



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE LA PUNICAGRANINA UTILIZANDO UNA REACCIÓN
DE CICLACIÓN RADICAL OXIDATIVA**

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

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. EDSON ALDAIR GARCÍA GARCÍA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO, 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE LA PUNICAGRANINA UTILIZANDO UNA REACCIÓN
DE CICLACIÓN RADICAL OXIDATIVA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. EDSON ALDAIR GARCÍA GARCÍA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México, Mayo, 2022

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y con el financiamiento del proyecto PAPIIT (DGPA, UNAM) No. IN208719.

Se agradece la ayuda de los técnicos académicos del Instituto de Química de la UNAM: Ana Luisa Silva, Francisco Javier Pérez Flores, Adriana Romo, Isabel Chavez, Beatriz Quiroz, Rubén Gaviño, Ma. C. García-González, María de los Ángeles Peña y Elizabeth Huerta Salazar.

MIEMBROS DEL JURADO

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jose Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jaime Escalante García	UAE-Morelos
Vocal	Dr. Eduardo González Zamora	UAM-Iztapalapa
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM



Q. Edson A. García García

Sustentante



Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez

Asesor

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por las oportunidades y todos los años de educación brindados.

Al Instituto de Química, por permitirme formar parte de su comunidad y brindarme un agradable espacio de trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. CVU: 997653) que me permitió completar el presente trabajo y mis estudios de maestría.

A mi asesor, Luis Miranda por todo el apoyo, enseñanzas y consejos durante esta época de licenciatura y maestría.

A los miembros del jurado: Dr. Francisco Yuste López, Dr. Jose Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Jaime Escalante García, Dr. Eduardo González Zamora y Dr. Alejandro Cordero Vargas por sus valiosas aportaciones y sugerencias durante la corrección del presente trabajo.

A mis compañeros y excompañeros de los laboratorios 1-2 y 2-3 del Instituto de Química, especialmente a Pedro López, Mario Castañón, Daniela Fregoso, Cynthia Orta, Manuel Pastrana, Jazmín García y Fernando García por su ayuda, sus consejos y valiosas aportaciones a mi formación.

A AqLiSt por siempre animarme a continuar a pesar de las dificultades.

A mi madre, mi padre y mi hermano por todo, incondicionalmente, durante toda mi vida.

Índice

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Punica granatum: La Punicagranina.....	8
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos.....	8
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Condiciones Fenton.....	9
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Estananos.....	11
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Peróxidos.....	13
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Fotocatálisis Redox.....	14
Primera síntesis total de la Punicagranina.....	16
Planteamiento del proyecto.....	18
Objetivos.....	19
Objetivos particulares.....	19
Resultados y discusión.....	20
Conclusiones.....	24
Sección experimental.....	24
Referencias.....	29

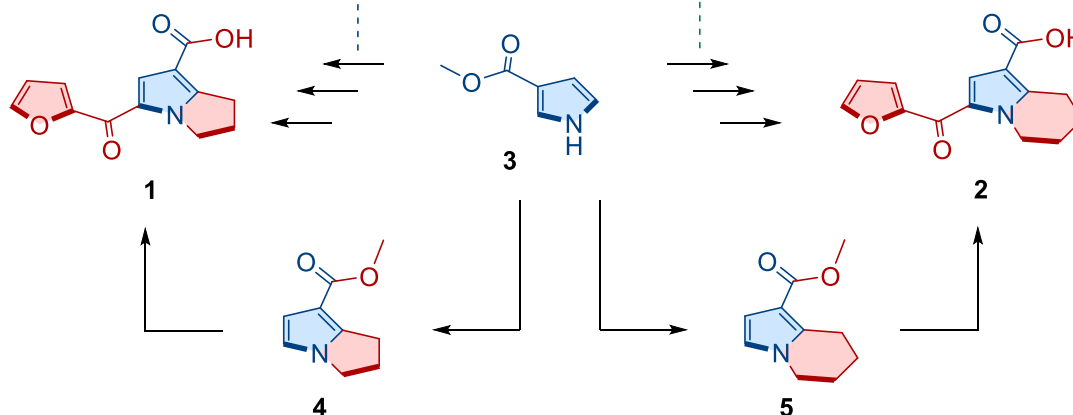
Resumen

En el presente trabajo, se describe una metodología para la síntesis total del producto natural punicagranina (**1**) en cinco pasos de reacción bajo una secuencia lineal. Además, se describe una extensión de la metodología que corresponde a la síntesis de un análogo superior de seis miembros en el ciclo fusionado al anillo de pirrol. El protocolo inicia con la preparación del 1-metil-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato a través de la reacción de *N*-alquilación del metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**3**) con 1,3-dibromopropano, seguido de una reacción de sustitución de Finkelstein, para la sustitución del átomo de bromo por uno de yodo. Con el derivado yodado disponible, se llevó a cabo una reacción de ciclación regioselectiva sobre la posición C-2 del anillo de pirrol para la generación del metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-6-carboxilato (**4**). Para ello, se utilizó peróxido de dicumilo que hace la función de iniciador radicalario y oxidante para el restablecimiento de la aromaticidad del intermediario ciclado. Por último, el producto ciclado se sometió a una reacción de acilación con cloruro de 2-furoilo, seguido de la hidrólisis del éster para la obtención del producto natural punicagranina con un rendimiento global de 20%. Con la misma estrategia de síntesis se preparó el ácido 3-(furano-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxílico (**2**), un análogo superior de la punicagranina con seis miembros en el ciclo fusionado con el anillo de pirrol, en un rendimiento global de 13%.

5 pasos lineales de reacción

- *N*-alquilación
- Sustitución de Finkelstein
- Ciclación radicalaria regioselectiva (DCP)
- Acilación de Friedel-Crafts
- Hidrólisis de éster

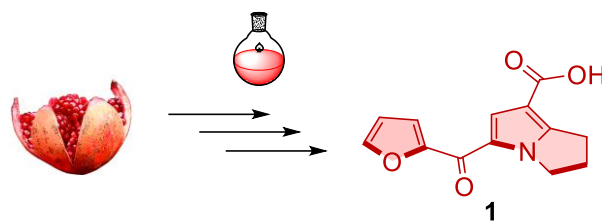
Metodología general para la síntesis de análogos de la Punicagranina



Esquema 1. Síntesis total de la Punicagranina y un análogo superior de seis miembros de la punicagranina.

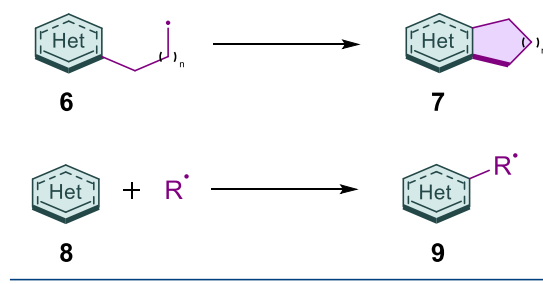
Introducción

La constante necesidad en la producción de moléculas naturales y sintéticas que ayuden a aliviar los distintos padecimientos de la sociedad sigue impulsando el desarrollo y aplicación de nuevas estrategias sintéticas que den acceso a productos de alto valor agregado. Uno de estos productos es la punicagranina (**1**), la cual fue aislada de la *Punica granatum* en el año 2019 (Esquema 2).¹ Las cáscaras de la *P. granatum* son conocidas en la medicina tradicional china como astringentes poderosos y agentes antiinflamatorios; suelen ser aplicadas en el tratamiento de hemorragia traumática, úlceras, infecciones, etc.^{1,2}



Esquema 2. Aislamiento de la Punicagranina.

Por otro lado, la adición radicalaria inter e intramolecular a sistemas aromáticos (Esquema 3) es una estrategia que en los últimos años ha tomado un gran valor sintético dado que permite la formación de enlaces C-C que a menudo son difíciles de generar por otros métodos.



Esquema 3. Adición radicalaria intra e intermolecular a sistemas aromáticos.

Dado el posible uso farmacológico de la punicagranina (**1**) y el interés de nuestro grupo de investigación en el estudio de las reacciones de radicales libres, se decidió llevar a cabo la síntesis del producto natural basado en el uso de una reacción de ciclación radicalaria oxidativa regioselectiva como paso principal.

Antecedentes

Punica granatum: La Punicagranina

La *Punica granatum* L. pertenece a la familia *Punicaceae*, que es una pequeña familia de plantas que crece principalmente en el medio oriente, India, China, España, Israel y Latinoamérica.¹ Desde el año 2000 la *Punica granatum* ha sido estudiada con interés por su posible aplicación clínica en el tratamiento y prevención del cáncer, así como otras enfermedades en las que la inflamación crónica juega un papel importante. En este contexto, se ha demostrado que el jugo, cáscara y aceite de la *Punica granatum* poseen actividad contra el cáncer, incluyendo la interferencia con la proliferación de células tumorales, el ciclo celular, la invasión y angiogénesis (en varias líneas de células cancerosas humanas).^{3,4}

En el año 2019, Sun y colaboradores¹, lograron aislar un nuevo alcaloide de la cáscara de la *Punica granatum*, el 5-(furano-3-carbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina, llamado punicagranina (**1**). En el mismo trabajo, comprobaron que el extracto de metanol (MeOH) de las cáscaras inhibe la producción de óxido nitroso (NO) en las células RAW 264.7 activadas por lipopolisacáridos (LPS),^{1,5} mostrando así la posible actividad de este producto en el tratamiento del cáncer.

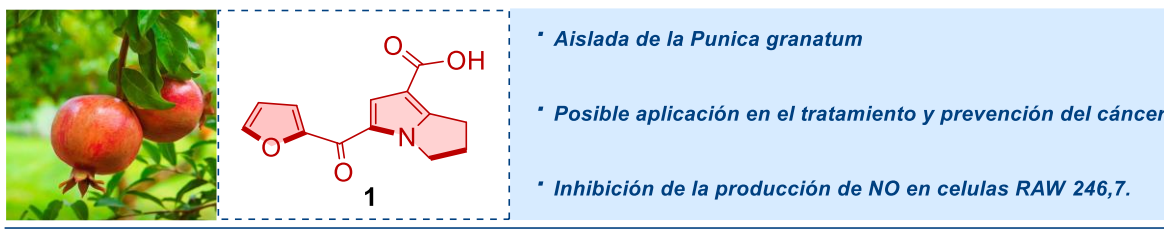


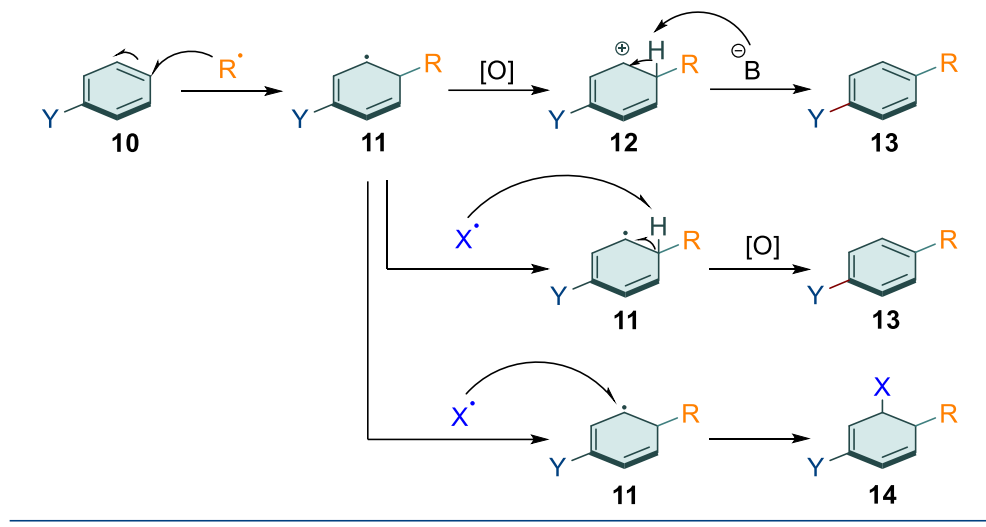
Figura 1. La punicagranina.

Adición de radicales libres a sistemas aromáticos

La adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos es un proceso de gran importancia que ha atraído la atención de un gran número de investigadores alrededor del mundo. La aplicación más importante de estos procesos es la construcción de enlaces carbono-carbono, que normalmente se utilizan para la síntesis de una gran diversidad de moléculas de complejidad variada.

Cuando un radical libre se adiciona a un sistema aromático, se genera un radical intermediario **11**. De manera general, este intermediario puede sufrir tres tipos de reacciones. Por un lado, puede experimentar una oxidación, mediante una transferencia simple de un electrón para generar el catión **12** que por pérdida de un protón regenera el sistema aromático **13**. Por otro lado, el radical **11** se puede oxidar también mediante la pérdida de un átomo de hidrógeno para generar el producto de sustitución **13** directamente. En el tercer caso, el radical **11** puede ser

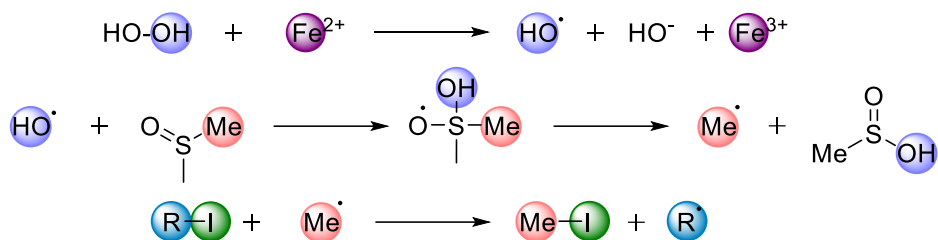
atrapado por otro reactivo y generar el compuesto de adición simple **14** (Esquema 4).⁶



Esquema 4. Adición de un radical libre a un sistema aromático.

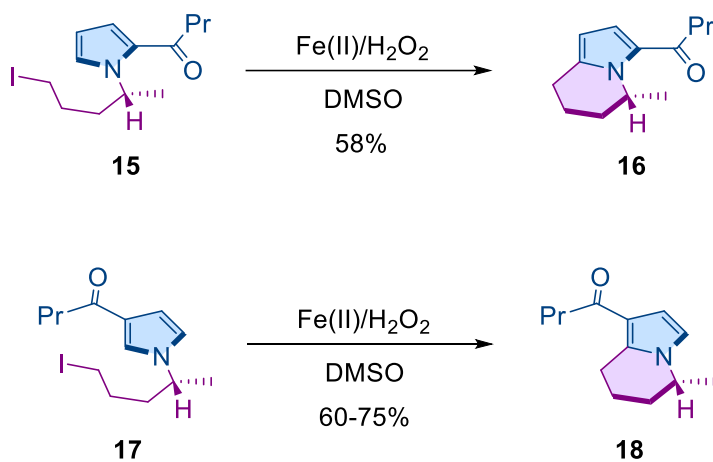
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Condiciones Fenton

Torsell y colaboradores, demostraron en 1970 que se podían generar radicales metilo de manera eficiente a partir de dimetilsulfoxido (DMSO) utilizando condiciones de Fenton.⁸ Derivado de esto, en 1989, Minisci desarrolló un nuevo método de alquilación de anillos aromáticos utilizando yoduros de alquilo en condiciones de Fenton como fuente de radicales alquilo.⁷ La estrategia de Minisci se basa en la reacción de yoduros de alquilo bajo condiciones de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en DMSO en presencia de una sal de hierro Fe(II). El mecanismo de la reacción inicia con la descomposición redox del H_2O_2 . Posteriormente, el radical hidroxilo reacciona rápidamente con el DMSO para generar un radical metilo, el cual lleva a cabo la abstracción del átomo de yodo para generar el correspondiente radical alquilo y yodometano (Esquema 5). De esta manera, el radical alquilo podría adicionarse a un sistema aromático para generar los correspondientes productos de sustitución homolítica. De manera general, este tipo de reacciones resultan poco reproducibles y sucias, debido a que la sal de hierro no es completamente soluble, además de lo fuertemente oxidante que resulta la naturaleza de las mismas condiciones.



Esquema 5. Generación del radical alquilo en condiciones Fenton.

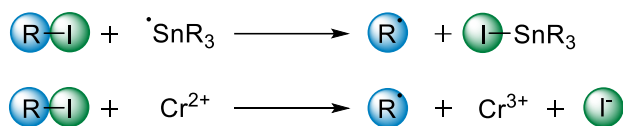
Una aplicación de esta metodología la realizaron Muchowski y colaboradores, quienes demostraron que la adición intramolecular de radicales nucleofílicos sobre el carbono 2 (C2) de pirroles sustituidos es particularmente favorable. Esto mediante condiciones de Fenton e implementando el uso de ultrasonido para favorecer la solubilidad de la sal de hierro (Esquema 6). En el mismo trabajo se describió el estudio de la ciclación radicalaria oxidativa de indoles y pirroles aplicada a la síntesis de la monomarina y tres diastereoisómeros de la misma. Además, mediante el uso de métodos computacionales simples, se explicó la regioselectividad de las adiciones intramoleculares en pirroles sustituidos en la posición 3.⁸



Esquema 6. Adición radicalaria intramolecular al anillo de pirrol sustituido en la posición 2 y 3 por un grupo electroattractor.

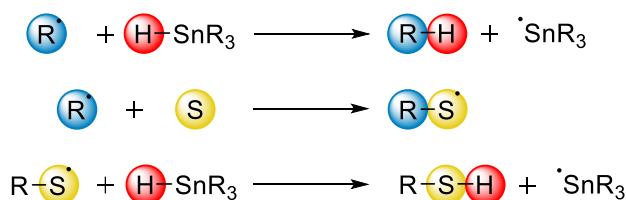
Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Estanos

Los yoduros de alquilo han sido ampliamente utilizados como fuente de radicales libres por la abstracción de yodo bajo condiciones reductoras (Esquema 7). Principalmente con radicales organometálicos, como los derivados de estaño.⁷



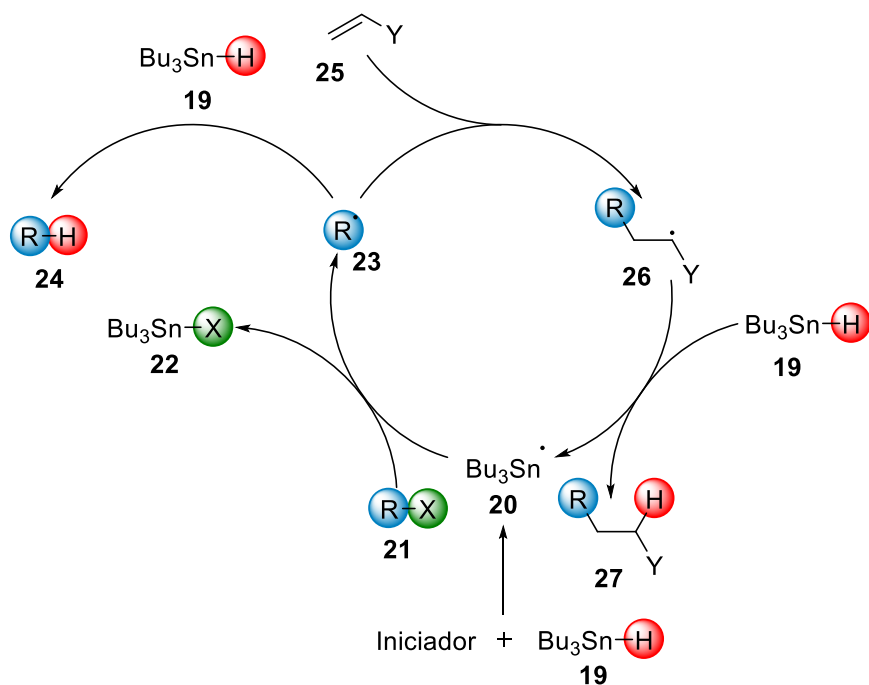
Esquema 7. Generación de radicales alquilo a partir de yoduros de alquilo.

Este tipo de reacciones son muy selectivas y permiten la reducción de los radicales alquilo mediante el uso de hidruro de tri-*n*-butilestaño (Esquema 8). Además, son procesos que se pueden utilizar en reacciones de adición/reducción y en reacciones en cascada; sin embargo, no son aplicables en la sustitución homolítica de sistemas aromáticos, debido a que el proceso requiere de una etapa de oxidación para restablecer la aromaticidad del sistema, como se mencionó anteriormente.⁷



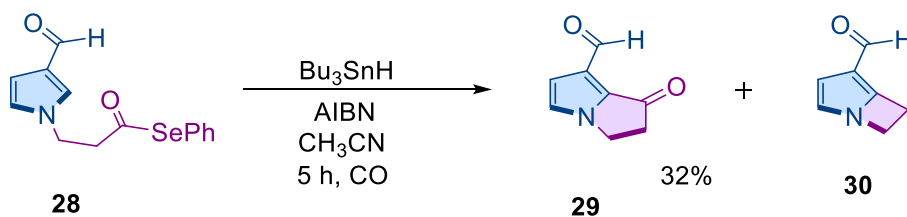
Esquema 8. Reducción del radical alquilo.

El mecanismo general por el cual reaccionan los derivados de estaño (Esquema 9) comienza con la formación de un radical tri-*n*-butilestanilo (**20**), que ocurre por la acción de un iniciador, como el AIBN. El radical tri-*n*-butilestanilo (**20**) inicia el proceso en cadena cuando reacciona con un haluro de alquilo **21** y forma el radical alquilo **23**. A partir de este punto, el radical puede reducirse abstrayendo un átomo de hidrógeno del mismo hidruro de estaño, en caso de no haber presencia de un aceptor. En el caso contrario, el radical **23** puede adicionarse a un sistema insaturado **25** presente en el medio de reacción, generando así un nuevo radical **26**. Posteriormente, el radical **26** se reduce con hidruro de tri-*n*-butilestaño para obtener el producto de adición **27** y regenerando así el radical propagador **20** para continuar con la reacción en cadena.⁹



Esquema 9. Adición de un radical alquilo a un sistema insaturado mediante el uso de Bu_3SnH .

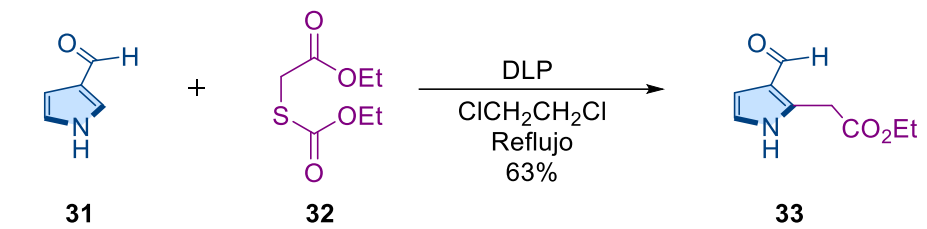
Normalmente, en las reacciones mediadas con Bu_3SnH , se lleva a cabo un proceso reductivo; sin embargo, existen trabajos como el de Bowman⁹ y colaboradores en donde el mecanismo no ocurre por esta vía (Esquema 10). En este trabajo se describió la ciclación en el anillo de pirrol a través de la formación de un radical acilo a partir del acilselenuro **28**, generando así el producto ciclado en la posición C-2 **29** con una completa regioselectividad. Como se puede observar, la reacción finalizó con una etapa oxidativa para la rearomatización del sistema, lo cual resulta inusual dado que las condiciones son reductivas por naturaleza.¹⁰ El mecanismo es desconocido, pero la evidencia muestra que hay una abstracción de hidrógeno por el mismo AIBN (adicionado en cantidades estequiométricas), lo que se demostró a través de la formación de dihidro-AIBN.⁹



Esquema 10. Reacción de ciclación acil selenuros utilizando Bu_3SnH .

Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Peróxidos

En el año 2003, nuestro grupo de investigación demostró la efectividad del método basado en xantatos para llevar a cabo alquilaciones intermoleculares radicalarias oxidativas sobre varios anillos heterocíclicos (Esquema 11).¹¹ Esta metodología se utilizó para estudiar la adición radicalaria electrofílica en pirroles 3-sustituidos **31** de manera intermolecular. El trabajo resultó en la adición regioselectiva hacia la posición C-2 del pirrol por parte del radical generado a partir del xantato **32**.



Esquema 11. Adición intermolecular regioselectiva de radical acetato a pirrol sustituido en la posición 3 con un grupo electrotractor.

Es sabido que el sistema tiene casi el mismo coeficiente HOMO en C2 y C5. Y basándose en que la interacción SOMO/HOMO es favorable en ambos sitios, se observaría una mezcla de ambos regioisómeros. Contrario a esto, se observó una alta regioselectividad en la posición 2 del pirrol. Analizando los resultados, se llegó a la conclusión de que hay efectos adicionales a las interacciones de frontera que gobiernan el proceso de adición. Los resultados se pueden explicar basándose en la estabilidad de los posibles intermediarios radicalarios que se pueden generar en la reacción. El radical intermediario **35** (radical alílico y alfa a un carbonilo) se encuentra más estabilizado que **36** (radical alfa a nitrógeno) y que **37** (radical alílico) (Figura 2).

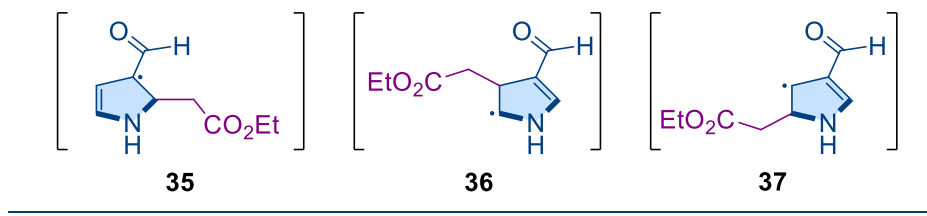
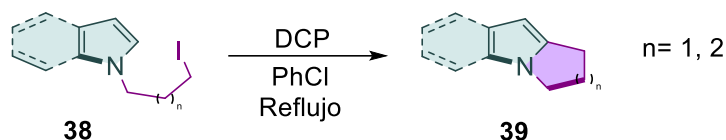


Figura 2. Posibles intermediarios radicales de pirrol generados a partir de la adición en cada posición disponible.

El radical **35** es más estable porque puede tener más estructuras de resonancia que **36** y **37**; en términos generales, se encuentra estabilizado por el doble enlace del anillo y por el grupo carbonilo. Esta suposición cualitativa fue sustentada con cálculos teóricos de energías, en donde **35** es más estable que **37** y **36** por 5.5 y 8 kcal/mol respectivamente.¹²

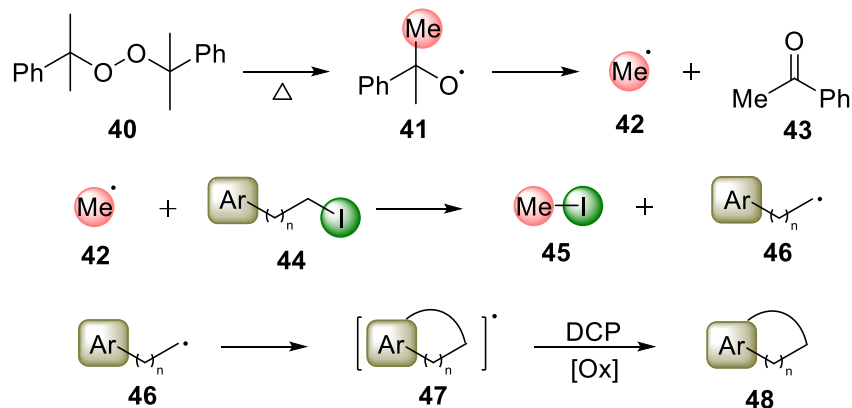
Con el objetivo de ofrecer una alternativa a las condiciones existentes como las de Fenton y al uso de compuestos de estaño, en el año 2004, nuestro laboratorio

propuso una metodología de adición radicalaria intramolecular utilizando peróxido de dicumilo como único reactivo a partir de yoduros de alquilo (Esquema 12). Esto En este trabajo se describió la ciclación radicalaria de yoduros de alquilo a varios sistemas aromáticos, incluyendo al pirrol.¹⁴⁻²⁰



Esquema 12. Adición radicalaria intramolecular mediante el uso de peróxido de dicumilo.

El proceso inicia con la fragmentación térmica del peróxido de dicumilo DCP (**40**) para generar radicales metilo **42**. Estos reaccionan con el yoduro de alquilo **44**, generando de esta manera radicales primarios **46** que se pueden adicionar intramolecularmente al núcleo aromático. La secuencia se completa con el restablecimiento de la aromaticidad del sistema, a través de la oxidación del radical **47** y posterior eliminación de un protón. En este proceso, el DCP actúa como iniciador radicalario, además de fungir como oxidante en el restablecimiento de la aromaticidad, por lo que es necesario agregarlo en cantidades estequiométricas (Esquema 13).¹⁴

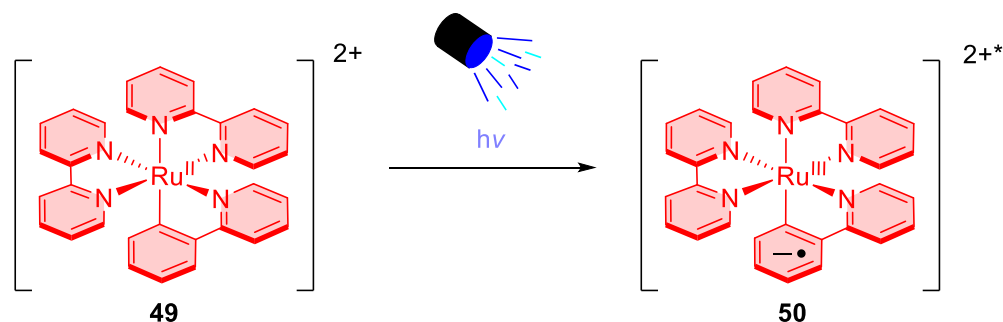


Esquema 13. Proceso de adición intramolecular radicalaria utilizando DCP como iniciador y oxidante.

Adición de radicales libres a sistemas aromáticos: Fotocatálisis redox

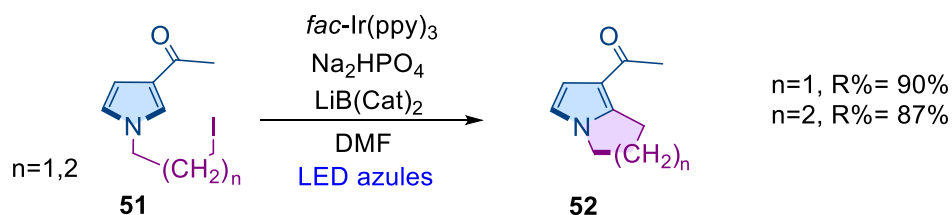
La fotocatálisis redox es un método que se ha popularizado para llevar a cabo adiciones inter e intramoleculares radicalarias a sistemas aromáticos. Esta metodología ha sido utilizada para la generación de radicales libres y toma ventaja del hecho de que la luz visible se puede transformar en energía química para

aplicaciones sintéticas. Esto en reacciones bajo condiciones mejor controladas y menos oxidantes.²¹ La catálisis fotoredox requiere del uso de fotocatalizadores que absorban la luz en el rango visible, los cuales, pueden ser compuestos orgánicos como la Eosina Y o complejos organometálicos de metales de transición como el rutenio, iridio o cobre. Estos fotocatalizadores poseen distintos potenciales redox que pueden ser seleccionados de acuerdo con el sustrato que se desea reducir u oxidar. Todas las transformaciones fotoinducidas inician con la absorción de un fotón por el catalizador **49** para generar un estado excitado de alta energía **50** (Esquema 14). Así, bajo irradiación con luz visible, el centro metálico genera un estado excitado debido a la promoción de un electrón del centro metálico al orbital π^* del ligante, resultando en un estado excitado singulete, que posteriormente sufre un cambio configuracional de spin, para dar como resultado un estado excitado triplete de menor energía. Esto provoca que el tiempo de vida del estado excitado sea mayor, lo que permite que el catalizador sea capaz de llevar a cabo transferencias monoeléctricas con el sustrato. Como resultado, ocurre la oxidación del centro metálico y la reducción del ligante, además del cambio configuracional del spin del electrón promovido, manteniendo la carga del complejo.²²⁻²³ Esta ganancia de energía es la que permite que los procesos redox se puedan llevar a cabo en esta catálisis.



Esquema 14. Transición del estado basal del catalizador a su estado excitado por irradiación de luz.

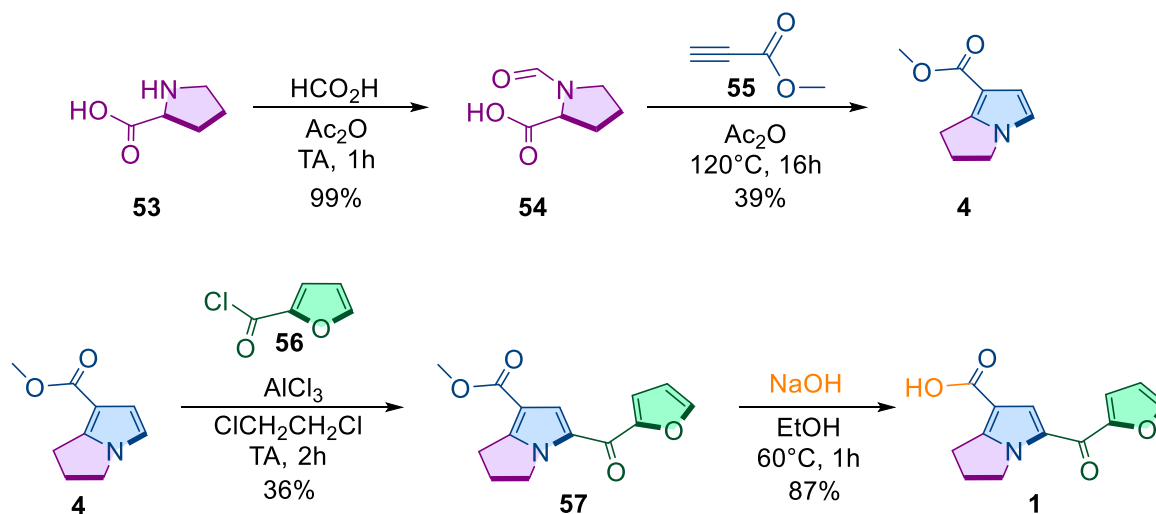
En un trabajo anterior, nuestro grupo de investigación llevó a cabo el estudio de la regioselectividad de la ciclación radicalaria fotoredox de derivados de 3-acetilpirrol (**51**), como 1-(1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**52**). En este trabajo se corrobora la regioselectividad de las adiciones radicalarias hacia la posición 2 del anillo de pirrol sustituido por un grupo electroattractor en la posición 3 (Esquema 15).²⁴



Esquema 15. Adición radicalaria intramolecular a pirroles mediada por fotocatalisis redox.

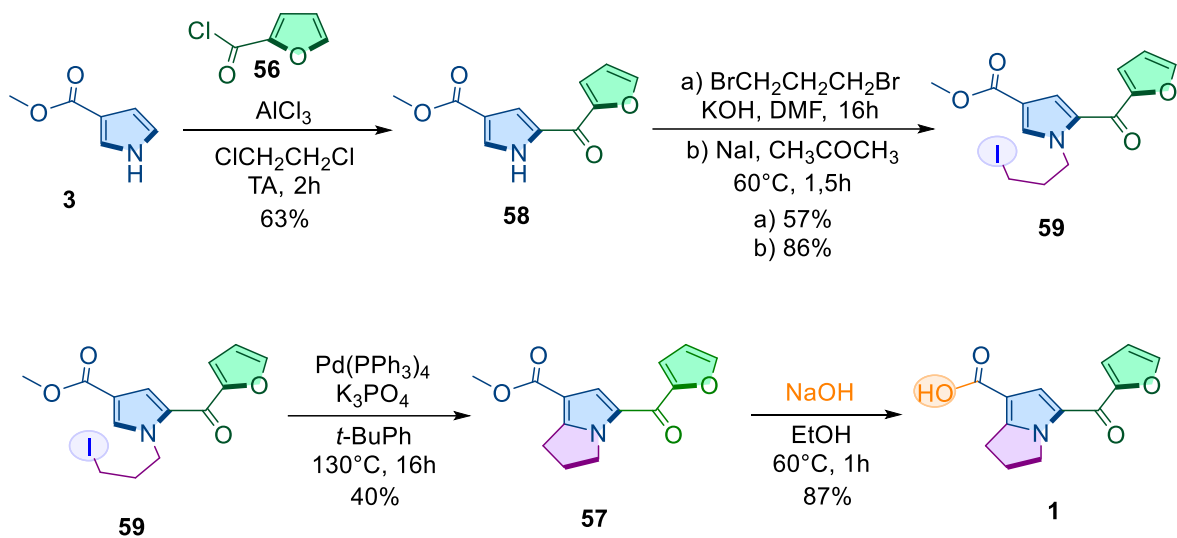
Primera síntesis total de la punica granina

Es muy importante mencionar que durante la ejecución del presente trabajo fue publicada la primera síntesis total de la punica granina, en la cual se plantearon dos rutas de síntesis.²⁵ La primera ruta (Esquema 16), parte de la D,L-Prolina (**53**), la cual se hizo reaccionar con ácido fórmico para generar la formamida **54** con un rendimiento del 99%. Posteriormente, se llevó a cabo una ciclación de Albonico utilizando metil propiolato, obteniendo el biciclo **4** con un 39% de rendimiento. Como siguiente paso se llevó a cabo una acilación utilizando cloruro de furoilo (**56**) y tricloruro de aluminio AlCl_3 con un 36% de rendimiento. Por último, la hidrólisis del éster **57** generó a la punica granina **1** con un rendimiento global de 12%.



Esquema 16. Primera ruta de síntesis de la punica granina propuesta.

La segunda ruta de síntesis (Esquema 17) constó de cinco pasos de reacción. La ruta inició con el metil 1*H*-pirrol-3-carboxilato (**3**), con el cual, a través de una reacción de acilación de Friedel-Crafts con **56** obtuvieron el pirrol disustituido **58** con un rendimiento del 63%. El siguiente paso fue una *N*-alquilación con 1,3-dibromopropano con 57% de rendimiento, seguida de una reacción de Finkelstein con un 60% de rendimiento para obtener el correspondiente derivado yodado **59**. Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de Heck intramolecular, generando un 40% de rendimiento del producto ciclado **57**. Por último, la hidrólisis del éster se llevó a cabo en un rendimiento del 87% para la obtención del producto natural punica granina (**1**). El rendimiento global de síntesis fue de 11%.

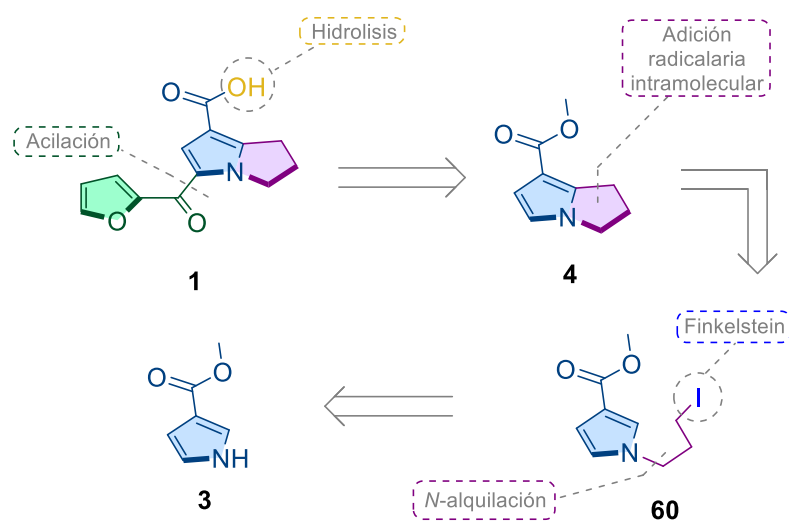


Esquema 17. Segunda ruta de síntesis de la punicagranina.

Planteamiento del proyecto

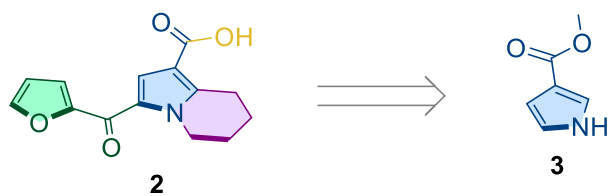
Con base en la posible actividad farmacológica de los alcaloides presentes en la *Punica granatum*, en el presente trabajo se planteó el desarrollo de una metodología que de manera práctica permitiera la síntesis de la punicagranina.

El análisis retrosintético para la preparación de la punicagranina (Esquema 18) consta de un total de cinco pasos de reacción con una secuencia lineal. La primera desconexión muestra la posibilidad de ensamblar **1** a partir de **4** a través de una reacción de acilación seguida de una hidrólisis básica. Se planteó que el intermediario **4** pudiera ensamblarse a través de una reacción de adición intramolecular radicalaria regioselectiva a la posición C-2. Lo anterior podría lograrse utilizando condiciones fotoredox o con peróxido de dicumilo, siguiendo las condiciones de reacción ya estudiadas por nuestro grupo de investigación. Por último, en cuanto al intermediario **60**, éste pudiera formarse a partir de la reacción de *N*-alquilación del metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**3**), seguido de una reacción de Finkelstein.



Esquema 18. Análisis retrosintético de la punicagranina.

La naturaleza del análisis retrosintético propuesto y la flexibilidad de la metodología con peróxido de dicumilo abre la posibilidad de extender la metodología de síntesis a la formación de análogos superiores (no naturales) con posible actividad farmacológica, como **2** (Esquema 19).



Esquema 19. Propuesta de extensión de condiciones de reacción.

Objetivo general

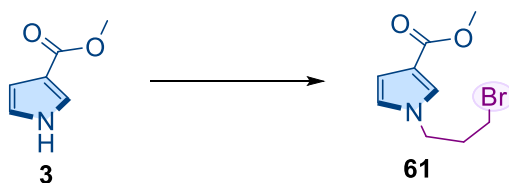
- ❖ Desarrollar una metodología para la síntesis total de la punica granina y un análogo superior a partir del metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato, mediante el uso de una reacción de ciclación radicalaria oxidativa regioselectiva.

Objetivos particulares

- ❖ Sintetizar el precursor de la reacción de ciclación radicalaria, metil-1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**60**), a partir de una reacción de *N*-alquilación, seguido de una reacción de sustitución de Finkelstein.
- ❖ Evaluar y optimizar la reacción de ciclación de metil-1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**60**), utilizando peróxido de dicumilo.
- ❖ Sintetizar la punica granina (**1**) a partir del producto de ciclación metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-6-carboxilato (**4**).
- ❖ Evaluar y optimizar la metodología de síntesis para extenderla a la síntesis de un análogo superior del producto natural **2**.

Resultados y discusión

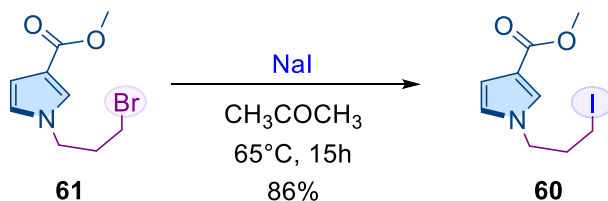
El primer paso de la síntesis fue la *N*-alquilación del metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**3**) con 1,3-dibromopropano para la formación de metil-1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**61**). Para esto se empleó un equivalente del 3-pirrolcarboxilato, seis equivalentes de 1,3-dibromopropano, 1.2 equivalentes de hidróxido de potasio (KOH) en DMSO con una concentración de 0.04 M de **3** obteniendo un rendimiento de reacción del 58%. Con el objetivo de mejorar el rendimiento de reacción se decidió probar otras condiciones. Para aumentar el rendimiento era necesario aumentar la dilución de **3** y disminuir la probabilidad de una *N*-alquilación doble sobre el 1,3-dibromopropano. Por ello, el uso de DMSO representaba un problema por su alto punto de ebullición y dificultad para retirarlo a través de una extracción líquido-líquido en cantidades grandes. Con base en esto, se decidió emplear un equivalente de **3**, un exceso de 1,3-dibromopropano, cinco equivalentes de hidróxido de sodio (NaOH) en tetrahidrofurano (THF) como disolvente, con una concentración de 0.02 M de la materia prima. Bajo estas condiciones el rendimiento de la reacción aumentó hasta un 90%, obteniendo solo trazas del producto di-*N*-alquilado (Tabla 1).



Exp	Derivado Bromado	Base	Disolvente	M (mol/L)	Tiempo	R%
1	BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	KOH	DMSO	0,04 M	3h	58 %
2	BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	NaOH	THF	0.02 M	5h	90 %

Tabla 1. Comparación de condiciones de reacción en la *N*-alquilación del metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato.

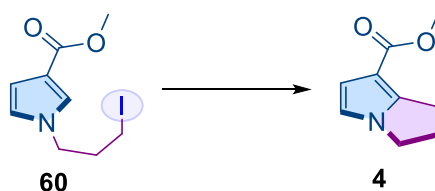
Para la síntesis del precursor de la reacción de ciclación, metil-1-(3-yodopropil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**60**) a partir de **61**, se prosiguió con una reacción de Finkelstein. Para esto se utilizaron 1.2 equivalentes de yoduro de sodio (NaI) a reflujo de acetona como disolvente con una concentración de 0.04 M de **61** y temperatura de 65 °C durante 14 horas (Esquema 20). Bajo estas condiciones, el producto **60** se generó en 86% de rendimiento.



Esquema 20. Reacción de Finkelstein.

El siguiente paso fue la ciclación regioselectiva radicalaria de **60**, para la formación del producto ciclado metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-6-carboxilato (**4**). El primer ensayo se llevó a cabo utilizando las condiciones fotocatalíticas redox que se habían optimizado anteriormente en nuestro laboratorio. Para esto se emplearon 2% mol del fotocatalizador *fac*-Ir(ppy)₃, tres equivalentes de biscatecol borato de litio (LiB(Cat)₂) y tres equivalentes de fosfato dibásico de sodio (Na₂HPO₄) utilizando dimetilformamida (DMF) como disolvente con una concentración de 0.03 M de **60**. La reacción se llevó a cabo en un fotoreactor de luz azul LED para iniciar la reacción. El proceso se llevó a cabo durante 24, 48 y 72 horas; bajo estas condiciones se recuperó casi la totalidad de la materia prima **60** y solo trazas del producto deseado. Se atribuye la falla de estas condiciones a la dificultad de reproducir las condiciones de temperatura, intensidad y longitud de onda del fotoreactor utilizadas en trabajos anteriores.

Como alternativa, se procedió a ensayar las condiciones basadas en el uso de peróxido de dicumilo (DCP) como iniciador y oxidante, según lo desarrollado anteriormente. Para estos experimentos se emplearon 1.5 equivalentes de DCP a reflujo de clorobenceno a una temperatura aproximada de 130 °C, con una concentración de 0.14 M de **60**. Bajo estas condiciones el producto deseado se obtuvo en un rendimiento del 50% después de 9 horas (Tabla 2). La reacción procedió de manera regioselectiva como se esperaba.

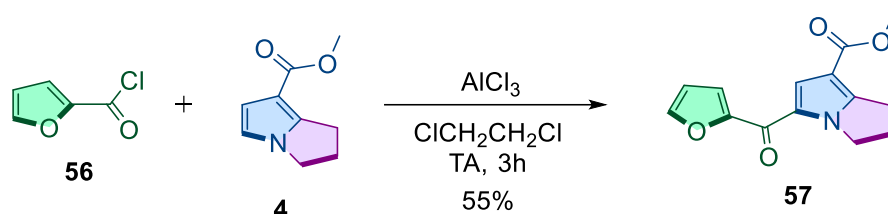


Exp	Condiciones	Disolvente	T °C	Tiempo	R%
1	A	DMF	TA	24 h	< 5 %
2	A	DMF	TA	48 h	< 5 %
3	A	DMF	TA	72 h	< 5 %
4	B	Clorobenceno	130°C	9 h	50 %

A: *fac*-Ir(ppy)₃, NaHPO₄, LiB(Cat)₂, LED azules. B: DCP

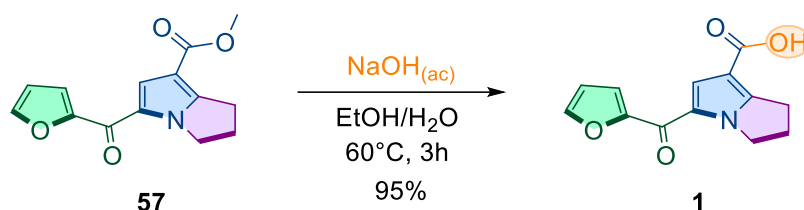
Tabla 2. Reacción de ciclación radicalaria oxidativa regioselectiva.

Con el producto ciclado disponible, se procedió a llevar a cabo la reacción de acilación de **4** en la posición 5 del pirrol con cloruro de 2-furoilo (**56**) (Esquema 21). Para esta reacción se emplearon 1.3 equivalentes de cloruro de 2-furoilo, 3.0 equivalentes de tricloruro de aluminio (AlCl₃) en dicloroetano (DCE) como disolvente, a una concentración de 0.14 M de **4**, durante 3 horas, a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones se obtuvo un rendimiento de reacción de 55% del producto esperado.



Esquema 21. Reacción de acilación de Friedel-Crafts.

Una vez obtenido el producto acilado **57**, solo restaba un paso para obtener el producto natural **1**. La hidrólisis del éster (Esquema 22) se llevó a cabo utilizando un exceso de hidróxido de sodio NaOH en etanol como disolvente, a una concentración de 0.033M de **57**. Bajo estas condiciones, se obtuvo un rendimiento del 95% de la punicagranina, con un rendimiento global del 20% para la síntesis de la punicagranina **1** en una secuencia lineal de cinco pasos de reacción.



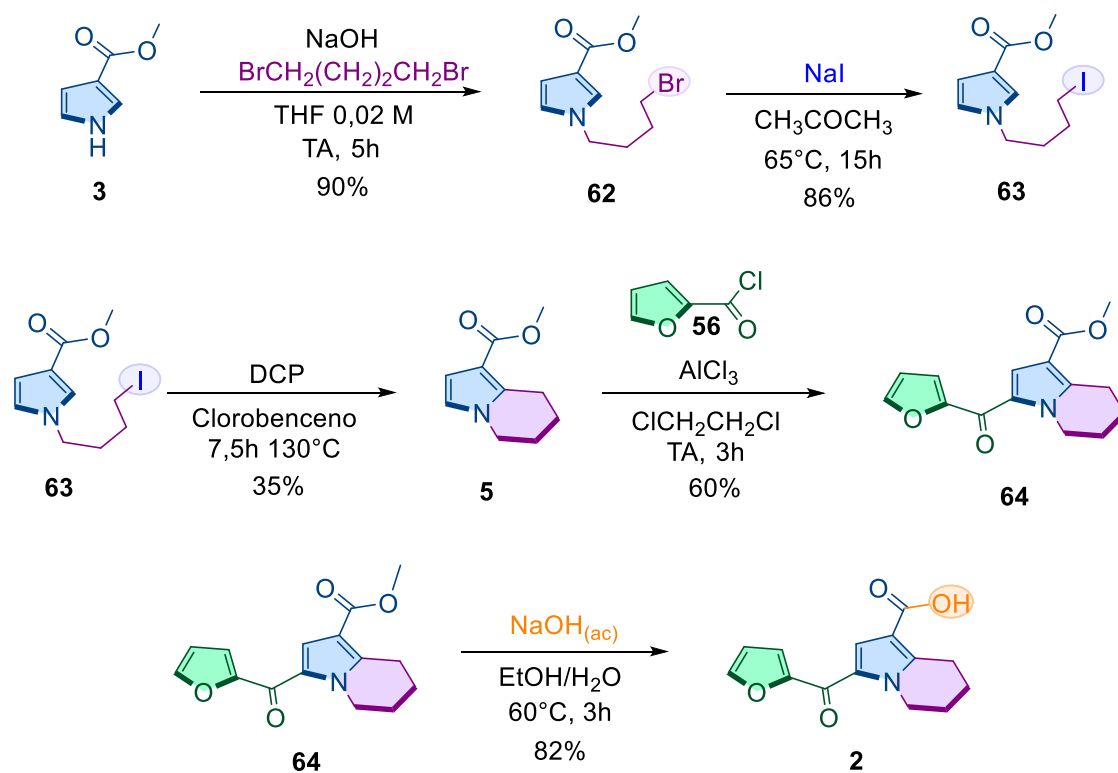
Esquema 22. Reacción de hidrólisis y obtención de la punicagranina

Con la metodología desarrollada para la síntesis de la punicagranina, el siguiente paso fue intentar extenderla a análogos superiores, con la intención de acceder a una metodología de síntesis general. Así, el siguiente objetivo fue la síntesis del ácido 3-(furano-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxílico (**2**), análogo de seis miembros en el ciclo fusionado al anillo de pirrol. Las condiciones utilizadas para todas las reacciones fueron las mismas que se emplearon para la síntesis de la punicagranina (Esquema 23).

El primer paso fue la *N*-alquilación; en este caso, utilizando 1,4-dibromobutano, obteniendo un 90% de rendimiento de **62**. El derivado metil-1-(4-yodobutil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**63**) se obtuvo un 86% de rendimiento mediante la reacción de Finkelstein. El siguiente paso fue la ciclación radicalaria. En este caso, únicamente se utilizaron las condiciones de peróxido de dicumilo anteriormente probadas, omitiendo las pruebas realizadas con catálisis fotoredox. El rendimiento de reacción obtenido fue del 35% para la formación de **5** con 9 h de reacción.

Se esperaba que en la reacción de ciclación el rendimiento pudiera decaer debido a la naturaleza de la reacción 6-exo, que por regla debería llevarse a cabo con menor velocidad y eficiencia que la 5-exo propuesta en el primer caso. Posteriormente, se procedió con la reacción de acilación, obteniendo así un rendimiento del 60% para la formación de metil-3-(furano-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato (**64**). Por último, se realizó la reacción de hidrólisis del éster para la obtención del producto deseado **2**, con un rendimiento del 82%. Y

un rendimiento total del 13% para la síntesis del análogo de seis miembros, ácido 3-(furano-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxílico (**2**).



Esquema 23. Síntesis de análogo superior de la punica granina.

Conclusiones

1. Se desarrolló una metodología para la síntesis del producto natural punicagranina que consiste en una secuencia lineal de cinco pasos de reacción, utilizando como paso principal una reacción de ciclación radicalaria oxidativa regioselectiva. El rendimiento total de síntesis fue del 20%
2. Se sintetizó un análogo superior de la punicagranina, utilizando la metodología establecida con un rendimiento total del 13%.
3. La síntesis del análogo superior de la punicagranina da la oportunidad de explorar su posible actividad farmacológica en un futuro.

Sección experimental

Los reactivos y disolventes utilizados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ningún tipo de purificación adicional, excepto por el disolvente $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (DCE) que se secó empleando CaH_2 .

Se monitoreó el avance de las reacciones mediante el uso de cromatografía en capa fina CCF utilizando cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄.

El revelado de las mismas se realizó utilizando luz UV y vainillina o yodo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN ¹H y RMN ¹³C se obtuvieron en un equipo JEOL Eclipse-300 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia.

Los desplazamientos químicos están reportados en partes por millón (ppm).

Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado CDCl_3 , excepto en el caso de la punicagranina, en la cual se utilizó $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$.

Se empleó la siguiente notación para describir las señales en los espectros de RMN ¹H: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), pentete (p) y múltiple (m).

Los espectros de masas de baja y alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro Accu TOFLC equipado con una fuente de ionización del controlador ionSense DART.

El proceso de separación a través de cromatografía flash CFC, se realizó utilizando sílica gel (230-400 ASTM).

Metodología general: Reacción de *N*-alquilación

En un matraz redondo de 100 mL se agregaron 1 mmol (1 eq.) de metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato (**3**), 5 mmol (5 eq.) de NaOH y 50 mL de THF (0.02 M de **3**). La mezcla se sometió a agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se adicionaron 20 mmol (20 eq.) de 1,3-dibromopropano y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente de la mezcla. Posteriormente, se hizo una extracción líquido/líquido con acetato de etilo y agua. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y luego de filtrar el sulfato se evaporó el disolvente de la fase orgánica. Por último, se purificó el producto deseado a través de cromatografía en columna, con un sistema Hexano/AcOEt 6:4 v/v.

Metodología general: Reacción de Finkelstein

En un matraz redondo de 100 mL, se agregaron 1.70 mmol (1 eq.) del pirrol *N*-alquilado, 2.05 mmol (1.2 eq.) de NaI y 42 mL de acetona (0.04 M). Luego, se sometió la mezcla a reflujo (65°C) y agitación durante 14 horas. Pasado el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción a través de un rotavapor y se realizó una extracción líquido/líquido utilizando acetato de etilo y agua. Después, se agregó sulfato de sodio para secar y luego de filtrar la mezcla, se evaporó el disolvente de la fase orgánica.

Metodología general: Reacción de ciclación radicalaria oxidativa

En un matraz redondo de 15 mL se agregaron 1.21 mmol (1 eq.) del pirrol *N*-alquilado yodado, 0.36 mmol (0.3 eq.) de DCP y 6.4 mL de clorobenceno (0.1875 M). La mezcla se desoxigenó utilizando la línea doble de vacío congelando la mezcla de reacción, generando vacío y descongelando cuatro veces. Posterior a ello, se adicionó nitrógeno, para tener una atmosfera inerte y se selló el sistema.

La preparación de la solución de DCP para adicionar durante el transcurso de la reacción se llevó a cabo disolviendo 1.5 mmol (1,2 eq.) de DCP en 2 mL de clorobenceno. Posteriormente, la solución se desoxigenó utilizando la misma técnica que la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 9 h, haciendo adiciones de 0.6 mL de la solución desoxigenada de DCP cada hora y media. Luego del tiempo de reacción, se evaporó el disolvente empleando un rotavapor y se purificó el producto a través de cromatografía en columna, utilizando un sistema de eluyentes Hexano/AcOEt 9:1.

Metodología general: Acilación de Friedel-Crafts

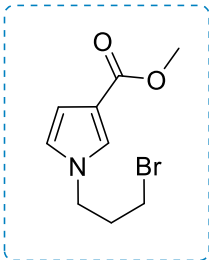
En un vial de 5 mL, se disolvieron 0.36 mmol (3 eq.) de AlCl_3 en 0.67 mL de DCE seco. Posteriormente, se agregaron lentamente a la mezcla 0.157 mmol (1.3 eq.) de cloruro de 2-furoilo y la mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Pasado el tiempo, se disolvieron 0.121 mmol (1 eq.) de pirrol ciclado en 0.27 mL de DCE. Por último, se agregó, a la mezcla de reacción, la solución de pirrol ciclado gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

Pasado el tiempo de reacción, se agregó la mezcla de reacción a una mezcla de agua y hielo, seguido de una extracción líquido/líquido con diclorometano y agua. Por último, se purificó el producto acilado mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema de eluyentes Hexano:AcOEt 9:1 a 7:3.

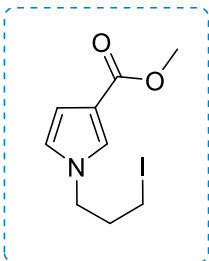
Metodología general: Hidrólisis del éster

En un matraz redondo de 15 mL, se disolvieron 0.0965 mmol (1 eq.) del producto acilado en 2.9 mL de EtOH (0.033 M) a una temperatura de 60°C. Posteriormente, se disolvieron 1.663 mmol (17 eq.) de NaOH en 1 mL de agua y se añadió cuidadosamente a la mezcla de reacción. Se agitó la reacción a 60°C durante 3 horas.

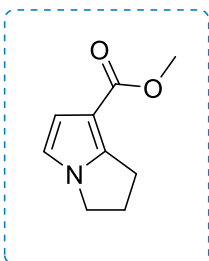
Pasado el tiempo de reacción, se llevó el pH de la mezcla de reacción a 1 utilizando una solución de ácido clorhídrico (HCl) 1 M. Por último, se realizó una extracción líquido/líquido utilizando una mezcla de cloroformo con isopropanol 3:1 y agua, seguido de la evaporación del disolvente de la fase orgánica para purificar el producto final.



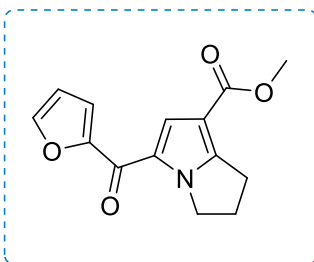
Metil-1-(3-bromopropil)-1H-pirrol-3-carboxilato (61): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 6.52 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.48 – 6.42 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.17 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.13 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 125.7, 121.6, 115.7, 110.0, 50.6, 47.3, 33.4, 29.6. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.01253 encontrado 246.01297.



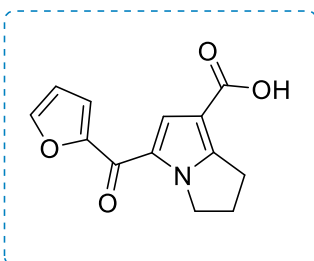
Metil-1-(3-yodopropil)-1H-pirrol-3-carboxilato (60): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.56 – 6.52 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.11 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 126.0, 121.9, 116.0, 110.4, 51.1, 49.7, 34.4, 2.5. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.99842 encontrado 293.99910.



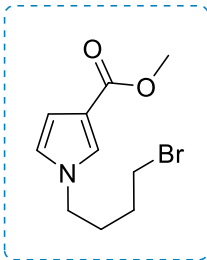
Metil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-carboxilato (4): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.51 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 144.1, 114.8, 113.6, 106.9, 50.8, 47.0, 27.2, 25.6. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 166.08684 encontrado 166.08680.



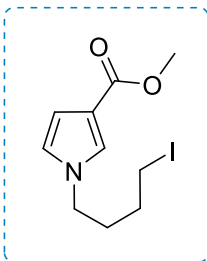
Metil-5-(furan-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-carboxilato (57): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 164.9, 152.9, 150.4, 146.0, 126.1, 124.0, 117.6, 112.1, 109.2, 51.3, 49.4, 26.5, 25.5. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.09226 encontrado 260.09228.



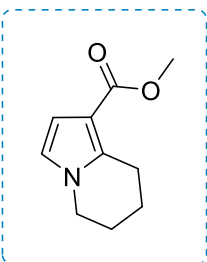
Ácido 5-(furan-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-carboxílico (1): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (p, $J = 7.9$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 170.6, 156.4, 155.2, 150.3, 129.8, 128.90 121.9, 116.2, 113.5, 53.2, 30.3, 29.4. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.07623 encontrado 246.07663.



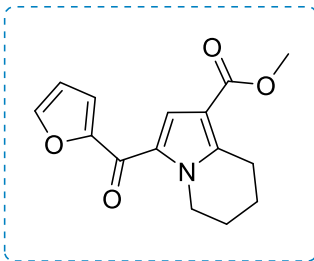
Metil-1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato (62): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.56 – 6.53 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 125.8, 121.6, 115.9, 110.3, 51.0, 49.3, 32.9, 29.7, 29.6. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.02874 encontrado 260.02862.



Metil-1-(4-yodobutil)-1H-pirrol-3-carboxilato (63): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 3.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.55 (tt, $J = 4.8, 2.5$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.13 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 125.8, 121.6, 116.0, 110.3, 51.1, 49.1, 32.0, 30.2, 5.5. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.01398 encontrado 308.01475.

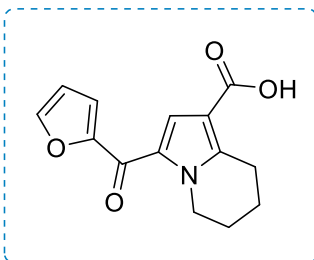


Metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato (5): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.53 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.93 (dtd, $J = 7.8, 5.3, 2.6$ Hz, 2H), 1.83 (dq, $J = 6.4, 4.5, 2.9$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 136.8, 119.5, 110.3, 109.7, 50.7, 45.8, 23.7, 23.1, 20.4. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180.10230 encontrado 180.10245.



Metil-3-(furan-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato (64): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 0.8$ Hz, 0H), 7.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 165.0, 153.1, 146.0, 144.1, 128.3, 122.4, 117.9, 112.1, 112.0, 51.1, 46.8, 24.5, 23.0,

19.2. EMAR (DART) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.10701 encontrado 274.10793.



Ácido 3-(furan-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxílico (3): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 170.2, 153.0, 146.2, 145.2, 128.7, 123.2, 118.2, 112.1, 111.5, 46.9, 24.6, 22.9, 19.1. EMAR (DART) m/z calculado para

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.09178 encontrado 260.09228.

Referencias

- 1) Sun, Jing-Yong; Du Cheng-lin; Pan Teng; Ma Teng; Sun Hao-yi; *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1231-1233.
- 2) Newman, R. A.; Lansky, E. P.; *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *109*, 177-206.
- 3) Jahanban-Esfahlan, R.; Modeinama, S.; Abasi, M.; Abbasi, M. M.; *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2015**, *16*, 5697-5701.
- 4) Rafieian-Kopaei, M.; Shaygannia, E.; Zamanzad, B.; Bahmani, M.; *J. Evid.-Based Complementary Altern. Med.* **2015**, *21*, 221-227.
- 5) Joshi, V.; Choudhari, S. K.; Chaudhary, M.; Badge, S.; Gadbill, A. R.; *World J. Surg. Oncol* **2013**, *11*, 1-13.
- 6) Reanud, P. *Radicals in Organic Synthesis. Volume I: Basic Principles*, 1ra Edición, **2001**, Wiley-VCH, Université de Fribourg, Fribourg, Suiza.
- 7) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5224-5227.
- 8) Muchowski, J. M.; Artis, D. R.; Cho, In-Seop; Jaime-Figueroa, S.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456-2566.
- 9) McInally, T.; Bowman, W. R.; Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7887-7890.
- 10) Wuts, P.; D'Costa, R.; Butler, W.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2582-2588.
- 11) Miranda, L. D., Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515-4518.
- 12) Miranda, L. D., Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, J. M.; Osornio, Y. M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001-4004.
- 13) Reanud, P.; Ollivier, C.; Bark, T.; *Synlett* **2000**, *11*, 1598-1602.
- 14) Miranda, L. D.; Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953-4958.
- 15) Miranda, L. D., Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515-4518.
- 16) Xu, X.; Luo, Z.; Liu, P.; Li, R.; Liu, Q.; Liu, C.; Han, X.; *Synlett* **2020**, *52*, 1067-1075.
- 17) Liu, Z.-Q.; Li, Z.; Fan, F.; Yang, J.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3396-3399.
- 18) Yuan, Y.; Xiao-Feng, X.; Yan-Ning, N.; *Synlett* **2017**, *29*, 617-620.
- 19) Miranda, L. D.; García-Ramírez J.; *Synlett* **2021**, *53*, 1471-1477.
- 20) Zhang-Gao, L.; Xiao, Z.; Zhi-Qiang, Z.; Dong G.; Shan, L.; Jiu-Jian, J.; Juan T.; Yuan, E.; Zong-Bo X.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131353.
- 21) Stephenson, R. J.; Tucker, J. W.; Narayanam J. M. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.
- 22) Stephenson, C. R. J.; McAtee, R. C.; McClain, E. J. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 111-125.
- 23) Tanaka, T.; Fukuzumi, S.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722-726.
- 24) García-García E. A.; *Ciclación radical oxidativa en derivados de 2 y 3 acetilpirrol* (Tesis de Licenciatura), **2019**, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- 25) Lindsley, C. W.; Perry, C. K.; *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150989.