



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**SÍNTESIS DEL TETRACICLO ABCD DEL PRODUCTO NATURAL  
TRONOCARPINA MEDIANTE CATÁLISIS FOTOREDOX**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**

**PRESENTA: MARIO CASTAÑÓN GARCÍA**

**DIRECTOR: DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA  
GUTIÉRREZ**

**ASESOR: DR. DAVID ATAHUALPA CONTRERAS CRUZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DEL 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

***“Ten menos curiosidad por la gente y más curiosidad por las ideas”***

**Marie Curie**

## Agradecimientos

A mis padres Rocío García Quiroz y Mario Castañón Lara por todo el apoyo, cariño y paciencia que me han dado a lo largo de mi vida. Con sus consejos me he convertido en el hombre que soy logrando cumplir mis metas.

Al Dr. Luis Demetrio por la confianza que me ha dado en el laboratorio y su gran experiencia que me ha transmitido.

A mi hermana Karen Cadena y amigos Braulio Segundo, Javier Gamboa, Maleny Valdez, Alejandro Aguilar, Alberto Tapia y Enrique Rodríguez por su apoyo y sonrisas que hemos compartido.

Arianna Aguirre por todo el cariño, paciencia y apoyo que me ha dado desde el inicio de la carrera.

Al Dr. David Atahualpa por su amistad y enseñanzas que me ha dado a lo largo de mi estancia en el Instituto de Química.

Un agradecimiento a todos mis compañeros de laboratorio 1-2 del Instituto de Química por su apoyo.

## **Jurado asignado**

<b>Presidente</b>	M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez
<b>Vocal</b>	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
<b>Secretario</b>	Dr. David Atahualpa Contreras Cruz
<b>1er. Suplente</b>	Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales
<b>2er. Suplente</b>	M. en C. Erick Alberto Correa Padilla

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio 1-2 del Instituto de Química, UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y del Dr. David Atahualpa Contreras Cruz.

## **Director de tesis**

---

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

## **Sustentante**

---

Mario Castañón García

## Tabla de contenido

<b>1. Acrónimos</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Marco teórico</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1. Productos naturales</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2. Clasificación de los alcaloides</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3. Elucidación estructural de la tronocarpina</b> .....	<b>7</b>
<b>4.4. Aproximaciones a la síntesis total de la tronocarpina</b> .....	<b>7</b>
<b>4.5. Síntesis del ciclo ABCD</b> .....	<b>7</b>
<b>4.5.1 Síntesis de Mahboobi</b> .....	<b>7</b>
<b>4.5.2. Síntesis de Wang</b> .....	<b>8</b>
<b>4.5.3. Síntesis de Kerr</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5.4. Síntesis de Miranda-Martínez</b> .....	<b>10</b>
<b>4.6. Síntesis del ciclo ABCDE</b> .....	<b>10</b>
<b>4.6.1. Síntesis de Matínez</b> .....	<b>10</b>
<b>4.7. Biosíntesis de la tronocarpina a partir del ibogano</b> .....	<b>11</b>
<b>4.8. Radicales libres</b> .....	<b>12</b>
<b>4.8.1. Propiedades, estabilidad y geometría</b> .....	<b>12</b>
<b>4.8.2. Formación de enlaces: Radicales electrofílicos y nucleofílicos</b> .....	<b>13</b>
<b>4.9. Fotocatálisis: Radicales libres mediados por luz visible</b> .....	<b>14</b>
<b>4.10. Ciclos fotocatalíticos</b> .....	<b>15</b>
<b>4.10.1. Catalizadores fotoredox empleados en reacciones de fotoreducción</b> .....	<b>15</b>
<b>4.10.2. Catalizadores fotoredox empleados en reacciones de fotooxidación</b> .....	<b>15</b>

<b>4.11. Generación de radicales</b> .....	<b>17</b>
<b>4.12. Formación de enlaces C-C</b> .....	<b>17</b>
<b>4.12.1. Radicales centrados en carbono <math>sp^3</math> como intermedios reactivos</b> .....	<b>17</b>
4.12.1.1. Formación de productos con enlace $Csp^3 - Csp^3$ .....	17
4.12.1.2. Formación de enlaces $Csp^3 - Csp^2$ .....	19
<b>4.12.2. Radicales centrados en carbono <math>Csp^2</math> como intermedios reactivos</b> .....	<b>21</b>
4.12.2.1. Formación de enlaces $Csp^2-Csp^3$ .....	21
4.12.2.2. Formación de enlaces $Csp^2 - Csp^2$ .....	22
<b>4.12.3. Formación de enlaces carbono-heteroátomo</b> .....	<b>23</b>
4.12.3.1. Enlaces C-N.....	23
4.12.3.2. Enlace C-S .....	24
4.12.3.3. Enlace C-O.....	25
<b>5. Planteamiento de problema</b> .....	<b>26</b>
<b>6. Hipótesis</b> .....	<b>29</b>
<b>7. Objetivo general</b> .....	<b>29</b>
7.1. Objetivos particulares .....	29
<b>8. Resultados y discusión</b> .....	<b>30</b>
<b>9. Espectroscopía del producto final</b> .....	<b>37</b>
9.1. Espectroscopía de RMN <sup>1</sup> H .....	37
9.2. Espectroscopía de RMN <sup>13</sup> C .....	38
9.3. Espectrometría de masas .....	38
9.4. Rayos X.....	39
<b>10. Conclusiones</b> .....	<b>40</b>
<b>11. Materiales</b> .....	<b>41</b>
<b>12. Metodología</b> .....	<b>42</b>

<b>13. Anexos.....</b>	<b>47</b>
<b>14. Bibliografía.....</b>	<b>49</b>



## 1. Acrónimos

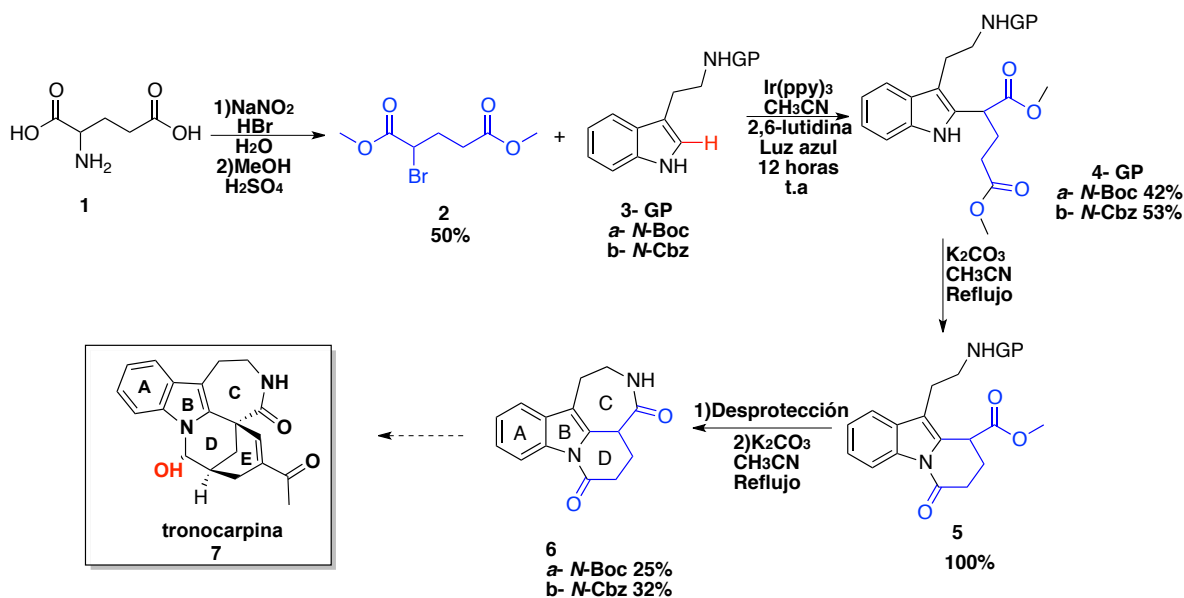
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>DART</b>	Del inglés <i>Direct Analysis in Real Time</i> Análisis Directo en Tiempo Real
<b>ATRA</b>	Del inglés <i>Atom Transfer Radical Addition</i> Adición de radicales de transferencia de átomos
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo
<b>DBU</b>	1,8-diazobicyclo[5-4-0]undec-7-eno
<b>1,2-DCE</b>	1,2-dicloroetano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>4-DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>EMAR</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b>LED</b>	Del inglés <i>Light-emitting diode</i> Diodo emisor de luz
<b>FC</b>	Fotocatalizador
<b>GS</b>	Grupo saliente
<b>GP</b>	Grupo protector
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>M</b>	Metal
<b>nm</b>	Nanómetro
<b><i>N</i>-Cbz</b>	<i>N</i> -benciloxycarbonilo
<b><i>N</i>-Boc</b>	<i>N</i> -tert-butiloxycarbonilo
<b>LUMO</b>	Del inglés <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> Orbital Molecular Vacío más Bajo

<b>HOMO</b>	Del inglés <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> Orbital Molecular Ocupado más Alto
<b>SOMO</b>	Del inglés <i>Single Occupied Molecular Orbital</i> Orbital Molecular Ocupado por un solo electrón
<b>DCP</b>	Del inglés <i>Dicumyl peroxide</i> Peróxido de dicumilo
<b>DLP</b>	Del inglés <i>Dilauroyl Peroxide</i> Peróxido de dilaurilo
<b>RMN<sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>MLCT</b>	Del inglés <i>Metal to Ligand Charge Transfer</i> Transferencia de carga metal-ligando
<b>SET</b>	Del inglés <i>Single-Electron Transfer</i> Transferencia de un electrón

## 2. Resumen

En el presente trabajo se describe la síntesis del sistema tetracíclico ABCD (**6**) presente en el alcaloide tronocarpina (**7**) (Esquema 1).

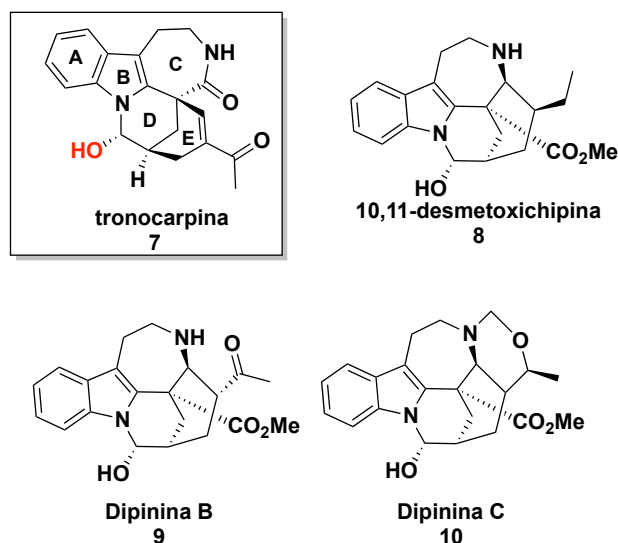
La síntesis inicia con una interconversión y esterificación del ácido glutámico (**1**) obteniendo un rendimiento del 50% del alfa-bromo ácido **2**. Posteriormente, se realizó una adición radical oxidativa para la formación de enlaces C-C, permitiendo funcionalizar el C-2 del indol de la triptamina **3**. De esta manera, la reacción del compuesto **2**, con Ir(ppy)<sub>3</sub> como fotocatalizador, en presencia de luz azul, acetonitrilo como disolvente y 2,6-lutidina generó el intermediario **4**, en un rendimiento del 42% para la *N*-Boc-triptamina y 53% para el *N*-Cbz-triptamina. La posterior lactamización generó el anillo D y finalmente la desprotección de la amina permitió la construcción espontánea del anillo C de siete miembros. El tetraciclo se obtuvo con un rendimiento global del 5-8.5%.



Esquema 1. Síntesis del tetraciclo ABCD de la tronocarpina

### 3. Introducción

Un producto natural interesante por su estructura es el alcaloide indólico tronocarpina (**7**). Este producto natural fue aislado en el año 2000 por el grupo de investigación de Kam<sup>1</sup> de la planta de origen malayo *Tabernaemontana corymbosa*. La caracterización del compuesto reveló una estructura molecular única: posee cinco anillos (ABCDE), tiene una lactama de siete miembros en el anillo C, un carbono cuaternario fusionando los anillos CDE. Además posee un hemiaminal en el anillo D, también contiene una doble ligadura conjugada en el anillo E y tiene tres centros estereogénicos. Estas características estructurales la convierten en un objetivo sintético interesante, puesto que a la fecha no hay una síntesis total reportada del compuesto (Figura 1).

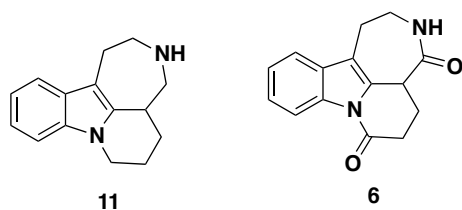


**Figura 1. Tronocarpina y su semejanza estructural con otros alcaloides indólicos**

Debido a la poca cantidad de compuesto obtenido de la planta, no se ha podido determinar su actividad biológica y hay cierta incertidumbre en la estereoquímica del hemiaminal del anillo D. Sin embargo, por su semejanza estructural con otros alcaloides indólicos, se piensa que podría tener actividad citotóxica contra células de carcinoma epidermoide resistentes a vincristina como los alcaloides 10,11-desmetoxichipina (**8**), la dipinina B (**9**) y dipinina C (**10**), moléculas aisladas de plantas del género *Tabernaemontana spp.*

Una de las razones para desarrollar aproximaciones sintéticas hacia dicho producto natural, es poder obtenerla en cantidades apreciables de intermediarios sintéticos que contengan el esqueleto base, para después llevar a cabo la evaluación biológica de tales compuestos.

En el presente trabajo, se plantea una ruta sintética para obtener un intermediario tetracíclico **6**, el cual contiene el sistema de anillos ABCD del alcaloide tronocarpina (**7**). Esto empleando como paso clave una adición radical-oxidativa que permite funcionalizar el C-2 del indol. El proceso se lleva a cabo a través de una reacción fotocatalítica, utilizando luz azul de 450 nm como fuente de energía y catalizadores de rutenio e iridio. Después de posteriores pasos de reacción se construiría el sistema de anillos ABCD. Es importante señalar que en estudios anteriores se ha observado que los compuestos parecidos a la azepino[3,4,5]benzo[*b*]-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroindolizina (**11**) (Figura 2) tienen la capacidad de revertir la resistencia que presentan las células cancerígenas a distintos agentes citotóxicos.<sup>2</sup>



**Figura 2. Sistemas de anillos ABCD contenidos en la tronocarpina**

## 4. Marco teórico

### 4.1. Productos naturales

A lo largo de la historia, los seres vivos tales como las plantas, hongos, bacterias y animales han sido una de las fuentes más importantes de sustancias químicas con actividad biológica. Dichas sustancias son metabolitos secundarios conocidos con el nombre genérico de productos naturales. Algunas de estas moléculas se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades.<sup>3</sup> Por ejemplo, la artemisinina utilizado como antimalárico (**12**), la penicilina G (**13**), un fármaco para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos; el taxol (**14**), un anticancerígeno muy potente y la diosgenina (**15**) empleada como precursor de algunas hormonas esteroideas (Figura 3).

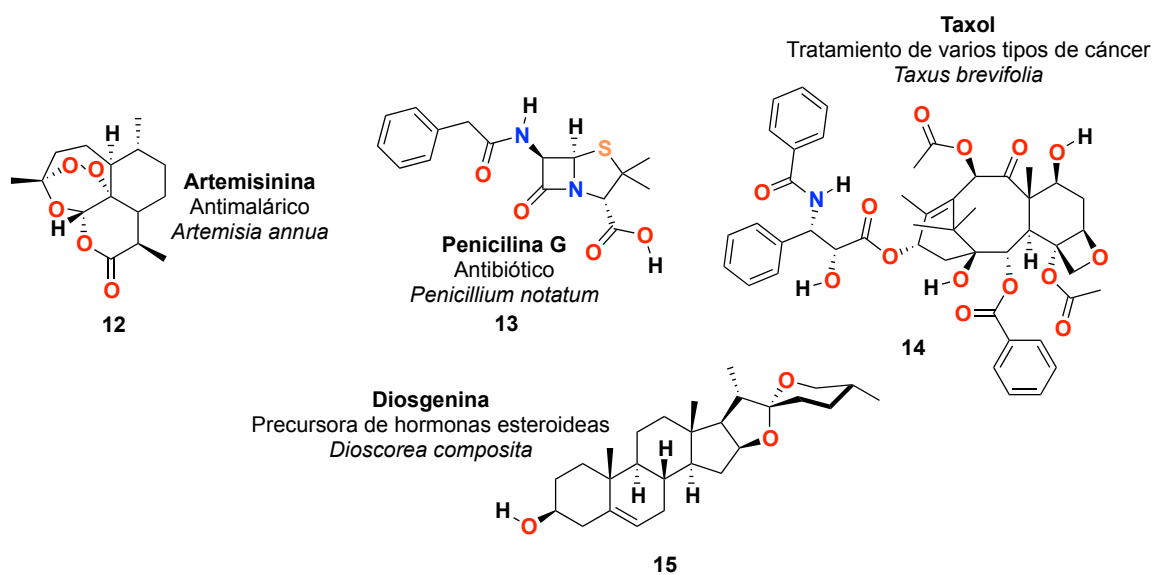


Figura 3. Productos naturales con actividad biológica importante

### 4.2. Clasificación de los alcaloides

Los alcaloides son uno de los grupos de metabolitos secundarios más diversos y ampliamente encontrados en los organismos vivos. Este grupo incluye alrededor de 12,000 moléculas, entre las cuales se encuentran los que contienen un núcleo indólico derivado del triptófano, que representan alrededor de la cuarta parte de todos los alcaloides conocidos.

Los alcaloides se clasifican en cuatro grupos: 1) alcaloides derivados de aminoácidos tales como ornitina/arginina, lisina, histidina, fenilalanina/tirosina, triptófano, del ácido antranílico y el ácido nicotínico; 2) alcaloides purínicos; 3)

terpenos aminados y 4) alcaloides policétidos. Al ser un alcaloide indólico derivado del triptófano, la tronocarpina se encuentra dentro de la primera clasificación.<sup>4</sup>

### 4.3. Elucidación estructural de la tronocarpina

En la figura 1 se presenta la estructura de la tronocarpina, la cual fue establecida por Kam y colaboradores<sup>1</sup> utilizando métodos espectroscópicos y espectrométricos. La espectrometría de masas de alta resolución se estableció una fórmula molecular de  $C_{20}H_{20}N_2O_3$  con 12 grados de insaturación. En el espectro de masas por impacto electrónico, se observó el ion molecular  $m/z$  336 que fue el pico base, también apareció un fragmento abundante con  $m/z$  320 (M-O), y otros con  $m/z$  278, 221, 180 y 144.

El espectro de UV mostró absorbancias máximas en 226 (log  $\epsilon$  4.30), 290 (log  $\epsilon$  3.71) y 296 nm (log  $\epsilon$  3.72), indicando la presencia del indol como cromóforo. El espectro de IR mostró absorciones en 3315 (OH del hemiaminal y NH de la amida), 1661 (carbonilo) y 1633 (olefina)  $cm^{-1}$ . En el espectro de RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz) aparecieron 20 señales separadas, correspondientes a un metilo, cuatro metilenos, siete metinos y ocho carbonos cuaternarios. Entre dichas señales se identificó un carbonilo de la cetona conjugada en 198.2 ppm, un carbonilo lactámico en 174.5 ppm, un oximetino en 80.5 ppm y dos carbonos de una olefina trisustituída en 137.9 y 139.7 ppm.

El espectro de RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) reveló la presencia de un indol, además del NH de la lactama en 6.01 ppm, un acetilo en 2.18 ppm y un hidrógeno vinílico (7.05 ppm) a campo bajo como consecuencia de la conjugación con la cetona. Finalmente, los experimentos de RMN de dos dimensiones permitieron asignar eventualmente la estructura de la tronocarpina.

### 4.4. Aproximaciones a la síntesis total de la tronocarpina

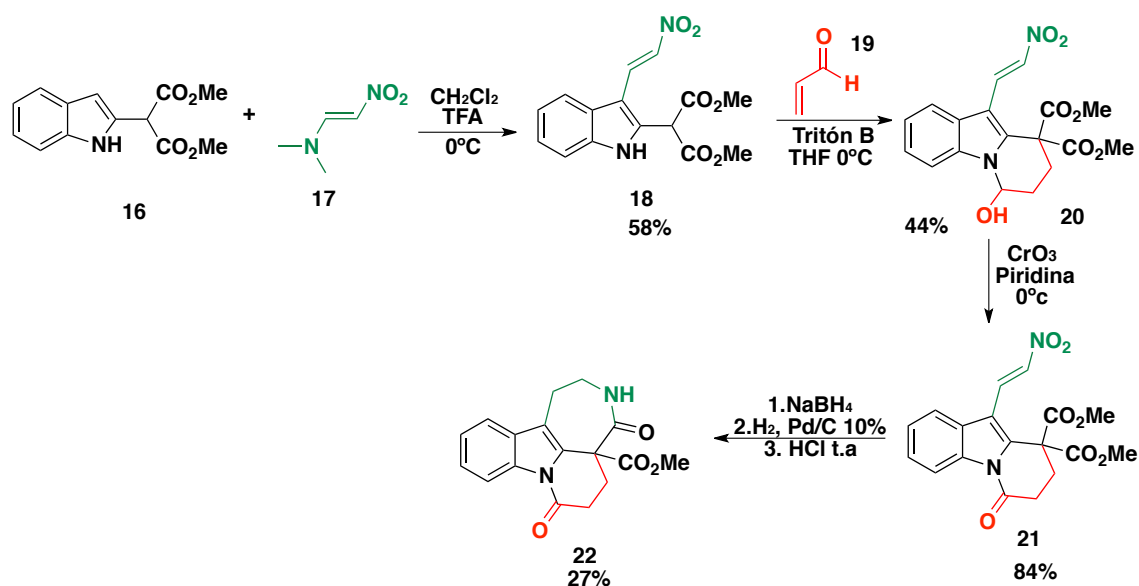
Hasta el momento, no se ha reportado una síntesis total de la tronocarpina. Sin embargo, varios grupos de investigación han llevado a cabo aproximaciones para la construcción de tetraciclos y pentaciclos base del producto natural. Entre los trabajos más relevantes destacan la síntesis de Kerr, de Miranda-Martínez y de Martínez.

### 4.5. Síntesis del ciclo ABCD

#### 4.5.1 Síntesis de Mahboobi

El grupo de Mahboobi<sup>5</sup> describió una aproximación sintética, la cual comenzó con una adición de una cadena nitroolefínica en la posición 3 del indol **16**, ocupó como

reactivo el 1-dimetilamino-2-nitroetileno (**17**) catalizada por ácido trifluoroacético. La adición de la acroleína **19** al compuesto **18** catalizada por tritón B genero el hemiaminal **20**. Posteriormente, la oxidación con óxido de cromo (VI) condujo a la lactama **21**, la cual mediante una subsiguiente reducción de la nitroolefina con borohidruro de sodio seguida de la hidrogenación catalítica del grupo nitro, permitió la formación de la di-lactama **22** (Esquema 2), con un rendimiento global del 6%.

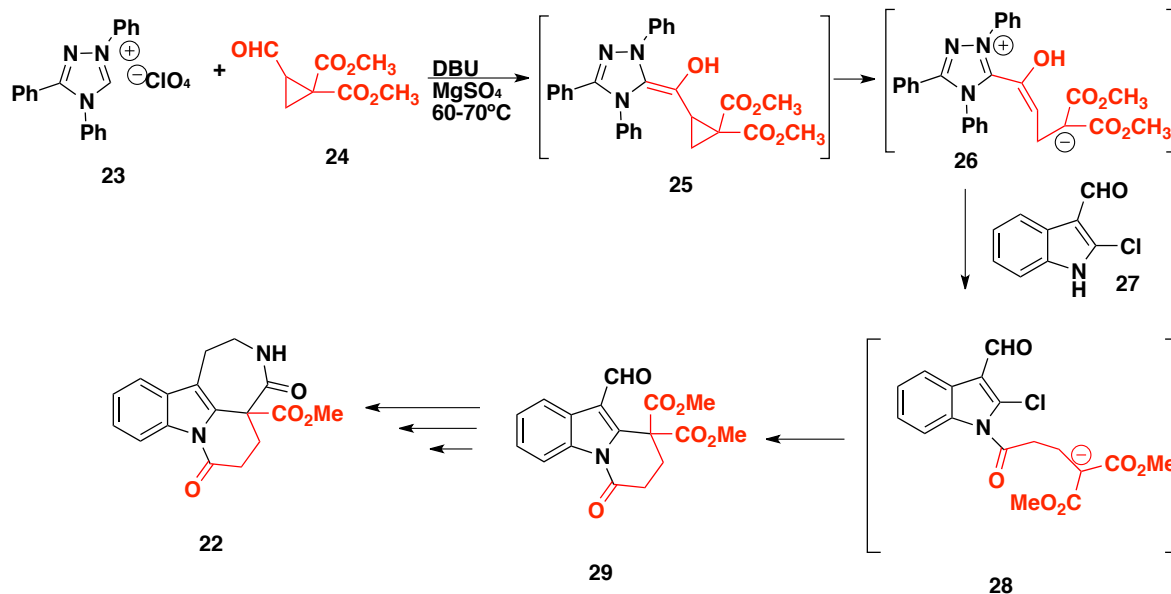


Esquema 2. Síntesis del anillo ABCD de Mahboobi

#### 4.5.2. Síntesis de Wang

En la aproximación de Wang y colaboradores<sup>6</sup> emplearon el carbeno *N*-heterocíclico **23**, el cuál se adicionó nucleofílicamente sobre el aldehído contenido en el ciclopropano **24** para generar el enol **25**, que por la apertura del anillo ciclopropano dio lugar al anión **26**. Este anión fue transformado al indol *N*-sustituido mediante la adición 2-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (**27**). La sustitución nucleofílica del enolato **28** sobre el C-2 del indol produjo el triciclo **29**. La posterior reacción de Henry dió como resultado el nitroalqueno a partir del aldehido en la posición 3 del indol con un rendimiento del 63%, que es transformado al tetraciclo **22** por metodos ya reportados (Esquema 3).

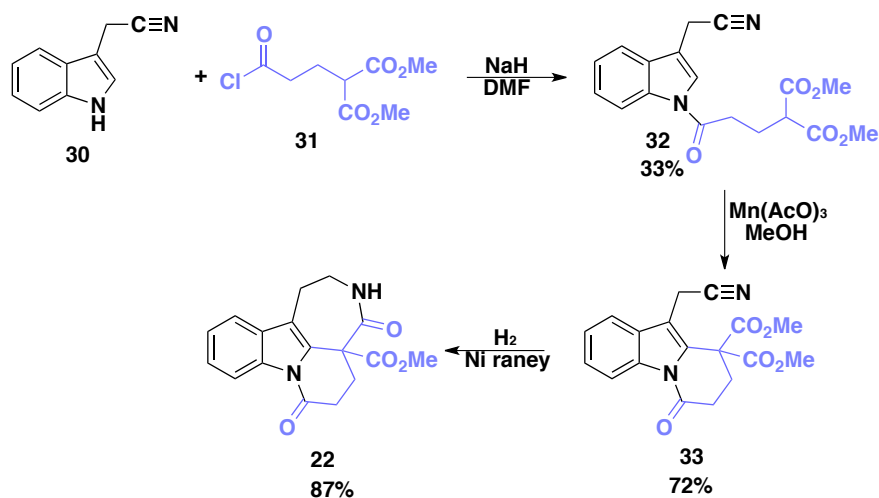




Esquema 3. Síntesis de Wang

#### 4.5.3. Síntesis de Kerr

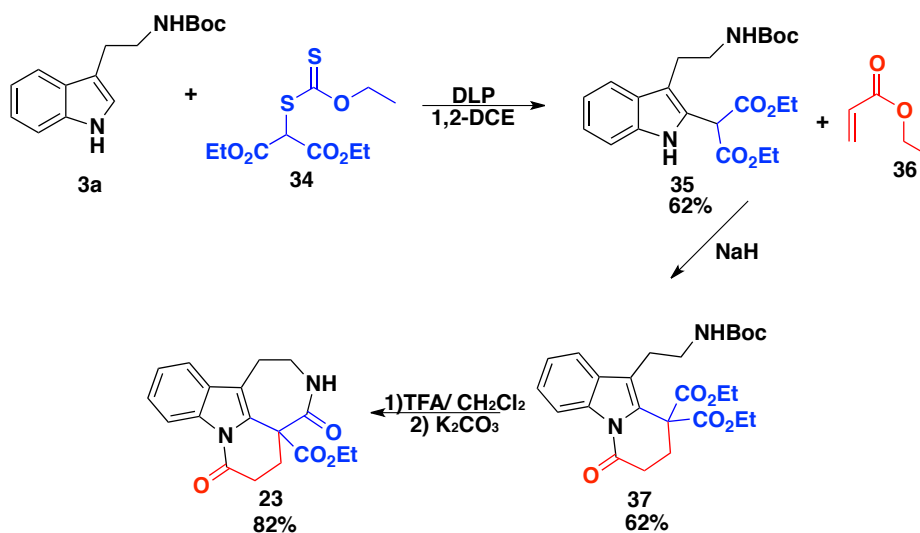
La estrategia de Kerr<sup>6</sup> y colaboradores, partió de la acilación del indol comercial **30** con el cloruro de acilo **31**. Posteriormente, se llevó a cabo una ciclación radical-oxidativa catalizada con triacetato de manganeso [Mn(AcO)<sub>3</sub>], para producir al triciclo intermediario **33**. La hidrogenación con níquel Raney redujo el nitrilo a la amina, la cual se cicló espontáneamente obteniéndose el tetraciclo **22** (Esquema 4) con un rendimiento global del 21%.



Esquema 4. Síntesis de Kerr

#### 4.5.4. Síntesis de Miranda-Martínez

El grupo de Miranda<sup>8</sup> llevó a cabo la síntesis del tetraciclo ABCD funcionalizando el C-2 del indol de la *N*-Boc-triptamina **3a** mediante una reacción intermolecular radical-oxidativa, para lo cual se emplearon el xantato **34** y como iniciador peróxido de dilaurilo (Esquema 5). Una vez que obtuvieron el compuesto **35** realizaron una adición 1,4 de Michael con acrilato de etilo (**36**) como el aceptor y así generar el triciclo **37**. Finalmente, se llevó a cabo la desprotección de *N*-Boc triptamina la cual se cicló espontáneamente para generar el tetraciclo deseado **22**, con un rendimiento global del 32%.

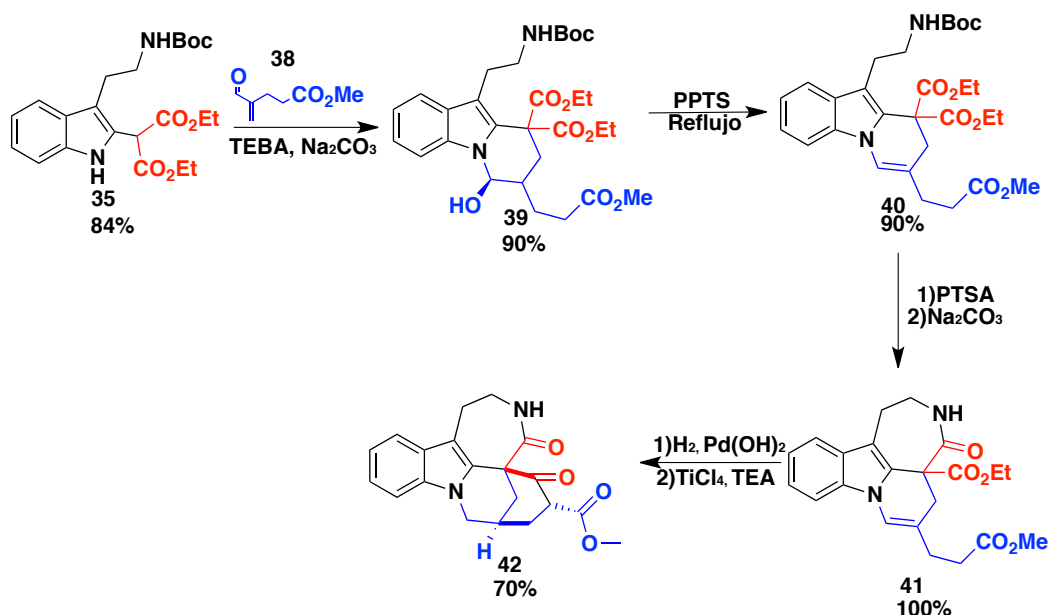


Esquema 5. Síntesis de Miranda

#### 4.6. Síntesis del ciclo ABCDE

##### 4.6.1. Síntesis de Matínez

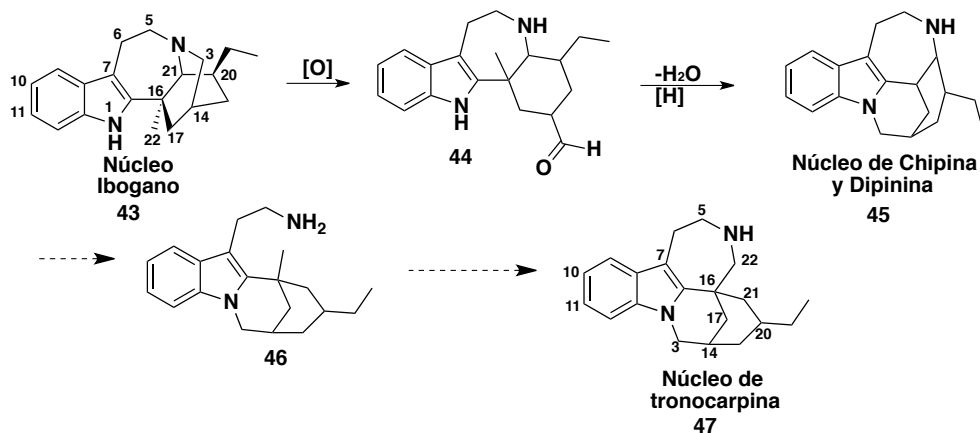
La síntesis de Martínez<sup>9</sup> es hasta el momento la más avanzada por llegar a formar a los cinco ciclos. En este caso emplearon el mismo producto **35** para hacer una adición 1,4 de Michael sobre el 4-formilpent-4-enoato de metilo (**38**) (Esquema 6), seguida de una ciclación espontánea, para obtener el ciclo D con un hemiaminal **39** que en condiciones ácidas se elimina. Simultáneamente sucedió la desprotección de la amina del fragmento triptamina para dar al producto de lactamización **41**. Una subsiguiente hidrogenación diastereoselectiva de la enamina para finalmente llevar a cabo una condensación de Dieckmann, ocupando tetracloruro de titanio ( $\text{TiCl}_4$ ) como ácido de Lewis, permitió obtener el pentaciclo **42** con un rendimiento global del 48%.



Esquema 6. Síntesis de Martínez

#### 4.7. Biosíntesis de la tronocarpina a partir del ibogano

Hasta el momento no se conoce con certeza la ruta biosintética mediante la cual se genera la tronocarpina. Sin embargo, Hájiček<sup>10</sup> propuso una ruta probable basada en la biosíntesis conocida de los iboganos **43** (Esquema 7). Dicha propuesta comienza con la ruptura oxidativa del enlace C-N en el ibogano para obtener el aldehído **44**, el cual ciclaría con sobre el nitrógeno del indol para construir el esqueleto común de los alcaloides chipina y dipinina **45**. La posterior ruptura del enlace C-N de la amina conduce a **46**, el cual podría conducir a un análogo estructural de la tronocarpina **47**.



Esquema 7. Biosíntesis de la tronocarpina

## 4.8. Radicales libres

### 4.8.1. Propiedades, estabilidad y geometría

La química de radicales libres comenzó a inicios de 1900 con las investigaciones de Moses Gomberg. Sin embargo, fue hasta la década de 1980 que todos los fundamentos establecidos hasta ese momento ayudaron a que la química de radicales se empezara a utilizar como instrumento sintético. Desde ese momento, su importancia siguió creciendo hasta hacerse una herramienta indispensable para la química sintética.

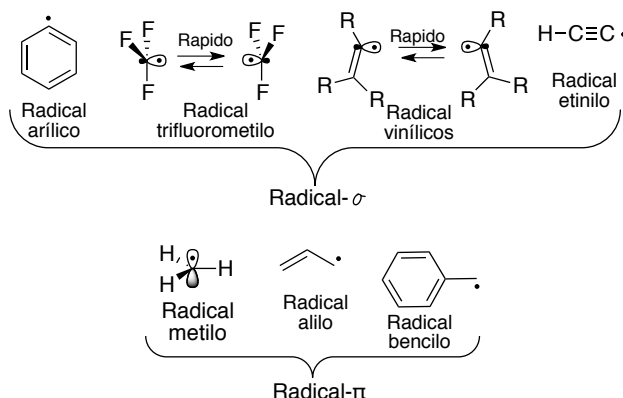
La química de radicales ha sido testigo de grandes desarrollos en las últimas tres décadas. Los principales beneficios de estas reacciones; son las condiciones de reacción suaves que emplean y su alta compatibilidad con grupos funcionales. En contraste con los procesos iónicos, el uso de grupos protectores generalmente no es necesario. Muchas reacciones radicalarias se pueden llevar a cabo en condiciones libres de sales orgánicas e inorgánicas, de tal manera que la influencia de los estados de agregación y la solvatación son insignificantes.

Los radicales libres son intermediarios reactivos con un electrón desapareado sobre un átomo, con un tiempo de vida generalmente muy corto y con carga neutra. Se pueden formar también radicales aniónicos o catiónicos; esto por procesos de adición o remoción del electrón sobre una molécula neutra. Por otro lado, dependiendo del orbital donde se encuentre el radical, se pueden clasificar como:

**Radical  $\sigma$ :** Este radical suele ser más electrofílico que el  $\pi$  por su carácter parcial s. En estas especies el electrón desapareado se encuentra en un orbital  $sp^3$  que posee una geometría piramidal; como es el caso del radical trifluorometilo (Figura 9). Los radicales vinílicos y arílicos tienen una hibridación  $sp^2$  mientras que el etinilo tiene una hibridación  $sp$ . Los radicales  $\sigma$  tienden a invertir rápidamente su configuración, por lo que la información estereoquímica del precursor se pierde una vez que se forma el radical.<sup>11</sup>

**Radical  $\pi$ :** En esta especie el electrón desapareado se encuentra en un orbital  $p$ , con una geometría plana. El radical metilo y la mayoría de los radicales alifáticos y alicíclicos entran dentro de esta categoría, con excepción de los radicales ciclopropilo y cabeza de puente que son piramidales. Los radicales  $\pi$  son estabilizados por efecto de hiperconjugación, en donde el espín electrónico se deslocaliza mediante el traslape del orbital  $p$  del electrón desapareado con un enlace  $\sigma^{C-H}$  vecino. Los radicales contiguos a dobles enlaces tales como el alilo y

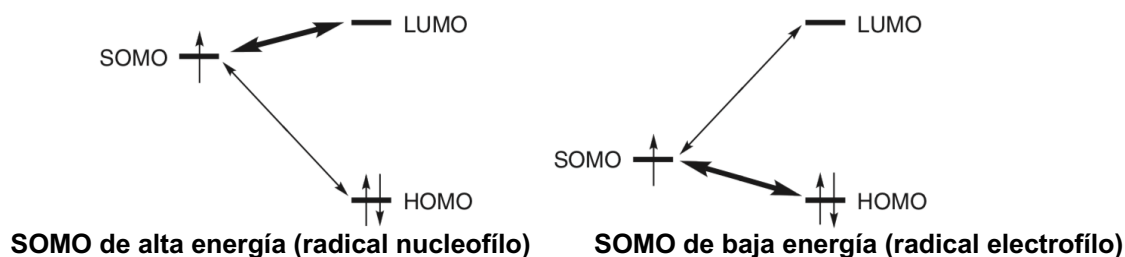
el bencilo son particularmente más estables que los radicales alquílicos, tal estabilización adicional se explica por un efecto de conjugación.<sup>12</sup>



**Figura 4. Estructura de los radicales**

#### 4.8.2. Formación de enlaces: Radicales electrofílicos y nucleofílicos

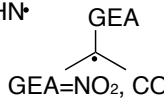
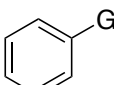
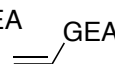
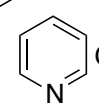
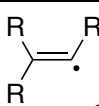
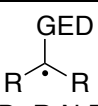





Los radicales libres centrados en átomos de carbono se pueden adicionar a dobles enlaces de manera intramolecular ó intermolecular, para generar nuevos enlaces C-C. El rendimiento en estas adiciones radicalarias depende de la naturaleza electrofílica o nucleofílica tanto del radical como del sistema olefínico. Con base en la teoría de orbitales moleculares, el electrón desapareado tiene la energía más alta de entre todos sus electrones enlazantes y no enlazantes. El orbital en que se encuentra dicho electrón se le denomina SOMO (*Singly Occupied Molecular Orbital*). Los radicales con un SOMO de alta energía reaccionarán rápidamente con moléculas que tienen un LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de baja energía, característico de olefinas con grupos electroattractores, y los radicales con un SOMO de baja energía reaccionarán rápidamente con las moléculas que tienen un HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) de alta energía, característico de olefinas con grupos electrodonadores. Los primeros son, por lo tanto, los radicales nucleofílicos y los últimos son los radicales electrofílicos.<sup>13</sup>



**Figura 5. Radicales nucleofilos y electrofílicos**

Las interacciones entre SOMO-LUMO o SOMO-HOMO es la pauta para proponer reacciones eficientes que permitan aislar los productos en buenos rendimientos. En la tabla 1 se pueden observar ejemplos de estructuras clasificadas con base en lo anteriormente mencionado.<sup>14</sup>

**Tabla 1. Naturaleza reactiva de los radicales libres**

Naturaleza	Radical libre	Sistema $\pi$
<b>Electrófilos</b>	$\text{Cl}\cdot$ $\text{HO}\cdot$ $\text{X}_3\text{C}\cdot$ $\text{Br}\cdot$ $\text{RO}\cdot$ $\text{X}_2\text{HC}\cdot$ $\text{I}\cdot$ $\text{RS}\cdot$ $\text{F}\cdot$ $\text{RHN}\cdot$  GEA= $\text{NO}_2$ , CO  SOMO de baja energía	 GEA  GEA  GEA= $\text{NO}_2$ , CO  LUMO de baja energía
<b>Nucléofilos</b>	$\text{R}_3\text{C}\cdot$   $\text{R}_3\text{Sn}\cdot$ $\text{R}$ $\text{GED}$ $\text{R}_3\text{Si}\cdot$ $\text{R}$ $\text{R}$ $\text{GED}=\text{R}_2\text{N}, \text{RO}, \text{RS}$ $\text{R}_3\text{Ge}\cdot$   SOMO alta energía	 GED  GED GED= $\text{R}_2\text{N}, \text{RO}, \text{RS}$    HOMO de alta energía

#### 4.9. Fotocatálisis: Radicales libres mediados por luz visible

La fotocatálisis se refiere a transformaciones que requieren luz como fuente de energía y cantidades catalíticas de un fotocatalizador. Entendemos como un fotocatalizador a una sustancia capaz de absorber eficientemente luz visible. Dentro de esta clasificación se encuentran algunos colorantes orgánicos y complejos metálicos de iridio, cobre y rutenio.

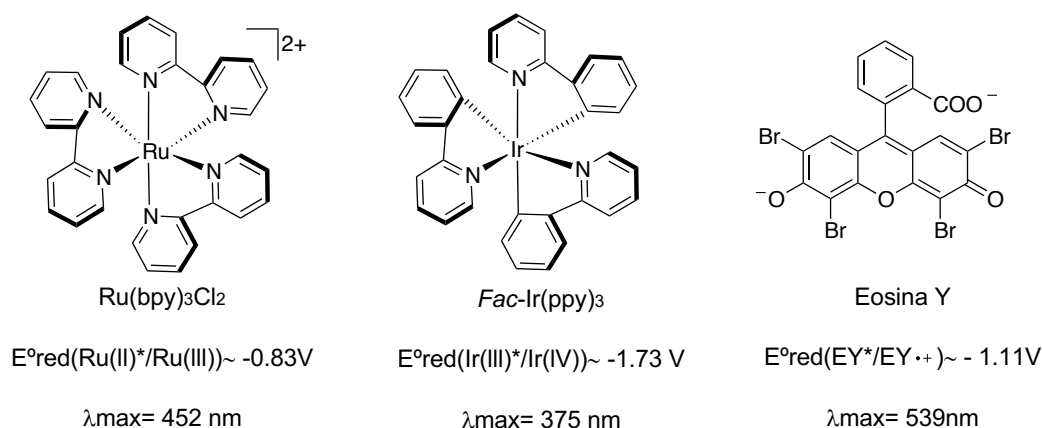
Dentro de este contexto, distintas disciplinas como la fotofísica y la fotoquímica han estudiado los compuestos de coordinación de metales de transición durante más de medio siglo. En particular, los complejos que poseen sustituyentes fenilpiridina y bipyridina, han tenido un papel central en los esfuerzos por comprender aspectos fundamentales de la estructura y dinámica electrónica del estado excitado de dichos complejos. El campo de la catálisis fotoredox aplicado a la química orgánica sintética fue casi inexistente hasta el año de 2008, cuando el grupo de David MacMillan<sup>15</sup> reportó el primer ejemplo de un compuesto de transferencia de carga basado en un metal de transición  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ , el cual actúa como fotocatalizador en una alquilación asimétrica de aldehídos.

Posteriormente, Yoon y colaboradores informaron una cicloadición [2+2] de enonas con el mismo fotocatalizador.<sup>16</sup> Después de esos informes iniciales, varios grupos han explorado el uso de compuestos de coordinación como fotocatalizadores para una variedad de transformaciones orgánicas, que de otro modo no podrían realizarse. Tales compuestos participan en procesos de transferencia de un solo electrón (SET) con sustratos orgánicos, generando radicales orgánicos.<sup>17</sup>

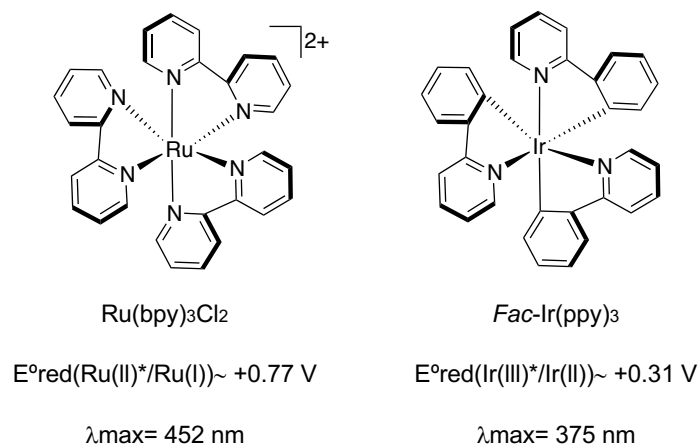
#### 4.10. Ciclos fotocatalíticos

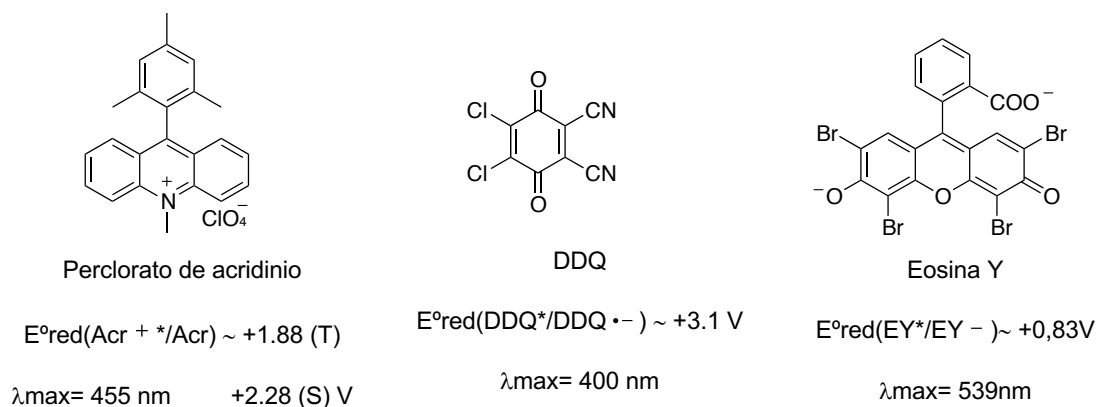
La catálisis fotoredox requiere un catalizador que absorba en el rango de la luz visible. Usualmente se emplea eosina Y o algún complejo de polipiridina con rutenio (II), iridio (III) o cobre (I) con diferentes potenciales redox, el cual será seleccionado de acuerdo con el sustrato a oxidar o reducir (Figura 6).

##### 4.10.1. Catalizadores fotoredox empleados en reacciones de fotoreducción



##### 4.10.2. Catalizadores fotoredox empleados en reacciones de fotooxidación





**Figura 6. Fotocatalizadores**

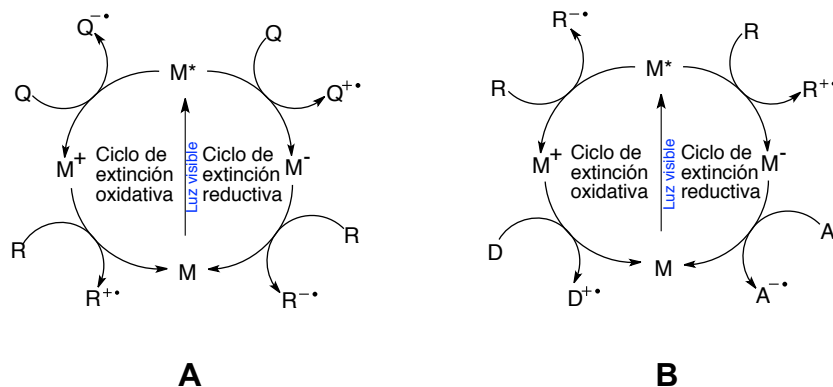
En la Figura 6 se observan los catalizadores con su respectivo potencial Redox y la longitud de onda maxima de absorción.

Para la transformación de un compuesto orgánico (R) existen dos ciclos catalíticos que comparten algunas similitudes. En ambos el complejo M (catalizador) al ser irradiado a una determinada longitud de onda, pasa de su estado basal a un estado excitado para formar  $M^*$ . En el primer caso (**A**), si un compuesto de sacrificio donador de electrones está presente y tiene una capacidad reductiva suficiente ( $Q_{\text{red}}$ ), reducirá al complejo  $M^*$  para formar  $M^-$  (ciclo de extinción reductiva, Esquema 8a). Este último donará un electrón al compuesto orgánico (R) y se regenerará el catalizador M. La reducción del compuesto orgánico (R) produce un radical aniónico ( $R^{\bullet-}$ ), que posteriormente puede sufrir otras transformaciones que lo conviertan en el producto final.

De forma similar, si el complejo fotoexcitado  $M^*$  reacciona con un compuesto de sacrificio aceptor de electrones, el complejo metálico se oxida a  $M^+$  (ciclo de extinción oxidativa, Esquema 8a) y puede reducirse posteriormente con la ayuda de un compuesto orgánico R, lo cual regenera la especie catalítica de partida y libera un catión radical  $R^{\bullet+}$ , que puede reaccionar posteriormente y transformarse en un producto en etapas sucesivas.

En el segundo caso, el sustrato R es oxidado transfiriendo un electrón a  $M^*$  para formar  $M^-$  mientras  $R^{\bullet+}$  puede participar en transformaciones radicales. Para regenerar el FC se debe introducir un aceptor de electrones de sacrificio A en el medio (ciclo de extinción reductivo, Esquema 8b). Se puede lograr lo contrario si el complejo transfiere un electrón al sustrato R para formar un radical anionico  $R^{\bullet-}$  y  $M^+$ , el sustrato sufre transformaciones radicalarias y la presencia de un donador de electrones D regenera el FC (Esquema 8b).<sup>17</sup>





**Esquema 8. Comparación de ciclos**

#### 4.11. Generación de radicales

La generación fotocatalítica de radicales suele darse en sustratos que tienen un enlace C-X (X=Heteroátomo) susceptible de llevar a cabo una ruptura homolítica; esto para llevar a cabo reacciones de cicloadición, descarboxilación, reacciones de transferencia de grupo y reacciones de transferencia de átomo ATRA (*Atom Transfer Radical Addition*). Existen métodos que emplean diversas moléculas de manera catalítica y/o fotocatalítica para llevar a cabo diversos acoplamientos, algunos de ellos serán explicados a continuación.

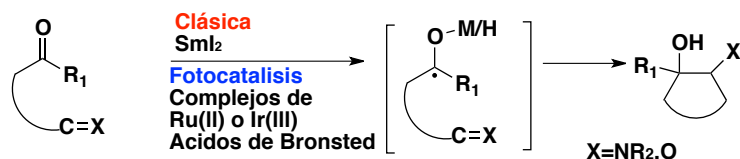
#### 4.12. Formación de enlaces C-C

##### 4.12.1. Radicales centrados en carbono $sp^3$ como intermedios reactivos

##### 4.12.1.1. Formación de productos con enlace $Csp^3 - Csp^3$ .

En la síntesis orgánica cotidianamente se requiere la formación de enlaces sigma carbono-carbono para la unión de distintos sustratos (procesos de acoplamiento). Dentro de este contexto, una de las maneras mas versátiles que se conocen es a través de reacciones de radicales libres.

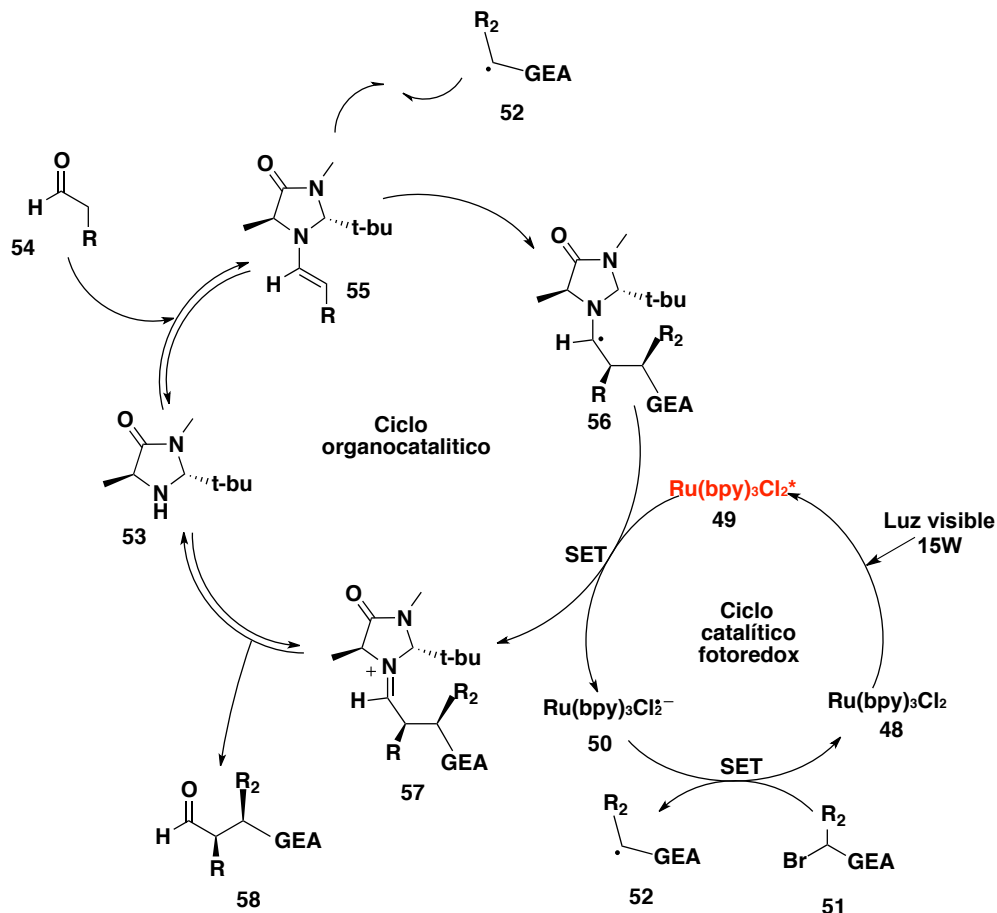
El uso de diioduro de samario como agente reductor fue reportado por Kagan<sup>18</sup> hace 35 años. A partir de entonces se han reportado una amplia variedad de transformaciones con este reactivo. La reacción representativa que ocupa diioduro de samario, es la formación reductiva de un radical cetilo a partir de una cetona, seguido de una ciclación intramolecular sobre un doble enlace que puede ser incluso un carbonilo o una imina. Cabe señalar, que con el uso de fotocatalizadores también se puede llevar a cabo la misma reacción (Esquema 9).



**Esquema 9. Formación de enlace  $Csp^3 - Csp^3$  con  $Sml_2$  y fotocatalisis**

La conectividad de  $Csp^3-Csp^3$  pueden dar como resultado carbonos tetrasustituídos con diferentes grupos funcionales (centros asimétricos). La generación de dichos centros quirales tienen un sin fin de aplicaciones. Principalmente dentro de la industria farmacéutica, donde la mayoría de los principios activos contienen carbonos cuaternarios. La obtención enantioselectiva de estos centros representa un reto importante ya que mientras que un enantiómero puede tener un efecto benéfico en el organismo, la otra forma enantiomérica puede ser dañina o simplemente no causar efecto alguno. Para solucionar este problema, se han empleado auxiliares quirales, como en el caso de la  $\alpha$ -alilación de compuestos carbonílicos.

En esta línea, McMillan<sup>15</sup> hizo los primeros reportes de  $\alpha$ -alquilación enantioselectiva de aldehídos **54** con una catálisis dual organo-fotoredox empleando compuestos  $\alpha$ -bromocarbonilos **51** (Esquema 10). Ya antes se había establecido, que el  $Ru(bpy)_3Cl_2$  **48** acepta fotones de una variedad de fuentes de luz para pasar a su especie excitada **49** donde hay una transferencia de carga metal-ligando (TCML). Este compuesto puede tener la función de oxidar o reducir. Sin embargo, para esta reacción se postuló que el intermediario de alta energía **49** remueve un electrón derivado de la enamina para de este modo iniciar el ciclo catalítico. A partir de aquí, se lleva a cabo una transferencia de un electrón (SET) al bromocarbonilo dando lugar al radical alquilo **52**, con la reducción del catalizador para regresar su estado basal. Simultáneamente, el ciclo organocatalítico comienza con la condensación del catalizador quiral imidazolidinona **53** y el aldehído **54** para formar la enamina **55**. En este punto hay una intersección de los dos ciclos a través de la adición de la enamina **55** con el radical alquilo deficiente en electrones **52**, logrando así el paso clave de la alquilación. Este acoplamiento genera un radical  $\alpha$ -amino **56** el cual es oxidado por el fotocatalizador, formando el ion iminio **57**, cuya posterior hidrólisis regenera el organocatalizador y forma el producto **58**.

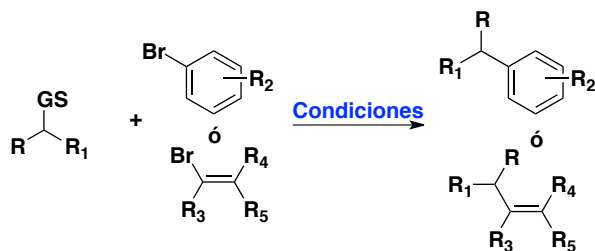


Esquema 10. α-alkilación enantioselectiva de aldehídos

#### 4.12.1.2. Formación de enlaces $Csp^3 - Csp^2$

Con el paso del tiempo se han desarrollado distintos métodos para la formación de enlaces  $Csp^3-Csp^2$ . Por ejemplo reacciones catalizadas por paladio y níquel, para los acoplamientos de Stille, Kumada, Suzuki-Miyaura, Negishi, así como el acoplamiento cruzado de reactivos de organolitio.

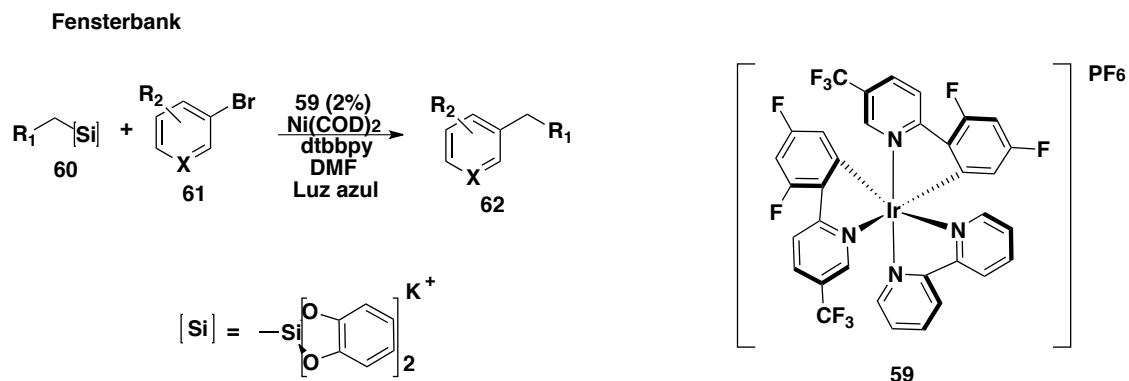
En particular, la reacción de Stille<sup>19</sup> tiene la ventaja de tolerar diversos grupos funcionales, como alcoholes, cetonas, enonas, ésteres, lactonas, nitrilos, grupos nitro y epóxidos, además de haluros de arilo, vinilo y de acilo son compuestos de acoplamiento adecuados. Sin embargo, estos métodos requieren una cantidad estequiométrica del reactivo organometálico, necesario en la etapa de transmetalación. Una alternativa atractiva a las anteriores reacciones, consiste en la generación fotocatalítica de radicales alquilo, que pueden atraparse con un compuesto de níquel. Esto evita un estado de transición de alta energía asociado con la etapa de transmetalación (Esquema 11).



Condiciones clásicas	Condiciones fotocatalisis
-Reacción de Stille -Reacción de Kumada -Reacción de Negishi -Reacción de Suzuki-Miyaura -Acoplamiento cruzado de reactivos de alquillitio	Catalizador fotoredox / luz visible  +  Catalizador de Ni

### Esquema 11. Métodos clásicos y fotocatalisis de acoplamientos cruzados

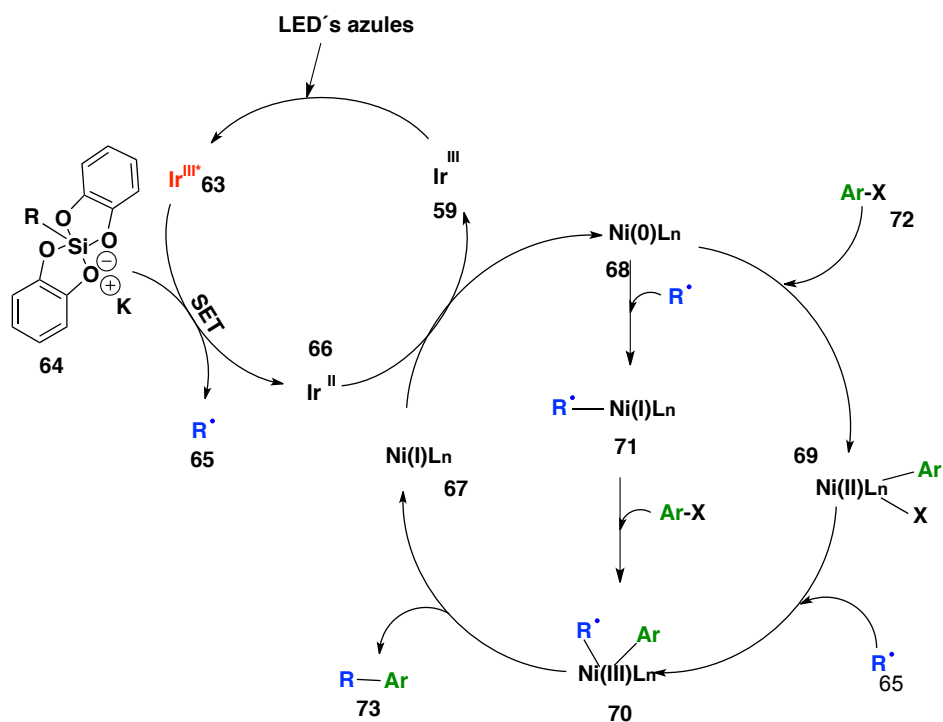
Fensterbank<sup>20</sup> y colaboradores, describieron la reacción de acoplamiento cruzado de sales potásicas alquílicas de bis-catecolsilicatos **60** con haluros de heteroarilos **61**, empleando catálisis dual organo-fotoredox. Esta metodología tiene la capacidad de soportar diversos grupos funcionales, por lo que permitió un avance significativo en reacciones de acoplamiento cruzado (Esquema 12).



### Esquema 12. Reaccion de acoplamiento cruzado

Para explicar la eficiencia de la reacción se realizaron calculos teoricos DFT (*Density Functional Theory*) de **60**, encontrando la posibilidad de un mecanismo SET desde el grupo catecol silicato hacia el centro metálico de iridio, lo que debilita el enlace C-Si y favorece su fragmentación homolítica. El ciclo catalítico propuesto empieza con el compuesto **59**, que pasa de su estado basal a su estado excitado **63**, permitiendo a una trasferencia de electrón (SET) hacia el silicato de

bis-catecolato **64**, generando así un radical alquilo **65** que interactúa con una especie de níquel. Sin embargo, el mecanismo de esta catálisis dual sigue en debate. Todas las propuestas convergen a un intermediario de Ni(III) **70**, que tras una eliminación reductiva lleva a cabo un acoplamiento cruzado para formar el producto **73** y una especie de Ni (I) **67** que se reducirá a Ni (0) por la oxidación del catalizador. Para la generación de **68** se tienen dos posibilidades, la primera se debe a una adición oxidativa de **72** dando a **69** por captura del radical. Como segunda opción, una especie de alquilo Ni (I) resultaría de la captura del radical intermedio por Ni(0), seguido de la adición oxidativa de ArX a Ni (III) (Esquema 13).<sup>20</sup>



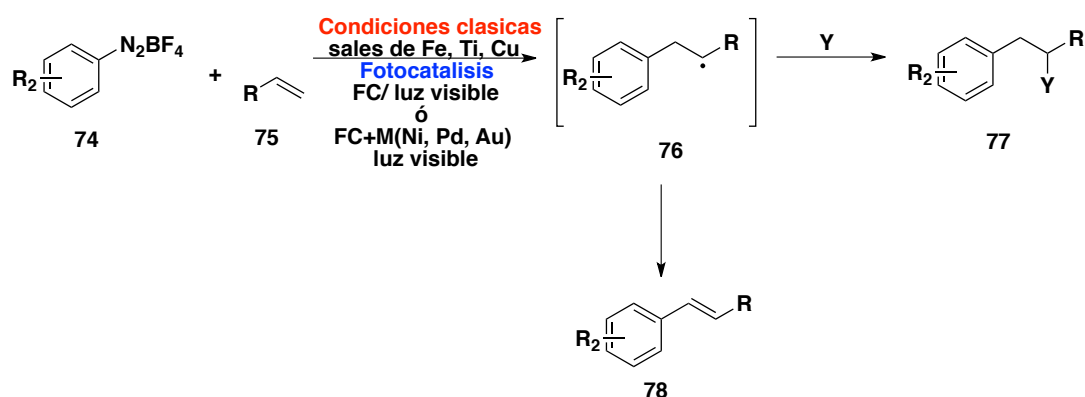
Esquema 13. Ciclo organo-fotoredox

#### 4.12.2. Radicales centrados en carbono $Csp^2$ como intermedios reactivos

##### 4.12.2.1. Formación de enlaces $Csp^2-Csp^3$

La reacción de Meerwein es un método de alquilación para la formación de enlaces  $Csp^2-Csp^3$ . En este caso se ocupan sales de arildiazonio **74**, las cuales son reducidas por distintas sales inorgánicas con la finalidad de formar un radical arilo. Este radical se adiciona sobre una doble ligadura (**75**), generando un nuevo radical intermedio el cual puede seguir dos rutas; la primera es una adición de un tercer sustrato Y capaz de adicionarse al radical generado y formar el producto

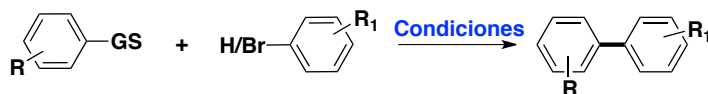
77. Por otra parte, la segunda ruta es la oxidación del radical **76** para obtener nuevamente la olefina **78**, con un nuevo enlace  $Csp^2-Csp^2$  (Esquema 14).<sup>21</sup>



**Esquema 14. Reacción de Meerwein**

#### 4.12.2.2. Formación de enlaces $Csp^2 - Csp^2$

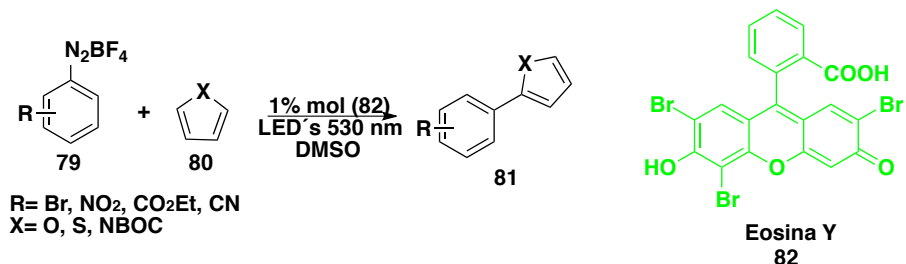
Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio o níquel son la manera más común de formar enlaces  $Csp^2-Csp^2$  (Esquema 15). La fotocatalisis por otro lado ha surgido recientemente como una excelente alternativa para llevar a cabo estos procesos, dado que generalmente las reacciones se llevan a temperatura ambiente.



Condiciones clásicas	Fotocatalisis
-Acoplamiento de Stille -Reacción de Kumada -Acoplamiento de Negishi -Reacción de Susuki-Miyaura	-Fotocatalizador

**Esquema 15. Formación de enlace  $Csp^2 - Csp^2$ .**

King<sup>22</sup> y colaboradores realizaron arilaciones C-H de los heteroarenos **80** con sales de arildiazonio **79**, usando un colorante orgánico (eosina **82**) como catalizador fotoredox, en presencia de luz verde. Esto para generar el producto de acoplamiento **81** (Esquema 16). Una de las ventajas de esta metodología es que no utiliza metales de transición, los cuales son potencialmente tóxicos. Se observó que los heteroarenos ricos en electrones como tiofeno, furano y pirrol *N*-Boc protegido, son sustratos de acoplamiento especialmente adecuados.

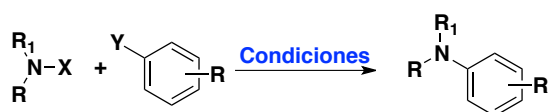


## Esquema 16. Arilación de heteroátomos usando sales de diazonio y fotoredox

### 4.12.3. Formación de enlaces carbono-heteroátomo

#### 4.12.3.1. Enlaces C-N

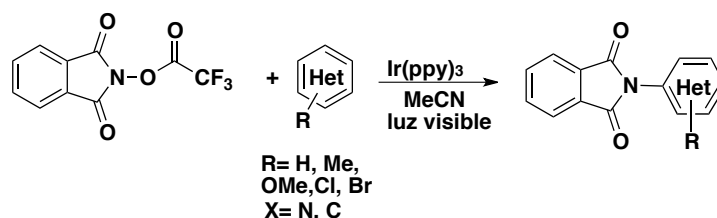
Las aminas aromáticas y heteroaromáticas son compuestos estructuralmente importantes ya que una gran cantidad de productos farmacéuticos, agroquímicos y materiales orgánicos, poseen estos fragmentos en su estructura. Es que la búsqueda de métodos sintéticos para obtenerlos ha sido de gran interés para la química sintética. Las aminas aromáticas se preparan típicamente mediante la reducción de nitro arenos, los cuales son obtenidos por sustituciones nucleofílicas aromáticas. La otra manera de obtener anilinas es mediante acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición como la reacción de Buchwald-Hartwig, Ullman o de Chan-Lam. Más recientemente, se han informado métodos de aminación/activación C-H oxidativa, con la desventaja de que requieren cantidades estequiométricas de oxidante. Esto en comparación con las cantidades catalíticas empleadas en la fotocatalisis. En ese contexto, la catálisis fotoredox abre otra puerta para construir enlaces  $\text{Csp}^2\text{-N}$  (Esquema 17).



Condiciones clásicas	Fotocatalisis
-Buchwald-Hartwig -Chan-Lam -Ullman-Goldberg -Aminación oxidativa	FC/ luz visible Y= halogeno/ H R1= alil, acil X= Grupo saliente

## Esquema 17. Formación de enlaces C-N

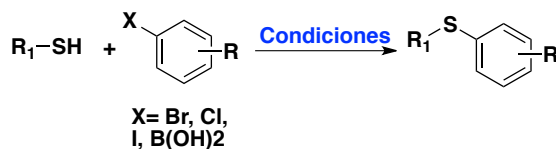
El grupo de Skell<sup>23</sup> abrió el camino para la formación de enlaces N-C empleando fotoquímica. Este grupo demostró que la fotólisis de la *N*-bromoftalimida bajo irradiación UV puede generar un radical centrado en el nitrógeno y otro en el bromo.<sup>21</sup> Posteriormente, en 2014, Sanford<sup>24</sup> y colaboradores realizaron una aminación/activación C-H de arenos y heteroarenos, fotocatalizada con luz visible. Se observó que al incrementar el carácter electroattractor del sustituyente en el grupo acilo (-CF<sub>3</sub>), se favorece la formación del radical en el nitrógeno (Esquema 18). Por ejemplo, partiendo del *N*-trifluorometilaciloxiftalimida y arenos o heteroarenos, empleando como fotocatalizador Ir(ppy)<sub>3</sub> se obtiene la ftalimida arilada en buenos rendimientos (Esquema 18). Posteriormente, aparecieron en la literatura, otras fuentes de radicales centrados en N para la aminación C-H de arenos y heteroarenos.<sup>24</sup>



**Esquema 18. C-H aminación de arenos y heteroarenos por fotocatalisis**

#### 4.12.3.2. Enlace C-S

La presencia de enlaces C-S se encuentra en diversas moléculas con interés farmacológico como es la sulfacetamida, penicilina, fenotiazina, etc. Por esta razón, se han desarrollado metodologías sintéticas como es la reacción de Standler- Ziegler, la cual convierte arilaminas en sales de diazonio que reaccionan con tioles para dar sulfuros de arilo (Esquema 19). Esta reacción tiene un amplio alcance. Los métodos más recientes se basan en el uso de catálisis de metales de transición para unir los tioles con haluros de arilo o ácidos borónicos.<sup>25</sup>



Condiciones clásicas	Fotocatalisis
-[M]/L [M]=Pd,Cu,Ni - Stadler-Ziegler reaction	FC/luz visible + Ni

**Esquema 19. Formación de enlaces C-S**



Miranda<sup>26</sup> y colaboradores han empleado xantatos para generar radicales electrofílicos en condiciones de catálisis fotoredox, usando Ir(ppy)<sub>3</sub> e irradiación con luz azul a 450 nm. Este protocolo se puede utilizar en reacciones de transferencia de grupo inter e intramoleculares y la adición de radicales sobre varios sistemas heteroaromáticos. El proceso no requiere alta temperatura y las reacciones son más limpias en comparación con el proceso que ocupa peróxido de dilauroílo como iniciador radicalario (Esquema 20).



Condiciones clásicas	Fotocatálisis
-DLP ó DCP	Ir(ppy) <sub>3</sub> /luz azul

**Esquema 20. Xantatos como fuente de radicales libres**

#### 4.12.3.3. Enlace C-O

Tradicionalmente, se han sintetizado éteres de arilo a través de un acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición, haluros de alilo y alcoholes. Un ejemplo clásico es la reacción de Ullmann mediada por cobre, donde algunos inconvenientes son el requerimiento de grandes cantidades del alcóxido y el alcance limitado en los alcoholes que pueden utilizarse (Esquema 21). Sin embargo, esto se ha superado a lo largo de los años al mejorar la eficiencia del sistema catalítico usando diferentes ligandos.<sup>27</sup>



X= Halogeno

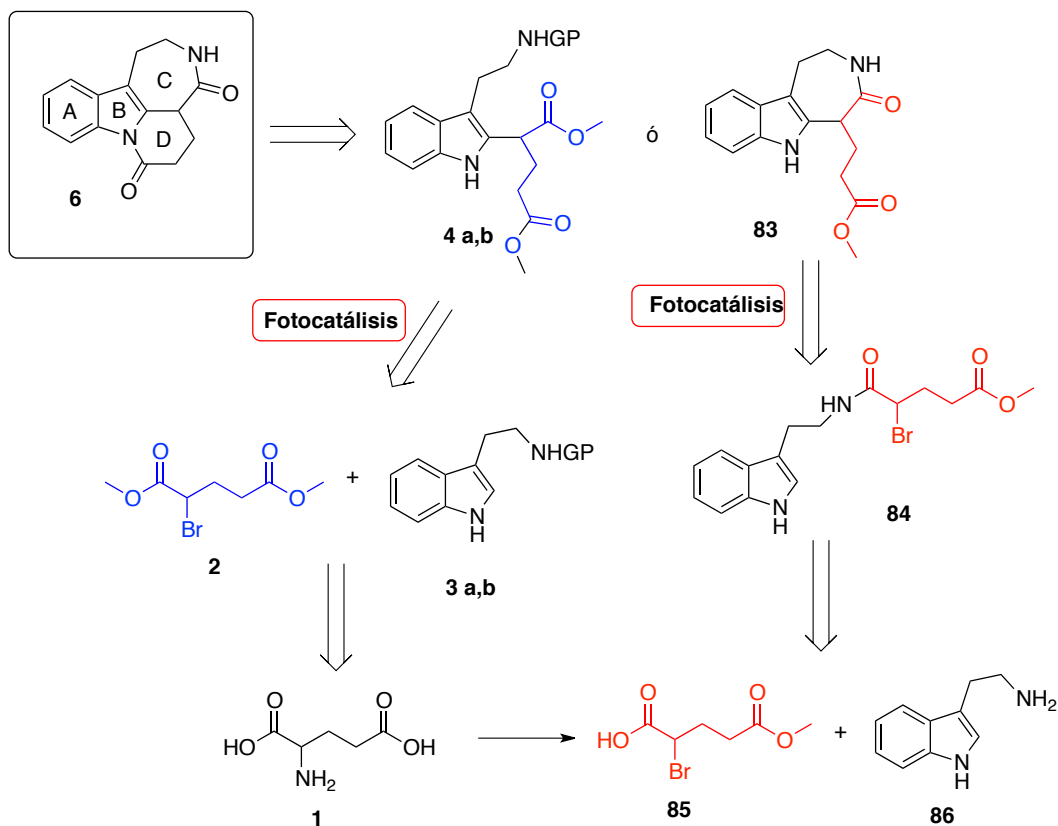
Condiciones clásicas	Fotocatálisis
-Reacción de Ullmann -Acoplamiento cruzado catalizado por [Pd]	FC/ luz visible+[Ni]

**Esquema 21. Formación de enlaces C-O**

## d5. Planteamiento de problema

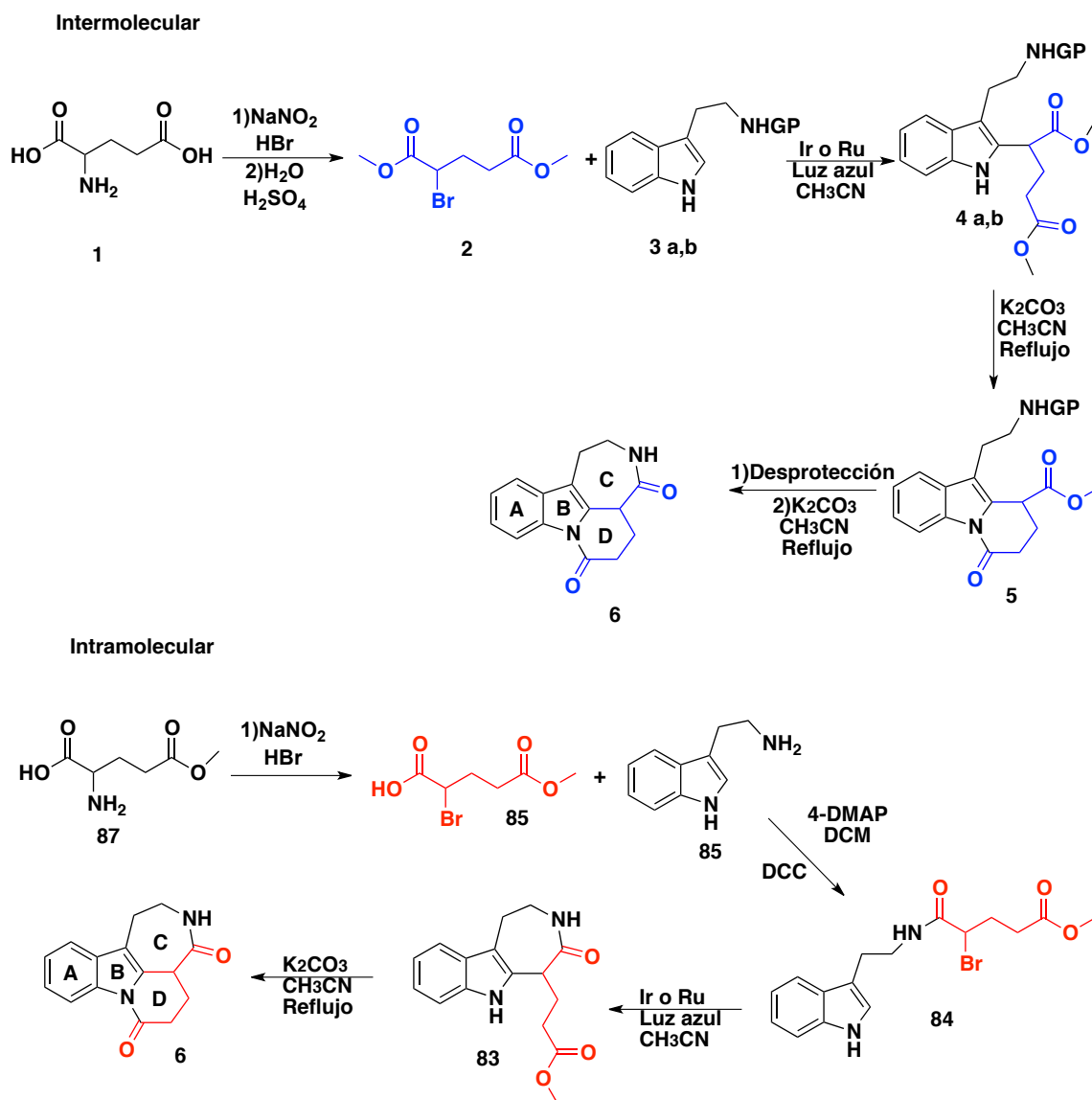
La preparación de la tronocarpina es un reto vigente en la síntesis total. Desde su descubrimiento, varios grupos de investigación han llegado a la formación del tetraciclo y la aproximación más cercana realizada por Martínez ha permitido la obtención del pentaciclo completo.

En el presente proyecto se planteó el desarrollo de una metodología sintética para la obtención del tetraciclo ABCD de la tronocarpina, utilizando como paso clave una adición radicalaria oxidativa fotocatalítica sobre el C-2 del indol de la triptamina (Esquema 22). Para llevar a cabo este objetivo se han planteado dos análisis retrosintéticos. El primero inicia con la desconexión de las dos lactamas (anillos C y D), que en principio se pueden formar a partir del intermediario clave **4**. El intermediario **4** podría ser preparado mediante una adición radicalaria oxidativa fotocatalítica del bromuro **2**, sobre el C-2 del indol de la *N*-Boc triptamina.



Esquema 22. Retrosíntesis para obtener el tetraciclo ABCD de la tronocarpina

Afortunadamente, **2** puede ser preparado a partir del ácido 2-aminopentanoico (ácido glutámico) mediante una metodología ya reportada. En el segundo análisis, se propone la formación de la lactama **83** que contiene el anillo C, mediante una ciclación radicalaria intramolecular partiendo del bromuro **84**. La preparación del compuesto **84** podría llevarse a cabo mediante una amidación clásica a partir del ácido **85** derivado del mismo ácido glutámico **1**.



### Esquema 23. Síntesis planteada del tetraciclo ABCD de la tronocarpina

La síntesis propuesta para obtener el compuesto **6** (Esquema 23) por vía intermolecular consta de la formación de la sal de diazonio a partir del ácido glutámico y la posterior sustitución nucleofílica con ácido bromhídrico, seguida de una esterificación de Fischer para llegar al compuesto **2**. Posteriormente, se

buscarán las mejores condiciones para llevar a cabo una adición radicalaria para funcionalizar el C-2 del indol **3 a,b**. Se evaluarán dos tipos de fotocatalizadores de iridio y rutenio, así como la temperatura y el tiempo de irradiación. Se utilizará luz de 450 nm proveniente de LED's azules. Posteriormente, el éster **4** se ciclará en medio básico para obtener el anillo D **5**, con la posterior desprotección de la amina podría obtenerse la di-lactama **6**, de acuerdo con reportes similares de nuestro grupo de investigación.

Por otra parte, se llevará a cabo una reacción de amidación entre el ácido **85** y la triptamina empleando un agente de acoplamiento para obtener el compuesto **84**. Posteriormente, se llevará a cabo una optimización de condiciones para el proceso de ciclación fotocatalítica para obtener el triciclo **83**. En seguida se realizará la ciclación en medio básico para obtener el tetraciclo deseado **6**. En ambas estrategias se emplea una adición radicalaria promovida por luz que ocupa catalizadores tanto de rutenio como de iridio.

## 6. Hipótesis

El empleo de compuestos derivados del ácido glutámico tales como el 2-bromopentanoato de dimetilo **2** y el ácido 2-bromo-5-carboximetilpentanoico **85**, permitirán la generación de un radical libre al ser irradiados con luz de longitud de onda de 450 nm, en presencia de un catalizador de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> y/o *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>. Dichos radicales se adicionarán al C-2 del indol de la triptamina, generando un intermediario útil para la síntesis del tetraciclo 2,3,5,6-tetrahydroazepino[3,4,5]benzo[b]indolizina-4,7(1H,4aH)-diona.

## 7. Objetivo general

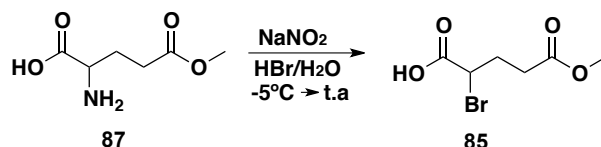
- Sintetizar el sistema de anillos ABCD de la tronocarpina empleando como paso clave una adición radical oxidativa fotocatalítica.

### 7.1. Objetivos particulares

- Sintetizar los dos bromuros derivados del ácido glutámico.
- Desarrollar una metodología para funcionalizar el C-2 del indol de la triptamina ya sea inter- o intramolecularmente, utilizando fotocatalisis.
- Llevar a cabo la identificación de las moléculas obtenidas mediante espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono trece.

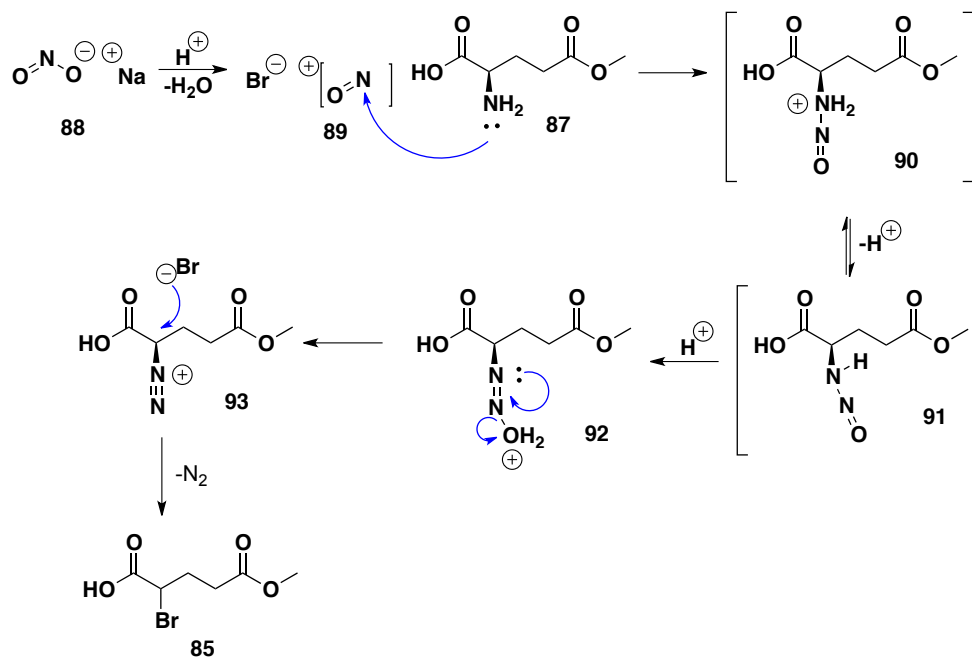
## 8. Resultados y discusión

Para la síntesis intramolecular propuesta en el Esquema 23 se inició con la interconversión del ácido glutámico 5-metilester con nitrito de sodio y ácido bromhídrico en agua a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una hora, para posteriormente continuar la reacción a temperatura ambiente<sup>28</sup> (Esquema 24).



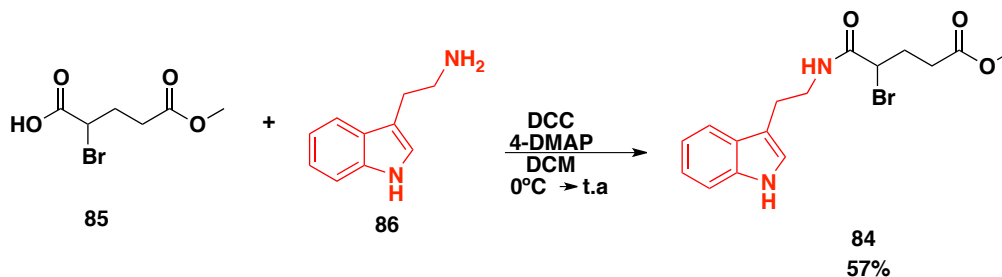
**Esquema 24. Halogenación de aminoácido**

El posible mecanismo de esta reacción (Esquema 25) inicia con la deshidratación del ácido nitroso para obtener el ion nitrosonio **89**, el cual sufre un ataque nucleofílico por la amina **87**, formando la sal de *N*-nitrosoammonio **90**. Posteriormente, hay una segunda deshidratación del intermediario **92**, lo que conduce a la sal de diazonio **93** con su correspondiente contraion. Finalmente, la sustitución nucleofílica bimolecular de la sal de diazonio nitrógeno por el ion bromuro conduce al producto bromado **85**. El rendimiento de esta reacción fue del 51%.<sup>29</sup>



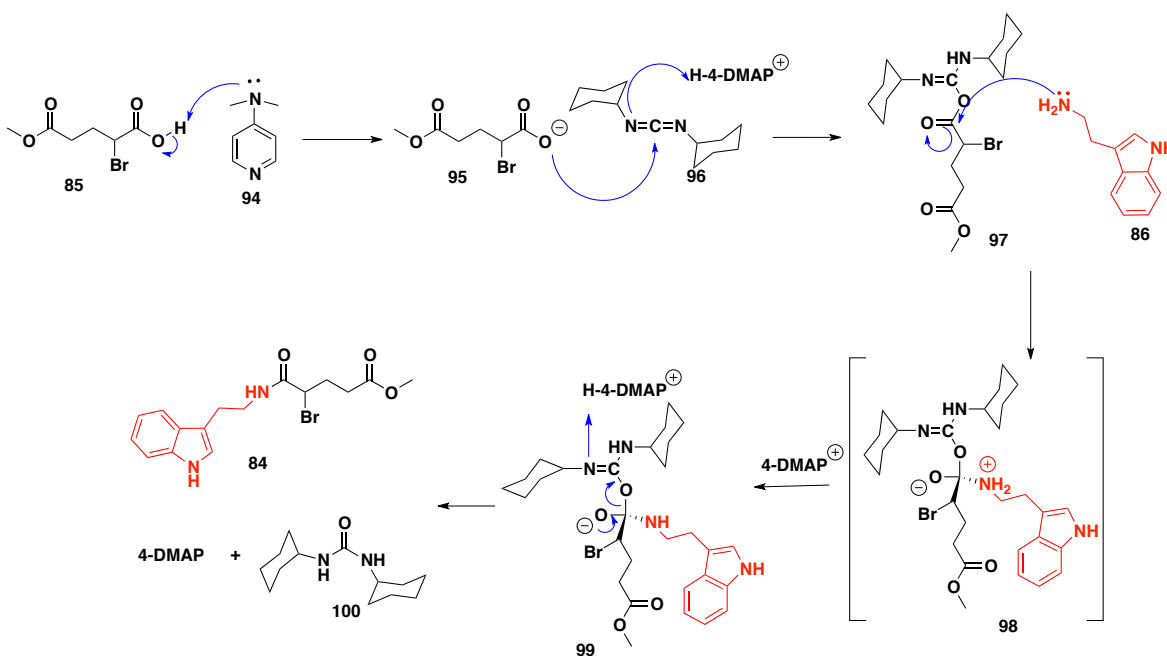
**Esquema 25. Mecanismo de reacción de la sal de diazónio y la halogenación**

El siguiente paso fue el acoplamiento del ácido carboxílico **85** con la triptamina. Esto se llevó a cabo mediante la activación del ácido carboxílico con la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida para generar la amida de la triptamina (enlace peptídico). Esta reacción fue catalizada por 4-dimetilaminopiridina<sup>30</sup> (Esquema 26).



### Esquema 26. Acoplamiento del ácido carboxílico **82** con la triptamina **83**

El mecanismo de reacción de la amidación inicia con la desprotonación del ácido carboxílico por la 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP **94**), lo cual genera el carboxilato **95**. Posteriormente, este carboxilato se adiciona a la carbodiimida **96**, que se protona con el ácido conjugado de la 4-DMAP, produciendo el intermediario isourea **97**. Este aducto es muy reactivo debido a que posee las propiedades de un anhídrido ácido. Posteriormente, la adición nucleofílica de la triptamina **86**, genera un intermediario tetraédrico **98**. Finalmente, la regeneración del enlace  $\pi$  del carbonilo induce la ruptura heterolítica del enlace C-O y la protonación del segundo nitrógeno del agente de acoplamiento, dando como productos finales la amida objetivo **84**, 4-DMAP y *N,N*-diciclohexilurea **100** (Esquema 27).



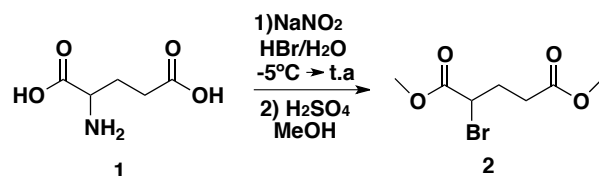
### Esquema 27. Acoplamiento amina-ácido





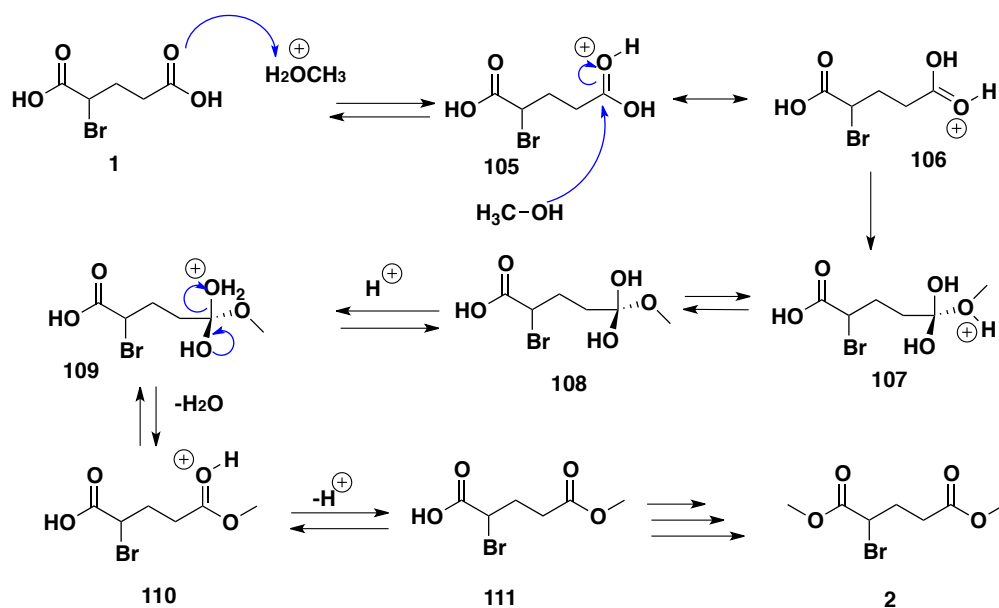
condiciones empleadas no se llevó a cabo la adición radical oxidativa deseada, recuperándose la materia prima.

Dados los resultados obtenidos, se prosiguió con la síntesis intramolecular partiendo de la interconversión del ácido glutámico y una posterior esterificación de Fischer.



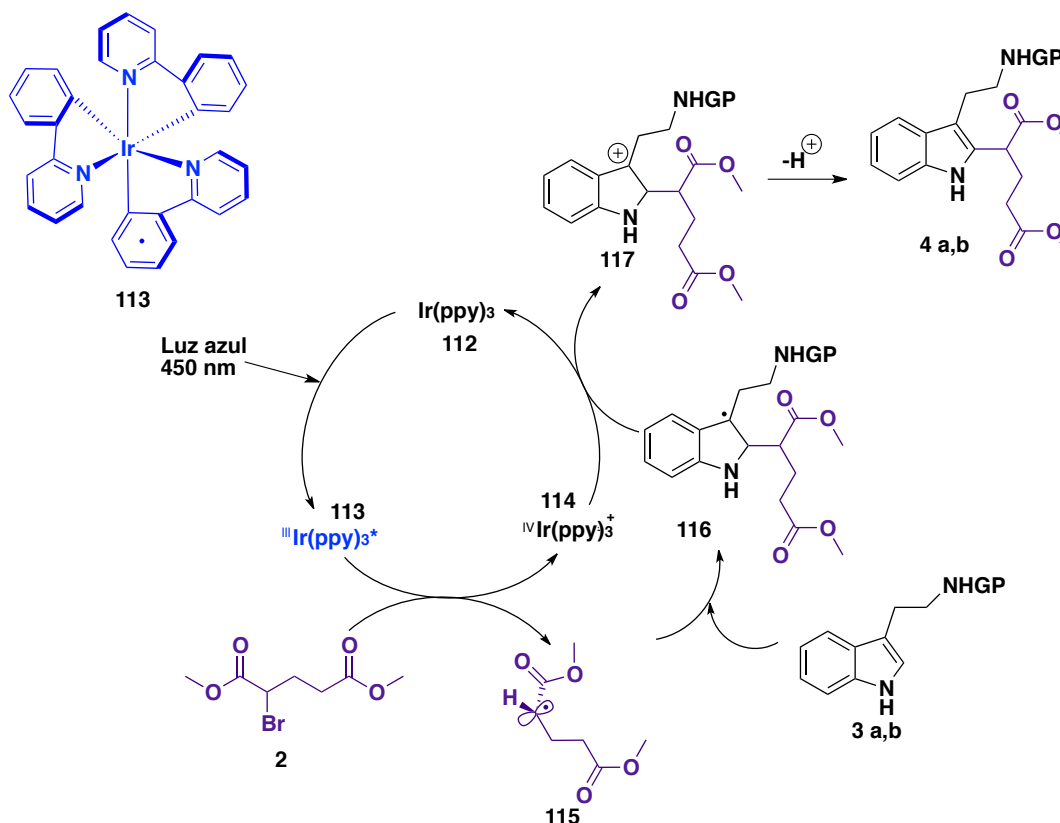
### Esquema 30. Esterificación de Fischer

La halogenación del ácido glutámico va por el mismo mecanismo de reacción explicada para el ácido 2-bromo-5-carboximetilpentanoico (Esquema 31). Por otra parte, la esterificación de Fischer empieza con la protonación del metanol con el ácido sulfurico, el intermediario protonado tiene la función de un ácido de Lewis, ya que activa al carbonilo para formar el intermediario **105** seguida de la adición del metanol, lo cual conduce a un intermediario tetrahédrico **107**. El segundo paso es la conversión del intermediario tetrahédrico **109** al éster, lo cual empieza con la deshidratación y desprotonación.<sup>32</sup>



### Esquema 31. Esterificación de Fisher del ácido 1

El compuesto **2** se sometió a una reacción radical oxidativa, de la cual se hicieron dos ensayos que ocuparon *N*-Cbz-triptamina, acetonitrilo, 2,6-lutidina y un fotocatalizador diferente en cada reacción, ya sea el Ir(ppy)<sub>3</sub> o Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. La posterior desoxigenación del sistema en nitrógeno líquido y vacío se debe a la capacidad aceptora de electrones que tiene el oxígeno, lo cual desactiva el ciclo radicalario.



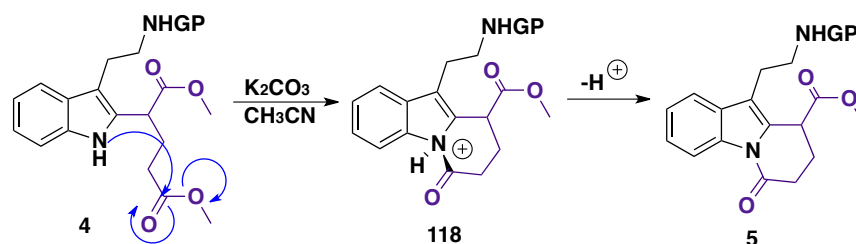
**Esquema 32. Ciclo fotocatalítico**

El ciclo catalítico (Esquema 32) de esta reacción empieza con la excitación electrónica del fotocatalizador **112** a **113** a una  $\lambda$  de 450 nm, mandando un electrón de un orbital a otro de mayor energía, este electrón estará deslocalizado en los ligantes (fenilos, piridinas) para ser estabilizado en su forma excitada. Esta especie química inducirá una ruptura homolítica del compuesto **2** para formar un radical secundario **115**, que se adicionará al C-2 del indol **3 a,b**, dejando un radical en el C-3 del indol como consecuencia de la ruptura del enlace  $\pi$  **116**. Dicho intermediario será oxidado por el catalizador para regresar a su estado basal y formar un carbocatión terciario estable **117**. La aromaticidad del intermediario regresará con la desprotonación del C-2 del indol con ayuda de la 2,6-lutidina,

obteniéndose el producto **4a** con un rendimiento del 42% y **4b** del 53%. Con esto se propone que el ciclo de extinción es oxidativo.<sup>33</sup>

En la RMN<sup>1</sup>H del producto **4** se observó la desaparición del proton correspondiente al C-2 del indol de la triptamina y como consecuencia se observaron señales de los metilos y protones alifáticos de la molecula acoplada. Se confirmó el producto por RMN<sup>13</sup>C y masas de alta resolución por la técnica de DART<sup>+</sup>.

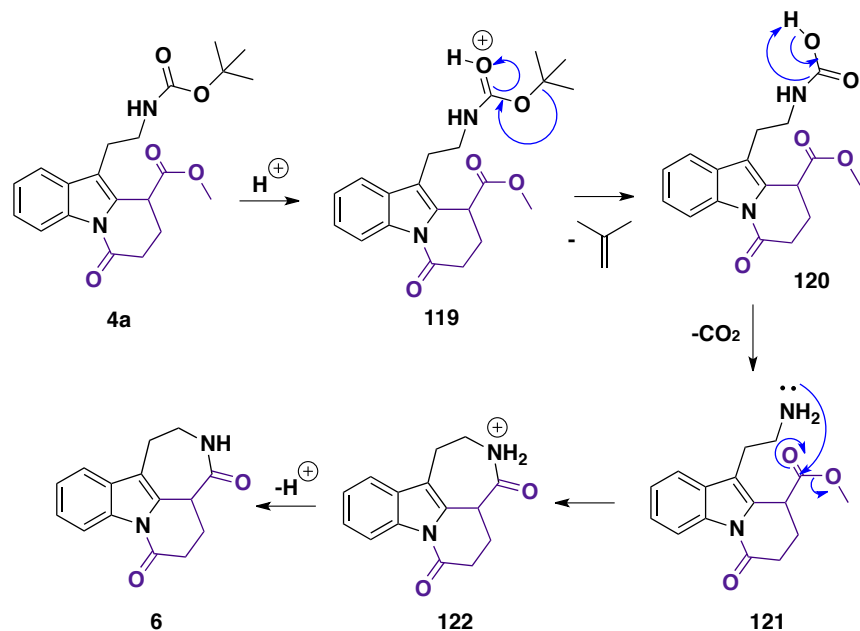
Una vez obtenida ésta adición radical oxidativa, se realizó la lactamización (Esquema 33) para formar el anillo D con carbonato de potasio en acetonitrilo a reflujo, en la que se hace una adición nucleofílica de la amina indólica al éster **4**, para formar el ciclo de seis miembros **5**.



### Esquema 33. Obtención del ciclo ABD

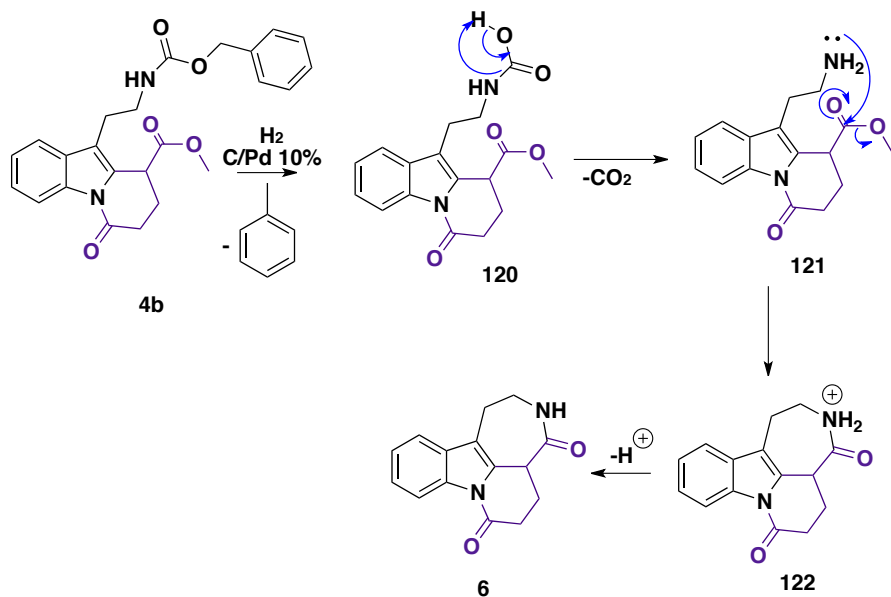
Es importante mencionar que la protección de la amina primaria de la triptamina se hace con fines de evitar un ataque nucleofílico por parte del átomo de nitrógeno, así como evitar su participación como amina de sacrificio en la reacción fotocatalítica. Su protección se realizó con dicarbonato de *tert*-butilo y cloruro de benciloxycarbonilo. Al transformar la amina en el grupo funcional carbamato, el par electrónico de la amina se deslocaliza, de esta forma pierde su capacidad nucleofílica y básica.<sup>34</sup>

La desprotección del grupo amino para la formación del anillo C se llevo a cabo de la siguiente forma. En el caso de la *N*-Boc-triptamina se empleó ácido trifluoroacético en DCM, este ácido permitió la formación del ácido carbámico **119** y la liberación de 2-metilpropeno. Posteriormente, hay una descarboxilación espontanea del compuesto **120** liberando dióxido de carbono. Al obtener la amina primaria **121** se da una adición nucleofílica sobre el éster obteniendo el producto final **6** con un rendimiento global del 5% (Esquema 34).



**Esquema 34. Obtención del anillo ABCD a partir de *N*-Boc-triptamina**

Para la desprotección de *N*-Cbz-triptamina se llevó a cabo la hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono al 10%. Estas condiciones lograron liberar a la amina primaria, la cual llevó a cabo espontáneamente el paso de lactamización (Esquema 35). Se obtuvo un rendimiento global del 8.5%.



**Esquema 35. Obtención del anillo ABCD a partir de *N*-Cbz-triptamina**

## 9. Espectroscopía del producto final

La metodología anterior permitió obtener el intermediario 2,3,5,6-tetrahidroazepino[3,4,5]benzo[b]indolizina-4,7(1*H*,4*aH*)-diona con los anillos ABCD de la tronocarpina, el cual fue caracterizado por RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, masas de alta resolución y finalmente cristalografía de rayos X.

### 9.1. Espectroscopía de RMN<sup>1</sup>H

En el espectro de resonancia magnética nuclear de proton se observó un multiplete en 8.35-8.3, que corresponde al H-10 del anillo indolico dicho proton se encuentra en campo bajo dada la influencia por efecto inductivo del nitrogeno unido al carbonilo. Para el protón N-H de la lactama C se observa un triplete en 8.07 ppm. Por otro lado, en la región de los aromáticos se observó el H-13 salió como un multiplete con un desplazamiento de 7.5-7.4, mientras los H-11,12 al ser equivalentes aparecen la misma región del espectro como un multiplete en 7.34-7.26 ppm. El H-5 se observó como un triplete con un desplazamiento de 4.41 ppm (Imagen 1).<sup>35</sup>

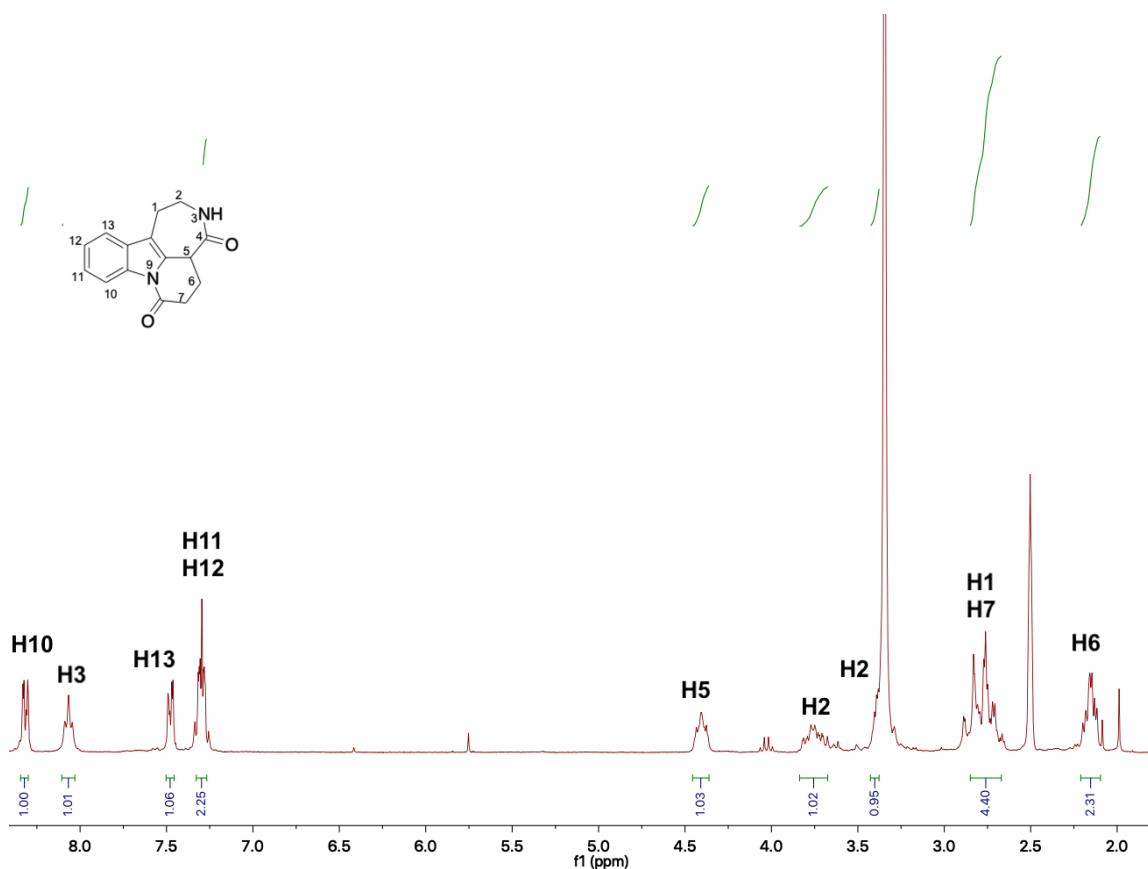


Imagen 1. Resonancia Magnética Nuclear de protón

## 9.2. Espectroscopía de RMN<sup>13</sup>C

El espectro de carbono 13 se observan las señales características de los carbonilos, tales como el C8 con el mayor desplazamiento debido a que tiene una reactividad de amida. El segundo carbonilo aparece en 169.70 ppm. Posteriormente, entre 135-115 ppm se ven las señales de los carbonos aromáticos del sistema indólico. Finalmente, los carbonos alifáticos se pueden ver en el rango de 38.5-22.49 (Imagen 2), muy cercano a las señales del disolvente (DMSO-D<sub>6</sub>).<sup>36</sup>

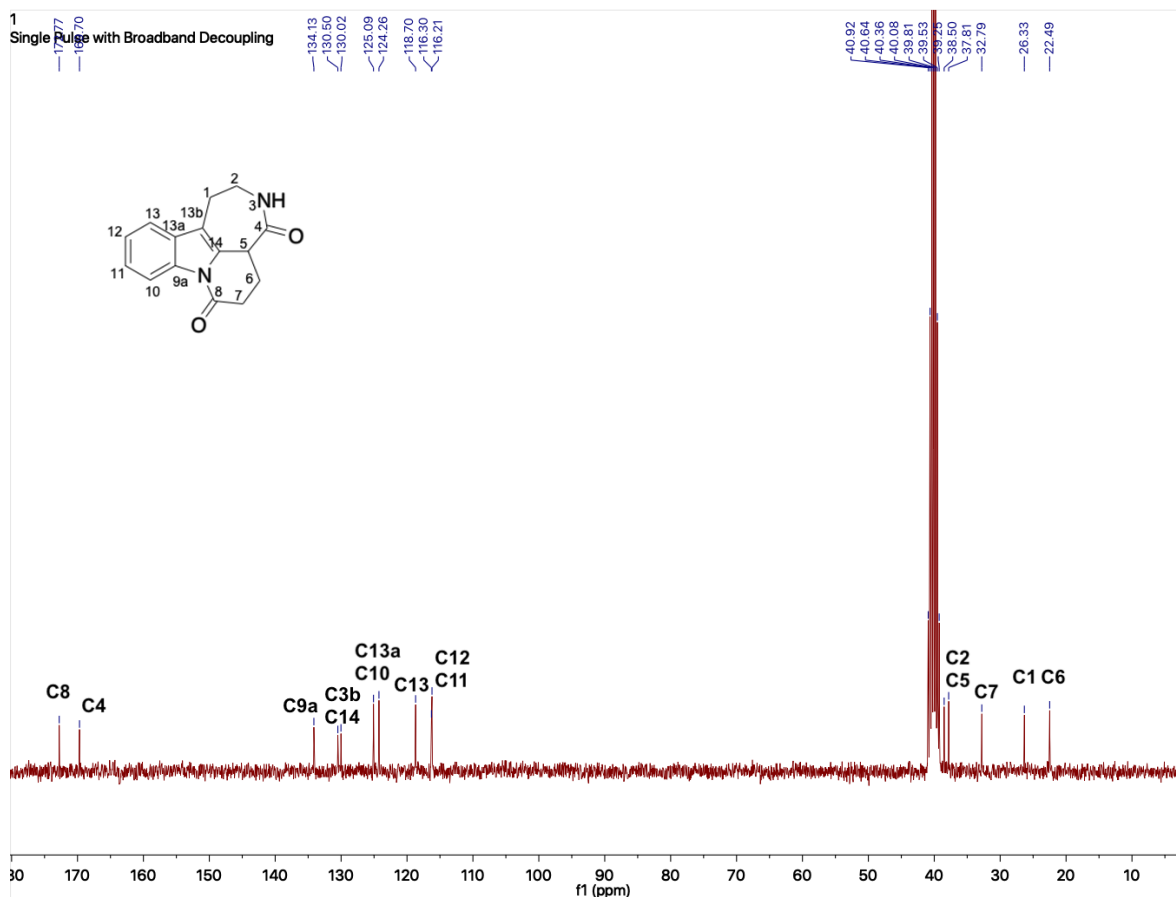


Imagen 2. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono

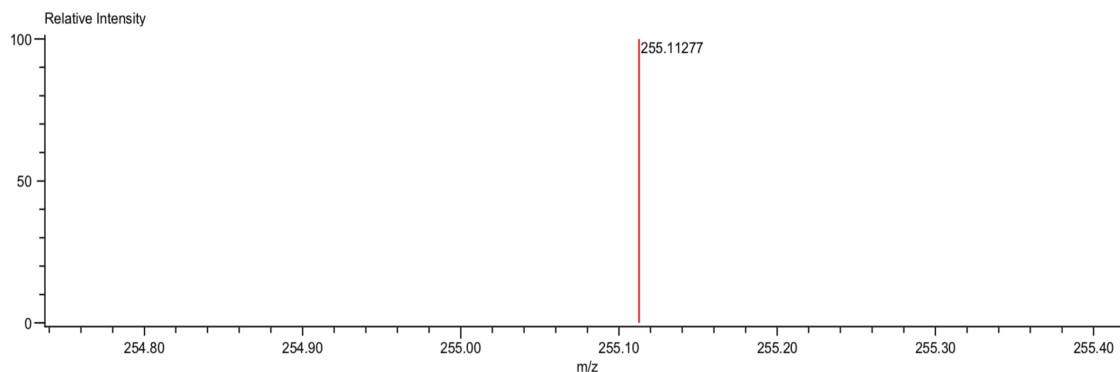
## 9.3. Espectrometría de masas

La confirmación exitosa del compuesto **6** se realizó por masas de alta resolución por la técnica de DART<sup>+</sup> (Análisis Directo en Tiempo Real). El pico observado es una unidad de masa superior a lo esperado dado la naturaleza de la técnica. La *m/z* calculada para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> fue de 255.11335 y el encontrado de 255.11277 con un error de -0.58 mmu ó -2,28 ppm con un numero de insaturaciones de 10, no se observan más picos abundantes (Imagen 3).<sup>37,38</sup>

Charge number:1  
Element:<sup>12</sup>C:1 .. 15, <sup>1</sup>H:1 .. 20, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:1 .. 2

Tolerance:100.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

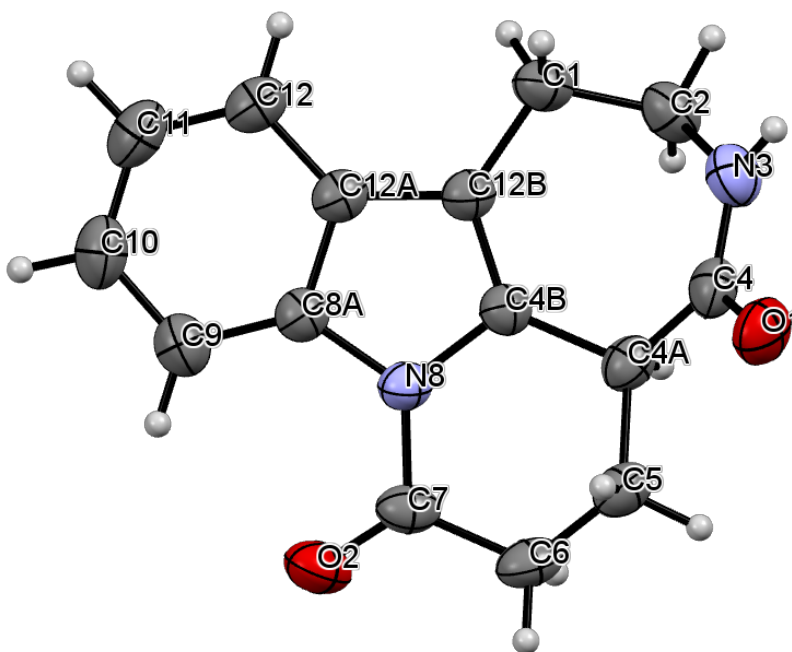


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
255.11277	11542.36	255.11335	-0.58	-2.28	<sup>12</sup> C <sub>15</sub> <sup>1</sup> H <sub>15</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	9.5

**Imagen 3. Masa de alta resolución**

#### 9.4. Rayos X

Se obtuvo la estructura de rayos X del tetraciclo el cual confirma la formación del producto final **6** (Imagen 4).<sup>39,40</sup>



**Imagen 4. Estructura de rayos X del tetraciclo ABCD**

## 10. Conclusiones

- Se desarrolló una metodología para la funcionalización intermolecular del C-2 del indol de la triptamina con el 2-bromopentanodiató de dimetilo utilizando catalisis fotoredox.
- Se pudieron caracterizar las materias primas y el producto final por RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, espectrometría de masas y cristalografía de rayos X.
- Se logró sintetizar el tetraciclo con el sistema de anillos ABCD **6** de la tronocarpina empleando una adición radical oxidativa, de acuerdo a la ruta sintética mostrada en el esquema 23, con un rendimiento global de 5-8.5%. Sin embargo, no se logró la síntesis intramolecular de compuesto **83**. Por lo que se rechaza la hipótesis y el objetivo de sintetizar el tetraciclo por vía intramolecular.



## 11. Materiales

Los espectros de RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>13</sup>C se obtuvieron a 300 MHz en equipos Joel eclipse y Bruker. Se usó cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) para la mayoría de los productos y sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-D<sub>6</sub>) para el compuesto final. Se reportan los desplazamientos ( $\delta$ ) químicos en partes por millón (ppm). Se empleo la siguiente notación para describir la multiplicidad de las señales: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuatriplete (c) y multiplete (m).

Los espectros de masas se realizaron en un equipo JMS-T100LC The AccuTOF por la técnica DART<sup>+</sup> de alta resolución.

Para la cromatografía en capa fina (CCF) se usaron cromatoplasmas de sílica gel 60 (ALUGRAM® SIL G/UV) visualizadas con luz UV y reveladas con vainillina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH o yodo. La purificación de los compuesto se realizó por cromatografía flash por columna (CFC) utilizando sílica gel (230-400 ASTM).

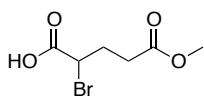
El fotoreactor utilizado con LED's de 450 nm fue construido por el Dr. David Atahualpa Contreras Cruz.

Los estudios de difracción de rayos X del tetraciclo se realizaron en un difractómetro Bruker AXS con un detector de área. La elucidación y el refinamiento estuvieron a cargo del técnico Simón Hernández.

Los reactivos ácido glutámico, ácido 5-carboximetilpentanóico, triptamina, carbonato de *tert*butilo, cloroformiato de bencilo, ácido trifluoroacético, paladio sobre carbono 10%, carbonato de potasio, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, hexano, ácido bromhídrico, nitrito de potasio, ácido sulfúrico, dicitclohexilcarbodiimida, 4-dimetilaminopiridina, cloroformo deuterado, DMSO D<sub>6</sub> y fotocatalizadores *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> y Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

## 12. Metodología

### Ácido 2-bromo-5-metoxi-5-oxopentanoico (85)

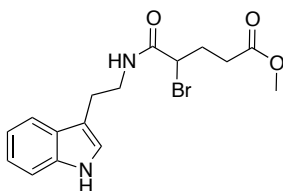


En un matraz balón con agitación magnética se colocaron 2.79 g (12.41 mmol) de ácido 5-metilester-L-glutamico, 17.4 mL de agua y 11.66 mL de ácido bromhídrico. Se enfrió la reacción a  $-5^{\circ}\text{C}$  y se agregó una disolución de 2.6 g (37.68 mmol) de nitrito de sodio en 6.2 mL de agua en un periodo de 1 hora. Al concluir la adición se dejó a temperatura ambiente por 1 hora.

Al finalizar el tiempo se extrajo con eter etílico (30 mL x tres veces). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bisulfito de sodio hasta obtener una fase transparente, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

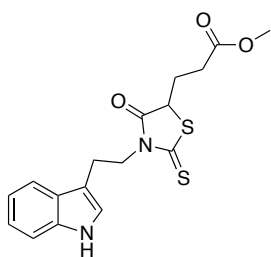
Se obtuvo un líquido de color amarillo translúcido con un rendimiento del 51%, el cual se utilizó tal cual en la siguiente reacción. **RMN<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  = 4.47-4.40 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H).

### 5-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-4-bromo-5-metoxicarbonilpentanoato de metilo (84)



En un matraz de fondo redondo con agitación magnética bajo atmósfera de argón se colocaron 0.2g (0.8887 mmol) del ácido 2-bromo-5-metoxicarbonilpentanoico **84**, 0.187g (0.9065 mmol) de DCC y 5 mL de diclorometano. Se enfrió la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  y se agregó una disolución de 0.1425g (0.8887mmol) de triptamina y 0.1137g (0.014mmol) de 4-DMAP disueltos en 6 mL de diclorometano seco, durante un periodo de 0.5 horas. Se dejó agitando la disolución por 1 hora más a  $0^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, se enfrió y se filtró la mezcla hasta eliminar los residuos sólidos. Se evaporó el disolvente a presión reducida impregnando el residuo en sílica gel. Se realizó una cromatografía en columna con sistema Hex-AcOEt, 6:4 v/v. Se obtuvieron 0.1011g con un rendimiento del 57% de un líquido amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  = 8.30 (s, 1H), 7.65-7.60 (d, 1H), 7.52-7.36 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.69-3.66 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.05-2.97 (t, 2H), 2.52-2.45 (t, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H). **RMN<sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 172.71, 167.97, 136.44, 127.15, 122.29, 122.22, 119.50, 118.65, 112.39, 111.34, 51.82, 50.02, 40.30, 31.47, 30.78, 25.05. EMAR (ESI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367 encontrado 367.

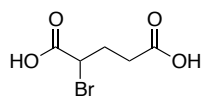
### 3-(3-(2-(1H-indol-5-yl)etil)-4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-il)propanoato de metilo (104)



En un matraz de fondo redondo con agitación magnética se colocaron 0.1013g (0.2758 mmol) del compuesto **2** y 0.0884 g (0.5517 mmol) de la sal potásica del ditiocarbonato de O-etilo disueltos en 8 mL de acetonitrilo. Se colocó la mezcla a reflujo por 3 horas. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se impregnó en sílica gel. Se realizó cromatografía en columna con un sistema Hex-

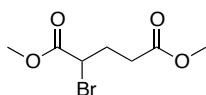
AcOEt, 7:3 v/v. Se obtuvieron 0.603g con un rendimiento del 60% de un sólido amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C) δ = 8.06 (s,1H), 7.78-7.73 (m,1H), 7.38-7.34 (m,1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.11-7.08 (m,1H), 4.36-4.23 (m,2H), 4.23-4.15 (m,1H), 3.70 (s,3H), 3.24-3.05 (m,2H), 2.42-2.35 (m,2H), 2.31-2.17 (m,1H), 2.11-1.98 (m,1H). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C) δ = 200.10,175.92, 172.27, 136.24, 127.62, 122.47, 122.19, 119.67, 118.88, 111.73, 111.14, 51.97, 49.33, 45.28, 30.38, 27.51, 22.44. EMAR (ESI+) *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 363 encontrado 363.

### Ácido 2-bromopentanodioico



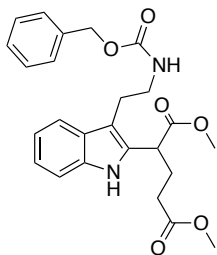
En un matraz balón se colocaron 1.01 g (6.89 mmol) de ácido L-glutámico, 9 mL de agua y 5.88 mL de ácido bromhídrico. Se enfrió la mezcla a -5°C y se agregó una disolución de nitrito de sodio 1.3g (18.84 mmol) en 3.1 mL de agua en un periodo de 1 hora. Al concluir la adición se dejó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se extrajo con éter, a la fase orgánica se lavó con bisulfito de sodio hasta obtener una fase transparente, la fase orgánica se evaporó a presión reducida. Se obtuvo 0.0089 g con un rendimiento del 62% de un líquido amarillo, el cual se utilizó en la siguiente reacción.

### 2-bromopentanodiato de dimetilo (2)



En un matraz balón se colocó 0.3615g (1.71 mmol) de ácido 2-bromopentanodioico, 3.7 mL de metanol y 0.05 mL de ácido sulfúrico. Se puso a reflujo por 3 horas, al concluir el tiempo se extrajo con éter etílico (10 mL x3) y la fase orgánica se lavo con sulfato de sodio. Se obtuvo 0.3227g con un rendimiento del 79% de un líquido amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C) δ= 4.42-4.36 (m,1H), 3.79 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 2.57-2.5 (m, 2H), 2.46-2.24 (m, 2H). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 172.4, 169.8, 53.0, 51.8, 44.6, 31.2, 29.7.

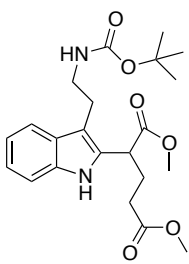
## 2-(3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1H-indol-2-il)pentanodiato de dimetilo (4b)



En un vial se colocó un agitador magnético, 0.3476 g (0.7683mmol) de carboxibencil-triptamina, 0.1199 g (0.5122 mmol) de 2-bromopentanodiato de dimetilo, 0.004g ( $5.12 \times 10^{-3}$  mmol) de Tris[2-fenilpiridinato- $C^2$ ,N]iridio (III), 0.6 mL de 2,6-lutidina y 2.2 mL de acetonitrilo. Se desoxigenó con vacío y nitrógeno líquido. Posteriormente, se colocó el vial en un fotoreactor con luz azul de 450 nm por un periodo de 12 horas.

Se extrajo con agua y acetato de etilo, la fase acuosa se lavó con sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en columna con un sistema Hex-AcOEt, 85:15 v/v. Se obtuvo 0.1216 g con un rendimiento 53% de un líquido amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C)  $\delta$  = 8.4 (s,1H), 7.54 (d,1H), 7.32 (s,7H), 7.20-7.04 (m,2H), 5.09 (s,2H), 5.04-4.98 (m,1H), 4.06-3.99 (t,1H), 3.59-3.60 (m,6H), 3.56-3.50 (m,1H), 3.48-3.38 (m,1H), 3.05-2.82 (m,2H), 2.30-2.20 (m,3H). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C)  $\delta$  = 173.61, 173.09, 156.50, 136.6, 135.9, 130.8, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 122.3, 119.6, 118.6, 111.0, 109.31, 66.5, 52.4, 51.7, 41.5, 31.6, 27.9, 24.4, 14.1. EMAR (ESI+) *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 453.20256 encontrado 453.20117

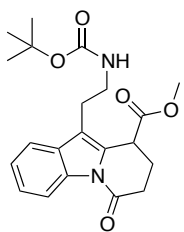
## 2-(3-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-indol-2-il)pentanodiato de dimetilo (4a)



En un vial se colocó un agitador magnético, 0.5966 g (2.1764 mmol) de N-BOC triptamina, 0.6113 g (2.6117 mmol) de 2-bromopentanodiato de dimetilo, 0.042g (0.021 mmol) de Tris[2-fenilpiridinato- $C^2$ ,N]iridio (III), 0.26 mL de 2,6-lutidina y 3 mL de acetonitrilo. Se desoxygenó con vacío y nitrógeno líquido. Posteriormente, se colocó el vial en un fotoreactor con luz azul de 450 nm por un periodo de 12 horas.

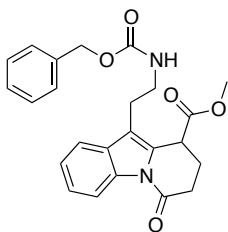
Se extrajo con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en columna con un sistema 85:15 Hex:AcOEt. Se obtuvo 0.3781 g (42%) de un líquido amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C)  $\delta$  = 8.42 (s,1H), 7.59-7.53 (d,1H), 7.35-7.3 (m,1H), 7.22-7.06 (m,2H), 4.74 (s,1H), 4.08-4 (c,1H), 3.72 (s,3H), 3.71-3.66 (m, 3H), 3.62 (s,1H), 3.49-3.31 (m,2H), 2.41-2.15 (m,5H), 1.43 (s,9H). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C)  $\delta$  = 173.53, 173.1, 155.94, 135.87, 130.68, 127.84, 122.35, 119.65, 118.79, 111.26, 110.96, 52.56, 51.73, 46.86, 45.72, 41.46, 41.09, 31.12, 28.5, 28.1. EMAR (ESI+) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 419.21821 encontrado 419.21638

### 2-(3-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-carboxilato de metilo (5a)



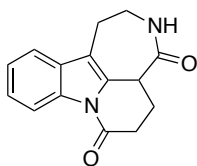
En un matraz se colocó el compuesto **8** 0.2684 g (0.6414 mmol), 32 mL de acetonitrilo y 0.54 g (3.84 mmol) de carbonato de potasio a reflujo por 6 horas. Posteriormente, se extrajo con agua y AcOEt, la fase orgánica se lavó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un 0.24g (100%) de un líquido amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C) δ= 8.48 (d,1H), 7.53 (d,1H), 7.38-7.29 (m,2H), 7.27-7.25 (m,1H), 4.19-4.13 (m,1H), 3.73 (s,3H), 3.50-3.31 (m,2H), 3.08-2.93 (m,2H), 2.86-2.77 (m,2H), 2.41-2.19 (m,2H), 1.42 (s,9H) **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C) δ= 171.72, 168.47, 155.97, 135.02, 130.87, 129.69, 125.37, 124.17, 118.69, 116.85, 79.26, 52.92, 39.97, 37.44, 31.05, 28.49, 24.88, 24.27. EMAR (ESI+) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 387.19200 encontrado 387.19218.

### 10-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-carboxilato de metilo (5b)



En un matraz se colocó el compuesto **6** 0.2753 g (0.6084 mmol), 31 mL de acetonitrilo y 0.5045 g (3.65 mmol) de carbonato de potasio a reflujo por 6 horas. Posteriormente, se extrajo con agua y AcOEt, la fase orgánica se lavó con sulfato de sodio y de concentró a presión reducida. Se obtuvo un 0.25g (100%) de un aceite amarillo. **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C) δ= 8.48 (d,1H), 7.53 (d,1H), 7.38-7.27 (m,8H), 5.09 (c,2H), 5.02-4.97 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.55-3.44 (m,2H), 3.07-2-75 (m,4H), 2.52-2.42 (m,1H), 2.26-2.11 (m,1H) **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C) δ= 171.80, 168.41, 153.46, 136.61, 135.03, 130.93, 129.55, 128.62, 128.24, 125.41, 124.20, 118.55, 116.90, 116.53, 66.75, 52.90, 40.40, 37.48, 31.04, 24.94, 24.19, 14.29. EMAR (ESI+) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 421.17635 encontrado 421.17589

### 2,3,5,6-tetrahidroazepino[3,4,5-H]benzo[b]indolizina-4,7(1H,4aH)-diona (6)



Para el producto **5a**: se colocó en un matraz balón 0.1332g (0.3447 mmol) del compuesto **8**, 1.028 mL de ácido trifluoroacético y 6 mL de DCM. Se dejó agitando a temperatura ambiente 1 hora. Posteriormente, se evaporó el DCM a presión reducida y se agregó 0.06 g (0.4331 mmol) de carbonato de potasio y 6 mL de metanol anhidro a una temperatura de 40°C por 2.5 horas. Al concluir se extrajo con agua y AcOEt, la fase orgánica se lavó con salmuera y se seco con sulfato de

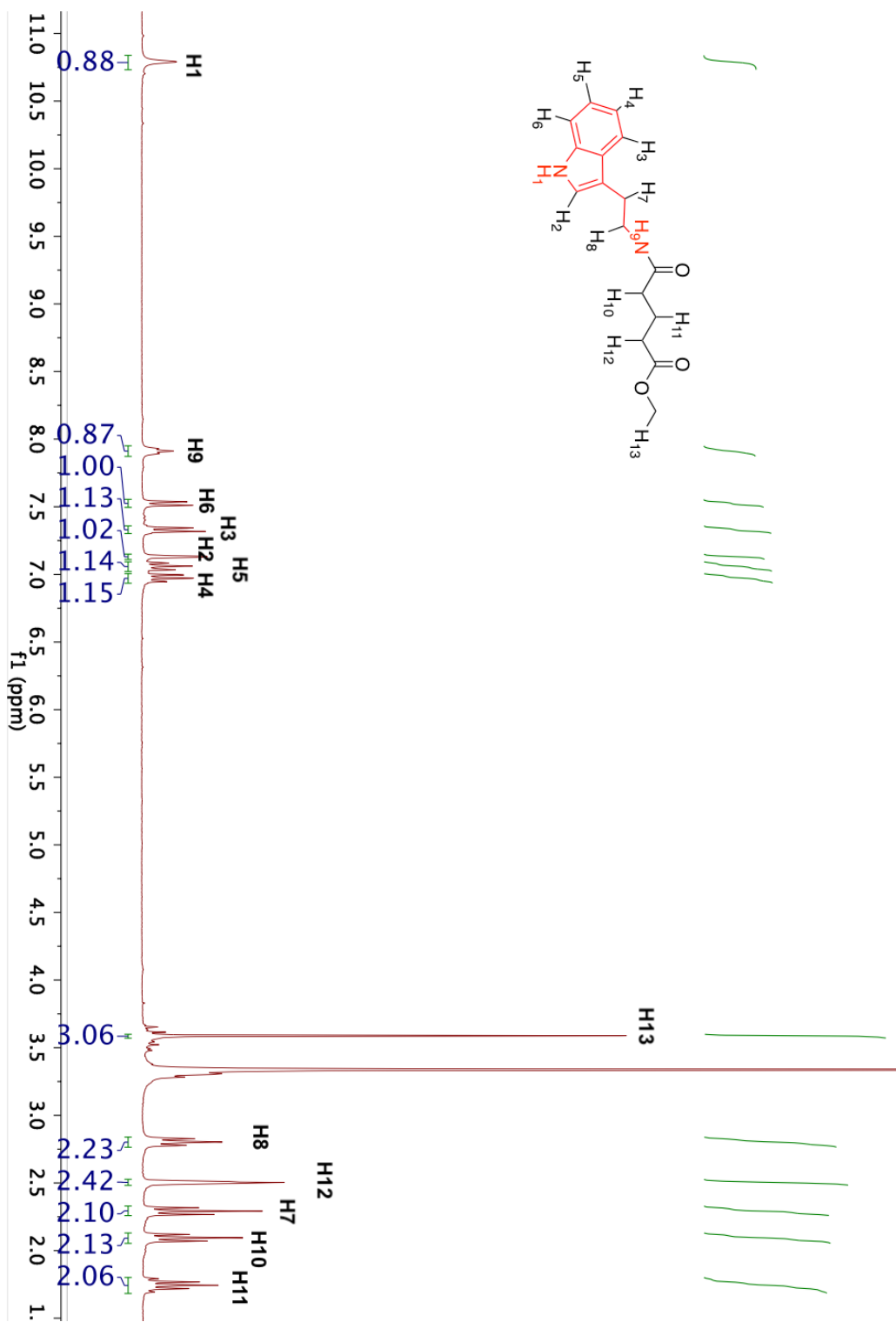
sodio. Se purificó por cromatografía en columna con un sistema AcOEt-Hex, 9:1 v/v. Se obtuvo 0.0214g con un rendimiento del 25% de un cristal traslucido. Rendimiento global 5%.

Para el producto **5b**: Se colocó en un matraz balón con 0.0389g (0.0925 mmol) del compuesto 9, 0.003 g de Pd/C 10% y 2.5 mL de metanol en una atmósfera de hidrógeno a presión de globo. Se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos y se filtró la reacción sobre celita, el metanol se evaporó a presión reducida. Posteriormente, se agregó 0.0382g (0.2775 mmol) de carbonato de potasio en 3 mL de acetonitrilo a 40°C por 2.5 horas. Al concluir, se extrajo con agua y AcOEt, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Se purificó por cromatografía en columna con un sistema AcOEt-Hex, 9:1 v/v. Se obtuvo 0.0077g con un rendimiento del 32% de un cristal traslucido. Rendimiento global 8%.

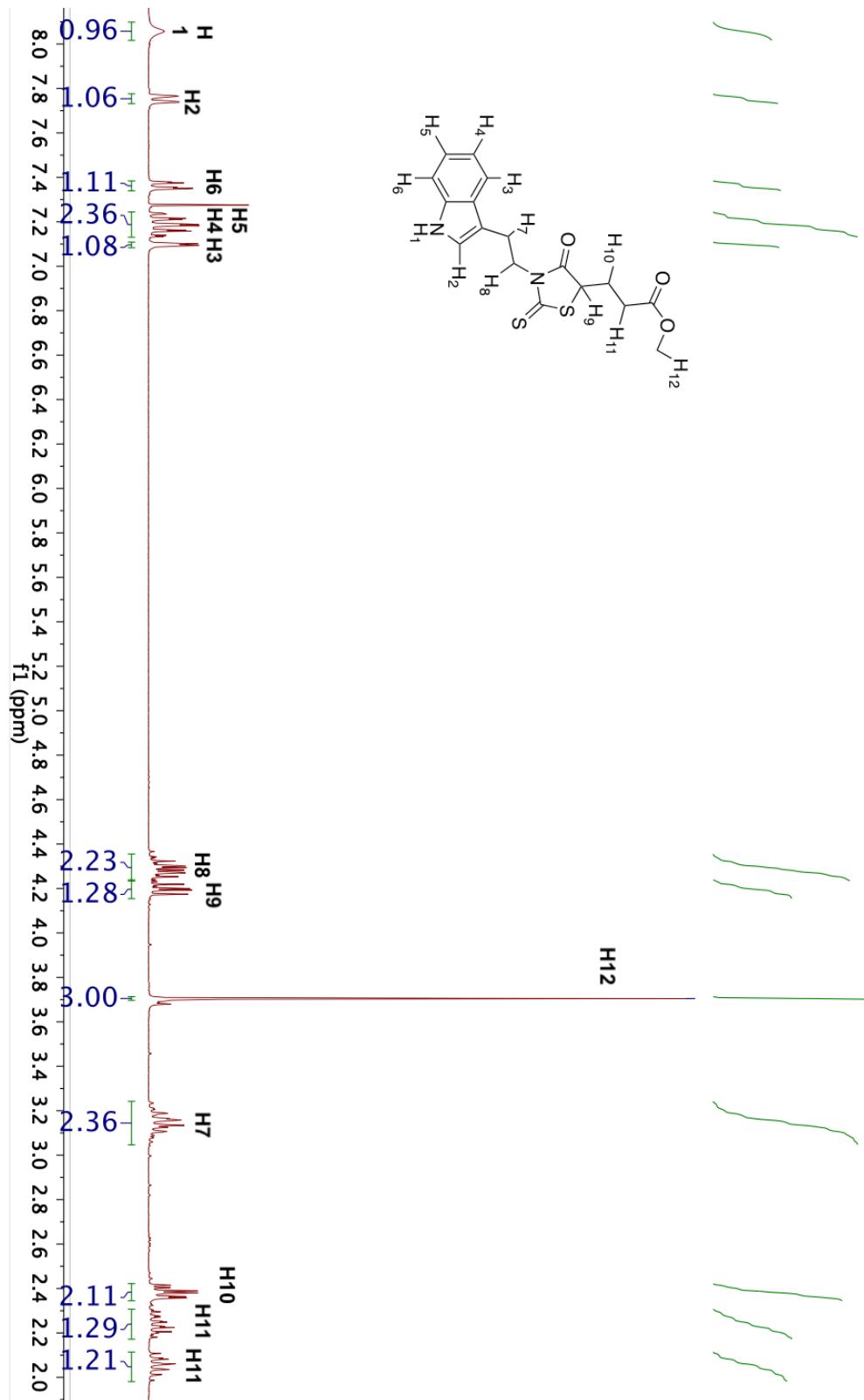
**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C) δ= 8.35-8.30 (m, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 4.46-4.36 (t, 1H), 3.85-3.68 (m, H), 3.43-3.38 (m, 1H) cae dentro la señal del agua, 2.84-2.67 (m, 4H), 2.22-2.1 (m, 2H). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C) δ= 172.77, 169.7, 134.13, 130.5, 130.02, 125.09, 124.26, 118.7, 116.3, 116.21, 38.58, 37.81, 32.79, 26.33, 22.49. EMAR (ESI+) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 254.28 encontrado 255.11277

### 13. Anexos

#### Resonancia Magnética Nuclear de protón del compuesto 101



Resonancia Magnética Nuclear de proton del compuesto 104





## 14. Bibliografía

1. Kam, T.; Sim, K.; Lim, T. Tronocarpine, a novel pentacyclic indole incorporating a seven-membered lactam moiety. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2733–2736.
2. Ochoa, R. Síntesis del núcleo tetracíclico ABCD de la tronocarpina. [Tesis de Maestría]. México. 2010. 10-75p.
3. Delgado, G.; Romo, A. Temas Selectos de Química de Productos Naturales. *Bol. Soc. Quím. Méx.* **2015**; *1*. 71-74.
4. Vargas, L.; Sánchez, I.; Canché, C.; Gutiérrez, P.; Ávalos, G.; Moreno, V.; Biosíntesis de los alcaloides indólicos. Una revisión crítica. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, *48*, 67-94.
5. Mahboobi, S.; Synthesis of carbazole derivatives. *Arch Pharm.* **1995**; *328*(1), 29-38.
6. Wang, Z. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Domino Ring-Opening/Redox Amidation/Cyclization Reactions of Formylcyclopropane 1,1-Diesters: Direct Construction of a 6–5–6 Tricyclic Hydropyrido[1,2-a]indole Skeleton. *Org. Chem.* **2009**; *74*(11), 4379-4382.
7. Magolan, J.; Kerr, M. Expanding the Scope of Mn(OAc)<sub>3</sub>-Mediated Cyclizations: Synthesis of the Tetracyclic Core of Tronocarpine A. *Org. Lett.* **2006**, *8*(20), 4561-4564.
8. Reyes, G.; Torres, O.; Martínez, R.; Miranda, L. Synthesis of azepino[4,5-b]indolones via an intermolecular radical oxidative substitution of N-Boc tryptamine. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396.
9. Ochoa, T.; Gutiérrez, R.; Martínez, R. Synthesis of the Pentacyclic Framework of the Alkaloid Tronocarpine. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 48-52.
10. Hájíček, J. Recent developments in syntheses of the post-secodine indole alkaloids. Part III: Rearranged alkaloid types. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2011**, *76*, 2023-2086.
11. Zard, S. Radical reactions in organic synthesis. Oxford University Press. **1993**. 9.
12. Walborsky, H. The cyclopropyl radical. *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 1625-1651.
13. Fleming, I. Molecular orbital and organic chemical reactions. 1ra. Great Britain: Wiley; 2009.
14. Togo, H. Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis. 1ra edición. Elsevier; 2004.
15. Nicewicz, A.; MacMillan, W. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science.* **2008**, *322*, 77-79.

16. Elizabeth, L.; Elliot, P.; Yoon, P. Photocatalytic [2 + 2] Cycloadditions of Enones with Cleavable Redox Auxiliaries. *Org. Lett.* **2012**, *14* (4), 1110-1113.
17. Corey, R.; Tehshik, P.; MacMillan, W. Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry. 1ra edición. Wiley-VCH. 2018.
18. Gopalaiah, K.; Kagan, H. Use of samarium diiodide in the field of asymmetric synthesis. *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 607–637
19. Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez, J.; Espinet, P. The Stille reaction, 38 years later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040–3053
20. Lévêque, C.; Cheneberg, L.; Corcé, V.; Goddard, J.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. Primary alkyl bis-catecholato silicates in dual photoredox/nickel catalysis: aryl- and heteroaryl-alkyl cross coupling reactions. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 462.
21. Durga, P.; Burkhard, K. The Photocatalyzed Meerwein Arylation: Classic Reaction of Aryl Diazonium Salts in a New Light. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 4734 -4743.
22. Hari, D.; Schroll, P.; König, B. Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C–H Arylation of Heteroarenes with Aryl Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.
23. Govindaraj, J.; McBain, D.; Skell, P.; Tanko, J. Imidyl Radicals. The Chemistries of 1,8-Naphthalenedicarboximidyl and Phthalimidyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4959-4963.
24. Allen, J.; Cabrera, J.; Lee, M.; Sanford, S. N-Acyloxyphthalimides as Nitrogen Radical Precursors in the Visible Light Photocatalyzed Room Temperature C–H Amination of Arenes and Heteroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607–5610.
25. Béatrice, Q.; Samir, Z. The Xanthate Route to Amines, Anilines, and Other Nitrogen Compounds. A Brief Account. *Synlett.* 2016; *27*(05): 680-701. *Chem. Comm.* **2006**; *47*, 4964-4966.
26. Mendoza, P.; Díaz, J.; Loaiza, A.; Miranda, L. Visible light/Ir(III) photocatalytic initiation of xanthate-based radical-chain reactions: xanthate group transfer and oxidative addition to aromatic systems. *Tetrahedron Lett.* **2018**; In press.
27. Vila, C.; Giannerini, M.; Hornillos, V.; Mastral, M.; Feringa, L. Palladium-catalysed direct cross-coupling of secondary alkyllithium reagents. *Chem. Sci.* **2013**, *1*(4), 1-6.
28. Goel, P.; Krolls, U. Preparation of  $\alpha$ -bromoesters via the half esters of malonic acids a novel method for rapid decarboxylation under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **1983**; *24*(2), 163-166.

29. Krasnokutskaya, A.; Semenischeva, I.; Filimonov, D.; Knochelb, P. A New, One-Step, Effective Protocol for the Iodination of Aromatic and Heterocyclic Compounds via Aprotic Diazotization of Amines. *Synthesis* .**2007**, *1*, 81–84.
30. Rajan, P. Carboxyl Activation of 2-Mercapto-4,6-dimethylpyrimidine through. N-Acyl-4,6-dimethylpyrimidine-2-thione: A Chemical and Spectrophotometric Investigation. *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 287-291.
31. Narayanam, M.; Tucker, W.; Stephenson, C. Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (25), pp 8756–8757
32. Aspe, G. Teoría y problemas resueltos de química orgánica. 1ra ed. España: Editorial Síntesis.
33. Marzo, L.; Santosh, K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does it make a difference in Organic Synthesis?. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**.1-36p.
34. Greene, W.; Wuts, G. Protective groups in organic synthesis. 3ra ed. New York. Jonh Wiley; 1990.
35. Weber, U.; Thiele, H. NMR spectroscopy modern spectral analysis. Alemania; 1998.
36. Seyhan, E. Química orgánica estructura y reactividad. España: Editorial Reverté; **2004**.
37. Iquim [Internet]. México. Universidad Nacional Autonoma de México; 2017[Citado 20 de abril del 2018]. Disponible en: <https://iquimica.unam.mx/capacitacion-en-la-tecnica-dart-de-espectrometria-de-masas>
38. Ekman, F.; Silberring, J.; Westaman, M. Mass spectrometry. 1ra ed. Canadá: Wiley. **2009**.
39. Mark, F.; Rex, P. Structure determination by X-ray crystallography. 5a ed: Springer.**1977**
40. Waseda, Y.; Matsubara, E.; Shinoda, K. X-ray diffraction crystallography. Alemania. Springer. **2011**.