



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**CICLACIÓN RADICAL OXIDATIVA INTRAMOLECULAR
SOBRE DERIVADOS DE 2 Y 3 ACETILPIRROL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

**PRESENTA:
EDSON ALDAIR GARCÍA GARCÍA**

TUTOR: DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ

**CIUDAD UNIVERSITARIA
CIUDAD DE MÉXICO**

2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Dr. Fernando León Cedeño
VOCAL: Profesor: M. en C. Blas Flores Pérez
SECRETARIO: Profesor: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
1er. SUPLENTE: Profesor: Dr. Noé Zúñiga Villarreal
2° SUPLENTE: Profesor: M. en C. Javier Ordoñez Hernández

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, BAJO LA SUPERVISION DEL DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUÍS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

SUSTENTANTE:

EDSON ALDAIR GARCÍA GARCÍA

Índice

1. Acrónimos.....	5
2. Resumen.....	7
3. Introducción.....	9
4. Marco teórico	10
4.1. Radicales libres y fotocatalisis.....	10
4.2 Radicales libres.....	10
4.2.1. Formación de radicales libres.....	11
4.2.2 Estabilidad de radicales libres.....	12
4.2.3. Esquema general de las reacciones de radicales libres.....	12
4.2.4. Iniciadores radicalarios.....	13
4.2.4.1. Azocompuestos.....	13
4.2.4.2. Peróxidos.....	14
4.2.4.3. Trialquilboranos.....	14
4.2.5. Reactividad de radicales.....	14
4.2.5.1. Efecto del disolvente.....	16
4.2.5.2 Reacciones con <i>n</i> -Bu ₃ SnH.....	16
4.2.5.3. Adición de radicales a sistemas aromáticos	17
4.2.5.3.1. Regioselectividad en reacciones de adición radicalaria a pirroles e indoles.....	18
4.3. Fotocatálisis.....	23
4.3.1 Mecanismos fotocatalíticos de terminación oxidativa y reductiva.....	25
4.3.2 Generación de radicales por fotocatalisis.....	26
4.3.2.1 Rupturas C-Heteroátomo.....	26
4.3.2.2 Fragmentación de enlaces C-C.....	27
4.3.2.3. Deshalogenación.....	28
4.3.3 Formación de enlaces C-C.....	29
4.3.3.1 Formación de C-C a través de la reducción fotocatalítica de derivados halogenados y análogos.....	29

4.3.4 Agentes de sacrificio.....	30
4.3.4.1 Aminas.....	31
4.3.4.2 Biscatecol borato de litio.....	33
5. Planteamiento del proyecto e hipótesis.....	34
6. Objetivos.....	36
6.1. Objetivo General.....	36
6.2. Objetivos particulares.....	36
7. Resultados.....	37
8. Caracterización de productos finales.....	46
9. Conclusiones.....	64
10. Metodologías.....	65
11. Bibliografía.....	75

1. Acrónimos

AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
LiB(cat)₂	Biscatecolborato de litio
BEt₃	Trietilborano
SET	Transferencia monoeléctronica (Single Electron Transfer)
S_H2	Sustitución homolítica bimolecular
SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón (Singly Occupied Molecular Orbital)
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía (Highest Occupied Molecular Orbital)
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
Cat	Catalizador
PET	Transferencia electrónica fotoinducida (Photoinduced electron transfer)
HEH	Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato (éster de Hantzsch)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
LED	Diodo emisor de luz (Light-emitting diode)
THF	Tetrahidrofurano
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
¹H RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
¹³C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
CCl₃D	Cloroformo deuterado
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución

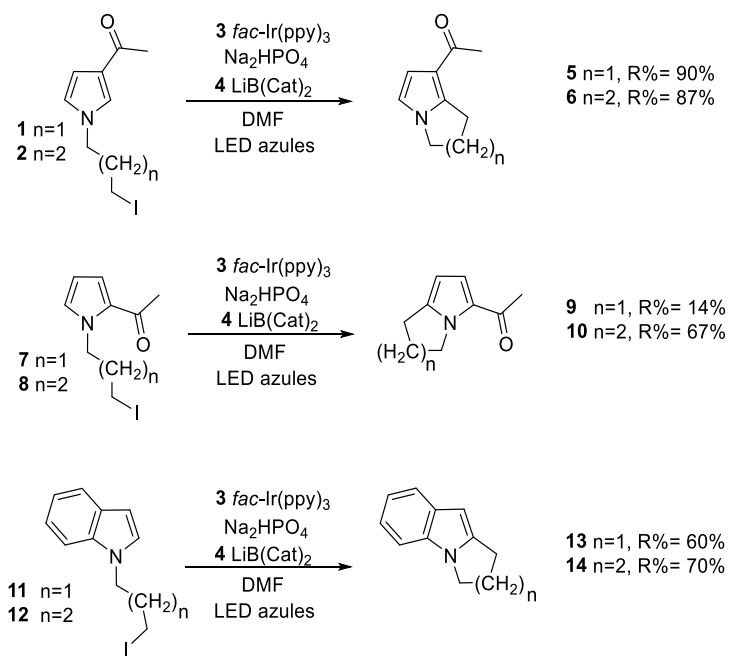
DART	Análisis directo en tiempo real (direct analysis in real time)
BNAH	1-bencil-1,4-dihidrocotamida
Cbz	Benciloxicarbonilo
mmu	Miliunidades de masa (mili mass unit)

2. Resumen

La ciclación radicalaria sobre anillos de indol y pirrol es una metodología muy valiosa para la preparación de sistemas de anillos heterocíclicos fusionados; especialmente en el contexto de la síntesis de productos naturales donde estos sistemas heterocíclicos están presentes. Estas reacciones se han estudiado hasta ahora utilizando metodologías que involucran reactivos tóxicos y/o peligrosos. En este trabajo se presenta un estudio para la ciclación radicalaria regioselectiva de dos derivados yodados de 3-acetilpirrol; el 1-(1-(4-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**1**) y el 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**2**), bajo condiciones de catálisis foto-redox.

Para la síntesis de los yoduros **1** y **2**, se inició con la *N*-alquilación del 3-acetilpirrol, utilizando 1,3-dibromopropano o 1,4-dibromobutano en medio básico, seguido de la formación del derivado yodado. Posteriormente, y después de un estudio de optimización de condiciones de reacción, se determinó que el proceso de ciclación radicalaria se podía llevar a cabo utilizando *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) como catalizador, Na₂HPO₄ como base y LiB(cat)₂ (**4**) como donador de electrones de sacrificio, en DMF como disolvente e irradiando con luz azul.

Bajo estas condiciones la ciclación en ambos derivados fue favorecida hacia la posición 2 del pirrol, obteniéndose un rendimiento de 90% para la ciclación de 1-(1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**5**) y 87% para 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**6**). Las condiciones optimizadas se extrapolaron a los sistemas de 2-acetilpirrol e indol. Se obtuvo como resultado de estas ciclaciones 14% y 67% de rendimiento para la ciclación de los derivados de 2-acetilpirrol **7** y **8**, respectivamente. En el caso de los derivados de indol, los rendimientos fueron del 60% para la formación de 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol (**13**) y 70% para 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol (**14**).



Esquema 1. Reacciones de ciclación de yoduros de alquilo derivados de pirroles e indoles.

3. Introducción

Durante muchos años la adición radicalaria a sistemas aromáticos, seguido del restablecimiento de su aromaticidad, ha tenido gran importancia para la síntesis orgánica. Existen diversos métodos para efectuar dichos procesos, de los cuales, el uso de estanoanos ha sido uno de los más explorados, junto con las condiciones tipo Fenton y el uso de peróxidos orgánicos como iniciadores y oxidantes. Estas condiciones suelen utilizarse para llevar a cabo ciclaciones en anillos de cinco, seis y siete miembros. Algunos de estos sistemas aromáticos reportados son benceno, pirrol, indol, piridina, imidazol, benzimidazol, tiofeno y quinolina. Dichas condiciones conllevan ciertas desventajas desde el punto de vista práctico. En el caso del uso de estanoanos, aparte de ser un reactivo tóxico, sus residuos son difíciles de eliminar. Por otro lado, las condiciones utilizando el sistema Fe(II)/DMSO o los peróxidos orgánicos, son generalmente poco selectivas y reproducibles.

En este contexto, en las últimas décadas han aparecido alternativas para llevar a cabo ciclaciones oxidativas y reductivas en diferentes sistemas aromáticos. Una de las más importantes es el uso de luz visible en catálisis foto-redox para la generación de especies radicales.

Los pirroles e indoles, por otra parte, son heterociclos que aparecen en el esqueleto de una gran cantidad de productos naturales, como la suffrutina **A** y **B** (Figura 1). Por ello es de gran importancia el estudio de su reactividad.¹

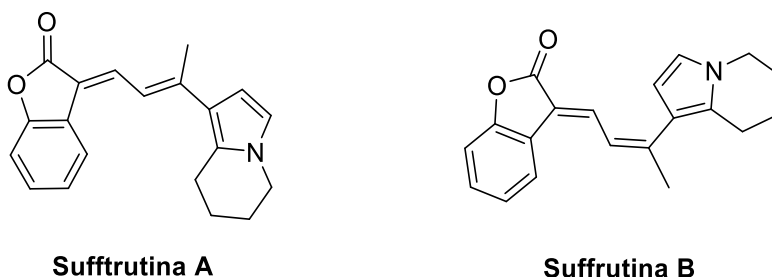


Figura 1. Estructuras de la suffrutina A y B.

En este trabajo se presenta una metodología para la ciclación de derivados yodados primarios de 3-acetilpirrol, a través de la catálisis foto-redox, con el uso de fotocatalizadores de iridio y con luz azul como fuente de energía. Además, se estudia la regioselectividad de la ciclación, ya que el anillo de pirrol posee dos posibles regiones en donde se puede llevar a cabo la adición, diferenciadas entre sí por los intermediarios radicales formados durante el proceso de ciclación. Transformaciones similares ya han sido estudiadas en trabajos anteriores utilizando estanoanos y peróxidos orgánicos como iniciadores radicales; sin embargo, las condiciones de catálisis foto-redox aún no han sido utilizadas en este sistema.

4. Marco teórico

4.1 Radicales libres y fotocátalisis

En los últimos cuarenta años se han hecho esfuerzos para expandir el uso de radicales libres en la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. La variedad de transformaciones radicalarias actualmente es muy amplia y no está limitada únicamente a ciclaciones. Algunos ejemplos son las adiciones intermoleculares sobre sistemas insaturados de varios tipos, las sustituciones homolíticas y la funcionalización de enlaces C-H vía abstracción de hidrógeno. Sin embargo, estos procesos tienen algunas desventajas, como que es difícil realizar las reacciones a gran escala. Aunque el mayor problema técnico usualmente son los reactivos que se utilizan para generar los radicales libres. Los más comunes son los derivados de estaño, que suelen ser tóxicos y difíciles de eliminar.²⁻⁵

El enfoque clásico para la generación de intermediarios radicales está basado en el uso de iniciadores radicales peligrosos (AIBN, ROOR, BET_3 , entre otros), reactivos tóxicos (Bu_3SnH) y en muchos casos se deben emplear altas temperaturas o radiación UV.⁶

En años recientes, la química redox ha surgido como una alternativa interesante y práctica. Esta proporciona la posibilidad de generar radicales libres por medio de una transferencia monoeléctrica (SET, por sus siglas en inglés) utilizando un catalizador que es activado por irradiación con luz visible. En contraste con los métodos clásicos, la catálisis foto-redox es excepcional por sus condiciones suaves (temperatura ambiente) y su alta compatibilidad con grupos funcionales. Además, se puede adecuar la configuración de la luz variando la intensidad y longitud de onda, para así modular la reacción y seleccionar el mejor catalizador para la transformación deseada.^{2,6}

Antes de abordar más a fondo los procesos fotocatalíticos y su funcionamiento, es necesario hablar un poco de los radicales libres y sus generalidades.

4.2 Radicales libres y fotocátalisis

Un radical libre es una especie química en la cual la suma de los espines electrónicos es diferente de cero, ya que posee uno o más electrones desapareados localizados sobre elementos no-metálicos, especialmente átomos de carbono.^{5,8,9}

Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas, por lo que la mayoría posee un tiempo de vida media muy corto. Aquellos que no tienen ninguna manera de estabilizarse rápidamente se dimerizan, desproporcionan o extraen átomos de hidrógeno, halógeno u otros heteroátomos de moléculas vecinas.¹⁰

Los radicales libres se pueden clasificar en radicales neutros **A** y radicales cargados, entre los que se incluye al catión radical **B** y al anión radical **C** (Figura 2).⁸

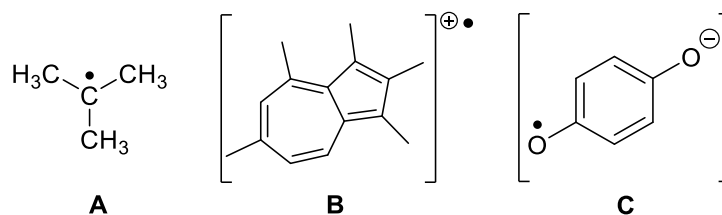


Figura 2. Tipos de radicales.

4.2.1. Formación de radicales libres

Los radicales pueden ser formados de diferentes formas, sin embargo, todas involucran la ruptura homolítica de un enlace covalente.⁵

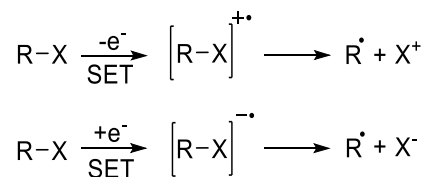
La ruptura homolítica puede ser inducida por la aplicación de energía en forma de calor, luz o radiación. Para la generación de radicales libres en síntesis orgánica se utilizan iniciadores que son compuestos que poseen enlaces con energía de disociación homolítica muy baja.⁹

Un enlace covalente generalmente se rompe homolíticamente en fragmentos a temperaturas mayores a 800 °C. Algunos enlaces pueden romperse a temperaturas cercanas a 150 °C, pero están limitados a enlaces con energías de disociación menores a 30-40 kcal/mol, como los azocompuestos, peróxidos, ésteres nitrito, etc.^{9, 12}

La fotólisis puede ser usada también para lograr una ruptura homolítica. En este caso, ocurre una absorción de fotones de una fuente luminosa que excita los electrones del sustrato, induciendo la fragmentación del enlace covalente. Por ejemplo, los azocompuestos pueden generar radicales por medio del isómero *cis* formado por la absorción de energía luminosa. También los peróxidos producen radicales libres, generando productos alcoxilo y aciloxilo por medio de la absorción de energía luminosa.^{9,12}

La radiación de alta energía, como rayos X o rayos γ , puede producir radicales libres.⁹

Existe también la generación de radicales libres por medio de procesos oxido-reducción; los cuales se llevan a cabo por medio de una transferencia monoeléctrica (SET) seguida de una fragmentación heterolítica para generar un radical y un ión (Esquema 1).⁵



Esquema 1. Generación de radicales libres por oxidación y reducción.

4.2.2 Estabilidad de radicales libres

Mientras mayor sea la energía para romper el enlace, mayor será la reactividad del radical y por lo tanto su estabilidad será menor.¹⁰

Una explicación para el orden de estabilidad de los radicales libres hace uso del fenómeno de hiperconjugación. Haciendo una comparación entre el radical metilo, un radical primario, uno secundario y uno terciario, se puede esperar que el radical terciario sea más estable debido a que posee tres posibilidades de hiperconjugación al tener tres sustituyentes. Al contrario, el radical metilo no cuenta con ningún tipo de hiperconjugación y por ello es el menos estable de todos (*Figura 3*).¹⁰

Alilo, Bencilo > Terciario > Secundario > Primario > Metilo > Fenilo

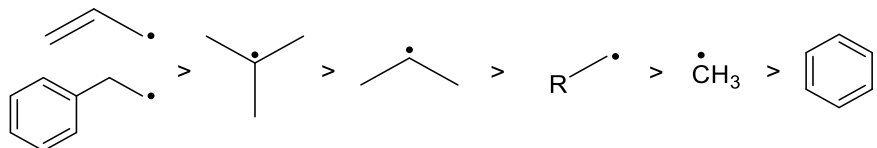
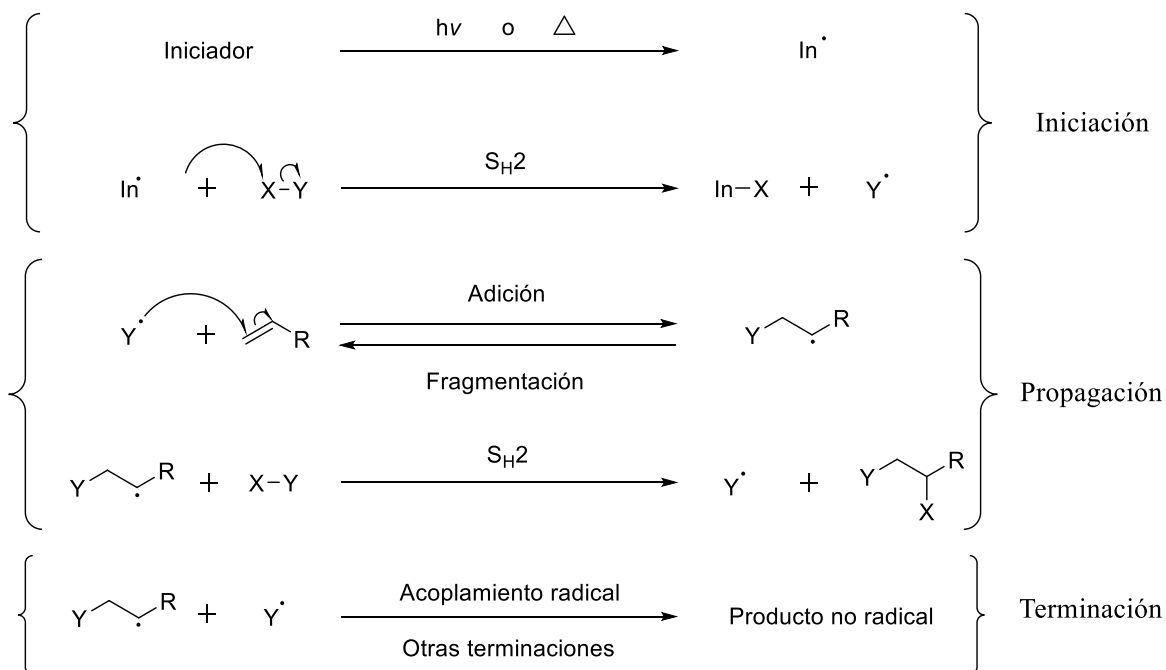


Figura 3. Reactividad de tipos de radicales, del más estable al menos estable.

4.2.3. Esquema general de las reacciones de radicales libres.

Un aspecto importante que tocar, es con respecto a la generación del primer radical en una reacción. Una vez generado, a partir de especies no radicales, este dirigirá la reacción a la formación de nuevos radicales. El primer radical es el iniciador, producido por termólisis, fotólisis o por algún proceso óxido-reducción. Así, cada radical en el medio y dependiendo de los reactivos presentes, puede experimentar diferentes reacciones como una sustitución homolítica (S_H2) o una adición a un enlace múltiple, para generar nuevos radicales. Todo en un mecanismo en cadena.

La única manera para terminar la cadena radicalaria es que desaparezcan los intermediarios reactivos radicales y esto se puede producir mediante un proceso redox, que genere un anión o un catión a partir del radical, o su combinación con otros radicales. Estos procesos no producen nuevos radicales y la cadena se rompe. Estas transformaciones forman parte de las etapas de terminación (*Esquema 2*).¹³



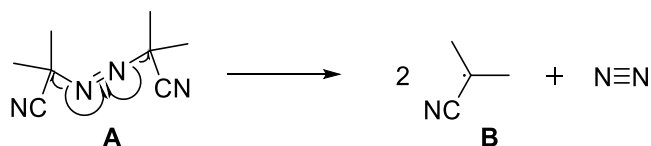
Esquema 2. Pasos elementales de reacción por medio de radicales libres.

4.2.4. Iniciadores radicalarios

La síntesis orgánica que utiliza especies radicales requiere métodos eficientes para su generación, para esto se requiere de la fragmentación homolítica de un enlace covalente. Como ya se mencionó, esto se puede llevar a cabo mediante la aplicación de energía térmica o fotoquímica, o por un proceso redox. En este contexto, el uso de iniciadores radicalarios es una buena manera desde el punto de vista de la síntesis orgánica práctica, ya que se fragmentan a temperaturas relativamente bajas. A continuación, se da una pequeña introducción de los iniciadores más comunes.^{9,12}

4.2.4.1. Azocompuestos

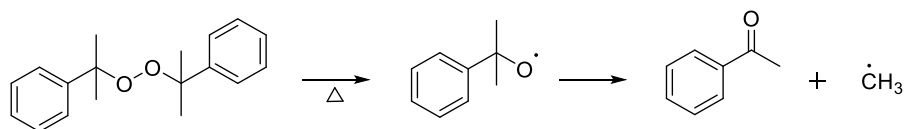
Los azocompuestos han sido muy usados como iniciadores radicalarios en síntesis orgánica. El más común de ellos es el AIBN (2,2'-azobisisobutironitrilo) **A** dada su gran facilidad de descomposición a temperaturas relativamente bajas. Los azocompuestos se descomponen térmicamente y generan los radicales alquilo correspondientes y una molécula de nitrógeno (*Esquema 3*). Por ejemplo, la descomposición del AIBN genera dos radicales isobutironitrilo **B**.⁹



Esquema 3. Descomposición de AIBN.

4.2.4.2. Peróxidos

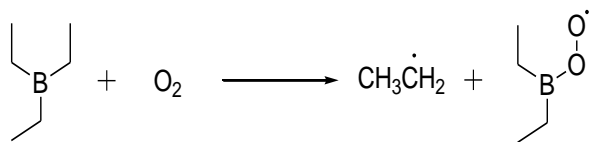
Otro tipo de iniciadores muy utilizados son los peróxidos orgánicos. La termólisis de estos compuestos ha sido usada para iniciar un amplio número de reacciones radicalarias de distinta naturaleza. Al calentarlos, los peróxidos producen radicales alcoxilo y aciloxilo por la ruptura de enlace O-O (*Esquema 4*).¹⁴



Esquema 4. Fragmentación del enlace O-O del DCP para la generación de radicales metilo.

4.2.4.3. Trialquilboranos

Los trialquilboranos y sus derivados son capaces de actuar como iniciadores. Estas moléculas producen los radicales alquilo correspondientes cuando reaccionan con oxígeno (*Esquema 5*). La ventaja de este tipo de iniciadores es que las reacciones se pueden iniciar a cualquier temperatura ya que no dependen de una fragmentación térmica.¹⁵



Esquema 5. Reacción de Et₃B con O₂ para la formación de un radical etilo.

4.2.5. Reactividad de radicales.

Con respecto a la reactividad de los radicales, esta se puede relacionar directamente con la densidad electrónica del átomo y el tipo de orbital (SOMO, Single Ocupied Molecular Orbital) del carbono que soporta al electrón desapareado. Por ejemplo, una conjugación modifica la densidad de espín electrónico, deslocalizando el electrón desapareado, lo que afecta la reactividad del radical. También los efectos estéricos juegan un papel importante en la reactividad.

El orbital SOMO puede reaccionar con cualquiera de los orbitales HOMO y LUMO de otra molécula, permitiendo con esto una gran versatilidad en términos de selectividad (*Figura 4*).

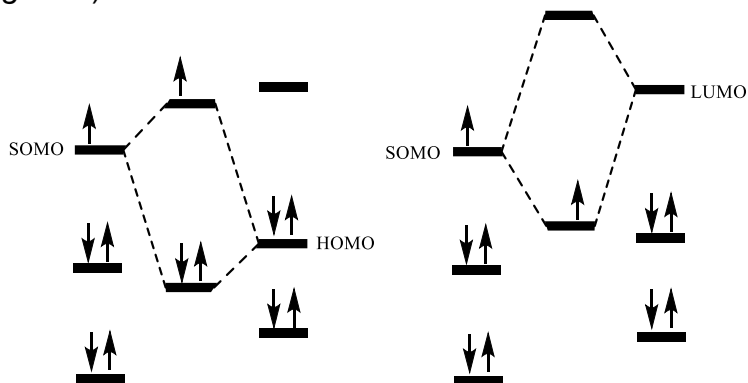


Figura 4. Interacción SOMO-HOMO y SOMO-LUMO.

La interacción SOMO-LUMO se presenta en radicales nucleófilos, los cuales reaccionan de manera más eficiente con moléculas que poseen un LUMO de baja energía (alquenos electrónicamente deficientes). En contraste, la interacción SOMO-HOMO se presenta en radicales electrofílicos (vecinos a grupos electrodonadores) que poseen una energía SOMO baja y reaccionan con HOMO de alta energía (alquenos electrónicamente ricos) (*Figura 5*).^{9, 16}

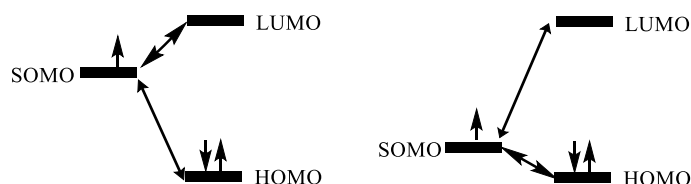


Figura 5. Interacción de SOMO de alta energía (radical nucleofílico) con LUMO de baja energía y SOMO de baja energía (radical electrofílico) con HOMO de alta energía.

Cuando un radical alquilo se adiciona a una olefina se genera un radical intermediario. Este puede reaccionar de diferentes maneras, puede ser atrapado por otra olefina en un proceso de oligo- o polimerización (cuando este proceso se repite varias veces), puede reducirse al reaccionar con una fuente donadora de átomos de hidrógeno, que puede ser otro radical. Los radicales pueden experimentar transferencias monoeléctricas para oxidarse si pierden el electrón y forman un carbocatión o reducirse aceptando un electrón y generando un anión. Dentro de este tipo de reacciones existen dos tipos, las intermoleculares y las intramoleculares. De manera genérica la rapidez de reacción de estos procesos depende principalmente de la naturaleza del radical y del sistema insaturado al cual se realizará la adición.¹⁷

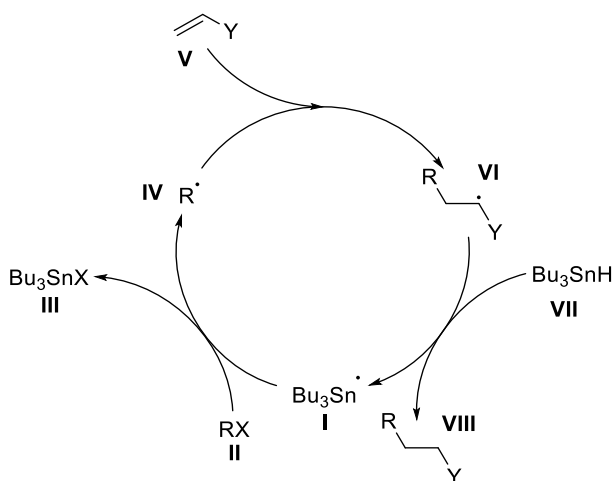
4.2.5.1 Efecto del disolvente.

Los radicales libres son formalmente neutros, razón por la que no se solvatan. Por lo tanto, el efecto del disolvente en la reactividad del radical es mucho menor con respecto a las reacciones iónicas. La fuerza motriz de un gran número de reacciones de radicales libres es la diferencia de energías de disociación de enlace entre las materias primas y los productos. Debido a esto, los enlaces π de los grupos carbonilo y los enlaces N-H y O-H de los grupos amino e hidroxilo, que tienen energías de disociación grandes, generalmente no son afectados en este tipo de reacciones. Esto sugiere que sustratos que contengan estos grupos funcionales pueden ser usados en reacciones radicales, sin la necesidad de ser protegidos.^{5,9}

4.2.5.2 Reacciones con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$.

El mecanismo general por el cual reaccionan los derivados de estaño comienza con la formación de un radical tri- n -butilestanilo **I**, por la acción de un iniciador, como el AIBN. Este radical inicia el proceso en cadena cuando reacciona con un haluro de alquilo **II** y forma un radical alquilo **IV** y el haluro de estaño correspondiente **III**. Si no existe un aceptor, este radical se reduce abstrayendo un átomo e hidrógeno del mismo hidruro de estaño, lo que genera el alcano correspondiente y regenera el radical tri- n -butilestanilo que propaga la cadena (*Esquema 6*).

Por otro lado, el radical alquilo **IV** se puede adicionar a un sistema insaturado (aceptor) **V** si este se encuentra en el medio de reacción. Esto genera un nuevo radical **VI** que al reducirse con hidruro **VII** forma la molécula final **VIII** y regenera el radical propagador **I** para continuar con la reacción en cadena. Para facilitar este proceso se utilizan cantidades estequiométricas o un ligero exceso de hidruro de tri- n -butil estaño.¹⁸



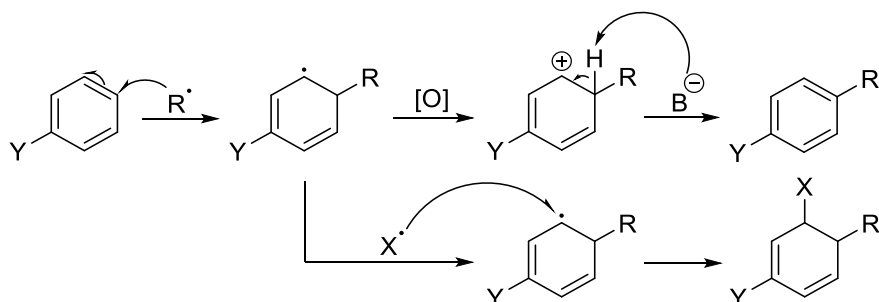
Esquema 6. Mecanismo de reacción de adición a un sistema insaturado, por medio de radicales libres utilizando $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$.

Existen estrategias en las que se utilizan cantidades catalíticas de cloruro de tri-*n*-butil estaño combinado con cantidades estequiométricas de borohidruro de sodio. Este reductor reduce *in situ* al haluro de estaño regenerando continuamente al hidruro de estaño. Este protocolo ayuda en la purificación del producto, debido a que se reducen los subproductos de estaño.⁹

4.2.5.3 Adición de radicales a sistemas aromáticos.

La adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos es un proceso que ha atraído la atención de varios de investigadores alrededor del mundo. La aplicación más importante de estos procesos es la formación de enlaces C-C, lo cual permite que estas reacciones se puedan utilizar en la síntesis de una gran diversidad de moléculas de complejidad variada. Cuando un radical se adiciona a un sistema aromático, genera un radical intermediario, el cual puede sufrir dos tipos de reacciones, una oxidación para regenerar el sistema aromático, produciendo el compuesto de sustitución, o bien, el radical puede ser atrapado por otro reactivo y generar el compuesto de adición (*Esquema 7*). Es importante notar que el proceso oxidativo es formalmente la sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo R, que en el caso de ser un radical alquilo representaría una alquilación. El proceso similar en la química iónica sería una reacción de alquilación de Friedel-Crafts, con la diferencia de que el intermediario reactivo resultante de la adición no es un carbocatión. De igual forma, en el caso de la alquilación iónica, dada la naturaleza catiónica del intermediario, solo es eficiente cuando el sistema aromático es rico en electrones y genera bajos rendimientos o falla, cuando se trata de sistemas deficientes de electrones. En el caso del radical, por ser neutro estas adiciones son mucho más versátiles y se pueden llevar a cabo en una variedad de sistemas aromáticos de distinta naturaleza electrónica.

Dado que el proceso completo implica la restauración del sistema aromático a través de una oxidación formal, es importante mencionar que se requiere de un oxidante relativamente débil que favorezca esta etapa en el mecanismo de reacción.^{12, 19}

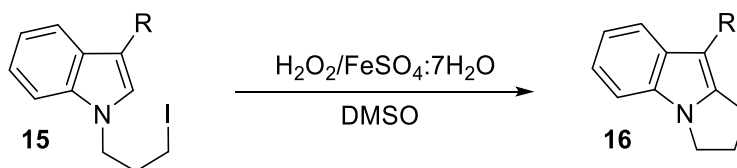


Esquema 7. Adición radical a un sistema aromático.

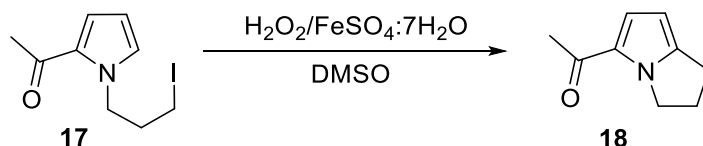
La adición intramolecular (ciclación) de un radical sobre un sistema aromático, seguido de la restauración de la aromaticidad, es un proceso de gran importancia debido a que los productos, necesariamente corresponden a sistemas policíclicos fusionados. En el caso de que el sistema aromático corresponda a un sistema heterocíclico se estarían generando sistemas fusionados que pueden ser útiles para la síntesis de moléculas observadas en la naturaleza. Estos son los casos de cuando se llevan a cabo ciclaciones radicalarias sobre anillos de pirrol, indol, piridina o isoquinolina, entre otros.²⁰ A lo largo del tiempo se han implementado una variedad de diferentes condiciones y grupos funcionales para llevar a cabo tales procesos de ciclación. La metodología ha sido utilizada principalmente para construir sistemas anulares de cinco, seis y siete miembros sobre distintos sistemas aromáticos que incluyen anillos de benceno, pirroles, índoles, piridinas, imidazoles, benzimidazoles, tiofenos, piridinas e isoquinolinas. Para generar el radical libre se han probado grupos funcionales como haluros de alquilo, xantatos y compuestos 1,3-dicarbonílicos bajo diferentes condiciones de reacción.²¹ A continuación, se hace una pequeña revisión de las ciclaciones llevadas a cabo sobre sistemas de indol y pirrol en diferentes condiciones de reacción y que son relevantes para el trabajo llevado a cabo en esta tesis.

4.2.5.3.1. Regioselectividad en reacciones de adición radicalaria a pirroles e indoles.

Un trabajo pionero sobre el estudio de las ciclaciones radicalarias sobre anillos de indol y pirrol fue llevado a cabo por el grupo de Muchowski en 1991.²² En este trabajo se presentan las ciclaciones de una serie de radicales alquílicos primarios y secundarios sobre la posición 2 de los sistemas de indol y pirrol bajo condiciones tipo Fenton en DMSO como disolvente. En este mecanismo se argumenta la presencia de un radical metilo (proveniente de la oxidación del DMSO) que abstrae el átomo de yodo y la formación del radical primario que se cicla sobre el sistema, por su cercanía con él (*Esquema 8 y 9*). Así, el nuevo radical puede ser oxidado por el Fe (III) para generar un carbocatión, el cual regenera la aromaticidad del sistema a través de la pérdida de un protón. En este caso se trata de la adición de un radical alquilo primario con carácter nucleofílico.²²

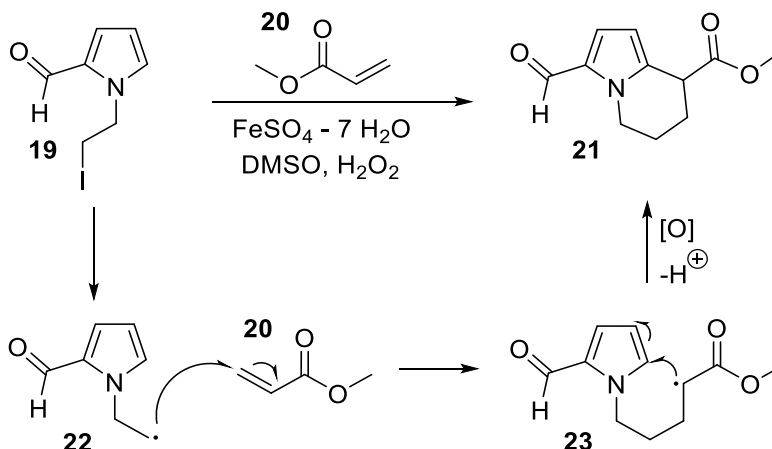


Esquema 8. Reacción de ciclación de un derivado yodado de indol en condiciones Fenton.



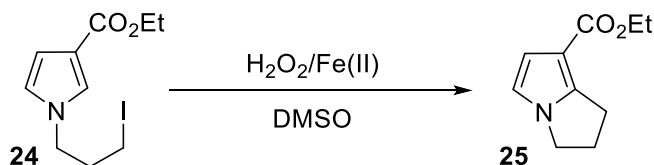
Esquema 9. Reacción de ciclación en un derivado yodado de pirrol sustituido en la posición C-2, en condiciones Fenton.

Las mismas condiciones de tipo Fenton fueron extrapoladas más tarde por nuestro grupo de investigación para explorar la adición de un radical con carácter electrofílico. Este radical fue generado *in situ* a través de una reacción de adición de un radical primario sobre el acrilato de metilo. Interesantemente, este radical se adicionó de manera eficiente al sistema del pirrol generando las indolizidinas correspondientes después de la rearomatización del sistema. Esto era de esperarse, ya que por un lado la cadena alquílica se encuentra fija al nitrógeno del pirrol y por otro el C-2 es la única posición libre en el sistema para llevar a cabo la adición (Esquema 10).²³

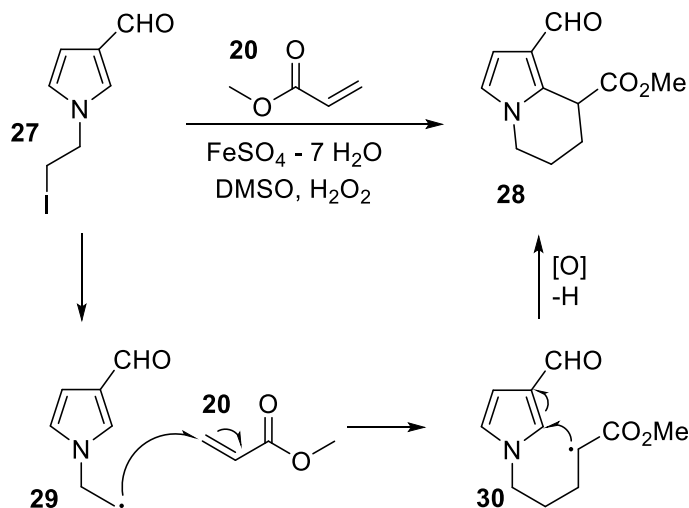


Esquema 10. Reacción de ciclación radicalaria en condiciones tipo Fenton con Fe^{2+} y peróxido de hidrógeno.

Con el objetivo de conocer el proceso de manera más profunda, el siguiente paso fue el estudio de este tipo de ciclaciones, pero con isómeros sustituidos en la posición 3 del pirrol. En este caso las posiciones C-2 y C-5 están disponibles para la ciclación. Como era de esperarse, con un radical primario nucleofílico el producto mayoritario fue aquel que se forma de la ciclación en la posición C-2, que es más electrofílica que la posición C-5 por el efecto del grupo electroattractor en C-3 (Esquema 11). Mas sorprendente fue cuando el mismo estudio se llevó a cabo en la ciclación de un radical electrofílico, en el cual se observó que la reacción sucede también sobre C-2, la posición más electrofílica del sistema (Esquema 12). Esto indica que los efectos polares del radical no afectan de manera sustancial la regioselectividad del radical, además de mostrar que la selectividad se encuentra más influida por efectos termodinámicos que cinéticos.²⁴

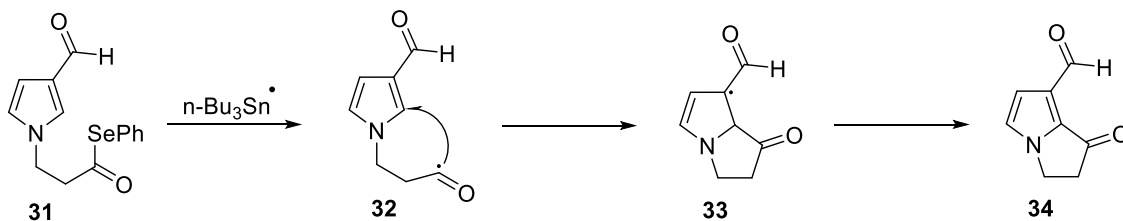


Esquema 11. Reacción de ciclación de un derivado yodado de pirrol sustituido en la posición C-3, en condiciones Fenton.



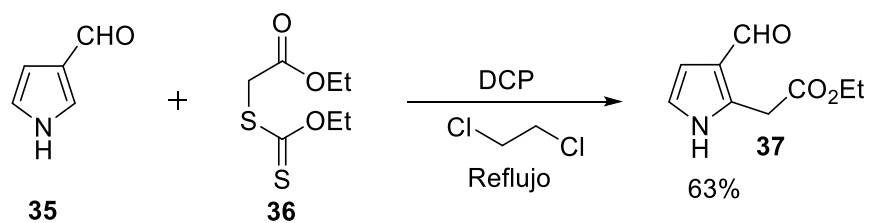
Esquema 12. Reacción de adición radicalaria a acrilato de etilo, seguido de la ciclación del sistema, en condiciones Fenton.

Bowman y sus colaboradores también ya habían observado la adición de un radical acilo nucleófilo sobre la posición C-2, en pirroles 3-sustituidos con un grupo acilo (*Esquema 13*), utilizando el sistema $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$. Es importante notar que estas condiciones se pueden considerar netamente reductoras y que se esperaría que se generara el dihidropirrol proveniente de la reducción del radical intermediario **33**. Sin embargo, en este tipo de reacciones se utiliza el iniciador en exceso y se ha propuesto que este reactivo es el que sirve como oxidante para reestablecer la aromaticidad del sistema.²⁵



Esquema 13. Reacción de ciclación radicalaria en un sistema pirrólico, utilizando el radical tri-*n*-butil estaniilo.

Como complemento a estos estudios, en el año 2007 se estudió la adición intermolecular de radicales electrofílicos sobre el 3-formilpirrol (**35**), observándose nuevamente la preferencia sobre la posición C-2 (*Esquema 14*).²⁶



Esquema 14. Adición intermolecular electrofílica a 3-formilpirrol.

La regioselectividad observada se puede explicar si se analiza la estabilidad de los radicales intermediarios que se forman después de la adición inicial. Como se puede ver el intermediario **A** es más estable por la conjugación con el sustituyente en C-3, debido a que posee mas estructuras resonantes que los radicales **B** y **C** (*Figura 6*).

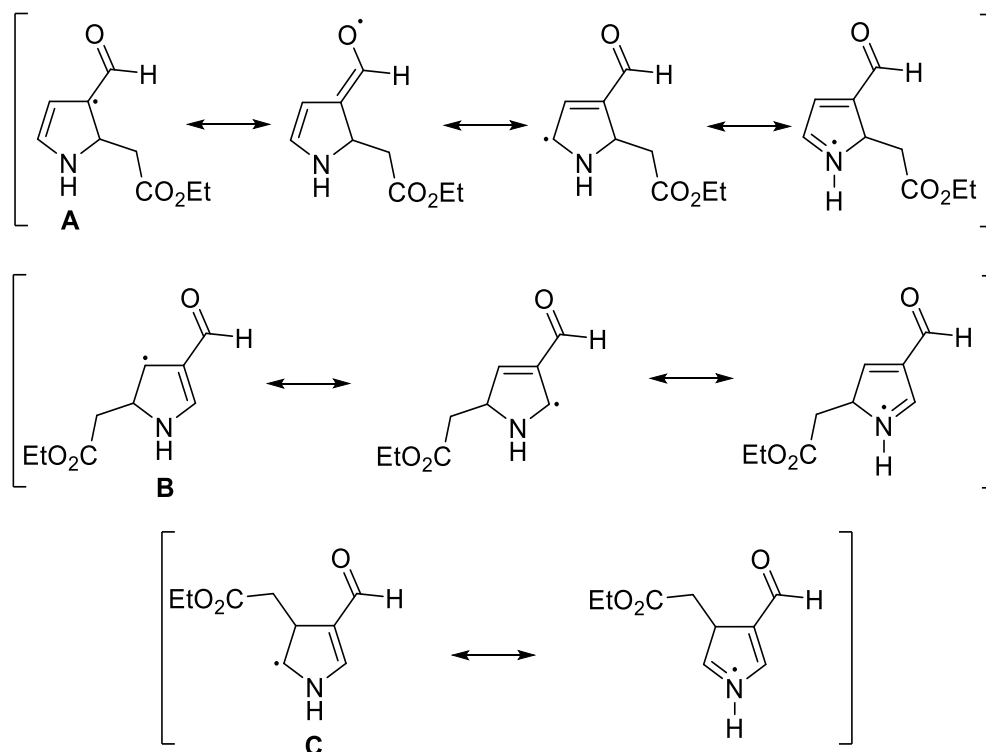
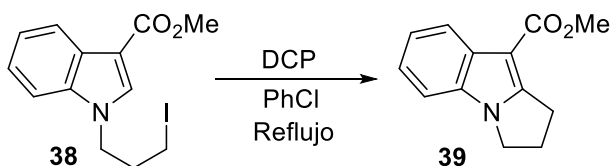


Figura 6. Intermediarios posibles en la adición intermolecular de un radical electrofílico al 3-formilpirrol.

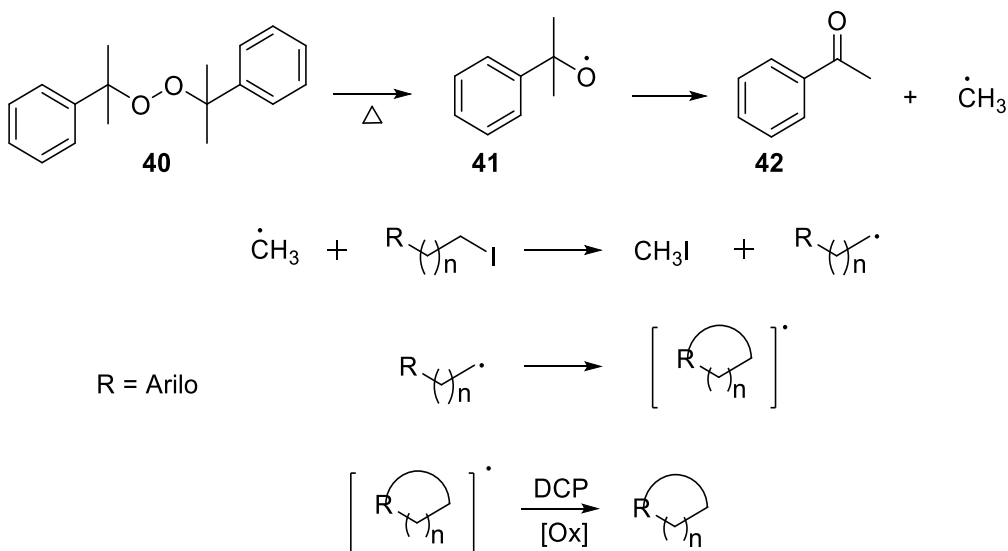
Además de las condiciones anteriormente mencionadas, Miranda y sus colaboradores establecieron condiciones de reacción alternativas para llevar a cabo la adición radicalaria a sistemas aromáticos, mediante el uso de peróxido de

dicumilo (**40**) como único reactivo (*Esquema 15*). Estas condiciones resultaron ser más limpias y eficientes que las anteriormente reportadas.⁴



Esquema 15. Ciclación radicalaria en un derivado de indol con el uso de DCP como iniciador radicalario y oxidante

Mecanísticamente, el peróxido de dicumilo (**40**) (DCP) se fragmenta por medio de termólisis para generar dos radicales cumilo que se fragmentan para generar acetofenona y un radical metilo (*Esquema 16*). Este radical es muy reactivo y favorece la formación de radicales primarios (relativamente más estables) por abstracción del átomo de yodo. Como era de esperarse el peróxido mismo actúa como oxidante para restaurar el sistema aromático.⁴



Esquema 16. Mecanismo de reacción de ciclación de un derivado yodado, utilizando peróxido de dicumilo como iniciador radicalario y oxidante.

De esta manera, el DCP puede actuar como iniciador y oxidante para regenerar la aromaticidad del anillo, requiriendo así cantidades estequiométricas (se genera también una cantidad estequiométrica de acetofenona) para llevar a cabo la reacción completa. Una desventaja importante de este proceso son las altas temperaturas a las que se debe llevar a cabo la reacción (calentamiento a reflujo de clorobenceno).

A pesar de todos los estudios llevados a cabo hasta ahora, aún existe el reto para encontrar condiciones de reacción, más suaves y generales, y que no usen

oxidantes fuertes o reactivos tóxicos, en el campo de las ciclaciones radicalarias oxidativas sobre sistemas aromáticos. Una alternativa que se advierte muy interesante es el uso de los métodos fotocatalíticos, que recientemente se ha desarrollado de manera importante.

4.3. Fotocatálisis

En los últimos años el uso de métodos fotocatalíticos para la generación de radicales libres ha tenido un desarrollo importante. Aunque las bases de este tipo de procesos ya se conocían desde hace varios años, estos no se habían utilizado en reacciones sintéticamente útiles. Quizás una de las observaciones más valiosas en este tipo de procesos es el uso de luz visible para llevarlas a cabo. Como es de esperarse los procesos son más prácticos ya que no hay la necesidad de usar luz ultravioleta, la cual ya se había utilizado ya en algunos otros procesos. En este caso la luz se convierte en energía química para su aplicación en procesos que generan enlaces C-C y/o C-X, bajo condiciones controladas y más suaves.

La catálisis foto-redox requiere del uso de un fotocatalizador, el cual absorbe la luz en el rango del visible. Estos pueden ser compuestos orgánicos como la eosina Y (**F**) o complejos organometálicos, los cuales se seleccionan con base en sus potenciales óxido-reducción, dependiendo de los sustratos a utilizar. Los fotocatalizadores más comunes son complejos de Ir(III) y Ru(II), como el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (**D**), $[\text{Ir}(\text{dF}[\text{CF}_3]\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})](\text{PF}_6)$ (**B**), $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})](\text{PF}_6)$ (**C**) (*Figura 7*). Es importante mencionar que el cambio del metal o el ligante, provoca cambios en los potenciales redox, permitiendo así adaptar el catalizador al que uno necesita.^{27, 28}

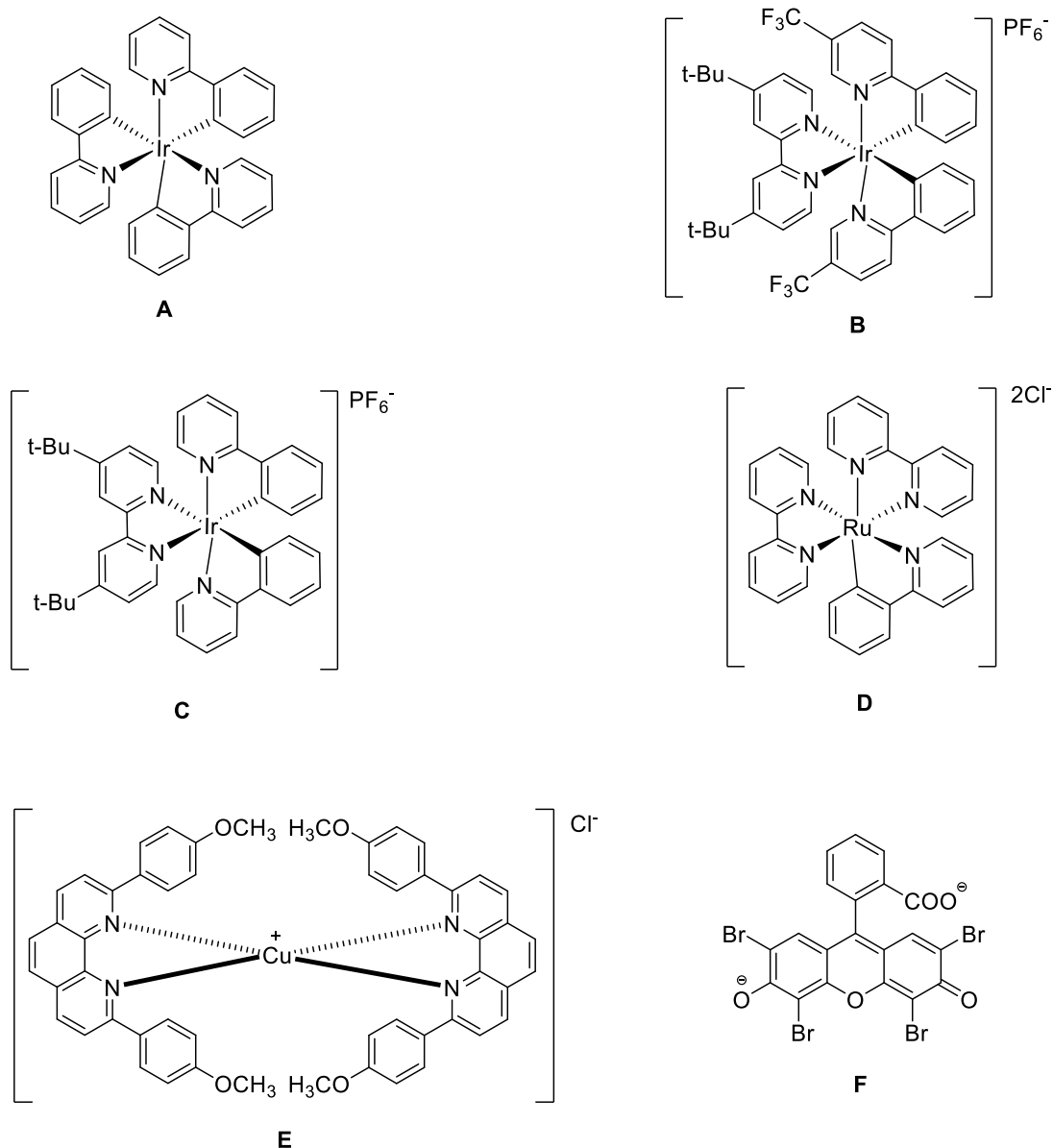
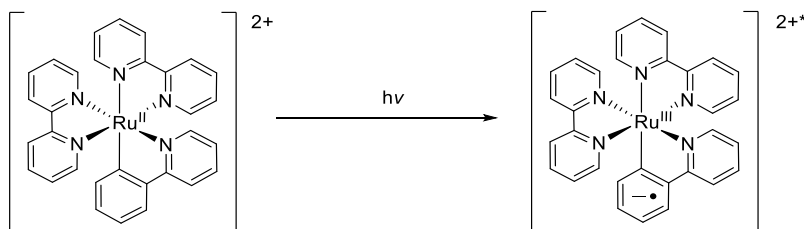


Figura 7. Fotocatalizadores más utilizados A) *fac*-Ir(ppy)₃, B) [Ir(dF[CF₃]ppy)₂(dtbbpy)](PF₆), C) [Ir(ppy)₂(dtbbpy)](PF₆), D) [Ru(bpy)₃]Cl₂, E) Cu(dap)₂Cl, F) Eosyna Y.

Todas las transformaciones fotoinducidas inician con la absorción de un fotón por el catalizador (Cat) para pasar a un estado excitado de alta energía (Cat*). Así, bajo irradiación con luz visible, el centro metálico genera un estado excitado debido a la promoción de un electrón del centro metálico al orbital π* del ligante, resultando en un estado excitado singulete, que posteriormente sufre un cambio configuracional de spin, para dar como resultado un estado excitado triplete de menor energía. Esto hace que el tiempo de vida media del estado excitado sea mayor, lo que provoca que el catalizador sea capaz de llevar a cabo transferencias monoeléctricas con el sustrato. Este proceso resulta en la oxidación del centro metálico y la reducción del ligante, aparte del cambio configuracional del spin del electrón promovido, pero

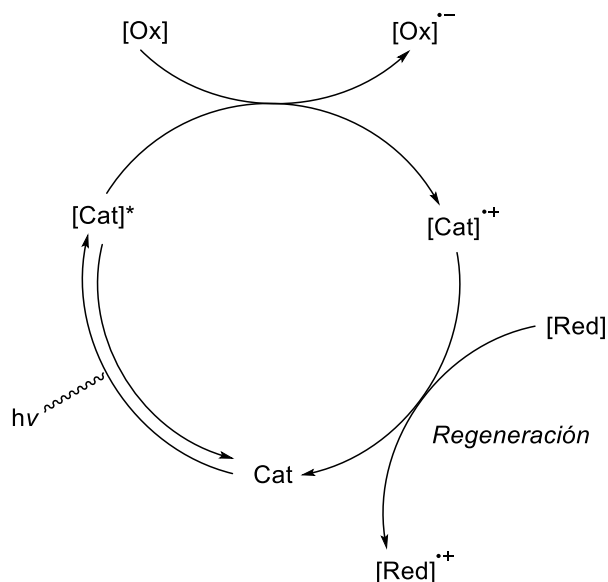
manteniendo la carga del complejo (*Esquema 17*). Este proceso es el que permite la catálisis redox con el sustrato.⁶



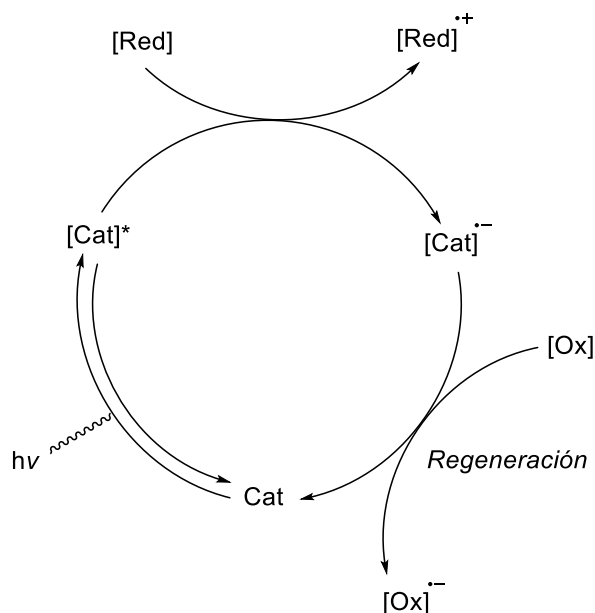
Esquema 17. Transición del estado basal del catalizador a su estado excitado por irradiación de luz.

4.3.1 Mecanismos fotocatalíticos de terminación oxidativa y reductiva

La mayoría de las reacciones catalíticas foto-redox siguen alguno de los mecanismos planteados a continuación. Cada uno de los ciclos de transferencias electrónicas fotoinducidas (PET) son categorizados dependiendo de la dirección de la transferencia electrónica, con respecto al estado excitado del catalizador (Cat^*). En un ciclo de terminación oxidativa, el estado excitado Cat^* es eliminado por medio de la donación de un electrón al sustrato o a un oxidante. En un ciclo de terminación reductiva, Cat^* es eliminado por la aceptación de un electrón proveniente de un sustrato o reductor. La regeneración del catalizador implica la reducción de la especie oxidada $[\text{Cat}^*]^+$ durante el ciclo oxidativo (*Esquema 18*), o la oxidación de la especie reducida $[\text{Cat}^*]^-$ durante el ciclo reductivo (*Esquema 19*). En ambos casos el sustrato, o algún agente externo oxidante o reductor, son los responsables de la regeneración del catalizador.^{28, 29}



Esquema 18. Mecanismo de reacción fotocatalítico, con terminación oxidativa.



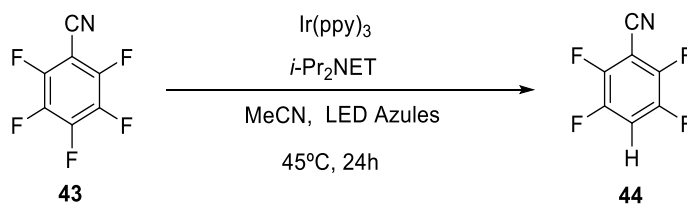
Esquema 19. Mecanismo de reacción fotocatalítica con terminación reductiva.

4.3.2 Generación de radicales por fotocatalisis

Existen varias maneras de generar radicales libres a través de procesos fotocatalíticos, a partir de sustratos con ciertos grupos funcionales específicos.

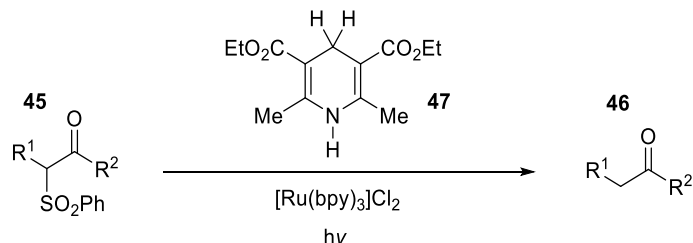
4.3.2.1 Rupturas C-Heteroátomo

El fluoruro raramente es utilizado como un grupo saliente. Sin embargo, Weaver recientemente ha reportado una hidrodesfluoración fotocatalítica de anillos aromáticos polifluorados usando Ir(ppy)₃ como fotocatalizador (*Esquema 20*). En este proceso se lleva a cabo la generación de un radical-anión arilo seguida de la liberación de un anión fluoruro. La regioselectividad del proceso es controlada por la densidad electrónica del sistema arilo.³⁰



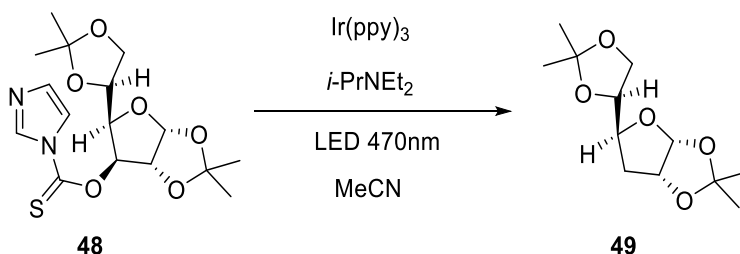
Esquema 20. Reacción de hidrodesfluoración regioselectiva.

La ruptura de un enlace C-S de una sulfona se ha estudiado también bajo condiciones fotocatalíticas. El estudio fue llevado a cabo para la reducción de α -cetosulfonas o iones α -cetosulfonios en presencia de una dihidropiridina (éster de Hantzsch) como reductor (*Esquema 21*).³¹



Esquema 21. Reacción de β -cetosulfonas para la formación de cetonas alquiladas en presencia de HEH y $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$.

La reacción de desoxigenación de Barton-McCombie es un proceso con una amplia aplicación sintética. Este proceso permite eliminar un alcohol de una cadena alquílica para generar un nuevo radical, que igual se puede reducir al alcano o se puede adicionar a un aceptor para generar un nuevo enlace C-C. Sin embargo, esta reacción usualmente requiere cantidades estequiométricas de hidruro de estaño a temperaturas altas. Satisfactoriamente, una desoxigenación fotocatalítica fue llevada a cabo mediante el uso de tiocarbamatos derivados de imidazol e $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ como catalizador, en presencia de la base de Hünig (*Esquema 22*).³

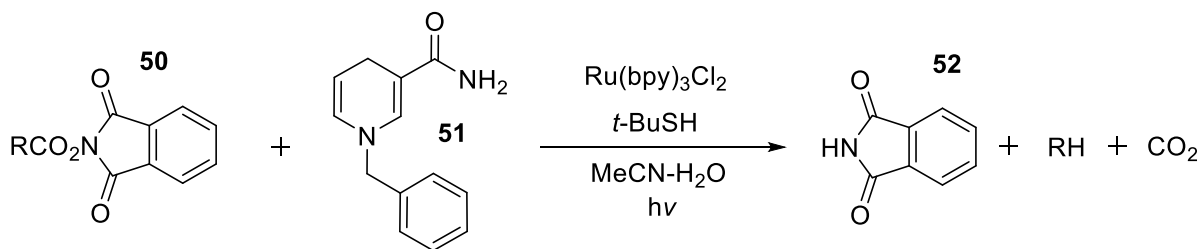


Esquema 22. Fragmentación de C-O en tiocarbamatos derivados de imidazol por medio de un proceso fotocatalítico.

4.3.2.2 Fragmentación de enlaces C-C

En el pasado ya era bien conocido que ciertos enlaces C-C, como el C-CO₂R, se pueden fragmentar mediante un proceso de descarboxilación. Un proceso fotocatalítico de este tipo fue descrito por Okada, Oda y sus colaboradores, quienes mostraron que las *N*-(aciloxi)ftalamidas (**50**) funcionan muy bien como precursores de radicales alquilo bajo fotocatalisis utilizando $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ en presencia de

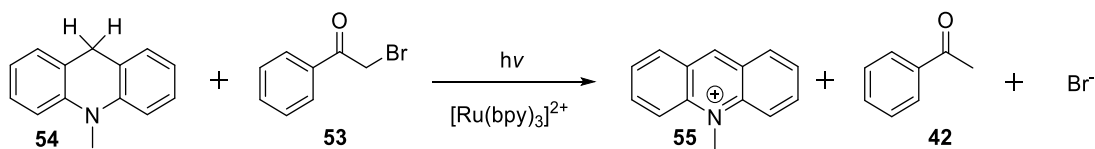
1-bencil-1,4-dihidronicotinamida (**51**) como donador de sacrificio y *t*-BuSH como radical de terminación (*Esquema 23*).³²



Esquema 23. Descarboxilación de N-(aciloxi)ftalamida por medio de un proceso fotocatalítico en presencia de Ru(bpy)₃Cl₂.

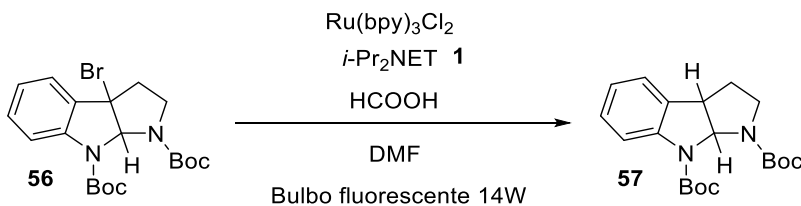
4.3.2.3. Deshalogenación

Sin duda, uno de los grupos funcionales más utilizados para la generación de radicales libres son los haluros de alquilo, arilo y alqueno. Se ha demostrado que estos substratos pueden generar radicales libres bajo una gran variedad de condiciones de reacción. Sin duda la baja energía de disociación de enlace C-X (comparada con las de C-C y C-H) y la facilidad de obtener a los haluros, son las causas principales para que este grupo funcional sea quizás el más utilizado para generar radicales libres. Así, no es una sorpresa que también se hayan hecho una gran cantidad de esfuerzos para estudiar su reactividad bajo condiciones de fotocatalisis. Pioneros de esta área, como el grupo de Fukuzumi, describieron la reducción homolítica de la bromoacetofenona (**54**) con el fotocatalizador [Ru(bpy)₃]²⁺ (*Esquema 24*).³³



Esquema 24. Reducción de bromuro de fenacilo utilizando 9,10-dihidro-10-metilacridina.

Recientemente, el grupo de Stephenson se enfocó en la desbromación de bromopirrolindolina (**58**). Las condiciones utilizadas fueron: Ru(bpy)₃Cl₂, base de Hünig (*N,N*-diisopropiletilamina) y ácido fórmico en DMF. También logró la transformación utilizando Ru(bpy)₃Cl₂, la base de Hünig y el éster de Hantzsch. Las últimas condiciones probadas fueron compatibles con el yoduro de vinilo, de bromo y yodoarilos, lo que da un buen ejemplo de la quimioselectividad del proceso (*Esquema 25*).³⁴



Esquema 25. Reacción de desbromación de bromopirrolindolina.

Se ha prouesto que el catión radical de la base de Hünig es la principal fuente de átomos de hidrógeno para la reducción catalítica del intermediario radical.

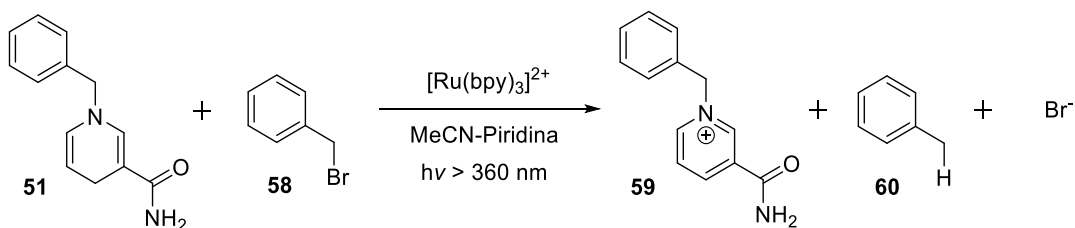
Se ha descrito que mediante el uso del reductor *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**), se puede llevar a cabo la generación eficiente de los correspondientes radicales libres a partir de yoduros de alquilo, alquenilo y arilo. Todos estos procesos de deshalogenación pueden ser aplicados en procesos intermoleculares o intramoleculares (ciclaciones).

4.3.3 Formación de enlaces C-C

4.3.3.1 Formación de C-C a través de la reducción fotocatalítica de derivados halogenados y análogos

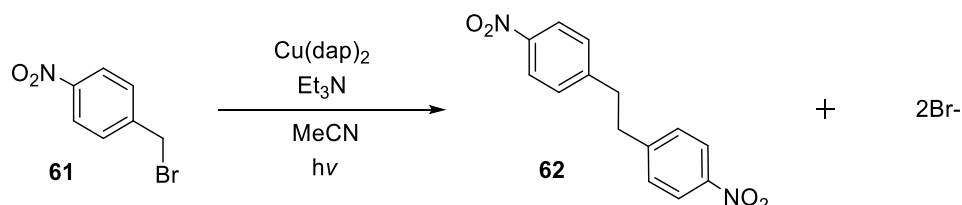
En la etapa temprana del desarrollo de la catálisis foto-redox para la síntesis orgánica, la formación de enlaces carbono-carbono ha sido un punto estimulante para la investigación.

En este contexto, es importante señalar que desde 1984 Tanaka *et al.* ya habían descrito el efecto de Ru(bpy)₃Cl₂ como modelo de reducción del bromuro de bencilo (**59**), a tolueno (**61**) (Esquema 26). Esta fotoreducción se llevó a cabo utilizando a la 1-bencil-1,4-dihidronicotinamida (**51**) como fuente de hidrógeno. Sin embargo, se observó también que cuando el fotosensibilizador se agregaba en cantidades catalíticas, el producto aislado era el 1,2-difeniletano, indicando la presencia y dimerización de los radicales intermediarios.³⁵



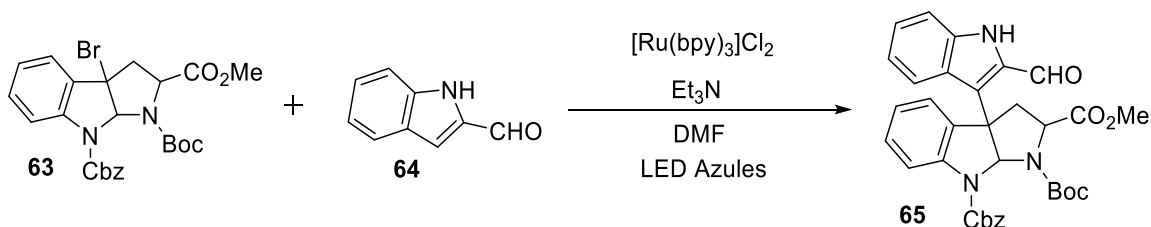
Esquema 26. Reducción de bromuro de bencilo por medio de fotocatalisis propuesta por Tanaka.

Pocos años después, Sauvage y colaboradores propusieron el uso del sistema $\text{Cu}(\text{dap})_2^+/\text{Et}_3\text{N}$ para lograr la misma transformación a partir de bromuros de bencilo sustituidos con el grupo nitro para dar los correspondientes productos dibencilo (*Esquema 27*).³⁶



Esquema 27. Transformación propuesta por Sauvage para la formación de dibencilo utilizando fotocatalisis.

La fotoreducción de halógenúros activados es, sin duda alguna, una entrada eficiente para la generación de radicales bencilicos, alílicos o α -carbonílicos. Así, en 2009 el grupo de Stephenson describió una deshalogenación fotocatalítica, libre de estaño. De manera directa esta transformación pudo ser aplicada por el mismo grupo en la síntesis total de Gliocladin C (*Esquema 28*), a través de la adición intermolecular del radical intermediario sobre 2-formilindol (**65**) (formación de un enlace C-C).³⁷



Esquema 28. Formación de un enlace C-C a través de la desbromación de la bromopirrolindolina.

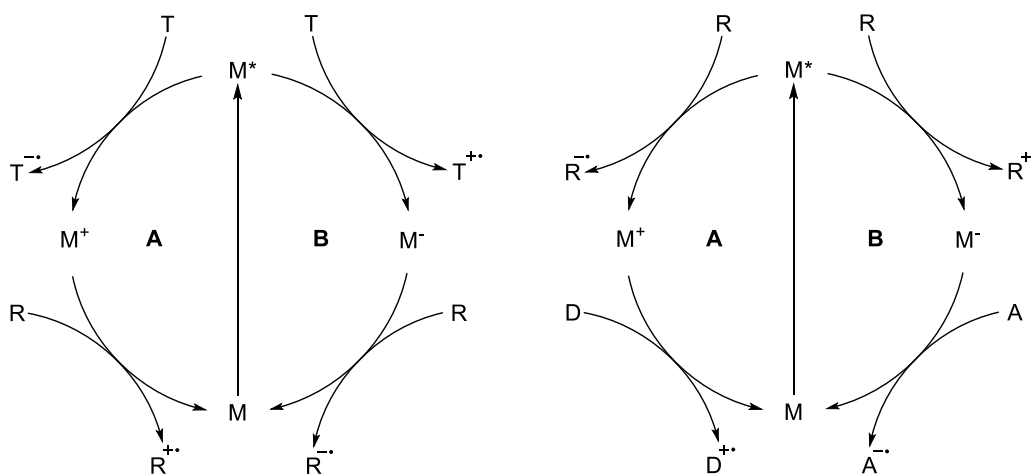
4.3.4 Agentes de sacrificio

De acuerdo con el mecanismo de reacción de una reacción fotocatalítica, si se considera la transformación foto-redox de un sustrato R, en donde el complejo de transición pasa a su estado excitado M^* al ser irradiado a una longitud de onda λ , se pueden tener dos escenarios.

En el primer caso, si se encuentra presente un donador de electrones de sacrificio, este puede llevar el proceso de reacción por el camino reductivo, el cual hará que el estado excitado del catalizador pase a su forma reducida M^- . El complejo

reducido puede transferir un electrón al sustrato R y regenerar el catalizador M, proceso al cual se le llama “ciclo de extinción reductiva”. Este proceso genera un anión R^- , que posteriormente puede ser sometido a otras transformaciones. De manera similar, si el complejo excitado reacciona con un aceptor de electrones de sacrificio, el proceso que se llevará a cabo será por el camino oxidativo. El aceptor puede oxidar al complejo excitado M^* a M^+ , el cual podrá ser reducido por el sustrato para regenerar el catalizador y liberar el catión radical R^+ que puede ser sometido a otras transformaciones.

En el segundo caso, el sustrato R puede transferir un electrón al estado excitado de M^* para formar M^- a través de una reducción. El sustrato oxidado R^+ puede participar en otras transformaciones radicalarias. En este escenario, para regenerar el catalizador, un aceptor de electrones de sacrificio debe ser introducido al medio. En el caso opuesto, el complejo puede transferir un electrón al sustrato y pasar a su forma oxidada, M^+ . El sustrato R^- puede sufrir transformaciones radicalarias y la presencia de un donador de electrones de sacrificio permite la regeneración del fotocatalizador M (Esquema 29).³



Esquema 29. Ciclos de extinción oxidativa (A) y reductiva (B) del estado excitado del catalizador utilizando agentes donadores y aceptores de sacrificio.

4.3.4.1 Aminas

En este trabajo se pretende realizar ciclaciones radicalarias fotocatalíticas a partir de derivados halogenados de distintos heterociclos. En este contexto, la optimización de las condiciones de reacción implica el ensayo de distintas aminas que puedan participar como agentes de sacrificio donadores de electrones. Esto con el fin de llevar a cabo la terminación reductiva de la especie excitada fotoinducida $Ru(II)^*$. Para minimizar la formación del producto reducido durante el proceso catalítico, se deben utilizar bases que no puedan actuar como agentes donadores de hidrógeno.

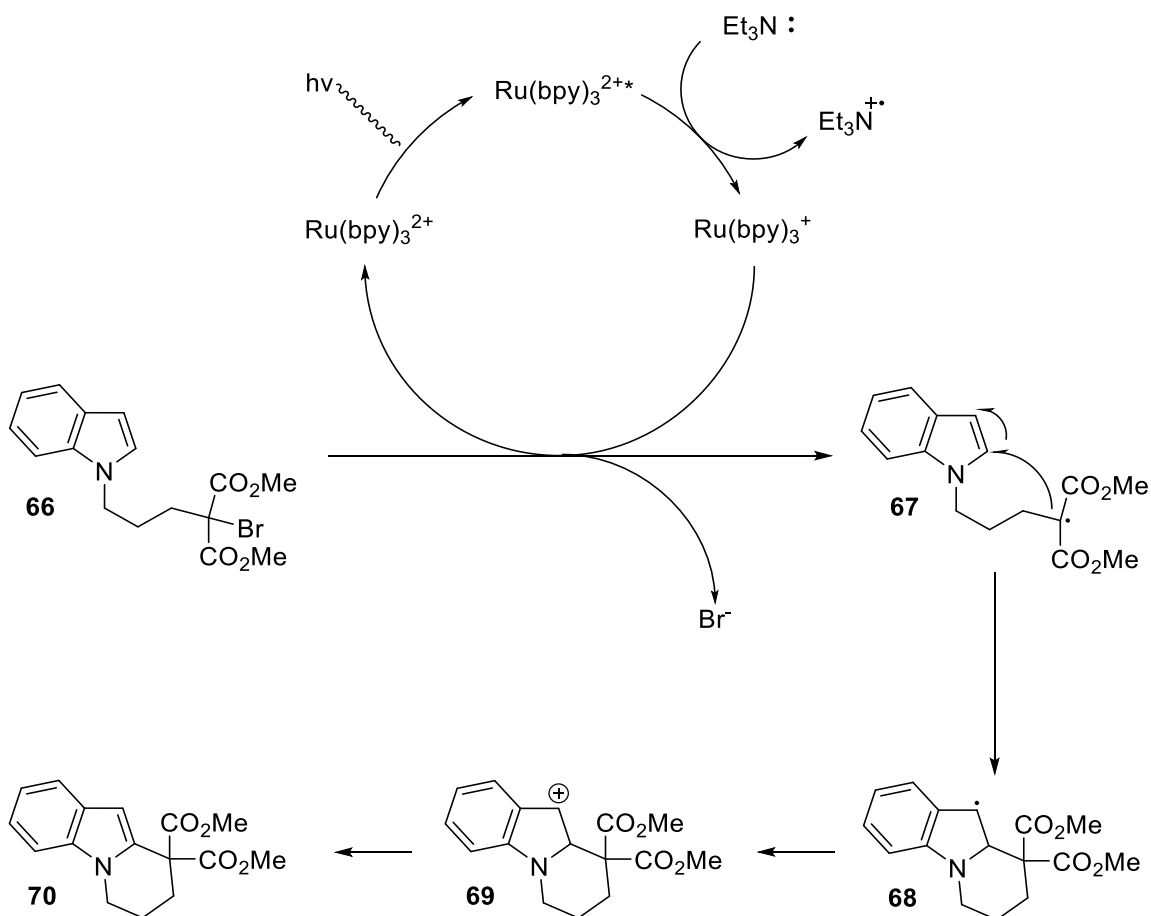
En este sentido, Stephenson y sus colaboradores han encontrado que algunas bases como DABCO, Me_3N , y $(\text{HOCH}_2\text{CH})_3\text{N}$ resultan buenos donadores de electrones, pero a pesar de ello tuvieron una selectividad pobre y generaron mezclas al final de la reacción. De este grupo de aminas, la trietilamina generó el mejor balance entre selectividad y eficiencia reactiva para la ciclación, compitiendo con el proceso de deshalogenación. Así, el uso de esta amina generó la reacción más selectiva, resultando mayoritariamente en la formación del producto de ciclación deseado. Bajo estas condiciones fue posible realizar ciclaciones de cinco y seis miembros. Es interesante que la ciclación de cinco miembros fue la menos eficiente.³⁸

Se irradia luz visible para fomentar la transferencia de carga del metal al ligante, generando así la especie excitada de rutenio Ru(II)^* , que posteriormente, a través del paso de extinción reductiva del estado excitado del catalizador, gracias a la trietilamina, genera un complejo de Ru(I) rico en electrones y el catión radical trietilamonio.

La especie de rutenio reducido actúa como un agente de transferencia monoeléctronica (SET) y ayuda a hacer una reducción selectiva del enlace carbonobromo, generando una deficiencia electrónica en el radical alquilo y regenerando el catalizador Ru(bpy)_3^{2+} .

El producto deseado es generado inicialmente por la ciclación entre la especie aromática rica en electrones con el radical electrofílico.

El radical resultante es oxidado posiblemente por el estado excitado de Ru(II)^* y por último, se lleva a cabo una eliminación para rearomatizar el producto (*Esquema 30*).³



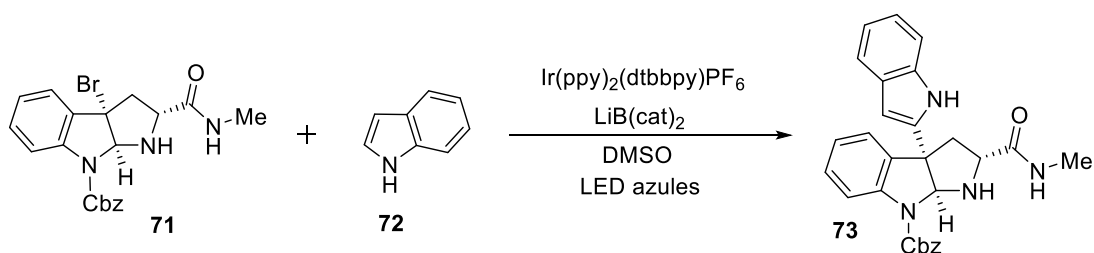
Esquema 30. Ciclación radicalaria oxidativa en un derivado halogenado de indol en presencia de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ y con Et_3N como donador de electrones de sacrificio.

4.3.4.2 Biscatecol borato de litio

Tradicionalmente, se emplean trialquilaminas como donadores de electrones de sacrificio para las reacciones fotocatalíticas. Sin embargo, muchas reacciones incompatibles pueden limitar el potencial de estas condiciones, entre estas se encuentran la desprotonación por parte de la trialquilamina y la reducción prematura de haluros activados. La transferencia de hidrógeno (no deseada) puede competir también con la reacción sobre el heterociclo o el alqueno activado.

Como una alternativa, en el año 2006 se reportó que el bis-catecol borato de litio ($\text{LiB}(\text{cat})_2$) (**4**) podía fungir como un donador de electrones de sacrificio para las transformaciones que utilizan el catalizador de rutenio $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$. A pesar de que algunos complejos de boro no son comerciales, estos se pueden preparar fácilmente a partir de reactivos fácilmente accesibles, como el ácido bórico y el catecol.

Este reactivo también ha sido utilizado en reacciones fotocatalíticas de adición a sistemas aromáticos heterocíclicos, mediadas por Ir(III). En reacciones intermoleculares se observó que con indoles ricos en electrones se obtiene un rendimiento moderado de las sustituciones homolíticas. Los pirroles y azoindoles también son compatibles con este método. El uso de LiB(cat)₂ (**4**) permitió que la reacción fuera más rápida y se redujo el exceso de indol necesario, alcanzando rendimientos de hasta 60 %, lo cual representó una mejoría con respecto al sistema con trialquilaminas, que tenían un 50 % de rendimiento. Ya demostrada la versatilidad de este nuevo donador de electrones de sacrificio, decidieron aplicar este método hacia la síntesis de un análogo de la Gliocladin C, que tiene potencial en una nueva terapia anticancer (*Esquema 31*).^{39,40}



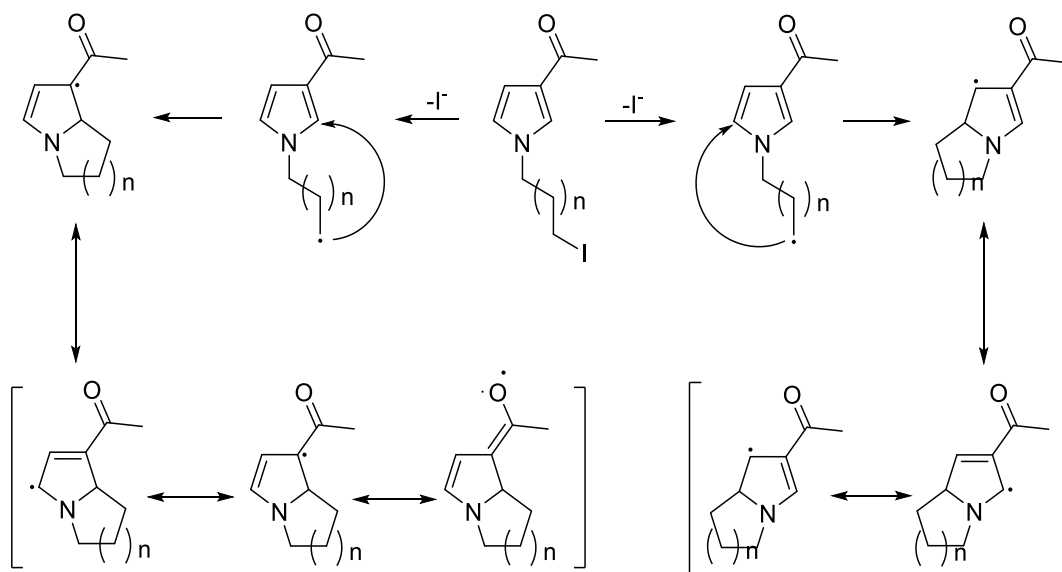
Esquema 31. Formación de un intermediario sintético del Gliocladin C a través de un proceso fotocatalítico con LiB(cat)₂ como donador de electrones de sacrificio.

En este proceso el Ir(III) es excitado por luz visible a la forma Ir(III) * el cual es reducido por el donador de electrones de sacrificio a la forma Ir(II), a través de un ciclo de extinción reductiva del estado excitado del catalizador. La deshalogenación reductiva regenera el Ir(III) y el radical se adiciona al heterociclo deseado.

5. Planteamiento del proyecto e hipótesis

Como se mencionó anteriormente, una gran cantidad de productos naturales con importantes aplicaciones farmacológicas posee en su esqueleto base sistemas de anillos de pirroles e indoles fusionados, por lo que el desarrollo de metodologías cada vez más prácticas y sostenibles es de particular importancia.

En el presente proyecto se propone el desarrollo de una metodología bajo condiciones foto-redox, para la ciclación regioselectiva radicalaria de los derivados de 3-acetilpirrol, 1-(1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**1**) y 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**2**). Con base en los antecedentes, se plantea una hipótesis en la cual se espera que la ciclación se dé mayoritariamente en la posición 2 del pirrol. Esto debido a la estabilidad de los intermediarios radicales que se pueden formar en cada caso. El radical resultante de la ciclación en la posición 2, debido a que está conjugado con el grupo carbonilo, en principio es más estable que el formado por la ciclación en la posición 5, la cual tiene menos estructuras canónicas (*Esquema 32*).



*Esquema 32. Ciclaciones en la posición 5 y 2 respectivamente de 1-(1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona y de 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona.*

En esta transformación se utilizará el fotocatalizador de iridio *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**), que tiene la capacidad de formar radicales a partir de yoduros de alquilo, alqueno y arilo. Además, para encontrar las condiciones óptimas de reacción, se harán variaciones en el disolvente, tiempo de reacción y en los equivalentes de base y donador de electrones de sacrificio utilizados. Se ha escogido el sustituyente acetilo en la posición C-3 dado que una de las indolizidinas que se obtienen, puede servir como intermediario para la síntesis de los productos naturales *suffrutine* A y B. De igual manera, ya con las condiciones foto-redox optimizadas, estas se pueden extrapolar a ciclaciones similares a heterociclos como los indoles.

6. Objetivos

6.1. Objetivo General

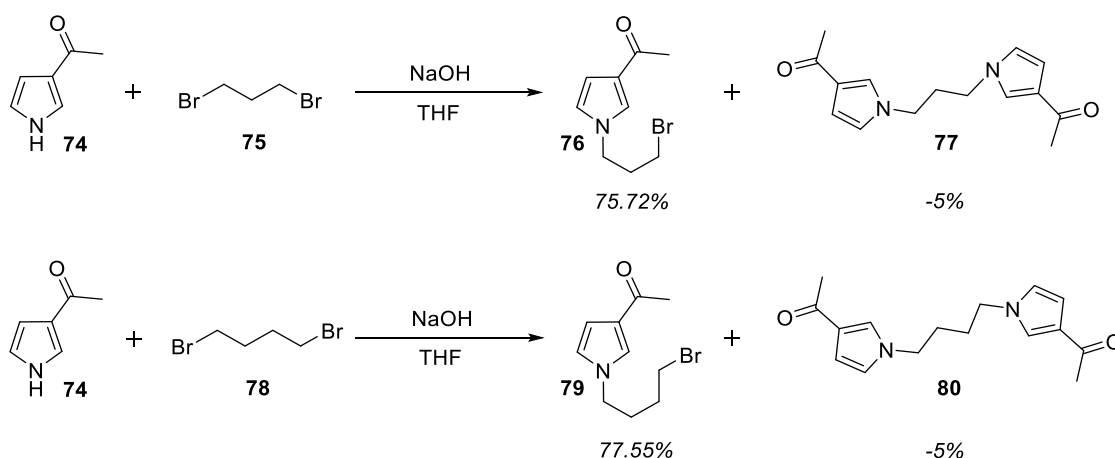
Desarrollar una metodología para la ciclación radicalaria regioselectiva de los derivados de *N*-yodopropil- y *N*-yodobutil-3-acetilpirrol bajo condiciones de catálisis foto-redox y extenderla a sistemas de indol.

6.2. Objetivos Particulares

- Sintetizar las materias primas necesarias a través de una reacción de *N*-alquilación de 3-acetilpirrol con 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano, seguida de una reacción de intercambio de halógeno de Finkelstein.
- Llevar a cabo un estudio de optimización para encontrar las condiciones que permitan la ciclación radicalaria oxidativa de los derivados *N*-yodopropil y *N*-yodobutil-3-acetilpirrol utilizando catálisis foto-redox.
- Aplicar las condiciones óptimas a derivados de *N*-yodopropil- y *N*-yodobutil indoles.

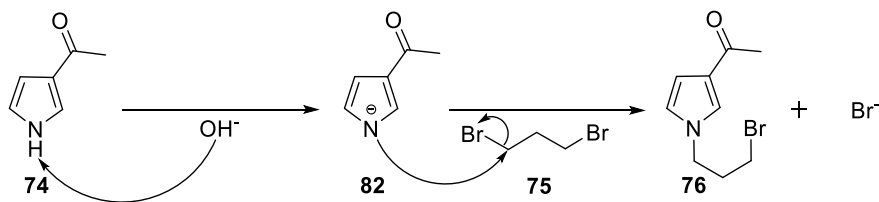
7. Resultados

Para llevar a cabo las ciclaciones deseadas, fue necesario preparar las materias primas correspondientes. Para esto, el primer sustrato utilizado fue el 3-acetilpirrol (**74**), el cual se sometió a una *N*-alquilación utilizando el 1,3-dibromopropano (**75**), y el 1,4-dibromobutano (**78**). Como base para la desprotonación del nitrógeno del pirrol, se utilizó hidróxido de sodio y como disolvente tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente cuatro horas a temperatura ambiente, obteniendo un rendimiento de 75% para la formación de **76** y 77% de rendimiento para la formación de **79** (*Esquema 33*). Como era de esperarse, en estas reacciones también se observó la formación de los productos de dialquilación **77** y **80** en menos del 5%.



Esquema 33. Reacciones de N-alquilación de 3-acetilpirrol con 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano.

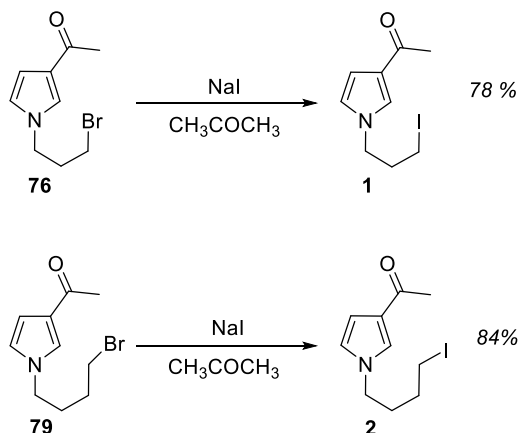
Las condiciones de estas reacciones ya eran conocidas y suponen un mecanismo en el cual el nitrógeno del pirrol es desprotonado reversiblemente por la base; esto para formar el anión correspondiente, el cual se alquila con el haluro de alquilo a través de una sustitución bimolecular, como se muestra en el *Esquema 34*.



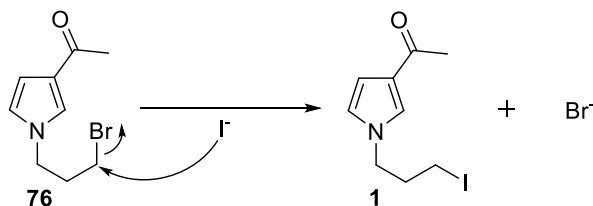
Esquema 34. Mecanismo de reacción de N-alquilación.

Ya con los productos **76** y **79** en las manos, el siguiente paso en nuestro trabajo fue la sustitución del átomo de bromo remanente por uno de yodo que pudiera generar el radical libre deseado. Para esto, los bromuros **76** y **79** se sometieron a una sustitución nucleofílica bimolecular. Esto se logró a través de una reacción de Finkelstein, utilizando yoduro de sodio y acetona como disolvente, calentando a

reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente doce horas, obteniendo rendimientos de 78% y 84% para la formación de **1** y **2** respectivamente. En el *Esquema 35*, se muestra el mecanismo de la sustitución del bromo por el yodo. Cabe mencionar que bajo estas condiciones se supondría que el bromuro que se genera en la reacción sería un mejor nucleófilo que el correspondiente yoduro, y más aún que el yodo sería un mejor grupo saliente. Bajo esta hipótesis, esta reacción debería de ser altamente reversible; sin embargo, lo que también es real es que el bromuro de sodio que se genera es menos soluble que el correspondiente yoduro de sodio, lo cual redundaría en que el primero se precipita saliendo del seno de la reacción, desplazando el equilibrio hacia la formación del yoduro.⁴⁰



Esquema 35. Reacciones de sustitución nucleofílica sobre 1-(1-(3-bromopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (77) y 1-(1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (80).



Esquema 36. Mecanismo de reacción de sustitución nucleofílica bimolecular.

Ya con los yoduros de alquilo **1** y **2** necesarios, nos dimos a la tarea de probar si era posible llevar a cabo la ciclación radicalaria oxidativa y su regioselectividad, bajo condiciones de fotocatalisis. De esta manera, se procedió a llevar a cabo varios ensayos con diferentes condiciones para estudiar la ciclación.

La primera prueba se realizó utilizando únicamente como catalizador *fac*-Ir(ppy)₃ bajo irradiación con luz proveniente de una tira de LED's azules y DMF como disolvente, con 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona **1** de sustrato, esto con base en experimentos observados en la literatura para otro tipo de sustratos. El ensayo se hizo bajo atmósfera de nitrógeno y con la irradiación de luz azul, durante aproximadamente tres días. No se obtuvieron resultados favorables, ya que el

consumo de la materia prima durante el tiempo de reacción fue prácticamente nulo (*Tabla 1, experimento 1*).

En vista de estos resultados y extrapolando condiciones observadas en la literatura, se procedió a probar con un catalizador de rutenio ($\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$), en DMF como disolvente, obteniendo resultados similares a los obtenidos en el primer ensayo, es decir, la materia prima permaneció casi intacta (*Tabla 1, experimento 2*).^{41, 42}

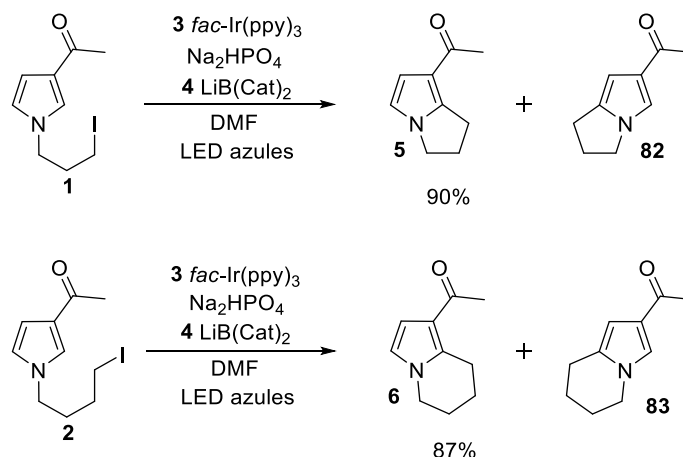
En este punto, se llegó a la conclusión de que quizá era necesaria una base para favorecer la rearomatización del intermediario radical ciclado, tal como se informó en ejemplos anteriores de adición oxidativa. Por lo tanto, el siguiente ensayo se realizó utilizando 2,6-lutidina como base, además del catalizador *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ y DMF como disolvente. Aunque en este experimento si se observó la formación del producto; éste solo se aisló en trazas (*Tabla 1, experimento 3*). En los siguientes ensayos se probaron dos donadores de sacrificio. Por un lado, la trietilamina y por otro el $\text{LiB}(\text{cat})_2$, utilizando tres equivalentes de Na_2HPO_4 como base, el catalizador *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$, y DMF como disolvente, en atmósfera inerte y monitoreando la reacción durante aproximadamente tres días. Satisfactoriamente, en estos casos los resultados observados fueron más favorables. En el caso de la reacción con la trietilamina como donador de sacrificio, el producto esperado se obtuvo un rendimiento de 45 % (*Tabla 1, experimento 4*). En el caso de la reacción con $\text{LiB}(\text{cat})_2$ el resultado fue mejor, ya que el producto ciclado en la posición C-2 se aisló en 55% de rendimiento (*Tabla 1, experimento 5*).³⁸

Con base en estos resultados, se dispuso a optimizar las condiciones de reacción utilizando $\text{LiB}(\text{cat})_2$. Con este objetivo, se llevaron a cabo varios experimentos aumentando paulatinamente los equivalentes del aditivo. Así, se observó que cuando se utilizaron tres equivalentes, el rendimiento aumentó a un máximo de 90% del producto ciclado (*Tabla 1, experimento 6*).

Tabla 1. Optimización de condiciones para la reacción de ciclación.

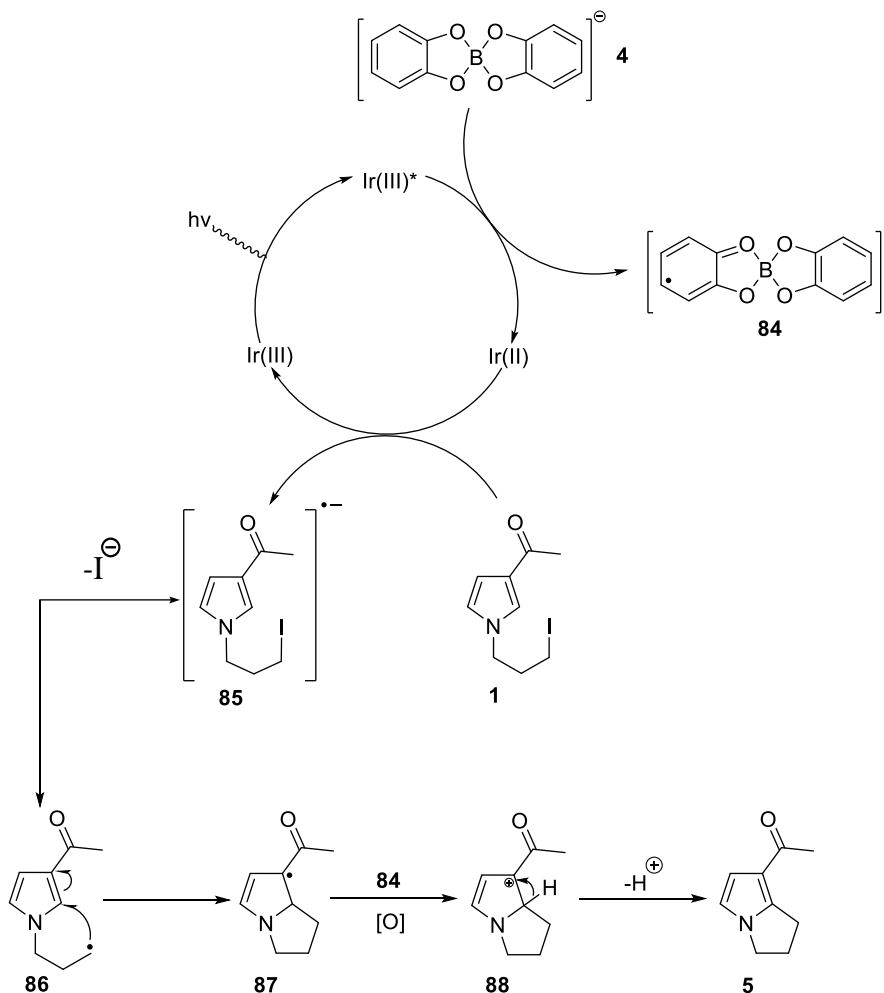
Exp	Catalizador	Disolvente	Aditivo	Base	Tiempo	Rendimiento
1	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2% mol)	DMF	-	-	3 días	(0)
2	Ru(bpy) ₂ Cl ₂ (2% mol)	DMF	-	-	3 días	(0)
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2% mol)	DMF	2,6-lutidina (3 Eq)	-	3 días	trazas
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2% mol)	DMF	Et ₃ N (1 Eq)	Na ₂ HPO ₄ (3 Eq)	3 días	45%
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2% mol)	DMF	LiB(cat) ₂ (1 Eq)	Na ₂ HPO ₄ (3 Eq)	3 días	55%
6	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2% mol)	DMF	LiB(cat) ₂ (3 Eq)	Na ₂ HPO ₄ (3 Eq)	3 días	90%

Ya con las condiciones optimizadas, se procedió a llevar a cabo la ciclación del yoduro **2**. Los resultados bajo las mismas condiciones de reacción fueron igual de exitosos, ya que el producto ciclado de seis miembros se generó en un rendimiento de 87 % (*Esquema 37*). Con estos resultados, se puede decir que la ciclación radicalaria oxidativa sobre la posición C-2 del acetil pirrol es un proceso que se puede llevar a cabo bajo condiciones fotocatalíticas y puede ser igual de eficiente que bajo las condiciones en las que se emplean estanoos o peróxidos orgánicos, reportadas anteriormente. Cabe destacar que solo se obtuvieron trazas de los productos ciclados **82** y **83** provenientes de la ciclación en la posición C-5.



Esquema 37. Reacciones de ciclación radicalaria fotocatalítica del 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona y 1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona.

Desafortunadamente, se debe decir que para llevar a cabo una propuesta mecanística adecuada, hacen falta aún algunos otros experimentos, los cuales no se llevaron a cabo por falta de tiempo ya que son estudios de mayor complejidad que salen del alcance de esta tesis. Sin embargo, en el *Esquema 38* se esboza una propuesta basándose en los mecanismos propuestos en la literatura relacionada. La reacción iniciaría con la excitación del fotocatalizador por la luz LED. De esta manera, se genera una especie de Ir (III) excitada que es capaz de aceptar un electrón proveniente del biscatecolborato de litio. En este proceso se genera una especie de Ir (II) la cual se reoxida a Ir (III) donando un electrón al yoduro de alquilo para generar un radical anión **85**, la cual presenta una ruptura heterolítica, generando el radical alquilo primario **86** y un ion yoduro. De esta manera, se regenera la especie inicial de Ir (III) que entra en un ciclo catalítico. Así, el radical primario **86** se cicla primordialmente sobre la posición C-2 del pirrol y genera un nuevo radical **87**, que es oxidado a un carbocatión **88** que pierde un protón por acción de la base (Na_2HPO_4) presente en el medio. La oxidación del radical **87** al carbocatión **88** puede ser llevada a cabo ya sea por la especie de Ir (II) o por el radical proveniente del borato oxidado **84**. Como se ha mencionado, esta es solo una propuesta y habrá que llevar a cabo más experimentos para darle un mayor sustento.

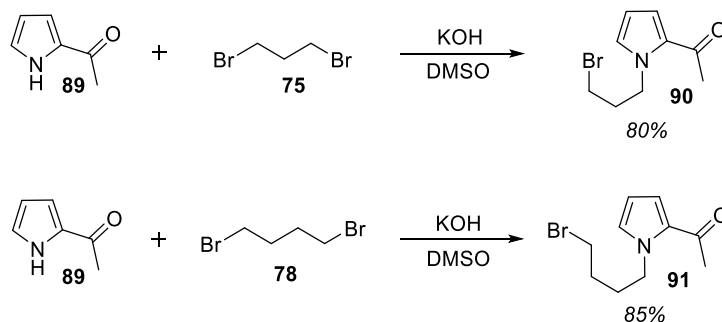


Esquema 38. Propuesta de mecanismo para la ciclación radicalaria fotocatalítica de 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona.

Como se había previsto, la posición favorecida para la ciclación de los derivados yodados de 3-acetilpirrol fue la posición C-2 del pirrol. Basado en los antecedentes, esto en principio se debe a la mayor estabilidad que tiene el radical intermediario que se forma. Este radical cuenta con una conjugación directa con el grupo carbonilo del grupo acetilo de la posición C-3 del pirrol.

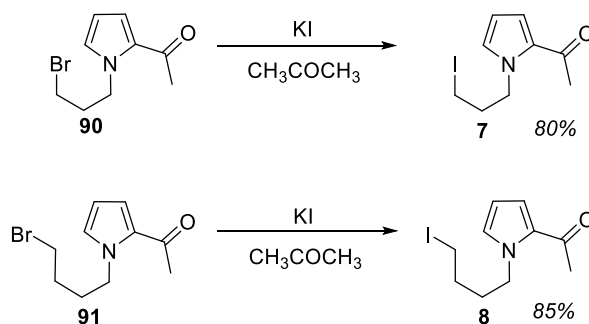
Con los derivados de 3-acetilpirrol ciclados, la siguiente etapa fue un pequeño estudio del alcance de la metodología. Para esto se eligieron los derivados de 2-acetilpirrol, que a diferencia del 3-acetilpirrol, solo posee una posición posible para llevar a cabo la ciclación. Al igual que con los sustratos anteriores, para la preparación del precursor de la reacción de ciclación, se inició con la *N*-alquilación del 2-acetilpirrol utilizando 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano, para la síntesis de 1-(1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona (**90**) y 1-(1-(4-bromobutil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona (**91**) respectivamente. Sin embargo y sorprendentemente, bajo las condiciones optimizadas anteriormente, las reacciones no fueron eficientes, ya que la reacción de alquilación solo dio 10% de rendimiento de los productos alquilados. Debido a esto, se exploraron condiciones de reacción diferentes. En este

caso se encontró que las mejores condiciones fueron cuando se utilizó DMSO como disolvente, hidróxido de potasio como base, y sonicación de aproximadamente 30 minutos; para posteriormente añadir el derivado halogenado, con posterior agitación a 60 °C. Bajo estas condiciones, los productos alquilados se obtuvieron en 80% de rendimiento para la reacción con 1,3-dibromopropano (**75**) y 85% para la reacción con 1,4-dibromobutano (**78**) (*Esquema 39*).



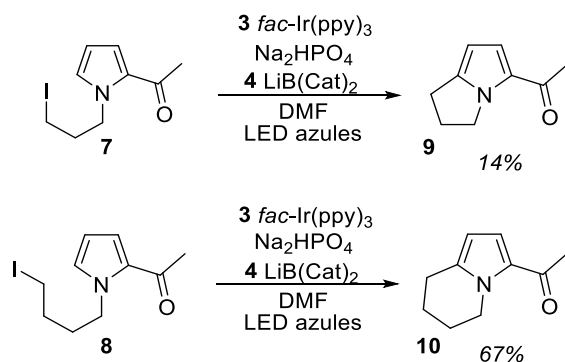
Esquema 39. Reacciones de N-alquilación de 2-acetilpirrol con 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano.

Con los dos derivados de bromo formados se procedió a llevar a cabo la sustitución por yodo. Esto se realizó utilizando las condiciones utilizadas en los derivados de bromo del 3-acetilpirrol, **76** y **79**. El rendimiento obtenido para la formación de 1-(1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona (**7**) fue de 80% y para la formación de 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona (**8**) fue del 85% (*Esquema 40*).



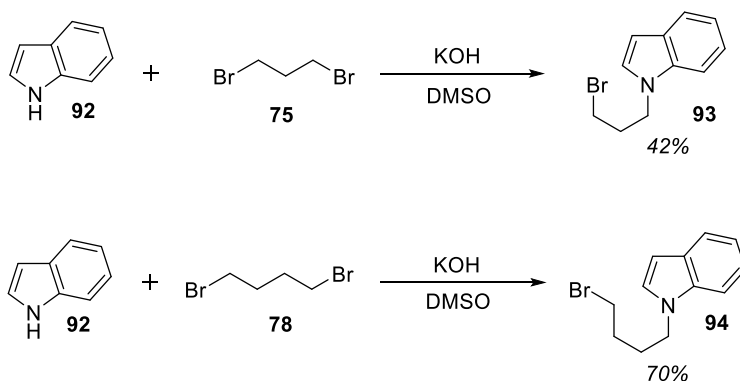
*Esquema 40. Reacciones de sustitución nucleofílica sobre 1-(1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona y 1-(1-(4-bromobutil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona.*

Finalmente, las reacciones de ciclación se llevaron a cabo para ambos precursores formados **7** y **8** utilizando las condiciones optimizadas para los derivados halogenados de 3-acetilpirrol; utilizando el catalizador *fac*-Ir(ppy)₃, DMF como disolvente, Na₂HPO₄ como base y LiB(cat)₂ como donador de electrones. La reacción se llevó a cabo en aproximadamente tres días bajo atmósfera inerte, agitación y con irradiación de luz azul. Desafortunadamente y por razones no muy claras el rendimiento observado para la formación del anillo de cinco miembros fue tan solo del 14%, pero mucho más satisfactorio para la formación del ciclo de seis miembros del 67% de rendimiento (*Esquema 41*).



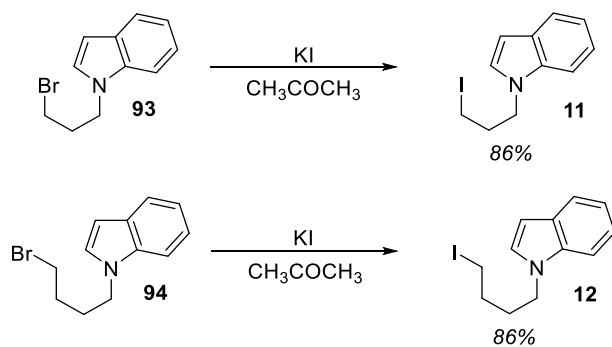
Esquema 41. Reacciones de ciclación radicalaria fotocatalítica sobre el 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona y 1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona.

Con las condiciones probadas en dos derivados de pirrol, el siguiente paso fue probar con otro heterociclo de características similares, como es el indol. Para la preparación del precursor de la ciclación deseada, se llevó a cabo primero la *N*-alquilación con 1,3-dibromopropano (**75**) y 1,4-dibromobutano (**78**) para la formación de 1-(3-bromopropil)-1*H*-indol (**93**) y 1-(4-bromobutil)-1*H*-indol (**94**). Las condiciones optimizadas para la *N*-alquilación de 2-acetilpirrol, resultaron eficientes también para esta transformación. Así, bajo estas condiciones, el 1-(3-bromopropil)-1*H*-indol (**93**) se obtuvo en un rendimiento del 42% y del 70% para el 1-(4-bromobutil)-1*H*-indol (**94**) (Esquema 42).



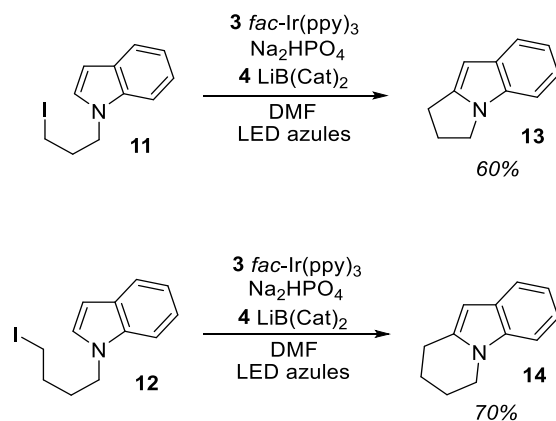
Esquema 42. Reacciones de *N*-alquilación de indol utilizando 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano.

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de sustitución del bromo por el yodo, para la formación de 1-(3-yodopropil)-1*H*-indol (**11**) y 1-(4-yodobutil)-1*H*-indol (**12**) respectivamente. Bajo las mismas condiciones utilizadas anteriormente, se obtuvo un rendimiento del 86% en ambas transformaciones (Esquema 43).



Esquema 43. Reacciones de sustitución nucleofílica sobre 1-(3-bromopropil)-1H-indol y 1-(4-bromobutil)-1H-indol.

Con los precursores de ciclación listos, se procedió a realizar las ciclaciones de ambos productos, bajo las condiciones de reacción ya optimizadas anteriormente. Satisfactoriamente, se observó un rendimiento de 60% para la ciclación de 1-(3-yodopropil)-1H-indol (**11**) y de 70% para 1-(4-yodobutil)-1H-indol (**12**).

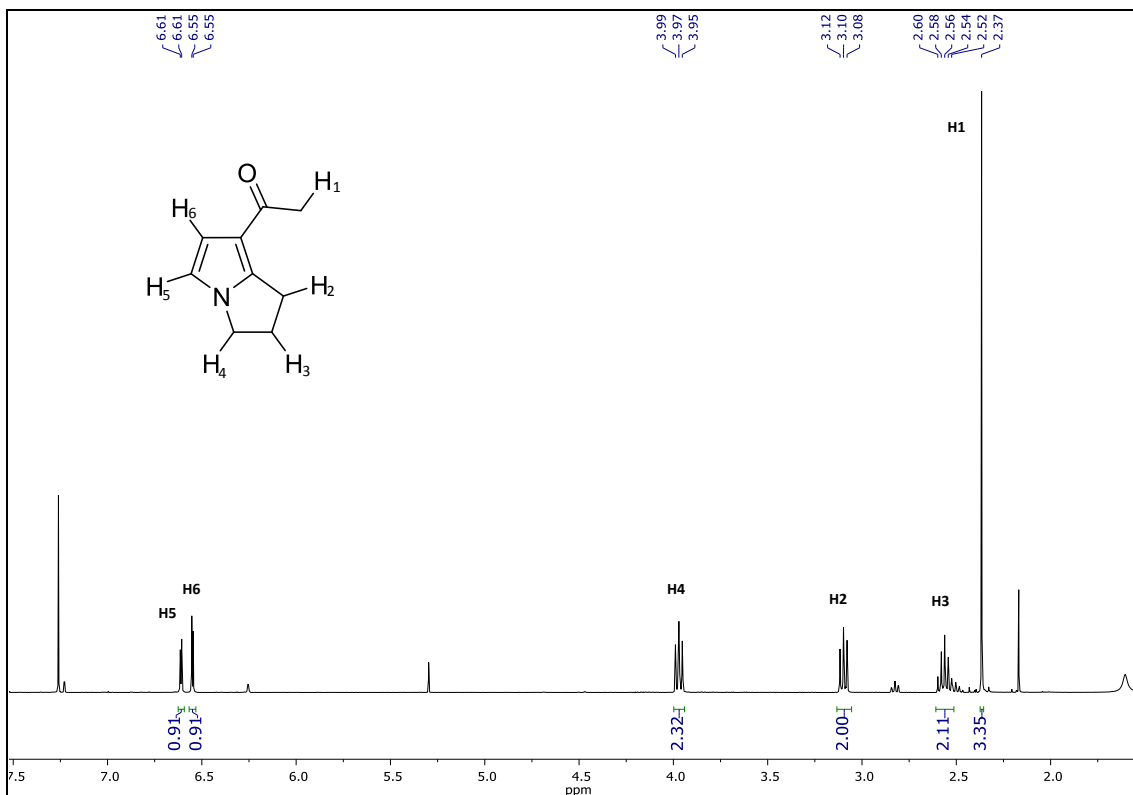


Esquema 44. Reacciones de ciclación radicalaria fotocatalítica sobre 1-(3-yodopropil)-1H-indol (**12**) y 1-(4-yodobutil)-1H-indol (**13**).

8. Caracterización de productos finales

1-(2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-il)etan-1-ona (5)

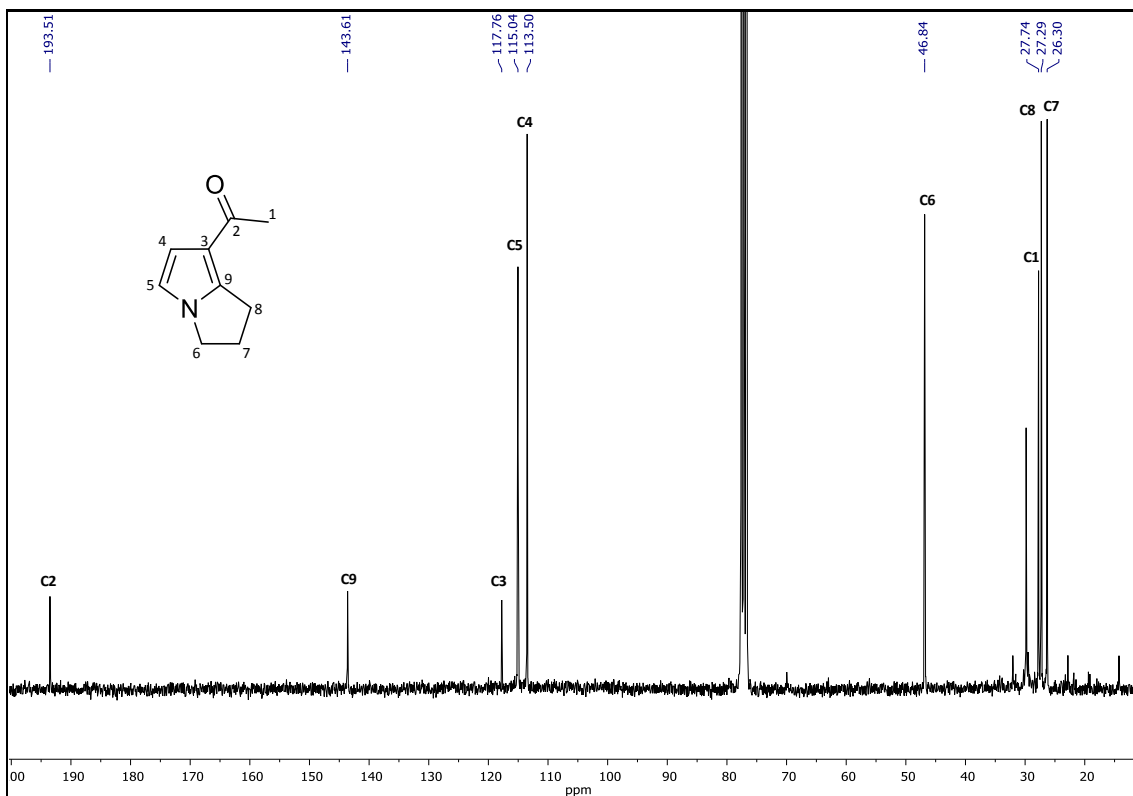
- $^1\text{H RMN}$



En δ 2.37 ppm se observa un singulete que corresponde a los tres hidrógenos equivalentes del metilo de tipo acetilo. Entre δ 2.52 ppm y δ 2.60 ppm se tiene un quintuplete correspondiente a los dos hidrógenos presentes en el metileno intermedio del ciclo formado de dihidropirrolidina. Posteriormente, se tienen dos tripletes, el primero en δ 3.10 correspondiente al metileno conectado a la posición 2 del pirrol; mientras que el segundo en δ 3.97 se le asigna al metileno conectado al nitrógeno del heterociclo.

Por último, en la región de aromáticos, se tienen las dos señales que nos proporcionan información con respecto a la regioselectividad de la reacción de ciclación. Se observan dos dobletes en los desplazamientos δ 6.55 ppm y δ 6.61 ppm. La multiplicidad indica la presencia de dos hidrógenos en carbonos adyacentes. Estas señales son correspondientes a los dos hidrógenos, presentes en los carbonos 4 y 3 del pirrol.

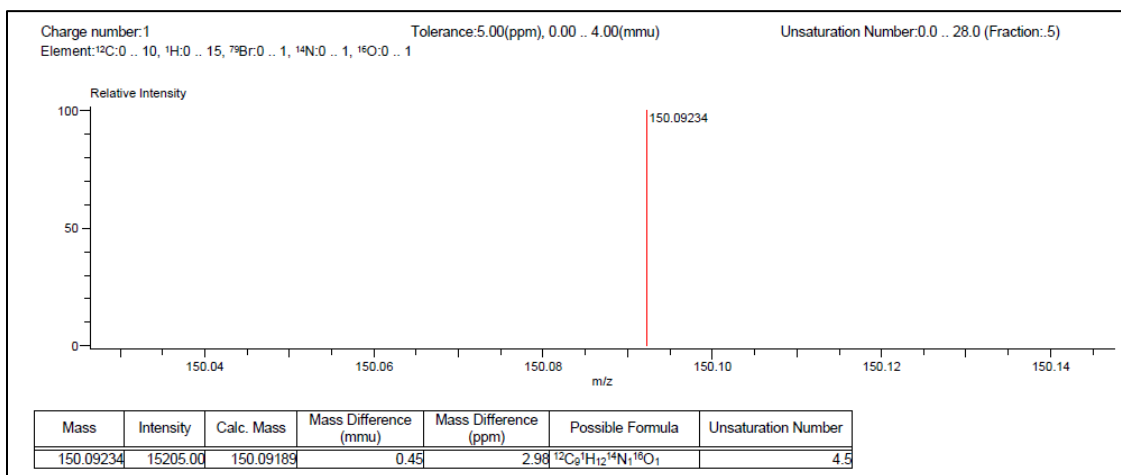
- ^{13}C RMN



En el espectro de ^{13}C RMN se observan nueve señales. Las primeras dos señales y la cuarta señal, δ 26.30 ppm, δ 27.29 ppm y δ 46.84 ppm corresponden a los carbonos del ciclo formado durante la ciclación. La tercera señal, δ 46.84 ppm, corresponde al carbono del metilo presente en el grupo acetilo. En la zona de aromáticos se observan cuatro señales δ 113.50 ppm, δ 115.04 ppm, δ 117.76 ppm y δ 143.61 ppm, correspondientes a los carbonos 3, 4, 2 y 1 del pirrol, respectivamente.

Por último, se tiene una señal en δ 193.51 ppm, correspondiente al carbono del carbonilo presente en el grupo acetilo.

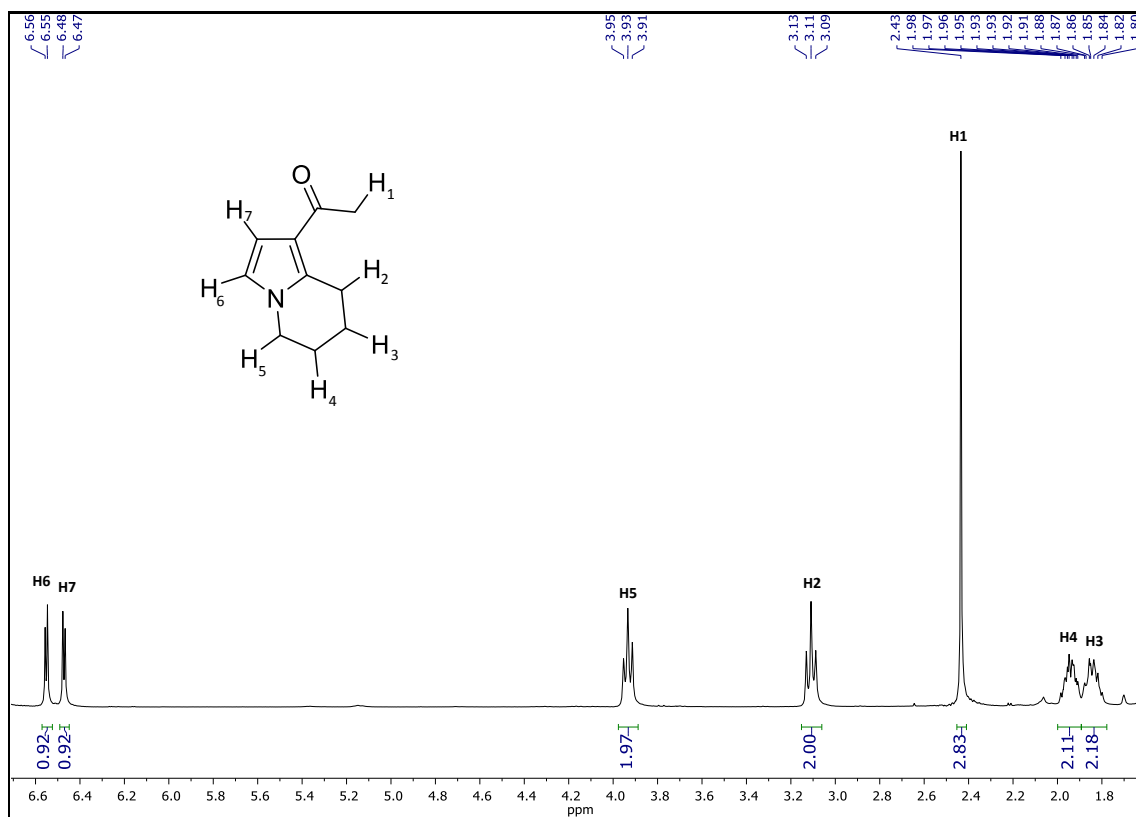
- **Espectrometría de masas**



Se confirmó la obtención del producto **5** por espectrometría de masas de alta resolución, con la técnica de DART. El pico observado experimentalmente [H+M]⁺ es una unidad mayor a la masa del compuesto debido a la naturaleza de la técnica. La masa calculada para C₉H₁₂NO fue de 150.09189, con una diferencia de 0.45 mmu ó 2.98 ppm, con respecto a la masa exacta. El número de insaturaciones es de 5.

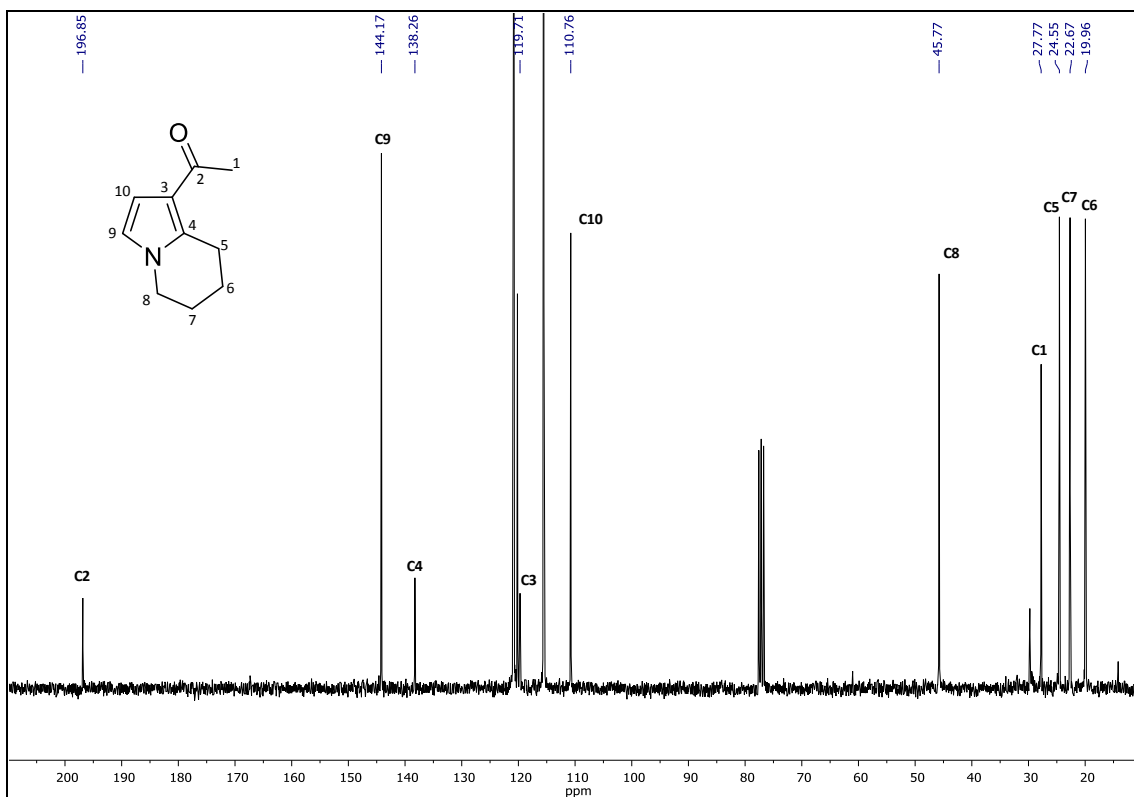
1-(5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il)etan-1-ona (6)

• ^1H RMN



Entre δ 1.80 ppm y δ 1.88 ppm se puede observar un multiplete, al igual que entre δ 1.91 ppm y δ 1.98 ppm. Estos dos multipletes corresponden a los hidrógenos que se encuentran en los metilenos intermedios del ciclo formado durante la ciclación, siendo el más cercano al nitrógeno del heterociclo el de mayor desplazamiento mientras que el más alejado se encuentra menor desplazamiento. En δ 2.43 ppm se encuentra un singulete, correspondiente a los tres hidrógenos del metilo del acetilo. Entre δ 3.09 ppm y δ 3.11 ppm se puede observar un triplete, correspondiente a los dos hidrógenos del carbono que formó el enlace C-C durante la ciclación. Por otro lado, se tiene un triplete entre δ 3.91 ppm y δ 3.95 ppm, que corresponde a los dos hidrógenos del metileno adyacente al nitrógeno del heterociclo. Por último, se observan dos dobletes en la zona de aromáticos. Tienen desplazamientos de δ 6.47 ppm – δ 6.48 ppm y δ 6.55 ppm – δ 6.56 ppm y corresponden a los hidrógenos presentes en los carbonos 4 y 3 del pirrol, respectivamente. Su multiplicidad nos da información sobre la regioselectividad de la ciclación, ya que al ser un doblete, se puede deducir que son dos hidrógenos, cada uno presente en diferentes carbonos adyacentes.

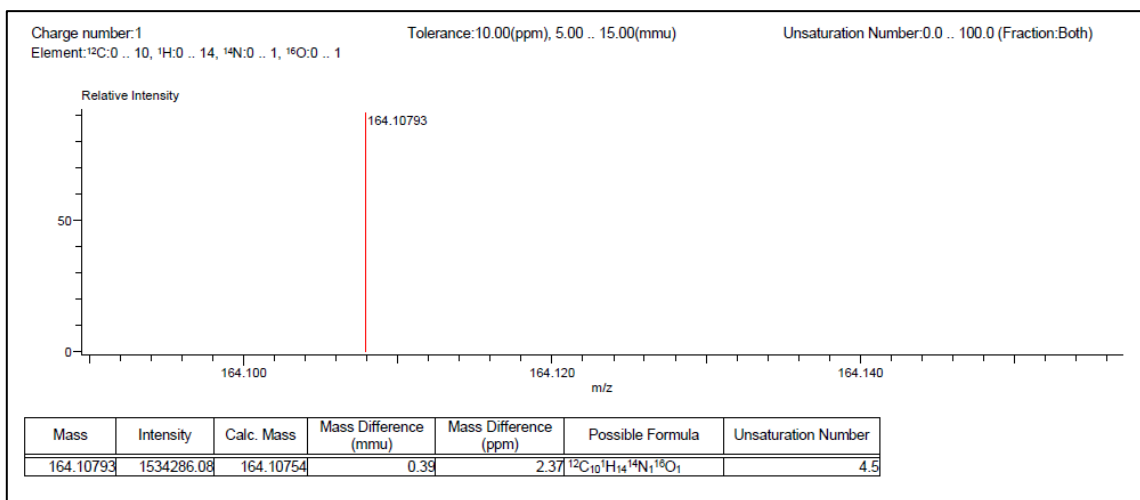
• **¹³C RMN**



En el espectro de ¹³C RMN se observan diez señales. Las primeras cuatro, δ 19.96 ppm, δ 22.67 ppm, δ 24.55 ppm y δ 45.77 ppm corresponden a los carbonos del ciclo formado durante la ciclación. La quinta señal δ 27.77 ppm corresponde al carbono del metilo presente en el grupo acetilo. En la zona de aromáticos se observan cuatro señales δ 110.76.55 ppm, δ 119.71 ppm, δ 138.26 ppm y δ 144.17 ppm, correspondientes a los carbonos 3, 2, 1 y 4 del pirrol, respectivamente.

Por último, se tiene una señal en δ 196.85 ppm, correspondiente al carbono del carbonilo presente en el grupo acetilo.

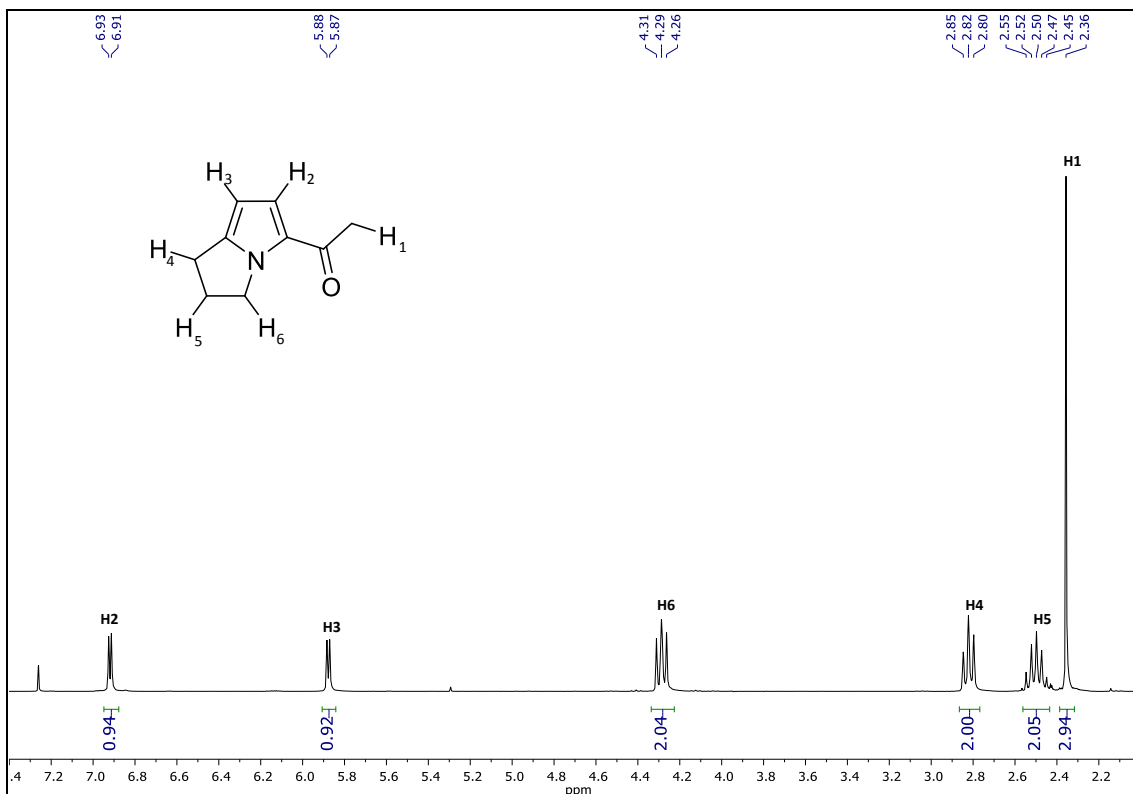
- **Espectrometría de masas**



Se confirmó la obtención del producto **6** por espectrometría de masas de alta resolución, con la técnica de DART. El pico observado experimentalmente [H+M]⁺ es una unidad mayor a la masa del compuesto debido a la naturaleza de la técnica. La masa calculada para C₁₀H₁₄NO fue de 164.10754, con una diferencia de 0.39 mmu ó 2.37 ppm, con respecto a la masa exacta. El número de insaturaciones es de 5.

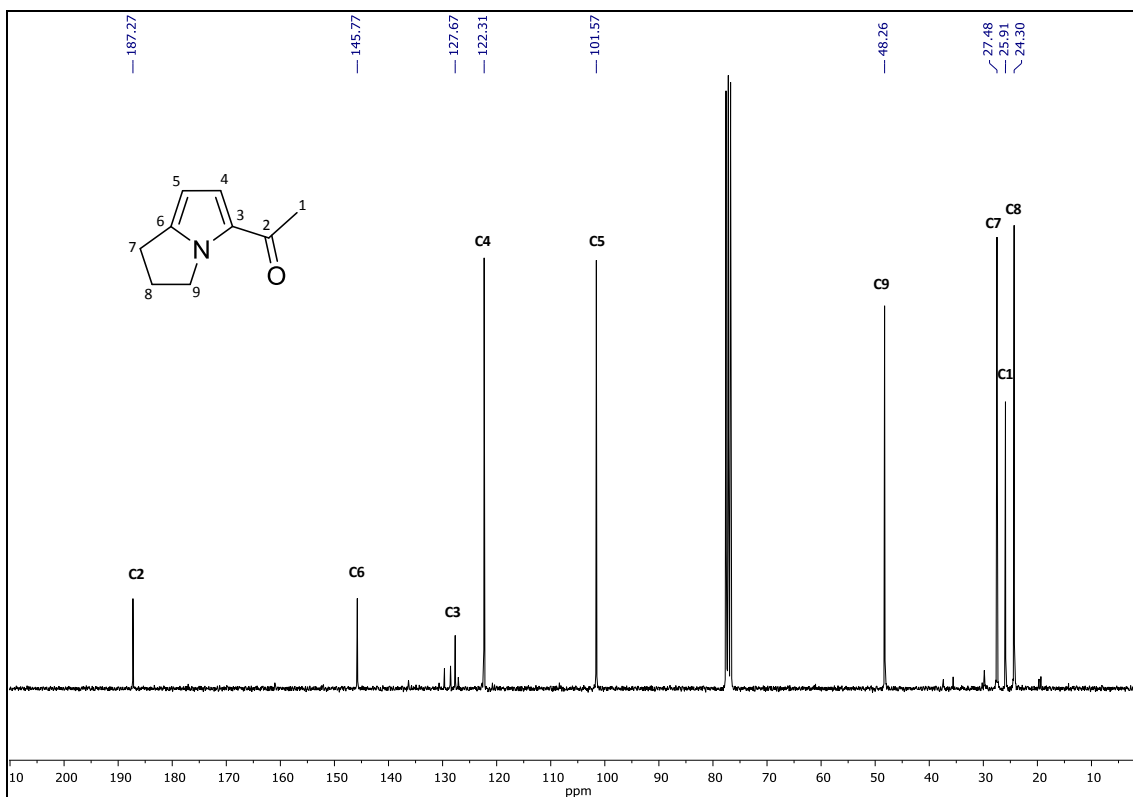
1-(2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)etan-1-ona (9)

- ^1H RMN



La primera señal es un singulete en δ 2.36 ppm, correspondiente a los tres hidrógenos del metilo del grupo acetilo. Luego se observa un quintuplete entre δ 2.45 ppm y δ 2.55 ppm, que corresponde a los dos hidrógenos presentes en el carbono intermedio del ciclo formado. En los desplazamientos δ 2.80 ppm – δ 2.85 ppm y δ 4.26 ppm – δ 4.31 ppm se tienen dos tripletes, que corresponden, respectivamente, a los dos hidrógenos presentes en el carbono que formó el enlace C-C durante la ciclación y a los dos hidrógenos del carbono adyacente al nitrógeno del heterociclo. Por último, en la zona de aromáticos se tienen las dos señales equivalentes a los dos hidrógenos presentes en el heterociclo. En δ 5.87 ppm – δ 5.88 ppm el hidrógeno de la posición 4 del pirrol y en δ 6.91 ppm – δ 6.93 ppm el hidrógeno de la posición 3 del pirrol.

• **¹³C RMN**



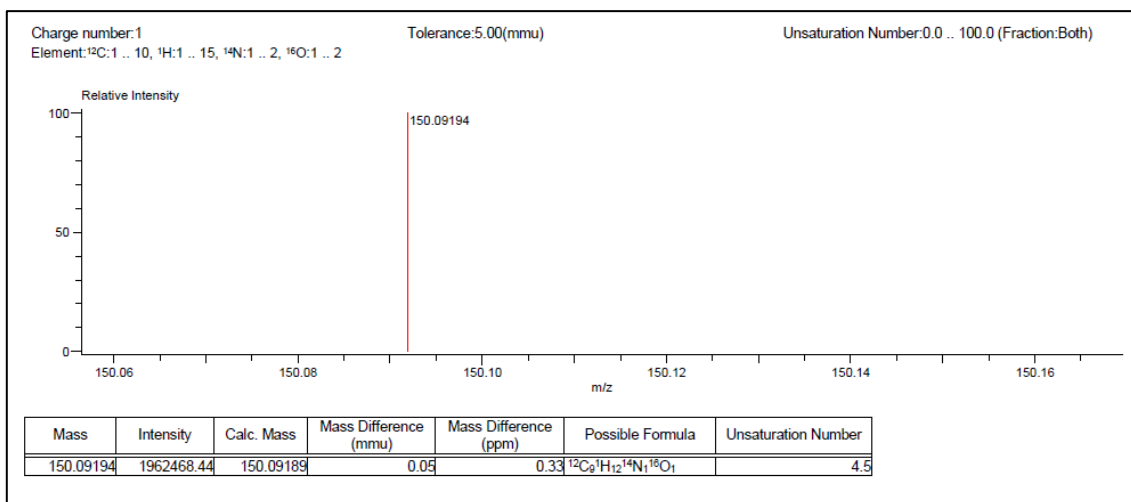
En el espectro de ¹³C RMN se pueden observar nueve señales, en δ 24.30 ppm, δ 27.48 ppm y δ 48.26 ppm se encuentran las señales correspondientes a los tres carbonos del ciclo formado.

En δ 25.91 ppm se tiene la señal del carbono del metilo presente en el acetil.

En la zona de aromáticos se observan cuatro señales, correspondientes a los carbonos del heterociclo. Las señales son δ 101.57 ppm para el carbono 3, δ 122.31 ppm para el carbono 2, δ 127.67 ppm para el carbono 1 y δ 145.77 ppm para el carbono 4 del pirrol.

Por último, se observa una señal en δ 187.27 ppm correspondiente al carbono del carbonilo.

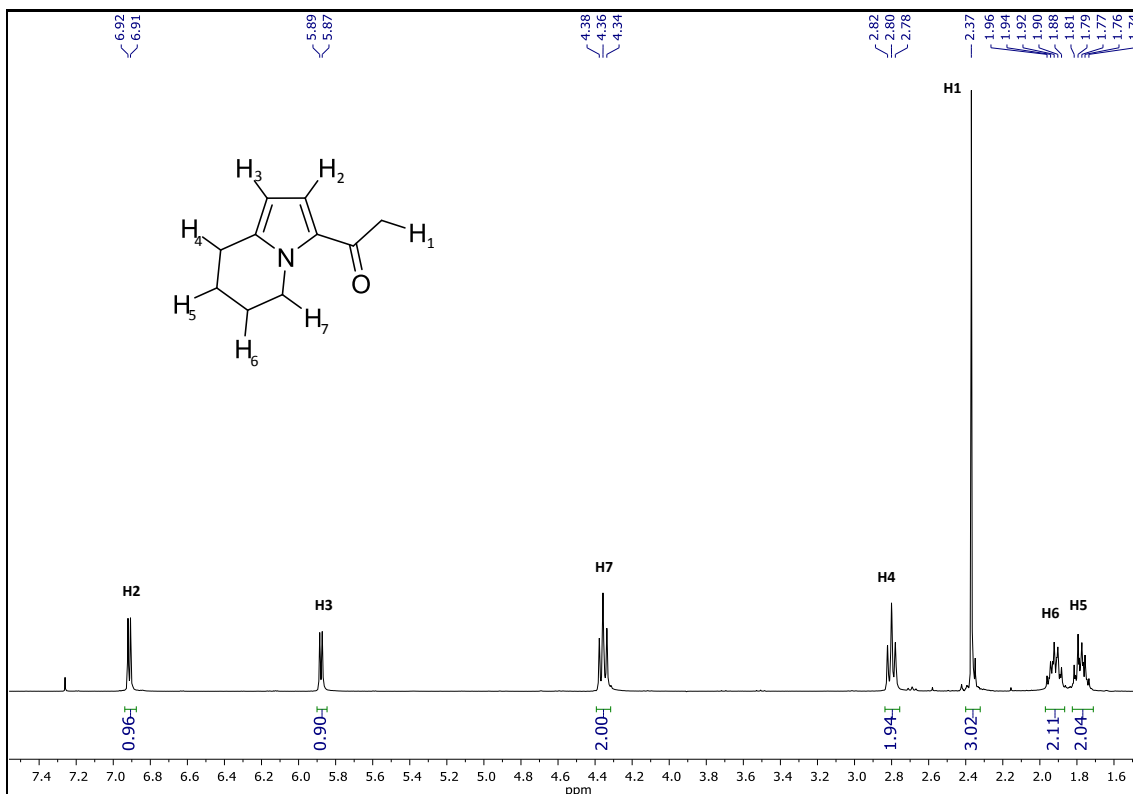
- **Espectrometría de masas**



Se confirmó la obtención del producto **9** por espectrometría de masas de alta resolución, con la técnica de DART. El pico observado experimentalmente [H+M]⁺ es una unidad mayor a la masa del compuesto debido a la naturaleza de la técnica. La masa calculada para C₉H₁₂NO fue de 150.09189, con una diferencia de 0.05 mmu ó 0.33 ppm, con respecto a la masa exacta. El número de insaturaciones es de 5.

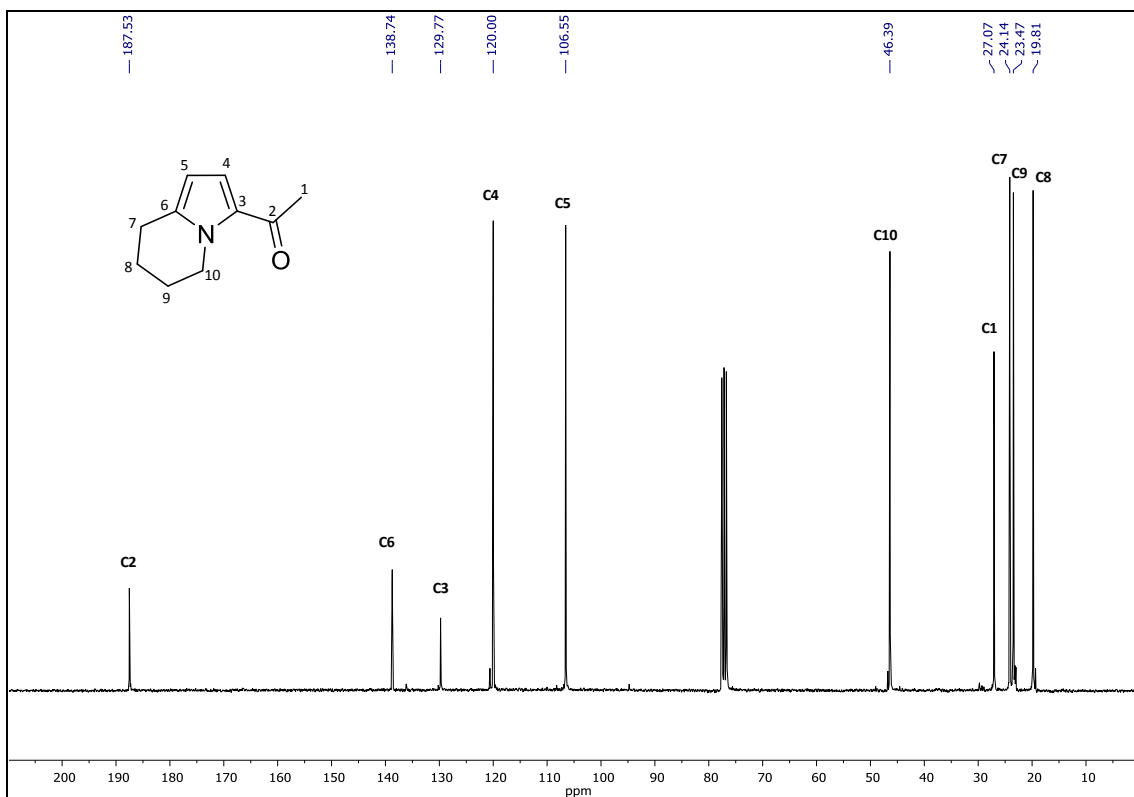
1-(5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)etan-1-ona (10)

- ¹H RMN**



Se observan dos multipletes en los desplazamientos δ 1.74 ppm – δ 1.81 ppm y δ 1.88 ppm – δ 1.96 ppm correspondientes a los dos hidrógenos presentes en cada uno de los carbonos intermedios del ciclo formado durante la reacción de ciclación, siendo el primer multiplete del correspondiente a los dos hidrógenos del carbono intermedio mas lejano al nitrógeno del heterociclo y el segundo corresponde a los dos hidrógenos del carbono intermedio mas cercano. El singulete de δ 2.37 ppm corresponde a los tres hidrógenos del metilo presente en el grupo acetilo. Luego se tienen dos triplete, correspondientes a los dos hidrógenos del carbono mas cercano al nitrógeno del heterociclo (δ 2.78 ppm – δ 2.82 ppm) y a los dos hidrógenos del carbono que formó el enlace C-C durante la reacción de ciclación (δ 4.34 ppm – δ 4.38 ppm). Por último, en la zona de aromáticos, se observan dos dobletes en los desplazamientos δ 5.87 ppm – δ 5.89 ppm y δ 6.91 ppm – δ 6.92 ppm, correspondientes a los hidrógenos enlazados a las posiciones 4 y 3 del pirrol.

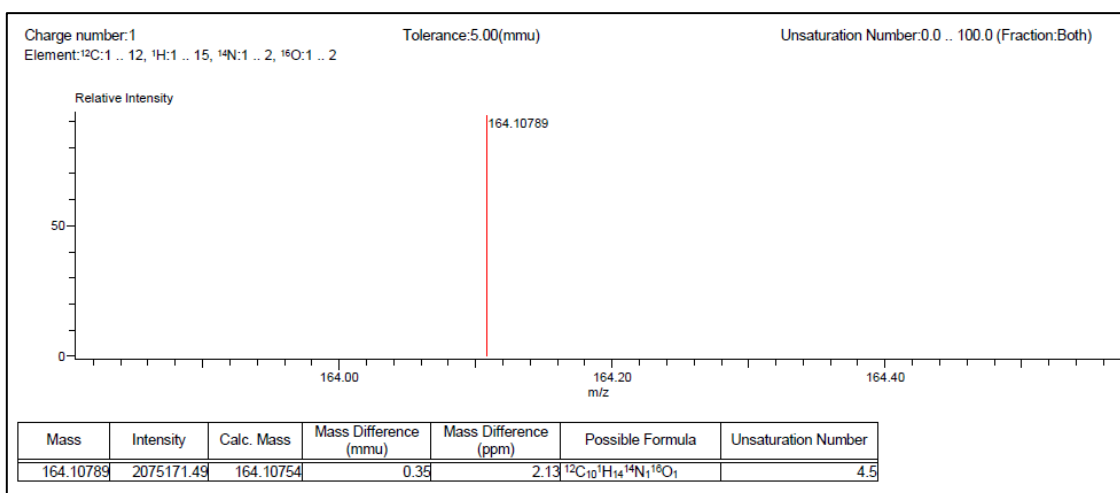
• **¹³C RMN**



En el espectro de ¹³C RMN se observan diez señales. Las primeras cuatro, δ 19.81 ppm, δ 23.47 ppm, δ 24.14 ppm y δ 46.39 ppm corresponden a los carbonos del ciclo formado durante la ciclación. La quinta señal δ 27.07 ppm corresponde al carbono del metilo presente en el grupo acetilo. En la zona de aromáticos se observan cuatro señales δ 106.55 ppm, δ 120.00 ppm, δ 129.77 ppm y δ 138.74 ppm, correspondientes a los carbonos 3, 2, 1 y 4 del pirrol, respectivamente.

Por último se tiene una señal en δ 187.53 ppm, correspondiente al carbono del carbonilo presente en el grupo acetilo.

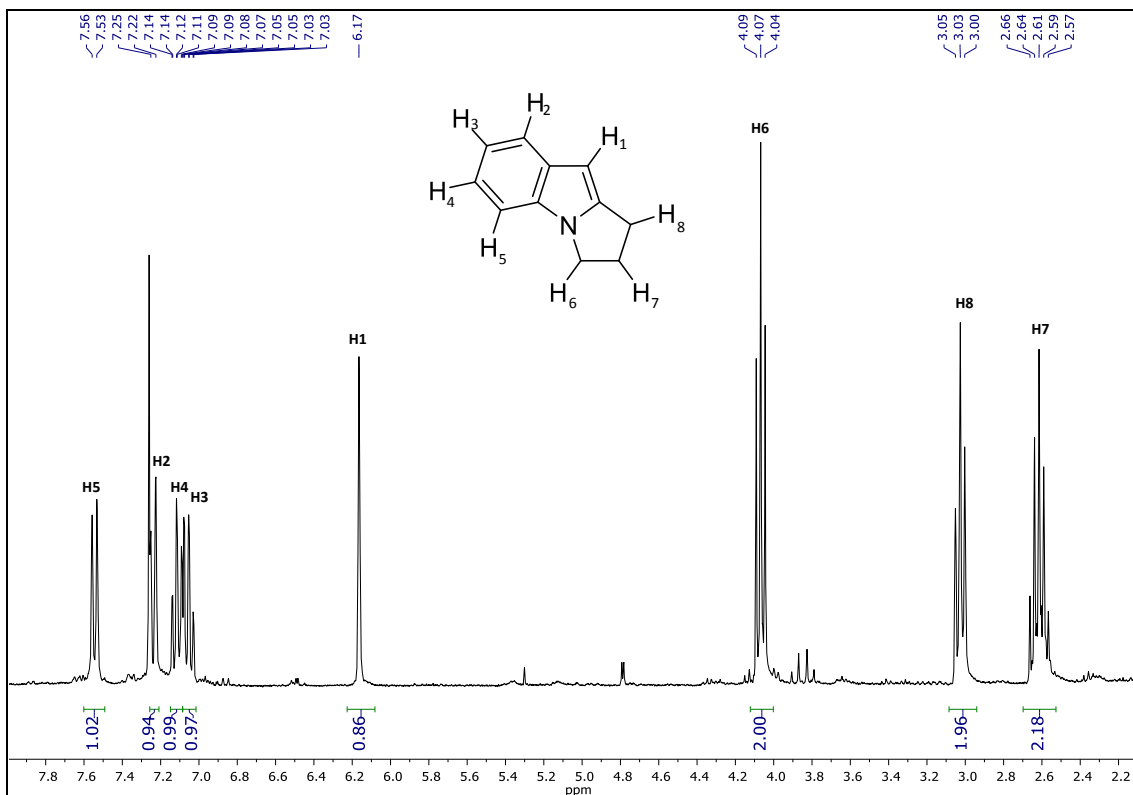
- **Espectrometría de masas**



Se confirmó la obtención del producto **10** por espectrometría de masas de alta resolución, con la técnica de DART. El pico observado experimentalmente [H+M]⁺ es una unidad mayor a la masa del compuesto debido a la naturaleza de la técnica. La masa calculada para C₁₀H₁₄NO fue de 164.10754, con una diferencia de 0.35 mmu ó 2.13 ppm, con respecto a la masa exacta. El número de insaturaciones es de 5.

2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol (13)

- ¹H RMN**

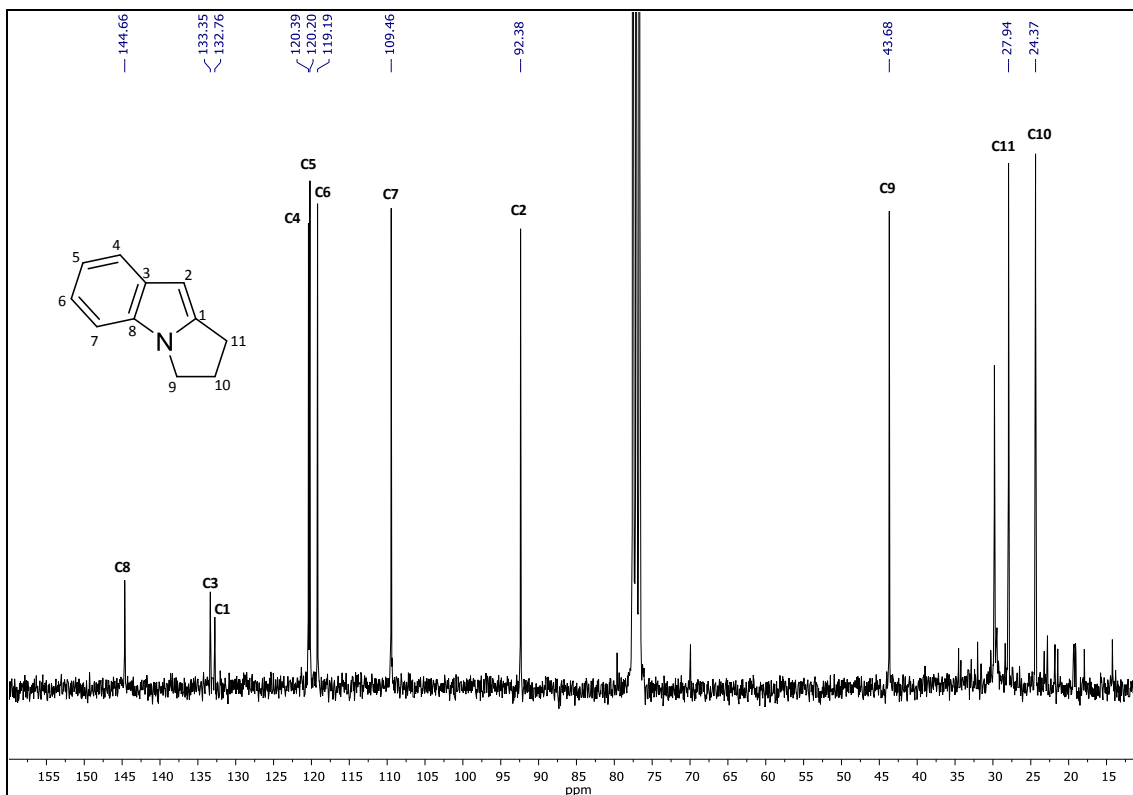


Las tres primeras señales, δ 2.57 ppm - δ 2.66 ppm (quintuplete), δ 3.00 ppm - δ 3.05 ppm (tripleto) y δ 4.04 ppm - δ 4.09 ppm (tripleto), corresponden a los hidrógenos presentes en el ciclo de dihidropirrolidina formado durante la ciclación.

Posteriormente, en la zona de aromáticos, se encuentra un singuleto en δ 6.17 ppm correspondiente al hidrogeno presente en la posición C-3 del indol.

Por último se observan cuatro señales correspondientes a las posiciones C-5, C-6, C-4 y C-7 en los desplazamientos δ 7.03 ppm - δ 7.08 ppm (multiplete), δ 7.09 ppm - δ 7.14 ppm (multiplete), δ 7.22 ppm - δ 7.25 ppm (doblete) y δ 7.53 ppm - δ 7.56 ppm, respectivamente.

• ^{13}C RMN

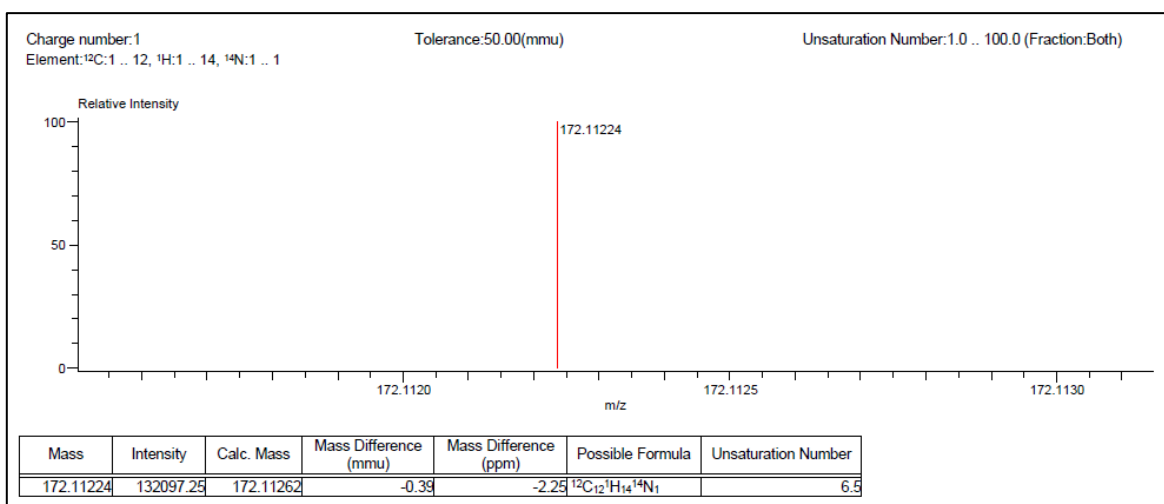


En el espectro de ^{13}C RMN se observan once señales. Las primeras tres δ 24.30 ppm, δ 27.94 ppm y δ 43.68 ppm corresponden a los carbonos del anillo de hidropirrolidina formado durante la ciclación.

En la zona de aromáticos se encuentran cinco señales, δ 92.38 ppm, δ 109.46 ppm, δ 119.19 ppm, δ 119.20 ppm y δ 120.39 ppm correspondientes a los carbonos de las posiciones C-3, C-7, C-6, C-5 y C-4 del indol.

Por último, se observan tres señales δ 132.76 ppm, δ 133.35 ppm, δ 144.66 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios del indol.

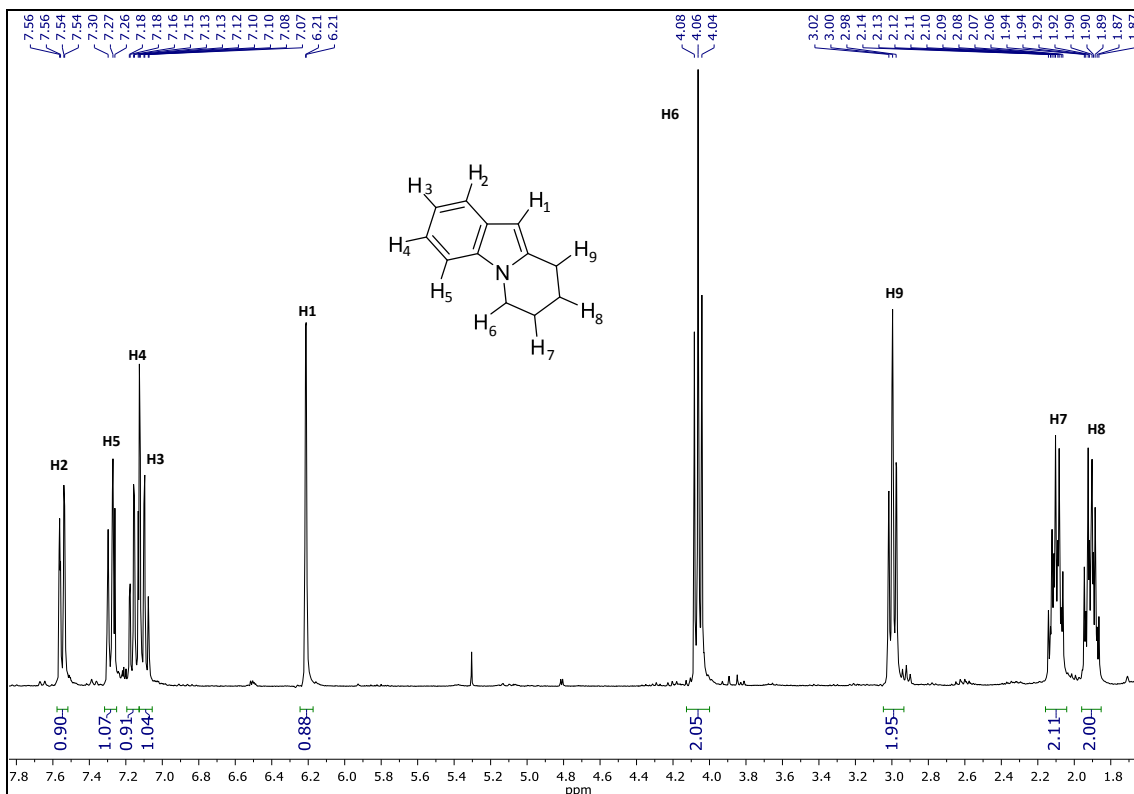
- **Espectrometría de masas**



Se confirmó la obtención del producto **13** por espectrometría de masas de alta resolución, con la técnica de DART. El pico observado experimentalmente [H+M]⁺ es una unidad mayor a la masa del compuesto debido a la naturaleza de la técnica. La masa calculada para C₁₂H₁₄N fue de 172.11262, con una diferencia de 0.39 mmu ó 2.25 ppm, con respecto a la masa exacta. El número de insaturaciones es de 7.

6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]índol (14)

- ¹H RMN**

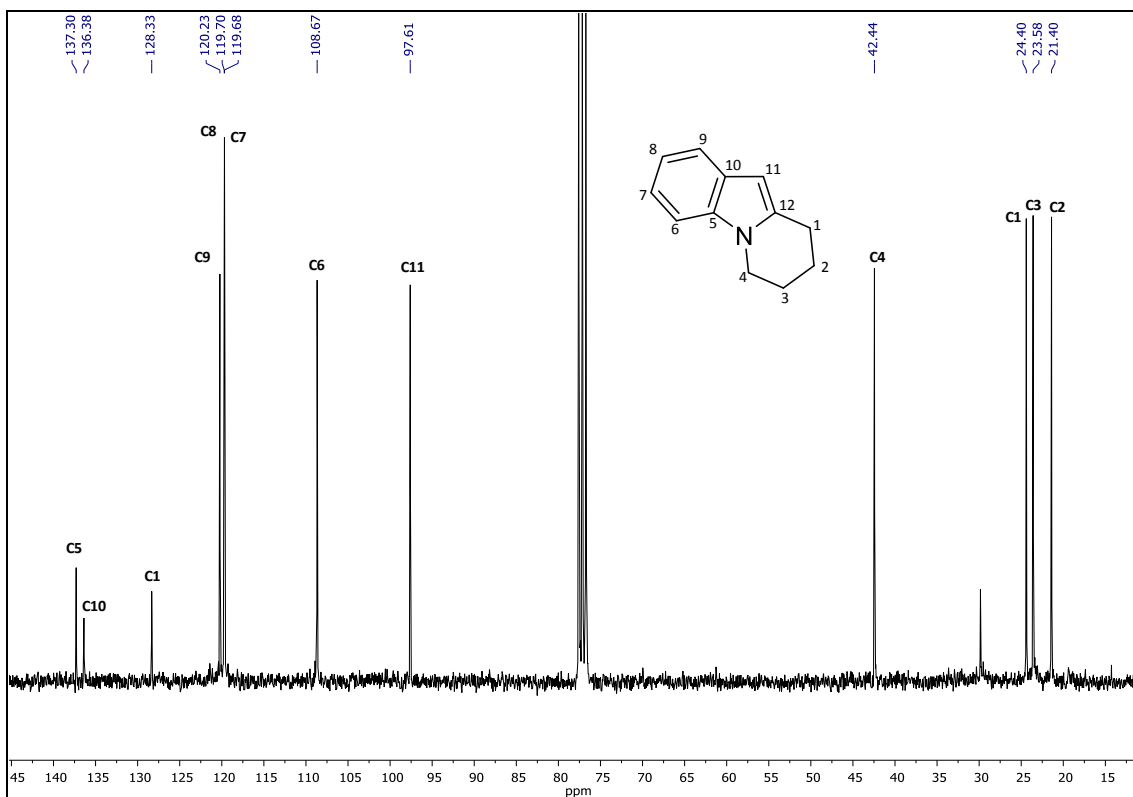


Las cuatro primeras señales, δ 1.87 ppm - δ 2.06 ppm (quintuplete), δ 2.07 ppm - δ 2.14 ppm (quintuplete), δ 2.98 ppm - δ 3.02 ppm (tripleto) y δ 4.04 ppm - δ 4.08 ppm (tripleto), corresponden a los hidrógenos presentes en el ciclo de dihidropirrolidina formado durante la ciclación.

Posteriormente, en la zona de aromáticos, se encuentra un singuleto en δ 6.21 ppm correspondiente al hidrogeno presente en la posición C-3 del indol.

Por último se observan cuatro señales correspondientes a las posiciones C-5, C-6, C-4 y C-7 en los desplazamientos δ 7.07 ppm - δ 7.13 ppm (multiplete), δ 7.13 ppm - δ 7.18 ppm (multiplete), δ 7.27 ppm - δ 7.30 ppm (doblete) y δ 7.54 ppm - δ 7.56 ppm, respectivamente.

• ¹³C RMN

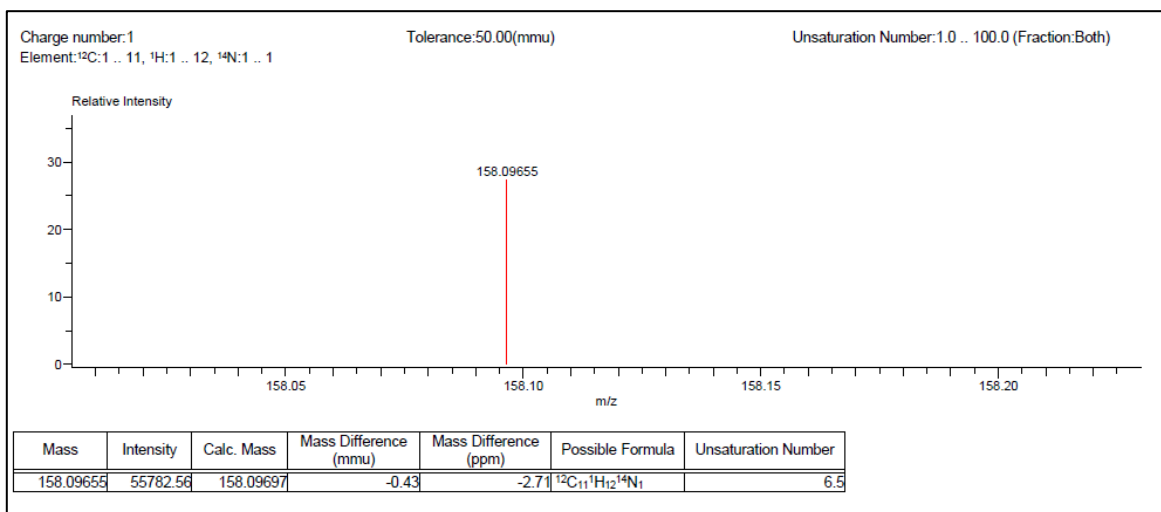


En el espectro de ¹³C RMN se observan doce señales. Las primeras cuatro δ 21.40 ppm, δ 23.58 ppm, δ 24.40 ppm y δ 42.44 ppm corresponden a los carbonos del anillo de piperidina formado durante la ciclación.

En la zona de aromáticos se encuentran cinco señales, δ 97.61 ppm, δ 108.67 ppm, δ 119.68 ppm, δ 119.70 ppm y δ 120.23 ppm correspondientes a los carbonos de las posiciones C-3, C-7, C-6, C-5 y C-4 del indol.

Por último, se observan tres señales δ 128.33 ppm, δ 136.38 ppm, δ 137.30 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios del indol.

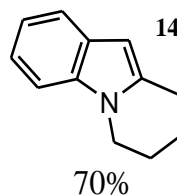
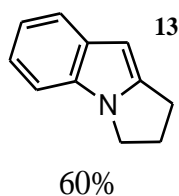
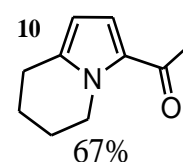
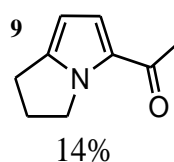
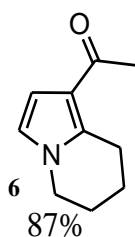
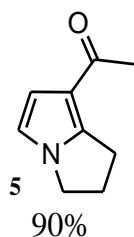
- **Espectrometría de masas**



Se confirmó la obtención del producto **14** por espectrometría de masas de alta resolución, con la técnica de DART. El pico observado experimentalmente [H+M]⁺ es una unidad mayor a la masa del compuesto debido a la naturaleza de la técnica. La masa calculada para C₁₁H₁₂N fue de 158.09697, con una diferencia de 0.43 mmu ó 2.71 ppm, con respecto a la masa exacta. El número de insaturaciones es de 7.

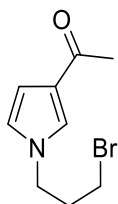
9. Conclusiones

- Se logró la ciclación de 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (**1**) y 1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (**2**), utilizando el catalizador fac-Ir(ppy)_3 (0.02 eq), como base Na_2HPO_4 (3eq), LiB(cat)_2 (3eq) y DMF como disolvente (0.28M del derivado yodado) con un rendimiento de 90% y 87% respectivamente.
- Se corroboró la hipótesis en la cual se plantea que la ciclación radicalaria foto-redox de 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (**1**) y 1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (**2**), es regioselectiva hacia la posición 2 del pirrol.
- Se lograron las síntesis de los precursores de la reacción de ciclación a partir de 3-acetilpirrol, 2-acetilpirrol e indol, con rendimientos entre 60%-70% para las *N*-alquilaciones y del 85%-90% para las reacciones de Finkelstein.
- Se llevaron a cabo las ciclaciones radicalarias foto-redox de los derivados yodados de 2-acetilpirrol e indol, utilizando las mismas condiciones que en la ciclación de los derivados yodados de 3-acetilpirrol, obteniendo rendimientos de 14% y 67% para la formación de 1-(2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)etan-1-ona (**9**) y 1-(5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)etan-1-ona (**10**) respectivamente y rendimientos de 60% y 70% para la formación de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-*a*]indol (**13**) y 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol (**14**).



10. Metodologías

1-(1-(3-bromopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (76)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron 0.05 g (0.4582 mmol) de 3-acetilpirrol, 0.0916 g (2.291 mmol) de hidróxido de sodio y 45 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se sometió a agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se adicionaron 1.8419 g (9.163 mmol) de 1,3-dibromopropano y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas.

Al terminar el tiempo de reacción se eliminó el disolvente de la mezcla por medio de una evaporación a presión reducida utilizando un rotavapor. Posteriormente, la mezcla de reacción se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio dos veces. Después se agregó sulfato de sodio a la fase extraída para secar y posteriormente filtrar.

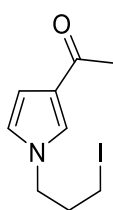
Por último, se purificó el producto deseado a través de cromatografía en columna, con un sistema H/AcOEt 6:4 v/v. Se obtuvieron 0.0797 g dando un rendimiento de 75.62%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.60 – 6.55 (m, 1H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.47, 126.48, 125.80, 122.38, 109.82, 47.72, 33.71, 29.66, 27.20.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.01805 encontrado 230.01805.

1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (1)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregaron 0.0797 g (0.3465 mmol) de 1-(1-(3-bromopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (76), 0.0619 g (0.4158 mmol) de yoduro de potasio y 8.5 mL de acetona. Luego se sometió la mezcla a calentamiento a reflujo (65 °C) y agitación durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción se eliminó el disolvente por medio de una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor y se

aisló la mezcla de reacción a través de una extracción líquido-líquido utilizando acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio dos veces hasta dejar de verse turbia. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y luego de filtrar el sulfato, se evaporó el disolvente de la fase orgánica.

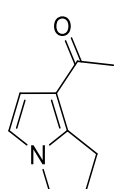
Se obtuvieron 0.075g dando un rendimiento de 78.11%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.58 – 6.53 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.47, 126.32, 125.81, 122.34, 109.70, 49.72, 34.22, 27.18, 2.18.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.00458 encontrado 278.00418.

1-(2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-il)etan-1-ona (5)



En un vial de 4 mL se agregaron 0.070 g (0.2526 mmol) de 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona **1**, 0.1076 g (0.7578 mmol) de fosfato dibásico de sodio, 0.1774 g (0.7578 mmol) de biscatecolborato de litio, 0.0033 g (0.0050 mmol) de *fac*-Ir(ppy)₃ y 0.9 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se desgasificó utilizando la doble línea de vacío congelando la mezcla, haciendo vacío y descongelando en repetidas ocasiones, hasta observar que al descongelar la generación de burbujas es mínima. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno, para tener una atmosfera inerte y se selló el vial.

La mezcla de reacción se colocó en un reactor donde se agitó y se irradió con luz azul durante 3 días. Luego del tiempo de reacción, se traspasó la mezcla a un matraz de 25 mL y se agregaron 6 mL de tolueno para facilitar la eliminación de la *N,N*-dimetilformamida de la mezcla de reacción a través de una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor.

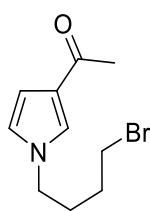
Posteriormente, se purificó el producto mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema H/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0.0339 g dando un rendimiento de 92%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.08 – 3.90 (t, 2H), 3.13 – 3.04 (t, 2H), 2.56 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.51, 143.61, 117.76, 115.04, 113.50, 46.84, 27.74, 27.29, 26.30.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 150.09234 encontrado 150.09189.

1-(1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (79)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron 0.05 g (0.4582 mmol) de 3-acetilpirrol, 0.09163 g (2.2910 mmol) de hidróxido de sodio y 45 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se sometió a agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se adicionaron 1.9545 g (9.1634 mmol) de 1,4-dibromopropano y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas.

Al terminar el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente de la mezcla a través de una destilación a presión reducida. Posteriormente, se hizo una extracción liquido-liquido con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada

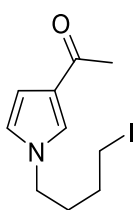
de cloruro de sodio dos veces. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y posteriormente filtrar.

Por último, se purificó el producto a través de cromatografía en columna, con un sistema H/AcOEt 6:4 v/v. Se obtuvieron 0.0867 g dando un rendimiento de 77.55%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 – 6.56 (m, 1H), 6.53 (m, $J = 2.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.39, 126.04, 125.57, 122.11, 109.43, 49.21, 32.74, 29.60, 29.47, 27.07.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.03340 encontrado 244.03370.

1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (2)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregaron 0.0867 g (0.355 mmol) 1-(1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona **79**, 0.063191 g (0.4264 mmol) de yoduro de potasio y 8.6 mL de acetona. Luego, se sometió la mezcla a calentamiento a reflujo (65 °C) y agitación durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción se evaporó el disolvente del matraz y se realizó una extracción utilizando acetato de etilo.

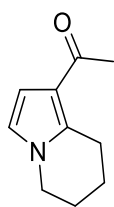
La fase orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y posteriormente filtrarlo. Se obtuvieron 0.0874 g dando un rendimiento de 84.61%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.54 (m, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-D) δ 193.41, 126.05, 125.57, 122.12, 109.46, 49.01, 31.88, 30.13, 27.12, 5.48.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.01990 encontrado 292.01983.

1-(5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il)etan-1-ona (6)



En un vial de 4 mL se agregaron 0.0874 g (0.3003 mmol) de 1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona **2**, 0.1279 g (0.9010 mmol) de fosfato dibásico de sodio, 0.2108 g (0.9010 mmol) de biscatecolborato de litio, 0.0039 g (0.0060 mmol) de *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ y 1.07 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se desgasificó utilizando la doble línea de vacío congelando la mezcla, haciendo vacío y descongelando en repetidas ocasiones hasta observar que al descongelar la generación de burbujas es mínima. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno, para tener una atmósfera inerte y se selló el vial.

La mezcla de reacción se colocó en un reactor donde se agitó y se irradió con luz azul durante 3 días.

Luego del tiempo de reacción, se traspasó la mezcla a un matraz de 25 mL y se agregaron 6 mL de tolueno para facilitar la eliminación de la *N,N*-dimetilformamida de la mezcla de reacción a través de una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor.

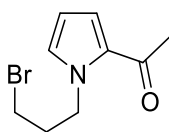
Se purificó el producto mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema H/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0.0477 g dando un rendimiento de 87.5%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 196.85, 144.17, 138.26, 120.17, 119.71, 110.76, 45.77, 27.77, 24.55, 22.67, 19.96.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.10793 encontrado 164.10754.

1-(1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona (90)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se agregaron 0.1 g (0.9149 mmol) de 2-acetilpirrol, 0.06658 g (1.1890 mmol) de hidróxido de potasio y 2 mL de DMSO. La mezcla de reacción se colocó en el sonicador durante 20 minutos.

Pasado el tiempo de desprotonación se colocó el matraz en una parrilla de agitación y se agregaron 0.5871 g (2.7447 mmol) de 1,3-dibromopropano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

Posteriormente, se realizó una extracción líquido-líquido de la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con 15 mL de solución saturada de cloruro de sodio y se secó utilizando sulfato de sodio.

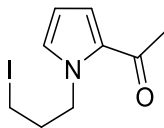
Se purificó el producto utilizando cromatografía en columna, con un sistema H/AcOEt 8:2 v/v. Se obtuvieron 0.1701 g con un rendimiento del 80%.

^1H RMN (300 MHz CDCl_3) δ 6.95 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.93 – 6.90 (m, 1H), 6.11 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 188.17, 130.86, 129.90, 120.69, 108.18, 47.65, 33.50, 30.60, 27.22.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}^{81}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.01592 encontrado 232.01601.

1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona (7)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregaron 0.1352 g (0.5870 mmol) 1-(1-(3-bromopropil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona **90**, 0.09679 g (0.6457 mmol) de yoduro de potasio y 10 mL de acetona.

Luego la mezcla se sometió a calentamiento a reflujo (65 °C) y agitación durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a través de una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor. Posteriormente, se realizó una extracción líquido-líquido utilizando acetato de etilo.

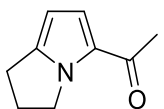
La fase orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y posteriormente filtrar. Se obtuvieron 0.1382 g dando un rendimiento de 85%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 4.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 188.26, 130.77, 129.96, 120.74, 108.26, 49.69, 34.26, 27.33, 3.25.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.00474 encontrado 278.00418.

1-(2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)etan-1-ona (9)



En un vial de 4 mL se agregaron 0.0817 g (0.2945 mmol) de 1-(1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona **7**, 0.1247 g (0.8848 mmol) de fosfato dibásico de sodio, 0.2071 g (0.8848 mmol) de biscatecolborato de litio, 0.0038 g (0.0059 mmol) de *fac*-Ir(ppy)₃ y 1 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se desgasificó utilizando la doble línea de vacío congelando la mezcla, haciendo vacío y descongelando en repetidas ocasiones hasta observar que al descongelar la generación de burbujas es mínima. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno, para tener una atmósfera inerte y se selló el vial.

La mezcla de reacción se colocó en un reactor donde se agitó y se irradió con luz azul durante 3 días.

Luego del tiempo de reacción, se traspasó la mezcla a un matraz de 25 mL y se agregaron 6 mL de tolueno para facilitar la eliminación de la *N,N*-dimetilformamida mediante una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor.

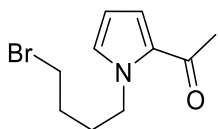
Se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un sistema H/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0.0061 g dando un rendimiento de 14%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.56 – 3.98 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.50 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 187.27, 145.77, 127.67, 122.31, 101.57, 48.26, 27.48, 25.91, 24.30.

EMAR (DART) m/z calculado para C₉H₁₂NO [M+H]⁺ 150.09194 encontrado 150.09189.

1-(1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona (91)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregaron 0.4 g (36.5960 mmol) de 2-acetilpirrol, 0.2649 g (8.756 mmol) de hidróxido de potasio y 8 mL de DMSO. La mezcla de reacción se colocó en el sonicador durante 20 minutos.

Pasado el tiempo de desprotonación, se colocó el matraz en una parrilla de agitación y se agregaron 45 mL (10.9780 mmol) de 1,4-dibromobutano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

Posteriormente, se realizó una extracción liquido-liquido de la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con 15 mL de solución saturada de cloruro de sodio y se secó utilizando sulfato de sodio.

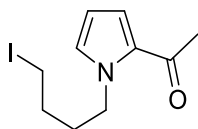
Se purificó el producto utilizando cromatografía en columna con un sistema H/AcOEt 8:2 v/v. Se obtuvieron 0.7676 g con un rendimiento del 85.96%.

¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 6.93 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.09 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 – 1.74 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 187.76, 129.83, 129.69, 120.14, 107.86, 48.39, 32.87, 29.77, 29.47, 27.02.

EMAR (DART) m/z calculado para C₁₀H₁₅⁸¹BrNO [M+H]⁺ 246.03092 encontrado 246.03166.

1-(1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona (8)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron 0.7676 g (3.1459 mmol) de 1-(1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona **91**, 0.5149 g (3.4560 mmol) de yoduro de potasio y 60 mL de acetona.

Luego se sometió la mezcla a calentamiento a reflujo (65 °C) y agitación durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente mediante una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor.

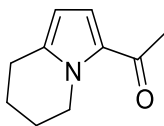
La fase orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y luego filtrar. Se obtuvieron 0.7964 g dando un rendimiento de 87%

¹H RMN (301 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 6.07 (m, *J* = 4.1, 2.5 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.77 (qt, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 188.03, 129.99, 129.87, 120.32, 108.05, 48.40, 32.21, 30.40, 27.25, 5.91.

EMAR (DART) m/z calculado para C₁₀H₁₅INO [M+H]⁺ 292.01936 encontrado 292.01983.

1-(5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)etan-1-ona (10)



En un vial de 4 mL se agregaron 0.1093 g (0.37556 mmol) de 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-2-il)etan-1-ona **8**, 0.1600 g (1.1266 mmol) de fosfato dibásico de sodio, 0.2637 g (1.1266 mmol) de biscatecolborato de litio, 0.0049 g (0.0075 mmol) de *fac*-Ir(ppy)₃ y 1.3 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se desgasificó utilizando la doble línea de vacío congelando la mezcla, haciendo vacío y descongelando en repetidas ocasiones, hasta observar que al descongelar la generación de burbujas es mínima. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno para tener una atmosfera inerte y se selló el vial.

La mezcla de reacción se colocó en un reactor donde se agitó y se irradió con luz azul durante 3 días.

Luego del tiempo de reacción, se traspasó la mezcla a un matraz de 25 mL y se agregaron 6 mL de tolueno para facilitar la eliminación de la *N,N*-dimetilformamida a través de una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor.

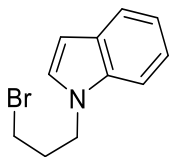
Se purificó el producto con cromatografía en columna, utilizando un sistema H/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0.041 g dando un rendimiento de 67.21%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92 (p, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.77 (p, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 187.53, 138.74, 129.77, 120.00, 106.55, 46.39, 27.07, 24.14, 23.47, 19.81.

EMAR (DART) *m/z* calculado para C₁₀H₁₄NO [M+H]⁺ 164.10789 encontrado 164.10754.

1-(3-bromopropil)-1*H*-indol (93)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se agregaron 0.2 g (1.7080 mmol) de 2-acetilpirrol, 0.1148 g (2.0490 mmol) de hidróxido de potasio y 4 mL de DMSO. La mezcla de reacción se colocó en el sonicador durante 20 minutos.

Pasado el tiempo de desprotonación, se colocó el matraz en una parrilla de agitación y se agregaron 1.04 mL (10.2470 mmol) de 1,3-dibromopropano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

Posteriormente, se realizó una extracción líquido-líquido de la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con 15 mL de solución saturada de cloruro de sodio y se secó utilizando sulfato de sodio.

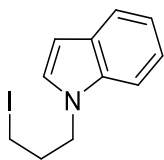
Se purificó el producto utilizando cromatografía en columna, con un sistema H/AcOEt 8:2 v/v. Se obtuvieron 0.1700 g con un rendimiento del 42.83%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (t, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.80, 128.71, 127.99, 121.64, 121.08, 119.52, 109.31, 101.49, 43.84, 32.63, 30.57.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}^{79}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.02310 encontrado 238.02314.

1-(3-yodopropil)-1H-indol (11)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregaron 0.1742 g (0.7316 mmol) de 1-(3-bromopropil)-1H-indol **93**, 0.1316 g (0.8780 mmol) de yoduro de potasio y 17.8 mL de acetona. Luego se sometió la mezcla a calentamiento a reflujo (65 °C) y agitación durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción se eliminó el disolvente de la mezcla mediante una destilación a presión reducida. Posteriormente, se realizó una extracción liquido-liquido de la mezcla restante utilizando acetato de etilo.

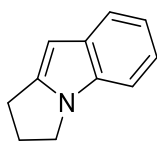
La fase orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y luego filtrar. Se obtuvieron 0.1793 g dando un rendimiento de 86%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (t, 1H), 7.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.14 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.82, 128.72, 127.96, 121.67, 121.12, 119.55, 109.36, 101.53, 46.02, 33.37, 3.34.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.00910 encontrado 286.00927.

2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol (12)



En un vial de 4 mL se agregaron 0.075 g (0.26300 mmol) de 1-(3-yodopropil)-1H-indol **10** 0.1120 g (0.7890 mmol) de fosfato dibásico de sodio, 0.1847 g (0.7890 mmol) de biscatecolborato de litio, 0.0034 g (0.0052 mmol) de *fac*-Ir(ppy)₃ y 0.9 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se desgasificó utilizando la doble línea de vacío congelando la mezcla, haciendo vacío y descongelando en repetidas ocasiones, hasta observar que al descongelar la generación de burbujas es mínima. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno, para tener una atmosfera inerte y se selló el vial.

La mezcla de reacción se colocó en un reactor donde se agitó y se irradió con luz azul durante 3 días.

Luego del tiempo de reacción, se traspasó la mezcla a un matraz de 25 mL y se agregaron 6 mL de tolueno para facilitar la eliminación de la *N,N*-dimetilformamida de la mezcla de reacción mediante una destilación a presión reducida utilizando un rotavapor.

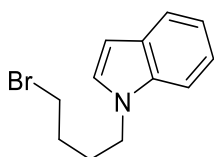
Se purificó el producto mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema H/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0,1349 g dando un rendimiento de 60%.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.0, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (p, J = 7.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-D) δ 144.66, 133.35, 132.76, 120.39, 120.20, 119.19, 109.46, 92.38, 43.68, 27.94, 24.37.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176.11224 encontrado 172.11262.

1-(4-bromobutil)-1H-indol (94)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se agregaron 0.2 g (1.7080 mmol) de 2-acetilpirrol, 0.1148 g (2.0490 mmol) de hidróxido de potasio y 4 mL de DMSO. La mezcla de reacción se colocó en el sonicador durante 20 minutos.

Pasado el tiempo de desprotonación, se colocó el matraz en una parrilla de agitación y se agregaron 1.22 mL (2.2123 g) (10.2470 mmol) de 1,4-dibromobutano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

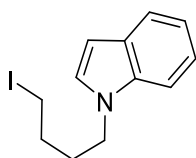
Posteriormente, se realizó una extracción de la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con 15 mL de solución saturada de cloruro de sodio y se secó utilizando sulfato de sodio. Se purificó el producto utilizando cromatografía en columna, con un sistema H/AcOEt 8:2 v/v. Se obtuvieron 0.3000 g con un rendimiento del 70.14%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (t, 1H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.83, 128.57, 127.60, 121.46, 120.98, 119.32, 109.27, 101.20, 45.29, 33.06, 29.86, 28.70.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.03772 encontrado 252.03879

1-(4-yodobutil)-1H-indol (12)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron 0.3021 g (1.1980 mmol) 1-(4-bromobutil)-1H-indol **94**, 0.2155 g (1.1438 mmol) de yoduro de potasio y 29 mL de acetona. Luego se sometió la mezcla a calentamiento a reflujo (65 °C) y agitación durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción por medio de una destilación a presión reducida, utilizando un

rotavapor. Se realizó una extracción liquido-liquido de la mezcla resultante utilizando acetato de etilo.

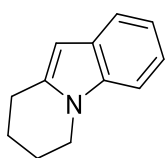
La fase orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y posteriormente filtrar. Se obtuvieron 0.3044 g dando un rendimiento de 85.85%

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (t, 1H), 7.30 – 7.21 (t, 1H), 7.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 3.1, 0.7$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.00 (p, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (p, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.83, 128.58, 127.61, 121.50, 121.01, 119.35, 109.28, 101.26, 45.15, 31.02, 30.58, 6.04.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.02498 encontrado 300.02492.

6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]índol (14)



En un vial de 4 mL se agregaron 0.1 g (0.3340 mmol) 1-(4-yodobutil)-1H-indol **12** 0.1424 g (1.0028 mmol) de fosfato dibásico de sodio, 0.2346 g

(1.0028 mmol) de biscatecolborato de litio, 0.0043 g (0.0066 mmol) de *fac*-Ir(ppy)₃ y 1.2 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se

desgasificó utilizando la doble línea de vacío congelando la mezcla, haciendo vacío y descongelando en repetidas ocasiones, hasta observar que al descongelar la generación de burbujas es mínima. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno, para tener una atmosfera inerte y se selló el vial.

La mezcla de reacción se colocó en un reactor donde se agitó y se irradió con luz azul durante 3 días.

Luego del tiempo de reacción, se traspasó la mezcla a un matraz de 25 mL y se agregaron 6 mL de tolueno para facilitar la eliminación de la *N,N*-dimetilformamida de la mezcla de reacción mediante una destilación a presión reducida, utilizando un rotavapor.

Se purificó el producto con cromatografía en columna, utilizando un sistema H/AcOEt 99:1. Se obtuvieron 0.0343 g dando un rendimiento de 70%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.30, 136.38, 128.33, 120.23, 119.70, 119.68, 108.67, 97.61, 42.44, 24.40, 23.58, 21.40.

EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 158.09655 encontrado 158.09697.

11. Bibliografía

- (1) Zhen-Long Wu; Bing-Xin Zhao; Xiao-Jun Huang; Gen-Yun Tang; Lei Shi; Ren-Wang Jiang; Xin Liu; Ying Wang; Wen-Cai Ye; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, Vol. 53, 5796-5799
- (2) Stephenson, C. R. J.; Tucker, J. W.; Narayanam, J.M.R; Krabbe, S. W. *Org. Lett.* **2010**, No. 2, Vol 12, 368-371
- (3) MacMillan, D. W. C.; Stephenson, C. R. J.; Yoon, T. P. *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*, 1ra Edición, **2018** pp.
- (4) Miranda L. D.; Muchowski, J. M.; Menes-Arzate, M.; Martinez R.; Cruz-Almanza R.; Osornio Y. M. *J. Org. Chem.* **2004**, Vol.69, 4001-4004
- (5) Guadarrama F. *Adición Oxidativa regioselectiva de radicales a pirroles e indoles* (Tesis doctoral), **2012**, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.
- (6) Stephenson, C. R. J.; McAtee, R. C.; McClain, E. J. *Trends in Chemistry* **2019**, Vol. 1, No 1, 111-125
- (7) Stephenson, C. R. J.; Staveness D.; Bosque, I.; *Acc. Res* **2016**, Vol. 49, 2295-2306
- (8) Paleo E. *Reacciones de adición y ciclación vía radicales libres en la síntesis de alcaloides pirrólicos e indólicos derivados de la aspidospermidina* (Tesis doctoral) **2012**, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México
- (9) Zard S. Z., *Radical Reactions in Organic Synthesis* **2003**, Oxford Chemistry Masters, New York
- (10) Solache F. , *Síntesis de análogos de la piperina mediante una adición vía radicales libres* (Tesis de maestría) **2009**, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Mexico.
- (11) Miranda L.; Paleo E.; Osornio Y. *Org. Biomol. Chem* **2011**, Vol. 9,261-262
- (12) Reanud, P. *Radicals in Organic Synthesis. Volume I: Basic Principles*, 1ra Edición, **2001**, Wiley-VCH, Université de Fribourg, Fribourg, Suiza
- (13) Ritter, J.; Minieri P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948** , Vol. 70, 4045-4048
- (14) Swern D. *Organic Peroxides Volume I* **1970**, Wiley-Interscience, Institute and Department of Chemistry, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania
- (15) McFadden, T. R.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, Vol. 24, 7741-7752
- (16) Fleming Ian *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions* **2010**, 1ra Edición, Wiley, Gran Bretaña
- (17) Lalevée, J.; Allonas, X.; Fouassier, J.; *J. Org. Chem.* **2005**, Vol. 70, 814-819
- (18) Wuts, P.; D'Costa, R.; Butler, W.; *J. Org. Chem.* **1984**, Vol. 49, 2582-2588 (R12 PF)
- (19) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S; *Tetrahedron*, **1991**, Vol. 47, 4077-4088
- (20) Suzuki, F.; Kuroda, K. J. *Heterocycl. Chem.* **1993**, Vol. 30, 811
- (21) Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann E.; Parr, J.; Storey, J. M. D.; *Angew. Chem.* **2004**, Vol. 43, 95
- (22) Muchowski, M.; Artis, D.; Cho, I.; Figueroa, S.; *J. Org. Chem.* **1994**, Vol. 59, 2456-2466
- (23) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M.; *Can. J. Chem.* **1992**, Vol. 70, 1838

- (24) Miranda L. D.; Cruz-Almanza R.; Pavón R.; *ARKIVOC* (Gainesville, FL, US), **2002**, 15-22
- (25) Bowman, R. W.; Aldabbagh, F.; Mann E.; *Tetrahedron Letters* **1997**, Vol. 38, No. 45, 7937-7940
- (26) Miranda, L. D.; Guadarrama-Morales O.; Méndez F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, Vol. 48, 4515–4518
- (27) Stephenson, C.; Tucker, J.; *J. Org. Chem.* **2012**, Vol. 77, 1617-1622
- (28) König B.; Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, Vol. 57, 10034- 10072
- (29) Nicewicz, D. A.; Romero, N. A.; *Chem. Rev.* **2016**, Vol. 16, 10075-10166
- (30) Weaver, J. D.; Senaweera S. M.; Singh, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, Vol. 136, 3002-3005
- (31) Betacetosulfonas Ohno, A.; Nakamura, K.; Fujii, M.; Mekata, H.; Oka, S.; *Chem. Lett.* **1986**, Vol. 15, 87-88
- (32) Oda, M.; Okada, K.; Okamoto, S.; Morita, N.; Okubo, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, Vol. 113, 9401-9402
- (33) Tanaka, T.; Fukuzumi, S.; *J. Phys. Chem.* **1990**, Vol 94, 722-726
- (34) Stephenson, R. J.; Tucker, J. W.; Narayanam J. M. R.; *J. Chem. Soc.* **2009**, Vol. 131, 8756-8757
- (35) Tanaka, T.; Hironaka, K.; Fukuzumi, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1984**, 1705-1709
- (36) Sauvage, J. P.; Kern, J-M; *J. Chem. Soc. Commun.* **1987**, 546-548
- (37) Stephenson, C. R. J.; Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, Vol. 50, 9655-9659
- (38) Stephenson, C. R. J.; Servin, M. J.; Furst, L.; Nguyen, J. D.; Collins III, J. L.; *Tetrahedron* **2018**, Vol. 74, 3246-3252
- (39) Yarasik, A.; *Investigation of the suitability of the biscatecholborate anion as a reductive quencher for photoexcited ruthenium polyphyrindyl complexes* **2006**, (Tesis de Maestría), University of Texas at Arlington
- (40) Navarro, M.; Ribeiro, A. S.; Kanazawa, A.; Navarro, D. M. A. F.; Moutet, Jean-Claude; *Tetrahedron: Asymetry* **1999**, Vol. 10, 3735-3745
- (41) Miranda, L. D.; Lopez-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; *Tetrahedron* **2018**, Vol. 74, 5494-5502
- (42) Stephenson, J. R.; Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; *Nature Chemistry* **2012**, Vol. 4, 854 - 859