

TESIS DOCTORAL

**CATALISIS FOTOREDOX EMPLEANDO LUZ
VISIBLE:
APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA**

Ignacio D. Lemir

2022

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN FÍSICO-
QUÍMICA DE CÓRDOBA (INFIQC)**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**



I N F I Q C

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

2022

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Director

Dr. Juan E. Argüello

Dpto. Química Orgánica, FCQ, UNC
INFIQC-CONICET

Comisión de Tesis

Dra. Cristina Ortiz

Dpto. Cs. Farmaceuticas, FCQ, UNC
UNITEFA-CONICET

Dra. Luciana Schmidt

Dpto. Química Orgánica, FCQ, UNC
INFIQC-CONICET

Dr. Maximiliano Burgos Paci

Dpto. Físico Química, FCQ, UNC
INFIQC-CONICET

Evaluador externo

Dr. Andrés H. Thomas

Facultad de Cs. Exactas, UNLP
INIFTA-CONICET

Resumen de abreviaciones

Resumen de abreviaciones.....	vi
-------------------------------	----

Capítulo 1 Introducción

1.1. Introducción general.....	3
1.1.1. ¿Qué es la química verde?	6
1.1.2. Fotoquímica	7
1.1.2.1. Fotocatálisis.....	13
1.1.2.2. Fotocatálisis en fase homogénea	13
1.1.2.3. Fotocatálisis en fase heterogénea	15
1.1.3. Resumen y objetivos de la tesis	17
1.2. Bibliografía.....	19

Capítulo 2 Síntesis de 3- seleno indoles promovida por luz visible

2.1. Introducción	25
2.1.1. Reactividad del indol.....	26
2.1.2. Reactividad del átomo de selenio.....	27
2.1.2.1. Reactividad de selenio como electrófilo.....	27
2.1.2.2. Reactividad de selenio como radical	31
2.1.2.3. Misceláneos	32
2.2. Objetivos.....	33
2.3. Resultados y discusión.....	34
2.3.1. Obtención de sustratos	34
2.3.2. Optimización de la reacción	35
2.3.3. Alcances y Limitaciones de la metodología.....	39
2.3.4. Estudios mecanísticos.....	43
2.4. Conclusiones	51
2.5. Bibliografía	53

Capítulo 3 Síntesis en flujo de 3- seleno indoles promovida por luz visible

3.1. Introducción	59
3.1.1. Química en Flujo	60
3.1.1.1. Diseño de un experimento en flujo	61
3.1.1.2. Química en flujo y su relación con la fotoquímica	62
3.1.1.3. Química en flujo como síntesis orgánica de pasos múltiples.....	64
3.1.2. Diseño sintético de compuestos organoseleniados	67
3.1.2.1. Síntesis de diselenios orgánicos por método reductivo	68
3.1.2.2. Síntesis de compuestos organoseleniados empleando luz visible	70
3.2. Objetivos.....	71
3.3. Resultados y discusión.....	72
3.3.1. Síntesis de compuestos di selenios en flujo	73
3.3.1.1. Optimización de condiciones: Síntesis de diselenios orgánicos	73
3.3.1.2. Optimización de condiciones: Síntesis en flujo de 3- seleno indoles	75
3.3.1.3. Reacción de pasos múltiples para la obtención de 3-selenoindoles.....	79
3.4. Conclusiones	81
3.5. Bibliografía	82

Capítulo 4 Tio- y selenocianación de sistemas aromáticos

4.1. Introducción	87
4.1.1. Metodologías sintéticas para la inserción de tiocianatos	88
4.1.1.1. Síntesis regioselectiva de tiocianatos empleando agentes oxidantes	89
4.1.1.2. Síntesis regioselectiva de tiocianatos empleando fotocatalizadores	91
4.1.1.3. Síntesis regioselectiva de tiocianatos empleando electroquímica	93
4.1.2. Implicancia e importancia biológica del Indol	94
4.2. Objetivos.....	94
4.3. Resultados y discusión.....	95
4.3.1. Estudios y optimización de condiciones de reacción	95
4.3.2. Alcances y limitaciones de la metodología	100
4.3.3. Tio- y selenocianación de sistemas aromáticos en flujo	105
4.3.4. Estudio mecanístico para la tio- y selenocianación regioselectiva de sistemas aromáticos	108

4.4. Conclusiones	113
4.5. Bibliografía	115

Capítulo 5 Fotoremoción de grupos protectores tosilatos de aminas y fenoles

5.1. Introducción	121
5.1.1. Protección de aminas y alcoholes	122
5.1.2. Destosilación de aminas y alcoholes.....	122
5.1.2.1. Reducción de tosilamidas empleando metales de transición	126
5.1.2.2. Reducción de tosilamidas y esteres tosilatos empleando especies superdonores de electrones.....	126
5.1.2.3. Reducción de tosilamidas y esteres tosilatos empleando fotocatalizadores .	129
5.1.2.4. Misceláneos: Reducción de tosilamidas y esteres tosilatos empleando otras metodologías	131
5.2. Objetivos.....	133
5.3. Resultados y discusión.....	133
5.3.1. Optimización de la reacción	135
5.3.2. Alcances de la metodología	143
5.3.2.1. Sustratos con diferentes propiedades electrónicas	143
5.3.2.2. Otros grupos protectores	147
5.3.3. Estudios sobre el mecanismo de reacción	148
5.3.2.3. Análisis electroquímico de sustratos	149
5.3.2.4. Estudio de la riboflavina y sus propiedades	151
5.3.2.5. Estudio de la Riboflavina mediante laser flash fotolisis (LFP)	153
5.4. Conclusiones	159
5.5. Bibliografía	160

Capítulo 6 Fotocatálisis heterogénea de azidas

6.1. Introducción	167
6.1.1. Reactividad y propiedades de los nitrenos	168
6.1.2. Reducción de azidas en ausencia de metales de transición.....	172
6.1.3. Reducciones de azidas empleando catálisis heterogénea	174

6.1.4. Reducciones de azidas empleando fotocatalisis	176
6.2. Objetivos.....	178
6.3. Resultados y discusión	179
6.3.1. Síntesis de fotocatalizador	179
6.3.2. Síntesis de azidas.....	180
6.3.3. Metodología propuesta y optimización de las condiciones de reacción	180
6.3.4. Alcances del metodología propuesta	186
6.3.5. Estudio de reutilizabilidad del fotocatalizador	188
6.3.6. Estudios mecanísticos para la reducción fotocatalica de azidas	189
6.4. Conclusiones	192
6.5. Bibliografía	194

Capítulo 7 Conclusiones generales

7.1. Conclusiones generales.....	201
----------------------------------	-----

Capítulo 8 Sección experimental

8.1. Métodos Generales.....	213
8.2. Instrumental de análisis y caracterización de compuestos	213
8.2.1. Métodos de cuantificación.....	214
8.2.2. Solventes y reactivos utilizados	214
8.3. Sección experimental capítulo 2	215
8.3.1. Reactivos utilizados	215
8.3.2. Síntesis de diarildiselenios simétricos	215
8.3.3. Síntesis de dibencildiselenios simétricos	216
8.3.4. Síntesis de 2-amino-4-fenilbenzotiazol.....	215
8.3.5. Reacción fotoquímica para la síntesis de 3-selenoindoles	216
8.3.6. Caracterización de los compuestos obtenidos	217
8.4. Sección experimental capítulo 3	221
8.4.1. Reactivos utilizados	221
8.4.2. Síntesis de bencilselenocianatos	221
8.4.3. Síntesis de productos diseleniados mediante reducción (batch)	222
8.4.4. Síntesis en flujo de diselenuros (reacción oscura)	222
8.4.5. Síntesis en flujo fotoestimulada de selenocompuestos aromáticos.....	222

8.4.6.	Síntesis en flujo de diselenuros (reacción oscura) escala gramo	223
8.4.7.	Caracterización de los compuestos obtenidos	223
8.5.	Sección experimental capítulo 4	226
8.5.1.	Reactivos utilizados	226
8.5.2.	Síntesis de <i>N</i> -tosilindol	226
8.5.3.	Síntesis de <i>N</i> -alil-indol y de <i>N</i> -butil-indol	227
8.5.4.	Tiocianación de compuestos aromáticos	227
8.5.5.	Selenocianación de compuestos aromáticos	228
8.5.6.	Tio- y selenocianación en flujo	228
8.5.7.	Caracterización de los compuestos sintetizados.....	228
8.6.	Sección experimental capítulo 5	232
8.6.1.	Reactivos utilizados	232
8.6.2.	Síntesis de riboflavina tetraacetato (RFTA).....	232
8.6.3.	Síntesis de compuestos tosilados	233
8.6.4.	Metilación de tosilamidas.....	232
8.6.5.	Desprotección fotocatalítica de tosilamidas y tosilésteres	233
8.6.6.	Voltametría cíclica (VC)	234
8.6.7.	Caracterización de los compuestos obtenidos	238
8.7.	Sección experimental capítulo 6	241
8.7.1.	Reactivos utilizados	241
8.7.2.	Síntesis de aril- y alquilazidas.....	241
8.7.3.	Síntesis de benzoilazida	241
8.7.4.	Síntesis del fotocatalizador Pd@TiO ₂	242
8.7.5.	Reducción fotocatalítica de azidas.....	242
8.7.6.	Test de reutilizabilidad	243
8.7.7.	Caracterización de los compuestos obtenidos	243
8.8.	Referencias.....	247

GLOSARIO DE ABREVIACIONES

A

AE Aceptor de electrones

ArX Halogenuro de alquilo

B

Bn Grupo bencilo

Boc Grupo *tert*-butiloxicarbonil

C

¹³C-RMN Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

c cuatriplete

CG Cromatografía gaseosa

CG-EM Cromatografía gaseosa acoplada a Espectrometría de masas

Cbz Carbazol

D

d doblete

d.i. diámetro interno

DABCO 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano

DE Donor de electrones

DEA Dietilamina

DIPEA Etil Diisopropil amina

DMF *N, N*- dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfoxido

E

E⁺ Especie electrofílica

ECS Electrodo de calomel saturado

E_p potencial de pico

EY Eosina Y

Equiv. Equivalente

Et Grupo etilo

EtOH Etanol

F

¹⁹F-RMN Resonancia Magnética Nuclear de flúor 19

FC Fotocatalizador

FL Fluoresceína

FS Fotosensibilizador

G

GS Grupo saliente

H

¹H-RMN Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno 1

HAT Transferencia de átomo de hidrogeno

HE éster de Hantzsch

hν fotoestimulación

L

L Ligando

M

m multiplete

M Metal

MB Azul de metileno

Me Grupo metilo

MeCN Acetonitrilo

N

Nu Especie nucleofílica

N.R. No reacciona

O

[O] Agente oxidante

P

PEG Poli etilenglicol

Ph Grupo fenilo

R

RB Rosa de bengala

RF Riboflavina

RFTA Riboflavina tetraacetilada

Rh6G Rodamina 6G

RMN Resonancia magnética nuclear

S

s Singlete

S_N1 Sustitución nucleofílica unimolecular

S_N2 Sustitución nucleofílica bimolecular

S_NAr Sustitución nucleofílica aromática

S_EAr Sustitución electrofílica aromática

T

t Triplete

T.A. Temperatura ambiente

TBAB bromuro de tetrabutilamonio

Te Transferencia de energía

TE Transferencia electrónica

TEA Trietilamina

TEMPO Radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo

Tf Grupo triflato (-CF₃)

THF Tetrahidrofurano

U

UV-Vis Espectroscopía Ultravioleta-Visible

V

VC Voltamperometría cíclica

vs. Versus

X

X halógeno

ε Coeficiente de absortividad molar

λ Longitud de onda

h constante de Planck

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

TESIS DOCTORAL

Se presentan brevemente los conceptos claves para el estudio de esta tesis, así como también como los paradigmas de la síntesis orgánica moderna. Al final del capítulo se presentará un breve resumen del presente trabajo y sus divisiones por capítulos

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La historia de la química a pesar de ser una ciencia dura donde la lógica domina el área, está repleta de serendipias y supersticiones, no debemos olvidar que los pioneros sobre esta temática fueron los alquimistas, los cuales, trabajan bajo preceptos establecidos y en busca de materiales con propiedades particulares y en algunos casos sobrenaturales.

No es casualidad que la química orgánica tenga también, un origen curioso y fortuito. Situándonos en el siglo XVIII Lavoisier escribía su manual “Elementos de la química” (1789) donde remarcaba la importancia de procesos cuantitativos y cualitativos para el estudio de esta área, como también la aceptación definitiva de los elementos químicos. A pesar de esto, las moléculas o compuestos que podían extraerse de organismos vivos (animales o vegetales) seguían siendo una incógnita para la época, debido a la dificultad de reproducir estas moléculas en un laboratorio, los científicos observaban un predominio de carbono e hidrógeno en sus estructuras, como así también, la participación de átomos de nitrógeno y oxígeno. Contextualmente, en este período la teoría del *vitalismo*¹ tenía un fuerte impacto en la sociedad intelectual de la época, un postulado importante de este pensamiento consistía en la imposibilidad de crear o generar compuestos de organismos vivos empleando elementos “no animados” (haciendo referencia a la química inorgánica) debido a la falta de la llamada “fuerza vital”, la cual, es un concepto abstracto pero hasta el momento, imbatible (consiste en la *habilidad especial* que poseen los seres vivos para la síntesis de estos compuestos bioactivos). Esto fue así hasta el año 1824, cuando un joven científico alemán llamado Friedrich Wöhler en su estudio con cianógeno, pudo sintetizar unos desconocidos cristales blancos, los cuales, demoró 8 años en caracterizar. El misterioso sólido resultaba ser urea, la cual, es una molécula que, hasta ese entonces, solo podía ser obtenida por medio de fuentes vivas. Este hito en la ciencia, derrumbó el paradigma regente, y difuminó la línea entre la química inorgánica (estudiada por el hombre) y la química orgánica (dominada por la naturaleza). De esta forma, otro secreto de la naturaleza fue revelado a la humanidad.

Hoy en día, a la química orgánica se la define como la rama de la química que estudia los compuestos basados en carbono, donde participan heteroátomos como nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio, fósforo, etc. A su vez, se encarga del estudio de la estructura, síntesis, reactividad y propiedades de estos compuestos. Como se mencionó anteriormente, en las moléculas orgánicas existe una predominancia de enlaces covalentes entre átomos de carbono (C-C) que conforman el esqueleto carbonado de las moléculas orgánicas y enlaces con hidrógeno (C-H). Los avances y logros de la química orgánica tienen una relación directa con la vida cotidiana del ser humano, ya que, desde sus orígenes, trata de desarrollar y brindar soluciones a los problemas que surgen, entre los más conocidos, es el desarrollo de fármacos complejos como el Paclitaxel² (conocido como Taxol[®]) para el tratamiento de diversas clases de cáncer, el cual, al inicio de su descubrimiento solo podía obtenerse mediante la extracción de este compuesto en la corteza del *tejo del pacífico*, y hoy en día, este compuesto ya puede ser sintetizado en los laboratorios. Así mismo, en fármacos tan cotidianos como la aspirina, que fue ideado por Bayer en 1899³. No obstante, el alcance de la química orgánica no se limita a la generación de fármacos, sino también, participa en el diseño y síntesis de nuevos materiales con fines tecnológicos, entre otras aplicaciones. Si bien, esta rama de la química ayudó al progreso de la humanidad resolviendo diferentes necesidades, también es necesario mencionar que aún existe un gran margen de mejora en el área.

Dentro de la química orgánica existen diferentes ramas de estudios, pero sin lugar a duda la estrella de esta área es la síntesis orgánica. En ella, se estudia la posibilidad de diseñar y obtener moléculas de cierta complejidad a través de reacciones químicas “sencillas”. Algunos científicos, consideran que la síntesis orgánica es un arte, debido a que se requiere un profundo conocimiento sobre mecanismos de reacción, análisis estructural y cierta cuota de imaginación.³ De esta manera, podemos transformar una cierta molécula A en una molécula B de interés de acuerdo a procesos químicos. No obstante, esto en la práctica no suele ser un proceso lineal, debido a que la complejidad de la molécula deseada puede ser elevada, lo que se traduce a un proceso sintético trabajoso⁴ (Esquema 1.1). Así mismo, la definición de “ideal” en síntesis, también es discutible, debido a que algunos autores como Hendrickson⁵ en 1975, menciona que la síntesis ideal es

aquella donde los pasos que se requieren para sintetizar una molécula compleja deben ser de construcción, sin la formación de intermediarios reactivos y que generen un único producto.

Síntesis Ideal



Síntesis real



Esquema 1.1 Procesos de síntesis orgánica

Sin lugar a duda, estas definiciones fueron modificándose con el avance de la síntesis, donde tuvo que adaptarse a limitaciones tecnológicas o teóricas del momento. No obstante, aspectos sintéticos como la practicidad de la metodología o accesibilidad y asequibilidad de los materiales de partida, habían sido pospuestos, como así también la seguridad y manipulación de estos.

Años más tarde Wender⁶ sugiere que la síntesis ideal es *“aquella que es capaz de ensamblar la molécula deseada a partir de reactivos sencillos y disponibles, mediante operaciones simples y de una forma segura, económica y eficiente”*. No obstante, con la concientización sobre cuestiones ambientales en el siglo XX y que continúa hasta nuestros tiempos, el poder diseñar reacciones ecoamigables que no solamente utilicen reactivos químicos inocuos, sino que también empleen fuentes de energías limpias y/o renovables, fueron moldeando un nuevo paradigma sobre la química, el cual recibe el nombre de química verde. El mismo autor redefinió su concepto sobre síntesis ideal añadiendo que *...“las operaciones sintéticas deben hacer un uso eficiente de los recursos, siendo amigables al entorno y que lleven a rendimientos cuantitativos”...⁷*

En este punto la química orgánica presenta un gran abanico de estrategias para la síntesis de compuestos de alta complejidad, haciendo uso de herramientas como la catálisis metálica, biocatálisis o fotocatalisis. No obstante, el camino para realizar la síntesis ideal es de continuo perfeccionamiento debido a que las metodologías que hoy se conocen presentan limitaciones o inconvenientes. Cuando un nuevo desafío sintético se presenta, los procesos conocidos pueden

carecer de utilidad y se presenta la oportunidad al científico de diseñar un nuevo método o de perfeccionar y compatibilizar los anteriores.

1.1.1. ¿QUÉ ES LA QUÍMICA VERDE?

La química verde es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso o la generación de sustancias peligrosas. Este concepto se aplica a lo largo del ciclo de vida de un producto químico, incluido su diseño, fabricación, uso y eliminación final. La química verde también se conoce como química sostenible y tiene como objetivo evitar los residuos.

Dentro de esta filosofía, se pretende no solamente una química más sustentable, sino también eliminar procesos que puedan ser peligrosos para el usuario tanto a nivel laboral como de salud y sobre el medioambiente. Este desafío no solamente se extiende a la química sino a las diversas áreas de la ciencia tanto básica como industrial. Los preceptos de la química verde pueden reflejarse en los conocidos “12 principios de la química verde” formulados por Anastas y Warner en el año 1998.⁸ En el diseño de nuevas metodologías o procesos amigables con el ambiente, el científico que pretende esto, debe acatar la mayor cantidad de estos principios. Si bien es una hazaña difícil y compleja, la comunidad científica se encamina a estos procesos a través de un arduo trabajo y descubrimiento.

Los 12 principios de la química verde:

1. Prevenir desechos: el diseño sintético de algún material no debe generar ningún residuo que deba tratarse o limpiarse.
2. Maximizar la incorporación de todos los materiales del proceso en el producto acabado.
3. Usar y generar sustancias que posean poca o ninguna toxicidad.
4. Preservar la eficacia funcional, mientras se reduce la toxicidad.
5. Minimizar las sustancias auxiliares (por ejemplo, solventes, agentes de separación).
6. Minimizar los insumos de energía (procesos a presión y temperatura ambiental).
7. Preferir materiales renovables frente a los no renovables.

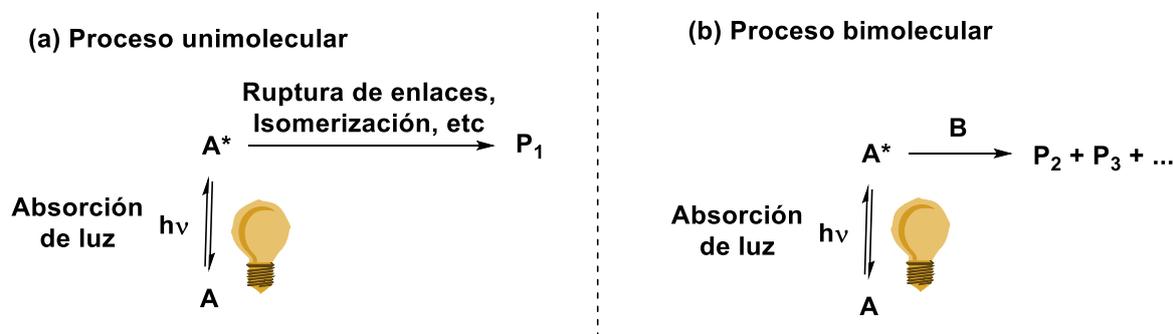
8. Evitar derivaciones innecesarias (por ejemplo, grupos de bloqueo, pasos de protección y desprotección).
9. Preferir reactivos catalíticos frente reactivos estequiométricos.
10. Diseñar los productos para su descomposición natural tras el uso.
11. Vigilancia y control "desde dentro del proceso" para evitar la formación de sustancias peligrosas.
12. Seleccionar los procesos y las sustancias para minimizar el potencial de siniestralidad.

1.1.2. FOTOQUÍMICA

La fotoquímica es la rama de la química que estudia la interacción de la materia con luz. En este caso particular, como materia entendemos moléculas orgánicas para fines de esta tesis. Si bien, es una disciplina extensa y de gran ayuda por su continuo aporte a la síntesis orgánica, presenta una severa limitante y es que no todos los compuestos orgánicos son capaces de absorber luz. Este proceso es estrictamente necesario para que ocurran eventos fotoquímicos, según dicta la ley Grotthus-Draper, la cual, se considera como la primera ley de la fotoquímica. Para que una molécula orgánica pueda absorber radiación lumínica, debe contener en su estructura *chromóforos*, es decir, grupos no saturados responsables de este fenómeno, debido a que posee electrones capaces de absorber energía y excitarse. Por lo general, para compuestos orgánicos los principales grupos suelen ser dobles y triples enlaces que poseen electrones π .⁹

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede plantear el caso en donde la molécula es capaz de absorber luz, de esta manera se pone en manifiesto la segunda ley de la fotoquímica en donde se menciona que un fotón (partícula de luz) puede ser absorbido solamente por una molécula, estableciendo la llamada fotoequivalencia. Cuando este fotón es absorbido (Esquema 2), el sistema químico se "activa" para llevar a cabo reacciones fotoquímicas, en este caso, los compuestos pasan a un estado de energía superior conocido como "estado excitado" (A^*), en donde características como la reactividad y poder redox aumentan permitiendo realizar reacciones químicas. Las posibilidades para estos procesos es que la misma molécula que absorbe luz reacciona o se transforma.

Los procesos unimoleculares más comunes para estos escenarios se corresponden a rupturas de enlaces lábiles como por ejemplo (S-S,¹⁰ Se-Se,¹¹ u O-S,¹² entre otros) e isomerizaciones dependiendo de la estructura espacial de la molécula en cuestión, el caso más conocido de estos procesos se corresponde a la isomerización cis/trans (Esquema 1.2a).¹³ Así mismo, pueden ocurrir procesos bimoleculares en donde A^* reaccione con una molécula diferente B (en estado fundamental) y que confluya en la formación de otros productos particulares (Esquema 1.2b), que pueden incluir la formación de nuevos enlaces o la reducción u oxidación de alguno de los sustratos. Este último apartado será el centro de estudio de la presente tesis.



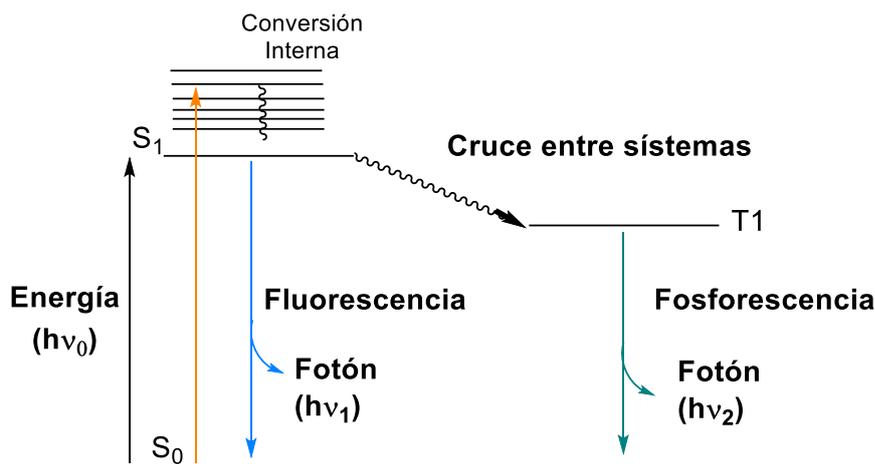
Esquema 1.2 Reacciones fotoquímicas (a) unimoleculares y (b) bimoleculares

La pregunta natural que surge de estos procesos es ¿se puede utilizar cualquier longitud de onda para excitar una molécula? Para responder a esta incógnita, se recurre a la teoría cuántica, en la cual, se presenta los estados de energía posibles para un determinado compuesto. Estos niveles de energía están cuantizados, es decir, que para poder acceder a ellos se requiere valores definidos de energía, por tanto, la absorción de luz de los compuestos orgánicos demanda de longitudes de irradiación determinadas. En fotoquímica, la fuente de energía que se emplea es luz, por lo que esto nos lleva a mencionar al conocido espectro electromagnético, en el cual se refleja y se clasifica la radiación electromagnética según su frecuencia (este parámetro se puede relacionar con la energía). Si bien es amplio, los intervalos del espectro más empleado y estudiado en fotoquímica orgánica corresponden al ultravioleta (UV) que comprende las longitudes de onda entre 100nm a 400nm y la región denominada visible entre 400nm a 700nm (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Valores del espectro electromagnético (región del visible)

Espectro electromagnético (región visible)					
Color	Violeta	Azul	Verde	Amarillo	Rojo
Longitud de onda (nm)	400-435	435-500	500-560	560-650	<700nm

La energía que otorga la luz permite a las moléculas orgánicas alcanzar estados electrónicos excitados, lo que permite incrementar su reactividad. No obstante, este estado de energía superior presenta un tiempo de vida acotado por lo que el compuesto debe eliminar ese remanente de alguna forma. Esto se refleja a través del diagrama de Jablonski, en el cual se ilustran todos los escenarios posibles del sistema cuando llega a estado excitado. Si bien la teoría fotoquímica es profunda, es importante conocer que existen mecanismos de relajación radiativos (emiten radiación) y no radiativos (no emiten radiación, generalmente procesos térmicos). El diagrama está representado en el esquema 1.3, donde un sustrato inicialmente en estado basal S_0 (de más baja energía) puede absorber luz de una determinada energía ($h\nu_0$) para llegar a su estado electrónico excitado (de mayor energía). Por lo general, este paso a estado excitado conlleva estados vibracionales superiores, los cuales, suelen disipar energía de manera no radiativa (Conversión interna). Como se mencionó anteriormente, el estado excitado presenta un limitado tiempo de vida, un proceso común para la relajación del mismo es mediante fluorescencia y la emisión de fotón (proceso radiativo). Dentro de los mecanismos no radiativos, existe un evento denominado cruce entre sistemas (CES), en donde se produce un cambio en el spin de los electrones pasando de estado singlete a triplete, el aporte de este artilugio depende mucho de la naturaleza del sustrato debido a que en términos cuánticos es una transición prohibida (de baja probabilidad). Si CES se produce, un evento radiativo asociado puede tener origen, lo que se conoce como fosforescencia, con la emisión de un fotón. El esquema 1.3, presenta un panorama simplificado de los eventos fotoquímicos dentro de una molécula, no obstante, sirve para entender de manera visual los procesos que tienen lugar.¹⁴



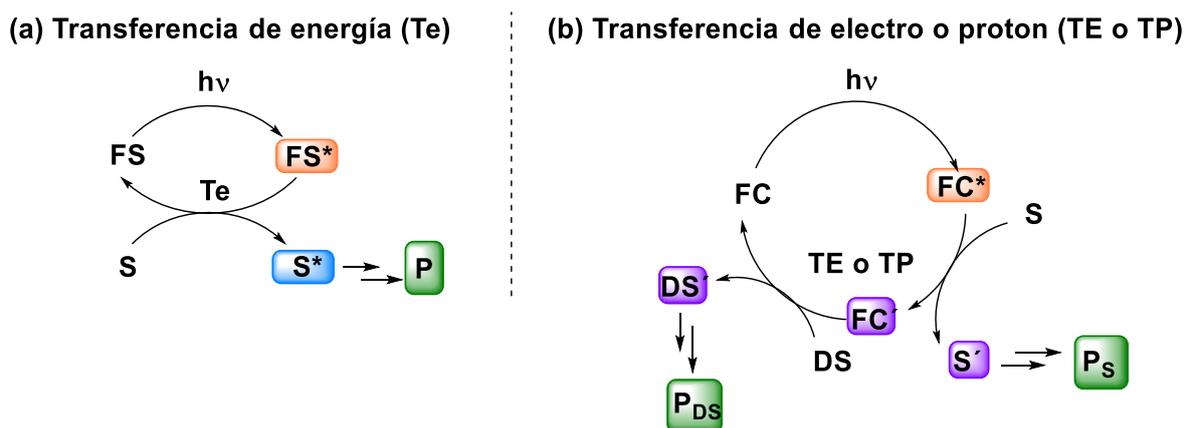
Esquema 1.3 Diagrama de Jablonski (simplificado)

La fotoquímica de las moléculas orgánicas en estado excitado involucra procesos que se inician desde los estados electrónicos excitados singlete (S_1) o triplete (T_1) que pueden reaccionar con otras moléculas orgánicas pudiendo acontecer procesos de transferencia de energía o transferencia electrónica para generar nuevas especies, las que a través de diversos mecanismos finalmente formarán los productos. Los procesos fotoquímicos siempre compiten con los procesos fotofísicos, que finalmente regeneran las moléculas orgánicas excitadas a su estado fundamental. Las reacciones fotoquímicas que conducen a la formación de nuevos productos pueden ser eficientes sólo si son más rápidas que los procesos fotofísicos. Si bien el diagrama de Jablonski representa los fenómenos unimoleculares, debemos recordar que las reacciones químicas resultan en muchos casos ser bimoleculares. Es decir, la molécula excitada puede ser “desactivada” cuando interacciona con otra.

Como se afirmó anteriormente, no todos los compuestos orgánicos son capaces de absorber luz, debido a que las moléculas necesitan de grupos cromóforos que se encarguen de estos procesos, no obstante, el químico sintético fue ideando mecanismos y métodos para poder utilizar luz en procesos de síntesis. Aunque existe la posibilidad de que una misma molécula pueda por sí misma absorber energía radiante, en un interesante número de sistemas químicos, la absorción de luz se delega a lo que se conocen como fotocatalizadores o fotosensibilizadores. En el caso de que estas especies puedan utilizarse en cantidades catalíticas, estaríamos ante lo que se conoce como fotocatalisis.

Existen dos escenarios de particular interés en síntesis orgánica para el empleo de fotocatalizadores y fotosensibilizadores (Esquema 4). El primero de ellos corresponde a lo que se denomina “transferencia de energía (Te)” o sensibilización (**FS**), en donde una molécula **FS** absorbe luz radiante, pasa a su correspondiente estado excitado **FS*** y mediante colisión transfiere su exceso de energía a un sustrato de interés **S** (**FS**, retorna a su estado fundamental de mínima energía). Posteriormente, **S*** evoluciona a posibles productos **P** (Esquema 1.4a).

Otra alternativa recurre a la transferencia de electrones (TE) o de protones (TP) por parte de la molécula **FC*** (recordemos que debe ser capaz de absorber luz). En estas circunstancias las propiedades redox del fotocatalizador (**FC**) tienen un papel preponderante, ya que, **FC*** puede reaccionar con un sustrato **S** y reducirlo u oxidarlo. Aquí el fotocatalizador **FC*** tiene un exceso u deficiencia de electrones por lo que requiere de lo que se conoce como reactivo donador de sacrificio (**DS**) para reestablecer la especie inicial (**FC**). Así mismo **S*** y **DS*** presentan el mismo escenario, por lo general estas especies son productos intermediarios radicales, radicales iones o iones muy reactivos que sufren reacciones posteriores para formar sus respectivos productos **P_S** y **P_{DS}**. Este tipo de reacciones al ser iniciadas mediante luz, con la participación de un fotocatalizador (**FC**) e involucrando TE o TP se conocen bajo el nombre de catálisis fotoredox (Esquema 1.4b).

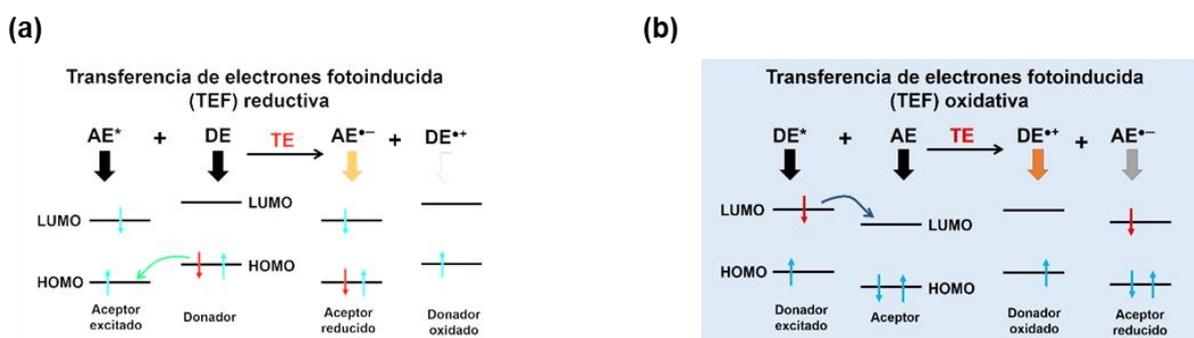


Esquema 1.4 Mecanismos simplificados de reacciones fotoquímicas (a) Fotosensibilización (b) Fotocatálisis redox

Dentro de las posibilidades del sistema de transferencia electrónica pueden ocurrir la formación de especies radical anión tanto de **FC** como de **S**, estas especies se simbolizan de la siguiente manera **FC^{•-}** o **S^{•-}** respectivamente, esto

ocurre si las especies de partida son de naturaleza neutra. La formación de estos radicales iones representa que recibieron un electrón mediante transferencia electrónica. Caso contrario refleja la formación de los radicales cationes donde el fotocatalizador o el sustrato son capaces de donar un electrón y, de esta manera, oxidarse. Las especies se simbolizan como $FC^{•+}$ o $S^{•+}$ respectivamente.

Estos procesos de transferencia de electrones son muy comunes en la fotocatálisis redox, no obstante, se deben tener en cuenta ciertos parámetros para utilizarlos en transformaciones químicas. Estos eventos están dominados por la termodinámica y, asimismo, por los potenciales redox de cada especie. Aquí podemos definir que existen especies que donan electrones (**DE**) y especies que aceptan electrones (**AE**) (Esquema 1.5). Las transferencias de electrones fotoinducidas (**TEF**) pueden ocurrir por dos escenarios. El primero de ellos involucra a la especie excitada siendo el aceptor de electrones, en consiguiente la especie **DE** se encarga de transferir un electrón, esto solo es posible si el orbital HOMO de **DE** posee mayor energía que **AE*** (la transferencia ocurre entre orbitales HOMO). Esto se llama desactivación reductiva (*quenching* reductivo). La segunda posibilidad recurre a una TE del compuesto excitado a una especie aceptor, en estado fundamental. La diferencia crucial en estos casos es que el electrón proviene del orbital LUMO y se transfiere a otro orbital LUMO.



Esquema 1.5 (a) TEF reductiva (b) TEF oxidativa

En estos procesos, los reactivos donores de sacrificio se suelen utilizar en exceso respecto del sustrato de interés **S**. No obstante, en un enfoque cercano a la química verde, un gran trabajo para reemplazar estas especies o tratar de compatibilizar mecanismos de reacción se desarrolla para aprovechar todas las virtudes de estos sistemas. Pese a los continuos esfuerzos realizados en el área,

la presencia de **DS** sigue siendo crucial, y los productos derivados de estos **P_{DS}** suelen ser descartados y no tenidos en cuenta, acumulando residuos. Suele considerarse a estos reactivos como un “mal necesario”.¹⁵

1.1.2.1. FOTOCATÁLISIS

La fotocatalisis es un área emergente de la fotoquímica que intenta aprovechar las cualidades de la catálisis empleando luz como fuente primaria de energía para realizar las transformaciones químicas. La luz se considera un reactivo amigable con el ambiente, ideal para la síntesis química, ya que es inocua en su interacción con el medio ambiente.

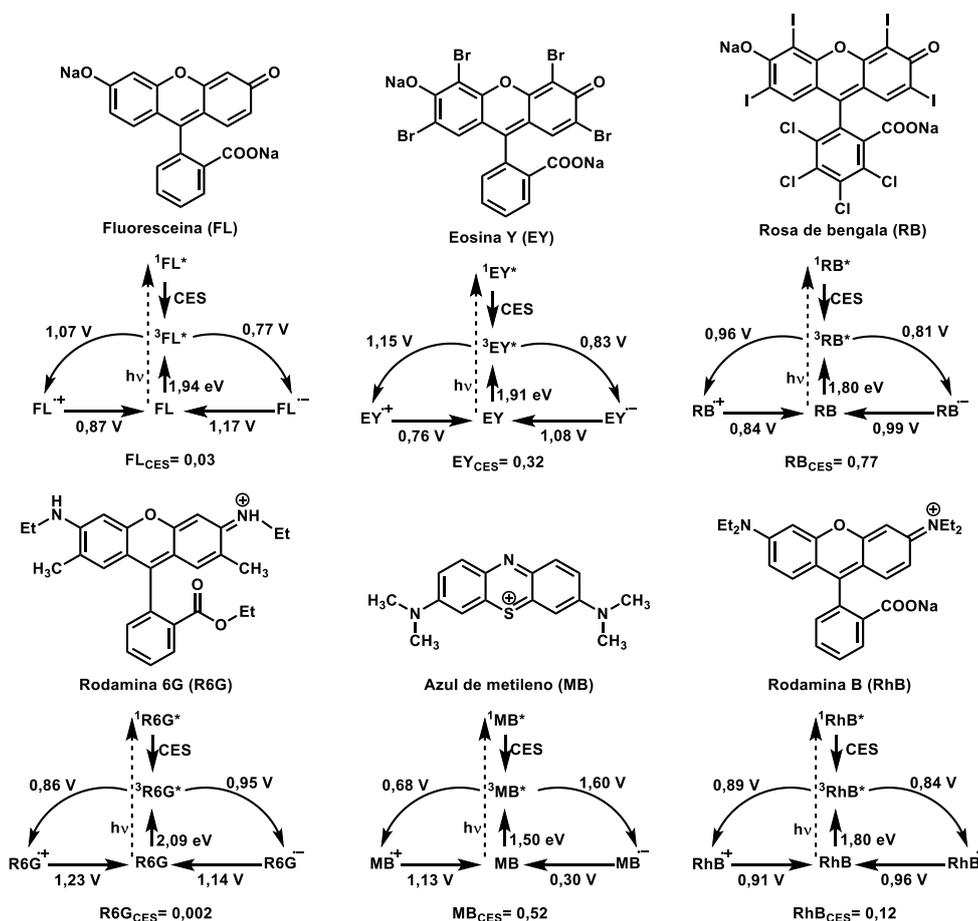
Dentro de las definiciones que se pueden realizar sobre la fotocatalisis quizás la más aceptada por la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura), consiste en el cambio de velocidad de una reacción química o su iniciación bajo la acción de radiación lumínica, en presencia de un fotocatalizador, esta última especie es la encargada de absorber luz y participar en la transformación química de los componentes de la reacción.¹⁶

Así mismo, como la catálisis requiere que el catalizador interactúe con el sustrato de interés, se pueden plantear dos situaciones. La primera de ellas consiste en que ambas especies se encuentren en la misma fase, lo que se entiende como fotocatalisis homogénea, gobernada principalmente por colorantes orgánicos, complejos de metales de transición y especies fotosensibilizadoras. Y en caso que se encuentren en una interfase (o diferentes estados de agregación) se conoce como fotocatalisis heterogénea, este rubro cuenta con la participación de *quantum dots* (puntos cuánticos, en inglés)¹⁷, MOF's (*metal organic frameworks*, en inglés)¹⁸, polímeros, diversos metales y óxidos haciendo una mención particular es el TiO₂ (óxido de titanio), el cual, tiene un desarrollo sorprendente debido a su elevada *performance* para las reacciones fotoquímicas.^{19,20}

1.1.2.2. FOTOCATÁLISIS EN FASE HOMOGÉNEA

Como se mencionó anteriormente, la fotocatalisis homogénea en química orgánica suele estar dominada por los llamados colorantes orgánicos. Los más comúnmente utilizados corresponden a Fluoresceína (FL), Eosina Y (EY), Rosa

de bengala (RB), Rodamina 6G (R6G), Azul de metileno (MB), Rodamina B (RhB) y Riboflavina (RF). Estos fotocatalizadores participan activamente en reacciones de óxido reducción debido a las virtudes que presenta sus estados excitados para estas transformaciones.^{21,22} Las propiedades de estos fotocatalizadores fueron estudiadas extensivamente desde que descubrieron sus diversas aplicaciones (Esquema 1.6), los potenciales redox presentados están referidos al electrodo de Calomel saturado (ECS). En concordancia con esto, los colorantes orgánicos resultan ser económicos, mayormente inocuos para el ambiente y de manejo sencillo. Estos los convierte en una excelente alternativa frente a los complejos de metales de transición, los cuales, muchos de ellos son de metales raros como Ru e Ir,²³ siendo costosos y en algunos casos contaminantes.



Esquema 1.6 Breve resumen de los potenciales redox de cada fotocatalizador orgánico.

Finalmente, cabe mencionar que la catálisis homogénea en sí es una metodología sencilla en la práctica, donde físicamente el catalizador y el

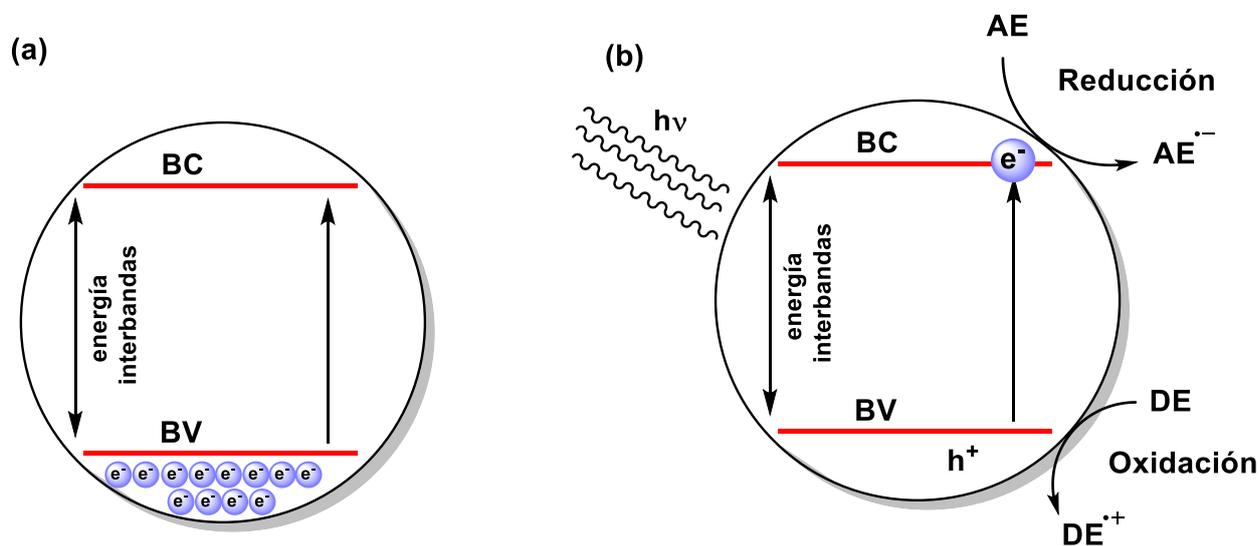
sustrato están en contacto permanente, así mismo, en el caso de las moléculas orgánicas a diferencia de los metales, estas no pueden sufrir envenenamiento reduciendo de esta manera su eficiencia. No obstante, los fotocatalizadores orgánicos suelen tener una vida útil mucho menor que otro tipo de catalizadores, ya que, se degrada con relativa facilidad, por lo que su posible reutilización es casi nula, y, además la extracción de estas especies finalizada la reacción puede ser dificultosa. Estas dificultades suelen ser compensadas por la catálisis heterogénea.

1.1.2.3. FOTOCATÁLISIS EN FASE HETEROGÉNEA

La fotocatalisis en fase heterogénea es aquella en donde el sustrato y el fotocatalizador o fotosensibilizador se encuentran en fases diferentes, y que interaccionan en una interfase. Una de las ventajas que presenta la catálisis heterogénea sobre la homogénea se debe a la posibilidad de recuperar el material y, de esta manera, lleva a cabo ciclos de reutilización. Sumado esto, por lo general estos catalizadores resultan ser más robusto pudiendo soportar condiciones más exigentes.

Dentro de este rubro diversos catalizadores han sido estudiados, sintetizados y caracterizados, entre los más empleados podemos nombrar a los semiconductores (SC), *quantum dots* y polímeros fotoactivos. Las interesantes propiedades fotoquímicas que presenta los semiconductores provienen de lo que se conoce como par electrón-hueco (e^-/h^+) el cual se produce cuando el material interacciona con una fuente radiante. La estructura electrónica de los semiconductores está descrita por bandas (Esquema 1.7a), una de ellas llamada banda de valencia (**BV**) rica en electrones, y su opuesta, la banda de conducción (**BC**) con vacancia de electrones. En estos materiales para que un electrón pueda promoverse de **BV** a **BC**, se debe absorber una cantidad de energía determinada por la energía interbandas (conocida como *band gap*, por su nombre en inglés). La energía que se requiere para la excitación del semiconductor depende de varios factores, desde la naturaleza misma del material, hasta su forma, tamaño, dimensión y dopaje. Cuando a los SC se los expone a una fuente de energía adecuada (Esquema 1.7b), los electrones de la banda de valencia pueden ser promovidos a la banda de conducción

generando el par hueco-electrón. Desde aquí las aplicaciones sintéticas de este fenómeno son ampliamente conocidas y estudiadas. Mencionamos la posibilidad de aprovechar el electrón para reducir algún sustrato de interés o en el caso de transferir electrones al material, se lleva a cabo una oxidación.

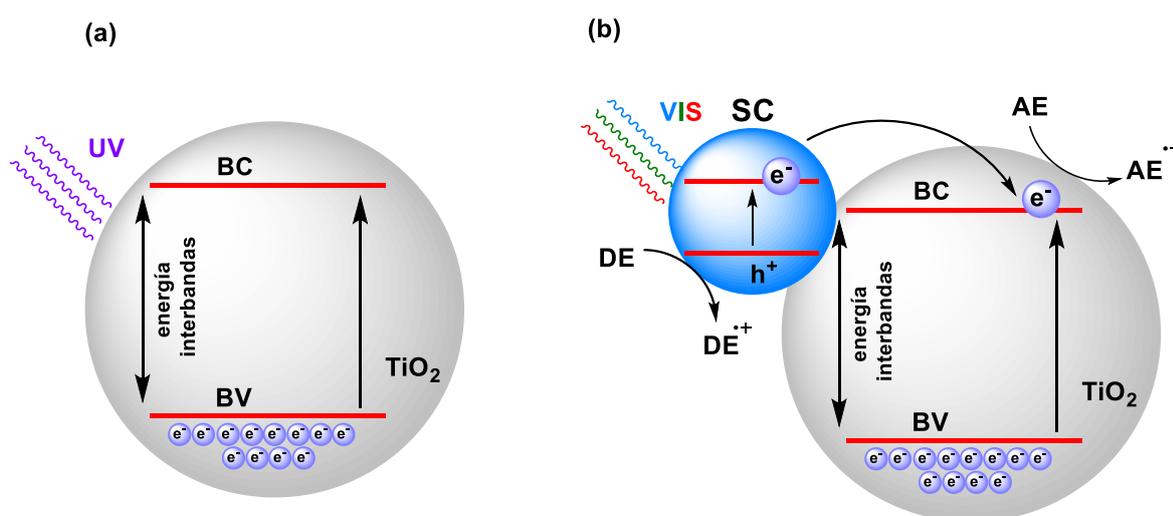


Esquema 1.7 (a) Semiconductor previo a la excitación (b) Semiconductor posterior a la excitación

Dentro de los semiconductores, el dióxido de titanio TiO_2 es quizás el más ampliamente utilizado. Esto se debe a su gran desarrollo y profundo estudio por a sus excelentes propiedades ópticas siendo una de las principales su fotoestabilidad, sumado a su bajo costo económico y baja toxicidad.^{24,25} Dentro los usos que se le encontraron a este óxido se puede mencionar como aditivo para protectores solares, permitir procesos de *water splitting* (transformación de agua en hidrógeno), métodos para purificar agua, hasta talcos antifúngicos de pies.

En lo relevante a fotocatalisis quizás el aspecto negativo que puede señalarse sobre este material es que para su excitación requiere el uso de luz ultravioleta (Esquema 8a). Para suplir esta desventaja, numerosos trabajos fueron reportados tratando de modificar el dióxido de titanio a través del dopaje con otros metales como oro, plata, paladio, platino, etc.^{19,26,27}. Para un caso particular de adicionar un semiconductor, el sistema catalítico consiste en la sumatoria de dos procesos como los que se mencionaron en el esquema 7.

Cuando se tiene un fotocatalizador compuesto por dos semiconductores diferentes, las energías interbandas son diferentes, lo que permite elegir la longitud de onda de irradiación para excitar el material (Esquema 8b). En el caso del TiO_2 , suele ser modificado para poder utilizar luz visible, por lo que el segundo **SC** debe tener un *band gap* menor para su excitación. Seguido a esto, cuando se promueve el electrón a la banda de conducción del semiconductor se genera el par h^+/e^- y este puede transferirse a la BC del óxido. Aquí tenemos que tener en cuenta que para que este fenómeno sea posible la energía de **BC** de **SC** debe ser mayor a la de TiO_2 . Este sistema compuesto asegura no solamente la actividad con luz visible sino también una eficiente separación de cargas, aislando los procesos de oxidación y reducción. Finalmente, el electrón que se encuentra en la **BC** de TiO_2 puede reducir a alguna especie aceptora de electrones, y por su parte, el hueco generado en **SC** debe ser cubierto mediante una TE de algún donador de electrones.²⁸



Esquema 8 (a) TiO_2 (b) TiO_2 combinado con otro semiconductor

1.1.3. RESUMEN Y OBJETIVOS GENERALES DE LA PRESENTE TESIS

En base a los antecedentes y conocimientos expuestos, el presente trabajo de tesis doctoral pretende desarrollar metodologías sintéticas basadas en la fotocatalisis redox empleando luz visible y teniendo como paradigma los principios de la química verde. Los procesos diseñados a lo largo de este trabajo pretenden suplir procedimientos sintéticos anteriores que presentan desventajas como el uso

de agentes tóxicos, condiciones de reacción extrema o la generación de subproductos.

La tesis doctoral se divide en capítulos, donde en cada uno se plantean problemáticas a resolver mencionando el potencial uso que presenta el diseño sintético propuesto en cada caso.

En el **capítulo 2** se desarrolla la síntesis de 3-selenoindoles y que fue extendida a diversos compuestos arílicos. Las condiciones de reacción logradas en este trabajo confluyen con un gran número de principios *green* mencionando que la reacción presenta una elevada economía atómica, en condiciones de reacción suaves.

En el **capítulo 3** consiste en una exploración de la química en flujo, donde se trabaja en compatibilizar el sistema de reacción del capítulo 2 y la síntesis de precursores. Este protocolo de reacción permite ensamblar procesos sintéticos en donde se puede obtener una molécula de cierta complejidad a través de precursores más simples.

En el **capítulo 4** se lleva a cabo la activación de enlaces C-H promovida con luz. En esta oportunidad, se desarrolla la funcionalización de sistemas aromáticos empleando tio- y selenocianato en presencia de un agente oxidante (persulfato de potasio). La principal virtud de este sistema es su versatilidad y sencillez como método de síntesis, sumado a que se realiza en solventes amigables con el ambiente y genera residuos inocuos.

En el **capítulo 5** se desarrolla un método fotocatalítico para la desprotección de tosilamidas y tosilésteres. Como se mencionará oportunamente, la protección de grupos funcionales no coincide con la filosofía de la química verde, no obstante, poder diseñar una metodología más sustentable resulta útil para el químico sintético si la requiere. Así mismo, en esta sección se realiza un profundo estudio mecanístico sobre el fotocatalizador empleado, recurriendo a técnicas tales como voltamperometría cíclica y laser flash fotólisis.

En el **capítulo 6** se diseña un proceso fotocatalítico empleando Pd@TiO₂ como fotocatalizador para la reducción de azidas a aminas. Durante este trabajo se pudo

omitir la fuente de hidrógenos necesaria para la reducción debido a que el catalizador era capaz de formarlo a partir del solvente. Se pudieron reducir un gran número de compuestos siendo un método quimioselectivo.

1.2. BIBLIOGRAFÍA

1. Chemistry, W. & the B. of C. & Wilkinson, I. History of Clinical Chemistry. *EJIFCC* **13**, 114–118 (2002).
2. Kanda, Y. *et al.* Two-Phase Synthesis of Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 10526–10533 (2020).
3. Nicolaou, K. C. Organic synthesis: the art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **470**, 20130690 (2014).
4. Gaich, T. & Baran, P. S. Aiming for the Ideal Synthesis. *J. Org. Chem.* **75**, 4657–4673 (2010).
5. Hendrickson, J. B. Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5784–5800 (1975).
6. Wender, P. A. & Ternansky, R. J. Synthetic studies on arene-olefin cycloadditions-VII:1 a three-step total synthesis of (\pm)-silphinene. *Tetrahedron Lett.* **26**, 2625–2628 (1985).
7. Wender, P. A. *Toward the Ideal Synthesis and Molecular Function Through Synthesis-Informed Design.* (1993).
8. Anastas, P.T. ; Wender, P. A. *Green Chemistry Theory and Practice.* (1998).
9. D. Pavia, G. Lapman, G. K. *Introduction to Spectroscopy.* (2001).
10. Deng, Y. *et al.* Disulfide-Catalyzed Visible-Light-Mediated Oxidative Cleavage of C=C Bonds and Evidence of an Olefin–Disulfide Charge-Transfer Complex. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 832–836 (2017).
11. Lemir, I. D., Castro-Godoy, W. D., Heredia, A. A., Schmidt, L. C. & Argüello, J. E. Metal- and photocatalyst-free synthesis of 3-selenylindoles and asymmetric diarylselenides promoted by visible light. *RSC Adv.* **9**, 22685–22694 (2019).

12. Andraos, J. *et al.* Model Studies on the Photochemistry of Phenolic Sulfonate Photoacid Generators. *Chem. Mater.* **4756**, 1694–1699 (1998).
13. Schmittel, M. & Ruechardt, C. Aliphatic azo compounds. XVI. Stereoisomerization and homolytic decomposition of cis and trans bridgehead diazenes. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 2750–2759 (1987).
14. Valeur, B.; Berberan, M. N. *Characteristics of Fluorescence Emission in Molecular Fluorescence*. (2012).
15. Pellegrin, Y. & Odobel, F. Sacrificial electron donor reagents for solar fuel production. *Comptes rendus - Chim.* 1–13 (2016). doi:10.1016/j.crci.2015.11.026
16. Braslavsky, S. E. *et al.* Glossary of terms used in photocatalysis and radiation catalysis (IUPAC recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.* **83**, 931–1014 (2011).
17. Reshak, A. H. Quantum dots in photocatalytic applications: efficiently enhancing visible light photocatalytic activity by integrating CdO quantum dots as sensitizers. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 24915–24927 (2017).
18. Wu, Y. P. *et al.* Postmodification of a supramolecular organic framework: Visible-light-induced recyclable heterogeneous photocatalysis for the reduction of azides to amines. *Chem. Commun.* **53**, 13367–13370 (2017).
19. Hainer, A. *et al.* Highly Electrophilic Titania Hole as a Versatile and Efficient Photochemical Free Radical Source. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 4531–4535 (2019).
20. Caronna, T., Gambarotti, C., Palmisano, L., Punta, C. & Recupero, F. Sunlight induced functionalisation of some heterocyclic bases in the presence of polycrystalline TiO₂. *Chem. Commun.* 2350 (2003). doi:10.1039/b306140j
21. Romero, N. A. & Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **116**, 10075–10166 (2016).
22. Pitre, S. P., McTiernan, C. D. & Scaiano, J. C. Library of Cationic Organic Dyes for Visible-Light-Driven Photoredox Transformations. *ACS Omega* **1**, 66–76

- (2016).
23. Collman, J. P., Kubota, M., Sun, J.-Y. & Vastine, F. The Mechanism of the Formation of an Iridium Complex of Molecular Nitrogen via Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 169–170 (1967).
 24. Chen, X. & Mao, S. S. Titanium Dioxide Nanomaterials: Synthesis, Properties, Modifications, and Applications. *Chem. Rev.* **107**, 2891–2959 (2007).
 25. Nakata, K. & Fujishima, A. TiO₂ photocatalysis: Design and applications. *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **13**, 169–189 (2012).
 26. Elhage, A., Lanterna, A. E. & Scaiano, J. C. Tunable Photocatalytic Activity of Palladium-Decorated TiO₂: Non-Hydrogen-Mediated Hydrogenation or Isomerization of Benzyl-Substituted Alkenes. *ACS Catal.* **7**, 250–255 (2017).
 27. Hainer, A. S. *et al.* Photocatalytic Hydrogen Generation Using Metal-Decorated TiO₂: Sacrificial Donors vs True Water Splitting. *ACS Energy Lett.* **3**, 542–545 (2018).
 28. Gisbertz, S. & Pieber, B. Heterogeneous Photocatalysis in Organic Synthesis. *ChemPhotoChem* **4**, 456–475 (2020).

CAPÍTULO 2 SÍNTESIS DE 3- SELENOINDOLES PROMOVIDA POR LUZ VISIBLE

Una aproximación libre de metales y
fotocatalizadores.

Se explora la fotólisis de compuestos dicalcogenuros principalmente de selenio para la funcionalización de indoles. Durante este trabajo también se presentan evidencias mecanisíticas de relevancia.

2.1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos que contienen selenio en su estructura, también llamados organoseleniados, son un importante e interesante tópico de estudio debido a la gran diversidad de funciones que son capaces de realizar, entre las que podemos mencionar antioxidantes,¹ inhibidores enzimáticos,² agentes fotoquimioterapéuticos,³ seleno aminoácidos, agentes antitumorales⁴ y antiinflamatorios. En este capítulo se profundizará en compuestos seleniados asimétricos debido al continuo avance en el desarrollo de métodos sintéticos para su obtención, entenderemos como compuestos asimétricos a aquellos en donde el átomo de selenio presente dos sustituyentes diferentes (Figura 2.1).⁵

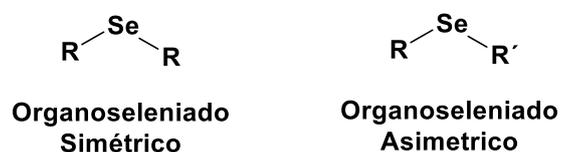
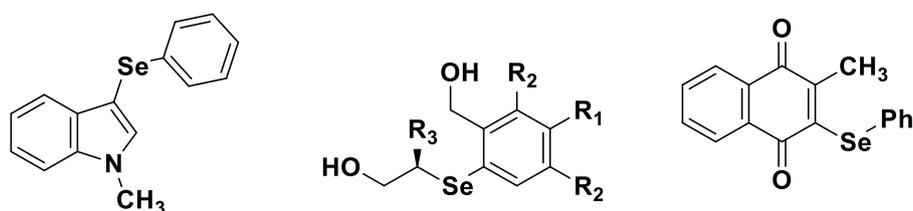


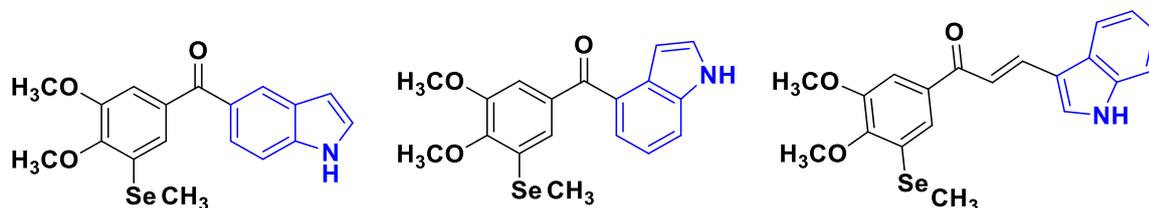
Figura 2.1 Tipos de organoseleniados

Los compuestos seleniados (es decir, los que solo contienen un átomo de selenio) a diferencia de los di seleniados, suelen ser los menos reportados en bibliografía. No obstante, presentan actividades biológicas muy interesantes y se los suele dividir en dos características principales: antioxidantes (moduladores redox, antioxidantes *per se* y compuestos quimioprotectores)⁶ y antitumorales (antiproliferativos, actividad citotóxica y apoptótica).⁷ Algunas estructuras de organoseleniados antioxidantes son derivados de indoles, aril alquil selenios y naftaleno 1,4 dionas (Esquema 2.1, de izquierda a derecha respectivamente). Estos compuestos demostraron grandes resultados en ensayos biológicos, donde también se menciona su baja toxicidad en organismos vivos.



Esquema 2.1 Organoseleniados antioxidantes

Así mismo, estructuras como las fenilindol cetonas que incluyen átomos de selenio demostraron tener actividad antitumoral y una relativa baja toxicidad (Esquema 2.2).⁸

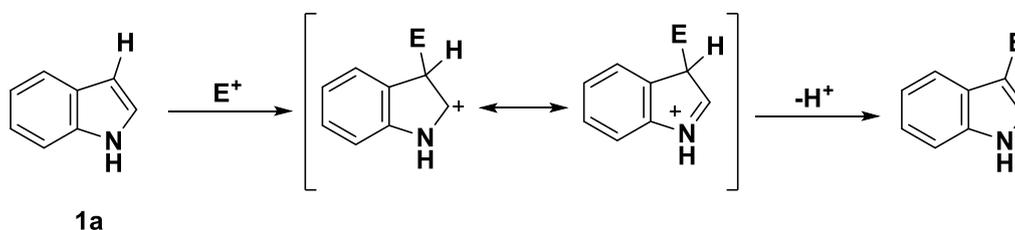


Esquema 2.2 Organoseleniados con actividad antitumoral

Un elemento en común que presentan estas estructuras es la presencia de indol. Este heterociclo aromático, es ampliamente conocido debido a su actividad biológica,⁹ implicancia para la vida¹⁰ (aminoácidos como el triptófano), presencia en fármacos¹¹ e incluso aplicaciones tecnológicas.¹² Partiendo de la premisa que tanto el núcleo de indol como el átomo de selenio presentan propiedades interesantes, el diseño de nuevas estructuras combinando ambos, es de particular interés. En las últimas décadas la comunidad científica centró su atención en la obtención de indoles funcionalizados con selenio para estudiar sus propiedades y posibles efectos sinérgicos.¹³

2.1.1. REACTIVIDAD DEL INDOL

Por su parte, el indol es muy reactivo para la sustitución electrofílica en la posición 3 del anillo pirrólico, esto se debe a su carácter de enamina donde la carga positiva es capaz de resonar en el átomo de nitrógeno y estabilizarse. Posteriormente, la pérdida de un protón recupera la aromaticidad del anillo indólico y se obtiene el producto funcionalizado (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 Reactividad del indol mediante S_EAr

Así mismo, la reactividad del indol no solamente es exclusiva de $S_{E}Ar$, sino que también puede recibir radicales o participar como nucleófilo mediante el uso de bases fuertes como BuLi o *t*-BuOK. Sumado a esto, presenta la particularidad de oxidar (donar protones) siendo un compuesto sumamente versátil en síntesis orgánica.

2.1.2. REACTIVIDAD DEL ÁTOMO DE SELENIO

Al observar la complejidad estructural de los compuestos organoseleniados presentados, se puede apreciar el gran desarrollo y esfuerzo para la inclusión del selenio como funcionalidad. Este elemento, tiene una gran versatilidad en términos sintéticos, ya que, dependiendo de las condiciones de reacción puede participar como electrófilo o nucleófilo (catión selenilo o anión selenolato, respectivamente).^{14,15}

En la química que rodea al átomo de selenio se suelen utilizar selenolatos, seleniuros y di selenios como sustratos base en la inserción del calcógeno a una estructura compleja. Por muchos años, se emplearon compuestos alifáticos, pero con cierta dificultad, debido a que son volátiles y de olor desagradable, lo cual, dificulta su manipulación. No obstante, los organoseleniados aromáticos, presentan una mayor estabilidad y, por tanto, suelen tenerse en cuenta al momento de elegir la fuente de selenio en un esquema sintético.

2.1.2.1. REACTIVIDAD DE SELENIO COMO ELECTRÓFILO

Como se mencionó anteriormente, el selenio puede ser insertado en diferentes estructuras para formar compuestos organoseleniados complejos. Una metodología recurrente para este fin es la activación de enlaces C-H empleando complejos de metales de transición, esto suele ocurrir en el carbono 3 del anillo de indol (C3), pero se puede extender a diversos sustratos como anillos bencénicos, alquinos, etcétera.

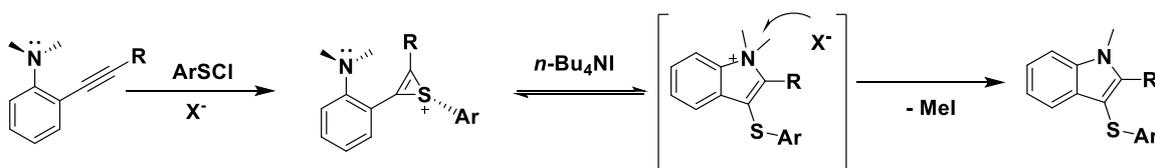
En el año 2009 Chen y Larock¹⁶ demostraron que el uso de cloruros de sulfenilo y selenilo, son capaces de promover ciclaciones electrofílicas en presencia de triples enlaces para obtener una diversa cantidad de indoles funcionalizados en posición tres. Debe mencionarse, que dichas especies

deben ser preparadas *in situ* debido a su elevada reactividad, esto se logra mediante la oxidación de di calcógenos en presencia de agentes oxidantes como yodo (esquema 2.4).



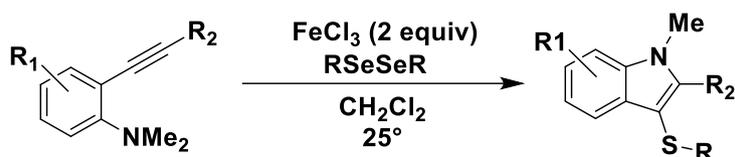
Esquema 2.4 Formación del calcógeno electrofílico

Seguido a esto, las especies electrofílicas son capaces de insertarse en alquinos y por efecto de *n*-Bu₄Ni (aditivo), el cual, facilita la salida de grupo metilo permitiendo la construcción de un anillo indólico. Si bien, la inserción del calcógeno no es suficiente para la obtención del producto final, los autores aseveran que es un factor importante en el mecanismo y, por consiguiente, en la obtención de la estructura deseada. En la publicación se encuentran reportados más de 32 ejemplos con excelentes rendimientos (Esquema 2.5).



Esquema 2.5 Formación de indol, ciclación electrofílica

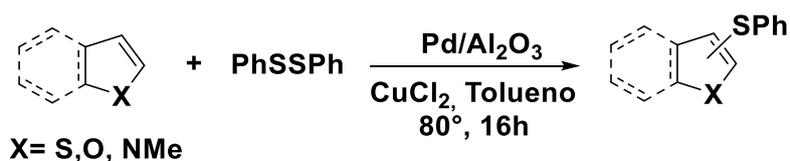
Si bien el empleo de di calcógenos para formar especies electrofílicas está ampliamente reportado, hay pocos trabajos que expresen el uso directo de estas especies sin realizar alguna activación previa. Zeni *et al*¹⁷ en el año 2013 publicaron un trabajo similar, en el modo de obtener el anillo indólico funcionalizado, pero esta vez los autores emplearon FeCl₃ (Esquema 2.6). A pesar que el mecanismo no está detallado, se debe tener en cuenta que el cloruro férrico es un ácido de Lewis y, por lo tanto, es capaz de aceptar electrones provenientes del dímero calcogenado y formar nuevamente *in situ* la especie reactiva. A pesar del mecanismo planteado por los autores, existe evidencia sobre la formación de complejos de carga entre los dímeros de selenio y halógenos como el yodo, indicando un proceso diferente en la reactividad de los sustratos.¹⁸



Esquema 2.6 Síntesis de 3-tioindoles empleando FeCl_3

En concordancia con el trabajo anterior, Zhang¹⁹ y colaboradores desarrollaron un protocolo muy similar a partir del mismo sustrato, pero se diferencia al emplear hierro metálico con yodo molecular. Si bien el mecanismo es muy similar a las propuestas previas, resulta interesante el análisis de los autores ya que el uso de yodo permite tanto la formación del calcógeno electrofílico, mediante oxidación, pero a su vez, puede participar en el cierre de anillo.

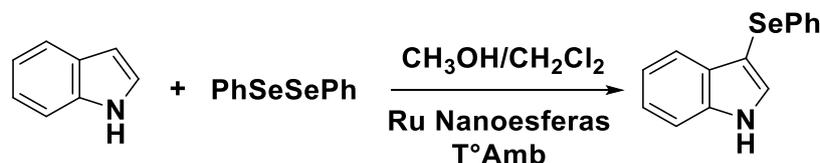
Así como el uso de aditivos en cantidades estequiométricas realizó un gran aporte en la obtención de este tipo de estructuras, la catálisis (particularmente heterogénea) también realizó contribuciones interesantes y con la ventaja propia de esta metodología, una de ellas, es la posibilidad de ciclos de reutilización. Como desventaja principal, es que los catalizadores basados en metales de transición, son propensos al envenenamiento debido a sus fuertes interacciones con los calcógenos. Ejemplos pertinentes fueron reportados en el 2015,²⁰ donde se plantea el uso de un catalizador de paladio sobre óxido de aluminio ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$). Los autores demuestran que este catalizador es capaz de realizar activaciones C-H con la inserción de grupos funcionales (azufre y selenio). El caso particular de este trabajo es la utilización de indol como sustrato modelo debido a su fácil manipulación y acceso. Más de 20 productos fueron obtenidos no solamente mediante la modificación del indol, sino también tiofenos, benzofuranos y benzotiofenos, con excelentes rendimientos (Esquema 2.7).



Esquema 2.7 Activación C-H empleando $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$

Este estudio no hace especialmente énfasis en el mecanismo de reacción por el cual se obtendrían los productos. No obstante, sugieren la posibilidad de la interacción entre el catalizador metálico y el dicalcógeno, en donde una adición oxidativa presenta un rol importante.

La nanocatálisis también realizó su contribución en la obtención de estas estructuras, Lin y Yao²¹ notificaron el uso de nanopartículas (nano esferas) de rutenio para la activación de enlaces Se-Se en sistemas heterocíclicos y en medio parcialmente alcohólico (metanol). El tamaño de las partículas utilizadas es cercano a los 3nm en promedio y se reportaron indoles funcionalizados con excelentes rendimientos (Esquema 2.8). Sumado a esto, los autores informan que este catalizador es capaz de mantener una excelente vida útil debido a que el rendimiento obtenido no decae luego de 5 ciclos de uso. Nuevamente, el mecanismo de reacción no fue estudiado en su integridad, pero se menciona la posibilidad del anclaje de los calcógenos a la superficie metálica, facilitando la posterior interacción entre el anillo indólico y el selenio.

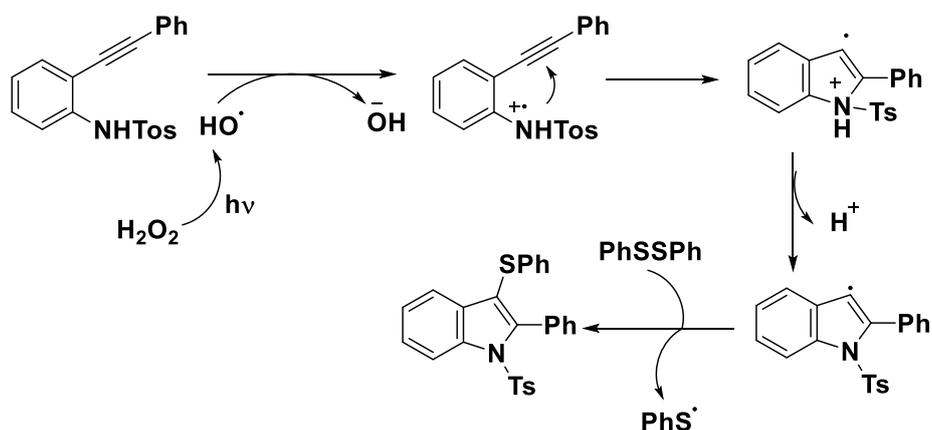


Esquema 2.8 Síntesis de 3-selenoindoles empleando Nps de Rutenio

Hasta aquí, se presentaron diversas metodologías en donde los disulfuros y diseleniuros pueden ser utilizados como fuente de calcógenos. Sin embargo, en muchos casos estas técnicas no presentan una óptima economía atómica debido a que se requiere un exceso del calcógeno, en orden de obtener buenos resultados. Así mismo, las condiciones de reacción empleadas recaen en el carácter electrofílico que ofrecen estos átomos, por lo cual, la diversidad estructural que se puede obtener presenta ciertas limitaciones como, por ejemplo, la necesidad de utilizar sustratos activados para una sustitución electrofílica aromática (S_EAr).

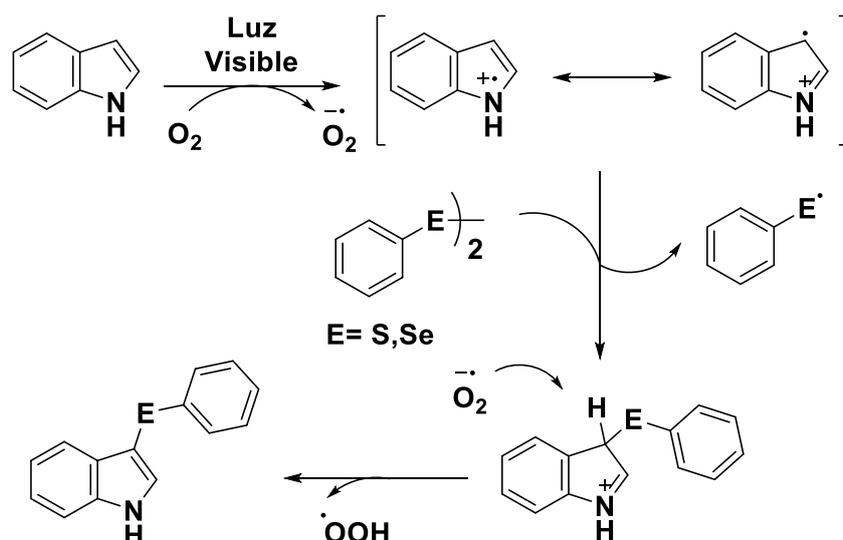
2.1.2.2. REACTIVIDAD DE SELENIO COMO RADICAL

Otra cualidad que presentan los diselenios al igual que los disulfuros, es la posibilidad de romper el enlace dicalcogeno y obtener dos radicales, los cuales, serán las especies reactivas. Un ejemplo de esto fue publicado por Shi y Wang²² en donde empleaban luz LED, peróxido de hidrógeno, una amina funcionalizada y difenildisulfuro. La propuesta de los autores se basa en la ruptura fotoinducida del enlace peróxido generando radicales OH^\bullet , los cuales a través de una transferencia electrónica (TE) se logra en una primera instancia una ciclización formando un anillo de indol con un radical de carbono en posición 3. Finalmente, este radical reacciona con el calcógeno obteniendo el producto final y un radical feniltiilo que puede reaccionar nuevamente (Esquema 2.9).



Esquema 2.9 Síntesis fotoinducida de 3-tioindoles empleando H_2O_2

Recientemente, Kumar²³ *et al* reportaron el uso de luz visible como fuente de energía en la obtención de 3-organocalcogeno indoles en presencia de oxígeno. Los autores afirman que el uso de lámparas compactas fluorescentes (16W) son capaces de excitar el indol y de esta manera, facilitar la oxidación del mismo en presencia de oxígeno. En este caso, la estructura del indol permite la formación de un radical catión, generando un centro de carácter radicalario en posición 3, el cual, puede abstraer el calcógeno de su respectivo dímero y finalmente obtener el producto final mediante una deprotonación (Esquema 2.10).

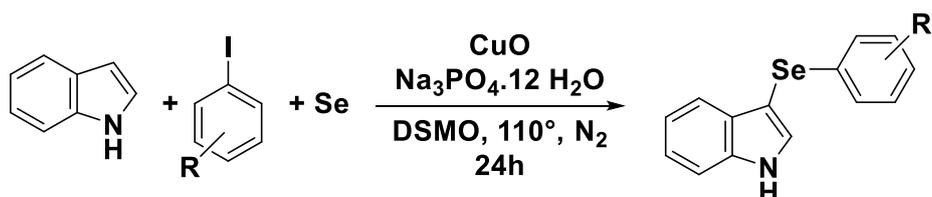


Esquema 2.10 Síntesis de selenoindoles empleando luz visible

Si bien este trabajo presenta similitudes con el desarrollado en este capítulo, las ventajas del procedimiento el protocolo de síntesis estudiado tiende a ser más sustentables, aplicable a química en flujo y no solamente limitado a indoles. No obstante, ningún trabajo publicado hasta la fecha contiene pruebas irrefutables del mecanismo imperante en este tipo de reacciones.

2.1.2.3. MISCELÁNEOS

Para finalizar, hay que tener en cuenta que, si bien utilizar dímeros de compuestos organocalcogenados suele ser una fuente bastante práctica, es posible también emplear otros sustratos como por ejemplo selenio metálico. Un trabajo publicado en el 2016²⁴ demuestra que esto es posible con el aditivo de óxido de cúprico (Esquema 2.11). El mecanismo que se sugiere corresponde a una selenilación tipo Ullman que es típica para el cobre, así mismo los investigadores remarcan la importancia de utilizar esta fuente de selenio ya que es más económica, versátil, presenta gran tolerancia a diferentes funcionalidades y con excelentes rendimientos.

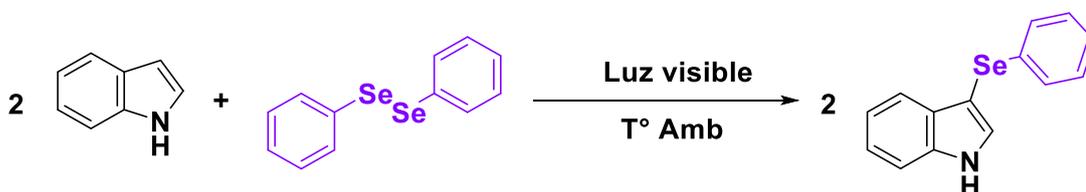


Esquema 2.11 Selenio metálico como fuente de calcógeno

2.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta las metodologías previamente reportadas, se observa que la fuente más utilizada para la inserción de selenio suele ser su respectivo dímero, el cual, se activa mediante reacciones de óxido-reducción para formar especies electrofílicas. No obstante, no existe bibliografía donde estos compuestos puedan ser activados mediante luz. Si bien Kumar²³ emplea luz, excitando al indol, se debe recordar que el espectro de absorción de este heterociclo se encuentra en el ultravioleta (280nm), por tanto, no es la luz visible la que participa en dicha transformación, según lo propuesto por los autores. Sumado a esto, es interesante el desarrollo de una metodología sustentable en términos de economía atómica y solventes benignos al medioambiente, ya que, estos parámetros son pilares de la química verde. Según este criterio, se plantean los siguientes objetivos específicos:

✓ Desarrollar una metodología para la síntesis de 3-selenoindoles empleando luz visible priorizando los principios de la química verde, haciendo especial énfasis en la economía atómica y solventes inocuos al medio ambiente. En concordancia con lo mencionado, se estudiará el mecanismo de reacción con el fin de proponer una explicación de los fenómenos involucrados (Esquema 2.12).



Esquema 2.12 Propuesta sintética para la obtención de 3-selenoindoles

✓ Una vez validado el método para la obtención de los productos, se propone la optimización del sistema a química en flujo debido a las ventajas que aportan estas metodologías en términos de escalabilidad y aprovechamiento de recursos.

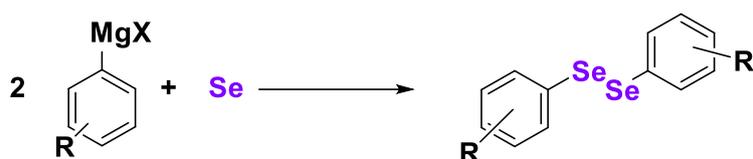
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1. OBTENCIÓN DE SUSTRATOS

2.3.1.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES CALCOGENADOS

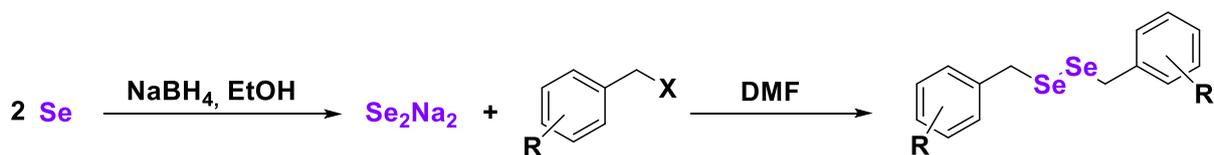
Para empezar esta sección es importante mencionar que una gran parte de los compuestos empleados fueron obtenidos comercialmente, como por ejemplo indol, *N,N*-dimetilanilina, difenildiselenio, dimetildiselenio, etc.

No obstante, y debido a que la metodología que se pretende diseñar tiene como objetivo alcanzar un amplio espectro sintético, fue necesario la obtención de diversos sustratos. Entre los ensayados, se debe mencionar los diarilselenuros funcionalizados, los cuales, se obtuvieron empleando reactivos organomagnesianos y selenio metálico (Esquema 2.13).²⁵



Esquema 2.13 Síntesis de di fenil selenios simétricos

Por su parte, estructuras bencílicas también formaron parte del estudio, si bien su acceso comercial es limitado, su síntesis es ampliamente conocida y de fácil obtención. El protocolo implementado fue una sustitución nucleofílica entre halogenuros de bencilos y el anión diseleniuro (Se^{2-}), generado *in situ* empleando borohidruro de sodio en etanol, y DMF como solvente (Esquema 2.14).²⁶

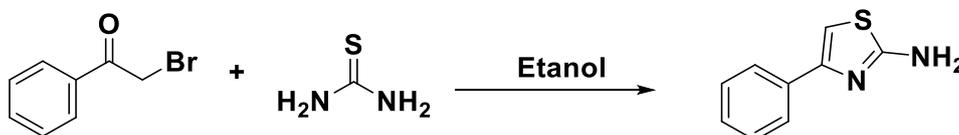


Esquema 2.14 Síntesis de dibencildiselenios

2.3.1.2. SÍNTESIS DE SUSTRATOS RICOS EN ELECTRONES

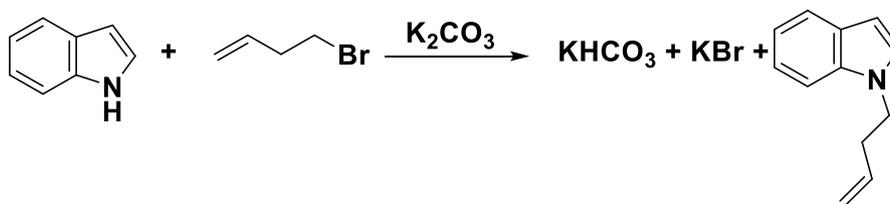
Así mismo, se sintetizaron sustratos susceptibles en la adición del átomo de selenio, como bien está informado en bibliografía, estos sustratos deben ser ricos en electrones, es por eso que la síntesis de 4-feniltiazol-2-amina es un

excelente candidato para tales fines (Esquema 2.15). En adición a esto, este tipo de reactivos son atractivos debido a su extensa aparición en moléculas de interés biológico como la Vitamina B1 (Tiamina).



Esquema 2.15 Síntesis de 4-feniltiazoles

Finalmente, y como se mencionará a lo largo de este capítulo, existe la posibilidad de que la adición del calcógeno sea radicalaria, por lo cual, se preparó un sustrato que potencialmente ayudará a dilucidar este mecanismo (Esquema 2.16).



Esquema 2.16 Síntesis de N-allylindol

El objetivo de la síntesis de este sustrato, es evaluar la regioselectividad del calcógeno frente a un doble enlace libre frente a la posición C-3 del anillo indólico, dado que una adición radicalaria al doble enlace permitiría posteriormente la ciclización intramolecular.

2.3.2. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN

Inicialmente, y teniendo en cuenta los objetivos principales planteados, es decir, desarrollar una metodología fotoinducida para inserción de selenio a sistemas heterociclos y aromáticos, la fuente de selenio empleada, como modelo para el desarrollo, fue difenildiselenio, debido a su practicidad y fácil acceso en el área de trabajo, así mismo, por la facilidad de sintetizar precursores similares pero con diversas funcionalidades. En primera instancia es necesario demostrar la interacción o estimulación mediante luz visible de dicha molécula. Para ello, se realizaron espectros UV-Visible (Gráfico 2.1) donde se evidencia la absorción de luz azul proveniente de iluminación LED.

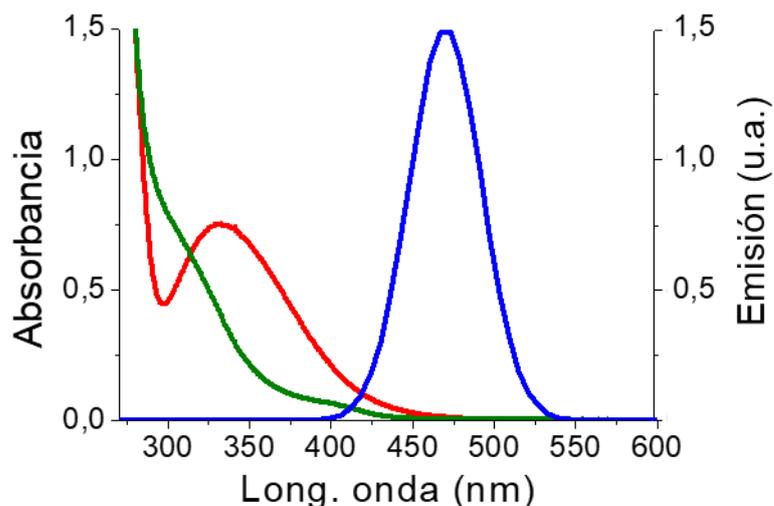


Gráfico 2.1 Espectro UV-Visible de **Difenildiselenio (-)**, **dibencildiselenio (-)** y **emisión de LED Azul (-)**

Si bien el máximo correspondiente a la emisión del LED Azul (azul) no coincide respecto al espectro de absorción del difenildiselenio (rojo), existe un solapamiento entre sus espectros cercano a 450nm, a fines de este desarrollo experimental, la mencionada absorción es suficiente para fragmentar el enlace Se-Se y formar, hipotéticamente, los radicales calcógenos que se adicionan en el anillo del indol. Así mismo, el dibencildiselenio fue evaluado, y se puede cotejar un grado de absorción pequeño, pero como se mencionará posteriormente, es suficiente para obtener los fotoproductos en porcentajes aceptables.

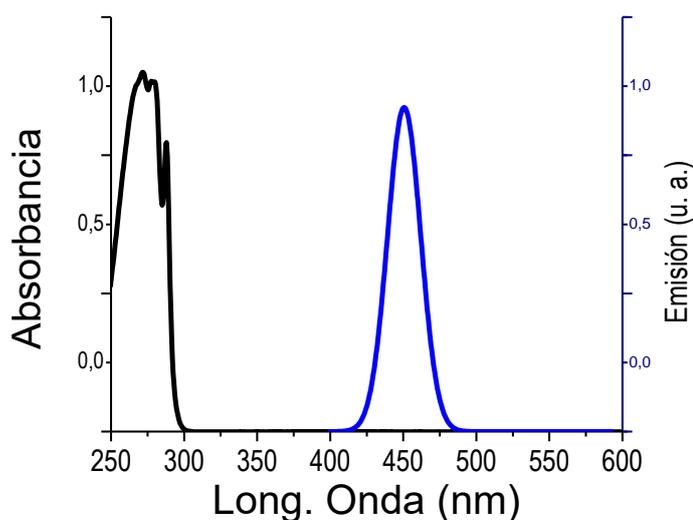


Gráfico 2.2 Espectro UV-Visible del indol (-) y luz Led Azul (-)

En el gráfico 2.2 puede visualizarse el espectro de absorción UV-Visible del indol y el del LED azul empleado en el sistema de reacción. Estos espectros dejan dilucidar que el indol no absorbe luz de la fuente de irradiación, por lo tanto, dicha especie no puede participar en procesos fotoinducidos que se planteará en el mecanismo de reacción.

Demostrada la capacidad de absorber luz visible de los sustratos, se procede al ensayo de diversos solventes. A diferencia de otras reacciones fotoinducidas, el sistema que se pretende buscar, carece de fotocatalizadores, por lo cual y de ser posible, la reacción es limpia, sencilla y cumple con los principios de la química verde.

Tabla 2.1 Optimización de solventes

Entrada	Solvente	Conversión (%)
1	Tolueno	9
2	THF	54
3	DMSO	23
4	DMF	52
5	EtOAc	84
6	DCM	56
7	Acetona	91
8	PEG200	20
9	Glicerol	5
10	Agua	57
11	Metanol	100
12	Etanol	100
13*	Etanol	0

Condiciones de reacción: **1a** (0,15 mmol), **2a** (0,5 equiv.), solvente (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

Las optimizaciones y el control de reacciones están presentados en **Tabla 2.1**, la fuente de luz en los experimentos fue provista por un LED azul de 3W por 24h en atmosfera de aire y temperatura ambiente. Cabe aclarar, que la conversión presentada en la tabla de resultados fue medida mediante cromatografía gaseosa empleando el método de estándar interno. En una primera etapa, se evaluaron solventes apolares como el tolueno (Tabla 1, entrada 1) donde se refleja una baja conversión, siendo así, un solvente poco viable. Seguido a esto, se pusieron a prueba solventes polares no próticos, arrojando diversos resultados (Tabla 1, entradas 2-7) entre los que se menciona el THF 54%, acetato de etilo 84% y acetona 91%. En concordancia a lo anterior, solventes polares próticos (Tabla 1, entrada 8-10) se ensayaron sin obtener mejores resultados, PEG200 20%, glicerol 5% y agua 57%, sin embargo, el empleo de alcoholes (Tabla 1, entrada 11 y 12) como solventes de reacción resulta de gran valor debido a la conversión cuantitativa a producto, ya sea con metanol o etanol. Como resultado de estos ensayos se prefiere el uso de etanol sobre el otro alcohol debido a sus cualidades menos tóxicas y amigables con el medioambiente, para continuar de este desarrollo sintético. En adición, se demuestra el uso de luz visible como promotor de la reacción, el experimento en oscuridad (Tabla 1, entrada 13) demuestra que no se obtiene indol funcionalizado.

Teniendo en cuenta las condiciones de partida, esta vez haciendo énfasis en la atmósfera en la que se desarrolla la reacción, es necesario corroborar si su proceder está intrínsecamente ligado a la presencia de oxígeno en el aire o si carece de efecto.

Observando los resultados de la **Tabla 2.2** es notable el efecto del oxígeno en el sistema. En atmósfera normal de aire, la reacción presenta una conversión total de **1a** a **3a**. No obstante, en atmósfera inerte se observa una gran disminución en la conversión (Tabla 2.2, entrada 2), siendo esta del 20%. Así mismo, en atmósfera saturada de oxígeno, se obtiene una conversión completa de los sustratos (Tabla 2.2, entrada 3). Una vez reflejada la importante participación del oxígeno en el sistema de reacción, se procedió a disminuir el tiempo de irradiación con la intención de optimizar este parámetro para mayor practicidad y con el objetivo de diseñar una metodología sustentable y de bajo costo económico. La

reducción del tiempo a 18 horas no afecta de manera perceptible el grado de conversión tanto en atmosfera ambiente como en saturada de oxígeno (Tabla 2.2, entradas 4 y 5). En efecto, se pudo obtener el producto aislado con un 89% de rendimiento para el experimento realizado en atmósfera de aire. No obstante, en una disminución a 12 horas de irradiación la conversión se resiente siendo cercana al 60% en aire (Tabla 2.2, entrada 6), por el contrario, si el sistema se encuentra bajo condiciones saturadas de oxígeno, la conversión no se ve afectada siendo superior al 90% (Tabla 2.2, entrada 7). En esta perspectiva, se opta por el empleo de atmósfera de aire, a pesar de necesitar un tiempo de irradiación mayor, de 18 horas, debido a su practicidad experimental, evitando el uso de atmósfera saturada de oxígeno y de esta manera, disminuir los costos de reacción.

Tabla 2.2 Optimización de atmósferas y tiempo

Entrada	Atmósfera	Tiempo (h)	Conversión (%)
1	Aire	24	100
2	Nitrógeno	24	20
3	Oxígeno	24	100
4	Aire	18	100 (89) *
5	Oxígeno	18	100
6	Aire	12	61
7	Oxígeno	12	94

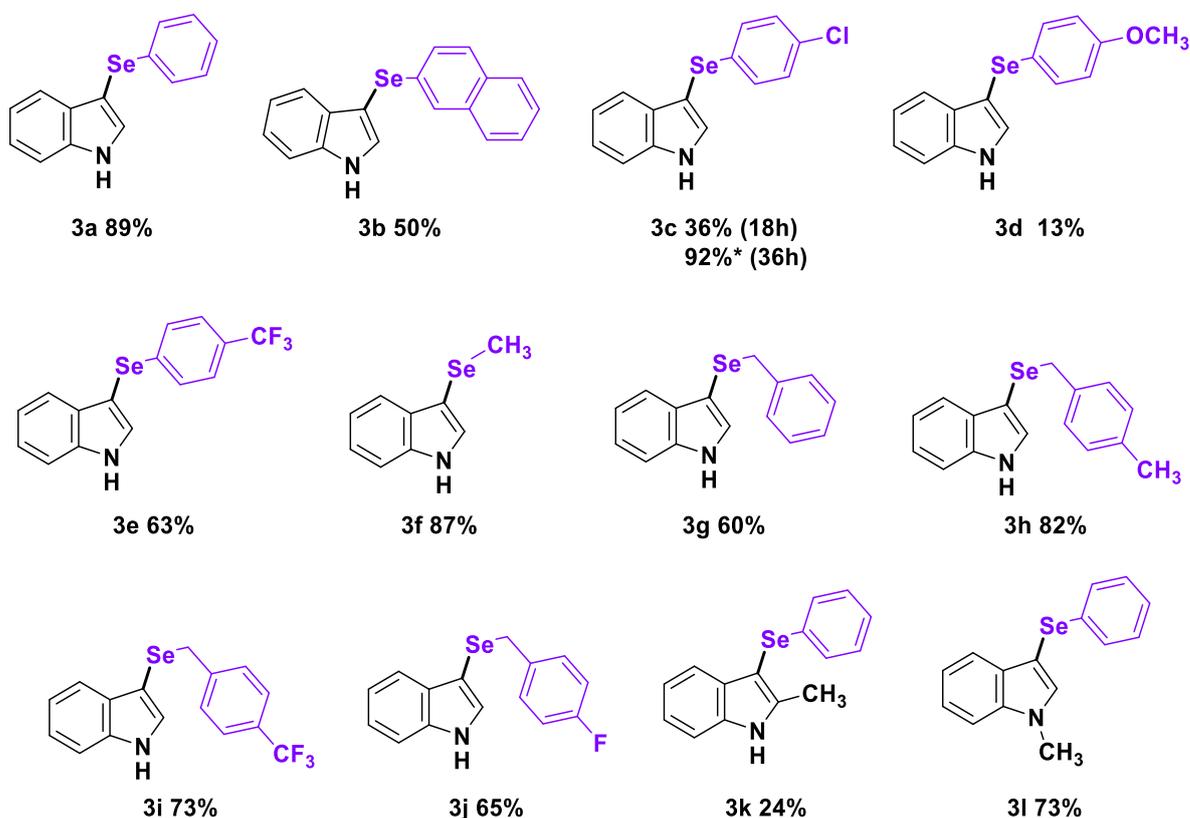
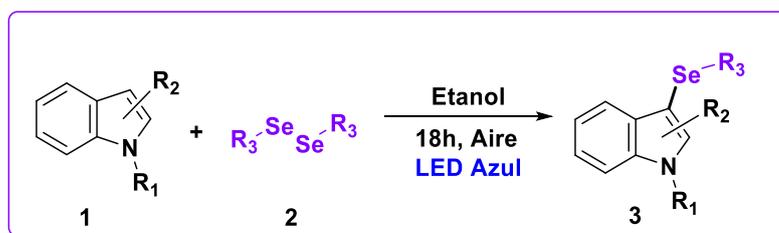
Condiciones de reacción: **1a** (0,15 mmol), **2a** (0,5 equiv.), etanol (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno. * Rendimiento de producto aislado

2.3.3. ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA METODOLOGÍA

Realizada la optimización de los diversos parámetros para la obtención de 3-selenoindoles, es necesario conocer los alcances y limitaciones de la metodología diseñada con el fin de obtener una gran y diversa cantidad de estas interesantes estructuras. Para tales fines, se pusieron a prueba sustratos con diversos grupos

funcionales tanto para los di calcógenos, como para el anillo indólico como se indica en el esquema 2.17. Partiendo de la reacción modelo donde se obtiene el producto **3a** con un 89% de rendimiento aislado, empleando 2-dinaftildiselenuro, el producto **3b** se puede obtener en un 50%. La disminución en el rendimiento puede explicarse debido a estabilidad del radical 2-naftilselenilo comparado con el radical fenilselenilo, debido a su mayor sistema π este efecto reduce notablemente la reactividad de esta especie. Seguido a esto se emplea como sustrato el bis (4-clorofenil) diselenio para obtener el producto **3c** con un rendimiento moderado de 36%. No obstante, aumentando el tiempo de irradiación a 36 horas, aumenta notablemente obteniendo rendimientos excelentes de 92%. La obtención de productos con grupos donores de electrones tales como **3d** (empleando *p*-metoxidifenildiselenio) se ve dificultosa debido a los bajos rendimientos, correspondientes a un 13%. Desafortunadamente, el empleo de atmósfera de oxígeno (la cual se sabe que mejora los porcentajes de conversión) no produce aumentos de conversión en este caso. Por el contrario, grupos funcionales tomadores de electrones como *p*-trifluormetildifenildiselenio, dan origen al producto **3e** con porcentajes aceptables de 63%, en este punto puede plantearse una tendencia sobre la reactividad de los sustratos empleados, privilegiando a los grupos fuertes tomadores de electrones sobre los donores.

Para continuar con el estudio, diselenuros alifáticos tales como dimetildiselenio, puede emplearse obteniendo el producto **3f** en excelente rendimiento de un 87%. Así mismo, el uso de dibencildiselenios da buenos resultados sin importar la naturaleza electrónica de los grupos funcionales sustituyentes en el anillo de benceno. Productos como **3g** se puede obtener con un 60% de rendimientos aislado. De esta forma, el producto **3g** permite comparar otros dibencildiselenios sustituidos. Un ejemplo de esto es **3h**, el cual, se obtiene a partir de *p*-metildibencildiselenio, el grupo metilo actúa como grupo donador de electrones, obteniendo con un rendimiento del 82%. Por otra parte, **3i** representa un caso antagónico donde el grupo trifluorometilo es un sustituyente tomador de electrones, puede aislarse en un 73%. Finalmente, **3j** teniendo como sustituyente un halógeno es compatible con el método desarrollado obteniendo un rendimiento del 65%.



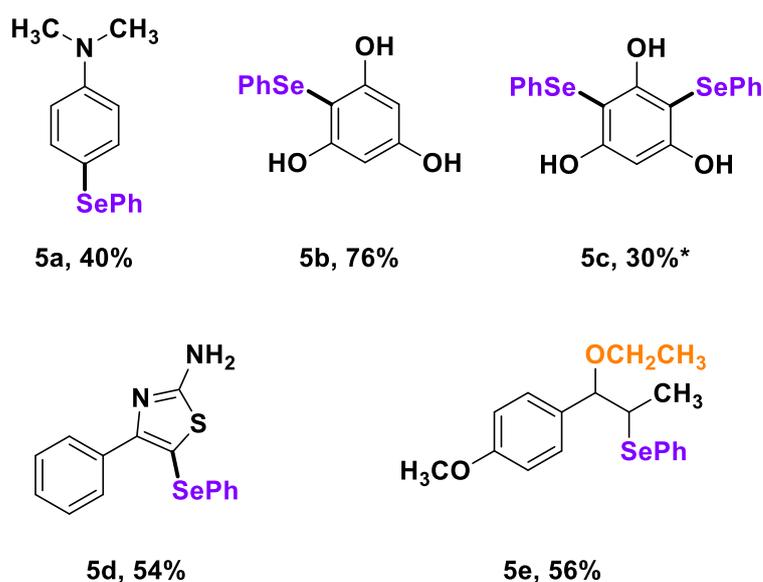
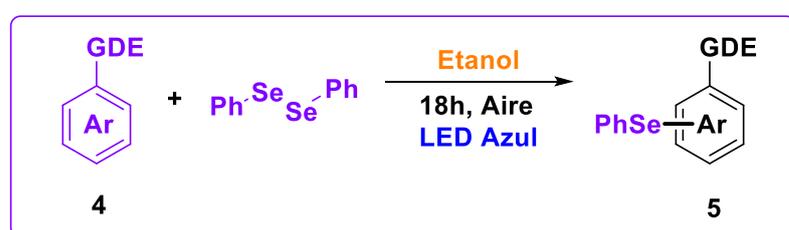
Esquema 2.17 Alcance y limitaciones de la metodología en anillos indólicos

Condiciones de reacción: **1** (0,15 mmol), **2** (0,5 equiv.), etanol (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Los resultados presentados corresponden a rendimientos de producto aislado.

Como modificaciones al anillo indólico, se pudo obtener el producto **3k** partiendo de 2-metil indol, en un 24% de rendimiento aislado. Empleando *N*-metil indol, se obtiene **3l** en un 73%, no obstante, teniendo en cuenta la naturaleza electrónica del grupo indol, cabe recalcar que heterociclos que poseen grupos tomadores de electrones no reaccionan, esto fue comprobado mediante el uso de *N*-acetil indol y *N*-tosil indol, en ambos casos, no se obtiene el producto de selenación. Así mismo, cuando sustituyentes tomadores de electrones se encuentra en el heterociclo la tendencia se mantiene, indicando que sustratos tales como 7-azaindol y 2-carboxindol no generan los productos deseados. Esta

información sugiere que, durante el mecanismo de reacción, deben formarse especies electrofílicas requiriendo la presencia de sustituyentes donores de electrones para estabilizar el intermediario y hacer posible la formación de las estructuras requeridas.

Una vez validado el método sintético para obtener 3-selenoindoles, surge naturalmente la búsqueda de diferentes sistemas aromáticos en donde puedan insertarse radicales selenilos. Para ello se explora la familia de las aminas y fenoles, sabiendo que estas estructuras son ricas en electrones, también se sugieren el uso de tiazoles y alquenos como el anetol.



Esquema 2.18 Sistemas aromáticos y heterociclos ensayados

Condiciones de reacción: **4** (0,15 mmol), **2** (0,5 equiv.), etanol (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Los resultados presentados corresponden a rendimientos de producto aislado.

Los experimentos ensayados en este apartado se realizaron bajo las mismas condiciones de reacción que los primeros estudios (ver Tabla 2.1). Como se mencionó, los sistemas aromáticos que fueron puestos a prueba son en naturaleza ricos en electrones (Esquema 2.18), para *N,N*-dimetilaniлина se puede

obtener el producto únicamente en posición *-para* con un rendimiento aceptable de 40%. En el caso de los fenoles, en esta oportunidad se ensayó fluoroglucinol **4b**, el cual, posee tres grupos hidroxilos, esta aclaración es importante debido a que, para este sustrato en particular, se realizaron dos estudios. El primero consiste en realizar la reacción de funcionalización convencional donde se obtiene el producto **5b** en 18h, el segundo estudio corresponde a modificar el sistema reactivo agregando un exceso de la fuente de selenio y aumentando el tiempo de reacción, en este caso el sustrato de partida corresponde a **5b** (producto obtenido previamente). El objetivo de esto es demostrar la posibilidad de una polifuncionalización, lo cual, fue posible aislando el compuesto **5c**, cabe aclarar que los compuestos **5b** y **5c** se obtienen bajo estas condiciones modificadas. Siguiendo con estos sistemas aromáticos, es interesante la obtención del producto **5d** partiendo de 4-fenilbenzotiazol-2-amina como sustrato, ya que estos compuestos son conocidos por su relevancia biológica²⁷. Para finalizar, el *trans* anetol como elemento de partida, aporta un ejemplo peculiar y relevante, ya que, en primera instancia, existen dos sitios reactivos el anillo aromático y el doble enlace, ambos ricos en electrones. Particularmente, el producto aislado en un 56% sorpresivamente corresponde a **5e**, el alqueno resulta ser más reactivo que el anillo anisol, donde además de la funcionalización con el calcógeno, se adiciona un grupo etóxido en el carbono alfa, el cual, proviene de una reacción de solvólisis. Estos resultados pueden explicarse teniendo en cuenta la formación de una especie electrofílica de selenio, la cual, es reactiva con los sustratos presentados, no obstante, cabe aclarar que esta especie electrofílica debería formarse a partir del radical selenilo con una posterior oxidación, en la que posiblemente el oxígeno actúe como agente oxidante.

2.3.4. ESTUDIOS MECANISTICOS

La primera aproximación para el mecanismo de reacción en cuestión, parte de la ruptura del dímero de selenio mediante irradiación directa, esta interacción fue demostrada en los resultados de Tabla 1 entrada 13, donde la ausencia de luz no conduce a la formación de producto. Un experimento realizado que parte de la irradiación de la muestra, pero en períodos alternados de luz y oscuridad (on-off), refuerzan esta postura. El perfil de la conversión de indol donde en los períodos

“oscuros” (off) no hay un incremento significativo de producto, por el contrario, en períodos de irradiación, el porcentaje de conversión aumenta notablemente (Gráfico 2.3).

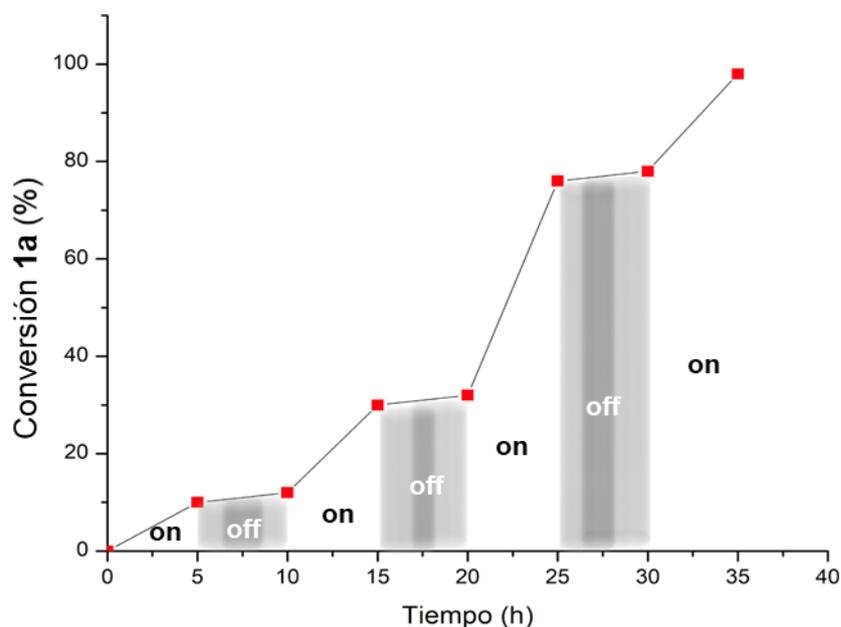
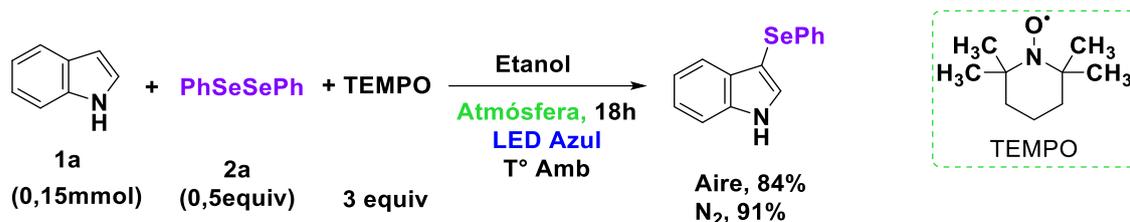


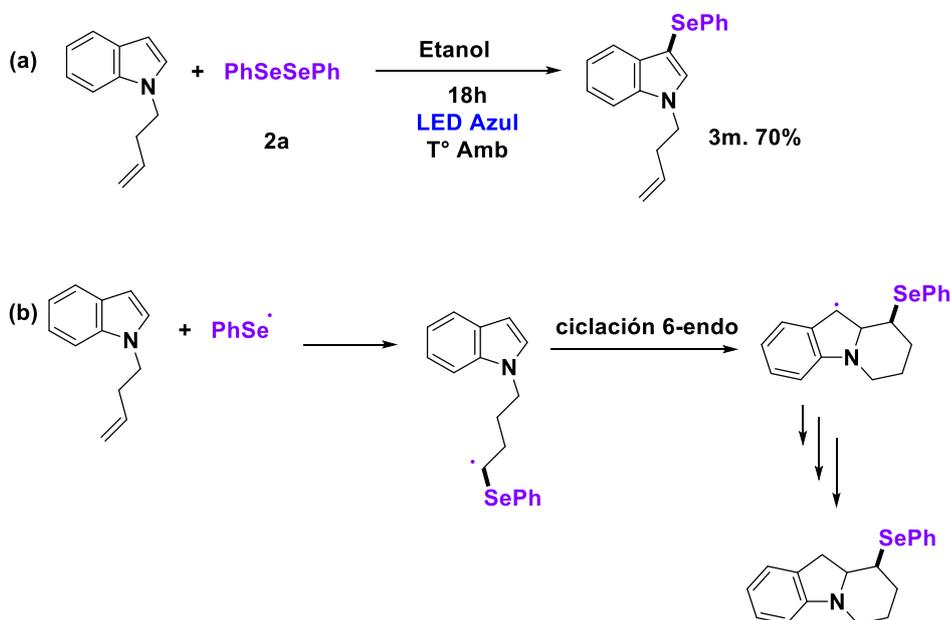
Gráfico 2.3 Tendencia de la conversión de indol en períodos de luz intermitente

Con el fin de evaluar la naturaleza química de los intermediarios reactivos que se forman, se realizaron diversas reacciones de control (no cinéticas). La primera de ellas involucra el uso de TEMPO (2,2,6,6)-tetrametil-1-peperidin-1-il)-oxi) en atmósferas de aire y nitrógeno, respectivamente. El fundamento de este experimento se basa en que TEMPO es conocido por su capacidad de atrapar radicales. El resultado que se esperaba para este experimento era observar una inhibición de la reacción además de poder atrapar especies radicalarias (para posteriormente, realizar análisis de CG-EM), no obstante, la reacción procedió sin cambios significativos dando como producto el 3-selenoindol, curiosamente las conversiones observadas en ambas atmósferas son similares siendo de 84% y 91%, para aire y nitrógeno respectivamente. Estos valores indicarían que TEMPO, ocupa el lugar como oxidante, lo cual, es lógico recordando que este atrapador de radicales posee además propiedades oxidantes (Esquema 2.19).²⁸



Esquema 2.19 Reacción control, en presencia de TEMPO como atrapador de radicales

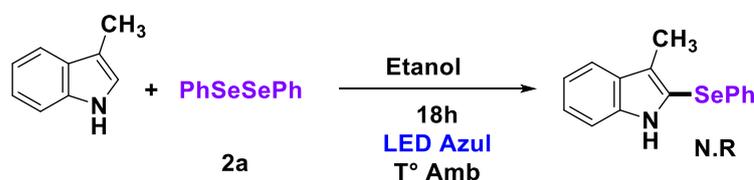
Otro estudio interesante que se realizó, consiste en modificar el sistema aromático para que, de ser posible, genere una ciclación intramolecular si es que el radical se inserta a la estructura. Esto hace uso del concepto de reacciones “clock” donde la formación de un radical hipotético, generaría la ciclación. El resultado obtenido realizando dicho experimento es negativo para la ciclación intramolecular, pudiéndose aislar única y exclusivamente, el producto de adición en posición 3 del anillo indólico (Esquema 2.20a). Aquí un análisis interesante, la formación de un radical centrado en carbono que se formaría posterior a la inserción del radical selenilo. Al cambiar la identidad de este radical, procesos redox pueden participar del mecanismo de reacción hasta la formación del supuesto producto (Esquema 2.20b).



Esquema 2.20 (a) Reacción empleando como sustrato *N*-3-butenil-indol (b) Mecanismo hipotético de ciclización intramolecular

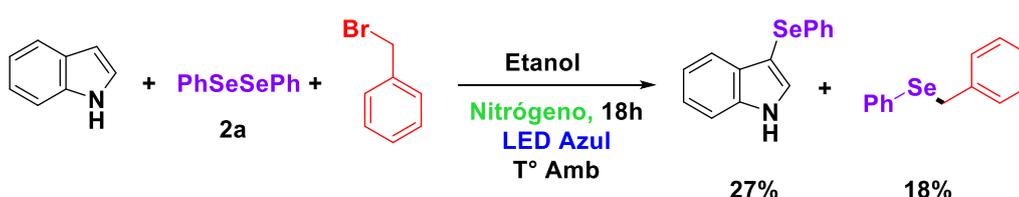
En concordancia con el estudio anterior, donde se observó una tendencia a la adición en la posición del selenio, surge la regioselectividad del enlace C-H en la

posición 3 rica en electrones del indol. Con motivo de estudiar este fenómeno, se emplea como sustrato 3-metil-indol. De esta experiencia, al no observar la adición en posición 2 del calcógeno, indica una clara y exclusiva tendencia sobre la posición 3 del anillo indólico, la cual, ya se conocía por su naturaleza electrónica (Esquema 2.21).



Esquema 2.21 Reacción empleando como sustrato 3-metil indol

Como estudio complementario para dilucidar el mecanismo involucrado en este sistema se adiciona a la mezcla reactiva, bromuro de bencilo, el cual es un excelente electrófilo. La idea detrás de este experimento es verificar la existencia de especies nucleofílicas en el medio. Dichas especies, pueden formarse si agentes oxidantes reaccionan con los intermediarios. Planteada la hipótesis, la reacción se realiza en atmosfera de nitrógeno para minimizar el efecto del oxígeno (recordando que, si bien las condiciones no son óptimas, la misma puede proseguir de acuerdo a Tabla 1, entrada 2) los resultados que se obtienen fueron, una producción del 27% del 3-selenoindol y un 18% correspondiente a la “captura” de PhSeH por PhCH₂Br para dar PhCH₂SePh (este compuesto fue corroborado por CG-EM, Esquema 2.22). Todo lo anterior indica que, durante el proceso, las especies oxidantes que reaccionan con los intermediarios, posiblemente peróxido de hidrógeno. Para indagar sobre su presencia (agentes oxidantes), se realiza un sencillo experimento en donde a una alícuota de la reacción se le adicionó una mezcla de NaI/almidón, el resultado fue positivo, lo cual, confirma la existencia del mismo esto se debe a la formación de un complejo de color azul dado por el complejo NaI₃-almidón.

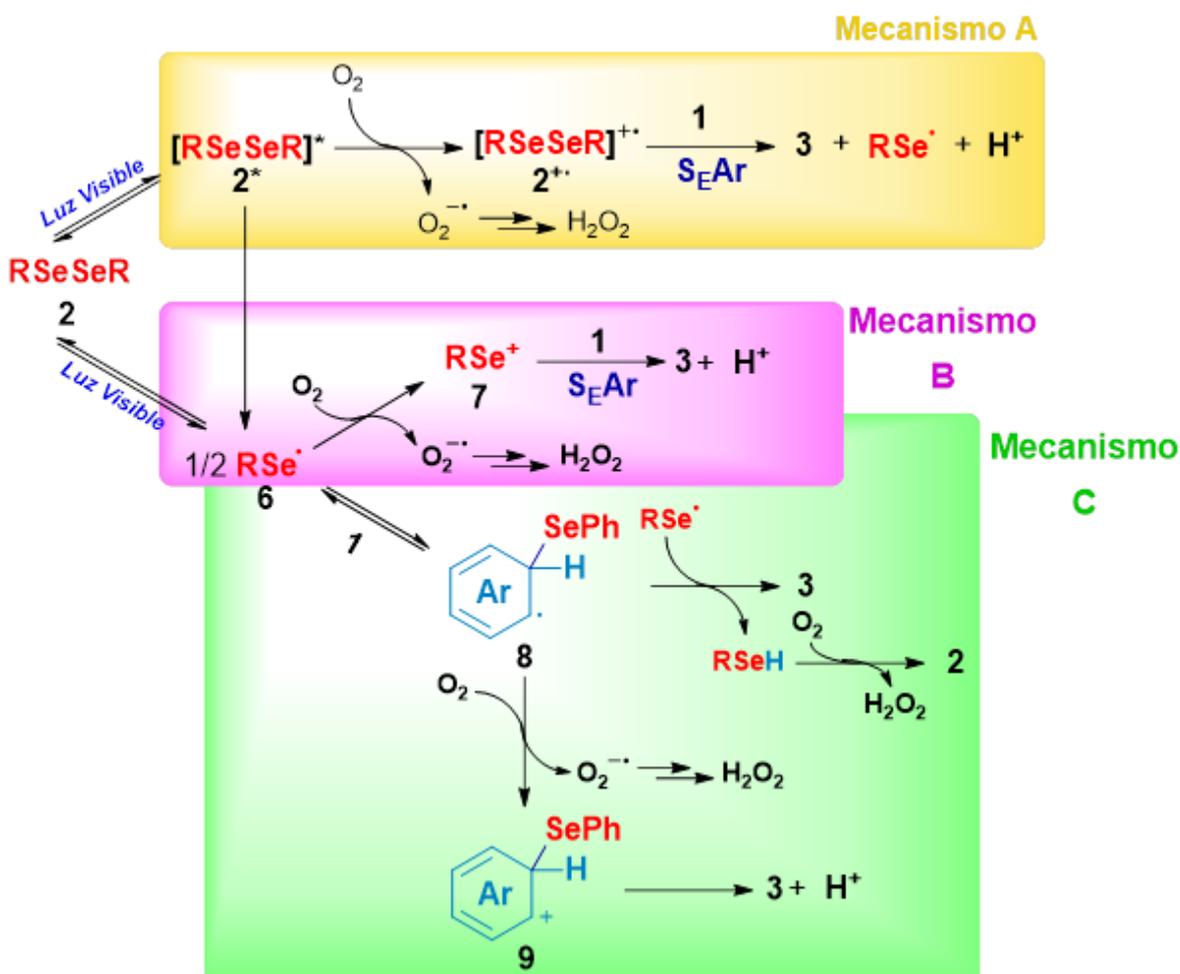


Esquema 2.22 Competencia entre indol y bromuro de bencilo

A continuación, se discute los posibles mecanismos que dan lugar a los productos obtenidos. Al inicio de la parte experimental de este capítulo, se demostró la necesidad de luz y así mismo el compuesto responsable de la absorción (Gráfico 2.1 y 2.2). Uno de los mecanismos posibles es la formación de un estado de mayor energía por parte de **2**, el cual, puede interaccionar con el oxígeno presente en el aire, oxidarse para formar la especie radical-catión de **2**, y a través de una sustitución electrofílica aromática, obtener los productos (Mecanismo A, Esquema 2.23). La segunda razón coincide con la dependencia de oxígeno que presenta este mecanismo, lo cual, haría imposible la conversión de sustratos a productos en su ausencia, esto queda contrastado en la ligera conversión que se puede obtener realizando el experimento en atmosfera inerte de nitrógeno, cercana a un 20% (Tabla 2.2, entrada 2).

Seguido a esto, surge como alternativa el mecanismo B (Esquema 2.23, Mecanismo B), ya que, las falencias de la primera suposición se manifiestan ante la evidencia experimental. En este mecanismo se acepta la posibilidad de la formación del estado excitado **2**^{*} no obstante, este se fragmenta homolíticamente para generar dos radicales centrados en selenio **6**, otra alternativa es la absorción directa del dímero y la ruptura instantánea, sea cual fuere conducen a la misma especie. Desde este punto, y una vez formada la especie reactiva, este mecanismo propone su oxidación en presencia de oxígeno generando el catión selenilo **7** el cual se adiciona posteriormente para obtener el producto **3** mediante S_EAr. Otro subproducto que se obtiene es el radical anión superóxido O₂⁻, esta especie es conocida por generar peróxido de hidrógeno mediante pasos de abstracción de átomos de hidrógeno y protones. Si bien este mecanismo no recurre al *quenching* del oxígeno con el estado excitado del dímero, este proceso si es necesario para la obtención de la especie electrofílica de selenio. En este sentido, el mecanismo parece improbable debido a que el radical del calcógeno al contrario de los radicales centrados en carbono, que son muy poco reactivos con el oxígeno, esto se puede evidenciar nuevamente observando los espectros de transientes por láser flash fotólisis. Lo cual, involucra irradiar di fenil di selenio con un láser de 355nm formando inequívocamente el radical PhSe^{*}, sumado a esto no se observan alteraciones en sus tiempos de vida en atmosfera inerte y en

atmosfera saturada de oxígeno, dejando en claro la ausencia de *quenching* por oxígeno.^{29,30}



Esquema 2.23 Mecanismos propuestos para la obtención compuestos seleniados en sistemas aromáticos **BORRAR AR!!!**

Si bien este mecanismo explicaría la secuencia y el patrón de la reactividad, parece ante una propiedad fisicoquímica de **2**, la cual, es la ausencia de *quenching* de **RSe•** en presencia de oxígeno, este hecho fue demostrado mediante experimentos de *laser flash photolysis* (LFP, por sus siglas en inglés) pueden visualizarse en el **gráfico 2.4**, en el cual, podemos apreciar que **RSe•** no presenta interacción alguna con oxígeno (*quenching*) reflejado en que el decaimiento en el tiempo de vida de esta especie no se ve afectado por la atmósfera vigente en el medio de reacción.

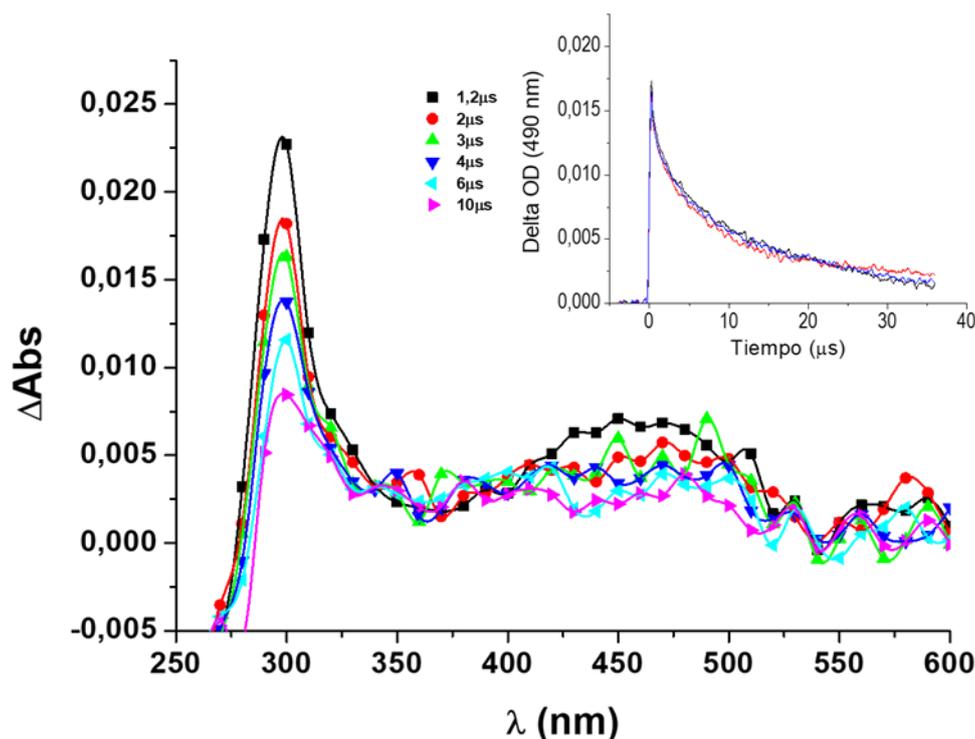


Gráfico 2.4 Espectro de absorción transitoria y quenching de RSe^{\bullet} , formado por fotólisis de difenildiselenio ($\lambda_{exc} = 355$ nm) en atmósferas de oxígeno (-), nitrógeno (-) y aire (-) (Gráfico insertado)

En este apartado se desarrollaron dos posibles mecanismos, a pesar de las faltas de evidencias experimentales, sirven de puntapié para plantear un mecanismo más completo. Una tercera opción que surge naturalmente de las ideas anteriores, es el Mecanismo C (Mecanismo C, Esquema 2.23), en donde el difenildiselenio se fragmenta al absorber la irradiación lumínica generando dos radicales centradas en el átomo de selenio, la diferencia de este camino radica en la inmediata adición de esta especie reactiva al sistema aromático, lo cual, genera una nueva especie radicalaria **8** con el importante cambio de que está centrado en un carbono. Aquí subyace un cambio de vital importancia, debido a que desde aquí existen dos posibles vías para la rearomatización del anillo, una es la abstracción de átomo de hidrógeno por parte de un radical selenio (remanente de la fotólisis) o como se mencionó anteriormente, estos radicales de carbono son susceptibles y oxidarse y formar carbocationes como **9** (también conocido como intermediario de Wheland o complejo sigma). En consecuencia, y mediante una abstracción de protón se obtiene el producto observado. Finalmente, este

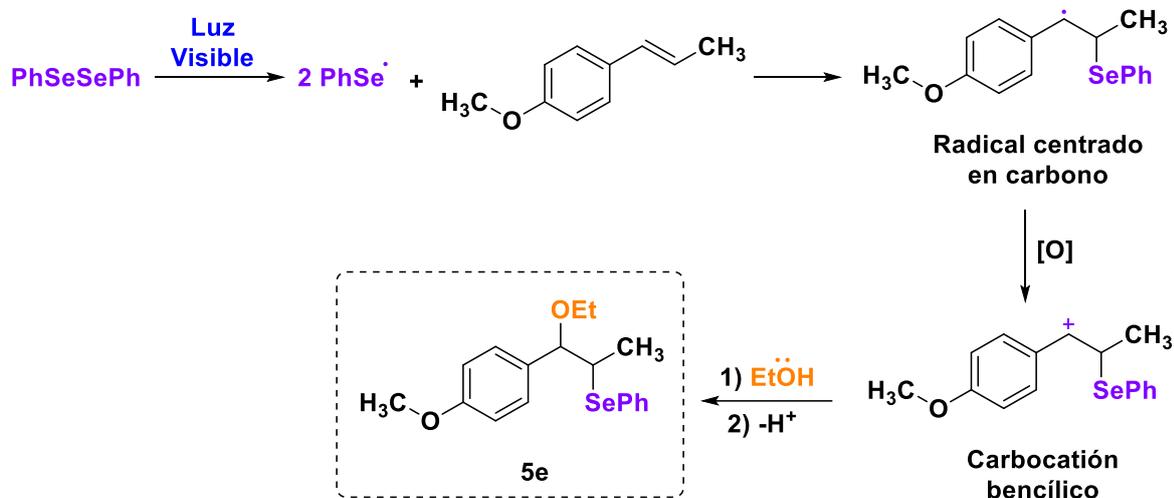
mecanismo conduce a la posibilidad de la formación de peróxido de hidrógeno debido a una transferencia electrónica que ocurre entre **8** y el oxígeno, generando el radical anión superóxido y mediante sucesivas abstracciones de protón e hidrógeno.

La mediación del radical **6 (PhSe[•])** y su observada baja reactividad frente a oxígeno, sumada a la formación de H₂O₂ evidenciada por la reacción de NaI/almidón, son pruebas experimentales que apuntan hacia el mecanismo C como el más probable para las reacciones de selenación de compuestos aromáticos ricos en electrones.

La diversidad de sustratos empleados a lo largo de este capítulo no solo indica que la metodología es eficaz sobre una amplia variedad de sustratos, sino, que un cierto número de ellos aportan pistas acerca del mecanismo involucrado en la formación de productos. Un claro ejemplo de esto es la radical diferencia entre sustratos activados para la sustitución electrofílica y los que no presentan esta característica, esta conclusión se genera a partir de los sustratos como *N*-acetilindol, *N*-tosilindol y 7-azaindol que no muestran reactividad alguna. No obstante, se recalca nuevamente que la naturaleza electrónica para los compuestos di calcógenos también presenta cierta tendencia en el caso de los compuestos aromáticos, obteniendo rendimientos óptimos incluso con sustituyentes fuertemente tomadores de electrones (Esquema 2.17, **3e**), no obstante, la reacción funciona para dímeros alifáticos, aromáticos y bencílicos, siendo estos últimos los de mejores resultados.

Para finalizar este análisis, resulta pertinente el resultado obtenido al utilizar anetol como sustrato para obtener el producto **5e**, un esquema que nos resulta de ayuda para entender la formación del producto, consiste en la adición del selenio cuya posterior oxidación genera un radical centrado en carbono (Esquema 2.24). En el caso del alqueno, la regeneración del doble enlace C-C no es posible, por lo cual, deja expuesto un carbocatión susceptible de ser atacado por un nucleófilo. El etanol empleado como solvente, es capaz de participar en la reacción, recordando que la especie catiónica está estabilizada por su transitorio

carácter bencílico. Esto también explica la regioselectividad de la adición en posición 2 del doble enlace.



Esquema 2.24 Reacción de adición de difenil di selenio y anetol

2.4. CONCLUSIONES

Para concluir este capítulo, remarcamos la versatilidad que proporciona la metodología diseñada para obtener no únicamente 3-selenoindoles sino también, extenderse hacia otros sistemas aromáticos y alquenos. Desde la perspectiva de los diselenuros empleados, es amplia también abarcando desde sustratos aromáticos, bencílicos y alifáticos. Si bien, la tendencia en la naturaleza electrónica en algunos casos es marcada, leves modificaciones de las condiciones de reacción mejoran notablemente los resultados.

Se pudo estudiar mediante evidencias no cinéticas y técnicas espectroscópicas el mecanismo de reacción. En este tópico no se puede llegar a un consenso sobre cual mecanismo es el correcto, incluso en literatura reciente existe una diversidad de opiniones al respecto, ya que, dependiendo del sustrato estudiado el mecanismo que se puede sugerir, presenta falencias y correlaciones con el experimento.

Entre los aspectos positivos que ofrece el trabajo, es la recurrencia a emplear condiciones (fuente de energía económicas, condiciones atmosféricas, temperatura ambiente, economía atómica) que se basen en los principios de la química verde, lo cual, siempre fue puesto como objetivo primordial al momento de abordar esta temática.

Dentro de los objetivos que se planteó al inicio de este capítulo, fue experimentar la posibilidad de realizar la reacción en flujo, este apartado lo cubriremos en el próximo capítulo debido a la gran envergadura que requiere el tratamiento de este tópico.

En breves palabras, los objetivos que se plantearon en este trabajo fueron alcanzados en su mayoría, dando debate y oportunidad a un método en donde no solo es necesaria la obtención del producto, sino también, condiciones óptimas de reacción y un profundo estudio del mecanismo.

2.5. BIBLIOGRAFIA

1. Mugesh, G., Du Mont, W. W. & Sies, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. *Chem. Rev.* **101**, 2125–2179 (2001).
2. Govindasamy, K. P. B. and G. M. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase : Bioinspired Synthetic Antioxidants. *Acc. Chem. Res.* **43**, 1408–1419 (2010).
3. Manjare, S. T., Kim, Y. & Churchill, D. G. Selenium- and Tellurium-Containing Fluorescent Molecular Probes for the Detection of Biologically Important Analytes. *Acc. Chem. Res.* **47**, 2985–2998 (2014).
4. Nogueira, C. W., Zeni, G. & Rocha, B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds : Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.* **104**, 6255–6285 (2004).
5. Santoro, S. *et al.* “The green side of the moon: ecofriendly aspects of organoselenium chemistry”. *RSC Adv.* **4**, 31521–31535 (2014).
6. Kumar, S. *et al.* Multifunctional Antioxidants : Regenerable Radical-Trapping and Angewandte. *Angewandte Co* 3729–3733 (2016). doi:10.1002/anie.201510947
7. Jiang, C., Wang, Z., Ganther, H. & Lu, J. Caspases as key executors of methyl selenium-induced apoptosis (anoikis) of DU-145 prostate cancer cells. *Cancer Res.* **61**, 3062–3070 (2001).
8. Kuršvietienė, L., Mongirdienė, A., Bernatoniė, J., Šulinskienė, J. & Stanevičienė, I. Selenium Anticancer Properties and Impact on Cellular Redox Status. *Antioxidants* **9**, (2020).
9. Rodrigues, F., Alves, D. S., Barreiro, E. J., Alberto, C. & Fraga, M. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a ‘ Privileged Structure ’. *Mini-Reviews Med. Chem.* 782–793 (2009).
10. Kaushik, N. K. *et al.* Biomedical Importance of Indoles. *Molecule* **18**, 6620–6662 (2013).
11. Zhang, M., Chen, Q. & Yang, G. A review on recent developments of indole-

- containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.* **89**, 421–441 (2015).
12. Xiang, N. *et al.* Novel fluorene/indole-based hole transport materials with high thermal stability for efficient OLEDs. *Dye. Pigment.* **137**, 36–42 (2017).
 13. Wen, Z. *et al.* 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenenyl)-1H-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **90**, 184–194 (2015).
 14. Perrone, D., Monteiro, M. & Nunes, J. The Chemistry of Selenium. in (2015).
 15. Mukherjee, A. J., Zade, S. S., Singh, H. B. & Sunoj, R. B. Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions. *Chem. Rev.* **110**, 4357–4416 (2010).
 16. Chen, Y., Cho, C., Shi, F. & Larock, R. C. Synthesis of 3-Sulfenyl- and 3-Selenylindoles by the Pd / Cu-Catalyzed Coupling of N , N -Dialkyl-2-iodoanilines and Terminal Alkynes , Followed by n -Bu 4 NI-Induced Electrophilic Cyclization. *J. Org. Chem.* 6802–6811 (2009). doi:10.1021/jo9014003
 17. Sperança, A., Godoi, B., Menezes, P. H. & Zeni, G. Application of FeCl₃/Diorganyl Diselenides to Cyclization of o-Alkynyl Anilines: Synthesis of 3-Organoselenenyl-(N-methyl)indoles. *Synlett* **24**, 1125–1132 (2013).
 18. Kubiniok, S., du Mont, W.-W., Pohl, S. & Saak, W. The Reagent Diphenyldiselenane/Iodine: No Phenylselenenyl Iodide but a Charge Transfer Complex with Cyclic Moieties. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **27**, 431–433 (1988).
 19. Du, H.-A. *et al.* Iron-Facilitated Iodine-Mediated Electrophilic Annulation of N,N-Dimethyl-2-alkynylanilines with Disulfides or Diselenides. *Adv. Synth. Catal.* **353**, 2739–2748 (2011).
 20. Vásquez-Céspedes, S., Ferry, A., Candish, L. & Glorius, F. Heterogeneously Catalyzed Direct C–H Thiolation of Heteroarenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **54**, 5772–5776 (2015).
 21. Lin, M. *et al.* Heterogeneous synergistic catalysis by Ru-RuOxnanoparticles for

- Se–Se bond activation. *Nano Res.* **10**, 922–932 (2017).
22. Shi, Q., Li, P., Zhang, Y. & Wang, L. Visible light-induced tandem oxidative cyclization of 2-alkynylanilines with disulfides (diselenides) to 3-sulfenyl- and 3-selenylindoles under transition metal-free and photocatalyst-free conditions. *Org. Chem. Front.* **4**, 1322–1330 (2017).
 23. Rathore, V. & Kumar, S. Visible-light-induced metal and reagent-free oxidative coupling of sp² C–H bonds with organo-dichalcogenides: synthesis of 3-organochalcogenyl indoles. *Green Chem.* **21**, 2670–2676 (2019).
 24. Luo, D. *et al.* Copper-Catalyzed Three-Component Reaction for Regioselective Aryl- and Heteroarylselenation of Indoles using Selenium Powder. *J. Org. Chem.* **81**, 4485–4493 (2016).
 25. Reich, H. J., Renga, J. M. & Reich, I. L. Organoselenium chemistry. Conversion of ketones to enones by selenoxide syn elimination. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5434–5447 (1975).
 26. Oliveira, A. R. M. de *et al.* A ⁷⁷Se NMR study of elemental selenium reduction using NaBH₄. *J. Organomet. Chem.* **806**, 54–59 (2016).
 27. Mathis, C. A. *et al.* Synthesis and Evaluation of ¹¹C-Labeled 6-Substituted 2-Arylbenzothiazoles as Amyloid Imaging Agents. *J. Med. Chem.* **46**, 2740–2754 (2003).
 28. Gerken, J. B., Pang, Y. Q., Lauber, M. B. & Stahl, S. S. Structural Effects on the pH-Dependent Redox Properties of Organic Nitroxyls: Pourbaix Diagrams for TEMPO, ABNO, and Three TEMPO Analogs. *J. Org. Chem.* **83**, 7323–7330 (2018).
 29. Bouchet, L. M. & Argüello, J. E. Photoinduced One-Electron Oxidation of Aromatic Selenides: Effect of the Structure on the Reversible Dimerization Reaction. *J. Org. Chem.* **83**, 5674–5680 (2018).
 30. Ito, O. Kinetic study for reactions of phenylseleno radical with vinyl monomers. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 850–853 (1983).

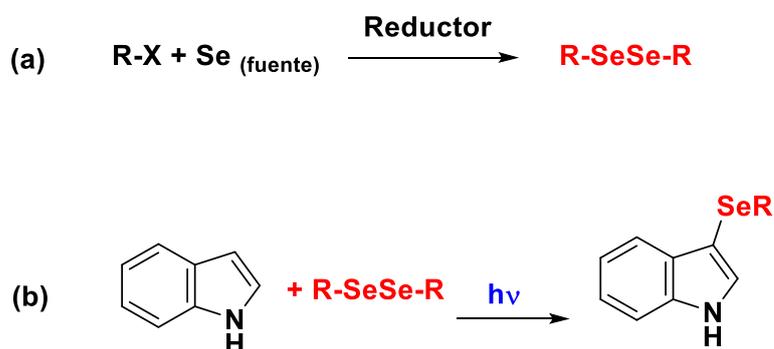
CAPÍTULO 3

SÍNTESIS EN FLUJO DE 3-SELENOINDOLES PROMOVIDA POR LUZ VISIBLE

En este capítulo se explora la ruta sintética en flujo de 3-selenoindoles. Se trata de compatibilizar la síntesis de precursores dicalcogenados con la inserción de los mismos en sistemas aromáticos.

3.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo del capítulo anterior se discutió la síntesis de 3-selenoindoles empleando luz visible a partir de di selenios sintetizados previamente, es menester recordar que tanto los sistemas aromáticos empleados como los dímeros, se pueden obtener de manera comercial o mediante un paso sintético de relativa sencillez (Esquema 3.1a). El material de partida es necesario para realizar la reacción fotoquímica que involucra la ruptura del enlace Se-Se con la resultante funcionalización en posición 3 del indol (Esquema 3.1b).



Esquema 3.1 (a) Síntesis de precursor calcogenado (b) Inserción foto inducida en sistemas aromáticos

La pregunta natural que surge en consecuencia es, ¿existe la posibilidad de compatibilizar estos dos procesos que se realizan por separado? Y de ser así, ¿conlleva algún beneficio en síntesis orgánica? Afortunadamente, una rama de la química que cada vez se abre paso con mayor potencia e importancia en el trabajo cotidiano del laboratorio es la llamada *Flow Chemistry* traducida al español como “Química en Flujo”. Si bien, es un concepto que se viene utilizando desde la industrialización de los procesos químicos para obtener grandes volúmenes de productos, con el tiempo, los científicos fueron aplicando estas metodologías debido a sus grandes beneficios respecto al costo que involucra adaptar estos equipos a laboratorios de investigación. El cambio más radical al adoptar este nuevo protocolo de trabajo, requiere cambiar el icónico material de vidrio por cánulas de plástico también llamadas microcanales, mezcladores, llaves, transformadores, conversores, reguladores y bombas de flujo.

3.1.1. QUÍMICA EN FLUJO

Por muchos años los químicos fueron desarrollando materiales y métodos de trabajo para resolver los problemas experimentales que surgen cotidianamente en los laboratorios de investigación. Entre las prácticas más antiguas de la química se encuentra el uso del material de vidrio el cual, se remonta a tiempos tan antiguo como el de los alquimistas, sin embargo, en ellos se desarrollaron un sinnúmero de reacciones sintéticas de vital importancia para el entendimiento de esta área de la ciencia, a este método de trabajo se lo conoce como *batch* donde no existe un control constante y directo por parte del usuario. Sin embargo, y con el acompañamiento de los avances de la tecnología, en los últimos años existe una nueva oportunidad para la exploración de la química, lo que se conoce como química en flujo, la cual promete ser más eficiente, segura y automatizada. Estas cualidades no deben pasar desapercibidas en orden de encontrar nuevos horizontes y posibilidades para el estudio.¹

La química en flujo hoy en día no solo se detiene en su empleo para realizar síntesis orgánica, también forma parte de la química biológica, estudio de materiales, química bio-orgánica, agroquímicos y química medicinal. Esto se debe a las ventajas que presenta, entre las que se pueden nombrar un control preciso de temperatura en las reacciones gracias a sistemas integrados que lo permiten, el grado de homogeneidad de las soluciones es mayor al poder controlar el flujo de inserción del material, esto no solo afecta directamente a los rendimientos y conversiones de productos, sino también a la química en sí, donde es posible descubrir nuevas transformaciones. Así mismo, las prácticas de química en flujo también contribuyen a una optimización de recursos en cuanto a solventes, tiempo y proporciones de reactantes, teniendo como premisa una mejora en las condiciones de reacción frente a los experimentos en *batch*, tal es así, que en la literatura se considera que esta metodología es amigable con el medioambiente.² No obstante, se debe mencionar que no todos los laboratorios de investigación poseen los elementos necesarios para realizar estas técnicas debido a que sigue siendo novedosa en este rubro. No obstante, debido a la creciente demanda, hoy en día es posible construir un equipamiento personalizado o artesanal, sin poseer

un gran presupuesto, pudiendo ser posible su armado con material previamente disponible y de fácil acceso, llamándose a esta característica modular.

Hasta aquí se mencionó las interesantes características que presenta trabajar con química en flujo, no obstante, al ser un método de trabajo que deriva de la química industrial, la principal propiedad que brinda, es la posibilidad del escalado de reacciones a niveles superiores que los que se pueden alcanzar en un laboratorio convencional. En concordancia con lo anterior, una cualidad que cautiva el interés del químico sintético, es la posibilidad de compatibilizar diferentes reacciones químicas (síntesis de pasos múltiples) realizando optimizaciones previas. Este tópico no es trivial, ya que, conlleva grandes ventajas teniendo en cuenta que realizar reacciones por separado involucra procesos de separación del producto principal de los subproductos, cambios de solventes debido a las posibles incompatibilidades entre una reacción y la siguiente, afectando el rendimiento global del diseño sintético.

Mencionado esto, el científico que pretende emplear esta nueva herramienta, tiene que afrontar el desafío del diseño del experimento (no solamente en términos de reacciones químicas) y el armado del equipo.

3.1.1.1. DISEÑO DE UN EXPERIMENTO EN FLUJO

Dentro de lo que se considera diseño del experimento en flujo, el usuario antes de desarrollar química en estos sistemas, necesita planificar su protocolo.

Una de las diferencias más fundamentales entre la química de mesada y en un ambiente continuo, se relaciona con los cambios de concentración. Por ejemplo, la concentración de sustrato disminuye con el tiempo y se distribuye de modo uniforme en todo el balón de vidrio. Por el contrario, en una reacción de flujo, la concentración del material de partida disminuye a lo largo del reactor alcanzando un mínimo en su extremo. Si el flujo es ideal, se asume este comportamiento, la dependencia de la longitud conduce a una constante concentración de sustrato y producto en una posición determinada en condiciones de estado estacionario. Esta posición se refleja en el llamado tiempo de residencia, que es el tiempo entre la iniciación y terminación de una transformación continua y a menudo se compara incorrectamente con el tiempo

de reacción de un proceso por *batch*. El tiempo de residencia (t_{res}) puede variar cambiando la velocidad de flujo (v) o volumen de la trayectoria del flujo (V) (ecuación 3.1).³

$$t_{res} = \frac{V}{v} \quad (3.1)$$

3.1.1.2. QUÍMICA EN FLUJO Y SU RELACIÓN CON LA FOTOQUÍMICA

Algunos autores remarcan una estrecha relación entre la química en flujo y la fotoquímica, se llega a decir que esta primera es al menos en parte, responsable de los grandes y continuos desarrollos en los laboratorios de síntesis en esta área. Un aspecto que tienen en común, es el incesante desarrollo tecnológico que fue acompañando a los científicos para poder utilizar casi de forma cotidiana estas metodologías. En donde se pueden implementar las virtudes de la química *Flow*.⁴

Para que una reacción fotoquímica sea óptima, la eficiencia de irradiación sobre el recipiente en donde se desarrolla la reacción toma un valor importante. En caso de hablar de sistemas en *batch* se somete a un balón (vial o material de vidrio) bajo luz, y para química en flujo, se suele utilizar cánulas por donde circulan los reactivos. En ambos casos, los materiales de partida (vidrio, teflón, cuarzo), productos, fotosensibilizadores, fotocatalizadores pueden actuar como filtros, bloqueando y reduciendo la intensidad de la luz para el resto de la mezcla de reacción. Diversas comparaciones entre estas dos metodologías apuntan a que los sistemas *batch* no son eficientes en este tópico resultando en reacciones lentas e irradiación no homogénea, esto se debe principalmente a la baja penetración de la luz. Por el contrario, la química en flujo optimiza este parámetro permitiendo mejores resultados tanto en intensidad de irradiación como en uniformidad de la misma, pudiendo ser una alternativa de escalado de reacciones fotoquímica (ver ilustración 3.1). Un fotorreactor en flujo consiste básicamente de cánulas transparentes (generalmente de polímeros per fluorados) que se disponen cerca o alrededor de una fuente de irradiación (las más empleadas son lámparas UV-Visibles y LEDs)

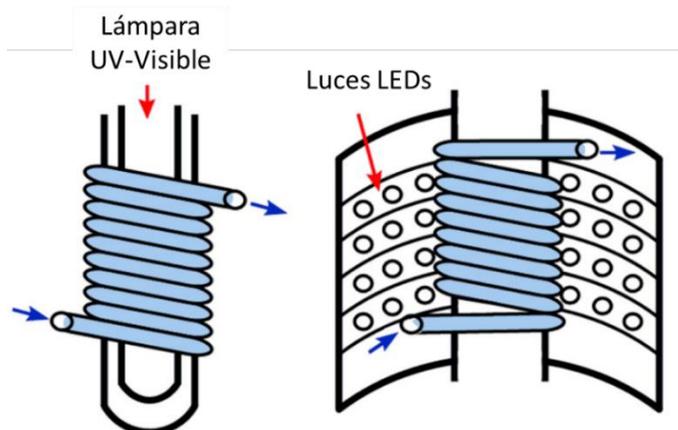
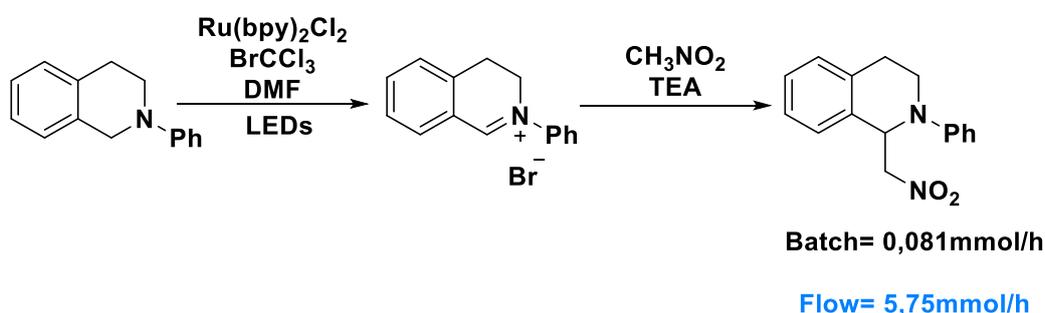


Ilustración 3.1 Modelos de sistemas para fotoquímica en flujo

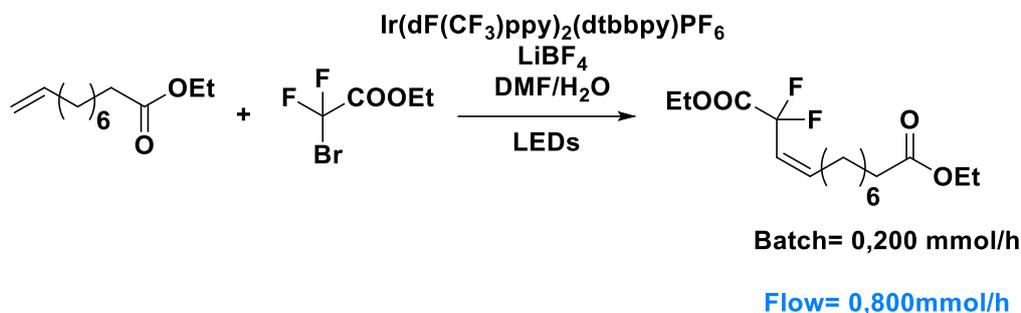
Una gran variedad de reacciones fotoquímicas en *batch* fueron puestas en comparación contra la versión en flujo. Obteniendo un gran número de ventajas, desde menores tiempos de reacción hasta escalado de reacción. En el año 2012⁵ Stepheson publica un compilado de reacciones demostrando lo mencionado haciendo especial énfasis en reacciones de fotocatalisis redox. Un claro ejemplo de esto, se ve en la fotooxidación de tetrahidroisoquinolinas seguida de un ataque nucleofílico, en este caso las dos reacciones siguen una síntesis *one pot* (Esquema 3.2). Cuando la reacción se realiza en *batch*⁶ se necesitan 3 horas para que la oxidación se complete, obteniendo una conversión de 0,081mmol/h. Por el contrario, si se emplea un equipo de química en flujo (en este apartado se empleó un reactor de 479 μ L) permite un mayor grado de conversión del sustrato con valores de 5,75mmol/h. Sumado a esto, la tendencia sería al alza cuanto mayor volumen interno posea el reactor.



Esquema 3.2 Oxidación de tetrahidroisoquinolinas. Comparación batch vs Flow.

Otro ejemplo donde se demuestra esta correlación, pero aplicada a las reacciones del tipo radicalaria, específicamente ATRA (*atom transfer radical*

addition) por medio de quenching oxidativo de un fotocatalizador de Iridio ($\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$)⁷ (Esquema 3.3). La conversión del alqueno más optimizada en *batch* permite obtener 0,200mmol/h. Comparada la versión en flujo de la misma reacción donde el resultado es de 0,800mmol/h, dejando un saldo muy favorable a esta metodología.



Esquema 3.3 Reacción fotoredox empleado catalizador de Iridio. Reacción ATRA.

En resumen, se visualizaron dos ejemplos donde las versiones en flujo continuo de diferentes reacciones presentan significativas mejoras, no obstante, el diseño de estos experimentos es simple, ya que, solo se busca una única transformación. En este sentido, es más ambicioso poder acoplar diferentes reacciones y de esta forma obtener moléculas de mayor complejidad.

3.1.1.3. QUÍMICA EN FLUJO COMO HERRAMIENTA PARA LA SÍNTESIS ORGÁNICA DE PASOS MÚLTIPLES

Debido al gran desarrollo y a la inventiva en estrategias sintéticas, la tecnología debe acompañar estos avances proponiendo métodos más seguros y eficientes para realizar transformaciones químicas. A pesar de estos grandes esfuerzos hasta el día de hoy existe un gran margen de mejora en términos de prácticas sustentables, reducción de esfuerzos y tratamiento intensivo y eficiente de los recursos empleados.

La forma tradicional de abordar una síntesis de pasos múltiples en *batch* recurre a un trabajo repetitivo e itinerante donde en cada transformación química es necesario aislar el producto de los subproductos que se suelen generar ya que estos pueden interferir en reacciones subsecuentes y dificultar la obtención de una molécula o estructura en particular (Esquema 3.4a). Entre los aspectos negativos que se pueden señalar de estas prácticas se menciona

el excesivo tiempo que requieren no solamente en tiempo de reacción sino también en los procesos de aislamiento y purificación, así mismo, el uso descomunal de solventes y materiales propios de métodos de purificación. Todos estos inconvenientes alejan a las metodologías diseñadas de lo que se pretende de la síntesis orgánica, una forma de emular los procesos biológicos donde nada se pierde y todo se transforma. (Esquema 3.4b)

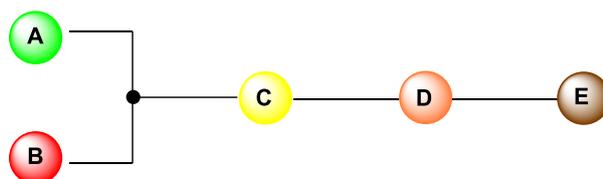
(a) Aproximamiento tradicional



(b) Reacción ideal



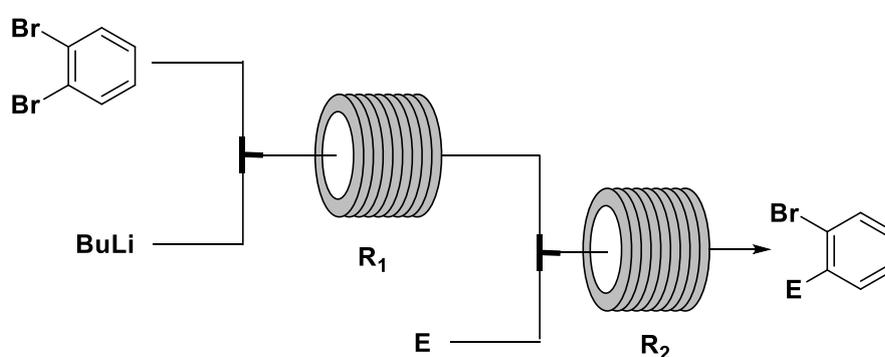
(c) Síntesis en flujo continuo



Esquema 3.4 Síntesis en pasos aproximación tradicional vs flujo continuo

Teniendo estas premisas en mente, la síntesis de pasos múltiples ideal debería evitar procesos de separación de productos, es decir, la cascada de reacciones debería seguir una línea de procesos definidos de manera interrumpida (Esquema 3.4c). La química en flujo surge como una herramienta poderosa en este tópico, ya que, es posible dividir las transformaciones químicas en diferentes pasos que están concatenados entre sí en un solo equipo, emulando el actuar de una célula. La división de estos procesos permite ajustar de manera óptima y “personalizada” cada proceso, esto se debe a que en ocasiones existen incompatibilidades de solventes, pH o temperatura entre reacciones, poder separar estas etapas maximiza el rendimiento de cada una y mejora la ganancia final e integral de la metodología que se desarrolla. Sumado a esto y con las nuevas tecnologías, es posible automatizar estos sistemas logrando protocolos donde se analiza términos como conversión, selectividad y pureza, pero además el tratamiento de datos para mejorar

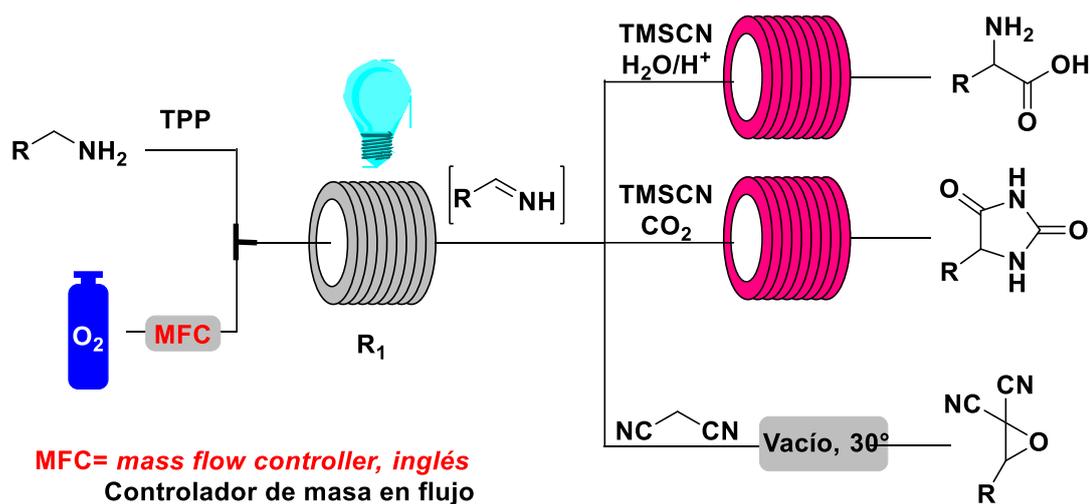
procesos en síntesis futuras. Esto se traduce en la relativa facilidad que tiene la química en flujo de unir dos o más procesos, estos procesos unidos entre sí adoptan el nombre de “procesos telescópicos” (*telescope process*, en inglés).⁸ Diversos ejemplos fueron publicados donde el concepto de síntesis en flujo continuo es utilizado, quizás uno de los más claros es la formación de especies organolíticas (Esquema 3.5) las cuales pueden reaccionar con electrófilos. Tradicionalmente, estas especies presentan múltiples pasos donde diversas condiciones de reacción son necesarias como por ejemplo baja temperatura para controlar la reactividad. En esta oportunidad, las ventajas de la química en flujo son notorias y ayudan a que la formación de estos intermediarios puedan ser obtenidos de una forma reproducible, accesible y segura.⁹



Esquema 3.5 Reacción en pasos múltiples. Reactor 1 Formación del organolítico Reactor 2 Ataque electrofílico

Si bien el esquema anterior, refleja un sistema sencillo de dos pasos, se ensayaron casos más complejos en donde se puede generar un intermediario en común para posteriormente, cambiando las condiciones de reacción, se consiguen diferentes productos. Esta situación en particular corresponde a la oxidación de aminas para formar α -aminonitrilos por oxígeno singlete fotocatalizada mediante tetrafenilporfirinas (TPP) los cuales, son considerados importantes intermediarios sintéticos¹⁰ para diversas transformaciones (Esquema 3.6). El sistema en flujo debe ser adaptado para dichas condiciones, obsérvese que la primera transformación que transcurre en el reactor 1 (R₁, Esquema 3.6) requiere oxígeno gaseoso como sustrato, el cual es dosificado por un controlador de masa, sumado esto, permite regular la concentración del reactivo durante todo el proceso. Seguido a esto, los materiales de partida se

encuentran en el reactor bajo irradiación lumínica, con el fin de formar oxígeno singlete. Posteriormente y una vez formado el intermediario imino, el usuario es capaz de acoplar un segundo sistema de reacción dependiendo el objetivo a perseguir. Es necesario recalcar, que los sistemas en flujo permiten conectar dos o más pasos que poseen condiciones diferentes de una manera sencilla y práctica⁸.



Esquema 3.6 Reacción en flujo de formación de iminas como intermediario

3.1.2. DISEÑO SINTÉTICO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ORGANOSELENIADOS

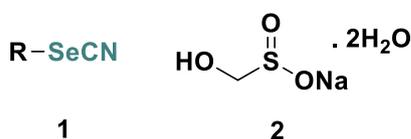
La funcionalización de diversas moléculas con la inserción de átomos de selenio es de gran importancia no solamente para el estudio de la química orgánica, sino que también para disciplinas como farmacia, medicina, agroquímica y la ciencia de materiales. Estos avances se ven beneficiados debido a las destacables características de estas moléculas, que van desde antiinflamatorios, antitumorales, bactericidas y compuestos con interesantes propiedades ópticas (Ver capítulo 2). Adicionalmente, muchos de los compuestos organoseleniados presentan un rol importante para la obtención de compuestos quirales, ya que actúan como ligandos. La síntesis de compuestos asimétricos es de gran valor de estudio, así que desarrollar una metodología en donde se puedan obtener este tipo de estructuras es de gran interés.^{11,12}

La ruptura de enlaces Se-Se mediante irradiación lumínica es posible, originando la inserción del heteroátomo en sistemas aromáticos, y que la síntesis de estos precursores dicalcogenados es sencilla, ya que existen numerosos ejemplos en literatura. Por lo tanto, aplicar el concepto de proceso telescópico, es decir, ensamblar estos dos procedimientos en un sistema de flujo continuo, resulta en la búsqueda de este trabajo. No obstante, al ser dos reacciones diferentes, por una parte la reducción con rongalita de selenocianatos aromáticos y la fotólisis de diselenuros para la activación de enlaces C-H en sistemas aromáticos, es necesario realizar dos análisis separados para poder unificarlos.

3.1.2.1. SÍNTESIS DE DISELENIOS ORGÁNICOS POR MÉTODO REDUCTIVO

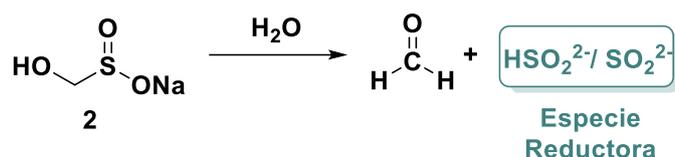
La metodología que se abordará para obtener estos compuestos tiene su origen en los resultados obtenidos durante la tesis doctoral del Dr. Willber Castro-Godoy¹³.

Para la síntesis de estos compuestos se emplea como material de partida selenocianato orgánico **1** y Rongalita® **2** (dihidroximetansulfonato de sodio dihidrato) (Esquema 3.7).



Esquema 3.7 Estructuras de selenocianatos (1) y Rongalita® (2)

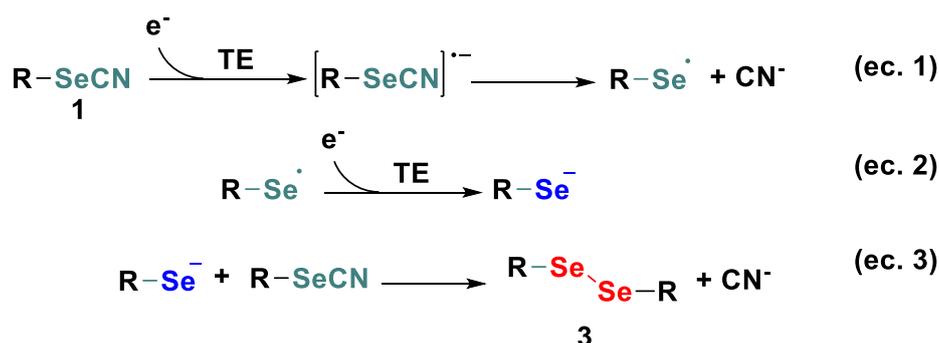
En primera instancia, para entender el proceso de esta reacción, es necesario mencionar las propiedades reductivas de **2**, este compuesto fue utilizado en innumerables sistemas debido a su practicidad (debido a que es un compuesto sólido), accesible económicamente y, además, que no genera subproductos que puedan perjudicar las reacciones de interés. En adición, la rongalita también se puede utilizar como fuente de SO_2^{2-} .¹⁴ siendo esta versatilidad la que permite la popularización de la rongalita para usos de síntesis (Esquema 3.8).



Esquema 3.8 Descomposición de Rongalita

Entendida cual es la especie reductora, los ensayos de reducciones de selenocianatos empleando esta especie presentan resultados asombrosos siendo compatibles con una amplia gama de sustratos, pero, además, en tiempos cortos de reacción y con excelentes rendimientos aislados de los productos.

El mecanismo de reacción por el cual procede el sistema se encuentra ampliamente estudiado.¹⁵ Se puede hipotetizar que la rongalita (es decir, su especie reductora) transfiere un electrón al sustrato selenocianato **1** para formar el radical anión del mismo. Posteriormente fragmenta generando un radical centrado en selenio y el anión cianuro (Ecuación 1, Esquema 3.9). A continuación, debe existir una segunda reducción, pero en esta oportunidad el electrón debe ser transferido al radical de selenio para formar el anión seleniuro (Ecuación 2, Esquema 3.9). Finalmente, ocurre un ataque nucleofílico desde el anión hacia el selenocianato, el cual genera el dímero calcogenado **3** y cianuro (Ecuación 3, Esquema 3.9).



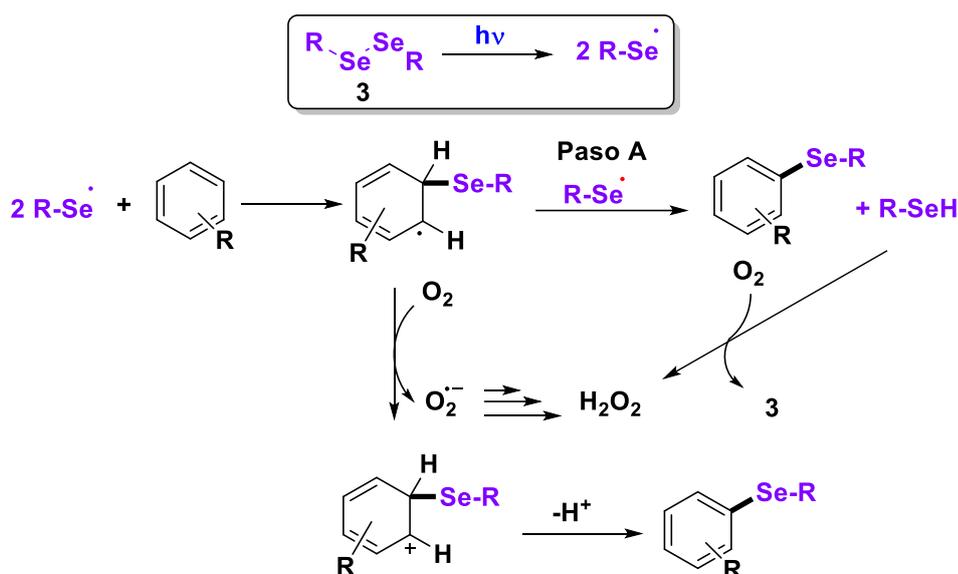
Esquema 3.9 Mecanismo de reacción para la formación de diselenios a partir de selenocianato

En breves palabras, la síntesis de compuestos derivados de **3**, es muy sencilla, por lo que puede realizarse de una manera práctica y efectiva. No obstante, el desafío de estos sistemas que son estudiados en *batch* es siempre la posibilidad del escalado.

3.1.2.2. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGANOSELENIADOS EMPLEANDO LUZ VISIBLE

En este apartado, se mencionará brevemente la síntesis de compuestos organoseleniados empleando luz visible teniendo en cuenta que el sistema fue estudiado en el capítulo anterior en su versión *batch*.¹⁶

El resultado del estudio de la interacción de dímeros de selenio empleando luz azul genera radicales centrados en el heteroátomo, estas especies posteriormente pueden reaccionar con una gran diversidad de sistemas aromático y alquenos ricos en electrones como por ejemplo el anetol. En concordancia con lo anterior, la metodología desarrollada es compatible con aril-, bencil- y alquil- di selenios, soportando también diversos sustituyentes tomadores (CF_3 , F, Br, etc) y donores de electrones (CH_3 , OCH_3) en sus estructuras (Esquema 3.10).



Esquema 3.10 Síntesis de compuestos orgánicos seleniados empleando luz visible

Este trabajo presenta grandes virtudes en cuanto a términos sintéticos, ya que, el método es económico, sigue los principios de la química verde (libre de metales de transición y/o fotocatalizadores), rendimientos óptimos y practicidad. No obstante, y al igual que la síntesis de los precursores, el escalado de la reacción es un tópico que puede mejorarse al utilizar la química en flujo.

3.2. OBJETIVOS

Visualizada cuales son las ventajas de la química en flujo en relación a las reacciones fotoquímicas, y teniendo como objetivo sintetizar compuestos organoseleniados se pueden plantear dos etapas para este proceder:

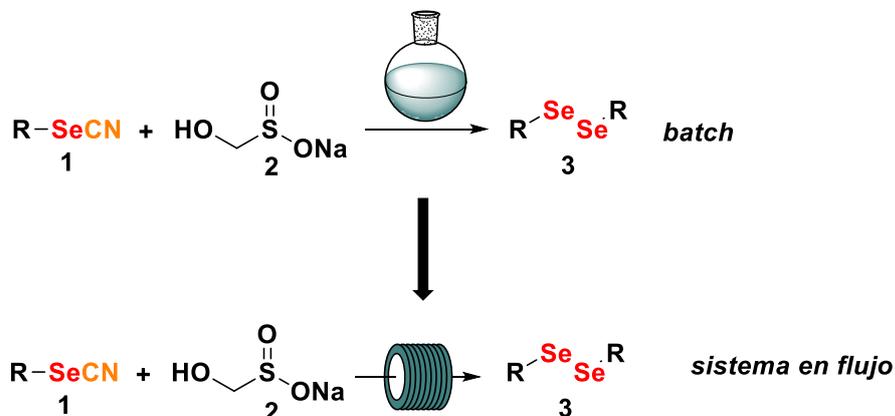
1) Síntesis del precursor di seleniados (Se-Se) empleando como material de partida selenocianatos orgánicos. La reacción de estudio será la vía reductiva para su obtención empleando Rongalita[®] vía una reacción térmica.

2) Síntesis de productos seleniados empleando dímeros de calcógeno como sustratos. El sistema procede mediante la ruptura homolítica del enlace Se-Se promovida por luz. En estos términos se puede nombrar a esta etapa como “lumínica” o “fotoquímica”.

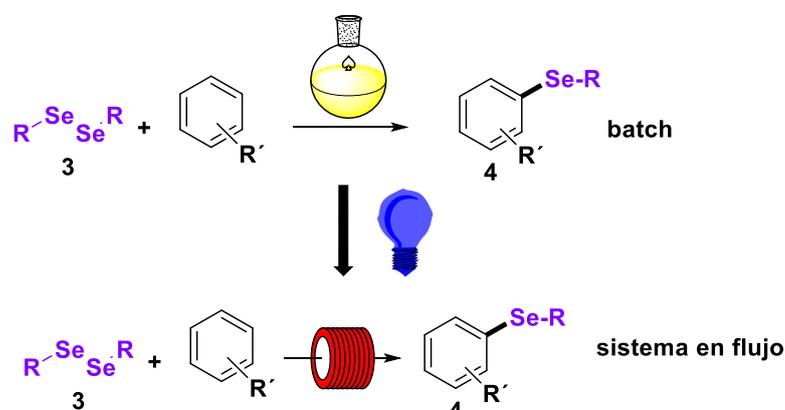
La meta del presente trabajo es emplear las virtudes de la química en flujo no solamente para poder escalar ambas reacciones. Sino también, poder diseñar un sistema donde las reacciones sean consecutivas y logre obtener el producto final sin la necesidad de aislar intermediarios de síntesis. En este sentido, el protocolo de síntesis por pasos cobra un especial sentido, pero además se lograría unificar dos reacciones “oscura” y “lumínica” las cuales se desarrollan en condiciones totalmente diferentes.

Como objetivos de este capítulo y revisada toda la información que se posee sobre estos sistemas se plantean los siguientes objetivos.

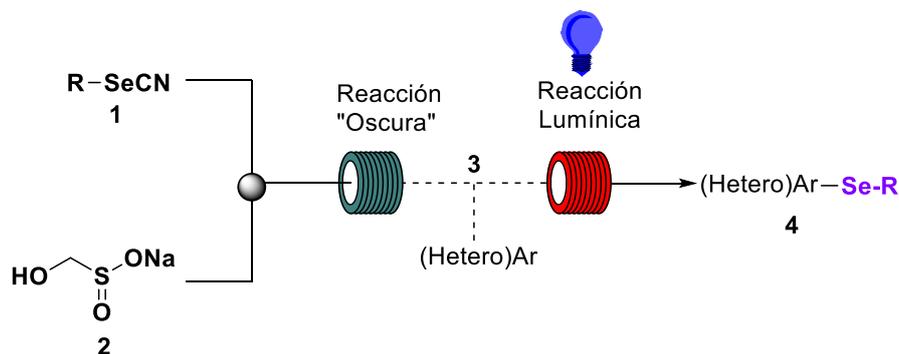
✓ Adaptar la estudiada reducción de selenocianatos orgánicos empleando Rongalita[®] como donador de electrones, a sistemas en flujo.



✓ Trasladar la reacción fotoquímica de formación de especies reactivas de selenio promovidas por luz, a sistemas en flujo, también llamados “*photo flow*”.



✓ Coordinar y diseñar un sistema de síntesis en pasos empleando química en flujo donde se puedan obtener compuestos organoseleniados de una forma sencilla y con resultados óptimos, tanto en conversión como en tiempo. Así mismo, compatibilizar dos sistemas diferentes en un solo flujo de trabajo, donde la conversión de especies no presente una dificultad para el paso subsiguiente.

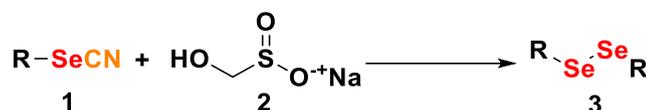


3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente, la forma más sencilla de abordar este desafío de síntesis en etapas, es dividir paso por paso las reacciones para poder compatibilizar concentraciones, solventes, aditivos para optimizar tiempo y rendimientos. Así mismo, la manera más práctica de realizar esta tarea es estudiar previamente en *batch* con el fin último de llevar a cabo estas reacciones en flujo continuo.

3.3.1. SÍNTESIS DE COMPUESTOS DI SELENIOS EN FLUJO

En esta sección se mencionarán los resultados más importantes obtenidos para la síntesis de compuestos di calcogenado empleando una metodología reductiva, cuyo agente reductor es Rongalita® (Esquema 3.11).



Esquema 3.11 Reducción de selenocianatos

En el grupo de investigación donde esta tesis transcurrió, se desarrolló un protocolo para obtener estos productos de manera sencilla y cuantitativa, pudiéndose conseguir conversiones completas en 30 minutos. No obstante, y teniendo en mente el objetivo de adaptar esta reacción a condiciones en flujo, es necesario explorar la solubilidad de los compuestos, ya que, este es un parámetro muy importante para el fin que se persigue. La mezcla óptima reportada para esta reacción alude a una mezcla DMF/agua (95/5) mencionando que una pequeña alícuota de agua es necesaria para que el sistema pueda progresar de manera óptima. Sumado a esto, la reducción con Rongalita se puede considerar “limpia” debido a que no genera subproductos, eliminando dióxido de azufre (SO₂) y formaldehído. Finalmente, la pérdida de anión cianuro debe agregarse en los subproductos, pudiéndose observar que estas especies no afectan al producto final.

3.3.1.1. OPTIMIZACIÓN DE CONDICIONES: SÍNTESIS DE DISELENIOS ORGÁNICOS

Los resultados obtenidos para la reducción de selenocianatos orgánicos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 3.1), el sustrato modelo para la optimización es el bencil selenocianato **1a** debido a su fácil obtención y manipulación.

Finalizada la optimización de solventes, se puede aplicar estos resultados en el sistema flujo. El reactor que se emplea en este apartado posee un volumen de 2,35 mL, las cánulas por donde circulan los reactivos son de polímero perfluoralcoxi (PFA) (0,75 mm d.i.). En esta oportunidad, los dos

sustratos son introducidos en dos corrientes distintas, y son impulsadas mediante una bomba de HPLC (Esquema 3.12).

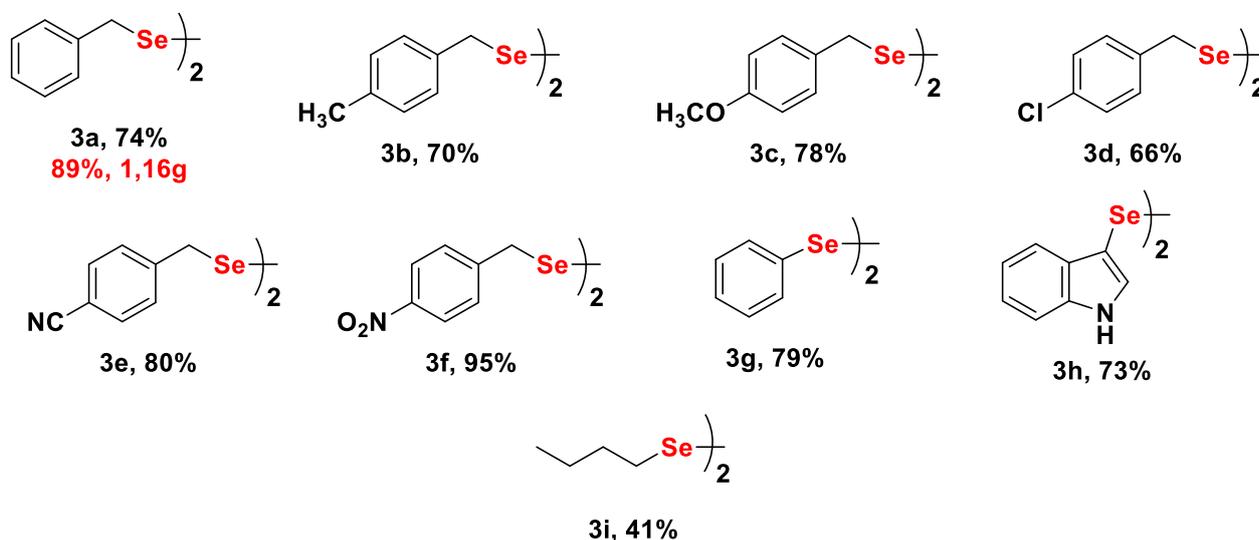
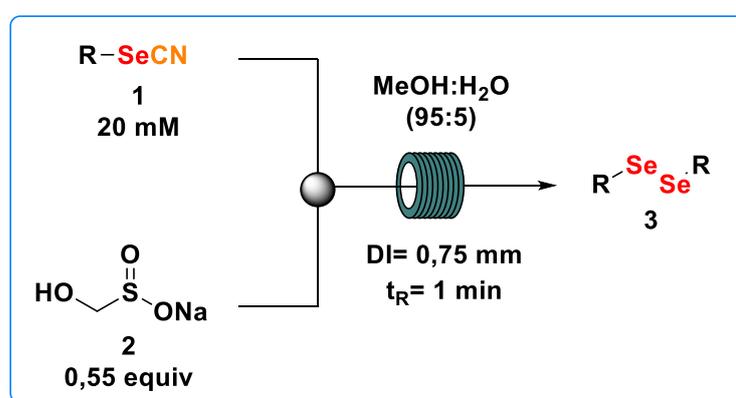
Tabla 3.1 Optimización de solvente para la reducción de selenocianatos (batch)

Entrada	Solvente	Concentración 1a (mM)	Observaciones	Conversión (%)
1	1,4 dioxano	10	Poco soluble	N.R.
2	<i>i</i> -PrOH	10	Poco soluble	41
3	MeCN	10	Poco soluble	61
4	EtOH	10	Poco soluble	64
5	DMF	10	Soluble	100
6	MeOH	10	Soluble	100
7	MeOH	20	Soluble	98
8	MeOH	30	Soluble	98
9	MeOH	50	Precipitado	99

Condiciones de reacción: **1a** (0,2 mmol), **2** (0,55 equiv.), solvente (2 mL) a temperatura ambiente. Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

La concentración inicial de los selenocianatos que fue elegida corresponde a 20mM y con la mezcla de solventes metanol/agua (95:5) y 0,55 equivalentes de Rongalita[®]. Dentro de las optimizaciones de tiempos realizadas los resultados más alentadores se obtuvieron a tiempos extremadamente cortos, que corresponde a 1 minuto (tiempo de residencia de los reactivos). En efecto, cuando el sustrato modelo **1a** (bencil selenocianato) se expone a condiciones de flujo continuo, el producto **3a** puede obtenerse en rendimientos aislados del 74%. Así mismo, la química Flow tiene la virtud de poder realizarse a escala gramos, por lo cual, para la reducción de bencil selenocianatos, se pudo obtener 1,16g de producto **3a** (corresponde a un rendimiento aislado de 89%) a partir de 1,5g de **1a** y 0,65g de Rongalita[®]. En concordancia con los excelentes resultados obtenidos, se extendió este protocolo a una amplia variedad de bencil, aril y alquil selenocianatos donde su reducción es sumamente efectiva pudiéndose obtener porcentajes entre 41-95%. Como se

puede apreciar en el esquema 3.12, la metodología es compatible con sustratos tanto donores como tomadores de electrones, así también, como con halógenos. Un caso particular de este procedimiento es el producto **3i** el cual pudo ser aislado en un 41%, este porcentaje moderado también se debe atribuir a la volatilidad misma de la molécula. En todos los casos se utilizan dos jeringas donde se encuentran los reactantes por separado, y estas están conectadas por cánulas, las cuales confluyen en el sistema en flujo mediante un mezclador del tipo T. Para la reacción a escala gramo, el flujo que se empleó fue de 1,5mL/min con un tiempo de residencia de 1min por un período de 6h.



Esquema 3.12 Reducción de selenocianatos (sistema en flujo)

3.3.1.2. OPTIMIZACIÓN DE CONDICIONES: SÍNTESIS DE 3-SELENOINDOLES EN FLUJO

Para esta segunda etapa, se profundiza en la funcionalización de indoles fotoinducida, es decir, y al contrario de la etapa anterior, se debe recordar que

la metodología que se emplea en este estudio requiere la irradiación de luz, más precisamente azul, que proviene de fuentes LEDs. El cambio del equipamiento en este sentido, es radical debido a que el sistema en flujo debe adaptarse a la necesidad particular de esta metodología. Para esta ocasión, la fuente lumínica (tiras LEDs azules) se dispone alrededor de las cánulas por las cuales viajan los sustratos. La disposición del equipo utilizado en esta experiencia puede visualizarse en Figura 3.1.

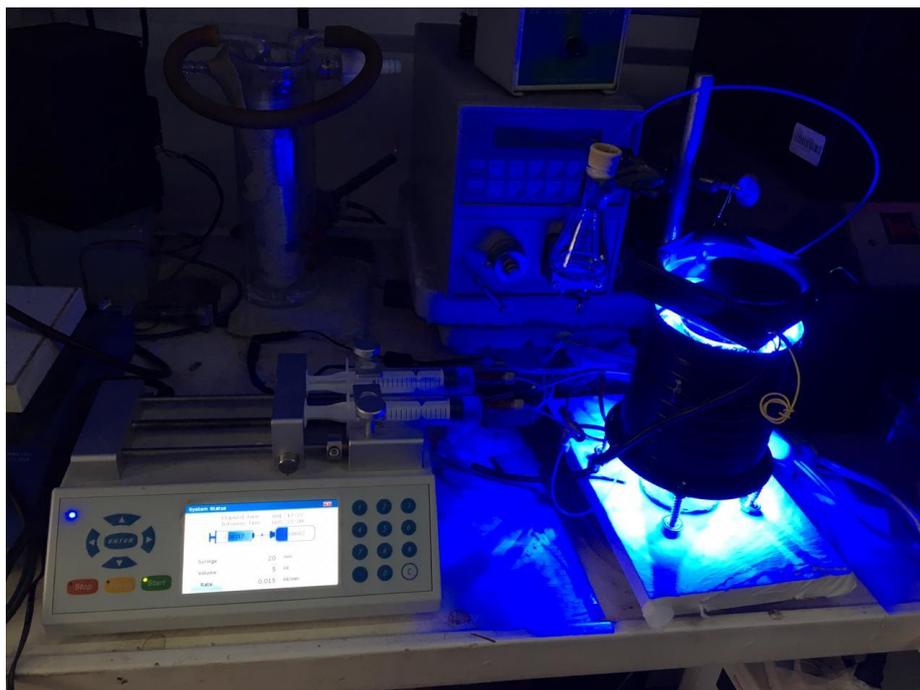


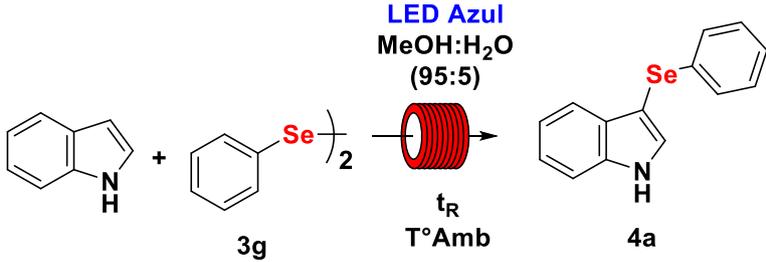
Figura 3.1 Equipo de química en flujo

Con respecto a la optimización de condiciones, debemos recordar que en condiciones de mesada (*batch*) el sistema necesita 18h de irradiación continua para obtener buenos resultados, sumado a esto, existen sustratos que requerían un tiempo mayor para lograr conversiones aceptables. En esta oportunidad, las reacciones de funcionalización de indoles se realizarán empleando MeOH, debido a que se demostró que los medios alcohólicos funcionan de forma eficiente en este sistema, pero, además, porque facilita la compatibilización de solventes entre el paso ambos pasos de reacción. Se debe recordar, que evitar el cambio de solvente entre reacciones de pasos múltiples, facilita el trabajo del usuario y evita el exceso de manipulación por parte del

mismo. Respecto al reactor que se utiliza, posee un volumen total de 6,29mL de PFA (0,75mm d.i.).

En un primer acercamiento, se evalúan las concentraciones de los sustratos y el tiempo de residencia. Estos valores se ven reflejados en la tabla 3.2.

Tabla 3.2 Optimización de condiciones, síntesis de 3 seleno indoles



Entrada	[Indol] (mM)	[3g] (mM)	t _R (h)	Conversion (%)
1	5	2,5	0,65	64
2	10	5,0	0,65	47
3	10	5,0	1,3	75
4	10	5,0	2.0	99 (64 [*])
5 ^{**}	10	5,0	2.0	35
6 ^{***}	10	5,0	2.0	61

Condiciones de reacción: Las conversiones fueron determinadas mediante CG. ^{*}Rendimiento aislado.

^{**}Reacción en batch utilizando 1 lámpara LED. ^{***}La reacción en batch utilizando 15 lámparas LEDs

Las conversiones que se presentan en la siguiente tabla corresponden a áreas relativas de cromatografía gaseosa (CG).

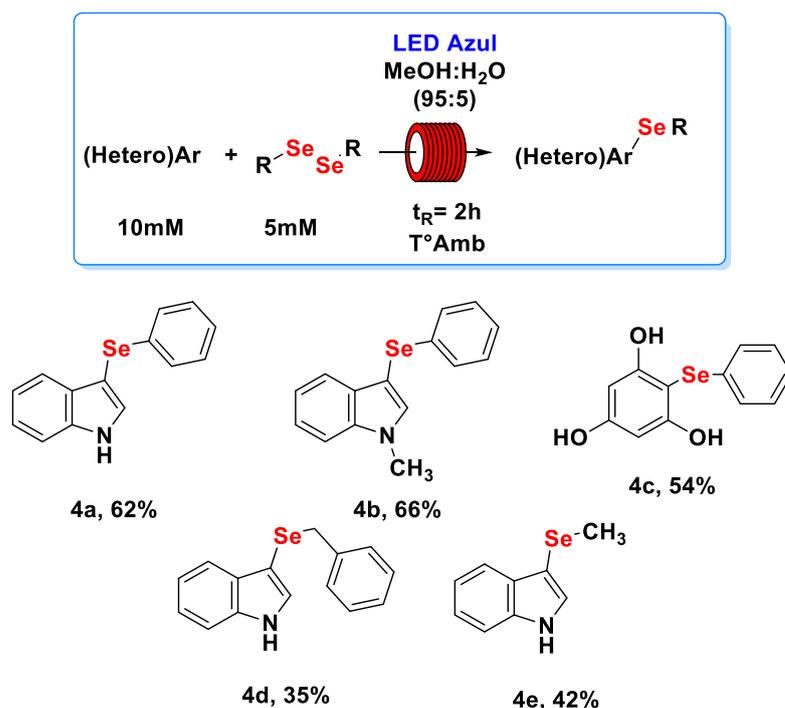
Las concentraciones bajas de ambos sustratos permiten obtener una conversión del 64% en un tiempo de residencia (t_R) de 0,65h (Tabla 3.2, entrada 1). Notablemente, la conversión de producto disminuye cuando la concentración de ambos reactivos aumenta al doble obteniendo solo un 47% de producto (Tabla 3.2, entrada 2). No obstante, si el tiempo (t_R) se incrementa a 1,3 o 2 h, la conversión se puede conseguir de forma completa (Tabla 3.2, entrada 3 y 4). En este sentido, es necesario remarcar que el tiempo de las reacciones *batch* es próximo a 18h. Por lo tanto, la disminución de este parámetro es muy importante, siendo una de las principales mejoras al sistema.

Un experimento que permite evidenciar estas mejoras, se constituye al realizar el experimento en condiciones *batch* utilizando un fotorreactor con una única luz LEDs azul (3W) y otra con 15 luces azules LEDs de 3W (emulando al sistema de irradiación del reactor en flujo utilizado en la experiencia). En ambos casos, las conversiones que se obtuvieron fueron bajas con respecto a la versión en flujo, 35% y 61% respectivamente (Tabla 3.2, entrada 5 y 6).

El mecanismo de reacción para la obtención de 3-selenoindoles, ya fue discutido en profundidad en el capítulo anterior. Debido a que el sistema en flujo se enfoca en ajustes de condiciones experimentales, las conclusiones sobre el proceder del sistema, siguen siendo similares. Para más detalles sobre el mecanismo consultar capítulo 2.

La metodología para obtener indoles funcionalizados, no solamente es particular de estos sistemas aromáticos, sino más bien, de compuestos ricos en electrones. Es por ello, que se ensayan sustratos como *N*-metil indol y fluoroglucinol. Estas moléculas constituyen ejemplos significativos dentro de este trabajo. Los resultados que se obtienen para esta reacción por separado se ven reflejados en el esquema 3.13, en donde si bien los rendimientos aislados son de moderados a buenos, se debe tener en cuenta que el tiempo empleado es menor, aproximadamente de 2h de residencia de los sustratos en el reactor. Sumado a esto, es necesario remarcar, que para la funcionalización de sistemas aromáticos fotoinducida, ambos reactantes son colocados en la misma jeringa, al contrario que con el paso anterior donde se debe ponerlos por separado y que luego confluyan empleando un mezclador tipo T. En este caso no es necesario debido a que como la reacción necesita luz como propulsor de la misma, estos no generan ningún tipo de transformación previa a la excitación. Los resultados que se obtuvieron fueron satisfactorios para el uso de indol como sistema aromático donde la obtención de productos tales como **4a** (Esquema 3.13) y **4b** (Esquema 3.13) es posible y con buenos rendimientos. Así mismo es de valor ensayar otros sistemas aromáticos ricos en electrones como el fluoroglucinol, el producto que se obtiene corresponde a **4c** (Esquema 3.13) donde puede obtenerse con valores aceptables del 54%. Un dato importante a conocer es si el sistema de reacción es solamente

compatible para difenildiselenios, es por ello que otros dímeros calcogenados fueron puestos a prueba. El producto **4d** (Esquema 3.13) que puede obtenerse en rendimientos moderado demuestra la compatibilización de la reacción con dibencildiselenios. En concordancia con lo anterior, dimetildiselenio también demuestra ser un sustrato apto para la funcionalización de indoles, dando lugar a el producto **4e** (Esquema 3.13).



Esquema 3.13 Activación de enlace C-H en sistemas aromáticos (sistema en flujo)

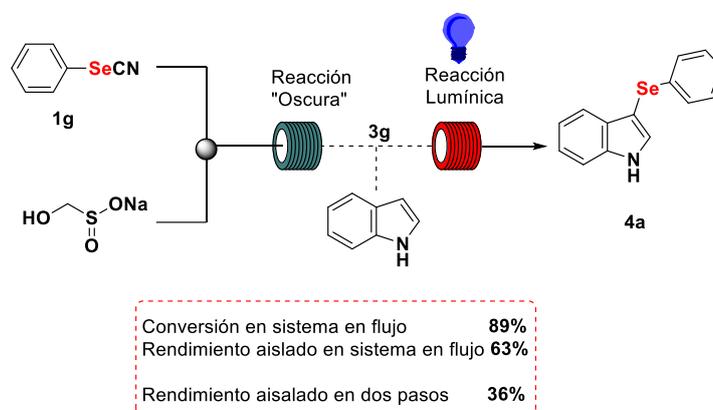
3.3.1.3. REACCIÓN DE PASOS MÚLTIPLES PARA LA OBTENCIÓN DE 3-SELENOINDOLES

A modo de conclusión de este trabajo, finalizada la optimización y compatibilización de ambos procesos por separado, es necesario secuenciarlos para observar o no las virtudes de la química en flujo en este sistema de reacción.

En el primer paso de reacción en donde se empleaban aril selenocianatos **1** en presencia de Rongalita® **2** para la reducción química y formación del correspondiente diselenio. Se pueden obtener resultados excelentes en tiempos próximos a 1 minuto. Para poder realizar la secuencia de reacción hasta la obtención del producto final, la mezcla de reacción de este paso se

emplea sin purificación. A fin de proceder con la funcionalización de sistemas aromáticos, más precisamente indol fue el sustrato empleado como modelo para tales fines, este heterociclo se encontraba en solución dispuesto en otra jeringa, la cual, alimenta al segundo flujo. Siendo de esta manera, las dos reacciones consecutivas en un flujo continuo. En esta ocasión, la conversión alcanzada corresponde a un 89% luego de 2h de irradiación (Esquema 3.14).

El rendimiento general para la síntesis en flujo continuo de 3-selenoindol **4a** en rendimiento aislado fue de 63%. Estos resultados generan buena expectativa de la metodología diseñada debido a que, evitar los procesos de purificación entre reacciones, es una ventaja importante, sumado a la posibilidad futura de poder automatizar estos procesos. Para poder comparar estos resultados, se realizó un experimento en donde se realizaba la síntesis de **4a** realizada en dos pasos "discretos" donde se realiza una purificación entre cada reacción (reacciones en *batch*). El rendimiento de la primera etapa, es decir, la formación de **3g** a partir de **1g**, se obtiene con un rendimiento aislado de 79%. Para la segunda etapa, la transformación de **3g** a **4a**, se logra con un rendimiento global de 49% (Esquema 3.14). Comparando el proceso en *batch* de dos pasos (79% y 49% de rendimientos aislados respectivamente) conllevan un rendimiento global (36%) mientras que empleado el sistema en flujo (63%) en *tándem*, estos valores claramente reflejan una versatilidad y utilidad al método sintético y los beneficios de la química en flujo (Esquema 3.14). Las principales ventajas la química Flow es la disminución de tiempo de reacción y la practicidad al momento de aislar los productos.



Esquema 3.14 Sistema integrado de reacciones

3.4. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pudieron obtener de la optimización de estos sistemas, se corresponden con las virtudes naturales del sistema en flujo, ya que, la obtención de productos es factible de manera óptima (en este caso particular 3-selenoindoles) con una reducción marcada de tiempo de reacción, sumado a la posibilidad de compatibilizar dos procesos diferentes.

En este sentido, poder desarrollar un método de trabajo donde un proceso “oscuro” seguido de un proceso lumínico, es importante ya que permite una vez más, poder extender las posibilidades dentro del trabajo convencional del laboratorio. Así mismo, y como otra ventaja relevante, es poder omitir procesos de purificación los cuales tienden ser tediosos, empleando mucho tiempo y recursos, en esta ocasión el uso de crudos de reacción sin ningún tipo de purificación previa, fue empleado con éxito en la secuenciación del sistema.

Finalmente, se puede concluir que la síntesis de diaril seleno éteres asimétricos es posible, partiendo de selenocianatos orgánicos, empleando como método sintético las reacciones en pasos múltiples. Estos se pueden obtener tanto en escala de laboratorio, como en escala gramo teniendo en cuenta que los productos obtenidos pueden llegar a ser relevantes por su interés farmacológico y/o tecnológico. Siendo los sistemas en flujo continuo una poderosa herramienta que permite acercar el área de investigación básica con los intereses de un escalado industrial.

3.5. BIBLIOGRAFIA

1. Baumann, M. & Baxendale, I. R. Continuous photochemistry: the flow synthesis of ibuprofen via a photo-Favorskii rearrangement. *React. Chem. Eng.* **1**, 147–150 (2016).
2. Britton, J. & Raston, C. L. Multi-step continuous-flow synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **46**, 1250–1271 (2017).
3. Plutschack, M. B., Pieber, B., Gilmore, K. & Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **117**, 11796–11893 (2017).
4. Sambigao, C. & Noël, T. Flow Photochemistry: Shine Some Light on Those Tubes! *Trends Chem.* **2**, 92–106 (2020).
5. Tucker, J. W., Zhang, Y., Jamison, T. F. & Stephenson, C. R. J. Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow. *Angew. Chemie Int. Ed.* **51**, 4144–4147 (2012).
6. Freeman, D. B., Furst, L., Condie, A. G. & Stephenson, C. R. J. Functionally Diverse Nucleophilic Trapping of Iminium Intermediates Generated Utilizing Visible Light. *Org. Lett.* **14**, 94–97 (2012).
7. Nguyen, J. D., Tucker, J. W., Konieczynska, M. D. & Stephenson, C. R. J. Intermolecular Atom Transfer Radical Addition to Olefins Mediated by Oxidative Quenching of Photoredox Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 4160–4163 (2011).
8. Soc, C., Guidi, M., Seeberger, H. & Gilmore, K. How to approach flow chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **49**, 8910–8932 (2020).
9. Yoshida, J., Takahashi, Y. & Nagaki, A. Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. *Chem. Commun.* **49**, 9896–9904 (2013).
10. Vukelić, S., Kokschi, B., Seeberger, P. H. & Gilmore, K. A Sustainable, Semi-Continuous Flow Synthesis of Hydantoins. *Chem. – A Eur. J.* **22**, 13451–13454 (2016).
11. Godoi, M., Paixão, M. W. & Braga, A. L. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. *Dalt. Trans.* **40**, 11347–11355 (2011).

12. Braga, A. L. & Vargas, D. S. L. and F. Enantioselective Synthesis Mediated by Catalytic Chiral Organoselenium Compounds. *Current Organic Chemistry* **10**, 1921–1938 (2006).
13. Castro-Gdoy, W. D. "Catálisis foto-redox orgánica: Aspectos fotofísicos y preparativos de transformaciones químicas empleando luz visible". (2018).
14. Kotha, S. & Khedkar, P. Rongalite: A Useful Green Reagent in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **112**, 1650–1680 (2012).
15. Houmam, A., Hamed, E. M. & Still, I. W. J. A Unique Autocatalytic Process and Evidence for a Concerted-Stepwise Mechanism Transition in the Dissociative Electron-Transfer Reduction of Aryl Thiocyanates. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 7258–7265 (2003).
16. Lemir, I. D., Castro-Godoy, W. D., Heredia, A. A., Schmidt, L. C. & Argüello, J. E. Metal- and photocatalyst-free synthesis of 3-selenylindoles and asymmetric diarylselenides promoted by visible light. *RSC Adv.* **9**, 22685–22694 (2019).

CAPÍTULO 4

TIO- Y SELENOCIANACIÓN DE COMPUESTOS AROMÁTICOS

Activación de enlaces C-H promovida por luz

Se profundizará sobre la tiocianación de compuestos aromáticos empleando agentes oxidantes. La fuente primaria de energía del presente trabajo es luz Violeta. Esta metodología se hace extensiva a selenio.

4.1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos órganosulfurados son por definición, compuestos orgánicos que contienen al menos un átomo de azufre en su estructura. Generalmente, se los suele asociar con sustancias olorosas, siendo esta su característica sensorial más reconocida. No obstante, este tipo de moléculas se pueden encontrar en la naturaleza en estructuras esenciales para la vida, por ejemplo, penicilina y aminoácidos (cisteína y metionina). Tal es la importancia del azufre para la vida terrestre, que diversas teorías sobre la evolución de la tierra hacen especial énfasis en este elemento¹. También se pueden encontrar en fármacos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias², Alzheimer³, cáncer⁴ y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁵, como así también en materiales de interés tecnológico como el PEDOT⁶ (Figura 4.1). La continua demanda e interés por este tipo de compuestos se debe a sus diferentes características y propiedades. Es por ello, que la química orgánica desarrolló un amplio y profundo estudio para su obtención. Una de las principales dificultades del uso directo de tioles y sulfuros a escala industrial suele ser la sensibilidad de estos precursores (oxidación u descomposición) y a sus olores particulares. Lo que hace difícil su manipulación y obliga a los investigadores interesados en obtener estos productos, a buscar alternativas que sean eficientes y prácticas en busca de este objetivo.

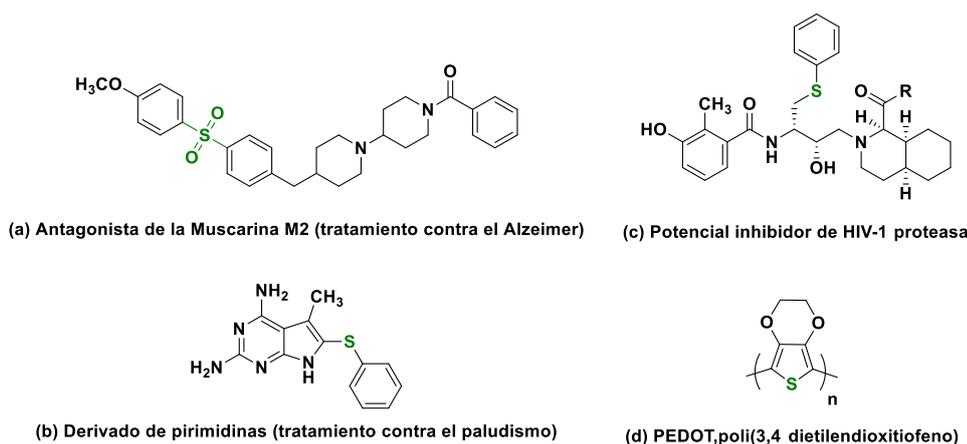
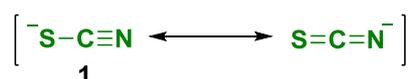


Figura 4.1 Moléculas que contienen azufre

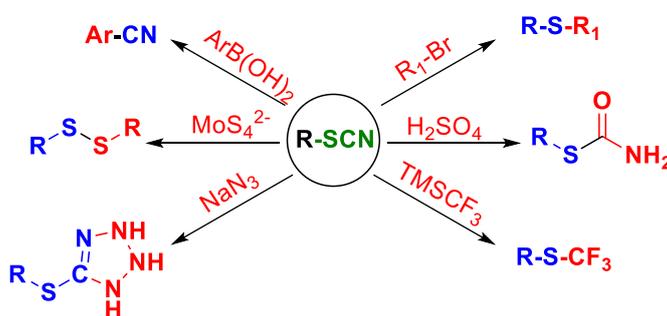
Es aquí donde surgen los tiocianatos como precursores importantes en química orgánica para incorporar un átomo de azufre en una molécula. El grupo tiocianato suele obtenerse a partir de su sal respectiva KSCN o NH₄SCN (siendo ambas las

más utilizadas), lo cual, en la práctica es una ventaja debido a su fácil manipulación. El anión tiocianato (-SCN) presenta una estructura de resonancia en donde la carga negativa se distribuye entre el átomo de azufre y nitrógeno, convirtiéndolo en un nucleófilo o ligando bidentado (Esquema 4.1). Sumado a esto, se lo suele considerar como un pseudohalogenuro debido a su semejanza en reactividad con los halógenos.



Esquema 4.1 Estructura resonante del anión tiocianato

Durante muchos años estos compuestos ocuparon un área de estudio y desarrollo importante en la química orgánica, esto se debe a la gran versatilidad que este nuevo tipo de sustratos poseen. Dependiendo de cuál sea el requerimiento de una estructura, el grupo tiocianato puede transformarse en diferentes funcionalidades manteniendo o no el átomo de azufre en la molécula, como así también el grupo nitrilo (-CN) (Esquema 4.2).



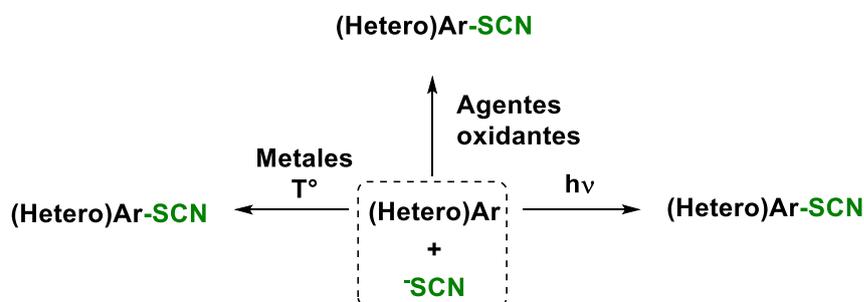
Esquema 4.2 Diferentes transformaciones del grupo tiocianato

La ductilidad que presenta los grupos tiocianatos motivó a su exploración en donde se desarrollaron los más diversos protocolos para su obtención, desde metodologías complejas y costosas, hasta más económicas y simples.

4.1.1. METODOLOGÍA SINTÉTICAS PARA LA INSERCIÓN DE TIOCIANATOS

Dentro de los métodos más frecuentes para funcionalizar compuestos orgánicos con tiocianato, se recurre a la oxidación del anión. Este proceso de síntesis se basa en la facilidad que presenta **1** para ser oxidado frente a una

amplia gama de reactivos. Los desarrollos consiguieron evolucionar de agentes oxidantes tóxicos o peligrosos trabajando a temperatura, pasando a fotorreacciones químicas, empleando colorantes orgánicos inocuos al medio ambiente, hasta el uso de electroquímica (Esquema 4.3).



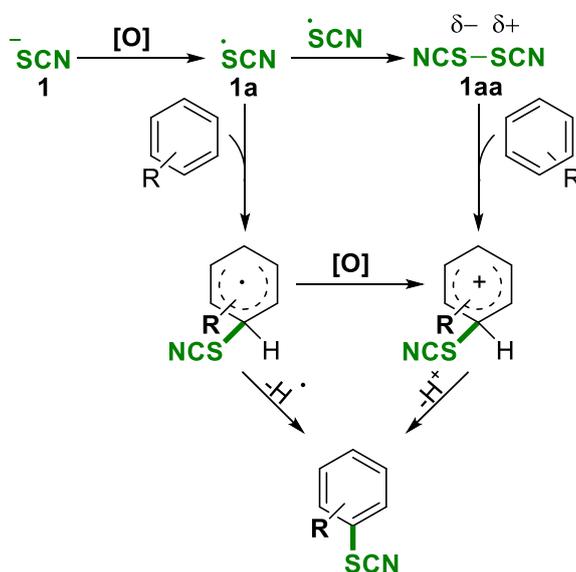
Esquema 4.3 Diversas metodologías para la tiocianación de compuestos orgánicos

4.1.1.1. SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE TIOCIANATOS EMPLEANDO AGENTES OXIDANTES

Durante años los químicos orgánicos desarrollaron metodologías para la tiocianación de diversos sustratos, en la mayoría de los casos empleando metales de transición, esto además de traer beneficios, posee desventajas, ya que, algunos de ellos presentan notable toxicidad, elevada generación de residuos, y costos económicos asociados. Es por ello, que los interesados en esta temática estudiaron diversas metodologías para disminuir o evitar estos detrimentos.

Uno de los mecanismos más aceptados por la comunidad científica, para la inserción de un grupo tiocianato **1**, recurre a la formación de una especie electrofílica por oxidación del grupo tiocianato (previamente se forma a partir del radical **1aa**) muchas veces representada por el dímero **1aa** de este grupo. Esta nueva especie es la razón por la cual al grupo tiocianato se lo considera un pseudohalogenuro, debido a su parecido en reactividad para compuestos activados para la sustitución electrofílica aromática (S_EAr). Dicha especie, posteriormente puede insertarse en un anillo aromático por sustitución electrofílica aromática (S_EAr). Aunque, algunos autores también sugieren la posibilidad de la inserción del radical **1a** para la obtención de estos productos, sin embargo, en muchos casos no hay suficientes evidencias sobre el

mecanismo propuesto. Finalmente, y dependiendo de la especie involucrada, el sustrato reestablece su aromaticidad (en el caso de ser aromático) mediante una eliminación de hidrógeno o protón (Esquema 4.4).



Esquema 4.4 Mecanismos propuestos para la tiocianación en sistemas aromáticos

Como se mencionó anteriormente, el primer paso necesario para formar la especie reactiva del tiocianato, requiere una oxidación, es decir, alguna especie que pueda aceptar un electrón del anión **1**. Uno de los agentes oxidantes más comúnmente utilizados para tal fin es Br_2 , el cual, fue reportado en 1993 por Anthony Curtis⁷. Este trabajo resulta de particular interés debido a que fue uno de los primeros avances libre de metales de transición en donde se obtienen tiocianatos, mediante una activación de un enlace C-H en fenoles (sustratos activados para la $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$). Si bien el mecanismo no está detallado, algunos autores se apoyan en el planteo previamente propuesto. A pesar de que los resultados fueron óptimos para esta metodología, es clave remarcar que el uso de este halógeno es dificultoso debido a su difícil manipulación y elevada toxicidad.

Dos alternativas a esta metodología fueron publicadas en el año 2008⁸ y 2009⁹ en donde se utilizan pentóxido de diiodo (I_2O_5) y ácido iódico (HIO_4) respectivamente para la oxidación del anión tiocianato. Un punto a favor que poseen estas metodologías es que son capaces de la inserción de este grupo en más de 20 ejemplos y con rendimientos aislados superiores al 60%. Como desventajas se puede mencionar, la necesidad de que el sustrato esté activado

para la S_EAr (es decir, no es compatible con funcionalidades como grupos nitros o nitrilos) además, se emplean en solventes halogenados como diclorometano o cloroformo.

4.1.1.2. SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE TIOCIANATOS EMPLEANDO FOTOCATALIZADORES

Las metodologías que emplean agentes oxidantes resultan ser beneficiosas en términos cuantitativos, en muchos casos todos los reactivos no se usan en cantidades estequiométrica, lo que conlleva a una baja economía atómica, y a la generación de subproductos. Es en este punto, en donde la fotocatalisis produce un gran aporte a la síntesis orgánica.

Los reportes relacionados a la inserción del grupo tiocianato que involucran fotocatalisis, son bastante recientes debido al gran avance que se viene desarrollando en este tópico en los últimos años. En el año 2014, Fan¹⁰ *et al* reportaron la tiocianación regioespecífica de indoles empleando Rosa de Bengala (RB, figura 2) como fotocatalizador, siendo esta metodología exitosa en más de catorce derivados de este compuesto con excelentes rendimientos. Así mismo, el mecanismo propuesto parte de la formación del radical **1a**, el cual, se inserta en el anillo aromático (posición 3 del anillo indólico). Como desventajas de esta metodología, podemos mencionar la necesidad de emplear THF como solvente y el empleo de lámparas de mercurio como fuente lumínica y prolongados tiempos de irradiación (24h). Al año siguiente, Mitra y Hajra¹¹ publican el uso de Eosina Y di sódica (EY, figura 4.2) para la tiocianación de heterociclos de imidazol la cual, no solo funciona únicamente para tiocianatos sino también para selenocianatos (análogo de selenio). Esta metodología presenta ciertas mejoras en comparación con la de Fan, ya que, disminuyen el tiempo de reacción a 3 horas, introduce el uso de luces LED (verde) como fuente de irradiación, además de una mayor diversidad de productos obtenidos.

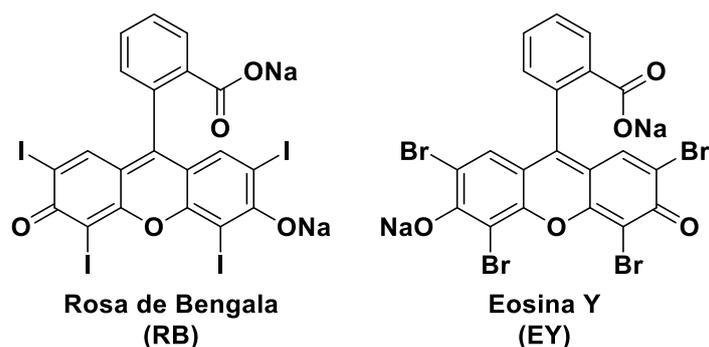
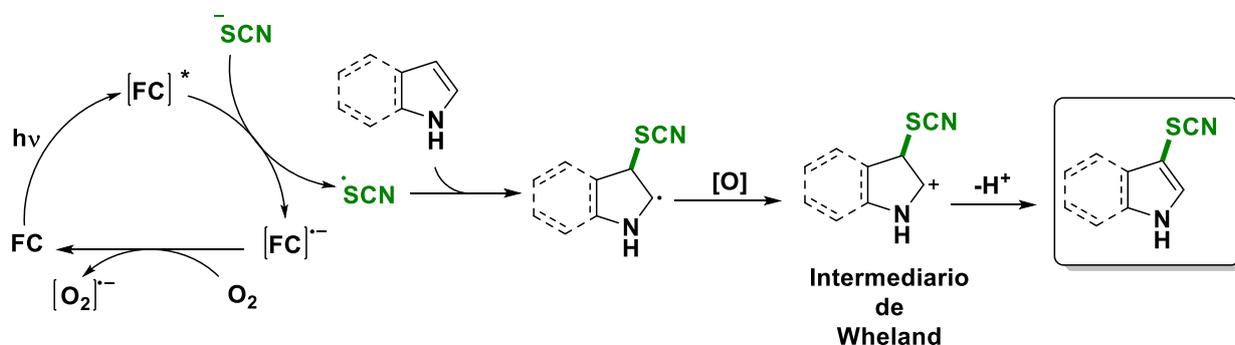


Figura 4.2 Estructuras de fotocatalizadores

Ambas contribuciones tienen en común el mecanismo de reacción propuesto por los autores. En un primer paso el fotocatalizador es excitado mediante una fuente lumínica y posteriormente, recibe un electrón del anión tiocianato, generando el radical del mismo. Este radical se inserta en el anillo aromático del sustrato formando un nuevo radical, pero esta vez, deslocalizado en el anillo aromático, el cual, puede oxidarse y en consecuencia, formar un carbocatión del tipo intermediario de Wheland¹² (Esquema 4.5). Finalmente, mediante una abstracción de protón, se reestablece la aromaticidad, obteniéndose el producto final.



Esquema 4.5 Mecanismo foto catalítico para la oxidación de tiocianatos

Es necesario mencionar que los autores Mitra y Hajra,¹¹ explican la selenocianación de sustratos, mediante el mismo mecanismo.

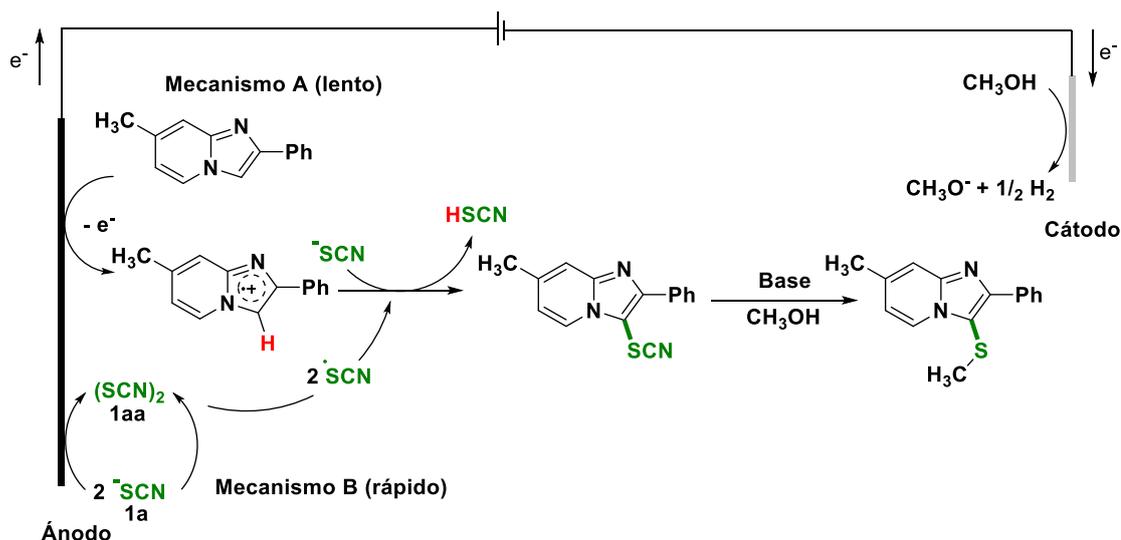
Hasta la fecha, solo dos publicaciones fueron reportadas empleando la fotocatalisis homogénea como herramienta sintética. No obstante, el mecanismo sigue siendo incierto en estos casos, debido a la posible formación del dímero **1aa**, el cual, no es considerado por parte de los autores. Esta hipótesis puede ser válida en este tipo de reacciones, ya que la formación de

1aa depende de la concentración del intermediario **1a**, y su cinética de dimerización en competencia con la inserción al anillo aromático.

Si bien la catálisis homogénea fue planteada con éxito para la síntesis de estos compuestos, en el 2018 Yu¹³ y colaboradores desarrollaron la síntesis de un material polimérico que funciona como fotocatalizador heterogéneo, el cual es capaz de realizar estas transformaciones con gran éxito, pudiéndose obtener más de 18 ejemplos con resultados de buenos a excelentes, y con la gran virtud de poder reciclar este material hasta 5 veces sin perder efectividad.

4.1.1.3. SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE TIOCIANATOS EMPLEANDO ELECTROQUÍMICA

Trabajos superadores en estos términos fueron reportados por Wen¹⁴ en el año 2020, donde introduce métodos electroquímicos para la síntesis de tiocianatos, como una nueva alternativa poderosa y eficiente. En esta oportunidad, la funcionalización ocurre principalmente en imidazopiridinas, en posición C3. La peculiaridad de este trabajo, se basa en el planteamiento de dos mecanismos posibles, en donde una de las posibilidades propone que no es el tiocianato quien se oxida, sino más bien, el sistema aromático se encarga de donar un electrón al ánodo, formando el radical catión del sustrato, y con posterior abstracción del protón en posición C3 y adición del radical tiocianato, se funcionaliza el anillo. No obstante, este proceder hipotético según los autores, correspondería a un proceso lento (mecanismo A, esquema 4.6) en donde la otra alternativa posible (es decir, la formación de una especie radicalaria que puede formar un dímero) no encuentra ninguna contraposición y se la declara como un mecanismo rápido (mecanismo B, esquema 4.6). Finalmente, en el trabajo en cuestión, se pueden obtener sulfuros asimétricos debido a la reducción de metanol en el cátodo (Esquema 4.6).



Esquema 4.6 Tiocianación de imidazopiridinas en C3

4.1.2. IMPLICANCIA E IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL INDOL

El sustrato modelo utilizado en esta oportunidad fue el indol **2**, el cual es una amina aromática, su elección se basa en que diversos estudios se realizaron en la modificación de esta estructura ya que su núcleo está presente en una amplia gama de estructuras biológicas de interés e importancia (Figura 4.3).¹⁵

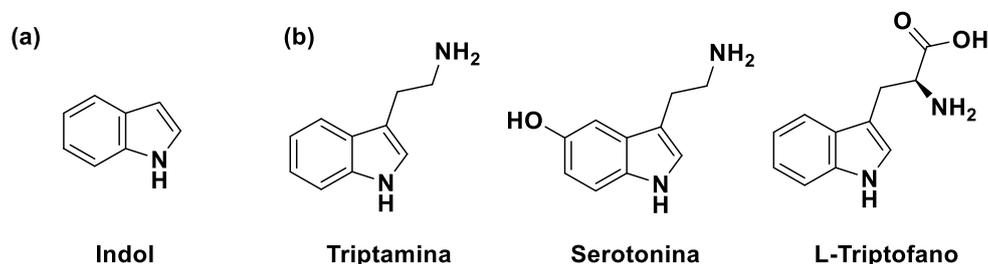


Figura 4.3 (a) Estructura del indol (b) Compuestos de interés biológico basados en Indol

La inserción de una nueva funcionalidad a la estructura del indol es atractiva desde diferentes puntos de vista, debido a su probada actividad biológica lo cual, podría presentar potenciales herramientas para el estudio en diferentes áreas.

4.2. OBJETIVOS

Mencionada la gran relevación en la obtención de tiocianatos para la posterior síntesis de compuestos azufrados, y teniendo en cuenta el gran desarrollo previo en diversos protocolos, podemos plantear una serie de objetivos a perseguir en orden de obtener una metodología limpia, económica y eco-amigable.

Objetivos específicos:

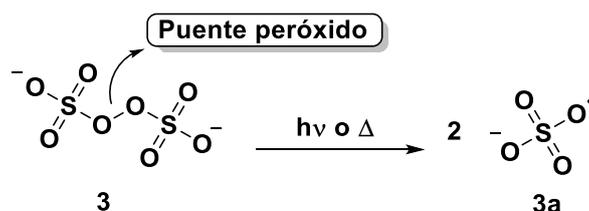
- ✓ Desarrollar una metodología para la obtención de tiocianatos empleando luz visible como fuente de energía.
- ✓ Extender el método diseñado a la inserción de otras funcionalidades de elementos del grupo 16 tales como cianato (-OCN) y selenocianato (-SeCN).
- ✓ Estudiar el mecanismo de reacción en cuestión, debido a que, hasta el día de hoy, persisten controversias.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1. ESTUDIO Y OPTIMIZACIÓN DE CONDICIONES DE REACCIÓN

Durante el estudio y desarrollo de esta metodología se emplearon sustratos comerciales, lo cual, facilitó el trabajo en términos de tiempo. Un primer análisis que se planteó fue la fotooxidación del grupo tiocianato, ya que, las metodologías presentadas previamente, recurren a estos métodos en orden de formar las mencionadas especies radicalarias o el dímero (**1a** o **1aa**, respectivamente). Sumado a esto, las distintas vías sintéticas como la fotocatalisis ya fueron exploradas, lo que limitaba el enfoque que se pretende. Por otra parte, un eje en común que presentan los trabajos anteriores, es la incompatibilidad de esta reacción en medio acuoso, por lo cual, desarrollar una metodología usando agua como solvente, sería superador sumado a la simplicidad de la metodología propuesta.

El agente oxidante elegido en esta oportunidad fue persulfato de potasio **3**. Si bien, este reactivo fue reportado para la misma reacción, no hay antecedentes de su empleo en medio acuoso y bajo la incidencia de luz. Ya que su empleo se relaciona mayoritariamente a iniciaciones térmicas en solventes orgánicos tales como acetonitrilo. La hipótesis que se plantea en este trabajo, es que la irradiación es capaz de romper el enlace peroxídico (O-O, también llamado puente peróxido) de esta estructura para liberar dos radicales sulfatos **3a**, encargados de la posterior oxidación (Esquema 4.7).



Esquema 4.7 Fotólisis o termólisis del anión persulfato

El eminente paso para la optimización de condiciones es demostrar la viabilidad del sistema de reacción planteado, para lo cual, un primer estudio fue la obtención de 3-tiocianato indol (**4a**) empleando diferentes cantidades del agente oxidante, bajo irradiación lumínica. Una de las ventajas de emplear persulfato como agente oxidante, es su solubilidad en agua lo cual está en concordancia con los objetivos planteados.

Tabla 4.1 Optimización de reacción de indol con el anión tiocianato

Entrada	$\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ (equiv.)	Tiempo (min)	Conversión (CG)
1	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,5)	360	30
2	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,0)	360	82
3	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5)	45	97
4	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5)	45	94
5	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5) (oscura)	60	70
6	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5) ^a	60	trazas
7	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5) (luz solar)	90	47%
8	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5)	60	100(99^b)

Condiciones de reacción: **2a** (0,2mmol), **1** (3 equiv.), solvente (2mL). El equipo Rayonet[®] estaba equipado con 6 lámparas de 300nm. ^a Reacción realizada en condiciones de oscuridad. ^b Rendimiento aislado

Se puede visualizar en Tabla 4.1, que la reacción da lugar a la formación del producto **4a**. El primer resultado destacable, se puede observar en la elección del solvente, en este caso consta de una mezcla binaria de agua: acetonitrilo (4:1), esta mezcla de solvente es ampliamente reportada en literatura debido a que es un medio principalmente acuoso, pero con el agregado de un cosolvente (acetonitrilo) para facilitar la solubilidad de los reactivos orgánicos. Esta mezcla resultó de utilidad ya que una de las premisas de este trabajo es encontrar una metodología que funcione principalmente en medios acuosos. Seguido a esto, variando las cantidades de agente oxidante y el tiempo se obtienen excelentes conversiones. Cuando se utilizan 0,5 equivalentes de persulfato de potasio en tiempos prolongados, no se obtiene conversión completa (Tabla 4.1, entrada 1) la explicación de este fenómeno recae en la pobre ruptura homolítica del anión persulfato. Seguido a esto, en cantidades estequiométricas de agente oxidante y sustrato, la conversión aumenta notoriamente e incluso trabajando en condiciones de exceso de oxidante, permite reducir el tiempo de reacción de 360 a 45 minutos, lo cual, es una ganancia remarcable (Tabla 4.1, entrada 2 y 3) sin embargo, hay que tener en cuenta que existe una ganancia en tiempo, pero empleando reactivos en exceso. Siempre se debe recordar, que cada mol de sal, genera dos moles de agente oxidante (radical anión sulfato **3a**). El cambio de persulfato de potasio por la correspondiente sal de amonio, no genera una ventaja en su empleo, por lo que se prosiguió el estudio con la sal potásica (Tabla 4.1, entrada 4). Así mismo, es menester evaluar la necesidad de uso de luz, en este caso en particular, se diseñaron dos experimentos complementarios, como se conoce el persulfato puede ser “activado” mediante calor o luz, las lámparas que se utilizaron generan calor residual debido a la resistencia eléctrica del alumbrado, por lo cual, una hipótesis es demostrar que la reacción es solamente inducida por luz proveniente de la fuente lumínica y no por el calor. Lo que se puede concluir es que bloqueando la luz directa del foto-reactor manteniendo la reacción en la zona de influencia de calor, la conversión es alta siendo del 70% (Tabla 4.1, entrada 5). No obstante, se puede observar a su vez la necesidad de luz para su inducción, ya que, no se obtiene producto en ausencia de irradiación y/o calor (Tabla 4.1, entrada 6). Un experimento interesante de cualquier reacción fotoquímica es la posibilidad de realizar la transformación química en presencia de luz solar, para

la tiocianación de indol se puede obtener un resultado alentador del 47% (Tabla 4.1 entrada 7). El principal problema que afecta estas reacciones es la poca reproducibilidad que presentaría este sistema, debido a que depende de las condiciones climáticas particulares de la fecha (reacción evaluada el 16/08/2018 a las 13:30 temperatura promedio 22,7°C). En adición a lo anterior, la luz solar no solamente funciona como fuente lumínica, sino además de calor. Por lo que, dificulta la discusión mecanística debido a que el persulfato de potasio puede fragmentarse tanto por inducción térmica o de luz. Concluyendo, en las mejores condiciones alcanzadas, se logra obtener un 100% de conversión con rendimientos aislados cuantitativos cercanos al 99% (Tabla 4.1, entrada 8).

Como se mencionó anteriormente, la inducción de la reacción puede ser tanto térmica como lumínica, con el fin de eliminar cualquier aporte de energía extra al sistema que no provenga de fotones, se intercambié el uso del equipo Rayonet® por lámparas LEDs. En este punto, es necesario aclarar que para la fotólisis del enlace peroxídico es necesario que el sistema absorba luz cercana al violeta (400nm). Afortunadamente, la longitud onda necesaria cae dentro de los límites del rango del espectro visible, por lo cual, cumple los objetivos de este trabajo. En breves palabras, se continuó empleando un fotorreactor LED con luz violeta, ya que esta emergente tecnología tiene la característica de generar luz “fría” es decir con un residual térmico casi nulo.

Como se mencionó anteriormente, la inducción de la reacción puede ser tanto térmica como lumínica, con el fin de eliminar cualquier aporte de energía extra al sistema que no provenga de fotones, se intercambié el uso del equipo Rayonet® por lámparas LEDs. En este punto, es necesario aclarar que para la fotólisis del enlace peroxídico es necesario que el sistema absorba luz cercana al violeta (400nm). Afortunadamente, la longitud onda necesaria cae dentro de los límites del rango del espectro visible, por lo cual, cumple los objetivos de este trabajo. En breves palabras, se continuó empleando un fotorreactor LED con luz violeta, ya que esta emergente tecnología tiene la característica de generar luz “fría” es decir con un residual térmico casi nulo.

El siguiente paso es verificar si existe alguna diferencia con los contraiones provenientes del anión tiocianato **1**. Como se mencionó anteriormente, el catión amonio suele aumentar la solubilidad de los iones en fase orgánica, lo cual, podría traducirse en mejores rendimientos a tiempos más cortos.

Tabla 4.2 Optimización de Fuente de tiocianato

$\text{MSCN (1)} + \text{Indole (2a)} \xrightarrow[\text{Agua:MeCN (4:1), Aire, T^\circ \text{ Amb}}]{\text{LED UV (400nm), K}_2\text{S}_2\text{O}_8 \text{ (3)}} \text{3-thiocyanatoindole (4a)}$

Entrada	Fuente de SCN ⁻ (equiv.)	Tiempo (h)	Conversión (CG)
1	NH ₄ SCN (1.0)	6	30
2	NH ₄ SCN (2.0)	6	100(99 ^a)
3	NH ₄ SCN (2.0)	1	89
4	NH ₄ SCN (3.0)	1	99(54 ^a)
5	KSCN (3.0)	0,75	100(99^a)

Condiciones de reacción: **2a** (0,2mmol), **3** (1,5equiv), solvente (2mL). ^aRendimiento aislado

Podemos analizar en Tabla 4.2 que, partiendo de la sal de tiocianato de amonio, al aumentar la cantidad de este reactivo resulta beneficioso a la performance de la reacción. De esta forma, la cantidad de tiocianato ayuda a obtener buenos resultados en menores tiempos de reacción. Un claro ejemplo de esta hipótesis es el uso del doble de equivalentes de tiocianato de amonio (Tabla 4.2, entrada 1 y 2) en donde, la conversión aumenta de un 30% al 100%, con la posibilidad de cuantificar el producto **4a** de manera cuantitativa. Además, permite reducir el tiempo de reacción de 6hs a 1hs sin afectar de manera significativa los resultados obtenidos previamente (Tabla 4.2, entrada 3). Para finalizar, incrementando la cantidad de NH₄SCN a 3 equivalentes, el rendimiento aislado de 3-tiocianato indol **4a** fue de 54% en un tiempo de 1h (Tabla 4.2, entrada 4). No obstante, el empleo de la sal de potasio permite obtener mejores rendimientos aislados reduciendo el tiempo de reacción a 0,75h (Tabla 4.2, entrada 5). Como conclusión que se puede extrapolar de estos resultados, es que no existe una marcada diferencia para la obtención de **4a** en las mismas condiciones de reacción cambiando la fuente de

tiocianato, no obstante, y para los fines de este estudio, se prefiere el uso de la sal potásica (Tabla 4.2, entrada 5) debido a su menor costo económico y superioridad en el proceso de aislado del producto.

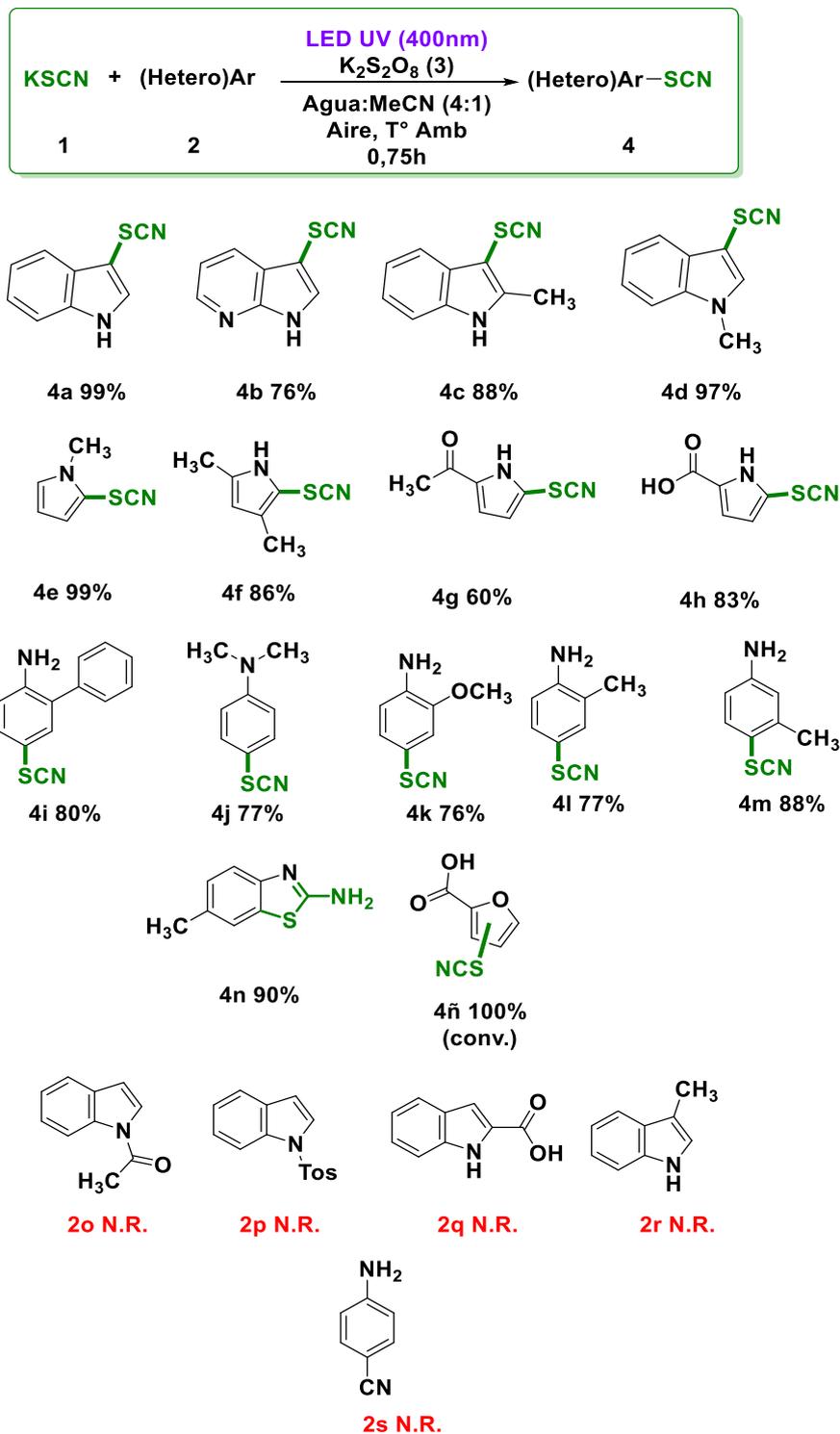
4.3.2. ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA METODOLOGÍA

Una vez optimizadas las condiciones de reacción como así, el tiempo necesario para maximizar la conversión de reactivos a productos, se emplearon diversos sustratos para su funcionalización, partiendo de indoles (similares al sustrato modelo). Además, se exploraron otros sistemas aromáticos, tales como anilinas, pirroles y furanos (Esquema 4.8).

En el caso de los sustratos donde el sistema aromático corresponde a un anillo indólico (entre ellos 7-azaindol **2b**, 2-metilindol **2c** y *N*-metilindol **2d**) se puede observar que la metodología empleada para la tiocianación, funciona de manera eficaz, ya que, se puede obtener con rendimientos aislados excelentes, superiores en todos los casos al 76% (Esquema 4.8, **4a-4d**). Un caso a destacar dentro de esta familia de compuestos, es el anillo de 7-azaindol (Esquema 4.8, **2b**), el cual, electrónicamente, se encuentra menos favorecido para la sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}), recordando que este es uno de los posibles mecanismos de reacción para la tiocianación de compuestos aromáticos. No obstante, el producto pudo ser obtenido en rendimientos aislados muy buenos, del 76% (Esquema 4.8, **4b**). Siguiendo con otros sistemas aromáticos, se utilizaron diversos pirroles para diversificar esta metodología (**2e-2h**), los resultados que pueden observarse a partir de esos sustratos, son alentadores, debido a que se pudieron obtener en rendimientos elevados, entre 60% y 99% (Esquema 4.8, **4e-4h**). En este apartado, es cauto mencionar que la regioselectividad de los productos obtenidos responden a una S_{EAr} donde la sustitución ocurre en el C2 en todos los ejemplos.

En concordancia con los resultados obtenidos hasta aquí, una serie de anilinas también fueron evaluadas para nuestros propósitos, brindando resultados excelentes (Esquema 4.8, **4i-4n**). Mayoritariamente se puede observar que la sustitución ocurre en posición *para* al grupo amino, lo cual, se puede explicar mediante una S_{EAr} . Es necesario mencionar también, que los sustratos

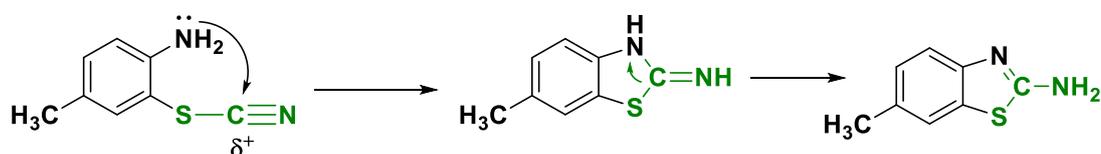
empleados presentan grupos donores de electrones tales como grupos metilos o metoxilos.



Esquema 4.8 Tiocianación de compuestos aromáticos

Condiciones de reacción: **1** (0,6mmol, 3equiv), **2** (0,2mmol, 1equiv), **3** (0,3mmol, 1,5equiv), Agua:Acetonitrilo (4:1) (2mL). Temperatura ambiente.

Un producto particular que se obtuvo durante esta investigación corresponde a la estructura **4n**, en esta oportunidad, se puede obtener un anillo de benzotiazol a partir de una anilina. Haciendo énfasis en este producto, la sustitución o adición del grupo -SCN, ocurre en posición del C2 (posición *orto*), ya que, la posición C4 está bloqueada (el sustrato original corresponde a *p*-toluidina). Este tipo de heterociclos es de gran importancia debido a sus múltiples usos tanto a nivel agroquímico, farmacológico y tecnológico.¹⁶ La explicación para la formación de este compuesto recae en que una vez realizada la sustitución o adición del grupo tiocianato, el carbono de este grupo (S-C≡N) tiene cierto carácter electrofílico, por lo que podría ser atacado por un nucleófilo. Debido a la geometría del sustrato **2n** (*p*-toluidina) el ataque es posible, por la formación subsiguiente de un anillo de cinco miembros **4n**. Es decir, el ataque nucleofílico ocurre por parte de la anilina hacia el carbono del tiocianato. La sumatoria de estos eventos es favorable para la formación de benzotiazoles, lo cual imposibilita el aislado y/o detección del producto de tiocianación sin ciclar. En pocas palabras, esta metodología también permite la síntesis de heterociclos, de manera sencilla y eficaz (Esquema 4.9).



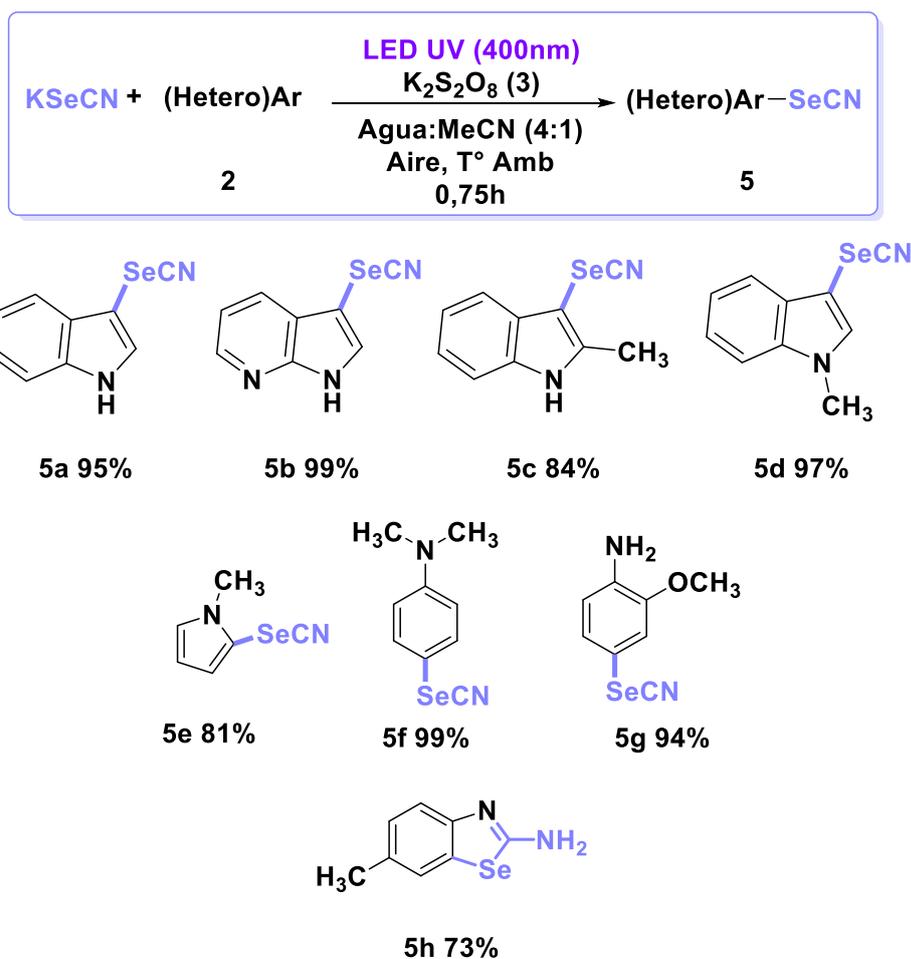
Esquema 4.9 Ciclación intramolecular en la obtención de benzotiazoles

Finalmente, se puso a prueba el furano para evaluar la posible tiocianación, la modificación de este sustrato tiene un valor en sí misma como reacción en síntesis orgánica, debido a que es un reactivo que se obtiene mayormente de la biomasa, lo que lo convierte en un sustrato de interés e investigación. En esta oportunidad el producto **4ñ** presenta conversión total de reactivos a productos. A pesar de esto, el furano seleccionado no fue el más óptimo debido a su demandante trabajo posterior a la reacción, lo que dificulta su aislamiento.

Si bien se pudo obtener una amplia variedad de compuestos funcionalizados con tiocianato, existieron casos particulares en donde la conversión de sustratos no fue posible. La característica principal que comparten estas estructuras, es que presentan grupos funcionales fuertemente tomadores de electrones. La

explicación de la marcada tendencia, nuevamente infiere a la posible sustitución electrofílica aromática como mecanismo de reacción hipotético. Esta influencia no solamente ocurre cuando el grupo tomador de electrones se encuentra en el átomo de nitrógeno (Esquema 4.8, **2o-2s**), sino que, además, ejerce su efecto cuando se localiza en el anillo. Casos contradictorios se encontraron para este tipo de moléculas, ya que, es posible obtener la tiocianación de anillos aromáticos para indoles, como se discutió anteriormente (Esquema 4.8, **4a-4d**). Así mismo, la presente metodología, tiene la característica de ser regioselectiva, debido a que, para el caso de los indoles, la reacción siempre ocurre en posición de C3. En efecto, cuando se bloquea dicha posibilidad, el sistema no progresa hacia reactivos, esto puede observarse en la ausencia del producto **2r**. Finalmente, en el caso de las anilinas, poseer grupos tomadores de electrones como el caso **2s** imposibilita la funcionalización de la misma (Esquema 4.8).

Demostrado el potencial y alcance del sistema de reacción foto-inducido, se decidió experimentar con el análogo de selenio del tiocianato, selenocianato (-SeCN), en literatura el desarrollo y comparación entre estos dos agentes es amplio debido a su similar estructura y reactividad química. Para tales fines se estudió el uso de la sal potásica de selenocianato (KSeCN) como fuente de esta especie para funcionalizar diversos sustratos en las mismas condiciones optimizadas anteriormente. Los resultados que se obtienen para este apartado son sumamente alentadores debido a la excelente respuesta de selenocianato en las condiciones oxidantes de reacción, tanto en anillos indólicos como pirroles y anilinas, los rendimientos aislados son excelentes, superiores al 70% en todos los casos de este estudio (Esquema 4.10, **5a-5h**). Un apartado interesante resulta el producto **5h**, el cual, es un anillo de benzoselenazol, obtenido a partir de *p*-toluidina como sustrato, nuevamente este tipo de compuestos es de gran valor al igual que su par azufrado. La formación de este último compuesto es equivalente a la planteada en el esquema 9 con la diferencia del intermediario 4-metil-2-selenocianato anilina.



Esquema 4.10 Selenocianación en sistemas aromáticos

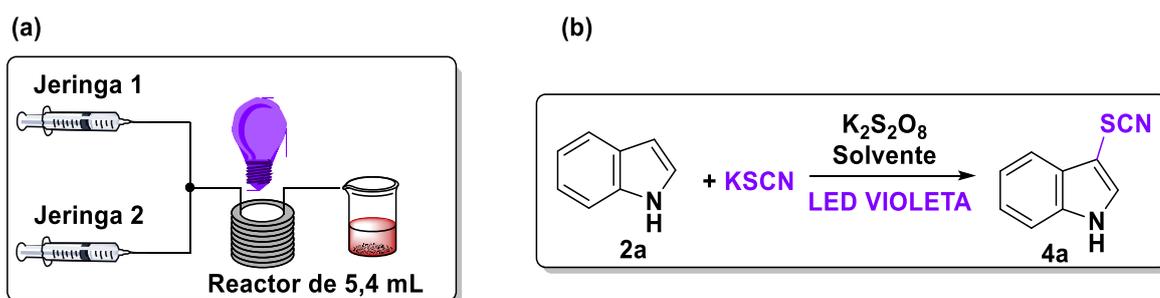
Condiciones de reacción: **KSeCN** (0,6mmol, 3equiv), **2** (0,2mmol, 1equiv), **3** (0,3mmol, 1,5equiv), Agua: Acetonitrilo (4:1) (2mL). Temperatura ambiente.

En adición, existe la posibilidad de emplear otra especie similar a las anteriores pero que contiene un átomo de oxígeno, el cual recibe el nombre de cianato (-OCN). A modo de mención en este capítulo, las experiencias desarrolladas durante este trabajo, no fueron satisfactorias y poco concluyentes. Algunos autores sugieren que a pesar de la similitud estructural entre estos compuestos, la variación en el elemento calcógeno, suele alterar notablemente la reactividad y su comportamiento redox.

4.3.3. TIOCIANACIÓN DE SISTEMAS AROMATICOS EN FLUJO

Demostrado el potencial del sistema de reacción para la funcionalización de sistemas aromáticos, se pretende el escalado del mismo, empleando química en flujo. Esta herramienta, presenta enormes ventajas frente a los sistemas en batch,

mencionando entre ellas la disminución de tiempo, optimización de reactivos y aumento en la eficiencia. Como primera aproximación de este trabajo se diseñó un experimento que implica la participación de dos entradas, una en donde se encuentran los reactivos dispersos en un medio mayormente acuoso y en una segunda entrada, un solvente orgánico que ayuda a la posterior extracción del mismo (Esquema 4.11).



Esquema 4.11 (a) Diseño experimental en flujo (b) Tiocianación de indol

La reacción en cuestión fue optimizada para su adaptación a flujo en donde parámetros como el volumen, concentración, tiempo y velocidad de flujo fueron tenidos en cuenta al momento de realizar esta experiencia. Los resultados pueden visualizarse en tabla 3.

Uno de los aspectos a tener en cuenta al pasar una reacción *batch* a química en flujo es el tiempo de reacción, el cual, suele disminuir notablemente debido al aumento de eficiencia en la irradiación de la mezcla reactiva. Recordando que el tiempo óptimo para el sistema desarrollado hasta aquí consta de 45 minutos, la entrada 1 del presente cuadro demuestra una drástica reducción de tiempo, siendo 4 veces menor, es decir, 10 minutos y con una conversión completa. Durante la optimización de este sistema se presentó una dificultad, la cual consiste en que el producto 3-tiocianato indol **4a**, no es completamente soluble en la mezcla de reacción, lo que repercute en el flujo y la obtención total del mismo. Al no ser miscible, el producto quedaba retenido dentro del reactor, demandando la necesidad de lavados posteriores con solventes orgánicos tales como CH_2Cl_2 . Para contrarrestar este efecto, el experimento que se refleja en la entrada 2 muestra el incremento de acetonitrilo con respecto al caso anterior. Si bien, en términos de conversiones los resultados son similares, el aumento de solvente

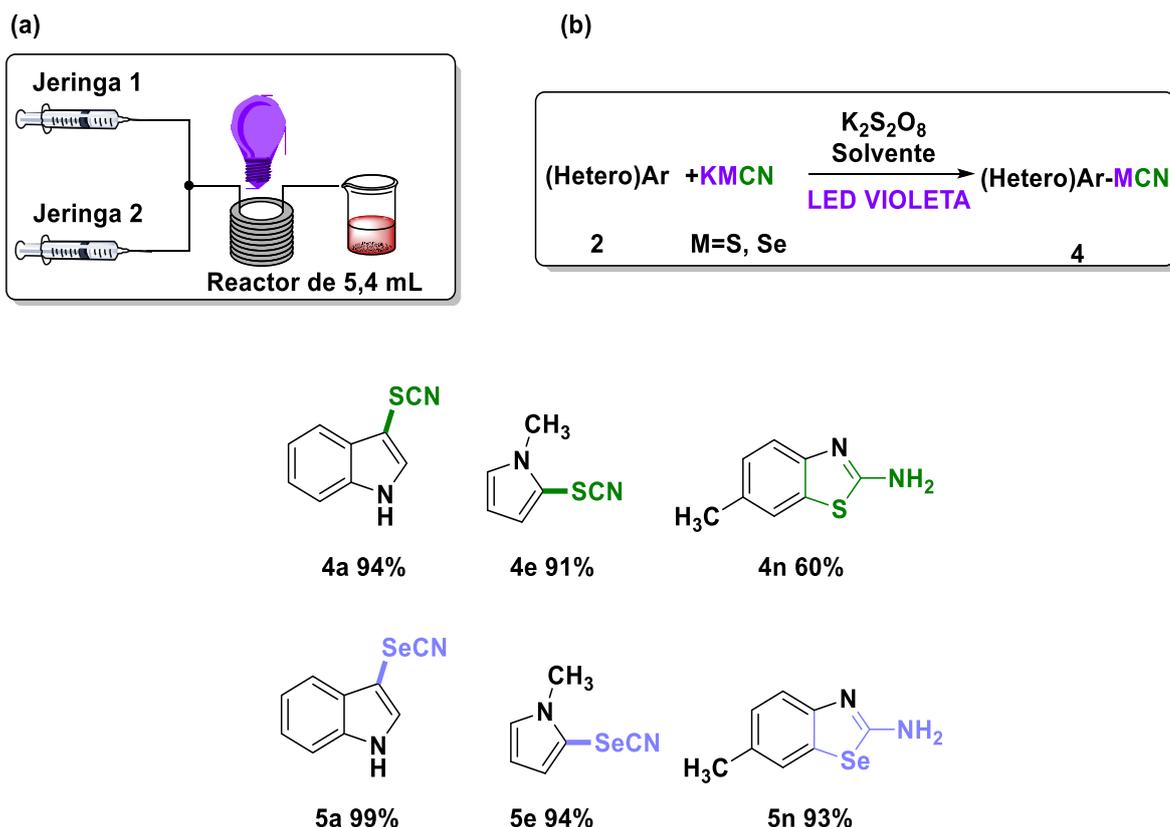
orgánico no fue lo suficiente como para solubilizar **4a** en su totalidad. Un experimento curioso, consta de implementar lo que se conoce como síntesis bifásica, en ella, se escogen dos solventes que no sean miscibles entre ellos con el fin de extraer el producto de la mezcla de reacción a medida que este se forma. Para los términos de este trabajo, se presenta la entrada 3 donde los disolventes elegidos fueron agua: MeCN (8:2) y CH₂Cl₂. Los resultados obtenidos en esta primera aproximación fueron sumamente alentadores debido a que la reacción se completa en su totalidad y el producto no queda acumulado en el reactor fotoquímico. Cabe aclarar, que estos 3 primeros experimentos se realizaron añadiendo todos los reactivos en una misma jeringa 1 (Esquema 4.11a) y en otra solo se agrega la mezcla de solventes. La entrada 4 (Tabla 4.3) muestra el resultado de separar la mezcla reactiva en dos jeringas, uno de ellas cargada con la mezcla KSCN **1** + K₂S₂O₈ **3** disueltas en un medio mayormente acuoso y en la segunda jeringa, solamente indol disuelto en diclorometano. El resultado obtenido es una disminución de conversión cercana a 56%. Se puede alegar que, al realizar una síntesis bifásica, el mezclado es sumamente importante, ya que, de no ser lo suficiente los reactivos tardarán en reaccionar. En concordancia con las optimizaciones anteriores, y sabiendo que este tipo de reacciones puede ser inducida térmicamente, se realizó la misma, en oscuridad a temperatura ambiente, en la entrada 5 podemos ver que la formación de productos es baja a 10 minutos (para comparar con el experimento en *batch*, ver Tabla 4.1 entrada 6). Demostrada la fotoinducción y mejoras en el tiempo empleando un reactor en flujo, se pretendió encontrar el tiempo mínimo para la conversión total de los sustratos. Es por ello que en la entrada 6, se visualiza un 81% de formación de producto, cuando el tiempo de reacción disminuye de 10 minutos iniciales a 2 minutos. Esta reducción de tiempo es importante lo que sugiere que el flujo es una herramienta poderosa para realizar síntesis de compuestos. No obstante, para asegurar el completo consumo de sustratos se extendió el tiempo a 2,5 minutos, esto se muestra en la entrada 7. Así mismo, el producto pudo ser fácilmente aislado debido a que la extracción del mismo se produce en el propio fotorreactor debido a la mezcla bifásica de solventes.

Tabla 4.3 Optimización de reacción en flujo para la tiocianación de indol

Entrada	Velocidad flujo	Jeringa 1 (mL)	Jeringa 2 (mL)	Tiempo reacción (min)	Conversión (%)
1	0,135	H ₂ O: MeCN (8:2)	H ₂ O: MeCN (8:2)	10	88
2	0,135	H ₂ O: MeCN (5:5)	H ₂ O: MeCN (5:5)	10	90%
3	0,135	H ₂ O: MeCN (8:2)	CH ₂ Cl ₂ (10)	10	100%
4	0,135	H ₂ O: MeCN (8:2)	CH ₂ Cl ₂ (10)	10	56%
5*	0,135	H ₂ O: MeCN (8:2)	CH ₂ Cl ₂ (10)	10	13%
6	1,4	H ₂ O: MeCN (8:2)	CH ₂ Cl ₂ (10)	2	81%
7**	1,08	H ₂ O: MeCN (8:2)	CH ₂ Cl ₂ (10)	2,5	100% (94%)

Condiciones de reacción: **1** (3mmol, 3 equiv), **2** (1mmol, 1equiv) y **3** (0,3mmol, 1,5equiv). Solvente empleado en cada entrada corresponde a 10mL. Temperatura ambiente 25°. Las conversiones presentadas se corresponden a áreas relativas de CG. *Reacción a oscuras. ** Rendimiento aislado.

Debido al éxito de los resultados anteriores, se intentó extender el sistema en flujo a otros sistemas aromáticos como también para la obtención de selenocianatos. Para ello se emplearon como ejemplos *N*-metil pirrol **2e** y *p*-toluidina. Los resultados observados se visualizan en el esquema 4.12.

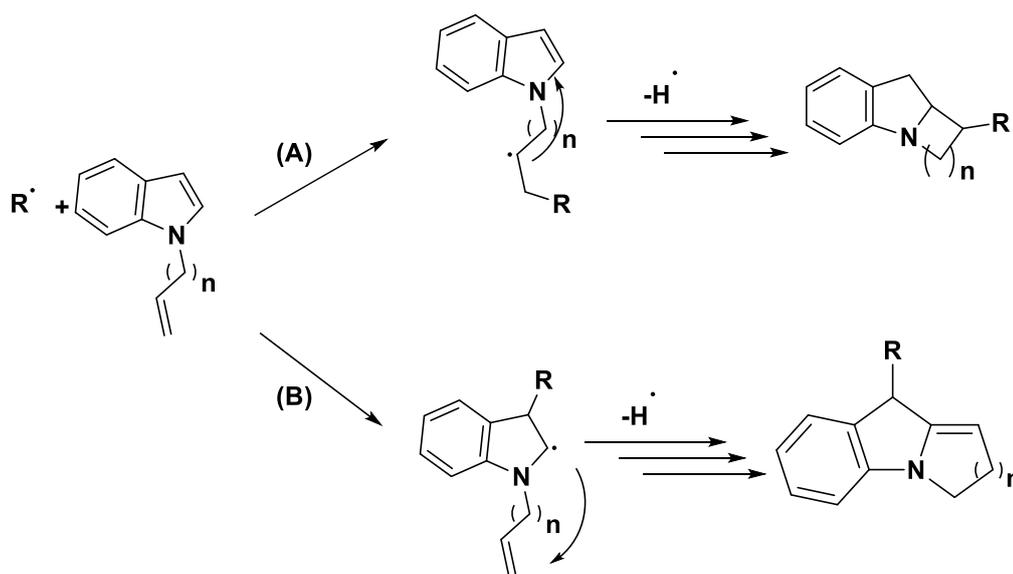


Esquema 4.12 Aplicación de síntesis en flujo a diversos sustratos

4.3.4. ESTUDIO MECANÍSTICO PARA LA TIOCIANACIÓN REGIOSELECTIVA DE SISTEMAS AROMÁTICOS

Una vez concluido el cribado de compuestos posibles de sintetizar mediante esta metodología, se plantea la posibilidad de estudiar el mecanismo de reacción por el cual se obtienen estos productos. Hasta la fecha, diversos intentos por estudiar la ruta sintética para la funcionalización de estas estructuras fueron realizados. No obstante, los resultados no son concluyentes debido a la dificultad que presenta este sistema donde es complicado poder diferenciar los productos provenientes de una sustitución electrofílica aromática (S_EAr) y la adición de un radical. Como se hizo mención anteriormente (ver Esquema 4), la primera hipótesis del mecanismo es mediante la formación del dímero **1aa**, el cual, se forma por el acople entre dos radicales (provenientes de la oxidación del anión tiocianato). Esta postura, está basada en el comportamiento de pseudohalogeno¹⁷ ampliamente reportado. En contraposición, existe la posibilidad de que el radical **1a** no forme esta especie y se adicione al sistema aromático.

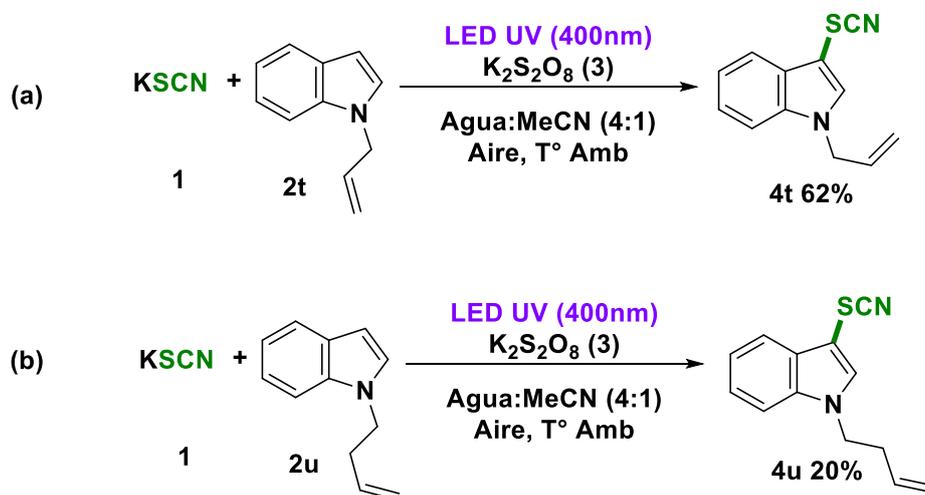
Un método para comprobar la adición del radical o del dímero electrofílico del tiocianato puede ser, puesto a prueba, si un sustrato es capaz de realizar una reacción de cierre de anillo en condiciones óptimas. En este caso particular se emplearon dos sustratos, los cuales presentan, un alqueno terminal. En este tipo de grupos funcionales, los radicales pueden insertarse y si la geometría de la molécula lo permite realizar la ciclación. En el esquema 4.13 se pueden analizar dos situaciones posibles. En el mecanismo A (Esquema 4.13A) la adición del radical ocurre sobre el alqueno, como consecuencia de esto el nuevo radical formado podría interactuar con el doble enlace del anillo indólico provocando un cierre de anillo. Para el proceso B (Esquema 4.13B) la adición del radical ocurre en posición C3 del indol, esto produce un nuevo radical centrado en el carbono 2, el cual, podría insertarse en el doble enlace del alqueno. Recordemos que estos procesos tienen en cuenta la geometría de la molécula, porque la elección del sustrato no es trivial.



Esquema 4.13 Estudio de ciclaciones para indoles

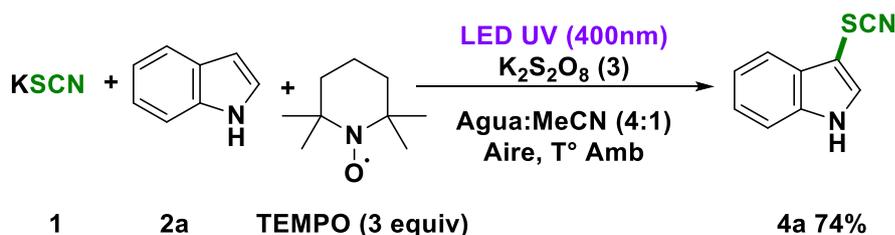
Para nuestros fines se dispuso de dos indoles funcionalizados (Esquema 4.14, **2t** y **2u**) capaces de realizar la ciclación intramolecular (la diferencia principal entre ellos subyace en el largo de la cadena empleada como sustituyente). Los resultados obtenidos indican que el doble enlace permanece inalterado, ya que la reacción ocurrió de forma “normal” adicionándose el grupo tiocianato en la posición 3 del indol en ambos casos. La presencia de un doble enlace no altera el

curso de reacción. No obstante, es conocido que las reacciones de cierre de anillo pueden no ser concluyentes debido a que factores cinéticos también presentan un rol preponderante. Es decir, no se puede excluir la presencia de radicales mediante estos resultados.



Esquema 4.14 Estudios mecanísticos para la ciclación de *N*-alilil indoles

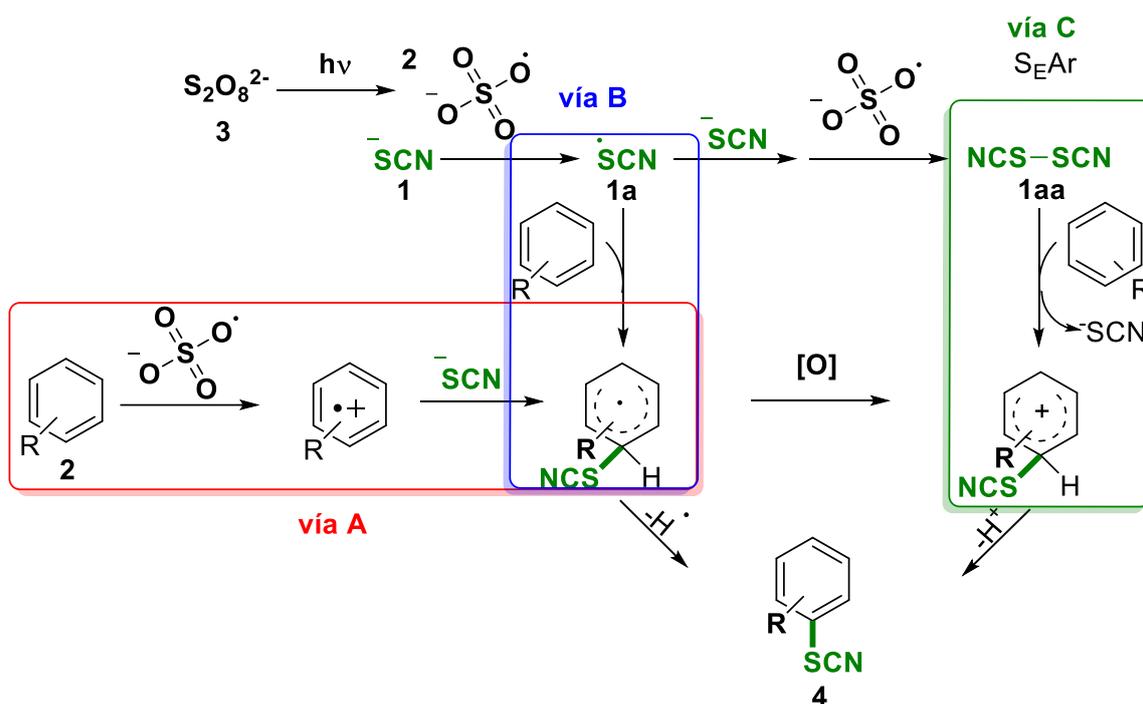
En adición se estudió el efecto de un conocido atrapador de radicales como TEMPO, como un radical iminoxilo estable, el cual podría actuar como inhibidor en una vía de reacción medida por radicales. Como resultado, la presencia de TEMPO en la mezcla de reacción no resultó en una inhibición significativa de la formación del producto de tiocianación del indol (esquema 4.15).



Esquema 4.15 Estudios mecanísticos, efecto del agregado de TEMPO

Dentro del estudio del mecanismo de reacción, podemos plantear tres vías de reacción, todo comienza con la fotólisis del anión persulfato (**3**), el cual, genera dos radicales sulfatos **3a**, estas especies son fuertes agentes oxidantes ($\text{SO}_4^{\cdot-}/\text{SO}_4^{2-}$) cuyo potencial de oxidación es de 2,6V¹⁸. En concordancia con este valor de potencial, los compuestos ensayados son susceptibles de oxidarse, es por esto que se plantean tres vías posibles de reacción, como se indica en el esquema

4.16, donde el heterociclo aromático se simboliza como un benceno sustituido. Partiendo de la vía A, los radicales **3a** reaccionan mediante transferencia electrónica con los sustratos **2**, cuyos potenciales de oxidación varían entre 0,3V y 1,4V¹⁹ desde sustratos fácilmente oxidables como *o*-anisidina (**2k**) hasta *N*-acetilindol (**2o**). De esta forma todos los heterociclos estudiados pueden reaccionar con **3a** para formar su respectivo radical catión, esta especie puede reaccionar con **1** (^-SCN) y posteriormente mediante una abstracción de hidrógeno u oxidación y deprotonación formar los productos observados (**4**). De acuerdo a los potenciales de oxidación de todos los compuestos ensayados, este proceso sería posible, sin embargo, se observa una tendencia que cuando los heterociclos presentan grupos tomadores de electrones estos sustratos no son reactivos. Basados en esta evidencia, descartamos esta vía de reacción sustentada en bases termodinámicas. Por otro lado, el anión tiocianato **1** se encuentra en concentraciones mayores a las de **2**, sumado a esto, es fácilmente oxidable en las condiciones de reacción presentes, es por ello que se plantean las vías B y C en el esquema 4.16. Aquí se plantea una dicotomía, donde la vía de reacción puede ser radicalaria (Esquema 4.16, vía B) o una reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ (Esquema 4.16, vía C). Si bien en la mayoría de las publicaciones previas se plantea una vía radicalaria, donde el radical **1a** se adiciona al anillo aromático, dando finalmente los productos observados, se basa fundamentalmente en experimentos de inhibición con TEMPO (2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi radical)²⁰. Este radical libre puede inhibir ambas vías, B y C, debido a que sería capaz de atrapar al radical ^-SCN , el cual está involucrado en los dos procesos propuestos. En nuestras condiciones de reacción no se observó inhibición en presencia de TEMPO (Esquema 4.15). Y si bien, las vías mecanísticas son difíciles de diferenciar, la ausencia de productos ciclados en las reacciones de los indoles (Esquema 4.14, **2t-2u**) y la obtención de productos donde la reacción de tiocianación ocurre exclusivamente en la posición C3 del indol, rica en electrones, concuerda con una reacción de adición electrofílica. Descartando de esta forma una adición radicalaria (Esquema 4.16, vía B) mediante la cual se debería observar los productos de ciclación intramolecular (Esquema 4.14).



Esquema 4.16 Propuesta mecanísticas para la tiocianación de sistemas aromáticos

Finalmente, la propuesta vía C presenta concordancias con los resultados experimentales obtenidos en este trabajo, debido a la gran similitud con las reactividades esperadas para una reacción de S_{EAr} , donde solo los heterociclos ricos en electrones son reactivos. De esta manera, una vez formado **1a**, dada la mayor concentración del anión tiocianato **1**, en comparación de los heterociclos o sistemas aromáticos **2**, reaccionan para dar el radical anión $(NCS-SCN)^{\bullet-}$, esta especie se encuentra bien descrita en bibliografía debido a que se emplea para la calibración en experimentos de radiólisis de pulsos.²¹ En un ambiente oxidante $(NCS-SCN)^{\bullet-}$, genera el intermediario **1aa**, siendo esta la especie electrofílica responsable de la reacción S_{EAr} , dando los productos observados.

En último lugar, debemos tener en cuenta que la reacción ocurre para tiocianato ($-SCN$) y selenocianato ($-SeCN$), no obstante, este no es el caso para cianato ($-OCN$). Aquí debemos recordar que el primer paso necesario para que el sistema reactivo funcione, es la oxidación del anión pertinente. Para el anión azufrado y seleniado, los valores potenciales de oxidación son bastante similares siendo $0,78V(vs ECS)$ ²² y $0,53V(vs ECS)$ ²³ respectivamente, de acuerdo a bibliografía. A fines prácticos estos reactivos responden de manera similar ante la presencia de persulfato como agente oxidante ($2,12V$). Para cianato ($-OCN$) el potencial

redox es cercano a $1V^{24}$, según este valor la reacción debería ocurrir, no obstante, es necesario mencionar que la oxidación de este anión genera cianuro²⁵, una especie muy estable, esto explicaría el hecho de que el cianato no reacciona con indol debido a su temprana descomposición.

Un experimento interesante en la comprensión del mecanismo, corresponde a realizar una reacción de competencia entre tiocianato ($-\text{SCN}$) y selenocianato ($-\text{SeCN}$), la hipótesis que se maneja consiste en que, si bien los dos aniones pueden oxidarse y formar una especie electrofílica (CNZZCN , donde $Z = \text{S}$ o Se), el átomo de selenio se lo conoce por su mayor carácter electrofílico respecto al azufre. La reacción de competencia entre estos dos aniones da como resultado favorable el producto 3-selenocianatoindol (**5a**) mientras que el producto azufrado no pudo detectarse mediante cromatografía gaseosa (Esquema 4.17).



Esquema 4.17 Reacción de competencia entre tio- y selenocianato

4.4. CONCLUSIONES

El principal aporte de este trabajo se centró en compatibilizar un sistema ampliamente estudiado en solventes orgánicos a uno inocuo y sustentable como agua, primando el uso de reactivos económicos y con rendimientos altos.

La metodología sintética que se pretendía diseñar tenía como prioridad condiciones de reacción suaves y eco amigables, primando el uso de luz como fuente de energía. El resultado del presente estudio resulta en un sistema de reacción robusto donde se pueden obtener más de 15 moléculas funcionalizadas. Además, resulta muy práctico al momento de obtener estos productos tanto con tiocianato o con selenocianato con rendimientos aislados superiores al 60% en una amplia variedad de sustratos. Sumado a esto, el trabajo desarrollado presenta la característica de ser regioselectivo en la posición C3 de los indoles. Así mismo,

brinda acceso a la obtención de productos heterocíclicos complejos como los benzotiazoles y selenotiazoles, de gran valor sintético.

La metodología sintética diseñada en este trabajo pudo ser exitosamente adaptada a sistemas en flujo, aprovechando sus virtudes para las mejoras en tiempo, siendo una importante reducción de casi 20 veces manteniendo y/o mejorando los rendimientos de reacción. Esto quedó demostrado en la obtención de diferentes productos tanto derivados de indoles, pirroles y anilinas.

La información obtenida mediante el estudio mecanísticos, indica que es difícil distinguir entre un mecanismo radicalario, de adición del radical $\bullet\text{SCN}$ (Esquema 4.16, **1a**), de una reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ entre el dímero NCS-SCN (Esquema 4.16, **1aa**) al heterociclo aromático. Sin embargo, la ausencia de inhibición por TEMPO junto a la regioselectividad como la reactividad observada estarían de acuerdo con la oxidación de SCN^- a NCS-SCN seguido de una adición al heterociclo aromático y posterior deprotonación para dar los productos observados.

4.5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Drive, M. R.; Hill, C. From Volcanic Origins of Chemoautotrophic Life to Bacteria Archaea and Eukarya. *Philos. Trans. R. Soc.* **2006**, *361*, 1787–1808. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1904>.
- (2) Liu, G.; Huth, J. R.; Olejniczak, E. T.; Mendoza, R.; Devries, P.; Leitz, S.; Reilly, E. B.; Okasinski, G. F.; Fesik, S. W.; Geldern, T. W. Von. Novel p -Arylthio Cinnamides as Antagonists of Leukocyte Function-Associated Antigen-1 / Intracellular Adhesion Molecule-1 Interaction . 2 . Mechanism of Inhibition and Structure-Based Improvement of Pharmaceutical Properties. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202–1210.
- (3) Clader, J. W.; Billard, W.; Binch, H.; Chen, L.; Crosby, G.; Duffy, R. A.; Ford, J.; Kozlowski, J. A.; Lachowicz, J. E.; Li, S.; Liu, C.; McCombie, S. W.; Vice, S.; Zhou, G.; Greenlee, W. J. Muscarinic M2 Antagonists: Anthranilamide Derivatives with Exceptional Selectivity and in Vivo Activity. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12*, 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.11.005>.
- (4) Gouda, A. M.; Abdelazeem, A. H. An Integrated Overview on Pyrrolizines as Potential Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 257–292. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.055>.
- (5) Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Davies, J. F.; Shetty, B. V.; Fritz, J. E.; Appelt, K.; Burgess, J. A.; Campanale, K. M.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dressman, B. A.; Hatch, S. D.; Khalil, D. A.; Kosa, M. B.; Lubbehusen, P. P.; Muesing, M. A.; Patick, A. K.; Reich, S. H.; Su, K. S.; Tatlock, J. H. Viracept (Nelfinavir Mesylate , AG1343): A Potent , Orally Bioavailable Inhibitor of HIV-1 Protease. *J. Med. Chem.* **1997**, *2623* (97), 3979–3985.
- (6) Gueye, M. N.; Carella, A.; Faure-vincent, J.; Simonato, J. Progress in Understanding Structure and Transport Properties of PEDOT- Based Materials : A Critical Review. *Prog. Mater. Sci.* **2019**, 100616. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2019.100616>.
- (7) Kelly, T. R.; Kim, M. H.; Curtis, A. D. M. Structure Correction and Synthesis of

- the Naturally Occurring Benzothiazinone BMY 40662. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5855–5857.
- (8) Wu, J.; Wu, G.; Wu, L. Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds Using Ammonium Thiocyanate. *Synlett* **2008**, *38* (14), 37–41.
- (9) Mahajan, U. S.; Akamanchi, K. G. Facile Method for Thiocyanation of Activated Arenes Using Iodic Acid in Combination with Ammonium Thiocyanate. *Synlett* **2009**, *29* (J), 1574–2682.
- (10) Fan, W.; Yang, Q.; Xu, F.; Li, P. A Visible-Light-Promoted Aerobic Metal-Free C-3 Thiocyanation of Indoles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (21), 10588–10592. <https://doi.org/10.1021/jo5015799>.
- (11) Mitra, S.; Ghosh, M.; Mishra, S.; Hajra, A. Metal-Free Thiocyanation of Imidazoheterocycles through Visible Light Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8275–8281. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01369>.
- (12) Olah, G. A. Stable Carbocations. CXVIII. General Concept and Structure of Carbocations Based on Differentiation of Trivalent (Classical) Carbenium Ions from Three-Center Bound Penta- of Tetracoordinated (Nonclassical) Carbonium Ions. Role of Carbocations in Electroph. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (3), 808–820. <https://doi.org/10.1021/ja00758a020>.
- (13) Zhang, W.; Tang, J.; Yu, W.; Huang, Q.; Fu, Y.; Kuang, G.; Pan, C.; Yu, G. Visible Light-Driven C-3 Functionalization of Indoles over Conjugated Microporous Polymers. *ACS Catal.* **2018**, *8* (9), 8084–8091. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01478>.
- (14) Wen, J.; Niu, C.; Yan, K.; Cheng, X.; Gong, R.; Li, M.; Guo, Y.; Yang, J.; Wang, H. Electrochemical-Induced Regioselective C-3 Thiomethylation of Imidazopyridines: Via a Three-Component Cross-Coupling Strategy. *Green Chem.* **2020**, *22* (4), 1129–1133. <https://doi.org/10.1039/c9gc04068d>.
- (15) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. Biomedical Importance of Indoles. *Molecule* **2013**, *18*, 6620–6662. <https://doi.org/10.3390/molecules18066620>.

- (16) Gao, X.; Liu, J.; Zuo, X.; Feng, X.; Gao, Y. Recent Advances in Synthesis of Benzothiazole Compounds Related to Green Chemistry. *Molecules* . 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25071675>.
- (17) Lok, M. Compendium of Chemical Terminology. *IUPAC* **2014**, *2*, 792. <https://doi.org/10.1002/9783527626854.ch7>.
- (18) Tsitonaki, Ai.; Petri, B.; Crimi, M.; Mosbaek, H.; Siegrist, R. L.; Bjerg, P. L. In Situ Chemical Oxidation of Contaminated Soil and Groundwater Using Persulfate: A Review. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2010**, *40* (1), 55–91. <https://doi.org/10.1080/10643380802039303>.
- (19) Liu, K.; Song, W.; Deng, Y.; Yang, H.; Song, C.; Abdelilah, T.; Wang, S.; Cong, H.; Tang, S.; Lei, A. Electrooxidation Enables Highly Regioselective Dearomative Annulation of Indole and Benzofuran Derivatives. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13829-4>.
- (20) Dai, P.; Li, C.; Li, Y.; Xia, Q.; Zhang, M.; Gu, Y.-C.; Zhang, W.-H. Transition-Metal-Free Csp²-H Regioselective Thiocyanation of Free Anilines. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (10), 1585–1588. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajoc.202000400>.
- (21) Milosavljevic, B. H.; LaVerne, J. A. Pulse Radiolysis of Aqueous Thiocyanate Solution. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (1), 165–168. <https://doi.org/10.1021/jp046088a>.
- (22) Ashby, M. T. Chapter 8 - Hypothiocyanite. In *Inorganic/Bioinorganic Reaction Mechanisms*; Eldik, R. van, Ivanović-Burmazović, I. B. T.-A. in I. C., Eds.; Academic Press, 2012; Vol. 64, pp 263–303. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396462-5.00008-8>.
- (23) Bouchet, L. M.; Peñeñory, A. B.; Robert, M.; Argüello, J. E. Breaking Bonds with Electrons: Stepwise and Concerted Reductive Cleavage of C–S, C–Se and Se–CN Bonds in Phenacylthiocyanates and Phenacylselenocyanates. *RSC Adv.* **2015**, *5* (16), 11753–11760. <https://doi.org/10.1039/C4RA16154H>.
- (24) Alfassi, Z. B.; Huie, R. E.; Mosseri, S.; Neta, P. Kinetics of One-Electron

Oxidation by the Cyanate Radical. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91 (14), 3888–3891. <https://doi.org/10.1021/j100298a031>.

- (25) Sarla, M.; Pandit, M.; Tyagi, D. K.; Kapoor, J. C. Oxidation of Cyanide in Aqueous Solution by Chemical and Photochemical Process. *J. Hazard. Mater.* **2004**, 116 (1–2), 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2004.06.035>.

CAPÍTULO 5

FOTO REMOCIÓN DE

GRUPOS PROTECTORES

TOSILATOS DE AMINAS Y

FENOLES

En este capítulo se describe la foto remoción de grupos protectores empleando luz visible. Así mismo, se realiza un estudio profundo y detallado sobre el mecanismo vigente en la reacción.

5.1. INTRODUCCIÓN

Cuando una reacción química tiene como objetivo ser selectiva a un solo grupo funcional, otros posibles sitios reactivos deben ser temporalmente bloqueados. En síntesis orgánica, diversos grupos funcionales son susceptibles a medios de reacción o agentes químicos que generan un cambio o alteración no deseados. Dicha dificultad, obliga a utilizar grupos protectores para evitar reacciones que puedan interferir en el resultado deseado. Si bien esto resulta de gran ayuda al momento de obtener moléculas complejas, nos presenta como desventaja el agregado de dos pasos adicionales en un esquema sintético, la protección del grupo funcional y su respectiva desprotección. Muchos grupos protectores han sido y son desarrollados para estos fines.

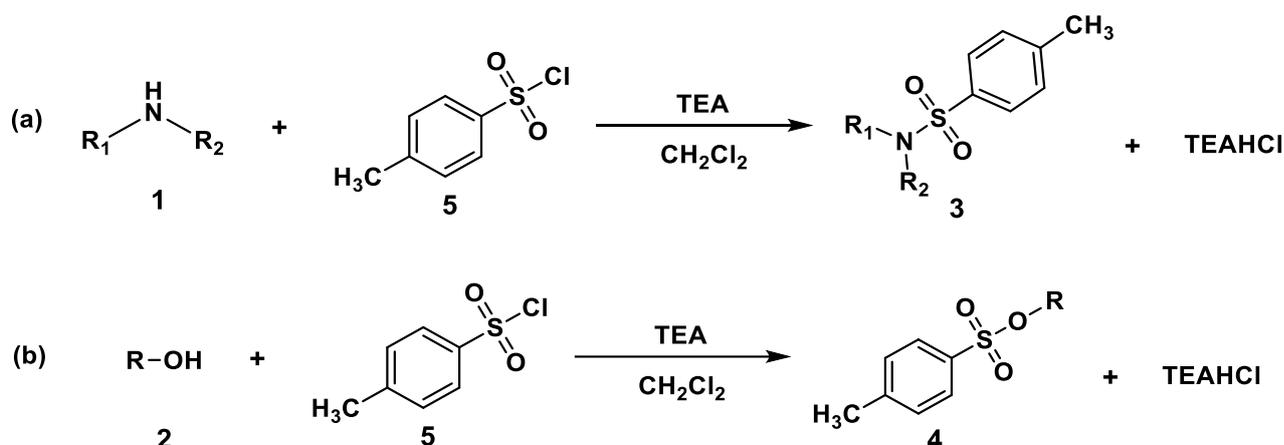
Por regla general, un grupo funcional debe cumplir ciertos requisitos, como por ejemplo, una metodología sintética sencilla, rendimientos cuantitativos y que no genere otros centros reactivos. Si bien, la implementación de grupos protectores en el área de la síntesis ha sido de gran ayuda, el ideal para un diseño complejo de una molécula debería partir de la premisa de evitar su utilización.

En este capítulo, nos centraremos en la desprotección de sulfonamidas (enlace N-S) y ésteres tosilatos (enlace O-S) para la obtención de aminas (enlace N-H) y alcoholes (enlace O-H) respectivamente. La protección y subsecuente desprotección de aminas y alcoholes es un procedimiento de rutina en síntesis orgánica, ya que, es una metodología muy versátil, debido a la estabilidad de los productos y cuyos rendimientos son cuantitativos. Comúnmente, la formación de estos compuestos tosilados no se limita a moléculas sencillas, sino que, pueden emplearse en estructuras complejas con implicancias biológicas como por ejemplo en la síntesis de péptidos.¹

Si bien, la protección de estos grupos suele ser sencilla y eficiente, la desprotección o remoción de estos grupos, en la actualidad, son un desafío debido a la gran estabilidad que poseen estos compuestos en diversos medios de reacción.

5.1.1. PROTECCIÓN DE AMINAS Y ALCOHOLES

Una de las metodologías más sencillas y extendidas para protección de aminas **1** y alcoholes **2** es la formación de sulfonamidas **3** (Esquema 5.1a) y ésteres tosilatos **4** (Esquema 5.1b) respectivamente, empleando cloruro de *p*-toluenosulfonilo **5** en condiciones levemente básicas. No obstante, esta síntesis puede realizarse bajo una amplia gama de medios de reacción que parten desde la conocida sustitución nucleofílica promovida por base, hasta reacciones en fase sólida libre de solvente y aditivos.²



Esquema 5.1 Tosilación de aminas y alcoholes en medio básico

5.1.2. DESTOSILACIÓN DE AMINAS Y ALCOHOLES

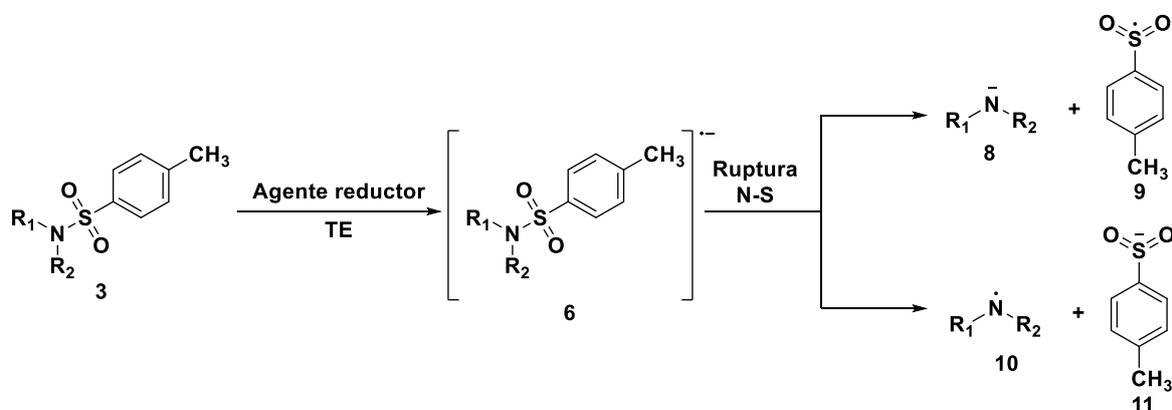
Como se mencionó anteriormente, el uso de grupos protectores involucra dos pasos, la protección de la funcionalidad y la desprotección de la misma.

Existen tres formas de abordar las reacciones de desprotección, dos de ellas recurren al uso de medios extremadamente alcalinos o ácidos. Entre los métodos básicos podemos nombrar el uso de NaOH o KOH en metanol,³ KOH en una mezcla de THF y agua,^{4,5} $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ en THF anhidro,⁶ entre otros, teniendo en común el trabajo a temperaturas elevadas y sistemas de reacción complejos, lo cual, dificulta su escalado y posible empleo industrial. Con respecto al medio ácido se destaca el uso de HBr,⁷ HCl⁸ y H_2SO_4 ,⁹ nuevamente, estas metodologías involucran temperaturas elevadas y ácidos concentrados, sumado a esto, los autores siempre destacan la posibilidad de halogenación u oxidación de las

aminas y alcoholes como reacciones secundarias, generando de esta manera, productos no deseados y disminuyendo el rendimiento de las reacciones.

La desprotección de estas funcionalidades, es un punto de interés para los químicos orgánicos, una de las metas que se propone, es desarrollar un sistema de remoción de grupos protectores que sea llevado a cabo en condiciones suaves. En la búsqueda de estas metodologías la catálisis, es un pilar fundamental, ya que, ayuda a optimizar y reducir los recursos empleados en un sistema químico. Dentro de esta área y relacionado a la temática desarrollada en este capítulo, las principales metodologías catalíticas involucran medios reductivos, es decir, transferencia electrónica (TE) hacia el sustrato y la formación de especies radicales iones reactivas. Para lograr este fin, se suelen emplear metales de transición, fotocatalizadores (colorantes y complejos metálicos) y moléculas conocidas como “superdonores de electrones”. No obstante, la transferencia electrónica también puede lograrse empleando métodos electroquímicos o aniones¹⁰.

En términos de reducción de tosilamidas **3**, debemos entender que el sustrato será capaz de aceptar un electrón de algún agente reductor (metal o catalizador), para formar un radical anión. Esta especie radical ión, posteriormente fragmentará en el enlace N-S generando de esta manera, un anión y un radical. La deslocalización de estos nuevos pares, estará relacionada a la estabilidad que presentan las nuevas especies. Si bien, se puede proponer la formación del anión amiduro **8** o del radical iminilo **10**, no existe actualmente pruebas mecanísticas que respalden dichas hipótesis (Esquema 5.2).



Esquema 5.2 Mecanismo propuesto para la remoción del grupo tosilo vía reductiva

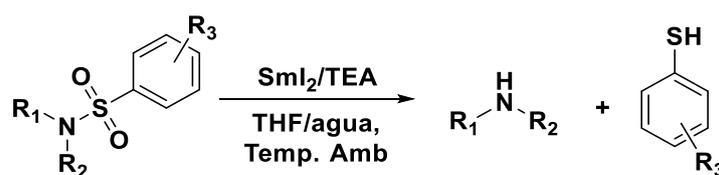
Una de las limitaciones más importantes para el desarrollo de metodologías reductoras, es el elevado potencial de reducción que se requiere para realizar dicha transformación, generalmente, presentan un potencial de reducción entre -2,4V y -2,6V vs ECS en DMF¹¹ para aminas alifáticas. Estos parámetros son eminentes si se los compara, por ejemplo, con los metales alcalinos como Sodio o Potasio cuyos potenciales de reducción son cercanos a -3V vs ECS.

A continuación, se profundizará sobre las aplicaciones, mecanismos de reacción y robustez de estos sistemas.

5.1.2.1. REDUCCIÓN DE TOSILAMIDAS Y ÉSTERES TOSILATOS EMPLEANDO METALES DE TRANSICIÓN

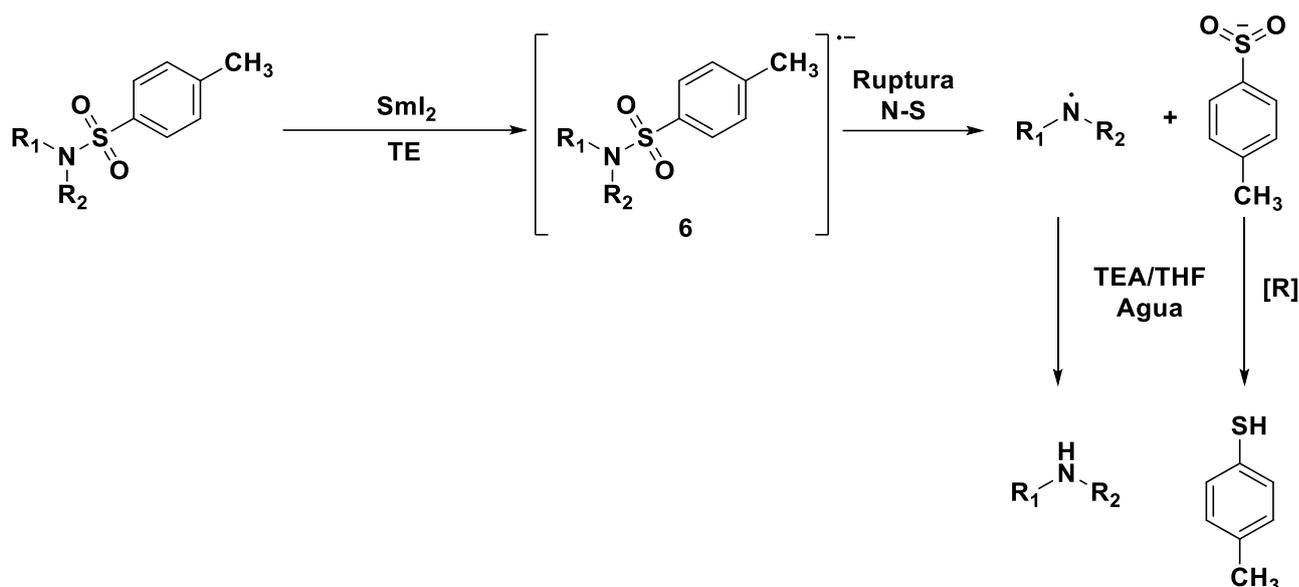
El uso de metales de transición para lograr reducciones de diversos compuestos es particularmente conocido para metales alcalinos. Así mismo, la reacción de destosilación fue ampliamente estudiada empleando diferentes combinaciones de estos metales. Si bien, estos avances ayudaron a dilucidar el mecanismo que rige la reacción, estas metodologías son de elevados costos económicos, no presentan un amplio espectro de compatibilidad con otros grupos funcionales y suelen ser poco reproducibles.

En el año 2008 Ankner y Hilmersson,¹² desarrollaron una metodología para la desprotección de tosiamidas y ésteres tosilatados, empleando ioduro de samario (SmI_2), trietilamina (TEA) en una mezcla de solventes THF/agua (Esquema 5.3).



Esquema 5.3 Reducción de tosiamidas empleando sales de samario

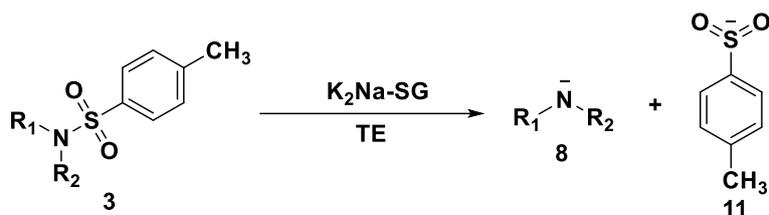
El mecanismo propuesto por los autores sugiere la transferencia electrónica (TE) desde el ioduro de samario (SmI_2) para formar el radical anión de la tosiamida **6**, con posterior fragmentación del enlace N-S y el postulado de la formación del radical iminilo y anión *p*-toluensulfinato. El radical de nitrógeno posteriormente puede abstraer un hidrógeno del solvente y de esta manera, obtener la amina correspondiente (Esquema 5.4).



Esquema 5.4 Mecanismo propuesto para la reducción de tosilamidas empleando samario (II)

Esta metodología es de muy interesante análisis, debido su amplio espectro de acción, desde la obtención de aminas alifáticas y aromáticas, hasta alcoholes y fenoles, e incluso se puede utilizar para desprotecciones ortogonales, es decir, la remoción selectiva de un grupo protector. La contrapartida de esta metodología es el uso de sales de Samario, este metal es conocido por su elevada toxicidad y dificultad en su manejo.

Otra alternativa sintética desarrollada en el mismo año fue de la mano de Jackson y colaboradores,¹³ en donde se empleaba una amalgama de metales alcalinos soportada en sílica gel (M-SG, donde M es un metal), en esta oportunidad la mezcla metálica es de K₂Na. Esta metodología hace especial énfasis en la posibilidad de reutilizar el material, lo cual, como se discutió anteriormente, es una de las desventajas principales que tiene la química tradicional. El mecanismo que se propone consiste nuevamente en la reducción de la tosilamida por parte del material, no obstante, como el sistema de reacción es extremadamente reductivo sugieren a su vez, la formación del anión amiduro **8** y *p*-toluenesulfinato **11** (Esquema 5.5). Esta metodología solo fue demostrada para la obtención de aminas alifáticas, sin evidencias mecanísticas que respalden el mecanismo que rige la reacción.



Esquema 5.5 Reducción de tosilamidas empleando amalgamas de metales alcalinos

5.1.2.2. REDUCCIÓN DE TOSILAMIDAS Y ÉSTERES TOSILATOS EMPLEANDO ESPECIES SUPERDONORES DE ELECTRONES

Dentro de este apartado distinguiremos dos especies capaces de llevar a cabo estas transformaciones, las que llamaremos “superdonores de electrones” y las aniónicas. Ambas tienen en común ser potenciales agentes reductores, pero como contrapartida suelen utilizarse en relación estequiométrica respecto al sustrato, aditivos como bases y generar subproductos no deseados.

Iniciando por las moléculas denominadas super donores de electrones, éstas constituyen una herramienta muy novedosa y útil para llevar a cabo transferencia de electrones hacia compuestos que posean potenciales de reducción elevados. Esto se debe al gran poder reductor de estas moléculas en estado fundamental, no obstante, la capacidad reductora de estos compuestos se suele incrementar en el estado excitado, el cual puede alcanzarse empleando luz o en algunos casos favorecerse empleando temperatura (Figura 5.1).

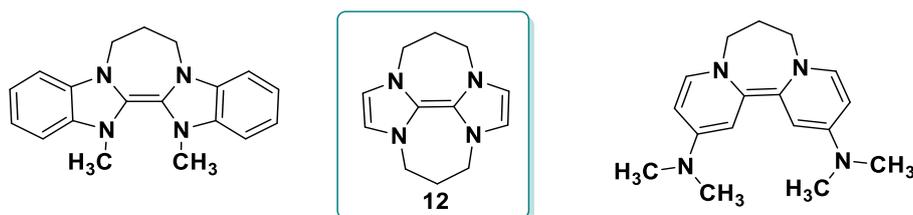
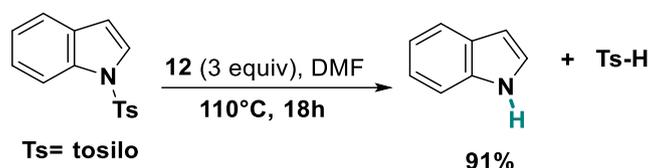


Figura 5.1 Superdonores de electrones “neutros”

El primer reporte del uso de superdonores de electrones “neutros” para la reducción de tosilamidas fue en el año 2007 (Esquema 5.6).¹⁴

Los autores demuestran que el empleo de estas estructuras como agentes reductores, son capaces de promover la fragmentación del enlace C-S (sulfonas) y N-S (sulfonamidas). Así mismo, esta metodología se presenta como libre de metales de transición, condiciones de reacción sencillas y rendimientos

cuantitativos. Una de las principales desventajas que plantea este trabajo es la imposibilidad de llevar a cabo la reacción en sustratos alifáticos. Para la explicación de este fenómeno, recurre a estudios computacionales, en donde, verifican la dificultad de realizar una transferencia electrónica a este tipo de sustratos debido a su elevado potencial de reducción.



Esquema 5.6 Reducción de *N*-Tosilindol empleando superdonores de electrones (reacción térmica)

El mecanismo que prevalece en estos sistemas involucra nuevamente la formación de un radical anión, el cual, fragmenta en el enlace C-S o N-S, respectivamente, con una posterior abstracción de un protón o un radical hidrógeno, para obtener el producto desprotegido. Es interesante notar que esos sistemas son térmicamente dependientes. Posteriormente, en el 2015¹⁵ el mismo grupo de investigación reporta una nueva familia de super donores de electrones neutros, capaz de reducir tosilamidas alifáticas.

La desprotección de tosilamidas no solo están limitadas a las reacciones térmicas como en ejemplos anteriores, ya que además, derivados de benzimidazol (Figura 5.2) pueden ser utilizados para la reducción de estos compuestos mediante fotoestimulación¹⁶.

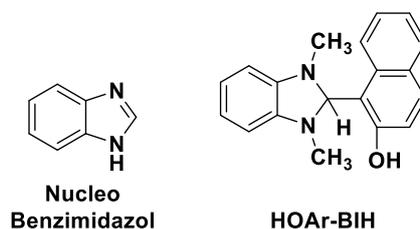
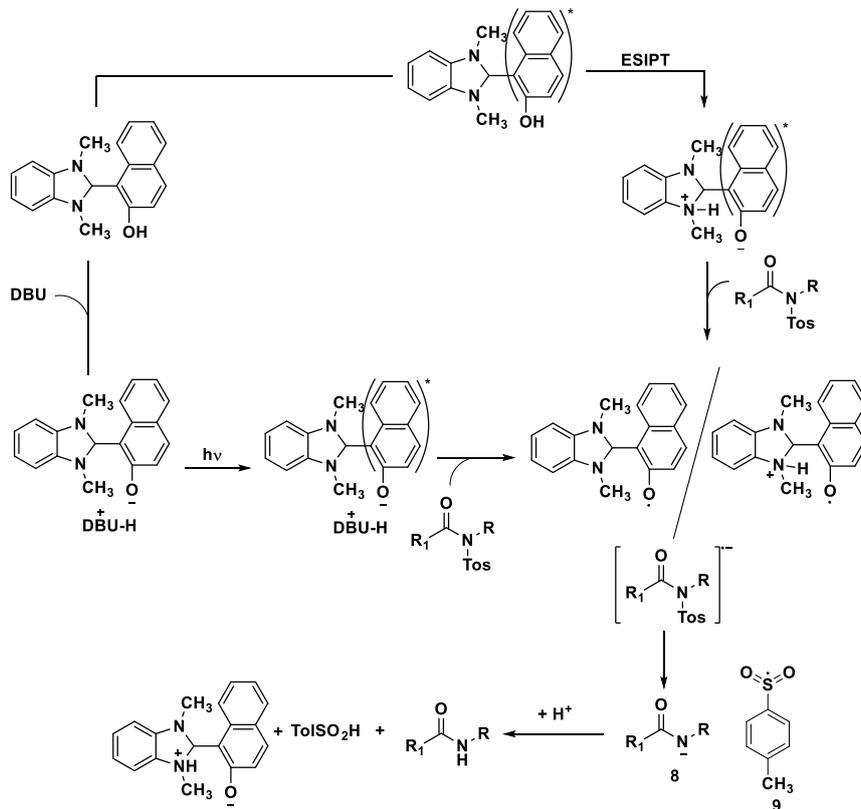


Figura 5.2 Superdonores de electrones fotoinducidos

Estos compuestos son análogos de la nicotinamida adenina dinucleótida (NADH), la cual, es conocida por su carácter reductor en sistemas biológicos, esto ocurre por un proceso denominado PET (en inglés *proton electron transfer*) en donde la estructura funciona tanto como donador de electrones y protones al mismo

tiempo, generando de esta forma, un hidruro. El mecanismo que se plantea en este trabajo, muestra dos posibles vías de formación de las especies reductoras. (Esquema 5.7). Una de ellas es la formación del anión promovida por base (DBU), y la otra es por un proceso de ESIPT (en inglés, *excited state intramolecular proton transfer*), en donde el grupo naftol es el encargado de absorber luz y pasar a su estado excitado. Estas posibles vías forman estructuras capaces de donar electrones al sustrato tosilado, formar una especie radical anión y posteriormente, fragmentar el enlace N-S obteniéndose de esta manera, el compuesto desprotegido.

Los autores demuestran la posibilidad no solo de desproteger aminas aromáticas y alifáticas, sino también amidas con una gran variedad de grupos sustituyentes en tiempos de reacción cortos. Cabe recalcar que se requieren cantidad estequiométrica para alcanzar rendimientos cuantitativos y el uso de lámparas LED blancas.



Esquema 5.7 Reducción de tosilamidas empleando superdonores de electrones (reacción fotoquímica)

5.1.2.3. REDUCCIÓN DE TOSILAMIDAS Y ÉSTERES TOSILATOS EMPLEANDO FOTOCATALIZADORES

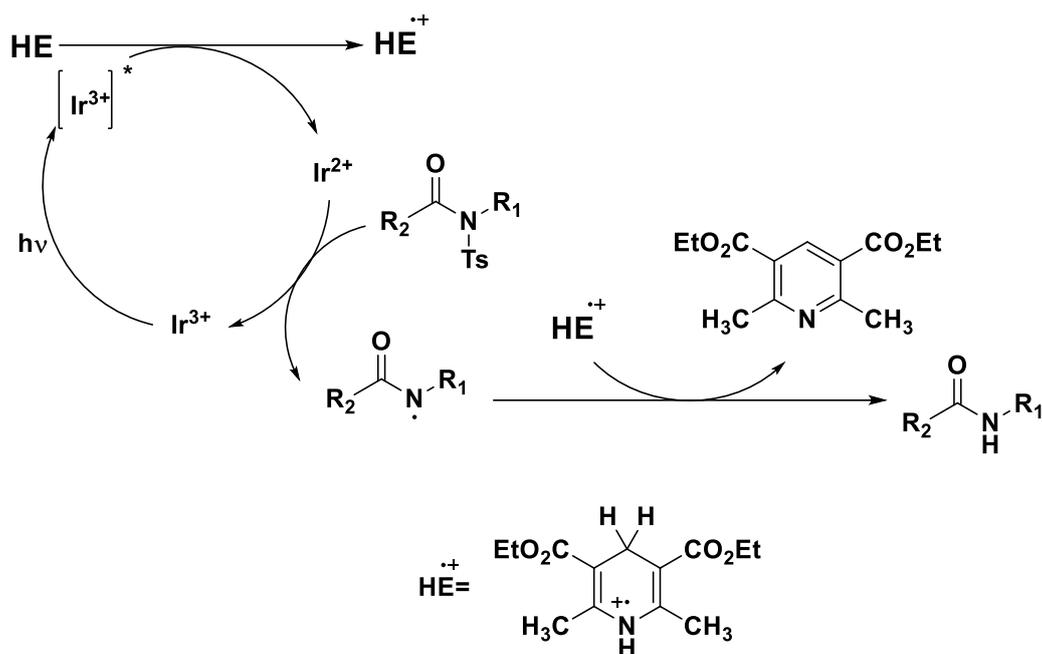
Hasta aquí se analizaron métodos de reducción de tosilamidas empleando metales de transición y especies donores de electrones, teniendo en común todas estas metodologías, cantidades estequiométricas o en exceso, con el objetivo de obtener rendimientos cualitativos.

Un trabajo superador en estos términos fue dado a conocer en el año 2013¹⁷ en donde se utiliza un complejo de Iridio ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})]\text{PF}_6$), combinado con una especie donora de hidrógeno, que en este caso es el éster de Hantzsch (**HE**), para la reducción de tosilamida foto-inducida.

El mecanismo sugerido para la fotocatalisis consiste en la transferencia electrónica por parte de **HE** hacia el complejo de iridio previamente excitado para formar la especie reducida de catalizador de Iridio (Esquema 5.8). Posteriormente, el catalizador reducido es capaz de donar un electrón hacia el sustrato tosilado, el cual fragmenta formando un radical centrado en nitrógeno. Este radical puede abstraer un hidrógeno de **HE**^{•+} y obtener la amida desprotegida. Aquí, cabe mencionar que el potencial reductor del complejo metálico es (-1,51 vs ECS)¹⁸ el cual es muy elevado comparado a otros fotocatalizadores ya sean colorantes¹⁹ u otros complejos de metales de transición.

La obtención de amidas pudo extenderse a más de 15 compuestos de los más variados, entre ellos, aromáticos, alifáticos y con diversas funcionalidades susceptibles a la reducción, siendo selectiva en todas ellas a la remoción del grupo protector.

Como contrapartida, esta metodología requiere el uso de un aditivo que es el éster de Hantzsch en cantidades supra estequiométricas (1,5 equivalentes respecto al sustrato), el cual, genera un subproducto que es un derivado de la piridina y debe ser separado de la mezcla de reacción en orden de obtener el producto puro. Además, utiliza como fotocatalizador un complejo metálico, si bien lo utiliza en condiciones catalíticas (2% molar, respecto al sustrato), el costo monetario muy elevado.



Esquema 5.8 Mecanismo fotocatalítico para la reducción de tosilamidas

La obtención de amidas pudo extenderse a más de 15 compuestos de los más variados, entre ellos, aromáticos, alifáticos y con diversas funcionalidades susceptibles a la reducción, siendo selectiva en todas ellas a la remoción del grupo protector.

Como contrapartida, esta metodología requiere el uso de un aditivo que es el éster de Hantzsch en cantidades supra estequiométricas (1,5 equivalentes respecto al sustrato), el cual, genera un subproducto que es un derivado de la piridina y debe ser separado de la mezcla de reacción en orden de obtener el producto puro. Además, utiliza como fotocatalizador un complejo metálico, si bien lo utiliza en condiciones catalíticas (2% molar, respecto al sustrato), el costo monetario es muy elevado.

Cabe mencionar que, hasta la fecha, no se reportaron ejemplos en donde se utilicen fotocatalizadores orgánicos en la reducción de tosilamidas, esto se debe al elevado potencial de reducción que necesitan estos compuestos. El ejemplo más cercano a esta temática fue reportada en el año 2013²⁰ en donde se informa la desulfonilación (ruptura de enlace C-N) empleando Eosina Y (EY) en derivados de la 4-cromanona. (Figura 5.3)

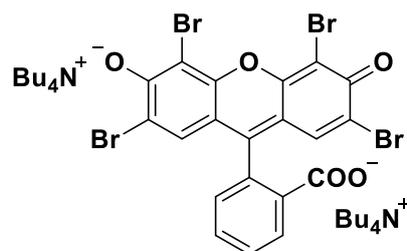
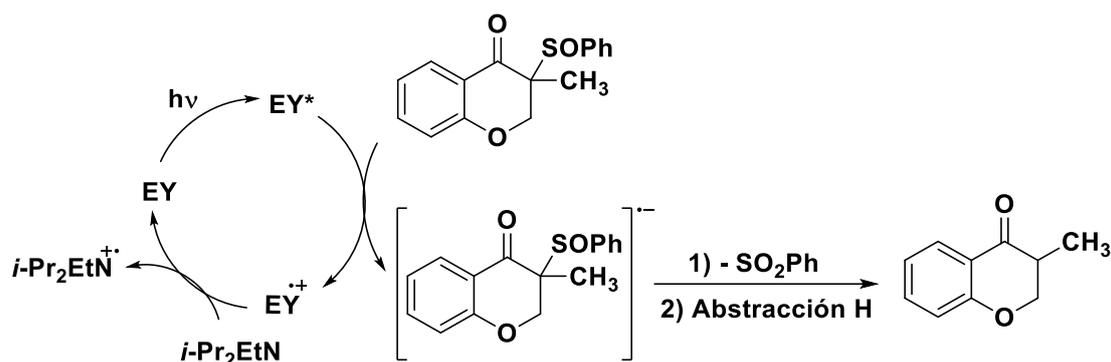


Figura 5.3 Eosina Y (EY)

Los autores emplean el fotocatalizador **EY** y un donador de electrones, en esta oportunidad utilizan *i*-Pr₂EtN (diisopropiletil amina). Para determinar el mecanismo de reacción, recurren a técnicas de *laser flash photolysis* (LFP) y a partir de los resultados, proponen un que el colorante es excitado y posteriormente dona un electrón al sustrato y forma un radical anión, seguido a esto fragmenta en el enlace C-S y se obtiene el compuesto desulfonilado (Esquema 5.9).



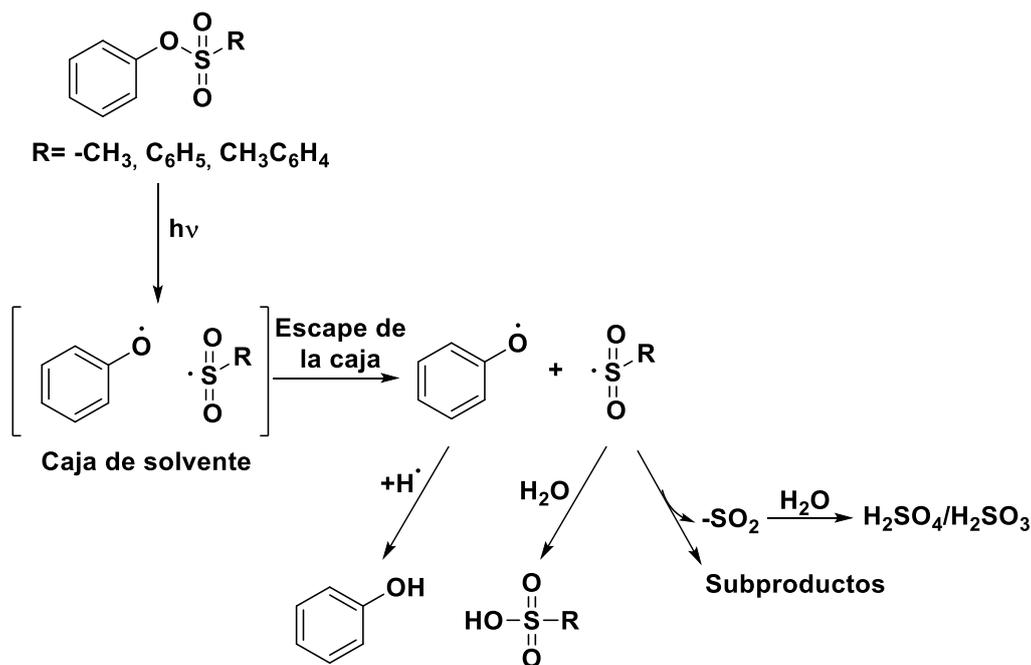
Esquema 5.9 Remoción de bencenosulfonilo empleando Eosina Y

5.1.2.4. MISCELÁNEOS: REDUCCIÓN DE TOSILAMIDAS Y ÉSTERES TOSILATOS EMPLEANDO OTRAS METODOLOGÍAS

Se mencionó anteriormente metodologías reductivas empleando complejos de metales de transición, amalgamas metálicas y super donores de electrones. En esta sección mencionaremos metodologías alternativas que se desarrollaron en orden de realizar la desprotección de estos compuestos.

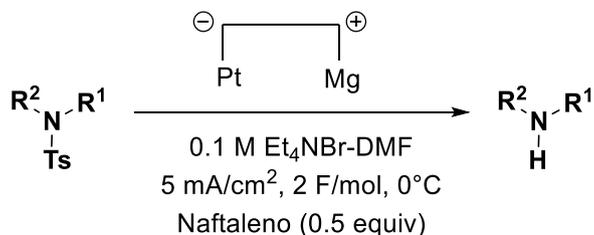
En el año 1998²¹ un grupo de investigadores reportaron la posibilidad de utilizar ésteres tosilados como grupos fotoácidos o PAGs (por sus siglas en inglés *photo acid groups*), si bien su objetivo específico no era la desprotección del fenol como tal, sentó un precedente sobre la fotólisis de estos compuestos,

y además, se realizaron pruebas mecanísticas con el fin de entender los eventos que ocurren en esta reacción. La fotoinducción inicia por la excitación del fenol protegido, para ello emplean lámparas de 254nm, luego el compuesto se fragmenta en el enlace O-S generando dos radicales. Estos radicales se encuentran en medio acuoso por lo que puede abstraer hidrógeno (obtención del fenol) o generar distintos ácidos (Esquema 5.10).



Esquema 5.10 Fotólisis de tosilésteres

Otro ejemplo remarcable sobre esta temática fue reportado por Senboku y colaboradores.²² La herramienta que los autores presentan es la reducción electroquímica empleando un ánodo de magnesio, afirmando que, de esta manera, su metodología es realizada en condiciones suaves, eficientes y selectivas en la remoción de tosilamidas (Esquema 5.11).



Esquema 5.11 Reducción electroquímica de tosilamidas

Los autores se basan en previos reportes en donde se utiliza naftaleno, antraceno y pireno como donores de electrones,^{23,24} ya que, su potencial de reducción es muy elevado. La principal desventaja en utilizar estos compuestos, subyace en la dificultad de formar sus respectivas especies reductoras (radicales aniones). Ahora bien, este problema no fue un impedimento, debido a las virtudes de utilizar un sistema electroquímico como los electrodos. Si bien, ellos no plantean ningún mecanismo, mencionan la reducción del mediador (naftaleno), el cual, funciona como donador de electrones.

5.2. OBJETIVOS

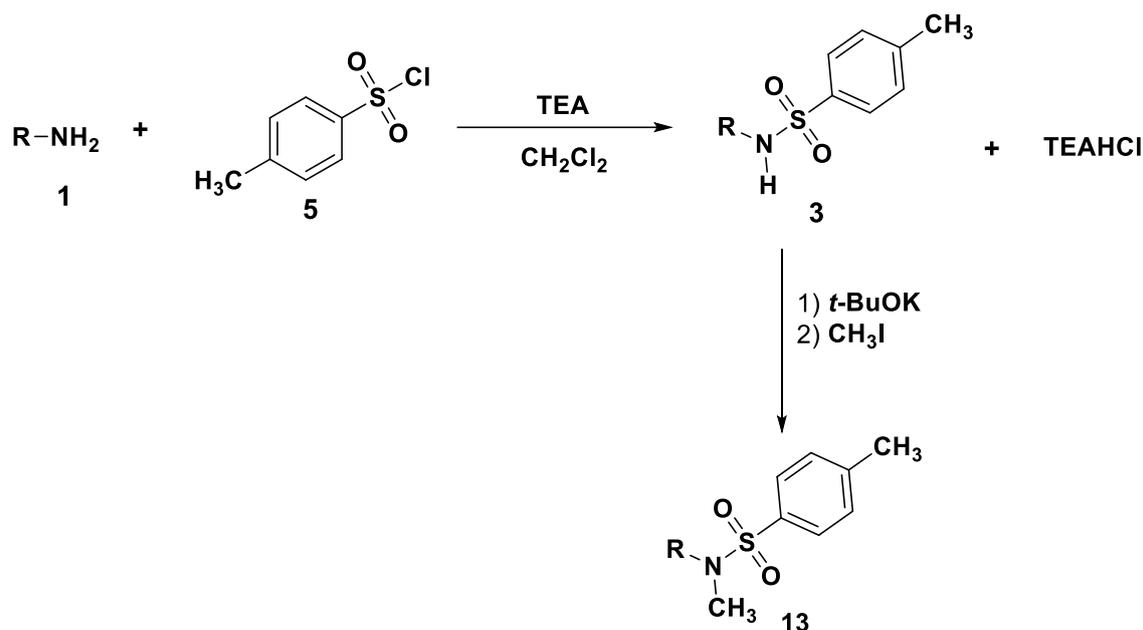
Presentado los antecedentes y remarcada la importancia de estudiar la remoción de grupo protectores, en particular, la destosilación de alcoholes y aminas, no solamente para su uso en síntesis orgánica, sino también, debido a su relevancia en otras áreas como la biología y farmacia. Sumado a esto, mencionamos que para que los métodos de remoción sean exitosos, deben emplear materiales de fácil acceso y bajos costos, condiciones de reacción suaves y amigables con el medio ambiente, para ello se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- ✓ Desarrollar una metodología para la remoción de tosilamidas y ésteres tosilatos empleando fotocátalisis redox, primando el empleo de fotocatalizadores orgánicos.
- ✓ En base a los resultados del punto anterior se pretende evaluar la compatibilidad y quimioselectividad en la remoción de grupos funcionales.
- ✓ Finalmente, obtener información y estudiar el mecanismo de la reacción para dilucidar los procesos por los cuales estos eventos toman lugar.

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo las reacciones de desprotección es necesario tener disponible los sustratos tosilados, ya sean aminas o alcoholes. Si bien, estos compuestos como tales no se encontraban disponibles comercialmente, su síntesis es ampliamente conocida y cuyos reactivos son de fácil acceso. En el laboratorio ambos precursores se encontraban disponibles en un amplio rango de diversidad estructural, respecto a sustituyentes y funcionalidades.

En la síntesis de los sustratos, se emplearon principalmente dos metodologías para la protección de aminas y alcoholes, estas se eligieron en base a su alta efectividad y bajos costos materiales. No obstante, y como mencionaremos más adelante, en el caso de las tosilamidas derivadas de la anilina, debemos recurrir a un paso extra, el cual, es una alquilación para su óptimo uso en la metodología desarrollada en esta tesis. Para la obtención de las aminas protegidas y alquiladas, se siguió un protocolo que está representado en el Esquema 5.12.



Esquema 5.12 Síntesis de N-Metil Tosilamidas

Cabe aclarar que en la búsqueda de extender y conocer los límites de la metodología se sintetizaron aminas con diferentes grupos protectores, entre ellos benceno sulfonilo (Phs, -SO₂C₆H₅), triflato (Tf, -SO₂CF₃),²⁵ acetilo (Ac, C(O)CH₃)²⁶ y *tert*-butiloxicarbonilo (Boc, *t*-(CH₃)₃C(O)-) (Figura 5.4).²⁷

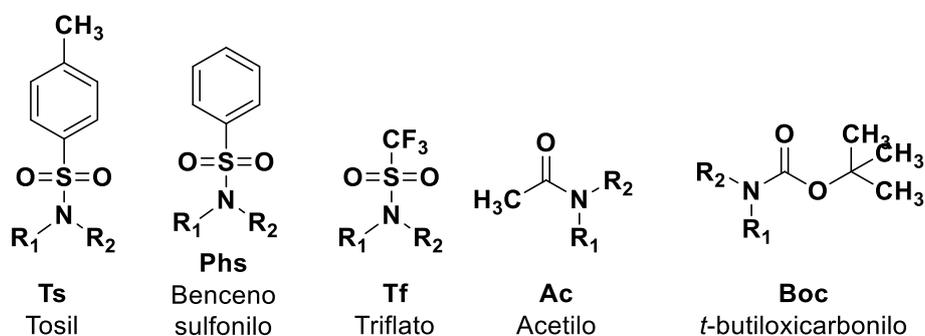


Figura 5.4 Grupos protectores frecuentemente utilizados en síntesis orgánica

Las metodologías implementadas en la protección de aminas, puede extenderse sin dificultad alguna en alcoholes y fenoles, para obtener estos nuevos derivados.

5.3.1. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN

En una primera instancia, con el fin de desarrollar un sistema de desprotección fotoinducida, empleando complejos de metales de transición y primando el uso de colorantes o fotocatalizadores orgánicos, se realizó un cribado de estos para la remoción de grupos tosilato (-Ts), usando como molécula modelo, carbazol (amina aromática secundaria) previamente protegido (**14**).

A continuación, se presentan las estructuras de los fotocatalizadores y complejos de metales de transición empleados en esta etapa (Figura 5.5).

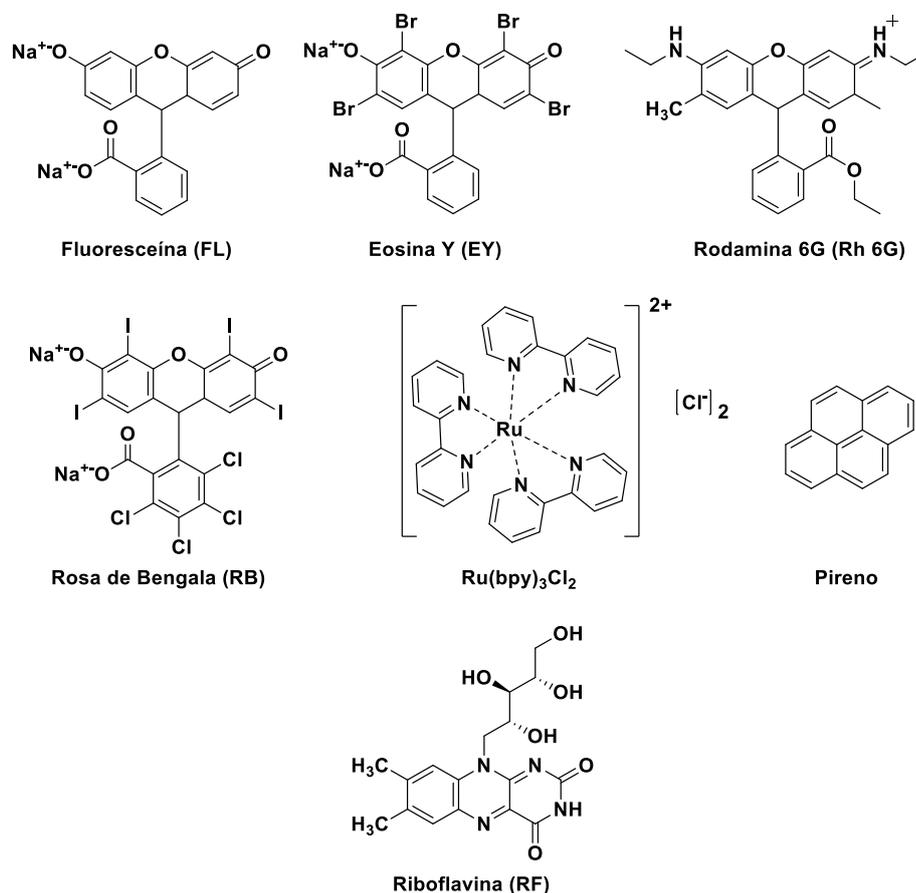


Figura 5.5 Fotocatalizadores empleados

En la Tabla 5.1 se pueden apreciar los resultados para diferentes fotocatalizadores, debemos recordar que la reducción de tosilamidas, requiere potenciales muy negativos (-2,6V) para sustratos alifáticos.

Tabla 5.1 Optimización de Fotocatalizador

Entrada	Fotocatalizador	Luz LED	Tiempo de reacción (h)	Conversión (CG)
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ /Pireno*	Azul (467nm)	20	62%
2	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	Azul (467nm)	20	15%
3	Rodamina 6G	Verde (530nm)	20	N.R.
4	Rosa de bengala	Verde (530nm)	20	N.R.
5	Eosina Y	Verde (530nm)	20	15%
6	Fluoresceína	Azul (467nm)	20	40%
7	Riboflavina	Azul (467nm)	20	100%
8	Riboflavina	Azul (467nm)	2	100%

Condiciones de reacción: **14** (0,2 mmol), fotocatalizador (5%mol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3W. Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno. *Pireno (20%mol)

Estas reacciones se llevaron a cabo en DMSO (dimetil sulfóxido), ya que, es un solvente ampliamente utilizado en reacciones fotoredox y, además, todos los reactivos son solubles con la salvedad de la Riboflavina la cual es parcialmente soluble en este medio. Así mismo, se emplea TEA (trietilamina) como donador de electrones, el cual, es muy importante en orden de recurrir a un mecanismo reductivo. Finalmente, las reacciones se desarrollaron bajo luz LED de diferentes longitudes de onda (dependiendo del fotocatalizador) y en atmósfera inerte de nitrógeno, como primer acercamiento al desarrollo de una nueva metodología.

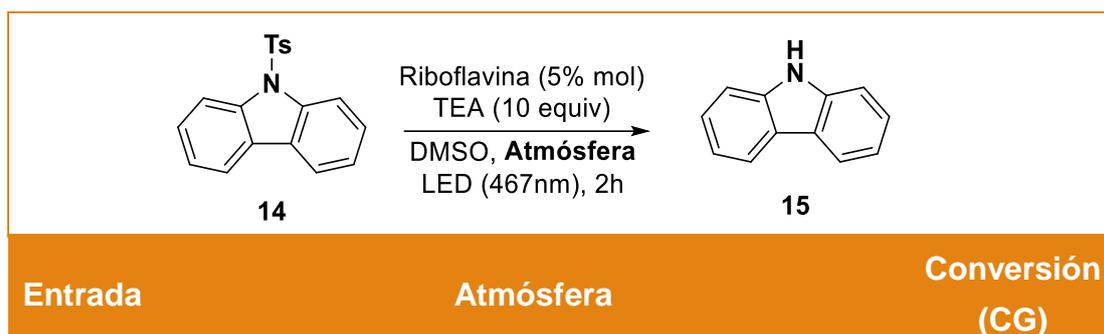
El sistema $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2/\text{Pireno}$ (entrada 1) fue reportado en el 2017²⁸ y permite alcanzar elevado poder reductor, lo cual, explica por qué esta metodología es viable con una conversión del 62%. Como contrapartida, se requiere el uso de complejos de rutenio los cuales, son muy costoso y emplea un metal de transición. El efecto del complejo metálico en ausencia de pireno (entrada 2), se puede apreciar que es notablemente inferior al punto anterior, ya que el poder reductor de esta especie no es lo suficientemente negativo.

El poder reductor de los fotocatalizadores orgánicos ampliamente conocidos también fue puesto a prueba, Rodamina 6G (R6G), Rosa de bengala (RB), Eosina Y (EY) y Fluoresceína (FL), (entradas 3,4,5 y 6, respectivamente). El resultado obtenido fue el previsto por bibliografía, es decir, R6G y RB, no fueron capaces de reducir **14**, no obstante, con EY se obtuvo una conversión del 15%, si bien es baja, no se esperaba que ocurriese debido a su bajo potencial de reducción. El uso de fluoresceína fue sorprendente, ya que, se pudo obtener un 40% de conversión este resultado se puede entender desde la perspectiva que FL tiene un potencial de reducción desde el singlete de $-1,55\text{V}^{19}$. No obstante, el resultado más prometedor que se obtuvo fue con el empleo de Riboflavina (entrada 7) la conversión fue total en las condiciones planteadas inicialmente, con lo cual, fue el fotocatalizador elegido para realizar los posteriores estudios. Inmediatamente después, se comprobó que el tiempo de reacción puede ser reducido de 20h iniciales a 2h sin una pérdida apreciable de conversión.

Una optimización sumamente importante en este caso, es verificar la necesidad de realizar la reacción en atmósfera inerte.

En la tabla 5.2 se muestran los resultados obtenidos en diferentes atmósferas. Podemos notar que tanto en aire y oxígeno (entrada 2 y 3, respectivamente) la conversión del sustrato se ve afectada, esto por una parte nos sugiere que la presencia del oxígeno afecta el mecanismo de la reacción, ya que como se conoce, genera especies reactivas de oxígeno en presencia de riboflavinas.²⁹ Como conclusión sobre estos resultados, los experimentos posteriores se desarrollaron bajo estricta atmósfera inerte de nitrógeno.

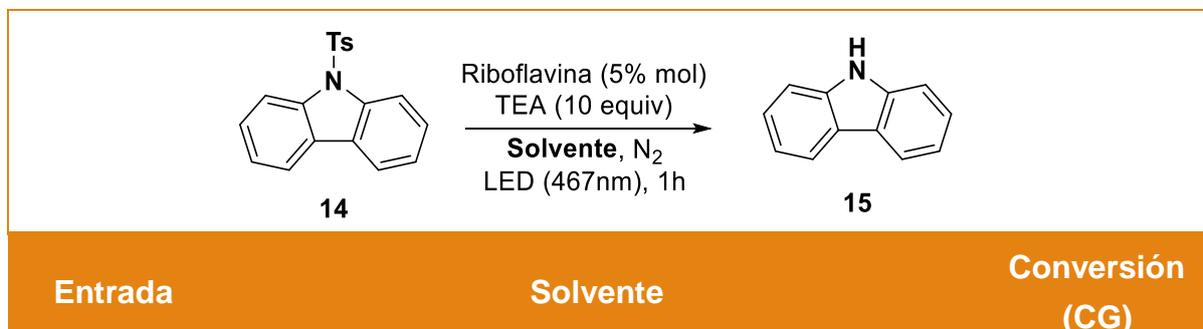
Tabla 5.2 Optimización de atmósfera de reacción



Condiciones de reacción: **14** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

Una vez elegido el fotocatalizador y la atmósfera de trabajo se realizó una prueba de diferentes solventes, la elección de un solvente sobre otro se basa en la mayor conversión de reactivos y productos, disponibilidad del mismo e impacto ambiental.

Tabla 5.3 Optimización de solventes



Condiciones de reacción: **14** (0,2 mmol), Solvente (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

Se puede apreciar en la tabla 5.3 que DMSO y DMF (entrada 1 y 2, respectivamente) fueron los solventes con mejor resultado debido a su alta

conversión de **14**. Cabe aclarar, que el tiempo de reacción destinado en este experimento fue de 1h, es decir, menor que el tiempo óptimo (2h) para la finalización de la reacción, ya que, lo que se pretende de este experimento, es demostrar que solvente muestra una conversión más rápida del sustrato. Acetonitrilo (MeCN), etanol y glicerol, también fueron utilizados, pero con conversiones menores a los solventes anteriores (entrada 3, 4 y 5, respectivamente). Finalmente, el solvente empleado para los siguientes experimentos fue DMSO, debido a su fácil acceso y disponibilidad en el laboratorio. En este punto, es importante destacar que la Riboflavina como tal, no es muy soluble en solventes orgánicos, esto implicó, la síntesis de un derivado tetra-acetilado, el cual mantiene sus propiedades fotoredox, y aumenta su solubilidad en medios orgánicos, se la mencionará bajo las siglas **RFTA** (riboflavina tetra-acetato, figura 5.6)³⁰.

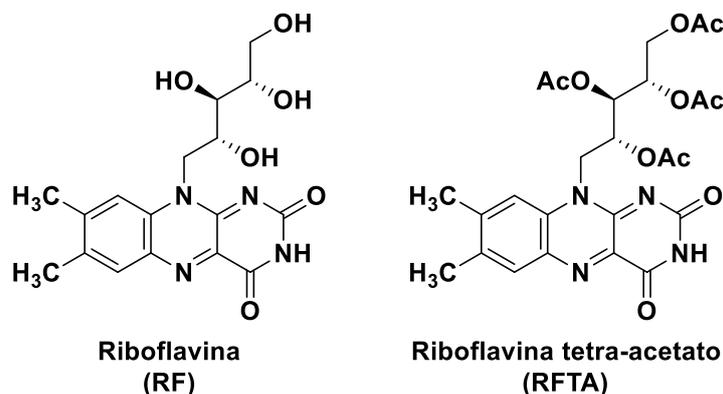
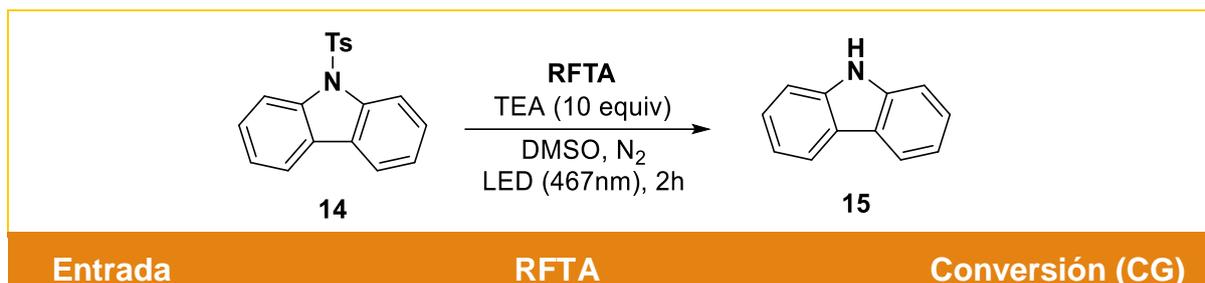


Figura 5.6 Estructura de la Riboflavina (RF) y su derivado per-acetilado (RFTA)

Otro parámetro a optimizar es la cantidad de fotocatalizador y de donador de electrones, ya que, uno de los objetivos que se planteó es que la metodología sea lo más eficiente posible y con mayor economía de recursos.

En tabla 5.4 los resultados sugieren que la reducción de fotocatalizador de un 5% inicial (entrada 1) a un 3% (entrada 2) no conlleva una reducción en la conversión del sustrato. Sin embargo, cuando esta cantidad corresponde a un 1% (entrada 3), el valor obtenido disminuye notablemente, por lo cual, la cantidad mínima óptima para esta metodología es de un 3%.

Tabla 5.4 Optimización de porcentaje de fotocatalizador



Condiciones de reacción: **14** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

Un último parámetro en la optimización del método y para asegurar el requerimiento de TEA como donador de electrones, se examinaron diferentes proporciones en relación a **14** a fin de encontrar la condición más adecuada y beneficiosa.

La tabla 5.5 muestra la dependencia de la reacción con TEA. Notamos que el empleo de 10 equivalentes (entrada 1) y 5 equivalentes (entrada 2) en un lapso de dos horas llevan a resultados similares y muy buenos con conversiones superiores al 90%. Utilizando 3 equivalentes (entrada 3) notamos una leve reducción de la conversión, la cual, mantienen su tendencia al emplear 1 equivalente (entrada 4) con un 61%. Sumado a esto, un dato muy relevante es la dependencia de TEA en el mecanismo de reacción, ya que, en ausencia de esta, la reacción no procede (entrada 5). Como la finalidad de este estudio es optimizar condiciones se evaluó aumentar ligeramente el tiempo de reacción a tres horas, y se observó que en esta nueva condición se puede utilizar menores cantidades de TEA y obtener resultados muy alentadores con conversiones de 90% (entrada 6 y 7).

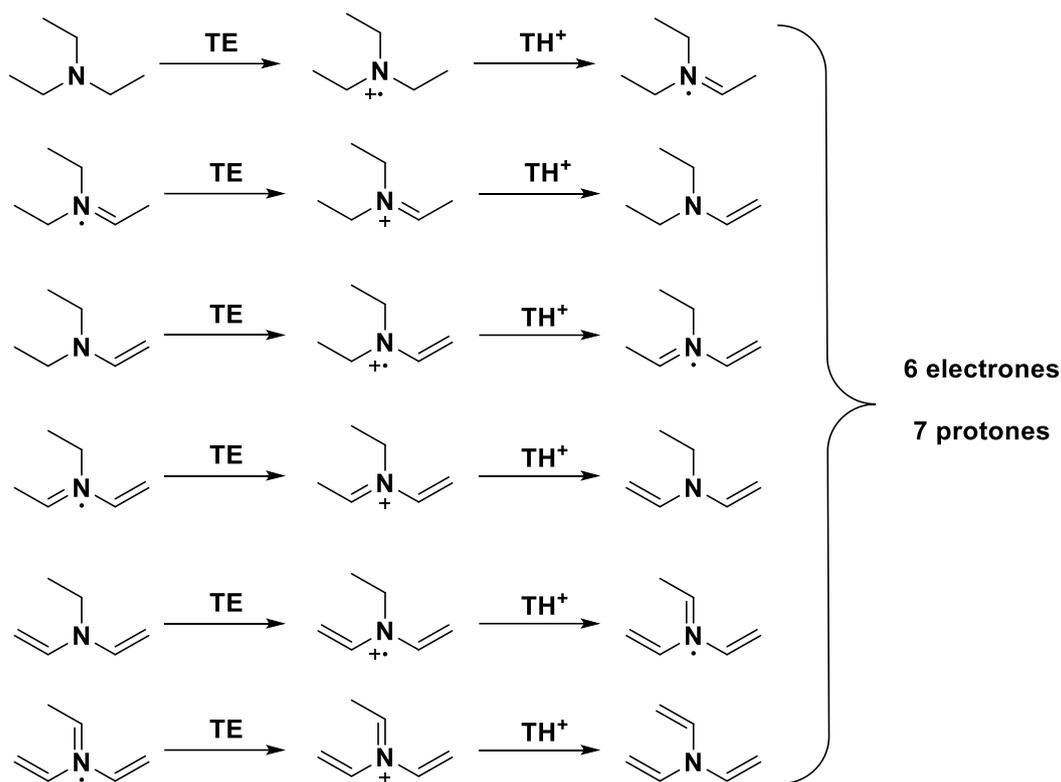
Tabla 5.5 Optimización de cantidad de TEA

C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3 (14)
 $\xrightarrow[\text{DMSO, N}_2, \text{LED (467nm)}]{\text{RFTA (3\% mol), TEA}}$
C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2) (15)

Entrada	TEA (equiv)	Tiempo (h)	Conversión (CG)
1	10	2	95%
2	5	2	90%
3	3	2	78%
4	1	2	61%
5	0	2	N.R.
6	3	3	97%
7	1	3	90%
8	0,5	24	50%
9	0,25	24	62%

Condiciones de reacción: **14** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

A modo de mención, se puede observar que, con el incremento de tiempo, pero empleando cantidades sub-estequiométricas de TEA, se obtienen valores superiores a los esperados (entrada 8 y 9), podemos entender este efecto, teniendo en cuenta que TEA es capaz de donar protones y electrones (Esquema 5.13). A fines experimentales, las reacciones siguientes se realizaron con tres equivalentes de amina y 3 horas de reacción.

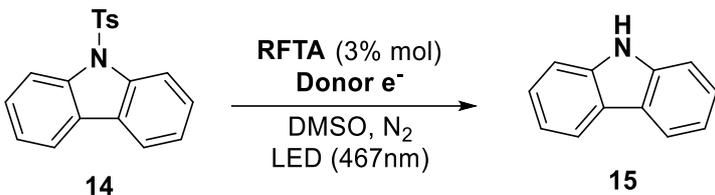


Esquema 5.13 Transferencias de electrones y protones en TEA

Para finalizar, se realizó un cribado de donores de electrones diferentes a TEA la cual fue usada inicialmente. El fin de estos experimentos es verificar si esta amina es la única capaz de participar en el mecanismo de reacción o si otra especie puede cumplir una tarea similar, ya que, en este punto se piensa que el mecanismo de reacción involucra la formación del radical anión del fotocatalizador.

El tiempo que se utilizó en la Tabla 5.6 fue de 1,5 horas, es decir, la mitad del tiempo que toma la reacción en completarse debido a que se deseaba estudiar el efecto de los donores de electrones en la reacción. Tomando como referencia TEA (entrada 1), ningún donador de electrones fue capaz de obtener mejores resultados, aun cuando se conoce que DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) (entrada 2) y NaN₃ (entrada 3) son capaces de formar el radical anión de riboflavina. Así mismo, el éster de Hanzcht (entrada 4) fue ensayado por ser conocido por su transferencia de electrones y de protones, obteniendo conversión superior, pero en un tiempo mayor. La elección fue continuar el estudio utilizando TEA en este estudio.

Tabla 5.6 Cribado de diferentes donores de electrones



Entrada	Donor de e- (3 equiv)	Tiempo (h)	Conversión
1	TEA	1,5	47%
2	DABCO	1,5	8%
3	NaN ₃	1,5	4%
4	Ester de Hanzcht	5	18%

Condiciones de reacción: **14** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

5.3.2. ALCANCES DE LA METODOLOGÍA

5.3.2.1. SUSTRATOS CON DIFERENTES PROPIEDADES ELECTRÓNICAS

Para conocer los límites y posibilidades de la metodología se ensayaron una gran cantidad de sustratos desde aminas y alcoholes (aromáticos y alifáticos). Así mismo, se evaluó la compatibilidad de diversas funcionalidades y grupos protectores, obteniendo resultados muy alentadores.

Los resultados obtenidos para aminas fueron satisfactorios y se ven reflejados en la tabla 5.7, con una limitación importante en el caso de las alifáticas.

Un caso importante a destacar es la necesidad de utilizar tosilamidas derivadas de aminas secundarias, ya que la reacción es susceptible en el caso de poseer un enlace N-H (entrada 1). No obstante, podemos observar que en la obtención de anilinas se obtienen resultados muy positivos con elevados rendimientos aislados sin importar la naturaleza electrónica de los sustituyentes en el anillo aromático ya que es compatible con funcionalidades tomadoras y donores de electrones (entradas 2-7).

Tabla 5.7 Reducción de tosilamidas

$\text{R}_2\text{-N(Ts)-R}_1 \xrightarrow[\text{DMSO, N}_2, \text{LED (467nm)}]{\text{RFTA (3\% mol), TEA (3 equiv)}} \text{R}_2\text{-N(H)-R}_1$				
Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1		---	18	N.R.
2			5	98
3			5	76
4			5	64
5			5	88
6			5	61
7			5	40

Condiciones de reacción: **Sustrato** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

En el caso de poseer halógenos, la metodología reduce el enlace N-S antes que promover la deshalogenación del sustrato, este resultado no es algo menor y otorga una mirada hacia posibles modificaciones sobre el enlace C-halógeno. Como mencionamos anteriormente, las aminas alifáticas no reaccionan a la desprotección (Figura 5.7) y esto puede deberse al elevado potencial de reducción que poseen, el cual, claramente es mayor que para aminas aromáticas. Se profundizará este estudio mediante técnicas electroquímicas.

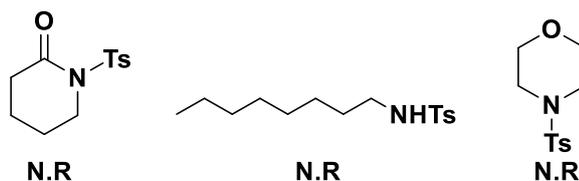
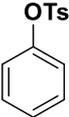
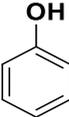
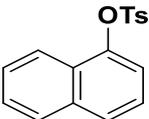
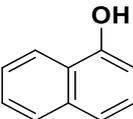
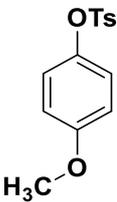
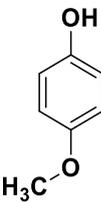
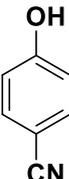
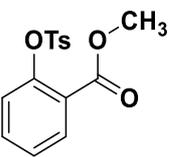
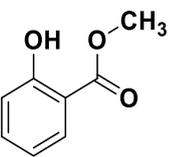
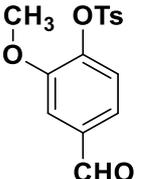
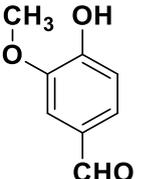
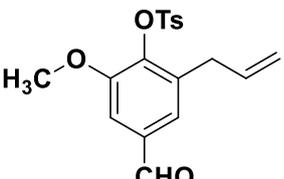
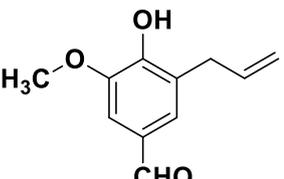


Figura 5.7 Aminas alifáticas ensayadas

La metodología diseñada en un principio para la remoción de tosilamidas fue exitosamente extendida a fenoles (ruptura de enlaces O-S), los resultados pueden apreciarse en la Tabla 5.8. En un principio, la naturaleza electrónica del fenol parece no interferir con la remoción del grupo protector, es se visualiza en que sustratos con sustituyentes donores de electrones (Entrada 3) y tomadores de electrones (Entrada 4) se pueden reducir y obtener rendimientos aislados cuantitativos superiores al 90%. Asimismo, la reacción resulta ser quimioselectiva los grupos tosilésteres, debido a que sustratos con grupos susceptibles a reducirse (Entrada 5, 6 y 7) presentan única y exclusivamente la remoción del grupo protector, sin alterar a las demás funcionalidades. Esto resulta de gran aporte a la síntesis orgánica debido a que el sistema de reacción presenta propiedades únicas y eficientes.

Tabla 5.8 Reducción de tosilésteres

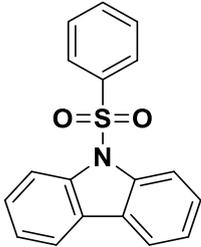
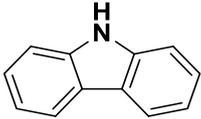
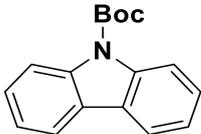
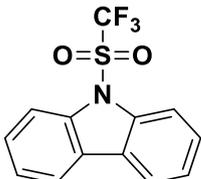
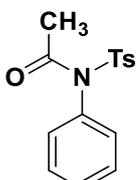
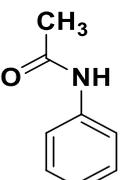
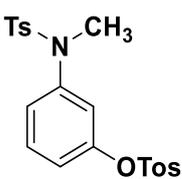
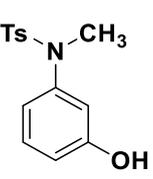
$\text{R-OTs} \xrightarrow[\text{DMSO, N}_2, \text{LED (467nm)}]{\text{RFTA (3\% mol), TEA (3 equiv)}} \text{R-OH}$				
Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1			3	99
2			3	99
3			3	92
4			3	98
5			3	74
6			3	71
7			3	69

Condiciones de reacción: **Sustrato** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

5.3.2.2. OTROS GRUPOS PROTECTORES

Una forma adicional de estudiar las limitaciones de la reacción de desprotección, es evaluar la posibilidad de remover grupos protectores diferentes al grupo tosilo (-Ts) o evidenciar alguna selectividad entre dos funcionalidades diferentes (en el caso de esta tesis, fenoles y anilinas).

Tabla 5.9 Reducción de grupos protectores de aminas

$\text{R-GP} \xrightarrow[\text{DMSO, N}_2, \text{LED (467nm)}]{\text{RFTA (3\% mol), TEA (3 equiv)}} \text{R-H}$				
Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1			5	91
2		---	18	N.R.
3		---	18	N.R.
4			5	89
5			5	86

Condiciones de reacción: **Sustrato** (0,2 mmol), DMSO (2 mL) a temperatura ambiente, irradiación de LED 3 W azul LED (467 nm). Las conversiones se obtuvieron mediante análisis de CG con estándar interno.

En la tabla 5.9 y teniendo en cuenta que la reacción es muy efectiva para el grupo tosilato, se evaluó bencenosulfonilo (entrada 1) obteniéndose resultados similares al grupo tosilato. El grupo *tert*-butilxoicarbonilo o Boc (entrada 2), es ampliamente conocido en la familia de grupos protectores, principalmente en aminas, la metodología desarrollada no es capaz de removerlo al igual que el grupo triflato (entrada 3), esto puede deberse a que se necesitan potenciales de reducción elevados comparados al grupo tosilo.

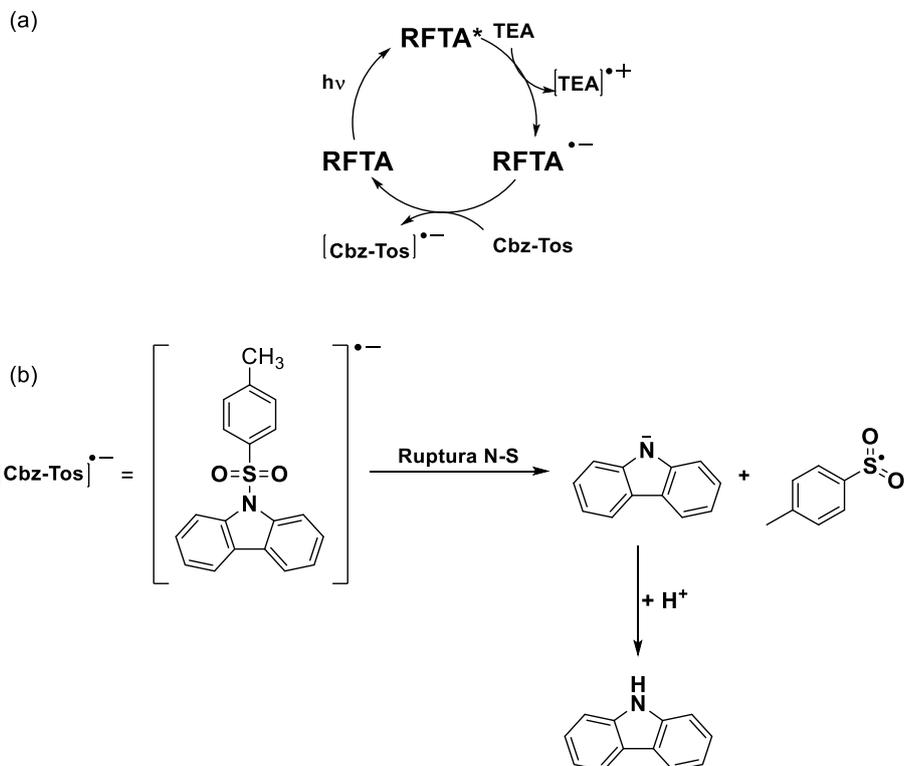
Un resultado relevante que se obtuvo fue la remoción selectiva de tosilatos frente a grupos acetilos el cual, también es conocido por ser un grupo protector muy utilizado en síntesis orgánica (entrada 4). Esto es importante debido a la posibilidad de realizar desprotecciones ortogonales, de esta manera el método desarrollado adquiere un gran valor de estudio y de aplicaciones futuras. Finalmente, otro resultado sorprendente fue la remoción de tosilésteres frente a tosilamidas (entrada 5), es decir, la obtención de fenol prima a la reducción del grupo amino evidenciando la elevada regioselectividad de la reacción. Nuevamente, esta reacción muestra un alcance sintético importante lo cual, motivó a realizar estudios mecanísticos para profundizar sobre esta temática.

5.3.3. ESTUDIOS SOBRE EL MECANISMO DE REACCIÓN

Como mencionamos anteriormente, el mecanismo que se propone para la reducción de tosilamidas empleando fotocatalizadores, recurre a la formación de un radical anión el cual, posteriormente se fragmenta en el enlace N-S (esquema 16).

Este mecanismo necesita cumplir algunos requisitos termodinámicos para ser válido, el primero de ellos es que el donador de electrones tenga un potencial de reducción suficiente como para transferir un electrón al fotocatalizador en estado excitado, y formar el radical anión correspondiente, en nuestra metodología **RFTA^{•-}** (esquema 5.14). Formada esta nueva especie reductora, debería ser capaz de transferir un electrón a nuestro sustrato, este evento solo tiene lugar si **RFTA^{•-}** tiene un potencial igual o mayor al sustrato (en valor absoluto). En orden, de dilucidar este mecanismo, recurrimos a herramientas de análisis como voltamperometría cíclica y LFP (ingles, *laser flash photolysis*) las

cuales nos brindarán información valiosa de cada componente de este mecanismo.



Esquema 5.14 Reducción fotocatalítica de tosilamidas

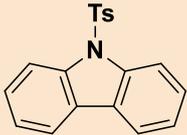
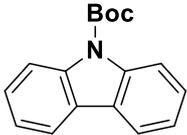
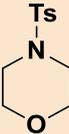
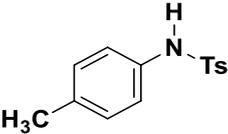
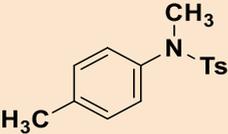
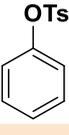
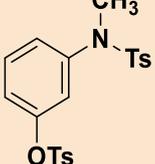
5.3.2.3. ANÁLISIS ELECTROQUÍMICO DE SUSTRATOS

Una técnica muy versátil para conocer las propiedades redox de una molécula o un complejo, es la voltamperometría cíclica. En nuestra experiencia, obtuvimos potenciales de reducción de diversos sustratos protegidos, ya sean aminas o alcoholes. Los valores obtenidos para diversos compuestos se ven reflejados en la tabla 5.10, estos brindan información valiosa sobre como varían los potenciales de reducción dependiendo de su naturaleza.

Podemos notar un potencial de reducción elevado de $-1,68\text{V}$ para el caso del carbazol tosilado (amina aromática secundaria) (entrada 1), el cual, se corresponde con el reportado en bibliografía. Así mismo, se esperaba y fue corroborado, un valor mayor (en valor absoluto) al protegido con $-Boc$ (entrada 2), esto está de acuerdo con el hecho de que la metodología desarrollada no es

capaz de remover este grupo protector. Otro valor importante a tener en cuenta, es el potencial de reducción de tosiamidas alifáticas, el cual, es comparable en valor al caso anterior (entrada 3) explicando nuevamente, la imposibilidad de obtener el producto desprotegido.

Tabla 5.10 Potenciales de reducción de tosiamidas y tosilésteres en DMSO

Entrada	Molécula	Potencial (V) vs ECS
1		-1,68
2		-2,26
3		-2,12
4		-2,04
5		-2,04
6		-1,78
7		-1,76

Los espectros de VC para los compuestos tosiliados fueron obtenidos empleando DMSO como solvente, con TBABF₄ 0,1M, a una concentración de sustrato de 2 mM en atmósfera inerte. La velocidad de barrido es 1 V/s y la ventana de potencial utilizada es de 1,5 V hasta -2,5 V.

Para el caso de las anilinas, se presentan dos situaciones, observamos que el valor de potencial para el sustrato solamente tosiliado y el tosiliado-alquilado

(entrada 4 y 5, respectivamente), son idénticos. No obstante, la metodología desarrollada no es capaz de desproteger el primer compuesto. Esto sugiere que la presencia del hidrógeno en la estructura (enlace N-H) participa activamente de algún evento en el mecanismo, debemos recordar que el medio de reacción es ligeramente básico y la desprotonación es factible.

Un resultado interesante fue obtenido al medir el éster tosilato derivado de fenol (entrada 6) cuyo potencial de -1,78V es notablemente menor al de una anilina tosilada, implicando que un fenol tosilado se reduce más fácilmente. La tendencia mencionada, se ve marcada en las estructuras que poseen ambas funcionalidades (entrada 7), ya que, experimentalmente se observa una remoción quimioselectiva del éster tosilato frente a una tosilamida. Este resultado, explica la desprotección ortogonal de nuestra metodología.

5.3.2.4. ESTUDIO DE LA RIBOFLAVINA Y SUS PROPIEDADES

Hasta aquí estudiamos distintos sustratos que fueron puestos a prueba en la reducción frente a la RFTA, no obstante, el potencial REDOX del fotocatalizador en su estado reducido ($\text{RFTA}^{\bullet-}$), no debería ser capaz de transferir electrones a estos compuestos, teniendo un potencial de -1,22V, el cual, es inferior al requerido de acuerdo a la tabla 10. Experimentos de laser flash fotólisis (LFP) realizados, sugieren que la especie encargada de la desprotección de los sustratos no es el radical anión, explicando porque esta reacción tiene lugar.

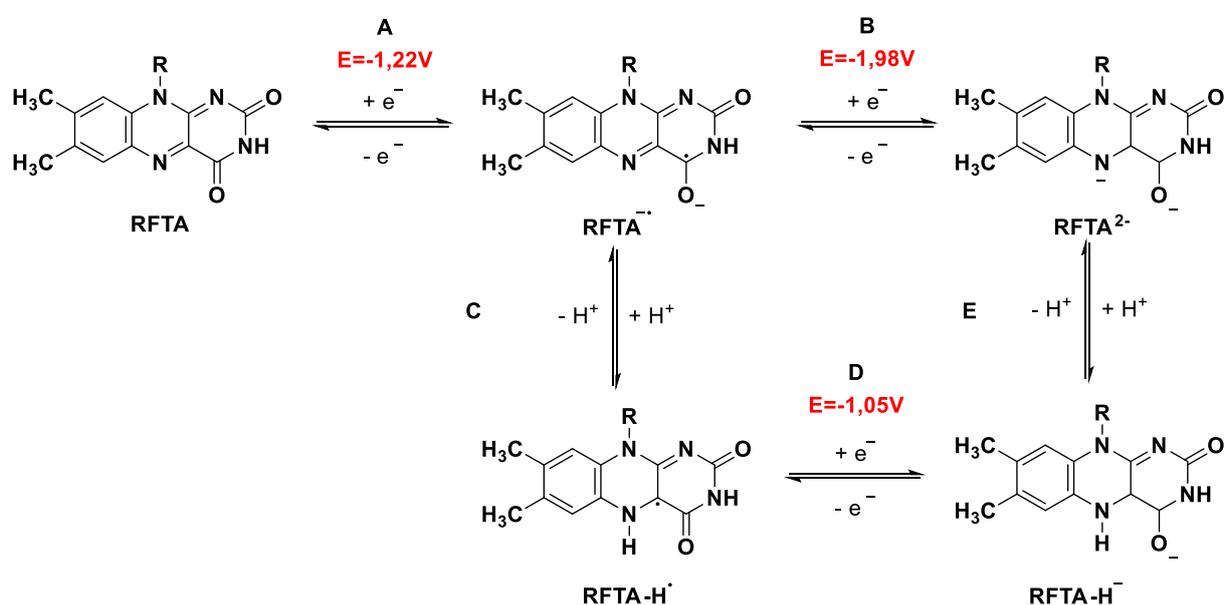
La riboflavina es ampliamente conocida por participar de procesos PCET (ingles, *proton coupling electron transfer*) es decir, transferencia de electrón y protón acoplada.^{29,31} En el caso particular de este fotocatalizador, su capacidad reductora se amplifica si se realiza bajo condiciones adecuadas, ya que, su forma super reductora puede obtenerse si se combina la posibilidad de donar dos electrones y condiciones ácido-base (Esquema 5.15).

Paso A podemos observar que en una etapa inicial RFTA puede aceptar un electrón para formar el radical anión $\text{RFTA}^{\bullet-}$ (Paso A) cuyo potencial es de -1,22V. Una vez formada esta especie, existen dos posibilidades para formar la especie super reductora de la riboflavina:

Paso B involucra la transferencia de un electrón a $\text{RFTA}^{\bullet-}$ y formar una especie di- aniónica RFTA^{2-} , la limitante de esta etapa es el elevado potencial REDOX que involucra este proceso (-1,98V). Una forma sencilla de razonar este proceso, es una doble reducción “directa” de la RFTA.

Paso C refiere a una reacción ácido-base de abstracción de protón, la cual, generaría la especie llamada RFTA-H^{\bullet} que, es susceptible de ser reducida mucho más fácilmente que el paso B, en el potencial requerido en el **paso D** según la bibliografía es de -1,05V. Esta nueva estructura denominada RFTA-H^{\bullet} y, al igual que el **paso C**, es susceptible a una reacción ácido-base (en esta oportunidad, pérdida de protón) para alcanzar la especie super reductora de la riboflavina RFTA^{2-} .

Lo que se puede concluir de estos procesos, es que la riboflavina puede variar su potencial reductor dependiendo de las condiciones reductoras y del medio de reacción, siendo un fotocatalizador muy interesante en su estudio con relación a su particular comportamiento.



Esquema 5.15 Comportamiento de RFTA en medio reductor, reportado en bibliografía

El medio necesario para desarrollar nuestra metodología de desprotección es principalmente reductor debido a la presencia de un donador de electrones como

TEA, el cual, también puede actuar como base por ser una amina alifática trisustituída.

5.3.2.5. ESTUDIO DE LA RIBOFLAVINA TETRACETATO MEDIANTE LASER FLASH FOTÓLISIS (LFP)

En relación al esquema 5.15, quedaron plasmadas las diferentes posibles estructuras de la RFTA en un medio reductor. Por lo cual, se desarrollaron estudios sobre el catalizador para entender la naturaleza de las especies presentes la reacción.

En el gráfico 5.1, podemos observar el espectro obtenido mediante LFP, que corresponde al transiente de la RFTA, en él se puede distinguir la presencia de su estado triplete cuyo máximo de absorción corresponde a 650nm con un tiempo de relajación de 14,08 μ s, acorde a bibliografía y corroborado por nuestras mediciones.

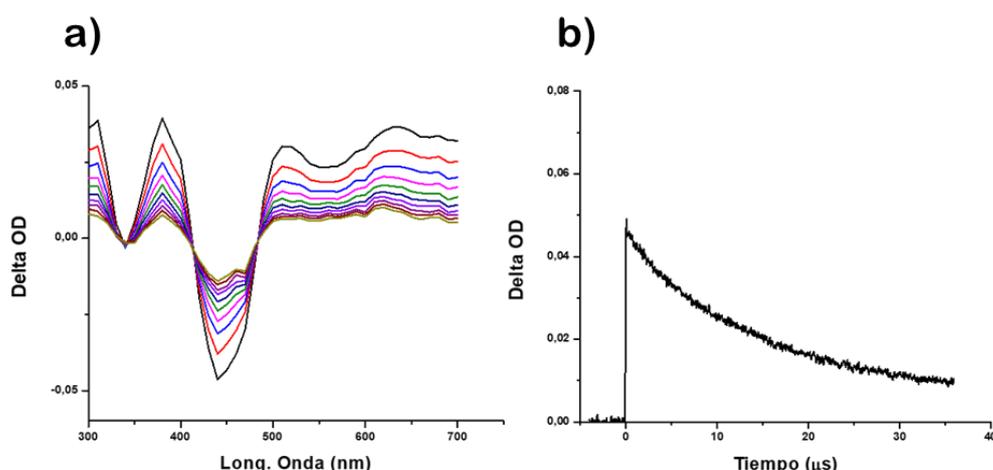


Gráfico 5.1 a) Espectros de absorción transitoria de una solución de RFTA (1x10⁻⁵ M en CH₃CN) registrados a diferentes tiempos después del pulso laser (λ exc = 355 nm): 0 μ s (negro), 3 μ s (rojo), 9 μ s (fucsia), 15 μ s (verde), 21 μ s (violeta) y 27 μ s (pardo). b) Perfiles cinéticos registrados a 650 nm, obtenidos tras la excitación LFP (532 nm) de RFTA (1x10⁻⁵ M en CH₃CN).

Una manera sencilla de obtener inequívocamente el radical anión de RFTA es mediante el uso de DABCO, el cual, consume el estado triplete de nuestro fotocatalizador para formar $\text{RFTA}^{\bullet-}$ mediante una reacción de TE. El gráfico

5.2a, muestra como el estado triplete de la **RFTA** es afectado con el agregado de DABCO donador de electrones, así mismo podemos visualizar la extinción del estado triplete en el gráfico 5.2b.

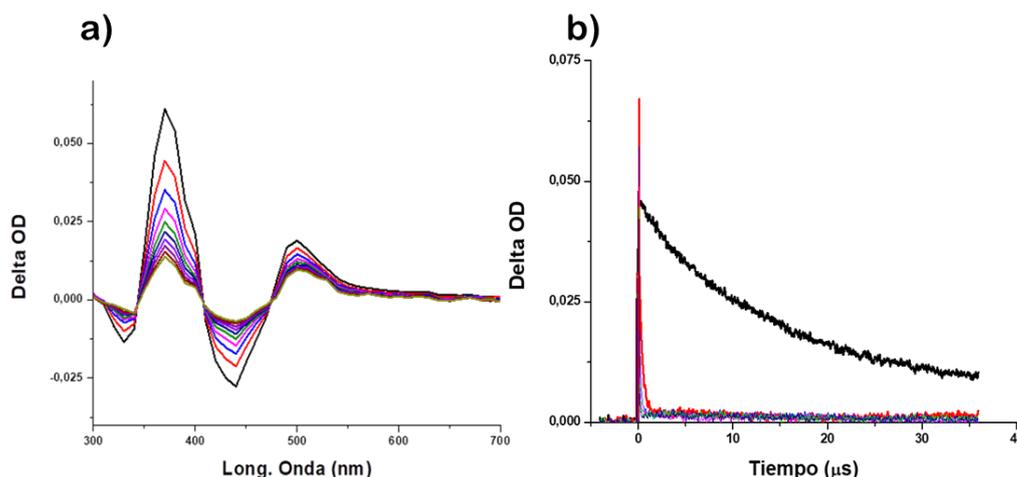
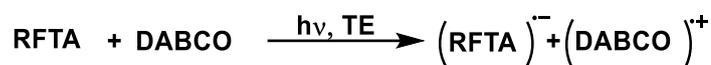


Gráfico 5.2 a) Espectros de absorción transitoria de una solución de RFTA (1×10^{-5} M en CH_3CN) en presencia de DABCO (1×10^{-3} M) registrados en diferentes tiempos después del pulso laser ($\lambda_{\text{exc}} = 355$ nm): 3 μs (negro), 9 μs (rojo), 15 μs (azul), 21 μs (verde) y 27 μs (rosa). b) Perfiles cinéticos registrados a 650nm, obtenidos tras la excitación LFP (355 nm) de RFTA (1×10^{-5} M) en CH_3CN en ausencia (rojo), y tras la adición de DABCO: 2×10^{-4} M (rojo), 4×10^{-4} M (verde), 6×10^{-4} M (rosa) y 1×10^{-3} M (azul).

Esta técnica nos permite observar cómo se modifica el espectro de la riboflavina tetra-acetato en presencia de DABCO. Ahora bien, el donador de electrones que usamos en esta experiencia fue TEA, con la información previamente obtenida, se esperaría que el espectro de RFTA-TEA (gráfico 2a), sea idéntico al de RFTA-DABCO si es que solamente esta amina actúa como donador de electrones. No obstante, los resultados obtenidos distan de la formación de la especie **RFTA \cdot^-** (gráfico 5.3a). Así mismo, el tiempo de relajación de esta nueva especie propone que, si bien se consume el estado triplete del fotocatalizador, otra especie diferente se está formando en consecuencia.

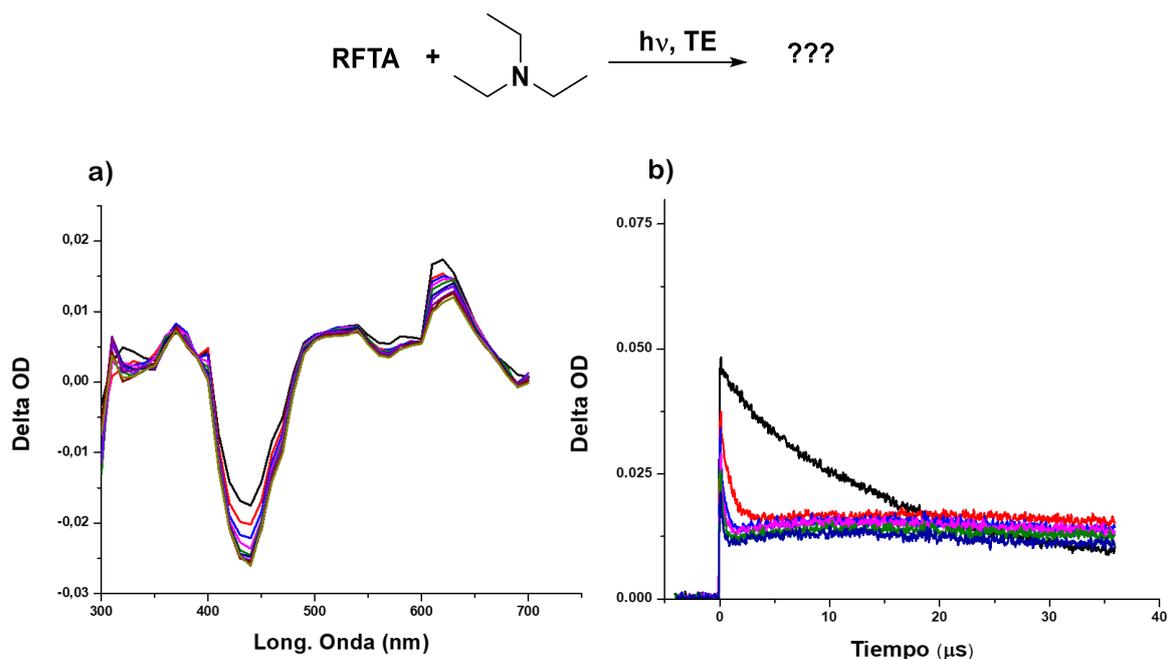
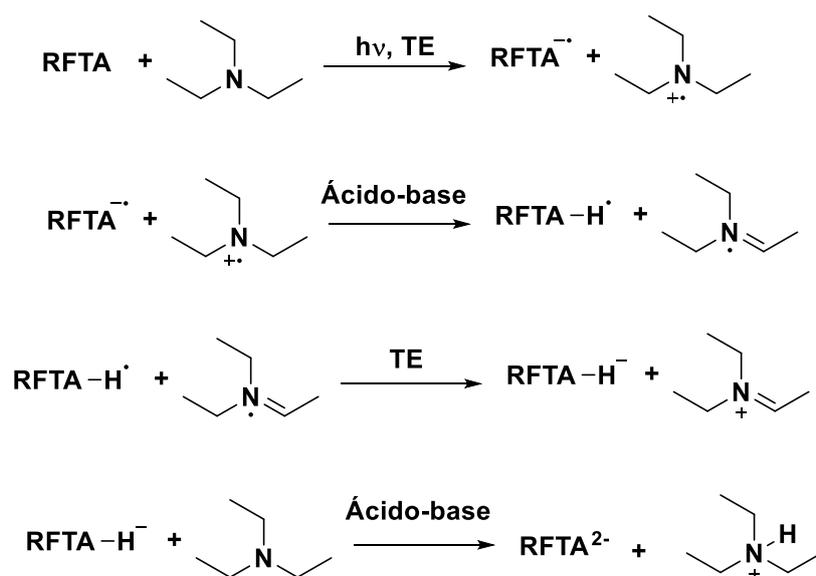


Gráfico 5.3 a) Espectros de absorción transitoria de una solución de RFTA (1×10^{-5} M en CH_3CN) en presencia de TEA (1×10^{-3} M) registrados en diferentes tiempos después del pulso laser ($\lambda_{\text{exc}} = 355$ nm): 3 μs (negro), 9 μs (rojo), 15 μs (azul), 21 μs (verde) y 27 μs (rosa). b) Perfil cinético registrado a 650 nm, obtenidos tras la excitación LFP (355 nm) de RFTA (1×10^{-5} M en CH_3CN) en ausencia (negro), y tras la adición de TEA: 2×10^{-4} M (rojo), 4×10^{-4} M (verde), 6×10^{-4} M (rosa) y 1×10^{-3} M (azul).

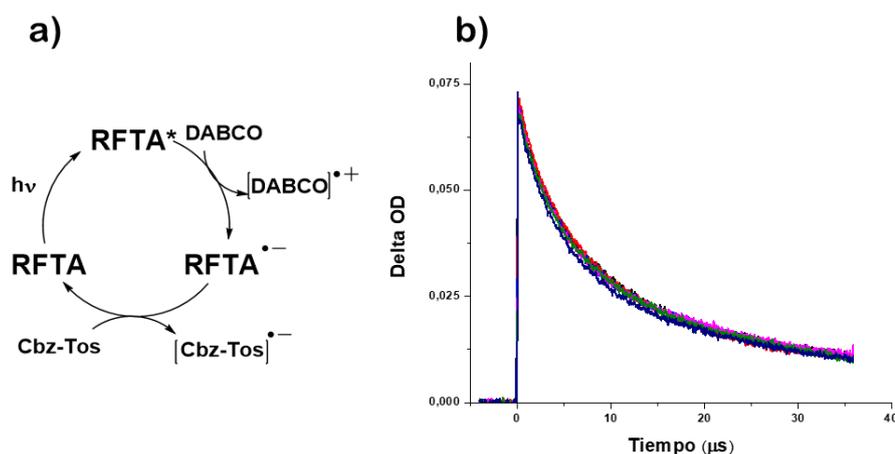
Para esta oportunidad, es necesario recalcar nuevamente que TEA puede ser donador de electrones y protones.³² Por lo cual, es posible plantear el siguiente mecanismo para esta nueva especie observada (Esquema 5.16):



Esquema 5.16 Propuesta mecanística para la obtención del dianión de RFTA

Debemos notar, que de ser posible este mecanismo, se logra alcanzar el di anión del fotocatalizador, el cual posee un potencial de reducción elevado.

Ya hemos analizado el comportamiento de la riboflavina frente a diversos donores de electrones, para descartar fehacientemente la participación de $\text{RFTA}^{\bullet-}$ en el mecanismo de reacción. Se estudió la posibilidad de que un sustrato protegido (Cbz-Tos), pueda consumir al radical anión implicando la desprotección del mismo (Esquema 5.17a). Lo que se puede observar a través de mediciones de LFP (Esquema 5.17b), es la ausencia de *quenching* es decir, que el sustrato tosilado no interactúa con $\text{RFTA}^{\bullet-}$, esta interpretación se basa en que el decaimiento (Esquema 5.17b) no se ve afectado con la adición del sustrato.



Esquema 5.17 a) Mecanismo reacción en presencia de DABCO como donador de sacrificio, mediado solo por RFTA•- b) Perfil cinético registrado a 650 nm, obtenidos tras la excitación LFP (355 nm) de RFTA (1×10^{-5} M en CH_3CN) en presencia de DABCO (1×10^{-3} M) en ausencia (negro), y tras la adición de 14: 2×10^{-4} M (rojo), 4×10^{-4} M (verde), 6×10^{-4} M (rosa) y 1×10^{-3} M (azul).

En este punto, queda demostrado que el radical-anión de RFTA, no es el capaz de reducir las aminas y fenoles. Esto último también está de acuerdo con los resultados de medidas electroquímicas indicadas en el apartado 3.3.1.

El siguiente experimento que se evaluó, fue el efecto entre una amina protegida **14** (Cbz-Tos) a la especie formada entre RFTA-TEA. Mediante laser flash fotólisis se observaron las siguientes respuestas del sistema catalítico (Gráfico 5.4):

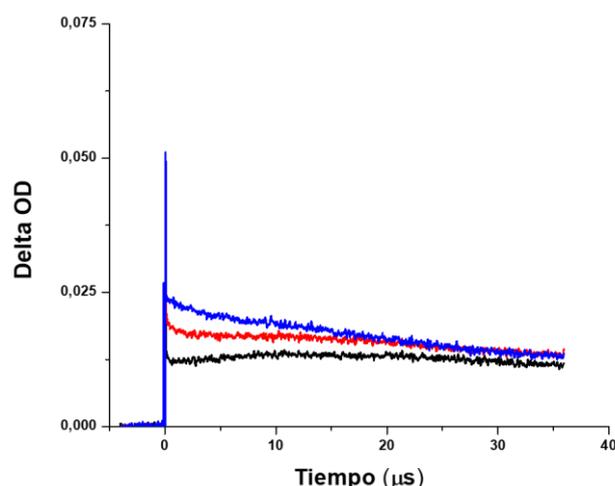


Gráfico 5.4 Perfil cinético registrado a 650 nm, obtenidos tras la excitación LFP (355 nm) de RFTA (1×10^{-5} M en CH_3CN) en presencia de TEA (1×10^{-3} M) registrados en ausencia (negro), y tras la adición de **14**: 1×10^{-3} M (rojo) y 5×10^{-3} M (azul).

Si bien, no existe un efecto de *quenching* por parte de **14**, y contrariamente a lo esperado, hay un incremento de la señal observada, debemos entender que el carbazol destosilado (es decir, desprotegido) puede actuar también como donador de electrones³³ con lo cual, puede interactuar con el fotocatalizador y participar en alguna de las transferencias electrónicas presentadas anteriormente.

Una vez analizados todos los espectros obtenidos, se puede esbozar un mecanismo más complejo sobre la reacción en cuestión. Si bien no se conoce ciertamente la especie reductora encargada de desproteger los sustratos, se puede sugerir el siguiente mecanismo donde participan procesos de PCET por parte del fotocatalizador (que como se mencionó anteriormente son conocidos) y trietilamina.

Se puede observar que (Esquema 5.18), en una primera instancia, el fotocatalizador es excitado mediante absorción de luz (LED Azul) y posteriormente TEA es el encargado de donar un electrón y formar $\text{RFTA}^{\bullet-}$. Paso siguiente, empiezan los procesos de PCET, es decir, el radical anión debe abstraer un protón, y como se mencionó anteriormente, trietilamina es capaz de donar electrones y protones, de esta manera se forma RFTA-H^{\bullet} . El

5.4. CONCLUSIONES

El estudio y desarrollo de un sistema fotocatalítico en la remoción de grupos protectores, particularmente de aminas y alcoholes es de significativa relevancia debido a sus grandes ventajas, entre las que podemos nombrar, ausencia de metales, condiciones de reacción suaves, simplicidad en el procedimiento y altos rendimientos de reacción.

En esta oportunidad, quedó demostrada la posibilidad de utilizar RFTA como un fotocatalizador eficiente y con un amplio rango de posibilidades en cuanto a sustratos y con excelentes resultados en más de 15 ejemplos. Las condiciones de reacción implementadas, son suaves, de bajo costo económico y sin ningún material de elevada toxicidad.

Así mismo, este método es capaz de realizar desprotección ortogonal, es decir, remover selectivamente un grupo protector sobre otro, como quedó plasmado en la remoción selectiva del grupo tosilo frente a acetilo. También la quimioselectividad de la reacción en relación a anilinas y fenoles quedó demostrado, siendo preferente la desprotección de estos últimos.

Finalmente, el estudio electroquímico y espectroscópico del sistema brindaron valiosas herramientas para formular un posible mecanismo, el cual como se mencionó anteriormente, presenta carencias que no pudieron ser observadas por los experimentos realizados, no obstante, en este punto somos optimistas, ya que se demostró la complejidad del mecanismo frente a otras propuestas de diferentes científicos.

5.5. BIBLIOGRAFIA

- (1) A.F. Beecham. The Use of the Acid Chlorides for Peptide Synthesis in the Presence of Aqueous Alkali. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 3262–3263.
- (2) Zhao, N.; Wang, Y.-L. A Mild and Simple Synthesis of N-Aryl Substituted Toluenesulfamides under Solvent-Free Conditions. *J. Chem. Res.* **2004**, 2004 (5), 366–367. <https://doi.org/10.3184/0308234041639782>.
- (3) Merrill, B. A.; Legoff, E. A General Synthetic Route to 2,2':5',2''-Terpyrrole, 2,5-Bis(2-Pyrryl)Thiophene, and Alkyl-Substituted Analogues. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (9), 2904–2908.
- (4) Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. The First Total Synthesis of Dragmacidin D Protocols from a Number of Deep Water Sponges Including. *J. Ambient. Chem. Soc.* **2002**, 124 (9), 13179–13184.
- (5) Liu, Y.; Shen, L.; Prashad, M.; Tibbatts, J.; Repic, O.; Blacklock, T. J. A Green N -Detosylation of Indoles and Related Heterocycles Using Phase Transfer Abstract: *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12 (5), 778–780.
- (6) Liu, Y.; Shen, L.; Prashad, M.; Tibbatts, J.; Repic, O.; Blacklock, T. J. A Green N-Detosylation of Indoles and Related Heterocycles Using Phase Transfer Catalysis. *Chem. Info* **2008**, 12 (49), 7936.
- (7) Snyder, H. R.; Heckert, R. E. A Method for the Rapid Cleavage of Sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (8), 2006–2009. <https://doi.org/10.1021/ja01128a041>.
- (8) Nukina, S. Cleavage and Rearrangement of Sulfonamides. *Chem. Soc. Rev.* **1969**, 1077–1103.
- (9) Nolan, C.; Gunnlaugsson, T. Improved Synthesis of a C₃-Symmetrical Pyridinophane. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1993–1996. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.077>.
- (10) Heredia, M. D.; Guerra, W. D.; Barolo, S. M.; Fornasier, S. J.; Rossi, R. A.; Budén, M. E. Transition-Metal-Free and Visible-Light-Mediated Desulfonylation and Dehalogenation Reactions: Hantzsch Ester Anion as Electron and Hydrogen

- Atom Donor. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (21), 13481–13494. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01523>.
- (11) *H. Lund, O. Hammerlich - Organic Electrochemistry-Marcel Dekker (2001).Pdf.*
- (12) Ankner, T.; Hilmersson, G. Instantaneous Deprotection of Tosylamides and Esters with Sml₂/Amine/Water. (Vol 383, Pg 502, 2008). *Org. Lett.* **2009**, *11* (8), 1865.
- (13) Nandi, P.; Redko, M. Y.; Petersen, K.; Dye, J. L.; Lefenfeld, M.; Vogt, P. F.; Jackson, J. E. Alkali Metals in Silica Gel (M-SG): A New Reagent for Desulfonation of Amines. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 5441–5444.
- (14) Reagent, S. S. E. D.; Schoenebeck, F.; Murphy, J. A.; Zhou, S.; Uenoyama, Y.; Miclo, Y. Reductive Cleavage of Sulfones and Sulfonamides by a Neutral Organic. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *23*, 13368–13369.
- (15) Hanson, S. S.; Doni, E.; Traboulee, K. T.; Coulthard, G.; Murphy, J. A.; Dyker, C. A. Pushing the Limits of Neutral Organic Electron Donors: A Tetra (Iminophosphorano) -Substituted Bispyridinylidene. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, 11236–11239. <https://doi.org/10.1002/anie.201505378>.
- (16) Hasegawa, E.; Nagakura, Y.; Izumiya, N.; Matsumoto, K.; Miura, T.; Ikoma, T.; Iwamoto, H.; Wakamatsu, K. Visible Light and Hydroxynaphthylbenzimidazoline Promoted Transition-Metal-Catalyst-Free Desulfonylation of N-Sulfonylamides and N-Sulfonylamines. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10813–10825. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01536>.
- (17) Xuan, J.; Li, B.; Feng, Z.; Sun, G.; Ma, H.; Yuan, Z.; Chen, J.; Lu, L.; Xiao, W. Desulfonylation of Tosyl Amides through Catalytic Photoredox Cleavage Of. *Chem. - An Asian J.* **2013**, *8*, 1090–1094. <https://doi.org/10.1002/asia.201300224>.
- (18) Nguyen, J. D.; Amato, E. M. D.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Engaging Unactivated Alkyl, Alkenyl and Aryl Iodides in Visible-Light-Mediated Free Radical Reactions. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (10), 854–859. <https://doi.org/10.1038/nchem.1452>.
- (19) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.

- (20) Yang, D. T.; Meng, Q. Y.; Zhong, J. J.; Xiang, M.; Liu, Q.; Wu, L. Z. Metal-Free Desulfonylation Reaction through Visible-Light Photoredox Catalysis. *European J. Org. Chem.* **2013**, No. 33, 7528–7532. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301105>.
- (21) Andraos, J.; Barclay, G. G.; Medeiros, D. R.; Baldovi, M. V; Scaiano, J. C.; Sinta, R. Model Studies on the Photochemistry of Phenolic Sulfonate Photoacid Generators. *Chem. Mater.* **1998**, 4756 (8), 1694–1699.
- (22) Senboku, H.; Nakahara, K.; Fukuhara, T.; Hara, S. Hg Cathode-Free Electrochemical Desulfonylation of N, N -Disubstituted p -Toluenesulfonamides : Mild , Efficient , and Selective Removal of N -Tosyl Group. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (2), 435–438. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.11.056>.
- (23) Kuniyuki Oda, Takeshi Ohnuma, and Y. B. A Facile Removal of the Arenesulfonyl Group by Electrochemical Reduction of Sulfonamides in a New Cooperative System of Anthracene and Ascorbic Acid: The Control of Crisscross Annulation. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (6), 954–959.
- (24) Kossai, R. Catalyse Redox Homogene de Reduction Des P-Toluenesulfamides. Determination Des Parametres Cinetiques et Thermodynamiques. *Electrochim. Acta* **1986**, 31 (12), 1643–1651.
- (25) Jolly, P. I.; Fleary-roberts, N.; Sullivan, S. O.; Doni, E.; Zhou, S.; Murphy, J. A. Reactions of Triflate Esters and Triflamides with an Organic Neutral Super-Electron-Donor. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5807–5810. <https://doi.org/10.1039/c2ob25116g>.
- (26) Peng, Yiyuan, Liu, Hanlianga, Tang, Ming Cai, Lishengb, Pike, V. Highly Efficient N -Monomethylation of Primary Aryl Amines. *Chinese J. Chem.* **2009**, No. 2008, 1339–1344.
- (27) Greene, P. G. M. W. T. W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. **2007**, 696–926.
- (28) Ghosh, I.; Shaikh, R. S.; König, B. Sensitization-Initiated Electron Transfer for Photoredox Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, 56 (29), 8544–8549. <https://doi.org/10.1002/anie.201703004>.
- (29) Daniel R. Cardoso, S. H. L. and L. H. S. Riboflavin as a Photosensitizer . Effects

- on Human Health and Food Quality. *Food Funct.* **2012**, *3*, 487–502. <https://doi.org/10.1039/c2fo10246c>.
- (30) McCormick, D. U. Flavin Derivatives via Bromination. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 447–450.
- (31) Tan, S. L. J.; Webster, R. D. Electrochemically Induced Chemically Reversible Proton-Coupled Electron Transfer Reactions of Riboflavin (Vitamin B 2). *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5954–5964. <https://doi.org/10.1021/ja300191u>.
- (32) Pellegrin, Y.; Odobel, F. Sacrificial Electron Donor Reagents for Solar Fuel Production. *Comptes rendus - Chim.* **2016**, *1*–13. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2015.11.026>.
- (33) Rajendhiran Saritha, Sesuraj Babiola Annes, S. S. and S. R. Compounds, Carbazole Based Electron Donor Acceptor (EDA) Catalysis for the Synthesis of Biaryl and Aryl–Heteroaryl. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2510–2515. <https://doi.org/10.1039/D0OB00282H>.

CAPÍTULO 6

FOTOCATÁLISIS

HETEROGÉNEA DE AZIDAS

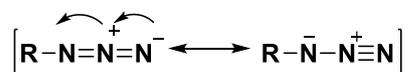
Reducciones empleando luz visible

En este capítulo se aborda la reducción de azidas. Las proyecciones del trabajo descrito en este capítulo permiten un sistema sencillo para realizar estas transformaciones químicas, donde se omite el uso de aditivos donores de hidrógenos, ampliamente utilizados en estos sistemas

EL PRESENTE TRABAJO FUE DESARROLLADO EN LA **UNIVERSIDAD DE OTTAWA, CANADÁ (UOTTAWA)** EN EL MARCO DE UNA ESTADÍA DE INVESTIGACIÓN FINANCIADA POR EL GOBIERNO CANADIENSE (CANADA'S INTERNATIONAL DEVELOPMENT RESEARCH CENTER) MEDIANTE SUS PROGRAMAS DE INTERCAMBIO ELAP (EMERGING LEADERS IN THE AMERICAS, POR SUS SIGLAS EN INGLES)

6.1. INTRODUCCIÓN

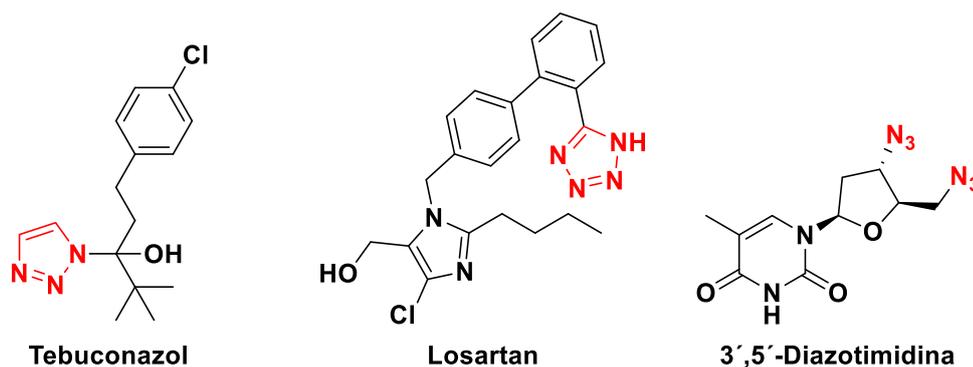
El grupo azida ($-N_3$) es la base conjugada de lo que se conoce como ácido hidrazoico (HN_3), y también un grupo funcional ampliamente utilizado en química orgánica. En la práctica, la azida de sodio (NaN_3) es la fuente más empleada de este anión, debido a su practicidad al ser sólida y estable. Las azidas, presentan una gran variedad de estructuras debido a sus híbridos de resonancia (Esquema 6.1). El comportamiento que presenta este tipo de compuestos es similar al de los halógenos, por lo cual, se las considera como un pseudohalógeno. En química orgánica estos compuestos pueden cumplir la función de grupo saliente en una reacción de sustitución, o como se desarrollará en este capítulo, generar reacciones propias de este grupo funcional, en orden de obtener moléculas complejas y con la inserción de la funcionalidad amina.



Esquema 6.1 Híbridos de resonancia para el grupo azida

Desde la preparación de la primer azida orgánica (fenil azida) en el año 1864 por parte de Johannes Peter Griess, este tipo de compuestos a los que se les asociaba el nombre “ricos en energía” (debido a que algunas de ellas son explosivas) fueron ampliamente utilizados en diversos rubros de interés científico entre ellos química, biología, medicina y ciencia de los materiales.

Particularmente, las azidas cautivaron el interés del mundo farmacéutico y químico debido al fácil acceso que presenta esta funcionalidad a diferentes heterociclos entre ellos aminas (ampliamente mencionadas a lo largo de la presente tesis), triazoles (muy reconocidos por sus propiedades fungicidas)¹ y tetrazoles (Losartan[®], medicamento comercial para regular la presión sanguínea).² Incluso es posible sintetizar azidonucleótidos, los cuales, se los emplea para el potencial tratamiento enfermedades de transmisión sexual³ (Esquema 6.2).



Esquema 6.2 Heterociclos obtenidos empleando azidas

Si bien, este tipo de compuestos presentan una baja reputación debido a sus propiedades explosivas, se considera a las azidas orgánicas como importantes precursores e intermediarios para la obtención de una amplia gama de compuestos, además de ser un elemento clave para entender la química de los nitrenos. A pesar de su relevancia para la obtención de moléculas complejas, una de las funciones más importantes que cumple este grupo también, es la inserción de un grupo amina en una estructura. Esto se debe a que las azidas son susceptibles de reducirse en condiciones particulares, generando un nuevo grupo sustituyente amina, el cual, en capítulos anteriores ya se discutió la importancia de las aminas y como están presentes en diversas estructuras con actividad biológica o tecnológica. Entre las aplicaciones que se puede mencionar es la síntesis de péptidos⁴ y de amino glicósidos⁵.

En este capítulo se profundizará en la reducción de azidas para la obtención de aminas, pero para entender el proceso químico por el cual es factible conseguir esta reducción, es menester mencionar las propiedades de los intermediarios nitrenos.

6.1.1. Reactividad y propiedades de los nitrenos

Existen diversos reportes en donde se menciona a los nitrenos (también llamado imidógenos) como los análogos nitrogenados de los conocidos carbenos (Figura 6.1). En otras palabras, son una especie química basada en nitrógeno, en donde, este átomo presenta solo 5 electrones de valencia, y su reactividad está asociada a la de los electrófilos. Sumado a esto, hay que señalar que son

intermediarios sumamente reactivos y participan en una amplia gama de reacciones químicas⁶.

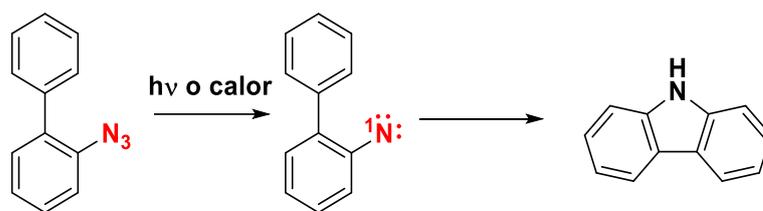


Figura 6.1 Estructura de Carbeno y Nitreno

La manera más sencilla de poder acceder a los nitrenos es mediante la fotólisis o termólisis de azidas, debido a su sencillez experimental y reproducibilidad. En la formación de nitrenos, se debe tener en cuenta que al igual que sus homólogos de carbono, presentan la posibilidad de existir en estado singlete y triplete determinados por la teoría de orbitales moleculares, esto no es menor debido a que dependiendo del método de formación de nitreno, se puede acceder a estos dos diferentes isómeros electrónicos. El profundo estudio teórico de orbitales moleculares para estas especies concluyen que el estado triplete se encuentra ampliamente favorecido en términos promedio, debido a que los electrones con espines paralelos transcurren tiempos menores en proximidad a otros electrones, contrario a si estuviesen antiparalelos, donde la repulsión electrostática desestabilizaría a la especie.

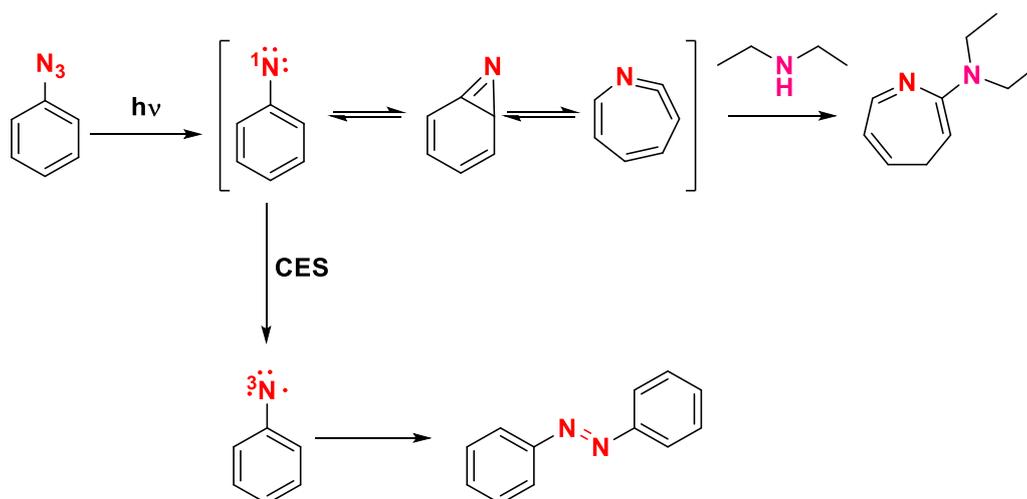
Centrándose en las azidas orgánicas, y por ende, en los nitrenos de compuestos orgánicos, se profundizará en que ocurre particularmente en sistemas aromáticos donde la formación del nitreno sea vía fotolítica, es decir, fotólisis.

Una de las primeras evidencias sobre la reactividad del singlete para los nitrenos, correspondía a la ciclación de 2-azida bifenilo, para obtener carbazol como producto (Esquema 6.3). Aquí los autores remarcaban la posibilidad de no solamente realizar una reacción de cierre de anillo, mediante una activación C-H, sino además, poder obtener la versión reducida de la amina disponible para futuras transformaciones. No obstante, años posteriores demostraron que el mismo producto no era fruto únicamente de la fotólisis, sino que también, puede obtenerse vía térmica, poniendo en duda el aporte de la especie singlete o triplete para este producto.



Esquema 6.3 Síntesis de carbazol mediante fotólisis o termólisis

Sin embargo, el primer compuesto que pudo ser determinado inequívocamente vía fotólisis de azidas, fue obtenido mediante el empleo como sustrato de fenilazida en dietilamina como solvente (donde también funcionó como nucleófilo), esto ocurrió en el año 1958⁷ donde el producto final fue una azepina funcionalizada (Esquema 6.4). La teoría detrás de este descubrimiento, era demostrar que la reactividad del estado triplete y del estado singlete, llevaban a productos diferentes. El producto planteado para el estado triplete en estos casos siempre correspondía a la formación del dímero del nitreno, es decir, a la formación de azocompuestos⁸.

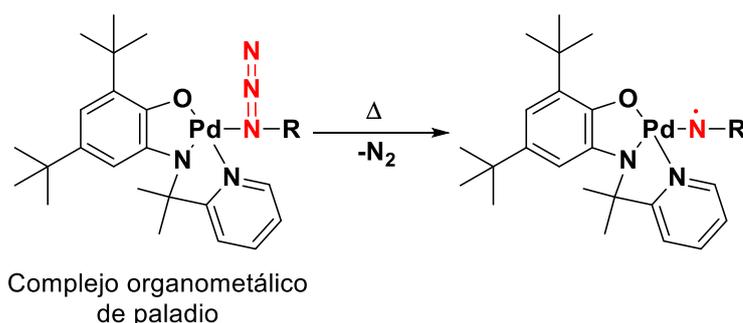


Esquema 6.4 Síntesis de azepina mediante fotólisis de fenilazida

En este punto es necesario mencionar que todos los estudios que involucraban fotólisis de azidas empleaban luz ultravioleta (λ menor a 300nm). Sumado a esto, estos procesos demandaban altas energías, por lo que las especies formadas reaccionan rápidamente, dificultando así mismo su medición y detección. Está claro que la reducción de azidas mediante nitrenos no fue observada por los expertos, durante el profundo estudio que realizaron. Un hipótesis que surgió años posteriores, es que los nitrenos para poder ser reducidos, requieren de previa

estabilización, esto fue demostrado por Collman y colaboradores en el año 1967⁹ donde planteaban la formación de complejos metálicos (particularmente empleando iridio) con la participación de nitrenos, obtenidos previamente mediante azidas orgánicas. Este reporte fue uno de los primeros en donde se demostró el potencial uso que pueden tener estos compuestos, combinados con la catálisis metálica. Trabajos posteriores ampliaron las posibilidades de acceder a este tipo de complejos, aplicaciones en síntesis orgánica y estudio de ligandos para catalizadores organometálicos, entre ellos se pueden nombrar hierro¹⁰, rodio¹¹, oro¹² y cobre¹³. Los metales previamente mencionados, no solamente permiten obtener aminas primarias, sino también obtener aminas funcionalizadas empleando diferentes nucleófilos.

Muchos de estos reportes presentan una dificultad recurrente, y es la necesidad de trabajar en atmósferas saturadas de hidrógeno o empleado hidruros. Particularmente, el gas de hidrógeno es explosivo y de difícil manipulación en la práctica. Además, los metales que demostraron ser efectivos para la estabilización o reducción de azidas (mediante nitrenos) recaen a la activa participación de ligandos y aditivos para conseguir resultados aceptables. Un metal particular por su amplia participación en reacciones de acoplamiento cruzado, es el paladio, el cual, fue relegado de su estudio frente a nitrenos, hasta hace pocos años, donde estudios mediante química computacional demostraron la interacción de nitrenos con este metal, sumándolo a la tendencia anteriormente mencionada (Esquema 6.5)¹⁴.



Esquema 6.5 Formación de nitreno mediante catálisis por paladio

Como el objetivo de este capítulo es centrarse en la reducción de azidas, a continuación, se presentarán las metodologías más empleadas para este fin. Si

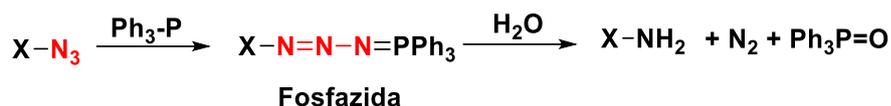
bien, el mecanismo de reducción para estos compuestos puede ocurrir de diferentes maneras, la presencia o formación hipotética de nitrenos en el medio de reacción es un tópico muy discutido por la comunidad científica debida a su elevada reactividad.

Dentro de los métodos para obtener aminas empleando azidas como precursores químicos, existen metodologías de las más diversas, entre las que se pueden nombrar la conocida reacción de Staundinger que emplea un reductor como la trifenil fosfina, la utilización de donores de hidruros o el empleo de metales de transición en combinación con un donador de hidrógeno. Estos métodos caen dentro de lo que se denomina reducción en fase homogénea. Por otra parte existe una amplia gama de reacciones catalizadas de forma heterogénea que permiten la reducción de estos compuestos, ya sea empleando luz o calor como fuente de energía.

Todas las metodologías nombradas necesitan de un aditivo esencial y esta es la fuente de hidruros o hidrógeno que se insertará. Es por ello que el desarrollo de un sistema donde la fuente de las especies anteriormente mencionadas, sea el propio solvente o agua, son de gran valor y, por tanto, de búsqueda constante para los interesados en esta temática.

6.1.2. Reducción de azidas en ausencia de metales de transición

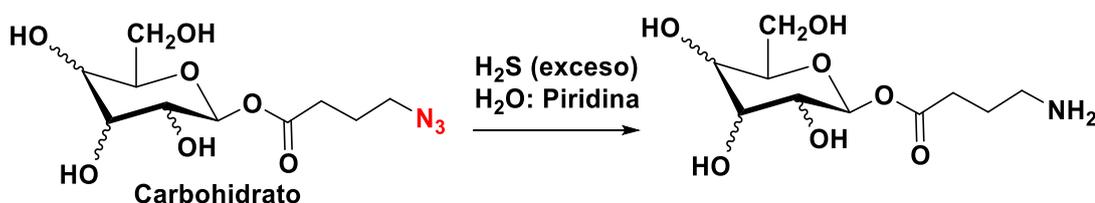
La metodología más reconocida para reducción de azidas, es la llamada reacción de Staundinger (Esquema 6.6)¹⁵ la cual permite obtener de una manera sencilla aminas primarias. La reducción ocurre empleando trifenil fosfina (Ph_3P), esta se combina con el grupo azida y forma un intermediario iminofosforado (fosfazida), que es fácilmente hidrolizable generando como productos, una amina, óxido de fósforo y nitrógeno gaseoso. La desventaja de esta metodología es el empleo de un reactivo tóxico como la fosfina, sumado a que se requieren cantidades estequiométricas de la misma para una reducción completa. La ventaja principal de esta reacción, subyace en que no necesita una fuente de hidrógeno para la reducción.



Esquema 6.6 Reacción de Staundinger

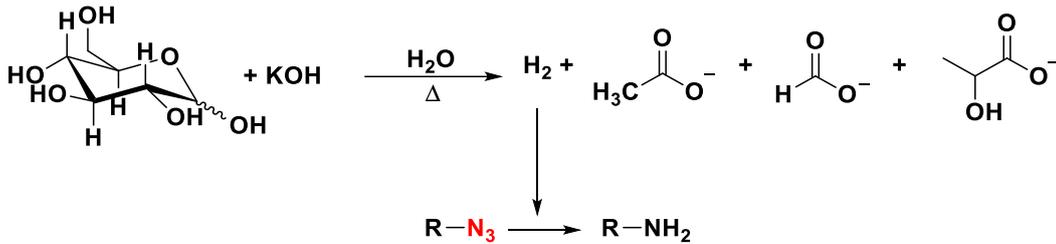
Uno de los más conocidos reductores en química orgánica es el borohidruro de sodio (NaBH_4), particularmente en la reducción de azidas a aminas, no es muy efectivo su empleo directo. No obstante, mediante la combinación de este reactivo y un agente de transferencia de fase, tal como bromuro de hexadecil tributilfosfonio se consigue excelentes resultados tanto en sustratos alifáticos como aromáticos trabajando a temperaturas superiores a 80° .¹⁶ Esta metodología remarca la dificultad de utilizar sustratos que no son miscibles en agua y compatibilizarlo con un agente que es hidrofílico.

Otro reactivo muy interesante que es capaz de reducir azidas a aminas, es el ácido sulfhídrico, el cual, fue reportado en 1986¹⁷, en esta oportunidad los autores desarrollaron una metodología que permitía obtener resultados similares a las conocidas reducciones de Staundinger y al empleo de paladio sobre carbono (Pd/C). La principal dificultad de esta reducción, subyace en el uso del ácido, debido a su volatilidad, los autores remarcan la necesidad de burbujearlo en solución, empleando cantidades no cuantificables (Esquema 6.7).



Esquema 6.7 Reducción de azidas empleando H_2S

Una metodología peculiar para la reducción de azidas consiste en la degradación de glucosa reportada por Jain y colaboradores¹⁸, donde el tratamiento de este carbohidrato en un medio alcalino genera entre otros productos, hidrógeno gaseoso. Lo autores demuestran que su metodología es exitosa en una amplia gama de azidas aromáticas (Esquema 6.8).



Esquema 6.8 Reducción de azidas empleando glucosa (reductor)

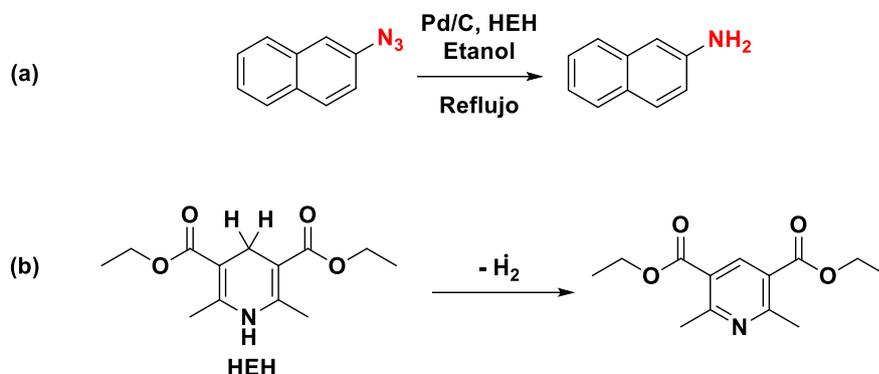
Dentro de la breve reseña de metodología conocidas para la reducción de azidas, siempre se encuentra presente un parámetro en común y es la necesidad de emplear reactivos en exceso para lograr resultados óptimos. Además, al igual que se mencionó anteriormente, en la mayor parte de los métodos siempre es necesaria la participación de un aditivo donador de hidrógeno o de hidruro, veremos que esto también está presente en el desarrollo de sistemas más contemporáneos.

6.1.3. Reducciones de azidas empleando catálisis heterogénea

La catálisis también realizó aportes significativos dentro de esta temática, debido al continuo perfeccionamiento de esta área de la química, muchos procesos fueron optimizados.

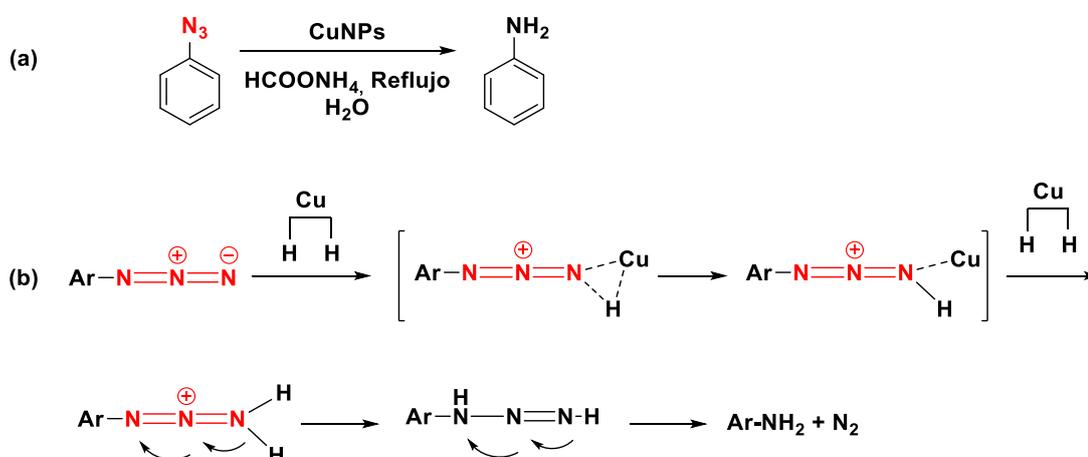
Dentro de las reducciones de azidas más destacables, se encuentra el empleo de paladio soportado sobre carbono (Pd/C), el cual, es muy conocido debido a su efectividad en reacciones de hidrogenación. Este catalizador, emplea por lo general hidrógeno gaseoso, el uso directo de este gas está asociado a riesgos de explosión y por lo tanto, una dificultad asociada a este procedimiento. En el año 2008, Liu *et al*¹⁹ presentaron una excelente alternativa para la fuente de hidrógeno, el éster de Hantzsch (HEH, por sus siglas en inglés). Este compuesto realiza procesos biomiméticos debido a su parecido estructural a la adenina dinucleótida (NADH), es por ello que es capaz de realizar un amplio espectro de reacciones principalmente reductivas. La metodología planteada por los autores, utilizan esta nueva sinergia de Pd/C con HEH en medio etanoico en reflujo, para reducir 11 azidas aromáticas a su respectiva anilina (Esquema 6.9a). No obstante, el trabajo deja traslucir la poca selectividad del método, ya que, no distingue entre azidas y otros grupos susceptibles a la reducción (por ejemplos grupos nitro, NO₂). A modo

de mención, HEH presenta una desventaja principal y es la formación de un subproducto (en cantidades estequiométricas) derivado de la piridina el cual debe ser removido mediante posteriores purificaciones (Esquema 6.9b).



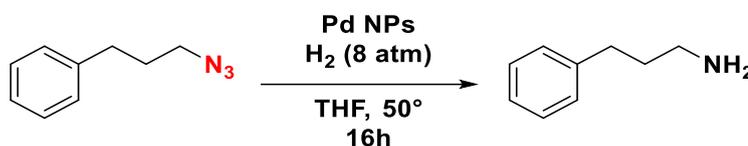
Esquema 6.9 (a) Reducción de azidas empleando Pd/C (b) Oxidación de HEH

Un trabajo superador en estos términos fue publicado en el año 2011 por Ahammed y colaboradores²⁰ ellos reportaron la reducción de una amplia gama de arilazidas (más de 25 ejemplos) en medio acuoso, empleando formiato de amonio a reflujo. El actor principal de su método fueron nanopartículas de cobre (CuNPs, por sus siglas en inglés) (Esquema 6.10a). Además de reportar una metodología muy versátil, el trabajo de estos autores presenta un mecanismo posible, este dato no es menor debido a que muy pocos reportes reflejan interés en esta arista. El mecanismo hace referencia a la formación de un complejo entre la superficie metálica de la nanopartícula y las azidas, los hidrógenos que se encuentran en esta superficie, actuando como hidruros, en donde son capaces de adicionarse al sustituyente y de esta manera reducirlo (Esquema 6.10b).



Esquema 6.10 (a) Reducción de azidas empleando CuNPs (b) Mecanismo propuesto

Teniendo en cuenta que las azidas aromáticas fueron el foco principal para las reacciones de reducción, en el año 2016²¹ un grupo de investigadores japoneses dataron la reducción de este tipo de moléculas empleando nanopartículas de paladio (PdNps, por sus siglas en inglés). Si bien las condiciones de reacción emplean hidrógeno gaseoso y solventes orgánicos, sumado a temperatura y largos tiempo de reacción, los autores aseguran que su metodología es quimioselectiva y apta para reducir azidas alifáticas, presentado más de diez ejemplos con buenos resultados. Para finalizar, este trabajo menciona la falta de selectividad para reducir azidas (-N₃) y grupo nitro (-NO₂), esta temática aparece de manera recurrente en las metodologías reportadas (Esquema 6.11).



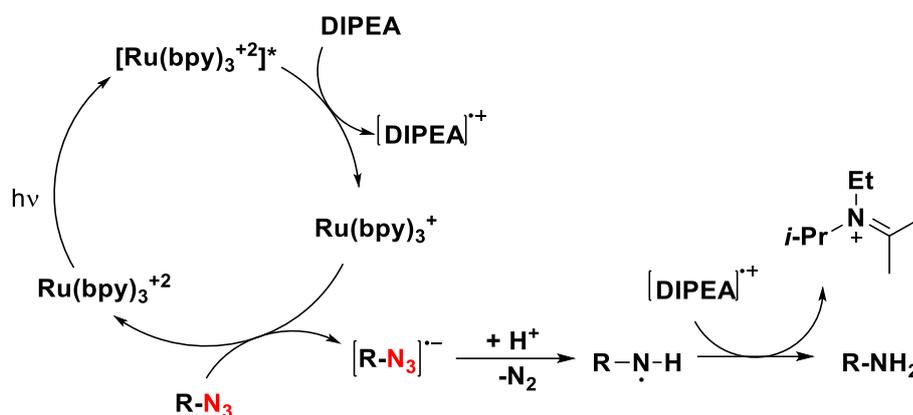
Esquema 6.11 Reducción de azidas empleando PdNPs

Dejando en claro que una de las principales ventajas que presenta la catálisis heterogénea es la posibilidad de reutilizar el catalizador para su uso continuo. Los trabajos presentados hasta aquí, mencionan continuamente que su actividad catalítica decae notoriamente, lo que dificulta sus posteriores usos. Algunos de ellos mencionan que la superficie se pasiva debido a los fuertes agentes reductores que se necesitan.

6.1.4. Reducciones de azidas empleando fotocatalisis

Dentro de la emergente área de la fotocatalisis, la bibliografía con respecto a la reducción de azidas es acotado. La participación de los fotocatalizadores más comunes tales como Eosina Y o Riboflavina no están datados, a pesar de esto, el complejo metálico [Ru(bpy)₃]²⁺ fue publicado en la revista Nature por Chen y colaboradores,²² mencionando la posibilidad de generar radicales iminilos a través de una transferencia electrónica entre este fotocatalizador y una azida orgánica. Así mismo, los autores remarcan que no existen precedentes en la formación de nitrenos como intermediarios reactivos, empleando luz visible (452nm). Como aporte de interés, plantean el mecanismo por el cual podría originarse la reducción del grupo azida. En este mecanismo, se produce un quenching reductivo entre

DIPEA (di isopropil etil amina) y el fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (previamente excitado), para generar la especie reducida del complejo metálico. Esta última, es la encargada de transferir un electrón al sustrato (azida) y formar el radical anión del mismo. En este paso se elimina nitrógeno y se abstrae un protón (particularmente en esta metodología la fuente de protones es el éster de Hantzsch) formando el radical iminilo. Finalmente, este puede abstraer un átomo de hidrógeno y de esta manera, obtener la amina correspondiente (Esquema 6.12).



Esquema 6.12 Mecanismo para la reducción de azidas, foto inducida

En años posteriores, el uso de MOFs (*metal organic frameworks*, por sus siglas en inglés) combinados con un complejo de Rutenio no solo fueron capaces de reducir estos compuestos, sino que además, responden al paradigma de la catálisis heterogénea, en donde estos nuevos materiales pueden ser exitosamente reutilizados.

Los trabajos más relevantes en este tópico fue publicado por Li en dos oportunidades, en el año 2017²³ y luego en el 2019²⁴. El aporte principal de los mismos es el desarrollo un sistema fotoquímico para reducir arilazinas a sus anilinas respectivas, si bien en los reportes se explica detalladamente el material y como obtenerlo, es importante para nuestro análisis, entender cuál es la fuente de hidrógenos que utiliza. En ambos trabajos, se recurre al éster de Hantzsch en combinación con ácido fórmico, este último fue empleado con éxito en presencia de nanopartículas de cobre.²⁰ El mecanismo de reacción que menciona el autor es similar al de Chen *et al*²⁰ con la salvedad de que el confinamiento del sustrato azida ocurre en la cavidad el MOFs.

6.2. OBJETIVOS

Analizados los trabajos publicados en esta área se puede vislumbrar una amplia gama de metodologías diferentes y en algunos casos complementarias entre sí. Entre los aspectos en común que se pueden mencionar, es la presencia de agentes donores de hidrógeno (o protones) que debe utilizarse en cantidades estequiométricas (o superiores), así mismo, la necesidad en algunos casos de trabajar en atmósferas inertes y a temperaturas elevadas. Esto último, constituye una dificultad adicional debido al peligro de explosión que puede ocurrir al emplear hidrógeno gaseoso.

Es importante de mención también la falta de estudio de solventes que puedan actuar como donores de hidrógenos como THF o la posibilidad de compatibilizar procesos de *water splitting* (generación de hidrógeno gas mediante reducción de agua) con la reacción en cuestión. Estos estudios no solamente eliminan la necesidad de utilizar aditivos, sino que, además de ser posible, reducen los costos de reacción y las convierten en procesos eco-amigables.

Estos reportes previos motivaron la búsqueda de un sistema sencillo, limpio y económico para la reducción de azidas orgánicas, es por ello que se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- ✓ Desarrollar un sistema para la reducción de azidas a aminas, empleando fotocatalisis. Primando el uso de colorantes orgánicos o nanopartículas metálicas para tal fin, haciendo uso exclusivo de luz visible (Esquema 6.13).
- ✓ Emplear fuentes alternativas al hidrógeno gaseoso para la reducción de azidas.



Esquema 6.13 Reacción modelo para la reducción de azidas

- ✓ Finalizada la optimización de la reacción y conocido los límites que presenta el sistema estudiado, se pretende indagar en el mecanismo de reacción mediante el cual la reacción transcurre.

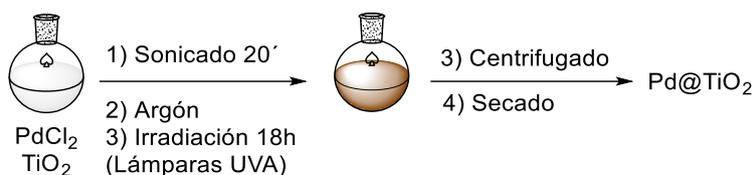
6.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La bibliografía analizada demuestra la dificultad de reducir el grupo azida en condiciones suaves, sin la intervención de aditivos tóxicos, peligrosos o que necesiten emplearse en cantidad estequiométricas. Una vez más, la catálisis es una alternativa llamativa debido a sus grandes virtudes. Si bien existen reportes mencionando que los fotocatalizadores como $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (excluyendo a los colorantes orgánicos) combinados con MOF's pueden reducir estos compuestos a aminas, y así mismo nanopartículas de paladio, estos métodos requieren aditivos costosos y su emplean está limitado a sustratos particulares.

Analizados estos tópicos, se estudia la posibilidad de emplear nanopartículas de paladio soportadas en óxido de titanio ($\text{Pd}@\text{TiO}_2$) debido a que son muy empleadas para la reducción de una gran diversidad de compuestos, combinada con su conocida capacidad de producir hidrógeno a partir de diferentes solventes.²⁵ Es por ello que, el primer paso para el estudio y posterior desarrollo de la metodología, es la síntesis el fotocatalizador y los sustratos azidas.

6.3.1. SÍNTESIS DEL FOTOCATALIZADOR

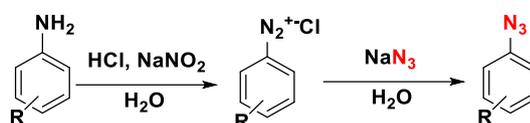
En esta oportunidad se sintetizaron nanopartículas de paladio soportadas en dióxido de titanio ($\text{Pd}@\text{TiO}_2$) empleando reducción fotoquímica.²⁶ Para ello se utilizó, cloruro de paladio (PdCl_2) y TiO_2 (P25) como precursores. Estos compuestos fueron dispersados en agua y sometidos a sonicación. Posteriormente, el sistema requiere de una atmósfera inerte por lo que es necesario el uso de argón, para finalmente irradiar la mezcla por 20hs. De esta manera el paladio se reduce y se deposita en la superficie del óxido de titanio. El nuevo material generado requiere de lavados, por lo que se deben centrifugar para su secado y almacenado (Esquema 6.14). El tamaño promedio de las nanopartículas de Pd (2% peso/peso) soportada en TiO_2 , es de 1,5nm de diámetro.



Esquema 6.14 Síntesis de Pd@TiO_2

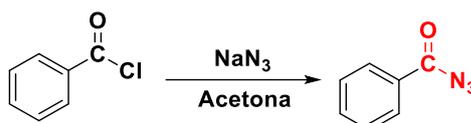
6.3.2. SÍNTESIS DE AZIDAS

Para la síntesis de los sustratos azidas, se recurrió a diversas metodologías dependiendo de la estructura de los compuestos, la mayoría de ellas se realizó mediante la formación previa de la sal de diazonio (partiendo de la anilina) y el posterior ataque nucleofílico del grupo azida, que se obtiene a partir de azida de sodio (NaN_3)²⁷ (Esquema 6.15).



Esquema 6.15 Síntesis de azidas

Dentro de los compuestos que se presentarán a continuación, se encuentra la benzoilazida, la cual, fue sintetizada mediante un método diferente al resto de sustratos. En esta ocasión, el compuesto de partida es cloruro de benzoilo, esta molécula es susceptible de un ataque nucleofílico, por tanto, la inserción del grupo azida está favorecida (Esquema 6.16).²⁸



Esquema 6.16 Síntesis de benzoilazida

6.3.3. METODOLOGÍA PROPUESTA Y OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN

Para iniciar el desarrollo de este trabajo fue necesaria la síntesis previa de los sustratos que fueron evaluados, como así del material, en este caso el fotocatalizador.

El primer acercamiento para estudiar este sistema consistió en la exploración de solventes que permitieran la reducción de azidas en anilinas, sin la necesidad

de agregar aditivos o donores de hidrógeno al sistema. Esto se basa en la cualidad que presenta el material (Pd@TiO₂) en algunos solventes.

Tabla 6.1 Optimización de solventes

		
Entrada	Solvente	Conversión (%)
1	Metanol	100*
2	THF	92
3	MeCN	100**
4	DMSO	N.R.
5	H ₂ O	100

Condiciones de reacción: 0,2mmol **1a**, 8mg de Pd@TiO₂ en 2mL de solvente, atmósfera de argón, irradiación mediante LED UVA (365nm) por 18h. La conversión se determinó mediante análisis de GC-MS. *El producto detectado corresponde a 4-anisidina. **El producto detectado corresponde a diazobenceno (PhN=NPh)

Como se puede apreciar en tabla 6.1 los diferentes solventes presentaron resultados curiosos, debido a que la transformación del grupo azida es posible, pero dando lugar a productos diferentes. La reacción cuando fue realizada en metanol (Tabla 6.1, entrada 1) genera como producto *p*-anisidina, es decir, el sustrato no solamente se está reduciendo, sino que, además, el solvente esta adicionándose en la estructura. Una explicación posible para este fenómeno, puede recaer en la posibilidad de formar el radical catión de anilina (**2a**) debido a su facilidad para oxidarse o la inserción de un radical formado por la abstracción de un hidrógeno por parte del catalizador. Este apartado se discutirá en el análisis del mecanismo de reacción.

Tetrahidrofurano (THF) fue ensayado como posible candidato (Tabla 6.1, entrada 2), el resultado fue más que alentador debido a que es capaz de reducir el grupo azida a amina, sin la necesidad de un aditivo. Este solvente es conocido por ser buen donador de hidrógenos en condiciones adecuadas.²⁹ Prosiguiendo con el análisis, acetonitrilo (MeCN) (Tabla 6.1, entrada 3) genera como producto de reacción (E)1,2 difenil diazeno (Figura 6.2). Un breve análisis sobre este producto,

indicaría el acoplamiento entre dos nitrenos que deberían encontrarse en la superficie del catalizador, se profundizará sobre esto en la discusión mecanística.

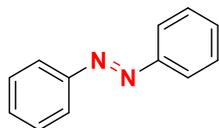


Figura 6.2 (E)1,2 difenil diazeno

Continuando con el estudio, DMSO (Tabla 1, entrada 4) no presenta resultados para la reducción de fenil azida, esto puede tener origen en su dificultad para donar hidrógenos. Para finalizar, agua (Tabla 1, entrada 5) también fue ensayada, debido a que esta no genera residuos en su reducción, sumado a que responde a los principios de la química verde. La reacción en medio acuoso logra una conversión completa del sustrato a su correspondiente anilina. Por lo cual, es el solvente que se eligió para realizar sucesivos estudios.

A continuación, es necesario demostrar la fotodependencia de la reacción en cuestión, sumado a que el catalizador empleado también presenta utilidad mediante inducción térmica, por tanto, se desarrollaron los siguientes experimentos.

Tabla 6.2 Estudio de foto-dependencia del sistema

Entrada	Irradiación	Temperatura (°C)	Conversión (%)
1	LED (365nm)	25	100
2	Sin Irradiación	25	N.R.
3	Sin Irradiación	44	N.R.
4	Sin Irradiación	66	N.R.

Condiciones de reacción: **1a** 0,2 mmol, 8 mg de Pd@TiO₂ en 2mL de H₂O, atmósfera de argón, irradiación mediante LED UVA (365nm) por 18h. La conversión se determinó mediante análisis de GC-EM.

Mediante los resultados reflejados en la tabla 6.2, la dependencia con la luz es marcada. El sistema sin ninguna modificación (es decir, bajo irradiación lumínica)

presenta una conversión completa del sustrato (Tabla 6.2, entrada 1), cuando el sistema se dispone en ausencia de luz, la reacción no prosigue (Tabla 6.2, entrada 2), confirmando la hipótesis. Analizando el sistema a temperaturas superiores, no se observa ningún cambio apreciable en el sustrato azida, (Tabla 6.2, entrada 3 y 4). Las temperaturas fueron elegidas en concordancia a la bibliografía presentada anteriormente.

Otro parámetro a tener en cuenta es la fuente de irradiación, el objetivo principal de este trabajo radica en no solamente desarrollar un sistema para la reducción de azidas a aminas, sino también, emplear luz visible en el proceso. Hasta aquí, la irradiación empleada corresponde a 365nm, esta longitud de onda no corresponde al rango del visible (entre 400nm y 700nm). Esto motivó a la evaluación de otras lámparas para cumplir con estos fines.

Tabla 6.3 Optimización de longitud de onda de irradiación

Entrada	Irradiación	Tiempo (h)	Conversión (%)
1	LED (365nm)	18	100
2	LED (390nm)	18	N.R.
3	LED (465nm)	18	N.R.
4	LED (365nm)	5	100
5	LED (365nm)	3,5	75

Condiciones de reacción: **1a** 0,2 mmol, 8mg de Pd@TiO₂ en 2 mL de H₂O, atmósfera de argón. La conversión se determinó mediante análisis de GC-EM.

La metodología desarrollada no es compatible con luz visible, estos resultados pueden observarse en la tabla 6.3. Comparando al sistema sin modificación alguna (Tabla 6.3, entrada 1) contra el aumento de la longitud de onda de irradiación, el resultado es desalentador, debido a que en ninguno de los dos casos se puede obtener el producto de reducción de azidas (Tabla 6.3, entrada 2 y 3). No obstante, empleando luz LED de 365nm, es posible disminuir el tiempo de reacción de 18h iniciales hasta 5h sin la pérdida de eficiencia en la conversión (Tabla 6.3, entrada 4). Si se pretende disminuir el tiempo por debajo de esto, la

conversión se ve afectada, pero sigue teniendo valores aceptables (Tabla 6.3, entrada 5). Para los fines de este trabajo, la elección fue de 5h debido a que corresponde a una disminución apreciable del tiempo, y la conversión del sustrato es completa. Al realizar un análisis de los máximos de absorción de las especies involucradas se puede observar que la luz implicada en este sistema no interacciona con los sustratos azidas, independientemente de su naturaleza electrónica (Gráfico 6.1). No obstante, trabajos previamente publicados sobre el catalizador Pd@TiO₂ afirma que este es capaz de absorber luz en la región del visible y que, dependiendo de la longitud de onda empleada, puede realizar diferentes transformaciones.³⁰

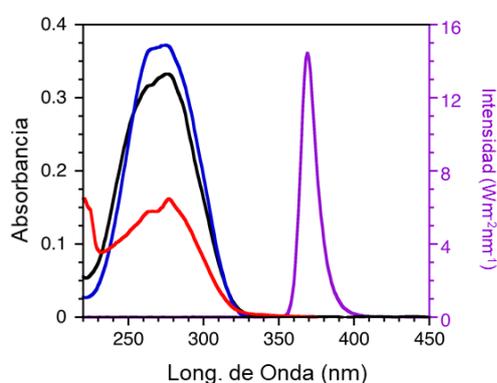


Gráfico 6.1 Espectro de absorción (-) Fenilazida; (-)4-metoxifenilazida; (-)4-trifluorometilfenilazida y (-)lámpara led 365

Continuando con la optimización del sistema, es necesario evaluar el efecto de la atmósfera (inicialmente inerte de argón) en el sistema de reacción.

Tabla 6.4 Optimización de atmósferas

Entrada	Atmósfera	Conversión (%)
1	Nitrógeno	100
2	Argón	100
3	Oxígeno	N.R.
4	Aire	N.R.

Condiciones de reacción: **1a** 0,2 mmol, 8 mg de Pd@TiO₂ en 2 mL de H₂O. La conversión se determinó mediante análisis de GC-EM.

La necesidad de una atmósfera inerte es esencial para el sistema de reacción, esto puede apreciarse en los resultados de la tabla 6.4. Cuando las atmósferas son inertes, la conversión de azidas es completa (Tabla 6.4, entrada 1 y 2). No obstante, la presencia de oxígeno impide el progreso de la reacción, esto puede originarse en la formación de la especie reductora de oxígeno (radical anión superóxido y con posterior formación de peróxido de hidrógeno), este proceso competiría con la reducción de nuestro sustrato (Tabla 6.4, entrada 3 y 4).

Finalmente, para corroborar el actuar del catalizador se realizaron experimentos en ausencia del mismo, y de sus precursores por etapas debido a que el catalizador está conformado por dos metales muy utilizados en reacciones químicas.

Tabla 6.5 Pruebas de catalizadores

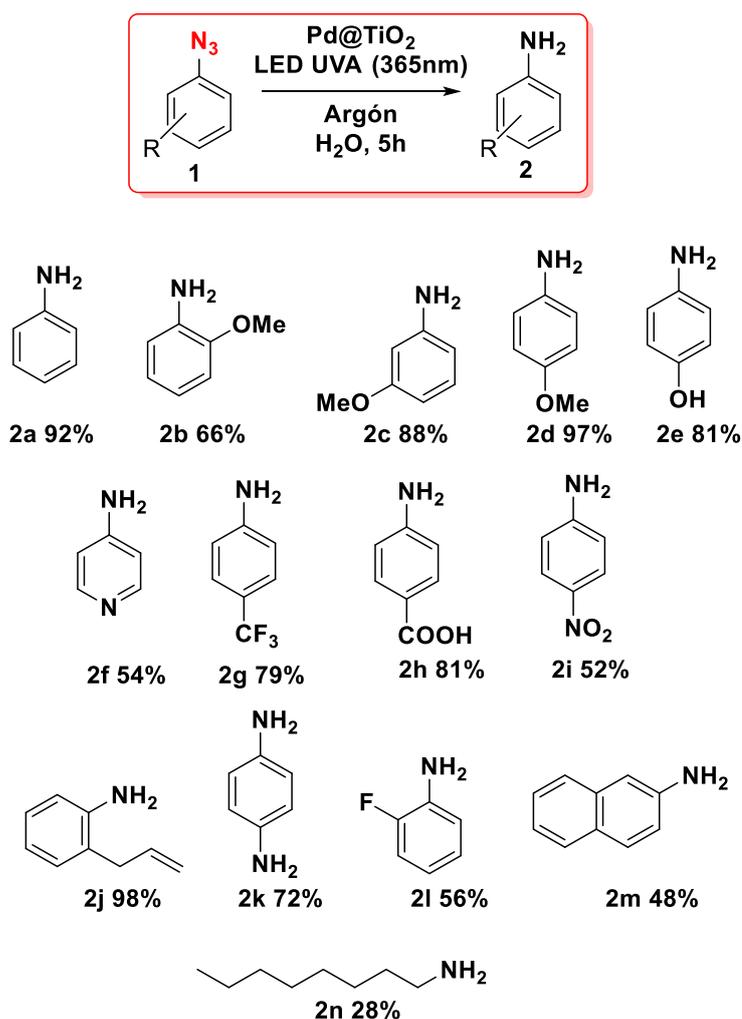
		
Entrada	Catalizador	Conversión (%)
1	Pd@TiO ₂	100
2	Sin catalizador	N.R.
3	PdCl ₂	< 5%
4	TiO ₂	N.R.

Condiciones de reacción: **1a** 0,2 mmol, aproximadamente 10% mol de catalizador en 2mL de H₂O, atmósfera de argón. La conversión se determinó mediante análisis de GC-EM.

Los resultados que se presentan en la tabla 6.5 demuestran que el fotocatalizador de paladio soportado en dióxido de titanio, presenta los mejores resultados para esta transformación química (tabla 6.5, entrada 1). La dependencia de la reacción ante la presencia del catalizador es muy crucial, ya que, sin este no se puede obtener el producto deseado (tabla 6.5, entrada 2). En concordancia con esto, los precursores del material fueron evaluados por separado para corroborar si existe algún efecto sinérgico único con el material. Esto fue demostrado debido al poco efecto que tienen estos reactivos por separado (tabla 6.5, entrada 3 y 4).

6.3.4. ALCANCES DE LA METODOLOGÍA PROPUESTA

Una vez concluida la optimización del sistema de reacción para la reducción foto catalítica de azidas a aminas, se pusieron a prueba diferentes sustratos variando tanto su naturaleza electrónica como así mismo, la posible quimioselectividad sobre el grupo azida frente a sustituyentes susceptibles de reducirse. Los resultados obtenidos en esta etapa se ven reflejados en el esquema 6.17.



Esquema 6.17 Alcances y limitaciones en la reducción de azidas

Condiciones de reacción: arilazida **1** (0,6mmol), Pd@TiO_2 (8mg), H_2O (2mL). Temperatura ambiente.

En un análisis rápido, la metodología diseñada es capaz de reducir azidas aromáticas y alifáticas obteniendo resultados entre moderados y excelentes. La presencia de grupos donores de electrones no afecta de manera significativa a la reducción del grupo azida, pudiéndose obtener rendimientos aislados superiores

al 65% (esquema 6.17, **1a-1e**). Así mismo, grupos tomadores de electrones fueron puestos a prueba (esquema 6.17, **1f-1j**), la reducción del grupo azida no se ve afectada, ya que, los rendimientos aislados para las anilinas correspondientes superan al 50%. En este punto, es interesante analizar el producto **2h**, debido a que presenta una funcionalidad que es susceptible de reducirse (grupo cetona y un ácido carboxílico, respectivamente). La metodología de síntesis presenta quimioselectividad respecto a estos grupos, haciendo énfasis en el grupo azida, como consecuencia de esto, es posible reducir única y exclusivamente este grupo. Sumado a esta tendencia, el producto **2i**, contiene un grupo nitro (-NO₂) en su estructura. La reducción de estos sustituyentes es ampliamente conocida y estudiada. Notablemente en nuestro sistema de reacción, el grupo nitro no se reduce, por lo tanto, se puede afirmar nuevamente la quimioselectividad del método. Un sustrato peculiar para el análisis corresponde al **1j** (que genera como producto **2j**) en su estructura se encuentra además del grupo azida, un sustituyente alilo en posición C2. Este tipo de sustratos pueden funcionar para atrapar radicales si se generan en el mecanismo de reacción y formar la molécula de indol mediante un cierre de anillo. Particularmente, en la experiencia realizada no se forma el anillo de indol y solamente se observa la reducción del grupo azida con un rendimiento excelente del 98%. Se puede mencionar, además, que los alquenos (grupo alilo) pueden reducirse a alcanos, no se obtuvieron evidencias de esto por lo cual, de nuevo se afirma la selectividad del método en la reducción de azidas. El sustrato **1k** (1,4 diazidobenceno) presenta de dos grupos azidas, las cuales son ambas reducidas generando el producto 1,4 diaminobenceno **2k**. Para estas condiciones experimentales, no puede obtenerse la reducción de un único grupo azida. El sistema de reacción es compatible con halógenos como el flúor **2l** no obstante esta tendencia no se corrobora con otros elementos del mismo grupo. A pesar de esto se puede obtener rendimientos moderados cercanos al 50%. Un sustrato importante para su análisis es **1n** (octilazida). La metodología permite reducir azidas alifáticas, no obstante, sus resultados son modestos comparados a sistemas aromáticos. A pesar de esto, es importante mencionar que los reportes más importantes para la reducción de estos compuestos, están muy ligados a ejemplos aromáticos o bencílicos, postergando el estudio de las estructuras

alifáticas. Sin embargo, se podría adaptar las condiciones en orden de mejorar los rendimientos para estas especies.

6.3.5. ESTUDIO DE REUTILIZABILIDAD DEL FOTOCATALIZADOR

Conocidos los alcances y limitaciones del método desarrollado, siendo un sistema catalítico heterogéneo, un parámetro importante en el estudio es la posibilidad de reutilizar el catalizador en reacciones posteriores. En efecto de demostrar esta cualidad, se desarrollaron dos experiencias que permiten tener conocimiento sobre esto. La primera de ellas consiste en emplear el catalizador y una vez finalizado el tiempo de reacción, extraerlo mediante filtración y posterior secado para reutilizarlo en una reacción (gráfico 6.2, histograma negro). Otra experiencia válida para demostrar la reutilizabilidad del fotocatalizador, consiste en finalizado el período de reacción (recordemos que cada reacción necesita 5h para reducir las azidas), cuantificar la conversión mediante cromatografía gaseosa y de ser completa la conversión, adicionar nuevamente una cantidad conocida de sustrato y evaluar su conversión en diferentes ciclos (gráfico 6.2, histograma rojo).

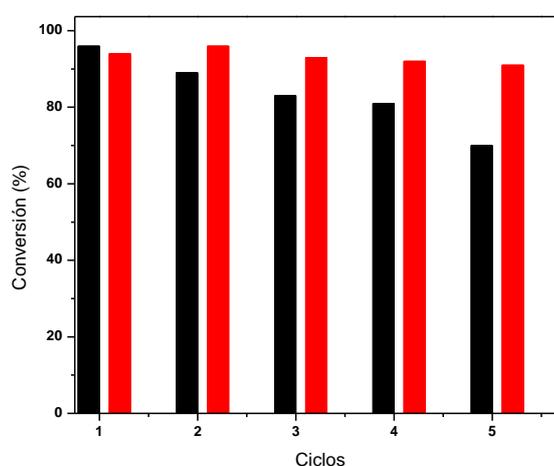


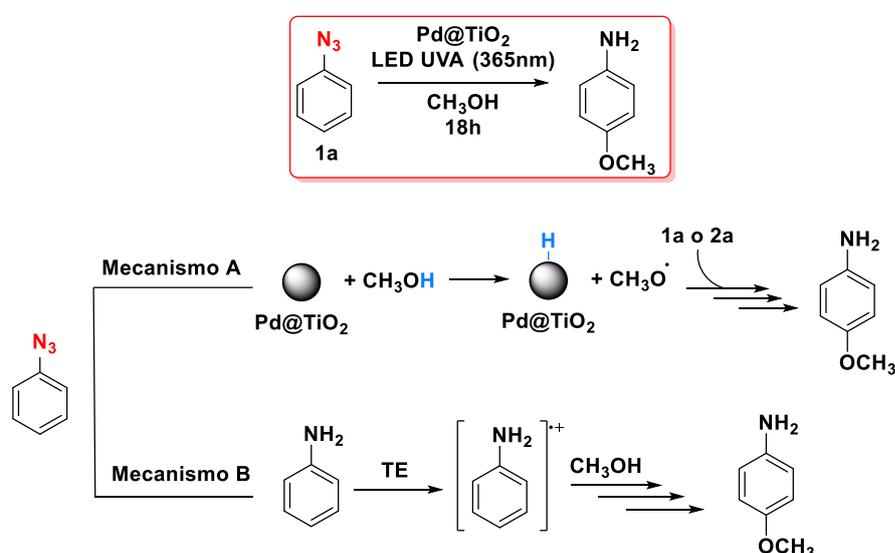
Gráfico 6.2 Reutilización de Pd@TiO₂ (-) Separación del catalizador luego de la reacción y reutilización del mismo (-) Agregado de más sustrato previa cuantificación

De los experimentos realizados se puede concluir que el fotocatalizador Pd@TiO₂ presenta conversiones aceptables en cinco ciclos de reutilización. No obstante, es menester la mención de la pérdida de masa del fotocatalizador en cada ciclo de reutilización, debido a dificultades experimentales, sobre todo relacionadas al primer método utilizado para este análisis. A pesar de esta dificultad, los resultados fueron alentadores, y se esperaría que en ciclos

superiores a 5 el catalizador siga respondiendo de forma óptima, debido a que su actividad catalítica es afectada por el medio de reacción. Indicando poca pasivación de la superficie del fotocatalizador.

6.3.6. ESTUDIOS MECANISTICOS PARA LA REDUCCIÓN FOTOCATALÍTICA DE AZIDAS

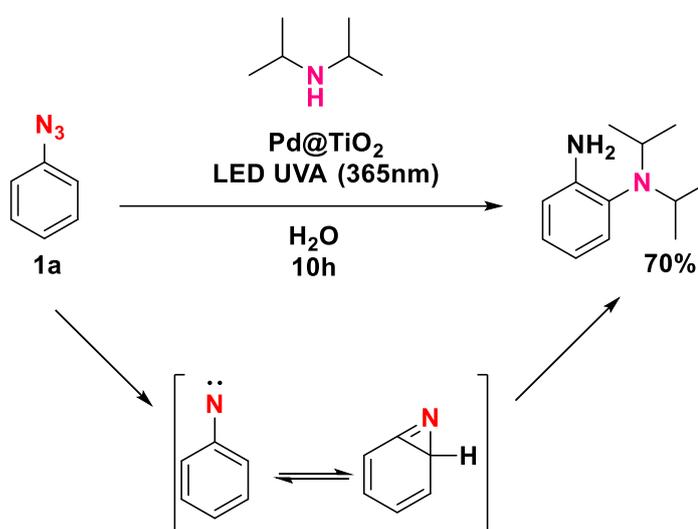
El estudio mecanístico de este sistema de reacción resulta de particular interés debido a que el fotocatalizador en diferentes condiciones puede realizar diversas transformaciones. Partiendo del cribado de solventes, se pueden obtener diferentes productos.



Esquema 6.18 Mecanismos para la síntesis de *p*-anisidina empleando fenilazida en metanol

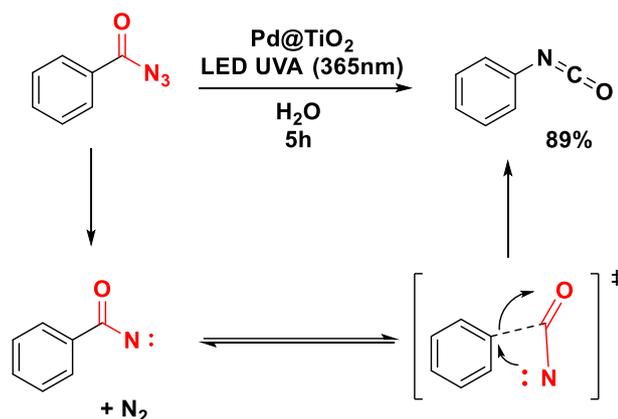
Si el medio de reacción es metanol, el compuesto formado es *p*-anisidina, es decir, ocurre la adición de un grupo metoxilo (Esquema 6.18). Esto puede deberse a dos posibilidades. La primera de ellas recae en la posibilidad del catalizador de extraer un átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del alcohol, generar un radical centrado en oxígeno y que este se introduzca en el anillo aromático (Esquema 6.18, Mecanismo A). La segunda de ellas puede generarse debido a la facilidad de la anilina (recordemos que además de adicionarse un grupo -OMe, se reduce azida a anilina) para oxidarse, generando una especie radical catión, y es atacada por el alcohol (Esquema 6.18, Mecanismo B). No obstante, en el estudio de la presente tesis no se desarrollaron pruebas experimentales para corroborar la hipótesis planteada.

Como la hipótesis planteada hasta este momento sugiere la participación de nitrenos, se desarrollaron experiencias para demostrar su presencia. En anillos aromáticos, es conocido que la presencia de nucleófilos en el medio de reacción en ocasiones suele, adicionarse a la estructura en posición C2 respecto al grupo azida. Es por ello que se realizó un experimento utilizando diisopropilamina como especie nucleofílica. El resultado fue positivo, debido a que dicha molécula se adiciona al anillo aromático, indicando la presencia de un nitreno. No obstante, este mecanismo es posible para la especie singlete de los nitrenos, oponiéndose a la reactividad del caso anterior, la cual proviene de la especie triplete. El producto pudo ser obtenido con un rendimiento aislado del 70% (Esquema 6.19).



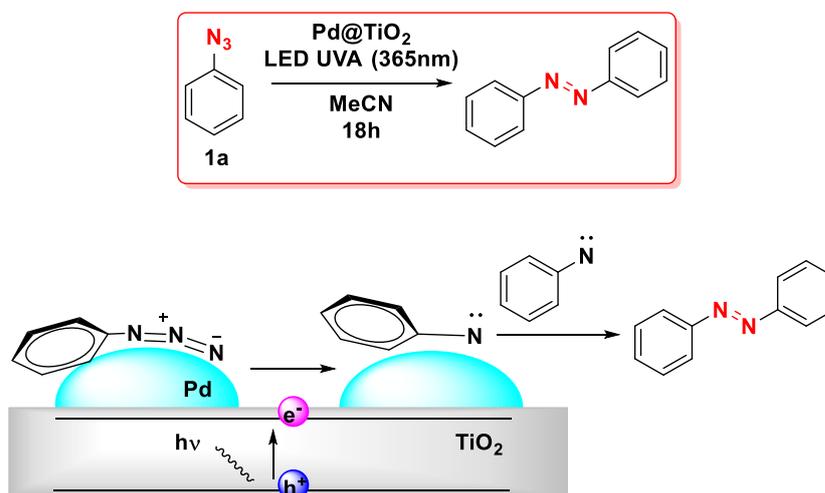
Esquema 6.19 Adición de un nucleófilo al medio de reacción

Continuando con los estudios realizados, es interesante mencionar a los isocianatos, estas moléculas se obtienen a través de un mecanismo llamado reordenamiento o transposición de Curtius. Dentro de este proceso se menciona la formación de un nitreno inestable que ocurre luego de la extrusión de nitrógeno gaseoso en una acilazida. Como resultado de las experiencias realizadas, fue posible obtener el producto isocianato (este tipo de sustratos son relevantes en la obtención de aminas primarias luego de ser hidrolizados). De esta manera, el sistema de reacción forma el nitreno y consigue realizar el reordenamiento. Este compuesto pudo ser aislado con rendimiento del 89% (Esquema 6.20).



Esquema 6.20 Reordenamiento de Curtius para el método diseñado

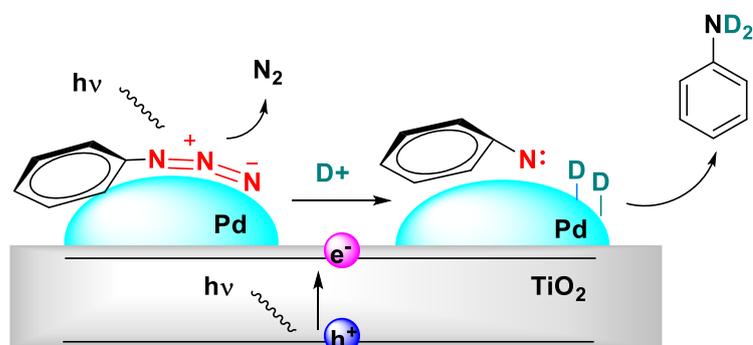
Un producto curioso que se obtiene al emplear acetonitrilo como solvente, es el 1,2-diazobenceno. Este producto, hace alusión a la formación de nitrenos (particularmente en estado triplete), y se forma por el choque entre de estos intermediarios. Es importante mencionar que el acetonitrilo, es un solvente de baja capacidad donora de hidrógenos para que el catalizador pueda utilizarlos en la reducción del grupo azida. En referencia a la ausencia de este fenómeno, se puede sugerir la formación de nitrenos en la superficie metálica del fotocatalizador ya que una evidencia clara de esto, es la formación del producto obtenido (Esquema 6.21).



Esquema 6.21 Formación de 1,2-diazobenceno

A pesar de desarrollar reacciones que demuestran la participación de nitrenos, en este trabajo no pudo discernirse la participación exclusiva del singlete o del triplete de estas especies. Es por ello que se concluyó la siguiente propuesta

mecanística. Al ser un sistema fotoinducido, el primer paso consiste en la excitación del TiO_2 , el cual transfiere un electrón de la banda de valencia a la banda de conducción. De esta forma lo que puede realizar es la reducción de protones que provienen del solvente a hidrógenos quimisorbidos en la superficie metálica. Sumado a esto, reportes anteriores demostraron la afinidad que existe entre el paladio (entre otros metales) y los grupos azidas, así que lo que se plantea es una interacción entre la superficie metálica del fotocatalizador y el sustrato azida. De esta forma, nitrógeno molecular (N_2) puede ser eliminado estabilizando el nitreno por fotólisis. En este punto, la especie formada puede elegir diferentes caminos de reacción dependiendo las condiciones como ya se mencionó anteriormente. El mecanismo que prevalece en esta experiencia es la reducción de las azidas a aminas, por lo que el nitreno abstrae hidrógenos de la superficie metálica para la formación final de la anilina. Como evidencia de este mecanismo, se debe mencionar que se realizó el experimento en agua deuterada (D_2O) para evidenciar la fuente de protones (o deuterios). Mediante espectroscopía RMN, se corroboró vía marcaje isotópico que el solvente es la fuente de hidrógenos (Esquema 6.22).



Esquema 6.22 Reducción de azidas a anilinas en agua deuterada

6.4. CONCLUSIONES

A modo de conclusión, los objetivos del trabajo planteado fueron alcanzados. Es decir, se diseñó una metodología basada en los pilares de la química verde para la reducción de azidas a anilinas. Las principales virtudes de este sistema de reacción subyacen en su amplio repertorio de compatibilidades con diferentes sustituyentes, utilizar un solvente inocuo como agua y que así mismo es la fuente de hidrógenos, en otras palabras, no se requieren aditivos.

En términos cuantitativos, los resultados fueron óptimos, ya que, en la gran mayoría de los productos obtenidos, se logran rendimientos entre moderados y excelentes. El sistema desarrollado, también cuenta con las ventajas propias de la catálisis heterogénea, esto fue demostrado en la reutilización del fotocatalizador, su actividad catalítica no se ve afectada al menos hasta cinco ciclos de reuso, teniendo en cuenta que este rendimiento puede mantenerse en rangos superiores a los estudiados.

Finalmente, el mecanismo involucrado en estas reducciones apunta a la participación de nitrenos, estas especies reactivas son conocidas por formarse empleando cantidades altas de energía, por lo que poder trabajar con ellos en un intervalo de luz cercano al visible, abre una puerta para su profundo estudio teórico y mecanístico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Soler-Rodríguez, F.; Oropesa Jiménez, A. L. Myclobutanil; Wexler, P. B. T.-E. of T. (Third E., Ed.; Academic Press: Oxford, 2014; pp 420–423. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.01195-7>.
- (2) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschäen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Lo, Y. S.; Rossano, L. T.; Brookes, A. S.; Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. Efficient Synthesis of Losartan, A Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (21), 6391–6394. <https://doi.org/10.1021/jo00100a048>.
- (3) Lin, T.-S.; Prusoff, W. H. Synthesis and Biological Activity of Several Amino Analogs of Thymidine. *J. Med. Chem.* **1978**, *21* (1), 109–112. <https://doi.org/10.1021/jm00199a020>.
- (4) Marine, J. E.; Liang, X.; Song, S.; Rudick, J. G. Azide-Rich Peptides via an on-Resin Diazotransfer Reaction. *Pept. Sci.* **2015**, *104* (4), 419–426. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/bip.22634>.
- (5) Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. Azides in Carbohydrate Chemistry. *Organic Azides*. November 20, 2009, pp 469–490. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470682517.ch16>.
- (6) Platz, M. S. Nitrenes. *Reactive Intermediate Chemistry*. December 24, 2003, pp 501–559. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/0471721492.ch11>.
- (7) Huisgen, R.; Appl, M. Der Chemismus Der Ringerweiterung Beim Zerfall Des Phenylazids in Anilin. *Chem. Ber.* **1958**, *91* (1), 12–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cber.19580910103>.
- (8) Karney, W. L.; Borden, W. T. Ab Initio Study of the Ring Expansion of Phenylnitrene and Comparison with the Ring Expansion of Phenylcarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (6), 1378–1387. <https://doi.org/10.1021/ja9635241>.
- (9) Collman, J. P.; Kubota, M.; Sun, J.-Y.; Vastine, F. The Mechanism of the

- Formation of an Iridium Complex of Molecular Nitrogen via Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (1), 169–170. <https://doi.org/10.1021/ja00977a046>.
- (10) Mankad, N. P.; Müller, P.; Peters, J. C. Catalytic N–N Coupling of Aryl Azides To Yield Azoarenes via Trigonal Bipyramid Iron–Nitrene Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (12), 4083–4085. <https://doi.org/10.1021/ja910224c>.
- (11) Davies, H. M. L.; Long, M. S. Recent Advances in Catalytic Intramolecular C–H Aminations. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44* (23), 3518–3520. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200500554>.
- (12) Ye, L.-W.; Zhu, X.-Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P.-C.; Liu, R.-S. Nitrene Transfer and Carbene Transfer in Gold Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (14), 9039–9112. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00348>.
- (13) Lv, X.; Bao, W. Copper-Catalyzed Cascade Addition/Cyclization: An Efficient and Versatile Synthesis of N-Substituted 2-Heterobenzimidazoles. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5618–5621. <https://doi.org/10.1021/jo900743y>.
- (14) Broere, D. L. J.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H.; Lutz, M.; Dechert, S.; van der Vlugt, J. I. Intramolecular Redox-Active Ligand-to-Substrate Single-Electron Transfer: Radical Reactivity with a Palladium(II) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (33), 11574–11577. <https://doi.org/10.1021/ja502164f>.
- (15) Staudinger, H.; Meyer, J. Über Neue Organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate Und Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2* (1), 635–646. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19190020164>.
- (16) Rolla, F. Sodium Borohydride Reactions under Phase-Transfer Conditions: Reduction of Azides to Amines. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (22), 4327–4329. <https://doi.org/10.1021/jo00143a031>.
- (17) Kusumoto, S.; Sakai, K.; Shiba, T. 4-Azidobutyryl Group for Temporary Protection of Hydroxyl Functions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59* (4), 1296–1298. <https://doi.org/10.1246/bcsj.59.1296>.
- (18) Chandna, N.; Kaur, F.; Kumar, S.; Jain, N. Glucose Promoted Facile Reduction

- of Azides to Amines under Aqueous Alkaline Conditions. *Green Chem.* **2017**, *19* (18), 4268–4271. <https://doi.org/10.1039/C7GC01593C>.
- (19) Liu, Z. G.; Niu, X. Q.; Yu, W.; Yang, L.; Liu, Z. L. Pd/C-Catalyzed Selective Reduction of Aromatic Azides with Hantzsch 1,4-Dihydropyridine. *Chinese Chem. Lett.* **2008**, *19* (8), 885–888. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2008.05.031>.
- (20) Ahammed, S.; Saha, A.; Ranu, B. C. Hydrogenation of Azides over Copper Nanoparticle Surface Using Ammonium Formate in Water. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (17), 7235–7239. <https://doi.org/10.1021/jo200915h>.
- (21) Arai, N.; Onodera, N.; Ohkuma, T. Efficient Chemoselective Hydrogenation of Organic Azides Catalyzed by Palladium Nanoparticles with Alkyne-Derived Homogeneous Supports. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (37), 4183–4186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.08.002>.
- (22) Chen, Y.; Kamlet, A. S.; Steinman, J. B.; Liu, D. R. A Biomolecule-Compatible Visible-Light-Induced Azide Reduction from a DNA-Encoded Reaction-Discovery System. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (2), 146–153. <https://doi.org/10.1038/nchem.932>.
- (23) Wu, Y. P.; Yang, B.; Tian, J.; Yu, S. B.; Wang, H.; Zhang, D. W.; Liu, Y.; Li, Z. T. Postmodification of a Supramolecular Organic Framework: Visible-Light-Induced Recyclable Heterogeneous Photocatalysis for the Reduction of Azides to Amines. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (100), 13367–13370. <https://doi.org/10.1039/c7cc08824h>.
- (24) Wu, Y. P.; Yan, M.; Gao, Z. Z.; Hou, J. L.; Wang, H.; Zhang, D. W.; Zhang, J.; Li, Z. T. Ruthenium(II)-Cored Supramolecular Organic Framework-Mediated Recyclable Visible Light Photoreduction of Azides to Amines and Cascade Formation of Lactams. *Chinese Chem. Lett.* **2019**, *30* (7), 1383–1386. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2019.03.056>.
- (25) Hainer, A. S.; Hodgins, J. S.; Sandre, V.; Vallieres, M.; Lanterna, A. E.; Scaiano, J. C. Photocatalytic Hydrogen Generation Using Metal-Decorated TiO₂:

- Sacrificial Donors vs True Water Splitting. *ACS Energy Lett.* **2018**, 3 (3), 542–545. <https://doi.org/10.1021/acsenerylett.8b00152>.
- (26) Elhage, A.; Lanterna, A. E.; Scaiano, J. C. Tunable Photocatalytic Activity of Palladium-Decorated TiO₂: Non-Hydrogen-Mediated Hydrogenation or Isomerization of Benzyl-Substituted Alkenes. *ACS Catal.* **2017**, 7 (1), 250–255. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02832>.
- (27) Masateru Kurumi, Kenji Sasaki, Hiroko Takata, and T. N. SYNTHESIS AND CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1,4(2H,3H)-DIONES. *Heterocycles* **2000**, 53 (12), 2809–2819.
- (28) Bagal, D. B.; Park, S.-W.; Song, H.-J.; Chang, S. Visible Light Sensitization of Benzoyl Azides: Cascade Cyclization toward Oxindoles via a Non-Nitrene Pathway. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (62), 8798–8801. <https://doi.org/10.1039/C7CC04852A>.
- (29) Hainer, A.; Marina, N.; Rincon, S.; Costa, P.; Lanterna, A. E.; Scaiano, J. C. Highly Electrophilic Titania Hole as a Versatile and Efficient Photochemical Free Radical Source. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (11), 4531–4535. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b13422>.
- (30) Elhage, A.; Lanterna, A. E.; Scaiano, J. C. Light-Induced Sonogashira C–C Coupling under Mild Conditions Using Supported Palladium Nanoparticles. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6 (2), 1717–1722. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b02992>.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

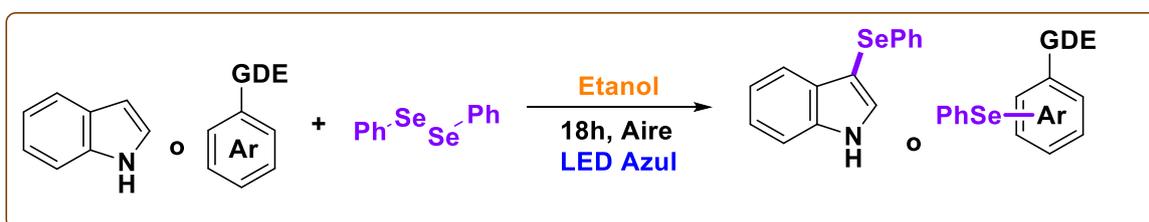
GENERALES

A modo de cierre, se presentan las conclusiones extraídas de cada trabajo presentado en la presente tesis.

7.1. CONCLUSIONES GENERALES

La tesis doctoral tuvo como principal punto de enfoque el empleo de reacciones fotoquímicas para llevar a cabo la funcionalización de moléculas simples, primando siempre el empleo de luz visible. Las transformaciones conseguidas a lo largo de este trabajo consisten en la formación de enlaces C-S y C-Se, los cuales, son de llamativo interés debido a su presencia en moléculas de alta complejidad y de actividad biológica. No obstante, también se desarrollaron metodologías para la ruptura de enlaces, particularmente Se-Se, C-N y O-N generando de esta manera potenciales herramientas para su empleo en síntesis orgánica. Así mismo, se realizó un profundo estudio mecanístico sobre las reacciones planteadas, siendo en su mayoría de gran aporte al entendimiento de la reacción, sobre como explotar sus potenciales sintéticos y limitaciones propias de los protocolos.

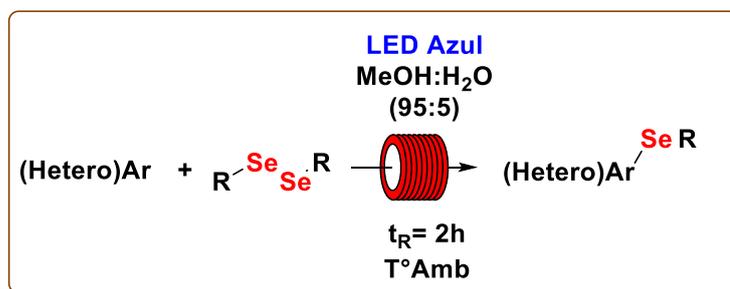
✓ En el capítulo 2 se desarrolló un protocolo para la funcionalización de diversos sistemas aromáticos con la inserción de átomo de selenio (Esquema 7.1). Particularmente, su potencial sintético subyace en la activación de enlaces C-H en ausencia de fotocatalizadores y/o metales de transición. La metodología diseñada permite la obtención de más de 15 compuestos organoseleniados asimétricos con rendimientos de moderados a excelentes. Sumado a esto, el estudio sistemático de esta reacción permitió diseñar una vía sintética efectiva, ecoamigable, de elevada economía atómica y versátil. Finalmente, diversas pruebas mecanísticas fueron realizadas en orden de conocer los procesos que rigen el presente sistema, esto generó una rica discusión de resultados que sugieren un mecanismo particular.



Esquema 7.1 Síntesis de compuestos organoseleniados asimétricos

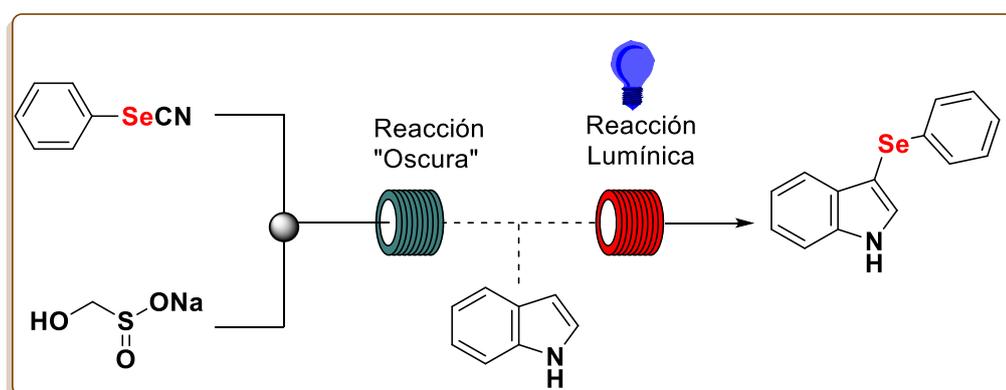
✓ En el capítulo 3 se compatibilizó la reacción previamente mencionada a química en flujo, con la adición de un paso previo. Focalizando nuestra atención, a la funcionalización de sistemas aromáticos (Esquema 7.2). Durante este estudio las ventajas de la química *Flow* fueron evidentes en contraposición al tradicional trabajo

en mesada, debido a que se pudo disminuir el tiempo de reacción inicial (18h en *batch*) a 2h manteniendo valores de conversión completa. Estas condiciones fueron implementadas en otros sistemas aromáticos, conservando su efectividad.



Esquema 7.2 Química en flujo, funcionalización de sistemas aromáticos

El gran aporte de este trabajo, consistió en acoplar una reacción previa que es la síntesis del dímero seleniado empleando un agente reductor. Las condiciones ensayadas permitieron diseñar un sistema de reacción en donde primero ocurre una reacción “oscura” y posteriormente una reacción fotoinducida (Esquema 7.3). Es decir, concatenar estos dos procesos, permite obtener un compuesto de elevada complejidad a partir de productos sencillos.

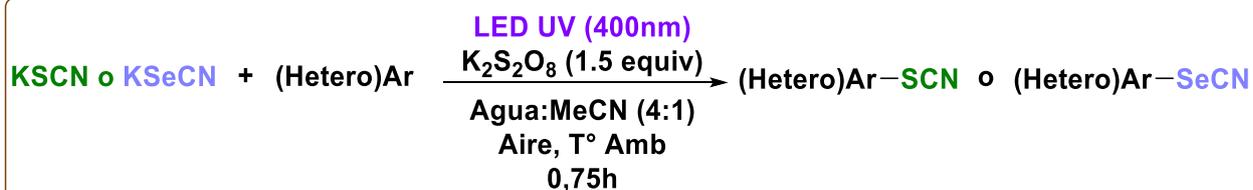


Esquema 7.3 Diseño final para la obtención de 3-selenoindoles

✓ Durante el capítulo 4 se estudió un protocolo oxidativo para la inserción de la funcionalidad tio- y selenocianato (-SCN y SeCN, respectivamente).

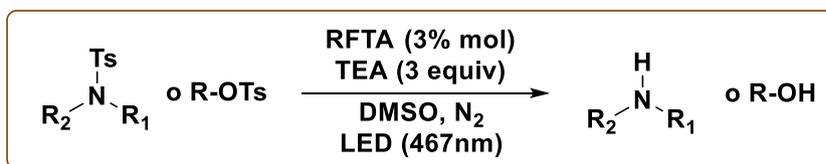
El empleo de persulfato como agente oxidante empleando irradiación directa de luz LED violeta, permite obtener un gran abanico de productos (Esquema 7.4). La principal virtud de esta metodología consiste nuevamente en la activación de enlaces C-H, para su posterior funcionalización. Una clara ventaja que presenta este sistema es su compatibilidad con medio mayoritariamente acuosos, lo cual,

la convierte en una herramienta llamativa. Asimismo, se pudieron obtener más de 20 ejemplos con rendimientos de buenos a excelentes en diversos sistemas aromáticos, desde indoles hasta pirroles y anilinas. Sumado a esto, el sistema diseñado pudo ser adaptado a química en flujo. Entre sus múltiples beneficios, se puede nombrar es una importante reducción del tiempo de reacción desde iniciales 45 minutos (mesada) a 2 minutos (flujo). Además, emplear un flujo bifásico permite obtener el producto de una forma mas limpia, siendo una metodología más eficiente en termino de recursos.



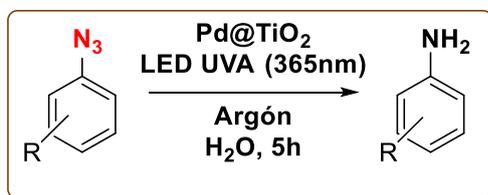
Esquema 7.4 Inserción de tio- y selenocianato a sistemas aromáticos

✓ Así como la formación de enlaces es uno de los tópicos más importantes de la síntesis orgánica, la ruptura selectiva de algunas uniones llama la atención de la comunidad científica. En el capítulo 5 se estudió la ruptura fotocatalítica de enlaces N-S y O-S, empleando riboflavina (Esquema 7.5). Los resultados obtenidos a lo largo de dicho trabajo permitieron la remoción de grupos tosilos en más de 15 ejemplos con rendimientos de buenos a excelentes. Una cualidad destacable de este desarrollo es el profundo estudio mecanístico realizado, donde técnicas como voltamperometría cíclica y láser flash fotólisis dieron sustento a las hipótesis sobre posibles vías de reacción para este sistema químico, y su llamativo comportamiento selectivo frente a diversos sustratos. En concordancia con lo anterior, descubrir las limitaciones del fotocatalizador permite un desarrollo futuro de diseños sintéticos más complejos.



Esquema 7.5 Fotoremoción catalítica de grupos tosilos

✓ El capítulo 6 presentó la reducción del grupo azida ($-N_3$) a su respectiva amina, en presencia de un fotocatalizador heterogéneo $Pd@TiO_2$ (Esquema 7.6). En esta oportunidad, la catálisis heterogénea fue puesta a prueba obteniendo notables resultados. La primera ventaja que presenta este sistema con respecto a los anteriores, es la ausencia de un agente donador de hidrógenos. El estudio realizado sugiere que el catalizador es capaz de aprovechar los protones del solvente (agua) y reducir el grupo azida. La metodología obtenida pudo ser aplicada a más de 15 ejemplos entre ellos aromáticos y alifáticos con resultados de moderados a excelentes. En particular, este método reductivo es llamativo debido a que se emplean solventes inocuos y permite reutilizar el fotocatalizador sin una disminución notable de sus propiedades.



Esquema 7.6 Reducción de azidas a aminas

A modo de cierre final, se puede afirmar que en la presente tesis doctoral se trabajó con una variedad de sistemas fotodependientes. Una clara distinción que se puede realizar es: a) metodologías que no necesitan fotocatalizadores, por irradiación directa y b) metodologías que emplean fotocatalizadores. El poder estudiar ambos sistemas permitió el desarrollo de un amplio y profundo conocimiento sobre esta área. Y así mismo, adentrarse en el estudio mecanístico de cada sistema, obligó a adoptar puntos de vistas diferentes y en algunos casos complementarios para el correcto análisis teniendo como objetivo concluir una vía factible de reacción, lo cual, enriquece no solamente a niveles teóricos sino también prácticos. En breves palabras, el desarrollo de criterio científico fue evolucionando a lo largo de los capítulos sirviéndose de experiencias adquiridas en cada capítulo y el propio trabajo que demandó cada sistema.

ESTE TRABAJO DE TESIS DOCTORAL DIO LUGAR A LAS SIGUIENTES PUBLICACIONES

- ✓ “Metal- and photocatalyst-free synthesis of 3-selenylindoles and asymmetric diarylselenides promoted by visible light” I. D. Lemir; W. D. Castro-Godoy; A. A. Heredia; L. C. Schmidt; J. E. Arguello. *RSC Adv.*, 2019, **9**, 22685-22694.

- ✓ “Multi-step Synthesis of Organic Selenides under Visible-light Irradiation: A Continuous Flow Approach” Heredia, Adrián; M., Silvia; Castro-Godoy, Willber; Lemir, Ignacio; López-Vidal, Martín; Bisogno, Fabricio R.; Argüello, Juan; Oksdath-Mansilla, Gabriela. *Org. Process Res. Dev.* 2020, **24**, 540–545.

- ✓ “Heterogeneous photocatalysis of azides: extending nitrene photochemistry to longer wavelengths” Ignacio D. Lemir; Juan E. Argüello; Anabel E. Lanterna; Juan C. Scaiano. *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 10239-10242.

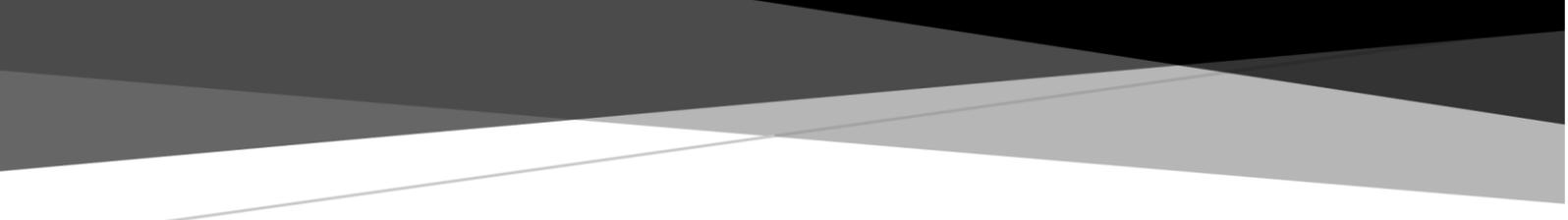
- ✓ “Synthesis of Functionalized Heterocyclic Compounds Driven by Visible-Light Photocatalysis” Lydia M. Bouchet, Adrián A. Heredia, Ignacio D. Lemir, Juan E. Argüello, Luciana C. Schmidt, *Targets in Heterocyclic Systems*, 2021, **25**, 480-501.

- ✓ “Photochemical Csp²-H bond thiocyanation and selenocyanation of activated arenes, batch and continuous-flow approaches” Ignacio D. Lemir, Gabriela Oksdath-Mansilla, Willber D. Castro-Godoy, Luciana C. Schmidt and Juan E. Argüello, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2022, Contribución invitada en honor al Profesor Angelo Albini en ocasión de su 75 aniversario.

Edición Virtual:

Artículo seleccionado en el 10th Aniversario de RSC Advances en una colección dedicada a Sustainable Synthesis. “Metal- and photocatalyst-free synthesis of 3-selenylindoles and asymmetric diarylselenides promoted by visible light”. Ignacio D. Lemir, Willber D. Castro-Godoy, Adrián A. Heredia, Luciana C. Schmidt and Juan E. Argüello, *RSC Advances*, 2019, **9**,22685-22684.

(<https://pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=ra&themeid=c9e7af39-39b8-49f2-9b17-6928cde4484e>).



CAPÍTULO 8

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Se presentan los métodos espectroscópicos necesarios para el estudio profundo de cada trabajo. Los materiales de partida empleados y la caracterización de las moléculas obtenidas.

ÍNDICE DE LA SECCIÓN EXPERIMENTAL

8.1. Métodos Generales.....	213
8.2. Instrumental de análisis y caracterización de compuestos	213
8.2.1. Métodos de cuantificación	214
8.2.2. Solventes y reactivos utilizados	214
8.3. Sección experimental capítulo 2	215
8.3.1. Reactivos utilizados.....	215
8.3.2. Síntesis de diarildiselenios simétricos	215
8.3.3. Síntesis de dibencildiselenios simétricos	216
8.3.4. Síntesis de 2-amino-4-fenilbenzotiazol.....	216
8.3.5. Reacción fotoquímica para la síntesis de 3-selenoindoles	216
8.3.6. Caracterización de los compuestos obtenidos	217
3-(fenilselanil)1-indol	217
3-(naft-2-il-selanil)-1H-indol	217
3-((4-clorofenil) selanil)-1H-indol	217
3-((4-metoxifenil) selanil)-1H-indol.....	217
3-((4-(trifluorometil) fenil)selanil)-1H-indol	218
3-(metilselanil)-1H-indol.....	218
3-(bencilselanil)-1H-indol.....	218
3-((4-metilbencil) selanil)-1H-indol.....	218
3-((4-(trifluorometil) bencil)selanil)-1H-indol.....	219
3-((4-fluorobencil) selanil)-1H-indol.....	219
2-methyl-3-(fenilselanil)-1H-indol.....	219
1-metil-3-(fenilselanil)-1H-indol.....	219
1-allyl-3-(fenilselanil)-1H-indol	220
<i>N, N</i> -dimetil-4-(fenilselanil)anilina	220
2-(fenilselanil) benceno-1,3,5-triol.....	220
2,4-bis(fenilselanil)benceno-1,3,5-triol	220
4-fenil-5-(fenilselanil) tiazol-2-amina	220
(1-etoxi-1-(4-metoxifenil) propan-2-il)(fenil)selenio	221
8.4. Sección experimental capítulo 3	221
8.4.1. Reactivos utilizados.....	221
8.4.2. Síntesis de bencilselenocianatos	221
8.4.3. Síntesis de productos diseleniados mediante reducción (batch)	222
8.4.4. Síntesis en flujo de diselenuros (reacción oscura)	222

8.4.5.	Síntesis en flujo fotoestimulada de selenocompuestos aromáticos	222
8.4.6.	Síntesis en flujo de diselenuros (reacción oscura) escala gramo	223
8.4.7.	Caracterización de los compuestos obtenidos	223
	1,2 dibencil diselenio	223
	1,2-bis(4-metilbencil) diselenio	223
	1,2-bis(4-metoxibencil) diselenio	223
	1,2-bis(4-clorobencil) diselenio	224
	4,4'- (diselenio bis(metileno)) dibenzo	224
	1,2-bis(4-nitrobencil) disel	224
	1,2 Difenil diselenio	224
	1,2 Diindol-3-diselenio	224
	1,2 Dibutil diselenio	224
	3-(fenilselanil)1-indo	225
	1-metil-3-(fenillselanil)-1H-indol	225
	2-(fenillselanil) benceno-1,3,5-triol	225
	3-(bencilselanil)-1H-indol	225
	3-(metilselanil)-1H-indol	225
8.5.	Sección experimental capítulo 4	226
8.5.1.	Reactivos utilizados	226
8.5.2.	Síntesis de <i>N</i>-tosilindol	226
8.5.3.	Síntesis de <i>N</i>-alil-indol y de <i>N</i>-butilil-indol	226
8.5.4.	Tiocianación de compuestos aromáticos	227
8.5.5.	Selenocianación de compuestos aromáticos	227
8.5.6.	Tio- y selenocianación en flujo	228
8.5.7.	Caracterización de los compuestos sintetizados	228
	3-tiocianatoindol	228
	3-tiocianato-7-azaindol	229
	2-metil-3-tiocianatoindol	229
	<i>N</i> -metil-3-tiocianatoindol	229
	<i>N</i> -metil-2-tiocianatopirrol	229
	1-acetil-5-tiocianatopirrol	229
	5-tiocianato- [1,1] bifenil-2-amina	229
	<i>N, N</i> -dimetil-4-tiocianatoanilina	230
	2-metoxi-4-tiocianatoanilina	230
	2-metil-4-tiocianatoanilina	230
	3-metil-4-tiocianatoanilina	230

6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina.....	230
1-allyl-3-tiocianatoindol.....	230
1-(but-3-en-1-il)-3-tiocianatoindol	231
3-selenocianato-7-azaindol	231
2-metil-3-tiocianatoindol	231
<i>N</i> -metil-3-selenocianatoindol	231
<i>N</i> -metil-2-selenocianatopirrol.....	232
<i>N, N</i> -dimetil-4-selenocianatoanilina	232
2-metoxi-4-selenocianatoanilina	232
6-metilbenzo[d]selenazol-2-amina.....	232
8.6. Sección experimental capítulo 5	232
8.6.1. Reactivos utilizados	232
8.6.2. Síntesis de riboflavina tetraacetato (RFTA).....	233
8.6.3. Síntesis de compuestos tosilados	233
8.6.4. Metilación de tosilamidas	233
8.6.5. Desprotección fotocatalítica de tosilamidas y tosilésteres.....	234
8.6.6. Voltamperometría cíclica (VC).....	234
8.6.7. Caracterización de los compuestos obtenidos.....	238
Carbazol.....	238
<i>N</i> -metil anilina	238
<i>N</i> -4-dimetil anilina.....	238
4-metoxi- <i>N</i> -metil anilina.....	238
4-(metilamino)benzonitrilo	238
4-yodo- <i>N</i> -metil anilina	239
Acetanilida.....	239
Indol	239
Fenol.....	239
Naftol.....	239
4-metoxi-fenol	240
4-hidroxi-benzonitrilo	240
Salicilato de metilo	240
Vainillina.....	240
3-allyl-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehido	240
<i>N</i> -(3-hidroxifenil)- <i>N</i> ,4-dimetilbenceno-sulfonamida	240
8.7. Sección experimental capítulo 6	241
8.7.1. Reactivos utilizados	241

8.7.2.	Síntesis de aril- y alquilazidas	241
8.7.3.	Síntesis de benzoilazida	241
8.7.4.	Síntesis del fotocatalizador Pd@TiO ₂	242
8.7.5.	Reducción fotocatalítica de azidas	242
8.7.6.	Test de reutilizabilidad	242
8.7.7.	Caracterización de los compuestos obtenidos	243
	Anilina	243
	2-metoxianilina	243
	3-metoxianilina	243
	4-metoxianilina	244
	4-hidroxianilina	244
	4-aminopiridina	244
	4-trifluorometiloanilina	244
	4-amino ácidobenzoico	244
	4-nitroanilina	244
	2-allilanilina	245
	1,4-diaminobenceno	245
	2-fluoranilina	245
	2-naftilamina	245
	1-octilamina	245
	Carbazol	245
	1-metoxicarbazol	246
	3-metoxicarbazol	246
	Fenilisocianato	246
8.8.	REFERENCIAS	247

8.1. MÉTODOS GENERALES

8.2. Instrumental de análisis y caracterización de compuestos

El análisis de los compuestos sintetizados se realizó por Cromatografía Gaseosa (CG) empleando un cromatógrafo Hewlett Packard HP-6890, equipado con un detector de ionización de llama y una columna capilar de 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm de espesor de film.

Los análisis de Cromatografía gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con una fuente de ionización por impacto electrónico de 70 eV, equipado con una columna capilar VF-5ms (5% fenil, 95% dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm de espesor de film.

Las determinaciones de Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EM-AR) fueron adquiridas en un espectrómetro de masa GCT Premie ortogonal acceleration time-of-flight (oa-TOF), con ionización por electrospray (ESI) y detección en modo positivo.

En la ciudad de Córdoba y en la ciudad de Ottawa, los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{77}Se fueron adquiridos en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H , 100 MHz en ^{13}C y 76 MHz en ^{77}Se , empleando solventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm, relativos a tetrametilsilano ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz).

En la ciudad de Córdoba, las reacciones fotoinducidas fueron realizadas empleando un fotorreactor Rayonet[®] equipado con 8 lámparas fluorescentes LZC-UVB (8 vatios) con irradiación centrada a $\lambda = 300 \text{ nm}$, con un pico de 313 nm. Un equipo similar al presentado fue utilizado en la ciudad de Ottawa (ver capítulo 6). Las reacciones con irradiación con LED Violeta ($\lambda = 400 \text{ nm}$), LED Azul ($\lambda = 467 \text{ nm}$), Verde ($\lambda = 522 \text{ nm}$), Amarillo ($\lambda = 592 \text{ nm}$) o Rojo ($\lambda = 625 \text{ nm}$) fueron llevadas a cabo en un fotorreactor con capacidad para 4 frascos de reacción donde cada uno fue irradiado por 1 LED de 3W de potencia.

En la ciudad de Ottawa, Canadá, las reacciones fotoinducidas fueron realizadas empleando LEDS de 10W ($\lambda = 368\text{nm}$) de la compañía LedEngin trabajando a una potencia de $0,06\text{W}/\text{m}^2$.

En la ciudad de Córdoba, los espectros UV-vis fueron obtenidos a temperatura ambiente usando celdas de cuarzo de 1 cm en un espectrómetro UV-1800 Shimadzu. Los espectros de emisión de fluorescencia fueron adquiridos a temperatura ambiente usando celdas de cuarzo de 1 cm en un espectrofluorímetro Cary Eclipse Agilent technologies.

En la ciudad de La Plata, los experimentos de laser flash fotólisis (LFP) fueron llevados a cabo utilizando un equipamiento LP980. Para la excitación de los compuestos se utilizaron el tercer armónico a 355nm de un láser Nd:YAG Surelite II-10 (6ns fwhm, 10 mJ por pulso) de continuo. El espectro transiente de absorción y el decaimiento de las soluciones (Capítulo 5) fueron tomados mediante previa saturación con argón y adquiridos mediante el equipo LP980 de laser flash fotólisis (Edinburgh Instruments) ensamblado a un osciloscopio digital de 300Mhz Tetronik TDS3012C para la adquisición de las señales. El software destinado al análisis de los datos corresponde a OriginPro 8.5 de la compañía OriginLab.

8.2.1. Métodos de cuantificación

En la presente tesis doctoral los rendimientos presentados a lo largo del trabajo se corresponden a rendimientos aislados. Se evalúa la cantidad de masa que puede ser obtenida a partir de valores conocidos de sustrato. Esto fue posible debido a la estabilidad de los productos sintetizados, los cuales, permitían que esta modalidad de trabajo tenga lugar.

8.2.2. Solventes y reactivos utilizados

Los solventes orgánicos, éter etílico (Et_2O), éter de petróleo, n-pentano (n-Pent), diclorometano (CH_2Cl_2), acetona y acetato de etilo (EtOAc), fueron purificados por destilación fraccionada. Se utilizó agua de calidad Milli-Q para llevar a cabo todas las extracciones y reacciones.

Los solventes *N,N'*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo (MeCN) empleados en las reacciones son de alta pureza (>99,9%), y

fueron secados con tamices moleculares previo a su uso. Los solventes metanol, etanol, *iso*-propanol y PEG200 se emplearon sin purificación previa.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y sin previa purificación: ácido clorhídrico, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonato de potasio, sulfato de sodio anhidro, *tert*-butóxido de potasio y fosfato de potasio.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron utilizando sílica gel (0,063- 0,200mm) como fase estacionaria. En la cromatografía radial de capa delgada, se emplearon placas de 1mm y 2mm de espesor, preparadas con sílica gel 60 PF254 con sulfato de calcio, y se utilizó un cromatotrón modelo 7924, Harrison Research.

8.3. Sección experimental capítulo 2

8.3.1. Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y se emplearon sin previa purificación: diferentes indoles, *N*, *N*-dimetilanilina, fluoroglucinol, *trans* anetol, difenildiselenio, dimetildiselenio, selenio metálico, diferentes halogenuros de bencilo y halogenuros de arilo, bromoacetofenona, tiourea, bromuro de alilo.

8.3.2. Síntesis de diarildiselenios simétricos

Los compuestos dinaftildiselenio, bis(4-clorofenil) diselenio y bis(4-metoxifenil) diselenio fueron sintetizados previamente empleando la metodología que involucra la formación de un reactivo de Grignard.¹ Para ello se utilizó un balón de reacción donde se utiliza éter etílico (25mL) como solvente. Seguido a esto, se le adiciona el halogenuro de alquilo de interés (1mmol) y se emplea magnesio metálico en exceso, previamente activado en ácido clorhídrico. La solución debe estar en atmósfera inerte de nitrógeno a -76°. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrae y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na₂SO₄ anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG. El producto se obtiene de manera cuantitativa como un sólido blanco.

8.3.3. Síntesis de dibencildiselenios simétricos

Los diferentes dibencildiselenios fueron sintetizados previamente utilizando selenio metálico como fuente de calcógeno y diferentes halogenuros bencílicos. El medio de esta reacción es reductivo debido a la utilización de NaBH_4 en etanol.² En promedio los tiempos de reacción fueron de 5h a 24h, obteniendo cantidades cualitativas de los productos. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

8.3.4. Síntesis de 2-amino-4-fenilbenzotiazol

El compuesto 2-amino-4-fenilbenzotiazol fue sintetizado a partir de urea y bromo acetofenona, este tipo de reacciones requiere un agente oxidante, el cual, es yodo en DMSO (25mL).³ El balón de reacción fue provisto de agitación magnética y se calentó a 50°C por 24h. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

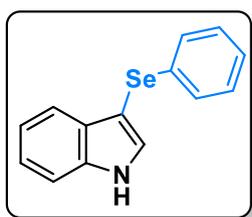
8.3.5. Reacción fotoquímica para la síntesis de 3-selenoindoles

La reacción tiene lugar en un vial de vidrio (frasco de penicilina) provisto de un agitador magnético. Dentro del vial se adiciona el compuesto aromático de interés (0,15mmol, 1equiv) y diselenio correspondiente (0,075mmol, 0,5equiv). El solvente optimizado para este sistema reactivo corresponde a etanol y el volumen empleado es de 2mL. La reacción es irradiada por un término de 18h (en promedio, ver capítulo 3) empleando un LED azul ($\lambda=467\text{nm}$) de 3W a temperatura ambiente y atmósfera de aire. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extrae y se combinan, para eliminar trazas de humedad se

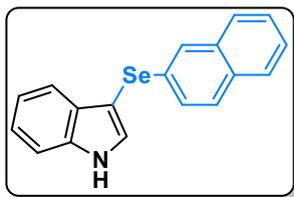
emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

El procedimiento descrito puede extenderse para los diversos sistemas aromáticos estudiados, y diselenuros. Así mismo, las reacciones presentadas con anetol se realizan condiciones idénticas.

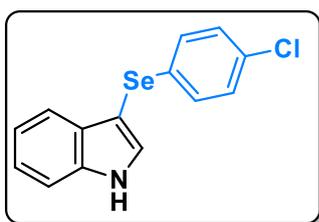
8.3.6. Caracterización de los compuestos obtenidos



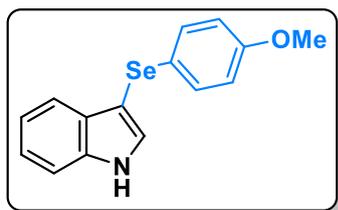
3-(fenilselanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7,52–7,39 (m, 2H), 7,35–7,02 (m, 7H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,56, 133,94, 131,32, 130,15, 129,09, 128,86, 125,75, 123,10, 121,02, 120,55, 111,48, 98,33. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 210,8.



3-(naft-2-il-selanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 7,76–7,68 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,7, 5,1$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,40–7,33 (m, 3H), 7,31–7,23 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,62, 134,16, 131,92, 131,47, 131,34, 130,18, 128,42, 127,87, 127,19, 127,13, 127,06, 126,40, 125,44, 123,15, 121,08, 120,58, 111,51, 98,48. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 214,7.

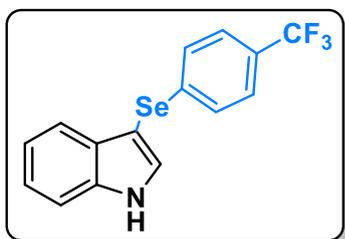


3-((4-clorofenil) selanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48–7,40 (m, 2H), 7,31–7,25 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 17,6, 8.0$ Hz, 3H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,59, 132,22, 131,71, 131,43, 130,10, 129,84, 129,13, 128,30, 123,86, 123,17, 121,10, 120,30, 112,64, 111,62. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 213,47.



3-((4-metoxifenil) selanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 3H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,47–7,35 (m, 6H), 7,23 (d, $J = 10,1$ Hz, 7H), 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 6,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 6H), 3,71 (s, 10H). ^{13}C RMN

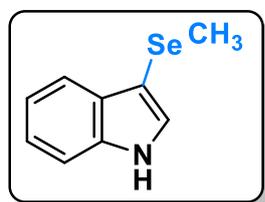
{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 158,50, 136,49, 131,42, 130,71, 130,03, 123,53, 122,97, 120,88, 120,49, 114,91, 111,43, 55,40. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 201,50.



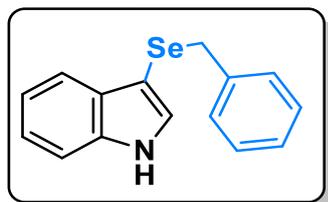
3-((4-(trifluorometill) fenill)selanil)-1H-indol

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 4H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 5H), 7,28 (t, *J* = 3,9 Hz, 5H), 7,22 – 7,17 (m, 3H).

¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 171,30, 136,67, 131,69, 129,85, 128,32, 125,76, 125,73, 123,41, 121,33, 120,32, 111,67, 97,25, 60,54. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 226,03. ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -62,50.

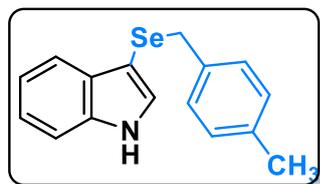


3-(metilselanil)-1H-indol ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 2,24 – 2,19 (m, 3H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 136,44, 129,92, 129,19, 122,80, 120,54, 120,23, 111,44, 100,44, 9,36. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 10,56.



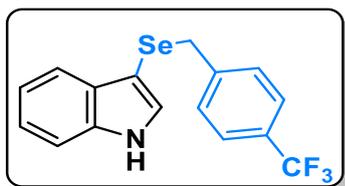
3-(bencilselanil)-1H-indol ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H).

¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 139,93, 136,33, 134,95, 130,75, 128,93, 128,31, 126,59, 122,74, 122,04, 120,63, 120,31, 118,71, 111,35, 111,03, 77,16, 32,31. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 191,50.



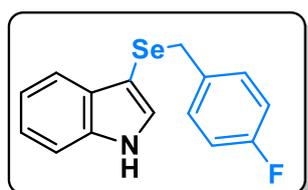
3-((4-metilbencil) selanil)-1H-indol ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 4H), 7,25 – 7,15 (m, 5H), 7,11 – 7,06 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 19,5, 7,8 Hz, 10H), 3,87 (s, 5H), 2,31 (s, 8H).

¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 136,80, 136,35, 136,21, 130,66, 130,32, 129,03, 128,79, 122,70, 122,01, 120,57, 120,33, 111,34, 99,38, 77,16, 32,15, 21,22. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 188,32.



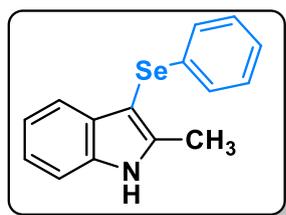
3-((4-(trifluorometil) bencil) selanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 7,23 (ddd, $J = 28,4, 9,3, 5,6$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 10,9, 5,1$ Hz, 3H), 3,86 (s, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$

(101 MHz, CDCl_3) δ 136,37, 130,99, 130,22, 129,11, 125,18, 125,15, 122,95, 120,82, 120,12, 111,45, 31,36. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 206,44. ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -62,36.



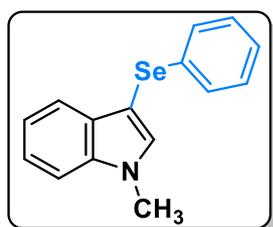
3-((4-fluorobencil) selanil)-1H-indol ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 14,5, 6,6$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H).

^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162,95, 160,52, 136,34, 135,72, 130,85, 130,43, 130,35, 130,29, 122,82, 120,70, 120,21, 115,16, 114,94, 111,40, 98,82, 31,25. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 197,29. ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -116,34.



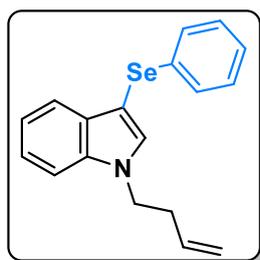
2-methyl-3-(fenilselanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 – 6,95 (m, 8H), 2,56 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 140,91, 135,97, 134,08, 131,46, 129,07, 128,56, 125,51, 122,29, 120,81, 119,99, 110,58, 13,35. ^{77}Se RMN (76

MHz, CDCl_3) δ 185,29.

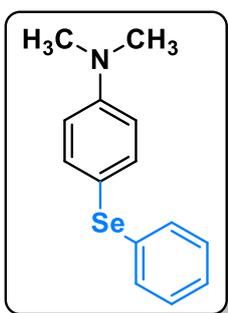


1-metil-3-(fenillselanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 3,86 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137,66, 135,74, 134,35, 133,99, 132,72, 129,54, 129,40,

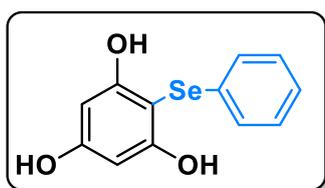
129,05, 128,79, 125,66, 122,59, 120,65, 120,57, 109,65, 33,18. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 208,2.



1-allyl-3-(fenilselanil)-1H-indol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 5,80 (ddt, $J = 13,7, 9,6, 6,9$ Hz, 1H), 5,14 – 5,01 (m, 2H), 4,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,63 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,85, 134,85, 134,37, 134,03, 132,68, 131,00, 129,40, 129,03, 128,65, 125,60, 122,52, 120,79, 120,58, 118,00, 109,83, 96,27, 46,38, 34,55. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 208,04.

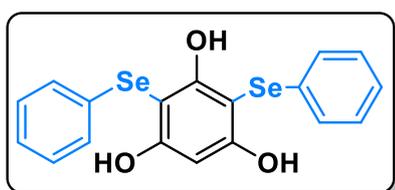


N, N-dimetil-4-(fenilselanil)anilina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 – 7,40 (m, 5H), 7,24 (dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz, 4H), 3,80 (s, 6H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 151,84, 136,50, 113,49, 108,04, 104,72, 40,26. ^{77}Se NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 302,5.



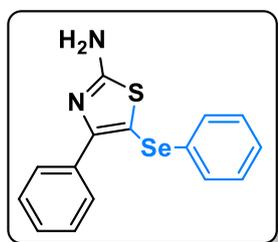
2-(fenilselanil) benceno-1,3,5-triol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.,21 (dd, $J = 23,4, 11,0$ Hz, 5H), 6,28 (s, 2H), 6,24 – 6,14 (m, 2H), 5,08 (s, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160,29, 158,59, 133,77, 129,90, 129,54, 128,78, 127,39, 94,95.

^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 89,90

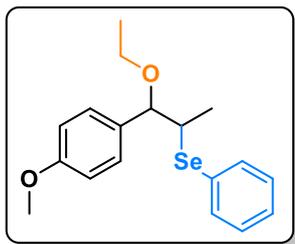


2,4-bis(fenilselanil)benceno-1,3,5-triol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,15 (m, 10H), 6,77 (t, $J = 13,5$ Hz, 3H), 6,50 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160,86, 159,46, 133,68, 133,59, 130,00, 129,96,

129,74, 129,59, 129,19, 127,29, 94,41, 94,10. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 138,40.



4-fenil-5-(fenilselanil) tiazol-2-amina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 5H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,52 (s, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170,53, 156,74, 134,48, 133,60, 129,51, 129,28, 129,10, 128,55, 128,18, 126,76, 126,39. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 279,47.



(1-etoxi-1-(4-metoxifenil) propan-2-il)(fenil)selenio

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,43 (m, 12H), 7,29 (d, $J = 4,5$ Hz, 6H), 7,26 – 7,15 (m, 22H), 6,84 (t, $J = 8,1$ Hz, 11H), 4,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,80 (s, 17H), 3,55 – 3,28 (m, 13H), 1,93 – 1,80 (m, 4H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 12H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 14H). ^{13}C RMN

{ ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 159,07, 134,46, 132,87, 132,56, 132,44, 130,34, 130,21, 129,48, 128,83, 128,16, 127,15, 126,87, 123,49, 113,91, 113,52, 84,20, 77,33, 77,01, 76,70, 64,82, 55,23, 46,06, 16,94, 15,21. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 395,24.

8.4. Sección experimental capítulo 3

8.4.1. Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y se emplearon sin previa purificación: diferentes indoles, *N*, *N*-dimetilanilina, fluoroglucinol, transanetol, difenildiselenio, dimetildiselenio, selenio metálico, diferentes halogenuros de bencilo, halogenuros de arilo, bromoacetofenona, tiourea, bromuro de alilo, rongalita[®].

8.4.2. Síntesis de bencilselenocianatos

Los bencil selenocianatos fueron sintetizados a partir de los correspondientes halogenuros de bencilo a través de una reacción tipo SN_2 empleando acetona o acetonitrilo como solventes.

Las reacciones fueron llevadas a cabo en balones de 25 mL equipados con una barra magnética, al cual se le adicionaron 10,0 mL de MeCN, 5 mmol del correspondiente halogenuro de bencilo y 5,5 mmol de selenocianato de potasio. Esta mezcla se agitó en atmósfera de N_2 , a temperatura ambiente, la consumición del sustrato se controló por cromatografía en placa fina. Los bencil selenocianatos así obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna empleando mezclas de *n*-pent:EtOAc como fase móvil. Los rendimientos aislados obtenidos variaron entre el 80-95% y los datos espectroscópicos para estos productos concuerdan con los publicados en bibliografía.⁴

8.4.3. Síntesis de productos diseleniados mediante reducción (batch)

Las reacciones se llevaron a cabo en un vial de vidrio de 10 mL, equipado con un tapón de goma y un agitador magnético. Se añadieron el 2,0 mL de MeCN y agua catalítica junto con el correspondiente bencil selenocianato (0,1 mmol) y rongalita (0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de aire durante 15 min. El crudo de reacción se sometió a una extracción líquido-líquido empleando 10 mL de H₂O Milli-Q y 10 mL de EtOAc. Las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el evaporador rotatorio.⁵

8.4.4. Síntesis en flujo de diselenuros (reacción oscura)

Una solución que contiene selenocianato (20 mM, 5 mL) en una solución metanol/agua (95:5) fue cargada en una jeringa A. En paralelo a esto, una solución que contiene Rongalita[®] (11 mM, 5 mL) se carga en una jeringa B. Ambas jeringas se conectan mediante una cánula FEP y se mezcla empleando un conector tipo T. La mezcla de reacción pasa en flujo por 1 minuto. El crudo de reacción se colecta en hexano (20 mL) para asegurar el fin de la reacción. Finalmente, el crudo de reacción se somete a una extracción líquido-líquido empleando (2x 20) mL de hexano y con lavados de agua. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y elimino el solvente en el evaporador rotatorio.

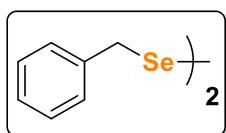
8.4.5. Síntesis en flujo fotoestimulada de selenocompuestos aromáticos

Arenos con grupos tomadores de electrones (0,2 mmol) y un diselenio orgánico (0,5equiv) fueron disueltos en 20 mL de una solución metanol:agua (95:5) y colocados en una jeringa. La mezcla fue continuamente irradiada por 2 h con luz LED azul en un reactor (15 x 3 W a 467 nm). El reactor fotoquímico en flujo presenta un volumen de 6,29 mL con una cánula de 0,75 mm d.i.FEP. El crudo de reacción se sometió a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de H₂O Milli-Q y 15 mL de EtOAc. A la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc. El remanente orgánico se juntó y secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica.

8.4.6. Síntesis en flujo de diselenuros (reacción oscura) escala gramo

Una solución de bencil selenocianato (30 mM, 250 mL, 7,65 mmol, 1,50 g) en una mezcla de metanol:agua (95:5) y fue cargado en una jeringa A. En simultáneo, una solución de Rongalita® (16,5 mM, 250 mL, 4,2 mmol, 0,497 g) fue cargada en una jeringa B. Ambas jeringas fueron conectadas mediante cánulas FEP y se mezclan mediante un mezclador tipo T. La mezcla tuvo un tiempo de reacción en condiciones de flujo de 1,5 min. El crudo de reacción se sometió a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de H₂O Milli-Q y 15 mL de EtOAc. A la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica. Se puede obtener el producto con un rendimiento aislado del 89% (1,156 g).

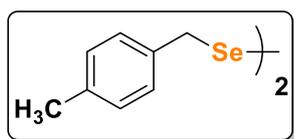
8.4.7. Caracterización de los compuestos obtenidos



1,2 dibencil diselenio

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,20 (m, 10H), 3,84 (s, 4H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 139,0, 129,0, 128,4, 127,1, 32,7.

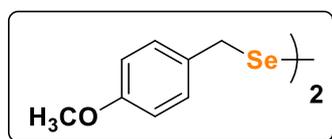
⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 403,3.



1,2-bis(4-metilbencil) diselenio

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 – 7,07 (m, 8H), 3,86 (s, 4H), 2,34 (s, 6H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 136,8, 136,0,

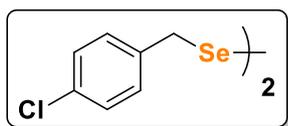
129,2, 128,9, 32,6, 21,2. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) 399,5.



1,2-bis(4-metoxibencil) diselenio

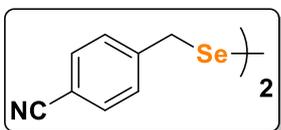
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 3,85 (s, 4H), 3,80 (s, 6H). ¹³C RMN {¹H}

(101 MHz, CDCl₃) δ 158,8, 131,1, 130,1, 130,0, 113,9, 55,3, 32,3. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 397,2.



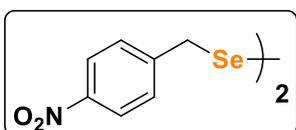
1,2-bis(4-clorobencil) diselenio

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 3,81 (s, 4H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137,5, 133,0, 130,3, 128,6, 31,7. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 409,3.



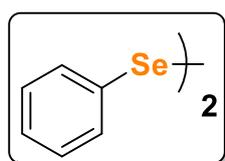
4,4'-(diselenio bis(metileno)) dibenzonitrilo

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H), 3,85 (s, 4H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 144,4, 132,3, 129,6, 118,6, 111,0, 31,6. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 425,3.



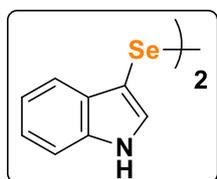
1,2-bis(4-nitrobencil) diselenio

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 3,91 (s, 4H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146,5 (2C), 129,6, 123,8, 31,2. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 429,1.



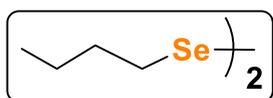
1,2 Difenil diselenio

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 – 7,58 (m, 4H), 7,30 – 7,22 (m, 6H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 131,5, 130,9, 129,2, 127,7. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 426,7.



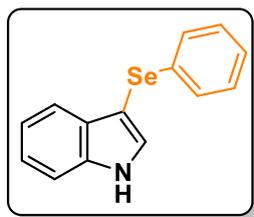
1,2 Diindol-3-diselenio

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,31 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 2H), 7,11 – 6,98 (m, 4H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,6, 129,6, 129,3, 121,3, 119,4, 119,0, 110,9, 99,8. ^{77}Se NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 356,7.

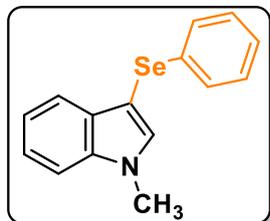


1,2 Dibutil diselenio

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,70 (quint, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,42 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 33,1, 23,0, 22,6, 13,6. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 306,8.

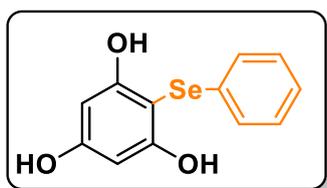


3-(fenilselanil)1-indo ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52–7,39 (m, 2H), 7,35–7,02 (m, 7H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,56, 133,94, 131,32, 130,15, 129,09, 128,86, 125,75, 123,10, 121,02, 120,55, 111,48, 98,33. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 210,8.



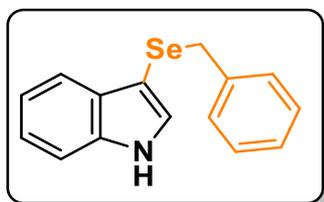
1-metil-3-(fenilselanil)-1H-indol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 3,86 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137,66, 135,74, 134,35, 133,99, 132,72, 129,54, 129,40, 129,05, 128,79, 125,66, 122,59, 120,65, 120,57, 109,65, 33,18. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 208,2.



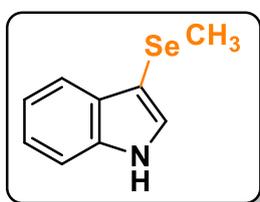
2-(fenilselanil) benceno-1,3,5-triol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (dd, $J = 23,4, 11,0$ Hz, 5H), 6,28 (s, 2H), 6,24 – 6,14 (m, 2H), 5,08 (s, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160,29, 158,59, 133,77, 129,90, 129,54, 128,78, 127,39, 94,95. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 89,90



3-(bencilselanil)-1H-indol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 139,93, 136,33, 134,95, 130,75, 128,93, 128,31, 126,59, 122,74, 122,04, 120,63, 120,31, 118,71, 111,35, 111,03, 77,16, 32,31. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 191,50.



3-(metilselanil)-1H-indol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 2,24 – 2,19 (m, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,44, 129,92, 129,19, 122,80, 120,54, 120,23, 111,44, 100,44, 9,36. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 10,56.

8.5. Sección experimental capítulo 4

8.5.1. Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y se emplearon sin previa purificación: tiocianato de potasio (KSCN), tiocianato de amonio (NH_4SCN), selenocianato de potasio (KSeCN), cianato de potasio (KOCN) persulfato de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), persulfato de amonio ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$), indol, 7-azaindol, 2-metilindol, 3-metilindol, *N*-metilindol, *N*-acetilindol, 2-carboxiacidoindol, *N*-metilpirrol, 2,4-dimetilpirrol, 2-acetilpirrol, pirrol-2-carboxiacido, 2-fenilalanina, *N,N*-dimetilanilina, *o*-anisidina, *o*-toluidina, *m*-anisidina, *p*-toluidina, 4-aminobenzonitrilo, furan-2-carboxiacido, bromuro de alilo, 4-bromo-1-buteno y cloruro de *p*-toluenosulfonilo.

8.5.2. Síntesis de *N*-tosilindol

El sustrato *N*-Tosilindol fue el único que requiere una síntesis previa. Para ello se utilizó un balón de reacción donde se utiliza DMSO (5mL) como solvente. Seguido a esto, se adiciona indol (1mmol) y se emplea *tert*-butóxido de potasio (1mmol, 1equiv). La solución se tonar de un ligero color amarillo indicando la desprotonación de la amina. Visualizado este cambio se añade cloruro de *t*-toluenosulfonilo (1,2mmol, 1,2equiv) y se deja reposar la reacción por 18h bajo agitación magnética y temperatura ambiente. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extrae y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG. El producto se obtiene de manera cuantitativa como un sólido blanco.⁶

8.5.3. Síntesis de *N*-alil-indol y de *N*-butilil-indol

La síntesis de estos compuestos se realizó siguiendo los procedimientos de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). En donde se hace reaccionar el indol (1equiv) con un ligero exceso del halogenuro correspondiente (1,5equiv) en presencia de base K_2CO_3 (3 equiv). Finalmente, la reacción se

extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

8.5.4. Tiocianación de compuestos aromáticos

La reacción tiene lugar en un vial de vidrio (frasco de penicilina) provisto de un agitador magnético. Dentro del vial se adiciona el compuesto aromático de interés (0,2mmol, 1equiv), tiocianato de potasio (KSCN) (0,6mmol, 3equiv) y persulfato de potasio (0,3mmol, 1,5equiv). El solvente optimizado para este sistema reactivo corresponde a una mezcla de agua: acetonitrilo (4:1), el volumen empleado es de 2mL por lo que corresponden (1,6:04) mL respectivamente. La reacción es irradiada por un término de 45min empleando un LED violeta ($\lambda=400\text{nm}$) de 3W a temperatura ambiente y atmósfera de aire. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

El mismo procedimiento puede validarse para la reacción con el reactivo cianato de potasio (KOCN).

8.5.5. Selenocianación de compuestos aromáticos

La metodología diseñada para la tiocianación de compuestos aromáticos puede extenderse de igual manera para el selenocianato.

La reacción tiene lugar en un vial de vidrio (frasco de penicilina) provisto de un agitador magnético. Dentro del vial se adiciona el compuesto aromático de interés (0,2mmol, 1equiv), selenocianato de potasio (KSeCN) (0,6mmol, 3equiv) y persulfato de potasio (0,3mmol, 1,5equiv). El solvente optimizado para este sistema reactivo corresponde a una mezcla de agua: acetonitrilo (4:1), el volumen empleado es de 2mL por lo que corresponden (1,6:04) mL respectivamente. La reacción es irradiada por un término de 45min empleando un LED violeta

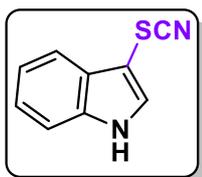
($\lambda=400\text{nm}$) de 3W a temperatura ambiente y atmósfera de aire. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

8.5.6. Tio- y selenocianación en flujo

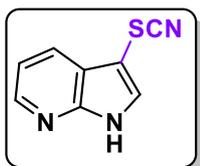
La metodología diseñada para la tiocianación de compuestos aromáticos puede extenderse de igual manera para el selenocianato.

La reacción tiene lugar en un fotorreactor de 5,4mL de volumen total. Para este sistema se emplean dos jeringas: en la jeringa A se adiciona el compuesto aromático de interés (1mmol, 1equiv), selenocianato de potasio (KSeCN) (3mmol, 3equiv) y persulfato de potasio (3mmol, 1,5equiv). El solvente optimizado para este sistema reactivo corresponde a una mezcla de agua: acetonitrilo (8:2), el volumen empleado es de 10mL. En una jeringa B, se colocan 10mL de CH_2Cl_2 . La reacción es irradiada por un término de 2,5min empleando 16 LEDs violeta ($\lambda=400\text{nm}$) de 3W a temperatura ambiente de 25° y atmósfera de aire. Ambas jeringas se conectan mediante una cánula FEP y se mezcla empleando un conector tipo T. Finalmente, la reacción se extrae mediante un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

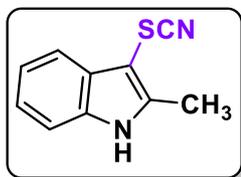
8.5.7. Caracterización de los compuestos sintetizados



3-tiocianatoindol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,18, 131,02, 127,85, 124,08, 122,10, 118,96, 112,18, 111,89.



3-tiocianato-7-azaindol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,25 – 8,11 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145,11, 131,78, 128,00, 118,11.

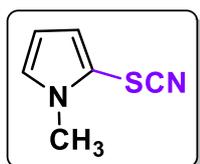


2-metil-3-tiocianatoindol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 2,58 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141,94, 135,24, 128,94, 123,23, 121,82, 118,39, 111,80, 111,25, 12,32.



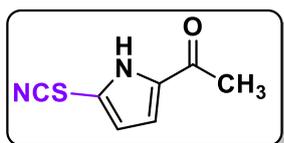
N-metil-3-tiocianatoindol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 – 7,37 (m, 4 H) 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137,1, 135,00, 128,4, 123,4, 121,6, 118,9, 111,8, 110,2, 89,9, 33,4.



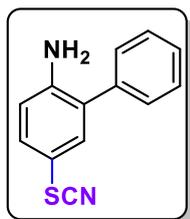
N-metil-2-tiocianatopirrol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,30 (s, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 124,46, 120,21, 111,29, 110,98, 52,95.

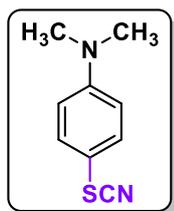


1-acetil-5-tiocianatopirrol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,44 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 3,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 188,01, 133,51, 129,29, 120,25, 111,61, 102,28,

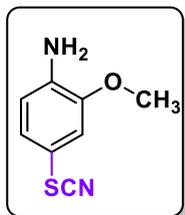
25,69. **ESI-HRMS:** m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ + 189,0093, encontrado 189,0075.



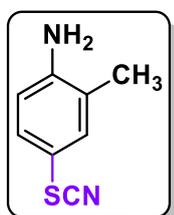
5-tiocianato- [1,1] bifenil-2-amina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 – 7,30 (m, 7H), 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146,17, 137,74, 135,22, 133,43, 129,30, 129,13, 128,99, 128,17, 116,73, 112,35, 109,97. **ESI-HRMS:** m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ + 249,0457, encontrado 249,0443.



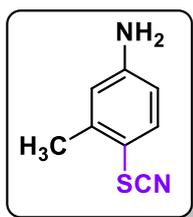
***N,N*-dimetil-4-tiocianatoanilina** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,99 (s, 6H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 151,85, 134,56, 113,31, 112,66, 106,78, 40,25.



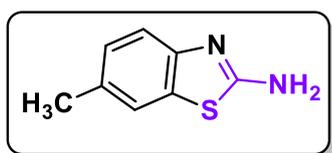
2-metoxi-4-tiocianatoanilina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147,81, 139,15, 126,89, 115,07, 114,69, 112,43, 109,30, 55,93.



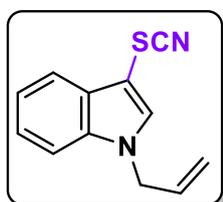
2-metil-4-tiocianatoanilina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 – 7,15 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147,22, 135,10, 132,13, 124,00, 115,90, 112,56, 109,52.



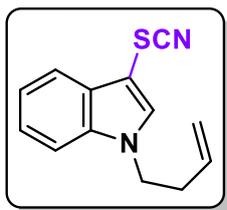
3-metil-4-tiocianatoanilina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149,48, 143,16, 136,41, 117,44, 113,90, 112,07, 109,45, 21,05.



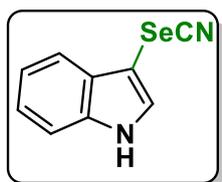
6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 165,57, 149,58, 132,38, 131,54, 127,38, 121,12, 118,85, 31,01.



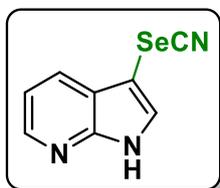
1-aliil-3-tiocianatoindol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, $J = 5,9, 2,8$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 3H), 6,00 (ddd, $J = 22,5, 10,7, 5,6$ Hz, 1H), 5,34 – 5,27 (m, 1H), 5,22 – 5,15 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,76, 134,13, 132,18, 128,76, 123,62, 121,86, 119,21, 118,90, 111,84, 110,71, 90,82, 49,51. **ESI-HRMS:** m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ + 237,0457, encontrado 237,0434.



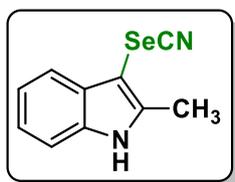
1-(but-3-en-1-yl)-3-tiocianatoindol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 – 7,73 (m, 1H), 7,50 – 7,23 (m, 4H), 5,76 (ddt, $J = 17,1, 10,3, 6,9$ Hz, 1H), 5,25 – 4,94 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,61, 134,17, 133,78, 128,80, 123,56, 121,79, 119,31, 118,47, 111,87, 110,47, 46,78, 34,33, 29,85.



3-selenocianatoindol ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 6,0, 3,1$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136,15, 131,93, 128,84, 123,88, 121,96, 119,67, 112,03, 102,03, 89,61, 77,48, 76,84. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 151,56.

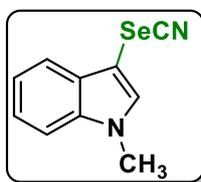


3-selenocianato-7-azaindol
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,49 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141,62, 134,92, 128,62, 122,92, 121,50, 118,07, 111,49, 110,93. ^{77}Se NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 206,44. ESI-HRMS: m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{NaSe}$ [M+H] $^+$ + 245,9541, encontrado 245,9524.



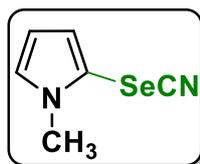
2-metil-3-tiocianatoindol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s., 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3 H), 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,64 – 7,62 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141,9, 135,4, 129,8, 122,9, 121,5, 119,0, 111,0, 101,8, 88,1, 13,1. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 176,33.

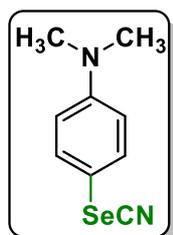


N-metil-3-selenocianatoindol

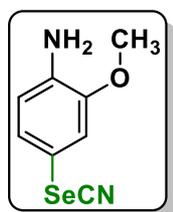
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,38 – 7,27 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) 137,2, 135,9, 129,5, 123,3, 121,5, 119,8, 110,0, 101,8, 87,2, 33,4. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 176,61.


N-metil-2-selenocianatopirrol

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,86 (s, 1H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 124,46, 120,21, 111,29, 110,98, 38,95. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 165,3.



N, N-dimetil-4-selenocianatoanilina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 – 7,49 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,00 (s, 6H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 151,84, 136,50, 113,49, 108,04, 104,72, 4026. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 302,52.



2-metoxi-4-selenocianatoanilina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147,75, 139,09, 128,76, 116,79, 115,20, 106,65, 102,68, 55,90. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3) δ

318,38.



6-metilbenzo[d]selenazol-2-amina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165,04, 151,51, 134,99, 132,55, 127,53, 124,56, 120,27,

21,25. ^{77}Se NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 524,66.

8.6. Sección experimental capítulo 5

8.6.1. Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y se emplearon sin previa purificación: diversas anilinas con grupos donores de electrones ($-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, OH) y grupos tomadores ($-\text{CN}$), diversos fenoles, α -naftol, vainillina, bromuro de alilo, cloruro de tosilo, yoduro de metilo, *tert*-butóxido de potasio, TBAF (fluoruro de tetrabutil amonio), TBABF_4 (tetrafluoroborato de tetrabutilamonio), KF, carbazol, RF, EY, FL, R6G, RB, anhídrido acético, anhídrido trifico, cloruro de benzosulfonilo, trietilamina (TEA), DABCO, éster de Hantzsch, oxalato de amonio, $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, pireno, azida de sodio.

8.6.2. Síntesis de ribloflavina tetraacetato (RFTA)

El fotocatalizador RFTA fue sintetizado a partir de riboflavina (RF) comercial. Se suspende 1 g de RF en 100 mL de ácido acético glacial y se adiciona anhídrido acético (1,2 equiv). La solución es agitada a 40° por 30 min, durante este tiempo se gotea una solución de ácido perclórico. Finalizado el tiempo de reacción, las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica.⁷

8.6.3. Síntesis de compuestos tosilados

El método para la tosilación de anilinas y fenoles fueron utilizados indistintamente debido a su versatilidad. Esta metodología es extensible al uso de -Boc, cloruro de benzosulfonilo.

En un balón de reacción se adiciona el sustrato (2 mmol, 1 equiv), *tert*-butóxido de potasio (1,1 equiv) y cloruro de *p*-toluesulfonilo (1,2 equiv). La reacción utiliza DMSO como solvente (10 mL), se deja por 18 h que la reacción transcurra a temperatura ambiente, bajo agitación magnética. Finalizado el tiempo de reacción, las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica.

8.6.4. Metilación de tosilamidas

En un balón de reacción se adiciona el sustrato tosilamida (1 mmol, 2 equiv), *tert*-butóxido de potasio (1,1 equiv) y yoduro de metilo (2 equiv). La reacción utiliza DMSO como solvente (10 mL), se deja por 18 h que la reacción transcurra a temperatura ambiente, bajo agitación magnética. Finalizado el tiempo de reacción, las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y elimino el solvente en el evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica.

8.6.5. Desprotección fotocatalítica de tosilamidas y tosilésteres

La reacción tiene lugar en un vial de vidrio (frasco de penicilina) provisto de un agitador magnético. Dentro del vial se adiciona el sustrato protegido de interés (0,1 mmol, 1equiv), TEA (0,3 mmol, 3equiv) y RFTA (0,003 mmol,3%mol). El solvente optimizado para este sistema reactivo corresponde DMSO, el volumen empleado es de 2mL. La reacción es irradiada por un término de 3h (en promedio, ver capítulo 3) empleando un LED azul ($\lambda=467\text{nm}$) de 3W a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno. Finalmente, la reacción se extrae mediante un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH_2Cl_2 . La fase orgánica se extra y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na_2SO_4 anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG.

8.6.6. Voltamperometría cíclica (VC)

Los espectros de VC para los compuestos tosilados fueron obtenidos empleando DMSO como solvente, y TBABF_4 0,1M como electrolito soporte, a una concentración de sustrato de 1mM. Los experimentos fueron realizados bajo estricta atmósfera de nitrógeno. La velocidad de barrido es 0,2 V/s y la ventana de potencial utilizada es de 1,5 V hasta -2,5 V.

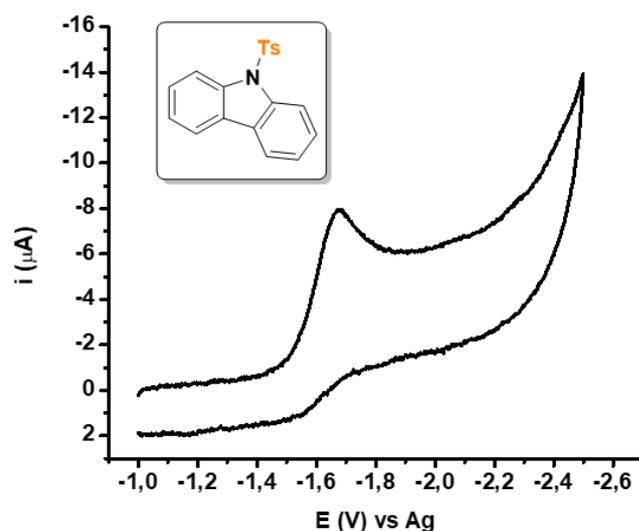


Gráfico 1 Voltamperometría cíclica de *N*-Tosilcarbazol (1 mM) en DMSO + TBABF_4 (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

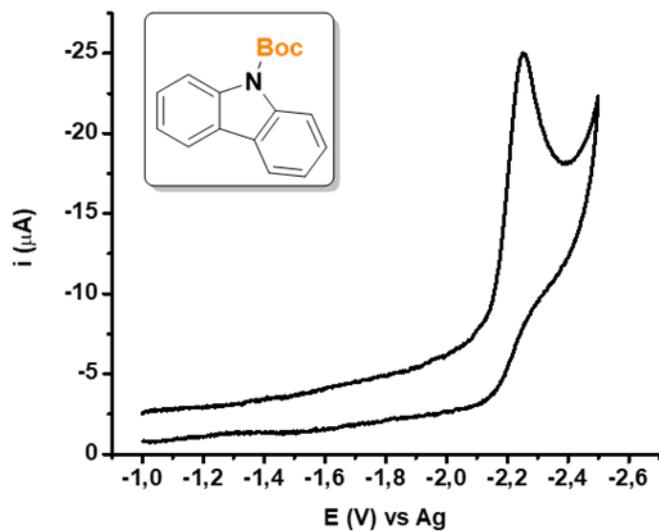


Gráfico 2 Voltamperometría cíclica de *N*-Boc carbazol (1 mM) en DMSO + TBABF₄ (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

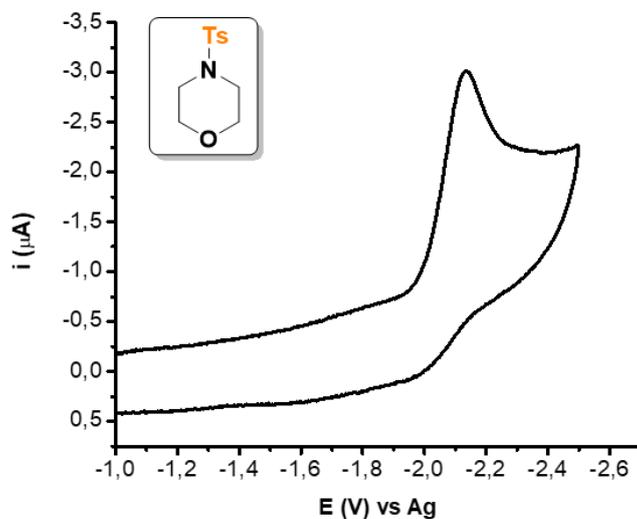


Gráfico 3 Voltamperometría cíclica de *N*-Tos morfolina (1 mM) en DMSO + TBABF₄ (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

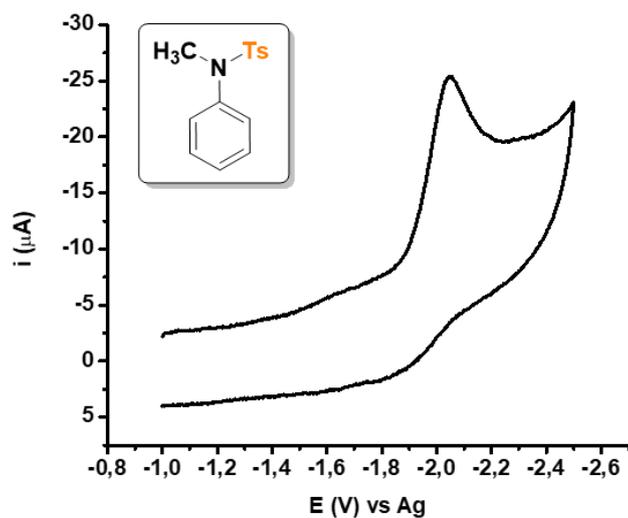


Gráfico 4 Voltamperometría cíclica de *N*-metil-tosilamida (1 mM) en DMSO + TBABF₄ (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

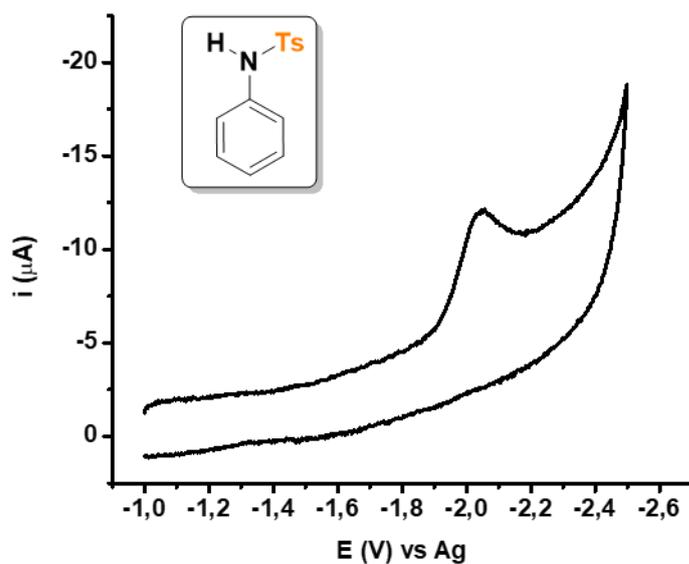


Gráfico 5 Voltamperometría cíclica de *N*-tosilamida (1 mM) en DMSO + TBABF₄ (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

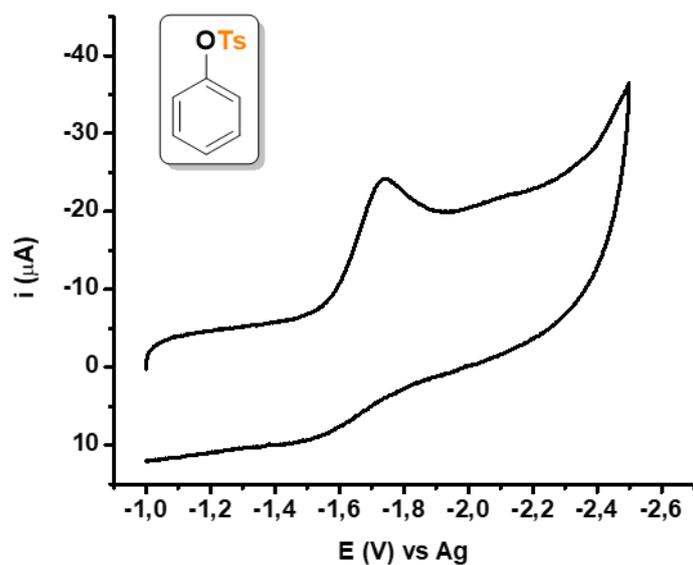


Gráfico 6 Voltamperometría cíclica de fenolestertosilato (1 mM) en DMSO + TBABF₄ (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

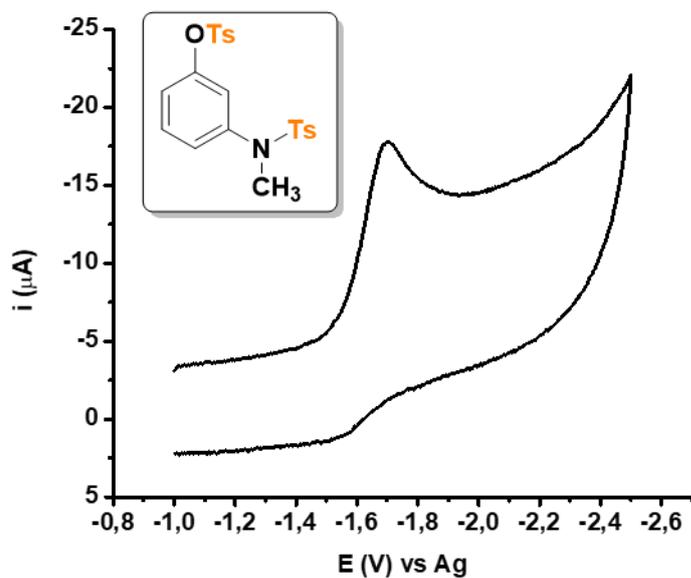
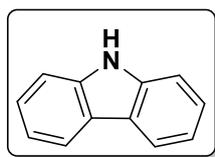


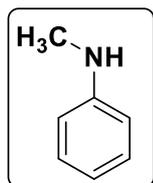
Gráfico 7 Voltamperometría cíclica de *N, N*-metil-tosilamida-3-fenolestertosilato (1 mM) en DMSO + TBABF₄ (0,1 M) con electrodo de carbono vítreo, $v = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$.

8.6.7. Caracterización de los compuestos obtenidos

**Carbazol**

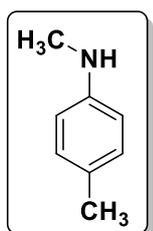
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14–8,04 (m, 4H), 7,48 – 7,37 (m, 4H), 7,25 – 7,22 (m, 2H). ^{13}C { ^1H } RMN (101 MHz, CDCl_3) δ

139,64, 125,98, 123,05, 120,48, 119,59, 110,71.

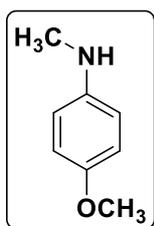
**N-metil anilina**

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09–7,07 (d, 2H), 6,54–6,52 (d, 3H), 5,55(s, 1H), 2,67(s, 3H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 150,4, 129,2, 115,9,

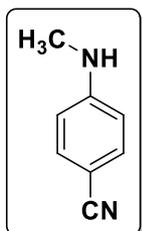
112,1, 30,1.

**N-4-dimetil anilina**

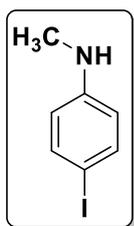
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,90–6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,45–6,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,32(s, 1H), 2,63(s, 3H), 2,14(s, 3H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 148,2, 129,7, 112,2, 30,4, 20,5.

**4-metoxi-N-metil anilina**

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,72(s, 2H), 6,49 (s, 2H), 5,16(s, 1H), 3,64(s, 3H), 2,62(s, 3H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 151,2, 144,8, 115,1, 113,1, 55,8, 31,0.

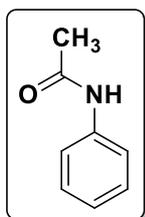
**4-(metilamino)benzonitrilo**

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,63 (s, 1H), 7,66–7,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,66–6,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,79(s, 3H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 189,0, 154,9, 131,9, 124,7, 110,0, 29,0.



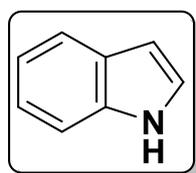
4-yodo-*N*-metil anilina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48–7,38 (m, 2H), δ 6,43 – 6,35 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,80 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 148,9, 137,8, 114,7, 77,8, 30,6.



Acetanilida

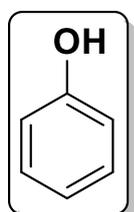
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (br, 1H), 7,60–7,49 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169,1, 138,1, 128,9, 124,3, 120,2, 24,4.



Indol

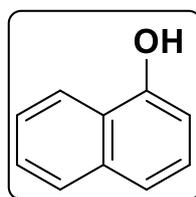
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14–7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 6,46 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135,9, 127,5, 124,6, 121,3, 120,4,

119,3, 111,2, 101,8.



Fenol

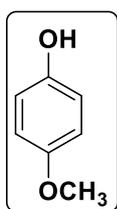
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,65 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155,3, 129,9, 121,1, 115,5.



Naftol

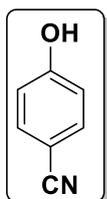
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (m, 1H) 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,6; 8,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 151,6, 135,0, 127,9, 126,7, 126,1, 125,5, 124,6,

121,8, 120,9, 108,8.



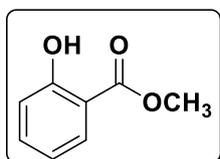
4-metoxi-fenol

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,76 (m, 4H), 3,77 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 153,8, 149,7, 116,2, 115,0, 56,0.



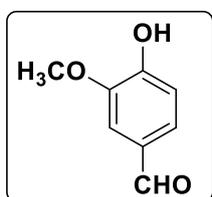
4-hidroxi-benzonitrilo

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,51 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 160,37, 134,31, 119,25, 116,48, 102,75.



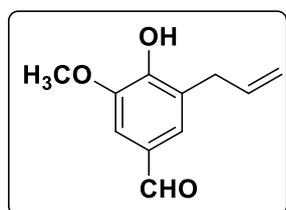
Salicilato de metilo

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,77 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 170,71, 161,67, 135,84, 130,02, 119,30, 117,69, 112,48, 52,42.



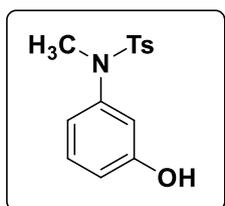
Vainillina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,68 – 6,35 (m, 3H), 3,95 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 192,0, 165,30, 162,5, 135,84, 117,69, 108,8, 102,5, 52,42.



3-allyl-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehido

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,05–5,95 (m, 1H), 5,14–5,08 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,46 (dt, $J = 6,6, 1,4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 191,3, 149,5, 147,0, 135,7, 129,2, 128,1, 126,2, 116,5, 107,1, 56,4, 33,6.



N-(3-hidroxi-fenil)-*N*,4-dimetilbenceno-sulfonamida

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,54 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 5,95–6,05 (m, 1H), 5,14–5,28 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,44

(s, 3H). ^{13}C RMN $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 141.0, 138.9, 134.3, 132.0, 129.0, 128.3, 127.6, 108.3, 99.0, 33.1, 20.3.

8.7. Sección experimental capítulo 6

8.7.1. Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y se emplearon sin previa purificación: diversas anilinas con grupos donores de electrones ($-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, OH) y grupos tomadores ($-\text{CN}$), anhídrido acético, trietilamina (TEA), oxalato de amonio, azida de sodio, cloruro de acilo, diversos carbazoles, *N,N*-dietilamina, dióxido de titanio (TiO_2) P25, cloruro de paladio, diversos compuestos aril borónicos, nitrito de sodio, HCl (37%) y nitrito de sodio.

8.7.2. Síntesis de aril- y alquilazidas

En un balón de reacción se adiciona el sustrato amina (1 mmol), HCl (37%) (1 equiv) y NaNO_2 (1 equiv) en 3 mL de agua mili-Q. La adición del ácido se realiza de manera paulatina en baño de hielo y bajo agitación magnética. Luego de 30 min, se adiciona NaN_3 (1,2 equiv) y se deja por 12 h que la reacción transcurra a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc . Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica.⁸

8.7.3. Síntesis de benzoilazida

En un balón de reacción se adiciona azida de sodio (7,5 mmol) en 10 mL de agua mili-Q. Lentamente y bajo baño de hielo, se adiciona por goteo una solución de cloruro de ácido (5 mmol en 15 mL de acetona) bajo agitación magnética. La reacción se deja evolucionar por una noche a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con dos porciones de 10 mL de EtOAc . Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el solvente en el

evaporador rotatorio. Los productos fueron purificados mediante columna cromatográfica

8.7.4. Síntesis del fotocatalizador Pd@TiO₂

En esta oportunidad se sintetizaron nanopartículas de paladio soportadas en dióxido de titanio (Pd@TiO₂) empleando reducción fotoquímica⁹. Para ello se utilizó, cloruro de paladio (PdCl₂) (2% en peso, referido al dióxido de titanio) y TiO₂ (P25) (500mg) como precursores. Estos compuestos fueron dispersados en agua y sometidos a sonicación por 20 min. Posteriormente, el sistema requiere de una atmósfera inerte por lo que es necesario el uso de argón, para finalmente irradiar la mezcla por 20hs empleando 14 lámparas UVA. El nuevo material generado requiere de lavados, por lo que se deben centrifugar para su secado y almacenado (Esquema 14). Se emplearon solventes como AcOEt, acetona, pentano para realizar diversos lavados y un total de 6 centrifugaciones. El tamaño promedio de las nanopartículas de Pd@TiO₂ (2% en peso de Pd) es de 1,5 nm de diámetro.⁹

8.7.5. Reducción fotocatalítica de azidas

La reacción tiene lugar un tubo de reacción, provisto de un agitador magnético. Dentro del mismo se adiciona el sustrato azida de interés (0,2 mmol, 1equiv), 8 mg del fotocatalizador Pd@TiO₂. El solvente optimizado para este sistema reactivo corresponde agua-MiliQ, el volumen empleado es de 2mL. La reacción es irradiada por un término de 5h (en promedio, ver capítulo 3) empleando un LED UVA a temperatura ambiente y estricta atmósfera de argón. Finalmente, la reacción se extrae empleando un exceso de agua y se procede a utilizar solventes orgánicos como EtOAc o CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrae y se combinan, para eliminar trazas de humedad se emplea Na₂SO₄ anhidro y se concentra mediante rotavapor a presión reducida. En orden de obtener el producto puro, se requiere realizar columna cromatográfica y análisis mediante CG-MS.

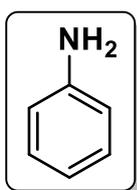
8.7.6. Test de reutilizabilidad

Método I: Adición secuencial de reactivo. La mezcla de reacción (fenilazida y Pd@TiO₂ en agua) se irradia en atmósfera de argón por 18 h. Luego de que la

reacción se completa, la misma cantidad inicial de sustrato se adiciona (0,2 mmol de fenilazida) y se deja irradiando 18 h. Este procedimiento se repite por 5 ciclos, sin detener la irradiación y la atmósfera inerte. Las conversiones se miden empleando CG-EM.

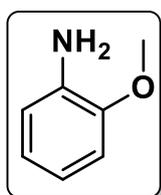
Método II: Separación del catalizador. La mezcla de reacción (fenilazida y Pd@TiO₂ en agua) se irradia en atmósfera de argón por 18 h. Luego de que la reacción se completa, el catalizador se recupera mediante centrifugación (5 min a 8000 rpm) y se lava 3 veces con agua, diclorometano y acetona, respectivamente. Otra mezcla de reacción se prepara y se adiciona el catalizador recuperado (previamente secado) para evaluar su actividad por segundo ciclo. El mismo método se realizó en 5 oportunidades. Las conversiones se miden empleando CG-EM.

8.7.7. Caracterización de los compuestos obtenidos



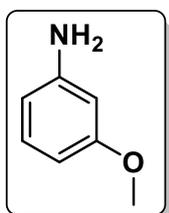
Anilina

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,14 (ddt, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,06 – 7,01 (m, 2H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 186,70, 129,91, 125,03, 119,17.



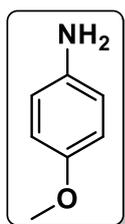
2-metoxianilina

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (dddd, *J* = 14,9, 7,9, 2,3, 0,8 Hz, 2H), 6,25 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H). ¹³C {¹H} RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 160,85, 147,90, 130,21, 108,01, 104,03, 101,16, 55,17.



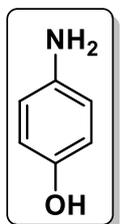
3-metoxianilina

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 2H), 6,25 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 160,85, 147,90, 130,21, 108,01, 104,03, 101,16, 55,17.



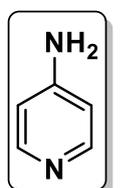
4-metoxianilina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,79 – 6,72 (m, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153,03, 139,90, 116,63, 114,96, 55,89.



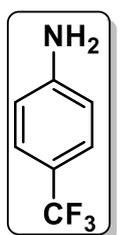
4-hidroxianilina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 2H), 6,51 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 1,82 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 152,70, 150,50, 109,76.



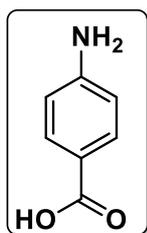
4-aminopiridina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 – 7,97 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 5,30 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170,15, 132,24, 119,13.



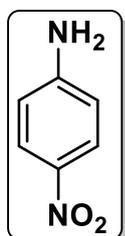
4-trifluorometiloanilina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,08 – 6,98 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137,69 (d, $J_{\text{C-F}} = 104,4$ Hz), 129,51, 128,39 (dt, $J_{\text{C-F}} = 322$ Hz), 131,20 – 124,92 ($J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 118,82.



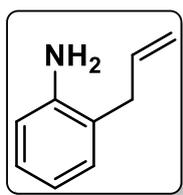
4-amino ácidobenzoico

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,74 – 6,61 (m, 2H), 5,30 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 151,78, 132,54, 118,29, 113,93, 101,85.



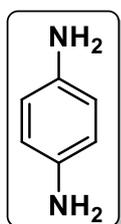
4-nitroanilina

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 – 8,00 (m, 2H), 6,69 – 6,57 (m, 2H), 4,35 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ $\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 152,58, 144,17, 126,51, 113,53.



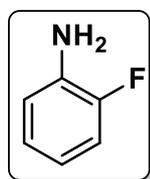
2-allylanilina

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 – 7,02 (m, 4H), 6,00 – 5,86 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 4H, superposición =CH₂ & NH₂ señal), 3,33 (ddd, J = 11,4, 6,6, 3,9 Hz, 2H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 153,39, 126,28, 126,21, 125,37, 125,33, 121,51, 117,29, 117,10, 30,17.



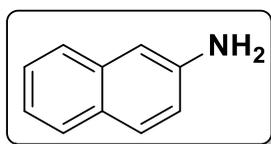
1,4-diaminobenceno

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,57 (s, 4H), 3,33 (s, 4H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 138,74, 116,86.



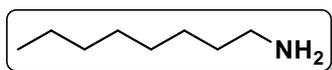
2-fluoranilina

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 – 6,90 (m, 2H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 3,71 (s, 2H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 151,83 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 238,4 Hz), 134,60 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 12,8 Hz), 124,54 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3,6 Hz), 118,74 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6,8 Hz), 117,05 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3,5 Hz), 115,33 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 18,4 Hz).



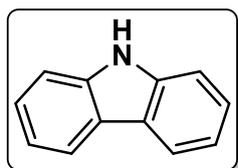
2-naftilamina

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 142,07, 134,53, 128,69, 126,46, 125,99, 125,03, 123,82, 120,92, 119,21, 109,91.



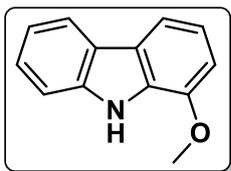
1-octilamina

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 9H), 1,82 (s, 2H), 1,29 (d, J = 8,7 Hz, 5H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 31,65, 30,95, 29,05, 29,02, 27,62, 26,44, 22,61, 14,09.



Carbazol

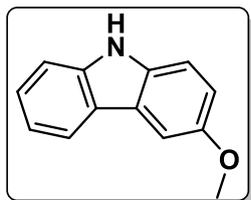
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 – 8,04 (m, 4H), 7,48 – 7,37 (m, 4H), 7,25 – 7,22 (m, 2H). ^{13}C RMN { ^1H } (101 MHz, CDCl_3) δ 139,64, 125,98, 123,05, 120,48, 119,59, 110,71.



1-metoxycarbazol

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

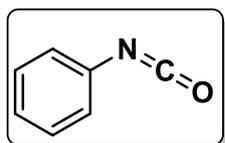
¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 154.03, 140.41, 134.50, 125.94, 123.91, 123.48, 120.38, 119.18, 115.20, 111.43, 110.88, 103.30, 56.22.



3-metoxycarbazol

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 6.72 (m, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 159.40, 139.62, 137.24,

133.72, 131.30, 129.24, 128.90, 125.00, 122.01, 118.88, 115.36, 113.10, 55.39.



Fenilisocianato

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 2H). ¹³C RMN {¹H} (101 MHz, CDCl₃)

δ 147.03; 126.50, 125.79, 119.55, 113.54.

8.8. REFERENCIAS

- (1) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. Organoselenium Chemistry. Conversion of Ketones to Enones by Selenoxide Syn Elimination. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (19), 5434–5447. <https://doi.org/10.1021/ja00852a019>.
- (2) Oliveira, A. R. M. de; Piovan, L.; Simonelli, F.; Barison, A.; Santos, M. de F. C.; de Mello, M. B. M. A ⁷⁷Se NMR Study of Elemental Selenium Reduction Using NaBH₄. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *806* (C), 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.01.028>.
- (3) Abedi-Jazini, Z.; Safari, J.; Zarnegar, Z.; Sadeghi, M. A Simple and Efficient Method for the Synthesis of 2-Aminothiazoles Under Mild Conditions. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2018**, *38* (3), 231–235. <https://doi.org/10.1080/10406638.2016.1200104>.
- (4) Jacob, L. A.; Matos, B.; Mostafa, C.; Rodriguez, J.; Tillotson, J. K. A Facile Synthesis of Substituted Benzyl Selenocyanates†. *Molecules* . 2004. <https://doi.org/10.3390/90800622>.
- (5) Castro-Godoy, W. D. Catálisis Foto-Redox Orgánica: Aspectos Fotofísicos y Preparativos de Transformaciones Químicas Empleando Luz Visible, 2018.
- (6) Heredia, M. D.; Guerra, W. D.; Barolo, S. M.; Fornasier, S. J.; Rossi, R. A.; Budén, M. E. Transition-Metal-Free and Visible-Light-Mediated Desulfonylation and Dehalogenation Reactions: Hantzsch Ester Anion as Electron and Hydrogen Atom Donor. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (21), 13481–13494. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01523>.
- (7) McCormick, D. U. Flavin Derivatives via Bromination. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 447–450.
- (8) Masateru Kurumi, Kenji Sasaki, Hiroko Takata, and T. N. Synthesis and chemiluminescent activity of pyridazino [4,5-b] indole-1,4(2H,3H)-diones. *Heterocycles* **2000**, *53* (12), 2809–2819.

- (9) Elhage, A.; Lanterna, A. E.; Scaiano, J. C. Tunable Photocatalytic Activity of Palladium-Decorated TiO₂: Non-Hydrogen-Mediated Hydrogenation or Isomerization of Benzyl-Substituted Alkenes. *ACS Catal.* **2017**, 7 (1), 250–255. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02832>.