



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIOS ENCAMINADOS A LA SÍNTESIS DE LA ARBOFLORINA
Y
ALQUILACIÓN VÍA RADICALES LIBRES DE IMIDAZOPIRIDINAS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. VÍCTOR MANUEL PÉREZ JIMÉNEZ

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

Cd. Mx, Noviembre 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.

El desarrollo de la presente tesis doctoral se llevó a cabo en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, con el apoyo económico de la beca de Doctorado otorgada por el CONACyT (registro 255251).

Como resultado de este proyecto se publicó un artículo: Xanthate-based microwave-assisted C-H radical functionalization of caffeine, 1,3-dimethyluracil, and imidazo[1,2-a]pyridines.

Tetrahedron Lett. **2017**, *58*, 1326–1329.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios de Doctorado (Registro 255251).

Al posgrado en Ciencias Químicas por el apoyo a lo largo de mis estudios y permitirme desarrollarme profesionalmente.

A mi asesor el Dr. Luis Demetrio Miranda G. por permitirme formar parte de su grupo de investigación y por su apoyo y guía durante el desarrollo del presente trabajo y de mi desarrollo profesional.

A los miembros de mi comité tutor por su orientación, apoyo y aportes durante el desarrollo de cada proyecto.

A los miembros del jurado por el aporte y apoyo al presente trabajo.

Al Instituto de Química de la UNAM por brindarme el apoyo, asesoría y las facilidades necesarias para poder llevar a cabo el desarrollo del presente trabajo de tesis, así como a su cuerpo de técnicos académicos Q. Ma. de los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta, Dra. Ma. del Carmen García, Dr. Francisco Javier Pérez, Q. Luis Velasco.

A la Dra. Ana Luisa Silva Portillo por su apoyo y recomendaciones en la revisión del presente trabajo

A mi familia por brindarme a cada paso su apoyo e impulsarme a seguir mis sueños y siempre estar a mi lado para ser mi soporte.

A Alex por ser un pilar importante en mi vida y estar en cada momento difícil.

INDICE

1	Abstract / Resumen	1
2	Antecedentes	
2.1	Radicales libres.....	5
2.1.1	Mecanismo en cadena.....	6
2.1.2	Métodos para la generación de radicales libres.....	8
2.1.2.1	Termólisis de peróxidos o azo compuestos.....	8
2.1.2.2	Fragmentación Fotoquímica.....	9
2.1.2.3	Generación RED-OX.....	10
2.1.3	Química de radicales libres basada en xantatos.....	11
2.1.4	Adición de radicales libres a sistemas aromáticos.....	14
2.2	Derivados de Imidazo[1,2-a]piridina.....	16
2.2.1	Receptores de ácido γ -aminobutírico.....	16
2.2.2	Síntesis de Imidazo[1,2-a]piridinas.....	19
2.2.2.1	Reacción de condensación.....	19
2.2.2.2	Reacción de acoplamiento oxidativo.....	21
2.2.3	Alquilación de imidazo[1,2-a]piridinas.....	22
2.3	Cafeína.....	24
2.3.1	Síntesis de cafeína.....	25
2.3.2	Alquilación de cafeína.....	26
2.4	1,3-dimetiluracilo.....	27
2.4.1	Síntesis de 1,3-dimetiluracilo	29
2.4.2	Alquilación de 1,3-dimetiluracilo	30
2.5	Reacción de multicomponentes.....	32
2.5.1	Reacción de Strecker.....	34
2.5.2	Reacción de Hantzsch.....	34
2.5.3	Reacción de Asinger.....	35
2.5.4	Reacción de Biginelli.....	36
2.5.5	Reacción de Gewalt.....	36

2.5.6	<i>Reacción de Passerini</i>	37
2.5.7	<i>Reacción de UGI</i>	38
2.6	<i>Alcaloides derivados de tetrahydroisoquinolina</i>	39
2.6.1	<i>Actividad biológica</i>	41
2.6.2	<i>Biosíntesis de alcaloides tetrahydroisoquinolinicos</i>	41
2.6.3	<i>Rutas de síntesis</i>	42
2.7	<i>Arboflorina</i>	46
2.7.1	<i>Biosíntesis</i>	47
2.7.2	<i>Rutas enfocadas a la síntesis de la Arboflorina</i>	48
3	<i>Alquilación vía radicales libres de imidazopiridinas, cafeína y 1,3-dimetiluracilo</i>	
3.1	<i>Planteamiento del problema</i>	52
3.2	<i>Objetivo general</i>	53
3.3	<i>Discusión de resultados</i>	53
3.4	<i>Conclusiones</i>	59
4	<i>Síntesis de aductos de Ugi enfocados a sistemas tetrahydroisoquinolinicos</i>	
4.1	<i>Planteamiento del problema</i>	60
4.2	<i>Objetivo general</i>	61
4.3	<i>Discusión de resultados</i>	61
4.4	<i>Conclusiones</i>	67
5	<i>Estudio encaminado a la síntesis de la Arboflorina</i>	
5.1	<i>Planteamiento del problema</i>	69
5.2	<i>Objetivo general</i>	70
5.3	<i>Discusión de resultados</i>	70
5.4	<i>Conclusiones</i>	82
6	<i>Parte experimental</i>	
	<i>Procedimientos generales y descripción espectroscópica</i>	85
7	<i>Anexos</i>	106

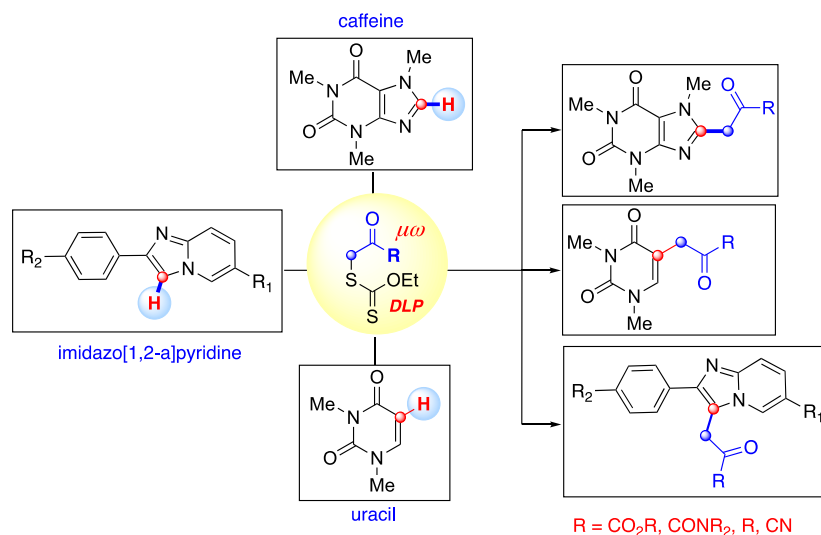
ABREVIATURAS

AcCl	Cloruro de acetilo
AIBN	Azobis(isobutironitrilo)
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bn	Bencilo
Boc	Grupo protector <i>tert</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Bz	Grupo benzoilo
Cbz	Grupo protector benciloxicarbonilo
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DLP	Peróxido de dilauroilo (Dilauroyl peroxide)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTSCI	Cloruro de (dimetil)hexilsilano
Equiv.	Equivalentes
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₃ B	Trietilborano
FG	Grupo funcional (Functional Group)
IPs	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas
MeOH	Metanol
NBS	<i>N</i> -Bromosucinimida
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
mw	Radiación de microondas
NaOMe	Metóxido de sodio

PIDA	(Diacetoxiiodo)benceno
Ph	Fenil
RMC	Reaccione de multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluroruro de tetrabutylamonio
TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
THF	Tetrahidrofurano
TMSCF ₃	(trifluorometil)trimetilsilano (TMSCF ₃)

ABSTRACT

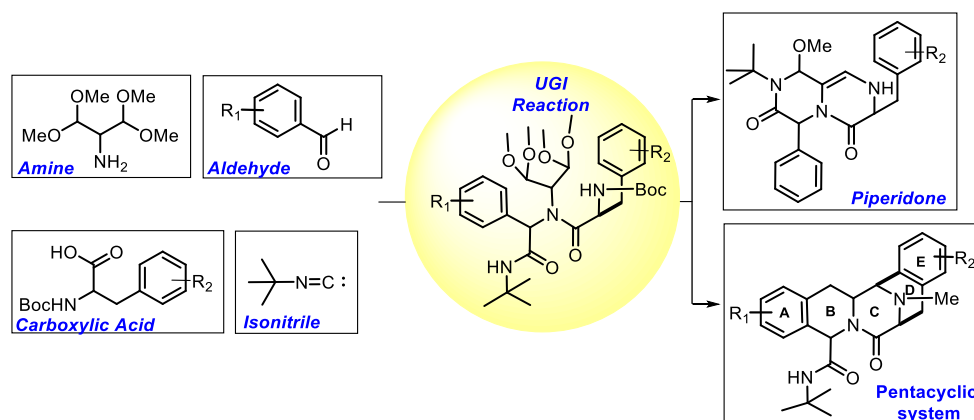
Direct intermolecular alkylation of heteroaromatic systems is a process of great significance. In principle, through a C-H bond functionalization, the process allows the regioselective installation of an alkyl group onto a heteroaromatic system. The process may be used for the preparation of synthetically useful intermediates or for attractive late stage functionalizations in a long synthetic sequence. In this manuscript, the xanthate-based radical chemistry was used for the regioselective direct alkylation of caffeine, uracil, and imidazo[1,2-a]pyridine systems, using dilauroyl peroxide as initiator and oxidant, under microwave irradiation. Under these conditions, several electrophilic radicals (located alpha to a carbonyl function such as esters, amides, ketones, malonates and cyano groups) were added to the title heterocyclic systems. To the best of our knowledge this is the first report of the radical alkylation of the caffeine and uracil systems, using xanthate chemistry. This study, not only streamlines the scope of the xanthate radical chemistry but also contributes to synthesizing novel derivatives of the title heterocyclics as drug candidates. The methodology allows the intermolecular regioselective construction of a sp^2 - sp^3 C-C bond *via* a C-H functionalization in an aromatic substitution, from readily available starting materials and without substrate preactivation.



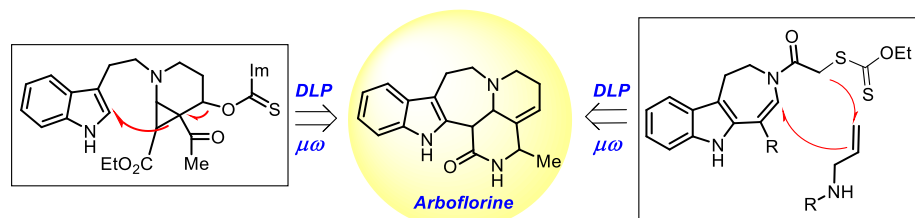
General Conditions: Reaction at [0.1M], heteroaromatic system (1 equiv), xanthate (2 equiv) and lauroyl peroxide (DLP) (2 equiv), under convectional heating or under microwave heating.

In a parallel project, we undertook the synthesis of the tetramethyldiacel of 2-aminomalonaldehyde with the objective of: 1) To test if this reagent could participate in a four-component Ugi reaction (Ugi 4-CR) and 2) To evaluate the possibility to transform the resulting Ugi adduct into the pentacyclic system via consecutive a Pictet-Spengler process and a Bischler-Napieralski double cyclization. After several experiments, we finally came out with a novel five-step synthetic sequence

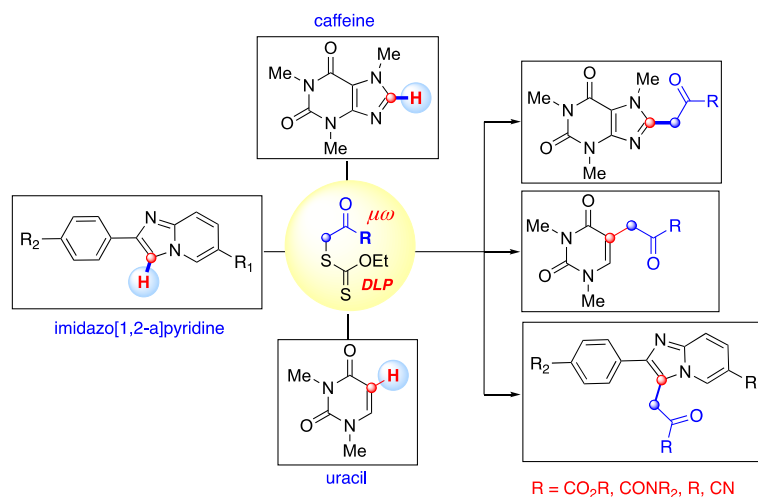
starting from the commercial malonaldehyde tetramethylacetal, though in very low overall yield. With the corresponding carboxylic acid, and amine in hand, both components were subjected to an Ugi 4-CR using *tert*-butylisocyanide and benzaldehyde to complete the four-component set. Satisfactory, the expected Ugi adduct was obtained in 67% yield, validating that this congested amine indeed can participate in this kind of reactions. Unfortunately, when the Ugi adduct was submitted to acidic media, the only isolable product was the piperidone which came from the process of trapping one of the unprotected aldehydes by the unprotected amine, and the other by the amide nitrogen present in the molecule. This exploration will be continuing investigated in our laboratory.



We also explored different synthetic routes focused on the synthesis of the arboflorin indole alkaloid. One of the proposed synthetic routes uses a free radical cyclopropane ring-opening/oxidative cyclization cascade process as the critical step which would allow the formation of the azepane ring and a double bond present in the ring of the tetrahydropyridine moiety. Unfortunately, we were not able to carry out the cyclopropanation process onto the corresponding substrate. In our second synthetic route, we proposed a radical addition/cyclization cascade protocol of an azepane-xanthate and an allylamine. However, after a great amount of experimentation, this cascade process could not be realized. This investigation is currently ongoing in our laboratory.



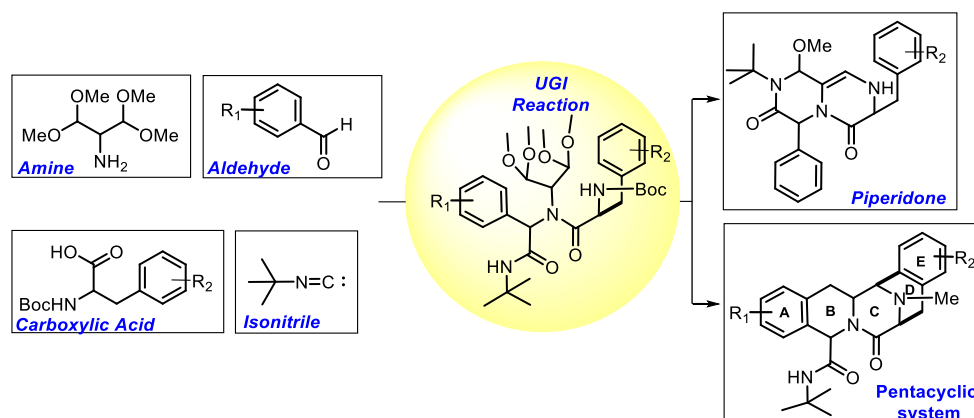
La alquilación intermolecular directa de los sistemas heteroaromáticos es un proceso de gran importancia. En principio, a través de una funcionalización del enlace C-H, el proceso permite la instalación regioselectiva de un grupo alquilo en un sistema heteroaromático. El proceso se puede usar para la preparación de productos intermedios sintéticamente útiles o para una funcionalización atractiva de etapa tardía en una secuencia sintética larga. En este manuscrito se utilizó la química radical basada en xantato para la alquilación directa regioselectiva de los sistemas de cafeína, uracilo e imidazo [1,2-a] piridina, utilizando peróxido de dilaurilo como iniciador y oxidante, bajo irradiación de microondas. En estas condiciones, se agregaron varios radicales electrofílicos (localizados de forma alfa a carbonilo, como ésteres, amidas, cetonas, malonatos y ciano) a los sistemas heterocíclicos del título. Por lo que sabemos, este es el primer informe de la alquilación radical de los sistemas de cafeína y uracilo, utilizando la química del xantato. Este estudio no solo simplifica el alcance de la química del radical xantato sino que también contribuye a sintetizar nuevos derivados de los heterocíclicos del título hacia candidatos a fármacos. La metodología permite la construcción regioselectiva intermolecular de un enlace sp^2-sp^3 C-C a través de una funcionalización C-H en una sustitución aromática, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles y sin preactivación de sustrato.



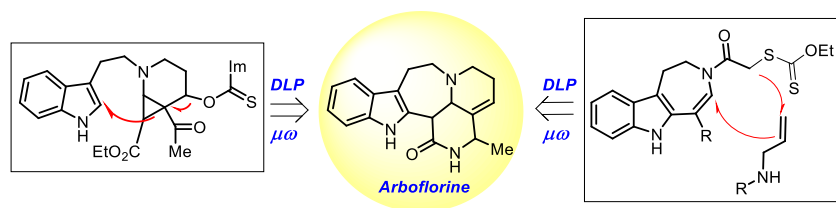
Condiciones generales: Reacción a [0.1M] sistema heteroaromático (1 equiv), xantato (2 equiv.) y peróxido de dilaurilo (DLP) (2 equiv.) bajo condiciones de calentamiento convencionales o calentamiento por microondas

En un proyecto paralelo, se emprendió la síntesis del tetrametildiácel de 2-aminomalonaldehído con el objetivo de 1) Para probar si este reactivo podría participar en una reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi 4-CR) y 2) Para evaluar la posibilidad de transformar el aducto de Ugi resultante en el sistema pentacíclico mediante un proceso consecutivo de Pictet-Spengler y una doble ciclación

de Bisheler-Napieralski. Después de varios experimentos, finalmente se obtuvo una nueva secuencia sintética de cinco pasos a partir del tetrametilacetal de malonaldehído comercial, aunque con un rendimiento general muy bajo. Con el correspondiente ácido carboxílico y la amina en la mano, ambos componentes se enviaron a un Ugi 4-CR utilizando terc-butylisocianuro y benzaldehído para completar el conjunto de cuatro componentes. Satisfactorio, el aducto de Ugi esperado se obtuvo con un rendimiento del 67%, validando que esta amina congestionada puede participar en este tipo de reacciones. Desafortunadamente, cuando el aducto de Ugi se sometió a medios ácidos, el único producto aislable fue la piperidona que surgió del proceso de atrapar uno de los aldehídos no protegidos por la amina no protegida y el otro por el nitrógeno amídico presente en la molécula. Esta exploración continuará siendo investigada en nuestro laboratorio.



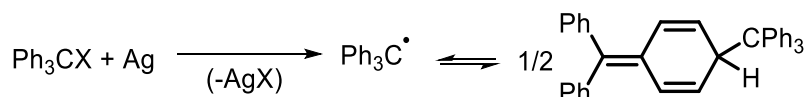
También exploramos diferentes rutas sintéticas centradas en la síntesis del alcaloide indol arboloflorina. Una de las rutas sintéticas propuso como paso crítico un proceso de cascada de ciclación de apertura / anillamiento de ciclopropano de radicales libres que permitiría la formación del anillo de azepano y un doble enlace presente en el anillo de esa tetrahidropiridina. Desafortunadamente, no pudimos llevar a cabo el proceso de ciclopropanación sobre el sustrato correspondiente. En nuestra segunda ruta sintética, propusimos un protocolo de cascada de adición / ciclación de radicales de un azepano-xantato y una alilamina. Sin embargo, después de una gran cantidad de experimentación, este proceso en cascada no se pudo realizar. Esta investigación está actualmente en curso en nuestro laboratorio.



2. ANTECEDENTES

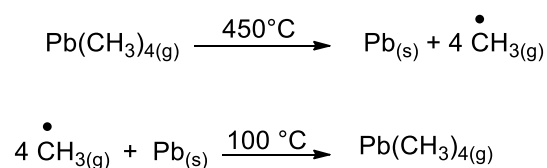
2.1 RADICALES LIBRES

Dos estudios tienen particular importancia histórica en el desarrollo del concepto de reacción mediante radicales libres. El primero fue el trabajo realizado por Gomberg¹ alrededor de 1900, ya que proveyó evidencias contundentes de la existencia de los propios radicales libres, a través de las observaciones que realizó al tratar cloruro de trifenilmetano con plata metálica. Se planteó con mucha precisión que la solución amarilla resultante de este experimento contenía el radical trifenilmetilo $\text{Ph}_3\text{C}\cdot$, en equilibrio con una especie dimérica estable. Posteriormente, se demostró que el producto dimérico era en realidad el derivado de un ciclohexadieno (Esquema 1).



Esquema 1. Experimento de Gomberg

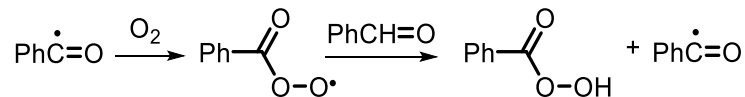
El segundo estudio, fue un conjunto de experimentos llevados a cabo en 1929 por Paneth.² Estos experimentos consistieron en realizar la descomposición de tetrametilplomo a temperatura elevada, para generar radicales metilo y plomo elemental, en un tubo de cuarzo. Los radicales metilo así obtenidos, eran transportados con un flujo de gas inerte a una segunda cámara, donde reaccionaban con plomo metálico y regeneraban el tetrametilplomo, demostrando así la existencia de los radicales metilo (Esquema 2).



Esquema 2. Experimento de Paneth

Ya en 1832, se había reportado la conversión de benzaldehído en presencia de aire en ácido benzoico por Wohler y Liebig. En 1900 Baeyer y Villiger propusieron al ácido perbenzoico como intermediario en la reacción. Sin embargo, no fue hasta 1934 que el mecanismo en cadena vía radicales libres actualmente aceptado para el proceso, fue propuesto por Bäckström involucrando a un intermediario “radical peroxilo” (Esquema 3).

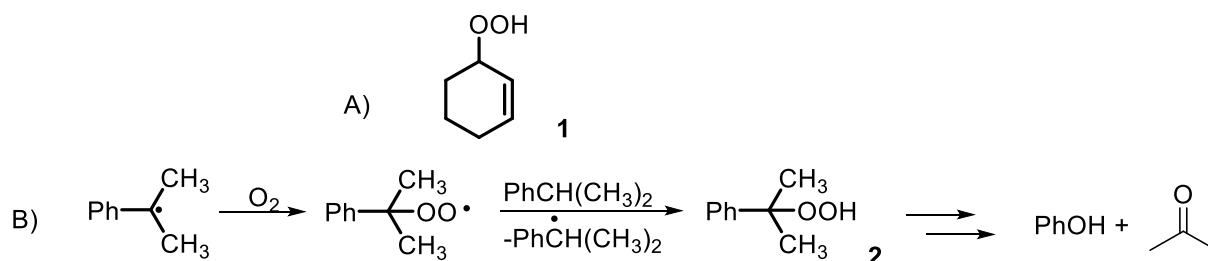
1. Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **22**, 757–771 (1900).
2. Paneth, F. & Hofeditz, W.. *Ber. dt. Chew. Ges.* 1335–1347 (1929).



Esquema 3. Conversión de benzaldehído en ácido perbenzoico

El descubrimiento de Gomberg en 1900, de la reacción del radical trifenilmetilo con oxígeno, para formar el peróxido correspondiente, fue una fuerte evidencia para demostrar la formación de los radicales peroxilo. Así, la afinidad de los radicales por el oxígeno sigue siendo una de las características definitorias de estas especies. Haber y Willstatter³ en 1931 propusieron un papel general para los radicales libres en las reacciones de oxígeno que proporcionaron un mayor reconocimiento para tales procesos químicos.

Más adelante en la historia de los radicales libres, el producto de reacción conocido de la oxidación de ciclohexeno fue asignado como el hidroperóxido **1** por Criegee en 1936. De igual manera, un poco después Hock y Lang⁴ en 1944 encontraron que la oxidación de cumeno en el hidroperóxido **2**, procedía a través de un mecanismo en cadena (Esquema 4). De hecho, la conversión de dicho hidroperóxido en medio ácido, en fenol y acetona se convertiría más adelante en un proceso comercialmente importante.



Esquema 4. A) Producto de oxidación de ciclohexeno, B) Oxidación de cumeno

2.1.1 MECANISMO EN CADENA

El trabajo desarrollado por Morris Kharasch⁵ y Frank Mayo⁶, se enfocó en la adición de hidrácidos a olefinas, dando como resultado lo que denominaron el “efecto peróxido” en la adición anti-Markovnikov. Algunos informes habían descrito que el producto obtenido de la adición de bromuro de hidrógeno a distintas olefinas dependía de la presencia o ausencia de agua, de luz, de ciertos halogenuros metálicos o del disolvente.

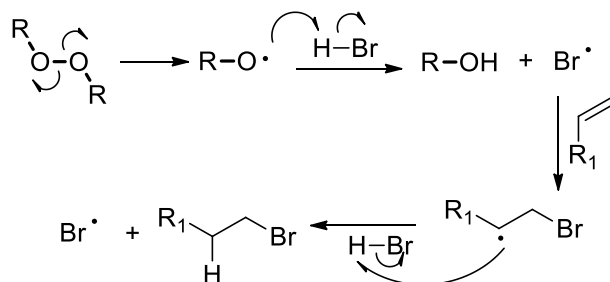
3. Haber, F., Willstatter R, Ber. 64, 2844 (1931).

4. Hock, H. Lang, S. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B series) Vol. 77 pp 257 (1944)

5. Kharasch, M. S., Engelmann, H. & Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **2**, 288–302 (1937).

6. Mayo, F. R. & Walling, C. *Chem. Rev.* **27**, 351–412 (1940).

Entonces, el trabajo de Kharasch y Mayo consistió en el estudio minucioso de estas observaciones, llegando a la conclusión de que la orientación de dicha adición estaba determinada exclusivamente por la presencia o ausencia de peróxidos en el medio de reacción. Si se eliminan del medio de reacción a los peróxidos, o si se agregan ciertos inhibidores como la hidroquinona, la adición del HBr a las olefinas sigue la regla de Markovnikov (Esquema 5).



Esquema 5. Adición anti-Markovnikov de bromuro de hidrógeno a alquenos.

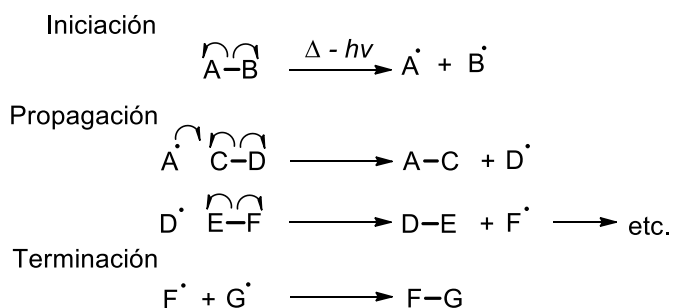
Para explicar este efecto, los profesores Kharasch y Mayo, propusieron un mecanismo en cadena vía radicales libres (Esquema 5). En este mecanismo se propone que el peróxido se fragmenta homolíticamente en dos radicales, los cuales son capaces de abstraer un hidrógeno del bromuro de hidrógeno. El radical bromo que se forma de este proceso reacciona con el doble enlace y genera un radical alquilo (el secundario por ser el más estable), que finalmente abstrae un hidrógeno del H-Br, generando así el producto de adición anti-Markovnikov, y regenerando al mismo tiempo el radical bromo que propaga la cadena.

De manera general, el mecanismo en cadena de los radicales libres consta de tres fases: iniciación, propagación y terminación.

La fase de **iniciación** describe el paso que crea una especie radical; en la mayoría de los casos mediante una fragmentación homolítica (Esquema 6). A menudo, la influencia de calor o la radiación UV es necesaria para superar la barrera de la energía de disociación de enlace. Una fragmentación homolítica también puede ser inducida mediante un proceso de óxido-reducción.

La fase de **propagación** describe procesos iterativos que se repiten constantemente. Una vez que se genera un radical libre reactivo, éste puede reaccionar con moléculas estables para formar nuevos radicales libres. Estos nuevos radicales libres continúan reaccionando para generar otros radicales libres, y así sucesivamente. Los pasos de propagación a menudo implican la abstracción de hidrógeno o la adición del radical a dobles enlaces (Esquema 6).

La etapa de **terminación** del mecanismo en cadena ocurre cuando dos especies de radicales libres reaccionan entre sí para formar un aducto estable, no radical.



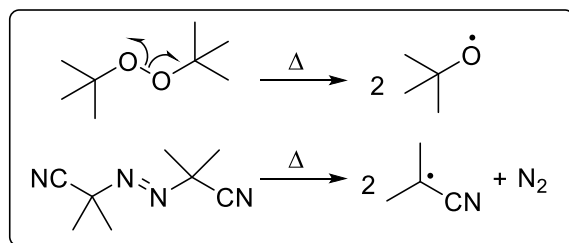
Esquema 6. Etapas de un mecanismo en cadena

2.1.2 MÉTODOS PARA LA GENERACION DE RADICALES LIBRES

Existen tres métodos generales empleados para la generación de radicales libres.

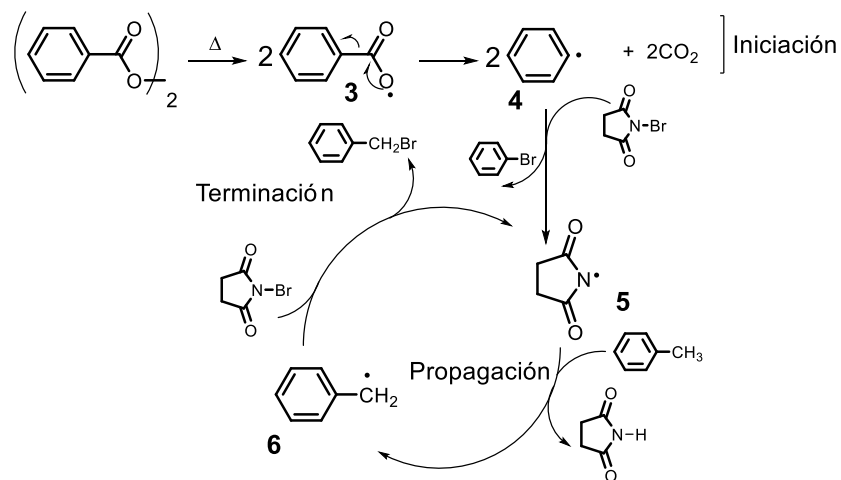
2.1.2.1 TERMÓLISIS DE PERÓXIDOS O AZO COMPUESTOS

Dos tipos de compuestos se disocian para dar radicales libres a temperatura moderada: (i) compuestos que tienen un enlace intrínsecamente débil como los peróxidos de dialquilo o diarilo (37 Kcal/mol), y (ii) compuestos que, en la fragmentación, forman productos fuertemente enlazados, como los 1,2-diazenos (azo compuestos), tal como el AIBN que libera N₂ (Esquema 7). Estos son solo dos ejemplos, ya que existen en el mercado una gran variedad de estos compuestos, que son ampliamente utilizados como iniciadores para una variedad de procesos vía radicales libres.



Esquema 7. Fragmentación homolítica de peróxidos y AIBN

Por ejemplo, el tratamiento de tolueno con NBS en CCl_4 y en presencia de peróxido de benzoilo a temperatura de reflujo, da origen al bromuro de bencilo, este proceso es conocido como reacción de Wohl-Ziegler⁷ (Esquema 8).



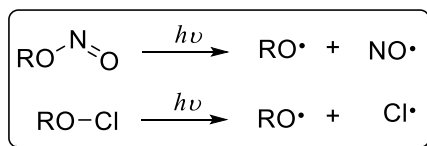
Esquema 8. Reacción de Wohl-Ziegler

En este caso, el enlace oxígeno-oxígeno del peróxido de benzoilo es relativamente débil (35 kcal/mol), por lo que se fragmenta homolíticamente para formar dos radicales ariloxicarbonilo **3**, que pierden una molécula de dióxido de carbono, para generar un par de radicales fenilo **4**. Esta etapa es la iniciación del proceso, ya que el radical fenilo **4** formado, es capaz de abstraer el bromo de la NBS y generar bromobenceno y el radical succinimidilo **5**, que abstrae un átomo de hidrógeno del tolueno para formar la succinimida y al radical bencilo **6**, estabilizado por resonancia. En una etapa de propagación, el radical bencilo abstrae el bromo de una nueva molécula de NBS para genera el bromuro de bencilo esperado y un nuevo radical succinimidilo **5**.

2.1.2.2 FRAGMENTACIÓN FOTOQUÍMICA

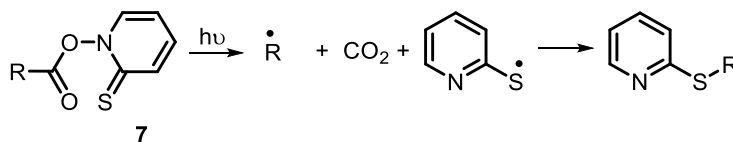
La luz puede provocar la fragmentación de un compuesto, si la longitud de onda de la luz incidente es de mayor energía que el enlace a ser fragmentado, esto mediante una excitación electrónica de la molécula en cuestión. Este procedimiento es adecuado, por ejemplo, para la formación de radicales alcoxilo a partir de nitritos de alquilo o hipoclorito (Esquema 9).

7. Wang, Z. Wohl-Ziegler Bromination. *Compr. Org. Name React. Reagents* 3067–3072 (2009).



Esquema 9. Fragmentación homolítica de nitritos de alquilo e hipocloritos.

La descarboxilación de *N*-hidroxi-2-tiopiridonas **7** (descarboxilación de Barton), es un ejemplo de un proceso inducido por irradiación de luz y es útil para la formación de enlaces C-C y C-X (Esquema 10). Esta reacción aprovecha la labilidad del enlace del N-O y la formación de un subproducto estable (CO₂), junto con la aromatización del anillo de piridina. De hecho, el proceso se inicia con solo calentar la materia prima a 80 °C, o al irradiarla con luz visible a temperatura ambiente.



Esquema 10. Descarboxilación de Barton

2.1.2.3 GENERACIÓN REDOX

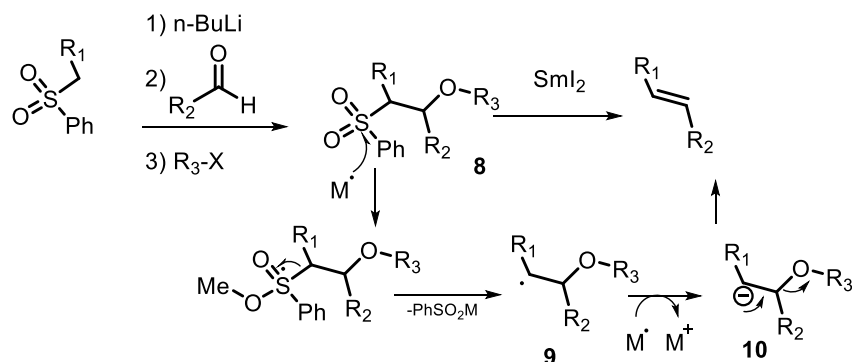
Los enlaces covalentes pueden romperse mediante un proceso de transferencia de electrones, al aceptar o donar un electrón. Bajo condiciones oxidativas, se utilizan especies oxidantes de un solo electrón, tales como Mn³⁺, Cu²⁺ y Fe³⁺. Un ejemplo de esto es la reacción de Fenton⁸, donde el Fe²⁺ transfiere un electrón al peróxido de hidrogeno para generar Fe³⁺ y las especies radical hidroxilo (HO•) y el anión hidroxilo (OH⁻). El radical hidroxilo (HO•) abstrae rápidamente un hidrógeno de un sustrato orgánico generando un radical centrado sobre carbono, que posteriormente es oxidado por el Fe³⁺ al correspondiente catión.

Bajo condiciones reductivas, Fe²⁺, Cu⁺, Ti³⁺ y Sm²⁺ pueden donar un electrón a ciertos grupos funcionales para generar un radical centrado en un átomo de carbono.

8. Barbusiński, K. *Ecol. Chem. Eng. S.* **16**, 347–358 (2009). b)

Un ejemplo, de esto es el empleo de yoduro de samario en la olefinación de Julia (Esquema 11),^{9a} en donde el samario dona un electrón a la sulfona **8** promoviendo la ruptura homolítica

del enlace S-C, dando origen a un radical centrado en un átomo de carbono **9**. Un segundo equivalente del metal realiza una donación de un electrón para generar el carbanión correspondiente **10**. Este carbanión será quien promueva la formación del doble enlace mediante una β -eliminación.



Esquema 11. Formación de un radical centrado en el átomo de carbono.

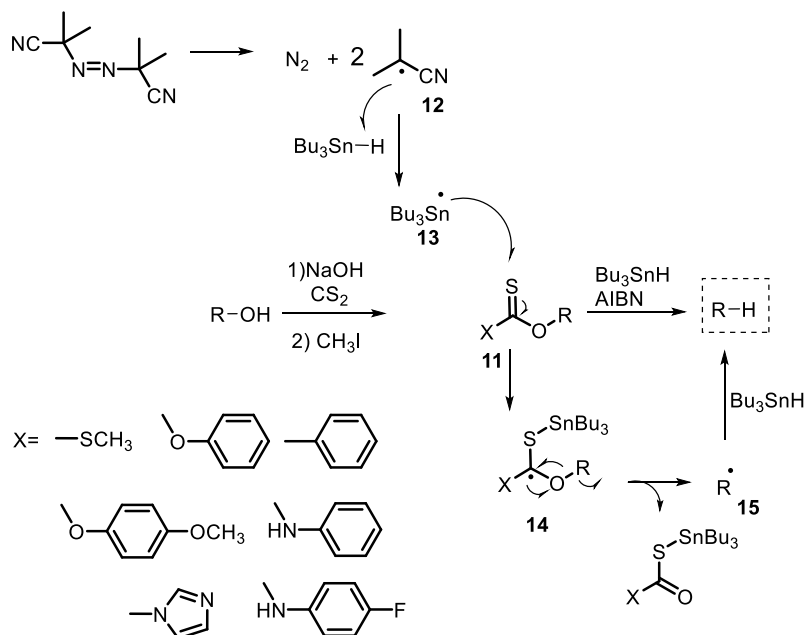
2.1.3 QUÍMICA DE RADICALES LIBRES BASADA EN XANTATOS

Uno de los grupos funcionales que han demostrado tener una amplia aplicabilidad en la generación de radicales libres, son los xantatos (un tipo de ditiocarbonato). Aunque la historia de este grupo funcional se remonta al siglo XIX, no fue hasta 1975 que los profesores Derek H. R. Barton y Stuart W. McCombie^{9b} describieron una reacción de desoxigenación de alcoholes primarios o secundarios utilizando los correspondientes xantatos. Fue hasta entonces que se reconoció la utilidad de los xantatos como fuente de radicales libres. La reacción procede en presencia de Bu₃SnH utilizando AIBN como iniciador (Esquema 12). Inicialmente, el alcohol debe ser transformado al xantato **11**, que se somete posteriormente a la reacción vía radicales libres. Esta reacción inicia cuando el AIBN se fragmenta térmicamente y los radicales así generados **12** abstraen un átomo de hidrógeno del Bu₃SnH para generar un radical tributilestanilo **13**. El radical tributilestanilo **13** reacciona con el átomo de azufre del grupo xantato **11**, provocando el rompimiento del enlace C-O a través de una β -fragmentación del radical **14**, para generar un radical alquilo **15** y el xantato de tributilestanilo.

9. a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.*, 14, 4833–4836, (1973). b) Barton, D. H. R. & McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1574–1585 (1975).

El enlace estaño-azufre en este compuesto es muy estable y proporciona la fuerza motriz para la reacción. El radical alquilo **15** a su vez abstrae un átomo de hidrógeno de una nueva molécula de Bu₃SnH para generar el producto desoxigenado deseado. Esta reacción aprovecha la afinidad de

estaño por el azufre y la formación de un doble enlace C=O a partir de un doble enlace C=S siendo el enlace C=O 10 kcal/mol más fuerte que el C=S que le dio origen.^{10,11}



Esquema 12. Mecanismo de la desoxigenación de Barton- McCombie.

Una gran ventaja de esta reacción es que acetales, cetonas, ésteres y grupos amino no son afectados durante la reacción.

La desoxigenación de Barton-McCombie abrió nuevas posibilidades de aplicaciones sintéticas en la química orgánica, ya que permite la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo cuando se adiciona una especie capaz de atrapar al radical intermedio **15**. Una de las desventajas de esta metodología se centra en el uso de compuestos alquílicos de estaño, ya que los subproductos de este reactivo son difíciles de remover de la mezcla de reacción y los derivados de estaño son caros y tóxicos.

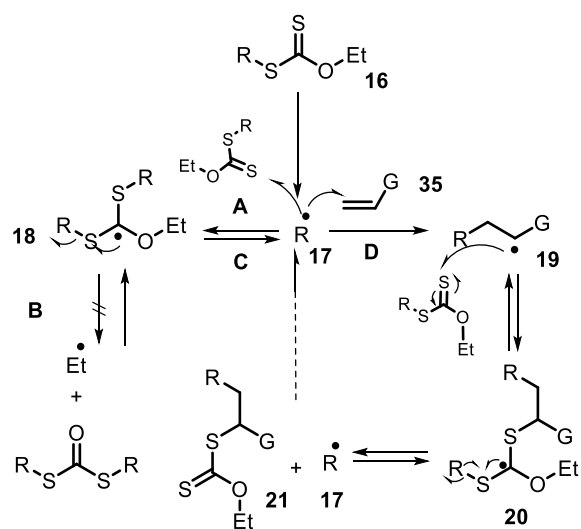
Con base en lo anterior, varios químicos orgánicos se enfocaron en el desarrollo de metodologías donde no se emplearán compuestos derivados de estaño, dentro de las cuales se encuentra el trabajo desarrollado por el grupo del Profesor Samir Z. Zard.

10. Quidlet-Sire, B. & Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **12**, 6002–6016 (2006).

11. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **36**, 672–685 (1997).

La variante que este grupo de investigación ha explorado en los últimos años, se basa en la ruptura del enlace C-S presente en el grupo xantato y no el enlace C-O como en la desoxigenación de Barton-McCombie. De manera general, la fragmentación homolítica del xantato **16** inducida en una primera

etapa de iniciación genera el radical **17**, el cual se puede adicionar sobre otra unidad de xantato similar al que le dio origen, formando el radical estabilizado intermediario **18**. Dicho intermediario, en principio podría llevar a cabo una β -fragmentación del enlace C-O, pero generaría un radical alquílico de menor estabilidad que el radical **17**, por lo tanto, esta β -fragmentación no está favorecida. En contraste, existen dos diferente β -fragmentaciones del enlace C-S (más débil que el enlace C-O) que se pueden llevar a cabo. Esto por su puesto lleva a la regeneración reversible y degenerada del radical inicial **17**, lo que permite extender la vida útil de este radical. Este efecto permite que el radical **17** pueda reaccionar aún con aceptores de radicales libres no tan eficientes (dobles ligaduras no activadas y/o sistemas aromáticos). También se minimiza las reacciones secundarias, como la dimerización o la desproporción del radical **17** (Esquema 13).



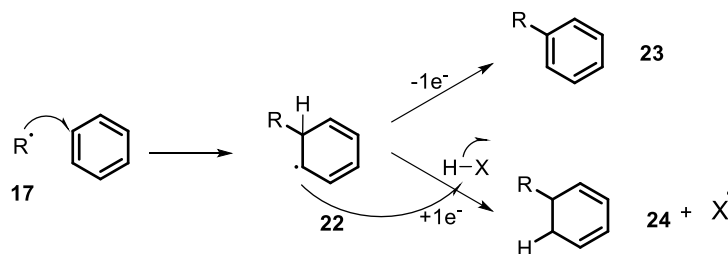
Esquema 13. Mecanismo de la adición de Xantatos

El mecanismo continúa a través de la reacción del radical **17** sobre una olefina colocada en el medio para este propósito. De esta manera, se genera un nuevo enlace C-C y el radical intermediario **19**. Este radical puede llevar a cabo un ataque sobre un xantato inicial **16**, dando origen al radical **20** que mediante una nueva β -fragmentación, genera el producto de transferencia de grupo xantato **21** y regenera el radical **17** que propaga la cadena.

2.1.4 ADICIÓN DE RADICALES A SISTEMAS AROMÁTICOS

La aplicación más importante de la adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos, es la formación de enlaces carbono-carbono, lo que permite utilizar esta reacción en la síntesis de una gran variedad de moléculas con amplia diversidad estructural.

La adición de un radical sobre un sistema aromático puede suceder mediante dos rutas (Esquema 14). La primera ruta (oxidación) ocurre después de adicionarse el radical libre **17** sobre el sistema aromático, en donde el nuevo radical formado **22**, se rearomatiza mediante un proceso oxidativo (y la pérdida de un protón), dando origen al producto **23**. La segunda ruta (reducción) ocurre cuando después de la adición del primer radical, la especie readical resultante es atrapado por una segunda especie generando el producto de adición **24**.



Esquema 14. Adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos

La versatilidad del proceso de adición oxidativa de radicales libres, permite el empleo de sistemas oxidantes tales como: peróxidos orgánicos, $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$,¹² $\text{Mn}(\text{OAc})_3$,¹³ $\text{Fe}(\text{II})/\text{H}_2\text{O}_2$,¹⁴ y dentro de los reportes más recientes, se emplea radiación LED a una $\lambda=452$ nm empleando fotocatalizadores de $\text{Ru}(\text{II})$ ¹⁵ o $\text{Ir}(\text{II})$.¹⁶

Un ejemplo de este tipo de reacciones es el proceso de ciclación radical oxidativo sobre compuestos indólicos **25** (Esquema 15).

12. Fang, G., Cong, X., Zanoni, G., Liu, Q. & Bi, X. *Adv. Synth. Catal.* **359**, 1422–1502 (2017).

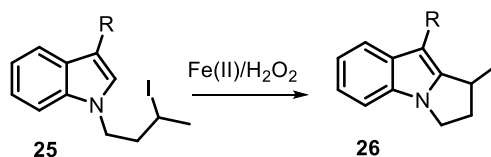
13. Snider, B. B. *Tetrahedron* **65**, 10738–10744 (2009).

14. Artis, D. R., Cho, I. S., Jaime-Figueroa, S. & Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **59**, 2456–2466 (1994).

15. Beatty, J. W. *et al. Chem* **1**, 456–472 (2016).

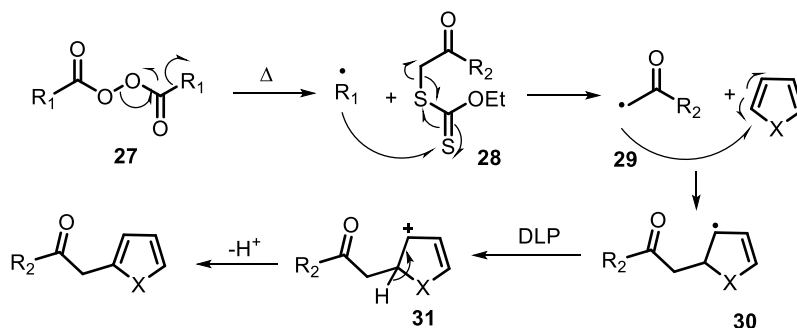
16. Douglas, J. J., Sevrin, M. J. & Stephenson, C. R. J. *Org. Process Res. Dev.* **20**, 1134–1147 (2016).

El proceso se puede llevar a cabo utilizando condiciones de Fenton (sales de $\text{Fe}(\text{II})$ en presencia de peróxido de hidrógeno), cuyas condiciones regeneran el sistema aromático de indol por la acción del $\text{Fe}(\text{III})$ (formado en la reacción) y se forma el producto **26**.^{17a}



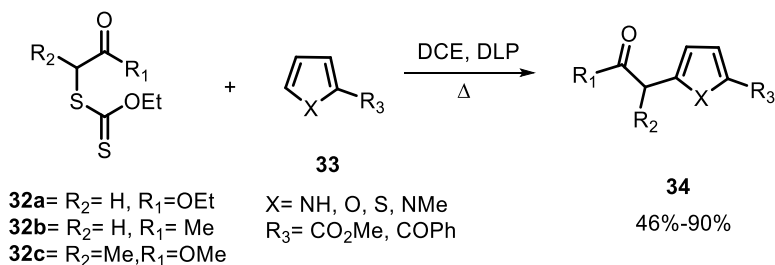
Esquema 15. Ciclación radical oxidativa

La química radicalaria basada en xantatos ha resultado ser una alternativa muy atractiva para la adición de radicales libres sobre sistemas heteroaromáticos inter- e intramolecularmente. La reacción sucede mediante el mecanismo presentado en el esquema 16.^{17b} La reacción se inicia con la fragmentación térmica del peróxido de dilauroilo (DLP) **27**, que mediante una descarboxilación da origen a dos radicales alquilo primarios ($R\cdot$), uno de los cuales reacciona con el azufre del tiocarbonilo del xantato **28** para generar el radical **29**. Posteriormente, este nuevo radical se adiciona al sistema aromático para generar el radical conjugado **30**. En esta etapa se requiere de una reacción de oxidación (perdida de un átomo de hidrógeno) para regenerar el sistema aromático. Este proceso ocurre mediante una oxidación del radical al correspondiente carbocatión **31** por acción de otra molécula de peróxido de dilauroilo. Finalmente, por pérdida de un protón ahora se puede regenerar el sistema aromático.



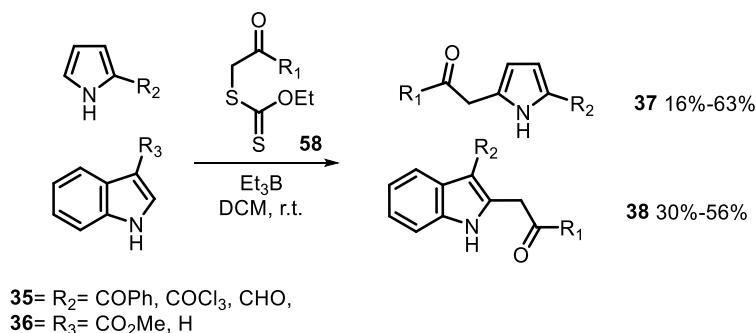
Esquema 16. Adición de xantato a sistema heteroaromático

Los procesos intermoleculares descritos, tienen una aplicación limitada ya que utilizan cantidades excesivas del compuesto aromático;¹⁸ aunque, reportes descritos en la literatura,^{17,19} mencionan procesos eficientes para realizar alquilaciones intermoleculares vía radicales libres sobre sistemas de pirroles, furanos y tiofenos 2-sustituídos **33**, obteniéndose como productos los heterociclos con el grupo alquilo adicionado en la posición 5 **34** (Esquema 17).



Esquema 17. Adición de xantato a sistemas heteroaromáticos

De igual manera, se ha llevado a cabo la sustitución radical oxidativa de pirroles **35** e índoles **36**²⁰ usando química radicalaria basada en xantatos, empleando Et₃B como iniciador de radicales libres a temperatura ambiente en presencia de oxígeno, obteniéndose los productos de alquilación **37** y **38** en rendimientos moderados (Esquema 18).



Esquema 18. Adición de xantato a núcleos de pirroles e índoles

2.2 DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA

2.2.1 RECEPTORES DE ÁCIDO γ -AMINOBU- TÍRICO

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor con actividad inhibitoria del sistema nervioso central de los vertebrados. Hasta el momento se han caracterizado tres tipos de receptores GABA, denominados GABA_A, GABA_B y GABA_C.

17. a) Luis D. Miranda, Raymundo Cruz-Almanza, Miriam Pavón, ARKIVOC 2002 (xii) 15-22 . b) Osornio, Y. M., Cruz-Almanza, R., Jiménez-Montaño, V. & Miranda, L. D. *Chem. Commun.* 2316-2317 (2003).
18. Baciocchi, E. & Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **34**, 3799-3800 (1993).
19. Flórez-López, E., Gomez-Pérez, L. B. & Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **51**, 6000-6002 (2010).
20. Guerrero, M. A. & Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **47**, 2517-2520 (2006).

Los receptores más abundantes son los GABA_A que son canales iónicos de cloruro y se caracterizan por la presencia de varios sitios moduladores alostéricos que regulan la afinidad GABA.²¹ Los receptores de benzodiazepina (BZ-R) BZ1/BZ2 generalmente están asociados con los receptores GABA, y se piensa que los BZ1 están formados probablemente por la combinación de subunidades α_1 , β_2 y γ_2 , mientras que una mezcla de subunidades α_1 , α_2 , α_3 , β_2 y γ_2 se presenta en los receptores BZ2. Los receptores BZ3, constituyen los receptores "periféricos", ya que han sido identificados en el cerebro, así como en una amplia gama de tejidos periféricos. Su localización subcelular es principalmente mitocondrial, por lo que este receptor también se denomina "receptor mitocondrial de benzodiazepina".²²⁻²⁴

El uso del complejo GABA_A/BZ-R puede conducir a fármacos más selectivos con actividad mejorada y menos efectos secundarios para el tratamiento de la ansiedad, trastornos del sueño, convulsiones y defectos de memoria. Entre los ligandos conocidos, las *N,N*-dialquil-2-fenilacetamidoimidazo[1,2-*a*]piridinas (Alpidem) y Zolpidem han mostrado alta afinidad y selectividad hacia receptores no BZ2. De este modo, el Alpidem tiene una alta afinidad por los sitios BZ1 y BZ3, mientras que Zolpidem posee alta afinidad por BZ1, pero no por BZ2 ni por sitios periféricos.²⁵⁻²⁷

Los barbitúricos fueron utilizados durante mucho tiempo como fármacos hipnóticos eficaces (aunque no inducen sueño fisiológico); sin embargo, estos compuestos producen tolerancia y dependencia. Actualmente, los hipnóticos más utilizados para el tratamiento del insomnio son las benzodiazepinas. Adicionalmente, existen hipnóticos no benzodiazepínicos como la imidazopiridina (zolpidem)²⁸, la pirazolopirimidina (zaleplón) y la ciclopirrolona (zopiclona).²⁹

Las principales características de los hipnóticos no benzodiazepínicos son que presentan propiedades hipnóticas sin acción miorrelajante, ansiolítica ni anticonvulsinante. Estos fármacos respetan la arquitectura del sueño fisiológico en personas sanas e, incluso, la mejoran en insomnes. Tampoco producen efecto de rebote ni síndrome de abstinencia cuando se administran en dosis terapéuticas.

21. Wafford, K. A. *et al. Neuropharmacology* **56**, 182–189 (2009).

22. Selleri, S. *et al. J. Med. Chem.* **48**, 6756–6760 (2005).

23. Trapani, G. *et al. J. Med. Chem.* **48**, 292–305 (2005).

24. Denora, N. *et al. J. Med. Chem.* **51**, 6876–6888 (2008).

25. Trapani, G. *et al. J. Med. Chem.* **40**, 3109–3118 (1997).

26. Sancar, F., Ericksen, S. S., Kucken, A. M., Teissère, J. A. & Czajkowski, C. *Mol. Pharmacol.* **71**, 38–46 (2007).

27. Hanson, S. M., Morlock, E. V, Satyshur, K. A. & Czajkowski, C. *J. Med. Chem.* **51**, 7243–7252 (2008).

28. Murphy, H. M., Ihekoronze, C. & Wideman, C. H. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **98**, 81–85 (2011).

En general, la estructura del núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina contiene un fragmento de imidazol unido a un anillo de piridina. Algunas moléculas derivadas de este sistema heterocíclico presentan

un amplio rango de propiedades farmacéuticas como agente antimalarico³⁰, antifúngico³¹, antiinflamatorio, antitumoral,³²⁻³⁴ antiviral,³⁵⁻³⁶ antibacterial,³⁷ antiprotozoario,³⁸ antipirético, analgésico, antiapoptotico e hipnoselectivo.³⁹⁻⁴¹ Adicionalmente, derivados del sistema Imidazo[1,2-a]piridinico son conocidos por ser potentes inhibidores de la fusión celular, principal lesión anatomopatológica que produce el virus respiratorio sincitial.

Existe una gran variedad de fármacos disponibles en el mercado que contienen el sistema imidazo[1,2-a]piridina (Figura 1); como zolpidem (usado en el tratamiento para el insomnio⁴²⁻⁴³), alpidem (usado como agente ansiolítico), olprinona (para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda), zolimidina (usado para el tratamiento de ulcera péptica), necopidem y saripidem (ambos son agentes ansiolíticos) y el fármaco GSK812397 (usado para el tratamiento de VIH).^{39,44,45} En estudios recientes se ha descrito también la exploración de [¹⁸F]-imidazo[1,2-a]piridinas o compuestos como CLINDE⁴⁶, como posibles candidatos para ser usados como agentes de marcaje de receptores periféricos benzodiazepinicos (PBR) en trastornos neurodegenerativos.⁴⁷

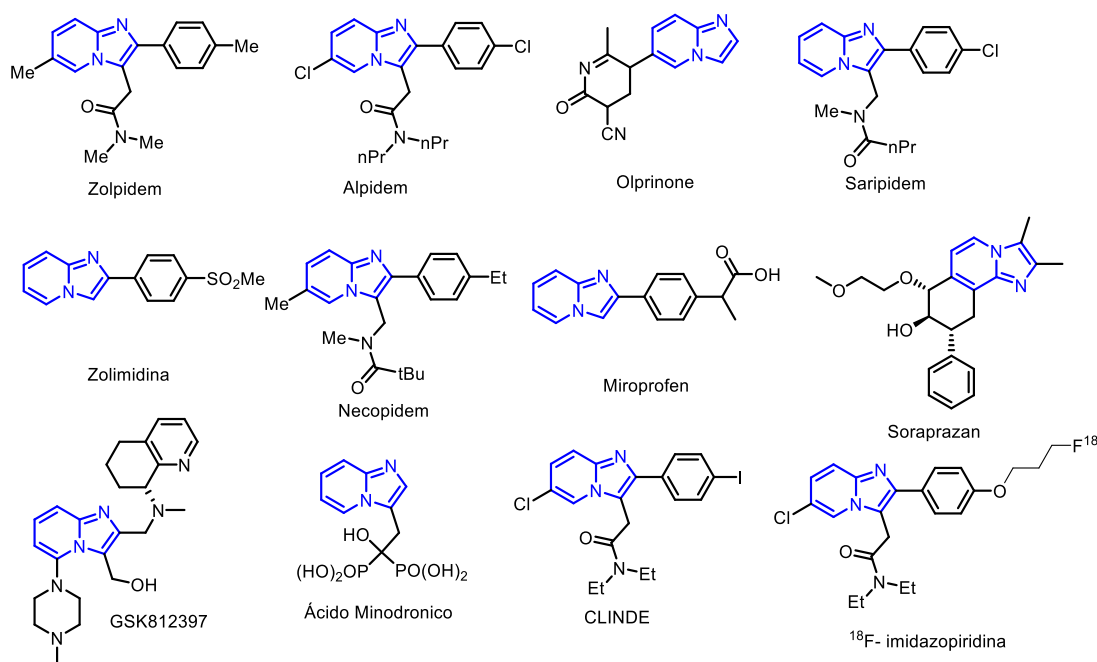


Figura 1. Fármacos que presentan un sistema de imidazo[1,2-a]piridinas en su estructura.

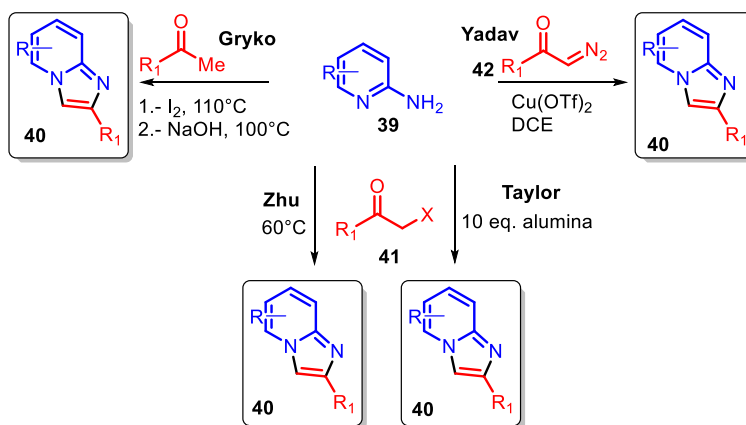
29. Idiazábal, M. & Sancho, E. E.. *An. Pediatr.* **59**, 239–245 (2013).
 30. Le Manach, C. *et al.* Part 2. *J. Med. Chem.* **57**, 8839–8848 (2014).
 31. Fisher, M. H. & Lusi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 2505–2517 (2008).
 32. Andaloussi, M. *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 2505–2517 (2008).
 33. Kamal, A. *et al.* *Med. Chem. Commun.* **1**, 355–360 (2010).

2.2.2 SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS

Existen diversas estrategias de síntesis para el núcleo de imidazo[1,2-a]piridinas (IPs), dentro de las cuales se encuentran reacciones de condensación, multicomponentes, acoplamiento oxidativo, tándem, amino-oxigenativas, hidroaminación, etc.

2.2.2.1 REACCIÓN DE CONDENSACIÓN.

En la literatura se encuentran descritos distintos métodos de síntesis para imidazo[1,2-a]piridinas (**40**). Uno de ellos consiste en la condensación de una 2-aminopiridina **39** con una α -haloacetona utilizando un exceso de alúmina a temperatura ambiente;⁴⁸ Por otro lado, el grupo del Profesor Zhu⁴⁹ propuso una metodología similar aunque en ausencia de disolvente y catalizador, para obtener buenos rendimientos. El grupo del profesor Gryko describió un estudio en donde se genera *in situ* una α -iodoacetona vía la reacción de Ortleva-King⁵¹, generando el producto deseado en rendimiento moderado.⁵⁰ Por su parte, el grupo del profesor Yadav⁵² describió una síntesis utilizando α -diazocetonas **42** y Cu(OTf)₂ como catalizador en buenos rendimientos (Esquema19).

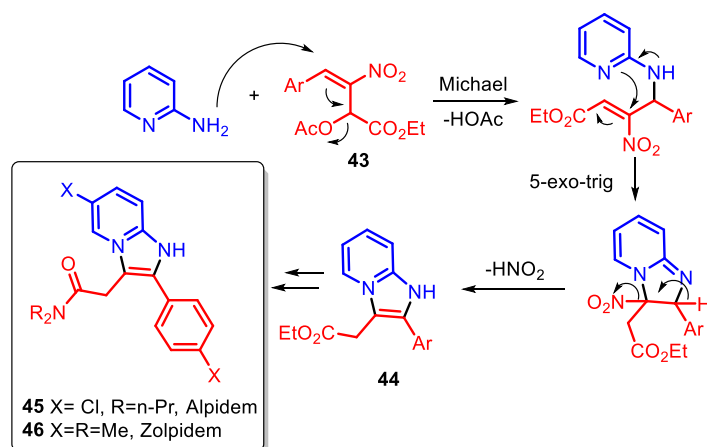


Esquema 19. Síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas mediante reacción de condensación.

34. Kim, O., Jeong, Y., Lee, H., Hong, S. S. & Hong, S. J. *Med. Chem.* **54**, 2455–2466 (2011).
35. Hamdouchi, C. *et al. J. Med. Chem.* **42**, 50–59 (1999).
36. Véron, J. B. *et al. Part II. Bioorganic Med. Chem.* **16**, 9536–9545 (2008).
37. Rival, Y., Grassy, G. & Michel, G. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **40**, 1170–1176 (1992).
38. Scribner, A. *et al. Part I. Eur. J. Med. Chem.* **43**, 1334–1357 (2007).
39. Bagdi, A. K., Santra, S., Monir, K. & Hajra, A. *Chem. Commun.* **51**, 1555–1575 (2015).
40. Zhang, Y., Zhang, Y., Chen, Z., Wu, W. & Su, W. *J. Org. Chem.* **78**, 12494–12504 (2013).
41. Roslan, I. I., Ng, K. H., Chuah, G. K. & Jaenicke, S. *Adv. Synth. Catal.* **358**, 364–369 (2016).
42. Shaw, S. H., Curson, H. & Coquelin, J. P. *J Int Med Res* **20**, 150–161 (1992).
43. Moltke, L. L. von *et al. Biopharm. Drug Dispos.* **23**, 361–367 (2002).
44. Cao, H. *et al. Org. Lett.* **146–149** (2014).
45. Huo, C., Tang, J., Xie, H., Wang, Y. & Dong, J. *Org. Lett.* **18**, 1016–1019 (2016).
46. Fookes, C. J. R. *et al. J. Med. Chem.* **51**, 3700–3712 (2008).
47. Katsifis, A., Mattner, F., Zhang, Z., Dikic, B. & Papazian, V. J. *Label. Cpd. Radiopharm.* **43**, 385–394 (2000).

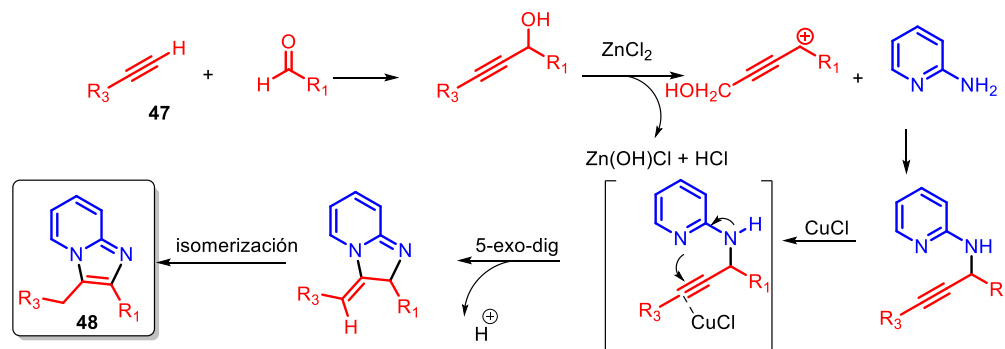
Por otra parte el profesor Namboothiri⁵³ describió una síntesis para imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas del tipo **44**, mediante la reacción entre un aducto de Morita–Baylis–Hillman **43** y una

2-aminopiridina a temperatura ambiente en presencia de MeOH (Esquema 20). Ellos aplicaron exitosamente esta metodología para la síntesis eficiente del Alpidem **45** y Zolpidem **46**.



Esquema 20. Síntesis propuesta por Namboothiri para alpidem y zolpidem

Adicionalmente, otro método para obtener IPs 3-sustituidas lo describe Lin *et al.*⁵⁴ quienes llevaron a cabo una reacción entre fenilacetileno **47** y benzaldehído, en presencia de ZnCl₂/CuCl, seguido de la reacción con la 2-aminopiridina en tolueno a 120 °C, obteniendo el producto deseado **48** (Esquema 21).

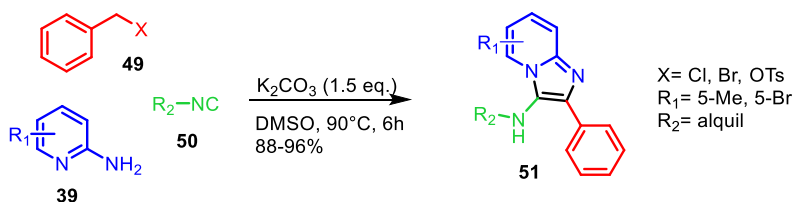


Esquema 21. Síntesis propuesta del profesor Lin para IPs 3-sustituidas

48. Taylor, P., Ponnala, S., Kumar, S. T. V. S. K. & Bhat, B. A *Synth. Commun.* **35**, 901–906 (2005).
49. Zhu, D., Chen, J., Liu, M., Ding, J. & Wu, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **20**, 482–487 (2009).
50. Stasyuk, A. J., Banasiewicz, M., Cyran, K. & Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **77**, 5551–5558 (2012).
51. Kröhnke, F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2**, 225–276 (1963).
52. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Rao, Y. G., Srinivas, M. & Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **48**, 7717–7720 (2007).
53. Nair, D. K., Mobin, S. M. & Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **14**, 4580–4583 (2012).
54. Liu, P., Deng, C. L., Lei, X. & Lin, G. Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7308–7316 (2011).

Un ejemplo de síntesis de IPs 3-sustituidas *one-pot* del tipo **51** lo describió el grupo del profesor Aib, quien llevó a cabo una reacción de condensación entre tres componentes, la 2-aminopiridina

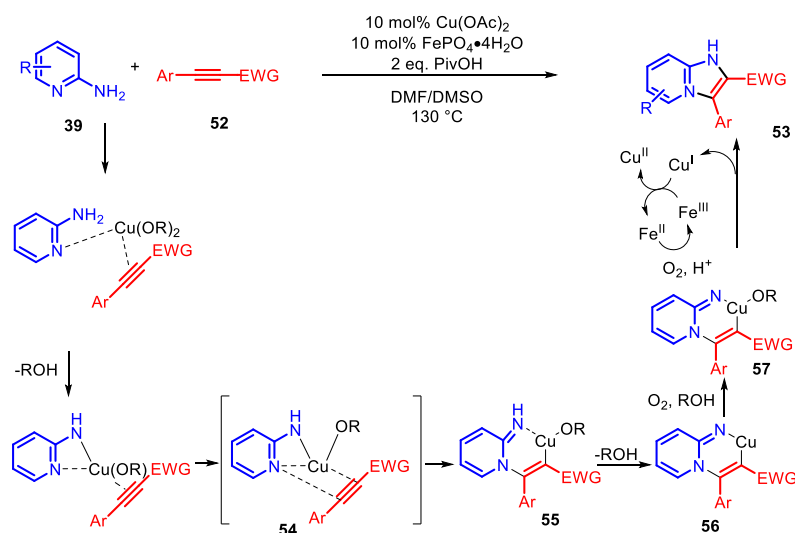
39, haluros de bencilo o tosilatos de bencilo **49** y el isonitrilo **50** (Esquema 22).⁵⁵ En esta reacción ocurre una oxidación, bajo las condiciones de Kornblum, del halogenuro o tosilato de bencilo **49** al aldehído correspondiente, para después llevar a cabo la formación de la imina con la 2-aminopiridina que reacciona con el isonitrilo **50** dando origen a la imidazopiridina **51**.



Esquema 22. Síntesis propuesta por el profesor Adib *one-pot* para imidazopiridinas

2.2.2.2 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO OXIDATIVO

Otra ruta de síntesis para núcleos de IPs es mediante un acoplamiento oxidativo. Diversos grupos de investigación han descrito una amplia variedad de este tipo de métodos. Por ejemplo, el grupo del profesor Liu⁵⁶, describió la síntesis de imidazopiridinas de tipo **53** empleando un sistema Cu(II)/Fe(III) como catalizadores. La reacción involucra la formación de dos enlaces oxidativos C-N intermoleculares con alta quimioselectividad y regioselectividad (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis propuesta por el profesor Liu para imidazopiridinas

55. Adib, M., Sheikhi, E. & Rezaei, N. *Tetrahedron Lett.* **52**, 3191–3194 (2011).

56. Zeng, J., Tan, Y. J., Leow, M. L. & Liu, X. W. *Org. Lett.* **14**, 4386–4389 (2012).

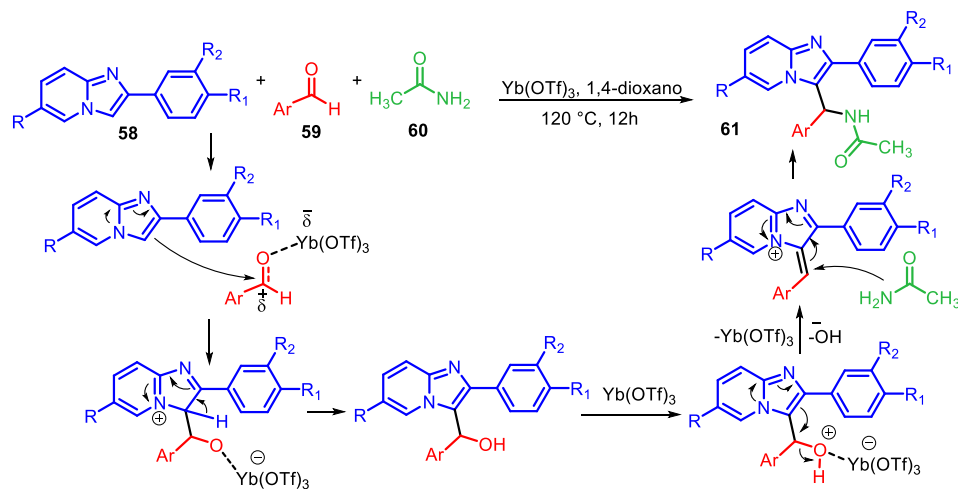
Mecanicamente, el cobre se coordina a la aminopiridina **39** y un alquino **52**, generando así el intermediario **55** que se transforma vía una eliminación de un protón en el intermediario **56**. El cobre

presente en el intermediario **56** es oxidado a Cu(III) reactivo **57**, que mediante una eliminación reductiva genera el producto **53**.

2.2.3 ALQUILACIÓN DE DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINAS

Como ya se mencionó, el núcleo de imidazopiridinas se encuentra en una gran variedad de compuestos que muestran actividad biológica. En este contexto, la introducción directa de diferentes fragmentos dentro de estos núcleos permite obtener compuestos con diversidad estructural, ampliando la gama de posibles compuestos con nuevas propiedades.

Un ejemplo de la incorporación de diversidad estructural en el núcleo de imidazopiridina es el método reportado por Kumar y colaboradores,⁵⁷ en el cual se describe una reacción *one-pot* de multicomponentes entre las IPs de tipo **58**, aldehídos **59** y acetamida **60** utilizando $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ a 120 °C durante 12 horas, obteniéndose los productos alquilados en posición C-3 (**61**), en rendimientos de moderados a buenos.



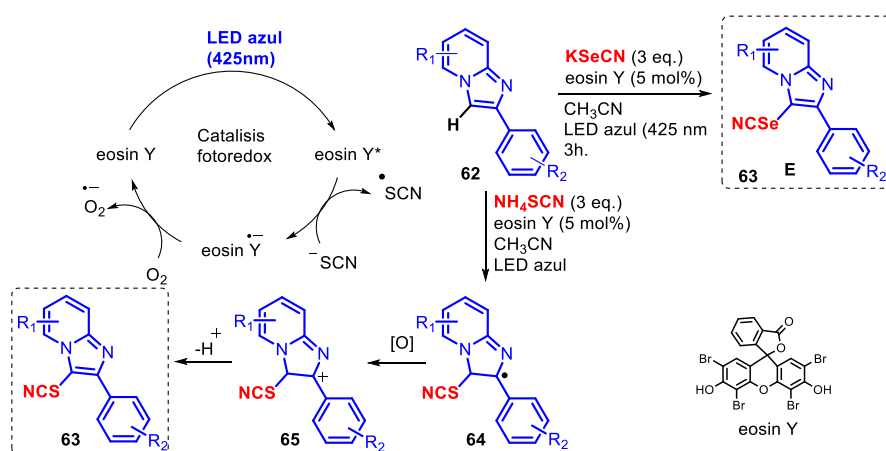
Esquema 24. Alquilación one-pot de multicomponentes de IPs

57. Pericherla, K., Khungar, B. & Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **53**, 1253–1257 (2012).

Un proceso que aprovecha la versatilidad de los radicales libres es el descrito por el profesor Hajra y colaboradores (Esquema 25), en el cual se describe una tiocianación y selenocianación en la

posición 3 de imidazopiridinas, mediado por luz visible a temperatura ambiente utilizando eosin Y como catalizador.⁵⁸ Los productos de esta metodología además de ser escalables, se obtienen en buenos rendimientos y las condiciones de reacción presentan una buena tolerancia a distintos grupos funcionales.

La propuesta del mecanismo operante inicia cuando se activa la eosina Y en presencia de la luz azul de LED, que tiene la longitud de onda requerida para fotoactivarlo. Posteriormente, el anión tiocianato es oxidado al radical tiocianato por un mecanismo SET mediado por la eosina Y fotoactivada. Así, el radical tiocianato resultante reacciona con la IP **62** para generar el radical intermediario **64**, que posteriormente se oxida al carbocatión **65** y que mediante pérdida de un protón se rearomatiza al producto deseado **63**.



Esquema 25. Tiocianación y selenocianación reportada por Hajra y colaboradores.

El proceso de síntesis del Zolpidem **46**⁵⁹ de Sanofi-Synthelabo, sigue una estrategia de alquilación del núcleo de la imidazopiridina (EP 50563)⁶⁰ (Esquema 46). La ruta de síntesis consiste en una secuencia de reacciones simples y con buenos rendimientos. La primera etapa es una condensación de la 2-amino-5-metilpiridina (2-A-5-MP) y la 2-bromo-1-(p-tolil)etanona (Zpd-0), generando la IP deseada, la cual se transforma, mediante una reacción tipo Mannich, en el producto alquilado Zpd-II.

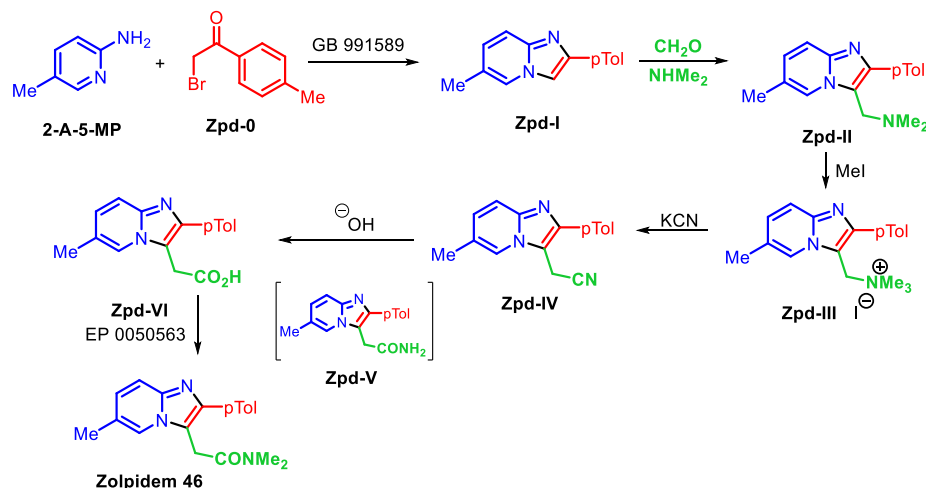
58. Mitra, S., Ghosh, M., Mishra, S. & Hajra, A. *J. Org. Chem.* **80**, 8275–8281 (2015).

59. Wen, M. *et al. Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* **19**, 19–26 (2014).

60. Laviana, L., Mangas, C., Fernández-Marí, F., Bayod, M. & Blanco, D. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **36**, 925–928 (2004).

A continuación, el producto alquilado Zpd-II se metila con yodometano a la sal de amonio Zps-III, que mediante una sustitución nucleofílica con cianuro de potasio se convierte al nitrilo

correspondiente. La hidrólisis del nitrilo en condiciones básicas produce el ácido carboxílico Zpd-VI y como subproducto la amida Zpd-V. Por último, la reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico Zpd-VI y dimetilamina genera el Zolpidem **46**.



Esquema 26. Síntesis de Zolpidem de Sanofi-Synthelabo

2.3 CAFEÍNA

La cafeína fue aislada del café en 1819 por el químico alemán Friedrich Ferdinand Runge, esta molécula es un alcaloide de la familia de las metilxantinas, cuyos miembros incluyen a la teofilina y la teobromina (Figura 2), con estructura química similar. La cafeína en estado sólido es un polvo cristalino blanco en forma de agujas, de sabor amargo, tiene una densidad 1.23 g/cm³, con un punto de fusión de 237 °C y su constante de acidez es (pKa) 10.4 a 40 °C.⁶¹ Estructuralmente las xantinas son un grupo de purinas que constan de un anillo de seis miembros y un anillo de cinco miembros fusionados entre sí (cafeína, xantinas metiladas y de la adenina). Las xantinas han sido identificadas en la mayoría de los tejidos y fluidos de diversas especies de plantas, pero se encuentran en mayor cantidad generalmente en granos de café (*Coffea arabica*), en las hojas y brotes de té (*Camellia Sinensis*), nueces (*Cola acuminata*) y en cacao (*Theobroma cacao*) entre otros, algunos derivados de xantinas son compuestos de interés como potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de algunos desordenes como el Alzheimer o como broncodilatadores.⁶²

61. Waters, K. L. & Beal, G. D. *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific ed.)* **35**, 12–14 (1946).

62. Suravajhala, R. & Varadwaj, P. *Int. J. Comput. Biol.* **2**, 12–14 (2013).

La cafeína aumenta el metabolismo energético en todo el cerebro, pero disminuye al mismo tiempo el flujo sanguíneo cerebral, lo que provoca una hipoperfusión cerebral relativa.^{63a} La cafeína activa

las neuronas de noradrenalina y parece afectar la liberación local de dopamina.^{63b} La cafeína ejerce efectos obvios sobre la ansiedad y el sueño, que varían según la sensibilidad individual a esta metilxantina. El sistema nervioso central no parece desarrollar una gran tolerancia a los efectos de la cafeína, aunque se encuentran reportados la dependencia y los síntomas de abstinencia.^{63c}

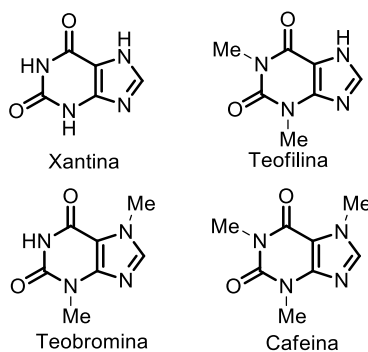


Figura 2. Estructura de xantina y sus derivados

2.3.1 SÍNTESIS DE CAFÉINA

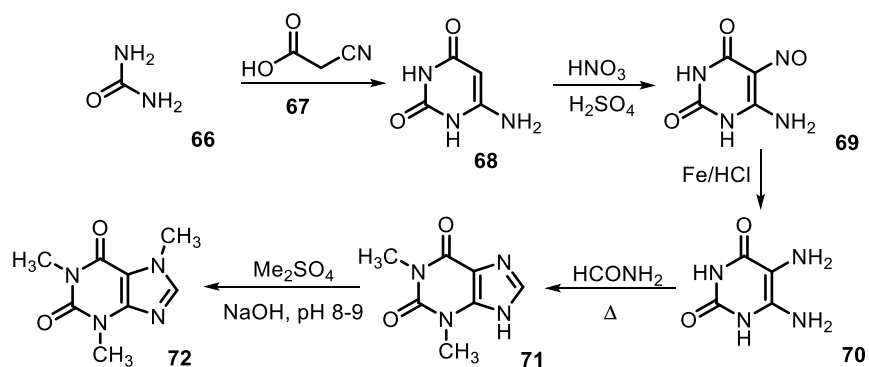
La principal forma de obtención de cafeína a escala industrial es la extracción directa del grano de café, mediante el uso de fluidos súper críticos o la extracción con disolventes orgánicos como acetato de etilo o diclorometano.⁶⁴

Dentro de la literatura, existen pocos reportes⁶⁵ referentes a la síntesis de la cafeína **72**. La ruta de síntesis más conocida (Esquema 27) inicia con la reacción de la urea **66** y el ácido 2-cianoacético **67** para dar el heterociclo **68**, que mediante una nitración genera el compuesto **69** que se reduce en medio ácido promovido por Fe⁰ a la diamina **70**. La reacción del intermediario **70** con formamida a temperatura de reflujo da lugar a la formación del compuesto **71**, que por metilación con sulfato de dimetilo en condiciones básicas genera la cafeína **72**.

63. a) Siepmann M, Kirsh W, *Neuropsychobiology*, 45, 161-166, (2002) b) Bertil B. *Pharmacology & Toxicology*, 76, 93-101, (1995). c) Nehlig, A., Daval, J. L. & Debry, G. *Brain Res. Rev.* **17**, 139-170 (1992)

64. Wan-JooKim, Jae-DuckKim, *Journal of Food Engineering*, 89, Pages 303-309, (2008)

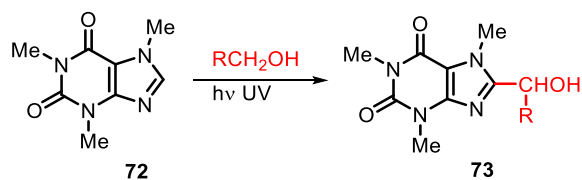
65. a) Zajac, M. A., Zakrzewski, A. G., Kowal, M. G. & Narayan, S. *Synth. Commun.* **33**, 3291-3297 (2003). b) Elad, D. & Rosenthal, I. *Chem. Commun.* 905-906 (1969). c) Ayrey, G. & Yeomans, M. A. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **12**, 323-345 (1976).



Esquema 27. Síntesis de la cafeína

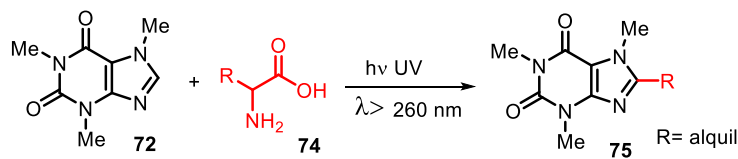
2.3.2 ALQUILACIÓN DE CAFEÍNA

Los derivados de las xantinas muestran diferentes propiedades sobre el sistema nervioso central. Las propiedades de estos compuestos abren una oportunidad para poder explorar rutas de síntesis que permitan generar una amplia gama de sus derivados. Existen pocos reportes sobre la alquilación de la cafeína (**72**). Dentro de los ejemplos descritos en la literatura, se encuentra la adición vía radicales libres promovida por radiación UV.^{63b} En este orden de ideas, dicha alquilación se lleva a cabo para la adenina, hipoxantina, 6-etoxipurina, guanina y cafeína utilizando un alcohol como disolvente, generando el correspondiente 8-hidroxi alquil derivado **73** (Esquema 28).



Esquema 28. Adición sobre C-8 en la cafeína

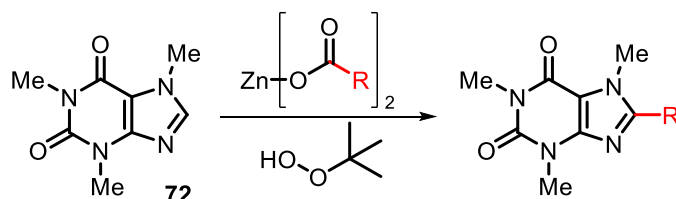
Las reacciones fotoquímicas de cafeína **72** con varios aminoácidos alifáticos (**74**) generan derivados de cafeína sustituida en la posición 8 (**75**). Sin embargo, los productos se obtienen en bajos rendimientos que van de 5 a 22%⁶⁶ (Esquema 29).



Esquema 29. Adición fotoquímica sobre C-8 en la cafeína

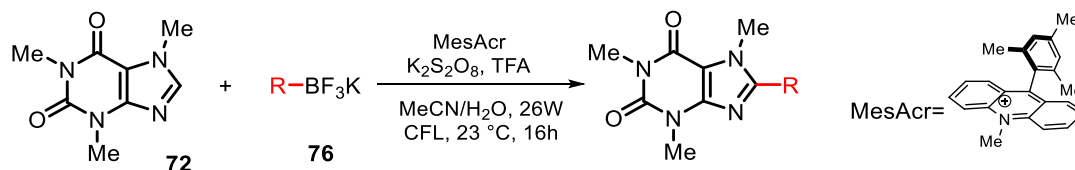
66. Elad, D. & Rosenthal, I. *Chem. Commun.* 905–906 (1969)

Recientemente el profesor Baran, llevó a cabo alquilaciones de heteroarenos mediante el uso de sales de sulfinato de zinc (Esquema 30).⁶⁷⁻⁶⁸ Dichos compuestos se utilizan para transferir radicales alquilo a heterociclos, lo que permite la formación directa de enlaces C-C sin recurrir a la química de grupos protectores, la reacción sucede en una mezcla de disolvente orgánico y agua a una temperatura de 50 °C.



Esquema 30. Adición sobre C-8 en la cafeína con compuestos de zinc

Molander, describió una alquilación fotocatalizada de heteroarenos utilizando trifluoroboratos de alquilo del tipo **76**.⁶⁹ El proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente y se instala una amplia gama de grupos alquilo (Esquema 31). Bajo un conjunto de condiciones de reacción unificadas, los trifluoroboratos primarios, secundarios y terciarios se emplearon por primera vez en un proceso tipo Minisci.



Esquema 31. Adición sobre C-8 de grupos alquilo sobre la cafeína empleando trifluoroboratos

2.4 1,3-DIMETILURACILO

La versatilidad de los derivados del uracilo para la síntesis de compuestos heteroaromáticos con nitrógeno permite el acceso a las pirazolopiridinas, pirimidopirimidinas, piridopurinas, pirazolopirimidinas y los derivados de xantina.⁷⁰ Estos compuestos han sido sintetizados y funcionalizados junto con los nucleósidos de pirimidina biológicamente activos.

67. O'Brien, A. G. *et al. Angew. Chemie - Int. Ed.* **53**, 11868–11871 (2014).

68. Fujiwara, Y. *et al. Nature* **492**, 95–99 (2012).

69. Matsui, J. K., Primer, D. N. & Molander, G. A. *Chem. Sci.* **8**, 3512–3522 (2017).

70. Agarwal, A. & Chauhan, P. M. S. *Synth. Commun.* **34**, 4447–4461 (2004).

La 1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, también llamada uracilo, es conocida desde 1900.⁷¹ Fue aislado por hidrólisis de material que contenía ácidos ribonucleicos y en 1901 su constitución fue determinada por Emil Fischer. En esta molécula existe un equilibrio tautomérico a pH=7 (Figura 3). La estructura de la lactama es la forma predominante y es un compuesto ligeramente ácido.

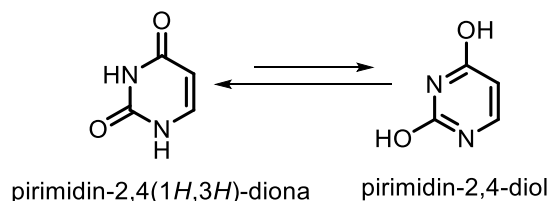


Figura 3. Equilibrio tautomérico del uracilo

El uracilo, ha representado un compuesto de interés dentro de la química orgánica, bioquímica y química medicinal. Los nucleósidos derivados del uracilo son llamados uridina, pseudouridina y uridinfosfato respectivamente. El fragmento de uracilo también se encuentra presente en el antibiótico tunicamicin. Por otra parte, los nucleósidos y nucleótidos tienen un papel importante en antibióticos y en terapia anticáncer. Numerosos análogos de nucleósidos y nucleótidos han sido desarrollados con propósitos médicos, algunos de ellos son usados en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (HBV), virus del herpes simple, (HSV), virus de hepatitis C (HCV) y en algunos tipos de cáncer (uramustina y fluorouracil). El metiltiouracilo y propiltiouracilo son inhibidores de la tiroides, el bucolem es un antiinflamatorio, la Aminometradina y la amisometradina son usadas como diuréticos, el Urapidil y Ketanserina son usados como antihipertensivos (Figura 4).

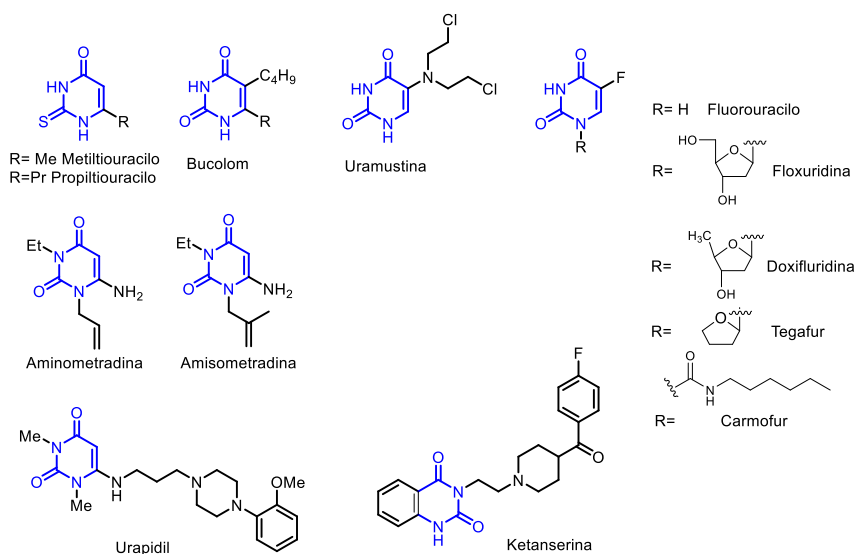
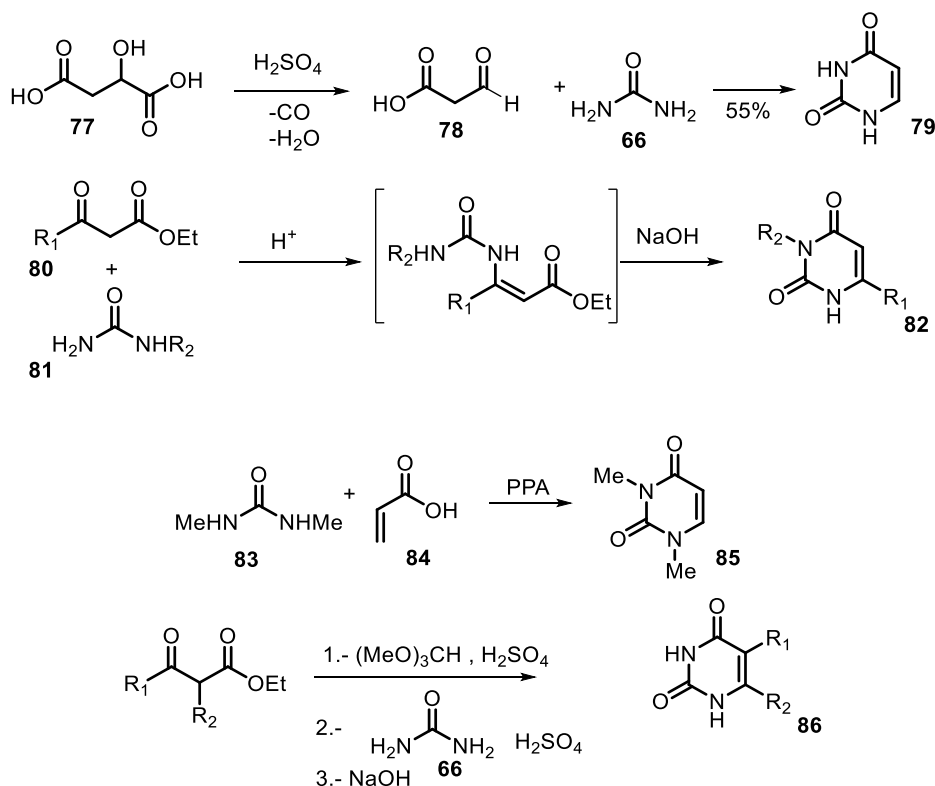


Figura 4. Fármacos con sistema de uracilo en su estructura

2.4.1 SÍNTESIS DE 1,3-DIMETILURACILO

La ruta clásica de síntesis del uracilo **79** es a partir de ácido 3-oxopropanoico **78** (generado *in situ* a partir de ácido málico **77** y urea **66** en ácido sulfúrico. Una ruta de síntesis de uracilos 3,6-disustituidos **82** es a partir de urea **81** con β-cetoésteres o dicetonas **80**. Por su parte, la reacción de ácido acrílico **84** y la 1,3-dimetilurea (**83**) da lugar al 1,3-dimetiluracilo **85**. Adicionalmente, la condensación de urea (**66**) con β-cetoésteres protegidos da origen a uracilos 6- o 5,6- disustituido **86** (Esquema 32).



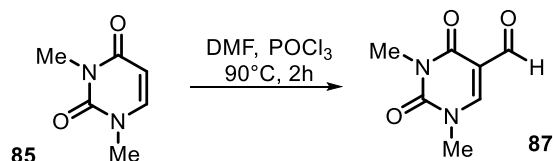
Esquema 32. Ejemplos de algunas rutas de síntesis de uracilos

El uracilo es un compuesto muy polar y tiene poca solubilidad en distintos disolventes orgánicos y es poco soluble en agua caliente (0.358 partes de uracilo en 100 partes de agua), en solución acuosa de hidróxido de sodio o de amoníaco. Debido a esto el 1,3-dimetiluracilo es el derivado más empleado como modelo para llevar a cabo reacciones.

71. Emil Fischer, Untersuchungen aus Verschiedenen Gebieten, 1901, 34, 350-362.

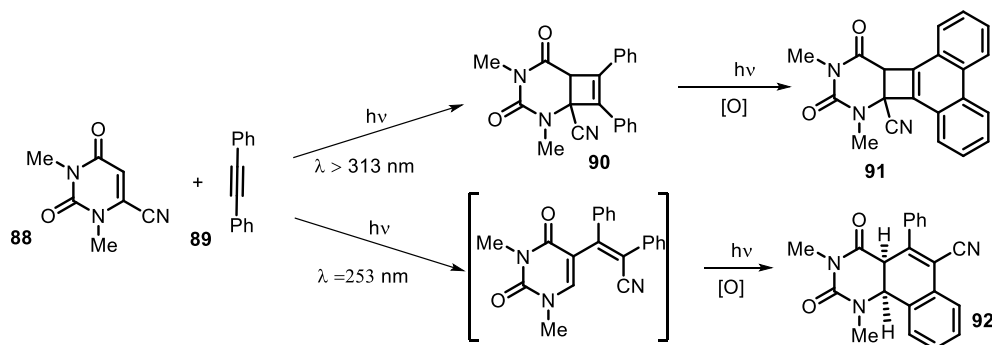
2.4.2 Alquilación de 1,3-dimetiluracilo

Dentro de los procesos más sencillos para llevar a cabo la introducción de un grupo funcional al núcleo de 1,3-dimetiluracilo **85**, se encuentran las condiciones de acilación de Vilsmeier-Haack,^{71,72} permitiendo obtener el producto 5-formil uracilo **87** (Esquema 33).



Esquema 33. Formilación de 1,3-dimetiluracilo

El 1,3-dimetiluracilo también ha sido sometido a reacciones vía radicales libres, dentro de las cuales es posible obtener productos de electrociclización. Ejemplo de esto es la reacción del 1,3-dimetiluracil-6-carbonitrilo **88**, que al ser irradiado con luz UV ($\lambda = 313$ nm) en presencia de difenilacetileno (**89**) genera el ciclobuteno **90**, que posteriormente es sometido a una ciclación para dar el compuesto **91**. Una longitud de onda menor ($\lambda = 253$ nm) utilizando las mismas materias primas, genera una migración 1-4 del grupo nitrilo, dando lugar después de una ciclización al compuesto **92** (Esquema 34).



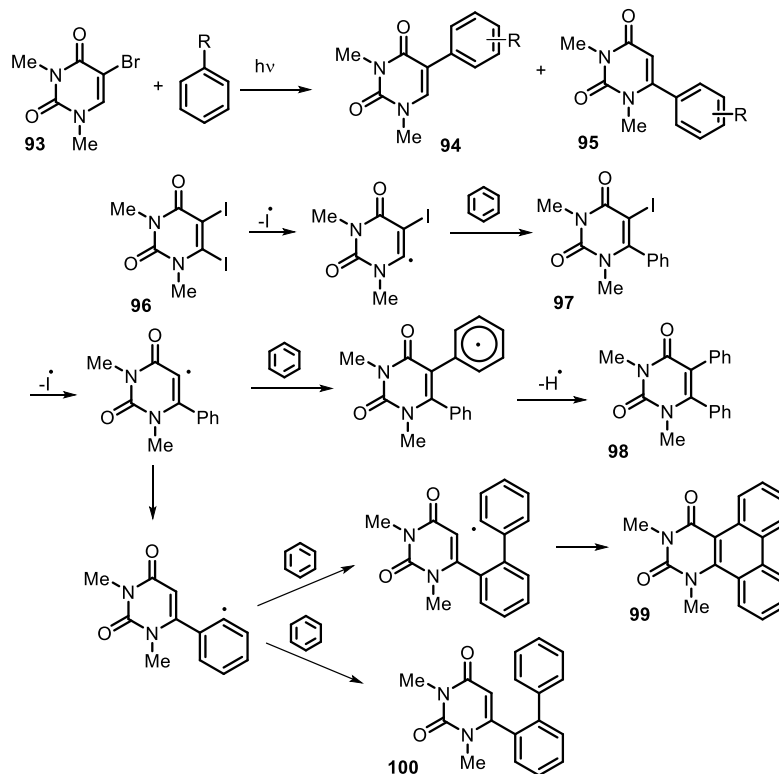
Esquema 34. Alquilación del uracilo **88**

La irradiación del 5-iodo o 5-bromo-1,3-dimetiluracilo (**93**) en benceno, induce el acoplamiento con el disolvente para generar el 5- o 6-feniluracilo **94** o **95**.

72. Kormann, C. et al. *ChemBioChem* 10, 2924–2933 (2009).

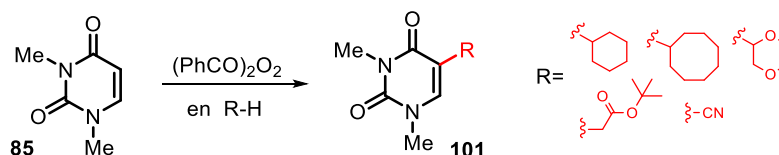
73. Jakubiec, D., Przepis, Ł., Suwi, W. & Walczak, K. Z. *Arkivoc* 149–161 (2017).

Un mecanismo propuesto parte de la irradiación de 5,6-di-iodo-1,3-dimetiluracilo (**96**) en benceno, lo cual genera una mezcla de 5-iodo-6-feniluracilo (**97**), 5,6-difeniluracilo (**98**), 6-bi-fenil-2-il-uracilo (**100**) y dibenzoquinazolina (**99**)(Esquema 35).



Esquema 35. Arilación de uracilo via radicales libres

El grupo del profesor Itahara describió la alquilación de 1,3-dimetiluracilo **85** en presencia de peróxido de benzoilo a 80 °C bajo atmósfera inerte.^{73,74} En este caso el agente alquilante se utilizó como disolvente de la reacción. Dicho proceso exploró la adición de ciclohexano para generar al 5-ciclohexil-1,3-dimetiluracilo mediante un proceso vía radicales libres. La reacción también procede con ciclooctano, dioxano, acetato de *t*-butilo y acetonitrilo generando los correspondientes 5-alkil uracilos **101** (Esquema 36).

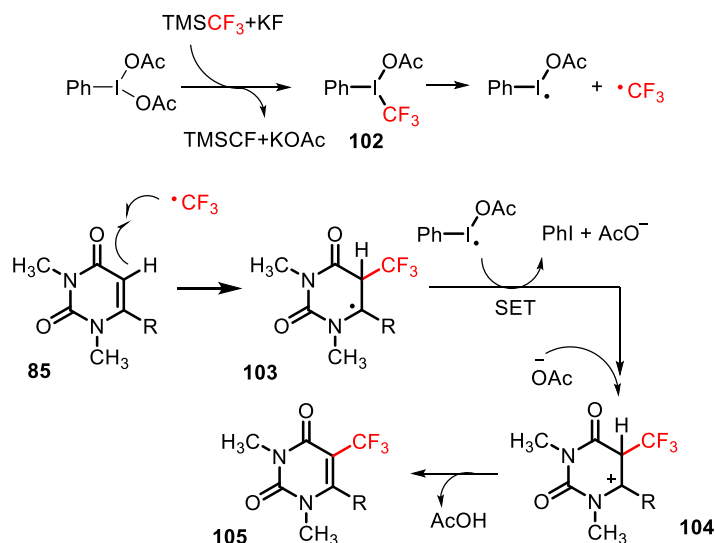


Esquema 36. Alquilación de 1,3-dimetiluracilo en presencia de peróxido de benzoilo

74. Itahara, T. & Ide, N. *Chem. Lett.* **18**, 977–980 (1989).

75. Itahara, T. & Ide, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **65**, 2045–2049 (1992).

En el año 2014, Georg *et al.* describió una metodología para la trifluorometilación de enaminonas cíclicas, libre de metales de transición. La reacción genera selectivamente los productos sustituidos en la posición C-5 y utiliza TMSCF_3 , bajo condiciones suaves a temperatura ambiente.⁷⁶ Esta transformación directa fue exitosa tanto con enaminonas cíclicas ricas en electrones como deficientes en electrones (Esquema 37). Mecanicamente, primero se lleva a cabo un intercambio de ligandos entre el PIDA y el TMSCF_3 en presencia de KF para formar la especie de yodo hipervalente (III) **102**, cuya ruptura homolítica produce dos radicales. La reacción del radical $\cdot\text{CF}_3$ con el derivado de uracilo **85** forma el radical terciario **103**, el cual mediante un proceso SET con el radical centrado en iodo, genera una unidad de acetato y el catión **104**. Por último, la unidad de acetato abstrae un protón para regenerar el doble enlace presente en el producto final **105** (Esquema 37).



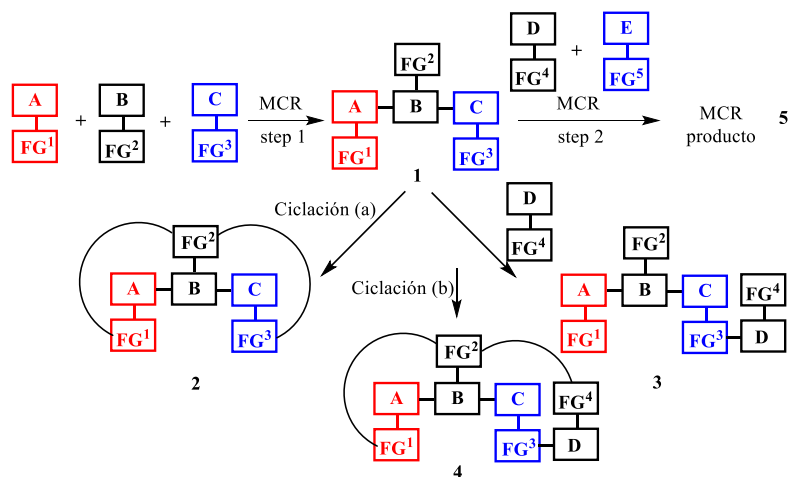
Esquema 37. Mecanismo de trifluorometilación via radicales libres de 1,3-dimetiluracilo

2.5 REACCIONES MULTICOMPONENTE

Las reacciones multicomponente (MCR por sus siglas en inglés) se definen como un proceso para ensamblar en una sola etapa, tres o más sustratos de partida, los cuales participarán en la formación del producto final, todo en un proceso que se denomina “one-pot” (en un solo matraz).

76. Yu, Y. Y., Ranade, A. R. & Georg, G. I. *Adv. Synth. Catal.* **356**, 3510–3518 (2014).

Estas reacciones dan como resultado un aumento notable en la complejidad estructural y la diversidad en los productos finales. Además, la presencia de funcionalidades reactivas (FGⁿ) colocados estratégicamente en los componentes de la MCR inicial, prepara el escenario para las transformaciones en reacciones posteriores (procesos de postcondensación)⁷⁷ (Esquema 38).



Esquema 38. Reacción multicomponentes

Específicamente, una MCR con los componentes A, B y C adecuadamente funcionalizados en la etapa uno entrega el producto **1**, que puede someterse a una ciclación intramolecular *in situ* a través de la ruta (a), dependiendo de los grupos funcionales seleccionados FG¹-FG³, para generar el producto **2** a través de un proceso en tándem *one-pot* en dos etapas. Alternativamente, el producto funcionalizado **1** se puede someter adicionalmente a reacción con un componente adicional D para proporcionar el producto **3** a través de un proceso secuencial (interrumpido) *one-pot* o *two-pot*. Los grupos funcionales en el producto **3** pueden prepararse para iniciar una posterior ciclación en tándem *in situ* a través de una de las múltiples rutas posibles A-C para producir producto **4**. Todas estas vías cumplen la definición de "secuencia de reacción modular", como se describe en la revisión de Ruijter *et al.*⁷⁸ Alternativamente, el producto **1** de la MCR inicial podría convertirse en un sustrato para una segunda MCR diferente que se puede realizar en el paso dos después de la adición de los componentes D y E para generar el producto **5** de MCR₂, idealmente, el protocolo MCR₂ se realizaría como una reacción secuencial *one-pot*.⁷⁹

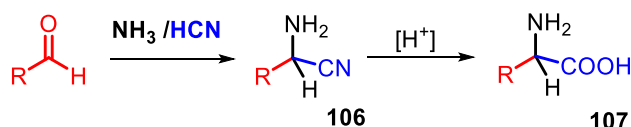
77. Malinakova, H. *Reports Org. Chem.* **5**, 75–90 (2015).

78. Ruijter E, Scheffelaar R, Orru RV. *Angew Chem Int Ed Engl.* **50**:6234–6246 (2011).

79. Malinakova, H. *Reports Org. Chem.* **5**, 75–90 (2015).

2.5.1 REACCIÓN DE STRECKER

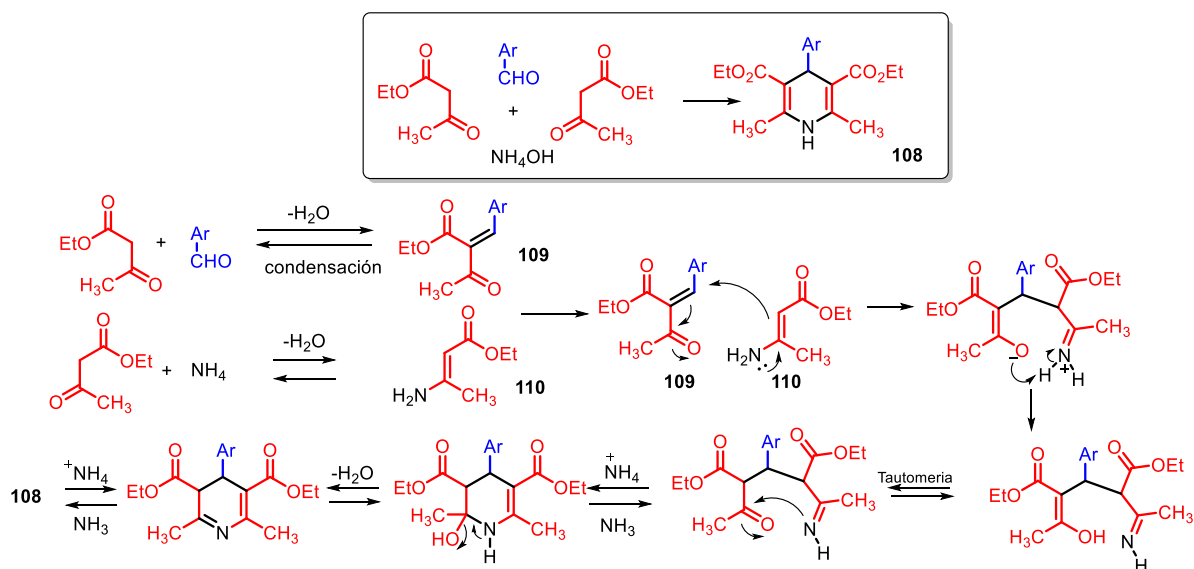
Dentro de las diferentes reacciones de multicomponentes se encuentra la reacción de Strecker,⁷⁹ la cual fue documentada por el químico alemán Adolph Strecker en 1850. Este proceso fue una de las primeras reacciones de multicomponentes *one-pot* con alta economía atómica. Mediante una simple mezcla de reactivos fácilmente disponibles como acetaldehído, amoníaco y ácido cianhídrico, el aducto de aminonitrilo **106** resultante se formó eficientemente. Adicional a esto, la hidrólisis posterior de **106** dio origen al aminoácido alanina (**107**). Esta síntesis condujo de manera práctica al primer aminoácido elaborado en un laboratorio, incluso antes de su aislamiento de fuentes naturales (Esquema 39)



Esquema 39. Reacción de Strecker para la síntesis de aminoácidos

2.5.2 REACCIÓN DE HANTZSCH

Hace más de un siglo Arthur Hantzsch describió la preparación de 1,4-dihidropiridinas **108** mediante una reacción multicomponente.⁸⁰



80. Wang, J., Liu, X. & Feng, X. *Asymmetric Strecker Reactions*. *Chem. Rev.* 111, 6947–6983 (2011).

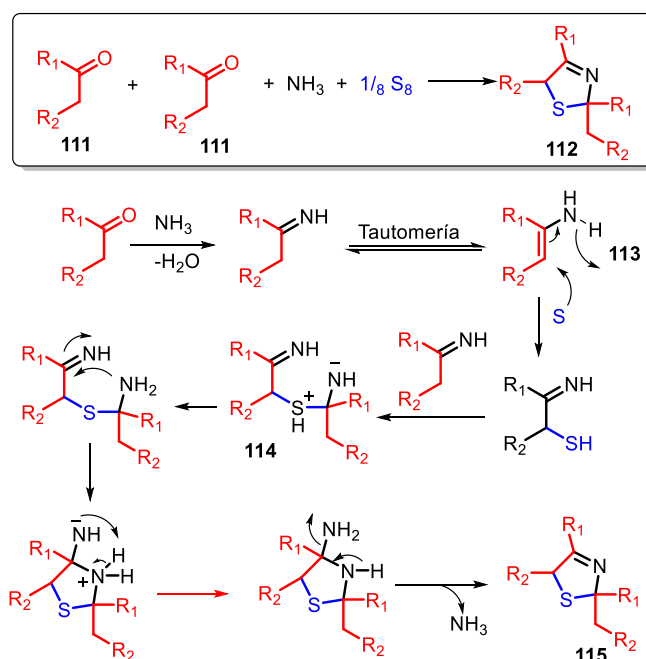
81. Hantzsch, A. *Chem. Ber.* 14, 1637 (1881).

Hantzsch empleó reactivos típicos de una reacción de Knoevenagel en presencia de amoníaco. Genéricamente, la síntesis de Hantzsch inicia con la condensación de un equivalente de un β -

cetoéster y un aldehído (intermediario **109**, Esquema 40). Por otro lado, un segundo equivalente del β -cetoéster reacciona con el amoniaco dando origen a la enamina correspondiente **110**. De este modo, estos dos intermediarios interactúan en la mezcla de reacción, siendo la enamina **110** quien lleva a cabo un ataque 1,4 sobre el sistema α,β -insaturado **109** seguido de un equilibrio tautomérico y la pérdida de una molécula de agua, dando origen a la 1,4- dihidropiridina correspondiente **108**.

2.5.3 REACCIÓN DE ASINGER

Friedrich Asinger⁸¹ en 1956 describió una reacción multicomponente para la preparación de tiazolinas del tipo **112**, a partir de cetonas de tipo **111**, amoniaco y azufre. En esta reacción el primer paso es la formación de la enamina **113** y una posterior tiolación para formar la imina correspondiente, la especie resultante reacciona con otra unidad de imina generando la especie **114**. La posterior cierre del anillo con eliminación de amoniaco genera la tiazolina **115** (Esquema 41).



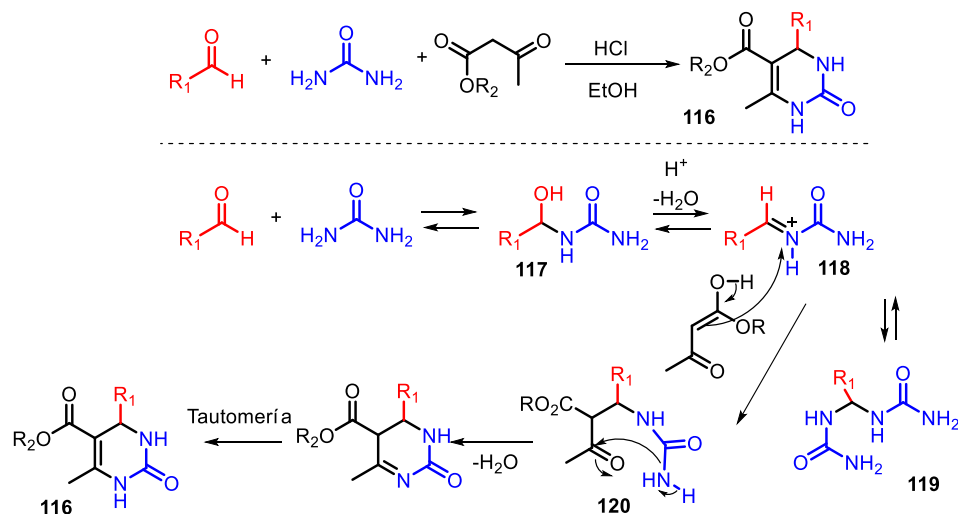
Esquema 41. Reacción multicomponente de Asinger para la síntesis de tiazolina

82. Asinger, F. *Angew. Chemie* **68**, 413–413 (1956).

2.5.4 REACCIÓN DE BIGINELLI

La reacción de Biginelli es uno ejemplos notable de reaccione multicomponentes (MCR), la cual fue descubierta en 1891.⁸² En este proceso, la adición nucleofílica de urea a un aldehído produce el

intermediario **117**, que experimenta una deshidratación rápida en presencia de ácido, para conducir a un ion iminio **118**. Posteriormente, la reacción con un segundo equivalente de urea genera el producto **119** o bien la reacción con el enolato correspondiente del compuesto 1,3-dicarbonílico da origen al intermediario **120**, el cual sufre una ciclación vía iminio para generar el aducto de Biginelli **116** (Esquema 42).



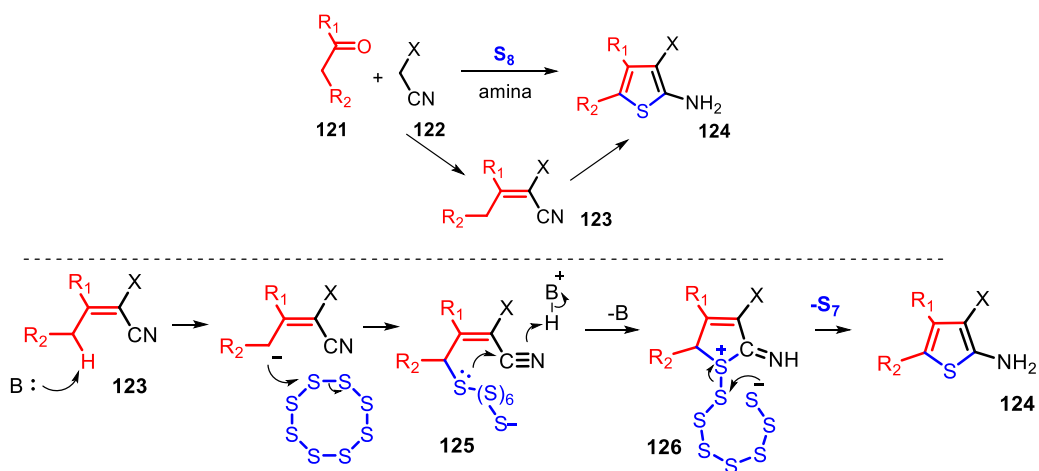
Esquema 42. Reacción de Biginelli

2.5.5 REACCIÓN DE GEWALD

En 1966, el químico alemán Karl Gewald⁸³ descubrió que cetonas alifáticas, aldehídos o compuestos 1,3-dicarbonílicos **121** reacciona con nitrilos activados **122** y azufre, en presencia de una amina secundaria a temperatura ambiente, para dar 2-aminotiofenos **124**.

83. Biginelli, P. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 24, 2962-2967 (1891)

84. Gewald K, Schinke E, Böttcher H (1966) 2-Amino-Thiophene aus methylenaktiven nitrilen carbonylverbindungen und schwefel. *Chem Ber* 99:94-100

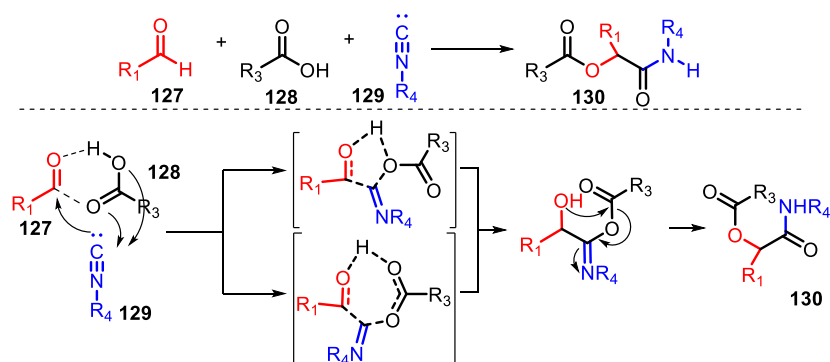


Esquema 43. Reacción de Gewald

Mecanísticamente se lleva a cabo una condensación entre el compuesto carbonílico **121** y el nitrilo activado **122**, obteniéndose el aducto **123**. La abstracción de un protón del aducto **123** por la amina genera el anión correspondiente, el cuál sufre una tiolación dando el intermediario **125**. A continuación, se lleva a cabo el cierre de anillo mediante el ataque nucleofílico del azufre al nitrilo formándose el intermediario **126**, que mediante la eliminación de S_n y tautomerización da origen al 2-aminotiofeno correspondiente **124** (Esquema 43).

2.5.6 REACCIÓN DE PASSERINI

Dentro de la extensa gama de reacciones de multicomponente, se encuentran aquellas que incorporan a los isonitrilos como uno de sus componentes. Passerini en 1921 describió una reacción de tres componentes (3CR) basado en isonitrilos, ⁸⁴ que proporciona un acceso fácil a α -aciloxicarboxamidas del tipo **130**, en una síntesis *one-pot* que incluye un aldehído o cetona **127**, un ácido carboxílico **128** y un isonitrilo **129** (Esquema 44).

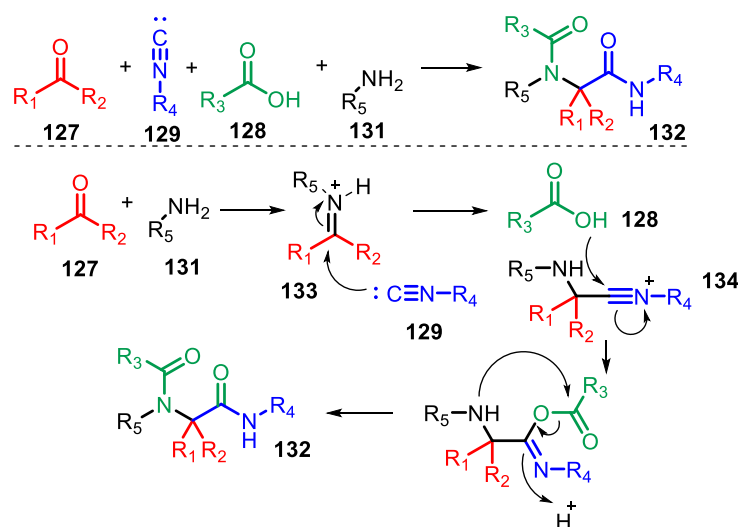


Esquema 44. Reacción de Passerini

85. Banfi, L. & Riva, R. The Passerini Reaction. *Organic Reactions* **65**, 1–140 (2005).

2.5.7 REACCIÓN DE UGI

El profesor Ivar Karl Ugi y colaboradores describieron una nueva reacción multicomponente (U-4CR) por primera vez en 1962, la cual implica una cetona o aldehído **127**, una amina **131**, un isonitrilo **129** y un ácido carboxílico **128** para formar una bis-amida **132**.⁸⁵ Actualmente, esta reacción es una de las más importantes y utilizadas dentro del ámbito de la química de multicomponentes. La reacción se lleva a cabo típicamente en metanol o 2,2,2-trifluoroetanol en altas concentraciones de reactivos. El paso inicial es la formación del ión iminio **133**, a partir de la amina **131** y el compuesto carbonílico **127**. A continuación, se lleva a cabo un ataque nucleofílico por parte del isonitrilo **129**, dando como resultado la formación del ión nitrilio **134**, altamente reactivo. Este ión nitrilio reacciona con el ácido carboxílico (**128**) para llevar a cabo una rápida transposición intramolecular (transposición de Mumm) para dar origen al aducto de UGI **132** (Esquema 45).



Esquema 45. Reacción de Ugi.

Dependiendo de los grupos R, se han descrito reacciones posteriores a la reacción de Ugi. Las más notables son las reacciones Ugi-Heck, Ugi-Diels-Alder, Ugi-click y Ugi-Buchwald-Hartwig, mediante las cuales la bis-amida Ugi **132** se transforman en moléculas mucho más complejas.⁸⁶

86. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3169–3210.

87. Váradi, A., Palmer, T. C., Dardashti, R. N. & Majumdar, S. *Molecules* **21**, (2016).

2.6 ALCALOIDES DERIVADOS DE TETRAHIDROISOUINOLINA

Diferentes antibióticos antitumorales pertenecientes a la familia de las tetrahydroisoquinolinas^{87,88} incluyen potentes agentes citotóxicos. Dos estructuras centrales que se encuentran presentes en las tetrahydroisoquinolinas son las que contienen anillos tipo quinona **135** y aromático **136** (Figura 5).

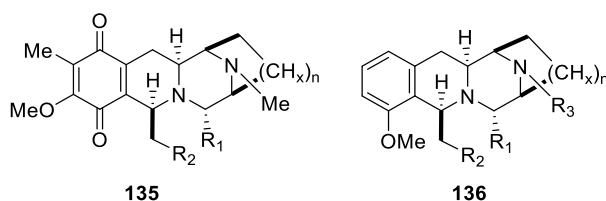


Figura 5. Estructuras generales de las tetrahydroisoquinolinas.

Dentro de los agentes citotóxicos se encuentran las saframocinas aisladas de cepas de *Streptomyces lavendulae*;⁸⁹ la jorumicina, aislada a partir de la babosa *Jorunna funebris*;⁹⁰ las renieramicinas, procedentes de las esponjas *Reniera sp.* y *Xestospongia sp.*;⁹¹ la cribrostatina, aislada de esponjas *Cribochalina*;⁹² y las ecteinascidinas, aisladas del *Ecteinascidia turbinata*.⁹³

La ecteinascidina 743 (Et-743, trabectedina, Yondelis®), está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejido blando (STB) avanzado, después que antraciclinas e ifosfamidano resultan efectivas, obien que no son aptos para recibir estos agentes. Debido a que este compuesto no está suficientemente disponible en la fuente natural (0.0001%), el tunicado *Ecteinascidia turbinata*, se está produciendo industrialmente por la ruta totalmente sintética descrita en 1996. Más recientemente, un análogo estructural de Et 743 (Ftalascidina, Pt 650), también se encontró que exhibe una actividad antitumoral esencialmente indistinguible de la ecteinascidina 743^{94,95} (Figura 6).

88. Rinehart, K. L. *Medicinal Research Reviews* **20**, (2000).

89. Takahashi, K. & Kubo, A. *J. Biol. Chem.* **260**, 344–348 (1985).

90. Mikami, Y. et al. *J. Biol. Chem.* **260**, 344–348 (1985).

91. Fontana, A., Cavaliere, P., Wahidulla, S., Naik, C. G. & Cimino, G. *Tetrahedron* **56**, 7305–7308 (2000).

92. Suwanborirux, K. et al. *J. Nat. Prod.* **66**, 1441–6 (2003).

93. Pettit, G. R. et al. *Can. J. Chem.* **70**, 1170–1175 (1992).

94. Rinehart, K. L. et al. *J. Org. Chem.* **55**, 4512–4515 (1990).

95. Martinez, E. J. & Corey, E. J. *Org. Lett.* **2**, 993–996 (2000).

96. Martinez, E. J. & Corey, E. J. *Org. Lett.* **1**, 75–77 (1999).

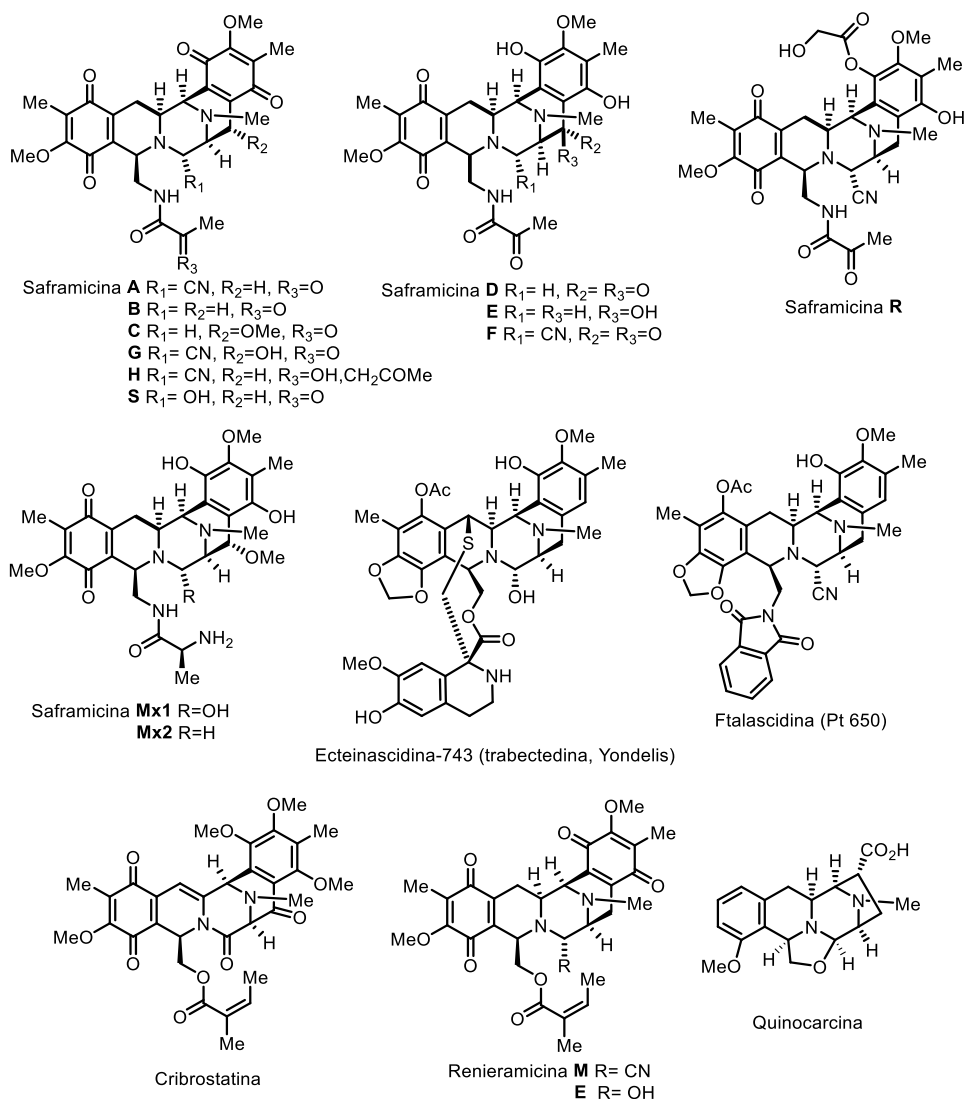


Figura 6. Alcaloides derivados de tetrahidroisoquinolina

Se ha encontrado que todas las saframincinas muestran actividad antitumoral. La saframincina S muestra la actividad antitumoral más potente, mientras que las saframincinas R y A exhiben actividades antitumorales y antimicrobianas similares, pero menos potentes. Las saframincinas B y D, mostraron la actividad antitumoral más baja.

En el caso de las renieramicinas ha habido pocos datos reportados en la literatura sobre su actividad. Algunas especies de renieramicina tienen actividades antimicrobianas moderadas.

2.6.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Dentro de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos se encuentra la familia de la saframicina, la cual ha mostrado actividad antitumoral y antimicrobiana. Por ejemplo, la Saframicina S muestra la mayor actividad antitumoral. Las Saframincinas R y A exhiben una actividad similar, pero menor actividad antitumoral. Estructuralmente, una de las diferencias presentes en estas tres saframincinas es el grupo nitrilo o hidroxilo en C-21. Las saframincinas B y D no tienen un grupo saliente en C-21 y muestran una menor actividad antitumoral.

Las saframincinas A, S, AH₁, y AH₂ contienen ya sea un nitrilo o hidroxilo en C-21 y despliegan una actividad importante, mientras que las Saframincinas G, H, F, AH₁Ac y AH₂Ac contienen un grupo saliente en C-21 y cadenas laterales que confieren impedimento estérico, que bloquean a las especies incipientes de iminio en la alquilación de ADN.

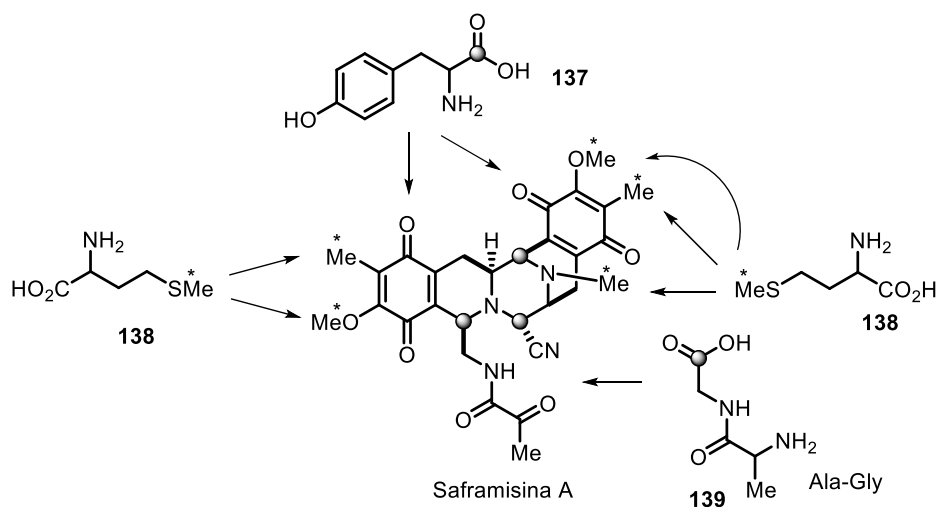
En el caso de la actividad biológica de la familia de reineramicina, existen pocos informes en la literatura, reineramicina A-D, H y I, tienen una actividad antimicrobiana moderada.

La ecteinascidina-743 presenta la mayor actividad biológica comparada con otros antibióticos antitumorales tetrahydroquinolínicos, y muestra mayor actividad frente a la línea de melanoma B16 en comparación con la saframicina A. Además exhibe actividad biológica frente a líneas de cáncer de pulmón, colon y leucemia.⁹⁶

2.6.2 BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLINICOS

El grupo del profesor Mikami⁸⁹ realizó un estudio enfocado en la biosíntesis de la Saframicina A, mostrando que la tirosina **137** es un buen precursor. Los resultados obtenidos muestran que el fragmento de quinona dimérica proviene de dos moléculas de tirosina **137**. La alanina y la glicina (Ala-Gly) **139** también forman parte de la estructura de la saframicina A. Los cinco grupos metilo fueron introducidos mediante un derivado de S-adenosinmetionina, la cual fue sintetizada a partir de metionina **138** (Esquema 46).

97. Scott, J. D. & Williams, R. M. *Chem. Rev.* 102, 1669–1730 (2002).



Esquema 46. Biosíntesis de Saframisin A

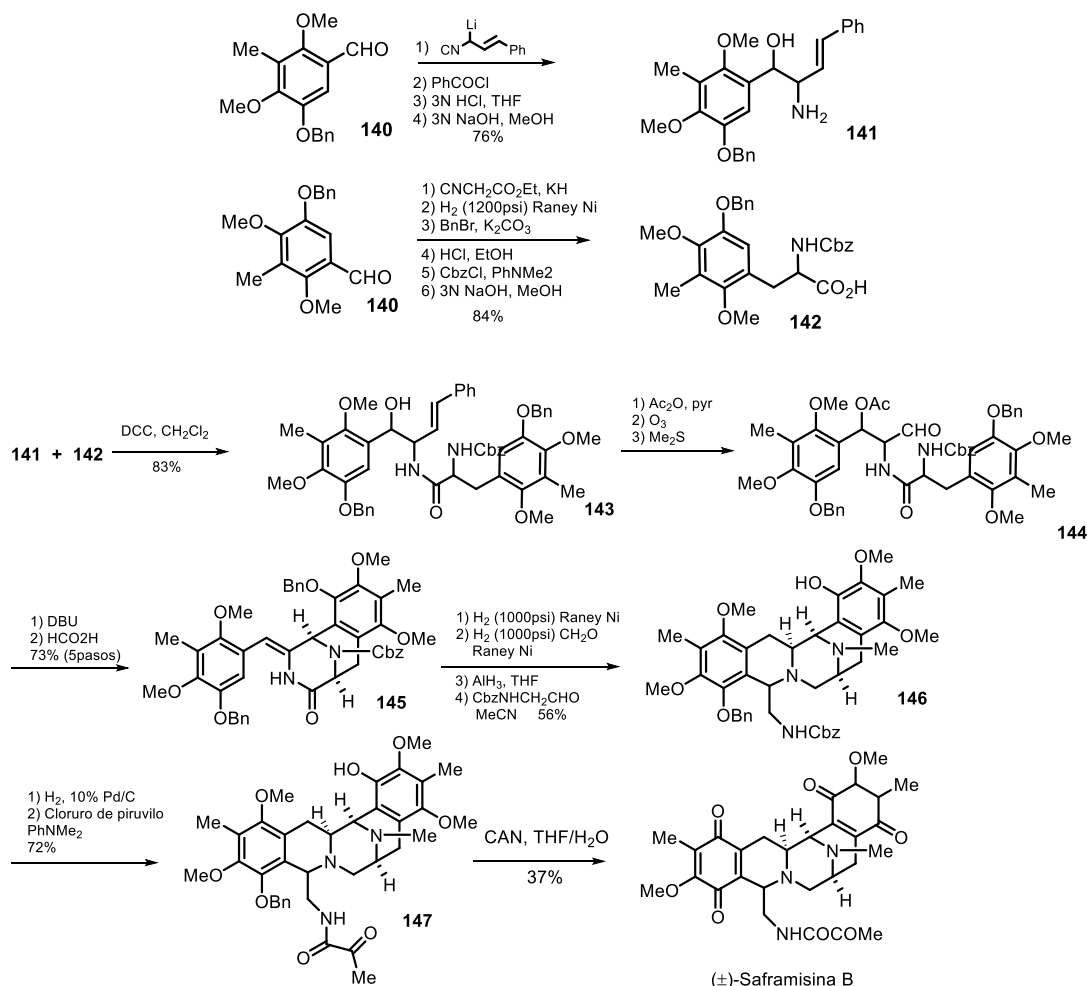
2.6.3 RUTAS DE SÍNTESIS

La primera síntesis de un miembro de la familia de la saframisin, fue la (\pm)-saframisin B, reportada por Fukuyama.⁹⁷ En este trabajo se preparó el aldehído aromático **140**, el cual sirvió de precursor para generar el aminoalcohol **141** y el aminoácido **142** (Esquema 47). De esta manera, se llevó a cabo la reacción del aldehído **140** con el isocianuro de cinamilo litiado, obteniéndose el alcohol bencílico que se esterificó con cloruro de benzoilo. La posterior hidratación del isocianuro seguido de la hidrólisis de la formamida proporcionó el aminoalcohol **141**, en buen rendimiento.

Por otra parte, el aminoácido **142** se sintetizó en seis pasos, partiendo del aldehído **140** con un rendimiento total del 84%, a través de la formación del isocianuro α,β -insaturado que mediante hidrogenación condujo a la reducción de la olefina y remoción del bencilo. La posterior protección del fenol, hidrólisis del isocianuro a la amina, protección de la amina e hidrólisis del éster, condujo al aminoalcohol **142**. El acoplamiento de la amina **141** con el aminoácido **142** produjo a la amida **143** con un rendimiento del 83% del alcohol secundario. La protección del alcohol como su acetato, seguido de la ozonólisis cuidadosa y tratamiento reductivo condujo a una mezcla diastereomérica de aldehídos inestables **144**. La eliminación del acetato proporcionó una mezcla diastereomérica 1:1 de olefinas α,β -insaturadas, que por tratamiento con ácido fórmico condujo al sistema tetracíclico **145**.

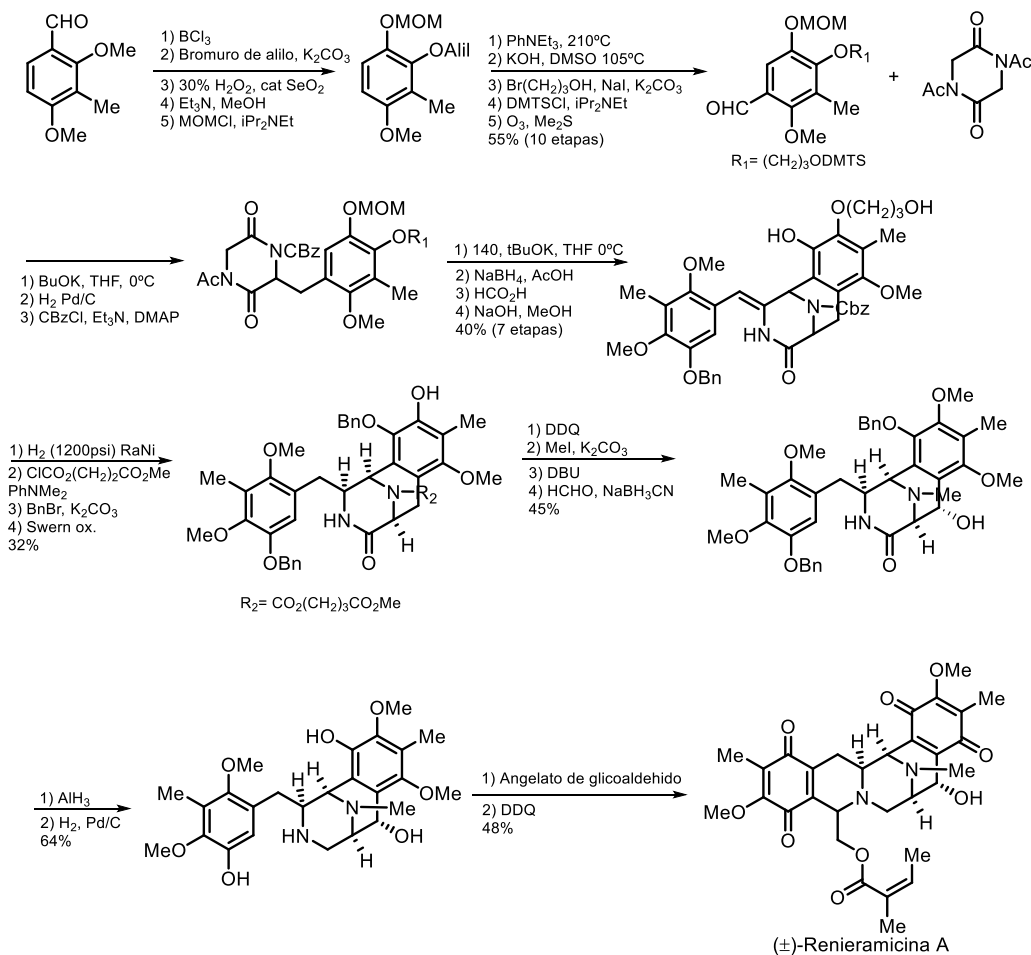
98. Fukuyama, T. & Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 4957–4958 (1982).

Ahora bien, mediante hidrogenación catalítica se llevó a cabo tanto la reducción del doble enlace por el lado menos impedido, como la remoción del grupo protector de la amina, la cual posteriormente se metilo reductivamente. La reducción del carbonilo de lactama condujo a la amina correspondiente, la cual reaccionó con el *N*-Cbzglycinal para genera el precursor clave con el que se llevó a cabo una reacción de Pictet-Spengler para producir el pentaciclo **146**, en una relación diastereomérica de 6:1 en C-1 con el diastereómero deseado como producto principal. La eliminación del grupo Cbz, seguido del acoplamiento con cloruro de piruvilo, produjo la amida **147** en un rendimiento del 72%. El paso final fue la oxidación de las dos hidroquinonas a quinonas utilizando nitrato de cerio amoniacal para proporcionar la (\pm)-saframisinina B con un rendimiento del 37% (Esquema 47).



Esquema 47. Primera síntesis de la saframisinina B

Se encuentran descritas pocas rutas de síntesis para la familia de renieramicina. En 1990, Fukuyama⁹⁸ y colaboradores describen la síntesis total de (\pm)-renieramicina A.⁹⁹ Esta síntesis utilizó una estrategia similar a la utilizada en la síntesis de Saframicina A. La principal diferencia fue que se utilizó un fenol de partida diferente en el anillo E para permitir la oxidación bencílica en C-15. Dentro de la ruta de síntesis, el fenol se protegió como el éter 3-hidroxipropílico correspondiente y el grupo hidróxilo de éste se protege a su vez con DMTSCI (Esquema 48).



Esquema 48. Primera síntesis de la (\pm)-renieramicina A

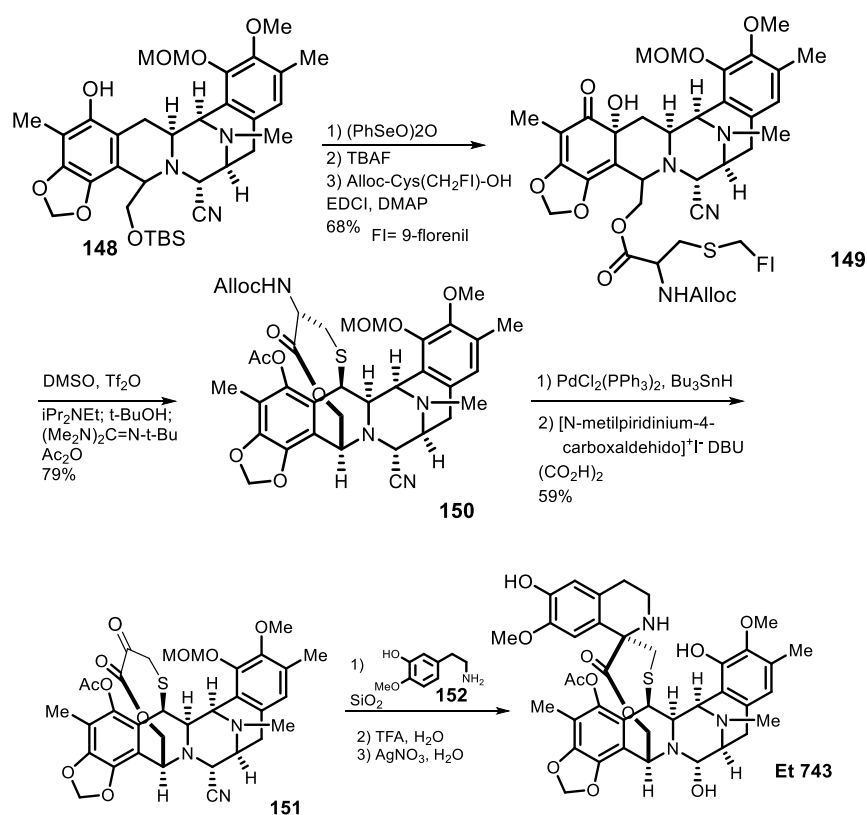
Corey y colaboradores reportaron en 1996 la primera síntesis de la ecteinascidina 743 (Et-743),¹⁰⁰ uno de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos con mayor actividad biológica frente a diferentes líneas de cáncer. El proceso se llevó a cabo a través de una síntesis convergente que empleó el acoplamiento de dos fragmentos ópticamente activos.

99. Fukuyama, T., Linton, S. D. & Tun, M. M. *Tetrahedron Lett.* **31**, 5989–5992 (1990).

100. Fukuyama, T., Yang, L., Karen, A. L. & Sachleben, R. A.. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 3713–3715 (1990).

101. Corey, E. J., Gin, D. Y. & Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 9202–9203 (1996).

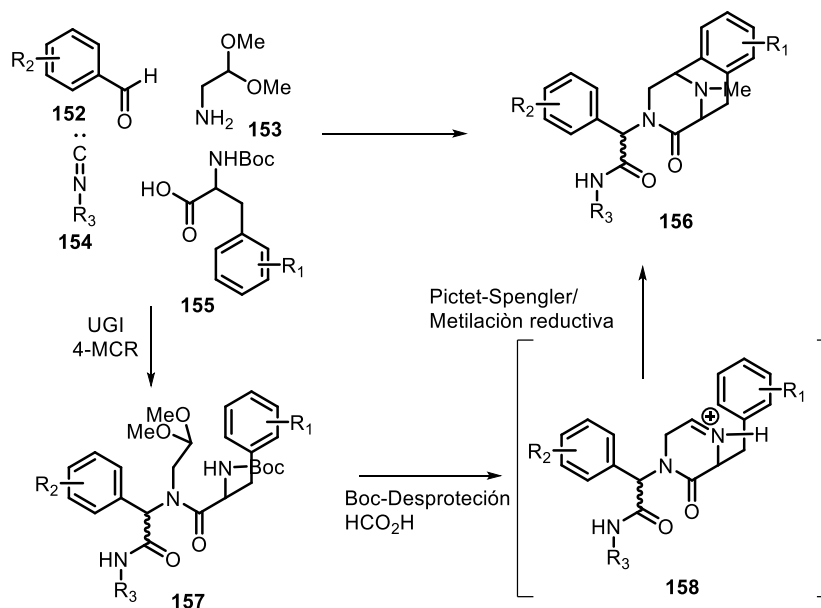
Comenzando con el hexaciclo **148**, se realizó una hidroxilación selectiva usando anhídrido fenilselénico. La posterior eliminación del sililéter seguido de la esterificación con un derivado de cisteína condujo al intermedio **149**. Empleando las condiciones de Swern se efectuó la eliminación del alcohol terciario, lo que permitió llevar a cabo la ciclación del tior para formar **150** con un rendimiento del 79%. La eliminación del carbamato de Alloc seguido de transaminación proporcionó la α -cetolactona **151** con un rendimiento del 59%. Los últimos tres pasos para la Et-**743** fueron la condensación de la amina homobencílica **152** con la cetona para generar la tetrahydroisoquinolina espirocíclica, seguido de la eliminación del grupo MOM con TFA y finalmente la conversión del aminonitrilo en la carbinolamina usando nitrato de plata (I) y agua (Esquema 49).



Esquema 49. Primera síntesis de la Ecteinascidina 743

La mayoría de las rutas de síntesis de alcaloides que presentan el sistema de anillos de tetrahydroisoquinolina utilizan una gran cantidad de grupos protectores y conversión de grupos funcionales. Una metodología desarrollada por el grupo del Profesor Miranda,¹⁰¹ genera de manera expedita el sistema de anillo de piperazinohydroisoquinolina **156** utilizando un protocolo secuencial de reacción de Ugi/Pictet-Spengler/metilación reductiva (Esquema 50). En esta metodología se

realiza la construcción rápida del sistema piperazinohidroisoquinolina **156**, que contiene la funcionalidad requerida presente en la familia de productos naturales de tetrahydroisoquinolina. La estrategia sintética implica una reacción de Ugi de cuatro componentes, empleando aldehídos aromáticos **152**, isonitrilos **154**, el aminoacetaldehído dimetilacetal **153** y la (-)-(*S*)-*N*-Boc-3-(3,4-dimetoxifenil)alanina **155**, lo que conduce al aducto **157**, cuyo tratamiento con ácido fórmico/formaldehído desencadena una serie de reacciones secuenciales en las que están involucradas las desprotecciones *N*-Boc y acetal, la formación del iminio cíclico **158**, la ciclación intramolecular de Pictet-Spengler y la metilación reductiva, generándose de esta manera el compuesto **156**. En dicho protocolo se emplean dos operaciones sintéticas que se realizan en el mismo matraz de reacción (Esquema 50).



Esquema 50. Síntesis de anillos C, D y E de alcaloides tetrahydroisoquinolínico

2.7 ARBOFLORINA

El género *Kopsia* (Apocynaceae) comprende unas 23 especies de arbustos y árboles distribuidos principalmente en el sudeste de Asia, India y China, de los cuales alrededor de 16 especies se encuentran en Malasia. Las plantas pertenecientes a este género son productores prolíficos de una amplia variedad de alcaloides de indol con actividades biológicas interesantes.^{102,103}

102. Miranda Luis D. *Chem. Commun.*, 2011, 47, 10770-10772

103. Lim, K. H. *et al. J. Nat. Prod.* **70**, 1302-1307 (2007).

104. Du, Y., Huang, H.-Y., Liu, H., Ruan, Y.-P. & Huang, P.-Q. *Synlett* 565-568 (2011)

Un total de 50 alcaloides fueron obtenidos a partir del extracto de corteza de tallo de Malayan K. arborea, dentro de los cuales se encontraron compuestos tales como la mersicarpina, arboflorina, valparicina, arboricina, arboricinina, arboloscina, etc (Figura 7).

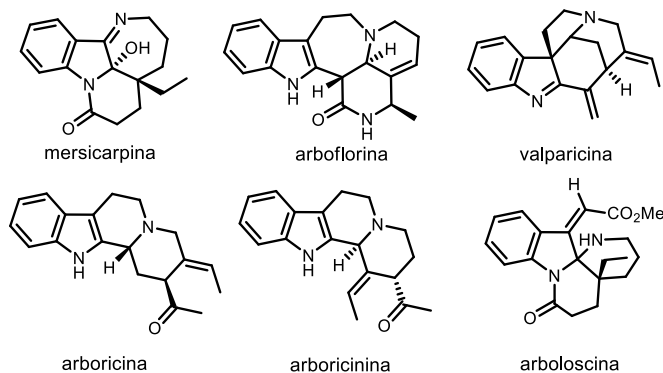


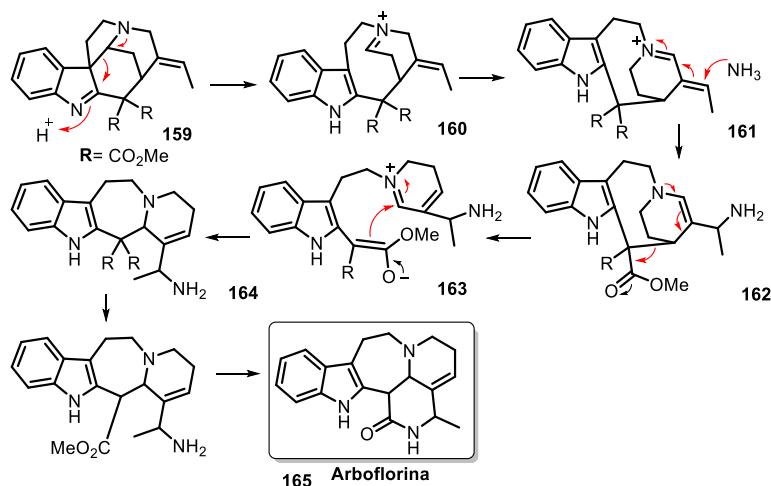
Figura 7. Alcaloides aislados de la K. Arborea

La arboflorina, fue uno de los compuestos con menor presencia dentro de la *Kopsia arborea*, obteniéndose en baja proporción dentro de la fracción del extracto de EtOH de la corteza de su tallo.

2.7.1 BIOSÍNTESIS

Dentro de las propuestas de biosíntesis de este alcaloide se encuentra la realizada por el grupo de investigación del profesor Kam donde emplea como material de partida el diéster de preakuamicina **159**,¹⁰⁴ que experimenta una fragmentación tipo Grob generando el ion iminio **160**. La isomerización conduce a un ion de iminio conjugado **161**, el cual experimenta una adición conjugada de una unidad de amoniaco, dando origen a la amina tetracíclica **162**. A continuación, se lleva a cabo una reacción retro-viníloga tipo Mannich para dar el enolato **163**, que efectúa un cierre del anillo a través de una reacción intramolecular de Mannich, generando el indol tetracíclico **164**. Una posterior descarboxilación, seguida de una condensación conduce en principio al sistema de anillos de arboflorina **165** (Esquema 51).

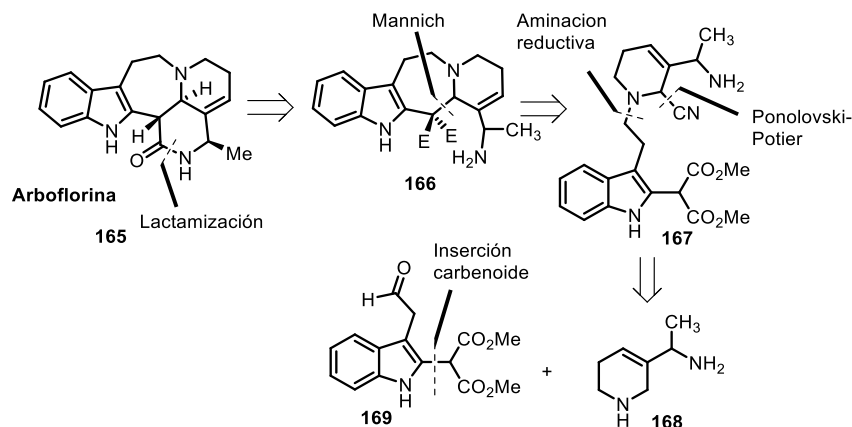
105. Lim, K. H. & Kam, T. S. . *Org. Lett.* **8**, 1733–1735 (2006).



Esquema 51. Biosíntesis de la arboflorina

2.7.2 RUTAS ENFOCADAS A LA SÍNTESIS DE LA ARBOFLORINA

Hasta la fecha y según nuestro conocimiento no se ha descrito ninguna síntesis total para este alcaloide. Sin embargo, algunos grupos de investigación han descrito algunas aproximaciones sintéticas. Dentro de las más importantes se encuentra la reportada por el grupo de investigación del Prof. Michael Kerr (Esquema 52).



Esquema 52. Propuesta del Prof. Michael Kerr

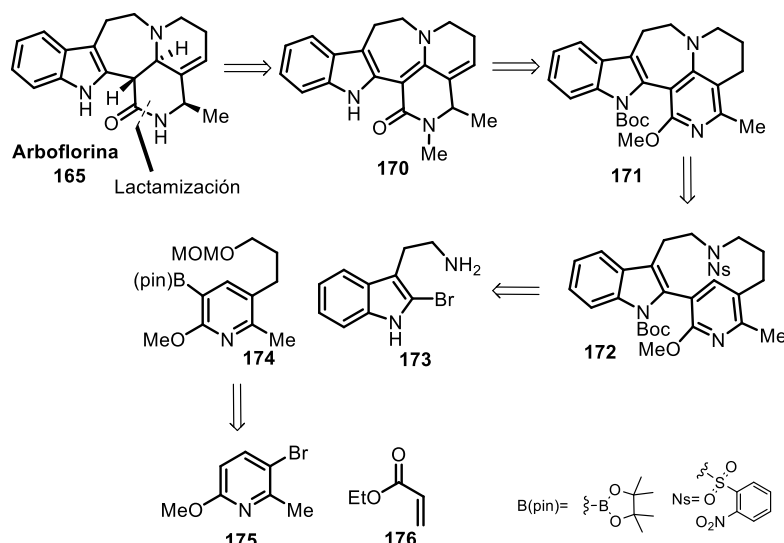
La propuesta retrosintética del grupo de Kerr¹⁰⁵ inició con una inserción de dimetilmalonato en el indol para generar el indol 2-sustituido **169**. El compuesto **167** fue generado mediante una aminación reductiva entre el fragmento de aldehído del indol **169** y la amina **168**, seguido de una reacción de Polonovski-Potier.¹⁰⁶

106. Johansen, M. B. & Kerr, M. Part I: Synthesis of Pyrrolo[1,2-A]Indoles Part II: Studies Towards Arboflorine. (2010).

107. Grierson, D. S. & Husson, H.-P. *Polonovski- and Pummerer-type Reactions and the Nef Reaction. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition* **6**, (2014)

La formación del anillo de azepano **166** se propuso llevar a cabo mediante una reacción de Mannich; sin embargo, se ha descrito hasta la fecha únicamente productos de descomposición en la formación de este anillo (Esquema 52).

Por otro lado, el grupo de investigación del Prof. Richmond Sarpong describió la síntesis del intermediario pentacíclico **170** en un estudio enfocado a la síntesis de la arboflorina **165**.¹⁰⁷ Este intermediario fue preparado en un rendimiento global de 13 % después de 13 pasos de reacción. La ruta propuesta por Sarpong inició con la preparación de la metoxipicolina **174** mediante un acoplamiento cruzado tipo Heck de la piridina **175** con el acrilato de etilo **176** seguido por una reducción del doble enlace y del éster. El alcohol obtenido se protegió y se llevó a cabo una borilación empleando las condiciones de Hartwig y Miyaura.



Esquema 53. Propuesta retrosintética del profesor Sarpong para la arboflorina

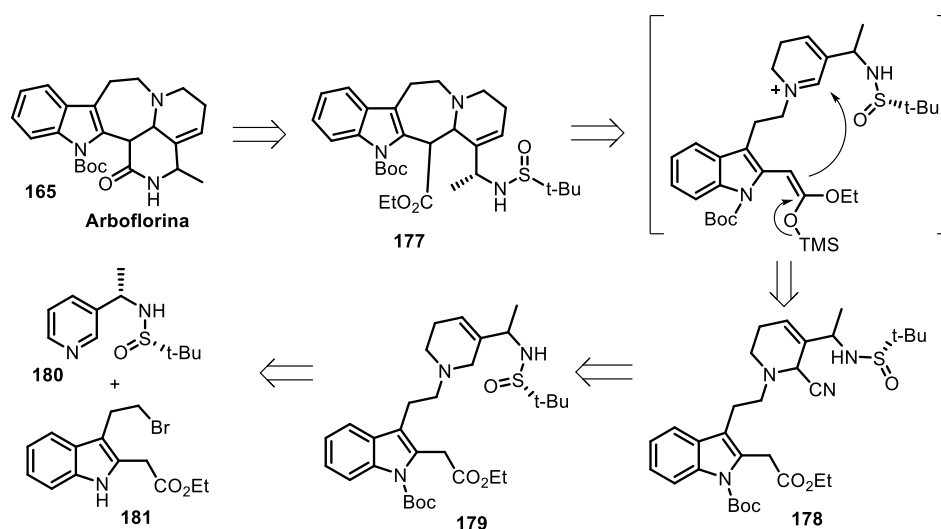
Posteriormente, se llevó a cabo un acoplamiento de Suzuki con los intermediarios **173** y **174**, seguido de una macrociclación en condiciones de Mitsunobu, para producir el macrociclo **172**. Una vez obtenido este intermediario, se emplearon las condiciones de la reacción de Hofmann–Löffler–Freytag¹⁰⁸ descritas por Oishi¹⁰⁹ para llegar al pentaciclo **171**. Posteriormente, se llevó a cabo la generación de la piridona **170** y al realizar la reducción de este intermediario se observó la apertura del anillo de azepano, no pudiendo completarse de esta manera la síntesis de la arboflorina **165** (Esquema 53).

108. Leal, R. A., Beaudry, D. R., Alzghari, S. K. & Sarpong, R.. *Org. Lett.* **14**, 5350–5353 (2012).

109. Stella, L. *Angewandte Chemie Int.Ed.* **1983**, *22*, 337- 422.

110. Ban, Y.; Oishi, T. *Heterocycles* **1974**, *2*, 323–328.

En este orden de ideas, Huang y colaboradores describen un estudio encaminado a la síntesis formal de la arboflorina **165**.¹⁰² En el estudio de síntesis, el primer intermediario sintetizado fue el indol **179** a partir de la formación de la sal cuaternaria entre el indol **181** y la piridina **180**, seguido de una reducción parcial con borohidruro de sodio a 0 °C y la protección del nitrógeno indólico con Boc. La reacción subsecuente fue la introducción del grupo nitrilo, para generar el intermediario **178** a través de una reacción de Polonovski-Potier.¹¹⁰ La posterior eliminación del grupo nitrilo para generar el iminio correspondiente, seguido del ataque del enolato generado, dió origen al cierre del anillo de azepano y con esto al intermediario **177**, cuyo sistema tetraciclo cuenta con el total de los átomos necesarios para dar origen a la Arboflorina **165** (Esquema 54).



Esquema 54. Estudio sintético de la arboflorina propuesta por el profesor Huang

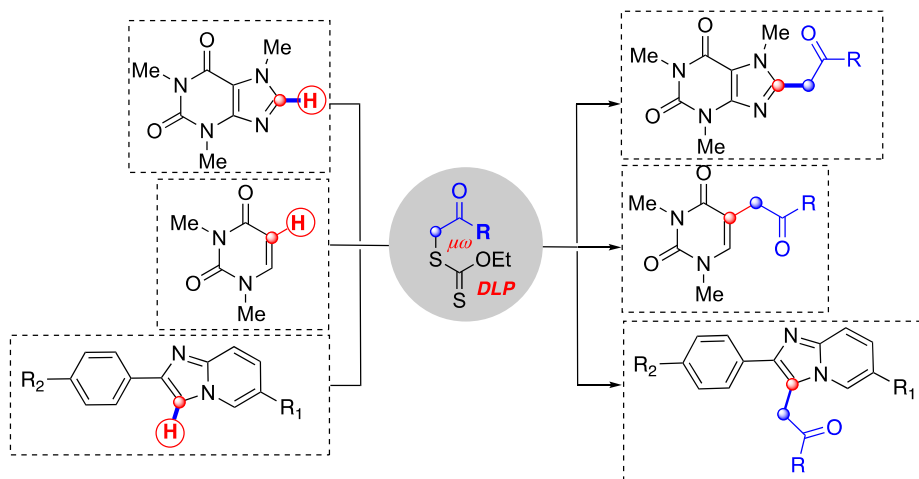
111. Para ejemplos de la reacción revisar: a) Ahond, A.; Potier, P. *Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5622–5623 b) Sundberg, R. J. *Tetrahedron* 1992, 48, 277-296.

PARA EFECTOS DE CLARIDAD Y DADO QUE EN EL PRESENTE TRABAJO SE TRABAJO EN TRES DIFERENTES TEMAS, LOS OBJETIVOS Y LA DISCUSION DE RESULTADOS SE HA DIVIDIO EN TRES CAPITULOS SEPARADOS.

3. ALQUILACIÓN VÍA RADICALES LIBRES DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS, CAFEÍNA Y 1,3-DIMETILURACILO

3.1 Planteamiento del problema

Dadas las importantes propiedades biológicas tanto de la cafeína, uracilo e imidazo[1,2-a]piridinas y pensando que realmente hay pocos métodos sobre la funcionalización directa de los sistemas conjugados de estos dos sistemas, en el presente trabajo se propuso estudiar la posibilidad de llevar a cabo la alquilación radical oxidativa utilizando la química radical basada en xantatos. Esta metodología es muy atractiva ya que permite la sustitución directa de un hidrógeno de cada sistema seleccionado. En el caso de las imidazo[1,2-a]piridinas (IPs) se puede obtener de manera directa el Zolpidem y el Alpidem, a partir de los xantatos de amida correspondientes. Aunque ya existen algunos reportes de alquilación directa para estos heterociclos,^{112,113} el presente estudio expande el alcance con nuevos sustituyentes bajo diferentes condiciones y permite incrementar la diversidad estructural y ampliar la biblioteca de compuestos que tienen estos núcleos.



112. Wagner, G. J. *Russ. Phys. Chem. Soc.*, 31, 690, (1899)

113. Mijangos, M. V, Marrero, J.C., Miranda, L. D. et. al. *Org. Biomol. Chem.* 10, 2946 (2012)

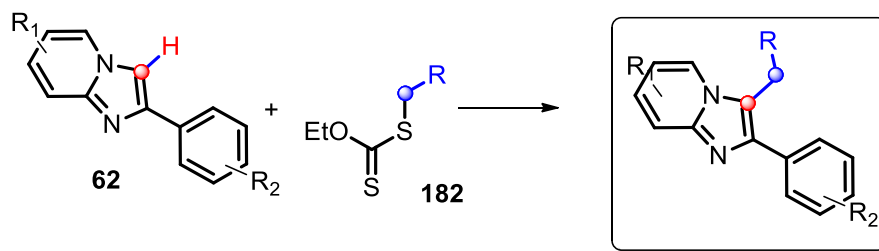
114. Miranda, L. D., Icelo-Avila, E., Rentería-Gómez, A. Pila M., Marrero J. C. *Eur. Jor. Org. Chem.* 19, 4098 (2015)

3.2 Objetivo General

Desarrollar un metodología que permita explorar la adición de xantatos sobre los núcleos de imidazo[1,2-a]piridina, cafeína y 1,3-dimetiluracilo mediante reacción de radicales libres.

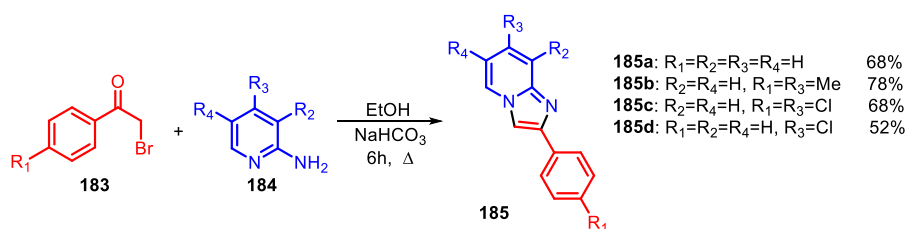
3.3 Discusión de resultados

Aunque existen algunos métodos de alquilación directa de imidazo[1,2-a]piridinas **62** en posición C-3, se decidió comenzar con un estudio de la alquilación en dicha posición a través del uso de la química radicalaria basada en xantatos **182**. Esto con el objeto de extender el alcance de este tipo de metodología e incrementar la diversidad estructural y la biblioteca de compuestos con este tipo de núcleo (Esquema 55).



Esquema 55. Alquilación de imidazo[1,2-a]piridinas

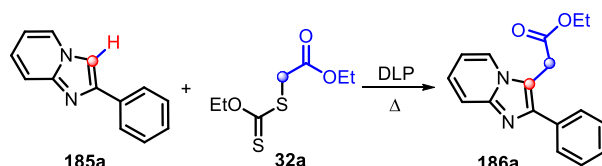
En primera instancia, se llevó a cabo la síntesis de los núcleos de imidazopiridinas (IPs); para lo cual se hizo reaccionar la 2-bromoacetofenona **183** con la 2-aminopiridina **184** correspondiente, esto en presencia de carbonato de calcio a temperatura de reflujo de etanol, durante 6 horas. Al término de la reacción, se obtuvieron los productos deseados en rendimientos de moderados a buenos (Esquema 56).



Esquema 56. Síntesis de los núcleos de imidazopiridinas

Después de sintetizar los núcleos de imidazopiridinas (IPs), se escogió **185a** como modelo para llevar a cabo la optimización de la condiciones de la alquilación radical oxidativa. Para esto, se tomó como experimento inicial la adición del xantato de acetato de etilo **32a** (Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones para adición del xantato **32a** sobre la IP **185a**



Experimento ^a	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento [%]
1 ^b	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85	70
2 ^b	AcOEt	77	64
3 ^b	Tolueno	100	52
4 ^c	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85	68
5 ^c	AcOEt	77	56
6 ^c	Tolueno	100	60
7 ^d	CH ₂ Cl ₂	25	42

[a] Reacción a [0.1M]: IPs (1 equiv), xantato (2 equiv) y peroxido de dilaurilo (DLP) (2 equiv), [b] calentamiento promovido por microondaspor 2 horas, [c] calentamiento convencional, [d] se usó Et₃B como iniciador de radicales

Inicialmente, se exploró el uso de disolventes tales como dicloroetano, acetato de etilo, tolueno y diclorometano, en los experimentos 1-3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura de reflujo mediante calentamiento inducido por microondas, obteniendo rendimientos de moderados a buenos. En el caso de los experimentos 4-6 se llevaron a reflujo utilizando calentamiento convencional obteniendo rendimientos moderados. El experimento 7 se llevó a cabo a temperatura ambiente en diclorometano obteniendo un rendimiento moderado, en este caso se utilizó Et₃B como iniciador de radicales libres. En los experimentos 1-6, los disolventes utilizados se desoxigenaron y se utilizaron 2 equivalentes de DLP como iniciador de radicales libres y 2 equivalentes del xantato correspondiente.

Como se muestra en la Tabla 1, las condiciones utilizadas en el experimento 1, resultaron ser la que dieron el mejor rendimiento e implican el empleo de DCE como disolvente a una concentración de [0.1M] en presencia de 1 equiv. del sustrato, 2 equiv. del xantato correspondiente, 2 equiv. de DLP (adicionando 0.25 equiv. cada 15 min), calentando a reflujo por 2 h mediante microondas. Por lo

tanto, estas condiciones se tomaron como las adecuadas para llevar a cabo la adición de distintos xantatos a los núcleos de IPs sintetizados.

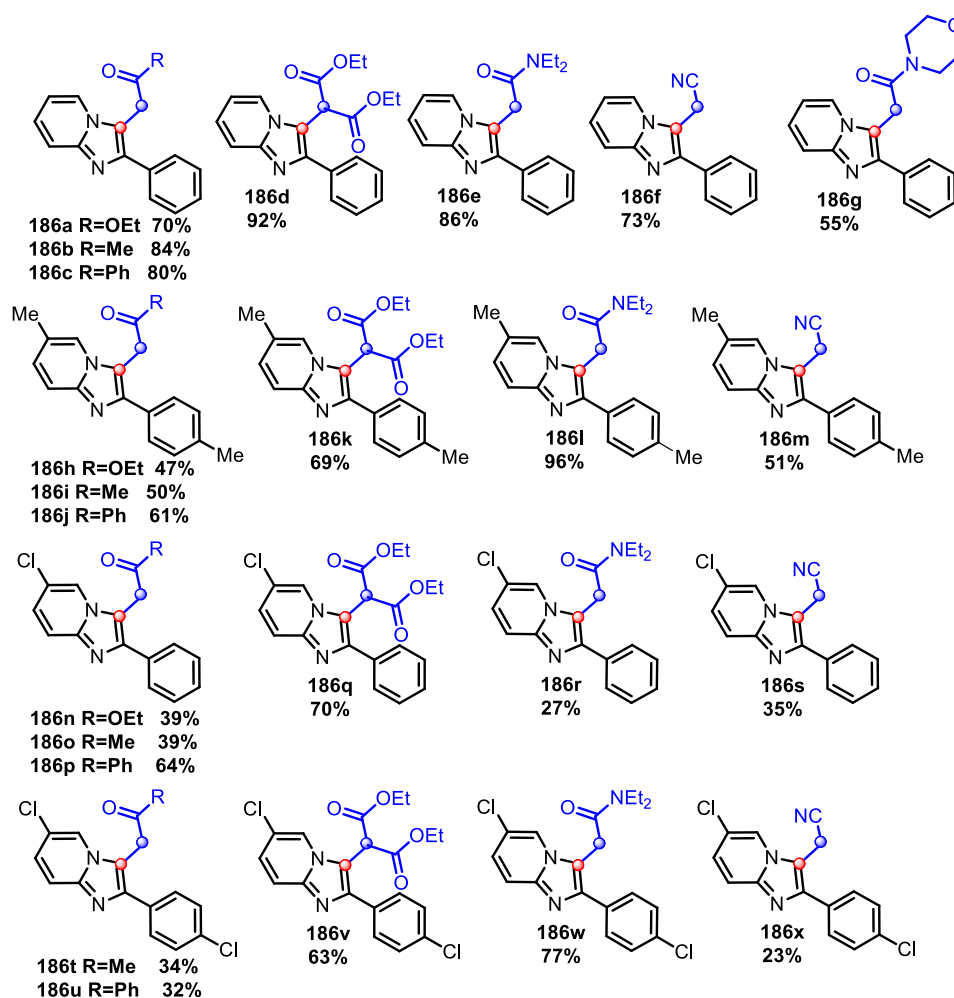


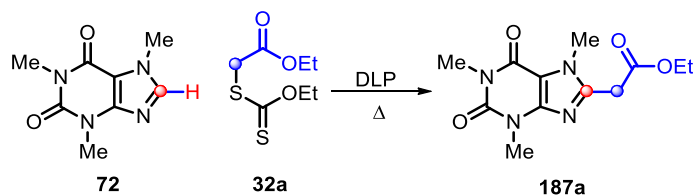
Figura 8. Productos de adición de xantatos sobre IPs

En la figura 8 se muestra la variedad de sustituyentes que la metodología permitió introducir de manera directa sobre el sistema de las IPs. Se obtuvieron los productos de adición en rendimientos que van de buenos a moderados, observando una ligera tendencia en donde los núcleos de IPs con sustituyente electroattractor generan un menor rendimiento de los productos.

Se observó la adición de xantatos primarios y secundarios, además de que se pudo explorar la adición de cetonas, esterés, malonatos, amidás y nitrilos sobre el núcleo de imidazo[1,2-a]piridinas. Estos experimentos, representaron el primer reporte del uso de la química radical de xantatos con el uso de microondas para la alquilación directa del núcleo de las imidazopiridinas.

Un vez demostrado que la alquilación radical oxidativa se puede llevar a cabo sobre el sistema de las imidazopiridinas, nuestra atención se colocó en la extensión de la misma metodología sobre el núcleo de cafeína. Para esto, inicialmente se utilizaron las condiciones óptimas para la adición de xantato, empleando distintos disolventes y temperaturas. Como experimento inicial de alquilación radical oxidativa sobre la cafeína **72** se empleó el xantato de acetato de etilo **32a**, calentando en microondas a reflujo de DCE por 2 h, llevando a cabo la adición del DLP (2 eq.) cada 15 min, obteniéndose el producto **187a** en 39% de rendimiento.

Tabla 2. Condiciones para adición de xantato a cafeína



Experimento ^a	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento [%]
1 ^b	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85	39
2 ^b	AcOEt	77	29
3 ^b	Tolueno	100	18
4 ^c	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85	34
5 ^c	AcOEt	77	24
6 ^c	Tolueno	100	----

[a] Reacción a [0.1M]: cafeína (1 equiv), xantato (2 equiv) y peróxido de dilaurilo (DLP) (2 equiv),

[b] calentamiento promovido por microondas por 2 horas, [c] calentamiento convencional

En los experimentos 2 y 3, en los que se empleó AcOEt y tolueno como disolvente, utilizando calentamiento con microondas a reflujo, se obtuvieron rendimientos menores que el observado mediante el uso de DCE. Por otro lado, los experimentos 4, 5 y 6 en los que se llevó a cabo la reacción en DCE, AcOEt y tolueno a reflujo del disolvente, utilizando calentamiento convencional y llevando a cabo la adición del DLP (2 equiv.) en un intervalo de 8 h (0.25 eq. cada hora), se observó para los dos primeros casos rendimientos mucho más bajos que cuando se utilizó el calentamiento por microondas, mientras que con tolueno ocurrió descomposición del xantato (Tabla 2).

Dado que menores tiempos y mejores rendimientos de alquilación de la cafeína **72** se obtuvieron, en DCE a reflujo por calentamiento por microondas, se tomaron estas condiciones como las óptimas para efectuar la alquilación con otros xantatos. Así, de nueva cuenta la metodología permitió la

introducción de radicales alquilo derivados de ésteres, nitrilo, cetonas, dimetil y dietilmalonatos y amidas derivadas de dietilamina, morfolina y pirrolidina (Figura 9).

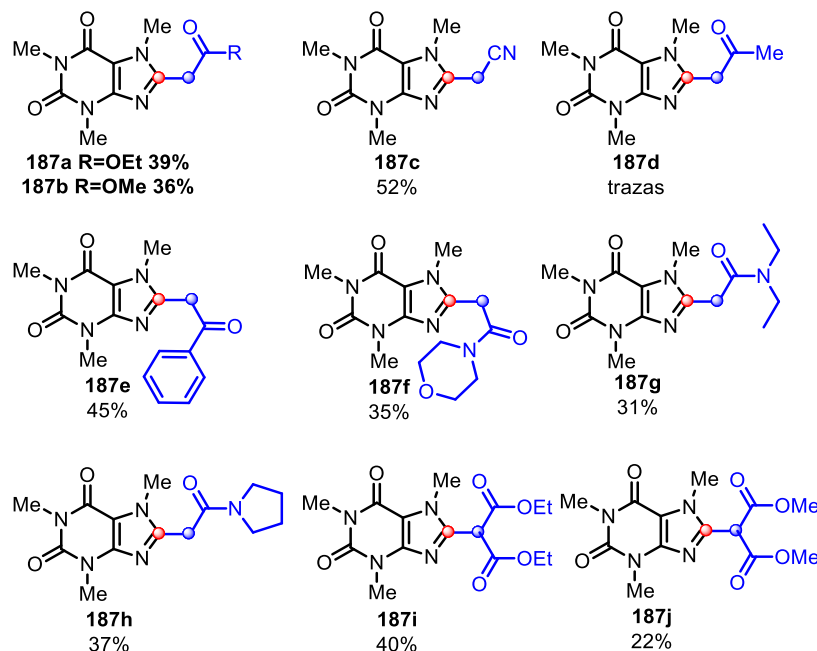
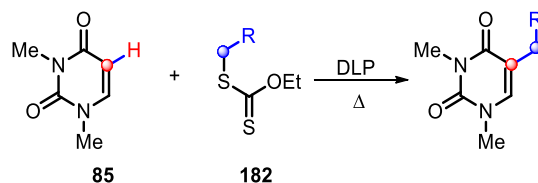


Figura 9. Productos de alquilación empleando xantatos sobre cafeína

Los productos obtenidos de la alquilación de la cafeína **72** se generaron en rendimiento de moderados a bajos **187a-j**. Los xantatos empleados fueron de una gran diversidad estructural empleándose tanto xantatos primarios y secundarios de ésteres, cetonas, amidas y malonatos. Para el compuesto **187d** se observó su formación en muy baja proporción, por lo que no se pudo aislar de la mezcla de reacción. Es importante resaltar que los rendimientos de los productos de sustitución oxidativa en C-8 obtenidos para el caso de la cafeína **72** fueron mucho más bajos que los obtenidos para el caso de las IPs. De todas maneras, mediante este protocolo se logró preparar una pequeña biblioteca de 10 derivados de cafeína. Se puede decir que este trabajo es el primero en describir la alquilación directa del núcleo de la cafeína utilizando la química radical de los xantatos, la cual de la ventaja sobre otros métodos de la variedad de estructuras que se pueden introducir.

Como ya se mencionó, el uracilo es una de las nucleobases en el ARN y es una pirimidina con notable efecto farmacológico. Sin embargo, dada la baja solubilidad de este compuesto en distintos disolventes orgánicos, agua caliente, soluciones acuosas de hidróxido de sodio y amoníaco, es que

su derivado el 1,3-dimetiluracilo **85** se ha empleado como modelo para llevar a cabo reacciones. Debido a la resonancia de electrones, la posición 5 es la más reactiva para la adición de grupos electrofílicos vía radicales libres, por lo que se decidió emplear los xantatos **182** no solo con el objeto de efectuar dicha reacción, sino de explorar la versatilidad del método para introducir diversidad estructural en dicha posición (Esquema 57).



Esquema 57. Alquilación del 1,3-dimetiluracilo

Dado que tanto para el caso de la IPs como en la cafeína, la reacción de sustitución radical oxidativa procedió de manera exitosa mediante el empleo de DCE como disolvente a una concentración de [0.1M] en presencia de 1 equiv. del sustrato, 2 equiv. del xantato correspondiente, 2 equiv. de DLP (adicionando 0.25 equiv. cada 15 min), calentando a reflujo por 2 h mediante microondas, se decidió emplear estas mismas condiciones para llevar a cabo la alquilación del 1,3-dimetiluracilo **85**.

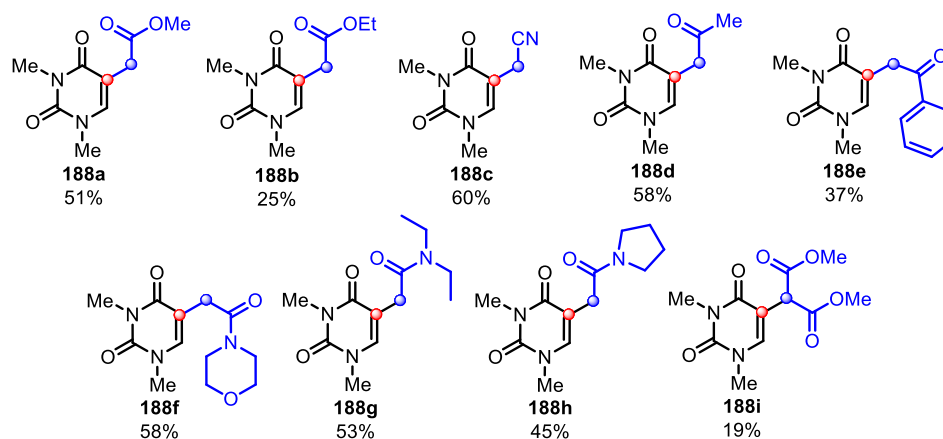


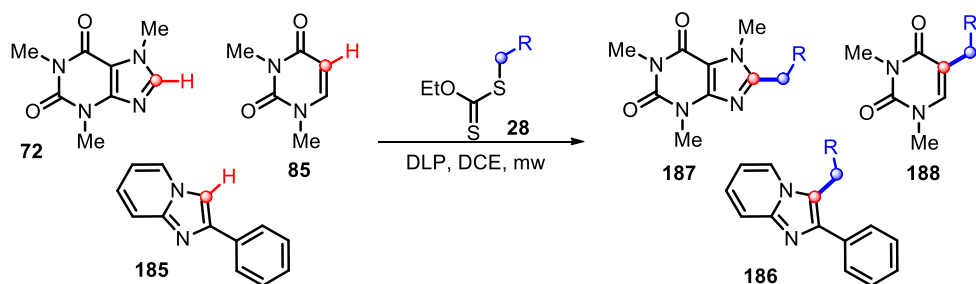
Figura 10. Productos de adición de xantatos sobre 1,3-dimetiluracilo

Los rendimientos de alquilación del uracilo **188a-i** fueron de 19 a 60%. La reacción proporciona la instalación eficiente de residuos etil y metil acetatos, acetonitrilo, acetona, acetofenona y amidas. Metilmalonato también se adicionó, aunque en bajo rendimiento (Figura 10).

3.4 Conclusiones

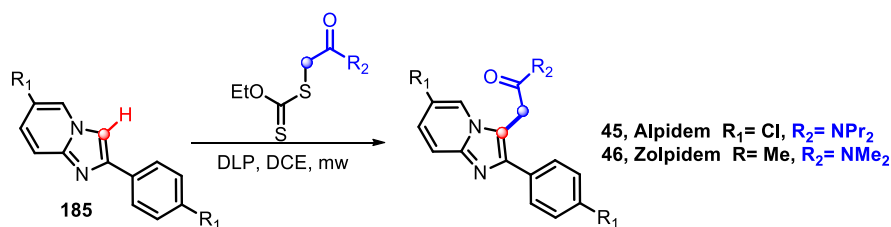
Se demostró que la química radicalaria basada en xantatos es una metodología práctica para instalar regioselectivamente varios radicales electrofílicos (situados alfa a una función carbonilo, tales como grupos ésteres, amidas, cetonas, malonatos y ciano) sobre sistemas de cafeína **72**, 1,3-dimetiluracilo **85** y imidazo [1,2-a]-piridina **185**, usando DLP como iniciador y oxidante, bajo irradiación con microondas (Esquema 58).

Esta metodología permite la construcción intermolecular regioselectiva de un enlace C-C sp^2-sp^3 a través de una funcionalización C-H en una sustitución aromática, en materiales de partida fácilmente disponibles y sin preactivación del sustrato.



Esquema 58. Adición de xantatos a diversos heterociclos

La metodología descrita podría también darnos acceso rápido a compuestos derivados de zolpidem **46** y alpidem **45**, llevando a cabo la síntesis de los xantatos correspondientes y haciéndolos reaccionar con la imidazo[1,2-a]piridina adecuada, bajo las condiciones de reacción establecidas (Esquema 59).



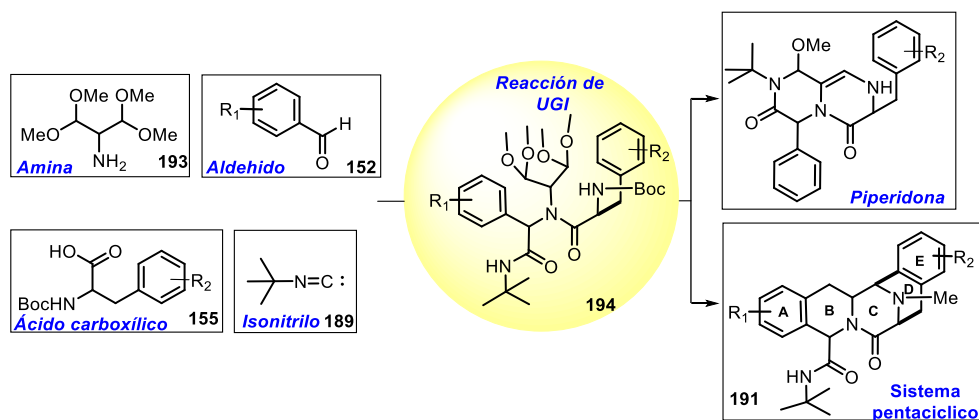
Esquema 59. Síntesis de alpidem **45** y zolpidem **46**

4. SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI ENFOCADOS A SISTEMAS TETRAHIDROISOQUINOLINICOS

4.1 Planteamiento del problema

El sistema de anillo de piperazinohidroisoquinolina se encuentra presente en una variedad de alcaloides naturales, que incluyen saframincinas, safracinas, jorumicina, renieramicinas y ecteinascidina. Esta familia de alcaloides ha llamado la atención en los últimos 30 años debido a que estos compuestos presentan actividades antitumorales y antimicrobianas. Se han descrito varios estudios sintéticos para estos alcaloides pentacíclicos, pero la mayoría de ellos emplean secuencias de reacciones largas y complejas. Por lo tanto, el desarrollo de protocolos sintéticos que permitan acceder a este tipo de compuestos utilizando metodologías baratas y prácticas promovería el descubrimiento de agentes anticancerosos nuevos y más potentes.

La reacción de multicomponentes de Ugi (Ugi MCR) es una metodología convergente que presenta economía atómica, simplicidad operacional y diversidad estructural de los aductos resultantes, lo que hace a esta reacción especialmente útil para la construcción de moléculas complejas. Notablemente, la combinación meticulosamente programada de una reacción de Ugi con transformaciones subsecuentes amplía el potencial sintético de esta química. La combinación de MCRs con procesos secuenciales ha permitido el ensamblaje de moléculas complejas en unos pocos pasos, y generalmente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. En estos protocolos secuenciales, se forman varios enlaces y se generan menos productos de desecho porque existen menos pasos de purificación.



Hace algún tiempo en nuestro laboratorio,¹⁰¹ desarrollamos una metodología de síntesis del sistema de piperazinohidroisoquinolinas que contiene a los anillos C, D y E, perteneciente a los alcaloides antitumorales tetrahidroisoquinolínicos **191**.

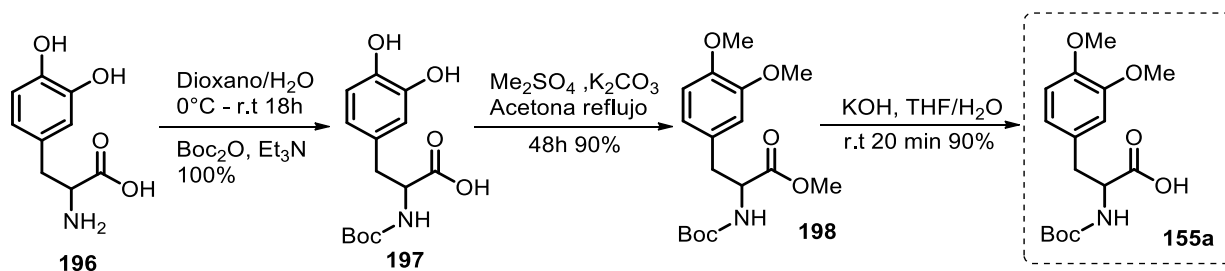
Habiendo obtenido con éxito el sistema de anillos C, D y E de las piperazinohidroisoquinolinas **191**, nuestro siguiente objetivo consistía en introducir el grupo metileno entre los anillos A y C, con lo cual se obtendría el sistema pentacíclico adecuadamente funcionalizado presente en el sistema de tetrahidroisoquinolínica **191** final. Una alternativa que nos pareció interesante consistía en generar un intermediario de Ugi **194**, que nos permitiera llevar a cabo una reacción modificada de Pomeranz-Frisch para generar el anillo de tetrahidroisoquinolina A-B. De esta manera, sería necesario para generar el aducto de Ugi **194** emplear un aldehído aromáticos **152**, el *t*-builisonitrilo **189**, la *N*-Boc-3-(3,4-dimetoxifenil)alanine **155** y la 1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-amina **193**.

4.2 *Objetivo General*

Explorar la síntesis del sistema tetrahidroisoquinolínico a través de las secuencias de reacciones de Ugi/Pictet-Spengler/ Pomeranz-Fritsch modificada /metilación reductiva que permitan establecer condiciones para generar una base de conocimientos para futuras síntesis de estos sistemas heterocíclicos.

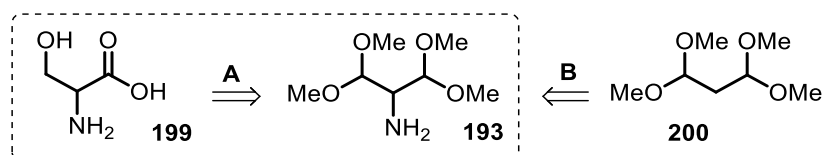
4.3 *Discusión de resultados*

La síntesis del ácido carboxílico **155a** necesario para llevar a cabo la reacción de Ugi, se efectuó empleando las condiciones descritas por Lete y colaboradores,¹¹² llevando a cabo la protección del grupo amino del ácido 2-amino-3-(3,4-dihroxifenil)propiónico **196** con Boc, seguido de la metilación del intermediario **197** con sulfato de dimetilo, obteniéndose el éster **198** que mediante saponificación del éster dio lugar en buen rendimiento al ácido carboxílico deseado **155a** (Esquema 60).



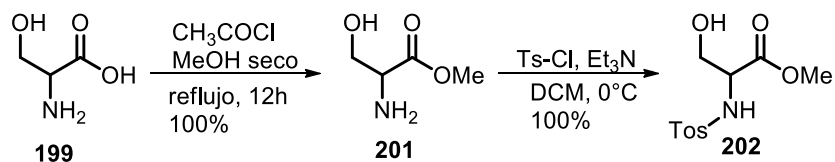
Esquema 60. Síntesis del ácido carboxílico **155a**

Ahora bien, para llevar a cabo la síntesis de la amina **193** se propusieron dos metodologías. La primera de ellas (ruta A) empleando la DL-serina **199** como material de partida y la segunda (ruta B) utilizando el 1,1,3,3-tetrametoxipropano **200** (Esquema 61).



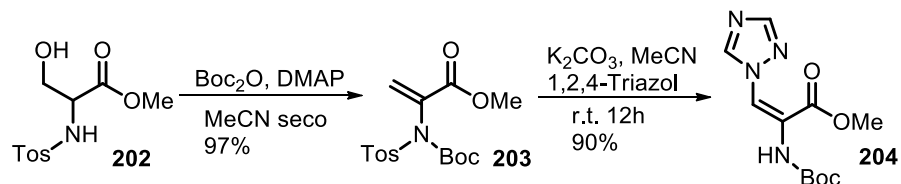
Esquema 61. Síntesis de la amina **193**

De esta manera, se llevó a cabo la esterificación del ácido carboxílico de la DL-serina **199** empleando cloruro de acetilo y metanol anhidro a reflujo, obteniéndose el éster metílico **201** de manera cuantitativa. La protección de la amina ocurrió de manera cuantitativa con cloruro de *p*-toluensulfonilo dando lugar al β -hidroxiéster **202** (Esquema 62).



Esquema 62. Síntesis del β -hidroxiéster **202**

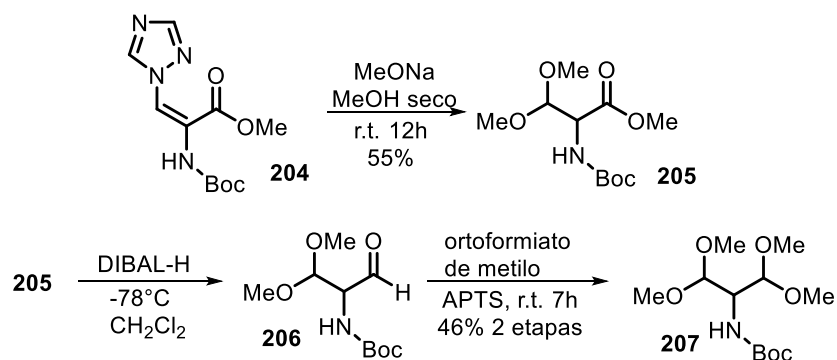
La protección de la sulfonamida **202** con dicarbonato de di-*tert*-butilo seguido de la deshidratación del intermediario, dio lugar al compuesto **203**, que mediante el empleo de las condiciones reportadas por Ferreira¹¹³ usando el 1,2,4-triazol y carbonato de calcio, condujo al producto **204** (Esquema 63).



Esquema 63. Síntesis del compuesto **205**

Después de obtener el triazol **204**, se llevó a cabo la formación del primer acetal utilizando metóxido de sodio generado *in situ* en metanol seco. Se observó que trazas de humedad abaten el rendimiento de la reacción, por lo cual se adicionó malla molecular 4Å, obteniéndose después de 12 horas de reacción, el éster-acetal **205**¹¹⁴ en un rendimiento moderado.

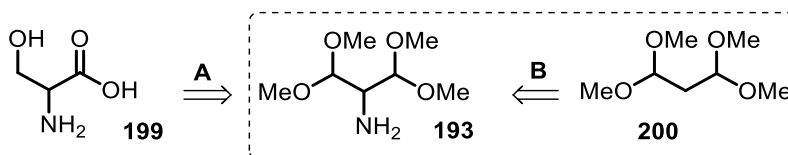
Una vez obtenido el éster-acetal **205**, el siguiente paso consistía en reducir el éster al aldehído y llevar a cabo la protección del grupo aldehído al acetal. La reducción del éster metílico se llevó a cabo con DIBAL-H a -78 °C. El crudo de reacción conteniendo el aldehído **206** se trató con ortoformiato de metilo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, obteniéndose el diacetal **207** en un rendimiento moderado (Esquema 64).



Esquema 64. Síntesis de diacetal **207**.

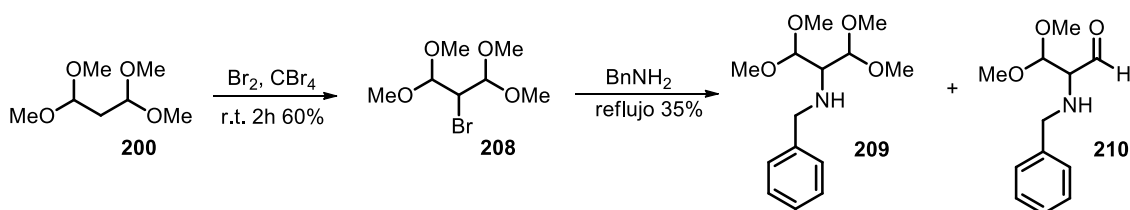
116. Ferreira, P. M. T., Maia, L. S., Monteiro, S. & Sacramento, J. *Tetrahedron Lett.* **41**, 7437–7441 (2000).

117. Paula M. T. Ferreira, Hernâni L. S. Maia, Luís S. Monteiro. *Eur. J. Org. Chem.*, 2635-2644 (2003)



Esquema 65. Síntesis de la amina 193, ruta B.

A continuación, se exploró la generación de la amina **193**, a través de la ruta B (Esquema 64) que emplea como materia prima el 1,1,3,3-tetrametoxipropano **200**. Para introducir el grupo amino, se llevó a cabo la bromación del compuesto **200** en tetracloruro de carbono seco a temperatura ambiente, obteniéndose después de 2 h de reacción el bromo diacetal **208**, que mediante tratamiento con bencilamina a reflujo por 72 h, produjo los productos de sustitución nucleofílica monodesprotegido **210** y el diprotegido **209**, en un rendimiento moderado (Esquema 66).



Esquema 66. Síntesis de la bencilamina **209**

La remoción del grupo bencilo de **209** se efectuó mediante hidrogenación catalítica. Para esto, se exploraron diferentes condiciones¹¹⁵ tales como el disolvente, el catalizador y la fuente de hidrógeno (Tabla 3).

Tabla 3. Condiciones para la hidrogenólisis

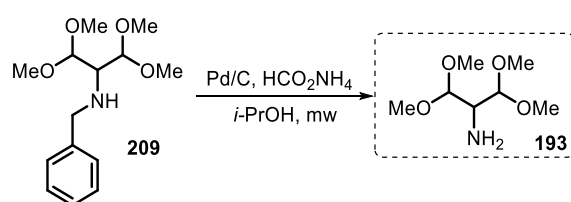
Experimento	Fuente de Paladio	Disolvente	Temperatura	Fuente de Hidrogeno	Rendimiento
1	Pd/C	MeOH	25° C	H ₂ (60 psi)	No ocurre reacción
2	Pd/C	EtOH	25° C	H ₂ (60 psi)	No ocurre reacción
3	Pd/C	THF	25° C	H ₂ (60 psi)	No ocurre reacción
4	Pd/C	<i>i</i> -PrOH	25° C	H ₂ (60 psi)	No ocurre reacción
5	Pd(OH) ₂ /C	MeOH	65° C	HCO ₂ NH ₄	Trazas
6	Pd(OH) ₂ /C	EtOH	78° C	HCO ₂ NH ₄	Trazas
7	Pd(OH) ₂ /C	THF	65° C	HCO ₂ NH ₄	Trazas
8	Pd/C	MeOH	65° C	HCO ₂ NH ₄	35%
9	Pd/C	EtOH	78° C	HCO ₂ NH ₄	52%
10	Pd/C	THF	65° C	HCO ₂ NH ₄	32%
11	Pd/C	<i>i</i> -PrOH	85° C	HCO ₂ NH ₄	98%

Tabla 3. Condiciones para la hidrogenólisis

En el caso de los primeros cuatro experimentos, estos se llevaron a cabo a temperatura ambiente utilizando como catalizador paladio sobre carbono al 10% y a una presión de 60 psi de hidrogeno, empleando como disolventes MeOH, EtOH, THF e *i*-PrOH, observándose después de 24 h que no había ocurrido reacción.

El empleo del catalizador de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$), experimentos 5-7, en presencia de dos equiv. de formiato de amonio como fuente de hidrógeno, a reflujo de MeOH, EtOH o THF empleando radiación de microondas (50 watts), condujo al producto dibencilado en muy baja proporción.

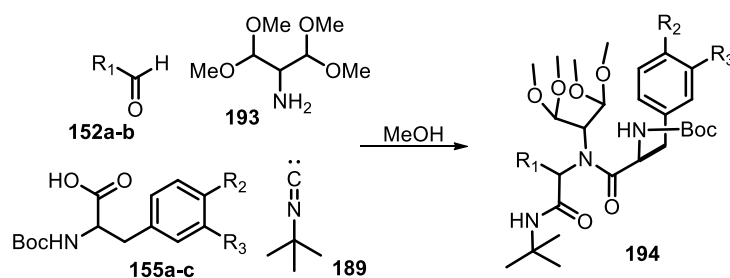
Cuando se utilizó paladio sobre carbono al 10% como catalizador, experimentos 8-11, con dos equiv. de formiato de amonio, a reflujo de MeOH, EtOH, THF o *i*-PrOH utilizando radiación de microondas (50watts), se obtuvo el producto dibencilado **193** en mayor proporción, siendo las mejores condiciones cuando se utilizó *i*-PrOH como disolvente (Esquema 67).


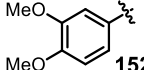
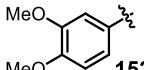


Esquema 67. Reacción de desbencilación.

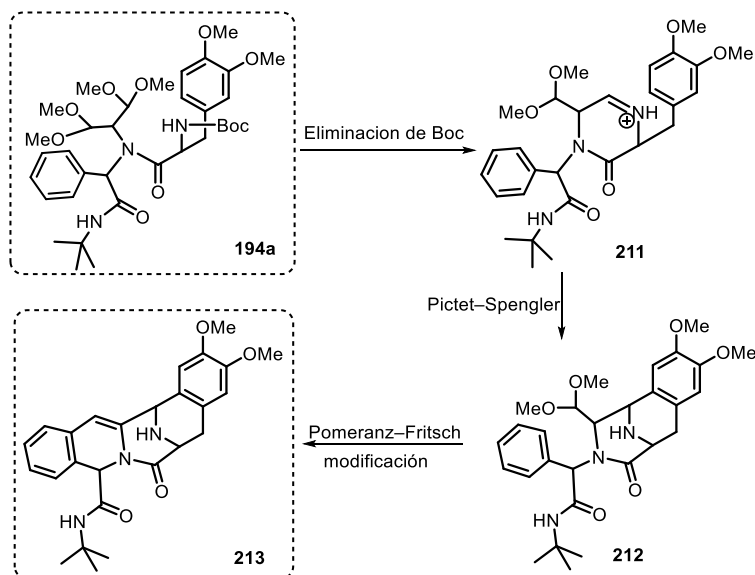
A continuación, se exploró la reacción de Ugi haciendo reaccionar el *t*-builisonitrilo **189**, la 1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-amina **193**, con los aldehídos aromáticos **152a-b** y los ácidos carboxílicos **155a-c** en MeOH a reflujo, mediante calentamiento inducido por microondas a 50 watts, obteniéndose los aductos de Ugi **194a-c** en rendimientos de bajos a moderado (Tabla 4).

Tabla 4. Síntesis de aductos de Ugi.



Aducto de Ugi	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento
194a	 152a	OMe	OMe 155a	41%
194b	 152b	OH	H 155b	25%
194c	 152b	H	H 155c	28%

El paso más importante de la síntesis consistía en llevar a cabo la secuencia de reacciones de Pictet-Spengler y modificación de Pomeranz-Fritsch para generar el sistema pentacíclico tetrahidroisoquinolínico **213** (Esquema 68).

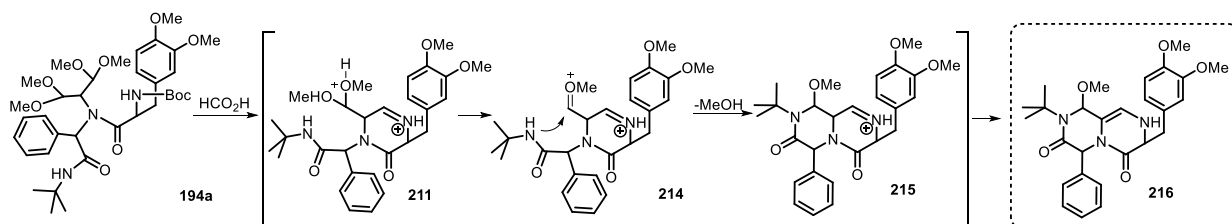


Esquema 68. Secuencia de reacciones Pictet-Spengler/modificación de Pomeranz-Fritsch

De esta manera, se hizo reaccionar el aducto de Ugi **194a** con ácido fórmico calentando a 60 °C, para llevar a cabo de manera consecutiva las desprotecciones de la amina y del acetal, formación de la imina cíclica **211** y ciclación espontánea intramolecular de Pictet-Spengler **212**. Hasta este punto, no esperábamos que hubiera dificultad alguna, ya que esta secuencia de reacciones ya había sido estudiada por nosotros.¹⁰¹ Además nuestra expectativa era que, en las mismas condiciones ácidas el segundo acetal se hidrolizará y procediera de manera consecutiva la reacción modificada de Pomeranz-Fritsch. Ahora bien, al efectuar la reacción en las condiciones anteriormente

mencionadas, observamos por TLC la formación de un producto mayoritario, el cual se identificó como el compuesto **216**.

Como posible mecanismo de reacción para explicar la formación del producto **216**, se propone que se lleva a cabo en las condiciones ácidas de reacción la eliminación del Boc, seguido de la desprotección de uno de los acetales generando el iminio **211**. A continuación, la protonación de uno de los grupos metoxi del segundo acetal, conduce por pérdida de una molécula de metanol a la formación del ión oxonio **214**, que reacciona con el nitrógeno de la amida dando lugar al intermediario **215**, que se tautomeriza al compuesto **216** (Esquema 69).

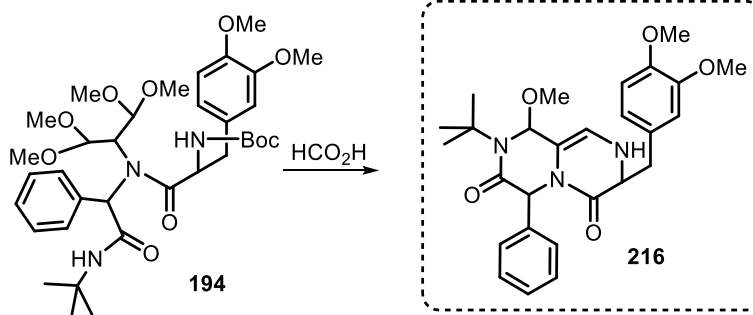


Esquema 69. Propuesta mecanística para la formación del compuesto **216**

Si bien la formación del compuesto 2-piperazinona **216** resultó bastante desalentador para el objetivo del trabajo, ya que no se llevó a cabo la formación de ninguno de los anillos esperados B, C y D, los resultados aquí obtenidos nos brindan información valiosa que nos permitirá plantearnos nuevas alternativas para generar el sistema tetrahidroisoquinólico.

4.4 Conclusiones

Se demostró que el aducto de Ugi **194a** en condiciones ácidas conduce a la formación de la 2-piperazona **216** (Esquema 70), esto a través de la isomerización del ion iminio **215**. Este resultado nos deja que el ataque nucleofílico sobre el ion oxonio ocurre con la *N-t*-butilamida y no con el anillo aromático, lo que nos indica que para que la reacción se lleve a cabo con el anillo aromático es necesario que dicho anillo se encuentre activado con sustituyentes donadores de electrones.



Esquema 70. Formación del compuesto **216**

La síntesis de la amina **193** se llevó a cabo mediante dos metodologías en rendimientos moderados. Por otro lado, el ácido **155a** se preparó a partir del ácido 2-amino-3-(3,4-dihydroxifenil)propiónico **196** en excelente rendimiento.

La reacción de Ugi entre el *t*-butilisocianuro **189**, la 1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-amina **193**, con los aldehídos aromáticos **152a-b** y los ácidos carboxílicos **155a-c** para dar los aductos **194a-c**, procede en rendimientos de bajos a moderados.

5. ESTUDIO ENCAMINADO A LA SÍNTESIS DE LA ARBOFLORINA

5.1 Planteamiento del problema

Las plantas del género *Kopsia* han mostrado ser fuente importante de compuestos indólicos, dentro de los cuales se encuentra la arboflorina **165**. Este alcaloide indólico únicamente se ha caracterizado por diferentes métodos espectroscópicos y hasta la fecha no existe una síntesis total de la Arboflorina **165**, solo hay algunos informes de los profesores Kerr,¹⁰³ Sarpong¹⁰⁵ y Huang¹⁰⁰ donde describen únicamente la síntesis de intermediarios avanzados, ya que en las últimas etapas de reacción solo observan productos de descomposición. El desarrollar la primera síntesis total de la arboflorina **165** (Figura 11), que presenta un interesante sistema pentacíclico, con una gran diversidad estructural no son las únicas razones por las que sus síntesis resulta interesante, sino también a que este producto natural es el de menor concentración en la *Kopsia arborea*, por lo que investigar una ruta sintética suficientemente concisa que permita obtener mayor cantidad del alcaloide es de gran utilidad para poder explorar sus diversas propiedades.

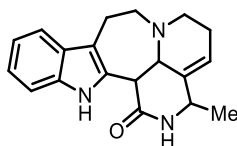
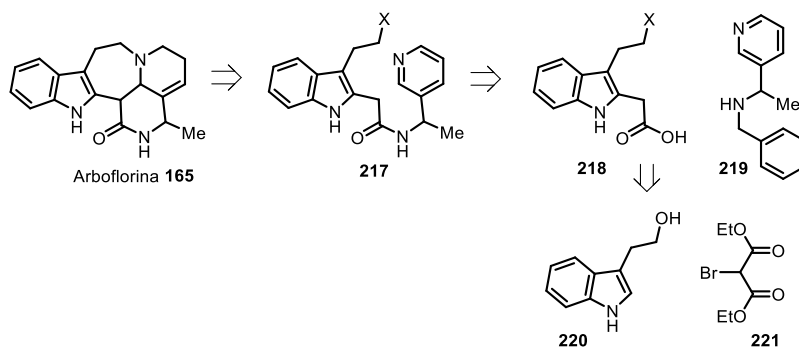


Figura 11. Arboflorina **165**

Hace algún tiempo en nuestro laboratorio,¹¹⁶ se decidió iniciar un estudio para la preparación de un intermediario avanzado enfocado a la síntesis de la arboflorina **165**. En el esquema siguiente, se describe el proceso realizado hasta entonces.



Esquema 71. Propuesta de síntesis de la Arboflorina **165**

119. Pérez Jiménez Víctor Manuel, Informe de Maestría, Funcionalización De La 3-Acetilpiridina Enfocada A La Síntesis De La Arboflorina, (2013)

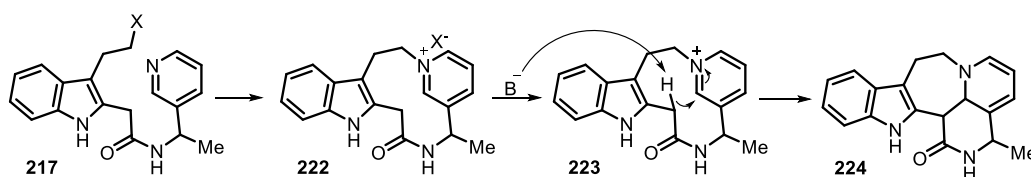
En esta ruta de síntesis, se funcionalizó la posición 2 del triptofol **220** empleando bromomalonato de dietilo **221** mediante una reacción de radicales libres, a continuación, se llevó a cabo la protección del alcohol, la descarbonilación de Krapcho e hidrolisis del éster, para obtener el indol **218** con el cual se realizó el acoplamiento con la amina **219** en presencia de DCC para obtener el intermediario **217** en un rendimiento global de 26%.

5.2 Objetivo General

Diseñar y explorar metodologías sintéticas que permitan llevar a cabo la preparación del alcaloide indólico arboflorina **165** o de un intermediario avanzado, empleando como base para explorar dichas rutas de síntesis materias primas de fácil acceso.

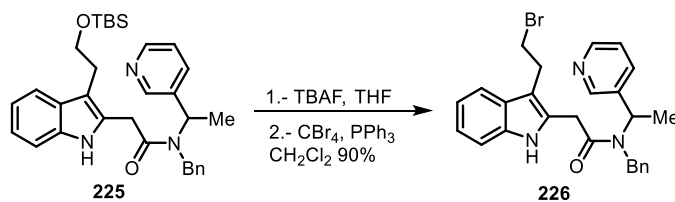
5.3 Discusión de resultados

Continuando con la ruta sintética propuesta anteriormente¹¹⁸ (Esquema 71) hacia la síntesis de un intermediario avanzado de la arboflorina **224**, se requería llevar a cabo una reacción de macrociclación empleando el derivado **217** para generar la sal de piridinonio **222**, la cual mediante reacción con el enolato **223** generaría el anillo de azepano **224** (Esquema 72).



Esquema 72. Formación del sistema pentacíclico hacia la síntesis de un intermediario avanzado de la arboflorina **224**

De esta manera, se utilizó el intermediario avanzado **225**, sintetizado anteriormente cuando se exploró la ruta de síntesis para la arboflorina, descrita en el Esquema 73 y se llevó a cabo la desprotección del éter de silicio y el alcohol intermediario se convirtió mediante la reacción de Appel en el derivado bromado correspondiente **226** (Esquema 73).



Esquema 73.

Se exploraron diferentes condiciones de reacción para generar la sal de piridinonio **222**, las cuales se presentan en la Tabla 5. Tolvanen¹¹⁷ y Takayama¹¹⁸ describieron la formación intermolecular de una sal de piridinonio a partir de la reacción de un bromuro de triptofol con una piridina e isoquinolina, respectivamente. Adicionalmente a las condiciones descritas, nosotros adicionamos en algunos experimentos NaI y AgNO₃ (aditivo) para promover el intercambio del bromuro por el yoduro y favorecer la reacción de sustitución nucleofílica.

La reacción de **226** en ausencia de aditivo se llevó tanto a t.a. como a 100 °C en DCM y DMF respectivamente, sin que se observara avance de reacción. Se llevaron a cabo varios experimentos en presencia del aditivo, tanto a t.a. con DCM y MeOH-Et₂O, como a reflujo de MeOH-Et₂O, benceno y tolueno, sin embargo, en ningún caso ocurrió reacción (Tabla 5).

Tabla 5. Condiciones utilizadas para la obtención de la sal de piridinonio

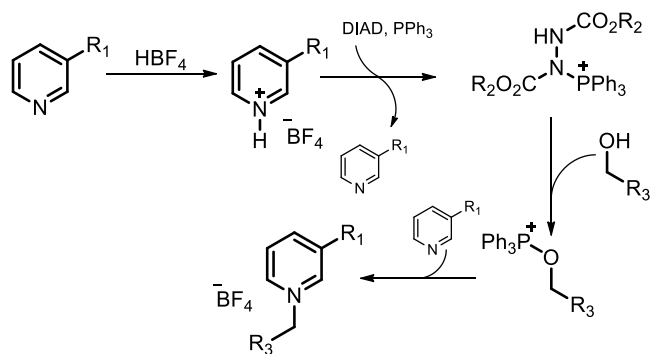
Disolvente	Temp. (°C)	Aditivo (AgNO ₃ /NaI)	Tiempo (h)	Observaciones
CH ₂ Cl ₂	t.a.	No	168	Descomposición
CH ₂ Cl ₂	t.a.	Si	168	Descomposición
MeOH-Et ₂ O	t.a.	Si	24	Descomposición
MeOH-Et ₂ O	100	Si	24	Descomposición
PhH	80	Si	24	Descomposición
DMF	100	No	24	Descomposición
PhMe	110	Si	24	Descomposición

Debido a los resultados anteriores, se decidió llevar a cabo una reacción tipo Mitsunobu intramolecular de acuerdo a las condiciones reportadas por Petit¹¹⁹ y colaboradores (Esquema 74).

120. Rönkkö, K., Berner, M., Jokela, R. & Tolvanen, J. *Heterocycl. Chem.* **37**, 1145 (2000).

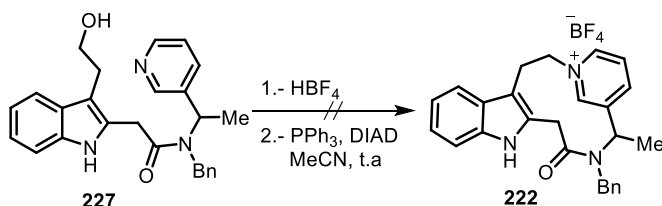
121. Kogure, N., Someya, A., Urano, A., Kitajima, M. & Takayama, H. *J. Nat. Med.* **61**, 208–212 (2007).

122. Petit, S., Azzouz, R., Fruit, C., Bischoff, L. & Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **49**, 3663–3665 (2008).



Esquema 74. Síntesis de sal de piridinonio mediante reacción de Mitsunobu

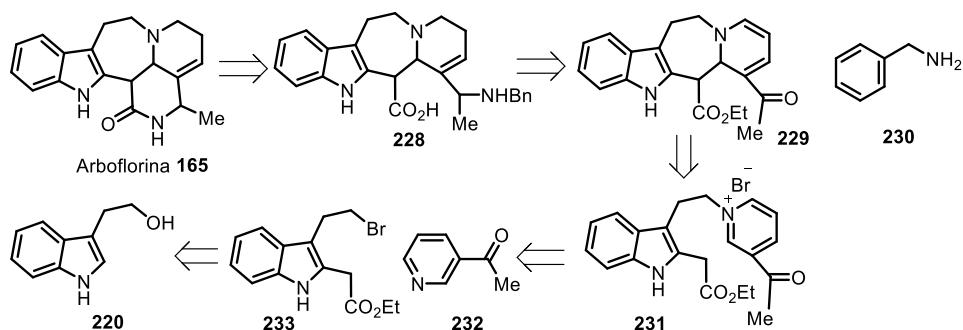
De esta manera, se llevó a cabo la reacción del compuesto **227** con ácido fluorobórico para generar el tetrafluoroborato de piridinonio, que se hizo reaccionar posteriormente con PPh_3 y DIAD a t.a. sin embargo, no se observó la formación del tetraciclo **222**, recuperándose parcialmente la materia prima (Esquema 75).



Esquema 75.

Dado los resultados anteriores, se decidió explorar otra alternativa de síntesis hacia la arboflorina **165**, manteniendo el planteamiento original de emplear una sal de piridino para generar mediante reacción con un enolato una ciclación intramolecular. En esta estrategia se propuso efectuar primero la formación de la sal de piridinonio con un éster derivado del compuesto **233**, con el cual se podría generar el enolato para llevar a cabo la generación del anillo de azepano, lo que conduciría al sistema tetracíclico, sobre el cual se efectuaría la lactamización.

La ruta sintética inició con la alquilación en la posición 2 del triptofol **220** haciendo uso de la química radicalaria basada en xantatos. A continuación, se llevaría a cabo el intercambio del alcohol por el bromo, generando el indol **233**, con el cual se efectuaría la alquilación intermolecular con la 3-acetilpiridina **232** para formar la sal de piridinonio **231**, que mediante ciclación aniónica conduciría al tetraciclo **229**. Por último, la aminación reductiva de **229** con la amina **230**, seguida de la hidrólisis del éster generaría el intermediario **228**, que por lactamización daría lugar al producto natural deseado (Esquema 76).

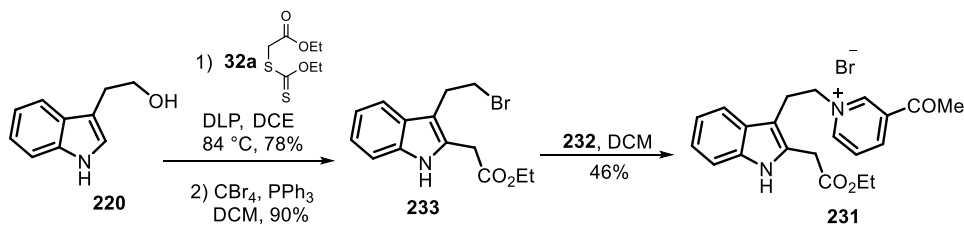


Esquema 76. Ruta de síntesis para la arboflorina

La reacción de alquilación del triptofol **220** se llevó a cabo con el xantato de acetato de etilo **32a** en presencia de DLP, dando lugar en buenos rendimientos al triptofol alquilado en C-2. Posteriormente, se efectuó la conversión del alcohol al derivado bromado mediante la reacción de Appel generándose el compuesto **233** (Esquema 76). A continuación, se exploraron diferentes condiciones para efectuar la alquilación intermolecular del derivado bromado **233** con la 3-acetilpiridina **232**. La reacción se realizó por adición de la 3-acetilpiridina **232** a una solución 0.1 M del derivado bromado **233** en DCM y AcOEt calentando a reflujo por 72 h, observándose la formación de la sal de piridinonio **231** en 46% y 40%, respectivamente. Cuando la reacción se llevó a cabo bajo las condiciones descritas anteriormente, pero empleando como disolvente por un lado MeOH y por otro MeCN adicionando en este último caso como aditivo NaI, no se observó reacción alguna (Tabla 6).

Tabla 6. Condiciones para síntesis de intermediario **231**

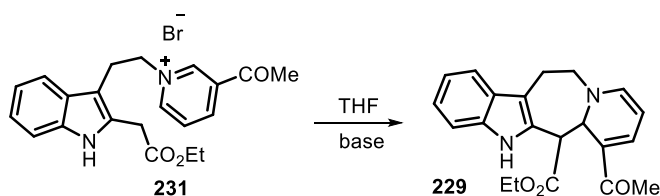
Disolvente	Temp. (°C)	Aditivo	Tiempo (h)	Rend. de 231 (%)
CH ₂ Cl ₂	40	-----	72	46
AcOEt	77	-----	72	40
MeOH	65	-----	72	----
MeCN	80	NaI	72	----



Esquema 77. Síntesis de sal de piridinonio **231**

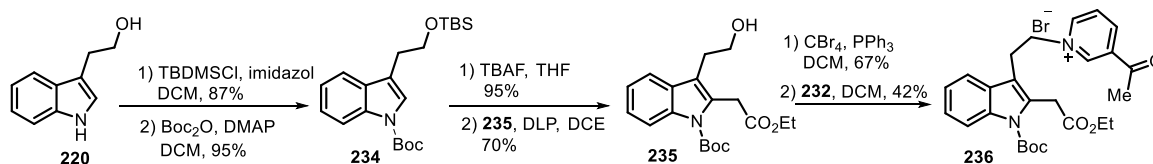
A continuación, se hicieron diferentes pruebas con el intermediario **231** para generar el enolato y llevar a cabo la ciclación intramolecular que daría el sistema tetracíclico **229**. Como disolvente se utilizó THF empleando como bases LiHMDS, NaB(OMe)₄ y DBU (Tabla 7). Se observó que en las condiciones exploradas se formaban dos productos diferentes a las materias primas, pero los cuales no fue posible caracterizar espectroscópicamente debido a su difícil purificación.

Tabla 7. Condiciones para la síntesis del tetracíclo **229**



Experimento	Base	Disolvente	Temp. (°C)
1	LiHMDS,	THF	-78
2	NaB(OMe) ₄	THF	t.a.
3	DBU	THF	t.a.

A fin de evitar posibles reacciones laterales debido a la presencia del hidrógeno ácido del indol, se decidió proteger esta posición con el grupo Boc. De esta manera, se llevó a cabo sobre el triptafol **220** la protección ortogonal del alcohol y del nitrógeno empleando TBDMSCl y Boc₂O respectivamente, obteniéndose el compuesto **234**. La remoción del éter de silicio, seguido de la reacción de alquilación radicalaria dio lugar al intermediario **235**. La conversión del alcohol al derivado bromado y reacción de éste con la 3-acetilpiridina **232** en las condiciones descrita anteriormente, condujo a la sal de piridinonio **236** (Esquema 78). 1

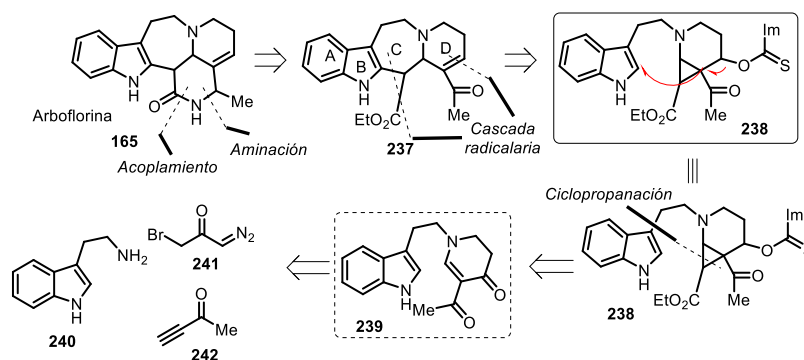


Esquema 78. Síntesis de intermediario **236**

El siguiente paso era formar el enolato del compuesto **236** para llevar a cabo la ciclación intramolecular, esta reacción ya no se realizó dado que no se encontró un sistema o mezcla de disolventes que pudiera disolver la sal de piridinonio formada, además de que en este momento ya

nos encontrábamos explorando otra ruta sintética de la Arboflorina **165** la cual nos parecía prometedora.

Nuestra siguiente propuesta sintética parte de la enaminona **239**, cuya síntesis se encuentra descrita en la literatura.¹²² A partir de este compuesto se planteó la generación del sistema tetracíclico **237** a través de una reacción radicalaria en cascada del derivado de xantato **238**, en donde se espera que se lleve a cabo la formación del doble enlace, la apertura del anillo de ciclopropano y la ciclación radical oxidativa para formar el anillo C. Ahora bien, el compuesto **238** se obtendría mediante ciclopropanación de Corey-Chaykovsky de la enaminona **239**, seguido de reducción selectiva de la cetona endocíclica al alcohol y conversión de éste al derivado de tiocabonilo. Es de enfatizar que el compuesto **237** que se generaría presenta el doble enlace en el anillo D, tal y como se encuentra en el producto natural, lo cual es una ventaja respecto a las síntesis propuestas anteriormente (Esquemas 74 y 75), en las que al existir dos dobles enlaces en el anillo D, se requería realizar una reducción quimioselectiva. La última parte de la síntesis consistía en una aminación reductiva seguido de la reacción de lactamización (Esquema 79).



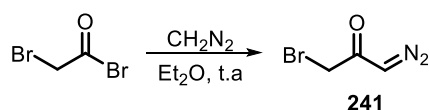
Esquema 79. Análisis retrosintético para la síntesis de la Arboflorina **165**

123. Hajime Seki, Gunda I. Georg, *Org. Lett.* 13, 9, 2147-2149 (2011)

124. Vittorio Pace, Guido Vernies, Josep-Vicent Sinisterra, Andrés R. Alcántara, Norbert De Kimpe, *J. Org. Chem.* 75, 16, 5760-5763 (2010)

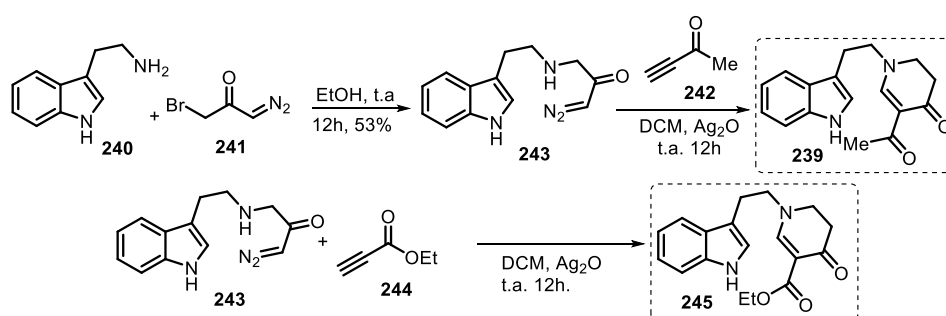
De esta manera, la síntesis de la enaminona **238** se llevaría a cabo como se encuentra descrito en la literatura, por reacción de la triptamina **240**, la bromodiazocetona **241** y la 3-butan-2-ona **242**. La secuencia de reacciones involucradas incluye una adición Aza-Michael, un rearrreglo de Wolff y una ciclización cetona nucleofílica.

La bromodiazocetona **241** se preparó como está descrito en la literatura, por reacción del bromuro de 2-bromoacetilo con diazometano en éter etílico a temperatura ambiente (Esquema 80).



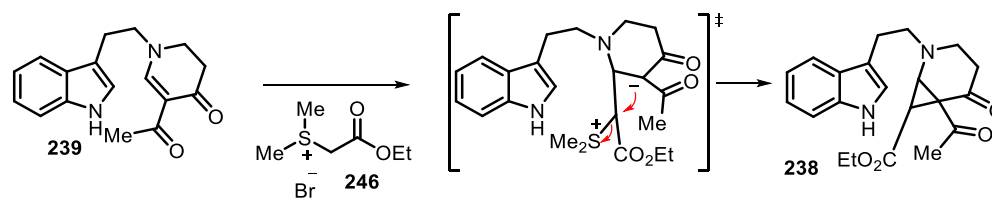
Esquema 80. Síntesis de la bromodiazocetona **241**

La reacción de la triptamina **240** con la bromodiazocetona **241** dio lugar a la amino diazocetona **243**, que mediante reacción con la 3-butin-2-ona **242** y con el propíolato de etilo **244** en presencia de Ag_2O produjo las enaminonas **239** y **245**, respectivamente. La síntesis de esta última se llevó a cabo con el objeto de poder llevar a cabo la reducción selectiva de la cetona en presencia del éster (Esquema 81).



Esquema 81. Síntesis de las enaminonas **239** y **245**

Una vez obtenidos los intermediarios **239** y **245**, se exploraron condiciones para poder llevar a cabo la reacción de Corey-Chaykovsky, la cual nos permitiría generar el ciclopropano **238** mediante una adición 1,4 a la enaminona **239** del iluro estabilizado **246** (Esquema 82).



Esquema 82. Reacción de Corey-Chaykovsky

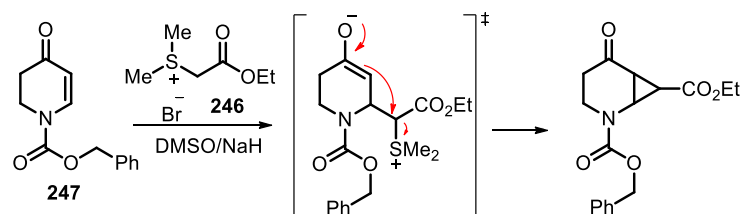
Se exploraron diferentes condiciones para llevar a cabo la reacción de Corey-Chaykovsky empleando la enaminona **239** en presencia del bromuro de (etoxicarbonilmetil)dimetilsulfonio **246**, utilizando como base NaH en distintos disolventes (DMSO, DMF, THF) tanto a t.a. como calentando a $70\text{ }^\circ\text{C}$ por tiempos de 12 a 24 h. Sin embargo, bajo estas condiciones no se observó reacción alguna, recuperándose casi en su totalidad la materia prima. Posteriormente, se efectuó la reacción en DCM utilizando como bases NaH y DBU a t.a., obteniéndose los mismos resultados. Cuando la reacción se

realizó con DBU en benceno calentando a 80 °C entre 12 a 24 h, no se recuperó la materia prima ni se pudo aislar algún compuesto (Tabla 8).

Tabla 8. Condiciones para la reacción de Corey-Chaykovsky

Disolvente	Base	Temp. (°C)	Tiempo (h)
DMSO	NaH	25	12
DMSO	NaH	70	12
DMF	NaH	25	12-24
DMF	NaH	70	12-24
THF	NaH	25	12-24
THF	NaH	70	12-24
DCM	NaH	25	12-24
DCM	DBU	25	12-24
Benceno	DBU	80	12-24

Se exploraron las mismas condiciones para la enaminona **245** observando un comportamiento similar. Probablemente, el carácter captodativo de la doble ligadura presente en las enaminonas, no permite llevar a cabo la reacción de adición conjugada del iluro correspondiente. Debido a esto, se decidió explorar condiciones similares empleando como compuesto modelo el sustrato **247**, el cual se preparó por reacción de la 4-metoxipiridina con cloroformiato de bencilo en metanol a -78 °C, seguido de la reacción con NaBH₄. En esta enaminona **247** el par de electrones del nitrógeno se encuentra comprometido en estructuras de resonancia tanto con el grupo Cbz con el que se protegió como con la enona, por lo que la posición β de la enona debe presentar un mayor carácter electrofílico respecto a las enaminonas **239** y **245**, por lo que esperábamos que la adición nucleofílica del iluro correspondiente de **246** debería proceder con mayor facilidad. Además, al no encontrarse la metilcetona o el etiléster, también se elimina el posible factor estérico que pudiera existir (Esquema 86). Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con NaH en DMSO, DMF o THF a t.a. no se observó reacción, recuperándose la materia prima. El empleo de estos mismos disolventes, pero calentando a 70 °C no condujo a ningún producto ni a la recuperación de la materia prima. Este último resultado, también se obtuvo por reacción en DCM a t.a. en presencia de NaH y DBU (Tabla 9).

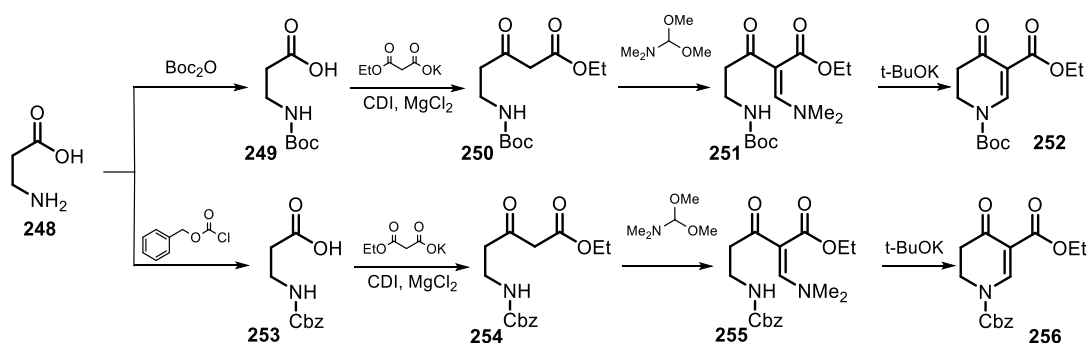


Esquema 83. Propuesta de ciclopropanación

Tabla 9. Condiciones para la reacción Corey-Chaykovsky de la enaminona **247**

Disolvente	Base	Temp. (°C)	Tiempo (h)	M.P. recuperada 247 (%)
DMSO	NaH	25	12	95
DMSO	NaH	70	12	----
DMF	NaH	25	12-24	95
DMF	NaH	70	12-24	----
THF	NaH	25	12-24	92
THF	NaH	70	12-24	----
DCM	NaH	25	12	----
DCM	DBU	25	12	----

Dado estos resultados, se decidió explorar la reacción de Corey-Chaykovsky sobre enaminonas que por un lado presentaran el nitrógeno protegido y por otro que estuvieran doblemente activadas con grupos carbonilo, a fin de hacer mucho más reactiva la posición β de la enona. Es como de esta manera, nos dimos a la tarea de preparar las enaminonas **252** y **256** a partir de la β -alanina **248** en 4 etapas de reacción. Primero, se protegió el nitrógeno del β -aminoácido utilizando dicarbonato de di-*t*-butilo y clorocarbato de bencilo, generando los carbamatos correspondientes **249** y **253**. Posteriormente, se adicionó monoetil malonato de potasio en presencia de CDI y $MgCl_2$ dando lugar a la formación de los β -cetoésteres **250** y **254**, correspondientes. Estos compuestos se sometieron a condiciones de reflujo con la de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, obteniéndose las enaminonas **251** y **255**, que por tratamiento con *t*-butóxido de potasio dio lugar a las enaminonas cíclicas **252** y **256**, correspondientes (Esquema 84).

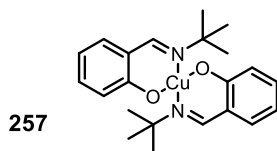
Esquema 84. Síntesis de las enaminonas **252** y **256**

Con las enaminonas **247**, **252** y **256** sintetizadas, se procedió a explorar diferentes condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de ciclopropanación, utilizando diazoacetato de etilo con distintos disolventes, catalizadores y temperaturas, tal y como se muestra en la tabla 10, sin embargo, en todos los casos ocurrió descomposición de la materia prima (Tabla 10).

Tabla 10. Condiciones para la ciclopropanación de las enaminona **247**, **252** y **256**

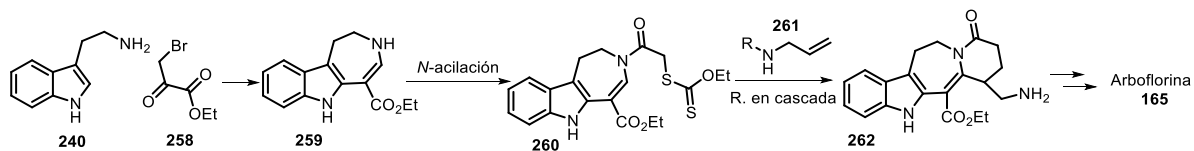
Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)
(CF ₃ SO ₃ Cu)•Tolueno	CH ₂ Cl ₂	t.a.
(CF ₃ SO ₃ Cu)•Tolueno	CH ₂ Cl ₂	40
(CF ₃ SO ₃ Cu)•Tolueno	CHCl ₃	t.a.
(CF ₃ SO ₃ Cu)•Tolueno	Benceno	80
(CF ₃ SO ₃ Cu)•Tolueno	Tolueno	110
(CF ₃ SO ₃ Cu)•Tolueno	----	80
Zn/Cu	Benceno	80
Zn/Cu	Tolueno	110
Zn/Cu	----	80
Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.
Rh ₂ (OAc) ₄	Benceno	80
Rh ₂ (OAc) ₄	Tolueno	110
257	CH ₂ Cl ₂	t.a.
257	Benceno	80
257	Tolueno	110
257	----	t.a.

En este contexto, se encuentra descrito el empleo de (CF₃SO₃Cu)•tolueno, sales de rodio y cobre¹²⁴⁻¹²⁹ para llevar a cabo reacciones de ciclopropanación, así como el uso de compuestos de coordinación de cobre como **257**, sin embargo ninguno de estos catalizadores condujo a los productos de ciclopropanación con las enaminonas.

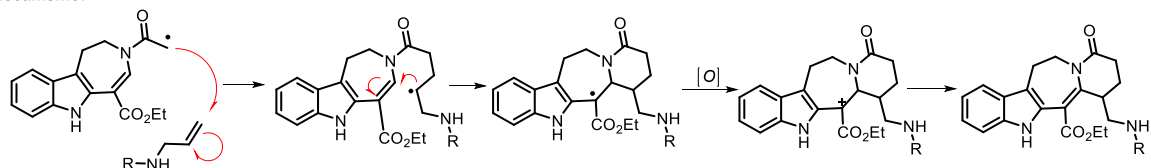


En vista de estos resultados, decidimos plantearnos otra estrategia de síntesis que nos permitiera obtener el alcaloide **165**. En esta nueva ruta propuso partir de la dihidroazepina **259**, cuya síntesis se encuentra descrita en la literatura.¹³⁰

Así, la propuesta fue la construcción del sistema tetracíclico **262** a través de una reacción en cascada vía radicales libres, cuyo proceso involucra la generación del radical libre del xantano **260**, seguido de la adición intermolecular al doble enlace de derivados de *N*-alilamina **261a-c** y posterior ciclación intramolecular radical oxidativa (Esquema 85).

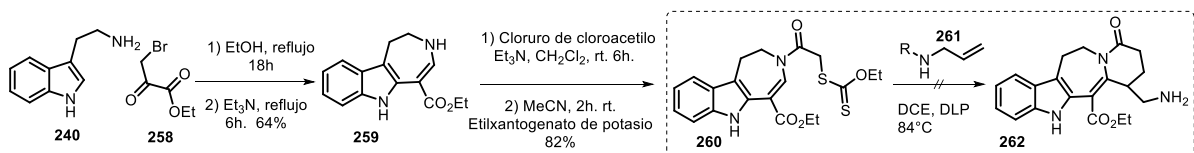


Mecanismo:



Esquema 85. Propuesta de síntesis para la Arboflorina **165**

La síntesis de la dihidroazepina **259** procedió a través de la reacción de condensación de Pictet-Spengler de la triptamina **240** con el bromopiruvato de etilo **258**, que sufre una *N*-alquilación intramolecular del compuesto bromometilado intermediario, seguido de la apertura de anillo de aziridina. A continuación, se llevó a cabo una *N*-acilación de la dihidroazepina **259** con cloruro de cloroacetilo y posterior sustitución del cloro por la sal de potasio del xantogenato de etilo para dar el xantato **260** con un 82% de rendimiento. Una vez obtenido el xantato **260** se exploraron condiciones de reacción que condujeran a la formación del tetraciclo **262** (Esquema 86).



Esquema 86. Propuesta de síntesis para el intermediario **262**

Se sintetizaron y emplearon derivados de *N*-alilamina **261a-c** como aceptores radicalarios para explorar la reacción en cascada radical-oxidativa. Se llevaron a cabo diferentes experimentos en donde se hizo reaccionar el xantato **260** con las diferentes *N*-alilaminas **261a-c** utilizando un iniciador de radicales libres, empleando Et₃B en DCM a t.a. o DLP a temperatura de reflujo de DCE o AcOEt, sin que en ninguno de los casos ocurriera la formación del producto deseado (Tabla 11).

125. Barberis, M., Pérez-Prieto, J., Stiriba, S. E. & Lahuerta, P. *Org. Lett.* 3, 3317–3319 (2001).

126. De Simone, F., Gertsch, J. & Waser, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 49, 5767–5770 (2010).

127. Suárez Del Villar, I., Gradillas, A. & Pérez-Castells, J. *European J. Org. Chem.* 5850–5862 (2010).

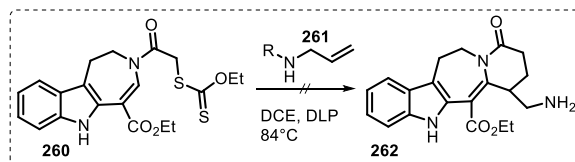
128. Suárez del Villar, I. *et al. Chem. Lett.* 37, 1222–1223 (2008).

129. Pirrung, M. C., Zhang, J., Lackey, K., Sternbach, D. D. & Brown, F. *J. Org. Chem.* 60, 2112–2124 (1995).

130. Doyle, M. P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 112, 1906–1912 (1990).

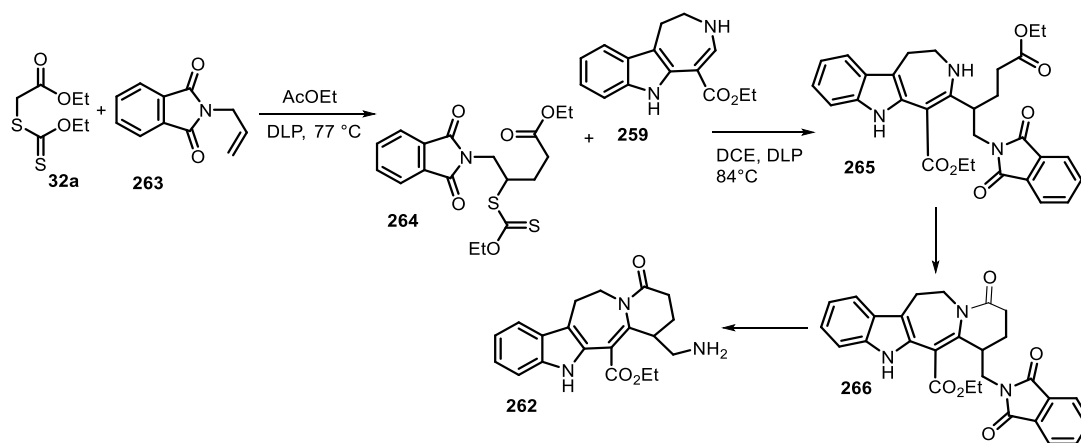
131. Chen, P., Cao, L. & Li, C. *J. Org. Chem.* 74, 7533–7535 (2009).

Tabla 11. Condiciones para síntesis de intermediario del tipo **262**



Aceptor radicalario	Disolvente	Temperatura	Iniciador
 261a	DCE	84 °C	DLP
	AcOEt	77 °C	DLP
	DCM	t.a.	Et ₃ B
 261b	DCE	84 °C	DLP
	AcOEt	77 °C	DLP
	DCM	t.a.	Et ₃ B
 261c	DCE	84 °C	DLP
	AcOEt	77 °C	DLP
	DCM	t.a.	Et ₃ B

En vista de los resultados anteriores en donde no procedió las reacciones en cascada de adición intermolecular del radical libre proveniente del xantato **260** al doble enlace de derivados de *N*-alilamina **261a-c** y posterior ciclación intramolecular radical oxidativa sobre la dihidroazepina **259**, es que nos pareció pertinente llevar a cabo la reacción de adición intermolecular radical oxidativa del xantato **264** a la dihidroazepina **259**, lo que nos daría lugar al intermediario **265**, el cual se podría lactamizar al sistema tetracíclico **266**, que mediante liberación de la amina daría lugar al compuesto **262**. El xantato **264** se preparó mediante reacción de transferencia de xantato del xantato de acetato de etilo **32a** a la ftalimida **263** (Esquema 87).



Esquema 87. Propuesta de síntesis para el intermediario **262**

A continuación, se exploraron diferentes condiciones para llevar a cabo la reacción de adición radical oxidativa del xantato **264** a la dihidroazepina **259**. La reacción se llevó a cabo a temperatura de reflujo de tolueno, DCE y AcOEt utilizando como iniciador de radicales DLP y como fuente de calentamiento para los dos primeros casos radiación en microondas, mientras que para el último calentamiento convencional. De igual manera, se efectuó la reacción empleando como iniciador Et₃B a t.a. en DCM sin embargo, la reacción no fue favorable ya que en ningún caso se observó la formación del producto de adición del xantato, ni tampoco fue posible recuperar la materia prima (Tabla 12).

Tabla 12. Condiciones de la reacción radical oxidativa del xantato **264** y la dihidroazepina **259**

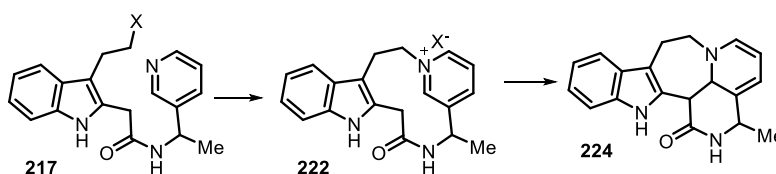
[a: *mw*]

Disolvente	Temp. (°C)	Iniciador
Tolueno ^a	110	DLP
DCE ^a	84	DLP
AcOEt	77	DLP
DCM	t.a.	Et ₃ B

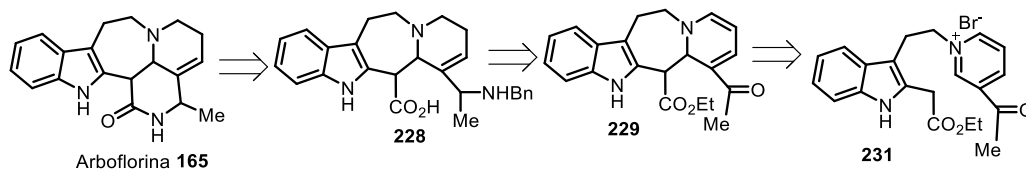
Si bien mediante las estrategias de síntesis planteadas no se ha logrado llevar a cabo la síntesis de la Arboflorina **165**, la cantidad de información y conocimiento adquirido nos ha dado información valiosa para plantearnos nuevas metodologías sintéticas sobre la que actualmente se están trabajando

5.4 Conclusiones

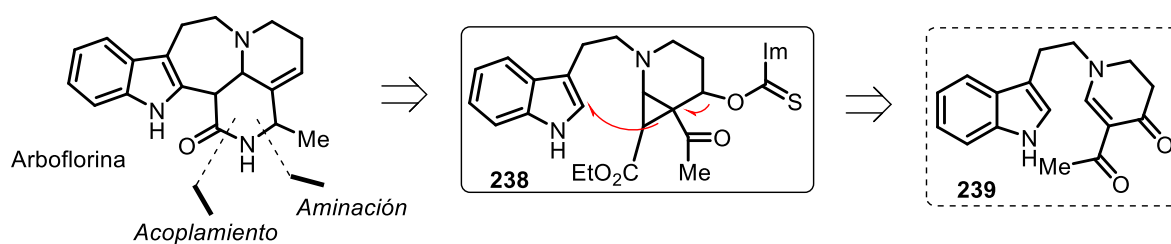
Se propusieron diferentes metodologías de síntesis tendientes a la síntesis de la arboflorina **165**. En la primera de ellas se continuó con una ruta desarrollada anteriormente hacia la síntesis de un intermediario avanzado de la arboflorina **224**, en la que mediante una reacción de macrociclización empleando el derivado **217** se generaría la sal de piridinonio **222**, que por ciclación intramolecular del enolato correspondiente produciría el anillo de azepano **224**. Desafortunadamente, no se logró encontrar las condiciones apropiadas para llevar a cabo la formación de la sal de piridinonio.



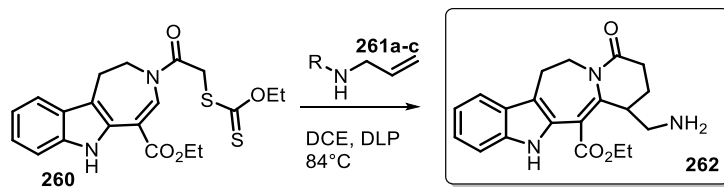
En la segunda metodología se siguió una propuesta de síntesis tipo biogenética, en donde se postuló generar el anillo de azepano **229** a través de la adición nucleofílica intramolecular del enolato del éster a la sal de piridinonio **231**. Sin embargo, con las bases empleadas la reacción no ocurrió, aun y utilizando el indol protegido en el nitrógeno. Consideramos que hace falta efectuar un número mayor de experimentos, empleando otras bases, temperaturas y disolvente antes de descartar esta propuesta sintética.



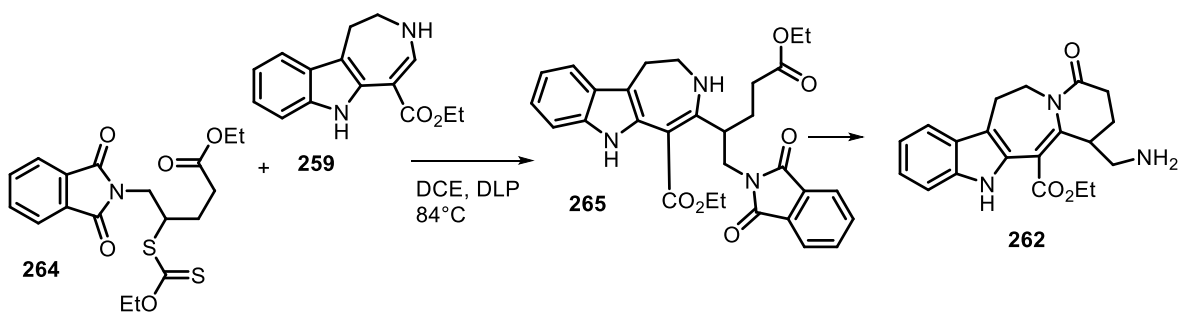
En las siguientes metodologías de síntesis se hizo uso de la química radicalaria para preparar un intermediario avanzado del alcaloide natural. De esta manera, nuestra siguiente propuesta de síntesis presentó como paso clave una reacción radicalaria en cascada del derivado de xantato **238**, que permitiría llevar a cabo en un solo paso la generación tanto del doble enlace como del anillo de azepina. Sin embargo, nuestro problema fue que no pudimos efectuar la ciclopropanación de la enamionona **239** empleando tanto diazoacetato de etilo como las condiciones de Corey-Chaykovsky, lo que lamentablemente impidió poder investigar la reacción novedosa en cascada radicalaria que implicaba la apertura de un anillo de ciclopropano.



En nuestra cuarta metodología, se propuso la formación del sistema tetracíclico **262** a través de una reacción en cascada vía radicales libres, cuyo proceso involucraba la generación del radical libre del xantato **260**, seguido de la adición intermolecular al doble enlace de derivados de *N*-alilamina **261a-c** y posterior ciclación intramolecular radical oxidativa. El problema que tuvimos en esta estrategia es que no pudimos realizar la adición del radical libre del xantato a los derivados de *N*-alilaminas, es necesario llevar a cabo más estudios que permitan realizar esta transformación.



Por último, en nuestra última estrategia de síntesis se propuso llevar a cabo una reacción de adición intermolecular radical oxidativa del xantato **264** a la dihidroazepina **259**, lo que daría lugar al intermediario **265**, que mediante lactamización y desprotección de la amina nos daría el compuesto **262**. Esta metodología no prosperó, dado que no se pudo realizar la adición intermolecular radical oxidativa del xantato **264** a la dihidroazepina **259**, quedando pendiente el explorar otras condiciones que favorezcan esta transformación.

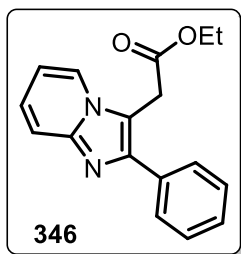


6. PARTE EXPERIMENTAL

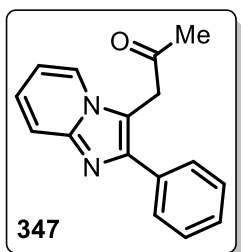
Procedimientos generales y descripción espectroscópica

Procedimiento general para la alquilación radical oxidativa de Imidazo[1,2-a]piridinas bajo calentamiento promovido por microondas

Una solución desgasificada del xantato correspondiente (2 mmol) y de Imidazo[1,2-a]piridina (1 mmol) en 1,2-diclorometano [0.1M] se irradió en un equipo de microondas Biotage® a 85 °C, posteriormente se adicionaron 0.28 equivalentes de peróxido dilaurilo cada 15 minutos hasta adicionar un total de 2 equivalentes, al terminar la reacción, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

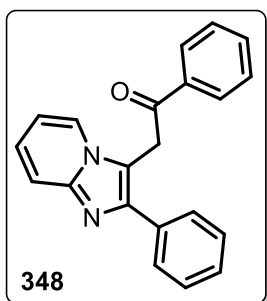


Etil 2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato. (346) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **346** (70%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1713, 1508, 1350, 1150, 745, 692, 541; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.77 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.20 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 169.1, 144.7, 144.2, 133.8, 128.37, 128.34, 127.6, 124.2, 123.5, 117.2, 112.7, 112.1, 61.3, 30.5, 13.9; **EM** (DART+), m/z : 281 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ [M+H], 281.12900; encontrada 281.12958

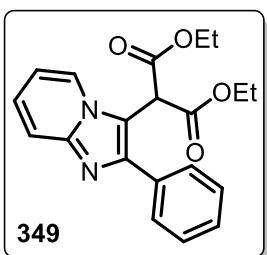


1-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)propan-2-ona. (347) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **347** (84%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1714, 1500, 1357, 1157, 745, 698, 540; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.02 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 203.7, 144.6, 144.0, 133.9, 128.3, 120.0, 127.6, 124.2, 123.1, 117.1,

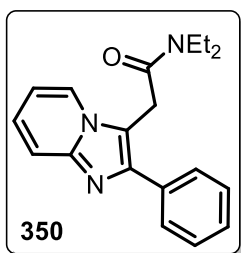
113.2, 112.1, 39.0, 28.0; **EM** (DART+), m/z: 251 (M+H); **EMAR** m/z calculada para C₁₆H₁₅N₂O₁ [M+H], 251.11844; encontrada 251.11801



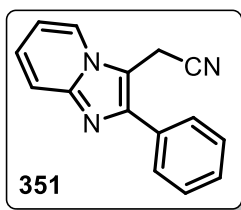
1-fenil-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona. (348) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 6:4 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **348** (80%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2923, 1683, 1446, 1358, 1326, 1214, 984, 746, 688, 570, 500; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 7.79 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.23 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.56 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 194.5, 144.8, 144.3, 133.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 123.5, 117.1, 113.5, 112.0, 34.3; **EM** (DART+), m/z: 313 (M+H); **EMAR** m/z calculada para C₂₁H₁₇N₂O₁ [M+H], 313.13409; encontrada 313.13397



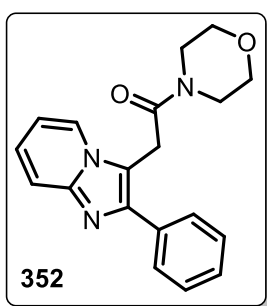
Diethyl 2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)malonato. (349) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **349** (92%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2928, 1687, 1451, 1359, 1326, 1217, 986, 748, 681, 570, 500; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.09 (q, $J=6.0$ Hz, 4H), 1.10 (t, $J=6.0$ Hz, 6H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 166.2, 145.9, 145.4, 133.4, 128.7, 128.3, 127.9, 125.9, 124.8, 117.1, 111.7, 111.5, 62.0, 48.8, 13.6; **EM** (DART+), m/z: 353 (M+H); **EMAR** m/z calculada para C₂₀H₂₁N₂O₄ [M+H], 353.15013; encontrada 353.15076



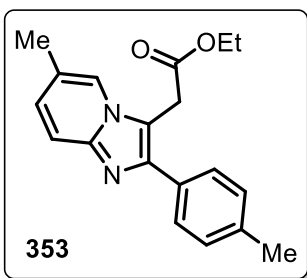
N,N-Dimetil-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida. (350) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 1:9 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **350** (86%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2928, 1687, 1451, 1359, 1326, 1217, 986, 748, 681, 570, 500; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 166.9, 144.6, 143.2, 134.0, 128.3, 128.2, 127.4, 124.3, 124.1, 116.7, 114.3, 111.8, 41.9, 40.2, 29.7, 13.7, 13.6, 12.6; **EM** (DART+), m/z: 308



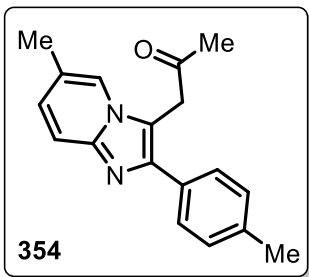
2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetonitrilo. (351) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **351** (73%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1718, 1511, 1350, 1147, 740, 698, 602; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.90 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.01 (s, 1H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 145.1, 144.7, 132.9, 128.7, 128.2, 125.1, 122.7, 117.6, 114.8, 113.0, 107.6, 13.6; **EM** (DART+), m/z : 234 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3$ [M+H], 234.10312; encontrada 234.10273



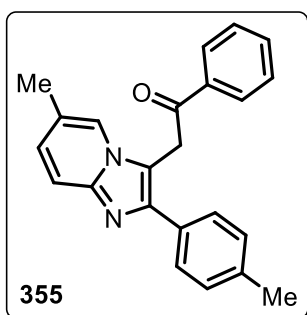
1-morfolino-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)ethan-1-ona. (352) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 6:4 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **352** (55.3%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2920, 1711, 1501, 1351, 1151, 741, 692, 532; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.17 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.75 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.26 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J=3.0$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166.5, 144.8, 143.5, 134.1, 128.5, 128.2, 127.8, 124.4, 117.0, 113.6, 112.1, 66.5, 66.1, 46.0, 42.1, 29.4; **EM** (DART+), m/z : 323 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H], 322.15555; encontrada 322.15505



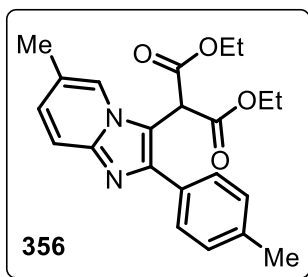
Etil 2-(6-metil-2-(p-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato. (353) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 6:4 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **353** (47%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2923, 1678, 1439, 1361, 1321, 1211, 978, 740, 688, 502; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.58 (s, 1H), 7.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 169.4, 144.2, 143.8, 137.4, 131.1, 129.2, 128.3, 127.5, 121.8, 121.2, 116.6, 112.2, 61.4, 30.7, 21.1, 18.3, 14.0 **EM** (DART+), m/z : 309 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ [M+H], 309.16030; encontrada 309.16174



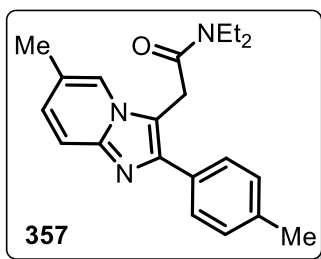
1-(6-metil-2-(p-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)propan-2-ona. (354) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 6:4 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **354** (50%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 1922, 1714, 1504, 1408, 1348, 1161, 825, 800, 511; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.58 (m, 4H), 7.26 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 204.2, 143.9, 137.6, 131.1, 129.3, 128.1, 127.6, 122.2, 120.8, 116.7, 112.8, 39.5, 29.0, 21.1, 18.2; **EM** (DART+), m/z : 279 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ [M+H], 279.14974; encontrada 279.14986



2-(6-metil-2-(p-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-1-feniletan-1-ona. (355) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 98:2 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **355** (61%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2921, 1683, 1446, 1407, 1214, 985, 823, 748, 688, 509; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.95 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.21 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 194.8, 144.2, 144.0, 137.4, 135.5, 133.6, 131.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 127.4, 121.8, 121.2, 116.5, 34.6, 21.1, 18.2; **EM** (DART+), m/z : 342 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ [M+H], 341.16539; encontrada 341.16489



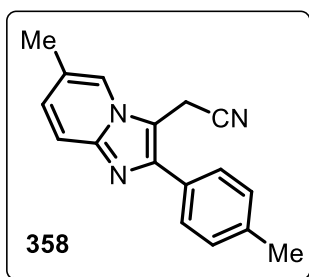
Dietil 2-(6-metil-2-(p-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)malonato. (356) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **356** (69%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1730, 1385, 1301, 1141, 1023, 825, 800, 585, 509; **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.13 (q, $J=9.0$ Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t, $J=6.0$ Hz, 6H); **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166.4, 145.8, 144.5, 137.5, 130.7, 129.0, 128.5, 127.8, 123.4, 121.2, 116.4, 110.9, 61.9, 48.9, 20.9, 18.1, 13.6; **EM** (DART+), m/z : 381 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H], 381.18143; encontrada 381.18159



N,N-dimetil-2-(6-metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acetamida.

(357) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 1:9 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **357** (96%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2928, 1687, 1451, 1359, 1326, 1217, 986, 748, 681, 570, 500; **^1H**

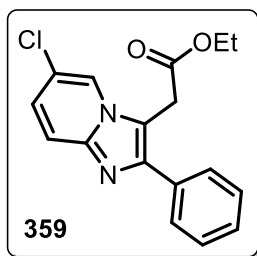
RMN (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) 1.01 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); **^{13}C** **RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166.9, 144.6, 143.2, 134.0, 128.3, 128.2, 127.4, 124.3, 124.1, 116.7, 114.3, 111.8, 41.9, 40.2, 29.7, 13.7, 13.6, 12.6; **EM** (DART+), m/z : 335



2-(6-metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-yl)acetonitrilo. **(358)** El

crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 6:4 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **358** (51%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2923, 1446, 1358, 1326, 1218, 982, 741, 683, 572, 501; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.82 (s, 1H), 7.60 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 7.31 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.17

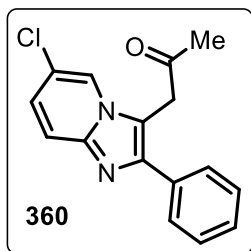
(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.43 (d, $J=3.0$ Hz, 6H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 144.8, 144.3, 138.2, 130.3, 129.5, 128.3, 128.2, 123.0, 120.4, 117.1, 115.1, 107.0, 21.2, 18.3, 13.8; **EM** (DART+), m/z : 262 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3$ [M+H], 262.13442; encontrada 262.13502



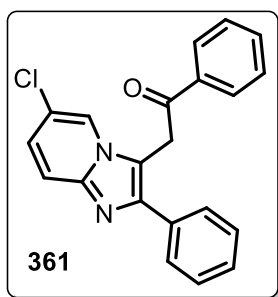
Etil 2-(6-chloro-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acetato. **(359)** El crudo de

reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **359** (39%) como un aceite cafe. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1732, 1380, 1301, 1142, 1024, 826, 807, 588, 509; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.16 (s, 1H), 7.70 (dd,

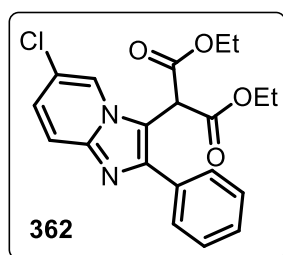
$J=9.0$ Hz, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.16 (m, 1H) 4.20 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.25 (t, $J=6.0$ Hz, 3H) **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 168.7, 142.9, 132.8, 128.5, 128.4, 128.1, 126.0, 121.6, 120.7, 117.5, 113.5, 61.6, 30.4, 13.9; **EM** (DART+), m/z : 315 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [M+H], 315.09003; encontrada 315.09118



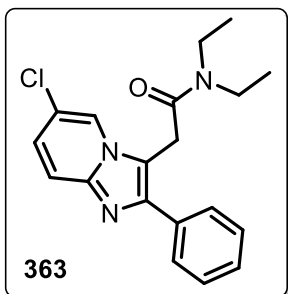
1-(6-chloro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)propan-2-ona. (360) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 6:4 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **360** (39%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2922, 1961, 1715, 1493, 1359, 1157, 743, 699, 546; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.86 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 203.2, 145.3, 143.2, 133.6, 128.6, 128.2, 128.0, 125.7, 121.2, 120.6, 117.8, 114.0, 39.1, 29.2; **EM** (DART+), m/z : 285 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ [M+H], 285.07947; encontrada 285.07883



2-(6-chloro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-feniletan-1-ona. (361) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **361** (64%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 1687, 1451, 1349, 1321, 1215, 987, 749, 680, 571, 502; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.97 (m, 3H), 7.60 (m, 4H), 7.40 (m, 5H), 7.10 (dd, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 194.3, 195.6, 143.5, 135.4, 133.97, 133.91, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 125.7, 121.6, 120.5, 117.8, 114.3, 34.5; **EM** (DART+), m/z : 347 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ [M+H], 347.09512; encontrada 347.09520

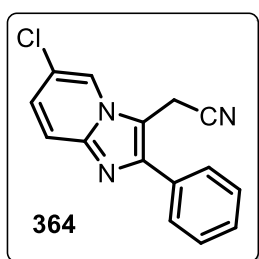


Diethyl 2-(6-chloro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)malonato. (362) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **362** (70%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2913, 1704, 1476, 1337, 1168, 1098, 825, 744, 509; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.39 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.21 (q, $J=6.0$ Hz, 4H), 1.22 (t, $J=9.0$ Hz, 6H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166.0, 146.9, 143.9, 133.0, 128.8, 128.5, 128.2, 126.3, 124.0, 120.0, 117.6, 112.2, 62.4, 48.9, 13.7; **EM** (DART+), m/z : 387 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$ [M+H], 387.11116; encontrada 387.11086



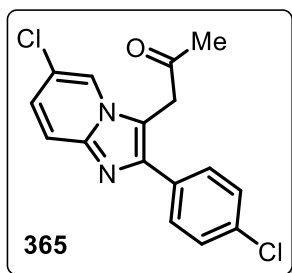
2-(6-chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N,N-diethylacetamide. (363)

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **363** (27%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2927, 1633, 1447, 1255, 1138, 1095, 792, 754, 699, 594, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.35-7.18 (m, 5H), 4.69 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63- 3.57 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 207.2, 158.8, 137.6, 128.6, 128.5, 126.7, 70.5, 69.9, 48.9, 38.3, 28.5, 13.4; **EM** (DART+), m/z : 342 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ [M+H], 342.13731; encontrada 342.13714



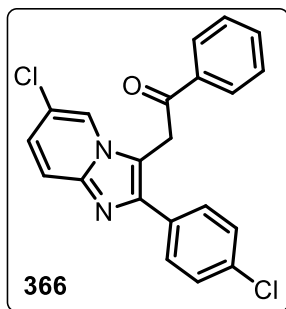
2-(6-chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetonitrile. (364)

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **364** (35%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2920, 1689, 1453, 1354, 1326, 1217, 989, 748, 681, 571, 501; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.10 (d, 1H), 7.65 (m, $J=9.0$ Hz, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 4.13 (s, 2H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 146.0, 143.7, 132.5, 129.0, 128.7, 128.4, 126.7, 121.7, 120.8, 118.3, 114.5, 13.8; **EM** (DART+), m/z : 268 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ [M+H], 268.06415; encontrada 268.06411



1-(6-chloro-2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)propan-2-one. (365)

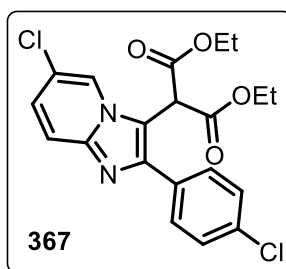
El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **365** (34%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2923, 1714, 1486, 1357, 1158, 1094, 835, 754, 511; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.87 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 7.43 (m, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 203.0, 144.3, 143.4, 134.2, 132.2, 129.5, 128.9, 127.3, 126.1, 121.3, 117.9, 39.2, 29.4; **EM** (DART+), m/z : 319 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [M+H], 319.04049; encontrada 319.04181



2-(6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-feniletan-1-ona.

(366) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:37 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **366** (32%) como un aceite amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 1701, 1452, 1362, 1316, 1218, 976, 748, 661, 563, 501.; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.01 (d, $J=7.14$ Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 7.64(t, $J=6.18$ Hz, 2H),

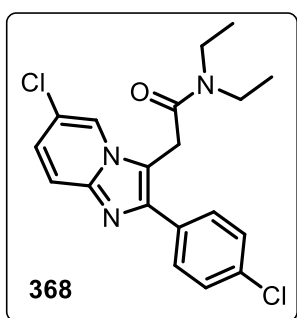
7.52(m, 4H), 7.39(d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.17(dd, $J=1.98$ Hz, $J=9.54$ Hz, 1H), 4.67(s, 2H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 194.1, 158.1, 141.8, 135.4, 134.1, 132.5, 132.2, 130.6, 129.2, 128.99, 128.97, 128.5, 126.1, 121.6, 120.8, 117.8, 44; **EM** (DART+), m/z : 381 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [M+H], 381.05614; encontrada 381.05673



Diethyl 2-(6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)malonato.

(367) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 7:3 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **367** (63%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1714, 1489, 1361, 1162, 1095, 835, 752, 510; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.40 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=9.0$

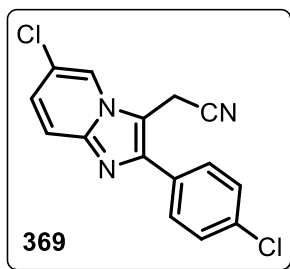
Hz, 1H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.25 (q, 4H), 1.27 (t, 6H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166.0, 146.0, 144.2, 134.5, 131.7, 130.2, 128.9, 126.7, 124.2, 120.3, 117.8, 112.5, 62.6, 49.0, 13.9; **EM** (DART+), m/z : 421 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H], 421.07219; encontrada 421.07256



2-(6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N,N-dietilacetamida.

(368) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 1:1 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **368** (77%) como un aceite amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2924, 1730, 1375, 1311, 1142, 1024, 826, 807, 588, 501; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.17 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.21 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J=6.0$ Hz, 3H),

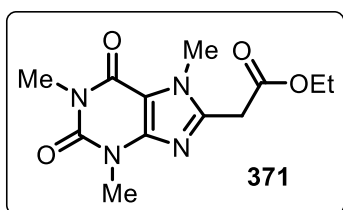
1.02 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166.6, 143.5, 143.3, 133.9, 132.5, 129.6, 128.7, 128.6, 127.2, 125.8, 122.3, 117.5, 42.2, 40.6, 30.7, 14.1, 12.9; **EM** (DART+), m/z : 376 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ [M+H], 376.09834; encontrada 376.09743



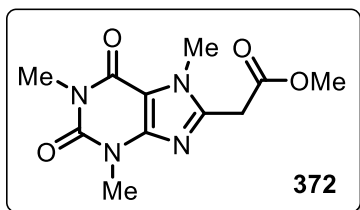
2-(6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetonitrilo. (369) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 85:15 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **369** (23%) como un aceite café. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2917, 1687, 1451, 1299, 1322, 1217, 982, 742, 681, 572, 511; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 144.3, 143.5, 134.9, 130.7, 129.5, 129.1, 128.9, 127.7, 127.2, 123.6, 118.0, 116.7, 108.6, 14.0; **EM** (DART+), m/z : 302 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$ [M+H], 302.02518; encontrada 302.02527

Procedimiento general para la alquilación radical oxidativa de cafeína bajo calentamiento promovido por microondas

Una solución desgasificada del xantato correspondiente (2 mmol) y de la imidazo[1,2-a]piridina (1 mmol) en 1,2-diclorometano [0.1M] se irradió en un equipo de microondas Biotage® a 85 °C, posteriormente se adicionaron 0.28 equivalentes de peróxido dilaurilo cada 15 minutos hasta adicionar un total de 2 equivalentes, al terminar la reacción, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

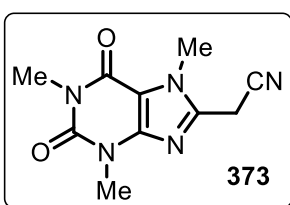


Etil 2-(1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)acetato. (371) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt, para obtener el compuesto **361** (39%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 1740, 1656, 1448, 1175, 1022, 750, 499; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 4.17(q, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.92(s, 3H), 3.86(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.37(s, 3H), 1.38(t, $J=7.1$, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 167.1, 155.5, 151.9, 147.7, 146.5, 108.5, 61.1, 33.5, 32.1, 29.5, 27.8, 14.7; **EM** (DART+), m/z : 281 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H], 281.12498; encontrado 281.12522



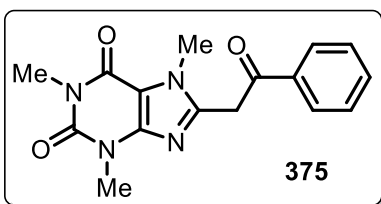
Metil 2-(1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)acetato. (372) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 4:6 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **372** (36%) como un sólido amarillo. IR (película) ν/cm^{-1} : 1739, 1650, 1444, 1327, 1170,

978, 745, 498; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.92(s, 3H), 3.86(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.37(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 167.7, 155.2, 151.5, 147.6, 146.2, 108.1, 52.8, 33.2, 32.1, 29.6, 27.8; **EM** (DART+), m/z : 267 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H], 267.10933; encontrada 267.10885



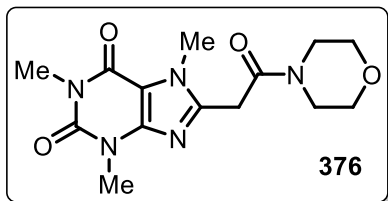
2-(1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)acetoneitrilo. (373) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **373** (52%) como un sólido amarillo. IR (película) ν/cm^{-1} : 1654, 1441, 1211, 745, 496; ^1H **RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.90(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.22(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 154.7, 151.0, 147.3, 141.9,

133.3, 108.1, 31.8, 29.3, 27.5, 26.8; **EM** (DART+), m/z : 234 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H], 234.09910; encontrado 234.09880



1,3,7-trimetil-8-(2-oxo-2-feniletil)-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona. (375) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **375** (45%) como un sólido amarillo. IR (película) ν/cm^{-1} : 1750, 1686, 1548, 1195,

1102, 750, 501; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.01-7.96 (dd, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.58(t, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.46(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.90-3.91(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.33(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 195.1, 155.2, 151.4, 150.1, 147.7, 135.4, 133.6, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 108.0, 41.6, 32.0, 29.6, 27.7; **EM** (DART+), m/z : 313 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ [M+H], 313.13006; encontrado 313.13025



1,3,7-trimetil-8-(2-morfolino-2-oxoetil)-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona. (376) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución AcOEt para obtener el compuesto **376** (35%) como un sólido amarillo.

IR (película) ν/cm^{-1} : 2957, 1698, 1643, 1417, 1218, 1116, 1032,

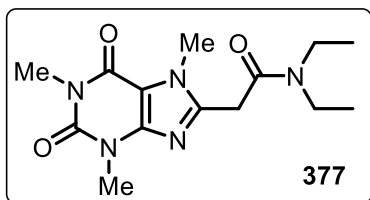
747, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.95(s, 3H), 3.85(s,

2H), 3.66-3.60(m, 8H), 3.49(s, 3H), 3.35(s,3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz,

CDCl_3) δ/ppm : 164.9, 155.1, 151.5, 147.5, 147.3, 108.0, 66.5, 66.4,

46.5, 42.3, 32.8, 32.2, 29.5, 27.8; **EM** (DART+), m/z : 322 (M+H);

EMAR m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$ [M+H], 322.15153;



encontrado 322.15132

N,N-diethyl-2-(1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)acetamida. (377) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución AcOEt para obtener

el compuesto **377** (31%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2953, 1701, 1643, 1419, 1221,

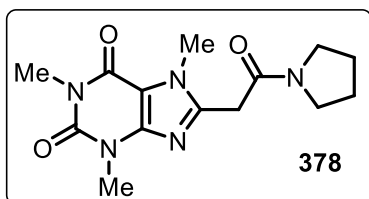
1118, 1030, 739, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.92(s, 3H), 3.83(s, 2H), 3.49(s, 3H), 3.44(q,

$J=7.2$ Hz, 2H), 3.36-3.34(m, 5H), 1.21(t, $J=7.14$, 3H), 1.08(t, $J=7.11$, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ/ppm : 165.4, 155.1, 151.5, 148.1, 147.5, 108.0, 42.4, 40.6, 32.9, 32.2, 29.5, 27.7, 14.2, 12.8; **EM**

(DART+), m/z : 308 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H], 308.17226; encontrado

308.17205



1,3,7-trimetil-8-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona (378) El crudo de reacción fue purificado por

cromatografía en columna con un sistema de elución AcOEt para

obtener el compuesto **378** (37%) como un sólido amarillo. **IR**

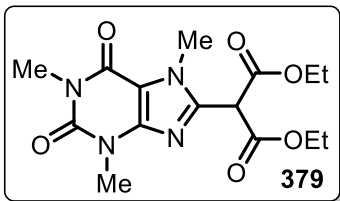
(película) ν/cm^{-1} : 2959, 1699, 1642, 1416, 1220, 1119, 1038, 749,

503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.96(s, 3H), 3.87(s, 2H), 3.68-3.61(m, 8H), 3.51(s, 3H), 3.37(s,

3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 164.9, 155.1, 151.5, 147.6, 147.3, 108.0, 66.6, 66.4, 46.5, 42.3,

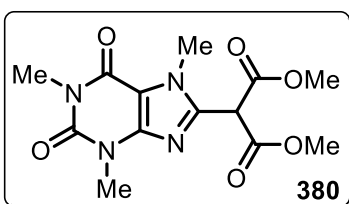
32.9, 32.3, 29.6, 27.8; **EM** (DART+), m/z : 306 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H],

306.15661; encontrado 306.15572



Diethyl 2-(1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)malonato. (379) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **379** (40%) como un

sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2957, 1698, 1650, 1419, 1219, 1115, 1033, 757, 500; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 4.94(s, 1H), 4.23-4.15(dq, 4H), 3.82(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.24(s, 3H), 1.19(t, $J=7.11$ Hz, 6H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 164.5, 155.0, 151.2, 147.1, 144.4, 108.4, 62.5, 51.9, 32.4, 29.4, 27.5, 13.7; **EM** (DART+), m/z : 353 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_6$ [M+H], 353.14611; encontrado 353.14562

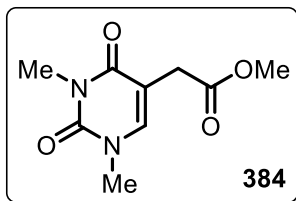


Dimetil 2-(1,3,7-trimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)malonato.(380) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **380** (22%) como un

sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 1698, 1643, 1417, 1218, 1116, 1032, 747, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.93(s, 4H), 3.83(s, 6H), 3.53(s, 3H), 3.38(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 165.1, 160.0, 155.3, 151.5, 140.2, 105.2, 53.6, 40.8, 32.7, 31.8, 29.7; **EM** (DART+), m/z : 325 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_6$ [M+H], 325.11481; encontrado 325.11379

Procedimiento general para la alquilación radical oxidativa de 1,3-dimetiluracilo bajo calentamiento promovido por microondas

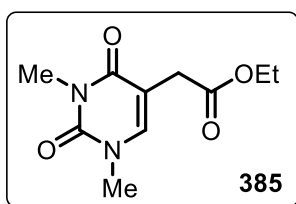
Una solución des gasificada del xantato correspondiente (2 mmol) y de 1,3-dimetiluracilo (1 mmol) en 1,2-diclorometano [0.1M] se irradió en un equipo de microondas Biotage® a 85 °C, posteriormente se adicionaron 0.28 equivalentes de peróxido dilaurilo cada 15 minutos hasta adicionar un total de 2 equivalentes, al terminar la reacción, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.



Metil 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)acetato.

(384) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 4:6 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **384** (51%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 1702, 1643, 1423, 1228, 1123, 1030, 745; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3)

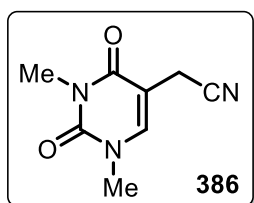
δ/ppm : 7.18(s, 1H), 3.66(s, 1H), 3.35(s, 1H), 3.30(s, 5H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 171.1, 163.0, 151.4, 141.3, 106.6, 52.0, 36.8, 31.9, 27.8; **EM** (DART+), m/z : 213 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H], 213.08753; encontrado 213.08752



Etil 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)acetato

(385) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 4:6 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **385** (25%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} :

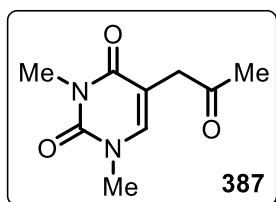
2957, 1698, 1640, 1432, 1218, 1116, 1038, 747, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.16(s, 1H), 4.03(q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.28(s, 3H), 3.21(s, 5H), 1.14(t, $J=7.11$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 170.5, 162.8, 151.3, 141.3, 106.4, 60.7, 36.6, 32.0, 27.6, 13.8; **EM** (DART+), m/z : 227 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H], 227.10318; encontrado 227.10274



2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-yl)acetonitrilo.

(386) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 3:7 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **386** (60%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 1698, 1643, 1417, 1218, 1121, 1039, 752, 502; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.36(s, 1H),

3.46(s, 2H), 3.44(s, 3H), 3.35(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 162.0, 140.6, 116.5, 103.4, 37.2, 28.1, 16.1; **EM** (DART+), m/z : 180 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H], 180.07730; encontrado 180.07732

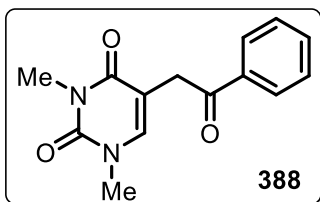


1,3-dimetil-5-(2-oxopropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

(387) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 3:7 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **387** (58%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2957, 1702, 1648, 1419, 1216,

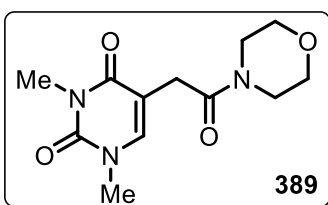
1125, 1034, 753, 502; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.11(s, 1H), 3.43(s, 2H), 3.38(s, 3H), 3.33(s,

3H), 2.26(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 205.2, 163.3, 153.4, 141.5, 107.0, 40.6, 36.9, 30.1, 28.0; **EM** (DART+), m/z: 197 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H], 197.09262; encontrado 197.09216



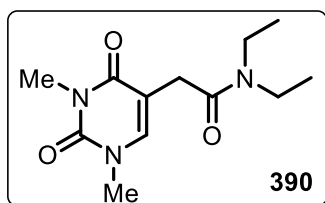
1,3-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. (388) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **388** (37%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2957, 1702, 1658, 1411, 1212, 1123, 1034, 750, 500; **RMN** ^1H (300

MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.02(d, $J=8.28$, 2H), 7.56(t, $J=7.02$, 1H), 7.45(d, $J=7.02$, 2H), 7.23(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.37(s, 3H), 3.32(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 196.7, 163.2, 151.5, 141.7, 136.2, 133.4, 128.6, 128.3, 106.9, 36.9, 35.6, 28.0; **EM** (DART+), m/z: 259 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H], 259.10827; encontrado 259.10781



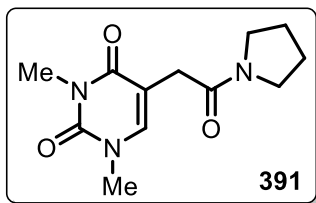
1,3-dimetil-5-(2-morfolino-2-oxoetil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. (389) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución AcOEt para obtener el compuesto **389** (58%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} :

2950, 1700, 1640, 1410, 1210, 1125, 1030, 750, 500; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.20(s, 1H), 3.57-3.53(m, 10H), 3.27(s, 3H), 3.21(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168.6, 163.0, 151.2, 141.7, 106.9, 66.3, 46.1, 42.0, 36.6, 29.8, 27.7; **EM** (DART+), m/z: 268 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ [M+H], 268.12973; encontrado 268.13011



2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-N,N-diethylacetamida. (390) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **390** (53%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2959, 1692, 1638, 1429, 1206, 1205,

1038, 763, 659, 502; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.23(s, 1H), 3.37(q, $J=7.17$ Hz, 2H), 3.37-3.23(m, 10H), 1.15(t, $J=7.17$ Hz, 3H), 1.01(t, $J=7.11$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.0, 163.2, 151.4, 141.7, 107.4, 42.3, 40.5, 36.6, 30.0, 27.7, 14.1, 12.7; **EM** (DART+), m/z: 254 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H], 254.15047; encontrado 254.15056

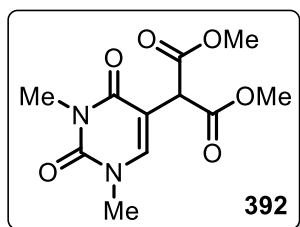


1,3-dimetil-5-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)pirimidin- 2,4(1H,3H)-diona.

(391) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 2:8 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **391** (45%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} :

2953, 1700, 1649, 1410, 1226, 1120, 1031, 750, 500; **RMN** ^1H (300

MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.26(s, 1H), 3.52(t, $J=6.69$ Hz, 2H), 3.35(t, $J=6.87$ Hz, 2H), 3.29(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.21(s, 2H), 1.95-1.74(m, 4H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 168.2, 163.3, 151.4, 141.7, 107.3, 46.8, 45.8, 36.7, 31.6, 27.8, 25.8, 24.2; **EM** (DART+), m/z : 252 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H], 252.13482; encontrado 252.13479

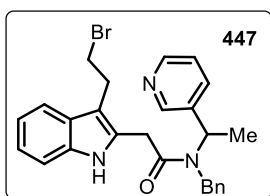


Dimetil 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)

malonato. (392) El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 3:7 n-hexano/AcOEt para obtener el compuesto **392** (19%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} :

1702, 1648, 1401, 1210, 1125, 1104, 743, 502; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.51(s, 1H), 4.92(s, 1H), 3.76(s, 6H), 3.42(s, 3H), 3.34(s, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 168.2, 162.5, 151.1, 142.9, 105.4, 53.1, 47.6, 37.4, 29.6; **EM** (DART+), m/z : 271 (M+H); **EMAR** m/z calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H], 271.09301; encontrado 271.09348

Estudio encaminado a la síntesis de la Arboflorina.

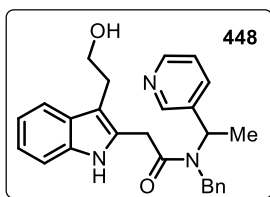


N-bencil-2-(3-(2-bromoetil)-1H-indol-2-il)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida.

(447) Un equivalente de la materia prima de la reacción **447**, se disolvió en THF, hasta tener una concentración de [0.33M] a 0 °C, se agregan 2 equivalentes de TBAF y la reacción se monitoreó por TLC, después de 4

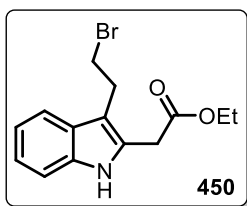
horas de reacción la materia prima se consumió en su totalidad. Se realizó una extracción con salmuera y AcOEt, se extrae la fase orgánica y se evapora el disolvente. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (6:4) para obtener el alcohol libre en un 91% de rendimiento. Una vez obtenido el alcohol libre, éste se sometió a la siguiente reacción, se hizo una solución [0.1M] en DCM con 1 equivalente del alcohol, se agitó

a temperatura ambiente y se adicionó 1.5 equivalentes de trifenil fosfina y 1.5 equivalentes de tetrabromuro de carbono, la reacción se monitoreó por TLC y después de 4 horas se consumió la materia prima en su totalidad. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (2:8) para obtener el compuesto **447** (84%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2953, 1705, 1640, 1410, 1220, 1120, 1030, 739, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 4.50 (dd, $J=18$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.50 (dd, $J=7.2$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 171.8, 148.7, 137.2, 136.1, 135.9, 135.1, 128.9, 125.8, 123.3, 121.7, 119.2, 118.1, 110.9, 109.4, 62.2, 50.7, 47.7, 37.1, 29.6, 22.6; **EM DART** m/z 475



N-bencil-2-(3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-2-il)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida.

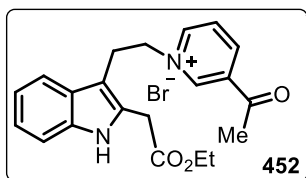
(448) Un equivalente de la materia prima de la reacción **448**, se disolvió en THF, hasta tener una concentración de [0.33M] a 0 °C, se agregan 2 equivalentes de TBAF y la reacción se monitoreó por TLC, después de 4 horas de reacción la materia prima se consumió en su totalidad. Se realizó una extracción con salmuera y AcOEt, se extrae la fase orgánica y se evapora el disolvente. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución N-hexano/AcOEt (6:4) para obtener el alcohol libre **448** (91%) como un sólido amarillo. **IR** (película) ν/cm^{-1} : 2953, 1705, 1648, 1412, 1224, 1120, 1030, 739, 503; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 4.50 (dd, $J=18$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.50 (dd, $J=7.2$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 171.8, 148.7, 137.2, 136.1, 135.9, 135.1, 128.9, 125.8, 123.3, 121.7, 119.2, 118.1, 110.9, 109.4, 62.2, 50.7, 47.7, 37.1, 29.6, 22.6; **EM DART** m/z 413



Etil 2-(3-(2-bromometil)-1H-indol-2-il)acetato. **(450)** Una solución [0.1M] del triptofol **438** (1 eq.) y el xantato **345** (1.8 eq.) en DCE degasificado, se puso a reflujo del disolvente y se adicionó DLP cada hora hasta adicionar un total de 1.8 equivalentes. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) para obtener

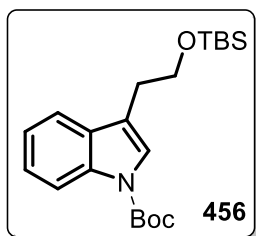
el triptofol alquilado (86%). A una solución [0.33M] del triptofol alquilado en DCM, se adicionó 1.5 eq. de trifenil fosfina y 1.5 eq. de tetracloruro de carbono, la reacción se monitoreó por TLC y después de 2 horas se observó el termino de reacción. El crudo de reacción fue purificado por

cromatografía en columna con un sistema de elución N-hexano/AcOEt (6:4) para obtener el compuesto **450** (84%) como un sólido café. IR (película) ν/cm^{-1} : 2953, 1705, 1640, 1410, 1220, 1120, 1030, 750; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.87 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.19 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.01 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 170.8, 135.6, 128.0, 127.8, 121.6, 119.1, 118.2, 110.7, 99.6, 62.3, 61.3, 31.8, 27.4, 13.8



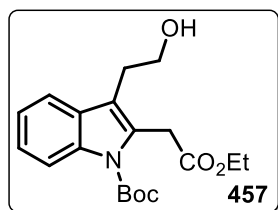
Bromuro de 3-acetil-1-(2-(2-(etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-il)etil)piridinonio. (**452**) Una solución [0.1M] del indol **450** (2 eq.), en DCM, se adiciona 3-acetil piridina (1 eq.) y se llevó la reacción a reflujo de disolvente durante 24 horas, la reacción se monitoreó por TLC.

Después de las 24 horas se filtró el sólido amarillo formado y se lavó con t-butil-metil eter



tert-butyl 3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-indol-1-carboxilato. (**456**)

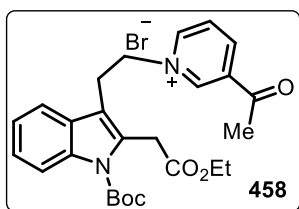
Se adicionó 1.2 eq. de TBDMSCl a una solución [0.1M] de triptofol **438** (1 eq.) e imidazol (1.2 eq.) en DCM seco, se dejó en agitación a temperatura ambiente y se siguió la reacción por TLC y después de 2 horas se observó que termino la reacción. Se evaporó el disolvente y el crudo de la reacción de purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (9:1) para obtener el alcohol protegido (87%). A una solución de DCM [0.2M] del alcohol protegido, se adicionó 10 mol% de DMAP y 1.2eq. de Boc_2O a 0°C , se monitoreó la reacción por TLC, después de 24 horas se consumió la materia prima en su totalidad. Se evaporó el disolvente se extrajo con salmuera y DCM. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución N-hexano/AcOEt (8:2) para obtener el compuesto **456** (95%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 3.92 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.68 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 149.2, 135.3, 130.8, 124.1, 123.2, 122.2, 118.9, 117.7, 115.1, 83.1, 62.8, 31.5, 28.1, 25.9, 18.2, -5.3



tert-butyl 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(2-hidroxi)etil-1H-indol-1-carboxilato. (**457**) Una solución [0.1M] del indol **456** (1 eq.) en THF a 0°C se adicionó TBAF (1.3 eq.) y se dejó en agitación en baño de hielo, la reacción se siguió por TLC. El producto se extrajo con salmuera y AcOEt después de 2 horas de reacción, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en

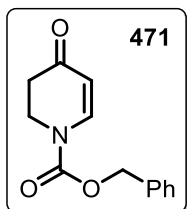
columna utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (9:1) para obtener el alcohol libre (95%)

como un sólido blanco. Se hizo una solución del alcohol libre (1 eq.) y el xantato **235** (2 eq.) en DCE degasificado a [0.1M], se llevó a temperatura de reflujo del disolvente y se adicionó DLP durante 7 horas hasta adicionar un total de 2 eq. la reacción se siguió por TLC, después de terminada la reacción, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución N-hexano/AcOEt (6:4) para obtener el compuesto **457** (70%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.88 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.18 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.3 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 170.8, 151.5, 135.6, 128.0, 127.8, 121.6, 119.1, 118.2, 110.7, 99.6, 62.3, 61.3, 31.8, 29.2, 27.4, 13.8



Bromuro de 3-acetil-1-(2-(1-(tert-butoxicarbonil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-il)etil)piridinonio. (458) A una solución [0.1M] del alcohol **457** (1 eq.) en DCM, se adicionó tetracloruro de carbono (1.2 eq.) y trifenil fosfina (1.2 eq.), la reacción se monitoreó por TLC, después de 2 horas de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y salmuera,

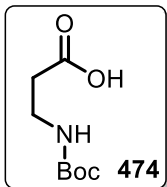
se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (9:1) para obtener el halogenuro correspondiente (67%). En un tubo sellado, se adicionó una solución del halogenuro (1 eq.) en DCM [0.1M] se agregó 3-acetilpiridina y se llevó a 100 °C durante 24h, el sólido formado se filtró y lavó con Et_2O , para obtener un sólido amarillo (42%). **RMN** ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ /ppm: 9.44 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.17 (q, $J=6$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.35 (t, $J=5.5$ Hz) 3H; **RMN** ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ /ppm: 196.82, 170.60, 152.50, 151.51, 149.08, 136.78, 135.67, 135.33, 131.50, 127.55, 124.99, 124.08, 122.24, 118.49, 117.83, 117.12, 80.96, 62.19, 61.18, 33.90, 29.62, 28.41, 28.41, 28.41, 27.79, 14.70.



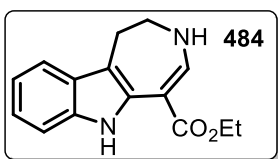
Bencil 4-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato. (471) En un matraz se colocó 4-metoxipiridina (1 eq.) y cloroformiato de bencilo (1.1 eq.) en Metanol [0.5M] a -78 °C y se adiciona lentamente NaBH_4 , la reacción se siguió por TLC y después de una hora de reacción se adicionó agua y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y salmuera. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en

columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (9:1) para obtener el compuesto **471** (80%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.83 (dd, $J=11$ Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 5.31

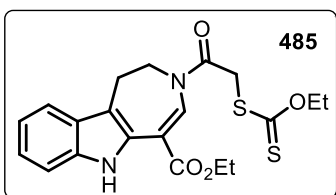
(dd, $J=11$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.02 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.53 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H);); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 193.0, 152.5, 143.2, 134.8, 128.7, 128.6, 128.3, 107.6, 69.0, 42.6, 35.7 **EM DART** m/z 232



Ácido 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoico. (474) Una solución [0.26M] de β -alanina (1 eq.), Boc_2O (1.2 eq.) y K_2CO_3 (2 eq.) en H_2O -Dioxano (1:2) se dejó en agitación por 3 horas a temperatura ambiente, después de las 3 horas, se ajusta el $\text{pH}=3$ con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt , se evaporó el disolvente y se obtuvo un sólido blanco 474. **RMN** ^1H (300 MHz, D_2O) δ/ppm : 3.70 (s, 1H), 3.38 (t, $J=5$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=5$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ/ppm : 175.14, 157.3, 80.6, 40.4, 33.0, 28.2

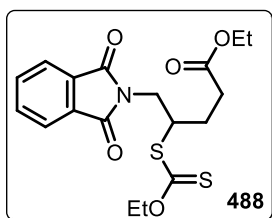


Etil 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-5-carboxilato. (484) Se mezcló el clorhidrato de la triptamina 354 y el bromo pirubato de etilo 378 en EtOH seco y se lleva a reflujo del disolvente por 18 horas, después se adicionó Et_3N y se dejó a reflujo por 8 horas adicionales, posterior a las 8 horas adicionales, se evaporó el disolvente y se adicionó DCM y se extrajo con una solución acuosa de NaHCO_3 y se secó con Na_2SO_4 . El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n -hexano/ AcOEt (85:15) obteniendo el compuesto **484** como un producto blanco (64%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 10.40 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.2(d, $J = 9$ Hz, 4H), 4.24(q, $J=6$ Hz, 2H) 3.5 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.7 (t, $J=6$ Hz, 2H), 1.5 (t, $J=6$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 164.32, 152.52, 136.92, 135.66, 128.37, 121.55, 120.92, 119.84, 111.27, 106.89, 87.57, 61.50, 45.63, 24.46, 14.70.



Etil 3-(2-((etoxicarbonotio)il)tio)acetil)-1,2,3,6-tetrahydroazepino [4,5-b]indol-5-carboxilato. **(485)** A una solución [0.3M] de compuesto **484** (1 eq.) en DCM a 0°C se adicionó Et_3N (1.2 eq.), enseguida se adicionó lentamente cloruro de cloroacetilo (1.2 eq.) se siguió la reacción por TLC. Después de que se consumió la materia prima, se extrajo la reacción con DCM y salmuera, se utilizó el producto directamente en la siguiente reacción. Al crudo de la reacción se adiciona MeCN [0.1M] y se agregó xantogenato de potasio (1.7 eq.) y se dejó en agitación continua a temperatura ambiente, la reacción se monitoreó por TLC, después de consumida la materia prima se extrajo el producto con una solución de salmuera y AcOEt , se secó sobre Na_2SO_4 . El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de

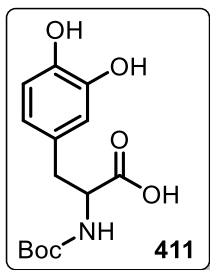
elución n-hexano/AcOEt (9:1) obteniendo el compuesto **485** como un producto amarillo (82% 2 etapas). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 10.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=13 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.61 (q, *J*=11.5 Hz, 2H), 4.38 (q, *J*=12 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 (d, *J*=7 Hz, 2H), 3.14 (t, *J*=7 Hz, 2H), 1.40 (dt, *J*=11 Hz, 6H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 212.6, 167.4, 165.8, 136.6, 134.6, 127.2, 127.2, 122.6, 119.2, 117.9, 110.9, 108.4, 99.6, 70.7, 61.4, 60.1, 44.5, 39.7, 29.4, 25.8, 20.8, 14.0, 14.0, 13.5.



Etil 5-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-4-((etoxicarbonotioil)tio)pentanoato. (488)

A una solución [0.1M] del xantato **450** (1 eq.) y N-alifftalimida **381c** (1.2 eq.) en AcOEt degasificado, se llevó a reflujo de disolvente y se adicionó un total de 20 mol% de DLP en un lapso de 4 horas, la reacción se siguió por TLC. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (9:1) obteniendo el compuesto **488** como un producto amarillo (92%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.77 (dd, *J*=5 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J*=4.5 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.03 (q, *J*=12, 2H), 3.91 (q, *J*=11Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.33 (t, *J*=12 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*=12 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 211.95, 172.20, 167.76, 133.93, 131.59, 123.18, 70.03, 60.33, 60.09, 48.61, 40.74, 31.17, 26.56, 20.77, 13.97, 13.96, 13.94, 13.93, 13.93, 13.43, 13.41

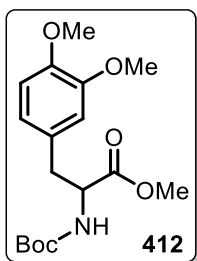
SÍNTESIS DE ADUCTO DE UGI ENFOCADOS A SISTEMAS TETROHIDROISOQUINOLÍNICOS



Ácido 2-((tert-butoxycarbonil)amino)-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoico. (411) A una solución [0.32M] de DL-DOPA (1 eq.) en Dioxano-H₂O (1:1) a 0 °C se adicionó Et₃N y Boc₂O, se dejó agitando 30 minutos en baño de hielo, después de 30 min. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas, la reacción se siguió por TLC. Después de las 18 horas, La solución se concentró a presión reducida, luego se adicionó agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), la

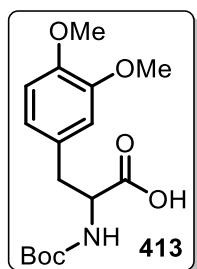
fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt y

salmuera, la fase orgánica se secó en Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se obtiene el aminoácido protegido, N-Boc-L-DOPA **411**, como un aceite marrón que se usó en el siguiente paso sin más purificación. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.7 (s, 1H), 6.58 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.31 (d, *J*=3 Hz, 2H), 1.8 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 176, 159.3, 145, 145.1, 131.0, 122.1, 117.1, 116.2, 80.5, 58.4, 39.1, 28.4



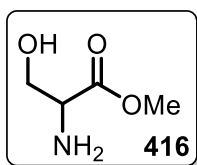
Metil 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoato. (412) A una solución [0.5M] del ácido **411** (1 eq.) en acetona, se adiciona K₂CO₃ (3.4 eq.) y Me₂SO₄ y se dejó a reflujo durante 48 horas, después de las 48 horas se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt y salmuera, la fase orgánica se secó en Na₂SO₄. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó un sistema de elusión de n-hexano/AcOEt (7:3) para obtener el producto **412** como

un sólido blanco (90%) **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.8 (m, 3H), 5.3 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.05 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 175.3, 159.3, 149.2, 148.3, 134.7, 121.3, 113.2, 59.9, 56.9, 52.8, 39.5, 29.8



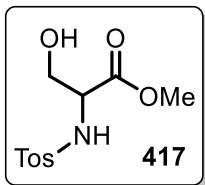
Ácido 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico. (413) A una solución [0.1M] del ácido **412** (1 eq.) en MeOH/THF (9:1) se adicionó KOH a temperatura ambiente y después de 20 minutos se consumió la materia prima en su totalidad, se ajustó el pH hasta llegar a 1 y después se extrajo la reacción con AcOEt y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n-

hexano/AcOEt (2:8) para obtener el producto **413** como un aceite ligeramente amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.51 (s, 1H), 6.8 (m, 3H), 5.31 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.05 (s, 6H), 3.31 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 174.4, 158.3, 149.4, 148.3, 132.7, 122.3, 113.0, 113.9, 81.5, 58.9, 57.7, 55.1, 38.2, 28.1



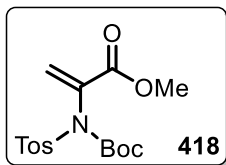
Metil 2-amino-3-hidroxiopropanoato. (416) A una solución de la serina **414** en MeOH [0.3M], en baño de hielo, se adicionó cloruro de acetilo lentamente, después de la adición se llevó a reflujo la mezcla de reacción por 12 horas y se monitoreó por TLC el progreso de la reacción. Después de 12 horas de reacción

se evaporó el disolvente y se agregó AcOEt y se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 hora, se filtró el producto formado y se dejó secar en alto vacío. Se obtuvo el producto **416** como un sólido blanco (95%) El producto se utilizó sin purificaciones posteriores.



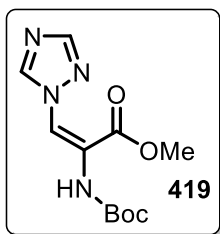
Metil 3-hidroxi-2-(4-metilfenilsulfonamido)propanoato. (417) A una solución en baño de hielo del metil ester **416** (1 eq.) [0.1M] en DCM se adicionó Et₃N (2.2 eq.) y enseguida se agregó TsCl (1.1 eq.) y se dejó en agitación magnética por un periodo de 4 horas, el avance de la reacción se monitoreó por TLC. Al

termino de la reacción se agregó salmuera y se extrajo la mezcla de reacción con CDM, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (1:1) para obtener el producto **417** de manera cuantitativa.



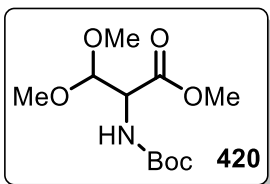
Metil 2-(N-(tert-butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido)acrilato. (418) A una solución a temperatura ambiente del metil ester **417** (1 eq.), en acetonitrilo seco [1M] se adicionó DMAP (0.1 eq.) seguido de Boc₂O (2.2 eq.), la reacción se monitoreó por TLC, después de 4 horas de reacción a temperatura

ambiente, se consumió la materia prima en su totalidad. Se evaporó el disolvente y se purificó la mezcla de reacción por medio de cromatografía en columna, utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) obteniendo el producto **418** (97%) . **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.81 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 2 H), 6.43 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.17 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.51, 163.14, 149.19, 144.24, 136.30, 132.91, 128.68, 128.64, 128.54, 128.32, 99.63, 82.01, 52.14, 27.23, 21.10

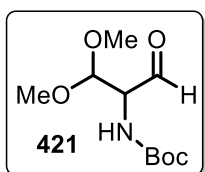


Metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato. (419) A una solución del metil éster **418** en acetonitrilo [0.1M], se añadió K₂CO₃ (6 eq.), seguido de 1,2,4-triazol (1.1 eq.), la reacción se monitoreó por TLC. Cuando no se detectó material de inicio, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía

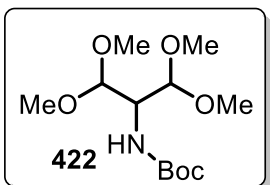
en columna utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) obteniendo el producto **419** como un sólido blanco (90%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 164.33, 152.12, 152.02, 144.35, 120.42, 116.11, 81.51, 52.59, 27.82.



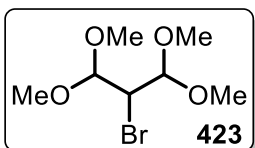
Metil-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetoxipropanoato. (420) A una solución del metil éster **419** (1 eq.) en metanol seco [0.1M], se añadió NaOMe (3 eq.) recién hecho. La reacción se monitoreó mediante TLC y cuando no se detectó material de partida, se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó después con agua y salmuera y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar **420** como un sólido blanco (55%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5.20 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.43 (s, *J*=15 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.99, 155.41, 103.53, 79.76, 55.40, 55.22, 52.20, 28.05.



tert-butil (1,1-dimetoxi-3-oxopropan-2-il)carbamato. (421) A una solución [0.3M] en DCM del metil éster **420** (1 eq.) a -78 °C se adicionó lentamente DIBAL-H, la reacción se monitoreó por TLC. Después de 30 minutos, se adicionó H₂O y celita. La mezcla de reacción se filtra y se lava con DCM, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el aldehído **421** como un líquido transparente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.62 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 198.23, 155.48, 104.76, 80.03, 56.56, 55.97, 55.46, 28.09.

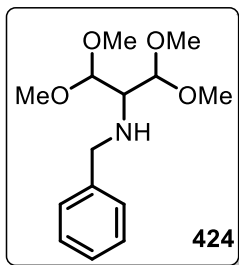


tert-butil (1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-il)carbamato. (422) A una solución de MeOH [0.1M] con el aldehído **421** (1 eq.) se adicionó ortoformiato de metilo (3 eq.) y 10 mol% de APTS, se dejó agitando durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC, después de las 48 horas, se extrajo la reacción con AcOEt y salmuera, el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) para obtener el diacetal **422** (46% dos etapas). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5.22 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.39 (s, 12 H), 1.39 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 155.75, 103.13, 79.04, 60.16, 54.75, 28.14.

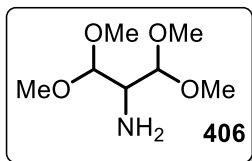


2-bromo-1,1,3,3-tetrametoxipropano. (423) A una solución del diacetal **415** (1 eq.) en tetracloruro de carbono [0.1M] en baño de hielo, se adicionó Br₂ (0.75 eq) lentamente, se observó un cambio de color en la reacción después de 2 horas de café a naranja. La reacción se monitoreó por TLC, después de las 2 horas, se extrajo la reacción con CDM y salmuera, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó un sistema de

elución de n-hexano/AcOEt (95:5) obteniendo un aceite ligeramente amarillo (60%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 4.45 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.04 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.49 (s, 6H), 3.46 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 103.22, 55.36, 55.32, 52.77.



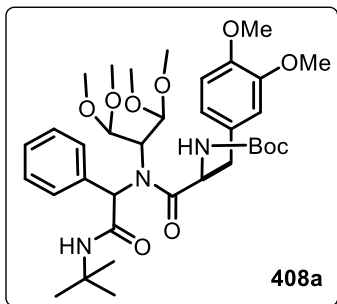
N-bencil-1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-amina. (**424**) En un tubo sellado, se adicionó el diacetal **423** y bencilamina (3 eq.) y se llevó a 200 °C por 78 horas, después de las 72 horas el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (9:1), obteniendo la amina **424** como un líquido café (35%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.34 (m, 5H), 4.45 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.05 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (s, 6H), 3.45 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 140.21, 128.21, 127.97, 127.95, 126.75, 126.73, 103.36, 55.50, 55.43, 53.00, 52.98, 52.86.



1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-amina. (**406**) En un tubo de microondas provisto de agitador magnético, se adicionó la amina **424** (1 eq.), Pd/C al 10% (0.2 eq.) y formiato de amonio (0.66 eq.) en isopropanol seco [0.2M], se colocó en el equipo de microondas Biotage® a 50 watts a 100 °C y se irradió durante 10 minutos, después se agregó 0.66 equivalentes de formiato de amonio y se procedió a irradiar nuevamente la mezcla de reacción durante 10 minutos, el proceso se repitió una tercera vez hasta adicionar 2 equivalentes de formiato de amonio. La mezcla de reacción se filtró sobre una cama de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite café (98%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 4.41 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.01 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 6H), 3.42 (s, 6H), 3.30 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 103.36, 55.51, 55.45, 52.85.

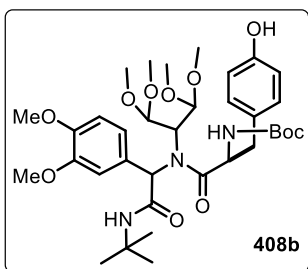
Procedimiento general para la obtención de los aductos de Ugi 298a-298-c

El correspondiente aldehído **319-320** (1 eq.) se disolvió en MeOH anhidro [1 M], posteriormente se adicionó la aminodiacetal **296** (1 eq.), después de 10 minutos se adicionó el t-butilisonitrilo **290** (1 eq.) y el ácido carboxílico correspondiente **321-323** (1 eq.). La mezcla resultante se calentó a 50 °C promovido por microondas a 50 watts durante una hora, la reacción se monitoreó por TLC. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



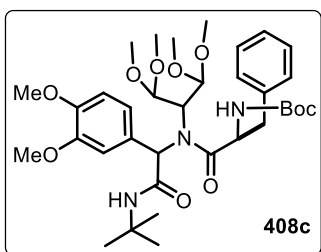
tert-butyl 1-((2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)(1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-il)amino)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato. (**408a**) El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) dando origen al producto **408a** como un sólido ligeramente amarillo (67%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.23

(m, 6H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), , 5.4 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.21 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J=2.5 Hz, 1H), 3.51 (d, 8H), 3.48 (d, 12H), 3.01-2.85 (d, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.4 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 174.2, 158.3, 157.3, 149.3, 147.7, 131.5, 129.5, 128.2, 124.6, 115.67, 113.7, 101.7, 81.5, 60.2, 56.7, 55.8, 55.7, 53.9, 41.2, 26.7



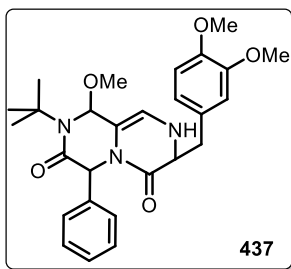
tert-butyl -(1-((2-(*tert*-butilamino)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil)(1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato. (**408b**) El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) dando origen al producto **408b** como un sólido ligeramente amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.23 (m, 6H),

7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), , 5.4 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.21 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J=2.5 Hz, 1H), 3.51 (d, 8H), 3.48 (d, 12H), 3.01-2.85 (d, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.4 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 174.2, 158.3, 157.3, 149.3, 147.7, 131.5, 129.5, 128.2, 124.6, 115.67, 113.7, 101.7, 81.5, 60.2, 56.7, 55.8, 55.7, 53.9, 41.2, 26.7



tert-butyl -(1-((2-(*tert*-butilamino)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil)(1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato. (**408c**) El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando un sistema de elución n-hexano/AcOEt (7:3) dando origen al producto **2408c** como un sólido ligeramente amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.28 (m, 6H),

7.18 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.45 (m, 1H) 5.42 (s, 1H), 4.25 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J=2.5 Hz, 1H), 3.51 (d, 8H), 3.48 (d, 12H), 3.01-2.85 (d, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.41 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.70, 171.22, 156.3, 128.2, 127.2, 126.8, 124.16, 118.6, 109.78, 105.1, 80.6, 61.72, 57.27, 56.79, 55.27, 38.7, 29.67, 28.41.



2-(tert-butil)-7-(3,4-dimetoxibencil)-1-metoxi-4-fenil-7,8-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-3,6(2H,4H)-diona. (437) En un matraz provisto de agitador magnético, se adiciona el aducto de ugi **408a** (1 eq.) y se adicionó ácido fórmico lentamente, después se calentó a 60 °C y se monitoreó por TLC, después de consumida la materia prima, se hizo una extracción con AcOEt y una soln. de carbonato de sodio, El crudo de

reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución n-hexano/AcOEt (1:1) para dar origen al producto **437** como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (m, 6H), 6.60 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.81 (s, 6H) 3.74 (d, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.1, 151.1, 149.2, 132.1, 128.6, 127.1, 126.7, 125.4, 121.3, 110.9, 75.7, 64.1, 56.1, 55.7, 51.6, 28.5, 28.5, 28.5.

7. Anexo

Tetrahedron Letters 58 (2017) 1326–1329



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet



Xanthate-based microwave-assisted C–H radical functionalization of caffeine, 1,3-dimethyluracil, and imidazo[1,2-a]pyridines



Víctor M. Pérez, Daniela Fregoso-López, Luis D. Miranda*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México 04510, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 January 2017

Revised 13 February 2017

Accepted 15 February 2017

Available online 17 February 2017

Keywords:

Xanthate

Free radicals

Caffeine

Uracil

Imidazo[1,2-a]pyridines

ABSTRACT

Xanthate-based radical chemistry was used for the regioselective direct alkylation of caffeine, uracil, and imidazo[1,2-a]pyridine systems, using dilauroyl peroxide as initiator and oxidant, under microwave irradiation. Under these conditions, several electrophilic radicals (located alpha to a carbonyl function such as esters, amides, ketones, malonates and cyano groups) were added to the title heterocyclic systems. The methodology allows the intermolecular regioselective construction of a sp^2 - sp^3 C–C bond via a C–H functionalization in an aromatic substitution, from readily available starting materials.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Direct intermolecular alkylation of heteroaromatic systems is a process of great significance (Fig. 1).¹ In principle, through a C–H bond functionalization, the process allows the regioselective installation of an alkyl group onto a heteroaromatic system. The process may be used for preparation of synthetically useful intermediates or for attractive late stage functionalization in a long synthetic sequence. Although Friedel-Crafts reactions might be thought to be the method of choice to carry out this procedure, this methodology generally suffers from the well-known 1,2-hydride and/or alkyl rearrangement of the cationic intermediate (Wagner-Meerwein rearrangement), along with the requirement for electron-rich aromatic systems.² Indeed, due to these drawbacks, the intermolecular version of the Friedel-Crafts process has found limited synthetic applications. In contrast, its neutral nature and the lack of 1,2 shifts of free radicals have encouraged the use of this intermediates for the intermolecular creation of a sp^2 - sp^3 C–C bond by a C–H functionalization in an aromatic substitution (Minisci reaction).³ Indeed, the last decade has witnessed tremendous efforts to develop practical methods to accomplish such processes and several conditions have been established, most of them under metal-catalyzed conditions.⁴ In this context, the xanthate-based radical chemistry embraces special importance because not only permits the efficient generation of alkyl radicals, but it also frequently uses lauroyl peroxide in the initiation step, which, in principle, facilitates the oxidative process for the rearomatization

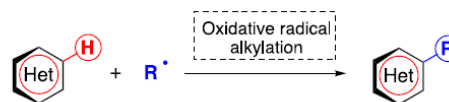


Fig. 1. Oxidative radical substitution.

pathway under metal-free conditions.⁵ Furthermore, the degenerated radical addition-fragmentation pathway involved in the mechanism allows the intermediate free radical to persist longer in the reaction medium, enabling it to be trapped by poor radical acceptors, such as aromatic systems.^{5,6} Accordingly, in 2003 we first reported an oxidative direct intermolecular alkylation of several heteroaromatic systems (indoles, pyrroles, furans, and thiophenes) with several electrophilic radicals (located alpha to a carbonyl function), using xanthate chemistry.⁷ Later, we further demonstrated that the process could be applicable to the alkylation of flavones^{6d} and coumarines.^{6e} In addition, Zard and coworkers observed that electrophilic radicals were also useful partners to the C-2 alkylation of indoles.⁷ With the objective to extend the scope of this tool, we then became interested in the alkylation of caffeine, 1,3-dimethyluracil, and imidazo[1,2-a]pyridines using the same xanthate-based radical chemistry. Our preliminary observations within this endeavor are summarized herein (see Fig. 2).

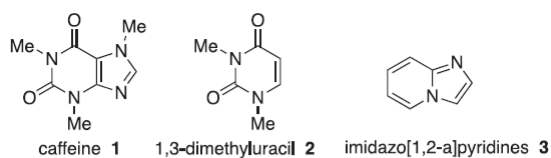


Fig. 2. Caffeine, 1,3-dimethyluracil and imidazo[1,2-a]pyridines.

and its derivatives affect the neural and cardiovascular systems and display remarkable effects on apoptosis and DNA repair, along with cell cycle function and regulation, among other important biological activities.⁹ The conjugated system of caffeine has also been reported to undergo oxidative substitution at C-8 under the presence of $\cdot\text{CF}_3$ ^{4a,4e} and methyl sulfonyl radicals.^{4b} Thus, to investigate if the caffeine system could be alkylated under xanthate-based conditions, a brief optimization screening was conducted. Toward this goal, caffeine (**1**) and the xanthate of ethyl acetate (**4**) were utilized as the model substrates (Table 1).

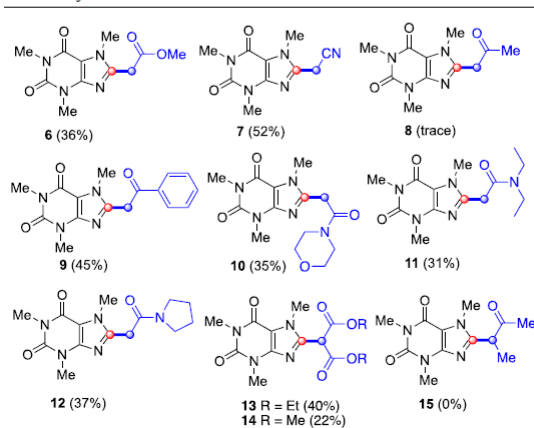
Table 1
Optimization of the radical alkylation.

Experiment ^a	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)
1 ^b	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	85	34
2 ^b	AcOEt	77	24
3 ^b	Toluene	100	–
4 ^c	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	85	39
5 ^c	AcOEt	77	29
6 ^c	Toluene	100	18

^a Reaction at [0.1 M]: caffeine (1 equiv), xanthate (2 equiv) and lauroyl peroxide (DLP) (2 equiv).

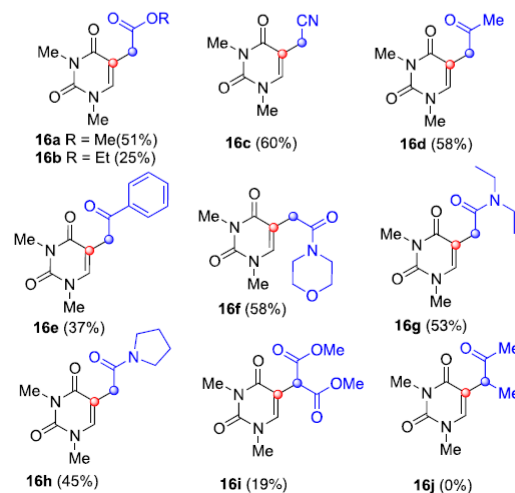
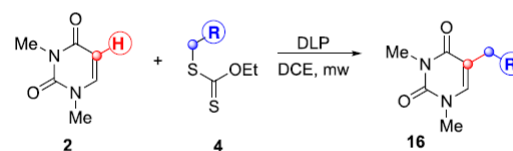
^b Under convectional heating.

^c Under microwave heating.

Table 2
Radical alkylation of caffeine.

Thus, portionwise additions of lauroyl peroxide (DLP) (2 equiv.; 0.28 equiv. every 1 h) to a 0.1 M solution of **1** (1 equiv.) and xanthate **4** (2 equiv.) in 1,2-dichloroethane at 85 °C under conventional heating afforded the desired C-8 alkylated caffeine **5** in 34% yield, after 8 h of reaction (entry 1, Table 1).⁶ When the solvent was changed to ethyl acetate at lower temperature (entry 2), the yield was reduced. Similarly, the use of toluene at 100 °C lead only to decomposition of the xanthate (entry 3). In contrast, when the reaction was carried out using microwave irradiation in dichloroethane (DCE), adding 2 equiv. of lauroyl peroxide (DLP) (0.28 equiv/15 min) not only reduced the time considerably (2 h), but also slightly increased the yield (entry 4). Similar increments in the yields were observed using AcOEt and toluene under microwave irradiation (entries 5 and 6), although the best yield was observed with DCE. Consequently, conditions used in entry 4 were further utilized to explore the scope of the process. To this end, various xanthates **4a-k** (Table 2) were prepared by substitution of the corresponding halo derivative with commercially available potassium ethyl xanthogenate.^{6,10}

As observed in Table 2, radicals from xanthates derived not only from esters, but also from acetonitrile gave good yields in the alkylation process. Xanthates derived from amides of morpholine (**10**), diethylamine (**11**), and pyrrolidine (**12**) afforded moderate yields in the process. With the same reaction, it was also possible to introduce both the ethyl and methyl malonate moieties (**13** and **14**) in moderate yields. The acetone-derived product **8**, was only detected in trace amount in an inseparable mixture and the secondary butanone-derived radical (**15**) failed to add to the caffeine system. Along the same lines, the caffeine-demethylated congeners

Table 3
Oxidative radical alkylation of 1,3-dimethyluracil.

theobromine and theophylline were tested in the same reaction system. However, we were unable to carry out these experiments owing to the insolubility of these substances in most of the organic solvents.

After the study of the behavior of the caffeine aromatic system, we then focused our attention on the application the same methodology to directly install the same alkyl groups onto the 1,3-dimethyluracil system **2**. Uracil, one of the four nucleobases in RNA, is a pyrimidine with remarkable pharmacological activities.¹¹ As expected, under the optimized conditions 1,3-dimethylu-

racil **2** was selectively alkylated at C-5^{4b,4c,4f} with the corresponding xanthates. Results of the radical alkylation of this conjugated system are summarized in Table 3.

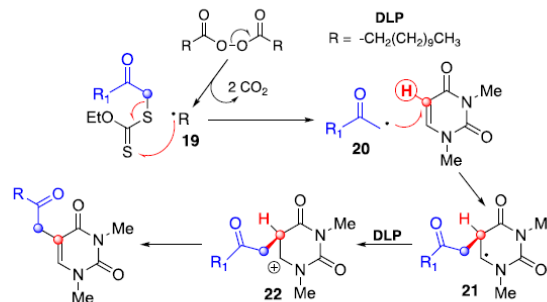
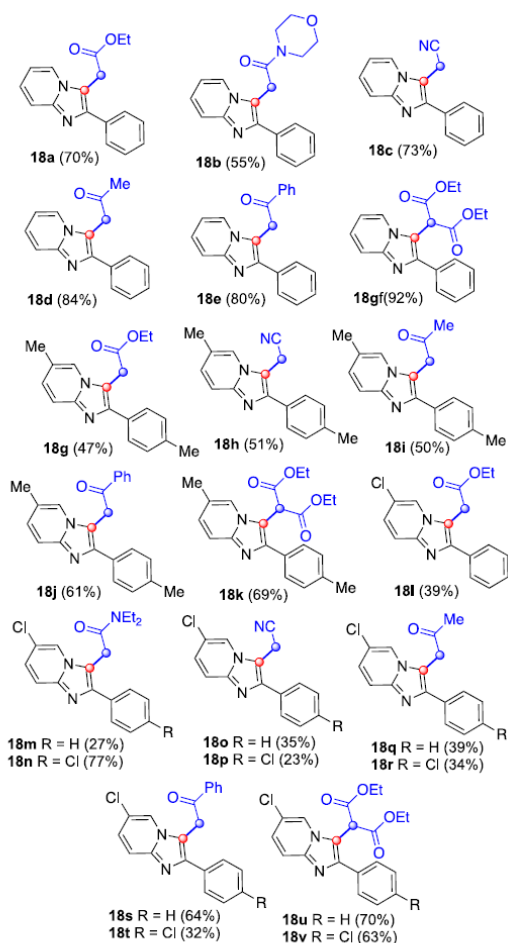
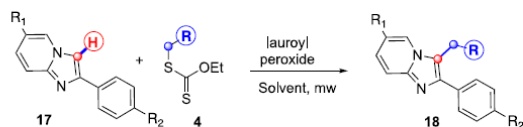
The yields of the alkylation of uracil were considerably higher than those observed in the caffeine system. Indeed, the reaction provided the efficient direct installation of ethyl (**16a**) and methyl (**16b**) acetates, acetonitrile (**16c**), and even acetone and acetophenone moieties (**16d–e**). Amides (**16g–i**) were also installed onto the uracil system in good yields. Again, secondary 2-butanoyl moiety was unable to be added under the same conditions. Methyl malonate was also added, but in low yields (**16j**).

Thus far, we had demonstrated for the first time that the xanthate-based radical chemistry could be utilized for the intermolecular alkylation of caffeine and uracil with several electrophilic radicals. Similarly, imidazo[1,2-a]pyridines (IPs) had been reported to exhibit remarkable biological activities.¹² In fact, some commercial drugs contain IPs e.g., zolimidine (treatment of peptic ulcers), alpidem and saripidem (treatment of anxiety disorders), zolpidem (insomnia treatment).¹³ Accordingly, at the outset, this heterocyclic system was selected to extend the scope of the xanthate chemistry. While we were working on this study, a similar paper regarding the alkylation of the IPs using the same xanthate-based radical chemistry was published.¹⁴ Since we were using microwave irradiation in shorter reactions times compared with the reported conditions, we decided to disclose our own results. Thus, as depicted in Table 4, the yields obtained in our study using microwave irradiation, were similar to those obtained under reported conditions with xanthates derived from esters (**18a,g,i**) amides (**18b,m,n**), nitriles (**18c,h,o,p**), and ketones (**18d,e,i,j,q,r,s,t**). Novel examples (different from those reported previously) using amides derived from morpholine (**18b**) and malonates (**18g,k,u,v**) also worked well in the alkylation process.

The proposed mechanism for the radical alkylation is based on the reported similar processes⁶ and is illustrated in Scheme 1 with the caffeine system. First, the radical **20** is generated from the corresponding xanthate upon the action of the radical **19** which comes from the thermal fragmentation/decarboxylation process of the DLP. Then, this radical is added to the heterocyclic system producing a new radical **21** which is promptly oxidized to the cation **22**,⁶ in the presence of a stoichiometric amount of the peroxide, facilitating the regeneration of the original conjugated system.

In closing, we have demonstrated that the xanthate-based radical chemistry is a practical methodology to regioselectively directly install several electrophilic radicals (positioned alpha to a carbonyl function, such as esters, amides, ketones, malonates and cyano groups) onto caffeine, uracil, and imidazo[1,2-a]pyridine systems, using dilauroyl peroxide as both initiator and oxidant, under microwave irradiation. This study not only streamlines the scope of the xanthate radical chemistry but also contributes to synthesizing novel derivatives of title heterocyclics towards drug can-

Table 4
Oxidative radical alkylation of imidazo[1,2-a]pyridines.



Scheme 1. Proposed mechanism.

didates. The methodology allows the intermolecular regioselective construction of a sp^2 - sp^3 C–C bond via a C–H functionalization in an aromatic substitution, from readily available starting materials and without substrate preactivation. We believe that this protocol might provide rapid access to more complex scaffolds by using also more complex xanthates derivatives.

Acknowledgments

Financial support from “Marcos Moshinsky Foundation”, and PAPIIT-UNAM (IN210516), is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta, I. Chavez, R. Gabiño, Ma. C. García-González, L. Velasco and J. Pérez for technical support.

A. Supplementary material

Supplementary material that may be helpful in the review process should be prepared and provided as a separate electronic file. That file can then be transformed into PDF format and submitted along with the manuscript and graphic files to the appropriate editorial office. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.050>.

References

- For a review see: Rueping M, Nachtsheim BJ. *Beilstein J Org Chem*. 2010;6:1 [and references cited therein].
- Naredla RR, Klumpp DA. *Chem Rev*. 2013;113:6905.
- (a) Minisci F, Bernardi R, Bertini F, Galli R, Perchinummo M. *Tetrahedron*. 1971;27:3575;
(b) Minisci F, Vismara E, Fontana F, Morini G, Serravalle M, Giordano C. *J Org Chem*. 1986;51:4411. For examples of Minisci reaction;
(c) Citterio A, Minisci F, Porta O, Sesana G. *J Am Chem Soc*. 1977;99:7960;
(d) Yan M, Lo JC, Edwards JT, Baran PS. *J Am Chem Soc*. 2016;138(39):12692. For a recent perspective see:.
- (a) O'Brien AG, Maruyama A, Inokuma Y, Fujita M, Baran PS, Blackmond DG. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53:11868;
(b) Gui J, Zhou Q, Pan C-M, et al. *J Am Chem Soc*. 2014;136(13):4853;
(c) Zhou Q, Gui J, Pan C-M, et al. *J Am Chem Soc*. 2013;135(35):12994;
(d) Fujiwara Y, Dixon JA, O'Hara F, et al. *Nature*. 2012;492(7427):95;
(e) Ji Y, Brueckl T, Baxter RD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(35):14411;
(f) Nagib DA, MacMillan DWC. *Nature*. 2011;480:224. For recent examples:.
- (a) Quiclet-Sire B, Zard SZ. *Beilstein J Org Chem*. 2013;9:557–576;
(b) Zard SZ. Xanthates and related derivatives as radical precursors *Encyclopedia of radicals in chemistry, biology and materials*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2012;
(c) Quiclet-Sire B, Zard SZ. *Chem Eur J*. 2006;12:6002;
(d) Quiclet-Sire B, Zard SZ. *Top Curr Chem*. 2006;264:201;
(e) Zard SZ. In: Renaud P, Sibi M, eds. *Radicals in organic synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH; 2001:90. For reviews on xanthate-based radical chemistry, see:.
- (a) Osornio YM, Cruz-Almanza R, Jimenez-Montano V, Miranda LD. *Chem Commun*. 2003;2316;
(b) Reyes-Gutiérrez PE, Torres-Ochoa RO, Martínez R, Miranda LD. *Org Biomol Chem*. 2009;7:1388;
(c) López EF, Gómez-Pérez LB, Miranda LD. *Tetrahedron Lett*. 2010;51:6000;
(d) Mijangos MV, Marrero JG, Miranda LD, et al. *Org Biomol Chem*. 2012;10:2946;
(e) Miranda LD, Icelo-Ávila E, Rentería-Gómez A, Pila M, Marrero JG. *Eur J Org Chem*. 2015;19:4098.
- Quiclet-Sire B, Revol G, Zard SZ. *Org Lett*. 2009;11:3554.
- Nehlig A, Daval J-L, Debry G. *Brain Res Rev*. 1992;17:139.
- (a) Robertson D, Frolich J, Carr R, et al. *N Engl J Med*. 1978;298:181;
(b) Fredholm BB, Battig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. *Pharmacol Rev*. 1999;51:83;
(c) Bode AM, Dong Z. *Cancer Lett*. 2007;247:26;
(d) Andrs M, Muthna D, Rezacova M, et al. *RSC Adv*. 2016;6:32534.
- Bertrand F, Pevero V, Quiclet-Sire B, Zard S. *Z Org Lett*. 2001;3:1069.
- (a) Palasz A, Cież D. *Eur J Med Chem*. 2015;97:582;
(b) Parker WB. *Chem Rev*. 2009;109:2880;
(c) Zhi C, Long Z, Manikowski A, et al. *J Med Chem*. 2005;48:7063;
(d) Pathak T. *Chem Rev*. 2002;102:1623;
(e) Soladino R, Crestini C, Palamara AT, et al. *J Med Chem*. 2001;44:4554;
(f) Brown DJ. *Heterocyclic compounds*, vol. 52. New York: Interscience; 1994.
- (a) Le Manach C, Paquet T, Cabrera DG, et al. *J Med Chem*. 2014;57:8839;
(b) Andaloussi M, Moreau E, Masurier N, et al. *Eur J Med Chem*. 2008;43:2505;
(c) Rupert KC, Henry JR, Dodd JH, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13:347;
(d) Hamdouchi C, de Blas J, del Prado M, Gruber J, Heinz BA, Vance L. *J Med Chem*. 1999;42:50;
(e) Lhassani M, Chavignon O, Chezal J-M, et al. *Eur J Med Chem*. 1999;34:271.
- (a) Morton S, Lader M. *Hum Psychopharmacol*. 1992;7:239–248;
(b) Almirante L, Polo L, Mugnaini A, et al. *J Med Chem*. 1965;8:305;
(c) Shawl SH, Curson H, Coquelin JJP. *Int Med Res*. 1992;20:150.
- Wang S, Huang X, Ge Z, Wang X, Li R. *RSC Adv*. 2016;6:63532.