



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTUDIO SINTÉTICO PARA LA OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS FLUORADOS DE
RHAZINILAM**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ CORTÉS

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO SINTÉTICO PARA LA OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS FLUORADOS DE
RHAZINILAM

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ CORTÉS

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



Ciudad de México, Marzo 2022

Este proyecto se desarrolló en los laboratorios 2-3 y 1-2 del Instituto de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México con la ayuda financiera de la DGPA-UNAM (PAPIIT No. IN208719) y gracias a la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número 1032523.

Gracias por el apoyo del personal y los técnicos del Instituto de Química, especialmente: Ana Luisa Silva, Francisco Javier Pérez Flores, Adriana Romo, Isabel Chavez, Beatriz Quiroz, Rubén Gabiño, Ma. C. García-González, María de los Ángeles Peña, Elizabeth Huerta Salazar y Dra. Celia Bustos.

MIEMBROS DEL JURADO

Presidente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil	BUAP
Vocal	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Eduardo Hernández Vázquez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Rubén Omar Torres Ochoa	Instituto de Química, UNAM



Q. Luis Antonio González Cortés

Sustentante



Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez

Asesor

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi hogar y por la educación de calidad que me ha brindado siempre por parte de la Facultad de Química.

Al Instituto de Química por permitirme formar parte de su comunidad y darnos las facilidades para trabajar.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. CVU: 1032523) que me permitió dedicarme por completo a este proyecto.

A mi asesor Luis Miranda por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación, por todo su apoyo y su guía en la realización de este proyecto.

A los miembros de mi jurado: Dr. Alfredo Vázquez, Dr. Fernando Sartillo, Dr. Alejandro Cordero, Dr. Eduardo Hernández y Dr. Rubén Torres por sus valiosas aportaciones y sugerencias para presentar este trabajo con mayor calidad.

A mi familia por su apoyo incondicional y por ser mi motor: Doris González, Mireya González, Victoria Cortés y a mi papá Luis González[†], ya no alcanzaste a ver esta etapa culminada, pero me acompañas a cada paso.

A Jazmín García Ramírez por su gran apoyo y sus consejos durante la realización de este proyecto. Muchas gracias Jazz.

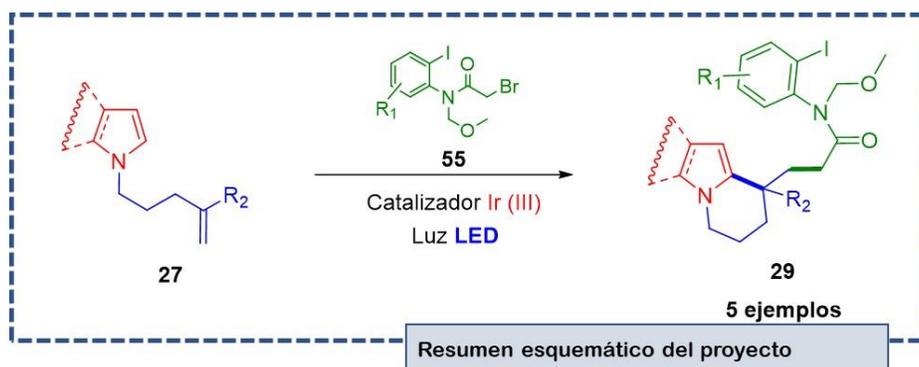
A mis compañeros del laboratorio, por su compañía y sugerencias: Gabriel Flores, Daniela Fregoso, Pedro López, Manuel Pastrana y Saúl Merecías.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	6
1.1 Importancia biológica del rhazinilam	6
1.2 Estudios de Estructura-Actividad para análogos de rhazinilam	7
1.3 Reemplazo bioisostérico en química farmacéutica.....	9
1.4 Reacciones radicalarias mediante catálisis fotoredox	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	15
2.1 Síntesis previa y propuesta sintética.....	15
2.2 Objetivo General.....	16
2.3 Objetivos Particulares.....	17
2.4 Metodología	17
3. RESULTADOS Y ANÁLISIS	17
3.1 Síntesis de los precursores	17
3.2 Optimización de la reacción fotoredox	20
3.3 Síntesis de análogos intermediarios de rhazinilam.....	23
4. CONCLUSIONES	24
ANEXO 1. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	24
ANEXO 2. REFERENCIAS	24

RESUMEN

En este trabajo se presenta una reacción fotoredox que emplea un catalizador de iridio (III), aplicada a la síntesis de un intermediario en la ruta propuesta con anterioridad por nuestro grupo de investigación para la obtención del rhazinilam y sus análogos estructurales. El estudio implica la preparación de los sustratos a evaluar, la optimización y la síntesis de 5 análogos del intermediario clave.



1. ANTECEDENTES

1.1 Importancia biológica del rhazinilam

El rhazinilam (1) es un alcaloide encontrado en varias especies de la familia *Apocynacea*, posee un sistema tetracíclico que consta de dos anillos aromáticos, uno derivado de anilina (A) y un pirrol fusionado en un sistema de tetrahydroindolizina (anillo C y D), los cuales se encuentran conectados entre sí por una lactama de 9 miembros (anillo B) (flecha azul, Figura 1).

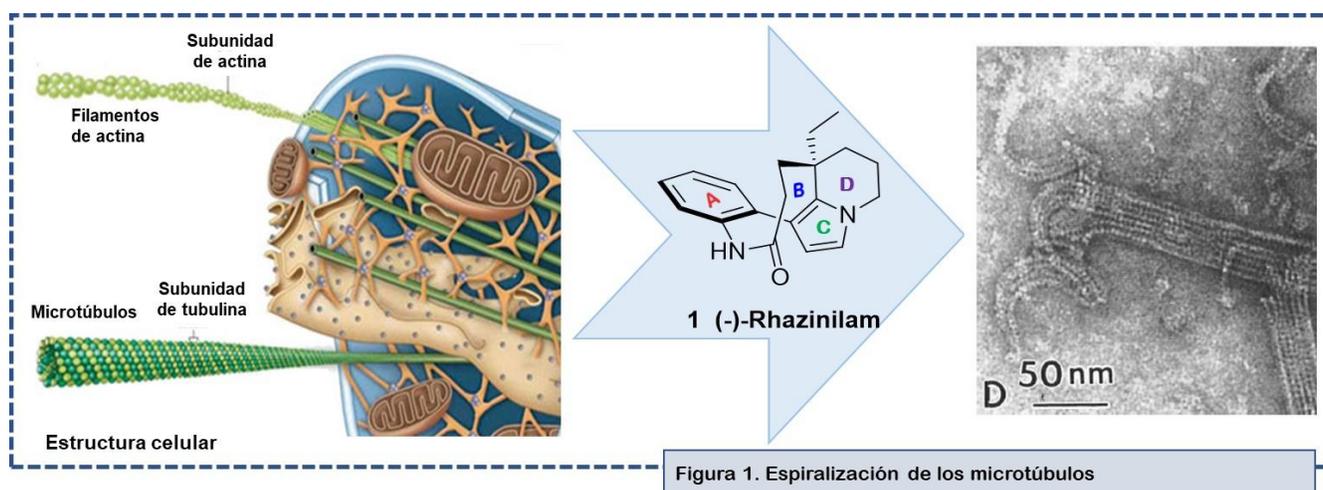
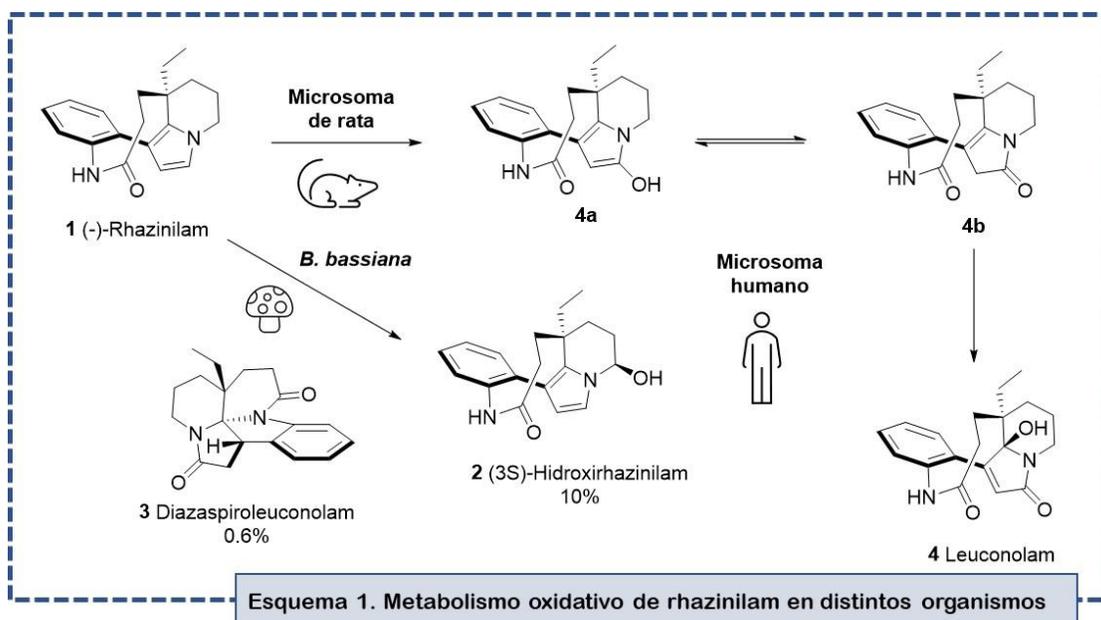


Figura 1. Espiralización de los microtúbulos

Los esfuerzos por simplificar la obtención de este producto natural parten de los descubrimientos realizados por el grupo de Sévenet, donde se constató que el rhazinilam actúa sobre el equilibrio del dímero conformado por la proteína α,β -tubulina, la cual se polimeriza en la estructura supramacromolecular conocida como microtúbulos, componente abundante en el citoesqueleto celular. Este efecto se ha observado inclusive en diversas líneas celulares cancerígenas.^{[1][2]} Su actividad se resume en dos efectos observables: la promoción de la reacción de ensamblaje de la tubulina, que genera microtúbulos elongados aberrantes en un proceso llamado espiralización, como se puede observar en la imagen D de la Figura 1. Por otro lado, también favorece el aumento en la tasa de desensamblaje de los microtúbulos a baja temperatura. Estos factores ocurren en el rango micromolar y dirigen inevitablemente a la célula a su apoptosis.^[2] En este sentido, se ha planteado al rhazinilam y sus análogos como posibles candidatos para el desarrollo de terapias contra ciertos tipos de cáncer, debido a que actúan *in vitro* a concentraciones del mismo orden de magnitud que el taxol, compuesto con uso terapéutico comprobado.^[3] Sin embargo, la síntesis de análogos de rhazinilam no ha arrojado un candidato con actividad *in vivo*. En los estudios realizados por David en 1990, se encontró actividad *in vitro* similar a la colchicina (2 μ M). En contraste, no se observó reducción del crecimiento en un tumor inducido en ratones, esto después de una inyección intra-peritoneal o subcutánea a dosis única de 200 mg/kg.^[4]

Para tratar de elucidar la pérdida de actividad observada *in vivo*, el grupo de Baudoin realizó un estudio en 2006.^[5] Una muestra de rhazinilam fue sometida a distintas condiciones oxidantes, logrando aislar algunos compuestos, entre ellos, los que se observan en el Esquema 1.

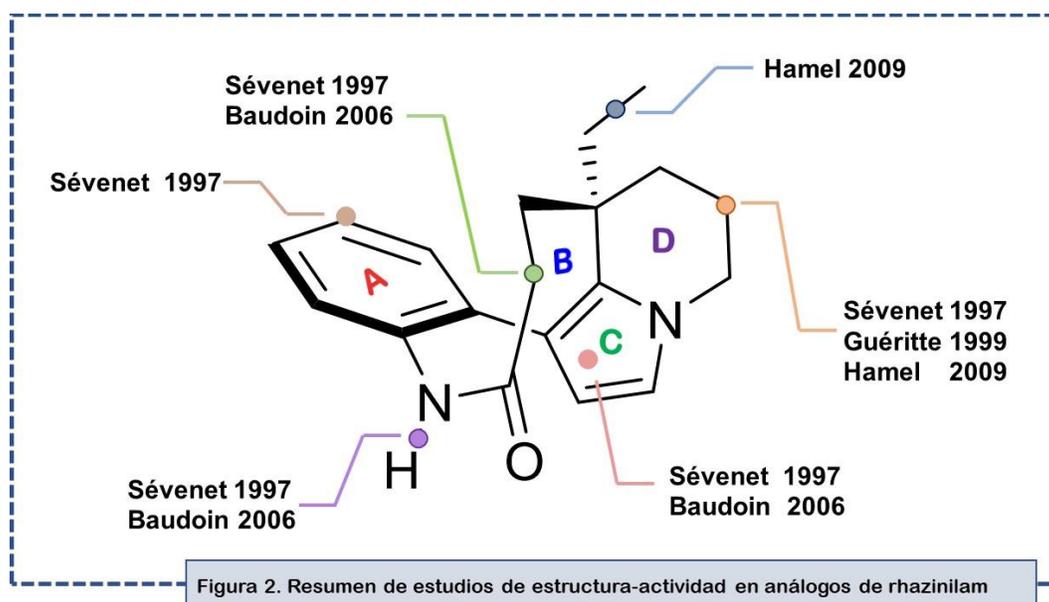


Los primeros experimentos consistieron en una incubación de la muestra con microsomas extraídos de hígado de rata con y sin inducción por fenobarbital, obteniendo una degradación en 15 minutos del 78% y del 33% respectivamente. Posteriormente, se utilizaron distintos tipos de microsomas humanos, con degradaciones de 9 a 58% en 15 minutos. En todos los casos, se obtuvieron como productos mayoritarios los metabolitos identificados como **2**, **4a** y **4b**. El 5-hidroxi-rhazinilam (**4a**) se puede isomerizar al compuesto **4b**, que a su vez en condiciones oxidantes puede generar el leuconolam (**4**), que no presenta actividad biológica. El siguiente experimento consistió en someter al rhazinilam a una incubación con la *Beauveria bassiana*, un microorganismo fúngico que generó la mayor bioconversión, y del que se pudo extraer los metabolitos **2** ((3S)-hidroxirhazinilam) y **3** (diazaspiroleuconolam) en 10% y 0.6%. Los compuestos **2** y **4** fueron analizados junto con el rhazinilam (**1**) para determinar su actividad en ensayos de ensamblaje y desensamblaje de microtúbulos y en uno de citotoxicidad frente a la línea cancerígena KB. El metabolito **2** resultó ser 6 y 8 veces menos activo que el rhazinilam en los ensayos con microtúbulos, y 12 veces menos citotóxico; y a su vez, el metabolito **4** resultó prácticamente inactivo. Con estos resultados se constató que el rhazinilam no es activo *in vivo* debido a la rápida cinética oxidativa que presenta, generando metabolitos que no tienen actividad biológica observable.

1.2 Estudios de Estructura-Actividad para análogos de rhazinilam

Múltiples análogos de rhazinilam han sido reportados desde la primera síntesis parcial descrita por Ratcliffe y Smith en 1973,^[6] esto a la par del desarrollo de metodologías sintéticas novedosas y eficientes, que han utilizado desde productos naturales en rutas semisintéticas hasta síntesis totales a partir de heterociclos sencillos. Muchos de estos análogos han sido sometidos a estudios de actividad biológica para determinar si presentan concentraciones inhibitorias medias (IC₅₀) menores a las reportadas para el rhazinilam, lo que se resume en una mayor actividad, y si esta continúa manifestándose en ensayos *in vivo*. A continuación,

se resumen los hallazgos más importantes en estos estudios de estructura-actividad, y en la Figura 2 se observan los principales sitios que se han explorado en la búsqueda de análogos activos.



El estudio más completo de estructura-actividad fue realizado por el grupo de Sévenet,^[2] quienes evaluaron la presencia de grupos sustituyentes (metilo y terbutiloxicarbonilo) sobre el nitrógeno de la lactama (anillo B) y con grupos carboxilo en la posición alfa al nitrógeno del pirrol (anillo C), entre ellos aldehído, ésteres, carboxilato, y trihaloacetilos, los cuales fueron menos activos (valores de IC_{50} mayores que el obtenido para rhazinilam). Por otro lado, se evaluó la actividad de ciertos precursores naturales en la síntesis del rhazinilam y análogos de oxidación del anillo C como el leuconolam (**4**), resultando todos inactivos, al igual que el precursor previo a la lactamización empleada en la formación del anillo B, esto se atribuyó a la conformación de este anillo en el sitio de unión a la proteína. Finalmente, se sintetizaron dos análogos con sustituyentes en posición *para*- al nitrógeno en el anillo A, un bromuro y un derivado de acetanilida, ambos inactivos. En resumen, se destaca la importancia del anillo B en la conformación de los análogos en el sitio de unión, la posible formación de un enlace de hidrógeno con el grupo N-H de la lactama, el efecto negativo del impedimento en los anillos A y C y finalmente, la importancia de la configuración absoluta en el centro asimétrico entre los anillos B y D: el enantiómero (-) presenta actividad, mientras que el (+) es inactivo. En 1999 el grupo de Guéritte^[7] efectuó la síntesis de 4 análogos con sustituciones sobre el anillo D, tres con enlace doble, que presentaron menor actividad y uno con bencilo, el cual resultó inactivo. En este estudio se hace evidente la importancia de la conformación del anillo D para el sitio de unión y el posible impedimento en el mismo, que restringe esas posiciones a grupos menos voluminosos que el bencilo. En 2006, los estudios del grupo de Baudoin^[8] llevaron a la síntesis de numerosos análogos. En primer lugar, destacan aquellos con sustituciones en el nitrógeno del anillo B con grupos oxigenados como éteres, carbonilos, también nitrilos, y no polares como etilo, alilo y bencilo. Otros análogos presentaron sustituyentes en la posición alfa al carbonilo del anillo B, entre ellos oxigenados como la fenilcetona, ésteres, alcoholes, terbutiloxicarbonilo y grupos como el bencilo y el etilo. En todos los casos los análogos obtenidos resultaron no ser activos contra las líneas celulares de prueba. De este estudio se concluye que el sitio activo es

estrecho en la cercanía con el N-H del anillo B y por ende susceptible al impedimento estérico de grupos voluminosos y con alta densidad electrónica.

Finalmente, en 2009 el grupo de Hamel ^[9] preparó análogos explorando nuevos sitios. Destacan los anillos D con mayor y menor tamaño (7 y 5 miembros), cadenas más largas en la posición del etilo cuaternario, con halógenos, fenilo, tioéter, azida y otros grupos más polares como ésteres, amidas, alcoholes, aminas y sulfóxido. Dichos análogos no presentaron actividad para fines prácticos o fueron muy poco activos. En este estudio se resume la importancia del tamaño del anillo, la conformación silla D-bote B determinada por la amida y el carbono cuaternario, la susceptibilidad en el sitio de unión por grupos donadores o aceptores de puente de hidrógeno y por el tamaño de la cadena unida al carbono cuaternario.

Con base en estos estudios, se determinó que las posibles zonas para introducir nuevos sustituyentes en la búsqueda de análogos con mejor comportamiento biológico son, en primer lugar, el anillo A derivado de la anilina, y por otro lado, el anillo de pirrol C. Aunado a ello, se debe optar por grupos con poco impedimento estérico y que sean débiles o malos donadores o receptores de enlace de hidrógeno, esto debido al posible tamaño restrictivo en la vecindad del sitio activo y por el aparente rechazo por grupos altamente polares. En este sentido, se ha considerado la presencia de flúor en la estructura como posible promotor de la actividad biológica en moléculas orgánicas.

1.3 Reemplazo bioisostérico en química farmacéutica

Como parte de la optimización en el diseño racional de fármacos, existen distintas alternativas para mejorar la actividad biológica de los compuestos estudiados, la selectividad por un determinado receptor, así como sus propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y farmacocinéticas. Una de las estrategias más importantes es el reemplazo isostérico, que consiste en la sustitución de un átomo o grupo de átomos dentro de una molécula por otros con características similares pero que modifican sus propiedades, la intensidad de su interacción con el receptor o diana biológica o reduciendo efectos adversos.

Los isósteros clasificados como clásicos, son aquellos descritos por la ley de desplazamiento de hidruro de Grimm o que cumplen con la definición de Erlenmeyer, y no clásicos, a los que no obedecen las definiciones en sentido de correlación estérica y electrónica y que no tienen el mismo número de electrones con respecto a la especie que se busca sustituir.^{[10][11]} Por otro lado, el bioisosterismo consiste específicamente en modificar la actividad biológica de un compuesto al alterar su estructura química. Para ello, Burger ^[12] describe a los isósteros como compuestos o grupos que poseen formas y volúmenes moleculares similares o iguales, una distribución electrónica equivalente y que exhiben propiedades físicas similares. El componente crucial para hablar de bioisósteros es que afecte la misma diana farmacológica como agonista o antagonista y, por lo tanto, tenga propiedades biológicas que los relacione entre sí.

El reemplazo de hidrógeno por flúor es uno de los más utilizados, y resulta efectivo gracias a que tienen parámetros estéricos similares, el radio de Van der Waals para hidrógeno es de 1.2 Å y para flúor de 1.35 Å. En la literatura se han reportado distintos casos donde se logra potenciar la actividad biológica de ciertos compuestos mediante este reemplazo. Un ejemplo se observa en el Esquema 2, con dos naftodiazepinas

fusionadas, las cuales se probaron como agonistas conteniendo el farmacóforo reportado para el receptor de benzodiazepinas. El compuesto **6** corresponde al reemplazo monovalente de hidrógeno (compuesto **5**) por flúor en la posición *orto* del grupo fenilo. Para este caso, se observó un IC₅₀ de 1000 nM para **5** y de 55 nM para el análogo fluorado **6**, siendo este último 18 veces más activo. Puede verse claramente el efecto favorable que implicó la sustitución de átomo.^[10]

El cambio en las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas en las moléculas que han sido sintetizadas a partir de un reemplazo por flúor se atribuye principalmente a efectos electrónicos. Se sabe que el flúor posee el mayor valor de electronegatividad según las teorías atómicas. Tiene la capacidad de polarizar la densidad electrónica, mediante un efecto inductivo observable en las posiciones adyacentes y, en menor grado, en átomos de carbono distantes. A su vez, el flúor posee un par de electrones libres que pueden ser donados por resonancia. Estos efectos se ejemplifican en el diagrama de potencial electrostático presentado en el Esquema 2. Los cuales, en suma, permiten modificar la intensidad y la naturaleza de la interacción del sustrato con la enzima o el receptor en el sitio activo, sin repulsión por impedimento estérico, manteniendo el sitio de unión y sin cambiar notablemente el camino metabólico que procede.

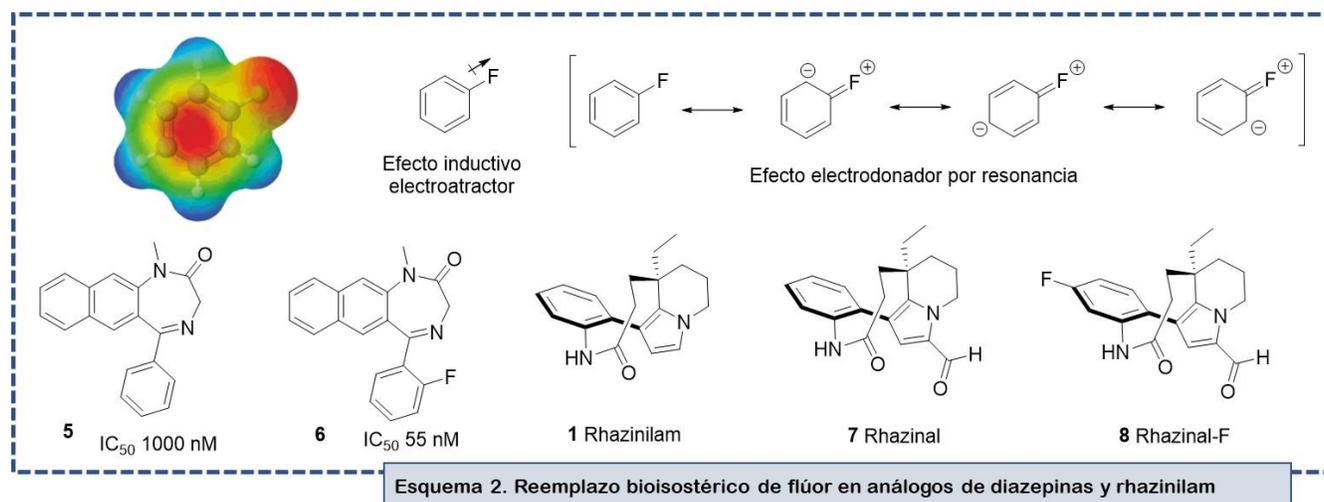


Tabla 1. Inhibición del crecimiento de líneas celulares cancerígenas para análogos de rhazinilam

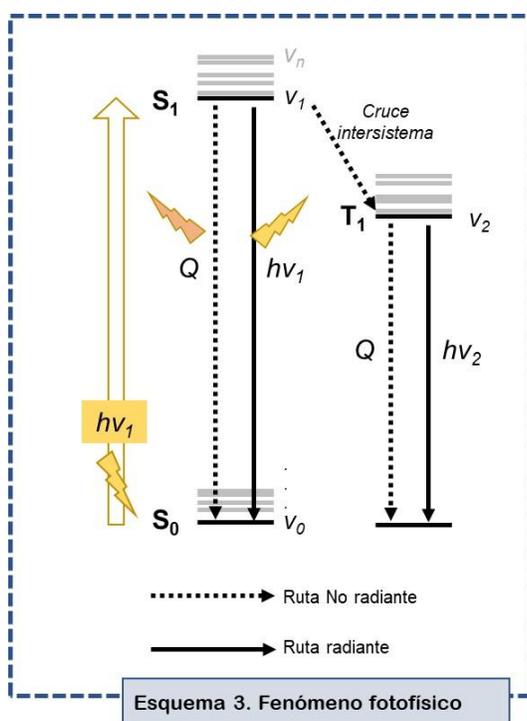
Análogo	% de inhibición respecto a la línea celular a concentración de 25 mM		
	K562	SKLU-1	PC-3
Rhazinilam (1)	95.9	94.3	67.7
Rhazinal (7)	93.0	94.3	65.7
Rhazinal-F (8)	100.0	95.6	84.4

Otro ejemplo del reemplazo monovalente de flúor se encontró en nuestro grupo de investigación. Para ello se efectuó la síntesis de diversos análogos de rhazinilam, algunos de ellos fluorados y posteriormente, se evaluó su actividad citotóxica. Específicamente, una incubación con múltiples líneas celulares cancerígenas, donde se determinó el porcentaje de inhibición de cada compuesto. Algunos de estos resultados se resumen en la Tabla 1,^[13] y como puede observarse, el rhazinal (**7**) presenta una inhibición contra las líneas celulares K562 (leucemia mieloide), SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón) y PC-3 (adenocarcinoma de próstata)

comparables o ligeramente inferiores a las que exhibe el rhazinilam (**1**), las cuales son superiores al 90% para las primeras dos y alrededor del 67% para la tercera. En este caso, el compuesto **8** resulta más activo que su análogo sin flúor (**7**) e incluso mayor a la encontrada para el rhazinilam, alcanzando porcentajes inhibitorios del 100, 95.6 y 84.4%, esta última destaca al superar por casi 20% el porcentaje de inhibición que poseen los compuestos **1** y **7**.

Estos resultados son prometedores para efectuar la síntesis de nuevos análogos fluorados de rhazinilam y rhazinal y explorar tanto su actividad biológica *in vitro* como su cinética de oxidación, para averiguar si, a diferencia de los análogos ya estudiados, el reemplazo bioisostérico con flúor les permite tener algún efecto *in vivo*. Bajo esta premisa, se decidió explorar una nueva ruta radicalaria basada en una iniciación reductiva para obtener análogos fluorados de rhazinilam por medio de un catalizador fotosensible.

1.4 Reacciones radicalarias mediante catálisis fotoredox



El uso de luz para promover reacciones químicas ha impulsado a la química orgánica sintética, permitiendo efectuar un sinnúmero de transformaciones a bajo costo, en condiciones suaves y facilitando la purificación. Estos procesos se han logrado adaptar para poder utilizarlos en cantidades sub-estequiométricas e inclusive en ciclos catalíticos, debido a que algunos compuestos orgánicos u organometálicos pueden regenerarse en los medios de reacción, principalmente mediante reacciones de óxido-reducción.

Las transferencias electrónicas fotoinducidas pueden explicarse a través del fenómeno fotofísico.^[14] En primer lugar, un electrón en una molécula que se encuentre en un estado basal S₀ puede excitarse a un nivel energético superior S₁, como se observa en el Esquema 3, esto cuando es irradiada con un fotón que posee una longitud de onda apropiada.

Dependiendo de la estructura y las características electrónicas del compuesto, existe una gran diversidad de posibles estados excitados, a los cuales se les puede asociar distintas energías vibracionales (v_n). Una vez que el electrón ha sido excitado, éste puede regresar al estado basal S₀ mediante una ruta radiante, con la emisión de un fotón de energía equivalente a la que se utilizó para excitarlo. Esto mediante el fenómeno de fluorescencia, o seguir una ruta no radiante que implica la pérdida de energía en forma de calor, ya sea en un proceso llamado conversión interna, o por un cruce intersistema. Este último implica una transición a un estado energético T₁, que está prohibido por spin y finalmente, el electrón puede decaer al estado basal S₀ también por una ruta radiante o no radiante. La transición T₁ a S₀ también está prohibida por spin, de modo que el estado energético T₁ tiene una vida media mayor en comparación con el estado S₁, los cuales

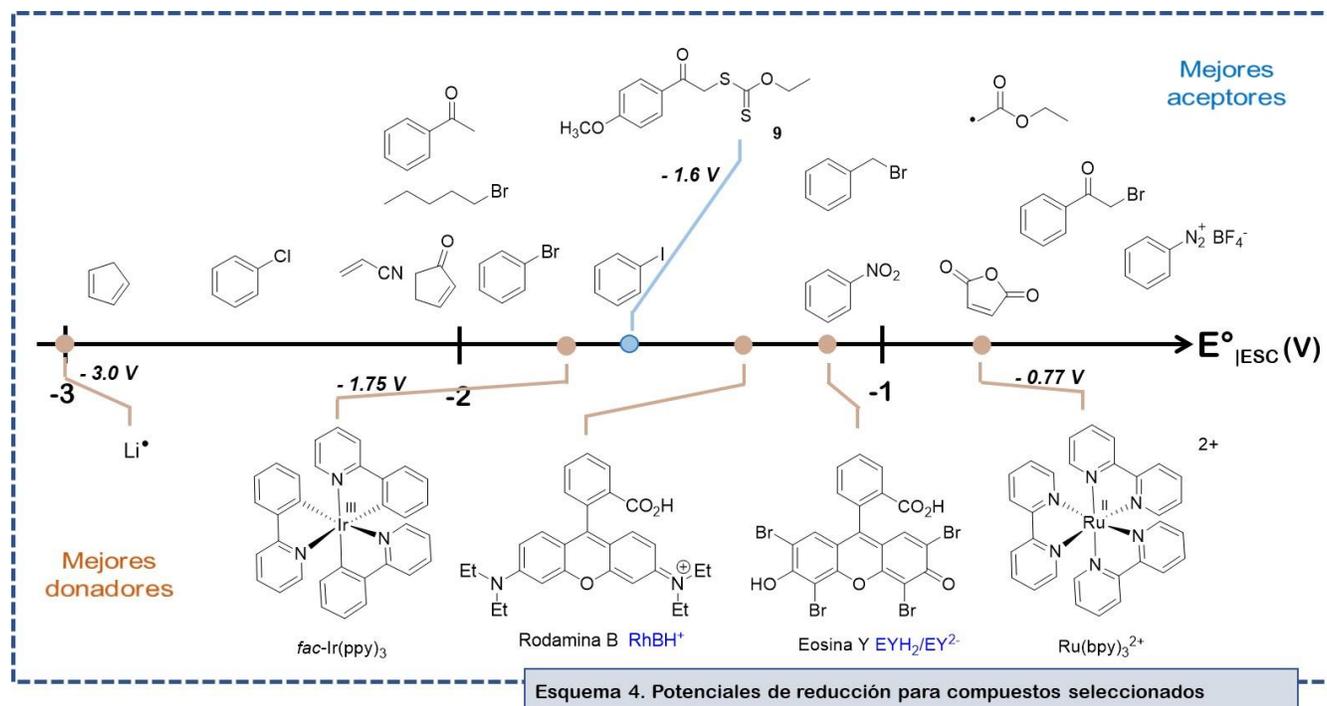
pueden ir de los nano a los milisegundos. Al tratarse de estados excitados, S_1 y T_1 son los que pueden involucrarse en reacciones bimoleculares, ya sea en una transferencia energética o electrónica.

Para saber si un compuesto puede lograr una reacción de transferencia electrónica fotoinducida es necesario tener en cuenta ciertas consideraciones:^[14]

1. El valor de la **longitud de onda de máxima absorción** (λ_{max}) para el fotocatalizador, el cual indica el tipo de luz necesaria para generar estados excitados. La longitud de onda de emisión de la fuente luminosa tiene que intersectar en algún punto la curva del espectro de absorción para asegurar la excitación. Para ello, se prefiere el uso de lámparas con luz emitida por diodos (LED) que poseen bandas de emisión estrechas en comparación con otras fuentes, de modo que la luz será absorbida preferentemente por el fotocatalizador, disminuyendo así la competencia con otros sustratos. Finalmente, la longitud de onda también da indicios de la energía que pueden tener los electrones en el estado excitado, y por ende qué tan propensos son para realizar ciertas reacciones. La tendencia es utilizar luz dentro del espectro visible evitando la ultravioleta, sin embargo, a mayor longitud de onda, menor energía en el estado excitado.
2. La **vida media de fluorescencia** (τ_f), que indica el tiempo de vida del estado excitado S_1 , el cual ronda entre los 2 y los 20 ns para la mayoría de los cromóforos reportados. Se ha determinado que aquellos estados excitados con τ_f menor a 1 ns no suelen participar en transferencias electrónicas fotoinducidas, ya que las constantes de velocidad son del orden de las constantes de difusión, de modo que los electrones en estado excitado decaen antes de poder interactuar con algún sustrato.
3. El **rendimiento cuántico de fluorescencia** (ϕ_f), que está relacionado con la tendencia del estado excitado a decaer a través de rutas no radiantes (cruce intersistema o conversión interna), a mayor rendimiento cuántico (más cercano a 1), es más probable que el electrón en estado singulete excitado participe en transferencias electrónicas fotoinducidas, ya que se considera menos susceptible a desactivarse y, por ende, estable en el intervalo de tiempo en el que ocurren estas reacciones.

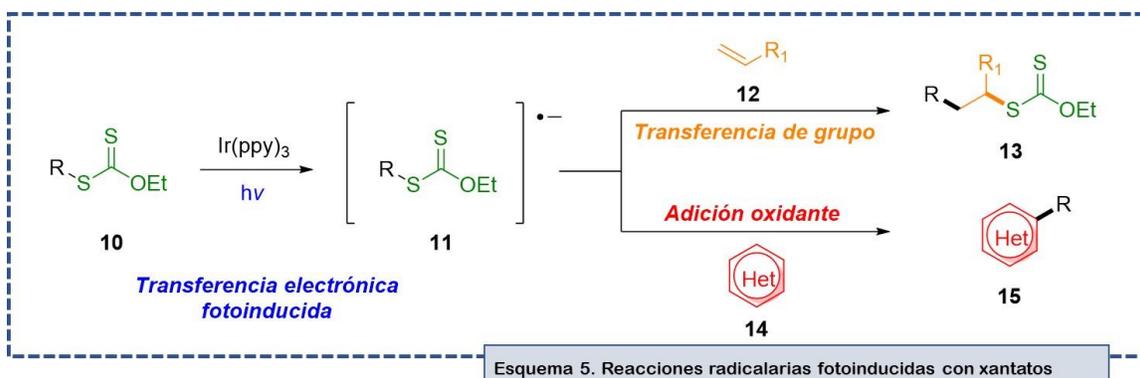
A continuación, para elegir el fotocatalizador adecuado para una reacción específica con un sustrato, es necesario considerar las propiedades de óxido-reducción de ambos participantes. Esto se resume en sus potenciales estándar de reducción, para asegurar que, una vez en estado excitado, el flujo de electrones sea en la dirección deseada. Existe una gran variedad de posibles catalizadores y sustratos que abren la puerta para realizar una amplia gama de transformaciones útiles en síntesis orgánica.^[15] En el Esquema 4 se observan los potenciales de reducción de algunos compuestos orgánicos y organometálicos para ejemplificar. Entre los donadores de electrones más utilizados se encuentran el *tris*(fenilpiridinato) de iridio (III) y el *tris*(bipiridin)rutenio (II) con potenciales de -1.75 y -0.77 V respectivamente, y por otro lado, los colorantes rodamina B y eosina Y con potenciales alrededor de -1.4 y -1.2 V, los cuales son dependientes del pH. El uso de algún fotocatalizador depende en primera instancia del sustrato que se busca activar mediante la transferencia monoeléctrica. Para este propósito, se cuenta con una variedad de sustratos

fácilmente reducibles, desde sales de diazonio, bromuros adyacentes a grupos electroattractores, radicales que generan aniones estabilizados por resonancia, pasando por aceptores modestos como los xantatos (**9**) y los yoduros de arilo y terminando con compuestos menos susceptibles como carbonilos, cloruros de arilo y el ciclopentadieno que usualmente sólo pueden reducirse con metales alcalinos como el litio o sodio.

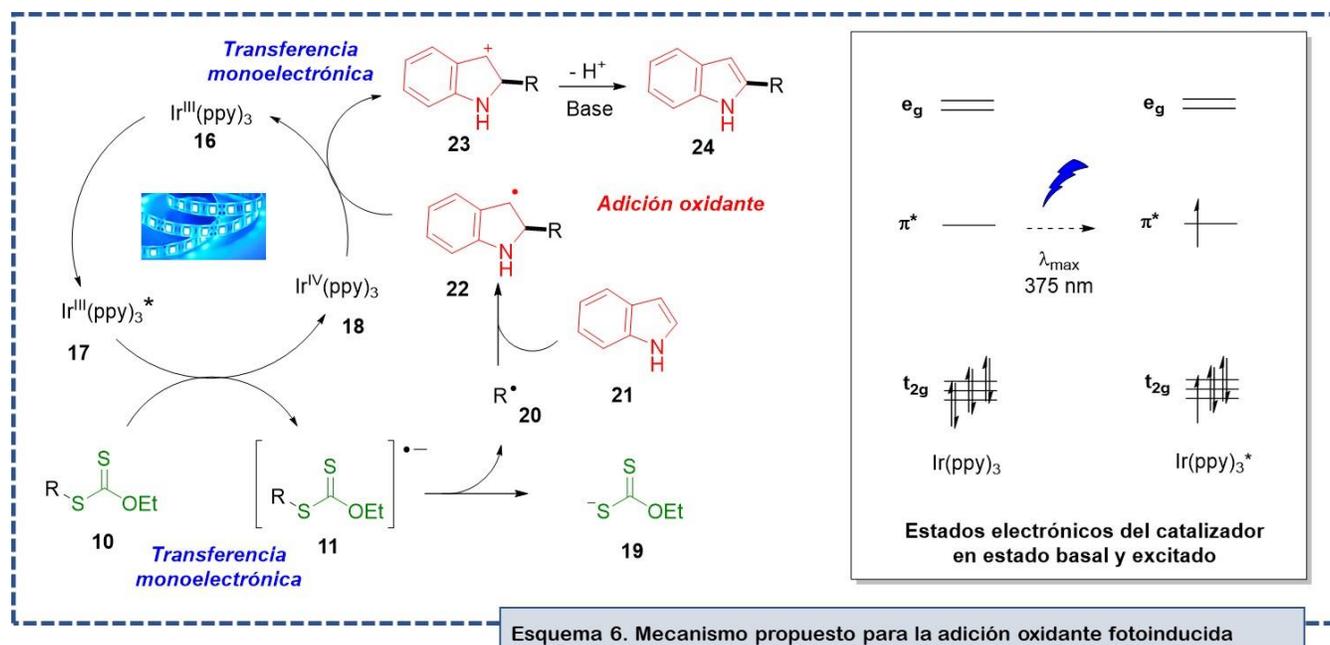


En nuestro grupo de investigación se ha explorado el potencial de los xantatos como sustratos para efectuar reacciones radicalarias iniciadas por transferencias monoeléctricas fotoinducidas empleando un catalizador de iridio (III).^[16] Para confirmar la viabilidad de estas transformaciones, se efectuó una voltamperometría cíclica con el xantato **9** (Esquema 4), donde se determinó un potencial de reducción de -1.60 V, el cual es un indicio de que la reacción de transferencia electrónica del catalizador de iridio (III) ($E^{\circ}_{\text{red}} = -1.75$ V) es termodinámicamente favorable.

Para el trabajo mencionado, se formó el radical-anión **11** (Esquema 5) con el *tris*(fenilpiridinato) de iridio (III) como reductor bajo irradiación de luz LED azul y a temperatura ambiente, empleando distintos xantatos (**10**) con grupos electroattractores. El radical anión se fragmenta generando el radical R^{\bullet} que permite efectuar dos tipos de reacciones. En primer lugar, la transferencia de grupo característica de los xantatos, esto frente a olefinas sustituidas de la forma **12**, lo cual permitió la síntesis de xantatos de cadena alargada (**13**) con buenos rendimientos, entre 50 y 82%. Por otro lado, se llevó a cabo la adición oxidante del radical a diversos sistemas aromáticos heterocíclicos con rendimientos modestos del 30% y buenos entre 50 y hasta 90%.



Haciendo énfasis en la segunda reacción, se propone un ciclo catalítico para explicar las observaciones del proceso radicalario, como se observa en el Esquema 6. En estado basal, el catalizador *tris*(fenilpiridinato) de iridio (III) (**16**) es un compuesto hexacoordinado con configuración del metal d^6 , por lo que los electrones en el iridio se encuentran en un orbital t_{2g} . Así, bajo la irradiación de luz LED azul es posible excitar un electrón a un orbital π de antienlace (π^*). En principio, este estado excitado (**17**)^[17] puede realizar la transferencia monoeléctrica hacia el xantato **10**, formando la especie de iridio (IV) (**18**) y el radical anión **11**, que puede fragmentarse formando el anión xantogenato **19** y el radical R^\bullet **20**, el cual puede adicionarse a la posición 2 de un heterociclo como el indol **21**, generando el radical **22**, que a su vez, efectúa otra transferencia monoeléctrica regenerando el catalizador de iridio (III), cerrando así el ciclo catalítico y generando el carbocatión **23**, que en presencia de una base puede conducir al heterociclo de la forma **24**.

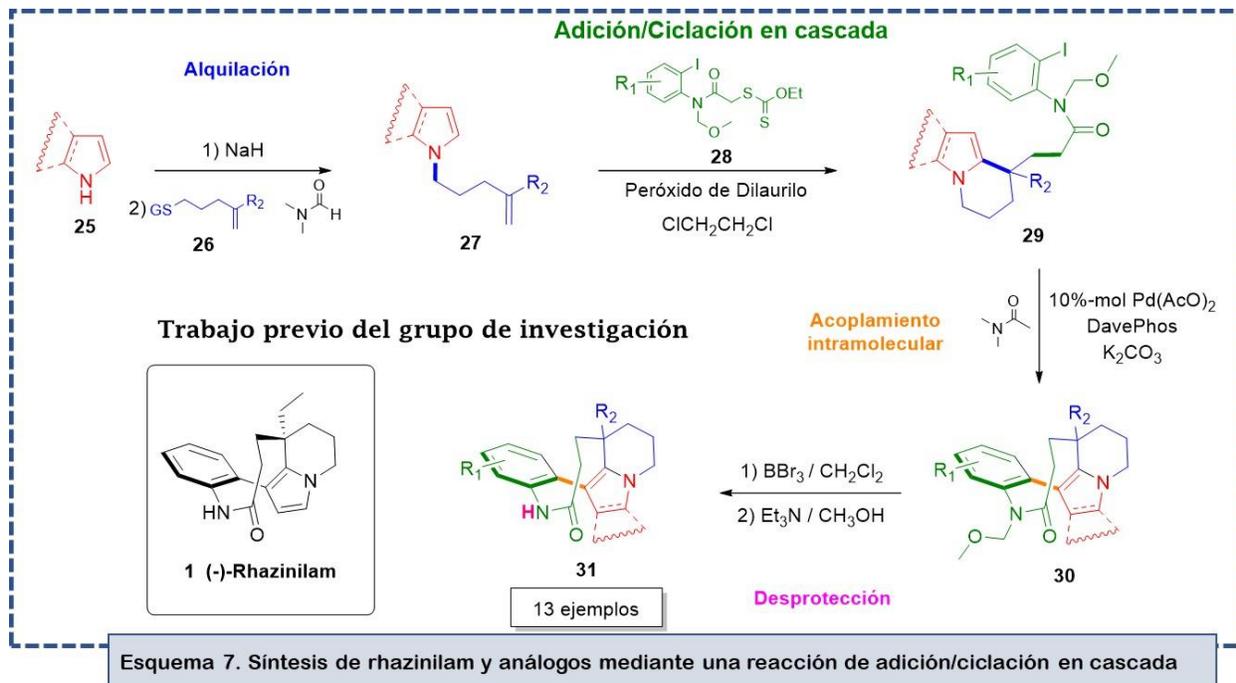


El uso del catalizador de iridio (III) como iniciador radicalario en reacciones de adición oxidante a sistemas heterocíclicos es una estrategia que puede aplicarse para la síntesis del rhazinilam y sus análogos. Esta propuesta sintética se abordará a continuación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

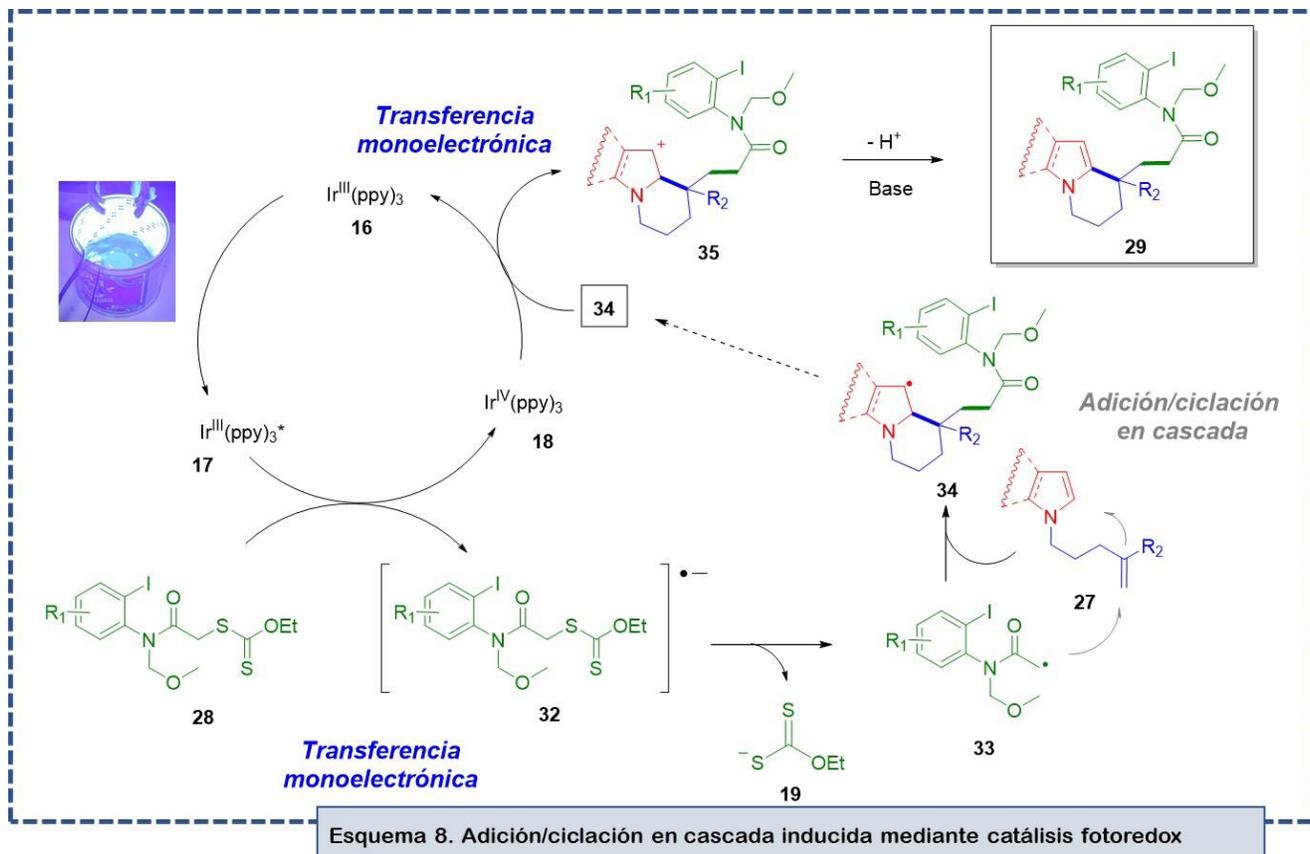
2.1 Síntesis previa y propuesta sintética

En nuestro grupo de investigación se efectuó la síntesis del rhazinilam y 12 análogos,^[13] bajo un enfoque radicalario como se observa en el Esquema 7. Primero, se llevó a cabo la alquilación de los heterociclos de nitrógeno (**25**) utilizando hidruro de sodio como base en *N,N*-dimetilformamida (DMF) y se adicionó la cadena alquilada **26** que posee un grupo saliente apropiado para obtener una serie de compuestos del tipo **27**. A continuación, se destaca la reacción radicalaria de adición/ciclación en cascada que se efectuó utilizando xantatos derivados de distintas anilidas (**28**), esto en presencia de peróxido de dilaurilo como iniciador bajo calentamiento a reflujo en 1,2-dicloroetano (DCE), aislando así el producto de adición/ciclación de la forma **29**. En una siguiente etapa, se llevó a cabo un acoplamiento intramolecular catalizado con paladio en presencia de la fosfina DavePhos y carbonato de potasio como base en *N,N*-dimetilacetamida (DMA), obteniendo los correspondientes tetraciclos **30**. Finalmente, se efectuó una reacción de desprotección del grupo metoximetilo en dos etapas, primero con un exceso de tribromuro de boro en diclorometano a -78 °C, seguido de una extracción y un tratamiento a 50 °C con trietilamina en metanol, llegando al rhazinilam (**1**) y sus análogos (**31**).



El enfoque utilizado se basa en el uso de peróxidos como especies que cumplen una doble función: fungir como iniciadores radicalarios mediante la fragmentación térmica del enlace O-O; y, por otro lado, como oxidantes que permiten regenerar el sistema aromático. Esta reacción se destacó por su buena selectividad, que permitió obtener buenos rendimientos que van del 30 al 60%. Sin embargo, entre sus desventajas se encuentra la purificación, ya que la descomposición del peróxido de dilaurilo genera subproductos en el medio y en ocasiones se aíslan como impurezas junto a los yoduros **29**. Debido principalmente a este inconveniente, se plantea explorar el uso del $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ como posible catalizador en una reacción radicalaria

con iniciación fotoredox como se ejemplifica en el Esquema 8. Como se ha abordado, el catalizador en estado excitado por irradiación de luz LED azul (**17**), permitiría llevar a cabo una transferencia monoeléctronica hacia xantatos derivados de anilinas de tipo **28**, generando un radical anión como **32**, que al fragmentarse formaría el xantogenato **19** y el radical **33**. El radical formado podría participar en una reacción de adición/ciclación en cascada sobre el alqueno y el heterociclo presentes en **27**, generando el sistema radicalario de tetrahidroindolizina **34**, que cerraría el ciclo del iridio mediante una transferencia monoeléctronica al complejo metálico **18**, regenerando el catalizador **16** y formando el catión **35** que, al perder un protón, conduciría al producto ciclado **29**.



El uso de fotocatalizadores para reacciones en cascada ya ha sido investigado previamente,^[18-21] pero esta metodología es la primera aplicada a la síntesis del rhazinilam. En esta misma línea de ideas, siguiendo un enfoque fotoredox, se procedió a explorar el uso del catalizador de iridio (III) **16** para la obtención de un intermediario clave en la síntesis de análogos de rhazinilam, y así determinar su alcance con el tipo de sistema elegido.

2.2 Objetivo General

Desarrollar una metodología eficiente mediante catálisis fotoredox que permita sintetizar un intermediario en la síntesis de análogos de rhazinilam.

2.3 Objetivos Particulares

- Optimizar las condiciones de la reacción fotoredox sobre un sustrato conocido.
- Sintetizar análogos de rhazinilam anteriormente reportados con las condiciones optimizadas y comparar los rendimientos obtenidos con aquellos de la metodología previa iniciada con peróxidos.
- Determinar si la reacción fotocatalítica es más favorable que la reacción ya reportada para la síntesis de análogos de rhazinilam.

2.4 Metodología

Se sintetizarán los heterociclos *N*-alquilados **27** a partir de pirrol, pirrol-2-carbaldehído, pirrol-2-carboxilato de metilo e indol, utilizando la metodología propuesta con anterioridad.^[13] De igual forma se obtendrán las anilidas **28** derivadas de 2-yodoanilina y 5-fluoro-2-yodoanilina.

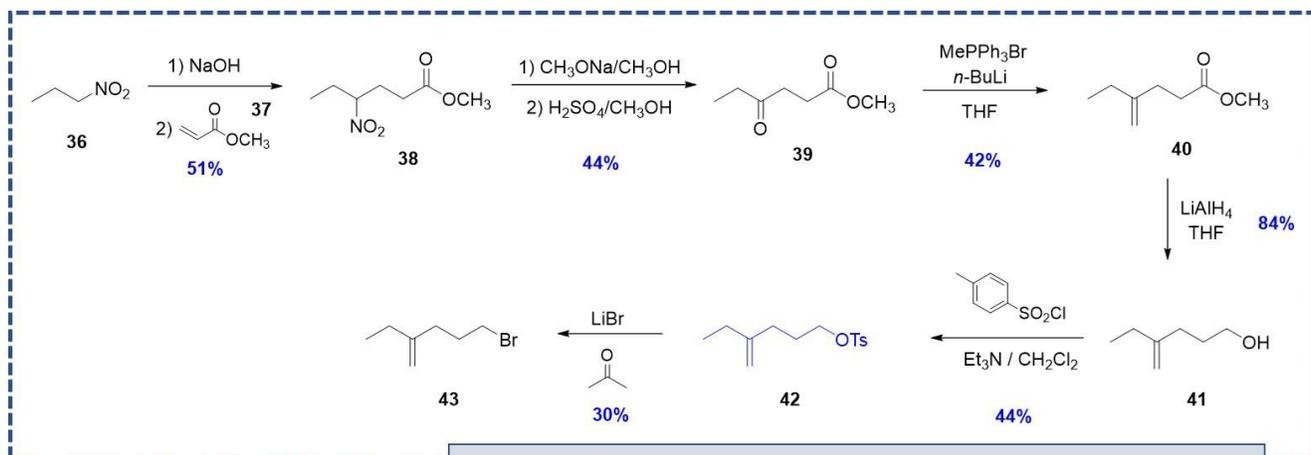
Se evaluarán distintos parámetros de la reacción fotoredox para determinar las mejores condiciones, y posteriormente, se aplicarán a la síntesis de análogos del intermediario clave para comparar ambas aproximaciones.

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1 Síntesis de los precursores

Para comenzar, se llevó a cabo la síntesis de la cadena lateral utilizada para alquilar algunos de los heterociclos empleados. Esta cadena permite tener el grupo etilo en el carbono cuaternario de la estructura general de rhazinilam.

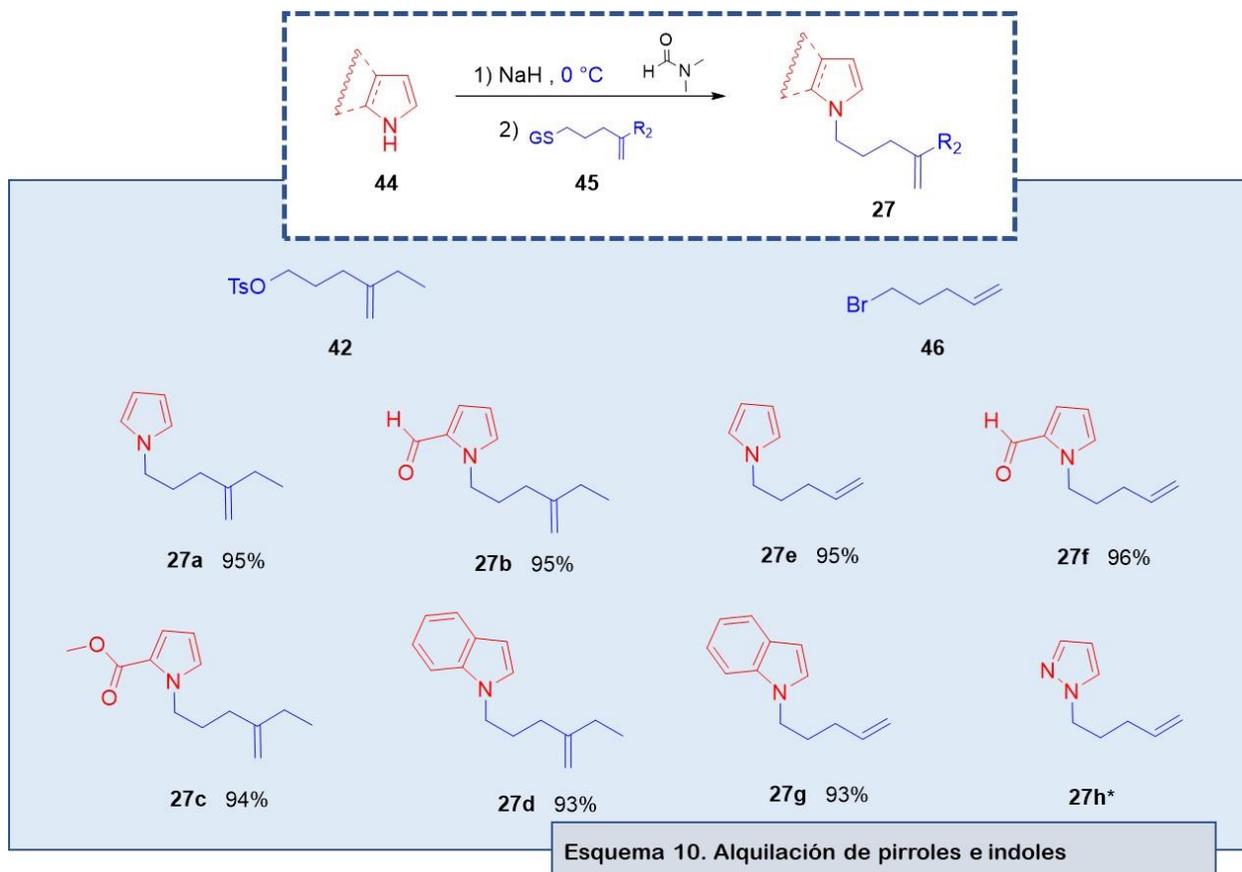
Como se observa en el Esquema 9, la síntesis parte del nitropropano (**36**), el cual se trata con una disolución de hidróxido de sodio para formar el anión nitronato y se adiciona sobre el acrilato de metilo (**37**) para permitir la adición 1,4 de Michael, lo cual se logra con un rendimiento del 51%. Posteriormente, el nitrocompuesto **38** se somete a una reacción de Nef para obtener la cetona **39**, para ello se trata en primer lugar con metóxido de sodio en metanol y más adelante con una mezcla de ácido sulfúrico y metanol a 0°C. La cetona **39** se aísla con un rendimiento del 44%.



El siguiente paso involucra una reacción de Wittig para obtener el alqueno **40**. Esta reacción se llevó a cabo con bromuro de metiltrifenilfosfonio, que se trató previamente con *n*-butillitio en tetrahidrofurano, formando el anión que presentó una coloración naranja intensa. A continuación, se realizó la adición lenta de la cetona **39**, aislando el alqueno **40** con un rendimiento del 42%. Esta transformación se efectuó utilizando también el yoduro de metiltrifenilfosfonio sintetizado a partir de trifenilfosfina y yodometano en tolueno anhidro (96% de rendimiento), obteniéndose resultados comparables.

El alqueno **40** se sometió a una reducción exhaustiva con hidruro de litio y aluminio en THF anhidro a 0 °C, obteniendo el alcohol **41** en un 84%. El último paso fue la formación del grupo saliente, y para ello se sometió al alcohol **41** a un tratamiento con el cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de trietilamina y con diclorometano anhidro, aislando el tosilato **42** con 44%.

La siguiente etapa consistió en la *N*-alquilación de los heterociclos **44** utilizando los alquilantes con alqueno terminal de tipo **45**. Como se observa en el Esquema 10, la reacción se llevó a cabo con hidruro de sodio como base, formando el anión a 0 °C en *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra, antes de adicionar gota a gota la cadena correspondiente disuelta en DMF. De esta forma, utilizando pirrol, pirrol-2-carbaldehído, pirrol-2-carboxilato de metilo e indol con el tosilato **42**, se obtuvieron los productos **27a** (95%), **27b** (95%), **27c** (94%) y **27d** (93%), respectivamente. Por otro lado, empleando el 5-bromopenteno (**46**) y como sustrato pirrol, pirrol-2-carbaldehído e indol, se generaron los compuestos alquilados **27e** (95%), **27f** (96%) y **27g** (93%), respectivamente.

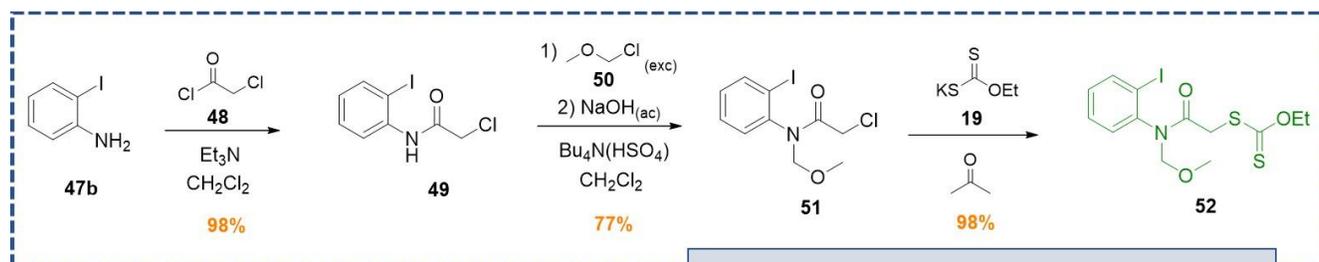


Esquema 10. Alquilación de pirroles e indoles

*Nota: El compuesto **27h** se empleó durante un experimento de optimización de la reacción fotoredox pero no se sintetizó para este trabajo.

En un inicio, la alquilación de heterociclos se probó también a -78°C en THF anhidro usando como base *n*-butilitio para obtener el compuesto **27b**. Sin embargo, la reacción no fue completa y se encontró que el heterociclo alquilado y el tosilato tenían R_f muy similares y no fue posible separarlos totalmente por cromatografía en columna. Buscando remover el tosilato remanente, se llevó a cabo una sustitución nucleofílica con bromuro de litio en un reflujo de acetona anhidra para obtener el bromuro **43**, logrando aislar el heterociclo alquilado, pero se encontró que la alquilación ocurrió con un rendimiento bajo. Esta sustitución se aplicó con el tosilato **42** como se observa en el Esquema 9, con el fin de formar un alquilante que permitiera una reacción más eficiente y limpia, como ocurre con el bromuro **46**. El rendimiento de la reacción fue de tan sólo 30% y el compuesto **43** es altamente volátil, por lo que se descartó esta estrategia.

A continuación, se llevó a cabo la síntesis del xantato **52**. Como se resume en el Esquema 11, la síntesis parte de la 2-yodoanilina, que se acetila utilizando cloruro de cloroacetilo (**48**) con trietilamina en diclorometano anhidro, obteniendo la anilida **49** con un rendimiento del 98%. En un siguiente paso, se efectúa la protección de **49**, para lo cual se disuelve en diclorometano junto con bisulfato de tetrabutilamonio (agente de transferencia de fase) y enseguida se adiciona el clorometil metil éter **50** en exceso (2 equivalentes), finalmente una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La reacción permanece en agitación por dos horas, y después se sigue por cromatografía en capa fina, adicionando 1 equivalente extra del éter reactivo hasta que se consuma la materia prima. Generalmente esto ocurre con 2 o hasta 3 adiciones subsecuentes. De esta forma, se aísla la anilida protegida **51** con un 77% de rendimiento. Para terminar, se llevó a cabo una sustitución del cloruro **51** con la sal de xantogenato **19**, bajo agitación en acetona, obteniendo el xantato **52** en 98%.

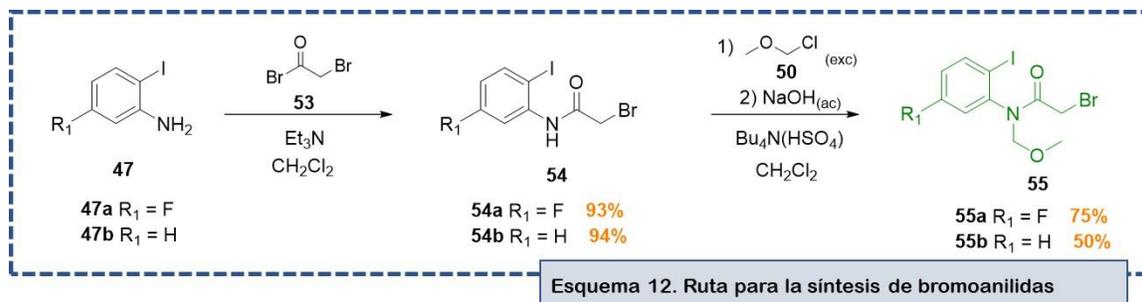


Esquema 11. Ruta para la síntesis del xantato de anilida

Una vez preparado el xantato **52**, se sometió a una prueba para determinar si participa en la reacción fotoredox con el pirrol *N*-alquilado **27f**. Sin embargo, el avance de la reacción fue mínimo después de 24 horas, de modo que se decidió utilizar bromoanilidas en lugar de xantatos para probar su eficacia como sustrato base para formar el radical.

De esta manera, en el Esquema 12 se resume la síntesis de los bromuros, la cual corresponde a la misma estrategia utilizada para el xantato. Primero se lleva a cabo la acetilación, para ello se disolvieron las anilinas **47** en diclorometano anhidro con trietilamina y se adicionó bromuro de bromoacetilo (**53**) gota a gota. Se logró aislar las anilidas de la forma **54** con rendimientos comparables, de 93% para la 5-fluoro-2-yodoanilina (**47a**) y 94% para la 2-yodoanilida (**47b**). Finalmente, se efectuó la protección de las anilidas **54** utilizando clorometil metil éter, bisulfato de tetrabutilamonio en una mezcla de diclorometano/hidróxido de sodio

acuoso. En este caso, el rendimiento para el ejemplo de flúor (**55a**) fue de 75%, pero para el compuesto **55b** fue de tan solo 50%. Por otro lado, para el último se obtuvo una mezcla de 2 productos con Rf similar, lo que impidió separarlos en su totalidad por cromatografía en columna, a pesar de haber probado distintos sistemas de elución. El subproducto obtenido se adjudica a la sustitución del bromuro **55b**, posiblemente por un hidroxilo, debido a que al someterlo a la reacción fotoredox no generó ningún producto.



3.2 Optimización de la reacción fotoredox

Una vez sintetizados los sustratos, se procedió a efectuar los experimentos para optimizar el proceso de adición/ciclación en cascada fotoinducida. Para ello se utilizó como base la reacción entre el heterociclo **27f** y la bromoanilida **55b** como se muestra en el Esquema 13. Se probaron tres tiras de luz LED azul comercial de distinto proveedor (no diseñadas para su uso en laboratorio y con longitudes de onda desconocidas), obteniendo rendimientos distintos, de modo que se decidió utilizar la que arrojó los mejores resultados en los ensayos preliminares. El proceso se llevó a cabo en un fotoreactor cuadrado forrado en el interior con la tira LED en arreglos de 3 diodos por unidad. Este se encontraba sobre una parrilla de agitación magnética, acoplado a un ventilador para evitar el calentamiento por la luz y así mantener la temperatura ambiente (28 °C). Los experimentos se llevaron a cabo en viales de aproximadamente 10 mL bajo agitación constante. Cada mezcla de reacción se desgasificó mediante 3 ciclos de congelamiento-descongelamiento al vacío con nitrógeno líquido. Se utilizó fosfato dibásico de sodio como base suave para llevar a cabo los intercambios de protón necesarios sin interferir en las reacciones radicalarias. La carga del catalizador de Ir(ppy)₃ se fijó en 2%-mol y se constató en un experimento sin irradiación LED que la reacción no procede sin la inducción de la luz azul. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los experimentos de optimización, la cantidad de reactivos correspondientes en equivalentes, la concentración molar, el tiempo de reacción y el rendimiento después de purificar por cromatografía en columna.

Como se mencionó con anterioridad, en el primer experimento se encontró que la reacción fotoredox no procede cuando se utiliza el xantato para generar el radical carbamoilo. Esto indica que el xantato tiene un potencial de reducción muy cercano al del iridio en estado excitado o menor, de modo que la transferencia electrónica no es espontánea. En cambio, en el experimento 2 se constata que las bromoanilidas sí son sustratos adecuados para llevar a cabo la reacción, ya que como se esperaba de acuerdo con la literatura, el potencial de reducción de dichos sustratos es lo suficientemente mayor para permitir el flujo de electrones. En estas condiciones se aisló el producto de adición/ciclación **29f** con un rendimiento del 7%. En el experimento 3 se estudió la viabilidad de un catalizador de rutenio como el cloruro de *tris*(bipiridin)rutenio

(II) en las mismas condiciones que el catalizador de iridio; sin embargo, no se observó la formación del producto deseado, pero tampoco la descomposición de las materias primas. De esta forma, se considera que la especie de rutenio no tiene un potencial de reducción suficiente para la transferencia monoeléctrica.



Tabla 2. Condiciones de optimización para la reacción en cascada

EXP	Equivalentes de sustratos					Concentración (M)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
	Alqueno	Precursor Radical	Aditivo	Base	Ir(ppy) ₃			
1	1	1 ^a	-	1.5	0.02	0.1	24	Trazas
2	1	1	-	1.5	0.02	0.1	24	7
3	1	1	-	1.5	0.02 ^b	0.1	24	N.R.
4	1	1	-	1.5	0.02	0.25 ^c	24	N.R.
5	1	1	-	1.5	0.02	0.25 ^d	24	N.R.
6	1	1.5	-	1.5	0.02	0.25	22	23
7	1	1.5	3 ^e	3	0.02	0.25	24	Subprod.
8	1	1.5	3 ^f	3	0.02	0.25	44	36
9	1	1.5 ^a	3 ^f	3	0.025	0.25	24	Trazas
10	1 ^g	1.5	-	-	1.5 ^j	0.40 ^d	2 ^l	N.R.
11	1 ^h	1.5	-	-	1.5 ^j	0.40 ^d	2 ^l	Subprod.
12	1 ⁱ	1.5	-	-	1.5 ^j	0.40 ^d	2 ^m	Trazas

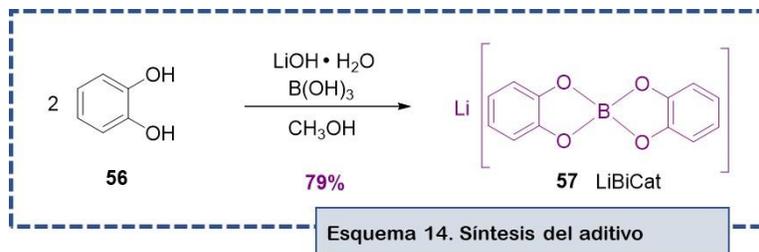
^aXantato **52**. ^bCatalizador Ru(bpy)₃Cl₂. ^cAcetonitrilo. ^d1,2-dicloroetano. ^eTrietilamina. ^fLiBiCat. ^gAlqueno **27e**. ^hAlqueno **27g**.

ⁱAlqueno **27h**. ^jPeróxido de dilaurilo. ^kCalentamiento a reflujo. ^lCalentamiento por microondas.

Por otro lado, se estudió la influencia del disolvente en la transformación llevando a cabo una reacción en acetonitrilo y en 1,2-dicloroetano a concentración de 0.25 M (experimentos 4 y 5). En ambos casos no se observó ningún avance de la reacción. Esto puede deberse a que la generación del radical y el anión propuestos no está favorecida, posiblemente por efecto de solubilidad. El acetonitrilo y el 1,2-dicloroetano no son lo suficientemente polares como la *N,N*-dimetilformamida, de acuerdo a sus constantes dieléctricas, que son 36.64, 10.42 y 38.25, respectivamente. [22]

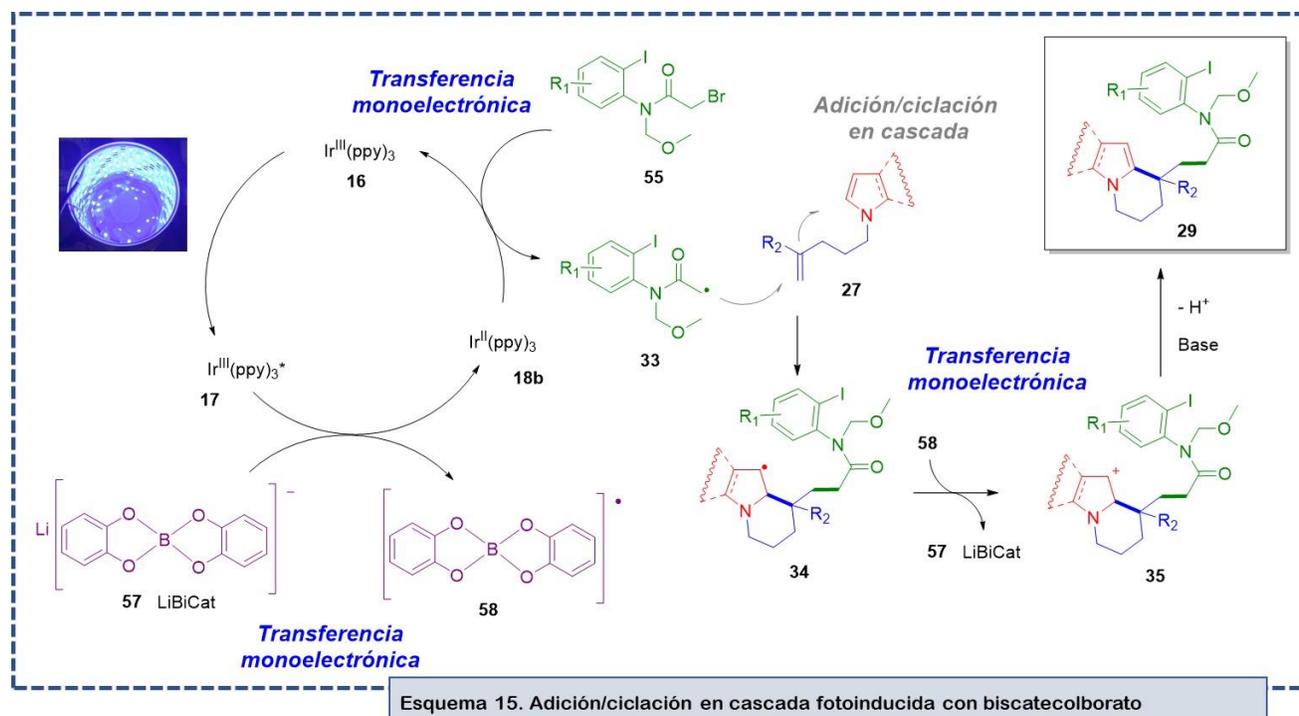
A continuación, se llevó a cabo el experimento 6, donde se aumentó la cantidad del bromuro de partida a 1.5 equivalentes y la concentración del disolvente a 0.25 M, obteniendo un mejor rendimiento (23%) a las 22 horas de reacción. De esta manera, se constata la influencia de la concentración y de la cantidad del sustrato del que proviene la especie radicalaria inicial.

A pesar de que el rendimiento mejoró en este último experimento, sigue siendo mucho menor al reportado para la síntesis efectuada mediante una iniciación por termólisis con peróxidos orgánicos, el cual fue de 63% para ese sustrato en particular. De este modo, se decidió probar con el uso de un aditivo que permitiera la formación de una especie de iridio más activa. Para ello se realizó la síntesis del biscatecolborato de litio de acuerdo con lo reportado en la literatura. [23] Como se observa en el Esquema 14, la síntesis parte del catecol (**56**), que se disuelve en metanol anhidro con hidróxido de litio monohidratado. Posteriormente, se calienta a 60 °C y se adiciona ácido bórico. Después de su purificación, el biscatecolborato de litio (LiBiCat, **57**) se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 79%.



El uso del biscatecolborato se propone como un donador de electrones eficiente y barato en comparación con otros como las aminas terciarias, de las cuales se sabe que al formar un radical catión amino, suelen descomponerse donando radicales hidrógeno que pueden favorecer medios de reacción reductores, dichos medios atacan a los sustratos afectando el rendimiento y generando subproductos indeseados.

El mecanismo propuesto para la reacción fotoredox con la utilización de biscatecolborato como aditivo es distinto, y se representa en el Esquema 15.



Al igual que en la primera propuesta, se espera que el catalizador de iridio **16** pase a su estado excitado **17** y en este caso, sea reducido a iridio (II) (**18b**) mediante una transferencia monoeléctrica por parte del biscatecolborato **57**, generando a su vez el radical **58**. La especie reducida de Ir(ppy)₃ es la que ahora puede

actuar como reductor en una nueva transferencia monoelectrónica con el bromuro **55**, regenerando el catalizador de iridio (III) y formando el radical carbamoilo **33**, el cual puede llevar a cabo la reacción en cascada adicionándose sobre el doble enlace y ciclándose hacia el heterociclo, llegando al producto intermedio ciclado **34**. Para esta propuesta, la oxidación de **34** se puede llevar a cabo con el radical **58**, que restituye el biscatecolborato **57** y el carbocatión **35**, cuya desprotonación por una base regenera la aromaticidad para conducir al producto **29**.

En la Tabla 2 se observan las siguientes pruebas realizadas. En los experimentos 7 y 8 se efectuó la reacción fotoredox utilizando 3 equivalentes de dos aditivos diferentes. En primer lugar, se empleó trietilamina, comprobando que en este caso no es un buen promotor de la reacción, ya que se observó únicamente la formación de subproductos que no correspondían al producto deseado. Por otro lado, el uso del biscatecolborato sí permitió aislar el compuesto **29f**, mejorando el rendimiento hasta un 36%. También se encontró que una parte del aditivo se descompone y se aísla como impureza, la cual se hace evidente en la cromatoplaqueta como una mancha que se oscurece con el tiempo y es ligeramente menos polar que el producto, aunque su remoción se logró modificando el gradiente de elución.

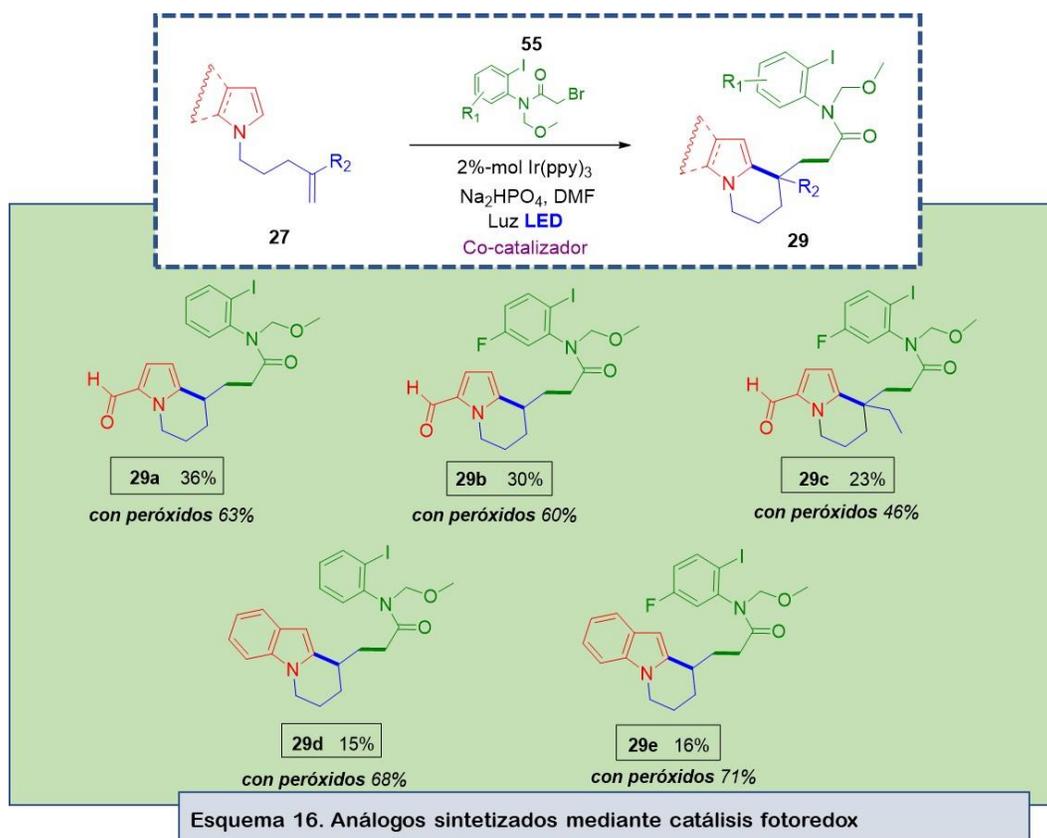
A continuación, en el experimento 9 se probó el biscatecolborato para llevar a cabo la reacción en cascada utilizando el xantato **52** como fuente del radical, concluyendo que el potencial de reducción de la especie propuesta de iridio (II) tampoco es lo suficientemente negativo para efectuar la transferencia monoelectrónica hacia el xantato. Al realizar el experimento se observó que el avance de la reacción fue casi nulo y sólo se observaron trazas del producto deseado. De esta forma, se determinó que los xantatos probados no son buenos sustratos para llevar a cabo esta reacción mediante un enfoque fotoredox.

Finalmente, se realizaron 3 experimentos más (10, 11 y 12) con sustratos distintos (**27e**, **27g** y **27h**) en presencia del bromuro **55b** mediante iniciación por termólisis de peróxidos orgánicos en 1,2-dicloroetano, en este caso peróxido de dilaurilo, a reflujo (10 y 11) y mediante calentamiento por microondas (12). Esta estrategia fue la que se utilizó para sintetizar los análogos de rhazinilam en el trabajo anterior del grupo de investigación, y los ensayos se efectuaron para observar el comportamiento del bromuro **55b** bajo estas condiciones. Se encontró que en el experimento 9 no hubo reacción, en el 10 se observaron únicamente subproductos en la placa y en el 11 un avance pobre de reacción y trazas del producto esperado. En este caso se comprueba que los bromuros no son buenos sustratos para el enfoque de iniciación por termólisis de peróxidos orgánicos.

3.3 Síntesis de análogos intermediarios de rhazinilam

Con base en los resultados obtenidos, se utilizaron las condiciones optimizadas para efectuar la síntesis de los análogos correspondientes. Los resultados se encuentran resumidos en el Esquema 16, y se obtuvieron empleando *N,N*-dimetilformamida como disolvente a una concentración de 0.02 M con respecto al heterociclo alquilado correspondiente de la forma **27**. La fuente de radicales fueron las bromoanilidas **55**, el catalizador Ir(ppy)₃ con carga del 2%-mol junto con el biscatecolborato de litio como aditivo en exceso (3 equivalentes) y 3 equivalentes del fosfato dibásico de sodio como base. Las reacciones se efectuaron en

viales de 10 mL desgasificando las mezclas en 3 ciclos de congelamiento-descongelamiento al vacío con nitrógeno líquido. Finalmente, se mantuvieron bajo agitación por 44 horas con irradiación de luz LED azul a 28 °C.



Por cuestiones de tiempo y recursos, se sintetizaron únicamente 5 análogos de intermediarios previos al acoplamiento, utilizando las bromoanilidas fluorada (**55a**) y sin flúor (**55b**) con los heterociclos alquilados correspondientes de pirrol-2-carbaldehído (**27b** y **27f**) con rendimientos de 36, 30 y 23% e indol (**27g**) en 15 y 16%. En todos los casos, se obtuvieron rendimientos menores a los que se tienen reportados con el enfoque tradicional.^[13] En este caso también se encontró un resultado menos favorable para el ejemplo con carbono cuaternario en el sistema de tetrahidroindolizina. Opuesto a las observaciones anteriores, la reacción resultó menos eficiente con los sistemas de indol que con los de pirrol-2-carbaldehído.

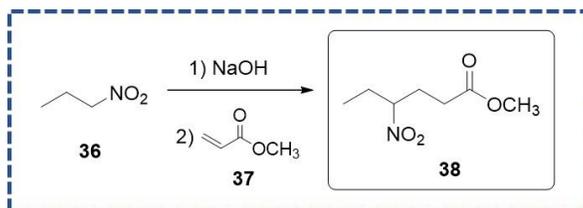
4. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología de síntesis fotoredox para intermediarios de análogos del rhazinilam.
- La ruta fotoredox generó menos subproductos y emplea condiciones más suaves, pero es menos eficiente que aquella iniciada con la termólisis de peróxidos orgánicos.
- La fuente de luz es un factor importante para considerar, por lo que debe usarse una lámpara LED con longitud de onda más cercana al ultravioleta.

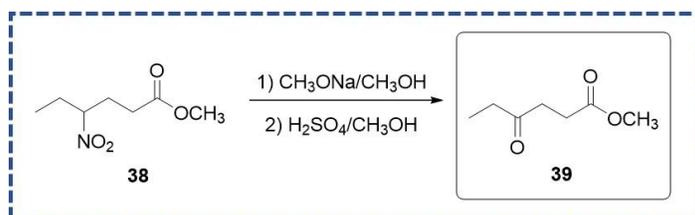
ANEXO 1. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados fueron de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación previa. Los compuestos sintetizados se purificaron mediante cromatografía flash en columna, con sílica gel de Sigma-Aldrich (grado técnico, tamaño de poro 60 Å y tamaño de partícula 40-63 Å) como fase estacionaria y con mezclas de disolventes de Química Rique (grado ACS) como fase móvil. Los disolventes (acetato de etilo, diclorometano y hexano) se utilizaron directamente del contenedor de Química Rique. El tetrahidrofurano se secó utilizando sodio con benzofenona como indicador y se destiló. La *N,N*-dimetilformamida se secó durante una noche a 80 °C sobre óxido de bario y se destiló a presión reducida. La acetona se secó empleando desecante Drierite™ (sulfato de calcio anhidro y mineral). Finalmente, el diclorometano se secó sobre hidruro de calcio. La numeración con la que se presentan los compuestos es la misma utilizada en el texto.

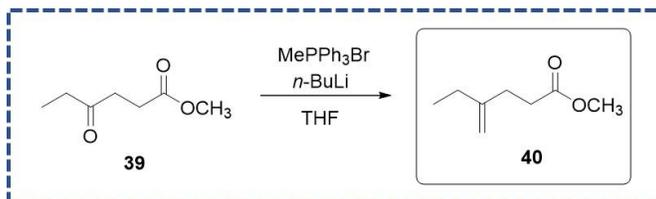
2.1 Síntesis del tosilato 42



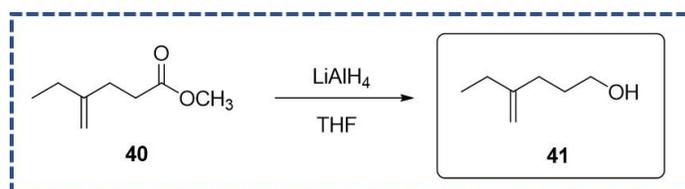
4-Nitrohexanoato de metilo (38). En un matraz de fondo redondo se prepara una disolución con 8.4 g de hidróxido de sodio (40 g/mol, 0.6 eq) en 420 mL de agua (0.5 M), a la que se adicionan lentamente 30 mL de nitropropano (89.1 g/mol, 0.998 g/mL, 1 eq.). La mezcla permanece bajo agitación durante 30 minutos y luego se adicionan 20.2 mL de acrilato de metilo (86.1 g/mol, 0.956 g/mL, 1 eq.). Después de proceder durante 12 horas a temperatura ambiente, la reacción se extrae con diclorometano (3x100 mL) y se concentra a presión reducida. El aceite amarillo permanece al vacío hasta peso constante, obteniéndolo con un 51% de rendimiento.^[24]



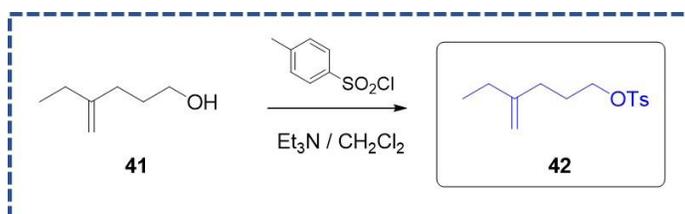
4-Oxohexanoato de metilo (39). En un matraz de fondo redondo se disuelven 20 g del nitrocompuesto **38** (175.18 g/mol, 1 eq.) en 100 mL de metanol (1.15 M). A continuación, se adiciona una disolución 5 N preparada con 7.4 g de metóxido de sodio (54 g/mol, 1.2 eq.) en 27.4 mL de metanol a temperatura ambiente. La reacción permanece 30 minutos bajo agitación y después se adiciona gota a gota sobre una disolución a 0 °C preparada con 25 mL de ácido sulfúrico (98%, 98 g/mol, 1.83 g/mL, 4 eq.) en 100 mL de metanol (4.5 M). Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente se adicionan 150 mL de agua y se concentra a presión reducida para retirar la mayor parte de metanol. La mezcla se extrae con diclorometano (3x80 mL), y se purifica por cromatografía flash en columna con un gradiente de hexano/acetato de etilo. La cetona **39** se obtiene como un aceite amarillo con un 44% de rendimiento.^[25]



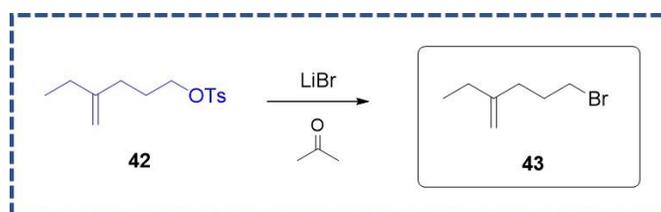
4-Metilenhexanoato de metilo (40). En un matraz de fondo redondo (previamente secado) se adicionan 17.1 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio (357.22 g/mol, 1.1 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno y se forma una suspensión con 120 mL de THF anhidro (0.4 M). La mezcla se enfría a 0 °C y se adicionan lentamente 4.3 mL de *n*-butilitio (11 M en hexano, 1.1 eq.). La reacción permanece bajo agitación a baja temperatura por una hora y posteriormente se adicionan 6.25 g de la cetona **39** (144 g/mol, 1 eq.) disuelta en 39 mL de THF anhidro (1.1 M). Después de 12 horas de reacción, la mezcla se soporta en sílica y se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando hexano y un gradiente de hexano/acetato de etilo (95:5) para separar el alqueno **40** y 8:2 para recuperar la cetona **39** remanente. El alqueno **40** se aísla con un 42% de rendimiento como un aceite amarillo claro de aroma dulce y altamente volátil.^[24]



4-Metilenhexan-1-ol (41). En un matraz de fondo redondo (previamente secado) se adicionan 1.26 g de hidruro de litio y aluminio (38 g/mol, 1.4 eq.), se purga el matraz con nitrógeno y se enfría a 0 °C, luego se suspende en 33 mL de THF anhidro (1 M). A continuación, se adicionan 3.35 g del éster **40** (142 g/mol, 1 eq.) disuelto en 125 mL de THF anhidro (0.188 M) gota a gota y se mantiene bajo agitación durante 2 horas. La reacción se inactiva adicionando gota a gota una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio (alrededor de 150 mL, correspondiente a un volumen igual de la mezcla inicial) y permanece bajo agitación hasta que se separen las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x50 mL) y se concentra en el rotavapor. El alcohol **41** se obtiene como un aceite incoloro o ligeramente amarillo con un rendimiento del 84%.^[24]



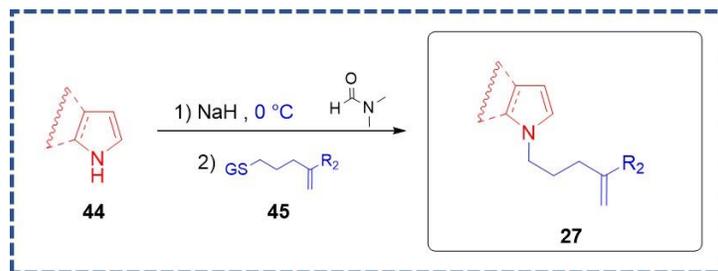
4-Metilenhexil-4-metilbencensulfonato (42). En un matraz de fondo redondo (previamente secado) se adicionan 600 mg del alcohol **41** (114 g/mol, 1 eq.), luego se purga el matraz con nitrógeno y se disuelve en 6.6 mL de diclorometano anhidro (0.8 M). La mezcla se enfría a 0 °C y se adicionan 1.1 mL de trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL, 1.5 eq.). A continuación, se adicionan 1.1 g de cloruro de tosilo (190.65 g/mol, 1.1 eq.) y se mantiene bajo agitación por 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactiva con una disolución de hidróxido de sodio 1 M, se extrae con diclorometano (3x5 mL) y se purifica mediante cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo 95:5 como fase móvil. El tosilato **42** se aísla como un aceite incoloro en un 44% de rendimiento.^[24]



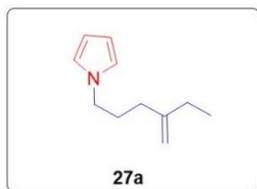
1-Bromo-4-metilenhexano (43). En un matraz de fondo redondo se vierten 847 mg del tosilato **42** (268 g/mol, 1 eq.) y luego se adicionan 1.1 g de bromuro de litio (86.85 g/mol, 4 eq.). Se equipa el matraz con un refrigerante y se purga el sistema. A continuación, la mezcla se disuelve en 18 mL de acetona anhidra (0.176 M) y se calienta a reflujo durante 12

horas. La mezcla de reacción se extrae con agua y acetato de etilo para retirar las sales, luego se concentra a presión reducida. El bromuro **43** se obtiene como un aceite incoloro altamente volátil con un rendimiento del 30%.

2.2 Metodología general de alquilación



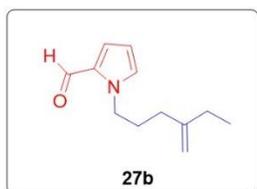
En un matraz de fondo redondo (previamente secado) se adicionan 100 mg de hidruro de sodio (24 g/mol, 1.8 eq.), se purga y después de enfriar a 0 °C, se forma una suspensión con 8.4 mL de DMF (0.25 M respecto al heterociclo). A la mezcla se adiciona 1 equivalente del heterociclo correspondiente **44** (alrededor de 200 mg) y se mantiene bajo agitación por una hora, dejando que alcance la temperatura ambiente después de la adición. Posteriormente, se adiciona la cadena correspondiente: el tosilato **42** (268 g/mol, 1.01 eq.) disuelto en DMF (4 M) para R₂ = etilo, o el 5-bromopent-1-eno (149 g/mol, 1.2 eq.) para R₂ = H. La reacción procede durante 12 horas y se inactiva adicionando agua lentamente. El tratamiento consiste en una extracción con acetato de etilo (3x5 mL) seguido de la purificación por cromatografía flash en columna utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo. De esta forma se obtienen los heterociclos alquilados de la forma **27** como aceites con rendimientos del 93 al 96%.



1-(4-Metilenhexil)-1H-pirrol (**27a**). (95%)

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.77 – 6.64 (m, 2H), 6.23 – 6.12 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.19 – 1.84 (m, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 150.16, 120.61, 108.47, 107.96, 49.18, 33.15, 29.54, 28.81, 12.41.

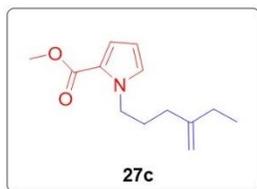
Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₁₁H₁₈N: 164.14392 g/mol, encontrado: 164.14425 g/mol.



1-(4-Metilenhexil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (**27b**). (95%)

RMN-¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.56 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.24 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.32 (t, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (100 MHz, Cloroformo-*d*) δ 179.26, 150.10, 131.35, 131.35, 124.85, 109.47, 108.30, 48.77, 32.89, 29.23, 28.68, 12.29. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)**

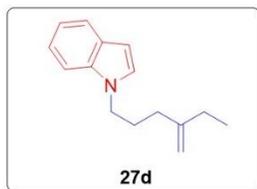
calculado para C₁₂H₁₈NO 192.13884 g/mol, encontrado 192.13951 g/mol.



1-(4-Metilenhexil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**27c**). (94%)

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.95 (dd, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 2H), 4.33 – 4.22 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.06 – 1.85 (m, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 161.54, 150.25, 128.85, 121.55, 118.27, 108.26, 107.95, 51.01, 48.91, 33.12, 29.59, 28.81, 12.37. **Espectrometría de**

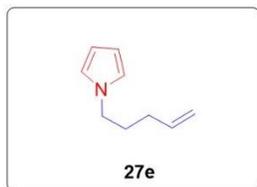
masas (ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₁₃H₂₀NO₂: 222.14940 g/mol, encontrado: 222.14899 g/mol.



1-(4-Metilenhexil)-1H-indol (**27d**). (93%)

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (m, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 150.17, 136.17, 128.81, 127.96, 121.53, 121.14, 119.40, 109.55, 108.59,

101.17, 46.03, 33.43, 28.94, 28.25, 12.50. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₅H₁₉N 214.15957 g/mol, encontrado 214.15951 g/mol.



1-(Pent-4-en-1-yl)-1H-pirrol (27e). (95%)

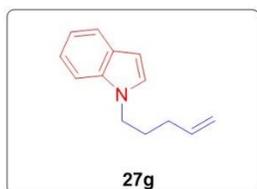
RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.79 – 6.73 (m, 2H), 6.31 – 6.23 (m, 2H), 5.99 – 5.85 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H).



1-(Pent-4-en-1-yl)-1H-pirrol-2-carbaldehído (27f). (96%)

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.51 (s, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 5.86 – 5.67 (m, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.03 (dt, *J* = 7,3 Hz, 7.0 Hz, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 179.29, 137.53, 131.44, 131.38, 124.94, 115.50, 109.56, 48.52, 30.55, 30.37. **Espectrometría de masas**

(ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₁₀H₁₄NO 164.10754 g/mol, encontrado 164.10746 g/mol.

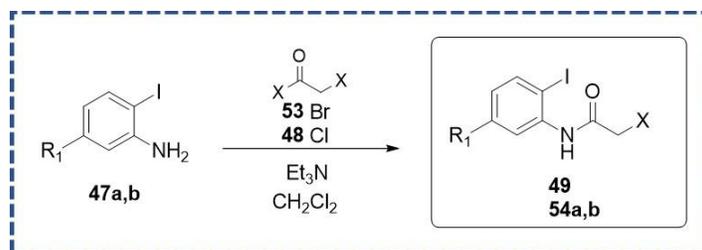


1-(Pent-4-en-1-yl)-1H-indol (27g). (93%)

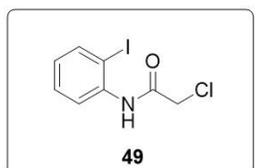
RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 137.57, 136.12, 128.80, 128.00, 121.54, 121.15, 119.42, 115.82, 109.58,

101.16, 45.74, 31.04, 29.37. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₃H₁₆N 186.12827 g/mol, encontrado 186.12818 g/mol.

2.3 Síntesis de precursores radicalarios



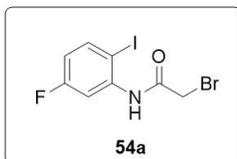
En un matraz de fondo redondo (previamente seco) se coloca 1 equivalente de la 5-fluoro-2-yodoanilina (**47a**, 237 g/mol) o la 2-yodoanilina (**47b**, 219 g/mol), se disuelve en diclorometano (0.6 M) y se enfría con hielo. A continuación, se adiciona trietilamina (101.2 g/mol, 0.726 g/mL, 1.5 eq.) lentamente, seguido de la adición de cloruro de cloroacetilo **48** (para obtener **49** con X = Cl) o bromuro de bromoacetilo **53** (para obtener X = Br en **54a** con R = F o **54b** con R = H). Si la mezcla precipita y detiene la agitación, se adiciona uno o dos mL de diclorometano. La reacción permanece a temperatura ambiente bajo agitación por 12 horas. Posteriormente, se inactiva con agua, se retira la fase orgánica y la acuosa se extrae con diclorometano (3x5 mL). Finalmente, la mezcla se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente, obteniendo las anilidas **49**, **54a** y **54b** como sólidos con rendimientos de 98, 93 y 94% respectivamente.



2-Cloro-N-(2-yodofenil)acetamida (49). (98%)

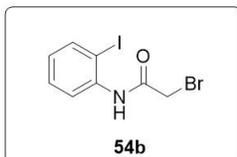
RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.73 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 164.24, 139.18, 137.44, 129.40, 126.80, 121.78, 89.98, 43.30.

Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₈H₈ClINO 295.93391 g/mol, encontrado 295.93317 g/mol.



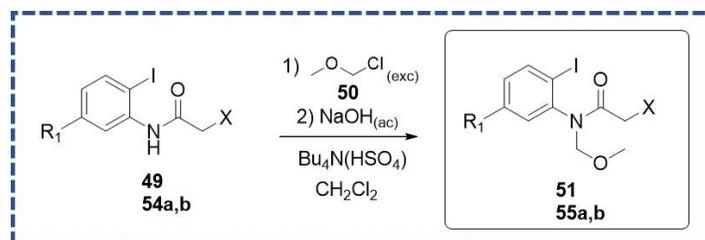
2-Bromo-*N*-(5-fluoro-2-iodofenil)acetamida (54a). (93%)

RMN-¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.8, 7.7, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H).

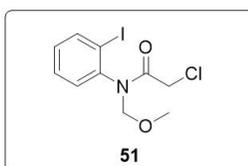


2-Bromo-*N*-(2-iodofenil)acetamida (54b). (94%)

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.74 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H).

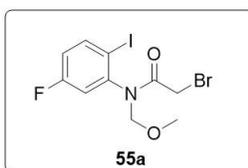


En un matraz de fondo redondo se agrega 1 equivalente de la acetamida correspondiente **49** (295.5 g/mol), **54a** (357.95 g/mol) o **54b** (339.96 g/mol), y bisulfato de tetrabutilamonio (339.53 g/mol, 0.37 eq.) para disolverse en diclorometano (0.06 M). Después, se adiciona clorometil metil éter (80.5 g/mol, 1.06 g/mL, 2.3 eq.) y se enfría a 0 °C, a la mezcla se agrega una disolución de hidróxido de sodio al 50% m/V gota a gota (0.3 M respecto a la acetamida) y permanece bajo agitación por 2 horas a baño de hielo. El avance de la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina al terminar el tiempo, si hay presencia de materia prima se hace una adición de 1 equivalente de clorometil metil éter y se mantiene bajo agitación por una hora, repitiendo el monitoreo, si es necesario se hace una última adición. La reacción no puede proceder más de 4 horas porque promueve la descomposición del producto. La mezcla se extrae utilizando salmuera y la fase acuosa se lava con acetato de etilo (3x10 mL). Finalmente, la purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna con un gradiente de hexano/acetato de etilo. Los productos **51** y **55b** se obtienen como aceites en rendimientos de 77 y 50%, mientras que **55a** se obtiene como un sólido en 75%.



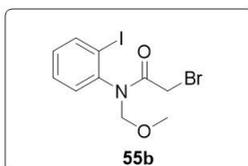
2-Cloro-*N*-(metoximetil)-*N*-(2-iodofenil)acetamida (51). (77%)

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 167.14, 141.94, 140.37, 131.22, 130.93, 129.99, 100.21, 78.92, 57.35, 42.80. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₀H₁₂ClINO₂ 339.96012 g/mol, encontrado 339.96109 g/mol.



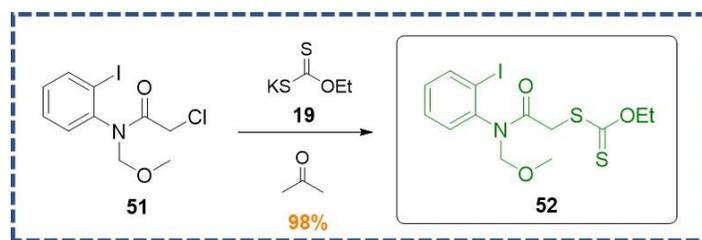
2-Bromo-*N*-(5-fluoro-2-iodofenil)-*N*-(metoximetil)acetamida (55a). (75%)

RMN-¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 5.9, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 27.6, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 10.3, 3.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 2H), 3.47 (s, 3H).



2-Bromo-*N*-(metoximetil)-*N*-(2-iodofenil)acetamida (55b). (50%)

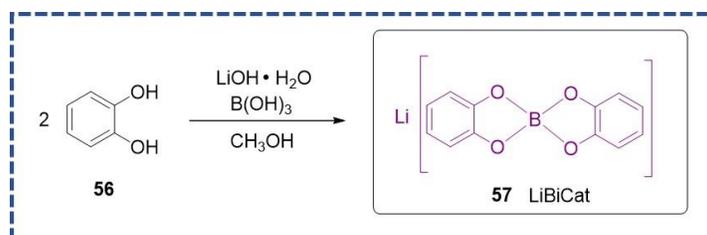
RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.15 (td, *J* = 7.8, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.81 – 3.51 (m, 2H), 3.49 (s, 3H).



O-Etil-S-(2-((2-yodofenil)(metoximetil)amino)-2-oxoetil) carbonoditioato (52). En un matraz de fondo redondo se adicionan 500 mg de la acetamida **51** (339.6 g/mol, 1 eq.) y se disuelve en 8.4 mL de acetona (0.176 M). A continuación, se adicionan 235.6 mg de etilxantogenato de potasio (160 g/mol, 1 eq.) y la reacción se mantiene bajo agitación por 12 horas. Al terminar, se extrae con agua y acetato de etilo (3x5 mL) y se purifica por cromatografía en columna con un gradiente de hexano/acetona. El xantato **52** se obtiene como un aceite amarillo viscoso con un rendimiento del 98%.

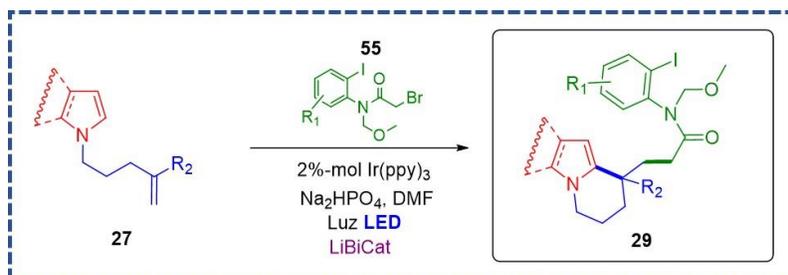
RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 213.74, 167.42, 142.52, 140.29, 131.52, 130.75, 129.96, 100.41, 78.76, 70.73, 57.32, 40.30, 13.91. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₃H₁₇INO₃S₂ 425.96945 g/mol, encontrado 425.97090 g/mol.

2.4 Síntesis del biscatecolborato de litio



La síntesis del aditivo se efectuó según la metodología descrita por Stephenson ^[19]. En un matraz de fondo redondo se disuelven 7.1 g de catecol (110.11 g/mol, 2 eq.) en 14 mL de metanol (4.6 M), posteriormente se adicionan 1.36 g de hidróxido de litio monohidratado (41.96 g/mol, 1 eq.) y la mezcla se mantiene bajo agitación hasta obtener una disolución homogénea (puede calentarse ligeramente), después se adicionan 2 g de ácido bórico (61.83 g/mol, 1 eq.) y se calienta a 60 °C bajo agitación por una hora. La mezcla se concentra a presión reducida, a continuación, se disuelve con la menor cantidad de THF posible y se precipita adicionando lentamente hexano. El sólido se filtra, se lava con hexano y luego con éter hasta que sea blanco. Finalmente, el sólido blanco obtenido con un 79% de rendimiento se almacena en el desecador.

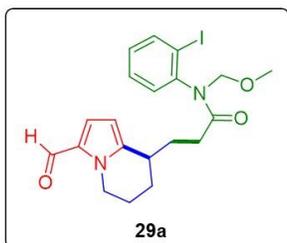
2.5 Metodología general de adición/ciclación fotocatalítica



En un vial de 10 mL con agitador magnético se adicionan: 1 equivalente del heterociclo correspondiente **27**, 1.6 eq. del bromuro de la forma **55**, 3 eq. de fosfato dibásico de sodio, 3 eq. del aditivo LiBiCat **57** y se concluye con 0.02 eq. del catalizador de iridio. Inmediatamente, se disuelve la mezcla en DMF (0.28 M), se ajusta un septum que selle el vial y a

la vez permita insertar una aguja. La mezcla se desgasifica sometiéndola a 3 ciclos de congelamiento-descongelamiento al vacío y con nitrógeno líquido [Nota: la manguera que va hacia la bomba de vacío se acopla con la aguja para poder insertarla en el septum; el vacío se aplica cuando la mezcla empieza a congelarse y se retira hasta que termine de descongelarse]. A continuación, el septum se sustituye con la tapa del vial utilizando un globo de nitrógeno para desplazar el aire durante esta operación. El vial se coloca en el fotoreactor bajo irradiación de la luz LED azul y agitando por 44 horas a 28 °C. El tratamiento consiste en una extracción líquido-líquido con salmuera y acetato de etilo (alrededor de 10 mL), la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (5 mL), luego, las fases orgánicas mezcladas se lavan con salmuera (3x5 mL) para retirar el exceso de DMF. Finalmente, el crudo se purifica por cromatografía en columna con un gradiente de hexano/acetato de etilo, con 9:1 se recuperan las materias primas y el producto se eluye con 8:2. Los productos de adición/ciclación de la forma **29** se aíslan como aceites en rendimientos del 15 al 36%.

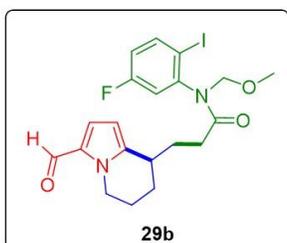
3-(3-Formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)-N-(metoximetil)-N-(2-yodofenil)propanamida (29a). (36%)



RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 9.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 2.33 – 1.72 (m, 8H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 178.63, 173.32 (173.30), 143.96 (143.87), 143.42 (143.36), 140.23, 131.02, 130.95, 130.33,

129.81, 124.57, 107.62 (107.55), 100.59, 78.29 (78.26), 57.05, 45.62, 33.92 (33.82), 31.87 (31.79), 29.82 (29.77), 25.43 (25.32), 21.68 (21.63). **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₀H₂₄IN₂O₃: 467.08316 g/mol, encontrado: 467.08179 g/mol.

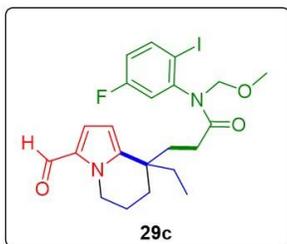
N-(5-Fluoro-2-yodofenil)-3-(3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)-N-(metoximetil)propanamida (29b). (30%)



RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 9.37 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.03 – 5.95 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.89 – 2.73 (m, 1H), 2.21 – 2.01 (m, 4H), 1.94 – 1.68 (m, 4H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 178.69, 172.94 (172.91), 163.23 (d, $J_{C-F} = 251.5$ Hz), 144.82, (144.77, 144.70, 144.64), 143.75 (d, $J_{C-F} = 5.9$ Hz), 140.83 (d, $J_{C-F} = 8.0$ Hz), 131.01,

124.58, 118.75 (dd, $J_{C-F} = 22.2, 5.7$ Hz), 118.00 (d, $J_{C-F} = 21.5$ Hz), 107.59 (107.51), 93.92 (d, $J_{C-F} = 3.6$ Hz), 78.10, 57.09, 45.63, 33.88 (33.78), 31.84 (31.75), 29.70 (29.66), 25.44 (25.34), 21.67. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₀H₂₃FIN₂O₃ 485.07374 g/mol, encontrado 485.07263 g/mol.

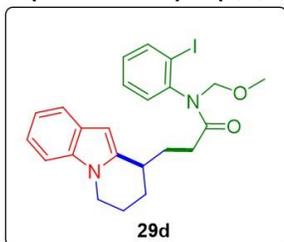
3-(8-Etil-3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)-N-(5-fluoro-2-yodofenil)-N-(metoximetil)propanamida (29c). (23%)



RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 9.32 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 4.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.97 – 1.76 (m, 6H), 1.46 (dt, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 4H), 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 178.48, 173.38 (173.25), 163.10 (d, $J_{C-F} = 251.3$ Hz), 146.00 (d, $J_{C-F} = 9.4$ Hz), 144.78 (144.66), 140.69 (d, $J_{C-F} = 11.9$ Hz), 130.78, 124.43, 118.63 (d, $J_{C-F} = 22.2$

Hz), 117.81 (dd, $J_{C-F} = 21.5, 3.4$ Hz), 107.50 (107.31), 93.83 (d, $J_{C-F} = 3.3$ Hz), 78.04, 57.04, 45.30, 38.20 (38.06), 35.17 (34.83), 33.24 (32.97), 30.20 (30.09), 28.96 (28.82), 19.56 (19.46), 8.55. **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₂H₂₇FIN₂O₃ 513.10504 g/mol, encontrado 513.10640 g/mol.

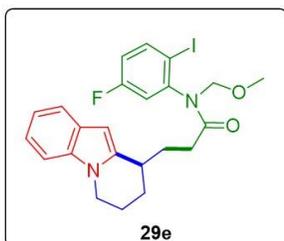
***N*-(Metoximetil)-3-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)-*N*-(2-yodofenil)propanamida (29d). (15%)**



RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 7.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.71 – 5.58 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 4.09 (dt, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.83 (ddt, J = 16.6, 12.2, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.93 (dd, J = 12.8, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 19.5, 9.3 Hz, 4H), 1.97 (dt, J = 13.0, 6.2 Hz, 4H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 173.84 (173.82), 143.55 (143.53), 140.65, 140.28 (140.23), 136.32, 131.15

(131.09), 130.27, 129.80, 128.17, 120.51, 119.88, 119.68, 108.81, 100.71 (100.68), 97.52 (97.35), 78.29, 57.09, 42.29, 34.41 (34.30), 32.34 (32.01), 29.99 (29.82), 26.94 (26.72), 22.11 (21.92). **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₃H₂₆IN₂O₂: 489.10389 g/mol, encontrado: 489.10415 g/mol.

***N*-(5-Fluoro-2-yodofenil)-*N*-(metoximetil)-3-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)propanamida (29e). (16%)**



RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 7.86 (dt, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 3H), 6.88 (qd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.46 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 1.97 (dd, J = 13.3, 8.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 2H). **RMN-¹³C** (75 MHz, Cloroformo-*d*, Mezcla de rotámeros) δ 173.38 (173.35), 163.21 (d, J_{C-F} = 251.1 Hz), 144.95

(144.82), 140.87 (140.83), 140.74 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz), 140.42, 136.36, 128.15, 120.55, 119.80 (d, J_{C-F} = 13.5 Hz), 118.82 (dd, J_{C-F} = 22.2, 5.4 Hz), 117.88 (d, J_{C-F} = 21.5 Hz), 108.82, 97.59 (97.39), 93.99 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz), 78.14, 57.10, 42.26, 34.32 (34.24), 32.29 (31.96), 29.87 (29.73), 26.92 (26.75), 22.03 (21.85). **Espectrometría de masas (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₃H₂₅FIN₂O₂: 507.09447 g/mol, encontrado 507.09462 g/mol.

ANEXO 2. REFERENCIAS

- [1] David, B. Sévenet, T. Morgat, M. Guénard, D. Moisand, A. Tollon, Y. Thoison, O. Wright, M. *Cell Mot. Cytoskeleton*. **1994**, 28, 317-326. DOI: 10.1002/cm.970280405
- [2] David, B. Sévenet, T. Thoison, O. Awang, K. Païs, M. Wright, M. Guénard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7 (17), 2155-2158. DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00391-0
- [3] Weaver, B. *Mol. Biol. Cell.* **2014**, 25 (18), 2677-2681. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0916
- [4] David, B. *Thesis*. **1990**, Paris V, Francia.
- [5] Décor, A. Bellocq, D. Thoison, O. Lekieffre, N. Chiaroni, A. Ouzzani, J. Cresteil, T. Guéritte, F. Badouin, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1558-1564. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.10.015.
- [6] Ratcliffe, A. Smith, G. F. Smiths, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 52, 5179-5184. DOI: 10.1016/s0040-4039(01)87657-7
- [7] Dupont, C. Guénard, D. Tchertanov, L. Thoret, S. Guéritte, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2961-2969. DOI: 10.1016/S0968-0896(99)00241-2
- [8] Décor, A. Monse, B. Martin, M.T. Chiaroni, A. Thoret, S. Guénard, D. Guéritte, F. Baudoin, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2314-2332. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.11.011
- [9] Edler, M. Yang, G. Jung, M. K. Bai, R. Bommann, W. Hamel, E. *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, 487, 98-104. DOI: 10.1016/j.abb.2009.05.014
- [10] Patani, G. LaVoie, E. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147-3176. DOI: 10.1021/cr950066q
- [11] Moreira Lima, L. Barreiro, E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 23-49. DOI: 10.2174/0929867053363540
- [12] Burger, A. *Prog. Drug Res.* **1991**, 37, 287-371. DOI: 10.1007/978-3-0348-7139-6_7
- [13] García, J. *Tesis doctoral*. UNAM, México. *Por publicar*.
- [14] Romero, N. Nicewicz, D. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00057
- [15] Ravelli, D. Protti, S. Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9850-9913. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00662
- [16] López-Mendoza, P. Díaz, J. Loaiza, A. Miranda, L. D. *Tetrahedron*, **2018**, 74, 5494-5502. DOI: 10.1016/j.tet.2018.04.079
- [17] Shaw, M. Twilton, J. MacMillan, W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (16), 6898-6926. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01449
- [18] Cheng, J. Xie, J. Zhu, C. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1655-1658. DOI: 10.1039/c7cc09820k
- [19] Mateus-Ruiz, J. Cordero-Vargas, A. *Synthesis*, **2020**, 52, 3111-3128. DOI: 10.1055/s-0040-1707225
- [20] Bell, J. Murphy, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 9540-9685. DOI: 10.1039/d1cs00311a
- [21] Pitre, S. Overman, L. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1717-1751. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00247
- [22] Tabla 15-13 "Laboratory Solvents and Other Liquid Reagents" in *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 90th Edition (Internet Version 2010)* Lide, D. ed., CRC Press/Taylor and Francis, Boca Raton, FL.
- [23] Sevrin, M. Furst, L. Nguyen, J. Collins, J. Stephenson, C. *Tetrahedron*, **2018**, 74 (26), 3246-3252. DOI: 10.1016/j.tet.2018.04.053
- [24] Banwell, M. Edward, A. Jolliffe, K. Smith, J. Hamel, E. Verdler-Pinard, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 296-305. DOI: 10.1039/B209992F
- [25] Larsen, M. Hennessy, E. Deem, M. Lam, Y. Saurí, J. Sather, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 726-732. DOI: 10.1021/jacs.9b13114