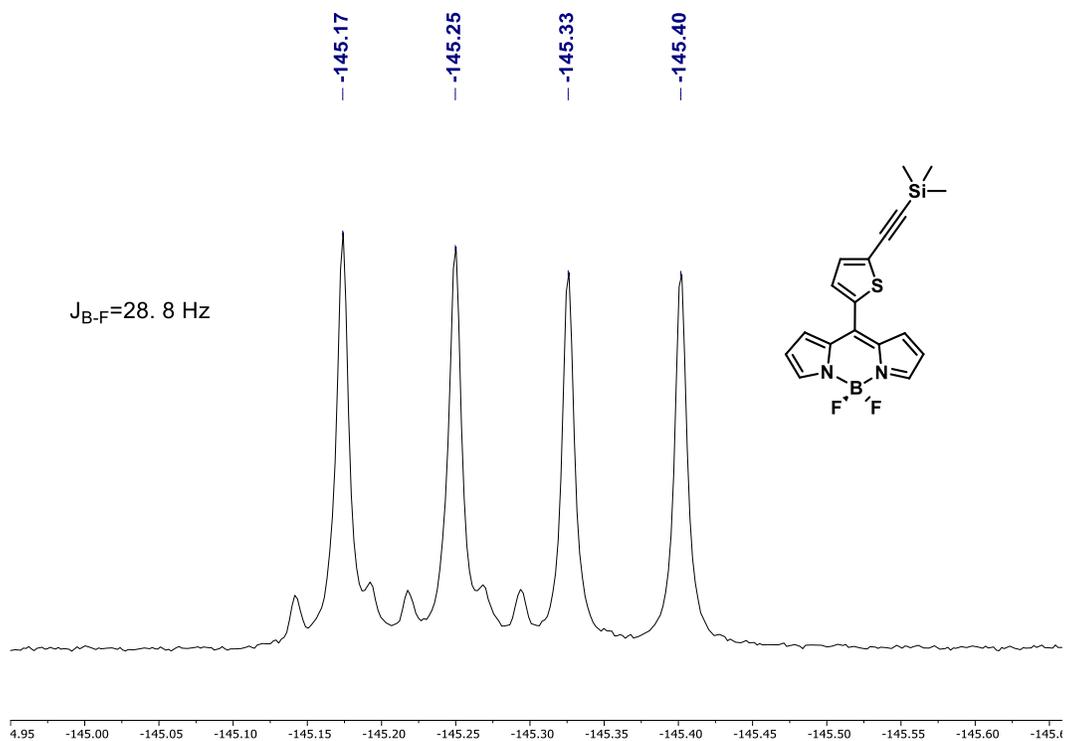
RMN del compuesto sintetizado 3b



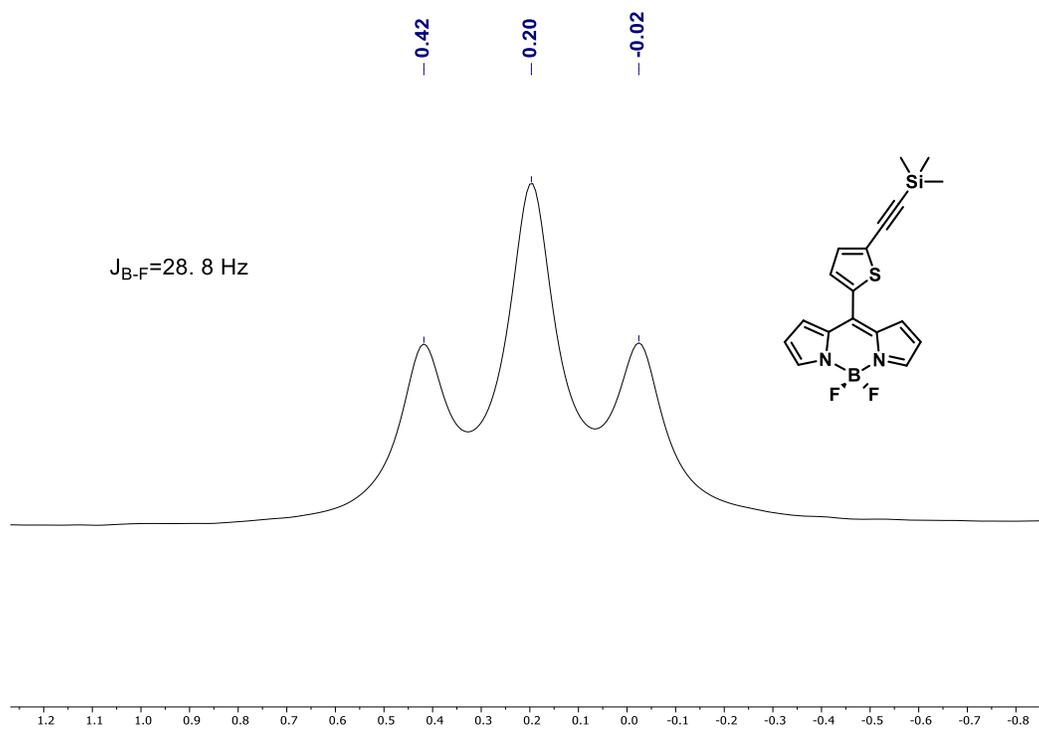
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto 3b.



RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto 3b.



RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) del compuesto 3b.



RMN- $^{11}\text{B}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 128 MHz) del compuesto 3b.