

# UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

---

## DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS



- “METALES DE TRANSICIÓN EN SÍNTESIS:  
1. APLICACIONES EN FLUORESCENCIA.  
2. APLICACIONES EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS  
POLICÍCLICOS”

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTA:

ERNESTO ENRÍQUEZ PALACIOS

ASESORES

DR. EDUARDO PEÑA CABRERA  
DRA. GLORIA HERNANDEZ TORRES

Guanajuato, 2020







**ÍNDICE**

<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	IX
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	XI
<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b>	XIII
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	XV
<b>RESUMEN</b>	XVI
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<i>Fluorescencia</i>	1
<i>Síntesis de BODIPYs</i>	5
<i>BODIPYs a partir de cloruros de ácido</i>	6
<i>BODIPYs a partir de anhídridos</i>	6
<i>BODIPYs a partir de aldehídos</i>	7
<i>BODIPY de Biellmann</i>	8
<i>Acoplamiento de Liebeskind-Srogl en BODIPYs</i>	10
<i>Reactividad Ortogonal en BODIPYs</i>	13
<b>CAPÍTULO I. NUEVOS SISTEMAS DE FLUORÓFOROS DOBLES</b>	15
<b>1.1 INTRODUCCIÓN</b>	16
1.1.1 <i>Abatimiento causado por Concentración</i>	16
1.1.2 <i>Abatimiento causado por Agregación (ACQ)</i>	17
1.1.3 <i>Emisión inducida por Agregación (AIE)</i>	18
<b>1.2 Sistemas dobles BODIPY-TPE</b>	21
<b>1.2.1 Introducción</b>	21
1.2.1.1 <i>Sistemas BODIPY-TPE reportados</i>	23
<b>1.2.2 Objetivos</b>	25
<b>1.2.3 Síntesis de nuevos híbridos BODIPY-TPE</b>	25
<b>1.2.4 Pruebas preliminares de AIE</b>	29
<b>1.2.5 Síntesis de híbridos BODIPY-TPE hidrofílicos</b>	31

<b>1.2.6 Conclusión</b>	35
<b>1.3 Sistemas dobles BODIPY-cumarina</b>	36
<b>1.3.1 Introducción</b>	36
1.3.1.1 <i>Híbridos BODIPY-cumarina</i>	38
<b>1.3.2 Objetivo</b>	40
<b>1.3.3 Síntesis de nuevos sistemas BODIPY-cumarina</b>	41
<b>1.3.4 Conclusión</b>	44
<b>CAPÍTULO II. BODIPYS CON ESTRUCTURA PERPENDICULAR</b>	45
<b>2.1 INTRODUCCIÓN</b>	46
2.1.1 <i>Dímeros de BODIPY con espaciadores</i>	47
2.1.2 <i>Dímeros de BODIPY directamente unidos</i>	49
2.1.3 <i>Propiedades espectroscópicas de los dímeros ortogonales</i>	54
2.1.4 <i>Producción de oxígeno singulete y terapia fotodinámica</i>	55
<b>2.2 Objetivo</b>	60
<b>2.3 Síntesis de nuevos dímeros 2-8'</b>	60
<b>2.4 Conclusión</b>	65
<b>CAPÍTULO III. SONDAS FLUORESCENTES DERIVADAS DE BODIPY PARA MARCAJE DE RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G</b>	66
<b>3.1 INTRODUCCIÓN</b>	67
3.1.1 <i>Sondas fluorescentes para el estudio de GPCR</i>	69
3.1.2 <i>BODIPYs en sondas fluorescentes</i>	71
<b>3.2 Objetivo</b>	73
<b>3.3 Metodología general</b>	74
<b>3.4 Sondas específicas de receptores 5-HT<sub>1A</sub></b>	75
<b>3.4.1 Introducción</b>	75
<b>3.4.2 Síntesis de las sondas</b>	75
3.4.2.1 <i>Síntesis de los ligandos específicos del receptor 5-HT<sub>1A</sub> con espaciadores</i>	75

3.4.2.2 <i>Síntesis de los fluoróforos</i>	77
3.4.2.3 <i>Acoplamiento del ligando con los BODIPYs (CuAAC)</i>	78
<b>3.4.3 <i>Determinación de las propiedades de las sondas sintetizadas</i></b>	79
<b>3.4.4 <i>Uso de las sondas en citometría de flujo</i></b>	80
3.4.4.1 <i>Rol del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en monocitos humanos y células dendríticas</i>	83
3.4.4.2 <i>Cambios en niveles de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en células mononucleares de sangre periférica en esclerosis múltiple</i>	85
<b>3.4.5 <i>Conclusión</i></b>	86
<b>3.5 Sondas específicas de receptores CB1 y CB2</b>	87
<b>3.5.1 <i>Introducción</i></b>	87
<b>3.5.2 <i>Síntesis de las sondas</i></b>	88
3.5.2.1 <i>Síntesis de los ligandos específicos para los receptores CB1 y CB2</i>	88
3.5.2.2 <i>Síntesis de los fluoróforos</i>	90
3.5.2.3 <i>Acoplamiento del derivado HU-210 con los BODIPYs (CuAAC)</i>	91
<b>3.5.3 <i>Determinación de las propiedades de las sondas sintetizadas</i></b>	92
<b>3.5.4 <i>Conclusión</i></b>	93
<b>CAPÍTULO IV. <i>SÍNTESIS DE COMPUESTOS POLICÍCLICOS A PARTIR DE LAS CICLOBUTÉNDIONAS</i></b>	94
<b>4.1 <i>INTRODUCCIÓN</i></b>	95
4.1.1 <i>Ciclobuténdionas como materiales de partida</i>	97
4.1.2 <i>Preparación de las ciclobuténdionas</i>	97
<b>4.2 <i>Preparación de derivados del Coroneno a partir de las ciclobuténdionas</i></b>	102
<b>4.2.1 <i>Introducción</i></b>	102
4.2.1.1 <i>Coroneno y hexabenzocoroneno</i>	102
4.2.1.2 <i>Síntesis de los derivados coroneno y hexabenzocoroneno</i>	105
<b>4.2.2 <i>Objetivo</i></b>	108
<b>4.2.3 <i>Metodología</i></b>	108
<b>4.2.4 <i>Síntesis del precursor de coroneno</i></b>	109

<b>4.2.5 Conclusión</b>	111
<b>4.3 Preparación de compuestos aromáticos policíclicos mediante la reacción [2+2+2] de alquinos</b>	112
<b>4.3.1 Introducción</b>	112
4.3.1.1 <i>Mecanismo de la cicloadición [2+2+2] catalizada por metales</i>	113
4.3.1.2 <i>Ciclotrimerización de alquinos internos</i>	115
<b>4.3.2 Objetivo</b>	116
<b>4.3.3 Metodología</b>	116
<b>4.3.4 Síntesis del derivado diino-ciclobuténdiona</b>	117
<b>4.3.5 Evaluación de condiciones de reacción para la ciclotrimerización</b>	121
<b>4.3.6 Conclusión</b>	122
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	123
<b>SECCIÓN EXPERIMENTAL</b>	137
<b>Síntesis y Caracterización</b>	137
<i>Síntesis de los BODIPYs 2-21</i>	138
<i>Procedimiento General para la tetrabromación (PG1)</i>	138
<i>Procedimiento General para el Acoplamiento de Liebeskind-Srogl (PG2).</i>	138
<i>Procedimiento General para la reducción de Liebeskind-Fukuyama (PG3)</i>	139
<i>Procedimiento General para las reacciones de sustitución nucleofílica con TPE-OH (PG4).</i>	139
<i>Procedimiento General para la reacción de ciclación (PG5).</i>	139
<b>Síntesis de 2.</b>	140
<b>Síntesis de 4a.</b>	140
<b>Síntesis de 4b.</b> Acorde al PG2.	140
<b>Síntesis de 4b.</b> Acorde al PG1.	141
<b>Síntesis de 4c.</b>	141
<b>Síntesis de 4d.</b>	141
<b>Síntesis de 9.</b>	142



<b>Síntesis de 10a.</b>	142
<b>Síntesis de 10b.</b>	143
<b>Síntesis de 10c.</b>	143
<b>Síntesis de 10d.</b>	144
<b>Síntesis de 11a.</b>	144
<b>Síntesis de 11b.</b>	145
<b>Síntesis de 11c.</b>	145
<b>Síntesis de 11d.</b>	146
<b>Síntesis de 14a</b>	146
<b>Síntesis de 14b.</b>	147
<b>Síntesis de 18.</b>	147
<b>Síntesis de 19.</b>	148
<b>Síntesis de 20a.</b>	148
<b>Síntesis de 20b.</b>	149
<b>Síntesis de 21.</b>	150
<b><i>Síntesis de los BODIPYs 23-26</i></b>	150
<b><i>Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki (PG6).</i></b>	150
<b>Síntesis de 23.</b>	151
<b>Síntesis de 25.</b>	151
<b>Síntesis de 26a.</b>	152
<b>Síntesis de 26b.</b>	153
<b>Síntesis de 26c.</b>	153
<b>Síntesis de 26d.</b>	154
<b>Síntesis de 26e.</b>	154
<b>Síntesis de 26f.</b>	155
<b>Síntesis de 26g.</b>	156
<b>Síntesis de 26h.</b>	156
<b>Síntesis de 26i.</b>	157
<b>Síntesis de 26j.</b>	158

<b><i>Síntesis de los BODIPYs 27-34</i></b>	158
<b>Síntesis de 27.</b>	158
<b>Síntesis de 28.</b>	158
<b>Síntesis de 29.</b>	159
<b>Síntesis de 30.</b>	160
<b>Síntesis de 31.</b>	160
<b>Síntesis de 32.</b>	161
<b><i>Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki sobre los dímeros (PG7).</i></b>	161
<b><i>Procedimiento general para acoplamiento de Sonogashira sobre los dímeros (PG8).</i></b>	161
<b>Síntesis de 33a.</b>	162
<b>Síntesis de 33b.</b>	163
<b>Síntesis de 33c.</b>	163
<b>Síntesis de 33d.</b>	164
<b>Síntesis de 34a.</b>	164
<b>Síntesis de 34b.</b>	165
<b>Síntesis de 34c.</b>	165
<b>Síntesis de 34d.</b>	166
<b>Síntesis de 34e.</b>	166
<b><i>Síntesis de los ligandos y compuestos 41-64</i></b>	167
<b><i>Procedimiento general para la cicloadición azida-alquino catalizada por Cu (I) (PG9).</i></b>	167
<b>Síntesis de UCM-2550.</b>	167
<b>Síntesis de 41.</b>	168
<b>Síntesis de 42.</b>	168
<b>Síntesis de 43.</b>	169
<b>Síntesis de 44.</b>	170
<b>Síntesis de 46.</b>	170
<b>Síntesis de 47.</b>	170

---

<b>Síntesis de 48.</b>	171
<b>Síntesis de 50.</b>	172
<b>Síntesis de 51.</b>	172
<b>Síntesis de 52.</b>	172
<b>Síntesis de 54.</b>	173
<b>Síntesis de 55.</b>	173
<b>Síntesis de 56.</b>	174
<b>Síntesis de 57.</b>	174
<b>Síntesis de 58.</b>	175
<b>Síntesis de 59.</b>	175
<b>Síntesis de 60.</b>	176
<b>Síntesis de 61.</b>	176
<b>Síntesis de 62.</b>	177
<b>Síntesis de 63.</b>	178
<b>Síntesis de 64.</b>	178
<b><i>Síntesis de los compuestos 69-86.</i></b>	179
<b>Síntesis de 69.</b>	179
<b>Síntesis de 71.</b>	180
<b>Síntesis de 72.</b>	180
<b>Síntesis de 74.</b>	181
<b>Síntesis de 77b.</b>	181
<b>Síntesis de 82.</b>	181
<b>Síntesis de 83.</b>	182
<b>Síntesis de 86.</b>	182
<b>Síntesis de 78a.</b>	183
<b>ANEXO: ESPECTROS DE RMN</b>	184

**ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

AcOEt	Acetato de etilo
A.O.	Adición Oxidante
Ar	Aril
BODIPY	Borodipirrometeno
CuTC	Tiofen carboxilato de cobre
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DMF	Dimetilformamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
dba	Dibenciliden-acetona
equiv	Equivalentes
E.R.	Eliminación Reductora
HOMO	Orbital molecular más alto ocupado ( <i>"Highest Occupied Molecular Orbital"</i> )
HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución ( <i>"High Resolution Mass Spectroscopy"</i> )
IR	Infrarrojo
L	Ligante
LUMO	Orbital molecular más bajo vacío ( <i>"Lowest Unoccupied Molecular Orbital"</i> )
$\lambda_{Abs}$	Longitud de onda de máxima absorción
$\lambda_{fl}$	Longitud de onda de fluorescencia
Me	Metilo
mg	Miligramos
MHz	MegaHertz
Min	Minutos
mL	mililitros

mmol	Milimol
NBS	N-bromosuccinimida
nm	Nanómetros
P.F.	Punto de Fusión
Ph	Fenil
ppm	Partes por millón
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMSI	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TEA	Trietilamina
TFF	Trifurilfosfina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
TPE	Tetrafeniletano

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Diagrama de Jablonski	2
<b>Figura 2.</b> Estructuras de la fluoresceína, rodamina B y rodamina 6G.	4
<b>Figura 3.</b> Núcleo del BODIPY.	4
<b>Figura 4.</b> Estructuras de resonancia del núcleo de BODIPY.	5
<b>Figura 5.</b> <i>Meso</i> aminoBODIPYs generados a partir del 8-metiltioBODIPY.	9
<b>Figura 6.</b> BODIPY padre generado por reducción del BODIPY de Biellmann.	10
<b>Figura 7.</b> Tio-derivados usados como material de partida.	10
<b>Figura 8.</b> Ciclo catalítico de la reacción de Liebeskind-Srogl.	11
<b>Figura 9.</b> Estado de transición para la reacción de Liebeskind-Srogl.	12
<b>Figura 10.</b> Reactividad ortogonal de los BODIPYs.	13
<b>Figura 11.</b> Reactividad ortogonal del tetrabromo BODIPY.	14
<b>Figura 12.</b> Estructura de DDPD.	16
<b>Figura 13.</b> 1-metil-1,2,3,4,5-pentafenilsilol.	19
<b>Figura 14.</b> Perileno y silol.	19
<b>Figura 15.</b> Hexafenilsilol (HPS).	20
<b>Figura 16.</b> Estructura del tetrafeniletano (TPE).	21
<b>Figura 17.</b> Prueba de emisión inducida por agregación para <b>11b</b> .	30
<b>Figura 18.</b> Fotografía de <b>20b</b> disuelto en AcOEt.	34
<b>Figura 19.</b> Fotografía de <b>21</b> disuelto en AcOEt.	35
<b>Figura 20.</b> Estructura y numeración de la cumarina.	36
<b>Figura 21.</b> Estructura de la warfarina.	36
<b>Figura 22.</b> Estructura de la umbeliferona.	37
<b>Figura 23.</b> Sección del espectro visible.	46
<b>Figura 24.</b> BODIPYs dobles con espaciador.	47
<b>Figura 25.</b> Oligómeros con fluorescencia variable.	47
<b>Figura 26.</b> Dímeros como sensores de cationes.	48
<b>Figura 27.</b> Desplazamiento batocrómico en dímeros.	48
<b>Figura 28.</b> Complejos bisdipirinas (izquierda) y macrociclos pirrólicos (derecha).	49

<b>Figura 29.</b> BisBODIPYs (3-3') generados a partir de las bispirinas.	49
<b>Figura 30.</b> Efecto de la polaridad en fluorescencia de los dímeros.	55
<b>Figura 31.</b> Orbitales moleculares de O <sub>2</sub> en estado fundamental.	56
<b>Figura 32.</b> Transiciones electrónicas entre estados excitados de O <sub>2</sub> .	56
<b>Figura 33.</b> Proceso de fotosensibilización de O <sub>2</sub> .	57
<b>Figura 34.</b> Photofrin® y propiedades espectroscópicas.	59
<b>Figura 35.</b> Receptores acoplados a proteínas G.	68
<b>Figura 36.</b> Estructura general de una sonda.	70
<b>Figura 37.</b> Fluoróforos comunes usados para generar sondas.	71
<b>Figura 38.</b> Ligando endógeno (melatonina) y sonda fusionada.	72
<b>Figura 39.</b> Sonda generada a partir de 8-arilBODIPYs.	72
<b>Figura 40.</b> Estructura de sondas para visualizar receptores A1 y A3.	73
<b>Figura 41.</b> Ligandos seleccionados y sondas afines a receptores 5-HT <sub>1A</sub> , CB <sub>1</sub> y CB <sub>2</sub> .	74
<b>Figura 43.</b> Análisis de citometría de flujo de células Jurkat.	82
<b>Figura 44.</b> Células THP-1 expresando receptores funcionales.	84
<b>Figura 45.</b> Células dendríticas derivados de monocitos humanos (hmoDCs).	84
<b>Figura 46.</b> Análisis de citometría de flujo de PBMCs	86
<b>Figura 47.</b> Ciclobuténdionas y ácido escuarílico.	95
<b>Figura 48.</b> Estructuras de resonancia del dianión de la ciclobuténdiona.	95
<b>Figura 49.</b> Ácido semiescuarílico.	95
<b>Figura 50.</b> Estructura de las escuaraínas.	96
<b>Figura 51.</b> Productos de apertura de anillo.	97
<b>Figura 52.</b> Compuestos aromáticos policíclicos.	102
<b>Figura 53.</b> Coroneno y hexa- <i>peri</i> -hexabenzocoroneno.	103
<b>Figura 54.</b> Hexabenzocoroneno como estructura básica del grafeno.	103
<b>Figura 55.</b> Productos de cicloadición [2+2+2].	113

**ÍNDICE DE ESQUEMAS**

<b>Esquema 1.</b> Síntesis de BODIPYs a partir de cloruros de ácido.	6
<b>Esquema 2.</b> Síntesis de BODIPYs a partir del dipirrometano.	7
<b>Esquema 3.</b> Ruta sintética de los derivados 8-metiltioBODIPYs.	8
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de BODIPY-TPE a partir de aldehídos.	24
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de BODIPYs con sistema aromático extendido.	24
<b>Esquema 6.</b> Condiciones de reacción para generar 8 arilBODIPYs tetrabromados.	25
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de hidrox-TPE.	27
<b>Esquema 8.</b> Condiciones de reacción para derivados 2,6-dibromo-BODIPYs.	31
<b>Esquema 9.</b> Condiciones de reacción para derivados 2,6-TPE-BODIPYs.	33
<b>Esquema 10.</b> Condiciones del acoplamiento de Sonogashira.	34
<b>Esquema 11.</b> Formación de 3-arilcumarinas.	38
<b>Esquema 12.</b> Sistema benzofusionado BODIPY-cumarina.	40
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de colorantes láser.	40
<b>Esquema 14.</b> Dímeros de BODIPY mediante oxidación con FeCl <sub>3</sub> .	51
<b>Esquema 15.</b> Preparación de dímeros 2-2' mediante acoplamientos de Suzuki.	52
<b>Esquema 16.</b> Dímeros ortogonales a partir del 2-formilBODIPY.	52
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de dímeros benzofusionados.	53
<b>Esquema 18.</b> Síntesis del ligando UCM-2550.	76
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de los ligandos derivados de UCM-2550 con espaciador.	77
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de los fluoróforos <b>44</b> y <b>46</b> .	78
<b>Esquema 21.</b> Síntesis de sondas fluorescentes para receptores 5-HT <sub>1A</sub> .	79
<b>Esquema 22.</b> Síntesis del compuesto <b>52</b> .	88
<b>Esquema 23.</b> Síntesis del ligando con triple enlace.	90
<b>Esquema 24.</b> Síntesis de bisalcoxi-ciclobuténdionas y diclorociclobuténdionas.	98
<b>Esquema 25.</b> Síntesis de ciclobuténdionas sustituidas.	98
<b>Esquema 26.</b> Acoplamientos cruzados con estanilciclobuténdiona.	99
<b>Esquema 27.</b> Síntesis de arilciclobuténdionas.	100
<b>Esquema 28.</b> Quinonas a partir de las ciclobuténdionas.	100



---

<b>Esquema 29.</b> Síntesis de ciclobuténdionas mediante complejos metálicos.	101
<b>Esquema 30.</b> Síntesis de ciclobuténdionas mediante reacciones de cicloadición.	101
<b>Esquema 31.</b> Síntesis del coroneno.	105
<b>Esquema 32.</b> Síntesis de derivados hexabenzocoroneno.	108
<b>Esquema 33.</b> Síntesis de la bisarilciclobuténdiona.	109
<b>Esquema 34.</b> Formación de la hidroquinona <b>71</b> .	109
<b>Esquema 35.</b> Mecanismo de ciclotrimerización de alquinos.	114
<b>Esquema 36.</b> Mecanismo de formación de anillos.	114
<b>Esquema 37.</b> Síntesis de moléculas mediante reacciones de ciclotrimerización.	116
<b>Esquema 38.</b> Metodología general de síntesis.	117
<b>Esquema 39.</b> Síntesis de ciclobuténdionas con un alquino terminal.	118
<b>Esquema 40.</b> Condiciones usadas para acoplamiento.	119
<b>Esquema 41.</b> Primera ruta alterna para generar <b>78</b> .	119
<b>Esquema 42.</b> Tercera ruta alternativa para generar el precursor <b>78</b> .	121

---

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Síntesis de derivados tetrabromoBODIPYs sustituidos en <i>meso</i> .	26
<b>Tabla 2.</b> Síntesis de los derivados BODIPY-TPE sustituidos en 3 y 5.	28
<b>Tabla 3.</b> Síntesis de los híbridos BODIPY-TPE benzofusionados.	29
<b>Tabla 4.</b> Acoplamiento de Suzuki de <b>25</b> con diferentes ácidos borónicos.	43
<b>Tabla 5.</b> Acoplamiento de Suzuki del dímero <b>32</b> con ácidos borónicos.	63
<b>Tabla 6.</b> Acoplamiento de Sonogashira del dímero <b>32</b> con alquinos.	65
<b>Tabla 7.</b> Propiedades de las sondas sintetizadas.	79
<b>Tabla 8.</b> Propiedades de las sondas sintetizadas.	92
<b>Tabla 9.</b> Condiciones empleadas para llevar a cabo la ciclotrimerización de <b>78a</b> .	121

## RESUMEN

La presente tesis describe el trabajo desarrollado durante cinco años de estudios doctorales, que constan de cuatro capítulos principales, enmarcados alrededor de un tema general que es la aplicación de los metales de transición en síntesis. Este proyecto doctoral fue desarrollado en el laboratorio de síntesis orgánica de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Doctor Eduardo Peña Cabrera.

Esta tesis consta de una introducción general, cuatro capítulos, bibliografía y parte experimental.

Los cuatro capítulos están agrupados en dos apartados principales, el primero abarca la síntesis de compuestos fluorescentes derivados del BODIPY y el segundo la preparación de compuestos policíclicos.

El primer capítulo describe la síntesis de compuestos que contienen en su estructura dos fluoróforos diferentes. Uno de estos sistemas denominado BODIPY-TPE, generado por la unión de una unidad de BODIPY a otra de tetrafeniletano a través de acoplamientos de Suzuki y Sonogashira. Posteriormente, se presenta la síntesis un nuevo sistema dicromofórico híbrido BODIPY-cumarina.

El segundo capítulo comprende la síntesis de BODIPYs con estructura perpendicular, este tipo de dímeros se caracterizan por estar conectados en diferentes posiciones entre sí. Estas estructuras perpendiculares son conocidas por tener propiedades espectroscópicas diferentes a los dímeros conectados mediante la misma posición, de manera que, se planteó sintetizar una familia de derivados mediante una nueva ruta sintética y conocer las propiedades de estos nuevos compuestos.

El tercer capítulo describe la síntesis de sondas fluorescentes derivadas del BODIPY afines a proteínas G. Cabe señalar que este proyecto fue realizado en colaboración con el grupo de la Doctora María Luz López Rodríguez, durante una estancia en la Universidad Complutense de Madrid.

El cuarto capítulo consiste en dos subtemas relacionados entre sí, los cuales tienen que ver con la síntesis de compuestos policíclicos aromáticos mediante el uso de las ciclobuténdionas como material de partida común. Las ciclobuténdionas son compuestos muy versátiles que han sido utilizadas como precursores de compuestos más complejos.

## INTRODUCCIÓN

Toda materia está compuesta por átomos, estos a su vez pueden unirse para formar estructuras más complejas llamadas moléculas, las cuales tienen propiedades intrínsecas, ya sea por interacción con otras moléculas o con el medio que las rodea (magnetismo, luz, etc.).

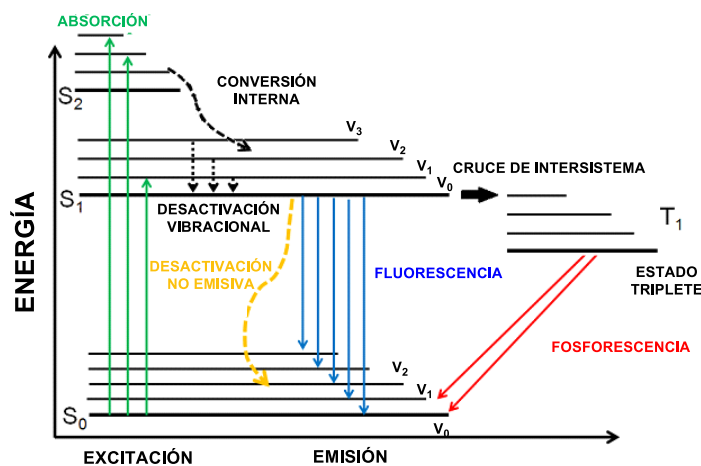
La interacción de la materia con la luz es un proceso que ha sido analizado durante años, siendo esta la responsable de todo lo que percibimos. Los colores nos ayudan a reconocer objetos y facilitan muchas tareas cotidianas. Estos son el producto de la interacción de la luz con los objetos. Desde el punto de vista espectroscópico, la luz visible corresponde a una pequeña sección del espectro electromagnético la cual es perceptible por el ojo humano. El producto de esta interacción depende en gran medida de la longitud de onda, siendo diferente la respuesta de un compuesto sometido a radiación con frecuencias dentro del espectro visible que a frecuencias correspondientes a luz ultravioleta, rayos X, etc.

La emisión de luz por parte de algunos compuestos por medios no térmicos, propiedad conocida de manera genérica como luminiscencia, puede ser ocasionada como consecuencia de esta interacción luz-materia.<sup>1</sup> Al estudiar este fenómeno, se han definido varios tipos de emisión según las causas que la originan, siendo fluorescencia, fosforescencia, bioluminiscencia, electroluminiscencia algunos tipos de luminiscencia.

### ***Fluorescencia***

Fluorescencia es el fenómeno de emisión espontánea de luz que se da cuando una molécula absorbe energía del medio que la rodea. Esta definición exige un conocimiento mayor del mecanismo de emisión para poder diferenciar este fenómeno de otros procesos similares.

Una vez que un compuesto absorbe un fotón de la energía adecuada, su electrón pasa del estado fundamental ( $S_0$ , siempre que la suma todos los espines de los electrones en la molécula sea igual a 0) a un estado vibracional perteneciente al estado excitado ( $S_1$ ,  $S_2$ , etc.). Esta serie de procesos de absorción y emisión pueden ser representados en un diagrama de niveles energéticos (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de Jablonski, esquemático de los cambio de energía, V (niveles vibracionales),  $S_0$  (singulete basal),  $S_1$  (primer estado singulete excitado),  $T_1$  (primer estado triplete excitado).

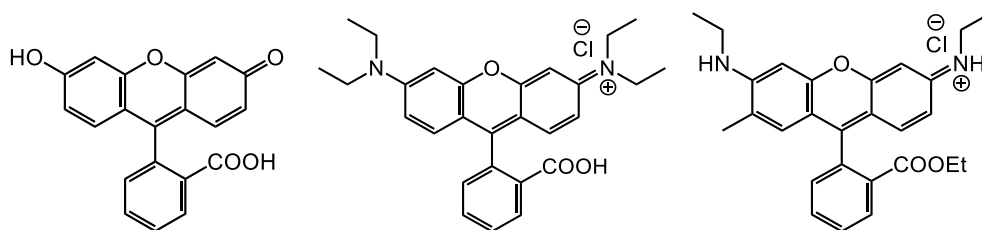
Posterior a la absorción, ese electrón pasará al estado vibracional más bajo perdiendo el exceso de energía mediante conversión interna, esto es, colisiones con moléculas que la rodean, rotaciones o vibraciones de enlaces. Una vez en el estado vibracional más bajo el regreso del electrón al estado electrónico basal o de menor energía se da mediante tres mecanismos posibles. La relajación no emisiva es el mecanismo más probable para el regreso del electrón.

Si el tiempo de vida del estado excitado es lo suficientemente largo (del orden de aproximadamente  $10^{-8}$  s), puede tener lugar la emisión de un fotón fluorescente (generalmente de  $S_1$  a  $S_0$ ).

Por otro lado, si el estado singulete excitado ( $S_1$ ) está acoplado a un nivel vibracional del estado triplete excitado ( $T_1$ ), el electrón llevará a cabo un proceso conocido como cruce de intersistema, y enseguida perderá el exceso de energía vibracional llegando al primer estado triplete excitado. Este estado es más estable que el primer estado singulete excitado, su tiempo de vida es más largo algunas veces del orden de los segundos, debido a esto se dice que este estado es metaestable. Por último, el electrón en un estado triplete  $T_1$ , puede perder el exceso de energía mediante conversión interna o emitir un fotón, esta emisión de luz se conoce como fosforescencia.

De manera simple se puede definir la fluorescencia como la emisión que proviene de la transición entre dos niveles que poseen la misma multiplicidad, ya sea singulete-singulete o triplete-triplete. Muchas veces se simplifica la diferencia entre fluorescencia y fosforescencia haciendo alusión al tiempo de emisión, enunciando entonces que la diferencia yace en el hecho de que la fluorescencia es mucho más corta que la fosforescencia. Lo cual es un análisis erróneo pues existen compuestos cuya fosforescencia tiene un tiempo de vida extremadamente corto.

Muchos compuestos orgánicos, especialmente aromáticos, tienden a absorber fuertemente la radiación en la región ultravioleta del espectro electromagnético y posteriormente emitir fluorescencia. La fluoresceína y las rodaminas, por ejemplo, son moléculas de gran importancia actualmente, que poseen esta propiedad. Estas pertenecen a una familia de moléculas con núcleo de xanteno. En ella se encuentran moléculas como la rodamina B y la rodamina 6G (Figura 2).



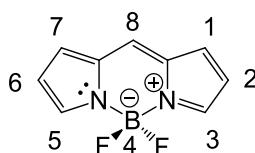
**Figura 2.** Estructuras de la fluoresceína, rodamina B y rodamina 6G (izquierda a derecha respectivamente).

Estos compuestos son bien conocidos por sus aplicaciones como medio activo en la construcción de láseres,<sup>2</sup> marcadores fluorescentes,<sup>3</sup> etc.

### **Fluoróforos derivados del BODIPY**

Los 4,4-fluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos o BODIPYs (siglas en inglés para boron-dipyrromethene), son moléculas fluorescentes que fueron sintetizados por primera vez en el año de 1968 por Treibs y Kreuzer,<sup>4</sup> han sido objeto de muchos estudios en diferentes disciplinas.

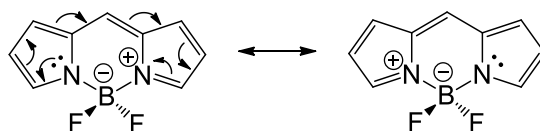
Estas moléculas orgánicas están constituidas básicamente por dos anillos de pirrol puenteados por un átomo de carbono con hibridación  $sp^2$  y coordinados a una unidad  $BF_2$  formando el núcleo del BODIPY. En adelante se referirá a las posiciones del núcleo mediante la numeración convencional usada para señalar cada una de las posiciones, esta numeración queda ilustrada en la Figura 3. Cabe hacer la aclaración que la posición marcada con el número 8 es también conocida con el nombre de posición *meso*, las posiciones 1 y 2 se conocen como  $\beta$  y la 3 corresponde a la posición  $\alpha$ .



**Figura 3.** Núcleo del BODIPY.

Al observar la estructura del núcleo de BODIPY, se pueden proponer varios movimientos de la densidad electrónica de tal forma que se puede llegar a un híbrido de resonancia de igual importancia en el que ambos átomos de nitrógeno soportan la carga positiva (Figura 4).

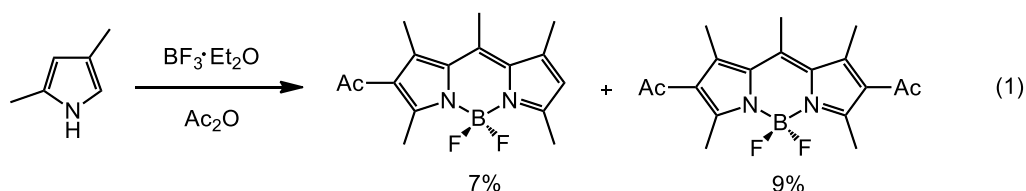




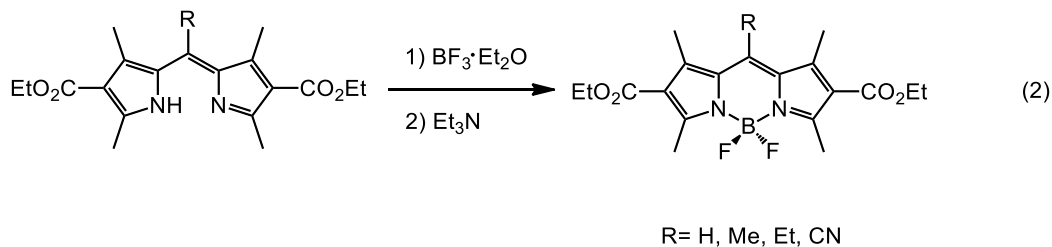
**Figura 4.** Estructuras de resonancia del núcleo de BODIPY.

### Síntesis de BODIPYs

La primera síntesis de estos compuestos se basó en la reacción de condensación de diferentes pirroles alquil sustituidos con anhídrido acético en presencia de eterato de trifluoruro de boro, para obtener así el BODIPY alquilado correspondiente en rendimientos bajos (ec. 1).<sup>4</sup>

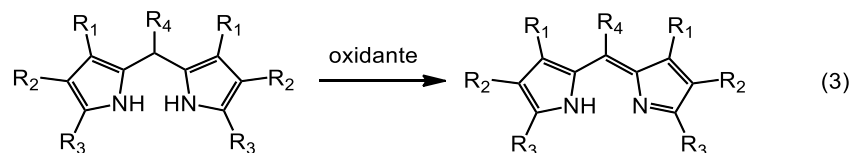


Una segunda metodología consistió en la formación de una serie de derivados del BODIPY, a través de la reacción del dipirrometeno como material de partida con trietilamina y eterato de trifluoruro de boro (ec. 2).



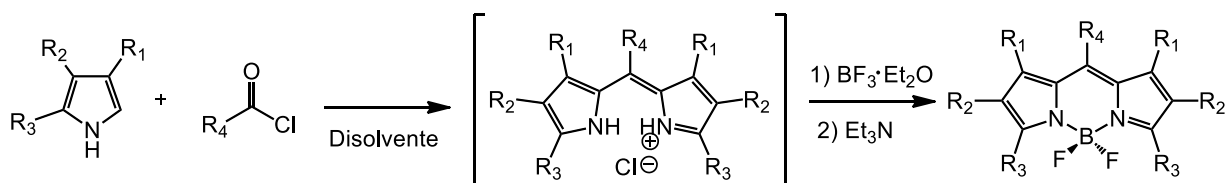
La síntesis de estos compuestos ha ido variando a partir de su descubrimiento, dependiendo del derivado carbonílico. Por tanto, esto ha permitido acceder a BODIPYs con diversos grupos funcionales.

Es importante señalar que la formación del dipirrometeno es un paso clave para la síntesis de los BODIPYs. Comúnmente el dipirrometeno se forma a partir del dipirrometano en presencia de un agente oxidante,<sup>5</sup> no obstante también puede sintetizarse directamente dependiendo de los reactantes usados (ec. 3).



### **BODIPYs a partir de cloruros de ácido**

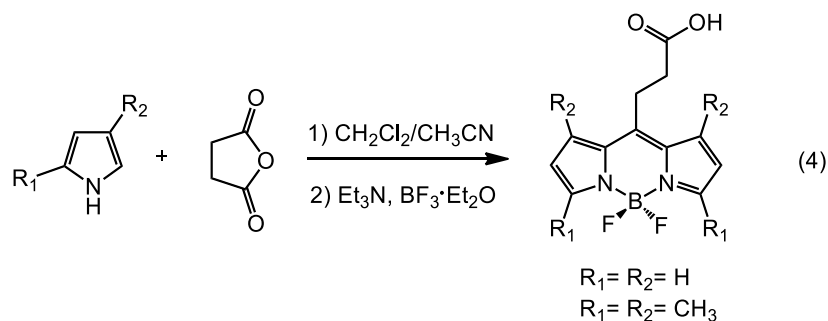
Existen varias estrategias para preparar dipirrometenos, una es a través de la reacción del cloruro de ácido con pirroles. Esta estrategia fue utilizada para generar BODIPY's mediante una reacción en el mismo matraz, sin necesidad de aislar el dipirrometeno intermediario, los cuales muchas veces son inestables (Esquema 1).<sup>6</sup>



**Esquema 1.** Síntesis de BODIPYs a partir de cloruros de ácido.

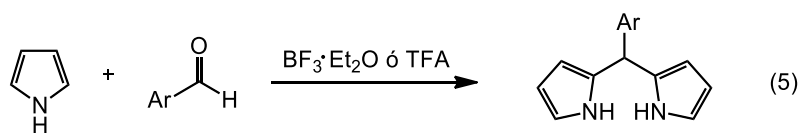
### **BODIPYs a partir de anhídridos**

Esta metodología está limitada a un número reducido de cloruros de ácido disponibles, sin embargo se conocen diversas maneras de generar BODIPYs cambiando el cloruro de ácido por otro derivado. Uno de estos derivados usados es el anhídrido, el cual se ha usado para generar BODIPYs con sustituyentes alifáticos en la posición *meso*, (ec. 4).<sup>7</sup>

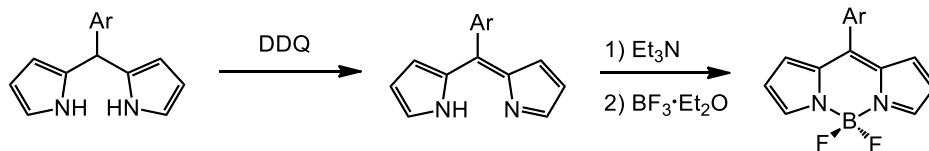


### BODIPYs a partir de aldehídos

Una de las metodologías más ampliamente usadas para síntesis de BODIPYs es la que emplea aldehídos como materiales de partida. Esta ruta desarrollada por el profesor J. S. Lindsey para sintetizar derivados de porfirinas,<sup>8a</sup> consta de dos etapas, que usualmente se realizan en el mismo matraz. Condensando aldehídos aromáticos con pirroles en medio ácido, formando así el correspondiente dipirrometano (ec. 5).



El segundo paso de esta metodología consta de la oxidación del dipirrometano usando DDQ ó *p*-cloranilo (tetracloro-1,4-benzoquinona). Finalmente, la desprotonación con trietilamina y complejación con eterato de trifluoruro de boro para cerrar el ciclo y generar el derivado *meso* arilBODIPY (Esquema 2).<sup>8b, 8c</sup>

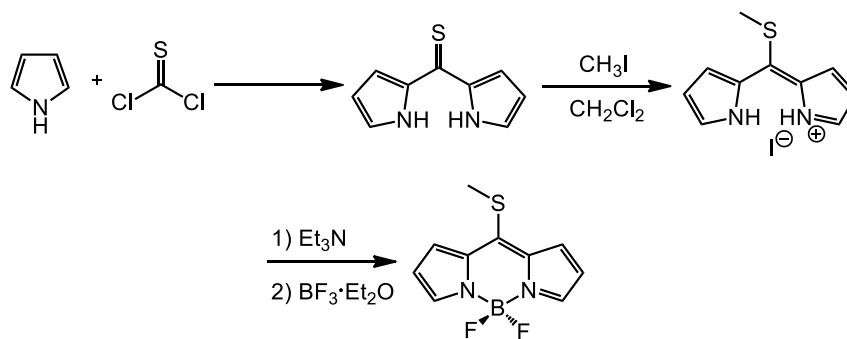


**Esquema 2.** Síntesis de BODIPYs a partir del dipirrometano.

Esta metodología ofrece ventajas atractivas respecto a las anteriores, como son la disponibilidad y estabilidad de un gran número de aldehídos frente a los cloruros de ácido, adicionalmente se pueden preparar BODIPYs con sustituyentes muy voluminosos en la posición meso. Sin embargo, BODIPYs meso alquil sustituidos no pueden ser preparados de esta manera.<sup>8a</sup>

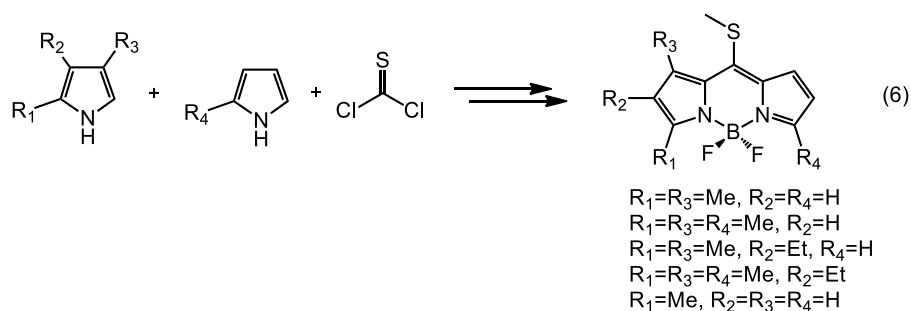
### **BODIPY de Biellmann**

Las dipirrilcetonas y tiocetonas se conocen desde hace varios años. Estos compuestos son excelentes precursores de BODIPYs, bajo las condiciones adecuadas. En el 2006, Biellmann y colaboradores publicaron la síntesis de BODIPYs partiendo de pirroles o alquilpirroles en reacción con tiofosgeno para generar tiocetonas. Estas tiocetonas son sometidas a una reacción de alquilación para formar la sal del dipirrometeno. Posterior tratamiento con base y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  se generan los 8-metiltioBODIPYs conocidos como BODIPYs de Biellman (Esquema 3).<sup>9</sup>

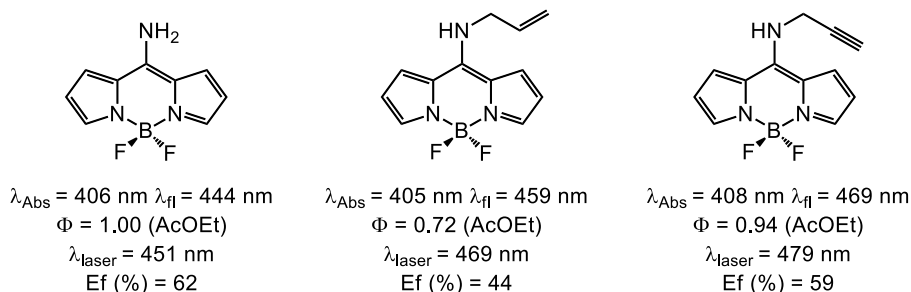


**Esquema 3.** Ruta sintética de los derivados 8-metiltioBODIPYs.

El grupo del Dr. Eduardo Peña se ha especializado en la síntesis de estos derivados, optimizando esta ruta, que es complementaria a las anteriores. Esta metodología ofrece entre otras cosas, la posibilidad de generar BODIPYs no simétricos, que anteriormente se prepararon mediante los cetopirroles.<sup>10</sup> Mezclando dos pirroles diferentes, es posible aislar la tiocetona deseada como producto mayoritario de una mezcla de posibles tiocetonas (ec. 6).<sup>11</sup>

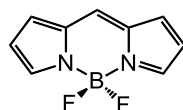


Adicionalmente los derivados con el grupo metiltioeter (SMe) en la posición *meso* han demostrado tener un enorme potencial para generar nuevos análogos, debido a que este grupo es altamente susceptible a funcionalización bajo diferentes condiciones de reacción. Un ejemplo de este potencial fue en la síntesis de derivados 8-amino-BODIPYs.<sup>12</sup> Estos derivados fueron generados mediante una reacción de sustitución nucleofílica de una amina al BODIPY. La mayoría de estos compuestos emiten en la región azul, además, tienen porcentajes de eficiencia de emisión laser entre 40-60% (Figura 5).



**Figura 5.** *Meso* aminoBODIPYs generados a partir del 8-metiltioBODIPY.

Otro ejemplo de la importancia de estos derivados fue en la síntesis del comúnmente llamado “BODIPY padre” (Figura 6). La estructura de este compuesto corresponde al núcleo de BODIPY sin sustituyente alguno. La síntesis de este compuesto fue reportada hasta el 2009,<sup>13</sup> mediante una metodología que implica la síntesis del 8-metiltioBODIPY como material de partida, seguida de una reducción del grupo metiltioeter, a través de una reacción análoga a la reducción de Fukuyama.<sup>14</sup>



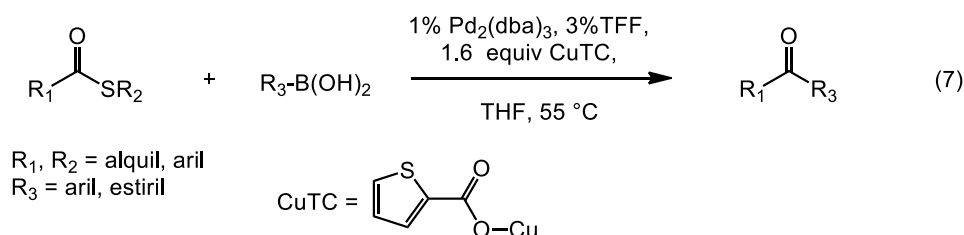
$$\lambda_{\text{Abs}} = 499 \text{ nm } \lambda_{\text{fl}} = 535 \text{ nm}$$

$$\Phi = 0.93 \text{ (EtOH)}$$

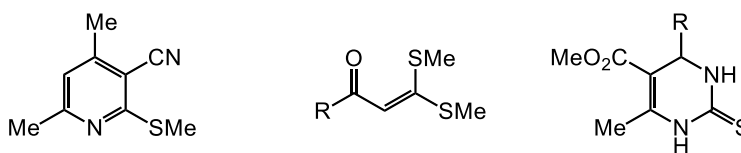
**Figura 6.** BODIPY padre generado por reducción del BODIPY de Biellmann.

### ***Acoplamiento de Liebeskind-Srogl en BODIPYs***

El acoplamiento catalizado por paladio entre tiol ester y ácidos borónicos, en presencia de una sal de cobre (I), fue presentado por los profesores Lanny S. Liebeskind y Jiri Srogl en el año 2000.<sup>15a</sup> Inicialmente el acoplamiento de Liebeskind-Srogl consistió en la formación de un enlace C-C a partir de un tioéster y ácidos borónicos (ec. 7).



Posteriormente se amplió la lista de derivados de azufre como materiales de partida, llegando a incluir los tioéteres como los heteroariltioéteres,<sup>15b</sup> alquenioltioéteres,<sup>15c</sup> incluso algunas tioamidas (Figura 7).

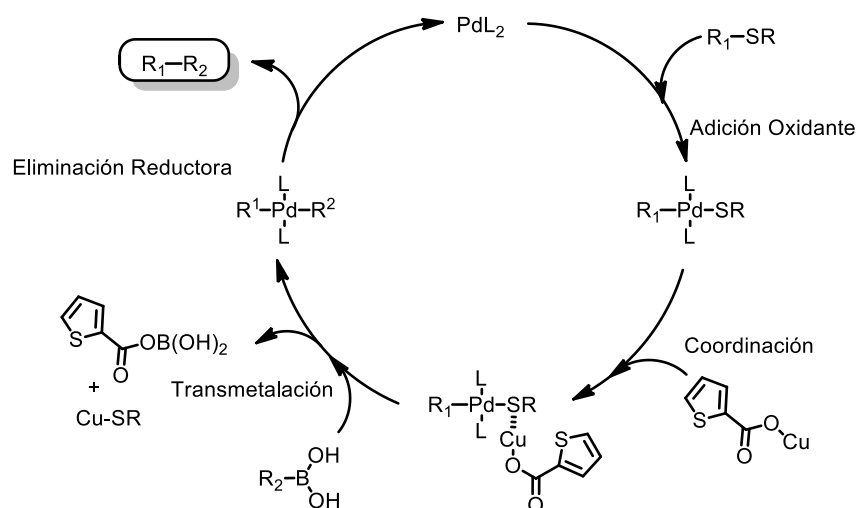


**Figura 7.** Tio-derivados usados como material de partida.

La versatilidad de este acoplamiento fue demostrada mediante el uso de diferentes compuestos además de ácidos borónicos como parejas de acoplamiento. Esteres borónicos, organoestanoos, arilsiloxanos, alquinos, reactivos de Grignard, etc,<sup>15d</sup>

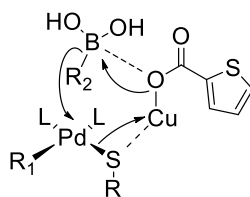
han sido utilizados para llevar a cabo reacciones de acoplamiento mediante las condiciones de Liebeskind-Srogl, para generar derivados útiles para diversos fines.

Estudios computacionales adicionales a los experimentos de control han contribuido a esclarecer el mecanismo de este acoplamiento.<sup>16</sup> Inicialmente el ciclo se lleva a cabo mediante la adición oxidante del derivado tior eter al centro metálico, formando así el complejo  $L_2PR_1(SR)$ . Este complejo de paladio se coordina al centro metálico de cobre, mediante el azufre, formando así un enlace S-Cu muy estable (Figura 8).



**Figura 8.** Ciclo catalítico de la reacción de Liebeskind-Srogl.

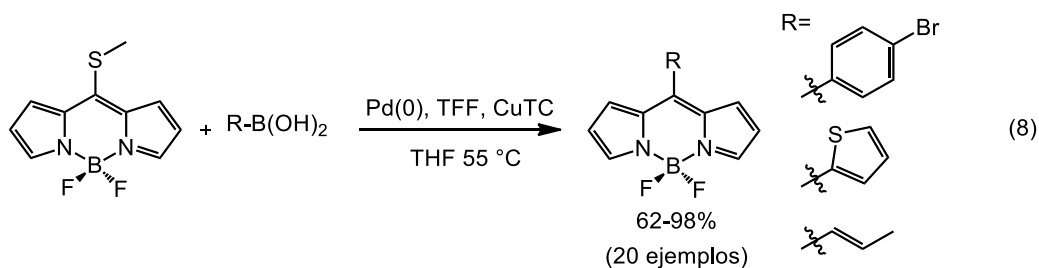
El anión carboxilato en conjunto con el cobre juega un papel crucial en este tipo de acoplamientos, entre las funciones de este se conoce que: los átomos de oxígeno pueden ayudar en la decoordinación de ligantes en el paladio; en cooperación con el centro metálico ya sea paladio o cobre se promueve la ruptura del enlace B- $R_2$ , facilitando así la transmetalación.<sup>15e,16</sup> La transmetalación se da mediante el complejo bimetálico Pd-S-Cu (Figura 9), donde el subproducto RS-Cu se vuelve inactivo para entrar nuevamente al ciclo catalítico, debido a esto la sal de cobre es usada en cantidades estequiométricas en esta reacción.



**Figura 9.** Estado de transición para la reacción de Liebeskind-Srogl.

Finalmente, la eliminación reductora genera el nuevo enlace C-C, liberando también el complejo catalítico.

En el año 2007, se publicó una nueva metodología de funcionalización de BODIPYs, la cual involucra el acoplamiento de Liebeskind-Srogl mediante el uso del BODIPY de Biellmann como material de partida para la generación de una nueva familia de derivados aril, heteroaril y alquenil sustituidos en posición 8 (ec. 8).<sup>17</sup>

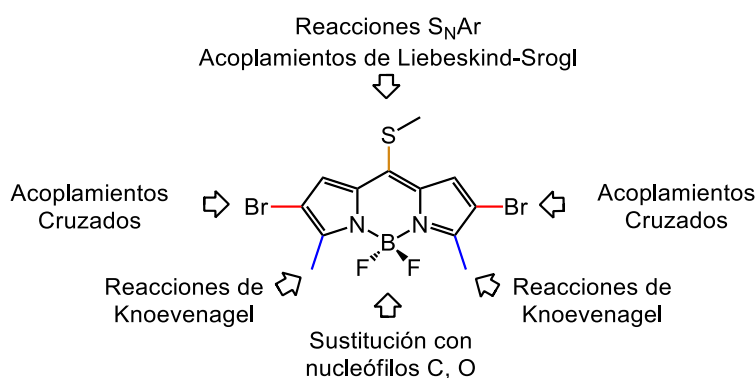


Esta reacción tiene importantes características, entre estas los altos rendimientos y cortos tiempos de reacción. Otra ventaja yace en la posibilidad de generar derivados en la posición *meso* que no pueden ser generados mediante otras metodologías. Algunos de estos derivados, por ejemplo, pueden ser sensibles a agentes oxidantes, los respectivos aldehídos pueden no estar disponibles comercialmente o ser de difícil obtención (Esquema 2).



### Reactividad Ortogonal en BODIPYs

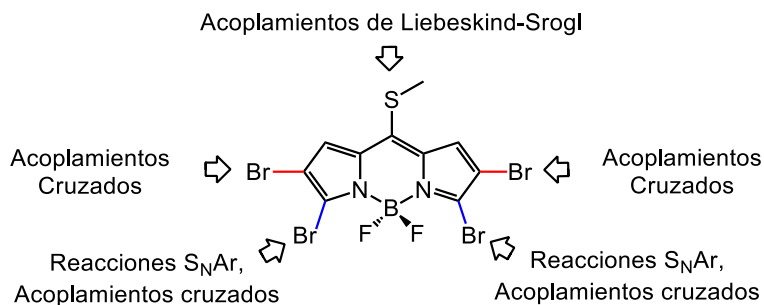
El ambiente electrónico de la molécula de BODIPY confiere a las diferentes posiciones del núcleo de BODIPY diferentes tipos de reactividad. Esto es, dependiendo de las condiciones de reacción se puede seleccionar la posición que se quiera funcionalizar. Un ejemplo de derivados que poseen reactividad ortogonal son los BODIPYs halogenados, como el 2,6-dibromo-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY. (Figura 10).<sup>18</sup>



**Figura 10.** Reactividad ortogonal de los BODIPYs.

Existe una gran variedad de reacciones que pueden llevarse a cabo de manera quimioselectiva sobre este compuesto. Es importante resaltar, por ejemplo, la diferencia entre la posición *meso* frente a las posiciones 2 y 6, esto significa que a la hora de llevar a cabo acoplamiento cruzado, eligiendo las condiciones apropiadas, es posible funcionalizar una sin afectar la otra.

Otro compuesto halogenado que también presenta reactividad ortogonal es el derivado 2,3,5,6-tetrabromo-8-metiltioBODIPY (Figura 11).<sup>19</sup>



**Figura 11.** Reactividad ortogonal del tetrabromo BODIPY.

Este compuesto presenta una gran ventaja en cuanto a funcionalización. Las posiciones bromadas pueden ser diferenciadas de la posición meso usando las diferentes condiciones para acoplamiento. Por otra parte, mientras las posiciones bromadas 3 y 5 son susceptibles a ser atacadas por nucleófilos como fenoles, aminas y tioles, las posiciones 2 y 6 son muy estables y bajo las mismas condiciones de reacción no generan los productos de sustitución nucleofílica.

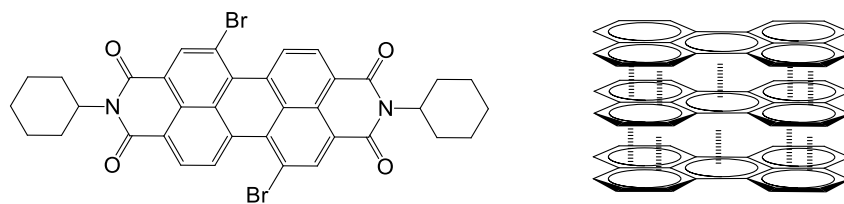
**CAPÍTULO I**  
***NUEVOS SISTEMAS DE FLUORÓFOROS DOBLES***

## 1.1 INTRODUCCIÓN

La fluorescencia es un fenómeno que generalmente ha sido descrito en disoluciones altamente diluidas, debido a que los efectos de la concentración afectan directamente a las mediciones. En disoluciones diluidas las moléculas fluorescentes se encuentran prácticamente aisladas unas de otras, por lo que las interacciones entre fluoróforos son despreciables. Por el contrario, concentraciones altas de fluoróforo tienden a disminuir la fluorescencia del mismo. Dado que una alta fluorescencia es importante en muchas aplicaciones es crucial conocer las causas del abatimiento de la fluorescencia.<sup>20</sup>

### 1.1.1 Abatimiento causado por Concentración

A concentraciones altas, el abatimiento causado por concentración es el principal responsable del abatimiento de la fluorescencia. Moléculas aromáticas conjugadas por ejemplo el dicitclohexil-1,7-dibromo-3,4,9,10-perilentetracaboxidiiimida (DDPD) (Figura 12) que son altamente fluorescentes, poseen un núcleo formado por varios anillos de benceno y pueden apilarse unos con otros mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$ , formando así estructuras que se asemejan a una serie de discos empalmados.<sup>21</sup> Este comportamiento también se da en moléculas con menor número de anillos.



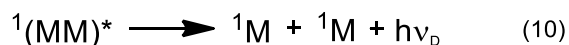
**Figura 12.** Estructura de DDPD.

Este fenómeno de abatimiento se puede explicar por la interacción entre las especies excitadas. Cuando una molécula absorbe un fotón de energía, llegará a un estado excitado, generalmente el primer estado singulete excitado ( $^1M^*$ ). Si las condiciones son

adecuadas, en otras palabras, la concentración es suficientemente alta y esta molécula colisiona con otra similar que se encuentre en el estado basal ( $^1M$ ), estas dos moléculas formarán un dímero en el estado singulete excitado (ec. 9) también conocido como excímero [ $^1(MM)^*$ ].



La disociación de este dímero puede venir acompañada por una pérdida de energía (ec. 10), que al igual que el estado excitado puede darse ya sea por fluorescencia, conversión interna, etc. Cuando esta energía se pierde a través de la emisión de un fotón fluorescente, en muchos casos es de menor intensidad comparada con la fluorescencia normal del monómero. Dado que este dímero se disocia al perder el exceso de energía su espectro de fluorescencia será muy ancho y estará desplazado a longitudes de onda mayores.<sup>22</sup>



### 1.1.2 Abatimiento causado por Agregación (ACQ)

El término abatimiento causado por agregación (ACQ siglas en inglés para aggregation-caused quenching), es el término usado para referirse a la pérdida de la fluorescencia causada por la formación de partículas o “agregados” formados por múltiples moléculas de fluoróforo. Estos agregados pueden dar lugar a una serie de fenómenos como la formación de excímeros u otras especies que abaten la fluorescencia.<sup>21</sup>

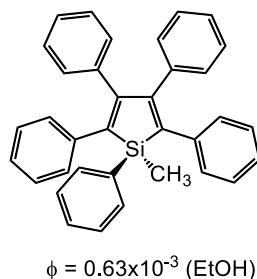
La causa principal de la formación de agregados es la insolubilidad de los compuestos, y dado que algunas aplicaciones requieren de mediciones en disoluciones acuosas es más probable que este efecto se presente. Muchos fluoróforos principalmente

orgánicos poseen baja solubilidad en agua, esto limita su aplicación como sensores de pH, en biología, etc.<sup>23</sup> También existen aplicaciones interesantes en campos como la optoelectrónica, para el desarrollo de dispositivos OLED (acrónimo en inglés para Organic Light-Emitting Diode), que implican el uso de fluoróforos en estado sólido o en películas delgadas, donde es importante minimizar estas interacciones.<sup>24</sup>

Moléculas como el DDPD que son insolubles en agua, de tal manera que aún a baja concentración, condiciones en las cuales el fenómeno de fluorescencia debería ser máximo, presentan un marcado abatimiento en su fluorescencia, por ejemplo, en disoluciones en las que 60% o más del volumen total del disolvente es agua. Esta inversión aparente en el comportamiento de los fluoróforos se debe a la formación de agregados nanoscópicos. Esto puede ser considerado un efecto extremo del abatimiento causado por concentración.<sup>21</sup>

### *1.1.3 Emisión inducida por Agregación (AIE)*

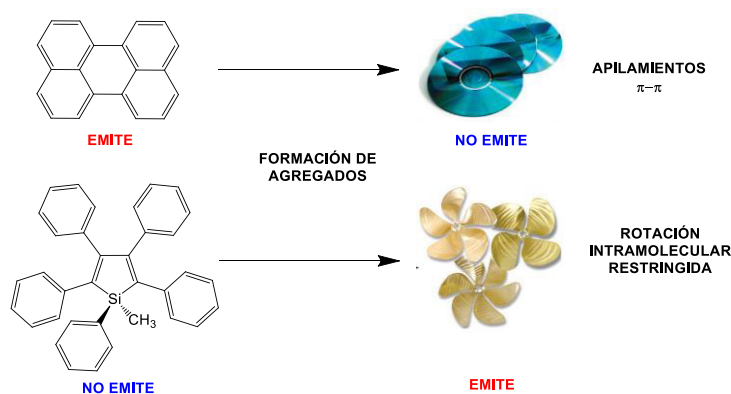
En el año 2001, Tang y colaboradores reportaron la síntesis de un compuesto derivado del silol polisustituido con grupos fenilo (Figura 13). Este compuesto presenta un comportamiento opuesto al DDPD. Tiene una baja fluorescencia en disolución en etanol y es insoluble en agua. El compuesto fue usado para generar una serie de disoluciones de la misma concentración final, variando la fracción de agua, de manera que cuando el contenido de agua sobrepasó el 50% del volumen total observaron un incremento en la intensidad de fluorescencia. Llegando a alcanzar un rendimiento cuántico de 0.21 en la disolución 90% agua/etanol.<sup>25</sup> Este comportamiento fue atribuido a la formación de agregados y por consiguiente denominado emisión inducida por agregación (AIE del inglés Aggregation-Induced Emission).



**Figura 13.** 1-metil-1,2,3,4,5-pentafenilsilol.

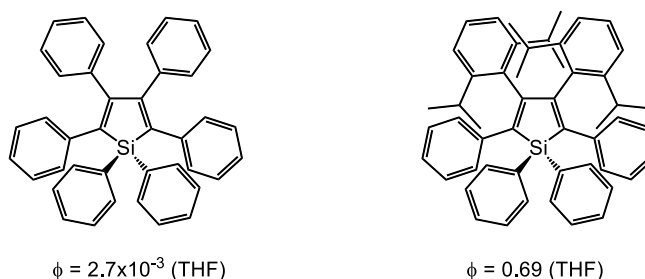
El comportamiento “anormal” de estos fluoróforos ha sido explicado en términos estructurales, en este caso el impedimento que generan los sustituyentes fenilos unidos al núcleo del silol.<sup>26</sup> Las estructuras de rayos X de algunos derivados de estos compuestos muestran un arreglo “tipo propela”, en el que se aprecia que los arilos se colocan fuera del plano del núcleo del silol, formando ángulos diedros que varían (37-69°) dependiendo de los sustituyentes.

En condiciones de disolución total las moléculas de soluto están completamente aisladas unas respecto a otras, de esta forma los anillos aromáticos pueden rotar con relativa libertad. Esto aumenta la probabilidad de desactivación del estado excitado mediante conversión interna. Por el contrario, la formación de agregados implica que las moléculas de soluto se encuentren entre si formando cúmulos a escala nanoscópica, sin llegar a la precipitación. El apilamiento de varias moléculas dentro del cúmulo provocará un aumento en la restricción de las rotaciones intramoleculares de los anillos aromáticos (Figura 14).



**Figura 14.** Perileno y silol, comportamiento tras formación de agregados.

Esta restricción en la rotación de los anillos bloquea de manera considerable la pérdida de energía del estado excitado a través de la conversión interna. Sin dejar otro camino para la relajación del estado excitado que la emisión fluorescente. Para estudiar este mecanismo se han preparado algunos sistemas de compuestos análogos entre sí, donde se reduce la libertad en el giro de los anillos (Figura 15).<sup>27</sup>



**Figura 15.** Hexafluorenilsilol (HPS) (izquierda) y 3,4-Bis(2,6-diisopropil)-fenil-1,1,2,5-tetrafluorenilsilol (derecha).

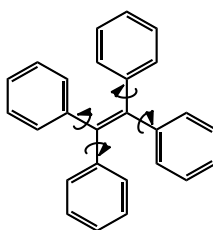
La medición del rendimiento cuántico en ambas estructuras fue reportada en completa disolución en THF. La diferencia en estas estructuras básicamente consiste en que el derivado con los isopropilos sustituidos en el anillo, al ser muy voluminosos, limitan el giro de estos anillos aun estando totalmente disuelto, mientras que el HPS tiene libre giro. El resultado de esto, la intensa fluorescencia que presenta el compuesto impedido respecto a su análogo sin sustituyentes.



## 1.2 Sistemas dobles BODIPY-TPE

### 1.2.1 Introducción

Muchos sistemas que presentan emisión inducida por agregación han sido reportados a partir del descubrimiento de este fenómeno. El tetrafeniletano (TPE), compuesto que fue sintetizado hace varios años, es uno de estos. Este sistema está compuesto por cuatro anillos de benceno unidos por un doble enlace (Figura 16).

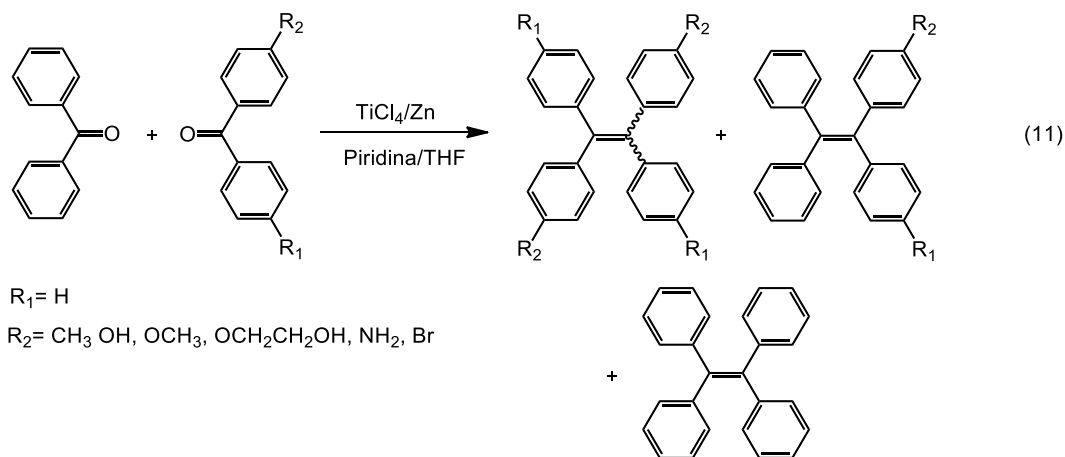


**Figura 16.** Estructura del tetrafeniletano (TPE).

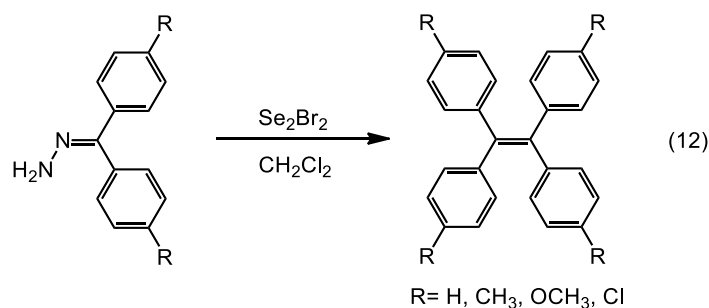
La estructura de este compuesto permite el libre giro de los fenilos alrededor del enlace cuando se encuentra en disolución. Presenta una alta solubilidad en THF, además no presenta fluorescencia en disolución. En cambio, al agregar agua a una disolución de TPE en THF, se observa la aparición de fluorescencia azul que se incrementa conforme aumenta la cantidad de agua añadida.

Existen diferentes rutas de síntesis del TPE que se han ido presentando a lo largo de algunas décadas a partir de su primer reporte,<sup>28</sup> dependiendo de los sustituyentes que se requieren para las aplicaciones específicas que van desde los dispositivos optoelectrónicos hasta sensores de iones, sondas biológicas, etc.

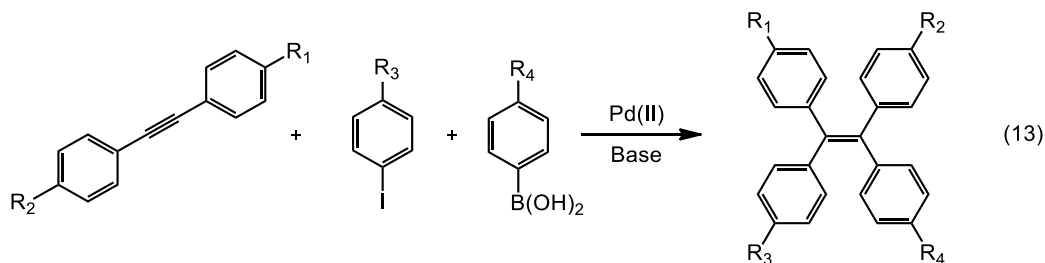
Estos derivados pueden ser preparados eficientemente, mediante acoplamiento de McMurry de benzofenonas,<sup>29</sup> usando sales de Titanio III y IV. Con la intención de generar derivados no simétricos se usaron dos benzofenonas con diferentes sustituyentes, la desventaja de esta técnica yace en la formación de mezclas de productos (ec. 11).



También pueden prepararse derivados mediante la reacción entre benzofenilhidrazonas y dibromuro de selenio. Mediante esta ruta se pueden generar derivados TPE tetrasustituídos incluso no simétricos (ec. 12).<sup>30</sup>

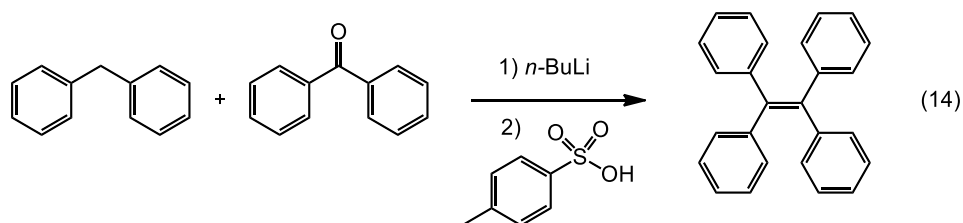


Los acoplamientos catalizados por paladio también han sido aplicados en la síntesis de derivados del TPE. Mediante el uso de diferentes catalizadores de Pd(II) se puede llevar a cabo la arilación de alquinos,<sup>31</sup> generando los derivados mono, di, tri o tetrasustituídos (ec. 13). Haciendo reaccionar un diarilacetileno interno, simétrico o no simétrico, en presencia de un yodo arilo y un ácido borónico.



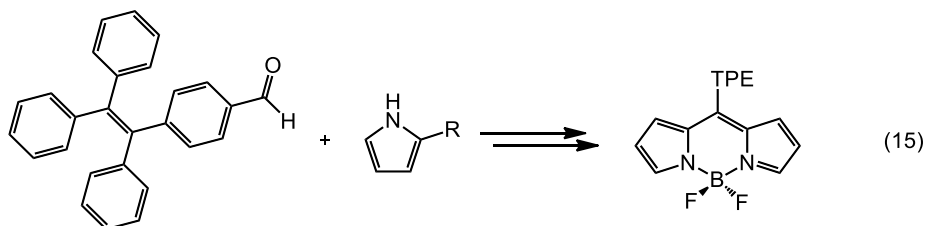
La característica de esta reacción es la alta selectividad por la adición en *cis* al alquino. Sin embargo, al usar alquinos no simétricos en esta reacción, la mezcla de productos es inevitable. El uso de dos y tres equivalentes de yoduro y ácido borónico, respectivamente, en relación al alquino, es indispensable para obtener buenos rendimientos, pues una reacción lateral es el acoplamiento de Suzuki entre el ácido y el yoduro.

El ataque a una bezofenona por parte del difenilmetilitio, generado *in situ* mediante el tratamiento del difenilmetano con *n*-butillitio, produce un alcohol terciario que puede ser deshidratado en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (ec. 14).<sup>32</sup> Mediante esta metodología se pueden generar diversos análogos del TPE en buenos rendimientos.

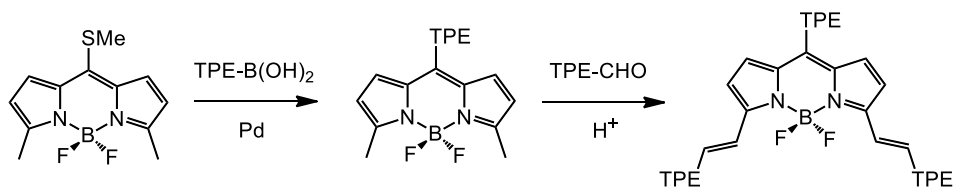


### 1.2.1.1 Sistemas BODIPY-TPE reportados

Existen en la literatura varios reportes de sistemas BODIPY-TPE, en varios de ellos se describen procesos sintéticos largos, o poco generales para preparar derivados (ec. 15).<sup>33</sup>

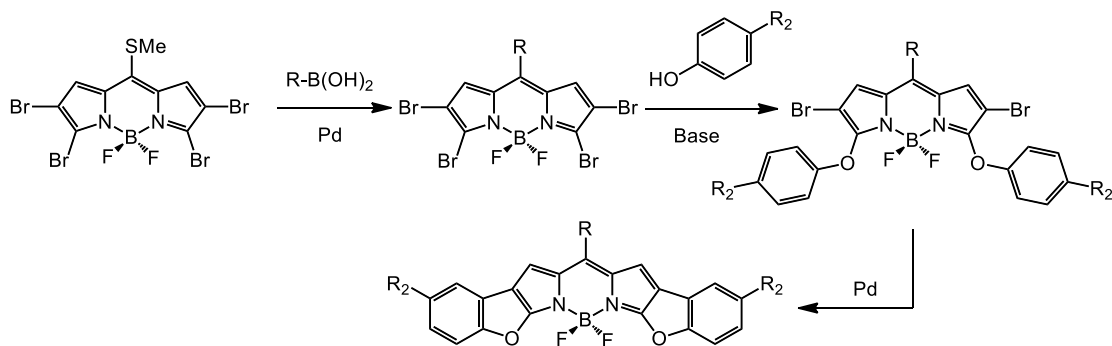


Mientras que en nuestro grupo de investigación, en colaboración con el Profesor Tang, se han desarrollado procedimientos para unir directamente unidades de TPE al núcleo de BODIPY mediante acoplamientos de Liebeskind-Srogl y posterior funcionalización mediante condensación de Knoevenagel (Esquema 4).<sup>34</sup>



**Esquema 4.** Síntesis de BODIPY-TPE a partir de aldehídos.

Tomando como base la metodología generada por nuestro grupo de investigación para funcionalizar selectivamente las posiciones del BODIPY tetrabromado, se reportó una serie de BODIPYs con sistema aromático extendido. (Esquema 5).<sup>19</sup>



**Esquema 5.** Síntesis de BODIPYs con sistema aromático extendido.

Este tipo de sistemas fusionados benzofurano-BODIPYs, presentan como característica principal una emisión desplazada al rojo así como buenos rendimientos cuánticos y buena eficiencia laser.

Movidos por la curiosidad, se decidió aplicar esta ruta para generar nuevos sistemas BODIPY-TPE y conocer sus características espectroscópicas. Adicionalmente se pretende encontrar nuevas metodologías de síntesis, que permitan estudiar el efecto de los sustituyentes en las características del sistema.

### 1.2.2 Objetivos

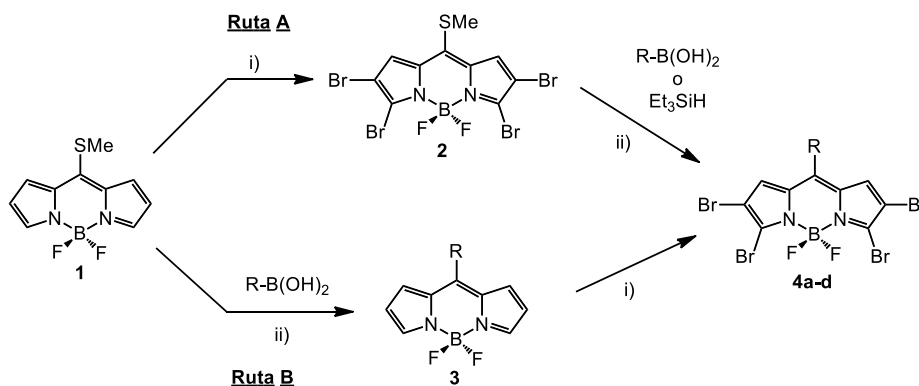
- Dadas las características comunes de solubilidad de los BODIPYs, las propiedades de emisión inducida por agregación del TPE, se propone generar híbridos BODIPY-TPE con propiedad de emisión inducida por agregación.

- Sintetizar híbridos BODIPY-TPE que contengan en su estructura grupos hidrofílicos que inviertan la solubilidad de los fluoróforos y estudiar sus propiedades espectroscópicas.

### 1.2.3 Síntesis de nuevos híbridos BODIPY-TPE

Durante el transcurso del proyecto se sintetizó una familia de derivados formados por los fluoróforos BODIPY y TPE. Debido a las características de reactividad ortogonal del BODIPY se planteó una serie de reacciones para la unión de los dos sistemas.

El siguiente esquema de reacción propone dar alcance al primer objetivo, la síntesis de derivados BODIPY-TPE con propiedades de AIE. El primer paso es la preparación de los derivados **4a-d** mediante dos rutas complementarias (Esquema 6).



**Esquema 6.** Condiciones: i) NBS, THF, t. a.; ii)  $Pd_2(dba)_3$ ,  $CuTC$ , TFF, THF, 55 °C.

Ambas rutas inician con el 8-metiltioBODIPY **1** como material de partida, usando las condiciones establecidas se puede generar una gran variedad de 8-aryl-2,3,5,6-tetrabromoBODIPYs. Se considera que la ruta A es general para sintetizar estos derivados, pues reduce el paso de bromación a un solo compuesto que es **2**, que posteriormente puede dar lugar a todos los derivados de **4**. Mientras que la ruta B implica llevar a cabo la tetrabromación de cada uno de los derivados de **3** por separado. Para esta serie se propuso la síntesis de cuatro derivados tetrabromoBODIPYs, los cuales se obtuvieron por al menos una de las dos rutas (Tabla 1).

**Tabla 1.** Síntesis de derivados tetrabromoBODIPYs sustituidos en *meso*.

Entrada	R	Ruta	Rendimiento (%)	Producto
<b>1</b>		A	70	<b>4a</b> <sup>a</sup>
<b>2</b>		B (A) <sup>b</sup>	50 (32) <sup>b</sup>	<b>4b</b> <sup>c</sup>
<b>3</b>		B	29	<b>4c</b> <sup>c</sup>
<b>4</b>		A	53	<b>4d</b> <sup>c</sup>

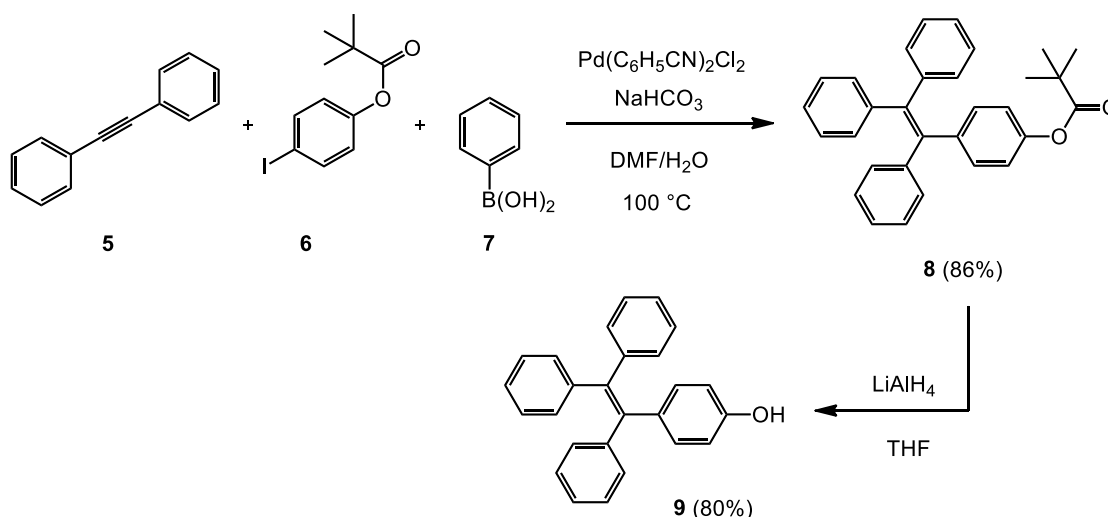
<sup>a</sup> Condiciones de reducción: **1** (1.0 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.5 mol-%), TFF (7.5 mol-%), CuTC (3.0 equiv), Et<sub>3</sub>SiH (2.0 equiv) en THF a 55 °C. <sup>b</sup> Rendimiento obtenido por ruta A. <sup>c</sup> Condiciones para el acoplamiento de Liebeskind: **1** (1.0 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.5 mol-%), TFF (7.5 mol-%), CuTC (3.0 equiv), R-B(OH)<sub>2</sub> (3.0 equiv) en THF a 55 °C.

Los productos **4a** y **4d** se obtuvieron únicamente mediante la ruta A, el último paso de reacción implica una diferencia entre estos derivados; **4a** es producto de un paso de reducción del grupo metiltioeter, mediante condiciones similares al acoplamiento de Liebeskind-Srogl, mientras que **4c** es justamente producto de este acoplamiento.

El derivado **4b** se obtuvo mediante ambas rutas, sin embargo, el mejor rendimiento se alcanzó a través de la ruta B, con un 50% frente al 32% obtenido en la ruta A. Por último, **4c** se genera por la ruta B, debido a que la reacción de **2** mediante las

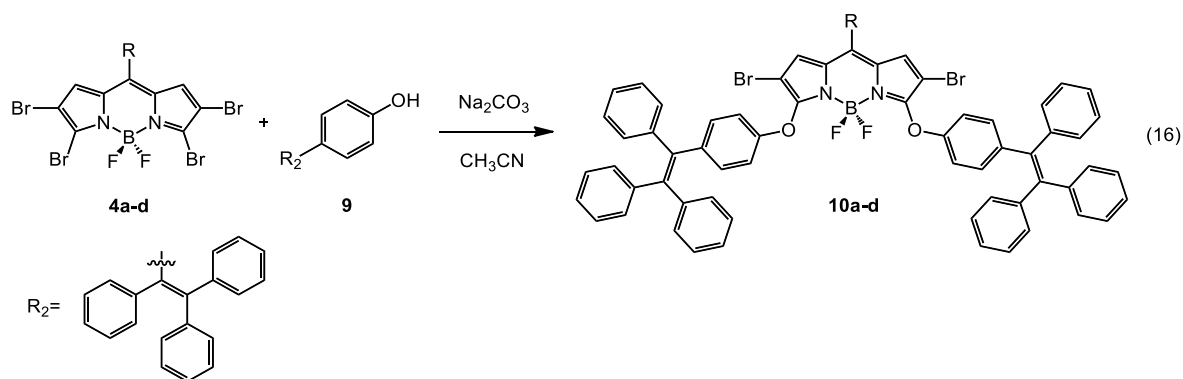
condiciones de Liebeskind con el ácido 4-nitrofenilborónico, da como resultado, una mezcla compleja de productos.

La segunda etapa de este proyecto implicó preparar el derivado TPE sustituido con un grupo hidroxilo. El proceso comenzó con la formación de **8** mediante una reacción de arilación del difenilacetileno **5** catalizada por paladio, con los arilos **6** y **7**.<sup>31</sup> La reducción del éster con hidruro de litio y aluminio, generó el hidroxil-TPE con un buen rendimiento para cada uno de los pasos de reacción (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de hidroxil-TPE.

La unión del TPE al BODIPY consistió en la reacción de los derivados tetrabromados *meso*-sustituídos con el hidroxil-TPE, apoyándose nuevamente en la reactividad ortogonal de los derivados **4a-d**, se llevó a cabo la sustitución nucleofílica únicamente en las posiciones 3 y 5 mediante condiciones previamente establecidas (ec. 16). Esta reacción se llevó a cabo en un tubo de pared gruesa sin necesidad de usar atmósfera inerte, bajo calentamiento a  $110^\circ\text{C}$ . En esta etapa se observaron rendimientos para los derivados **10a-d** que van de moderados a buenos (Tabla 2).

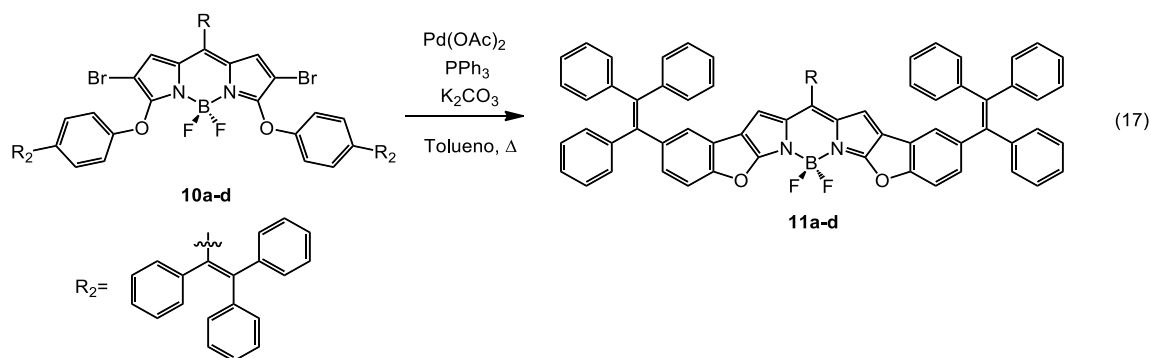

**Tabla 2.** Síntesis de los derivados BODIPY-TPE sustituidos en 3 y 5.<sup>a</sup>

Entrada	R	Tiempo de Reacción (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	Producto
1		3	61	10a
2		2.5	84	10b
3		3	70	10c
4		2.5	50	10d

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **4** (1.0 equiv), **9** (4.0 equiv), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 equiv) en CH<sub>3</sub>CN a 110 °C. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

La última etapa de reacción consiste en una doble ciclación intramolecular catalizada por paladio (ec. 17). Mediante esta reacción se generaron los derivados BODIPY-TPE benzofusionados (Tabla 3). De igual manera que para las reacciones anteriores esta doble ciclación se lleva a cabo en un tubo de pared gruesa. En general se observa que los rendimientos son aceptables tratándose de un acoplamiento doble. Solo el compuesto **11a** presentó un rendimiento bajo usando estas condiciones.




**Tabla 3.** Síntesis de los híbridos BODIPY-TPE benzofusionados.<sup>a</sup>

Entrada	R	Tiempo de Reacción (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	Producto
1		18	20	<b>11a</b>
2		24	52	<b>11b</b>
3		3	51	<b>11c</b>
4		48	52	<b>11d</b>

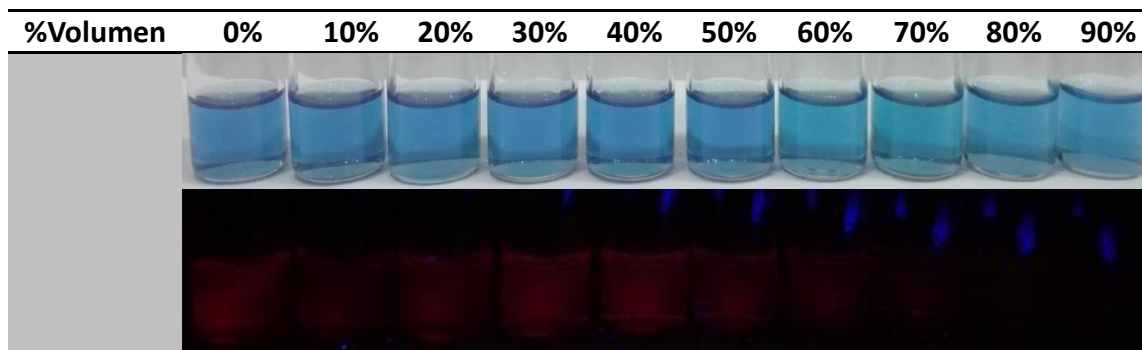
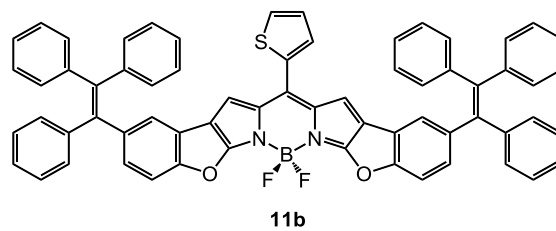
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **10** (1.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol-%), PPh<sub>3</sub> (20 mol-%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 equiv) en tolueno a 150 °C. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado

#### 1.2.4 Pruebas preliminares de AIE

Por último, se hicieron pruebas preliminares cualitativas para probar la fluorescencia de los compuestos y comprobar si el fenómeno de emisión inducida por agregación se presenta en algún derivado. Como primer paso se comprobó que, como es de esperarse, los derivados son solubles en disolventes orgánicos: acetato de etilo, THF, etc. Debido a la miscibilidad del sistema THF/agua, se usó de manera convencional para estos ensayos.

En primer lugar, se preparó una disolución stock de concentración conocida en THF. El segundo paso consistió en tomar una alícuota de la primera disolución y llevarla al volumen correspondiente de THF según la fracción de cada muestra. Por último, se aforó con un volumen de agua adecuado según la fracción de cada muestra, respetando una concentración final de  $1 \times 10^{-5}$  M.

Para el ejemplo **11b** se preparó una serie de disoluciones de la misma concentración final, los índices en la parte superior de la imagen indican la cantidad de agua, comenzando desde la disolución en THF (izquierda, 0%) hasta llegar a una mezcla 90% agua/THF (derecha) (Figura 17).



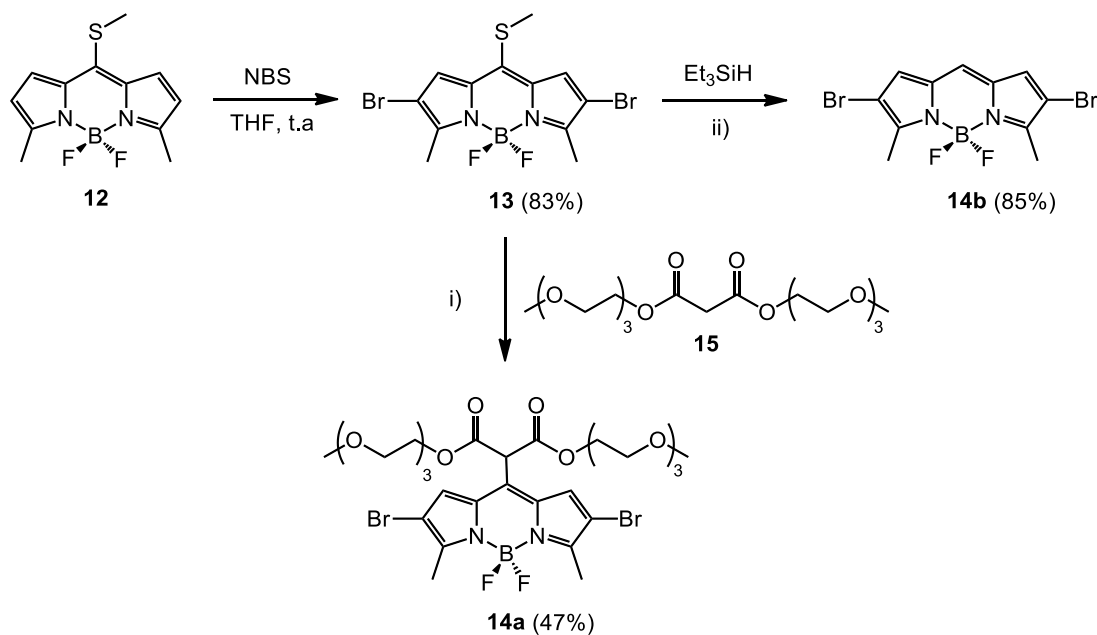
**Figura 17.** Prueba de emisión inducida por agregación para **11b**.

Como se puede observar en la imagen, la fluorescencia de este compuesto es muy baja, sin embargo, aun estando disuelto en THF se aprecia la existencia de una ligera fluorescencia, que disminuye hasta abatirse totalmente en la mezcla 90% agua/THF.

### 1.2.5 Síntesis de híbridos BODIPY-TPE hidrofílicos

La síntesis de un sistema BODIPY-TPE hidrofílico es el segundo objetivo de este parte del proyecto, dadas las características hidrofóbicas que en general presentan estos fluoróforos, se pensó sustituir una de las posiciones del núcleo de BODIPY con grupos que confieran la solubilidad al compuesto en medios acuosos. Entre los diversos grupos funcionales que existen, se pensó en los derivados de polietilenglicol, los cuales además de mejorar la solubilidad son fáciles de introducir a los BODIPYs.

El primer paso de esta secuencia de reacciones consiste en la funcionalización del 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY **12**. Mediante condiciones reportadas anteriormente se obtuvo el compuesto **13**.<sup>18</sup> Aprovechando su característica reactividad ortogonal, se tomó como material de partida para la preparación de dos series de derivados (Esquema 8).

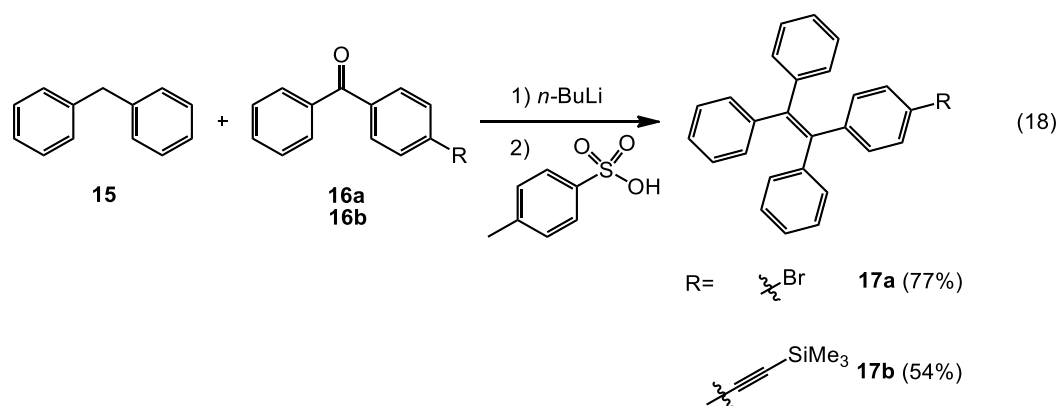


**Esquema 8.** Condiciones: i) CuTC,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , THF, 55 °C; ii)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , CuTC, TFF, THF, 55 °C.

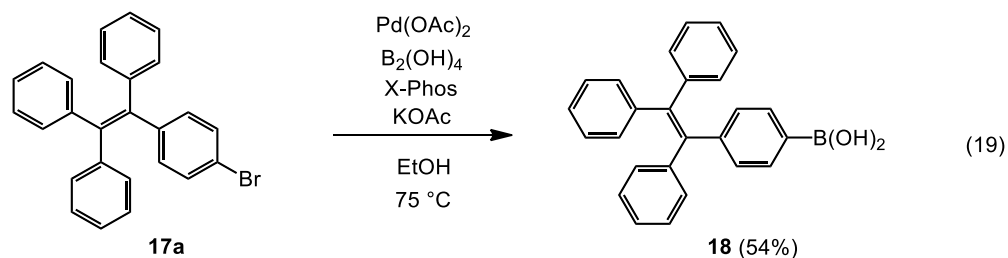
El compuesto **14a**, se forma mediante la adición del metileno  $\alpha$  de **15** a la posición *meso* de **13** mediante una química ya descrita en nuestro grupo de investigación.<sup>35</sup> Cabe señalar que este compuesto es un aceite soluble en agua.

Paralelo a la síntesis de **14a** y con la intención de comparar los derivados finales, se decidió preparar el mismo compuesto sin sustituyentes en *meso*. Para lo cual se llevó a cabo nuevamente una reducción del metilíoéter, mediante las condiciones ya reportadas generando así **14b**.

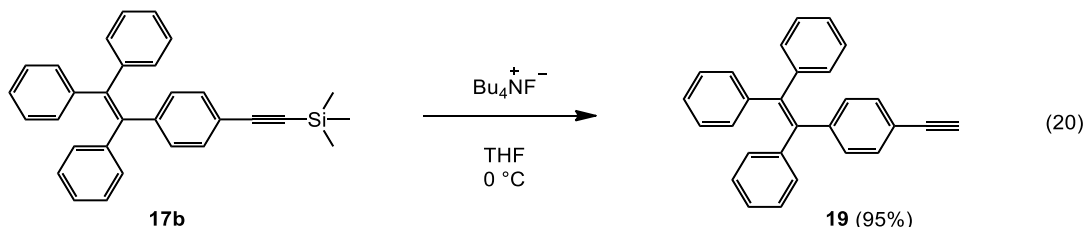
Por otra parte, se prepararon los respectivos derivados de TPE con los grupos funcionales apropiados para su unión con el BODIPY. Mediante una secuencia de reacciones se comenzó con dos derivados de **16** para obtener **17a** y **17b** (ec. 18).<sup>32</sup>



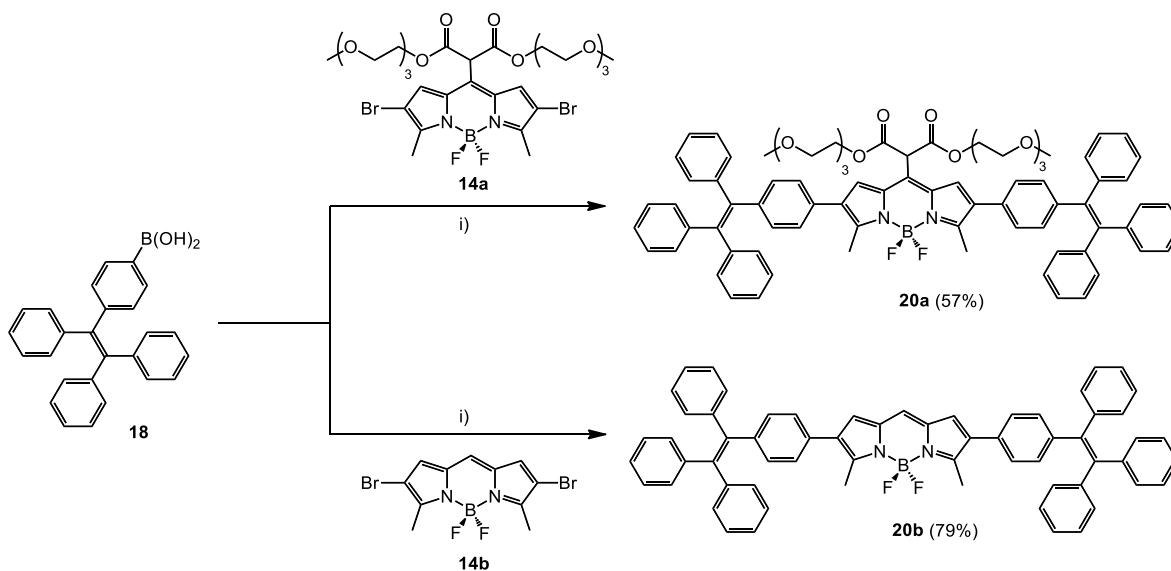
Estos derivados, **17a** y **17b**, se prepararon con la idea de usarlos como material de partida en acoplamientos de Suzuki y Sonogashira respectivamente, por lo que una reacción posterior fue necesaria para producir los grupos funcionales adecuados. Primero **17a** fue transformado al ácido borónico **18** mediante una reacción de borilación tipo Suzuki con ácido bisborónico (ec. 19).<sup>36</sup>



En seguida **17b** se sometió a una reacción de desprotección del grupo trimetilsililo, usando fluoruro de tetrabutilamonio, generando así el compuesto **19** que contiene un triple enlace terminal (ec. 20).

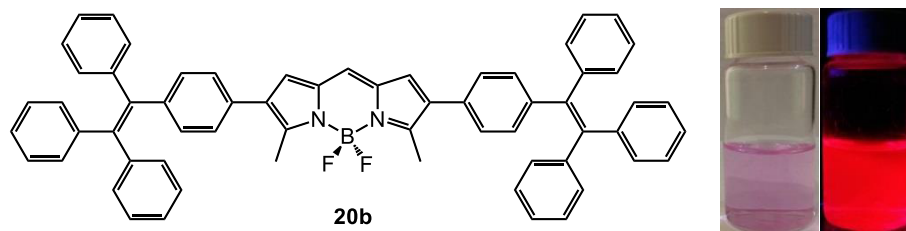


Con los compuestos **18** y **19** preparados se procedió a realizar los acoplamientos respectivos. Bajo las condiciones de Suzuki se llevó a cabo el acoplamiento entre el TPE **18** y los BODIPYs **14a** y **14b** con rendimientos aceptables (Esquema 9).



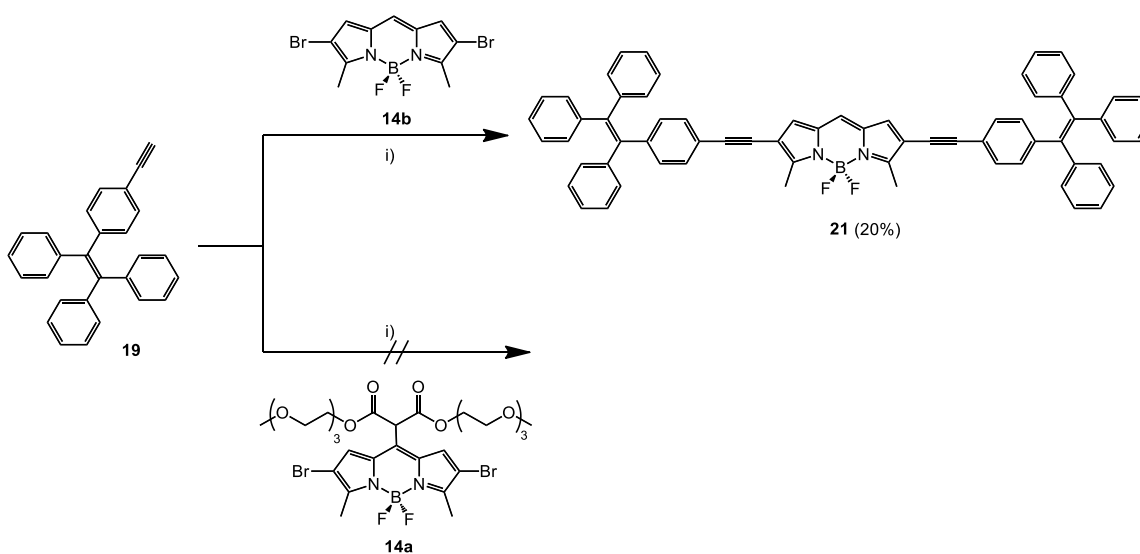
**Esquema 9.** Condiciones: i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, S-Phos, KOAc, tolueno, 60 °C.

El compuesto **20a** a diferencia del material de partida **14a** no presenta solubilidad alguna en agua. Por otro lado, el compuesto **20b** es soluble en diferentes disolventes como acetato de etilo, THF, etc. y presenta fluorescencia a longitud de onda en la zona del rojo (Figura 18).



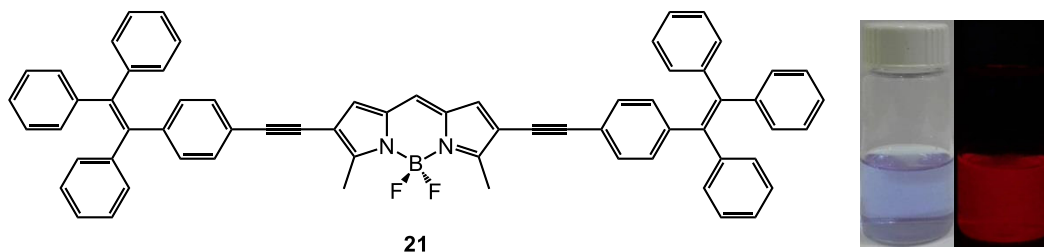
**Figura 18.** Fotografía de **20b** disuelto en AcOEt, bajo luz blanca (izq.) y bajo luz UV (der.).

En seguida se llevó a cabo la reacción de Sonogashira de **19** con **14a** y **14b**. Se tomó **14b** como primer candidato para probar diferentes condiciones de reacción. Tras probar algunas opciones, finalmente se encontraron condiciones que permitieron funcionalizar este derivado. Sin embargo, estas mismas condiciones para **14a** no produjeron buenos resultados (Esquema 10).



**Esquema 10.** Condiciones: i) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, 90 °C.

El producto **21** pudo ser generado aunque en un rendimiento relativamente bajo. Sin embargo, el producto con **14a** no pudo obtenerse, aun intentando diferentes condiciones. Las características del compuesto **21** son similares a las de su análogo sin el triple enlace **20b**, también presenta fluorescencia en disolución a longitud de onda cercana al rojo (Figura 19).



**Figura 19.** Fotografía de **21** disuelto en AcOEt, bajo luz blanca (izq.) y bajo luz UV (der.).

### 1.2.6 Conclusión

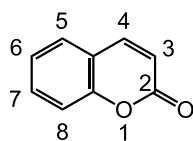
Se generó una familia de derivados BODIPY-TPE benzofusionados mediante una metodología soportada en las características de reactividad ortogonal de los derivados halogenados del BODIPY. Las propiedades fluorescentes de estos híbridos en disolución obedecen más a las propiedades comunes de los BODIPYs que a la propiedad del TPE de emisión inducida por agregación, a pesar de tener dos unidades de TPE. Esto sin duda demuestra que el efecto AIE es extremadamente poco común, adicionalmente no todas las moléculas que contienen en su estructura TPE o moléculas que aisladas presenten AIE, presentarán el mismo efecto.

Se generó un derivado BODIPY-TPE **20a** que contiene en su estructura un grupo hidrofílico tratando de conferirle características de solubilidad en agua que fueran adecuadas para llevar a cabo las pruebas necesarias de emisión inducida por agregación, pruebas preliminares mostraron que el material de partida es soluble en agua, sin embargo la parte hidrofóbica del compuesto al tener un tamaño muy grande finalmente terminó por provocar que el compuesto fuera insoluble en agua.

### 1.3 Sistemas dobles BODIPY-cumarina

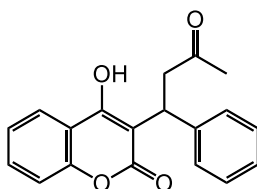
#### 1.3.1 Introducción

Las cumarinas (1,2-Benzopirona o 2*H*-cromen-2-ona) son compuestos que se encuentran de manera natural en muchas plantas y semillas (Figura 20). El haba tonka (también conocida por su nombre en francés, *coumarou*), semilla especialmente conocida por contener niveles muy elevados de cumarina y de la cual también proviene el nombre del compuesto.



**Figura 20.** Estructura y numeración de la cumarina.

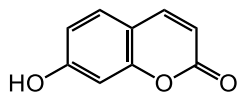
Muchos derivados de la cumarina presentan actividad biológica. La warfarina por ejemplo, es un derivado de la cumarina que se presenta de manera natural en algunas plantas, este compuesto es usado en aplicaciones médicas, ya que posee propiedades anticoagulantes (Figura 21).<sup>37</sup>



**Figura 21.** Estructura de la warfarina.

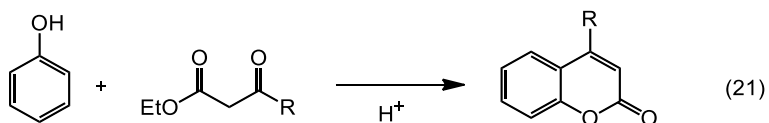
Algunas cumarinas que se presentan de manera natural, tal es el caso de la umbeliferona, también son conocidas por poseer propiedades fluorescentes (Figura 22). Este tipo de derivados presentan fluorescencia en la zona azul del espectro visible y presentan una marcada sensibilidad al pH.<sup>38</sup>



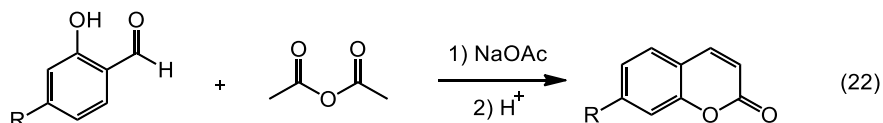


**Figura 22.** Estructura de la umbeliferona.

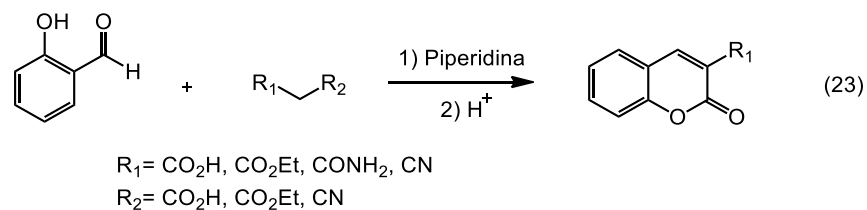
A lo largo del tiempo se han ido desarrollando aplicaciones para estos compuestos, lo cual atrae atención a la manera de sintetizarlos. Es por esto que existen muchas rutas generales para preparar derivados de la cumarina, una de las estrategias más conocidas es la condensación de Pechmann, usando fenoles y  $\beta$ -cetoésteres, en condiciones ácidas (ec. 21).<sup>39</sup>



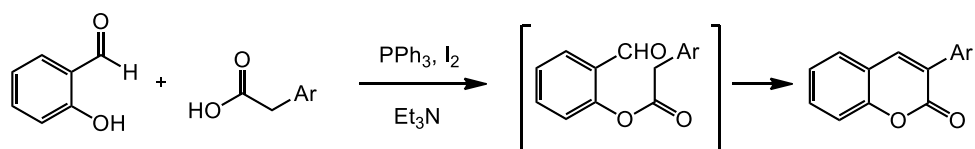
Otra estrategia general es la reacción de Perkin, que consiste en la reacción entre un *o*-hidroxibenzaldehído, anhídrido acético y acetato de sodio. Esta reacción consiste en generar como primer paso el derivado del ácido cinámico que posteriormente reacciona con el hidroxilo para generar la cumarina (ec. 22).<sup>40</sup>



La condensación de Knoevenagel, es otra reacción que ha sido utilizada para sintetizar cumarinas. Usando *o*-hidroxibenzaldehídos y compuestos con metilenos activados (ec. 23).<sup>41</sup> Los buenos rendimientos de esta reacción, aunado a la posibilidad de funcionalización de la posición 3, hacen de esta metodología una buena opción para generar cumarinas.



Otra manera de convertir derivados del salicilaldehído a 3-arilcumarinas, es mediante la reacción con ácidos arilacéticos, en presencia de una amina como base. Cabe señalar que esta reacción es mediada por un sistema  $\text{PPh}_3/\text{I}_2$ , que promueve la acilación del hidroxilo en primer paso, para generar las condiciones adecuadas para la condensación intramolecular (Esquema 11).<sup>42</sup>



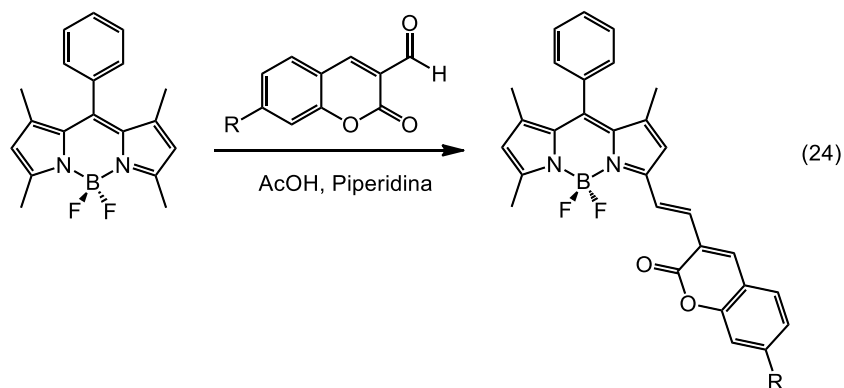
**Esquema 11.** Formación de 3-arilcumarinas.

Estas condiciones suaves de reacción permiten la funcionalización de derivados hidroxibenzaldehído de manera rápida y eficiente. Lo anterior representa una pequeña parte de la gran cantidad de condiciones para generar cumarinas. Entre otras reacciones que se han usado podemos enlistar la reacción de Wittig,<sup>43</sup> reordenamientos de Claisen,<sup>44</sup> metátesis de Grubbs,<sup>45</sup> etc.

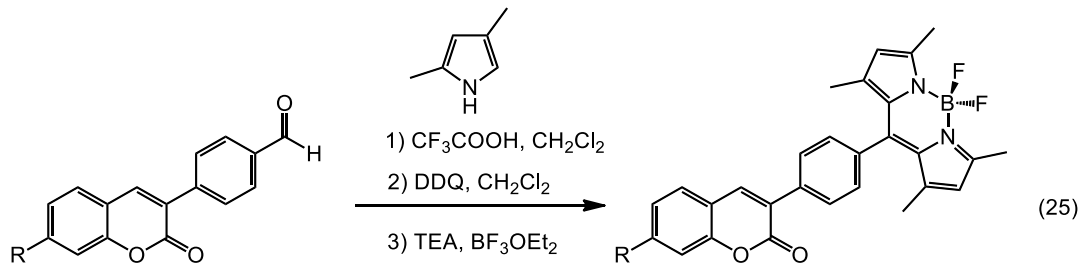
### 1.3.1.1 Híbridos BODIPY-cumarina

Desde hace varios años se tienen reportes de sistemas de fluoróforos dobles BODIPY-cumarina. Estos sistemas han sido ampliamente usados como sondas fluorescentes para detección de diversas moléculas en sistemas vivos,<sup>46,47</sup> como sensores de viscosidad,<sup>48</sup> colorantes laser,<sup>49</sup> etc.

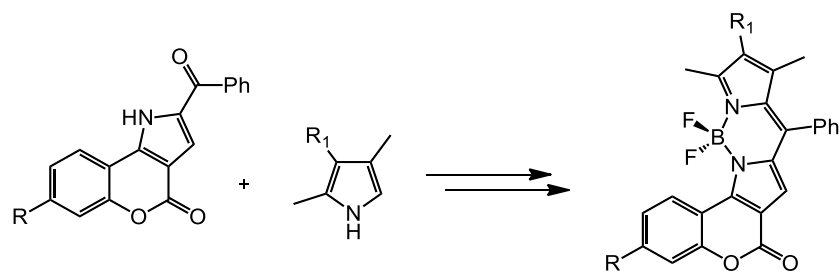
En general, estos sistemas BODIPY-cumarina son preparados mediante métodos tradicionales. Por ejemplo, el uso de reacciones de Knoevenagel entre el BODIPY tetrametilado y un derivado 3-formilcumarina (ec. 24).<sup>46, 50</sup>



Otros sistemas parten de la *p*-formilfenilcumarina, la cual es transformada al respectivo BODIPY mediante la metodología de Lindsey (ec. 25).<sup>48,51</sup>

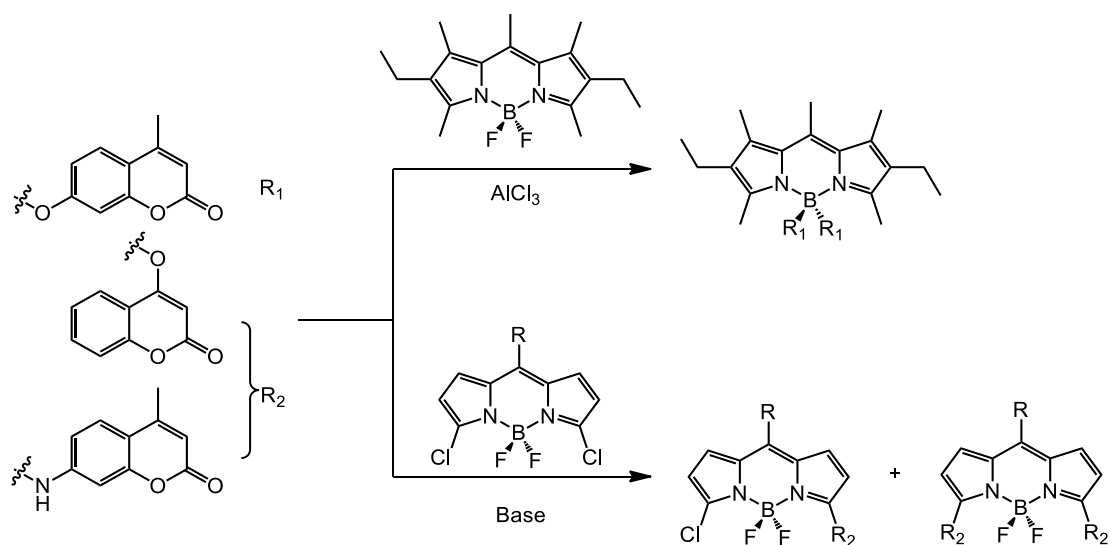


Una ruta más elaborada para estos sistemas consiste en generar BODIPYs fusionados al núcleo de la cumarina, usando derivados 2-benzoil-cromeno[4,3-*b*]pirrol-4-onas, generada a partir de la 4-hidroxycumarina después de varias etapas de reacción (Esquema 12). Sistemas generados de esta manera tienen la característica de emitir en la zona roja del espectro incluso llegando hasta el infrarrojo cercano.<sup>52</sup>



**Esquema 12.** Sistema benzofusionado BODIPY-cumarina.

Por último, en el 2015 fue reportada la síntesis de una variedad de híbridos BODIPY-cumarina con buenas propiedades láser. Esto fue llevado a cabo introduciendo los fragmentos de la cumarina en los carbonos 3, 5, y directamente sobre el átomo de boro del BODIPY (Esquema 13). Las cumarinas introducidas fueron derivadas de la 7-hidroxicumarina, 7-aminocumarina y la 4-hidroxicumarina.<sup>49</sup>



**Esquema 13.** Síntesis de colorantes láser.

De esta forma, analizando los sistemas antes mencionados y tomando en cuenta sus aplicaciones, es razonable pensar que un nuevo sistema BODIPY-cumarina directamente unido por la posición meso sería interesante desde el punto de vista sintético y de sus propiedades ópticas.

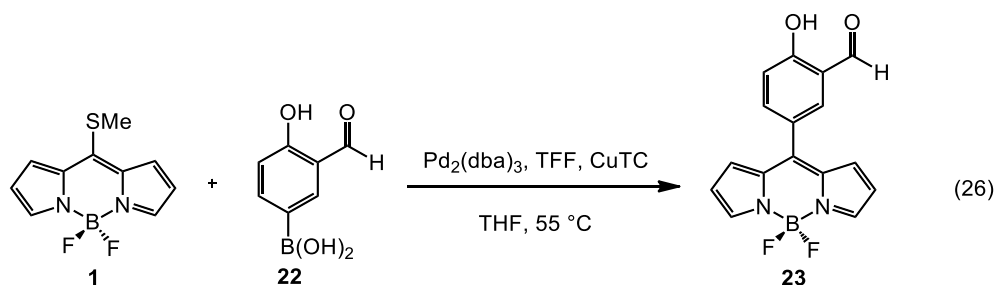
### 1.3.2 Objetivo

Sintetizar nuevos fluoróforos híbridos BODIPY-cumarina mediante una ruta sintética nueva y sencilla para estudiar la relación entre su estructura y propiedades ópticas.

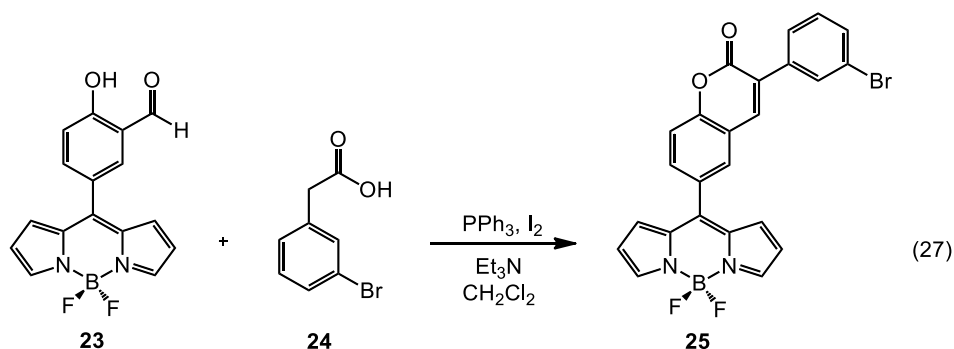
### 1.3.3 Síntesis de nuevos sistemas BODIPY-cumarina

En este proyecto se presenta un nuevo sistema BODIPY-cumarina mediante la generación de una serie de 11 derivados. Este sistema se caracteriza por la unión directa de la cumarina a la posición *meso* del BODIPY. La cumarina a su vez se encuentra unida al BODIPY mediante la posición 6, adicionalmente se funcionalizó la posición 3 con diferentes grupos arilos.

El compuesto **22** se preparó mediante acoplamiento tipo Suzuki entre el correspondiente bromuro de arilo comercial y ácido bis-borónico. La síntesis del compuesto **23** se llevó a cabo mediante el acoplamiento de Liebeskind-Srogl entre el ácido borónico **22** y **1** con un 75% de rendimiento en 2 h de reacción (ec. 26).

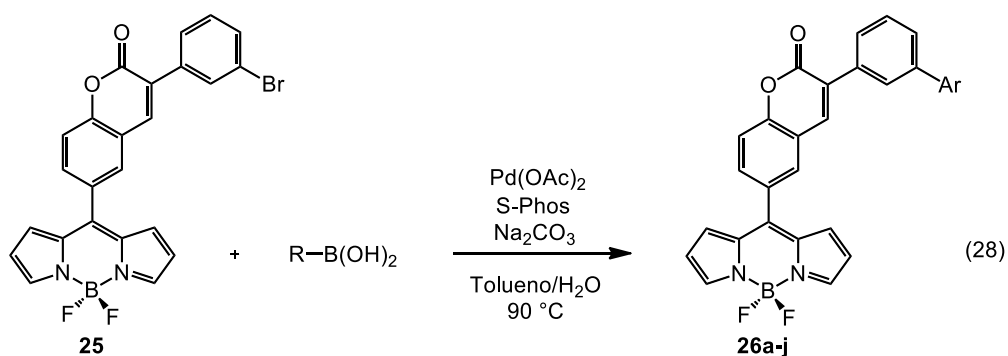


La siguiente etapa de esta síntesis consistió en la formación del núcleo de la cumarina, para generar derivados 3-arilcumarinas. Usando las condiciones de reacción establecidas,<sup>42</sup> se llevó a cabo la formación del compuesto **25**, partiendo del BODIPY **23** y ácido 3-bromofenilacético (ec. 27).

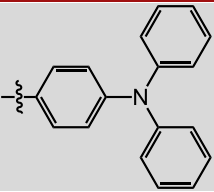
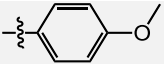
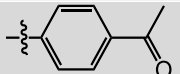
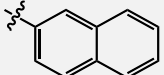
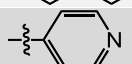
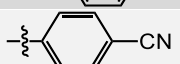
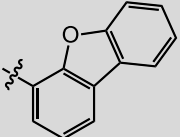
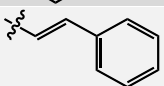
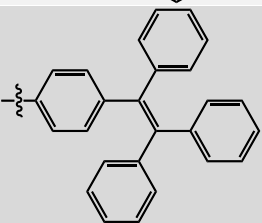
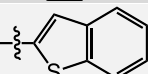
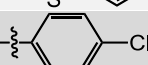
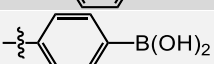


Es importante señalar que la reacción se lleva a cabo en ausencia de atmósfera inerte, a una temperatura entre 0° C y temperatura ambiente, durante una hora. El aislamiento del compuesto se llevó a cabo de manera sencilla filtrando a través de una pequeña columna de sílica gel para remover las impurezas más polares y se cristalizó, obteniendo así el compuesto **25** con un rendimiento de 59% de manera sencilla.

El último paso consistió en el acoplamiento de Suzuki entre el sistema 3-bromoarilcumarina-BODIPY **25** con diferentes ácidos borónicos (ec. 28). Las reacciones de acoplamiento se llevaron a cabo en condiciones inertes, en rendimientos que van de buenos a excelentes. (Tabla 4).



**Tabla 4.** Acoplamiento de Suzuki de **25** con diferentes ácidos borónicos.<sup>a</sup>

Entrada	R-	Tiempo de Reacción (h)	Rendimiento <sup>b</sup> (%)	Producto
1		21	75	<b>26a</b>
2		16	85	<b>26b</b>
3		19	85	<b>26c</b>
4		20	68	<b>26d</b>
5		20	76	<b>26e</b>
6		17	62	<b>26f</b>
7		18	68	<b>26g</b>
8		16	93	<b>26h</b>
9		6.5	82	<b>26i</b>
10		7	77	<b>26j</b>
11		-	- <sup>c</sup>	<b>26k</b>
12		-	- <sup>d</sup>	<b>26l</b>

<sup>a</sup>Condiciones: **25** (1 equiv), ácido borónico (2.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), S-Phos (15 %mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv) en tolueno/H<sub>2</sub>O (4:1) a 90° C. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Mezcla inseparable de productos. <sup>d</sup>Producto no observado en RMN.

Es importante aclarar que las reacciones 11 y 12, en las que no se pudo obtener el compuesto deseado, se llevaron a cabo entre ácidos borónicos que pueden dar más de un

producto. A pesar de que no se observó descomposición en ninguna de las reacciones, en ningún caso se pudo aislar el producto deseado. En el caso de la reacción 11 se observó el producto en RMN, no obstante, el producto no pudo purificarse mediante columna o cristalización. En la entrada 12 no se observó la total transformación del material de partida. El compuesto aislado de esta reacción no mostró las señales esperadas para el producto.

El producto **26j** se obtuvo con un rendimiento aceptable pero debido a la insolubilidad del compuesto no se logró obtener un espectro de resonancia de  $^{13}\text{C}$ .

#### **1.3.4 Conclusión**

Se sintetizó una nueva familia de híbridos BODIPY-cumarina unidos en posición *meso* mediante una secuencia corta de reacciones. Esta metodología permitió generar una serie de compuestos en buenos rendimientos, para los cuales se están llevando a cabo los estudios fotofísicos con la intención de saber cómo afecta el sustituyente de la cumarina. Esta metodología abre la puerta a estudiar la posición de unión de la cumarina al BODIPY, es decir, intentar bloquear el libre giro de la cumarina a través del enlace BODIPY-cumarina.

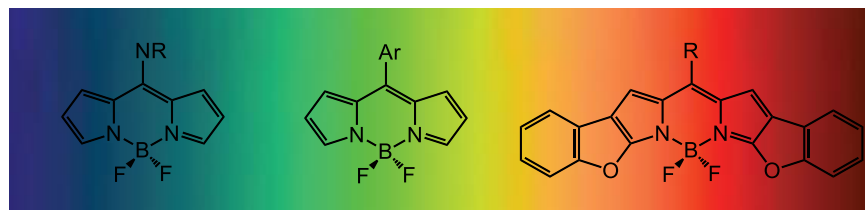


## **CAPITULO 2**

### ***BODIPYS CON ESTRUCTURA PERPENDICULAR***

## 2.1 INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años se han reportado BODIPYs con diferentes estructuras y propiedades espectroscópicas útiles para diferentes aplicaciones. Gracias a esto se tiene una amplia variedad de fluoróforos que en conjunto cubren la mayor parte del espectro visible (Figura 23).



**Figura 23.** Sección del espectro visible.

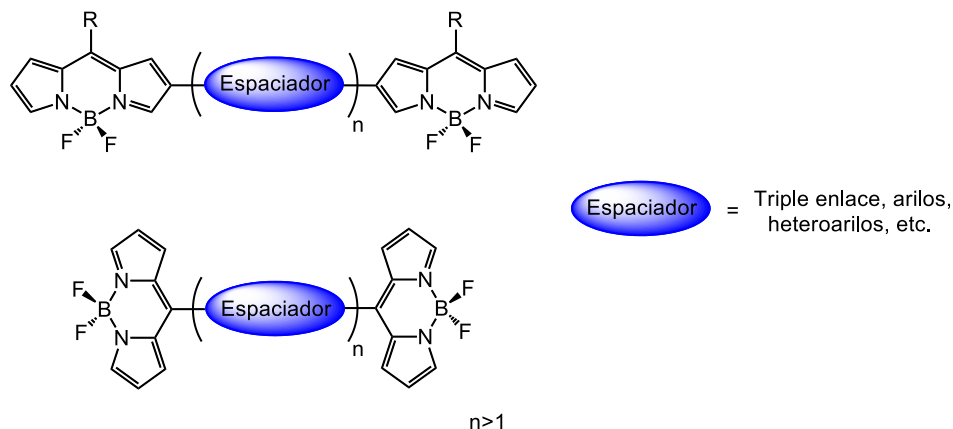
Encontrar nuevas estructuras no ha sido tarea fácil para los grupos de investigación involucrados, aunque una gran ventaja a la hora de generar nuevos derivados es la relativa facilidad de funcionalización del BODIPY. Dadas las características electrónicas de este compuesto es posible funcionalizar casi cualquier posición, algunas relativamente más complicadas que otras.

Podemos encontrar una variedad muy grande de reacciones que aplicadas a los BODIPYs permiten incorporar grupos funcionales u otros fragmentos más grandes a su estructura. Esto permite acceder a características importantes para diferentes aplicaciones, por ejemplo, desplazar longitudes de emisión para aplicaciones biológicas, sensibilidad a iones, sensibilidad a biomoléculas, aumento de eficiencias láser, etc.<sup>53</sup>

Gracias al avance en el descubrimiento de nuevas reacciones podemos llevar a cabo funcionalizaciones novedosas en el núcleo de BODIPY, por consiguiente, descubrir nuevas propiedades en estos compuestos. En este sentido los BODIPYs como monómeros han sido objeto de muchas modificaciones, sin embargo, relativamente poca atención se ha puesto en estudiar dímeros, trímeros, etc.

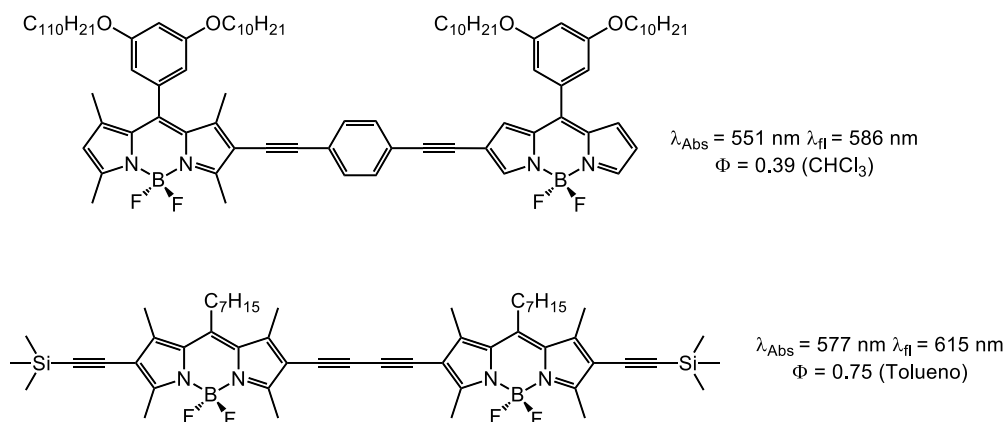
### 2.1.1 Dímeros de BODIPY con espaciadores

En la literatura se pueden encontrar diferentes reportes de compuestos que contienen en su estructura dos o más núcleos de BODIPY unidos por medio de un espaciador, ya sea triples enlaces, grupos arilo o heteroarilo (Figura 24).<sup>54</sup>



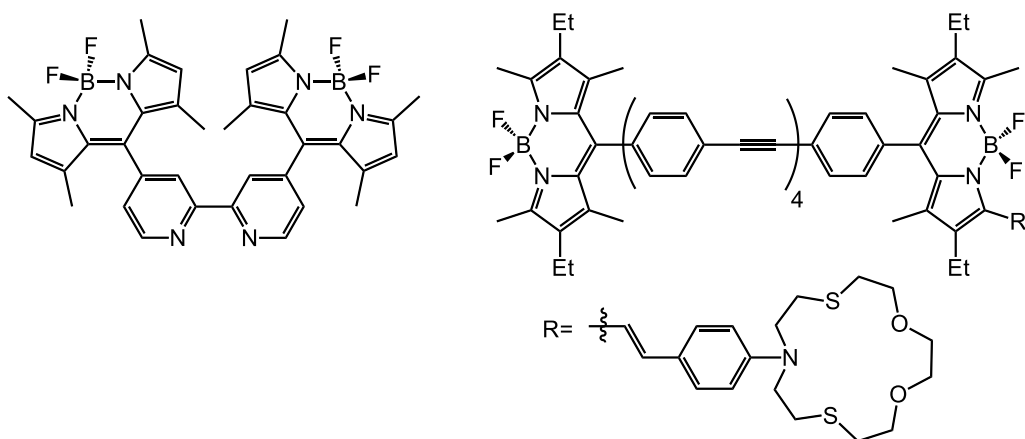
**Figura 24.** BODIPYs dobles con espaciador.

Las propiedades espectroscópicas de estas estructuras varían de acuerdo a las características electrónicas de los compuestos y no hay manera de clasificarlas en su conjunto. Entonces, se pueden encontrar algunos dímeros que presentan rendimientos cuánticos de fluorescencia que van desde moderados a altos (Figura 25).<sup>54b, 54c</sup>



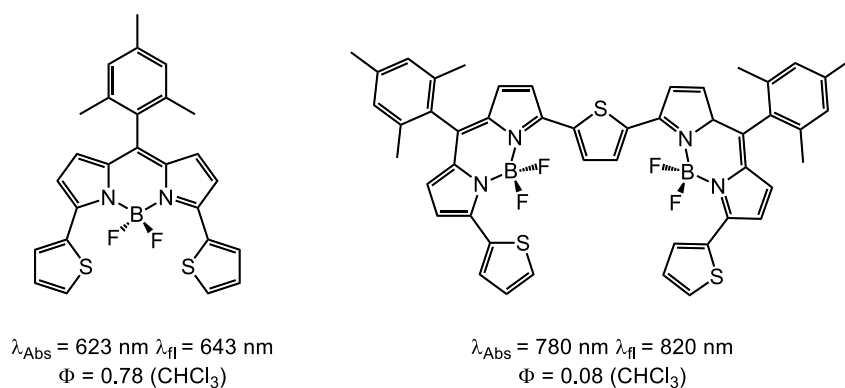
**Figura 25.** Oligómeros con fluorescencia variable.

Algunos dímeros han sido preparados con sustituyentes apropiados para llevar a cabo la detección de iones metálicos (Figura 26).<sup>54d 54e</sup> En estos compuestos, los sustituyentes tienen la capacidad de coordinarse a los iones generando o interrumpiendo procesos de transferencia de energía entre el ligando y el fluoróforo.



**Figura 26.** Dímeros como sensores de cationes.

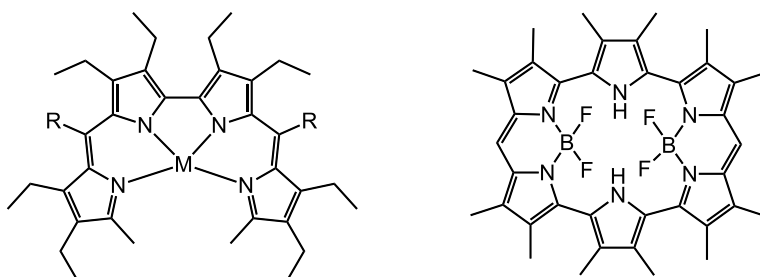
Una característica de muchos dímeros es que presentan longitudes de onda de absorción y emisión que se encuentran desplazadas hacia el rojo (desplazamiento batocrómico) respecto a sus monómeros, debido al aumento en la conjugación de los núcleos de BODIPY (Figura 27). Por ejemplo, los dímeros intercalados a triples enlaces, heterociclos como tiofeno o bezofusionados presentan una estructura plana y por tanto altamente conjugada, lo que provoca el efecto de desplazamiento.



**Figura 27.** Desplazamiento batocrómico en dímeros.

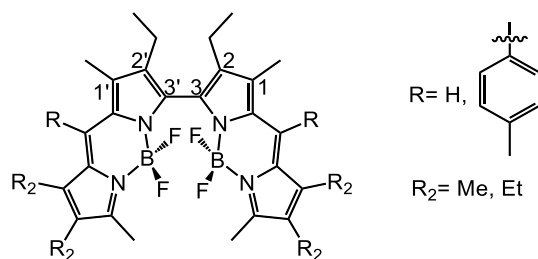
### 2.1.2 Dímeros de BODIPY directamente unidos

La síntesis de los primeros dímeros de BODIPY directamente unidos está relacionada a trabajos previos acerca del uso de ligandos pirrólicos como las bisdipirinas y sus derivados cíclicos.<sup>55</sup> En varios de estos estudios se reporta el uso de los derivados pirrólicos como ligantes para diversos metales, entre ellos paladio, rutenio, rodio, iridio, zinc y níquel. Así mismo, reportan el uso de los derivados macrocíclicos como ligandos de grupos  $\text{BF}_2$  (Figura 28).<sup>55f</sup>



**Figura 28.** Complejos bisdipirinas (izquierda) y macrociclos pirrólicos (derecha).

En el 2008, Bröring *et al.* reportaron una síntesis que involucra 2,2-bisdipirinas, estos compuestos al igual que los dipirrometenos son capaces de formar complejos con grupos  $\text{BF}_2$ , de esta forma generaron nuevos derivados bisBODIPYs unidos entre sí a través de la posición 3 del núcleo de BODIPY (Figura 29).<sup>56</sup>

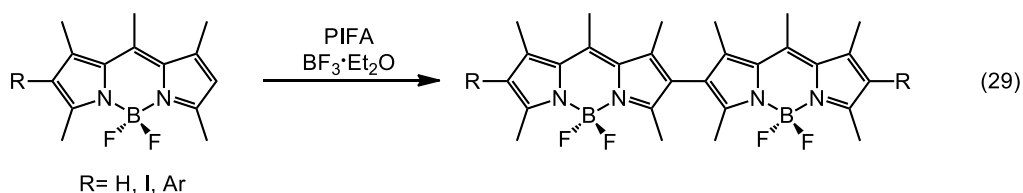


**Figura 29.** BisBODIPYs (3-3') generados a partir de las bisdipirinas.

Estos compuestos representan los primeros dímeros de BODIPY directamente unidos mediante esta posición. Mientras que los monómeros correspondientes presentan

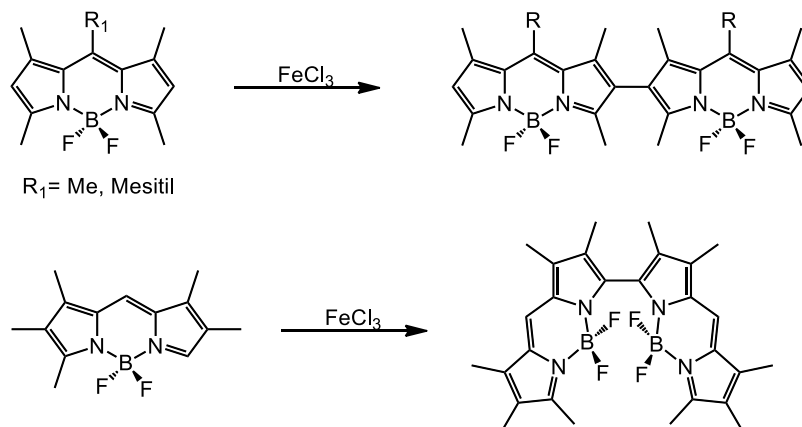
un máximo de emisión alrededor de 540 nm, la emisión de estos dímeros está desplazada hacia longitudes de onda cercanas al rojo que oscilan entre 638 y 650 nm. Aunque los rendimientos cuánticos de los monómeros son mayores a los de los dímeros, los primeros se encuentran en un rango relativamente alto, alrededor de 0.7 al ser medidos en tolueno. Posteriormente describen a detalle las propiedades espectroscópicas de estos mismos compuestos y su dependencia en diferentes disolventes, adicionalmente detectan la presencia del estado triplete excitado como una de las principales causas de abatimiento de fluorescencia. En este sentido, llevan a cabo los estudios que aportan la evidencia de producción de oxígeno singlete por parte de estos compuestos.<sup>57</sup>

Posteriormente en el año 2011, Ziessel y colaboradores reportaron el uso de reactivos de yodo hipervalente en la síntesis de dímeros lineales, unidos mediante la posición 2 (ec. 29).<sup>58</sup> Estos derivados de yodo hipervalente tienen una química muy amplia que ha sido estudiada en diferentes reacciones,<sup>59a</sup> esta química fue también aplicada en pirrol y derivados. Haciendo uso de bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (PIFA) en presencia de un ácido de Lewis se han reportado las síntesis de dímeros del pirrol<sup>59b</sup> y porfirinas<sup>59c</sup> mediante acoplamiento oxidativo.



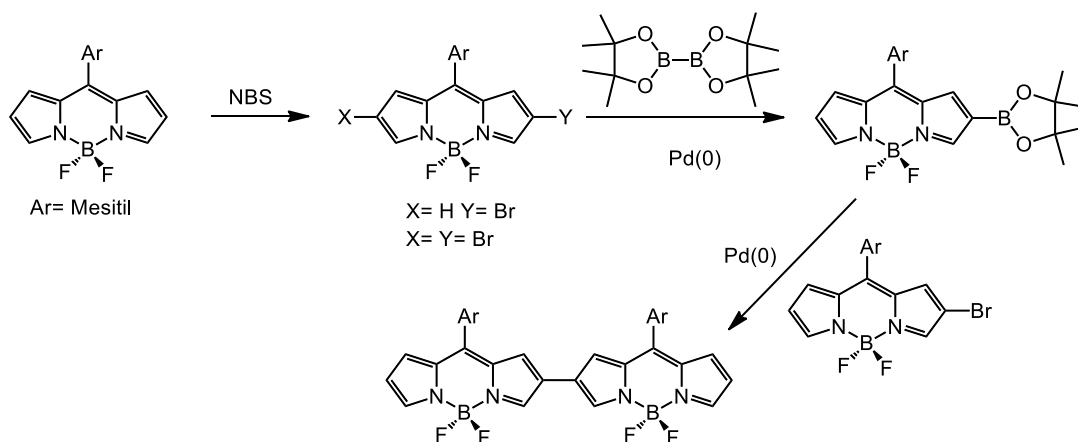
Esta metodología tiene como desventaja los rendimientos bajos del acoplamiento que van de 10-28%. Adicionalmente a lo antes mencionado, en casos donde R (ec. 25) es un átomo de hidrógeno se observan otros oligómeros del BODIPY como subproductos. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia de estos dímeros son en general relativamente altos (0.66-0.70) y longitudes de emisión en el rango de 550 a 600 nm.

Posteriormente se reportó el uso del  $\text{FeCl}_3$  como agente oxidante, para formar dímeros de BODIPY lineales (2-2') y no lineales (3-3'), partiendo de los monómeros no sustituidos en 2, 6 y 3, 8 respectivamente (Esquema 14).<sup>60</sup> Al igual que la oxidación con PIFA, esta metodología carece de control en el número de núcleos que se unen, de manera que una mezcla de productos se forman en la misma reacción.



**Esquema 14.** Dímeros de BODIPY mediante oxidación con  $\text{FeCl}_3$ .

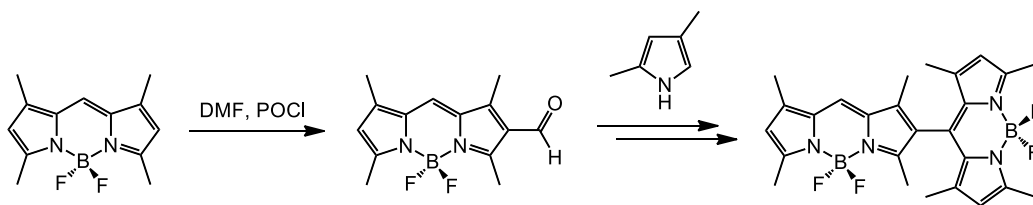
Una nueva metodología para generar dímeros y trímeros lineales (posiciones 2-2') fue reportada por Shinokubo y colaboradores en ese mismo año.<sup>61</sup> Esta vez haciendo uso de acoplamientos de Suzuki-Miyaura. Este procedimiento aprovecha las propiedades de quimioselectividad del núcleo del BODIPY frente a reacciones de sustitución electrofílica. Los derivados 8-arylBODIPYs pueden bromarse selectivamente en la posición 2 controlando la cantidad de equivalentes de *N*-bromosuccinimida usados, mientras que un aumento de equivalentes genera como producto principal el BODIPY dibromado en 2 y 6. Llevaron a cabo una borilación catalizada por paladio del BODIPY monobromado para generar el respectivo BODIPY borilado. Finalmente, acoplaron el compuesto borilado con el producto monobromado para generar el dímero (Esquema 15).



**Esquema 15.** Preparación de dímeros 2-2' mediante acoplamientos de Suzuki.

A diferencia de otras rutas de síntesis esta tiene buenos rendimientos para cada una de las etapas de síntesis. Los compuestos así obtenidos presentan una baja fluorescencia en disolución ( $\Phi= 0.15$  para el dímero) muy cercana a la de los productos bromados mientras que su emisión se encuentra alrededor de los 650 nm.

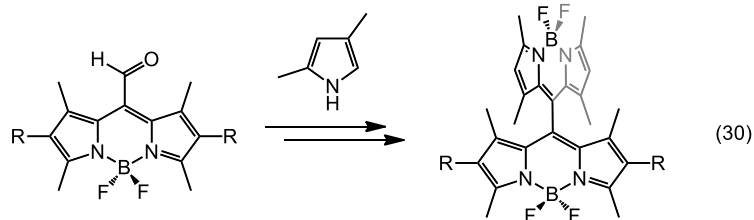
Una nueva estrategia para generar dímeros fue presentada por Akkaya, esta consiste en la formilación de la posición 2 del derivado 1,3,5,7-tetrametilBODIPY previamente descrita,<sup>62</sup> para posteriormente hacer reaccionar este derivado con 2,4-dimetilpirrol usando la metodología de Lindsey y generar así un nuevo dímero 2-8' (Esquema 16).<sup>63</sup>



**Esquema 16.** Dímeros ortogonales a partir del 2-formilBODIPY.

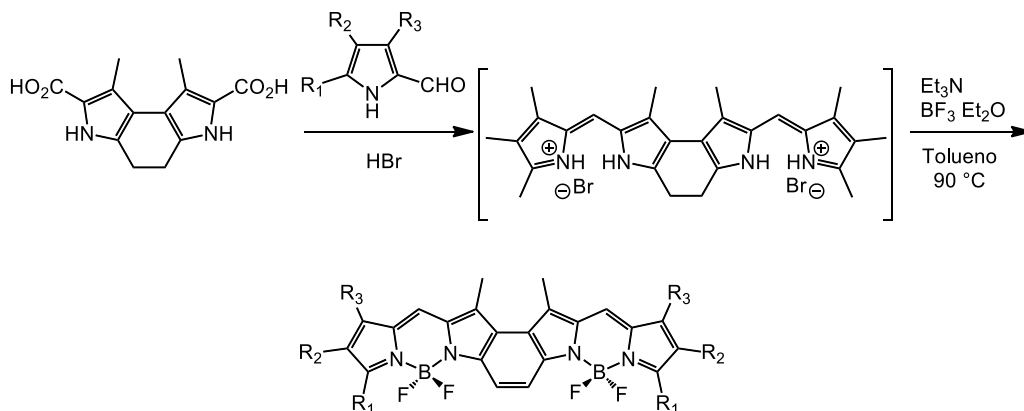
Una segunda ruta consistió en la preparación del 8-formilBODIPY,<sup>64</sup> al igual que el 2-formilBODIPY condensarlo con pirrol para generar el dímero 8-8' (ec. 30).





Estos derivados fueron estudiados, sus propiedades fotofísicas mostraron que este tipo de arreglo ortogonal da como resultado la disminución y en algunos casos el abatimiento de la fluorescencia. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia para los dímeros 8-8' se encuentran entre 0.3-0.5, mientras que para el dímero 2-8' es de 0.03 medidos en cloroformo.

Dímeros planares totalmente conjugados también han sido preparados, en este caso usando metodologías que involucran bispirroles fusionados como materiales de partida (Esquema 17).<sup>65</sup>



**Esquema 17.** Síntesis de dímeros benzofusionados.

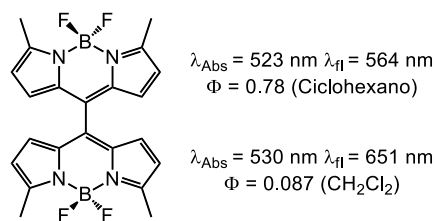
Estos dímeros directamente unidos y benzofusionados poseen longitudes de onda de absorción entre 650-800 nm y de emisión 670-820 y en general rendimientos cuánticos altos en tolueno.

### 2.1.3 Propiedades espectroscópicas de los dímeros ortogonales

La estructura es fundamental cuando se habla de las propiedades espectroscópicas de estos compuestos. La introducción de metilos en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  de varios de estos dímeros tienen como objetivo maximizar el ángulo diedro entre los núcleos de BODIPY y así minimizar la interacción de los orbitales  $\pi$  entre ellos, es decir, conseguir que los núcleos se encuentren ortogonales entre sí. Este tipo de arreglos ortogonales tiene como consecuencia un ordenamiento especial de los orbitales frontera.

Un análisis computacional de estos dímeros ortogonales revela una distribución poco usual de los orbitales HOMO y LUMO, de tal forma que los orbitales HOMO-HOMO<sup>-1</sup> y LUMO-LUMO<sup>+1</sup> se encuentran en niveles de energía casi degenerados y en algunas ocasiones específicamente localizados sobre uno u otro núcleo.<sup>66</sup> Por tanto en condiciones normales cualquiera de las subunidades o ambas puede llevar a cabo una transición HOMO-LUMO.<sup>64, 66, 67</sup> Una vez que el dímero ha absorbido energía y se encuentra en el estado excitado se puede llevar a cabo el fenómeno de fluorescencia aunque también pueden observarse otras vías de desactivación como la conversión interna y muy comúnmente cruce de intersistema para generar una especie en el estado triplete excitado. Dado que el fenómeno de cruce de intersistema es poco usual en moléculas que carecen de átomos pesados, llama la atención la alta frecuencia con la que los dímeros presentan este fenómeno.

Es importante señalar que la desactivación del estado excitado en los dímeros de este tipo varía dependiendo de la polaridad del disolvente.<sup>66, 68</sup> Este efecto sobre la emisión ha sido estudiado ampliamente, observando una notable disminución del rendimiento cuántico de fluorescencia al aumentar la polaridad del medio (Figura 30).



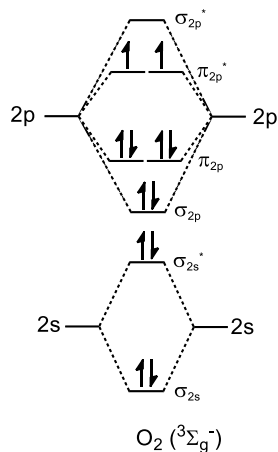
**Figura 30.** Efecto de la polaridad en fluorescencia de los dímeros.

La polaridad provoca también una variación en la probabilidad de cruce de intersistema, esto es, medios poco o muy polares desactivan el mecanismo de cruce de intersistema, mientras que disolventes con polaridad intermedia en general tienden a maximizar este mecanismo. Estudios al respecto de los mecanismos por los cuales se lleva a cabo el fenómeno en estas moléculas apuntan a que el cruce de intersistema se da mediante acoplamiento espín-orbita por transferencia de carga, esto es, en el estado excitado uno de los núcleos de BODIPY lleva a cabo una transferencia de carga hacia el otro núcleo y en el proceso se da el cambio de espín para generar la especie respectiva en estado triplete.<sup>66</sup>

Una vez que el fluoróforo se encuentra en el estado triplete excitado, dependiendo de las condiciones del medio puede interactuar con una molécula de  $\text{O}_2$  y producir especies de oxígeno en estado singulete. Es a partir de estos estudios que algunos dímeros de BODIPY han sido considerados buenos candidatos como fotosensibilizadores para producción de oxígeno singulete.<sup>69</sup>

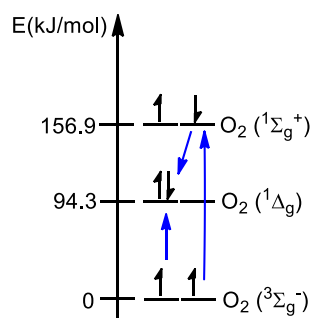
#### 2.1.4 Producción de oxígeno singulete y terapia fotodinámica

La molécula de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) es importante en muchos procesos e indispensable para la vida. Dada su configuración electrónica, en el estado basal la molécula tiene una multiplicidad triplete (notación  $^3\Sigma_g^-$ ) (Figura 31).



**Figura 31.** Orbitales moleculares de  $O_2$  en estado fundamental.

Existen además, dos especies de oxígeno que resultan de la inversión de espín de uno de los electrones en el orbital  $\pi_{2p}^*$ . Estas especies excitadas tienen multiplicidad singlete  $O_2(^1\Delta_g)$  y  $O_2(^1\Sigma_g^+)$ , y son de mayor energía respecto al estado basal  $O_2(^3\Sigma_g^-)$  en aproximadamente 94.3 y 156.9 KJ/mol respectivamente. Entonces, una molécula de oxígeno en el estado triplete que por algún proceso lleva a cabo una transición al estado singlete  $O_2(^1\Sigma_g^+)$ , y ya que el tiempo de vida del estado excitado  $O_2(^1\Delta_g)$  es mucho mayor al de  $O_2(^1\Sigma_g^+)$ , se perderá el exceso de energía cayendo al estado  $O_2(^1\Delta_g)$ , esta especie es conocido como oxígeno singlete (Figura 32).<sup>70</sup>

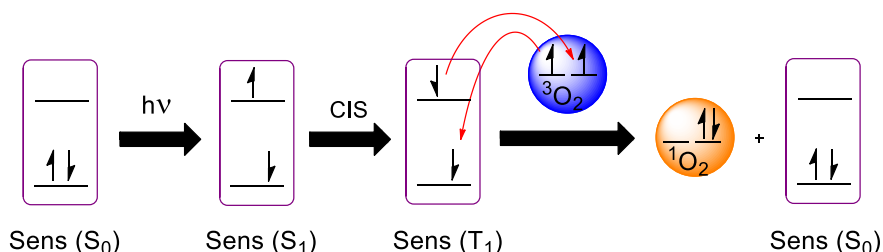


**Figura 32.** Transiciones electrónicas entre estados excitados de  $O_2$ .

La generación de oxígeno singlete puede llevarse a cabo tanto por métodos físicos como químicos. Las reacciones más usadas para producir  $O_2(^1\Delta_g)$  es mediante la

descomposición de peróxido de hidrógeno en presencia de iones hipoclorito, molibdatos, etc.<sup>71</sup>

Un método importante desde el punto de vista de aplicación biológica es la fotosensibilización, que implica la generación de  $O_2(^1\Delta_g)$  mediante métodos fotofísicos. Este método utiliza un agente fotosensibilizador que recibe energía de longitud de onda adecuada, pasa a un estado excitado y una vez ahí transfiere ese exceso de energía a una molécula de oxígeno llevándola hasta el estado singulete excitado. La característica fundamental que debe cumplir el fotosensibilizador es acceder al estado triplete excitado, una vez ahí si las condiciones son adecuadas y existe interacción con una molécula de  $O_2$  podrá llevarse a cabo un proceso de transferencia de energía por intercambio electrónico para generar  $O_2(^1\Delta_g)$  (Figura 33).



**Figura 33.** Proceso de fotosensibilización de  $O_2$  ( $S_0$ ,  $S_1$ ,  $T_1$  son los estados basal, primer estado singulete y triplete respectivamente).

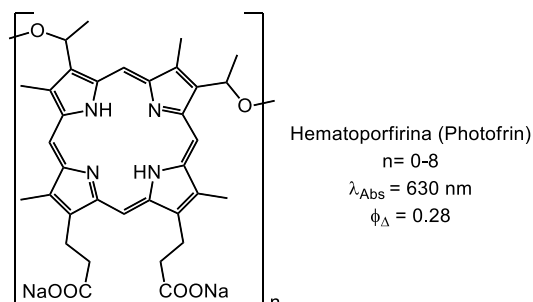
La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad de tratamiento para combatir ciertos tipos de cáncer. La TFD consiste en el uso de fotosensibilizadores que se aplican directamente en la zona a tratar y posteriormente se irradia la zona con luz de longitud de onda apropiada para llevar a cabo la generación de oxígeno singulete por parte del fotoensibilizador. El oxígeno singulete es una especie reactiva de oxígeno que causa daño celular, generando apoptosis y/o necrosis del tejido tumoral.<sup>72</sup>

Los compuestos fotosensibilizadores para terapia fotodinámica requieren cubrir ciertas características primarias:<sup>72b</sup>

- Presentar baja toxicidad en ausencia de radiación.
- Características de solubilidad apropiadas.
- Altos coeficientes de extinción a longitudes de onda larga.
- Alta eficiencia de cruce de intersistema.

En general, para aplicaciones biológicas existe una marcada preferencia hacia los fluoróforos que emiten a longitudes de onda cercanas al infrarrojo. Por ejemplo, la técnica de imagen por fluorescencia *in vivo*, donde se estudia la emisión de un compuesto en organismos, requiere una señal perfectamente diferenciable del ruido que puedan provocar otros componentes naturales en los organismos (agua, sangre, lípidos, proteínas, etc.).<sup>72d, 72e</sup> Algunos componentes celulares pueden incluso emitir fluorescencia propia, fenómeno conocido como “autofluorescencia” la cual afecta la relación señal a ruido. En lo que respecta a la TFD, la zona comprendida entre 650-950 nm es ideal, ya que pocos componentes celulares tienen la capacidad de absorber o dispersar esa luz y por consiguiente, la penetración de la luz en los tejidos a esta longitud de onda será mayor que en la zona de menor longitud.<sup>72f</sup>

Existen pocos compuestos comerciales aceptados para el uso como agentes fotosensibilizadores en TFD, entre ellos los compuestos derivados de porfirinas, tal es el caso de la hematoporfirina también conocida con el nombre comercial Photofrin (Figura 34). Este derivado consiste en una mezcla de oligómero de porfirina, siendo el primer compuesto usado en TFD.



**Figura 34.** Photofrin® y propiedades espectroscópicas.

Actualmente se conocen varios derivados de este compuesto con características espectroscópicas mejoradas. Adicionalmente a la síntesis de nuevas porfirinas, otros compuestos han sido preparados buscando nuevos candidatos con mejores propiedades. Entre estos nuevos compuestos, los BODIPYs han sido propuestos como una alternativa para esta aplicación, tomando en cuenta sus altos coeficientes de extinción y la capacidad de desplazar su longitud de onda de absorción hacia el cercano infrarrojo.<sup>73</sup>

En el sentido espectroscópico los BODIPYs normalmente llevan a cabo emisión fluorescente desde un estado singulete excitado hacia el estado basal ( $S_1 \rightarrow S_0$ ) y la mayoría no es capaz de llevar a cabo el cruce de intersistema ( $S_1 \rightarrow T_1$ ) de manera eficiente, lo que significa un contratiempo para TFD. Para generar derivados útiles para esta aplicación, una de las propuestas es la introducción de átomos de Br o I al núcleo de BODIPY que promuevan la población del estado triplete mediante acoplamiento espín-órbita.<sup>72c, 73</sup> La desventaja de esta estrategia es la toxicidad en ausencia de luz de estos compuestos.<sup>74</sup> La otra opción se da a partir de los descubrimientos de la generación de oxígeno singulete por parte de los dímeros, lo cual abre la posibilidad de usarlos en terapia fotodinámica.<sup>63</sup>

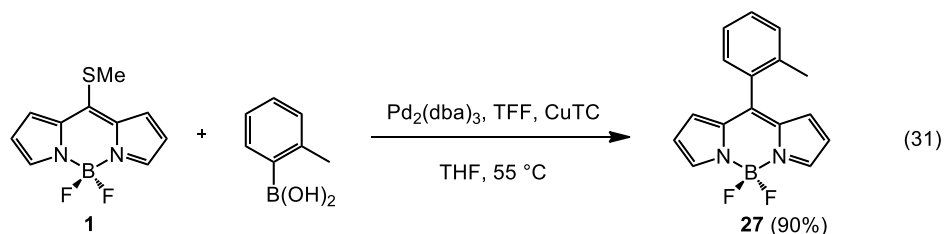
Entonces, debido a las propiedades tan variables de los dímeros reportados y a sus posibles aplicaciones, es de suma importancia aplicar nuevas metodologías para sintetizar nuevos dímeros y así ampliar el conocimiento de sus propiedades.

## 2.2 Objetivo

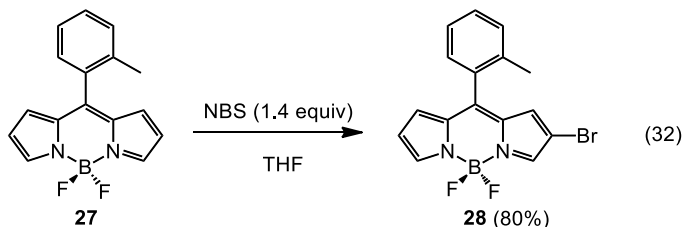
- Síntesis de dímeros perpendiculares (2-8'), mediante una nueva ruta sintética que permita una posterior funcionalización y así estudiar sus propiedades ópticas.

## 2.3 Síntesis de nuevos dímeros 2-8'

La nueva ruta para generar dímeros comienza con la preparación del 8-arylBODIPY **27** mediante una reacción de Liebeskind-Srogl, usando el 8-metiltioBODIPY y ácido *o*-tolilborónico (ec. 31).



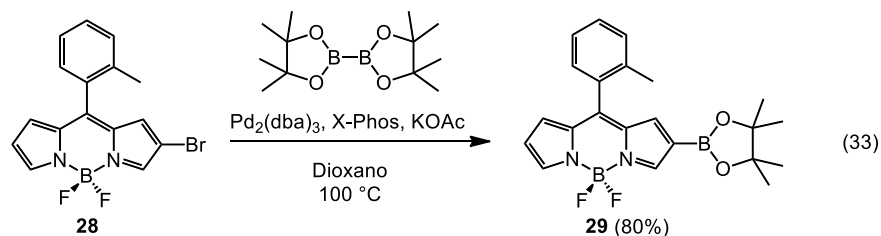
Posteriormente **27** fue sometido a bromación usando NBS en THF (ec. 32). Esta reacción genera como producto mayoritario el derivado monobromado **28** en un 80% de rendimiento, además de un 15% del producto dibromado. La monobromación se controla bien usando 1.4 equivalentes de NBS.



El siguiente paso de la ruta consiste en llevar a cabo la generación del ácido borónico en la posición 2 del BODIPY, para esto primero se llevó a cabo la borilación sobre



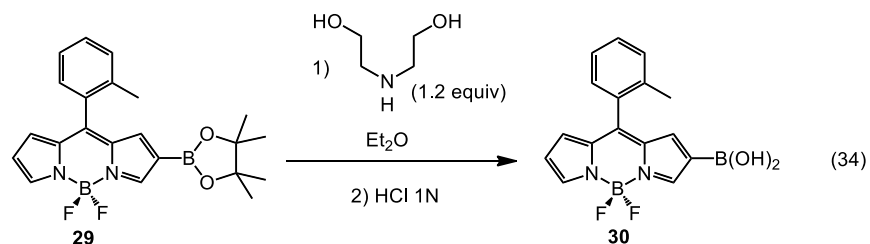
derivados 2-bromoBODIPYs reportada por Shinokubo en **28**.<sup>61</sup> Bajo las condiciones de reacción establecidas se generó el BODIPY **29** con un 80% de rendimiento (ec. 33).



La reacción clave de esta ruta consiste en acoplar **29** a un derivado 8-metiltilioBODIPY usando las condiciones establecidas para los acoplamientos de Liebeskind-Srogl. A pesar de que los ésteres borónicos pueden llevar a cabo reacciones de acoplamiento de Suzuki, como lo demostró Shinokubo en la síntesis de los dímeros lineales,<sup>61</sup> a diferencia de los ácidos borónicos los ésteres como **29** no son capaces de llevar a cabo el acoplamiento de Liebeskind.

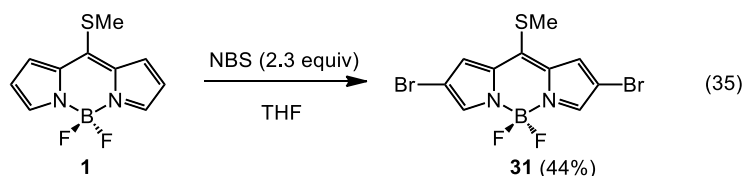
Debido a la imposibilidad de llevar a cabo directamente el acoplamiento de Liebeskind usando el éster, nos dimos a la tarea de llevar a cabo una búsqueda de condiciones de reacción apropiadas para llevar a cabo la desprotección del éster borónico. Después de intentar distintas condiciones, se encontró que, haciendo reaccionar un éster borónico con dietanolamina se genera un complejo insoluble el cual rápidamente se hidroliza al ácido borónico en medio ácido.<sup>76</sup>

Anteriormente nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de dímeros lineales de BODIPY,<sup>77</sup> en ese artículo se reportó la borilación de un derivado 2-bromoarilBODIPY, posteriormente se desprotegió el éster para generar el ácido borónico usando las condiciones antes mencionadas y por último se sometió a un acoplamiento de Suzuki. Entonces se decidió llevar a cabo la desprotección del éster borónico **29** y obtener así el ácido borónico **30** (ec. 34).



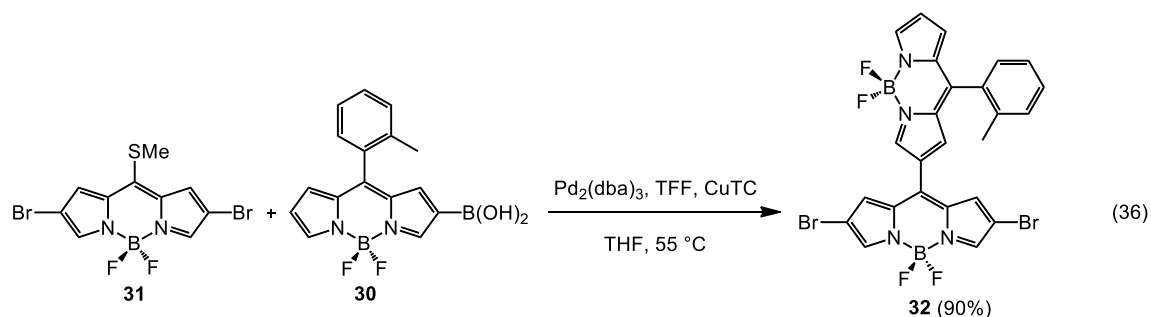
Es importante mencionar que, debido a las dificultades para purificar **30**, se usó el crudo de reacción para llevar a cabo el acoplamiento con el 8-metiltioBODIPY.

La preparación de la segunda unidad de BODIPY se llevó a cabo al mismo tiempo, partiendo del 8-metiltioBODIPY se realizó la síntesis del derivado dibromado **31** (ec. 35).

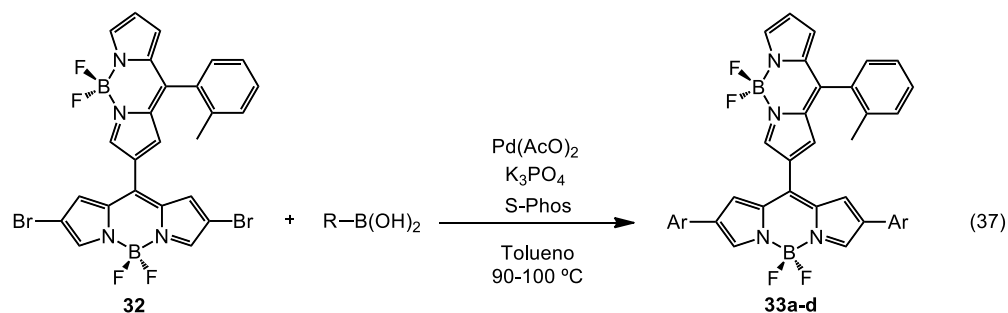


A diferencia de la reacción con los derivados 8-arylBODIPY (ec. 28), la bromación del BODIPY con el grupo metiltioeter es muy difícil de controlar, por ejemplo, la adición de únicamente 2 equivalentes de NBS da como resultado una mezcla de productos monobromado, dibromado y material de partida. Un aumento en el número de equivalentes provoca la desaparición del material de partida y formación de productos tribromo y tetrabromoBODIPY, por lo que después de variar la estequiometría se logró obtener **31** en un 44% como mejor rendimiento usando 2.3 equivalentes de NBS.

Posteriormente con los compuestos **30** y **31** preparados, se procedió a generar el dímero **32** mediante las condiciones normales de Liebeskind (ec. 36). El producto se generó en un 90% de rendimiento a las 3 h de reacción.



La última etapa de esta síntesis consistió en funcionalizar el dímero **32** mediante reacciones de acoplamiento cruzados (ec. 37). La primera serie consiste en el uso del acoplamiento de Suzuki con diferentes ácidos borónicos (Tabla 5).



**Tabla 5.** Acoplamiento de Suzuki del dímero **32** con diferentes ácidos borónicos.<sup>a</sup>

Entrada	R-	Tiempo de Reacción (h)	Rendimiento <sup>b</sup> (%)	Producto
1		2	45	<b>33a</b>
2		1	69	<b>33b</b>
3		5	70	<b>33c</b>
4		1.5	- <sup>c</sup>	<b>33d</b>

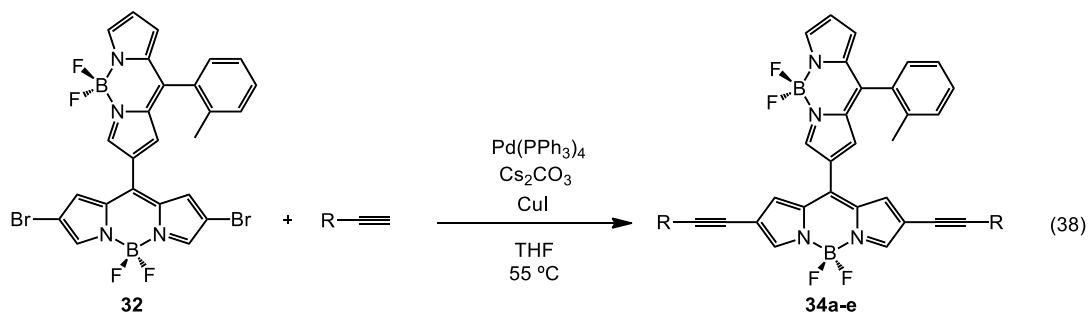
<sup>a</sup>Condiciones: **32** (1 equiv), ácido borónico (4.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 mol%), S-Phos (30 %mol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.0 equiv) en tolueno a 90-100 °C. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado.

<sup>c</sup>Mezcla inseparable de productos mono y bisacoplado.

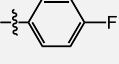

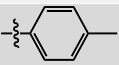
Las reacciones para obtener los productos **33a-c** se llevaron a cabo de manera sencilla, en rendimientos moderados. La reacción para obtener el producto **33d** se obtuvo como una mezcla de productos monoacoplado y bisacoplado, debido a que los dos compuestos co-eluyen en la columna cromatográfica.

En general, una de las características más notables al obtener estos productos es su relativa baja solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes, debido a esto, la etapa de purificación y caracterización se complicó de manera inesperada. Por otra parte, al trabajar con estos compuestos nos dimos cuenta que presentan una baja estabilidad en relación a otros dímeros preparados en nuestro laboratorio, por ejemplo, se apreció descomposición en cantidad considerable al llevar a cabo la reacción, así mismo al purificar los productos ya fuera por columna o cristalización. Todo esto se vio reflejado en el rendimiento.

La segunda serie de reacciones involucra el acoplamiento de Sonogashira del dímero con algunos alquinos (ec. 38). Las mejores condiciones encontradas para generar los dímeros funcionalizados se resumen en la Tabla 6.



**Tabla 6.** Acoplamiento de Sonogashira del dímero **32** con diferentes alquinos.<sup>a</sup>

Entrada	R-	Tiempo de Reacción (h)	Rendimiento <sup>b</sup> (%)	Producto
1		4	35	<b>34a</b>
2		4	36	<b>34b</b>
3		4.5	36	<b>34c</b>
4		5	34	<b>34d</b>
5		2.5	50	<b>34e</b>

<sup>a</sup>Condiciones: **32** (1 equiv), alquino (3.0 equiv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), CuI (5 %mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>4</sub> (3.0 equiv) en THF a 55° C. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado.

Con esta serie de reacciones se obtuvieron los productos **34a-e** en rendimientos evidentemente bajos. Se observó además en los productos un comportamiento similar a la serie **33**, todos estos compuestos presentan una baja solubilidad y tienden a descomponerse con facilidad.

Algo que se puede resaltar de todos los dímeros generados es la ausencia de metilos que restringen la rotación entre los núcleos de BODIPY, y la funcionalización en la posición 8 de un núcleo y 2, 6 del otro núcleo rompen con la simetría entre los núcleos.

## 2.4 Conclusión

Se preparó una serie de dímeros 2-8' mediante una nueva estrategia que involucra la formación del ácido borónico en posición 2 del BODIPY como uno de los pasos clave, para posteriormente acoplarlo a un derivado del 8-metilBODIPY dibromado usando las condiciones de Liebeskind-Srogl. Esta estrategia es sencilla, ya que ofrece un alto rendimiento para el acoplamiento y puede ser utilizada para generar dímeros u oligómeros con otros arreglos moleculares.

**CAPITULO 3**

***SONDAS FLUORESCENTES DERIVADAS DE BODIPY PARA MARCAJE DE RECEPTORES  
ACOPLADOS A PROTEÍNAS G***

### 3.1 INTRODUCCIÓN

La constante comunicación entre las células y el medio que las rodea es parte esencial para muchos procesos biológicos. Para esto se requieren una estructura y un mecanismo de transmisión de información eficiente entre las partes involucradas. La estructura celular involucrada en primer lugar es la membrana plasmática, la cual está constituida de una bicapa fosfolipídica y una gran variedad de proteínas unidas a esta.

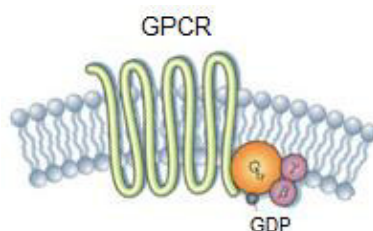
La membrana plasmática desempeña diferentes funciones, entre éstas se encuentra la de proteger a la célula de sustancias no deseadas y mantener aquellas necesarias en el interior, es decir, mantener una mezcla adecuada de componentes. Para mantener sus funciones en óptimo estado, la célula recibe instrucciones del exterior que deben ser reconocidas por la membrana.

Las células especializadas llevan a cabo el reconocimiento de agentes externos que se unen a la membrana a través de receptores y desencadenan una serie de reacciones químicas que conducen una respuesta bioquímica en la célula. Existen varios tipos de receptores, entre todos estos, los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son una familia muy extensa de proteínas transmembranales, los cuales han sido objetivo de muchos estudios ya que participan en importantes funciones biológicas como el crecimiento celular, los sentidos como la vista, el olfato, y el gusto.<sup>78</sup> El nombre GPCR hace referencia a un modo de transducción de señales que involucra a los receptores acoplados a proteínas enlazadas a GTP en el interior de la célula.

Estos receptores son tan numerosos que se estima que una tercera parte de los fármacos conocidos modulan la actividad de GPCRs. Adicionalmente varios ligandos para GPCR se encuentran entre los fármacos más vendidos en el mundo.<sup>79</sup> La activación o desactivación de GPCRs mediante el uso de fármacos es una estrategia común para el

tratamiento médico de diversas patologías (dolor, desordenes psiquiátricos, neurodegeneración, asma, hipertensión, etc.).

La estructura de estos receptores consta de siete segmentos  $\alpha$ -hélice que atraviesan la membrana de un lado a otro y se encuentran unidos entre sí mediante segmentos protéicos extracelulares e intracelulares (Figura 35). Debido a que esta cadena polipeptídica atraviesa siete veces la membrana plasmática, los GPCR se conocen también como receptores transmembranales (7TM).



**Figura 35.** Receptores (color verde) acoplados a proteínas G (círculos naranja y morado), atravesando la membrana lipídica (estructura azul).

Existen diferentes tipos de GPCR que se diferencian entre sí por sus diversas características estructurales. Esto es importante dada la gran variedad de señales en el exterior de la célula que pueden ser reconocidas, desde cambios en la concentración de péptidos, hormonas, lípidos, neurotransmisores, iones incluso fotones.<sup>80</sup> Los GPCR responden a estas señales y provocan una serie de reacciones al interior de la célula que involucran a otras proteínas, nucleótidos o enzimas, los cuales eventualmente, generan una apropiada respuesta celular y fisiológica.

Una parte importante de los GPCRs es el sitio activo, ya que es el responsable de la interacción con el ligando agonista. Una vez que el ligando se encuentra unido al sitio activo se produce en este último un cambio conformacional, es decir, si el ligando es altamente eficiente se llevará a cabo la activación del complejo cambiando su constante de afinidad por la proteína G. La proteína G es un complejo caracterizado por tener tres



dominios  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , los cuales, tienen funciones específicas. La subunidad  $G_\alpha$  se encarga de la activación mediante la coordinación con los nucleótidos guanina trifosfato (GTP, estado activado) y guanina difosfato (GDP, estado inactivo).<sup>81</sup> Una vez en el estado activado las subunidades  $G_{\beta\gamma}$  se separan del complejo regulando la activación de otros sistemas. Por último, la hidrólisis de GTP a GDP desactiva la subunidad  $G_\alpha$ , regenerando el complejo trimérico  $G_{\alpha\beta\gamma}$ .<sup>82</sup>

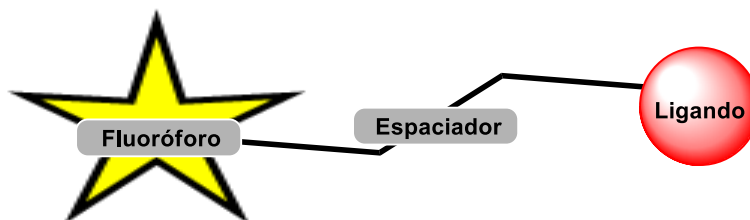
El aparentemente sencillo mecanismo de acción se complica tomando en cuenta los diferentes tipos de receptores, ligandos y diferentes tipos de interacción de las especies activas. La necesidad de comprender estos mecanismos ha llevado a estudiar estas proteínas mediante diferentes técnicas, por ejemplo, el estudio de rayos X de los cristales generados de algunas proteínas proporciona información conformacional del estado activado de los receptores.<sup>80, 83</sup> Estudios computacionales han sido esenciales para el diseño de nuevos fármacos mediante la modelización de las estructuras y su interacción con ligandos. Por último, los estudios *in vivo* constituyen un método directo para conocer las interacciones ligando-receptor y sus efectos fisiológicos.<sup>84</sup>

### 3.1.1 Sondas fluorescentes para el estudio de GPCR

El uso de la fluorescencia para el estudio de sistemas *in vivo* representa un avance muy importante dentro de las técnicas de seguimiento en tiempo real. A diferencia de los métodos convencionales como los marcadores radiactivos, los marcadores fluorescentes evitan la manipulación de sustancias peligrosas y con cortos tiempos de vida media, así como el tratamiento de estos desechos radiactivos. Otra ventaja que ofrecen los marcadores fluorescentes es la posibilidad de monitorización de múltiples sistemas usando fluoróforos con diferente emisión y las diferentes técnicas de visualización por fluorescencia que existen.

Los marcadores fluorescentes para el estudio de receptores GPCR son herramientas útiles, que han sido desarrolladas ampliamente los últimos años. Estas herramientas requieren el uso de fluoróforos como moléculas reporteras y permiten, por ejemplo, el estudio de la distribución de los GPCR en la membrana celular, tráfico e internalización, interacciones receptor ligando, cinética de enlace y cambios conformacionales de los receptores.<sup>85</sup>

Actualmente una estrategia común para el diseño de marcadores fluorescentes es la unión de un fluoróforo a un ligando agonista o antagonista, las cuales son sustancias con alta afinidad por el sitio activo de las proteínas.<sup>86</sup> La así formada sonda molecular servirá para marcar un componente celular mediante enlaces covalentes o no covalentes, dependiendo del estudio a realizar. Las sondas suelen constar de tres partes: el ligando de alta afinidad hacia el receptor, el fluoróforo y el espaciador (Figura 36). El ligando y el fluoróforo son esenciales en este tipo de sondas ya que actúan como ancla al receptor y agente de visualización respectivamente. Por otro lado, el espaciador tiene como función principal separar ambos componentes para impedir la pérdida en la afinidad del ligando.<sup>87</sup>

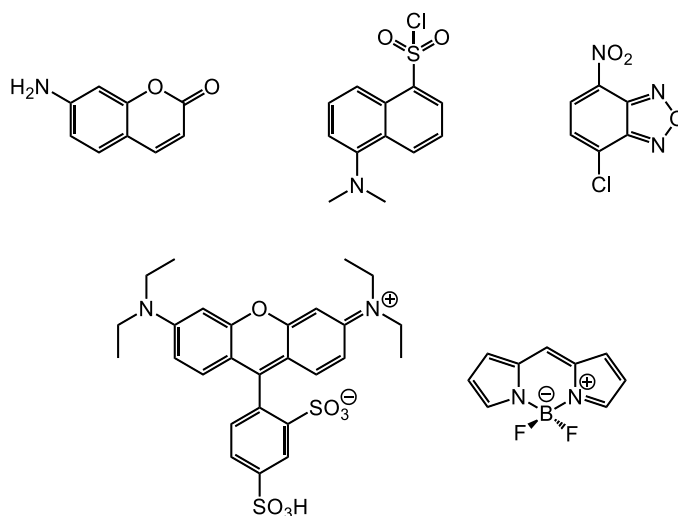


**Figura 36.** Estructura general de una sonda.

Las características principales a considerar en el diseño de sondas son las propiedades fisicoquímicas y actividades farmacológicas de los productos finales. Ligandos grandes como las proteínas, por ejemplo, pueden ser funcionalizadas con fluoróforos sin afectar demasiado sus propiedades, especialmente en la afinidad y selectividad al receptor, debido a que el fluoróforo representa una pequeña parte de la sonda.<sup>88</sup> Lógicamente si la afinidad y selectividad disminuye drásticamente, la sonda es de poca

utilidad. Varios estudios indican que la posición del enlace ligando-fluoróforo afecta directamente la actividad biológica de la sonda.<sup>89</sup> Por otro lado, las propiedades fisicoquímicas de la sonda también deben ser adecuadas, por ejemplo, fluoróforos y espaciadores hidrofóbicos pueden aumentar la posibilidad de uniones no específicas.

Las propiedades fotofísicas de los fluoróforos también son de gran importancia al generar sondas, entre las más importantes se encuentran la longitud de onda de emisión, el rendimiento cuántico y la resistencia al fotoblanqueo. Fluoróforos como cumarinas, derivados del xanteno, nitrobenzoxadiazol (NBD), 5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo (dansilo) y BODIPYs han sido usados comúnmente para preparar sondas para este tipo de estudios (Figura 37).



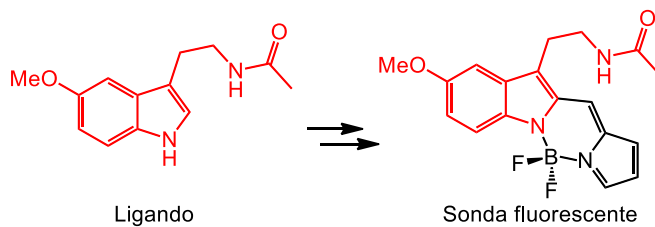
**Figura 37.** Fluoróforos comunes usados para generar sondas.

### 3.1.2 BODIPYs en sondas fluorescentes

Los derivados de borodipirrometeno (BODIPYs), poseen propiedades adecuadas para su uso como sondas fluorescentes en sistemas biológicos, gracias a características tales como sus relativamente altos coeficientes de absorción molar, rendimientos cuánticos, bandas estrechas y de alta intensidad, relativamente inertes bajo condiciones

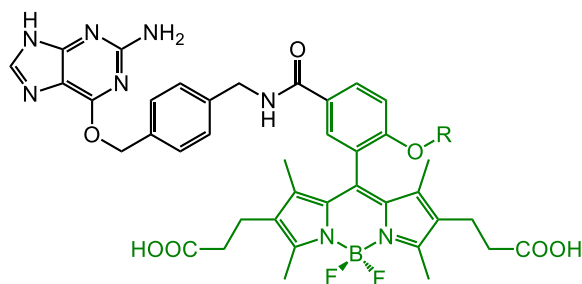
fisiológicamente relevantes y resistencia al fotoblanqueo.<sup>90</sup> Además, sus propiedades espectroscópicas y fotofísicas pueden ser ligeramente modificadas mediante simple sustitución en el núcleo del borodipirrometeno.

Estos compuestos ofrecieron la posibilidad de generar sondas con diferentes estructuras moleculares. Existen sondas en las que el BODIPY se encuentra fusionado al ligando (Figura 38). Partiendo del ligando de bajo peso molecular melatonina, el núcleo de indol fue modificado de manera adecuada para hacerlo reaccionar con diferentes pirroles dando lugar a una sonda fluorescente. Sondas de este tipo son poco usuales ya que generalmente este tipo de unión repercute en la afinidad de las sondas.<sup>91a</sup>



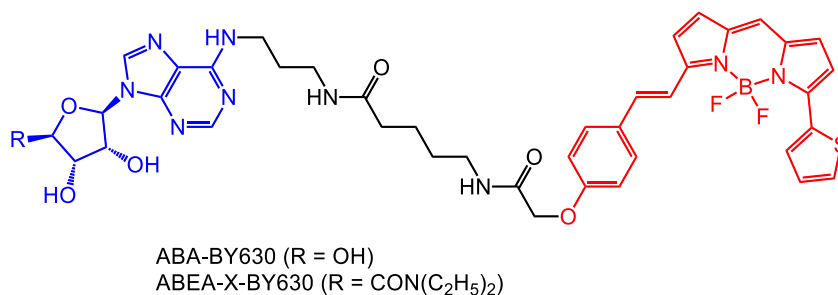
**Figura 38.** Ligando endógeno (melatonina) y sonda fusionada.

Sondas que incluyen 8-Aril BODIPYs en su estructura son frecuentemente utilizados (Figura 39).<sup>90</sup> Estos BODIPYs ofrecen una amplia posibilidad para introducir diferentes grupos funcionales dependiendo de la aplicación que se requiera. Las sondas resultantes poseen en general alta fluorescencia con emisiones en la zona verde del espectro.



**Figura 39.** Sonda generada a partir de 8-arylBODIPYs.

Por otra, parte se han descrito sondas que incluyen en su estructura un espaciador entre el ligando y el BODIPY (Figura 40). Esta arquitectura ofrece las ventajas antes mencionadas de las sondas con espaciadores.<sup>91b</sup> En estas sondas los BODIPYs pueden ser sustituidos de diferentes maneras, pudiendo introducir fluoróforos con emisión desplazada al rojo, la cual es deseable debido a que se subsana en cierto grado la autofluorescencia y la penetración en los tejidos, características que se deben considerar para aplicaciones en imagen óptica *in vivo*.



**Figura 40.** Estructura de sondas fluorescentes usadas para visualizar receptores de adenosina A1 y A3.

### 3.2 Objetivo

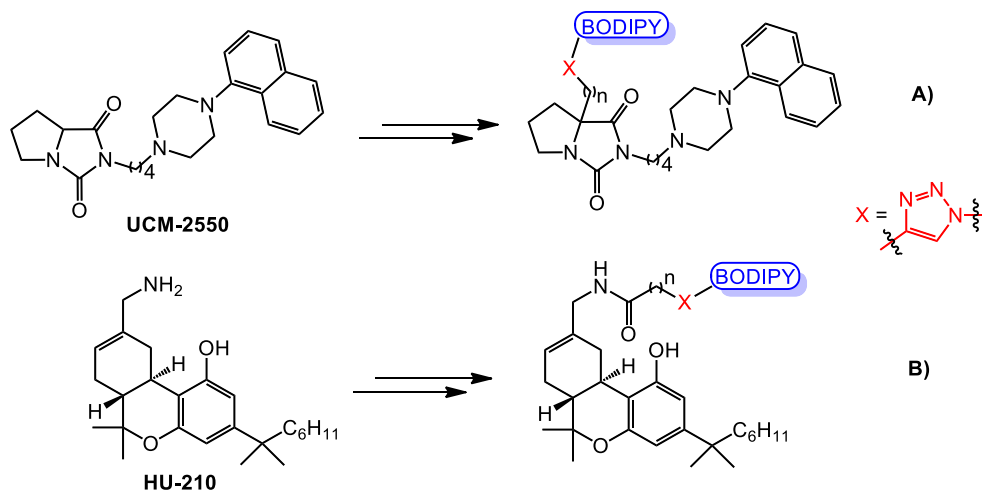
En el presente trabajo se propuso el desarrollo de nuevas sondas fluorescentes dirigidas a receptores moleculares tipo GPCR. En particular, se abordó el diseño y síntesis de sondas dirigidas a los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y los receptores cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. La estructura general de las sondas consta de un ligando con alta afinidad por los mencionados receptores y un marcador fluorescente, en particular borodipirrometenos (BODIPYs). Así, la presente propuesta aborda los siguientes objetivos específicos:

- Diseño y síntesis de sondas dirigidas a receptores 5-HT<sub>1A</sub> y cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>.

- Estudio y uso de diferentes BODIPYs como marcadores fluorescentes para sondas.
- Determinación de los perfiles de afinidad, selectividad y actividad de las sondas sintetizadas.

### 3.3 Metodología general

Para lograr el objetivo planteado, el primer paso fue la elección y síntesis de ligandos de alta afinidad por los receptores en estudio. Los ligandos seleccionados fueron el **UCM-2550** afín a los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, y **HU210** afín a los receptores de cannabinoides. Estos ligandos fueron previamente descritos por el grupo de Química Médica de la Universidad Complutense que dirige la profesora María Luz López Rodríguez.<sup>92, 95a, 103b</sup> Estudios anteriores de SAR demostraron las posiciones en las que modificaciones estructurales no afectarían a su actividad. De esta forma, se decidió introducir en esas posiciones un espaciador que consiste en una cadena alifática con un triple enlace o un grupo azida terminal. La unión de estos ligandos funcionalizados al núcleo del BODIPY se realizó mediante reacciones de química click (Figura 41).



**Figura 41.** Ligandos seleccionados y sus transformaciones para la generación de sondas afines a receptores 5-HT<sub>1A</sub> (A), CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> (B).

### 3.4 Sondas específicas de receptores 5-HT<sub>1A</sub>

#### 3.4.1 Introducción

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son grupo de proteínas transmembranales que regulan diferentes procesos fisiológicos como los ciclos de sueño, regulación de temperatura, hambre, dolor, etc.<sup>92</sup> Existen 14 tipos de receptores 5-HT agrupados en siete familias (5-HT<sub>1-7</sub>), 6 de las cuales están acopladas a proteínas G.<sup>93</sup>

Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> son un subtipo de receptores que se localizan principalmente en el sistema nervioso central, estas proteínas son blanco de varios fármacos psicotrópicos.<sup>94</sup> Se sabe que estos receptores están involucrados en desórdenes como la ansiedad y depresión por lo que su estudio es de gran interés en la búsqueda de nuevos tratamientos para estos padecimientos.

Es conocido también que estos receptores son expresados en el sistema inmune, aunque su función no es totalmente clara.<sup>95</sup> Por ello, desarrollar herramientas que permitan estudiar niveles de expresión de estos receptores en sistemas biológicos con métodos no invasivos, es de gran interés.

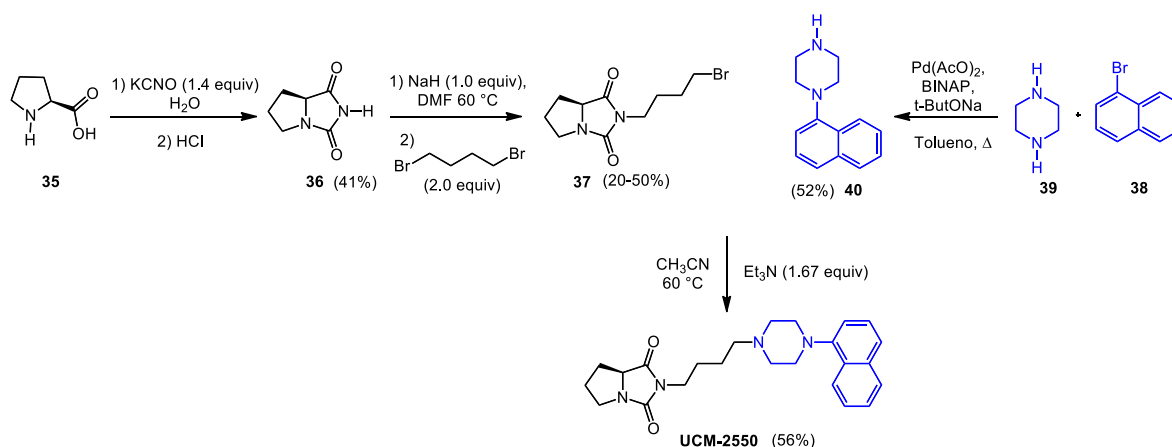
#### 3.4.2 Síntesis de las sondas

##### 3.4.2.1 Síntesis de los ligandos específicos del receptor 5-HT<sub>1A</sub> con espaciadores

La síntesis del ligando **UCM-2550** se llevó a cabo mediante las condiciones establecidas anteriormente.<sup>92b, 92c</sup> Estudios previos en el desarrollo de este ligando demostraron que la unión del espaciador a la biciclohidantoína a través de la posición 7a, afecta en menor medida la constante de afinidad por el receptor.<sup>96</sup> Los grupos alquino y

azida terminales que se introdujeron al ligando mediante el espaciador fueron usados para la unión con el BODIPY.

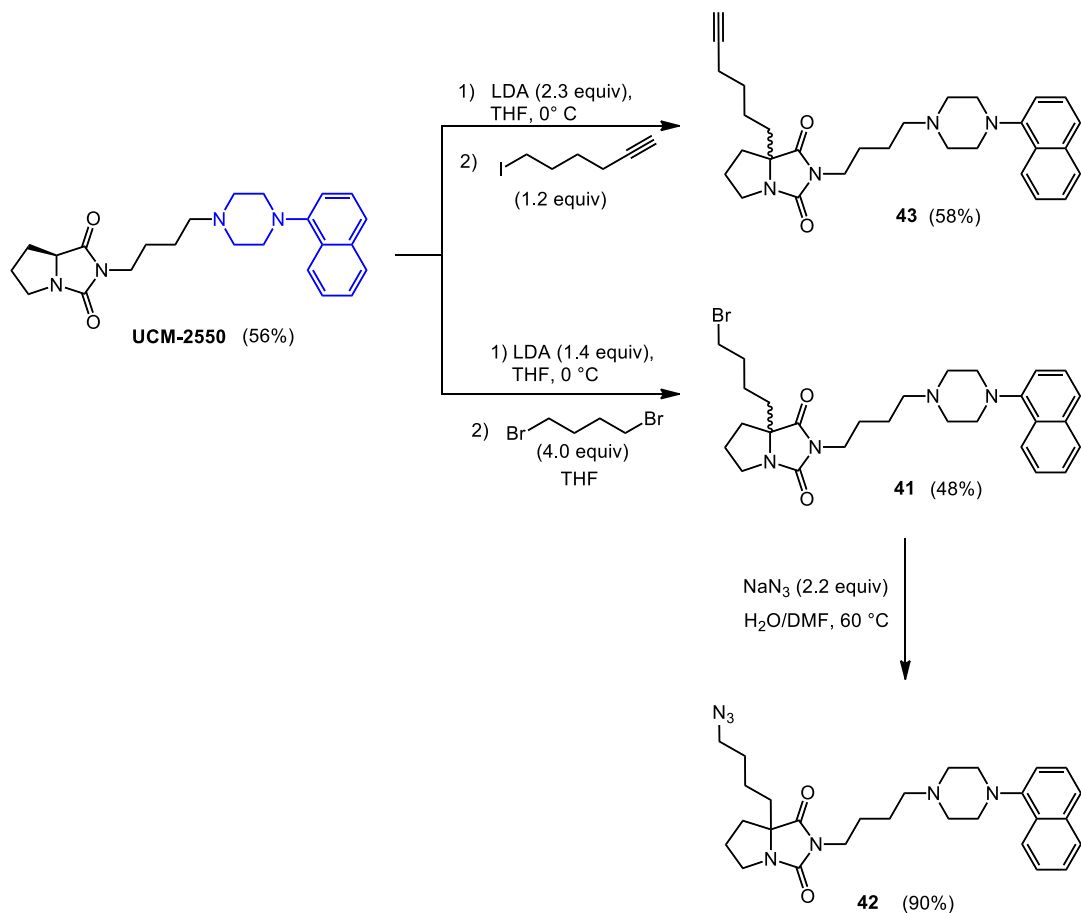
El primer paso consistió en la reacción entre la L-prolina y el cianato de potasio para generar la N-carbamoilprolina, posterior condensación intramolecular en medio ácido para formar **36**, este producto se desprotonó para generar el anión que luego reaccionó con 1,4-dibromobutano para producir el compuesto **37**. Paralelamente se realizó el acoplamiento del bromonaftaleno con la piperazina para dar el compuesto **40**. Esta naftilpiperazina **40** se unió con la biciclohidantoína **37** mediante una reacción de sustitución nucleofílica, dando lugar al ligando UCM-2550 (Esquema 18).



**Esquema 18.** Síntesis del ligando UCM-2550.

Posteriormente se llevaron a cabo dos rutas para introducir el espaciador y grupo funcional. En primer lugar, el tratamiento del ligando **UCM-2550** con LDA como base generada *in situ* produce el carbanión en la posición 7a, que en presencia de 1,4-dibromobutano genera **41** que posteriormente se somete a una reacción de sustitución con azida de sodio para generar el compuesto **42** con el grupo azida terminal. Por otra parte, el tratamiento del carbanión de **UCM-2550** con 6-yodohex-1-ino genera el producto **43** (Esquema 19).





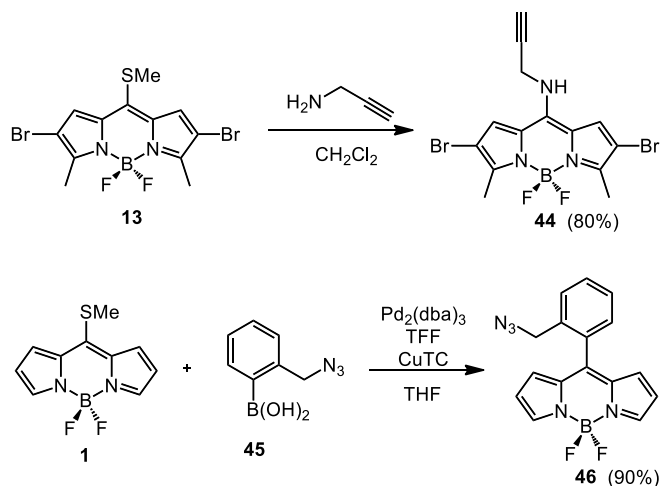
**Esquema 19.** Síntesis de los ligandos derivados de UCM-2550 con espaciador.

Estos ligandos adecuadamente funcionalizados fueron usados en una etapa posterior para el acoplamiento con los BODIPYs.

#### 3.4.2.2 Síntesis de los fluoróforos

Los BODIPYs fueron seleccionados por su funcionalización estructural y propiedades ópticas. Debido a que se planeó unir los ligandos al BODIPY usando acoplamientos alquino-azida, se siguieron dos alternativas: una en la que el BODIPY contuviera un triple enlace en su estructura y acoplarlo al ligante con el grupo azida; así como la opción inversa, unir el BODIPY con un sustituyente azida al ligante con el triple enlace.

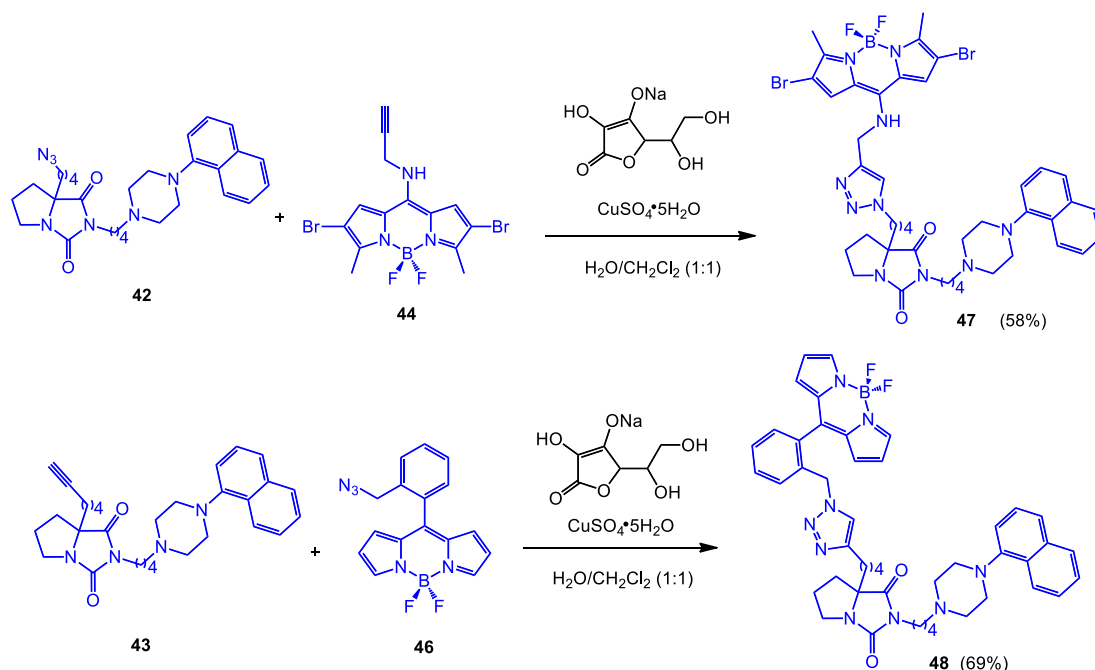
Siguiendo la estrategia planteada se sintetizaron los BODIPYs **44** y **46** siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.<sup>18, 97</sup> La reacción de **13** con propargilamina mediante un mecanismo de adición-eliminación, generó el compuesto **44**, finalmente el acoplamiento de Liebeskind entre el 8-metiltioBODIPY con el ácido borónico **45** produjo **46** (Esquema 20).



**Esquema 20.** Síntesis de los fluoróforos con los grupos alquino **44** y azida **46** terminales.

### 3.4.2.3 Acoplamiento del ligando con los BODIPYs (CuAAC)

Finalmente, los ligandos derivados de UCM-2550 **42** y **43**, fueron acoplados a BODIPYs con la sustitución apropiada, **44** y **46** respectivamente, mediante reacciones de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I) (CuAAC). De esta forma, los compuestos **47** y **48** fueron obtenidos y purificados eficazmente, obteniendo así dos potenciales nuevas sondas fluorescentes para los receptores 5-HT<sub>1A</sub> con buenos rendimientos totales (Esquema 21).



**Esquema 21.** Síntesis de sondas fluorescentes para receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

### 3.4.3 Determinación de las propiedades de las sondas sintetizadas

En primer lugar, se llevaron a cabo las mediciones de los espectros de absorción y emisión de las sondas fluorescentes con el objetivo de validar el potencial de estos compuestos para su uso en una plataforma de citometría de flujo. En general, las sondas presentan longitudes de onda de absorción y emisión en la zona verde del espectro. El compuesto **48** presenta una longitud de emisión típica de los 8-arylBODIPYs, mientras que **47** posee una emisión desplazada respecto a los 8-aminoBODIPYs, esto debido a los bromos en las posiciones 2 y 6 del núcleo del BODIPY (Tabla 7).

**Tabla 7.** Propiedades de las sondas sintetizadas.

Sonda	$\lambda_{Abs}$ (nm) <sup>a</sup>	$\lambda_{fl}$ (nm) <sup>a</sup>	$K_i$ (nM)
UCM-2550	—	—	2.4 <sup>b</sup>
47	440	502	90
48	504	518	3.0

<sup>a</sup> Medida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente a concentración de 4.8  $\mu$ M.

<sup>b</sup> Valor de referencia.<sup>95a</sup>

El siguiente objetivo del proyecto es la determinación de los perfiles de afinidad de las sondas. La afinidad de las sondas **47** y **48**, por el receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> se ha determinado empleando membranas de células que sobreexpresan el receptor 5-HT<sub>1A</sub> mediante experimentos de desplazamiento de radioligando (binding).

Como se muestra en la Tabla 7, ambas sondas presentan excelentes valores de afinidad, en el rango nanomolar, lo cual los hace adecuados para su uso como biomarcadores de los receptores de serotonina. Cabe destacar la excelente afinidad del compuesto **48** ( $K_i = 3$  nM), lo cual indica que la sonda mantiene la alta afinidad del ligando libre **UCM-2550** ( $K_i = 2.4$  nM). Aunque la sonda **47** presenta valores más moderados de afinidad por el receptor, no se descarta su uso como potencial marcador fluorescente de estos receptores.

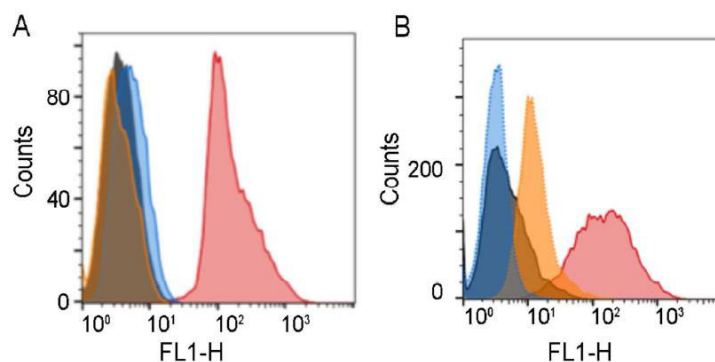
#### ***3.4.4 Uso de las sondas en citometría de flujo***

La sonda **48** presenta propiedades aceptables para su uso en citometría de flujo en lo referente a su longitud de onda de emisión ( $\lambda_{Abs/fl}$ : 504/518) y afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> ( $K_i = 3$  nM). Los buenos valores obtenidos motivaron a evaluar esta sonda como marcador de receptores para análisis mediante citometría de flujo.

La citometría de flujo es una técnica de análisis de células de acuerdo a ciertas características, como forma, tamaño y fluorescencia. Esta técnica se basa en la dispersión de luz y fluorescencia generada por las células al pasar de manera extremadamente ordenada a través de un haz de luz láser, permitiendo así, generar un análisis cuantitativo a la vez que separación física de las células de interés en una muestra biológica.

Habiendo logrado el primer paso que consistió en sintetizar un ligando afín a los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, se procedió a utilizar esta sonda en experimentos de citometría de

flujo. El primer experimento consistió en comprobar la capacidad de la sonda para marcar células que sobreexpresan este tipo de receptores (Figura 42). Se comparó la fluorescencia de la línea celular comercial (CHO, chinese hamster ovary) transfectada con 5-HT<sub>1A</sub>, tras incubación con la sonda **48**, en comparación con el ligando **UCM-2550** y por último el BODIPY **46**. Los resultados muestran que la sonda puede ser usada para marcar eficientemente los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, mientras que el ligando y fluoróforo por separado no son buenos marcadores fluorescentes (Figura 42A). Esta sonda también ofrece la posibilidad de diferenciar células transfectadas de las no transfectadas, es decir, la sonda es capaz de detectar niveles normales de expresión de los receptores (Figura 42B).

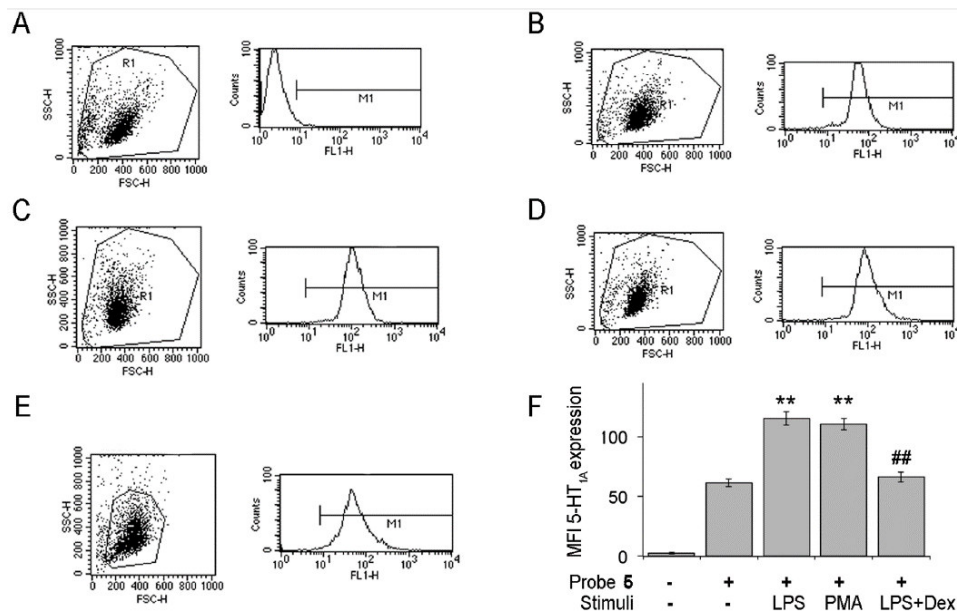


**Figura 42.** (A) Estudio de citometría de flujo de células CHO transfectadas con h5-HT<sub>1A</sub>R. Histogramas representan las células marcadas con vehículo (gris), ligando (naranja), BODIPY **46** (azul) y sonda **48** (rojo). (B) Estudio de citometría de flujo de células nativas CHO y células transfectadas con h5-HT<sub>1A</sub>R. Histogramas representan las células nativas CHO marcadas con vehículo (azul) o sonda **48** (naranja) y células transfectadas con h5-HT<sub>1A</sub>R marcadas con vehículo (gris) y sonda **48** (rojo).

Posteriormente se realizaron estudios en células Jurkat (células humanas inmortalizadas de linfocitos T), cuyos niveles innatos de expresión del receptor 5-HT<sub>1A</sub> aumentan bajo estímulos inflamatorios.<sup>95a</sup> Esta línea celular serviría para probar la sensibilidad de la sonda para detectar variaciones en los niveles de receptores (Figura 43). Los resultados obtenidos confirman la capacidad de la sonda para marcar los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en células Jurkat (Figura 43A,B,F) al observar un aumento de la fluorescencia después del tratamiento con agentes externos que estimulan la inflamación como LPS (lipopolisacárido) y PMA (forbol 12-miristato 13-acetato) (Figura 43C,D,F). Para

correlacionar el aumento en la fluorescencia como consecuencia del aumento en los niveles de expresión de los receptores detectado por la sonda, se realizó el experimento de respuesta al estímulo de inflamación (tratamiento con LPS) en combinación al de respuesta antiinflamatoria posterior tratamiento con dexametasona, la cual a su vez, disminuye los niveles en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Figura 43E,F).

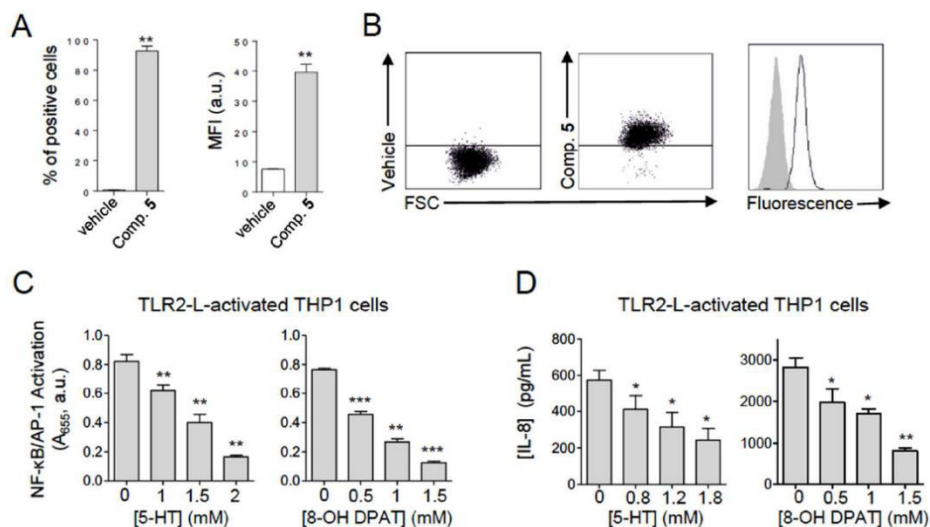
Como se observa en las gráficas e histogramas, los niveles de expresión 5-HT<sub>1A</sub> incrementan cuando las células son expuestas a estímulos inflamatorios como LPS (Figura 43C) o PMA (Figura 43D), y disminuyen tras exposición al antiinflamatorio dexametasona (Figura 43D). Procesos cuantificables gracias a la habilidad de la sonda **48** para detectar variaciones en la expresión de receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>.



**Figura 43.** Análisis de citometría de flujo de células Jurkat, usando la sonda **48**. Histogramas y gráficas de puntos representan las células marcadas con (A) vehículo, (B) sonda **48** (250 nM). Niveles de expresión de receptores incrementan bajo exposición a estímulos pro-inflamatorios tal es el caso de (C) LPS (, 20 ng/mL) o (D) PMA (10 ng/mL) y (E) disminución en presencia del compuesto antiinflamatorio dexametasona (10 μM). (F) Gráfica de barras muestra la cuantificación de la intensidad fluorescente a las diferentes condiciones anteriormente mencionadas (A-B). FSC, indica el tamaño de la célula cuantificada.

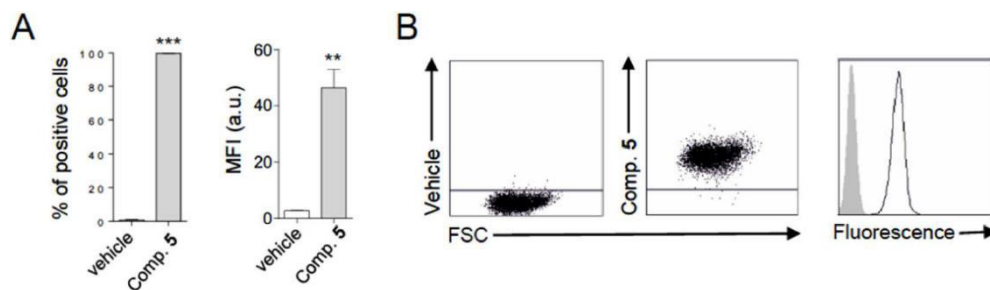
#### 3.4.4.1 Rol del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en monocitos humanos y células dendríticas

Se sabe que los monocitos son capaces de captar serotonina y son precursores de las células dendríticas,<sup>95b</sup> las cuales participan en la cascada de procesos celulares propios de la respuesta inmune. Sin embargo, se desconoce el rol que juegan los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y sus niveles de expresión en estas células. Con el objetivo de comprobar la expresión de estos receptores en células humanas se utilizó la sonda **48** como biomarcador del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en células monocíticas THP-1. Como se observa en la Figura 44A-B, la sonda es capaz de detectar la expresión de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en las células THP-1, dado el incremento de intensidad de fluorescencia observado en las células incubadas con el compuesto **48**, respecto al blanco. Comprobada la expresión de los receptores en esta célula se llevaron a cabo los estudios para conocer el efecto que tienen frente a estímulos inflamatorios. La estimulación de los receptores TLR2 (toll-like receptor 2) con el ligando Pam3CSK (lipopéptido triacetilado), es capaz de inducir una cascada de respuestas, entre ellas la activación y maduración de los monocitos, lo cual a su vez desencadena la activación de factores de transcripción (NF-κB) y producción citoquinas pro-inflamatorias. Los resultados obtenidos muestran inhibición de la activación de NF-κB (Figura 44C), bajo tratamiento con diferentes dosis del ligando agonista endógeno serotonina y el ligando agonista sintético 8-OH-DPAT (7-(dipropilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol). Adicionalmente se muestra una disminución en la producción de la citoquina pro-inflamatoria IL-8 (Figura 44D). Ambos resultados sugieren que los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> intervienen en la respuesta pro-inflamatoria en las células THP-1 y por otro lado el potencial uso de estos dos compuestos como agentes antiinflamatorios.



**Figura 44.** Células THP-1 expresando receptores funcionales. (A) Análisis de citometría de flujo de células THP-1 usando sonda **48**. (B) Gráficas de puntos que representan las células marcadas con vehículo (izquierda), sonda **48** (200 nM, centro). Histograma (derecha) que muestra las células THP-1 marcadas con vehículo (gris) y sonda **48** (blanco). (C) Inhibición de la activación de NF-κB mediante 5-HT y 8-OH-DPAT, agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. (D) Producción de citoquina pro-inflamatoria.

De la misma forma se usó la sonda **48** para determinar la presencia de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en células dendríticas derivadas de monocitos humanos (hmoDCs), por su mayor relevancia fisiológica. Como se puede apreciar, la sonda muestra un excelente desempeño para marcar los receptores en estos ensayos *in vitro* (Figura 45).



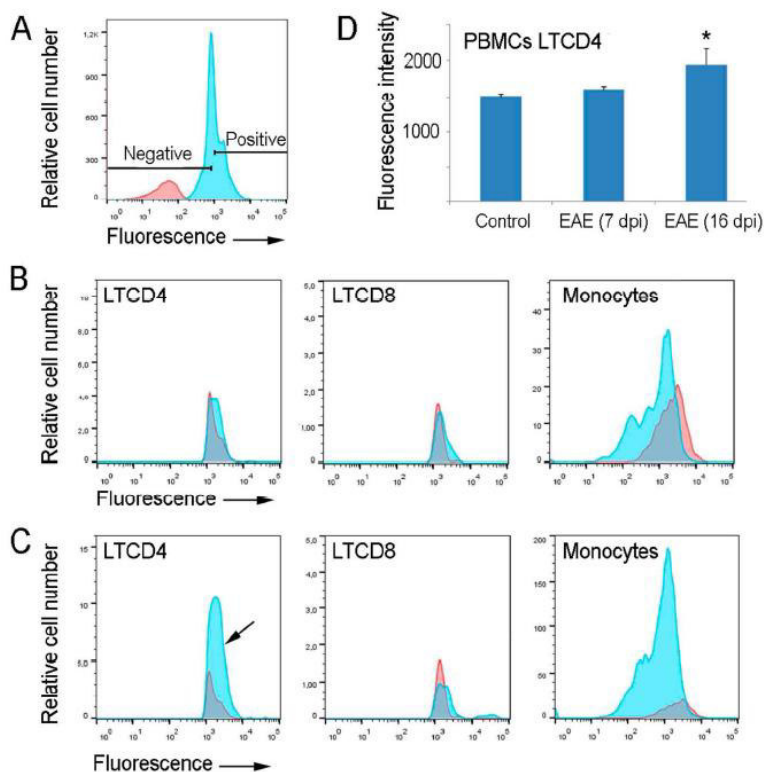
**Figura 45.** Células dendríticas derivados de monocitos humanos (hmoDCs) expresando receptores 5-HT<sub>1A</sub> funcionales. (A) Análisis de citometría de flujo de hmoDCs usando la sonda **48**. (B) Gráficas de puntos representativas de las células marcadas con vehículo (izquierda) o sonda **48** (200 nM, medio). Histogramas (derecha) muestran células marcadas con vehículo (gris) o sonda (blanco).



#### 3.4.4.2 Cambios en niveles de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en células mononucleares de sangre periférica en esclerosis múltiple

La efectividad de la sonda en los ensayos *in vitro* anteriores motivó la evaluación del compuesto en sistemas con relevancia fisiopatológica. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica de naturaleza inflamatoria y autoinmune que afecta a más de dos millones de personas alrededor del mundo. Una de las formas más comunes de EM, está relacionada con episodios inflamatorios que producen neurodegeneración. Estudios en ratas realizados mediante el modelo encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) muestran que la serotonina interviene en el curso de la enfermedad.<sup>95c</sup>

Con la intención de identificar las diferencias en los niveles del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de ratones sanos y ratones con EAE, se realizaron ensayos de citometría de flujo con la sonda **48**. Se analizaron y marcaron las células T (CD4+ y CD8+) las cuales se sabe expresan receptores 5-HT<sub>1A</sub>, al igual que los monocitos inflamatorios (CD11b+Ly6C+). Los resultados muestran un aumento en la expresión de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en las PBMCs a los 16 días de inducida la EAE (Figura 46A). Para obtener información más específica en cuanto a la variación en la expresión de los receptores en cada tipo de célula, se llevó a cabo la identificación de cada una de éstas y se midió la fluorescencia a los 7 y 16 días de inducida la EAE (Figura 46B,C). Los resultados muestran un incremento en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en células CD4+ en la muestra del ratón con EAE respecto al sano (Figura 46D). Está descrito que las células CD4+ son responsables de desencadenar la respuesta inflamatoria causando la desmielinización y pérdida del axón.<sup>95d</sup> Por tanto, estos resultados demuestran que la sonda **48** puede detectar las células activas en esclerosis múltiple, evidenciando por primera vez el aumento de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> de las células CD4+ en ratones con EM.



**Figura 46.** Análisis de citometría de flujo de PBMCs usando la sonda **48**. (A) Histogramas representativos de las células de ratón sano (rojo) y ratón enfermo con EAE (azul) marcadas con sonda **48** (250 nM) a los 16 días de inducida la EAE. (B) Intensidad de fluorescencia de la sonda **48** en tres poblaciones de PBMCs, sanas (rojo) y a 7 días de post-inmunización (azul). (C) Intensidad de fluorescencia de la sonda **48** en tres poblaciones de PBMCs, sanas (rojo) y a 16 días de post-inmunización (azul). (D) Determinación cuantitativa de la intensidad de fluorescencia en tres grupos.

### 3.4.5 Conclusión

Se llevó a cabo de forma eficaz la síntesis de dos sondas (**47** y **48**) para el estudio de receptores 5-HT<sub>1A</sub>. En primer lugar, se realizó la síntesis del ligando **UCM-2550** que tras su funcionalización con un espaciador con un grupo alquino terminal, se unió mediante una reacción de química click, al BODIPY conteniendo un grupo azida. Se determinaron las propiedades de las sondas sintetizadas, encontrando que la sonda **48** posee una excelente constante de afinidad y se comprobó mediante experimentos de citometría de flujo que es posible utilizarla como biomarcador de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en diferentes líneas celulares con niveles normales de expresión.

### **3.5 Sondas específicas de receptores CB1 y CB2**

#### ***3.5.1 Introducción***

El sistema endocannabinoide es un sistema de comunicación que participa en diferentes procesos que mantienen el equilibrio del organismo, entre estos procesos se pueden mencionar aquellos que regulan el aprendizaje, la memoria, la alimentación y el metabolismo, entre otros.<sup>98</sup> El mal funcionamiento de este sistema está asociado a diferentes padecimientos como los desórdenes mentales entre ellos la esquizofrenia.<sup>99</sup> Este sistema está compuesto por los receptores de cannabinoides y sus ligandos endógenos, así como de las enzimas responsables de su síntesis y degradación.

Los principales receptores de este sistema son los receptores CB1 y CB2, ambos receptores son de tipo GPCR y presentan una marcada similitud en sus secuencias protéicas, además de encontrarse distribuidos en varias partes del cuerpo. A pesar de las similitudes, ambos receptores presentan diferentes perfiles farmacológicos y niveles de expresión.<sup>100</sup> El receptor CB1 es el más abundante y se encuentra principalmente en el cerebro mientras que los receptores CB2 se localizan en células del sistema inmune y en células óseas.

El estudio de estos receptores ha permitido comprender el rol que juegan en procesos como la regulación de la ingesta de alimentos, donde la respuesta depende de los niveles de expresión del ligando, es decir, mientras que una baja concentración provoca una respuesta, una alta concentración provoca un efecto opuesto.<sup>101</sup> En estos casos los mecanismos de selección entre ambos efectos parecen no ser del todo claros. Por esto, son de gran relevancia las herramientas que permiten conocer la localización, así como niveles de expresión de estos receptores. Entonces, el uso de sondas fluorescentes con afinidad a los receptores sería de gran ayuda para esta tarea. Con este objetivo nos

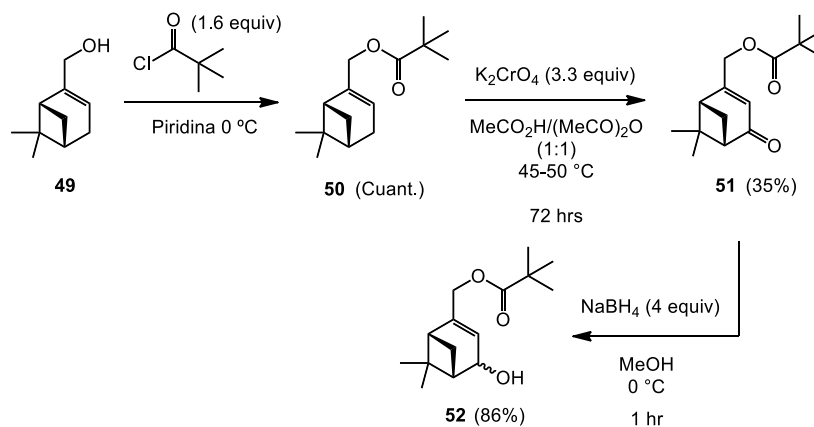
propusimos sintetizar sondas afines a los receptores CB1 y CB2 con diferentes aplicaciones de estudio.

### 3.5.2 Síntesis de las sondas

#### 3.5.2.1 Síntesis de los ligandos específicos para los receptores CB1 y CB2

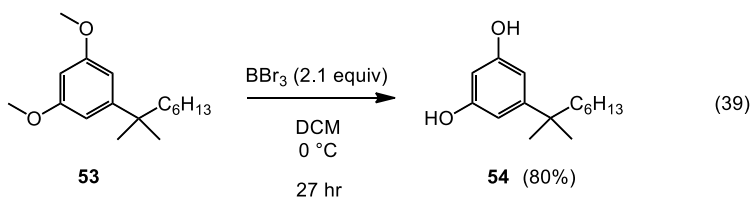
El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) es el principal componente psicoactivo de *cannabis sativa*, también conocida como marihuana. Este compuesto es un agonista de los receptores CB1 y CB2, cuyo efecto se produce mediante la estimulación de estos receptores.<sup>102</sup> Un análogo sintético del THC es el **HU-210**, este compuesto presenta una alta afinidad por los receptores CB1 y CB2 [ $K_i(\text{CB1})=0.061$  nM,  $K_i(\text{CB2})=0.52$  nM].<sup>103</sup>

En esta parte del proyecto se trabajó en la síntesis del ligando **HU-210**, siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 22. Se partió del compuesto **49** ((-)-mirtenol) enantioméricamente puro y se obtuvo el compuesto **52** tras 3 etapas de síntesis: la protección del alcohol **49** con cloruro de trimetilacetilo; oxidación alílica del compuesto **50** usando Cr(VI) en ácido para generar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y, por último, la reducción del grupo carbonilo con borohidruro de sodio para generar el alcohol alílico **52** como la primera parte del ligando.

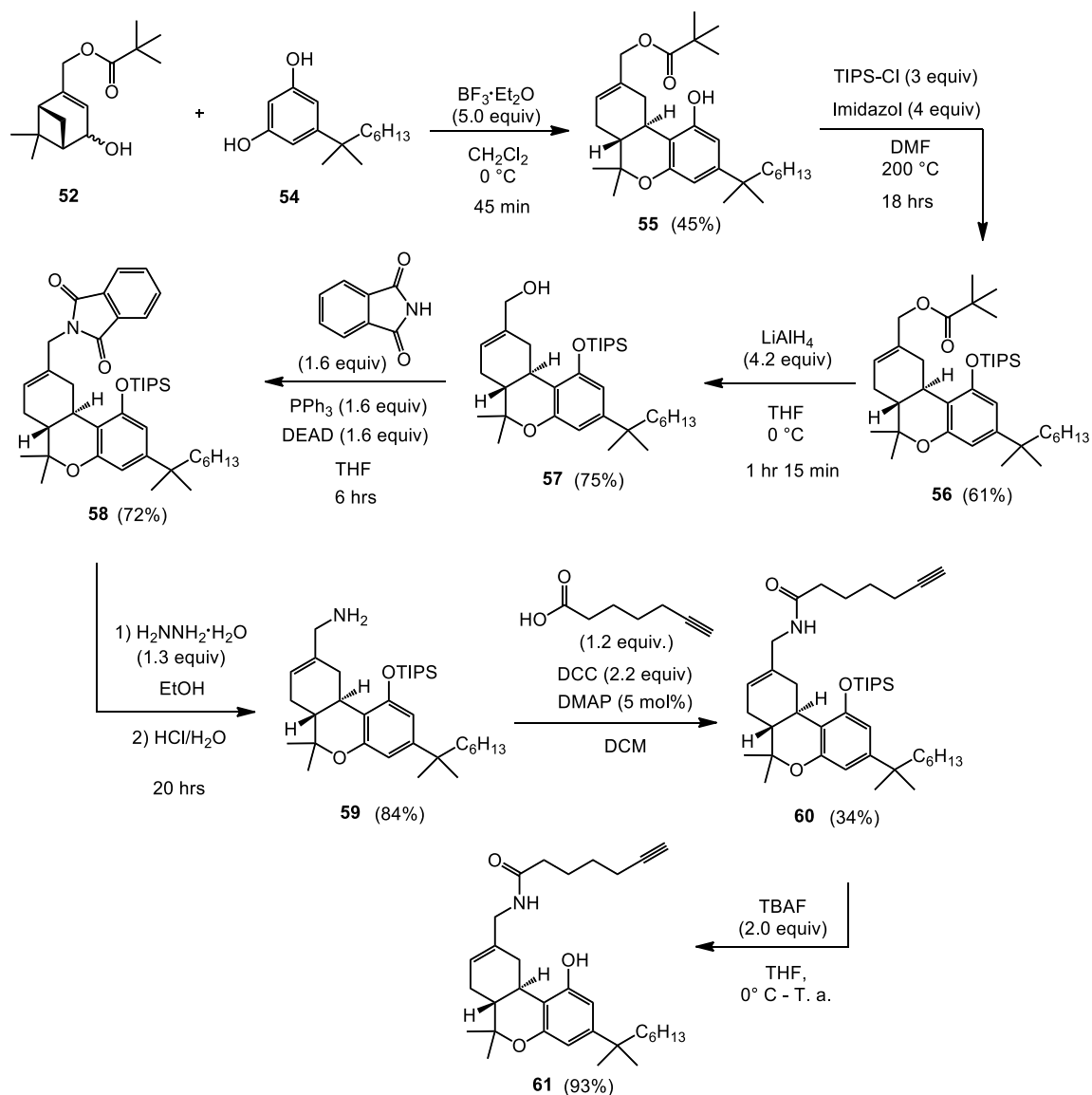


Esquema 22. Síntesis del compuesto **52**.

El segundo fragmento del compuesto se preparó a partir del compuesto comercial **53**, el cual se trató con tribromuro de boro para generar el diol **54** (ec. 39).



Los compuestos **52** y **54** se hicieron reaccionar en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  para generar así el compuesto **55**, que posteriormente se sometió a una serie de reacciones que incluyen la protección de **55**, remoción del éster y consecuente liberación del alcohol **57**. Una reacción de Mitsunobu e hidrólisis de la ftalimida **58** con el objetivo de transformar el grupo éster a la amina **59** y hacerla reaccionar con el ácido 6-heptinóico. Finalmente se desprotegió el silil enol éter **60** para generar el ligando **61** con el triple enlace terminal para la última etapa de reacción (Esquema 23).

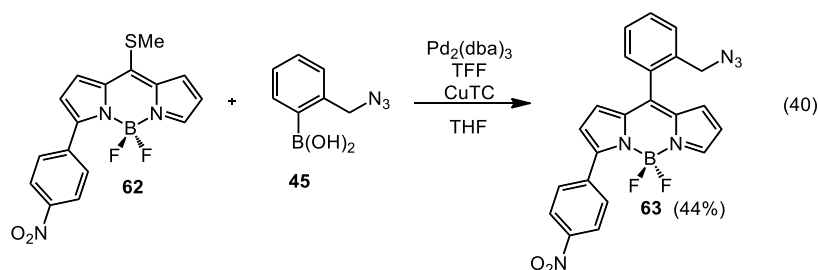


**Esquema 23.** Síntesis del ligando con triple enlace.

### 3.5.2.2 Síntesis de los fluoróforos

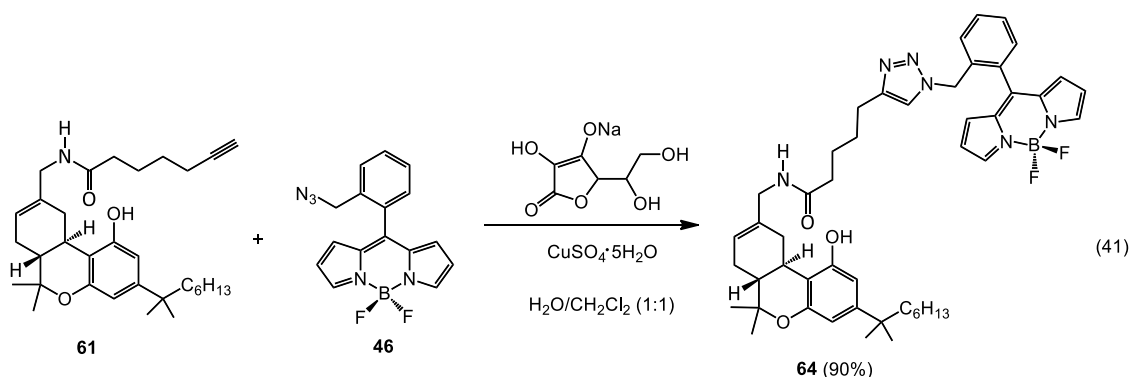
El objetivo de la elección de los fluoróforos fue tener dos sondas finales que emitieran a diferente longitud de onda y en especial tener una sonda que emita en la zona roja del espectro. Esta sonda es de especial interés para las aplicaciones *in vivo*. Para esto se seleccionaron cuidadosamente los BODIPYs a utilizar, en este caso se eligieron el BODIPY **46**, el cual emite en la zona verde del espectro y el BODIPY **63** cuya fluorescencia

esta desplazada al rojo. El BODIPY **63** se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.<sup>97</sup> El acoplamiento de Liebeskind entre el BODIPY **62** y el ácido borónico generó el compuesto **63** con el grupo azida terminal necesario para el siguiente paso de síntesis (ec. 40).

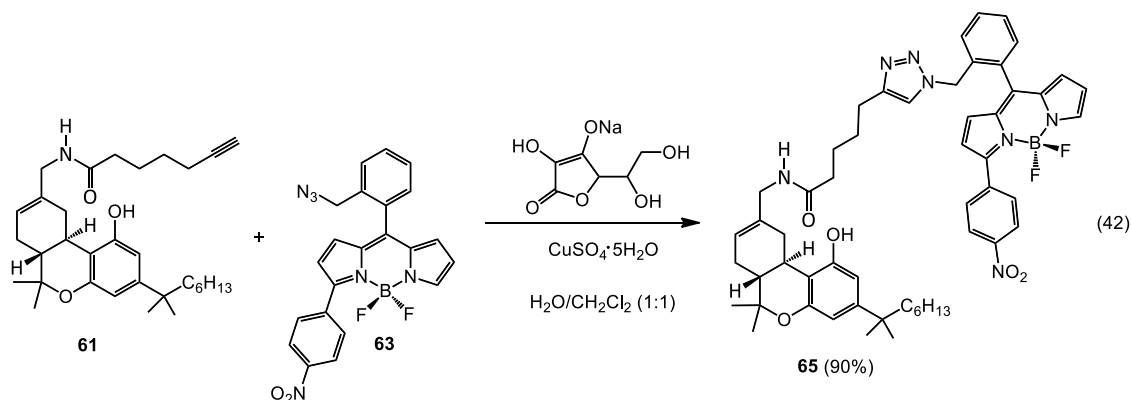


### 3.5.2.3 Acoplamiento del derivado HU-210 con los BODIPYs (CuAAC)

La síntesis de la sonda **64** se llevó a cabo mediante una cicloadición catalizada por cobre entre el ligando **61** y el derivado BODIPY **46** funcionalizado con un grupo azida, bajo las mismas condiciones usadas para los ligandos anteriores (ec. 41).



La síntesis de la sonda con emisión desplazada hacia la zona roja del espectro se llevó a cabo mediante la unión del ligando **61** con el BODIPY **63** para obtener la sonda **65** (ec. 42).



De esta forma se obtuvieron dos nuevas sondas que incluyen el ligando específico para los receptores CB1 y CB2 acoplado a dos BODIPYs con diferente longitud de onda de emisión.

### 3.5.3 Determinación de las propiedades de las sondas sintetizadas

Se determinaron las propiedades de emisión, absorción y afinidad de las sondas **64** y **65**, por los receptores cannabinoides CB1 y CB2 mediante experimentos de desplazamiento de radioligando (binding). Las propiedades de los ligandos sintetizados se muestran a continuación (Tabla 8).

**Tabla 8.** Propiedades de las sondas sintetizadas.

Sonda	$\lambda_{Abs}$ (nm) <sup>a</sup>	$\lambda_{fl}$ (nm) <sup>a</sup>	$K_i$ (CB1) <sup>b</sup>	$K_i$ (CB2) <sup>b</sup>
HU-210	–	–	0.061 nM	0.52 nM
<b>64</b>	502	519	7.7 nM	6.4 nM
<b>65</b>	535	561	20.0 nM	8.8 nM

<sup>a</sup> Medida en MeOH. <sup>b</sup> Valor de referencia.<sup>103b</sup>

Las sondas **64** y **65** presentan valores de emisión en la zona verde y naranja-rojo del espectro respectivamente. Estos valores de fluorescencia están separados por aproximadamente 42 nm aproximadamente y son lo suficientemente diferenciables incluso a simple vista.



Aunque la afinidad del ligando aislado por los receptores CB1 y CB2 es más alta que la de los ligandos marcados con BODIPYs, la afinidad de estas sondas es suficientemente buena y por lo tanto pueden ser usados en experimentos de citometría de flujo para comprobar su utilidad como marcadores de los receptores en estudio, CB1 y CB2.

#### **3.5.4 Conclusión**

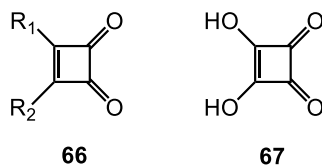
Se logró sintetizar dos nuevas sondas derivadas del ligando HU-210 afines a los receptores CB1 y CB2. Estas sondas poseen buenas constantes de afinidad en el rango nanomolar y sus longitudes de onda de emisión se encuentran en zonas verde y naranja-rojo del espectro. Esta estrategia demuestra una gran versatilidad sintética ya que permite unir de manera sencilla BODIPYs con diferentes propiedades espectroscópicas a los ligandos. Además, es adaptable a diferentes necesidades dependiendo del estudio biológico a realizar, por ejemplo, en estudios *in vivo* para los cuales se desean sondas con emisión en el rojo.

## **CAPITULO 4**

### ***SÍNTESIS DE COMPUESTOS POLICÍCLICOS A PARTIR DE LAS CICLOBUTÉNDIONAS***

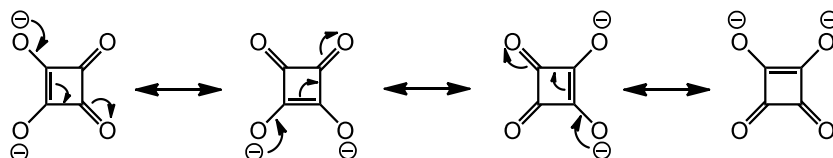
#### 4.1 INTRODUCCIÓN

Las ciclobutén-1,2-dionas **66** son compuestos aromáticos análogos al ácido escuarílico **67**, los cuales consisten básicamente en una dicetona cíclica de cuatro miembros que posee propiedades para diferentes aplicaciones (Figura 47).



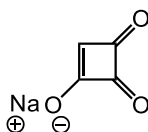
**Figura 47.** Ciclobuténdionas y ácido escuarílico.

El ácido escuarílico posee dos grupos hidroxilos ácidos ( $pK_{a1} = 0.52$ ,  $pK_{a2} = 3.48$ ) y baja solubilidad en muchos compuestos orgánicos. Las formas aniónicas de este compuesto presentan una alta estabilización por resonancia con los grupos carbonilo, la cual es responsable de la fuerte acidez de estos protones (Figura 48).<sup>104</sup>



**Figura 48.** Estructuras de resonancia del dianión de la ciclobuténdiona.

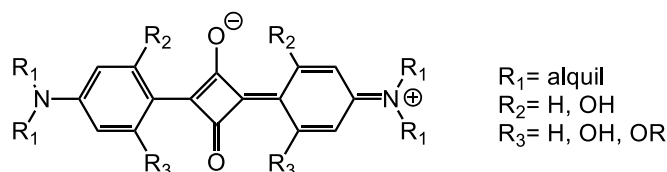
Las ciclobuténdionas como muchos otros compuestos son sintetizadas de forma natural en algunos sistemas o presentan actividad biológica. Se sabe, por ejemplo, que un hongo (*Fusarium moniliforme*) produce moniliformina (Figura 49), la sal sódica de la 3-hidroxi-3-ciclobutén-1,2-diona (ácido semiescuarílico).<sup>105</sup>



**Figura 49.** Ácido semiescuarílico.

Varios estudios han llevado al aprovechamiento de estructuras análogas a la ciclobuténdiona, con el objetivo de descubrir nuevas aplicaciones farmacéuticas para los compuestos. El ácido escuarílico en sí mismo es un inhibidor de la enzima glioxalasa I,<sup>106</sup> el ácido semiescuarílico inhibe la piruvato deshidrogenasa y transcetolasa.<sup>105</sup> La 3-naftil-4-hidroxi-3-ciclobutén-1,2-diona (**66**,  $R_1$ =Naftil,  $R_2$ =OH) es un inhibidor para PTPasas (proteína tirosín fosfatasa).<sup>107</sup> Otros estudios también reportan la capacidad de los derivados de ácido escuarílico de mimetizar el grupo fosfato.<sup>108</sup>

Existen otros reportes del uso de derivados del ácido escuarílico como posibles candidatos para aplicaciones en celdas solares.<sup>109</sup> Algunas arilciclobuténdionas, como las escuaraínas (Figura 50), poseen buenas propiedades de absorción de luz en la región visible y cercano infrarrojo del espectro, adicionalmente pueden ser implementados como transportadores de carga. Estas propiedades hacen candidatos apropiados para su uso en celdas solares.<sup>110</sup>

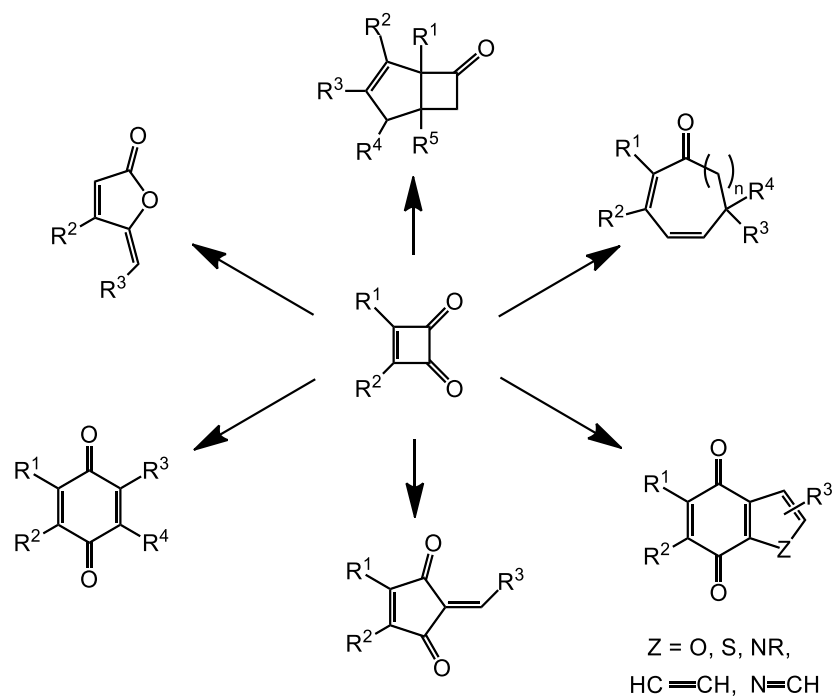


**Figura 50.** Estructura de las escuaraínas.

Algunos de estos compuestos tienen la capacidad aceptar protones o coordinar iones metálicos como  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Hg}^{2+}$ , de tal forma que se tienen sensores de cationes y de pH para diferentes aplicaciones.<sup>111</sup> Debido a su funcionalización, algunas escuaraínas presentan propiedades de electroluminiscencia, con bandas de emisión que cubren un amplio rango del espectro, por lo que también han sido reportados como componentes en dispositivos orgánicos electroluminiscentes.<sup>112</sup>

### 4.1.1 Ciclobuténdionas como materiales de partida

En general, se pueden encontrar las ciclobuténdionas como material de partida en la preparación de compuestos policíclicos más complejos. Esto, gracias a una característica importante de las ciclobuténdionas, que consiste en poder llevar a cabo expansiones de anillo mediante un proceso de apertura, formación de cetena y posterior cierre del anillo.<sup>114</sup> Así, dependiendo de los sustituyentes es posible generar anillos de mayor tamaño incluso anillos fusionados mediante diferentes reacciones (Figura 51).<sup>114</sup>

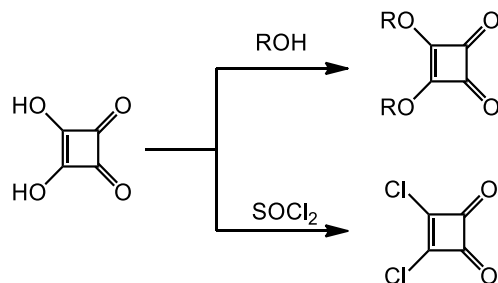


**Figura 51.** Productos de apertura de anillo.

### 4.1.2 Preparación de las ciclobuténdionas

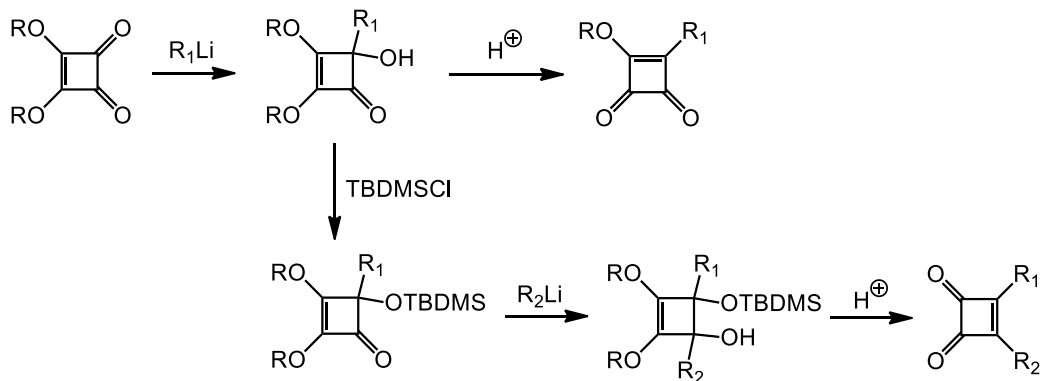
Existen en la literatura diferentes rutas para sintetizar ciclobuténdionas, algunas comienzan con el uso del altamente insoluble ácido escuarílico, el cual puede ser transformado a compuestos más solubles que permitan su posterior funcionalización mediante diferentes condiciones de reacción. Por ejemplo, destilación azeotrópica con

alcoholes alifáticos genera dialquil escuarilatos, mientras que la reacción con cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) genera la diclorociclobuténdiona (Esquema 24).<sup>115</sup>



**Esquema 24.** Síntesis de bisalcoxi-ciclobuténdionas y diclorociclobuténdionas.

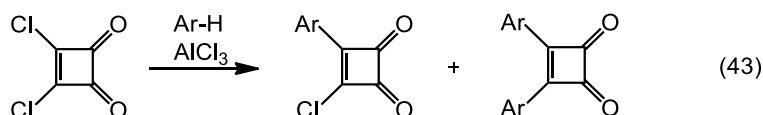
Los dialquil escuarilatos son materiales de partida importantes en la síntesis de otras ciclobuténdionas. Se han diseñado varias metodologías para funcionalizar estos materiales de partida, una de ellas consiste en la reacción entre el escuarilato y un derivado organolitado o reactivo de Grignard, hidrólisis ácida de estos productos genera diferentes ciclobuténdionas sustituidas (Esquema 25).<sup>116</sup> Bajo estas condiciones se pueden generar alquil, alquenil, alquinil y aril ciclobuténdionas, incluyendo algunas no simétricas.



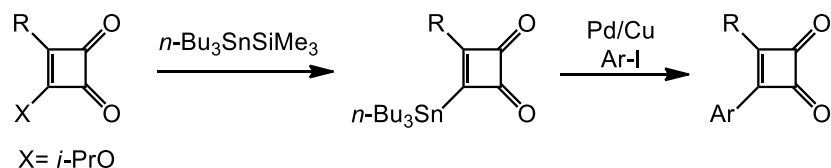
**Esquema 25.** Síntesis de ciclobuténdionas sustituidas.

Los derivados halogenados de la ciclobuténdiona también son bloques de construcción importantes para sintetizar compuestos más complejos. La ciclobuténdiona

diclorada por ejemplo, puede llevar a cabo reacciones de Friedel-Crafts en presencia de compuestos aromáticos para producir arilciclobuténdionas (ec. 43).<sup>117</sup> En la mayoría de los casos este tipo de condiciones genera una mezcla de productos dependiendo de las condiciones y la relación de los reactivos.

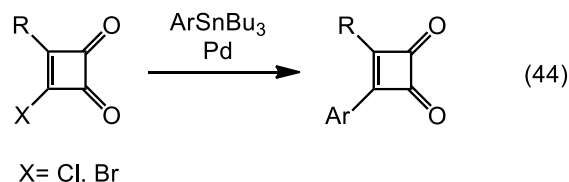


Algunas arilciclobuténdionas también han sido preparadas mediante condiciones más suaves usando acoplamiento cruzados.<sup>118</sup> La 3-(tri-*n*-butilestanil)-3-ciclobutén-1,2-diona puede ser usada en acoplamiento catalizado por Pd/Cu con yoduros de arilo y cloruros de ácido (Esquema 26).<sup>119</sup>



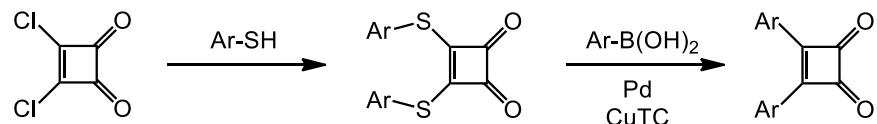
**Esquema 26.** Acoplamiento cruzado con estanilciclobuténdiona.

Por otro lado, los derivados halociclobuténdionas también pueden participar en acoplamiento de Stille con algunos aril estanoanos (ec. 44).<sup>120</sup>



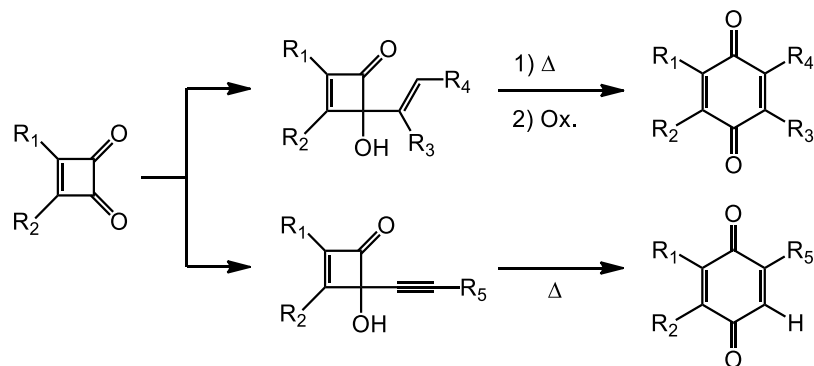
La diclorociclobuténdiona también es susceptible a ser atacada por nucleófilos de diferente tipo. En particular, los ariltioles son apropiados para la funcionalización de las ciclobuténdionas ya que son buenos nucleófilos. Posteriormente estos productos

reaccionan bajo las condiciones del acoplamiento de Liebeskind-Srogl con ácidos arilborónicos tras lo cual se obtienen las respectivas arilciclobuténdionas (Esquema 27).<sup>121</sup>



**Esquema 27.** Síntesis de arilciclobuténdionas mediante acoplamientos de Liebeskind.

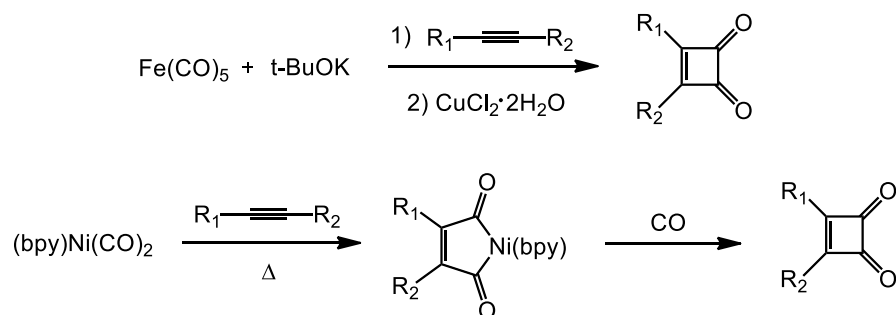
Varios nucleófilos insaturados también pueden adicionarse a los carbonilos de las dialcoxyciclobuténdionas. Cuando el nucleófilo es un derivado acetiluro la termólisis de estos productos genera directamente una quinona, en cambio, si el derivado es un vinilo, arilo o heteroarilo el producto es la correspondiente hidroquinona, que puede ser oxidada a la quinona de ser el objetivo (Esquema 28).<sup>122</sup>



**Esquema 28.** Quinonas a partir de las ciclobuténdionas.

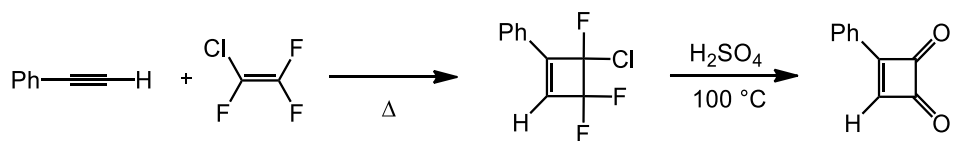
Existen métodos alternativos para generar ciclobuténdionas que involucran el uso de alquinos en presencia de diferentes complejos metálicos. Complejos de hierro y níquel son usualmente empleados para llevar a cabo estas transformaciones (Esquema 29).<sup>123</sup>





**Esquema 29.** Síntesis de ciclobuténdionas mediante complejos metálicos.

Otro método bastante utilizado con el fin de preparar ciclobuténdionas consiste en el uso de reacciones de cicloadición. Por ejemplo, el clorotrifluoroetileno reacciona con fenilacetileno para producir halociclobutenos cuya hidrólisis ácida produce las correspondientes ciclobuténdionas (Esquema 30).<sup>124</sup>



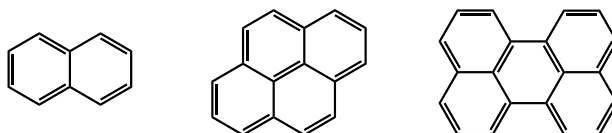
**Esquema 30.** Síntesis de ciclobuténdionas mediante reacciones de cicloadición.

## 4.2 Preparación de derivados del Coroneno a partir de las ciclobuténdionas

### 4.2.1 Introducción

Los compuestos aromáticos policíclicos son importantes desde el punto de vista ambiental, por ejemplo, estos compuestos son producidos a escala industrial por la combustión incompleta del carbón durante el proceso de producción de energía.<sup>125</sup> Esto representan también un tema de salud pública, pues se sabe que muchos de estos compuestos son altamente cancerígenos.<sup>126</sup>

Por otra parte, muchos de estos compuestos policíclicos tienen propiedades interesantes como la emisión fluorescente.<sup>21a, 127</sup> El antraceno, pireno y perileno (Figura 52) son compuestos policíclicos por mencionar algunos, que presentan esta propiedad, la cual generalmente está restringida a ciertas condiciones como baja temperatura, dado que los compuestos altamente conjugados tienden a generar interacciones que disminuyen o abaten la emisión.



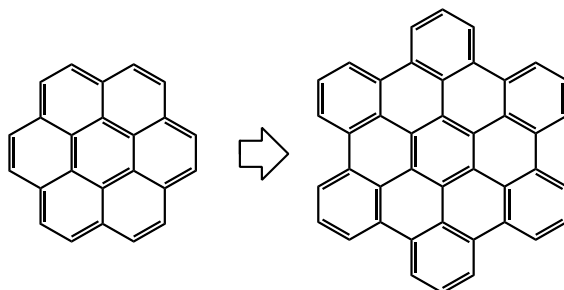
**Figura 52.** Compuestos aromáticos policíclicos.

Compuestos policíclicos son usados para aplicaciones como semiconductores,<sup>128</sup> en dispositivos optoelectrónicos, entre otras.<sup>129</sup> Además de estas aplicaciones se encuentra el aspecto sintético, el cual representa un desafío para los investigadores.

#### 4.2.1.1 Coroneno y hexabenzocoroneno

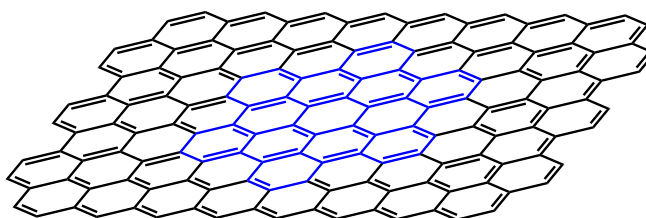
El coroneno y hexa-*peri*-hexabenzocoroneno son moléculas policíclicas aromáticas estructuralmente relacionadas entre sí. La primera de ellas consiste en una serie de seis

anillos aromáticos fusionados alrededor de cada una de las caras de la molécula de benceno, la segunda corresponde al isómero formado por un núcleo de coroneno fusionado con seis anillos de benceno adicionales (Figura 53).



**Figura 53.** Coroneno (izquierda) y hexa-*peri*-hexabenzocoroneno (derecha).

Estos compuestos poseen una estructura semejante al grafeno, un compuesto revolucionario clasificado dentro de los materiales de dos dimensiones, debido a que su estructura cristalina se compone exclusivamente de una o pocas capas del material y se encuentra organizado a través de un arreglo plano tipo panal constituido por ciclos de benceno fusionados (Figura 54).



**Figura 54.** Hexabenzocoroneno como estructura básica del grafeno.

El grafeno es al mismo tiempo el componente unitario del grafito, una de las formas alotrópicas del carbono, generado mediante el apilamiento de múltiples capas de grafeno. Este material ya había sido reconocido como un componente integral durante más de sesenta años, sin embargo, durante mucho de este tiempo se desconocía su existencia en estado libre. No fue sino hasta el año 2004 que se dio a conocer una metodología para obtenerlo la cual consistió en la exfoliación de barras de grafito

altamente orientado.<sup>130</sup> La obtención de este material fue de gran importancia ya que permitió estudiar por primera vez sus propiedades electrónicas. Estas atrajeron rápidamente la atención de diferentes grupos de estudio no solo por ser diferentes a las del grafito, sino por superar en algunos aspectos a varios semiconductores conocidos, abriendo la puerta al descubrimiento de nuevos materiales basados en grafeno para diferentes aplicaciones.<sup>131</sup>

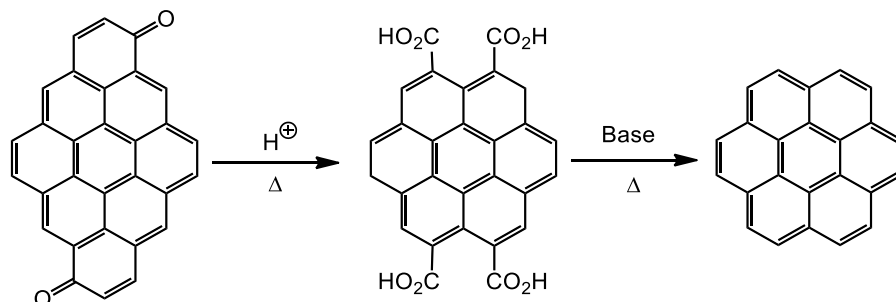
Desde el punto de vista estructural, se puede considerar el coroneno y el hexabenzocoroneno como unidades básicas del grafeno. La importancia de estos compuestos en relación a la síntesis de grafeno puede ser crítica, pues existen metodologías como la deposición química de vapor en las que se utilizan estos precursores como material de partida para la nucleación y formación de cristales de mayor tamaño, menor grosor y en general mejores características electrónicas.<sup>132</sup>

Por otro lado, una metodología sintética dirigida a la preparación de derivados hexabenzocoroneno ha sido aplicada también en la generación de grafeno. Usando precursores poliarilados en condiciones de ciclodeshidrogenación se ha conseguido preparar pequeñas secciones de grafeno de algunos nanómetros de longitud.<sup>133</sup>

Aunado al potencial de los derivados del coroneno en la preparación de materiales, se conocen diferentes aplicaciones para estos compuestos. Se sabe por ejemplo, que presentan interacciones  $\pi-\pi$  que pueden aprovecharse para generar estructuras supramoleculares.<sup>134</sup> De acuerdo a algunos reportes, estas estructuras supramoleculares autoensambladas se generan por el traslape intramolecular de los orbitales  $\pi$  y las interacciones de los sustituyentes que se pueden introducir en la periferia de la molécula.<sup>135</sup>

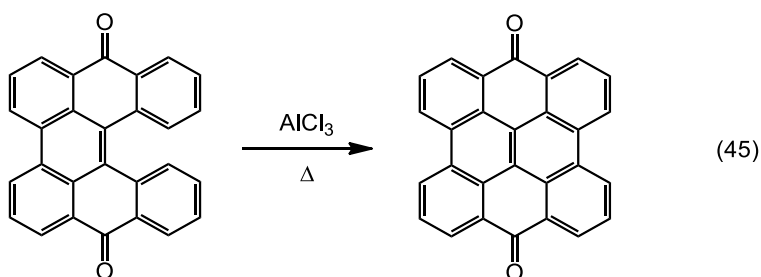
#### 4.2.1.2 Síntesis de los derivados coroneno y hexabenzocoroneno

Existen diferentes metodologías para preparar el coroneno y sus derivados. La primera síntesis del coroneno fue descrita hace varias décadas por Scholl usando como precursor otro derivado poliaromático (Esquema 31).<sup>136</sup>



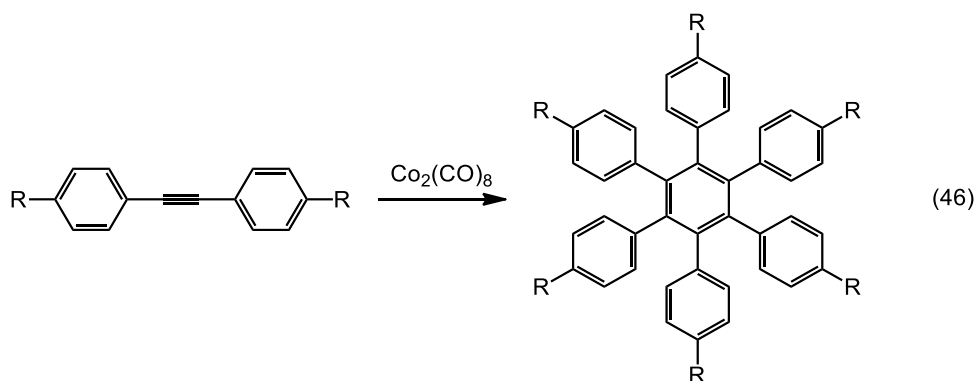
**Esquema 31.** Síntesis del coroneno.

Posteriormente, Scholl llevó a cabo la ciclodeshidrogenación de un compuesto poliaromático usando  $\text{AlCl}_3$  (ec. 45).<sup>137</sup> Esta reacción ahora conocida como reacción de Scholl, puede considerarse un método general de síntesis de compuestos policíclicos aromáticos fusionados.

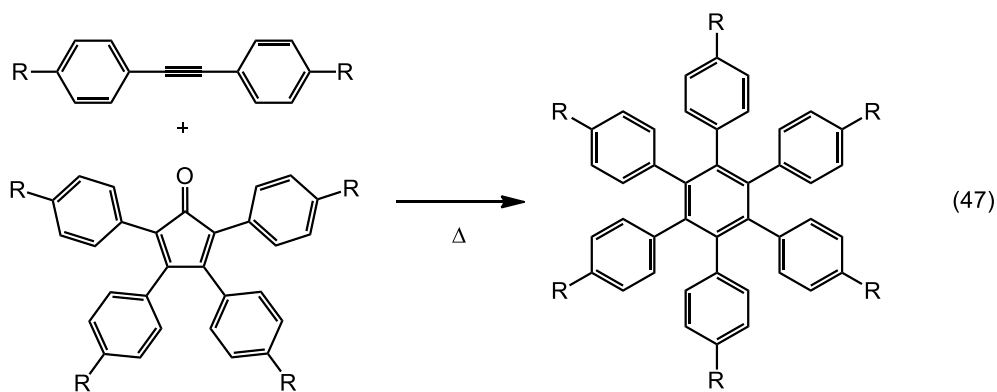


Se presume que esta reacción se lleva a cabo mediante un mecanismo que involucra la formación de un radical catiónico.<sup>138</sup> Este radical puede ser generado utilizando diferentes agentes oxidantes tales como DDQ en presencia de ácido,<sup>138</sup>  $\text{FeCl}_3$ ,<sup>139</sup>  $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ ,<sup>140</sup> etc.

El hexa-*peri*-hexabenzocoroneno ha sido preparado también aplicando metodologías que involucran reacciones de ciclodeshidrogenación y básicamente constan de dos etapas. La primera consiste en la formación del núcleo poliarilado precursor, en este paso se tienen diversas alternativas que pueden ser aplicadas para generar una amplia variedad de estructuras. La síntesis del núcleo puede llevarse a cabo mediante trimerización de arilacetenos (ec. 46).<sup>141</sup>

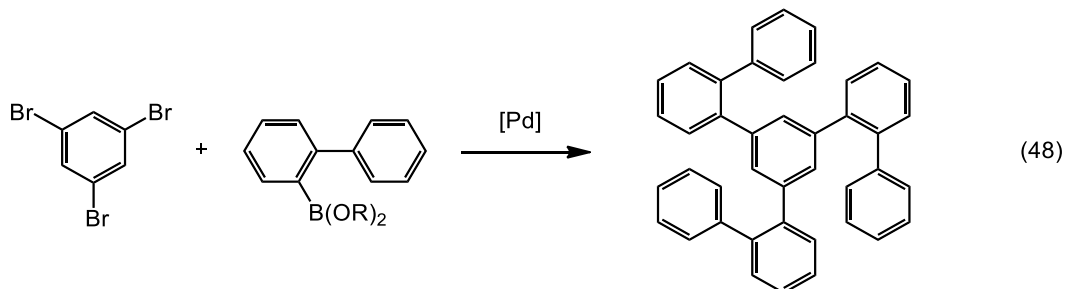


Otros núcleos poliarilados han sido preparados mediante reacciones de cicloadición entre derivados tetrafenilciclopentadienona y aril acetilenos para producir estructuras con una gama de tamaños y arreglos diversos (ec. 47).<sup>142</sup>

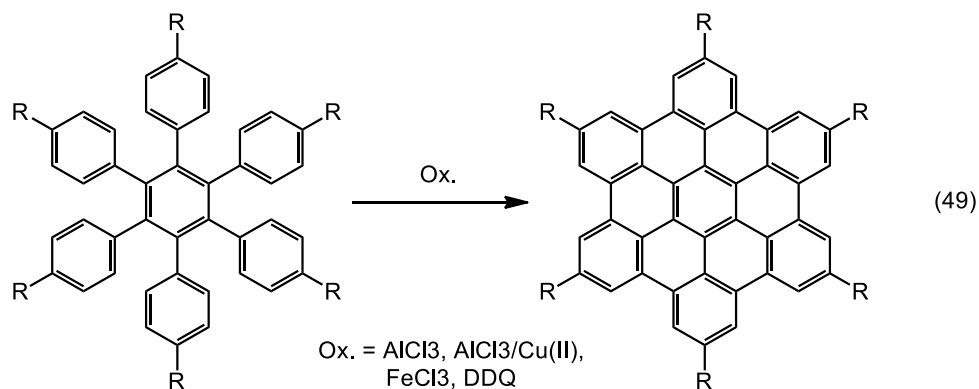


También existe la posibilidad de sintetizar estos precursores mediante acoplamientos cruzados,<sup>143</sup> por ejemplo, partiendo del 1,3,5-tribromobenceno usando las

condiciones del acoplamiento de Suzuki para hacerlo reaccionar con el derivado ácido bifenil borónico y obtener el correspondiente compuesto poliarilado (ec. 48).<sup>144</sup>



La segunda etapa de la síntesis del hexabenzocoroneno consiste en la ciclodeshidrogenación del precursor, usando las condiciones de la reacción de Scholl o mediante el uso de otros sistemas oxidantes (ec. 49).<sup>145</sup>



Así, mediante el uso de estas metodologías, se han logrado generar estructuras más complejas en sustitución y tamaño, con la intención de tener acceso a propiedades que se acerquen a las del grafeno o encontrar nuevas propiedades.<sup>146</sup>

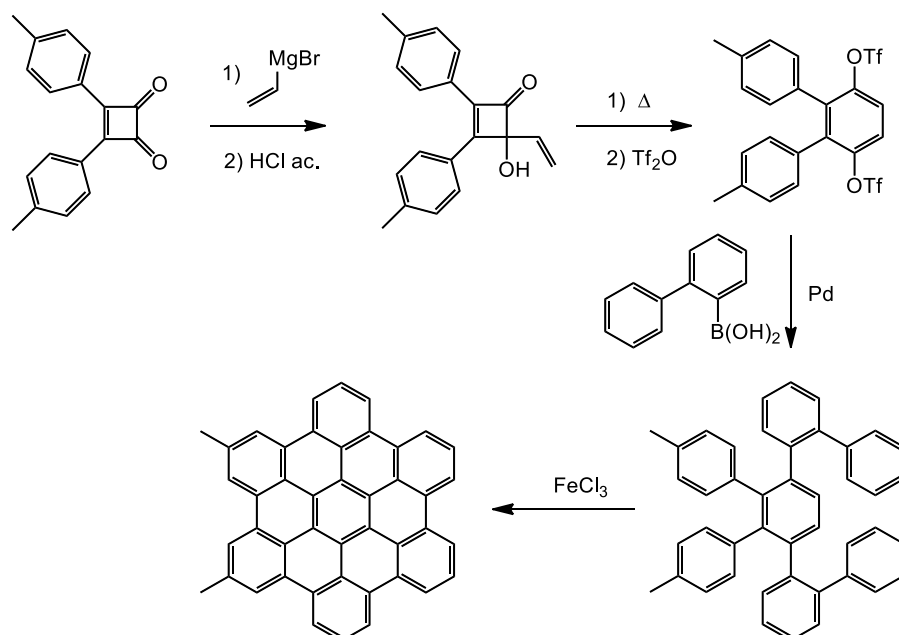
Con estas aplicaciones en mente se decidió seguir una nueva ruta de síntesis para generar precursores poliarilados partiendo de las ciclobutédionas. El objetivo final es someter estos precursores a reacciones de ciclodeshidrogenación para así obtener derivados del hexa-*peri*-hexabenzocoroneno con nuevas funcionalizaciones.

### 4.2.2 Objetivo

Diseñar y aplicar una metodología sintética que permita preparar derivados del hexabenzocoroneno usando a las ciclobuténdionas como materiales de partida.

### 4.2.3 Metodología

Tomando en cuenta el potencial de transformación de las ciclobuténdionas a las hidroquinonas, se diseñó una ruta para funcionalizar la ciclobuténdiona con grupos arilo y posteriormente transformarla a la hidroquinona arilada. A partir de la hidroquinona se propone generar un triflato doble, el cual puede someterse a reacciones de acoplamiento catalizado por paladio con el ácido borónico apropiado, en este caso el bifenil ácido borónico para así obtener el precursor poliarylado. Posteriormente este precursor se someterá a una reacción de ciclodeshidrogenación para generar el derivado hexabenzocoroneno (Esquema 32).

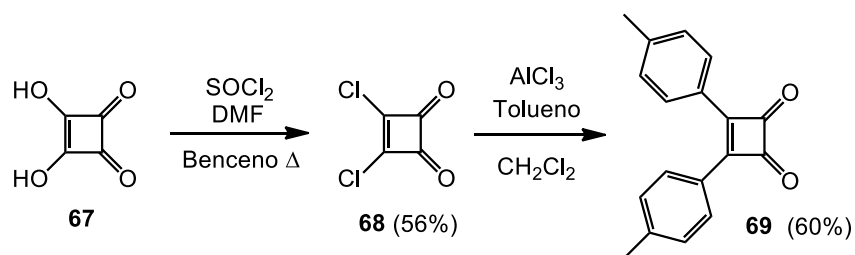


**Esquema 32.** Síntesis de derivados hexabenzocoroneno.



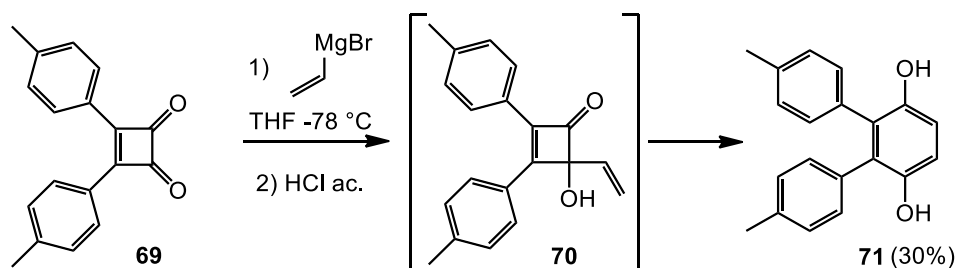
#### 4.2.4 Síntesis del precursor de coroneno

Esta ruta sintética comienza con la generación de la diclorociclobuténdiona **68** a partir del ácido escuarílico en presencia de cloruro de tionilo. El siguiente paso implica la reacción de **68** en tolueno bajo las condiciones de alquilación Friedel-Crafts para obtener la arilciclobuténdiona **69** en un 60% de rendimiento (Esquema 33).



**Esquema 33.** Síntesis de la bisarilciclobuténdiona.

Posteriormente se llevó a cabo la reacción de adición 1,2 a **69** con el bromuro de vinil magnesio con la idea de generar la hidroxiciclobutenona **70**, sorpresivamente la hidrólisis nos llevó a obtener la hidroquinona **71** (Esquema 34).

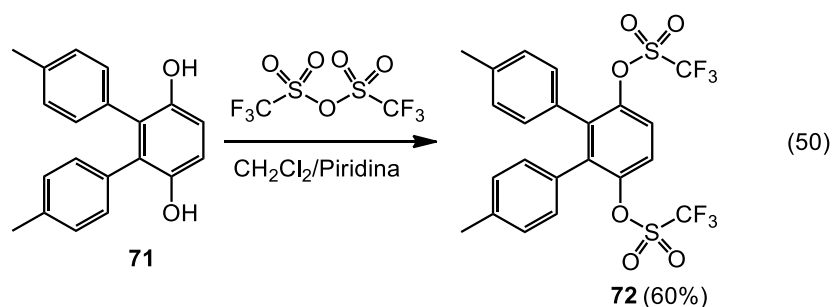


**Esquema 34.** Formación de la hidroquinona **71**.

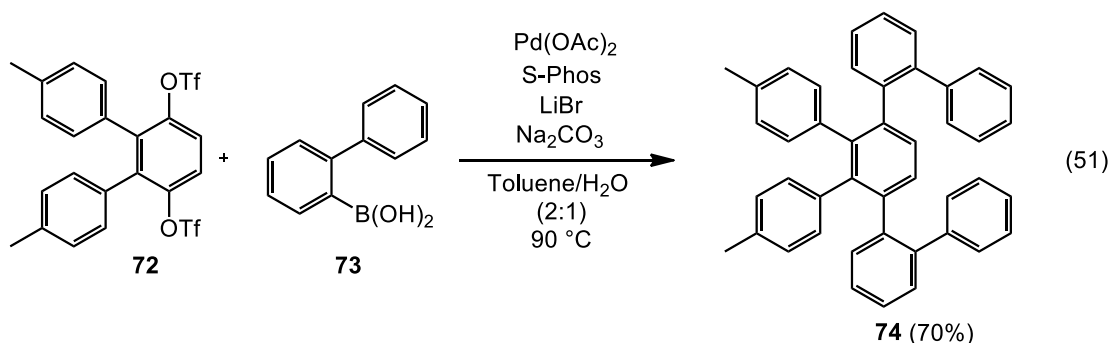
Algunos reportes mencionan la posibilidad de aislar la hidroxiciclobutenona para llevar a cabo diferentes reacciones. Sin embargo, experimentalmente no fue posible aislar el producto **70**. Bajo estas condiciones el compuesto inevitablemente llevó a cabo la

apertura de la ciclobutenona, generando la cetena correspondiente y posteriormente la hidroquinona **71** después del proceso de electrociclación, en un mismo paso de reacción.

En seguida se llevó a cabo la doble triflación del derivado **71**, haciéndolo reaccionar con anhídrido trifílico en un sistema diclorometano/piridina (ec. 50). Bajo estas condiciones se obtuvo el compuesto **72** en un rendimiento aceptable.

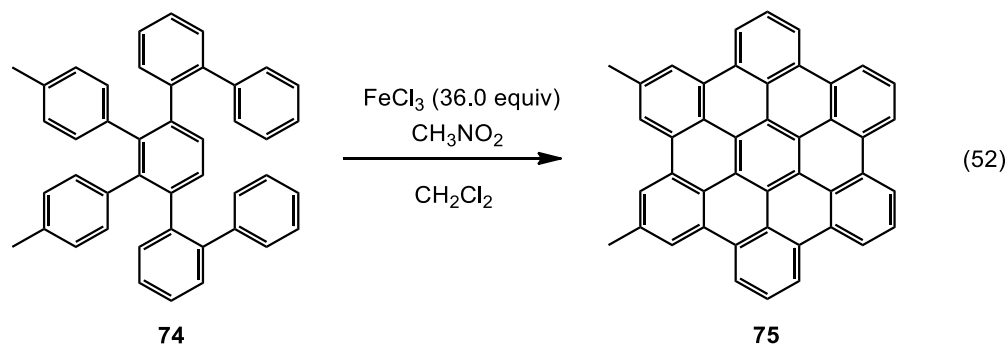


En un paso posterior, se sometió el compuesto **72** a un acoplamiento doble catalizado por paladio. Se usaron varias condiciones de reacción y se presentan aquellas que permitieron la funcionalización de las posiciones sustituidas con triflato (ec. 51).



Con esta reacción se obtuvo el producto **74** en un rendimiento bueno, este es el precursor poliarylado del hexabenzocoroneno. Hasta este punto vale la pena señalar el enorme potencial de esta estrategia sintética, pues a partir de las ciclobuténdionas se pueden preparar precursores con diferentes grupos funcionales.

Como último paso se intentó llevar a cabo una reacción de ciclodeshidrogenación, sin embargo, los resultados no fueron concluyentes respecto a esta etapa de reacción, el producto obtenido es altamente insoluble para ser caracterizado por las técnicas usuales de análisis, las condiciones ensayadas se presentan a continuación (ec. 52).



#### 4.2.5 Conclusión

En términos generales se diseñó una ruta sintética que permite la obtención de un precursor del hexabenzocoroneno a partir de las ciclobuténdionas, si bien no se logró obtener el compuesto final, el excelente alcance y potencial de la ruta compensa de cierta forma el objetivo no alcanzado. El potencial de la estrategia yace en la posibilidad de funcionalización de la periferia del coroneno cambiando: número uno, los arilos de la ciclobuténdiona los cuales también ofrecen la posibilidad de obtener una ciclobuténdiona no simétrica; número dos, el ácido borónico en el paso del acoplamiento para obtener una estructura diferente.

### 4.3 Preparación de compuestos aromáticos policíclicos mediante la reacción [2+2+2] de alquinos

#### 4.3.1 Introducción

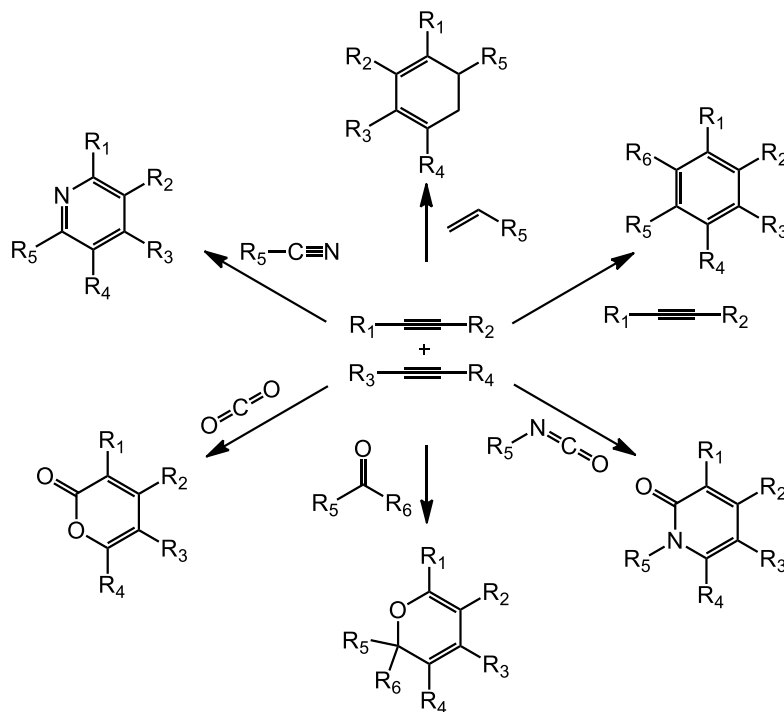
La síntesis de compuestos ha sido un desafío que ha llevado al descubrimiento de nuevas reacciones químicas. Existe un amplio repertorio de reacciones que se pueden emplear para llevar a cabo la síntesis algún compuesto, las posibilidades son muy variadas y a menudo el éxito depende de la capacidad de visualización de quién pretende llevar a cabo la síntesis.

Actualmente, las reacciones de cicloadición constituyen una herramienta fundamental en la síntesis orgánica, pues permiten preparar diferentes compuestos cíclicos con una enorme variedad de sustituyentes. Para quienes estudian química, la cicloadición de Diels-Alder es una de las reacciones más representativas de este grupo, si bien es cierto que existen otros tipos de cicloadiciones, se puede considerar esta reacción uno de los pilares en el desarrollo de esta química.

Las reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos se conocen desde hace ya varias décadas. Aunque, de acuerdo a las reglas de selección esta reacción es térmicamente permitida existen muy pocos ejemplos de ellas por método estrictamente térmico,<sup>147</sup> de manera que para llevarlas a cabo, normalmente se utilizan condiciones más severas como altas presiones y temperaturas,<sup>148</sup> o restringiendo los sistemas a sustratos con triples enlaces intramoleculares. Las altas barreras de activación, así como las limitaciones entrópicas hicieron de ésta, una reacción poco práctica en síntesis orgánica durante mucho tiempo.

La catálisis mediante metales de transición impulsó las reacciones de cicloadición más allá de sus límites, permitiendo llevar a cabo reacciones de manera más eficiente. En

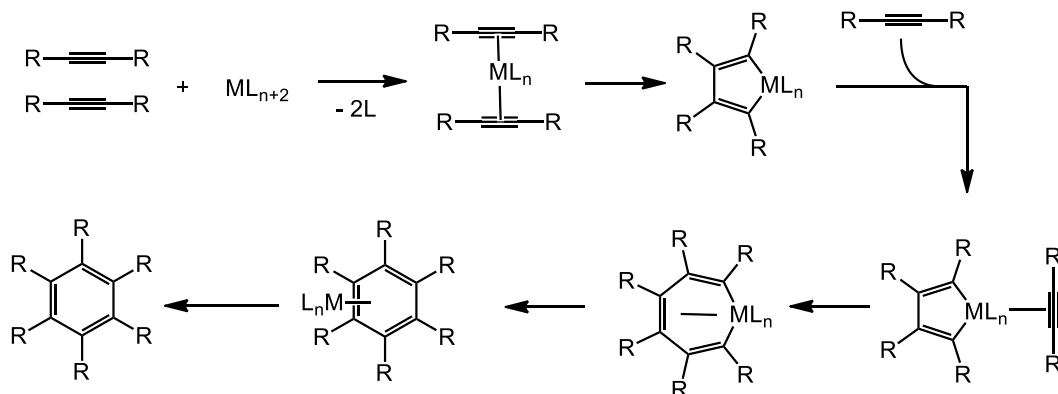
el caso de las reacciones [2+2+2], la catálisis metálica representó un método sencillo de llevar a cabo la ciclotrimerización de alquinos con diferentes sustituyentes, utilizando condiciones de reacción más suaves. También permitió lograr la ciclotrimerización entre alquinos y diferentes derivados, desde olefinas, nitrilos, isocianatos, iminas, etc. (Figura 55).<sup>149</sup>



**Figura 55.** Productos de cicloadición [2+2+2].

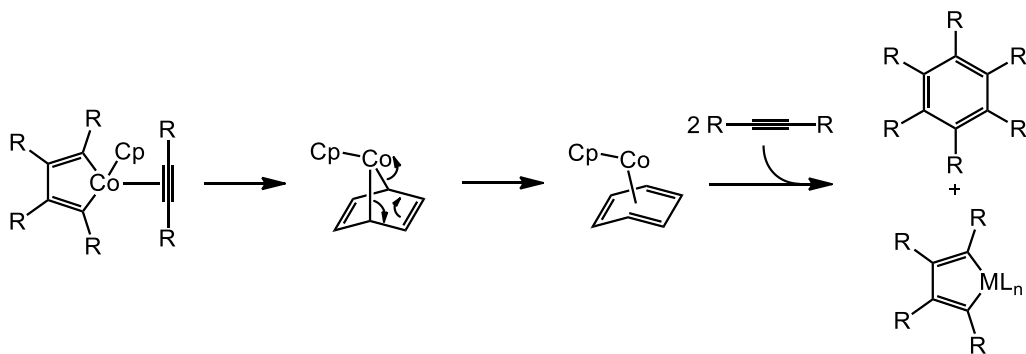
#### 4.3.1.1 Mecanismo de la cicloadición [2+2+2] catalizada por metales

Para lograr todas estas transformaciones se han utilizado diferentes catalizadores metálicos que van desde Ni, Pd, Co, Cr, Rh, Fe, entre otros.<sup>150</sup> Con una considerable variedad de metales es razonable encontrar modificaciones en el mecanismo de reacción, no obstante, para el caso de las cicloadiciones en las que forman anillos de seis miembros a partir de alquinos, es común que el mecanismo proceda mediante la formación de un metalaciclo formado entre el complejo metálico y dos alquinos (Esquema 35).<sup>151</sup>



**Esquema 35.** Mecanismo de ciclotrimerización de alquinos.

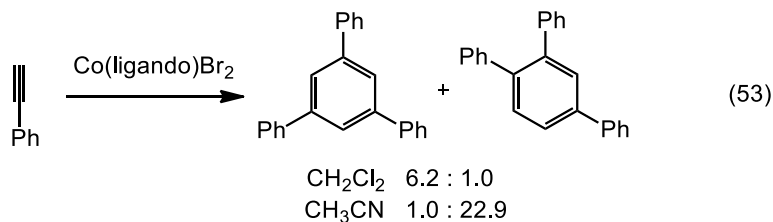
La coordinación de un tercer alquino puede llevar a la formación del metalocicloheptatrieno, que posterior eliminación reductora producirá el arilo correspondiente. Sin embargo, un segundo mecanismo puede también entrar en acción, estudios teóricos proponen que, para complejos como el  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , la reacción entre el metalacido y el alquino es una cicloadición tipo Diels-Alder (Esquema 36).<sup>152</sup>



**Esquema 36.** Mecanismo de formación de anillos.

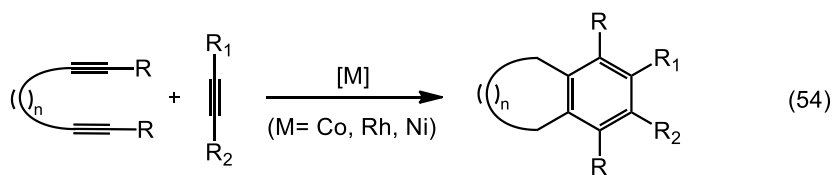
Estas cicloadiciones son importantes por las estructuras que se pueden generar, pero existe limitación si se desea utilizar diferentes alquinos no simétricos pues la selectividad en general no es predecible y la cantidad de productos que en teoría se pueden generar asciende a 38 isómeros.<sup>153</sup> Debido a este comportamiento impredecible no suelen encontrarse muchas reacciones intermoleculares entre diferentes alquinos. Sin embargo, las ciclotrimerizaciones de un único alquino no simétrico genera máximo dos

regioisómeros que en muchos casos pueden ser sintetizados de manera selectiva ajustando las condiciones de reacción (ec. 53).<sup>154</sup>

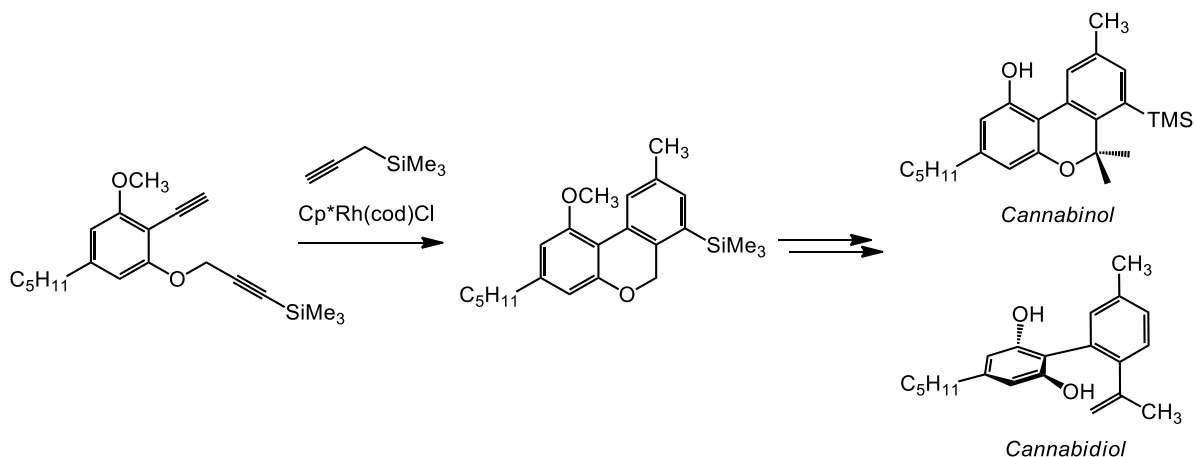


#### 4.3.1.2 Ciclotrimerización de alquinos internos

Algunas aplicaciones plantean la síntesis de sistemas benzofusionados de mayor complejidad estructural, los cuales pueden prepararse a partir de ciclotrimerización intramolecular de diinos (ec. 54).<sup>155</sup>



Este procedimiento usado en síntesis de compuestos naturales ha permitido la preparación de estructuras policíclicas complejas en pocos pasos de reacción (Esquema 37),<sup>156</sup> demostrando el enorme potencial de las ciclotrimerizaciones de alquinos.



**Esquema 37.** Síntesis de moléculas complejas mediante reacciones de ciclotrimerización.

Este proyecto pretende abordar el uso de las ciclobuténdionas como materiales de partida, para generar diinos como precursores en reacciones de ciclotrimerización y obtener compuestos policíclicos benzofusionados.

#### 4.3.2 Objetivo

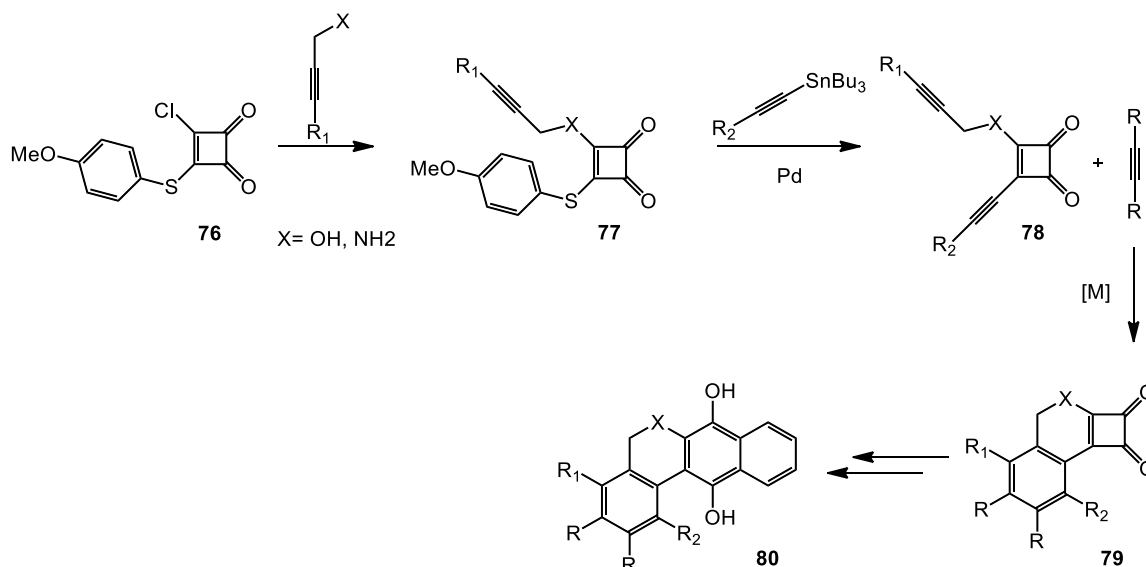
Usar las ciclobuténdionas como bloques de construcción para preparar compuestos aromáticos policíclicos mediante la reacción de ciclotrimerización [2+2+2].

#### 4.3.3 Metodología

Se planteó el uso de una ciclobuténdiona funcionalizada con dos triples enlaces como material de partida para la reacción de ciclotrimerización [2+2+2], para generar así diferentes compuestos policíclicos (Esquema 38). En general, esta estrategia consta de tres etapas principales: la primera consiste en introducir dos grupos alquino a la ciclobuténdiona, que pueden ser internos o terminales, conservando en todo caso un espacio de dos átomos entre uno de los alquinos y la ciclobuténdiona para obtener **78**, esta etapa es muy importante debido a que de ella depende la estructura fusionada final. La segunda etapa es crucial en el proyecto y consiste en llevar a cabo la reacción de ciclotrimerización intramolecular de la ciclobuténdiona con un tercer alquino para generar

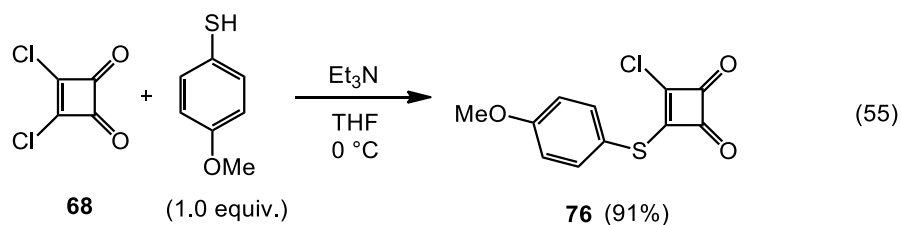


79. Por último, se planeó realizar una serie de reacciones que finalicen con la expansión del anillo y que nos lleven a obtener el compuesto **80**.



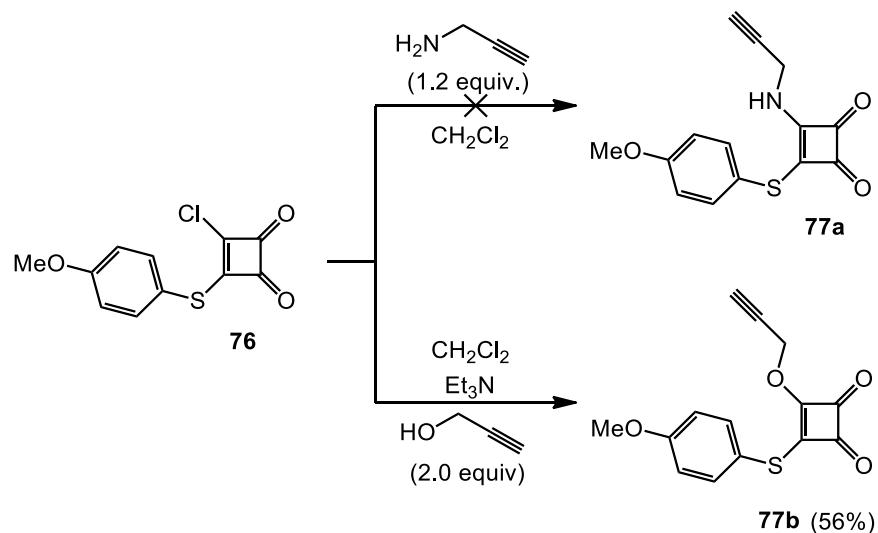
#### 4.3.4 Síntesis del derivado diino-ciclobuténdiona

La síntesis del precursor diino comenzó con la ciclobuténdiona **68** sintetizada previamente. Este compuesto se hizo reaccionar con un equivalente de 4-metoxifeniltio para generar el compuesto **76** como producto de la monoación (ec. 55).<sup>121b</sup>



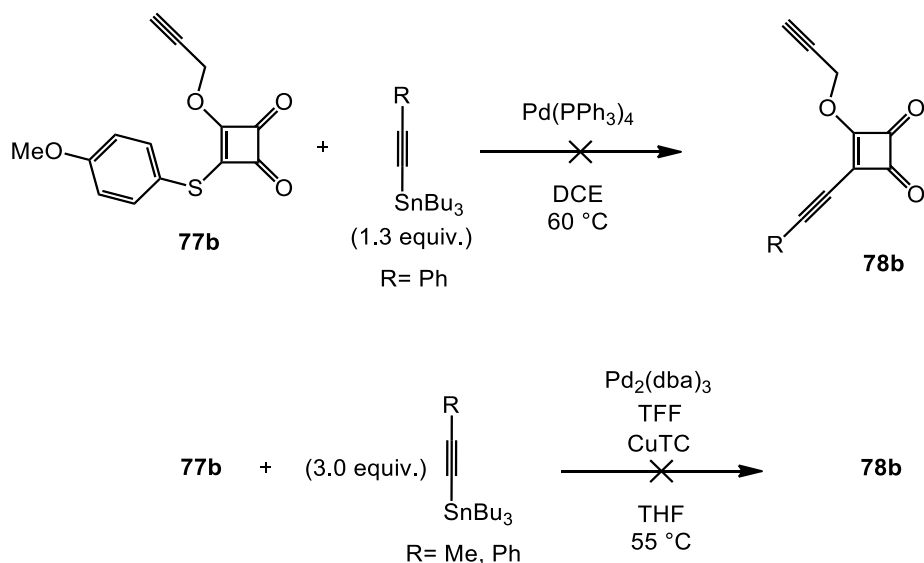
El siguiente paso de la síntesis fue preparar el compuesto **77**, desplazando el átomo de Cl de la ciclobuténdiona usando un derivado propargílico. Entonces, se planteó la reacción con dos derivados, la propargilamina y el alcohol propargílico. El primer

derivado propargílico no generó los resultados esperados y el material de partida se descompone sin generar el producto **77a**. En cambio, el alcohol propargílico sí es capaz de generar el producto respectivo **77b** con un rendimiento modesto (Esquema 39).



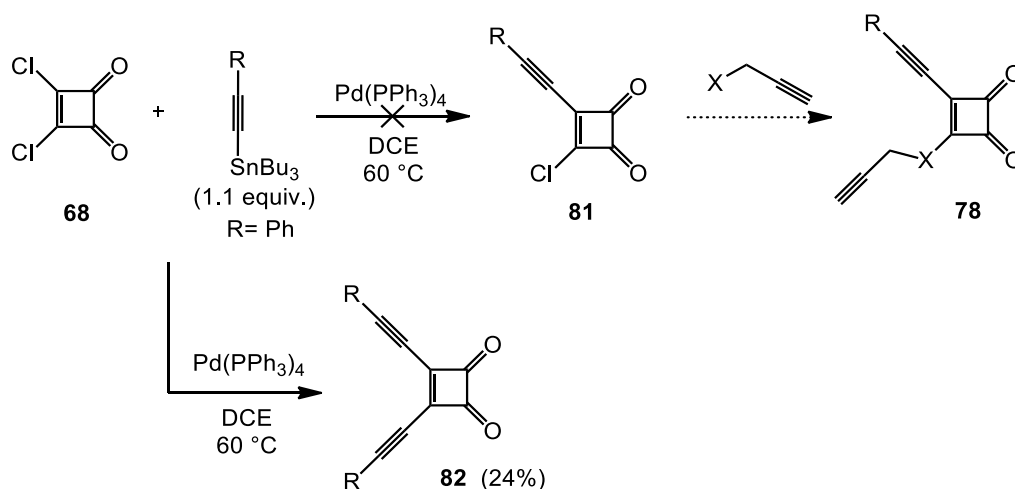
**Esquema 39.** Síntesis de ciclobuténdionas con un alquino terminal.

Siguiendo la ruta propuesta se intentó llevar a cabo el acoplamiento del producto **77b** para obtener un segundo triple enlace intramolecular. Este segundo alquino se unirá directamente a la ciclobuténdiona según la estructura **78**. Varios reportes demuestran el potencial de las ariltiociclobuténdionas para llevar a cabo acoplamientos con ácidos borónicos y estannanos.<sup>116c, 120, 121</sup> Entonces, se decidió intentar el acoplamiento entre el feniletiniltributilestaño y el compuesto **77b** (Esquema 40).



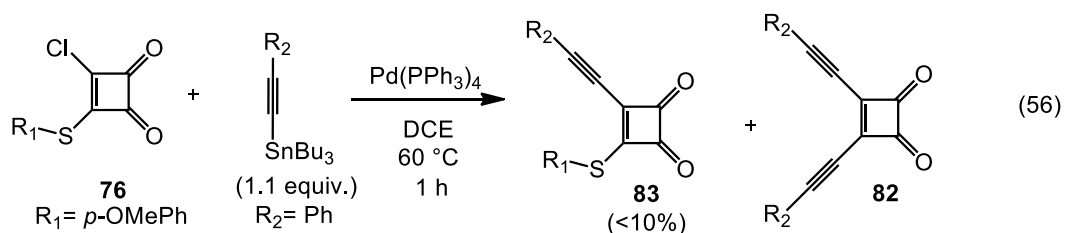
**Esquema 40.** Condiciones usadas para acoplamiento.

En la práctica, ambas reacciones producen descomposición del material de partida sin dar oportunidad de observar algún producto. Entonces, se planteó una primera alternativa para generar **78**, el monoacoplamiento de Stille entre la ciclobuténdiona **68** y el estano, para producir **81**, y posteriormente llevar a cabo el desplazamiento del segundo átomo de Cl con el derivado propargílico (Esquema 41).



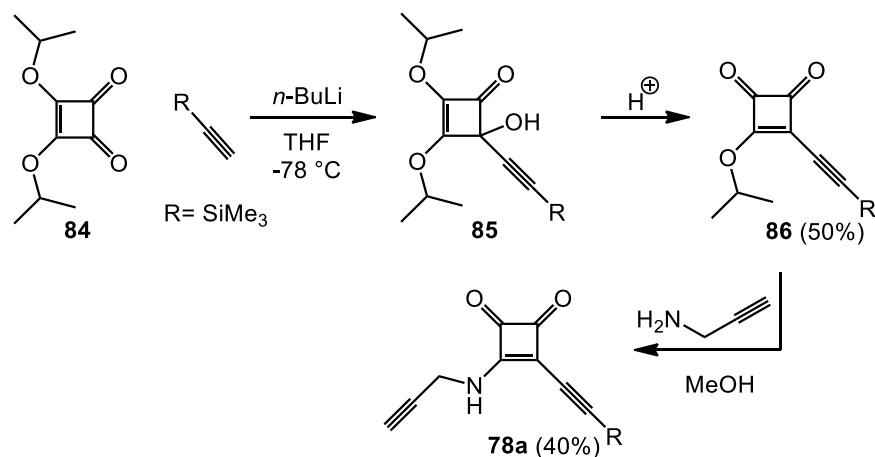
**Esquema 41.** Primera ruta alterna para generar **78**.

Ante la dificultad de funcionalizar selectivamente solo una posición de la diclorociclobuténdiona, se estableció una segunda alternativa para llegar al compuesto **78**. Esta alternativa requiere la participación de la ciclobuténdiona **76**. Se planteó en primer lugar someterla a un acoplamiento de Stille en la posición del cloro (ec. 56), una vez obtenido el producto someterlo a reacción con propargilamina para intentar desplazar el ariltiol.



Aunque esta reacción produjo el compuesto deseado **83**, su rendimiento fue demasiado bajo. Adicionalmente, esta reacción generó una mezcla de productos, entre ellos se encontró el compuesto **82** en rendimiento similar a **83**, además de otro producto que no se identificó. Los rendimientos bajos y múltiples subproductos en esta etapa llevaron a tomar la decisión de ajustar nuevamente la estrategia.

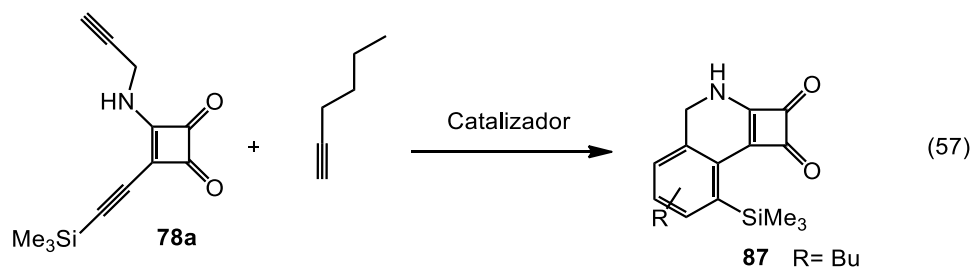
Una tercera alternativa parte del escuarilato de diisopropilo **84**.<sup>115</sup> Se emplearon las condiciones de reacción establecidas para llevar a cabo la adición 1,2 del acetiluro de litio a la ciclobuténdiona, generando el producto intermedio **85**, y por último **86** después de la hidrólisis correspondiente.<sup>116, 118</sup> Posteriormente se llevó a cabo la sustitución del grupo isopropilo por parte de la amina de la propargilamina para llegar así al precursor deseado **78a** donde  $R = SiMe_3$  (Esquema 42).



**Esquema 42.** Tercera ruta alternativa para generar el precursor **78**.

#### 4.3.5 Evaluación de condiciones de reacción para la ciclotrimerización

Finalmente, se realizaron las reacciones correspondientes a la segunda etapa de la ruta (ec. 57). Se usaron condiciones anteriormente descritas para transformar diinos a los correspondientes anillos de seis miembros (Tabla 9). Se evaluaron dos condiciones de reacción diferentes, sin embargo, no se observó reacción por parte del material de partida.

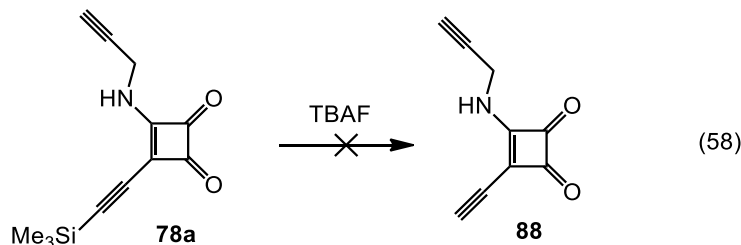


**Tabla 9.** Condiciones empleadas para llevar a cabo la ciclotrimerización de **78a**.

Reacción	Catalizador	Disolvente	Temperatura	Producto
1	Cp*Ru(cod)Cl	DCE	70 °C	n. r. <sup>a</sup>
2	RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Tolueno	100 °C	n. r. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Condiciones: Bajo atmosfera de N<sub>2</sub>, **78a** (1.0 equiv.), 1-hexino (2.0 equiv.), [Ru] (1 mol%) o [Rh] (10 mol%).

Analizando la baja reactividad de la ciclobuténdiona, se pensó que algo que pudiera favorecer la reacción sería la remoción del grupo  $\text{SiMe}_3$ , entonces se decidió como un recurso adicional intentar generar la ciclobuténdiona **88** con los alquinos terminales libres usando fluoruro de tetrabutilamonio (ec. 58).



Al llevar a cabo la reacción el material de partida se transforma sin embargo el producto se descompone fácilmente sin dar oportunidad de aislarlo.

#### 4.3.6 Conclusión

Como conclusión de este proyecto se puede resaltar la primera parte de la estrategia que consistió en la preparación de la ciclobuténdiona con los dos triples enlaces **78a**. Por otro lado, la segunda parte del proyecto no ofreció los resultados esperados, de acuerdo con las observaciones la ciclobuténdiona es poco reactiva bajo las condiciones usadas. Se planteó la remoción del grupo trimetilsililo terminal para modificar la reactividad de la molécula, sin mucho éxito ya que el producto se descompone inmediatamente. En este punto, es importante señalar la necesidad de una búsqueda mayor de condiciones de reacción para superar esta etapa.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Harvey E. N. *History of Luminescence*, The American Philosophical Society, Philadelphia, **1957**.
2. Jones, G.; Rahman, M. A. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13028.
3. Mitronova, G. Y.; Belov, V. N.; Bossi, M. L.; Wurm, C. A.; Meyer, L.; Medda, R.; Moneron, G.; Bretschneider, S.; Eggeling, C.; Jakobs, S.; Hell S. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4477.
4. Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
5. a) Pereira, N. A. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 183.  
b) Gryko, D. T.; Gryko, D.; Lee, C.-H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3780.
6. a) Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M.-L.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389. b) Zhang, M.; Hao, E.; Xu, Y.; Zhang, S.; Zhu, H.; Wang, Q.; Yu, C.; Jiao, L. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11215.
7. a) Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718. b) Wang, D.; Fan, J.; Gao, X.; Wang, B.; Sun, S.; Peng, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7675.
8. a) Lee, C. H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427. b) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891. c) Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyongkit, P.; Youngblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheidt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey J. S.; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433.
9. Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
10. Bañuelos-Prieto, J.; Agarrabeitia, A. R.; Garcia-Moreno, I.; Lopez-Arbeloa, I.; Costela, A.; Infantes, L.; Perez-Ojeda, M. E.; Palacios-Cuesta, M.; Ortiz, M. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14094.
11. Gómez-Infante, A. J.; Bañuelos, J.; Valois-Escamilla, I.; Cruz-Cruz, D.; Prieto-Montero, R.; López-Arbeloa, I.; Arbeloa, T.; Peña-Cabrera, E. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *29*, 5009.
12. Bañuelos, J.; Martín, V.; Gómez-Durán, A.; Arroyo, I. J.; Peña-Cabrera, E.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Pérez-Ojeda, M. E.; Arbeloa, T.; López, I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7261.

13. Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719.
14. Fukuyama, T.; Toyokama, H. *Aldrichim. Acta* **2004**, *37*, 87.
15. a) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260. b) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *S. Org. Lett.* **2002**, *4*, 979. c) Jin, W. W.; Du, W. M.; Yang, Q.; Yu, H. F.; Chen, J. P.; Yu, Z. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4272. d) Lengar, A.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771. e) Cheng, H.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 490.
16. Musaev, D. G.; Liebeskind, L. S. *Organometallics* **2009**, *28*, 4639.
17. Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.
18. Gomez-Duran, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Urias-Benavides, A.; Banuelos, J.; Lopez, I.; Garcia-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1048.
19. Belmonte-Vazquez, J. L.; Avellanal-Zaballa, E.; Enríquez-Palacios, E.; Cerdán, L.; Esnal, I.; Bañuelos, J.; Villegas-Gómez, C.; López, I.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2523.
20. Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. **2001**, Wiley-VCH Verlag GmbH.
21. a) Pabst, M.; Lunkenheimer, B.; Kohn, A. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 8335. b) Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361.
22. a) Jenekhe, S. A.; Osaheni, J. A. *Science* **1994**, *265*, 765. b) J. B. Birks, *Photophysics of Aromatic Molecules*, Wiley, London **1970**.
23. Ma, X.; Sun, R.; Cheng, J.; Liu, J.; Gou, F.; Xiang, H.; Zhou, X. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 345.
24. a) Baldo, M. A.; Thompson, M. E.; Forrest, S. R. *Nature* **2000**, *403*, 750. b) Mei, J.; Hong, Y.; Lam, J.; Qin, A.; Tang, T.; Tang, B. Z. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 5429–5479
25. Luo, J. D.; Xie, Z. L.; Lam, J. W. Y.; Cheng, L.; Chen, H. Y.; Qiu, C. F.; Kwok, H. S.; Zhan, X. W.; Liu, Y. Q.; Zhu, D. B.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2001**, *0*, 1740.



26. S. Yamaguchi, T. Endo, M. Uchida, T. Izumizawa, K. Furukawa and K. Tamao, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1683.
27. Li, Z.; Dong, Y.; Mi, B.; Tang, Y.; Haeussler, M.; Tong, H.; Dong, Y.; Lam, J. W. Y.; Ren, Y.; Sung, H. H. Y.; Wong, K. S.; Gao, P.; Williams, I. D.; Kwok, H. S.; Tang, B. Z. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 10061.
28. Engler, C. *J. Chem. Soc., Abstracts* **1888**, *54*, 928.
29. a) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405. b) McMurry, J. E.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929. c) Duan, X.-F.; Zeng, J.; Lu, J.-W.; Zhang, Z.-B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9873. d) Liu, Y.; Deng, C.; Tang, L.; Qin, A.; Hu, R.; Sun, J. Z.; Tang, B. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 660.
30. Okuma, K.; Kojima, K.; Oyama, K.; Kubo, K.; Shioji, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *4*, 820.
31. a) Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765. b) Zhou, C.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1579.
32. a) Banerjee, M.; Emond, S. J.; Lindeman, S. V.; Rathore, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8054. b) Yuan, W. Z.; Mahtab, F.; Gong, Y.; Yu, Z.-Q.; Lu, P.; Tang, Y.; Lam, J. W. Y.; Zhu, C.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 10472.
33. Baysec, S.; Minotto, A.; Klein, P.; Poddi, S.; Zampetti, A.; Allard, S.; Cacialli, F.; Scherf, U. *Sci. China Chem.* **2018**, *61*, 932.
34. Gomez-Duran, C. F. A.; Hu, R.; Feng, G.; Li, T.; Bu, F.; Arseneault, M.; Liu, B.; Peña-Cabrera, E.; Tang, B. Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 15168.
35. Gutiérrez-Ramos, B. D.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; GonzálezNavarro, P. E.; Wrobel, K.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Chemistry Eur. J.* **2015**, *21*, 1755.
36. a) Molander, G. A.; Trice, S. L.; Dreher, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701. b) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. K.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667.
37. a) Borges F, Roleira F, Milhazes N, Santana L, Uriarte E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 887.

38. a) Hua, C.; Zhang, K.; Xin, M.; Ying, T.; Gao, J.; Jia, J.; Li, Y. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49221.  
b) Fink, D. W.; Koehler, W. R. *Anal. Chem.*, **1970**, *42*, 990.
39. Heravi, M. M.; Khaghaninejad, S.; Mostofi, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *112*, 1.
40. Vilar, S.; Quezada, E.; Santana, L.; Uriarte, E.; Yáñez, M.; Fraiz, N.; Alcaide, C.; Cano, E.; Orallo, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 257.
41. a) Woods, L. L.; Sapp, J. J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 312. b) Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2756.
42. Phakhodee, W.; Duangkamol, C.; Yamano, D.; Pattarawarapan, M. *Synlett* **2017**, *28*, 825.
43. Harayama, T.; Nakatsuka, K.; Nishioka, H.; Murakami, K.; Hayashida, N.; Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2170.
44. Panetta A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem* **1982**, *47*, 946.
45. Van, T. N.; Debenedetti, S.; Kimpe, N. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199.
46. Zheng, K.; Chen, H.; Fang, S.; Wang, Y. *Sensor. Actuat B-Chem.* **2016**, *233*, 193.
47. Qian, Y.; Yang, B.; Shen, Y.; Du, Q.; Lin, L.; Lin, J.; Zhu, H. *Sens. Actuators B* **2013**, *182*, 498
48. Lee, H.; Yang, Z.; Wi, Y.; Kim, T. W.; Verwilst, P.; Lee, Y. H.; Han, G.; Kang, C.; Kim, J. *S. Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 2474.
49. Esnal, I.; Duran-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Macía, M. A.; Peña-Cabrera, E.; López-Arbeloa, I.; de la Moya, S.; Ortiz, M. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 8239.
50. Cao, X.; Lin, W.; Yu, Q.; Wang, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6098.
51. Zhao, Y.; Zhang, Y.; Lv, X.; Liu, Y.; Chen, M.; Wang, P.; Liu, J.; Guo, W. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 13168.
52. Bochkov, A. Y.; Akchurin, I. O.; Dyachenko, O. A.; Traven, V. F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11653.
53. a) Ramírez-Ornelas, D. E.; Sola-Llano, R.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Martínez-Álvarez, J. A.; Mora-Montes, H. M.; Franco, B.; Peña-Cabrera, E. *ACS Omega* **2018**, *3*, 7783. b) Niu, S.-I.; Massif, C.; Ulrich, G.; Renard, P.-Y.; Romieu, A.; Ziessel, R.

- Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7229. c) Yin, S.; Leen, V.; Snick, S. V.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6329. d) Dorh, N.; Zhu, S.; Dhungana, K. B.; Pati, R.; Lou, F.-T.; Liu, H.; Tiwari, A. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 18337. e) Mula, S.; Ray, A. K.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2146.
54. a) Saino, S.; Saikawa, M.; Nakamura, T.; Yamamura, M.; Nabeshima T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1629. b) Cakmak, Y.; Akkaya E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 85. c) Zhang, W.; Sheng, W.; Yu, C.; Wei, Y.; Wang, H; Hao, E.; Jiao, L. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5318. d) Coskun, A.; Akkaya E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14474 e) Turfan, B.; Akkaya E. U. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2857. f) Zhu, M.; Jiang, L.; Yuan, M.; Liu, X.; Ouyang, C.; Zheng, H.; Yin, X.; Zou, Z.; Liu, H.; Li, Y. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2018**, *46*, 7401.
55. a) Gill, H. S.; Finger, I.; Bozidarevic, I.; Szydlo, F.; Scott, M. J. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 68. b) Bröring, M.; Brandt, C. D.; Bley-Esrich, J.; Gisselbrecht, J.-P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *4*, 910. c) Bröring, M.; Cónsul Tejero, E. *J. of Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5290. d) Bröring, M.; Brandt, C. D.; Cónsul Tejero, E. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, *631*, 1793. e) Bröring, M.; Link, S.; Brandt, C. D.; Cónsul Tejero, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 1661. f) Köhler, T.; Hodgson, M. C.; Seidel, D.; Veauthier, J. M.; Meyer, S.; Lynch, V.; Boyd, P. D. W.; Brothers, P. J.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **2004**, 1060.
56. Bröring, M.; Krüger, R.; Link, S.; Kleeberg, C.; Köhler, S.; Xie, X.; Ventura, B.; Flamigni, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976.
57. Ventura, B.; Marconi, G.; Bröring, M.; Krüger, R.; Flamigni, L. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 428.
58. Rihn, S.; Erdem, M.; De Nicola, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916.
59. a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. b) Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007. c) Jin, L.-M.; Chen, L.; Yin, J.-J.; Gou, C.-C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *18*, 3994.

60. a) Nepomnyashchii, A. B.; Bröring, M.; Ahrens, J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633. b) Nepomnyashchii, A. B.; Bröring, M.; Ahrens, J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19498. c) Li, Z.; Chen, Y.; Lv, X.; Fu, W.-F. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3755.
61. Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992.
62. Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525.
63. Cakmak, Y.; Kolemen, S.; Duman, S.; Dede, Y.; Dolen, Y.; Kilic, B.; Kostereli, Z.; Yildirim, L. T.; Dogan, A. L.; Guç, D.; Akkaya, E. U. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12143.
64. Krumova, K.; Cosa, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17560.
65. Wang, J.; Wu, Q.; Wang, S.; Yu, C.; Li, J.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5360.
66. Duman, S.; Cakmak, Y.; Kolemen, S.; Akkaya, E. U.; Dede, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4516.
67. Gai, L.; Lu, H.; Zou, B.; Lai, G.; Shen, Z.; Li, Z. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8840.
68. a) Whited, M. T.; Patel, N. M.; Roberts, S. T.; Allen, K.; Djurovich, P. I.; Bradforth, S. E.; Thompson, M. E. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 284. b) Epelde-Elezcano, N.; Palao, E.; Manzano, H.; Prieto-Castañeda, A.; Agarrabeitia, A. R.; Tebero, A.; Villanueva, A.; De la Moya, S.; López-Arbeloa, I.; Martínez-Martínez, V.; Ortiz, M. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4837.
69. Pang, W.; Zhang, X.-F.; Zhou, J.; Yu, C.; Hao, E.; Jiao, L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5437.
70. Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685.
71. a) Evans, P. F.; Upton, M. W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2525. b) Böhme, K.; Brauer, H.-D. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3468.
72. a) Dolmans, D. E. J. G. J.; Fukumura, D.; Jain, R. K. *Nat. Rev. Cancer*, **2003**, *3*, 380. b) Allison, R. R.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2010**, *7*, 61. c) Gorman, A.; Killoran, J.; O'Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W.M.; O'Shea D.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10619. d) Smith, A. M.; Mancini, M. C.; Nie, S. *Nat. Nanotechnol.* **2009**,

- 4, 710. e) Weissleder, R. *Nat. Nanotechnol.* **2001**, *19*, 316. f) Frangioni, J. F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 626.
73. Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77.
74. (a) Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Duran-Sampedro, G.; Banuelos Prieto, J.; Lopez, T. A.; Massad, W. A.; Montejano, H. A.; García, N. A.; Lopez-Arbeloa, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1153. (b) Wu, W.; Guo, H.; Wu, W.; Ji, S.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7056.
75. Lim, S. H.; Thivierge, C.; Nowak-Sliwinska, P.; Han, J.; Van den Bergh, H.; Wagnieres, G.; Burgess, K.; Lee, H. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2865.
76. Sun, J.; Perfetti, M. T.; Santos, W. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3571.
77. Arroyo-Córdoba, I. J.; Sola-Llano, R.; Epelde-Elezcano, N.; López Arbeloa, I.; Martínez-Martínez, V.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10186.
78. a) Lefkowitz, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6366. b) Horn, F.; Weare, J.; Beukers, M. W.; Horsch, S.; Bairoch, A.; Chen, W.; Edvardsen, O.; Campagne, F.; and Vriend, G. *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 275.
79. Stevens, R. C.; Cherezov, V.; Katritch, V.; Abagyan, R.; Kuhn, P.; Rosen, H.; Wuthrich, K. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 25.
80. Luttrell, L. M. *Mol. Biotechnol.* **2008**, *39*, 239.
81. Pierce, K. L.; Premont, R. T.; Lefkowitz, R. J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 639.
82. a) Venkatakrishnan, A. J.; Deupi, X.; Lebon, G.; Tate, C. G.; Schertler, G. F.; Babu, M. M. *Nature* **2013**, *494*, 185. b) Bikker, J. A.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *41*, 2911.
83. Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. *Science* **2000**, *289*, 739.
84. Lefkowitz, R. J.; Roth, J.; Pastan, I. *Science* **1979**, *170*, 633.
85. Iliopoulos-Tsoutsouvas, C.; Kulkarni, R. N.; Makriyannis, A.; Nikas, S. P. *Expert Opin. Drug Discovery* **2018**, *13*, 933.
86. Vernall, A. J.; Hill, S. J.; Kellam, B. J. *Pharmacol.* **2014**, *171*, 1073.

87. Ma, Z.; Du, L.; Li, M. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 8187.
88. a) Leopoldo, M.; Lacivita, E.; Berardi, F.; Perrone, R. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 706. b) Milligan, G. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 501.
89. Yates, A. S.; Doughty, S. W.; Kendall, D. A.; Kellam, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3758.
90. Kobayashi, T.; Komatsu, T.; Kamiya, M.; Campos, C.; González-Gaitán, M.; Terai, T.; Hanaoka, K.; Nagano, T.; Urano, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11153.
91. a) Thireau, J.; Marteaux, J.; Delagrangé, P.; Lefoulon, F.; Dufourny, L.; Guillaumet, G.; Suzenet, F. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 158. b) Cooper, S. L.; Soave, M.; Jörg, M.; Scammells, P. J.; Woolard, J.; Hill, S. J. *Br. J. Pharmacol.* **2019**, *176*, 864.
92. a) Darmon, M.; Awabdh, S. A.; Emerit, M.-B.; Masson, J. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2017**, *151*, 101. b) Marco, I.; Valhondo, M.; Martín-Fontecha, M.; Vazquez-Villa, H.; Del Río, J.; Planas, A.; Sagredo, O.; Ramos, J. A.; Torrecillas, I. R.; Pardo, L.; Frechilla, D.; Benhamú, B.; López-Rodríguez, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7986. c) Valhondo, M.; Marco, I.; Martín-Fontecha, M.; Ramos, J. A.; Berkels, R.; Lauterbach, T.; Benhamú, B.; López-Rodríguez, M. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7851.
93. Hensler, J. G., en *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*, (Eds.: S. T. Brady, G. J. Siegel, R. W. Albers, D. L. Price), Academic Press, 8ª Ed., **2012**, pp. 300-322.
94. Hartmann, A.; Lisboa, F. S.; Sonego, A. B.; Coutinho, D.; Gomes, F. V.; Guimarães, F. S. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* **2019**, *94*,
95. a) Abdouh, M.; Storrington, J. M.; Riad, M.; Paquette, Y.; Albert, P. R.; Drobetsky, E.; Kouassi, E. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 4382. b) Baganz, N. L.; Blakely, R. D. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *4*, 48. c) Hofstetter, H. H.; Mossner, R.; Lesch, K. P.; Linker, R. A.; Toyka, K. V.; Gold, R. *Clin. Exp. Immunol.* **2005**, *142*, 39. d) Montero, E.; Nussbaum, G.; Kaye, J. F.; Perez, R.; Lage, A.; Ben-Nun, A.; Cohen, I. R., *J. Autoimmun.* **2004**, *23*, 1. e) Montero, E.; Nussbaum, G.; Kaye, J. F.; Perez, R.; Lage, A.; Ben-Nun, A.; Cohen, I. R. *J. Autoimmun.* **2004**, *23*, 1.

96. (a Alonso, D.; Vazquez-Villa, H.; Gamo, A. M.; Martinez-Esperon, M. F.; Tortosa, M.; Viso, A.; Fernandez de la Pradilla, R.; Junquera, E.; Aicart, E.; Martin-Fontecha, M.; Benhamú, B.; López-Rodríguez, M. L.; Ortega-Gutiérrez, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 249. (b López-Rodríguez, M. L.; Morcillo, M. J.; Fernández, E.; Benhamú, B.; Tejada, I.; Ayala, D.; Viso, A.; Campillo, M.; Pardo, L.; Delgado, M.; Manzanares, J.; Fuentes, J. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2548.
97. a) Martinez-Gonzalez, M. R.; Urías-Benavides, A.; Alvarado-Martínez, E.; López, J. C.; Gómez, A. M.; del Rio, M.; Garcia, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; Lopez Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *26*, 5659. b) Belmonte-Vázquez, J. L.; ola-Llano, R.; Bañuelos, J.; Betancourt-Mendiola, L.; Vázquez-Guevara, M. A.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Dyes Pigment.* **2017**, *147*, 246.
98. Martín-Couce, L.; Martín-Fontecha, M.; Capolicchio, S.; López-Rodríguez, M. L.; Ortega-Gutiérrez, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5265.
99. Lu, H.-C.; Mackie, K. *Biol. Psychiatry* **2016**, *79*, 516.
100. Mackie, K.; Stella, N. *AAPS J.* **2006**, *8*, E298.
101. Bellocchio, L.; Lafenêtre, P.; Cannich, A.; Cota, D.; Puente, N.; Grandes, P.; Chaouloff, F.; Piazza, P. V.; Marsicano, G. *Nat. Neurosci.* **2010**, *13*, 281.
102. Spiller K.; Bi G. H.; He Y.; Gardner E. L.; Xi, Z. X. *Br. J. Pharmacol.* **2019**, *176*, 1268.
103. a) Hrubá, L.; McMahan, L. R. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *727*, 25. b) Martín-Couce, L.; Martín-Fontecha, M.; Palomares, Ó.; Mestre, L.; Cordoní, A.; Hernangomez, M.; Palma, S.; Pardo, L.; Guaza, C.; Lopez-Rodríguez, M. L.; Ortega-Gutiérrez, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6896.
104. Cohen, S.; Lacher, J. R.; Park, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3480.
105. Burka, L. T.; Doran, J.; Wilson, B. *J. Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 79.
106. Douglas, K. T.; Nadvi, I. N. *FEBS Lett.* **1979**, *106*, 393.
107. Xie, J.; Comeau, A. B.; Seto, C. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 83.
108. a) Sato, K.; Seio, K.; Sekine, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12715. b) Dürr, E.-M.; Doherty, W.; Lee, S. Y.; El-Sagheer, A. H.; Shivalingam, A.; McHugh P. J.; Brown, T.; McGouran, J. F. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 12824.

109. a) Ajayaghosh, A.; Eldo, J. *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2595. b) Merritt, V. Y.; Hovel, H. J. *Appl. Phys. Lett.* **1976**, *29*, 414.
110. a) Hwang, S. H.; Kim, N. K.; Koh, K. N.; Kim, S. H. *Dyes Pigm.* **1998**, *39*, 359. b) Inoue, T.; Pandey, S. S.; Fujikawa, N.; Yamaguchi, Y.; Hayase, S.; *J. Photochem. Photobiol. A* **2010**, *213*, 23.
111. a) Ros-Lis, J. V.; Martínez-Máñez, Sancenón, F.; Soto, J.; Spieles, M.; Rurack, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10101. b) Isgor, Y. G.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7417.
112. a) Zhang, B.; Zhao, W.; Cao, Y.; Wang, X.; Zhang, Z.; Jiang, X. *Synth. Met.* **1997**, *91*, 237. b) Matsui, M.; Tanaka, S.; Funabiki, K.; Kitaguchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 170.
113. Perri, S. T.; Foland, L. D.; Decker, O. H. W.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3067.
114. a) Tomooka, C. S.; Liu, H.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6009. b) Reed, M. W.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3491. c) Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7783. d) Liebeskind, L. S.; Iyer, S.; Jewell Jr., C. F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3065.
115. a) Ohno, M.; Yamamoto, Y.; Shirasaki, Y.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 263. b) Cohen, S.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1533.
116. a) Kraus, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1867. b) Onofrey, T. J.; Gomez, D.; Winters, M.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5658. c) Aguilar-Aguilar, A.; Peña-Cabrera, E.; Liebeskind, L. S. *ARKIVOC* **2004**, (*i*), 156. d) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2482.
117. a) Schmidt, A. H.; Kircher, G.; Maus, S.; Bach, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2085. b) Neuse, E. W.; Green, B. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1585. c) Matsuoka, M.; Soejima, H.; Kitao, T. *Dyes Pigm.* **1991**, *16*, 309.
118. Liebeskind, L. S.; Yu, M. S.; Yu, R. H.; Wang, J.; Hagen, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9048.
119. Liebeskind, L. S.; Yu, M. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3543.



120. Liebeskind, L. S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1867.
121. a) Aguilar-Aguilar, A.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8539. b) Aguilar-Aguilar, A.; Peña-Cabrera, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4163.
122. a) Koo, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3389. b) Ronchi, E.; Ruffo, R.; Rizzato, S.; Albinati, A.; Beverina, L.; Pagani, G. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3166. c) Liebeskind, L. S.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6379.
123. a) Hoberg, H.; Herrera, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 927. b) Beesu, M.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 543. c) Suzuki, Y.; Takizawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 837.
124. a) Ried, W.; Schmidt, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 997. b) Ried, W.; Schmidt, A. H.; Kuhn, W. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2622. c) Smutny, E. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420. d) Smutny, E. J.; Caserio, M. C.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1793.
125. Bjørseth, A.; Ramdahl, T. *Handbook of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*; Bjørseth, A., Ramdahl, T., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1985; Vol. 2, Chapter 1.
126. a) Shabad, L. M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1980**, *64*, 405. b) Li, K.-M.; Todorovic, R.; Rogan, E. G.; Cavalieri, E. L.; Ariese, F.; Suh, M.; Jankowiak, R.; Small, G. J. *Biochemistry* **1995**, *34*, 8043.
127. Waris, R.; Acree, Jr., W. E.; Street, Jr., K. W. *Analyst* **1988**, *113*, 1465.
128. a) Dias, C. B.; Santos, I. C.; Gama, V.; Henriques, R. T.; Almeida, M. *Synth. Met.* **1993**, *56*, 1688. b) Gama, V.; Henriques, R. T.; Bonfait, G.; Almeida, M.; Meetma, A.; van Smaalen, S.; de Boer, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1986.
129. Dimitrakopoulos, C. D.; Malenfant, P. R. L. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 99.
130. Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A. *Science* **2004**, *306*, 666.
131. a) Zhang, H.; Chhowalla, M.; Liu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3015. b) Schwierz, F. *Nat. Nanotechnol.* **2010**, *5*, 487. c) Castro Neto, A. H.; Guinea, F.; Peres, N. M. R.; Novoselov, K. S.; Geim, A. K. *Rev. Mod. Phys.* **2009**, *81*, 109. d) Hu, M.; Yao, Z.; Wang, X. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 3477.

132. a) Wu, T.; Ding, G.; Shen, H.; Wang, H.; Sun, L.; Zhu, Y.; Jiang, D.; Xie, X. *Nanoscale* **2013**, *5*, 5456. b) Yu, Q. K.; Luis, A. J.; Wu, W.; Colby, R.; Tian, J. F.; Su, Z. H.; Cao, H. L.; Liu, Z. H.; Pandey, D.; Wei, D. G. *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 443.
133. a) Simpson, C. D.; Brand, J. D.; Berresheim, A. J.; Przybilla, P.; Räder, H. J.; Müllen, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1424. b) Wu, J.; Gherghel, L.; Watson, M. D.; Li, J.; Wang, Z.; Simpson, C. D.; Kolb, E.; Müllen, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 7082.
134. a) Watson, M. D.; Fechtenkötter, A.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267. b) Wu, J.; Pisula, W.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 718. c) Origuchi, S.; Kishimoto, M.; Yoshizawa, M.; Yoshimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *57*, 15481.
135. Hill, J. P.; Jin, W.; Kosaka, A.; Fukushima, T.; Ichihara, H.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hashizume, T.; Ishii, N.; Aida, T. *Science* **2004**, *304*, 1481.
136. Scholl, R.; Meyer, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 902.
137. Scholl, R.; Meyer, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1236.
138. Zhai, L.; Shukla, R.; Wadumethrige, S.H.; Rathore, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4748.
139. Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730.
140. Aylward, J. B. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1268.
141. a) Stabel, A.; Herwig, P.; Müllen, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1609. b) Simpson, C. D.; Brand, J. D.; Berresheim, A. J.; Przybilla, L.; Räder, H. J.; Müllen, K. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1424.
142. a) Wu, J.; Gherghel, L.; Watson, M. D.; Li, J.; Wang, Z.; Simpson, C. D.; Kolb, U.; Müllen, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 7082. b) Iyer, V. S.; Wehmeier, M.; Brand J. D.; Keegstra, M. A.; Müllen, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1604. c) Fechtenkötter, A.; Tchegotareva, N.; Watson, M.; Müllen, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3769.
143. a) Yang, X.; Dou, X.; Müllen., K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 759. b) Feng, X.; Wu, J.; Enkelmann, V.; Müllen., K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1145.
144. Wadumethrige, S. H.; Rathore, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5139.
145. a) Di Stefano, M.; Negri, F.; Carbone, P.; Müllen., K. *Chem. Phys.* **2005**, *314*, 85. b) Zhi, L.; Müllen., K. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1472.

146. a) Sakamoto, J.; van Heijst, J.; Lukin, O.; Schlüter, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1030. b) Seyler, H.; Purushothaman, B.; Jones, D. J.; Holmes, A. B.; Wong, W. W. H. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1047.
147. Saaby, S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3365.
148. Kociolek, M. G.; Johnson, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4141.
149. a) Yamamoto, Y.; Okuda, S.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102. b) Yamamoto, Y.; Takagishi, H.; Itoh, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2117. c) Yamamoto, Y.; Takagishi, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6844. d) Louie, J.; Gibby, J. E.; Farnworth, M. V.; Tekavec, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15188. e) Kuninobu, Y.; Takata, H.; Kawata, A.; Takai, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3133.
150. a) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081. b) Galan, B. R.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2830.
151. a) Omae, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21*, 318. b) Broere, D. L. J.; Ruijter, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2639.
152. Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6055.
153. Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7925.
154. a) Hilt, G.; Hengst, C.; Hess, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *13*, 2293. b) Gevorgyan, V.; Radhakrishnan, U.; Takeda, A.; Rubina, M.; Rubin, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2835. c) Tagliatesta, P.; Floris, B.; Galloni, P.; Leoni, A.; D'Arcangelo, G. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7701. d) Saito, S.; Kawasaki, T.; Tsuboya, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 796.
155. a) Yamamoto, Y.; Hashimoto, T.; Hattori, K.; Kikuchi, M.; Nishiyama, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3565. b) Chouraqui, G.; Petit, M.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *6*, 1413.
156. Teske, J. A.; Deiters, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2195.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### *Síntesis y Caracterización*

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno. El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento y/o estufa a 100 °C durante 12 horas.

Los disolventes utilizados como medio de reacción (THF, CH<sub>3</sub>CN, Tolueno, diclorometano) fueron secados sobre malla molecular de 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno y se desoxigenaron antes de utilizarse. El resto de los disolventes grado reactivo analítico fueron utilizados tal y como fueron adquiridos. Todos los reactivos fueron adquiridos de Sigma Aldrich grado reactivo.

La cromatografía de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm). Las columnas cromatográficas se realizaron en gel de sílice (poro 60-200), grado estándar (poro 150, 58 Å).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron obtenidos en espectrómetros Bruker Avance III HD 400 (<sup>1</sup>H, 400 MHz; <sup>13</sup>C 100 MHz) o Bruker Ultrashield 500 (<sup>1</sup>H, 500 MHz; <sup>13</sup>C 125 MHz) en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm relativos al TMS (0.00 <sup>1</sup>H, 0.00 <sup>13</sup>C) o al cloroformo (7.26 <sup>1</sup>H, 77.16 <sup>13</sup>C). Los datos se reportan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm ( $\delta$ ), multiplicidad, constante de acoplamiento (*J*) e integración. Las multiplicidades se reportan como bs (señal ancha) s (singulete), *d* (doblete), *dd* (doble de dobletes), *ddd* (doble de doble de dobles), *dt* (doblete de tripletes) ó *m* (multiplete). Las constantes de acoplamiento se reportan en Hz. Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro EZ-Melt. Los espectros UV-Visible se adquirieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 40 con una velocidad de 480 nm/min y resolución de 1 nm. Se utilizaron disolventes (cloruro de

metileno, metanol) grado espectroscópico. Los valores de  $\lambda_{\max}$  están en nm. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro FTIR Perkin Elmer Spectrum 100 (en pastilla de bromuro de potasio). Los picos se reportan ( $\text{cm}^{-1}$ ) de acuerdo a sus intensidades relativas de la siguiente forma: i (intensa, 67-100%), med (media), deb (débil). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un equipo MaXis Impact ESI-QTOF-MS (Bruker Daltonics) mediante ionización por electrospray (ESI+) con método de tiempo de vuelo (TOF).

Las fotografías fueron tomadas en soluciones con una concentración aproximadamente  $1 \times 10^{-5}$  Molar, la imagen fue capturada bajo luz blanca y luz ultravioleta (365 nm). A continuación, se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos.

### ***Síntesis de los BODIPYs 2-21***

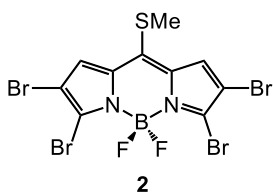
***Procedimiento General para la tetrabromación (PG1).*** En un matraz redondo con agitador se colocó BODIPY (1.0 equiv) y se disolvió en THF (0.01M). Entonces se agregó NBS (8.0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez terminado el material de partida, se evaporó el disolvente, se absorbió en  $\text{SiO}_2$  gel y se purificó en columna usando AcOEt/hexano como fase móvil.

***Procedimiento General para el Acoplamiento de Liebeskind-Srogl (PG2).*** En un tubo Schlenk equipado con agitador y bajo  $\text{N}_2$  se colocaron **BODIPY** (1.0 equiv), ácido borónico (3.0 equiv) y se disolvieron en THF (0.03M). La mezcla se desoxigenó burbujeando  $\text{N}_2$  durante 1 min. Se agregó  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.5 mol %), TFF (7.5 mol %), CuTC (3.0 equiv) y se calentó la reacción a 55 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se dejó enfriar la reacción, se filtró la mezcla usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando AcOEt/hexano como fase móvil.

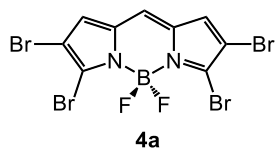
**Procedimiento General para la reducción de Liebeskind-Fukuyama (PG3).** En un tubo Schlenk equipado con agitador y bajo  $N_2$  se colocaron **BODIPY** (1.0 equiv),  $Pd_2(dba)_3$  (2.5 mol %), TFF (7.5 mol %), CuTC (3.0 equiv) y se disolvieron en THF (0.03M). La mezcla se desoxigenó burbujeando  $N_2$  durante 1 min. Se agregó  $Et_3SiH$  (2.0 equiv) y se calentó la reacción a 55 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se dejó enfriar la reacción, se filtró la mezcla usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando AcOEt/hexano como fase móvil.

**Procedimiento General para las reacciones de sustitución nucleofílica con TPE-OH (PG4).** En un tubo de pared gruesa equipado con agitador se colocó el **BODIPY** (1.0 equiv), 4-(1,2,2-trifenilvinil)fenol (4.0 equiv),  $Na_2CO_3$  (4.0 equiv), se disolvieron en acetonitrilo (0.02M), se selló el tubo y se calentó la mezcla a ebullición del disolvente. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se dejó enfriar la reacción y se evaporó el disolvente a sequedad en evaporador rotatorio. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en  $SiO_2$  gel eluyendo Tolueno/Hexano.

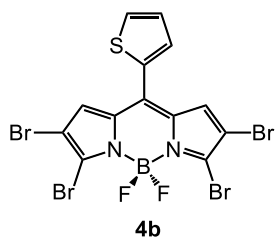
**Procedimiento General para la reacción de ciclación (PG5).** En un tubo de pared gruesa, bajo atmósfera de  $N_2$ , se colocó **BODIPY** (1.0 equiv),  $Pd(OAc)_2$  (10 mol %),  $PPh_3$  (20 mol %),  $K_2CO_3$  (3.0 equiv) y se disolvieron en tolueno. La mezcla se desoxigenó durante 1 min, se cerró el tubo y se colocó en un baño de aceite a 150 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez terminado el material de partida se dejó enfriar la reacción, se filtró usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna en  $SiO_2$  eluyendo con AcOEt/hexano.



**Síntesis de 2.**<sup>19</sup> Acorde al PG1. **1** (50 mg, 0.210 mmol), NBS (299 mg, 1.680 mmol). Después de 15 h se purificó el producto usando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **2** (64 mg, 0.115 mmol) como un sólido cristalino verde en un 55% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 2H), 2.83 (s, 3H).

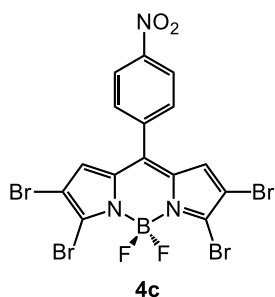


**Síntesis de 4a.** Acorde al PG3. **2** (30 mg, 0.054 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.2 mg, 1.4x10<sup>-3</sup> mmol), TFF (0.9 mg, 4.1x10<sup>-3</sup> mmol), CuTC (30.9 mg, 0.162 mmol), Et<sub>3</sub>SiH (12.6 mg, 0.108 mmol). Después de 30 min se purificó el producto usando 5% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **4a** (19 mg, 0.037 mmol) en un 70% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 15%, R<sub>f</sub> = 0.2); cristales verde metálico; P.F. > 260 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1606 (i), 1368 (med), 1351 (med), 1339 (med), 1255 (deb), 1226 (i), 1113 (deb), 1117 (deb), 1091 (i), 987 (med), (911 (deb), 684 (deb), 617 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (s, 2H), 7.07 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.6, 135.2, 131.3, 126.3, 112.5.

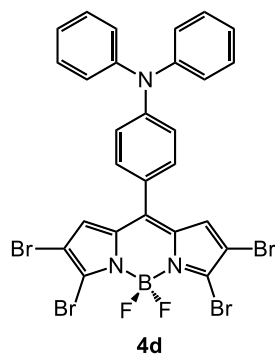


**Síntesis de 4b.** Acorde al PG2. **2** (30 mg, 0.054 mmol), ácido 2-tienilborónico (20.8 mg, 0.162 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.2 mg, 1.4x10<sup>-3</sup> mmol), TFF (0.9 mg, 4.1x10<sup>-3</sup> mmol), CuTC (30.9 mg, 0.162 mmol). Después de 30 min se purificó el producto usando 2% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **4b** (10.2 mg, 0.017 mmol) en un 32% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, R<sub>f</sub> = 0.6); cristales verde metálico; P.F. > 280 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3134 (deb), 1538 (i), 1415 (deb), 1361 (i), 1249 (i), 1108 (i), 987 (med), 917 (deb), 842 (deb), 759 (deb), 731 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.3, 135.0, 134.4, 133.7, 132.6, 131.6, 128.9, 112.3. HRMS (ESI+) m/z calculada para C<sub>13</sub>H<sub>5</sub>BB<sub>4</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>SK [M+K]<sup>+</sup>: 628.6561. Encontrada: 628.6576.

**Síntesis de 4b.** Acorde al PG1. **3b**<sup>17</sup> (30 mg, 0.109 mmol), NBS (155.8 mg, 0.875 mmol). Después de 15 h se purificó el producto usando 5% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **4b** (32 mg, 0.054 mmol) como un sólido café en un 50% de rendimiento.

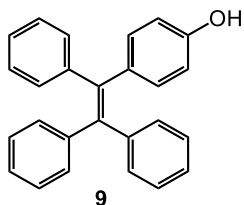


**Síntesis de 4c.** Acorde al PG1. **3c**<sup>17</sup> (30 mg, 0.096 mmol), NBS (136.4 mg, 0.767 mmol). Después de 15 h se purificó el producto usando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **4c** (32 mg, 0.054 mmol) en un 29% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 15%,  $R_f = 0.43$ ); cristales verde metálico; P.F. > 300 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3125 (deb), 1548 (i), 1347 (i), 1310 (med), 1225 (i), 1183 (deb), 1081 (i), 996 (deb), 851 (deb), 721 (med); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.82 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6, 139.0, 137.8, 137.2, 134.6, 131.3, 131.1, 124.2, 113.2. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{BBrF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ : 667.6849. Encontrada: 667.6843.

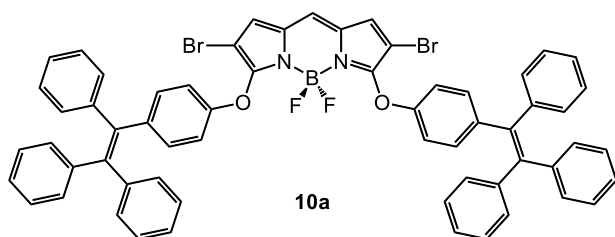


**Síntesis de 4d.** Acorde al PG2. **2** (30 mg, 0.054 mmol), ácido 4-nitrofenilborónico (20.8 mg, 0.162 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.2 mg,  $1.4 \times 10^{-3}$  mmol), TFF (0.9 mg,  $4.1 \times 10^{-3}$  mmol), CuTC (30.9 mg, 0.162 mmol). Después de 30 min se purificó el producto usando 1% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **4d** (21.6 mg, 0.029 mmol) en un 53% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 15%,  $R_f = 0.53$ ); cristales verde metálico; P.F. 266-267 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1586 (med), 1556 (deb), 1489 (deb), 1360 (i), 1330 (deb), 1271 (deb), 1239 (i), 1181 (med), 1097 (i), 993 (deb), 905 (i), 833 (deb), 758 (deb), 698 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 6H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.03 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.0, 146.1, 143.4, 134.5, 133.1, 132.6, 131.2, 130.0, 126.5, 125.5, 123.9, 119.7, 111.4. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{BBr}_4\text{F}_2\text{N}_3\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ : 789.7736. Encontrada: 789.7725.



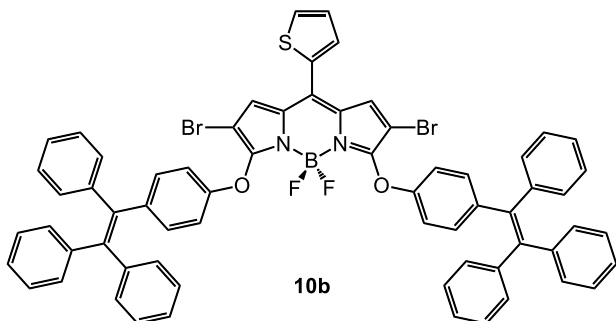


**Síntesis de 9.**<sup>31</sup> En un matraz redondo con agitador, bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó **8** (900 mg, 2.08 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en THF. La reacción se colocó en baño de hielo y gota a gota se agregó LiAlH<sub>4</sub> (4.16 mmol, 2.0 equiv). Se dejó agitar a temperatura ambiente, monitoreando mediante TLC. Después de 1 h el material de partida se consumió por completo, entonces se hidrolizó la reacción y se extrajo usando éter etílico. El producto se purificó usando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **9** (10.2 mg, 0.017 mmol) en un 80% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 – 6.99 (m, 15H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H).



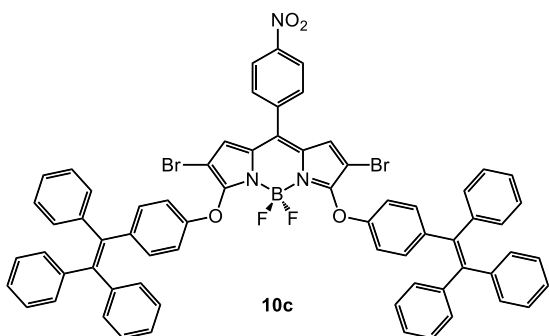
**Síntesis de 10a.** Acorde al PG4. **4a** (15 mg, 0.029 mmol), 4-(1,2,2-triphenylvinyl)phenol (41.2 mg, 0.118 mmol). Después de 3 h se purificó el producto usando 50% tolueno/hexanos.

Se obtuvo **10a** (18 mg, 0.018 mmol) en un 61% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, *R<sub>f</sub>* = 0.55); cristales verde metálico; P.F. 244-245 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3053 (deb), 3023 (deb), 1610 (deb), 1492 (med), 1449 (i), 1245 (i), 1198 (i), 1117 (i), 1034 (med), 1015 (deb), 992 (deb), 910 (deb), 863 (deb), 819 (deb), 748 (deb), 698 (i), 651 (deb), 627 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 – 6.99 (m, 36H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2, 153.7, 143.7, 143.6, 143.5, 141.4, 140.8, 140.1, 132.8, 131.8, 131.5, 131.5, 131.4, 127.9, 127.8, 127.8, 126.7, 126.6, 125.7, 117.8, 95.7. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>61</sub>H<sub>42</sub>BBr<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1043.1666. Encontrada: 1043.1697.



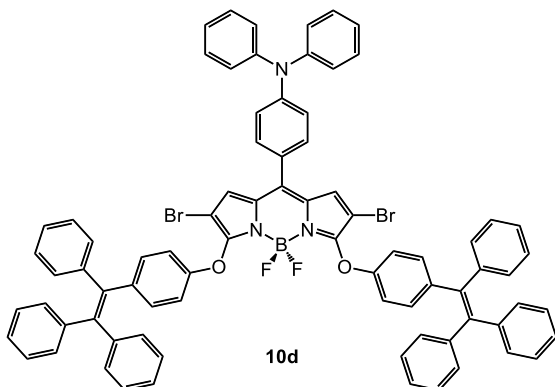
**Síntesis de 10b.** Acorde al PG4. **4b** (10 mg, 0.017 mmol), 4-(1,2,2-triphenylvinyl)phenol (23.6 mg, 0.067 mmol). Después de 2.5 h se purificó el producto usando 50% tolueno/hexanos. Se obtuvo **10b** (16 mg, 0.014 mmol) en

un 84% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%,  $R_f = 0.6$ ); cristales verde metálico; P.F. > 250 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (deb), 3023 (deb), 1554 (med), 1490 (med), 1448 (i), 1353 (deb), 1255 (med), 1202 (deb), 1123 (i), 1038 (deb), 1015 (deb), 983 (deb), 834 (deb), 761 (deb), 699 (med);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.11 – 6.98 (m, 34H), 6.87 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.9, 153.9, 143.7, 143.6, 143.6, 141.3, 140.6, 140.1, 133.8, 132.8, 132.3, 132.1, 131.5, 131.5, 131.4, 130.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.8, 127.0, 126.7, 126.6, 117.8, 95.7; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{65}\text{H}_{43}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{SK}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ : 1163.1102. Encontrada: 1163.1100.



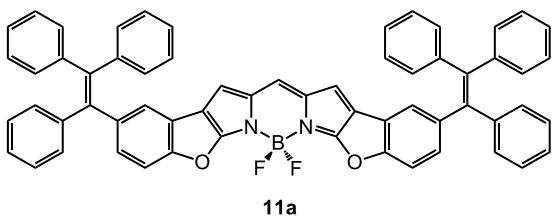
**Síntesis de 10c.** Acorde al PG4. **4c** (20 mg, 0.032 mmol), 4-(1,2,2-triphenylvinyl)phenol (43.3 mg, 0.127 mmol). Después de 3 h se purificó el producto usando 50% tolueno/hexanos. Se obtuvo **10c** (25.9 mg, 0.022 mmol) en un 70% de rendimiento. TLC

(AcOEt/hexanos 20%,  $R_f = 0.36$ ); sólido azul oscuro; P.F. 192-193 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (deb), 1564 (med), 1491 (med), 1449 (i), 1346 (med), 1252 (i), 1187 (deb), 1119 (i), 1036 (med), 1015 (deb), 998 (deb), 838 (deb), 749 (deb), 699 (med);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.13 – 6.99 (m, 34H), 6.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 6.75 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 153.6, 149.2, 143.6, 143.4, 141.5, 141.0, 140.0, 138.6, 137.6, 132.9, 131.6, 131.5, 131.5, 131.4, 131.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.1, 126.7, 126.7, 126.7, 124.0, 117.9, 96.4. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{67}\text{H}_{44}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ : 1202.1390. Encontrada: 1202.1402.



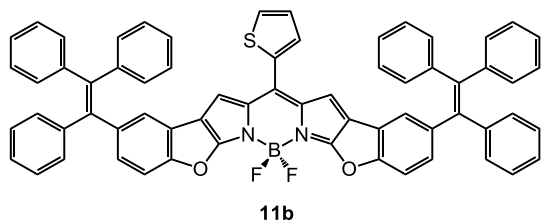
**Síntesis de 10d.** Acorde al PG4. **4d** (20 mg, 0.026 mmol), 4-(1,2,2-triphenylvinyl)phenol (36 mg, 0.106 mmol). Después de 3 h se purificó el producto usando 50% tolueno/hexanos. Se obtuvo **10d** (17 mg, 0.013 mmol) en un 70% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%,  $R_f = 0.65$ ); sólido azul

oscuro; P.F. 188-190 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (deb), 1588 (med), 1563 (med), 1489 (i), 1447 (i), 1333 (deb), 1253 (i), 1189 (med), 1124 (i), 1037 (med), 1115 (deb), 994 (deb), 910 (deb), 867 (deb), 835 (deb), 752 (deb), 698 (i);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 6H), 7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.18 ( $t_{\text{ap}}$ ,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.11 – 6.97 (m, 38H), 6.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.2, 154.1, 150.9, 146.6, 143.8, 143.7, 143.5, 142.1, 141.3, 140.4, 140.2, 132.7, 132.0, 131.7, 131.5, 131.5, 131.5, 129.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.2, 126.6, 126.6, 126.1, 124.9, 124.6, 120.4, 117.6, 95.1.



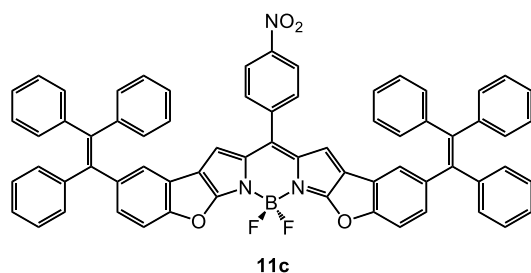
**Síntesis de 11a.** Acorde al PG5. **10a** (15 mg, 0.014 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.3 mg,  $1.4 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.7 mg,  $2.8 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6 mg, 0.043 mmol). Después de 18 h se purificó el producto usando 10%

AcOEt/hexanos. Se obtuvo **11a** (2.5 mg,  $2.9 \times 10^{-3}$  mmol) en un 20% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%,  $R_f = 0.45$ ); cristales verde metálico; P.F. 229-231 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055 (deb), 1614 (i), 1581 (med), 1454 (med), 1386 (i), 1295 (med), 1271 (med), 1160 (med), 1131 (med), 1107 (med), 999 (med), 975 (med), 940 (deb), 810 (deb), 750 (deb), 698 (med), 635 (deb), 549 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (s, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 4H), 7.16 – 7.01 (m, 31H), 6.87 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 159.7, 143.7, 143.6, 143.5, 141.8, 140.8, 140.2, 134.8, 131.5, 131.4, 130.4, 129.4, 128.0, 127.9, 126.8, 126.8, 126.7, 124.6, 121.0, 118.5, 117.8, 112.4. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{61}\text{H}_{40}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 881.3155. Encontrada: 881.3126.



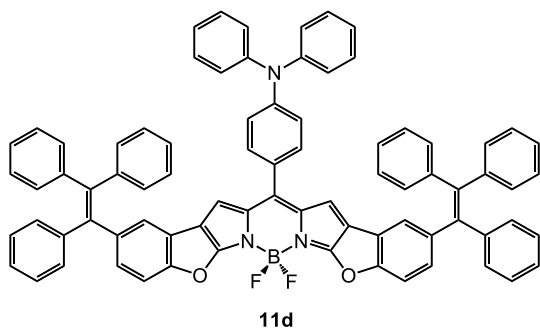
**Síntesis de 11b.** Acorde al PG5. **10b** (16 mg, 0.014 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.3 mg, 1.4x10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (0.7 mg, 2.8x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mg, 0.043 mmol). Después de 24 h se purificó

el producto usando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **11b** (7 mg, 7.4x10<sup>-3</sup> mmol) en un 52% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%, *R<sub>f</sub>* = 0.32); cristales verde metálico; P.F. 239-240 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3053 (deb), 1569 (med), 1461 (deb), 1357 (i), 1334 (deb), 1285 (deb), 1160 (med), 1108 (deb), 1004 (med), 977 (med), 812 (deb), 699 (med), 550 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 5H), 7.12 – 6.98 (m, 36H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 159.66, 143.7, 143.6, 143.5, 141.7, 140.8, 140.3, 137.3, 134.1, 133.6, 131.9, 131.4, 130.3, 129.9, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 126.8, 126.8, 126.7, 124.5, 121.1, 118.6, 118.4, 112.4.



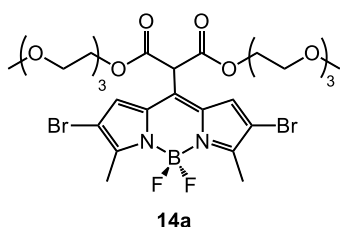
**Síntesis de 11c.** Acorde al PG5. **10c** (20 mg, 0.017 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 1.7x10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (0.9 mg, 3.4x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 mg, 0.052 mmol). Después de 3 h se purificó el producto usando 10% AcOEt/hexanos. Se

obtuvo **11c** (8.8 mg, 8.9x10<sup>-3</sup> mmol) en un 51% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%, *R<sub>f</sub>* = 0.45); sólido azul oscuro; P.F. 263-265 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3053 (deb), 1571 (med), 1463 (deb), 1353 (i), 1287 (deb), 1159 (med), 1107 (med), 1003 (med), 978 (med), 812 (deb), 699 (med), 549 (med); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 – 7.23 (m, 4H), 7.10 – 7.01 (m, 32H), 6.53 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 159.8, 149.0, 143.6, 143.5, 143.5, 141.8, 141.4, 141.0, 140.1, 139.7, 133.9, 131.7, 131.4, 131.4, 130.7, 128.0, 127.9, 126.8, 124.7, 123.7, 120.8, 119.2, 117.7, 112.4.



**Síntesis de 11d.** Acorde al PG5. **10d** (17 mg, 0.013 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.3 mg, 1.3x10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (0.7 mg, 2.6x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mg, 0.040 mmol). Después de 48 h se purificó el producto usando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **11d** (7.8 mg, 6.9x10<sup>-3</sup> mmol) en un 52%

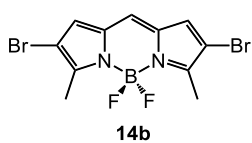
de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%, *R<sub>f</sub>* = 0.52); sólido azul oscuro; P.F. 253-254 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3054 (deb), 1588 (med), 1571 (med), 1489 (deb), 1460 (med), 1357 (i), 1287 (deb), 1162 (med), 1109 (med), 1004 (med), 980 (med), 813 (deb), 759 (deb), 698 (med), 551 (med); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.15 – 7.00 (m, 36H), 6.80 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 159.4, 150.2, 146.8, 145.4, 143.7, 143.5, 143.4, 141.5, 140.5, 140.2, 134.0, 132.0, 131.3, 129.9, 129.7, 127.8, 127.8, 127.7, 126.6, 126.6, 125.7, 125.6, 124.4, 124.2, 121.2, 120.7, 118.3, 117.7, 112.2.



**Síntesis de 14a.** En un tubo Schlenk equipado con agitador y bajo N<sub>2</sub> se colocaron **13**<sup>18</sup> (50 mg, 0.118 mmol, 1.0 equiv), CuTC (67.5 mg, 0.354 mmol, 3.0 equiv) y se disolvieron en 4 mL de THF. La mezcla se desoxigenó burbujeando N<sub>2</sub> durante 1 min. Se agregó **15** (93.6 mg, 0.236 mmol, 2.0 equiv) y por

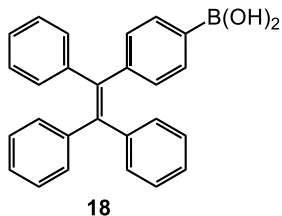
último Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0.023 mmol, 2.0 equiv). Se calentó la reacción a 55 °C y se monitoreó el avance de la reacción mediante TLC. Después de X h de reacción el material de partida se consumió totalmente, se dejó enfriar la reacción, se filtró la mezcla usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna SiO<sub>2</sub> usando acetona/hexano como fase móvil. Se obtuvo **14a** (41 mg, 0.055 mmol) como un aceite rojizo en un 47% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 50%, *R<sub>f</sub>* = 0.24); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3449 (bw), 3119 (deb), 2926 (med), 2873 (med), 1736 (i), 1573 (i), 1456 (deb), 1245 (med), 1138 (med), 1106 (deb), 1046 (deb), 1008 (deb), 853 (deb), 730 (deb), 678 (deb), 490 (deb); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.36 –

4.30 (m, 4H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.63 – 3.52 (m, 16H), 3.37 (s, 6H), 2.60 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 157.3, 133.6, 131.5, 129.2, 109.7, 72.0, 70.8, 70.7, 70.7, 68.6, 66.0, 59.1, 53.0, 13.7. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_{10}\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ : 811.0651. Encontrada: 811.0653.



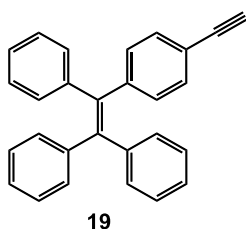
14b

**Síntesis de 14b.**<sup>18</sup> Acorde al PG3. **13**<sup>18</sup> (50 mg, 0.118 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.7 mg,  $2.9 \times 10^{-3}$  mmol), TFF (2.1 mg,  $8.8 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{CuTC}$  (60.4 mg, 0.354 mmol),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (27.4 mg, 0.236 mmol). Después de 4 h se purificó el producto usando 2%  $\text{AcOEt}$ /hexanos. Se obtuvo **14b** (33.4 mg, 0.088 mmol) en un 75% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50 (2H, s), 2.76 (3H, m), 2.61 (6H,  $J = 6.6$ ).

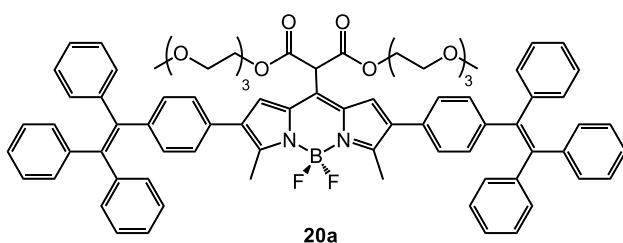


18

**Síntesis de 18.**<sup>29d</sup> En un matraz redondo equipado con agitador y bajo  $\text{N}_2$  se colocaron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.1 mg,  $4.8 \times 10^{-3}$  mmol, 0.02 equiv), X-Phos (7.0 mg, 0.014 mmol, 0.06 equiv), KOAc (47.7 mg, 0.486 mmol, 2.0 equiv) y se disolvieron en 3 mL de  $\text{EtOH}$ . La mezcla se desoxigenó burbujeando  $\text{N}_2$  durante 3 min y se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 30 min. Entonces se agregó **17a**<sup>32a</sup> (100 mg, 0.243 mmol, 1.0 equiv) y por último  $\text{B}_2(\text{OH})_4$  (43.6 mg, 0.486 mmol, 2.0 equiv). Se calentó la reacción a  $75^\circ\text{C}$  y se monitoreó el avance de la reacción mediante TLC. Después de 5 h de reacción el material de partida se consumió totalmente, se dejó enfriar la reacción, se filtró la mezcla usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna  $\text{SiO}_2$  usando gradiente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos como fase móvil. Se obtuvo **18** (20 mg, 0.053 mmol) como un sólido blanco en un 54% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d, 2H), 7.14–7.00 (m, 17H).

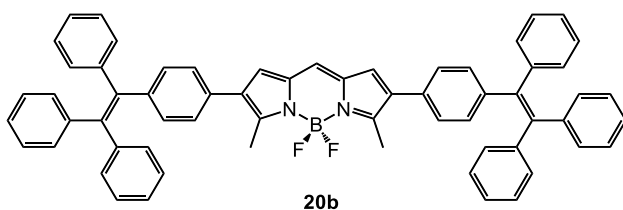


**Síntesis de 19.**<sup>29d</sup> En un matraz redondo equipado con agitador y bajo N<sub>2</sub> se colocó **17b**<sup>32b</sup> (100 mg, 0.233 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en 5 mL de THF. La mezcla se desoxigenó burbujando N<sub>2</sub> durante 1 min y se enfrió a 0 °C. Entonces gota a gota se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (183.0 mg, 0.699 mmol, 3.0 equiv). La reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó el avance de la reacción mediante TLC. Después de 5 h de reacción el material de partida se consumió totalmente, se hidrolizó la reacción agregando agua (10 mL), se extrajo usando diclorometano (3x10 mL). La fase orgánica se lavó con sal, se secó usando MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna SiO<sub>2</sub> usando gradiente AcOEt/hexanos como fase móvil. Se obtuvo **19** (79 mg, 0.221 mmol) como un sólido blanco en un 95% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 9H), 7.05 – 6.95 (m, 8H), 3.03 (s, 1H).



**Síntesis de 20a.** En un tubo de reacción bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se colocaron **14a** (15 mg, 0.020 mmol, 1.0 equiv), **18** (38 mg, 0.100 mmol, 5.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.3 mg, 1.0x10<sup>-3</sup> mmol, 0.05 equiv), S-Phos (0.9 mg, 2.0x10<sup>-3</sup> mmol, 0.1 equiv) y se disolvieron en 2 mL de tolueno. Se desoxigenó la mezcla burbujando N<sub>2</sub> durante un minuto, por último se agregó KOAc (5.0 mg, 0.050 mmol, 2.5 equiv) y se agitó la reacción a 60 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de 7 h de reacción el material de partida se consumió totalmente, se dejó enfriar la reacción y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna SiO<sub>2</sub> usando 90% AcOEt/hexanos como fase móvil. Se obtuvo **20** (14 mg, 0.011 mmol) en un 57% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 50%, *R<sub>f</sub>* = 0.6); sólido azul oscuro; P.F. 101-103 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3438 (bw), 3053 (deb), 3024 (deb), 2923 (med), 2873 (med), 1736 (med), 1575 (i), 1492 (deb), 1443 (med), 1240 (i), 1184 (med), 1123 (i), 1020 (i), 992 (med), 854 (deb), 824 (deb), 755 (med), 700 (i), 678

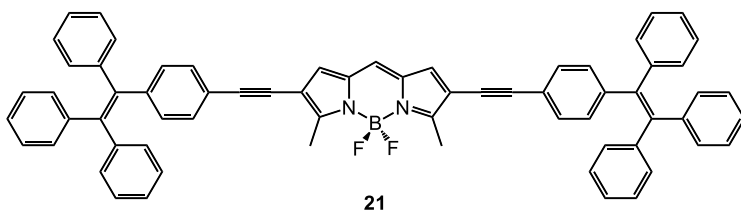
(deb), 550 (deb), 521 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (s, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 38H), 5.07 (s, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 4H), 3.58 – 3.45 (m, 16H), 3.33 (s, 6H), 2.66 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 157.0, 143.8, 143.8, 143.7, 143.0, 141.5, 140.6, 134.3, 134.0, 131.8, 131.7, 131.5, 131.5, 130.7, 127.9, 127.9, 127.8, 127.4, 126.8, 126.7, 126.6, 125.9, 72.0, 70.7, 70.7, 70.6, 68.7, 65.9, 59.1, 53.0, 14.3; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{80}\text{H}_{77}\text{BF}_2\text{N}_2\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1297.5544. Encontrada: 1297.5490.



**Síntesis de 20b.** En un tubo de reacción bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se colocaron **14b** (15 mg, 0.040 mmol, 1.0 equiv), **18** (37.6 mg, 0.100 mmol, 2.5 equiv),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.5 mg,  $2.0 \times 10^{-3}$  mmol, 0.05 equiv), S-Phos (1.6 mg,  $4.0 \times 10^{-3}$  mmol, 0.1 equiv) y se disolvieron en 4 mL de tolueno. Se desoxigenó la mezcla burbujando  $\text{N}_2$  durante un minuto, por último se agregó KOAc (9.8 mg, 0.100 mmol, 2.5 equiv) y se agitó la reacción a 60 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de 7.5 h de reacción el material de partida se consumió totalmente, se dejó enfriar la reacción y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna  $\text{SiO}_2$  usando 5% AcOEt/hexanos como fase móvil. Se obtuvo **20b** (27 mg, 0.033 mmol) en un 79% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%,  $R_f = 0.56$ ); sólido dorado; P.F. 202-204 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (deb), 3024 (deb), 2968 (deb), 1599 (i), 1492 (deb), 1443 (med), 1400 (deb), 1244 (i), 1221 (i), 1106 (i), 989 (i), 908 (deb), 854 (deb), 819 (deb), 754 (med), 699 (i), 632 (i); 518 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 – 7.04 (m, 39H), 6.95 (s, 2H), 2.67 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4, 143.8, 143.7, 142.9, 141.5, 140.6, 134.0, 133.9, 132.0, 131.7, 131.5, 131.4, 131.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 127.2, 126.7, 126.6, 126.4, 126.0, 14.3; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{63}\text{H}_{47}\text{BF}_2\text{KN}_2$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  919.3442. Encontrada: 919.3395.





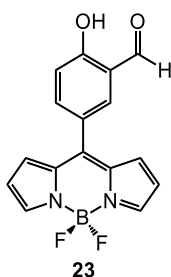
**Síntesis de 21.** En un tubo de reacción bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se colocaron **14b** (15 mg, 0.040 mmol, 1.0 equiv), **19** (57.0 mg,

0.160 mmol, 4.0 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg, 0.160 mmol, 4.0 equiv) y se disolvieron en 4 mL de tolueno. Se desoxigenó la mezcla burbujeando N<sub>2</sub> durante un minuto, se agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.5 mg, 0.004 mmol, 0.1 equiv), se desoxigenó nuevamente por 1 minuto y se agitó la reacción a 60 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de 30 min de reacción el material de partida se consumió totalmente, se dejó enfriar la reacción y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna SiO<sub>2</sub> usando 25% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos como fase móvil. Se obtuvo **21** (7.5 mg, 8.0x10<sup>-3</sup> mmol) en un 20% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 20%, R<sub>f</sub> = 0.45); sólido oscuro; P.F. 204-206 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3053 (deb), 3024 (deb), 2961 (deb), 2920 (deb), 1603 (i), 1492 (deb), 1443 (deb), 1405 (deb), 1252 (i), 1233 (i), 1155 (med), 1118 (i), 1016 (med), 986 (deb), 909 (deb), 852 (deb), 822 (deb), 750 (deb), 699 (i), 632 (med); 557 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.14 – 6.98 (m, 10H), 2.69 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 144.3, 143.6, 143.6, 143.5, 142.0, 140.4, 134.1, 131.6, 131.5, 131.5, 131.4, 130.9, 130.4, 128.0, 127.9, 127.8, 126.9, 126.8, 126.8, 126.7, 121.0, 95.0, 82.2, 13.8.

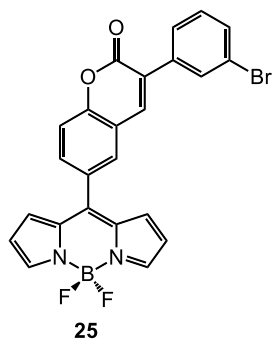
### **Síntesis de los BODIPYs 23-26**

**Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki (PG6).** En un tubo de reacción bajo N<sub>2</sub> se disolvió **25** (1.0 equiv), **26a-j** (2.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), S-Phos (15 % mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv) en una mezcla tolueno/H<sub>2</sub>O (4:1, 2.5 mL). La reacción se calentó a 90 °C monitoreando mediante TLC. Una vez que el material de partida se consumió por completo, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió agua a la reacción. Se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL), la fase orgánica se lavó con sal, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó a sequedad. El crudo se filtró por una pequeña cama

de SiO<sub>2</sub> gel eluyendo con DCM. El producto se purificó mediante cristalización usando DCM/éter de petróleo, a menos que se indique de otra forma.

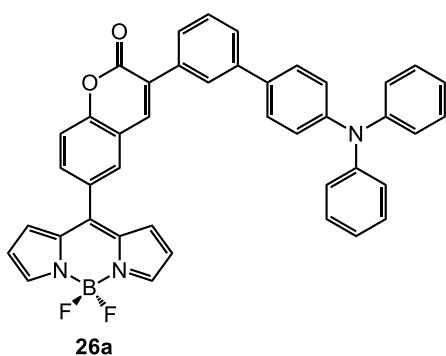


**Síntesis de 23.** Acorde al PG2. **1** (50 mg, 0.210 mmol), **22** (87 mg, 0.525 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.8 mg, 5.2x10<sup>-3</sup> mmol), TFF (3.7 mg, 0.015 mmol), CuTC (120 mg, 0.630 mmol). El producto se purificó mediante cristalización usando DCM/éter de petróleo. Se obtuvo **23** (49 mg, 0.157 mmol) en un 75% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, R<sub>f</sub> = 0.30); cristales verde metálico; P.F. 179-180 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3125 (OH, m), 1659 (CO, s), 1547 (i), 1477 (med), 1412 (i), 1391 (i), 1352 (deb) 1291 (med), 1260 (i), 1219 (i), 1179 (deb), 1117 (i), 1080 (i), 993 (med), 945 (med), 771 (med), 747 (med), 721 (med), 701 (med), 639 (deb), 627 (deb); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 3.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.2, 163.7, 145.3, 144.6, 138.6, 136.0, 134.9, 131.1, 125.8, 120.5, 119.0, 118.6. HRMS (ESI+) m/z calculada para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 335.0777. Encontrada: 335.0781.



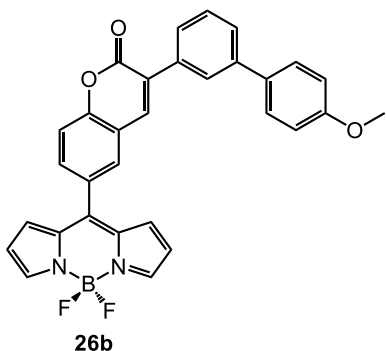
**Síntesis de 25.** En un matraz de fondo redondo se disolvió PPh<sub>3</sub> (128 mg, 0.490 mmol, 1.4 equiv) en DCM, la disolución se enfrió a 0 °C y se agregó I<sub>2</sub> (124 mg, 0.490 mmol, 1.4 equiv) y se agitó durante 30 min. Posteriormente se agregó **23** (109 mg, 0.350 mmol, 1.0 equiv), **24** (83 mg, 0.385 mmol, 1.1 equiv) y Et<sub>3</sub>N (162 mg, 1.60 mmol, 5.0 equiv). En seguida se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El crudo se filtró a través de una pequeña columna de sílica gel y se evaporó a sequedad. El producto se cristalizó usando DCM/éter de petróleo para obtener **25** (49 mg, 0.157 mmol) en un 59% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, R<sub>f</sub> = 0.38); cristales verde metálico; P.F. 214-215 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3111 (deb), 1728 (CO, s), 1607 (med), 1554 (i), 1478 (med), 1412 (i), 1386 (i) 1355 (deb), 1261 (i), 1202 (i), 1114 (i), 1078 (i), 1048 (med), 995 (med), 957 (med), 840 (deb), 777

(med), 760 (med), 745 (med), 728 (deb), 690 (deb), 590 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 155.0, 145.0, 145.0, 139.6, 136.1, 135.0, 133.5, 132.5, 131.5, 131.4, 130.4, 130.2, 130.1, 128.5, 127.4, 122.8, 119.6, 119.2, 117.1. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BBrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  493.0359. Encontrada: 493.0357.



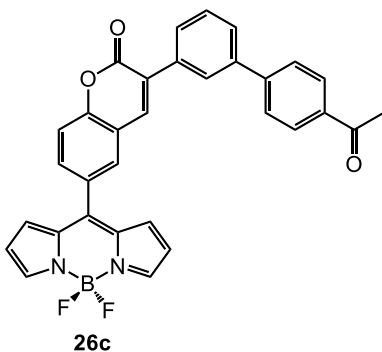
**Síntesis de 26a.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (17.7 mg, 0.060 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mg,  $1.5 \times 10^{-3}$  mmol), S-Phos (1.9 mg,  $4.6 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 21 h se purificó en columna cromatográfica  $\text{SiO}_2$  gel usando 10%  $\text{AcOEt}$ /hexanos. Se obtuvo **26a** (15 mg, 0.023 mmol) en un 75% de

rendimiento. TLC ( $\text{AcOEt}$ /hexanos 20%,  $R_f = 0.26$ ); sólido naranja; P.F. 159-160 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3035 (deb), 1736 (i), 1592 (med), 1555 (i), 1485 (med), 1412 (med), 1386 (i), 1355 (deb), 1261 (i), 1200 (deb), 1114 (i), 1078 (i), 996 (med), 957 (med), 836 (deb), 755 (med), 742 (deb), 697 (med), 511 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 3H), 7.54 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 8H), 6.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  159.3, 154.5, 147.0, 146.9, 145.2, 145.1, 140.4, 139.8, 135.0, 134.2, 133.7, 133.6, 131.9, 131.0, 129.6, 129.1, 128.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.7, 126.4, 124.1, 123.4, 123.3, 119.7, 119.5, 116.5. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{28}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  655.2244. Encontrada: 655.2263.



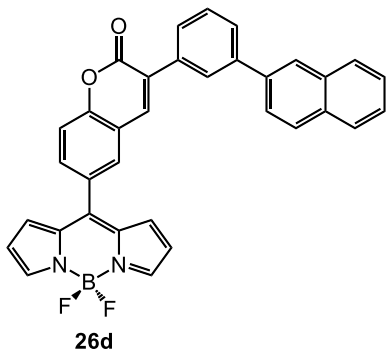
**Síntesis de 26b.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (9.3 mg, 0.060 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 1.5x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (1.9 mg, 4.6x10<sup>-3</sup> mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 16 h de reacción. Se obtuvo **26b** (13.5 mg, 0.026 mmol) en un 85% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, *R<sub>f</sub>* = 0.45); cristales verde oscuro; P.F. 240-241 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):

3118 (deb), 2937 (deb), 2837 (deb), 1721 (i), 1606 (med), 1543 (i), 1353 (deb), 1256 (i), 1205 (med), 1114 (i), 1080 (i), 1052 (med), 993 (med), 959 (med), 908 (deb), 848 (med), 834 (med), 798 (med), 783 (med), 749 (med), 697 (deb), 571 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 159.5, 154.9, 145.0, 144.8, 141.4, 138.8, 134.9, 134.6, 133.1, 133.0, 131.3, 130.2, 129.9, 129.8, 129.0, 128.3, 127.7, 127.0, 126.8, 119.8, 119.0, 116.9, 114.3, 55.4. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 519.1691. Encontrada: 519.1694.



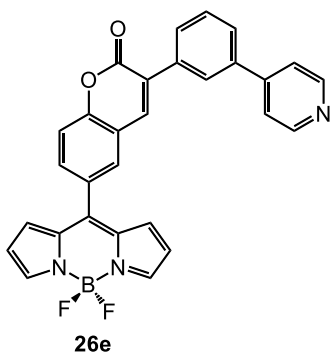
**Síntesis de 26c.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (10 mg, 0.060 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 1.5x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (1.9 mg, 4.6x10<sup>-3</sup> mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 19 h de reacción. Se obtuvo **26c** (13.8 mg, 0.026 mmol) en un 85% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, *R<sub>f</sub>* = 0.22); cristales verde oscuro; P.F. 162-163 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3130 (deb), 3064 (deb), 2926 (deb), 1735 (i), 1682 (i), 1605 (i), 1551 (i), 1480 (med), 1413 (i), 1386 (i), 1355 (deb), 1261 (i), 1200 (med), 1114 (i), 1081 (i), 1046 (med), 995 (med), 996 (i), 907 (deb), 845 (deb), 799 (deb), 774 (deb), 744 (deb), 699 (deb), 594 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 4H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 5H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.58

(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 2.64 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.6, 159.7, 154.9, 145.1, 144.9, 144.9, 140.4, 139.1, 136.2, 134.9, 133.2, 131.2, 130.3, 129.9, 129.6, 129.3, 129.0, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 119.7, 119.0, 116.9, 26.7. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  531.1692. Encontrada: 531.1694.



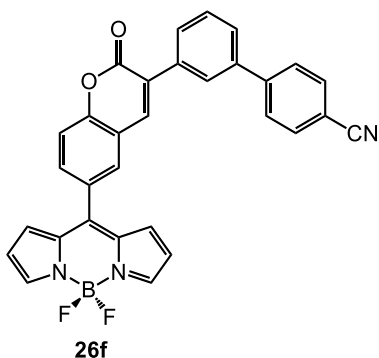
**Síntesis de 26d.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (10.5 mg, 0.060 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mg,  $1.5 \times 10^{-3}$  mmol), S-Phos (1.9 mg,  $4.6 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 20 h de reacción. Se obtuvo **26d** (11.2 mg, 0.021 mmol) en un 68% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%,  $R_f = 0.25$ ); cristales verde oscuro; P.F. 209-210 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3107 (deb), 3055 (deb), 1728 (i), 1605 (deb), 1551 (i), 1482 (med), 1412 (i), 1385 (i), 1354 (deb), 1259 (i), 1201 (med), 1111 (i), 1081 (i), 996 (med), 958 (med), 859 (deb), 801 (deb), 780 (deb), 746 (deb), 700 (deb), 590 (deb), 479 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.95 – 7.85 (m, 4H), 7.81 – 7.70 (m, 5H), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 6.93 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 6.58 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 154.9, 145.0, 144.8, 141.7, 139.0, 137.9, 134.9, 134.7, 133.6, 133.1, 132.8, 131.3, 130.2, 129.9, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.7, 127.7, 127.5, 126.5, 126.2, 126.1, 125.5, 119.8, 119.0, 116.9. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  539.1743. Encontrada: 539.1741.



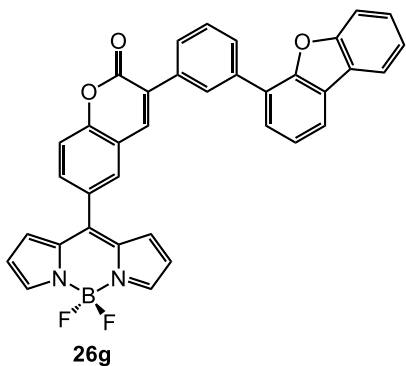
**Síntesis de 26e.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (7.5 mg, 0.060 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mg,  $1.5 \times 10^{-3}$  mmol), S-Phos (1.9 mg,  $4.6 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 20 h se purificó en columna cromatográfica  $\text{SiO}_2$  gel usando 50% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **26e** (11.4 mg, 0.023 mmol) en un 76% de rendimiento.

TLC (AcOEt/hexanos 25%,  $R_f = 0.20$ ); sólido naranja; P.F. 143-144 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3105 (deb), 1731 (i), 1596 (deb), 1550 (i), 1479 (med), 1412 (i), 1386 (i), 1355 (deb), 1260 (i), 1202 (med), 1114 (i), 1079 (i), 995 (med), 956 (med), 908 (deb), 830 (deb), 798 (deb), 777 (deb), 742 (deb), 698 (deb), 579 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.67 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  159.8, 155.1, 150.8, 147.2, 145.6, 141.3, 137.9, 135.8, 134.7, 134.2, 132.4, 131.5, 129.8, 129.7, 129.6, 127.8, 127.8, 127.4, 121.9, 120.1, 120.0, 117.0. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  490.1538. Encontrada: 490.1544.



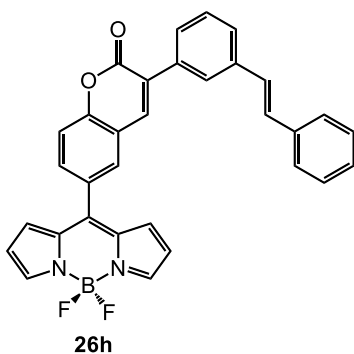
**Síntesis de 26f.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (9.0 mg, 0.060 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mg,  $1.5 \times 10^{-3}$  mmol), S-Phos (1.9 mg,  $4.6 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 17 h de reacción. Se obtuvo **26f** (9.7 mg, 0.019 mmol) en un 62% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%,  $R_f = 0.25$ ); cristales verde oscuro; P.F. 150-151 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068 (deb),

2224 (i), 1732 (i), 1604 (med), 1542 (i), 1481 (med), 1412 (i), 1386 (i), 1352 (deb), 1258 (i), 1204 (med), 1116 (i), 1087 (i), 1073 (i), 1048 (med), 997 (med), 958 (med), 908 (deb), 849 (deb), 800 (med), 777 (med), 746 (deb), 697 (deb), 643 (deb), 579 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 6H), 7.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 6.59 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 154.9, 145.0, 144.9, 139.7, 139.2, 135.1, 134.9, 133.3, 132.7, 131.2, 130.3, 129.8, 129.5, 129.4, 128.7, 128.2, 127.9, 127.6, 119.6, 119.0, 118.8, 117.0, 111.4. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  514.1538. Encontrada: 514.1536.



**Síntesis de 26g.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (13.0 mg, 0.060 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 1.5x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (1.9 mg, 4.6x10<sup>-3</sup> mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 18 h de reacción. Se obtuvo **26g** (12 mg, 0.021 mmol) en un 68% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, R<sub>f</sub> = 0.42); sólido naranja; P.F. 203-204 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3138 (deb), 3055

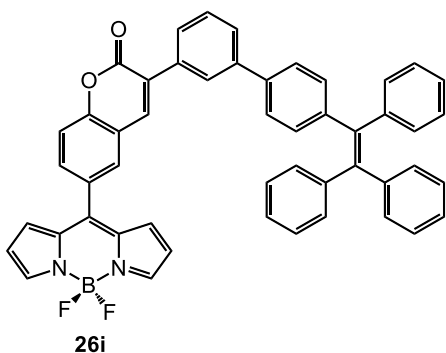
(deb), 1735 (i), 1605 (deb), 1551 (i), 1480 (deb), 1451 (deb), 1413 (i), 1387 (i), 1354 (deb), 1260 (i), 1190 (i), 1114 (i), 1080 (i), 1049 (deb), 996 (i), 959 (i), 908 (deb), 837 (deb), 745 (i), 696 (deb), 590 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 6H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 2.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 156.2, 154.9, 153.3, 145.0, 144.8, 139.0, 137.0, 134.9, 134.5, 133.0, 131.3, 130.2, 129.9, 129.8, 128.9, 128.9, 128.0, 127.4, 126.9, 125.2, 125.0, 124.1, 123.3, 122.9, 120.8, 120.1, 119.8, 119.0, 116.9, 111.9. HRMS (ESI+) m/z calculada para C<sub>36</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 579.1692. Encontrada: 579.1693.



**Síntesis de 26h.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (9.0 mg, 0.060 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 1.5x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (1.9 mg, 4.6x10<sup>-3</sup> mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 16 h de reacción. Se obtuvo **26h** (14.6 mg, 0.028 mmol) en un 93% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, R<sub>f</sub> = 0.33); cristales verde oscuro; P.F. 243-243 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3135 (deb), 3059 (deb), 3026

(deb), 1719 (i), 1603 (med), 1545 (i), 1480 (i), 1411 (i), 1353 (deb), 1081 (i), 994 (i), 959 (i), 905 (deb), 873 (deb), 838 (deb), 780 (i), 745 (i), 692 (i), 647 (deb), 593 (deb), 578 (deb), 499 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.94 (d, J = 4.0

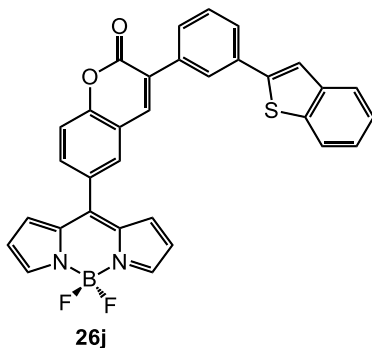
Hz, 2H), 6.59 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 155.0, 145.2, 145.0, 139.0, 138.0, 137.2, 135.0, 134.7, 133.2, 131.4, 130.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.1, 128.9, 128.2, 128.0, 127.8, 127.4, 126.9, 126.8, 119.9, 119.2, 117.0. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  515.1742. Encontrada: 515.1744.



**Síntesis de 26i.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (23.0 mg, 0.060 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mg,  $1.5 \times 10^{-3}$  mmol), S-Phos (1.9 mg,  $4.6 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 6.5 h se purificó en columna cromatográfica  $\text{SiO}_2$  gel usando 5% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **26i** (18.6 mg, 0.025 mmol) en un 82% de

rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%,  $R_f = 0.32$ ); sólido naranja; P.F. 179-180°C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (deb), 3025 (deb), 1737 (i), 1599 (deb), 1555 (i), 1480 (med), 1412 (med), 1387 (i), 1355 (deb), 1261 (i), 1199 (med), 1113 (i), 1079 (i), 997 (med), 957 (med), 843 (deb), 775 (deb), 743 (deb), 699 (i), 577 (deb);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 17H), 6.93 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 6.59 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 155.0, 145.2, 145.0, 143.8, 143.4, 141.5, 141.4, 140.5, 139.0, 138.4, 135.0, 134.7, 133.2, 132.0, 131.5, 131.5, 131.5, 131.4, 130.3, 130.1, 129.9, 129.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 127.2, 126.7, 126.7, 126.6, 126.5, 119.9, 119.2, 117.0. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{50}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  743.2684. Encontrada: 743.2664.

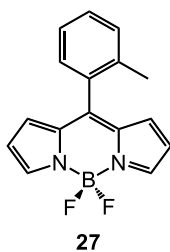




**Síntesis de 26j.** Acorde al PG6. **25** (15 mg, 0.030 mmol), ácido borónico (10.9 mg, 0.060 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 1.5x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (1.9 mg, 4.6x10<sup>-3</sup> mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 mg, 0.060 mmol). Después de 7 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **26j** (12.8 mg, 0.023 mmol) en un 77% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 25%, R<sub>f</sub> =

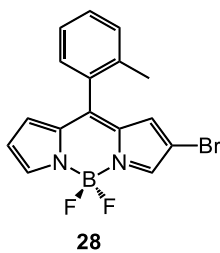
0.46); cristales verde oscuro; P.F. 294-296 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3055 (C-H<sub>AR</sub>, w), 1720 (C=O, s), 1601 (deb), 1545 (i), 1480 (med), 1411 (i), 1386 (i), 1352 (deb), 1262 (C-O, s), 1202 (i), 1116 (i), 1080 (C-O, s), 993 (deb), 948 (deb), 906 (deb), 828 (deb), 780 (deb), 746 (deb), 727 (deb), 687 (deb), 647 (deb), 583 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 545.1307. Encontrada: 545.1315.

#### Síntesis de los BODIPYs 27-34



**Síntesis de 27.**<sup>8c</sup> Acorde al PG2. **1** (30 mg, 0.126 mmol), ácido *o*-tolilborónico (51.4 mg, 0.378 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.9 mg, 3.1x10<sup>-3</sup> mmol), TFF (2.2 mg, 9.4x10<sup>-3</sup> mmol), CuTC (72.1 mg, 0.378 mmol). Después de 1 h se purificó el producto usando 2% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **27** (32.0 mg, 0.113 mmol) en un 90% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 -

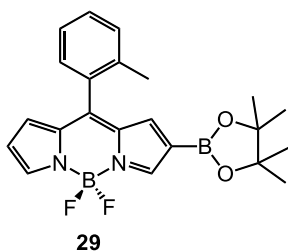
7.95 (m, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).



**Síntesis de 28.** En un matraz con agitador, se agregó **27** (32 mg, 0.113 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en THF (0.01M). Gota a gota y con agitación constante se agregó NBS (28.2 mg, 0.158 mmol, 1.4 equiv) disuelto en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras la desaparición del material de partida, se evaporó el

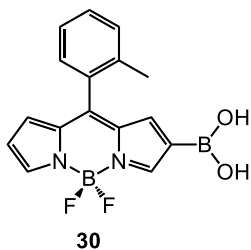
disolvente a sequedad. La purificación del producto se llevó a cabo mediante

cromatografía SiO<sub>2</sub> gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano 1:9), obteniendo así **28** (32.6 mg, 0.090 mmol) en un 80% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, *R<sub>f</sub>* = 0.68); sólido naranja; P.F. 136-138 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3128 (deb), 3117 (deb), 2940 (deb), 1554 (i), 1476 (deb), 1399 (med), 1361 (i), 1265 (med), 1249 (med), 1090 (i), 1067 (i), 982 (deb), 925 (deb), 906 (deb), 738 (med), 705 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.0, 146.7, 142.6, 136.4, 136.1, 134.9, 132.7, 132.5, 130.8, 130.2, 129.9, 129.8, 125.6, 119.8, 106.2, 20.3. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BBrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 361.0321. Encontrada: 361.0317.

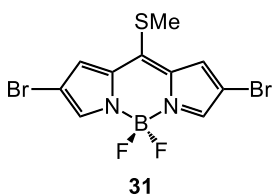


**Síntesis de 29.** En un matraz redondo de dos bocas, equipado con agitador magnético, se colocó **28** (100 mg, 0.277 mmol, 1.0 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.5 mg, 2.8x10<sup>-3</sup> mmol, 1%-mol), X-Phos (6.6 mg, 0.014 mmol, 5%-mol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (211 mg, 0.831 mmol, 3.0 equiv), KOAc (81.6 mg, 0.831 mmol, 3.0 equiv). Se sometió a vacío

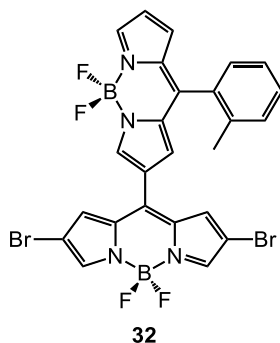
y se hizo cabio a N<sub>2</sub> (este procedimiento se llevó a cabo dos veces más). Se añadieron 6 mL de dioxano seco y se colocó a 100 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción se filtró el crudo usando celita y se evaporó a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> gel) (AcOEt/hexano 1:9) obteniendo así **29** (90 mg, 0.220 mmol) en un 80% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, *R<sub>f</sub>* = 0.64); cristales verde metálico; P.F. 136-138 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3121 (deb), 3106 (deb), 2927 (deb), 1562 (i), 1485 (deb), 1412 (i), 1389 (i), 1359 (i), 1259 (i), 1228 (deb), 1155 (med), 1108 (i), 1067 (i), 983 (med), 915 (med), 778 (i), 736 (i), 703 (i), 520 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (s, 12H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.5, 147.6, 145.2, 138.3, 136.7, 136.5, 136.0, 133.0, 131.6, 130.6, 129.9, 129.8, 125.4, 119.2, 83.9, 24.9, 24.9, 20.2. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para [M+H]<sup>+</sup> 409.2072. Encontrada: 409.2068.



**Síntesis de 30.** En un matraz con agitador, se colocó **29** (90 mg, 0.220 mmol, 1.0 equiv), se disolvió en éter etílico (4 mL), enseguida se añadió dietanolamina (27.8 mg, 0.265 mmol, 1.2 equiv). Inmediatamente se observó la formación de precipitado, se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 1 h. Se filtró el sólido y se lavó con éter etílico para retirar el material de partida sin reaccionar. El sólido se suspendió en éter etílico y se agregó HCl 1N (1 mL) y se agitó durante media hora. Se añadió agua a la reacción y se extrajo usando éter etílico, se secó usando MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El producto fue utilizado en la siguiente etapa de reacción sin mayor purificación.



**Síntesis de 31.** En un matraz con agitador, se agregó **1** (30 mg, 0.126 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en THF (0.01M). Gota a gota y con agitación constante se agregó NBS (51.6 mg, 0.290 mmol, 2.3 equiv) disuelto en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras la desaparición del material de partida, se evaporó el disolvente a sequedad. La purificación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía SiO<sub>2</sub> gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano 1:9), obteniendo así **31** (21.9 mg, 0.055 mmol) en un 44% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, *R<sub>f</sub>* = 0.52); cristales verde metálico; P.F. 222-223 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3131 (deb), 3112 (deb), 2888 (deb), 1528 (i), 1467 (i), 1456 (i), 1349 (i), 1269 (i), 1160 (i), 1126 (i), 1092 (i), 1005 (med), 947 (i), 935 (i), 918 (med), 825 (deb), 742 (deb), 601 (med), 477 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 2.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7, 140.9, 133.1, 127.7, 106.4, 20.4. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BBr<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 396.8831. Encontrada: 396.8811.



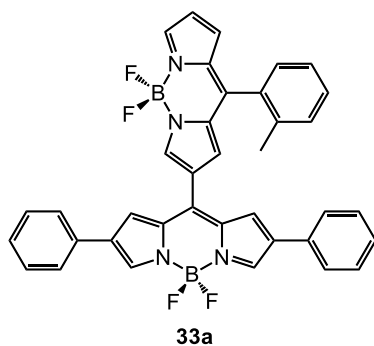
**Síntesis de 32.** En un tubo de reacción se colocaron **31** (20 mg, 0.051 mmol, 1.0 equiv), **30** (41.1 mg, 0.126 mmol, 2.5 equiv), se disolvieron en THF (0.03M). La mezcla se desoxigenó burbujeando N<sub>2</sub> durante 1 min. Se agregó Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.2 mg, 1.3x10<sup>-3</sup> mmol, 2.5 mol-%), TFF (0.9 mg, 3.8x10<sup>-3</sup> mmol, 7.5 mol-%), CuTC (28.9 mg, 0.152 mmol, 3.0 equiv) y se calentó la reacción a 55 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Transcurridos 3 h el

material de partida se consumió, se filtró la mezcla usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:9) obteniendo **32** (29 mg, 0.046 mmol) en un 90% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, R<sub>f</sub> = 0.50); cristales verdes; P.F. 246-248 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3119 (deb), 2925(deb), 1543 (i), 1474 (i), 1398 (i), 1378 (i), 1350 (i), 1261 (i), 1099 (i), 1017 (i), 975 (i), 915 (med), 843 (med), 738 (i), 707 (deb), 652 (deb), 571 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 6.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). HRMS (ESI+) m/z calculada para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>B<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M-F]<sup>+</sup> 610.9865. Encontrada: 610.9861.

**Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki sobre los dímeros (PG7).** En un tubo de pared gruesa, se colocaron **32** (1.0 equiv), ácido borónico (4.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 mol-%), S-Phos (30 %-mol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.0 equiv). Se tapó el tubo usando un tapón de goma y se sometió a vacío y se cambió a N<sub>2</sub> (se repitió dos veces adicionales). Se disolvió en tolueno (2 mL), se burbujeó N<sub>2</sub> a la disolución durante 1 minuto y se selló el tubo. Se calentó la reacción a 100 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez terminado el material de partida se dejó enfriar la reacción y se evaporó el disolvente. La purificación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> gel), eluyendo con acetato de etilo/hexanos.

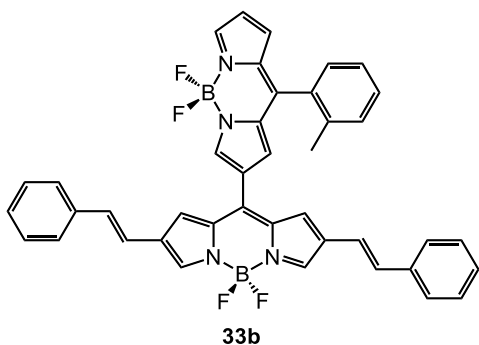
**Procedimiento general para acoplamiento de Sonogashira sobre los dímeros (PG8).** En un tubo Schlenck bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se agregaron **32** (1.0 equiv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5

mol-%), CuI (5 mol-%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 equiv). Se disolvió en THF y se desoxigenó burbujeando N<sub>2</sub> a la reacción. Por último se agregó el alquino (3.0 equiv). La mezcla se reacción se agitó a 55 °C. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminado el material de partida se dejó enfriar la reacción, se filtró usando celita y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> gel), eluyendo con AcOEt/hexanos.



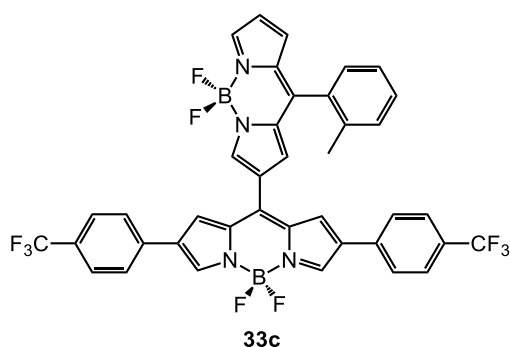
**Síntesis de 33a.** Acorde al PG7. **32** (15 mg, 0.024 mmol), ácido fenilborónico (11.6 mg, 0.095 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.8 mg, 3.6x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (3.0 mg, 7.2x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20.4 mg, 0.096 mmol). Después de 2 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **33a** (6.7 mg, 0.011 mmol) en un 45% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, R<sub>f</sub> = 0.50);

cristales verdes; P.F. 310-312 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3114 (deb), 2921(deb), 1561 (i), 1544 (i), 1480 (med), 1450 (med), 1379 (med), 1362 (med), 1263 (i), 1104 (i), 1071 (med), 976 (med), 915 (med), 846 (deb), 760 (med), 739 (med), 693 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 7H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.5, 148.5, 142.5, 141.7, 138.6, 137.6, 136.3, 135.5, 135.0, 134.4, 134.3, 132.7, 132.2, 131.1, 130.7, 130.1, 130.0, 129.2, 127.8, 125.9, 125.7, 125.4, 124.3, 121.5, 20.5. HRMS (ESI+) m/z calculada para C<sub>37</sub>H<sub>27</sub>B<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 625.2365. Encontrada: 625.2353.



**Síntesis de 33b.** Acorde al PG7. **32** (15 mg, 0.024 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborónico (14.2 mg, 0.095 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.8 mg, 3.6x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (3.0 mg, 7.2x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20.4 mg, 0.096 mmol). Después de 1 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 10% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **33b** (11.7 mg, 0.017

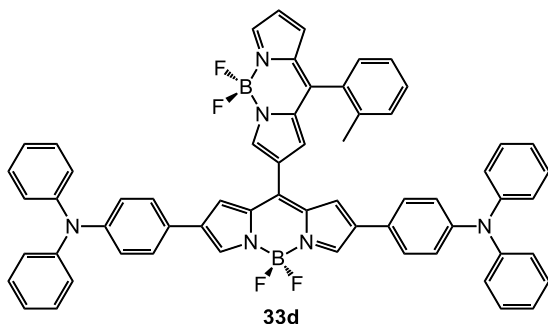
mmol) en un 72% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, *R<sub>f</sub>* = 0.53); sólido morado; P.F. 310-312 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3118 (deb), 3023 (deb), 2925(deb), 1552 (i), 1521 (i), 1487 (i), 1395 (i), 1367 (i), 1344 (i), 1267 (i), 1100 (i), 1074 (i), 1032 (med), 975 (i), 915 (deb), 847 (deb), 738 (med); 693 (deb), 652 (deb), 616 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 11H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 5H), 6.70 (s, 1H), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.4, 148.4, 142.7, 142.6, 137.5, 137.4, 137.1, 136.3, 135.3, 134.7, 134.1, 132.1, 131.9, 131.0, 130.5, 129.9, 129.5, 128.8, 127.8, 126.4, 125.8, 125.3, 124.1, 121.3, 119.5, 20.4. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>41</sub>H<sub>30</sub>B<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 676.2601. Encontrada: 676.2623.



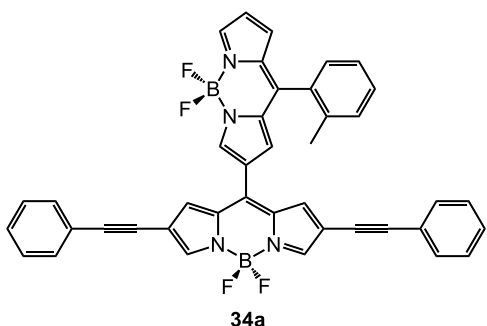
**Síntesis de 33c.** Acorde al PG7. **32** (15 mg, 0.024 mmol), ácido 4-trifluorofenilborónico (18.2 mg, 0.095 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.8 mg, 3.6x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (3.0 mg, 7.2x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20.4 mg, 0.096 mmol). Después de 5 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtuvo **33c** (12.6 mg, 0.016

mmol) en un 69% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, *R<sub>f</sub>* = 0.50); sólido morado; P.F. 322-325 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3118 (deb), 2930 (deb), 1618 (deb), 1564 (i), 1541 (i), 1479 (med), 1398 (med), 1345 (med), 1325 (i), 1265 (i), 1102 (i), 1072 (med), 1016 (med), 977 (med), 845 (med), 740 (med); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 8H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s,

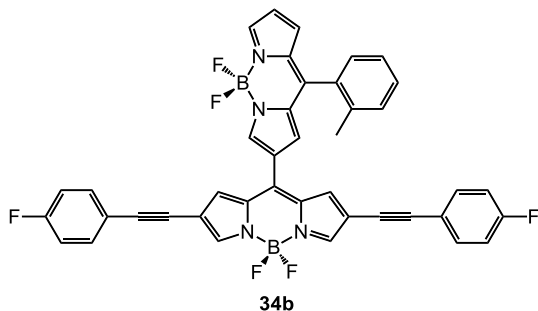
1H), 6.74 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $C_{39}H_{24}B_2F_9N_4$   $[M-F]^+$  741.2051. Encontrada: 741.2029.



**Síntesis de 33d.** Acorde al PG7. **32** (15 mg, 0.024 mmol), ácido 4-(N,N-difenilamino)fenilborónico (27.8 mg, 0.095 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.8 mg, 3.6x10<sup>-3</sup> mmol), S-Phos (3.0 mg, 7.2x10<sup>-3</sup> mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20.4 mg, 0.096 mmol). Después de 2 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **33d** como una mezcla de productos mono y bisacoplado. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $C_{61}H_{44}B_2F_4N_6K$   $[M+K]^+$  997.3400. Encontrada: 997.3382.

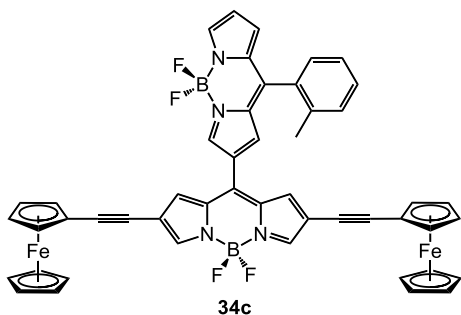


**Síntesis de 34a.** Acorde al PG8. **32** (15 mg, 0.024 mmol), fenilacetileno (7.4 mg, 0.072 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.4 mg, 1.2x10<sup>-3</sup> mmol), CuI (0.2 mg, 1.2x10<sup>-3</sup> mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.5 mg, 0.072 mmol). Después de 4 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 20% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **34a** (5.6 mg, 8.4x10<sup>-3</sup> mmol) en un 35% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%,  $R_f$  = 0.50); cristales dorados; P.F. >400 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3117 (deb), 2924 (deb), 1554 (i), 1517 (i), 1397 (med), 1341 (i), 1255 (i), 1134 (i), 1098 (i), 1035 (deb), 1021 (deb), 977 (med), 848 (med), 756 (med), 739 (med), 690 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d<sub>ap</sub>,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.51 – 7.50 (m, 5H), 7.45 – 7.33 (m, 9H), 7.22 (s, 2H), 6.97 (s<sub>a</sub>, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 148.5, 146.4, 142.5, 139.4, 137.9, 136.4, 135.6, 134.7, 133.9, 132.1, 131.7, 131.2, 131.0, 130.7, 130.0, 129.5, 128.7, 128.6, 126.0, 124.8, 123.0, 121.8, 115.0, 92.8, 82.0, 20.5. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $C_{41}H_{26}B_2F_3N_4$   $[M-F]^+$  653.2303. Encontrada: 653.2302.



**Síntesis de 34b.** Acorde al PG8. **32** (15 mg, 0.024 mmol), 1-etinil-4-fluorobenceno (8.6 mg, 0.072 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.4 mg, 1.2x10<sup>-3</sup> mmol), CuI (0.2 mg, 1.2x10<sup>-3</sup> mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.5 mg, 0.072 mmol). Después de 4 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel

usando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **34b** (6.1 mg, 8.6x10<sup>-3</sup> mmol) en un 36% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, R<sub>f</sub> = 0.50); solido morado; P.F. descomposición > 300 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3116 (deb), 2924 (deb), 1601 (deb), 1556 (i), 1542 (i), 1519 (i), 1479 (med), 1399 (med), 1340 (i), 1256 (i), 1134 (i), 1097 (i), 1022 (deb), 976 (med), 838 (med), 739 (med), 516 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 5H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.20 (s, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 4H), 6.97 – 6.96 (m, 2H), 6.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.66, 161.67, 150.27, 150.07, 148.41, 146.58, 146.22, 142.96, 142.32, 142.09, 139.40, 137.76, 136.25, 135.48, 134.62, 133.79, 133.48, 133.41, 131.92, 131.07, 130.87, 130.60, 129.85, 129.29, 125.85, 121.74, 118.93, 118.90, 115.86, 115.69, 114.72, 91.58, 81.55, 20.34. HRMS (ESI+) m/z calculada para C<sub>41</sub>H<sub>24</sub>B<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M-F]<sup>+</sup> 689.2115. Encontrada: 689.2110.

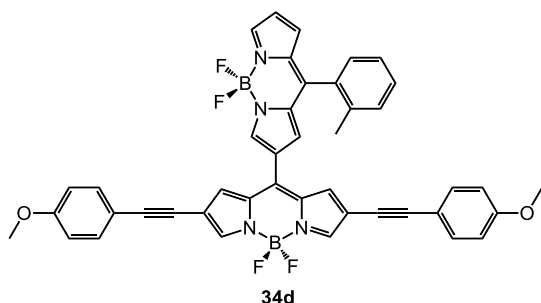


**Síntesis de 34c.** Acorde al PG8. **32** (15 mg, 0.024 mmol), etinilferroceno (15 mg, 0.072 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.4 mg, 1.2x10<sup>-3</sup> mmol), CuI (0.2 mg, 1.2x10<sup>-3</sup> mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.5 mg, 0.072 mmol). Después de 4.5 h se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 20% AcOEt/hexanos.

Se obtuvo **34c** (7.6 mg, 8.6x10<sup>-3</sup> mmol) en un 35% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%, R<sub>f</sub> = 0.55); cristales verdes; P.F. >400 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3109 (deb), 2922 (deb), 2215 (deb), 1560 (i), 1541 (i), 1524 (i), 1487 (med), 1397 (med), 1340 (i), 1254 (i), 1136 (i), 1100 (i), 1021 (deb), 977 (med), 846 (deb), 739 (med), 487 (med); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.2

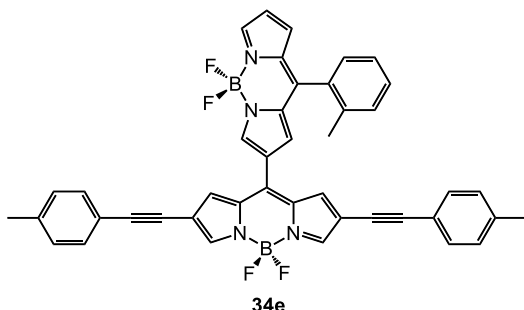


Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.25 (s, 14H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.8, 148.5, 146.3, 142.6, 138.5, 137.8, 136.4, 135.6, 134.6, 133.9, 132.1, 131.2, 130.7, 130.3, 130.0, 129.6, 126.0, 125.1, 121.7, 115.6, 92.1, 78.3, 71.6, 70.2, 69.2, 64.9, 20.5. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{49}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{F}_4\text{Fe}_2\text{N}_4$   $[\text{M}]^+$  888.1617. Encontrada: 888.1615.



**Síntesis de 34d.** Acorde al PG8. **32** (15 mg, 0.024 mmol), 1-etinil-4-metoxibenceno (9.5 mg, 0.072 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.4 mg,  $1.2 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{CuI}$  (0.2 mg,  $1.2 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (23.5 mg, 0.072 mmol). Después de 5 h se purificó en columna cromatográfica  $\text{SiO}_2$  gel

usando 15%  $\text{AcOEt}$ /hexanos. Se obtuvo **34e** (6.0 mg,  $8.2 \times 10^{-3}$  mmol) en un 34% de rendimiento. TLC ( $\text{AcOEt}$ /hexanos 30%,  $R_f = 0.30$ ); cristales dorados; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3110 (deb), 2934 (deb), 1560 (i), 1541 (i), 1524 (i), 1487 (med), 1397 (med), 1340 (i), 1254 (i), 1136 (i), 1100 (i), 1021 (deb), 977 (med), 846 (deb), 739 (med), 487 (med); P.F.  $>400$  °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3114 (deb), 3026 (deb), 2921 (deb), 2212 (deb), 1556 (i), 1541 (i), 1520 (i), 1483 (i), 1397 (i), 1340 (i), 1255 (i), 1132 (i), 1098 (i), 1036 (med), 1020 (med), 975 (i), 916 (deb), 848 (med), 816 (med), 739 (i);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.53 – 7.33 (m, 8H), 7.17 (s, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 6.70 (s, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 149.9, 148.6, 146.3, 142.6, 139.0, 137.8, 136.4, 135.6, 134.6, 133.9, 133.2, 132.1, 131.2, 130.7, 130.6, 130.0, 129.6, 126.0, 124.9, 121.7, 115.3, 115.0, 114.2, 92.8, 80.7, 55.5, 20.5. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{43}\text{H}_{30}\text{B}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{F}]^+$  713.2515. Encontrada: 713.2509.

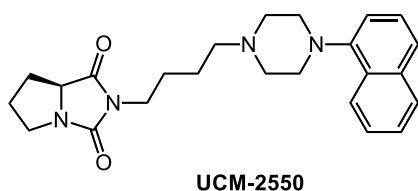


**Síntesis de 34e.** Acorde al PG8. **32** (15 mg, 0.024 mmol), 1-etinil-4-metilbenceno (8.4 mg, 0.072 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.4 mg,  $1.2 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{CuI}$  (0.2 mg,  $1.2 \times 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (23.5 mg, 0.072 mmol). Después de 5 h se

purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 15% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **34e** (8.4 mg, 0.012 mmol) en un 50% de rendimiento. TLC (AcOEt/hexanos 30%,  $R_f = 0.53$ ); cristales verdes; P.F. >350 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3110 (deb), 2934 (deb), 2212 (deb), 1606 (deb), 1541 (i), 1518 (i), 1476 (deb), 1398 (med), 1341 (i), 1252 (i), 1134 (i), 1099 (i), 1022 (deb), 975 (med), 832 (deb), 739 (med); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.51 (td,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 7H), 7.19 (s, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.0, 148.6, 146.4, 142.6, 139.2, 138.9, 137.8, 136.4, 135.6, 134.6, 133.9, 132.1, 131.6, 131.2, 130.8, 130.7, 130.0, 129.6, 129.3, 126.0, 124.9, 121.7, 119.9, 115.2, 93.0, 81.4, 21.7, 20.5. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para C<sub>43</sub>H<sub>30</sub>B<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> [M-F]<sup>+</sup> 681.2617. Encontrada: 681.2611.

### Síntesis de los ligandos y compuestos 41-64

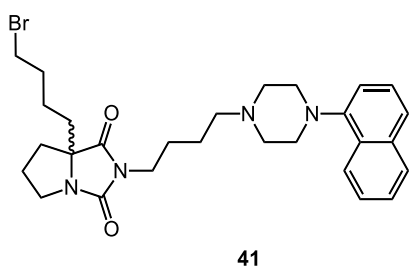
**Procedimiento general para la cicloadición azida-alquino catalizada por Cu (I) (PG9).** En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, bajo nitrógeno se agregaron alquino, azida, L-ascorbato de sodio (15 mol-%), CuSO<sub>4</sub>•5H<sub>2</sub>O (45 mol-%). Se disolvió en una mezcla diclorometano/agua (1:1, 3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez consumido el material de partida, se evaporó el diclorometano, se agregó acetato de etilo y se lavó con agua (3x10 mL). La fase orgánica se secó usando MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando mezcla AcOEt/hexano.



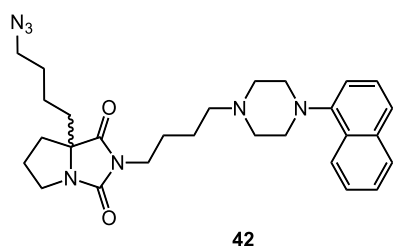
**Síntesis de UCM-2550.**<sup>95b</sup> En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón, se colocó **37** (1.0 equiv), **40** (1.7 equiv), se suspendieron en acetonitrilo anhidro y se agregó trietilamina (1.7 equiv). La mezcla de reacción se

calienta a 60 °C durante 24 h. Consumido el material de partida se evaporó el matraz a sequedad, el crudo se resuspendió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), se

secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, para obtener así **UCM-2550** en un 60% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 – 8.11 (m, 1H), 7.93 – 7.75 (m, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 16.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.68 (dt,  $J = 11.2, 7.6, 3.6$  Hz, 1H), 3.54 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.30 – 3.11 (m, 7H), 2.73 (s, 4H), 2.32 – 1.94 (m, 5H), 1.80 – 1.52 (m, 3H).

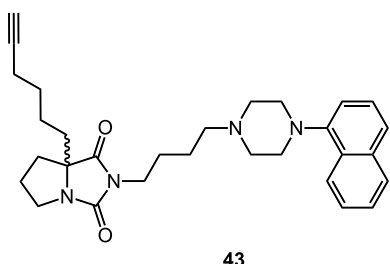


**Síntesis de 41.**<sup>95b</sup> A una disolución de diisopropilamina (2.0 equiv) en THF anhidro (1.3 mL/mmol), n-Butillitio (2.3 M en hexano, 2.3 equiv) se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 minutos, enseguida se añadió gota a gota **UCM-2550** (1.0 equiv) disuelto en THF (2.5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, posteriormente se adicionó 1,4-dibromobutano (4.0 equiv) gota a gota, se agitó a 0 °C durante 10 minutos adicionales, se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se hidrolizó la reacción agregando una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se lavó con disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando gradiente DCM/MeOH (0-10%), obteniendo así **41** en 48% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 4H), 6.94 (d,  $J = 7.4$ , 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 7H), 2.6 (m, 4H), 2.36 (t,  $J = 7.3$ , 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 5H), 1.24 - 1.57 (m, 7H).



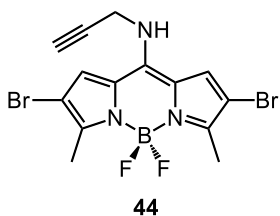
**Síntesis de 42.**<sup>95a</sup> A una disolución de **UCM-2550** (1.0 equiv) en DMF (1.6 mL/mmol), se agregó, bajo atmósfera de argón, una disolución de azida de sodio (2.2 equiv) en agua (0.3 mL/mmol) y se agitó a 60 °C durante 15 h. Se

agregó agua a la reacción y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El producto fue usado en la siguiente etapa sin purificar.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 - 8.01 (m, 1H) 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.4, 0.8, 1\text{H}$ ), 3.79 (ddd,  $J = 11.7, 8.0, 6.7, 1\text{H}$ ), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.26 (td,  $J = 6.7, 1.7, 2\text{H}$ ), 3.20 (ddd,  $J = 11.9, 8.0, 6.3, 1\text{H}$ ), 3.14 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.49 (t,  $J = 7.3, 2\text{H}$ ), 2.10 - 1.84 (m, 5H), 1.72 - 1.14 (m, 9H).

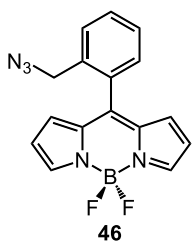


**Síntesis de 43.** A una disolución de diisopropilamina (2.3 equiv) en THF anhidro (1.3 mL/mmol), n-Butillitio (2.3 M en hexano, 2.3 equiv) se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 minutos, enseguida se añadió

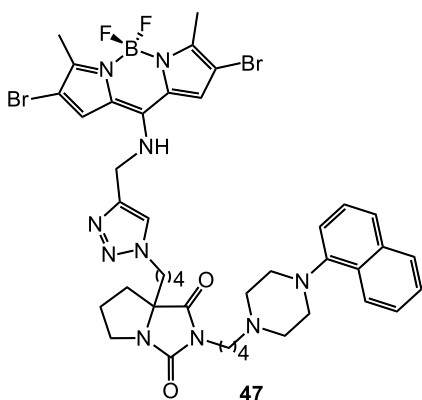
gota a gota **UCM-2550** (1.0 equiv) disuelto en THF (2.5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, posteriormente se adicionó 1-yodo-6-hexino (1.2 equiv) gota a gota, se agitó a 0 °C durante 10 minutos adicionales, se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se hidrolizó la reacción agregando una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se lavó con disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ -gel, AcOEt/hexano 1:1), obteniendo así **43** en 58% de rendimiento. IR (MeOH):  $\nu$  3291, 2963, 1706 (C=O), 1411, 1260, 1039, 860, 799, 702;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.38 ( $t_{\text{ap}}$ ,  $J = 7.8, 1\text{H}$ ), 7.09 (dd,  $J = 7.4, 0.7$  Hz, 1H), 3.79 (ddd,  $J = 11.7, 8.1, 6.6$  Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.20 (ddd,  $J = 12.0, 8.1, 6.1$  Hz, 1H), 2.73 (bs, 4H), 3.14 (bs, 4H), 2.49 (t,  $J = 7.3, 2\text{H}$ ), 2.18 (td,  $J = 6.7, 2.6$  Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.96 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.73 - 1.42 (m, 8H), 1.30 - 1.23 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.4, 160.7, 149.7, 134.7, 128.9, 128.4, 125.9, 125.8, 125.3, 123.6, 123.5, 114.7, 83.9, 72.3, 68.8, 58.1, 53.7, 52.9, 44.9, 38.9, 34.6, 33.1, 28.2, 26.1, 26.1, 24.0, 23.1, 18.2; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 487.30675. Encontrada: 487.30691.



**Síntesis de 44.**<sup>18</sup> En un matraz redondo equipado con una barra de agitación, se agregó **13**<sup>18</sup> (1.0 equiv) y se disolvió en diclorometano (3 mL). Una vez disuelto el sólido, se agregó propargilamina (3.0 equiv) gota a gota. La reacción se agitó a 25 °C por 1 h. El sólido se decantó y se lavó con éter de petróleo para generar el producto deseado. TLC (AcOEt/hexanos 50%,  $R_f = 0.52$ ); cristales naranjas; P.F. descomposición a > 150 °C; IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3377 (med), 3280 (i), 2927 (deb), 2120 (deb), 1573 (i), 1554 (i), 1475 (med) 1421 (med), 1315 (med), 1283 (med), 1169 (i), 1076 (deb), 1026 (deb), 956 (deb), 800 (deb), 724 (deb), 660 (deb), 499 (deb); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 4.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.55 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  145.61, 144.87, 141.22, 125.53, 123.72, 120.57, 118.49, 103.96, 101.89, 77.80, 77.14, 35.97, 12.71, 12.37; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{KN}_3$  [M+K]<sup>+</sup>: 469.9073. Encontrada: 469.9078.

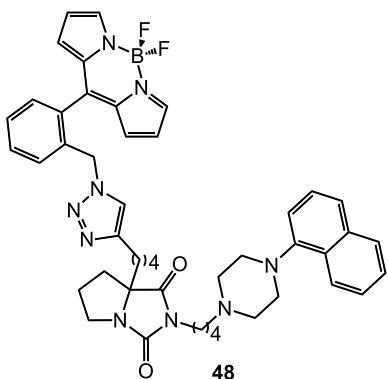


**Síntesis de 46.**<sup>97</sup> Acorde al PG2. **1** (30 mg, 0.054 mmol), ácido *o*-azidometilfenilborónico (28.7 mg, 0.162 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.2 mg, 1.4x10<sup>-3</sup> mmol), TFF (0.9 mg, 4.1x10<sup>-3</sup> mmol), CuTC (30.9 mg, 0.162 mmol). Después de 60 min se purificó el producto usando gradiente AcOEt/hexanos, obteniendo **44** en un 90% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.96 (s, 2H), 7.58(s, 2H), 7.46(t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.37(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.52(s, 2H), 4.32(s, 2H).

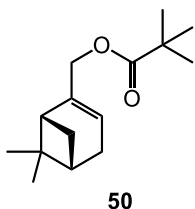


**Síntesis de 47.** Acorde al PG2. **44** (1.0 equiv), **42** (1.2 equiv). Después de consumido el material de partida se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 90% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **47** en un 58% de rendimiento. TLC (MeOH/EtOAc 10%,  $R_f = 0.64$ ); IR:  $\nu$  3359 (N-H), 1708 (C=O), 1644, 1561, 1454, 1413, 1261, 1093, 1031, 864, 800, 701; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

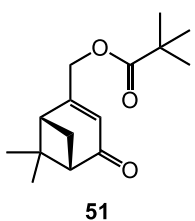
8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 11.6 and 7.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.20 (ddd, J = 11.9, 7.7 and 6.4 Hz, 1H), 3.12 (bs, 4H), 2.72 (bs, 4H), 2.53 (s, 6H), 2.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.66 - 1.50 (m, 5H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 160.8, 149.7, 144.8, 141.3, 134.9, 129.0, 128.5 (2CH), 126.0 (CH, C), 125.9 (C, CH), 125.5 (C, CH), 123.7 (3CH, C), 122.0 (CH, C), 114.8 (CH, C), 72.4, 58.1, 53.8 (2CH<sub>2</sub>), 53.0 (2CH<sub>2</sub>), 50.3, 45.2, 43.0, 39.1, 33.9, 33.3, 29.8, 26.2, 26.1, 24.0, 20.8, 12.6 (2CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 935.25406. Encontrada: 935.25314.



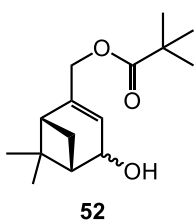
**Síntesis de 48.** Acorde al PG2. **43** (1.2 equiv), **46** (1.0 equiv). Después de consumido el material de partida se purificó en columna cromatográfica  $\text{SiO}_2$  gel usando 90% AcOEt/hexanos. Se obtuvo **48** en un 69% de rendimiento. TLC (MeOH/EtOAc 10%,  $R_f$  = 0.58); IR  $\nu$  3356, 2963, 1707 (C=O), 1645 (C=O), 1561, 1411, 1261, 1036, 862, 799, 703;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 8H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.76 (ddd, J = 11.7, 7.9 and 6.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 5H), 2.77 (bs, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 3H), 1.67 - 1.51 (m, 8H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.4, 23.5, 25.1, 26.0, 26.1, 29.1, 33.1, 34.6, 38.8, 44.9, 51.5, 52.7 (2CH<sub>2</sub>), 53.6 (2CH<sub>2</sub>), 58.0, 72.3, 114.8, 119.2 (2CH), 121.5 (2C), 123.5 (2CH), 125.4, 125.8, 125.9, 128.3 (2C), 128.4, 128.9, 129.5, 130.3, 130.6, 130.9 (2CH), 132.2, 134.0, 134.7, 135.2 (2C), 145.3 (2CH), 147.6, 160.6, 176.4; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{BF}_2\text{N}_9\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 810.44214. Encontrada: 810.42291.



**Síntesis de 50.** En un matraz redondo bajo atmósfera de  $N_2$ , se agregó **49** (1.0 equiv), piridina y se disolvió en  $CH_2Cl_2$ , se enfrió la disolución a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y gota a gota se adicionó cloruro de trimetilacetilo (1.6 equiv). Se dejó en agitación durante toda la noche. Posteriormente se hidrolizó la reacción agregando éter etílico a la reacción, la fase orgánica fue lavada con HCl 10% (6 x 50 mL),  $NaHCO_3$  y por último con salmuera, se secó usando  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El producto fue purificado mediante una columna cromatográfica eluyendo con hexanos hasta la salida de **50** con rendimiento cuantitativo.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.54 - 5.52 (m, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 2H), 2.38 (dt,  $J = 8.7, 5.6$  Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.09 (dd,  $J = 5.6, 1.2$  Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 10H), 0.83 (s, 3H).

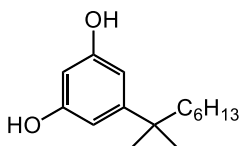


**Síntesis de 51.** En un matraz redondo bajo atmósfera de  $N_2$  se colocó **50** (1.0 equiv), se disolvió en una mezcla 1:1 Ácido acético/Anhídrido acético, posteriormente se agregó  $K_2CrO_4$  (3.3 equiv) y se colocó en calentamiento a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  durante toda la noche. Una vez terminado el material de partida se hidrolizó la reacción agregando agua, se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó usando  $MgSO_4$  anhidro, se evaporó el disolvente y se purificó mediante columna (9:1 Acetato de etilo/hexanos) para obtener **51** en un 35% de rendimiento.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.82 (s, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.66 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.41 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.10 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.21 (s, 10H), 0.99 (s, 3H).

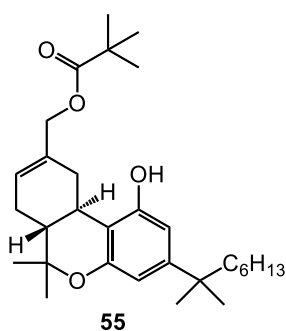


**Síntesis de 52.** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de  $N_2$  se adicionó **51** (1.0 equiv), se disolvió en metanol anhidro. Posteriormente se enfrió la reacción a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó  $NaBH_4$  (1.32 equiv), se permitió elevar la temperatura de la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Transcurrido el tiempo de reacción se hidrolizó la reacción, se extrajo el producto usando éter etílico, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó usando  $MgSO_4$  anhidro, se evaporó el disolvente y se purificó el compuesto mediante

columna cromatográfica eluyendo con gradiente acetato de etilo/hexanos (0-5%) hasta la salida del producto como un aceite incoloro en un 86% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.65 – 5.63 (m, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 3H), 2.49 (dt,  $J = 9.1, 5.8$  Hz, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.09 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.37 – 1.33 (s, 4H), 1.20 (s, 9H), 1.07 (s, 3H).

**54**

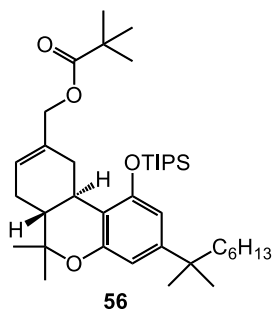
**Síntesis de 54.** En un matraz redondo de dos bocas bajo  $\text{N}_2$  se colocó **53** (1.0 equiv), se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1M) y se disminuyó la temperatura usando un baño de hielo, se agregó  $\text{BBr}_3$  (2.1 equiv) gota a gota, terminada la adición de permitió subir la temperatura de la reacción retirando el baño de hielo y se agitó toda la noche. Una vez consumido el material de partida se hidrolizó la reacción agregando agua, posteriormente se agregó una disolución acuosa al 10%  $\text{NaOH}$ , posteriormente se acidificó con  $\text{HCl}$  concentrado, se extrajo con éter etílico, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó usando  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó el disolvente. El producto puro fue obtenido mediante cristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo en un 48% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.38 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 1.54 – 1.49 (m, 2H), 1.22 – 1.19 (m, 12H), 1.07 – 1.03 (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

**55**

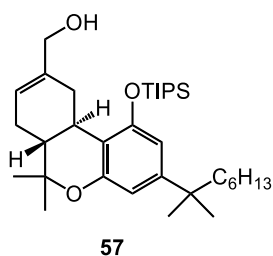
**Síntesis de 55.** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocó **54** (1.0 equiv), **52** (1.0 equiv), se disolvieron en diclorometano y se disminuyó la temperatura a  $-10$  °C. Posteriormente se adicionó  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5.0 equiv) gota a gota, una vez terminada la adición se dejó elevar la temperatura de la reacción y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se hidrolizó la reacción usando  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo usando éter etílico, la fase orgánica se secó usando  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, evaporó y purificó usando cromatografía en columna usando gradiente acetato de etilo/hexanos (0-5%) para así obtener **55** en un 45% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.38 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.75 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 2H), 3.36 (dd,  $J = 16.4, 3.1$  Hz, 1H), 2.70 (td,  $J = 10.9, 4.4$  Hz, 1H), 2.28 - 2.19



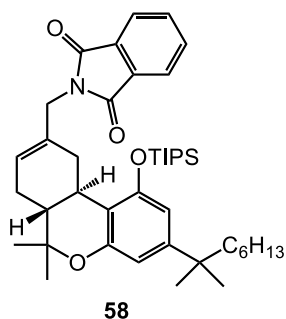
(m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.51 – 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.24 – 1.17 (m, 21H), 1.12 (s, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).



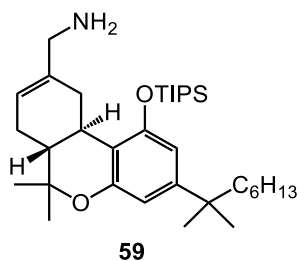
**Síntesis de 56.** En un tubo de pared gruesa se colocó **55** (1.0 equiv), cloruro de tri-isopropilsililo (3.0 equiv), imidazol (4.0 equiv) y se disolvieron en DMF, se desoxigenó la disolución por 3 minutos, se cerró el tubo y se calentó hasta ebullición durante toda la noche. Terminada la reacción se añadió agua al crudo, se extrajo usando acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando gradiente acetato de etilo/hexanos (0-3%) para obtener **56** en un 61% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (d,  $J = 1.8$ , 1H), 6.34 (d,  $J = 1.8$ , 1H), 5.72 (d,  $J = 4.0$ , 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 3.31 (dd,  $J = 16.2$ , 3.9, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.46 - 1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.05 (m, 47H), 0.83 (t,  $J = 6.8$ , 3H).



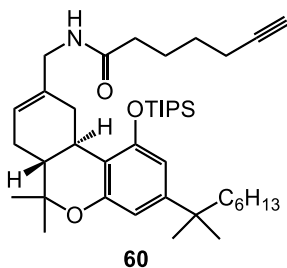
**Síntesis de 57.** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocó **56** (1.0 equiv), se disolvió en THF, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  usando baño de hielo y gota a gota se agregó  $\text{LiAlH}_4$  (4.2 equiv). La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h, se monitoreó el avance mediante TLC. Una vez consumido el material de partida se hidrolizó la reacción agregando una mezcla (1:1) acetona-agua, se llevó a cabo la extracción usando éter etílico, la fase orgánica fue secada con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó el disolvente. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna usando gradiente de acetato de etilo/hexanos (0-10%) obteniendo así **57** (75%) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.36 (dd,  $J = 16.5$ , 3.5 Hz, 1H), 2.64 (td,  $J = 10.8$ , 4.2 Hz, 1H), 2.23 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 38H), 0.86 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).



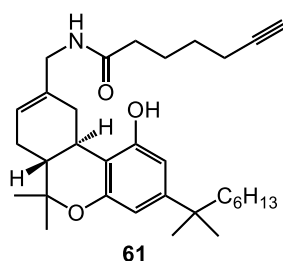
**Síntesis de 58.** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de  $N_2$  se colocaron **57** (1.0 equiv), ftalimida (1.6 equiv),  $PPh_3$  (1.6 equiv), se disolvieron en THF y se agregó azodicarboxilato de etilo (DEAD, 1.6 equiv) gota a gota. La reacción se agitó durante 6 horas, se monitoreó mediante TLC durante el transcurso de la reacción. Una vez terminado el material de partida se agregó éter etílico a la reacción, se transfirió la mezcla a un embudo de separación, se lavó con agua, se secó con  $MgSO_4$  anhidro y se evaporó el exceso de disolvente. La purificación del producto se llevó a cabo cromatografía en columna, eluyendo con gradiente acetato de etilo/hexanos (0-5%), obteniendo **58** (72%) como un aceite.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 2H), 6.36 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.33 (dd,  $J = 15.8, 3.8$  Hz, 1H), 2.65 (td,  $J = 10.9, 4.4$  Hz, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 3H), 1.50 – 1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.21 – 1.00 (m, 38H), 0.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).



**Síntesis de 59.** En un matraz redondo se disolvió **58** (1.0 equiv) en etanol, se añadió hidrato de hidracina (3.0 equiv) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una mezcla  $H_2O/HCl$  (1:1), se calentó a reflujo por 1 hora y posteriormente a agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Terminado el tiempo de reacción se añadió tolueno a la reacción, se filtró y lavó con etanol. El filtrado se lavó con 5%  $NaHCO_3$ , la fase orgánica se secó con  $MgSO_4$  anhidro y se evaporó el exceso de disolvente. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2$  a  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 9:1) para obtener la amina **59** en un 84% de rendimiento.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.37 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.88 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 3H), 3.26 (dd,  $J = 15.7, 3.2$  Hz, 1H), 2.62 (td,  $J = 10.9, 4.3$  Hz, 1H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 1.92 – 1.92 (m, 3H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.19 – 1.05 (m, 37H), 0.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

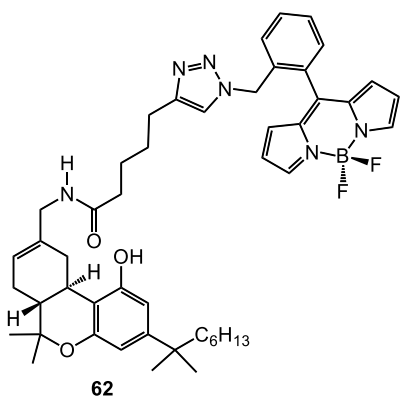


**Síntesis de 60.** En un matraz de dos bocas bajo atmosfera de N<sub>2</sub>, se colocó DCC (2.2 equiv), se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agregó el ácido carboxílico (2.0 equiv), se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió DMAP (5% mol) y DMF. Por último se agregó **59** (1.0 equiv) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Una vez consumido el material de partida se evaporó el disolvente. El crudo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el exceso de disolvente. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta la salida de **60** como un aceite, en 34% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 15.0, 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 15.1, 5.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 16.1, 4.1 Hz, 1H), 2.68 (td, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 5H), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 5H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.26 – 1.03 (m, 23H), 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.5, 155.0, 154.2, 149.4, 135.2, 121.1, 113.1, 109.0, 108.3, 84.1, 76.3, 68.7, 45.4, 45.1, 44.8, 37.5, 36.2, 33.2, 32.0, 32.0, 30.2, 29.1, 28.8, 28.1, 27.9, 27.6, 24.9, 24.8, 22.8, 18.3, 18.2, 18.1, 14.2, 13.3; HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 650.4963. Encontrada: 650.4967.



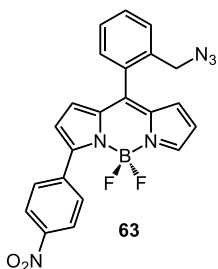
**Síntesis de 61.** En un matraz redondo bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó **60** (1.0 equiv) y se disolvió en THF. La disolución se enfrió a 0° C y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (2.0 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a esa temperatura. Terminado el material de partida se agregó acetato de etilo a la reacción y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase orgánica se secó usando MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El crudo se sometió a purificación mediante cromatografía en columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como fase móvil para obtener **61** (93% de rendimiento) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 56.9, 14.4 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 5H), 1.96 (s, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 5H), 1.59 – 1.55 (m, 2H), 1.49 – 1.46 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.27 –

1.02 (m, H), 0.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 155.3, 154.4, 150.1, 135.4, 121.5, 109.8, 107.4, 105.7, 84.5, 76.5, 68.9, 45.4, 45.1, 44.6, 37.4, 36.3, 32.6, 31.9, 31.5, 30.2, 28.9, 28.8, 28.1, 27.8, 27.7, 25.0, 24.8, 22.8, 18.6, 18.3, 17.8, 14.2; HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 494.3629. Encontrada: 494.3630.

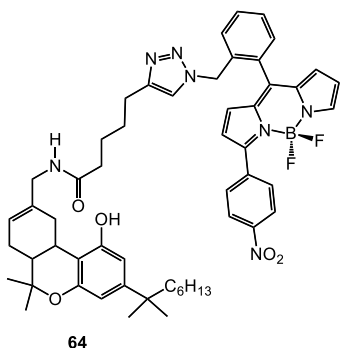


**Síntesis de 62.** Acorde al PG9. **61** (1.0 equiv.), **28** (1.0 equiv). El producto se purificó en columna cromatográfica  $\text{SiO}_2$  gel usando 3%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ . Se obtuvo **62** en un 90% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Mezcla de isómeros)  $\delta$  9.73 (s, 1H, OH), 7.99 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 7.94 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 7.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 7.52 – 7.46 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 7.35 (d,  $J = 7.1$  Hz,

1H,  $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 6.92 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Triazina}}$ ), 6.69 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ArHU210}}$ ), 6.59 (t ap, 2H,  $2\text{CH}_{\text{ABDP}}$ ), 6.49 (m, 2H,  $2\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 6.28 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ArHU210}}$ ), 5.61 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.49 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, NH), 5.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Triazina}}$ ), 4.30 (dd,  $J = 13.1, 9.7$  Hz, 1H,  $^{1/2}\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.61 (dd,  $J = 17.5, 3.4$  Hz, 1H,  $^{1/2}\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.42 (d,  $J = 13.9, 1.7$  Hz, 1H,  $^{1/2}\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.63 (td,  $J = 10.8, 4.2$  Hz, 1H,  $\text{CHC}_{\text{Ar}}$ ), 2.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Triazina}}$ ), 2.34 – 2.27 (m, 1H,  $^{1/2}\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 2.22 – 2.11 (m, 2H,  $^{1/2}\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ,  $^{1/2}\text{CH}_2\alpha$ ), 1.87 – 1.82 (m, 3H,  $^{1/2}\text{CH}_2\alpha$ ,  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^{1/2}\text{CH}_2\beta$ ), 1.77 – 1.67 (m, 2H,  $^{1/2}\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ,  $^{1/2}\text{CH}_2\gamma$ ), 1.62 – 1.54 (m, 2H,  $^{1/2}\text{CH}_2\beta$ ,  $^{1/2}\text{CH}_2\gamma$ ), 1.49 – 1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_{\text{ciclo}}$ ), 1.19 – 1.01 (m, 17H,  $\text{CH}_3\text{C}_{\text{ciclo}}$ ,  $2\text{CH}_3\text{C}$ ,  $4\text{CH}_2$ ), 0.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Mezcla de isómeros)  $\delta$  172.6 (C=O), 156.5, 154.1, 149.8, 147.2, 145.9 ( $\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 145.2 ( $\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 143.9, 136.7, 135.3, 135.2, 133.7, 132.5, 131.1 ( $\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{BDP}}$ ), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 123.0 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 122.4 ( $\text{CH}_{\text{Triazina}}$ ), 119.6, 119.2 ( $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 109.6 ( $\text{CH}_{\text{ArBDP}}$ ), 106.2 ( $\text{CH}_{\text{ArHU210}}$ ), 106.0 ( $\text{CH}_{\text{ArHU210}}$ ), 76.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$ ), 52.2 ( $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Triazina}}$ ), 45.3 ( $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 45.3 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$ ), 37.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2\alpha$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CHC}_{\text{Ar}}$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 27.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Triazina}}$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{BF}_2\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 817.4791. Encontrada: 817.4781.



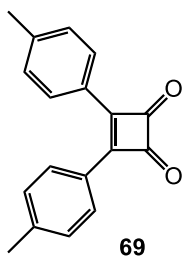
**Síntesis de 63.** Acorde al PG2. **62** (10 mg, 0.028 mmol), ácido *o*-azidometilfenilborónico (15 mg, 0.084 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.0 mg, 1x10<sup>-3</sup> mmol), TFF (1.0 mg, 2.1x10<sup>-3</sup> mmol), CuTC (16.0 mg, 0.084 mmol). Después de 60 min se purificó el producto usando gradiente AcOEt/hexanos, obteniendo **63** en un 44% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (t<sub>ap</sub>, *J* = 5.1 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H).



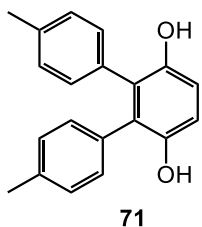
**Síntesis de 64.** Acorde al PG9. **61** (1.0 equiv.), **63** (1.0 equiv). El producto se purificó en columna cromatográfica SiO<sub>2</sub> gel usando 3% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Se obtuvo **64** en un 90% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Mezcla de isómeros) δ 9.74 (s, 0.5H, OH), 9.71 (s, 0.5H, OH), 8.34 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2CH<sub>o</sub>-NO<sub>2</sub>), 8.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H, 2CH<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>), 7.99 (s, 0.5H, CH<sub>BDP</sub>), 7.95 (s, 0.5H, CH<sub>BDP</sub>), 7.61 – 7.56 (m, 1H, CH<sub>BDP</sub>), 7.52 (t<sub>ap</sub>, *J* = 6.9 Hz, 1H, 2CH<sub>BDP</sub>), 7.40 – 7.32 (m, 1H, CH<sub>BDP</sub>), 7.03 (s, 0.5H, CH<sub>Triazina</sub>), 7.01 (s, 0.5H, CH<sub>Triazina</sub>), 6.71 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, CH<sub>BDP</sub>), 6.68 (s, 1H, CH<sub>ArHU210</sub>), 6.65 – 6.61 (m, 2H, 2CH<sub>BDP</sub>), 6.57 – 6.53 (m, 1H, CH<sub>BDP</sub>), 6.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH<sub>ArHU210</sub>), 5.60 (s, 1H, CH=), 5.47 – 5.41 (m, 3H, NH, CH<sub>2</sub>N<sub>Triazina</sub>), 4.28 (m, 1H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.62 – 3.55 (m, 1H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=), 3.45 – 3.37 (m, 1H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=), 2.65 – 2.58 (m, 1H, CHC<sub>Ar</sub>), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Triazina</sub>), 2.29 – 2.06 (m, 3H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=, CH<sub>2α</sub>), 1.85 – 1.79 (m, 3H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=, CH<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2γ</sub>), 1.71 – 1.64 (m, 2H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2β</sub>), 1.58 – 1.52 (m, 2H, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2β</sub>, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>CH<sub>2γ</sub>), 1.47 – 1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>ciclo</sub>), 1.26 – 1.09 (m, 15H, CH<sub>3</sub>C<sub>ciclo</sub>, 2CH<sub>3</sub>C, 4CH<sub>2</sub>), 1.05 – 1.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Mezcla de isómeros) δ 172.5 (CO), 157.0 (C<sub>BDP</sub>), 156.6 (C<sub>BDP</sub>), 156.5 (C-OH), 154.1 (C<sub>ArHU210</sub>), 149.8 (C<sub>ArHU210</sub>), 149.77 (C<sub>ArHU210</sub>), 148.5 (C<sub>Ar</sub>-NO<sub>2</sub>), 148.4 (C<sub>Ar</sub>-NO<sub>2</sub>), 147.3 (C<sub>Triazina</sub>), 146.4 (CH<sub>BDP</sub>), 145.9 (CH<sub>BDP</sub>), 143.4 (C<sub>BDP</sub>), 143.4 (C<sub>BDP</sub>), 138.1 (C<sub>Ar</sub>-NO<sub>2</sub>), 138.0 (C<sub>Ar</sub>-NO<sub>2</sub>), 137.4 (C<sub>BDP</sub>), 136.7 (C=), 136.7 (C=), 135.1 (C<sub>BDP</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>-BDP), 133.7 (C<sub>Ar</sub>-

BDP), 132.5 ( $C_{Ar}$ -BDP), 132.5 ( $C_{Ar}$ -BDP), 131.4 ( $CH_{BDP}$ ), 131.3 ( $CH_{BDP}$ ), 130.8 ( $CH_{Ar}$ -BDP), 130.8 ( $CH_{Ar}$ -BDP), 130.6 ( $CH_{Ar}$ -BDP), 130.6 ( $CH_{Ar}$ -BDP), 130.6 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 130.5 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 130.5 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 130.4 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 130.4 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 130.3 ( $CH_{Ar}$ -BDP), 128.7 ( $CH_{Ar}$ -BDP), 123.8 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 123.7 ( $CH_{Ar}$ -NO<sub>2</sub>), 123.1 ( $\underline{C}H=C$ ), 123.0 ( $\underline{C}H=C$ ), 122.4 ( $\underline{C}H_{Triazina}$ ), 122.3 ( $\underline{C}H_{Triazina}$ ), 121.4 ( $CH_{BDP}$ ), 121.1 ( $CH_{BDP}$ ), 120.5 ( $CH_{BDP}$ ), 120.2 ( $CH_{BDP}$ ), 109.6 ( $C_{ArHU210}$ ), 109.5 ( $C_{ArHU210}$ ), 106.3 ( $CH_{ArHU210}$ ), 106.3 ( $CH_{ArHU210}$ ), 106.0 ( $CH_{ArHU210}$ ), 76.4 ( $\underline{C}(CH_3)_2O$ ), 76.4 ( $\underline{C}(CH_3)_2O$ ), 52.4 ( $\underline{C}H_2N_{Triazina}$ ), 52.2 ( $\underline{C}H_2N_{Triazina}$ ), 45.3 ( $\underline{C}HC(CH_3)_2O$ ), 45.2 ( $\underline{C}H_2NH$ ), 45.2 ( $\underline{C}H_2NH$ ), 44.9 ( $\underline{C}H_2C(CH_3)_2$ ), 44.9 ( $\underline{C}H_2C(CH_3)_2$ ), 37.5 ( $\underline{C}(CH_3)_2$ ), 36.7 ( $CH_{2\alpha}$ ), 36.6 ( $CH_{2\alpha}$ ), 32.0 ( $CH_2$ ), 31.8 ( $\underline{C}HC_{Ar}$ ), 31.8 ( $\underline{C}HC_{Ar}$ ), 30.9 ( $CH_2C=$ ), 30.8 ( $CH_2C=$ ), 30.3 ( $CH_2$ ), 29.1 ( $CH_3$ ), 29.0 ( $CH_3$ ), 28.9 ( $CH_3$ ), 28.9 ( $CH_3$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $CH_2$ ), 28.1 ( $CH_2CH=$ ), 27.7 ( $CH_3$ ), 26.0 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 25.4 ( $\underline{C}H_2C_{Triazina}$ ), 24.8 ( $CH_2$ ), 22.9 ( $\underline{C}H_2C(CH_3)_2$ ), 18.5 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $\underline{C}H_3CH_2$ ); HRMS (ESI+)  $m/z$  calculada para  $C_{54}H_{62}BF_2N_7O_5$   $[M+H]^+$ : 938.4955. Encontrada: 938.4916.

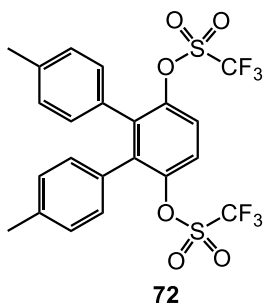
### Síntesis de los compuestos 69-86



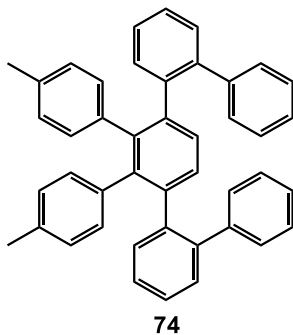
**Síntesis de 69.** En un matraz de fondo redondo con agitador se colocó **68** (3.3 mmol, 1.0 equiv) y bajo atmósfera de  $N_2$  se disolvió en 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . En seguida se enfrió la disolución colocándola en baño de hielo y se adicionó tricloruro de aluminio (7.3 mmol, 2.2 equiv). Por último se agregó tolueno (3.3 mmol, 2.2 equiv) gota a gota. Una vez consumido el material de partida, el crudo de reacción se vació a un matraz con hielo, se extrajo usando acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con  $MgSO_4$  anhidro y se evaporó el disolvente. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando gradiente acetato de etilo/hexanos (0-2%) para obtener **69** en un 60% de rendimiento.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 2.45 (s, 6H);  $^{13}C$  RMN (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  196.5, 186.7, 144.5, 130.1, 128.4, 125.8, 22.1



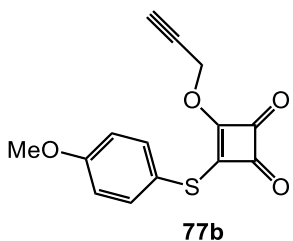
**Síntesis de 71.** En un matraz seco y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó **69** (0.76 mmol, 1.0 equiv), se disolvió en 15 mL THF y se enfrió a -78 °C. Gota a gota y con agitación se adicionó bromuro de vinil magnesio (1.14 mmol, 1.5 equiv). Una vez terminada la adición se hidrolizó la reacción agregando 10 mL de HCl 0.1N. El producto se extrajo usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos (30-50%) para obtener **71** en un 30% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.7, 137.5, 131.9, 130.6, 129.7, 127.7, 115.4, 21.3. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 291.1380. Encontrada: 291.1382.



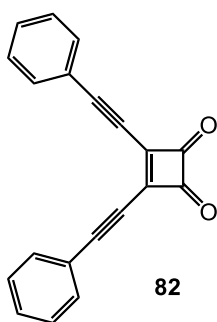
**Síntesis de 72.** En un tubo de reacción bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó **71** (0.38 mmol, 1.0 equiv), se disolvió en 4 mL de una mezcla 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/piridina y se enfrió a 0 °C. Enseguida a 0 °C y con agitación se agregó gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (6.81 mmol, 8.0 equiv). La reacción se monitoreó mediante TLC y una vez terminado el material de partida se hidrolizó la reacción. Se extrajo el producto usando acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con HCl 10%, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos (50%) para obtener **72** en un 60% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (s, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.28 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.5, 138.5, 138.2, 130.5, 129.6, 128.8, 122.2, 122.0, 119.7, 117.1, 114.6, 21.4. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>K [M+K]<sup>+</sup>: 592.9924. Encontrada: 592.9937.



**Síntesis de 74.** En un matraz redondo bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó **72** (0.11 mmol, 1.0 equiv), **73** (0.43 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol-%), S-Phos (15 mol-%), bromuro de litio (0.43 mmol, 3.0 equiv), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.86 mmol, 6.0 equiv) y se disolvieron en 3 mL de una mezcla 2:1 Tolueno/H<sub>2</sub>O. La reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC, una vez terminado el material de partida se extrajo el producto usando acetato de etilo, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando AcOEt/hexanos (0-2%) para obtener **74** como un aceite en un 70% de rendimiento. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C<sub>44</sub>H<sub>34</sub>K [M+K]<sup>+</sup>: 601.2292. Encontrada: 601.2300.



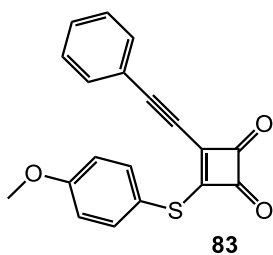
**Síntesis de 77b.** En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó **76** (0.39 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en 3 mL de diclorometano. En seguida se agregó alcohol propargílico (0.78 mmol, 2.0 equiv) y finalmente trietilamina (0.78 mmol, 2.0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se monitoreó mediante TLC, terminado el material de partida se evaporó el disolvente a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando AcOEt/hexanos (0-2%) para obtener **77b** en un 56% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (2, 1H).



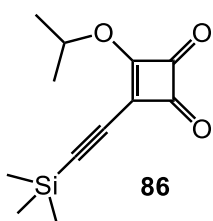
**Síntesis de 82.** En un tubo de reacción bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocaron **68** (0.66 mmol, 1.0 equiv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mol-%) y se disolvieron en 10 mL de dicloroetano. En seguida, se agregó tributil(feniletinil)estannano (0.72 mmol, 1.1 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó la reacción mediante TLC, terminado el material de partida se evaporó el disolvente a



sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando AcOEt/hexanos (0-1%) para obtener **82** en un 24% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (m, 4H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.5, 177.8, 133.0, 133.0, 131.8, 129.0, 125.8, 120.8, 78.0.

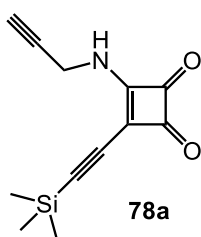


**Síntesis de 83.** En un tubo de reacción bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocaron **68** (0.66 mmol, 1.0 equiv), tributil(feniletinil)estannano (0.43 mmol, 1.1 equiv) y se disolvieron en 5 mL de dicloroetano. La mezcla se deoxigenó durante 1 minuto y se agregó  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol-%). La reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  y se monitoreó la reacción mediante TLC, terminado el material de partida se evaporó el disolvente a sequedad. El producto se pasó a través de una columna de sílica gel, eluyendo AcOEt/hexanos (0-8%) para obtener **83** (<10% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).



**Síntesis de 86.** En un matraz redondo perfectamente seco y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se colocó  $n\text{-BuLi}$  (4.54 mmol, 1.5 equiv) en 8 mL de THF. El matraz se colocó a  $0^\circ\text{C}$  mediante baño de hielo, enseguida se adicionó trimetilsilacetileno (4.84 mmol, 1.6 equiv) gota a gota y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 h. En un segundo matraz, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se colocó **84** (3.03 mmol, 1.0 equiv), se disolvió en 8 mL de THF y se colocó a  $-78^\circ\text{C}$ . Gota a gota y con agitación se añadió el acetiluro al matraz conteniendo **84**. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y en seguida se hidrolizó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo usando acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con  $\text{MgSO}_4$ . El crudo se evaporó a sequedad y el producto **85** se purificó mediante cristalización. El producto se disolvió en 15 mL de DCM y se agregaron 4 gotas de HCl concentrado. La mezcla se agitó, monitoreando la reacción hasta la desaparición del alcohol **85**. Se neutralizó la reacción usando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo el

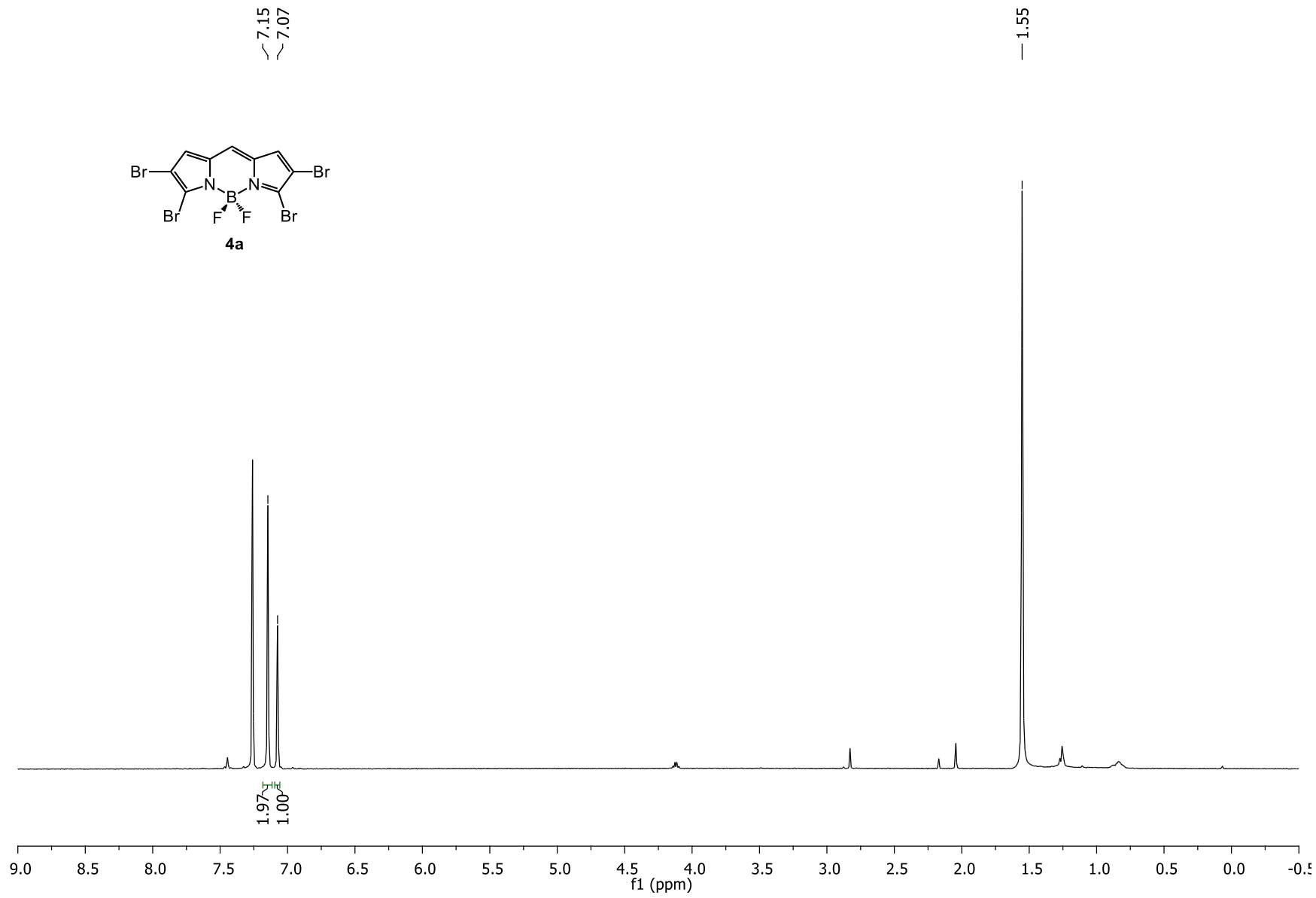
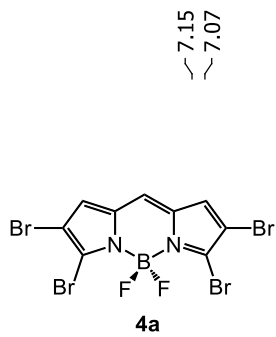
producto usando acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante columna cromatográfica, eluyendo con un gradiente de AcOEt/hexanos (0-5%) para obtener **86** en un 50% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38 (s,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 7H), 0.27 (s, 9H).

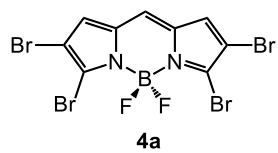


**Síntesis de 78a.** En un matraz seco y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se colocó **86** (1.14 mmol, 1.0 equiv) en 5 mL de metanol. Gota a gota y con agitación se añadió propargilamina (1.19 mmol, 1.05 equiv) disuelta en metanol al matraz conteniendo **86**. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Una vez terminado el

material de partida se agregó agua a la reacción y se extrajo el producto usando acetato de etilo, se secó y evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante columna cromatográfica, eluyendo con un gradiente de AcOEt/hexanos (0-15%) para obtener **86** en un 40% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78 (s, 1H), 4.45 (dd,  $J = 5.9, 2.5$  Hz, 2H), 2.48 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 0.27 (s, 9H).

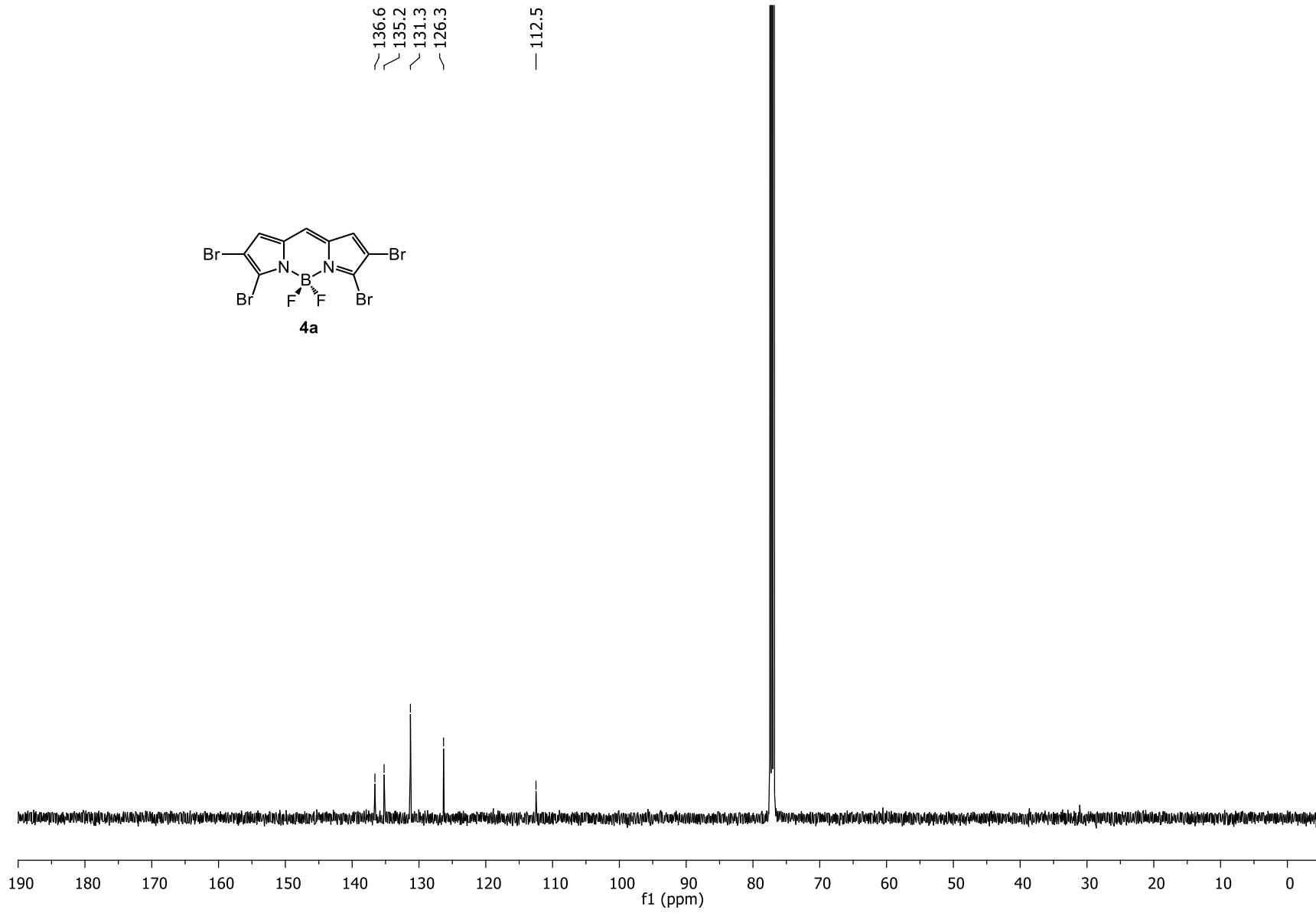
**ANEXO**  
**ESPECTROS DE RMN**

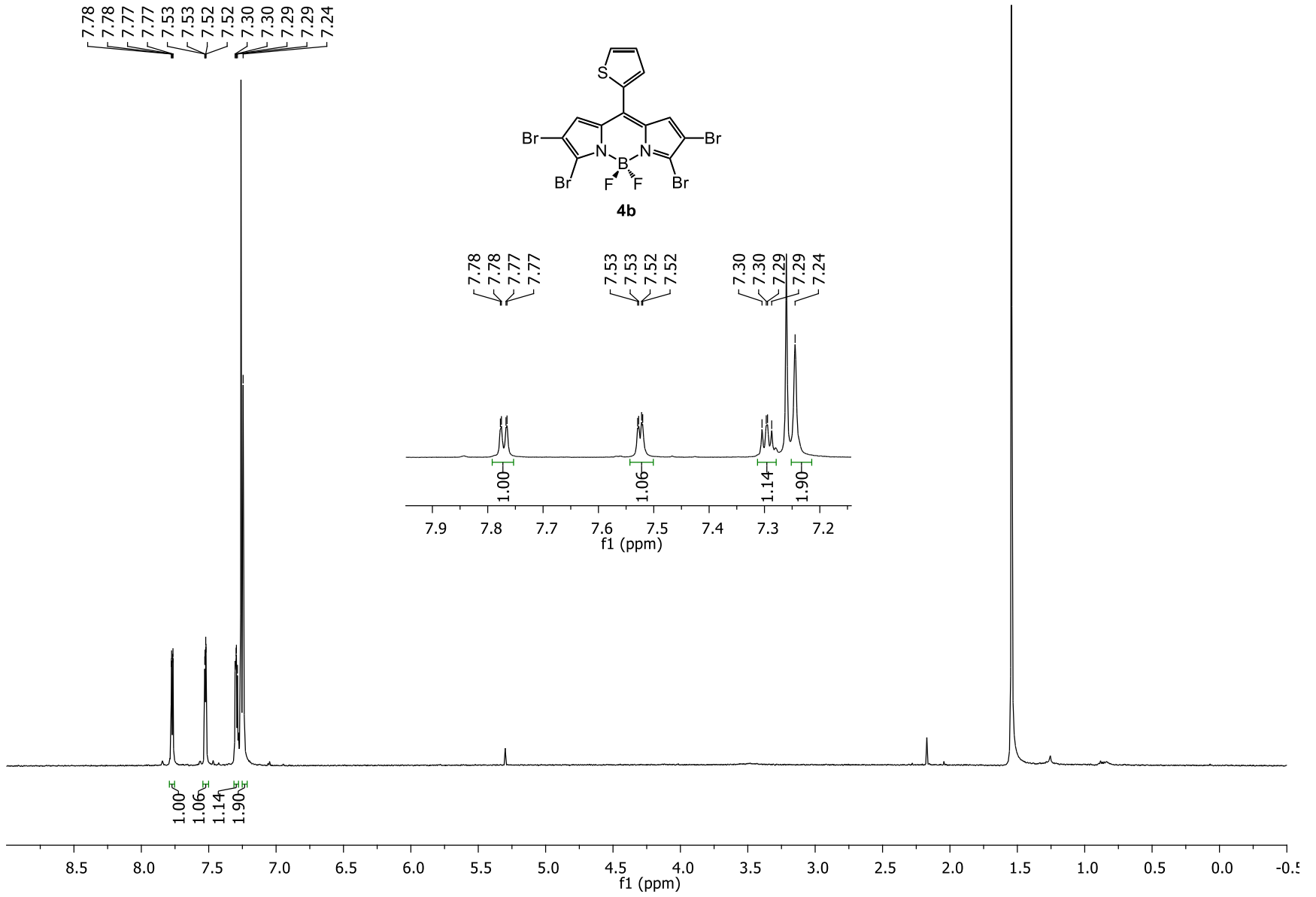


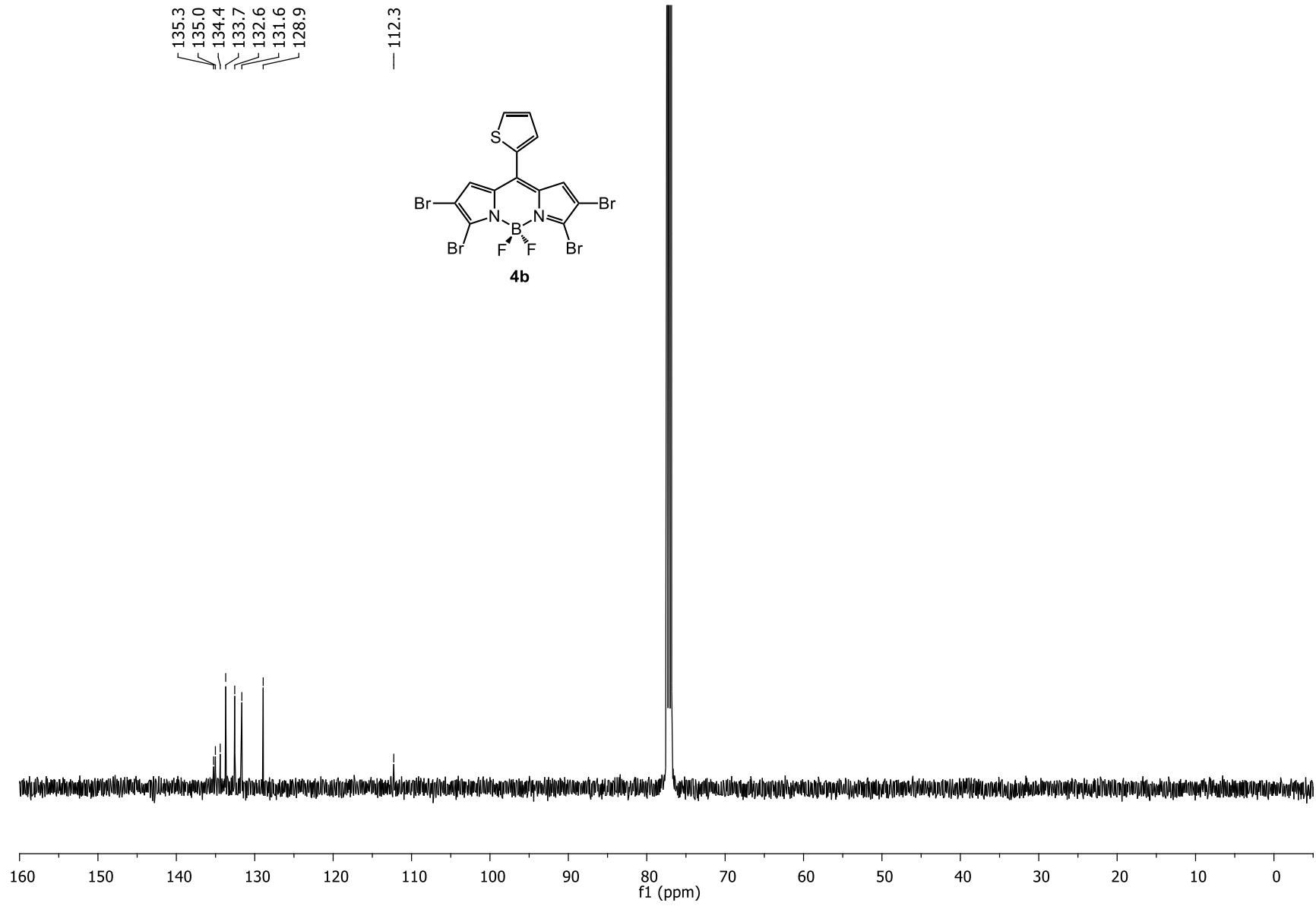


136.6  
135.2  
131.3  
126.3

112.5



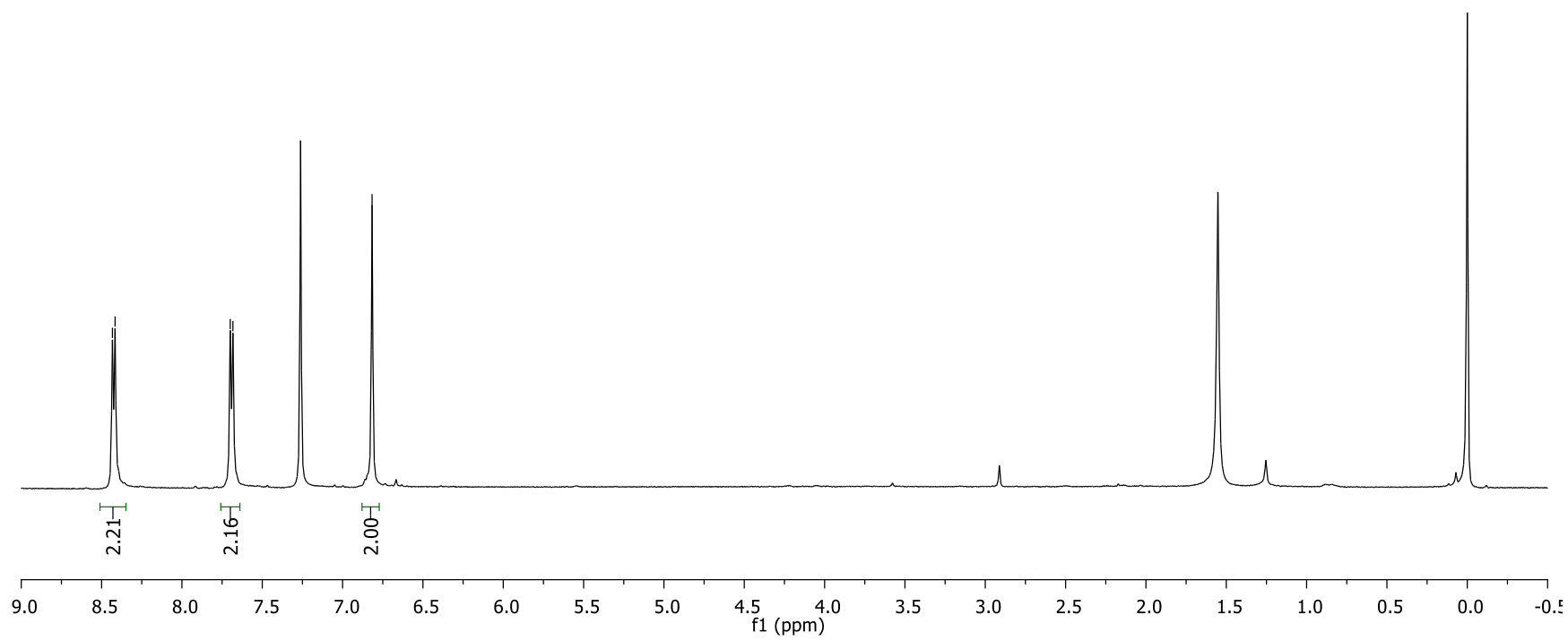
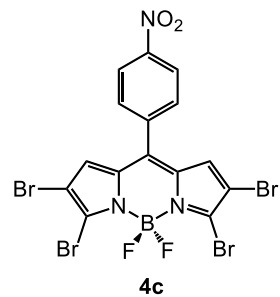




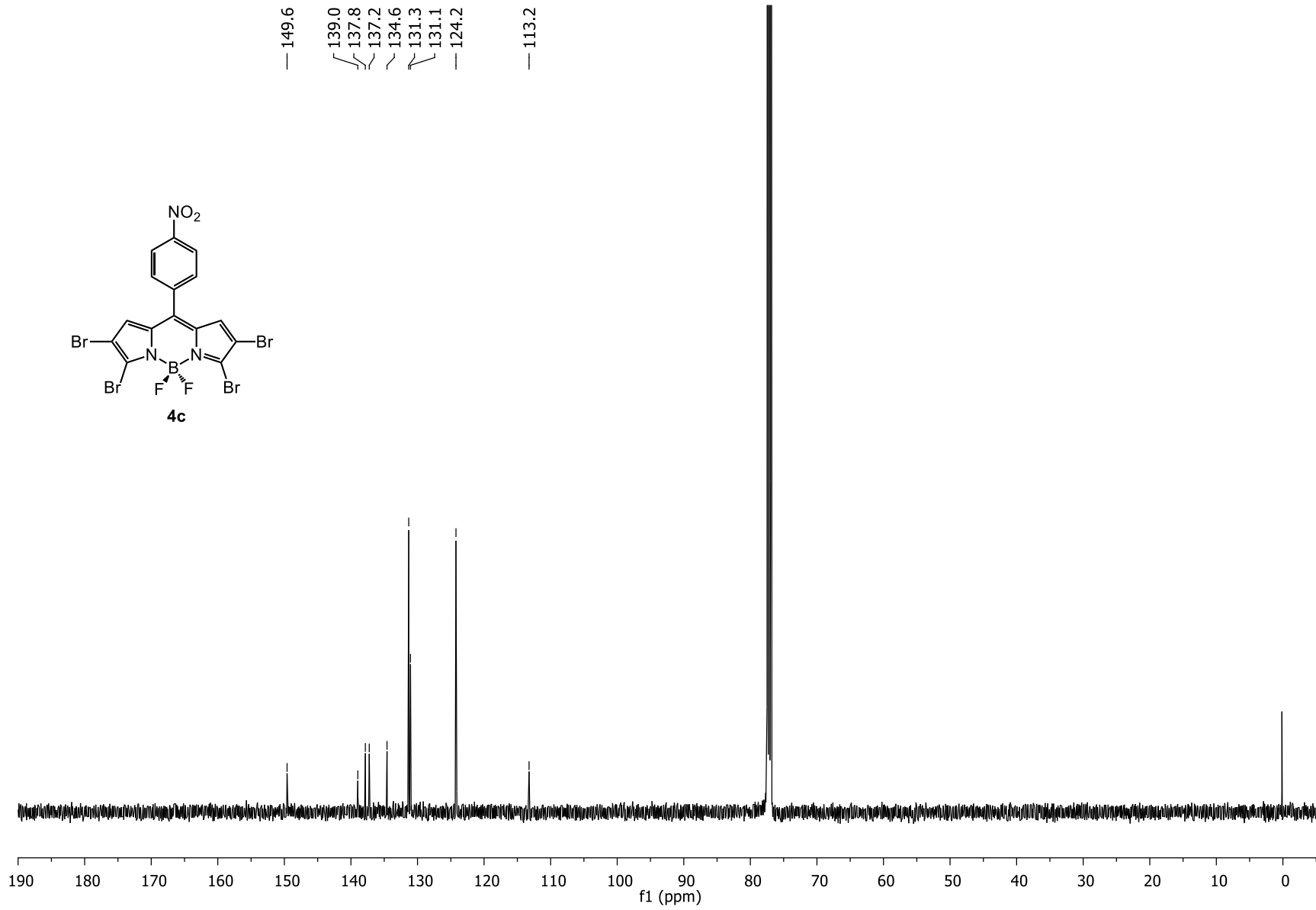
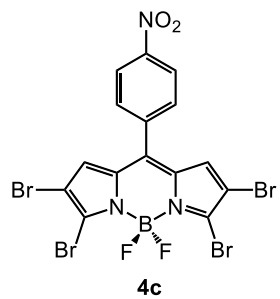
8.43  
8.42

7.70  
7.68

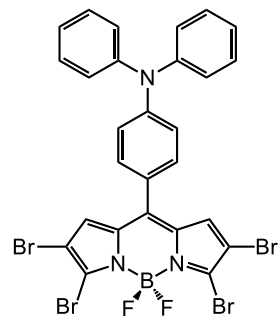
6.82



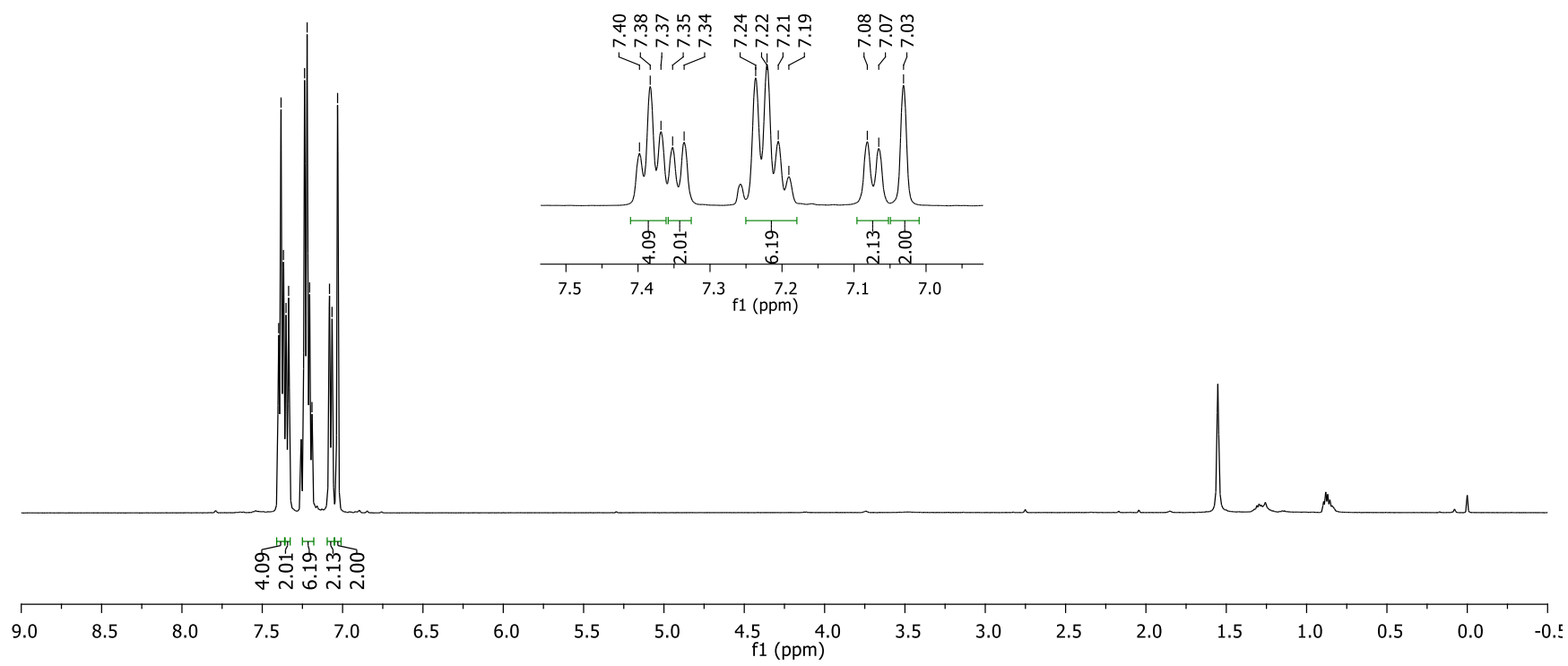


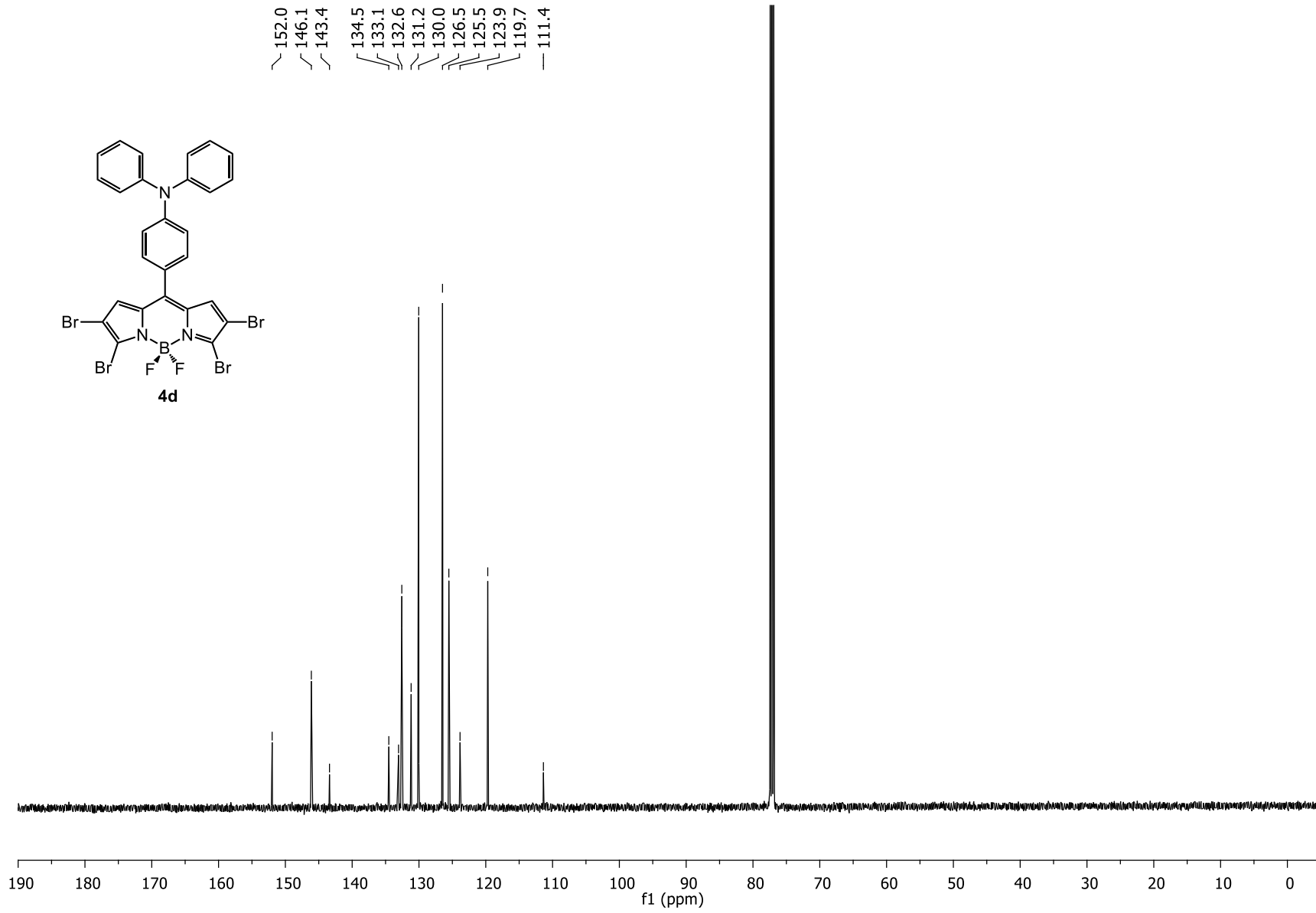
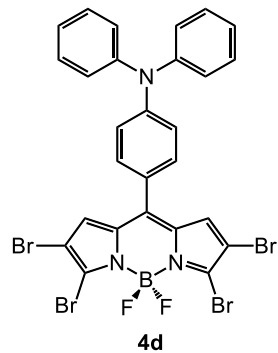


7.40  
7.38  
7.37  
7.35  
7.34  
7.24  
7.22  
7.21  
7.19  
7.08  
7.07  
7.03

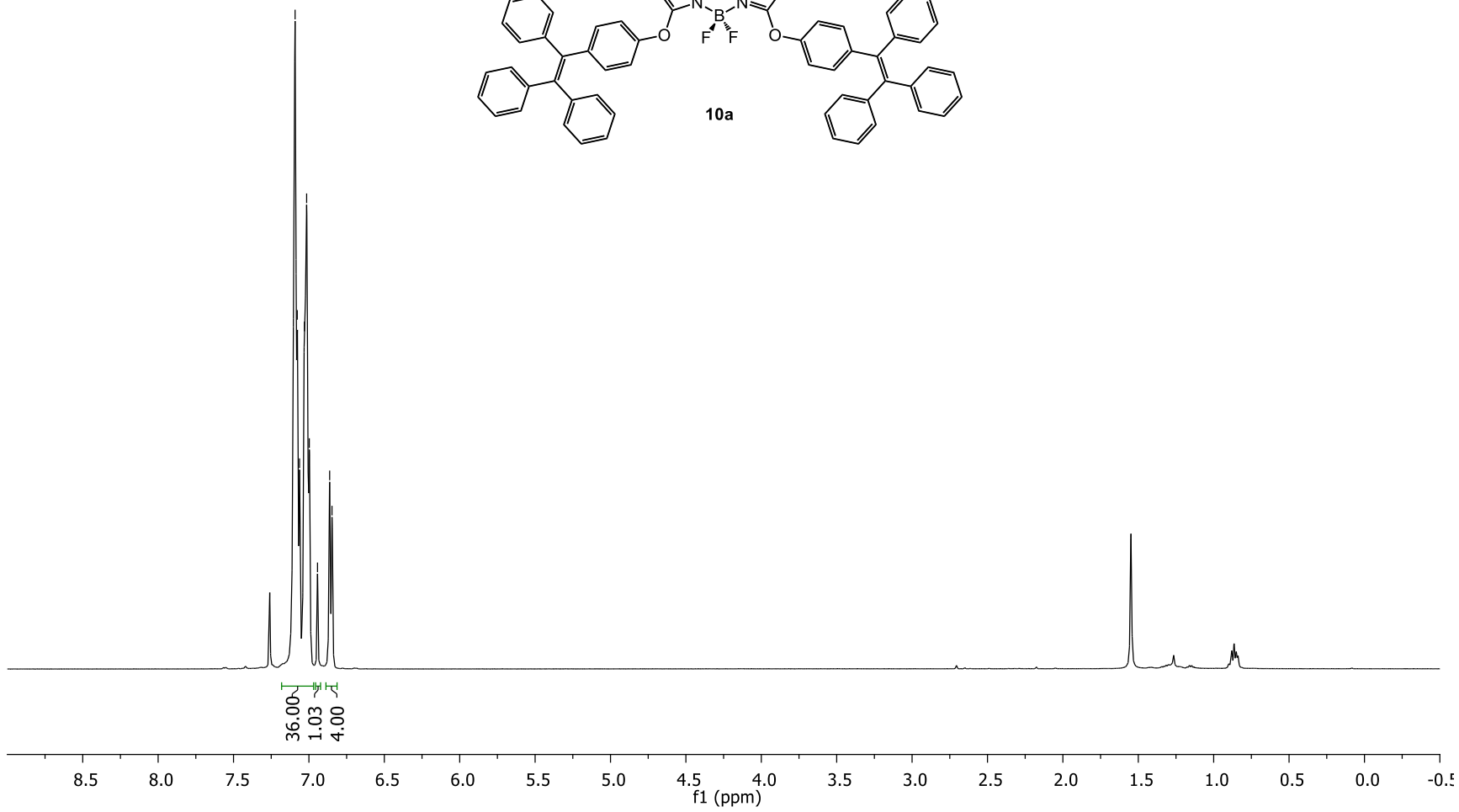
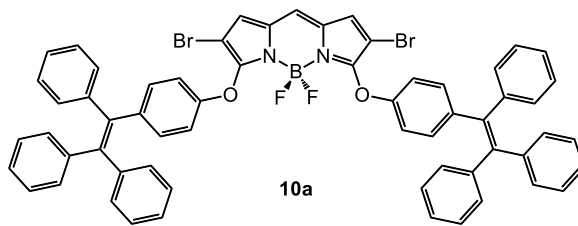


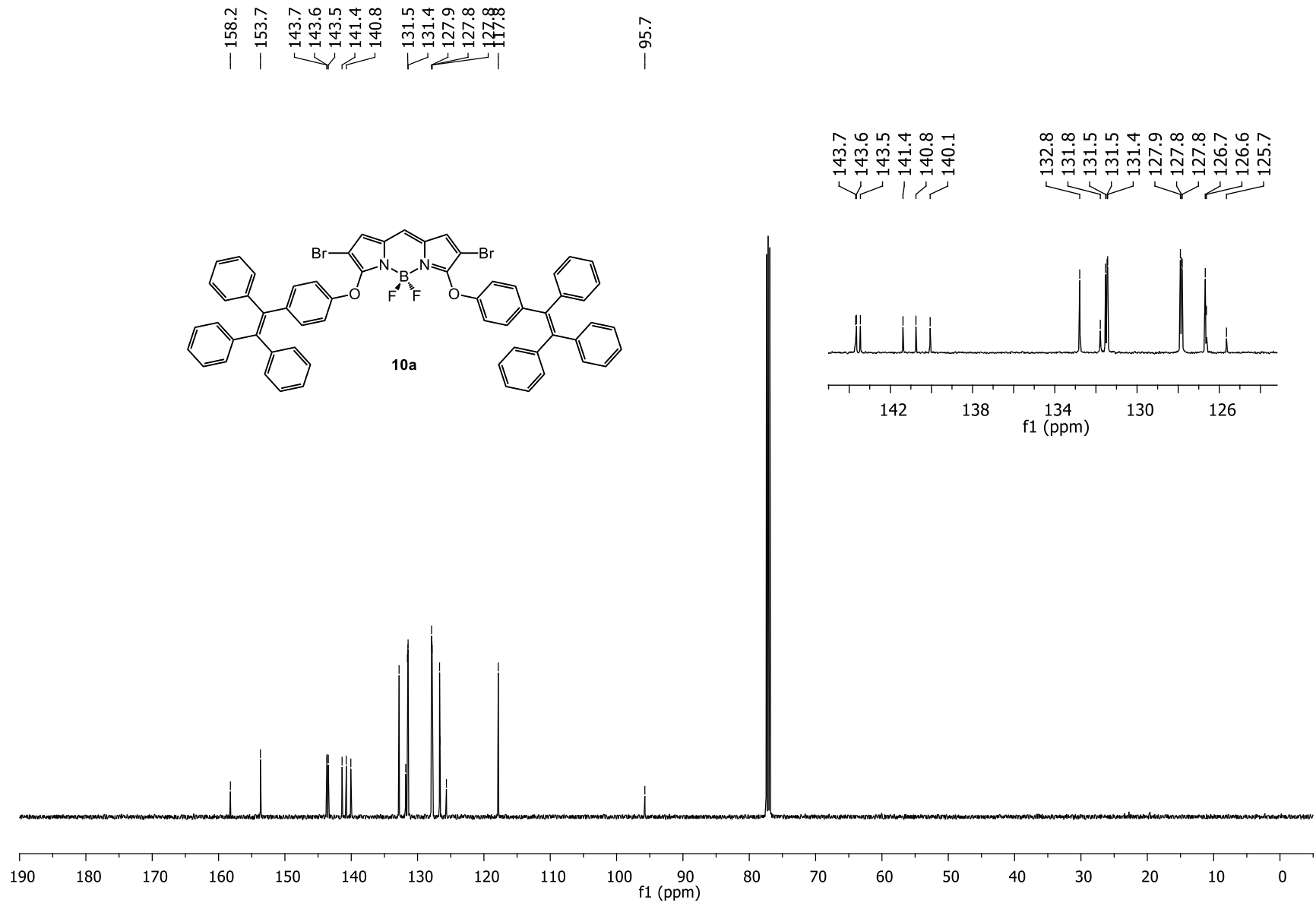
**4d**



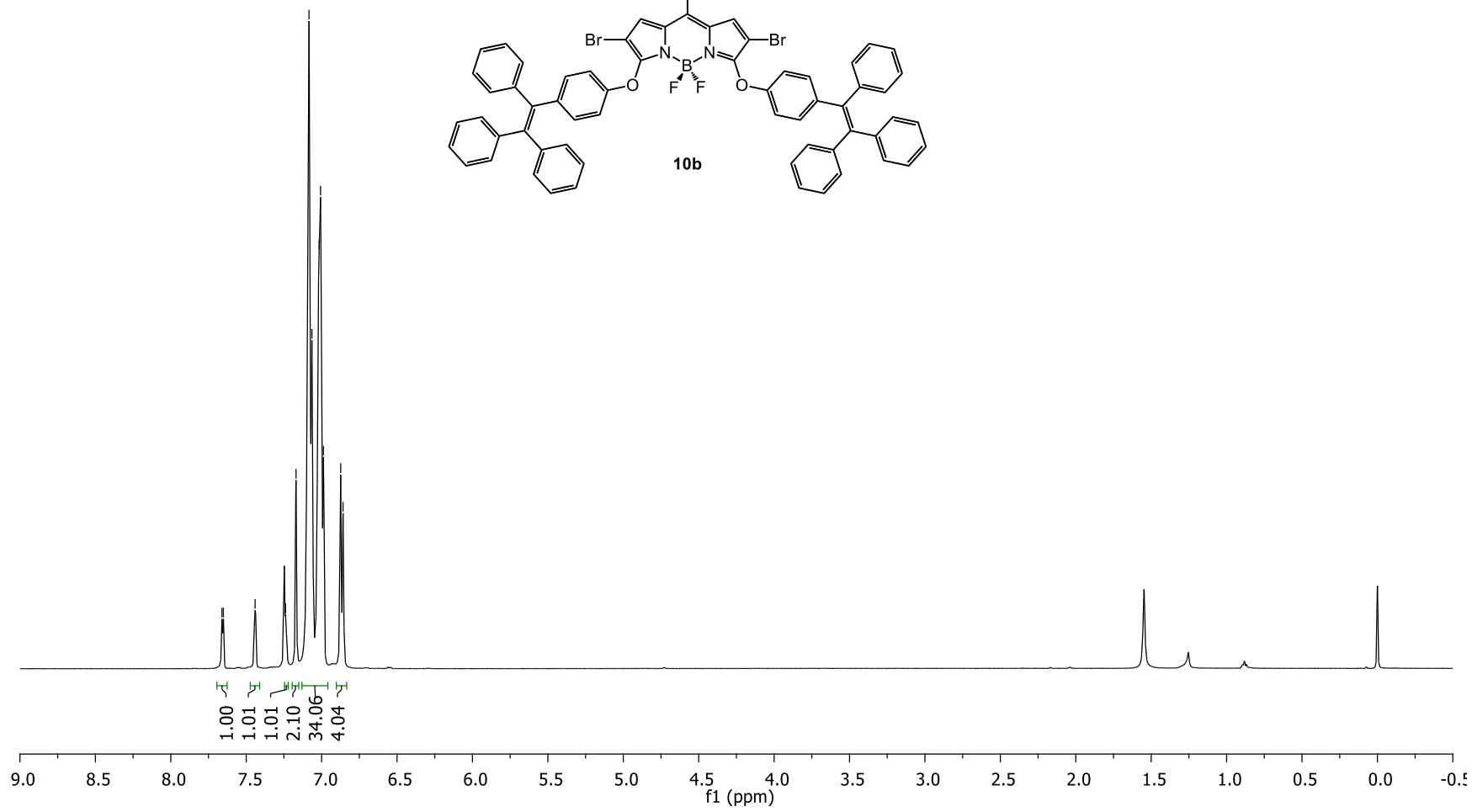
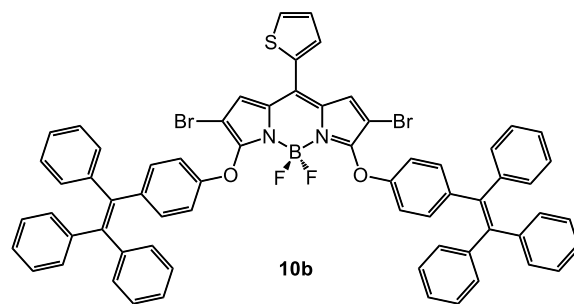


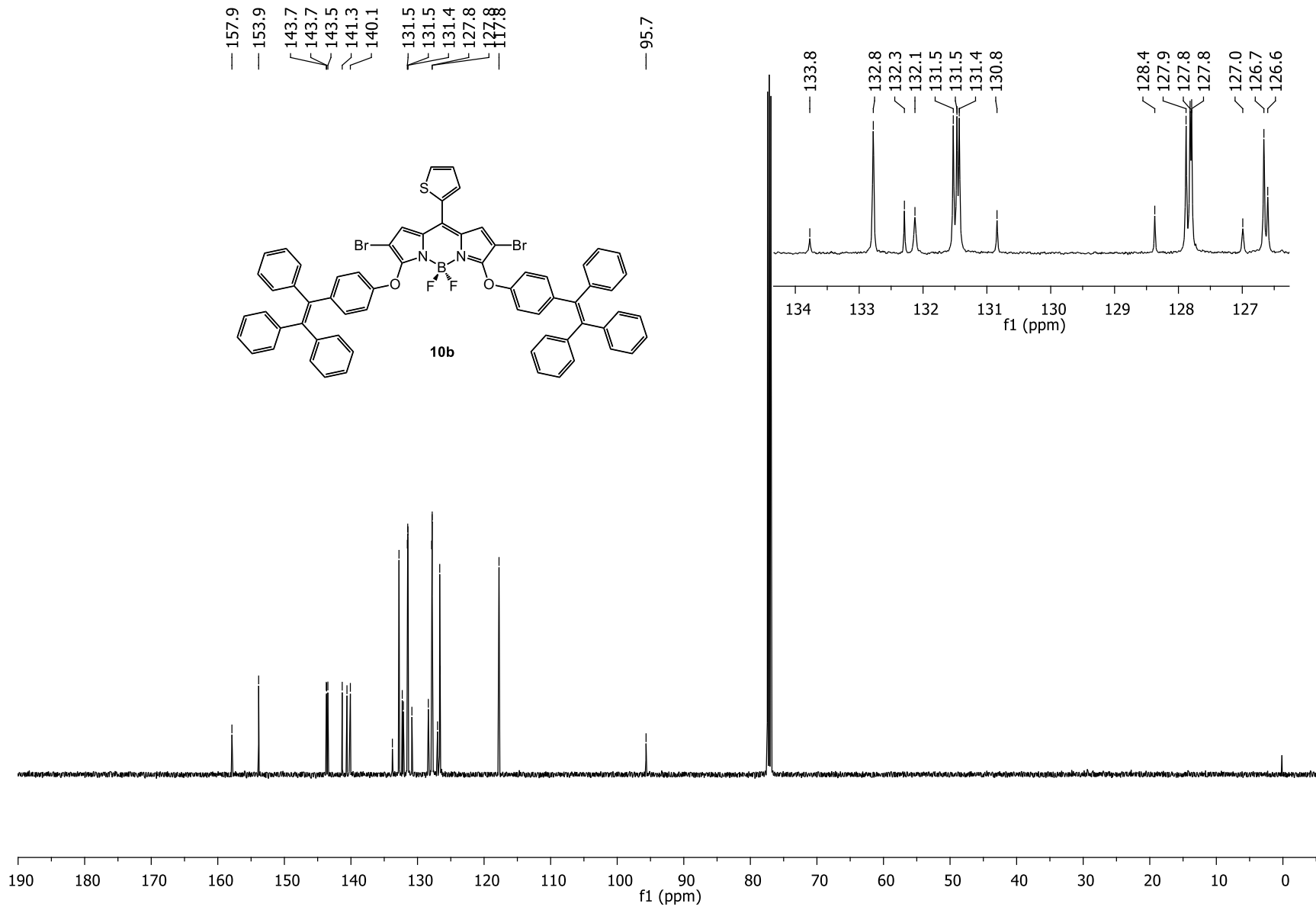
7.09  
7.08  
7.06  
7.03  
7.02  
7.00  
6.94  
6.86  
6.85





7.66  
7.65  
7.44  
7.24  
7.17  
7.08  
7.06  
7.02  
7.01  
6.99  
6.87  
6.86

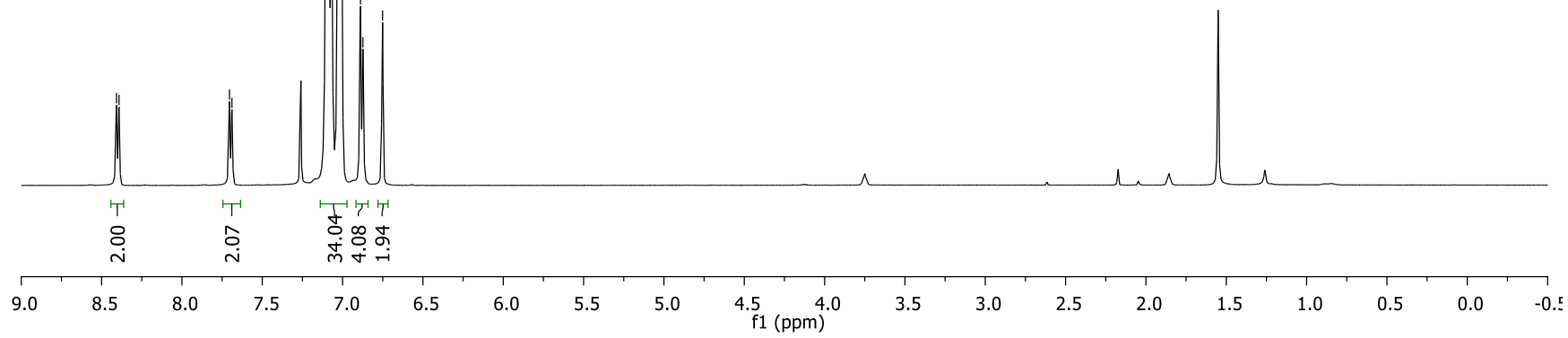
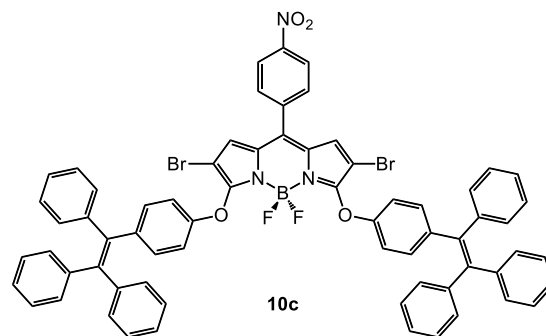




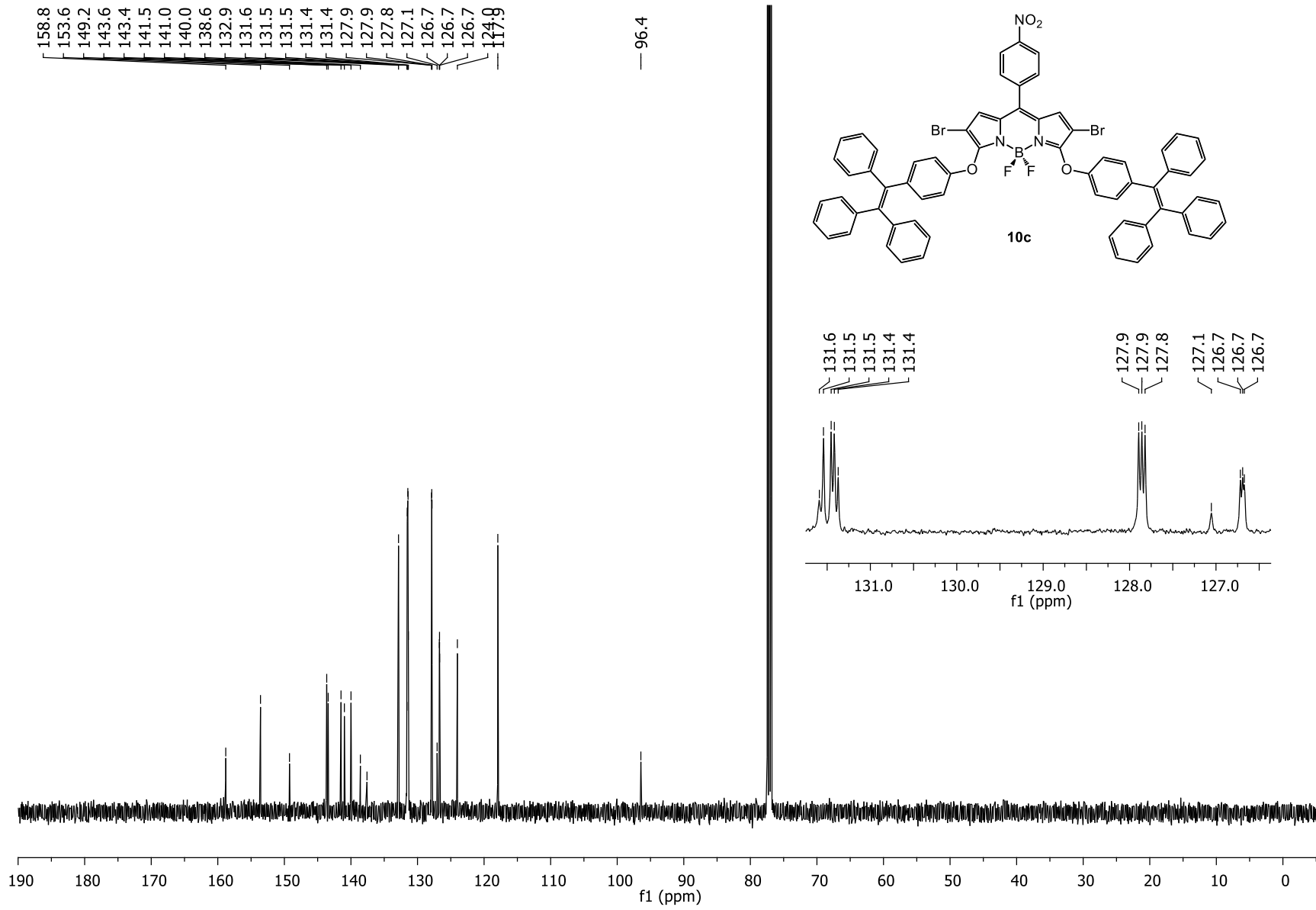
8.41  
8.39

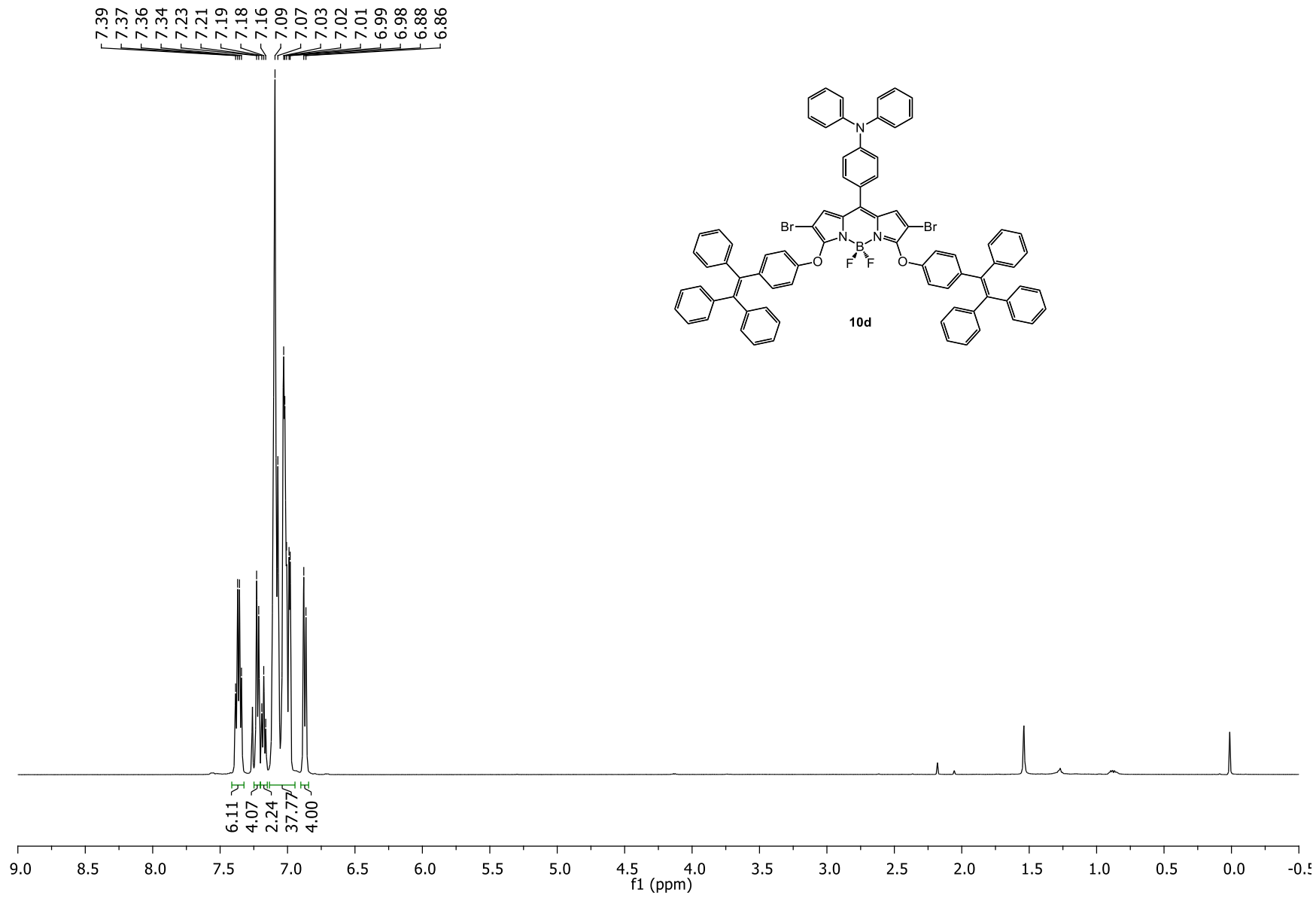
7.70  
7.69

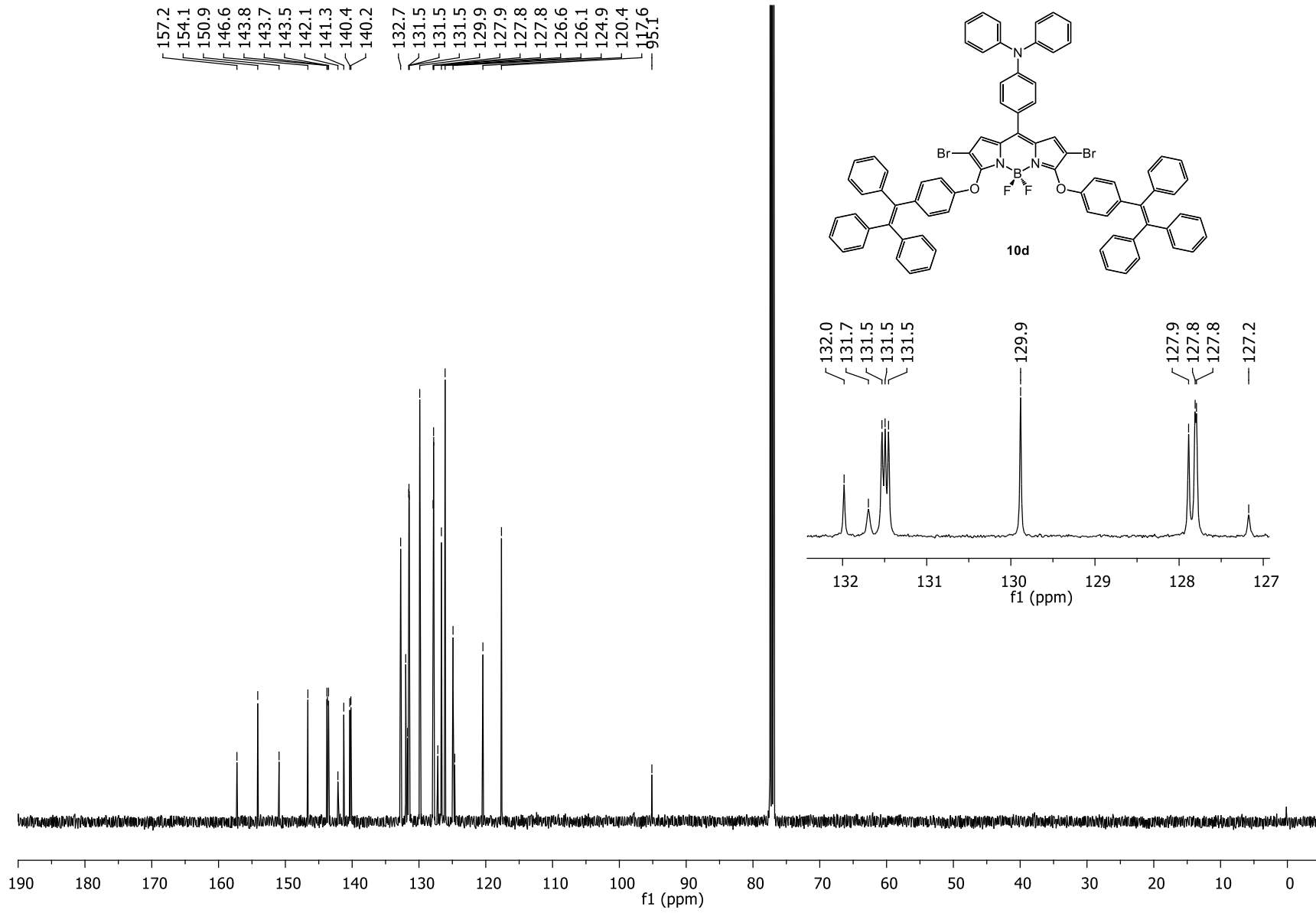
7.09  
7.07  
7.02  
7.01  
6.89  
6.87  
6.75



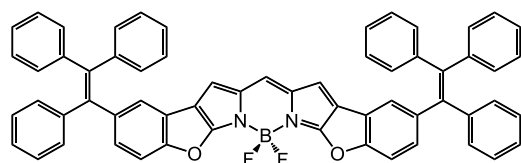




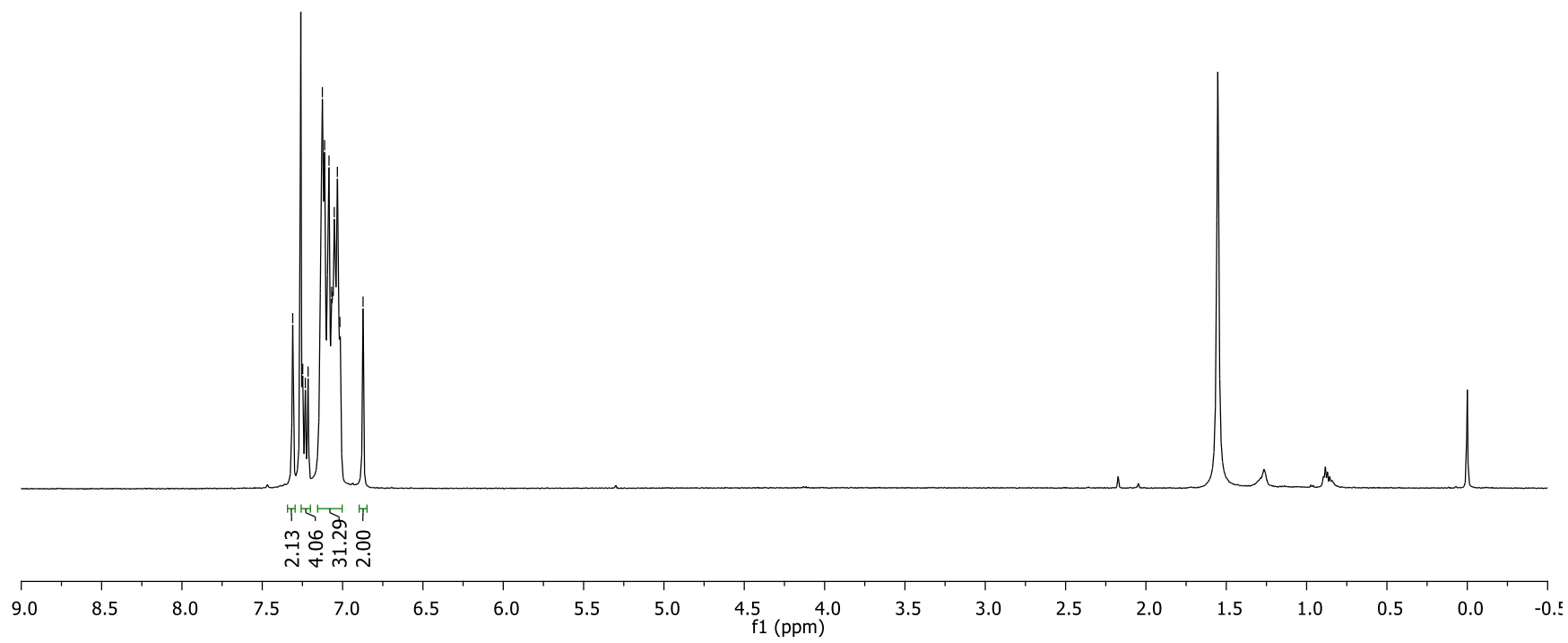


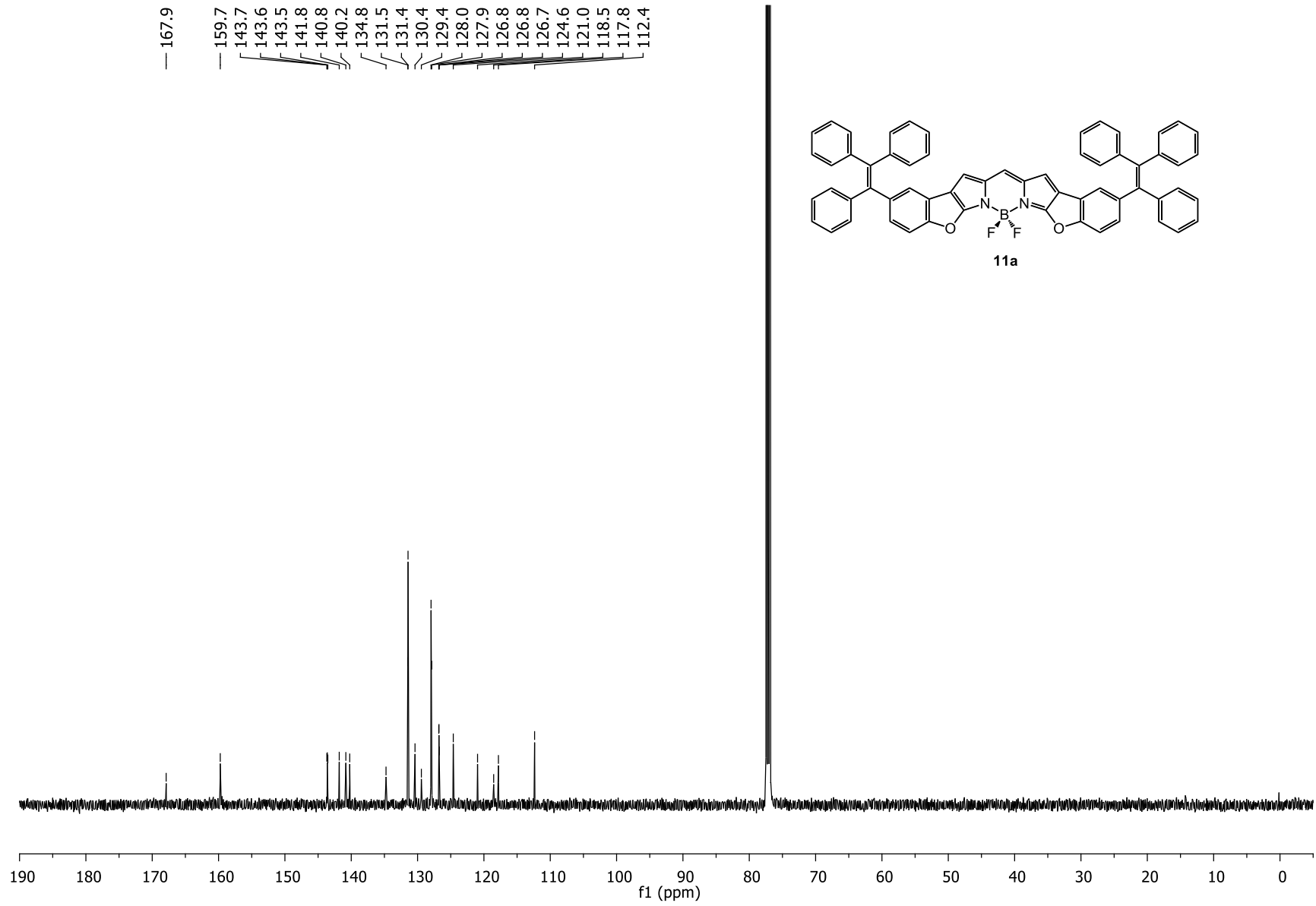


7.31  
7.25  
7.23  
7.21  
7.13  
7.11  
7.08  
7.07  
7.05  
7.03  
7.02  
6.87

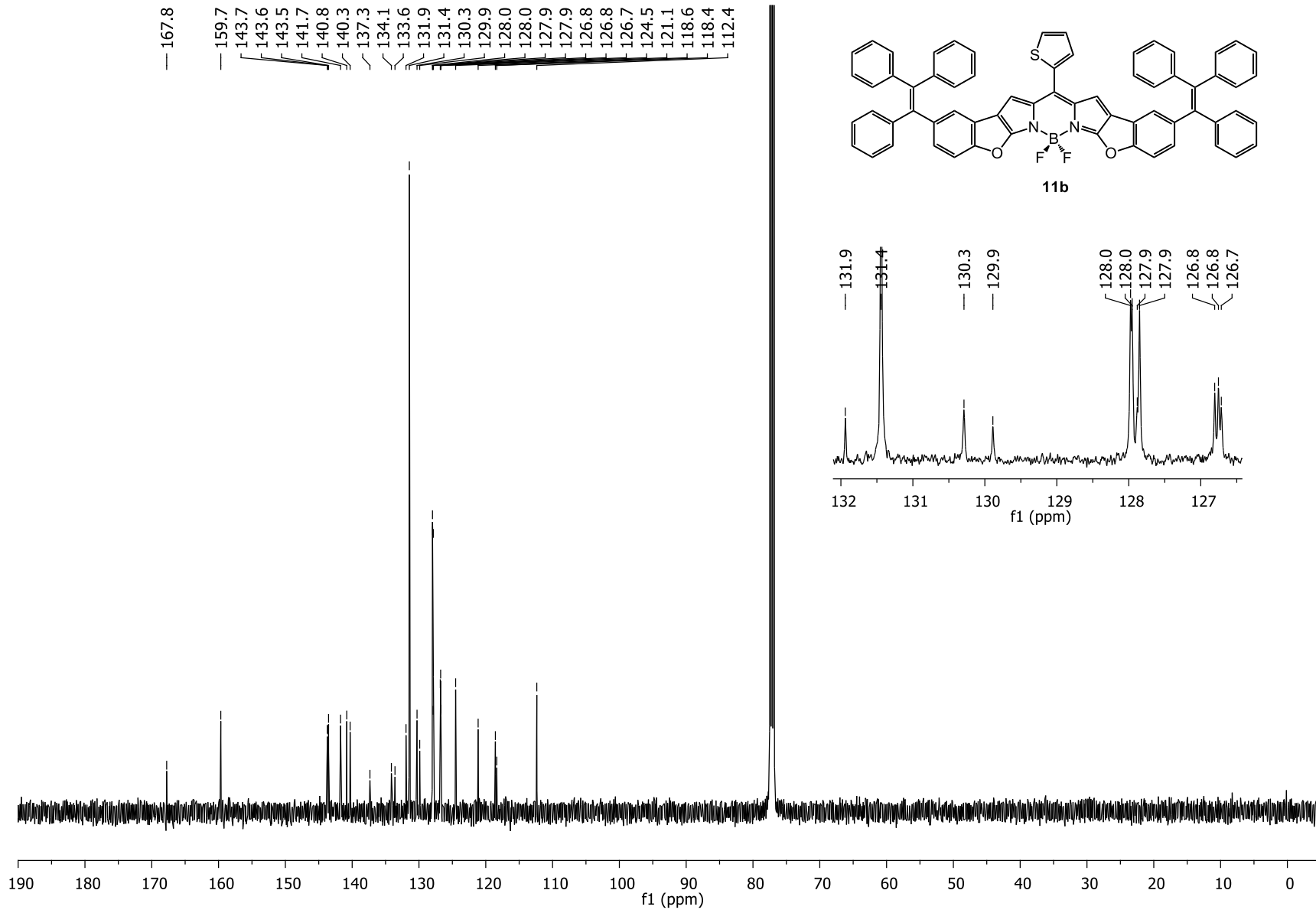


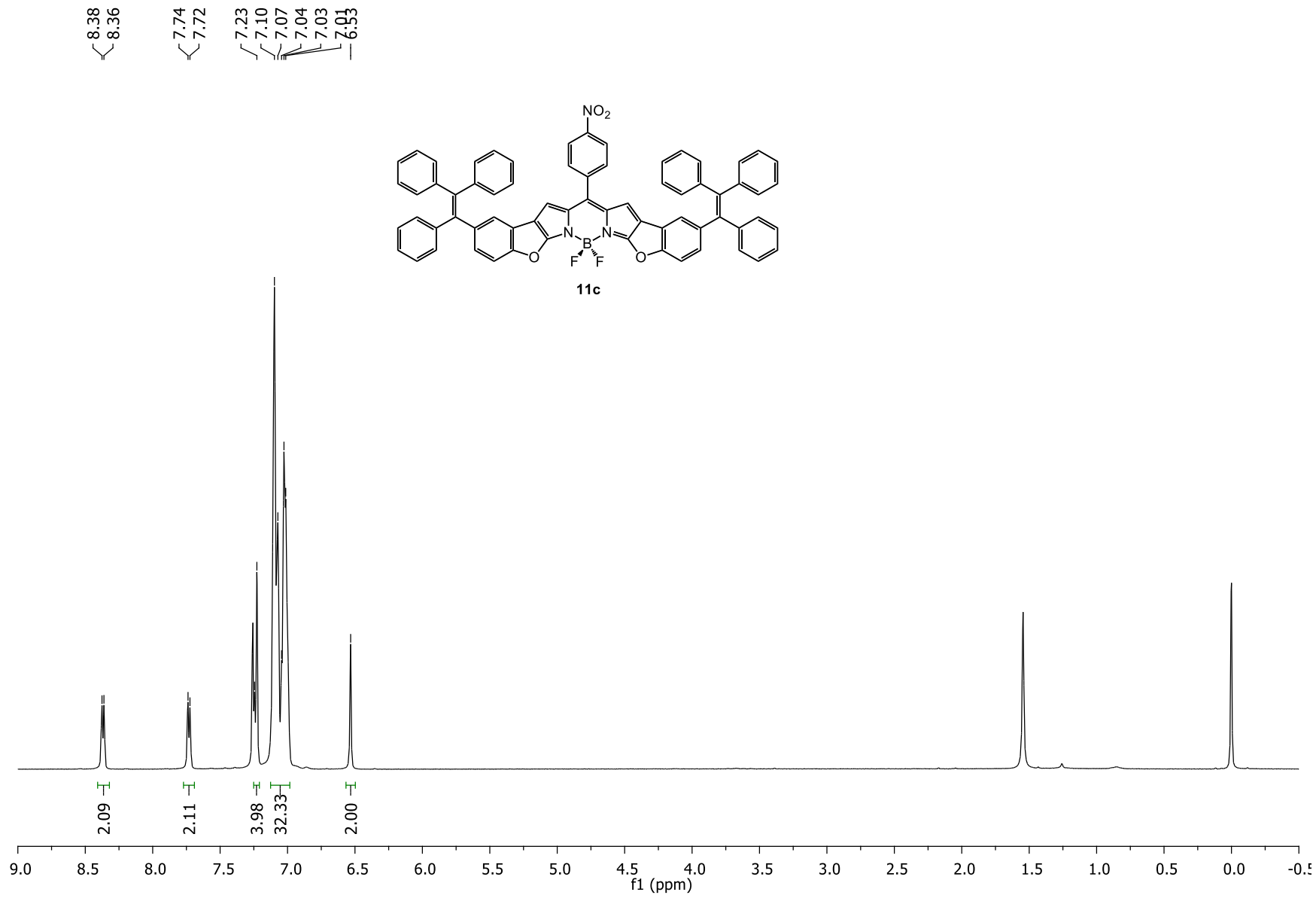
11a



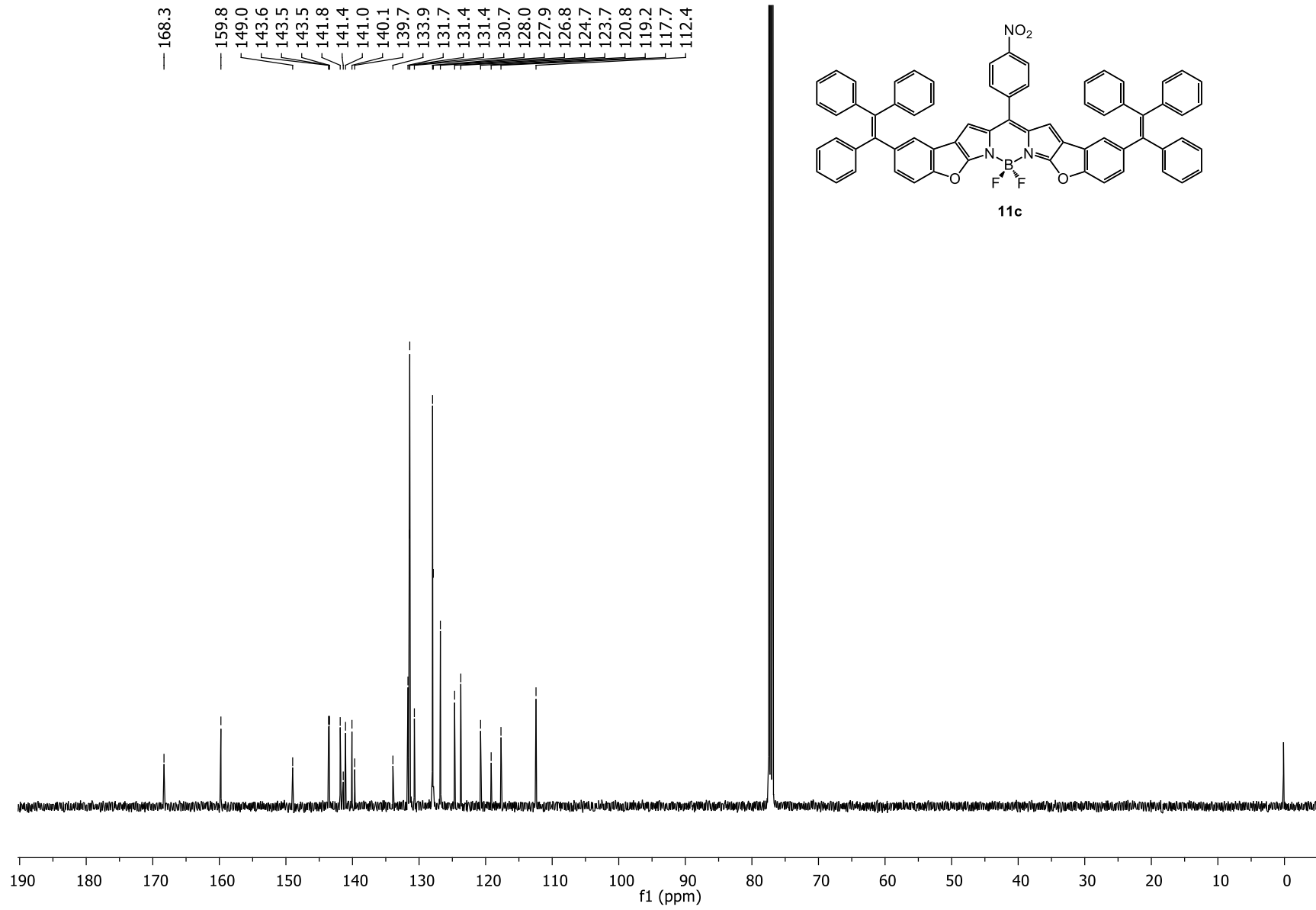




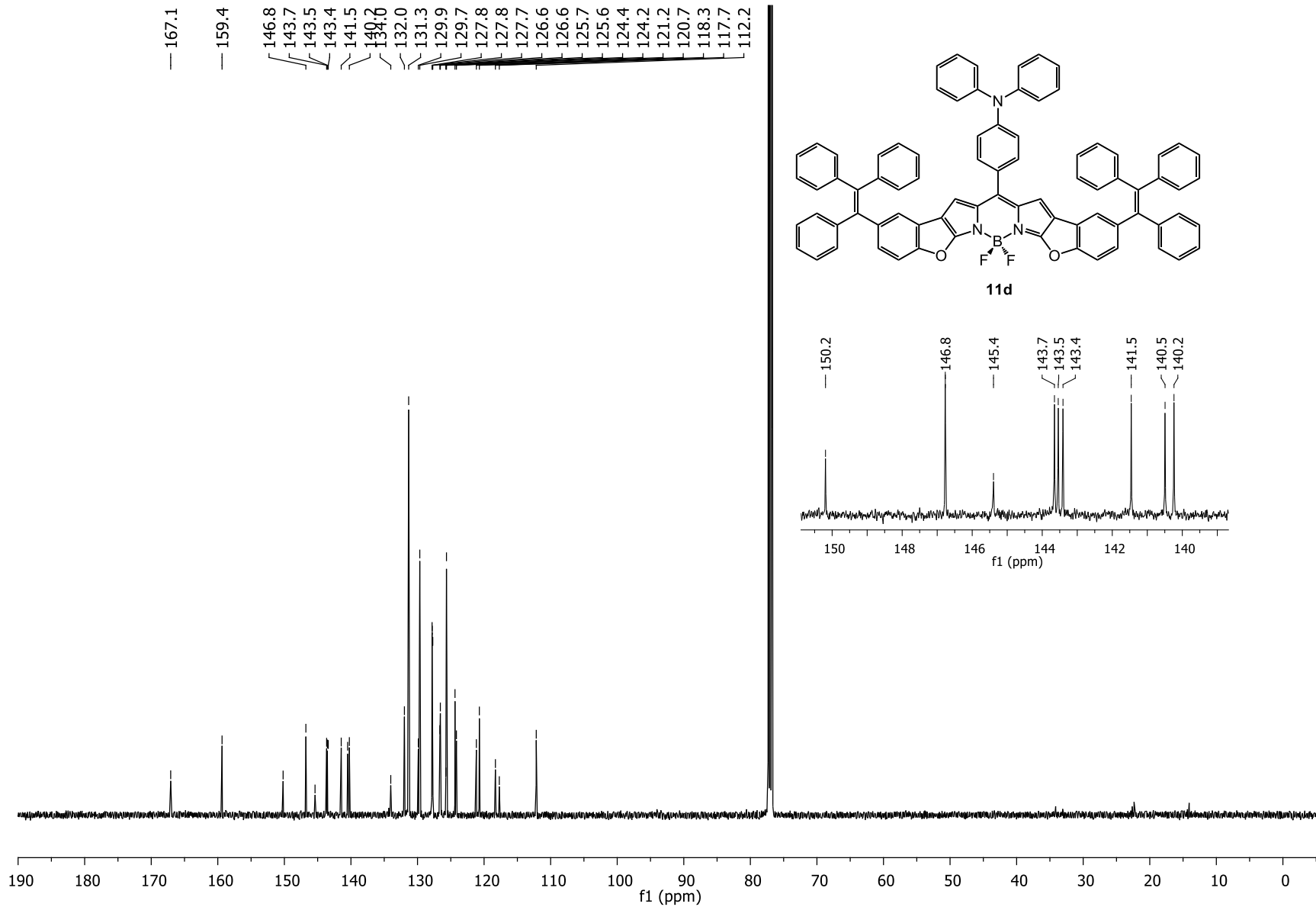






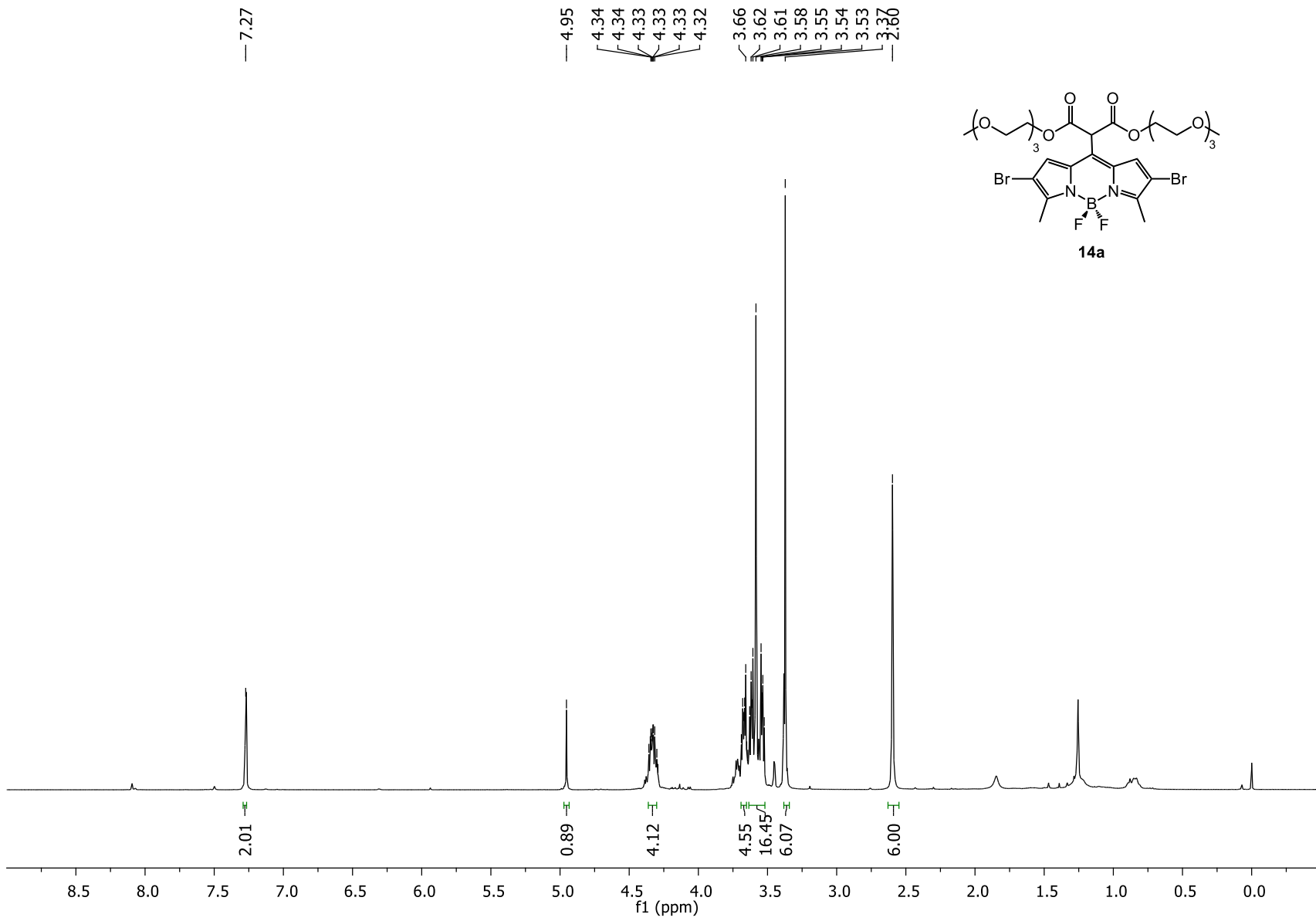


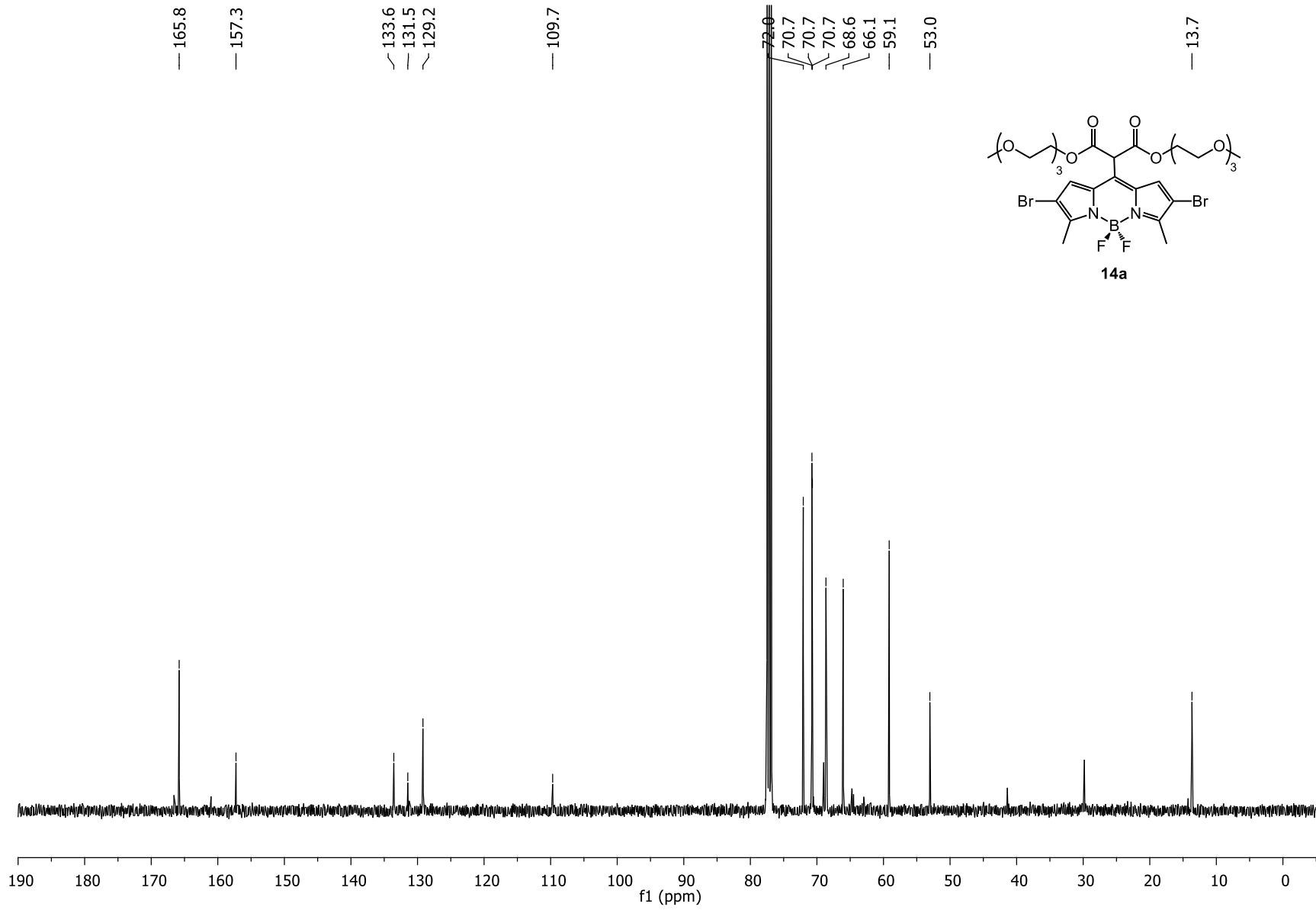


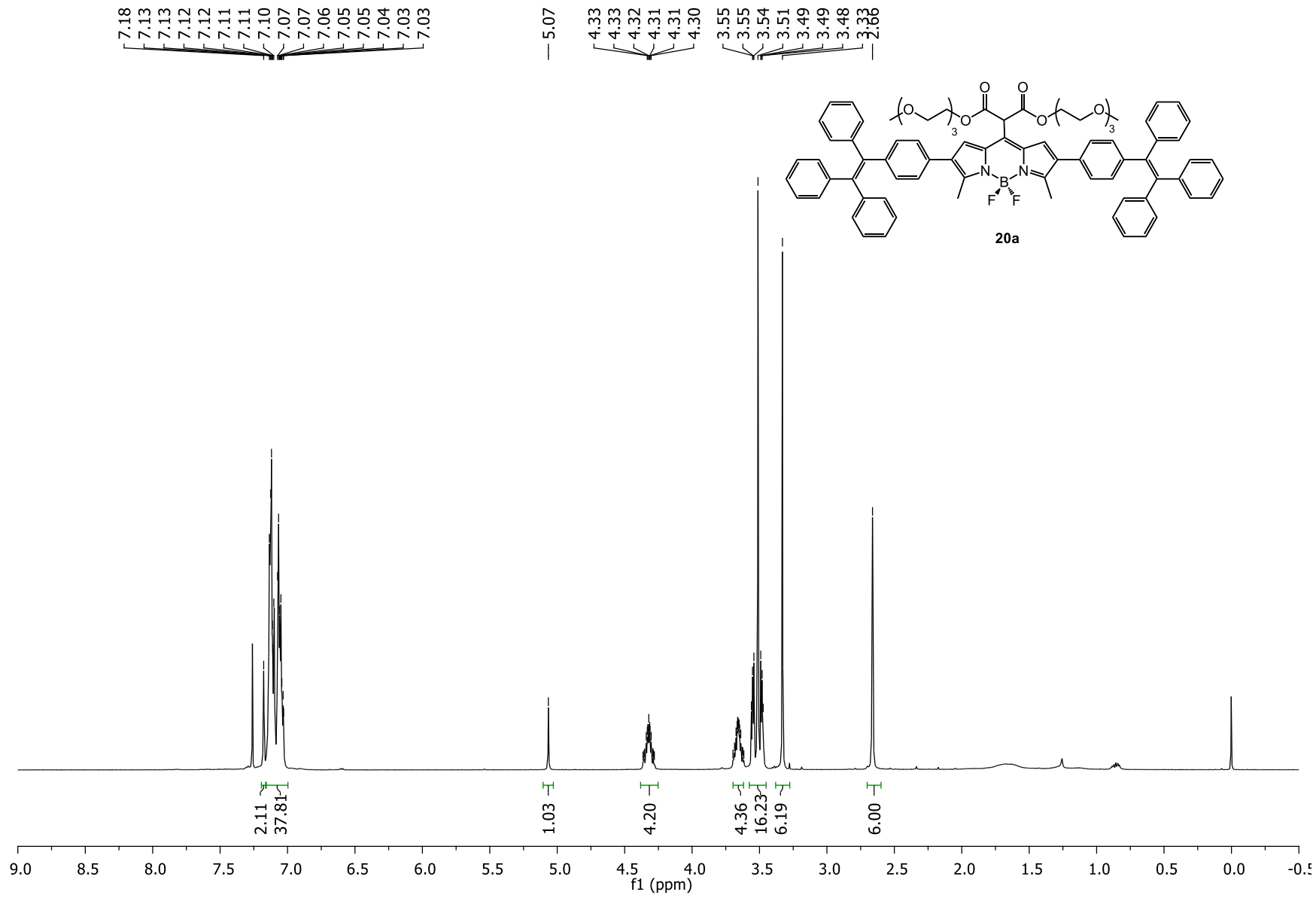


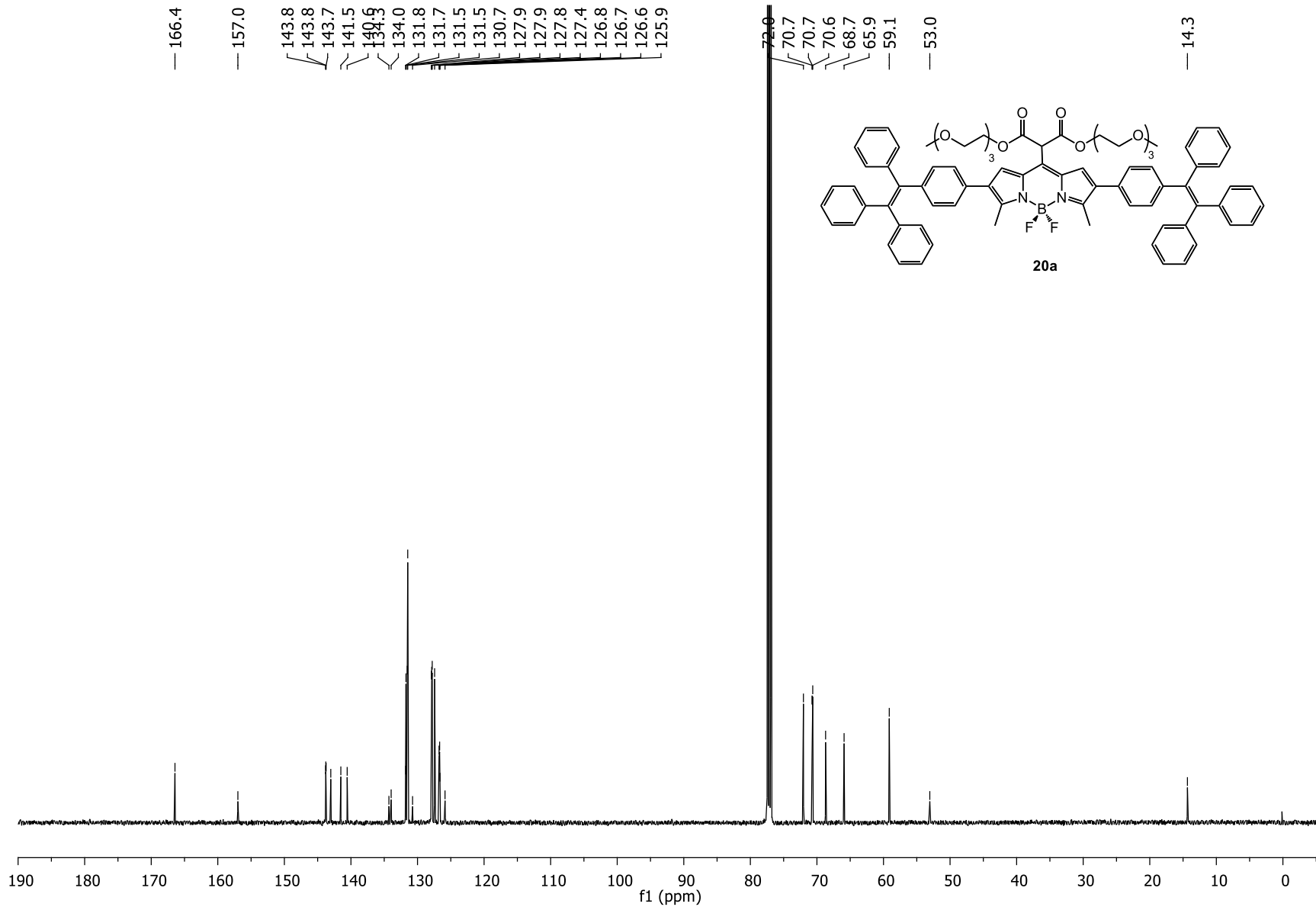
- 167.1
- 159.4
- 146.8
- 143.7
- 143.5
- 143.4
- 141.5
- 140.2
- 132.0
- 131.3
- 129.9
- 129.7
- 127.8
- 127.8
- 127.7
- 126.6
- 126.6
- 125.7
- 125.6
- 124.4
- 124.2
- 121.2
- 120.7
- 118.3
- 117.7
- 112.2

- 150.2
- 146.8
- 145.4
- 143.7
- 143.5
- 143.4
- 141.5
- 140.5
- 140.2



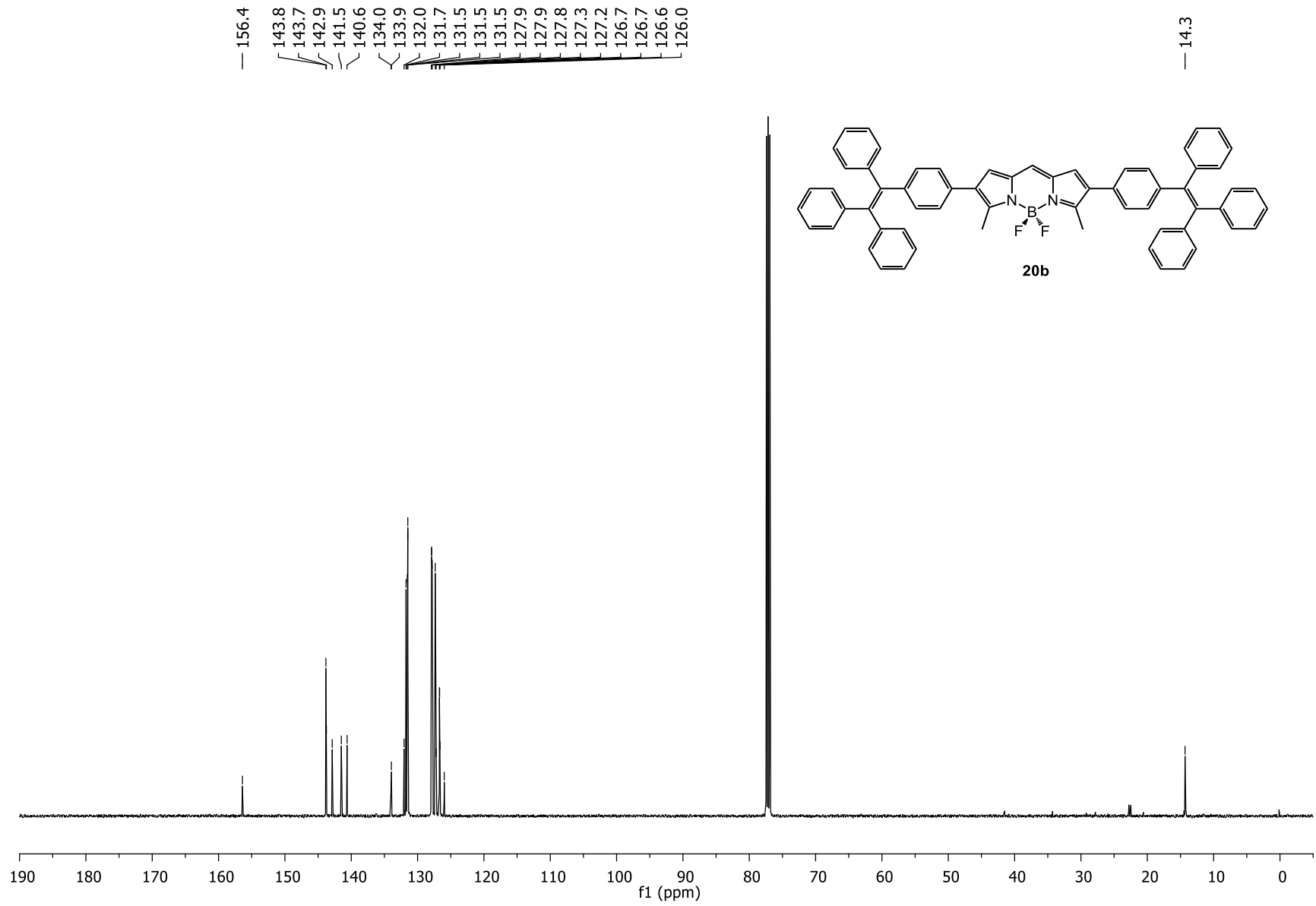






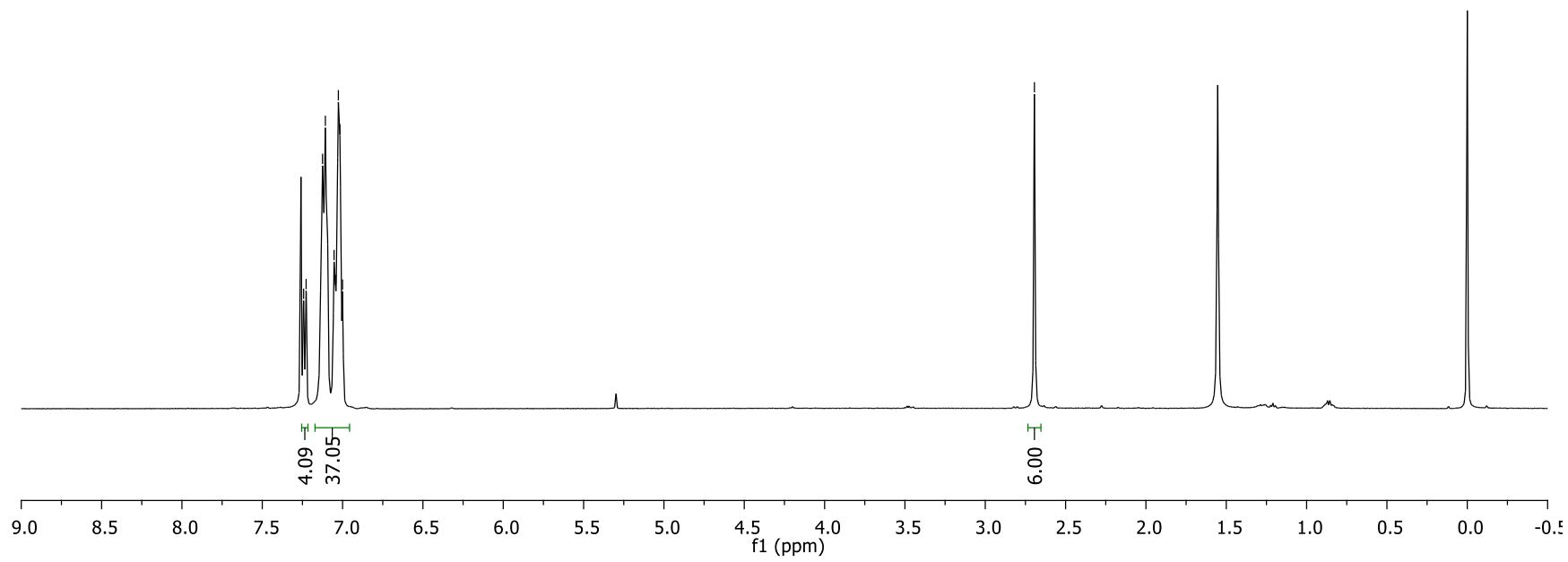
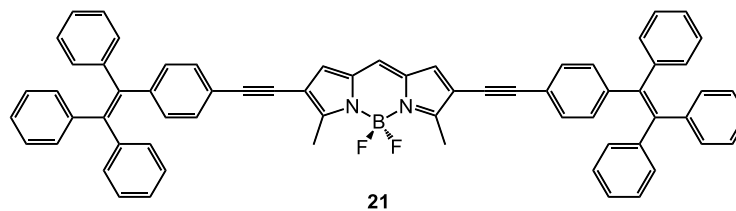


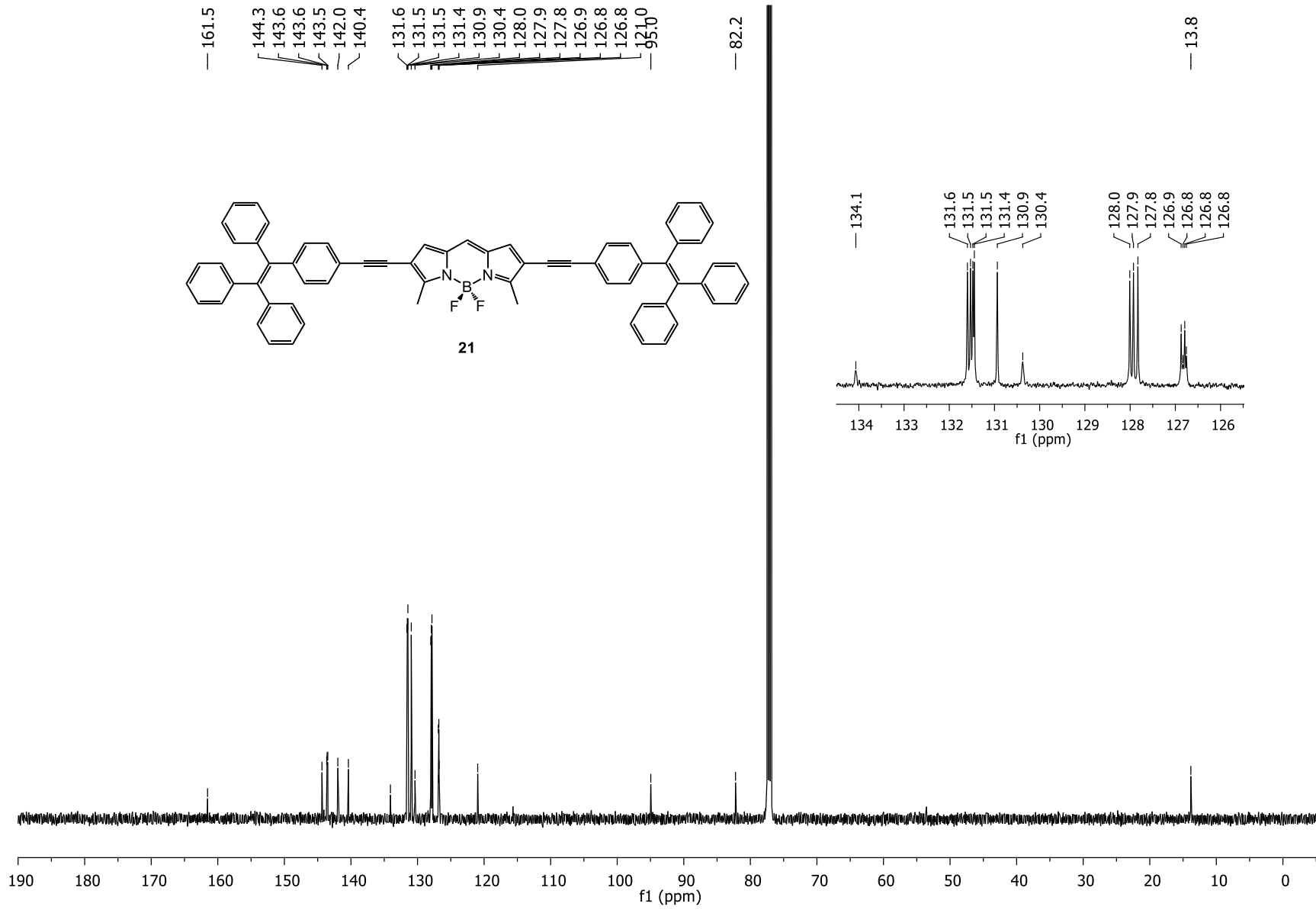


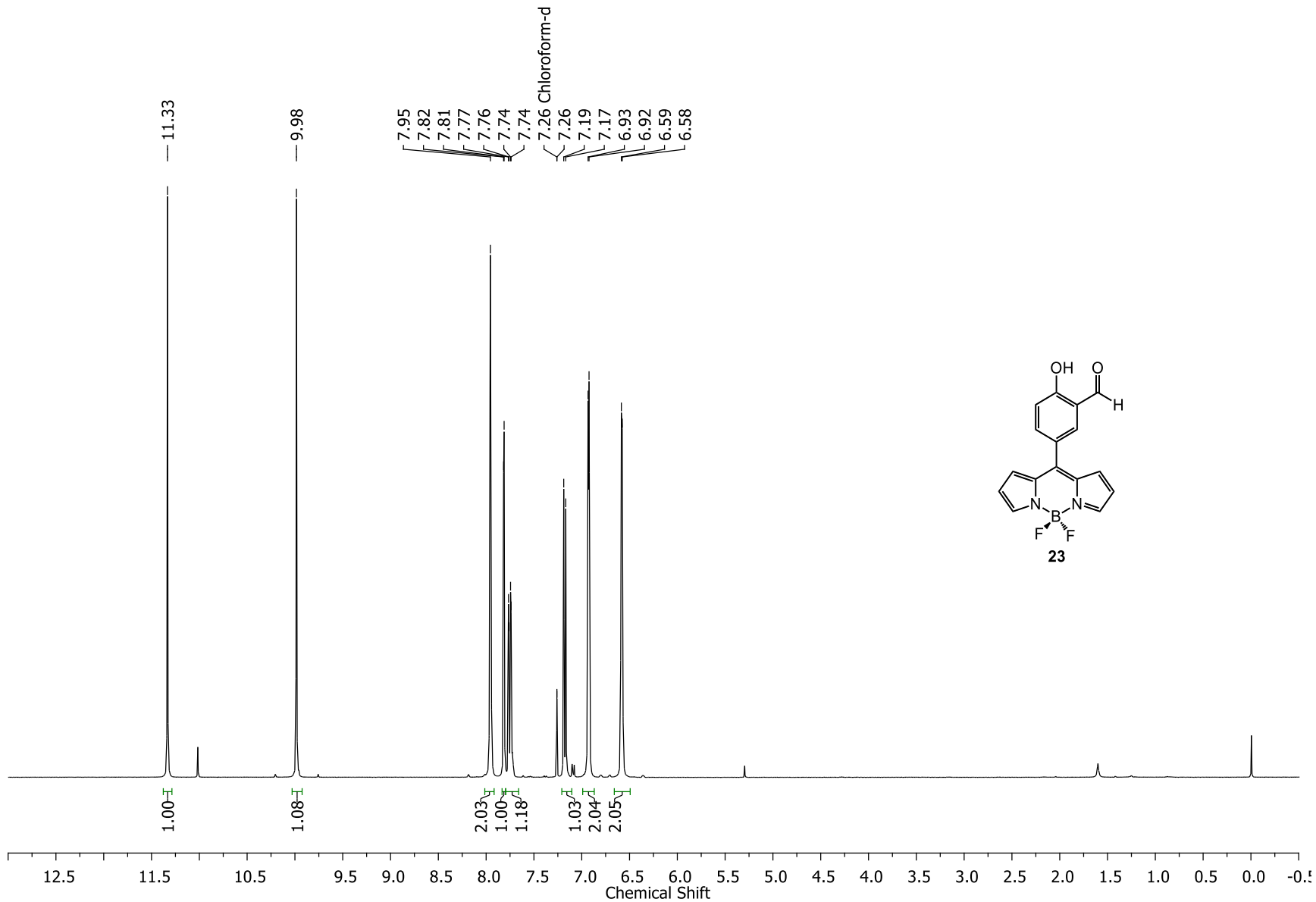


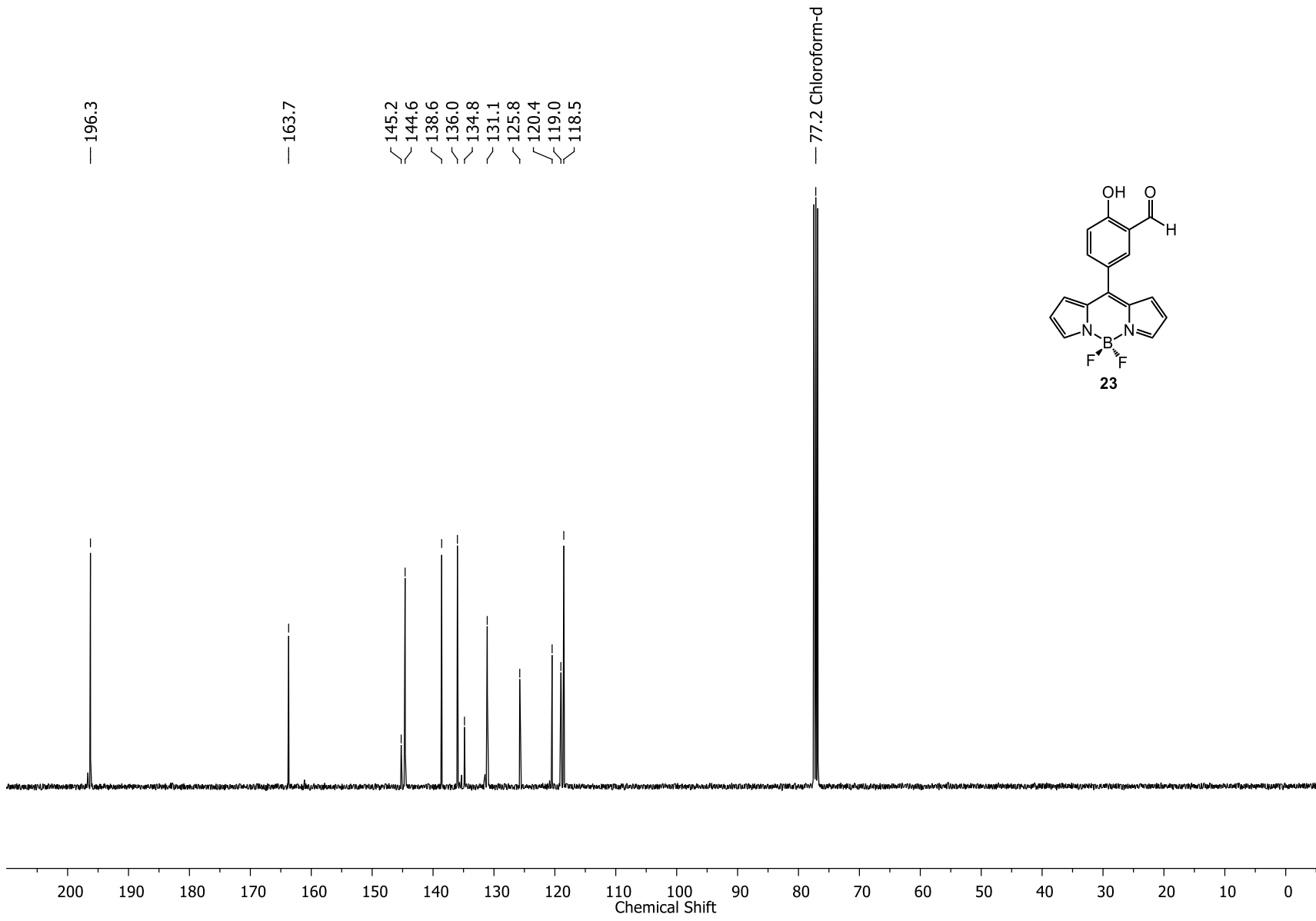
7.24  
7.23  
7.12  
7.11  
7.05  
7.04  
7.03  
7.02  
7.00

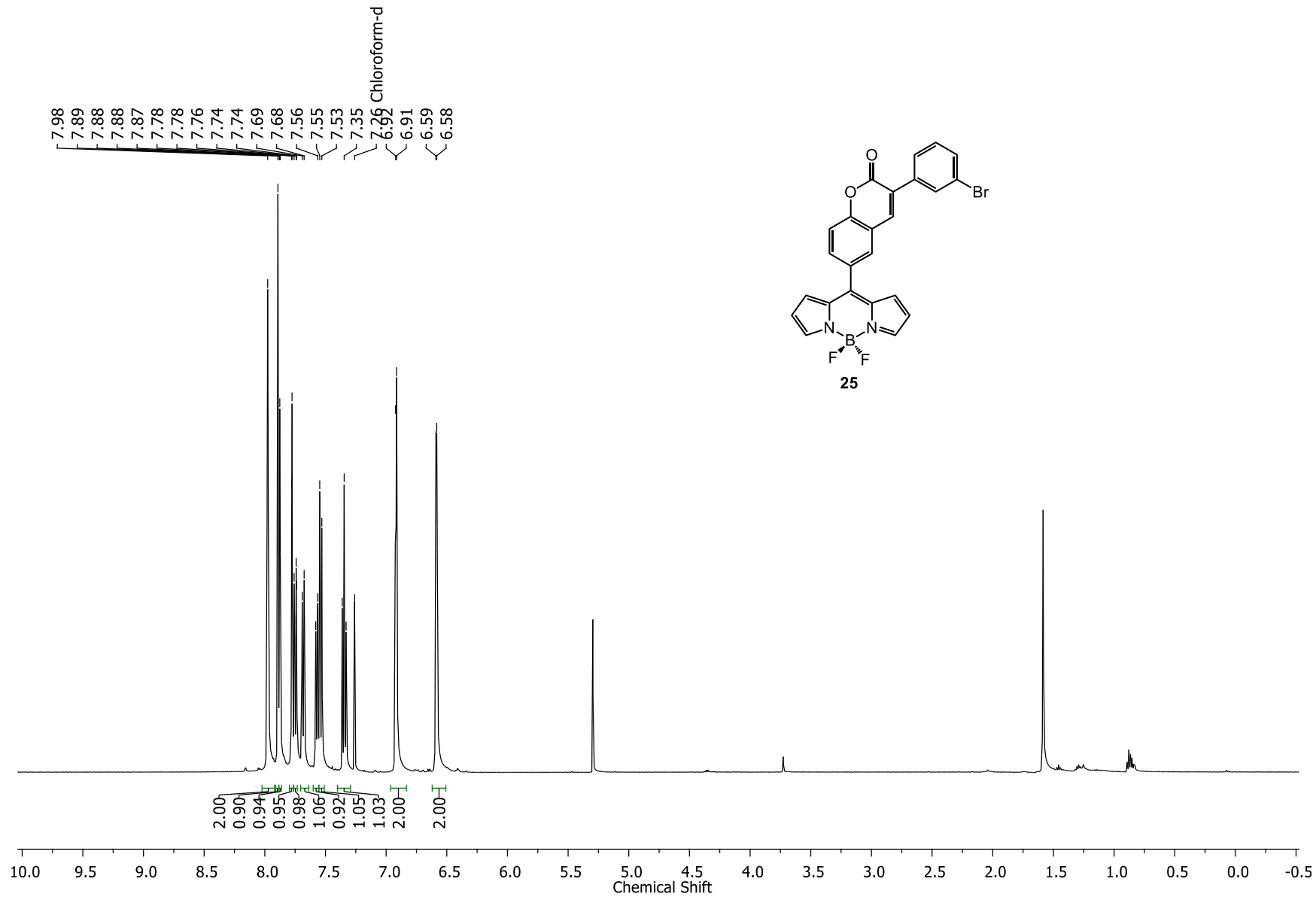
2.69

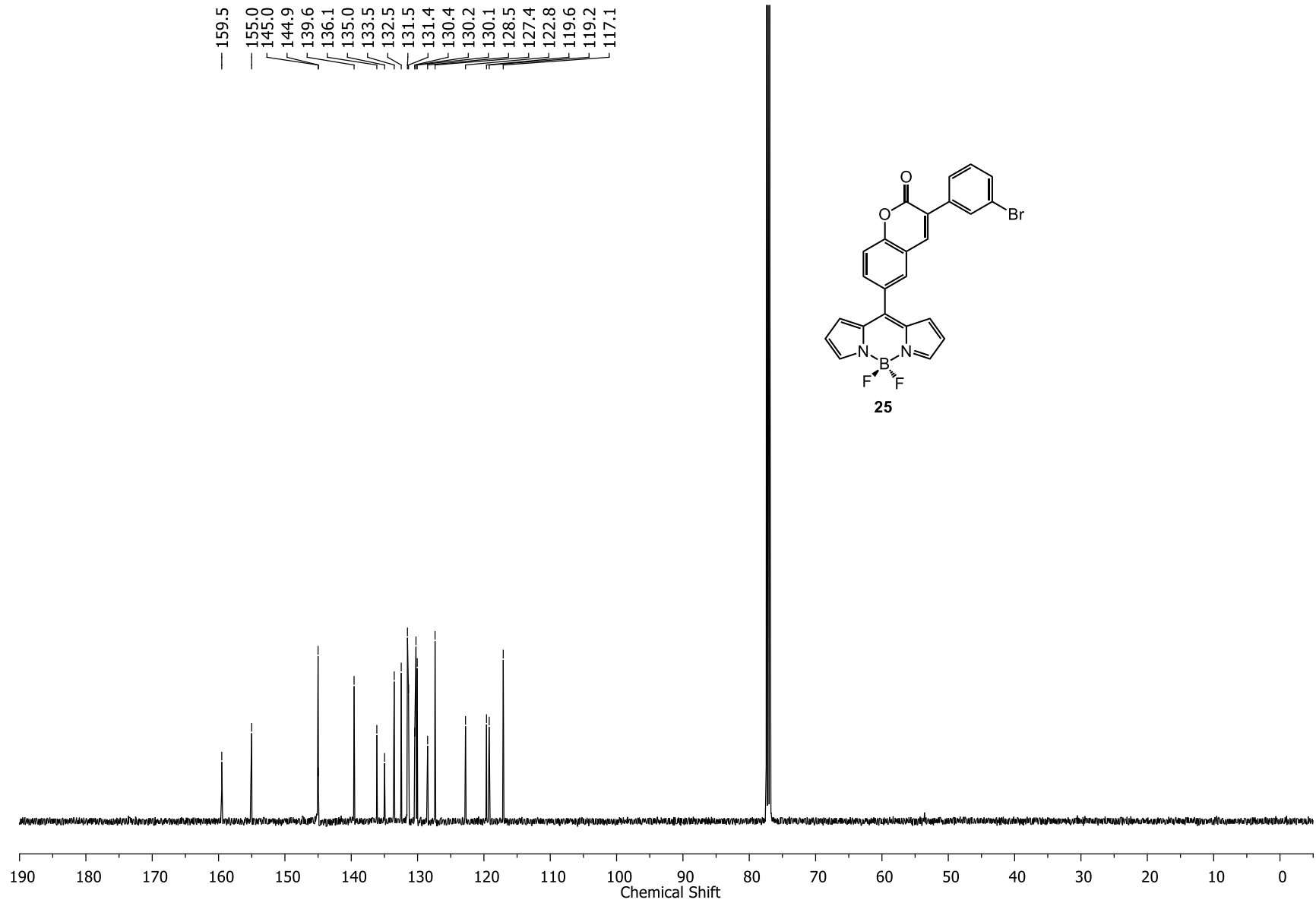


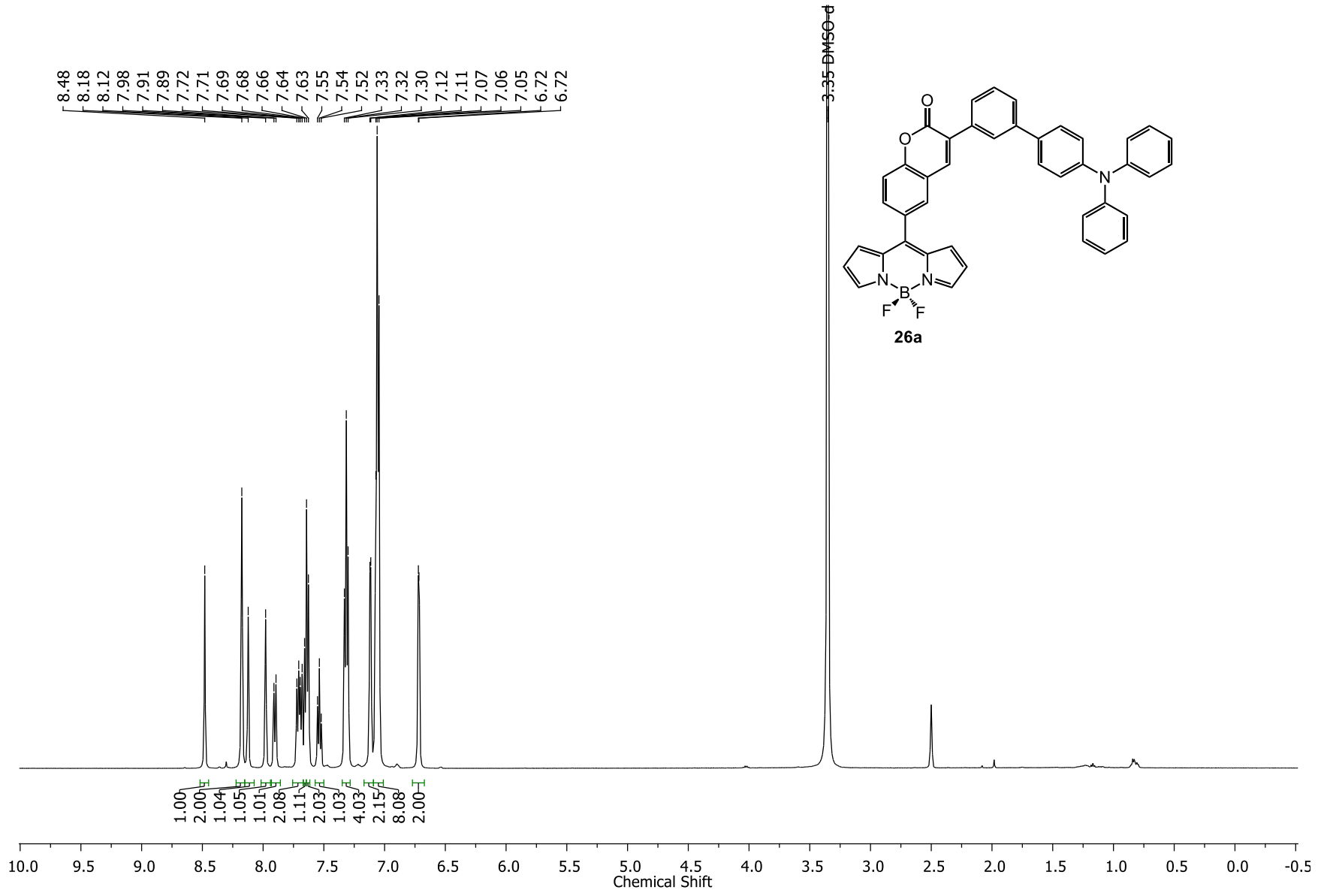




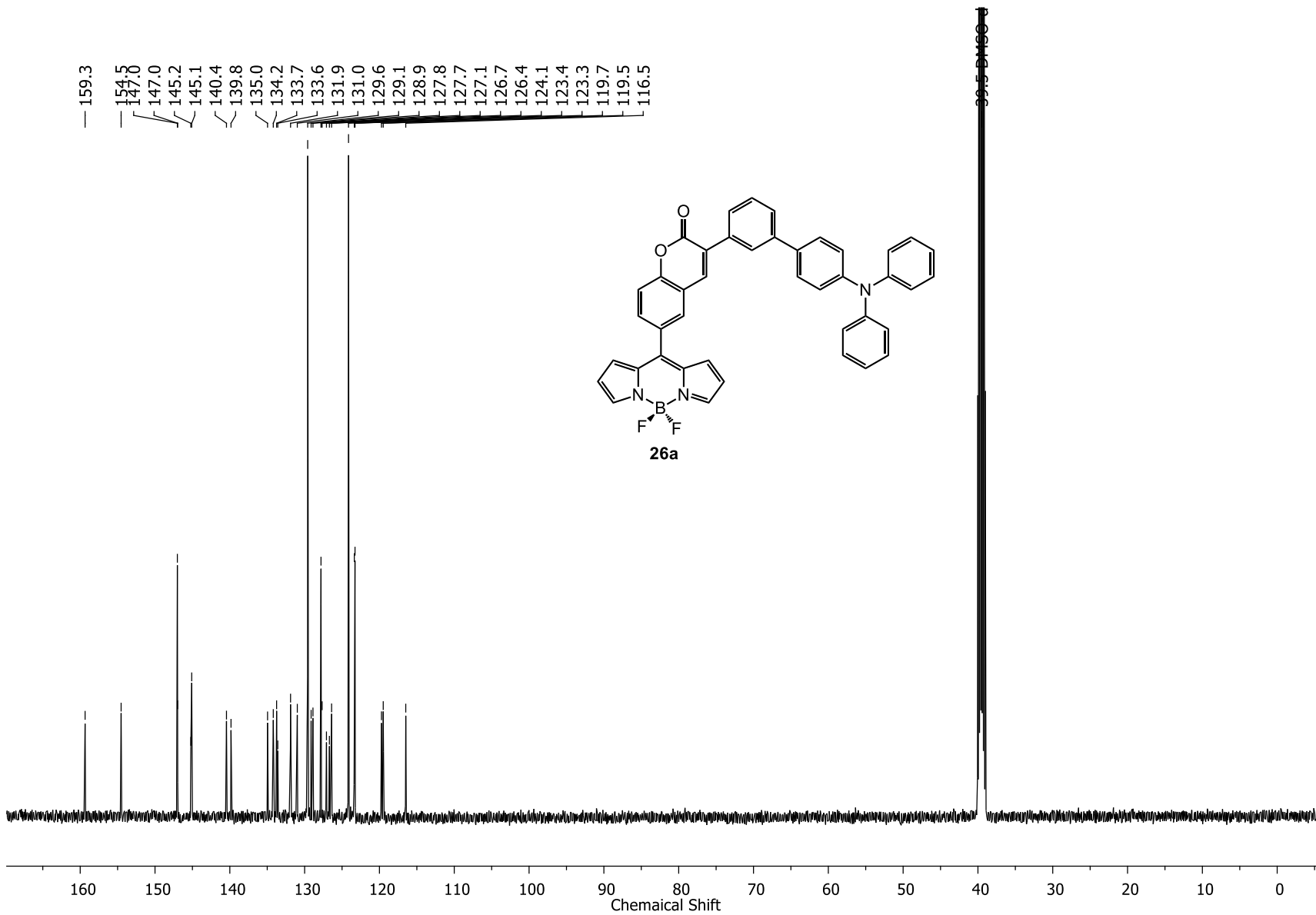


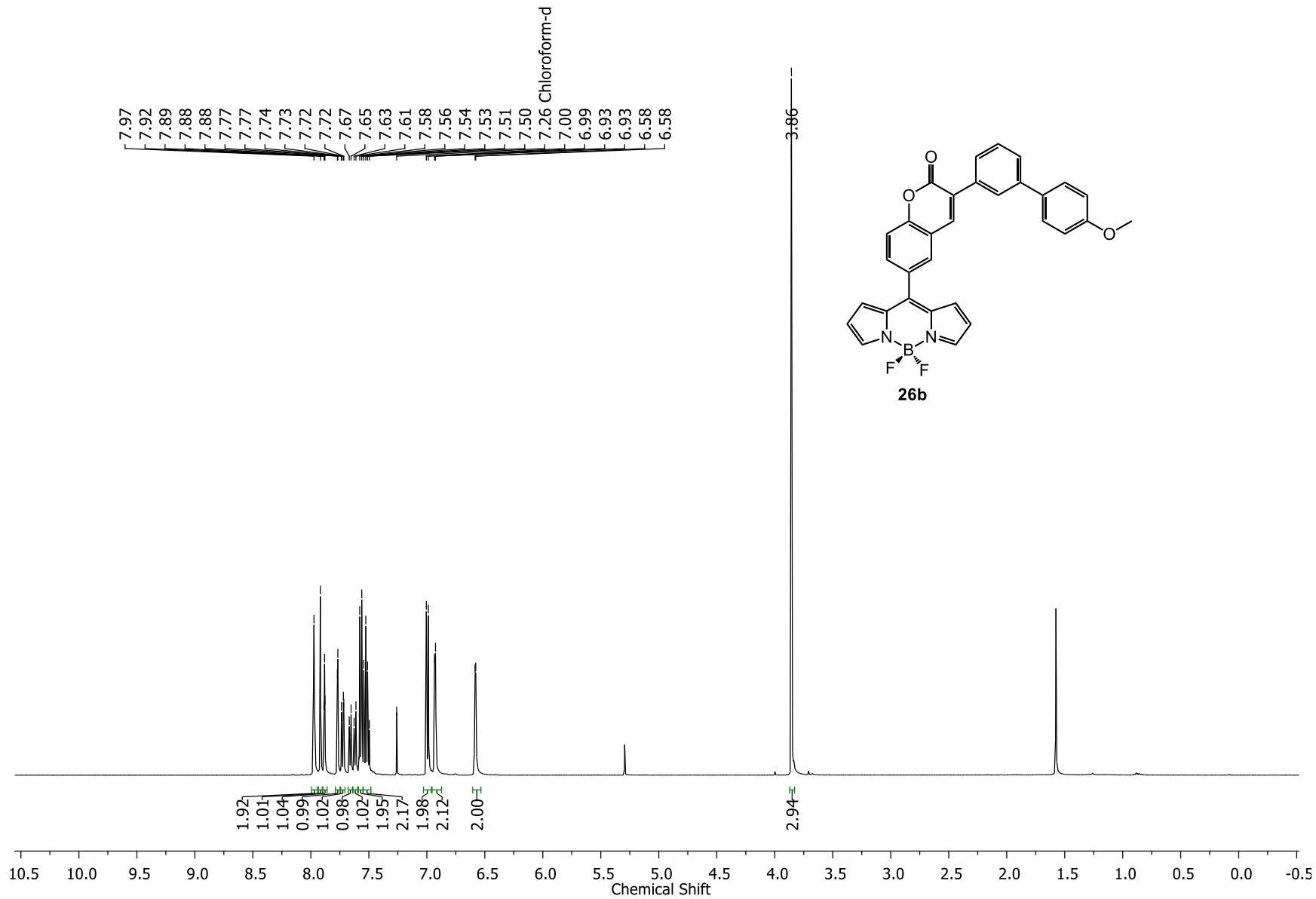


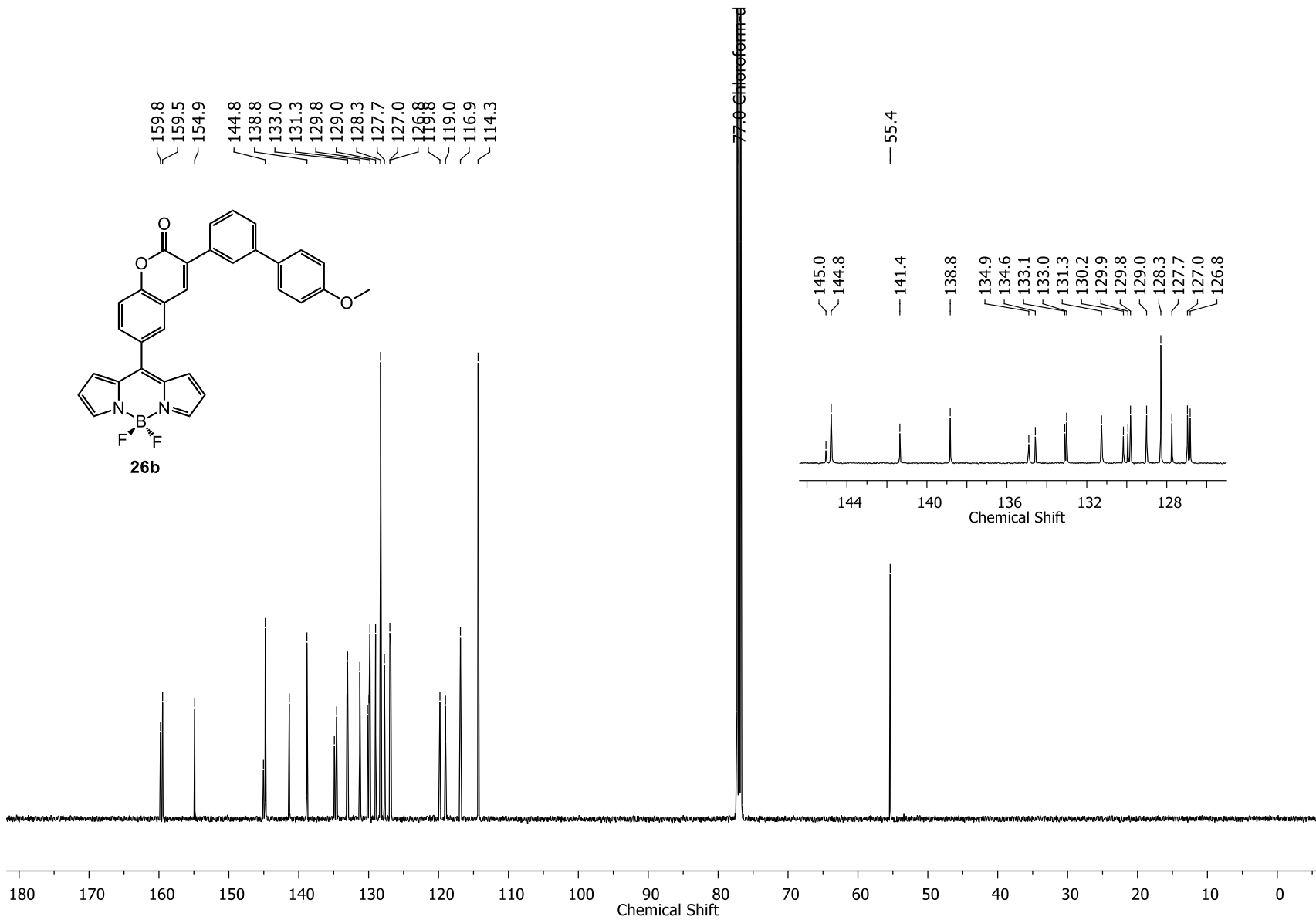
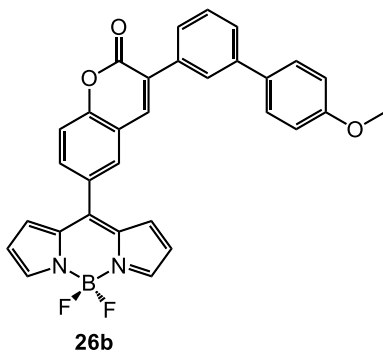


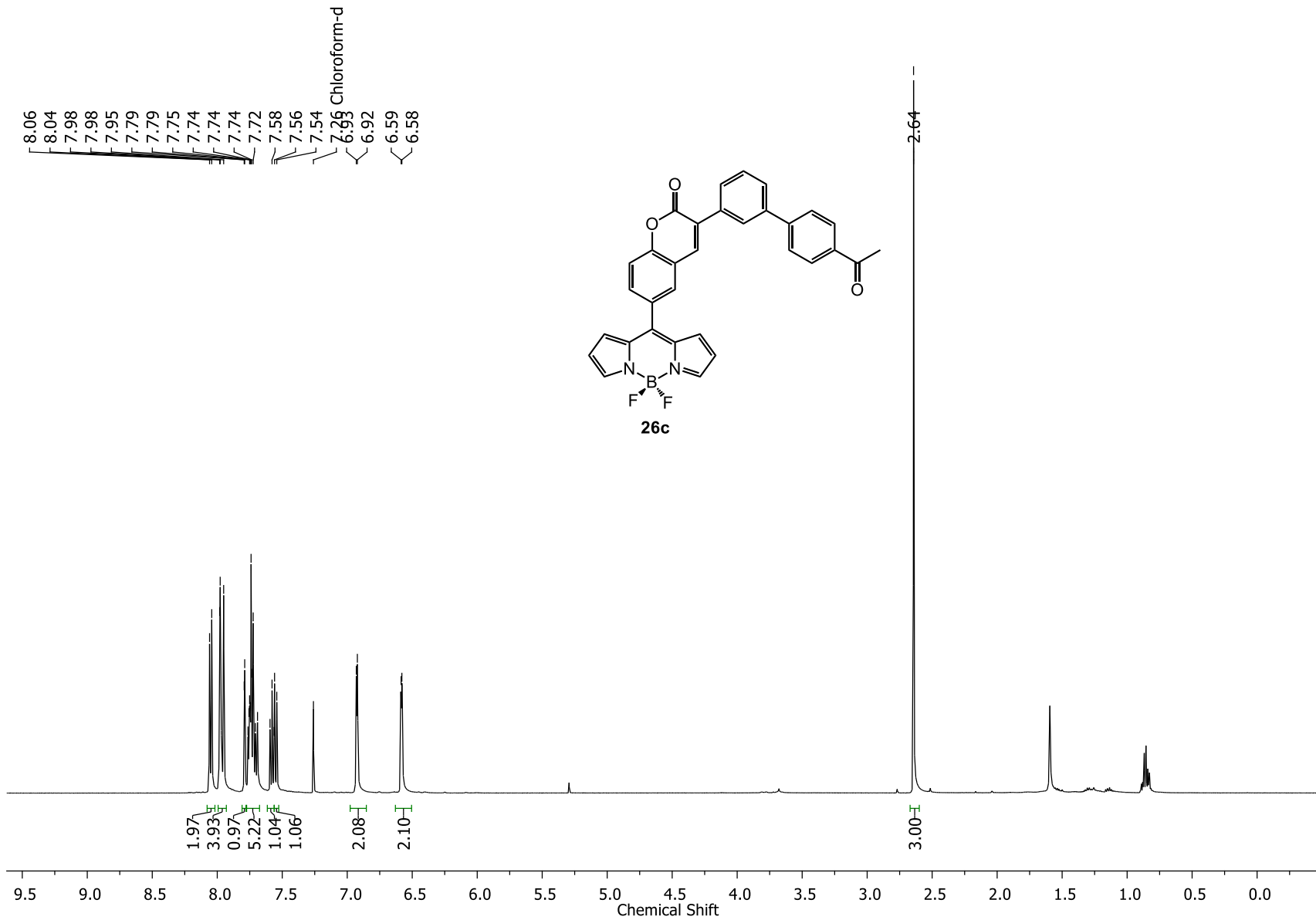


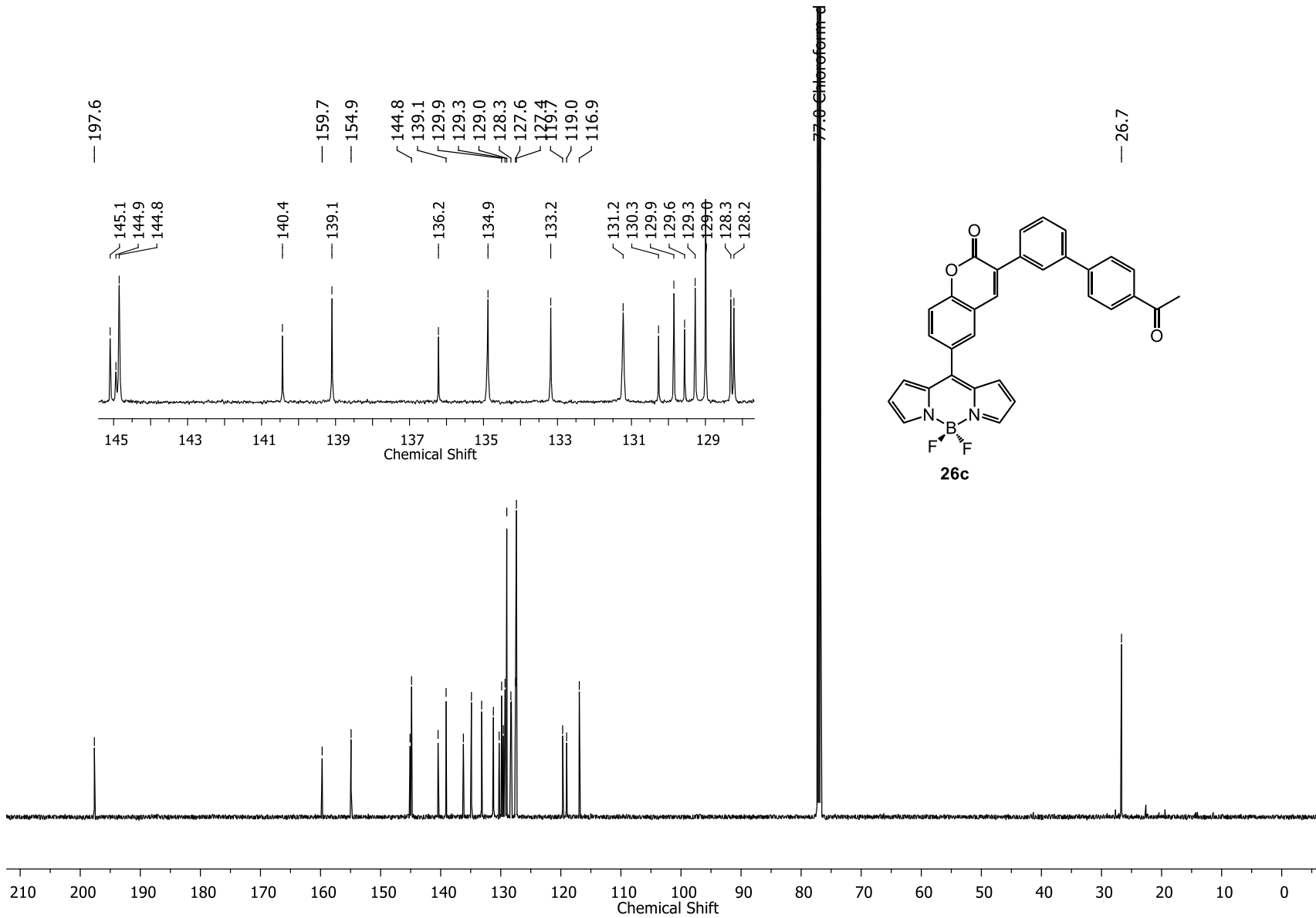




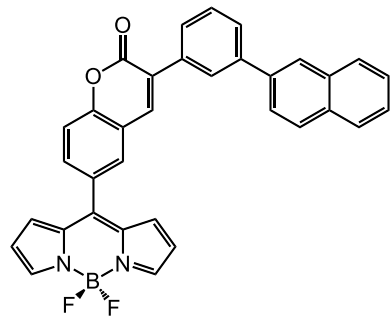




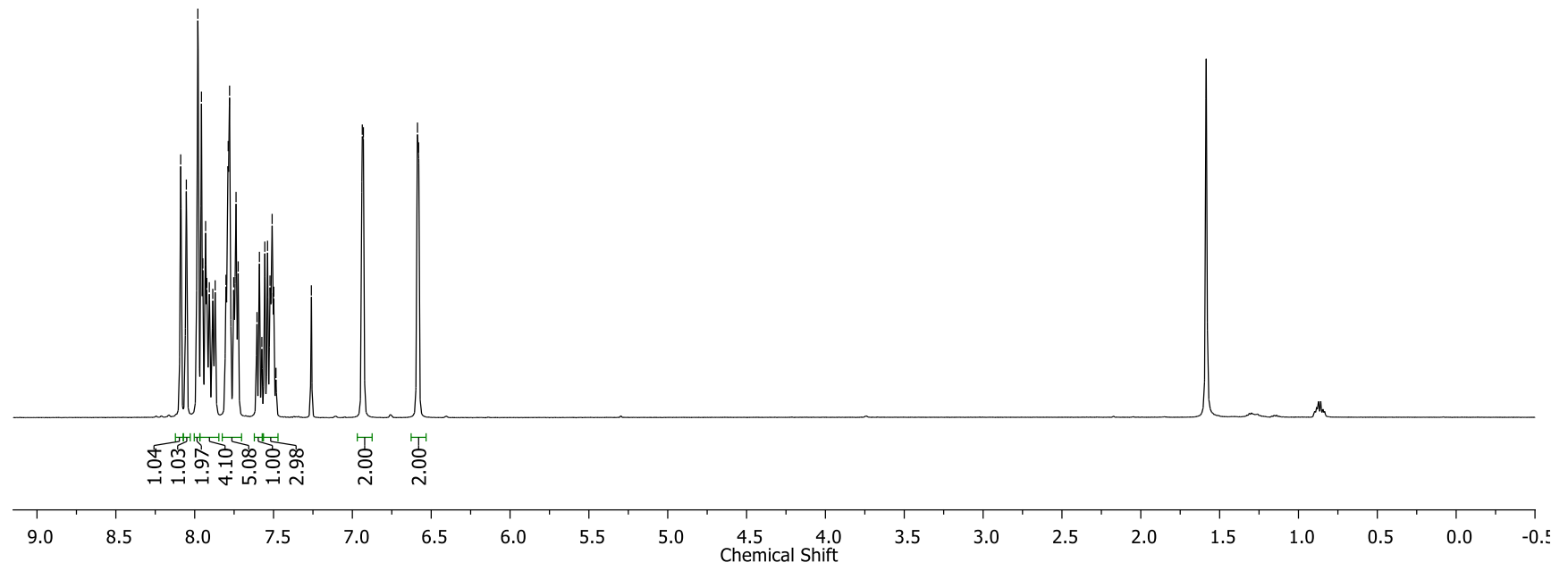


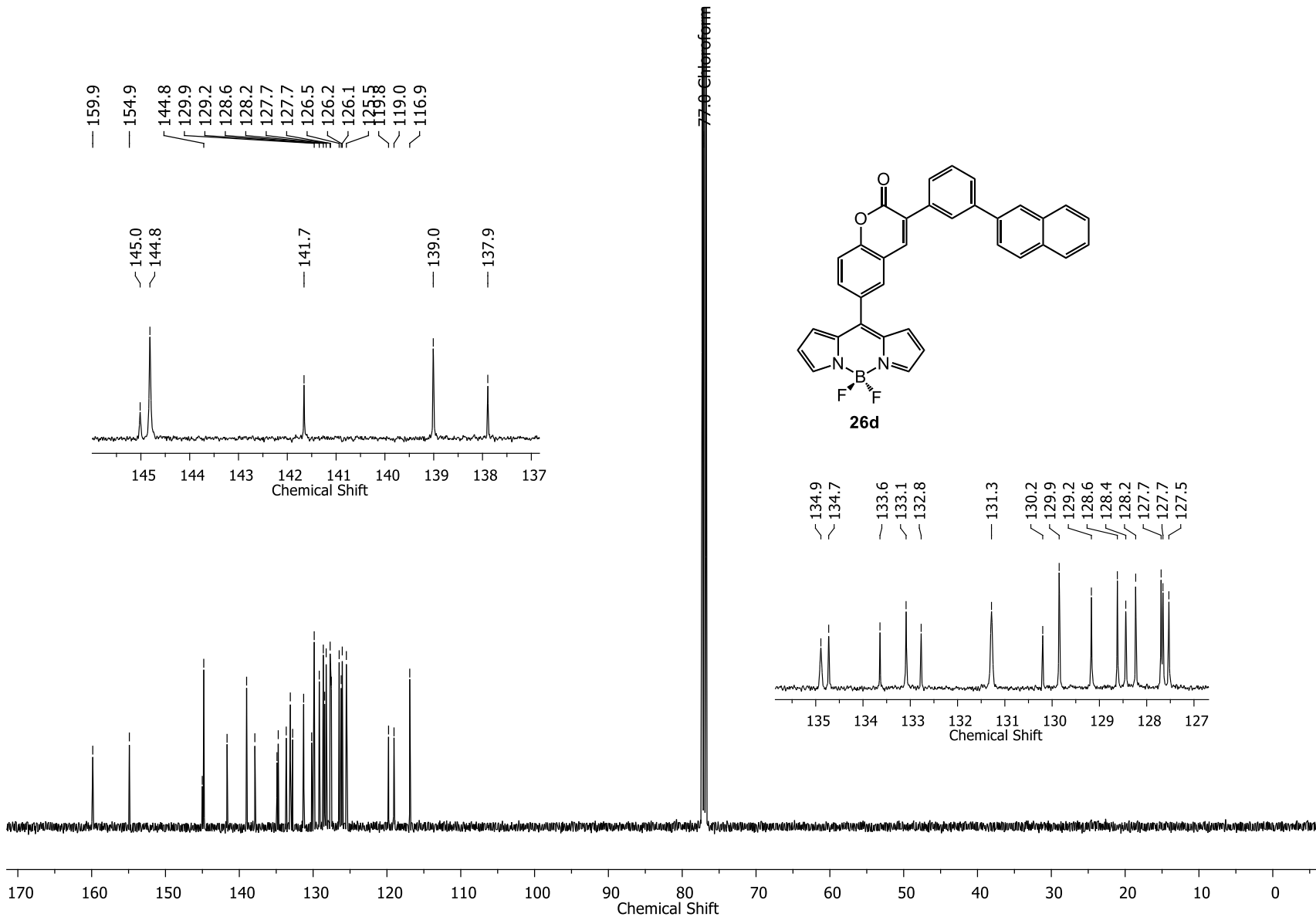


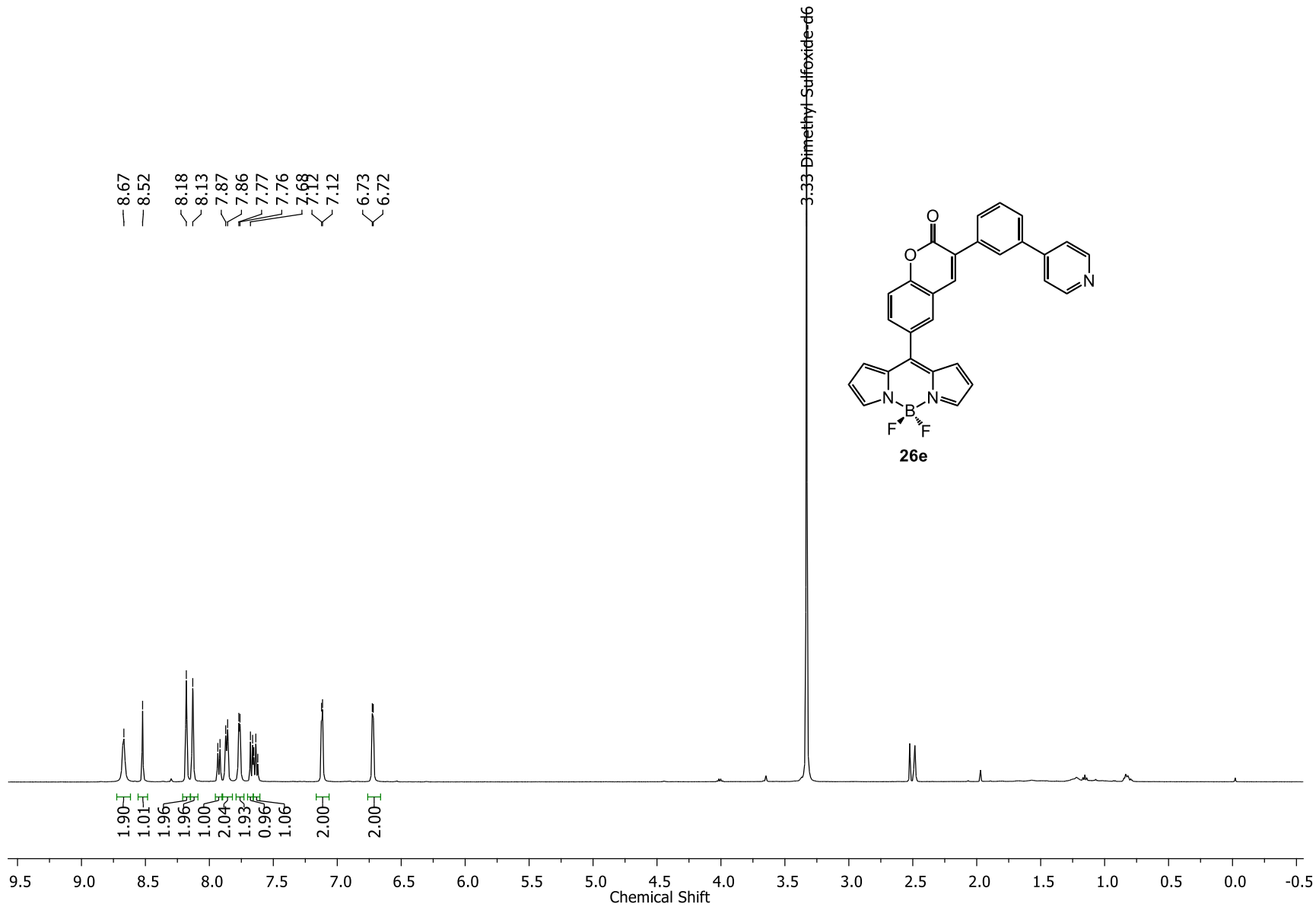
8.09  
8.05  
7.98  
7.96  
7.95  
7.93  
7.79  
7.78  
7.74  
7.59  
7.56  
7.54  
7.51  
6.94  
6.93  
6.59  
6.58



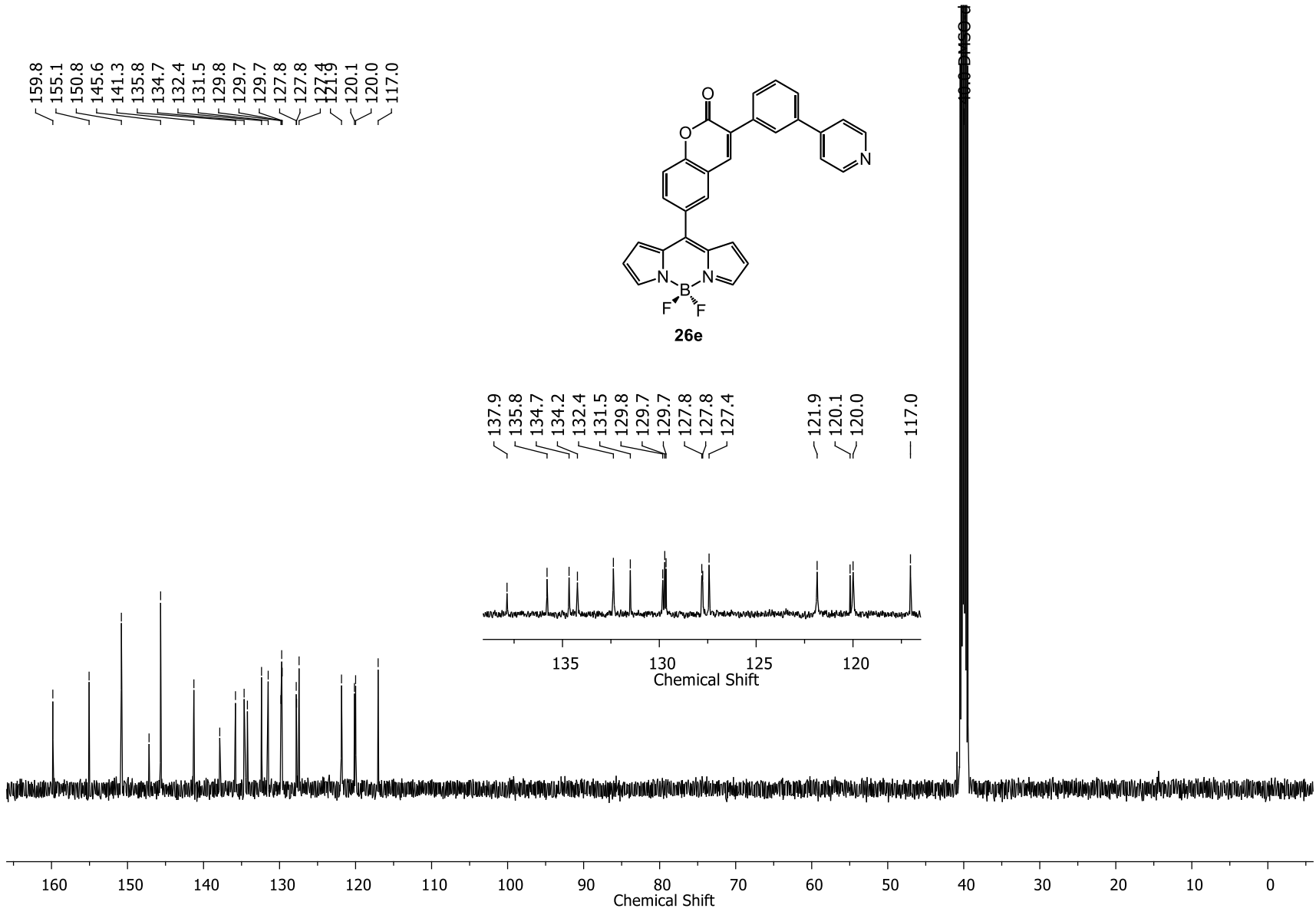
26d



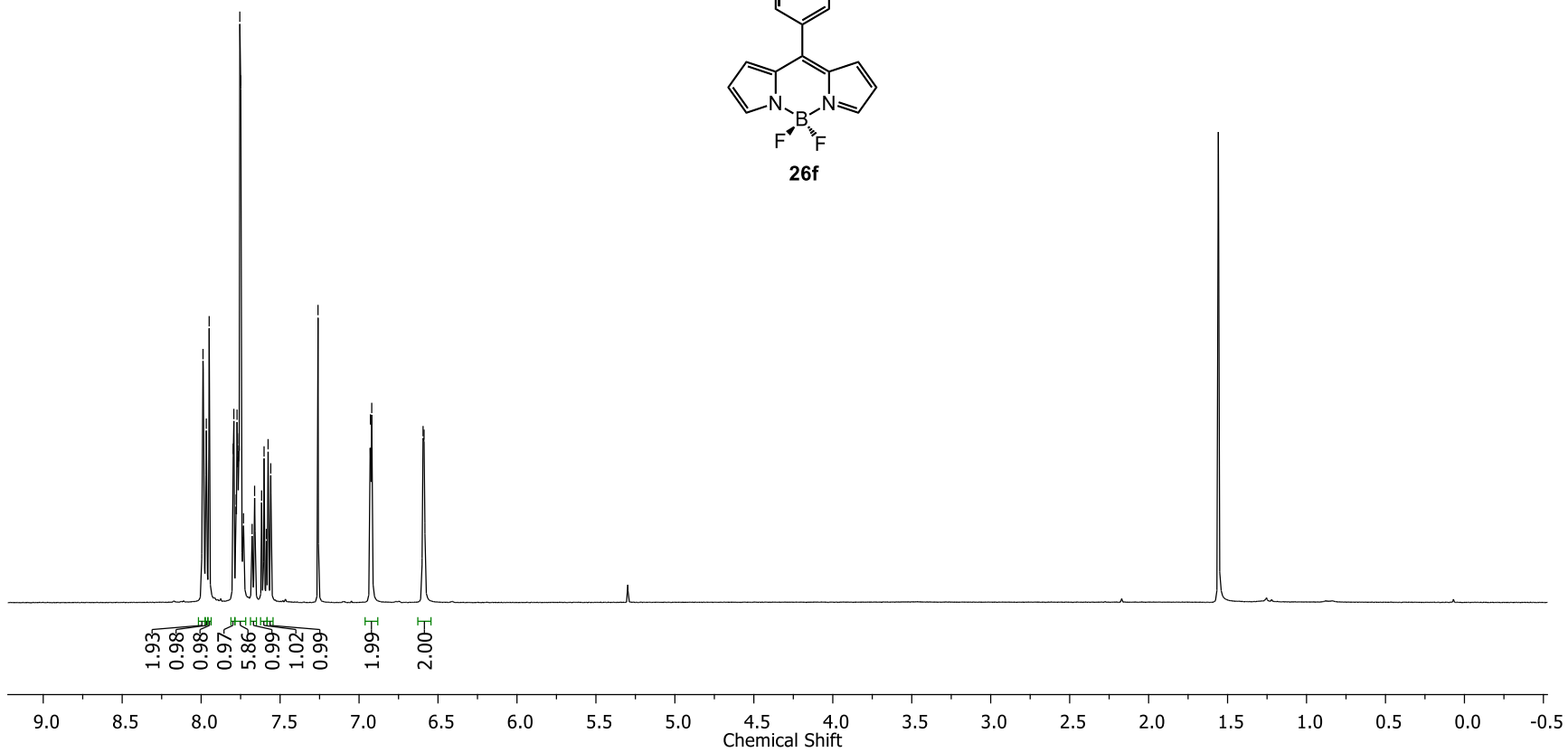
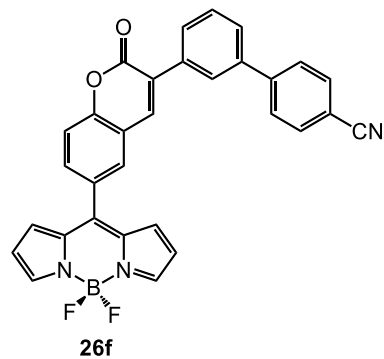


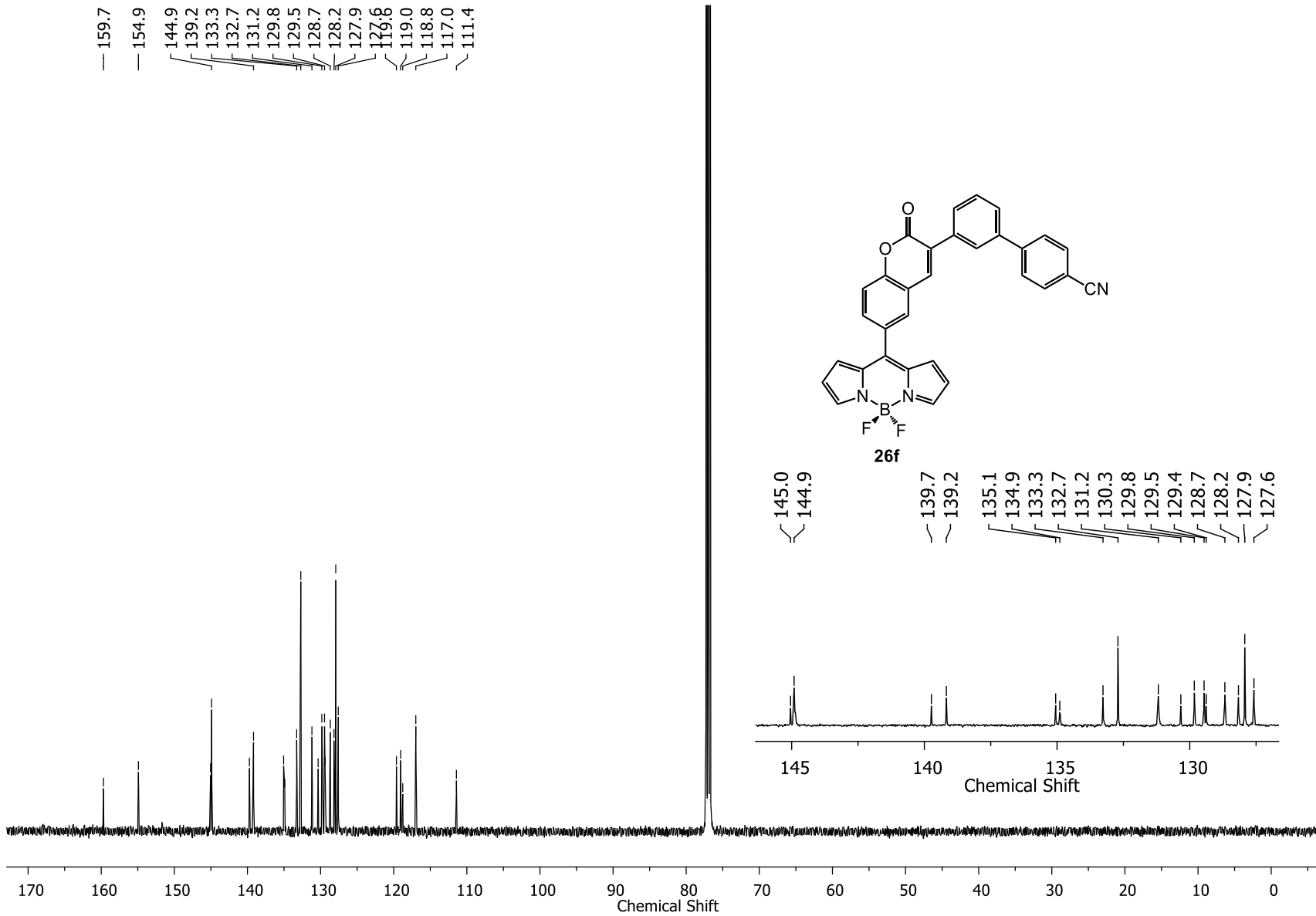




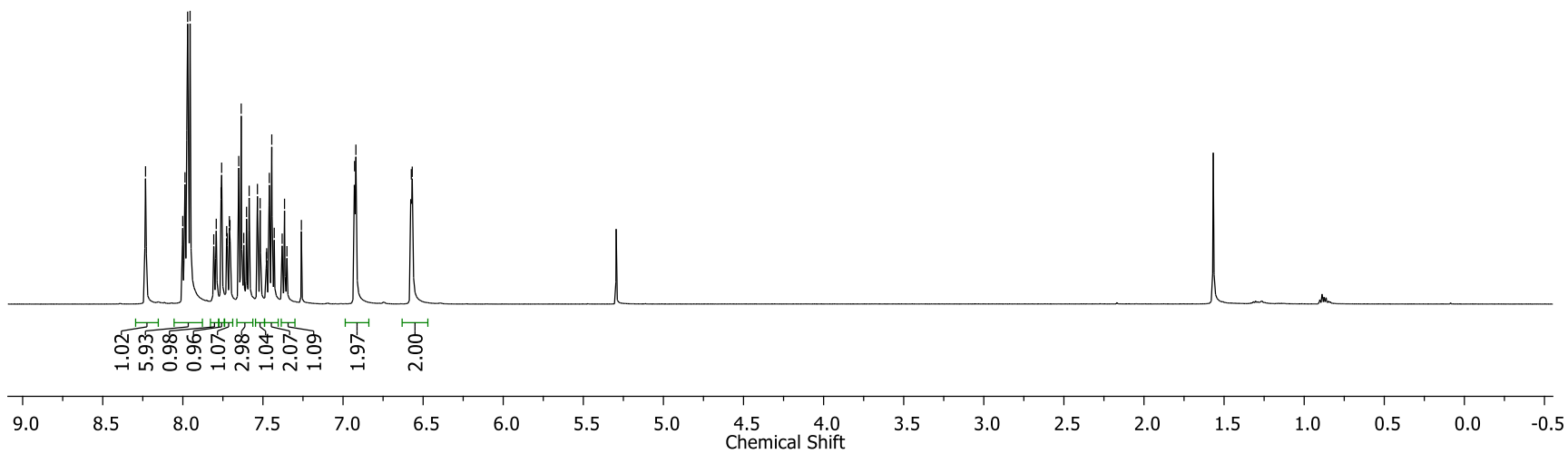
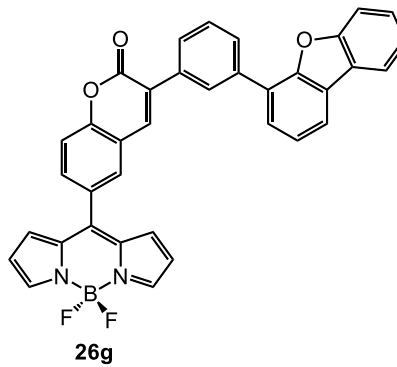


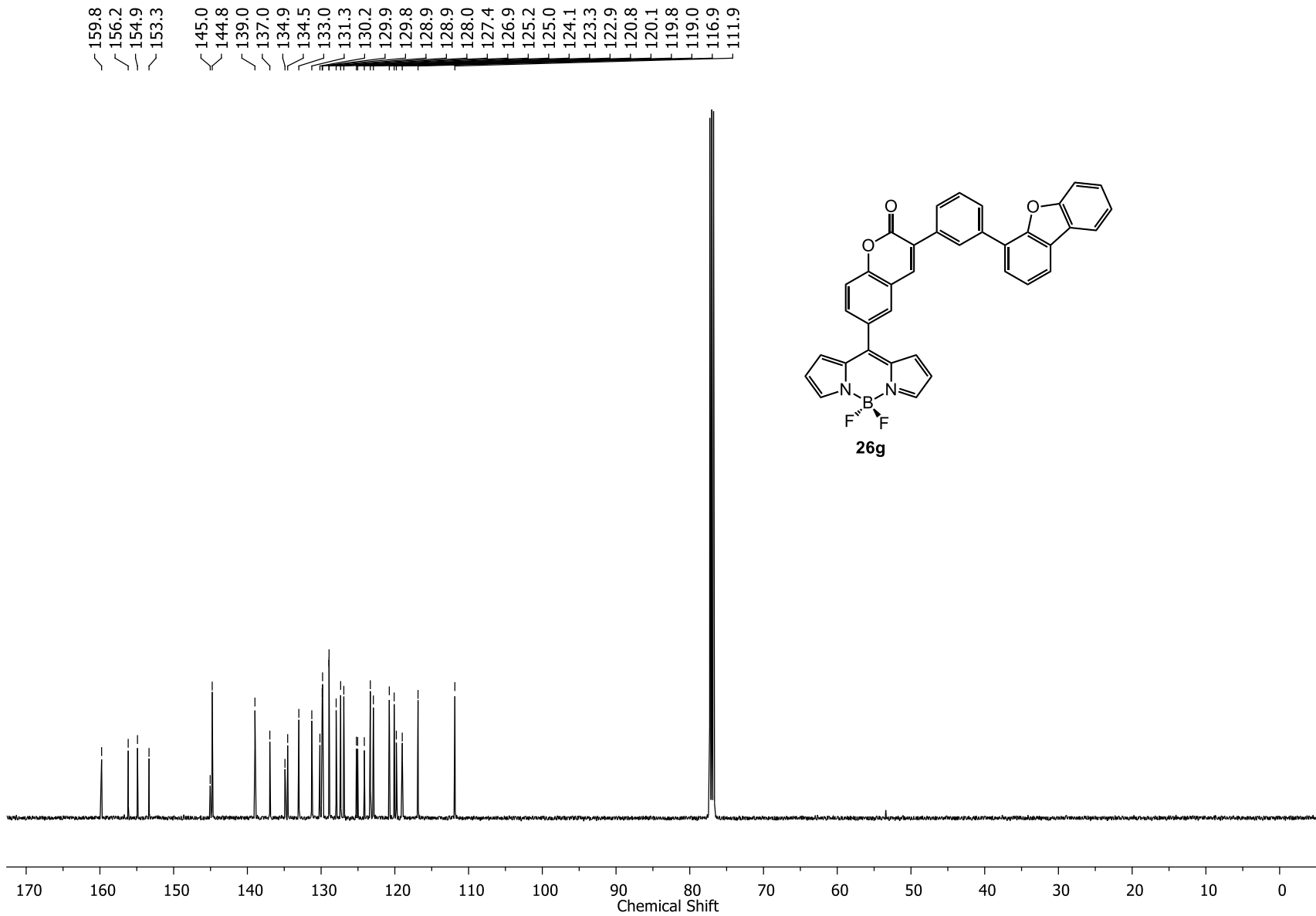
7.99  
7.97  
7.95  
7.80  
7.79  
7.77  
7.77  
7.76  
7.76  
7.76  
7.75  
7.60  
7.58  
7.55  
6.92  
6.59  
6.59

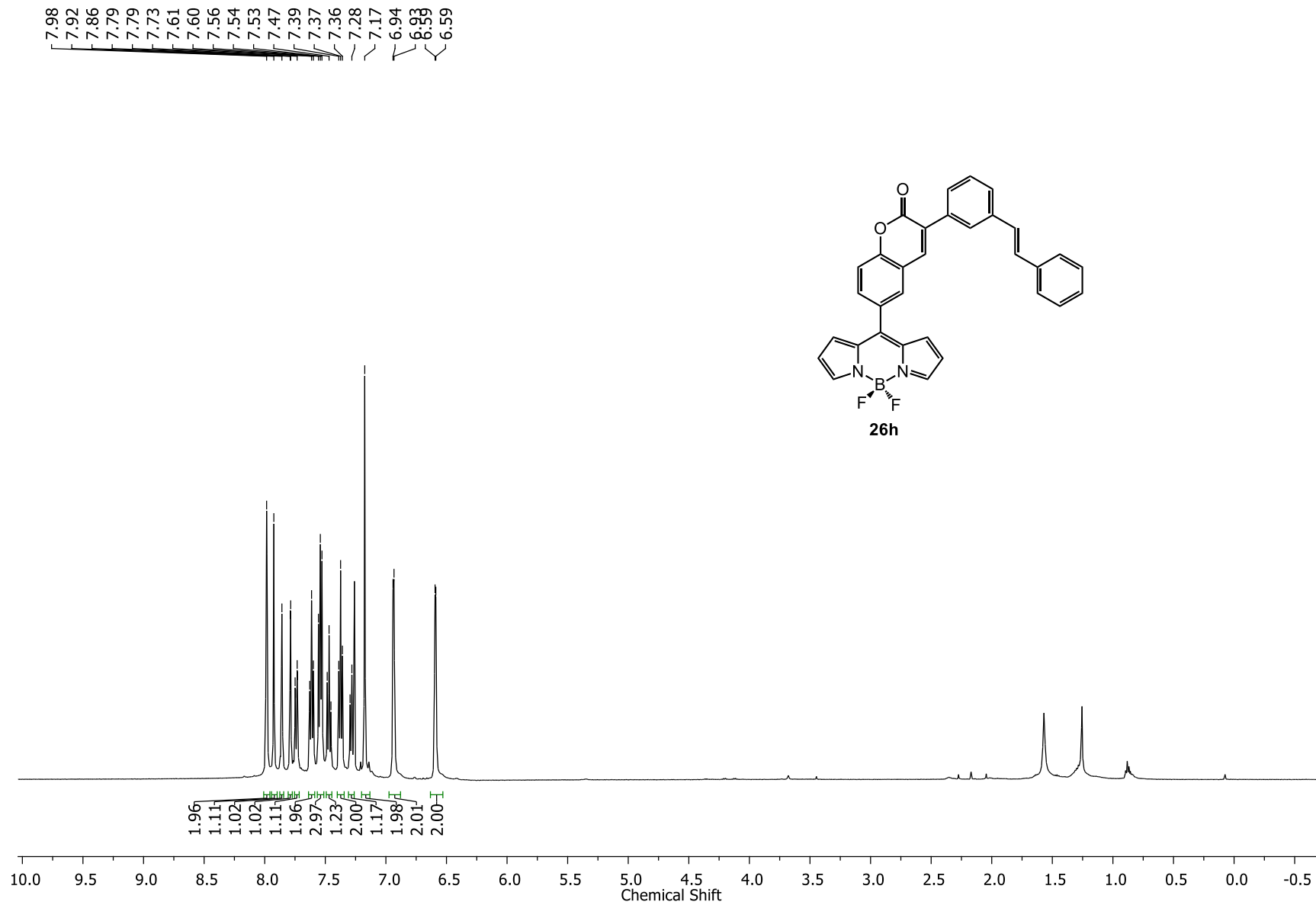


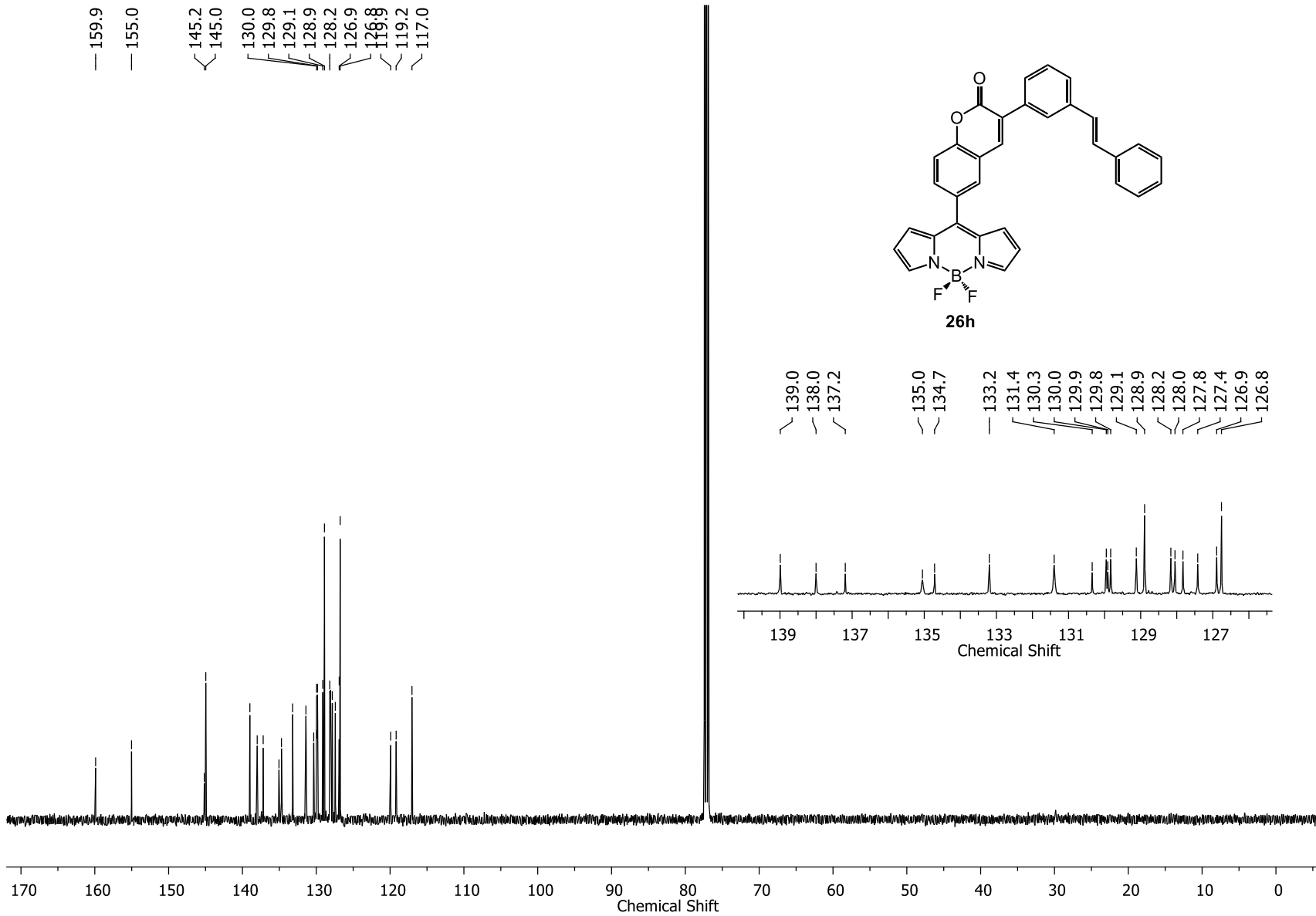


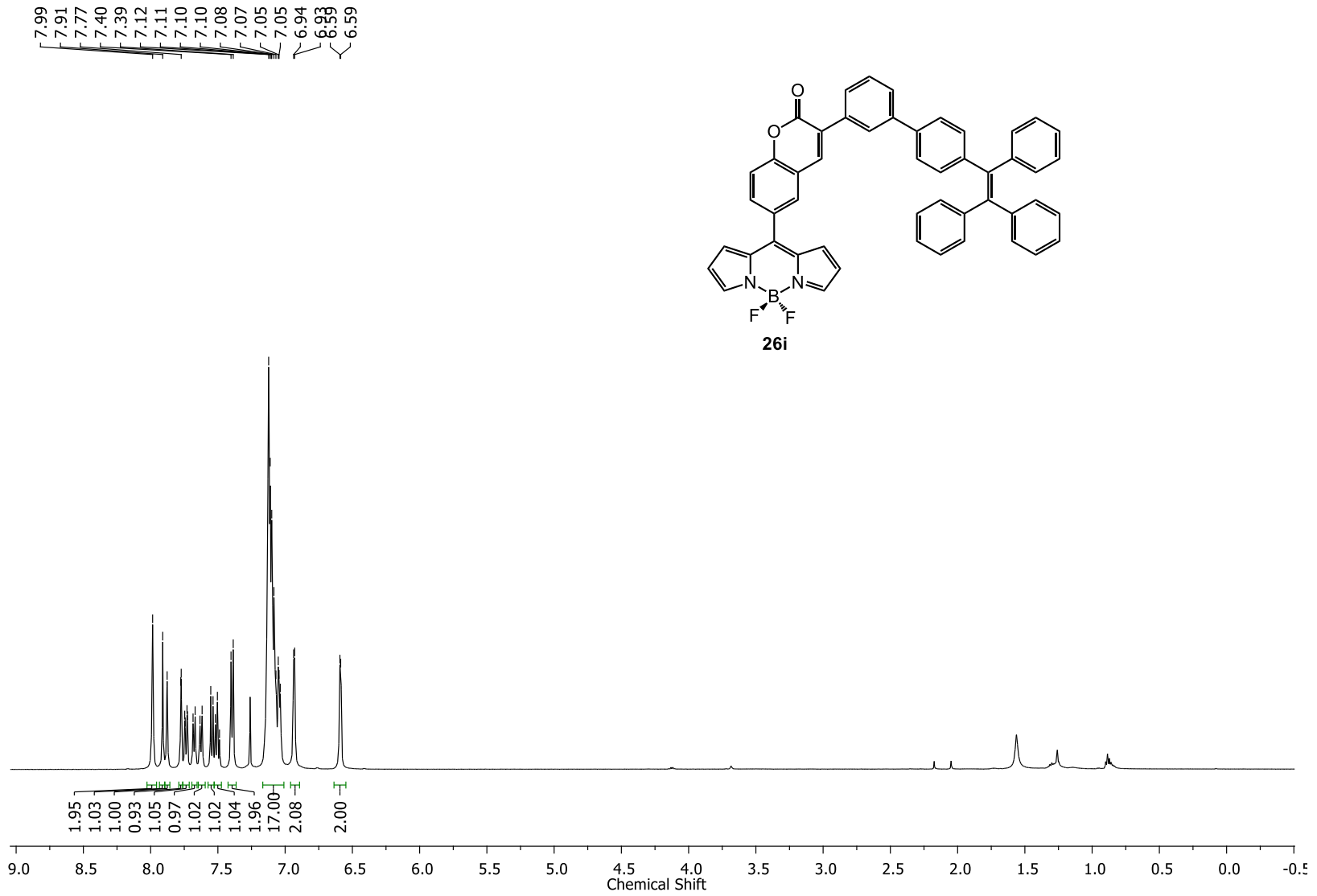
8.23  
7.99  
7.97  
7.95  
7.76  
7.76  
7.65  
7.64  
7.59  
7.53  
7.52  
7.46  
7.44  
6.92  
6.57  
6.57



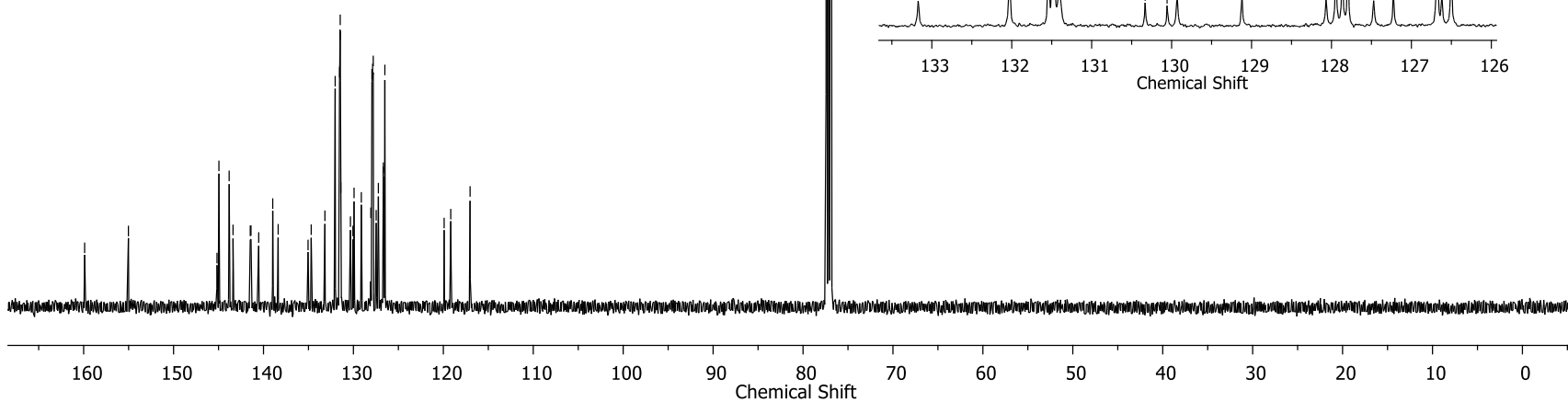
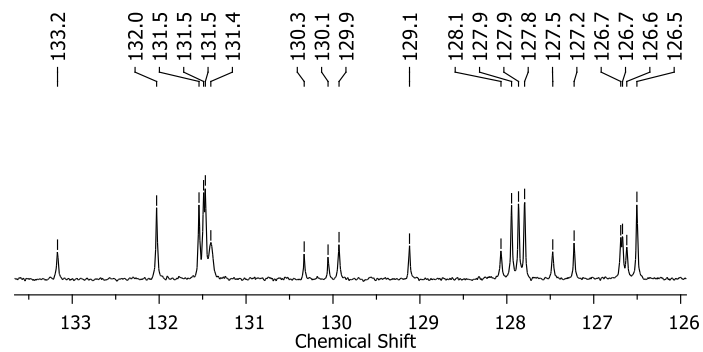
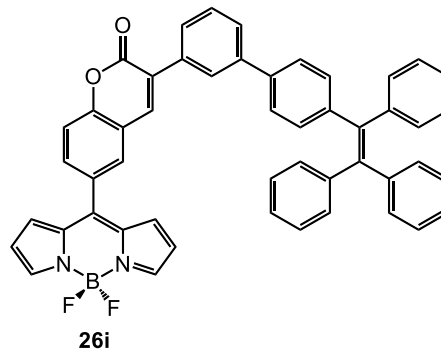
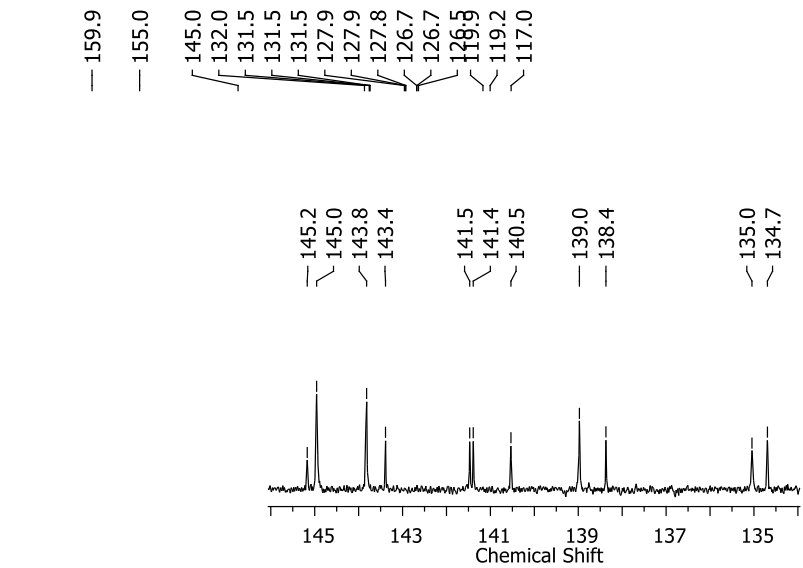


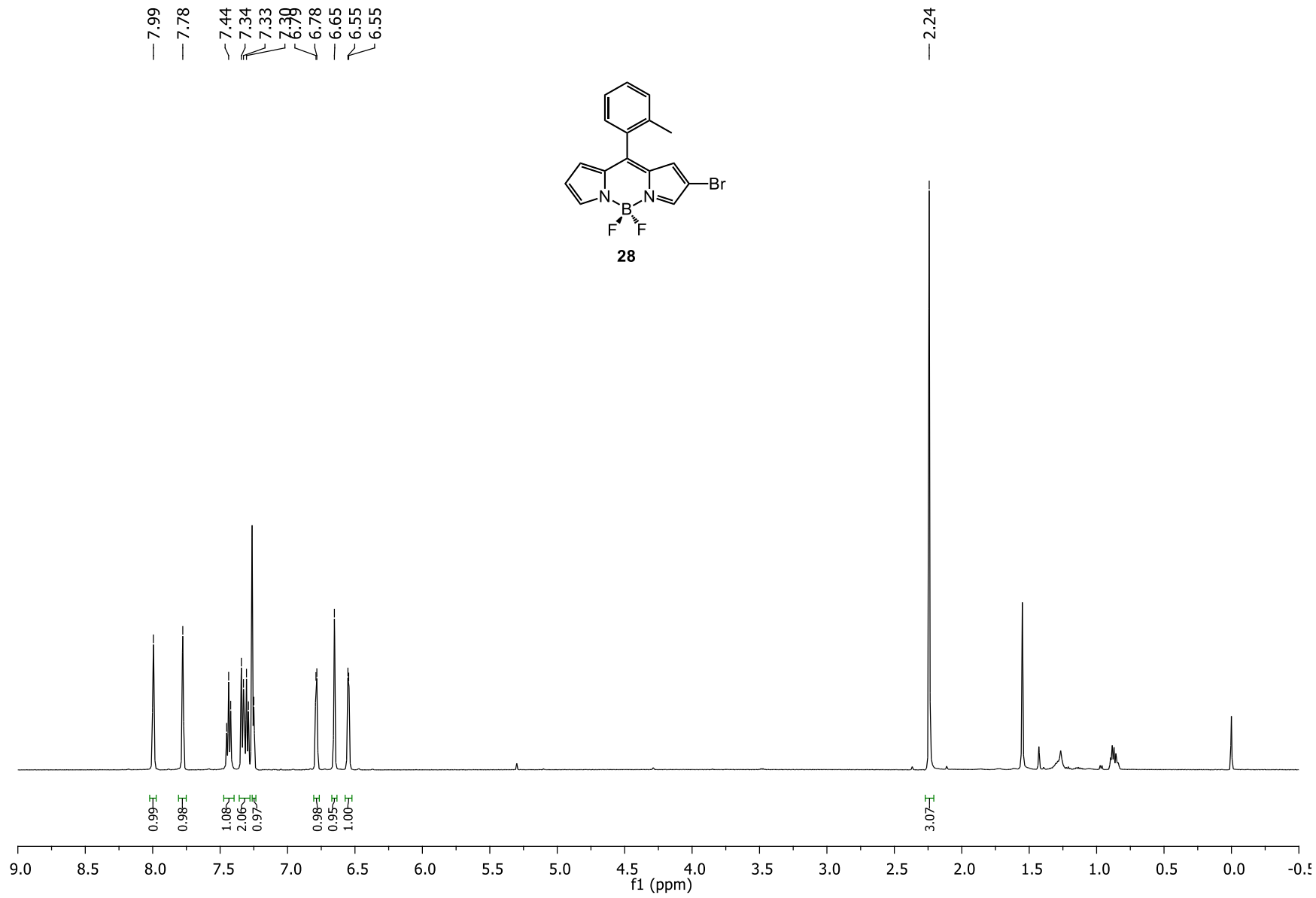
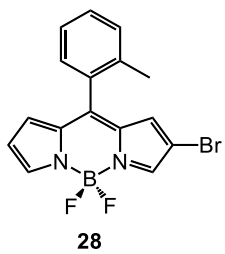


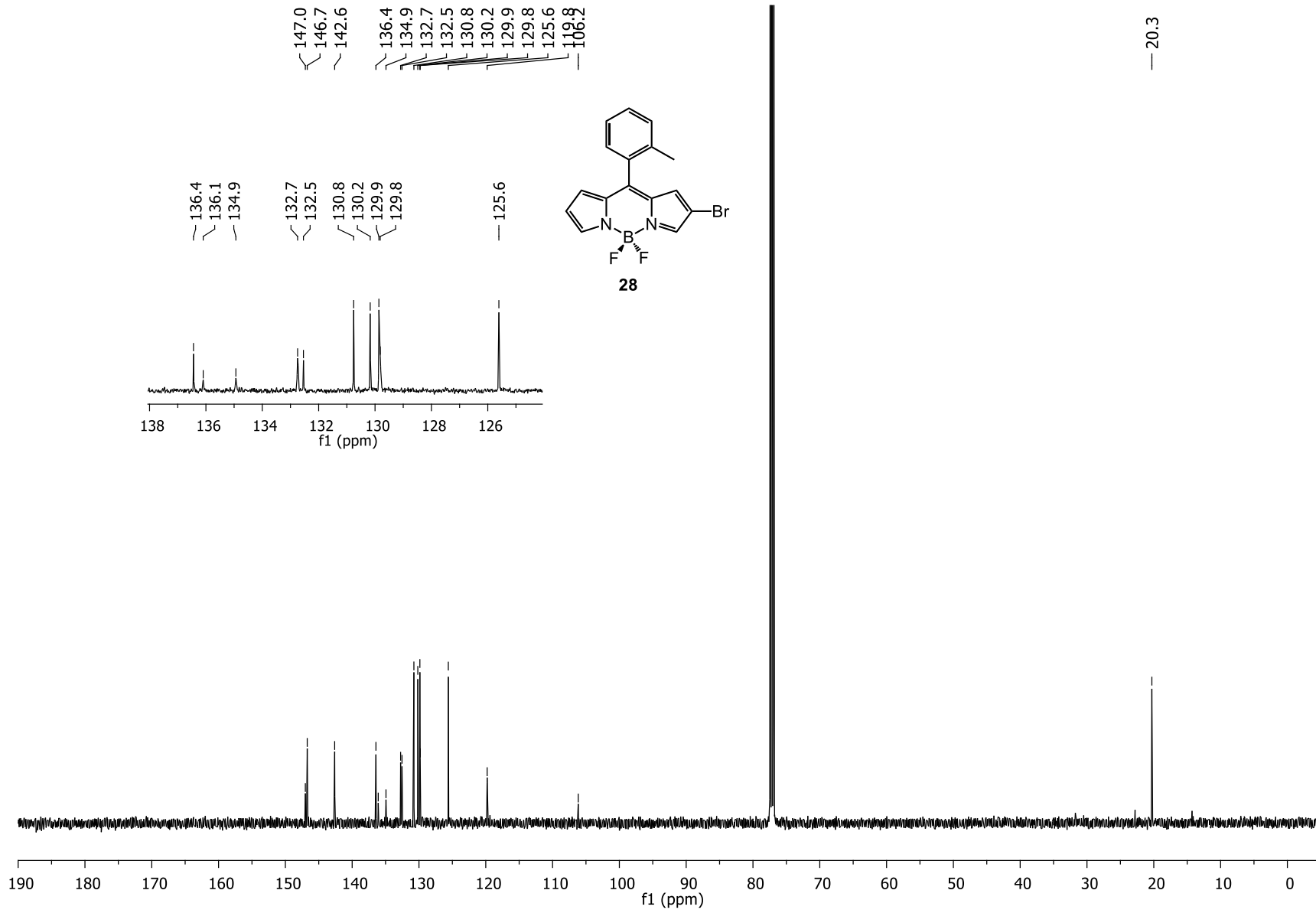




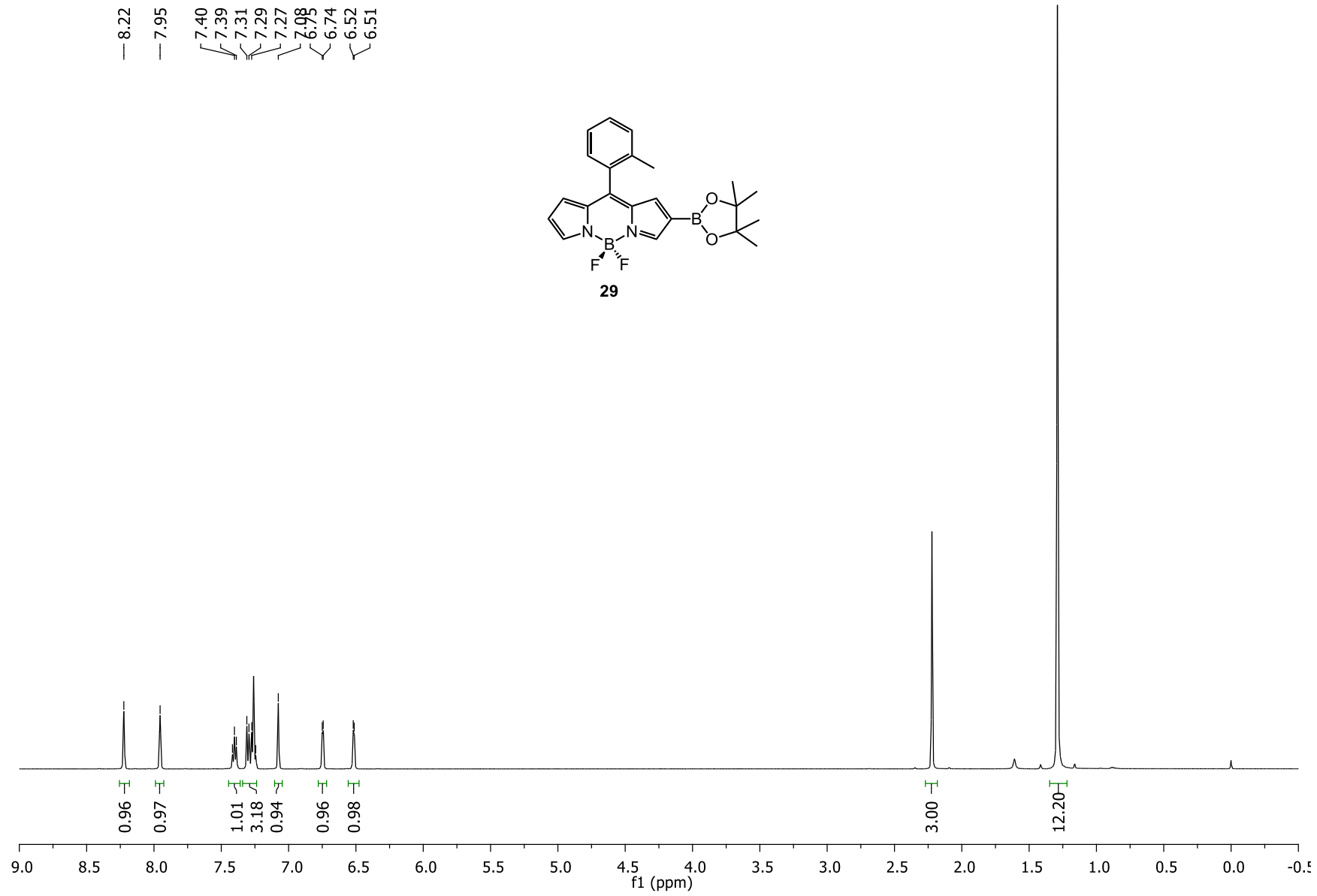
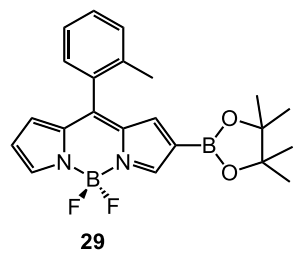


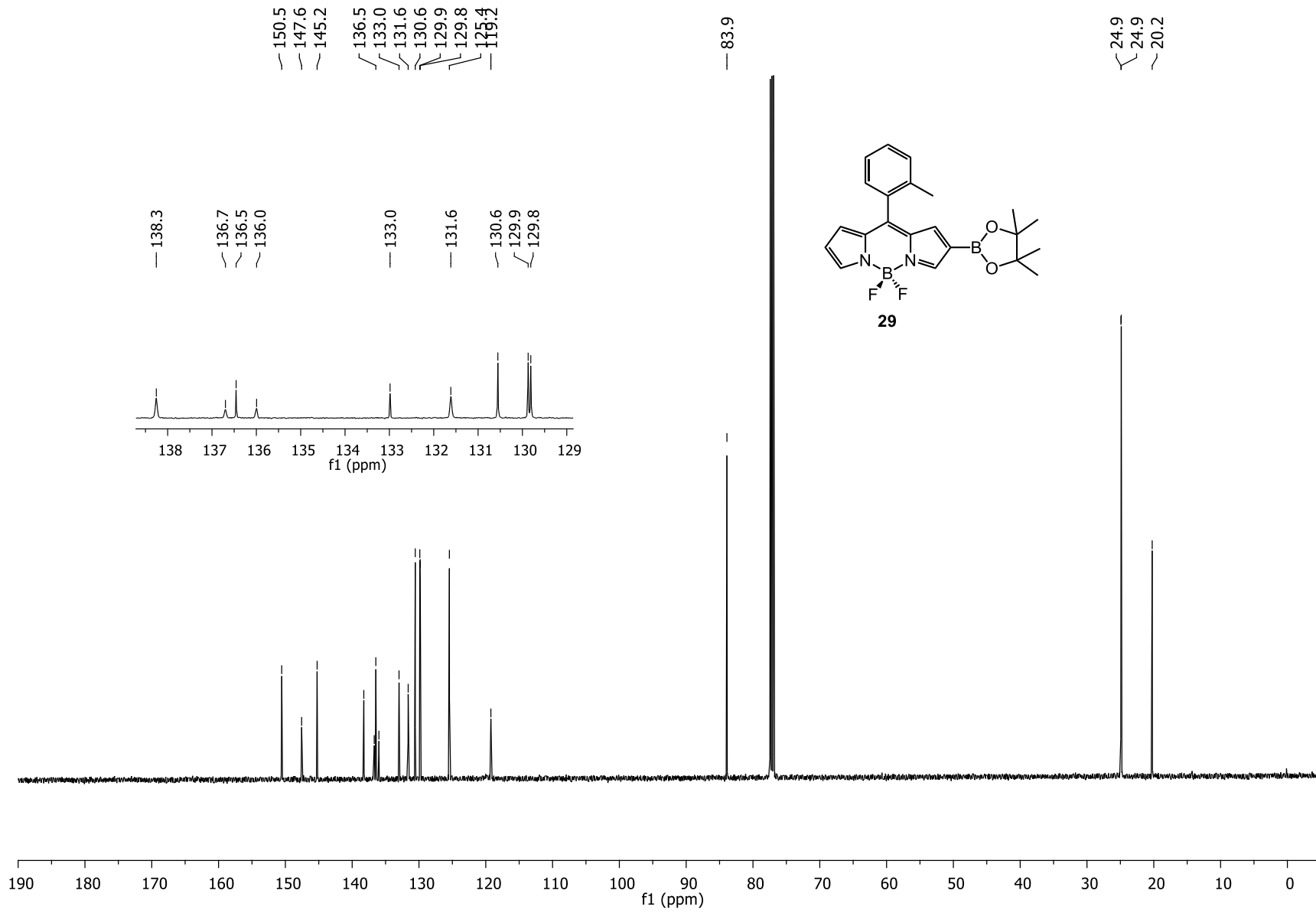






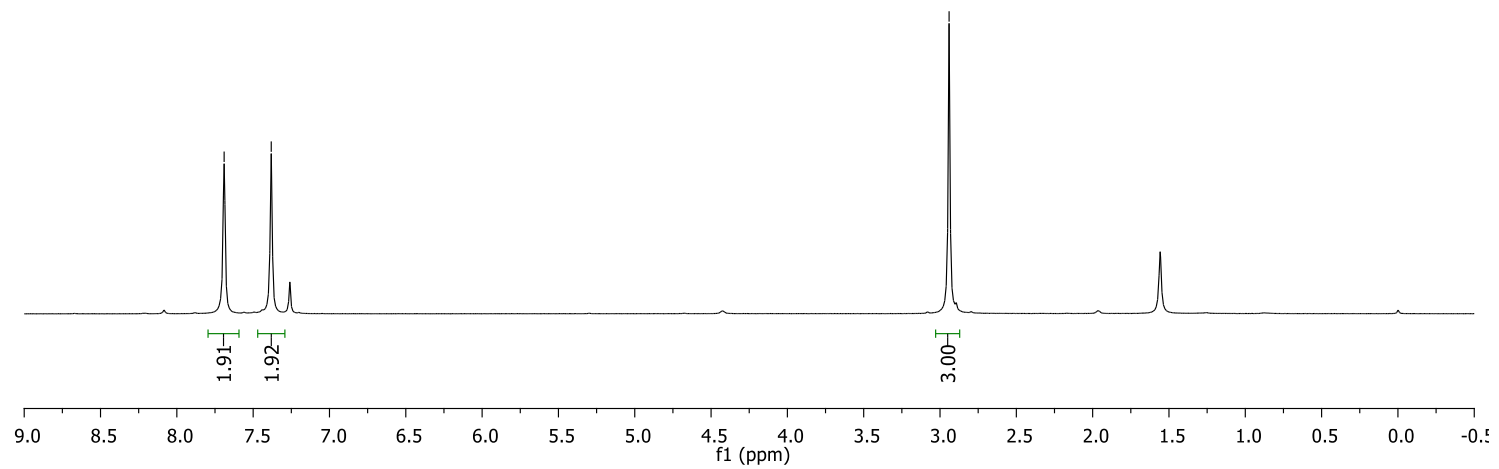
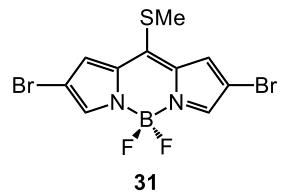
— 8.22  
— 7.95  
7.40  
7.39  
7.31  
7.29  
7.27  
7.08  
6.74  
6.52  
6.51





— 7.69  
— 7.38

— 2.94



— 154.7

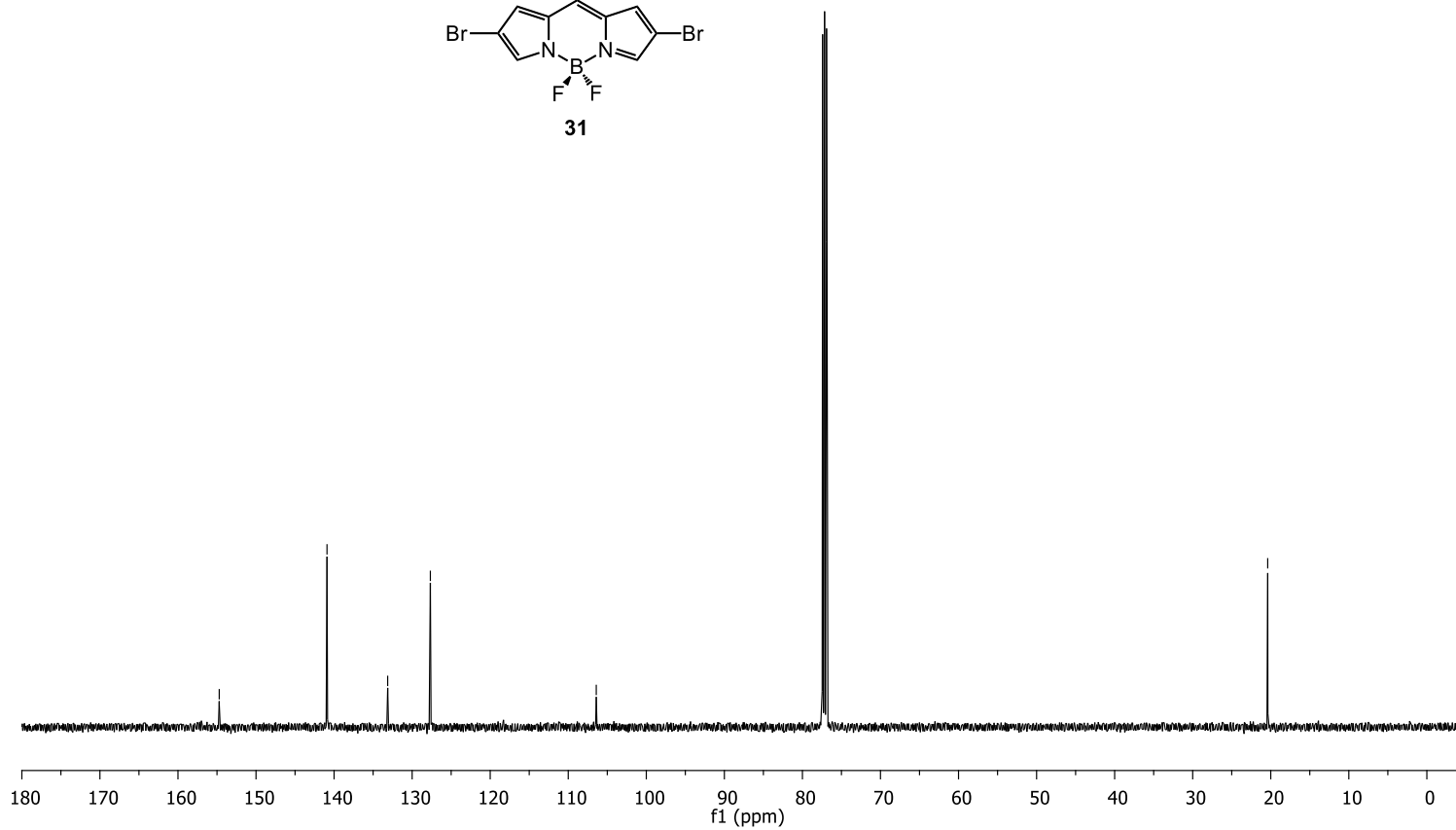
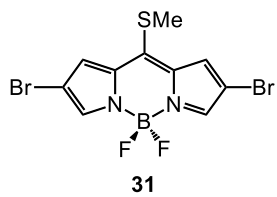
— 140.9

— 133.1

— 127.7

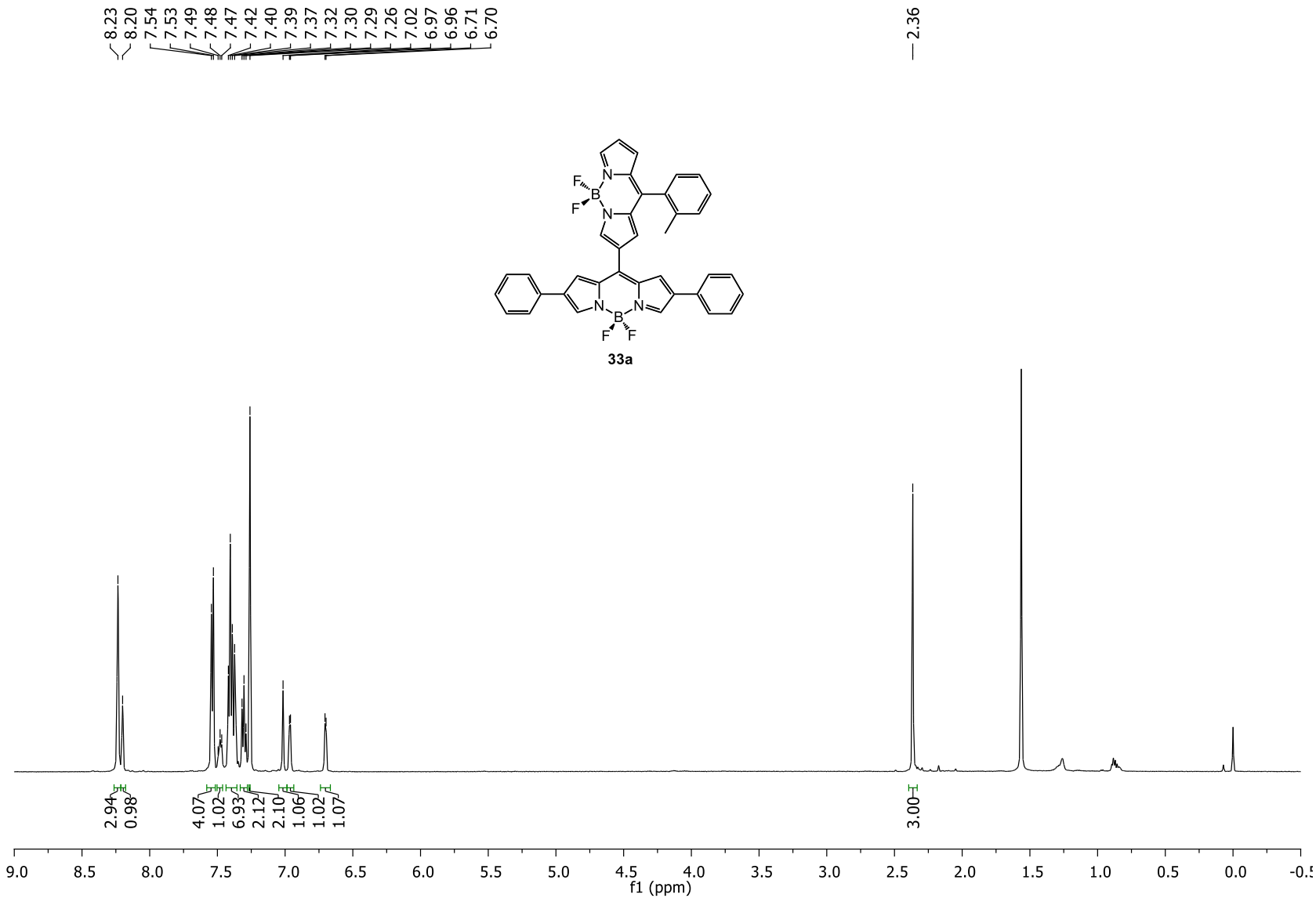
— 106.4

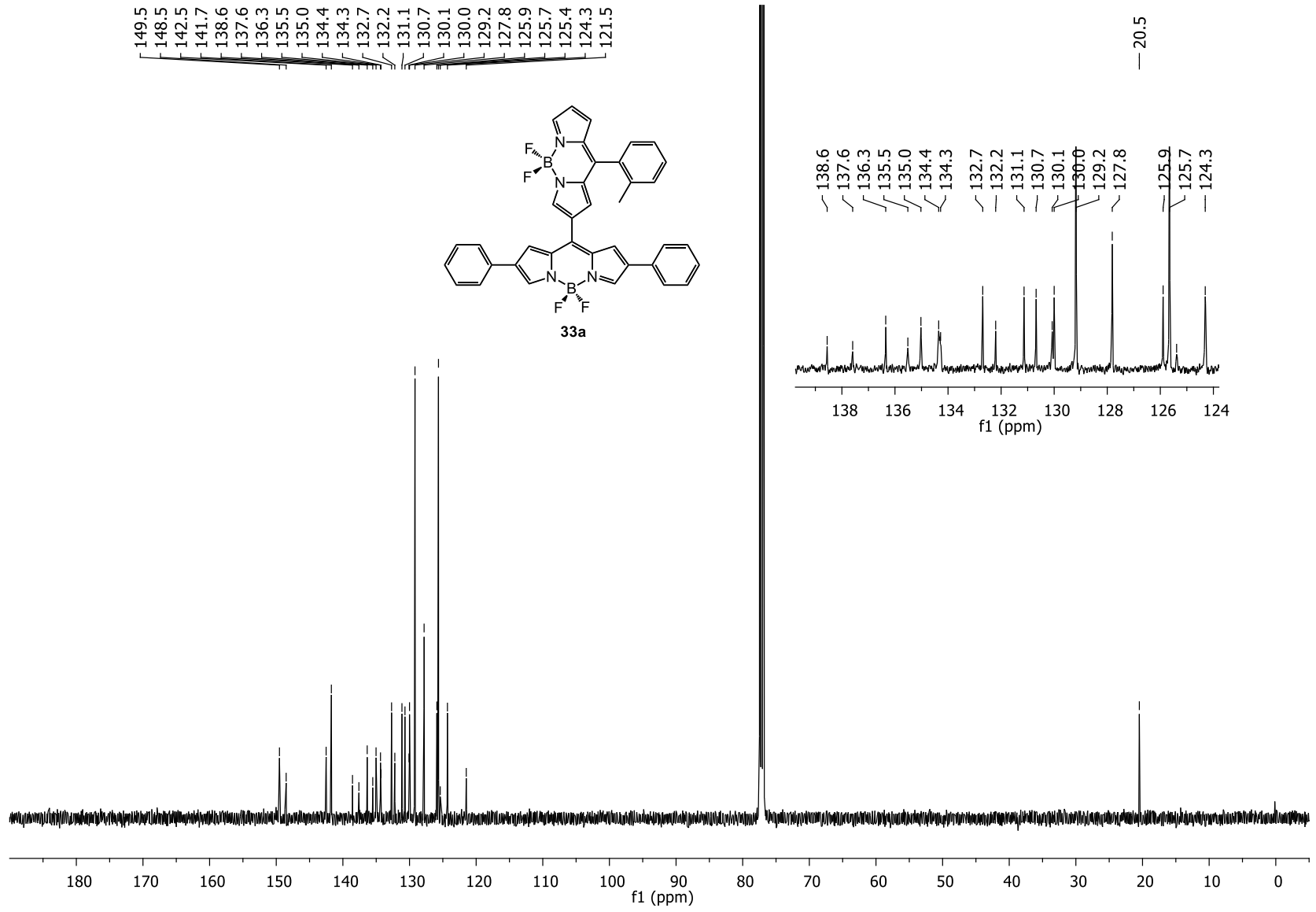
— 20.4

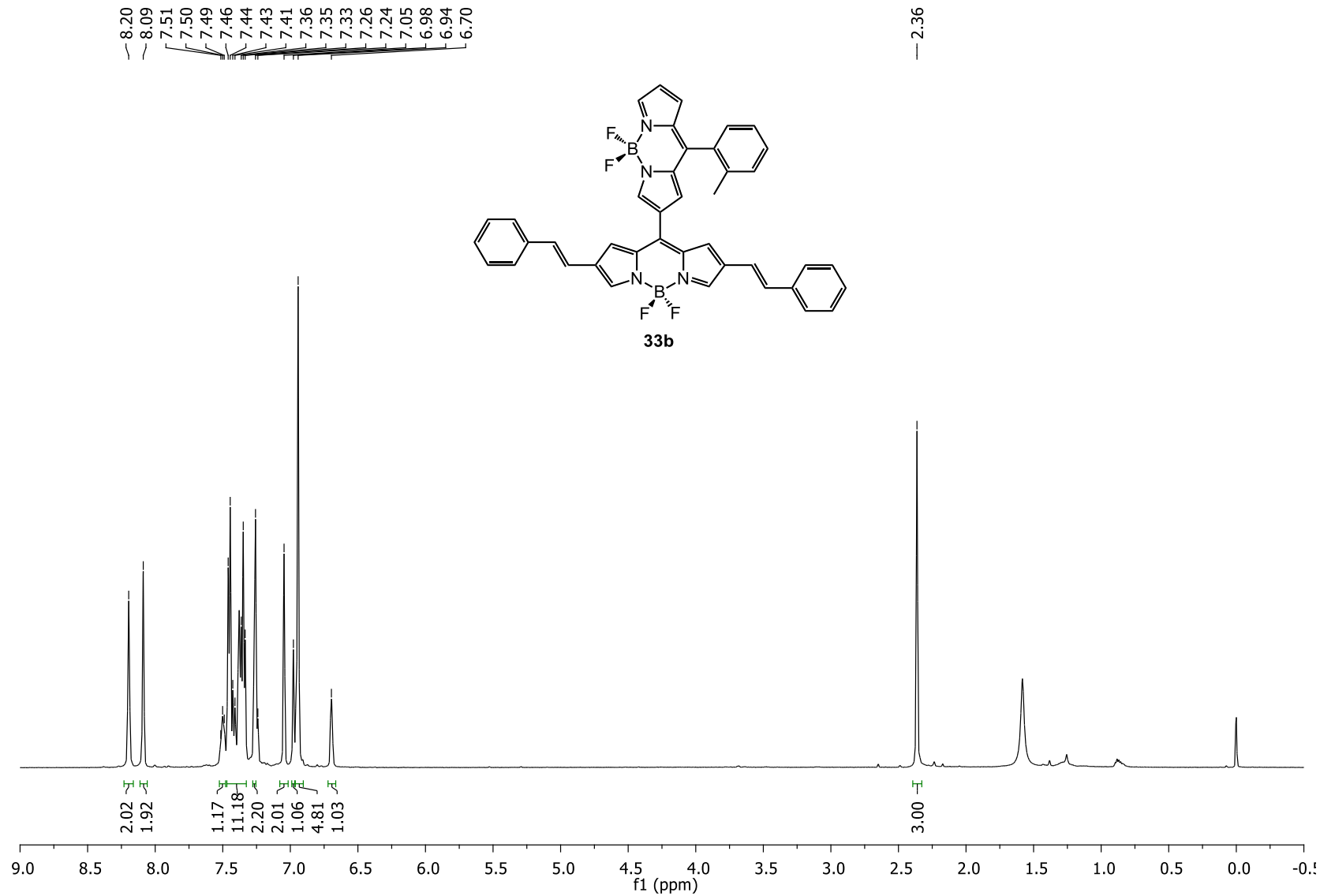


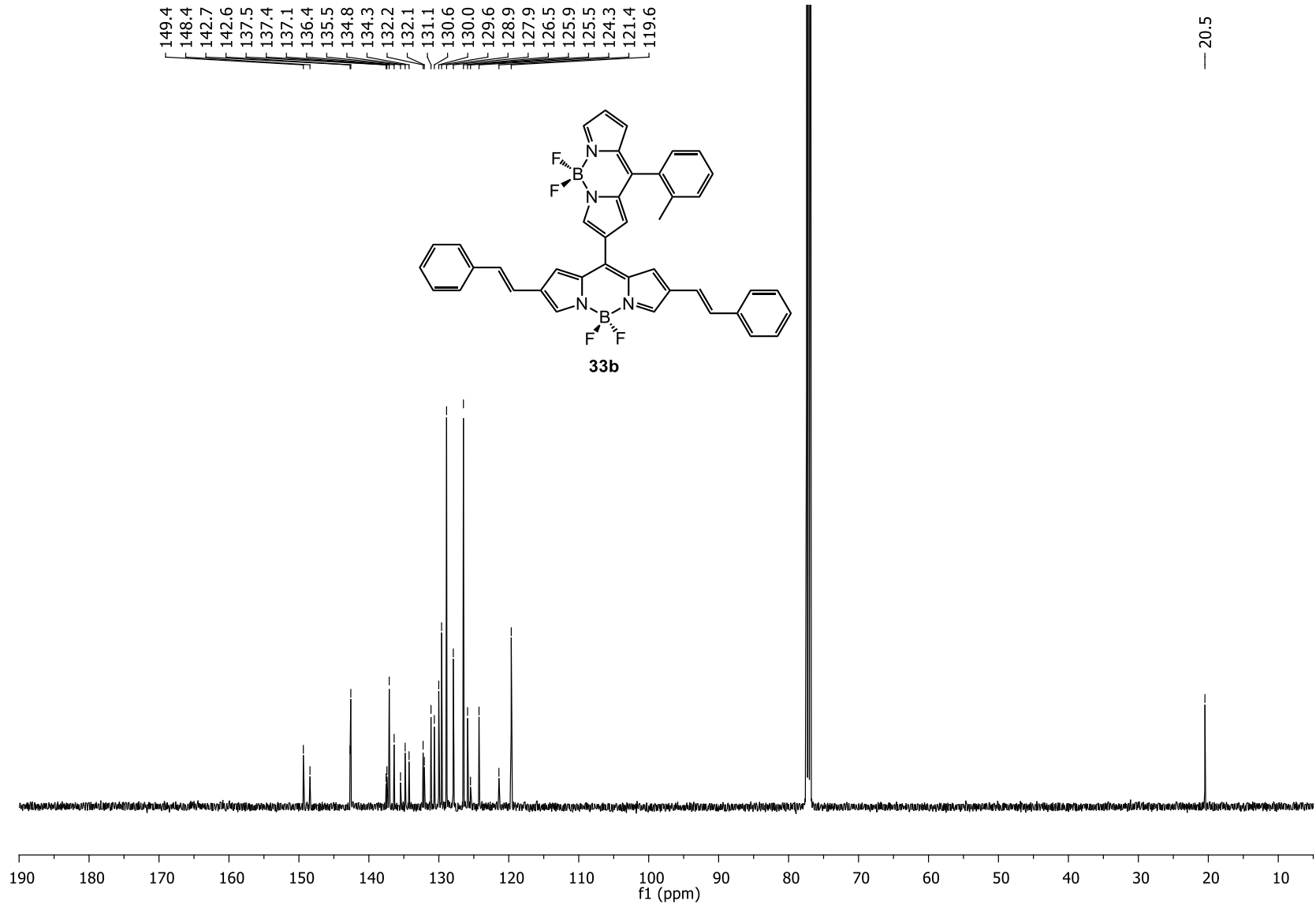


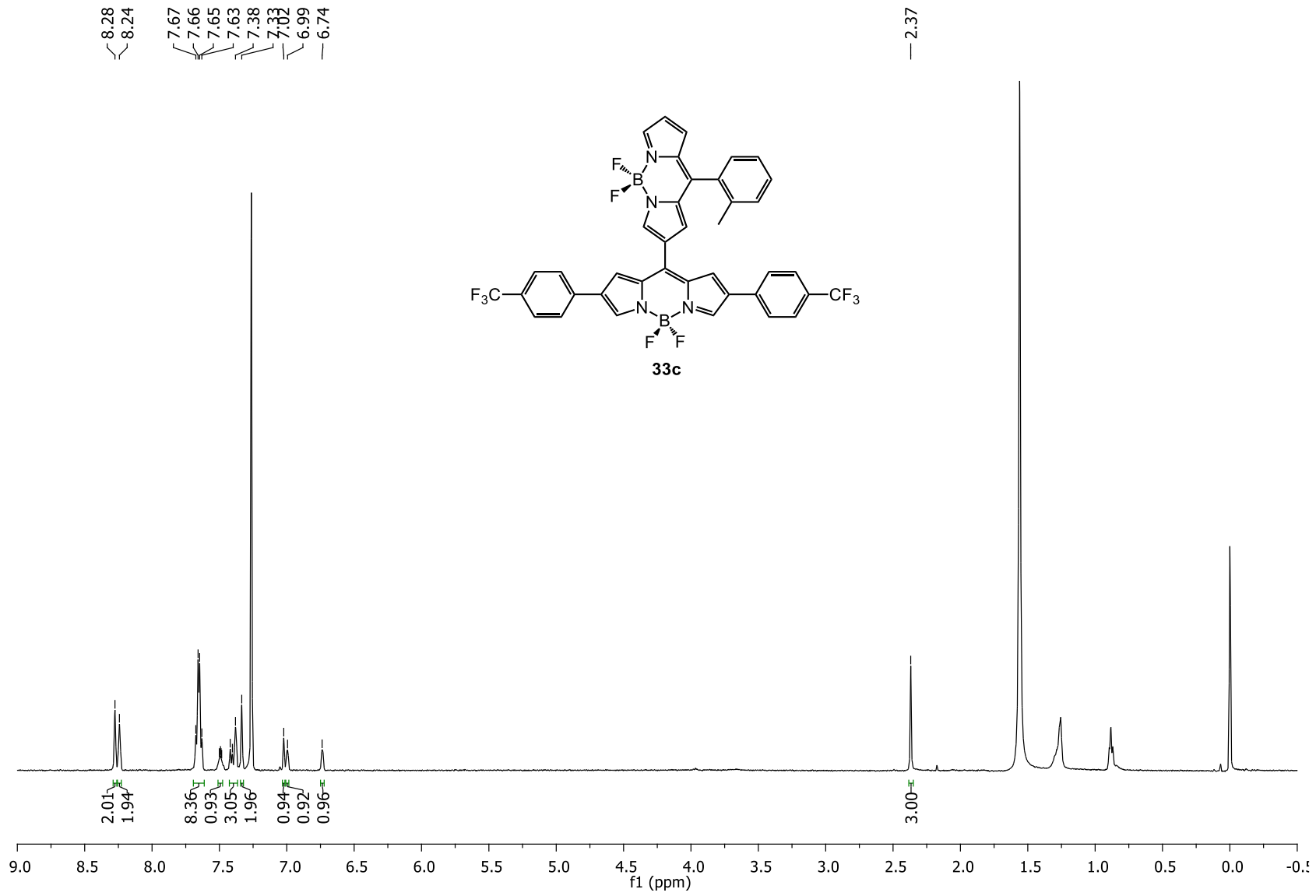




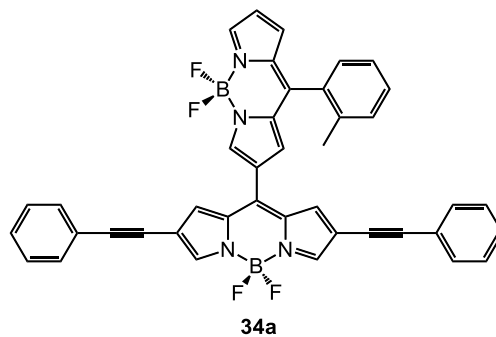




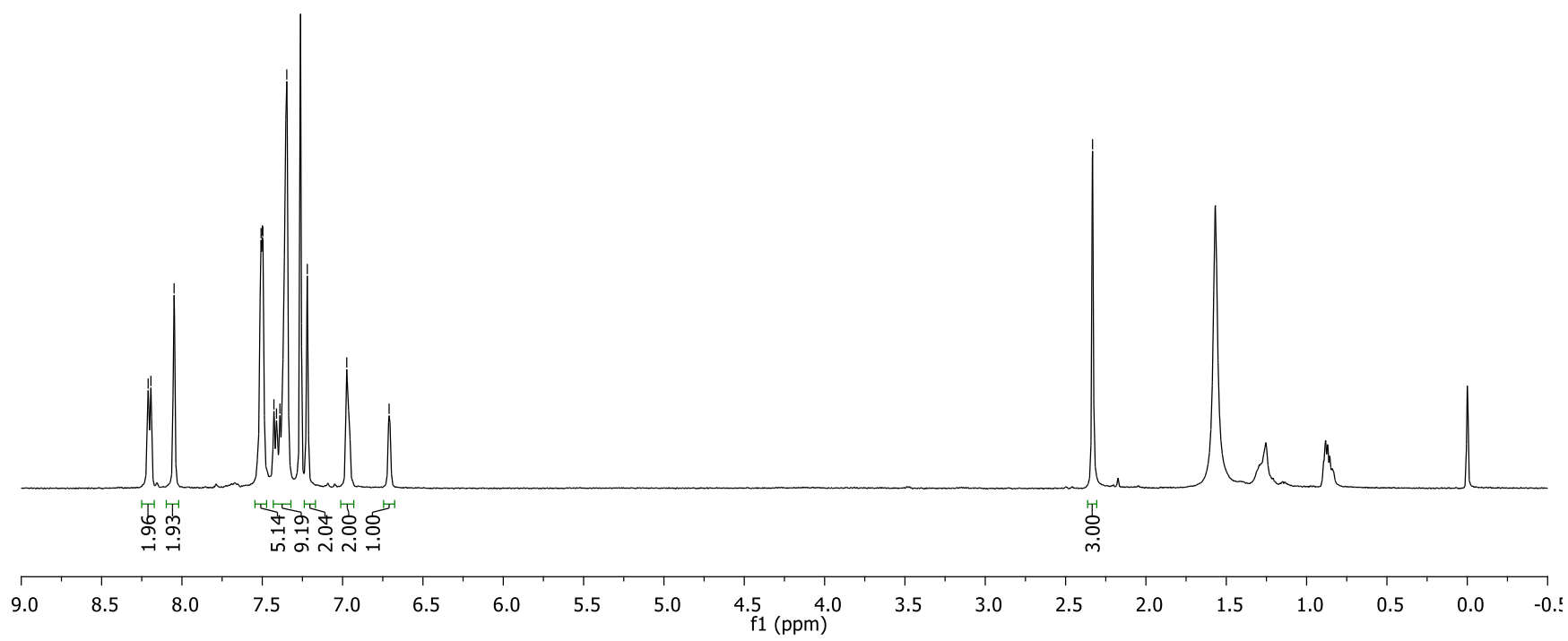


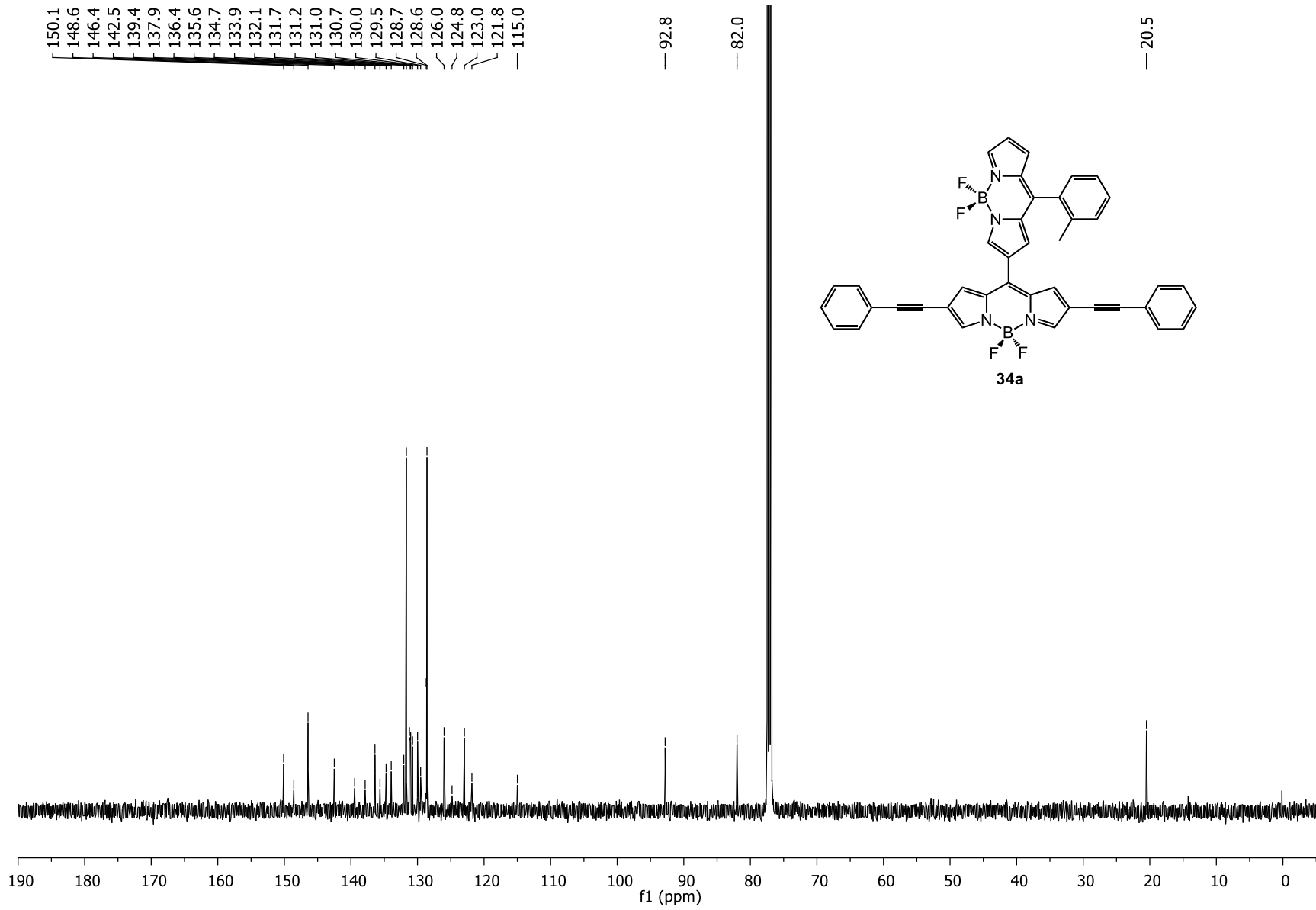


8.21  
8.19  
8.05  
7.51  
7.50  
7.50  
7.43  
7.41  
7.39  
7.35  
7.22  
6.97  
6.71



2.33



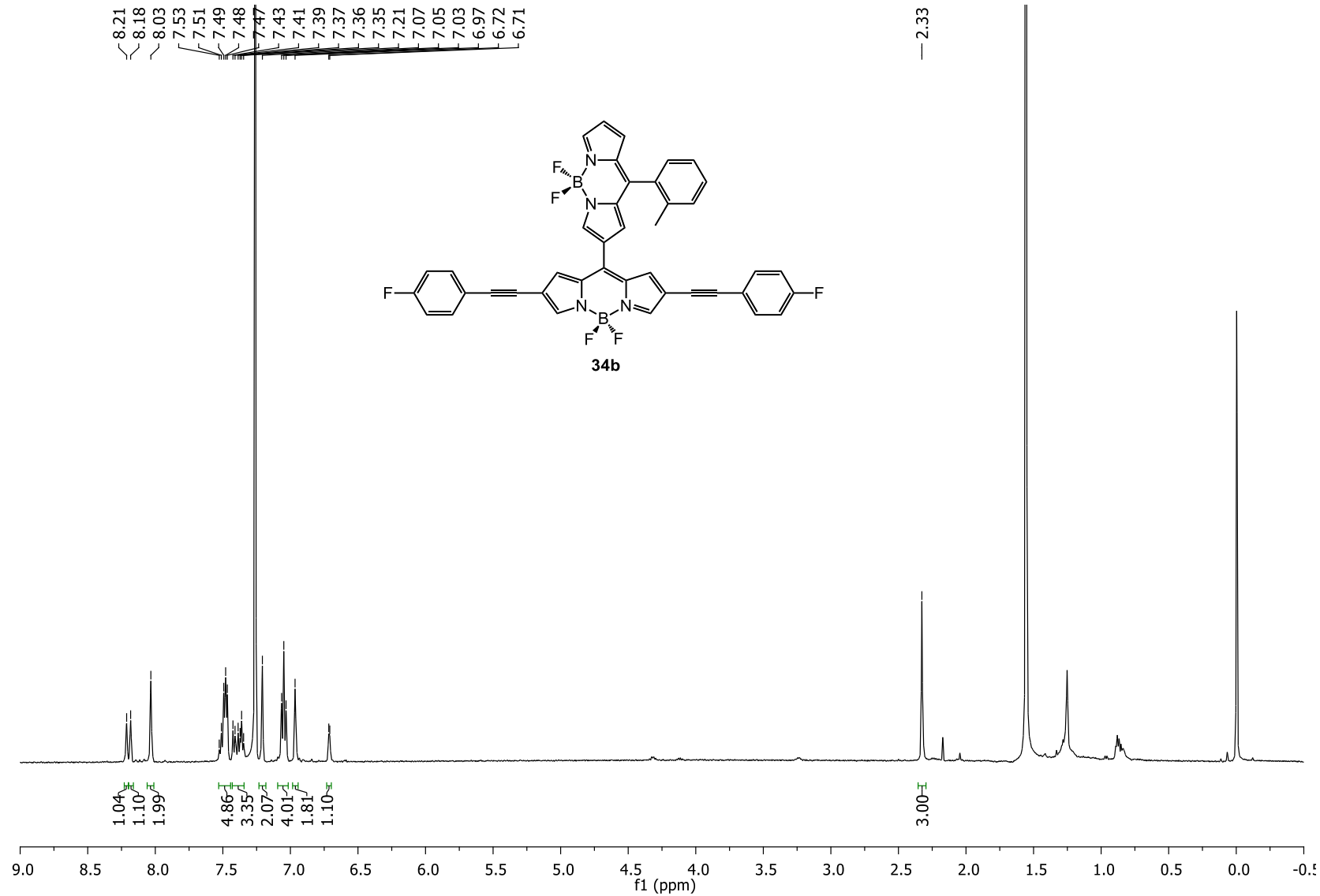


- 150.1
- 148.6
- 146.4
- 142.5
- 139.4
- 137.9
- 136.4
- 135.6
- 134.7
- 133.9
- 132.1
- 131.7
- 131.2
- 131.0
- 130.7
- 130.0
- 129.5
- 128.7
- 128.6
- 126.0
- 124.8
- 123.0
- 121.8
- 115.0

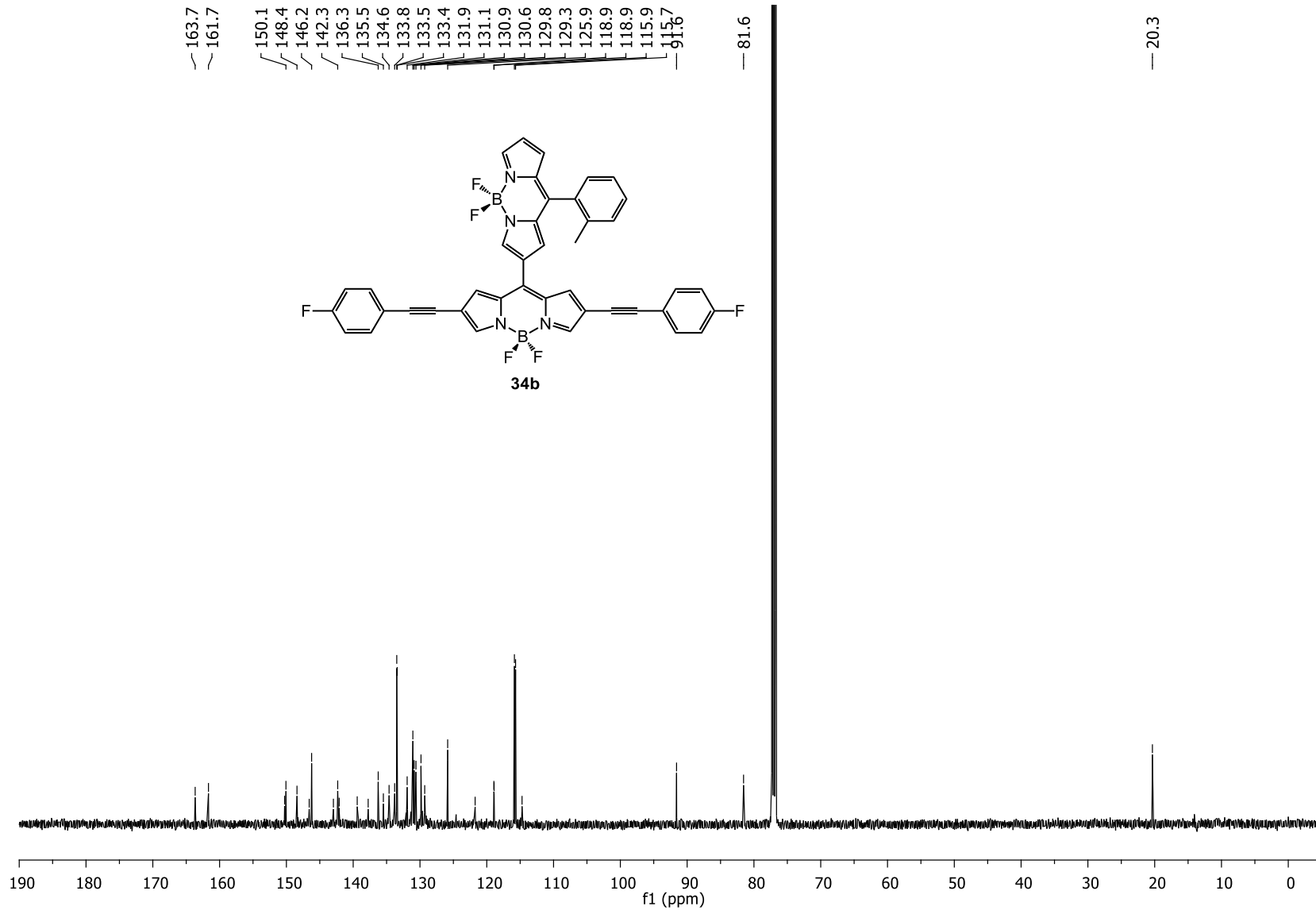
— 92.8

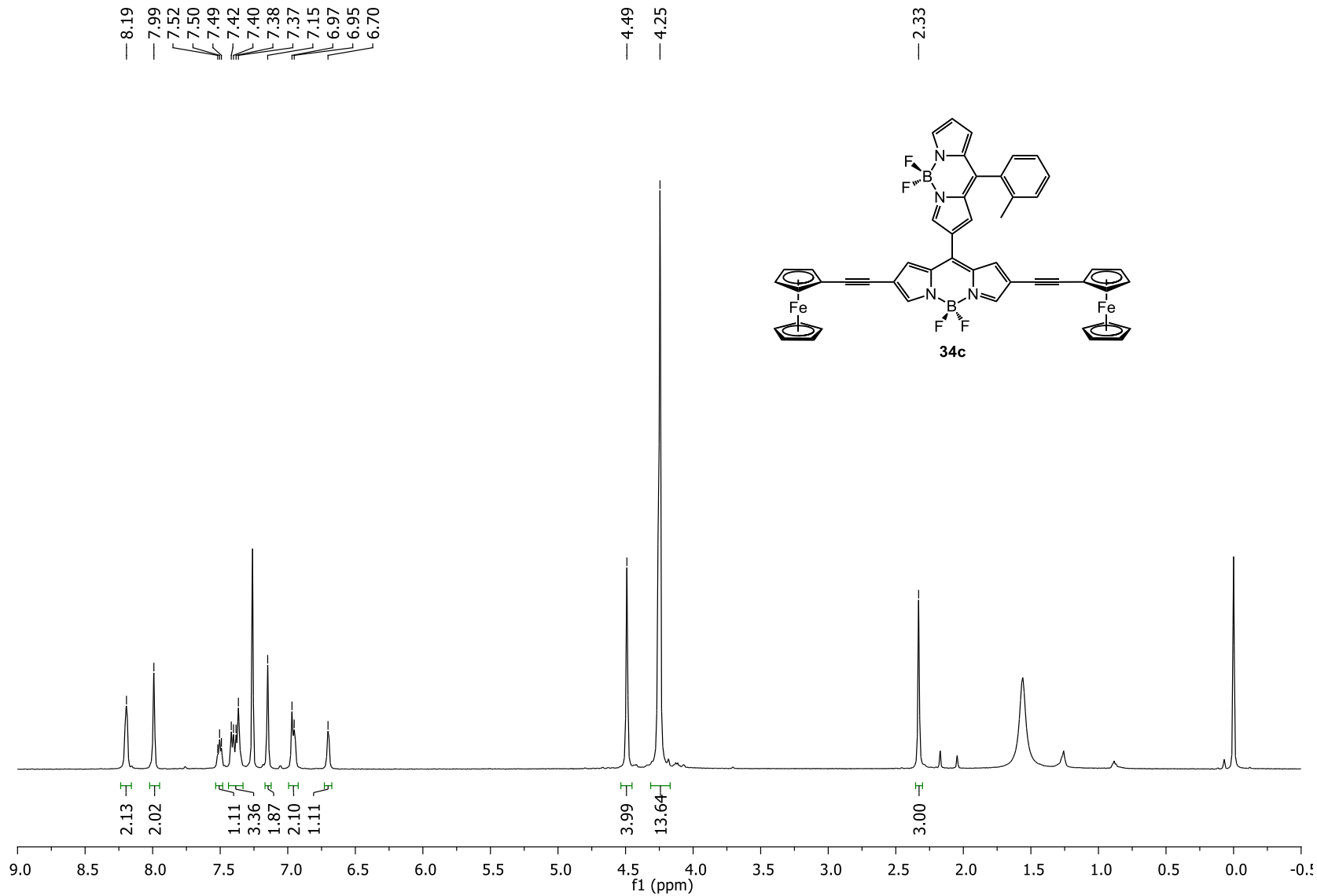
— 82.0

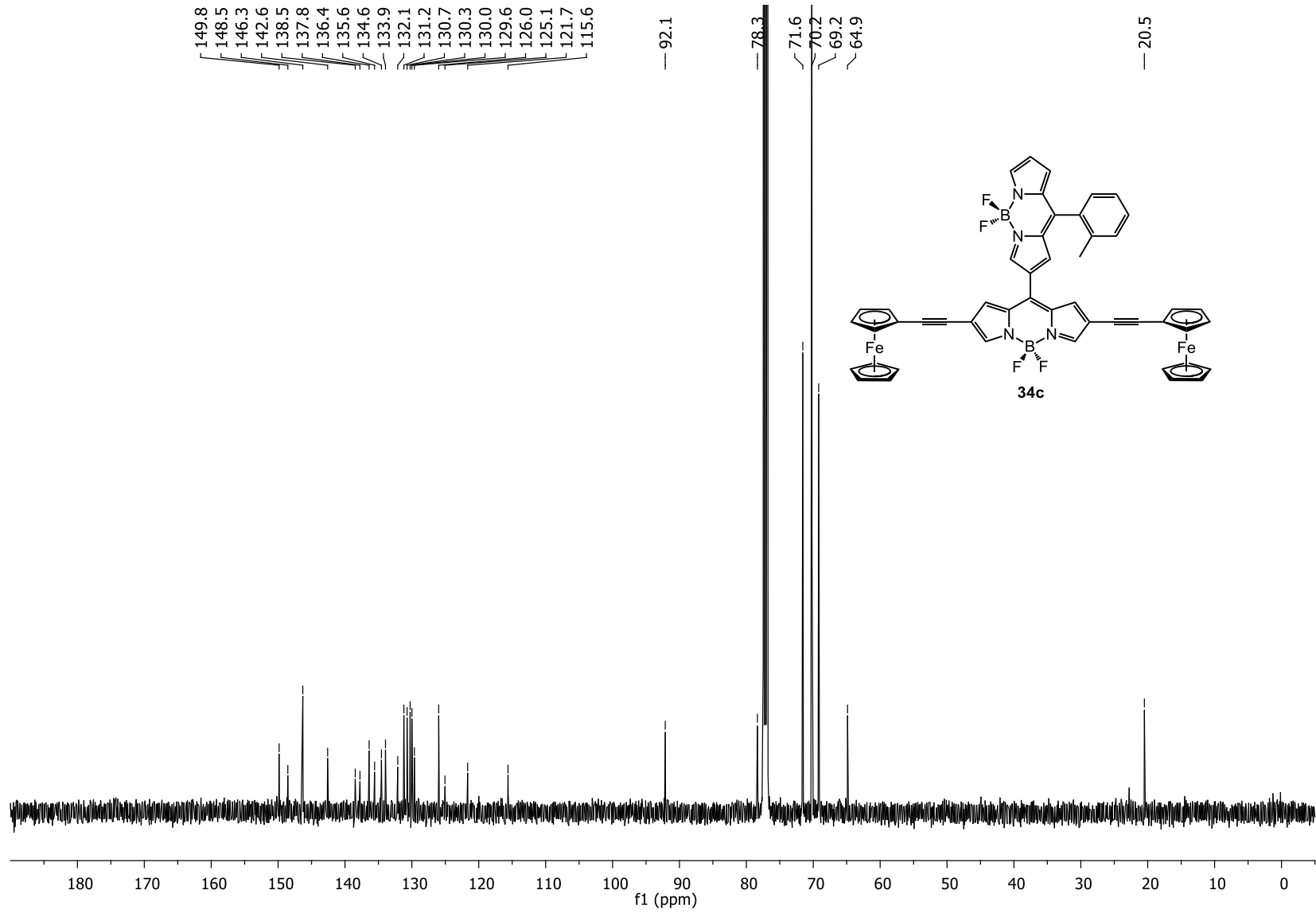
— 20.5

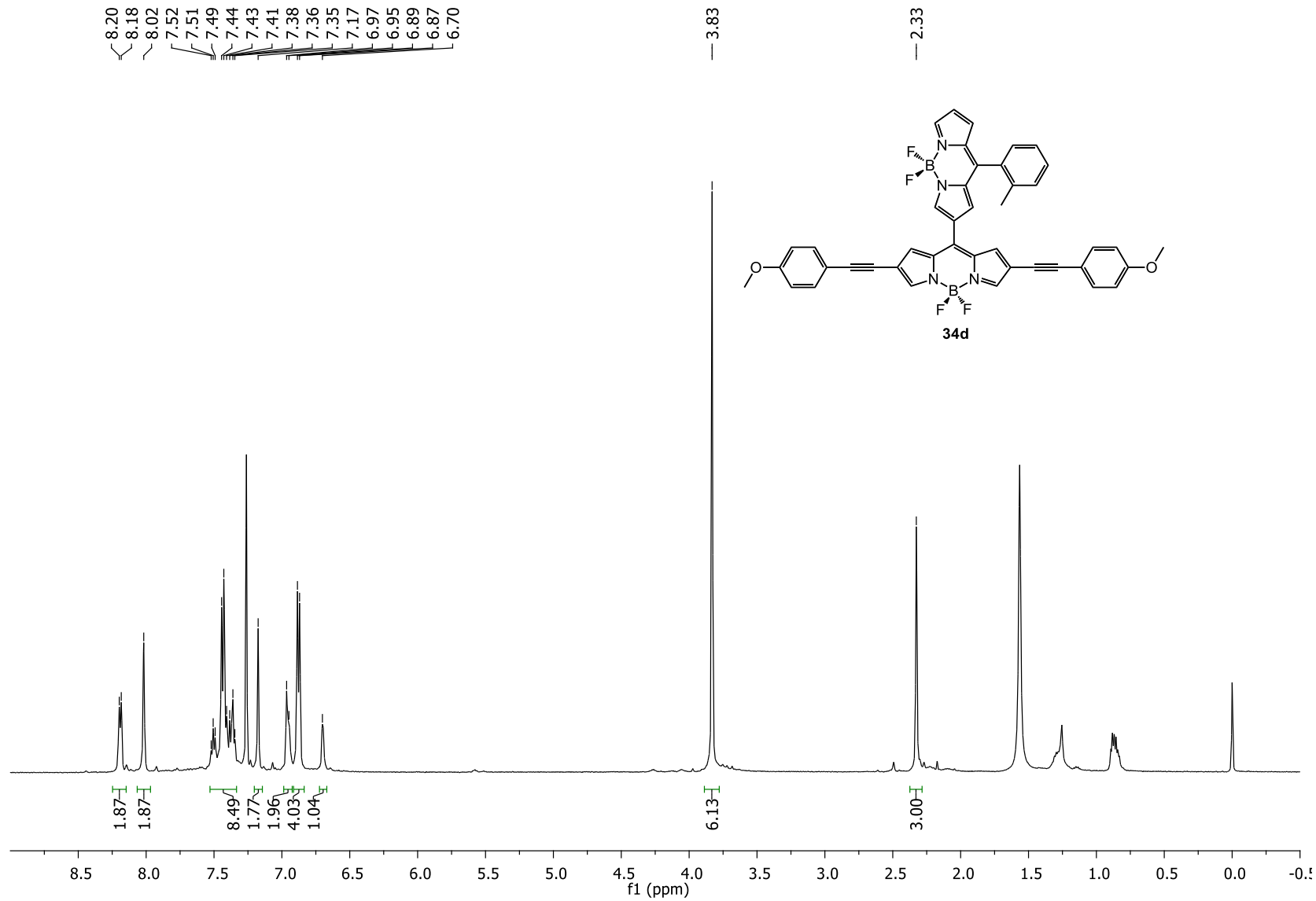


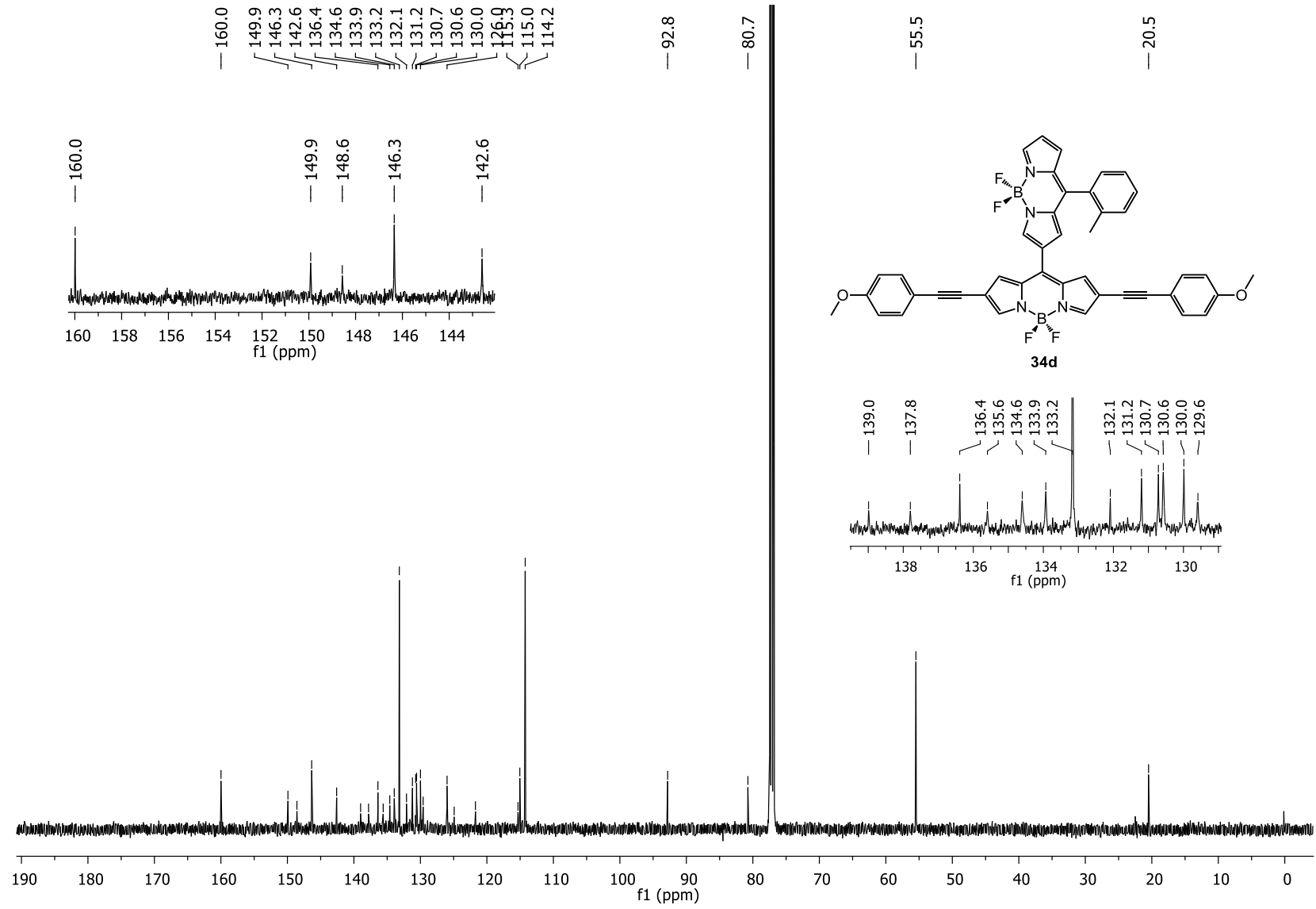


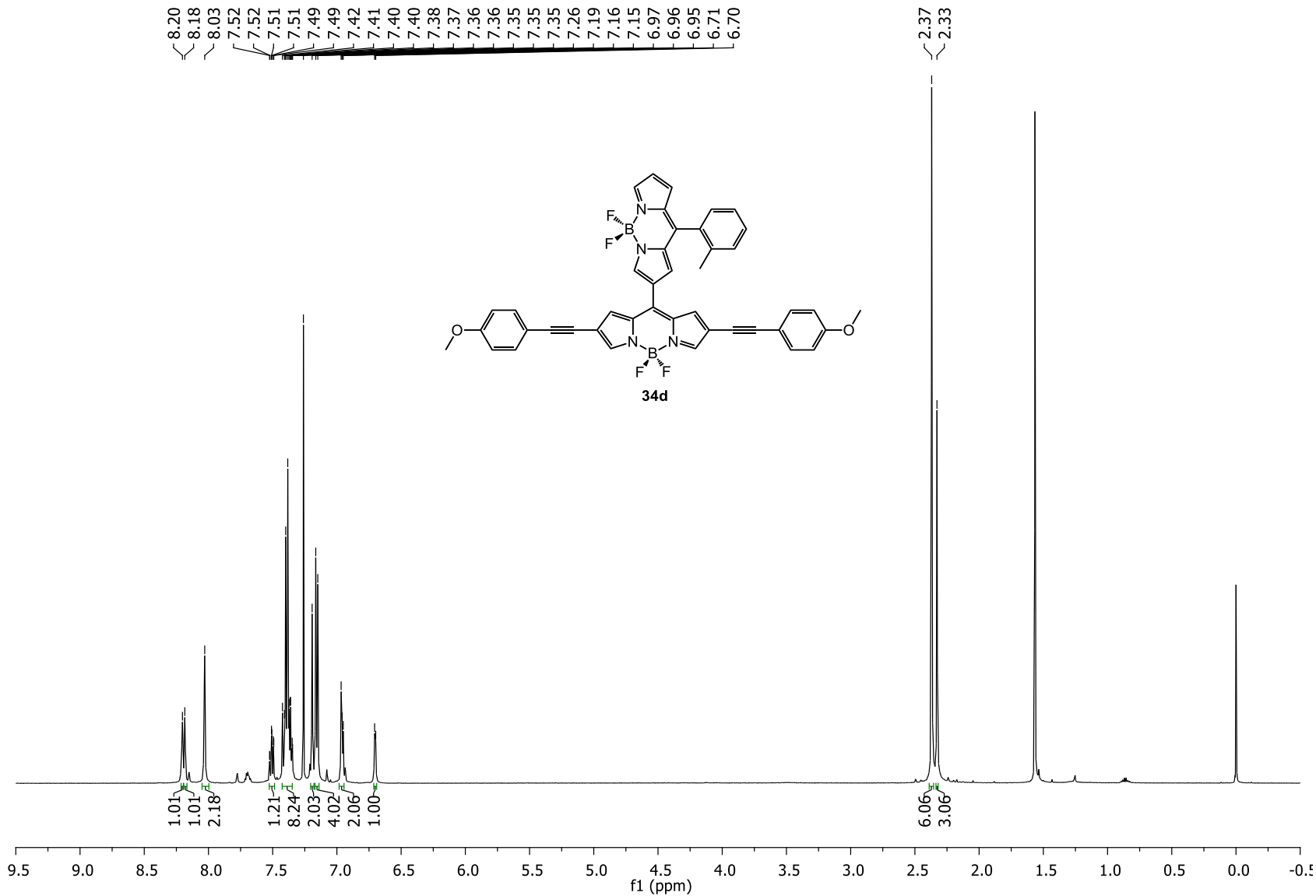


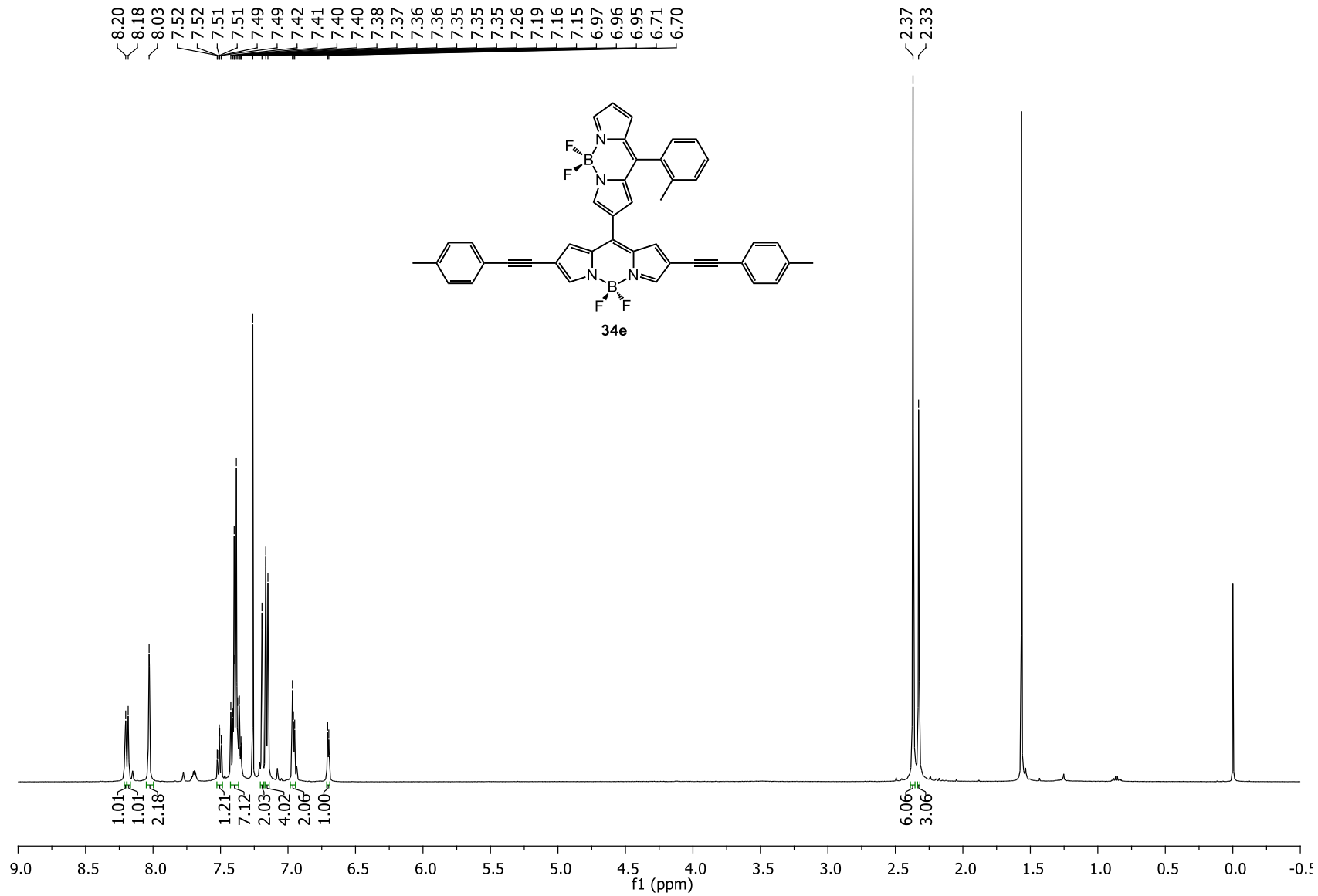


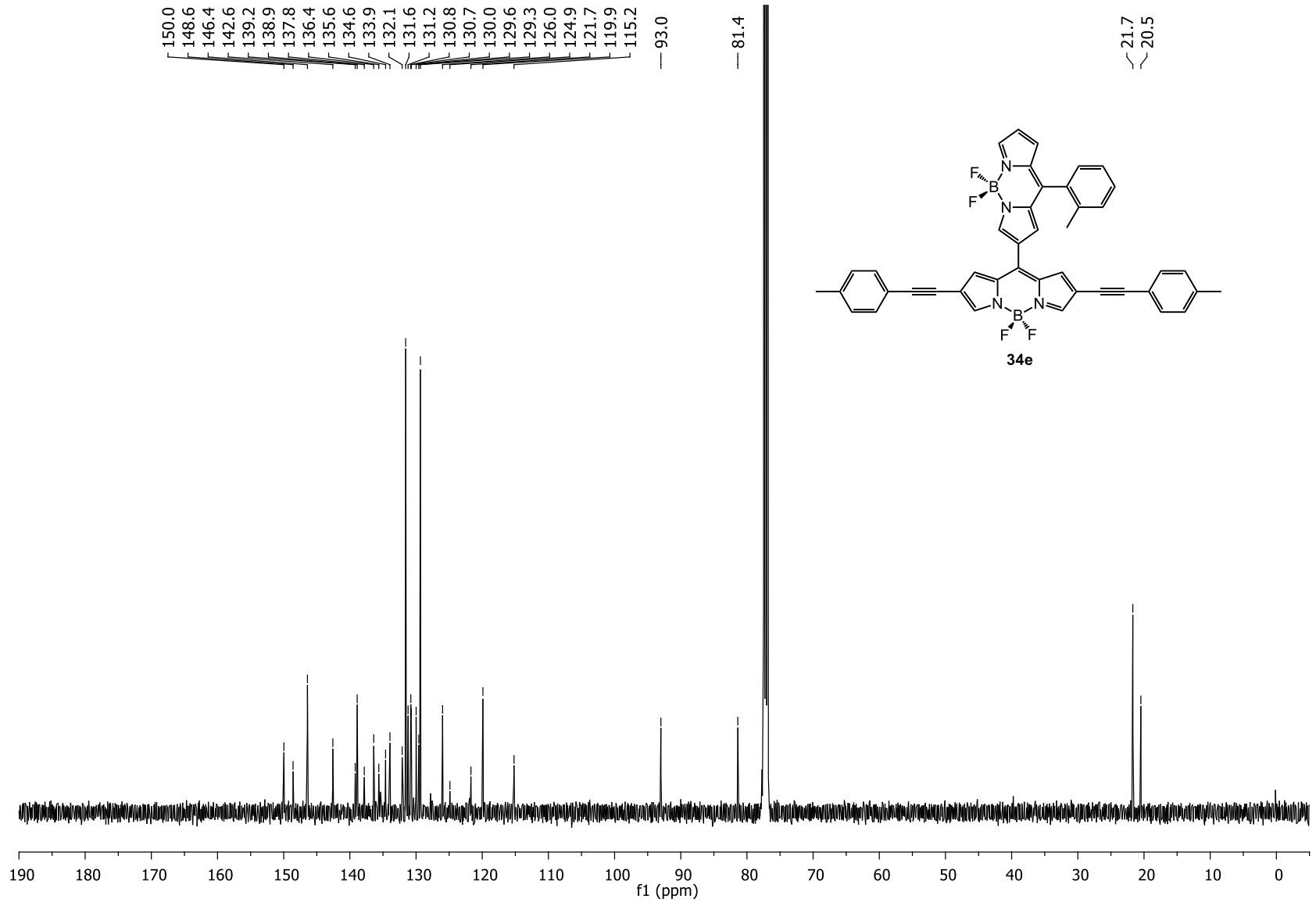




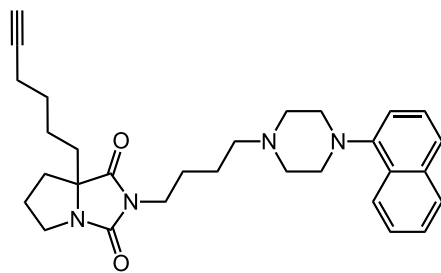




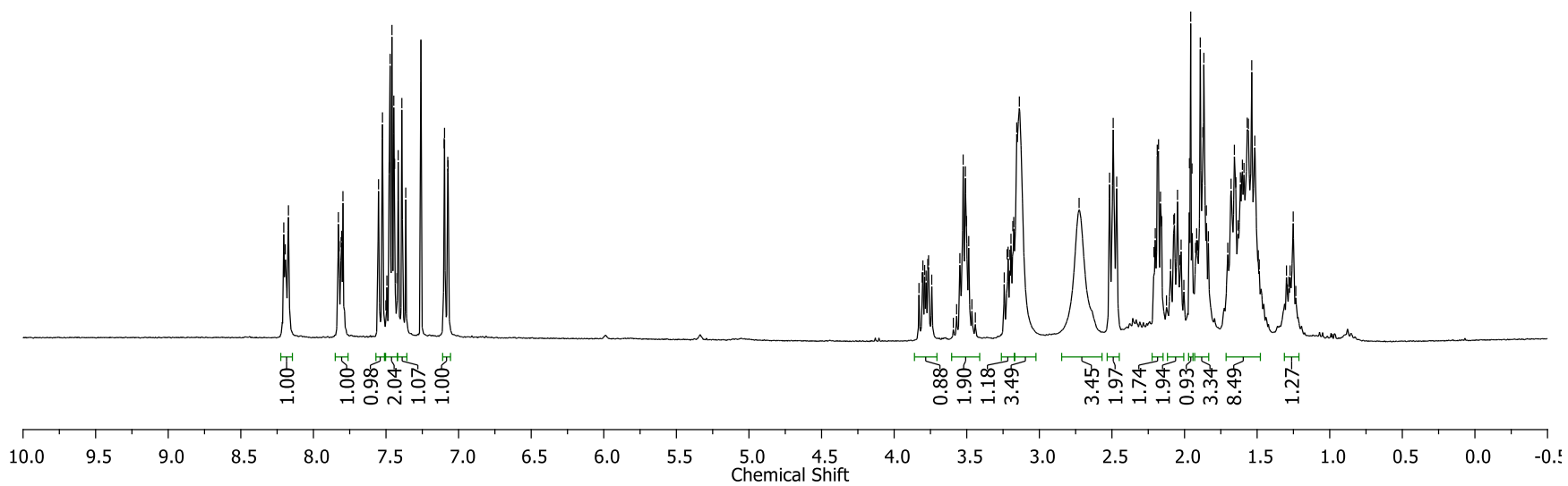


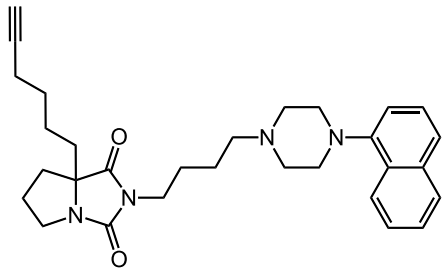




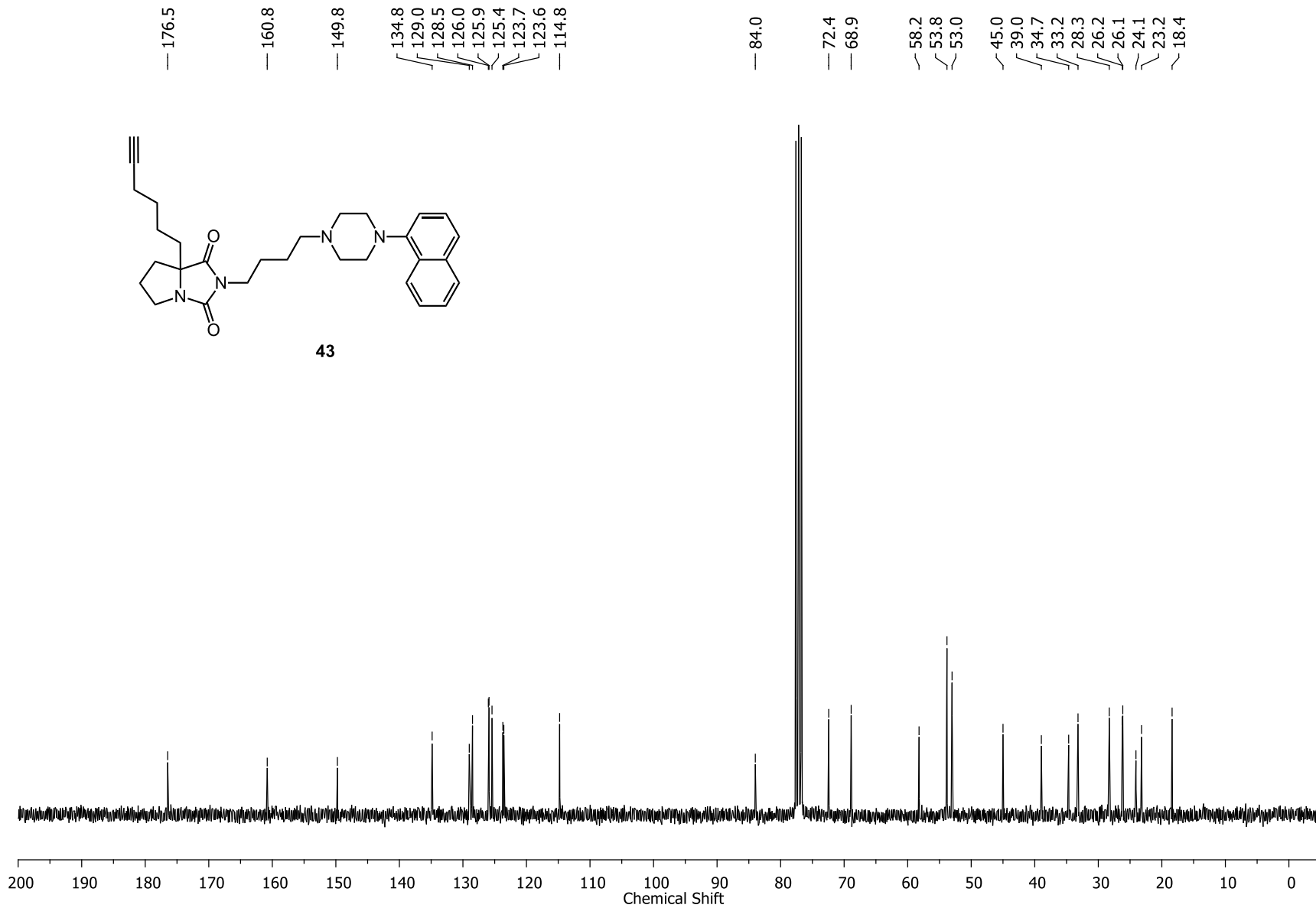


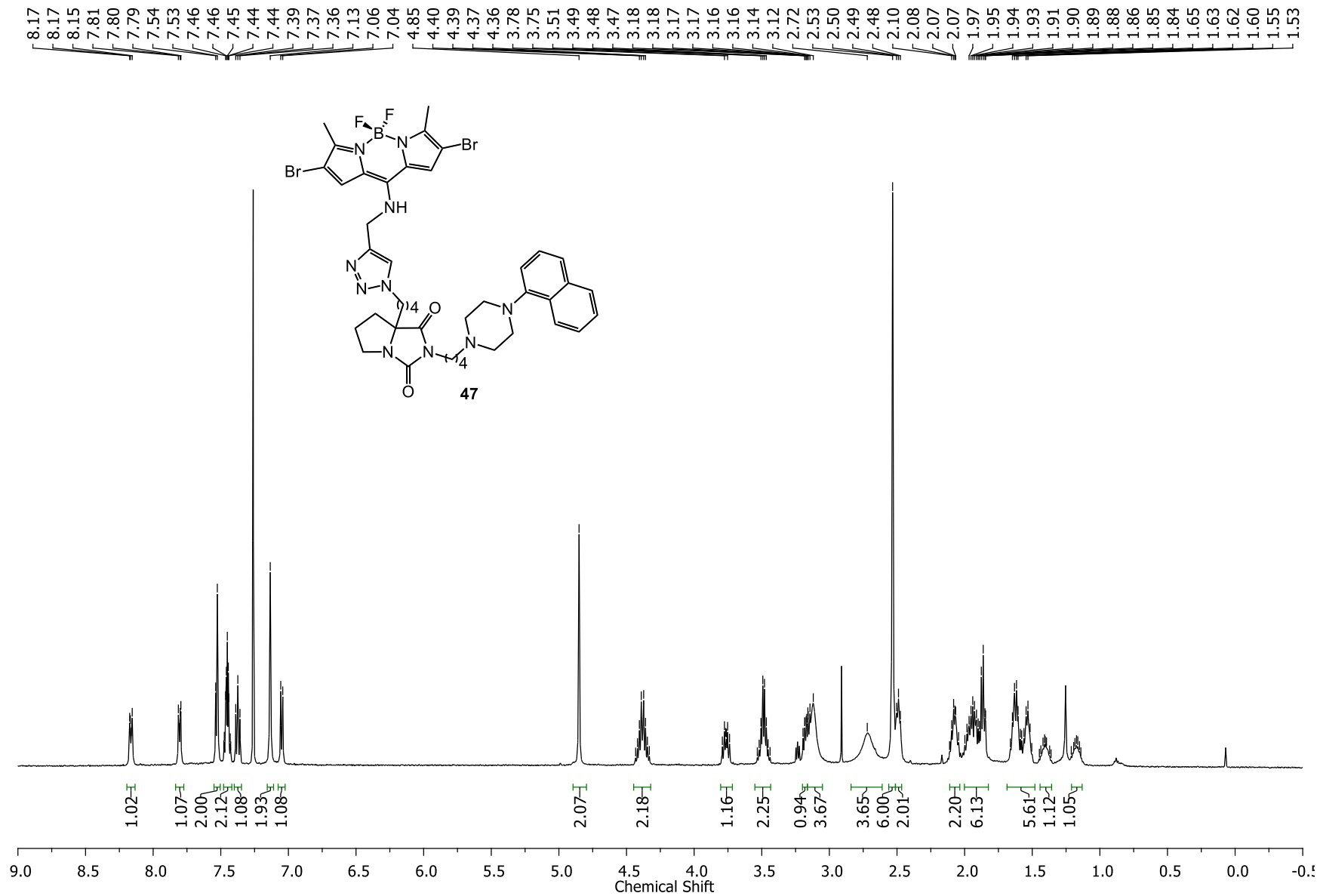
43

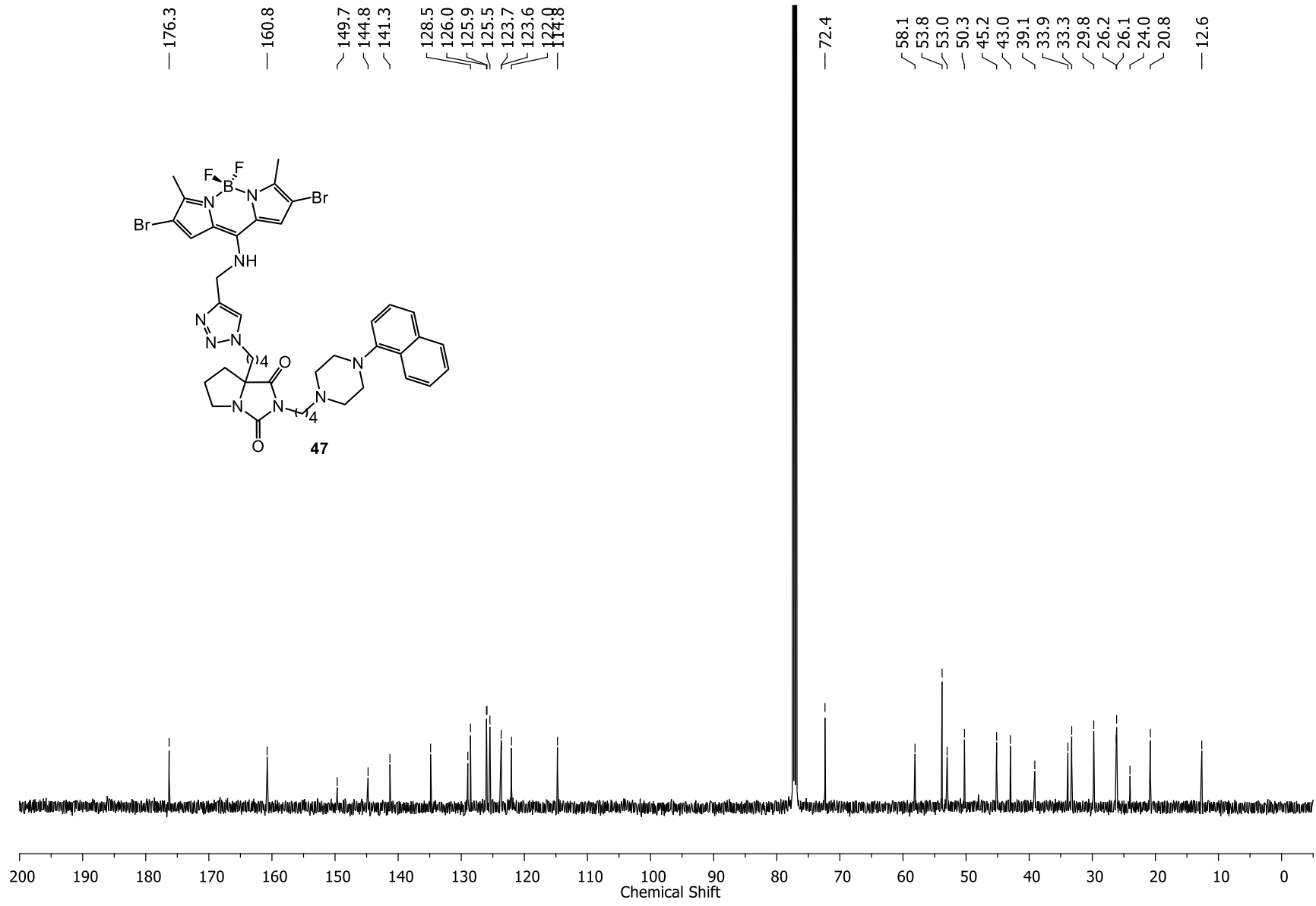


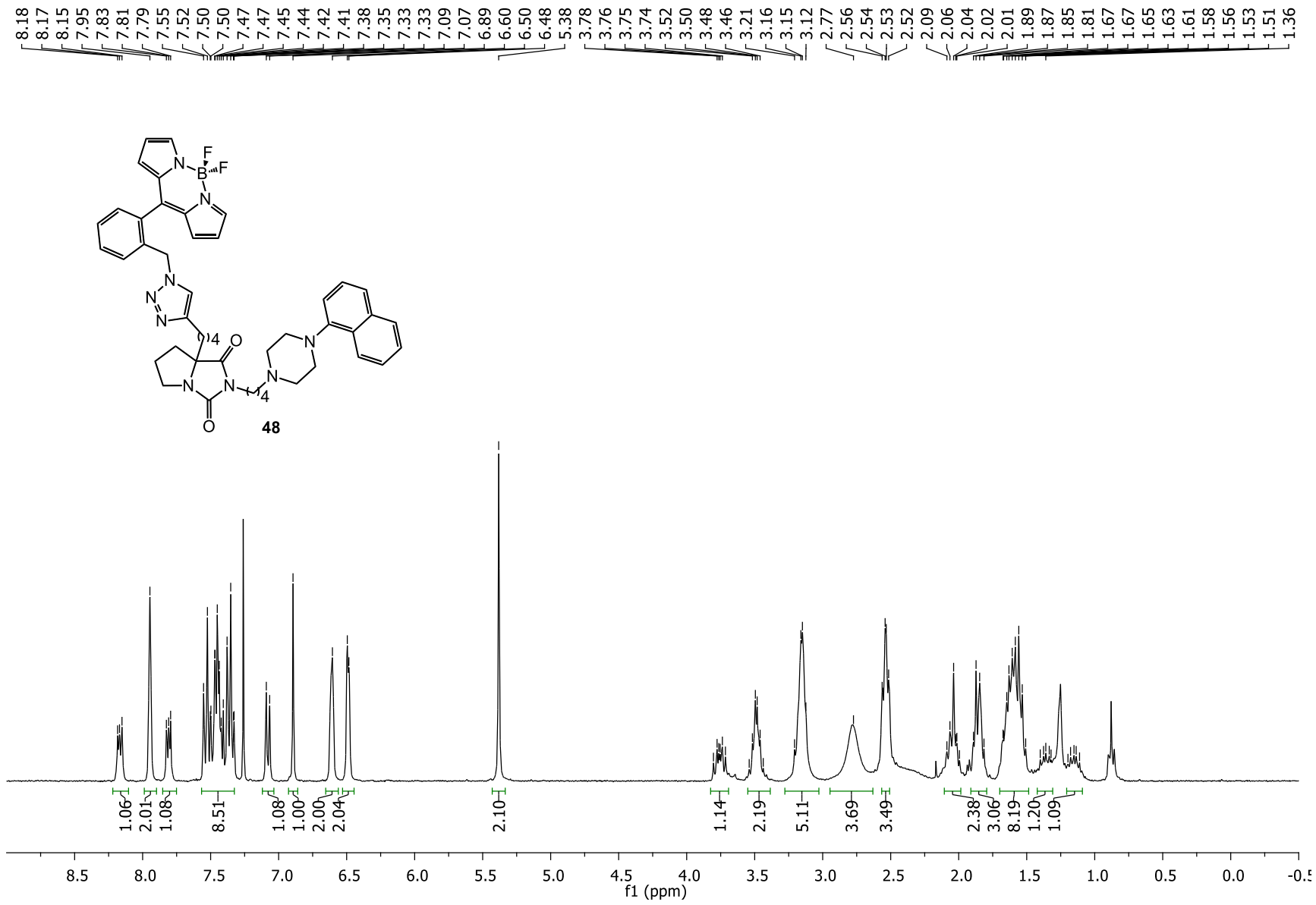


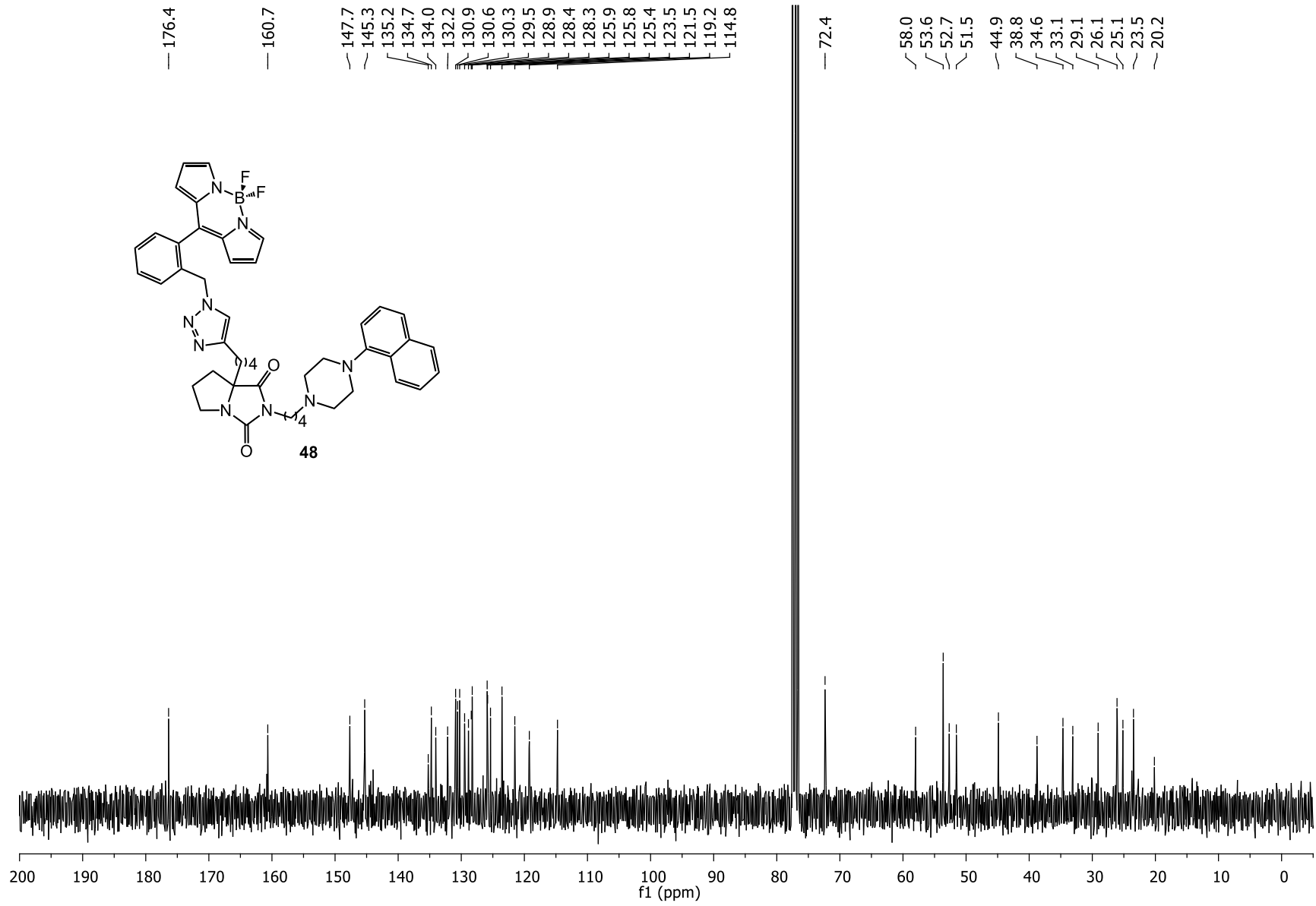
43

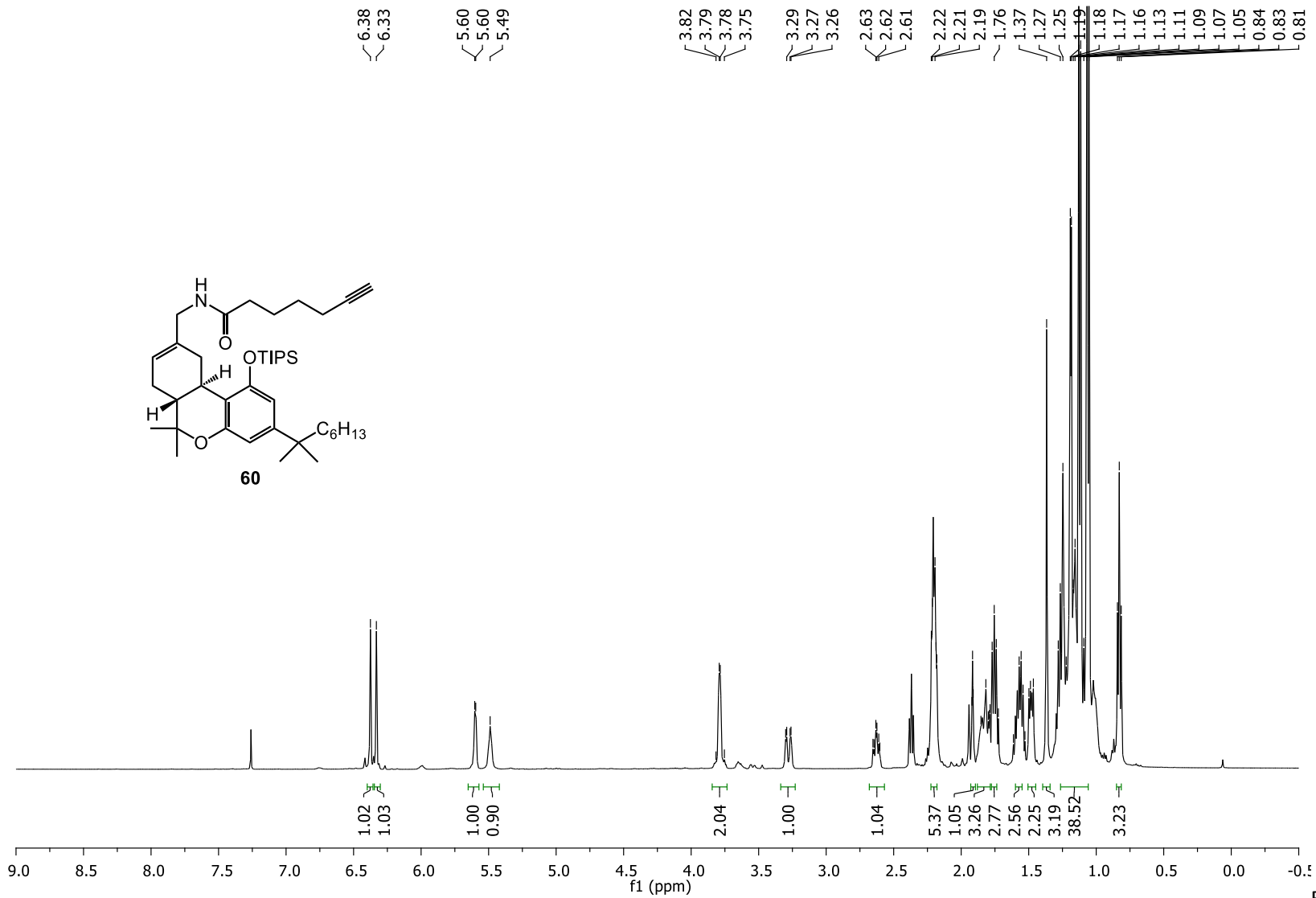
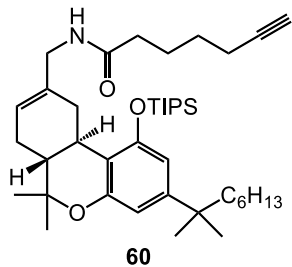




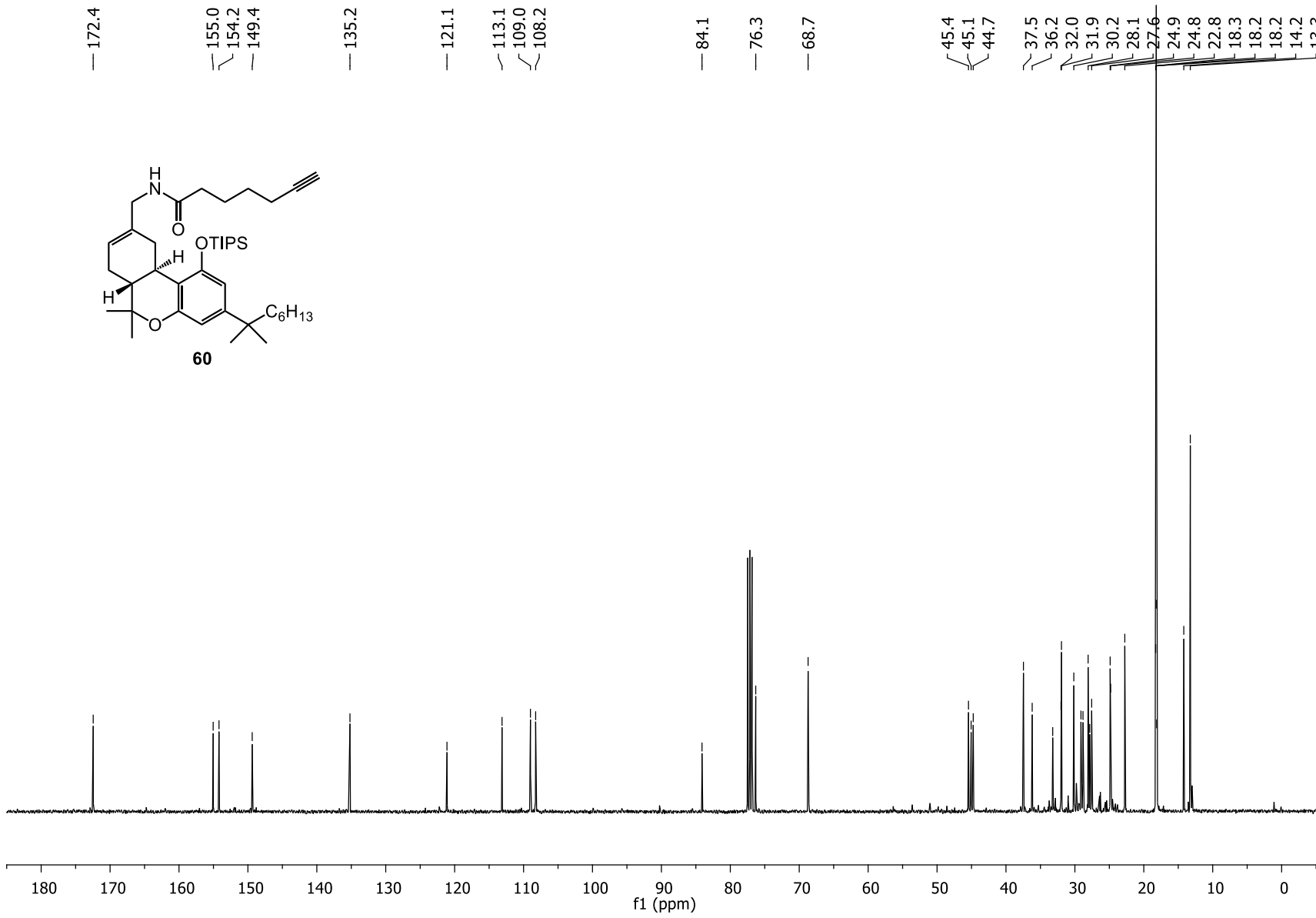
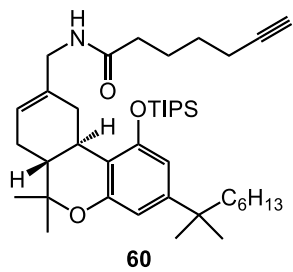




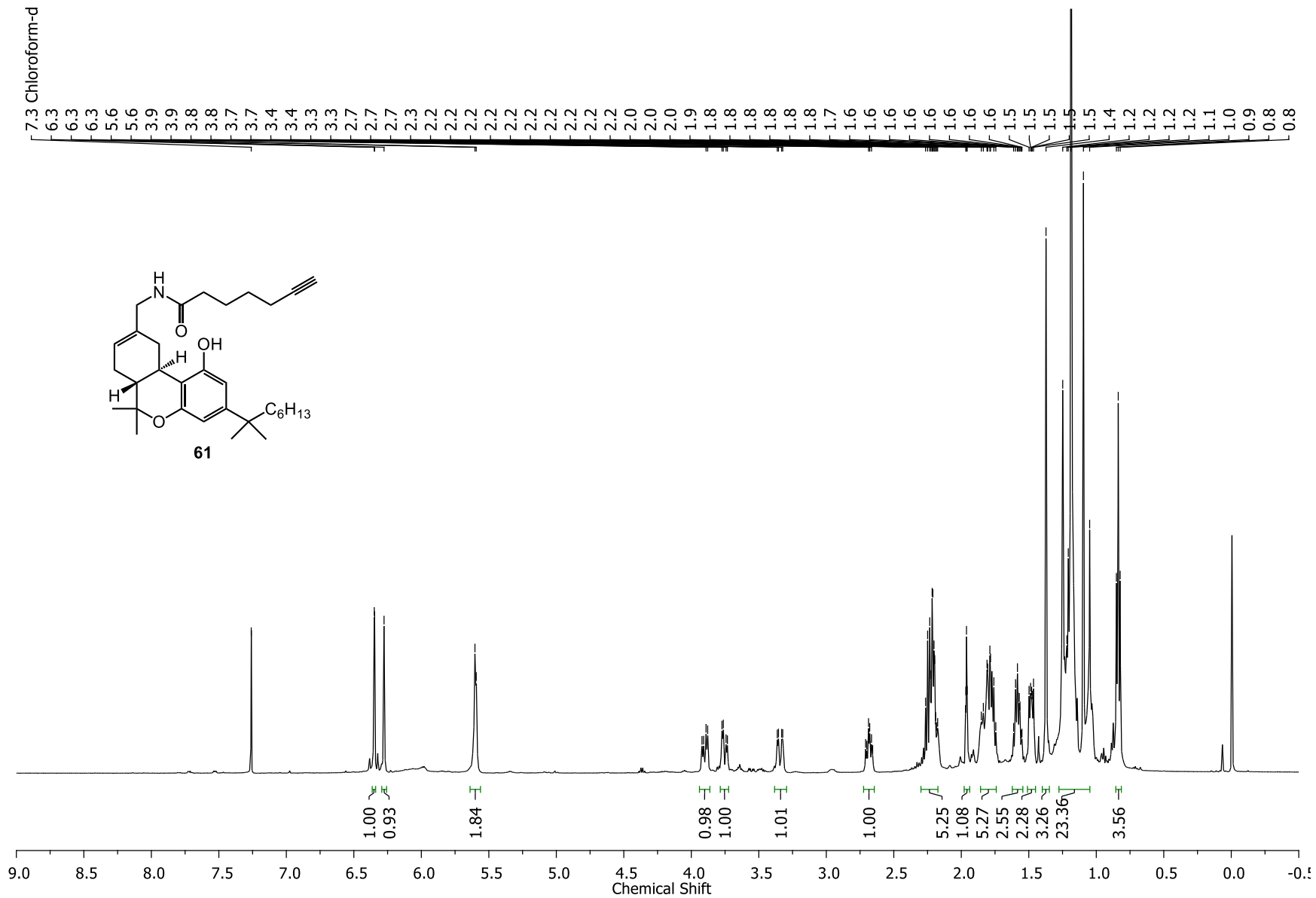


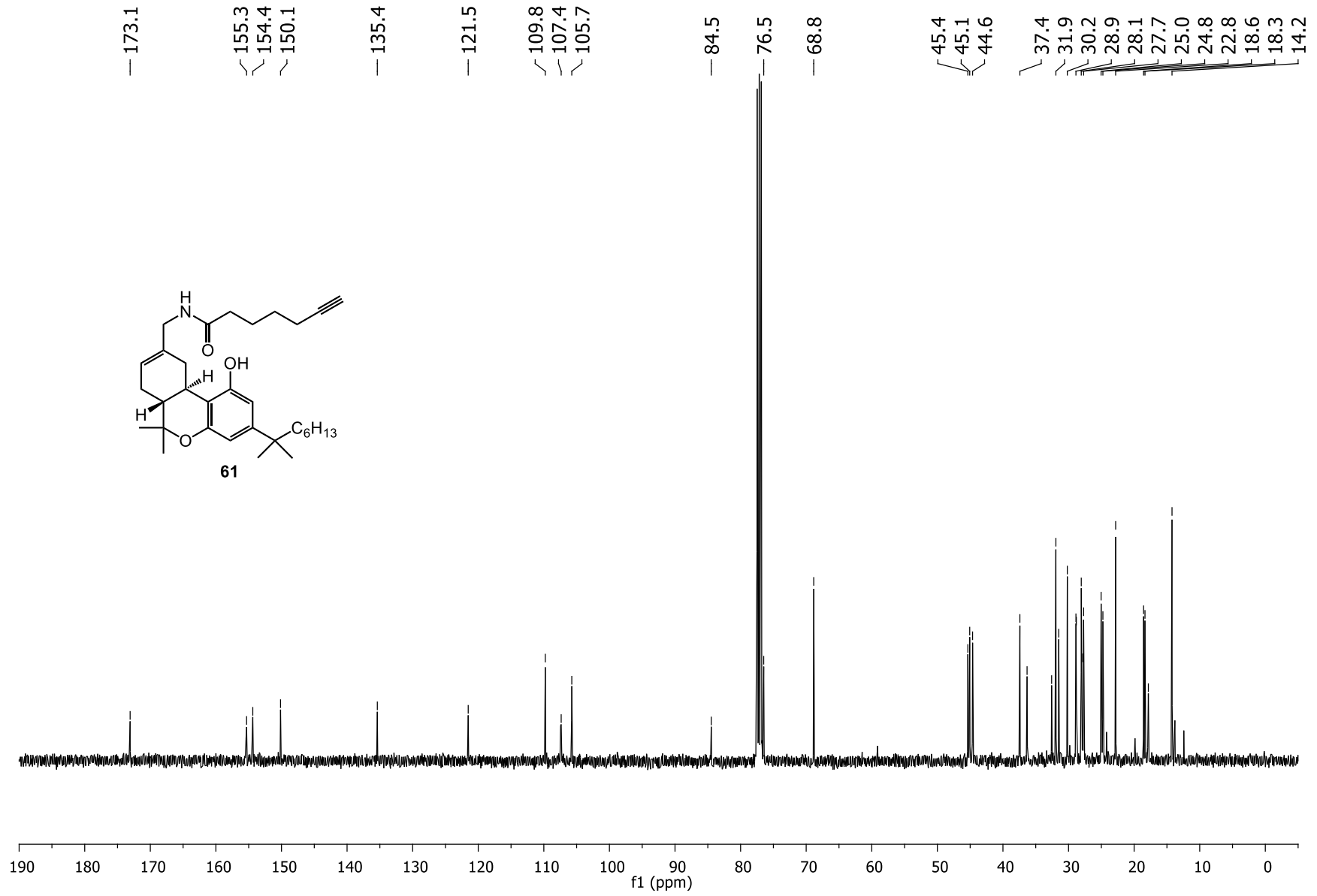
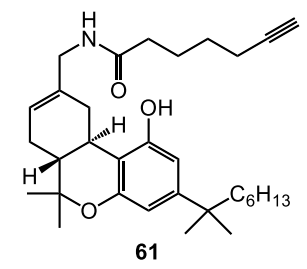


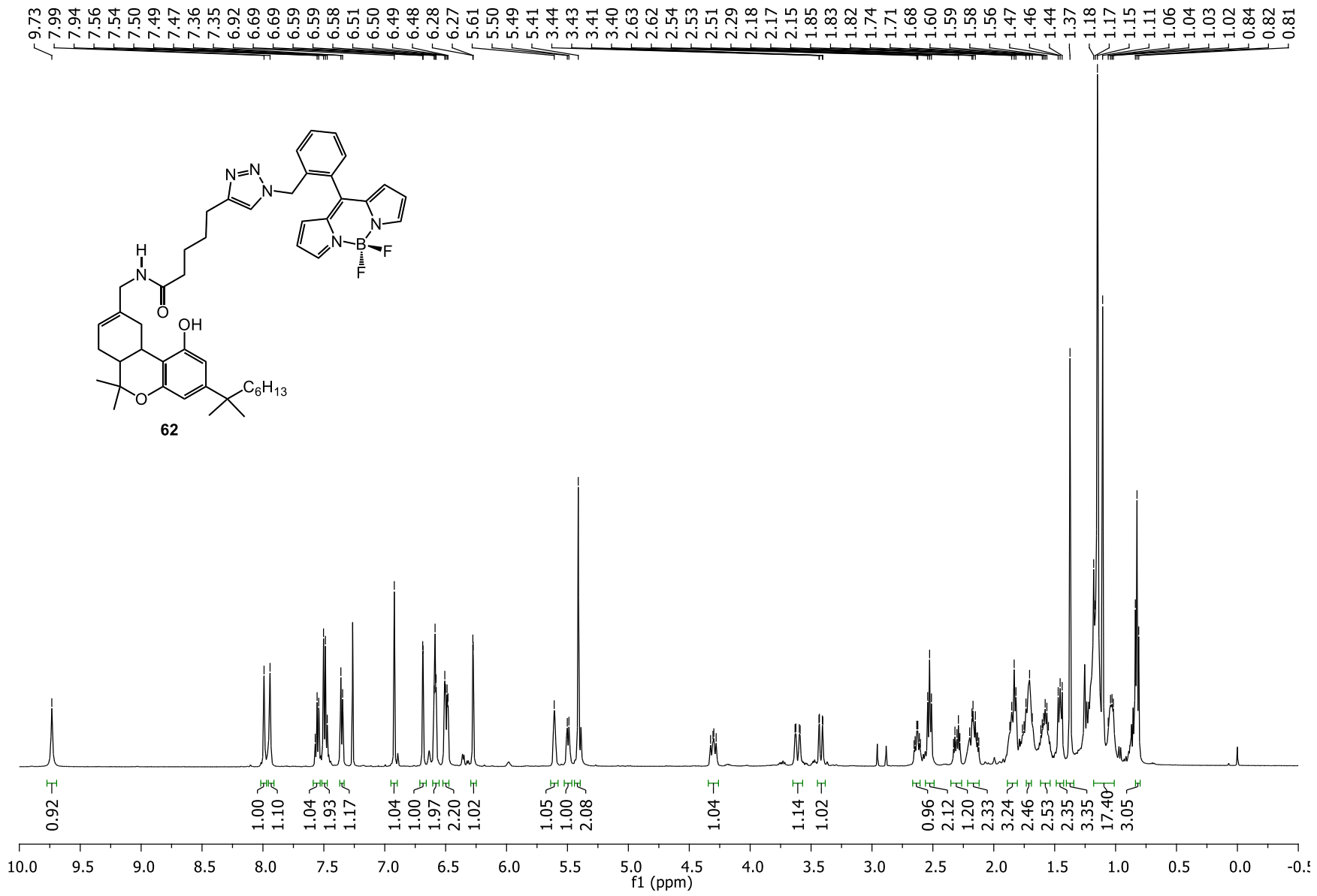
— 172.4  
 — 155.0  
 — 154.2  
 — 149.4  
 — 135.2  
 — 121.1  
 — 113.1  
 — 109.0  
 — 108.2  
 — 84.1  
 — 76.3  
 — 68.7  
 — 45.4  
 — 45.1  
 — 44.7  
 — 37.5  
 — 36.2  
 — 32.0  
 — 31.9  
 — 30.2  
 — 28.1  
 — 27.6  
 — 24.9  
 — 24.8  
 — 22.8  
 — 18.3  
 — 18.2  
 — 18.2  
 — 14.2  
 — 13.3

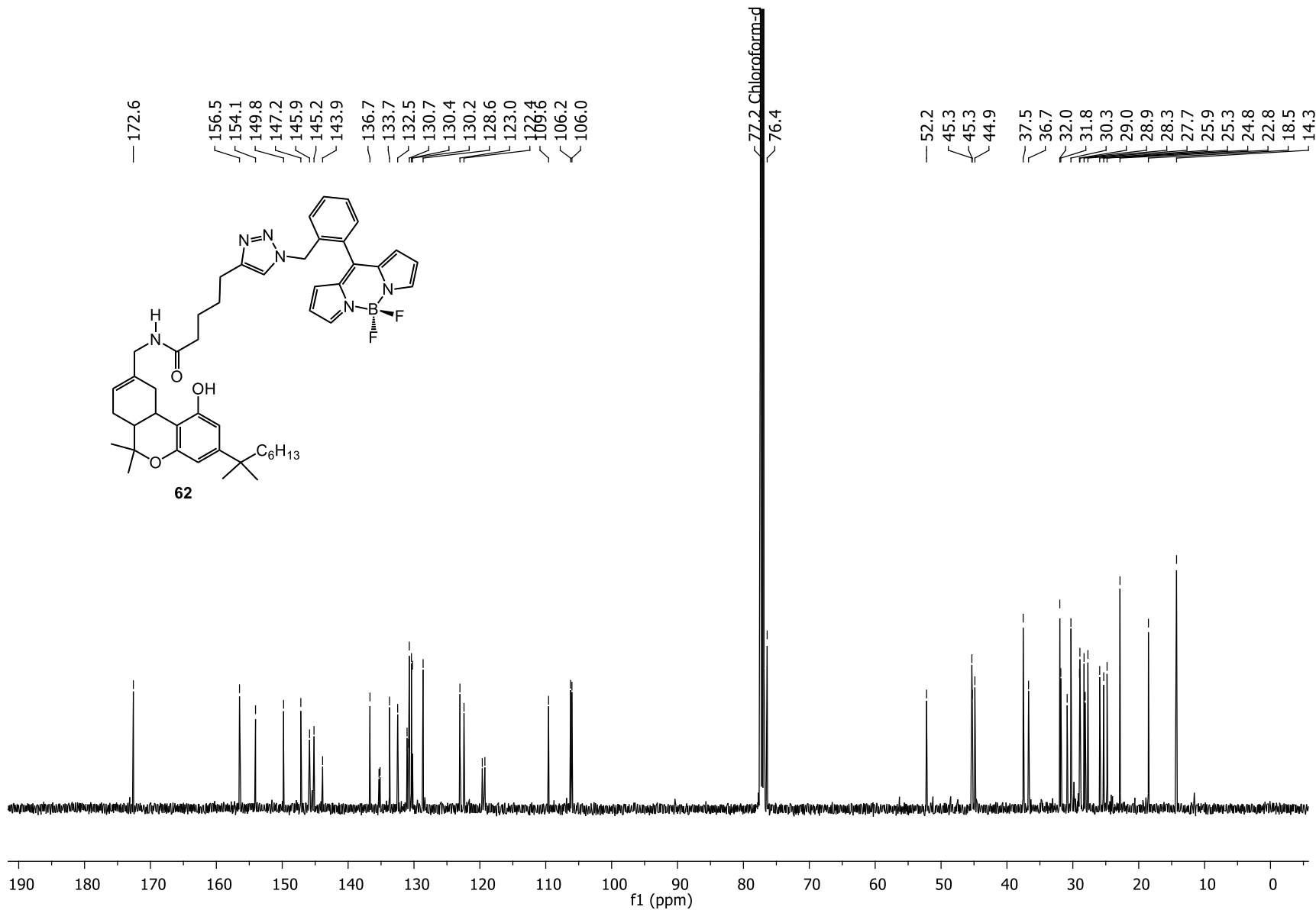
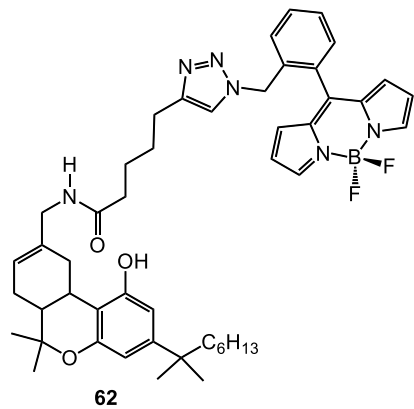


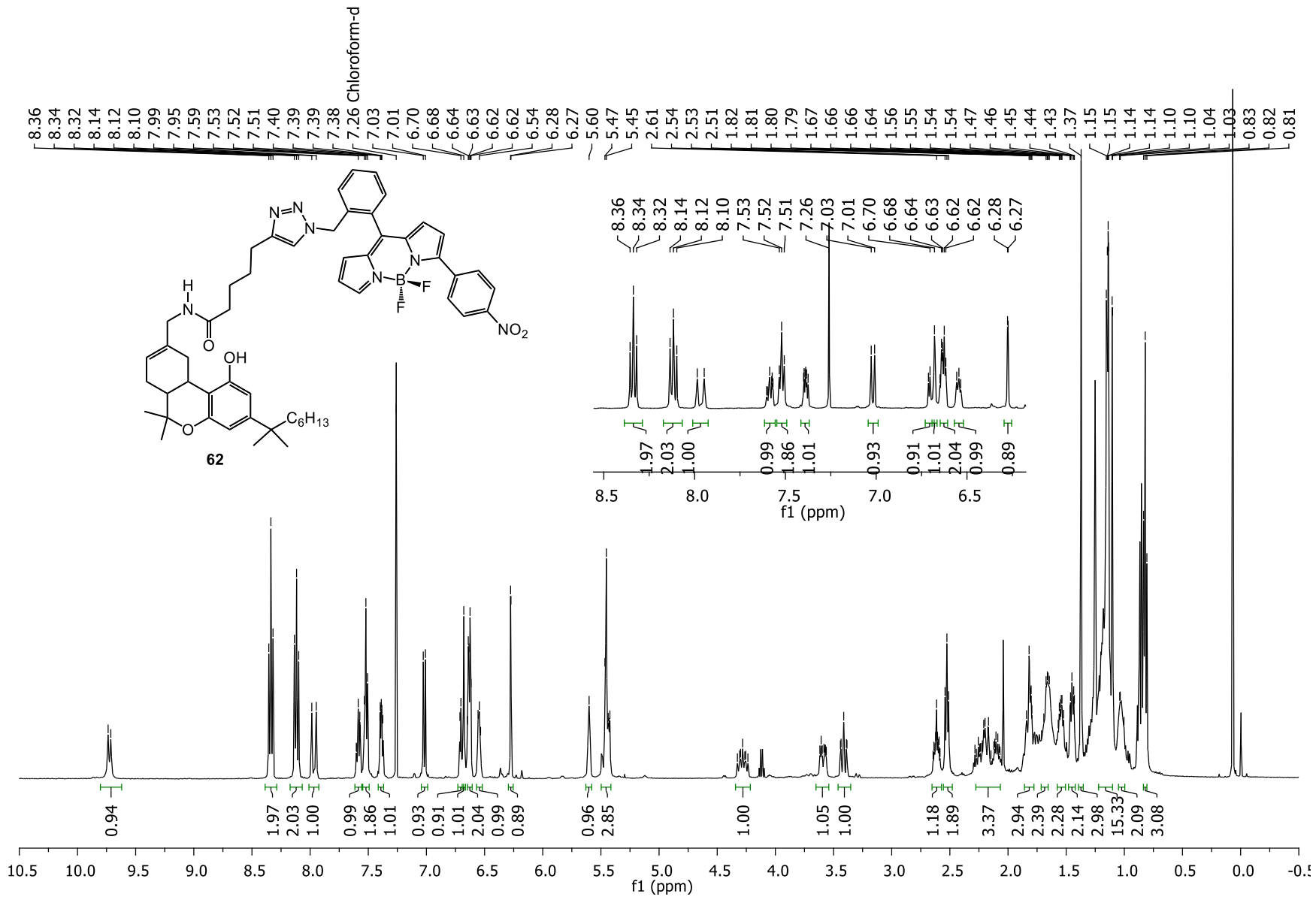


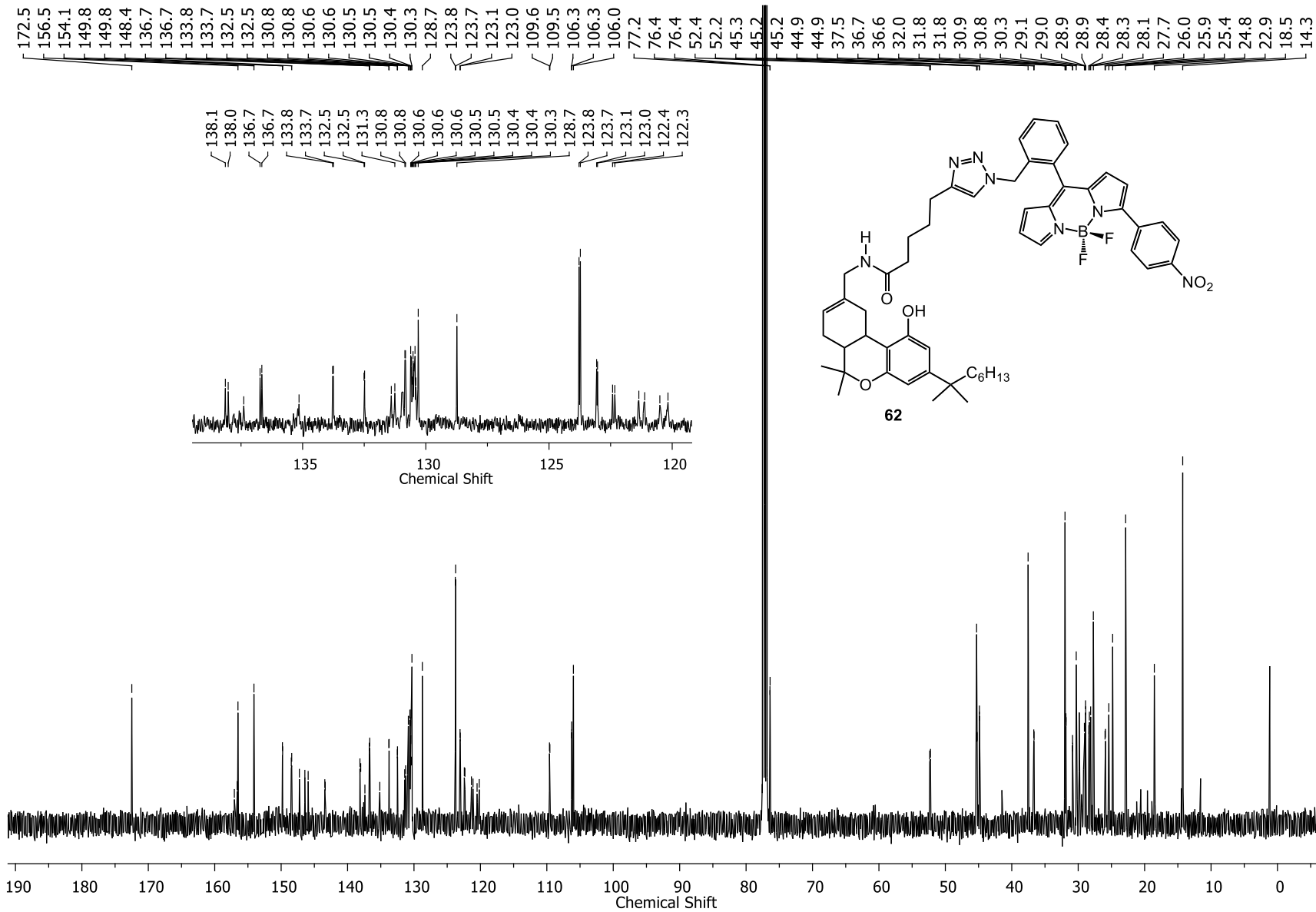


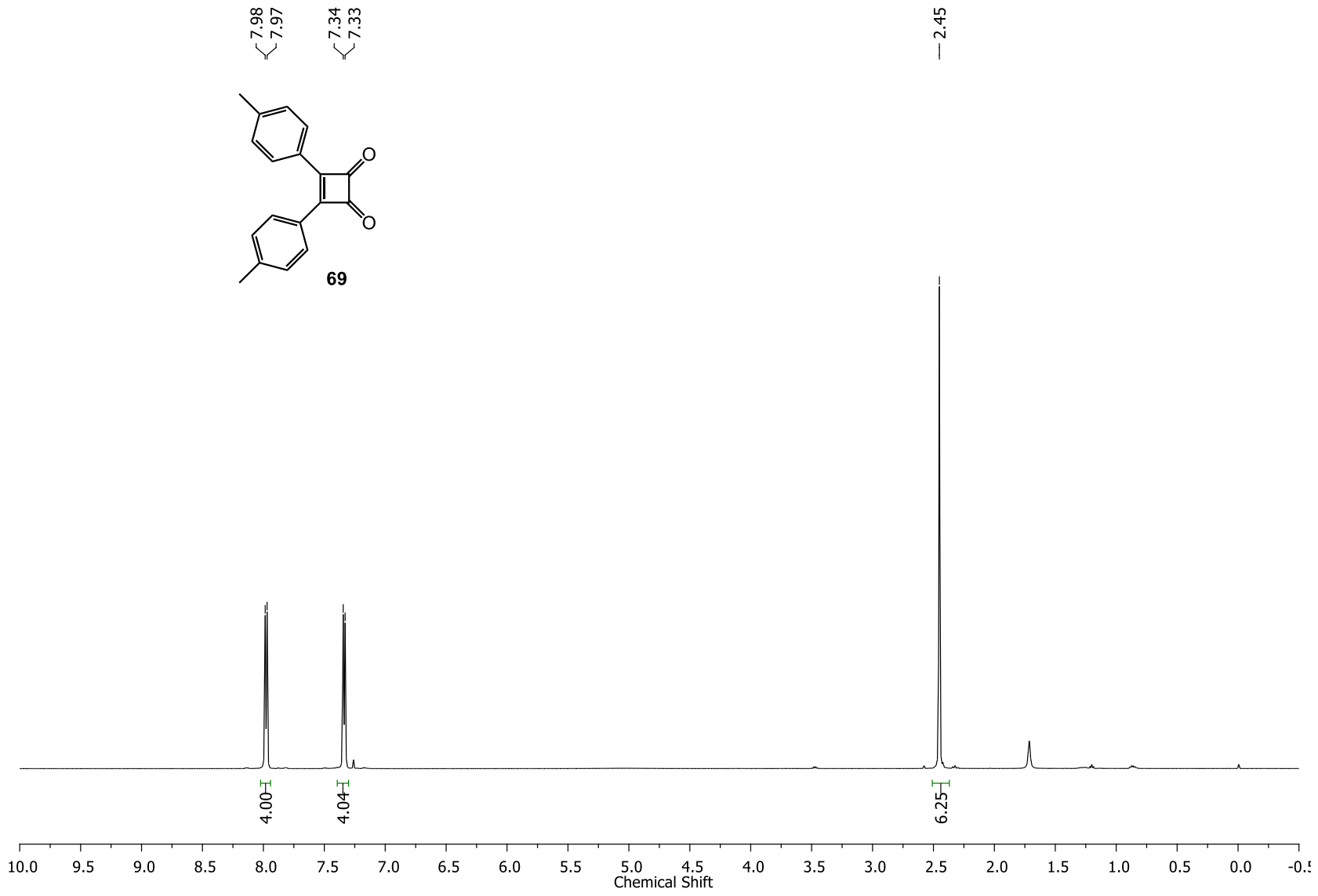
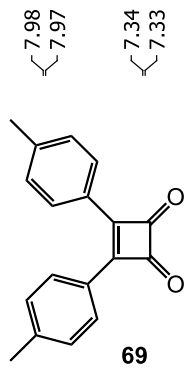


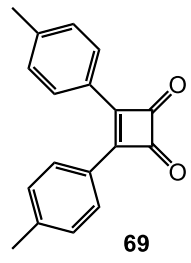
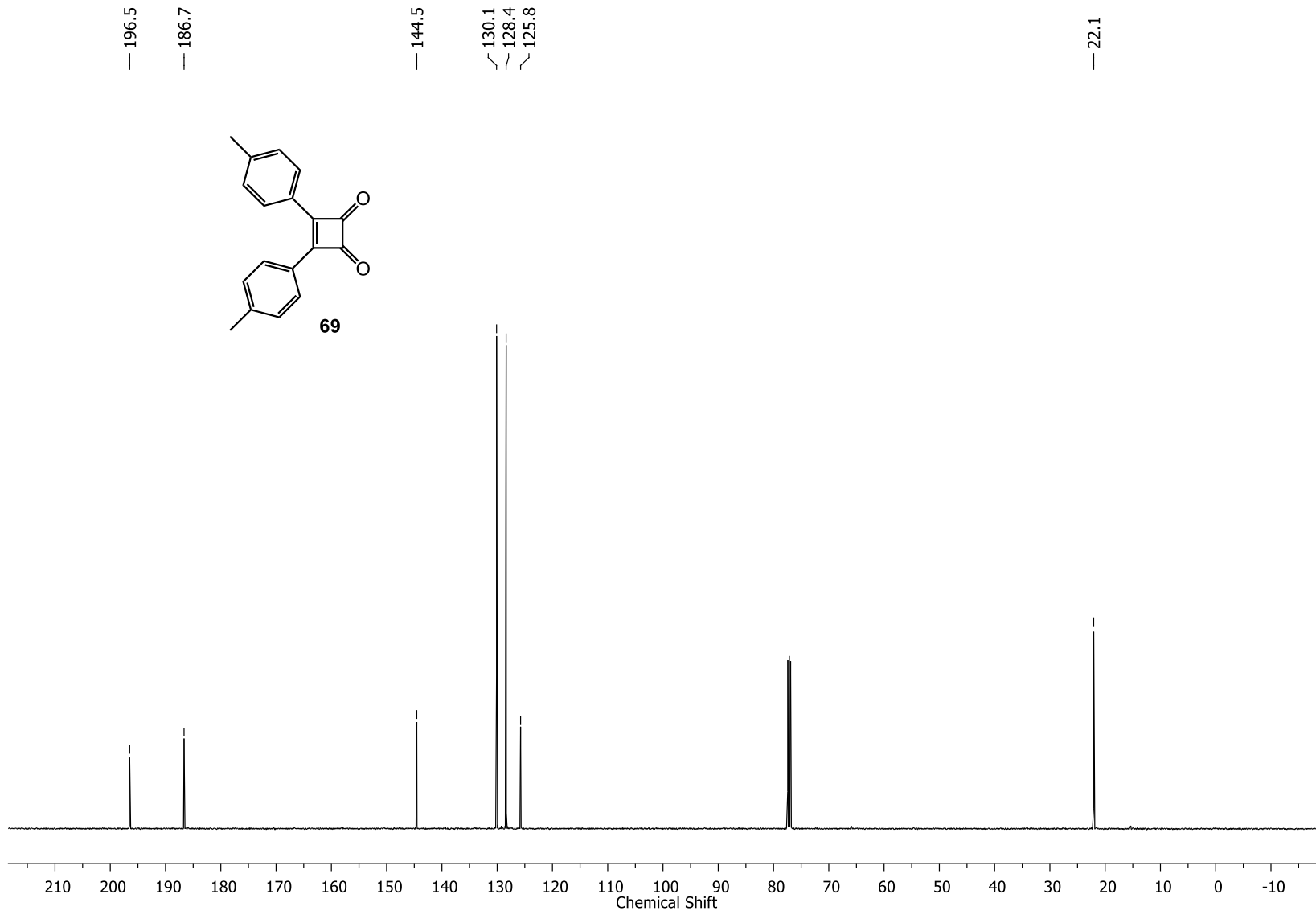




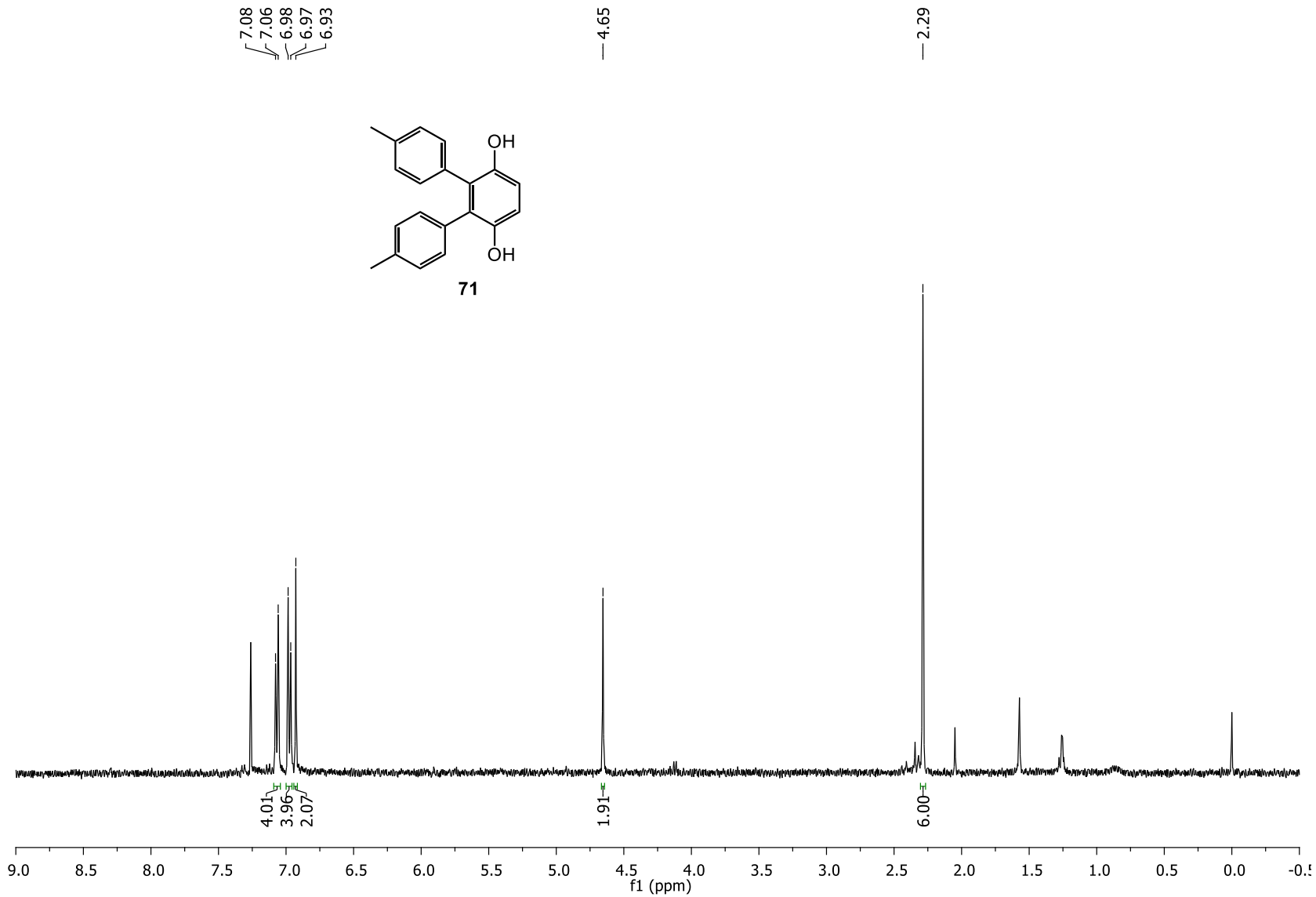


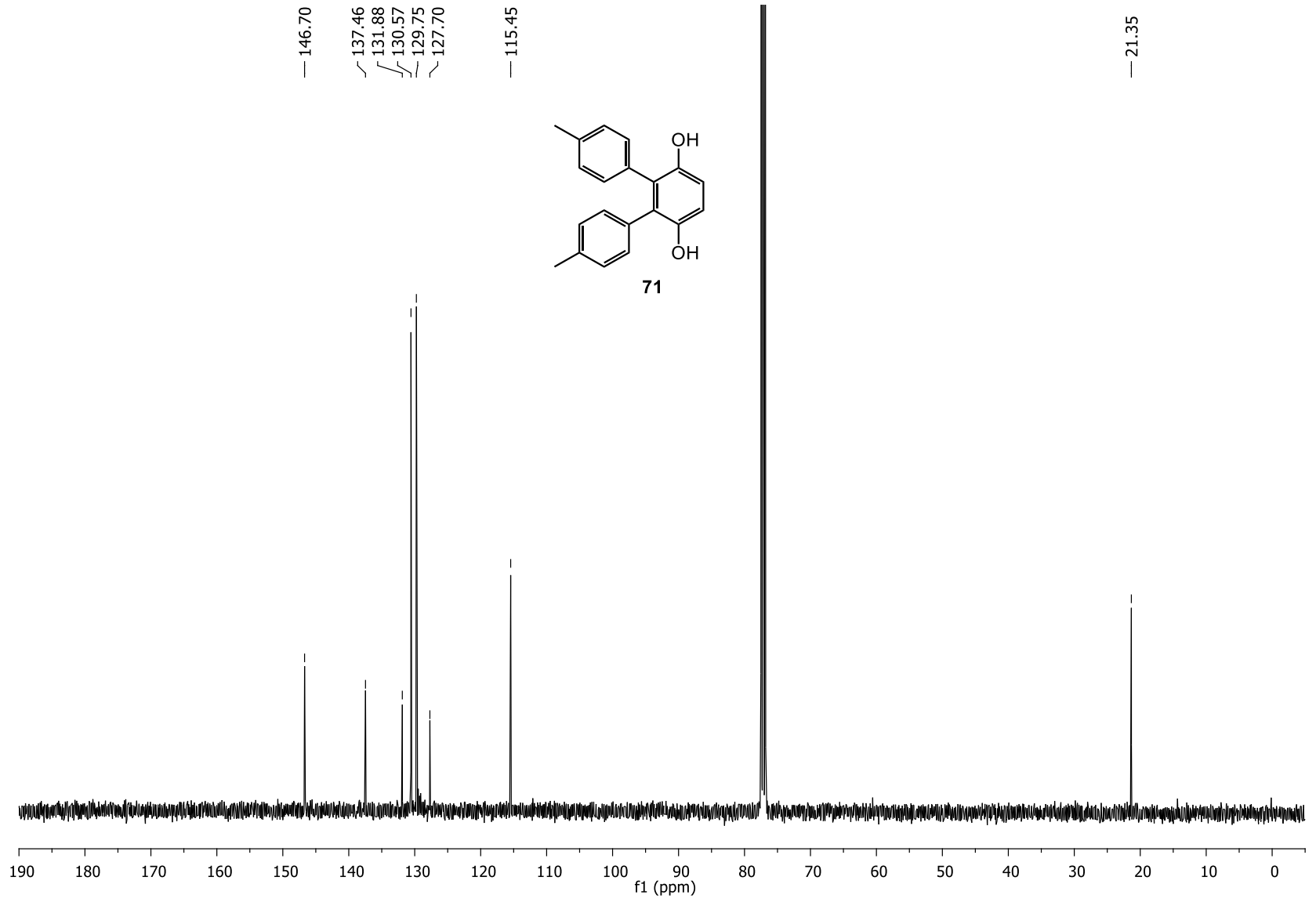


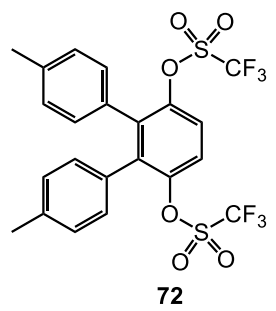
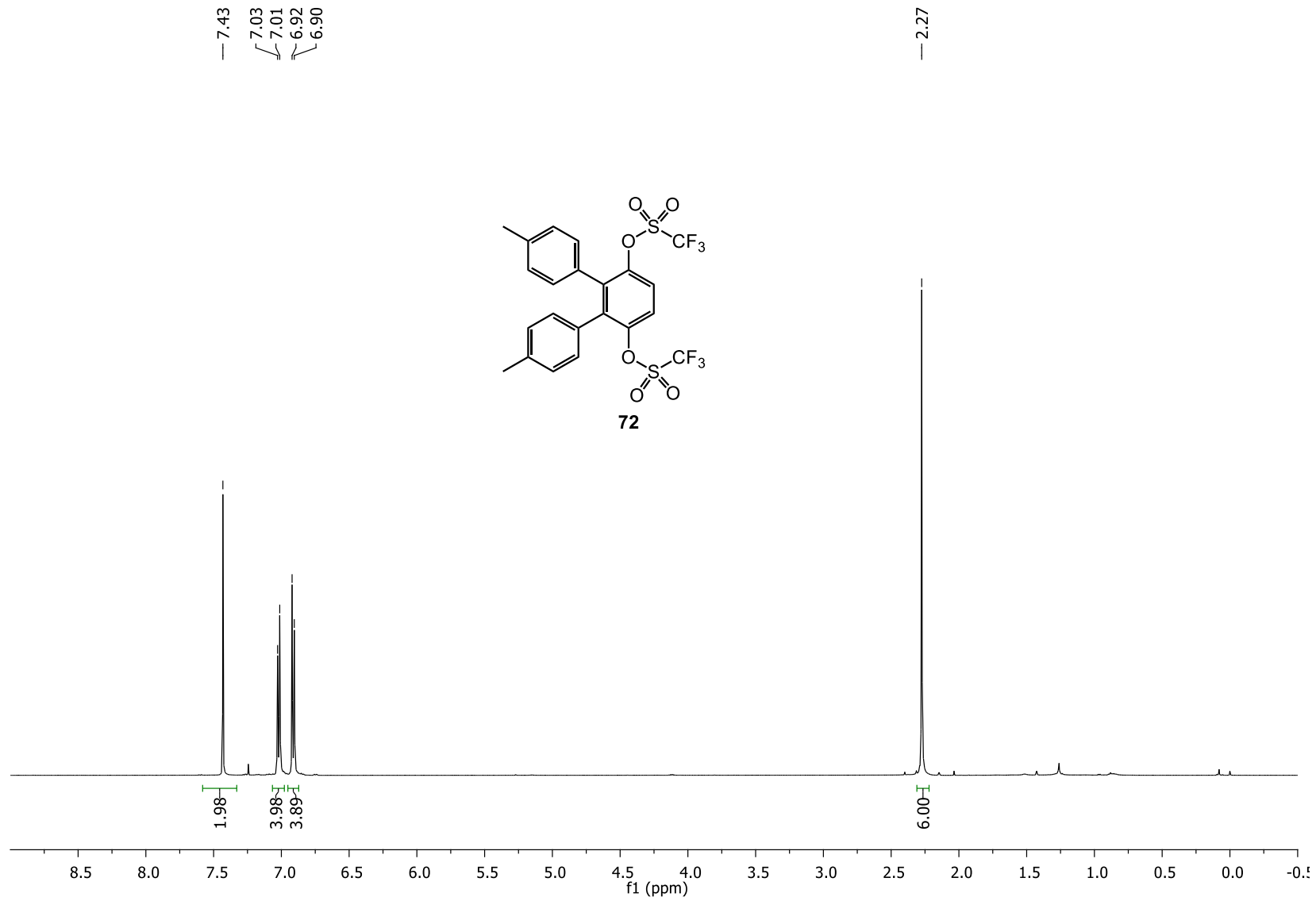


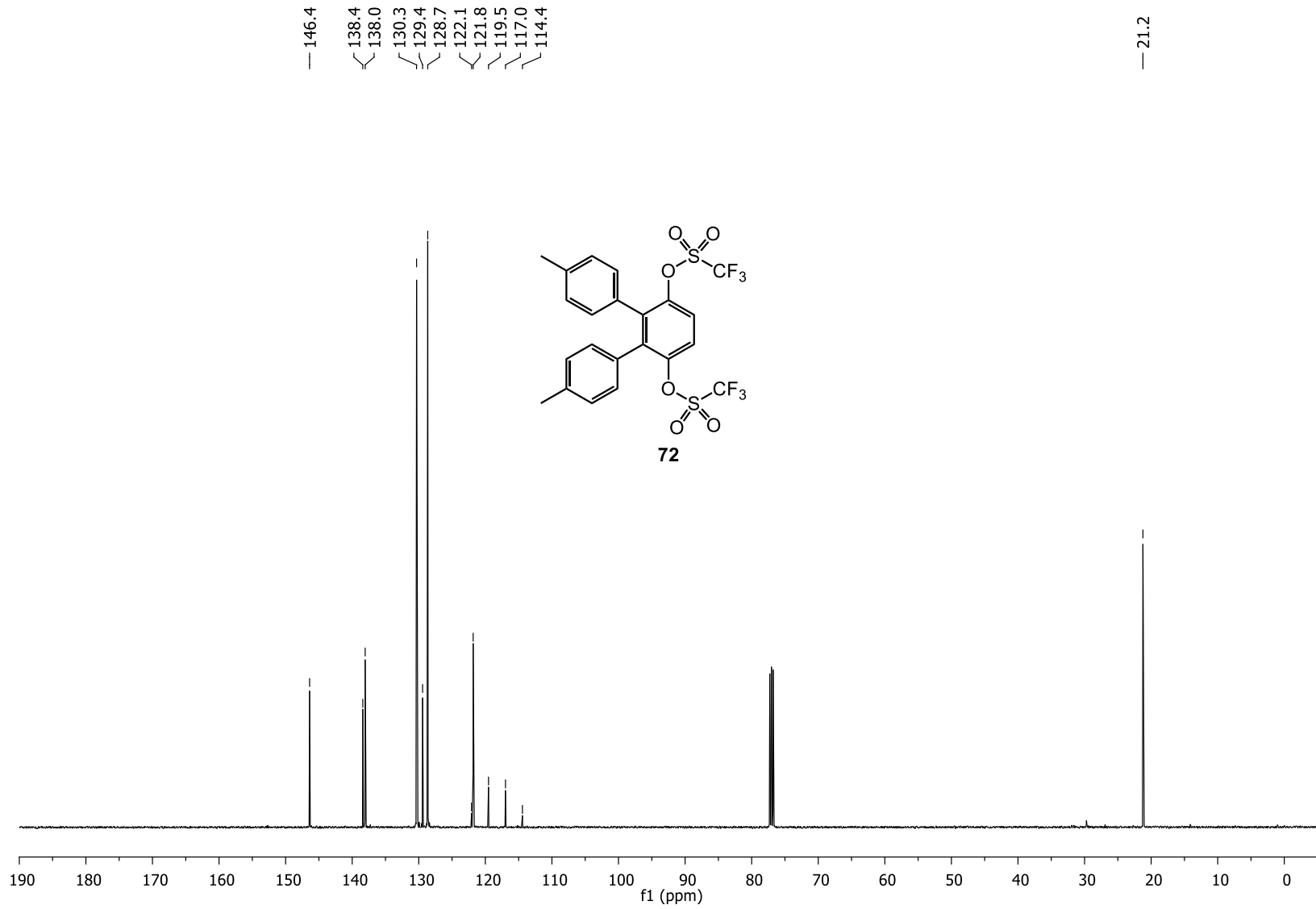


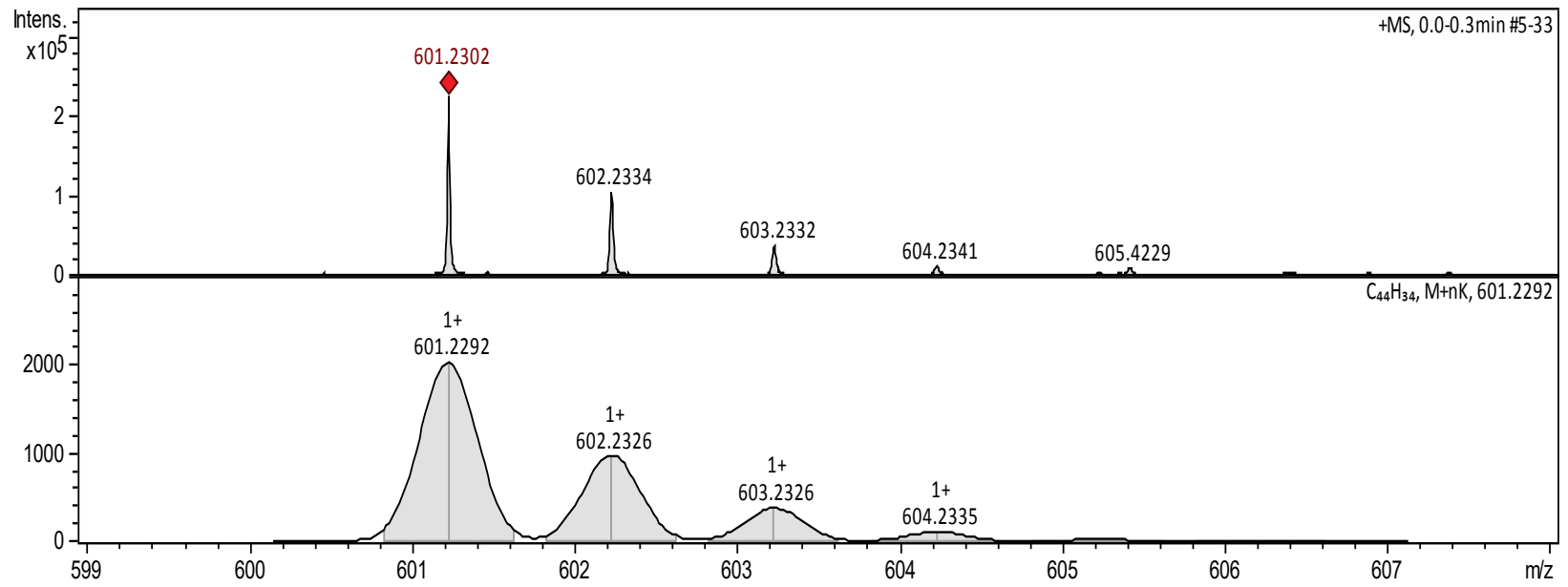
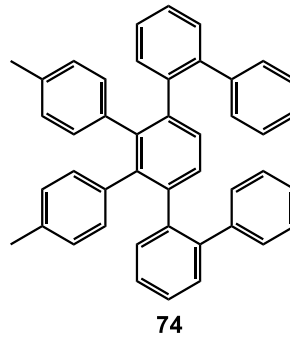


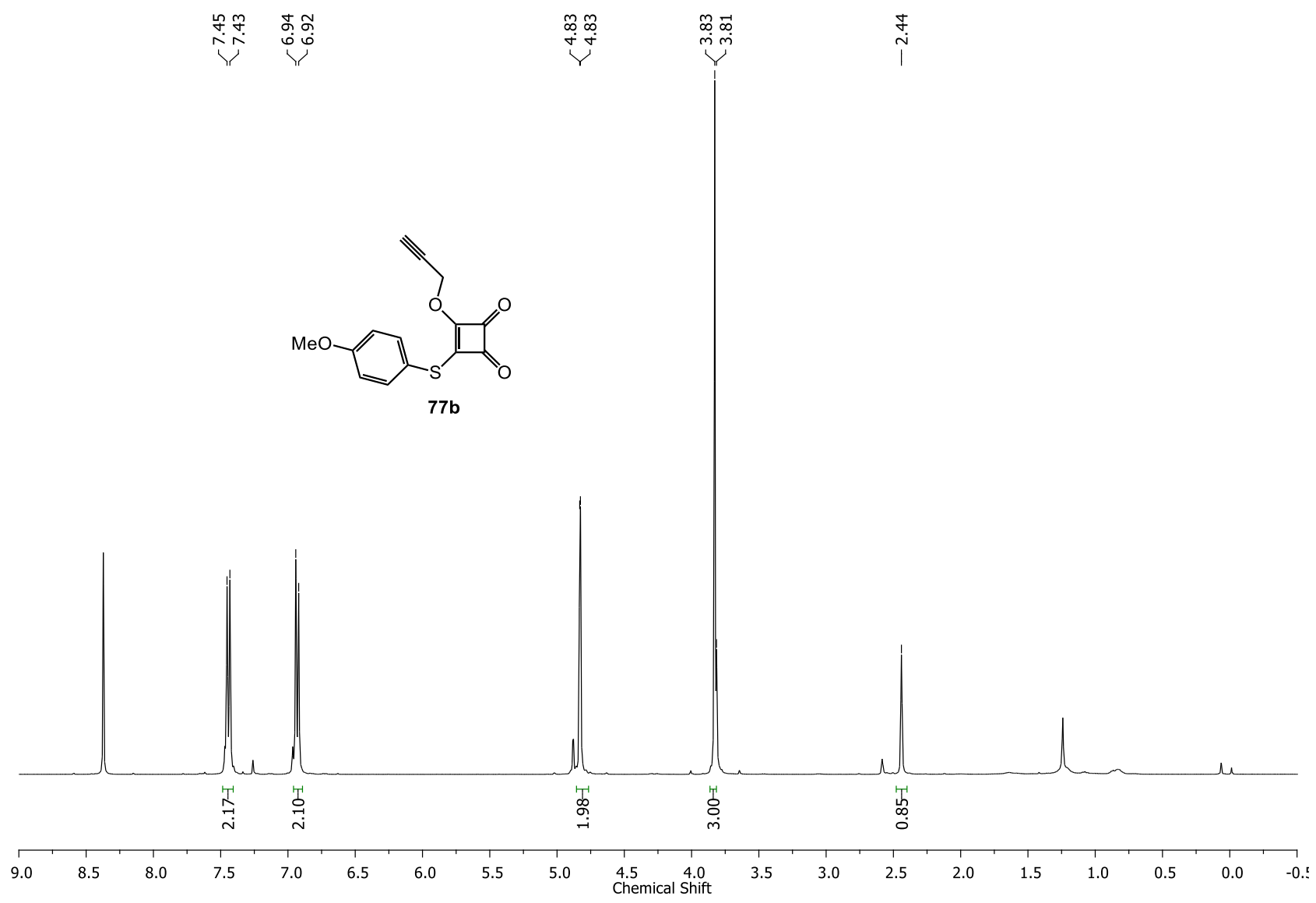












7.69  
7.68  
7.67  
7.67  
7.67  
7.55  
7.54  
7.54  
7.53  
7.53  
7.52  
7.51  
7.51  
7.48  
7.48  
7.47  
7.47  
7.45  
7.45

