

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 212**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)

**H01S 3/213** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2010 PCT/MX2010/000151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11071360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10836252 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2511277**

54 Título: **Síntesis de 8-aminoboro-dipirrometenos con fluorescencia azul**

30 Prioridad:

**10.12.2009 MX 2009013486**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.12.2016**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO (100.0%)  
Lascuirain de Retana No. 5 Colonia Centro  
C.P. 36000 Guanajuato, MX**

72 Inventor/es:

**PEÑA CABRERA, EDUARDO;  
GÓMEZ DURAN, CÉSAR FERNANDO AZAEL y  
FLORES RIZO, JUAN ORLANDO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 595 212 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de 8-aminoboro-dipirrometenos con fluorescencia azul

**Objeto de la invención**

5 El objeto de esta invención es la síntesis innovadora de 8-aminoboro-dipirrometenos de acuerdo con las reivindicaciones. Este tipo de compuestos tienen la característica especial de fluorescer en color azul; esta característica los hace ser únicos en su tipo ya que no se tiene registro de ningún compuesto derivado de boro-dipirrometenos que posea esta característica de fluorescer en la región azul del espectro electromagnético. Se presentan 4 compuestos aminoboro-dipirrometenos que fluorescen en azul; el color azul tiene un rango que  
10 corresponde de 470 nm a 450 nm, así pues, nuestros compuestos fluorescen desde los 480 nm hasta 437 nm abarcando el azul y regiones cercanas a este, que serían unos 10 nm por debajo o encima de la región del azul, resaltando el propargilaminoboro-dipirrometeno (1) que lo hace con mayor rendimiento cuántico.

15 El grupo amino unido directamente al cromóforo provoca nuevas bandas de absorción y emisión en la zona azul de la región visible, con lo cual se cubre una zona espectral inexplorada hasta la fecha con derivados basados en la estructura de boro-dipirrometenos. Es importante mencionar que el método de síntesis es muy sencillo, con elevados rendimientos químicos de alrededor de 90 % y un elevado rendimiento cuántico con valor de 0.94 en el caso del propargilaminoboro-dipirrometeno (1). Un rendimiento químico alto indica que la mayoría del material de partida fue convertido en el producto deseado, y rendimiento cuántico es el cociente de los fotones emitidos sobre los fotones absorbidos.

20 Por tal motivo, se presentan compuestos en los que se resalta la efectividad de la síntesis usando a los aminoderivados como nucleófilos, suficientemente fuertes para desplazar al grupo tiometilo del material de partida 8-tiometilbora-dipirrometeno (Fórmula 5), sin ayuda de base alguna, y la región donde fluorescen estos compuestos, que es algo nuevo de lo cual no se tiene registro.

**Patentes similares**

25 Con respecto a la síntesis de boro-dipirrometenos que fluorescen en azul no existe registro de ningún compuesto con dichas características y los boro-dipirrometenos aquí descritos son los primeros en emitir en la zona azul del espectro electromagnético. Existen compuestos que presentan usos en los cuales los aminoboro-dipirrometenos aquí descritos se podrían utilizar, pero estos compuestos son moléculas que son mucho más complejas y con métodos de síntesis muy complicados, en los que se requieren más horas de trabajo en laboratorio y moléculas mucho más complejas, con un número mucho mayor de átomos que nuestros compuestos, y que obtienen  
30 emisiones en 470 nm con un rendimiento cuántico no muy alto  $\phi = 0.8$  en tetrahidrofurano. [1]

También existen proteínas que son fluorescentes en la zona del azul, estando en el límite pues emiten en 480 nm; sin embargo tienen un uso muy restringido pues su uso es especialmente al área biológica, y aun así este tipo de proteínas fluorescen en azul dependiendo del medio en el que se encuentren y su rendimiento cuántico no es muy alto,  $\phi = 0.68$  [2].

35 Existen compuestos que fueron patentados por su uso en láser como el perileno, el cual tiene fluorescencia a 410 nm en ciclohexano y un rendimiento cuántico de  $\phi = 0.94$ , es un compuesto de 5 anillos; el p-terfenilo, el cual tiene una emisión a 290 nm en ciclohexano y rendimiento cuántico de 0.93; el 9.10-difenilantraceno es un compuesto con alto rendimiento cuántico es de 1.0, pero este compuesto fluoresce a 350 nm, una emisión que no corresponde con el color azul; en fin este tipo de compuestos con fines para su uso en láser no presentan una variedad en la zona de  
40 fluorescencia en el azul [3]; sin embargo los aminobododipirrometenos aquí descritos presentan una variedad de fluorescencia y con la posibilidad de que con un mayor número de grupos amino sustituidos en esa posición, se podría crear un rango más amplio para la emisión de color azul.

45 Goud T.V. et al, en "Synthesis of 8-heteroatom-substituted 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene dyes (BODIPY)", Tetrahedron, Elsevier Science Publisher, vol 62, no 21, páginas 5084-5091, describe la reacción entre anilina y un precursor tioéter de un 8-aminoboro-dipirrometeno en diclorometano.

**Referencias**

- [1] Patente número WO2005118606. Oficina Europea de Patentes. Preparation of fluorine-substituted 2-phenylpyridine-iridium complexes and luminescent material made with the same. Konno, Hideo. (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan).
- 50 [2] Patente número WO20041 1 1236. Oficina Europea de Patentes. Fluorescent proteins from coral favia fava, mutagenesis, and use in fluorescent labeling, protein localization and dynamics studies. Miyawaki, Atsushi; Tsutsui, Hidekazu; Karasawa, Satoshi. (Riken Corp., Japan; Medical & Biological Laboratories Co., Ltd.). PCT Int. Appl. (2004), 66 pp.

[3] Patente número 3857793. Patente de los Estados Unidos. FLUORESCENT ORGANIC COMPOUND LASER, inventors: Pappalardo, Romano G. (Sudbury, MA) Ahmed, Samir A. (Manhattan, NY).

#### Antecedentes

Desde su descubrimiento en 1968, los boro-dipirrometenos han sido sintetizados por metodologías complicadas las cuales implican varias etapas, tiempos de reacción largos, purificaciones complejas y bajos rendimientos. Con el paso del tiempo se han ido mejorando las técnicas para la obtención de estos compuestos y se ha obtenido una gran gama de colores bajo la luz UVC (280nm -200nm), excepto la fluorescencia azul y los colores cercanos a esta. Solo Boyer y colaboradores hace unos 10 años (Heteroat. Chem. 1993, 4, 603 y 1993, 4, 609) intentaron sintetizar boro-dipirrometenos azules. En este caso, se alteraba drásticamente la estructura del cromóforo para disminuir la deslocalización, y no se obtenían derivados altamente fluorescentes ni con altas eficiencias láser. La presente invención consiste en un método para poder desplazar el grupo tiometilo del material de partida (Fórmula 5), el tiometilboro-dipirrometeno, el cual es la base para la obtención del 8-aminoboro-dipirrometenos con fluorescencia. Esta metodología había sido el desplazamiento del tiometilo por un acoplamiento carbono-carbono de Liebskind-Srogl; en la síntesis de estos compuestos se obtenía una gran variedad de compuestos con fluorescencia en distintas zonas de la región del espectro electromagnético. En nuestro grupo de trabajo se ha logrado este desplazamiento solo por una sustitución nucleofílica con algunos aminoderivado que, por la electronegatividad del nitrógeno y ese par electrónico que posee sin compartir, le confiere nucleofilia para la sustitución del tiometilo y formar el aminoboro-dipirrometeno.

Otra ventaja de los compuestos que se presentan es su estructura, la cual no tiene grupos funcionales voluminosos, esto es no presenta moléculas con gran cantidad de átomos anclados a la posición 8 lo que se traduce en su facilidad de síntesis.

La invención que se desea proteger es el 8-aminoboro-dipirrometeno de acuerdo con la Fórmula 4 y su método de síntesis, ya que es muy general y sencilla. Es importante mencionar que no hay ninguna síntesis general reportada para obtener 8-aminoboro-dipirrometenos y mucho menos para compuestos con estas características fluorescentes en la región azul del espectro electromagnético.

#### Método para sintetizar 8-aminoboro-dipirrometenos en la región azul del espectro electromagnético con propiedades láser en tiempos cortos de reacción.

Así, una familia de 8-aminoboro-dipirrometenos fue sintetizada en tiempos de reacción (de 50 a 120 minutos) y los rendimientos químicos fueron de 90% a 94%.

Las ventajas que presenta esta invención en la síntesis de 8-aminoboro-dipirrometenos son las condiciones tan sencillas que se necesitan para llevar a cabo una simple sustitución nucleofílica, la cual consiste en sustituir un átomo poco nucleofílico por uno más nucleofílico. La nucleofilia es la capacidad de un átomo para donar pares de electrones, en este caso el nitrógeno de las aminas utilizadas es más electronegativo y más nucleofílico por el par de electrones que tiene disponible, y sustituye al azufre que es menos electronegativo y no tiene pares de electrones disponibles que le proporcionen mayor nucleofilia. Esta reacción se lleva a una temperatura de 25°C (excepción del aminoBDP) y sin ningún agente externo como catalizador en diclorometano como disolvente húmedo, esto es, se usa sin ningún tratamiento para eliminar la pequeña cantidad de agua que pudiera contener el disolvente, ya que comúnmente se utiliza una malla molecular para secar el agua y el recipiente donde se tiene el disolvente se conserva bajo atmósfera de nitrógeno. Aparte de utilizar este disolvente húmedo, en reacciones donde se coloca algún grupo en la posición 8 es común que la reacción se realice en atmósfera inerte, esto es el recipiente donde se lleva la reacción se encuentra en atmósfera de nitrógeno. Otra ventaja importante es su purificación, que resulta ser muy sencilla. La purificación es el proceso por el cual obtenemos nuestros productos puros sin ninguna impureza que se pueda arrastrar de la reacción realizada, que pueden ser disolventes o algún subproducto; para estos compuestos, realizando solo una cristalización obtenemos los productos. La cristalización consiste en colocar nuestro producto en un disolvente que lo disuelva completamente y en la menor cantidad, y añadiendo entonces otro disolvente en el cual el producto sea poco soluble pero las impurezas sí puedan ser disueltas, y con esto obtenemos el producto limpio sin ningún subproducto o rastros de disolventes. No es necesario hacer una purificación en columna ya que la reacción resulta ser limpia, esto es no se generan subproductos que sean difíciles de eliminar; el único formado es el metilol y este es eliminado fácilmente por su punto de ebullición muy bajo.

Por lo tanto, lo novedoso de esta invención es el haber sintetizado el 8-aminoboro-dipirrometeno que tiene características adecuadas para su utilización como láser y propiedades únicas de fluorescencia en el azul de las cuales no se tenía registro, y es importante por sus características de absorción y de emisión, desconocidas en derivados de boro-dipirrometenos.

La técnica que se ha desarrollado para desplazar al grupo tiometilo es muy eficiente y simple; hasta hoy tenemos solo los cuatro miembros amino derivados, pero hay un gran potencial para utilizar compuestos que tengan características parecidas a los amino derivados utilizados, lo cual hace crecer la variedad de los compuestos que se puedan obtener y que realmente, aparte de la síntesis de estos compuestos, la técnica utilizada es muy simple y servirá para hacer crecer la familia de estos derivados.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado colorantes que tienen propiedades fluorescentes en una gran variedad de colores. Al sintetizar estos aminoboro-dipirrometenos, en especial el compuesto de referencia propargilamino-boro-dipirrometeno, al que se le realizó un estudio fotofísico, el cual resultó ser un compuesto que puede utilizarse en láser y con características adecuadas para este fin, principalmente por el alto rendimiento cuántico que presenta de 0.94, aparte del color azul en que fluoresce este compuesto.

5

**Breve descripción de las figuras**

La Fórmula 1 representa al compuesto de referencia 8-propargilamino-boro-dipirrometeno, este compuesto se obtiene a partir de una sustitución del grupo tiometilo, y como se observa en la Figura 1 este compuesto tiene fluorescencia azul que emite a 469.3 nm con un rendimiento cuántico de 0.94.

10 La Fórmula 4 corresponde al 8-aminoboro-dipirrometeno, el cual se aprecia en la Figura 4 con una fluorescencia en azul a 437.5 nm y con un rendimiento cuántico de 0.92.

La Figura 5 corresponde a las gráficas de absorción y emisión de la Fórmula 1, donde cada línea representa un disolvente distinto.

La Figura 6 indica la fluorescencia que presenta el material de partida tiometilbora-dipirrometeno.

15 Nota: La fluorescencia es provocada por lámpara UV longitud de onda corta a 254nm

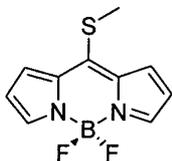
**Descripción detallada de la invención**

El 8-aminoboro-dipirrometeno se obtiene de la siguiente manera:

a) El grupo tiometilo se sustituye con acetato de amonio como fuente de amoniaco para realizar la sustitución en la posición 8 del tiometilbora-dipirrometeno, para dar origen al correspondiente aminoboro-dipirrometeno.

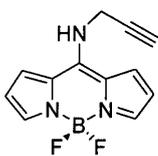
20 b) Esta sustitución se lleva a cabo colocando 1 equivalente de tiometil-boro-dipirrometeno con 2 equivalentes de acetato de amonio disueltos en solución metanol/agua 1 : 1.

Material de partida (8-tiometilaminoboro-dipirrometeno):

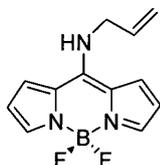


**Formula 5**

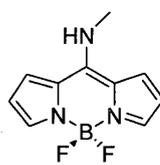
25 Con este método se obtuvieron los compuestos presentados a continuación (la Fórmula 1 es un compuesto de referencia):



**Formula 1**



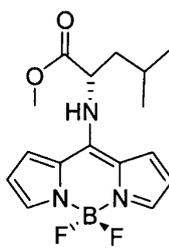
**Formula 2**



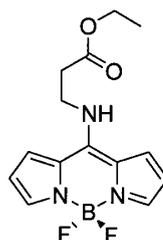
**Formula 3**



**Formula 4**



**Formula 6**



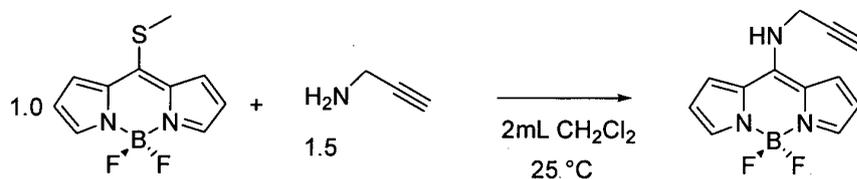
**Formula 7**

30

Se detallan las características de estos compuestos a continuación:

**8-propargilaminoboro-dipirrometeno (Fórmula 1):**

El método para sintetizar este compuesto se indica en la reacción 1.



5 Reacción 1

Se colocan en un matraz de 50 mL 1.0 equivalentes (100 mg, 0.4201 mmol) de tiometil-boro-dipirrometeno que se disuelve con 2 mL de diclorometano y una vez disuelto se añade la amina, en este caso 1.5 equivalentes de propargilamina (34.7 mg, 0.6302 mmol), con un agitador magnético sobre una placa de agitación y se lleva la reacción a 25 °C.

- 10 La reacción termina en un tiempo de 60 minutos con un rendimiento de 94%. Se presenta en cristales amarillos los cuales presentan fluorescencia amarilla. CCD (30% AcOEt/Hexanos)  $R_f = 0.17$  cm; UV-Vis:  $\lambda_{abs} = 404.8$ ,  $\lambda_{flu} = 464$  (metanol) p.d. 176.0 -178.0 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 633, 659, 732, 763, 1073, 1106, 1227, 1389, 1402, 1554, 1592, 3282, 3363, 3379.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.56(1H, m,  $J=2.6$  Hz), 4.52 (2H, m,  $J=2.73\text{Hz}$ ), 6.51 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.13 (2H, s), 7.67 (2H, s);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.5 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$ : 36.8, 75.8, 78.0, 114.4, 115.7, 117.5, 122.9, 125.7, 126.2, 133.0, 136.3, 149.5.

15

**Fotofísica del propargilamin-boro-dipirrometeno (Fórmula 1)**

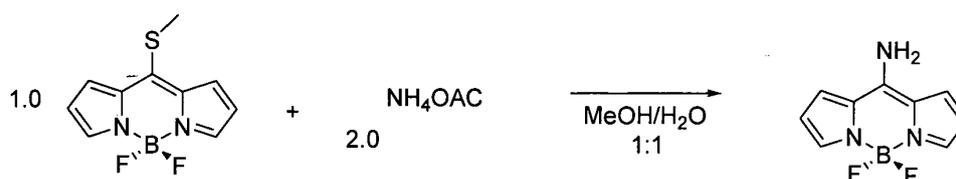
Disolvente	$\lambda_{abs}$ (nm)	$\epsilon_{max}$ ( $10^4 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{flu}$ (nm)	$\Delta\nu_{St}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\phi$ (ns)	$\tau$ (ns)
Agua	398.2	2.6	481.5	4345	0.32	2.00*
F <sub>3</sub> -etanol	404.0	2.9	480.7	3950	0.88	6.34*
Metanol	404.8	3.3	464.5	3175	0.52	3.22
Etanol	406.4	3.2	463.0	3010	0.66	3.81
Acetona	406.0	3.1	466.5	3195	0.86	4.92
Acetato de Etilo	408.4	3.3	469.3	3175	0.94	5.13
c-Hexano	422.4	2.5	482.2	2935	0.93	5.34*

**Table 1:** Fotofísica del propargilamin-boro-dipirrometeno en distintos disolventes

- 20 En la Tabla se puede observar el comportamiento del compuesto cuando es disuelto en una variedad de disolventes, se observa que la fluorescencia varía desde los 463 nm hasta los 481.5 nm, obteniendo el mayor rendimiento cuántico en acetato de etilo a 0.94.

**8-aminoboro-dipirrometeno (Fórmula 4).**

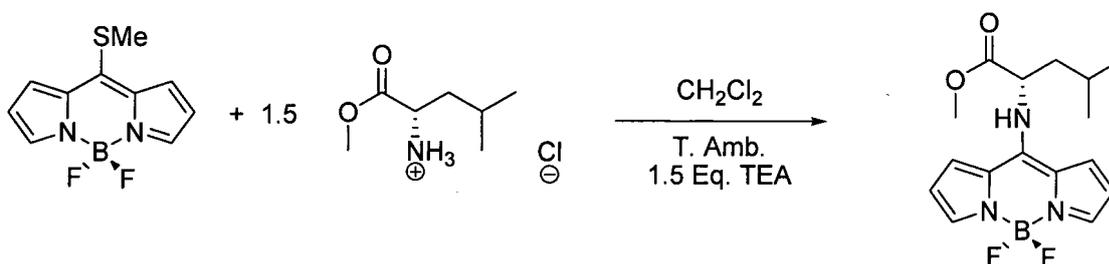
El método para sintetizar este compuesto se indica en la reacción 4:



**Reacción 4**

Se coloca en un matraz de 50 mL 1.0 equivalentes de tiometil-boro-dipirrometeno (80mg, 0.3361 mmol) y se disuelve con 2 mL, 1 mL de agua y 1 mL de metanol. Una vez disuelto se añade la amina, en este caso 2.0 equivalentes de acetato de amonio (38 mg, 0.5042mmol) que actúa como equivalente de amoniaco, con un agitador magnético sobre una placa de agitación y la reacción se lleva a 60 °C en baño de aceite.

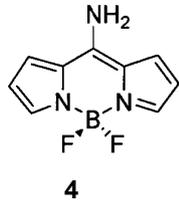
Tiene un tiempo de reacción de 120 minutos con un rendimiento de 91%. Se presenta en cristales amarillos. CCD (30% AcOEt/Hexanos) Rf = 0.07 cm; UV-Vis:  $\lambda_{\text{abs}} = 398 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{flu}} = 444 \text{ nm}$  (metanol) p.d. 160.0 - 162.0 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 521, 579, 726, 757, 944, 1023, 1041, 1076, 1148, 1277, 1306, 1401, 1457, 1567, 1659, 3113, 3273, 3369, 3459; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.19 (2H, s), 6.49 (2H, s), 7.10 (2H, s), 7.65 (2H, s); <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN),  $\delta$ : 115.49, 119.84, 125.29, 135.0, 150.86.

**Ester metílico del 8-L-Leucinodipirrometeno (Fórmula 6).****Reacción 6**

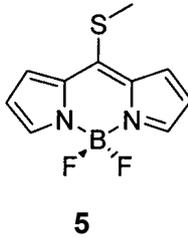
15

**REIVINDICACIONES**

1. Un 8-aminoboro-dipirrometeno de la fórmula:



- 5 2. Un procedimiento para obtener el compuesto de la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
- a) disolver un compuesto de la fórmula:



en MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1, y

10

- b) añadir acetato de amonio.

15

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que se lleva a cabo una sustitución nucleofílica en la posición 8 del compuesto de la Fórmula 5.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que se añaden 2.0 equivalentes de acetato de amonio por 1.0 equivalentes del compuesto de la Fórmula 4.

20

5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la adición del acetato de amonio se lleva a cabo bajo agitación a 60°C.

6. Uso del compuesto de la reivindicación 1 como emisor de luz láser en la región azul del espectro de radiación electromagnética.

25

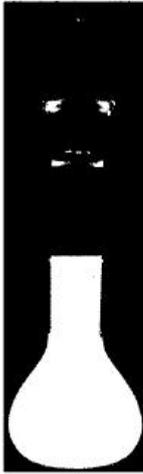


Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

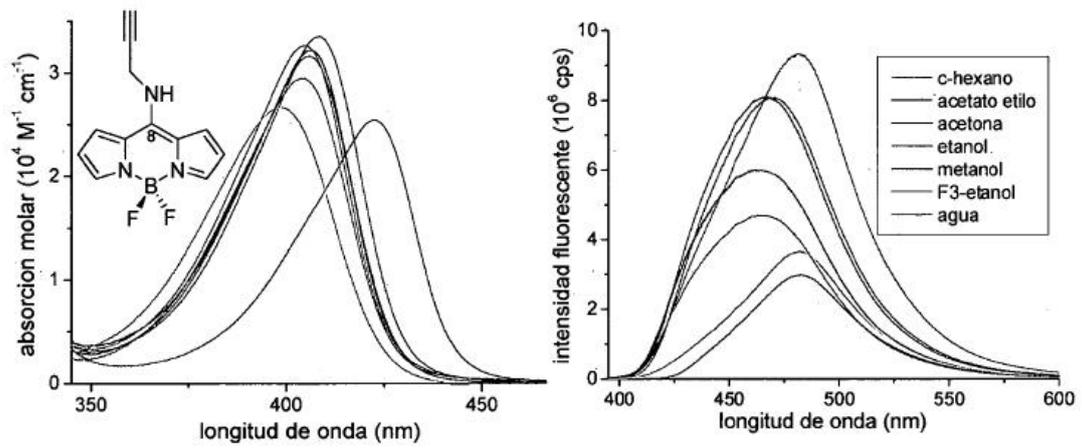


Figura 5

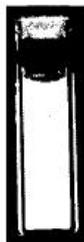


Figura 6