



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE 4 ANÁLOGOS DE RHAZINILAM MEDIANTE UNA REACCIÓN  
EN CASCADA DE ADICIÓN-CICLACIÓN VÍA RADICALES LIBRES**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**

**PRESENTA**

**LUIS ANTONIO GONZÁLEZ CORTÉS**



**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019**

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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:** Dr. Fernando León Cedeño  
**VOCAL:** M. EN C. Ana Adela Sánchez Mendoza  
**SECRETARIO:** Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez  
**1er. SUPLENTE:** Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla  
**2° SUPLENTE:** Dr. Luis Ángel Polindara García

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 2-3. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA. INSTITUTO DE QUÍMICA. UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ**

**SUPERVISORA TÉCNICA:**

**M. en C. JAZMÍN GARCÍA RAMÍREZ**

**SUSTENTANTE:**

**LUIS ANTONIO GONZÁLEZ CORTÉS**

## ABREVIATURAS

UNIDADES DE MEDIDA			
<b>Å</b>	Angstroms	<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>g</b>	Gramos	<b>MHz</b>	Megahertz
<b>µm</b>	Micrómetros	<b>µM</b>	Micromolar
<b>nm</b>	Nanómetros	<b>ppm</b>	Partes por millón
DISOLVENTES Y REACTIVOS			
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo	<b>dba</b>	Dibencilidenacetona
<b>DCE</b>	Dicloroetano	<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	<b>DLP</b>	Peróxido de Dilaurilo
<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina	<b>HATU</b>	Hexafluorofosfato de tetrametil azabenzotriazol uronio
<b>MeOH</b>	Metanol	<b>MOM-</b>	Metoximetilo
<b>MOMCI</b>	Clorometilmetil éter	<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano	<b>TsO-</b>	Tosilato
TÉCNICAS ANALÍTICAS			
<b>DART</b>	Análisis directo en tiempo real	<b>ESI</b>	Ionización por electroespray
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear		
OTRAS			
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América	<b>GTP</b>	Trifosfato de guanosina
<b>GDP</b>	Difosfato de guanosina	<b>SET</b>	Transferencia de un solo electrón
<b>UV</b>	Ultravioleta	<b>Eq.</b>	Equivalente

# ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>Capítulo 1. El Rhazinilam</b>	<b>5</b>
1.1 Importancia biológica del Rhazinilam	5
1.2 Principales agentes inhibidores de la tubulina	6
1.3 Efecto del Rhazinilam en la inhibición del equilibrio tubulina-microtúbulos	9
1.4 Efecto inmunosupresor del Rhazinilam en células humanas	10
1.5 Metabolismo oxidativo del Rhazinilam	11
<b>Capítulo 2. Síntesis previas del Rhazinilam y análogos</b>	<b>13</b>
2.1 Síntesis total a partir de la vincadiformina	13
2.2 Síntesis total del Rhazinal a partir de pirrol y butirolactona	14
2.3 Formación del anillo de 9 miembros a partir de un acoplamiento C-C	16
2.4 Síntesis vía radicales libres	17
2.5 Análogos reportados	18
<b>Capítulo 3. Química de radicales</b>	<b>19</b>
3.1 Generalidades de los radicales	19
3.2 Xantatos	22
3.3 Reacción de Barton-McCombie	23
3.4 Reacción de transferencia de grupo	24
3.5 Adición intramolecular de radicales a sistemas aromáticos	25
3.6 Reacción en cascada de adición-ciclación	26
<b>Capítulo 4. Delimitación del proyecto</b>	<b>28</b>
4.1 Planteamiento del problema	28
4.2 Análisis retrosintético del Rhazinilam	29
4.3 Hipótesis	30
4.4 Objetivos	30
<b>Capítulo 5. Resultados y discusión</b>	<b>31</b>
5.1 Síntesis de xantatos	31
5.2 Alquilación del indol y pirrol-2-carbaldehído	32
5.3 Adición-ciclación en cascada vía radicales	33
5.4 Acoplamiento C-C catalizado con paladio	36
5.5 Desprotección final	38
5.6 Asignación de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ para la familia del análogo 112d.	40
5.7 Resumen de la síntesis	50
5.8 Conclusiones	51
<b>Capítulo 6. Metodología experimental y descripción espectroscópica</b>	<b>52</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>67</b>

# CAPÍTULO 1. EL RHAZINILAM

## 1.1 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL RHAZINILAM

El Rhazinilam (figura 1) es un alcaloide que se aisló por primera vez de la *Melodinus australia*, y posteriormente se encontró en otras plantas de la misma familia (*Apocynaceae*), como la *Rhazya stricta*, la *Kopsia teoi* y la *Kopsia singaporensis* de Malasia.<sup>[1][2]</sup>

A partir de varios estudios realizados<sup>[1][3][4]</sup>, se encontró que el Rhazinilam tiene la capacidad de interferir en el equilibrio de la tubulina-microtúbulos, lo que originaba una reducción considerable en la división celular para ciertas líneas celulares.

Por otro lado, se sabe que el cáncer es una condición donde un grupo de células se reproducen de manera descontrolada y a una rapidez mayor a la que el cuerpo puede eliminarlas. De esta forma, los fármacos que pueden inhibir la división celular específicamente de las células cancerígenas, son la base para la creación de terapias anticancerígenas. De este modo, el Rhazinilam resultó ser un buen candidato para este tipo de terapias, debido a su eficacia y su relativa estructura sencilla, en comparación con sustancias que ya se conocían con esta propiedad biológica, como el taxol.

Específicamente hay que centrarse en la tubulina, que es una proteína globular presente en prácticamente todas las células eucariontes. La tubulina forma dímeros entre sus estructuras  $\alpha$  y  $\beta$ , los cuales se ha observado que tienen la propiedad de ensamblarse y desensamblarse, en un equilibrio dinámico de polimerización, lo que deriva en estructuras que tienen entre 12 y 17 filamentos ensamblados en forma de hélice regular, llamadas microtúbulos (figura 2).<sup>[5][6]</sup>

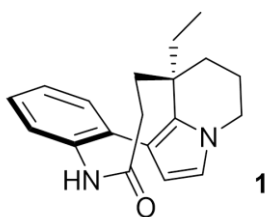


Figura 1. Rhazinilam

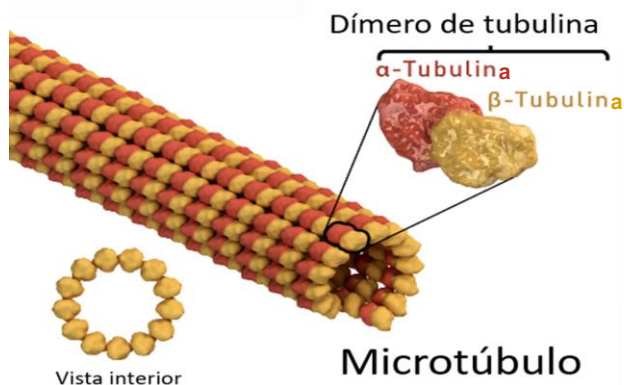


Figura 2. Estructura de un microtúbulo

Los microtúbulos tienen 25 nm de diámetro y una longitud entre 0.2 y 25  $\mu\text{m}$  y son estructuras fundamentales, que están involucradas en muchos procesos cruciales como:

- **Dar forma a la célula.** Debido a que los microtúbulos son uno de los mayores componentes del citoesqueleto de la célula, dan soporte y organización, además de que colaboran en la conservación de la polaridad.
- **Movimiento celular.** Los microtúbulos se combinan para formar cilios o flagelos, que permiten a la célula ir de un lugar a otro por arrastre y expansión.
- **Transporte celular.** También ayudan a varios organelos al transporte, excepto al núcleo.
- **División celular.** Los microtúbulos forman el huso mitótico durante la anafase para formar una célula hija.

Esta última es la característica más importante, ya que si se logra inhibir con algún agente de manera selectiva el equilibrio de formación de los microtúbulos en células anormales, es posible utilizar este agente como base en terapias anticancerígenas.

## 1.2 PRINCIPALES AGENTES INHIBIDORES DE LA TUBULINA.

Se conocen múltiples moléculas de origen natural que interfieren en el equilibrio de polimerización y despolimerización de los microtúbulos, entre ellos se encuentran: la vinca, el paclitaxel o taxol, la combrestatina y la colchicina. Estos agentes funcionan a través de dos mecanismos principales: 1) Por la inhibición de la reacción de desensamblaje (agentes estabilizantes) y 2) por la inhibición de la polimerización (agentes desestabilizantes).<sup>[7]</sup>

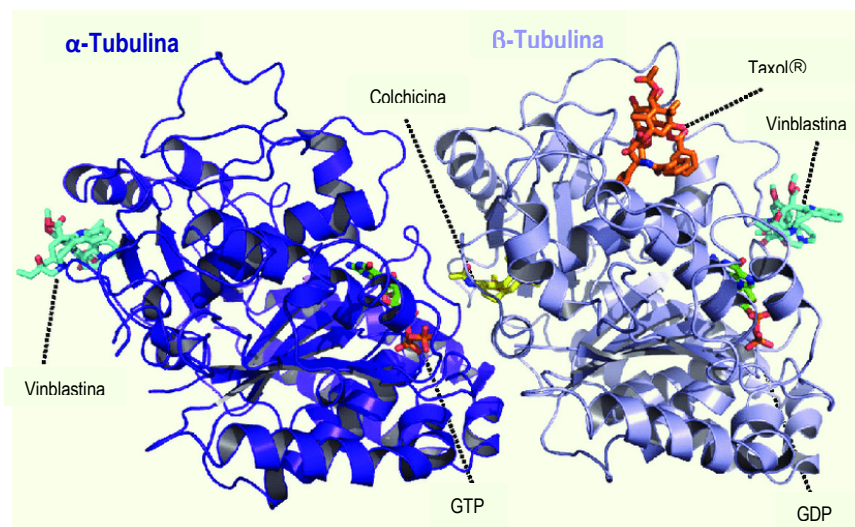


Figura 3. Sitios de unión de los inhibidores conocidos.

Los inhibidores se han clasificado en 3 dominios según el sitio de unión a la proteína,<sup>[7][8]</sup> como se observa en la figura 3:

#### - **Inhibidor tipo taxol**

Funcionan como agentes estabilizantes para que se lleve a cabo la formación de los microtúbulos. En este contexto, se determinó que primero una molécula de GTP se une a un dímero de tubulina y al hidrolizarse permite la formación de protofilamentos, los cuales se extienden a medida que se repite el ciclo. Posteriormente, los agentes inhibidores se unen a la  $\beta$ -tubulina estimulando la reacción de polimerización, lo que lleva al alargamiento anormal de los microtúbulos. Este efecto se observa principalmente en la fase G2/M del ciclo celular, que lleva a la apoptosis de la célula (muerte programada).

El paclitaxel (figura 4, **6**) fue la primera sustancia que se descubrió que actúa mediante este mecanismo. Se aisló en 1971 de la *Taxus brevifolia* y luego se comercializó bajo el nombre de Taxol, pero debido a su baja concentración en la planta, en 1989 Holton reportó una semi-síntesis a partir de un producto natural accesible comercialmente.<sup>[9]</sup> Años más tarde, se aislaron o se sintetizaron otras sustancias con la misma actividad, algunas de ellas se presentan en la figura 4.

#### - **Inhibidor tipo vinca**

Funcionan como agentes desestabilizantes inhibiendo la reacción de polimerización de los microtúbulos, haciendo que estos sean más cortos. Noble, Beer y Cutts fueron los primeros en identificar alcaloides tipo vinca en la *Catharanthus roseus*, de la familia *Apocynaceae* en la década de 1950.<sup>[10]</sup>

Para entonces, ya se sabía que algunas plantas de esa familia tienen un efecto antidiabético y contra la malaria. Sin embargo, fue un tiempo después cuando la FDA los aprobó como anti-mitóticos para el tratamiento de algunos tipos de cáncer (de pulmón, de seno, leucemia y linfoma de Hodgkin).<sup>[11]</sup> Debido a su gran eficacia, se continuo buscando otros compuestos naturales y sintéticos que tuvieran el mismo efecto, algunos se observan en la figura 4.

#### - **Inhibidor tipo colchicina**

Funcionan también como agentes desestabilizantes, pero su sitio de unión es distinto a los tipo vinca. Se ha observado que estas sustancias se unen a la subunidad  $\beta$  a través de puentes



de hidrógeno. Pelletier y Caventou fueron los primeros en aislarla de la *Colchicum autumnale*.<sup>[12][13]</sup> La colchicina se empezó a usar como antiinflamatorio para tratar afecciones como la gota (tipo de artritis que causa dolor agudo y sensibilidad en articulaciones). En el año 2000 se descubrió que esta sustancia poseía un importante efecto anti-mitótico, ya que podía eliminar células cancerígenas. Sin embargo, farmacéuticamente resultó tener un bajo índice terapéutico debido a su alta toxicidad, lo cual podía llevar a la muerte del paciente.<sup>[7]</sup> Debido a eso se buscaron otros agentes naturales y sintéticos con menores daños colaterales, algunos se observan en la figura 4.

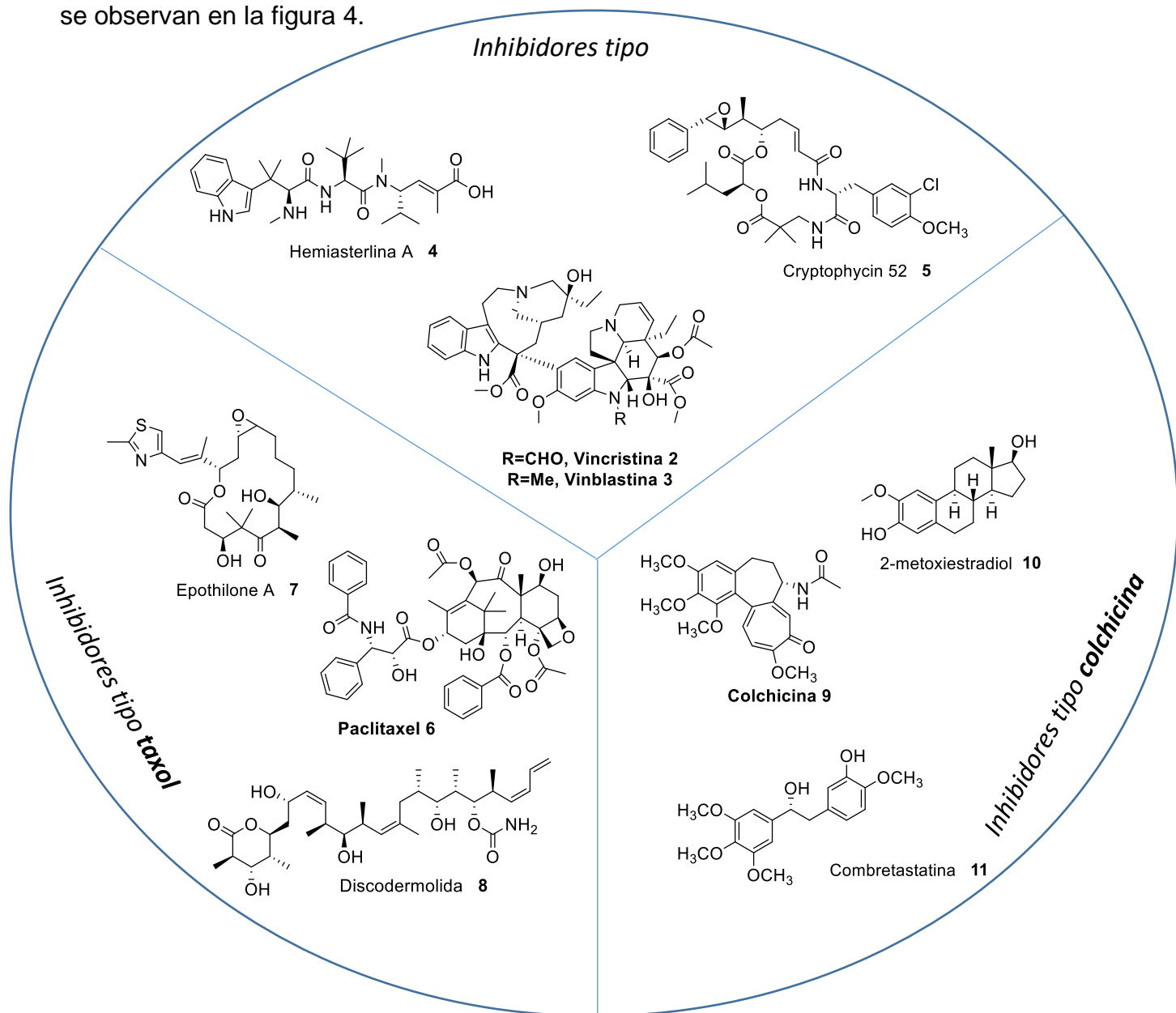


Figura 4. Algunos inhibidores conocidos agrupados en los dominios según el sitio de unión <sup>[7]</sup>

### 1.3 EFECTO DEL RHAZINILAM EN LA INHIBICIÓN DEL EQUILIBRIO TUBULINA-MICROTÚBULOS

El Rhazinilam se ha posicionado como un líder en cuanto a inhibidores del huso mitótico, ya que se ha observado que tiene ambos efectos (estabilizante y desestabilizante) como los inhibidores tipo vinca y Taxol. Esta sustancia induce el ensamblaje no-reversible de la tubulina, en un proceso llamado espiralización. Por otro lado, induce también el desensamblaje de los microtúbulos a baja temperatura. La interacción del Rhazinilam con la tubulina ocurre a concentraciones similares a la colchicina ( $IC_{50} = 2 \mu M$ ). Sin embargo, se observó una menor actividad en relación con la vinblastina y el taxol.<sup>[1]</sup>

En la Tabla 1 se observan algunos ejemplos de líneas celulares humanas cancerígenas en las que se encontró que el Rhazinilam y dos de sus análogos generan inhibición en su crecimiento. Estas son la línea celular KB/S (carcinoma epidermoide oral), la MRC-5 (fibroblasto de pulmón), la HCT-116 (carcinoma colorectal), la MDA-MB-231 (adenocarcinoma de seno insensible al estrógeno), la PC-3 (carcinoma de próstata), la A549 (carcinoma de pulmón) y la MCF-7 (adenocarcinoma de seno sensible al estrógeno). También se presentan los  $IC_{50}$  reportados, en comparación con la vincristina **2** y el cisplatino **14**, el cual es uno de los compuestos más utilizados en tratamientos anticancerígenos.<sup>[4]</sup> El  $IC_{50}$  indica la concentración necesaria de un compuesto para producir una inhibición del 50% de una reacción enzimática a una concentración específica del sustrato. De acuerdo con esto, se busca que el  $IC_{50}$  tenga el menor valor posible, y como se puede observar, el Rhazinilam destaca en relación a sus análogos (a excepción del Rhazinal, descubierto tiempo después y con mejor actividad) y frente al cisplatino para las primeras 4 líneas.

Tabla 1. $IC_{50}$ ( $\mu g/mL$ ) para la línea celular							
Compuesto	KB/S	MRC-5	HCT-116	MDA-MB-231	PC-3	A549	MCF7
Rhazinicina ( <b>13</b> )	1.00	4.20	1.80	4.10	> 30	> 30	> 30
Rhazinal ( <b>12</b> )	0.08	0.20	0.15	0.16	> 30	> 30	> 30
<i>Rhazinilam (1)</i>	<i>0.17</i>	<i>0.55</i>	<i>0.38</i>	<i>0.58</i>	> 30	> 30	> 30
Cisplatino ( <b>14</b> )	-	1.10	2.80	2.20	3.10	4.70	5.00
Vincristina ( <b>2</b> )	0.001	-	-	-	-	-	-

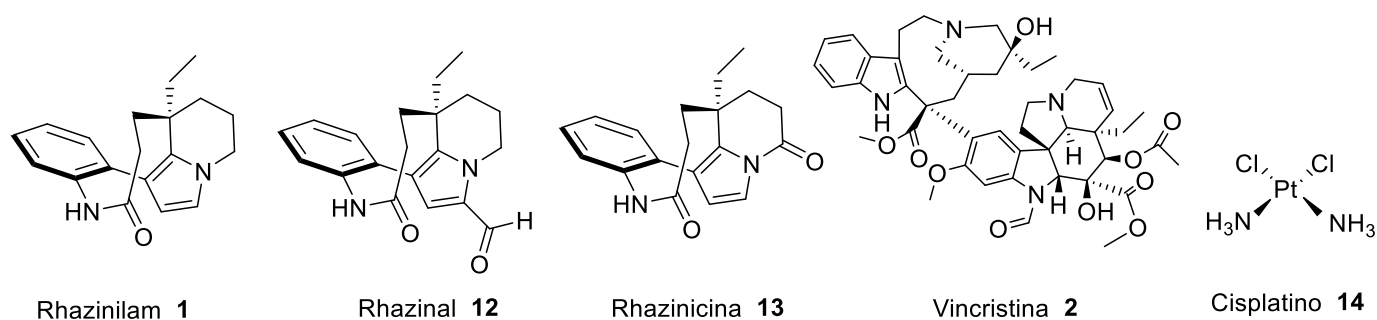


Figura 5. Estructuras de los inhibidores mostrados en la tabla 1.

## 1.4 EFECTO INMUNOSUPRESOR DEL RHAZINILAM EN CÉLULAS HUMANAS

En estudios realizados por Zeng en 2017 se encontró que el Rhazinilam inhibe la proliferación de las células humanas T y de las células mononucleares de sangre periférica [PBMC's por sus siglas en inglés], como los linfocitos o los monocitos, que son las células principales del sistema inmune para combatir enfermedades.<sup>[2]</sup> De esta forma, un desarrollo anormal de este tipo de células en particular, implica una alteración en la respuesta del sistema inmunológico.

Se determinó que el Rhazinilam inhibe la proliferación de células T anormales y células mononucleares, con índices  $IC_{50}$  de  $1.0 \mu\text{M}$  y  $1.1 \mu\text{M}$  respectivamente. Sin embargo, a concentraciones superiores a  $320 \mu\text{M}$  no se observaron efectos citotóxicos en ninguna de las dos líneas celulares sanas, bajo sus condiciones experimentales. Esto se resume específicamente en una actividad inmunosupresora, pero no citotóxica significativa para el Rhazinilam, en contraste con otros fármacos, que inhiben la proliferación a través de citotoxicidad.

Al tratar de determinar el mecanismo de acción, se observó un aumento considerable en el número de células en la fase G2 del ciclo celular, el cual se observa en la figura 6, previa a la mitosis del ciclo celular. Esto indica que su acción induce una ralentización del ciclo en esa fase particular, efecto que también se ha observado en los tratamientos con Taxol.

La activación anormal de células T y la producción de citosinas inflamatorias tienen papeles importantes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, donde el sistema inmunológico de una persona ataca a su propio organismo, como ocurre con el lupus y la artritis reumatoide.

De esta forma, el efecto inmunosupresor del Rhazinilam en células humanas es importante para el desarrollo de posibles tratamientos contra enfermedades autoinmunes.

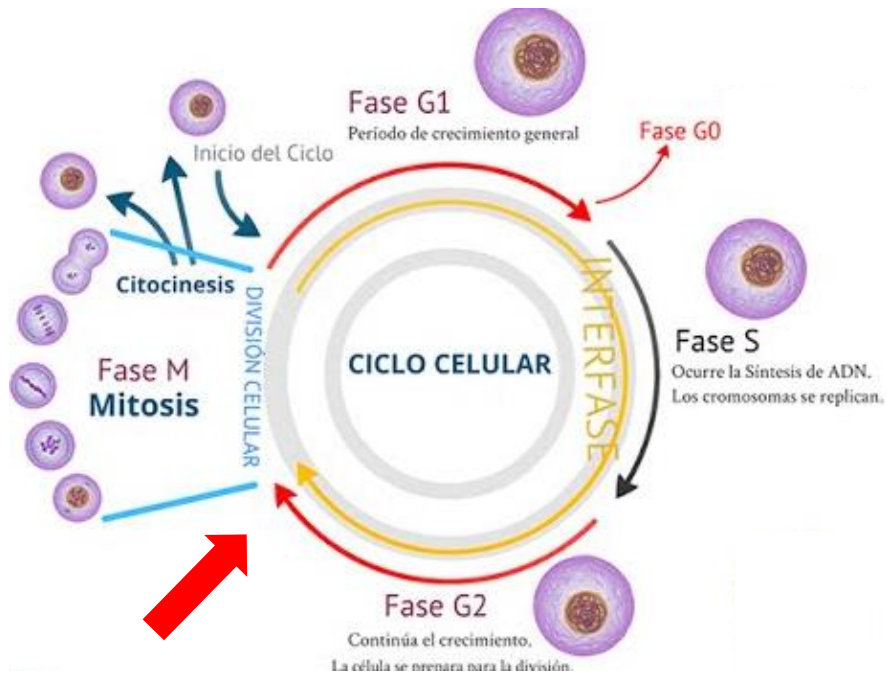


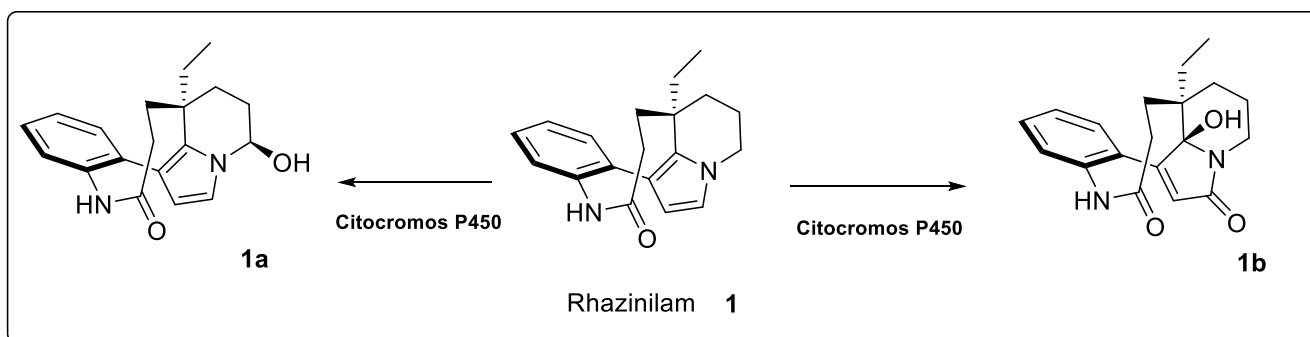
Figura 6. Ciclo celular interrumpido en la fase G<sub>2</sub>/M

## 1.5 METABOLISMO OXIDATIVO DEL RHAZINILAM

A pesar de que el Rhazinilam tiene propiedades antimetabólicas únicas *in vitro*, no presenta actividad alguna *in vivo*. En 2006, Baudoin y colaboradores realizaron un estudio *in vivo* para explicar esta falta de actividad.<sup>[14]</sup> Entre sus principales observaciones están las siguientes:

- El Rhazinilam logró atravesar fácilmente la monocapa de las células Caco-2, que es una línea celular de adenocarcinoma colorectal humano, lo que predecía una absorción intestinal satisfactoria.
- No se encontraron problemas importantes de solubilidad en los ensayos *in vivo*. que dificultarían su difusión.
- Y finalmente, se analizó la biotransformación del Rhazinilam por los citocromos P450, los cuales están presentes en los microsomas del hígado de humanos y ratas. Se observó una degradación del 33% de una disolución 50  $\mu$ M de Rhazinilam en 15 minutos, en presencia de microsomas de rata. Los productos de degradación fueron los

que se observan en el Esquema 1, el (3S)-hidroxirhazinilam **1a** y el leuconolam **1b** en un relación 1:1.



Esquema 1. Metabolismo oxidativo del Rhazinilam

Ambos metabolitos se probaron en células cancerígenas KB, donde se encontró que **1a** es 8 veces menos activo que el Rhazinilam y **1b** es inactivo.

La degradación del Rhazinilam en el organismo impide que pueda ser utilizado en terapias anticancerígenas, por lo que la búsqueda de análogos con mejor o igual actividad y que sean inoxidables *in vivo*, resulta una línea muy importante para explorar. En esta dirección, el desarrollo de rutas de síntesis para estas moléculas más cortas y con mejores rendimientos es imperativo. A continuación, se presentan algunas rutas de síntesis para el Rhazinilam y análogos que resultaron novedosas en su momento.

## CAPÍTULO 2. SÍNTESIS PREVIAS DEL RHAZINILAM Y ANÁLOGOS

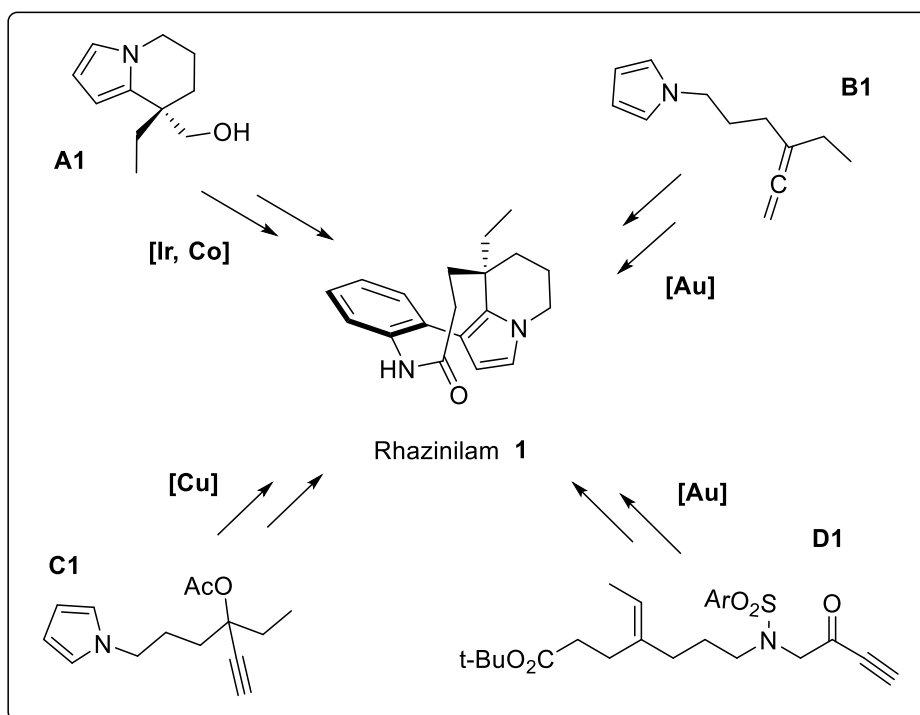
Existen múltiples rutas de síntesis reportadas para el Rhazinilam y sus análogos, las más novedosas incluyen el uso de catalizadores metálicos. En el Esquema 2 se pueden observar los sustratos empleados en algunas de las rutas más novedosas.

**A1** se empleó en la síntesis de Hildrebrandt y colaboradores, que llevan a cabo transformaciones clásicas introduciendo acoplamientos C-C mediados con iridio y cobalto. <sup>[15]</sup>

**B1** fue empleado por Magné y colaboradores en una ciclación catalizada por oro (I). <sup>[16]</sup>

**C1** se utilizó en la ruta de Shemet y colaboradores en una sustitución propargílica asimétrica catalizada por cobre. <sup>[17]</sup>

Finalmente, **D1** se usó en la síntesis de Sirindil y colaboradores que emplearon catalizadores de oro y paladio para llevar a cabo cicloisomerizaciones y migraciones de grupo sulfonilo. <sup>[18]</sup>



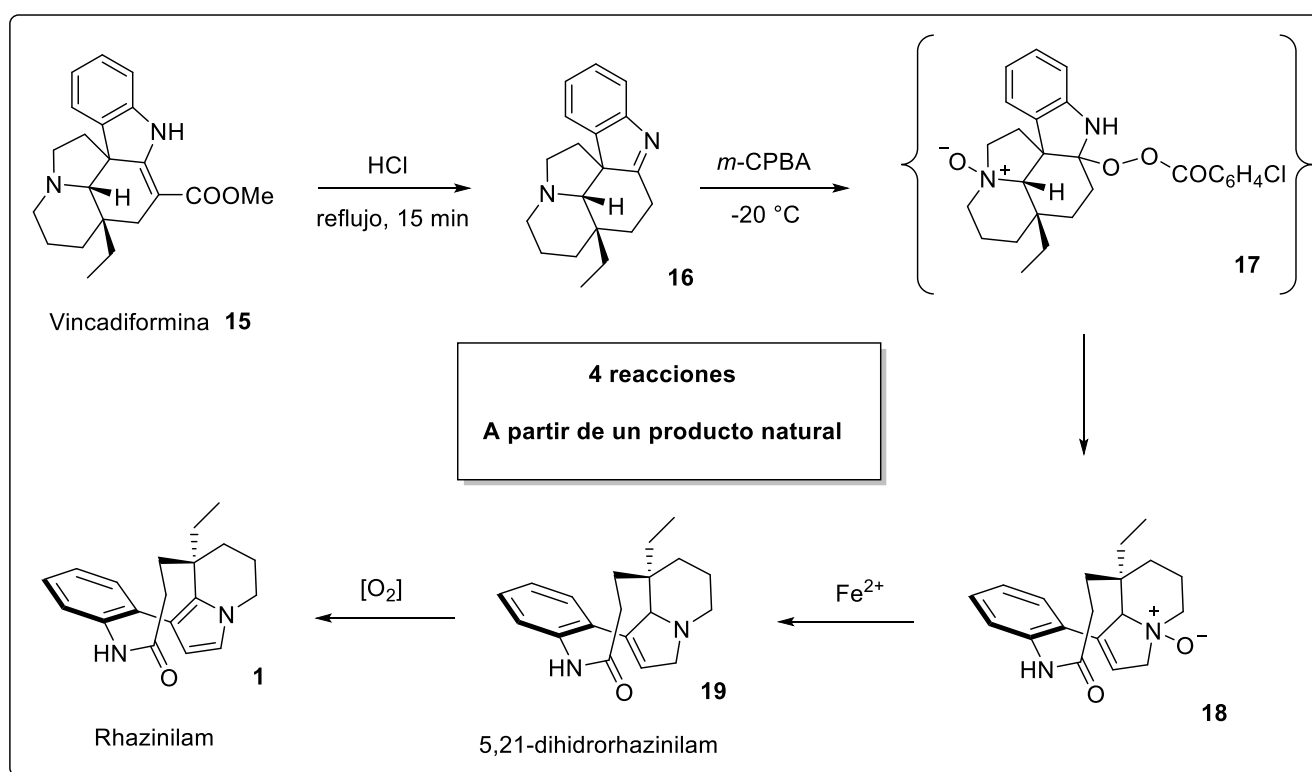
Esquema 2. Algunos sustratos involucrados en rutas novedosas para el Rhazinilam.

A continuación se abordan otras rutas sintéticas, las más relevantes para el desarrollo de este trabajo. Estas presentan algunos avances significativos para llevar a cabo cierta transformación importante, de manera más eficiente hasta este momento.

### 2.1 SÍNTESIS TOTAL A PARTIR DE LA VINCADIFORMINA

En 1973 Ratcliffe y Smith<sup>[19]</sup> reportaron uno de los primeros intentos para efectuar la síntesis del Rhazinilam a partir de la dihidroaspidospermidina **16**. En ese caso, el proceso se llevó a

cabo en un solo paso, en presencia de ácido *meta*cloroperbenzoico y hierro (II), donde se logró aislar un 30% de Rhazinilam. Más tarde, en 1997 Sévenet y colaboradores reportaron la síntesis del (-)-Rhazinilam a partir de un producto natural: la vincadiformina **15**.<sup>[1]</sup> En el Esquema 3 se puede observar la ruta que se siguió. Mediante el tratamiento ácido de la vincadiformina **15** se observó la formación del intermediario antes reportado, la dihidroaspidospermidina **16**. Un paso de oxidación posterior con el ácido *meta*cloroperbenzoico permitió llevar a cabo la ruptura de 2 anillos del intermediario **17**, para llegar al ciclo de 9 miembros característico del Rhazinilam, el 5,21-dihidrorhazinilam *N*-óxido **18**, que tras dos pasos de reducción y oxidación, generó el anillo de pirrol. La única desventaja de esta síntesis fue que partía de un producto natural, por lo que no era posible obtener esta materia prima en grandes cantidades, al igual que ocurría con el mismo Rhazinilam.

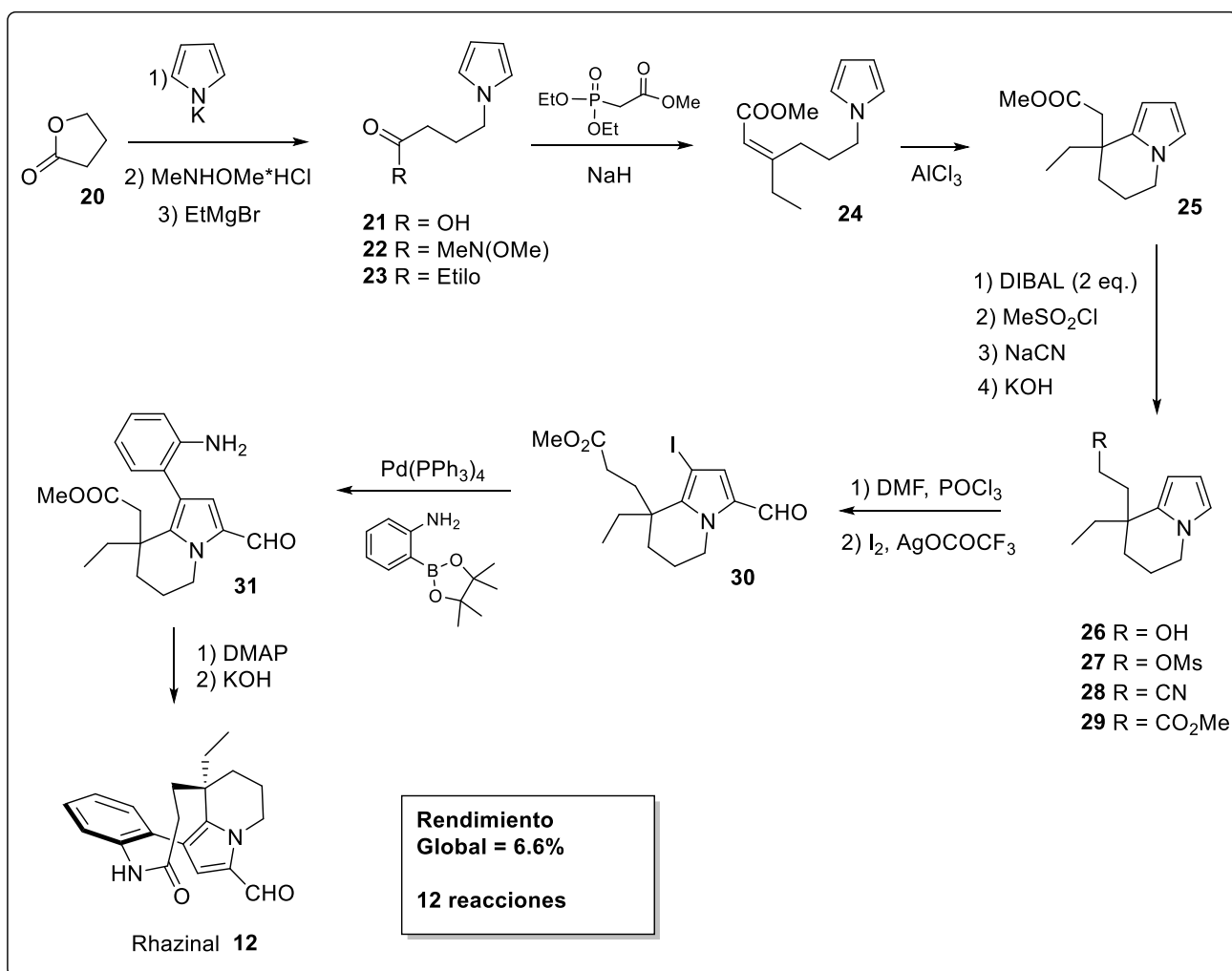


Esquema 3. Síntesis de Rhazinilam a partir de vincadiformina.

## 2.2 SÍNTESIS TOTAL DEL RHAZINAL A PARTIR DE PIRROL Y BUTIROLACTONA

En 2002 Banwell y colaboradores<sup>[3]</sup> reportaron la síntesis de un análogo del Rhazinilam: el Rhazinal. En el Esquema 4 se observa la metodología empleada. Inicialmente, se preparó el ácido carboxílico **21** a partir de la butirolactona **20** y la sal de sodio del pirrol formada *in situ*. Después de obtener la amida de Weinreb **22**, se llevó a cabo la alquilación con el bromuro de

etil magnesio para formar la cetona **23**, la cual se sometió a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el metildietilfosonoacetato, para llegar al éster **24**. Utilizando cloruro de aluminio, se llevó a cabo la sustitución electrofílica aromática intramolecular del pirrol *N*-alquilado para construir el ciclo de 6 miembros **25**. Posteriormente, a partir de una serie de reacciones se llegó al éster homólogo **29**, que fue acilado través de una reacción de Vilsmeier-Haak en el carbono 5, con su posterior yodación en el carbono 3 del pirrol, para generar al compuesto **30**. Este se sometió a un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura catalizado con paladio para obtener el compuesto **31**, que finalmente se lactamizó para llegar al Rhazinal **12**.



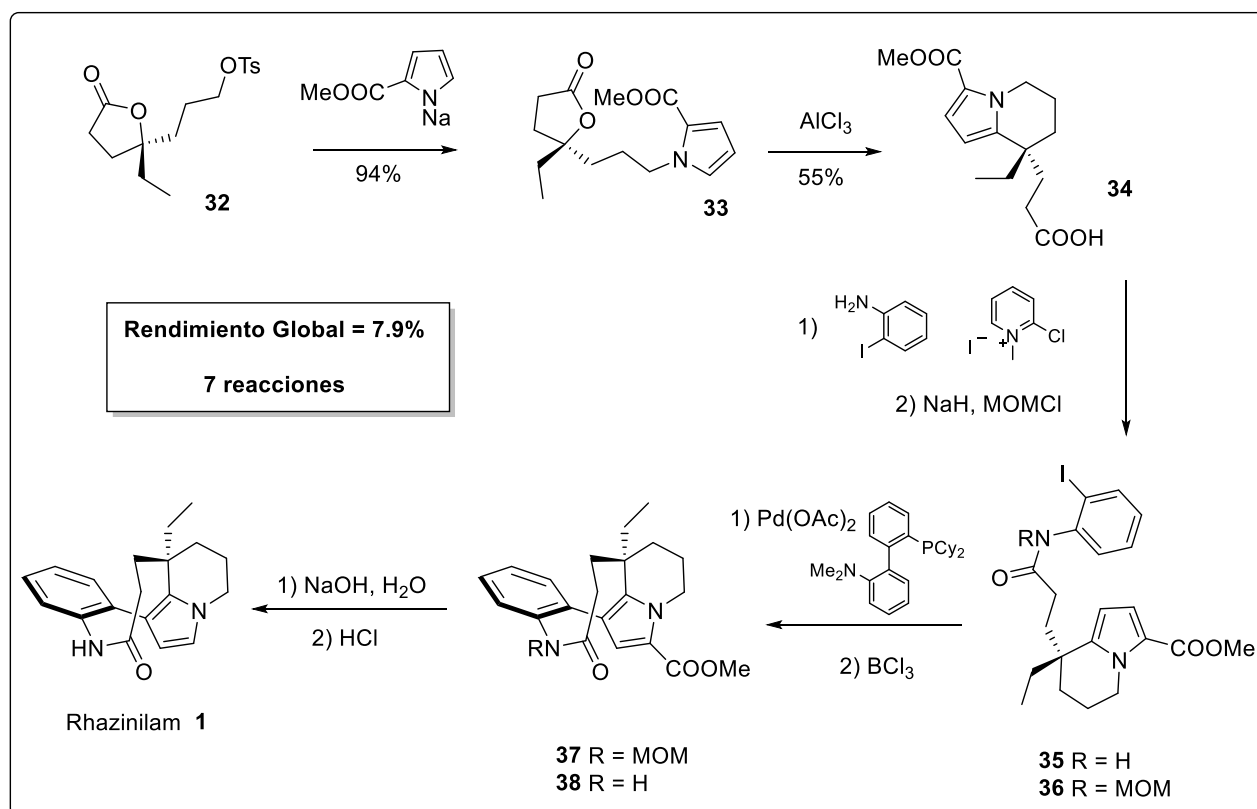
Esquema 4. Síntesis de Rhazinal a partir de butirolactona y pirrol.

Esta síntesis de 12 pasos utilizó un acoplamiento C-C catalizada por paladio para la formación del enlace entre el anillo de benceno y el carbono C-3 del pirrol; sin embargo, el rendimiento global no es muy alto e involucra mucho tiempo y gastos por el alto número de reactivos utilizados y el tipo de reacciones que implica.



## 2.3 FORMACIÓN DEL ANILLO DE 9 MIEMBROS A PARTIR DE UN ACOPLAMIENTO C-C

En 2005 Bowie, Hughes y Trauner<sup>[20]</sup> reportaron una síntesis utilizando una sustitución nucleofílica de la  $\gamma$ -lactona **32**, con la sal de sodio del pirrol-2-metilcarboxilato, para preparar el pirrol-*N*-alquilado **33**, como se observa en el Esquema 5. El compuesto **33** se trató con cloruro de aluminio para llevar a cabo una alquilación de Friedel-Crafts, obteniendo el ácido carboxílico **34**, que fue sometido a las condiciones de Mukaiyama para formar la amida **35** con la 2-iodoanilina. Después de proteger la amida con el clorometilmetil éter (MOMCl) para llegar al compuesto **36**, se llevó a cabo un acoplamiento intramolecular con un catalizador de paladio formado *in situ*. Esto para ensamblar al ciclo de 9 miembros **37**. Tras la desprotección del MOM y la descarboxilación del éster **38** se llegó finalmente al Rhazinilam **1**, con un rendimiento global de 7.9% a través de 7 reacciones partiendo de **32**.

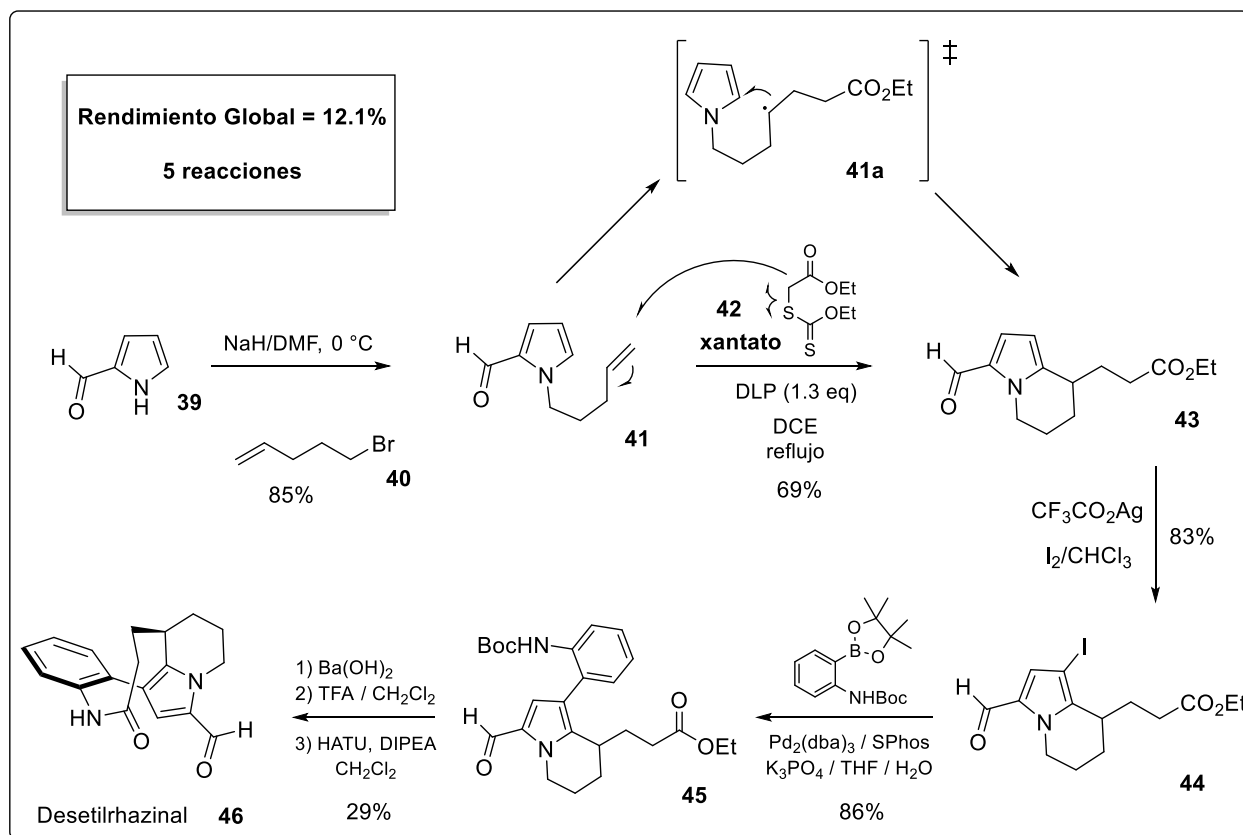


Esquema 5. Síntesis de Rhazinilam a partir de una lactona y pirrol-2-metilcarboxilato

Esta síntesis destaca por la formación del anillo de 9 miembros mediante una activación C-H intramolecular mediada con paladio (II) y no a través de la formación de la lactama como se hizo anteriormente.

## 2.4 SÍNTESIS VÍA RADICALES LIBRES

En 2011 nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de un análogo de Rhazinilam, el desetilrhazinal **46**<sup>[21]</sup> (Esquema 6). En este estudio, inicialmente se llevó a cabo la *N*-alquilación del pirrol-2-carbaldehído **39** con 5-bromopenteno **40** para llegar al intermediario **41**. Posteriormente, se llevó a cabo un proceso de adición-ciclación vía radicales libres, utilizando el xantato **42** y el alqueno **41**, en presencia de peróxido de dilaurilo, para obtener el éster **43**. Este intermediario fue sometido a una yodación utilizando trifluoroacetato de plata y yodo para obtener **44**. Posteriormente, se llevó a cabo un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un ácido borónico, obteniendo el compuesto **45**. El éster **45** se saponificó y se removió el grupo *Boc*- para finalmente llevar a cabo la lactamización y dar paso al anillo de 9 miembros del desetilrhazinal **46**.



Esquema 6. Síntesis del desetilrhazinal a partir de pirrol-2-carboxaldehído y un alqueno.

Esta síntesis es muy interesante ya que el uso de la química de radicales permitió llevar a cabo la adición de un xantato a un alqueno y la posterior ciclación intramolecular hacia el anillo de pirrol, formando 2 enlaces C-C en un solo paso.

## 2.5 ANÁLOGOS REPORTADOS

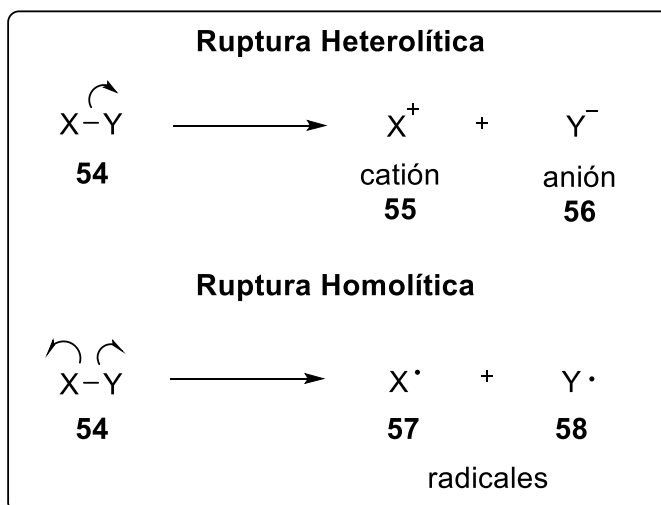
En el trabajo de Sévenet y colaboradores en 1997<sup>[1]</sup> se incluyó la síntesis de varios análogos de Rhazinilam, algunos se muestran en la Tabla 2. En este trabajo se estudiaron la relación entre la estructura de los análogos y su actividad biológica la línea celular de carcinoma KB. Entre sus observaciones encontraron que ninguno de los análogos tuvo una mejor actividad que el Rhazinilam, y varios de ellos no presentaron actividad **50-53**. Los compuestos **47-49**, incluyendo el Rhazinal **12** con sustitución en el carbono 5 del anillo de pirrol presentaron actividad. Sin embargo, el compuesto **50** con sustitución en el carbono 4 y 5 fue inactivo. Por otro lado, los compuestos **51** y **52** con sustitución en la posición 4 del anillo bencénico no presentaron actividad. Finalmente, la sustitución en el nitrógeno de la amida también hizo que el análogo **53** tampoco fuera activo.

Tabla 2. Análogos de Rhazinilam sintetizados por Sévenet (IC <sub>50</sub> en μM para la línea KB).		
<p>(-)-Rhazinilam <b>1</b></p> <p>0.5 μM</p>	<p>Activo <b>47</b></p> <p>1.0 μM</p>	<p>Activo <b>12</b></p> <p>6.0 μM</p>
<p>Activo <b>48</b></p> <p>15.0 μM</p>	<p>Activo <b>49</b></p> <p>75.0 μM</p>	<p>Inactivo <b>50</b></p> <p>-</p>
<p>Inactivo <b>51</b></p>	<p>Inactivo <b>52</b></p>	<p>Inactivo <b>53</b></p>

## CAPÍTULO 3. QUÍMICA DE RADICALES

### 3.1 GENERALIDADES DE LOS RADICALES

Existen dos formas de romper un enlace (Esquema 7) que son: una ruptura heterolítica, donde una de las especies termina con el par de electrones en forma de anión **56** y la otra queda deficiente de electrones como catión **55**; una ruptura homolítica, donde ambas especies quedan con un electrón desapareado, estas especies se denominan radicales (**57-58**).<sup>[22]</sup>



Esquema 7. Formas de fragmentación de un enlace  $\sigma$

Los radicales generalmente presentan una reactividad muy alta, lo que los lleva a reaccionar con otras especies; por ejemplo con aquellas que contienen enlaces pi (dobles y triples ligaduras o sistemas aromáticos), enlaces altamente polarizados (haluros) o con otros radicales.<sup>[22]</sup>

Existen tres métodos principales para inducir la formación de radicales <sup>[22]</sup><sup>[23]</sup>:

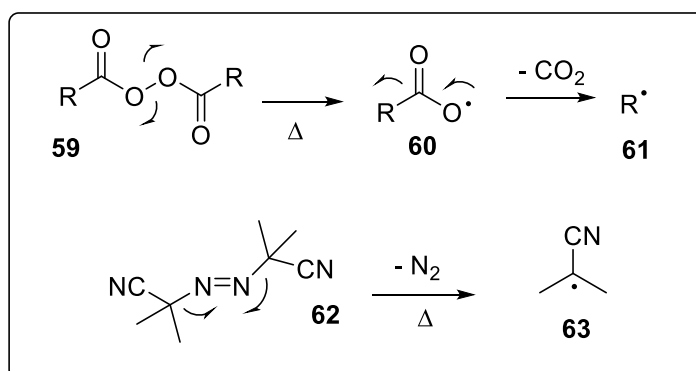
#### - Termólisis

Consiste en la ruptura homolítica de un enlace  $\sigma$ , esto se logra al aplicar calentamiento con la energía del mismo orden que la energía de enlace. Este tipo de rupturas se llevan a cabo cuando las energías de enlace son alrededor de 50 kcal/mol y además cuando ambos radicales formados presentan la misma estabilidad. Cuando las energías de enlace son mayores a 60 pero menores a 80 kcal/mol generalmente es necesario aplicar algún tipo de radiación de alta energía (UV).

En la Tabla 3 se resumen algunas energías de enlace.

Tabla 3. Energías de enlace (kcal/mol). <sup>[23]</sup>					
Bajas energías Ambos radicales estables		Requieren mayor energía ó Radical poco estable		Energías de enlace muy altas Radicales inestables	
<b>CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub></b>	<b>42</b>	CCl <sub>3</sub> -Cl	73	CH <sub>3</sub> -H	104
<b>HO-OH</b>	<b>51</b>	PhCH <sub>2</sub> -Cl	68	Ph-H	104
I-I	36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -Br	69	CH <sub>2</sub> =CH-H	104
Br-Br	46	Cl-Cl	58	H-Cl	103
PhCH <sub>2</sub> -Br	51	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -I	53	CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	90

Compuestos como los peróxidos **59** y el azobisisobutironitrilo **62** se descomponen durante el calentamiento formando radicales centrados en carbono. Esta reacción es favorable debido a la baja energía de disociación de enlace O-O y a la pérdida de un gas muy estable como N<sub>2</sub>. Este tipo de reacciones se ejemplifican en el Esquema 8.

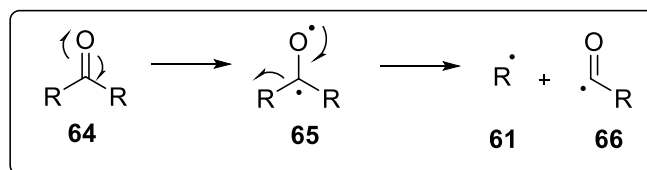


Esquema 8. Termólisis para generar radicales

#### - Reacciones fotoquímicas.

Estas reacciones ocurren al aplicar algún tipo de radiación electromagnética, generalmente luz UV. Esta radiación induce la transición de un electrón del orbital molecular ocupado superior (HOMO) al orbital molecular desocupado inferior (LUMO), el cual suele corresponder a un orbital  $\pi$  de antienlace, y da como resultado la formación de un biradical.

En el Esquema 9 se observa un ejemplo con aldehídos o cetonas (**64**), donde el biradical **65**, inducido por la radiación UV, puede fragmentarse formando el radical R• **61** y el radical carbamilo **66**.

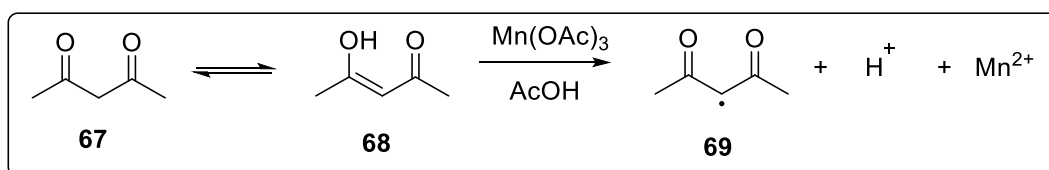


Esquema 9. Fragmentación homolítica fotoinducida del grupo carbonilo.

- **Condiciones redox.**

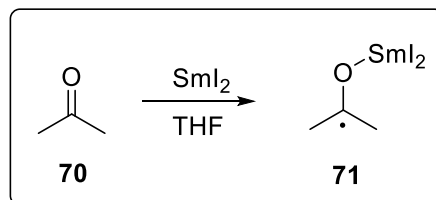
Este tipo de reacciones involucran un cambio en el estado de oxidación de las especies, el cual en general es inducido por una reacción de transferencia de un solo electrón (SET) en presencia de metales con múltiples estados de oxidación. A continuación se ejemplifican dos reacciones de tipo redox:

Oxidantes receptores de un solo electrón como  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$  pueden abstraer un electrón del sustrato produciendo radicales centrados en carbono, por ejemplo, se observa la 2,4-pentanediona **67** en el Esquema 10, que en presencia de acetato de manganeso (III) puede formar el radical **69** a partir del enolato **68** correspondiente:



Esquema 10. Formación de radicales en condiciones oxidantes.

Por otro lado, están los reductores donadores de un solo electrón como el  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Ti}^{3+}$  y  $\text{Sm}^{2+}$ , que pueden donar un electrón al sustrato para generar un radical centrado en carbono, por ejemplo, en el Esquema 11 se observa la acetona **70**, que en presencia de yoduro de samario se forma el radical **71**:



Esquema 11. Formación de radicales en condiciones reductoras.

### 3.2 XANTATOS

Los xantatos (figura 7) también llamados ditiocarbonatos o carbonoditioatos fueron reportados por primera vez en 1822 por Zeise, pero no se estudió su potencial en síntesis orgánica hasta tiempo después.<sup>[24]</sup> Estructuralmente, los xantatos son análogos azufrados de los carbonatos, con un carbono base con hibridación  $sp^2$  y estado de oxidación  $4^+$ .

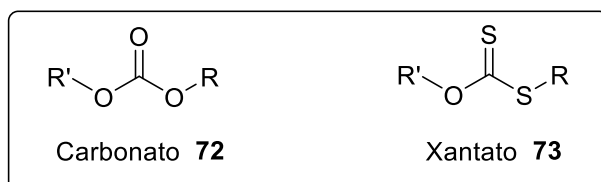
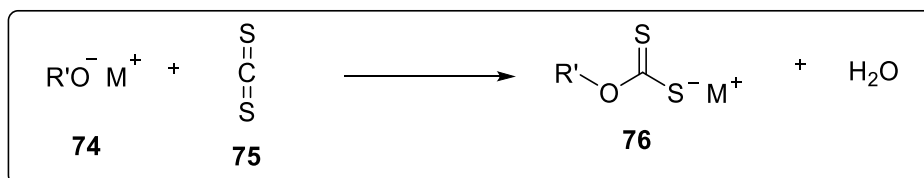


Figura 7. Comparación estructural de un xantato con un carbonato

La síntesis de xantatos se realiza a partir de una sal de xantogenato o carbonoditioato **76**. Por su parte, estas sales se pueden formar a partir de un alcóxido **74**, el cual puede llevar a cabo un ataque nucleofílico sobre el disulfuro de carbono **75**, que tiene una carga parcial positiva por la presencia de los azufres más electronegativos. De esta adición se genera la sal de xantogenato del metal **76** <sup>[25]</sup> como se observa en el Esquema 12.



Esquema 12. Síntesis de las sales de xantogenato

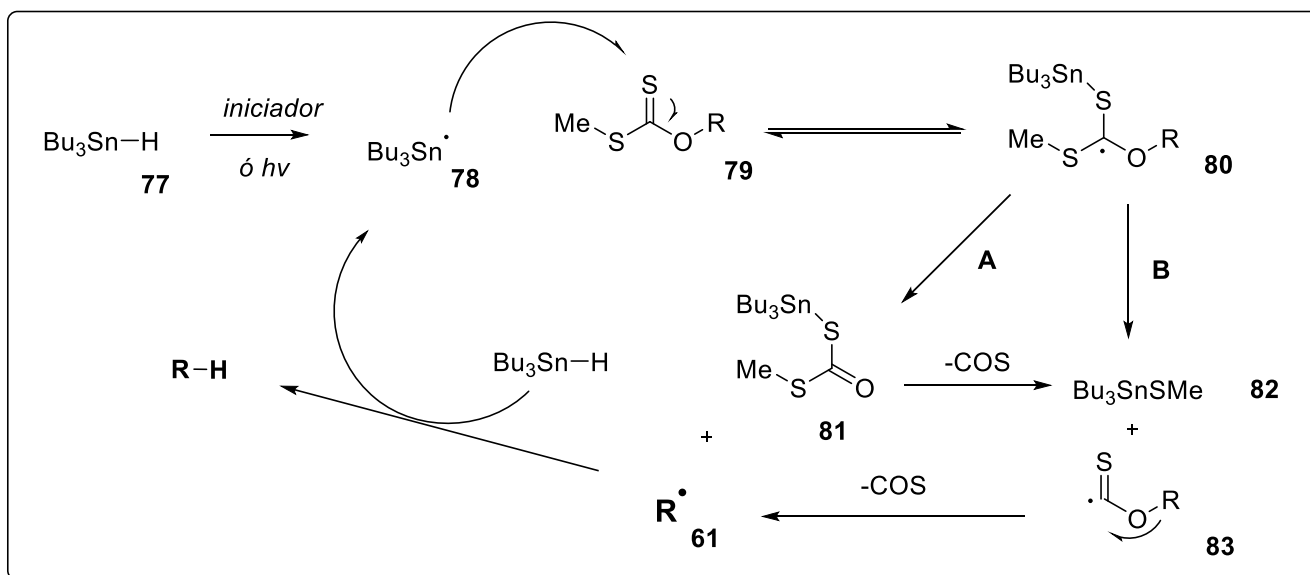
El xantogenato es una base débil estabilizada por resonancia, que se puede utilizar para efectuar una sustitución sobre un carbono polarizado, como en un haluro de alquilo o en un cloruro de ácido.<sup>[25]</sup>

La química de los xantatos se basa en la relativa facilidad con la que se pueden romper los enlaces C-S de manera homolítica, y esto se logra mediante el uso de un iniciador radicalario.

### 3.3 REACCIÓN DE BARTON-McCOMBIE

Esta reacción aprovecha la afinidad que tiene el estaño por el azufre. En un principio se utilizó para la desoxigenación de alcoholes, generalmente secundarios y terciarios. Los alcoholes primarios generan competencia con la eliminación de Chugaev dado que necesitan mayores temperaturas de reacción.<sup>[24]</sup>

El mecanismo general se puede observar en el Esquema 13. La reacción se inicia con el xantato **79** que se calienta en presencia del hidruro de tributilestaño **77** y un iniciador radicalario, o se irradia con luz UV, para generar el radical tributilestanilo **78**. Este radical **78** puede adicionarse al xantato formando el aducto **80**, que puede fragmentarse de dos maneras: La ruta A implica la fragmentación del enlace R-O, generando el xantato **81** y el radical **61**. La ruta B implica la eliminación del derivado de estaño **82** y del radical **83**, que tras la pérdida de COS también forma el radical R• **61**. En ambos casos, el radical R• puede reaccionar con el hidruro de tributilestaño, formando el alcano correspondiente y otro radical tributilestanilo que propaga la cadena.



Esquema 13. Desoxigenación de Barton-McCombie.

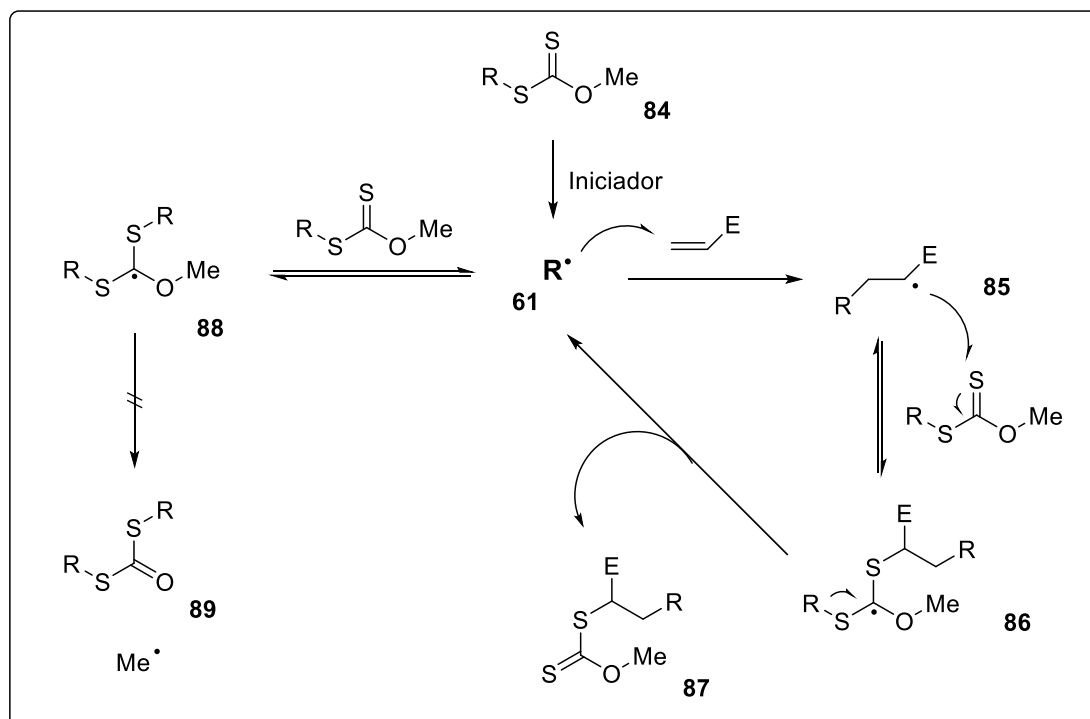
Estudios posteriores de Barton, confirmaron que la adición del radical tributilestanilo al xantato es en el azufre con doble ligadura, que además es reversible.

El radical R• siempre está presente en la reacción debido a que el proceso es degenerativo en ese radical, y por lo tanto, es posible capturarlo con una especie rica en electrones como un alqueno o un alquino. Con estas consideraciones se llegó a la siguiente reacción importante de los xantatos, la cual se describe a continuación.



### 3.4 REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE GRUPO

Zard y colaboradores propusieron un sistema para la captura de los radicales provenientes de la fragmentación del enlace  $\sigma$  R-S de un xantato.<sup>[24]</sup> Como se observa en el Esquema 14, la ruptura se lleva a cabo con un iniciador radicalario, que tras la adición al xantato **84** permite la formación del radical  $R^\bullet$  **61**; este a su vez puede ser atrapado por el alqueno en una adición irreversible, formando la especie **85**. Este radical puede reaccionar con otra molécula de xantato, formando el radical **86**, el cual a través de la pérdida del radical  $R^\bullet$  genera un nuevo xantato **87** con la cadena alargada. De esta manera, la reacción continúa propagándose. Por otro lado, en caso de que la rapidez de adición del radical **61** no fuera lo suficientemente alta, este puede adicionarse a una molécula de xantato **84**, formando el radical **88**, que puede perder un radical metilo formando el compuesto **89**. Sin embargo, este proceso está desfavorecido y ocurre muy lentamente, debido a la formación del radical metilo muy reactivo. Así la fragmentación más favorable es la generación del radical  $R^\bullet$  **61**. Mediante este efecto, la vida útil del radical **61** se alarga, lo cual es favorable cuando el atrapador no es tan eficiente.

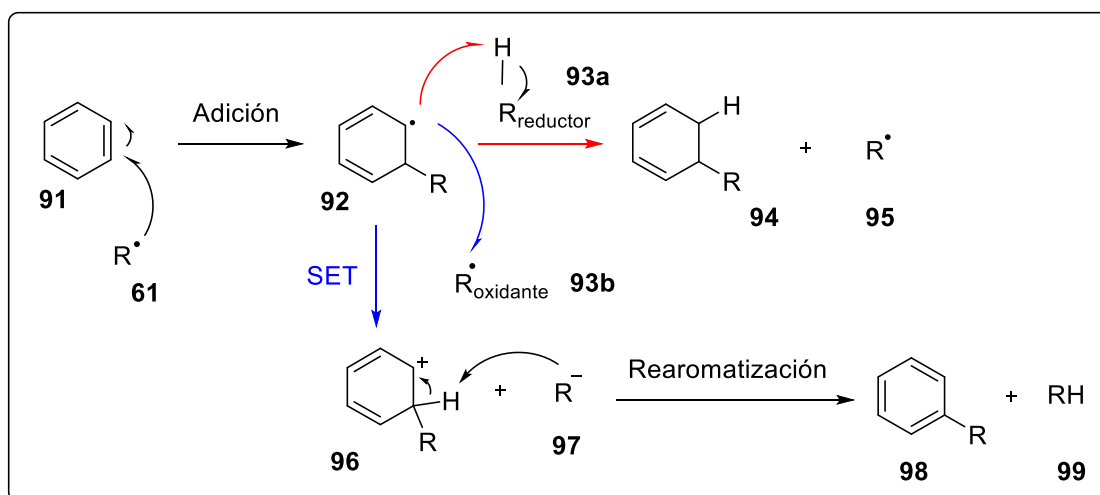


Esquema 14. Mecanismo general de transferencia

La formación del radical **85** es muy prometedora para la transferencia de un grupo a una molécula que tenga una insaturación en su estructura.

### 3.5 ADICIÓN INTRAMOLECULAR DE RADICALES A SISTEMAS AROMÁTICOS

Otra reacción importante de los radicales y en particular de los xantatos, es la adición hacia sistemas aromáticos. En el Esquema 15 se pueden observar las dos posibilidades que hay tras ocurrir la adición de un radical  $R^\bullet$  **61**, a un sistema aromático **91**: En presencia de una **especie reductora** (**93a**) el radical **92** formado de la adición, puede abstraer un protón formando un radical **95** (que puede ser el mismo que **61**), llegando al producto de adición reducido **94**. Por otro lado, en presencia de una **especie oxidante** (**93b**) el radical **92** puede donar un electrón vía una reacción de transferencia de un electrón (SET), formando el carbocatión **96** estabilizado por resonancia y la especie **97** reducida, esta última, puede abstraer un protón para regenerar el sistema aromático, lo cual permite llegar al producto de adición **98**.

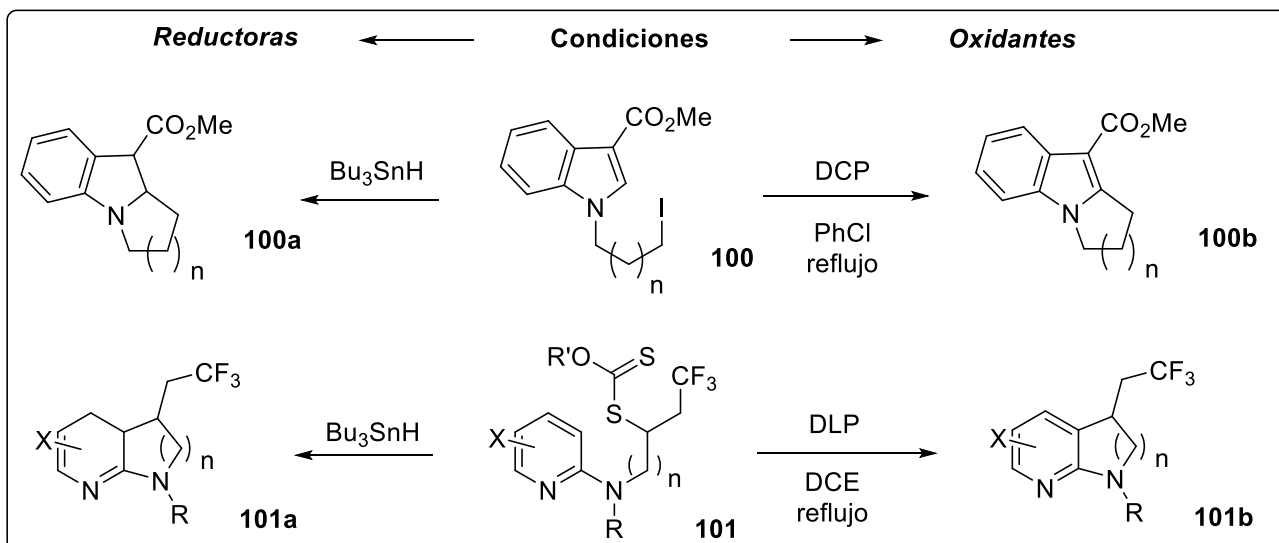


Esquema 15. Mecanismo general de adición radicalaria a sistemas aromáticos

En el Esquema 16 se observan ejemplos de adiciones de radicales a sistemas aromáticos bajo condiciones reductoras u oxidantes.

En el primer caso (ejemplos **100a** y **101a**) tenemos una adición reductiva por la presencia de un reductor como lo es el hidruro de tributilestaño, utilizado como iniciador.

Por otro lado, tenemos la adición oxidativa (ejemplos **100b** y **101b**), la cual ocurre en presencia de peróxidos orgánicos como el peróxido de dilaurilo o de dicumilo en cantidades estequiométricas. En varios estudios realizados,<sup>[26][27][28][29]</sup> se ha explorado específicamente este tipo de adición de radicales, provenientes de yoduros de alquilo o de xantatos, a sistemas aromáticos (indol, y derivados de anilina homo y heterocíclicos).



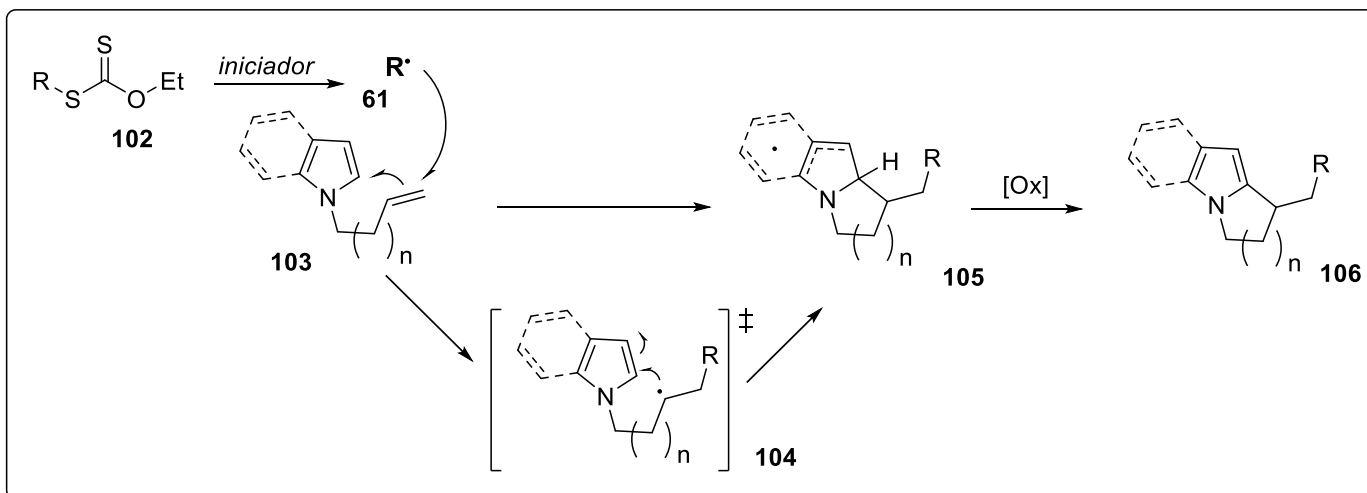
Esquema 16. Ciclación intramolecular de radicales a sistemas aromáticos.

Este tipo de adiciones son importantes desde el punto de vista sintético para la formación de ciclos de 5, 6 y 7 miembros unidos a sistemas aromáticos, como lo es el caso del Rhazinilam, donde se tiene un sistema bicíclico formado por el anillo aromático de pirrol, fusionado con un anillo alifático de 6 miembros. Es importante mencionar, que en este caso, para poder llevar a cabo la formación de este ciclo de 6 en el Rhazinilam, es esencial el uso de peróxidos orgánicos en cantidades estequiométricas debido a la doble función que estos presentan: 1) como iniciador radicalario y 2) como agente oxidante para recuperar la aromaticidad del anillo de pirrol.

### 3.6 REACCIÓN EN CASCADA DE ADICIÓN-CICLACIÓN

Es posible que el radical formado por la adición de otro radical a una insaturación reaccione *in situ* de manera intramolecular en una adición selectiva, de modo que no afecte la presencia de otros radicales en el medio de reacción. Este es el caso de la reacción específica de la transferencia de grupo a partir de xantatos.

En varios estudios <sup>[21][26][30]</sup>, se ha empleado este tipo de reacción, la cual se basa en que los sistemas aromáticos son susceptibles a experimentar una ciclación intramolecular cuando hay un radical en los alrededores del anillo como se observa en el Esquema 17.



Esquema 17. Mecanismo general de adición-ciclación intramolecular con xantatos

En el medio de reacción se encuentra un xantato del tipo **102**, que en presencia de un iniciador forma el radical  $R^\bullet$  **61**, el cual puede ser atrapado por un alqueno de la forma **103**, generando un intermediario **104** donde el radical secundario se adiciona al sistema aromático homocíclico o heterocíclico (pirrol o indol) y este genera el radical **105** estabilizado por resonancia. No se ha observado la adición del radical **104** a otra molécula del xantato, si no que por la presencia de algún radical o especie oxidante, se lleva a cabo una oxidación para recuperar la aromaticidad, resultando en el producto de ciclación intramolecular de la forma **106**. Se ha observado que este tipo de reacción ocurre favorablemente formando ciclos de 5, 6 y 7 miembros.

Haciendo una analogía con el Rhazinilam, es posible formar el sistema bicíclico de 5 y 6 miembros a partir de un heterociclo *N*-alquilado con un alqueno terminal y el xantato correspondiente, a partir de una ruta de adición-ciclación intramolecular. Esta reacción es de suma importancia sintética debido a que permite llevar a cabo la formación de 2 enlaces C-C en un solo paso, además de que permite la transferencia de grupos relativamente grandes.

## CAPÍTULO 4. DELIMITACIÓN DEL PROYECTO

### 4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

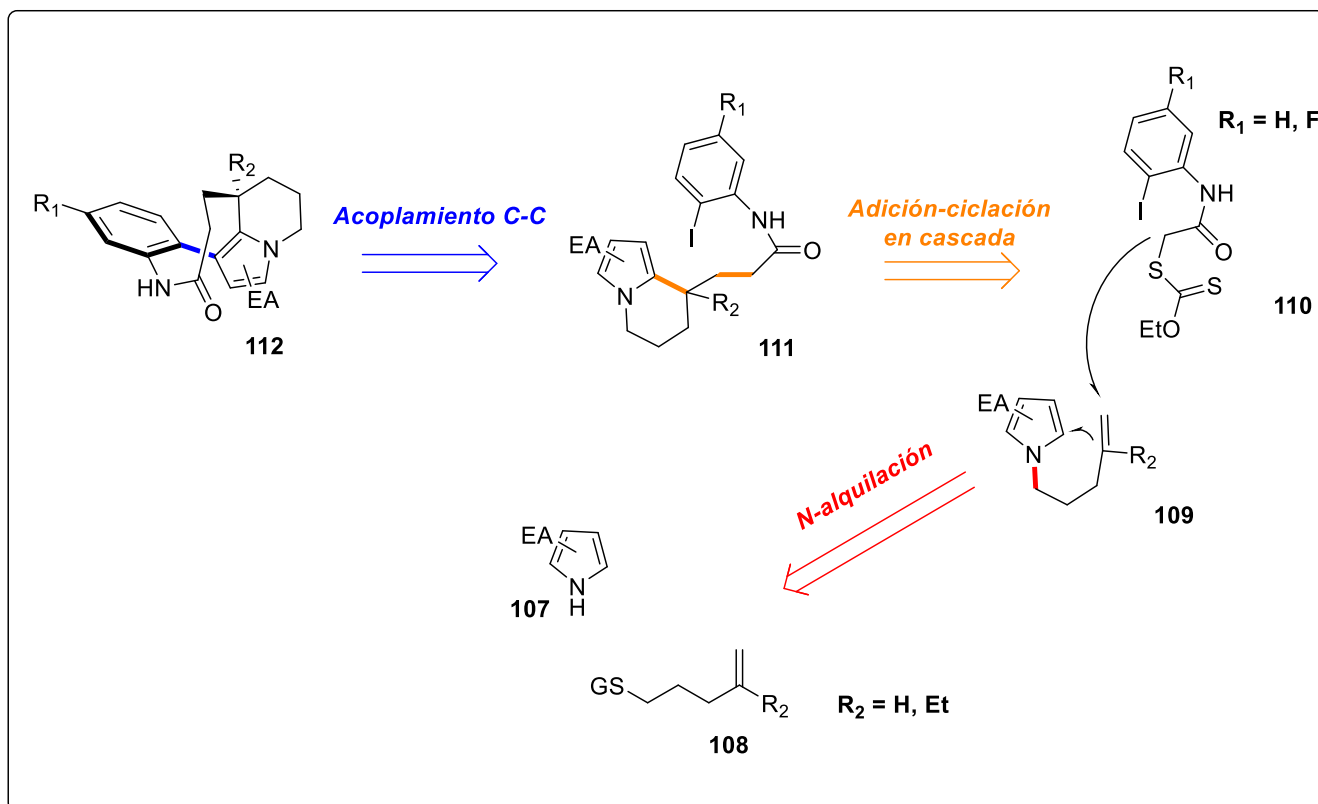
El Rhazinilam es una estructura madre muy prometedora para la búsqueda de moléculas que puedan ser utilizadas en el tratamiento de varios tipos de cáncer, debido a que potencialmente pueden presentar actividad biológica como inhibidoras del equilibrio tubulina-microtúbulos en líneas celulares cancerígenas, generando una disminución en la reproducción de este tipo de células y esperando que no muestren toxicidad en células sanas.

A pesar de sus propiedades biológicas, ni el Rhazinilam ni sus análogos han sustituido comercialmente a compuestos como el Taxol o el cisplatino, debido a que experimentan un proceso de metabolismo oxidativo *in vivo*, generando metabolitos que son mucho menos activos o no presentan actividad. Se ha planteado sintetizar análogos de Rhazinilam que tengan actividad similar y que, por su estructura, no presenten esta oxidación en el organismo humano. A partir de esto, se han desarrollado distintas rutas de síntesis para la obtención del Rhazinilam y análogos.

En este trabajo se pretende explorar una ruta de síntesis para algunos análogos de Rhazinilam mediante un proceso de adición-ciclación intramolecular vía radicales libres, esperando aumentar los rendimientos descritos hasta el momento, reducir el número de pasos sintéticos y posteriormente realizar pruebas biológicas a los análogos para establecer si presentan o no actividad biológica, y de esta forma ser candidatos a sustituir al Rhazinilam.

## 4.2 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL RHAZINILAM

Con base en la información recabada, es posible proponer una ruta para llevar a cabo la síntesis de los análogos del Rhazinilam, como se observa en el Esquema 18. La propuesta parte de un derivado de indol o pirrol tipo **107**, una cadena hidrocarbonada con una insaturación como la estructura **108** y un xantato de tipo **110**, como se muestra a continuación:



Esquema 18. Retrosíntesis de un análogo de Rhazinilam

El primer paso sería una *N*-alquilación, que se llevará a cabo abstrayendo el protón del heterociclo, esto daría como resultado el alqueno **109**, que a partir de un proceso de adición-ciclación con el xantato **110** puede formar el compuesto **111**. Finalmente, a través de un acoplamiento cruzado catalizado con paladio se puede llegar a los análogos de Rhazinilam de la forma **112**, de acuerdo con Bowie y colaboradores.<sup>[20]</sup> Es necesario llevar a cabo la protección del protón de la amida, debido a que durante el paso de acoplamiento, se observó el producto principal desyodado en lugar del acoplado. De esta forma, el xantato **102** se tiene como un derivado protegido con el grupo metoximetilo (MOM), el cual se eliminará después del acoplamiento.

### 4.3 HIPÓTESIS

Es posible efectuar la síntesis de análogos de Rhazinilam mediante una ruta de adición-ciclación oxidativa radicalaria entre un heterociclo con alqueno terminal y un xantato para formar el anillo de 6 fusionado con el heterociclo correspondiente, y mediante un acoplamiento C-C con paladio formar la lactama de 9 miembros, llegando al tetraciclo característico.

### 4.4 OBJETIVOS

#### GENERAL

- Sintetizar 4 análogos de Rhazinilam a través de un proceso en cascada de adición-ciclación vía radicales libres (figura 8).

#### PARTICULARES

- Sintetizar 2 xantatos derivados de 2-iodoanilina, uno con presencia de un átomo de flúor (figura 9).
- Sintetizar derivados de indol y pirrol con un alqueno terminal.
- Optimizar las condiciones de reacción para llevar a cabo una reacción en cascada de adición-ciclación vía radicales libres, entre cada uno de los xantato derivado de 2-iodoanilina y los alquenos de indol o pirrol.
- Purificar los intermediarios y productos finales y caracterizarlos por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.
- Enviar a pruebas de citotoxicidad los productos finales en líneas celulares cancerígenas donde se sabe que el Rhazinilam es activo.

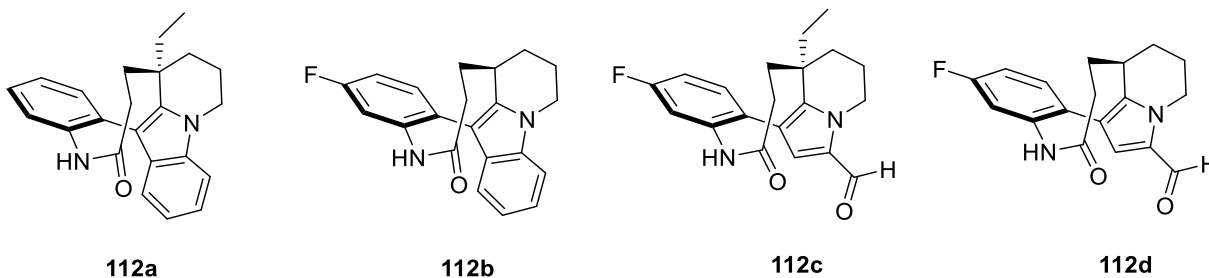


Figura 8. Análogos de Rhazinilam a sintetizar.

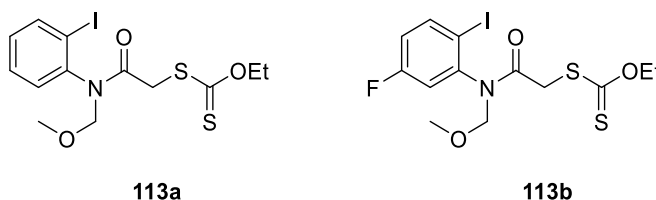
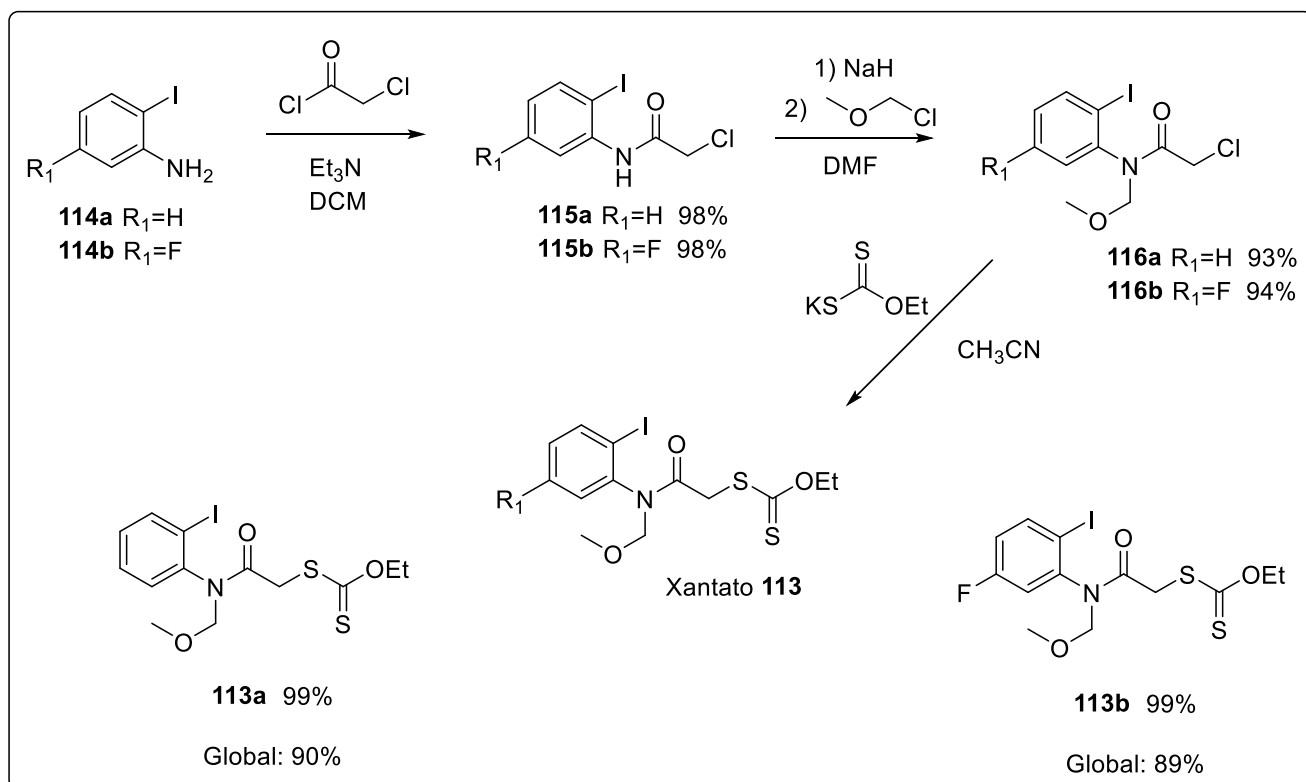


Figura 9. Xantatos a sintetizar.

## CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 SÍNTESIS DE XANTATOS

Con base en el planteamiento lo primero que se llevó a cabo fue la síntesis de los dos xantatos **113a** y **113b**, como se observa en el Esquema 19. Primero, se llevó a cabo la *N*-acilación de cada una de las anilinas con cloruro de cloroacetilo, en presencia de trietilamina y diclorometano como disolvente a temperatura ambiente. De estas reacciones se obtuvieron las amidas **115a** y **115b** con buenos rendimientos. Posteriormente, se realizó la protección de las anilidas **115** con clorometilmetil éter (MOMCl) obteniendo los productos **116a** y **116b** con muy buenos rendimientos. Finalmente, se realizó la sustitución de los cloruros **116** con la sal de xantogenato obteniendo los xantatos **113a** y **113b** con un rendimiento global de 90% y 89%, respectivamente a partir de las anilinas.



Esquema 19. Metodología general para la síntesis de xantatos

Los rendimientos obtenidos en la acetilación de **114a-b** fue comparable, lo que indica que el efecto electroatractor del átomo de F no genera un efecto considerable en el par de electrones del nitrógeno para desfavorecer la adición nucleofílica sobre el grupo acilo. En la protección con –MOM de las anilidas **115a-b** también se obtuvieron rendimientos comparables, lo que indica que la acidez del protón de la amida se debe principalmente al efecto electroatractor del

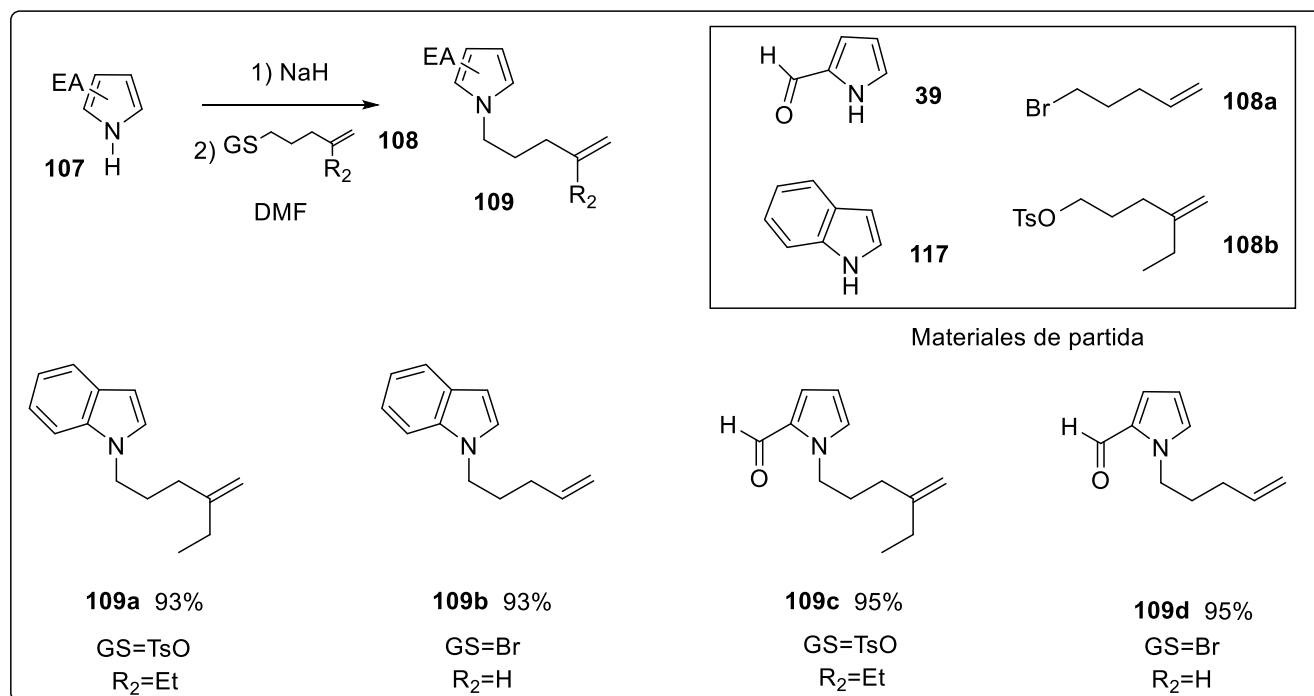


carbonilo y del anillo aromático, y no se ve afectado de manera apreciable por la sustitución en el anillo con -F. Finalmente, la sustitución nucleofílica del cloruro (**116a-b**) con la sal de xantogenato se llevó a cabo con rendimientos prácticamente cuantitativos, mediante un mecanismo S<sub>N</sub>2.

## 5.2 ALQUILACIÓN DE INDOL Y PIRROL-2-CARBALDEHÍDO

Posteriormente, se llevó a cabo la *N*-alquilación del indol **117** y del pirrol 2-carbaldehído **39** con dos cadenas alquílicas diferentes, el 5-bromopenteno **108a** comercial y el tosilato del 4-metilenhexano **108b**, sintetizado como se reporta en la literatura<sup>[3]</sup>, dando como resultado los heterociclos alquilados **109a-d** (Esquema 20).

La alquilación se llevó a cabo a partir del heterociclo correspondiente **107**, utilizando hidruro de sodio para abstraer el protón del nitrógeno mediante una reacción ácido-base. El anión formado *in situ* está estabilizado por resonancia hacia el anillo del indol o del carbonilo del pirrol-2-carbaldehído, después se adicionó lentamente el alqueno correspondiente **108** para llegar al producto **109** con el alqueno terminal.



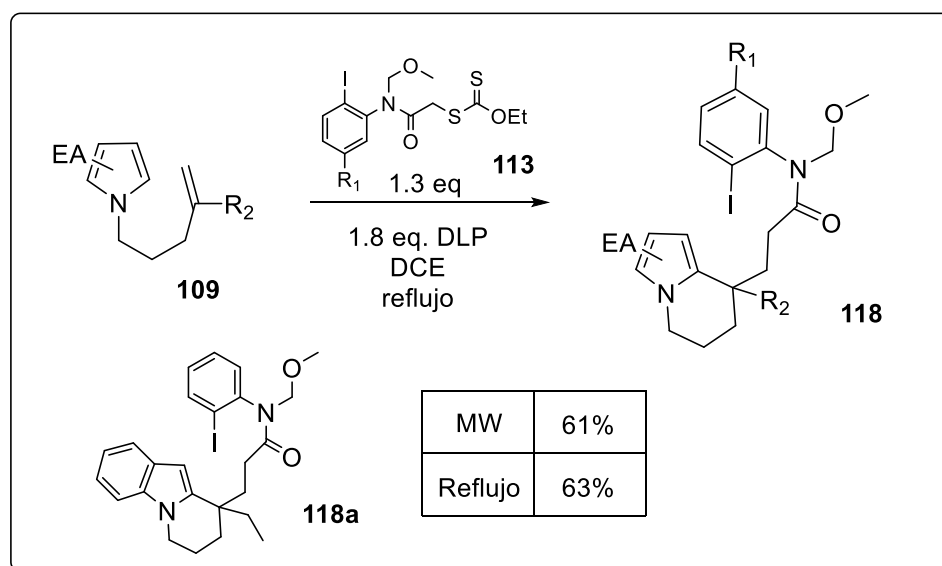
Esquema 20. *N*-alquilación de heterociclos

Mediante este protocolo se sintetizaron cuatro derivados alquilados, dos con cada uno de los heterociclos, obteniendo buenos rendimientos para cada sustrato (95% para ambas reacciones con el pirrol-2-carbaldehído y 93% también para ambos derivados de indol). Se

observan rendimientos comparables para cada par de análogos, lo que indica que tanto el bromuro como el tosilato resultaron buenos grupos salientes para la reacción de S<sub>N</sub>2. Por otro lado, la ligera diferencia entre **109a,b** y **109c,d** puede deberse a la acidez del protón del heterociclo de partida, el del pirrol-2-carboxaldehído es ligeramente más ácido debido a la presencia del carbonilo, que puede deslocalizar la carga de manera más efectiva ya que es un grupo electroattractor fuerte.

### 5.3 ADICIÓN-CICLACIÓN EN CASCADA VÍA RADICALES LIBRES

Una vez obtenidas las materias primas, se llevó a cabo la reacción en cascada de adición-ciclación en presencia de peróxido de dilarilo (DLP), como se observa en el Esquema 21. Tomando en cuenta las condiciones repostadas anteriormente para este tipo de reacciones, la reacción se llevó a cabo bajo dos métodos de calentamiento; el primero utilizando 1 eq. del alqueno **109**, 1.3 eq. del xantato **113** y 1.8 eq. de DLP, adicionando 0.3 eq. cada 15 minutos bajo irradiación de microondas a 80 °C, en dicloroetano (DCE) como disolvente. Bajo estas condiciones, se obtuvo el compuesto de adición-ciclación **118a** con un rendimiento del 61%. La reacción también se realizó bajo condiciones de calentamiento a reflujo convencional obteniendo el compuesto con un rendimiento similar (63%). A pesar de tener rendimientos similares, se optó por el reflujo convencional debido a que la reacción fue más limpia, bajo estas condiciones se llevó a cabo la síntesis de los otros análogos.



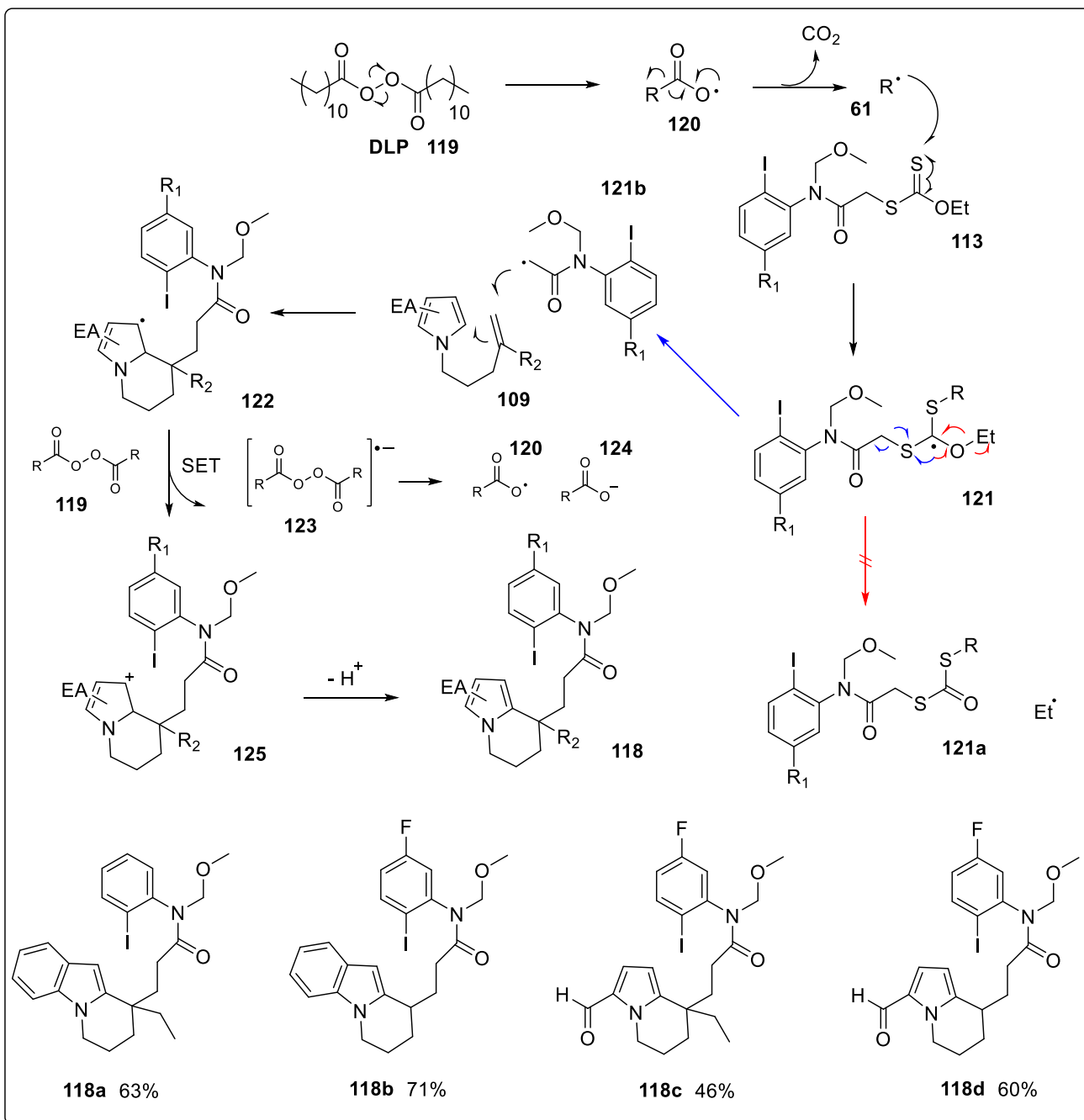
Esquema 21. Metodología general de adición-ciclación del xantato al heterociclo

Se utilizaron 1.3 equivalentes de DLP **119**, ya que se sabe que este peróxido orgánico realiza una doble función en el proceso: como iniciador radicalario y como oxidante en la posterior rearomatización del heterociclo.

Una propuesta mecanística completa para el proceso en cascada se encuentra representado en el Esquema 22. Inicialmente, el peróxido se fragmenta térmicamente en dos radicales carboxilo que mediante un proceso de descarboxilación, desprende dos moléculas de CO<sub>2</sub> y dos radicales undecilo primarios muy reactivos. De esta manera, uno de los radicales R• (**61**) se adiciona al azufre del tiocarbonilo del xantato **113**, formando el radical **121**, que tiene 2 formas de fragmentación:

**La más lenta** ocurre cuando se libera un radical etilo muy reactivo, con la formación del análogo de xantato **121a**, el cual, puede reaccionar con otro radical formando de nuevo un xantato.

**La fragmentación más rápida** ocurre con la fragmentación alfa al azufre del xantato, en la cual se genera el radical **121b**, que está estabilizado por resonancia hacia el carbonilo de la amida. El radical **121b** puede ser capturado por el alqueno de la forma **109**, formando un radical (secundario o terciario según el caso), que por su cercanía al heterociclo, experimenta una ciclación intramolecular en cascada como se ha observado anteriormente en sistemas análogos.<sup>[21][26][30]</sup> De esta manera, se llega al radical **122**, que puede ser oxidado por una molécula de peróxido **119** mediante una transferencia de electrón para generar el catión correspondiente **125**, que por la pérdida de un protón regenera la aromaticidad. La molécula de peróxido reducido en principio se fragmenta heterolíticamente en un radical carboxilato **123**, el cual propaga la cadena, reaccionando con otra molécula de xantato. Adicionalmente, se genera un anión carboxilato (**124**) que puede ser el responsable de la desprotonación del catión intermediario **125**.



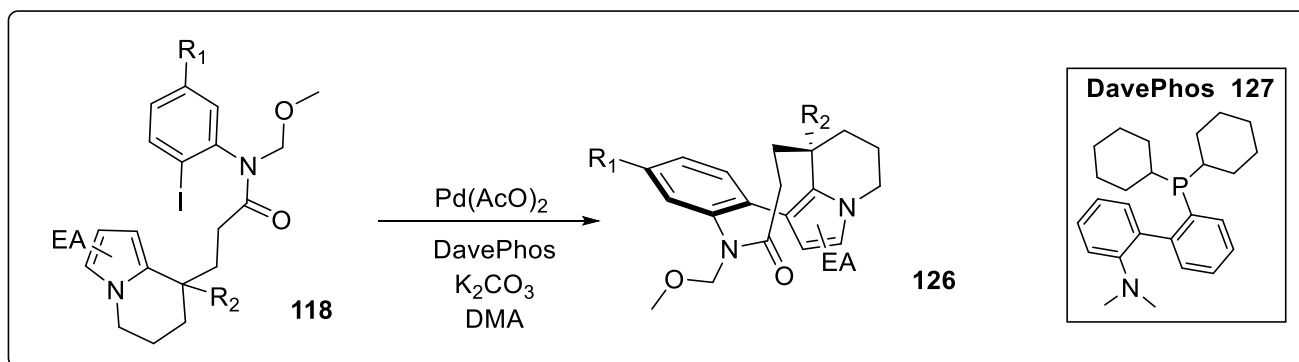
Esquema 22. Mecanismo general de adición-ciclación.

Utilizando la metodología desarrollada se sintetizaron los análogos **118a-d**, a partir de los heterociclos alquilados **109a-d**, obteniendo rendimientos de buenos a moderados (46-71%). Estos resultados resultan bastante buenos para reacciones radicalarias en las que se generan dos enlaces C-C y está involucrada una reacción intermolecular seguida de una intramolecular. Se puede observar que los mayores rendimientos se dan en los análogos que tendrían como intermediario el radical terciario (**118a,c**), que es más estable en comparación con el

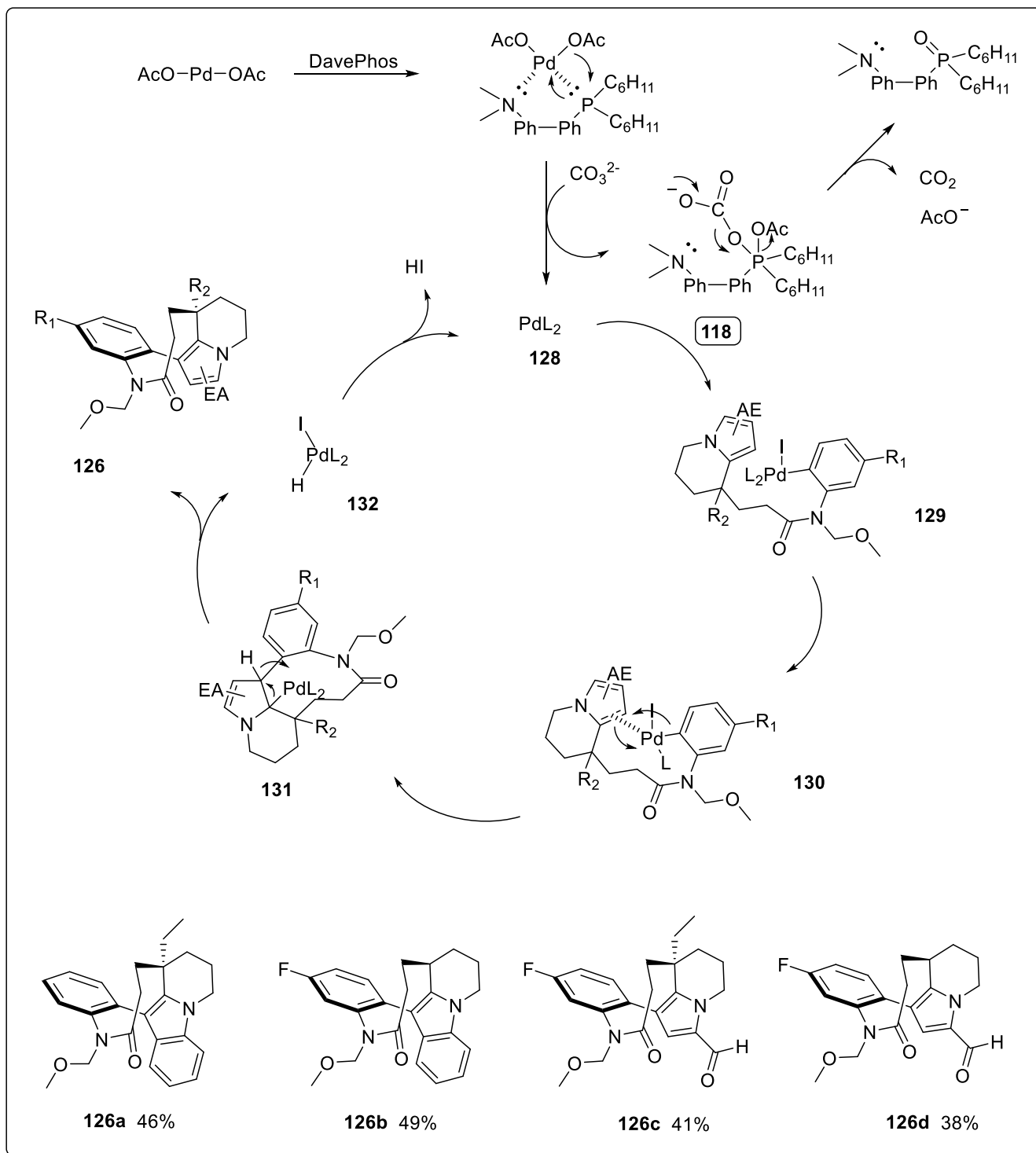
secundario (**118b,d**), de modo que se forma más rápido durante la adición del radical **121b** al alqueno de la forma **109**.

## 5.4 ACOPLAMIENTO C-C CATALIZADO CON PALADIO

El siguiente paso fue la reacción de acoplamiento biarílico para construir el enlace  $C_{sp^2}$  del anillo del benceno y el  $C_{sp^2}$  de la posición 3 del pirrol. Para este proceso se utilizaron las condiciones ya antes reportadas para sistemas similares.<sup>[20]</sup> Así, se utilizó acetato de paladio (II) en cantidades catalíticas (10%mol) con 0.13 eq. de la fosfina DavePhos **127**, para generar *in situ* un complejo de Pd (0). Esto en presencia de 2 eq. de carbonato de potasio en dimetilacetamida (DMA) anhidra y desoxigenada como disolvente, como se observa en el Esquema 23. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 4 horas.



El mecanismo general puede observarse en el Esquema 24. La formación del catalizador implica una reducción de paladio (II) a paladio (0), que puede llevarse a cabo a partir de la oxidación de la fosfina. Posteriormente, el compuesto ciclado previamente de la forma **118**, sufre una adición oxidativa al catalizador de Pd(0) **128**, formando la especie **129**, donde el doble enlace del heterociclo puede interactuar con el Pd(II) como se observa en **130**, lo que facilita un ataque intramolecular del anillo de la anilida, formando la especie **131**. Posteriormente, a través de una beta eliminación de hidruro se forma el compuesto acoplado **126**. Por otro lado, el compuesto de Pd(II) formado (**132**) puede perder HI a partir de una eliminación reductiva para regenerar el catalizador **128**, que puede actuar en un ciclo siguiente.



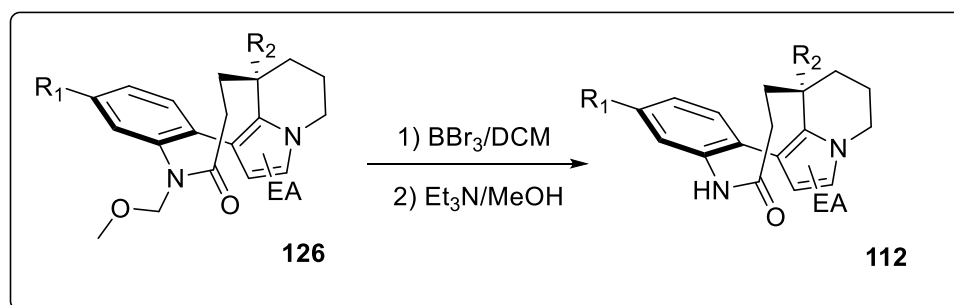
Esquema 24. Mecanismo del acoplamiento catalizado con paladio

Con estas condiciones se sintetizaron los análogos **126a-d** a partir de los compuestos ciclados **118a-d**, con rendimientos moderados (alrededor del 40%). Los compuestos con el carbono cuaternario ( $R_2 = \text{Et}$  en **118**) resultaron menos eficientes. En el caso de **126a** se hicieron 2 intentos antes de poder aislar el producto. Esto puede deberse a que el etilo genera un

impedimento estérico considerable al momento de formar algún intermediario de la reacción, lo que dificulta el acoplamiento C-C y favorece la eliminación reductiva del compuesto **118** desyodado, que es la reacción en competencia que se observa en este proceso. Por otro lado, se llevó a cabo la reacción con un solo equivalente de yoduro de potasio para intentar desfavorecer la eliminación reductiva del compuesto desyodado, pero contrariamente a lo que se pensó, el rendimiento fue menor, por lo que se decidió efectuar la reacción sin la sal de yoduro.

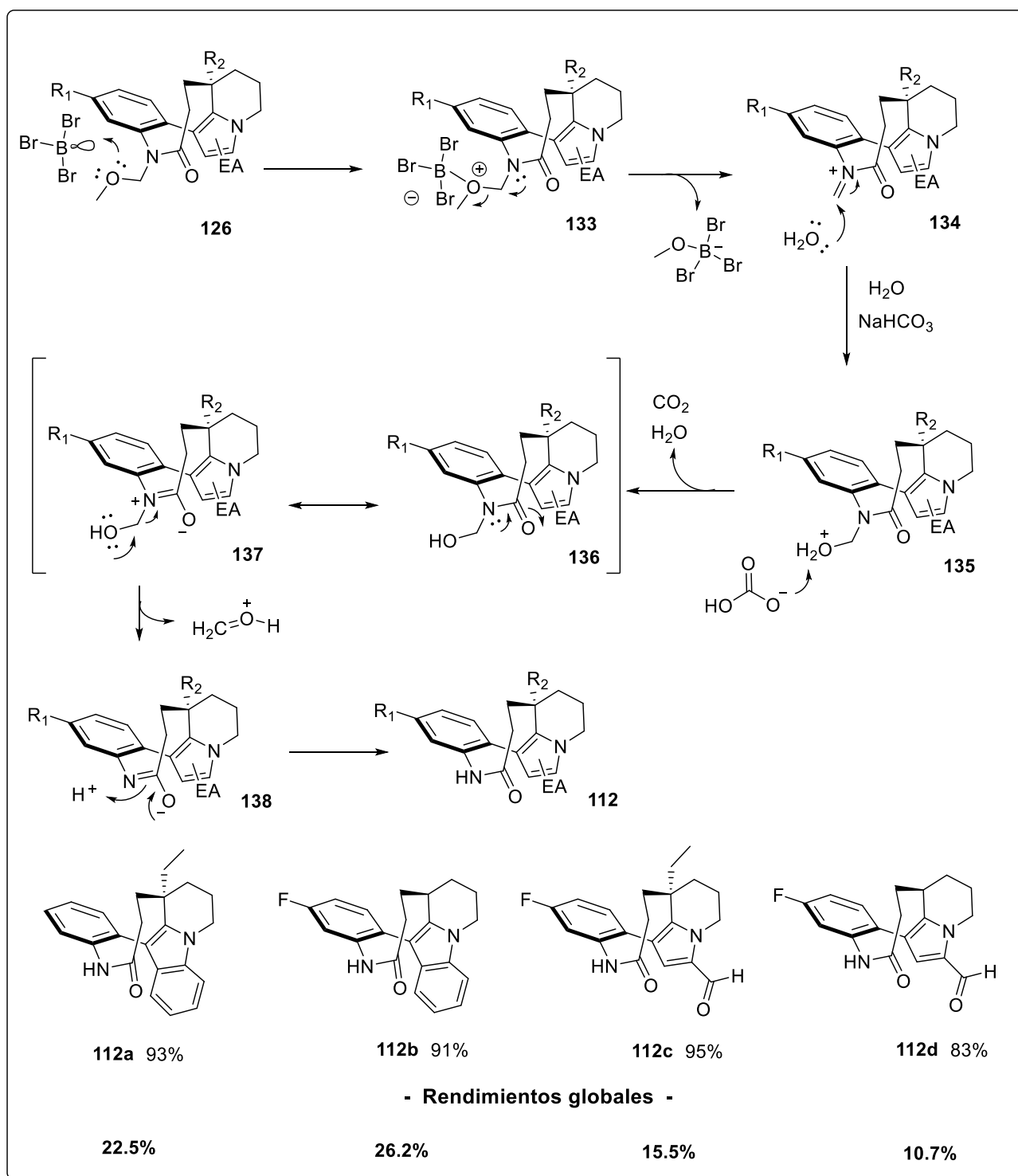
## 5.5 DESPROTECCIÓN FINAL

Finalmente, se llevó a cabo la desprotección del grupo MOM del nitrógeno de la amida, utilizando tribromuro de boro como ácido de Lewis (Esquema 25).



Esquema 25. Metodología general para la desprotección de la anilida.

Esta desprotección con ácido de Lewis se encuentra reportada en la literatura<sup>[31]</sup> con  $ZnCl_2$  como ácido de Lewis y con  $BCl_3$ <sup>[20]</sup>, el mecanismo propuesto se observa en el Esquema 26: En primer lugar, uno de los pares de electrones del oxígeno del éter se coordina con el orbital LUMO del  $BBr_3$  formando el aducto **133**, donde el oxígeno queda con una densidad de carga positiva. Así, el nitrógeno de la anilida puede aportar su par de electrones para eliminar al metoxilo coordinado con el boro, generando el ión iminio **134**, el cual está desestabilizado por el efecto polar del anillo aromático y del carbonilo. Este efecto los hace susceptible al ataque de una molécula de agua para generar al ión oxonio **135**, el cuál puede perder un protón por el medio básico del bicarbonato, llegando a **136**. En este intermediario, el par de electrones del nitrógeno se encuentra deslocalizado hacia el carbonilo, lo que permite que el oxígeno en **137** aporte un par de electrones para eliminar a **138**, para que a través de una tautomería se forme el compuesto final **112**.



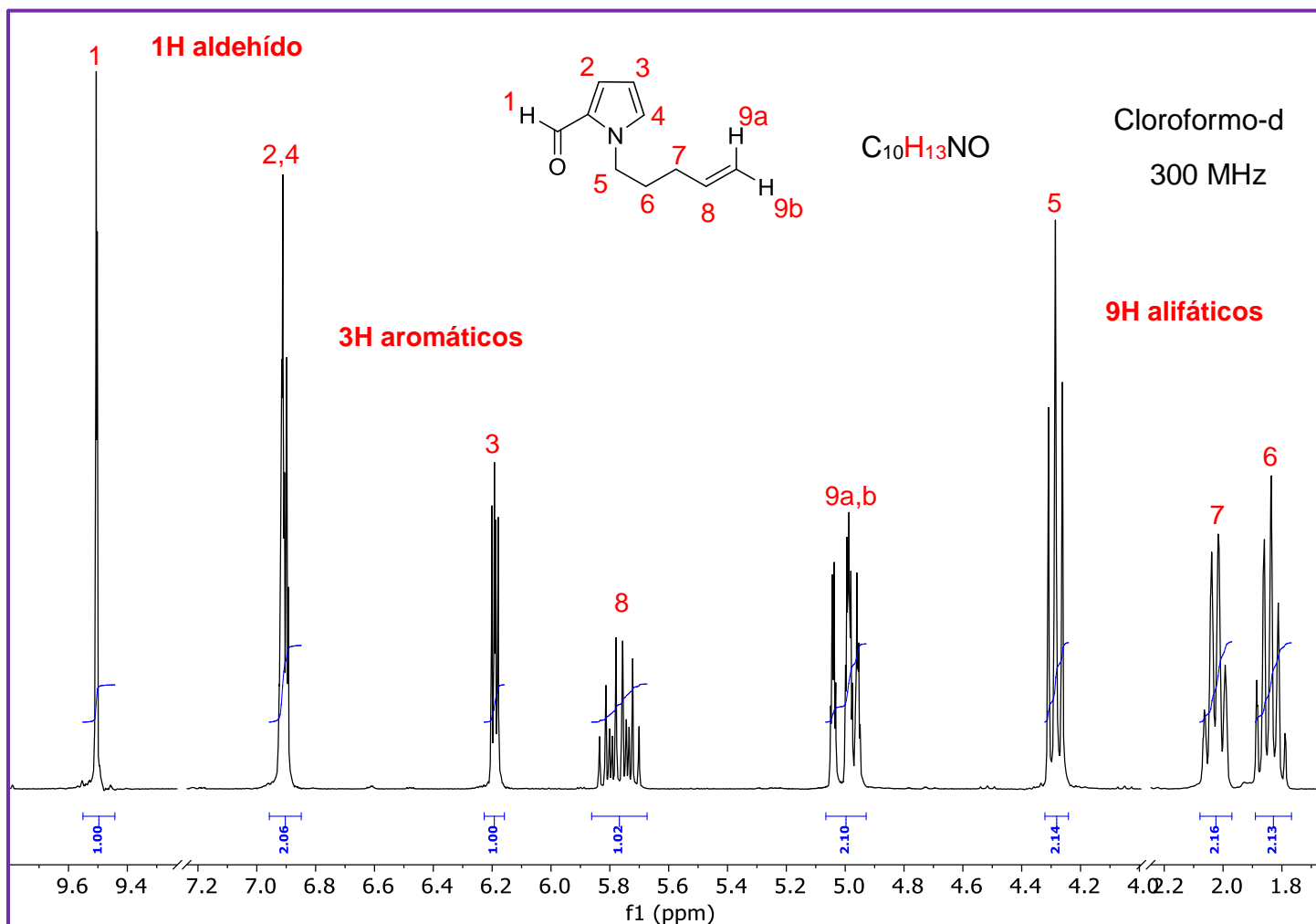
Esquema 26. Mecanismo general para la desprotección del grupo -MOM.

Bajo estas condiciones, se efectuaron las desprotecciones de **126a-d** para obtener los análogos de Rhazinilam **112a-d**, con buenos rendimientos del 90% para **126a-c** y del 83% para **126d**.



## 5.6 ASIGNACIÓN DE RMN $^1\text{H}$ Y $^{13}\text{C}$ PARA LA FAMILIA DEL ANÁLOGO 112d.

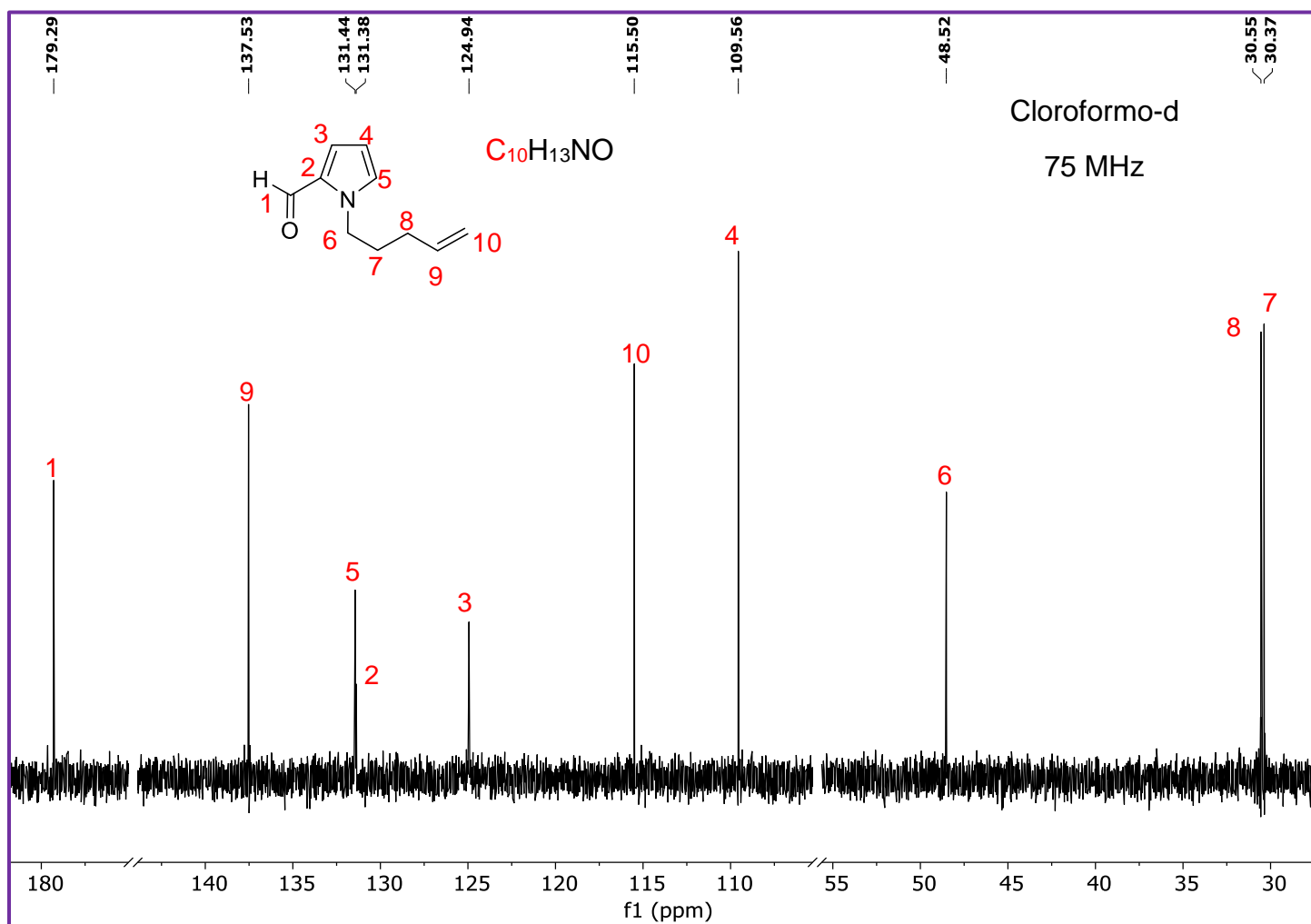
A continuación se presentan los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  que se efectuaron para la familia del análogo **112d**, con sus correspondientes asignaciones.



Espectro 1a. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **109d**.

El Espectro 1a corresponde al de RMN de protón para el heterociclo alquilado **109d**. En 9.5 ppm aparece una señal simple que se asigna al H(1) del aldehído. En la región aromática aparece un multiplete entre 6.89-6.92 ppm que integra para 2 hidrógenos, el cual fue asignado a los H(2,4) que no alcanzan a diferenciarse en las señales dobles esperadas. Por otro lado, se observa también un multiplete entre 6.16-6.23 ppm asignada al H(3). Entre 5.7-5.9 ppm aparece otro multiplete que fue asignado al H(8), acoplado con los dos hidrógenos H(7) y con los dos protones metilénicos (9a,b). A continuación, entre 4.93-5.07 ppm aparece un multiplete que integra para dos hidrógenos y que se asignó a los H(9a,b) que no alcanzan a diferenciarse

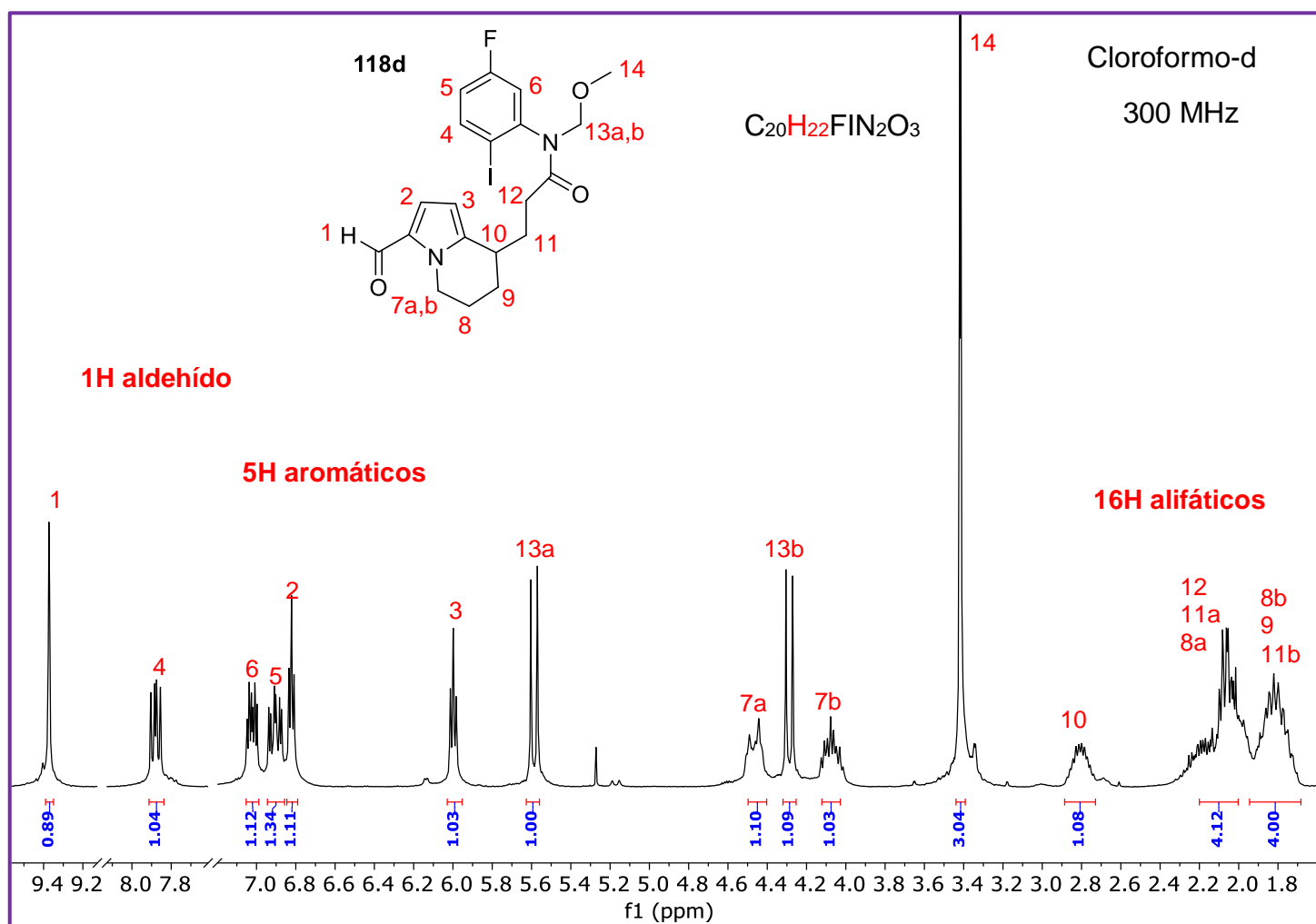
claramente. La siguiente es una señal doble de dobles ( $J=7.2, 7.2$  Hz) en 4.3 ppm que integra para dos hidrógenos y que se asigna al H(5), desplazado hacia campo bajo debido a la presencia del N heterocíclico más electronegativo. Después, en 2.0 ppm aparece una señal doble tripleteado con señales anchas ( $J=7.3$  Hz, 7.3 Hz, 7.0 Hz) que integra para dos protones y que fue asignado a los H(7) que tienen vecinos a un metileno junto y protón vinílico. Finalmente, la señal entre 1.71-1.95 ppm corresponde a un multiplete que integra para dos hidrógenos, la cual se asignó a los H(6) que tienen cuatro protones vecinos.



Espectro 1b. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **109d**.

El Espectro 1b corresponde al de RMN de carbono 13 para el heterociclo alquilado **109d**. En 179.29 ppm se encuentra la señal asignada al carbonilo C(1) de alhído. En la región aromática se observan dos señales muy cercanas en 131.38 ppm y 131.44 ppm asignadas a

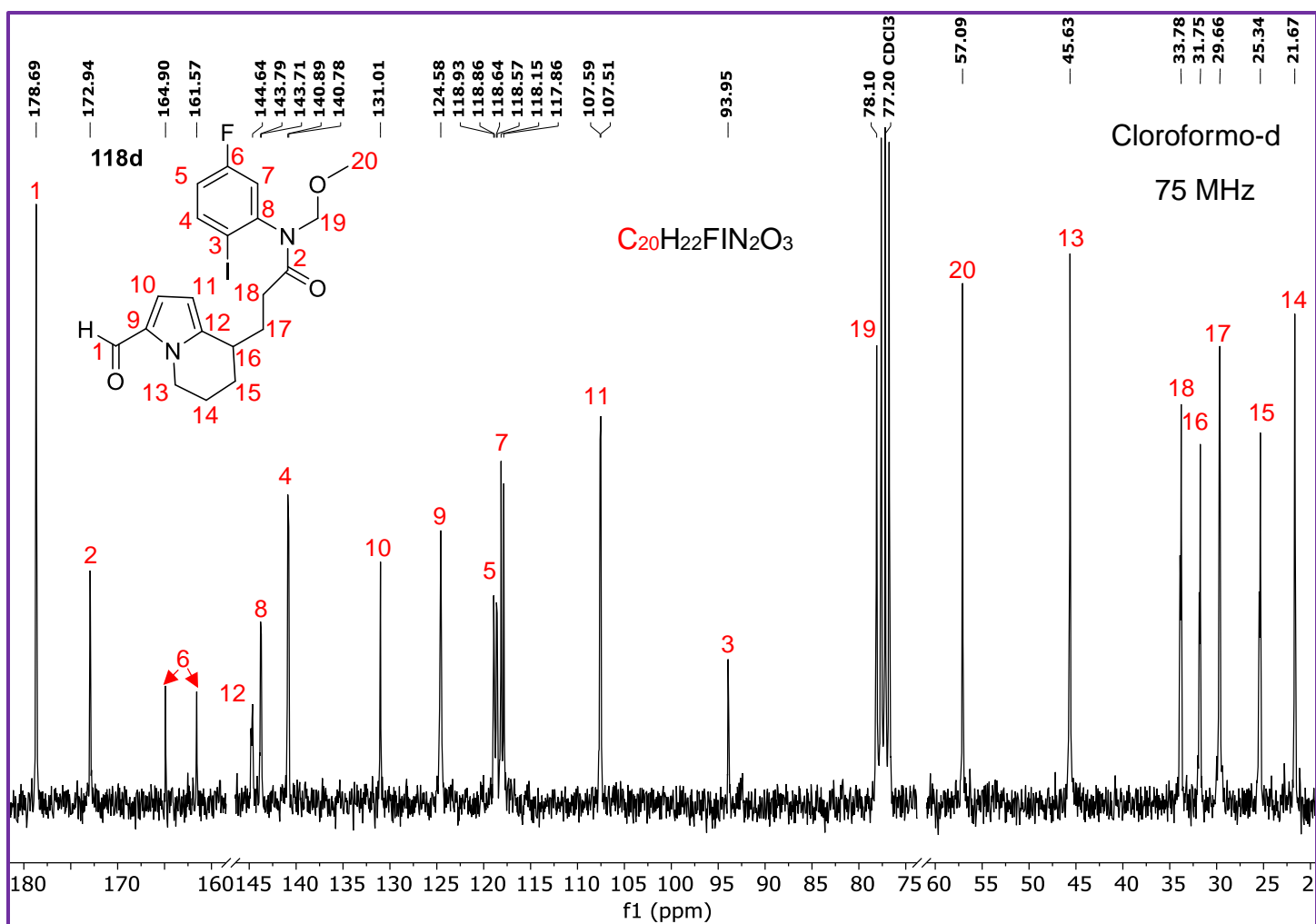
los C(2,5). En 124.94 ppm se asigna la del C(3) y en 109.56 ppm la del C(4). Cabe destacar que al tratarse de un heterociclo  $\pi$  excesivo las señales de carbono aromático se encuentran a campo alto con relación a un sistema aromático homocíclico. Por otra parte, en la misma zona se encuentran las señales asignadas a los carbonos de la olefina C(9,10) en 137.53 ppm y 115.50 ppm. Luego, en la zona alifática se observa en 48.52 ppm la señal asignada al C(6), desplazado a campo bajo por estar unido al nitrógeno del heterociclo, y finalmente en 30.37 ppm y 30.55 ppm las señales asociadas a los C(7,8).



Espectro 2a. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **118d**.

El Espectro 2a corresponde al de RMN de protón del producto de adición-ciclación **118d**. La señal asignada al H(1) del aldehído se encuentra en 9.4 ppm. En la región aromática se presentan cinco señales; entre 7.84-7.91 ppm se encuentra un multiplete asignado al H(4);

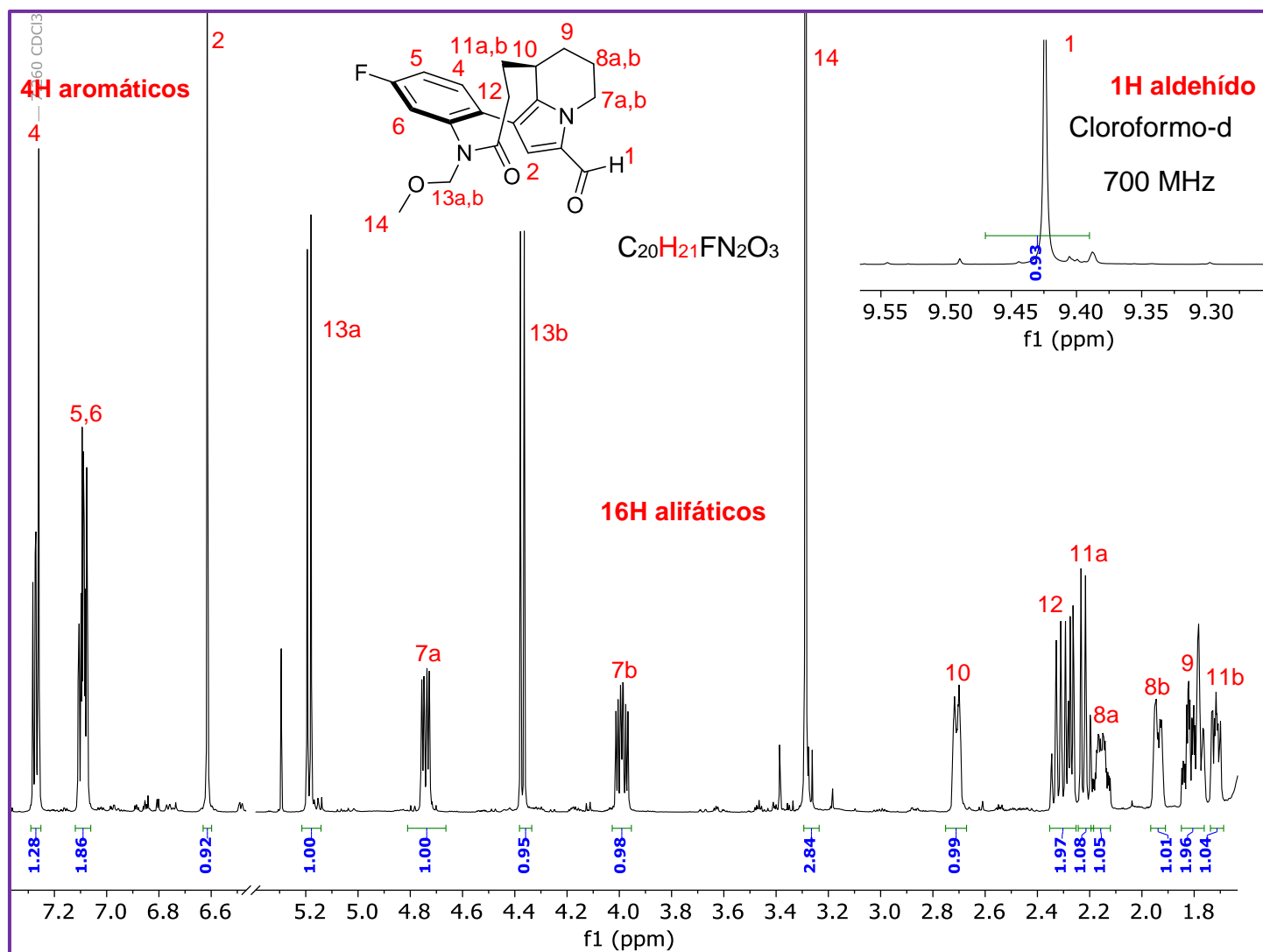
luego entre 6.99-7.05 ppm el del H(6), y entre 6.86-6.94 ppm el del H(5), los cuales se encuentran acoplados con el átomo de flúor. A continuación, se encuentra el multiplete asignado al H(2) entre 6.79-6.85 ppm, desplazado a campo bajo por la presencia del carbonilo. En 6.03-5.95 ppm aparece otro multiplete que fue asignado al H(3), el cual está desplazado a campo alto por el efecto donador del heterociclo. Hacia campo alto se presentan dos señales dobles acopladas entre sí, una en 5.6 ppm ( $J=10.2$  Hz) y otra en 4.3 ppm ( $J=10.2$  Hz), asignadas a los H(13a,b) que se diferencian por la presencia del nitrógeno, y se encuentran desplazados a campo bajo. Posteriormente, se observan dos multipletes, uno entre 4.40-4.50 ppm y el segundo, entre 4.03-4.12 ppm, que fueron asignados a los H(7a,b), diferenciados también por la presencia del N del heterociclo. La siguiente es una señal simple en 3.4 ppm que integra para tres protones, asignada a los H(14) del metilo terminal del metoxilo. A continuación, se observa un multiplete entre 2.73-2.89 ppm que se asignó al H(10) terciario. Finalmente, se encuentran dos multipletes, uno entre 2.01-2.21 ppm y otro entre 1.68-1.94 ppm que se asignan a los H(8,9,11,12) y no alcanzan a diferenciarse.



Espectro 2b. RMN- $^{13}C$  del compuesto **118d**.

El Espectro 2b corresponde al de RMN de carbono 13 del producto de adición-ciclación **118d**. En 178.69 ppm se encuentra la señal asignada al C(1) correspondiente al carbonilo del aldehído y en 172.94 ppm la del C(2) del carbonilo de la amida. A continuación, se pueden observar dos señales en 161.57 ppm y 164.9 ppm, las cuales se asignan al C(6) base del flúor, que se desdobra por la presencia de este átomo. Continuando en la zona aromática, se tiene una señal en 144.64 ppm asignada al C(12) cuaternario y la del C(8) en 143.79 ppm. Posteriormente, se encuentran las señales asignadas a los C(4,10,9) en 140.89 ppm, 131.01 ppm y 124.58 ppm respectivamente. Después, entre 118.93-118.57 ppm se encuentran cuatro señales desdobladas que se asignan al C(5), y en 118.15 ppm y 117.86 ppm las señales del C(7), que se encuentran a dos enlaces de distancia del F. En 107.5 ppm se encuentra la señal asignada al C(11) del pirrol-carbaldehído y en 93.95 ppm la del C(3) unido al yodo.

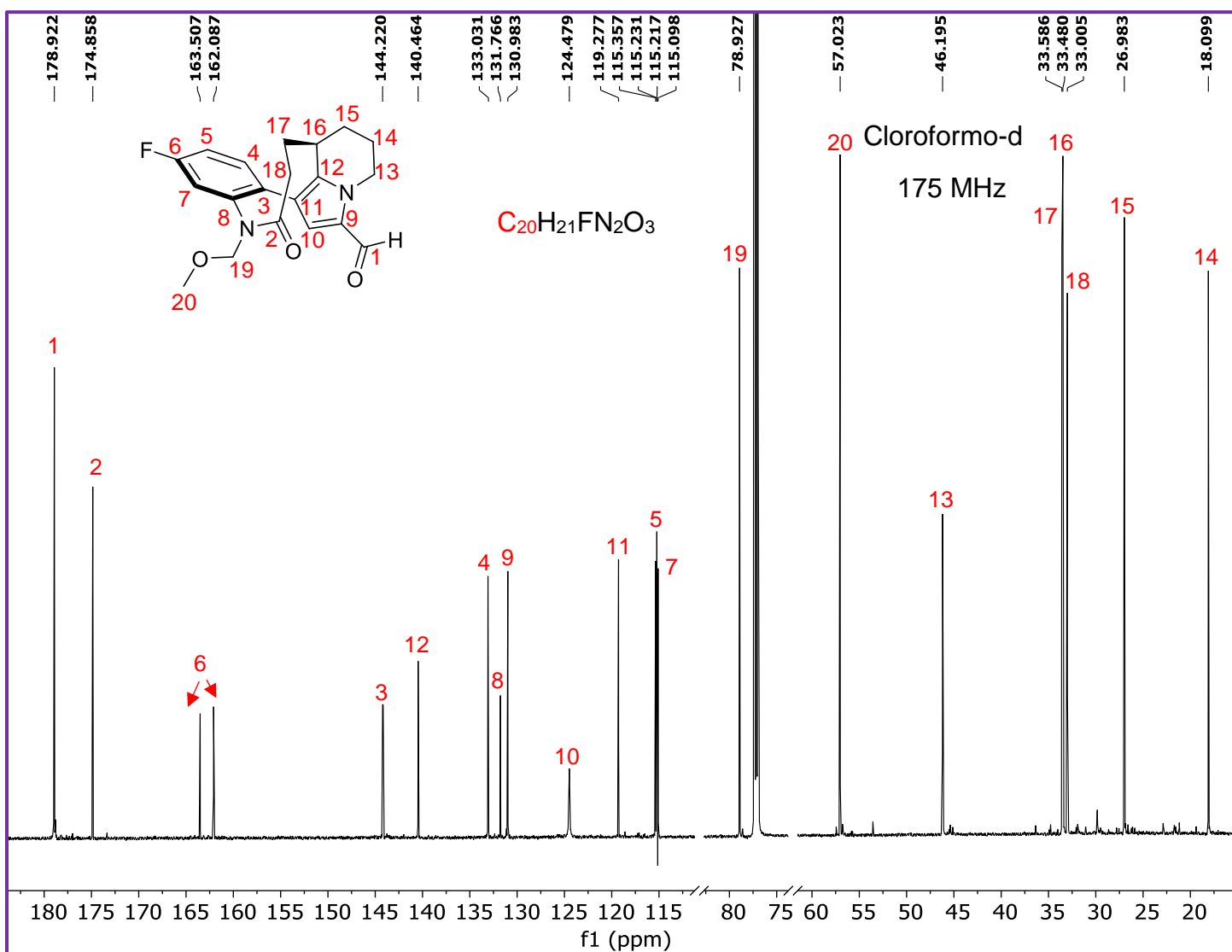
Posteriormente, se observa una señal en 78.10 ppm que se asigna al C(19) unido al N y O del grupo MOM, y a continuación, en 57.09 ppm la que podría corresponder al C(20) del metoxilo terminal. Después, se encuentra una señal en 45.63 ppm asignada al C(13) unido al N del heterociclo. Finalmente, se observan las señales asignadas a la parte alifática del ciclo de 6, los C(14,15) en 21.67 ppm y 25.34 ppm, en 31.75 ppm la del C(16) terciario y las asignadas a los C(18,17) en 33.78 ppm y 29.66 ppm.



Espectro 3a. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **126d**.

El Espectro 3a corresponde al de RMN de protón correspondiente al compuesto acoplado **126d**. Como se esperaba, el multiplete entre 6.03-5.95 ppm asignado al H(3) desapareció después del acoplamiento C-C. Después, resaltan las señales asignadas al H(4), que se

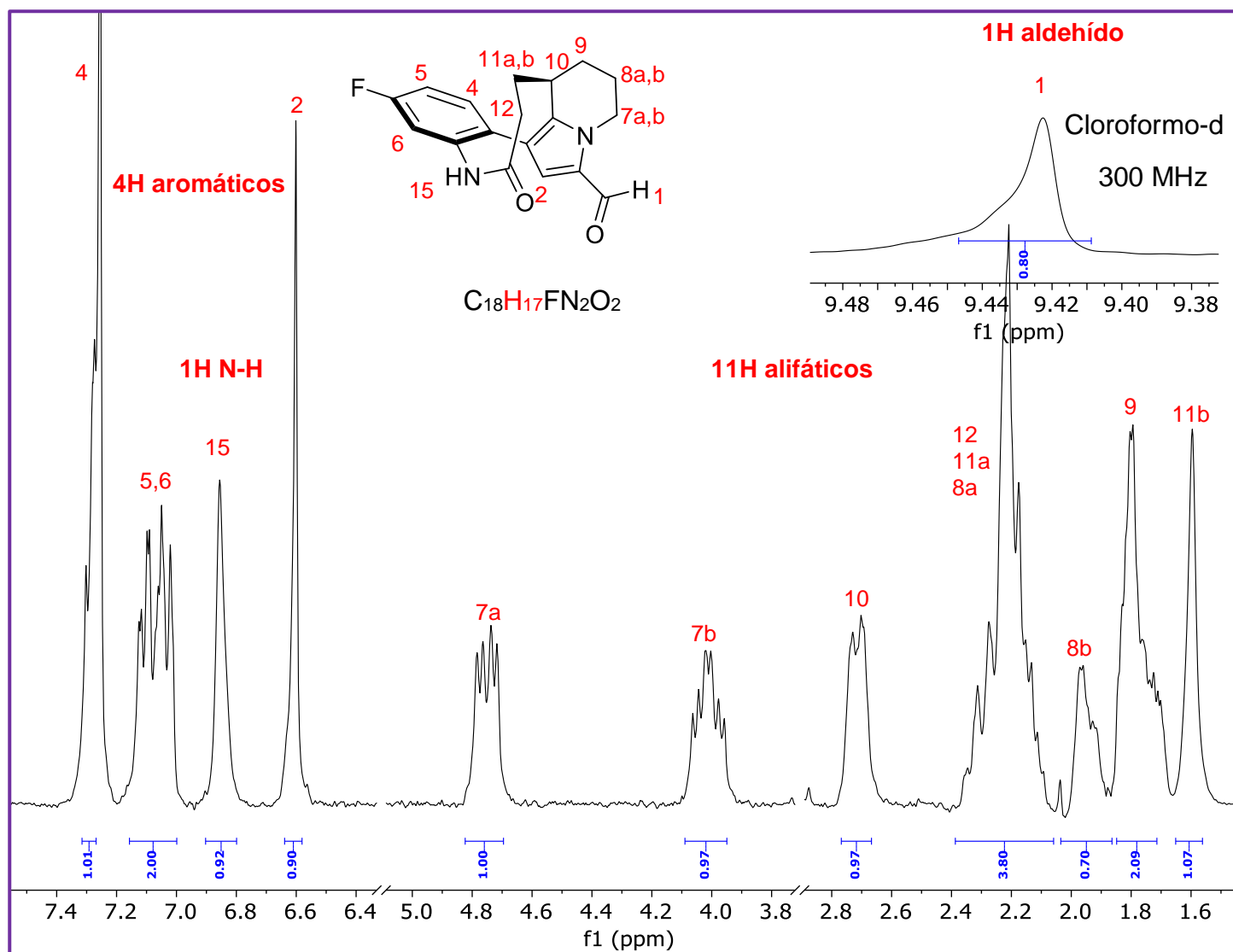
desplazan, a campo alto, lo que puede deberse al efecto electrodonador del heterociclo. Las demás señales no se observan con algún cambio apreciable con respecto al Espectro 2a. La señal asignada al H(1) del aldehído se encuentra en 9.42 ppm. En la región aromática se presentan cuatro señales; entre 7.26-7.28 ppm se encuentra un multiplete asignado al H(4); luego entre 7.07-7.11 ppm se encuentra un multiplete que se asignó a los H(5,6), los cuales se encuentran acoplados con el átomo de flúor. A continuación, se encuentra una señal simple asignado al H(2) en 6.6 ppm. Hacia campo alto se presentan dos señales dobles acopladas entre sí, una en 5.18 ppm ( $J=14.8$  Hz) y otra en 4.37 ppm ( $J=14.8$  Hz), asignadas a los H(13a,b) que se diferencian por la presencia del N. Posteriormente, se observan dos multipletes, uno entre 4.72-4.76 ppm y el segundo, entre 3.96-4.02 ppm, que fueron asignados a los H(7a,b), diferenciados también por la presencia del N del heterociclo. La siguiente es una señal simple en 3.3 ppm que integra para tres protones, asignada a los H(14) del metilo terminal del metoxilo. A continuación, se observa un multiplete entre 2.69-2.73 ppm que se asignó al H(10) terciario. En la parte alifática se encuentran seis multipletes, el primero entre 2.25-2.35 ppm, asignado a los H(12), el segundo entre 2.19-2.24 ppm que se asignó al H(11a), el tercero entre 2.12-2.19 ppm asignado al H(8a), el cuarto se encuentra entre 1.91-1.96 ppm que se asignó al H(8b), el quinto entre 1.75-1.85 ppm asignado a los H(9) y finalmente uno entre 1.69-1.74 ppm que se asignó al H(11b).



Espectro 3b. RMN- $^{13}C$  del compuesto **126d**.

El Espectro 3b corresponde al de RMN de carbono  $^{13}C$  del compuesto acoplado **126**. La señal asignada al C(3) se encuentra desplazada a campo bajo hasta 144.22 ppm, con relación al Espectro 2b, lo que indica que el yodo tenía un efecto electrodonador sobre ese carbono. Por otro lado, las señales asignadas a los C(4,8) se encuentran desplazados a campo alto, hasta 133.03 ppm y 131.76 ppm, debido al efecto electrodonador que tiene el heterociclo sobre estas posiciones después del acoplamiento. Finalmente, la señal asignada al C(11) se desplazó hacia 119.27 ppm debido al efecto electrotractor que tiene el homociclo sobre ese carbono.



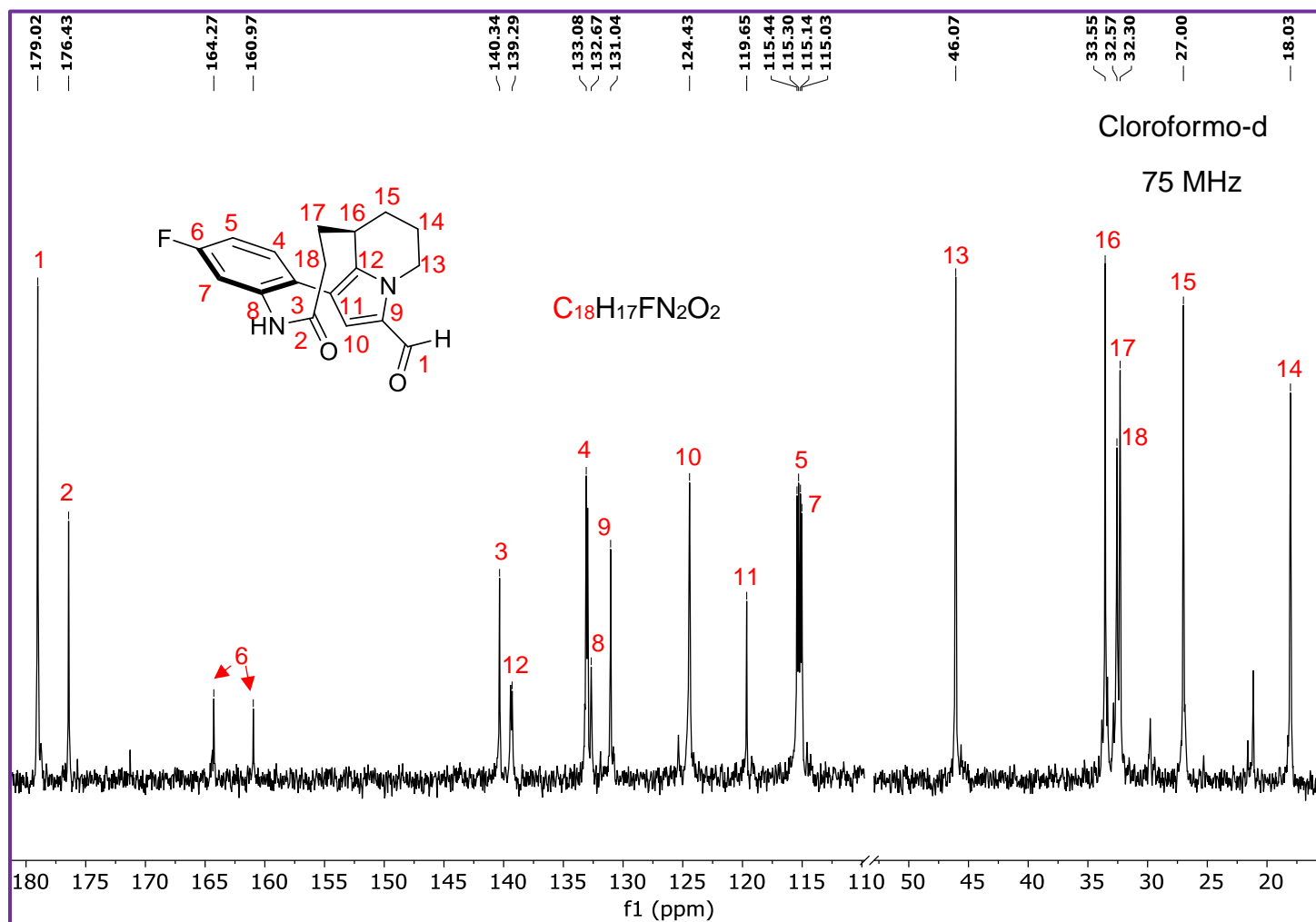


Espectro 4a. RMN- $^1H$  del compuesto **112d**.

El Espectro 4a corresponde al de RMN de protón del análogo final **112d**. De acuerdo a lo esperado, desaparecieron las señales asignadas a los H(13,14) que se encontraban en 5.18 ppm, 4.37 ppm y 3.3 ppm del metoximetilo protector, y aparece una señal simple en 7.1 ppm que se asigna al H(15) del N de la lactama.

La señal asignada al H(1) del aldehído se mantiene en 9.42 ppm. En la región aromática se presentan cuatro señales; entre 7.2-7.4 ppm se encuentra un multiplete asignado al H(4); luego entre 7.00-7.16 ppm se encuentra un multiplete que se asignó a los H(5,6). A continuación, se encuentra una señal simple asignado al H(2) en 6.6 ppm. Posteriormente, se observan dos multipletes, uno entre 4.7-4.8 ppm y el segundo, entre 3.95-4.10 ppm, que fueron asignados a los H(7a,b), diferenciados también por la presencia del N del heterociclo. A continuación, se

observa un multiplete entre 2.67-2.77 ppm que se asignó al H(10) terciario. En la parte alifática se encuentra un multiplete entre 2.08-2.36 ppm que se asignó a los H(8a,11a,12), que no se alcanzan a diferenciar. Después se encuentran dos multipletes, el primero entre 1.89-2.00 ppm, asignado al H(8b), el segundo entre 1.67-1.87 ppm que se asignó a los H(9). Finalmente, se observa una señal aparentemente simple en 1.6 ppm, la cual es ancha y fue asignada al H(11b).



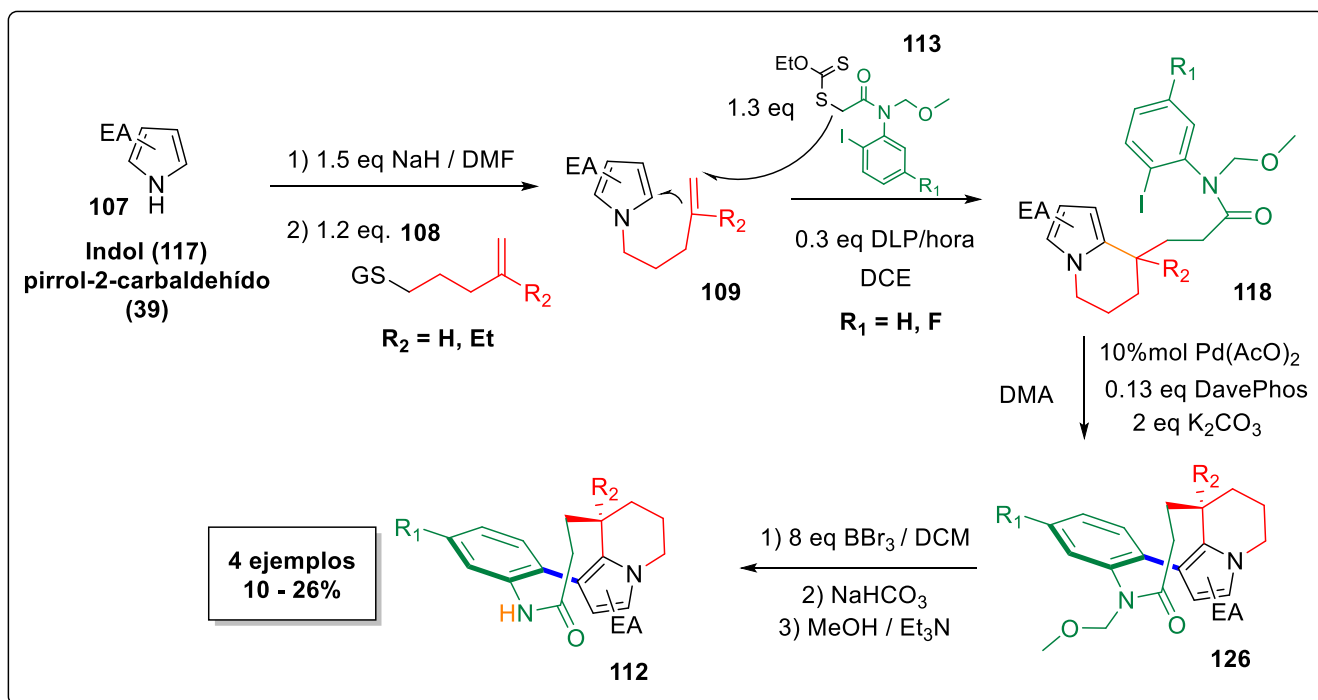
Espectro 4b. RMN- $^{13}C$  del compuesto **112d**.

El Espectro 4b corresponde al de RMN de carbono 13 del análogo final **112d**. Como era de esperarse, desaparecieron las señales asignadas al metoximetilo, los C(19,20). Por otro lado, se aprecia un cambio en las intensidades de la señal asociada al C(11) en 119.65 ppm que aumenta y las de los C(3,10) en 140.34 ppm y 124.43 ppm que disminuyen, esto es consistente con las intensidades relativas que se esperarían para carbonos terciario y cuaternarios respectivamente.

## 5.7 RESUMEN DE LA SÍNTESIS

En el Esquema 27 se hace un resumen de la ruta de síntesis que se empleó para llegar a los 4 análogos de Rhazinilam sintetizados:

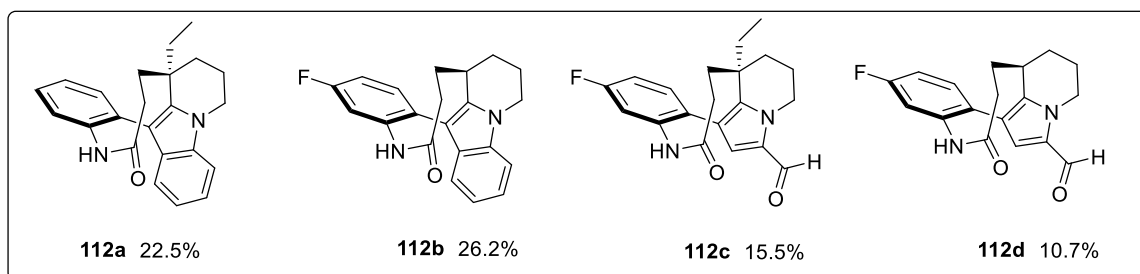
En primer lugar se formó el anión del heterociclo correspondiente **107** con hidruro de sodio en DMF y se efectuó la alquilación con la cadena alifática correspondiente **108**. Posteriormente se llevó a cabo la cascada de adición-ciclación empleando el heterociclo con alqueno terminal **109** y el xantato correspondiente **113**. A continuación, el compuesto ciclado **118** se sometió a un proceso de acoplamiento C-C intramolecular con el catalizador de paladio (0) formado *in situ* con la fosfina DavePhos. Finalmente, el compuesto protegido **126** se trató con tribromuro de boro para obtener 4 análogos de la forma **112** con rendimientos entre 10 y 26%.



Esquema 27. Síntesis de análogos de Rhazinilam

## 5.8 CONCLUSIONES

- La hipótesis se comprobó al llevar a cabo la síntesis de 4 análogos de Rhazinilam a partir de indol y pirrol 2-carbaldehído siguiendo una ruta de *N*-alquilación, una reacción en cascada de adición-ciclación vía radicales libres, un acoplamiento C-C catalizado con paladio y finalmente una desprotección con tribromuro de boro, con rendimientos de 10 a 26%. (Esquema 28)
- Se efectuó la síntesis de dos xantatos, el primero a partir de la 2-iodoanilina y el segundo a partir de la 5-fluoro-2-iodoanilina con rendimientos de 90 a 89%
- Se efectuó la síntesis de 2 derivados de indol y 2 derivados de pirrol-2-carbaldehído con alqueno terminal con rendimientos de 93 a 95%
- Se optimizaron las condiciones de reacción para la cascada de adición-ciclación vía radicales libres, utilizando 0.3 eq./hora de xantato bajo calentamiento a reflujo por 3 horas para los derivados de indol y por 4 horas para los derivados de pirrol.
- Se efectuó la purificación por cromatografía en columna y la posterior caracterización de todos los compuestos sintetizados mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.
- Los productos finales se enviaron a pruebas de citotoxicidad para determinar si presentan actividad biológica, sin embargo, aún se está a la espera de los resultados.



Esquema 28. Análogos sintetizados y rendimientos globales de la síntesis.

## CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL Y DESCRIPCIÓN ESPECTROSCÓPICA

Los reactivos utilizados fueron de Aldrich, y se tomaron directamente del envase sin llevar a cabo purificación previa.

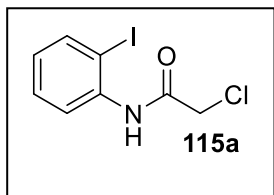
Los compuestos sintetizados se purificaron por cromatografía flash en columna con sílica gel de Aldrich (grado técnico, tamaño de poro 60 Å y tamaño de partícula 40-63 Å) como fase estacionaria y con gradiente de polaridad empleando distintas mezclas de disolventes como fase móvil.

Los disolventes utilizados fueron: acetato de etilo y diclorometano purificados por destilación, hexano destilado y secado con hidróxido de sodio, THF secado con sodio y destilado, DCE, DMA y DMF secados con hidruro de calcio y destilados a presión reducida.

La RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se llevó a cabo en un equipo Jeol Eclipse a 300 MHz y 75 MHz respectivamente, los desplazamientos químicos expresados se encuentran en ppm.

La espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC con ionización por electroespray (ESI) y analizado por la técnica DART.

### 2-cloro-*N*-(2-iodofenil)acetamida



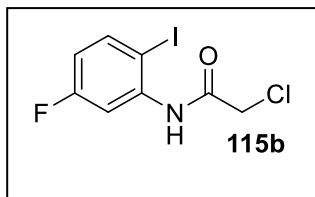
En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. de la 2-iodoanilina (219 g/mol), se disuelve en diclorometano (0.6 M) y se adicionan 1.5 eq. de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL). Finalmente, bajo agitación se adicionan 1.3 eq. del cloruro de cloroacetilo (113 g/mol, 1.418 g/mL) gota a gota.

La reacción procede a lo largo de 12 horas, luego se inactiva con agua y salmuera y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con DCM (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por medio de una cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/acetona. El sólido obtenido es ligeramente amarillo con punto de fusión 100-102 °C.

**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 164.24, 139.18, 137.44, 129.40, 126.80, 121.78, 89.98, 43.30.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClINO 295.93391 g/mol, encontrado 295.93317 g/mol.



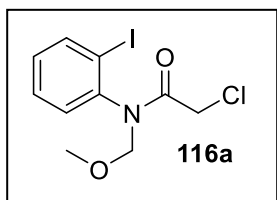
### **2-cloro-*N*-(5-fluoro-2-iodofenil)acetamida**

En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. de la 5-fluoro-2-iodoanilina (237 g/mol), se disuelve en diclorometano (0.6 M) y se adicionan 1.5 eq. de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL), finalmente, bajo agitación se adicionan 1.3 eq. del cloruro de cloroacetilo (113 g/mol, 1.418 g/mL) gota a gota. La reacción procede a lo largo de 12 horas, luego se inactiva con agua y salmuera y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con DCM (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/acetona. El sólido obtenido es blanco con punto de fusión 107-109 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.8, 7.7, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 164.91, 164.36, 161.64, 139.63, 139.51, 114.01, 113.71, 109.27, 108.90, 82.11, 43.25.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClIFINO 313.92449 g/mol, encontrado 313.92557 g/mol.



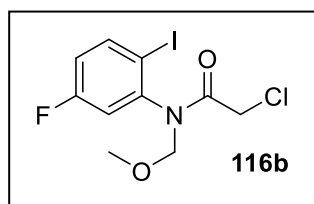
### **2-cloro-*N*-(2-iodofenil)-*N*-(metoximetil)acetamida**

En un matraz de fondo redondo se colocan 2 eq. de hidruro de sodio (24 g/mol) y se disuelve en dimetilformamida (0.5 M) a 0 °C. El matraz se purga y luego se adiciona 1 eq. de la acetamida **115a** (295.5 g/mol) disuelta en DMF (0.4 M). La mezcla de reacción permanece bajo agitación a 0 °C por 1 hora y luego se adicionan 2 eq. de clorometilmetil éter (80.5 g/mol, 1.06 g/mL) gota a gota. La reacción procede durante 12 horas, posteriormente se inactiva con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo a través de cromatografía en columna empleado un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite amarillo.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 167.14, 141.94, 140.37, 131.22, 130.93, 129.99, 100.21, 78.92, 57.35, 42.80.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClINO<sub>2</sub> 339.96012 g/mol, encontrado 339.96109 g/mol.



### 2-cloro-*N*-(5-fluoro-2-iodofenil)-*N*-(metoximetil)acetamida

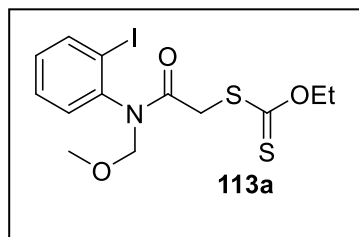
En un matraz de fondo redondo se colocan 1.5 eq. de hidruro de sodio (24 g/mol) y se disuelve en dimetilformamida (0.5 M) a 0 °C. El matraz se purga y luego se adiciona 1 eq. de la acetamida **115b** (313.5 g/mol) disuelta en DMF (0.4 M). La mezcla de reacción permanece bajo agitación a 0 °C por 1 hora y luego se adicionan 2 eq. de clorometilmetil éter (80.5 g/mol, 1.06 g/mL) gota a gota. La reacción procede durante 12 horas, posteriormente se inactiva con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El sólido obtenido es blanco con punto de fusión 89-90 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 166.76, 164.79, 161.46, 143.32, 140.91, 119.22, 118.92, 118.72, 118.43, 93.65, 78.77, 57.31, 42.60.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClFINO<sub>2</sub> 357.95070 g/mol, encontrado 357.94935 g/mol.

### O-etil-S-(2-((2-iodofenil)(metoximetil)amino)-2-oxoetil) carbonoditioato



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. de la acetamida **116a** (339.6 g/mol), se disuelve en acetonitrilo (0.176 M) y se adiciona 1 eq. del O-etil carbonoditioato de potasio (etil xantogenato de potasio, 160 g/mol) bajo agitación. La reacción procede durante 12 horas y luego se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía

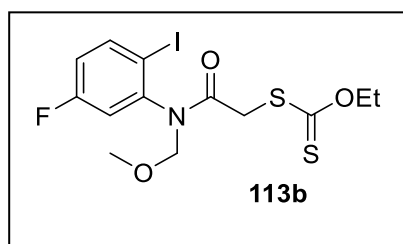
en columna empleando un gradiente de hexano/acetona. El producto es un aceite amarillo muy viscoso.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 213.74, 167.42, 142.52, 140.29, 131.52, 130.75, 129.96, 100.41, 78.76, 70.73, 57.32, 40.30, 13.91.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>IINO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 425.96945 g/mol, encontrado 425.97090 g/mol.

### O-etil-S-((5-fluoro-2-iodofenil)(metoximetil)amino)-2-oxoetil) carbonoditioato



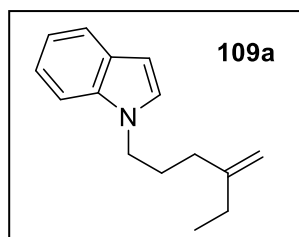
En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. de la acetamida **116b** (357.6 g/mol), se disuelve en acetonitrilo (0.176 M) y se adiciona 1 eq. del O-etil carbonoditioato de potasio (etil xantogenato de potasio, 160 g/mol) bajo agitación. La reacción procede durante 12 horas y luego se extrae por medio de una

extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/acetona. El sólido es de color amarillo tenue con punto de fusión 76-77 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.90 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 213.74, 167.18, 164.92, 161.59, 143.80, 140.95, 119.50, 119.20, 118.58, 118.29, 93.70, 78.65, 70.90, 57.38, 40.20, 13.88.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FINO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 443.96003 g/mol, encontrado 443.96159 g/mol.



### 1-(4-metilenhexil)-1H-indol

En un matraz de fondo redondo se colocan 1.5 eq. de hidruro de sodio (24 g/mol), se purga y se disuelve en DMF (4 mL/mmol) a 0 °C, luego se adiciona 1 eq. de indol (117.15 g/mol), la reacción permanece bajo

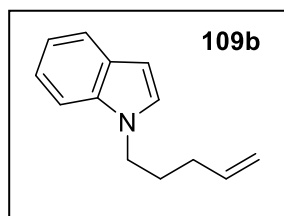


agitación por 40 minutos a 0 °C antes de adicionar 1.2 eq. del 4-metilenhexil 4-metilbencensulfonato (268 g/mol) disuelto en DMF (4 M) gota a gota. La reacción procede durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se inactiva con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite ligeramente amarillento y se oxida con facilidad a temperatura ambiente.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (dt, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 150.17, 136.17, 128.81, 127.96, 121.53, 121.14, 119.40, 109.55, 108.59, 101.17, 46.03, 33.43, 28.94, 28.25, 12.50.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N 214.15957 g/mol, encontrado 214.15951 g/mol.



#### **1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indol**

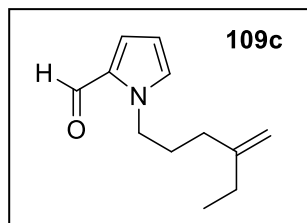
En un matraz de fondo redondo se colocan 1.5 eq. de hidruro de sodio (24 g/mol), se purga y se disuelve en DMF (4 mL/mmol) a 0 °C, luego se adiciona 1 eq. de indol (117.15 g/mol), la reacción permanece bajo agitación por 40 minutos a 0 °C antes de adicionar 1.2 eq. del 5-

bromopent-1-eno (149 g/mol) disuelto en DMF (4 M) gota a gota. La reacción procede durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se inactiva con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite amarillento que se oxida con facilidad.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 137.57, 136.12, 128.80, 128.00, 121.54, 121.15, 119.42, 115.82, 109.58, 101.16, 45.74, 31.04, 29.37.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N 186.12827 g/mol, encontrado 186.12818 g/mol.



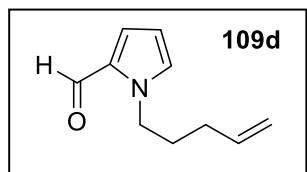
### 1-(4-metilenhexil)-1H-pirrol-2-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo se colocan 1.5 eq. de hidruro de sodio (24 g/mol), se purga y se disuelve en DMF (4 mL/mmol) a 0 °C, luego se adiciona 1 eq. de pirrol-2-carbaldehído (95.1 g/mol), la reacción permanece bajo agitación por 1 hora a 0 °C antes de adicionar 1.2 eq. del 4-metilenhexil 4-metilbencensulfonato (268 g/mol) disuelto en DMF (4 M) gota a gota. La reacción procede durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se inactiva con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite ligeramente amarillento y se oxida con facilidad a temperatura ambiente.

**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.56 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.24 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.32 (t, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, Cloroformo-*d*) δ 179.26, 150.10, 131.35, 124.85, 109.47, 108.30, 48.77, 32.89, 29.23, 28.68, 12.29.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO 192.13884 g/mol, encontrado 192.13951 g/mol.



### 1-(pent-4-en-1-il)-1H-pirrol-2-carbaldehído

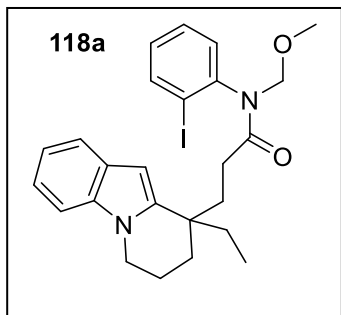
En un matraz de fondo redondo se colocan 1.5 eq. de hidruro de sodio (24 g/mol), se purga y se disuelve en DMF (4 mL/mmol) a 0 °C, luego se adiciona 1 eq. de pirrol-2-carbaldehído (95.1 g/mol), la reacción permanece bajo agitación por 1 hora a 0 °C antes de adicionar 1.2 eq. del 5-bromopent-1-eno (149 g/mol) disuelto en DMF (4 M) gota a gota. La reacción procede durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se inactiva con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite amarillo y se oxida con facilidad a temperatura ambiente.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.51 (s, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 5.86 – 5.67 (m, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.03 (dt, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 7.0 Hz, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 179.29, 137.53, 131.44, 131.38, 124.94, 115.50, 109.56, 48.52, 30.55, 30.37.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO 164.10754 g/mol, encontrado 164.10746 g/mol.

### 3-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)-*N*-(2-iodofenil)-*N*-(metoximetil)propanamida



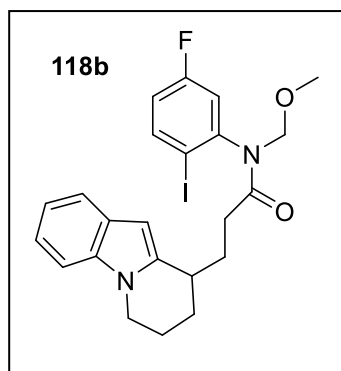
En un matraz de fondo redondo se colocan 1 eq. del heterociclo alquilado **109a** (213.3 g/mol) y 1.3 eq. del xantato **113a** (425.3 g/mol), luego se purga el matraz con N<sub>2</sub> y se disuelven los reactantes en DCE (0.4 M), posteriormente se inicia el calentamiento hasta llegar a reflujo, alrededor de 98 °C y se adicionan 0.3 eq. de DLP (398 g/mol). Se repite la adición de 0.3 eq. de DLP cada hora hasta las 3 horas

de reacción, posteriormente se lleva a cabo un lavado con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.80 (dd, *J* = 31.4, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 3H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.90 (ddp, *J* = 17.9, 11.9, 6.0 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 2.02 (s, 5H), 1.66 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.82 (td, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 174.36, 143.40, 142.65, 140.00, 136.32, 130.98, 130.04, 129.55, 128.12, 120.33, 119.95, 119.53, 108.94, 100.50, 97.68, 78.21, 57.04, 42.02, 38.18, 34.86, 32.93, 30.50, 30.31, 19.35, 8.62.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 517.13519 g/mol, encontrado 517.13386 g/mol.



***N*-(5-fluoro-2-iodofenil)-*N*-(metoximetil)-3-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)propanamida**

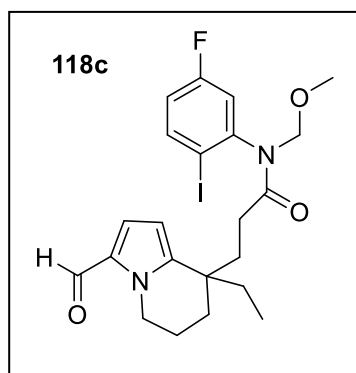
En un matraz de fondo redondo se colocan 1 eq. del heterociclo alquilado **109b** (185.3 g/mol) y 1.3 eq. del xantato fluorado **113b** (443.3 g/mol), luego se purga el matraz con N<sub>2</sub> y disuelven en DCE (0.4 M), posteriormente se inicia el calentamiento hasta llegar a reflujo y se adicionan 0.3 eq. de DLP (398 g/mol) cada hora hasta las

3 horas de reacción, finalmente se lleva a cabo un lavado con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando una mezcla de DCM/AcOEt 98:2.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.86 (dt, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 3H), 6.88 (qd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.97 (dd, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 1.97 (dd, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 173.38, 164.87, 161.55, 144.95, 140.72, 140.42, 136.36, 128.15, 120.55, 119.89, 119.00, 118.02, 108.82, 97.39, 93.97, 78.14, 57.10, 42.26, 34.32, 31.96, 29.73, 26.75, 22.03.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 507.09447 g/mol, encontrado 507.09462 g/mol.



**3-(8-etil-3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)-*N*-(5-fluoro-2-iodofenil)-*N*-(metoximetil)propanamida**

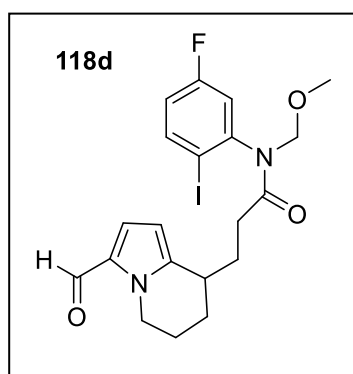
En un matraz de fondo redondo se colocan 1 eq. del heterociclo alquilado **109c** (191.3 g/mol) y 1.3 eq. del xantato fluorado **113b** (443.3 g/mol), luego se purga el matraz con N<sub>2</sub> y se disuelven los reactantes en DCE (0.4 M), posteriormente se inicia el calentamiento hasta llegar a reflujo y se adicionan 0.3 eq. de DLP

(398 g/mol) cada hora hasta las 4 horas de reacción, finalmente se lleva a cabo un lavado con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.32 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 4.2, 1.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.97 – 1.76 (m, 6H), 1.46 (dt, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 4H), 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 178.48, 173.25, 164.77, 161.44, 146.06, 144.66, 140.77, 130.78, 124.43, 118.78, 117.65, 107.31, 93.85, 78.04, 77.25, 57.04, 45.30, 38.20, 34.83, 33.24, 30.09, 28.82, 19.56, 8.55.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 513.10504 g/mol, encontrado 513.10640 g/mol.



***N*-(5-fluoro-2-iodofenil)-3-(3-formil-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-8-ii)-*N*-(metoximetil)propanamida**

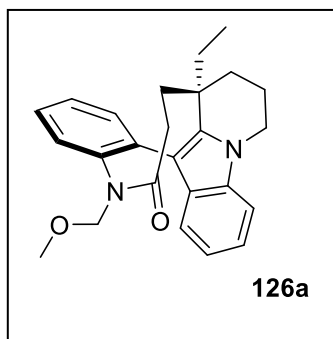
En un matraz de fondo redondo se colocan 1 eq. del heterociclo alquilado **109d** (163.2 g/mol) y 1.3 eq. del xantato fluorado **113b** (443.3 g/mol), luego se purga el matraz con N<sub>2</sub> y se disuelven los reactantes en DCE (0.4 M), posteriormente se inicia el calentamiento hasta llegar a reflujo y se adicionan 0.3 eq. de DLP (398 g/mol) cada hora hasta las 4 horas de reacción, finalmente se lleva a cabo un lavado con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.37 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.03 – 5.95 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.89 – 2.73 (m, 1H), 2.21 – 2.01 (m, 4H), 1.94 – 1.68 (m, 4H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 178.69, 172.94, 164.90, 161.57, 144.64, 143.71, 140.89, 131.01, 124.58, 118.93, 118.15, 107.51, 93.95, 78.10, 57.09, 45.63, 33.78, 31.75, 29.66, 25.34, 21.67.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 485.07374 g/mol, encontrado 485.07263 g/mol.

### 8a-etil-5-(metoximetil)-7,8,8a,9,10,11-hexahidrobencob[b]benzo[2,3]azonino[6,5,4-h]indolizin-6(5H)-ona



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del yodo derivado **118a** (516 g/mol), 2 eq. de carbonato de potasio (138 g/mol), 0.13 eq. de la fosfina DavePhos (393.5 g/mol) y 0.087 eq. de acetato de paladio (II) (224.5 g/mol). Se adiciona DMA como disolvente (0.0575 M) y se inicia el calentamiento bajo agitación mientras se burbujea N<sub>2</sub> en el seno de la reacción, la reacción se mantiene a 145 °C por 3 horas, posteriormente se retira del calentamiento y se filtra con celita

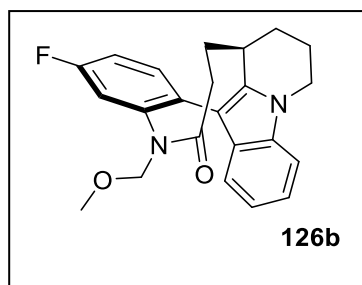
para retirar el catalizador, el crudo de reacción se lava con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite naranja.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.47 (ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.39 (ddt, *J* = 9.4, 2.9, 1.8 Hz, 2H), 7.23 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 7.9, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79 (td, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.31 (tt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.85 (td, *J* = 13.5, 3.0 Hz, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 175.83, 143.78, 138.06, 136.42, 135.24, 132.30, 129.09, 128.87, 127.63, 127.19, 121.27, 119.76, 109.26, 108.85, 78.58, 56.21, 42.85, 39.68, 36.82, 32.91, 30.46, 29.76, 18.83, 8.37.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 389.22290 g/mol, encontrado 389.22173 g/mol.

### 3-fluoro-5-(metoximetil)-7,8,8a,9,10,11-hexahidrobencob[b]benzo[2,3]azonino[6,5,4-h]indolizin-6(5H)-ona



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del yodo derivado **118b** (506.35 g/mol), 2 eq. de carbonato de potasio (138 g/mol), 0.13 eq. de la fosfina DavePhos (393.5 g/mol) y 0.087 eq. de acetato de paladio (II) (224.5 g/mol). Se adiciona DMA como disolvente (0.0575 M) y se inicia el calentamiento bajo agitación

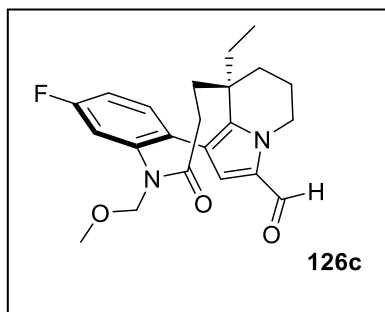
mientras se burbujea N<sub>2</sub> en el seno de la reacción, la reacción se mantiene a 145 °C por 3 horas, posteriormente se retira del calentamiento y se filtra con celita para retirar el catalizador, el crudo de reacción se lava con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un sólido rosáceo.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.38 (ddd, *J* = 7.5, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 11.7, 6.2, 1.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.76 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.49 – 2.27 (m, 4H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 175.23, 164.25, 145.13, 137.34, 136.19, 133.74, 131.28, 128.78, 121.26, 120.10, 118.40, 115.29, 114.91, 109.11, 108.76, 78.54, 56.35, 42.70, 33.90, 33.75, 32.89, 28.04, 18.43.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 379.18218 g/mol, encontrado 379.18243 g/mol.

### 3a-etil-9-fluoro-7-(metoximetil)-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahidrobenczo[2,3]azonino[6,5,4-*h*]indolizin-13-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del yodo derivado **118c** (512.36 g/mol), 2 eq. de carbonato de potasio (138 g/mol), 0.13 eq. de la fosfina DavePhos (393.5 g/mol) y 0.087 eq. de acetato de paladio (II) (224.5 g/mol). Se adiciona DMA como disolvente (0.0575 M) y se inicia el calentamiento bajo agitación mientras se burbujea N<sub>2</sub> en el seno de la reacción, la reacción se mantiene a 145 °C por 4 horas, posteriormente se retira del

calentamiento y se filtra con celita para retirar el catalizador, el crudo de reacción se lava con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite naranja.

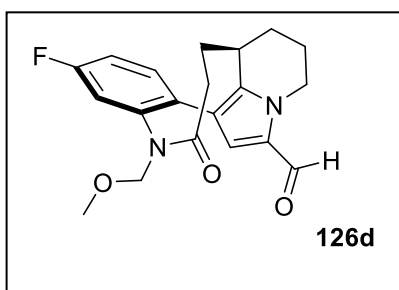
**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.39 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.57 – 2.38 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.86

(m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 1H), 1.48 (dd,  $J = 15.5, 8.7$  Hz, 2H), 1.22 (dd,  $J = 14.0, 7.1$  Hz, 3H), 0.70 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  195.68, 180.05, 172.85, 145.03, 144.43, 133.88, 129.87, 127.31, 114.13, 113.82, 112.98, 112.82, 83.24, 56.99, 43.62, 41.05, 39.76, 29.99, 28.89, 28.36, 20.25, 8.56.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 385.19275 g/mol, encontrado 385.19338 g/mol

### 9-fluoro-7-(metoximetil)-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahidrobenczo[2,3]azonino[6,5,4-*h*]indolizina-13-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del yodo derivado **118d** (484.31 g/mol), 2 eq. de carbonato de potasio (138 g/mol), 0.13 eq. de la fosfina DavePhos (393.5 g/mol) y 0.087 eq. de acetato de paladio (II) (224.5 g/mol). Se adiciona DMA como disolvente (0.0575 M) y se inicia el calentamiento bajo agitación mientras se burbujea N<sub>2</sub> en el seno de la reacción,

la reacción se mantiene a 145 °C por 4 horas, posteriormente se retira del calentamiento y se filtra con celita para retirar el catalizador, el crudo de reacción se lava con agua y se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 5 mL). La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un aceite amarillento.

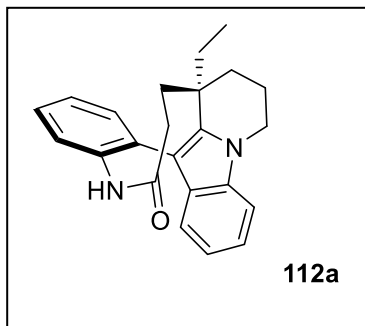
**RMN-<sup>1</sup>H** (700 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  9.42 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.18 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.41 – 2.10 (m, 5H), 1.83 – 1.72 (m, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (175 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  178.92, 174.86, 163.51, 162.09, 144.22, 140.46, 133.03, 131.77, 130.98, 124.48, 119.28, 115.36, 115.23, 115.22, 115.10, 78.93, 57.02, 46.20, 33.59, 33.48, 33.00, 26.98, 18.10.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 357.16145 g/mol, encontrado 357.16111 g/mol



### 8a-etil-7,8,8a,9,10,11-hexahidrobenczo[b]benzo[2,3]azonino[6,5,4-*h*]indolizin-6(5H)-ona



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del compuesto protegido **126a** (388.5 g/mol) y se disuelve en DCM (0.019 M), el matraz se purga y se enfría a -78 °C, luego se adiciona lentamente 8 eq. de tribromuro de boro (250 g/mol, 2.6 g/mL), la reacción permanece bajo agitación por 2.5 horas y posteriormente se inactiva con una disolución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL), se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con

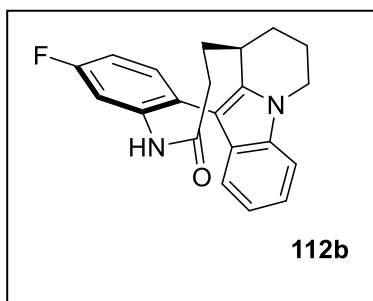
AcOEt (3 x 5 mL) y se concentra, finalmente se trata con MeOH (0.019 M) y 19 eq. de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL) a 50 °C bajo agitación por 2 horas, se concentra la mezcla de reacción y se lava con metanol para retirar la trietilamina. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt.

**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (td, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 2.59 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 1.96 (dt, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 1.79 (td, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 3H), 1.30 (dd, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 0.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 176.83, 138.54, 138.27, 137.62, 135.44, 132.22, 128.87, 128.64, 127.80, 127.23, 121.44, 119.70, 118.39, 109.58, 108.97, 42.77, 39.62, 36.89, 32.79, 30.38, 29.80, 28.23, 18.76, 8.34.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O 345.19669 g/mol, encontrado 345.19620 g/mol.

### 3-fluoro-7,8,8a,9,10,11-hexahidrobenczo[b]benzo[2,3]azonino[6,5,4-*h*]indolizin-6(5H)-ona



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del compuesto protegido **126b** (378.4 g/mol) y se disuelve en DCM (0.019 M), el matraz se purga y se enfría a -78 °C, luego se adiciona lentamente 8 eq. de tribromuro de boro (250 g/mol, 2.6 g/mL), la reacción permanece bajo agitación por 2.5 horas y posteriormente se inactiva con una disolución de bicarbonato de sodio saturada (10

mL), se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL) y se concentra, finalmente se trata con MeOH (0.019 M) y 19 eq. de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL) a

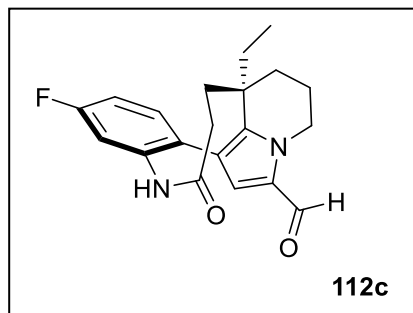
50 °C bajo agitación por 2 horas, se concentra la mezcla de reacción y se lava con metanol para retirar la trietilamina. La purificación se lleva a cabo por cromatografía con columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt. El producto es un sólido rosáceo que se descompone arriba de 150 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.70 (td, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 1.96 (dd, *J* = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 176.55, 163.59, 161.12, 140.09, 137.34, 136.26, 133.60, 132.09, 128.51, 128.33, 121.31, 119.93, 118.24, 114.86, 109.10, 42.62, 33.81, 32.93, 32.42, 27.96, 18.35.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O 335.15597 g/mol, encontrado 335.15540 g/mol.

### 3a-etil-9-fluoro-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahidrobenczo[2,3]azonino[6,5,4-*h*]indolizina-13-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del compuesto protegido **126c** (384.4 g/mol) y se disuelve en DCM (0.019 M), el matraz se purga y se enfría a -78 °C, luego se adiciona lentamente 8 eq. de tribromuro de boro (250 g/mol, 2.6 g/mL), la reacción permanece bajo agitación por 2.5 horas y posteriormente se inactiva con una disolución de bicarbonato

de sodio saturada (10 mL), se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL) y se concentra, finalmente se trata con MeOH (0.019 M) y 19 eq. de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL) a 50 °C bajo agitación por 2 horas, se concentra la mezcla de reacción y se lava con metanol para retirar la trietilamina. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt.

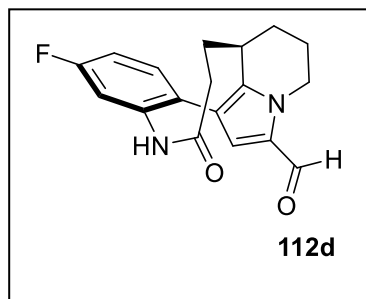
**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.38 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.77 (dd, *J* = 13.8, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (td, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.44 (p, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.99 –

1.89 (m, 1H), 1.76 (td,  $J = 13.5, 3.0$  Hz, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 0.71 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  179.02, 176.43, 164.27, 160.97, 140.34, 139.29, 133.08, 132.62, 131.04, 124.43, 119.65, 115.30, 60.50, 46.07, 33.55, 32.57, 32.30, 27.00, 18.03, 14.29.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 341.16653 g/mol, encontrado 341.16580 g/mol.

### 9-fluoro-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahidrobenczo[2,3]azonino[6,5,4-*h*]indolizin-13-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo se coloca 1 eq. del compuesto protegido **126d** (356.4 g/mol) y se disuelve en DCM (0.019 M), el matraz se purga y se enfría a -78 °C, luego se adiciona lentamente 8 eq. de tribromuro de boro (250 g/mol, 2.6 g/mL), la reacción permanece bajo agitación por 2.5 horas y posteriormente se inactiva con una disolución de bicarbonato de sodio saturada (10

mL), se extrae por medio de una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 5 mL) y se concentra, finalmente se trata con MeOH (0.019 M) y 19 eq. de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL) a 50 °C bajo agitación por 2 horas, se concentra la mezcla de reacción y se lava con metanol para retirar la trietilamina. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna empleando un gradiente de hexano/AcOEt.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  9.40 (s, 2H), 7.27 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 14.1, 6.3$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.20 (d,  $J = 3.1$  Hz, 5H), 1.79 (s, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  179.02, 176.43, 164.27, 160.97, 140.34, 139.29, 133.08, 131.04, 124.43, 119.65, 115.44, 115.30, 115.14, 115.03, 60.50, 46.07, 33.55, 32.57, 32.30, 27.00, 18.03.

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 313.13523 g/mol, encontrado 313.13492 g/mol.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] David, B. Sévenet, T. Thoison, O. Awang, K. Païs, M. Wright, M. Guénard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7 (17), 2155-2158.
- [2] Zeng, T. Wu, X. Yang, S. Lai, W. Shi, S. Zou, Q. Liu, Y. Li, L. *J. Nat. Prod.* **2007**, 80, 864-871.
- [3] Banwell, M. Edward, A. Jolliffe, K. Smith, J. Hamel, E. Verdler-Pinard, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 296-305.
- [4] Lim, J. Sim, K. Yong, K. Loong, B. Ting, K. Lim, S. Low, Y. Kam, T. *Phytochemistry.* **2015**, 117, 317-324.
- [5] Philip, J. Duan, A. Alberico, E. Goodson, H. Using MTBindingSim as a Tool for Experimental Planning and Interpretation, *Methods in cell biology*; Elsevier: **2013**; 115, 375-384.
- [6] Sackett, D. Werbovets, K. Morrissette, N. Isolating Tubulin from Nonneural Sources, *Methods in cell biology*; Elsevier: **2010**; 95, 17-32.
- [7] Naaz, F. Haider, M. Shafi, S. Shahar, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 171, 310-331.
- [8] Dumontet, C. Jordan, M.A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**. 9, 790-803.
- [9] Holton, R. Somoza, C. Kim, H. Liang, F. Biediger, R. Boatman, D. Shindo, M. Smith, C. Kim, S. Nadizadeh, H. Susuki, Y. Tao, C. Vu, P. Tang, S. Zhang, P. Murthi, K. Gentile, N. Liu, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1597-1600.
- [10] Noble, R. Beer, C. Cutts, *J. Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76 (3), 882-894.
- [11] Martino, E. Casamassima, G. Castiglione, S. Cellupica, E. Pantalone, S. Rui, M. Siciliano, A. Collina, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 2816-2826.
- [12] Molad, Y. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2002**, 4 (3), 252-256.
- [13] Pelletier, P. Caventou, *J. Ann. Chim. Phys.* **1820**, 14, 69.
- [14] Décor, A. Bellocq, D. Thoison, O. Lekieffre, N. Chiaroni, A. Ouzzani, J. Cresteil, T. Guéritte, F. Badouin, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1558-1564.
- [15] Hildebrandt, S. Weißbarth, H. Gansäuer, A. *Synthesis.* **2017**, 49, 2584-2588.
- [16] Magné, V. Lorton, C. Marinetti, A. Guinchard, X. Voituriez, A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4794-4797.
- [17] Shemet, A. Carreira, E. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5529-5532.
- [18] Sirindil, F. Weibel, J. Pale, P. Blanc, A. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5542-5546.
- [19] Ratcliffe, A. Smith, G. F. Smiths, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 52, 5179-5184.
- [20] Bowie, A. Hughes, C. Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, 7 (23), 5207-5209.

- [21] Paleo, E. Osornio, Y. Miranda, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 361-362.
- [22] Togo, H. What are Free Radicals? *Advanced Free Radicals Reactions for Organic Synthesis*; Elsevier: **2004**, 1-37.
- [23] Kenneth, S. Radicals and Radical Anions. In Elsevier, *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*; Elsevier: **2014**, 237-245.
- [24] Zard, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685.
- [25] Voss, J. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30* (2), 167-207.
- [26] Qacemi, M. Ricard, L. Zard, S. *Chem. Commun.* **2006**, *42*, 4422-4424.
- [27] López-Valdéz, G. Olguín-Urbe, S. Miranda, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8285-8289.
- [28] Bertrand, F. Pevero, V. Quiclet-Sire, B. Zard, S. *Org. Lett.* **2001**, *3* (7), 1069-1071.
- [29] Menes-Arzate, M. Martínez, R. Cruz-Almanza, R. Muchowski, J. Osornio, Y. Miranda, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001-4004.
- [30] Biechy, A. Zard, S. *Org. Lett.* **2009**, *11* (13), 2800-2803.
- [31] Han, J. Kwon, Y. Sohn, J. Ryu, Do. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 1673-1677.

Figura 2. Splettstoesser, T. (2015, Junio 15). *Microtubule structure*. Recuperado de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/User:Splette>

Figura 3. Potier, P. *Med. Sci.* **2012**, *28* (5), 534-542.

Figura 6. AcercaCiencia (2018, Julio 5). *Ciclo celular*. Recuperado de: <https://www.acercaciencia.com/2012/10/15/ciclo-celular/>