

## Aplicación de la Oxazolidinona en la síntesis de BODIPYs quirales

Ángel Demián Granados Hernández, Eduardo Peña Cabrera

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, C.P. 36050, Guanajuato, Guanajuato, México.  
 ad.granadoshernandez@ugto.mx<sup>1</sup>, as.zamoravazquez@ugto.mx<sup>2</sup>, eduardop@ugto.mx<sup>3</sup>

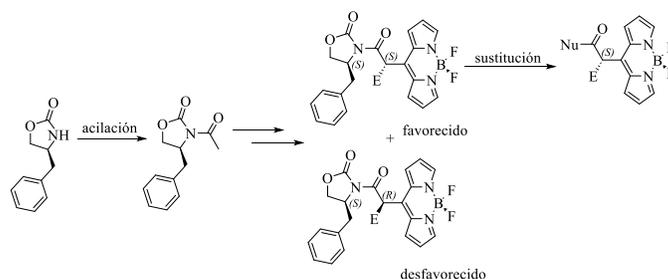
### Resumen

En el presente trabajo de verano se tuvo como objetivo la síntesis proquiral de un derivado de BODIPY, ello por las propiedades quirópticas que este pudiera presentar. Se propone una ruta sintética para lograr este objetivo. Como primera parte, una reacción de sustitución en el grupo carbonilo del cloruro de acetilo por la base conjugada del auxiliar quiral de Evans. Posteriormente, la formación del ion enolato y de manera final una sustitución nucleofílica del grupo -metilitio del 8-metilitioBODIPY por el enolato.

**Palabras clave:** Oxazolidinona, metilitioBODIPY, síntesis proquiral.

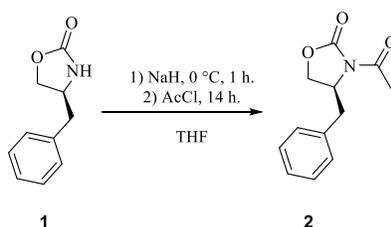
### Introducción

La síntesis asimétrica y el arte de ensamblar moléculas complejas como enantiómeros individuales a partir de materiales de partida relativamente simples, es un tema crítico en la química orgánica moderna. En la industria farmacéutica, por ejemplo, los fármacos de enantiómero único se han vuelto cada vez más importantes.<sup>1, 2</sup> De igual forma, crear o incorporar sustituyentes quirales en fluoróforos ha abierto camino a la investigación de las llamadas propiedades quirópticas.<sup>3, 4</sup> A partir de ello se plantea una serie de reacciones para la síntesis proquiral de BODIPYs (esquema 1).



Esquema 1. Ruta sintética propuesta para la obtención de BODIPYs quirales.

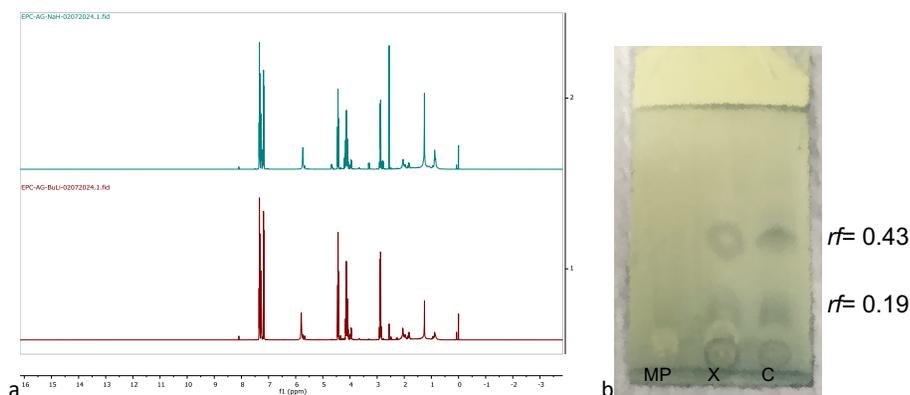
### Resultados y Discusión



Esquema 2. Síntesis del auxiliar quiral acetilado.

Durante esta etapa de reacción (esquema 2) ocurrió una modificación de la metodología indicada por la literatura, normalmente la deprotonación del auxiliar quiral y la posterior reacción con un grupo acilo se realizan con n-BuLi a -78 °C, donde primero se deprotona el auxiliar quiral y seguido la acilación. Sin embargo, para este caso, el n-BuLi no llevaba a cabo la formación del ion amidato. Esto se corrobora ya que no se observaba un avance de reacción en las placas cromatográficas (TLC) realizadas al crudo de reacción

además de que se calculó el porcentaje de conversión con ayuda del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de la reacción (Figura 1a). Por lo que se realizaron pruebas con demás bases, tal con el hidruro de sodio, siendo una base fuerte eficiente para deprotonar ácidos débiles. Las placas cromatográficas realizadas con esta base si mostraban un avance de reacción significativo (Figura 1b). En esta etapa la reacción, el equipo de trabajo realizo una tabla de optimización de la reacción para el compuesto **2** (tabla 1) demostrando que no es necesario utilizar condiciones de temperatura tan extremas, haciendo más factible la realización de la síntesis.



**Figura 1.** a) Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los crudos de reacción con NaH y n-BuLi, arriba y abajo, respectivamente. b) Placa cromatográfica (TLC) de la prueba realizada al crudo de reacción con NaH como base, donde el punto de producto con el mayor  $r_f$  corresponde al producto **2**.

Se realizó la optimización de la reacción, en la entrada 6 se muestran las mejores condiciones para obtener el compuesto **2**.

**Tabla 1.** Tabla de optimización de la reacción para la síntesis del compuesto **2**.

Entrada	Disolvente	Base	Equiv.	T de Deprotonación	T de la SN	Tiempo de la SN	Conversión
1	THF	n-BuLi	1.1	-5 °C	-5 °C	1 hora	
2	THF	n-BuLi	2	-78 °C	-78 °C	3 horas	6 %
3	THF	NaH	1.2	-78 °C	-78 °C	3 horas	32 %
4	THF	NaH	2	-78 °C	-78 °C	3 horas	66 %
5	THF	NaH	2.5	-78 °C	t. a	14 horas	
6	THF	NaH	3	-78 °C	t. a	14 horas	

El compuesto **2** fue aislado mediante una columna cromatográfica en la que se obtuvo un sólido cristalino de color entre blanco y crema. La estructura fue corroborada por  $^1\text{H}$  RMN (Figura 2).

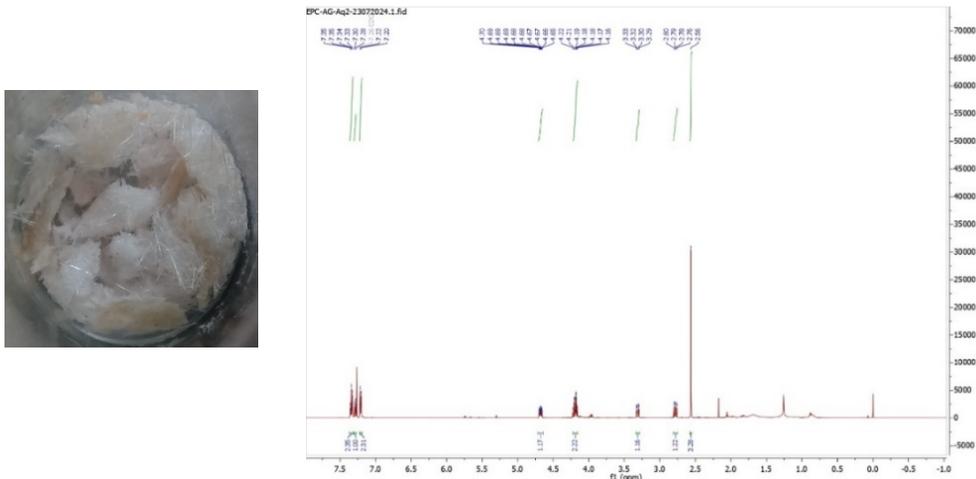
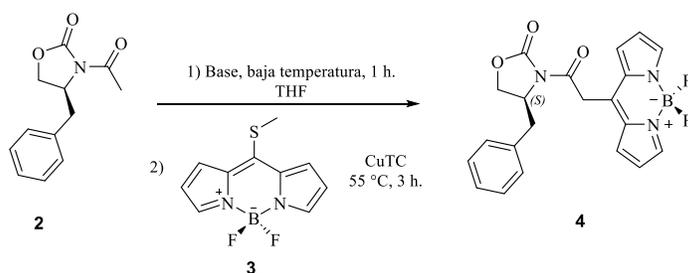


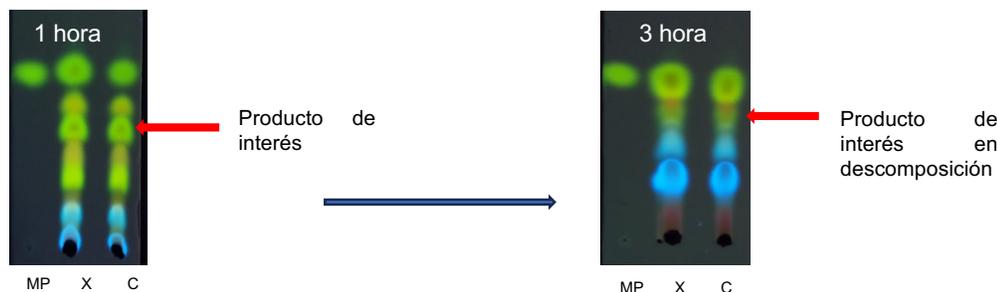
Figura 2. (Izquierda) Producto solido cristalino, (derecha) Espectro de  $^1\text{H}$  RMN obtenido del producto 2.



Esquema 3. Síntesis del BODIPY proquiral.

La formación del ion enolato del compuesto **2** se logra con la deprotonación presencia de una base fuerte. DIPEA, LDA, NaH O  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  resultan ser las más comunes usadas con rendimientos bastantes buenos. Se analizaron las bases  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ , LDA Y NaH. La formación del ion enolato no es un problema dado que es una metodología bastante estudiada, las complicaciones surgen al encontrar las condiciones óptimas para la sustitución nucleofílica en el 8-metiltoBODIPY. La mayoría de las reacciones de los BODIPYs implican el uso de sales de cobre, tal como el CuTC, que funciona como reactivo para labilizar el enlace S-C8 sobre el BODIPY. Otra problemática de esta reacción es la identificación del compuesto de interés, al no haber reportes de la reacción, se espera encontrar un producto con una fluorescencia verde intensa en solución, fluorescencia que corresponde a los BODIPYs con sustituyentes alquilo en la posición 8.

Se evaluaron las bases LDA, NaH y  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ , además se evaluó el disolvente, equivalentes de base, temperaturas y tiempos de reacción. Las temperaturas se consideraron en base a la literatura consultada. Para el caso de la reacción con  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  y LDA se observaba la formación de un posible producto de interés. Sin embargo, en ambas, tras 3 horas de reacción, el producto, que pudiera ser el producto objetivo, se descompone, aun con la presencia de material de partida, por lo que el uso de estas bases no representa gran aporte a la formación del 8-alquilBODIPY (Figura 3).



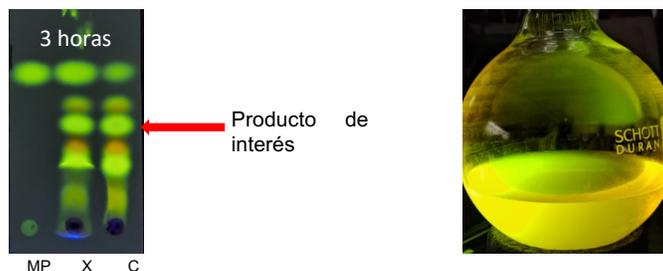
**Figura 3.** Placas cromatográficas tomadas de la reacción con  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  a la hora y a las tres horas de reacción donde es posible observar la descomposición del producto de interés.

En la tabla 2 se presenta la tabla de reacciones prueba hechas, donde hasta el momento prueba 5 es la que muestra mejores perfiles de reacción para la formación del 8-alkylBODIPY

**Tabla 2.** Tabla de optimización de la reacción para la síntesis del compuesto 4.

Entrada	Disolvente	Base	Equivalentes	Temp. de Deprotonación	Temp. de la SN	Tiempo de la SN	Etapas de reacción
1	THF	$\text{NaN}(\text{TMS})_2$	6	- 5 °C	55 °C	3 hora	2 etapas
2	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{NaN}(\text{TMS})_2$	6	- 5 °C	55 °C	3 hora	2 etapas
3	THF	NaH	6	- 5 °C	55 °C	3 hora	2 etapas
4	THF	LDA	6	- 5 °C	t. a	3 hora	2 etapas

El uso de NaH a 6 equivalentes presenta un perfil de reacción más favorable hacia la formación del posible producto de interés, por lo que se procedió con el proceso de extracción y purificación del producto mediante cromatografía de columna, obteniendo un sólido color naranja con una intensa fluorescencia verde (Figura 4).



**Figura 4.** (Izquierda) Placa cromatográfica de la reacción con NaH 6 equiv. (Derecha) Solución del compuesto 4, el cual presenta una alta fluorescencia verde.

## Conclusiones

De forma cualitativa se obtuvo un producto que, de acuerdo con sus propiedades fluorescentes, pudiera ser el producto objetivo por lo que esta conclusión es parcial. Se encontró una metodología para la acetilación

del auxiliar quiral de Evans con un rendimiento aislado excelente. Por otro lado, la formación del ion enolato es un punto crucial para el cumplimiento del objetivo de este proyecto de verano lo que presenta un área de oportunidad tanto para la síntesis asimétrica como para la síntesis de nuevos fluoróforos derivados del BODIPY.

## Agradecimientos

Al colega Alexis Sebastián Zamora Vázquez por su asesoría y ayuda durante el proyecto, al Dr. Eduardo Peña Cabrera por la oportunidad de participar en el proyecto, a los colegas del laboratorio *Cuántico De Mexico* y finalmente al laboratorio *Cuántico De Mexico* por el uso de las instalaciones.

## Referencias

<sup>1</sup>Zhang, Zirong; Collum, David B. (2017). *Evans Enolates: Structures and Mechanisms Underlying the Aldol Addition of Oxazolidinone-Derived Boron Enolates*. *The Journal of Organic Chemistry*, *acs.joc.7b01365* doi:10.1021/acs.joc.7b01365

<sup>2</sup>Smith, Thomas E.; Richardson, David P.; Truran, George A.; Belecki, Katherine; Onishi, Megumi (2008). *Acylation, Diastereoselective Alkylation, and Cleavage of an Oxazolidinone Chiral Auxiliary*. *Journal of Chemical Education*, *85(5)*, 695–. doi:10.1021/ed085p695

<sup>3</sup>Ager, David J.; Allen, David R.; Schaad, David R. (1996). *Simple and Efficient N-Acylation Reactions of Chiral Oxazolidine Auxiliaries*. *Synthesis*, *1996(11)*, 1283–1285. doi:10.1055/s-1996-4402

<sup>4</sup>Irina C. Jacobson; G.Prabhakar Reddy (1996). *Asymmetric reactions of chiral imide enolates with  $\alpha$ -keto esters.*, *37(46)*, 8263–8266. doi:10.1016/0040-4039(96)01843-6

<sup>5</sup>Maeda, C., Suka, K., Nagahata, K., Takaishi, K., & Ema, T. (2020). *Synthesis and Chiroptical Properties of Chiral Carbazole-Based BODIPYs*. *Chemistry*, *26(19)*, 4261–4268. <https://doi.org/10.1002/chem.201904954>