

# UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

---

CAMPUS GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

---



**“Aplicaciones de metales de transición, en síntesis:**

- 1) Aplicaciones en fluorescencia**
- 2) Aplicaciones en la preparación de compuestos policíclicos aromáticos y no aromáticos oxigenados.”**

**Tesis  
que para obtener el grado de**

**DOCTOR EN QUÍMICA**

**Presenta:  
Q. Antonio de Jesús Gómez Infante**

**Director:  
Dr. Eduardo Peña Cabrera**

**Guanajuato, Gto, Junio 2021**

---

## **Jurado**

**Presidente:** Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara (Universidad de Guanajuato)

**Secretario:** Dr. David Cruz Cruz (Universidad de Guanajuato)

**Vocal:** Dra. Clarisa Villegas Gómez (Universidad de Guanajuato)

**Vocal:** Dra. Mariana Macías Alonso (Instituto Politécnico Nacional-UPIIG)

**Vocal:** Dr. Alejandro Álvarez Hernández (Univ. Autónoma del Edo. de Hidalgo,  
Área Académica de Química)

**Suplente:** Dr. José Luis Belmonte Vázquez (Instituto de Química-UNAM)

Director:

Eduardo Peña Cabrera

Guanajuato, Gto., Junio 2021.

A quien corresponda:

El trabajo de tesis titulado “**Aplicaciones de metales de transición, en síntesis: 1) Aplicaciones en fluorescencia 2) Aplicaciones en la preparación de compuestos policíclicos aromáticos y no aromáticos oxigenados.**” fue realizado por el Q. Antonio de Jesús Gómez Infante para obtener el grado de Doctor en Química en el Departamento de Química bajo mi dirección en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de Guanajuato. Este trabajo es una investigación original y se desarrolló dentro de los parámetros que el mismo exige.

Agradezco de antemano la atención que se sirva a la presente y aprovecho esta oportunidad para enviarle un saludo cordial.

Atentamente

---

Dr. Eduardo Peña Cabrera.





## AGRADECIMIENTOS

Aprovecho para agradecer a las personas e instituciones que hicieron posible la realización de este proyecto de doctorado:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico que se me ha otorgado durante el período en el cual realice el presente trabajo.

A la Universidad de Guanajuato por los años que me acogió en su recinto.

Al Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato.

Al Posgrado en Química de la Universidad de Guanajuato.

Al Dr. Eduardo Peña Cabrera y a su grupo de investigación, por los consejos y el apoyo brindado durante el doctorado.

A la empresa Cuántico de México.

A la Universidad Complutense de Madrid, en especial al grupo de investigación del Dr. Santiago de la Moya Cerero por el apoyo recibido durante la estancia de investigación.

A mis sinodales por revisar mi trabajo de tesis.

Al Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Fisicoquímicas y Estructura Molecular UG-UAA-CONACyT.

A mi familia por todo el cariño recibido y sobre todo por el apoyo en cada momento de esta etapa.

A mi esposa, que se ha convertido en mi fuente de inspiración. Muchas gracias por todo el apoyo durante la escritura de este trabajo.

## **DEDICATORIA**

El siguiente trabajo lo dedico a tres personas que han sido importantes en mi vida, pero que desafortunadamente ya fallecieron. A mi tía Josefina, por ser como una segunda madre, por el valor que mostro al enfrentarse a la adversidad, nunca olvidare su templanza. A mi tío Jesús, por mostrarme una manera diferente de hacer las cosas, por enseñarme que con voluntad se puede conseguir lo que uno se proponga, siempre recordaré sus consejos. Por último, pero no menos importante a mi tía Sandra, por todo su carisma y alegría que contagiaba a todos, por ver siempre el lado bueno de las cosas, su sencillez es una meta personal a alcanzar.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XII
ABREVIATURAS	XIII
FÓRMULAS	XIV
INTRODUCCIÓN GENERAL	1
CAPÍTULO I. APLICACIONES EN FLUORESCENCIA	
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	6
Teoría de los fenómenos fotoluminiscentes	6
Estructura y nomenclatura del BODIPY	9
Métodos de síntesis de BODIPYs	10
Reactividad del núcleo de BODIPY	13
Aplicaciones de los BODIPYs	15
Reacciones enantioselectivas	18
1.1 BODIPYs con quiralidad torsional	
Objetivo general	22
Objetivos específicos	22
Resultados y discusión	23
1.1.1 Derivados de 8-metiltioBODIPYs no simétricos	23
1.1.2 Reacción de Liebeskind-Srogl enantioselectiva	28
1.1.3 Síntesis de diadas BODIPY-BINOL con quiralidad torsional	34
Conclusiones	45
Perspectivas	47
1.2 Determinación experimental de la barrera de rotación de BODIPYs <i>meso</i> sustituidos	
Objetivo general	49
Objetivos específicos	49
Resultados y discusión	50
Conclusiones	64
Perspectivas	65
CAPÍTULO II. APLICACIONES EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS Y NO AROMÁTICOS OXIGENADOS	
RESUMEN	67

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>68</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>70</b>
<b>Reactividad de ciclobutendionas</b>	<b>70</b>
<b>Reacción de metátesis cruzada de alquenos con catalizadores de Grubbs</b>	<b>71</b>
<b>Reacción de cicloadición de Diels-Alder</b>	<b>72</b>
<b>2.1 Reacción de metátesis cruzada con catalizadores de Grubbs y reacción de Diels-Alder</b>	
<b>Objetivo general</b>	<b>76</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>76</b>
<b>Resultados y discusión</b>	<b>77</b>
<b>Reacción de metátesis cruzada con catalizadores de Grubbs</b>	<b>77</b>
<b>Reacción de Diels-Alder</b>	<b>83</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>86</b>
<b>Perspectivas</b>	<b>87</b>
<b>SECCIÓN EXPERIMENTAL</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>121</b>
<b>ANEXO 1. ESPECTROS DE RMN DE <sup>1</sup>H Y <sup>13</sup>C</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO 2. CROMATOGRAMAS</b>	<b>216</b>
<b>ARTÍCULO</b>	<b>231</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Familias de diadas BODIPY-BINOL.	<b>3</b>
<b>Figura 2.</b> Proceso general de luminiscencia.	<b>4</b>
<b>Figura 3.</b> Estado singulete y triplete.	<b>6</b>
<b>Figura 4.</b> Diagrama de Jablonski.	<b>8</b>
<b>Figura 5.</b> Espectros de absorción y emisión del antraceno.	<b>9</b>
<b>Figura 6.</b> Estructura base del BODIPY.	<b>9</b>
<b>Figura 7.</b> Estructuras resonantes del BODIPY y su numeración.	<b>10</b>
<b>Figura 8.</b> 8-metiltioBODIPYs no simétricos.	<b>13</b>
<b>Figura 9.</b> Sitios reactivos del BODIPY <b>3</b>	<b>13</b>
<b>Figura 10.</b> Propagación de la luz polarizada circularmente.	<b>17</b>
<b>Figura 11.</b> BODIPY con quiralidad torsional.	<b>23</b>
<b>Figura 12.</b> 8-metiltioBODIPYs no simétricos <b>3</b> y <b>13</b> .	<b>23</b>
<b>Figura 13.</b> Cromatograma de <b>20</b> al pasar por una columna de empaque quiral.	<b>24</b>
<b>Figura 14.</b> Cromatograma de <b>26</b> al pasar por una columna quiral.	<b>27</b>
<b>Figura 15.</b> Cromatograma de <b>20</b> sintetizado usando la fosfina SL-J005-1 a 55 °C.	<b>31</b>
<b>Figura 16.</b> Cromatograma de <b>20</b> a t.a. (a) y <b>27</b> a 55 °C (b) sintetizados usando la fosfina SL-J005-1.	<b>32</b>
<b>Figura 17.</b> Bis(BODIPYs) quirales derivados de <b>50</b> y basados en diamidas de los ácidos ftálico ( <i>o</i> -), isoftálico ( <i>m</i> -) y tereftálico ( <i>p</i> -).	<b>36</b>
<b>Figura 18.</b> Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H del compuesto <b>90</b> en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> a 25 °C.	<b>51</b>
<b>Figura 19.</b> Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto <b>90</b> desde 25 °C hasta -80 °C.	<b>52</b>
<b>Figura 20.</b> Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto <b>90</b> desde 25 °C hasta -80 °C en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> .	<b>53</b>
<b>Figura 21.</b> Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H del compuesto <b>91</b> en CDCl <sub>3</sub> a 25 °C.	<b>54</b>
<b>Figura 22.</b> Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H del compuesto <b>94</b> en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> a 25 °C.	<b>55</b>
<b>Figura 23.</b> Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto <b>94</b> desde 25 °C hasta -80 °C	<b>56</b>
<b>Figura 24.</b> Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto <b>94</b> desde 25 °C hasta -80 °C en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> .	<b>57</b>
<b>Figura 25.</b> Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H del compuesto <b>97</b> en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> a 25 °C.	<b>58</b>

<b>Figura 26.</b> Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto <b>97</b> desde 25 °C hasta -80 °C.	<b>59</b>
<b>Figura 27.</b> Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto <b>97</b> desde 25 °C hasta -80 °C en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> .	<b>60</b>
<b>Figura 28.</b> Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H del compuesto <b>99</b> en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> a 25 °C.	<b>61</b>
<b>Figura 29.</b> Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto <b>99</b> desde 25 °C hasta -80 °C	<b>62</b>
<b>Figura 30.</b> Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto <b>99</b> desde 25 °C hasta -80 °C en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> .	<b>63</b>
<b>Figura 31.</b> Preparación de compuestos aromáticos altamente oxigenados usando la reacción de metátesis de alquenos con catalizadores de Grubbs.	<b>67</b>
<b>Figura 32.</b> Preparación de compuestos policíclicos a partir de una reacción de Diels-Alder intramolecular	<b>67</b>
<b>Figura 33.</b> Estructura de la ciclobuténdiona ( <b>101</b> ), ciclobutadieno ( <b>102</b> ) y quinona ( <b>103</b> ).	<b>68</b>
<b>Figura 34.</b> Estructuras de la fenilciclobutenediona ( <b>104</b> ) y la estructura propuesta para el oxoanión de la dicetociclobutenediol ( <b>105</b> ).	<b>68</b>
<b>Figura 35.</b> Derivados de la ciclobuténdiona	<b>69</b>
<b>Figura 36.</b> Ejemplos de compuestos preparados a partir de la ciclobuténdiona.	<b>69</b>
<b>Figura 37.</b> Estructura general de las ciclobuténdionas objetivo.	<b>70</b>
<b>Figura 38.</b> Catalizadores metálicos de Schrock ( <b>115</b> ) y Grubbs ( <b>116</b> y <b>117</b> ) para la reacción de metátesis de olefinas.	<b>72</b>
<b>Figura 39.</b> Reacción de Diels-Alder.	<b>73</b>
<b>Figura 40.</b> Diferentes reacciones de Diels-Alder.	<b>73</b>
<b>Figura 41.</b> Espectro del segundo compuesto aislado de las pruebas de metátesis con los catalizadores de Grubbs.	<b>79</b>

## INDICE DE ESQUEMAS

	<b>Página</b>
<b>Esquema 1.</b> Esquema general para la síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y aldehídos.	<b>10</b>
<b>Esquema 2.</b> Esquema general para la síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y halogenuros o anhídridos de ácido.	<b>11</b>
<b>Esquema 3.</b> Esquema general para la síntesis de BODIPYs a partir de 2-cetopirroles.	<b>11</b>
<b>Esquema 4.</b> Esquema general para la síntesis de BODIPYs con pirrol y tiofosgeno.	<b>12</b>
<b>Esquema 5.</b> Reacción de Liebeskind-Srogl con ácidos borónicos.	<b>14</b>
<b>Esquema 6.</b> Reacción de Liebeskind-Srogl con el 8-metiltioBODIPY.	<b>14</b>
<b>Esquema 7.</b> Sustitución nucleofílica de los átomos de flúor con ( <i>R</i> )-BINOL.	<b>15</b>
<b>Esquema 8.</b> Síntesis asimétrica por medio de un auxiliar quiral.	<b>19</b>
<b>Esquema 9.</b> Síntesis asimétrica por medio del reactivo.	<b>19</b>
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de BODIPYs con quiralidad torsional <b>20-22</b> .	<b>24</b>
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de BODIPYs con quiralidad torsional.	<b>26</b>
<b>Esquema 12.</b> Propuesta mecanística para la reacción de Liebeskind-Srogl.	<b>28</b>
<b>Esquema 13.</b> Propuesta de formación de un complejo ternario en la reacción de Liebeskind-Srogl.	<b>28</b>
<b>Esquema 14.</b> Reacción de Liebeskind-Srogl con fosfinas quirales.	<b>29</b>
<b>Esquema 15.</b> Condiciones de reacción para incrementar el % e.e.	<b>32</b>
<b>Esquema 16.</b> Condiciones de reacción para evaluar el e.e. con diferentes ácidos borónicos.	<b>33</b>
<b>Esquema 17.</b> Derivatización de <b>12</b> con una diamina quiral ( <b>48</b> ).	<b>35</b>
<b>Esquema 18.</b> Preparación de los dicloruros de los ácidos ftálico ( <i>-o</i> ), isoftálico ( <i>-m</i> ) y tereftálico ( <i>-p</i> ).	<b>36</b>
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de los bis(BODIPYs) quirales <b>52</b> y <b>53</b> .	<b>36</b>
<b>Esquema 20.</b> Síntesis del bis(BODIPY) quiral <b>51</b> .	<b>37</b>
<b>Esquema 21.</b> Derivatización de <b>12</b> con un diol quiral ( <b>60</b> ).	<b>37</b>
<b>Esquema 22.</b> Derivatización de <b>12</b> con un diol quiral ( <b>60</b> ) usando CuTC.	<b>38</b>
<b>Esquema 23.</b> Derivatización quiral de <b>12</b> con ( <i>R</i> )-BINOL.	<b>39</b>
<b>Esquema 24.</b> Oxidación del grupo metiltiol en <b>63</b> al correspondiente sulfóxido ( <b>64</b> ).	<b>39</b>
<b>Esquema 25.</b> Diadas BODIPYs de Biellmann-BINOL.	<b>40</b>
<b>Esquema 26.</b> Reactividad de <b>63</b> en la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.	<b>41</b>
<b>Esquema 27.</b> Reactividad de <b>63</b> con fenoles.	<b>42</b>

<b>Esquema 28.</b> Síntesis de la diada <b>87</b> .	<b>44</b>
<b>Esquema 29.</b> Rotación de grupos arilo en posición <i>meso</i> del BODIPY.	<b>50</b>
<b>Esquema 30.</b> Síntesis del compuesto <b>94</b> .	<b>55</b>
<b>Esquema 31.</b> Síntesis del compuesto <b>97</b> .	<b>58</b>
<b>Esquema 32.</b> Síntesis del compuesto <b>99</b> .	<b>60</b>
<b>Esquema 33.</b> Síntesis del compuesto <b>112</b> .	<b>70</b>
<b>Esquema 34.</b> Síntesis de ciclobuténdionas simétricas ( <b>114</b> ).	<b>71</b>
<b>Esquema 35.</b> Reacciones de metátesis de olefinas.	<b>72</b>
<b>Esquema 36.</b> Estereoespecificidad y regioquímica de la reacción de Diels-Alder.	<b>74</b>
<b>Esquema 37.</b> Reacción de metátesis cruzada sobre <b>122</b> con los catalizadores	<b>78</b>
<b>Esquema 38.</b> Ejemplo del reordenamiento catalizado por H <sup>+</sup> .	<b>78</b>
<b>Esquema 39.</b> Síntesis del compuesto <b>127</b> .	<b>79</b>
<b>Esquema 40.</b> Reacción de adición nucleofílica 1,2 sobre el compuesto <b>127</b> .	<b>80</b>
<b>Esquema 41.</b> Reacción de metátesis cruzada sobre <b>128</b> con los catalizadores probados ( <b>G1, G2, HG1, HG2</b> ).	<b>80</b>
<b>Esquema 42.</b> Síntesis del compuesto <b>134</b> .	<b>81</b>
<b>Esquema 43.</b> Reacción de metátesis cruzada sobre <b>135</b> con los catalizadores probados ( <b>G1, G2, HG1, HG2</b> ).	<b>81</b>
<b>Esquema 44.</b> Síntesis del compuesto <b>143</b> partiendo del <i>trans</i> -1,2-bis(tri- <i>n</i> -butilestanil)etileno <b>139</b> .	<b>83</b>
<b>Esquema 45.</b> Reacciones de Liebeskind-Srogl sobre el sustrato <b>151</b> .	<b>85</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Excesos enantiomérico del estudio de la reacción enantioselectiva de Liebeskind-Srogl.	<b>30</b>
<b>Tabla 2.</b> Resultados de experimentos para incrementar el % e.e.	<b>32</b>
<b>Tabla 3.</b> Resultados de la evaluación del % e.e. con diferentes ácidos borónicos.	<b>33</b>



## ABREVIATURAS

<b>Å</b>	Angstrom	<b>min</b>	Minutos
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo	<b>mL</b>	Mililitro
<b>AcOH</b>	Ácido acético	<b>mm</b>	Milímetros
<b>BODIPY</b>	Borodipirrometeno	<b>mmol</b>	Milimol
<b>c</b>	Cuadruplete	<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimida
<b>°C</b>	Grado Celsius	<b>nm</b>	Nanómetro
<b><sup>13</sup>C</b>	Carbono 13	<b>pf</b>	Punto de fusión
<b>CCD</b>	Cromatografía en capa delgada	<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>cm</b>	Centímetro	<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retención
<b>CuTC</b>	Tiofen-2-carboxilato de Cobre (I)	<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>d</b>	Doblete	<b>s</b>	Singulete
<b>dd</b>	Doble de dobletes	<b>Sol.</b>	Solución
<b>DDQ</b>	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	<b>t</b>	Triplete
<b>Ec</b>	Ecuación	<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>Equiv</b>	Equivalente	<b>TFF</b>	Trifurilfosfina
<b>g</b>	Gramos	<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>h</b>	Hora	<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b><sup>1</sup>H</b>	Hidrógeno	<b>UV-vis</b>	Ultravioleta-visible
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital Molecular ocupado de más alta energía)	<b>ΔvSt</b>	Desplazamiento de Stokes
<b>Hz</b>	Hertz	<b>λ<sub>abs</sub></b>	Longitud de onda de absorción
<b>J</b>	Constante de acoplamiento	<b>λ<sub>em</sub></b>	Longitud de onda de emisión
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital molecular vacío de menor energía)	<b>Φ</b>	Rendimiento cuántico
<b>m</b>	Multiplete	<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>M</b>	Molar	<b>μL</b>	Microlitro
<b>MHz</b>	Mega Hertz		

## FÓRMULAS

<b>BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub></b>	Trifluoruro de Boro Dietileterato
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CH<sub>3</sub>I</b>	Ioduro de metilo
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>Et<sub>3</sub>SiH</b>	Trietilsilano
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b>KBr</b>	Bromuro de potasio
<b>KOH</b>	Hidróxido de potasio
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>N<sub>2</sub></b>	Nitrógeno
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato de sodio
<b>NaNO<sub>2</sub></b>	Nitrito de sodio
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sodio
<b>NEt<sub>3</sub></b>	Trietilamina
<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub></b>	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
<b>Zn</b>	Zinc

## INTRODUCCIÓN GENERAL

En nuestros días los gobiernos de países avanzados invierten grandes cantidades de dinero para desarrollar tecnología de punta e incidir en aspectos cotidianos para beneficio de sus ciudadanos. La mayor parte de esta tecnología comienza con la síntesis de compuestos que tengan las características específicas de acuerdo con la aplicación estudiada. Por ello la importancia de desarrollar metodologías de síntesis, con las cuales preparar de manera eficaz cualquier molécula que se planea estudiar.

El uso de compuestos organometálicos es una de las metodologías sintéticas más utilizadas actualmente ya que permite llevar a cabo reacciones de forma más eficiente y/o en menor tiempo que las técnicas convencionales, además, nos proporciona una gran cantidad de reacciones que se creían imposibles (p.e. la activación C-H). En los últimos 30 años, se han escrito numerosos tratados relacionados con la química y aplicaciones de los compuestos organometálicos, específicamente de los derivados del Pd.<sup>1-5</sup>

A escala de laboratorio, los acoplamientos catalizados por Pd de haluros de arilo y compuestos relacionados se han convertido en una herramienta indispensable para el químico orgánico sintético. Las reacciones de Heck-Mizoroki, las aminaciones de Buchwald-Hartwig, y los acoplamientos cruzados, se han convertido en métodos de punta de las rutas sintéticas contemporáneas.<sup>6-9</sup>

En los últimos años, el grupo de investigación del Dr. Peña ha contribuido al desarrollo de nuevas metodologías para preparar BODIPYs e introducir grupos funcionales en las diversas posiciones de su núcleo básico.<sup>10-19</sup> Así mismo han desarrollado nuevos métodos sintéticos para la preparación de ciclobuténdionas utilizando metales de transición.<sup>20,21</sup>

# **CAPÍTULO I.**

## **APLICACIONES EN**

## **FLUORESCENCIA**

### **1.1 BODIPYs con quiralidad torsional.**

**1.1.1 Derivados de 8-metilBODIPYs no simétricos.**

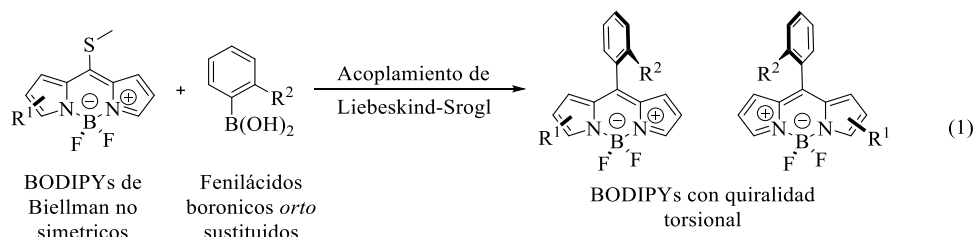
**1.1.2 Reacción de Liebeskind-Srogl enantioselectiva.**

**1.1.3 Diadas BODIPY-BINOL.**

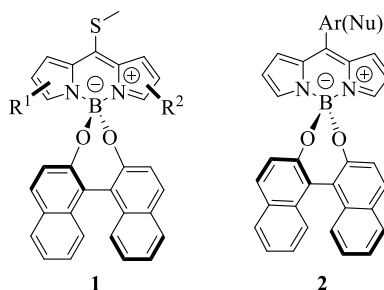
**1.2 Determinación experimental de la barrera de rotación de BODIPYs *meso* sustituidos**

## RESUMEN

Se sintetizaron tres familias de BODIPYs con quiralidad torsional. La primera de ellas se preparó a través de reacciones de Liebeskind-Srogl entre BODIPYs de Biellmann<sup>22</sup> no simétricos y diferentes ácidos fenil borónicos *orto* sustituidos (ec. 1). Se comprobó que los productos obtenidos son mezclas racémicas, al separar los correspondientes enantiómeros con ayuda de columnas de empaque quiral en un HPLC analítico. Se estudió la reacción de Liebeskind-Srogl usando diferentes fosfinas quirales para inducir enantioselectividad en la reacción.

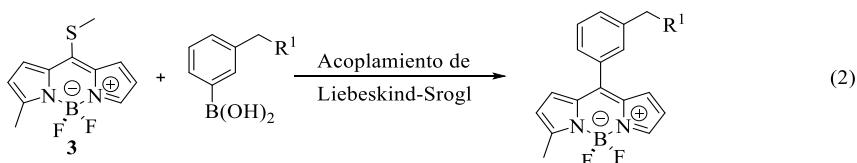


Las otras dos familias son diadas BODIPY-BINOL, con quiralidad torsional (Figura 1). Una de ellas está basada en BODIPYs de Biellmann con diferentes sustituyentes sobre los anillos provenientes de pirrol (**1**). En la tercera familia de BODIPYs se estudió la reactividad del grupo metiltiol en posición *meso* en reacciones de acoplamiento cruzado frente a aril-, heteroaril- y alquenilácidos borónicos, así como en sustituciones nucleofílicas aromáticas (**2**).



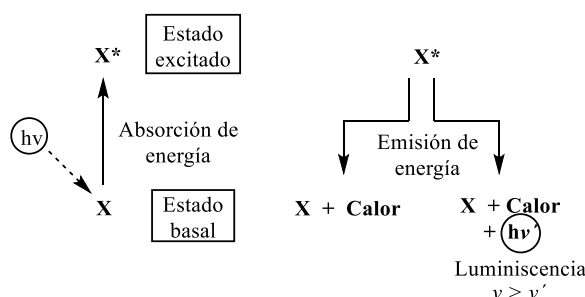
**Figura 1.** Familias de diadas BODIPY-BINOL.

Se utilizó el BODIPY de Biellmann no simétrico **3**, mostrado en la ec. 2, para preparar compuestos que permitieran determinar de forma experimental la energía de rotación de BODIPYs sustituidos en la posición *meso* con grupos arilo.



## INTRODUCCIÓN

Cuando una especie química absorbe radiación electromagnética ultravioleta o visible pasa a un estado electrónico excitado. Muchas sustancias disipan el exceso de energía en forma de calor, mediante colisiones con átomos o moléculas vecinas, como ocurre en la espectrofotometría de absorción. Sin embargo, un cierto número de especies pierde solo una parte de este exceso de energía en forma de calor, y el resto se emite en forma de radiación electromagnética de menor energía que la absorbida (Figura 2). Esta emisión de luz puede utilizarse con fines analíticos.<sup>23</sup>



**Figura 2.** Proceso general de luminiscencia.

El proceso de luminiscencia es la emisión de radiación como consecuencia de la desactivación de una molécula que tiene un exceso de energía. Dependiendo de la naturaleza de la energía de excitación, los fenómenos de luminiscencia se pueden dividir en: 1) fotoluminiscencia; proceso luminiscente en el que la excitación tiene lugar por absorción de fotones, 2) quimioluminiscencia; fenómeno en el que la energía de excitación proviene de una reacción química, 3) bioluminiscencia; cuando la quimioluminiscencia tiene lugar en un ser vivo, por ejemplo, en las luciérnagas, 4) triboluminiscencia (del Griego, tribo = frotar) se produce al liberarse la energía almacenada en ciertas sustancias cristalinas, como azúcar, y como consecuencia de su ruptura, entre otros.<sup>24,25</sup>

El proceso de fotoluminiscencia se puede dividir en fluorescencia y fosforescencia. La distinción entre ambos fenómenos radica en el mecanismo por el cual la sustancia regresa a su estado basal; aunque la diferencia práctica se encuentra en el tiempo requerido para que ocurra la emisión de luz luego de la absorción. Para la fluorescencia después de la absorción, la emisión de luz ocurre entre  $10^{-8}$  a  $10^{-4}$  s y para la fosforescencia es de  $10^{-4}$  a 20 s o más.<sup>23</sup>

Una de las ventajas de los métodos analíticos basados en fluorescencia es su sensibilidad, la cual es con frecuencia, de uno a tres órdenes de magnitud mayor que los métodos basados en absorción. Sin embargo, los métodos de fluorescencia se aplican mucho menos que los métodos de absorción debido al número relativamente limitado de sistemas químicos que presentan la propiedad de fluorescencia.

En 1968 Treibs y Kreuzer reportaron el descubrimiento de 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos o BODIPYs.<sup>26</sup> Estos compuestos pueden absorber energía en la región de UV-vis y emitir fluorescencia de manera eficiente, presentan altos coeficientes de absorción molar, rendimientos cuánticos altos, fotoestabilidad, además son solubles en disolventes orgánicos.<sup>27</sup> Estas propiedades hacen que el uso de esta familia de compuestos fluorescentes sea muy versátil<sup>27,28</sup> y por tanto su aplicación se ha incrementado considerablemente desde su descubrimiento.

La funcionalización de las diferentes posiciones en el BODIPY ha permitido tener compuestos con características muy variadas y con aplicaciones muy específicas. Entre algunas de las aplicaciones de los BODIPYs destaca su uso para marcar biomoléculas,<sup>29</sup> sensores para detectar cationes metálicos,<sup>30,31</sup> colectores de luz,<sup>32</sup> emisores láser,<sup>33</sup> por mencionar algunas.

## ANTECEDENTES

### Teoría de los fenómenos fotoluminiscentes.

Como ya se mencionó la fotoluminiscencia es el fenómeno luminescente en el cual la excitación de la molécula ocurre por absorción de fotones cuya longitud de onda sea la apropiada. La absorción de luz ocurre en un tiempo cercano a  $10^{-15}$  s (tiempo para que el electrón vaya de un estado electrónico a otro). En moléculas orgánicas las transiciones electrónicas de mayor interés para los procesos fotoluminiscentes son las que ocurren entre los orbitales  $\pi$  de enlace a  $\pi^*$  de antienlace ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ).

La multiplicidad molecular (M) se define como:

$$M=2S+1$$

Donde S es el número cuántico de spin de la molécula, y es la suma de los spines ( $\pm 1/2$ ) de cada uno de sus electrones. La mayoría de las moléculas orgánicas tienen un número par de electrones con espín opuesto, por lo que  $S=0$  y  $M=1$ . A esta multiplicidad se le llama estado singulete (Figura 3). El estado energético más bajo (fundamental) deberá ser uno en el cual todos los electrones estén apareados, y a dicho estado se le denomina estado singulete basal (Figura 3). Un electrón que pasa a un estado energético superior puede ser que conserve su estado de espín, en cuyo caso se le conocerá como estado singulete excitado, o que se produzca un cambio de espín, entonces se le conocerá como estado triplete excitado (Figura 3), ya que  $S=1$  y  $M=3$ .<sup>34</sup>

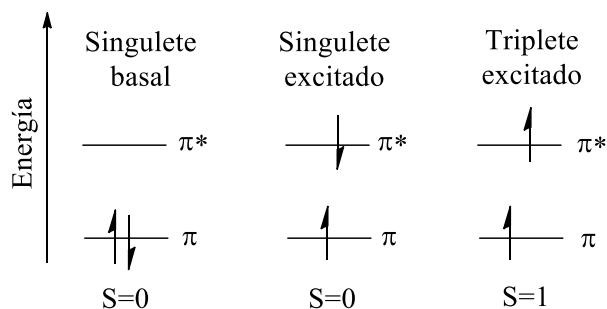


Figura 3. Estado singulete y triplete.

Una transición desde el estado singulete basal hasta un estado triplete excitado está prohibida (tiene una probabilidad muy pequeña de ocurrir), el único mecanismo factible para llegar al triplete excitado es pasando primero a un estado singulete excitado y desde ahí ocurre una conversión de spin.<sup>23</sup>



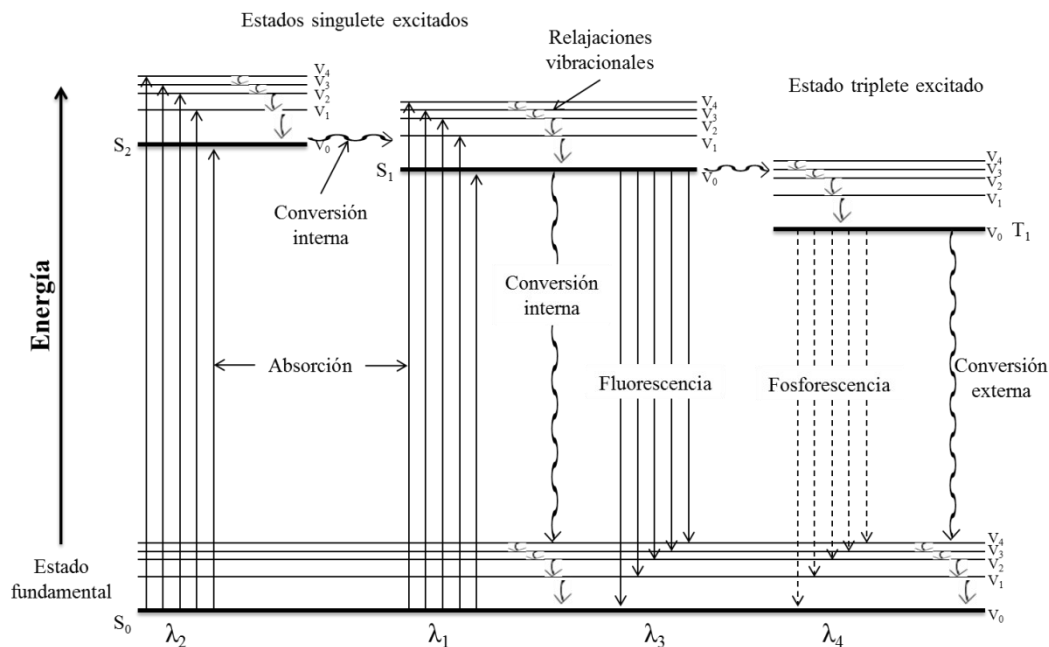
Después de la absorción de energía, la molécula excitada puede existir como tal durante  $10^{-8}$  s aproximadamente, antes de eliminar algo o todo el exceso de energía. En ese momento pueden pasar tres cosas:

- a) La molécula emitirá un fotón de la misma frecuencia que la absorbida (emisión resonante).
- b) La molécula emitirá un fotón infrarrojo, perdiendo energía vibracional, cayendo a un nivel vibracional más bajo del mismo estado electrónico excitado.
- c) La molécula sufrirá una pérdida de energía vibracional por medio de colisiones, finalizando en el nivel vibracional más bajo del mismo estado electrónico excitado.

Las primeras dos alternativas son muy raras y sólo ocurren con gases a presiones muy bajas. En sistemas típicos, la relajación térmica de una molécula excitada vibracionalmente es más probable que ocurra antes de que la molécula tenga tiempo para emitir un fotón (pasar a un estado electrónico de menor energía). Cuando la molécula llega al nivel vibracional más bajo de un estado electrónico excitado tiene tres formas posibles para perder el exceso de energía remanente (Figura 4):

- a) Una forma de perder la energía electrónica es por medio de colisiones u otras interacciones con el disolvente. Este proceso es conocido como relajación no radiante o relajación vibracional (indicado por las flechas onduladas cortas entre los niveles de energía vibracionales en la Figura 4). El relajamiento no radiante puede ocurrir entre el nivel vibracional inferior de un estado electrónico singulete excitado y el nivel vibracional superior de otro estado electrónico singulete excitado. Este tipo de relajación es llamado conversión interna (flechas onduladas largas Figura 4).<sup>34</sup>
- b) Otra manera de perder el exceso de energía es la emisión de un fotón de luz ultravioleta o visible, a este fenómeno se le conoce como fluorescencia. El estado electrónico excitado pierde una parte del exceso de energía en forma de calor y emite la energía remanente en forma de radiación electromagnética de diferente frecuencia a la absorbida (menor frecuencia), transición desde  $S_1$  a  $S_0$  (Figura 4).<sup>23</sup>
- c) Cuando el electrón se encuentra en el estado fundamental vibracional de un nivel electrónico excitado puede ocurrir una transición a un estado triplete metaestable, por un proceso llamado cruce de intersistemas y algún tiempo después regresar al

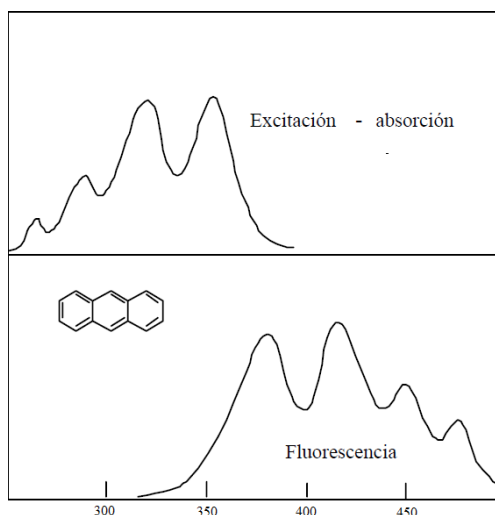
estado basal, generalmente con emisión de un fotón de luz ultravioleta o visible. A este proceso se le conoce como fosforescencia (indicado con flechas de líneas punteadas en la Figura 4).<sup>34</sup>



**Figura 4.** Diagrama de Jablonski.

Las bandas de emisión de fluorescencia molecular están formadas principalmente por bandas que tienen longitudes de onda más largas y, por tanto, energías menores que las bandas de absorción. Este desplazamiento hacia longitudes de onda mayores se conoce como desplazamiento de Stokes ( $\Delta\nu_{St}$ )<sup>34</sup> y se explica por la pérdida de energía vibracional.

Los espacios de energía vibracional, para la mayoría de las moléculas, son similares en los estados basal y electrónico excitados, de tal manera que el espectro de emisión fluorescente es generalmente la imagen especular aproximada del espectro de absorción, con el espectro fluorescente desplazado a una longitud de onda más larga (Figura 5).<sup>23</sup>



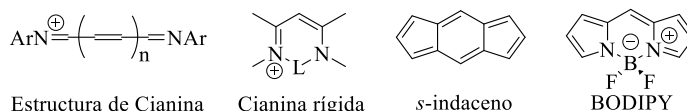
**Figura 5.** Espectros de absorción y emisión del antraceno.

La fluorescencia de una molécula se evalúa midiendo su rendimiento cuántico. Este parámetro se define como la relación entre el número de moléculas que emiten fluorescencia respecto al número total de moléculas excitadas. Las moléculas altamente fluorescentes, tienen eficiencias cuánticas que se aproximan a la unidad.<sup>34</sup>

Como se mencionó, pocas moléculas son capaces de emitir fluorescencia. Entre los compuestos capaces de presentar este fenómeno se encuentra la familia del BODIPY. Se ahonda sobre esta familia de compuestos en el siguiente apartado.

### Estructura y nomenclatura del BODIPY.

Los BODIPYs (por su acrónimo en inglés difluoro**BO**ron**DIPY**romethenes) descubiertos por Treibs y Kreuzer,<sup>26</sup> son compuestos derivados del pirrol, que pueden considerarse como una cianina rígida y que estructuralmente son análogos al *s*-indaceno por el anillo tricíclico presente (Figura 6). La poca flexibilidad de la estructura de BODIPY hace que éstos compuestos tengan rendimiento de fluorescencia inusualmente altos.<sup>35</sup>



**Figura 6.** Estructura base del BODIPY.

El sistema de numeración de la IUPAC para la molécula de BODIPY se muestra en la Figura 7. A la posición C(8) también se le conoce como *meso*, a las posiciones C(1), C(2), C(6) y C(7) se les puede llamar  $\beta$  y a las posiciones C(3) y C(5) se les llama  $\alpha$ .

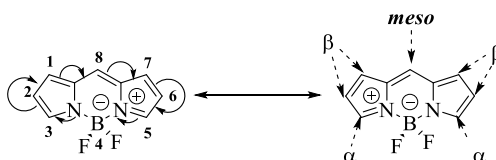


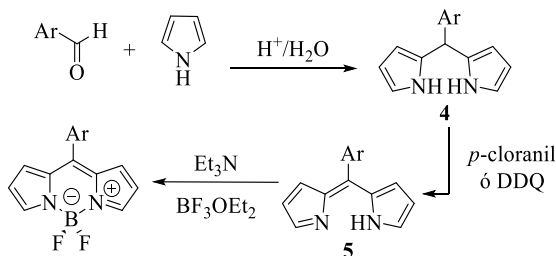
Figura 7. Estructuras resonantes del BODIPY y su numeración.

### Métodos de síntesis de BODIPYs.

Existen varios métodos de síntesis para la obtención de estos compuestos. A continuación, se presentan las características generales de las metodologías más usadas.

#### 1) Síntesis por adición nucleofílica entre pirroles y aldehídos.

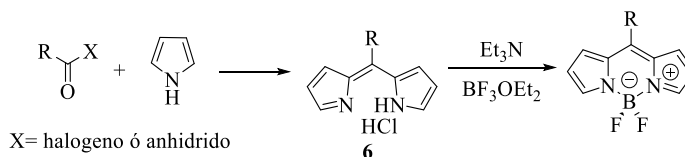
Lindsey desarrolló en 1994 una metodología en la cual se llevaba a cabo una reacción de condensación catalizada por ácido (ácido trifluoroacético) entre un aldehído aromático y pirrol en exceso (como disolvente).<sup>36</sup> De esta reacción se aísla el correspondiente dipirrometano *meso* sustituido **4**, el cual se oxida con DDQ (o *p*-cloranil) para obtener el dipirrometeno **5**. Por último, se lleva a cabo la complejación con boro usando  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$  (Esquema 1). Sin embargo, los rendimientos son muy bajos y la purificación del dipirrometano es difícil por la polimerización del pirrol en un medio ácido. Investigaciones recientes por el grupo de Dehaen, han llevado al desarrollo de la síntesis de dipirrometanos vía condensación catalizada por ácido en medio acuoso, utilizando un ligero exceso de pirrol, en relación de 3:1 con respecto al aldehído, lo cual facilita la purificación del producto **4**, ya que solo requiere de una simple filtración (Esquema 1).<sup>37</sup>



Esquema 1. Esquema general para la síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y aldehídos.

## 2) Síntesis por condensación de pirroles con halogenuros o anhídridos de ácido.

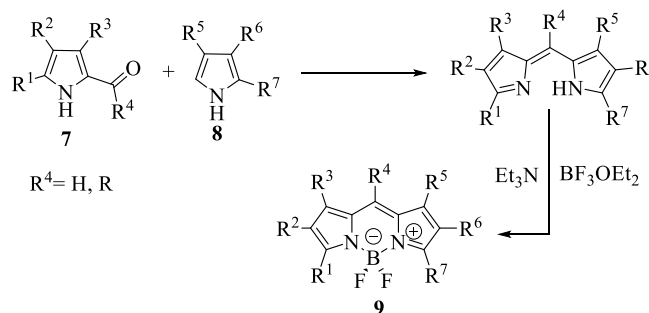
Otra forma de preparar BODIPYs *meso*-sustituídos es la condensación entre cloruros de ácido y  $\alpha$ -H pirroles (Esquema 2). En esta síntesis se forma el hidrocloruro del dipirrometeno correspondiente (**6**), sin embargo, este intermediario es inestable y generalmente no se aísla durante la preparación del BODIPY. Esta reacción también funciona utilizando anhídridos de ácido.<sup>35</sup>



**Esquema 2.** Esquema general para la síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y halogenuros o anhídridos de ácido.

## 3) Síntesis por condensación de pirrol y 2-cetopirroles.

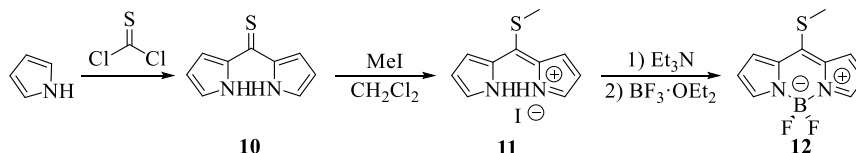
Los dos métodos mencionados hasta ahora son usados para la síntesis de BODIPYs simétricos (con un patrón de sustitución idéntico en ambos anillos provenientes del pirrol). La síntesis a partir de 2-cetopirroles permite obtener BODIPYs no simétricos (con un patrón de sustitución diferente entre los dos anillos de pirrol, **9**). La reacción se lleva a cabo por la condensación de un pirrol con un grupo carbonilo (aldehído o cetona, **7**) en la posición 2, con un pirrol sin sustituyente en dicha posición (**8**, Esquema 3).<sup>35,38</sup>



**Esquema 3.** Esquema general para la síntesis de BODIPYs a partir de 2-cetopirroles.

#### 4) Síntesis por sustitución nucleofílica del pirrol sobre tiofosgeno.

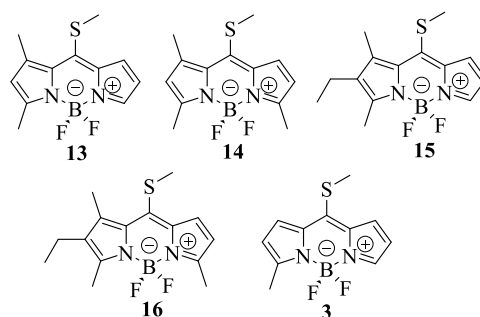
Esta metodología desarrollada por Biellmann en 2006<sup>22</sup> tiene la ventaja de que el producto **12** de esta síntesis, puede ser funcionalizado en la posición C(8) del BODIPY, utilizando el acoplamiento de Liebeskind-Srogl<sup>12</sup> o una sustitución nucleofílica aromática (usando como nucleófilos alcoholes o aminas),<sup>10,11</sup> esto no se puede hacer con los primeros tres métodos. La reacción comienza con la sustitución nucleofílica de dos anillos de pirrol sobre el tiofosgeno dando como producto la tiocetona **10**. El compuesto **10** se hace reaccionar con yoduro de metilo obteniéndose el dipirrometeno **11**. La síntesis se termina de manera habitual, utilizando Et<sub>3</sub>N como base y llevando a cabo la complejación con Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> obteniéndose el BODIPY **12** (Esquema 4).



**Esquema 4.** Esquema general para la síntesis de BODIPYs con pirrol y tiofosgeno.

#### 5) Síntesis por sustitución nucleofílica de dos pirroles diferentes sobre tiofosgeno.

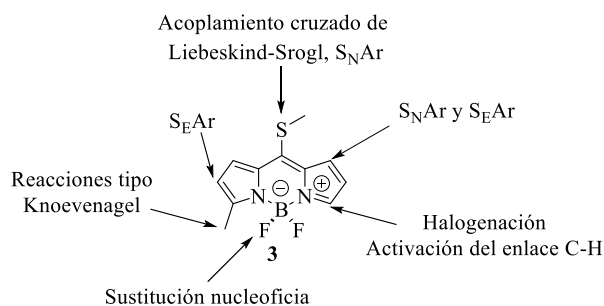
En el año del 2016 Peña reportó la síntesis de diferentes 8-metiltioBODIPYs no simétricos (**3** y **13-16**, Figura 8),<sup>39</sup> siguiendo la metodología de Biellmann.<sup>22</sup> Para ello primero se sintetizaron las correspondientes tiocetonas utilizando diferentes relaciones estequiométricas de los pirroles necesarios y el resto de la síntesis se terminó según lo descrito en el apartado anterior. La estructura de estos derivados permite la funcionalización de la posición *meso* sobre un núcleo de BODIPY no simétrico, esta particularidad, fue explotada durante el desarrollo de este proyecto.



**Figura 8.** 8-metiltioBODIPYs no simétricos.

### Reactividad del núcleo de BODIPY.

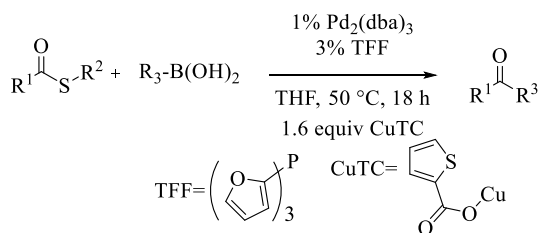
En el núcleo de BODIPY pueden llevarse a cabo varias transformaciones, dependiendo del tipo de sustituyentes presentes en la molécula (Figura 9). En esta sección se describen de manera general las reacciones que han sido utilizadas en este proyecto.



**Figura 9.** Sitios reactivos del BODIPY 3

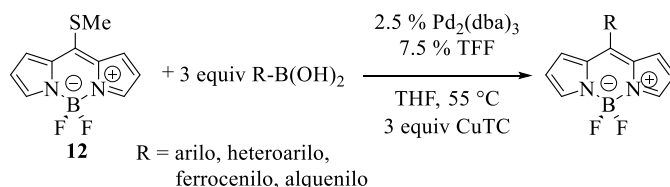
#### 1) Reacción de acoplamiento de Liebeskind-Srogl.

En el año 2000 el grupo de investigación de Liebeskind reportó una nueva y eficiente reacción de acoplamiento cruzado catalizada con Pd y mediada con tiofen-2-carboxilato de cobre (CuTC) en cantidad estequiométrica. Dicha reacción se lleva a cabo entre tioésteres con organoestanoos o ácidos borónicos bajo condiciones neutras. Como producto de la reacción se obtienen cetonas luego de la formación de un nuevo enlace C-C (Esquema 5).<sup>40</sup>



**Esquema 5.** Reacción de Liebeskind-Srogl con ácidos borónicos.

El grupo de Peña Cabrera desarrolló en el 2007 una metodología basada en esta reacción, para llevar a cabo la funcionalización del 8-metiltioBODIPY en la posición *meso*,<sup>12</sup> partiendo del 8-metiltioBODIPY (**12**) y utilizando las condiciones reportadas por Liebeskind. En el artículo publicado por el referido grupo de investigación se reporta la síntesis de 20 diferentes BODIPYs *meso*-sustituídos con rendimientos de moderados a excelentes (62-98%, Esquema 6).

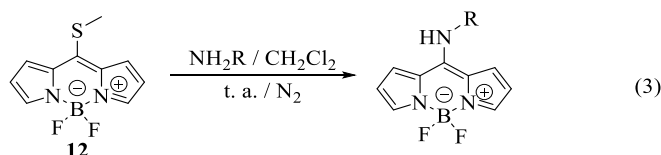


**Esquema 6.** Reacción de Liebeskind-Srogl con el 8-metiltioBODIPY.

El éxito de esta reacción radica en que el núcleo de BODIPY actúa como grupo electroattractor de la densidad electrónica,<sup>12</sup> al igual que el grupo carbonilo en la reacción reportada por Liebeskind.<sup>40</sup>

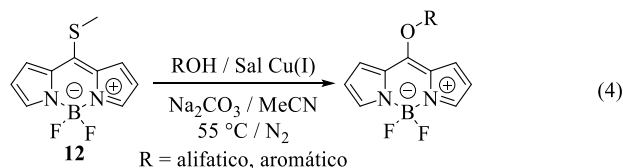
## 2) Sustitución nucleofílica aromática sobre el 8-metiltioBODIPY con aminas y alcoholes.

En el grupo de Peña Cabrera se reportó la sustitución del grupo metiltiol (del BODIPY **12**) utilizando aminas primarias y secundarias, con buenos rendimientos y bajo condiciones suaves (ec. 3).<sup>10</sup> Los derivados preparados a partir de aminas primarias tienen la característica de ser compuestos que presentan fluorescencia en azul, propiedad no reportada con anterioridad en BODIPYs.



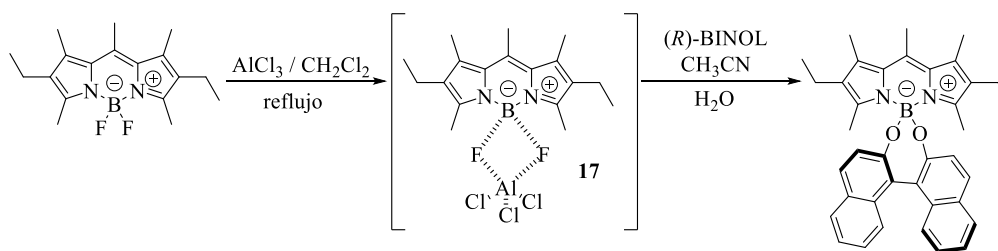


De igual manera se reportó la sustitución del grupo metilil, en el compuesto **12**, con alcoholes (alifáticos y aromáticos) en medio básico (ec. 4).<sup>11</sup> La reacción funciona muy bien dando buenos rendimientos. El mejor resultado observado es usando tiofen-2-carboxilato de cobre (CuTC) como sal de Cu (I).



### 3) Sustitución nucleofílica de los átomos de flúor unidos al átomo de boro.

La sustitución nucleofílica sobre el átomo de boro desplazando uno o ambos átomos de flúor, usando como nucleófilos alquinos o alcoholes, es otra alternativa para funcionalizar el núcleo de BODIPY y con ello modificar las propiedades presentadas por el compuesto original. Recientemente el grupo de De la Moya reportó la funcionalización de BODIPYs con restos de BINOL sobre el átomo de boro.<sup>42,43</sup> Para ello, el primer paso es formar el aducto ácido-base de Lewis (**17**), entre los átomos de flúor del BODIPY y el AlCl<sub>3</sub>, a temperatura de reflujo de diclorometano (40 °C). Sin aislar este aducto se lleva a cabo su desplazamiento con el alcohol correspondiente (BINOL, Esquema 7).



**Esquema 7.** Sustitución nucleofílica de los átomos de flúor con (*R*)-BINOL.

### Aplicaciones de los BODIPYs.

El número de aplicaciones de compuestos que tienen el núcleo de BODIPY como grupo fluorescente han aumentado de manera exponencial. Entre los principales usos que se reportan día con día se encuentran: marcadores fluorescentes de moléculas de interés, sensores de analitos (cationes, aniones, etc.), interruptores fluorescentes, sondas láser, colectores de luz, sensibilizadores para celdas solares, sensores de pH, fotosensibilizadores para la generación de oxígeno singulete, emisores en el cercano

infrarrojo, entre otros. En esta parte se mencionarán de forma general algunas de las aplicaciones.

### 1) **Aplicaciones como marcadores fluorescentes.**

Las sondas fluorescentes son entidades químicas de enorme importancia en imagen celular; ello, debido a que la imagen fluorescente de células vivas permite el seguimiento de biomoléculas, metabolitos, células bajo condiciones fisiológicas, en tiempo real y sin alterar las funciones celulares.<sup>43</sup>

El BODIPY es uno de los fluoróforos más explotados en el desarrollo de sondas fluorescentes. Esto como consecuencia de las interesantes propiedades que poseen este tipo de compuestos, por ejemplo, solubilidad en agua, absorción y emisión en el cercano IR, variación de las propiedades ópticas con el pH, altos coeficientes de absorción molar y altos rendimientos cuánticos.<sup>27,35</sup> Es por lo que se busca el desarrollo de nuevas sondas fluorescentes, basadas en la derivatización del núcleo de BODIPY.

### 2) **Fotosensibilizadores para la generación de oxígeno singulete.**

Un fotosensibilizador es una sustancia química capaz de absorber energía y utilizar esa energía para llevar a la molécula de oxígeno (con estado triplete como estado basal) a su estado singulete. Los fotosensibilizadores deben tener las siguientes propiedades:<sup>44</sup>

1. Alto coeficiente de absorción molar.
2. Estado triplete con energía apropiada para transferirla de manera eficiente al oxígeno en estado fundamental ( $E_T \geq 95$  kJ/mol).
3. Alto rendimiento cuántico del estado triplete ( $\phi_T > 0.4$ ).
4. Tiempo de vida largo del estado triplete ( $\tau_T > 1$   $\mu$ s).

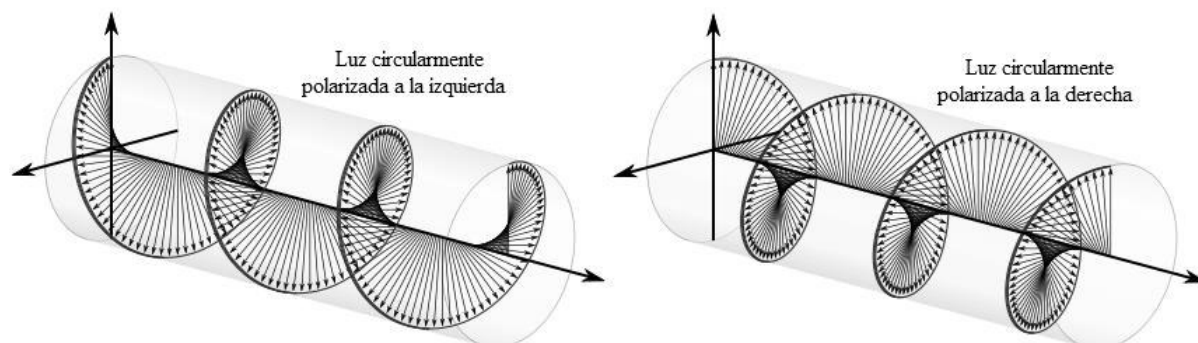
Entre los usos que tiene la generación de oxígeno singulete se encuentran: tratamiento de aguas residuales, síntesis química y aplicaciones fotodinámicas como esterilización de sangre, herbicidas e insecticidas activados por luz solar, así como terapia fotodinámica contra cáncer.<sup>44</sup>

En años recientes se ha reportado la síntesis de BODIPYs capaces de generar oxígeno singulete. Para ello se modificó el núcleo de BODIPY con átomos pesados, como halógenos<sup>45,46</sup> o metales de transición.<sup>46,47</sup> También se ha reportado esta

propiedad en diadas compuestas por BODIPY con fullereno  $C_{60}$ <sup>48</sup> y en dímeros de BODIPY directamente conectados.<sup>49</sup>

### 3) **Compuestos con propiedades de luminiscencia circularmente polarizada (CPL).**

En electrodinámica, la polarización circular de una onda electromagnética es una polarización en la que el campo eléctrico de la onda de paso no cambia la fuerza, sino sólo de dirección de una manera rotativa (Figura 10).



**Figura 10.** Propagación de la luz polarizada circularmente.

La luminiscencia circularmente polarizada, es uno de los fenómenos físicos más prometedores del panorama científico actual. Diferentes sistemas quirales no racémicos y con propiedades luminiscentes pueden presentar la emisión de luz circularmente polarizada debido a una interacción quiral entre la luz y la materia.<sup>50-52</sup> El creciente interés por este fenómeno quiroóptico se debe principalmente a la alta resolución de la luz circularmente polarizada, la cual es clave en el desarrollo de ciertas aplicaciones fotónicas avanzadas, tales como sistemas de proyección 3D,<sup>53</sup> sistemas de almacenamiento y procesamiento de información basados en óptica,<sup>54</sup> sistemas de diagnóstico avanzado como la tomografía basada en elipsometría,<sup>55</sup> o en el desarrollo de colorantes para microscopía CPL, que podría llegar a revolucionar el campo de la biología molecular, debido a la omnipresencia de la quiralidad en los procesos biológicos.<sup>56</sup>

Actualmente los compuestos que han presentado mejores propiedades de CPL son ciertos complejos quirales de lantánidos,<sup>57-59</sup> sin embargo, estos compuestos presentan rendimientos cuánticos de fluorescencia muy pequeños debido al tipo de

transiciones involucradas en su luminiscencia, lo que resulta limitante para el desarrollo de ciertas aplicaciones basadas en CPL.

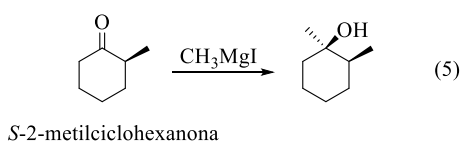
Por otro lado, los fluoróforos orgánicos en disolución, pueden presentar rendimientos cuánticos de fluorescencia muy elevados, pero las propiedades de CPL son malas. Por ello, el conseguir moléculas orgánicas capaces de producir buenos valores de CPL, mediante fluorescencia en disolución, manteniendo altos rendimientos cuánticos, es de gran interés para el desarrollo de aplicaciones basadas en CPL en disolución (p.e. sondas CPL para sistemas biológicos).

### Reacciones enantioselectivas.

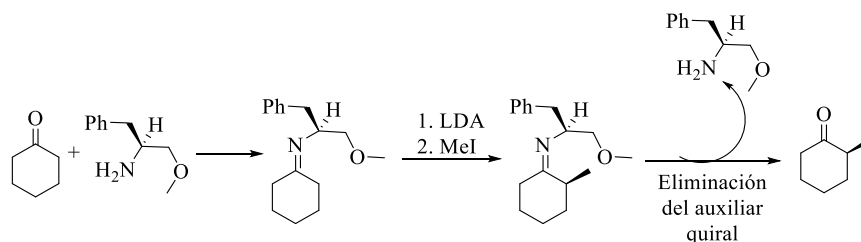
Una reacción enantioselectiva es definida por la IUPAC como una reacción química (o secuencia de reacciones) en la cual uno o más elementos quirales son formados en una molécula y que da lugar a los productos (enantiómeros) en cantidades desiguales.<sup>60</sup>

Los enantiómeros poseen entalpías y entropías idénticas, por lo tanto, en procesos no dirigidos se producen en cantidades iguales (mezcla racémica). La síntesis enantioselectiva se puede lograr mediante el uso de un elemento quiral que favorezca la formación de un enantiómero sobre el otro a través de interacciones en el estado de transición. A esta influencia se le conoce como inducción asimétrica, para conseguir esta inducción existen varios métodos que funcionan haciendo que la energía de activación requerida para formar un enantiómero sea menor que la del enantiómero opuesto. Los métodos de síntesis asimétrica son:

- 1) Estereocontrol del sustrato. En este método la formación de nuevos estereocentros está dirigida por uno, o más estereocentros que ya contiene el propio sustrato. Un ejemplo de esta metodología es la adición del yoduro de metilmagnesio a la (*S*)-2-metilciclohexanona, en la cual la dirección de adición al grupo carbonilo está influida por la presencia del centro estereogénico adyacente, conduciendo a la formación mayoritaria del diastereoisómero mostrado en la ec. 5.

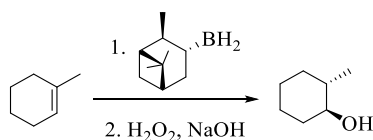


- 2) Estereocontrol por medio de un auxiliar quiral. En este método el estereocontrol lo ejerce también un centro estereogénico presente en un sustrato quiral, obtenido mediante una reacción previa entre un sustrato aquiral y un componente quiral. Después de la reacción asimétrica el componente quiral se libera del producto de la reacción. Un ejemplo es el empleado cuando la ciclohexanona (sustrato aquiral) se convierte en una imina quiral por reacción con (*S*)-fenilalaninol. La enolización de la imina con LDA genera una metaloenamina quiral que experimenta una *C* alquilación asimétrica por reacción con yoduro de metilo. La eliminación del auxiliar quiral, mediante hidrólisis, proporciona la  $\alpha$ -metilciclohexanona ópticamente activa (Esquema 8).



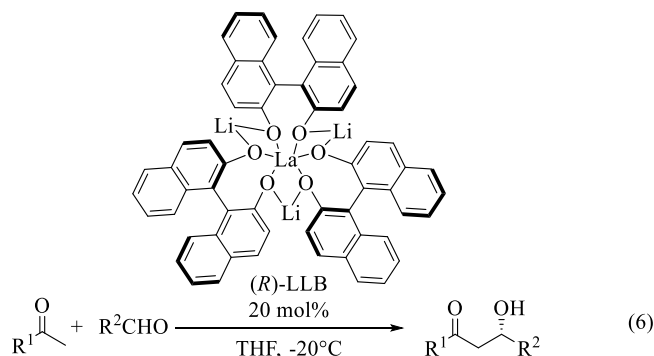
**Esquema 8.** Síntesis asimétrica por medio de un auxiliar quiral.

- 3) Estereocontrol por medio del reactivo. El método se basa en la reacción de un sustrato aquiral con un reactivo quiral. La ventaja con respecto al método anterior es que se ahorra la etapa de unión del sustrato aquiral con el auxiliar quiral y su posterior desconexión. Como ya se mencionó la idea es generar dos estados de transición diastereoisoméricos y por tanto de diferente energía. El producto mayoritario será aquel cuyo estado de transición sea de menor energía y que tenga una velocidad de reacción más alta. Un ejemplo de este método es la reacción de hidratación asimétrica del metilciclohexeno por hidroboración con un borano quiral derivado de (+)- $\alpha$ -pineno, que proporciona enantioselectivamente el (*S,S*)-2-metilciclohexan-1-ol (Esquema 9).



**Esquema 9.** Síntesis asimétrica por medio del reactivo.

- 4) Estereocontrol mediante el catalizador. Estos métodos se basan en el empleo de un catalizador quiral que permite la conversión de un sustrato aquiral en un producto quiral. Un ejemplo de este método es la adición aldólica cruzada de metilcetonas a aldehídos llevada a cabo en presencia de un catalizador heterobimetálico derivado de (*R*)-binaftol (ec. 6).



Este método es ideal para la síntesis a gran escala de productos ópticamente activos debido a: la economía atómica, la poca cantidad usada de catalizador y que este se pueda recuperar inalterado al terminar la reacción. La mayoría de los catalizadores son metálicos, esto es que contienen uno o varios átomos metálicos unidos a ligandos quirales. Sin embargo, recientemente se han desarrollado los llamados organocatalizadores, que son compuestos orgánicos de bajo peso molecular y que carecen de átomos metálicos en su estructura.

Para una mezcla de enantiómeros R y S, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como  $|\text{[R]} - \text{[S]}| / \text{[R]} + \text{[S]}$ , Donde  $[\text{R}]$  = concentración del enantiómero R y  $[\text{S}]$  = concentración del enantiómero S. Con frecuencia este término se abrevia como e.e. La medida de este valor nos indica la pureza que tiene una mezcla de enantiómeros y nos sirve para conocer la enantioselectividad de una reacción. Para conocer las concentraciones de los enantiómeros en una mezcla existen varios métodos que van desde derivatizar los enantiómeros para transformarlos en diastereoisómeros, separarlos por métodos habituales y cuantificarlos, hasta separarlos por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o de gases, usando como fase estacionaria un compuesto quiral.

## **1.1 BODIPYs con quiralidad torsional.**

## **Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar BODIPYs con quiralidad torsional, utilizando compuestos organometálicos; así como medir las propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos.

## **Objetivos específicos**

1. Sintetizar BODIPYs con quiralidad torsional.
2. Separar las mezclas racémicas de los compuestos preparados.
3. Estudiar una versión enantioselectiva de la reacción de Liebeskind-Srogl.
4. Sintetizar diadas BODIPY-BINOL.
5. Estudiar la reactividad de una de las diadas BODIPY-BINOL.
6. Caracterizar los productos obtenidos.



## Resultados y discusión

### 1.1.1 Derivados de 8-metiltioBODIPYs no simétricos

En esta parte del proyecto, el objetivo era sintetizar compuestos con quiralidad torsional como en la Figura 11. Como se puede apreciar, en la estructura hay un núcleo de BODIPY no simétrico (con diferente patrón de sustitución sobre los anillos de pirrol) y un grupo *o*-fenilo sustituido en su posición 8. Este tipo de estructuras presentan rotación restringida sobre el enlace sigma entre el C(8)<sub>BODIPY</sub>-C(1)<sub>fenil</sub>. Esto es el origen de la quiralidad en la molécula.

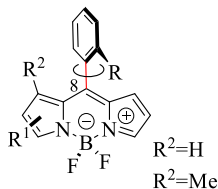


Figura 11. BODIPY con quiralidad torsional.

Como se mencionó en los antecedentes, el grupo de Peña Cabrera reportó la síntesis y caracterización de 5 diferentes 8-metiltioBODIPYs no simétricos.<sup>39</sup> De estos derivados se seleccionaron los compuestos **3** y **13** (Figura 12), como materiales de partida para desarrollar el presente proyecto. Estructuralmente hablando, la única diferencia entre estos BODIPYs es que el compuesto **13** tiene dos grupos metilo (en las posiciones C(1) y C(3)) y el derivado **3** tiene un solo grupo metilo (en la posición C(3)). Esto es importante al momento de evaluar la versión enantioselectiva de la reacción de Liebeskind-Srogl, usando fosfinas quirales, ya que se esperaba observar mejores resultados para el compuesto **13**, por el mayor impedimento estérico proporcionado por el grupo metilo en posición C(1).

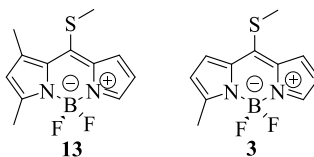
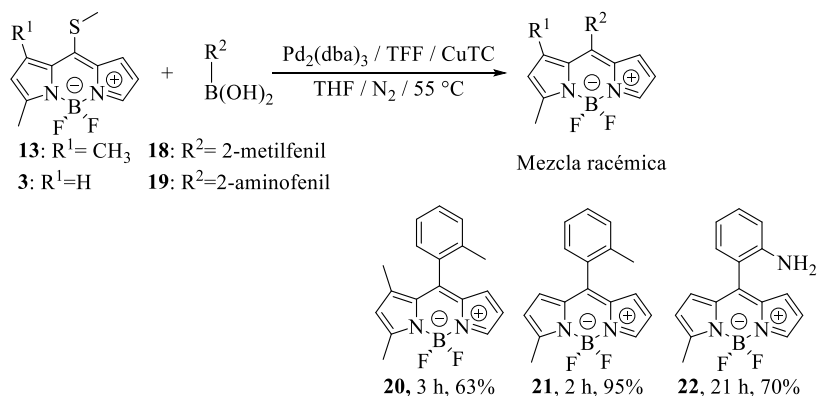


Figura 12. 8-metiltioBODIPYs no simétricos **3** y **13**.

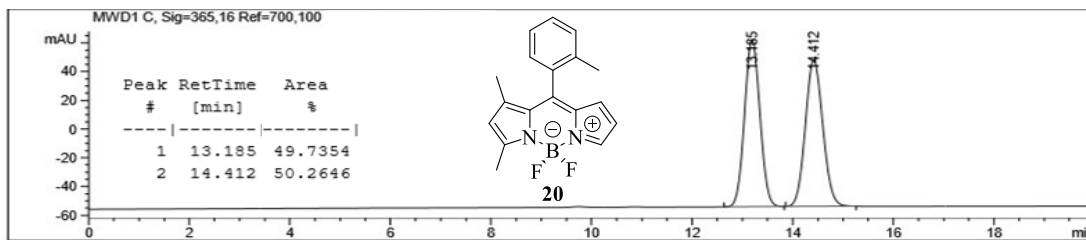
Para comenzar este proyecto se sintetizaron los compuestos **20-22**, partiendo de los BODIPYs **13** y **3** bajo condiciones típicas de reacción de Liebeskind-Srogl<sup>12</sup> con diferentes ácidos fenil borónicos *o*-sustituidos (**18** y **19**, Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntesis de BODIPYs con quiralidad torsional **20-22**.

Los rendimientos fueron de moderados (**20** y **22**) a buenos (**21**). La diferencia del tiempo de reacción entre **21** y **22**, derivados del mismo BODIPY (**17**), se atribuyó a la naturaleza del grupo en posición *orto* sobre el ácido borónico (en un caso es un grupo metilo y en el otro es un grupo amino). La diferencia en el rendimiento químico entre **20** y **21**, derivados del mismo ácido borónico (**18**), se cree que es debido al mayor impedimento estérico en el material de partida **13**.

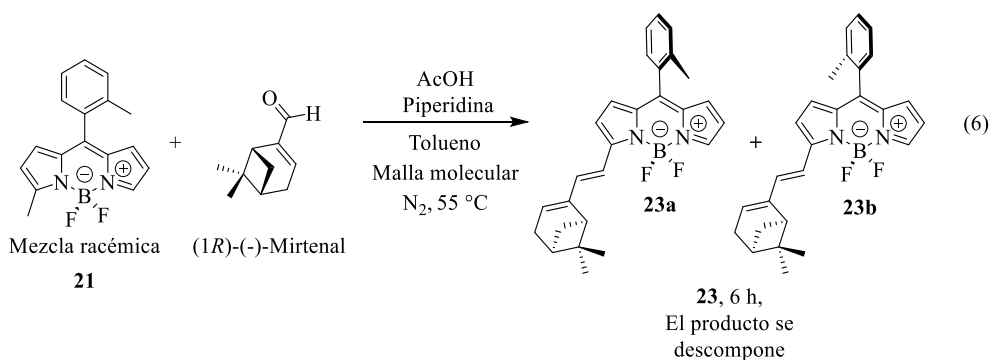
Antes de continuar sintetizando más derivados, se corroboró la obtención de una mezcla racémica como producto de la reacción de Liebeskind-Srogl. Para esto se utilizó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando una columna con empaque quiral. Se pudo separar la mezcla racémica del BODIPY **20**. En la Figura 13 se muestra el cromatograma en el cual se aprecia que la integración de los picos a 13.185 min. y 14.412 min. es prácticamente 50:50.



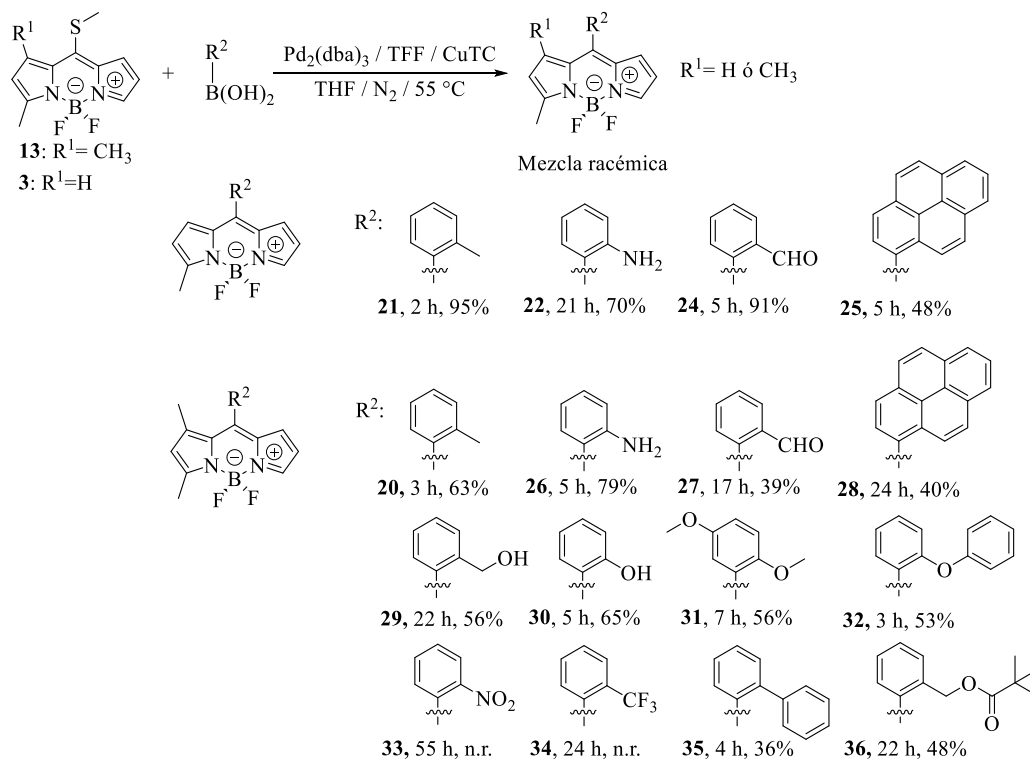
**Figura 13.** Cromatograma de **20** al pasar por una columna de empaque quiral.

En el anexo 2 se explican las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo la separación de los enantiómeros (tipo de columna, flujo, mezcla de disolventes), así como todos los cromatogramas correspondientes.

Con lo anterior se corroboró la obtención de ambos enantiómeros en igual proporción, como se esperaba. Sin embargo, el HPLC con el que se contaba era analítico (así como la columna utilizada); por lo cual la cantidad de compuesto separado no era suficiente para estudiar las propiedades de los enantiómeros por separado. Para conseguir este objetivo se decidió utilizar la resolución química y transformar la mezcla racémica a una mezcla de diastereoisómeros, que pueden ser separados por cromatografía en columna. Se decidió hacer la reacción entre un aldehído quiral ((1*R*)-(-)-Mirtenal) y el BODIPY **21** bajo las condiciones de reacción reportadas por Akkaya<sup>61</sup> para llevar a cabo una reacción de tipo Knoevenagel (ec. 6).



Luego de 6 horas de reacción, se terminó el material de partida, se hidrolizó la reacción, se secó el crudo de reacción, se evaporó el disolvente, se volvió a disolver en acetato de etilo, se adsorbió en sílica gel y se purificó por columna cromatográfica. Infortunadamente, solo se aisló un producto. Luego de probar diferentes mezclas de disolventes, no se consiguió la separación de los diastereoisómeros (**23a** y **23b**) por cromatografía en capa fina (TLC). Al llevar la muestra a analizar a resonancia magnética nuclear de protón se observó un patrón difícil de interpretar, tras ello se eluyó una muestra del tubo de resonancia por TLC y se observó descomposición del producto. En este punto se decidió enfocar la atención en desarrollar una versión enantioselectiva de la reacción de Liebeskind-Srogl (estos resultados se presentan en la sección 1.1.2) y en preparar más ejemplos de BODIPYs quirales. Los compuestos preparados se muestran en el Esquema 11.



**Esquema 11.** Síntesis de BODIPYs con quiralidad torsional.

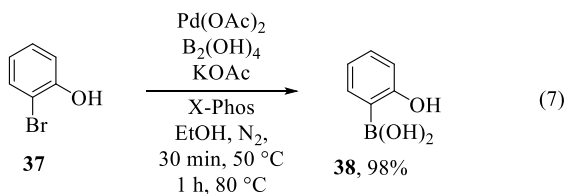
En el Esquema 11 se presentan todos los compuestos preparados. Se comprobó la obtención de mezclas racémicas mediante la separación de los correspondientes enantiómeros utilizando HPLC (los cromatogramas se muestran en el anexo 2), excepto con los derivados **33** y **34**, ya que no hubo reacción.

Solo se prepararon 4 derivados (**21**, **22**, **24** y **25**) con el BODIPY **3**, debido a que al investigar condiciones para desarrollar una versión enantioselectiva de la reacción de Liebeskind-Srogl, se observó una baja enantioselectividad en las pruebas realizadas con ese sustrato (se ahonda en estos resultados en la sección 1.1.2). Los rendimientos de los compuestos preparados con el BODIPY **3** son en general mejores que los derivados análogos, provenientes del BODIPY **13**, esta tendencia se atribuye a un mayor impedimento estérico en **13**, por la presencia del metilo sobre la posición C(1).

Para sintetizar el producto **26** se hizo un cambio en la metodología habitual, se agregaron 3 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , para desprotonar al nitrógeno del clorhidrato de (2-aminofenil)ácido borónico. Sin la presencia de la base no ocurre reacción, con la base ocurre sí lo hace, en menor tiempo y con mejor rendimiento que con el compuesto **22**

(compuesto análogo pero sintetizado a partir del BODIPY **3**). La necesidad de utilizar una base en la reacción se atribuye al impedimento estérico presente en el BODIPY **13**.

Para sintetizar el producto **30**, fue necesario preparar el (2-hidroxifenil)ácido borónico (**38**) a partir del 2-bromofenol (**37**) a través de una borilación catalizada por paladio como se describe en la literatura (ec. 7).<sup>62</sup>



El producto **31** se obtuvo sin problemas con un rendimiento químico del 56%, sin embargo, tras varios intentos, no se consiguió separar los enantiómeros que conforman la mezcla racémica. El mismo problema se encontró al momento de separar los enantiómeros de **22** y **26**, en estos casos se visualiza la existencia de dos picos en los cromatogramas (uno por cada enantiómero), sin embargo, aparecen muy cerca uno del otro y no es posible cuantificarlos. En la Figura 14 se muestra la mejor separación obtenida para **26**, se puede observar la existencia de dos picos, pero no se pueden cuantificar por la cercanía de estos.

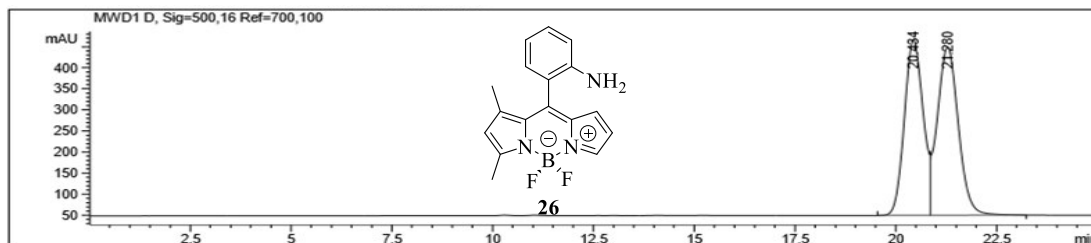
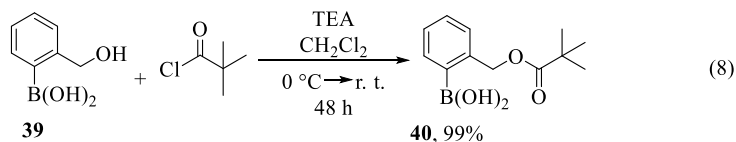


Figura 14. Cromatograma de **26** al pasar por una columna quiral.

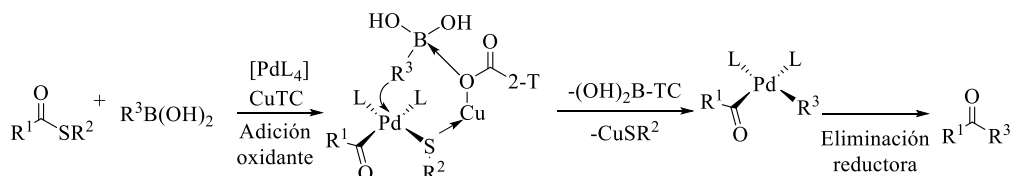
Por último, se preparó el ácido borónico **40**, a través de la protección del alcohol primario en **39** con cloruro de pivaloilo (ec. 8), todo esto para sintetizar el producto **36**.



### 1.1.2 Reacción de Liebeskind-Srogl enantioselectiva.

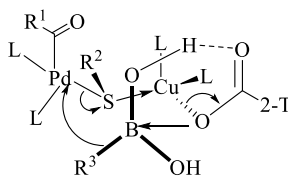
A la par de la síntesis de BODIPYs con quiralidad torsional se trabajó en el desarrollo de una versión enantioselectiva de la reacción de Liebeskind-Srogl. Ya se habló un poco sobre esta reacción en el apartado de antecedentes. Mecanísticamente hablando este acoplamiento cruzado desulfatativo, catalizado por Pd (0) y mediado por Cu (I) se puede definir como una activación conjunta tiofílica/borofílica.

Después de la adición oxidante del tioéster al catalizador de Pd (0), el carboxilato de cobre (I) cumple la doble función de polarizar el enlace de Pd-S a través de la coordinación de Cu (I) al centro de azufre (considerados como ácido y base suave, respectivamente) y activar el compuesto de boro trivalente simultáneamente a través de la coordinación del carboxilato al centro de boro (base y ácido duro). Se requiere un equivalente completo del aditivo Cu (I) debido a la necesidad de eliminar el tiolato liberado conforme avanza la reacción (Esquema 12).<sup>40,63,64</sup>



**Esquema 12.** Propuesta mecanística para la reacción de Liebeskind-Srogl.

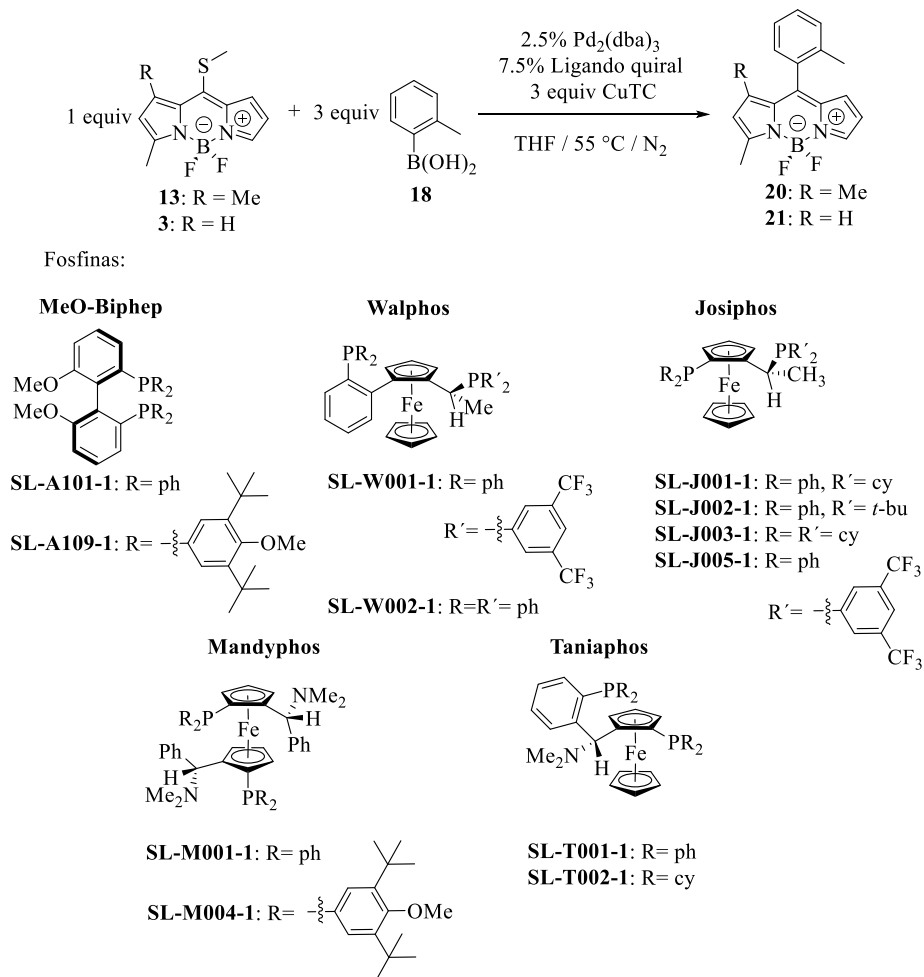
A diferencia del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre ácidos borónicos y halogenuros orgánicos, la reacción de Liebeskind-Srogl no requiere la presencia de bases, incluso se encontró que la presencia de bases es perjudicial para la reacción.<sup>65</sup> Esta observación, junto a una mayor reactividad por parte de los ácidos borónicos con respecto a los boronatos, han llevado a proponer la formación de un complejo ternario unido por hidrógeno como intermediario de la reacción (Esquema 13).<sup>64,65</sup> La formación de este complejo ternario sería sensible a efectos estéricos y dependería de la presencia de enlaces de hidrógeno entre el ácido borónico y el contraión carboxilato.



**Esquema 13.** Propuesta de formación de un complejo ternario en la reacción de Liebeskind-Srogl.

En la funcionalización de 8-metiltioBODIPYs usando la reacción de Liebeskind-Srogl, el núcleo de BODIPY funciona como grupo electroatractor y polariza el enlace C-S (similar al grupo carbonilo en los tioésteres). Debido a que la reacción se lleva a cabo bajo las mismas condiciones, se cree que tanto el mecanismo de reacción, como el intermediario ternario son similares. Con esto en mente se decidió utilizar fosfinas quirales (para formar un catalizador quiral junto al Pd (0)) para desarrollar la versión enantioselectiva de la reacción de Liebeskind-Srogl.

En el Esquema 14 se muestra la reacción de Liebeskind-Srogl entre los BODIPYs **13** y **3** con el ácido borónico **18**. Las condiciones de reacción son idénticas a las originales, excepto que en lugar de utilizar la trifurilfosfina (TFF) se utilizaron las fosfinas mostradas en el Esquema 14.



**Esquema 14.** Reacción de Liebeskind-Srogl con fosfinas quirales.

Los tiempos de reacción con las fosfinas quirales son mayores que al utilizar la TFF, de hecho, la reacción no termina; sin embargo, por TLC se observó la formación de los productos correspondientes (**20** y **21**). Se decidió dejar las reacciones por 3 horas, se tomaron muestras de los crudos de reacción, se purificó por TLC y los productos aislados fueron analizadas por HPLC, con columna de empaque quiral y detectores de absorción y de fluorescencia, para determinar el exceso enantiomérico (e.e.). El cual se determina restando el área bajo la curva de los picos correspondientes a los enantiómeros separados.

En el anexo 2 se presentan los cromatogramas correspondientes. En la Tabla 1 se resumen los resultados de estas pruebas.

**Tabla 1.** Excesos enantiomérico del estudio de la reacción enantioselectiva de Liebeskind-Srogl.

Fosfina	e.e. (%)	
	BODIPY	
	13	3
<b>SL-A101-1</b>	0	0
<b>SL-A109-1</b>	0	0
<b>SL-W001-1</b>	2	0
<b>SL-W002-1</b>	0	0
<b>SL-J001-1</b>	4	0
<b>SL-J002-1</b>	4	0
<b>SL-J003-1</b>	0	0
<b>SL-J005-1</b>	12	5
<b>SL-M001-1</b>	2	5
<b>SL-M004-1</b>	6	6
<b>SL-T001-1</b>	2	0
<b>SL-T002-1</b>	0	0

En las pruebas hechas sobre el BODIPY **3**, no se observó exceso enantiomérico, excepto al usar las fosfinas SL-J005-1, SL-M001-1 y SL-M004-1 (5-6%). Esto se atribuye a que el metilo, presente en el núcleo del BODIPY (posición 3), se encuentra lejos del grupo metiltiol (posición 8), el cual es el centro reactivo y por lo tanto no tiene demasiada influencia al momento de la formación de los estados de transición. Se volvió a evaluar el experimento con la fosfina SL-M004-1 pero ahora se mantuvo a temperatura ambiente en lugar de calentar a 55 °C, el resultado fue el mismo, se



observó un e.e.= 6%, tras un día de reacción. También se repitió el ensayo con la fosfina SL-J002-1, con la diferencia de que se puso en contacto el catalizador de paladio ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) con la fosfina, antes de agregar el resto de los elementos para la reacción; esto fue con el objetivo de preformar el complejo Pd-fosfina y observar si influía en la enantioselectividad, sin embargo, el porcentaje de e.e. observado fue de 0%.

Por otro lado, aunque los e.e. obtenidos con el compuesto **13** no son los mejores, hay un poco más de variación. Se cree que es gracias al metilo en posición C(1), más cercano al centro reactivo, ayudando a tener una mayor rigidez en los estados de transición durante la reacción. Con este BODIPY se observó variación en la enantioselectividad con 8 de las 12 fosfinas probadas, llamo la atención el resultado obtenido con la fosfina SL-J005-1, con la cual se obtuvo un 12% de e.e. En la Figura 15 se muestra el cromatograma correspondiente a dicho experimento. Comparándolo con el cromatograma mostrado en la Figura 13, se observa que el segundo pico (con mayor tiempo de retención) es relativamente más chico, porque el enantiómero que da lugar a ese pico se encuentra en menor proporción.

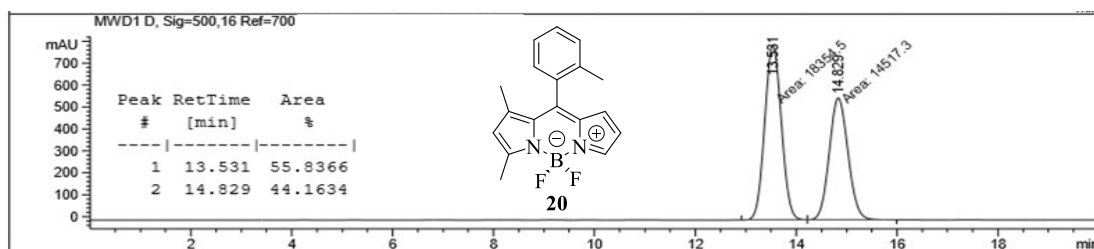
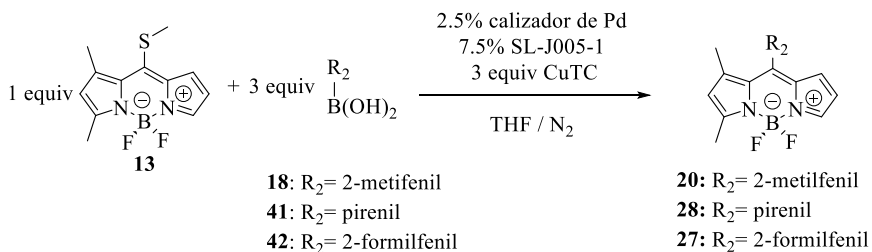


Figura 15. Cromatograma de **20** sintetizado usando la fosfina SL-J005-1 a 55 °C.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se tomaron varias decisiones. La primera de ellas fue dejar de lado los experimentos con el BODIPY **3** debido a la prácticamente nula enantioselectividad observada. La segunda decisión fue enfocarse en conseguir un mejor e.e., dejando un poco de lado el rendimiento químico, ya que como se mencionó las reacciones con las fosfinas quirales no terminaban. La tercera decisión fue cambiar varios factores de la reacción y ver qué efecto tienen en la enantioselectividad.

Los experimentos realizados para incrementar el e.e. se muestran en el Esquema 15 y los resultados se muestran en la Tabla 2. Estos experimentos se llevaron a cabo

sobre el BODIPY **13**, usando el ligando SL-J005-1 (por ser con el que mayor e.e. se observó), en presencia de 3 equiv. de CuTC, en THF y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>.

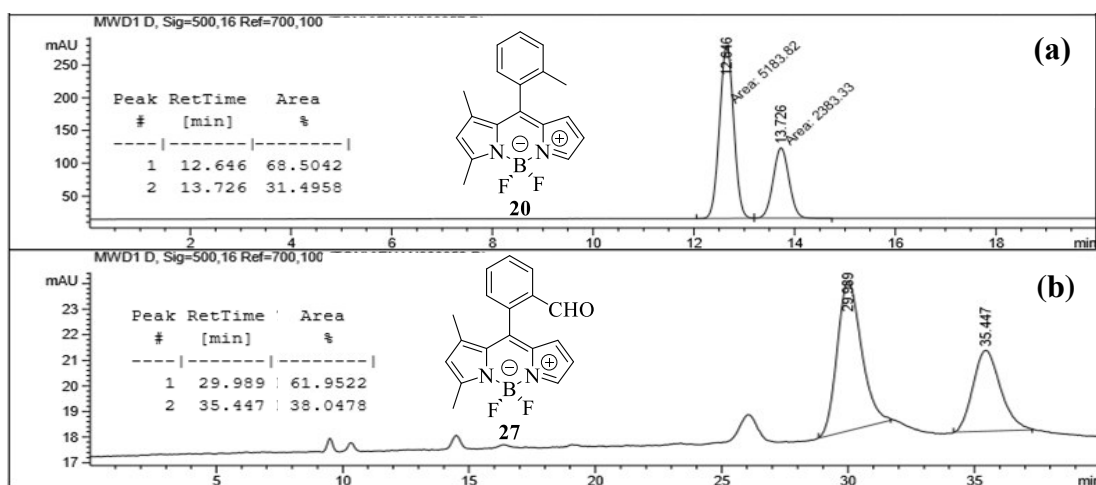


**Esquema 15.** Condiciones de reacción para incrementar el e.e.

**Tabla 2.** Resultados de experimentos para incrementar el e.e.

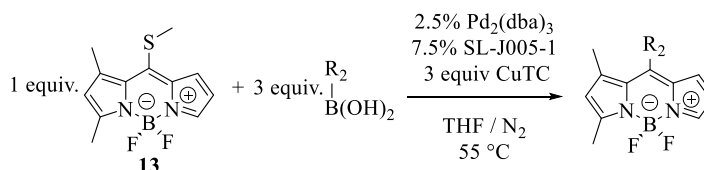
Experimento	Temperatura	Catalizador	Ácido borónico	e. e. (%)
1	t. a.	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>18</b>	38
2	55 °C	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>18</b>	0
3	55 °C	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>41</b>	6
4	55 °C	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>42</b>	24

En el primer experimento lo único que se varió fue la temperatura de 55 °C a temperatura ambiente, se observó un incremento del 12% al 38% de e.e. (Figura 16 (a)). En el experimento 2 se cambió el catalizador de Pd (0), se usó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se obtuvo un 0% de enantioselectividad. Esto fue atribuido a la presencia de la trifenil fosfina, la cual compite con el ligando quiral. Finalmente se cambió el ácido borónico, con **41** se obtuvo un 6% de e.e. y con **42** se observó un 24% de e.e. (experimentos 3 y 4, Figura 16 (b)).



**Figura 16.** Cromatograma de **20** a t.a. (a) y **27** a 55 °C (b) sintetizados usando la fosfina SL-J005-1.

Los mejores resultados fueron en los experimentos 1 (bajando la temperatura) y 4 (cambiando el ácido borónico). A pesar de que el mejor resultado se obtuvo bajando la temperatura, se decidió preparar más ejemplos de BODIPYs con quiralidad torsional (mezclas racémicas), teniendo diferentes grupos funcionales en la posición 2 del grupo arilo, debido a la dificultad de llevar a cabo la reacción de Liebeskind-Srogl con buen rendimiento químico a bajas temperaturas (menores a 55 °C). Por este motivo es que se sintetizaron los compuestos **29-36** presentados en la sección pasada (1.1.1). Una vez obtenidas las correspondientes mezclas racémicas y después de ser separadas por HPLC con columna de empaque quiral, se llevó a cabo la evaluación de enantioselectividad con los diferentes ácidos borónicos, bajo las condiciones que se muestran en el Esquema 16. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.



**Esquema 16.** Condiciones de reacción para evaluar el e.e. con diferentes ácidos borónicos.

**Tabla 3.** Resultados de la evaluación del e.e. con diferentes ácidos borónicos.

Ácido borónico	e. e. (%)	Ácido borónico	e. e. (%)
	8		4
	d.		d.
	n.r.		

d. = descomposición, n.r. = no hay reacción

Los resultados obtenidos de este estudio fueron pobres. Las reacciones con el (2-nitrofenil)ácido borónico y con el (2-trifluorometilfenil)ácido borónico no se llevaron

a cabo, debido a que en la síntesis de las mezclas racémicas (condiciones normales de Liebeskind-Srogl) no hubo reacción. Tampoco se hicieron las pruebas con el clorhidrato del (2-aminofenil)ácido borónico (**19**) y con el (2,5-dimetoxifenil)ácido borónico porque no se consiguió una buena separación de los enantiómeros en las mezclas racémicas y sería complicado cuantificar la posible enantioselectividad. En los experimentos realizados con los ácidos borónicos **39** y **44**, se observó la formación de los productos correspondientes, se tomó una muestra de los crudos y tras purificar por TLC, se analizó en el HPLC, los cromatogramas obtenidos no correspondieron con los obtenidos previamente de las mezclas racémicas, se cree que las muestras se descompusieron o que las muestras aisladas de estas pruebas en realidad no eran los productos esperados (**29** y **35**). En la reacción con el ácido borónico **40** no se observó la formación del producto **36**. De los ácidos borónicos probados, solo se consiguió observar una baja enantioselectividad con dos de ellos, el **38** y el **43**, presentando un 8% y 4% de e.e. respectivamente. Estos valores son bajos y son inferiores con respecto a lo que se había obtenido previamente. Hasta aquí se llega con este apartado, las conclusiones se muestran en la sección correspondiente.

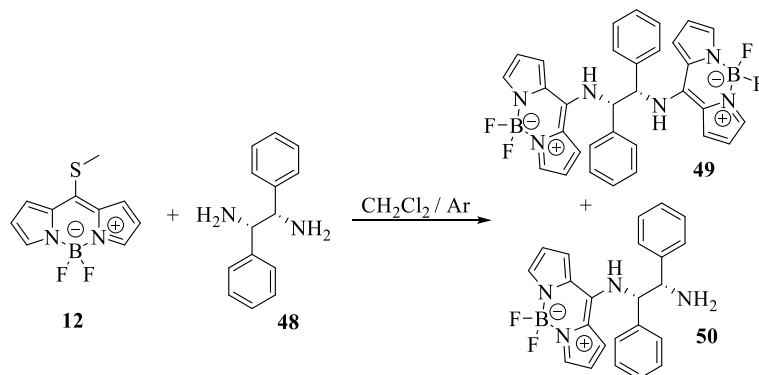
### **1.1.3 Síntesis de diadas BODIPY-BINOL con quiralidad torsional.**

Durante el doctorado, se llevó a cabo una estancia académica con el Grupo de Investigación de Química Orgánica Supramolecular y Estereoselectiva del Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, España, bajo la dirección del Dr. Santiago de la Moya Cerero. En este grupo tienen experiencia en la síntesis de BODIPYs quirales, así como en la medición de sus propiedades quiroópticas.<sup>41,42,66</sup> En relación con la síntesis de BODIPYs con quiralidad torsional (correspondiente al proyecto de doctorado aquí presentado) se buscó llevar a cabo esta estancia. A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

Este trabajo comenzó con la preparación del material de partida. El 8-metiltioBODIPY (**12**) fue sintetizado según el procedimiento descrito por Biellmann en 2006.<sup>22</sup> Procedimiento del cual se habló en los antecedentes.

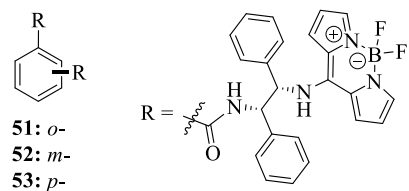
Uno de los tópicos investigados durante la estancia fue el desplazamiento del grupo metiltiol de **12** con diaminas y dioles quirales asimétricos. En primer lugar, se

ensayó el empleo de (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletildiamina (**48**, Esquema 17). El objetivo era preparar mayoritariamente el compuesto **49**, para ello se utilizó una relación estequiométrica de 2:1 entre el BODIPY **12** y la diamina **48** correspondientemente; sin embargo, luego de diferentes condiciones de reacción, en las que se varió la temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se probó agregando DMAP como catalizador y se montó una reacción bajo irradiación de microondas, el producto mayoritario siempre fue el mono(BODIPY) **50**. El mejor resultado para la obtención de **49** se consiguió agregando DMAP en la reacción y calentando a reflujo por 7 horas. En este caso se obtuvieron **49** y **50** con 27% y 73% de rendimiento respectivamente, observando como en todos los ensayos, la presencia del material de partida (**12**) sin consumir.



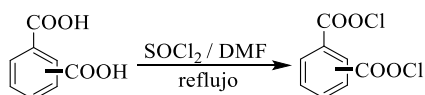
Esquema 17. Derivatización de **12** con una diamina quiral (**48**).

Debido al bajo rendimiento de **49** se decidió utilizar el compuesto **50** para preparar una pequeña familia de bis(BODIPYs) quirales basados en bis(amida) como espaciador central (Figura 17). Para ello se planteó hacer reaccionar **50** con los dicloruros de los ácidos ftálico, isoftálico y tereftálico. Para ello, primero se optimizó el rendimiento en la obtención de **50**. Esto se consiguió utilizando un equivalente de diamina por cada equivalente de **12** a temperatura ambiente, bajo atmosfera de Ar.<sup>10</sup> En estas condiciones se consiguió la formación exclusiva del compuesto **50** en 40 minutos de reacción con un rendimiento del 99%.



**Figura 17.** Bis(BODIPYs) quirales derivados de **50** y basados en diamidas de los ácidos ftálico (*o*-), isoftálico (*m*-) y tereftálico (*p*-).

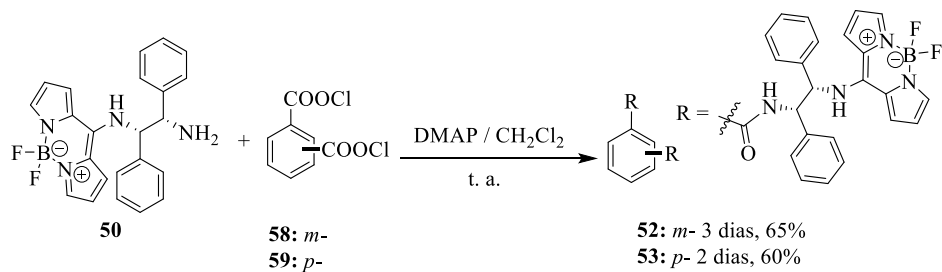
Para la obtención de los compuestos **52** y **53** se utilizaron los correspondientes dicloruros de ácido (**58** y **59**), que se obtuvieron por procedimientos estándar a partir del correspondiente ácido dicarboxílico (Esquema 18). Para el compuesto **51** se sintetizó previamente el ácido ftálico por hidrólisis del anhídrido ftálico (NaOH / H<sub>2</sub>O a reflujo), y posteriormente se intentó infructuosamente, obtener el correspondiente dicloruro de ácido **57** de forma análoga a la utilizada para los otros cloruros.



<b>55:</b> <i>o</i> -	<b>57:</b> <i>o</i> - No se obtiene
<b>55:</b> <i>m</i> -	<b>58:</b> <i>m</i> - 5 h 36%
<b>56:</b> <i>p</i> -	<b>59:</b> <i>p</i> - 5 h 88%

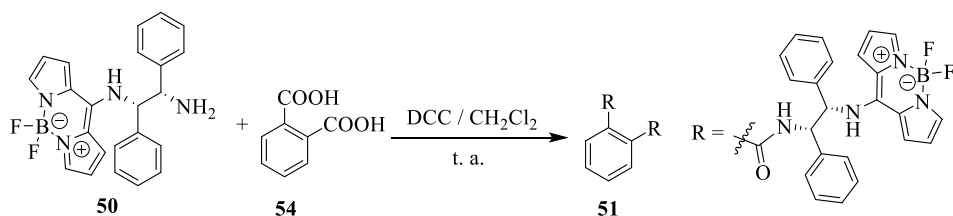
**Esquema 18.** Preparación de los dicloruros de los ácidos ftálico (*o*-), isoftálico (*m*-) y tereftálico (*p*-).

Los dicloruros **58** y **59** se hicieron reaccionar con **50**, generando los bis(BODIPYs) deseados con buenos rendimientos. Los resultados se muestran en el Esquema 19.



**Esquema 19.** Síntesis de los bis(BODIPYs) quirales **52** y **53**.

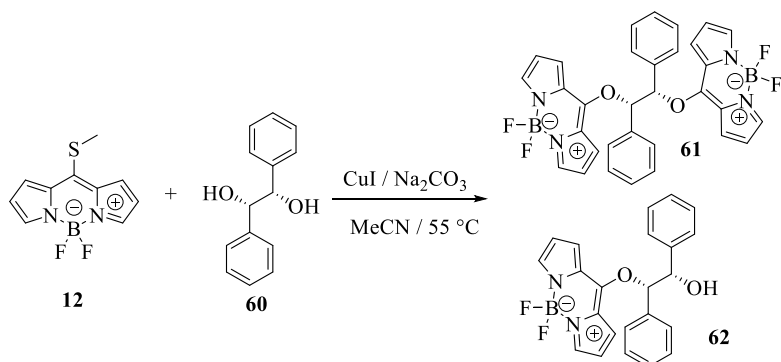
Puesto que no fue posible obtener el dicloruro del ácido ftálico (**57**), para preparar el derivado **51** se decidió partir directamente de dicho ácido carboxílico (**54**) usando dicitclohexilcarbodiimida (DCC) para promover la amidación con **50** (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del bis(BODIPY) quiral **51**.

Luego de 4 días de reacción, después de agregar más cantidad del diácido **54**, de DCC y DMAP y calentar a reflujo, ésta se detuvo, debido al poco tiempo que quedaba para terminar la estancia académica. Se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna de sílica gel. La fracción mayoritaria se llevó a resonancia magnética nuclear obteniéndose el espectro de  $^1\text{H}$  el cual corresponde con lo esperado, sin embargo, por falta tiempo se dejó inconcluso el cálculo del rendimiento químico de esta reacción.

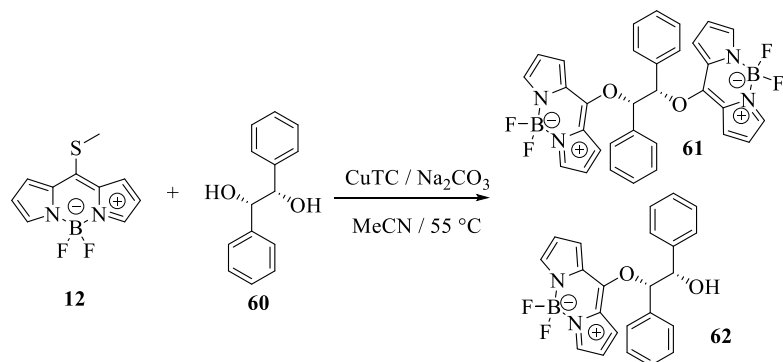
Paralelamente, se ensayó el empleo de dioles quirales en lugar de diaminas quirales como espaciadores en este tipo de bis(BODIPYs) derivados de **12**, con objeto de estudiar su influencia sobre las propiedades fotofísicas (predecibles) y quiroópticas (desconocidas) en dichos bis(BODIPYs). Así, en lugar de usar la 1,2-difeniletildiamina empleada hasta ahora (Esquema 16), se ensayó el uso del correspondiente 1,2-etanodiol (**60**) enantioméricamente puro, con el objeto de obtener **61** a partir de **12**. Para esta reacción se siguió lo reportado por el grupo de investigación de Peña Cabrera, con respecto a la sustitución del grupo metiltiol con alcoholes,<sup>11</sup> se usó un equivalente del diol (**60**) por dos equivalentes del BODIPY **12** (Esquema 21).



Esquema 21. Derivatización de **12** con un diol quiral (**60**).

Transcurridos 5 días de reacción y habiendo agregado más cantidad de **60**, CuI y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, no se había consumido por completo el material de partida (**12**). Se decidió detener la reacción y purificarla debido al poco tiempo que quedaba de la estancia académica. Se obtuvieron dos productos, por los espectros de <sup>1</sup>H que se adquirieron se cree que son el producto de disustitución y monosustitución (al igual que lo observado con la diamina). Sin embargo, la cantidad obtenida de cada una de las fracciones fue poca y no alcanzó para corroborar su obtención. La baja reactividad observada para esta reacción se atribuye a que los mejores rendimientos reportados son usando CuTC como sal de Cu (I), sin embargo, en Madrid no se pudo preparar este complejo de Cu a falta de materiales de partida. Por ello se utilizó yoduro de cobre que estaba al alcance en ese momento en el laboratorio.

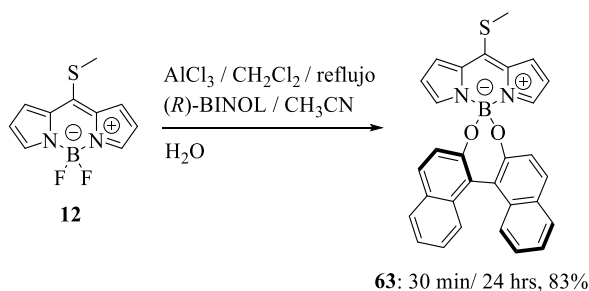
Una vez en México se retomó este proyecto y se repitió la reacción, con CuTC como fuente de Cu (I) (Esquema 22). Se montó una reacción con 2 equiv. de **12** y 1 equiv. de **60**, esperando obtener mayoritariamente **61**, sin embargo, luego de 24 h la reacción no terminó, se detuvo y se recuperó casi en su totalidad la cantidad utilizada de **12**, obteniéndose trazas de los posibles productos. Después de esto se hizo un experimento más, ahora enfocado en la síntesis de **62**, usando 1 equiv. de **12** con 1.5 equiv. de **60**. Después de 18 h se agregó 1 equiv más del diol y pasadas las 19 h la reacción terminó y se purificó el crudo de reacción. Tras analizar el espectro de resonancia magnética de <sup>1</sup>H se observó una mezcla del producto deseado (**62**) junto con el diol (**60**), tras varios intentos no se consiguió separar esta mezcla. No se trabajó más en este proyecto.



Esquema 22. Derivatización de **12** con un diol quiral (**60**) usando CuTC.

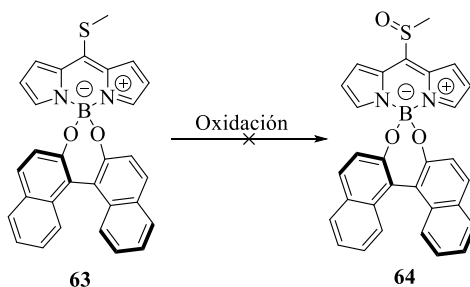


A la par de lo descrito en este apartado, se ensayó la derivatización quiral del 8-metiltioBODIPY (**12**) mediante la sustitución de sus átomos de flúor por (*R*)-BINOL (Esquema 23). Esta reacción transcurrió con buenos resultados, a pesar de la posible labilidad química del grupo metiltiol bajo las condiciones de reacción empleadas.<sup>41,42</sup> Esta posible labilidad era una cuestión importante a dilucidar mediante el ensayo de esta reacción. Así, tras hacer reaccionar **12** con AlCl<sub>3</sub> (30 min), y la mezcla resultante con (*R*)-BINOL (24 h); luego de la hidrólisis y purificación mediante cromatografía de elución usando silica gel, se obtuvo **63** con un rendimiento del 83%.



**Esquema 23.** Derivatización quiral de **12** con (*R*)-BINOL.

Con el compuesto **63** preparado investigamos si el fragmento de BINOL quiral podría inducir enantioselectividad al llevar a cabo reacciones sobre este compuesto. Para ello se eligió hacer la oxidación del grupo metiltiol de **63** al correspondiente sulfóxido quiral (**64**), lo que permitiría determinar de forma sencilla si se formaba preferentemente un diastereoisómero. Sin embargo, las reacciones de oxidación ensayadas (p.e. agua oxigenada con anhídrido tríflico, ácido *m*-cloroperbenzoico) no funcionaron, y en todos los intentos se descompuso el BODIPY **63** (Esquema 24).

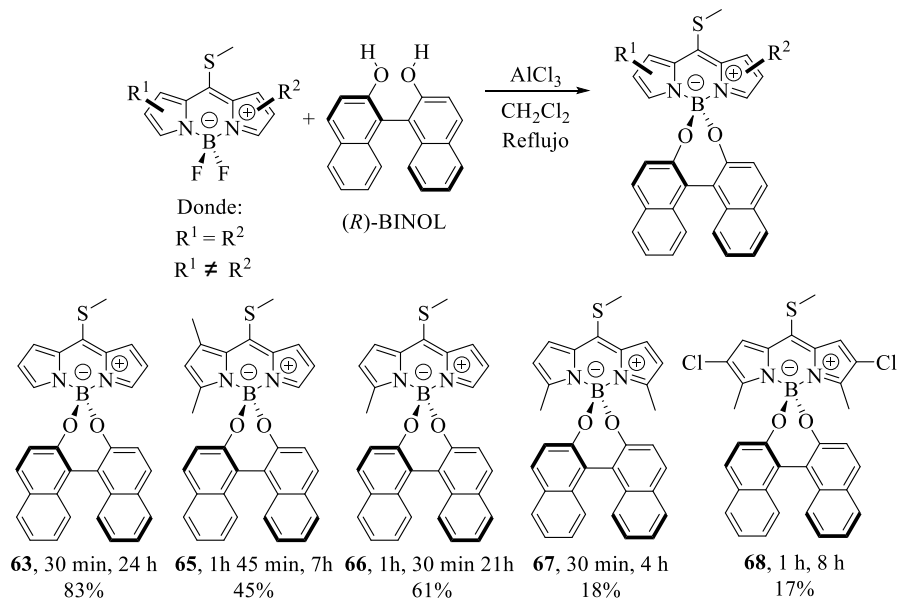


**Esquema 24.** Oxidación del grupo metiltiol en **63** al correspondiente sulfóxido (**64**).

A pesar del fallido intento por funcionalizar **63**, ya en México, se estableció una colaboración con el grupo de España para sintetizar diadas BODIPY-BINOL,

esperando tener una buena fluorescencia y que estos compuestos fueran candidatos para su evaluación en CPL (polarización circular de la luz). Se planteó la síntesis de dos familias de compuestos, la primera de ellas basada en la sustitución de los átomos de flúor de BODIPYs de Biellmann con diferente sustitución, y la segunda probando la reactividad del grupo metilol en el compuesto **63**.

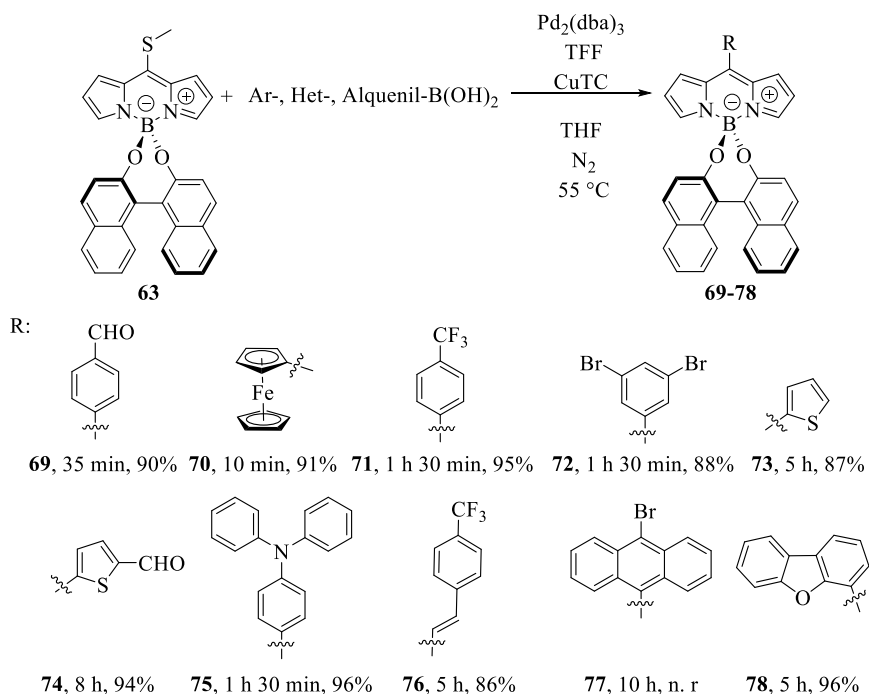
Siguiendo lo reportado por el grupo de De la Moya en 2014,<sup>42</sup> se sustituyeron los átomos de flúor unidos al boro, por un núcleo de (*R*)-BINOL, usando tricloruro de aluminio en diclorometano, de 5 diferentes BODIPYs de Biellmann (incluido el **63**, que había sido preparado durante la estancia académica). En el Esquema 25 se muestran los tiempos de reacción y los rendimientos químicos, que van desde pobres a muy buenos.



**Esquema 25.** Diadas BODIPYs de Biellmann-BINOL.

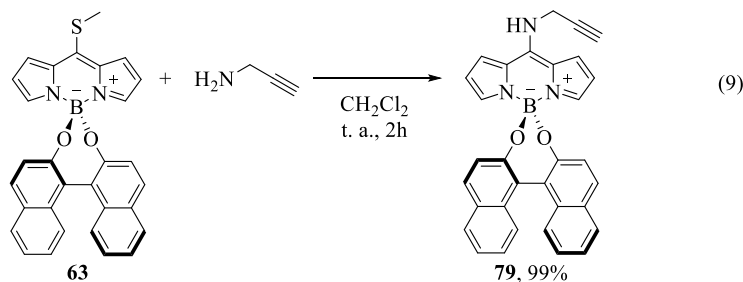
El primer tiempo de reacción es la duración de la primera etapa, que consiste en la formación de un complejo ácido-base de Lewis entre los átomos de flúor y el  $\text{AlCl}_3$ , a reflujo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El segundo tiempo de reacción comprende desde la adición del (*R*)-BINOL hasta la completa sustitución del complejo, previamente formado, a temperatura ambiente. Los bajos rendimientos obtenidos se atribuyen a la hidrólisis de los productos durante la purificación en silica gel, el BODIPY se ancla en la silica y ya no se recupera.

Por otro lado, se estudió la reactividad del grupo metiltiol en el compuesto **63** frente a reacciones de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl<sup>12</sup> con aril-, heteroaril- y alquenilácidos borónicos (Esquema 26). Se sintetizaron 9 compuestos nuevos con muy buenos rendimientos. El derivado **77** no se obtuvo, se piensa que es debido al impedimento estérico generado por los sustituyentes en posiciones 2 y 6 del aril ácido borónico.

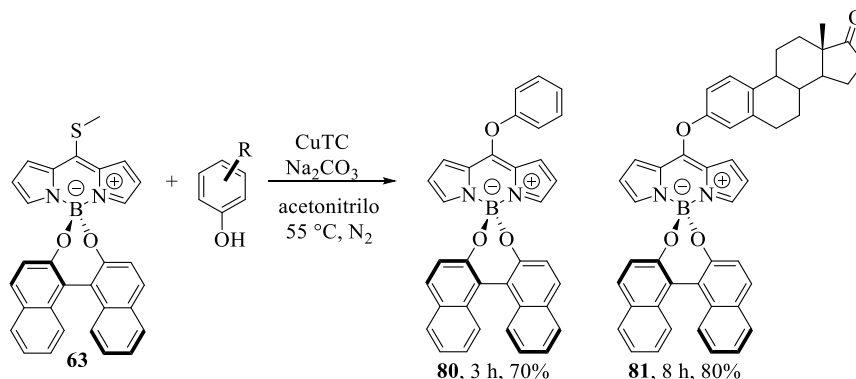


**Esquema 26.** Reactividad de **63** en la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl.

Se sintetizó el derivado **79** (ec. 9) siguiendo el protocolo desarrollado por el grupo de investigación de Peña Cabrera.<sup>10</sup> Este compuesto se obtuvo con excelente rendimiento.

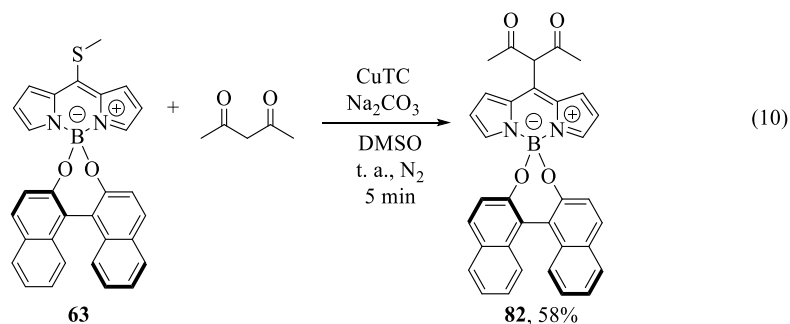


La sustitución nucleofílica aromática fue probada usando fenoles como nucleófilos<sup>11</sup> (Esquema 27). Ambos derivados fueron obtenidos con buenos rendimientos.



Esquema 27. Reactividad de **63** con fenoles.

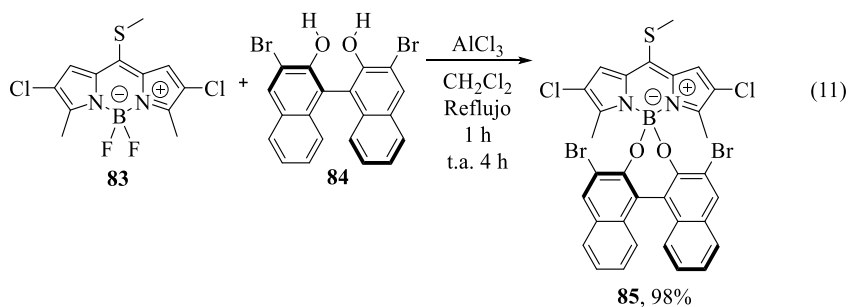
Finalmente, se exploró la sustitución del grupo metiltiol utilizando acetilacetona como nucleófilo (ec. 10).<sup>67</sup> El producto **82** se obtuvo con un rendimiento moderado.



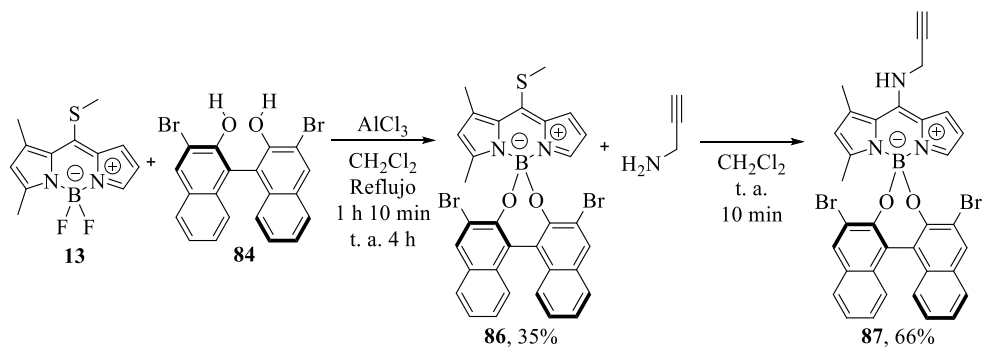
Después de sintetizar ambas familias de compuestos, estos fueron enviados al grupo de España, para llevar a cabo el estudio de las propiedades quiroópticas. En específico se midieron los espectros de dicroísmo circular, así como la rotación óptica. Los datos recabados no muestran una variación significativa de los valores de dicroísmo circular. Los colaboradores de España informaron que los valores obtenidos se encuentran dentro del comportamiento normal observado para otras diadas BODIPY-BINOL, por lo cual no se mejora lo ya publicado por este grupo.

Lo que sí se observó fue una variación en la longitud de onda donde se produce la señal en el espectro de dicroísmo circular, lo cual puede ser interesante a nivel de polarización circular de la luz (CPL), si es que las moléculas presentan esa propiedad.

Sin embargo, para aspirar a que las moléculas tengan dicha propiedad, se requiere que tengan un rendimiento de fluorescencia por arriba del 40%. Lamentablemente las diadas BODIPY-BINOL **63-76**, **78** y **80-82** (el compuesto **79** no se pudo evaluar por su baja solubilidad en CH<sub>3</sub>Cl, que fue el disolvente utilizado para llevar a cabo las mediciones) no presentan fluorescencia. De hecho, es una característica común en otras diadas BODIPY-BINOL reportadas en la literatura.<sup>41,42</sup> Se ha demostrado que el carácter donador de electrones del BINOL es el responsable de inhibir la fluorescencia de los BODIPYs, a través de una transferencia intramolecular de carga (ICT) no emisiva.<sup>68</sup> Sin embargo también se ha reportado que este mecanismo de desactivación no radiante puede ser modulado por los sustituyentes sobre el BODIPY o sobre el BINOL. El mismo grupo de España con quien se colaboró, publicó que cambiando la molécula de BINOL, por el 3,3'-dibromoBINOL (**84**), mejora la fluorescencia de los productos.<sup>68</sup> Tomando en cuenta estas recomendaciones se prepararon un BODIPY cuya fluorescencia fuese azul y otro con fluorescencia roja para formar diadas con el 3,3'-dibromoBINOL (**84**). Para sintetizar el BODIPY rojo, se partió del compuesto **83** y se siguió la metodología ya reportada (ec. 11).<sup>42</sup> Se obtuvo el compuesto **85** con un excelente rendimiento.



Para el BODIPY azul se comenzó con el compuesto **13**, se llevó a cabo la sustitución de los átomos de flúor con **84**, para obtener el producto **86**, el rendimiento fue bajo, pero aun así nos sirvió para sustituir el metiltiol por la propargilamina y obtener el compuesto **87** con un moderado rendimiento (Esquema 28).

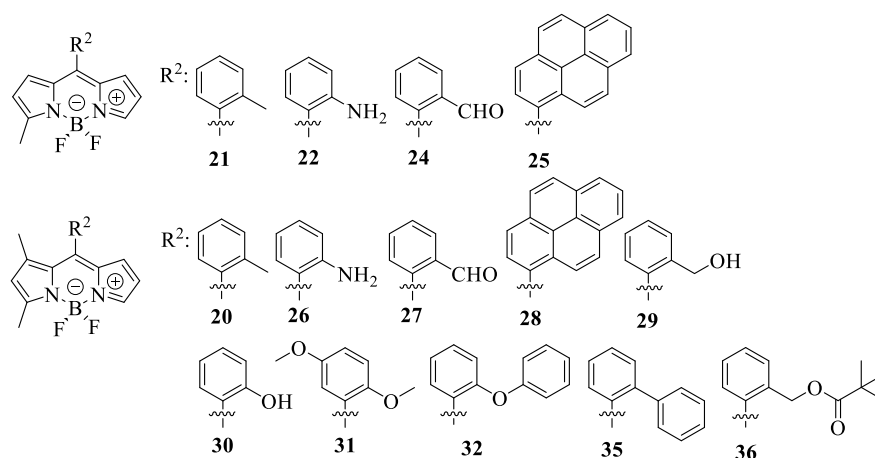


**Esquema 28.** Síntesis de la diada **87**.

Una vez obtenidos los compuestos **85** y **87**, fueron enviados a España para su caracterización quiroóptica. Infortunadamente los productos volvieron a mostrar de baja a nula fluorescencia y por lo tanto dejan de ser candidatos para la evaluación de CPL.

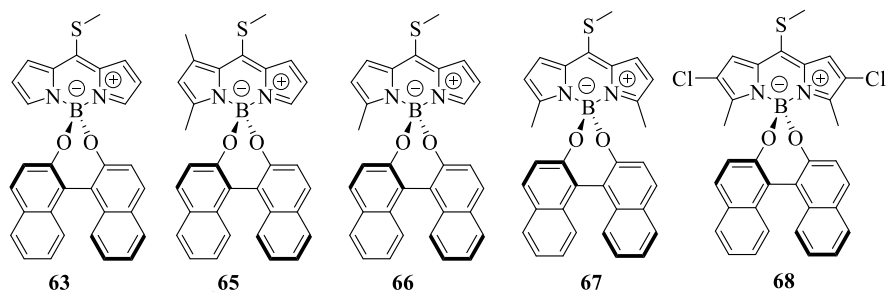
## Conclusiones

Se sintetizaron 14 nuevos BODIPYs con quiralidad torsional (como mezclas racémicas, **20-22**, **24-32**, **35** y **36**) usando el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl. Aunque no se consiguió aislar los correspondientes enantiómeros, para el estudio de las propiedades quiroópticas de manera individual, se comprobó la obtención de mezclas racémicas utilizando técnicas de cromatografía de líquidos de alta resolución, con un equipo analítico, separando de manera eficaz 11 de los productos al pasar los racematos por una columna de empaque quiral.

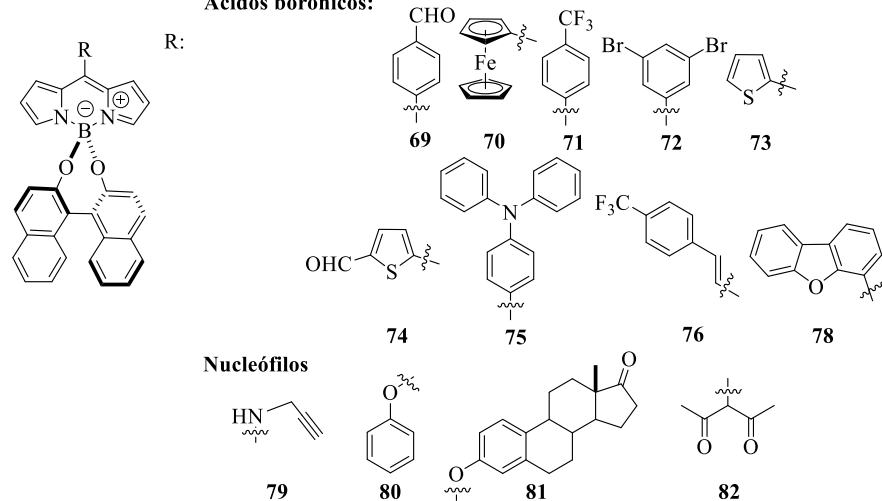


Se estudiaron 12 diferentes fosfinas quirales comerciales para el diseño de una versión enantioselectiva del acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl, aplicando el método de stereocontrol por catalizador. Se usó el HPLC para evaluar la enantioselectividad (e.e.) de los diferentes experimentos ensayados. Aunque no se consiguió la selectividad deseada (e.e.  $\geq 50\%$ ) se observó cierta variación en la proporción relativa entre los enantiómeros preparados, el mejor resultado obtenido fue de un 38% e.e. (con el producto **20**) hace falta trabajar más para conseguir los resultados deseados.

Se prepararon 5 nuevas diadas entre BODIPYs de Biellmann y el BINOL (**63**, **65-68**), mostrando que bajo las condiciones de reacción no se ven afectados grupos como el metiltiol o átomos como cloro. También se probó la reactividad de **63** frente a reacciones de Liebeskind-Srogl y sustituciones nucleofílicas con aminas, alcoholes y nucleófilos de carbono, de estas pruebas se obtuvieron 13 compuestos nuevos (**69-76**, **78-82**).



Ácidos borónicos:



Infelizmente, los compuestos preparados no muestran las propiedades deseadas. Sin embargo, se demostró que las diadas BODIPY de Biellmann-BINOL son una plataforma estructural que nos permite seguir funcionalizando dichos compuestos y por consiguiente modificarlos, según se requiera.



## Perspectivas

Con respecto a la separación de las mezclas racémicas, se pueden hacer muchas cosas, desde conseguir un HPLC preparativo, con una columna de empaque quirál, que permita separar los enantiómeros en buena cantidad, hasta llevar a cabo una resolución química, diferente a la ya evaluada.

En lo referente a la versión enantioselectiva de Liebeskind-Srogl (L-S), se pueden modificar más factores de los presentados en este trabajo, entre ellos:

1. Se pueden estudiar otros ligandos quirales en la reacción.
2. Se puede cambiar el grupo metiltiol, por un tiol con mayor volumen, a través de una transtiolación y probar su eficacia de la reacción de L-S, para luego ensayarla con ligandos quirales.
3. Evaluar la reacción a diferentes temperaturas.
4. Puede cambiarse el disolvente.
5. Valorar otros ácidos borónicos.

Otra alternativa para mantener la fluorescencia en las diadas BODIPY-BINOL es tener un núcleo de BODIPY rico en electrones,<sup>68</sup> podría diseñarse un compuesto con esa característica y corroborar si mantiene la fluorescencia, así como revisar si presentar la capacidad de polarizar circularmente la luz.

## **1.2 Determinación experimental de la barrera de rotación de BODIPYs *meso* sustituidos**

## **Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar un derivado que nos permita determinar experimentalmente la energía de rotación de BODIPYs *meso* sustituidos, utilizando compuestos organometálicos.

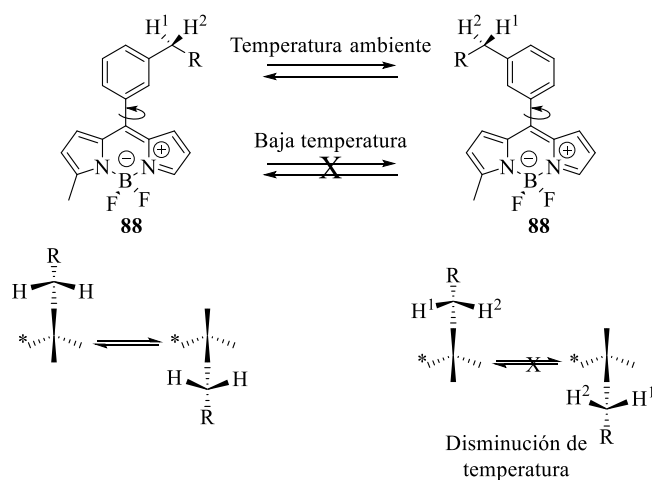
## **Objetivos específicos**

1. Sintetizar compuestos que cuya estructura permita determinar experimentalmente la energía de rotación de BODIPYs *meso* sustituidos.
2. Caracterizar los compuestos preparados
3. Utilizar la resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  para llevar a cabo la determinación.

## Resultados y discusión

### 1.2 Determinación experimental de la barrera de rotación de BODIPYs *meso*-sustituídos.

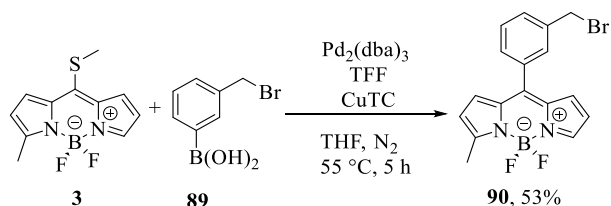
Para esta parte del proyecto, se volvió a utilizar a los BODIPYs de Biellman no simétricos, en específico el compuesto **3**, ya que nos brinda la posibilidad de preparar compuestos con una estructura como la de **88**, el cual tiene un núcleo no simétrico de BODIPY y sin sustituyentes en las posiciones C(1) y C(6). A temperatura ambiente, sabemos que grupos arilo en la posición *meso* del BODIPY giran libremente y que no se encuentran de manera coplanar con el núcleo del mismo, por lo tanto, están en un equilibrio rápido como el mostrado en el Esquema 29 (el asterisco indica la posición del metilo en la posición C(3)). En dicho equilibrio los hidrógenos remarcados son equivalentes (son química y magnéticamente iguales), en resonancia aparecen formando una sola señal. La hipótesis es que, bajando la temperatura, la velocidad del giro se irá reduciendo, hasta detenerlo por completo. En este punto los hidrógenos remarcados serán diasterotópicos (ya no son magnéticamente iguales), debido al metilo presente en la estructura, y deberían diferenciarse en resonancia. Una vez obtenida dicha temperatura, sería utilizada para calcular la energía de rotación del grupo fenilo.



Esquema 29. Rotación de grupos arilo en posición *meso* del BODIPY.

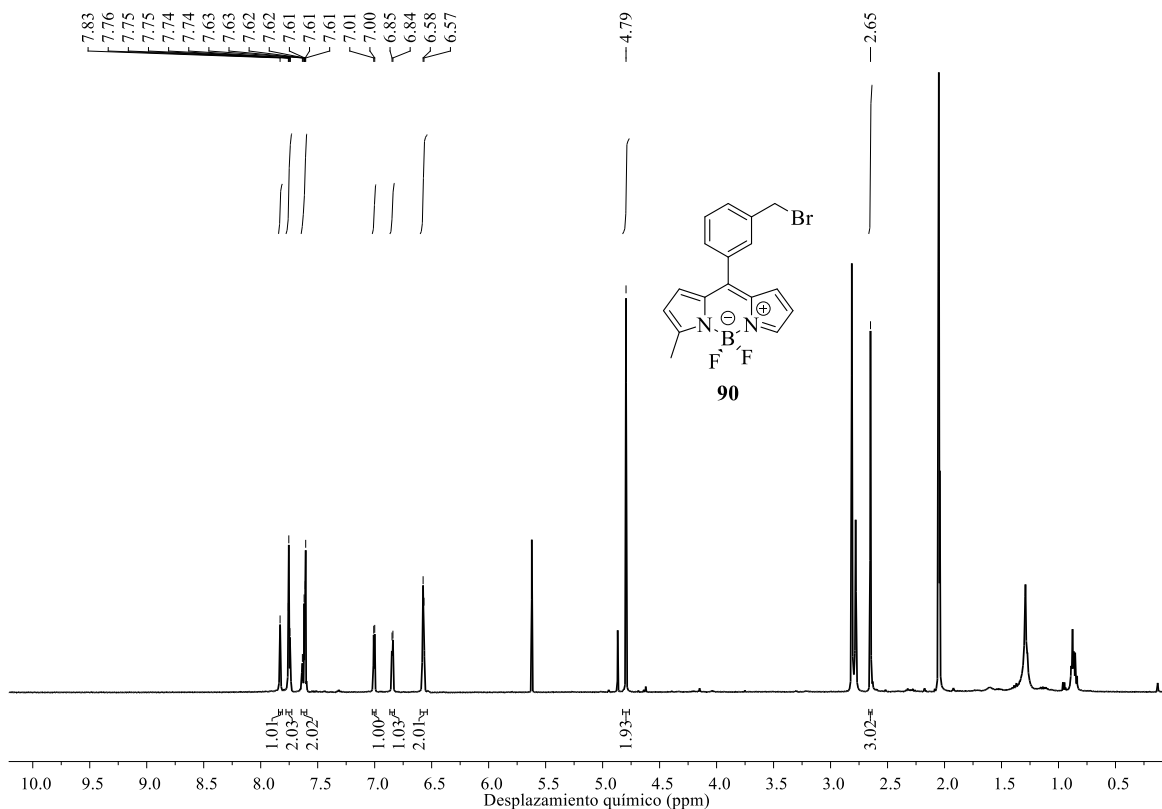
Lo primero fue elegir una estructura similar a **88** (Esquema 29). Por ello se preparó el derivado **90**, partiendo de **3** y del ácido borónico **89** con una reacción de Liebeskind-Srogl (ec. 12). Como se observa el compuesto **90** tiene un núcleo no simétrico de BODIPY, el grupo arilo en posición *meso* tiene libre giro y se tiene un par

de hidrógenos metilénicos en posición meta, sobre el arilo. Estos hidrógenos son importantes, debido a que la diferenciación de estos en resonancia magnética nuclear será el indicativo de que se detuvo el giro del sustituyente en posición *meso*. En adelante los compuestos preparados para esta parte del proyecto comparten estas características.



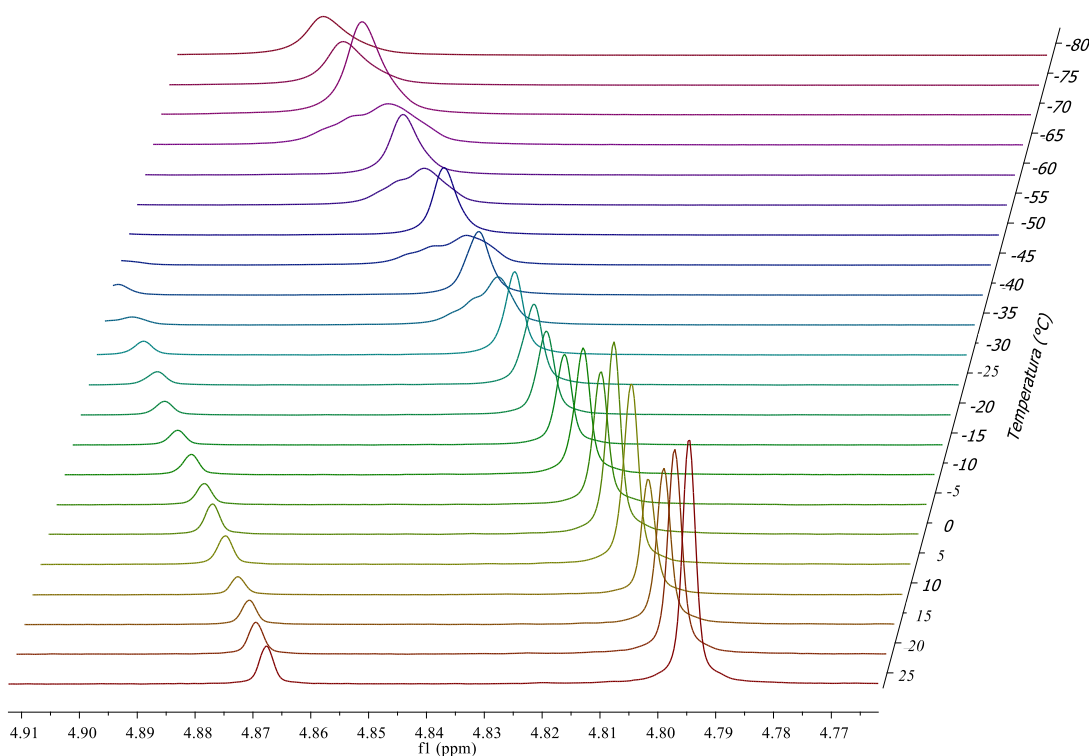
12

Con el compuesto **90** en mano se comenzó el estudio, se esperaba que la señal de los hidrógenos metilénicos, que aparecen a 4.79 ppm, se diferenciaron a baja temperatura. En la Figura 18 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  en acetona- $d_6$  a temperatura ambiente. Se utilizó acetona- $d_6$ , por tener un punto de fusión más bajo que el  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 18.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **90** en acetona- $d_6$  a 25 °C.

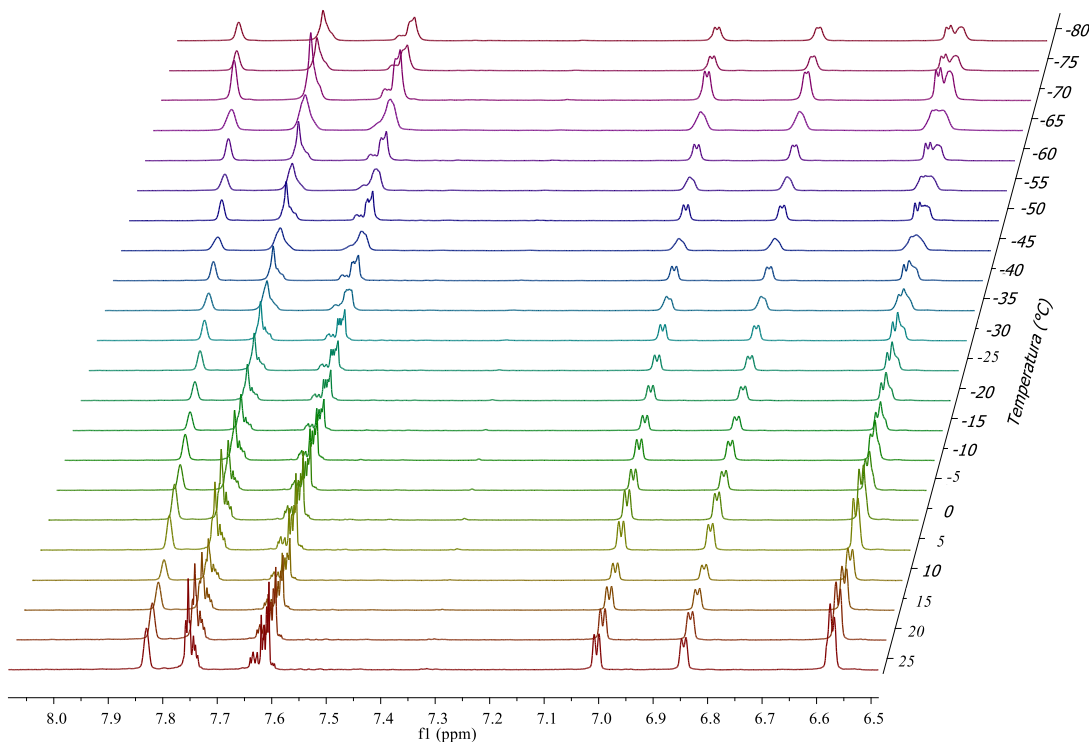
El experimento consistió en bajar la temperatura de 5 °C en 5 °C y obtener el correspondiente espectro de protón una vez estabilizada la temperatura, el proceso se repitió hasta alcanzar -80 °C. En la Figura 19 se muestra una ampliación de la señal en 4.79 ppm (a temperatura ambiente), correspondiente a los hidrógenos metilénicos de todos los espectros obtenidos. El primer espectro es a 25 °C y el último a -80 °C. La tendencia que se observa es que la señal se ensancha, pero nunca llega a separarse en el rango de temperatura estudiado. En algunos espectros se alcanza a observar la aparición de un pequeño “hombro” pero se atribuye a la dificultad para homogeneizar el campo magnético a bajas temperaturas.



**Figura 19.** Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto **90** desde 25 °C hasta -80 °C.

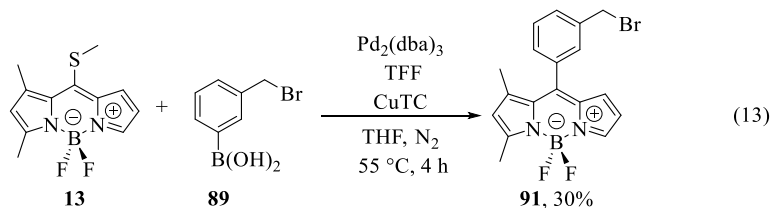
Por otro lado, observando la zona de los protones aromáticos se observa que la señal que a temperatura ambiente aparece en 6.58 ppm e integra para 2 protones, a -55 °C comienza a separarse en dos señales. Este comportamiento permanece y se acentúa conforme baja la temperatura, sin embargo, nunca llegan a separarse por completo en el rango de temperatura estudiado (Figura 20). Esta señal pertenece a dos hidrógenos del BODIPY, que desde un inicio son diferentes solo que sus señales se empalman a

temperatura ambiente, de hecho, en el espectro a temperatura ambiente, pero en  $\text{CDCl}_3$  las señales aparecen separadas. La señal correspondiente al metilo no presenta ningún cambio significativo con respecto al variación de temperatura. Luego de analizar los datos recabados, se piensa que quizá el grupo  $-\text{CH}_2\text{Br}$  en posición meta, del arilo, está girando y por ello no se observa la diferenciación de los hidrógenos o que simplemente faltó bajar más la temperatura.

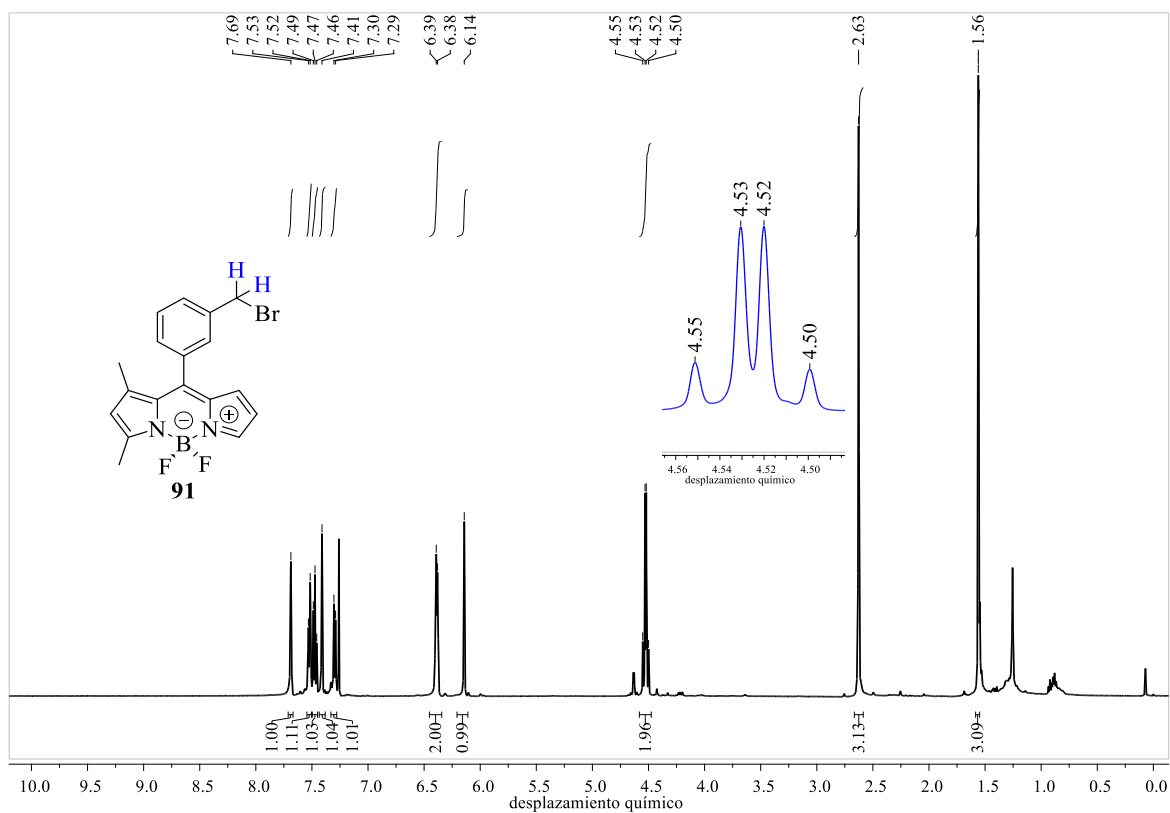


**Figura 20.** Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto **90** desde 25 °C hasta -80 °C en acetona- $d_6$ .

Luego de que los resultados no fueron los esperados con el sustrato **90**, se decidió corroborar la hipótesis. Para ello se preparó el compuesto análogo **91** (ec. 13), con un grupo metilo adicional, el cual restringiría la rotación del arilo en posición *meso* de antemano. Este compuesto se sintetizó a partir del BODIPY **13** y el ácido borónico **89**, como se muestra en la ec. 13.



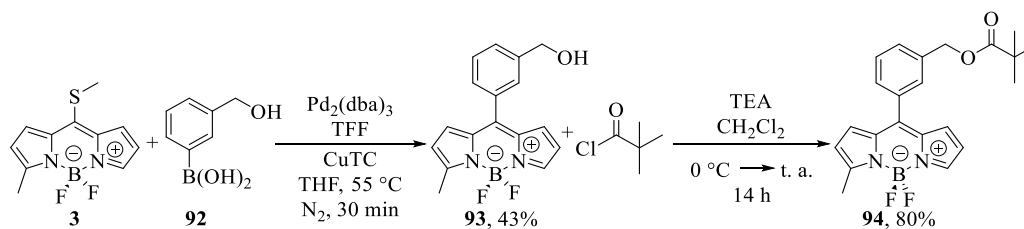
Una vez sintetizado el compuesto **91**, se obtuvo su espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ . Como se observa en la Figura 21, la señal correspondiente a los hidrógenos metilénicos no es un singulete si no que está desdoblada en 4.50-4.55 ppm, este desdoblamiento se atribuye a que son diastereotópicos y se acoplan entre ellos. Este resultado hace pensar que la hipótesis es correcta, solo se necesita cambiar de sustrato.



**Figura 21.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 25 °C.

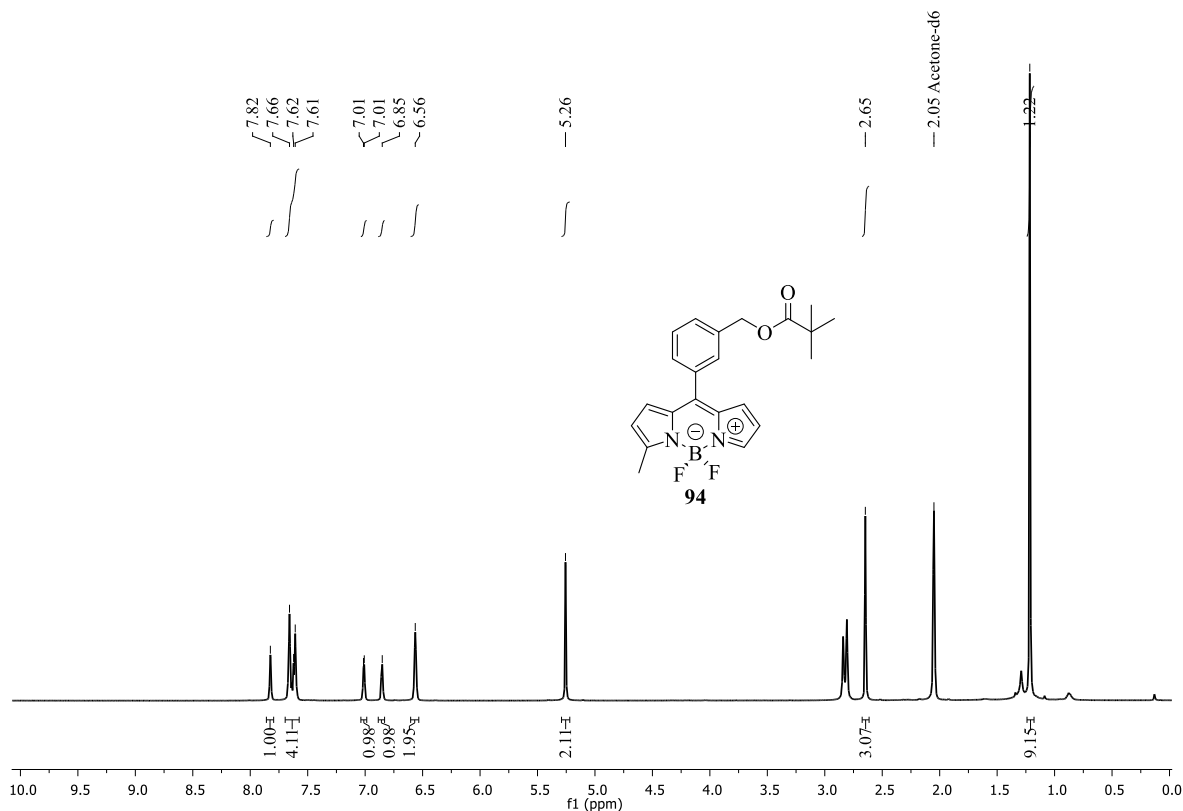
El siguiente compuesto estudiado fue el BODIPY **94**, sintetizado como se muestra en el Esquema 30. En este compuesto se instaló un grupo voluminoso en la posición *meta* del anillo aromático, para obstaculizar la rotación de dicho sustituyente y que esto no interfiriera en el experimento.





**Esquema 30.** Síntesis del compuesto **94**.

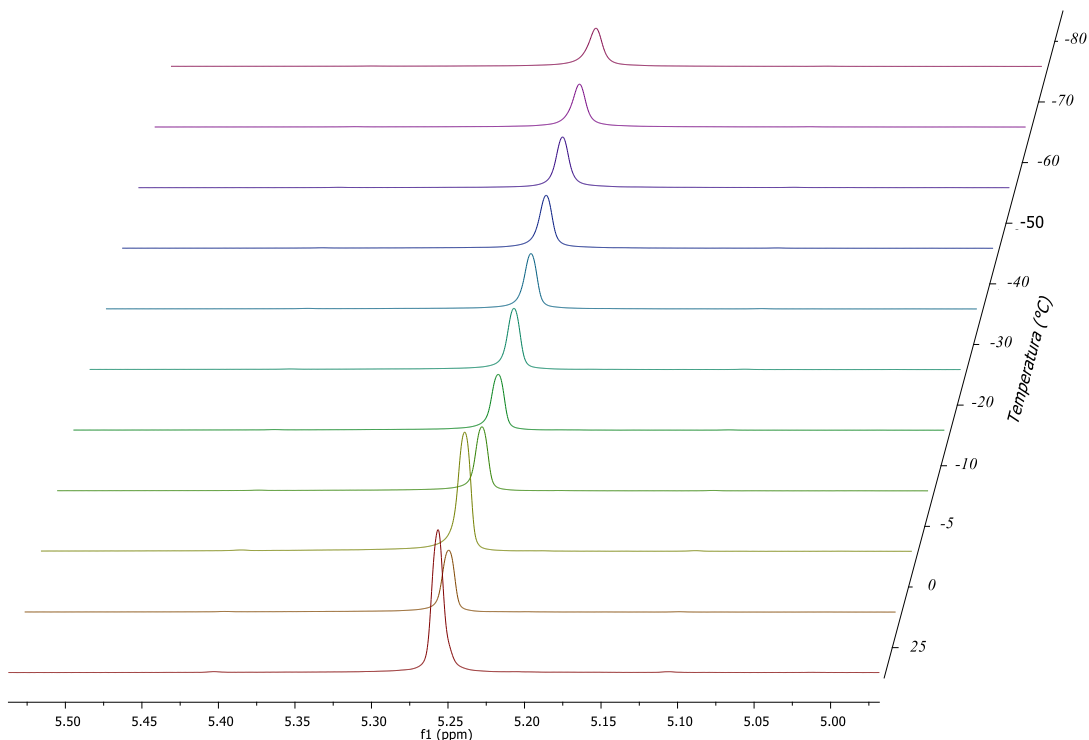
En la Figura 22 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  en acetona- $d_6$  a 25 °C del compuesto **94**. De nueva cuenta la señal que se quiere separar es la señal correspondiente a los hidrógenos metilénicos, los cuales aparecen como un singlete en 5.26 ppm.



**Figura 22.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **94** en acetona- $d_6$  a 25 °C.

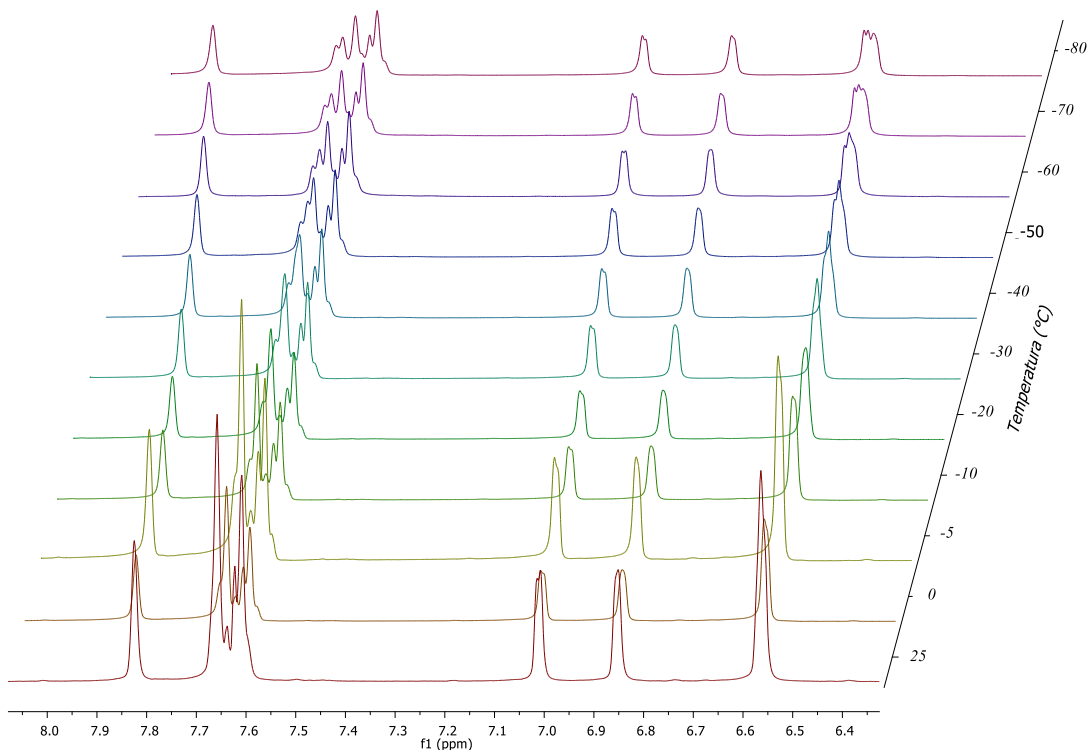
En esta ocasión se obtuvieron espectros a 25 °C, 0 °C, -5 °C, -10 °C, a partir de ahí se bajó de manera gradual la temperatura de 10 °C en 10 °C hasta llegar a -80 °C y se obtuvieron los correspondientes espectros de protón, una vez estabilizada la temperatura. En la Figura 23 se muestra una ampliación de la señal correspondiente a

los hidrógenos metilénicos de todos los espectros obtenidos. El primer espectro es a 25 °C y el último a -80 °C. De nueva cuenta se mantiene un singulete para los protones metilénicos a lo largo del rango de temperatura estudiado.



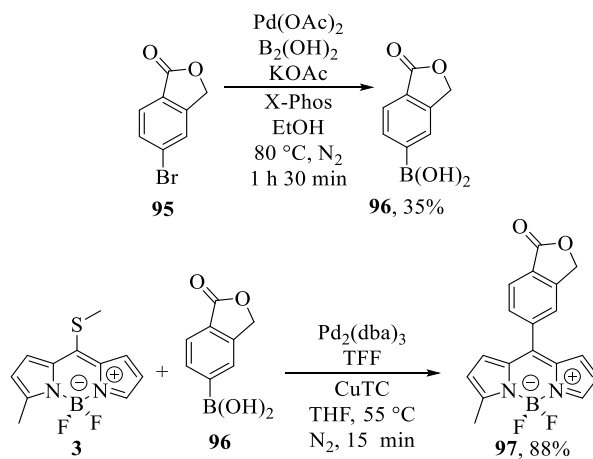
**Figura 23.** Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto **94** desde 25 °C hasta -80 °C.

Al igual que con el sustrato **90**, al analizar la zona de los protones aromáticos se ve que la señal que a temperatura ambiente aparece en 6.56 ppm e integra para 2 protones, a -70 °C comienza a separarse en dos señales, ese comportamiento se acentúa más a -80 °C (Figura 24). Nuevamente esta señal es de dos hidrógenos del BODIPY, que de antemano ya son diferentes, solo que sus señales se solapan. En la zona de protones alifáticos no se observa ningún cambio significativo con respecto al variación de temperatura.



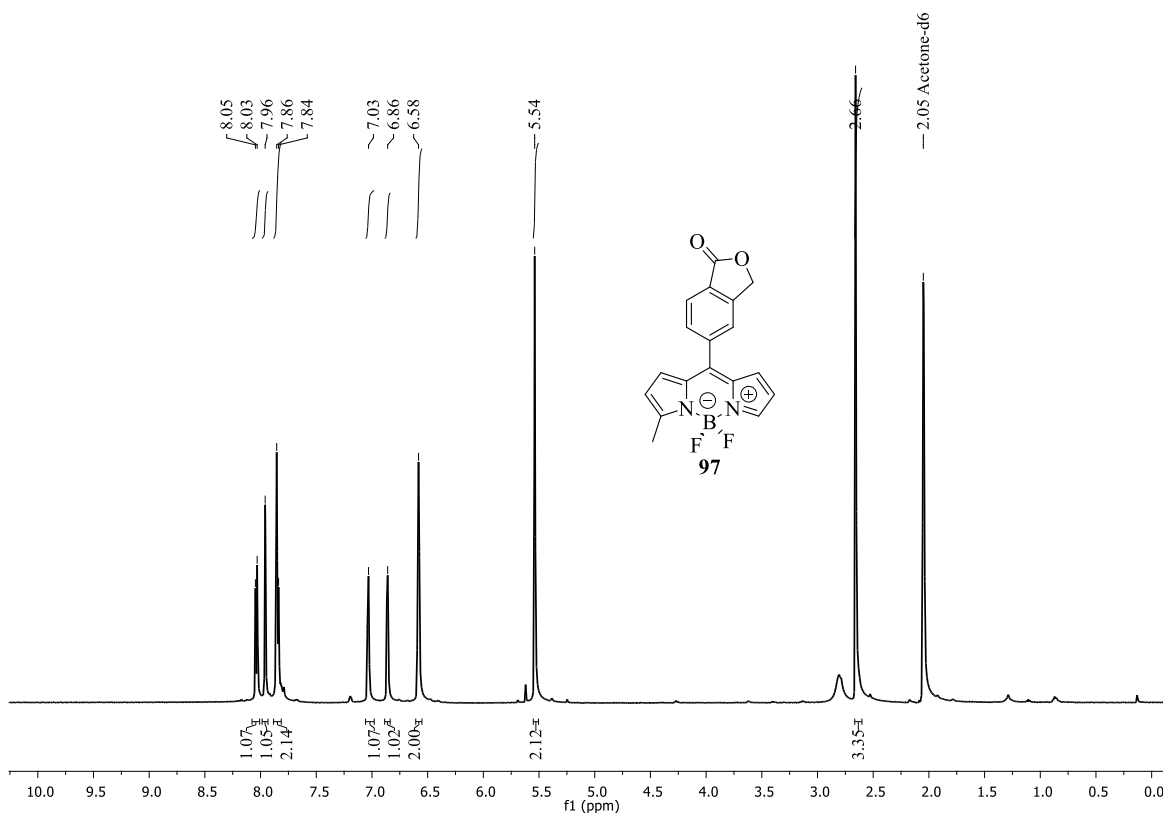
**Figura 24.** Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto **94** desde 25 °C hasta -80 °C en acetona- $d_6$ .

Debido a que nuevamente no se consiguió el objetivo, se preparó el compuesto **97** (Esquema 31). En este derivado los hidrógenos metilénicos forman parte de un ciclo de 5 miembros, con ello se esperaba eliminar la rotación del sustituyente en posición *meta* sobre el anillo de arilo. Para obtener **97**, primero se preparó el ácido borónico **96** a partir del bromuro de arilo **95** siguiendo la metodología reportada por Molander (Esquema 31).<sup>62</sup> Una vez obtenido el ácido borónico se hizo reaccionar con el BODIPY **3** para completar la síntesis.



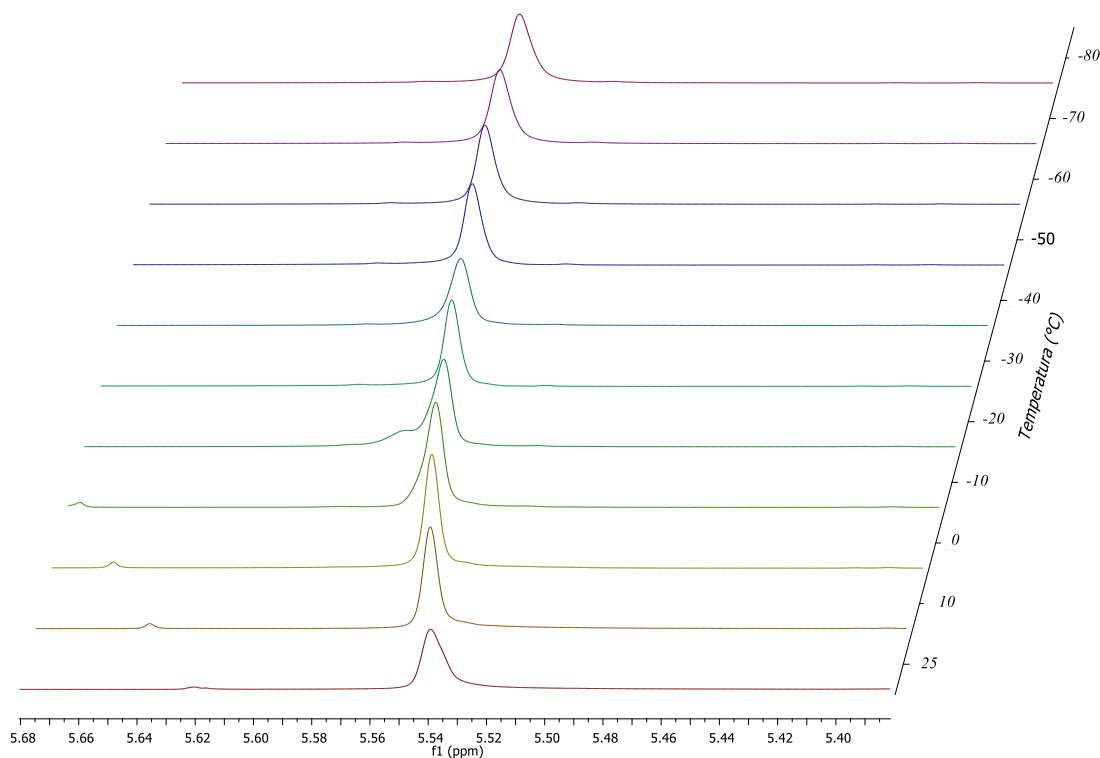
**Esquema 31.** Síntesis del compuesto **97**.

En la Figura 25 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  en acetona- $d_6$  del compuesto **97** a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . La señal de interés es la que aparece a  $5.54\text{ ppm}$  correspondiente a los hidrógenos metilénicos.



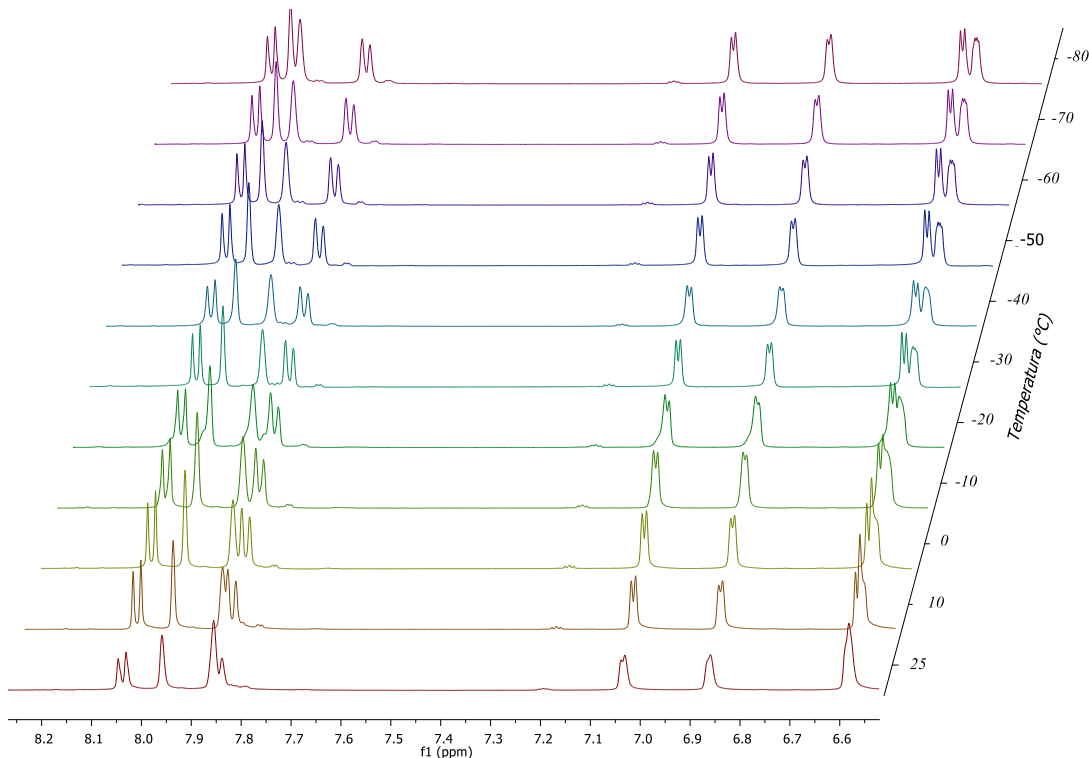
**Figura 25.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **97** en acetona- $d_6$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .

Se obtuvieron espectros de  $^1\text{H}$  a 25 °C, 10 °C y a partir de ahí se bajó de manera gradual la temperatura de 10 °C en 10 °C hasta llegar a -80 °C. En la Figura 26 se muestra una ampliación de la señal correspondiente a los hidrógenos metilénicos de todos los espectros obtenidos. El primer espectro es a 25 °C y el último a -80 °C. No se observó ningún cambio relacionado con la variación de temperatura para esa señal. Se concluye que es necesario bajar más la temperatura, para conseguir el objetivo.



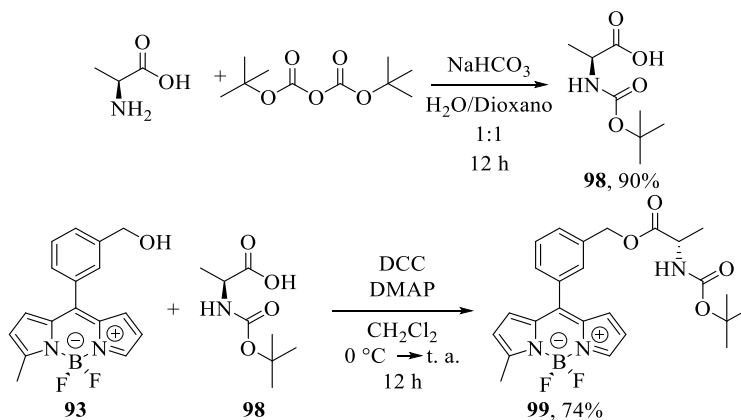
**Figura 26.** Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto **97** desde 25 °C hasta -80 °C.

Al igual que en los sustratos pasados, al analizar la zona de los protones aromáticos vemos que la señal que a temperatura ambiente aparece en 6.58 ppm e integra para 2 protones, a -20 °C comienza a separarse en dos señales, ese comportamiento se acentúa conforme baja la temperatura (Figura 27). En la zona de protones alifáticos no se observa ningún cambio significativo con respecto al cambio de temperatura.



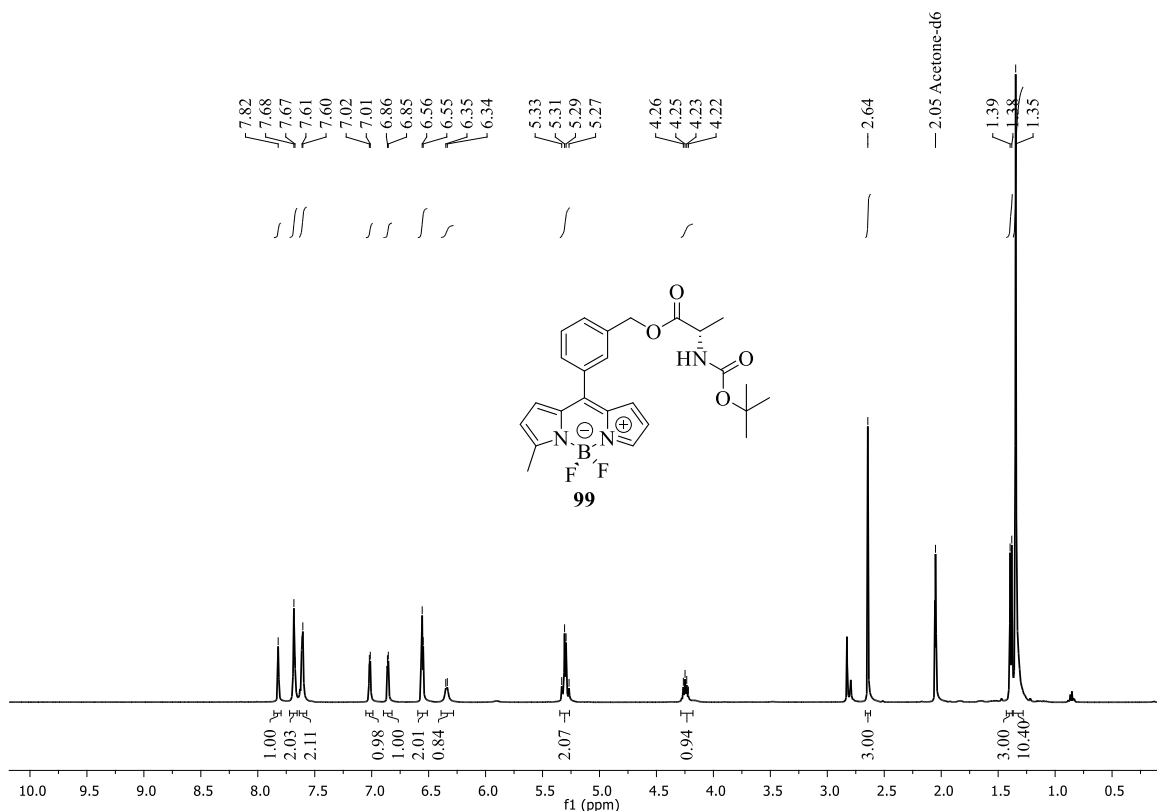
**Figura 27.** Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto **97** desde 25 °C hasta -80 °C en acetona-*d*<sub>6</sub>.

Por último, se decidió cambiar el enfoque y dejar de depender de la separación de la señal de los protones metilénicos. Para esto se preparó el compuesto **99** (Esquema 32). En este derivado se funcionalizó el sustituyente en posición *meta* con la *L*-Alanina N-BOC protegida (**98**). Lo que se pretendía con este sustrato era que al parar la rotación del arilo en posición *meso* se formasen diastereoisómeros y cualquiera de las señales de protón se diferencien.



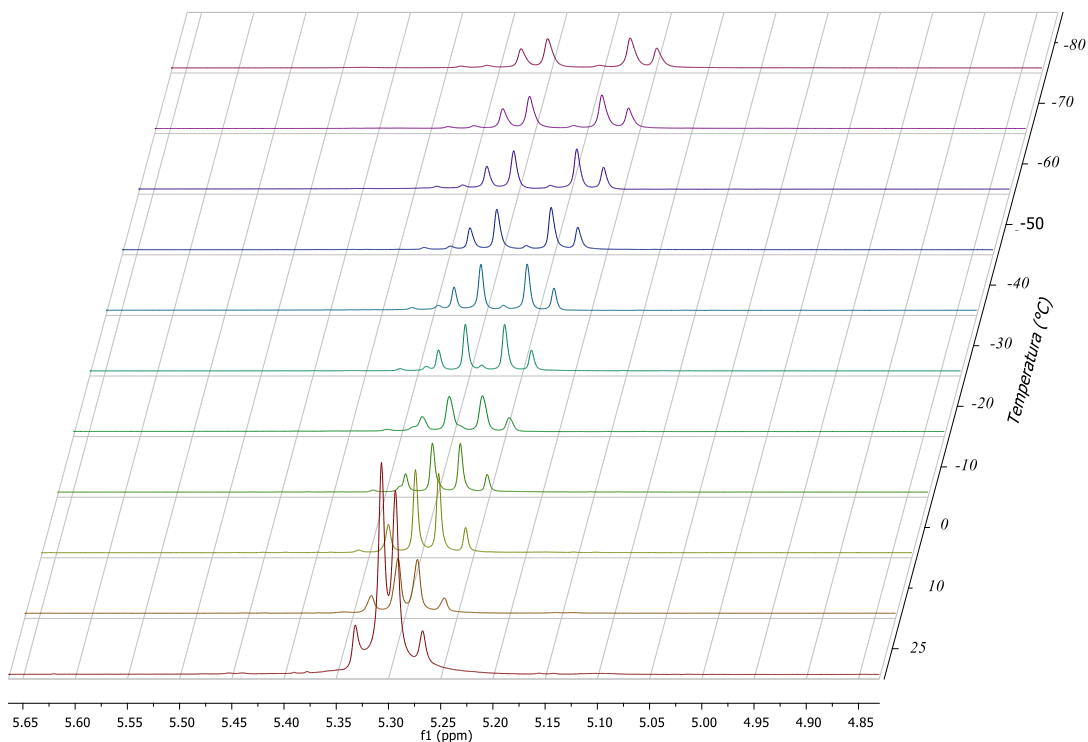
**Esquema 32.** Síntesis del compuesto **99**.

En la Figura 28 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  en acetona- $d_6$  del compuesto **99** a 25 °C. Cabe resaltar que los hidrógenos metilénicos (5.27-5.33 ppm) se diferencian a temperatura ambiente por ser hidrógenos diastereotópicos.



**Figura 28.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **99** en acetona- $d_6$  a 25 °C.

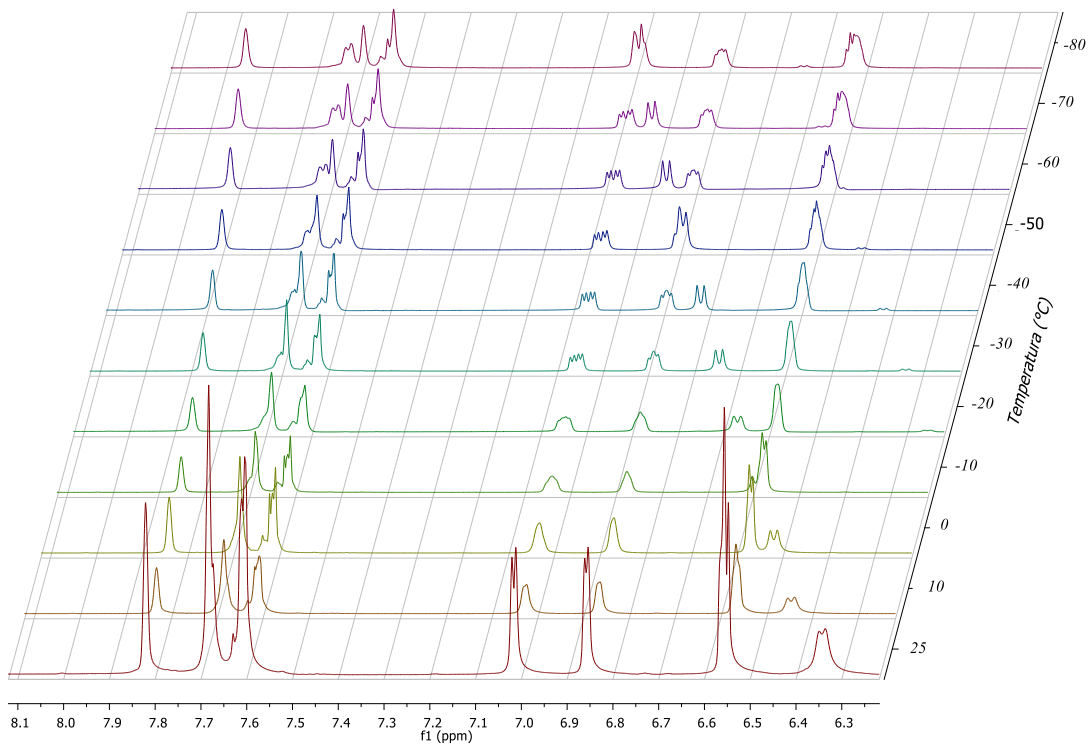
Se obtuvieron espectros de  $^1\text{H}$  a 25 °C, 10 °C y a partir de ahí se bajó de manera gradual la temperatura de 10 °C en 10 °C hasta llegar a -80 °C. En la Figura 29 se muestra una ampliación de la señal correspondiente a los hidrógenos metilénicos de todos los espectros obtenidos. El primer espectro es a 25 °C y el último a -80 °C. Se observó que las señales de los hidrógenos metilénicos se fueron separando cada vez más conforme bajaba la temperatura.



**Figura 29.** Ampliación de la señal de los hidrógenos metilénicos del compuesto **99** desde 25 °C hasta -80 °C.

Al analizar la zona de los protones aromáticos se observan varios fenómenos. Para empezar, la señal que a temperatura ambiente aparece en 6.56 ppm e integra para 2 protones, a diferencia de los otros sustratos, en este experimento no se observó su separación (Figura 30). Además, la señal atribuida al hidrógeno unido al nitrógeno de la amida se desplaza a campo bajo conforme se disminuye la temperatura, a 25 °C esa señal aparece a 6.35 ppm y a -80 °C aparece sobrepuesta con otra señal en 7.10 ppm (Figura 30). Finalmente, se observa que los dobletes que aparecen en 6.86 ppm y 7.02 ppm a 25 °C comienzan a desdoblarse a -30 °C, dicho desdoblamiento de las señales podría ser prueba de la formación de diastereoisómeros por detener la rotación del arilo en posición *meso* o puede deberse exclusivamente a la presencia del centro quiral en la molécula (como se observa con los hidrógenos metilénicos en las Figuras 28 y 29). En la zona de protones alifáticos no se observa ningún cambio significativo con respecto a la variación de temperatura.



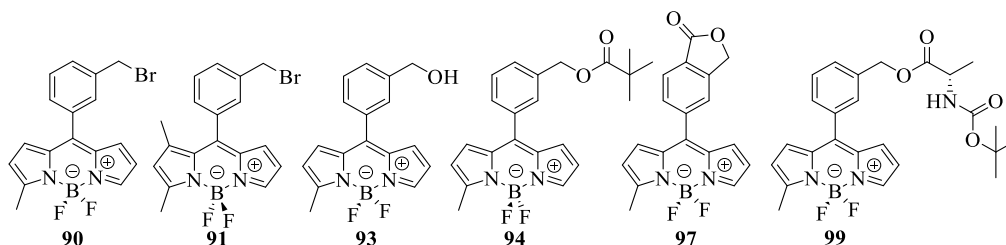


**Figura 30.** Ampliación de las señales de los protones aromáticos del compuesto **99** desde 25 °C hasta -80 °C en acetona-d<sub>6</sub>.

A pesar de lo alentadores que son los resultados obtenidos con el sustrato **99**, no se observó lo esperado (la separación total de una señal individual en dos señales) y por consiguiente no se llevó a cabo el cálculo de la barrera de rotación de BODIPYs con sustituyentes arilo en posición *meso*.

## Conclusiones

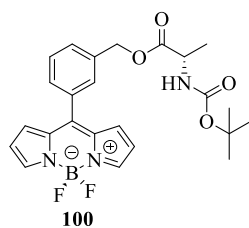
Se prepararon 6 nuevos BODIPYs con un diseño estructural enfocado en la determinación experimental de la energía de rotación de BODIPYs *meso* sustituidos (**90**, **91**, **93**, **94**, **97** y **99**), utilizando compuestos organometálicos. Los compuestos fueron caracterizados y 4 de ellos (**90**, **94**, **97** y **99**) fueron sometidos a estudios de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  a temperatura variable (desde 25 °C hasta -80 °C).



Los resultados obtenidos con el derivado **99** son muy alentadores, sin embargo, no son resultados concluyentes, debido a que no se puede confirmar inequívocamente que la separación total de una señal individual en dos señales se deba a la diasterotopía de los hidrógenos inducida por la baja temperatura, por lo tanto, no se realizó la determinación de la barrera energética de rotación en este sustrato.

## PERSPECTIVAS

Para corroborar si los resultados observados con el derivado **99** son debido a la formación de diastereoisómeros por detener la rotación del arilo en posición *meso* al bajar la temperatura, se puede sintetizar un compuesto análogo, pero partiendo de un BODIPY simétrico (por ejemplo, el compuesto **100**). Si se obtienen resultados similares (la separación de una señal individual en dos señales), se puede asumir que es debido a la presencia del centro quiral en la molécula. Por otro lado, si no se observa un comportamiento similar se puede concluir que los resultados con la molécula **99** son por la formación de diastereoisómeros.



A la par puede hacerse un estudio teórico que corrobore los resultados experimentales.

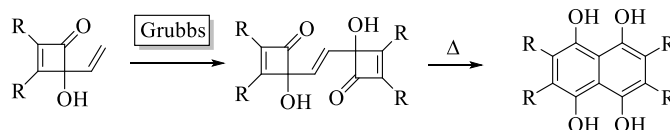
**CAPÍTULO II.**  
**APLICACIONES EN LA**  
**PREPARACIÓN DE COMPUESTOS**  
**POLICÍCLICOS AROMÁTICOS Y**  
**NO AROMÁTICOS OXIGENADOS.**

**2.1 Reacción de metátesis cruzada con**  
**catalizadores de Grubbs y reacción de**  
**Diels-Alder**

## RESUMEN

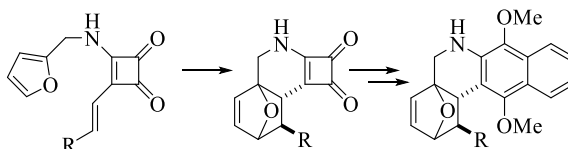
Para este capítulo se plantea la preparación de compuestos policíclicos aromáticos y no aromáticos utilizando compuestos organometálicos. Se proponen dos metodologías generales para obtener los compuestos objetivo.

En la primera metodología se plantea utilizar los catalizadores de Grubbs<sup>69</sup> para la preparación de compuestos aromáticos policíclicos a partir de derivados de la ciclobuténdiona. Mediante esta metodología se propone la síntesis de derivados aromáticos oxigenados de una manera sencilla y eficiente (Figura 31).



**Figura 31.** Preparación de compuestos aromáticos altamente oxigenados usando la reacción de metátesis de alquenos con catalizadores de Grubbs.

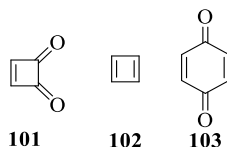
En la segunda parte del tema, se pretende sintetizar compuestos policíclicos mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular (Figura 32). Para esta parte del proyecto utilizaremos derivados de la ciclobuténdiona convenientemente funcionalizados para que lleven a cabo una reacción de Diels-Alder intramolecular (Figura 32).



**Figura 32.** Preparación de compuestos policíclicos a partir de una reacción de Diels-Alder intramolecular.

## INTRODUCCIÓN

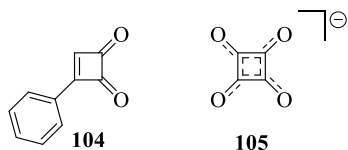
Las ciclobuténdionas son anillos de cuatro miembros con un doble enlace conjugado a dos grupos carbonilo (**101**, Figura 33). Son consideradas como quinonas de ciclobutadieno (altamente reactivas, **102**), debido a su similitud con un ciclobutadieno y una quinona (**103**). Estructuralmente hablando los dos sistemas constan de un anillo de cuatro eslabones, en el que todos los átomos de carbono tienen hibridación  $sp^2$  (Figura 33).



**Figura 33.** Estructura de la ciclobuténdiona (**101**), ciclobutadieno (**102**) y quinona (**103**).

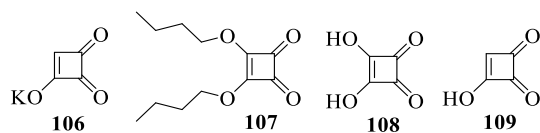
Las ciclobuténdionas han sido utilizadas ampliamente como materiales de partida en la síntesis de una gran variedad de compuestos heterocíclicos, lo cual es prueba de su versatilidad y su amplia química.

En 1955, J. D. Roberts reportó la síntesis de la primer ciclobuténdiona, la fenilciclobuténdiona (**104**, Figura 34).<sup>70</sup> A pesar de esto, los estudios de este derivado estuvieron limitados por su inusual estabilidad, así como por la estabilidad de sus oxoaniones (**105**, Figura 34).<sup>71</sup>



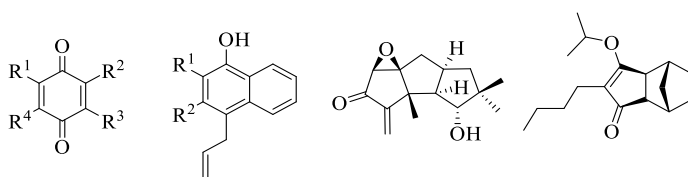
**Figura 34.** Estructuras de la fenilciclobutenediona (**104**) y la estructura propuesta para el oxoanión de la dicetociclobutenediol (**105**).

Fue hasta 1973 con el reporte de la extracción de la moniliformina (**106**) por parte de Cole,<sup>72</sup> lo que condujo a la síntesis y aplicación de una gran variedad de ciclobuténdionas, gracias a esto se desarrollaron un gran número de aplicaciones biológicas y farmacéuticas. Entre las aplicaciones reportadas se encuentra el uso del di-*n*-butilescurilato (**107**) como un potente alergénico.<sup>73</sup> El ácido escuarílico (**108**) se usa como inhibidor de glioxilasa I.<sup>74</sup> El ácido semiescurílico (**109**) es un inhibidor de piruvato deshidrogenasa,<sup>74</sup> entre otras aplicaciones (Figura 35).



**Figura 35.** Derivados de la ciclobuténdiona

Con el tiempo varios investigadores se han dado cuenta de que las ciclobuténdionas pueden usarse como materiales de partida, con una gran versatilidad, para sintetizar una gran cantidad de carbociclos multifuncionales y compuestos heterocíclicos.<sup>74-77</sup> En la Figura 36 se presentan varios de los derivados preparados a partir de ciclobuténdionas.



**Figura 36.** Ejemplos de compuestos preparados a partir de la ciclobuténdiona.

## ANTECEDENTES

### Reactividad de ciclobutédionas.

Para esta parte del proyecto el primer objetivo fue sintetizar las moléculas **110** y **111** (Figura 37). La molécula con estructura general **110** es clave para obtener compuestos sobre los cuales aplicar la reacción de metátesis cruzada con catalizadores de Grubbs. Por otro lado, moléculas con estructuras base como **111** son buenas candidatas para intentar reacciones de Diels-Alder intramoleculares. Para la preparación de ambos derivados se aplicaron metodologías previamente reportadas.

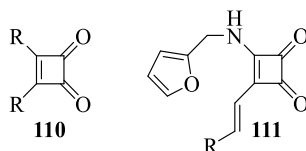
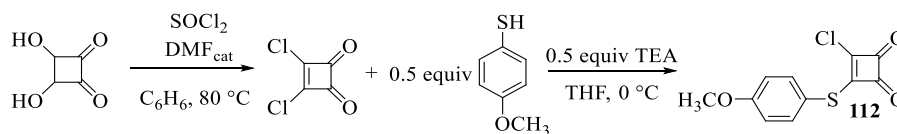


Figura 37. Estructura general de las ciclobutédionas objetivo.

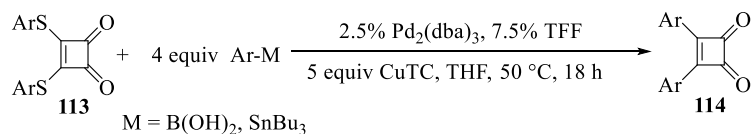
En el grupo de investigación de Peña Cabrera se reportó la síntesis del compuesto **112** con un rendimiento del 93% (Esquema 33).<sup>78</sup> Con este sustrato se puede funcionalizar de manera no simétrica el núcleo de ciclobutédiona. Para ello se puede usar una reacción de acoplamiento de Liebeskind-Srogl y desplazar al grupo *p*-metoxifeniltiol con estanoanos o ácidos borónicos y posteriormente se puede sustituir el átomo de cloro con nucleófilos y obtener compuestos con estructura similar a **111**.



Esquema 33. Síntesis del compuesto **112**.

Por otro lado, en el 2007 se reportó la síntesis de ciclobutédionas sustituidas de manera simétrica (**114**) a través de la funcionalización de **113** con la reacción de Liebeskind-Srogl (Esquema 34).<sup>79</sup> Con el compuesto **114** en mano se pueden llevar a cabo adiciones nucleofílicas 1,2 sobre uno de los grupos carbonilo, usando organolitados o reactivos de Grignard. Con esto se obtendrían sustratos viables para ensayar la reacción de metátesis cruzada con catalizadores de Grubbs.





**Esquema 34.** Síntesis de ciclobuténdionas simétricas (**114**).

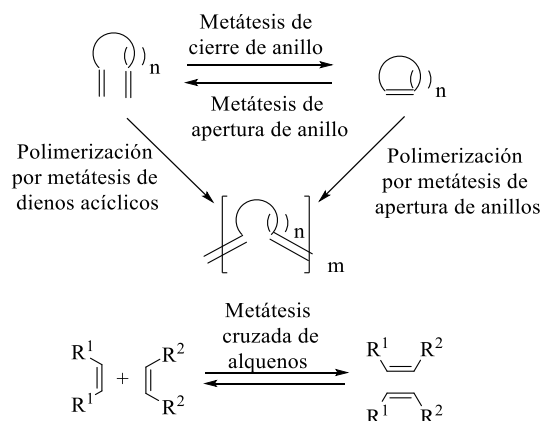
### Reacción de metátesis cruzada de alquenos con catalizadores de Grubbs.

La metátesis de olefinas permite el intercambio de sustituyentes entre diferentes olefinas (transalquencilación) utilizando un complejo metálico como catalizador.

Esta reacción era utilizada en la reformación del petróleo para la síntesis de olefinas de mayor peso, con un catalizador de níquel bajo alta presión y altas temperaturas. Hoy en día se producen polienos con un peso molecular arriba de 250 000 u a través de esta metodología.

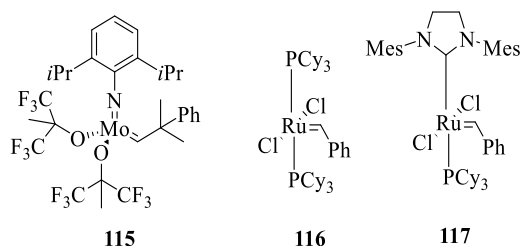
En el laboratorio se pueden llevar a cabo diferentes tipos de metátesis (Esquema 35):<sup>80</sup>

- 1) Apertura de anillo. Se lleva a cabo sobre alquenos tensionados y cíclicos. En estas reacciones puede emplearse un exceso de un segundo alqueno (p. e. eteno) para evitar la reacción de homo- o co-polimerización. La fuerza motriz de la reacción es la pérdida de la tensión del alqueno.
- 2) Cierre de anillo. Ocurre entre grupos vinilos terminales, es una reacción intramolecular.
- 3) Metátesis cruzada. Es una reacción intermolecular de grupos vinilos terminales.
- 4) Polimerización por metátesis. Puede ocurrir como reacción secundaria de las metodologías en la metátesis tanto de cierre como de apertura de anillos.



**Esquema 35.** Reacciones de metátesis de olefinas.

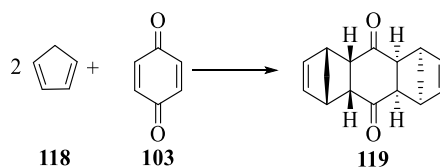
Todas estas aplicaciones han sido posibles por el desarrollo de nuevos catalizadores homogéneos (Figura 38). Estos catalizadores presentan tolerancia frente a varios grupos funcionales y son fáciles de manipular, gracias a su alta estabilidad. El catalizador de Schrock (**115**) es más reactivo y se utiliza en reacciones con sustratos con alto impedimento estérico. Los catalizadores de Grubbs (**116** y **117**) presentan una mayor tolerancia frente a otros grupos funcionales.<sup>80</sup>



**Figura 38.** Catalizadores metálicos de Schrock (**115**) y Grubbs (**116** y **117**) para la reacción de metátesis de olefinas.

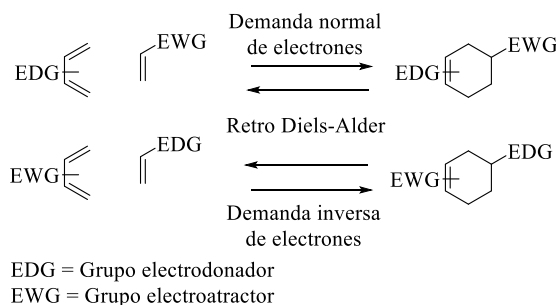
### Reacción de cicloadición de Diels-Alder.

A la ciclación  $[4\pi + 2\pi]$  de un dieno (**118**) y un alqueno (**103**) para formar un derivado del ciclohexeno (**119**) se le conoce como la cicloadición de Diels-Alder (Figura 39). Desde inicios de los 1900s había reportes de esta reacción, pero no se tenía la estructura correcta de los productos. Fue hasta 1928 cuando O. Diels y K. Alder establecieron la estructura correcta del aducto de la reacción entre la *p*-quinona y el ciclopentadieno (Figura 39).<sup>81</sup> Desde entonces esta reacción se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más utilizadas.



**Figura 39.** Reacción de Diels-Alder.

El dieno generalmente es una especie rica en electrones, mientras que el alqueno (dienófilo) es generalmente pobre en electrones, en este caso se le conoce como reacción de Diels-Alder de demanda normal de electrones (Figura 40). Cuando el dieno es pobre en electrones y el dienófilo es rico en ellos se le conoce como reacción de Diels-Alder de demanda inversa. Además de alquenos, también pueden fungir el papel de dienófilo alquinos sustituidos, bencinos y alenos. Si uno o más de los átomos en cualquiera de los componentes es distinto de carbono, la reacción se conoce como hetero Diels-Alder. En la reacción de retro Diels-Alder, anillos insaturados de seis miembros se descomponen para obtener como productos dienos y dienofilos.<sup>82</sup>

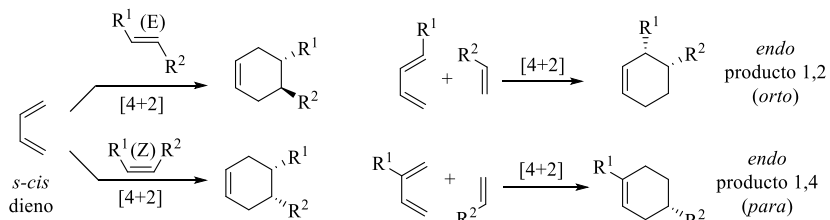


**Figura 40.** Diferentes reacciones de Diels-Alder.

El valor sintético de la cicloadición de Diels-Alder se debe a las siguientes características (Esquema 36):

- 1) Se pueden establecer, potencialmente, cuatro estereocentros en un paso.
- 2) Si se monta una reacción entre dienos y dienófilos no simétricos ésta es altamente regioselectiva y estereoespecífica.
- 3) Los regioisómeros formados preferentemente son los productos "orto" y "para" sobre el producto "meta".
- 4) Si se utiliza un *cis* (*Z*) alqueno disustituidos, la estereoquímica de los dos sustituyentes en el producto será *cis* y cuando se utiliza un *trans* (*E*) alqueno disustituidos, la estereoquímica en el producto será *trans*.

- 5) La estereoquímica (*E* o *Z*) en el dieno se transfiere al producto.
- 6) El producto predominante es el cicloaducto *endo*.
- 7) Utilizando catalizadores quirales, la cicloadición puede ser enantioselectiva.
- 8) En un solo paso se pueden formar múltiples anillos y con estereoquímica definida.



**Esquema 36.** Estereoespecificidad y regioquímica de la reacción de Diels-Alder.

## **2.1 Reacción de metátesis cruzada con catalizadores de Grubbs y reacción de Diels-Alder**

## **Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar compuestos policíclicos aromáticos y no aromáticos oxigenados con un alto grado de funcionalización, utilizando compuestos organometálicos. Así como evaluar sus posibles propiedades biológicas.

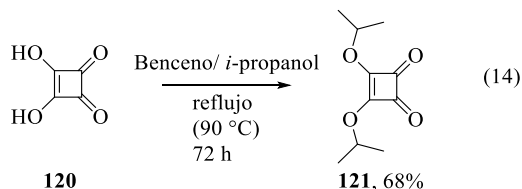
## **Objetivos específicos**

1. Preparación de compuestos aromáticos policíclicos mediante la reacción de metátesis de Grubbs sobre derivados de la ciclobuténdiona.
2. Preparación de compuestos aromáticos policíclicos mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular en derivados de la ciclobuténdiona.
3. Caracterización de los productos obtenidos.

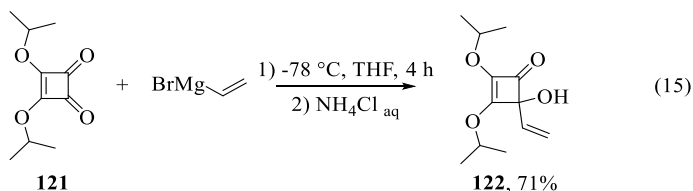
## Resultados y discusión

### Reacción de metátesis cruzada con catalizadores de Grubbs.

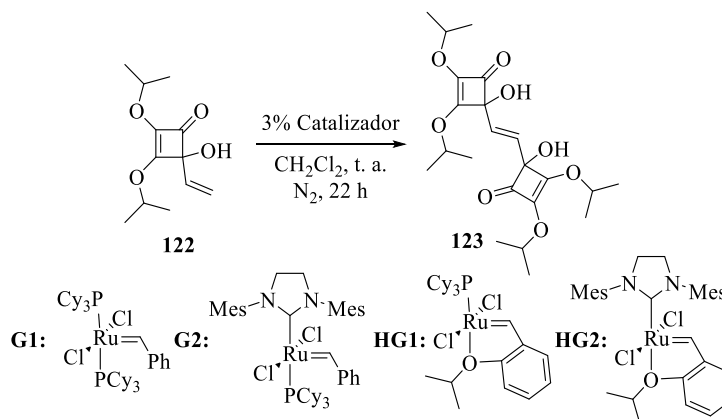
Este proyecto comenzó con la síntesis de **121**, a partir del ácido escuarfílico **120**, según lo reportado en la literatura (ec.14).<sup>83</sup>



El derivado **121** puede sufrir adiciones nucleofílicas 1,2 sobre los grupos carbonilo por parte de compuestos de órgano litio y de reactivos de Grignard.<sup>83</sup> Con eso en mente se sintetizó la ciclobuténdiona **122** (ec. 15). El espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H del **122** tiene la particularidad de que se diferencian los dos metilos de cada grupo isopropilo presentes en la molécula, debido al centro quiral recién formado.

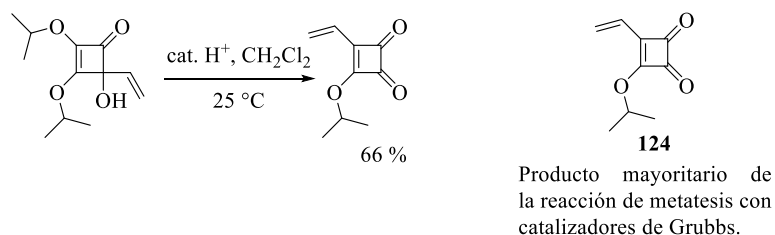


La molécula **122** es idónea para probar la reacción de metátesis cruzada, debido al doble enlace terminal introducido en su estructura. Se evaluaron los catalizadores de Grubbs de primera (**G1**) y segunda (**G2**) generación, así como los de Hoveyda-Grubbs de primera (**HG1**) y segunda (**HG2**). En el Esquema 37 se muestran las condiciones de reacción utilizadas sobre el sustrato **122**.



**Esquema 37.** Reacción de metátesis cruzada sobre **122** con los catalizadores probados (**G1**, **G2**, **HG1**, **HG2**).

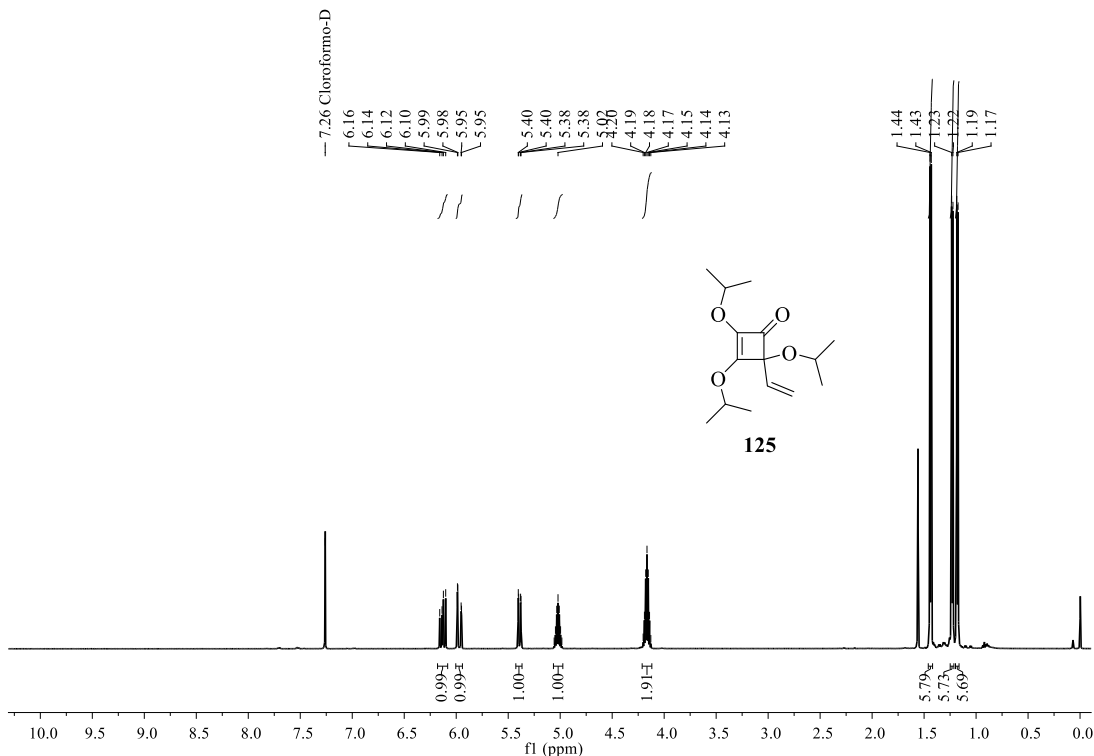
Luego de 22 horas de reacción se detienen los experimentos, se observan dos nuevos productos formados, tras aislarlos y analizarlos por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se concluye que no se obtuvo el producto deseado **123**, en su lugar el producto mayoritario **124** es el proveniente del reordenamiento del grupo vinilo y la expulsión del isopropoxido, en forma de isopropanol, encontrado en el lado opuesto a la adición 1,2. Esta transformación fue descrita en la literatura, pero en disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con cantidades catalíticas de  $\text{HCl}$  (Esquema 38).<sup>83,84</sup>



**Esquema 38.** Ejemplo del reordenamiento catalizado por  $\text{H}^+$ .<sup>84</sup>

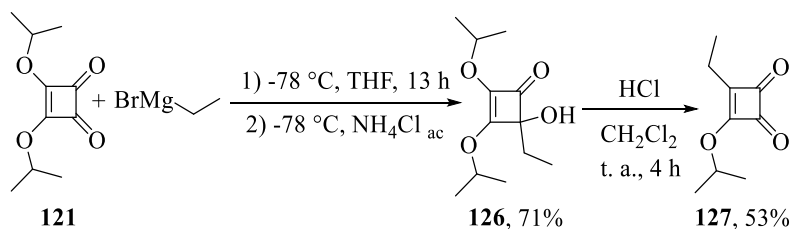
Del otro producto formado y aislado solo se obtuvieron 5 mg. Luego de analizar el espectro de resonancia magnética de  $^1\text{H}$  se concluye que la estructura puede ser la del compuesto **125** (Figura 41). En el espectro se observan señales que corresponden a lo esperado para un grupo vinilo monosustituido (5.38-6.16 ppm), también hay dos señales (5.02 y 4.17 ppm), que corresponden a tres hidrógenos metínicos (una de las señales integra para 2H) de tres diferentes grupos isopropilo (por el desdoblamiento en septuplete), además de las señales correspondientes para el par de metilos de cada grupo isopropilo (3 dobletes entre 1.44-1.17 ppm).





**Figura 41.** Espectro del segundo compuesto aislado de las pruebas de metátesis con los catalizadores de Grubbs.

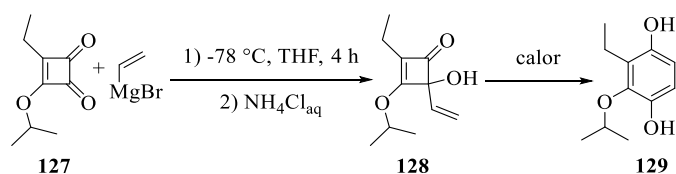
El compuesto **125** podría ser un buen candidato para llevar a cabo reacciones de metátesis, pero no se utilizó en primer lugar porque se obtiene en muy poca cantidad y en segundo lugar porque se formó al tener el producto **122** bajo las condiciones de metátesis y no sufrió dicha reacción. En vista de los resultados obtenidos se decidió cambiar de sustrato, para ello primero se sintetizó el compuesto **127** reportado en la literatura (Esquema 39).<sup>84</sup> El objetivo es cambiar el grupo isopropoxido por un etilo, para que no ocurra el reordenamiento del grupo vinilo.



**Esquema 39.** Síntesis del compuesto **127**.

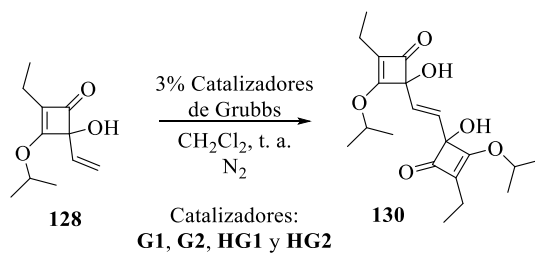
Con **127** en mano se llevó a cabo la adición nucleofílica 1,2 con bromuro de vinil magnesio (Esquema 40). Luego de 4 horas a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se detiene la reacción mediante

hidrolisis con cloruro de amonio acuoso. Se observó la formación de un producto mayoritario y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna. Luego de purificar, el producto que se había formado (se piensa que era **128**) se obtuvo en trazas y se aisló un nuevo producto más polar, el cual tras llevar a resonancia magnética nuclear se concluye que es **129**. La formación de este compuesto se atribuye a la apertura del anillo de ciclobuténdiona del compuesto **128** y subsecuente electrociclización, pasando por la correspondiente *p*-benzoquinona y finalmente una tautomerización que provoca la aromatización del sistema. Por lo visto al utilizar el evaporador rotatorio, cuyo baño de agua se mantiene a 40 °C, se llevó a cabo esta transformación.



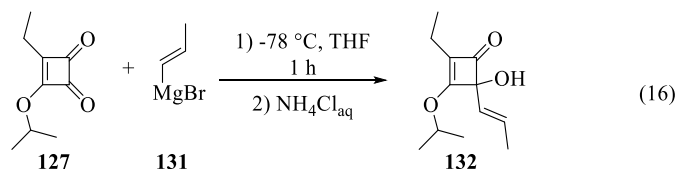
**Esquema 40.** Reacción de adición nucleofílica 1,2 sobre el compuesto **127**.

Con esto en mente se volvió a sintetizar **128**, pero teniendo la precaución de bajar la temperatura del baño del evaporador rotatorio a 25 °C. tras aislar el compuesto **128**, se intentó la reacción de metátesis con los catalizadores de Grubbs (Esquema 41).

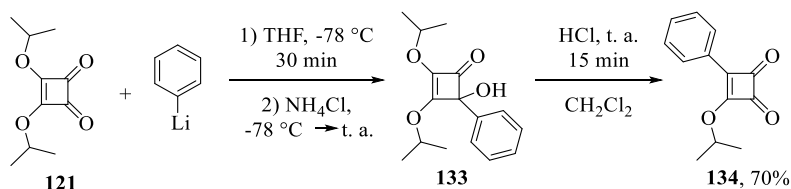


**Esquema 41.** Reacción de metátesis cruzada sobre **128** con los catalizadores probados (**G1**, **G2**, **HG1**, **HG2**).

Luego de monitorear los ensayos a lo largo de 27 h con cromatografía de capa fina, se decide suspender las reacciones, porque en todos ellos se observa un patrón de muchos productos formados, sin la formación de uno mayoritario. Lo siguiente que se decidió hacer fue cambiar el reactivo de Grignard, así que partiendo del compuesto **127** se llevó a cabo la adición nucleofílica 1,2 con el bromuro de 1-propenilmagnesio (ec. 16). Tras monitorear la reacción durante 1 hora, se comenzó a ver la formación un producto, sin embargo, conforme avanzó el tiempo el producto desapareció.

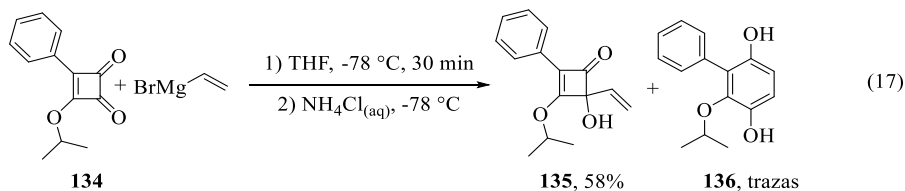


Dado que el compuesto **132** se descompone, se decidió preparar un nuevo sustrato. Siguiendo lo reportado en la literatura se sintetizó el compuesto **134** a partir del escuarilato de diisopropilo **121** (Esquema 42).<sup>75</sup>

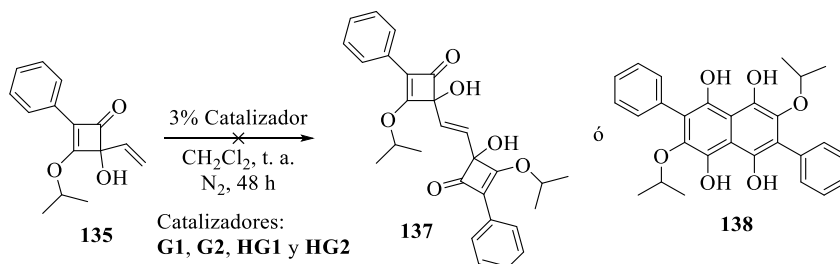


**Esquema 42.** Síntesis del compuesto **134**.

Después se llevó a cabo la adición nucleofílica 1,2 con bromuro de vinilmagnesio sobre **134**, para obtener el compuesto **135** (ec. 17). Al parecer este compuesto es más estable ante la apertura del ciclo y posterior electrociclización, aunque al comprobar su obtención por resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H, se observan señales pequeñas, que indican que hay trazas del producto ciclado (**136**), la intensidad de las señales se incrementa con el tiempo.



Se decidió sintetizar **135** y estudiar la reacción de metátesis con los catalizadores de Grubbs de inmediato, para evitar la ciclación del compuesto (Esquema 43).



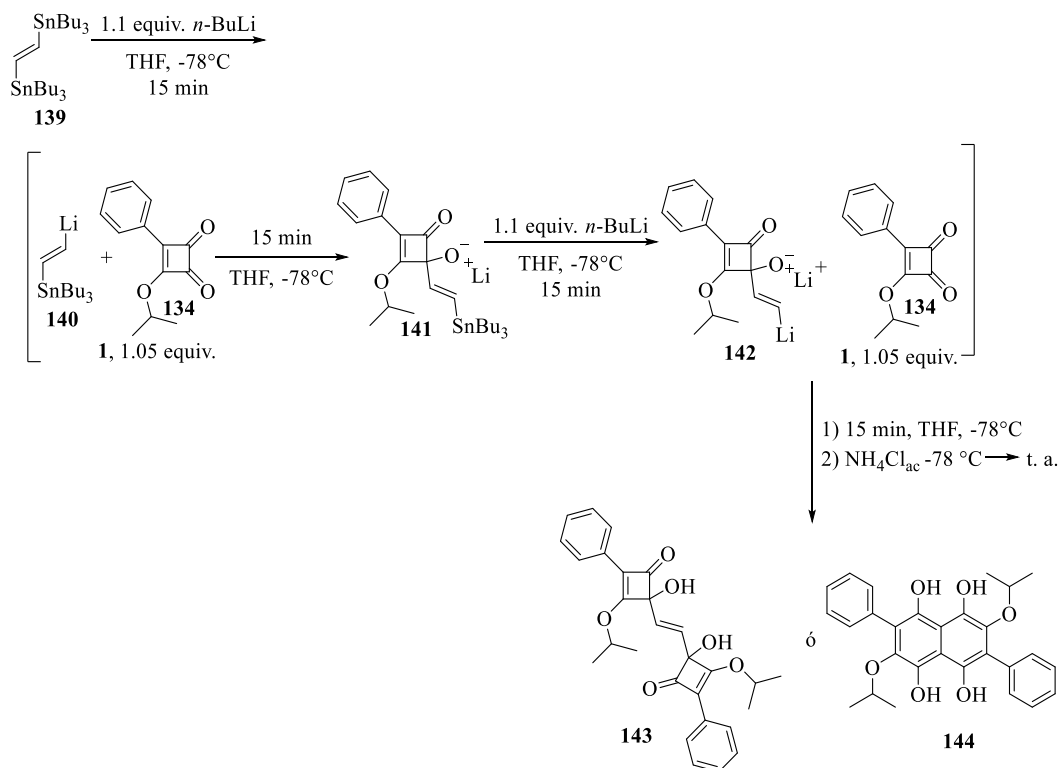
**Esquema 43.** Reacción de metátesis cruzada sobre **135** con los catalizadores probados (**G1**, **G2**, **HG1**, **HG2**).

Tras 48 horas no se observa que haya reacción, se mantiene el material de partida, se observa la formación de otras bandas, pero no son significativas. Lo único que se observa es el incremento del producto ciclado (**136**) por TLC, conforme avanza el tiempo. En este punto se decidió dejar de lado la reacción de metátesis y enfocar los esfuerzos en preparar un compuesto con estructura similar a la molécula **137** (Esquema 43). Es decir, preparar el compuesto 1,2-dilitiado del etileno y hacer una doble adición nucleofílica con dos equivalentes de alguna ciclobuténdiona, de conseguirlo, se podría intentar hacer una doble apertura de las ciclobuténdionas, con las correspondientes electrociclizaciones y obtener un producto similar a **138**.

En el artículo de Seyferth y Vick de 1978,<sup>85</sup> se menciona la poca estabilidad de un compuesto dilitiado de vinilo. Los autores proponen y comprueban que la reacción del *trans*-1,2-bis(tri-*n*-butilestanil)etileno con *n*-BuLi y posterior tratamiento con CH<sub>3</sub>SiCl para obtener el *trans*-CH<sub>3</sub>Si-CH=CHSiCH<sub>3</sub>, se lleva a cabo de manera secuencial (proceso one-pot) es decir, primero ocurre una transmetalación con el *n*-BuLi, posteriormente se atrapa al anión con un equivalente del CH<sub>3</sub>SiCl, seguido de una segunda transmetalación con otro equivalente del *n*-BuLi y al final una segunda reacción con otro equivalente de CH<sub>3</sub>SiCl. En conclusión, que el vinil(*trans*-1,2-bis)litio es una molécula muy inestable y difícil de preparar.

Tomando esto en consideración se diseñó un experimento para intentar preparar el compuesto **143** (producto de la doble adición 1,2) o el compuesto **144** (producto de la apertura de anillo y ciclización, Esquema 44). Se comenzó con el *trans*-1,2-bis(tri-*n*-butilestanil)etileno (**139**) en THF a -78 °C, al cual se le agregó 1.1 equivalentes de *n*-BuLi, esta mezcla se dejó en agitación por 15 min.<sup>85</sup> Suponiendo que se formó la especie **140**, se adicionó 1.05 equivalentes de la ciclobuténdiona **134**, luego de 15 min más, se monitoreó la reacción y se observó que **134** se consumió, suponemos que por la adición nucleofílica 1,2. En seguida se agregó 1.1 equivalentes más de *n*-BuLi. La reacción se vuelve a monitorear tras 15 min más y se observa que **141** se consumió (se usó como referencia la TLC del primer monitoreo), tras lo cual se adicionó 1.05 equivalentes más de **134**. Por último, se dejó pasar 15 min, se volvió a monitorear y se vio que, con respecto al anterior TLC, la posible formación de **142** había desaparecido por reaccionar con uno, esto nos indicaba el final de la reacción. Tras hidrolizar y

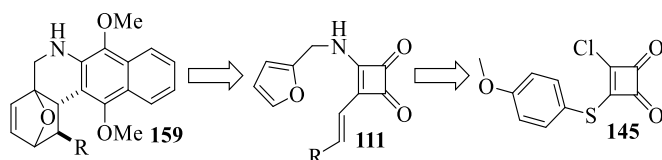
purificar se aislaron 2 productos, uno de ellos es el producto de apertura de anillo y electrociclización de **134**, el compuesto **136** (ec. 17) y el otro compuesto presenta señales en resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , que podrían corresponder con **143**, pero no concuerdan del todo y al cabo de un día comienza a descomponerse. Hasta aquí se concluye con esta parte del proyecto.



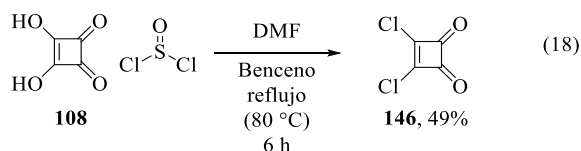
Esquema 44. Síntesis del compuesto **143** partiendo del *trans*-1,2-bis(tri-*n*-butilestanil)etileno **139**.

### Reacción de Diels-Alder.

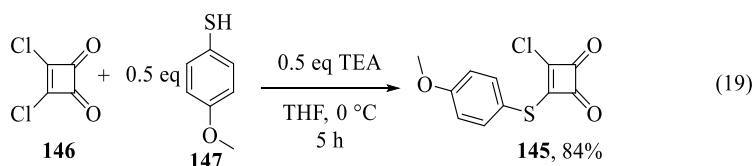
Para esta parte del proyecto, el objetivo era desarrollar una metodología sintética que permitiera la obtención de compuestos con una estructura similar a **159**. Para ello se planteó su preparación a través de una reacción de Diels-Alder intramolecular en la molécula **111**, la cual puede prepararse a partir del sustrato **145**, ya que este permite funcionalizar selectivamente tanto el átomo de cloro, como el fragmento del tiol.<sup>78</sup>



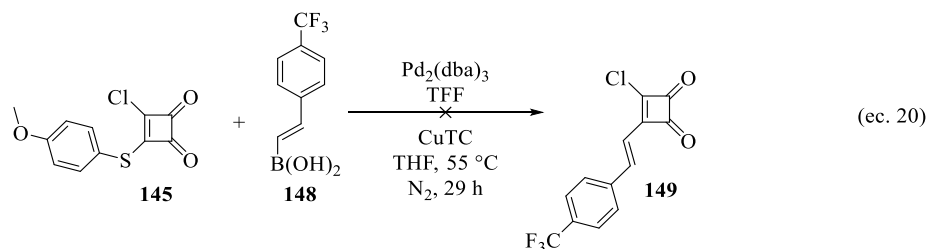
Se comenzó con la síntesis del compuesto **146**,<sup>86</sup> el cual se obtiene a partir del ácido escuarílico **108**, en presencia de cloruro de tionilo a reflujo de benceno por 6 horas (ec 18).



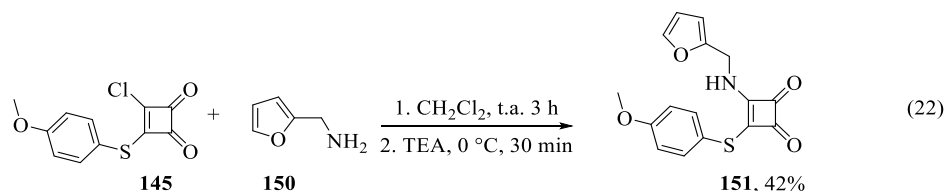
Posteriormente se preparó la ciclobutédiona **145**<sup>78</sup> según lo reportado en la literatura.



Con el compuesto **145** en mano se intentó funcionalizar el fragmento del tiol, mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl con el ácido borónico **148** para obtener la ciclobutédiona **149** (ec. 20). Luego de 29 h de reacción no se observa la formación de ningún producto.<sup>79</sup>

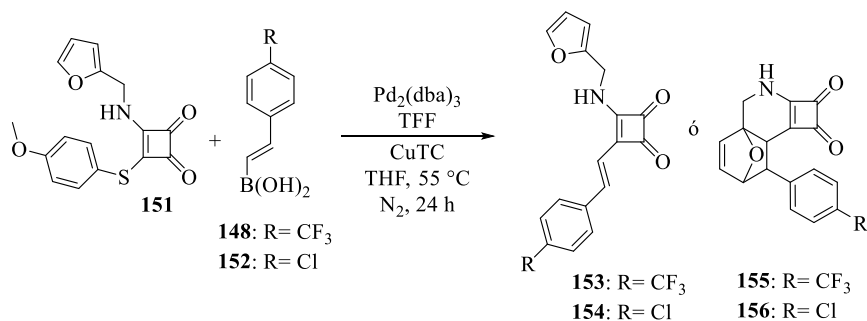


A la par se intentó sustituir el átomo de cloro presente en **145** con la furfurilamina (**150**), luego de 3 horas termina la reacción, tras la purificación del nuevo producto, se confirmó la obtención del compuesto **151** (ec.22).



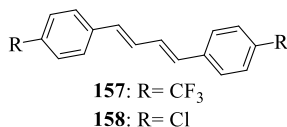
El siguiente paso fue funcionalizar la parte del tiol, a través de reacciones de Liebeskind-Srogl.<sup>78</sup> Se intentaron dos reacciones con alquenilácidos borónicos (**148** y **152**, Esquema 45). Ambos ácidos tienen grupos electroattractores conjugados por resonancia al doble enlace, debido a esto podrían obtenerse los productos del

acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl (**153** y **154**) o incluso los productos de cicloadición de Diels-Alder (**155** y **156**).



**Esquema 45.** Reacciones de Liebeskind-Srogl sobre el sustrato **151**.

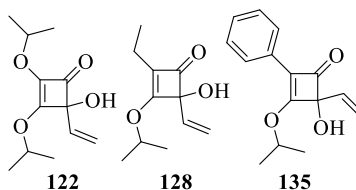
Luego de 24 horas la reacción no termina, sin embargo, se observó la formación de un producto, en ambas reacciones. Tras aislar el producto formado se determina que es el dímero (**157** y **158**) del ácido borónico utilizado.



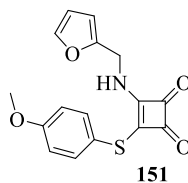
No se continuó trabajando en este proyecto, debido a que se terminó el tiempo asignado a desarrollar la parte experimental quedando muchas ideas por investigar.

## Conclusiones

Se prepararon 3 sustratos (algunos nuevos, otros reportados en la literatura; **122**, **128** y **135**) sobre los cuales fue posible ensayar la reacción de metátesis utilizando catalizadores de Grubbs. Aunque no se obtuvieron los resultados que se esperaban, se obtuvo información valiosa sobre las reacciones químicas nuevas. Además de poder visualizar que nuevos derivados pueden ser candidatos para futuras pruebas.



Se consiguió preparar el compuesto **151**, quedando a un paso de reacción para obtener un sustrato sobre el cual estudiar la reacción de Diels-Alder intramolecular en ciclobutendionas. Faltó tiempo para probar condiciones de reacción diferentes.





## Perspectivas

Con respecto a la reacción de metátesis utilizando los catalizadores de Grubbs se debería buscar ciclobutendionas, con un grupo vinilo, más estable, para evitar la apertura del anillo y subsecuente electrociclización y dar tiempo a la reacción de metátesis de llevarse a cabo.

En cuanto a la reacción de Diels-Alder intramolecular, se pueden probar ácidos borónicos con otros sustituyentes, tanto electroattractores como electrodonadores. En el último caso haría falta cambiar el sustituyente que desplace al átomo de cloro, para intentar una reacción de Diels-Alder de demanda inversa.

Otra idea es proteger el nitrógeno unido a la ciclobuténdiona, para asegurarnos que no interfiera en la reacción de Liebeskind-Srogl. Si la reacción de Liebeskind-Srogl no funciona en el sustrato estudiado, pueden intentarse otras reacciones para funcionalizar esa posición, por ejemplo, sustituciones nucleofílicas.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Generalidades

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento (3 min) y/o estufa a 100 °C durante 12 horas. Los disolventes utilizados como medio de reacción (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 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 fueron utilizados tal y como fueron adquiridos.

La cromatografía de capa fina 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).

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz o 500 MHz) en CDCl<sub>3</sub>, en caso de utilizar otro disolvente se especificará. Se referenciaron con respecto a la señal de TMS (0 ppm) o CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm).<sup>86</sup> Los espectros de RMN de <sup>13</sup>C se adquirieron en un espectrómetro Bruker Ascend (101 MHz) en CDCl<sub>3</sub> y se utilizó la señal del disolvente como referencia (77.16 ppm).<sup>86</sup> Los datos se reportan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm ( $\delta$ ), multiplicidad, constante de acoplamiento en Hz (*J*) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes), t (triplete), td (triplete doble), c (cuadruplete) o m (multiplete). Las constantes de acoplamiento se reportan en Hz.

El punto de fusión fue determinado en un aparato Stanford Research Systems EZ-Melt. Los espectros UV-Vis se adquirieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 40 con una velocidad de 240 nm/min y resolución de 1 nm. Se utilizaron diferentes disolventes grado espectroscópico (MeOH, THF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los valores de  $\lambda_{\text{max}}$  y  $\lambda_{\text{Em}}$  están en nm. Las mediciones de fluorescencia se adquirieron en un fluorímetro Hitachi F-7000 con lámpara de xenón. Las propiedades fotofísicas de los compuestos se analizaron en disoluciones diluidas (alrededor de  $2 \times 10^{-6}$  M) usando celdas de cuarzo de 1 cm de camino óptico. Las muestras se preparan tomando 1 mg del BODIPY a analizar y fueron disueltas en 5 mL del disolvente a utilizar, en un

matraz aforado, esta solución es diluida (aproximadamente 10  $\mu$ L sol. en 5 mL de disolvente) hasta que su absorción tiene un valor entre 0.05-0.1 unidades de absorbancia.

Todos los reactivos fueron adquiridos de Sigma Aldrich grado reactivo. A continuación, se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos.

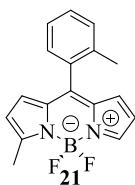
Entre paréntesis se indican las iniciales del autor, el número de bitácora y el número de experimento.

### **Materiales de partida.**

Los 8-metiltioBODIPYs no simétricos **3**<sup>39</sup> y **13**,<sup>39</sup> el 8-metiltioBODIPY (**12**),<sup>22</sup> los dicloruros de ácido **58**<sup>88</sup> y **59**,<sup>88</sup> el escuarilato de diisopropilo (**122**),<sup>84</sup> la 1,2-diisopropil-3-hidroxi-3-vinilciclobutenona (**123**),<sup>84</sup> la 3-etil-4-isopropilciclobuten-1,2-diona (**128**),<sup>84</sup> la 2-etil-4-hidroxi-3-isopropoxi-4-vinilciclobut-2-en-1-ona (**129**),<sup>84</sup> la 3-isopropoxi-4-fenilciclobut-3-ene-1,2-diona (**135**),<sup>75</sup> la diclorociclobutendiona (**147**),<sup>86</sup> la 3-cloro-4-((4-metoxifenil)tio)ciclobut-3-ene-1,2-diona (**146**),<sup>78</sup> se prepararon de acuerdo con lo reportado en la literatura. Se comprobó su obtención mediante RMN de <sup>1</sup>H y en el caso de compuestos sólidos también se comparó su punto de fusión con el reportado en la literatura.

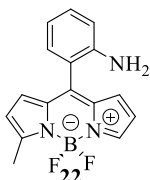
### **Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl (PG1).**

En un tubo Schlenk seco, equipado con una barra de agitación y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se pone el correspondiente BODIPY (1.0 equiv), el ácido borónico (3.0 equiv) y el THF seco (0.03 M). La disolución, en agitación, se burbujea con N<sub>2</sub> por 10 min, después de eso se adiciona el CuTC (3.0 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.5 mol%) y la trifurilfosfina (TFF, 7.5 mol%). La mezcla de reacción se sumerge en un baño de aceite precalentado a 55 °C. Después de que por TLC se observa que la reacción ha terminado, se deja enfriar a temperatura ambiente, se adsorbe en sílica gel, se seca y se lleva a cabo la purificación por columna cromatográfica, la mezcla de disolventes utilizadas se especifica en cada compuesto.



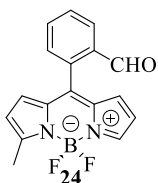
**5,5-difluoro-3-metil-10-(*o*-tolil)-5*H*-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3] diazaborinina** (GOIA-1-50). Siguiendo la metodología PG1 se

usa en la reacción el BODIPY **3** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el 2-tolilácido borónico (**18**, 0.032 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el CuTC (0.045 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 2 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 95%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$ = 7.76 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): 161.7, 144.1, 141.0, 136.6, 136.3, 134.4, 133.3, 132.5, 130.4, 130.0, 129.5, 128.2, 125.3, 121.2, 117.2, 20.2, 15.4.



**2-(5,5-difluoro-3-metil-5*H*-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3] diazaborinin-10-il)anilina** (GOIA-1-52). Siguiendo la metodología

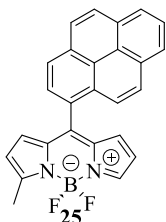
PG1 se usa en la reacción el BODIPY **3** (0.024 g, 0.00018 moles, 1 equiv), el hidrocloreto del 2-aminofenilácido borónico (**19**, 0.050 g, 0.00029 moles, 3 equiv), el CuTC (0.055 g, 0.00029 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.002 g, 0.000007 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 21 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 70%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$ = 7.75 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.67 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$ = 162.0, 144.5, 141.9, 141.1, 136.0, 133.8, 132.9, 131.4, 131.0, 128.4, 121.3, 118.8, 117.9, 117.3, 116.2, 15.4.



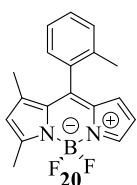
**2-(5,5-difluoro-3-metil-5*H*-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3] diazaborinin-10-il)benzaldehído** (GOIA-1-62). Siguiendo la

metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **3** (0.030 g, 0.00012 moles, 1 equiv), el 2-formilfenilácido borónico (**42**, 0.053 g, 0.00036 moles, 3 equiv), el CuTC (0.068 g, 0.00036 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.003 g, 0.000003 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.002 g, 0.000009 moles, 7.5 mol%) y el THF

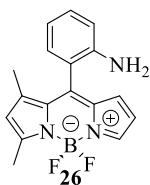
(0.03 M). La reacción termina en 5 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 91%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ= 9.94 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.69 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ= 190.0, 163.0, 141.9, 139.6, 136.9, 136.2, 135.8, 135.0, 133.5, 132.6, 131.3, 130.4, 128.6, 122.3, 122.2, 118.0, 15.5.



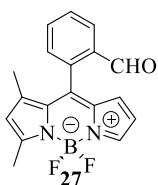
**5,5-difluoro-3-metil-10-(piren-1-il)-5H-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,2,3]diazaborinina** (GOIA-1-63). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **3** (0.030 g, 0.00012 moles, 1 equiv), el 2-pirenilácido borónico (**41**, 0.088 g, 0.00036 moles, 3 equiv), el CuTC (0.068 g, 0.00036 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.003 g, 0.000003 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.002 g, 0.000009 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 48%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ= 8.29 – 8.13 (m, 5H), 8.08-8.00 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.75 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ= 161.8, 143.5, 141.0, 133.2, 132.4, 131.4, 130.9, 130.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.3, 126.7, 126.1, 125.9, 125.2, 124.67, 124.4, 124.1, 121.5, 117.4, 15.5.



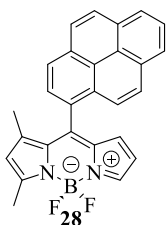
**5,5-difluoro-1,3-dimetil-10-(*o*-tolil)-5H-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,2,3]diazaborinina** (GOIA-1-56). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el 2-tolilácido borónico (**18**, 0.031 g, 0.00023 moles, 3 equiv), el CuTC (0.043 g, 0.00023 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 3 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 63%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ= 7.68 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.46 (s, 4H).



**2-(5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3]diazaborinin-10-il)anilina** (GOIA-1-94). Se sigue la metodología PG1, solo que para este derivado se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.024 g, 0.00023 moles, 3 equiv) junto con el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv) y el hidrocloreuro del 2-aminofenilácido borónico (**19**, 0.039 g, 0.00023 moles, 3 equiv) en el THF (0.03 M), se burbujea con N<sub>2</sub> por 10 min y se sigue el procedimiento ya descrito, es decir se añaden el CuTC (0.043 g, 0.00023 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 79%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 7.68 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

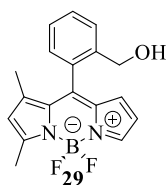


**2-(5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3]diazaborinin-10-il)benzaldehído** (GOIA-1-91). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el 2-formilfenilácido borónico (**42**, 0.034 g, 0.00023 moles, 3 equiv), el CuTC (0.043 g, 0.00023 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 17 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 3% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 39%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 9.97 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$ = 190.1, 163.6, 146.8, 139.6, 138.7, 137.0, 135.1, 134.4, 134.1, 130.2, 130.2, 128.8, 128.0, 127.1, 124.0, 116.9, 15.4, 14.6.

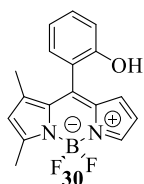


**5,5-difluoro-1,3-dimetil-10-(piren-1-il)-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3]diazaborinina** (GOIA-1-63). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el 2-pirenilácido borónico (**41**, 0.088 g, 0.00036 moles, 3 equiv),

el CuTC (0.043 g, 0.00023 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 24 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 40%. Este BODIPY se descompone en CDCl<sub>3</sub> y dificulta obtener el espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H, sin embargo, se alcanzan a distinguir la mayoría de las señales, faltando uno de los singuletes, perteneciente a uno de los metilos, se piensa que está sobrepuesto con las señales del producto de descomposición. Por las señales observadas se cree que el producto de descomposición es el BODIPY **13** con un hidrógeno en lugar del grupo metiltiol en posición C(8). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 8.28 (dd, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 2H), 8.23 – 8.14 (m, 3H), 8.06 (dd, *J* = 15.1, 8.3 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 20.4, 8.5 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.70 (s, 3H).

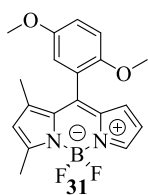


**(2-(5,5-difluoro-1,3-dimetil-5*H*-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3]diazaborinin-10-il)fenil)metanol** (GOIA-2-274). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.015 g, 0.00006 moles, 1 equiv), el (2-hidroximetil)fenilácido borónico (**39**, 0.026 g, 0.00018 moles, 3 equiv), el CuTC (0.032 g, 0.00018 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000004 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 22 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 10% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 56%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

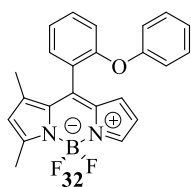


**(2-(5,5-difluoro-1,3-dimetil-5*H*-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,2,3]diazaborinin-10-il)fenol** (GOIA-2-314). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (2-hidroxi)fenilácido borónico (**38**, 0.047 g, 0.00036 moles, 4.5 equiv), el CuTC (0.065 g, 0.00036 moles, 4.5 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 8% AcOEt/hexanos.

Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 65%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.69 (s, 1H), 7.39 (td, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ= 163.2, 152.9, 147.5, 139.5, 137.7, 134.3, 134.0, 131.4, 130.1, 129.0, 127.0, 123.6, 121.0, 120.4, 116.6, 15.4, 14.1.



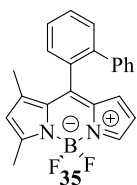
**10-(2,5-dimetoxifenil)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrolo [1,2-c:2',1'-f][1,2,3]diazaborinina** (GOIA-2-315). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (2,5-dimetoxi)fenilácido borónico (0.041 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el CuTC (0.043 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 7 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 3% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 56%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.65 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ= 162.0, 153.7, 151.0, 147.1, 140.0, 138.4, 134.7, 134.2, 126.4, 123.7, 122.9, 115.9, 115.8, 115.8, 112.6, 56.4, 56.0, 15.3, 14.1.



**5,5-difluoro-1,3-dimetil-10-(2-fenoxifenil)-5H-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrolo [1,2-c:2',1'-f][1,2,3]diazaborinina** (GOIA-2-317). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (2-fenoxi)fenilácido borónico (**43**, 0.048 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el CuTC (0.043 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 3 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 53%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.63 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1H), 6.14 (s,

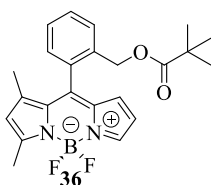


1H), 2.62 (s, 3H), 1.73 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ= 162.2, 156.0, 155.4, 147.0, 139.4, 138.6, 134.7, 134.3, 130.9, 130.8, 129.9, 126.3, 124.9, 124.2, 123.1, 122.9, 120.1, 117.7, 116.0, 15.3, 14.3.



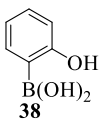
**10-([1,1'-bifenil]-2-il)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrola [1,2-c:2',1'-f][1,2,3]diazaborinina** (GOIA-2-259). Siguiendo la

metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (2-bifenil)ácido borónico (**44**, 0.045 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el CuTC (0.043 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 4 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 1% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 36%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 5H), 6.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.7, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).



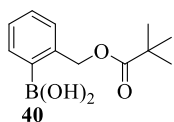
**Pivalato de 2-(5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-5λ<sup>4</sup>,6λ<sup>4</sup>-dipirrola[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)bencilo** (GOIA-2-268). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (2-

((pivaloiloxi)metil)fenil)ácido borónico (**40**, 0.053 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el CuTC (0.043 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 22 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 48%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

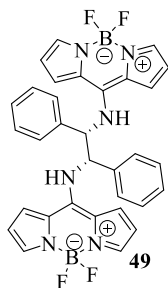


**(2-hidroxifenil)ácido borónico** (GOIA-2-301). En un tubo de reacción seco y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se coloca el Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.010 g, 0.00004 moles, 2 mol%), el KOAc (0.446 g, 0.00454 moles, 2 equiv) y la X-Phos (0.065 g, 0.00013 moles, 6 mol%), se agrega el EtOH seco (0.1 M) y se burbujea N<sub>2</sub> por 1 min.

El tubo se sumerge a un baño precalentado a 80 °C por 30 min. Después se añade el 2-bromofenol (**37**, 0.400 g, 0.00227 moles, 1 equiv) y el B<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub> (0.407 g, 0.00454 moles, 2 equiv). La reacción se mantiene a 80 °C por una hora más, luego de esto se detiene. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el EtOH. Se recupera un sólido blanco al cual se le hacen lavados con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL). El producto se seca al vacío y se obtienen 303 mg de un sólido blanco chicloso. El producto no se caracteriza por RMN debido a la poca solubilidad en CDCl<sub>3</sub> que este presenta, pero se comprueba su obtención tras usarlo en la síntesis del BODIPY **30**.

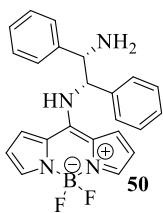


**(2-((pivaloiloxi)metil)fenil)ácido borónico** (GOIA-2-260). En un matraz de fondo redondo seco y con agitador magnético, se coloca el (2-hidroximetil)fenilácido borónico (**39**, 0.150 g, 0.00099 moles, 1 equiv), se agrega el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0.03 M) y se sumerge en un baño de hielo a 0 °C con agitación. A esta temperatura se agregan el cloruro de pivaloilo (0.178 g, 0.00148 moles, 1.5 equiv) y la trietilamina (TEA, 0.251 g, 0.00247 moles, 2.5 equiv). Se mantiene el baño de hielo hasta llegar a temperatura ambiente y se deja en agitación por 48 horas, la reacción se lleva a cabo sin atmósfera de N<sub>2</sub>. La purificación se realiza agregando más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y lavando con salmuera (4 x 5 mL), la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 378 mg de un aceite que se deja en el congelador por 4 días. Luego de este tiempo se ha formado un sólido en el fondo del vial, se separa el aceite remanente del sólido y tras analizar el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observa una mezcla del producto **40** y el material de partida **39**. Se prueban tanto el sólido como el aceite en reacciones de Liebeskind-Srogl y tras cerciorarnos de que en el aceite se encuentra la mayor parte del compuesto **40**, este es usado en la síntesis del BODIPY **36**. Tras caracterizar este producto se confirma la obtención de **40**.

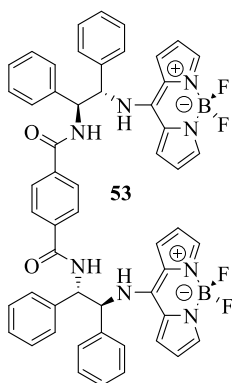


**(1S,2S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(5,5-difluoro-5H-4λ<sup>4</sup>,5λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,3]diazaborinin-10-il)-1,2-difeniletano-1,2-diamina.** (GOIA-Estancia-02). En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca el 8-metiltioBODIPY **12** (0.020 g, 0.00008 moles, 2 equiv) y la (1S,2S)-1,2-difeniletildiamina (**48**, 0.009 g, 0.00004

moles, 1 equiv) junto con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Se agrega el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M), se coloca un refrigerante y se pone bajo atmosfera de Ar. Se sumerge el matraz a un baño precalentado a 50 °C, para llevar la reacción a reflujo. Luego de 7 horas y no observar un avance significativo por TLC se detiene el experimento, se deja enfriar, se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando una mezcla 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtienen 3 fracciones, la primera corresponde al material de partida **12**, la segunda es el producto de monosustitución (**50**) y la tercera es el producto **49**, el cual se obtiene como un sólido amarillo con un rendimiento del 27%. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3361, 1578, 1393, 1085. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -156.5(c 0.12, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$ = 7.59 – 7.43 (m, 10H), 7.14 – 7.09 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 4H), 6.35 (dd, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 4H), 5.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$ = 147.2, 136.2, 133.2, 130.5, 130.0, 127.8, 115.5, 77.4, 62.7.

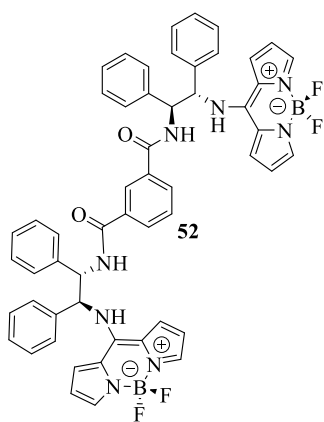


**(1*S*,2*S*)-*N*<sup>1</sup>-(5,5-difluoro-5*H*-4 $\lambda$ <sup>4</sup>,5 $\lambda$ <sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,3] diazaborinin-10-il)-1,2-difeniletano-1,2-diamina.** (GOIA-Estancia-13). En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca el 8-metiltioBODIPY **12** (0.050 g, 0.00021 moles, 1 equiv), la (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletildiamina (**48**, 0.049 g, 0.0023 moles, 1.1 equiv) y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.12 M). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente, bajo atmosfera de Ar. Luego de 40 min la reacción termina, el crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando una mezcla 50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtiene un sólido amarillo-naranja con un rendimiento del 99%. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3309, 1557, 1393, 1080. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -144.6 (c 0.06 CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$ = 8.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.44 – 7.19 (m, 13H), 6.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$ = 148.1, 140.8, 138.0, 135.7, 132.7, 129.9, 129.5, 128.8, 128.8, 126.4, 126.0, 125.8, 124.2, 122.2, 115.0, 114.8, 113.9, 64.6, 60.8.



***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(1*S*,2*S*)-2-((5,5-difluoro-5*H*-4λ<sup>4</sup>,5λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)amino)-1,2-difeniletill tereftalamida** (GOIA-Estancia-06).

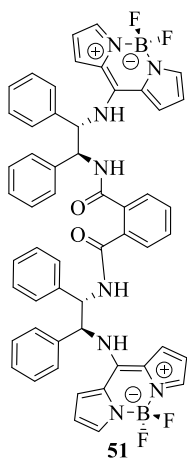
En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca el compuesto **50** (0.015 g, 0.00004 moles, 2 equiv), el dicloruro de tereftaloilo (**59**, 0.004 g, 0.00002 moles, 1 equiv) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) bajo atmósfera de Ar. Se agrega el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.12 M) y la trietilamina (TEA, 0.004 g, 0.00004 moles, 2 equiv). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 22 horas, por TLC se observa que la reacción no ha terminado, por ello se sumerge el matraz en un baño de aceite caliente hasta llegar al reflujo (50 °C). Tras 5 horas a reflujo no se observa avance en la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente y se agregan 0.3 equiv más del dicloruro de (**59**). La reacción se mantiene a temperatura ambiente y luego de 48 horas de iniciada la reacción no se observa la presencia del material de partida **50**, la reacción se detiene hidrolizando con agua y extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL), la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 60%. *R*<sub>f</sub> = 0.2 (50% AcOEt/hexanos). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ= 8.99 (s, 2H), 7.24 (m, 24H), 7.03 (d, *J* = 3.3 Hz, 8H), 6.92 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ= 169.7, 162.7, 148.4, 136.5, 136.1, 132.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.4, 127.3, 125.5, 125.2, 121.8, 116.5, 115.0, 114.1, 67.2, 61.4.



***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis((1*S*,2*S*)-2-((5,5-difluoro-5*H*-4λ<sup>4</sup>,5λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)amino)-1,2-difeniletill)isoftalamida** (GOIA-Estancia-17).

En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca el compuesto **50** (0.040 g, 0.00010 moles, 2 equiv), el dicloruro de isoftaloilo (**58**, 0.010 g, 0.00005 moles, 1 equiv) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) bajo atmosfera de Ar. Se agrega el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02 M) y la trietilamina (TEA, 0.010 g, 0.00050 moles, 2 equiv). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 min, por TLC se observa que la reacción

no ha terminado, por lo que se decide agregar 0.5 equiv más del dicloruro de isoftaloílo (**58**). Luego de 3 días de iniciada la reacción se observa que no ha terminado, sin embargo, se detiene hidrolizando con agua y extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL), la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 65%. *R<sub>f</sub>* = 0.17 (50% AcOEt/hexanos). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ= 9.49 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 11H), 7.21 – 7.03 (m, 16H), 6.92 (s, 2H), 6.27 (dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 4H), 5.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ= 169.8, 148.8, 136.6, 136.0, 135.8, 133.8, 132.8, 131.2, 129.6, 129.3, 129.0, 128.7, 127.8, 127.1, 125.7, 124.7, 122.0, 117.2, 115.0, 114.0, 67.7, 61.9.

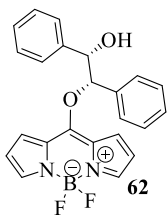


***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis((1*S*,2*S*)-2-((5,5-difluoro-5*H*-4λ<sup>4</sup>,5λ<sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)amino)-1,2-difeniletil)ftalamida**

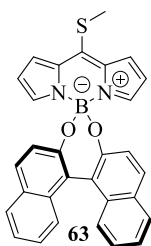
(GOIA-Estancia-30). En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca el ácido ftálico (**54**, 0.008 g, 0.00005 moles, 1 equiv), se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) y se pone en atmosfera de Ar. En seguida se adiciona la dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 0.082 g, 0.00040 moles, 8 equiv) y se mantiene en agitación por 5 min. Al final se agrega el BODIPY **50** (0.040 g, 0.00010 moles, 2 equiv), se mantiene la reacción a temperatura ambiente por 3 días. Se observa

la formación de un producto, pero la reacción no ha terminado. Se agrega más del ácido ftálico (**54**, 0.004 g, 0.00002 moles, 0.5 equiv) y de la dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 0.041 g, 0.00020 moles, 4 equiv). Tras 8 horas más la reacción no ha terminado y se pone a reflujo (50 °C). Luego de 14 horas a reflujo (4 días después de haber iniciado) se detiene la reacción, a pesar de no terminar. Se hidroliza con agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL), la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando 60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtiene un sólido amarillo que es enviado a RMN de <sup>1</sup>H, no se obtiene el rendimiento de la reacción por falta de tiempo, se concluyó la estancia academia, sin embargo, el grupo de España indicó la obtención del producto. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ= 9.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 4H), 7.78 – 7.69 (m, 4H), 7.60 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.42 –

7.15 (m, 20H), 6.83 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.22 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 6.14 (dd,  $J = 7.7, 5.1$  Hz, 2H).

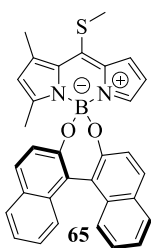


**5,5-difluoro-10-((1S,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletoxi)-5H-4 $\lambda$ 4-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-5-uide.** (GOIA-1-127). En un tubo Schlenk seco, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>, se pone el 8-metiltioBODIPY **12** (0.030 g, 0.00013 moles, 1 equiv) y el acetonitrilo seco (0.07 M). La disolución, en agitación, se burbujea con N<sub>2</sub> por 10 min, después de eso se adiciona el diol **60** (0.040 g, 0.00019 moles, 1.5 equiv), el CuTC (0.06 g, 0.00019 moles, 1.5 equiv), el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.020 g, 0.00019 moles, 1.5 equiv). Luego de 4 horas de reacción, no se observa mucho avance, por lo cual se agregan 1.5 equiv más del diol, el CuTC y el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A las 18 horas de reacción se agrega 1 equiv más del diol, el CuTC y el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La reacción termina a las 19 horas de iniciada. El crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica utilizando una mezcla de 20-30 % AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido amarillo. Tras analizar el espectro de RMN <sup>1</sup>H se determina que se obtiene el producto, junto al remanente de diol **60**. Tras varios intentos no se consiguió separar esa mezcla de compuestos. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 7.69$  (s, 2H), 7.33 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 13H), 7.14 – 7.05 (m, 10H), 6.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H). En los multipletes a 7.30 – 7.21 y 7.14 – 7.05 ppm se traslapan las señales de los arilos del compuesto **62** con las señales de los arilos del diol **60**.



**(R)-10'-(metiltio)-4 $\lambda$ 4,4' $\lambda$ 4-espiro[dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina]** (GOIA-1-129). En un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se pone el 8-metiltioBODIPY **12** (0.030 g, 0.00013 moles, 1 equiv) y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.03 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el AlCl<sub>3</sub> anhidro (0.042 g, 0.00032 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 30 min. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución

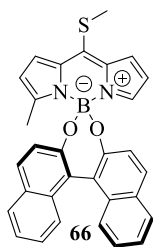
del 1,1'-bi(2-naftol) ((1*R*)-BINOL, 0.072 g, 0.00026 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (1 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 24 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Se adiciona 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 50 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 83%. *R<sub>f</sub>* = 0.15 (15% AcOEt/hexanos). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1529, 1385, 1258, 1077. [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4258 (*c* 0.06, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ= 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 4H), 6.34 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ= 153.2, 152.6, 142.2, 134.1, 133.3, 130.4, 129.3, 128.2, 127.6, 127.2, 125.6, 123.7, 123.3, 122.9, 117.5, 20.8. HRMS (ESI+): *m/z* calcd. para C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>, 485.1495; encontrado 485.1501.



**(*R*)-1'3'- dimetil-10'-(metiltio)-4λ<sup>4</sup>,4'λ<sup>4</sup>-espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborina]** (GOIA-1-134). En un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se pone el 1,3-dimetil-8-metiltioBODIPY **13** (0.030 g, 0.00011 moles, 1.0 equiv) y

se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.03 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el AlCl<sub>3</sub> anhidro (0.038 g, 0.00028 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 1h 45 min. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución del 1,1'-bi(2-naftol) ((1*R*)-BINOL, 0.065 g, 0.00022 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (1 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 7 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Se adiciona 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 40% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Luego de cristalizar el producto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo) se obtienen cristales naranja-metálico con un rendimiento del 45%. *R<sub>f</sub>* = 0.40 (15% AcOEt/hexanos). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4385 (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.87 – 7.83

(m, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.22 (dd,  $J = 4.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.0, 154.4, 154.1, 146.2, 146.1, 138.2, 136.1, 133.8, 133.6, 133.6, 130.2, 130.1, 129.4, 129.4, 128.1, 127.4, 127.1, 125.5, 125.5, 124.4, 123.7, 123.5, 123.3, 122.5, 122.1, 115.5, 22.4, 18.1, 16.1$ . En este derivado la mayoría de los carbonos pertenecientes al núcleo de BINOL aparecen separados, por ello se ven 29 señales de 32 que deberían aparecer, las 3 restantes se encuentran traslapadas con otras señales en la zona de 120-140 ppm. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 513.1808; encontrado 513.1813.

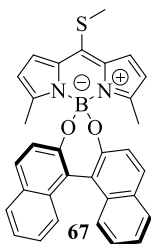


**(R)-3'-metil-10'-(metiltio)-4 $\lambda$ <sup>4</sup>,4' $\lambda$ <sup>4</sup>-espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina** (GOIA-1-135). En un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de  $\text{N}_2$  se pone el 3-metil-8-metiltioBODIPY **3** (0.030 g, 0.00012 moles, 1.0 equiv) y se

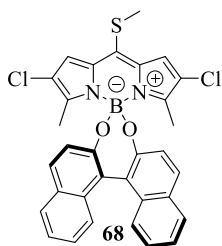
disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.03 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el  $\text{AlCl}_3$  anhidro (0.040 g, 0.00030 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 1h 30 min. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución del 1,1'-bi(2-naftol) ((1R)-BINOL, 0.068 g, 0.00024 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (1 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 21 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de  $\text{N}_2$ . Se adicionan 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 40%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos. Luego de cristalizar el producto ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo) se obtienen cristales verde-metálico con un rendimiento del 61%.  $R_f = 0.30$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5544$  (c 0.11,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91 - 7.81$  (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 4.0, 2.8$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.22 (dd,  $J = 4.1, 2.0$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$



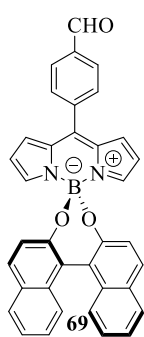
161.7, 154.3, 153.9, 147.0, 140.5, 137.2, 133.9, 133.6, 133.6, 130.3, 130.2, 130.2, 129.5, 129.4, 128.2, 128.1, 127.4, 127.1, 125.9, 125.5, 125.5, 123.7, 123.6, 123.6, 123.2, 122.5, 122.3, 121.2, 116.5, 21.5, 16.1. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $C_{31}H_{24}BN_2O_2S$   $[M+H]^+$ , 499.1651; encontrado 499.1659.



**(R)-3',7'-dimetil-10'-(metiltio)-4 $\lambda$ <sup>4</sup>,4' $\lambda$ <sup>4</sup>-espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborina]** (GOIA-1-163). En un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de  $N_2$  se pone el 3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY (0.030 g, 0.00011 moles, 1.0 equiv) y se disuelve en  $CH_2Cl_2$  (0.03 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el  $AlCl_3$  anhidro (0.038 g, 0.00028 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 30 min. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución del 1,1'-bi(2-naftol) ((1*R*)-BINOL, 0.065 g, 0.00022 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (1 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 4 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de  $N_2$ . Se adiciona 15 mL de  $CH_2Cl_2$ , se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con  $MgSO_4$  anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 40%  $CH_2Cl_2$ /hexanos. Luego de cristalizar el producto ( $CH_2Cl_2$ /éter de petróleo) se obtienen cristales verde-metálico con un rendimiento del 18%.  $R_f = 0.40$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -5090$  ( $c$  0.10,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.87$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 6.12 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 158.9, 154.4, 142.7, 137.0, 133.9, 130.1, 129.5, 128.8, 128.0, 127.3, 125.4, 123.7, 123.6, 121.6, 120.3, 22.4, 16.4$ . HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $C_{32}H_{26}BN_2O_2S$   $[M+H]^+$ , 513.1808; encontrado 513.1812.

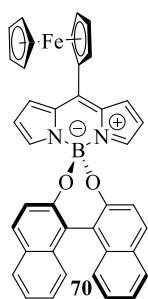


**(R)-2',8'-dicloro-3',7'-dimetil-10'-(metiltio)-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro [dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina** (GOIA-1-167). En un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se pone el 2,6-dicloro-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY (0.040 g, 0.00012 moles, 1.0 equiv) y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.03 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el AlCl<sub>3</sub> anhidro (0.040 g, 0.00030 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 1 hora. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución del 1,1'-bi(2-naftol) ((1*R*)-BINOL, 0.068 g, 0.00024 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (1 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 8 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Se adiciona 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 40% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtiene un sólido morado con un rendimiento del 17%. *R<sub>f</sub>* = 0.50 (15% AcOEt/hexanos). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6572 (*c* 0.003, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.3, 153.9, 143.3, 134.2, 133.8, 130.3, 129.9, 128.2, 127.2, 125.7, 125.4, 123.9, 123.3, 122.9, 121.7, 22.2, 13.4. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd. para C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>, 581.1029; encontrado 581.1018.

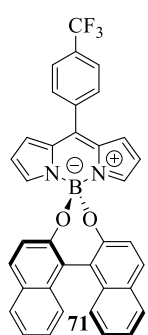


**(R)-4-(4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina]-10'-il)benzaldehído** (GOIA-1-133). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el 4-formilfenilácido borónico (0.019 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 35 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 90%. *R<sub>f</sub>* =

0.10 (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -4828$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 10.16$  (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 6.39 (dd,  $J = 4.2$ , 1.7 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.5$ , 153.0, 145.5, 144.7, 140.0, 137.6, 134.7, 133.4, 131.3, 131.0, 130.5, 129.7, 129.5, 128.3, 127.3, 125.7, 123.9, 123.2, 123.0, 118.7. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{BN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 543.1881; encontrado 543.1887.

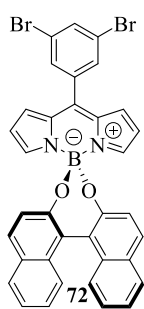


**10'-ferrocene-(4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1- $d$ :1',2'- $f$ ][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2- $c$ :2',1'- $f$ ][1,3,2]diazaborinina]** (GOIA-1-136). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el ferrocenácido borónico (0.028 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 10 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 3% AcOEt/hexanos. Luego de cristalizar el producto ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo) se obtienen cristales verdes con un rendimiento del 91%.  $R_f = 0.25$  (15% AcOEt/hexanos).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 6.35 (dd,  $J = 4.1$ , 1.8 Hz, 2H), 5.00 (dd,  $J = 18.1$ , 1.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.26 (s, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.4$ , 150.7, 141.6, 134.8, 133.4, 130.3, 129.8, 129.3, 128.2, 127.3, 125.5, 123.7, 123.4, 123.0, 117.0, 79.9, 75.1, 73.4, 71.9, 71.7. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{BFeN}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 623.1595; encontrado 623.1583.

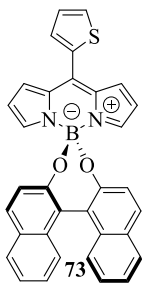


**(R)-10'-(4-(trifluorometil)fenil)-(4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1- $d$ :1',2'- $f$ ][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2- $c$ :2',1'- $f$ ][1,3,2]diazaborinina]** (GOIA-1-139). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (4-(trifluorometil)fenil)ácido borónico (0.023 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.001 g, 0.000001

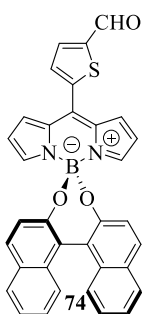
moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 1 hora y 35 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 95%.  $R_f = 0.3$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -6030$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 10.9, 3.9$  Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 6.37 (dd,  $J = 4.2, 1.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.0, 145.4, 144.6, 137.7, 134.8, 133.4, 132.5, 131.0, 130.9, 130.5, 129.5, 128.3, 127.3, 125.7, 125.5, 125.0, 123.9, 123.2, 123.00, 118.7$ . (La señal de 132.5 ppm pertenece al grupo  $\text{CF}_3$ , aparece como un cuadruplete, por el acoplamiento con los átomos de flúor cuyo número de spin es de 1/2). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 583.1805; encontrado 583.1810.



**(R)-10'-(3,5-dibromofenil)-4 $\lambda$ <sup>4</sup>,4' $\lambda$ <sup>4</sup>-espiro[dinafto[2,1-*d'*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina**] (GOIA-1-140). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (3,5-dibromofenil)ácido borónico (0.035 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 1 hora y 30 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 3% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 88%.  $R_f = 0.5$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -3686$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 7.95 - 7.85$  (m, 5H), 7.71 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 6.38 (dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.0, 145.7, 142.5, 137.4, 136.0, 134.6, 133.4, 131.9, 130.8, 130.4, 129.5, 128.2, 127.3, 125.7, 123.9, 123.2, 123.1, 123.0, 118.9$ . HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{35}\text{H}_{22}\text{BBr}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 673.0124; encontrado 673.0126.

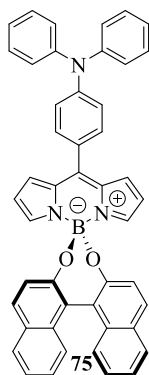


**(R)-10'-(2-tiofenil)-4 $\lambda$ <sup>4</sup>,4' $\lambda$ <sup>4</sup>-espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina** (GOIA-1-142). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (2-tienil)ácido borónico (0.016 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 horas. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 7% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 87%.  $R_f = 0.25$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -4149$  (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 7.91$  (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.0 Hz, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 5H), 7.19 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 4.3, 1.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 153.2, 144.4, 139.2, 135.0, 134.5, 133.4, 132.9, 131.2, 131.2, 130.4, 129.4, 128.2, 128.2, 127.3, 125.6, 123.8, 123.3, 123.0, 118.2$ . HRMS (ESI+): *m/z* calcd. para C<sub>33</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>, 521.1495; encontrado 521.1501.



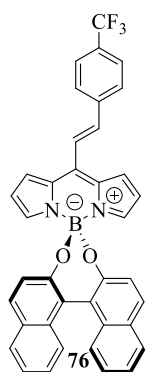
**(R)-5-(4 $\lambda$ <sup>4</sup>,4' $\lambda$ <sup>4</sup>-espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin)-10'-il)tiofen-2-carbaldehido** (GOIA-1-143). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (5-formiltiofen-2-il)ácido borónico (0.019 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 8 horas. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 15% AcOEt/hexanos. Luego de cristalizar el producto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo) se obtienen cristales rojos con un rendimiento del 94%.  $R_f = 0.05$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -4822$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 10.03$  (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.90 – 7.87 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28-7.19 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.41 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1182.9, 153.0,$

146.9, 145.9, 143.3, 137.0, 135.6, 134.4, 133.4, 132.6, 131.1, 130.5, 129.5, 128.3, 127.3, 125.7, 123.9, 123.1, 123.0, 118.9. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $C_{34}H_{22}BN_2O_3S$   $[M+H]^+$ , 549.1445; encontrado 549.1457.



**(R)-N,N-difenil-4-(4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin]-10'-il)anilina** (GOIA-1-146). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (4-difenilamino)fenil)ácido borónico (0.036 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 1 hora 30 min. La purificación

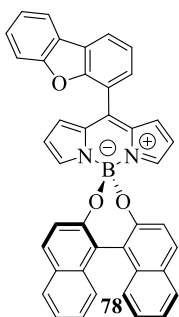
se lleva a cabo con una mezcla de 4% AcOEt/hexanos. Luego de cristalizar el producto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo) se obtienen cristales rojos con un rendimiento del 96%.  $R_f$  = 0.45 (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -2264$  ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 6H), 7.26 – 7.20 (m, 6H), 7.18 – 7.10 (m, 8H), 7.07 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 2H), 6.34 (dd,  $J$  = 4.2, 1.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 153.4, 150.8, 147.1, 146.7, 143.4, 134.7, 133.4, 132.4, 130.8, 130.4, 129.8, 129.3, 128.2, 127.3, 126.8, 126.0, 125.5, 124.7, 123.7, 123.4, 123.0, 120.3, 117.7. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $C_{47}H_{32}BN_3O_2$   $[M+H]^+$ , 682.2668; encontrado 682.2669.



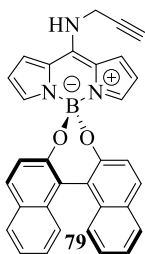
**(R,E)-10'-(4-(trifluorometil)estiril)-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina]** (GOIA-1-147). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (*E*)-(4-(trifluorometil)estiril)ácido borónico (0.027 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 horas. La purificación se lleva

a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido rojo con un rendimiento del 86%.  $R_f$  = 0.3 (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -6030$  ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>).

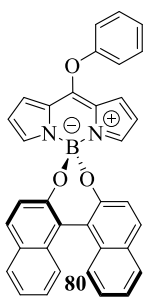
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$ = 7.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 4H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.39 (dd,  $J$  = 4.2, 1.9 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 153.2, 144.3, 142.2, 141.9, 139.1, 133.9, 133.4, 131.9, 131.7, 130.4, 129.4, 128.2, 128.1, 127.3, 126.2, 125.6, 125.1, 123.9, 123.8, 123.2, 123.0, 117.9. (La señal de 126.2 ppm pertenece al grupo  $\text{CF}_3$ , aparece como un cuadruplete, por el acoplamiento con los átomos de fluor cuyo número de spin es de 1/2). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{38}\text{H}_{25}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 609.1962; encontrado 609.1969.



**(R)-10'-(dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina]** (GOIA-1-151). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el (dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)ácido borónico (0.026 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el CuTC (0.024 g, 0.00012 moles, 3 equiv), el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.001 g, 0.000001 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000003 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 horas. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 96%.  $R_f$  = 0.3 (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20}$  = - 3472 ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$ = 8.14 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.94-788 (m, 4H), 7.63 (dd,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.30 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 6.33 – 6.29 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 156.2, 153.7, 153.3, 153.2, 145.0, 145.0, 141.2, 135.3, 135.2, 133.4, 131.3, 131.1, 130.4, 129.6, 129.4, 129.4, 128.2, 128.1, 127.3, 127.3, 125.6, 125.4, 123.8, 123.8, 123.7, 123.4, 123.3, 123.1, 123.0, 122.8, 122.7, 120.9, 118.6, 118.2, 112.3. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{41}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 605.2038; encontrado 605.2036.



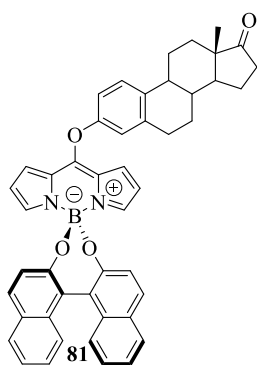
**(R)-N-(prop-2-in-1-il)-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin]-10'-amina** (GOIA-1-155). En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv) y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M). Una vez disuelto se adiciona la propargilamina (0.003 g, 0.00006 moles, 1.5 equiv) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente y sin atmósfera de N<sub>2</sub> por 2 horas, luego de este tiempo se observa, por TLC, que la reacción terminó. El producto formado es insoluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> y AcOEt, por lo cual solo se le hicieron lavados con éter de petróleo frío. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 99%.  $R_f = 0.0$  (15% AcOEt/hexanos). Debido a su insolubilidad, no se puede caracterizar por RMN, sin embargo, por masas de alta resolución se comprueba la obtención del producto. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 492.1883, encontrada 492.1887.



**(R)-10'-fenoxi-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina** (GOIA-1-155). En un tubo Schlenk seco, con agitador magnético, se coloca la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el fenol (0.006 g, 0.00006 moles, 1.5 equiv) y el acetonitrilo seco (0.1 M). La disolución, en agitación, se burbujea con N<sub>2</sub> por 10 min, después de eso se adiciona el CuTC (0.012 g, 0.00006 moles 1.5 equiv) y el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.007 g, 0.00006 moles 1.5 equiv). La mezcla de reacción se sumerge en un baño de aceite precalentado a 55 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> por 3 horas, luego de este tiempo se observa, por TLC, que la reacción terminó. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se adsorbe en silica gel, se seca y se lleva a cabo la purificación por columna con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Luego de cristalizar el producto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo) se obtienen cristales naranjas con un rendimiento del 70%.  $R_f = 0.35$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -2632$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.72 (dd,  $J = 4.2, 0.8$  Hz, 2H), 6.21 (dd,  $J = 4.2, 1.9$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.1, 156.1, 153.2, 141.5, 133.4, 130.6, 130.4, 129.3, 128.2, 127.3, 127.0, 126.9,$

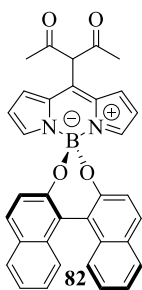


125.9, 125.5, 123.7, 123.3, 122.9, 120.4, 116.4. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $C_{35}H_{24}BN_2O_3$   $[M+H]^+$ , 531.1881; encontrada 531.1886.



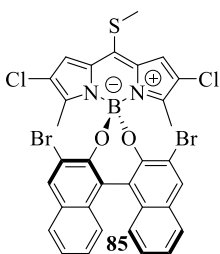
**(13S)-3-(((R)-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espiro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborin]-10'-il)oxi)-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-17*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-ona** (GOIA-1-157).

En un tubo Schlenk seco, con agitador magnético, se coloca la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), la estrona (0.017 g, 0.00006 moles, 1.5 equiv) y el acetonitrilo seco (0.1 M). La disolución, en agitación, se burbujea con  $N_2$  por 10 min, después de eso se adiciona el CuTC (0.012 g, 0.00006 moles 1.5 equiv) y el  $Na_2CO_3$  (0.007 g, 0.00006 moles 1.5 equiv). La mezcla de reacción se sumerge en un baño de aceite precalentado a 55 °C en atmósfera de  $N_2$  por 8 horas, luego de este tiempo se observa, por TLC, que la reacción terminó. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se adsorbe en silica gel, se seca y se lleva a cabo la purificación por columna con una mezcla de 10% THF/hexanos. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 80%.  $R_f = 0.1$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -1817$  ( $c$  0.1,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta =$  7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 7.24 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 3H), 6.76 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 6.21 (dd,  $J = 4.2, 1.9$  Hz, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.54 (dd,  $J = 19.1, 8.7$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 13.2, 3.4$  Hz, 1H), 2.37 (td,  $J = 10.7, 4.0$  Hz, 1H), 2.22 – 1.99 (m, 5H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 0.96 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta =$  159.3, 153.7, 141.3, 139.5, 138.2, 133.4, 132.2, 130.4, 129.3, 128.2, 127.3, 126.7, 125.9, 125.6, 123.8, 123.3, 122.9, 120.1, 117.4, 116.3, 115.4, 113.0, 50.6, 48.2, 44.1, 38.5, 36.0, 31.7, 29.6, 26.6, 26.1, 21.7, 14.0. HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd. para  $C_{47}H_{40}BN_2O_4$   $[M+H]^+$ , 707.3084; encontrado 707.3080.



**(R)-3-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espíro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrólo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina]-10'-il)pentano-2,4-diona**

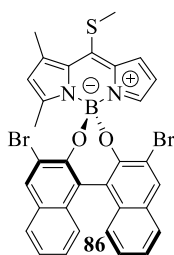
(GOIA-1-158). En un tubo Schlenk seco, con agitador magnético y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>, se coloca la diada BODIPY-BINOL **63** (0.020 g, 0.00004 moles, 1 equiv), el CuTc (0.009 g, 0.00004 moles 1.1 equiv) y el dimetilsulfóxido (DMSO, 0.1 M). La disolución, en agitación, se burbujea con N<sub>2</sub> por 10 min, después de eso se adiciona el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.009 g, 0.00008 moles 2 equiv) y en seguida se agrega la acetilacetona (0.008 g, 0.00008 moles, 2 equiv) gota a gota. La reacción se deja en agitación por 5 min a temperatura ambiente, a este tiempo se observa, por TLC, que la reacción terminó. La reacción se hidroliza con buffer de fosfatos (0.2 M, pH=7, 5mL) y el producto se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, se remueve el disolvente y el residuo que queda es adsorbido en silica gel, para su purificación en columna con una mezcla de 10% AcOEt/hexanos. Luego de cristalizar el producto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo) se obtienen cristales rojos-oscuros con un rendimiento del 58%.  $R_f = 0.05$  (15% AcOEt/hexanos).  $[\alpha]_D^{20} = -3526$  (*c* 0.07, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta =$  16.96 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.09 – 7.07 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta =$  191.5, 152.9, 145.8, 140.5, 136.4, 133.4, 130.4, 129.5, 129.5, 128.2, 127.2, 125.7, 123.9, 123.0, 118.8, 107.3, 29.8, 24.5. HRMS (ESI+): *m/z* calcd. para C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 537.1986 encontrado 537.1993.



**(R)-2,6-dibromo-2',8'-dicloro-3',7'-dimetil-10'-(metiltio)-4 $\lambda^4$ ,4' $\lambda^4$ -espíro[dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrólo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina]** (GOIA-2-255). En

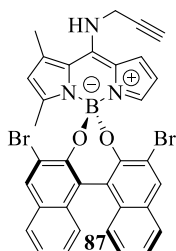
un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se pone el 2,6-dicloro-3,5-dimetil-8-metiltioBODIPY (0.040 g, 0.00012 moles, 1.0 equiv) y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.01 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el AlCl<sub>3</sub> anhidro (0.040

g, 0.00030 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 1 hora. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución del (*R*)-3,3'-dibromo-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol ((*R*)- 3,3'-dibromoBINOL, 0.106 g, 0.00024 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (3 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 4 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Se adiciona 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 40% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtiene un sólido rojizo con un rendimiento del 98%. *R*<sub>f</sub> = 0.60 (15% AcOEt/hexanos). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.17 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.1 Hz, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

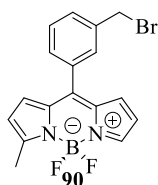


**(*R*)-2,6-dibromo-1,3'-dimetil-10'-(metiltio)-4λ<sup>4</sup>,4'λ<sup>4</sup>-espiro[dinafto [2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2,]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*] [1,3,2]diazaborinina**] (GOIA-2-295). En un matraz de fondo redondo con dos bocas, equipado con una barra de agitación y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se pone el 1,3-dimetil-8-metiltioBODIPY **13** (0.100 g, 0.00037 moles, 1.0 equiv) y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.03 M). Se coloca un refrigerante y el matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Una vez alcanzado el reflujo, se adiciona el AlCl<sub>3</sub> anhidro (0.125 g, 0.00094 moles, 2.5 equiv). La reacción se mantiene a reflujo en agitación por 1h 10 min. Se saca del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega una disolución del (*R*)-3,3'-dibromo-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol ((*R*)- 3,3'-dibromoBINOL, 0.215 g, 0.00075 moles, 2.0 equiv.) en acetonitrilo seco (5 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente por 4 horas, todo el tiempo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Se adiciona 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 40% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 35%. *R*<sub>f</sub> = 0.50 (15% AcOEt/hexanos). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 8.09 (d, *J* = 44.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 19.8, 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 17.2, 8.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.00

(s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 161.7, 150.7, 150.6, 146.7, 145.8, 138.2, 136.9, 134.5, 132.8, 132.8, 132.2, 132.0, 130.5, 130.3, 127.2, 127.1, 126.9, 125.9, 125.8, 125.5, 124.7, 124.6, 123.5, 123.4, 121.5, 118.7, 118.6, 115.7, 22.6, 18.0, 15.9.

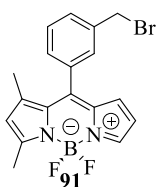


**(R)-2,6-dibromo-1',3'-dimetil-N-(prop-2-in-1-il)-4 $\lambda$ <sup>4</sup>,4' $\lambda$ <sup>4</sup>-espiro [dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaborepina-4,5'-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin]-10'-amina** (GOIA-1-296). En un matraz de fondo redondo seco, con agitador magnético, se coloca la diada BODIPY-BINOL **86** (0.011 g, 0.00002 moles, 1 equiv) y el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M). Una vez disuelto se adiciona la propargilamina (0.001 g, 0.00003 moles, 1.5 equiv) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente y sin atmósfera de  $\text{N}_2$  por 10 min, luego de este tiempo se observa, por TLC, que la reacción terminó. El crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando una mezcla 20% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 99%. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 66%.  $R_f$  = 0.05 (15% AcOEt/hexanos).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$ = 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.16 (dd,  $J$  = 7.5, 3.5 Hz, 4H), 7.09 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.44 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.60 (dd,  $J$  = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).



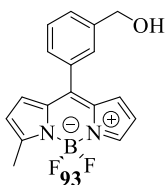
**10-(3-(bromometil)fenil)-5,5-difluoro-3-metil-5H-5 $\lambda$ <sup>4</sup>,6 $\lambda$ <sup>4</sup>-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina** (GOIA-1-90). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **3** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (3-(bromometil)fenil)ácido borónico (**89**, 0.052 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el CuTC (0.046 g, 0.00024 moles, 3 equiv), el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 5 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 0.5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 53%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$ = 7.79 (s, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 6.85 (t,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 6.75 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).  $^1\text{H}$  NMR (Acetona- $\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 7.83

(s, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).



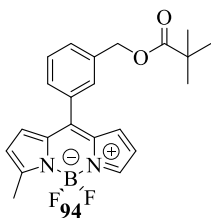
**10-(3-(bromometil)fenil)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina** (GOIA-1-188). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **13** (0.025 g, 0.00009 moles, 1 equiv), el (3-(bromometil)fenil)ácido borónico (**89**,

0.061 g, 0.00027 moles, 3 equiv), el CuTC (0.054 g, 0.00027 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.002 g, 0.000007 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 4 h. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 0.5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 30%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 7.69$  (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.54 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

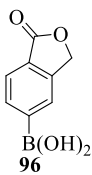


**(3-(5,5-difluoro-3-metil-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)metanol** (GOIA-2-239). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **3** (0.030 g, 0.00012 moles, 1 equiv), el (3-(hidroximetil)fenil)ácido borónico (**92**, 0.054 g,

0.00036 moles, 3 equiv), el CuTC (0.068 g, 0.00036 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.003 g, 0.000003 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.002 g, 0.000009 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 30 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 10% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 43%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 7.77$  (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.67 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.5, 144.4, 141.3, 140.9, 135.8, 134.3, 134.0, 133.1, 129.8, 128.8, 128.6, 121.3, 117.2, 64.8, 15.4$ .

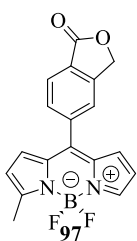


**Pivalato de 3-(5,5-difluoro-3-metil-5*H*-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborin-10-il)encilo** (GOIA-2-202). En un matraz de fondo redondo seco y con agitador magnético, se coloca el BODIPY **93** (0.007 g, 0.00002 moles, 1 equiv), se agrega el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0.03 M) y se sumerge en un baño de hielo a 0 °C con agitación. A esta temperatura se agregan el cloruro de pivaloilo (0.008 g, 0.00006 moles, 3 equiv) y la trietilamina (TEA, 0.005 g, 0.00004 moles, 2 equiv). Se mantiene el baño de hielo hasta llegar a temperatura ambiente y se deja en agitación por 14 horas, la reacción se lleva a cabo bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. La purificación se realiza agregando más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), lavando con HCl 1 M (3 x 2 mL), luego con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 2 mL) y finalmente con salmuera (4 x 5 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica usando una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 80%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 7.79 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). <sup>1</sup>H NMR (Acetona-D<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 7.82 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

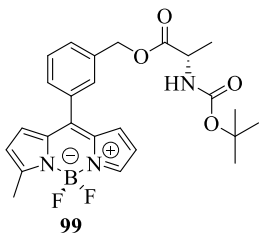


**(1-oxo-1,3-dihidrobenzofuran-5-il)ácido borónico** (GOIA-2-251). En un tubo de reacción seco y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se coloca el Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.004 g, 0.00002 moles, 2 mol%), el KOAc (0.184 g, 0.00188 moles, 2 equiv) y la X-Phos (0.027 g, 0.00006 moles, 6 mol%), se agrega el EtOH seco (0.1 M) y se burbujea N<sub>2</sub> por 1 min. El tubo se sumerge a un baño precalentado a 80 °C por 30 min. Después se añade el 5-bromobenzofuran-1(3*H*)-ona (**95**, 0.200 g, 0.00094 moles, 1 equiv) y el B<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub> (0.168 g, 0.00188 moles, 2 equiv). La reacción se mantiene a 80 °C por una hora más, luego de esto se detiene. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el EtOH, se obtiene un sólido blanco que se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adsorbe en silica gel y se purifica por columna cromatográfica utilizando una mezcla de 50% AcOEt/hexanos. Se obtienen 59 mg de un sólido blanco, que corresponde con un 35%

de rendimiento. La obtención del producto **96** se comprueba luego de la síntesis del BODIPY **97**.

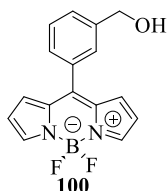


**5-(5,5-difluoro-3-metil-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2] diazaborinin-10-il)isobenzofuran-1(3H)-ona** (GOIA-2-253). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **3** (0.020 g, 0.00008 moles, 1 equiv), el (1-oxo-1,3-dihydrobenzofuran-5-il)ácido borónico (**97**, 0.034 g, 0.00020 moles, 2.5 equiv), el CuTC (0.037 g, 0.00020 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.002 g, 0.000002 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.001 g, 0.000006 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 15 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 5% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 88%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.70 (s, 3H). <sup>1</sup>H NMR (Acetona-D<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.60-6.57 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.66 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (Acetona-D<sub>6</sub>, 126 MHz):  $\delta$ = 170.6, 163.5, 148.5, 143.7, 142.2, 139.9, 136.4, 134.4, 134.0, 132.1, 129.5, 128.2, 125.9, 125.8, 122.9, 118.4, 70.6, 15.3.

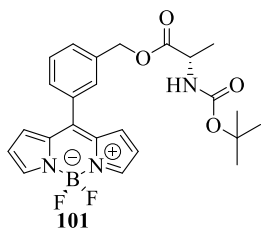


**3-(5,5-difluoro-3-metil-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2] diazaborinin-10-il) bencil(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alaninato** (GOIA-2-242). En un matraz de fondo redondo con agitador magnético, se coloca el BODIPY **93** (0.015 g, 0.00005 moles, 1 equiv) y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M). El matraz se sumerge en un baño de hielo hasta alcanzar 0 °C, se adiciona la (*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alanina (**98**, 0.011 g, 0.00006 moles, 1.2 equiv), la dicitohexilcarbodiimida (DCC, 0.013 g, 0.00006 moles, 1.3 equiv) y la dimetilaminopiridina (DMAP, 0.001 g, 0.00001 moles, 0.1 equiv). Se deja en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente, sin atmósfera de N<sub>2</sub>. Luego de 12 horas la reacción termina. Se evapora el disolvente, el residuo se disuelve en AcOEt, se lava con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL), salmuera (2 x 5 mL), la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se adsorbe en silica gel para purificar

en columna cromatográfica con una mezcla de 20% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 74%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$ = 7.79 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 4H), 6.85 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$ = 173.3, 161.7, 155.2, 143.8, 141.1, 136.1, 135.8, 134.4, 133.9, 133.0, 130.4, 129.9, 128.8, 121.4, 121.4, 117.4, 117.3, 80.1, 66.4, 49.4, 28.4, 18.7, 15.4.  $^1\text{H NMR}$  (Acetona- $\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 7.82 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 2H), 6.34 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H).



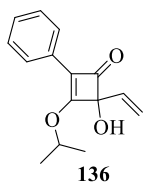
**5,5-difluoro-10-(3-(hidroximetil)fenil)-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-2-ilium** (GOIA-2-284). Siguiendo la metodología PG1 se usa en la reacción el BODIPY **12** (0.050 g, 0.00021 moles, 1 equiv), el (3-(hidroximetil)fenil)ácido borónico (**92**, 0.096 g, 0.00063 moles, 3 equiv), el CuTC (0.121 g, 0.00063 moles, 3 equiv), el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.005 g, 0.000005 moles, 2.5 mol%), la TFF (0.004 g, 0.000016 moles, 7.5 mol%) y el THF (0.03 M). La reacción termina en 30 min. La purificación se lleva a cabo con una mezcla de 10% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 40%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$ = 7.94 (s, 2H), 7.63-7.45 (m, 4H), 6.93 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 2H), 6.54 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H).



**3-(5,5-difluoro-5H-5 $\lambda^4$ ,6 $\lambda^4$ -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)bencil(*tert*-butoxicarbonil)-L-alaninato** (GOIA-2-285). En un matraz de fondo redondo con agitador magnético, se coloca el BODIPY **100** (0.050 g, 0.00017 moles, 1 equiv) y el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M). El matraz se sumerge en un baño de hielo hasta alcanzar 0 °C, se adiciona la (*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina (**98**, 0.038 g, 0.00020 moles, 1.2 equiv), la dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 0.045 g, 0.00022 moles, 1.3 equiv) y la dimetilaminopiridina (DMAP, 0.002 g, 0.00002 moles, 0.1 equiv). Se deja en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente, sin atmósfera de

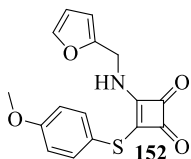


N<sub>2</sub>. Luego de 12 horas la reacción termina. Se evapora el disolvente, el residuo se disuelve en AcOEt, se lava con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL), salmuera (2 x 5 mL), la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se adsorbe en silica gel para purificar en columna cromatográfica con una mezcla de 20% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido naranja con un rendimiento del 80%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.95 (s, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 1.41 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ= 173.4, 173.3, 156.9, 155.2, 146.7, 144.5, 136.3, 135.0, 134.3, 134.0, 131.7, 130.5, 130.4, 130.0, 129.0, 118.9, 80.2, 66.4, 49.4, 28.4, 18.7.



**4-hidroxi-3-isoprooxi-2-fenil-4-vinilciclobut-2-en-1-ona** (GOIA-2-299). En un matraz de fondo redondo de una boca seco, con agitador magnético y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>, se coloca la 3-isopropoxi-4-fenilciclobut-3-ene-1,2-diona (**135**, 0.200 g, 0.00092 moles, 1 equiv) y el

THF (0.11 M). La reacción se sumerge en un baño de acetona-CO<sub>2</sub> hasta -78 °C, se agrega el bromuro de vinilmagnesio (0.146 g, 0.00111 moles, 1.2 equiv), gota a gota. Se mantiene en agitación por 30 min a esa temperatura, tras comprobar que la reacción ha terminado, se adicionan 5 mL de NH<sub>4</sub>Cl<sub>ac</sub> y se deja en agitación, hasta llegar a temperatura ambiente. El producto se extrae con éter etílico (5 x 3 mL), la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se adsorbe en silica gel para su purificación por columna cromatográfica. Se utiliza una mezcla del 5% AcOEt/hexanos. El producto se obtiene como un aceite amarillo con un rendimiento del 58%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (dt, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.09 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.11 – 4.97 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). Con el tiempo 136 se transforma a la molécula **137**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.74 – 3.45 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).



**3-((furan-2-ylmethyl)amino)-4-((4-metoxifenil)tio)ciclobut-3-ene-1,2-diona** (GOIA-2-272). En un matraz de fondo redondo de una

boca, seco y con agitador magnético, se coloca la 3-cloro-4-((4-metoxifenil)tio)ciclobut-3-ene-1,2-diona (**146**, 0.050 g, 0.00020 moles, 1 equiv) y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M), una vez disuelto el compuesto **146**, se adiciona la furfurilamina (**151**, 0.021 g, 0.00002 moles, 1.1 equiv). De inmediato se observa un cambio de coloración (amarillo obscuro-amarillo claro), sin embargo, se observa por TLC que la reacción no ha terminado. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente y sin atmosfera de N<sub>2</sub> por 3 horas. Luego de este tiempo no se observa avance en la reacción, por lo cual se agrega trietilamina (TEA, 0.022 g, 0.00021 moles, 1.1 equiv). Luego de media hora más de reacción el material de partida **152** se termina. Se evapora el disolvente, se adsorbe en silica gel y se purifica por columna usando una mezcla de 10% AcOEt/hexanos. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 42%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ= 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.35 – 6.28 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ= 174.9, 160.9, 159.9, 159.5, 149.9, 142.8, 133.6, 123.9, 122.5, 115.5, 110.6, 108.3, 55.6, 36.5.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Maitlis, P. M. *The Organic Chemistry of Palladium*, Academic Press: New York, **1971**; Vols 1 and 2.
- 2) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer: Berlin, **1980**.
- 3) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Organopalladium Compounds in Organic Synthesis and in Catalysis. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1982**, Vol. 8, 799.
- 4) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- 5) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, **1985**.
- 6) Nicolaou, K. C.; Soerensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH: Weinheim, 1996.
- 7) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*, VCH, Weinheim, 2003.
- 8) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516.
- 9) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- 10) Osorio-Martínez, C. A.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Esnal, I.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5434.
- 11) Flores-Rizo, J. O.; Esnal, I.; Osorio-Martínez, C. A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Pannell, K. H.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867.
- 12) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.
- 13) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719.
- 14) Gómez-Durán, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martín, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, F.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103.
- 15) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Tang, B. Z.; López, F. I.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7244.
- 16) Bañuelos, J.; Arroyo-Córdoba, I. J.; Valois-Escamilla, I.; Álvarez-Hernández, A.; Peña-Cabrera, E.; Hu, R.; Tang, B. Z.; Esnal, I.; Martínez, V.; López Arbeloa, I. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 677.
- 17) Pérez-Ojeda, M. E.; Martín, V.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Arroyo Córdoba, I. J.; Peña-Cabrera, E. *Appl. Phys. B* **2012**, *106*, 911.
- 18) Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 345.

- 19) Roacho, R. I.; Metta-Magana, A. J.; Portillo, M.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4245.
- 20) Aguilar-Aguilar, A.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8539.
- 21) Aguilar-Aguilar, A.; Peña-Cabrera, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4163.
- 22) Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
- 23) Amézquita López F. J., *Fundamentos de la espectroscopia aplicada a la instrumentación química*, 4<sup>ta</sup> edición, Universidad de Guanajuato, **2010**, 99-115.
- 24) Valeur, B., *Molecular fluorescence spectroscopy and applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2001**, 3-6.
- 25) Gómez-Infante, A. J.; Enríquez-Palacios, E.; Vázquez-Guevara, M. A.; Solorio-Alvarado, C. R.; Juárez-Ruiz, J. M.; Peña-Cabrera, E. *Naturaleza y Tecnología*, **2014**, *4*, 22.
- 26) Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
- 27) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- 28) Ziesel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496.
- 29) Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9156.
- 30) Dodani, S. C.; He, Q.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18020.
- 31) Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8025.
- 32) Alamiry, M. A. H.; Harriman, A.; Mallon, L. J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2774.
- 33) Gómez-Duran, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martín, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, F.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103.
- 34) Douglas A. Skoog, Stanley R. Crouch, F. James Holler.; *Principios de Análisis Instrumental.* **2008**, 400-404.
- 35) Ulrich, G.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- 36) Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427.
- 37) Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T. H.; Maes, W.; Dehaen, W. *ARKIVOC* **2007**, 307.
- 38) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- 39) Gómez-Infante, A. de J.; Bañuelos, J.; Valois-Escamilla, I.; Cruz-Cruz, D.; Prieto-Montero, R.; López-Arbeloa, I.; Arbeloa, T.; Peña-Cabrera, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *29*, 5009.
- 40) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- 41) Sánchez-Carnero, E. M.; Gartzia-Rivero, L.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; de la Moya, S. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 12765.

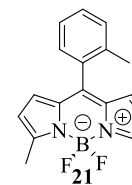
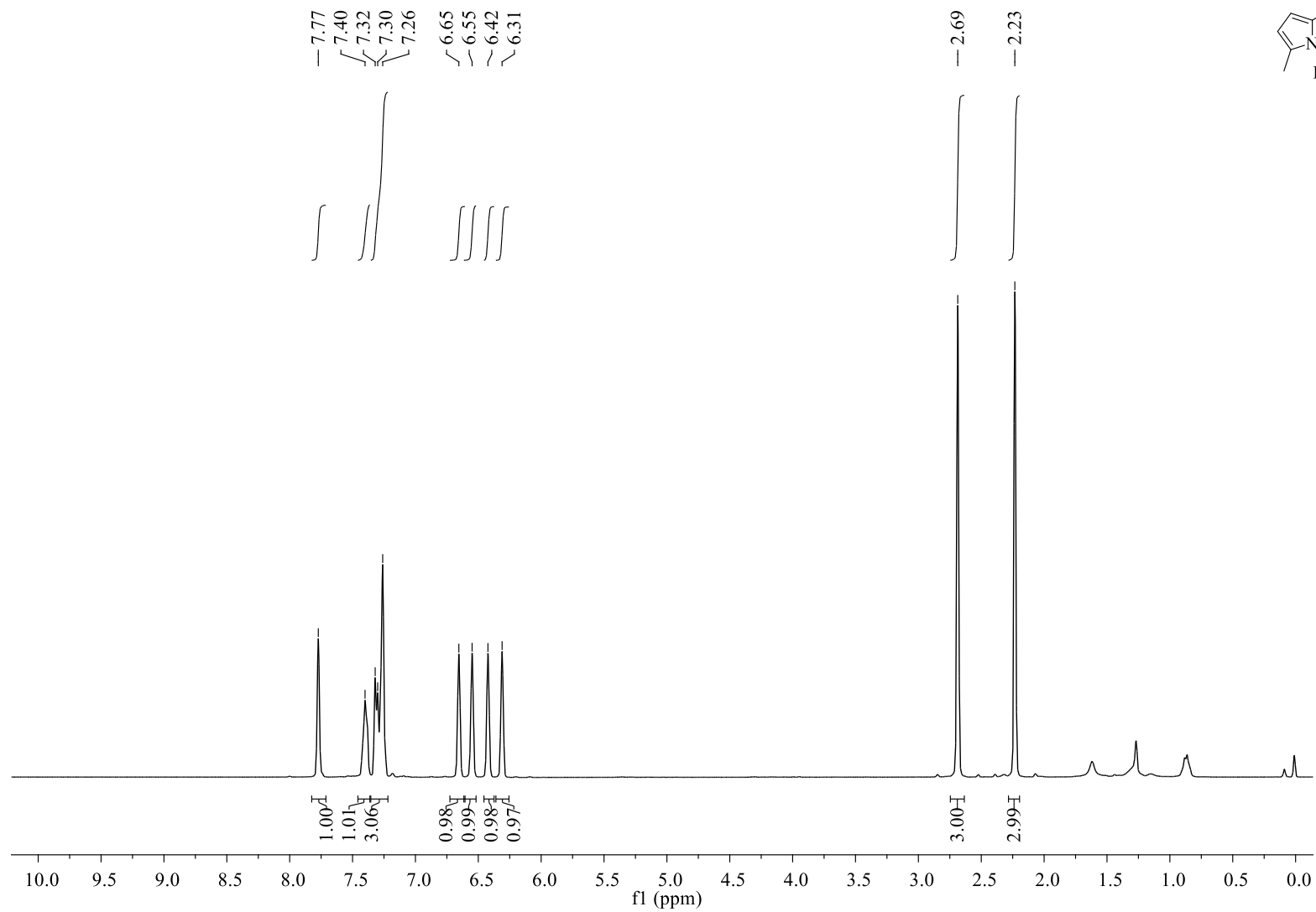
- 42) Sánchez-Carnero, E. M.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; Vo, B. G.; Muller, G.; de la Moya, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3346.
- 43) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620.
- 44) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351.
- 45) Prieto-Moreno, R.; Sola-Llano, R.; Montero, R.; Longarte, A.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I.; Martínez-Martínez, V.; Lacombe, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 20403.
- 46) Kamkaewa, A.; Limb, S. H.; Leeb, H. B.; Kiew, L. V.; Chungd, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77.
- 47) Üçüncü, M.; Karakus, E.; Demirci, E. K.; Sayar, M.; Dartar, S.; Emrulloğlu, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2522.
- 48) Huang, L.; Yu, X.; Wu, W.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2012**, *10*, 2594.
- 49) Ventura, B.; Marconi, G.; Broering, M.; Kruger, R.; Flamigni, L. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 428.
- 50) Brittain, H. G. *Chirality* **1996**, *8*, 357.
- 51) Riehl, J. P.; Richardson, F. S.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 1.
- 52) Zinna, F.; Di Bari, L. *Chirality* **2015**, *27*, 1.
- 53) Schadt, M. *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1997**, *27*, 305.
- 54) Sherson, J. F.; Krauter, H.; Olsson, R. K.; Julsgaard, B.; Hammerer, K.; Cirac, I.; Polzik, E. S. *Nature* **2006**, *443*, 557.
- 55) Yu, C. J.; Lin, C. E.; Yu, L. P.; Chou, C. *Appl. Optics.* **2009**, *48*, 758.
- 56) Pavlov, V. A.; Klabunovski, E. I. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 93.
- 57) Nakamura, K.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Shibuya, T.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555.
- 58) Morisaki, Y.; Gon, M.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Chujo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3350.
- 59) Nakabayashi, K.; Amako, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13228.
- 60) *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (**1997**). Online version (**2019**-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- 61) Coskun, A.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4947.
- 62) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8678.
- 63) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979.
- 64) Prokopcová, H.; Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276 – 2286
- 65) Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554.
- 66) Sánchez-Carnero, E. M.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I.; Ortiz, M. J.; de la Moya, S. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 11641.

- 67) Gutiérrez-Ramos, B. D.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I.; González-Moreno, P. E.; Wrobel, K.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *21*, 1755.
- 68) Gartzia-Rivero, L.; Sánchez-Carnerero, E. M.; Jiménez, J.; Bañuelos, J.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; López-Arbeloa, I.; de la Moya, S. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 11830.
- 69) Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397.
- 70) Smutny, E. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420.
- 71) West, R.; Niu, H. Y.; Powell, D. L.; Evans, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6204.
- 72) Cole, R. J.; Kirksey, J. W.; Cutler, H. G.; Doupnik, B. L.; Peckham, J. C. *Science* **1973**, *179*, 1324.
- 73) Silverberg, N. B.; Lim, J. K.; Paller, A. S.; Mancini, A. J. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2000**, *42*, 803.
- 74) Douglas, K. T.; Nadvi, I. N. *FEBS Lett.* **1979**, *106*, 393.
- 75) Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3053.
- 76) Tiedemann, R.; Turnbull, P.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4030.
- 77) Geng, F.; Liu, J.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 71.
- 78) Aguilar-Aguilar, A.; Peña-Cabrera, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4163
- 79) Aguilar-Aguilar, A.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8539.
- 80) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4490.
- 81) Diels, O.; Adler, K. *Ann.* **1928**, *460*, 98.
- 82) Kwart, H.; King, K. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 415.
- 83) Liebeskind, L. S.; Fengl, R.W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2482.
- 84) Peña-Cabrera, E.; Liebeskind, L. S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1689.
- 85) Seyferth, D.; Vick, S. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *144*, 1.
- 86) Ohno, M.; Yamamoto, Y.; Shirasaki, Y.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1993**, 263.
- 87) Gottlieb, E.; Kotlyar, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- 88) Sunitha, M. S.; Vishnumurthy, K. A.; Adhikari, A. V. *J. Chem. Sci.* **2013**, *25*, 29.

## **ANEXO 1**

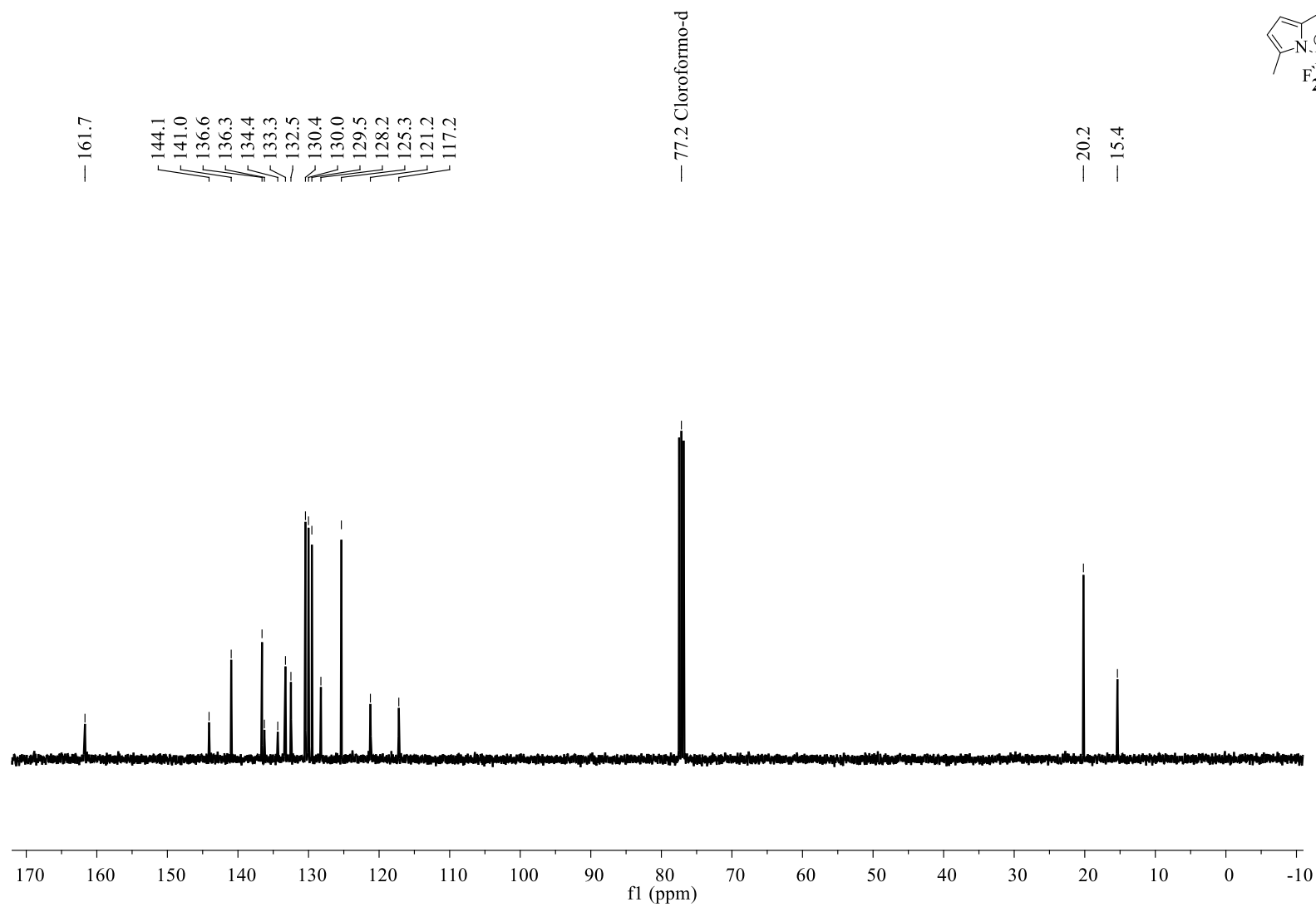
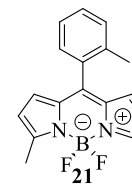
### **ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ Y $^{13}\text{C}$**

RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

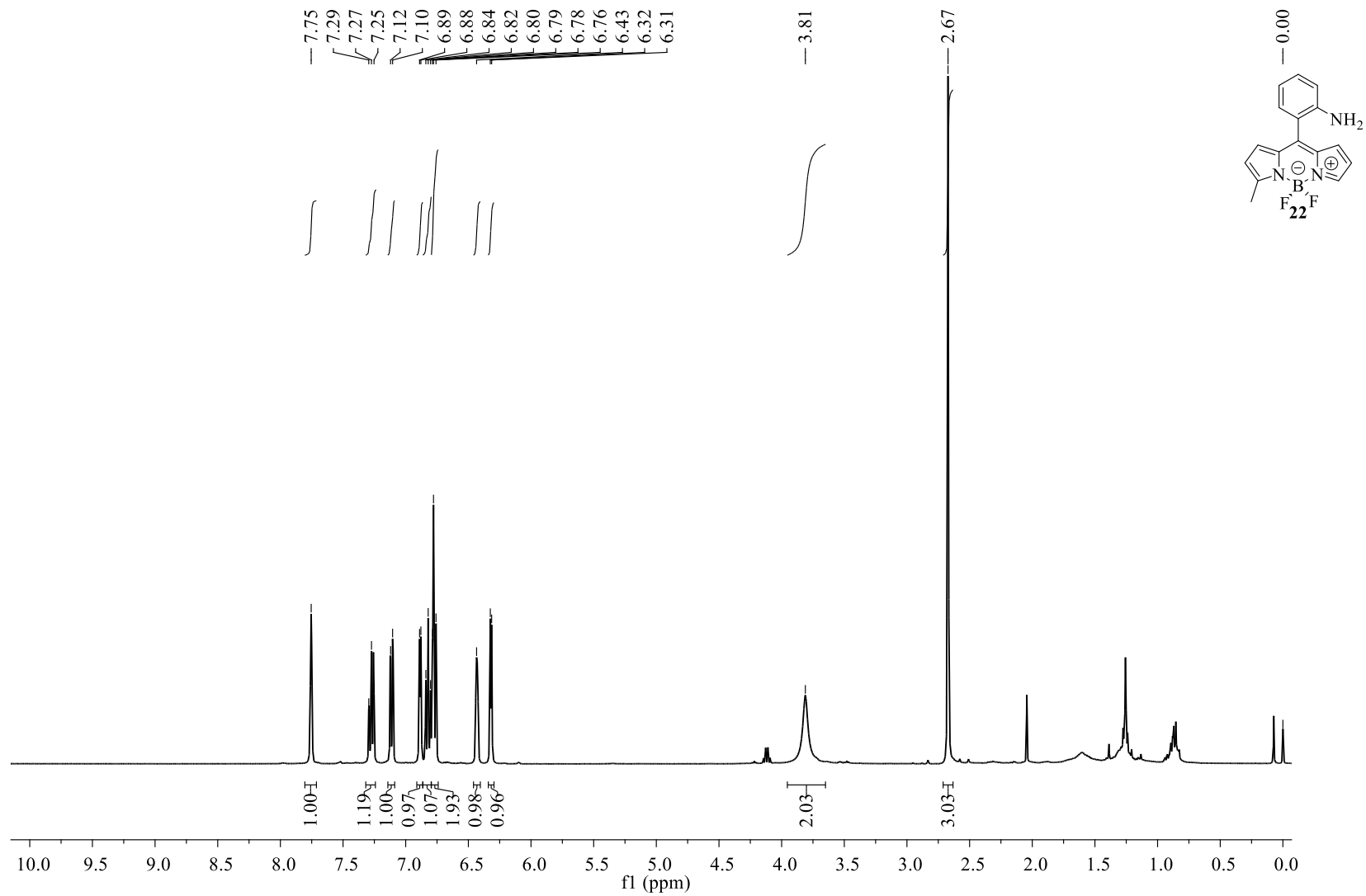




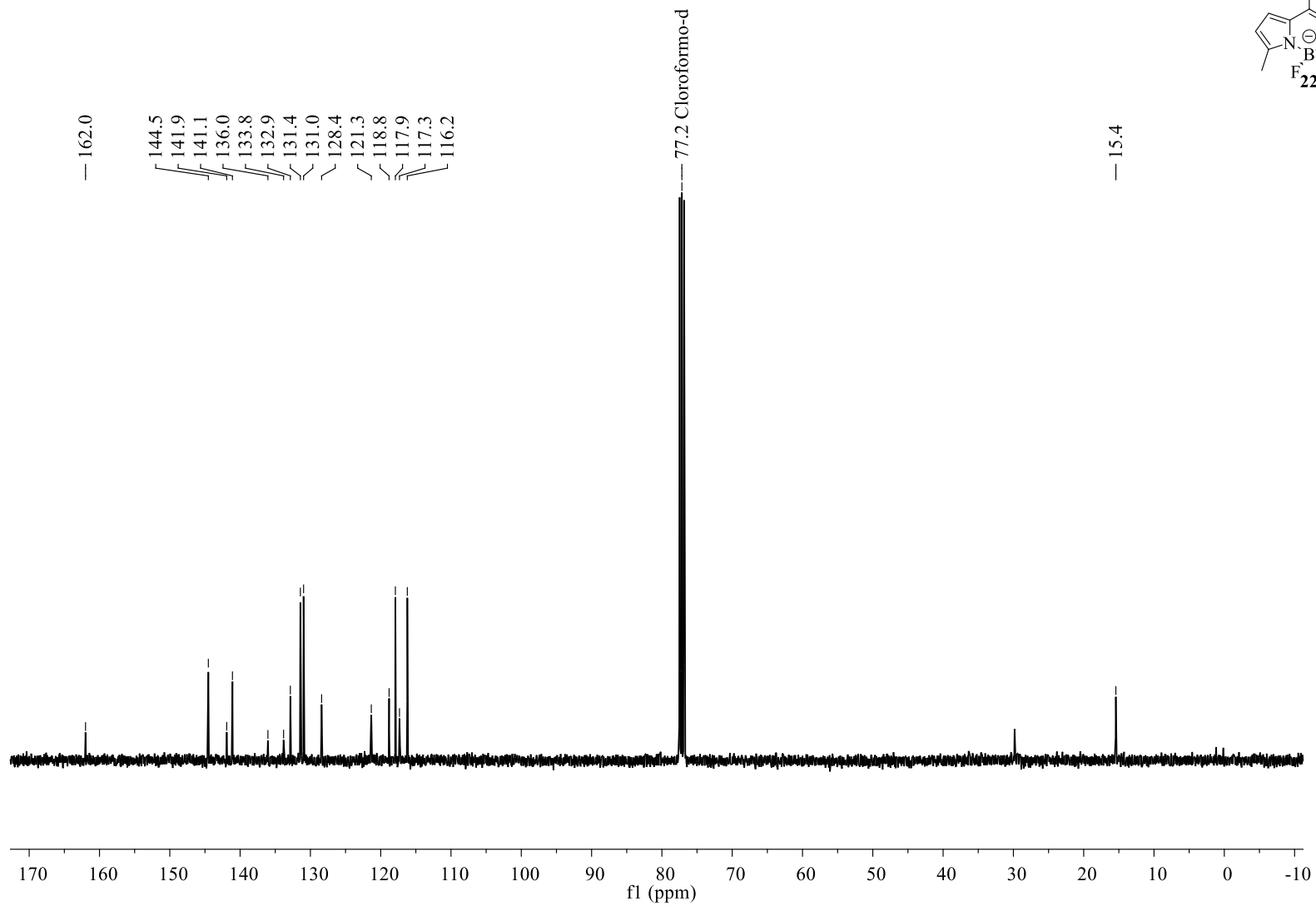
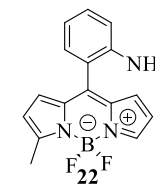
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$



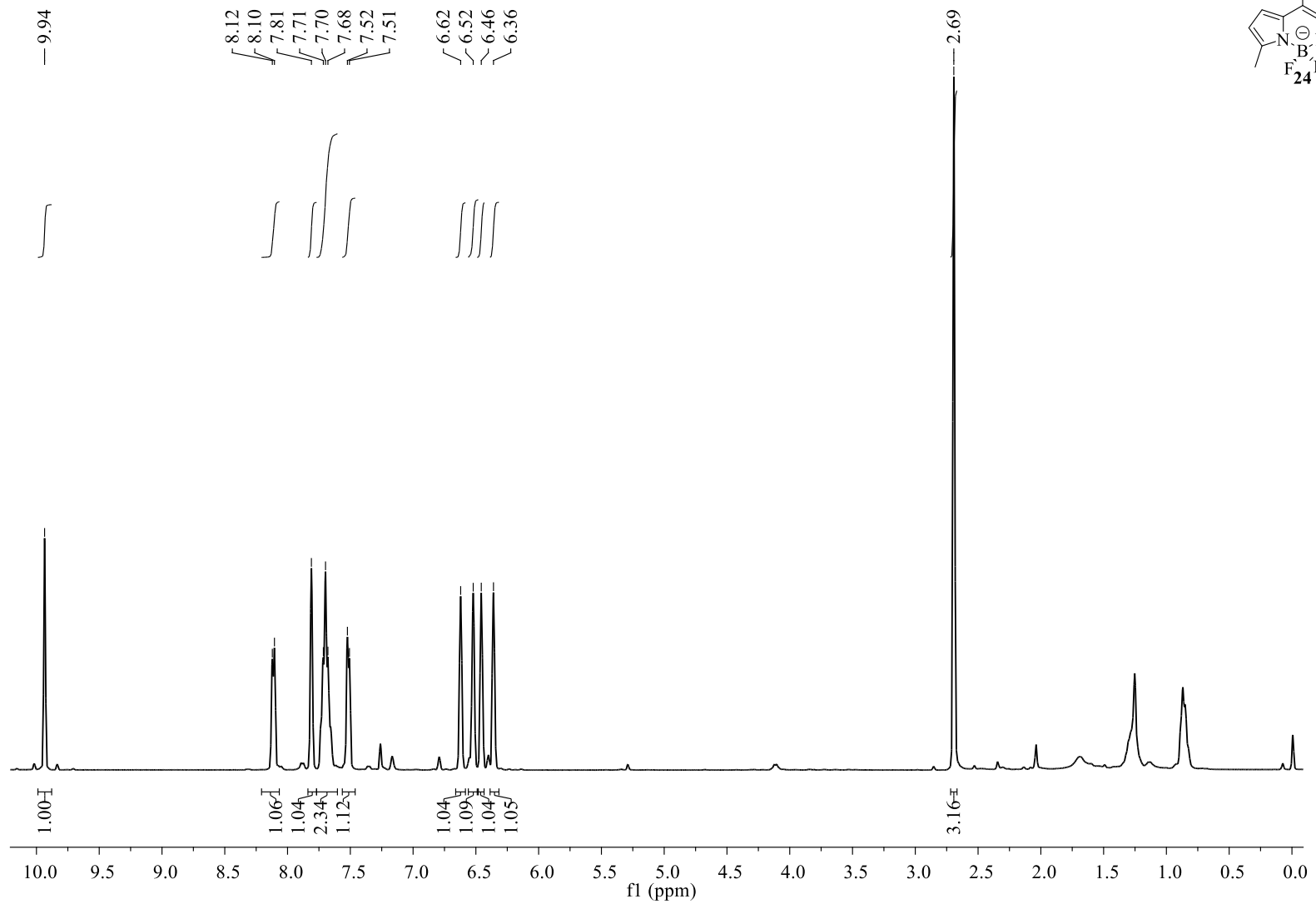
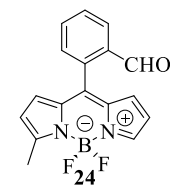
RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



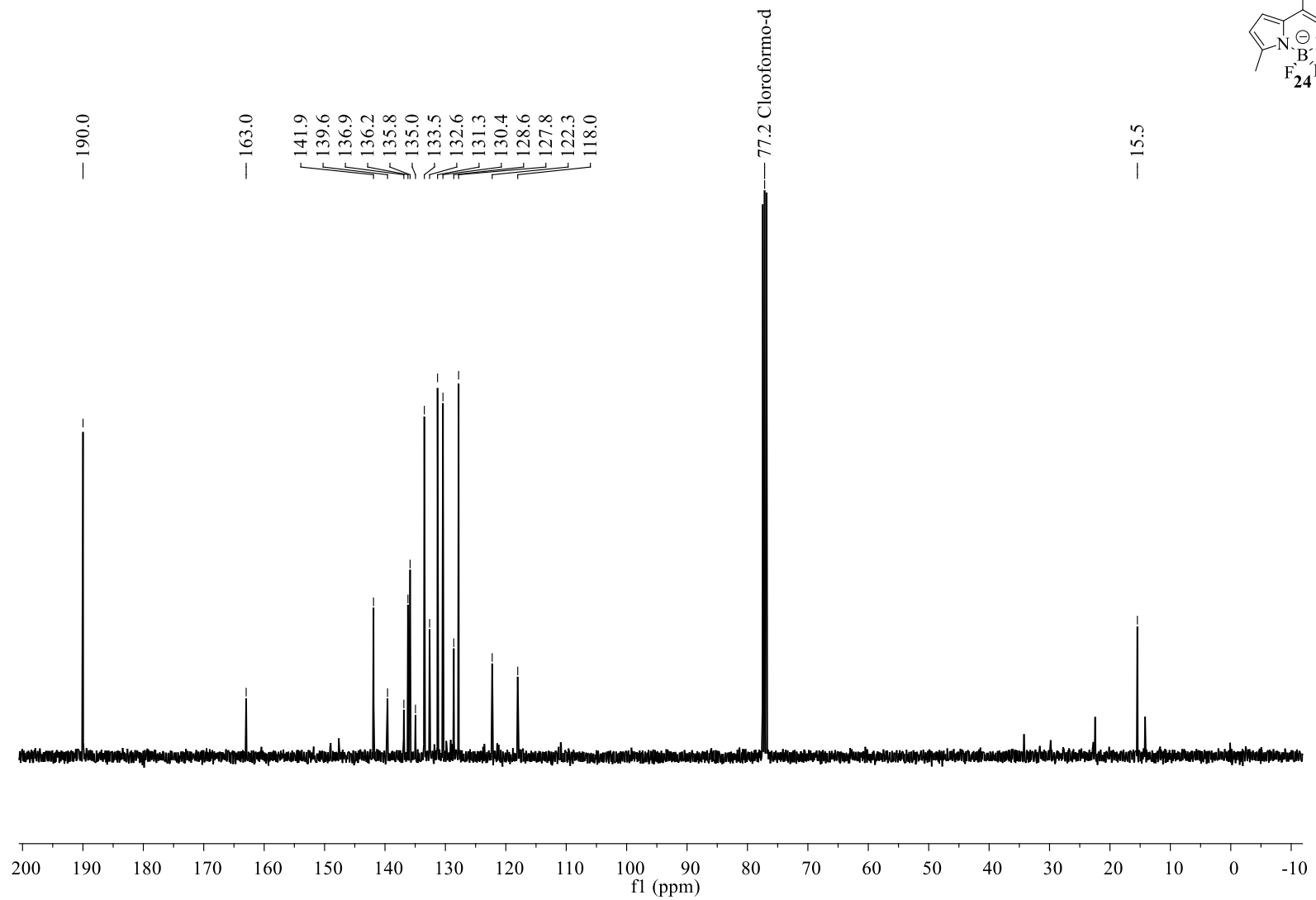
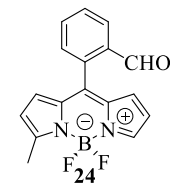
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$



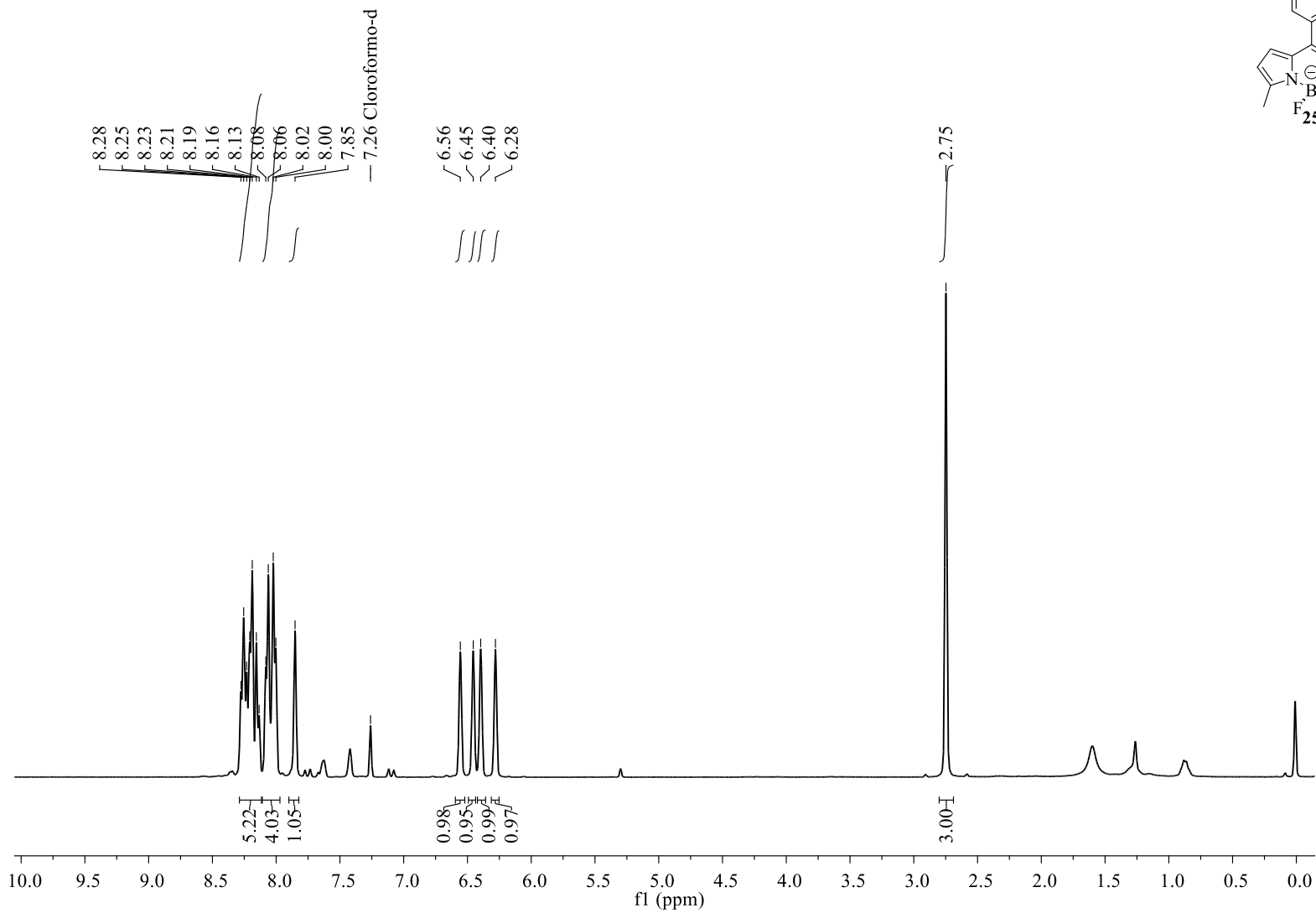
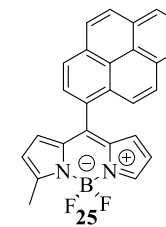
RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



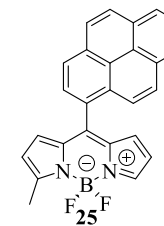
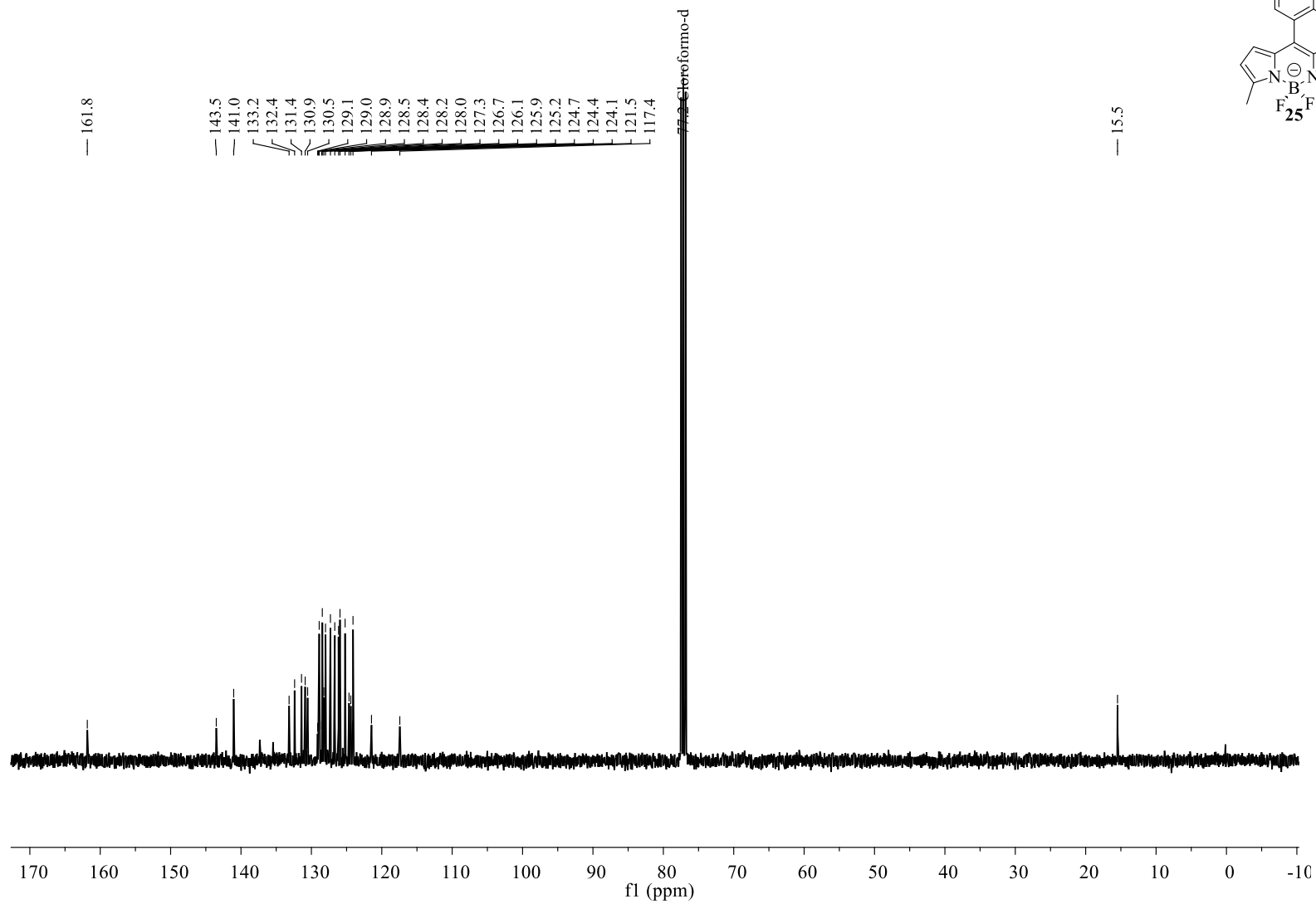
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$



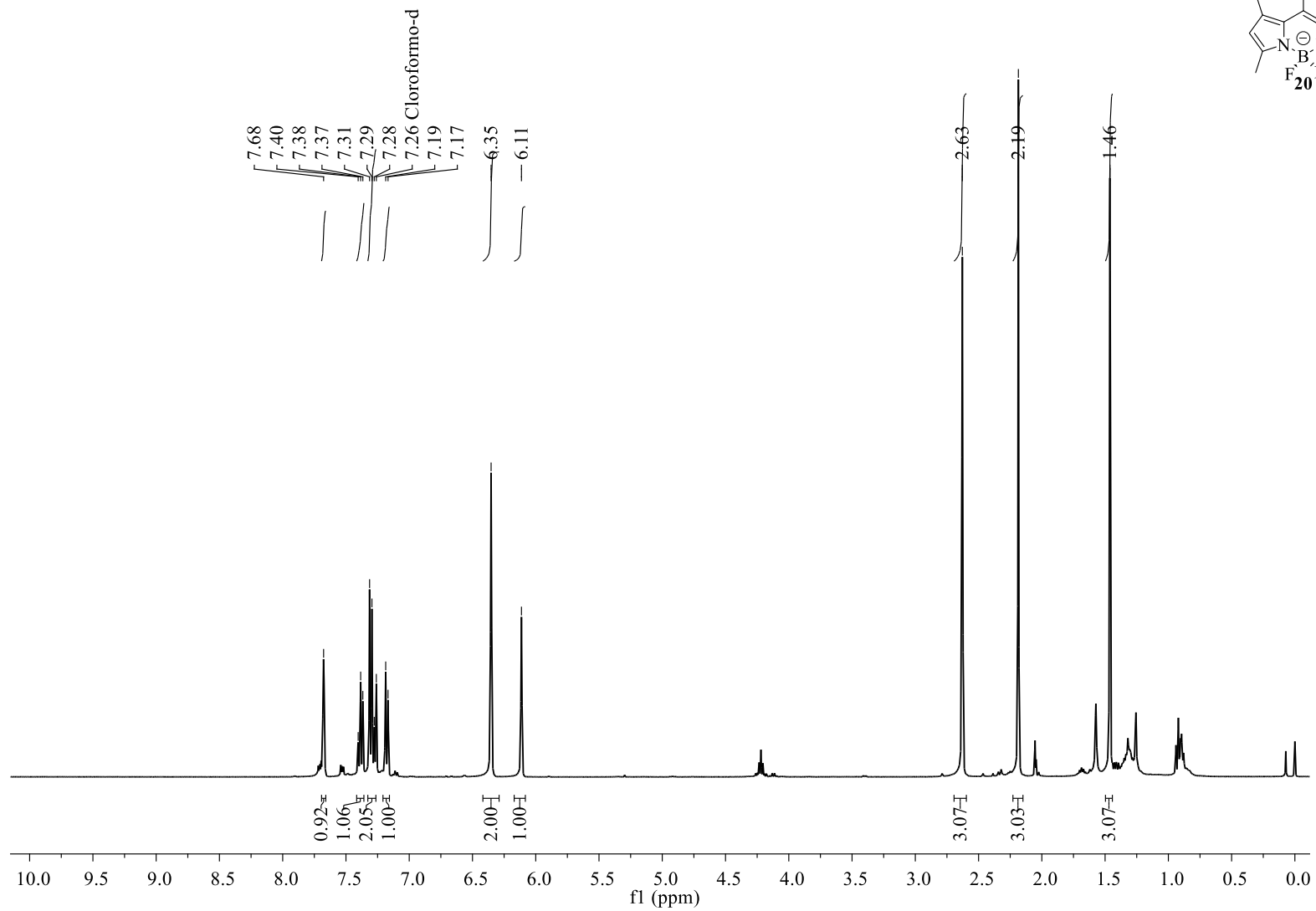
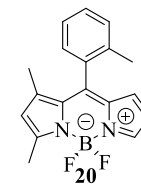
RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$

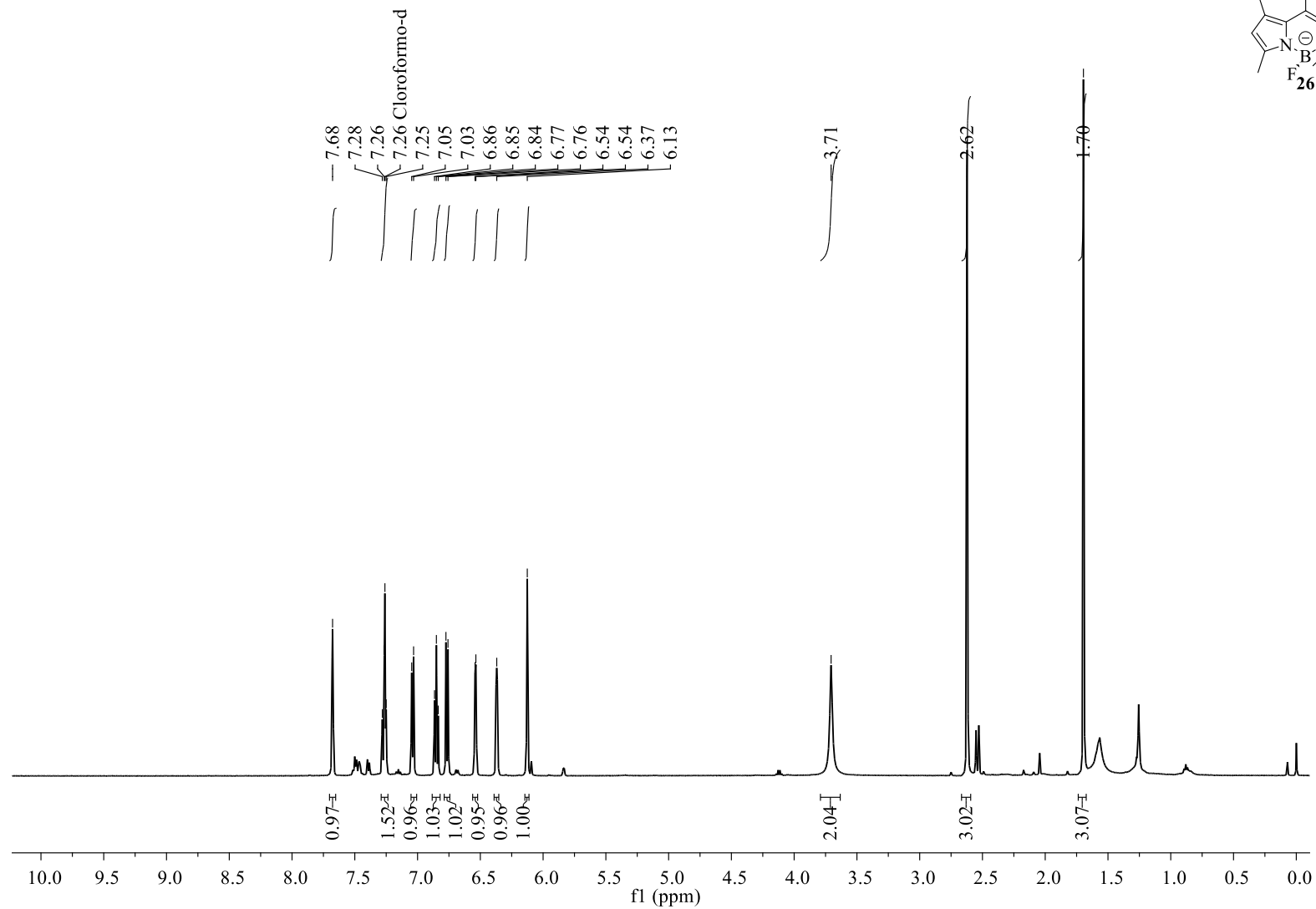
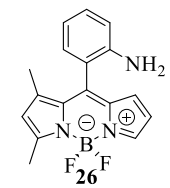


RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

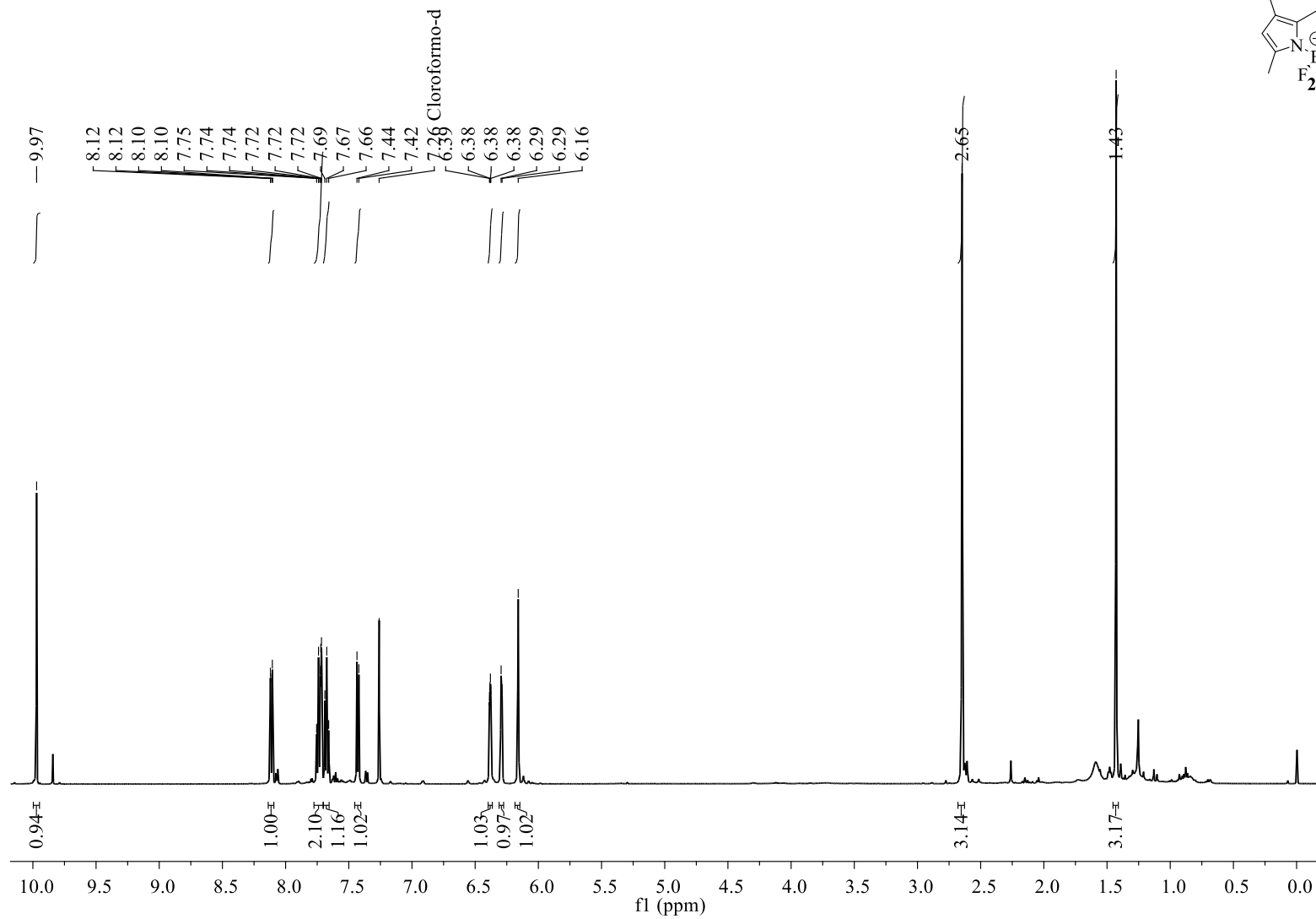
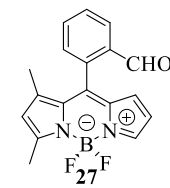




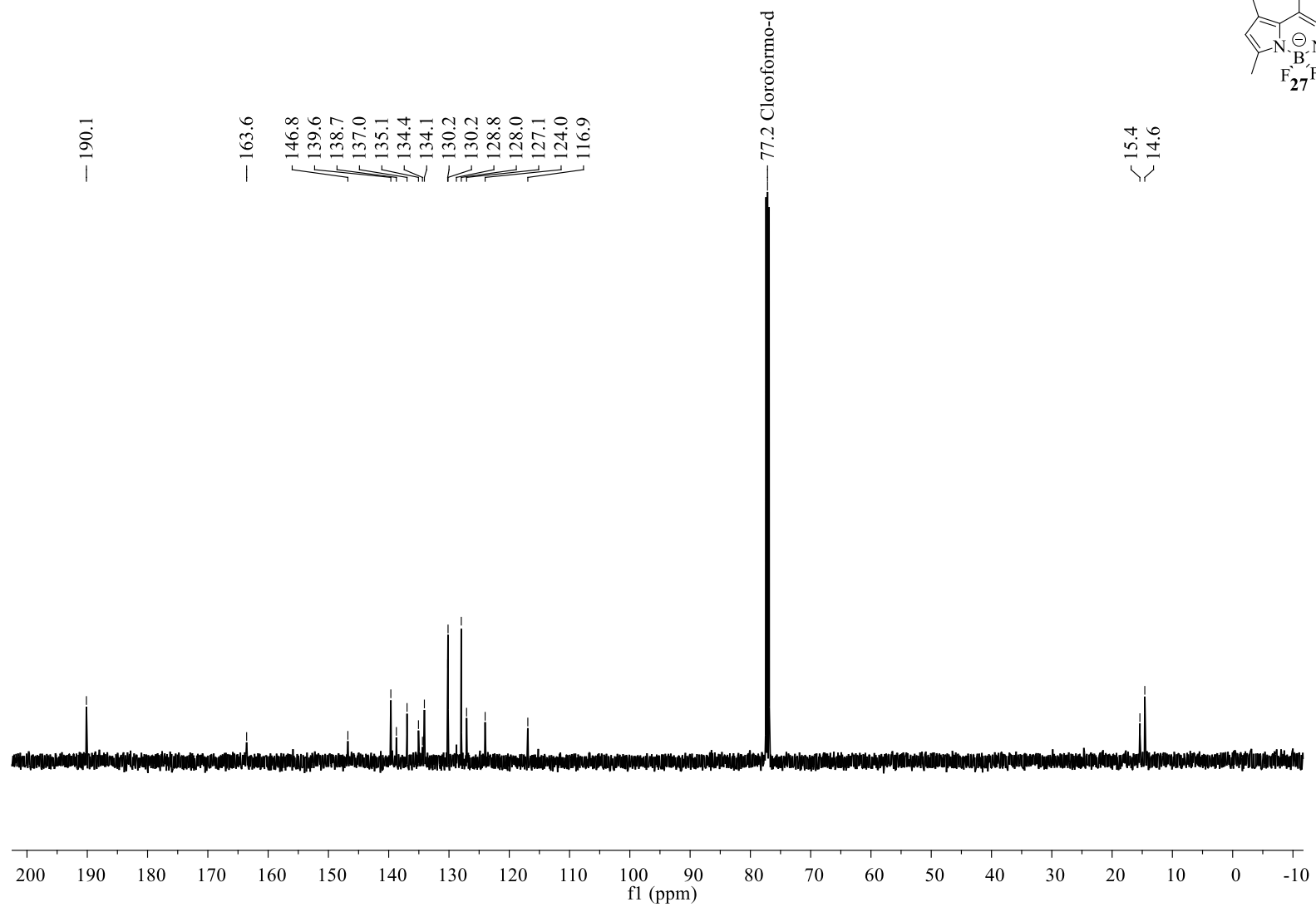
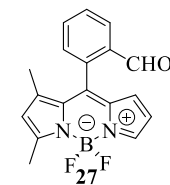
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



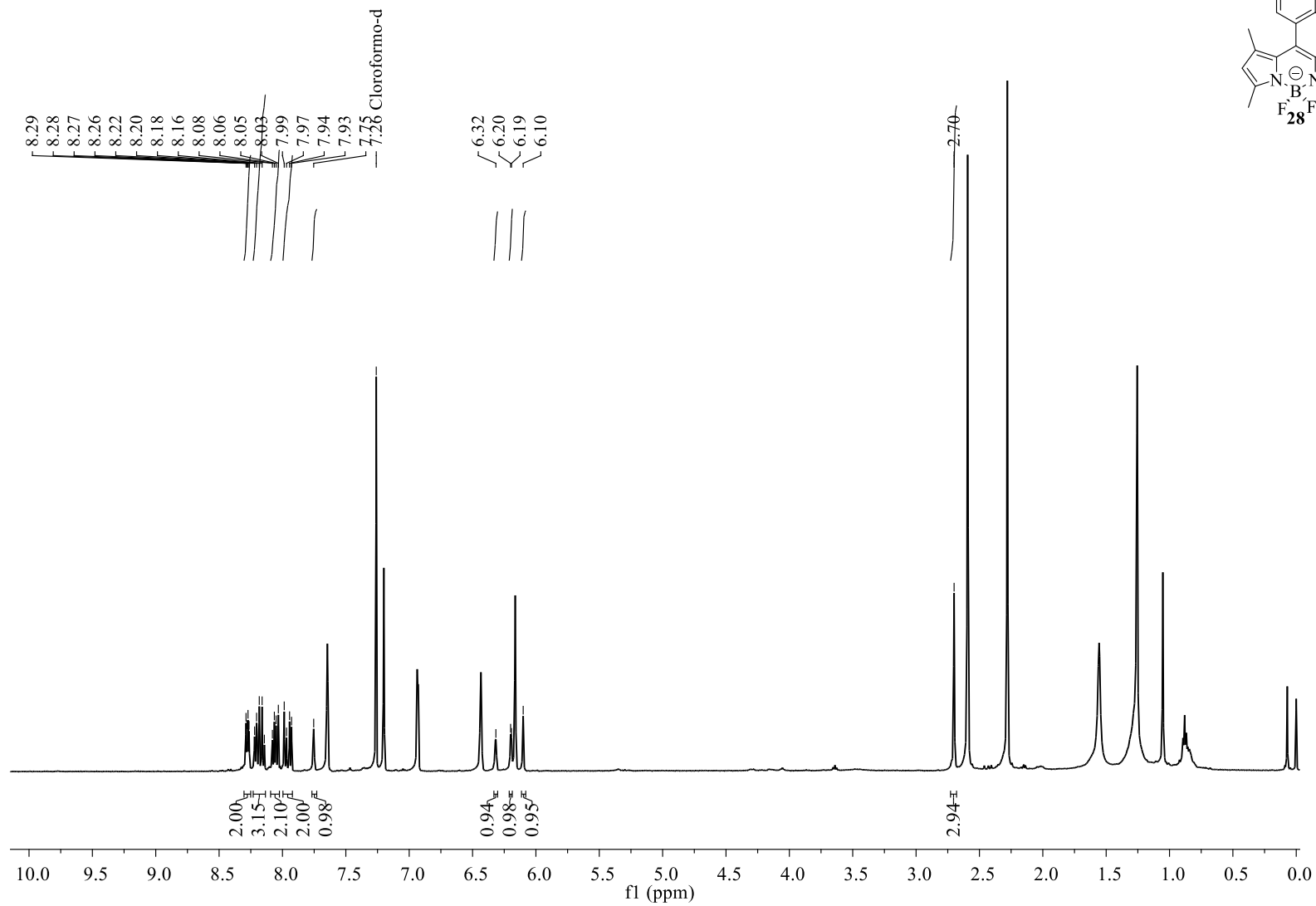
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



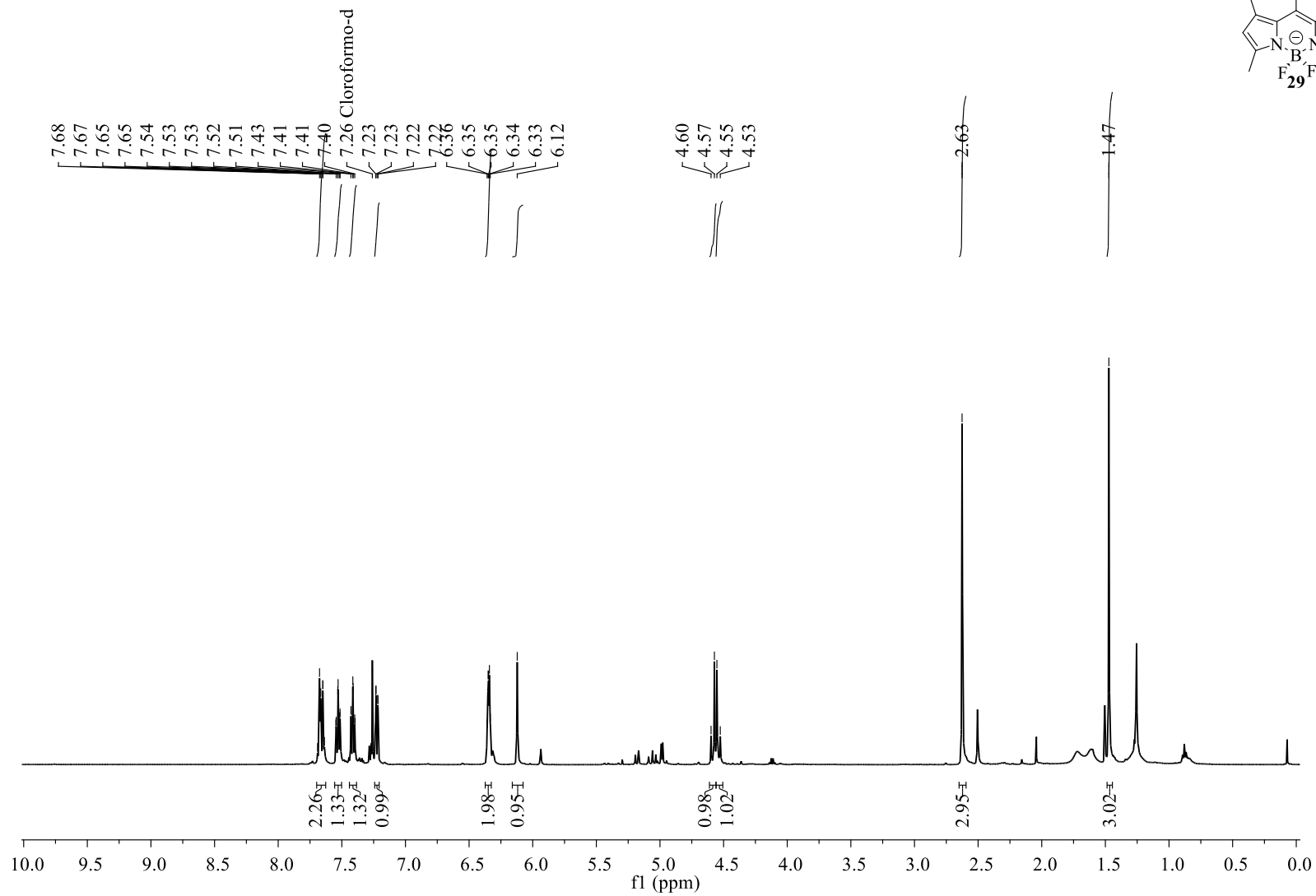
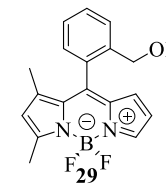
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



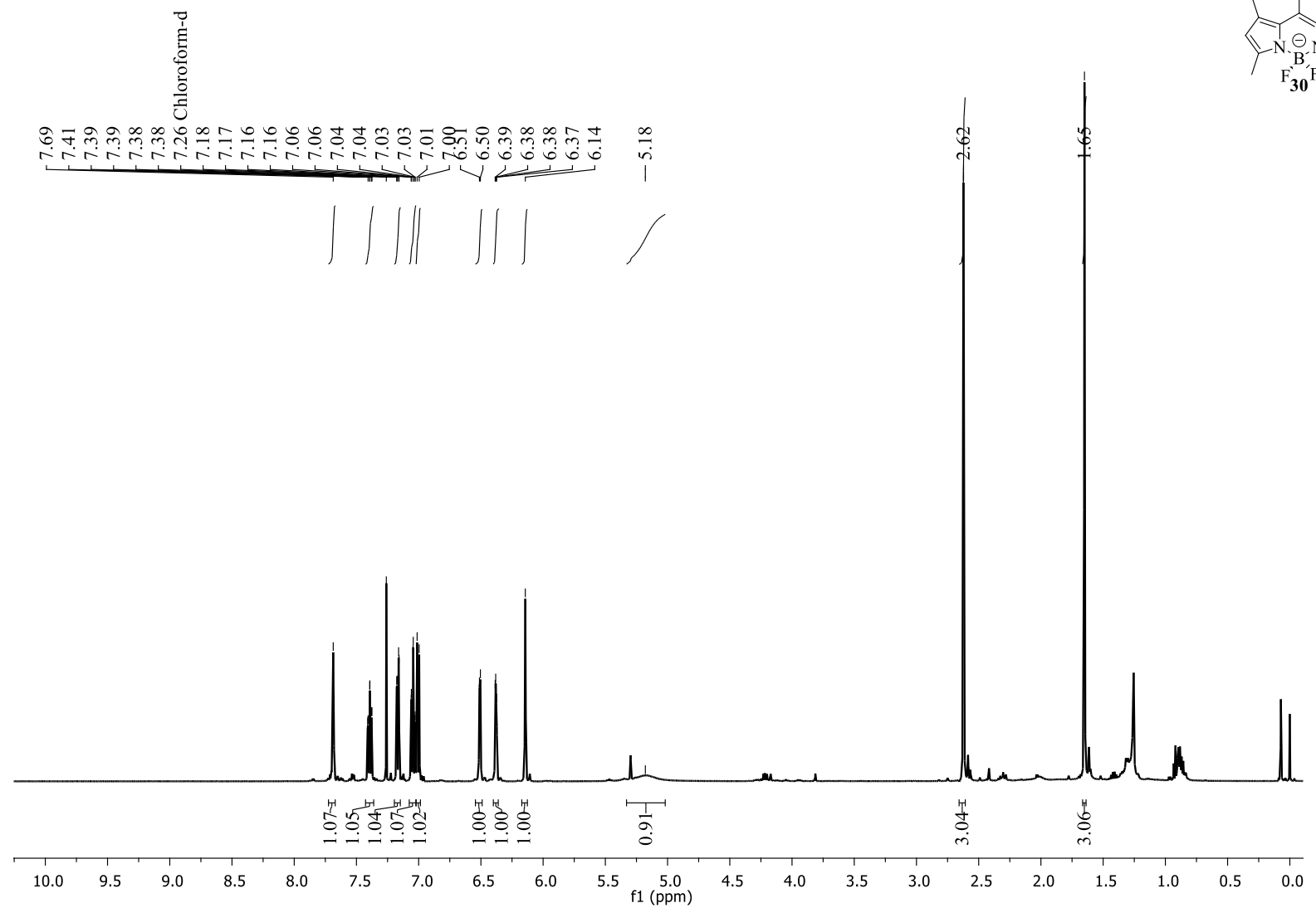
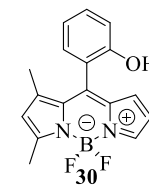
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



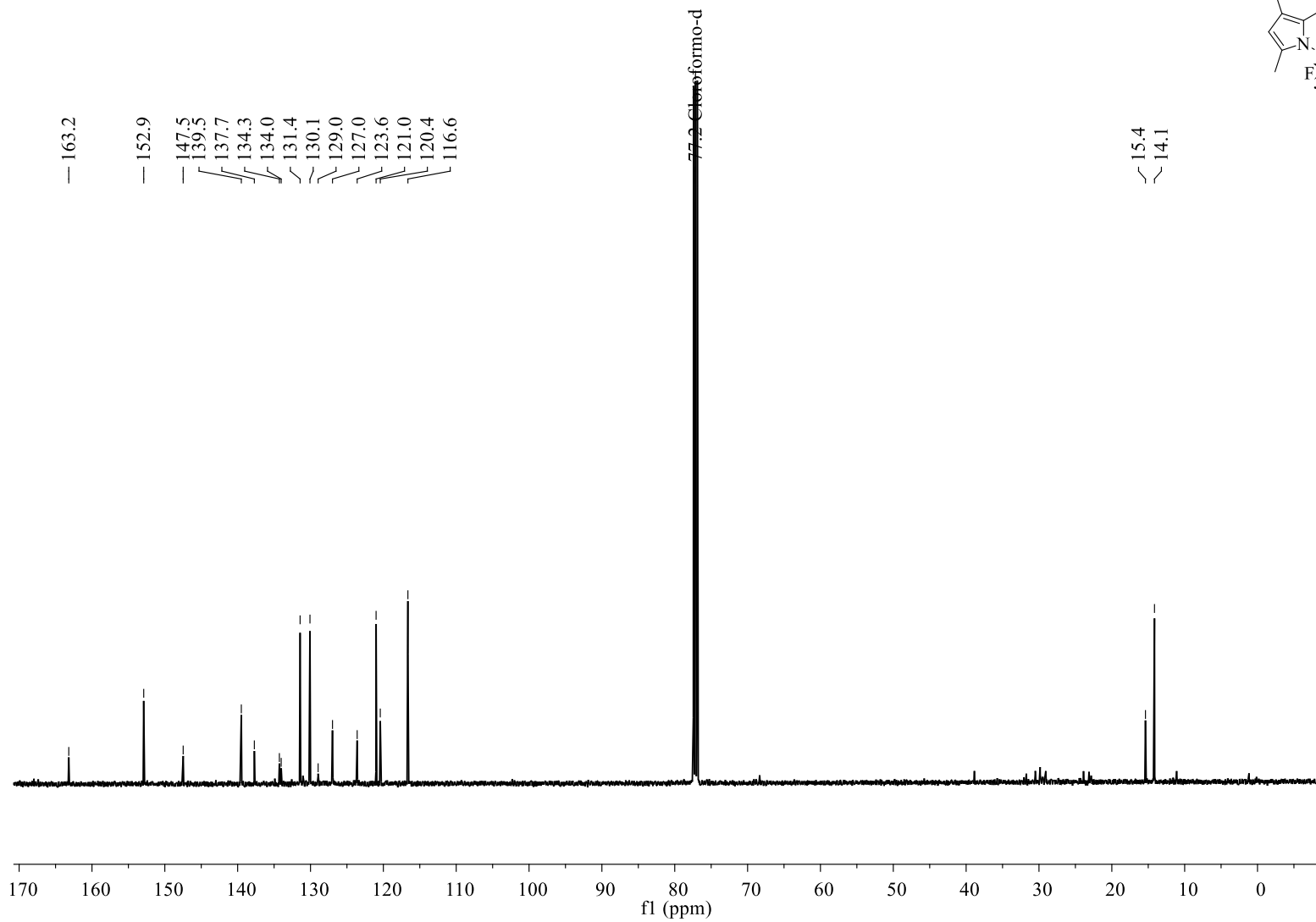
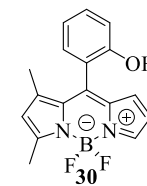
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



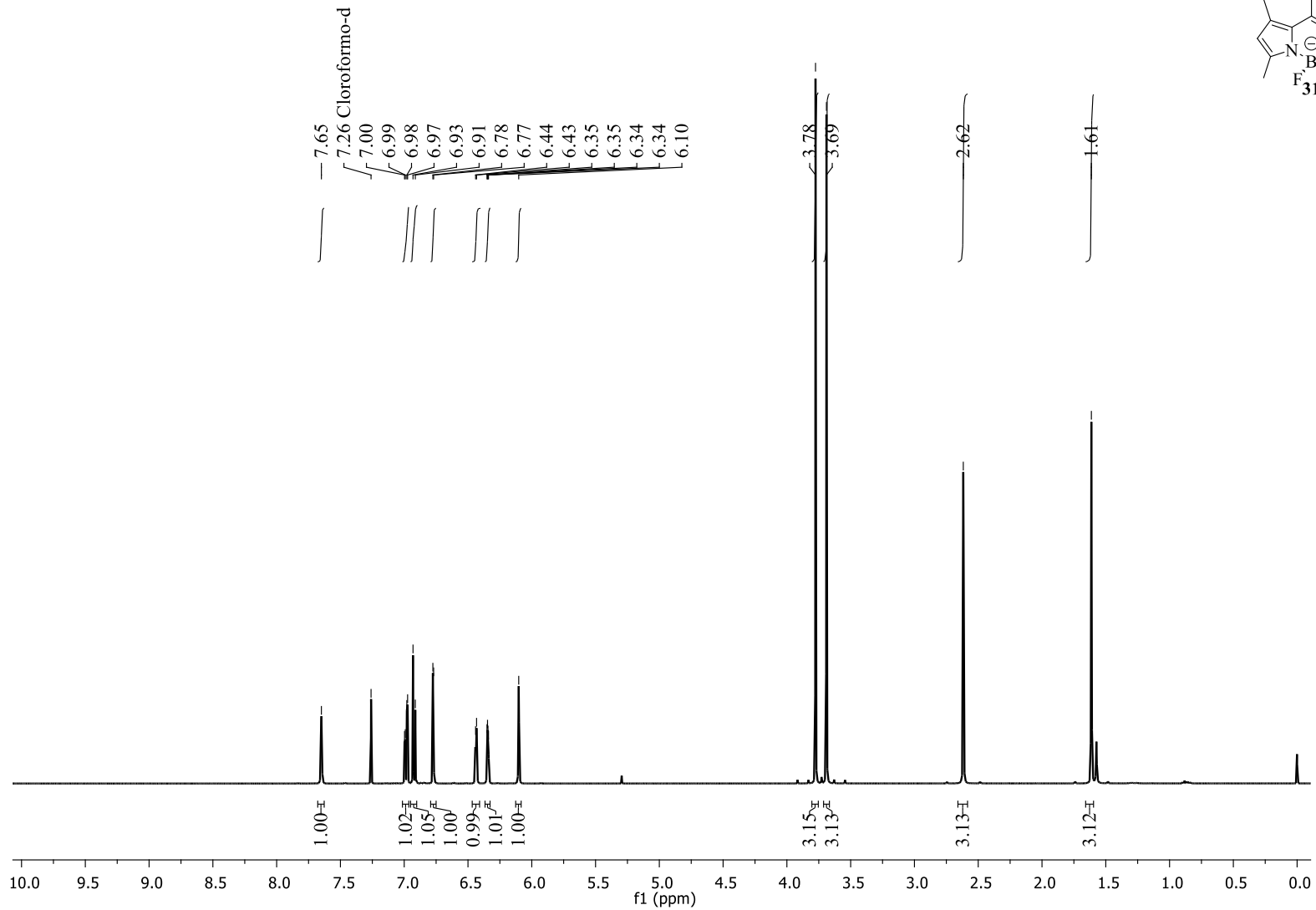
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$

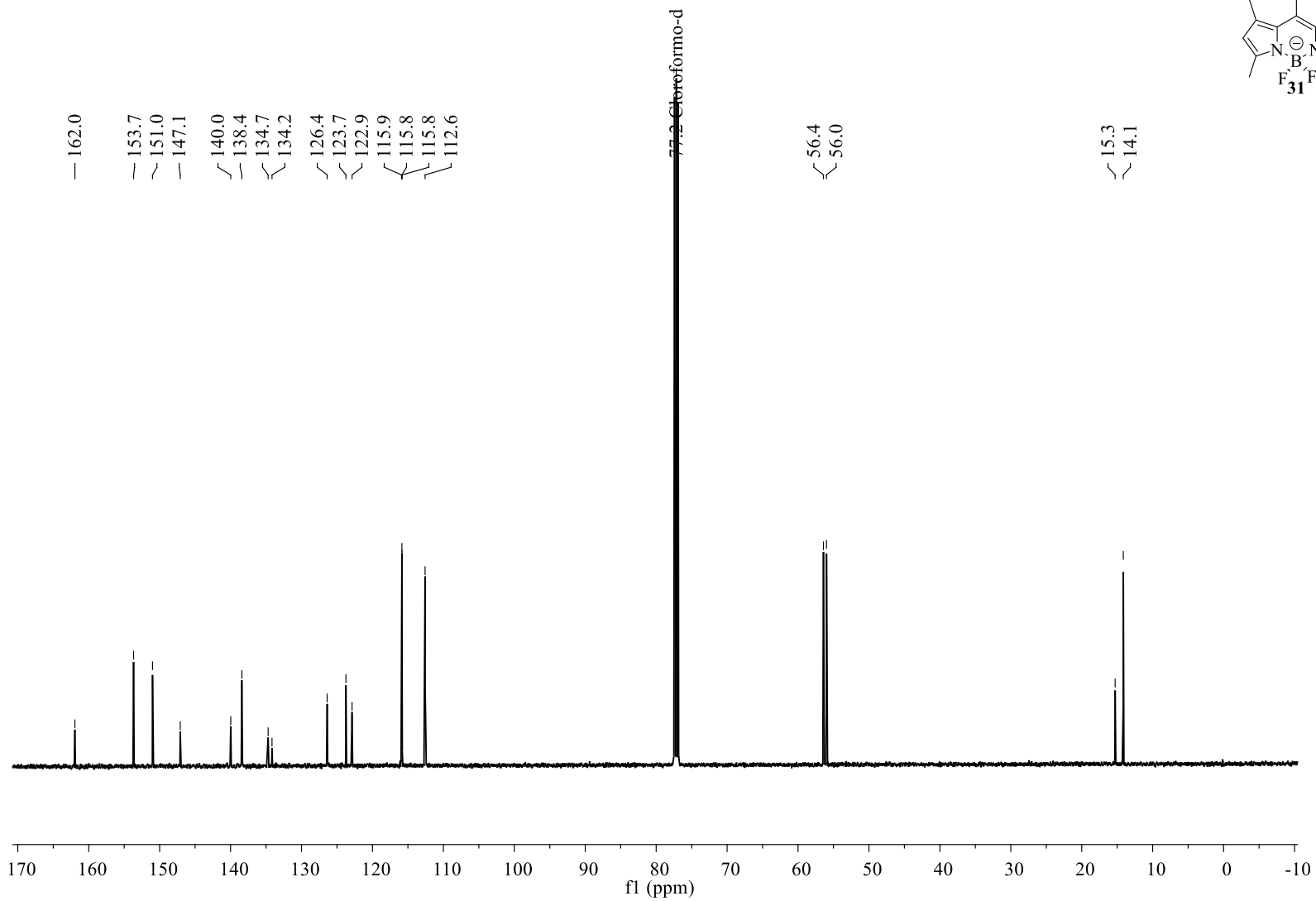


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

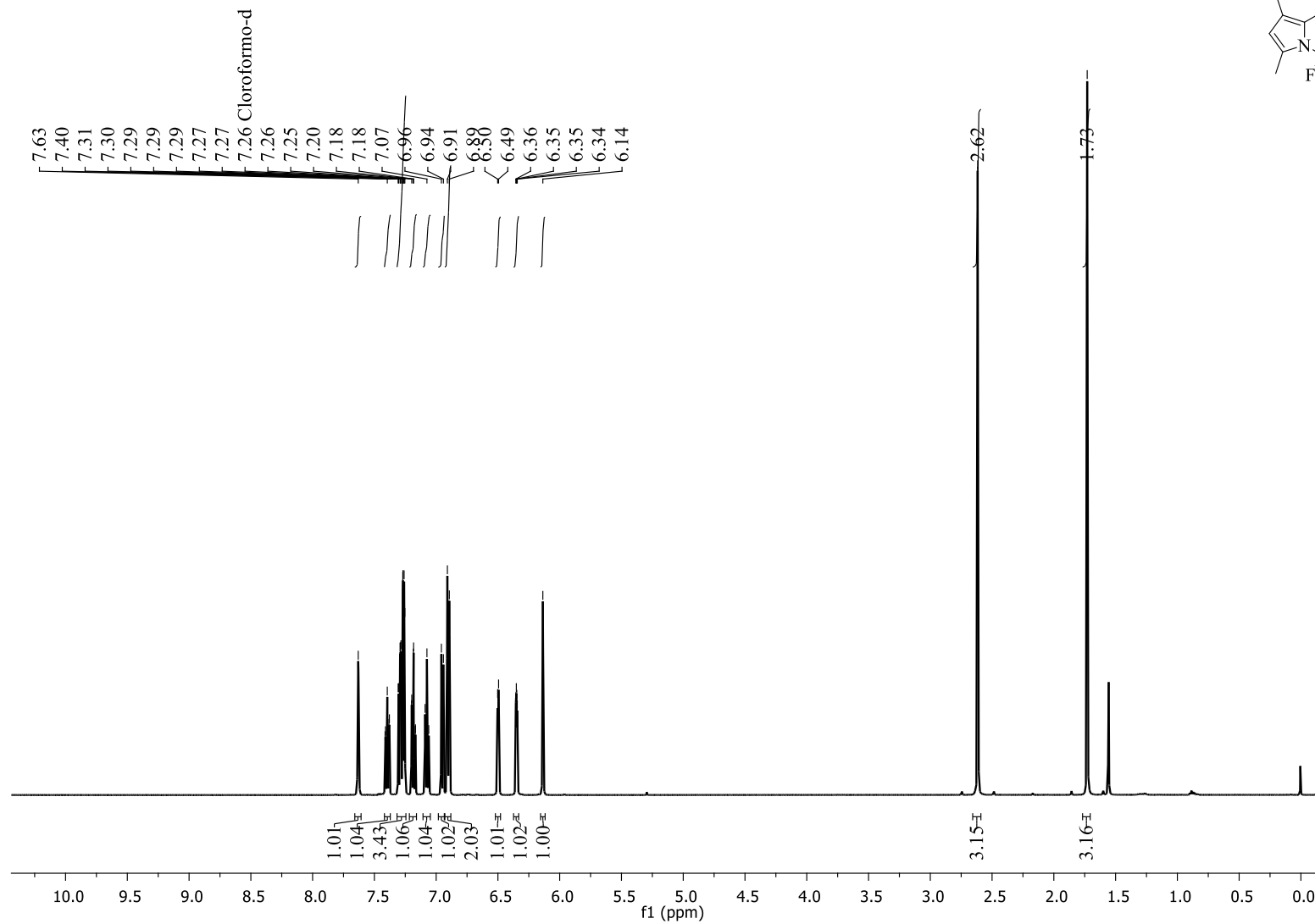
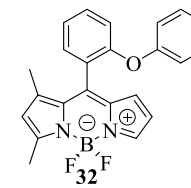




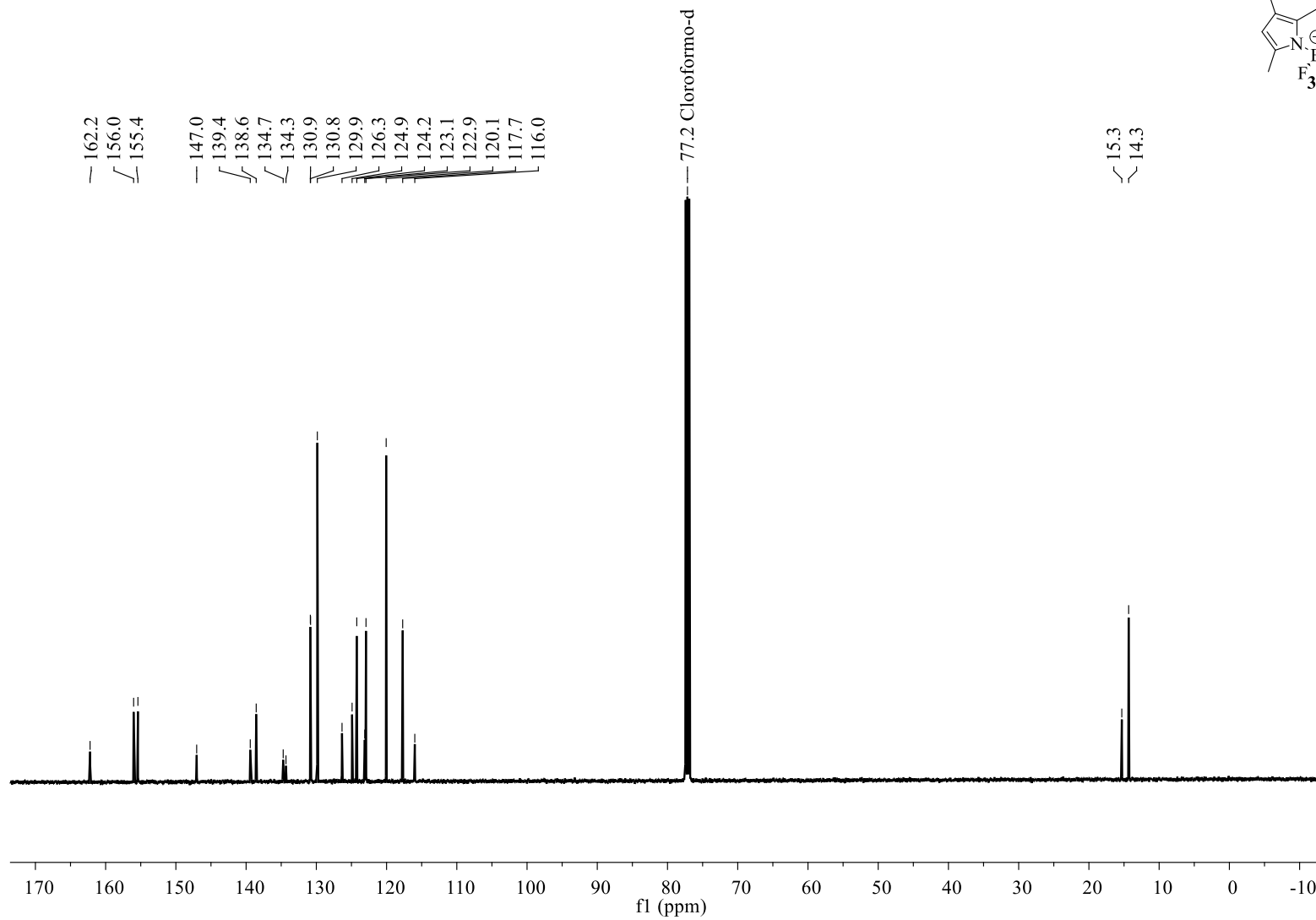
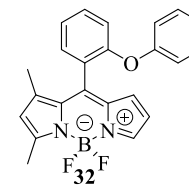
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



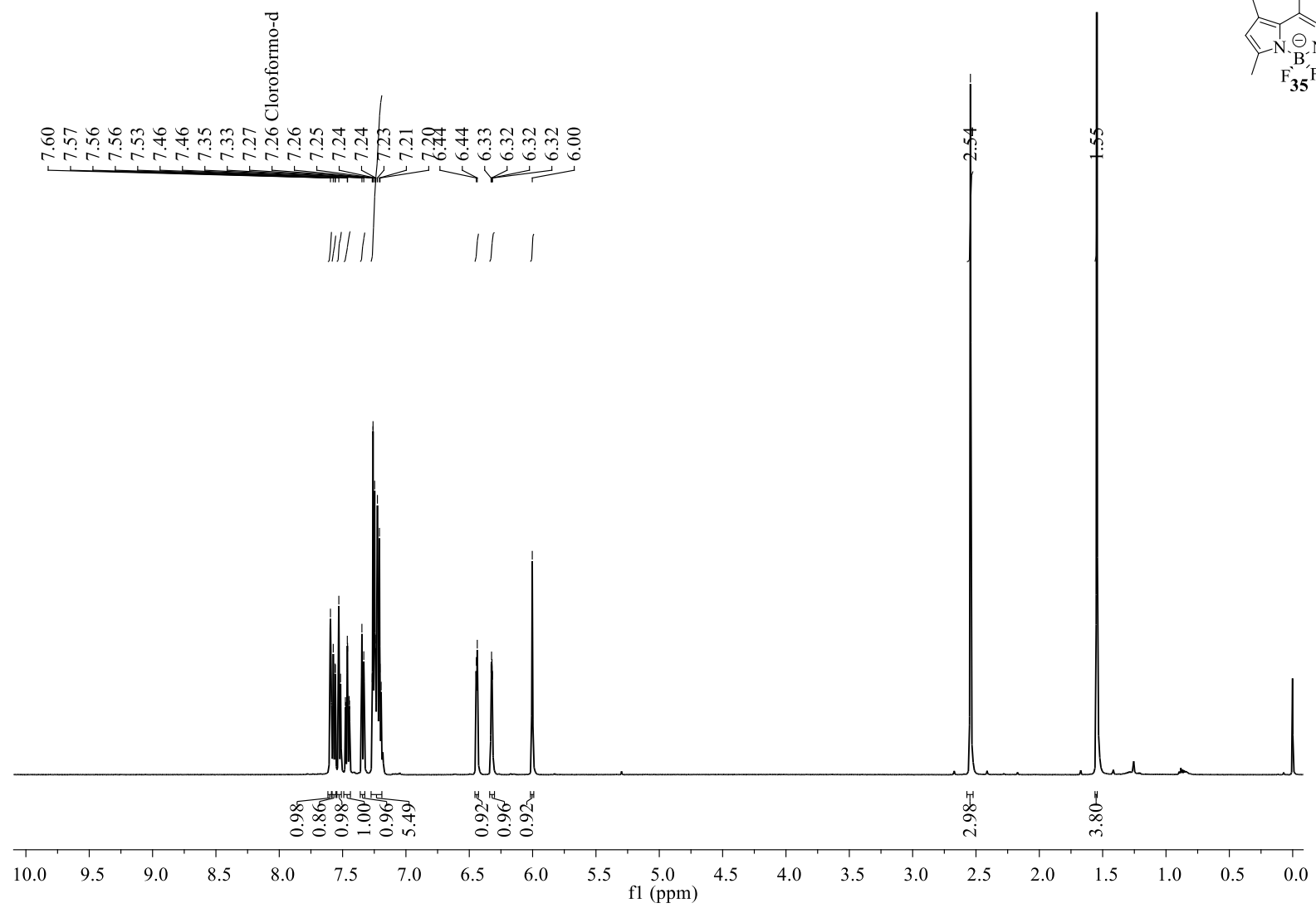
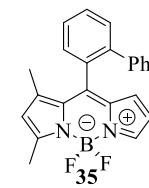
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



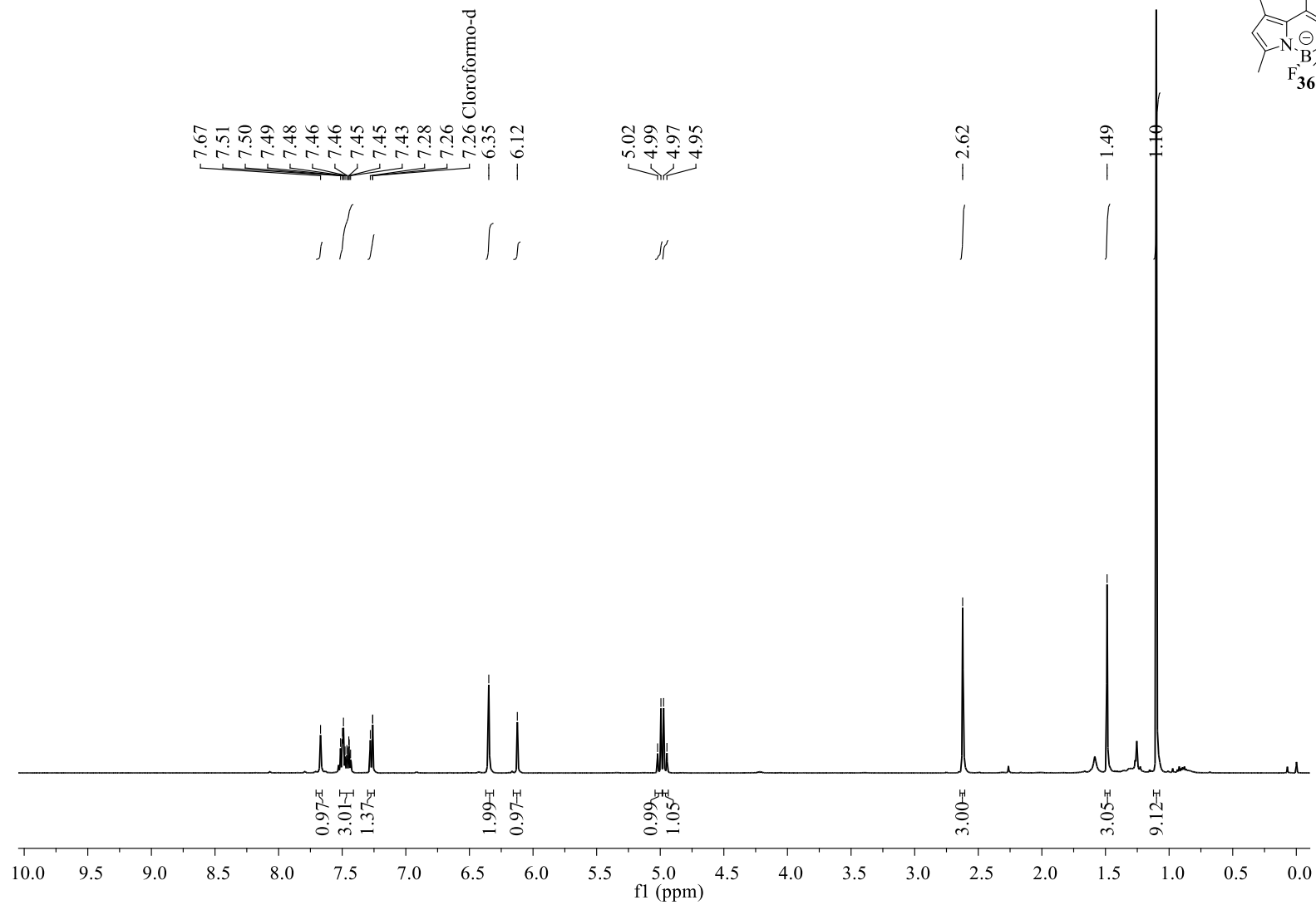
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



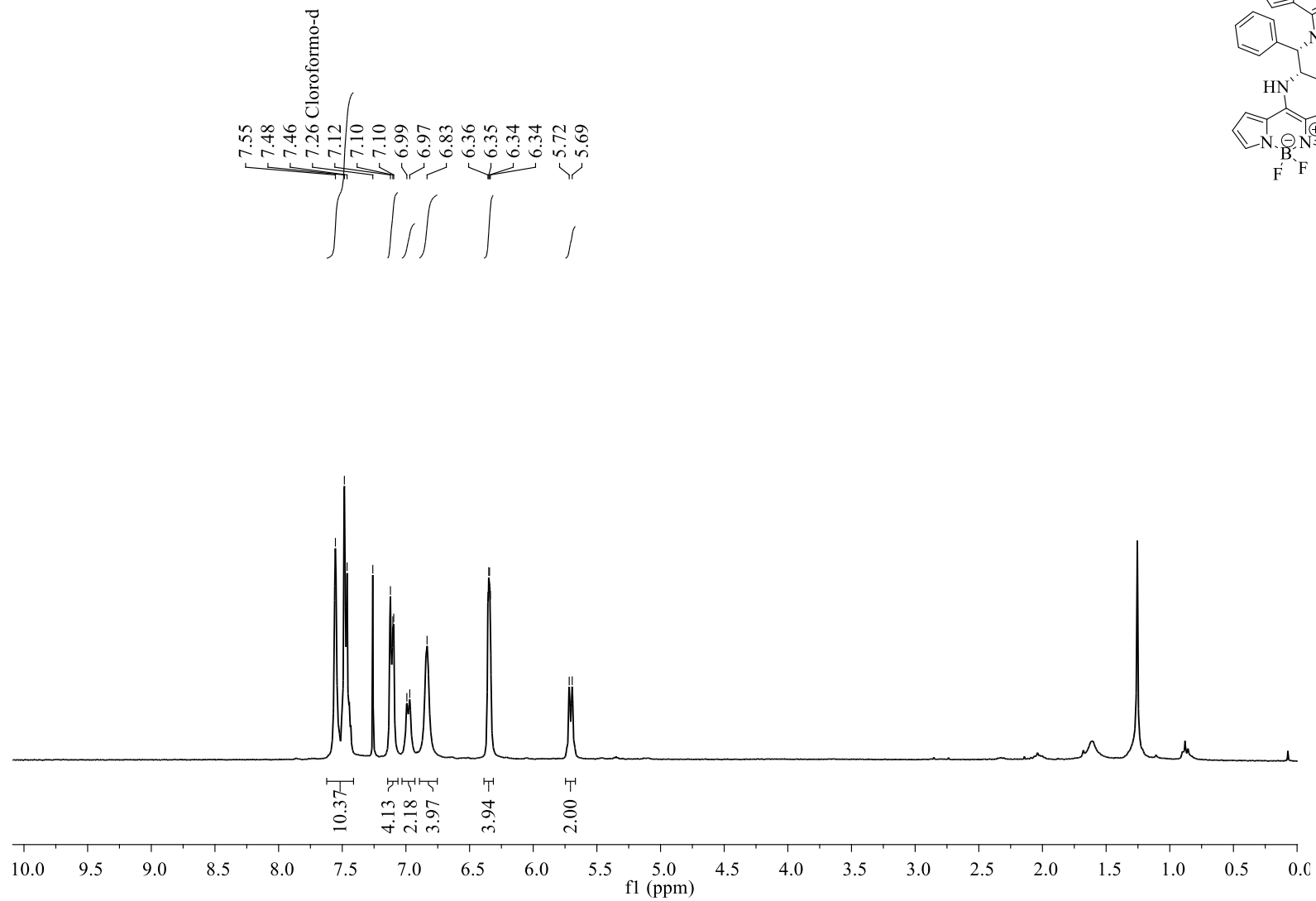
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



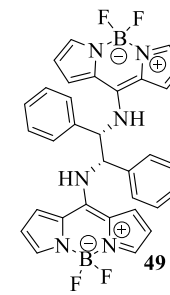
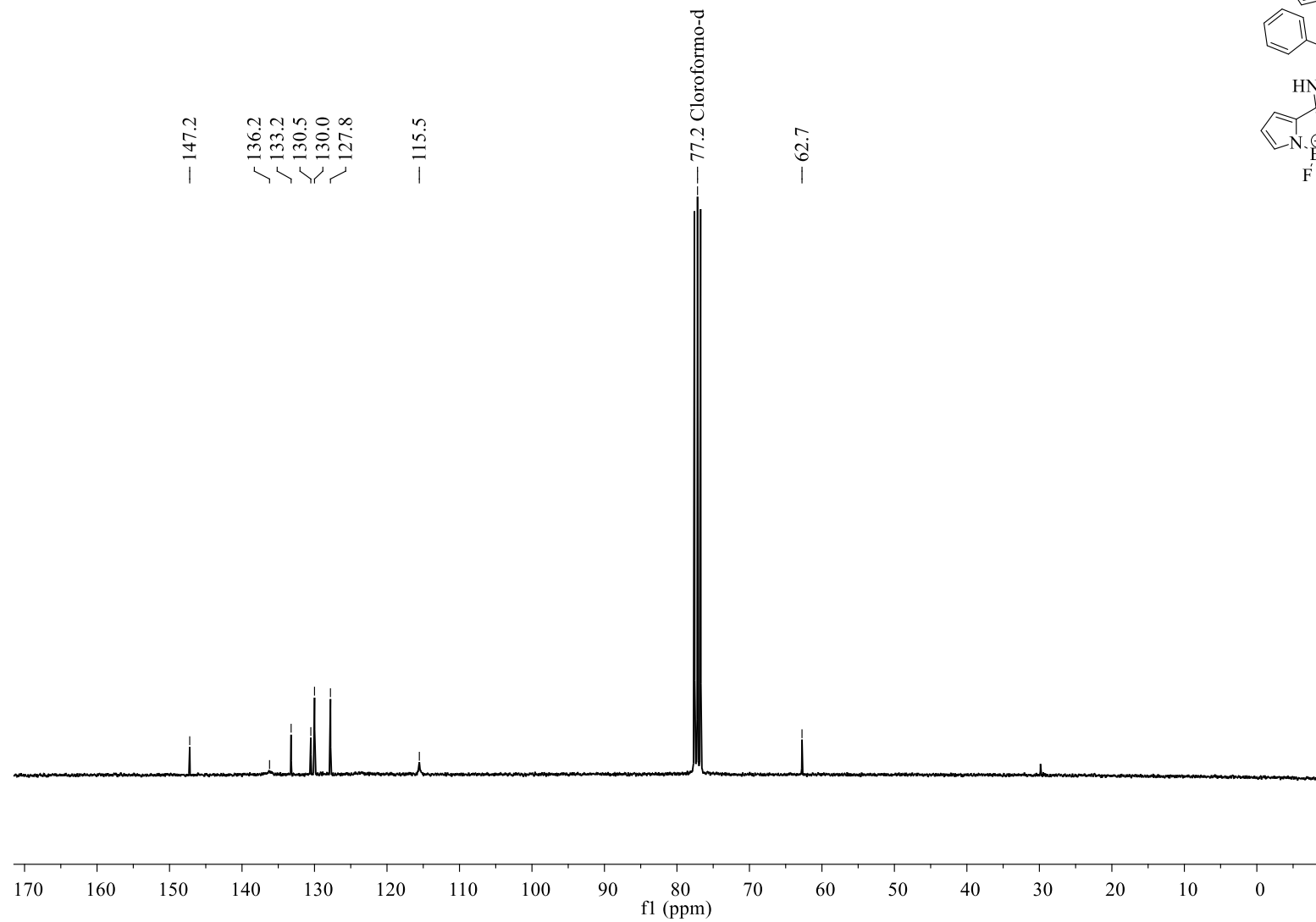
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



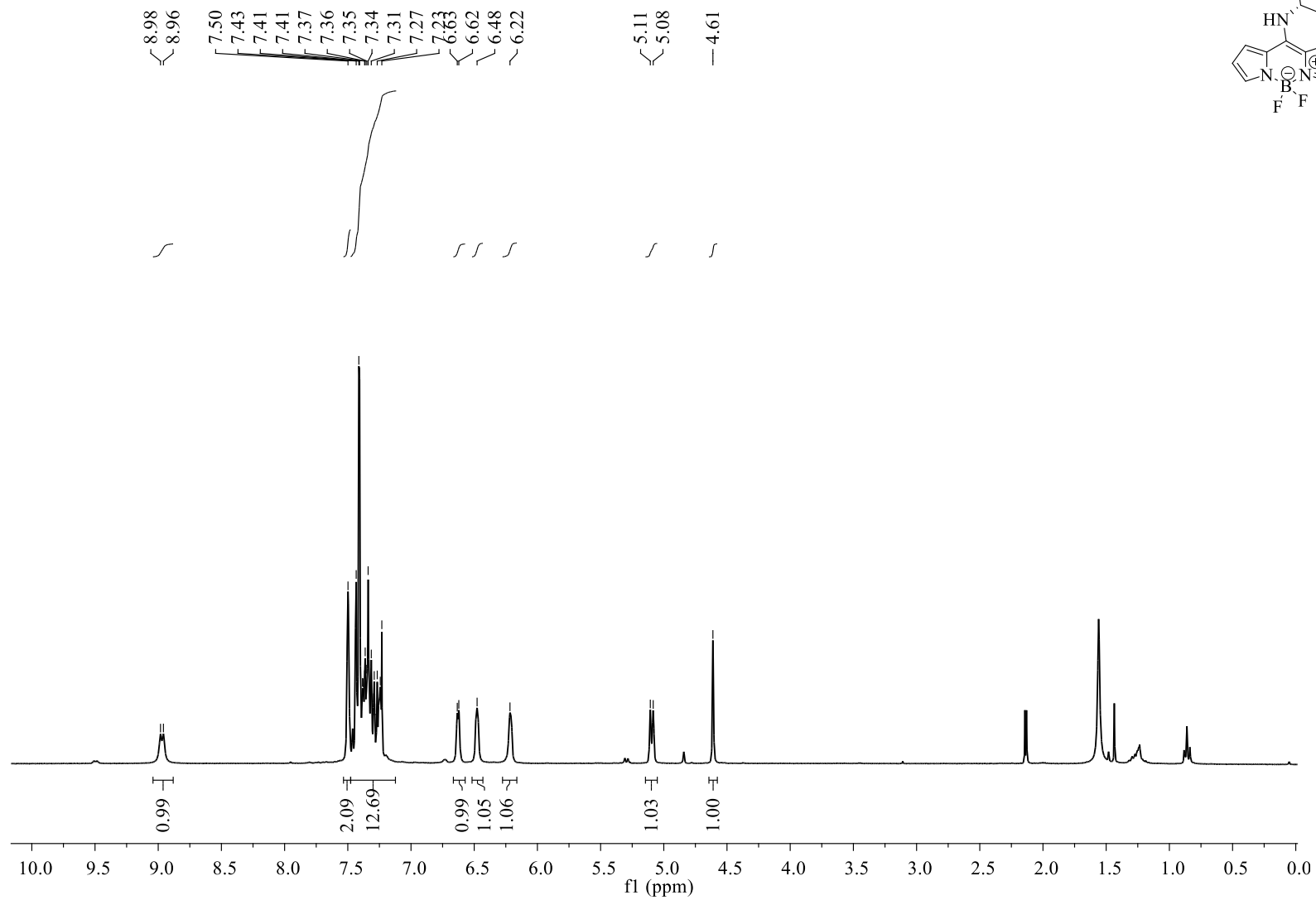
RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$

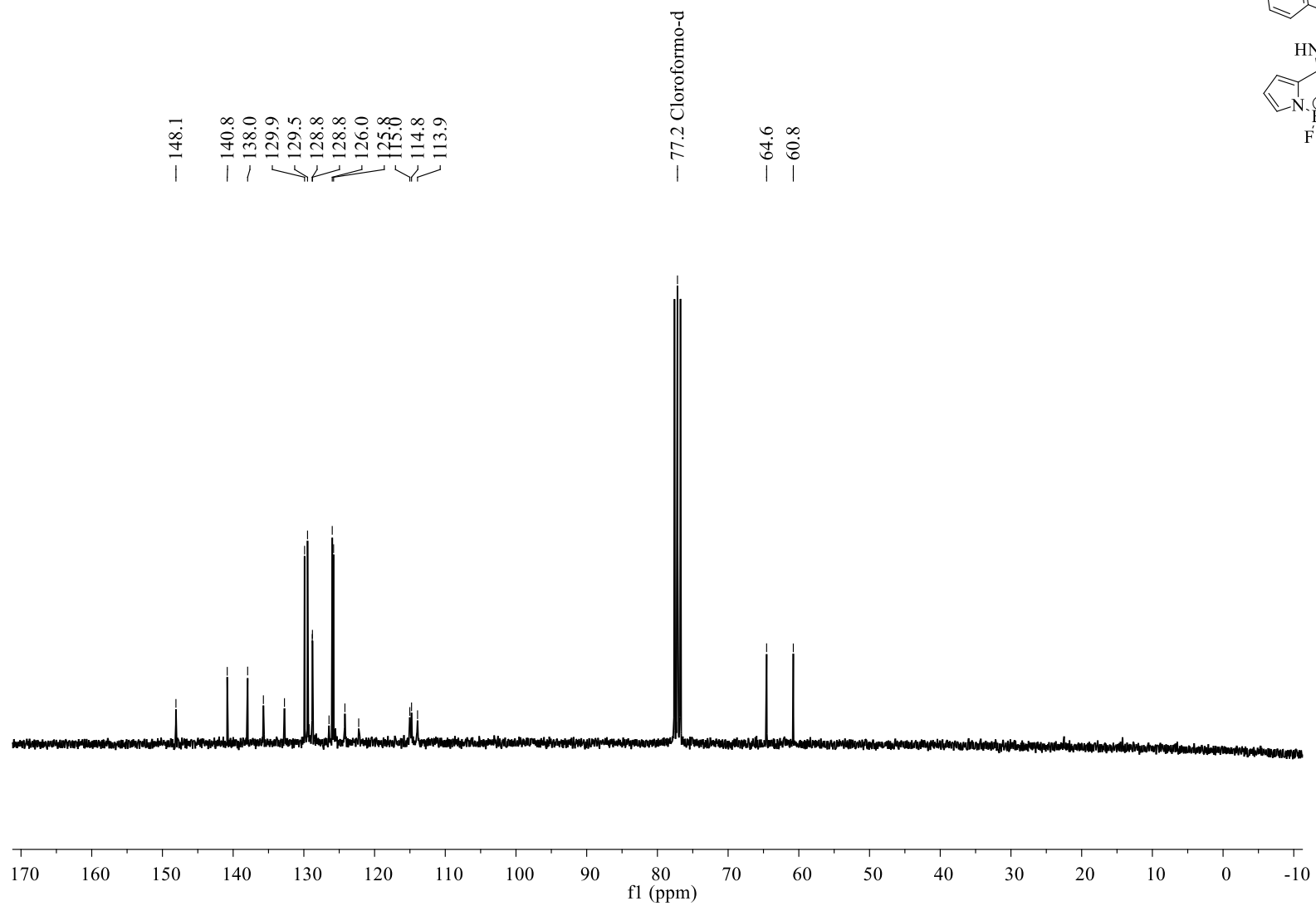


RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

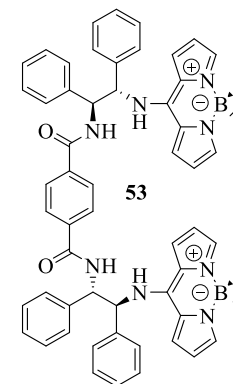
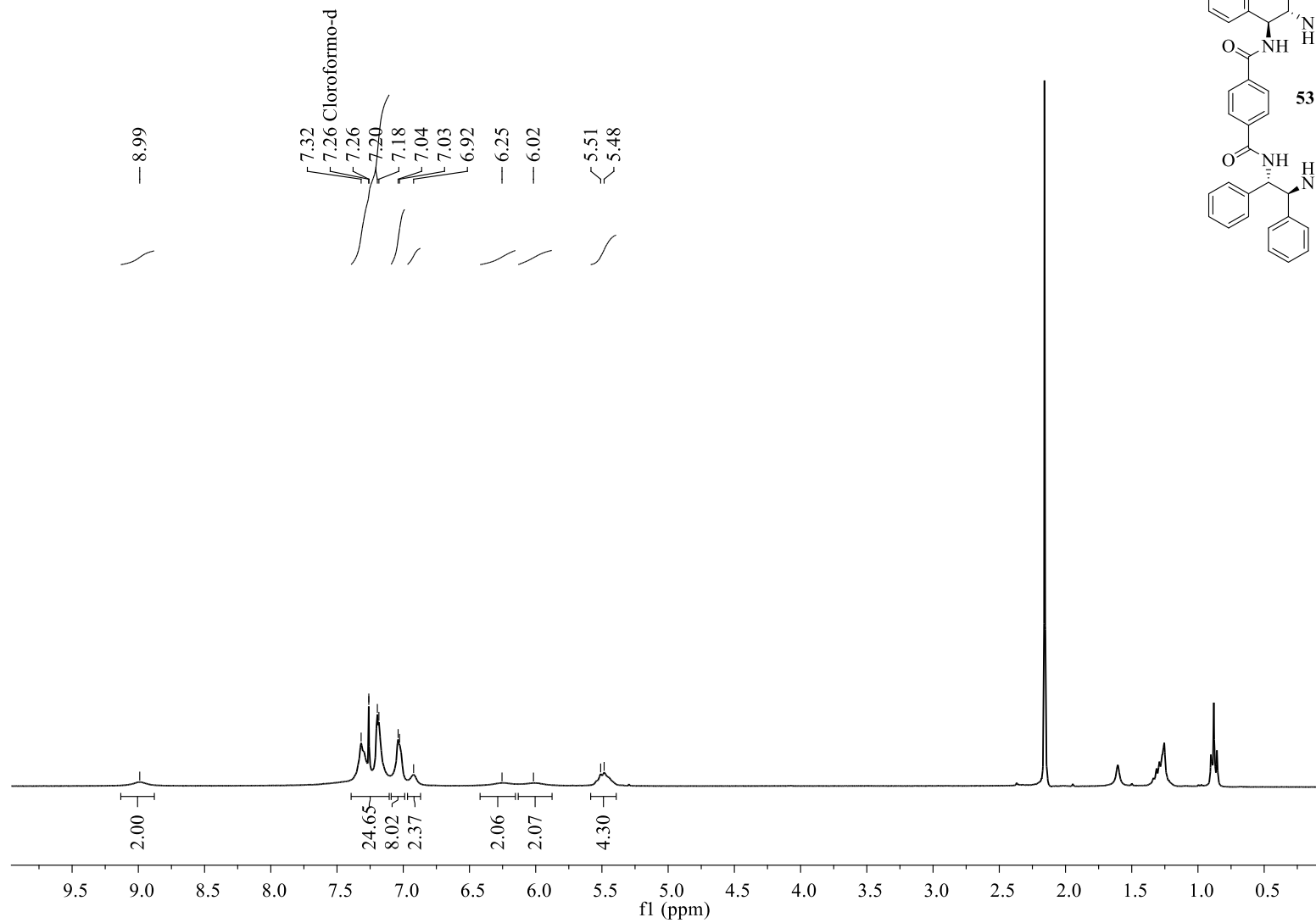




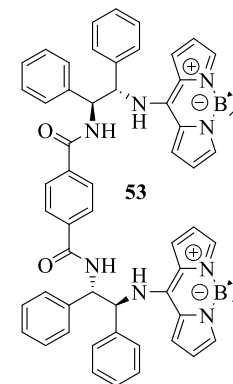
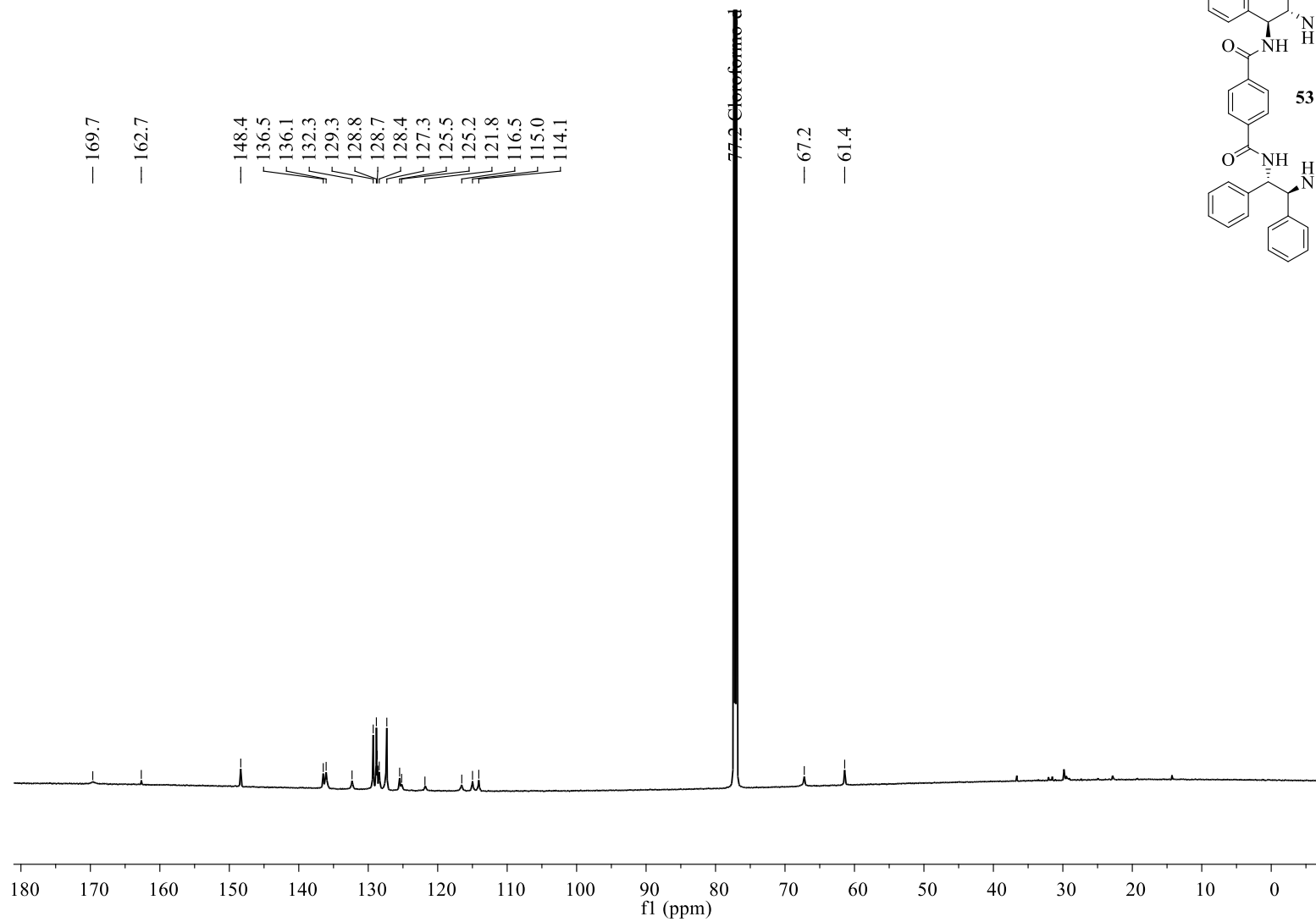
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$



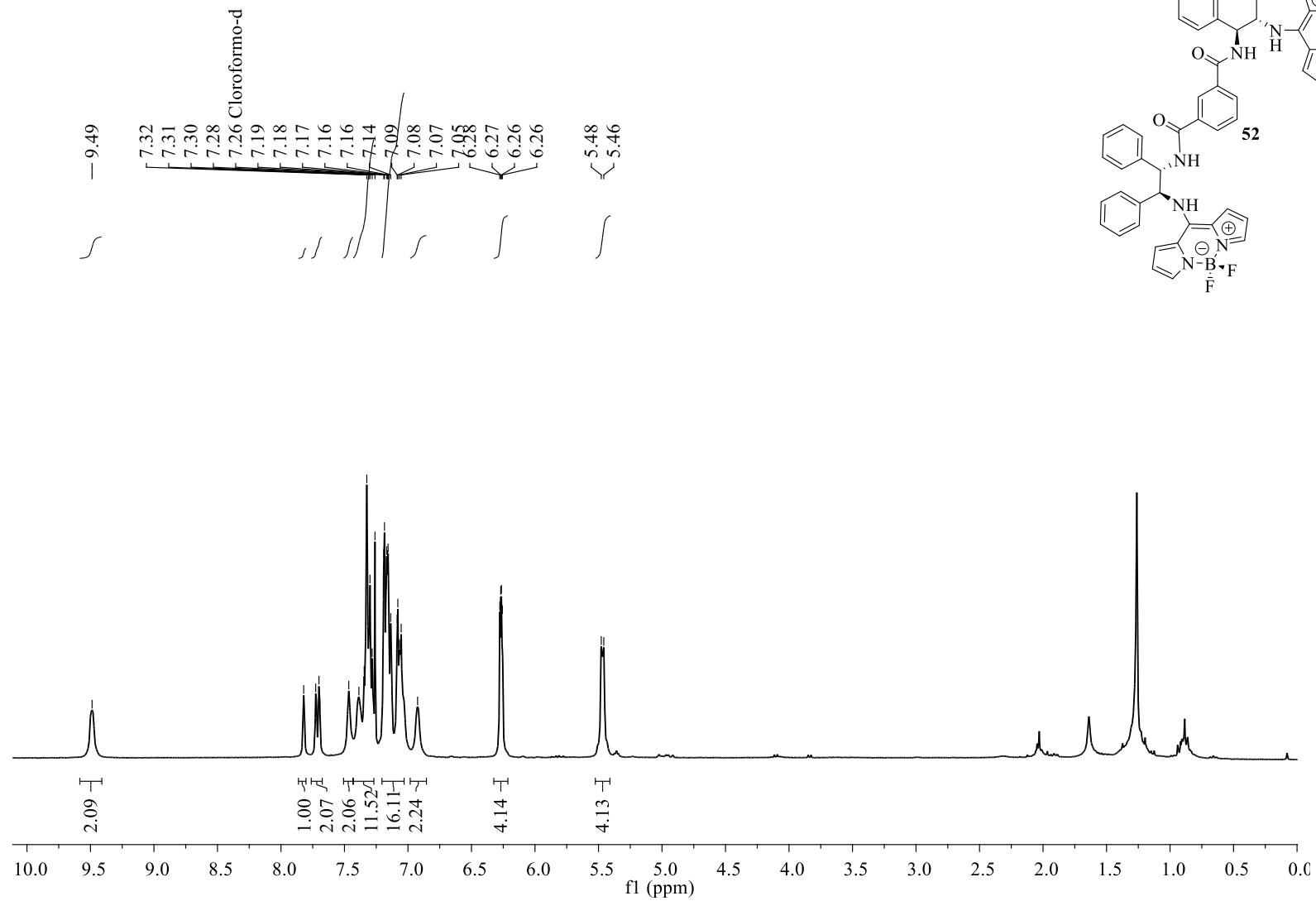
RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$



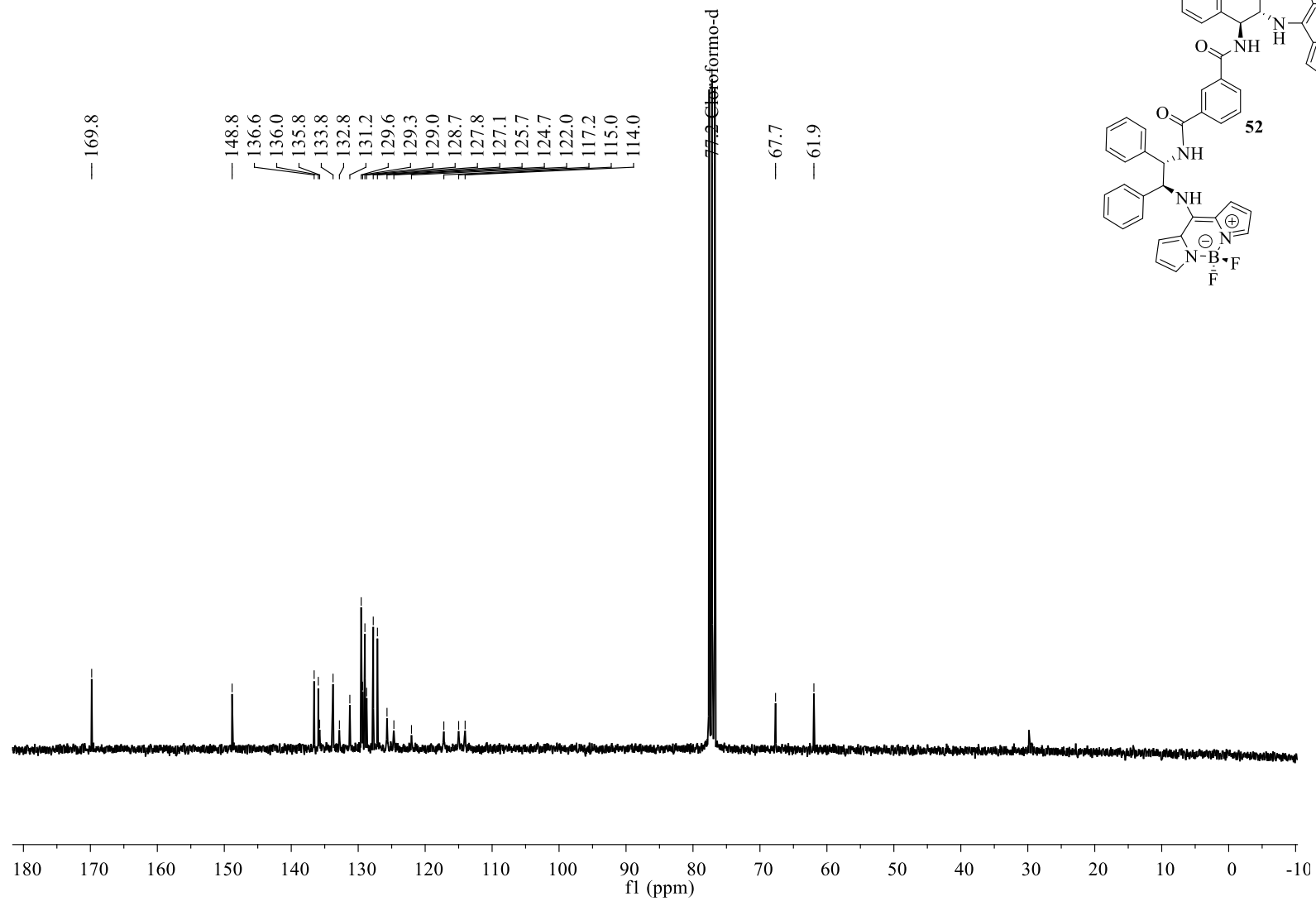
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 176 MHz,  $\text{CDCl}_3$



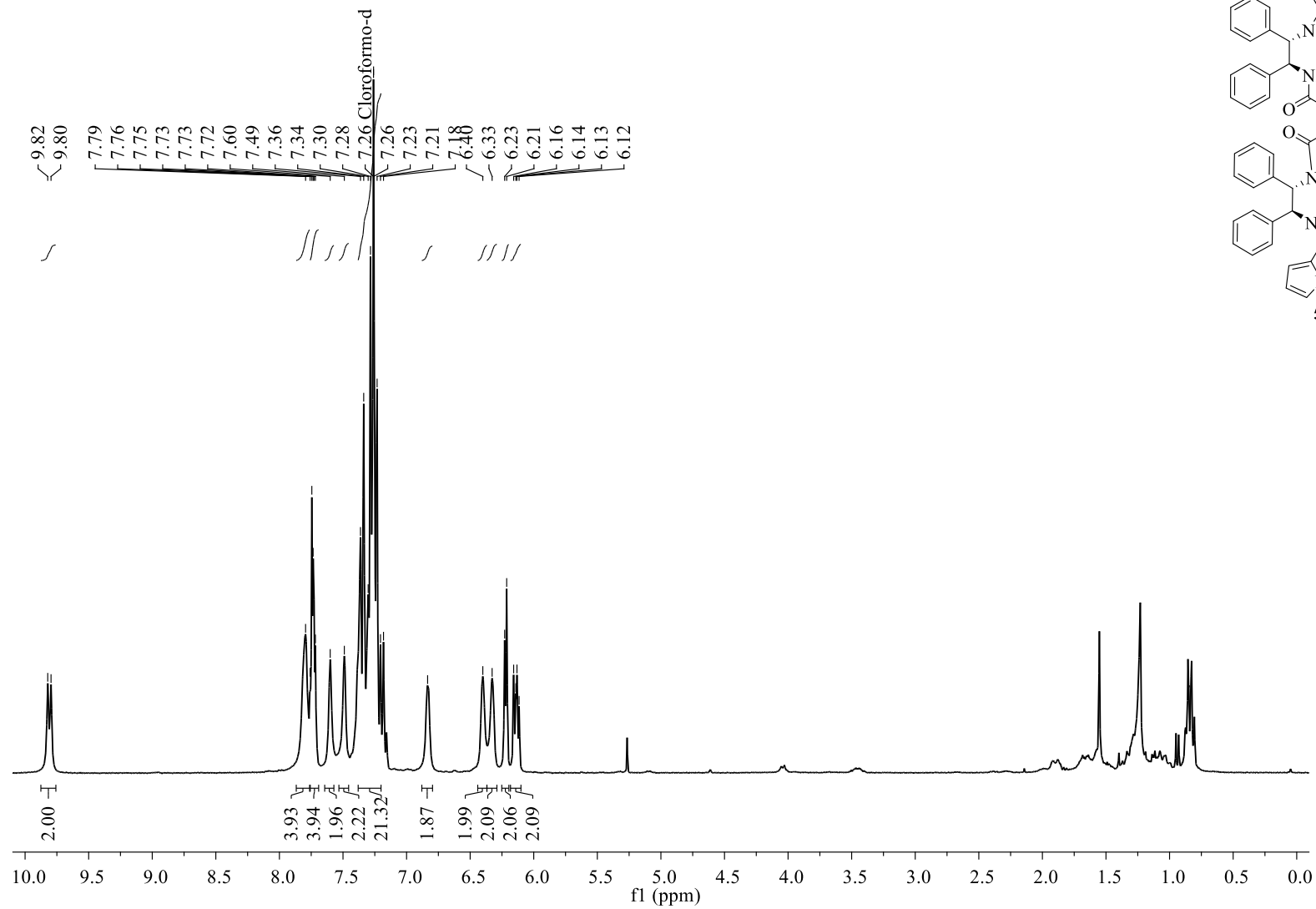
RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$



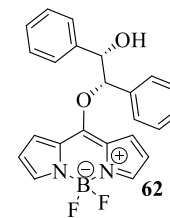
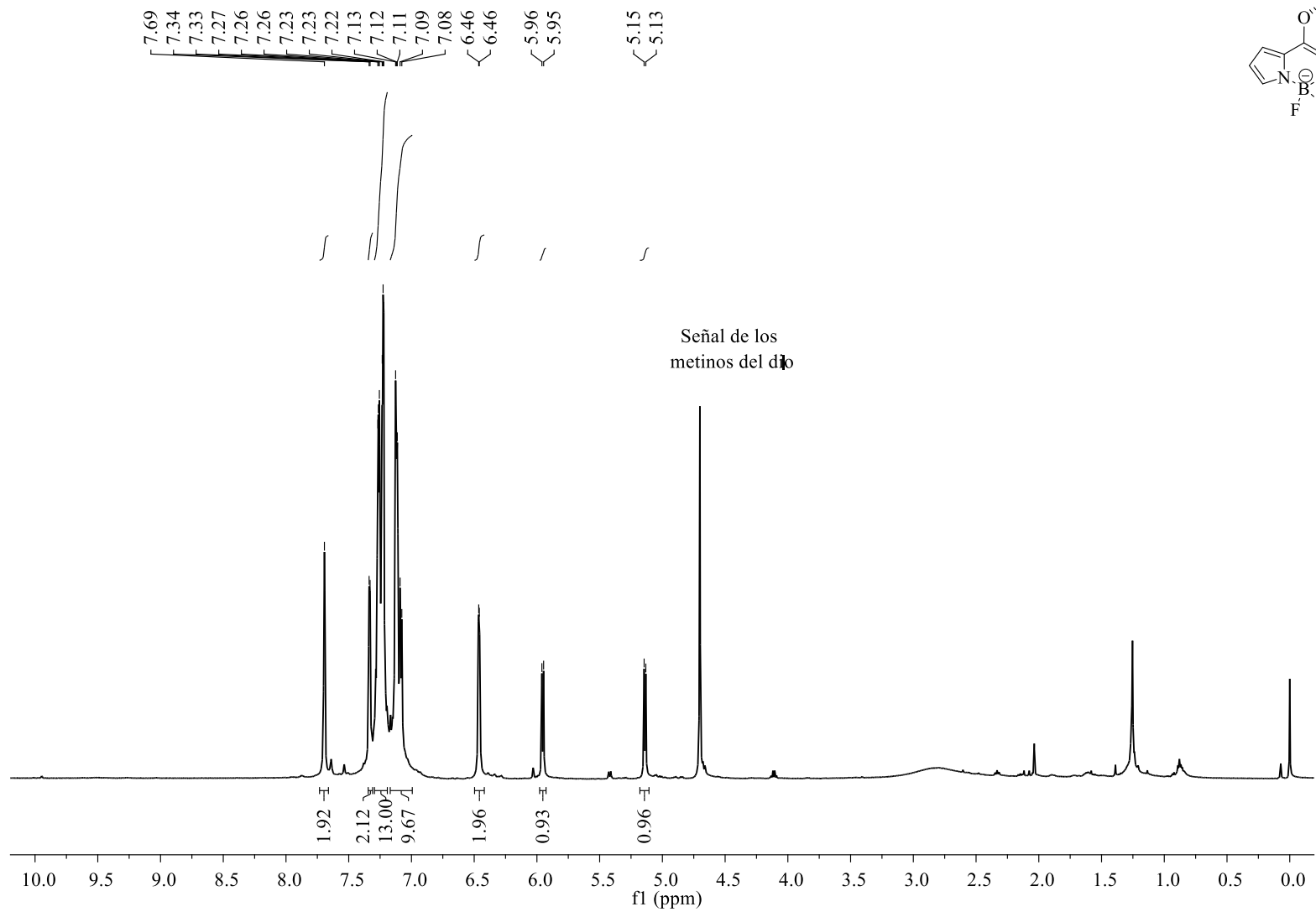
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 176 MHz,  $\text{CDCl}_3$



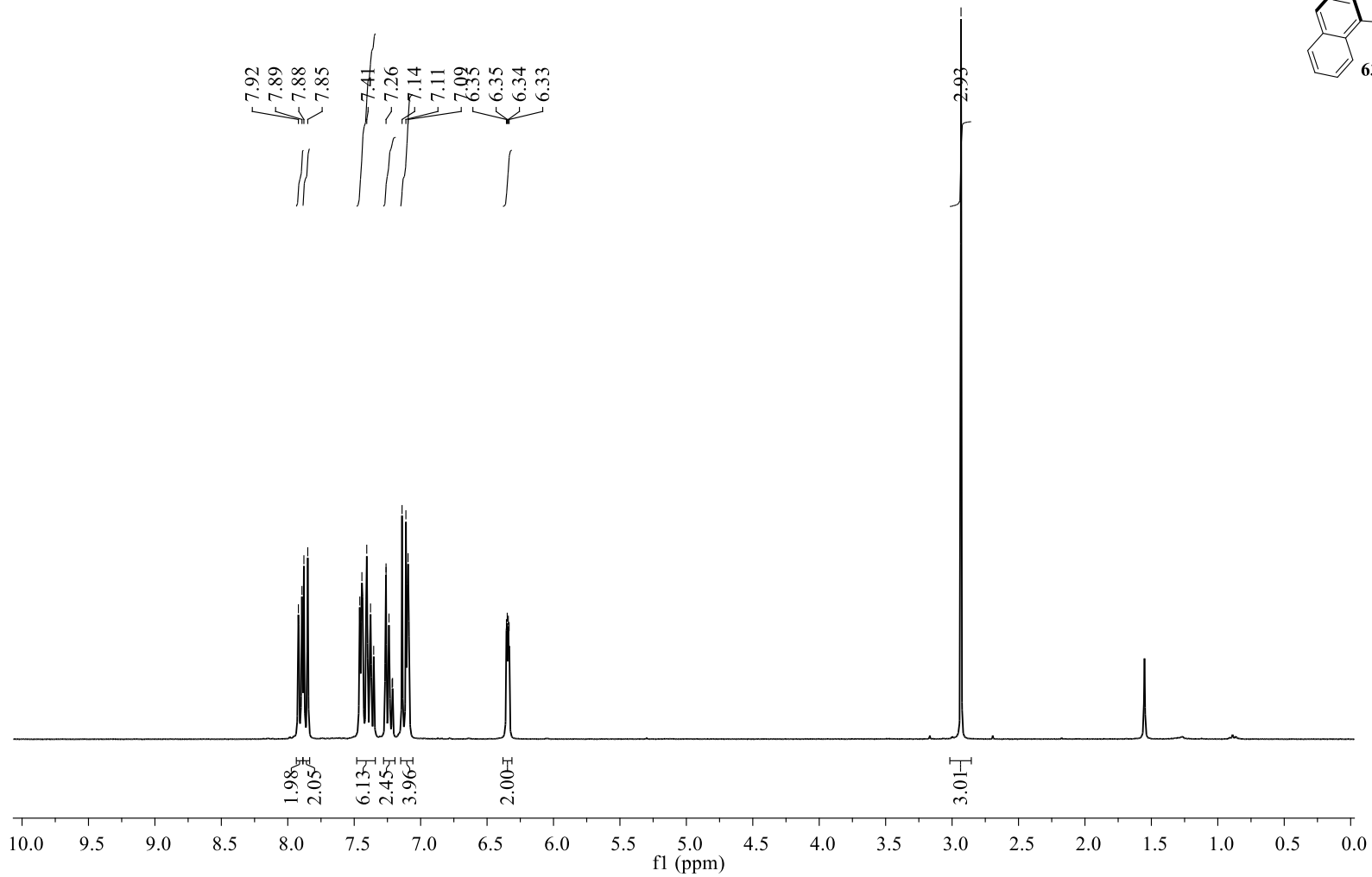
RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

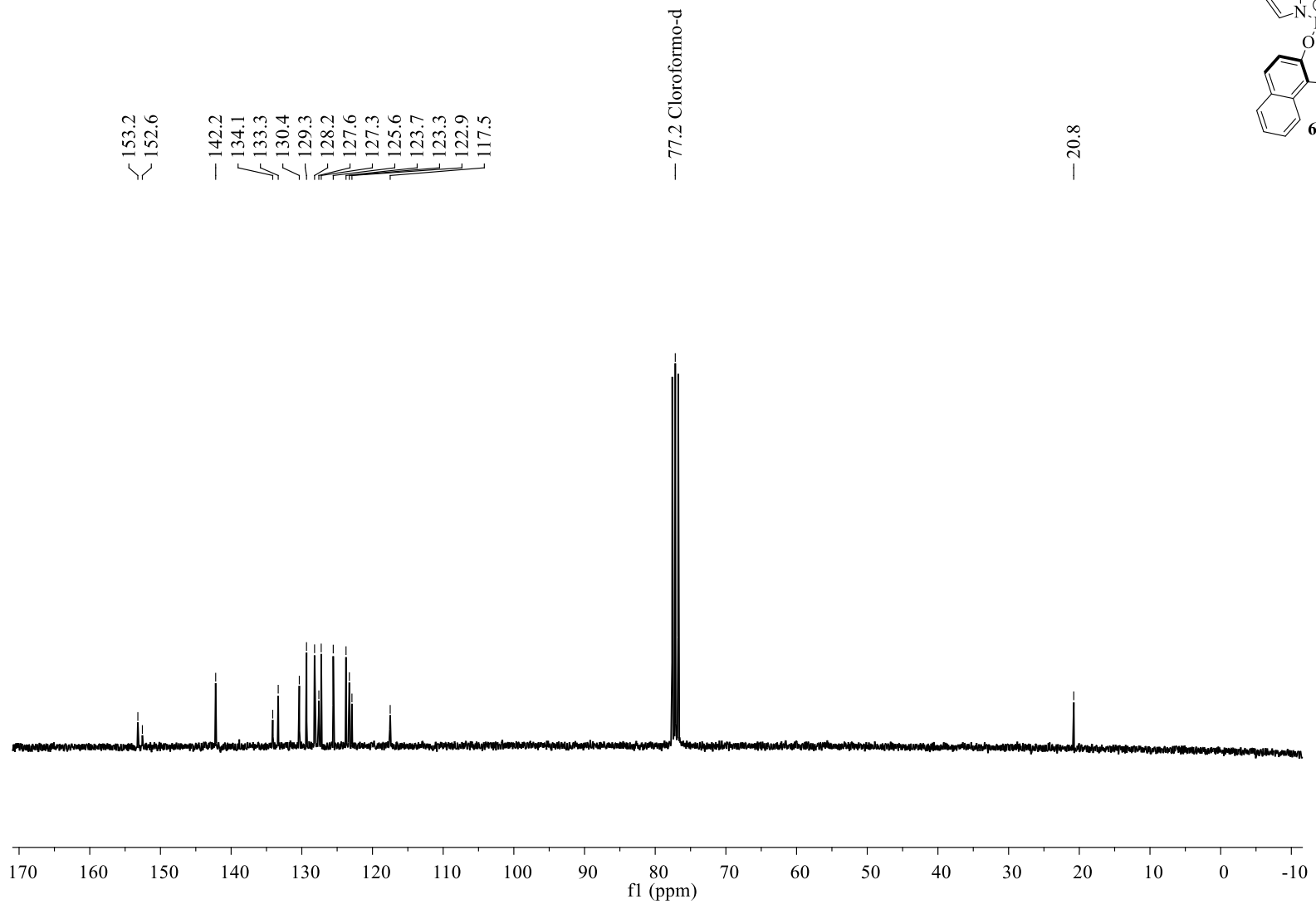


RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

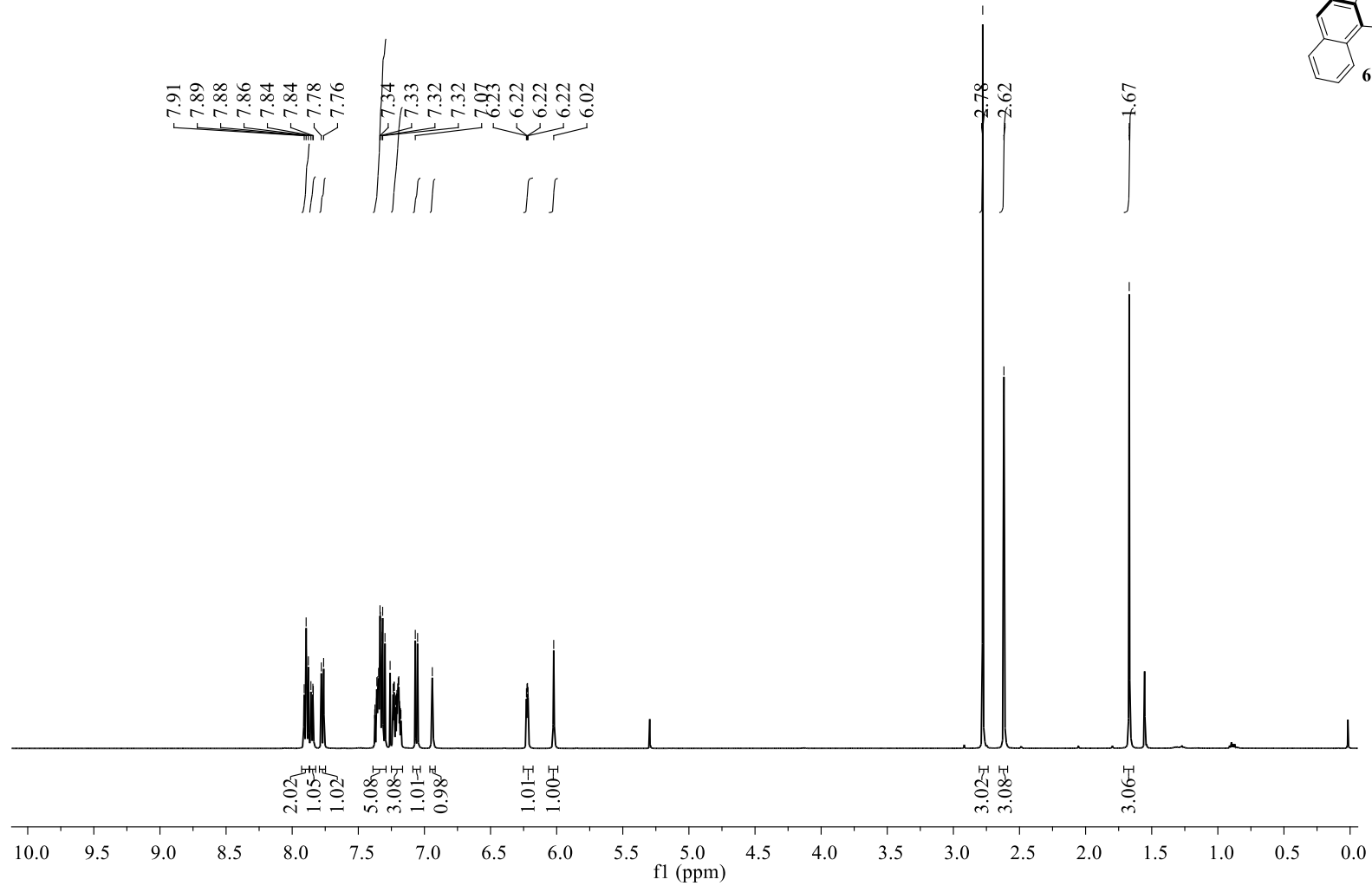




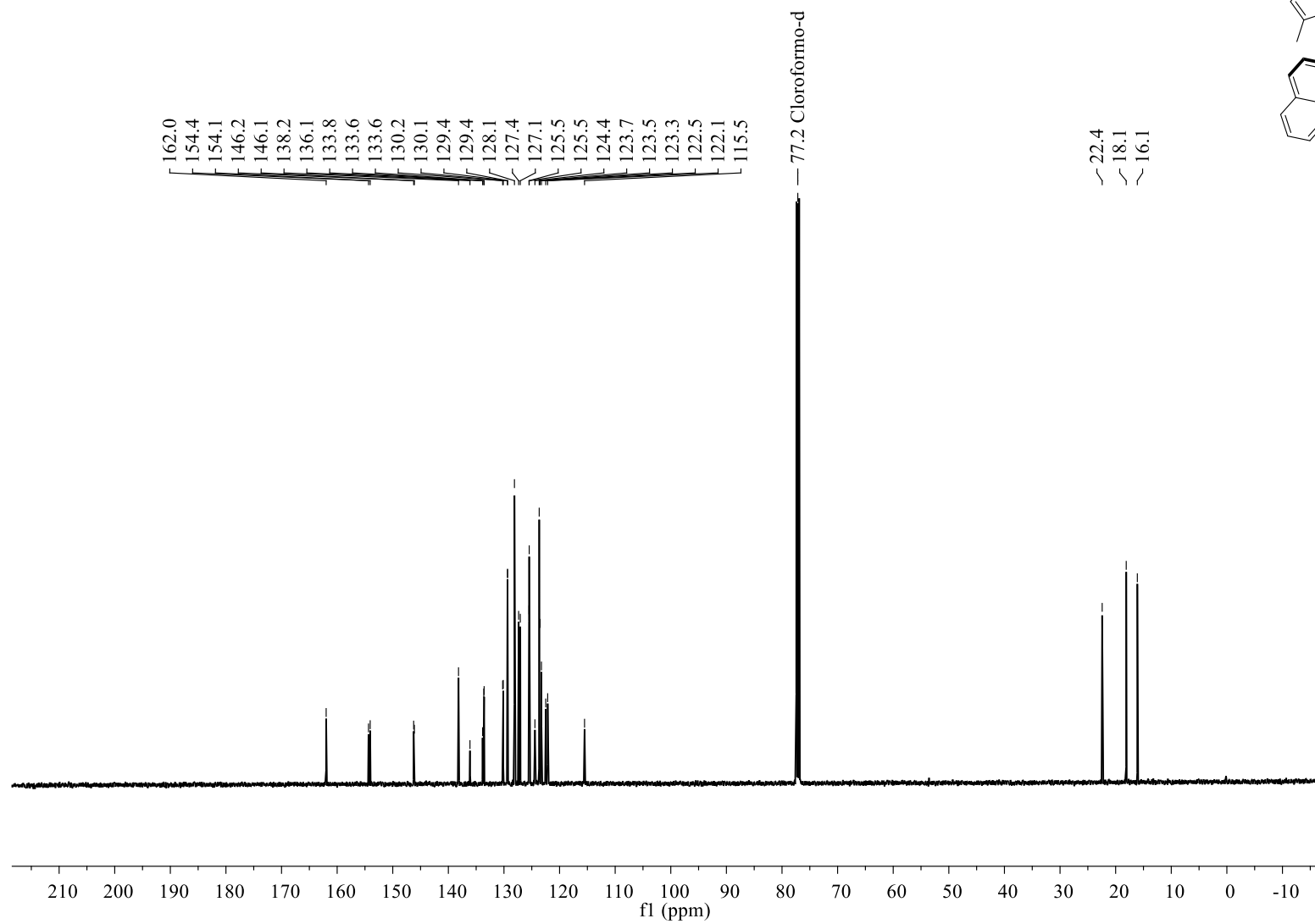
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$



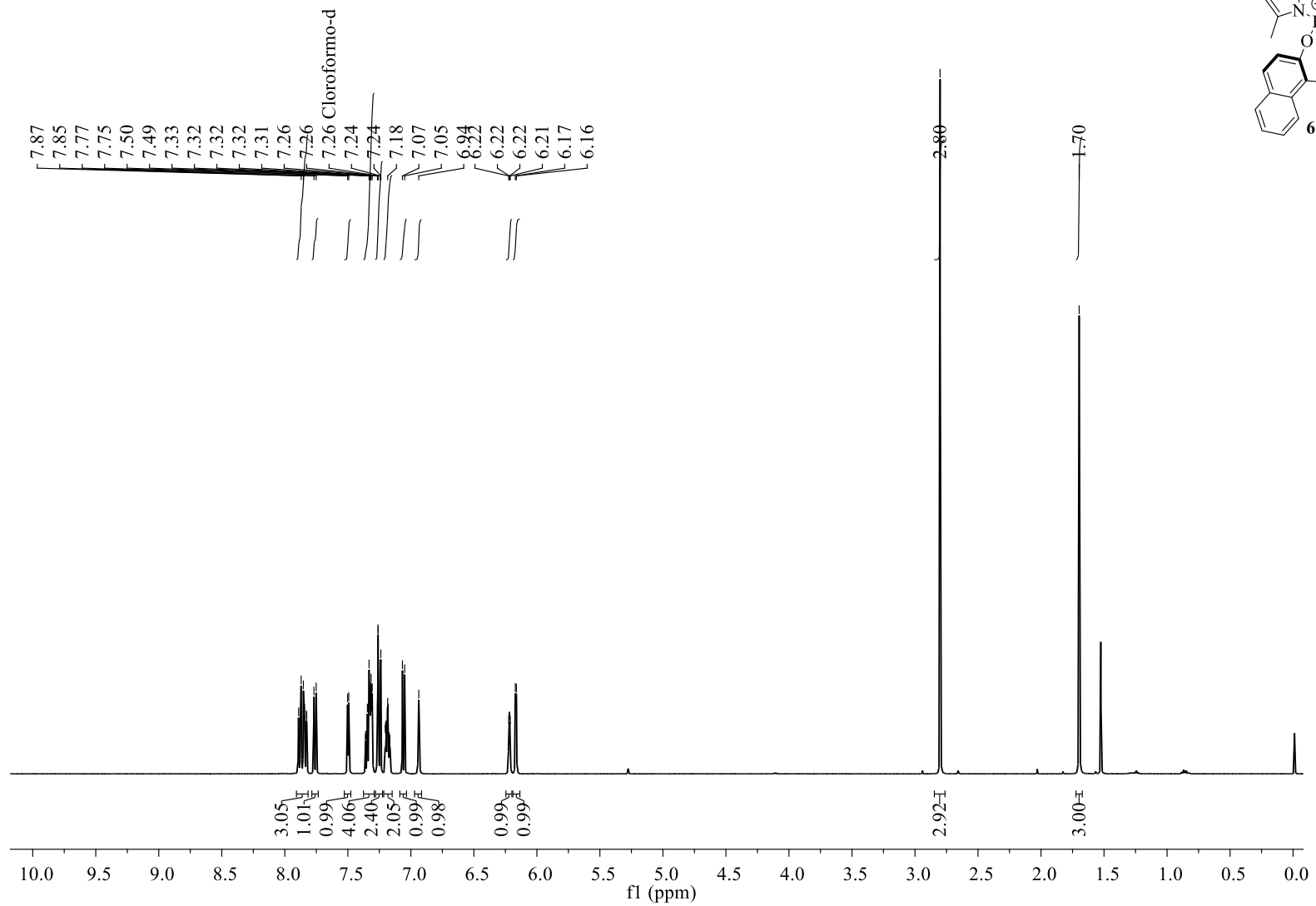
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



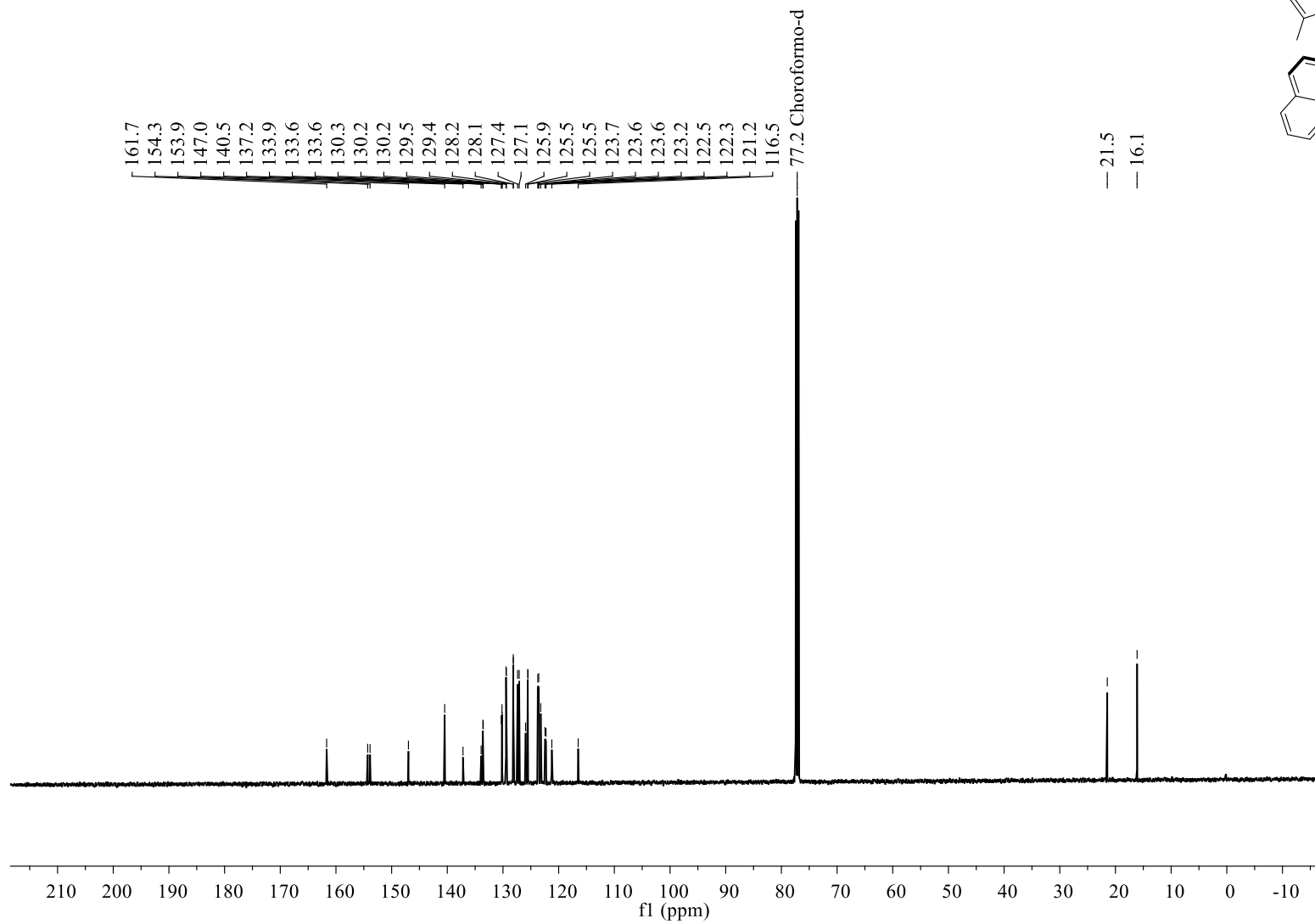
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



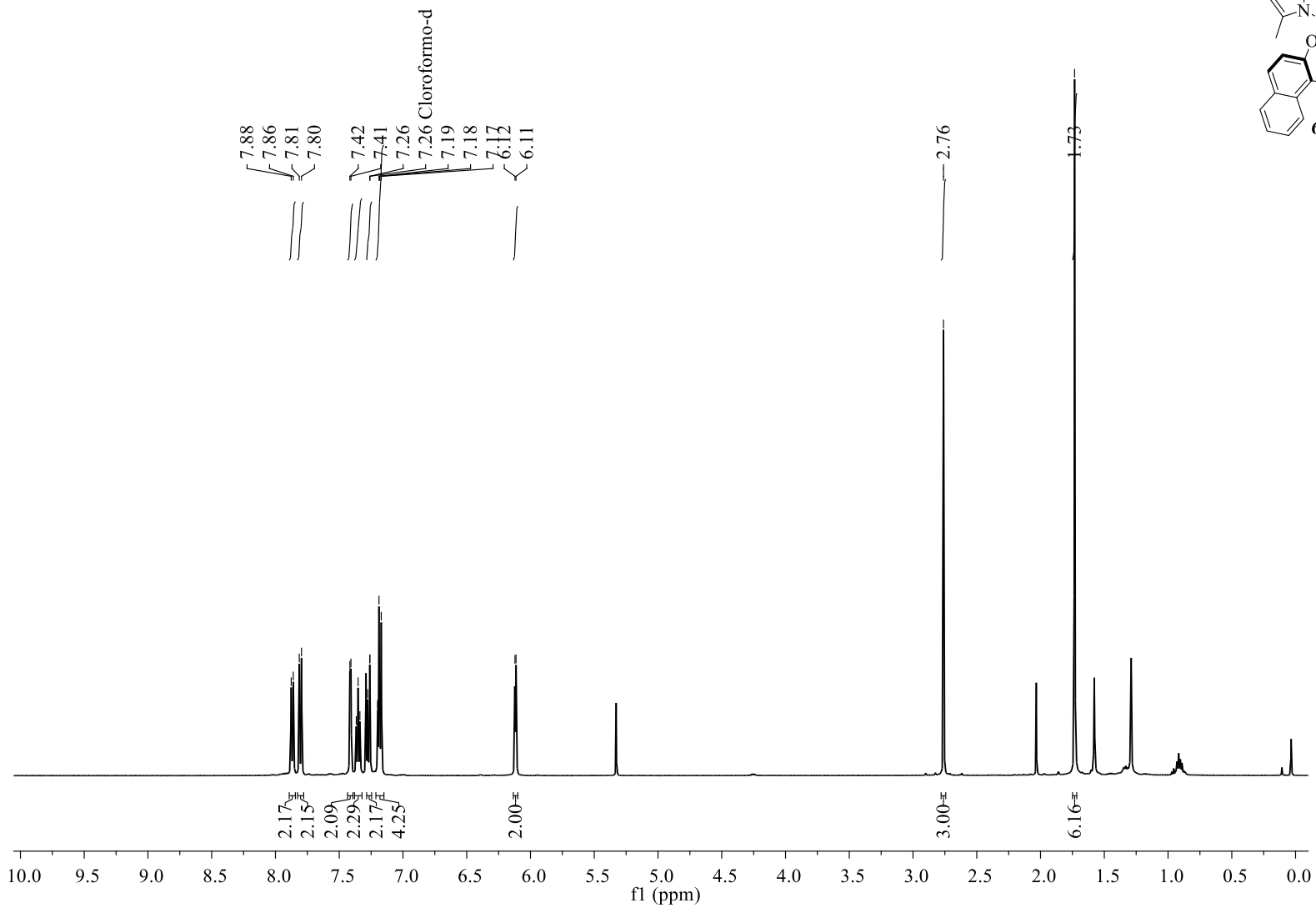
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



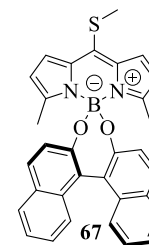
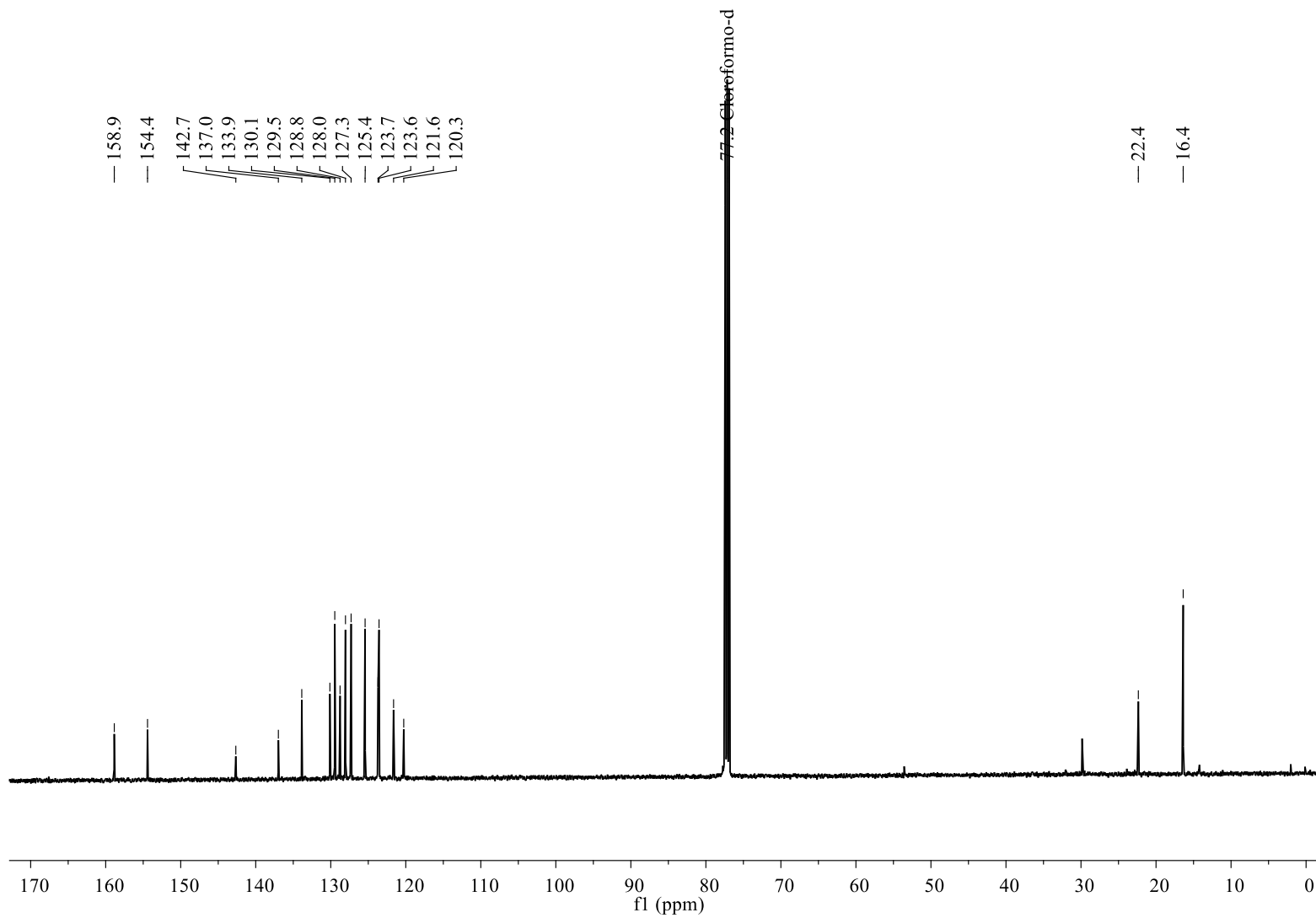
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



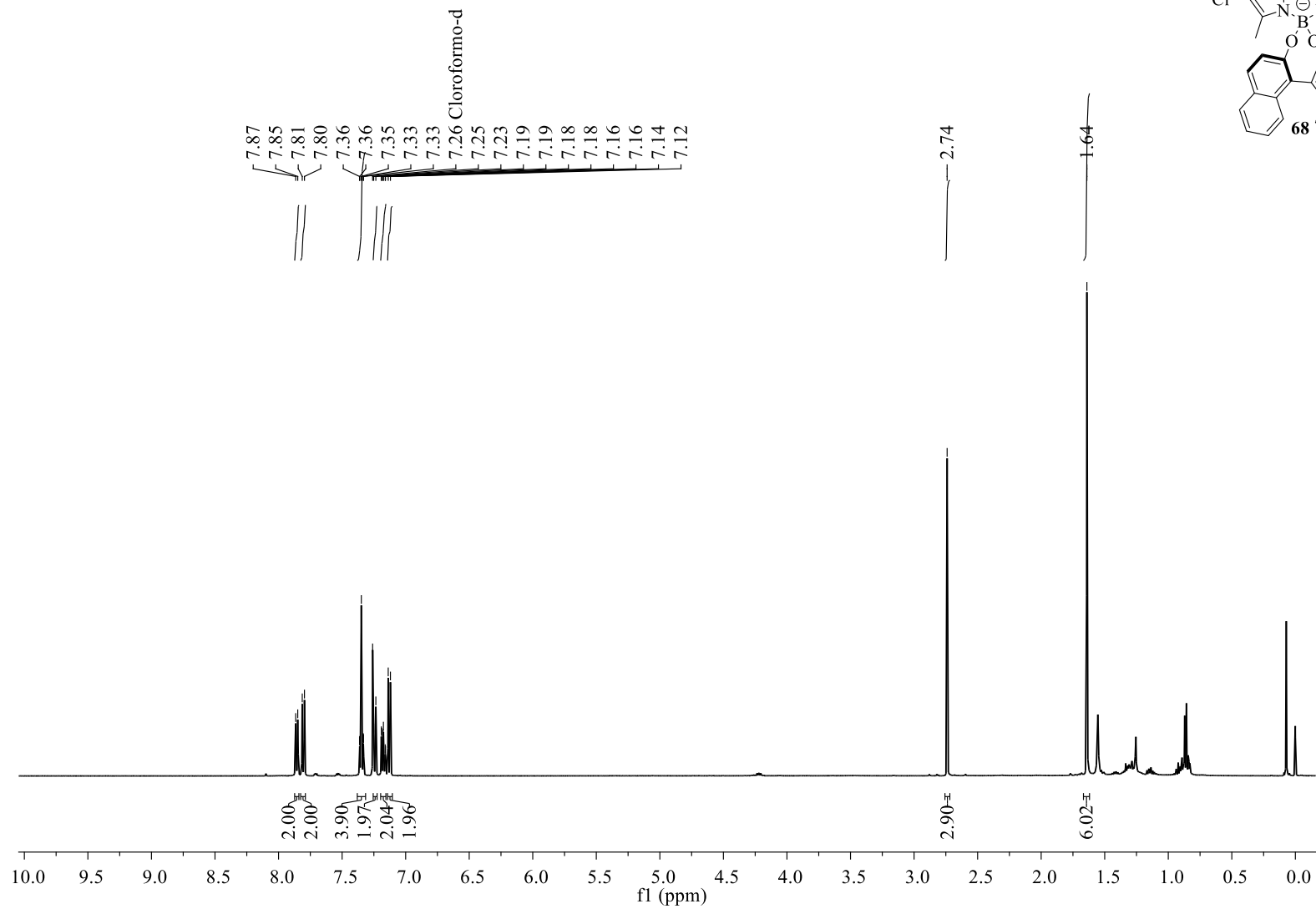
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$

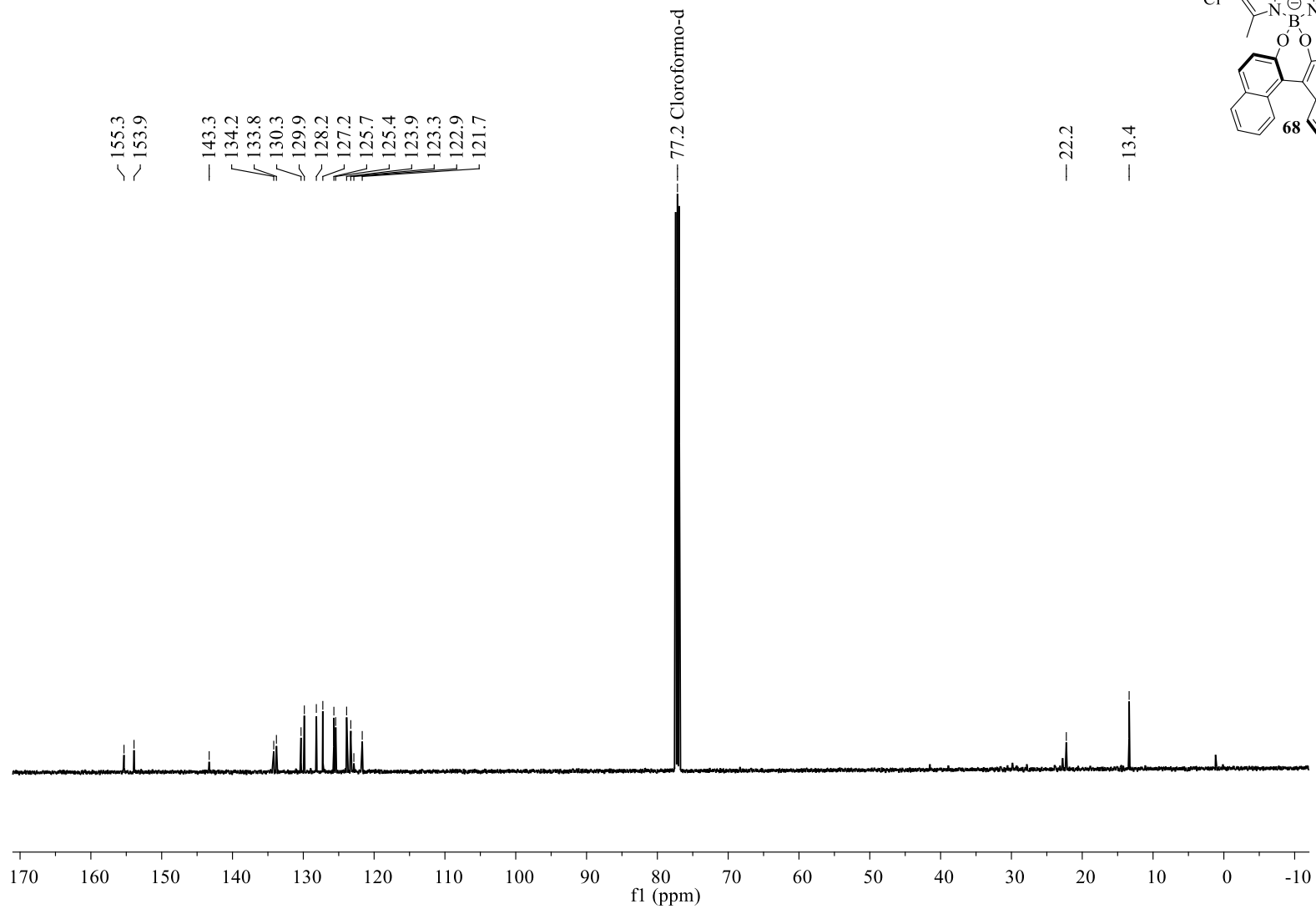


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

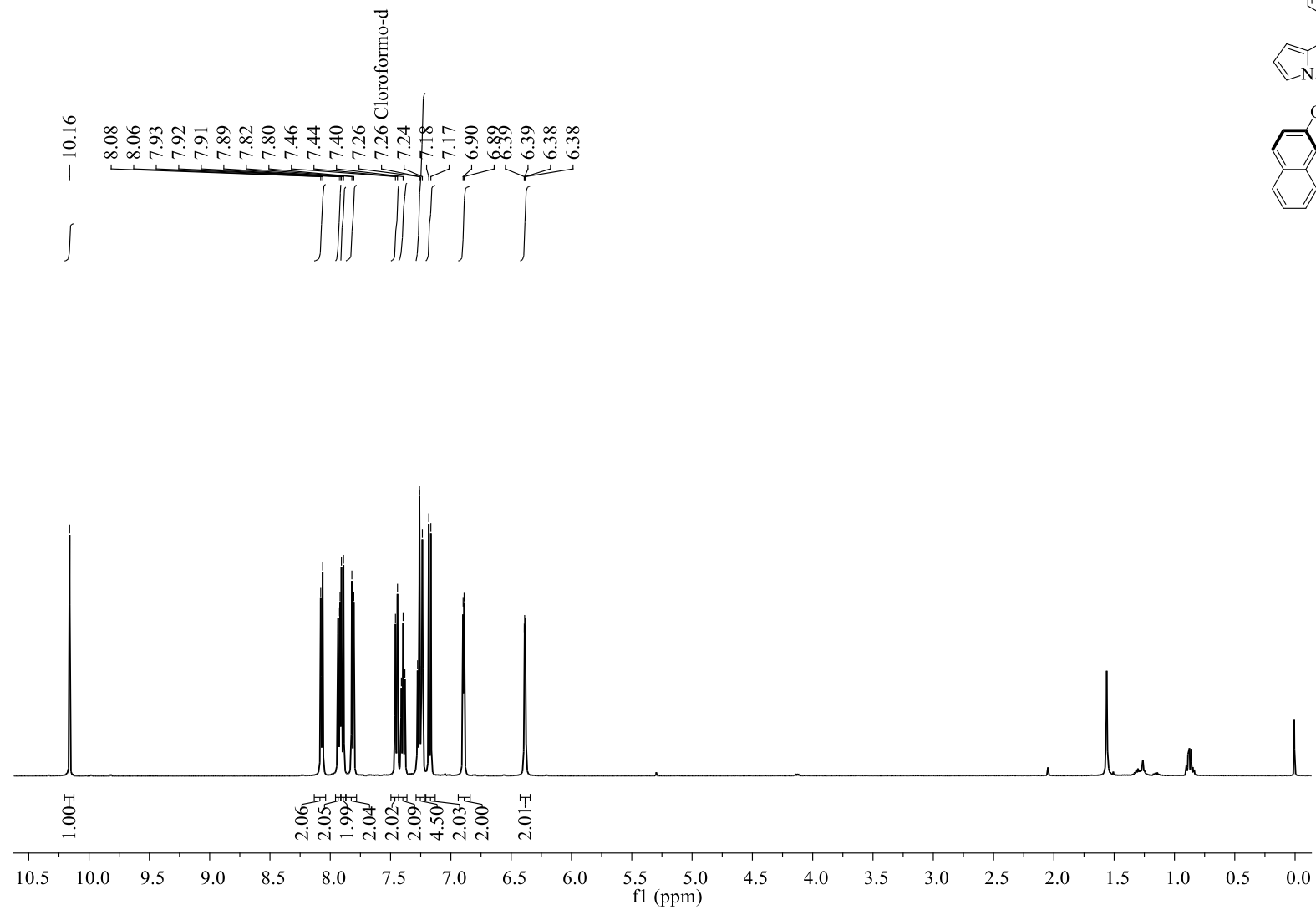




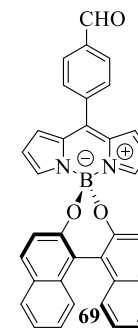
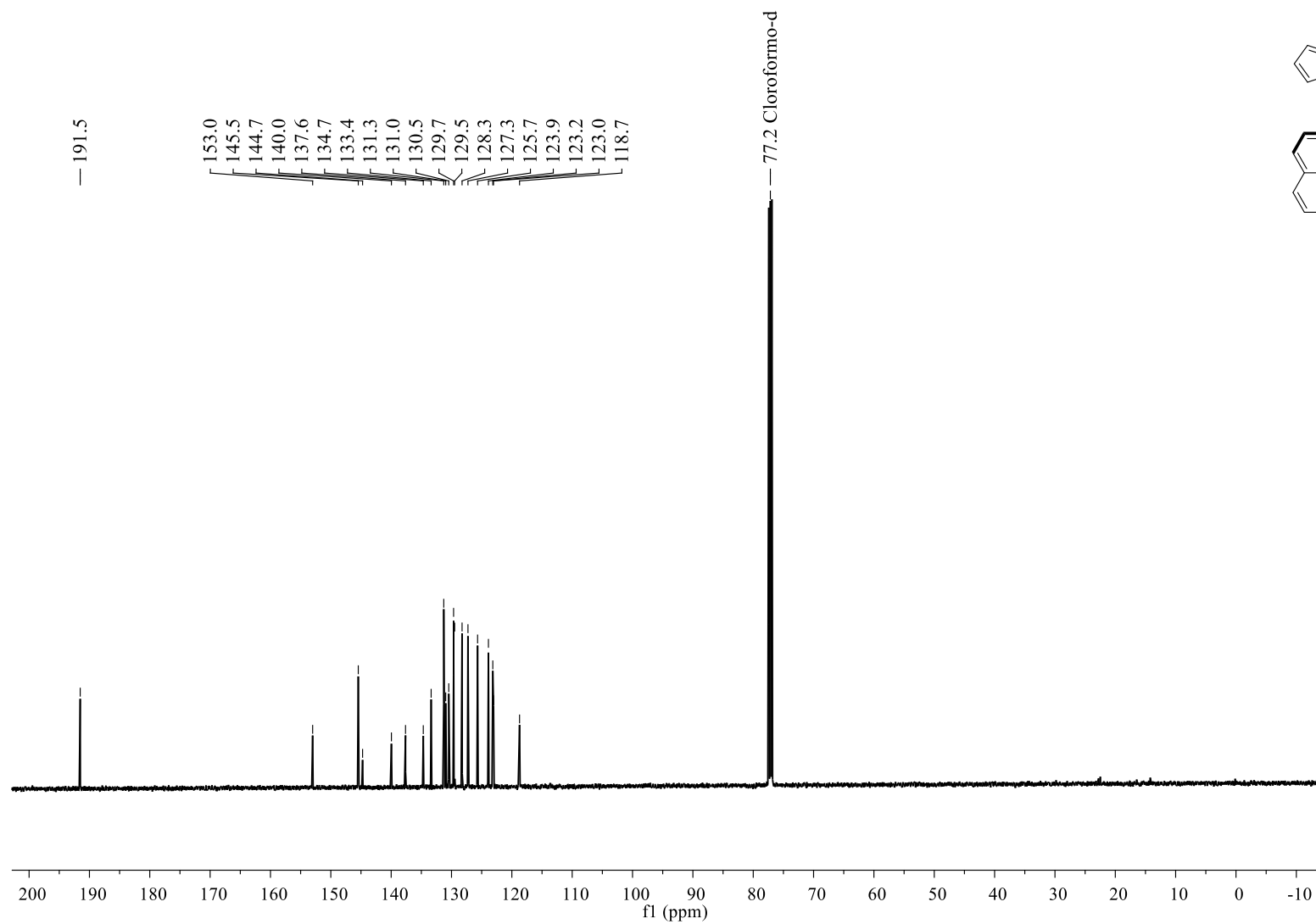
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



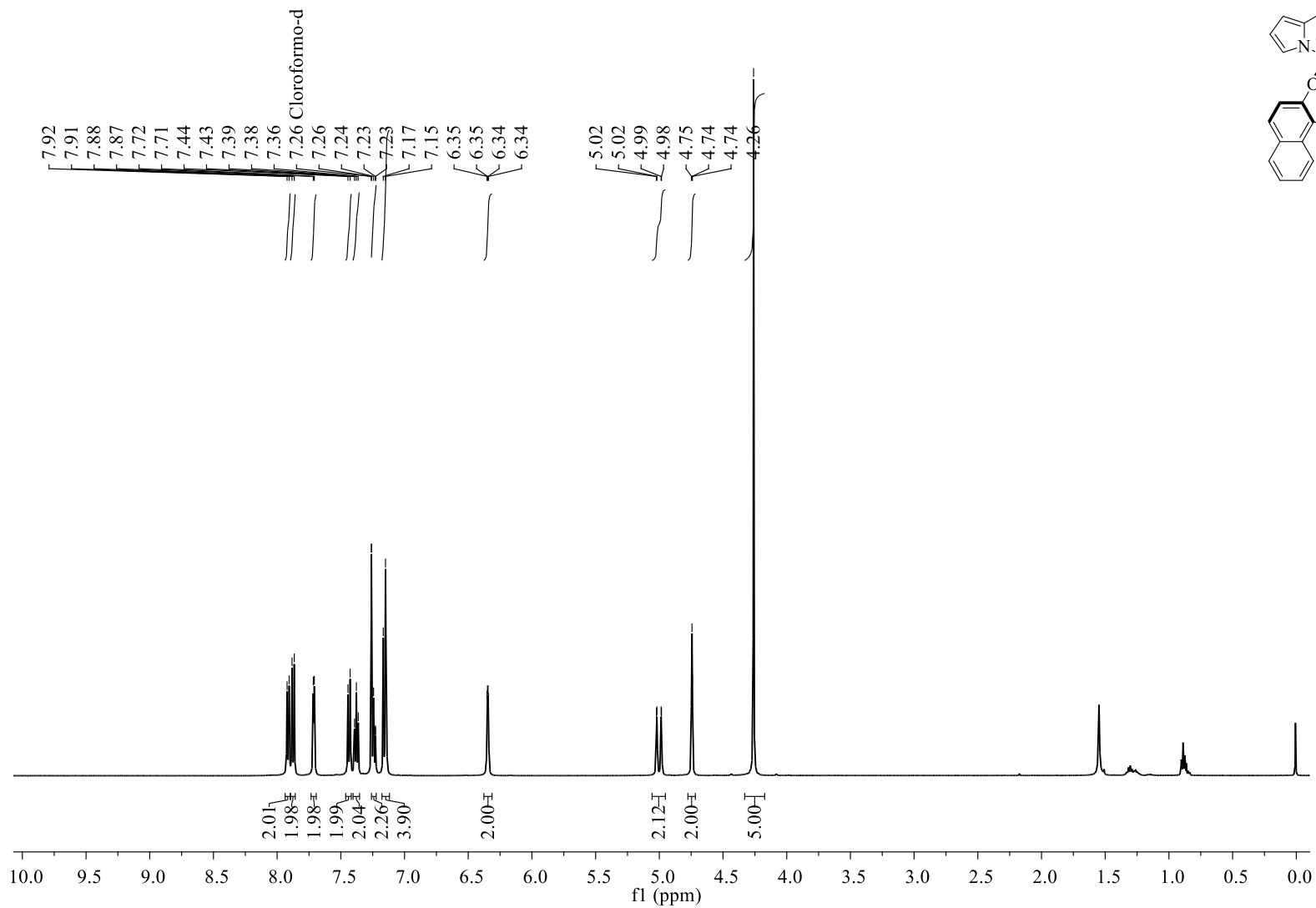
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



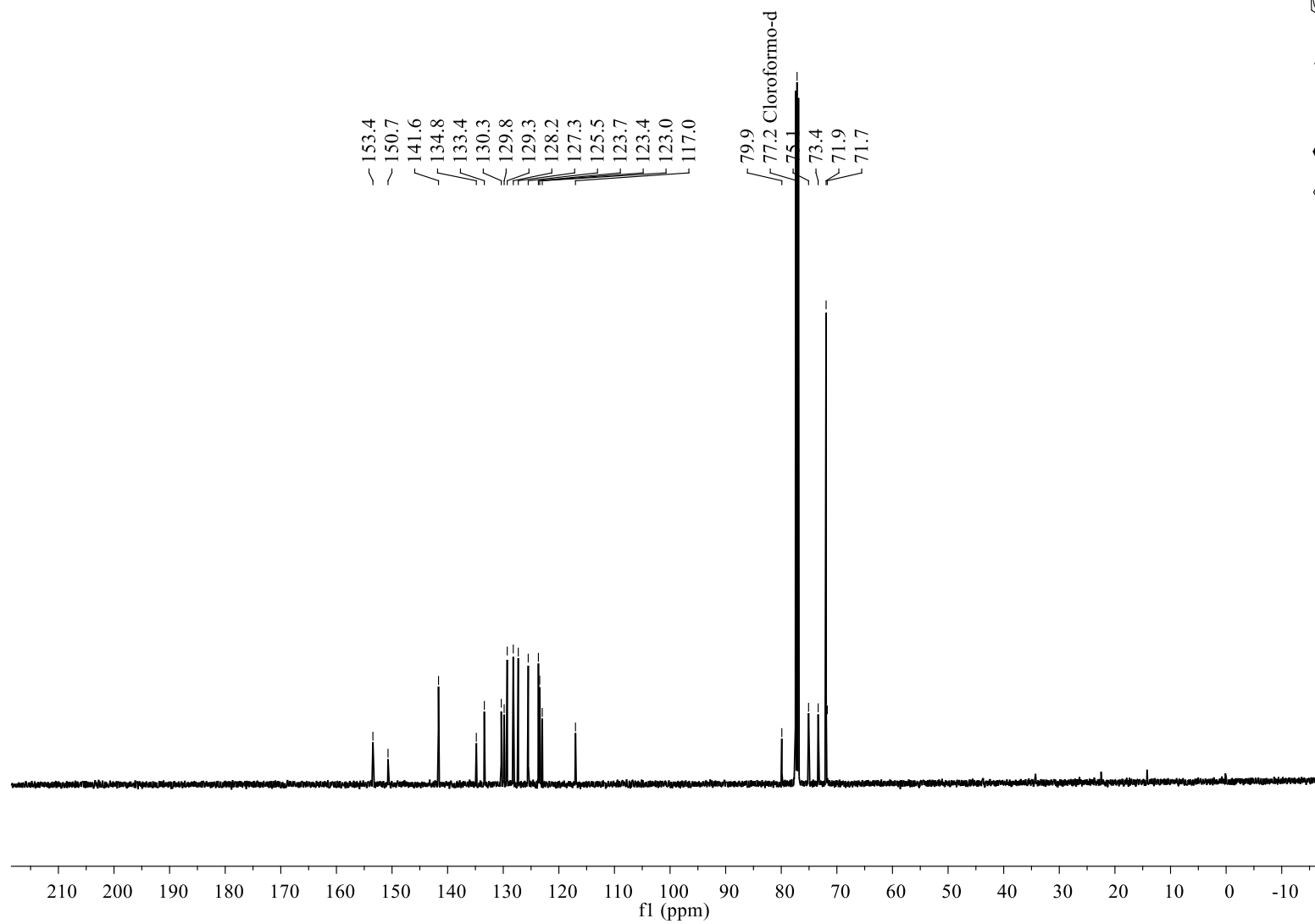
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



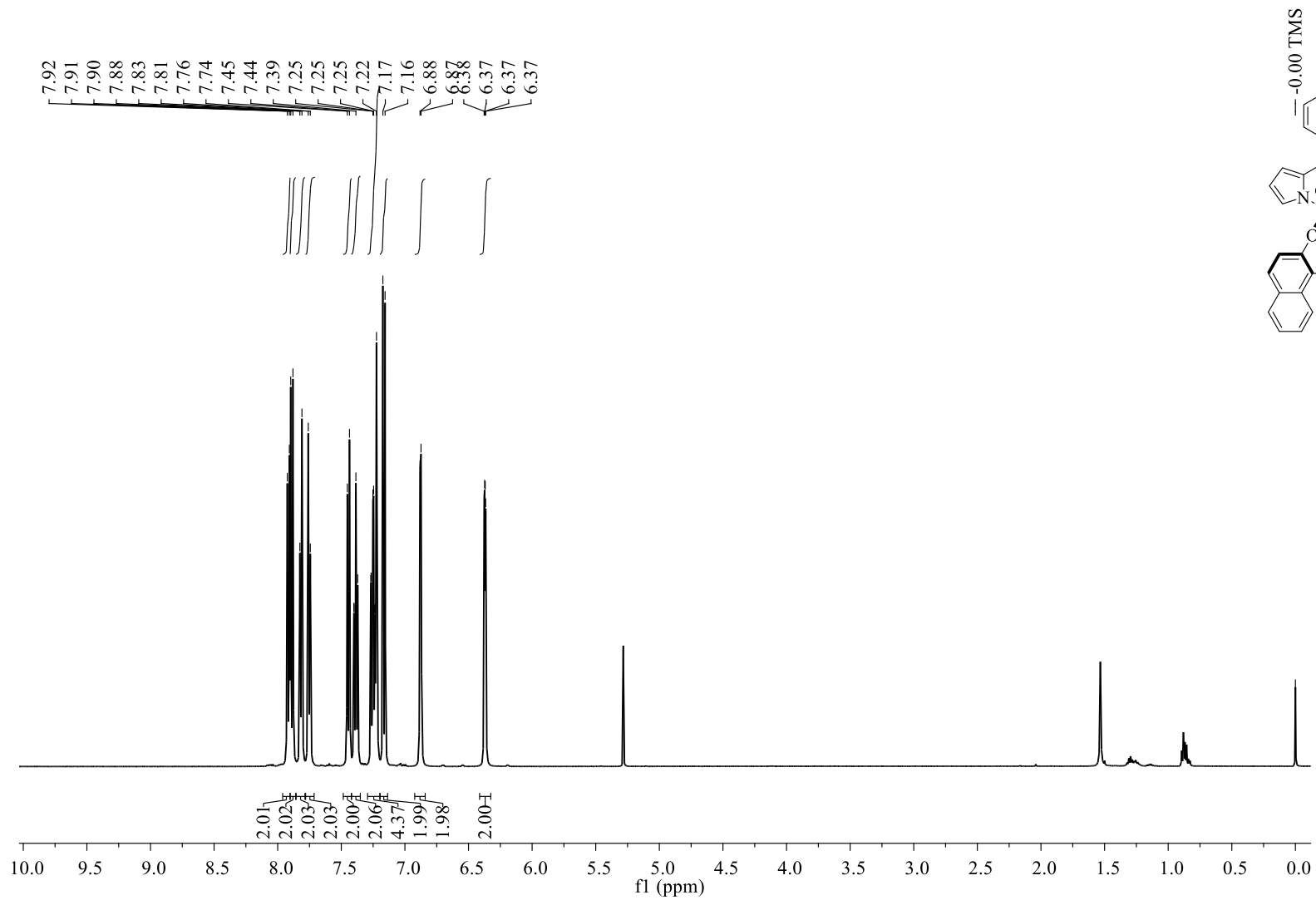
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



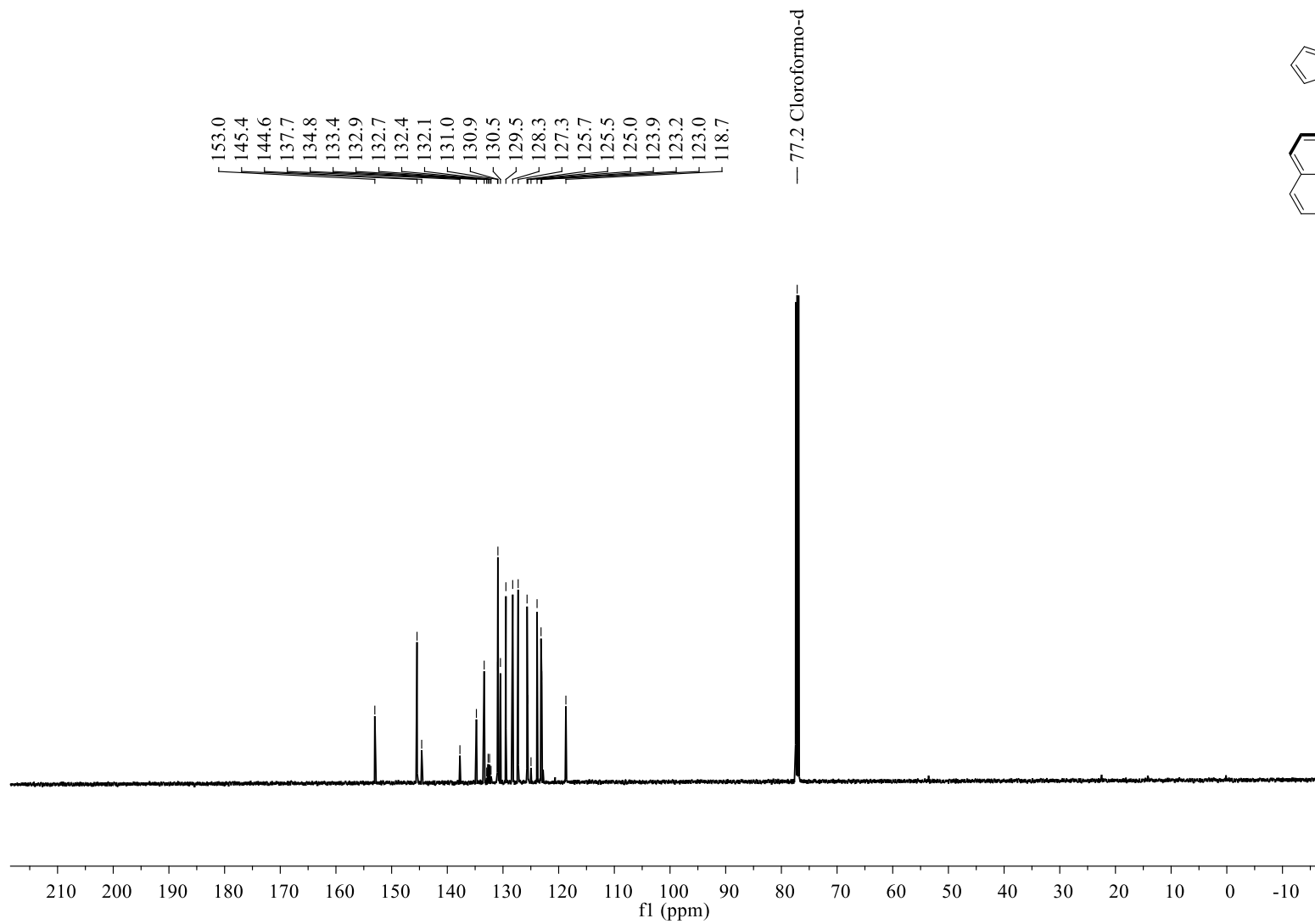
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



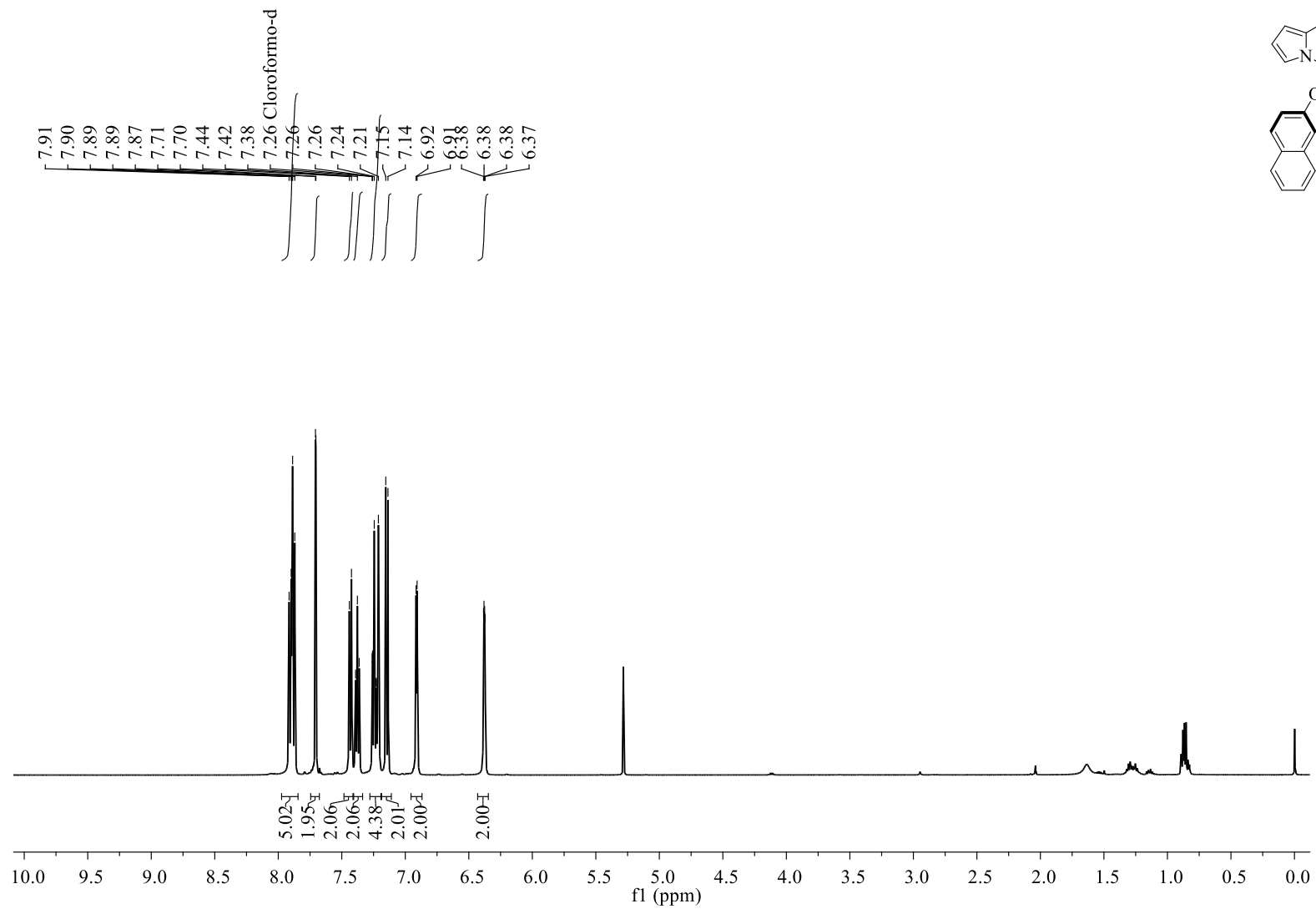
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$

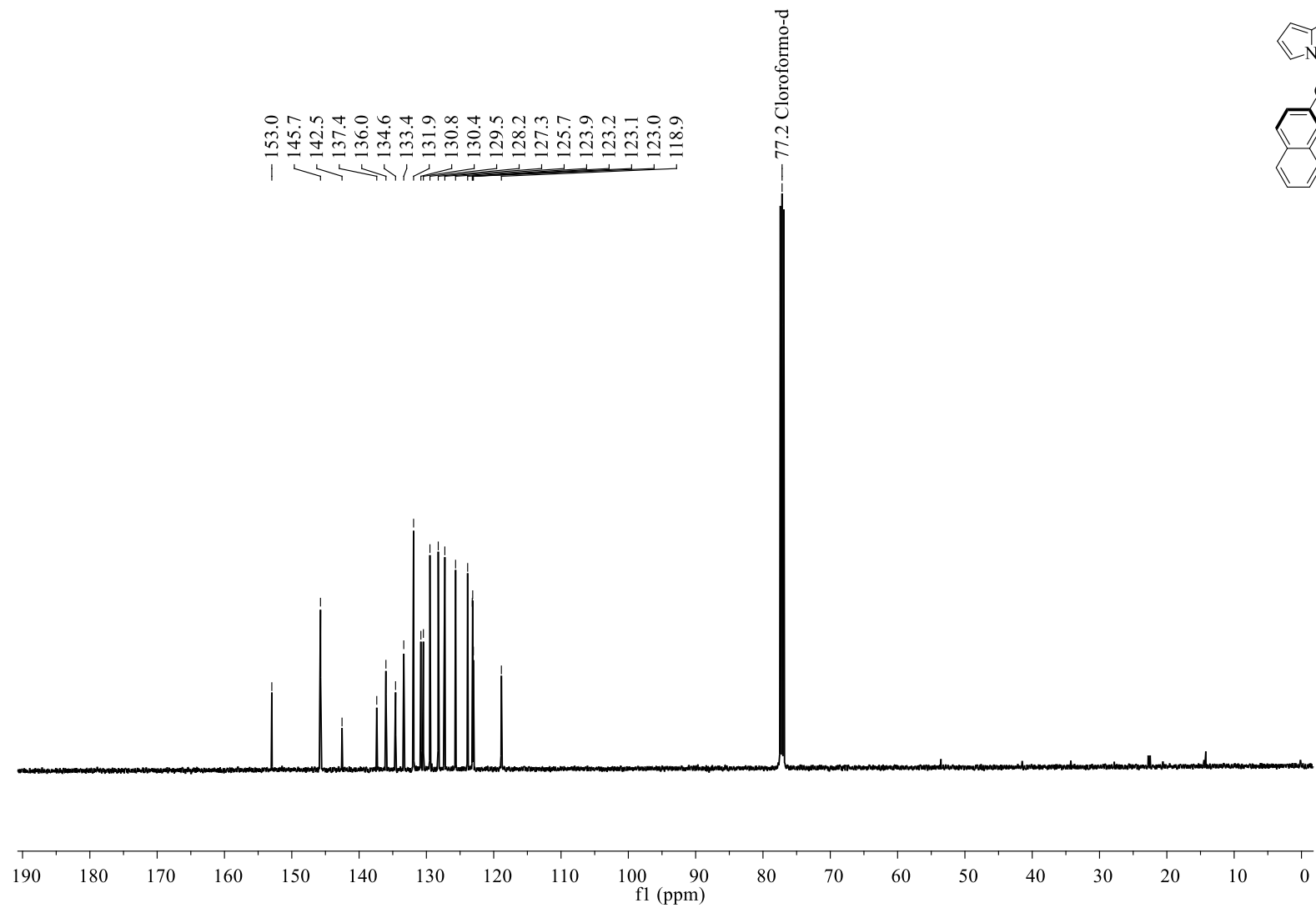


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

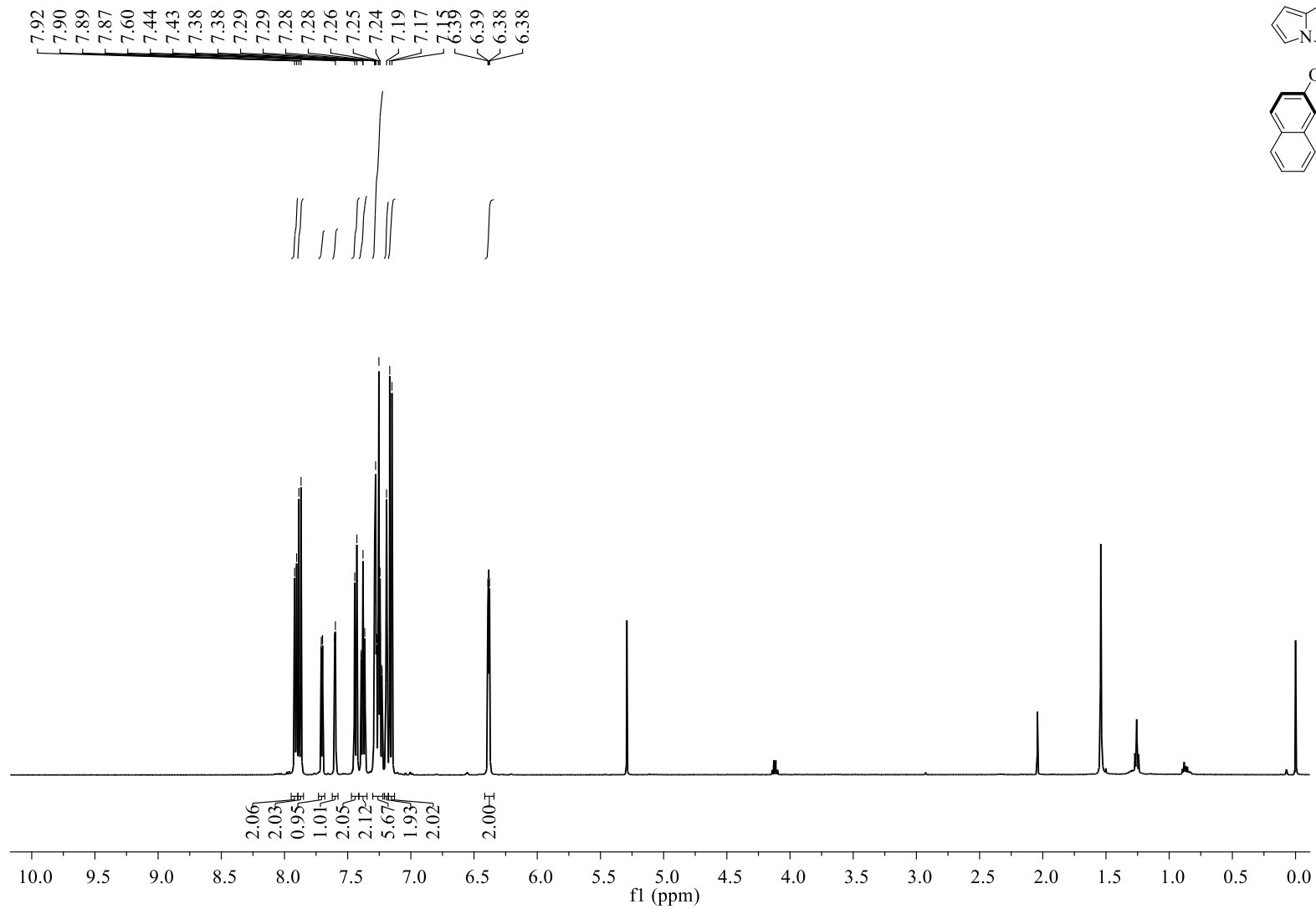




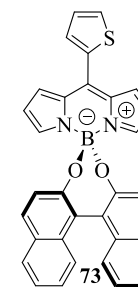
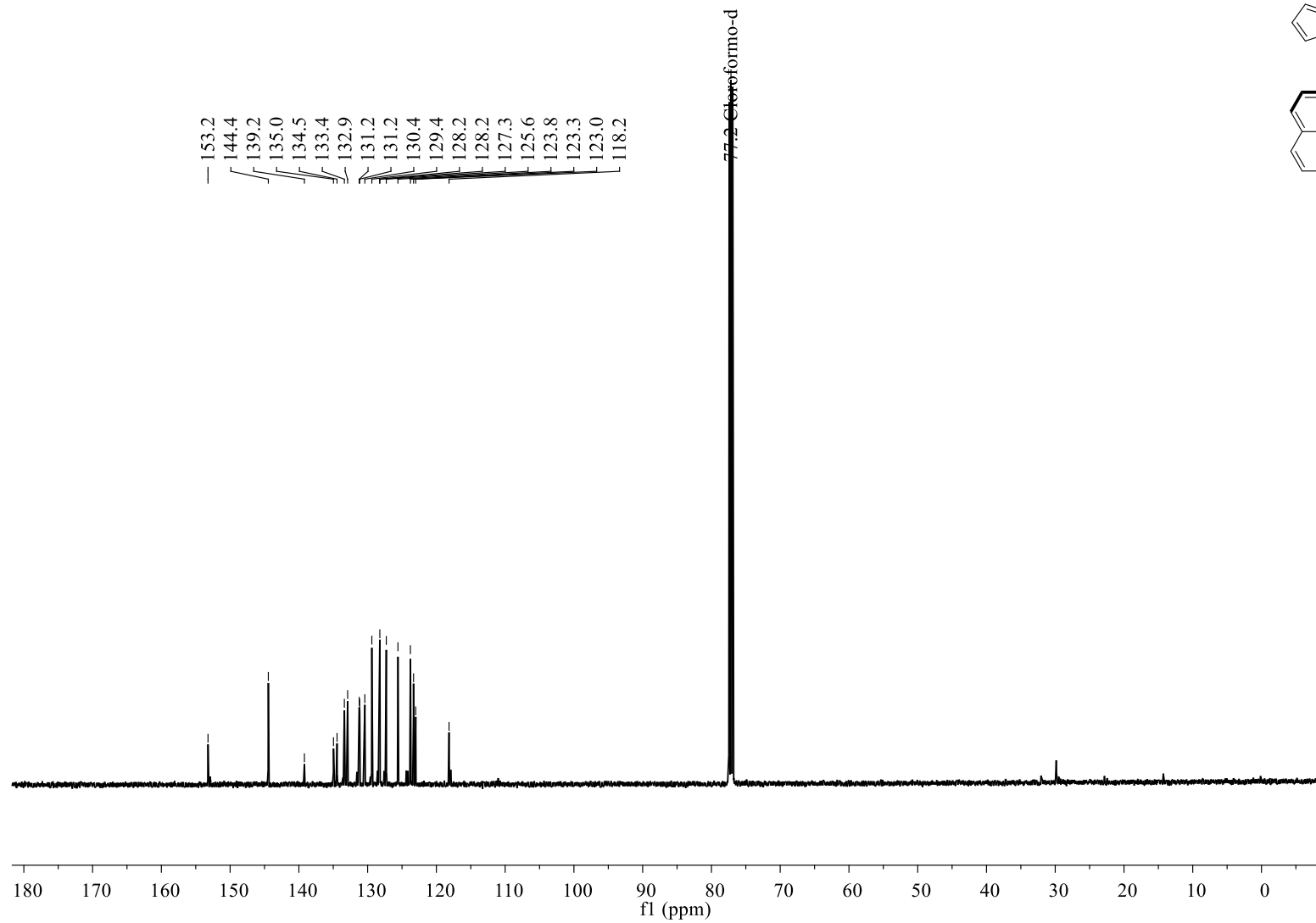
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



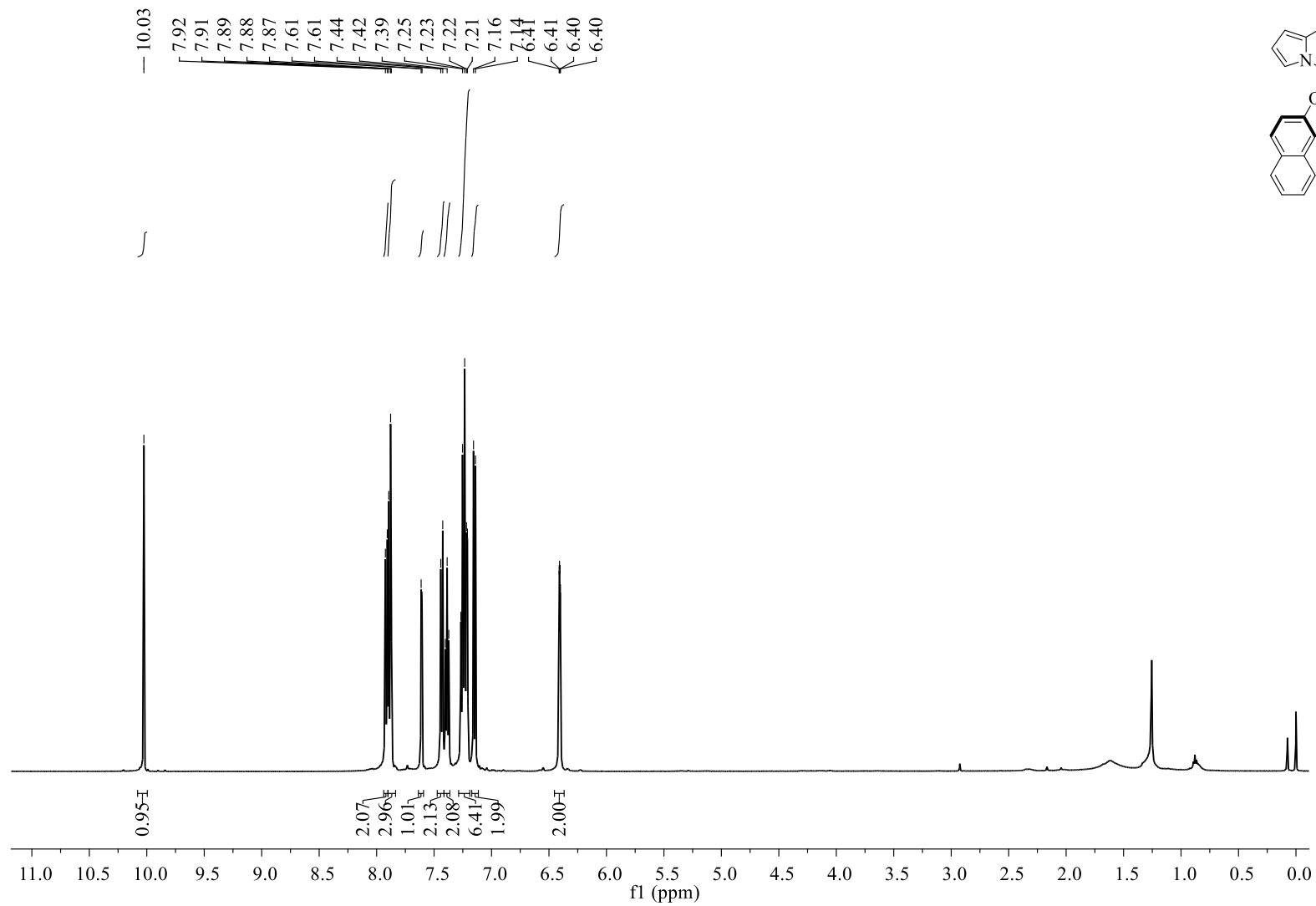
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



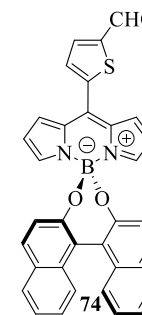
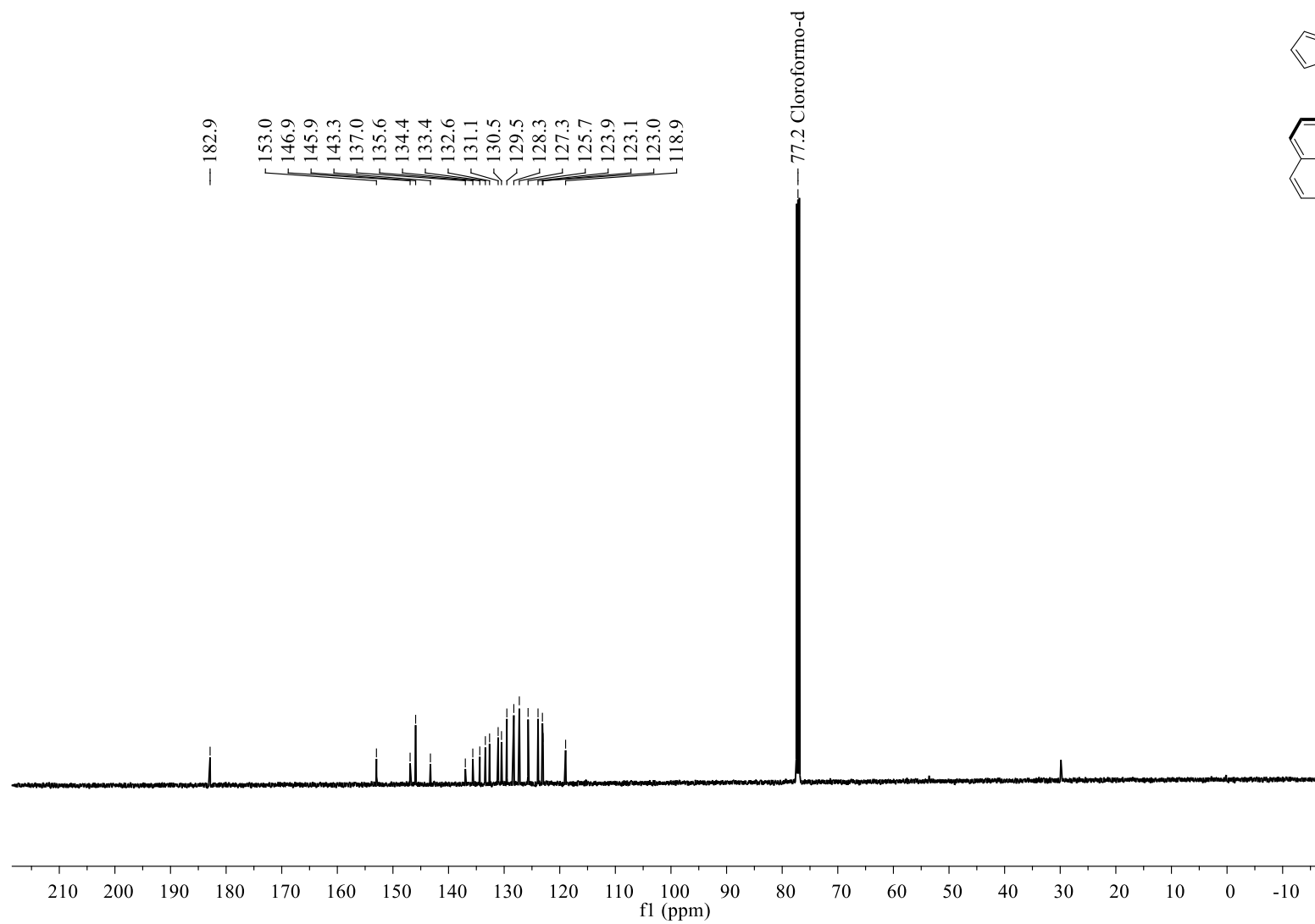
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



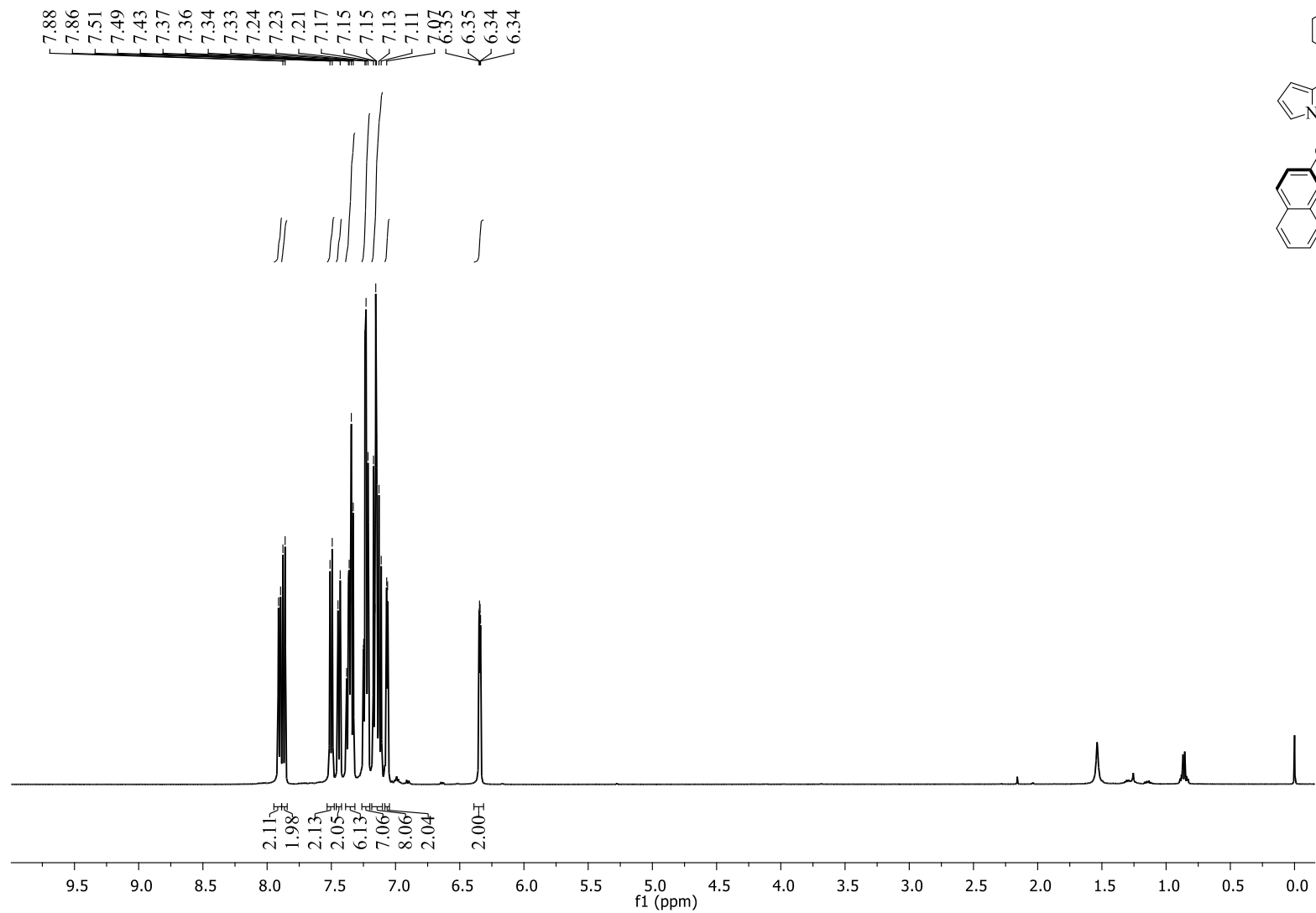
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



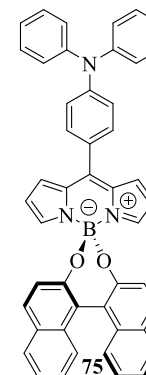
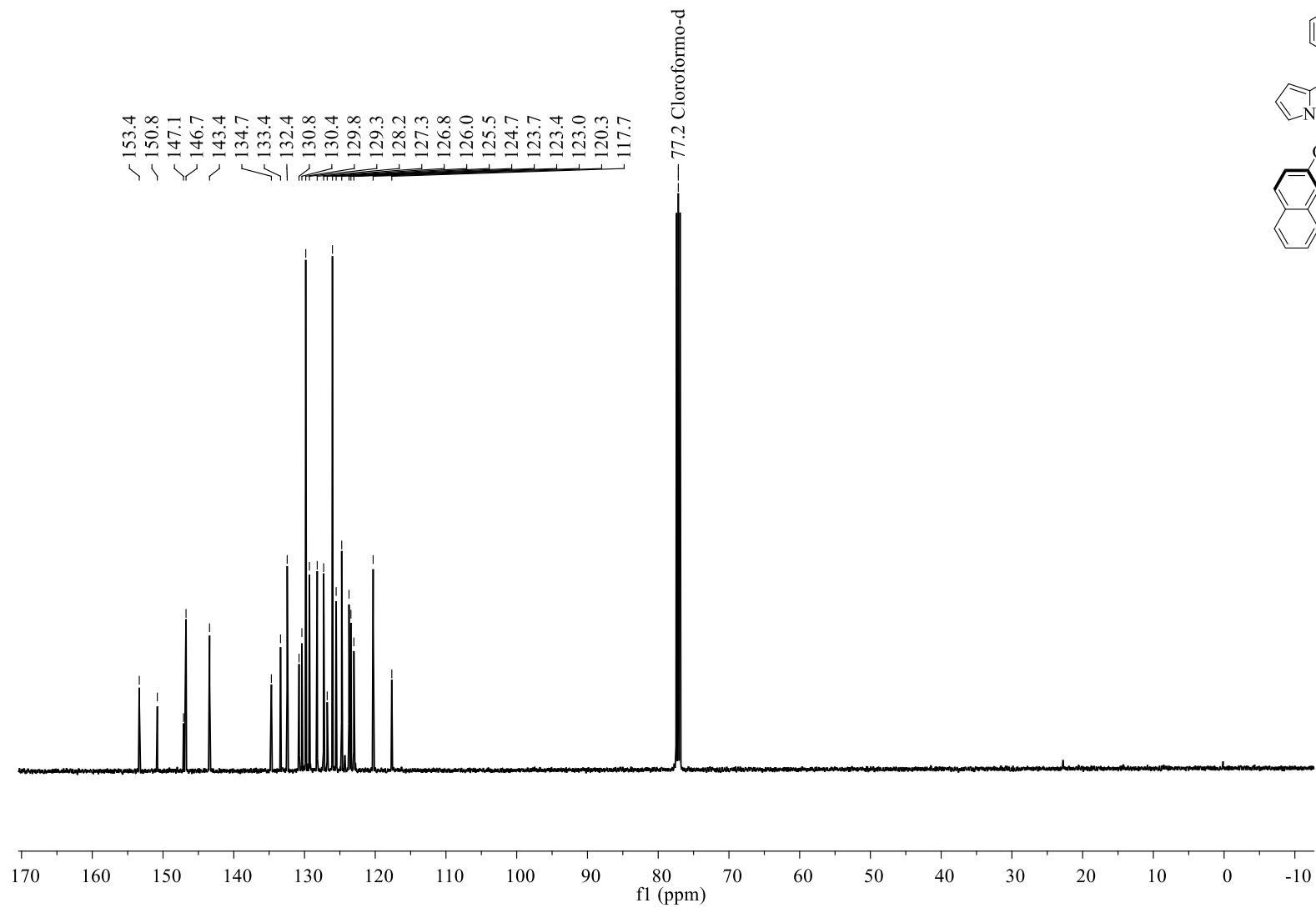
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



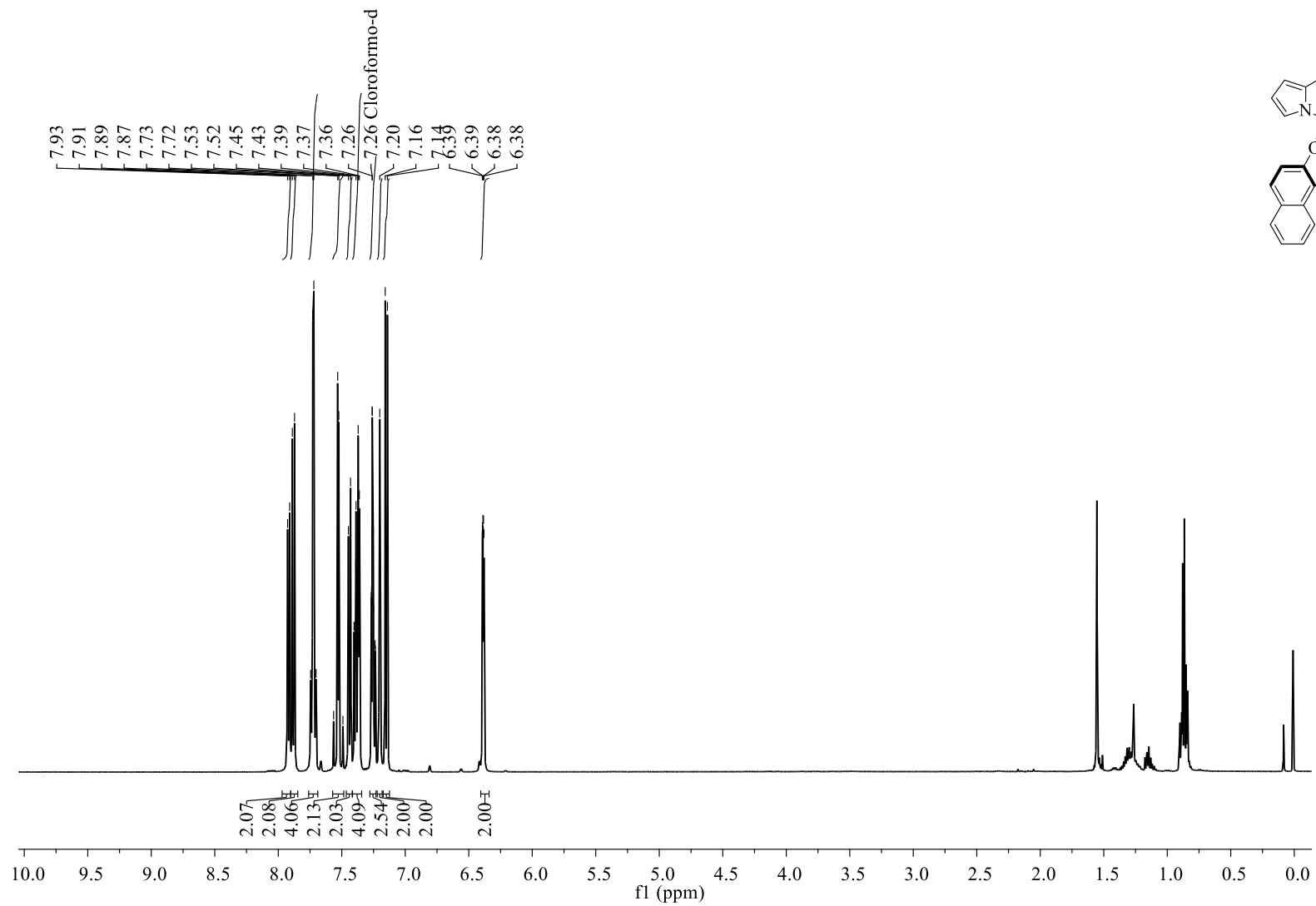
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$

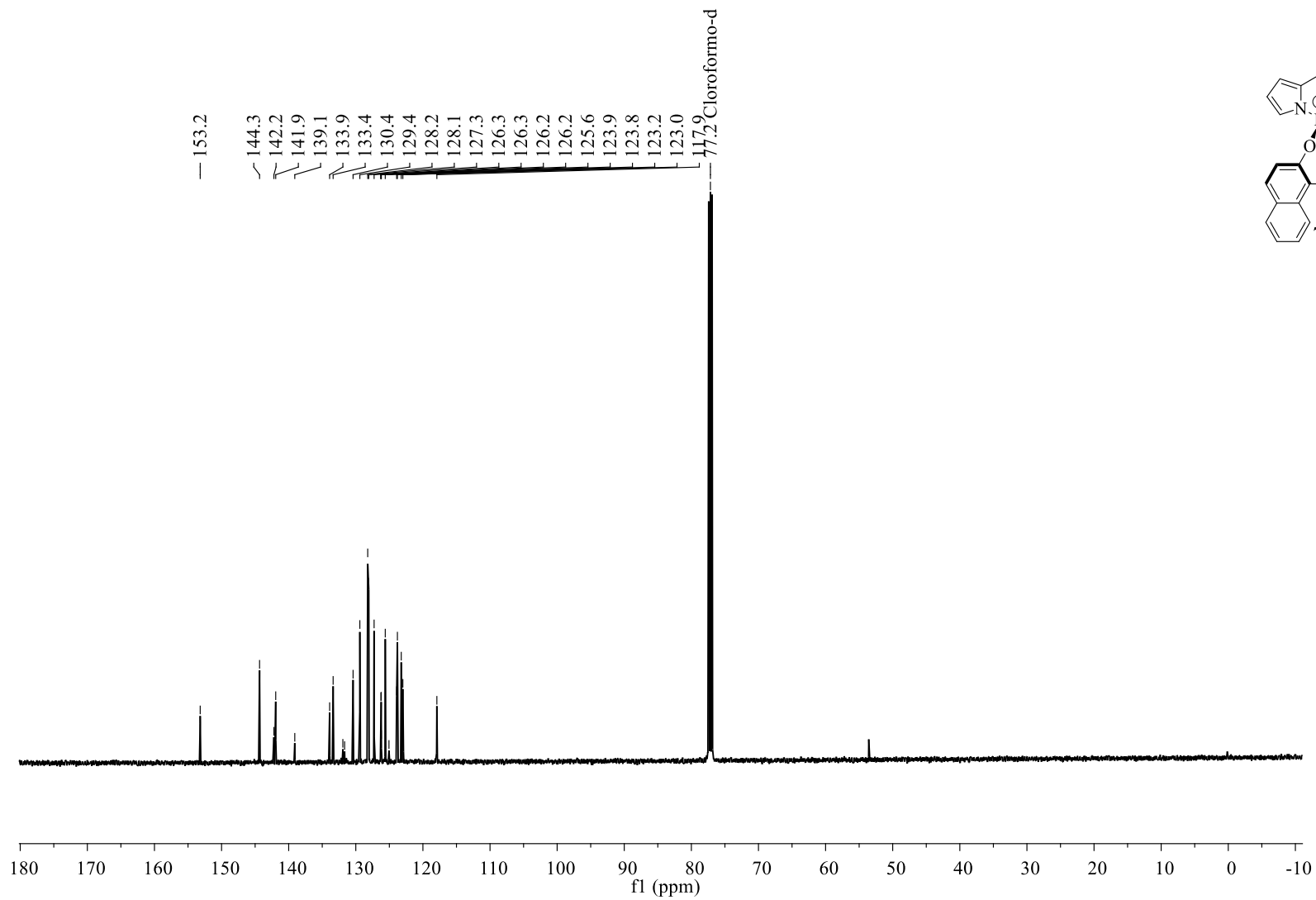


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

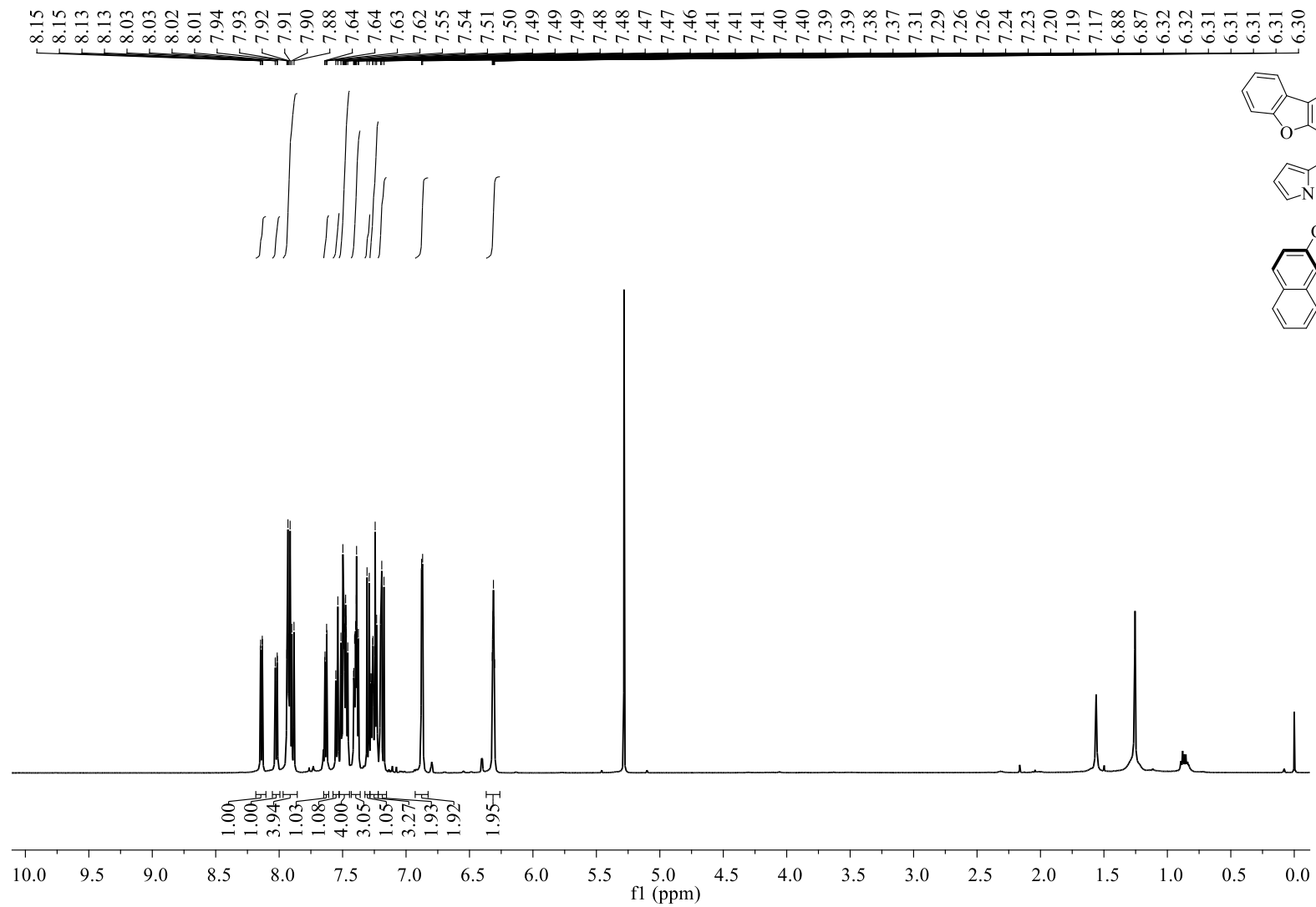




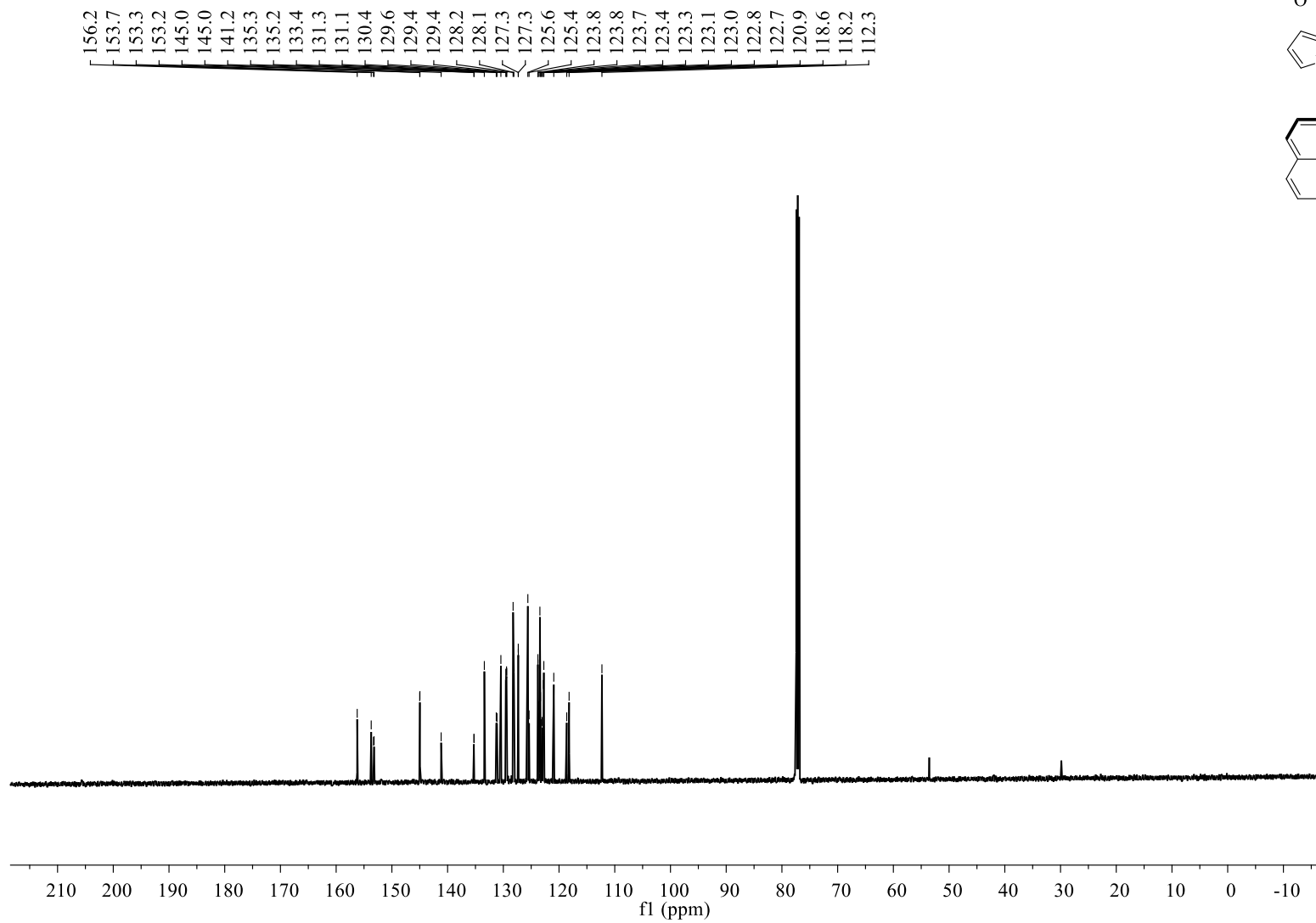
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



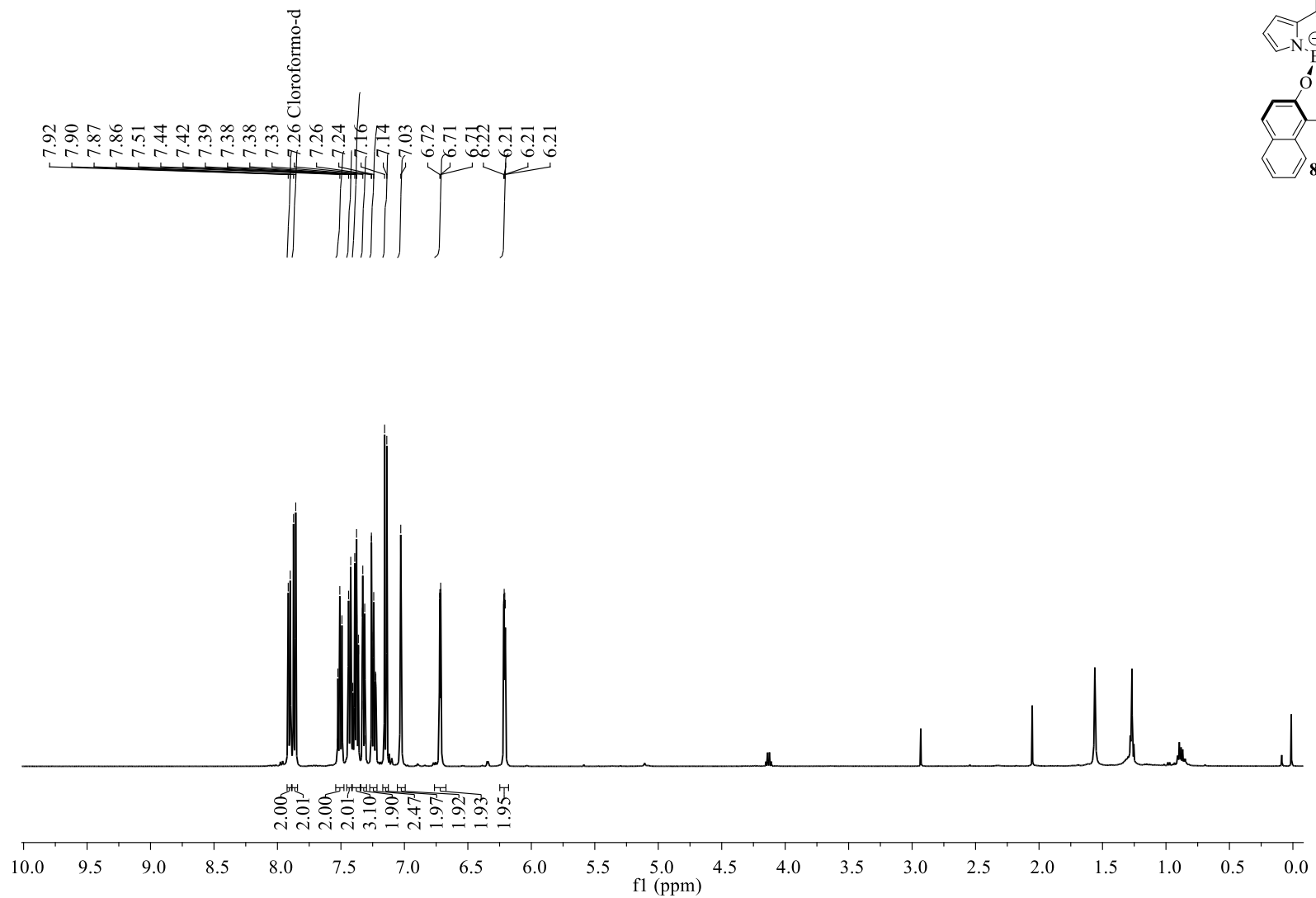
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



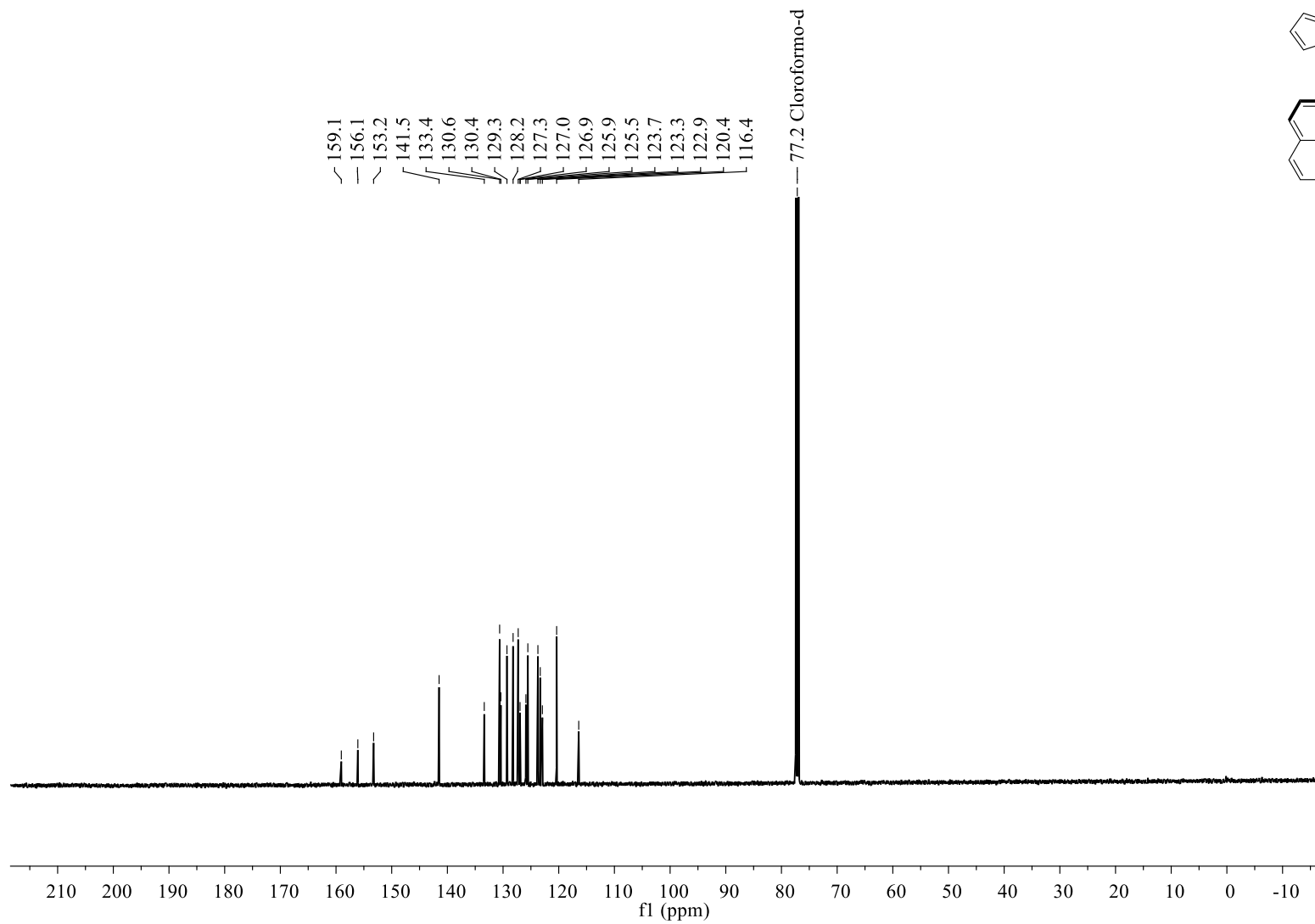
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



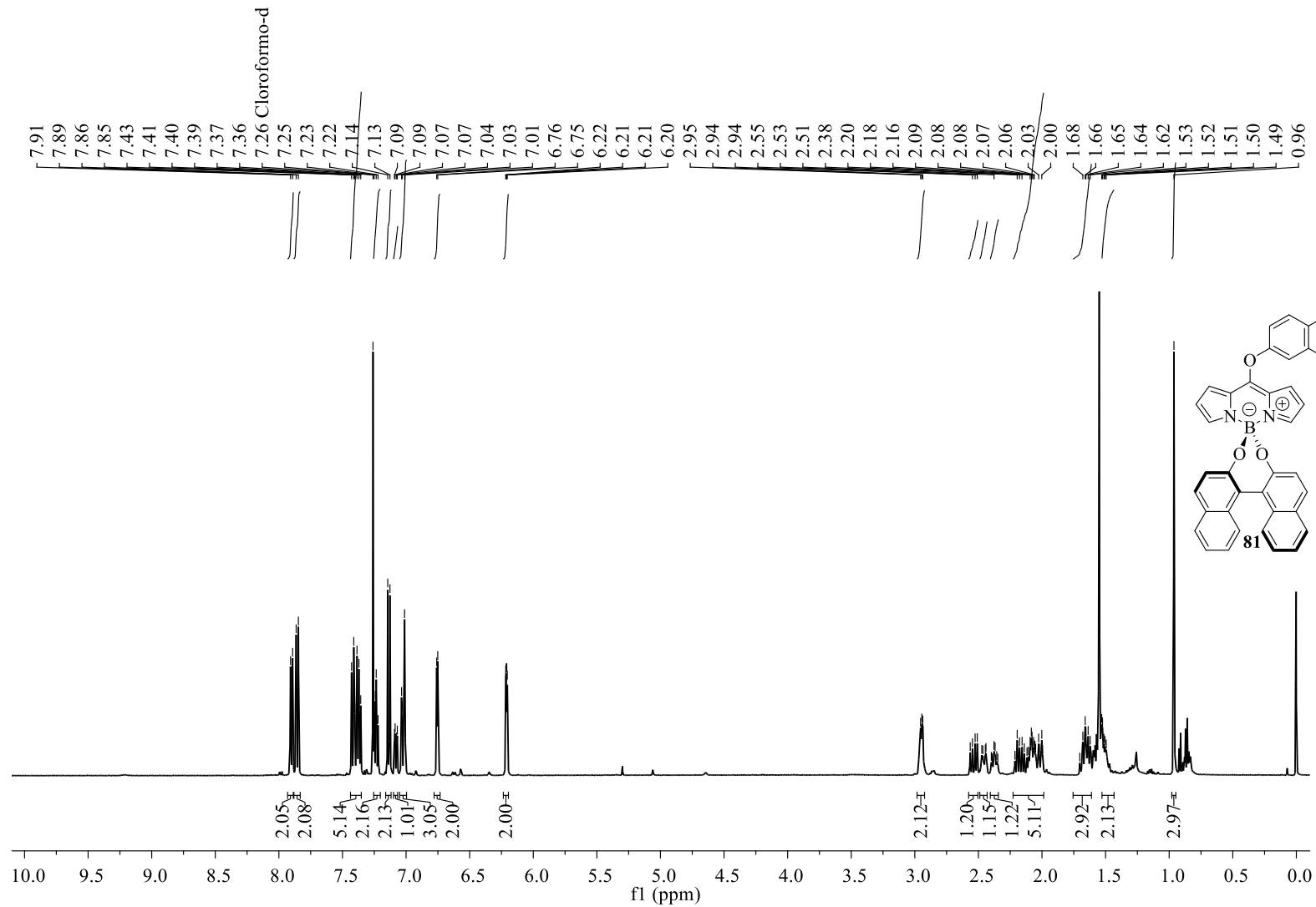
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



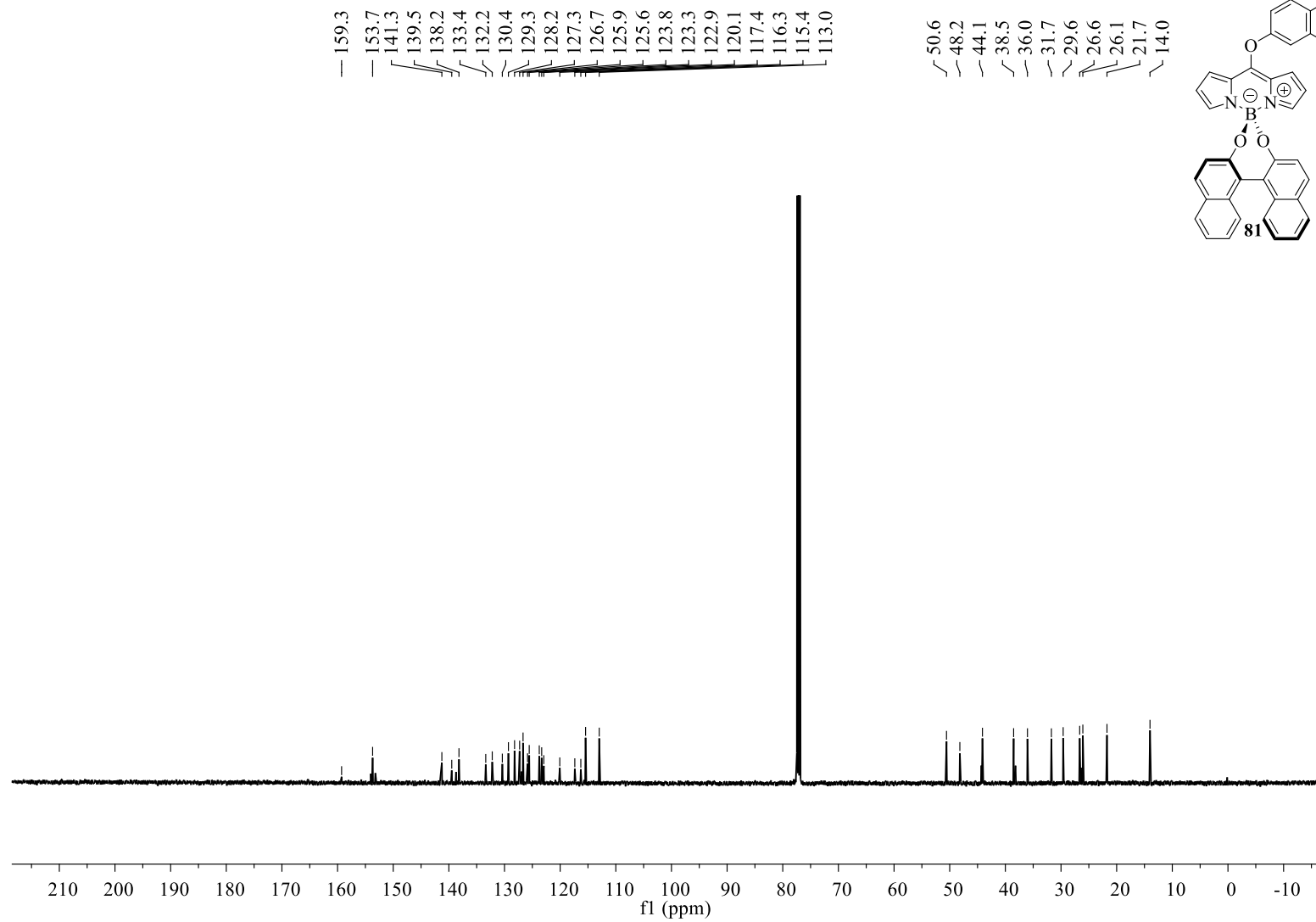
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



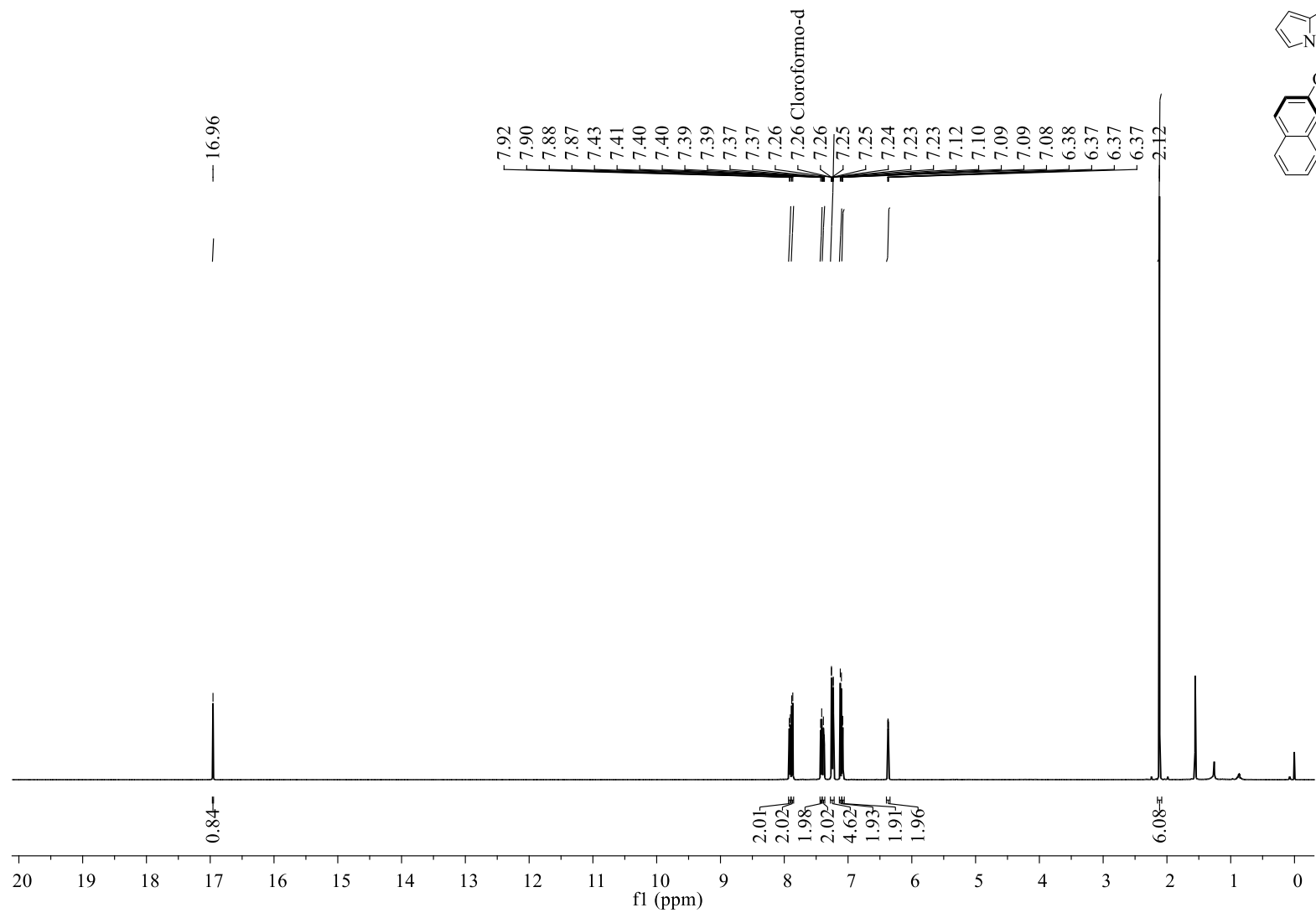
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$

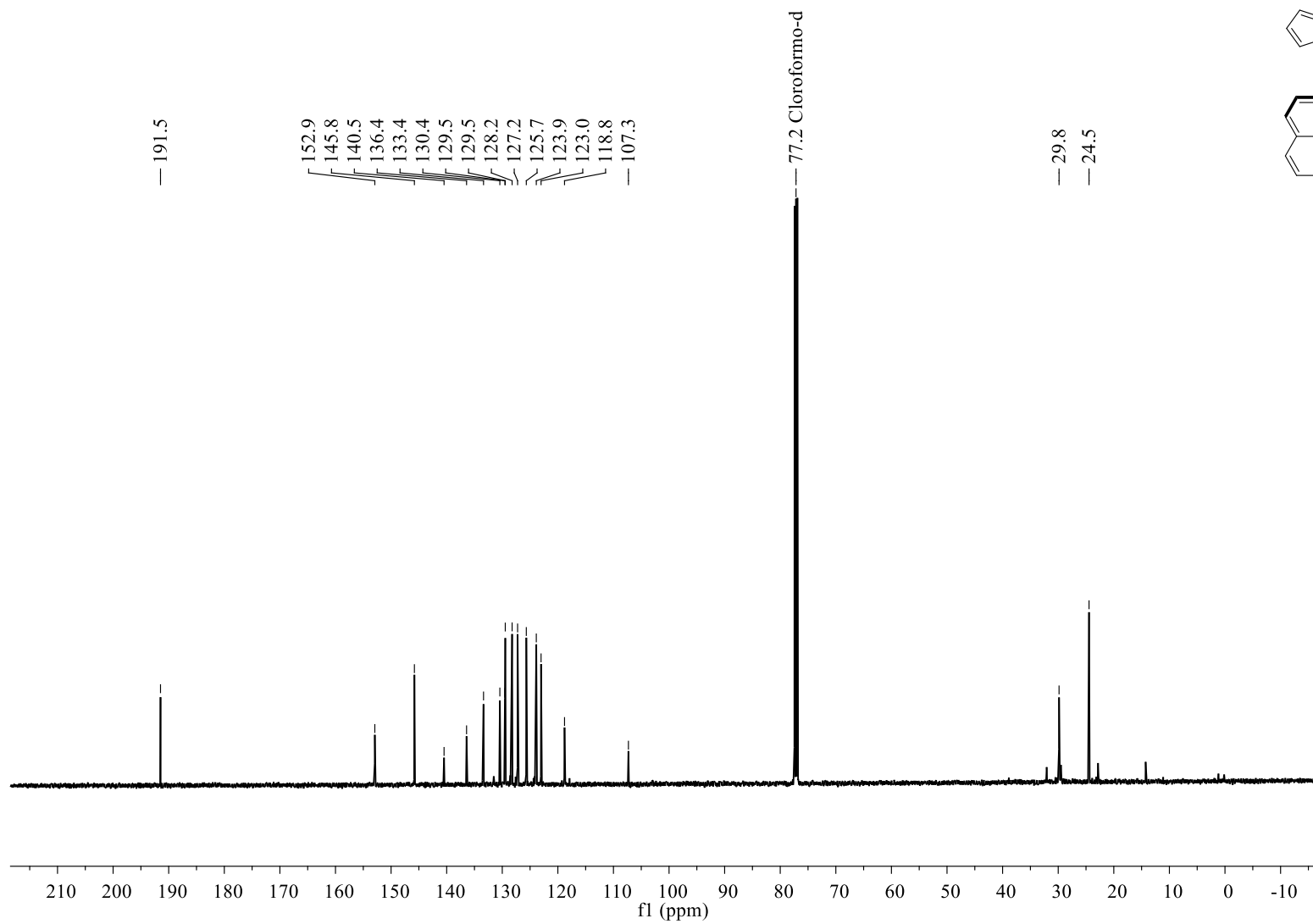


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

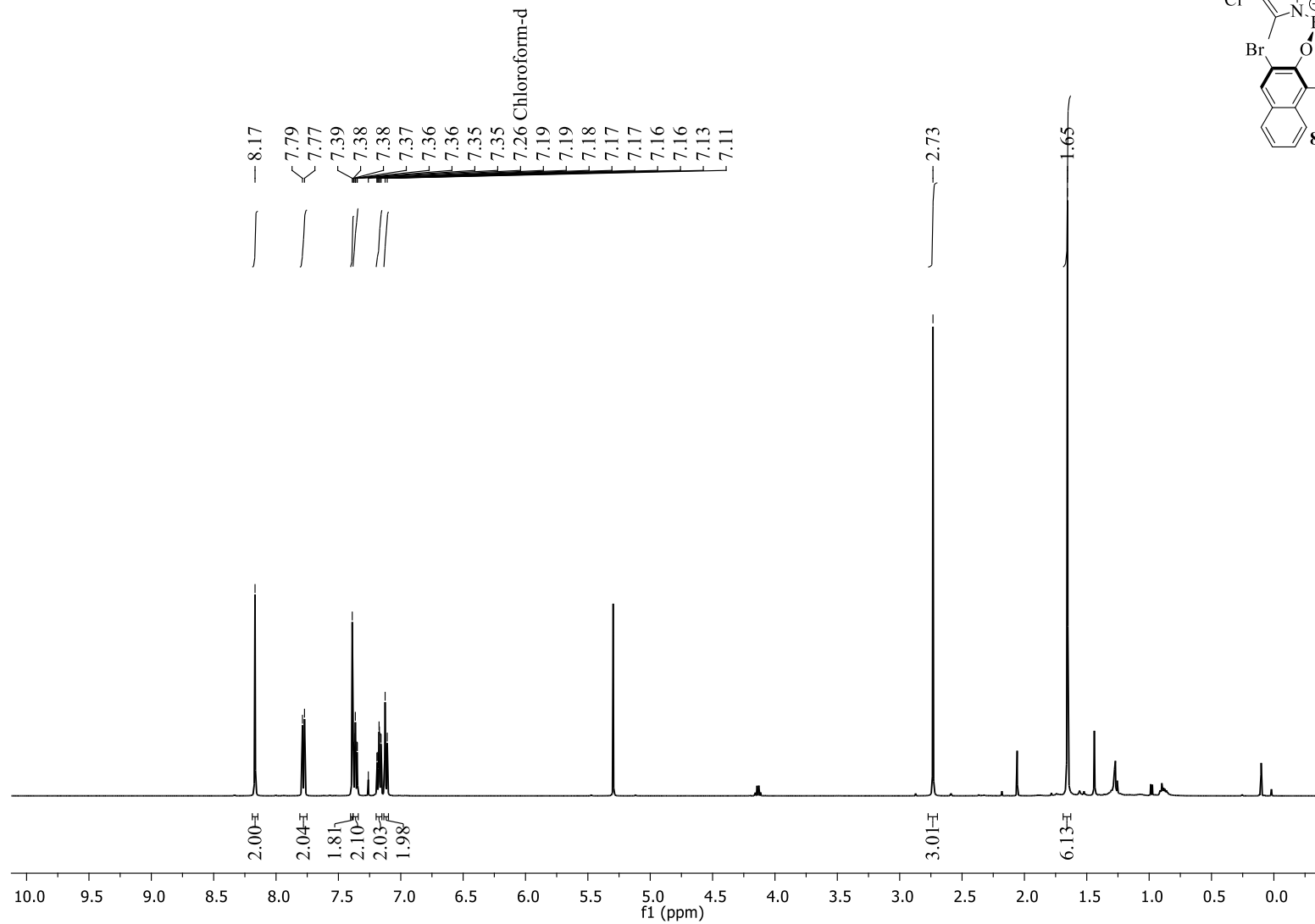




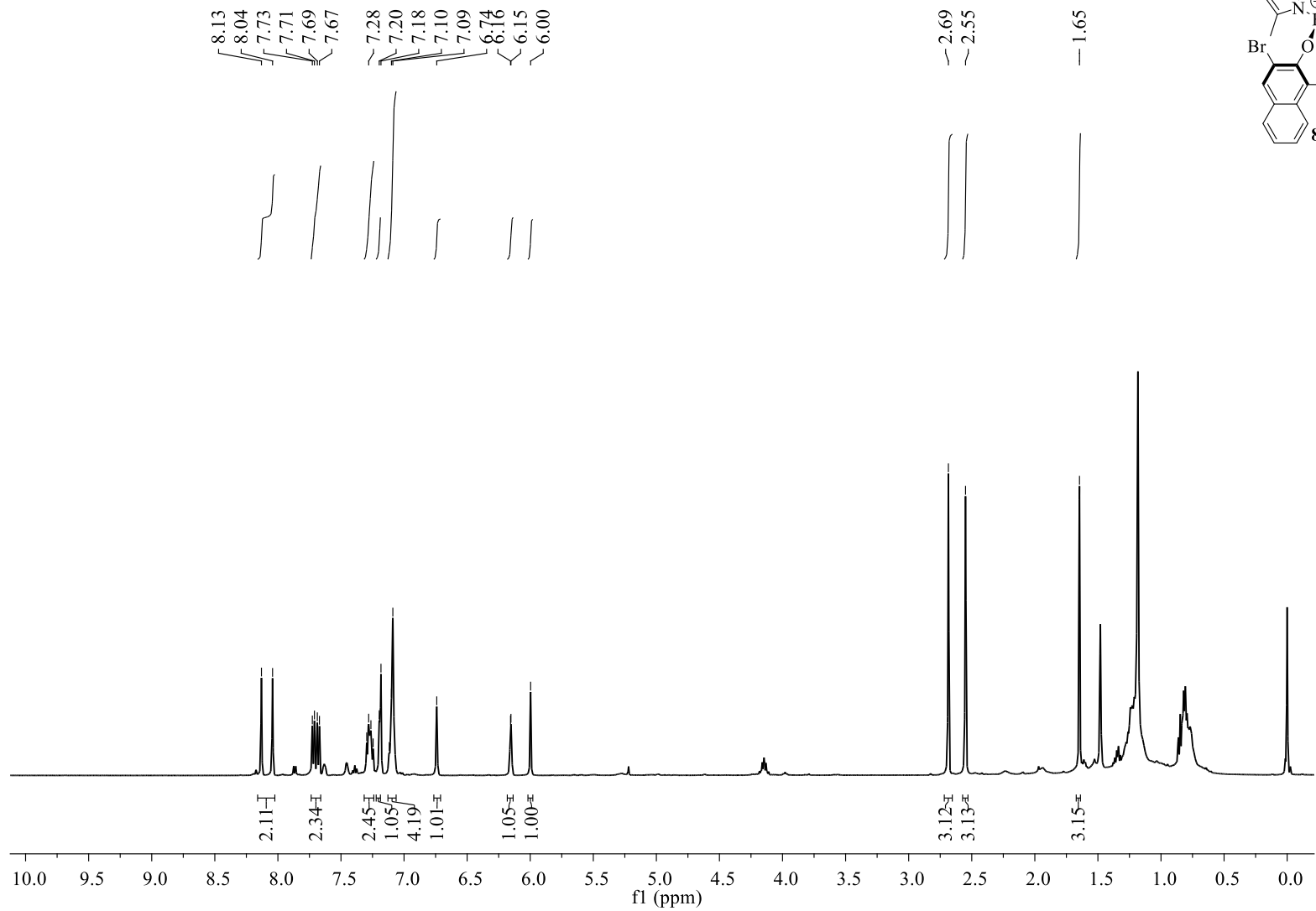
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



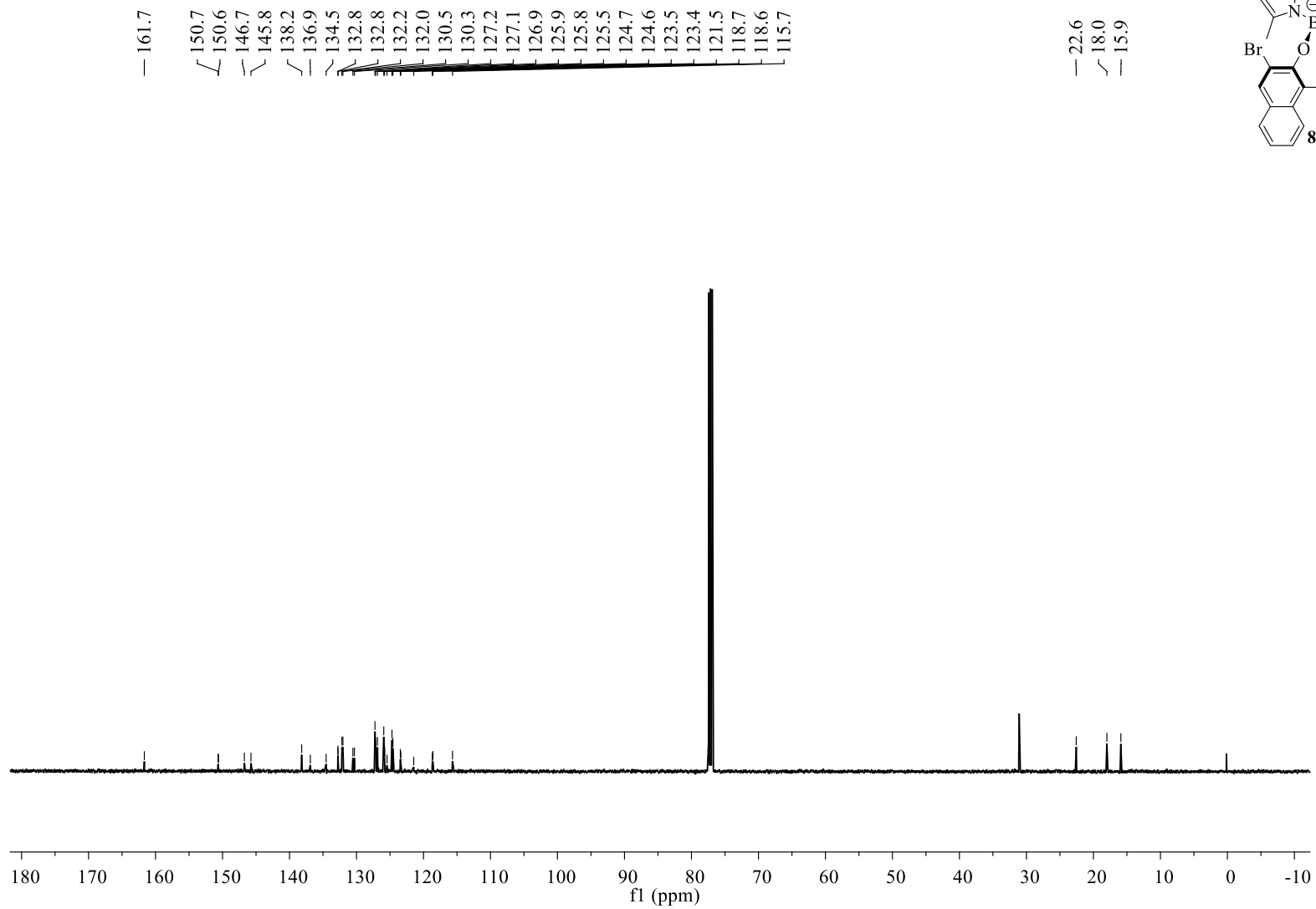
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



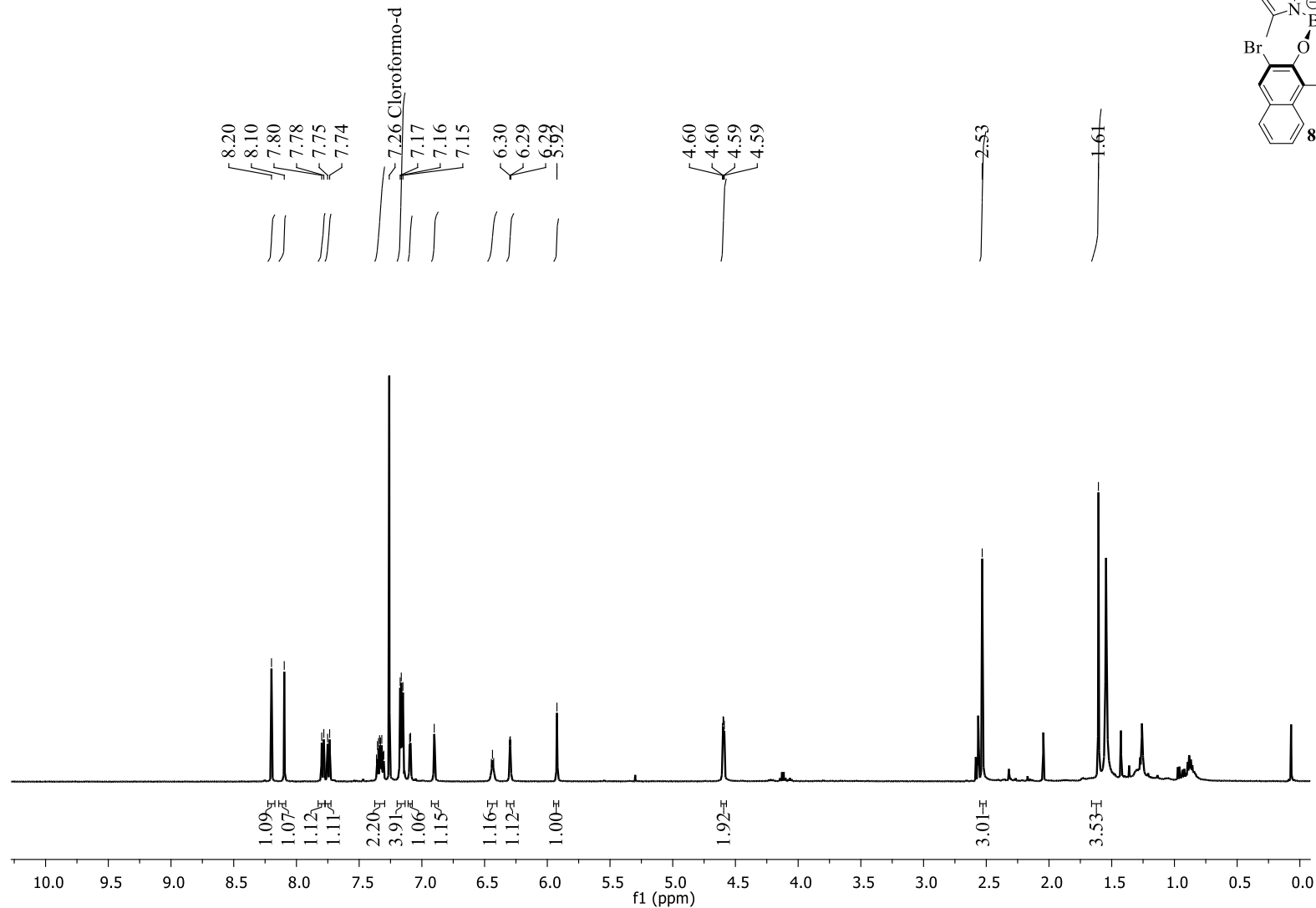
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



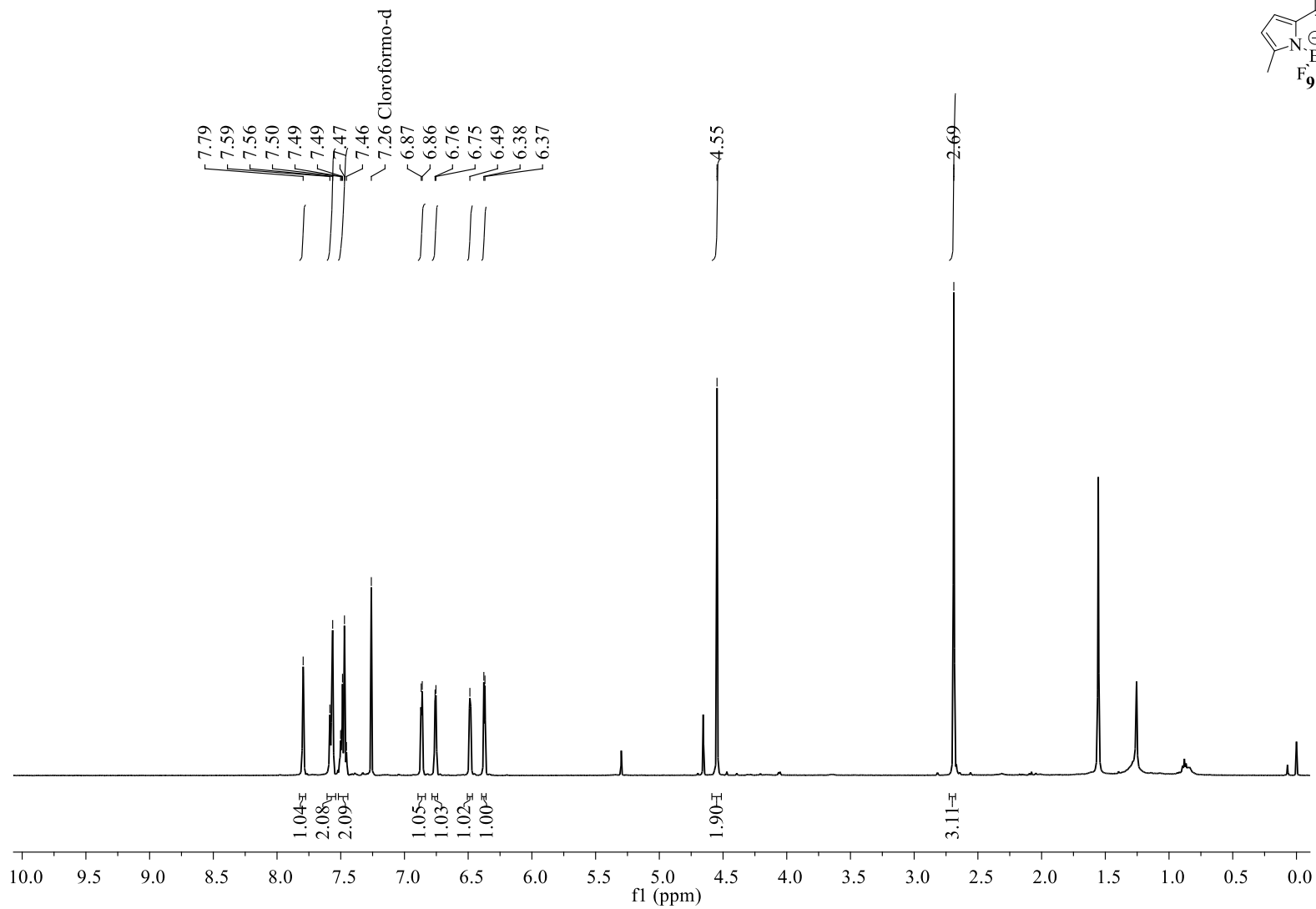
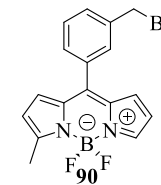
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



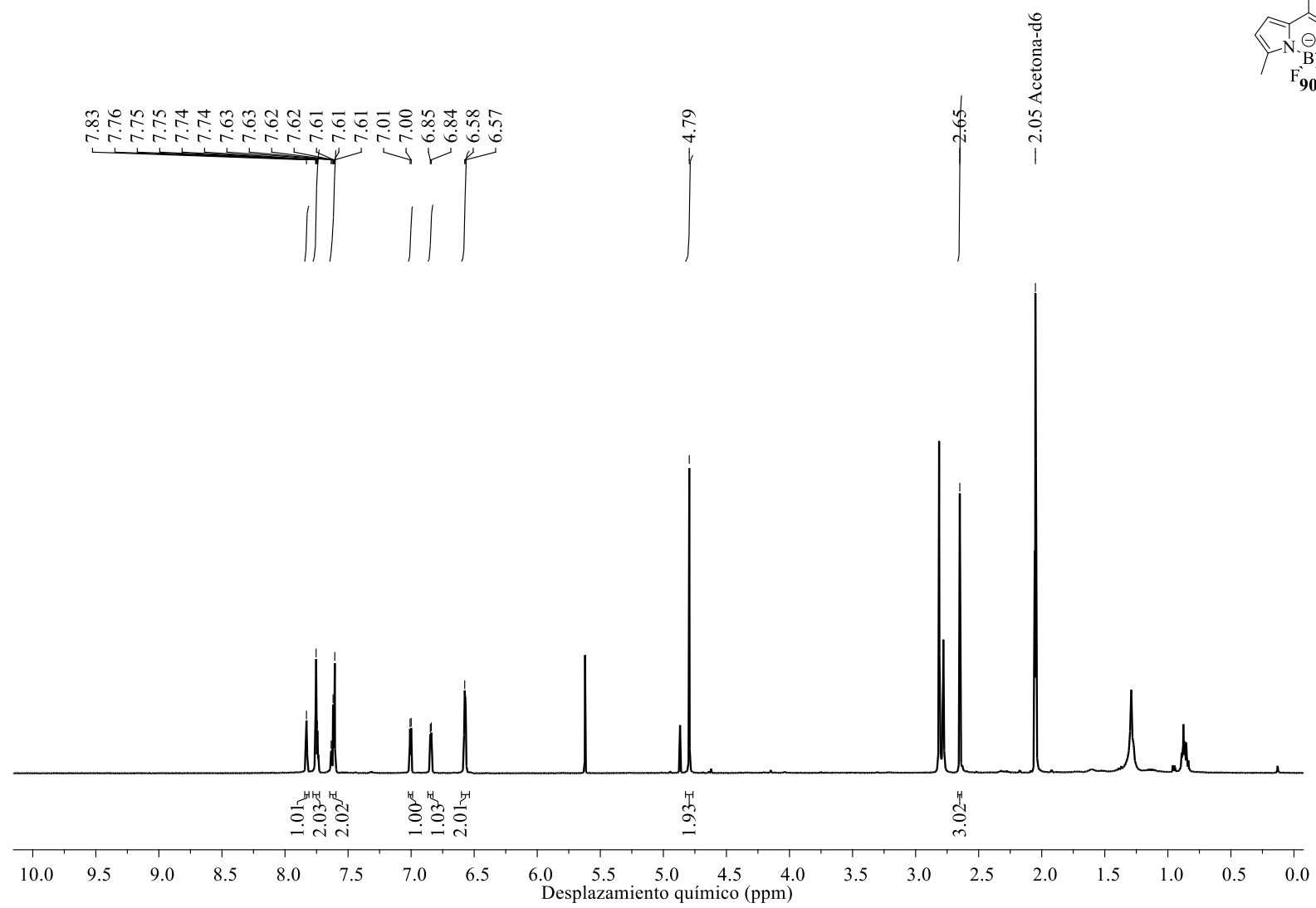
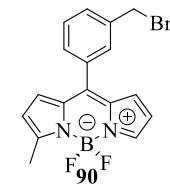
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



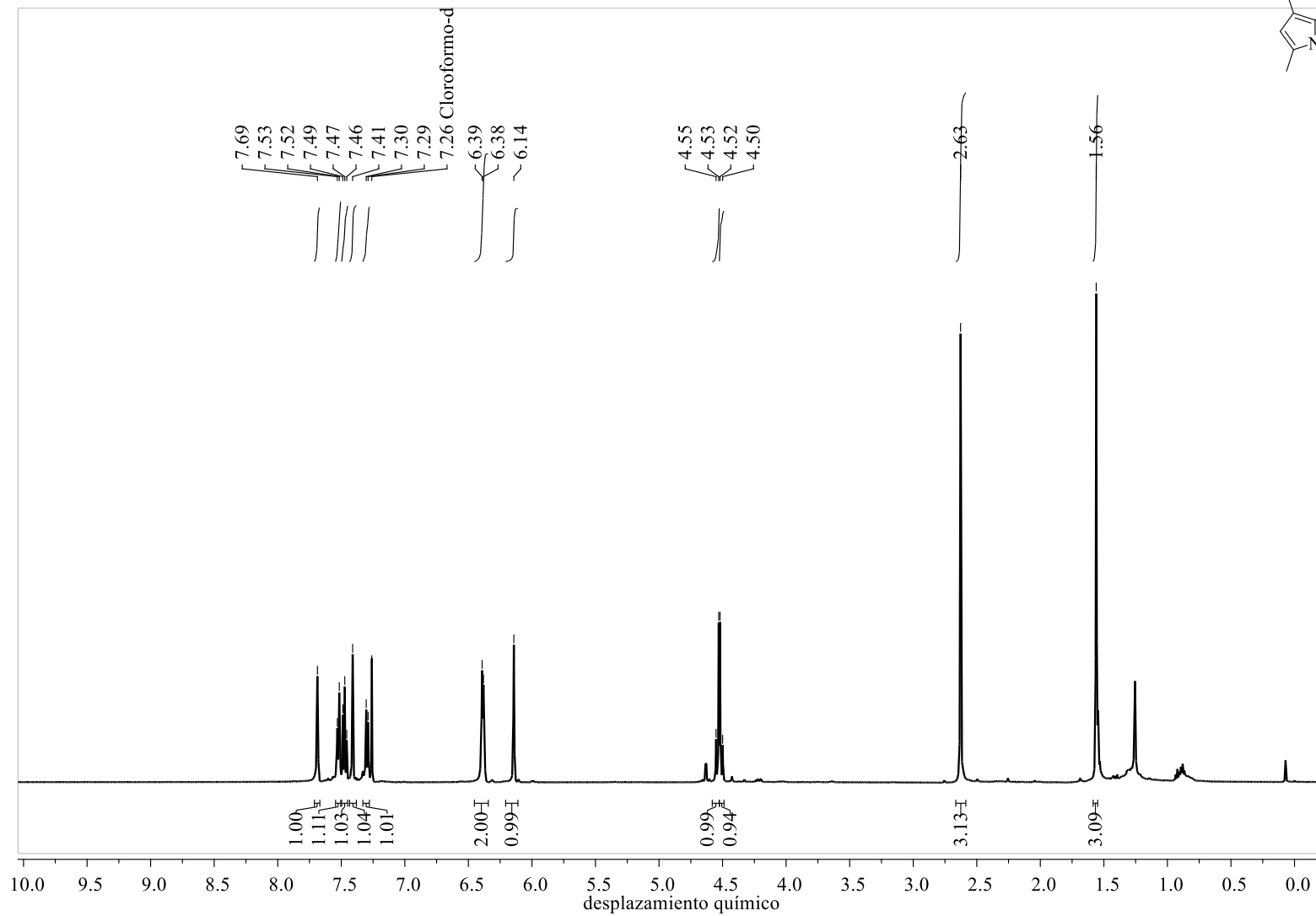
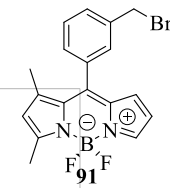
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz, Acetona-D6

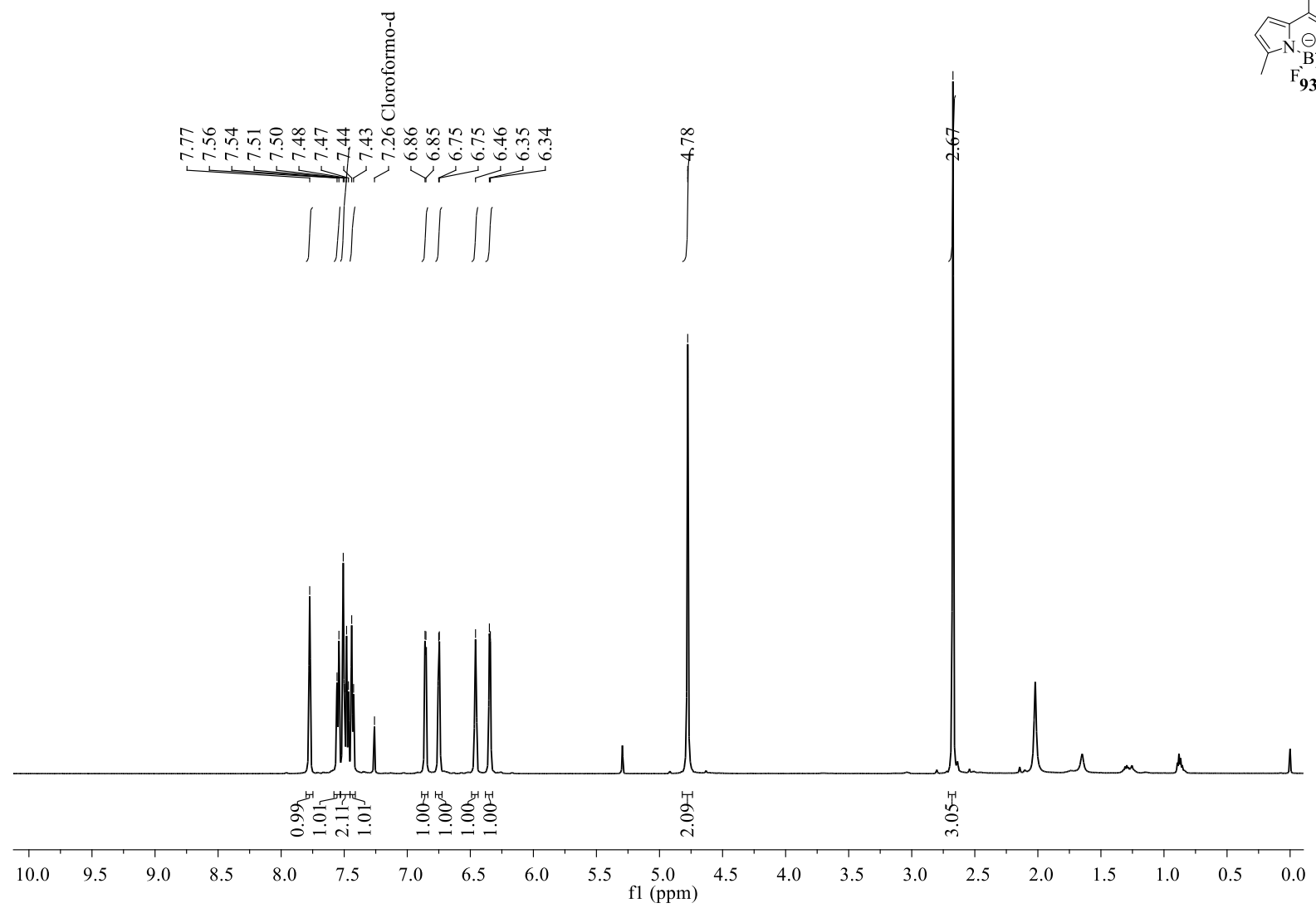
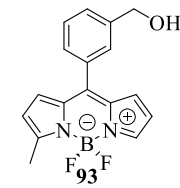


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

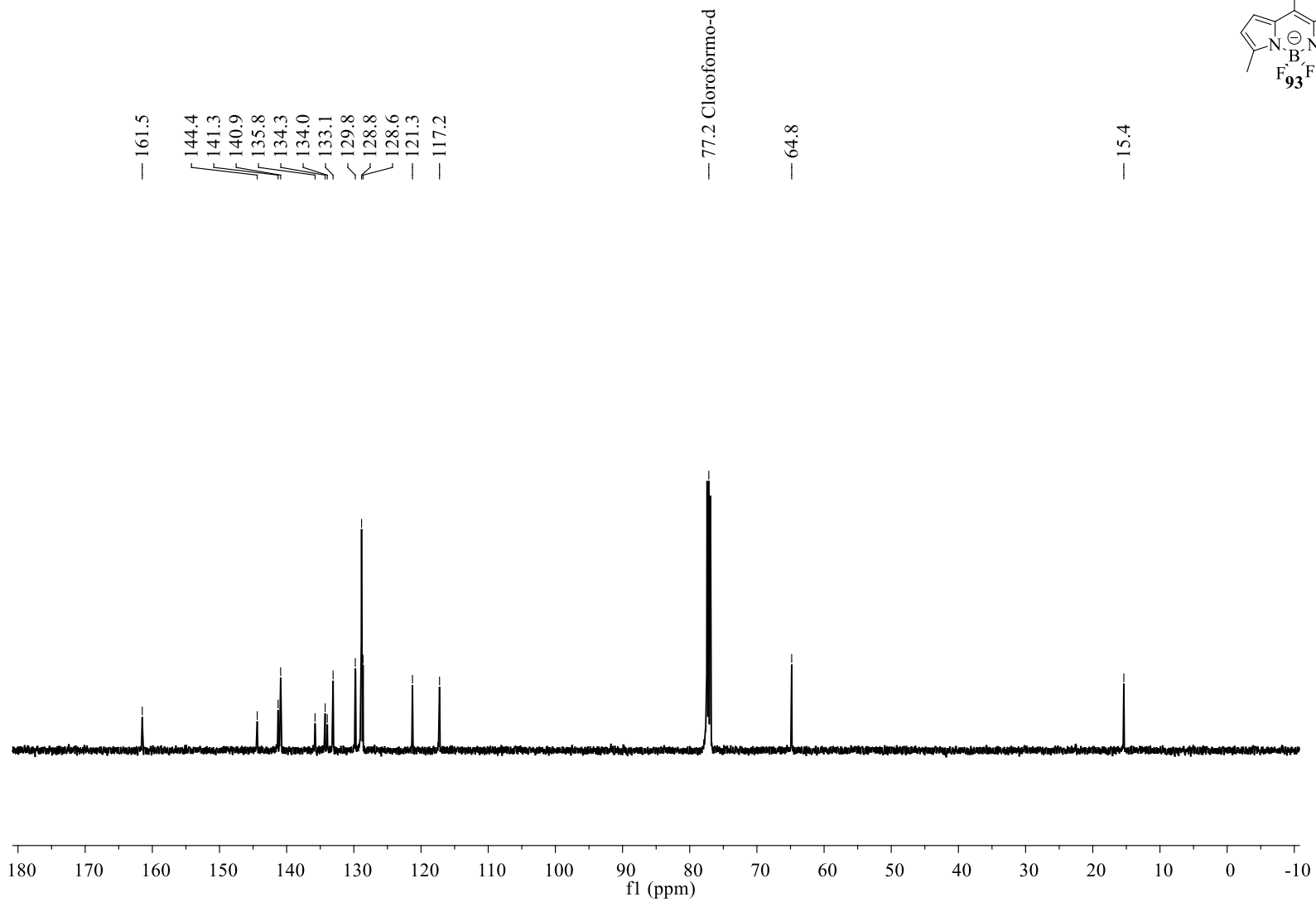
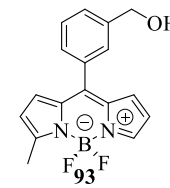




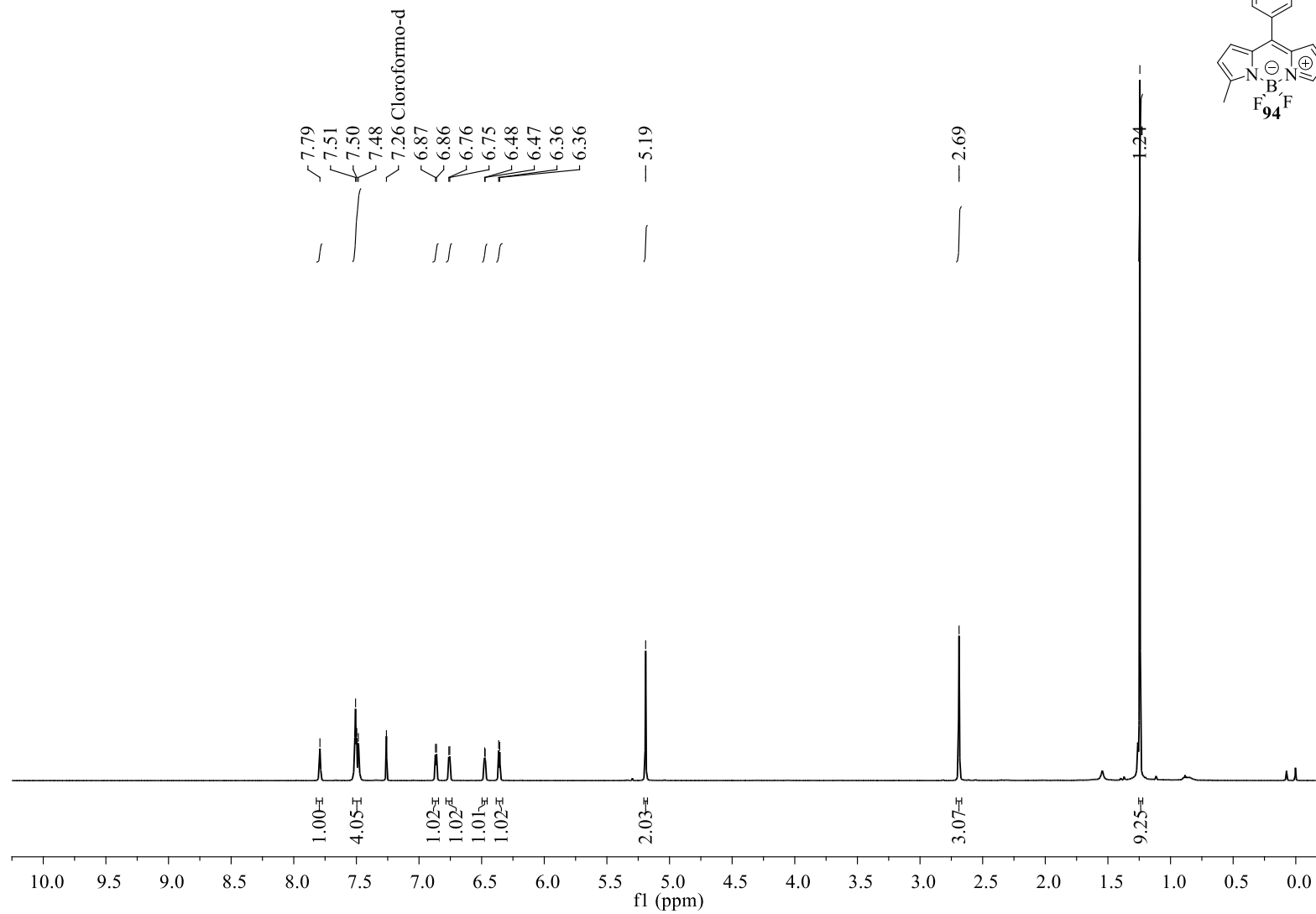
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



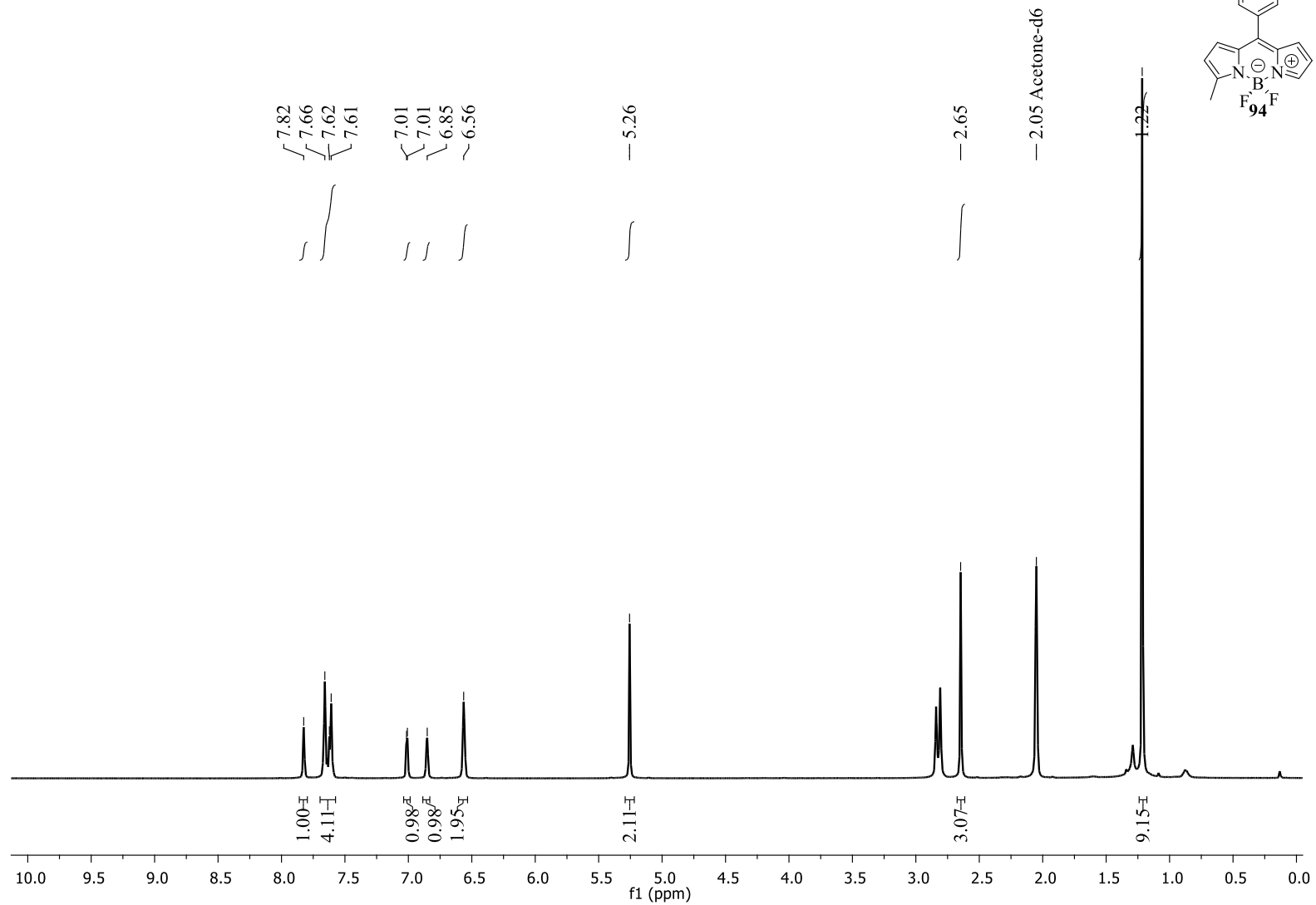
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$



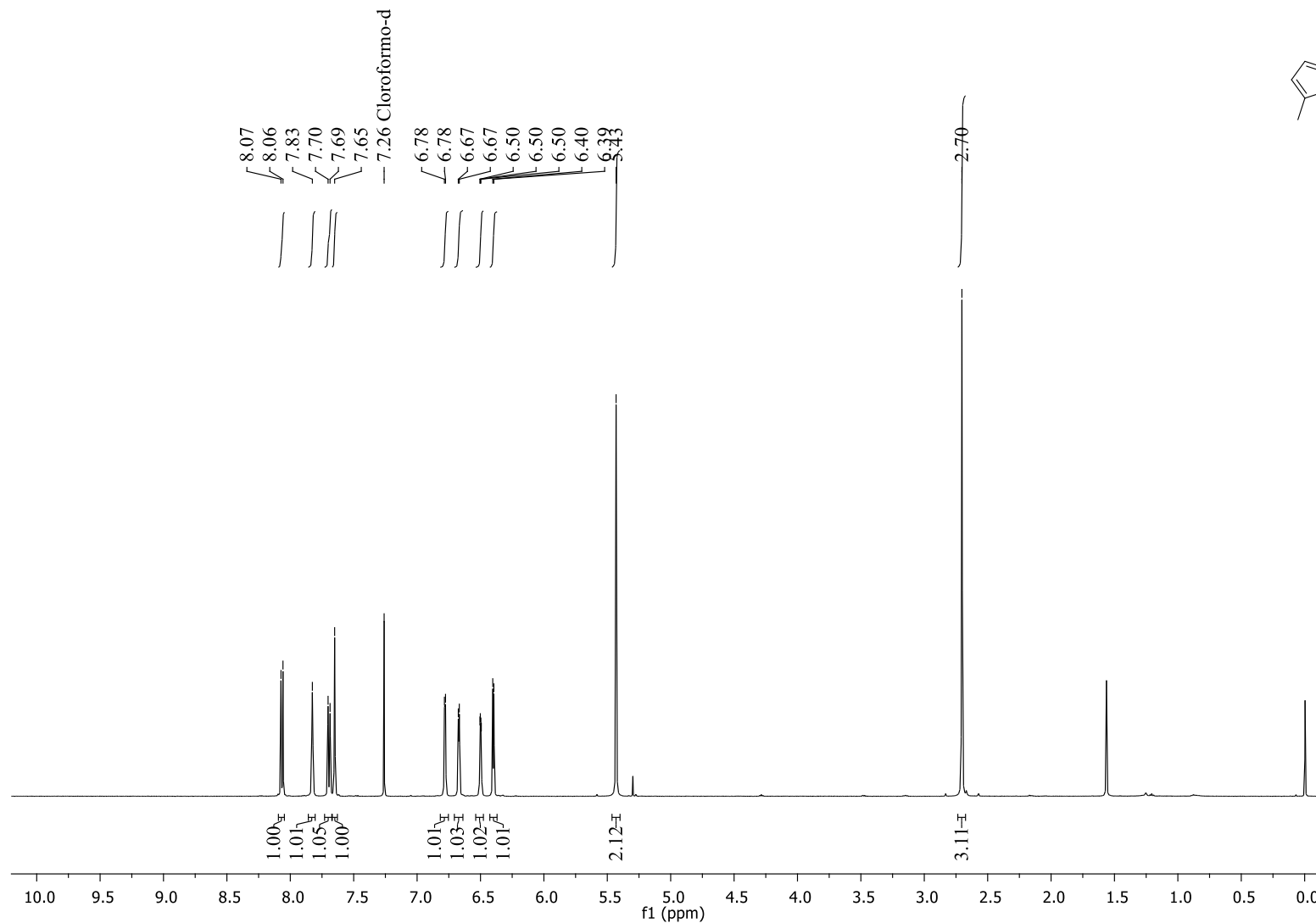
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



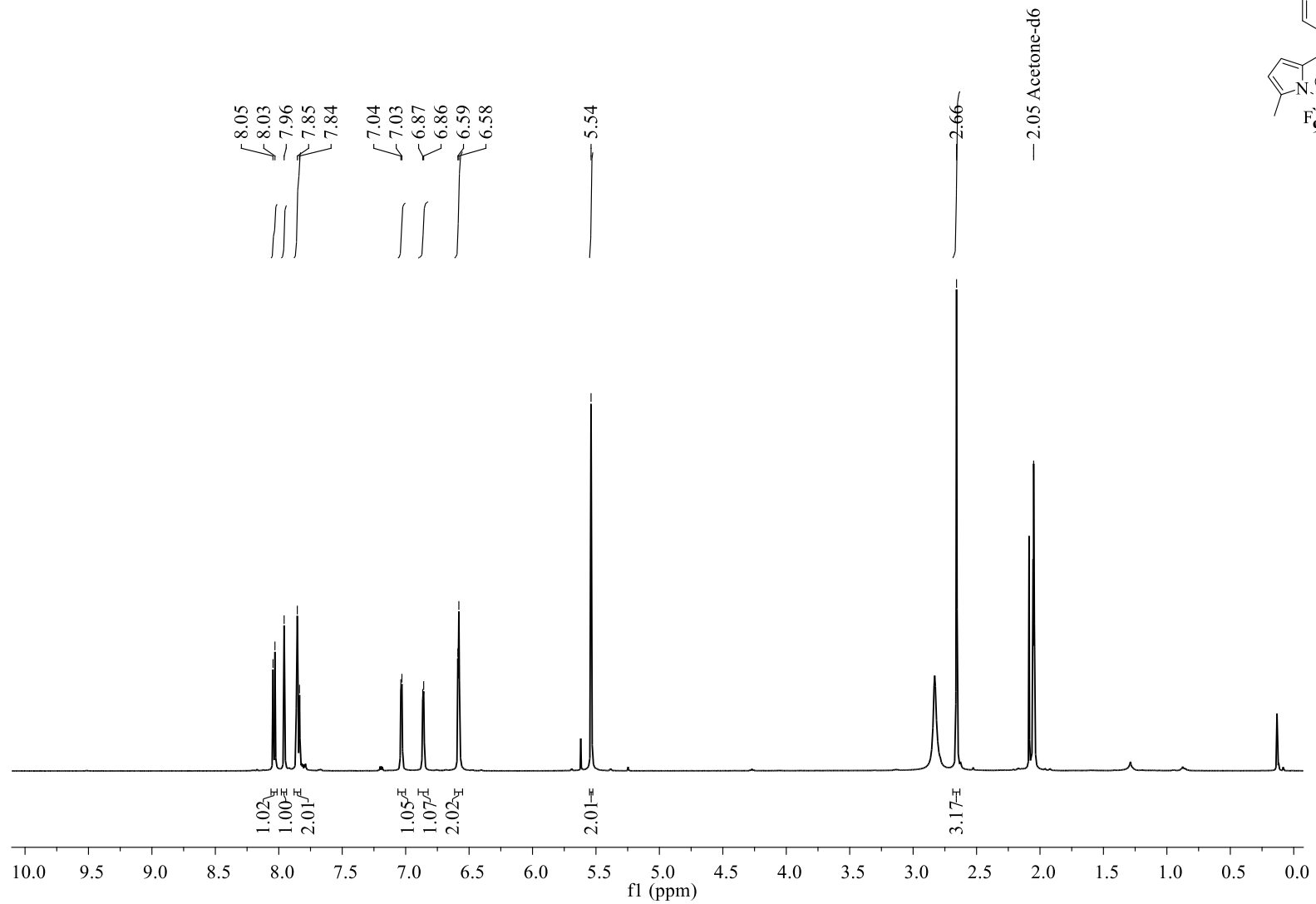
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz, Acetona-D6



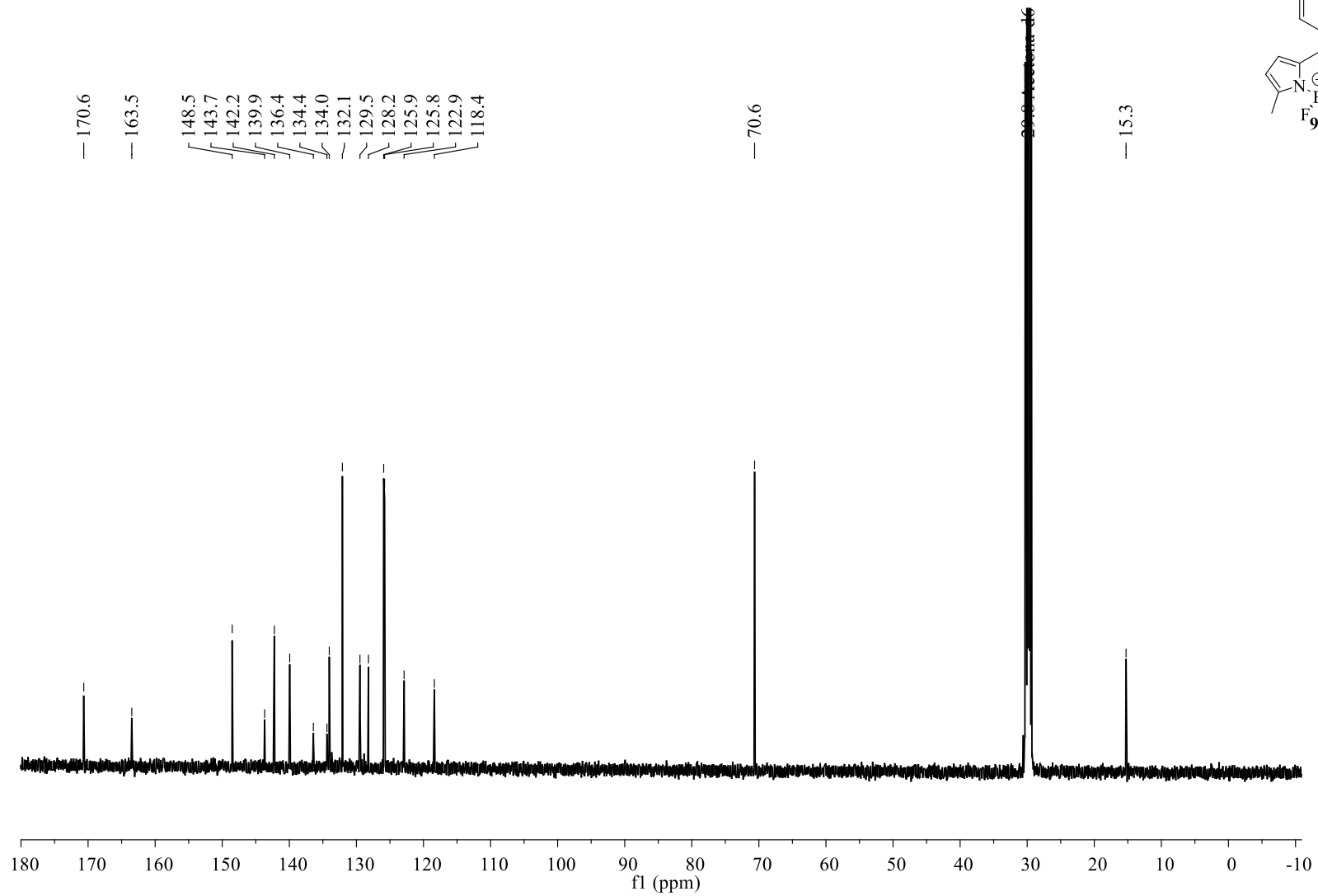
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



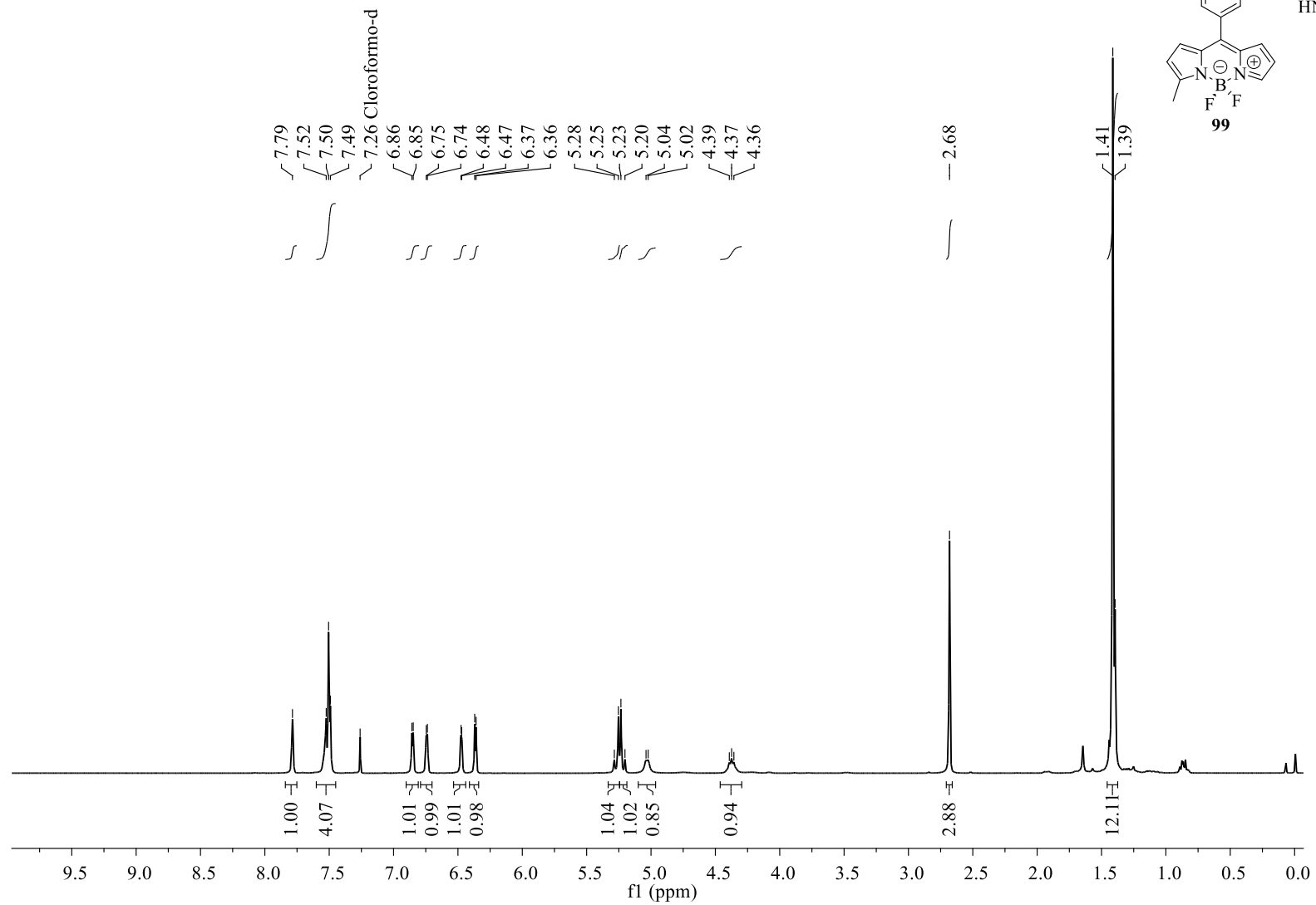
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz, Acetona-D6



RMN de  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz, Acetona-D6

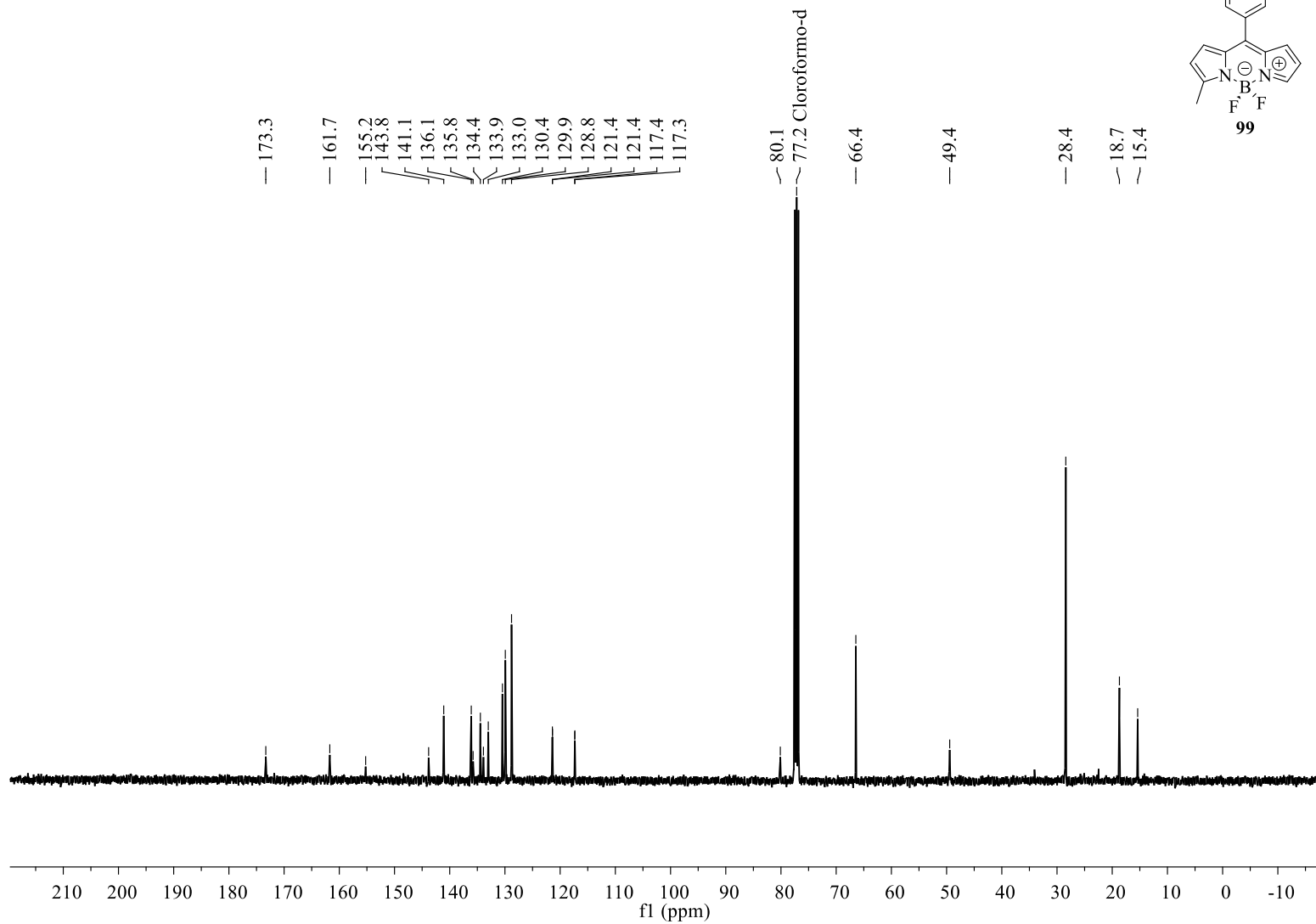


RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

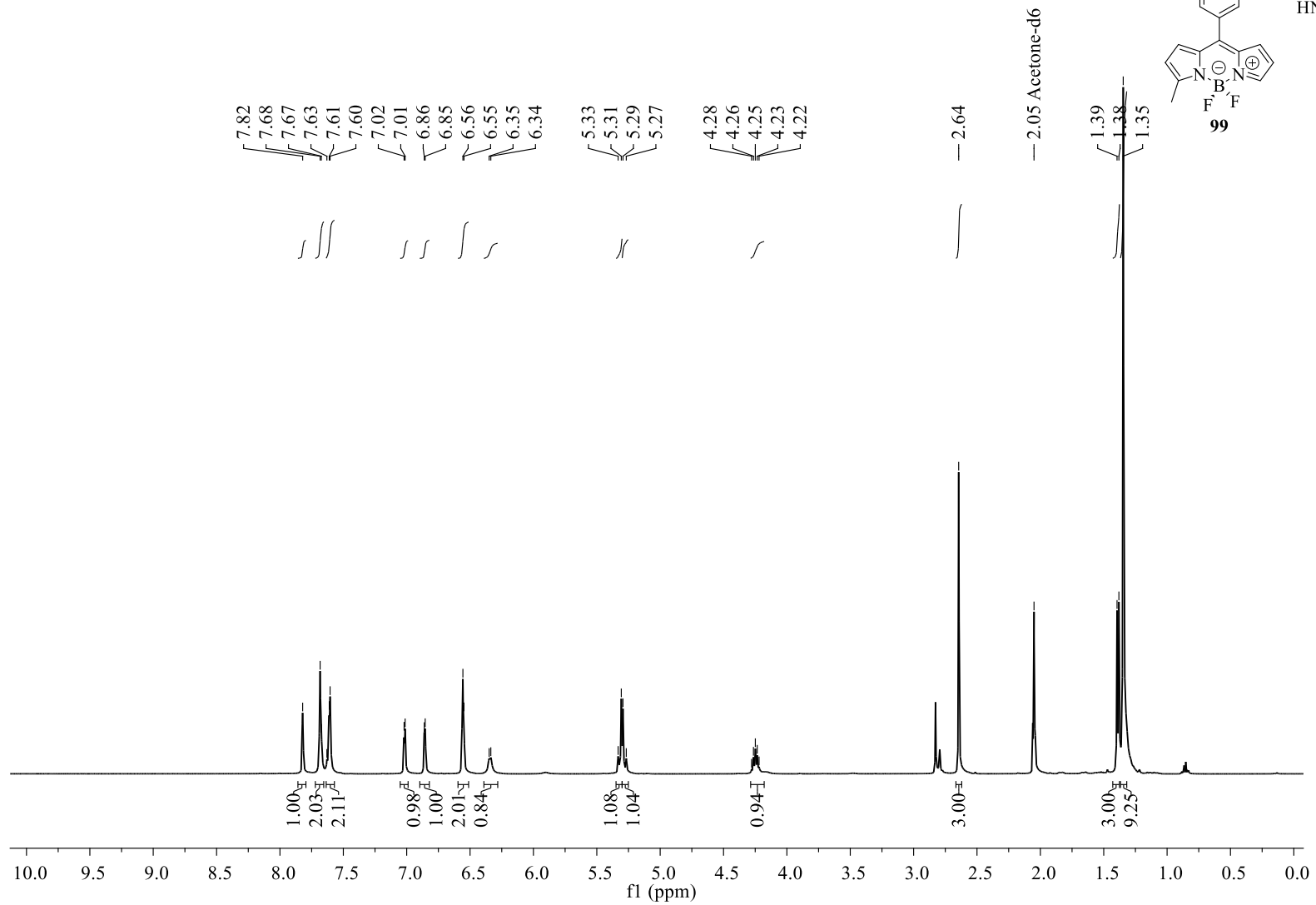




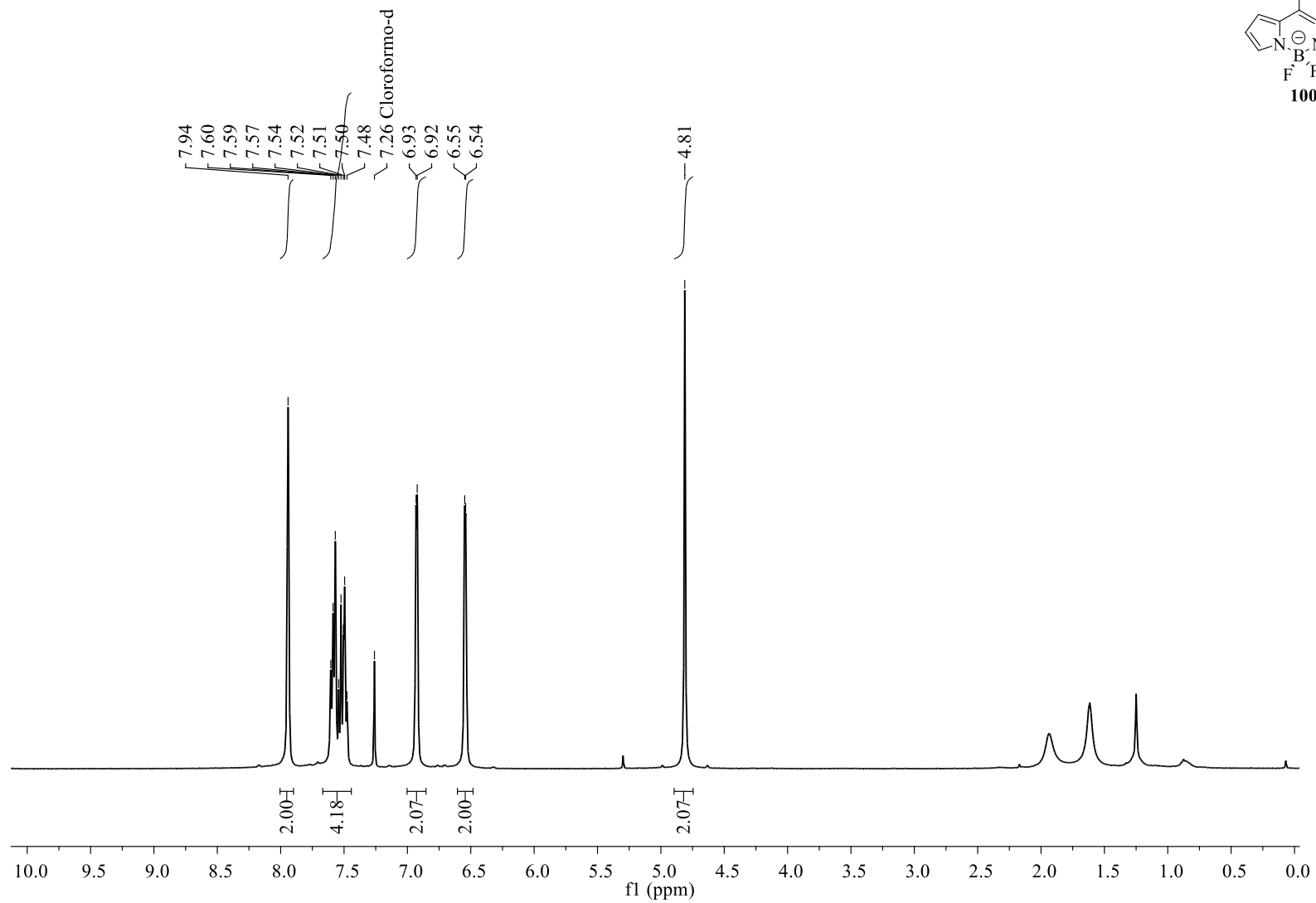
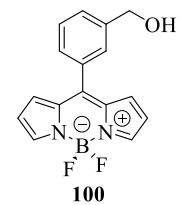
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$



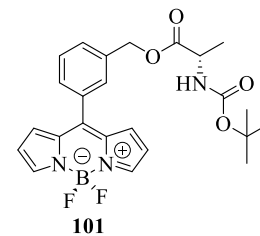
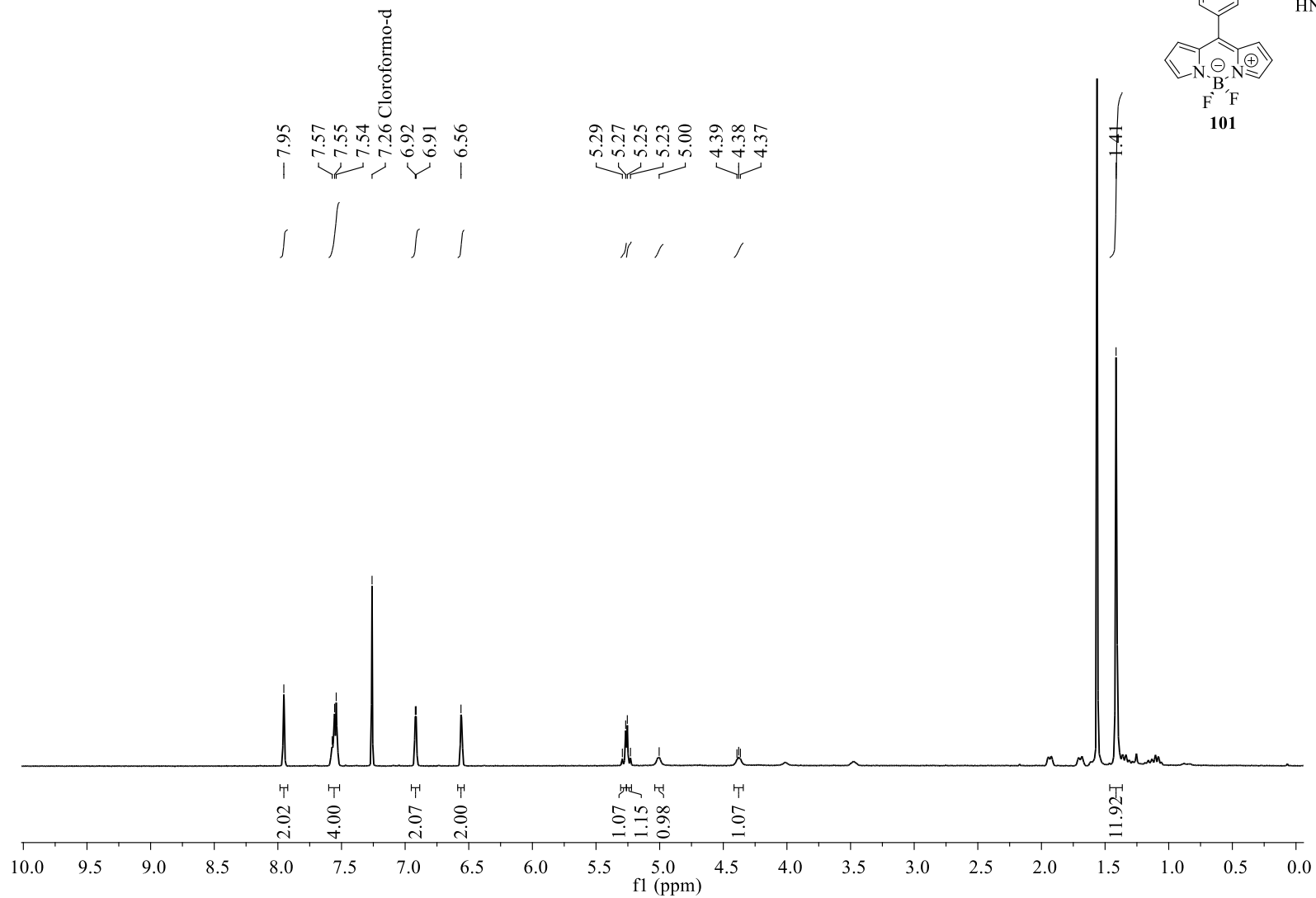
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz, Acetona-D6



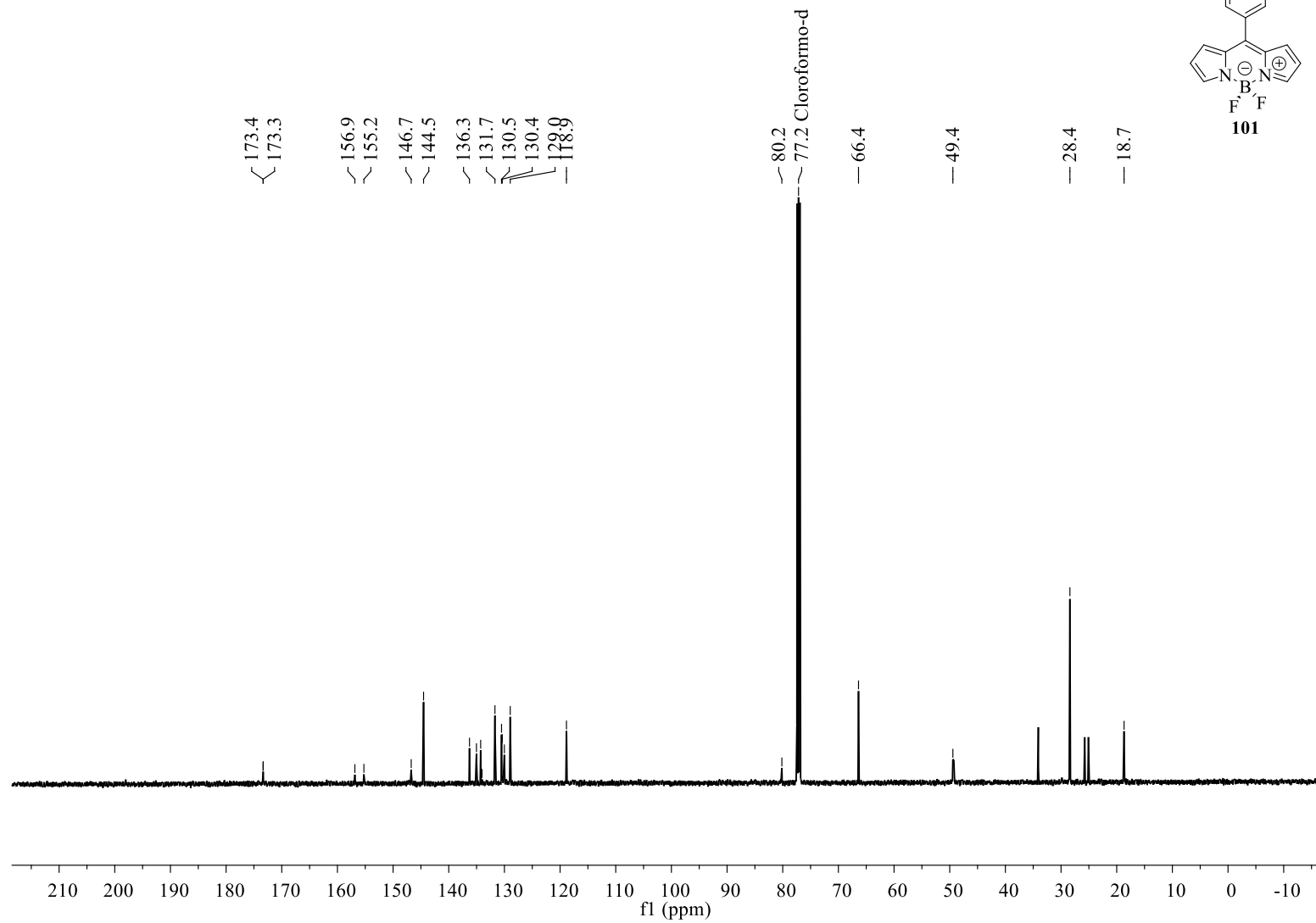
RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



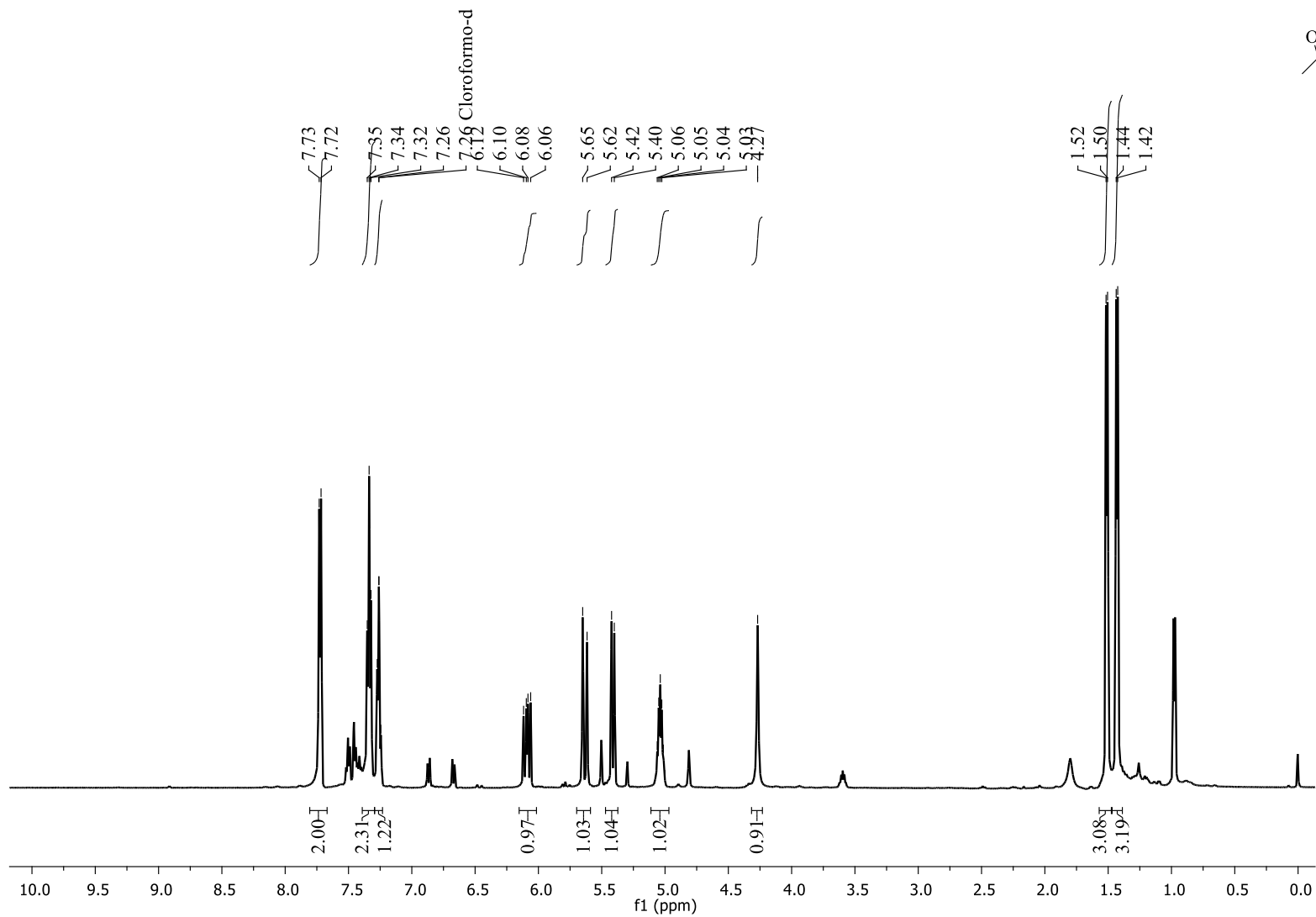
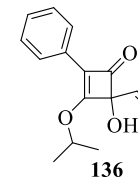
RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



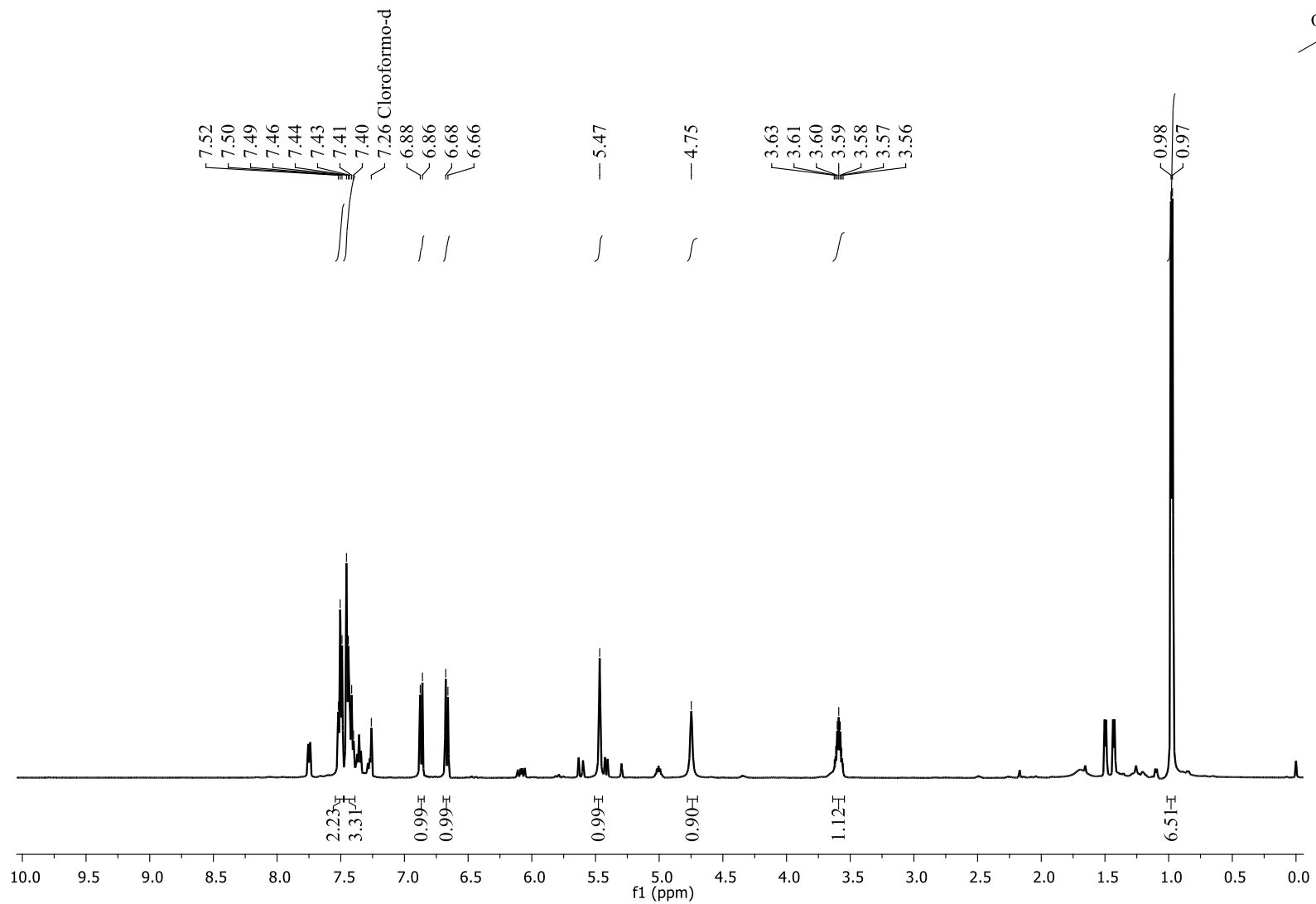
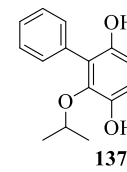
RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$



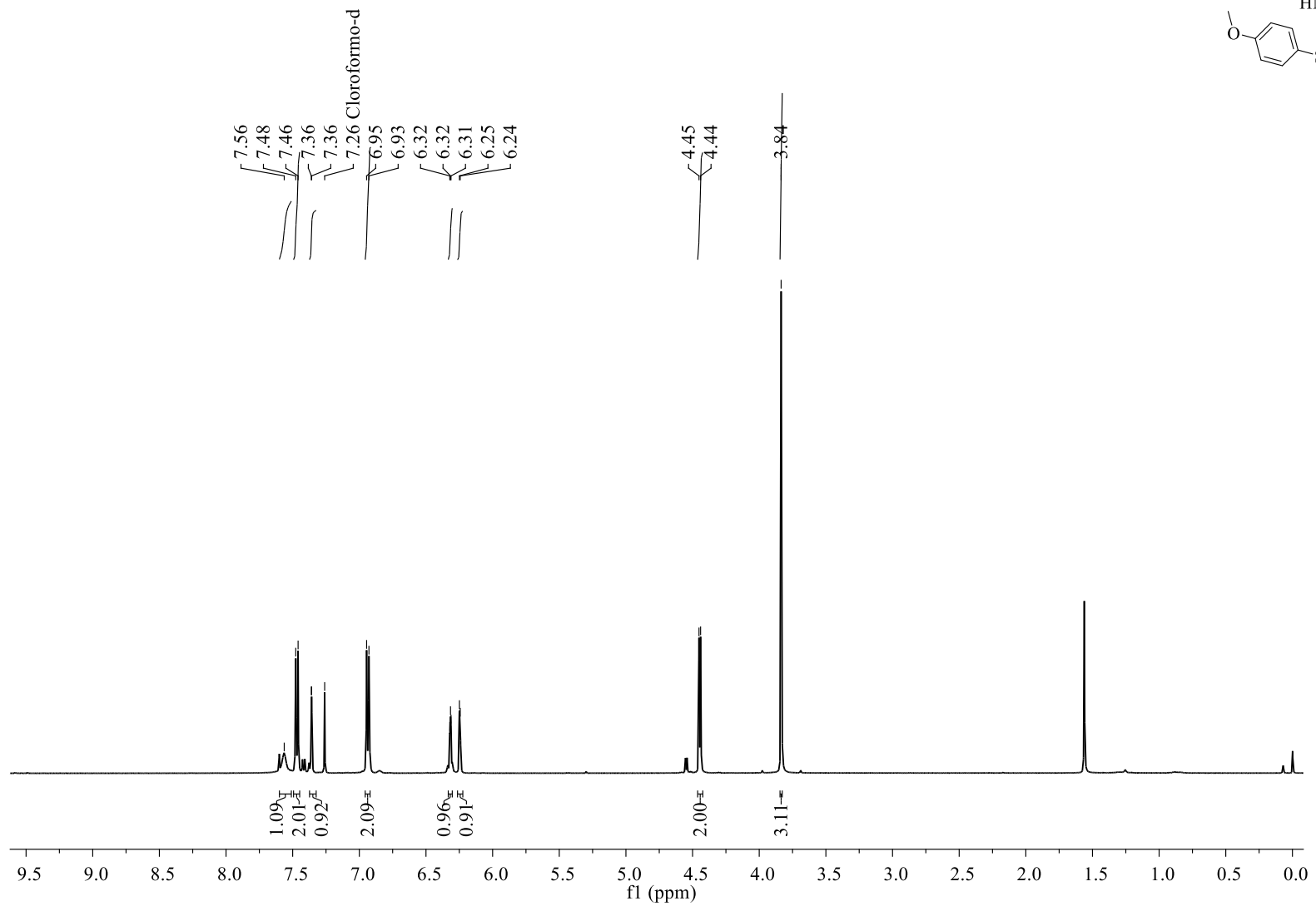
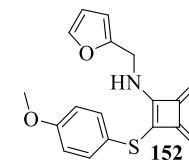
RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$



RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

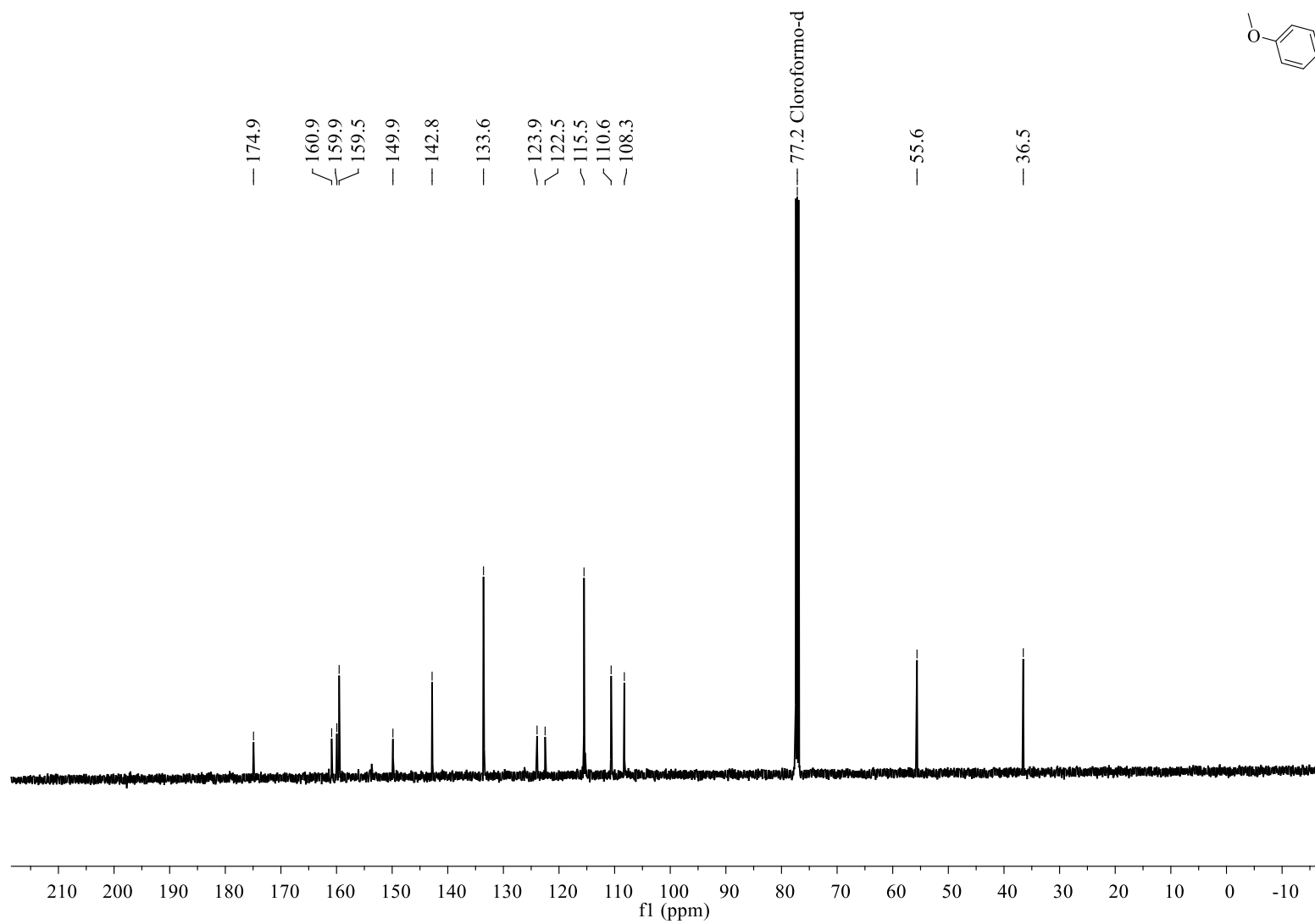
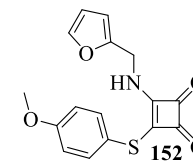


RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$





RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$



**ANEXO 2**  
**CROMATOGRAMAS**

## Generalidades

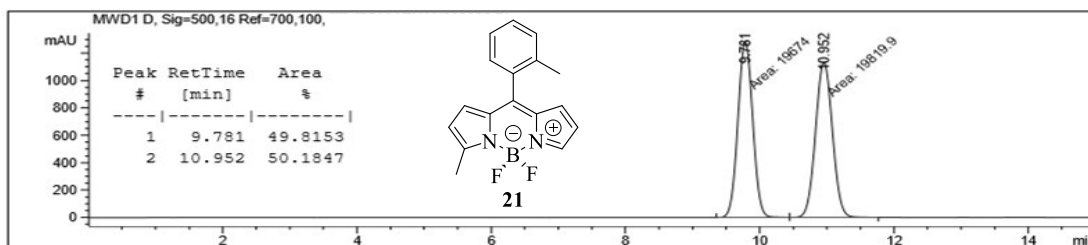
Los cromatogramas fueron obtenidos en un equipo Agilent, con bomba binaria, utilizando detectores de absorción y de fluorescencia. Se utilizó una columna con fase estacionaria quiral, Phenomenex Lux Cellulose-4. Los disolventes utilizados fueron grado HPLC.

## Separación de mezclas racémicas

Se tomó 1 mg del compuesto y se disolvió en la mezcla de isopropanol/hexanos utilizada para eluir la muestra en la columna. La disolución se pasa por un filtro tipo jeringa, se toman 20  $\mu$ L y se comenzó el análisis cromatográfico.

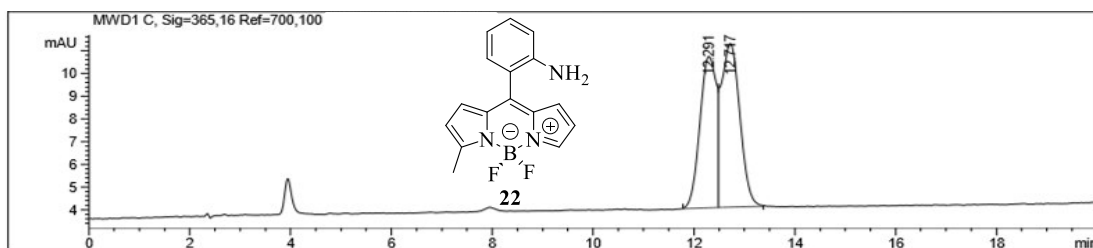
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo: 0.5 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



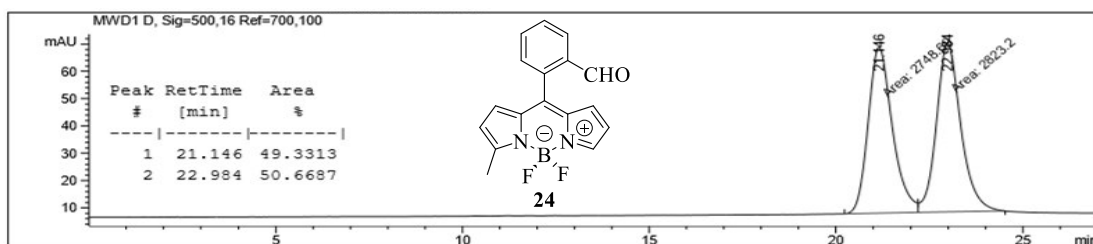
Mezcla de disolventes: 7.5% Isopropanol/Hexanos; Flujo: 0.8 mL/min.

Relación entre enantiómeros no determinada.



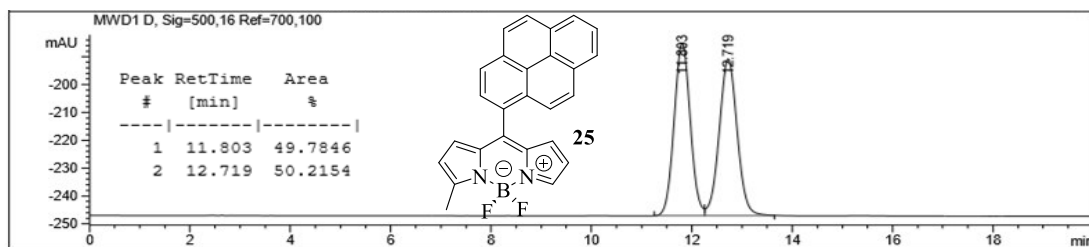
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.8 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



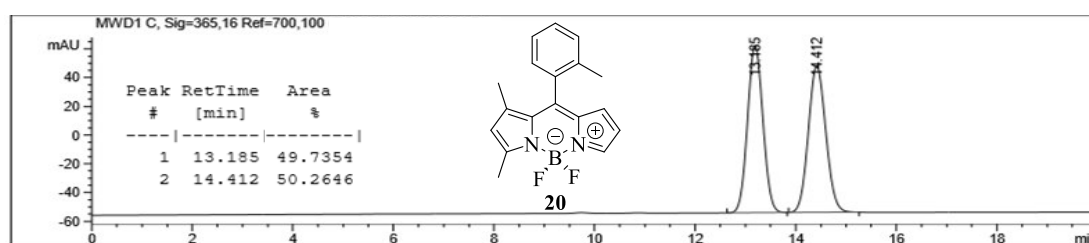
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.8 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



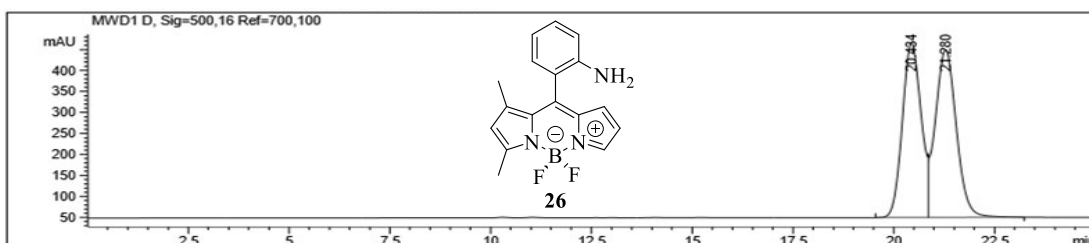
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.6 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



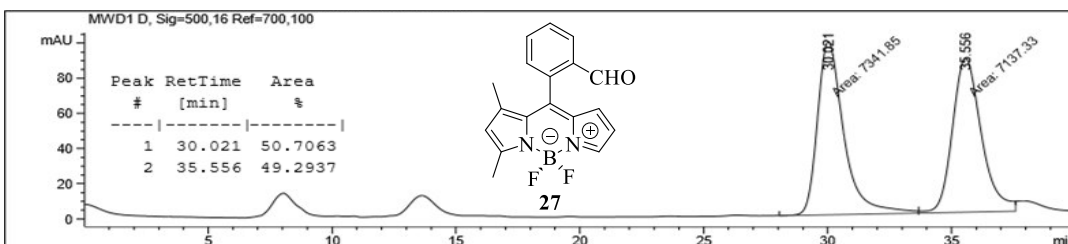
Mezcla de disolventes: 10% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.4 mL/min.

Relación entre enantiómeros no determinada.



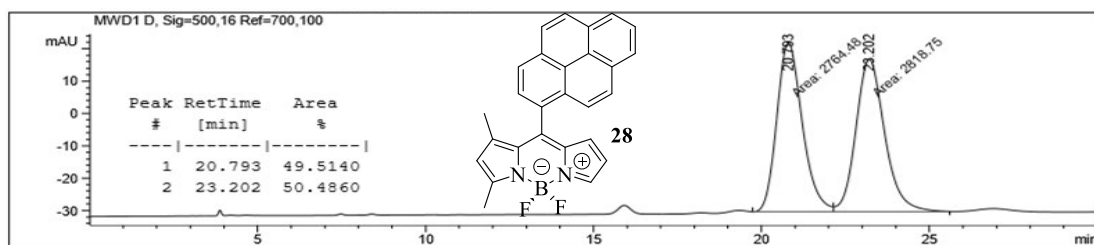
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.8 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



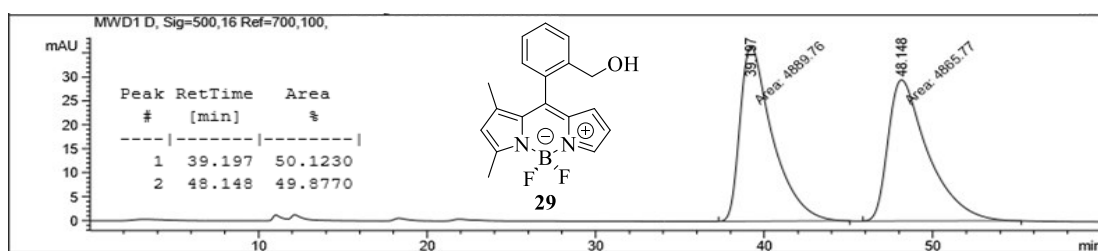
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.8 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



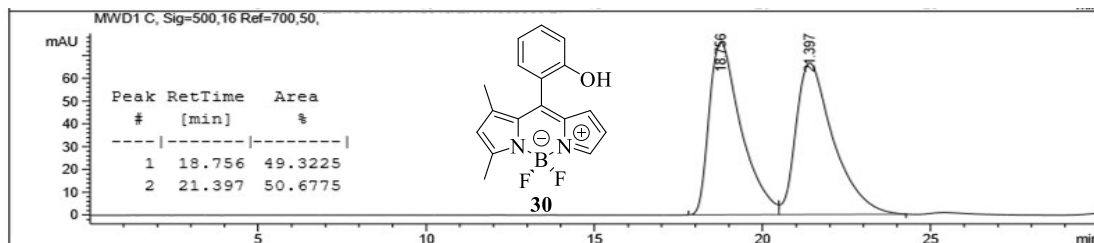
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.5 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



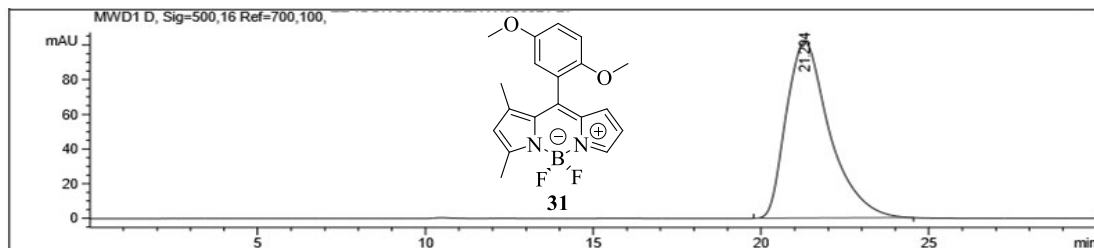
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.5 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



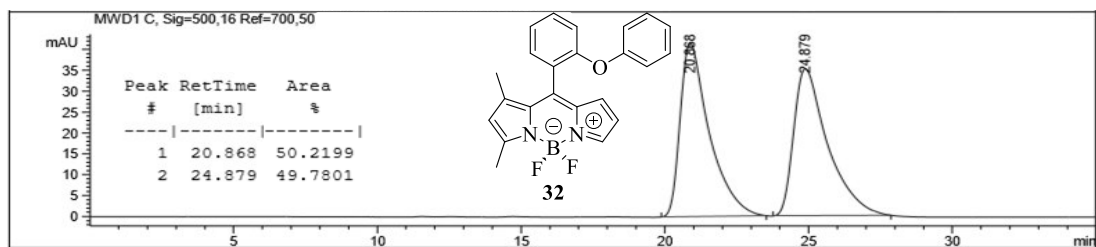
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.9 mL/min.

Relación entre enantiómeros no determinada.



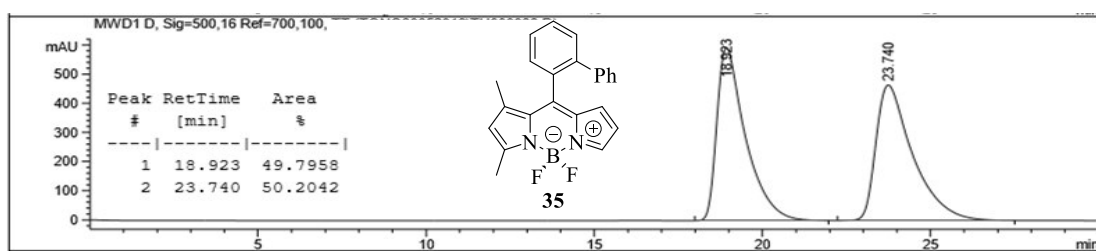
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.6 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



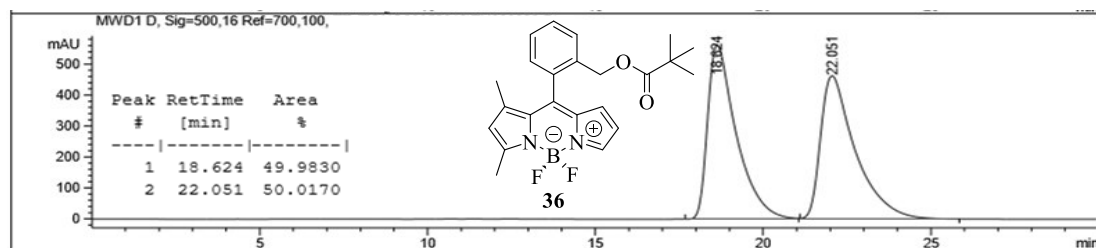
Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.5 mL/min.

Relación entre enantiómeros 50:50.



Mezcla de disolventes: 5% Isopropanol/Hexanos; Flujo 0.5 mL/min.

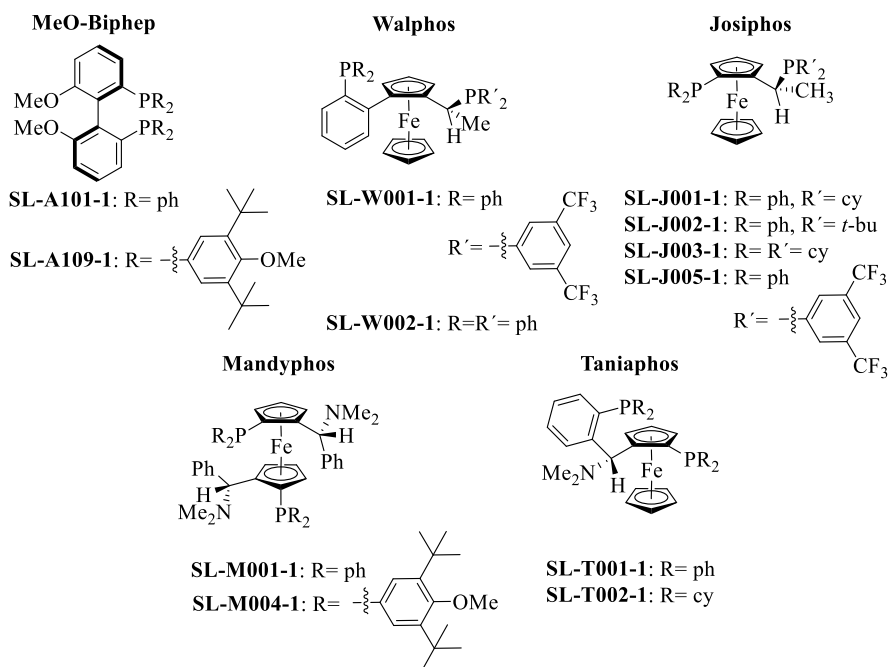
Relación entre enantiómeros 50:50.



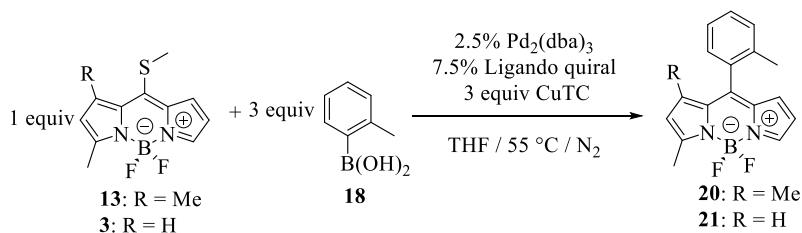
## Medición de la enantioselectividad utilizando fosfinas quirales.

Se tomó un grupo de 12 fosfinas quirales y se emplearon en sustitución de la trifurilfosfina (TFF), utilizada comúnmente en la reacción de Liebeskind-Srogl. Las fosfinas probadas son:

### Fosfinas:



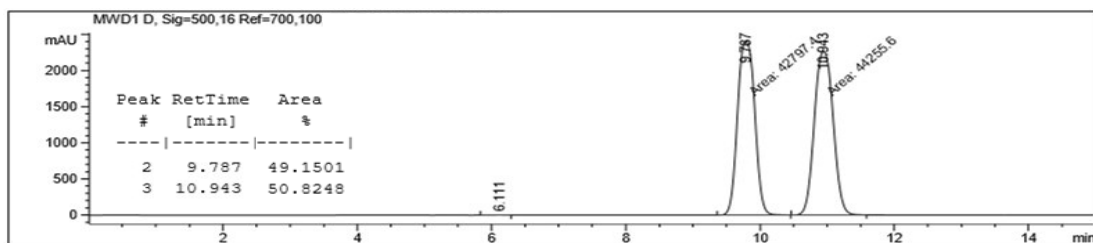
Las pruebas realizadas fueron en la reacción entre los BODIPYs **3** y **13** con el 2-tolilácido borónico. Se mantienen las condiciones típicas de Liebeskind-Srogl (3 equiv. del ácido borónico, 2.5% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 7.5% de la fosfina, 3 equiv. de CuTC, en THF, a 55 °C y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>).



Una vez acabado el experimento, se toman muestras de los crudos de reacción, se purifican por TLC y los productos aislados son analizados por HPLC, siguiendo las condiciones utilizadas en la separación de las correspondientes mezclas racémicas.

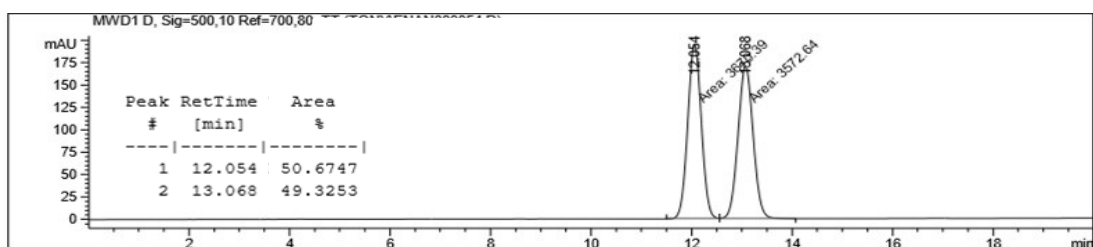
Fosfina: **SL-A101-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



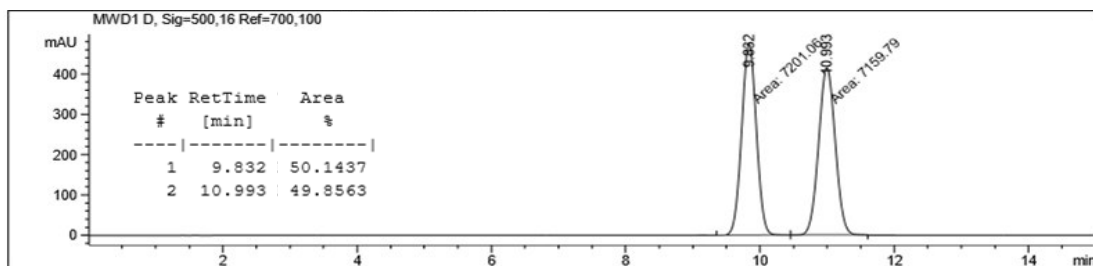
Fosfina: **SL-A101-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



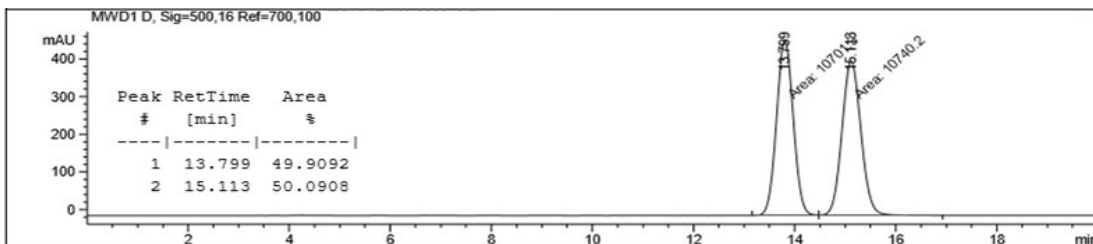
Fosfina: **SL-A109-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50 e.e.= 0%.



Fosfina: **SL-A109-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

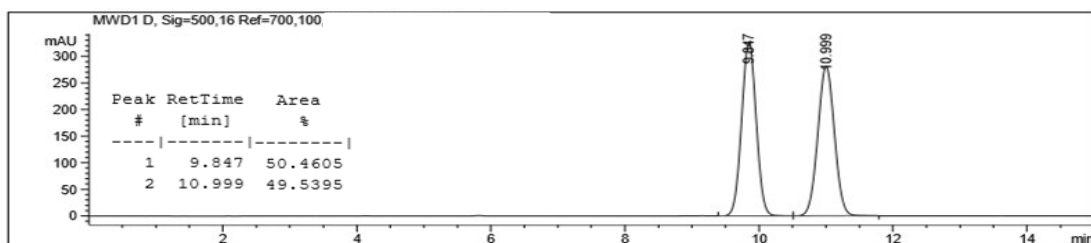
Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.=0 %.





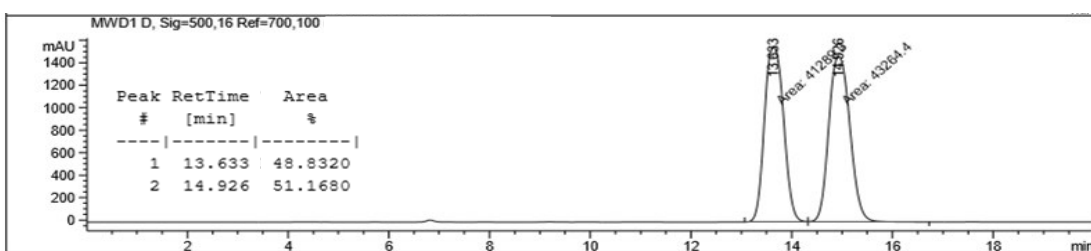
Fosfina: **SL-W001-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



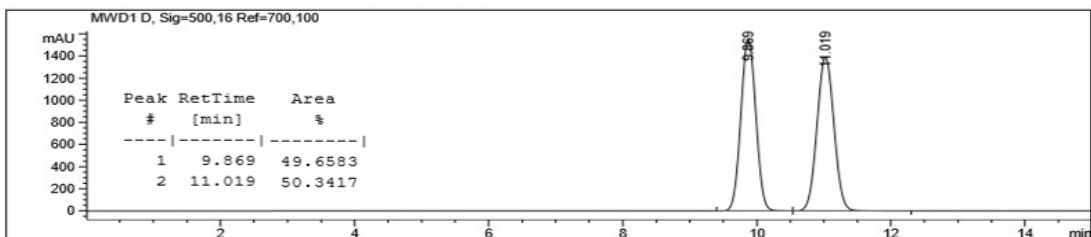
Fosfina: **SL-W001-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 49:51. e.e.= 2%.



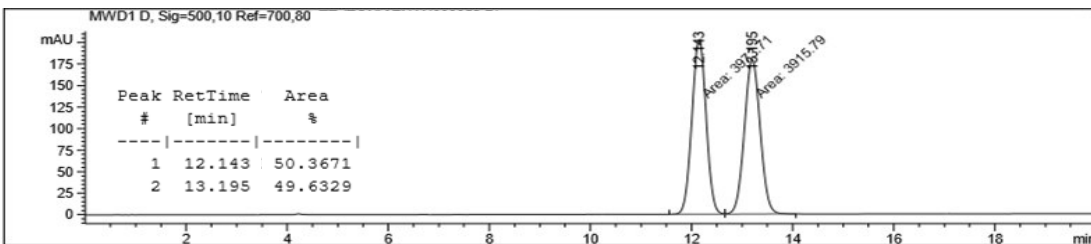
Fosfina: **SL-W002-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



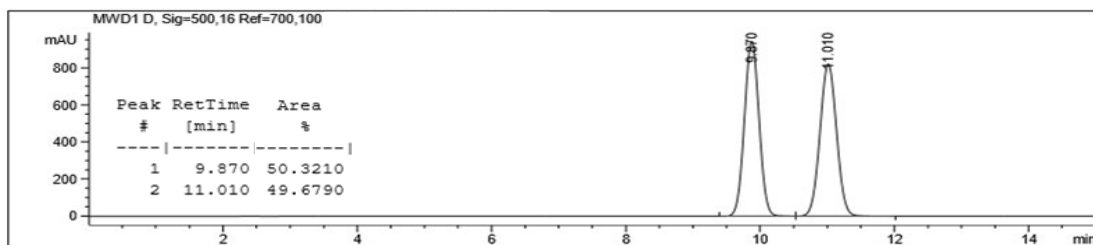
Fosfina: **SL-W002-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



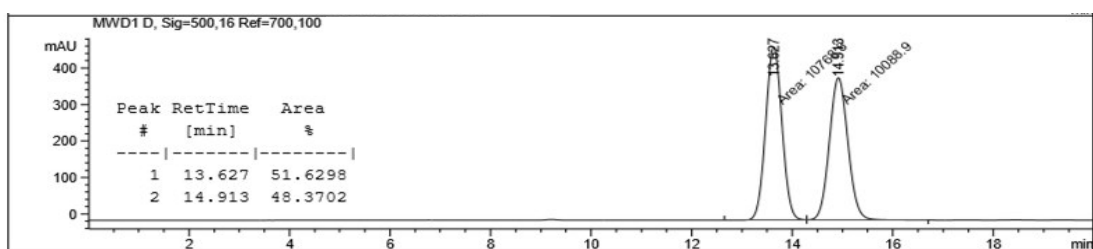
Fosfina: **SL-J001-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



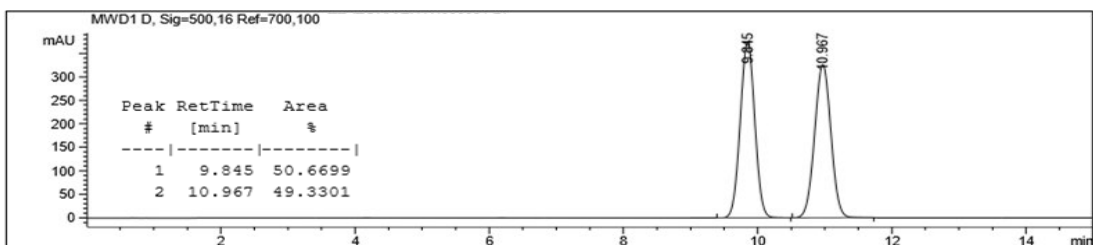
Fosfina: **SL-J001-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 52:48. e.e.= 4%.



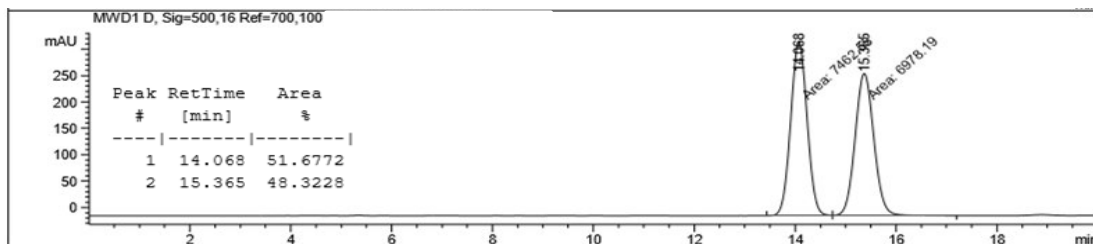
Fosfina: **SL-J002-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



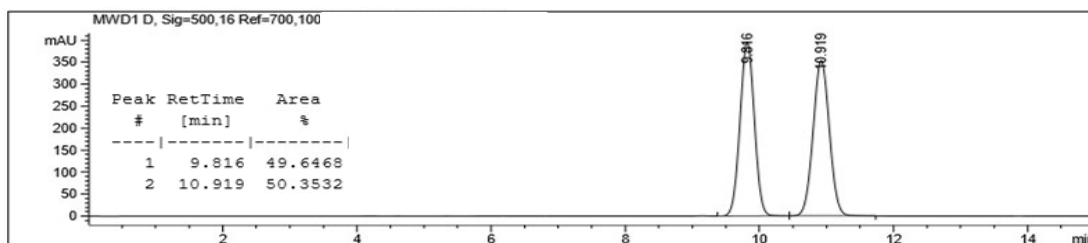
Fosfina: **SL-J002-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 52:48. e.e.= 4%.



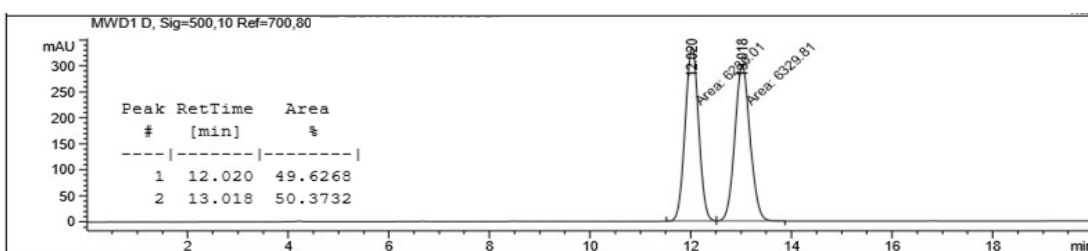
Fosfina: **SL-J003-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



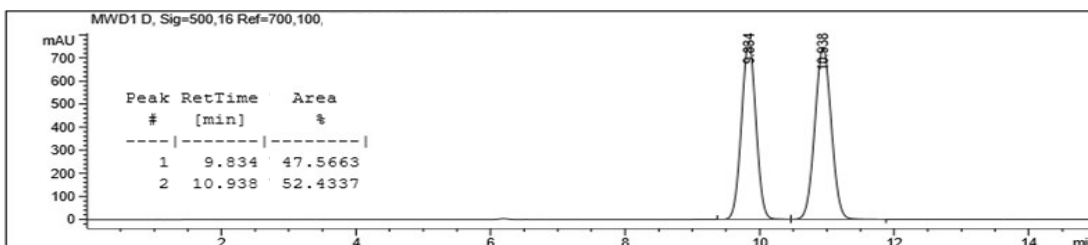
Fosfina: **SL-J003-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



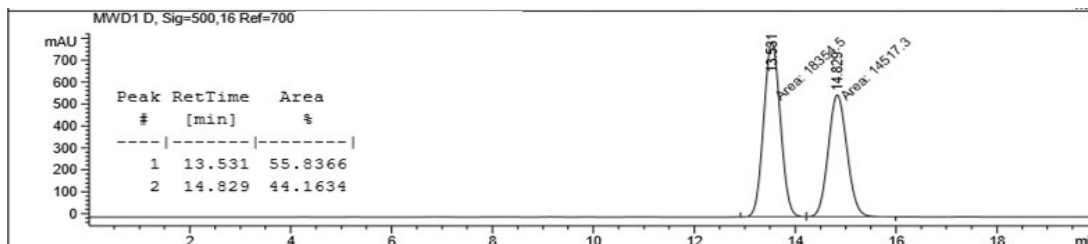
Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 47.5:52.5. e.e.= 5%.



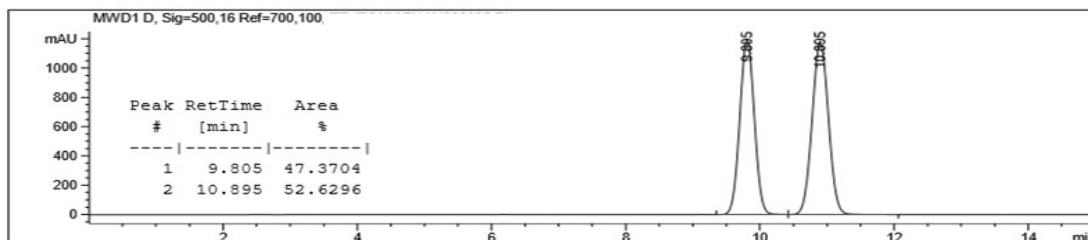
Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 56:44. e.e.= 12%.



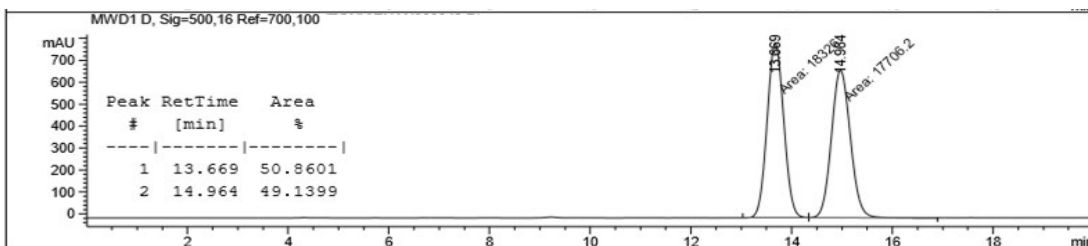
Fosfina: **SL-M001-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 47:53. e.e.= 6%.



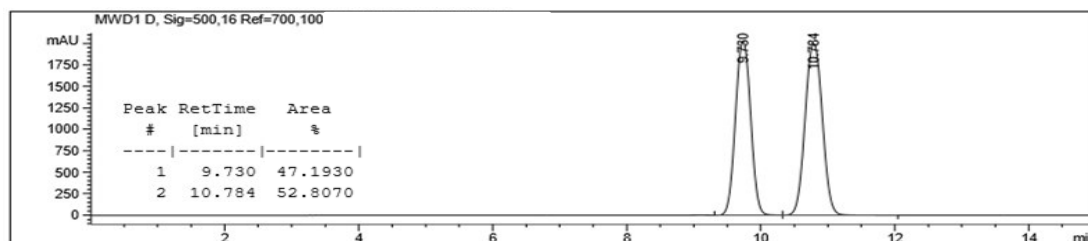
Fosfina: **SL-M001-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 51:49. e.e.= 2%.



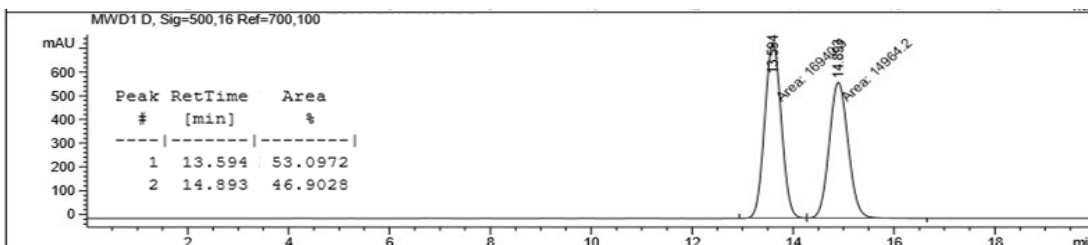
Fosfina: **SL-M004-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 47:53. e.e.= 6%.



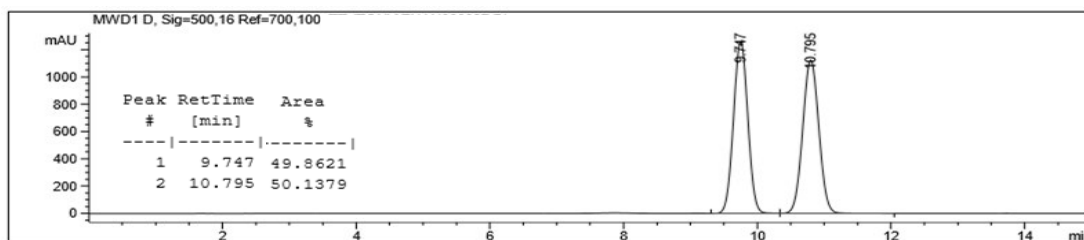
Fosfina: **SL-M004-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 53:47. e.e.= 6%.



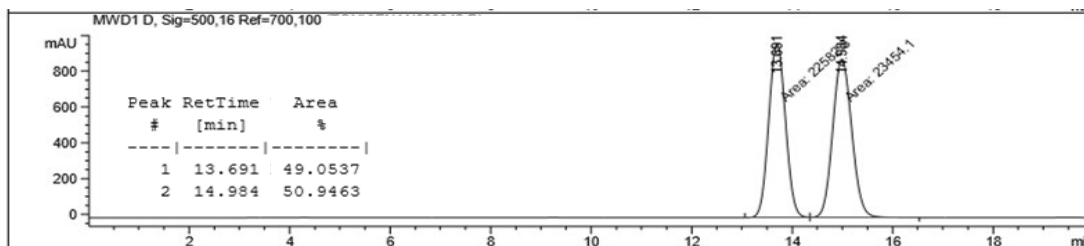
Fosfina: **SL-T001-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



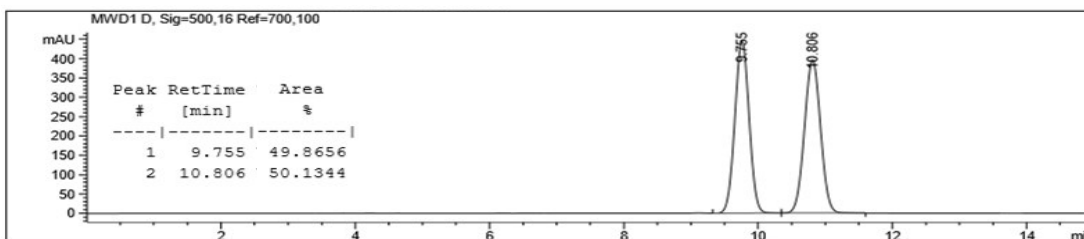
Fosfina: **SL-T001-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

Relación entre enantiómeros 49:51. e.e.= 2%.



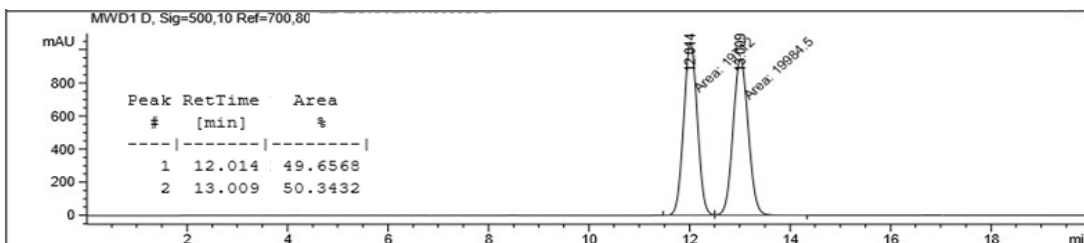
Fosfina: **SL-T002-1**; reacción sobre el BODIPY **3**.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



Fosfina: **SL-T002-1**; reacción sobre el BODIPY **13**.

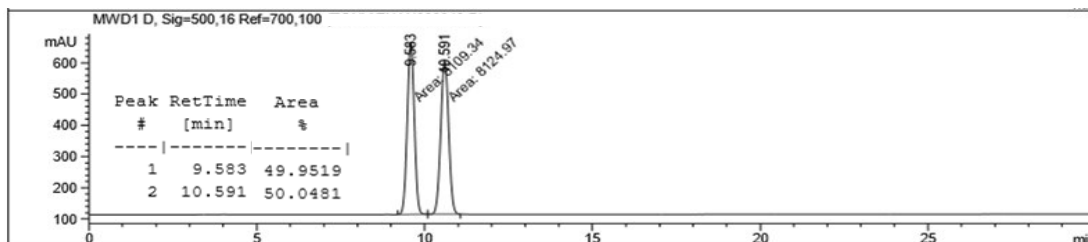
Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



**Medición de la enantioselectividad utilizando fosfinas quirales modificando la fuente de paladio (0). Usando el 2-tolilácido borónico.**

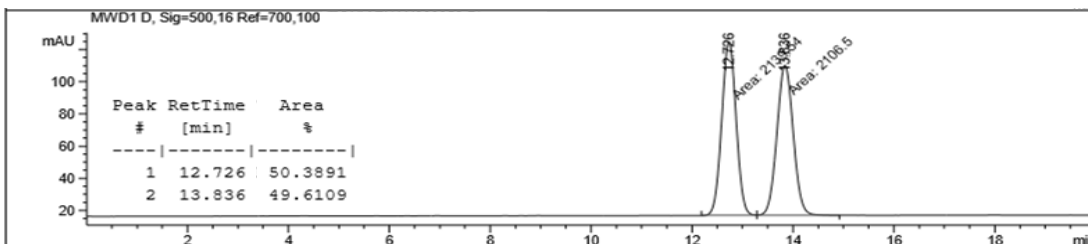
Fosfina: **SL-J002-1**; reacción sobre el BODIPY **3**, preformando el complejo Pd-fosfina.

Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 0%.



Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13** con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como fuente de Pd (0).

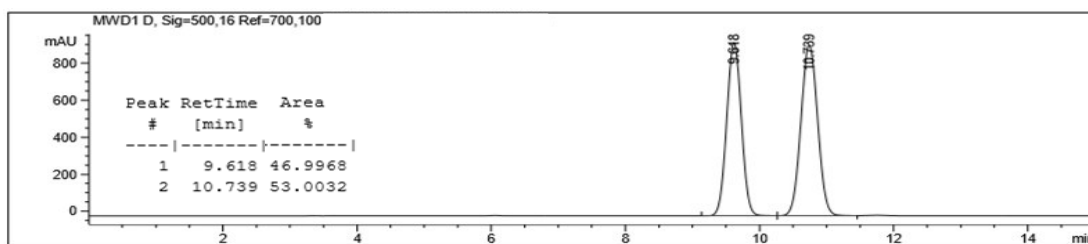
Relación entre enantiómeros 50:50. e.e.= 12%.



**Medición de la enantioselectividad utilizando fosfinas quirales a temperatura ambiente. Usando el 2-tolilácido borónico.**

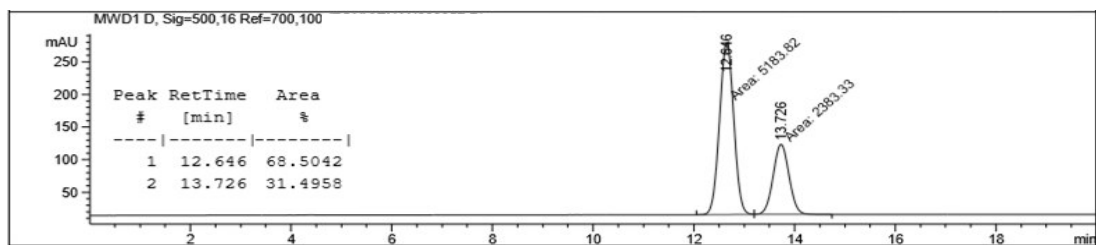
Fosfina: **SL-M004-1**; reacción sobre el BODIPY **3** a temperatura ambiente.

Relación entre enantiómeros 47:53. e.e.= 6%.



Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13** a temperatura ambiente.

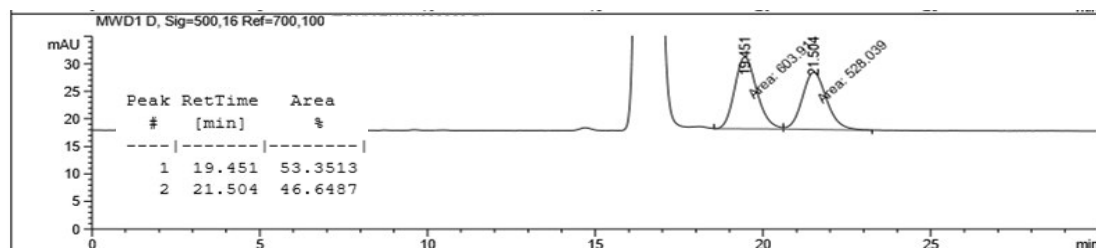
Relación entre enantiómeros 69:31. e.e.= 38%.



### Medición de la enantioselectividad utilizando fosfinas quirales con diferentes ácidos borónicos.

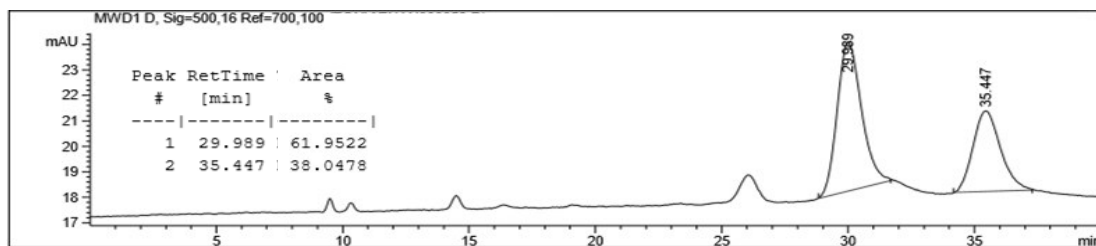
Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13** con el pirenilácido borónico, a 55 °C.

Relación entre enantiómeros 69:31. e.e.= 38%.



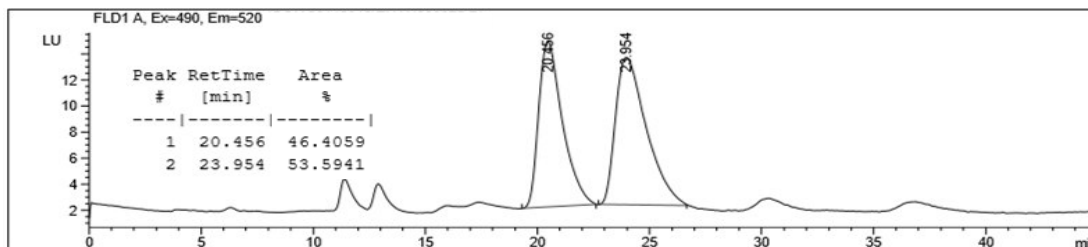
Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13** con el 2-formilfenilácido borónico, a 55 °C.

Relación entre enantiómeros 62:38. e.e.= 24%.



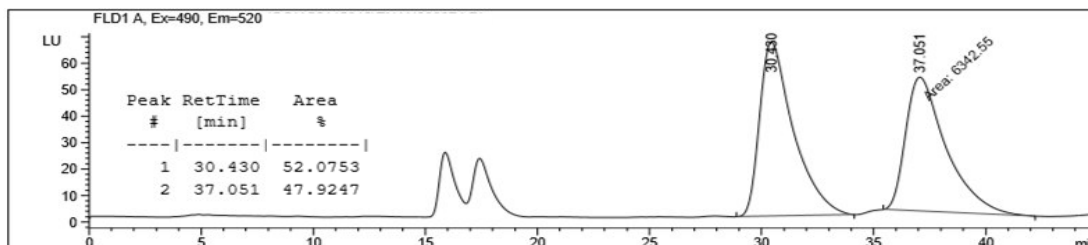
Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13** con el 2-hidroxifenilácido borónico, a 55 °C.

Relación entre enantiómeros 46:54. e.e.= 8%.



Fosfina: **SL-J005-1**; reacción sobre el BODIPY **13** con el 2-fenoxifenilácido borónico, a 55 °C.

Relación entre enantiómeros 52:48. e.e.= 4%.





## **ARTÍCULO**