

# SÍNTESIS DE ALDEHIDOS FLUORESCENTES PARA SU APLICACIÓN EN REACCIONES DE MULTICOMPONENTES

Linares Hernandez Liliana Ivette, Dr. Peña Cabrera Eduardo

Químico Farmacéutico Biólogo | Dirección de correo electrónico: linaresh\_ivetqfb@hotmail.com

Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Sede Noria Alta | Dirección de correo electrónico:

## Resumen

Las moléculas del tipo BODIPY que contienen un grupo formilo como sustituyente en la posición 8 de dicho heterociclo se ha demostrado que poseen propiedades fluorescentes interesantes. En este trabajo se realizó la síntesis de aldehídos fluorescentes en la posición 8 de dicho anillo a través del acoplamiento de Liebeskind-Srogl. Las moléculas obtenidas se utilizaron en reacciones de multicomponentes, siguiendo la metodología de la reacción de Passerini (P3CR), logrando así la síntesis de 4 moléculas que poseen dos anillos de BODIPY en su estructura con la característica de fluorescer en la región del verde y en la región del rojo.

## Abstract

Meso-formylarylBODIPY molecules have interesting fluorescent properties. In this work, the synthesis of three compounds was carried out via the Liebeskind-Srogl coupling reaction. The molecules so prepared were utilized in multicomponent reactions following the methodology of the Passerini reaction (P3CR). Thus four molecules containing two BODIPY units were synthesized having emission in the green and red region of the visible spectrum.

## Palabras Clave

BODIPYs; Grupo formilo; Liebeskind-Srogl; Multicomponentes; Passerini

## INTRODUCCIÓN

### Síntesis de aldehídos fluorescentes

El avance en diversos campos de la ciencia moderna ha impulsado el diseño de nuevos fluoróforos. Uno de ellos ha sido la familia del 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) el cual a despertado gran interés por sus características ópticas útiles, tales como altos rendimientos, pequeños desplazamientos de Stokes, una fuerte intensidad de fluorescencia y fotoestabilidad. [1] Resultando ser buenos candidatos para diversas disciplinas como la biología molecular, ciencias de los materiales, la química analítica, por mencionar algunas. [2]

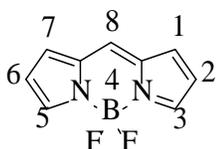
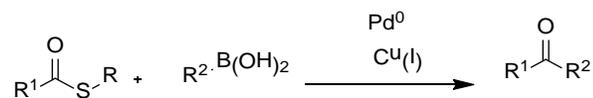


Figura 1. Enumeración en el anillo de BODIPY

Es por ésto que se escogieron este tipo de fluoróforos para su investigación en cuanto al efecto que tienen los sustituyentes en la posición 8 o meso del anillo de BODIPY sobre la fluorescencia del anillo. Figura 1. La adición de compuestos aromáticos con un grupo formilo se realizó mediante el acoplamiento de Liebeskind-Srogl, protocolo descrito por Liebeskind y Srogl en el año 2000. Esta metodología consiste en un acoplamiento cruzado C-C entre ácidos arilborónicos y tioésteres a través de una transmetalación, dando la formación de cetonas. Esto se realiza bajo la catálisis con Pd<sup>0</sup> y mediada por Cu (I) en condiciones neutras, donde se obtienen los correspondientes productos arilados [3]. Ecuación 1.



Ecuación 1: Acoplamiento de Liebeskind-Srogl entre ácidos arilborónicos y tioésteres.

En los últimos años se describió una modificación de la reacción de Passerini (P-3CR) que ha demostrado un cambio significativo en los rendimientos, tiempos de reacción, costos del proceso y un impacto ecológico. Esto se logra por la implementación de un medio de reacción acuoso en lugar de utilizar solventes orgánicos, tales como el cloruro de metileno o MeOH. Se ha demostrado que la introducción de agua en el medio provoca una aceleración en la reacción, y así un aumento en el rendimiento. [4]

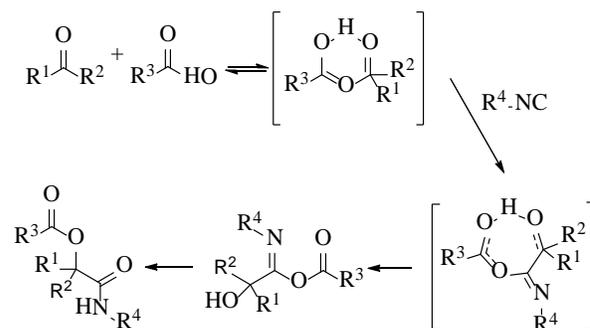
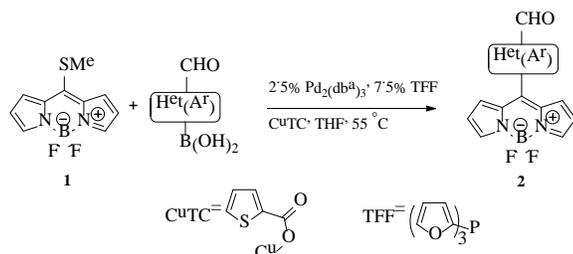


Figura 2: Reacción de Multicomponentes tipo Passerini

En la reacción de Passerini un isocianuro se condensa con un compuesto carbonilo y un ácido carboxílico para dar una  $\alpha$ -aciloxiamida. Generalmente se acepta que la reacción procede a través de un intermediario, donde se reordenan los tres compuestos involucrados para dar el producto. Sin embargo la forma en que se da este intermediario es muy debatido. Una posibilidad es el mecanismo que involucra un estado de transición entre las tres moléculas. Figura 2. [5] Por lo que con esta metodología es posible llevar a cabo la síntesis de una molécula que contenga dos anillos del heterociclo en cuestión (BODIPY).

## MATERIALES Y MÉTODOS

En la primera parte del proyecto se sintetizaron formilBODIPYs del tipo **2**, a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl entre el 8-metilBODIPY **1** y distintos ácidos borónicos que contenían en su estructura el grupo formilo, de acuerdo a la metodología previamente descrita [6]. Esquema 1.



Esquema 1: Síntesis de formilBODIPYs a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.

Los ácidos borónicos utilizados fueron: p-formilfenil ácido borónico **a**, 3-fluoro-4-formilfenil ácido borónico **b**, 2-formilfenil ácido borónico **c**, 2-(5-formiltiofen) ácido borónico **d** y el 4-carboxifenil ácido borónico **e**. Figura 3.

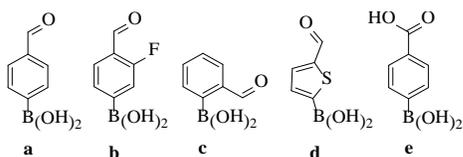
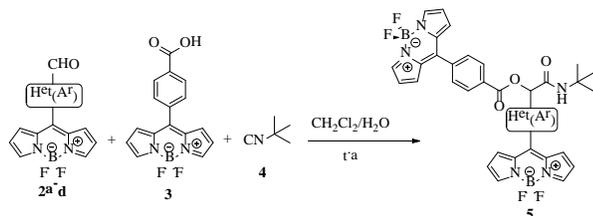


Figura 3. Ácidos borónicos utilizados.

Empleando como catalizador el sistema: tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  / tri-2-furilfosfina (TFF), y como mediador el tiofen-2-carboxilato de cobre (I) o CuTC, en tetrahidrofurano como disolvente a  $55^\circ\text{C}$ .

Una vez sintetizados los formilBODIPYs, estos se utilizaron en la reacción de multicomponentes de Passerini, empleando como componente ácido de la reacción el p-carboxifenilBODIPY **3** (el cual se sintetizó de acuerdo al Esquema 1) y como componente isonitrilo el *tert*-butilisocianuro **4**, generándose con ello compuestos con dos unidades de BODIPY de tipo **5**, de acuerdo al Esquema 2.

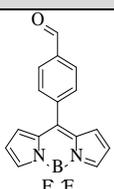
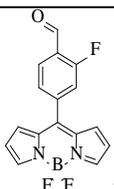
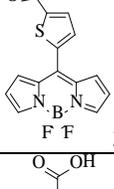
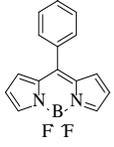


Esquema 2: Reacción de Passerini para la obtención de moléculas con dos anillos de BODIPY en su estructura.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron 5 formilBODIPYs del tipo **2** de acuerdo al Esquema 1, los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Síntesis de formilBODIPYs del tipo 2 obtenidos a partir del acoplamiento de Liebeskind-Srogl.

Reactivos		Tiempo de reacción / h	Producto
1	a	1	 <b>2a</b> , 86%
1	b	1.5	 <b>2b</b> , 61%
1	c	1.5	 <b>2c</b> , 77%
1	d	4.5	 <b>2d</b> , 77%
1	e	2	 <b>3</b> , 56%

Como se puede apreciar en la síntesis de los formilBODIPYs con un grupo fenilo en su estructura se requirió de un tiempo menor al formilBODIPY que contiene un anillo de tiofen. Se cree que esto es debido a la reactividad de dicho heterociclo (tiofen), que es disminuida cuando el anillo posee un grupo electroattractor,

afectando así en la síntesis de nuestra molécula objetivo.

Cabe mencionar que en la síntesis del compuesto **2d**, fue necesario administrar al inicio de la reacción la mitad de equivalentes del compuesto **d**, después se dejó reaccionar durante dos horas y se agregó el restante de los equivalentes, para lograr el total consumo de **1**. Si se procedía del mismo modo como en los compuestos del grupo fenilo, es decir, añadiendo todos los equivalentes del compuesto **d** al inicio, este no se consumía totalmente.

Los cuatro compuestos (**2a**, **2b**, **2c** y **2d**) presentan fluorescencia, sin embargo el compuesto **2c** emite en la región del rojo, mientras los otros 3 compuestos emiten en la región del verde.

Después de obtener los formilBODIPYs, éstos se utilizaron en la reacción de multicomponentes de Passerini. Para ello, se sintetizó el compuesto **3** que era uno de los materiales de partida para dicha reacción. Este compuesto se obtuvo por el acoplamiento de Liebeskind-Srogl. Al ser **3** un compuesto de característica muy polar, se optó por agregar en su purificación unas gotas de ácido acético, logrando así su separación.

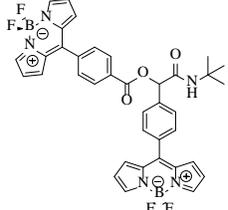
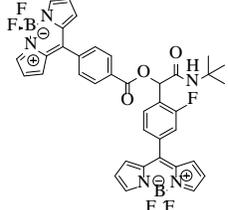
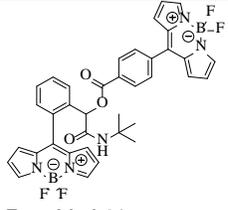
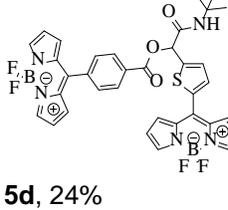
Al finalizar la síntesis y purificación de **3** se continuó con la síntesis de los compuestos con dos anillos de BODIPY en su estructura de acuerdo al Esquema 2, obteniéndose los resultados señalados en la Tabla 2.

En la síntesis de los compuestos tipo **5** se observó una gran variación en el tiempo de reacción. Donde el compuesto con menor tiempo fue el **5b** seguido por el **5a**. Mientras que en la síntesis de los compuestos **5c** y **5d**, al no observar el término de los reactantes para ambas reacciones, se optó por detener la síntesis, donde el compuesto **5c** llevaba un total de 96 horas y el compuesto **5d** un total de 48 horas.

Se cree que esta diferencia en el tiempo de reacción entre los compuestos **5a** y **5b** es debido a la presencia del átomo de flúor en el anillo del benceno, el cual afecta favorablemente a la reacción, disminuyendo el tiempo de síntesis. Esto es posible que suceda debido a la reactividad electroatrayente que tiene el flúor sobre el anillo de fenilo, afectando la reactividad del formilBODIPY en la reacción con el isonitrilo. Por otra parte en la

síntesis del compuesto **5c**, el compuesto **2c** al tener en posición orto el grupo formilo provoca que haya un impedimento estérico entre los dos anillos de BODIPY, del compuesto **2c** y **3**, al formarse los nuevos enlaces, aumentando así el tiempo de reacción.

Tabla 2. Compuestos obtenidos a través de la reacción de Passerini.

Materia prima			Tiempo de reacción / h	Compuesto
<b>2a</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	36	 <p><b>5a</b>, 64%</p>
<b>2b</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	21	 <p><b>5b</b>, 67%</p>
<b>2c</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	96	 <p><b>5c</b>, N.d. %</p>
<b>2d</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	48	 <p><b>5d</b>, 24%</p>

N.d: no determinado

Por otra parte, en las reacciones que si terminaron, es decir, en la síntesis de los compuestos **5a** y **5b** se obtuvieron rendimientos significativos. Mientras que en la síntesis de **5d** el rendimiento fue bajo debido a que en la síntesis el consumo de los materiales de partida no fue total y al purificar la reacción se observó que se formaron diversos subproductos, bajando el rendimiento.

Respecto a la fluorescencia que emiten los compuestos se observó que los productos del tipo **5** emitían en el mismo rango que su respectivo compuesto predecesor del tipo 2, es decir, los compuestos **5a**, **5b** y **5d** emiten en la región del verde al igual que **2a**, **2b** y **2d**, respectivamente, mientras que **5c** emite en una región del rojo al igual que **2c**.

## CONCLUSIONES

Los compuestos del tipo 5 obtenidos poseen características fluorescentes interesantes como se deseaba. Este tipo de síntesis es prometedora en cuestión a la facilidad en su montaje, al utilizar poco solventes en su síntesis. Solo se recomienda indagar en posibles modificaciones en la metodología para reducir los tiempos de reacción.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Peña Cabrera por la oportunidad que me ha dado para llevar a cabo esta investigación. De igual forma agradezco a su equipo de investigación en especial al Q. Diana Estephany Ramírez Ornelas por el apoyo que me ha brindado durante este trabajo de investigación..

## REFERENCIAS

1. Roachoa, R. I., Metta-Magaña, A.J., Peña Cabrera, E., Pannella, K.H. (2013) Synthesis, structural characterization, and spectroscopic properties of the ortho, meta and para isomers of 8-(HOCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-BODIPY and 8-(MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-BODIPY. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 26, pp. 345–351. DOI:10.1002/poc.3095
2. Uppal, Timsy K.,(2012). Synthesis and characterization of red and near-infrared BODIPY- based fluorophores for various biological applications. Recuperado de [http://etd.lsu.edu/docs/available/etd-07062012-131952/unrestricted/TimsyUppal\\_Dissertation.pdf](http://etd.lsu.edu/docs/available/etd-07062012-131952/unrestricted/TimsyUppal_Dissertation.pdf). 16-07-2015

3. Prokopcová, H., Kappe, C.O. (2009). The Lieveskind-Srogl C-C cross-coupling reaction. PubMed Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067446> DOI:10.1002/anie.200802842
4. Nishihara, Y. (2012) Base-Assited Transmetalation. Springer (Ed). *Applied Cross-Coupling Reactions*, pp. 21.2013. Springer:Berlin
5. Zhu. J., Benaymé, H.(2005).Asymetric Usocyanide-based MCRs. Banfi, L., Basso, A., Guanti, G., Riva, R. Wiley-VCH (Ed). *Multicomponent Reactions*, pp 2-5. 484. Wiley: Weinheim
6. Peña Cabrera, E., Aguilar Aguilar, A., González Domínguez, M., Lager, E., Zamudio Vázquez, R., Godoy Vargas, J. Villanueva García, Simple, general, and efficient synthesis of meso-substituted borondipyrromethenes from a single platform. *F. Org. Lett* 2007, 9, 13985