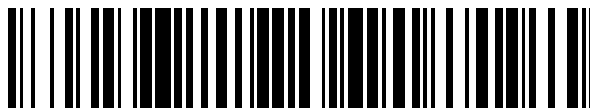


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 561**

21 Número de solicitud: 202130797

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 33/52 (2006.01)

H10K 50/10 (2013.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

16.08.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.09.2023

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (60.0%)**

C/ Serrano, 117

28006 Madrid (Madrid) ES;

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN E
INNOVACIÓN BIOSANITARIA EN EL PRINCIPADO**

DE ASTURIAS (FINBA) (20.0%) y

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL

HERRIKO UNIBERTSITATEA (20.0%)

72 Inventor/es:

CHIARA ROMERO, José Luis;

BLÁZQUEZ MORALEJA, Alberto;

MANN MORALES, Enrique Alejandro;

MAIERHOFER, Larissa;

PRIETO MONTERO, Ruth;

OLIDEN SÁNCHEZ, Ainhoa;

MARTÍNEZ MARTÍNEZ, Virginia;

CHIARA ROMERO, María Dolores y

CELADA CRESPO, Lucía

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMPUESTOS PARA ETIQUETADO FLUORESCENTE**

57 Resumen:

Compuestos para etiquetado fluorescente.

La presente invención se refiere a unos compuestos de estructura BODIPY con buenas propiedades para el etiquetado fluorescente específico de C-nucleófilos, así como su procedimiento de obtención que permite de manera eficiente y económica la preparación de una gran diversidad de compuestos de forma directa, rápida, y con buenos rendimientos de reacción. La aplicación de estos compuestos incluye, aunque no exclusivamente, su uso como marcadores biológicos para la tinción selectiva de células y microorganismos vivos, como sondas fluorescentes en biosensores en bioimagen de organismos vivos o los captadores de energía en células solares, o como emisores en láseres de colorante o como emisores en sistemas OLED.

ES 2 948 561 A1

DESCRIPCIÓN

Compuestos para etiquetado fluorescente

5 La presente invención se refiere a unos compuestos de estructura BODIPY con buenas propiedades para el etiquetado fluorescente específico de C-nucleófilos, así como su procedimiento de obtención que permite de manera eficiente y económica la preparación de una gran diversidad de compuestos de forma directa, rápida, y con buenos rendimientos de reacción. La aplicación de estos compuestos incluye, aunque
10 no exclusivamente, su uso como marcadores biológicos para la tinción selectiva de células y microorganismos vivos, como sondas fluorescentes en biosensores en bioimagen de organismos vivos o los captadores de energía en células solares, o como emisores en láseres de colorante o como emisores en sistemas OLED.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El desarrollo de métodos de funcionalización generales, selectivos, eficientes y altamente versátiles es actualmente uno de los principales retos en la química de los 4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos (BODIPYs). Aunque se han descrito metodologías
20 que permiten llevar a cabo este tipo de transformaciones en todas las posiciones del BODIPY, la gran mayoría implican el uso de rutas en varias etapas (sustituciones en el pirrol o en el dipirrometano precursor) adaptadas individualmente a cada colorante objetivo final buscado (Clarke, R. G.; Hall, M. J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, 128, 181-261), con las desventajas que ello conlleva en cuanto al mayor esfuerzo sintético
25 requerido, pérdida global de rendimiento químico y aumento de los costes económicos. Por estos motivos, hay un gran interés en el desarrollo de métodos directos de funcionalización de BODIPYs pre-formados, conocidos en general como métodos postsintéticos, que permitan introducir la nueva funcionalidad en una única y última etapa de reacción, idealmente.

30 En general, las estrategias de posfuncionalización de los BODIPYs (Boens, N.; Verbelen, B.; Ortiz, M. J.; Jiao, L.; Dehaen, W. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 399, 213024) requieren la introducción previa de un átomo o grupo reactivo (halógeno, formilo, metilo, tioéter, o incluso hidrógeno) que facilite la funcionalización final deseada. Estos
35 grupos reactivos pueden estar directamente unidos al esqueleto del cromóforo (al

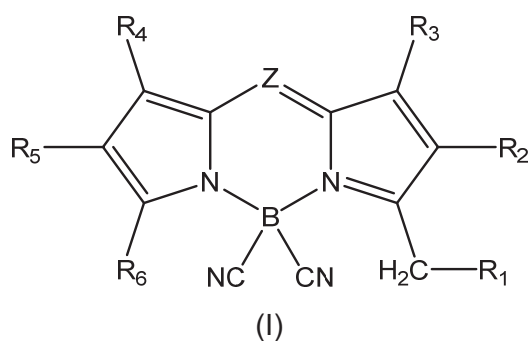
átomo de boro o a los átomos de carbono del núcleo de boradiazaindaceno) o bien sobre posiciones periféricas, alejadas uno o más enlaces del núcleo cromofórico. Entre las prefuncionalizaciones más versátiles descritas para los BODIPYs se encuentran (ver: Boens, N.; Verbelen, B.; Ortiz, M. J.; Jiao, L.; Dehaen, W. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 399, 213024): 1) la propia presencia de los átomos de flúor en el boro que permite su sustitución por C-, O- y N-sustituyentes; 2) la introducción de halógenos en el esqueleto de boradiazaindaceno, que permite llevar a cabo reacciones de sustitución nucleófila aromática y/o de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición; 3) la introducción de un grupo tioalquilo o un halógeno en la posición (C8) (*meso*), que posibilita su sustitución directa con heteronucleófilos (alcoholes, aminas, tioles) o reacciones de acoplamiento cruzado (acoplamiento de Liebeskind-Srogl); 4) los grupos metilo directamente unidos al esqueleto cromofórico, que presentan un cierto carácter ácido debido a la deslocalización electrónica del carbanión correspondiente, lo que permite su activación con bases suaves en reacciones de condensación de tipo Knoevenagel o el ataque electrófilo con reactivos de halogenación y posterior sustitución nucleófila; 5) la ausencia de sustituyentes en las posiciones C3 y C5 que posibilite la sustitución nucleófila vicaria de hidrógeno (VNS), su análoga oxidativa (ONSH) y la funcionalización C–H catalizada por metales de transición o radicalaria, que permiten a su vez la introducción directa de C- y heterosustituyentes en estas posiciones. Todos estos métodos presentan limitaciones en cuanto a la variedad de sustituyentes que se pueden introducir bajo las mismas condiciones de reacción (generalmente, sustituyentes carbonados y heteroatómicos requieren condiciones de reacción distintas), el tipo de funcionalización “reactiva” necesaria que deben presentar los nuevos sustituyentes para poder participar en la reacción, que afecta a su precio, disponibilidad y diversidad estructural, la compatibilidad química entre los grupos funcionales preexistentes en el BODIPY y en el nuevo sustituyente bajo las condiciones de reacción y, por supuesto, el rendimiento químico de la reacción de posfuncionalización.

Por tanto, se hace necesario el diseño de nuevos compuestos con estructura BODIPY con buenas propiedades para el etiquetado fluorescente específico y obtenidos de manera eficiente y económica, que permitan la preparación de una gran diversidad de compuestos de forma directa, rápida, con buenos rendimientos de reacción.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención se ha desarrollado un nuevo método de posfuncionalización de BODIPYs general, eficiente y económico, empleando condiciones catalíticas y
 5 suaves de reacción, y que no requieren de la prefuncionalización del sustituyente a incorporar, lo que permite introducir una gran diversidad de sustituyentes de forma directa, rápida, con buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción similares.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) o
 10 cualquiera de sus sales o isómeros (a partir de ahora "compuesto de la invención"):



donde:

15 Z se selecciona de entre un átomo de nitrógeno (N) o un grupo C(R₇);

R₆ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halógeno, -OR', -NR'R'',
 20 -CN, -COR', -COOR', -CONR'R'', -SiR'R''R''', -SiR'R''(OR'''), -Si(OR')₃, -PR'R'', -P(=O)R'R'', -P(=O)(OR')(OR''), -P(=O)(OR')(NR''R'''), -P(=O)(NR'R'')(NR'''R'''), -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NR'R'', -S(=NR')R'', -SeR', -Se(=O)R', -TeR', -Te(=O)R';

R₂ a R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo
 25 C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halógeno, -OR', -NR'R'', -N₃, -NR'(C=O)R'', -NR'C(=O)OR'', -NR'C(=O)NR''R''', -NR'(C=S)NR''R''', -NR'SO₂R'', -COR', -COOR', -CONR'R'', -SiR'R''R''', -SiR'R''(OR'''), -Si(OR')₃, -PR'R'', -P(=O)R'R'', -P(=O)(OR')(OR''),
 30 -P(=O)(OR')(NR''R'''), -P(=O)(NR'R'')(NR'''R'''), -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR',

-SO₂NR'R'', -S(=NR')R'', -SeR', -Se(=O)R', -TeR', -Te(=O)R';

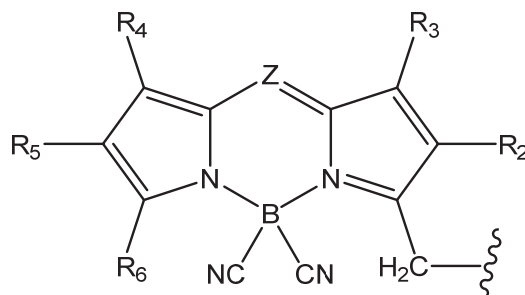
R', R'', R''' y R'''' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, alquinilo C₂-C₁₈, arilo o heteroarilo;

5

R₇ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, -CN, -CH₂OR', -CH₂O(C=O)R', arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

10

R₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido, o no sustituido o un grupo de fórmula (Ia):



15

(Ia)

donde R₂, R₃, R₄ y R₆ están definidos anteriormente y R₅ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halógeno, -OR', -NR'R'', -N₃, -NR'(C=O)R'', -NR'C(=O)OR'', -NR'C(=O)NR''R''', -NR'(C=S)NR''R''', -NR'SO₂R'', -COR', -COOR', -CONR'R'', -SiR'R''R''', -SiR'R''(OR'''), -Si(OR')₃, -PR'R'', -P(=O)R'R'', -P(=O)(OR')(OR''), -P(=O)(OR')(NR''R'''), -P(=O)(NR'R'')(NR''R'''), -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NR'R'', -S(=NR')R'', -SeR', -Se(=O)R', -TeR', -Te(=O)R' o un grupo de fórmula (Ia);

20

25

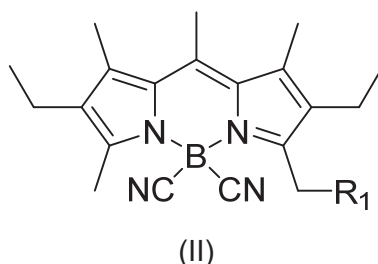
donde cada R₂ a R₆ de los grupos (Ia) englobados en el compuesto (I) y del compuesto (I) se seleccionan de manera independiente.

En una realización preferida del compuesto de la invención Z es un grupo C(R₇), más preferiblemente R₇ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente R₇ es un grupo metilo o un grupo fenilo. Cuando R₇ es un grupo fenilo preferiblemente está sustituido por al menos un grupo metilo.

En otra realización preferida del compuesto de la invención, R₆ es un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente es un metilo.

En otra realización preferida del compuesto de la invención, R₂ a R₅ se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, R₂ y R₅ son un grupo etilo y/o R₃ y R₄ son un grupo metilo.

En otra realización preferida del compuesto de la invención, el compuesto es de fórmula general (II):

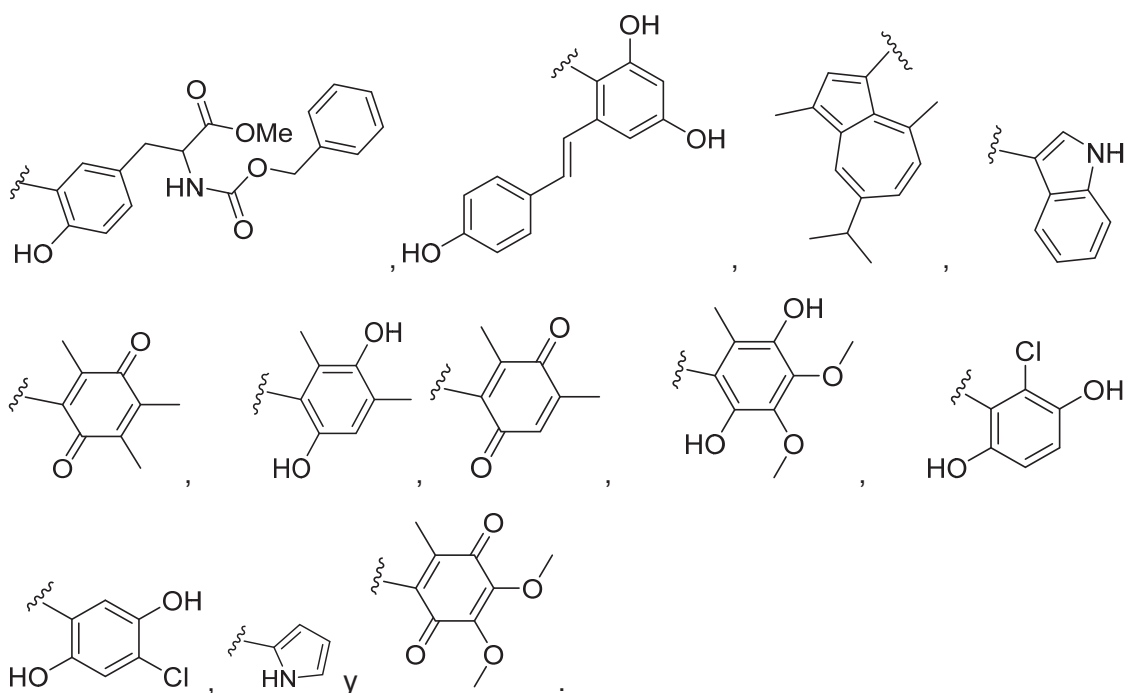


donde R₁ se ha descrito anteriormente.

En una realización más preferida, R₁ se selecciona de entre un grupo -CH₂-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH(CO-CH₃)₂, -CN, un grupo fenilo sustituido por al menos un grupo -OH o su tautómero correspondiente donde el grupo es un ciclohexadieno sustituido por un grupo =O, azulilo sustituido por al menos un grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo pirrol opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (Ia), un indol, y un grupo de fórmula (Ia).

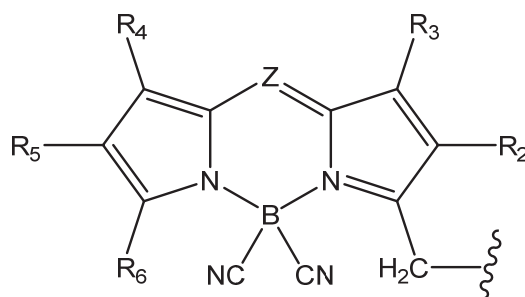
En otra realización preferida de los compuestos de la invención R₁ se selecciona de

los grupos -CH₂-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH(CO-CH₃)₂, -CN, ,



5

En otra realización preferida de los compuestos de la invención, R_1 es un grupo pirrol sustituido por al menos un grupo de fórmula (Ia):



(Ia)

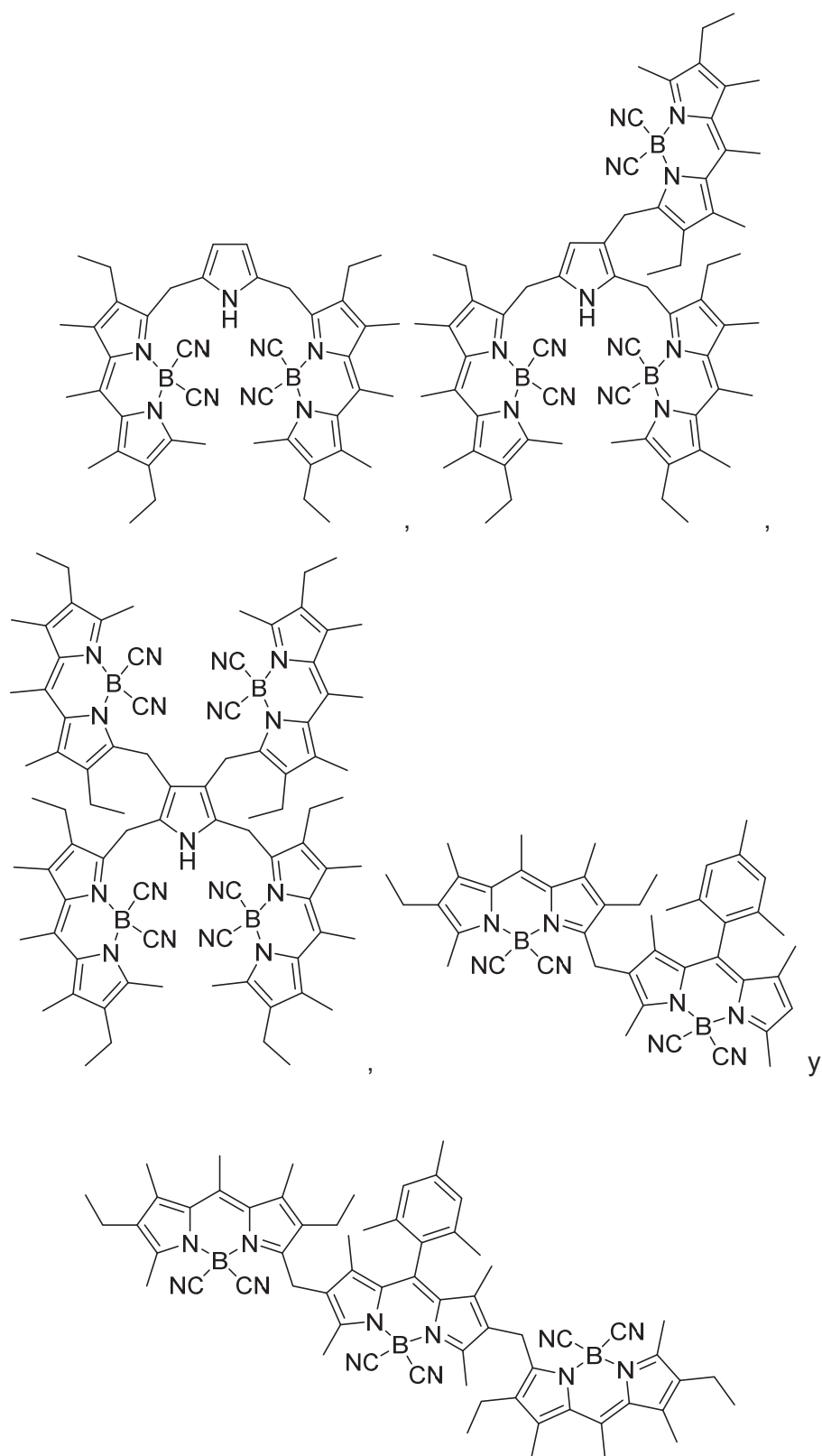
10

donde Z, R_2 a R_4 y R_6 están descritos anteriormente y R_5 está descrito anteriormente y preferiblemente R_5 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o es un grupo de fórmula (Ia), donde a su vez Z y R_2 a R_6 se han descrito anteriormente y se seleccionan independientemente de los mismos radicales del grupo (Ia) y del

15

compuesto (I).

En una realización preferida, los compuestos se seleccionan de entre:



Los compuestos de la invención son sondas que se pueden utilizar en el marcaje biológico, en tinción selectiva de células y microorganismos vivos, como biosensores

en bioimagen de organismos vivos, en aplicaciones tecnológicas como captadores de energía en células solares o como emisores en láseres de colorante o en sistemas OLED o similares. La metodología desarrollada permite etiquetar de forma simple y en un solo paso de reacción de moléculas biológicas tales como aminoácidos (tirosina),
 5 resveratrol y guayazuleno; sondas con grupo acetilacetona para complejación de iones metálicos; o sondas redox funcionalizadas con grupo hidroquinona o quinona, entre otras. La simplicidad, generalidad y eficiencia del método de preparación permite extenderlo a muchas otras aplicaciones fotónicas y biofotónicas.

10 Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención, como marcador o sonda fluorescente. Más preferiblemente como marcador biológico para la tinción selectiva de células y microorganismos vivos.

15 En una realización preferida, los compuestos de la invención son sondas fluorescentes en biosensores para la obtención de bioimagen de organismos vivos o células.

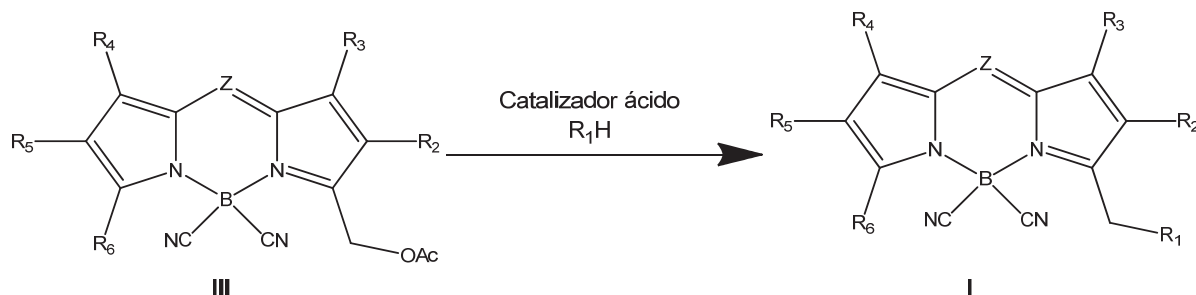
En una realización preferida, los compuestos de la invención se utilizan como captadores de energía en células solares, como emisores en láseres de colorante o
 20 como emisores en sistemas OLED.

La obtención de los compuestos de la invención es general, eficiente y económica, donde se emplean condiciones catalíticas y suaves de reacción y no requiere la prefuncionalización del sustituyente a incorporar en R_1 , permitiendo así introducir una
 25 gran diversidad de sustituyentes de forma directa, rápida, con buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción similares.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la transformación química de un compuesto de fórmula general (III) en el compuesto final de esta invención
 30 también de fórmula general (I) por reacción con una molécula de fórmula general R_1H donde el grupo carboxialquilo ha sido sustituido por la agrupación R_1 , siendo H un átomo de hidrógeno o un par de electrones no compartidos.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de obtención de
 35 los compuestos de fórmula general (I) que comprende: hacer reaccionar un compuesto

CN-BODIPY, compuesto de fórmula (III), con un grupo acetoxialquilo (OAc) en posición C3 y/o C5 con un compuesto R₁-H en presencia de un catalizador ácido (preferiblemente de Brønsted o de Lewis).



5 donde R₁ a R₆ y Z están definidos anteriormente.

En una realización preferida, los CN-BODIPYs de partida se obtienen mediante la reacción de los correspondientes F-BODIPYs con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) en presencia de SnCl₄ a temperatura ambiente empleando diclorometano como disolvente. La reacción transcurre rápidamente (aprox. 30 min) y en la mayoría de los casos los CN-BODIPYs se obtienen con rendimientos cuantitativos tras extracción acuosa de la reacción y eliminación del disolvente a presión reducida, sin necesidad de purificación cromatográfica.

15 El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas saturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquínilo, alquenilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro o mercapto.

El término “alquenilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas insaturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles y que opcionalmente puede contener algún enlace triple, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquenilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alquínilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro o mercapto.

El término “alquinilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, de 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6, y que contienen al menos uno o más enlaces carbono-carbono triples y que opcionalmente puede contener algún enlace doble, por ejemplo, etilino, propinilo, butinilo, etc. Los radicales alquinilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alquenilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro o mercapto.

El término “arilo”, se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos, sencillos o múltiples que pueden estar condensados, y que tienen entre 5 a 18 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como, pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, azulilo, fluorenilo o antracilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo o azulilo. Los radicales arilos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O, halógeno, hidroxilo, amino o acilo. En una realización preferida el arilo es un fenilo o azulilo, opcionalmente sustituidos por al menos un grupo O, hidroxilo, O-alquilo o halogeno.

El término “heteroarilo” se refiere a un arilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un átomo distinto de carbono, tales como S, N, ó O, formando parte del anillo aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a pirrol o indol. El heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O, halógeno, hidroxilo, amino, acilo o un grupo de fórmula (Ia). En una realización preferida el heteroarilo es un grupo pirrol, opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (Ia).

Por “halógeno” se entiende en la presente invención a un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor.

El término “isómero” incluye enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros, así como tautómeros cuando los dos isómeros que se diferencian solo en la posición de un grupo funcional.

35

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Espectros normalizados de absorción y emisión de fluorescencia de los derivados de C-nucleófilos **5** (con sustituyente alilo) y **11** (con guayazuleno de sustituyente) en diferentes disolventes: AcOEt (puntos negros), MeOH (gris) y PBS (negro).

Fig. 2. Fenómeno de desactivación de la fluorescencia del compuesto **11** por transferencia electrónica fotoinducida (PET), modelizado mediante cálculos de la teoría del funcional de la densidad (DFT, B3LYP/6-311+G*).

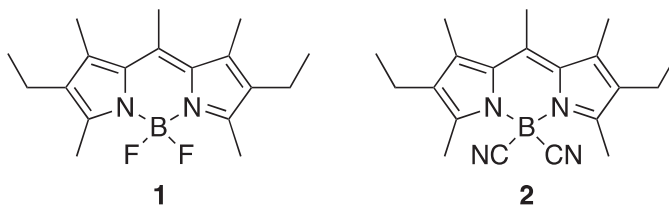
Fig. 3. Tinción subcelular específica. A) Tinción de células HeLa con **4** (preparado a partir de dietilzinc) a una concentración 100 nM. Barra blanca de escala: 10 μ m.

EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto de partida 3

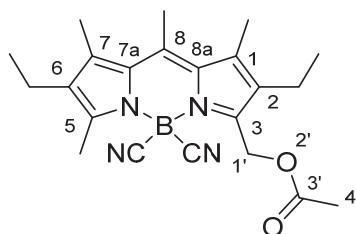
Compuesto 2



A una disolución del *F*-BODIPY comercial **1** (300 mg, 0,94 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL), se

añadió cianotrimetilsilano (TMSCN) (0,84 mL, 6,6 mmol) y cloruro de estaño (SnCl_4) (0,056 mL, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaHCO_3 (0.1 M) y una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre sulfato sódico (Na_2SO_4) anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida, para obtener **2** (313 mg, 100%) como un sólido cristalino rojo-anaranjado de elevada pureza.

10 Compuesto 3



3

A una disolución agitada de acetato de plomo ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$) (1,25 g, 2,81 mmol) en diclorometano (CH_2Cl_2) (5 mL), se añadió gota a gota una disolución del CN-BODIPY **2** (390 mg, 1,17 mmol) en una mezcla de ácido acético/anhídrido acético ($\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$) (20:1 v/v, 20 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadió agua fría (4 °C, 50 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de bicarbonato sódico (NaHCO_3) (0,1 M) y una disolución saturada de cloruro sódico (NaCl) (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/acetato de etilo (AcOEt), 100:0 $\rightarrow$ 60:40), para obtener **3** (330 mg, 72%) como un sólido naranja.

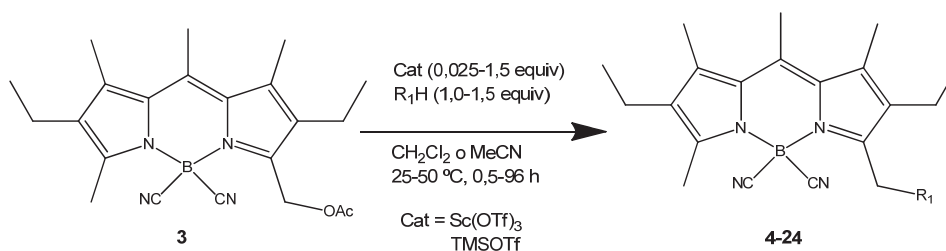
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,43 (2H, s, $\text{H}_{1'}$), 2,70 (6H, s, CH_3 5 y CH_3 8), 2,52 (2H, q, J = 7,4 Hz, CH_3CH_2 2), 2,48 (2H, q, J = 7,4 Hz, CH_3CH_2 6), 2,41 (3H, s, CH_3 1), 2,40 (3H, s, CH_3 7), 2,16 (3H, s, $\text{H}_{4'}$), 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz, CH_3CH_2 2), 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz, CH_3CH_2 6).

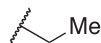
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170,9 (C3'), 157,8 (C5), 143,7 (C3), 142,9 (C8), 140,8 (C7), 136,3 (C1), 136,2 (C6), 135,0 (C2), 132,3 (C7a), 130,6 (C8a), 127,1 (q, J_{CB} = 74 Hz, 2 x CN), 56,5 (C1'), 21,00 (C4'), 17,8 (CH₃CH₂6), 17,4 (CH₃CH₂2/CH₃8), 17,4 (CH₃8/CH₃CH₂2), 15,5 (CH₃CH₂2), 15,1 (CH₃CH₂6), 14,7 (CH₃7), 14,6 (CH₃1), 14,1 (CH₃5).

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₂₂H₂₇BN₄NaO₂ [M+Na]⁺ 413,2123; encontrado 413,2138, Calculado para C₂₂H₃₁BN₅O₂ [M+NH₄]⁺ 408,2569; encontrado 408,2587.

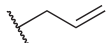
Ejemplo 2. Síntesis de los compuestos de la invención

El siguiente esquema recoge la síntesis de BODIPYs incorporando C-nucleófilos a partir del compuesto de partida CN-BODIPY **3**, empleando trifluorometanosulfonato de escandio Sc(OTf)₃ (**5-24**) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) (**4**) como catalizador. [a] cat: 0,025 equiv (**5-9**, **12-19**, **23** y **24**); 0,05 equiv (**5**, **6**, **20** y **22**); 0,08 equiv (**21**); 1,5 equiv (**4**). [b] Tipo de nucleófilo: trimetilsililo (TMS)R₁ (**5** y **7**); dietilzinc (Et₂Zn) (**4**); R₁H (**6**, **8-24**). [c] Equiv de R₁H: 1 equiv (**10**, **23** y **24**); 1,2 equiv (**9**); 1,4 equiv (**11**, **19**); 1,5 equiv (**4-8**, **12-18**); exceso de **3** (1,5 equiv (**20**), 4,4 equiv (**21**) y 4,8 equiv (**22**)). [d] CH₂Cl₂ (**4-9** y **11-24**); acetonitrilo (MeCN) (**10**). [e] **10** requirió un aumento de temperatura. [f] Rendimiento expresado como mezcla de regioisómeros. [g] Se forman por oxidación espontánea de la hidroquinona correspondiente [h] Los productos se obtienen en la misma reacción (**14** y **15**; **17** y **18**; **23** y **24**). [i] Relación de isómeros aislados **17:18** (1,4 :1).

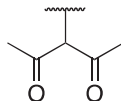


R₁ =

4
(1.5 h, 49%)



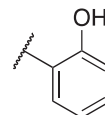
5
(2 h, 84%)



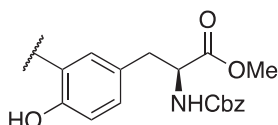
6
(24 h, 90%)



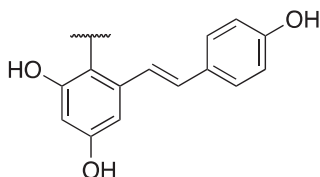
7
(3 h, 92%)



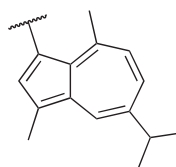
8
(3 h, 80%)



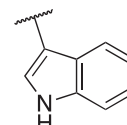
9
(5 h, 75%)



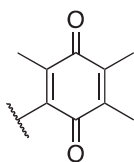
10
(17 h, 58%)



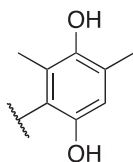
11
(96 h, 75%)



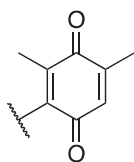
12
(1.5 h, 88%)



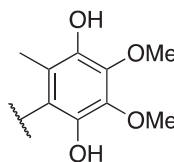
13
(1 h, 93%)



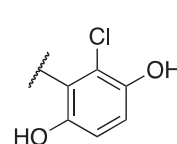
14
(0.5 h, 81%)



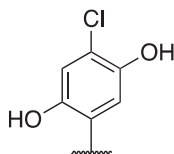
15
0.5 h, 13%



16
(1 h, 83%)



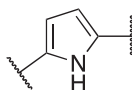
17
(5 h, 27%)



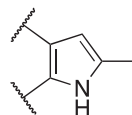
18
(5 h, 19%)



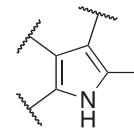
19
(2 h, 69%)



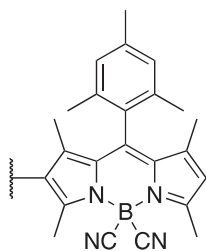
20
(2.5 h, 59%)



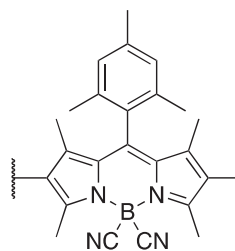
21
(3 h, 72%)



22
(1.5 h, 80%)



23
(5.5 h, 47%)



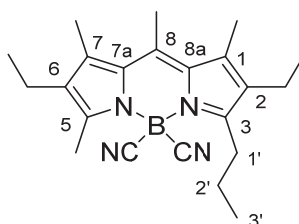
24
(5.5 h, 15%)

Las hidroquinonas (benceno-1,4-dioles) fueron nucleófilos especialmente reactivos en estas condiciones, generando también el producto de C-alkilación (**13-17**), en vez del fenil éter producto de O-alkilación, con muy buenos rendimientos y de forma muy rápida. Algunas de las hidroquinonas así alquiladas eran inestables al aire/luz,

oxidándose fácilmente a la correspondiente quinona, que en ocasiones fue el único producto aislado finalmente de la reacción (**13**). La reacción espontánea de oxidación era tanto más rápida cuanto mayor es su grado de alquilación, es decir, cuanto más rico electrónicamente es el anillo de la hidroquinona producto, como era de esperar.

5

Compuesto 4



- 10 A una disolución agitada de **3** (16 mg, 0,041 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL), se añadió dietilzinc (15% w/w en hexano, 140,6 μL , 0,129 mmol) y TMSOTf (11,1 μL , 0,062 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón (cámara de guantes). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, en atmósfera de argón durante 90 min, se añadió agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/acetato de etilo (AcOEt), 95:5 $\rightarrow$ 60:40), para obtener **4** (7,3 mg, 49%) como un sólido rojo-anaranjado.
- 20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 3,00-2,90 (2H, m, $\text{H}_{1'}$), 2,66 (3H, s, CH_35), 2,65 (3H, s, CH_38), 2,45 (2H, q, J = 7,5 Hz, CH_3CH_26), 2,46 (2H, q, J = 7,5 Hz, CH_3CH_22), 2,38 (6H, s, CH_31 y CH_37), 1,86-1,72 (2H, m, $\text{H}_{2'}$), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz, $\text{H}_{3'}$), 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH_3CH_22), 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH_3CH_26).

25

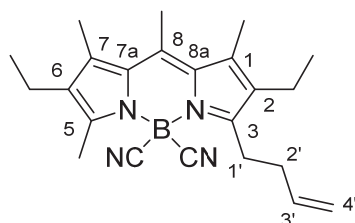
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,3 (C3), 152,5 (C5), 141,0 (C8), 138,7 (C1/C7), 137,8 (C7/C1), 134,1 (C6), 133,8 (C2), 130,4 (C7a/C8a), 130,2 (C8a/C7a), 127,8 (q, J_{CB} = 74,8 Hz, $2 \times \text{CN}$), 29,8 (C1'), 22,3 (C2'), 17,4 ($\text{CH}_3\text{CH}_22/\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_38$), 17,4 ($\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_38/\text{CH}_3\text{CH}_22$), 15,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_22/\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_37/\text{CH}_31/\text{C}3'$), 14,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_37/\text{CH}_31/\text{C}3'/\text{CH}_3\text{CH}_22$), 14,9 ($\text{CH}_37/\text{CH}_31/\text{C}3'/\text{CH}_3\text{CH}_22/\text{CH}_3\text{CH}_26$), 14,8 ($\text{CH}_31/\text{C}3'/\text{CH}_3\text{CH}_22/\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_37$), 13,6 (CH_35).

30

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₂₂H₃₀BN₄ [M+H]⁺ 361,2562; encontrado 361,2573, Calculado para C₂₂H₂₉BN₄Na [M+Na]⁺ 383,2382; encontrado 383.2391.

Compuesto 5

5



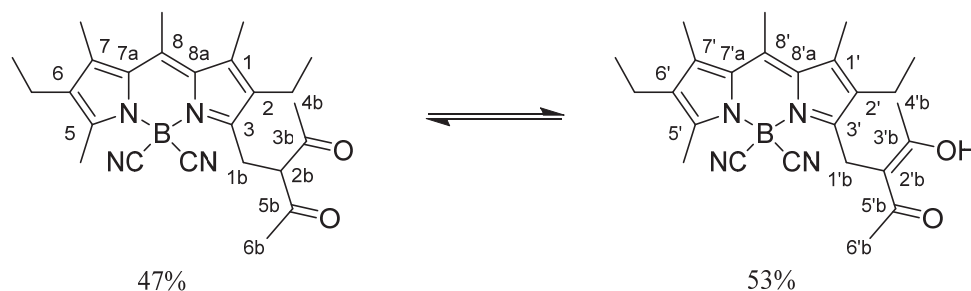
A una disolución agitada de **3** (15 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) se añadió aliltrimetilsilano (9,2 µL, 0,058 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (96 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 80:20), para obtener **5** (12 mg, 84%) como un sólido rojo-anaranjado.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,07-5,91 (1H, m, H3'), 5,22 (1H, dd, *J* = 1,2, 17,2 Hz, H4'_{trans}), 5,09 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, H4'_{cis}), 3,09 (2H, m, H1'), 2,66 (6H, s, CH₃5 y CH₃8), 2,52 (2H, m, H2'), 2,46 (4H, q, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂2 y CH₃CH₂6), 2,39 (6H, s, CH₃1 y CH₃7), 1,12 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂2), 1,07 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 154,9 (C5), 153,0 (C3), 141,2 (C8), 138,5 (C7a), 138,2 (C8a), 137,2 (C3'), 134,3 (C7), 133,7 (C1), 130,5 (C6), 130,2 (C2), 127,7 (q, *J*_{CB} = 74 Hz, 2 x CN), 115,9 (C4'), 32,5 (C2'), 27,1 (C1'), 17,4 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6/CH₃8), 17,4 (CH₃8/CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 15,2 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 14,9 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃7), 14,8 (CH₃1), 13,7 (CH₃5).

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₂₃H₃₀BN₄ [M+H]⁺ 373,2562; encontrado 373,2556, Calculado para C₂₃H₃₃BN₅ [M+NH₄]⁺ 390,2828; encontrado 390,2826, Calculado para C₂₃H₂₉BN₄Na [M+Na]⁺ 395,2382; encontrado 395,2367.

Compuesto 6



- 5 A una disolución agitada de **3** (10 mg, 0,026 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se añadió acetilacetona (4 mg, 0,038 mmol) y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en CH_2Cl_2 anhidro (64 μL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, se añadió agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL).
- 10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 $\rightarrow$ 80:20), para obtener **6** (10 mg, 90%) como un sólido rojo anaranjado, mezcla casi equimolecular de los dos tautómeros en CDCl_3 a 25 $^\circ\text{C}$
- 15 (^1H RMN).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 4,82 (1H, t, J = 7,2 Hz, H2b), 4,20 (2H, s, H1'b), 3,56 (2H, d, J = 7,2 Hz, H1b), 2,70 (3H, s, $\text{CH}_3\text{5'}/\text{CH}_3\text{8'}$), 2,70 (3H, s, $\text{CH}_3\text{8'}/\text{CH}_3\text{5'}$), 2,68 (6H, s, $\text{CH}_3\text{5}$ y $\text{CH}_3\text{8}$), 2,47 (4H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{6}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{6'}$), 2,41 (3H, s, $\text{CH}_3\text{1}/\text{CH}_3\text{1'}$), 2,40 (3H, s, $\text{CH}_3\text{1'}/\text{CH}_3\text{1}$), 2,38 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2}$), 2,37 (3H, s, $\text{CH}_3\text{7}/\text{CH}_3\text{7'}$), 2,36 (3H, s, $\text{CH}_3\text{7'}/\text{CH}_3\text{7}$), 2,33 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2'}$), 2,25 (6H, s, $\text{CH}_3\text{4b}$ y $\text{CH}_3\text{6b}$), 2,19 (6H, s, 6H, s, $\text{CH}_3\text{4'b}$ y $\text{CH}_3\text{6'b}$), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{6'}$), 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{6}$), 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2'}$), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2}$).

20

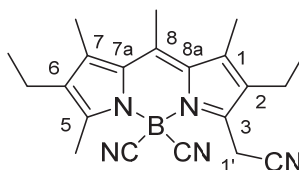
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 202,9 (C3b y C5b), 192,1 (C3'b y C5'b), 155,0 (C5), 154,6 (C5'), 150,2 (C3'), 149,9 (C3), 141,9 (C8), 141,6 (C8'), 139,5 (C1'), 139,2 (C7), 139,1 (C7'), 138,0 (C1), 135,4 (C6), 135,2 (C6'), 134,9 (C2), 133,3 (C2'), 131,3 (C8a), 131,1 (C7a), 131,0 (C7'a), 130,2 (C8'a), 128,3 (q, J_{CB} = 73,9 Hz, $2 \times \text{CN}$), 126,8 (q, J_{CB} = 73,9 Hz, $2 \times \text{CN'}$), 106,3 (C2'b), 65,1 (C2b), 30,7 (C4b y C6b), 28,6 (C1'b), 24,7 (C1b), 24,2 (C4'b y C6'b), 17,8 ($\text{CH}_3\text{8}$), 17,7 ($\text{CH}_3\text{8'}$), 17,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2'}$), 17,4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2}$).

25

y $\text{CH}_3\text{CH}_26'$), 17,2 (CH_3CH_22), 15,1 (CH_37), 15,0 (CH_3CH_22), 14,9 (CH_31 y CH_31'), 14,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_22'$), 14,7 (CH_3CH_26 y $\text{CH}_3\text{CH}_26'$), 14,5 (CH_37'), 13,9 (CH_35), 13,7 (CH_35').

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 448,2883; encontrado 448,2868, Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BN}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453,2437; encontrado 453,2418,
5 Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,2617; encontrado 431,2621.

Compuesto 7



10

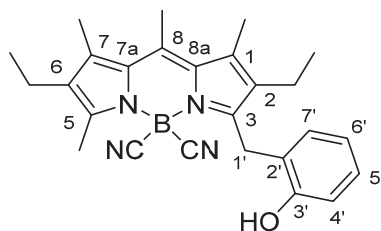
A una disolución agitada de **3** (20 mg, 0,051 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se añadió TMSCN (9,6 μL , 0,077 mmol) y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en CH_2Cl_2 anhidro (128 μL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 $\rightarrow$ 80:20), para obtener **7** (17 mg, 92%) como un sólido rojo-anaranjado.
15
20

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 4,14 (2H, s, $\text{H}1'$), 2,71 (3H, s, CH_35), 2,69 (3H, s, CH_38), 2,60 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH_3CH_22), 2,48 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH_3CH_26), 2,42 (3H, s, CH_37), 2,41 (3H, s, CH_31), 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH_3CH_22), 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH_3CH_26).
25

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157,8 (C5), 142,9 (C3), 141,2 (C8), 137,3 (C7a), 136,9 (C8a), 136,3 (C7), 133,5 (C1), 132,0 (C6), 129,9 (C2), 126,3 (q, J_{CB} = 74 Hz, 2 $\times$ BCN), 114,5 (CN1'), 17,6 (CH_38), 17,3 ($\text{CH}_3\text{CH}_22/\text{CH}_3\text{CH}_26$), 17,3 ($\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_3\text{CH}_22$), 16,3 (C1'), 15,0 ($\text{CH}_3\text{CH}_22/\text{CH}_3\text{CH}_26$), 14,5 ($\text{CH}_3\text{CH}_26/\text{CH}_3\text{CH}_22$), 14,4 ($\text{CH}_31/\text{CH}_37$), 14,4 ($\text{CH}_37/\text{CH}_31$), 13,9 (CH_35).
30

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BN}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 375,2467; encontrado 375,2479.

Compuesto 8



- 5 A una disolución agitada de **3** (15 mg, 0,038 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se añadió fenol (5,4 mg, 0,058 mmol) y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en CH_2Cl_2 anhidro (96 μL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL).
- 10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 $\rightarrow$ 75:25), para obtener **8** (11 mg, 80%) como un sólido rojo-anaranjado.

15

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,09 (1H, br t, J = 7,5 Hz, H5'), 6,97 (1H, d, J = 7,5 Hz, H7'), 6,82 (1H, t, J = 7,5 Hz, H6'), 6,78 (1H, d, J = 7,5 Hz, H4'), 5,20 (1H, s, OH3'), 4,46 (2H, s, H1'), 2,69 (3H, s, CH_3 8), 2,65 (3H, s, CH_3 5), 2,46 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH_3CH_2 6), 2,40 (3H, s, CH_3 7), 2,38 (3H, s, CH_3 1), 2,20 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH_3CH_2 2), 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH_3CH_2 6), 0,73 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH_3CH_2 2).

20

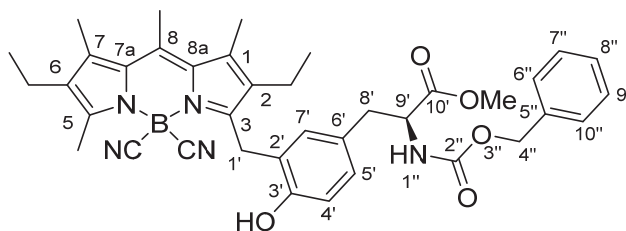
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 153,6 (C3'), 153,3 (C3 y C5), 141,3 (C8), 138,7 (C7a), 138,3 (C8a), 134,7 (C7), 134,4 (C1), 130,7 (C6), 130,5 (C7'), 130,3 (C2), 128,5 (C5'), 127,3 (q, J_{CB} = 74 Hz, 2 $\times$ CN), 123,8 (C2'), 121,0 (C6'), 115,7 (C4'), 28,0 (C1'), 17,5 (CH_3 8), 17,4 8 (CH_3CH_2 2/ CH_3CH_2 6), 17,3 (CH_3CH_2 6/ CH_3CH_2 2), 14,9 (CH_3 1/ CH_3 7/ CH_3CH_2 6), 14,9 (CH_3 7/ CH_3CH_2 6/ CH_3 1), 14,8 (CH_3CH_2 6/ CH_3 1/ CH_3 7), 14,1 (CH_3CH_2 2), 13,7 (CH_3 5).

25

HRMS (API-ES $^+$) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 442,2777; encontrado 442,2768, Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 447,2331; encontrado 447,2322.

30

Compuesto 9



5 A una disolución agitada de **3** (15 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se
añadió éster metílico de *N*-benciloxycarbonil-L-tirosina (15,5 mg, 0,046 mmol) y
Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (96 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a
temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente
durante 5 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se
10 extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se
lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄
anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante
se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: CH₂Cl₂/MeOH, 100:0
→ 90:10), para obtener **9** (19 mg, 75%) como un sólido rojo-anaranjado.

15

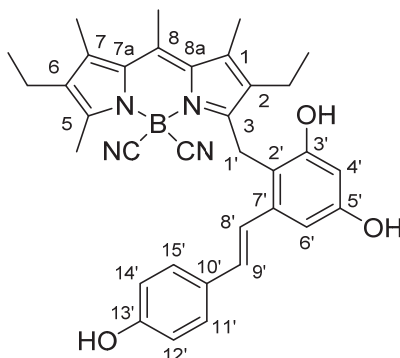
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = (OH3' no observado) 7,34-7,24 (5H, m, H6'', H7'', H8'',
H9'' y H10''), 6,82 (1H, br d, H5'), 6,68 (1H, br d, H4'), 6,67 (1H, br s, H7'), 5,38 (1H, d,
J = 9,2 Hz, H1''), 5,05 (1H, d, *J* = 12,4 Hz, H4''), 4,97 (1H, d, *J* = 12,4 Hz, H4''), 4,53-
4,46 (1H, m, H9'), 4,40 (2H, m, H1'), 3,62 (3H, s, OCH₃10'), 2,95 (2H, d, *J* = 4,8 Hz,
20 H8'), 2,67 (3H, s, CH₃8), 2,63 (3H, s, CH₃5), 2,45 (2H, q, *J* = 7,5 Hz,
CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 2,39 (3H, s, CH₃1/CH₃7), 2,35 (3H, s, CH₃7/CH₃1), 2,18 (2H, q, *J*
= 7,5 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 1,06 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 0,74 (3H, t,
J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = (2 × CN no observado) 172,3 (C10'), 156,1 (C2''),
25 153,4 (C3/C5), 152,9 (C5/C3), 152,8 (C3'), 141,3 (C8), 138,6 (C1/C7), 138,5 (C7/C1),
136,7 (C5''), 134,7 (C2/C6), 134,5 (C6/C2), 131,1 (C7'), 130,7 (C7a/C8a), 130,4
(C8a/C7a), 128,8 (C5'), 128,5 (C6'/C6''/C7''/C8''/C9''/C10''), 128,0
(C6''/C7''/C8''/C9''/C10''/C6'), 127,8 (C7''/C8''/C9''/C10''/C6'/C6''), 123,9 (C2'), 115,9
(C4'), 66,7 (C4''), 55,1 (C9'), 52,3 (OCH₃10'), 37,1 (C8'), 27,6 (C1'), 17,5 (CH₃8), 17,4
30 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 17,3 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃1/CH₃7/
CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃7/CH₃CH₂6/CH₃CH₂2/CH₃1), 14,8

($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{6}/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2}/\text{CH}_3\text{1}/\text{CH}_3\text{7}$), 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{6}/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{2}$), 13,7 ($\text{CH}_3\text{5}$).

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{BN}_5\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 682,3178; encontrado 682,3175, Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{BN}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 660,3350; encontrado 660,3358.

5 Compuesto 10



A una disolución agitada de **3** (15 mg, 0,038 mmol) en MeCN anhidro (1 mL), se
 10 añadió resveratrol (8,8 mg, 0,038 mmol) y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en MeCN anhidro (96 μL de una
 disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de
 reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se adicionó más $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en MeCN
 anhidro (96 μL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv), y se calentó a 50 °C durante 3
 h. Transcurrido ese tiempo se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 12
 15 h adicionales. Finalmente se añadió agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), se separó la fase
 orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). Las fases orgánicas
 combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron
 sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El
 crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal:
 20 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100:0 $\rightarrow$ 94:6), para obtener una mezcla de regioisómeros (12,5 mg,
 58%). El regioisómero mayoritario **10** se aisló puro por cristalización en una mezcla
 hexano/AcOEt como un sólido rojo-anaranjado.

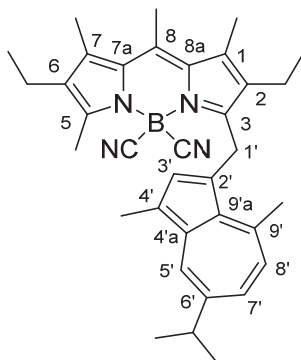
¹H NMR (mezcla $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$, 6:1, 500 MHz): δ = 8,04 (1H, s, OH3'), 7,76 (1H,
 25 s, OH13'), 7,67 (1H, s, OH5'), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz, H11' y H15'), 6,99 (1H, d, J =
 16,0 Hz, H8'), 6,76 (1H, d, J = 16,0 Hz, H9'), 6,63 (1H, d, J = 2,4 Hz, H6'), 6,61 (2H, d,
 J = 8,6 Hz, H12' y H14'), 6,38 (1H, d, J = 2,4 Hz, H4'), 4,57 (2H, br s, H1'), 2,67 (3H, s,
 CH₃5), 2,62 (3H, s, CH₃8), 2,54 (2H, m, CH₃CH₂2) 2,44 (3H, s, CH₃7), 2,23 (3H, s,

CH₃1), 1,96 (2H, m, CH₃CH₂6), 1,09 (3H, m, CH₃CH₂6), 0,64 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂2).

¹³C NMR (mezcla CD₃CN/CD₃COCD₃, 6:1, 125 MHz): δ = 158,1 (C13'), 158,0 (C5'), 157,3 (C3'), 155,2 (C3), 152,8 (C5), 143,4 (C8), 141,4 (C1), 141,2 (C7'), 139,9 (C7), 135,5 (C2), 135,3 (C6), 131,6 (C9'), 131,3 (C7a y C8a), 130,4 (C10'), 129,2 (C11' y C15'), 124,8 (C8'), 116,3 (C12' y C14'), 113,6 (C2'), 105,3 (C6'), 102,6 (C4'), 26,8 (C1'), 18,2 (CH₃8), 17,9 (CH₃CH₂6), 17,7 (CH₃CH₂2), 15,3 (CH₃CH₂6), 15,0 (CH₃7), 14,7 (CH₃1), 14,3 (CH₃CH₂2), 13,9 (CH₃5).

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₃₄H₃₅BN₄NaO₃ [M+Na]⁺ 581,2700; encontrado 581,2701.

Compuesto 11



15

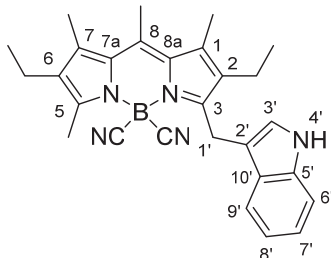
A una disolución agitada de **3** (16 mg, 0,041 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se añadió guayazuleno (8,9 mg, 0,057 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (103 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día, se volvió a añadir más Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (103 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días adicionales. Transcurrido ese tiempo se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 70:30), para obtener **11** (16,2 mg, 75%) como un sólido morado.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,03 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H5'), 7,26 (1H, dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, H7'), 7,11 (1H, s, H3'), 6,87 (1H, d, *J* = 10,7 Hz, H8'), 5,14 (2H, s, H1'), 3,11 (3H, s, CH₃9'), 3,06-2,94 (1H, m, C₂H₆CH₆'), 2,72 (3H, s, CH₃8), 2,64 (3H, s, CH₃5), 2,51 (3H, s, CH₃4'), 2,46 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 2,41 (6H, s, CH₃1 y CH₃7), 2,09 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂2), 1,34 (6H, d, *J* = 6,9 Hz, C₂H₆CH6'), 1,07 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 0,76 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = (2 × CN no observado) 155,3 (C3), 152,9 (C5), 145,2 (C9'), 141,1 (C8), 139,2 (C3'), 139,1 (C6'), 138,8 (C1), 138,0 (C4'), 137,9 (C7), 134,9 (C7'), 134,7 (C2), 134,2 (C6), 133,7 (C5'), 133,3 (C9'a), 130,6 (C7a/C8a), 130,4 (C8a/C7a), 126,7 (C8'), 124,0 (C4'a), 121,3 (C2'), 37,8 (C₂H₆CH₆'), 30,7 (C1'), 27,8 (CH₃9'), 24,7 (C₂H₆CH6'), 17,5 (CH₃8), 17,4 (CH₃CH₂6), 17,3 (CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃1 y CH₃7), 14,8 (CH₃CH₂6), 14,5 (CH₃CH₂2), 13,7 (CH₃5), 13,0 (CH₃4').

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₃₅H₄₂BN₄ [M+H]⁺ 529,3503; encontrado 529,3506.

Compuesto 12



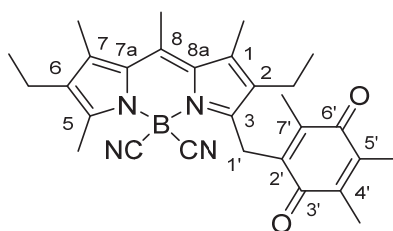
A una disolución agitada de **3** (15 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL), se añadió indol (6,7 mg, 0,058 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (96 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 70:30), para obtener **12** (15 mg, 88%) como un sólido rojo.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,08 (1H, s, H4'), 7,66 (1H, d, J = 7,3 Hz, H9'), 7,32 (1H, d, J = 7,3 Hz, H6'), 7,18 (1H, t, J = 7,3 Hz, H7'),), 7,14 (1H, t, J = 7,3 Hz, H8'), 6,97 (1H, s, H3'), 4,55 (2H, s, H1'), 2,70 (3H, s, CH₃5), 2,65 (3H, s, CH₃8), 2,47 (2H, q, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6), 2,41 (3H, s, CH₃7), 2,36 (3H, s, CH₃1), 2,20 (2H, q, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂2), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6), 0,70 (3H, t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 154,4 (C5), 152,8 (C3), 141,2 (C8), 138,6 (C8a), 138,0 (C7a), 134,6 (C7), 134,3 (C1), 130,5 (C6), 130,2 (C2), 127,6 (q, J_{CB} = 74 Hz, 2 × CN), 127,5 (C10'), 123,3 (C3'), 122,1 (C7'), 119,7 (C8'), 118,7 (C9'), 111,3 (C6'), 111,1 (C2'), 24,1 (C1'), 17,5 (CH₃5), 17,4 (CH₃CH₂6), 17,3 (CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃CH₂6), 14,8 (CH₃7), 14,8 (CH₃1), 14,3 (CH₃CH₂2), 13,7 (CH₃8).

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₂₈H₃₄BN₆ [M+NH₄]⁺ 465,2938; encontrado 465,2953, Calculado para C₂₈H₃₀BN₅Na [M+Na]⁺ 470,2491; encontrado 470,2494.

Compuesto 13



A una disolución agitada de **3** (14,8 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se añadió 2,3,5-trimetilhidroquinona (8,7 mg, 0,057 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (94 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 97:3 → 70:30), para obtener **13** (17,1 mg, 93%) como un sólido rojo-anaranjado.

¹H NMR (CD₃COCD₃, 400 MHz): δ = 4,37 (2H, s, H1'), 2,80 (3H, s, CH₃8), 2,67 (3H, s, CH₃5), 2,56 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 2,48 (3H, s, CH₃7), 2,43 (3H, s, CH₃1), 2,28 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂2), 2,04 (6H, s, CH₃4' y CH₃5'), 1,98 (3H, s, CH₃7'), 1,10

5

10

10

10

15

20



25

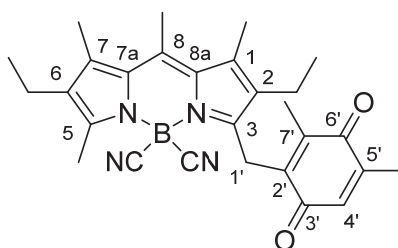
30

$J = 7,6$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_22}$).

^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , 100 MHz): $\delta = (2 \times \text{CN no observado})$, 154,9 (C5), 152,4 (C3), 149,4 (C3'), 147,3 (C6'), 143,1 (C8), 141,1 (C1), 139,2 (C7), 135,1 (C2/C6), 134,9 (C6/C2), 131,0 (C7a y C8a), 126,5 (C7'), 125,1 (C5'), 120,8 (C2'), 115,2 (C4'), 28,2 (C1'), 17,9 (CH_38), 17,7 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}_22}/\text{CH}_3\underline{\text{CH}_26}$), 17,3 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}_26}/\text{CH}_3\underline{\text{CH}_22}$), 16,9 (CH_35'), 15,1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_26}$), 14,7 (CH_37), 14,5 ($\text{CH}_31/\underline{\text{CH}_3\text{CH}_22}$), 14,2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_22}/\text{CH}_31$), 13,53 (CH_35 y CH_37').

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BN}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 491,2594; encontrado 491,2620, Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{BN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 486,3040; encontrado 486,3056.

10



15

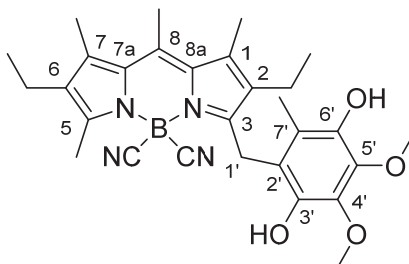
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 6,63$ (1H, q, $J = 1,5$ Hz, $\text{H}4'$), 4,33 (2H, s, $\text{H}1'$), 2,68 (3H, s, $\text{CH}_35/\text{CH}_38$), 2,68 (3H, s, $\text{CH}_38/\text{CH}_35$), 2,47 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_26}$), 2,40 (3H, s, CH_37), 2,35 (3H, s, CH_31), 2,19 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_22}$), 2,07 (3H, d, $J = 1,5$ Hz, CH_35'), 2,03 (3H, s, CH_37'), 1,07 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_26}$), 0,86 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_22}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 187,9$ (C6'), 186,3 (C3'), 154,1 (C5), 150,4 (C3), 145,8 (C5'), 143,6 (C7'), 141,5 (C8), 139,9 (C2'), 138,8 (C7), 138,4 (C1), 134,9 (C6), 133,3 (C4'), 133,2 (C2), 131,0 (C7a), 130,2 (C8a), 127,1 (q, $J_{\text{CB}} = 74,3$ Hz, $2 \times \text{CN}$), 26,4 (C1'), 17,8 (CH_38), 17,7 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}_22}$), 17,4 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}_26}$), 16,1 (CH_35'), 14,9 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_26}/\text{CH}_37$), 14,9 ($\text{CH}_37/\underline{\text{CH}_3\text{CH}_26}$), 14,7 (CH_31), 14,3 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_22}$), 13,8 (CH_35), 13,3 (CH_37').

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 484,2883; encontrado 484,2881, Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BN}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489,2437; encontrado 489,2428.

30

Compuesto 16



A una disolución agitada de **3** (13 mg, 0,033 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se
 5 añadió 2,3-dimetoxi-5-metil-hidroquinona a (9,2 mg, 0,050 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂
 anhidro (94 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente y en
 usencia de luz. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h,
 se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la
 fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con
 10 una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se
 filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó
 por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 95:5 → 80:20),
 para obtener **16** (14,2 mg, 83%) como un sólido rojo-anaranjado.

15 **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5,43 (1H, s, OH3'), 5,37 (1H, s, OH6'), 4,51 (2H, br s,
 H1'), 3,92 (3H, s, OCH₃5'), 3,88 (3H, s, OCH₃4'), 2,71 (3H, s, CH₃5), 2,67 (3H, s,
 CH₃8), 2,47 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 2,39 (3H, s, CH₃7), 2,30 (3H, s, CH₃1), 2,13
 (3H, s, CH₃7'), 1,96 (2H, br q, CH₃CH₂2), 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 0,59 (3H,
 t, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂2).

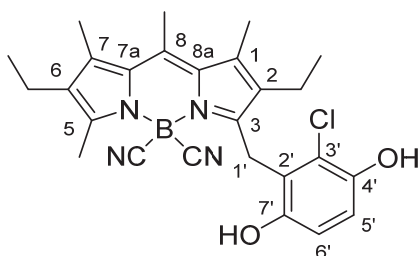
20 **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 153,6 (C3), 152,6 (C5), 141,1 (C3'), 140,8 (C8), 140,4
 (C6'), 139,2 (C1), 138,3 (C5'), 137,7 (C7), 137,0 (C4'), 134,2 (C2 y C6), 130,5
 (C7a/C8a), 130,3 (C8a/C7a), 127,2 (q, J_{CB} = 74,6 Hz, 2 x CN), 119,5 (C7'), 117,4 (C2'),
 61,1 (OCH₃4'/OCH₃5'), 61,0 (OCH₃5'/OCH₃4'), 27,4 (C1'), 17,6 (CH₃8), 17,4
 (CH₃CH₂6), 17,1 (CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃CH₂6), 14,8 (CH₃7), 14,6 (CH₃1), 13,8
 25 (CH₃CH₂2), 13,7 (CH₃5), 12,2 (CH₃7').

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para C₂₉H₃₉BN₅O₄ [M+NH₄]⁺ 532,3095; encontrado
 532,3078, Calculado para C₂₉H₃₅BN₄NaO₄ [M+Na]⁺ 537,2649; encontrado 537,2630.

Compuestos 17 y 18

A una disolución agitada de **3** (50 mg, 0,128 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se añadió 2-clorohidroquinona (24,7 mg, 0,192 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (320 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente durante 5 h.

- 5 Transcurrido ese tiempo se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 85:15 → 60:40), para obtener una mezcla de los tres regioisómeros posibles, de la cual se pueden aislar y caracterizar: **17** (13,2 mg, 27%) y **18** (11,6 mg, 19%) como sólidos rojos-anaranjados.

**17**

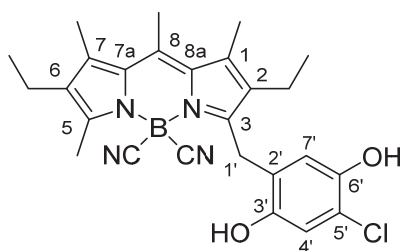
15

¹H NMR (CD₃COCD₃, 400 MHz): δ = 8,50 (1H, s, OH7'), 8,02 (1H, s, OH4'), 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz, H5'), 6,81 (1H, d, J = 8,7 Hz, H6'), 4,69 (2H, s, H1'), 2,78 (3H, s, CH₃8), 2,71 (3H, s, CH₃5), 2,57 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 2,48 (3H, s, CH₃7), 2,38 (3H, s, CH₃1), 2,06 (2H, br q, CH₃CH₂2), 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 0,65 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂2).

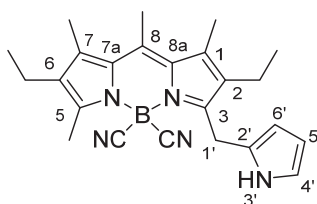
¹³C NMR (CD₃COCD₃, 100 MHz): δ = 153,5 (C3), 152,8 (C5), 150,4 (C7'), 147,5 (C4'), 143,4 (C8), 140,9 (C1), 139,5 (C7), 135,1 (C6), 134,7 (C2), 131,2 (C7a/C8a), 131,1 (C8a/C7a), 127,40 (q, J_{CB} = 74,0 Hz, 2 x CN), 123,4 (C2'/C3'), 123,2 (C3'/C2'), 116,5 (C5'), 115,1 (C6'), 29,2 (C1'), 18,1 (CH₃8), 17,8 (CH₃CH₂6), 17,6 (CH₃CH₂2), 15,2 (CH₃CH₂6), 14,9 (CH₃7), 14,6 (CH₃1), 14,3 (CH₃CH₂2), 13,7 (CH₃5).

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para C₂₆H₃₂BCIN₅O₂ [M+NH₄]⁺ 492,2337; encontrado 492,2303, Calculado para C₂₆H₂₈BCIN₄NaO₂ [M+Na]⁺ 497,1891; encontrado 497,1889, Calculado para C₂₆H₂₉BCIN₄O₂ [M+H]⁺ 475,2071; encontrado 475,2070.

30

**18**

- ¹H NMR** (CD₃COCD₃, 400 MHz): δ = 8,52 (1H, s, OH3'), 7,92 (1H, s, OH6'), 6,92 (1H, s, H7'), 6,52 (1H, s, H4'), 4,38 (2H, s, H1'), 2,83 (3H, s, CH₃8), 2,65 (3H, s, CH₃5), 2,56 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 2,49 (3H, s, CH₃1/CH₃7), 2,47 (3H, s, CH₃7/CH₃1), 2,30 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 1,10 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 0,82 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2).
- ¹³C NMR** (CD₃COCD₃, 100 MHz): δ = 153,6 (C3 y C5), 148,9 (C3'), 146,8 (C6'), 143,8 (C8), 140,2 (C1 y C7), 135,3 (C2/C6), 135,0 (C6/C2), 131,4 (C7a/C8a), 130,9 (C8a/C7a), 127,6 (q, *J*_{CB} = 74,6 Hz, 2 x CN), 124,8 (C2'), 119,0 (C5'), 118,7 (C4'), 116,5 (C7'), 26,4 (C1'), 17,8 (CH₃8), 17,7 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 17,6 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 15,1 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 14,8 (CH₃1/CH₃7), 14,8 (CH₃7/CH₃1), 14,4 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 13,7 (CH₃5).
- HRMS (API-ES⁺)** *m/z* calculado para C₂₆H₃₂BClN₅O₂ [M+NH₄]⁺ 492,2337; encontrado 492,2349, Calculado para C₂₆H₂₈BClN₄NaO₂ [M+Na]⁺ 497,1891; encontrado 497,1906.

Compuesto 19

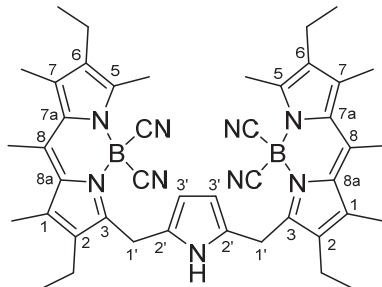
20

- A una disolución agitada de **3** (10 mg, 0,026 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL), se añadió pirrol (2,6 mg, 0,038 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (96 µL de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión

reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 75:25), para obtener compuesto **19** (7 mg, 69%) como un sólido rojo.

- 5 **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,78 (1H, br s, H3'), 6,69 (1H, s, 1H, H4'), 6,13 (2H, m, H5' y H6'), 4,45 (2H, s, H1'), 2,68 (3H, s, CH₃5), 2,66 (3H, s, CH₃8), 2,48 (2H, q, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6), 2,42 (2H, q, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂2), 2,41 (3H, s, CH₃7), 2,36 (3H, s, CH₃1), 1,09 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6), 0,73 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂2).
- ¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 153,3 (C5), 151,4 (C3), 141,7 (C8), 138,9 (C7a),
 10 138,7 (C8a), 135,0 (C7), 134,6 (C1), 130,6 (C6), 130,0 (C2), 127,6 (q, J_{CB} = 73,9 Hz, 2 × CN), 125,8 (C2'), 118,2 (C4'), 108,6 (C5'), 108,3 (C6'), 26,7 (C1'), 17,5 (CH₃5), 17,4 (CH₃CH₂6), 17,3 (CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃C7 y CH₃CH₂6), 14,6 (CH₃1), 14,1 (CH₃CH₂2), 13,7 (CH₃8).
- HRMS (API-ES⁺)** m/z calculado para C₂₄H₂₉BN₅ [M+H]⁺ 398,2515; encontrado
 15 398,2526, Calculado para C₂₄H₂₈BN₅Na [M+Na]⁺ 420,2334; encontrado 420,2353.

Compuesto 20



- 20 A una disolución agitada de **3** (13,9 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL), se añadió pirrol (1,6 mg, 0,024 mmol) y Sc(OTf)₃ (0,57 mg, 0,0012 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadió agua (10 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución
- 25 saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 80:20), para obtener **20** (10 mg, 59%) junto con el derivado monosustituido **19** (1,5 mg, 15%) y el trisustituido **21** (4 mg, 15%), como sólidos rojos.

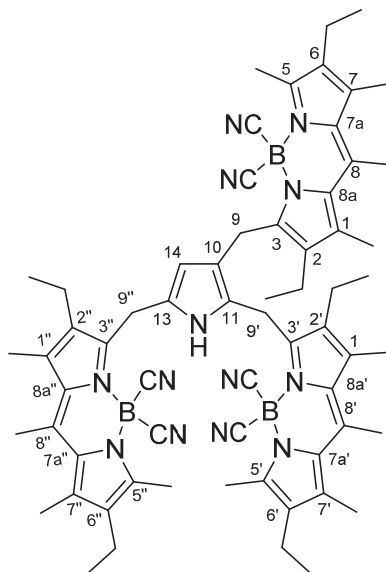
30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,76 (1H, s, NH), 5,98 (2H, d, *J* = 2,6 Hz, H3'), 4,36 (4H, s, H1'), 2,66 (6H, s, CH₃8), 2,63 (6H, s, CH₃5), 2,45 (4H, q, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 2,38 (6H, s, CH₃1/CH₃7), 2,33 (6H, s, CH₃7/CH₃1), 2,31 (4H, q, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 1,07 (6H, t, *J* = 7,6 Hz, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 0,76 (6H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 152,7 (C3/C5), 152,0 (C5/C3), 141,5 (C8), 139,1 (C1/C7), 138,2 (C7/C1), 135,1 (C2/C6), 134,2 (C6/C2), 130,5 (C7a/C8a), 130,1 (C8a/C7a), 128,2 (q, *J*_{CB} = 74,0 Hz, 4 × CN), 125,4 (C2'), 108,7 (C3'), 27,0 (C1'), 17,5 (CH₃8), 17,4 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 17,3 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 14,9 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 14,8 (CH₃1/CH₃7), 14,7 (CH₃7/CH₃1), 14,1 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 13,6 (CH₃5).

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₄₄H₅₂B₂N₉ [M+H]⁺ 728,4541; encontrado 728,4551, Calculado para C₄₄H₅₁B₂N₉Na [M+Na]⁺ 750,4360; encontrado 750,4377.

15 Compuesto 21



A una disolución agitada de **3** (20 mg, 0,051 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 mL), se añadió pirrol (1,0 mg, 0,015 mmol) y Sc(OTf)₃ (0,57 mg, 0,0012 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y

se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 30:70), para obtener compuesto **21** (11,5 mg, 72%), junto con el derivado disustituido **20** (1,0 mg, 9%) y el tetrasustituido **22** (3,5 mg, 17%) como sólidos rojos.

5

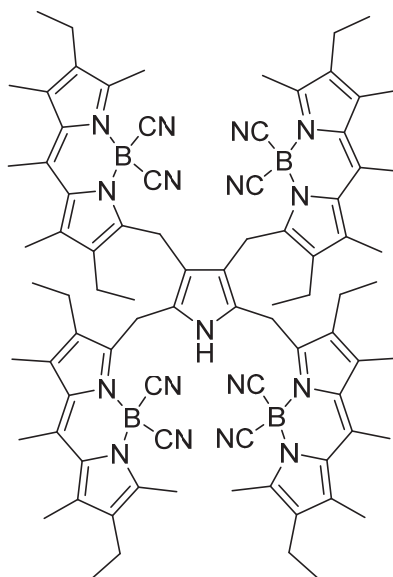
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8,46 (1H, s, NH), 5,88 (1H, s, H14), 4,41 (2H, s, H9/H9'/H9''), 4,29 (2H, s, H9'/H9''/H9), 4,22 (2H, s, H9''/H9/H9'), 2,66 (3H, s, CH₃5/CH₃8/CH₃5'/CH₃8'/CH₃5''/CH₃8''), 2,66 (3H, s, CH₃8/CH₃5'/CH₃8'/CH₃5''/CH₃8''/CH₃5), 2,65 (3H, s, CH₃5'/CH₃8'/CH₃5''/CH₃8''/CH₃5/CH₃8), 2,63 (3H, s, CH₃8'/CH₃5''/CH₃8''/CH₃5/CH₃8/CH₃5'), 2,62 (3H, s, CH₃5''/CH₃8''/CH₃5/CH₃8/CH₃5'/CH₃8'), 2,59 (3H, s, CH₃8''/CH₃5/CH₃8/CH₃5'/CH₃8'/CH₃5''), 2,48–2,40 (8H, m, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2/CH₃CH₂6'/CH₃CH₂2'/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2''), 2,38 (6H, s, CH₃1/CH₃7/CH₃1'/CH₃7'/CH₃1''/CH₃7''), 2,36 (3H, s, CH₃7/CH₃1'/CH₃7'/CH₃1''/CH₃7''/CH₃1), 2,36 (3H, s, CH₃1'/CH₃7'/CH₃1''/CH₃7''/CH₃1/CH₃7), 2,35 (3H, s, CH₃7'/CH₃1''/CH₃7''/CH₃1/CH₃7/CH₃1'), 2,29 (3H, s, CH₃1''/CH₃7''/CH₃1/CH₃7/CH₃1'/CH₃7'), 2,26 (4H, q, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6'/CH₃CH₂2'/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2''/CH₃CH₂6), 1,09–1,01 (9H, m, CH₃CH₂2/CH₃CH₂6/CH₃CH₂2'/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2''/CH₃CH₂6'), 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6/CH₃CH₂2'/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2''/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2), 0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂2'/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2''/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 0,77 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2''/CH₃CH₂6''/CH₃CH₂2/CH₃CH₂6/CH₃CH₂2').

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 155,2, 152,5, 151,7, 151,1, 141,8, 141,4, 141,0, 139,6, 139,3, 139,1, 138,0, 137,9, 137,3, 135,5, 135,4, 134,0, 133,7, 130,6, 130,4, 130,2, 129,00–126,71(m, 6 × CN), 124,7, 122,4, 115,6, 110,2, 29,8, 27,11, 25,7, 25,6, 17,6, 17,5, 17,5, 17,4, 17,2, 17,0, 15,0, 14,9, 14,8, 14,8, 14,7, 14,6, 14,5, 14,4, 13,6.

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₆₄H₇₄B₃N₁₃Na [M+Na]⁺ 1080,6389; encontrado 1080,6427.

30

Compuesto 22



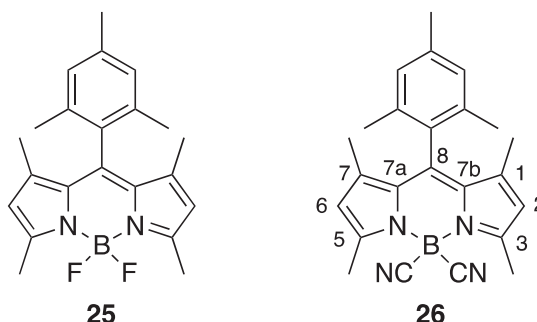
5 A una disolución agitada de **3** (56 mg, 0,143 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), se
añadió pirrol (2,0 mg, 0,030 mmol) y Sc(OTf)₃ (0,72 mg, 0,0015 mmol) a temperatura
ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, se
añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase
acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una
10 disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y
se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por
cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 30:70), para
obtener compuesto **22** (33 mg, 80%) como un sólido rojo.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7,87 (1H, s, NH), 4,36 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 4,19 (d, J =
15 17,9 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 17,7 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 2,65 (12H, s), 2,58
(6H, s), 2,56 (6H, s), 2,53 (6H, s), 2,45-2,38 (14H, m), 2,33 (8H, s), 2,32 (6H, s), 2,29
(6H, s), 1,06-1,00 (18H, m), 0,95 (6H, t, J = 7,5 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 153,3, 151,9, 151,1, 151,1, 142,2, 141,5, 140,7, 140,3,
137,7, 137,4, 136,0, 135,8, 133,8, 133,5, 131,0, 130,7, 130,4, 130,4, 128,7-126,1 (m, 8
20 × CN), 122,7, 115,1, 25,8, 25,7, 17,6, 17,5, 17,4, 17,3, 17,2, 15,0, 15,0, 14,9, 14,9,
14,8, 14,7, 14,7, 14,5, 13,5.

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₈₄H₁₀₁B₄N₁₈ [M+NH₄]⁺ 1405,8865; encontrado
1405,8914.

Compuesto 23 y 24



- 5 A una disolución del *F*-BODIPY **25** (Nepomnyashchii, A. B.; Broering, M.; Ahrens, J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8633 – 8645) (204 mg, 0,563 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL), se añadió TMSCN (479 μ L, 3,76 mmol) y SnCl₄ (32 μ L, 0,268 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua (30 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica
- 10 y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 $\times$ 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaHCO₃ (0.1 M) y una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 $\rightarrow$ 80:20), para obtener **26** (199
- 15 mg, 96%) como un sólido rojo-anaranjado.

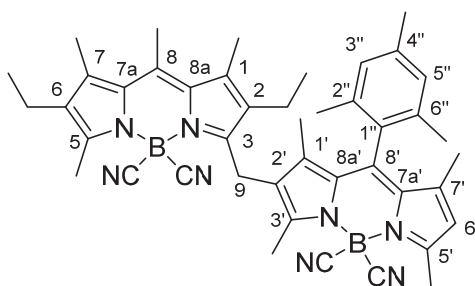
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,97 (2H, s, H3' y H5'), 6,14 (2H, s, H2 y H6), 2,73 (6H, s, CH₃3 y CH₃5), 2,34 (3H, s, CH₃4'), 2,07 (6H, s, CH₃2' y CH₃6'), 1,42 (6H, s, CH₃1 y CH₃7).

- 20 **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 155,8 (C3 y C5), 143,8 (C7/C1/C7a/C8a), 143,0 (C8), 139,4 (C4'), 134,8 (C2' y C6'), 130,3 (C1'), 129,4 (C3' y C5'), 129,03 (C7a/C8a/C7/C1), 126,4 (q, J_{CB} = 74 Hz, 2 $\times$ CN), 122,4 (C2 y C6), 21,3 (CH₃4'), 19,6 (CH₃2' y CH₃6'), 15,6 (CH₃3 y CH₃5), 13,8 (CH₃1 y CH₃7).

- HRMS** (API-ES⁺) m/z calculado para C₂₄H₂₆BN₄ [M+H]⁺ 381,2249; encontrado 381,2250, Calculado para C₂₄H₂₅BN₄Na [M+Na]⁺ 403,2069; encontrado 403,2060.
- 25

A una disolución agitada de **3** (11 mg, 0,028 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se añadió **26** (10,7 mg, 0,028 mmol) y Sc(OTf)₃ en CH₂Cl₂ anhidro (64 μ L de una disolución 0,01 M, 0,025 equiv) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de

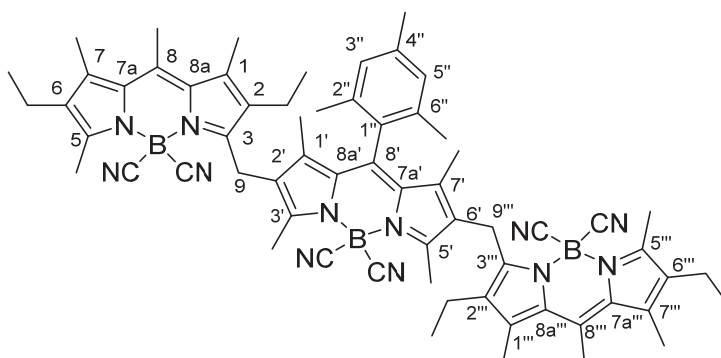
reacción a temperatura ambiente durante 5,5 h, se añadió agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente lineal: hexano/AcOEt, 100:0 → 70:30), para obtener **23** (9,3 mg, 47%) y **24** (4,5 mg, 15%) como sólidos rojos-anaranjados. También se recuperó el compuesto **22** (4,0 mg, 37%).

**23**

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6,97 (2H, s, H3'' y H5''), 6,14 (1H, s, H6'), 4,23 (br d, H9), 2,72 (3H, s, CH₃5'), 2,68 (3H, s, CH₃5/CH₃8), 2,68 (3H, s, CH₃8/CH₃5), 2,66 (3H, s, CH₃3'), 2,47 (2H, q, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 2,41 (3H, s, CH₃7), 2,33 (3H, s, CH₃4''), 2,32 (3H, s, CH₃1), 2,06 (8H, m, CH₃CH₂2, CH₃2'' y CH₃6''), 1,42 (6H, s, CH₃1' y CH₃7'), 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6), 0,69 (3H, t, J = 7,6 Hz, CH₃CH₂6).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 156,0 (C5'), 155,1 (C3'), 154,5 (C5), 150,0 (C3), 144,0 (C7'/C7a'), 142,9 (C8'), 141,6 (C8), 141,0 (C1'/C8a'), 139,4 (C4''), 139,1 (C7), 138,9 (C1), 135,0 (C6), 134,4 (C2'' y C6''), 133,6 (C2), 131,0 (C7a), 130,4 (C1''), 130,0 (C8a), 129,6 (C3'' y C5''), 129,3 (C7a'/C7'), 128,4 (C8a'/C1'), 127,5 (C2'), 126,9 (q, J_{CB} = 74,0 Hz, 4 × CN), 122,5 (C6'), 24,7 (C9), 21,3 (CH₃8''), 19,7 (CH₃2''/CH₃6''), 19,5 (CH₃6''/CH₃2''), 17,7 (CH₃8), 17,4 (CH₃CH₂2/CH₃CH₂6), 17,4 (CH₃CH₂6/CH₃CH₂2), 15,6 (CH₃5'), 15,0 (CH₃7), 14,8 (CH₃CH₂6), 14,6 (CH₃1), 14,4 (CH₃3'), 14,2 (CH₃CH₂2), 13,9 (CH₃7'), 13,8 (CH₃5), 11,8 (CH₃1').

HRMS (API-ES⁺) m/z calculado para C₄₄H₅₂B₂N₉ [M+NH₄]⁺ 728,4541; encontrado 728,4512, Calculado para C₄₄H₄₈B₂N₈Na [M+Na]⁺ 733,4095; encontrado 733,4052.



24

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6,97 (2H, s, H3'' y H5''), 4,23 (4H, br d, H9 y H9'''), 2,68 (9H, s), 2,68 (3H, s), 2,66 (6H, s), 2,47 (4H, q, J = 7,6 Hz), 2,41 (6H, s), 2,32 (9H, s, CH₃2'', CH₃6''), 2,15–2,01 (10H, m), 1,41 (6H, s, CH₃1' y CH₃7'), 1,08 (6H, t, J = 7,6 Hz), 0,69 (6H, t, J = 7,5 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 155,4, 154,4, 150,0, 142,8, 141,6, 141,1, 139,5, 139,1, 135,1, 133,7, 131,1, 130,6, 130,0, 129,6, 128,7, 127,7, 29,9, 24,7, 21,4, 19,5, 17,7, 17,4, 14,9, 14,8, 14,6, 14,5, 14,2, 13,8, 11,9.

HRMS (API-ES⁺) *m/z* calculado para C₆₄H₇₅B₃N₁₃ [M+NH₄]⁺ 1058,6569; encontrado 1058,6567, Calculado para C₆₄H₇₁B₃N₁₂Na [M+Na]⁺ 1063,6123; encontrado 1063,6106.

Ejemplo 3. Estudio fotofísico de los compuestos representativos

Con vistas a sus posibles aplicaciones en biología, se realizó un estudio preliminar de las propiedades fotofísicas de algunos de los compuestos más representativos preparados en este capítulo. Los nuevos BODIPYs se estudiaron en tres disolventes distintos para determinar la influencia de la polaridad del medio: AcOEt, como disolvente orgánico polar aprótico de carácter lipófilo; MeOH, como disolvente orgánico polar prótico; y tampón fosfato salino (PBS), como medio acuoso que será también el utilizado en los experimentos de microscopía de fluorescencia que se describen a continuación.

Todas las medidas se llevaron a cabo en las mismas condiciones, empleando una longitud de onda de excitación de 490 nm y el BODIPY comercial **1** en metanol (ϕ = 0.91) como referencia para la estimación de los rendimientos cuánticos.

Las propiedades fotofísicas de los derivados de C-nucleófilos son muy dependientes

de la naturaleza del sistema carbonado introducido, como era de esperar (Tabla 1). Los compuestos con sistemas alquílicos acíclicos (**4-7**) tienen propiedades muy similares a las del compuesto **2** no sustituido, precursor de toda la serie. Sin embargo, en el caso de los derivados con sistemas cíclicos insaturados se observan dos

5 tendencias generales. Mientras que los derivados con anillo de fenol (**8, 9**) son muy similares a los anteriores, mostrando como diferencia más significativa solo un pequeño desplazamiento batocrómico de la banda de absorción, los derivados de guayazuleno (**11**) (Fig. 1), indol (**12**) y pirrol (**19**) tienen baja o nula fluorescencia en los

10 tres disolventes estudiados. Esto puede deberse a un proceso de transferencia electrónica fotoinducida (PET) entre el nuevo anillo introducido, rico en electrones, y el BODIPY, que desactiva la fluorescencia. La contribución de este proceso PET se ha podido modelizar teóricamente mediante cálculos DFT en el caso del derivado con anillo de guayazuleno (**11**), que actúa como donador (PET reductivo) y se encuentra a una distancia del cromóforo que permite la interacción entre ambas unidades. Así, los

15 cálculos realizados muestran que la transición electrónica de menor energía ocurre desde su HOMO-1 a su LUMO, ambos ubicados principalmente en el núcleo de BODIPY (Fig. 2). Los cálculos indican también que la participación de una transferencia electrónica (PET reductivo) desde el HOMO (ubicado principalmente en el sistema de guayazuleno) hasta el HOMO-1, semi-vacante tras la excitación, es

20 termodinámicamente factible. Este proceso impide que el electrón excitado pueda volver a su propio estado fundamental, provocando así un decaimiento no radiativo que es el responsable de la dramática desactivación de la fluorescencia observada para estos compuestos en todos los solventes estudiados (Tabla 1). Un efecto similar sobre la fluorescencia se ha descrito en otros derivados BODIPY con sustituyentes

25 azuleno o indol.

La siguiente tabla 1 recoge las propiedades fotofísicas de los BODIPYs derivados de C-nucleófilos en distintos disolventes (λ_{ab} es la longitud de onda del máximo de absorción; ϵ es el coeficiente de absorción molar; λ_{fl} es la longitud de onda del máximo de emisión de fluorescencia; ϕ es el rendimiento cuántico de fluorescencia; τ es el tiempo de vida del estado excitado).

Comp.	Disolv.	λ_{ab} (nm)	ϵ ($10^4 M^{-1} cm^{-1}$)	λ_{fl} (nm)	ϕ	τ (ns)
4	AcOEt	517,5	6,6	536,0	0,83	6,4
	MeOH	517,5	6,5	535,5	0,84	6,8
	PBS	521,0	0,3	534,5	0,01	-
5	AcOEt	518,0	7,6	536,0	0,89	6,4
	MeOH	518,0	7,4	536,0	0,91	6,7
	PBS	524,0	1,5	546,0	0,06	6,3
6	AcOEt	518,0	6,9	538,0	0,84	6,5
	MeOH	517,0	6,8	538,0	0,83	6,8
	PBS	-	-	-	-	-
7 ^[a]	AcOEt	511,0	5,3	532,0	0,84	6,4
	MeOH	510,0	4,9	529,0	0,79	6,5
	PBS	-	-	-	-	-
8	AcOEt	520,0	7,4	538,0	0,87	6,1
	MeOH	520,0	7,3	538,0	0,87	6,4
	PBS	532,0	1,3	540,0	0,01	1,3(42%) 5,0(58%)
9	AcOEt	520,5	4,5	538,0	0,83	6,2
	MeOH	520,0	4,3	538,0	0,67	5,4
	PBS	528,5	1,4	542,0	-	-
11	AcOEt	522,0	5,1	537,0	0,02	5,9
	MeOH	521,0	4,9	533,0	0,02	6,2
	PBS	527,0	1,8	529,5	-	-

12	AcOEt	523,0	7,3	549,0	0,01	-
	MeOH	522,0	7,2	540,0	0,01	-
	PBS	532,0	1,7	538,0	0,01	-
19	AcOEt	521,0	3,6	537,0	0,16	0,4(37%) 5,2(63%)
	MeOH	520,0	3,4	536,0	0,19	1,8(27%) 5,6(73%)
	PBS	520,0	1,0	535,0 ^[b]	0,12	1,8(37%) 5,6(63%)
20	AcOEt	530,0	10,7	546,0	0,01	-
	MeOH	529,5	10,9	545,5	0,01	-
	PBS	526-0	3,9	536,0	-	-
21	AcOEt	530,0	15,7	545,0	0,02	-
	MeOH	529,0	14,8	543,0	0,02	-
	PBS	529,0	5,2	536,5	-	-
22	AcOEt	531,0	28,3	550,5	0,02	-
	MeOH	530,0	29,8	548,5	-	-
	PBS	534,0	9,2	560,0	-	-
23	AcOEt	533,0	14,5	547,5	0,69	3,87
	MeOH	530,0	12,9	545,5	0,05	0,06(89%)0,27(8%)6,19(3%)
	PBS	534,0	9,2	560,0	0,02	3,33(28%) 6,02(72%)
24	AcOEt	549,5	18,8	562,0	0,67	3,03
	MeOH	549,0	18,1	560,5	0,03	0,08(93%)0,68(6%)5,75(1%)
	PBS	534,0	9,2	560,0	0,01	6,21

[a] No es soluble PBS, [b] Presenta un hombro a 557,0 nm,

Ejemplo 5. Estudios de microscopía

- 5 Se ha llevado a cabo un cribado preliminar de la mayoría de los nuevos BODIPYs sintetizados en este capítulo como sondas fluorescentes en microscopía celular de fluorescencia de células vivas, empleando dos líneas celulares distintas de cáncer: HeLa y SCC38 (derivada de carcinoma humano de células escamosas de laringe). Los

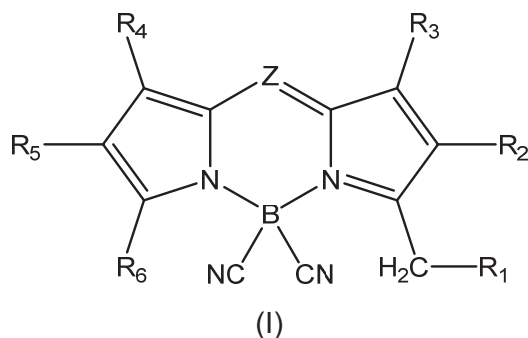
compuestos se han incubado con las células vivas a tres concentraciones distintas (50 nM, 100 nM y 500 nM) durante 30 minutos, antes de lavar con tampón fosfato salino (PBS) para eliminar el exceso de colorante. Las concentraciones más idóneas para la visualización fueron las de 50 nM y 100 nM. En líneas generales, este cribado ha
5 mostrado que la mayoría de los compuestos pueden atravesar la membrana celular y presentan tinción subcelular específica y nula citotoxicidad.

Se observó que el compuesto **4** (preparado a partir de dietilzinc) tiñe de forma selectiva vesículas esféricas sin mostrar tinción difusa en el interior celular (Fig. 3).
10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)

5



donde:

Z se selecciona de entre un átomo de nitrógeno (N) o un grupo C(R₇);

10 R₆ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halógeno, -OR', -NR'R'', -CN, -COR', -COOR', -CONR'R'', -SiR'R''R''', -SiR'R''(OR'''), -Si(OR')₃, -PR'R'', -P(=O)R'R'', -P(=O)(OR')(OR''),

15 -P(=O)(OR')(NR'R'''), -P(=O)(NR'R'')(NR''R'''), -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NR'R'', -S(=NR')R'', -SeR', -Se(=O)R', -TeR', -Te(=OR');

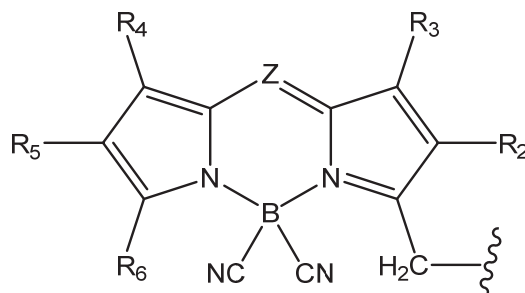
R₂ a R₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halógeno, -OR', -NR'R'', -N₃, -NR'(C=O)R'', -NR'C(=O)OR'', -NR'C(=O)NR''R''', -NR'(C=S)NR''R''', -NR'SO₂R'', -COR', -COOR', -CONR'R'', -SiR'R''R''', -SiR'R''(OR'''), -Si(OR')₃, -PR'R'', -P(=O)R'R'', -P(=O)(OR')(OR''), -P(=O)(OR')(NR'R'''), -P(=O)(NR'R'')(NR''R'''), -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NR'R'', -S(=NR')R'', -SeR', -Se(=O)R', -TeR', -Te(=OR');

25 R', R'', R''' y R'''' se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, alquinilo C₂-C₁₈, arilo o heteroarilo;

R₇ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, CH₂OR', -CH₂O(C=O)R', -CN, arilo sustituido o no sustituido, o

30 heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

donde R₂, R₃, R₄ y R₆ están definidos anteriormente y R₅ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halógeno, -OR', -NR'R'', -N₃, -NR'(C=O)R'', -NR'C(=O)OR'', -NR'C(=O)NR''R''', -NR'(C=S)NR''R''', -NR'SO₂R'', -CN, -COR', -COOR', -CONR'R'', -SiR'R''R''', -SiR'R''(OR''), -Si(OR')₃, -PR'R'', -P(=O)R'R'', -P(=O)(OR')(OR''), -P(=O)(OR')(NR''R'''), -P(=O)(NR'R'')(NR''R'''), -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂OR', -SO₂NR'R'', -S(=NR')R'', -SeR', -Se(=O)R', -TeR', -Te(=O)R' o un grupo de fórmula (Ia); o cualquiera de sus sales o isómeros.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde Z es un grupo C(R₇).

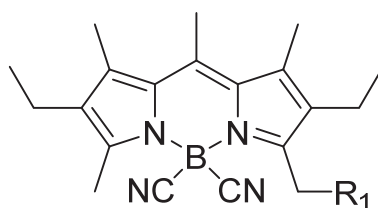
3. Compuesto según la reivindicación 2, donde R₇ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo sustituido por al menos un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente el alquilo es un metilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₆ es un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente es un metilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₂ a R₅ se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₆.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R_2 y R_5 son un grupo etilo y/o R_3 y R_4 son un grupo metilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto es de fórmula general (II):

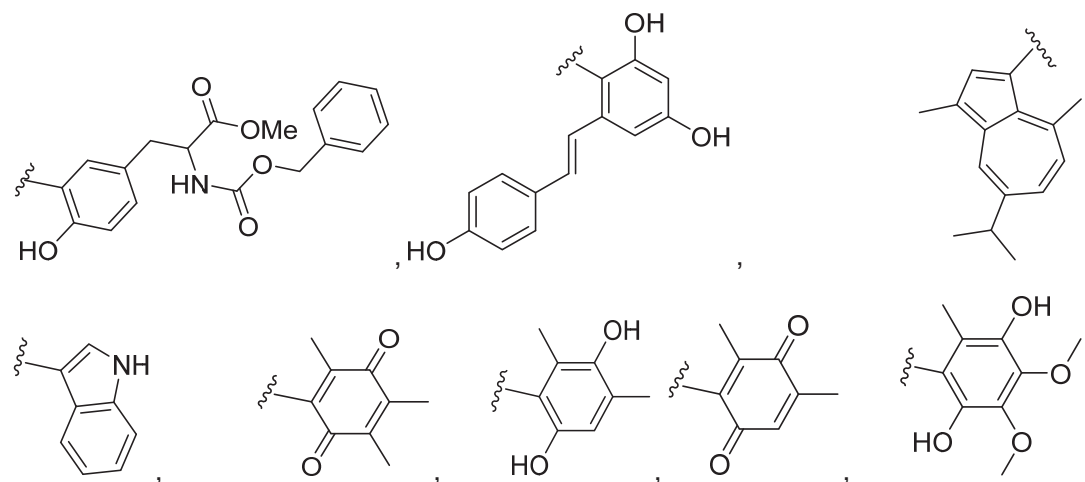


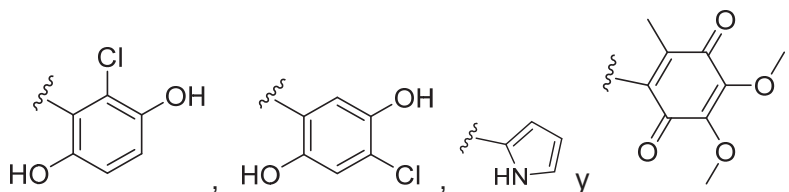
(II)

donde R_1 está descrito en la reivindicación 1.

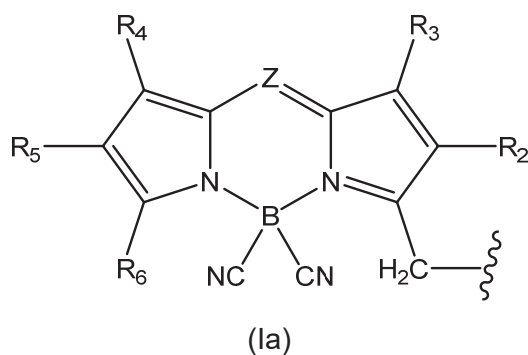
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R_1 se selecciona de entre un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CO}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, un grupo fenilo sustituido por al menos un grupo $-\text{OH}$ o un grupo ciclohexadieno sustituido por al menos un grupo $=\text{O}$, azulilo sustituido por al menos un grupo alquilo (C_1-C_4), pirrol, un indol, y un grupo de fórmula (Ia).

9. Compuesto según la reivindicación 8, donde R_1 se selecciona de los grupos $-\text{CH}_2-$



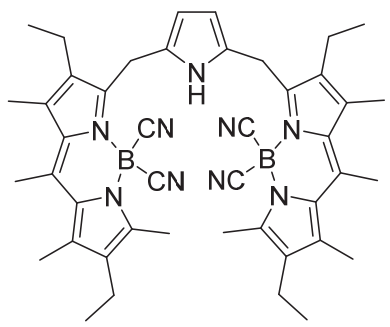


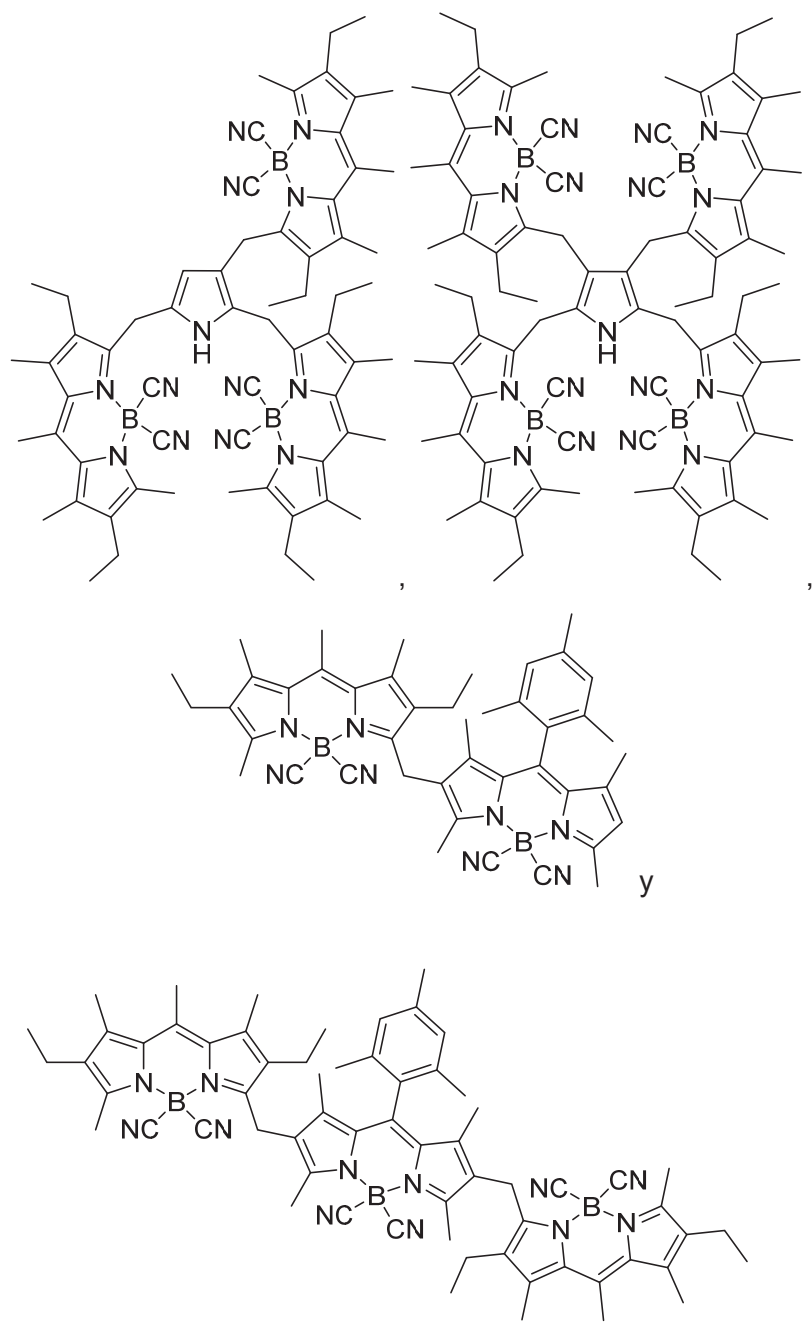
10. Compuesto según la reivindicación 8, donde R_1 es un grupo pirrol sustituido por al menos un grupo de fórmula (Ia):



donde Z, R_2 a R_4 , R_6 y R_7 están descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R_5 está descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o es un grupo de fórmula (Ia).

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde los compuestos son:





5

12. Uso del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como marcador o sonda fluorescente.

13. Uso según la reivindicación 12, como marcador biológico para la tinción selectiva de células y microorganismos vivos.

10

14. Uso del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como sondas fluorescentes en biosensores en bioimagen de organismos vivos.
- 5 15. Uso del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11, como captadores de energía en células solares, como emisores en láseres de colorante o como emisores en sistemas OLED.

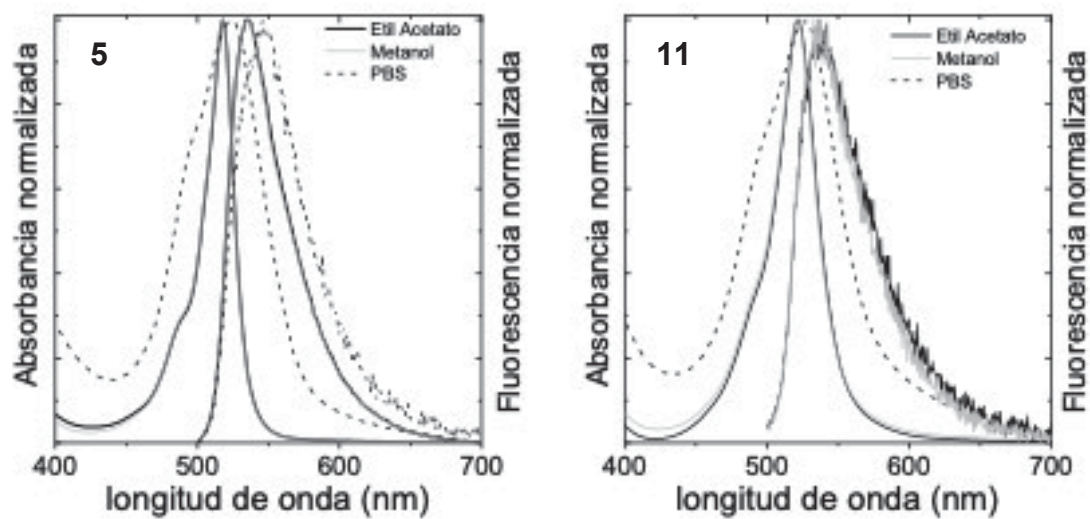


Fig. 1

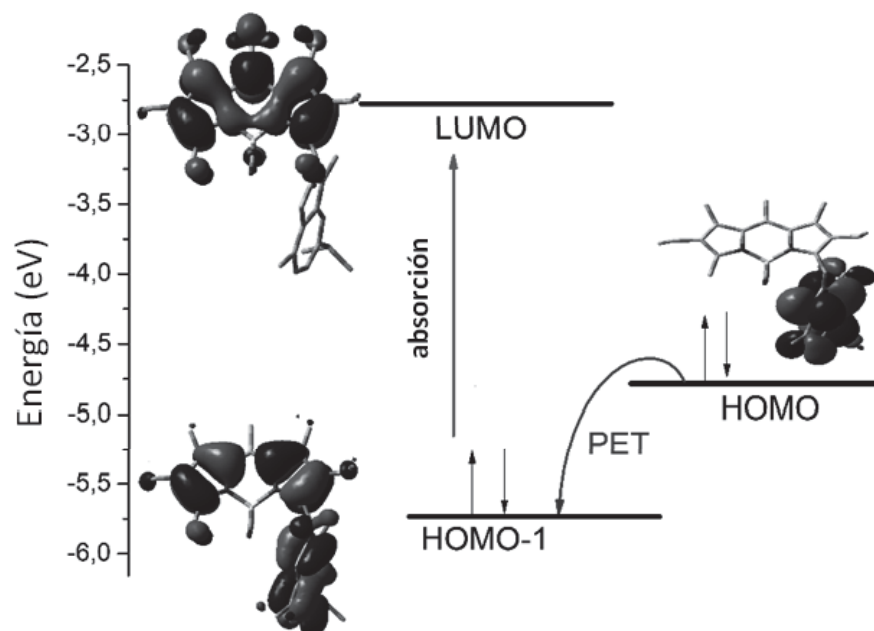


Fig. 2



Fig. 3



- ②① N.º solicitud: 202130797
②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.08.2021
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	NGUYEN, A.L. et al. "Synthesis and properties of B-cyano-BODIPYs". Journal of Porphyrins and Phthalocyanines 2016, Volumen 20, Número 12, páginas 1409-1419. DOI: 10.1142/S108842461650125X. ISSN: 1088-4246; 1099-1409 (en línea). Ver página 1409, resumen; página 1410, esquema 1; página 1417, conclusión.	1-6, 12-14
X	DURÁN-SAMPEDRO, G. et al. "First Highly Efficient and Photostable E and C Derivatives of 4,4-Difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY) as Dye Lasers in the Liquid Phase, Thin Films, and Solid-State Rods". Chemistry - A European Journal 2014, Volumen 20, Número 9, páginas 2646-2653. [Disponible en línea el 22.01.2014]. DOI: 10.1002/chem.201303579. ISSN: 0947-6539; 1521-3765 (en línea). Ver página 2646, resumen; página 2647, esquema 1; página 1417, conclusión.	1-7, 12, 15
X	US 2021/0061821 A1 (KOBAYASHI, K. & ICHIHASHI, Y.) 04.03.2021, párrafos [0013], [0015]; páginas 17-19, 21, 22, 25, 53, 54.	1-6, 15
X	EP 3550206 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 09.10.2017, párrafos [0007], [0008]; páginas 39, 41.	1-4, 15
X	URIEL, C. et al. "BODIPYs as Chemically Stable Fluorescent Tags for Synthetic Glycosylation Strategies towards Fluorescently Labeled Saccharides". Chemistry - A European Journal 2020, Volumen 26, Número 24, páginas 5388-5399. [Disponible en línea el 30.01.2020]. DOI: 10.1002/chem.201905780. ISSN: 0947-6539; 1521-3765 (en línea). Ver página 5388, resumen; página 5389, figura 1.	1-6, 12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
01.07.2022

Examinador
G. Esteban García

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F5/02 (2006.01)

G01N21/64 (2006.01)

G01N33/52 (2006.01)

H01L51/50 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07F, G01N, H01L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, NPL, GOOGLE SCHOLAR, NCBI (PUBMED)