



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE LA *RACEMOSINA B*, A PARTIR DEL 2-(1H-INDOL-2-IL)-3-(1H-INDOLIL)ACRILATO DE METILO, EMPLEANDO DIFERENTES LONGITUDES DE ONDA COMO FUENTE DE ENERGÍA**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. PATRICIA MARISELA HERNÁNDEZ ESTRADA

DR. ROBERTO MARTÍNEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



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**

**SÍNTESIS DE LA RACEMOSINA B, A PARTIR DEL 2-(1H-INDOL-2-IL)-3-(1H-INDOLIL)ACRILATO DE METILO, EMPLEANDO DIFERENTES LONGITUDES DE ONDA COMO FUENTE DE ENERGÍA**

**T E S I S**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

Q. PATRICIA MARISELA HERNÁNDEZ ESTRADA

DR. ROBERTO MARTÍNEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo financiero proporcionado por la DGAPA-UNAM (IN204619), el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT (A1-S-16584), y por la beca de Maestría otorgada 1140608.

## DEDICATORIA

Para mis padres Adela y Mauricio que son la base de temple y sólida en mis logros, mi combustible y lo que más amo en la vida. Al resto de mi familia.

Con mucho cariño y esfuerzo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Roberto Martínez por su tutela, apoyo e interés profesional.

A la Dra. Rosa María Chávez Santos por su paciencia y guía.

Al Dr. Rubén Omar Torres Ochoa por su dirección y consejos.

Al H. Jurado por su tiempo de calidad, atención y comentarios en pro del mayor aprovechamiento de mi trabajo.

Al Instituto de Química de la UNAM, por ser la institución para poder desarrollar de forma óptima y eficiente este trabajo. Al personal técnico académico por el trato siempre cortés, amable, y dispuesto a ayudar. Especialmente a Guillermo Gómez, Fernando Díaz, Ángeles Peña, y Elizabeth Huerta.

Al Dr. Emilio Orgaz Baqué por la atención y facilidades en el tema administrativo. Al personal administrativo del programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas. Especialmente a Josefina Tenopala y Gumaro Viacobo.

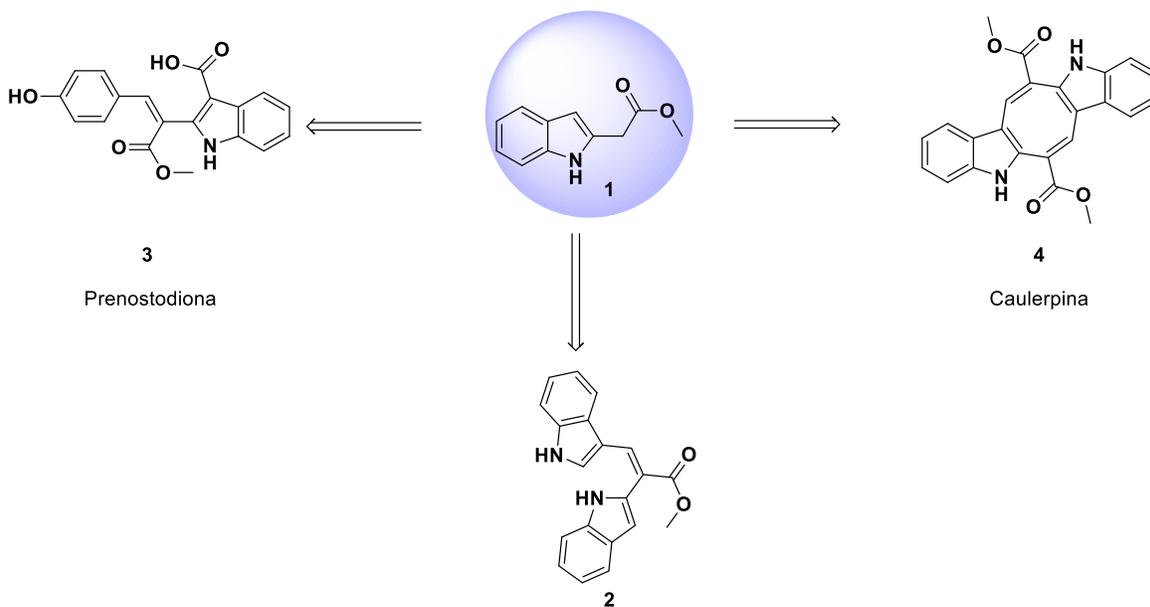
A mis compañeros del laboratorio 2-11. Velvett Domínguez, Gustavo Pretelín, Aidee Cruz, Paulina López y Sebastián Acosta. A mis compañeros Wilfrido Almaraz, Aldahir Ramos, Oscar Casadiego, Daniela Fregoso y Denisse Torres.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES .....	2
Síntesis descritas de la Racemosina B .....	4
Síntesis de Liang .....	4
Síntesis de Yang.....	5
Síntesis de Mean .....	5
Reacción de condensación de Knoevenagel.....	5
Reacciones Pericíclicas .....	6
Reacción de electrociclación.....	7
Reglas de Woodward-Hoffman .....	7
HIPÓTESIS .....	9
OBJETIVO GENERAL.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO .....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	11
CONCLUSIONES.....	16
PARTE EXPERIMENTAL.....	17
Síntesis del 2-(1H-indol-2-il)acetato de metilo <b>1</b> .....	17
Síntesis del (E)-2-(1H-indol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)acrilato de metilo <b>2</b> .....	18
Síntesis de la <i>Racemosina B</i> <b>5</b> .....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	21

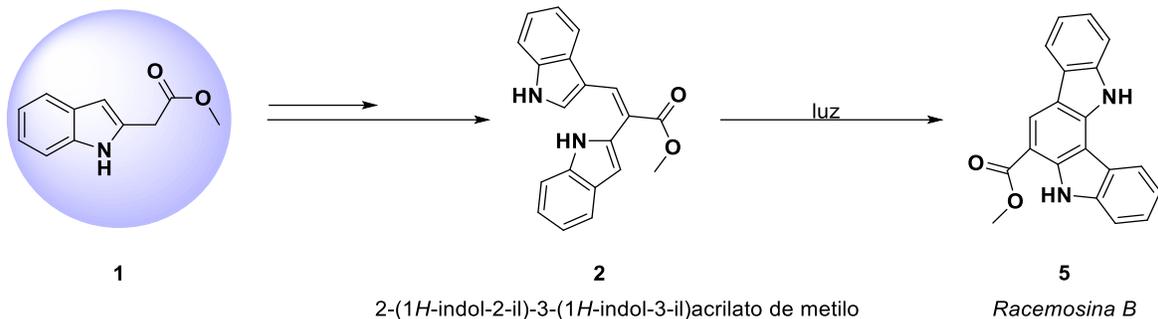
## INTRODUCCIÓN

Los océanos del mundo cubren cerca del 70% de la superficie de la tierra<sup>1</sup> son una fuente de compuestos con una gran diversidad de productos naturales marinos, que, potencialmente, pueden exhibir actividad contra numerosas enfermedades. Tal es el caso de los alcaloides obtenidos de organismos marinos con estructuras novedosas que no pueden ser encontradas en organismos terrestres. Una clase de alcaloides que han llamado la atención son los alcaloides indólicos, ya que han mostrado una amplia variedad de actividad biológica como receptores opioides, antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, antileishmaniasis, antiplasmódicos, anti-VIH, citotóxicos, larvicidas, tripanocidas, vasodilatadores, entre otros.<sup>2</sup> En el laboratorio 2-11 del Instituto de Química (UNAM) se ha llevado a cabo la síntesis de algunos alcaloides de origen marino, como la Caulerpina<sup>3</sup> y la Prenostodiona<sup>4</sup> utilizando el 2-(1H-indol-2-il)acetato de metilo como materia de partida; así como la síntesis de análogos como **2**.<sup>5</sup>



Productos naturales sintetizados utilizando **1** como materia prima

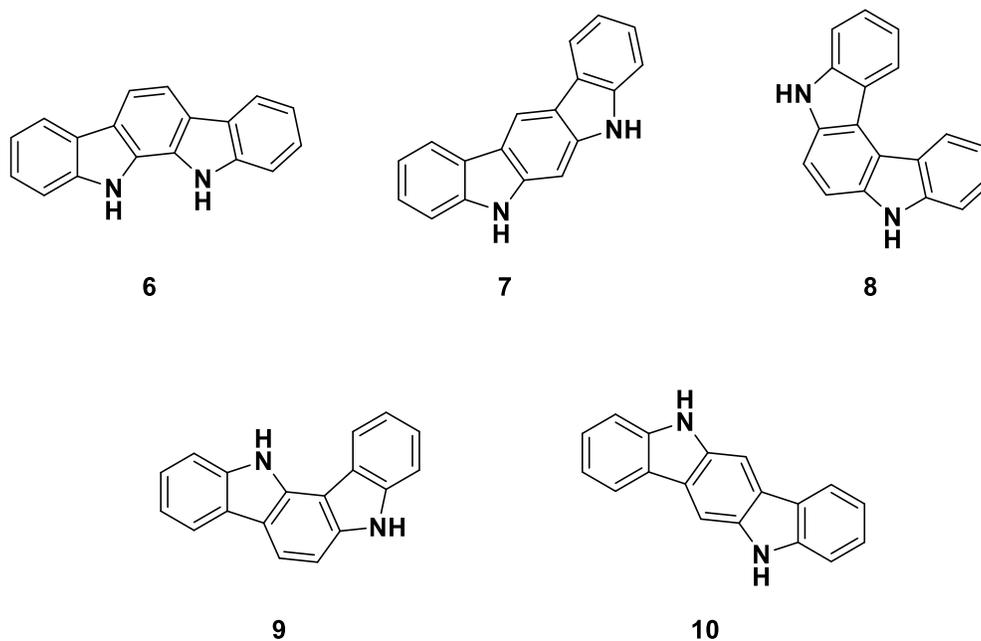
La *Racemosina B* también es un alcaloide bis-indólico que posee un esqueleto estructural de tipo indolo[3,2-a]carbazol. En 2013 fue aislada del alga verde *Caulerpa racemosa* con un muy bajo rendimiento y presentó actividad biológica neuroprotectora.<sup>6</sup> Hasta la fecha solo se han descrito tres métodos para su síntesis.<sup>7, 8, 9</sup> El presente proyecto pretende sintetizar la *Racemosina B* en tres pasos, y en el paso clave de la síntesis utilizar la longitud de onda adecuada como fuente de energía, para promover la reacción electrocíclica.



Propuesta sintética para obtener la Racemosina B utilizando **1** como materia prima

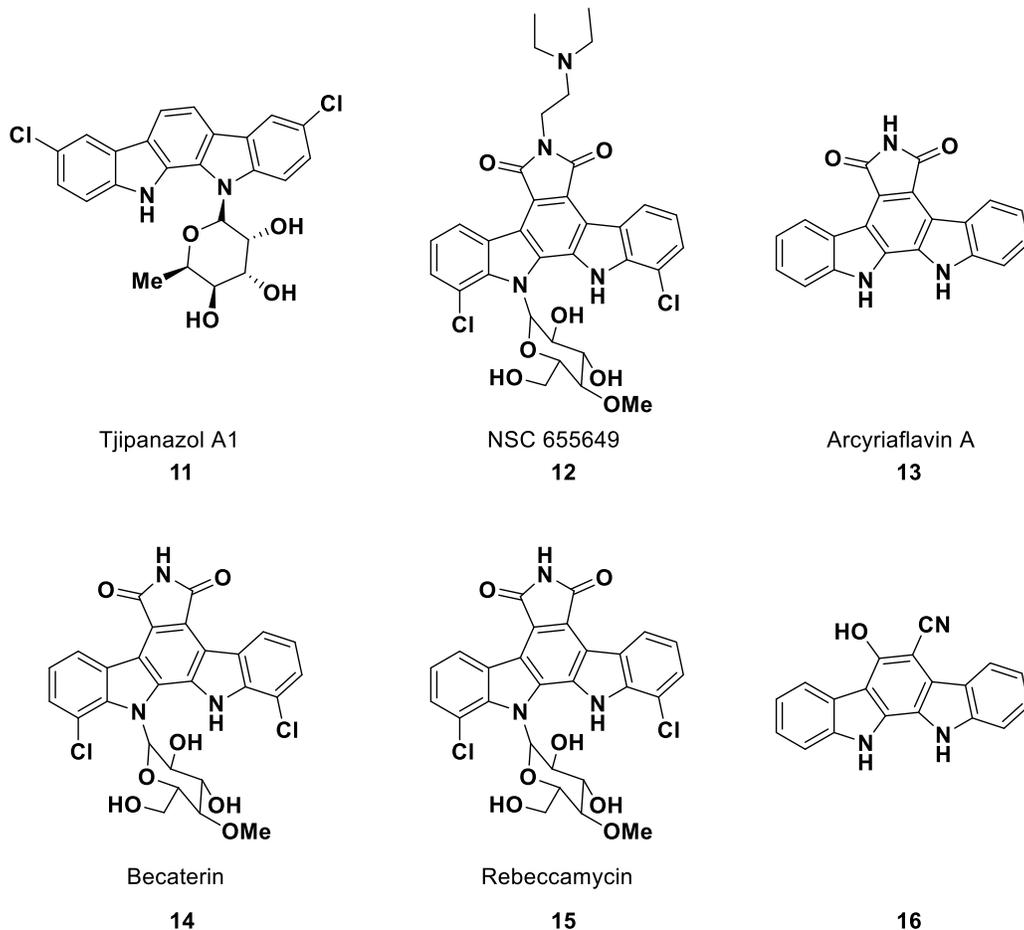
## ANTECEDENTES

Las estructuras de indolocarbazol se clasifican de acuerdo con los átomos enlazantes, y son isómeros constitucionales; en la figura 1. Se ilustran los seis núcleos reportados actualmente, indolo[2,3-*a*]carbazol **6**, indolo[2,3-*b*]carbazol **7**, indolo[2,3-*c*]carbazol **8**, indolo[3,2-*a*]carbazol **9** e indolo-[3,2-*b*]carbazol **10**.<sup>11</sup>



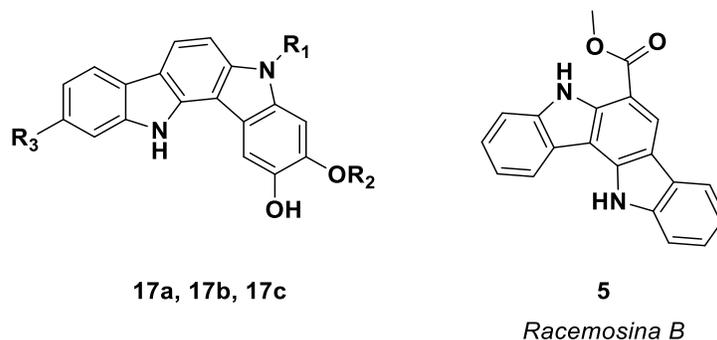
**Figura 1.** Isómeros de indolocarbazol.

Los compuestos que contienen un andamio molecular de indolocarbazol exhiben diferentes actividades como la antifúngica **11**, antitumoral **12**, **14**, **15**, antiparasitaria **13**, antiviral **13**, y antibacteriana **16**.<sup>10,12,13,14</sup>



**Figura 2.** Andamios de indolocarbazoles biológicamente activos

Los primeros compuestos con núcleos de indolo[3,2-a]carbazol fueron aislados e identificados en 2002. Posteriormente se descubrieron los productos naturales que se muestran en la figura 3: Ancorinazol **17a**, Asteropusazol A **17b**, Asteropusazol B **17c**, y *Racemosina B*.<sup>7</sup>

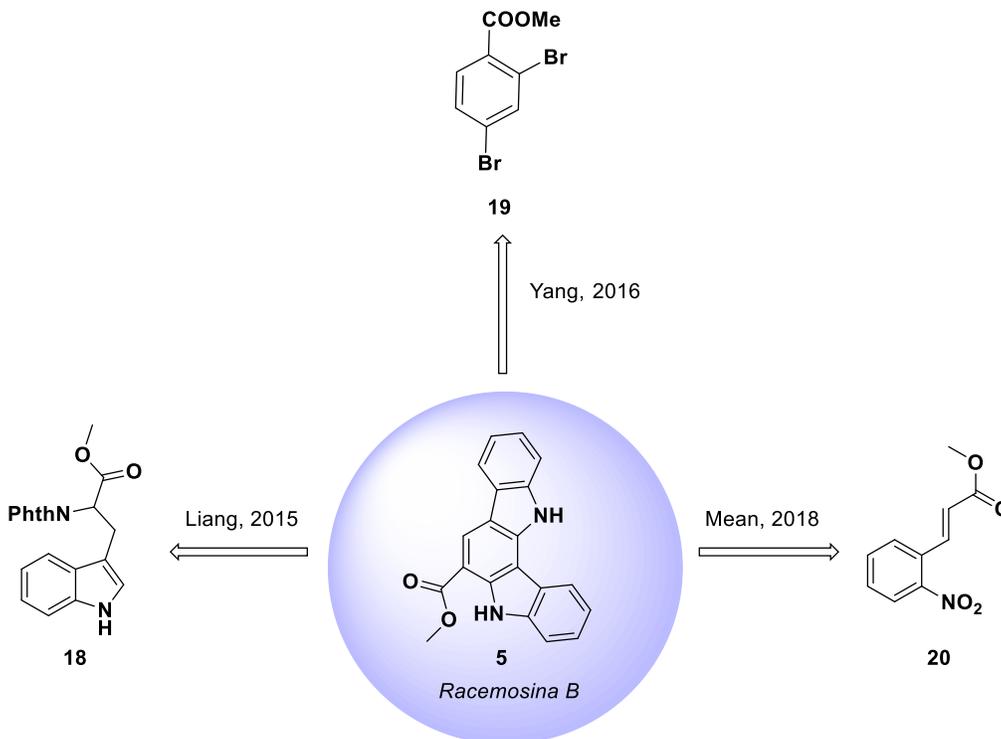


17a.  $R_1, R_2=SO_3Na, R_3=H$   
 17b.  $R_1=H, R_2=SO_3Na, R_3=Br$   
 17c.  $R_1, R_2=H, R_3=Br$

**Figura 3.** Estructuras de indolo[3,2-a]carbazoles

## Síntesis descritas de la Racemosina B

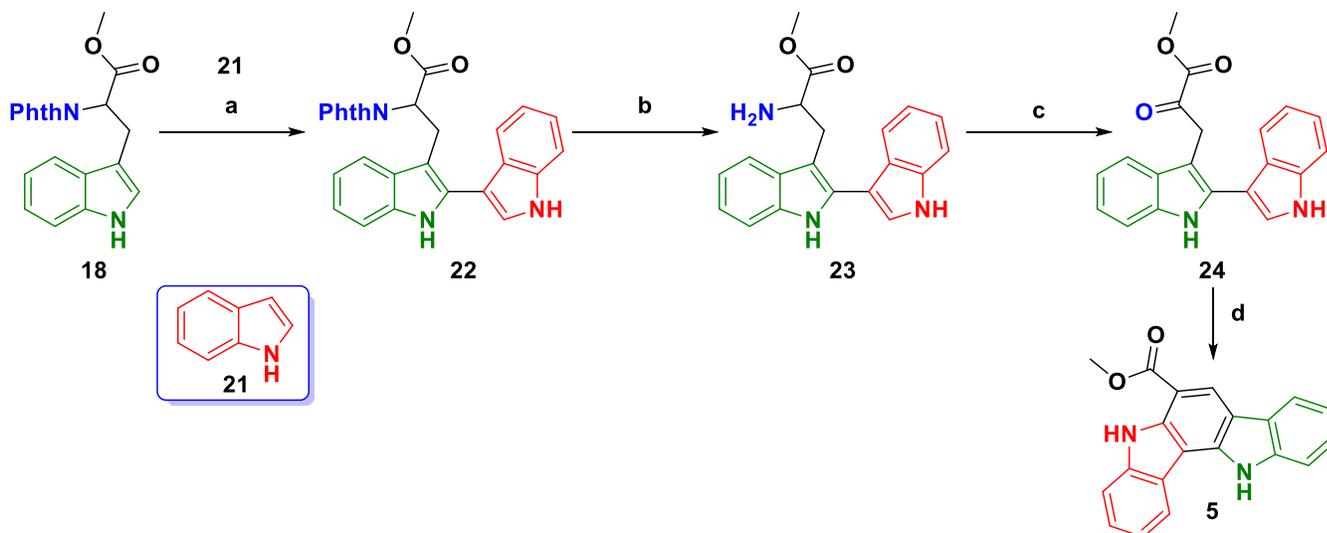
A la fecha se han informado tres maneras diferentes de sintetizar la *Racemosina B* (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis informadas de la *Racemosina B*

## Síntesis de Liang

La síntesis de Liang inicia con la reacción del ester protegido de metiltryptófano **18** y del indol **21**, en condiciones básicas, para producir el compuesto **22**, seguido de una desprotección del grupo ftalimida para dar **23**, a continuación, se llevó a cabo una reacción sustitución nucleofílica para obtener el  $\alpha$ -ceto ester **24**. Finalmente, mediante una reacción de ciclación en condiciones ácidas se obtiene la *Racemosina B* (esquema 2).<sup>7</sup>

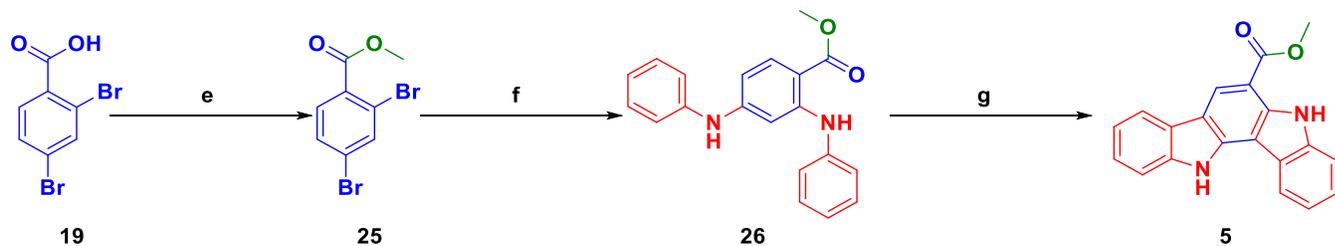


**Condiciones (a):** *t*-BuOCl, Et<sub>3</sub>N, THF, **21**, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; **(b):** N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; **(c):** ZnSO<sub>4</sub>, CHOCOONa·H<sub>2</sub>O, buffer MeCN/acetato; **(d):** TFA, 1,4-dioxano, 100 °C.

Esquema 2. Síntesis de Liang de la *Racemosina B*

## Síntesis de Yang

La síntesis de Yang consta de tres pasos; en el primero, el ácido 2,4-dibromobenzoico **19** se esterifica en medio ácido para formar el éster metílico **25**, el cual reacciona con anilina mediante una reacción de Buchwald-Hartwig, para obtener **26**, que se cicla para formar la *Racemosina B* (esquema 3).<sup>8</sup>

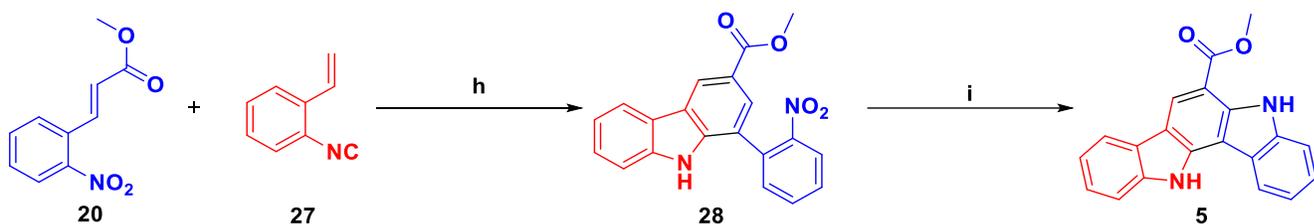


**Condiciones (e):** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH; **(f):** Ph-NH<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, dioxano, 100 °C; **(g):** Pd(OAc)<sub>2</sub>, NaOt-Bu, PivOH, 120 °C, 48 h.

**Esquema 3.** Síntesis de Yang para la *Racemosina B*

## Síntesis de Mean

La síntesis de Mean consta de 2 pasos: en el primero, el nitro éster **20** y el isonitrilo **27** reaccionan en metanol para dar carbazol **28**, a través de una reacción domino de anulación formal [1 + 2 + 3]. El carbazol **28**, en presencia de P(OEt)<sub>3</sub>, produce la *Racemosina B*. (esquema 4).<sup>9</sup>



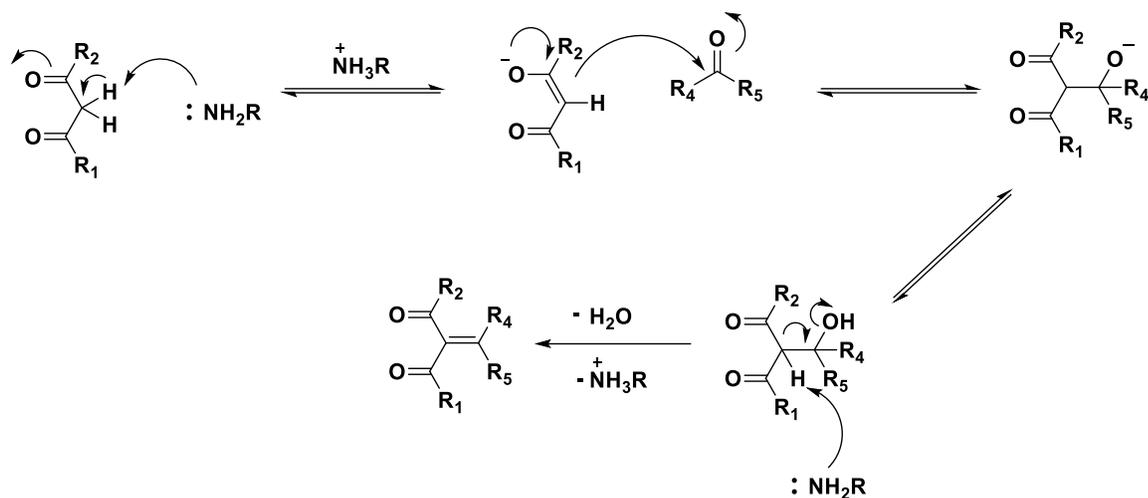
**Condiciones (h):** Metanol, 130 °C; **(i):** P(OEt)<sub>3</sub>, *o*-DCB, 180 °C.

**Esquema 4.** Síntesis de Mean para la *Racemosina B*

Con el propósito de explorar una ruta de síntesis nueva y conformada por menos pasos a las ya descritas actualmente, se propone llevar a cabo una síntesis mediante una condensación de Knoevenagel y una reacción de electrociclación (Esquema 12), que a continuación se describen:

## Reacción de condensación de Knoevenagel

La reacción de Knoevenagel fue descrita en 1894. Se produce entre aldehídos o cetonas y compuestos con un metileno activado, en condiciones básicas usualmente aminas (Et<sub>2</sub>N, piperidina, i-Pr<sub>2</sub>NEt, y NaHCO<sub>3</sub>), las cuales fungen como catalizadores y favorecen la activación del metileno. Esta reacción implica la formación de un intermediario hidroxicarbonílico, cuya deshidratación produce un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. La reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos, ya que los disolventes próticos inhiben este último paso.<sup>16</sup>

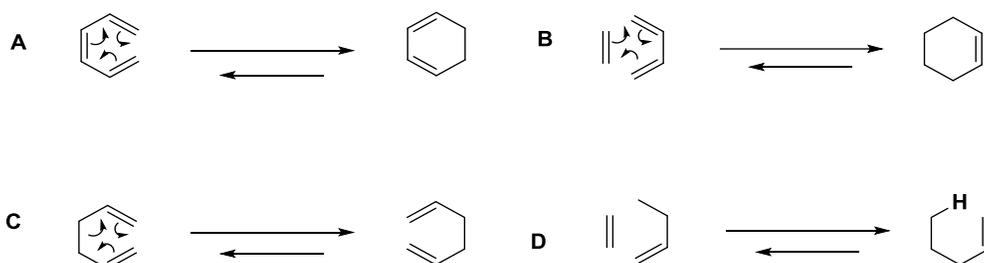


Esquema 5. Mecanismo de condensación de Knoevenagel

## Reacciones Pericíclicas

Las reacciones pericíclicas fueron investigadas durante el siglo XX. Representaban un conjunto de reacciones completamente nuevo hasta ese momento, ya que mostraban una serie de características particulares; los productos obtenidos parecían generarse por un mecanismo en el cual no se observaba la formación de un intermediario, no aparentaban tener influencia considerable por parte del disolvente o el pH, y mostraban un elevado control estereoquímico dependiendo de las condiciones utilizadas.

Las reacciones pericíclicas se dan en un solo paso, de forma “concertada” y pasan por un estado de transición cíclico. Se clasifican en cuatro categorías: electrocicloadiciones (**A**), cicloadiciones (**B**), reordenamientos sigmatrópicos (**C**) y reacciones ENO (**D**).

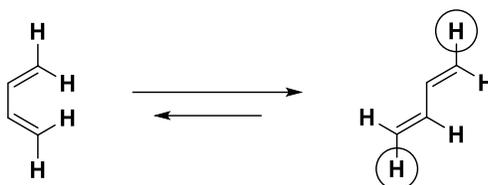


Esquema 6. Clasificación de reacciones pericíclicas

Electrocicloadiciones (**A**): reacciones intramoleculares en las que se presenta la formación de un enlace  $\sigma$  a partir de un sistema  $\pi$  conjugado. Cicloadiciones (**B**): reacciones intermoleculares en donde se forma un enlace  $\sigma$  a partir de un sistema  $\pi$  conjugado. Reordenamientos sigmatrópicos (**C**): desconexión de un enlace  $\sigma$  al final del fragmento de una molécula y la formación de otro enlace  $\sigma$  con otro fragmento final. Reacciones ENO (**D**): constan de 6 electrones. Un componente de 4 átomos que consta de un enlace  $\pi$  y un enlace alílico  $\sigma$ , el enlace  $\sigma$  migra y se produce otro enlace  $\sigma$  a partir de un enlace  $\pi$ .<sup>17</sup>

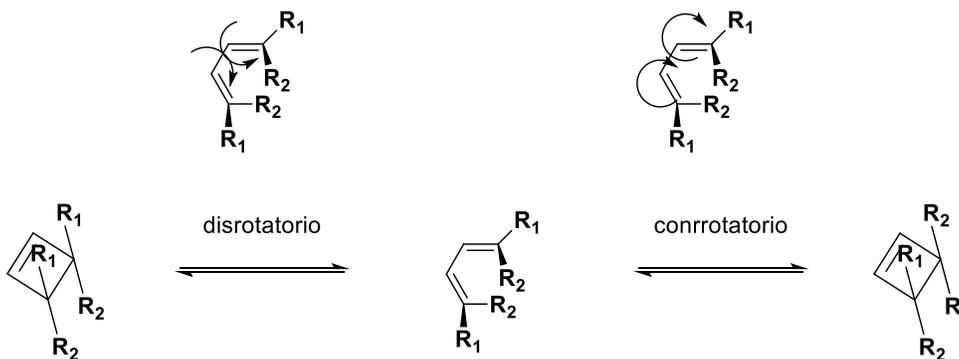
## Reacción de electrociclación

Son un tipo de reacciones pericíclicas las cuales consisten en la ruptura y formación de enlaces de manera simultánea en un solo paso. Específicamente son reacciones intramoleculares y unimoleculares en donde se forma un enlace sigma  $\sigma$ , al término de un sistema conjugado  $\pi$ . Se nombran de acuerdo con el número de electrones participantes como “ $m$ ” y al número de electrones presentes en la molécula formada “ $n$ ” utilizando  $[m+n]$ . Las reacciones de electrociclación pueden ocurrir térmica o fotoquímicamente, lo que determina la estereoquímica de la molécula formada (cis o trans), en función de la energía de los orbitales participantes en la reacción. Además, es necesario que se tenga la conformación s-cis que provee la disposición geométrica óptima para que la reacción proceda.



Esquema 7. Equilibrio conformaciones s-cis y s-trans

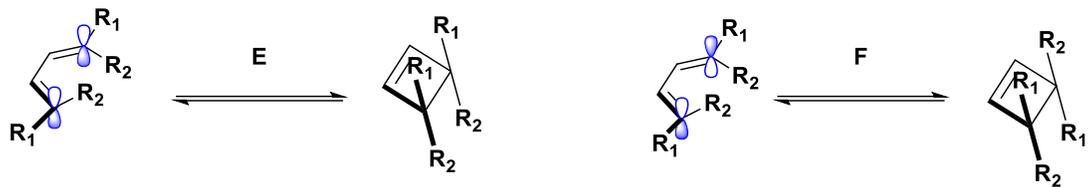
Para esta reacción se han propuesto dos posibles mecanismos: disrotatorio en condiciones fotoquímicas y conrotatorio en condiciones térmicas. En el esquema 8 el movimiento disrotatorio que consiste en la rotación contraria e interna de los enlaces  $\pi$ , favorece la conformación cis. Mientras que en movimiento conrotatorio se produce un movimiento del sistema  $\pi$ , unidireccional que promueve la conformación trans.



Esquema 8. Rutas de reacción de electrociclación

## Reglas de Woodward-Hoffman

Derivado de las condiciones involucradas en las reacciones de electrociclación, y su efecto en la conformación de la molécula. Las reglas de Woodward-Hoffman se relacionan a la estereoquímica del producto resultante y consideran la interacción entre los orbitales  $\pi$  del sistema conjugado que puede ser suprafacial o antarafacial. En el esquema 9 se muestran ambas interacciones la suprafacial **E** que sucede en la misma cara de los orbitales p. En la antarafacial **F** se produce en caras opuestas de los orbitales p.

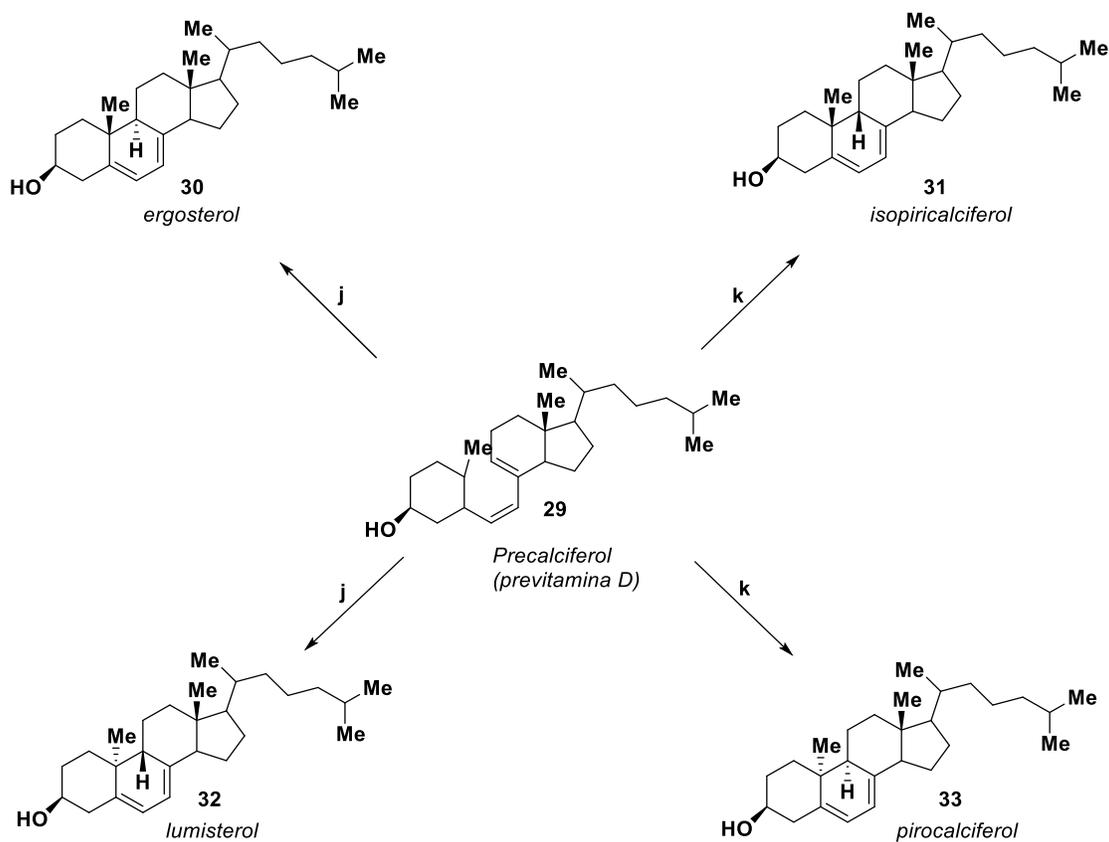


**Esquema 9.** Interacciones suprafacial y antarafacial

En la tabla 1 se muestran los factores que intervienen en el resultado estereoquímico de las reacciones electrocíclicas, de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffman.<sup>18</sup>

**Tabla 1.** Reglas de Woodward-Hoffman para reacciones electrocíclicas

No de pares de electrones	Ruta	Condiciones	Tipo de interacción
Impar	Disrotatorio	$\Delta$	Suprafacial
Impar	Conrotatorio	h $\nu$	Antarafacial
Par	Conrotatorio	$\Delta$	Antarafacial
Par	Disrotatorio	h $\nu$	Suprafacial



**Condiciones (j):** h $\nu$ ; **(k).** 100-200 ° C

**Esquema 10.** Reacciones electrociclación para la generación del *Precalciferol*

Un ejemplo de una reacción de electrociclación es el Precalciferol. En condiciones fotoquímicas se forman el ergosterol y lumisterol mientras que sometido a condiciones termodinámicas se obtiene el isopirocalciferol y pirocalciferol. De acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffman en este caso participan 3 pares de electrones del Precalciferol que en condiciones fotoquímicas implica una ruta conrotatoria, con una interacción antarafacial que produce un compuesto con una conformación trans. Por otro lado, las condiciones termodinámicas siguen una ruta disrotatoria, con una interacción suprafacial que origina el producto cis.<sup>19</sup>

## HIPÓTESIS

Es posible sintetizar la *Racemosina B*, a partir del 2-(1H-indol-2-il)-3-(1H-indolil)acrilato de metilo, utilizando diferentes longitudes de onda como fuente de energía.

## OBJETIVO GENERAL

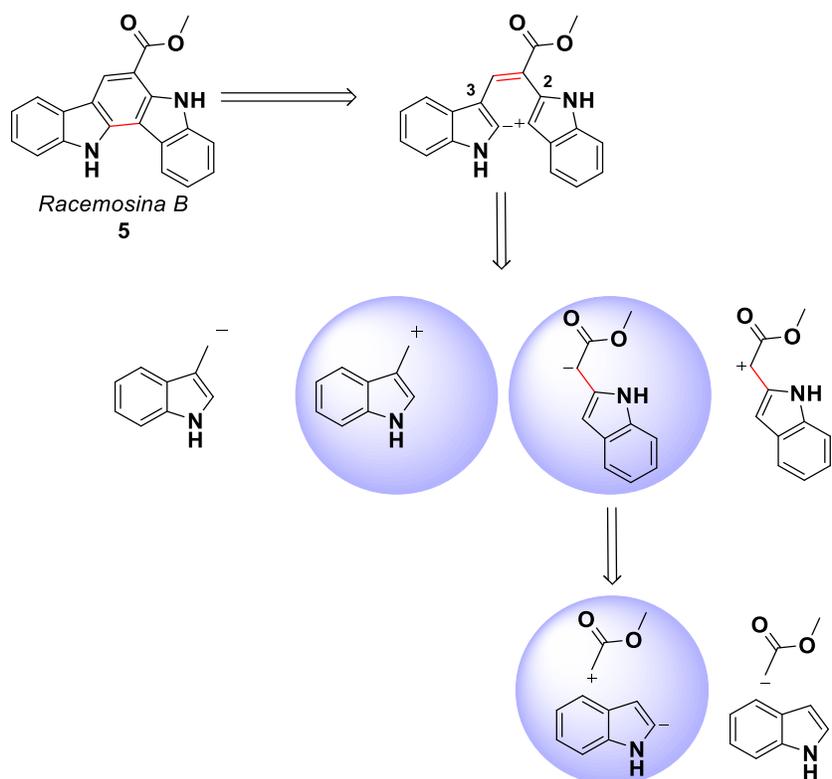
Realizar la síntesis de la *Racemosina B*.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Sintetizar la *Racemosina B* a partir de materias primas sencillas.
- b) Llevar a cabo la síntesis de los intermediarios para obtener 2-(1H-indol-2-il)-3-(1H-indolil)acrilato de metilo utilizando el 2-(1H-indol-2-il) acetato de metilo como materia de partida
- c) Determinar las mejores condiciones de reacción para obtener el mayor rendimiento.
- d) Caracterizar los compuestos intermediarios y el producto final utilizando técnicas espectroscópicas de RMN e IR y espectrometría de masas.

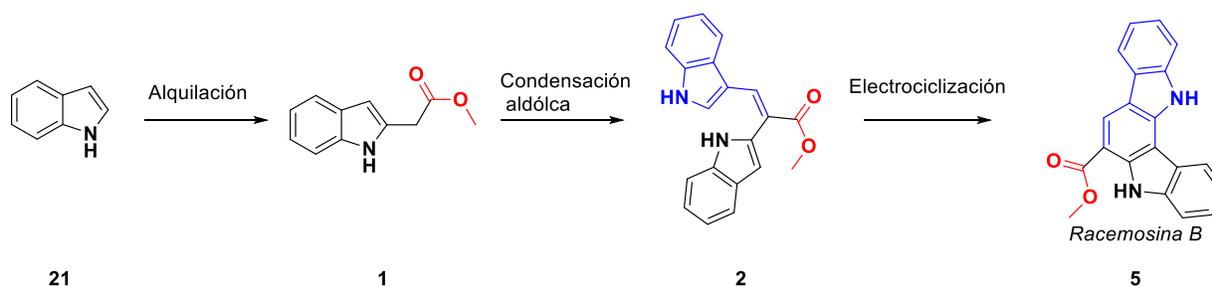
## ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

Los objetivos anteriormente descritos fueron propuestos en función del siguiente análisis retrosintético, en el cual se resaltan los sintones utilizados para dar seguimiento a la ruta de síntesis propuesta (Esquema 12).



Esquema 11. Análisis retrosintético de *Racemosina B* (5)

A partir del análisis retrosintético del esquema 11, se propuso sintetizar la *Racemosina B* de la siguiente manera:

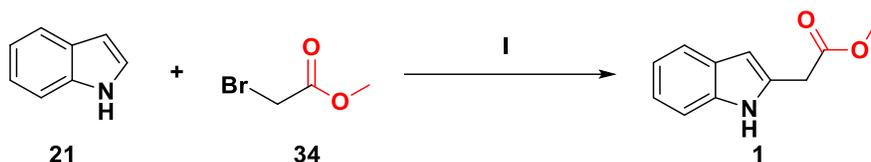


Esquema 12. Ruta de síntesis propuesta para *Racemosina B*

Inicialmente se plantea la síntesis del indol **1** mediante una reacción de alquilación, utilizando como materias de partida, indol y bromoacetato de metilo, empleando luz y un catalizador. El paso intermedio consiste en la reacción entre el indol **1** y 1H-indol-3-carbaldehído mediante una reacción de condensación de Knoevenagel, para la síntesis del bisindol **2**. Finalmente, se obtiene la *Racemosina B* a través de la reacción de electrociclación del bisindol **2**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La preparación del indol **1** se llevó a cabo haciendo reaccionar el 2-bromoacetato de metilo con indol en presencia de fosfato disódico, tris(2-fenilpiridina)iridio(III), dicloroetano (DCE) como disolvente, y como fuente de energía luz, una lampara de  $\lambda = 450$  nm.



**Condiciones:** I.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  en DCE,  $\text{N}_2$ , 20h.<sup>20</sup>

### Esquema 13. Síntesis de indol **1**.

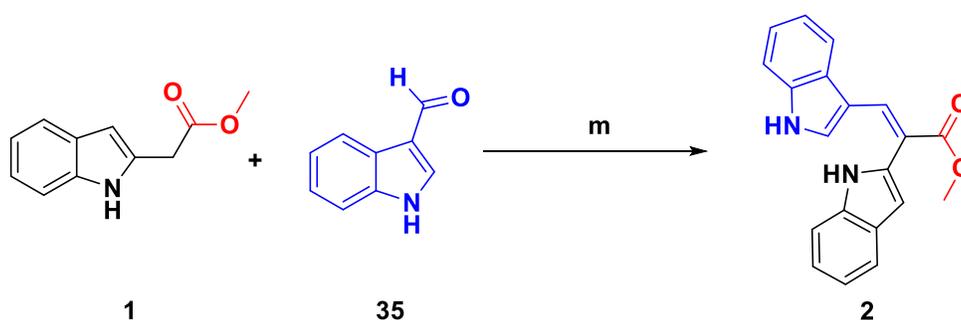
En un primer experimento se utilizó una relación estequiométrica de 1.5: 1 de indol/ 2-bromoacetato de metilo **34**, en DCE sin secar y se llevó a cabo una desgasificación de líquidos. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, luego se colocó en un baño de nitrógeno líquido; después de retirar el nitrógeno se aplicó vacío durante 1 minuto, posteriormente se retiró el vacío y se volvió a aplicar nitrógeno. Lo anterior se repitió cinco veces, y acto seguido se colocó la mezcla en el fotorreactor dejando reaccionar durante 25 horas. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica de gel, (Tabla 2, ensayo 1).

**Tabla 2.** Condiciones de reacción para la obtención de **1**, a  $\lambda = 450$  nm.

Ensayo	mol 21 (mmol)	mol 34 (mmol)	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (mmol)	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$ ( $\mu\text{mol}$ )	Disolvente	Rendimiento de <b>1</b> (%)
1	0.537	0.294	0.441	4	DCE	15
2	0.537	0.294	0.441	4	DCE	36
3	1.20	0.817	0.880	8	DCE	16
4	1.78	1.23	1.3	12	DCE	16

En un segundo ensayo, se aumentó al doble las veces que se realizó la desgasificación con el propósito de observar su influencia en la reacción, manteniendo las relaciones estequiométricas del primer ensayo, obteniendo **1** con rendimiento del 36%. En el tercer ensayo, se duplicaron las cantidades utilizadas de los reactivos **21** y **34** en el primer ensayo, logrando obtener **1** con rendimiento del 16%. En el cuarto ensayo, se triplican las cantidades de los reactivos **21** y **34** consiguiendo un rendimiento de 16%. Estos resultados sugieren que la ausencia de oxígeno es vital para obtener un buen rendimiento, así como la relación estequiométrica adecuada de los reactivos.

A continuación, se hizo reaccionar el 2-(1H-indol-2-yl)acetato de metilo **1** con el 1H-indol-3-carbaldehído **35**, en presencia de piperidina y ácido acético, bajo calentamiento a reflujo de benceno, para obtener el bisindol **2** con un rendimiento del 22% (Tabla 3, ensayo 1).



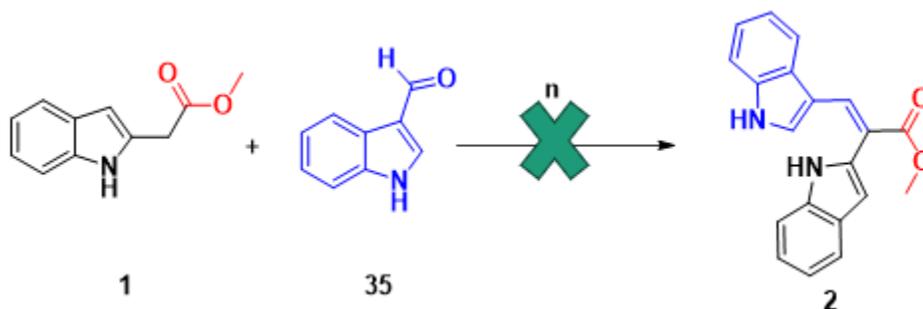
**Condiciones (m):** Piperidina, ácido acético en benceno, 90 °C, 6 h.<sup>5</sup>

#### Esquema 14. Síntesis de bisindol **2**

**Tabla 3.** Condiciones de reacción para la obtención de **2**, condiciones *m*

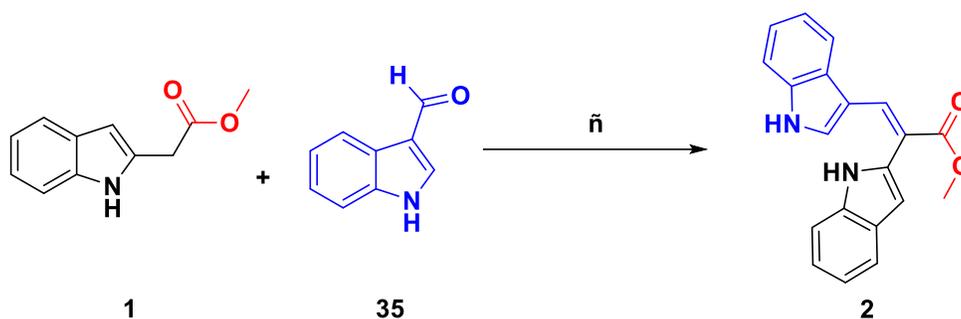
Ensayo	mol <b>1</b> (mmol)	mol <b>35</b> (mmol)	Piperidina ( $\mu$ L)	Ác. Acético ( $\mu$ L)	Disolvente	Rendimiento de <b>2</b> (%)
1	0.423	0.523	80	50	Benceno	22

Con el fin de encontrar un disolvente diferente al benceno, debido a su toxicidad, y obtener el bisindol **2** con un mejor rendimiento, la reacción de Knoevenagel se llevó a cabo utilizando una mezcla de cloruro de colina y N-metilurea como disolvente eutéctico (**experimento n**). Sin embargo, la reacción no procedió.



**Esquema 15. Condiciones (ñ):** Cloruro de colina, N-metilurea, 70 °C, 24 h.<sup>21</sup>

En el experimento ñ, se usó una mezcla 1: 1 de cloruro de colina y glicerol como disolvente; la reacción de condensación procedió, obteniendo el bisindol **2** con un rendimiento del 24% (Tabla 4, ensayo 1). Los resultados anteriores indican que es posible obtener el bisindol **2** utilizando disolventes eutécticos, pero es necesario explorar otras opciones.



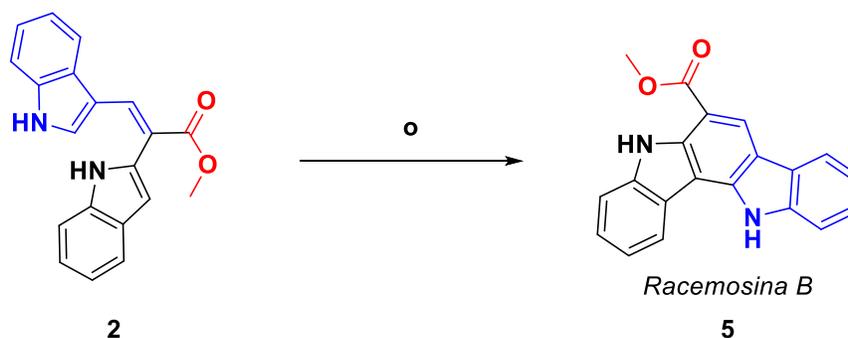
**Condiciones (ñ):** Cloruro de colina, glicerol, L-prolina, 80 °C, 24 h.<sup>22</sup>

**Esquema 16. Síntesis de bisindol 2**

**Tabla 4.** Condiciones de reacción para la obtención de **2**, condiciones  $\tilde{n}$

Ensayo	mol 1 (mmol)	mol 35 (mmol)	Cloruro de colina (mmol)	Glicerol (mmol)	L-Prolina (mmol)	Rendimiento de 2 (%)
1	0.528	0.529	0.788	3.42	0.608	24

Finalmente, la síntesis del compuesto **5** se trató de realizar fotoquímicamente partiendo del bisindol **2**, empleando un fotorreactor, diclorometano (DCM) como disolvente y tres diferentes longitudes de onda como fuente de energía.



**Condiciones (o):**  $\lambda$  (nm), en DCM, 25 h.

**Esquema 17. Síntesis de *Racemosina B*, usando diferentes  $\lambda$  y DCM**

En el primer ensayo, se adicionaron 20 mg (0.063 mmol) de bisindol **2** a un tubo de ensayo de 10 mL, con una barra de agitación magnética y tapón de rosca, y 1 mL de DCM, y después de introducirlo en el fotorreactor se irradió con la lámpara de  $\lambda = 395$  nm, y así se mantuvo durante 25 h. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, obteniendo la *Racemosina B* en un 72% de rendimiento (Tabla 5, E1).

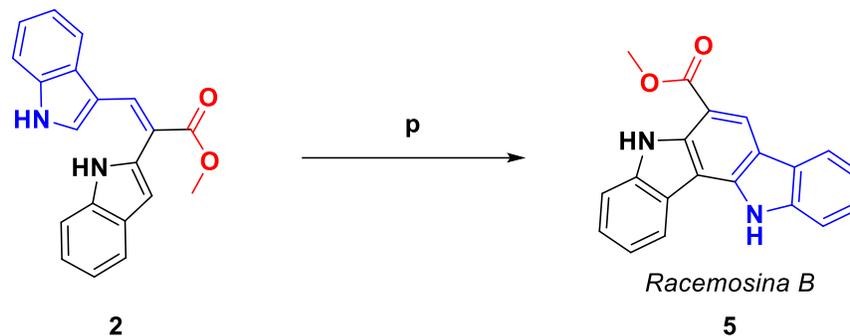
La *Racemosina B* obtenida se identificó por su punto de fusión, mayor a 250 °C y sus espectros de IR, masas, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C, que coinciden con los descritos.<sup>8</sup>

**Tabla 5.** Obtención de *Racemosina B*, utilizando longitudes de onda como fuente de energía

Ensayo	mmol de <b>2</b>	$\lambda$ (nm)	Disolvente DCM	Rendimiento (%)
<b>E1</b>	0.063	395	1	72
<b>E2</b>	0.063	420	1	32
<b>E3</b>	0.063	450	1	47
<b>E4</b>	0.316	395	5	41
<b>E5</b>	0.316	420	5	26
<b>E6</b>	0.316	450	5	13

En el ensayo **E2**, se emplearon las mismas condiciones que en el ensayo **E1**, excepto que se irradió con una lámpara de  $\lambda = 420$  nm. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, obteniendo la *Racemosina B* con un 32% de rendimiento (Tabla 5, **E2**). También, para el tercer ensayo se usaron las condiciones anteriores de reacción, sólo que se irradió con una lámpara de  $\lambda = 450$  nm, obteniendo la *Racemosina B* con un 47% de rendimiento (Tabla 5, **E3**). Posteriormente las reacciones se realizaron poniendo mayor cantidad de **2** [100 mg (0.316 mmoles mmol)], en 5 mL de DCM] y cambiando la energía de irradiación en cada ensayo [ **E4**, 395 nm; **E5**, 420 nm; y **E6**, 450nm). En el ensayo **E4** se obtuvo la *Racemosina B* con un rendimiento de 41%, tuvo una disminución en comparación del **E1** (72%). En el ensayo **E5** el rendimiento fue del 26%, aún menor al del **E2** (32%), y por último en el ensayo **E6** el rendimiento fue del 13% también menor que el del ensayo **E3** (47%). Los resultados de estos experimentos sugieren que la reacción se favorece con una energía de irradiación  $\lambda = 395$  nm y el rendimiento disminuye conforme se utiliza una mayor cantidad de bisindol **2**.

Una vez que se encontró que la irradiación con la lámpara de  $\lambda = 395$  nm produce la *Racemosina B* con el mejor rendimiento. La siguiente exploración fue investigar si con disolventes más polares que el DCM, y la irradiación de  $\lambda = 395$  nm, se podría obtener un mayor rendimiento. Para esto los disolventes utilizados fueron acetonitrilo, acetona, y mezclas acetona/agua.



**Condiciones (p):** 395 (nm), en varios disolventes, 25 h.

**Esquema 17.** Síntesis de *Racemosina B*, diferentes disolventes

**Tabla 6.** Evaluación del disolvente en la síntesis de *Racemosina B*, empleando la longitud  $\lambda = 395$  nm y acetonitrilo, acetona, y Acetona/H<sub>2</sub>O como disolventes. C1: Bisindol **2**, C2: Reacción, C3: *Compuesto 5*

<i>Ensayo</i>	<i>mmol de 2</i>	<i>Disolvente</i>	<i>Rendimiento</i>	<i>Placas</i>
<i>E7</i>	0.063	Acetonitrilo	ND: No determinado	 C1 C2 C3
<i>E8</i>	0.063	Acetona	ND	
<i>E9</i>	0.063	Acetona/H <sub>2</sub> O 3:1	ND	
<i>E10</i>	0.063	Acetona/H <sub>2</sub> O 1:1	ND	

Como se muestra en la Tabla 6, en todos los casos se obtuvo la *Racemosina B* y otros compuestos. Con el propósito de cuantificar el rendimiento de *Racemosina B* y tratar de identificar los subproductos se decidió realizar un experimento donde se colocaron cinco tubos de reacción, cada uno con 20 mg del bisindol **2** y un mililitro de acetona, irradiando con la lámpara de longitud de onda de 395 nm, se generó la *Racemosina B* con un rendimiento del 19%. Cuando la reacción se llevó a cabo, irradiando con la lámpara de longitud de onda de 420 nm, el rendimiento de *Racemosina B* fue del 32%. Por último, la reacción irradiada con la longitud de onda de 450 nm dió un rendimiento de *Racemosina B* del 34%. Con el objetivo de ver si el experimento

utilizando 5 tubos de reacción, 20 mg del bisindol **2**, y 1 ml de disolvente, se puede usar para obtener la *Racemosina B* en mayor cantidad, se llevó a cabo el experimento utilizando DCM como disolvente e irradiando con la lámpara de 395 nm, obteniendo la *Racemosina B* en un rendimiento del 30%, que fue menor al logrado poniendo 20 mg de bisindol en un solo tubo de 10 mL con 1 mL de DCM (72%). Por último, se efectuaron dos experimentos, en las condiciones anteriores, donde la modificación consistió en cambiar la longitud de onda para irradiar. Cuando se usó una  $\lambda = 420$  nm, el rendimiento de *Racemosina B* fue del 59%, y cuando se irradió con la  $\lambda = 450$  fue del 18%.

Con base en los resultados obtenidos se concluye que la mejor longitud de onda para la reacción de electrociclación es  $\lambda = 395$  nm con un rendimiento de 72% en DCM, mientras que al aumentar la polaridad del disolvente utilizando acetona el mejor rendimiento es 34% con la lámpara de  $\lambda = 450$  nm. El aumento en la polaridad de los disolventes genera otros productos de reacción además de la *Racemosina B* lo que desfavorece la formación del producto **5**. La *Racemosina B*, se sintetizó a partir del compuesto **2**, utilizando diferentes longitudes de onda como fuente de energía, comprobando la hipótesis planteada.

## CONCLUSIONES

Se logró alquilar la posición C2 del indol con bromoacetato de metilo, utilizando como fuente de energía una irradiación de 450 nm, con un rendimiento del 16%.

Se logró sintetizar el bisindol **2**, mediante una reacción tipo Knoevenagel utilizando mezclas eutécticas, con un rendimiento del 25%.

Se logró sintetizar la *Racemosina B* mediante una reacción de electrociclación, con un rendimiento de 72%.

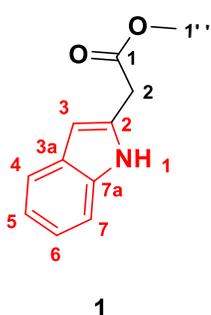
Se logró sintetizar la *Racemosina B* en 3 pasos de reacción, y en el último se utilizó como fuente de energía una irradiación de  $\lambda = 395$  nm en DCM, con un rendimiento global de 3.5%.

## PARTE EXPERIMENTAL

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina de sílica gel (Sigma-Aldrich® SIL G/UV<sub>254</sub>), se observaron en cámara de radiación UV y fueron reveladas con vainillina y ácido fosfomolibdico. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna de gel sílice (40-63 µm, malla 230-400 Sigma-Aldrich®, Supelco®). Como eluyentes fueron utilizados hexano y Acetato de etilo (AcOEt), disolventes destilados. El DCM fue secado con CaH<sub>2</sub>, destilado y contenido en un matraz con malla molecular (malla 8-12, tamaño 4Å). Los disolventes utilizados en las reacciones como dicloroetano (DCE), benceno, son marca Aldrich®. Los puntos de fusión fueron medidos en instrumento marca MEL-TEMP II. Para irradiar se utilizó un fotorreactor marca Penn PhD M2 con lámparas de longitud de onda ( $\lambda$ ) de 395 nm, 420 nm, y 450 nm.

La información espectroscópica fue determinada por el equipo JEOL de resonancia magnética Eclipse de 300 MHz, para los espectros RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. Las muestras fueron preparadas con cloroformo deuterado, (CDCl<sub>3</sub>), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>), acetona deuterada (acetone-d<sub>6</sub>) y metanol deuterado (methanol-d<sub>4</sub>) según el caso. Los desplazamientos fueron reportados en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) están descritas en Hertz (Hz) y la multiplicidad de las señales en la siguiente terminología: s, singulete; d, doblete; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobletes; t, triplete; dt, doble de tripletes; m, señal múltiple. Los espectros de masas se realizaron en el equipo JMS-T100LC y JEOL SX 102 A, por técnicas de análisis directo en tiempo real (DART).

### Síntesis del 2-(1H-indol-2-il)acetato de metilo **1**

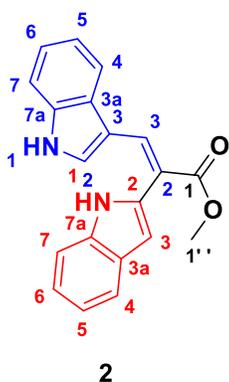


**Condiciones I.** En un tubo de ensayo de 10 mL con tapón de hule se colocan 45 mg (0.294 mmol), de 2-bromoacetato de metilo **34**, 63 mg (0.537 mmol) de indol **21**, 57 mg (0.441 mmol) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 3.5 mg (4 µmol) de Ir(ppy)<sub>3</sub> en 1 mL de DCE (sin secar) y desgasificación de líquidos por técnica FPT (Freeze- Pump-Thaw). Se purga con un globo de nitrógeno y se coloca en un baño de nitrógeno líquido. Se retira el globo de nitrógeno y se coloca a alto vacío durante 1 minuto. Posteriormente se retira el alto vacío y se deja templar colocándole el globo con nitrógeno nuevamente. Lo anterior se realiza por cinco

veces. Se coloca en el fotorreactor y se deja reaccionar durante 25 h, irradiando con luz de  $\lambda = 450$  nm. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna en gel sílice, (hexano; AcOEt 85:15).<sup>20</sup> Se obtuvo un aceite rojizo con un rendimiento de 16%.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, ref. interna CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.66 (s, 1H, H<sub>1</sub>, NH), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>, C=CH-CH), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, C=CH-CH), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, CH=CH-CH), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>, CH-CH=CH), 6.39 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, C-CH=CH), 3.85 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>1'</sub>, CH<sub>3</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (76 MHz, ref. interna CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): C<sub>1</sub> (C=O) 171.13, C<sub>2</sub> (C=CH) 136.45, C<sub>7a</sub> (C=C) 130.50, C<sub>3a</sub> (CH-C=CH) 128.30, C<sub>6</sub> (CH=CH) 121.87, C<sub>4</sub> (C=CH-CH) 120.24, C<sub>5</sub> (CH-CH=CH) 119.94, C<sub>7</sub> (CH-CH=C) 110.93, C<sub>3</sub> (C=CH=C) 101.99, C<sub>1''</sub> (CH<sub>3</sub>) 52.45, C<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>) 33.84. **IR (ATR)<sub>vmax</sub>** 3351.58 (C-N-C), 2918.11 (C-CH<sub>2</sub>-C), 1242.50 (CH<sub>2</sub>-C=O), 1265.00 (CH<sub>3</sub>-O-C=O), 735.29 (o-sust.) cm<sup>-1</sup>. **EM (DART) m/z (%)** 191 (12) [M<sup>+</sup> + 2], 190 (100) [M<sup>+</sup> + 1].

### Síntesis del (E)-2-(1H-indol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)acrilato de metilo 2



**Condiciones m.** En un matraz de dos bocas de fondo redondo se colocan 76 mg (0.523 mmol) de 1H-indol-3-carbaldehído **35** en 5.0 mL de benceno. Se le adicionan 80 μL (810 mmol) de piperidina y 50 μL (874 mmol) de ácido acético. La mezcla se calienta a 60 °C, hasta la completa disolución de las materias primas. Se calienta a reflujo con una trampa de Dean-Stark y se le adiciona una disolución de 80 mg (0.423 mmol) de **1**, en 5.0 mL de benceno, en un periodo de 3 h a reflujo. Se deja reaccionar durante 3 h. El benceno se evapora a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve con acetato de etilo caliente. Se le realizaron dos lavados con disolución HCl y NaHCO<sub>3</sub>. La fase

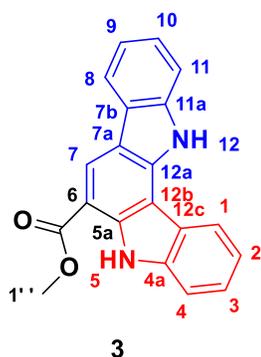
orgánica se seca y se elimina el disolvente a presión reducida.<sup>5</sup> Al producto aceitoso rojizo se le añade DCM frío, precipitando un sólido amarillo de p. f de 239-240 °C (22.43%).

**Condiciones n.** En un tubo de ensayo de 10 mL se colocan 100 mg (0.717 mmol) de cloruro de colina y 300 mg (4 mmol) de N-metilurea, y se calienta hasta 90 °C hasta tener una mezcla homogénea y transparente. Se adicionan 100 mg (0.528 mmol) del **1**, y 76.77 mg (0.529 mmol) del 1H-indol-3-carbaldehído **35**. Se deja reaccionar a 50 °C durante 4 h y 80 °C toda la noche. Se le adicionan 0.5 mL de agua.<sup>21</sup> No hubo reacción.

**Condiciones ñ.** En un tubo de ensayo de 10 mL se adicionan 110 mg (0.788 mmol) de cloruro de colina y 250 μL (3.42 mmol) de glicerol. 1:1, se calienta hasta 80 °C hasta tener una mezcla homogénea y transparente. Se adicionan 100 mg (0.528 mmol) del indol alquilado **1**, 115 mg (0.529 mmol) de 1H-indol-3-carbaldehído **35** y 70 mg (0.608 mmol) de L-prolina. Se deja reaccionar a 80 °C, durante 24 h. Se disolvió en éter y se le realizan lavados con solución de NaCl al 10%. Se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice, (hexano; AcOEt 85:15).<sup>22</sup> Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento de 24.52%.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, ref. interna DMSO)  $\delta$  (ppm): 11.55 (s, 1H, H<sub>1</sub>, NH), 11.13 (s, 1H, H<sub>1</sub>, NH), 8.26 (s, 1H, H<sub>3</sub>, C-CH=C), 7.58 (dd,  $J = 11.8, 7.8$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>4</sub>, C-CH=CH), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>7</sub>, C-CH=CH), 7.20 – 6.98 (m, 4H, H<sub>5,6</sub>, H<sub>5,6</sub>, CH, CH, CH, CH, CH), 6.49 (s, 1H, H<sub>2</sub>, NH-CH=C), 6.40 (s, 1H, H<sub>3</sub>, C=CH-C), 3.73 (s, 3H, H<sub>1''</sub>, CH<sub>3</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (76 MHz, ref. interna DMSO)  $\delta$  (ppm): C<sub>1</sub> (C=O) 168.07, C<sub>2</sub> (C=CH) 136.24, C<sub>3</sub> (C-C=CH) 135.62, C<sub>7a</sub> (NH-C=C) 135.56, C<sub>2</sub> (NH-C=CH) 133.32, C<sub>3a</sub> (C=C) 128.28, C<sub>2</sub> (NH-CH=C) 128.19, C<sub>3a</sub> (C=C) 127.18, C<sub>6</sub> (CH=CH-CH) 122.37, C<sub>6</sub> (CH=CH-CH) 121.04, C<sub>5</sub> (CH-CH=CH) 120.66, C<sub>4</sub> (CH=CH-C) 120.05, C<sub>5</sub> (CH-CH=CH) 118.94, C<sub>4</sub> (CH=CH-C) 118.03, C<sub>7a</sub> (CH-C-NH) 116.98, C<sub>7</sub> (C-CH=CH) 112.09, C<sub>3</sub> (C=CH-C) 111.39, C<sub>3</sub> (C-C-C) 110.20, C<sub>7</sub> (C-CH=CH) 101.12, C<sub>1''</sub> (CH<sub>3</sub>) 51.80. **IR (ATR)<sub>vmax</sub>** 3341.06 (C-N-C), 3053.13 (C-N-C), 1149.82 (CH<sub>3</sub>-O-C=O), 874.47 (C=C), 847.29 (C=C), 756.31 (o-sust.), 735.29 (o sust.) cm<sup>-1</sup>. **EM (DART) m/z (%)** 318 (22) [M<sup>++</sup> 2], 317 (100) [M<sup>+</sup> + 1]. **Pf.** de 239-240 °C.

### Síntesis de la *Racemosina B 5*



**Condiciones o. Ensayo E1, E2, E3.** En un tubo de ensayo de 10 mL con tapón de rosca, se colocan 20 mg de bisindol **2** (0.063 mmol) y se le adiciona 1 mL de DCM, y se agita con una barra de agitación magnética. La mezcla se coloca en el fotorreactor, se irradia a longitudes de onda de 395 nm, 420 nm, 450 nm, respectivamente y se deja reaccionar durante 25 h. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna en gel de sílice, (hexano; AcOEt 95:5). Se obtuvo un sólido color crema, con un punto de fusión mayor a 250 °C y rendimiento de 72% a 395 nm, 32% a 420 nm, 47% a 450 nm.

**Condiciones o. Ensayo E4, E5, E6.** En un tubo de ensayo de 10 mL con tapón de rosca, se colocan 100 mg de bisindol **2** (0.316 mmol) y se le añade 5 mL de DCM, con una barra de agitación magnética. Se coloca en el fotorreactor y se deja reaccionar durante 25 h. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna en gel sílice, (hexano; AcOEt 95:5). Se obtuvo un sólido color crema, con un p.f mayor a 250 °C y rendimiento de 41% (395 nm), 29% (420 nm), 13% (450 nm).

**Condiciones p. Ensayo E7, E8, E9, E10.** En un tubo de ensayo de 10 mL con tapón de rosca, se colocan 20 mg de bisindol **2** (0.063 mmol) y se le adiciona 1 mL de disolvente y se agita con una barra de agitación magnética. Se coloca en el fotorreactor empleando la longitud  $\lambda = 395$  nm y se deja reaccionar durante 25 h. El producto crudo no es purificado.

**Ensayos en acetona.** En cinco tubos de ensayo de 10 mL con tapones de rosca, se colocaron 20 mg de bisindol **2** (0.063 mmol) respectivamente y se les adicionó 1 mL de acetona, a cada uno con una barra de agitación magnética. Los tubos se colocaron en el fotorreactor y se dejaron reaccionar durante 25 h. Los

cinco ensayos se juntaron y purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano; AcOEt 95:5). Se obtuvo un sólido color crema, con un p.f mayor a 250 °C. Acetona 19% a 395 nm, 32% a 420 nm, 34% a 450 nm.

**Ensayos en DCM.** En cinco tubos de ensayo de 10 mL con tapones de rosca, se colocaron 20 mg de bisindol **2** (0.063 mmol) respectivamente y se les adicionó 1 mL de acetona a cada uno y se agitaron con una barra de agitación magnética. Se colocaron en el fotorreactor y se dejaron reaccionar durante 25 h. Los cinco ensayos se juntaron y purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano; AcOEt 95:5). Se obtuvo un sólido color crema. 30.3% a 395 nm, 59% a 420 nm, 18% a 450 nm.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, ref. interna Acetona-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 11.73 (s, 1H, H<sub>12</sub>, NH), 11.19 (s, 1H, H<sub>5</sub>, NH), 8.87 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>, C=CH-C), 8.70 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>, C-CH=CH), 8.26 – 8.20 (m, 1H, H<sub>8</sub>, C-CH=CH), 7.88 – 7.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>, CH-CH=CH), 7.70 (dt,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>, CH=CH-CH), 7.51 – 7.24 (m, 4H, H<sub>3,4,10,11</sub>, CH, CH, CH, CH), 4.04 (s, 3H, H<sub>1'</sub>, CH<sub>3</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (101 MHz, ref. interna DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  C<sub>1</sub> (C=O) 167.24, C<sub>6</sub> (C-C=C) 140.43, C<sub>7</sub> (C-C=C) 139.22, C<sub>11a</sub> (NH-C=C) 138.55, C<sub>5a</sub> (NH-C=C) 137.44, C<sub>12c</sub> (C=C) 124.98, C<sub>12a</sub> (C=C) 125.00, C<sub>7b</sub> (C=C) 123.73, C<sub>10</sub> (CH=CH-CH) 121.37, C<sub>3</sub> (CH=CH-CH) 121.21, C<sub>2</sub> (CH-CH=CH) 120.78, C<sub>1</sub> (CH=CH-C) 120.25, C<sub>9</sub> (CH-CH=CH) 119.5, C<sub>8</sub> (CH=CH-C) 119.5, C<sub>4a</sub> (C=C-NH) 115.25, C<sub>11</sub> (C-CH=CH) 112.31, C<sub>12b</sub> (C=C-C) 111.65, C<sub>7a</sub> (C-C=C) 106.90, C<sub>4</sub> (C-CH-CH) 104.75, C<sub>1'</sub> (CH<sub>3</sub>) 51.90. **IR (ATR)**<sub>vmax</sub> 3451.67, 3381.96, 3054.32, 2949.30, 2916.82, 2848.61, 1275.14, 1232.52, 1166.21, 1092.46, 729.12, 459 cm<sup>-1</sup>. **EM (DART) m/z (%)** 316 (12) [M<sup>+</sup> + 2], 315 (64) [M<sup>+</sup> + 1]. p.f mayor a 250 °C.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. Gupta, A. Talwar, P. M. Chauhan. Bis and Tris Indole Alkaloids from Marine Organisms: New Leads for Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1789-1803.
- [2] P. H. Franca, D. P. Barbosa, D. L. Da Silva, E. A. Ribeiro. Indole Alkaloids from Marine Sources as Potential Leads against Infectious Diseases. *Biomed Res Int.* **2014**, *1*, 1-12.
- [3] C. Canché, R. Gómez, C. Espitia, R.O. Torres, R. Martínez. Synthesis and Anti-Tuberculosis Activity of the Marine Natural Product Caulerpin and Its Analogues. *Mar. Drugs.* **2014**, *12*, 1757-1772.
- [4] A. Ramos, T. Ramírez, R. M. Chávez, R. Aguayo, C. Espitia, M. Miranda, R.O. Torres, R. Martínez. Total syntheses and antiproliferative activities of prenostodione and its analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8272-8280.
- [5] L. Gutiérrez, F. López, B. Salcido, B. Gonzalez, R. López, R.O. Torres, N. Esturau, F. Cortés, R. Martinez, J. Peon. Bisindole Caulerpin Analogues as Nature-Inspired Photoresponsive Molecules. *J. Mater. Chem. C*, **2020**, *8*, 6680-6688.
- [6] L. Ding-Quan, M. Shui-Chu, Z. Hai-Yan, Y. Xiao-Qing, F. Mei-Tang, W. Bin, F. Li-Hua, G. Yue-Wei. Racemosins A and B, two novel bisindole alkaloids from the green alga *Caulerpa racemose*. *Fitoterapia.* **2013**, *91*, 15-20.
- [7] L. Liang, T. Fan, T. Huang, C. Yan, M. Xu, S. Liu. A biomimetic method to synthesise indolo[3,2-a]carbazoles. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 434-436.
- [8] C. Yang, K. Lin, L. Huang, W.D. Pan, S. Liu. Facile synthesis of indolo[3,2-a]carbazoles via Pd-catalyzed twofold oxidative cyclization. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *22*, 2490-2494.
- [9] M. Yang, H. Zhongyan, D. Jinhuan, X. Xianxiu, B. Tang. Formal [1 + 2 + 3] Annulation: Domino Access to Carbazoles and Indolocarbazole Alkaloids. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 17, 5348–5352.
- [10] A. Caruso, D. Lacopetta, F. Puoci, A.R. Cappello, C. Saturnino, M.S. Sinicropi. Carbazole derivatives: a promising scenario for breast cancer treatment. *Mini Rev Med Chem.* **2016**, *16*, 630-43.
- [11] R. Zenkov, L. Ektova, O. Vlasova, G. Belitskiy, M. Yakubovskaya, K. Kirsanov. Indolo[2,3-a]carbazoles: diversity, biological properties, application in antitumor therapy. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 644–658.
- [12] R. Bonjouklian, T.A. Smitka, L.E. Doolin, R.M. Molloy, M. Debono, S.A. Shaffer, R.E. Moore, J.B. Stewart, G. Patterson. Bioactive natural products from blue-green algae. *J Appl Psychol.* **1991**, *47*, 7739.
- [13] S. Guo, K. Tipparaju, D. Pegan, B. Wan, S. Mo, J. Orjala, D. Mesezar, G. Franzblau, P. Kozikowski. Natural product leads for drug discovery: Isolation, synthesis and biological evaluation of 6-cyano-5-methoxyindolo[2,3-a]carbazole based ligands as antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7126–7130.
- [14] M.J. Slater, R. Baxter, R.W. Bonser, S. Cockerill, K. Gohil, N. Parry, E. Robinson, R. Randall, C. Yeates, W. Snowden, A. Walters. Synthesis of N-alkyl substituted indolocarbazoles as potent inhibitors of human cytomegalovirus replication. *Bioorg Med Chem Lett.* **2001**, *11*, 1993-5.

- [15] S.F. Martin, J.M. Humphrey, A. Ali, M.C. Hillier. Enantioselective total synthesis of ircinal A and related manzamine alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867.
- [16] L. Kurti, B. Czako. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. *Elsevier sci.* Pennsylvania, USA. **2005**, 242.
- [17] I. Tellitu. Química Orgánica: Cicloadiciones. University of the Basque Country (UPV/EHU). Leioa, Spain. **2013**, 2. <https://ocw.ehu.eus/mod/resource/view.php?id=32902>
- [18] R.B. Grossman. The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms. *Springer INdAM Ser.* Kentucky, USA. **2007**, 3, 193-214.
- [19] E. Havinga, R. J. Kock, M. P. Rappoldt. The photochemical interconversions of provitamin D, lumisterol, previtamin D and tachysterol. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *11*, 276.
- [20] D. Fregoso, L. D. Miranda. Visible-Light Mediated Radical Alkylation of Flavones: A Modular Access to Nonsymmetrical 3,3"-Biflavones. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8615–8620.
- [21] M. Lončarić, I. Strelec, V. Pavić, V. Rastija, M. Karnaš, M. Molnar. Green Synthesis of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives and Their Lipoxygenase Inhibition Activity With QSAR and Molecular Docking Studies. *Front Chem.* **2022**, *10*, 912822.
- [22] Y. Wang, Q.X. Yao, J.R. He, Z.H. Liang, X. Li, H. Cheng, L.L. Li. L-proline-catalyzed Knoevenagel reaction promoted by choline chloride-based deep eutectic solvents. *Biomass Conv. Bioref.* **2022**, *12*, 87–93.