

Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas



**SÍNTESIS Y TRANSFORMACIONES ORGÁNICAS DE
INTERÉS ACTIVADAS POR LUZ VISIBLE VÍA
REACCIONES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA**

Tesis Doctoral

Micaela Denise Heredia

Córdoba, Argentina

2022

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Químicas



SÍNTESIS Y TRANSFORMACIONES ORGÁNICAS DE INTERÉS ACTIVADAS POR LUZ VISIBLE VÍA REACCIONES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA

Micaela Denise Heredia

Directora de tesis: Dra. María Eugenia Budén

Comisión evaluadora:

Dra. Luciana Schmidt (Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC) – Investigadora adjunta – CONICET).

Dr. Rodrigo Iglesias (Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC) – Investigador independiente – CONICET).

Dra. Laura Comini (Centro de Excelencia en Productos y Procesos de la Provincia de Córdoba (CEPROCOR) – Investigadora adjunta – CONICET).

Dr. Teodoro S. Kaufman, evaluador externo (Instituto de Química de Rosario (IQUIR) – Investigador superior – CONICET).

Córdoba, Argentina

2022

*A mi querida Yaya,
por tanto amor incondicional*

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Córdoba y la Facultad de Ciencias Químicas por formarme profesionalmente desde hace 10 años.

A CONICET, por darme la oportunidad de haber hecho la tesis en mi país.

A Luciana Schmidt, Laura Comini, Rodrigo Iglesias y Teodoro Kaufman por formar parte de la comisión de tesis.

A Euge, directora y compañera en toda esta etapa. Gracias por enseñarme con amor y amistad. Con paciencia y motivación. Gracias por dejarme ser y hacer en esta tesis. Por estar siempre que te necesité, adentro y afuera del laboratorio. Gracias por inspirarme y por confiar en mí como yo confío en vos. Por preocuparte, por apoyarme y por bancarme. Gracias, gracias y gracias.

Al departamento de Química Orgánica, por ser ese lugar de trabajo en el que siempre me gustó estar y por todos los amigos que me dejó.

A todo el lab 107. A Sandra y al Dr. Rossi, los jefes del grupo. A Pauli, Silvia, Naty, Javi y Jorge por ser otros grandes maestros para mí y por ser incondicionales cada vez que los necesité. A Walter, Sol, Sofi, Diego, Cherif, Gaby, Ale, Dani, Renata, Mica, Guada, Irina por todos estos años compartiendo mesada. Con algunos más, con otros menos. Gracias por los infinitos lindos momentos. Por los almuerzos al sol, por las birras en taza. Por los congresos, por las fiestas, los asados y los viajes.

Al lab 017. Compañeros que también siempre estuvieron para ayudarme.

A todos los CPA, secretarios, personal no docente, compañeros de docencia y profesores que, de alguna manera, me han ayudado todos estos años.

A Martín, por ser el mejor amigo que la química orgánica me dio.

A Cintia, que apareció hace muchos años siendo mi profe y hoy es mi amiga que más admiro.

A Tito Scaiano, por darme la oportunidad de trabajar con él en la Universidad de Ottawa. Por enseñarme con una simpleza y una bondad que no es fácil de encontrar en las personas.

A Ani Lanterna, por ser mi otra gran maestra en Canadá, más allá de la química.

A todo el Scaiano group, en especial a Betty, Bowen, Paolo, Debora e Iris.

A Iris, mi colega favorita y la mejor amistad que pude haber encontrado en Canadá.

A Jose Padrón, por abrirme las puertas de su laboratorio en Tenerife.

A mi mamá y a mi papá, que me lo han dado todo. Que nada hubiera logrado si no fuera por ellos. Gracias por tanto amor.

A mis hermanos, Pau y Guille. Los que me enseñan a ser mejor persona todos los días. Los que más me hacen reír. Los que siempre están ahí para salvarme.

A la amistad más fuerte que tengo. Ami, Breni, Cande, Caro B., Caro Q., Dani, Eri, Flor, Juli, Lula, Nere, Sofi, Vir y Yami. Gracias por bancar las tristezas y festejar las alegrías, siempre.

A Juanjo, que apareció en el medio de esta tesis y me enseñó a amar a la distancia y amarnos un poquito más cada vez que nos vemos. Gracias por hacer que todo sea más fácil.

Y un gracias a mi abuela, la persona que más orgullosa estuvo en la vida de mí. Gracias Yaya, gracias por tanto amor incondicional.

Gracias a los que están desde siempre y a los que esta tesis puso en mi camino.

Resumen

Las transformaciones orgánicas a través de procesos iniciados por la luz visible surgen como estrategias que satisfacen la creciente demanda de procesos químicos más sostenibles. Y esto es particularmente importante no sólo en la química orgánica sino también en términos de la aceptación social de las reacciones llevadas a cabo a escala industrial. La aplicación de la luz en las reacciones orgánicas involucra el uso de metodologías sintéticas más limpias en comparación con las reacciones de calentamiento convencionales: simplifica la purificación del producto, no genera residuos y puede obtenerse a partir de fuentes renovables.

En este trabajo de tesis se desarrollan nuevas metodologías sintéticas que implican el uso de la luz visible aplicada a la síntesis, la transformación y la modificación de moléculas orgánicas de interés. En una primera parte, reacciones de *N*-desulfonilación y deshalogenación son iniciadas por la luz visible y llevadas a cabo libres de metales de transición, a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción. Los siguientes dos capítulos implican el uso de la luz visible para, en este caso, la síntesis de una gran familia de *6H*-benzo[*c*]cromenos, *9H*-carbazoles y fenantridin-*6(5H)*-onas a partir de una arilación intramolecular C-H. Finalmente, en el último capítulo, se estudian fotocatalizadores de TiO₂ conteniendo distintas proporciones de anatasa y rutilo en la reacción de homoacoplamiento de Ullmann para la síntesis de bifenilos iniciada por luz visible.

Abreviaturas

A: especie aceptora de electrones	DMAP: 1-(2-hidroxiethyl)-piperazina
Acetona- d_6 : acetona deuterada	DMBI: 1,3-dimetil-2-fenilbencilimidazolina
AcOOH: ácido peroxiacético	DMEDA: 1,2-dimetiletildiamina
AE: afinidad electrónica	DMF: dimetilformamida
AIBN: azo-bis-isobutironitrilo	DMSO: dimetilsulfóxido
An: anatasa	DMSO- d_6 : DMSO deuterado
ArX: halogenuro de arilo	DO: densidad óptica
BPO: peróxido de benzoílo	DPEphos: bis-[2-(difenilfosfino)fenil]éter
BC: banda de conducción	DR: reflectancia difusa (<i>diffuse reflectance</i>)
BV: banda de valencia	dt: doble triplete
$CDCl_3$: cloroformo deuterado	DTBP: di- <i>tert</i> -butilperóxido
CDDP: cisplatino	E° : potencial de reducción estándar
CG: cromatografía gaseosa	Ec: ecuación
CG-EM: CG acoplada a espectrometría de masas	EM: espectrometría de masas
CLAR: cromatografía líquida de alta resolución	ET: estado de transición
COSY: <i>correlated spectroscopy</i>	Et: etilo
CTAB: bromuro de cetil-trimetil amonio	EtOH: etanol
CTC: complejo de transferencia de carga	eq: equivalente
d: doblete	<i>fac</i> -Ir(bpy) ₃ : <i>fac</i> -tris(2-fenilpiridin)iridio
D: especie donadora de electrones	FC: fotocatalizador
D_{An} : tamaño medio de cristalitas de anatasa	foto-SHAB: sustitución homolítica aromática promovida por base y luz
D_{Ru} : tamaño medio de cristalitas de rutilo	FR: fotorreductor
dd: doblete	GDE: grupo donador de electrones
DAE: donador-aceptor de electrones	GI_{50} : concentración máxima de inhibición de proliferación al 50%
DBU: 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno	GTE: grupo tomador de electrones
DCE: dicloroetano	h: hora
DCM: diclorometano	HA: ácido
DEO: donadores de electrones orgánicos	HE: éster de Hantzsch
DFT: <i>Density Functional Theory</i> (teoría del funcional de la densidad)	HEs: ésteres de Hantzsch
DIPEA: <i>N</i> -etil-diisopropilamina	HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
DMA: dimetilacetamida	HOMO: orbital molecular ocupado de mayor energía

HSQC: *heteronuclear single quantum coherence*

Hz: hertz

h ν : luz

[Ir(ppy)₂(dtb-bpy)PF₆]:[4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-*N*1,*N*1']bis[2-(2-piridinil-*N*)fenil-C]iridio(III) hexafluorofosfato

ICP-EOS: espectroscopia de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo

I_{An}: intensidad de rayos X de anatasa

IR: infrarrojo

I_{Ru}: intensidad de rayos X de rutilo

J: constante de acoplamiento

K: factor de forma adimensional

KO^tBu: *tert*-butóxido de potasio

LEDs: diodos emisores de luz (*light-emitting diodes*)

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energía

m/z: relación masa/carga

m: multiplete

M: metal

MB: azul de metileno (*methylene blue*)

m-CPBA: ácido *m*-cloroperbenzoico

Me: metilo

MeCN: acetonitrilo

MO: naranja de metilo (*methylene orange*)

MeOH: metanol

MW: microondas

n-Bu₃SnH: hidruro de tri-*tert*-butil estaño

NaO^tBu: *tert*-butóxido de sodio

NCI: Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute*)

NEt₃: trietilamina

NMP: *N*-metilpirrolidona

NP: nanopartícula

n-Pr₃N: tri-isopropil amina

Ns: nosilo

Nu: nucleófilo

PAP: cloruro de 2,6-diamino-3-(fenilazo)-piridina

PCy₃: triciclohexilfosfina

PDI: perileno diimida

p-DNB: *p*-dinitrobenceno

Pd(OAc)₂: acetato de paladio (II)

Pd₂(dba)₃:tris-(dibencildeneacetona)-dipaladio(0)

Ph: fenilo

PIFA: bis(trifluoroacetato) de fenil-yodo (III)

PivOH: ácido piválico

PPh₃: trifenilfosfina

P^tBu₃: tri-*tert*-butilfosfina

Py: piridina

RhB: rodamina B

RMN: resonancia magnética nuclear

RNu: producto de sustitución

Ru: rutilo

Ru(bpy)₃Cl₂: tris(bipiridina)RuCl₂

RX: halogenuro de alquilo o arilo

s: singlete

SDE: super donadores de electrones

SEP: superficie de energía potencial

SHA: sustitución homolítica aromática

SHAB: sustitución homolítica aromática promovida por base

SMAH: hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio

S_N: sustitución nucleofílica

S_NAr: sustitución nucleofílica aromática

S_{RN}1: sustitución radicalaria nucleofílica unimolecular

SRB: sulforodamina B

t: triplete

t: triple doblete

Tamb: temperatura ambiente

TBAB: bromuro de tetra-*n*-butil amonio
TBAF: fluoruro de tetra-*n*-butil amonio
^tBu: *terc*-butilo
(^tBu)₄NHSO₄: bisulfato de tetrabutil amonio
TE: transferencia electrónica
TEF: transferencia electrónica fotoinducida
TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetrahidrofurano
trixiePhos: *rac*-2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-
binaftilo
Ts: tosilo
tt: triple triplete
UV: ultravioleta
X: halogenuro
XRD: difracción de rayos X (*X-ray diffraction*)
W: vatio (*watt*)
W_{Ru}: fracción de rutilo en TiO₂
18-crown-6: 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclo-
octadecano
5-FU: 5-fluorouracilo
δ: desplazamiento químico
λ: longitud de onda
θ: ángulo de Bragg (radianes)

1 Introducción general

1 INTRODUCCIÓN	23
1.1 Transformaciones orgánicas con luz visible	23
1.2 Radicales en síntesis orgánica	23
1.2.1 Reacciones de transferencia electrónica.....	24
1.2.2 Reacciones de transferencia electrónica fotoinducidas	25
1.3 Reacciones de TE fotoinducidas mediante procesos no catalíticos	26
1.3.1 Sustitución radicalaria nucleofílica unimolecular	26
1.3.2 Sustitución homolítica aromática.....	29
1.3.2.1 Sustitución homolítica aromática promovida por base.....	31
1.3.2.2 Sustitución homolítica aromática promovida por base y luz	33
1.3.3 Donadores de electrones orgánicos.....	34
1.4 Reacciones de TE mediante catálisis fotoredox	35
1.4.1 Fotocatálisis homogénea	37
1.4.2 Fotocatálisis heterogénea	39
1.5 OBJETIVOS	39
1.5.1 Objetivo general.....	39
1.5.2 Objetivos específicos	40
1.5.3 Estructura de la tesis.....	40
1.6 REFERENCIAS	41
2 Reacciones de <i>N</i>-desulfonilación y deshalogenación mediadas por luz visible	
2.1 INTRODUCCIÓN	49
2.1.1 Reacciones de <i>N</i>-desulfonilación	49
2.1.1.1 Aplicaciones sintéticas de las sulfonamidas como grupos protectores	49
2.1.1.2 Métodos para la desprotección de sulfonamidas en medio ácido.....	50
2.1.1.3 Métodos para la desprotección de sulfonamidas en medio básico	52
2.1.1.4 Métodos para la desprotección de sulfonamidas mediados por TE y TEF	55
2.1.2 Utilidad sintética del éster de Hantzsch (HE)	58
2.1.2.1 HE como reductor en reacciones de transferencia de hidrógeno	58
2.1.2.2 HE como co-reductor en catálisis fotoredox	60
2.1.2.3 HE en complejos donador-aceptor de electrones.....	60
2.1.2.4 HE como fotosensibilizador en reacciones fotoestimuladas	62

2.1.3 Reacciones de deshalogenación empleando luz visible.....	63
2.2 OBJETIVOS	65
2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	65
2.3.1 Preparación de los precursores: sulfonamidas y sulfonatos	66
2.3.1.1 Métodos empleados en la sulfonilación de <i>N</i> -heterociclos, aminas y fenoles	66
2.3.1.2 Métodos empleados para la metilación de las sulfonamidas preparadas	68
2.3.2 Reacciones de <i>N</i>-desulfonilación en condiciones oscuras	70
2.3.2.1 Optimización de las condiciones de desprotección	70
2.3.2.2 Alcances y limitaciones sintéticas de la desprotección en condiciones oscuras ...	71
2.3.2.3 Mecanismo propuesto para la desprotección en condiciones oscuras	74
2.3.3 Reacciones de <i>N</i>-desulfonilación empleando HE y luz visible	76
2.3.3.1 Optimización de las condiciones de desprotección fotoinducidas.....	76
2.3.3.2 Mecanismo propuesto de la reacción	78
2.3.3.3 Alcances y limitaciones sintéticas	81
2.3.4 Reacciones de deshalogenación empleando HE y luz visible.....	83
2.3.4.1 Alcances y limitaciones sintéticas	83
2.3.5 Actividad antiproliferativa de las sulfonamidas estudiadas	85
2.4 CONCLUSIONES	89
2.5 AGRADECIMIENTOS.....	90
2.6 REFERENCIAS	90
3 Síntesis de 6<i>H</i>-benzo[<i>c</i>]cromenos mediada por luz visible	
3.1 INTRODUCCIÓN	97
3.1.1 Importancia biológica y farmacéutica de los núcleos de benzocromenos	97
3.1.2 Antecedentes en la síntesis de benzocromenos	98
3.1.2.1 Síntesis de benzocromenos utilizando metales de transición.....	98
3.1.2.2 Síntesis de benzocromenos vía reacciones libre de metales	101
3.1.2.3 Síntesis de benzocromenos mediada por luz visible	102
3.1.3 Sustitución Homolítica Aromática	103
3.2 OBJETIVOS	104
3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	105
3.3.1 Preparación de los precursores.....	105
3.3.1.1 Síntesis de 2-halobencil fenil éteres y 2-halofenil bencil éteres.....	105
3.3.1.2 Síntesis de 2-halobencil fenil éteres a partir de naftoles.....	106
3.3.2 Síntesis fotoinducida de benzocromenos.....	107

3.3.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.....	107
3.3.2.2 Alcances y limitaciones sintéticas	110
3.3.3 Mecanismo de reacción.....	113
3.3.4 Reactividad.....	117
3.3.4.1 Energías de activación para la ciclización 5- <i>exo</i> vs 6- <i>endo</i>	117
3.3.4.2 Efecto del sustituyente en la reacción de fotociclización	119
3.3.5 Evaluación biológica de los benzocromenos sintetizados.....	122
3.4 CONCLUSIONES	125
3.5 AGRADECIMIENTOS.....	126
3.6 REFERENCIAS	126
4 Síntesis de 9H-carbazoles y fenantridin-6(5H)-onas mediada por luz visible	
4.1 INTRODUCCIÓN	131
4.1.1 Importancia biológica del núcleo 9H-carbazol.....	131
4.1.2 Antecedentes en la síntesis de carbazoles	131
4.1.2.1 Síntesis de carbazoles a través de acople intramolecular C-N.....	132
4.1.2.2 Síntesis de carbazoles a través de acople intramolecular C-C.....	133
4.1.2.3 Síntesis de carbazoles mediante SHAB	134
4.1.4 Antecedentes en la síntesis de fenantridinonas.....	136
4.1.4.1 Síntesis de fenantridinonas utilizando metales de transición.....	136
4.1.4.1.1 Acople intramolecular C-C	136
4.1.4.1.2 Acople intramolecular C-N	137
4.1.4.2 Síntesis de fenantridinonas libre de metales de transición	138
4.1.4.2.1 Acople intramolecular C-C	138
4.1.4.2.2 Acople intramolecular C-N	139
4.1.4.3 Síntesis de fenantridinonas mediante SHAB y S _{RN} 1.....	140
4.1.4.4 Síntesis de fenantridinonas mediada por luz visible	143
4.2 OBJETIVOS	144
4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	144
4.3.1 Preparación de los precursores.....	145
4.3.1.1 Síntesis de <i>N</i> -(2-halobencil)- <i>N</i> -metil anilinas.....	145
4.3.1.2 Síntesis de <i>N</i> -(2-halobencil)- <i>N</i> -fenil anilinas.....	145
4.3.1.3 Síntesis de 2-halofenil anilinas <i>N</i> -sustituídas	146
4.3.2 Síntesis fotoinducida 9H-carbazoles y fenantridin-6(5H)onas.....	147
4.3.2.1 Optimización de las condiciones de reacción	147

4.3.2.2 Alcances y limitaciones sintéticas	151
4.3.3 Mecanismo de reacción propuesto	152
4.4 CONCLUSIONES	154
4.5 AGRADECIMIENTOS.....	155
4.6 REFERENCIAS	155
5 Estudio fotocatalítico de rutilo en TiO₂: Reacciones de acoplamiento de Ullmann	
5.1 INTRODUCCIÓN	161
5.1.1 TiO₂ como fotocatalizador	161
5.1.1.1 Mecanismo de fotoexcitación de TiO ₂	161
5.1.1.2 TiO ₂ como soporte de nanopartículas metálicas	163
5.1.2 Fases cristalinas de TiO₂.....	165
5.1.2.1 Transformación de fase: anatasa a rutilo	165
5.1.2.2 Efecto fotocatalítico de anatasa y rutilo	166
5.1.3 Reacción de Ullmann.....	169
5.2 OBJETIVOS	171
5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	172
5.3.1 Preparación de los catalizadores.....	172
5.3.1.1 Transformación de fase anatasa/rutilo	172
5.3.1.2 Fotodeposición de Pd sobre TiO ₂	174
5.3.2 Caracterización de los catalizadores preparados	175
5.3.2.1 Difracción de rayos X.....	175
5.3.2.2 Espectroscopia RAMAN.....	176
5.3.2.3 Espectroscopia de reflectancia difusa	177
5.3.3 Actividad fotocatalítica de los catalizadores	178
5.3.3.1 Reacción de acoplamiento de Ullmann	178
5.4 CONCLUSIONES	181
5.5 AGRADECIMIENTOS.....	182
5.6 REFERENCIAS	182
6 Conclusiones	
6.1 Conclusiones generales y proyecciones	187
7 Procedimiento experimental	
7.1 MÉTODOS GENERALES.....	191
7.1.1 Equipamiento.....	191
7.1.2 Metodologías y materiales generales.....	192

7.1.3 Ensayos de actividad antiproliferativa	192
7.2 CAPÍTULO 2: Reacciones de N-desulfonilación y deshalogenación mediadas por luz visible	193
7.2.1 Reactivos utilizados	193
7.2.2 Metodologías sintéticas empleadas para la obtención de los precursores	193
7.2.2.1 Sulfonilación de N-heterociclos, aminas y fenoles.....	193
7.2.2.2 Metilación de las sulfonamidas preparadas.....	195
7.2.2.3 Síntesis <i>one-pot</i> de N-metil-N-arilsulfonamidas.....	195
7.2.3 Metodología empleada para la desulfonilación en condiciones oscuras.....	195
7.2.4 Metodología empleada para la desulfonilación y la reducción fotoinducidas	196
7.2.5 Espectroscopia UV-visible	196
7.2.6. Caracterización de los precursores	198
7.2.6 Caracterización de los productos de N-desulfonilación y deshalogenación.....	208
7.3 CAPÍTULO 3: Síntesis de 6H-benzo[c]cromenos mediada por luz visible	212
7.3.1 Reactivos utilizados	212
7.3.2 Métodos para la obtención de los precursores.....	212
7.3.3 Metodología empleada para la síntesis fotoinducida de 6H-benzo[c]cromenos	213
7.3.4 Espectroscopia UV-visible	213
7.3.5 Caracterización de los precursores	216
7.3.6 Caracterización de los 6H-benzo[c]cromenos obtenidos.....	222
7.3.7 Cálculos teóricos.....	227
7.3.7.1 Consideraciones generales.....	227
7.3.7.2 Orbitales LUMO	228
7.3.7.3 Análisis de la formación del complejo DAE	230
7.3.7.4 Energía de las especies involucradas en el paso de iniciación	231
7.3.7.5 Energía de las especies involucradas en el ciclo de propagación	232
7.3.7.6 Regioquímica de productos.....	233
7.3.7.6.1 Acoplamiento 6- <i>endo</i> vs 5- <i>exo</i> para los radicales 112b, 112c y 112k.....	234
7.3.7.6.2 Acoplamiento 6- <i>endo</i> vs 5- <i>exo</i> para los radicales 112o, 112p y 112q	235
7.4 CAPÍTULO 4: Síntesis de 9H-carbazoles y fenantridin-6(5H)-onas mediada por luz visible	237
7.4.1 Reactivos utilizados	237
7.4.2 Metodologías sintéticas empleadas para la obtención de los precursores	237
7.4.2.1 Obtención de N-(2-halobencil)-N-metil anilinas	237

7.4.2.2 Obtención de <i>N</i> -(2-halobencil)- <i>N</i> -fenil anilinas	238
7.4.2.3 Obtención de <i>N</i> -(2-halofenil)- <i>N</i> -metil anilinas	238
7.4.2.4 Obtención de 2-halo- <i>N,N</i> -difenil anilinas	239
7.4.2.5 Obtención de 2-halo- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenil benzamidas	239
7.4.3 Síntesis fotoinducida de 9 <i>H</i> -carbazoles y fenantridin-6(5 <i>H</i>)-onas	240
7.4.4 Espectroscopia de Fluorescencia	240
7.4.5 Caracterización de los precursores	241
7.4.6 Caracterización de los productos obtenidos	244
7.5 CAPÍTULO 5: Estudio fotocatalítico de rutilo en TiO₂: Reacciones de	
homoacoplamiento de Ullmann	246
7.5.1 Preparación de los catalizadores	246
7.5.1.1 Transformación de anatasa a rutilo	246
7.5.1.2 Síntesis de nanopartículas de Pd@TiO ₂	246
7.5.2 Caracterización de los catalizadores	247
7.5.3 Actividad fotocatalítica	247
7.6 REFERENCIAS	247

Capítulo 1.
Introducción general

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Transformaciones orgánicas con luz visible

La síntesis orgánica comprende el desarrollo, la optimización y la aplicación de nuevas estrategias y tecnologías destinadas a la construcción o modificación de una molécula en particular. Utilizando el proceso sintético adecuado pueden obtenerse desde moléculas presentes en la naturaleza y compuestos bioactivos complejos hasta otro tipo de moléculas orgánicas utilizadas en materiales de alta tecnología. Los heterociclos, en particular, son la base de numerosos compuestos orgánicos naturales y poseen numerosas aplicaciones: desde agroquímicos, colorantes, plásticos, perfumes hasta antioxidantes.^{1,2}

Debido a los continuos avances en la química orgánica sintética y al número de aplicaciones de las moléculas obtenidas en estos procesos, resulta indispensable pensar en los nuevos procesos sintéticos como metodologías ecológicas que conduzcan a una mayor sostenibilidad medioambiental.

El empleo de la luz en las reacciones químicas brinda la posibilidad de mejorar los protocolos actuales de la formación de radicales libres aplicada a la síntesis orgánica. La luz visible, en particular, es considerada actualmente como un reactivo ideal en la síntesis orgánica sustentable ya que, en comparación con otros reactivos convencionales, no es tóxica, no genera residuos y puede ser obtenida a partir de fuentes renovables. A su vez, se ha convertido en una gran herramienta sintética debido a la optimización en la eficiencia energética de las reacciones en comparación con la luz ultravioleta (UV). Entre las ventajas de la luz visible con respecto a la luz UV se encuentra la abundancia en el espectro solar, menor número de reacciones laterales y un equipamiento sencillo y más accesible.³ En los últimos años, la luz visible se ha utilizado en numerosas estrategias sintéticas,^{4,5} tanto para la activación de pequeñas moléculas como la formación de radicales libres y su posterior transformación.⁴⁻¹⁰

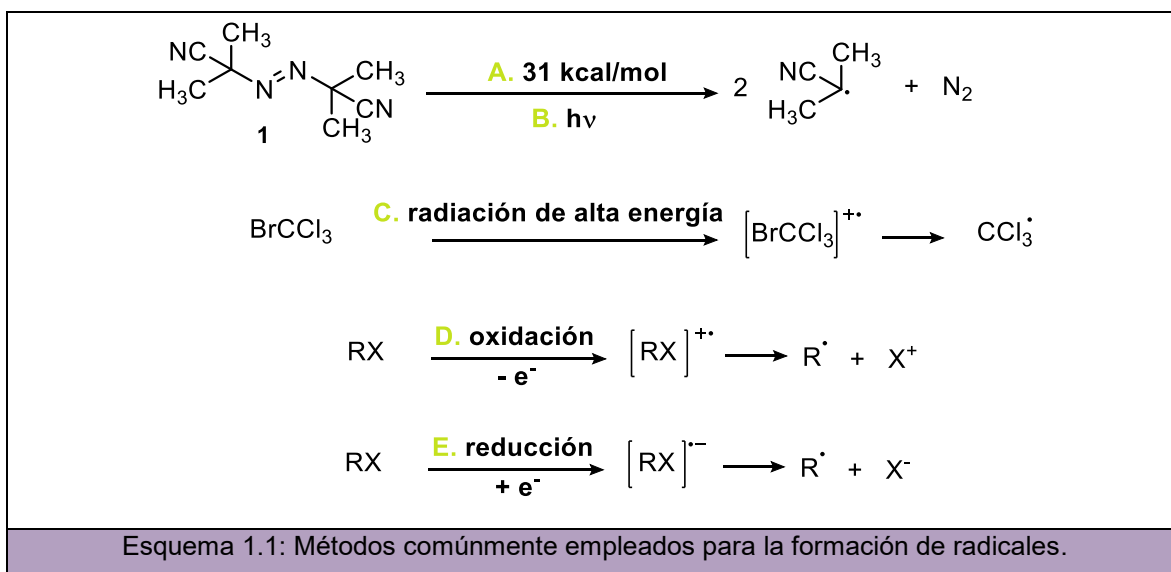
1.2 Radicales en síntesis orgánica

La transformación de moléculas orgánicas utilizando especies radicalarias requiere de métodos eficientes para la generación de los radicales que inician los procesos sintéticos y que ocurren, generalmente, a través de un mecanismo en cadena. Por ejemplo, adiciones a doble enlaces o a arenos, β -eliminaciones, reducciones, acoples con nucleófilos y transferencias electrónicas. La producción de estos radicales puede clasificarse según la energía suministrada para el proceso.¹¹ Entre los métodos comúnmente empleados se encuentran: la termólisis, la fotólisis, la radiólisis y los sistemas redox (Esquema 1.1).

La termólisis implica el clivaje de enlaces covalentes a temperaturas mayores a 800°C. Sin embargo, los enlaces pueden romperse a temperaturas menores a 150°C cuando la energía de disociación de enlace (EDE) tiene valores entre 30 y 40 kcal/mol.¹² Azocompuestos, peróxidos, ésteres de nitritos y ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridonas son moléculas con enlaces lábiles que han sido ampliamente utilizadas como iniciadores radicalarios en la obtención de numerosos compuestos de interés.¹³ En el Esquema 1.1 **A** se muestra, por ejemplo, la descomposición térmica del azoalcano **1** cuya EDE es de 31 kcal/mol.

La fotólisis directa también puede ser utilizada para lograr la ruptura homolítica del enlace. Azoalcanos y peróxidos, por ejemplo, han sido empleados para producir un par de radicales libres mediante la absorción de luz de baja energía (Esquema 1.1, **B**).¹⁴ Por otro lado, la radiólisis requiere de radiación de alta energía como rayos X o rayos γ para generar los correspondientes radicales (Esquema 1.1, **C**).¹²

Por último, y a diferencia de la termólisis o fotólisis en las cuales el enlace covalente fragmenta homolíticamente en dos partes y cada fragmento permanece con un electrón, los procesos redox permiten obtener una única especie radicalaria ya sea mediante una reacción de oxidación (Esquema 1.1, **D**) o reducción (Esquema 1.1, **E**).¹⁵



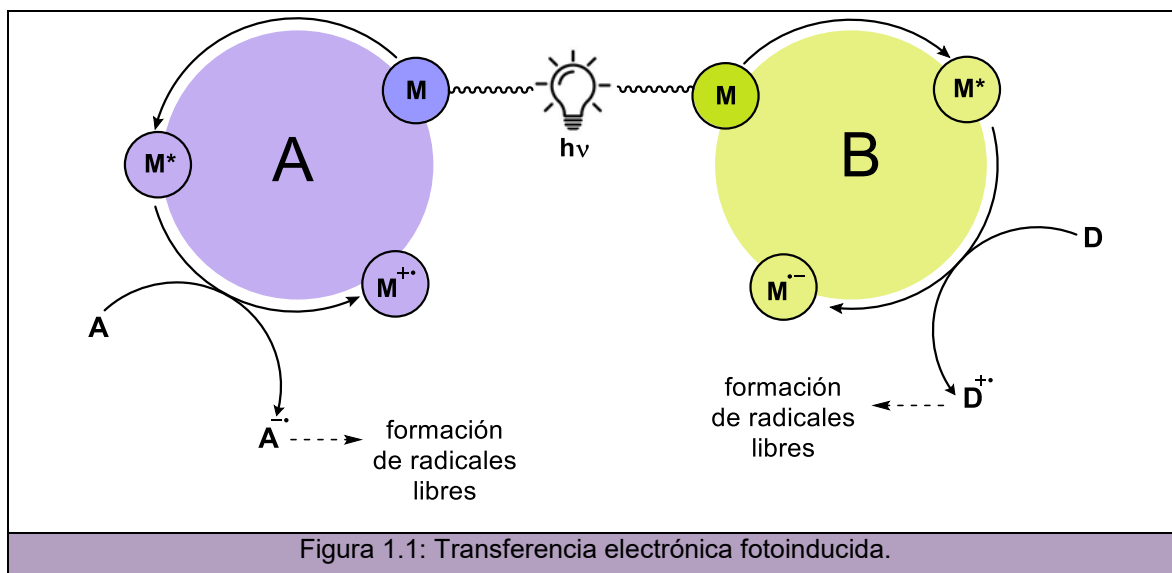
1.2.1 Reacciones de transferencia electrónica

La transferencia de electrones o transferencia electrónica (TE) resulta fundamental tanto en química como en física o en biología permitiendo que procesos como la combustión, la respiración celular o la fotosíntesis puedan llevarse a cabo.¹⁶

Una TE está involucrada en procesos redox, es decir, en reacciones de oxidación-reducción desde una identidad química o molécula a otra. Esta TE es generalmente inducida utilizando agentes oxidantes o reductores¹⁷ o incluso mediante la aplicación de una fuente externa al sistema como la aplicación de la electroquímica¹⁸ o la fotoquímica.¹¹

1.2.2 Reacciones de transferencia electrónica fotoinducidas

La luz es ampliamente utilizada para promover reacciones de TE. Estos procesos, denominados TE fotoinducidos (TEF), involucran una molécula capaz de absorber luz y una consecuente excitación electrónica. La molécula que absorbe la luz se transforma en el correspondiente estado excitado y simultáneamente se vuelve más oxidante o reductora. En la Figura 1.1 se muestra la absorción de la luz por parte de la molécula (M) y su posterior excitación (M^*). Así, M^* puede o bien oxidarse transfiriendo un electrón a una molécula aceptora de electrones (Figura 1.1, **A**) o bien reducirse aceptando un electrón del correspondiente donador de electrones (Figura 1.1, **B**). Los radicales iones formados luego de la TEF generan los radicales correspondientes luego de una ruptura mesolítica y continúan el proceso de la futura transformación orgánica.



A continuación, se presentan sistemas en donde la luz es utilizada tanto para la preparación como la funcionalización de moléculas orgánicas mediante reacciones de TEF. Estas transformaciones involucran la formación de radicales iones y ocurren mediante procesos catalíticos y no catalíticos.

1.3 Reacciones de TE fotoinducidas mediante procesos no catalíticos

Los procesos de TEF no catalíticos son generalmente iniciados por moléculas capaces de absorber luz y actuar como donadores o aceptores de electrones, tal como se mencionó anteriormente. Los radicales centrados en carbono, por ejemplo, pueden formarse mediante la fragmentación de los radicales aniones de halogenuros de alquilo o arilo (RX) utilizados como precursores (Figura 1.2). En este caso, una TEF a RX desde una especie donadora (D) permite la formación del radical anión de RX el cual, luego de la fragmentación mesolítica, genera el radical (R) y el correspondiente anión haluro (X^-). Este tipo de radicales pueden reaccionar, por ejemplo, con nucleófilos mediante una reacción de sustitución radicalaria nucleofílica unimolecular ($S_{RN}1$) o con aceptores neutros como bencenos a partir del mecanismo conocido como sustitución homolítica aromática (SHA o HAS en inglés). En ambos casos, la formación del radical anión constituye la etapa inicial del proceso fotoinducido.

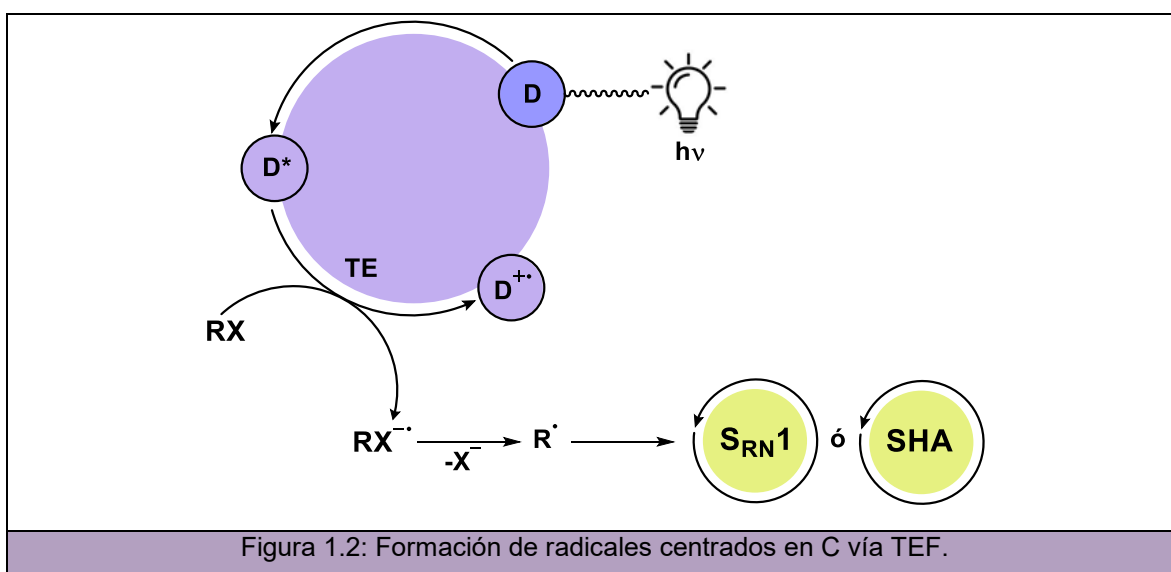


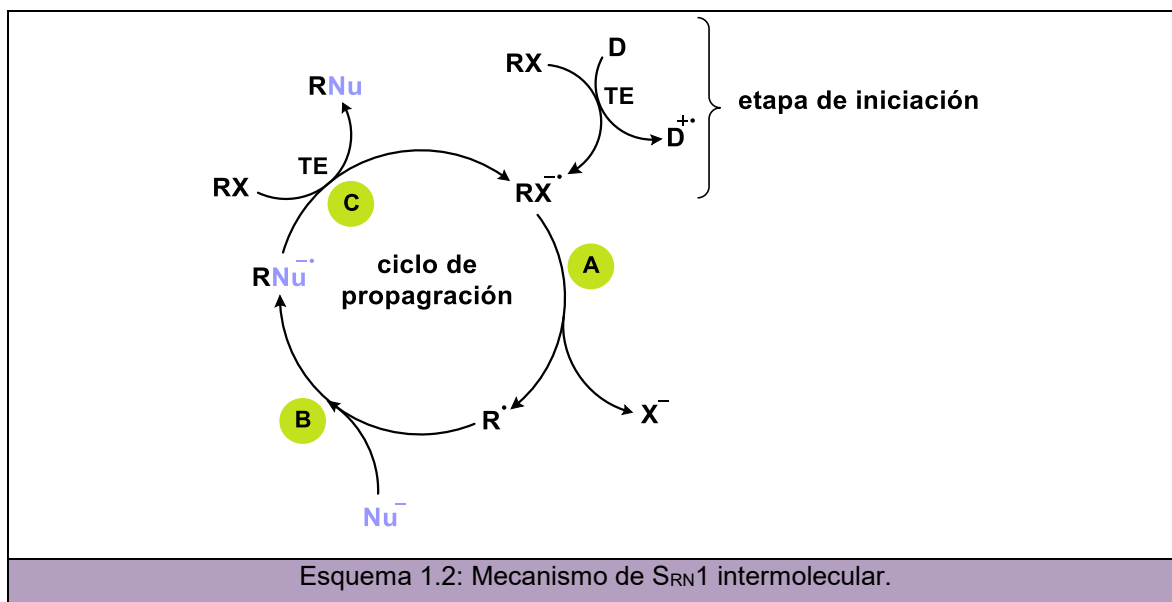
Figura 1.2: Formación de radicales centrados en C vía TEF.

1.3.1 Sustitución radicalaria nucleofílica unimolecular

La sustitución nucleofílica es factible a través de procesos que implican etapas de transferencia de electrones. En estas reacciones, un compuesto con un adecuado grupo saliente se sustituye en la posición *ipso* por nucleófilos. La reacción de $S_{RN}1$, es un proceso en cadena que involucra radicales y radicales aniones como intermediarios y en donde los compuestos implicados no reaccionan a través de mecanismos polares, ya sea por problemas electrónicos como por problemas estéricos.^{19,20}

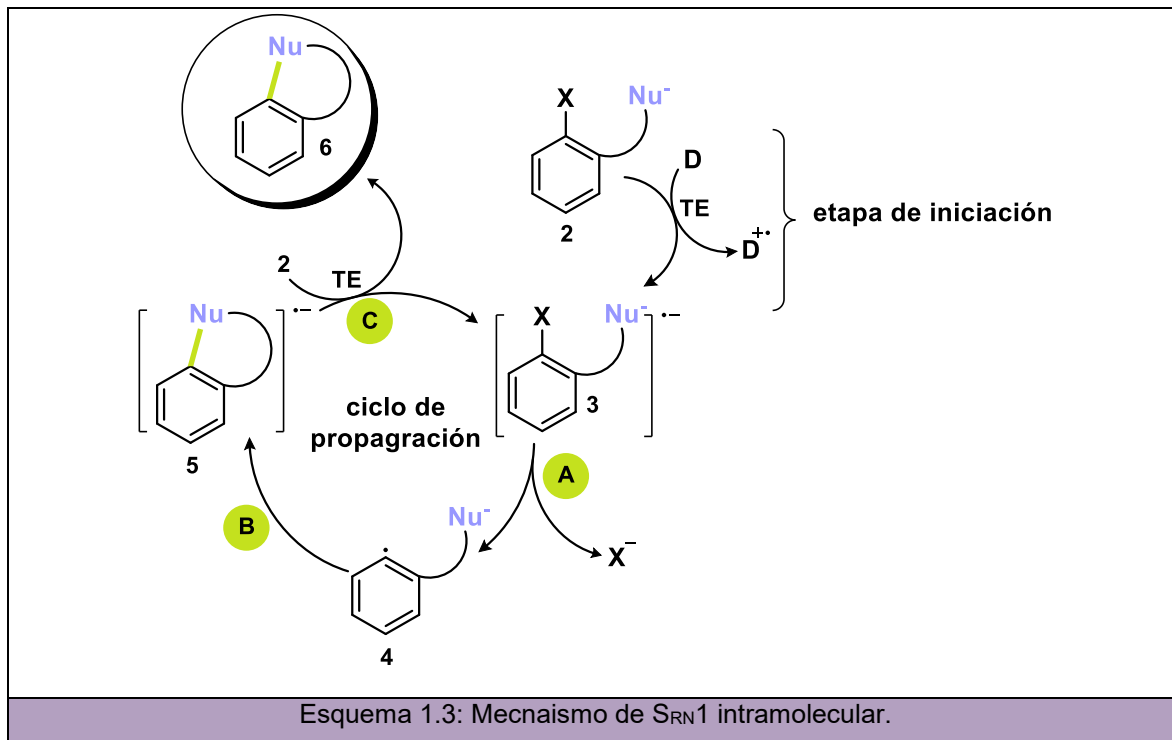
El mecanismo implicado en la reacción de $S_{RN}1$ está presentado en el Esquema 1.2. Básicamente, constituye un proceso en cadena con las correspondientes etapas de

iniciación, propagación y terminación. En el paso de iniciación, el radical anión del sustrato RX puede ser formado por una TE desde un donador de electrones (**D**) a la molécula de sustrato RX. Este paso inicial puede promoverse térmicamente a altas temperaturas o por acción de la luz en condiciones mucho más suaves. El radical anión formado rápidamente fragmenta generando el radical arilo y el halogenuro como grupo saliente (Esquema 1.2, **A**). En algunos sistemas como los halogenuros de alquilo, la TE y la fragmentación ocurren en forma simultánea a través de una TE disociativa.^{21,22} Posteriormente, el radical arilo reacciona con el nucleófilo (Nu^-), presente en el medio de reacción, para dar el radical anión del producto de sustitución (Esquema 1.2, **B**) el cual, luego de una nueva TE hacia el sustrato, forma el intermediario necesario para que continúe el ciclo de propagación (radical anión de RX) y el producto de sustitución final RNu (Esquema 1.2, **C**). Finalmente, el mecanismo presenta etapas de terminación que dependen tanto del sustrato como del nucleófilo empleados y de las condiciones de reacción experimentales. Cualquier reacción que consuma los intermediarios puede considerarse una etapa de terminación.

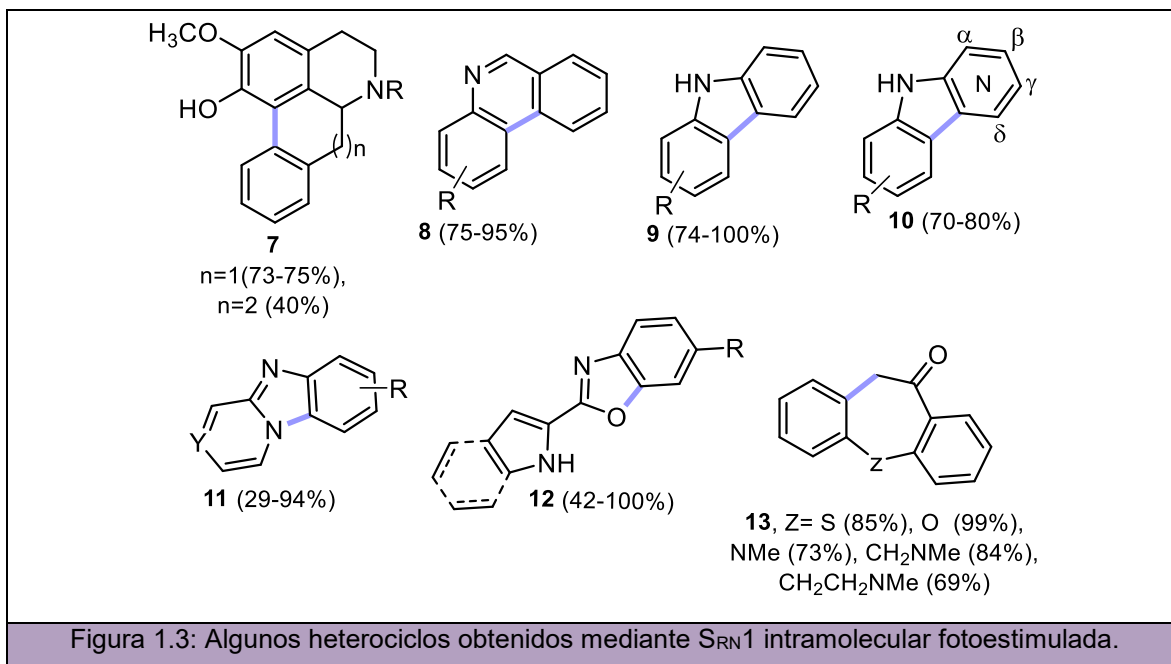


Cuando el nucleófilo (Nu^-) y el grupo saliente (X^-) se encuentran en la misma molécula, pueden obtenerse diversos heterociclos mediante estrategias de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular (Esquema 1.3). En estos casos, en el paso de iniciación, el anión **2** recibe un electrón formando así el dianión radical **3**. Este intermediario fragmenta en el enlace C-X formando consecuentemente el radical anión distónico **4**, un intermediario de alta energía capaz de acoplar intramolecularmente para dar el radical anión conjugado del producto de sustitución **5**, el cual, forma el producto final **6** por TE con el sustrato **2** que continúa con el

ciclo de propagación.^{19,20} Dependiendo de la distancia entre el grupo saliente y el centro nucleofílico, la flexibilidad adecuada y la naturaleza del nucleófilo, este tipo de reacciones generan nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo que conducen a la formación de nuevos compuestos heterocíclicos.²³

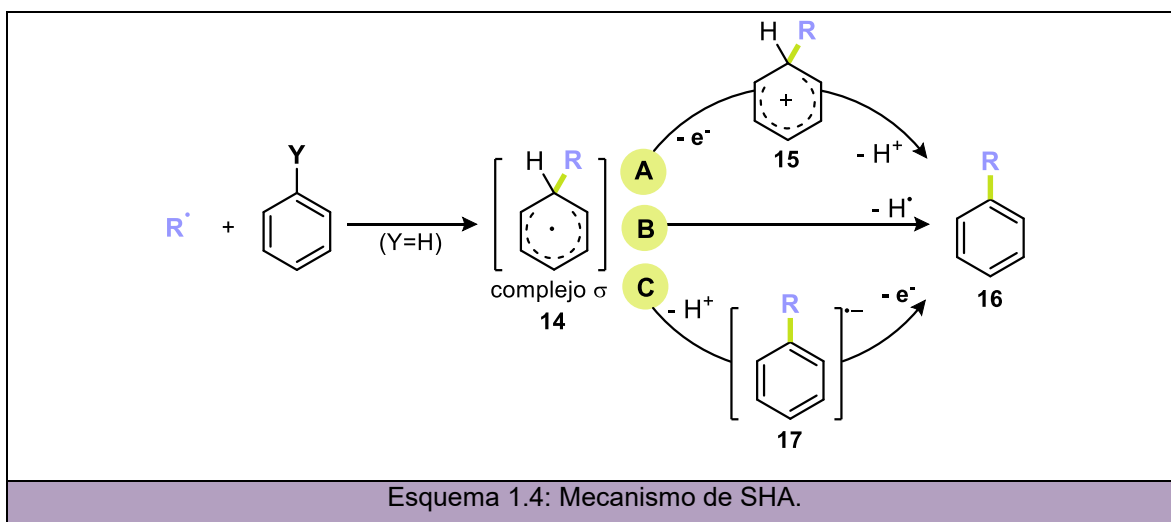


Así, reacciones de S_{RN}1 intramoleculares fotoinducidas han sido extensamente utilizadas en la preparación de anillos de 5 a 9 miembros como alcaloides del tipo aporfina **7**,²⁴ fenantridinas **8**,^{25,26} 9*H*-carbazoles **9**,^{27,28} los cuatro regioisómeros de carbolinas **10**,²⁹ benzimidazoles **11**,³⁰ 2-pirrolil, así como 2-indolil benzoxazoles **12**,³¹ y otros heterociclos fusionados **13**,³² con muy buenos rendimientos. (Figura 1.3).

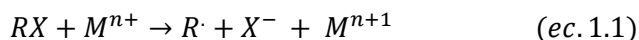


1.3.2 Sustitución homolítica aromática

La SHA se define como el reemplazo de un grupo saliente (**Y**) de un sistema aromático por el ataque de un radical R (Esquema 1.4). La reacción de SHA procede a través de un complejo sigma σ (**14**) y finaliza cuando ocurre la pérdida del grupo saliente (**Y**), el cual generalmente suele ser hidrógeno. Luego del ataque radicalario, el complejo **14** formado puede reaccionar mediante tres vías diferentes. La ruta **A** describe la oxidación que forma el catión ciclohexadienilo (**15**) seguida de la rápida pérdida de H⁺ para dar, finalmente, el producto de sustitución (**16**). Esta vía ocurre generalmente bajo condiciones oxidativas como, por ejemplo, en presencia de Mn³⁺, Cu²⁺, Ce²⁺ o Fe³⁺ como metales oxidantes. El complejo σ , por otro lado, puede perder directamente el átomo de hidrógeno como grupo saliente mediante un proceso de abstracción de hidrógeno normalmente mediado por otro radical presente en el medio (Esquema 1.4, **B**). Finalmente, la vía **C** es conocida como SHA promovida por base (SHAB o *BHAS* en inglés) e involucra la pérdida de H⁺ para dar lugar a la formación del radical anión **17** el cual, luego de una TE, genera el producto final **16**.³³ Si bien el grupo saliente (Y) es generalmente hidrógeno, existen ejemplos donde ocurre la *ipso* sustitución utilizando NO₂, SO₂R o C(O)R como grupos salientes.³⁴

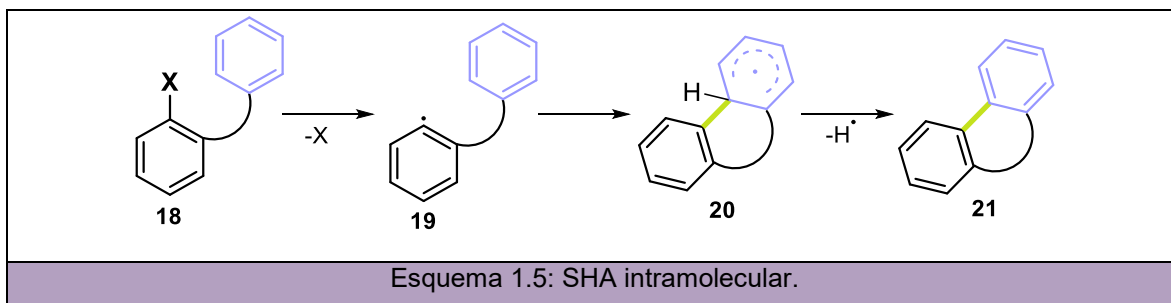


En los últimos años, los radicales que promueven las reacciones de SHA han sido formados a través de procesos redox ya sea por la oxidación o por la reducción de un determinado precursor.³⁵ Los metales reductores (M^{n+}), por un lado, permiten la formación de radicales a través de una TE al sustrato (RX), formando así su especie oxidada (M^{n+1}) y el radical anión de la molécula de sustrato el cual fragmenta para dar el radical R correspondiente y el anión del grupo saliente (X^-) (Ecuación 1.1).



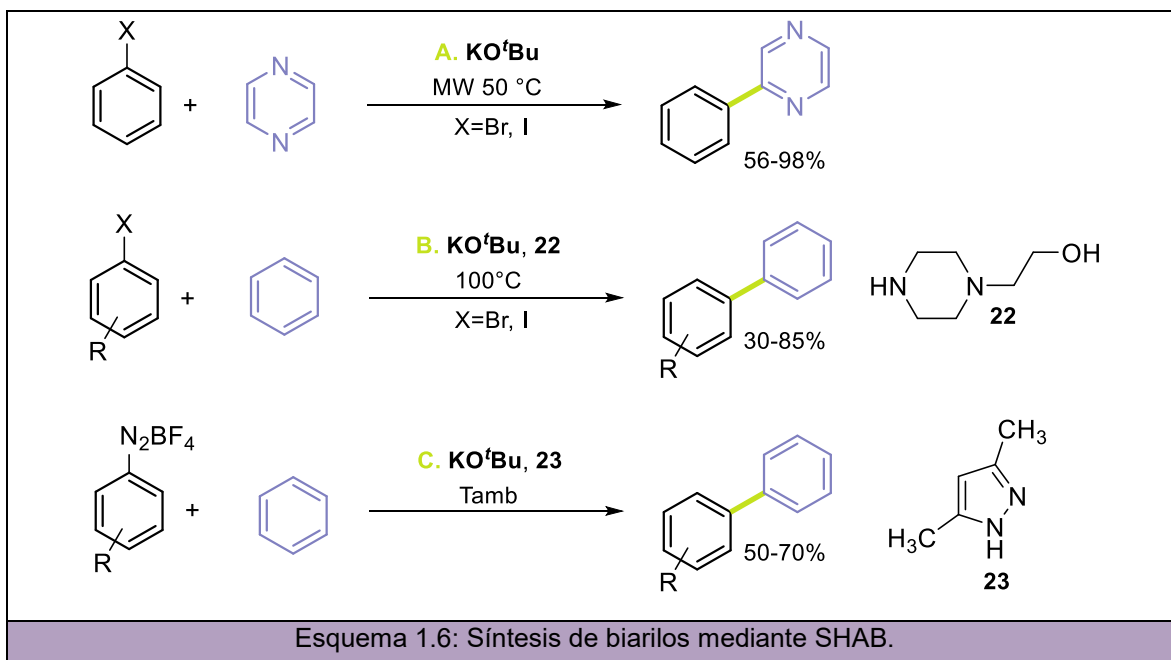
Entre los metales más utilizados bajo condiciones de reacción térmicas se encuentran, por ejemplo, las sales de Cu^+ ,^{36,37} Ni^{2+} ,³⁸ y Fe^{2+} .³⁹⁻⁴³ A su vez, complejos de rutenio⁴⁴⁻⁴⁷ e iridio⁴⁸⁻⁵¹ son actualmente empleados en la formación de radicales inducida por luz visible. Por otro lado, sales metálicas oxidantes como las sales de Ce^{4+} ,⁵² Mn^{3+} ,⁵³ y Fe^{3+} ,⁵⁴ se pueden utilizar para oxidar especies ricas en electrones con la consecuente formación de radicales cationes.

Al igual que la reacción de $S_{RN}1$, la SHA también se ha llevado a cabo intramolecularmente como estrategia sintética para la construcción de determinados compuestos fusionados (Esquema 1.5).⁵⁵⁻⁵⁸ Cuando el precursor del radical es parte de la cadena que conecta con el areno, por ejemplo, el sustrato **18**, el radical intermediario **19**, formado por la pérdida del grupo saliente (ya sea como radical X o como anión X^-), es capaz de atacar al areno formando el radical ciclohexadienilo **20** el cual, luego de la pérdida de hidrógeno, finalmente genera el producto fusionado **21**.³³

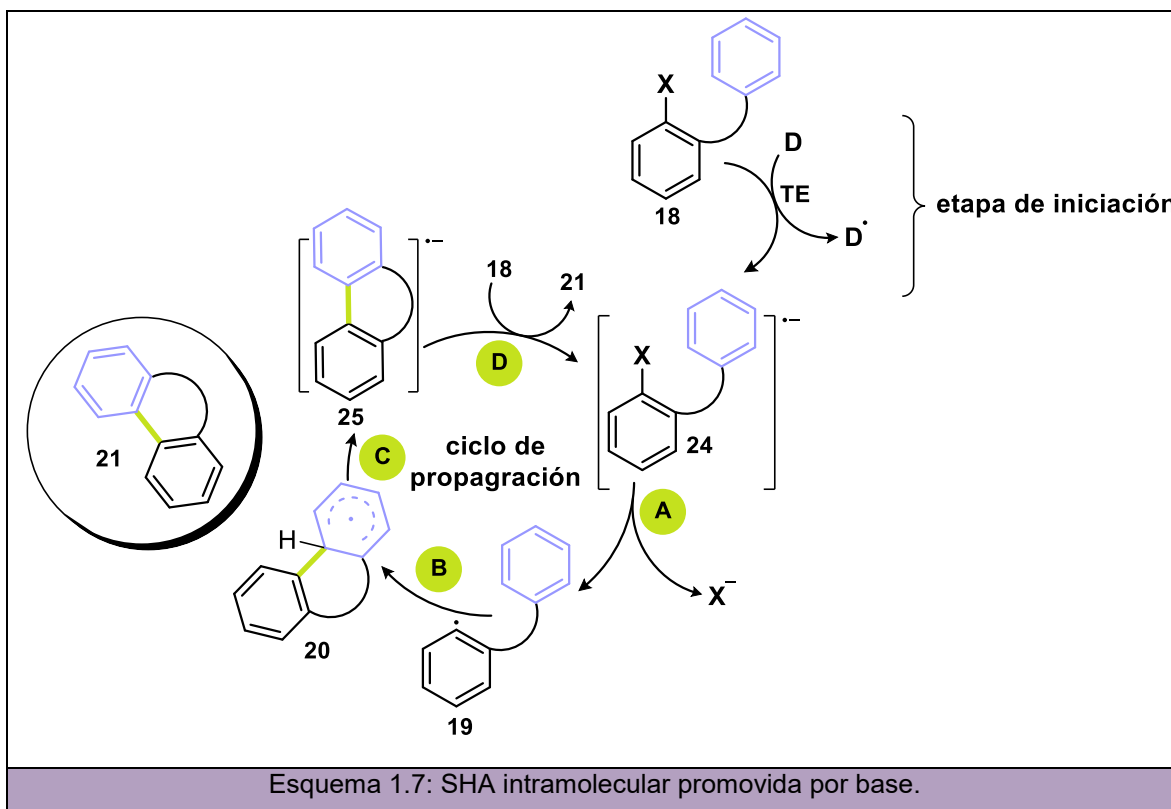


1.3.2.1 Sustitución homolítica aromática promovida por base

En los últimos años, se ha estado utilizando la sustitución homolítica aromática promovida por base como herramienta sintética para evitar el uso de iniciadores radicalarios o metales de transición. En el año 2008, Itami y colaboradores demostraron que el KO^tBu promueve la adición de ArI o ArBr a pirazinas bajo irradiación con microondas (MW) a 50°C⁵⁹ (Esquema 1.6, **A**). Más adelante, otros grupos de investigación reportaron la construcción de biarilos a partir de una arilación directa de benceno (areno menos activado que la pirazina) utilizando diferentes aditivos o ligandos.⁶⁰⁻⁶⁷ Recientemente, por ejemplo, se empleó KO^tBu y 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (**22**) como ligando en benceno como solvente a 100°C para promover la arilación C-H directa en la síntesis de bifenilos⁶⁸ (Esquema 1.6, **B**). En 2021, el KO^tBu fue utilizado junto con el pirazol **23** como ligando comercial para inducir el acople C-C a temperatura ambiente (Tamb)⁶⁹ (Esquema 1.6, **C**).



En el Esquema 1.7 se plantea el mecanismo de SHAB intramolecular para el sustrato **18**. La formación de los radicales que promueven el acople implica una TE desde un donador de electrones (**D**) formando el radical anión de ArX (**24**) (Esquema 1.7, etapa de iniciación).⁷⁰⁻⁷² Este radical anión **24** fragmenta produciendo el radical arilo **19** (Esquema 1.7, **A**).^{73,74} Una vez formado el radical **19** comienza el proceso en cadena. La siguiente etapa es el acople para formar el intermediario radical ciclohexadienilo **20** (Esquema 1.7, **B**). Posteriormente, el radical ciclohexadienilo formado pierde favorablemente un protón en el medio básico fuerte impulsado por la consecuente rearomatización que tiene lugar al generar el radical anión de la molécula de producto **25** (Esquema 1.7, **C**). Finalmente, una TE desde **25** a **18** para dar finalmente el producto de ciclización **21** y nuevamente el radical anión **24**, continua con el ciclo de propagación de la reacción (etapa **D**).



El mecanismo SHAB anteriormente planteado fue aplicado en la construcción de una gran variedad de compuestos heterocíclicos. Así, fenantridinonas (**26**),⁷⁵ indoles (**27**),⁷⁶ 6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indoles (**28**),⁷⁷ fenantridinas (**29**),⁷⁸ dihidrofenantridinas⁷⁹ (**30**) y carbazoles (**31**),⁸⁰ entre otros heterociclos de interés,^{81,82} fueron obtenidos utilizando bases, ligandos y temperaturas elevadas para iniciar la reacción y llevar a cabo la arilación intramolecular (Figura 1.4).

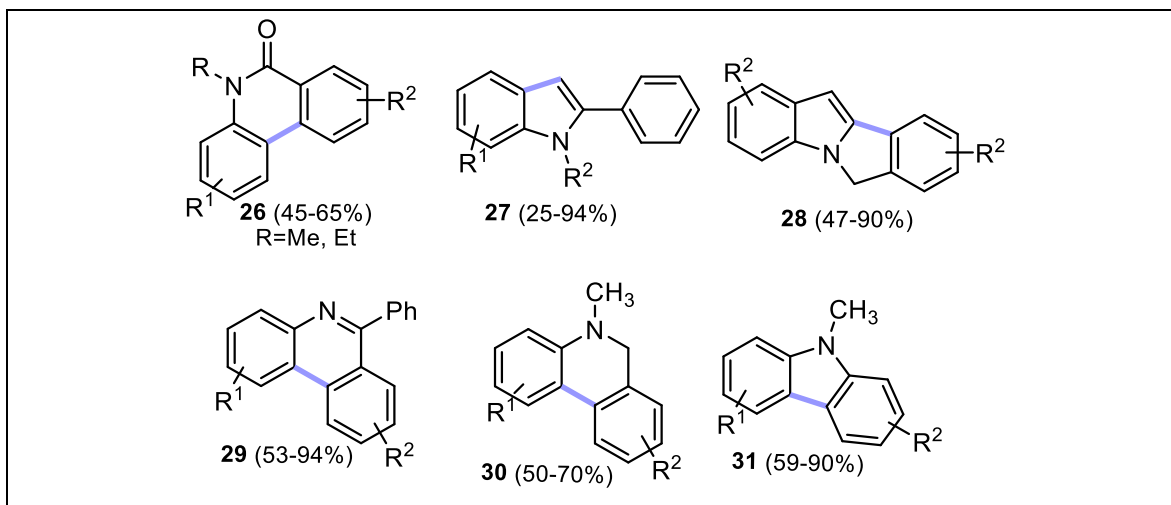
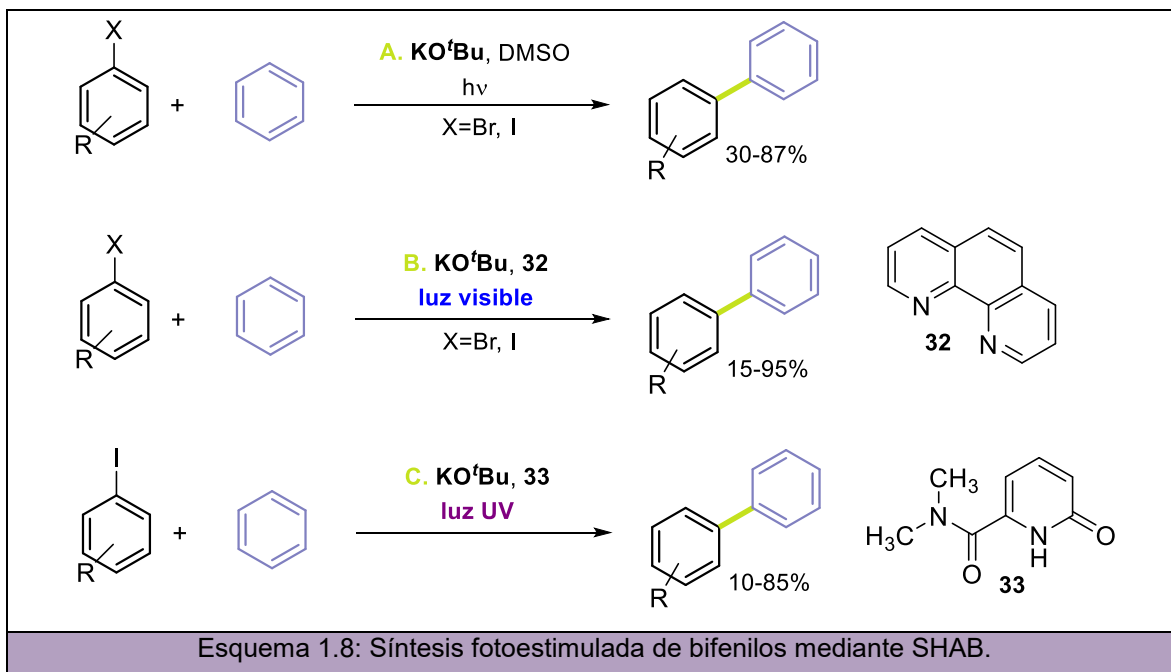


Figura 1.4: Algunos heterociclos obtenidos mediante el mecanismo de SHAB intramolecular.

1.3.2.2 Sustitución homolítica aromática promovida por base y luz

La síntesis de bifenilos, explorada también durante muchos años mediante acoplamientos cruzados con metales de transición,^{83,84} fue reportada en 2013 utilizando una estrategia fotoestimulada en presencia de KO^tBu (Esquema 1.8, **A**).⁸⁵ Más adelante, en 2015 se describió una nueva fotoactivación para la síntesis de bifenilos que utiliza un complejo de KO^tBu y 1,10-fenantrolina (**32**) como ligando bajo irradiación con luz visible (Esquema 1.8, **B**).⁸⁶ Por último y, más recientemente, se utilizó el ligando **33** para catalizar el acople intermolecular de arenos inactivados en presencia de KO^tBu y bajo irradiación con luz ultravioleta (Esquema 1.8, **C**).⁸⁷ Tanto estas reacciones fotoestimuladas, como las anteriormente descritas en el Esquema 1.6 y en la Figura 1.4, permiten la construcción de nuevas moléculas mediante estrategias sintéticas libres de metales de transición.

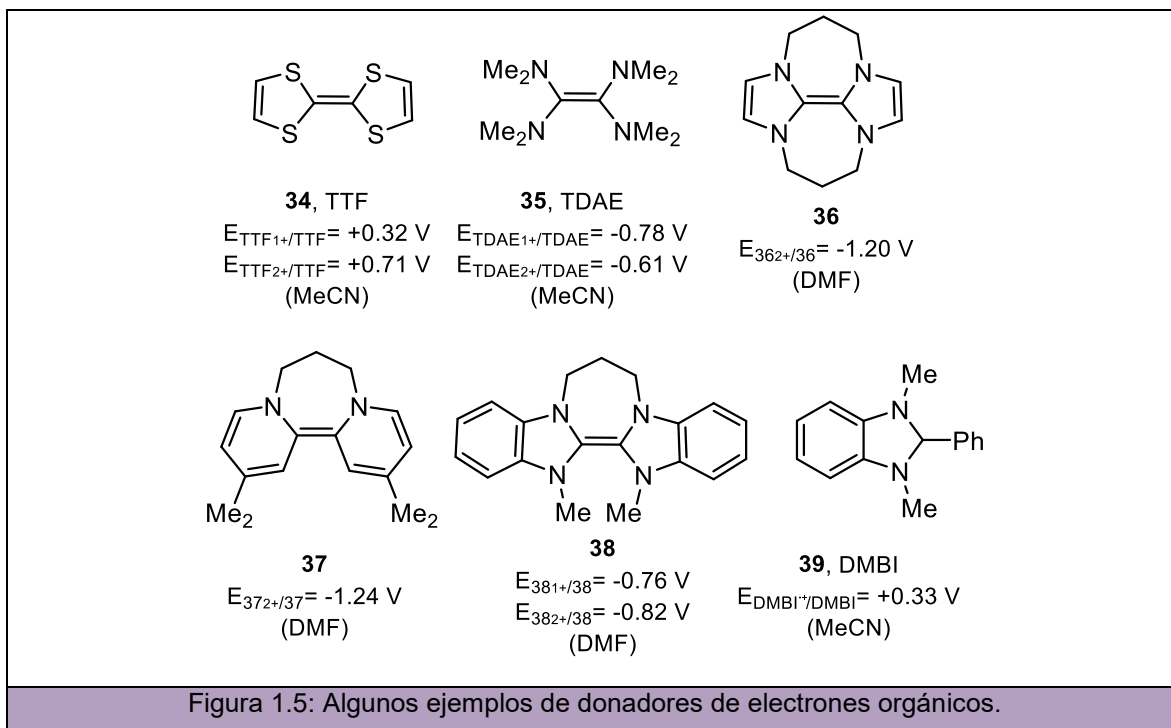


1.3.3 Donadores de electrones orgánicos

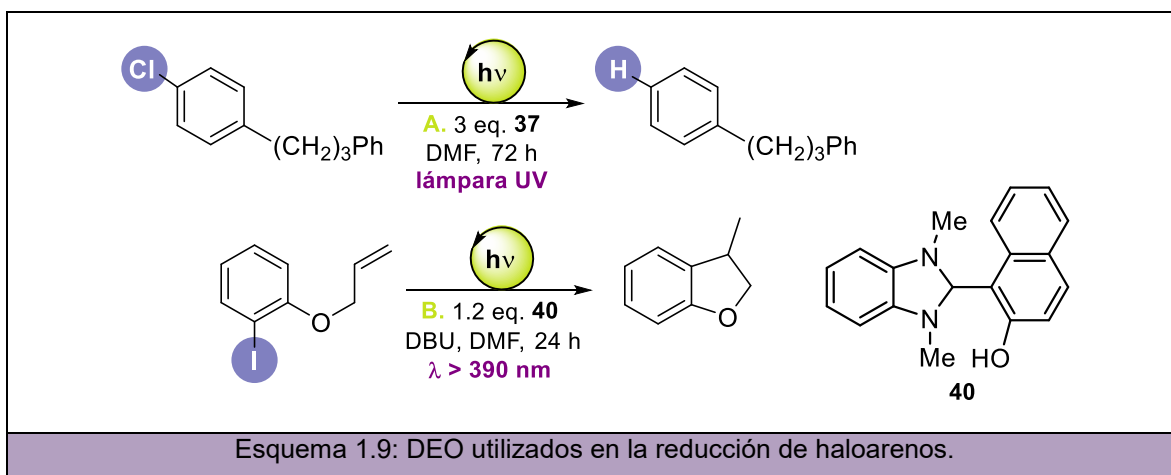
Los donadores de electrones orgánicos (DEO) son otra alternativa sintética a los metales utilizados como reductores que también permiten llevar a cabo reacciones de TE. Como su nombre lo indica, son especies orgánicas neutras que se pueden comportar como donadores de electrones cuando reaccionan espontáneamente con determinados sustratos dado su alto poder oxidante o bien cuando son inducidos térmica o fotoquímicamente a donar el electrón.^{88,89}

Las olefinas ricas en electrones son el grupo más representativo de estos sistemas redox orgánicos^{90,91} (Figura 1.5). Un ejemplo lo constituyen los derivados de tetratiafulvaleno⁹² (TTF) **34** en los cuales la oxidación al radical catión y al correspondiente dicatión ocurre de manera secuencial y reversiblemente. También, se encuentran los tetraaminoetilenos (TAE), análogos nitrogenados de los TTF que, debido a la mayor electronegatividad del grupo amino, presentan mayor poder donador. En la Figura 1.5 se muestra el primer TAE sintetizado en 1950 conocido como tetrakis(dimetilamino)etileno (TDAE, **35**).⁹³ Por otro lado, tetraazafulvalenos (TAFs) constituyen un grupo especial de DEO. Como sus productos oxidados son aromáticos la fuerza que impulsa su oxidación es mucho mayor. Son llamados, en consecuencia, super donadores de electrones (SDE)⁹⁴ (Figura 1.5, **36**, **37** y **38**). A pesar de que los alquenos sustituidos con diferentes heteroátomos son el grupo más importante dentro de los DEO, otras moléculas orgánicas como las aminas son capaces también de transferir un electrón. La 1,3-dimetil-2-

fenilbencimidazolina (DMBI) **39**, por ejemplo, que es estable tanto al aire como a la luz,⁹⁵ permite la reducción de enlaces carbono-halógeno en compuestos α -halocarbonílicos.⁹⁶



A continuación, se presentan dos ejemplos donde el DEO **37** (Esquema 1.9, **A**)⁹⁷ y derivados del DMBI **39**, como el hidroxiarilbencimidazolino **40** (Esquema 1.9, **B**)⁹⁸ son utilizados para iniciar TEF en reacciones de reducción de halogenuros de arilo.

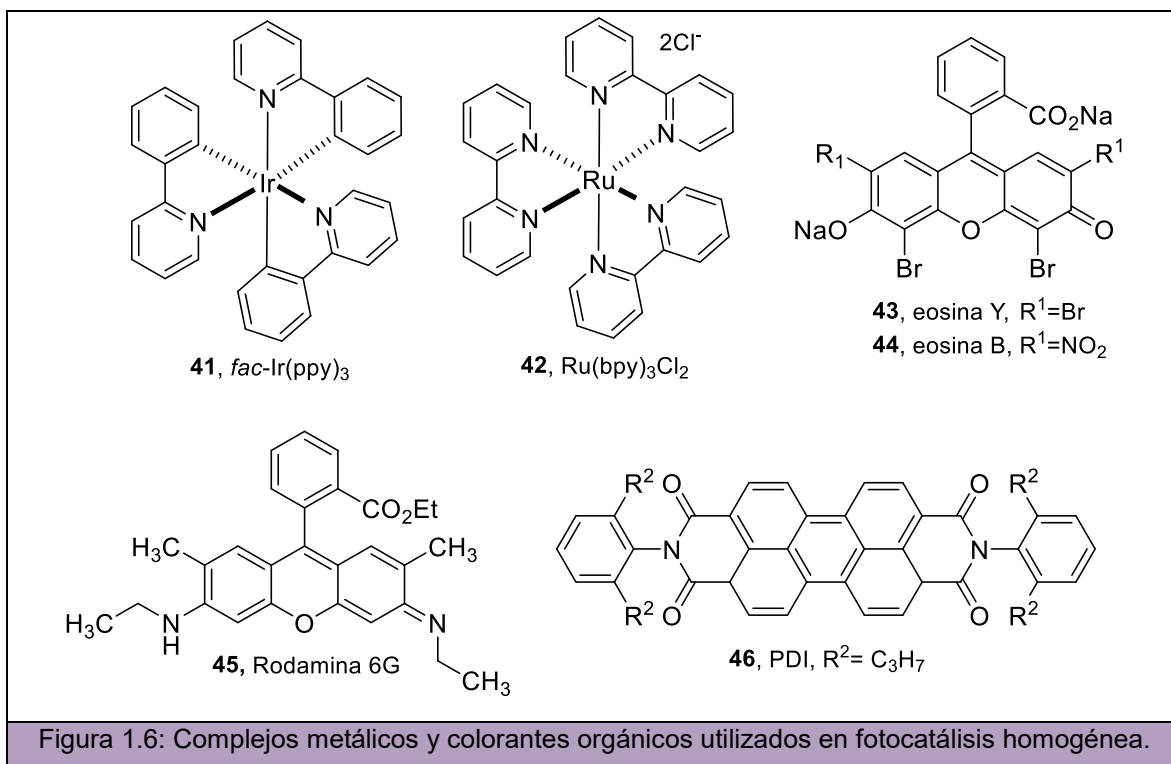


1.4 Reacciones de TE mediante catálisis fotoredox

La fotocatalisis describe aquellas transformaciones que requieren de la luz como una entrada de energía para proceder con la reacción y que utilizan cantidades catalíticas

de especies que absorban la luz, conocidas comúnmente como fotocatalizadores (FC). Un aspecto importante de este tipo transformaciones catalíticas es que, no es necesario que los sustratos de interés absorban la luz ya que, justamente, son conducidas por los FC. Hasta la fecha, la catálisis fotoredox utilizando luz visible ha sido aplicada a un gran número de transformaciones orgánicas como: oxidaciones⁹⁹ y reducciones,¹⁰⁰ formación de enlaces C-C (sp^2 - sp^2 ,¹⁰¹⁻¹⁰³ sp^2 - sp^3 ,¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ sp^3 - sp^3)^{108,109} y enlaces C-heteroátomo, entre los que se incluyen C-S,¹¹⁰ C-N,¹¹¹⁻¹¹³ C-O¹¹⁴ y C-P.^{115,116}

El mecanismo de acción de la catálisis fotoredox con luz visible consiste, generalmente, en inducir una TE desde o hacia el sustrato para generar, en consecuencia, radicales aniones o cationes seguidos de la pérdida de un grupo saliente para formar radicales neutros como las especies reactivas que continúan la ruta sintética. Los catalizadores fotoredox homogéneos comprenden aquellos complejos organometálicos como, por ejemplo, los complejos de *fac*-Ir(ppy)₃ y Ru(bpy)₃Cl₂ comúnmente utilizados (Figura 1.6, **41** y **42**), y colorantes orgánicos como eosina-Y, eosina-B, rodamina-6G y derivados de perilendiimidias (PDI) (Figura 1.6, **43**, **44**, **45** y **46**, respectivamente) mientras que, por otro lado, los fotocatalizadores heterogéneos comúnmente utilizados incluyen semiconductores inorgánicos o nitruros de carbono.



1.4.1 Fotocatálisis homogénea

En la catálisis homogénea el FC y los reactantes se encuentran uniformemente distribuidos en la misma fase. A continuación, en la Figura 1.7, se muestra la vía mecanística propia de la catálisis fotoredox homogénea. Luego de la irradiación del FC^n con luz $h\nu$, se produce el estado excitado del fotocatalizador, denominado FC^{n*} , el cual es capaz de ser oxidado (ciclo oxidativo) o bien reducido (ciclo reductivo) a partir de una TE.^{117,118} De esta manera, el *quencher* oxidativo o aceptor de electrones (**A**) oxida al FC^{n*} a la especie con estado de oxidación mayor (FC^{n+1}) mientras que, por otro lado, la especie donadora de electrones (**D**), o *quencher* reductivo, reduce el estado excitado del catalizador a la correspondiente especie con estado de oxidación menor (FC^{n-1}) (Figura 1.7, **A** y **B**, respectivamente). El paso final del ciclo fotocatalítico es la regeneración del FC a su estado fundamental. Para ello, las especies oxidada (FC^{n+1}) o reducida (FC^{n-1}) deben participar en una segunda reacción de TE. En el ciclo oxidativo, una vez que la especie es oxidada (FC^{n+1}), se reduce en presencia de la especie donadora de electrones (**D**) (Figura 1.7, **C**). Por el contrario, el ciclo reductivo finaliza cuando FC^{n-1} se oxida volviendo nuevamente a FC^n (Figura 1.7, **D**). Los radicales iones formados ($D^{+•}$ y $A^{-•}$) posteriormente son transformados en un siguiente paso a los radicales libres correspondientes, especies claves para reaccionar con otras moléculas de la ruta sintética.

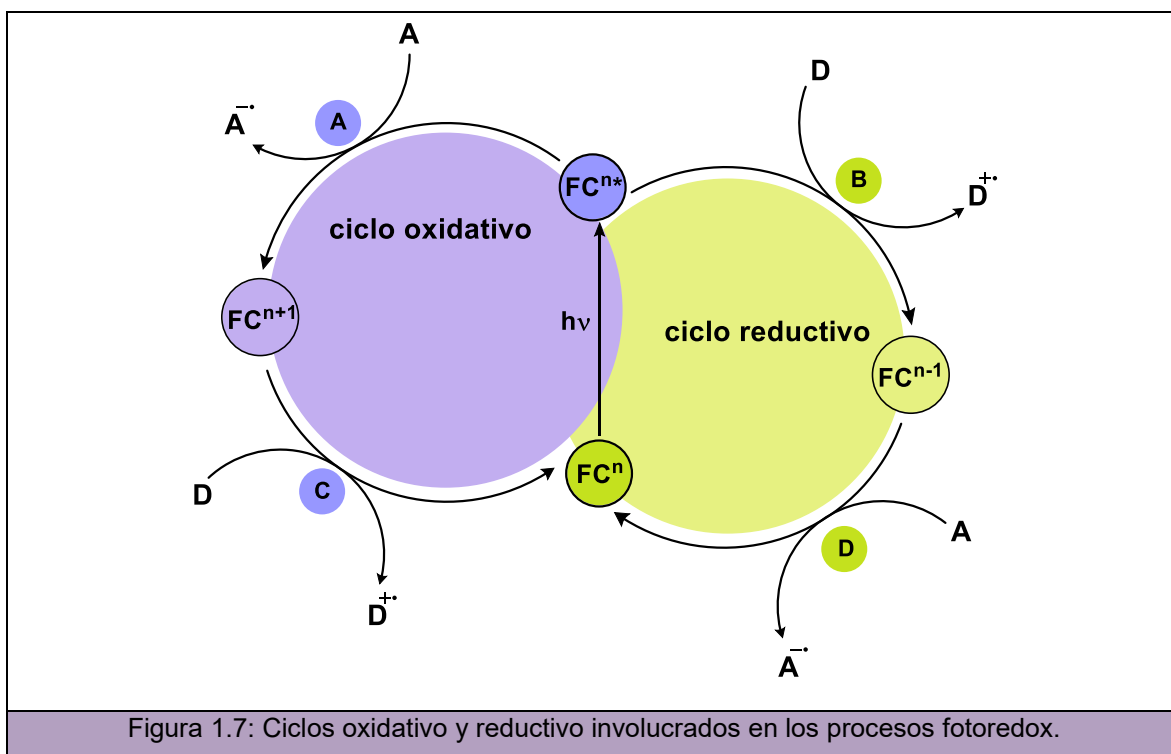
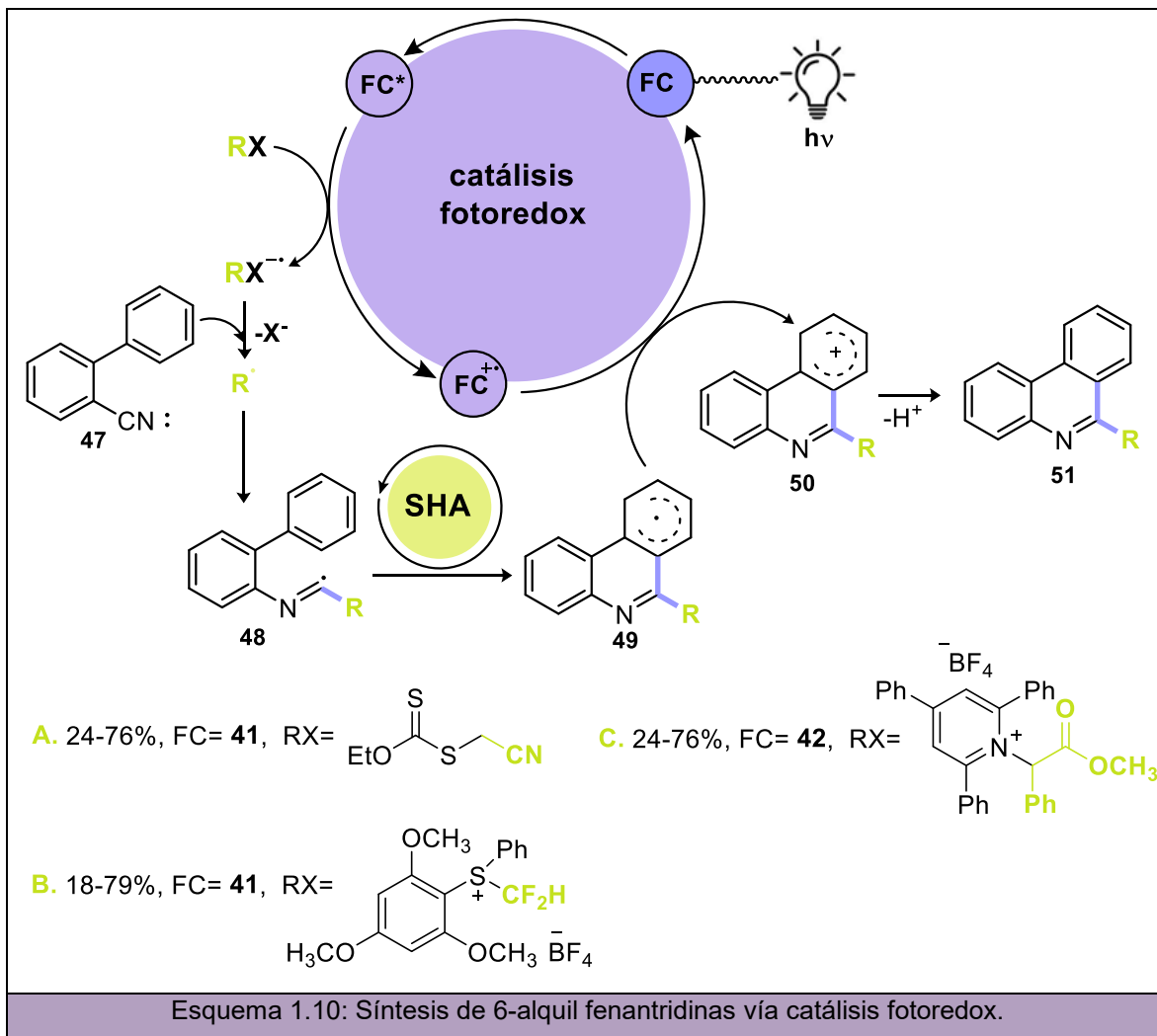


Figura 1.7: Ciclos oxidativo y reductivo involucrados en los procesos fotoredox.

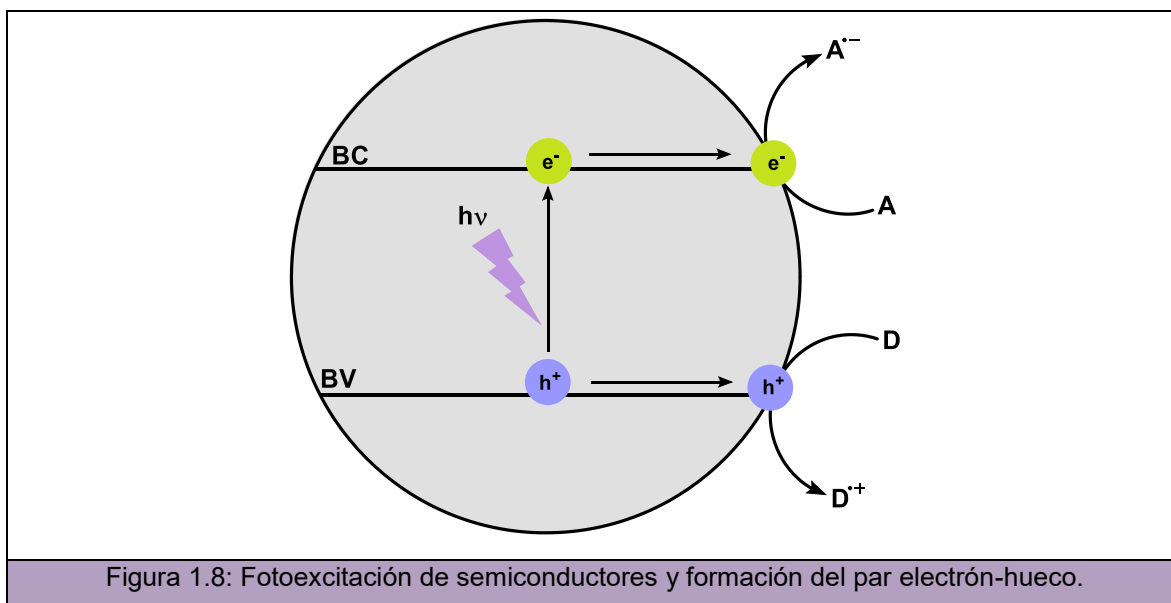
Tal como se mencionó anteriormente, se ha utilizado la catálisis fotoredox homogénea para inducir la TE mediante luz visible que genere radicales arilos que inicien las reacciones de SHA.¹¹⁹ Actualmente, los complejos metálicos **41** y **42** y diversos fotocatalizadores orgánicos están siendo aplicados a la construcción y/o funcionalización de moléculas orgánicas de interés.^{6,7} Como ejemplo de síntesis de heterociclos por catálisis fotoredox, se muestra a continuación la síntesis vía catálisis fotoredox homogénea de derivados de 6-alkil fenantridinas (**51**) utilizando los complejos de iridio **41** (Esquema 1.10, **A** y **B**),^{120,121} o de rutenio **42** (Esquema 1.10, **C**)¹²² como FC. Partiendo de **47** como precursor, el cual reacciona intermolecularmente con los radicales R formados por TE, se genera el radical vinilo intermediario (**48**). Este último, tras una reacción de SHA intramolecular conduce a la formación de las 6-alkil fenantridinas **51** con buenos rendimientos.



1.4.2 Fotocatálisis heterogénea

Si bien la catálisis homogénea presenta una elevada actividad fotocatalítica y selectividad, exhibe algunas limitaciones en términos de baja recuperación y reciclabilidad del catalizador. Los fotocatalizadores heterogéneos surgen como alternativas que satisfacen la demanda de procesos químicos más sostenibles debido a su fácil separación de las mezclas de reacción, su alta estabilidad química y fotoquímica, y su alta reciclabilidad.¹²³

Semiconductores como óxidos de metales son utilizados generalmente como catalizadores para llevar a cabo reacciones orgánicas.^{124–126} En la Figura 1.8 se muestra la fotoexcitación de un semiconductor. Cuando un semiconductor absorbe energía, los electrones son excitados desde la banda de valencia (BV) a la banda de conducción (BC) generando así pares de electrón-hueco (e^-/h^+). Los electrones en la BC pueden reducir especies aceptoras de electrones (**A**) sobre la superficie del semiconductor generando los radicales aniones correspondientes. Los huecos en la BV formados, a su vez, son capaces de oxidar especies donadoras de electrones (**D**) y generar radicales cationes.



1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo general

Esta tesis doctoral tiene como objetivo principal desarrollar nuevos conocimientos y estrategias en el área de la síntesis orgánica, particularmente en procesos iniciados por reacciones de TEF, ya sea para la síntesis o la transformación de moléculas orgánicas de alto valor agregado. Se pretende que las reacciones estudiadas se enmarquen dentro de la

química sustentable utilizando la luz visible como iniciador en los procesos, estudiando así el alcance sintético, el posible mecanismo de reacción y la posterior aplicación de los compuestos construídos.

1.5.2 Objetivos específicos

- Llevar a cabo reacciones de *N*-desulfonilación y de deshalogenación empleando metodologías libres de metales de transición a temperatura ambiente y activadas por luz visible.
- Sintetizar derivados de 6*H*-benzo[*c*]cromenos mediante reacciones de sustitución homolítica aromática impulsadas por luz visible, en tiempos cortos de reacción y a temperatura ambiente.
- Extender y aplicar la metodología sintética de foto-BHAS a la síntesis de otros compuestos heterocíclicos de interés como 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)-onas *N*-sustituídos.
- Sintetizar nuevos catalizadores de TiO₂ con diferentes fracciones de rutilo y evaluar su actividad fotocatalítica en reacciones de Ullmann impulsadas por la luz visible.

1.5.3 Estructura de la tesis

El trabajo de tesis se estructura en 7 capítulos. En el presente capítulo, **Capítulo 1**, se presenta una introducción general, se plantean el objetivo general y los objetivos específicos y se describe la estructura de la tesis.

En el **Capítulo 2** se desarrollan dos estrategias sintéticas libres de metales de transición para llevar a cabo reacciones de *N*-desulfonilación y de deshalogenación a temperatura ambiente. Para cada una de las metodologías estudiadas se detalla la preparación de los precursores utilizados, la optimización de las condiciones de reacción, el alcance sintético y el estudio de los mecanismos de reacción posteriormente planteados. Por último, se muestran los valores obtenidos en los ensayos antiproliferativos realizados sobre las sulfonamidas estudiadas.

En el **Capítulo 3** se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromenos utilizando luz visible. En una primera parte del capítulo se describen las metodologías sintéticas empleadas para la obtención de los precursores; luego, la optimización de las condiciones de reacción y el alcance sintético de la misma y, por último, el estudio mecanístico mediante espectrofotometría y herramientas de modelado molecular. Finalmente, se muestran los resultados obtenidos luego de llevar a cabo los ensayos de actividad antiproliferativa correspondientes a cada uno de los benzocromenos obtenidos.

En el **Capítulo 4** se describen los protocolos sintéticos utilizados para la preparación de 2-haloaril o 2-halobencil aminas *N*-sustituídas posteriormente utilizadas como sustratos de partida en la reacción de SHA promovida por base y luz visible para la construcción de carbazoles y fenantridinonas. Posteriormente, tanto la optimización de las condiciones de reacción empleadas, así como el alcance sintético de la reacción de fotociclización estudiada son desarrollados a lo largo del capítulo.

En el **Capítulo 5** se describe la síntesis de fotocatalizadores de Pd@TiO₂ a partir de la transformación térmica de anatasa a rutilo y la posterior fotodeposición de Pd sobre las estructuras cristalinas de TiO₂ obtenidas. Se presenta también una completa caracterización de los catalizadores preparados, así como la cuantificación de las fracciones de anatasa y rutilo y de la cantidad de Pd fotodepositada. Los catalizadores se aplican en la reacción de homoacoplamiento de Ullmann para determinar el rendimiento catalítico de rutilo respecto a anatasa.

En el **Capítulo 6**, se presentan las conclusiones más relevantes y las proyecciones derivadas del presente trabajo de tesis doctoral.

Por último, en el **Capítulo 7** se incluye una breve descripción del equipamiento, materiales y reactivos empleados para llevar a cabo la preparación de los sustratos y/o catalizadores utilizados en cada una de las reacciones fotoestimuladas. Se describen, a su vez, los procedimientos y dispositivos utilizados en cada una de las reacciones. Por último, se detalla exhaustivamente la caracterización realizada para cada sustrato, catalizador preparado y producto obtenido.

Los resultados obtenidos en los capítulos 2 y 3 han sido objeto de artículos publicados en las siguientes revistas:

- Micaela D. Heredia, Walter D. Guerra, Silvia M. Barolo, Santiago J. Fornasier, Roberto A. Rossi y María E. Budén. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13481–13494.
- Micaela D. Heredia, Marcelo Puiatti, Roberto A. Rossi y María E. Budén. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 228–239.

1.6 REFERENCIAS

- 1 J. Xu and J. Stevenson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2000, **40**, 1177–1187.
- 2 C. Lamberth, *Pest Manag. Sci.*, 2013, **69**, 1106–1114.
- 3 Q. Liu and L. Z. Wu, *Natl. Sci. Rev.*, 2017, **4**, 359–380.
- 4 S. P. Pitre and L. E. Overman, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 1717–1751.
- 5 R. Cannalire, S. Pelliccia, L. Sancineto, E. Novellino, G. C. Tron and M. Giustiniano, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 866–897.

- 6 N. Holmberg-Douglas and D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 1925–2016.
- 7 A. Y. Chan, I. B. Perry, N. B. Bissonnette, B. F. Buksh, G. A. Edwards, L. I. Frye, O. L. Garry, M. N. Lavagnino, B. X. Li, Y. Liang, E. Mao, A. Millet, J. V. Oakley, N. L. Reed, H. A. Sakai, C. P. Seath and D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 1485–1542.
- 8 Q. Xiao, Q.-X. Tong and J.-J. Zhong, *Molecules*, 2022, **27**, 619–641.
- 9 L. M. Bouchet, A. A. Heredia, I. D. Lemir, J. E. Argüello and L. C. Schmidt, *Targets Heterocycl. Syst.*, 2021, **25**, 480–501.
- 10 P. Wang, Q. Zhao, W. Xiao and J. Chen, *Green Synth. Catal.*, 2020, **1**, 42–51.
- 11 Y. Kita and M. Matsugi, in *Basic Principles in Organic Synthesis*, ed. M. P. Renaud, P.; Sibi, Weinheim, Alemania., Wiley-VCH., 2001, 1–5.
- 12 J. Fossey, D. Lefort and J. Sorba, in *Free Radicals in Organic Chemistry*, eds. J. Wiley and J. Leffler, Masson, Paris, 1995, vol. 21, 253–254.
- 13 P. S. Engel, *Chem. Rev.*, 1980, **80**, 100–150.
- 14 M. D. Spantulescu, R. P. Jain, D. J. Derksen and J. C. Vederas, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2963–2965.
- 15 F. Minisci, *Acc. Chem. Res.*, 1975, **169**, 165–171.
- 16 F. Burriel Martí, S. Arribas Jimeno, F. Lucena Conde and J. Hernández Méndez, *Química Analítica Cualitativa*, Madrid, España, Ed. Parani., 2007.
- 17 J. Lalev and J. P. Fouassier, in *Overview of Radical Initiation en Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, ed. L. John Wiley & Sons, 2012, 38–51.
- 18 M. A. Bohn, A. Paul and G. Hilt, *Electrochemically Initiated Radical Reactions en Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Chichester, Inglaterra, 2012.
- 19 J. I. Bardagi, V. A. Vaillard and R. A. Rossi, *The S_{RN}1 Reaction*, 2012.
- 20 R. A. Rossi, A. B. Pierini and A. B. Peñéñory, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 71–167.
- 21 C. Costentin, M. Robert and J. Save, *Chem. Phys.*, 2006, **324**, 40–56.
- 22 C. Costentin, L. Donati and M. Robert, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 785–792.
- 23 J. I. Bardagi, M. E. Budén and R. A. Rossi, in *Recent Developments in the Synthesis of Aromatic Heterocycles by S_{RN}1 and Related Mechanisms en Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*, ed. S. C. I. Eds. Orazio Antonio Attanasi, Domenico Spinelli and Prof. Pedro Merino, 2016, 250–285.
- 24 S. M. Barolo, X. Teng, G. D. Cuny and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 8493–8499.
- 25 M. E. Budén and R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 8739–8742.
- 26 M. E. Budén, V. B. Dorn, M. Gamba, A. B. Pierini and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2206–2218.
- 27 M. E. Budén, V. A. Vaillard, S. E. Martin and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4490–4498.
- 28 W. D. Guerra, R. A. Rossi, A. B. Pierini and S. M. Barolo, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 928–

- 941.
- 29 J. K. Laha, S. M. Barolo, R. A. Rossi and G. D. Cuny, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 6421–6425.
- 30 S. M. Barolo, Y. Wang, R. A. Rossi and G. D. Cuny, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 5487–5494.
- 31 V. A. Vaillard, J. F. Guastavino, M. E. Budén, J. I. Bardagí, S. M. Barolo and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 1507–1519.
- 32 J. F. Guastavino and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 460–472.
- 33 R. A. Rossi, M. E. Budén and J. F. Guastavino, in *Homolytic aromatic substitution en Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods por Aromatic Compounds*, ed. J. Mortier, Inglaterra, First Edit., 2016, 219–242.
- 34 M. Fiorentino, L. Testaferri, M. Trecco and L. Troisi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, **9**, 316–317.
- 35 M. Gurry and F. Aldabbagh, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 3849–3862.
- 36 Z. Li, Y. Zhang, L. Zhang and Z. Q. Liu, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 382–385.
- 37 Z. Q. Zhu, T. T. Wang, P. Bai and Z. Z. Huang, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 5839–5842.
- 38 W. Fu, F. Xu, Y. Fu, M. Zhu, J. Yu, C. Xu and D. Zou, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 12202–12206.
- 39 I. Melnika, K. Bringis and M. Katkevics, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2013, **49**, 529–539.
- 40 W. T. Wei, M. B. Zhou, J. H. Fan, W. Liu, R. J. Song, Y. Liu, M. Hu, P. Xie and J. H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 3638–3641.
- 41 D. Leifert, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 6286–6289.
- 42 N. Uchiyama, E. Shirakawa, R. Nishikawa and T. Hayashi, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 11671–11673.
- 43 S. Wertz, D. Leifert and A. Studer, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 928–931.
- 44 W. Fu, F. Xu, Y. Fu, M. Zhu, J. Yu, C. Xu and D. Zou, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 12202–12206.
- 45 H. Cano-Yelo and A. Deronzier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1984, 1093–1098.
- 46 P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng and C. Zhu, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 14039–14042.
- 47 D. A. Nagib and D. W. C. Macmillan, *Nature*, 2011, **480**, 224–228.
- 48 K. I. Fujita, M. Nonogawa and R. Yamaguchi, *Chem. Commun.*, 2004, **10**, 1926–1927.
- 49 Y. Cheng, X. Gu and P. Li, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2664–2667.
- 50 J. Xie, X. Yuan, A. Abdukader, C. Zhu and J. Ma, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1768–1771.
- 51 X. Ju, Y. Liang, P. Jia, W. Li and W. Yu, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 498–501.
- 52 V. Nair and A. Deepthi, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 1862–1891.
- 53 B. B. Snider, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 339–363.
- 54 A. A. O. Sarhan and C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2730–2744.
- 55 L. Wang, W. Sha, Q. Dai, X. Feng, W. Wu, H. Peng, B. Chen and J. Cheng, *Org. Lett.*,

- 2014, **16**, 2088–2091.
- 56 W. Sha, J. Yu, Y. Jiang, H. Yang and J. Cheng, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 9179–9181.
- 57 L. Ji, Q. D. Deng, P. Liu and P. Sun, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 7715–7722.
- 58 M. Tobisu, K. Koh, T. Furukawa and N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 11363–11366.
- 59 S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi and K. Itami, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4673–4676.
- 60 K. Masters, S. Lindner and S. Bra, *J. Fluor. Chem.*, 2015, **179**, 102–105.
- 61 W. Liu and L. Xu, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 4974–4981.
- 62 W. Liu, R. Liu and Y. Bi, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 2622–2628.
- 63 D. Ghosh, J. Lee, C. Liu, Y. Chiang and H. Man, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 406–410.
- 64 Q. Song, D. Zhang, Q. Zhu and Y. Xu, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5272–5274.
- 65 Z. Xue, Y. Ying and K. Shing, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 6180–6183.
- 66 A. Dewanji, S. Murarka, D. P. Curran and A. Studer, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 6102–6105.
- 67 M. K. Tiwari, L. Yadav and S. Chaudhary, *Chem. Sel.*, 2020, **5**, 11968–11975.
- 68 L. Yadav, M. K. Tiwari, B. R. K. Shyamlal and S. Chaudhary, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 8121–8141.
- 69 A. Kundu, D. Dey, S. Pal and D. Adhikari, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 15665–15673.
- 70 M. Patil, *J. Org. Chem.*, 2015, **81**, 632–639.
- 71 J. P. Barham, S. E. Dalton, M. Allison, G. Nocera, A. Young, M. P. John, T. M. Mcguire, S. Campos, T. Tuttle and J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 11510–11518.
- 72 J. P. Barham, G. Coulthard, K. J. Emery, E. Doni, F. Cumine, G. Nocera, M. P. John, L. E. A. Berlouis, T. Mcguire, T. Tuttle and J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 7402–7410.
- 73 A. Studer and D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 5018–5022.
- 74 E. Shirakawa and T. Hayashi, *Chem. Lett.*, 2012, **41**, 130–134.
- 75 S. Sharma, M. Kumar, S. Sharma, O. S. Nayal, N. Kumar, B. Singh and U. Sharma, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 8536–8544.
- 76 H. Chung, J. Kim, G. A. González-Montiel and P. H.-Y. Cheong, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 1096–1102.
- 77 X. H. Shan, B. Yang, H. X. Zheng, J. P. Qu and Y. B. Kang, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 7898–7901.
- 78 D. Maiti, A. Halder and S. De Sarkar, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 4941–4948.
- 79 S. De, S. Mishra, B. N. Kakde, D. Dey and A. Bisai, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 7823–7844.
- 80 S. Lin, X. He, J. Meng, H. Gu, P. Zhang and J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **18**, 443–447.
- 81 B. S. Bhakuni, A. Yadav, S. Kumar, S. Patel, S. Sharma and S. Kumar, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 2944–2954.
- 82 S.-B. Lin, W.-W. Wang, J.-P. Meng, X.-W. Li, J. Wu and X.-L. Sun, *Tetrahedron Lett.*,

- 2019, **60**, 151309.
- 83 C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot and V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5062–5085.
- 84 J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi and K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 8960–9009.
- 85 M. E. Budén, J. F. Guastavino and R. A. Rossi, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1174–1177.
- 86 Z. Xu, L. Gao, L. Wang, M. Gong, W. Wang and R. Yuan, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 45–50.
- 87 T. K. Das, M. Kundu, B. Mondal, P. Ghosh and S. Das, *Org. Biomol. Chem.*, 2022, **20**, 208–218.
- 88 J. Broggi, T. Terme and P. Vanelle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 384–413.
- 89 G. Tintori, A. Fall, N. Assani, Y. Zhao, D. Bergé-lefranc, S. Redon, P. Vanelle and J. Broggi, *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**, 1197–1205.
- 90 K. Deuchert and S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1978, **90**, 927–938.
- 91 S. Hünig and H. Berneth, *Two step reversible redox systems of the weitz type*, Berlin, Heidelberg, 1980, vol. 92.
- 92 C. Rovira, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 5289–5317.
- 93 R. L. Pruet, J. T. Barr, K. E. Rapp, C. T. Bahner, J. D. Gibson and R. H. Lafferty, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **72**, 3646–3650.
- 94 G. P. McGlacken and T. A. Khan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1819–1823.
- 95 E. Hasegawa, S. Takizawa, T. Seida, A. Yamaguchi, N. Yamaguchi, N. Chiba, T. Takahashi, H. Ikeda and K. Akiyama, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 6581–6588.
- 96 H. Chikashita, H. Ide and K. Itoh, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5400–5405.
- 97 E. Cahard, F. Schoenebeck, J. Garnier, S. P. Y. Cutulic, S. Zhou and J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 3673–3676.
- 98 E. Hasegawa, N. Izumiya, T. Fukuda and K. Nemoto, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 7805–7812.
- 99 R. Lechner and B. König, *Synthesis*, 2010, **10**, 1712–1718.
- 100 I. A. Mackenzie, L. Wang, N. P. R. Onuska, O. F. Williams, K. Begam, A. M. Moran, B. D. Dunietz and D. A. Nicewicz, *Nature*, 2020, **580**, 76–80.
- 101 F. Klauck, H. Yoon, M. J. James, M. Lautens, F. Glorius, F. J. R. Klauck, H. Yoon, M. J. James, M. Lautens and F. Glorius, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 236–241.
- 102 X. Wang, Y. Han, X. Ouyang, R. Song and J.-H. Li, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 14637–14640.
- 103 Y.-F. Liang, R. Steinbock, L. Yang and L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 10625–10629.
- 104 C. Lévêque, L. Chennenerg, V. Corcé, C. Ollivier, J. Goddard and L. Fensterbank, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 462–465.
- 105 M. Jou, D. N. Primer and G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 475–478.
- 106 P. Zhang, C. C. Le and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 8084–8087.

- 107 B. Maity, C. Zhu, H. Yue, L. Huang, Y. Minenkov, M. Rueping and L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 16942–16952.
- 108 C. P. Johnston, R. T. Smith, S. Allmendinger and D. W. C. MacMillan, *Nature*, 2016, **536**, 322–325.
- 109 C. Le, Y. Liang, R. W. Evans, X. Li and D. W. C. MacMillan, *Nature*, 2017, **547**, 79–83.
- 110 A. Wimmer and B. König, *Beilstein J. Org. Chem*, 2018, **14**, 54–83.
- 111 B. Y. Park, M. T. Pirnot and S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 3234–32244.
- 112 M. Kudisch, C. Lim, P. Thordarson and G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 19479–19486.
- 113 A. E. B. Corcoran, J. P. McMullen, M. K. Wismer and J. R. Naber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 11964–11968.
- 114 E. R. Welin, C. Le, D. M. Arias-rotondo, J. K. Mccusker and D. W. C. Macmillan, *Science*, 2017, **355**, 380–385.
- 115 R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel and B. König, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 8410–8414.
- 116 H. Qiao, S. Sun, Y. Zhang, H. Zhu, X. Yu, F. Yang, Y. Wu, Z. Li and Y. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1981–1986.
- 117 L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser and B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 10034–10072.
- 118 M. E. Budén, J. I. Bardagi and R. A. Rossi, *Curr. Org. Synth.*, 2017, **14**, 398–429.
- 119 C. Wang and P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 7532–7585.
- 120 P. López-Mendoza and L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 3487–3491.
- 121 W. B. Qin, W. Xiong, X. Li, J. Y. Chen, L. T. Lin, H. N. C. Wong and G. K. Liu, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 10479–10487.
- 122 Z. F. Zhu, M. M. Zhang and F. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 1531–1534.
- 123 J. Z. Bloh and R. Marschall, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **15**, 2085–2094.
- 124 D. Friedmann, A. Hakki, H. Kim, W. Choi and D. Bahnemann, *Green Chem.*, 2016, **18**, 5391–5411.
- 125 X. Lang, X. Chen and J. Zhao, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 473–486.
- 126 S. Gisbertz and B. Pieber, *ChemPhotoChem*, 2020, **4**, 456–475.

Capítulo 2.

Reacciones de *N*-desulfonilación y deshalogenación mediadas por luz visible

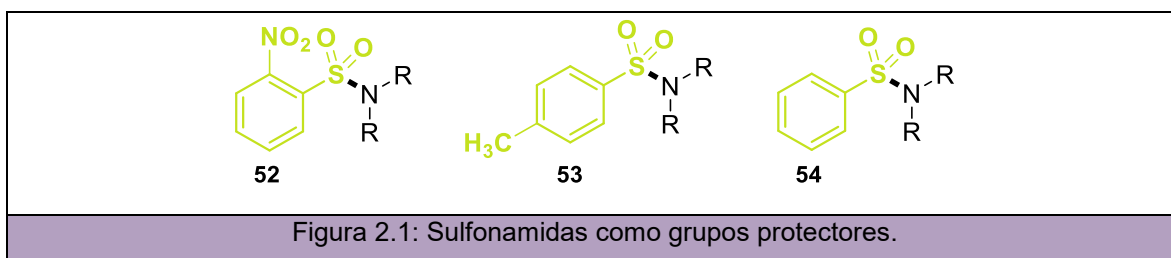
En este capítulo se presentan dos metodologías sintéticas, libres de metales de transición, en tiempos cortos de reacción y trabajadas a temperatura ambiente para reacciones de desulfonilación que involucran el clivaje N-S (ó O-S). La primera metodología involucra la transformación de una gran variedad de *N*-sulfonil heterociclos y fenilbencensulfonatos en los correspondientes productos de desulfonilación logrando muy buenos rendimientos y utilizando sólo KO^tBu en DMSO como solvente a temperatura ambiente. Alternativamente, el segundo protocolo implica el uso de la luz visible y el anión del éster de Hantzsch (HE) como donador, tanto de electrón como de átomo de hidrógeno, para promover la reacción de *N*-desulfonilación. De esta manera, una gran variedad de *N*-metil-*N*-aril sulfonamidas fueron desprotegidas. Además, se demostró que el anión del HE es capaz de inducir otro tipo de reacciones como la reducción de haloarenos bajo irradiación con luz visible.

2.1 INTRODUCCIÓN

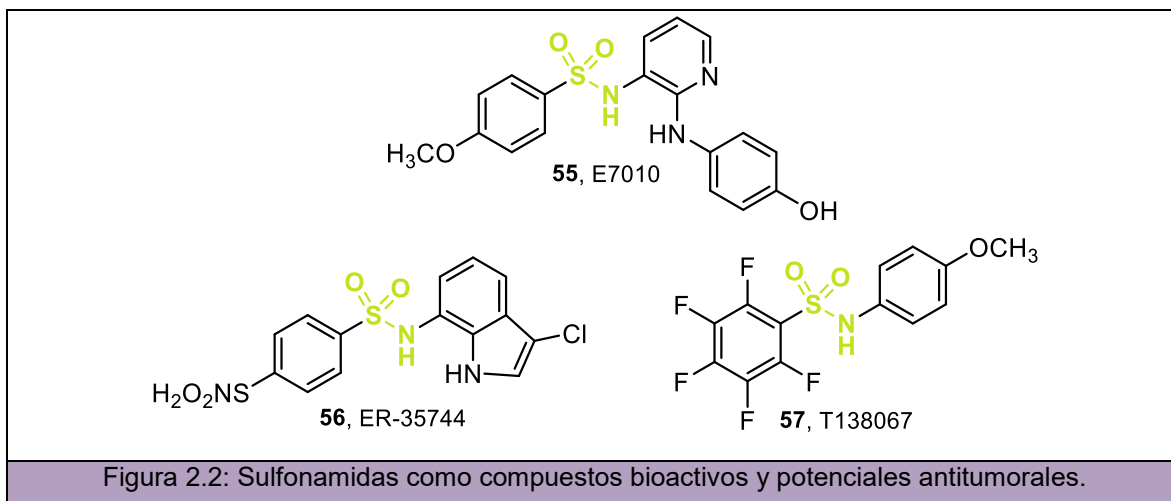
2.1.1 Reacciones de *N*-desulfonilación

2.1.1.1 Aplicaciones sintéticas de las sulfonamidas como grupos protectores

En bibliografía existen numerosos grupos funcionales para la protección de aminas debido a la gran estabilidad que proveen frente a condiciones de reacción ácidas, básicas, reductoras u oxidantes, entre otras.^{1,2} Particularmente, las sulfonamidas como grupos protectores de nitrógeno son fundamentales en la química del grupo amino.³ En la Figura 2.1 se muestran tres grupos protectores típicos de aminas: nosilo (Ns) **52**, *p*-toluensulfonilo (Ts) **53** y bencensulfonilo **54**. En particular, los grupos **53** y **54** son fáciles de introducir en la molécula otorgando mayor rigidez y cristalinidad, además de facilitar notablemente el proceso de purificación.²



El desarrollo de métodos sintéticos eficientes para la funcionalización de aminas y protección del átomo de nitrógeno aún continúa siendo importante no sólo en la síntesis orgánica sino también en otras áreas de investigación; ya que este tipo de compuestos presentan interesantes actividades biológicas⁴ entre ellas, numerosas aplicaciones como antibacterianos,⁵ anti fúngicos,⁶ anti-inflamatorios,⁷ antihipertensivos⁸ y anticancerígenos.⁹ Dentro de esta última, encontramos el derivado de sulfonamida **55** conocido como *E7010*, el cual presenta excelentes actividades inhibitorias de crecimiento en un gran número de líneas celulares¹⁰ (Figura 2.2). Otras sulfonamidas como las conocidas *ER-35744* (**56**)¹¹ y *T138067* (**57**)¹² también han sido estudiadas como agentes antitumorales.

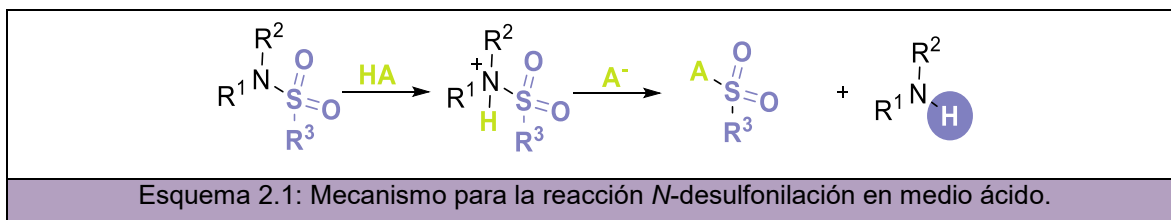


La remoción de estos grupos sulfonilos, es decir, el clivaje del enlace N-S, en particular, requiere de condiciones de reacción drásticas. Es por ello que se han desarrollado numerosas metodologías para promover, específicamente, el proceso de *N*-desulfonilación. Estos métodos pueden agruparse en tres grandes familias:

- 1) desprotección en condiciones ácidas,
- 2) desprotección en medio básico,
- 3) ruptura N-S mediada por TE.

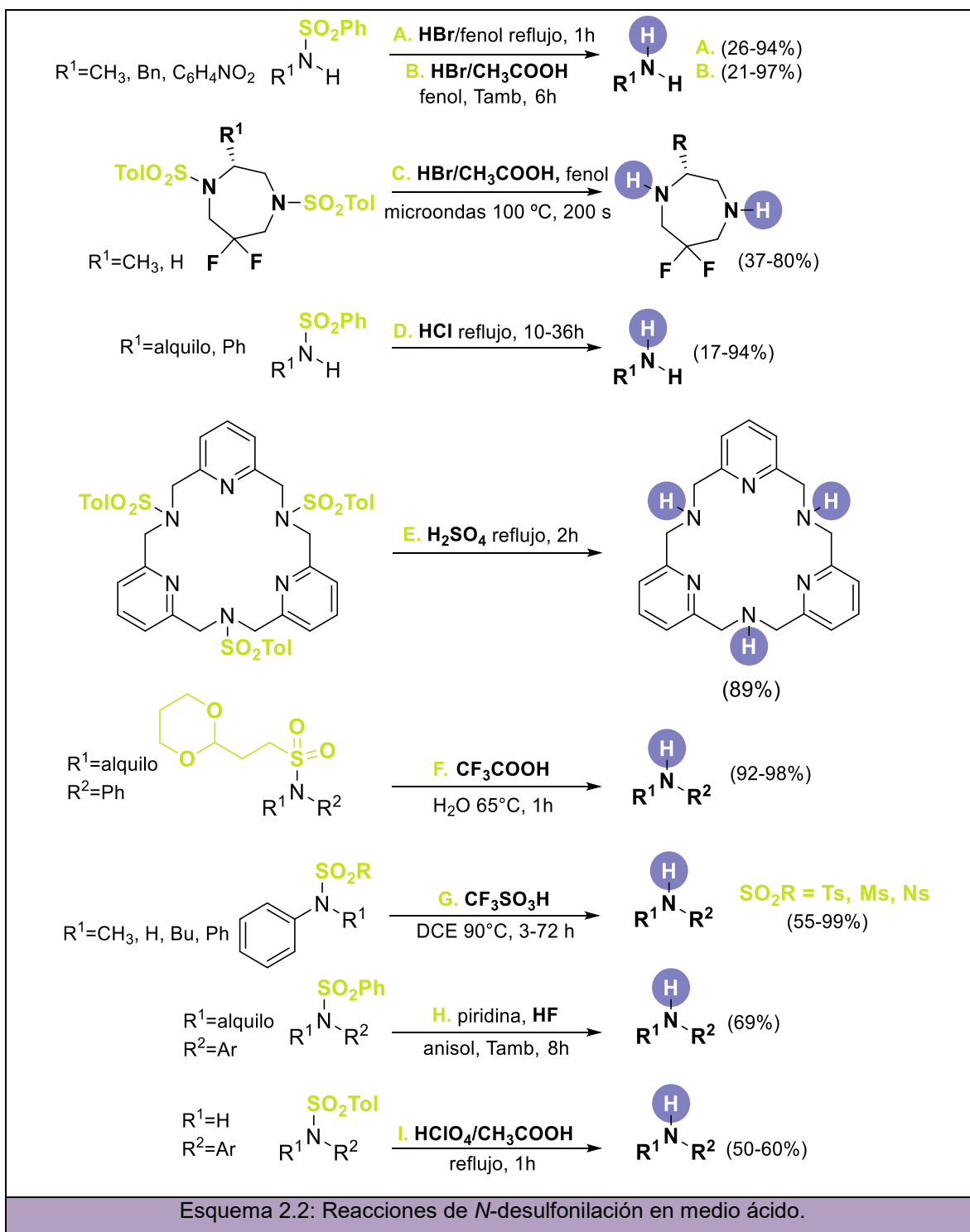
2.1.1.2 Métodos para la desprotección de sulfonamidas en medio ácido

Como se puede observar en el Esquema 2.1, la ruptura del enlace N-S puede ser mediada por ácidos (HA). A pesar de que la protonación puede ocurrir tanto sobre el átomo de nitrógeno como el de oxígeno del grupo sulfonilo, la primera vía es más probable según estudios previamente reportados.¹³⁻¹⁶ De esta manera, una vez protonada la sulfonamida, la base conjugada del ácido (A^-) ataca nucleofílicamente al átomo de azufre y finalmente elimina la amina protonada como producto final.



En el Esquema 2.2 se muestran los ácidos reportados en bibliografía para la desprotección de *N*-sulfonil aminas. El HBr¹⁷ o una mezcla de HBr/CH₃COOH¹⁸ fueron utilizados para la desprotección tanto de aminas primarias como secundarias (Esquema

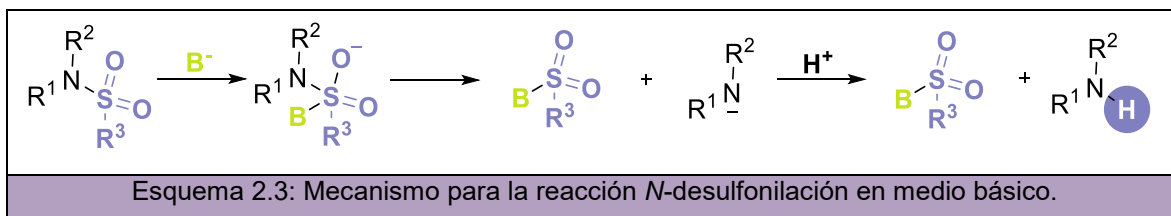
2.2, **A** y **B**). Sin embargo, el uso de fenol en el medio de reacción es necesario para evitar la mono- o di-bromación de la anilina. Se ha utilizado también HBr y fenol en ácido acético en la síntesis asistida por microondas de 6,6-difluorohomopiperazinas logrando una doble *N*-desulfonilación¹⁹ (Esquema 2.2, **C**). También se han utilizado HCl²⁰ (Esquema 2.2, **D**) o H₂SO₄²⁰ en el proceso de desulfonilación ácida. En particular, el H₂SO₄ concentrado es utilizado en la desprotección de las unidades de tosil amina para dar las correspondientes aminas libres en el paso final de la síntesis de 2,11,20-triaza[3.3.3](2,6)piridofano²¹ (Esquema 2.2, **E**). Por otro lado, en 2006, Tsunoda y colaboradores, utilizando 2-(1,3-dioxan-2-il)etilsulfonilo como un novedoso grupo protector, lograron la remoción del mismo tratando las sulfonamidas con una solución acuosa de ácido trifluoroacético a 65°C durante 1 hora²² (Esquema 2.2, **F**). En 2017, el grupo de investigación de Orentas llevó a cabo la hidrólisis ácida selectiva de sulfonamidas utilizando CF₃SO₃H en dicloroetano (DCE) a 90 °C²³ (Esquema 2.2, **G**). Por último, también se reportó que las mezclas como piridina/HF²⁴ (Esquema 2.2, **H**) o incluso CH₃COOH/HClO₄²⁵ (Esquema 2.2, **I**), son capaces de llevar a cabo el proceso de *N*-desulfonilación. Sin embargo, la mayoría de estos protocolos ácidos operan bajo condiciones de reacción drásticas y a altas temperaturas.



2.1.1.3 Métodos para la desprotección de sulfonamidas en medio básico

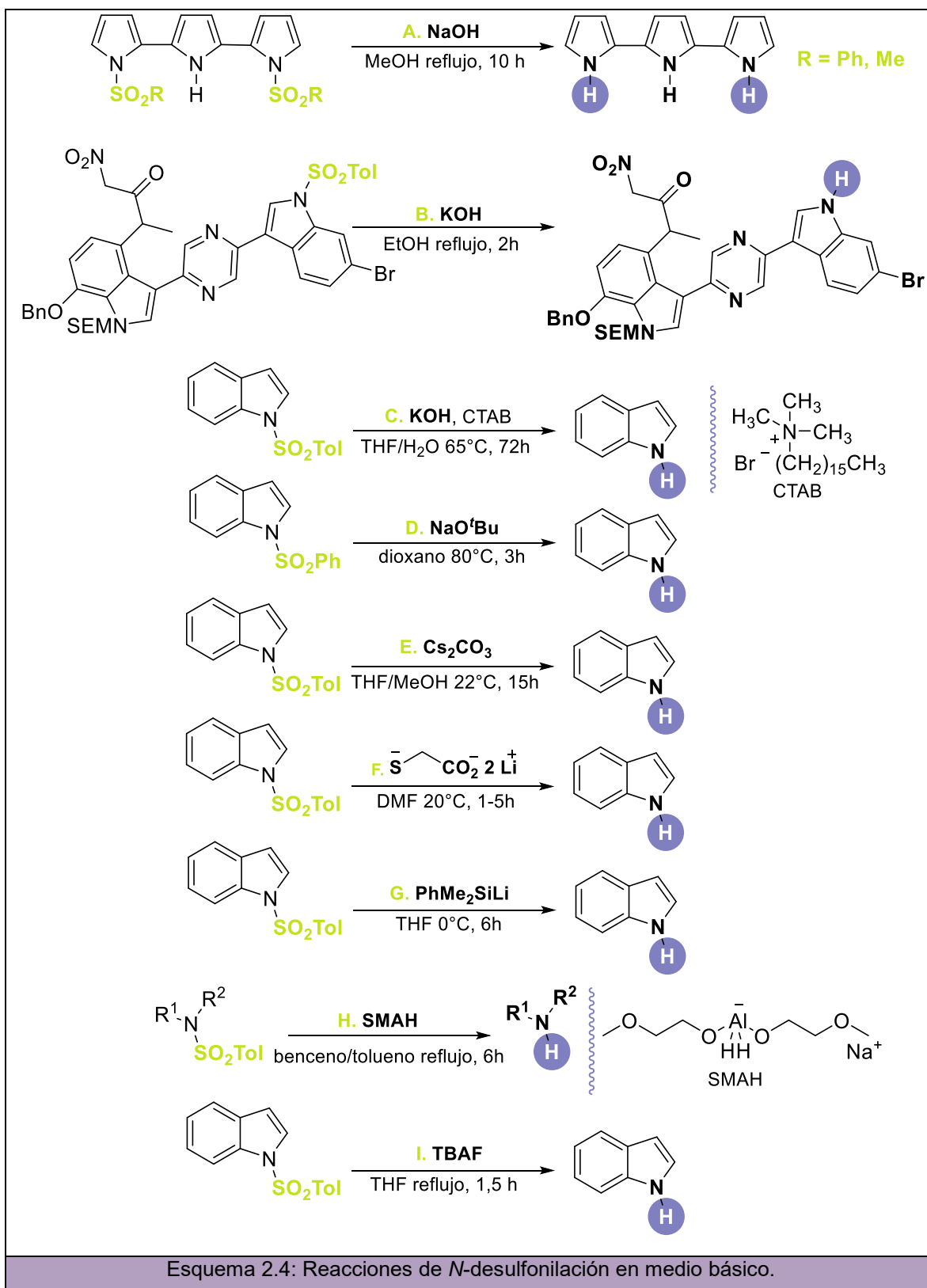
Alternativamente a los métodos de desulfonilación en medio ácido, también se han utilizado numerosas bases o nucleófilos como reactivos para la desprotección de grupos sulfonilos. En este caso, como primer paso ocurre un ataque nucleofílico de la base (B^-) a

la sulfonamida desplazando el anión de la amina para dar el producto de desulfonilación luego de una protonación final²⁶ (Esquema 2.3).



Bajo este mecanismo se ha utilizado, por ejemplo, NaOH como base en MeOH a reflujo para la desprotección de sulfonil pirroles (Esquema 2.4, **A**) en la ruta sintética del 2,2':5',2''-terpirrol.²⁷ En el Esquema 2.4, **B** también se muestra el uso de KOH en etanol para la detosilación de *N*-tosilindol en los pasos finales de la síntesis total de dragmacidina D.²⁸ En 2008, se describió un método de *N*-desulfonilación de indoles y otros heterociclos relacionados utilizando KOH en una mezcla de THF y H₂O a 65 °C en presencia de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) como catalizador de transferencia de fase²⁹ (Esquema 2.4, **C**). También se ha reportado el uso de NaO^tBu en dioxano a 80 °C³⁰ (Esquema 2.4, **D**) o en presencia de Cs₂CO₃ en THF/MeOH como mezcla de solventes para la *N*-desulfonilación tanto de indoles como aza-indoles y pirroles³¹ (Esquema 2.4, **E**).

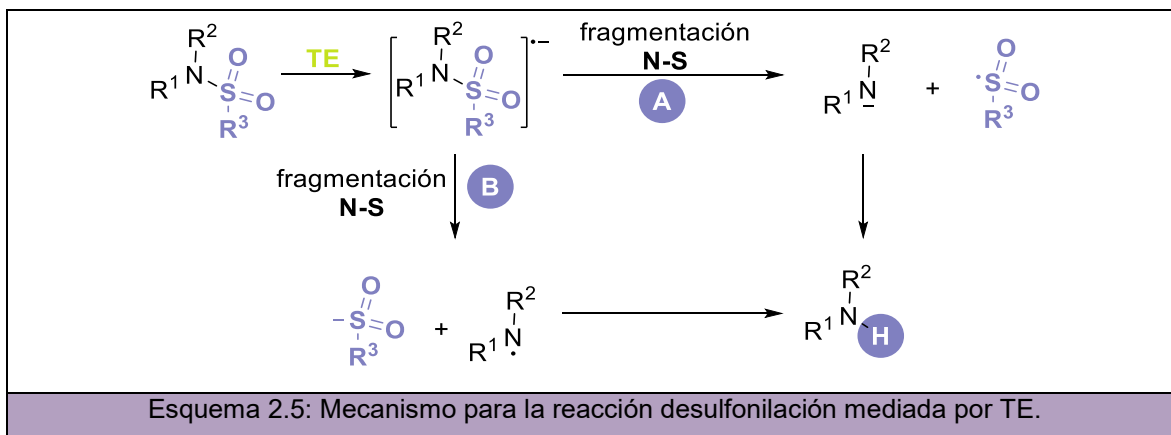
Por otro lado, además de las bases fuertes mencionadas anteriormente, *p*-toluensulfonamidas de *N*-heterociclos o incluso aminas secundarias pueden tratarse con sales de tioglicolato de dilitio en DMF³² (Esquema 2.4, **F**) o bien con fenil dimetil silil litio en THF³³ (Esquema 2.4, **G**). Finalmente, se muestra en el Esquema 2.4, **H** el uso de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (SMAH) como agente reductor en benceno o tolueno como solventes³⁴ o fluoruro de tetra-*n*-butil amonio (TBAF) en THF anhidro³⁵ (Esquema 2.4, **I**).


 Esquema 2.4: Reacciones de *N*-desulfonilación en medio básico.

Sin embargo, a pesar del gran número de reacciones de *N*-desulfonilación reportadas en medio básico para obtener los productos deseados, sólo muy pocas son útiles en la industria debido a los largos tiempos de reacción requeridos²⁹ o las altas temperaturas utilizadas.^{29,30,34,35} Además, en algunos casos es necesaria también la presencia de un catalizador de transferencia de fase como el CTAB²⁹ o TBAF³⁵ debido a la baja solubilidad de las aminas en el medio de reacción. El uso de solventes tóxicos como el metanol²⁷ también es una gran desventaja a la hora de elegir alguno de los métodos de desprotección. Este solvente, además de ser tóxico, genera metil-*p*-toluensulfonato como subproducto tóxico como consecuencia de la esterificación entre el ácido *p*-toluensulfónico liberado durante la reacción y MeOH. También el uso de Cs₂CO₃ en MeOH³¹ produce impurezas *N*-metiladas difíciles de eliminar en el proceso de purificación. Finalmente, en las reacciones que emplean KOH a reflujo en etanol²⁸ se han observado productos de degradación.

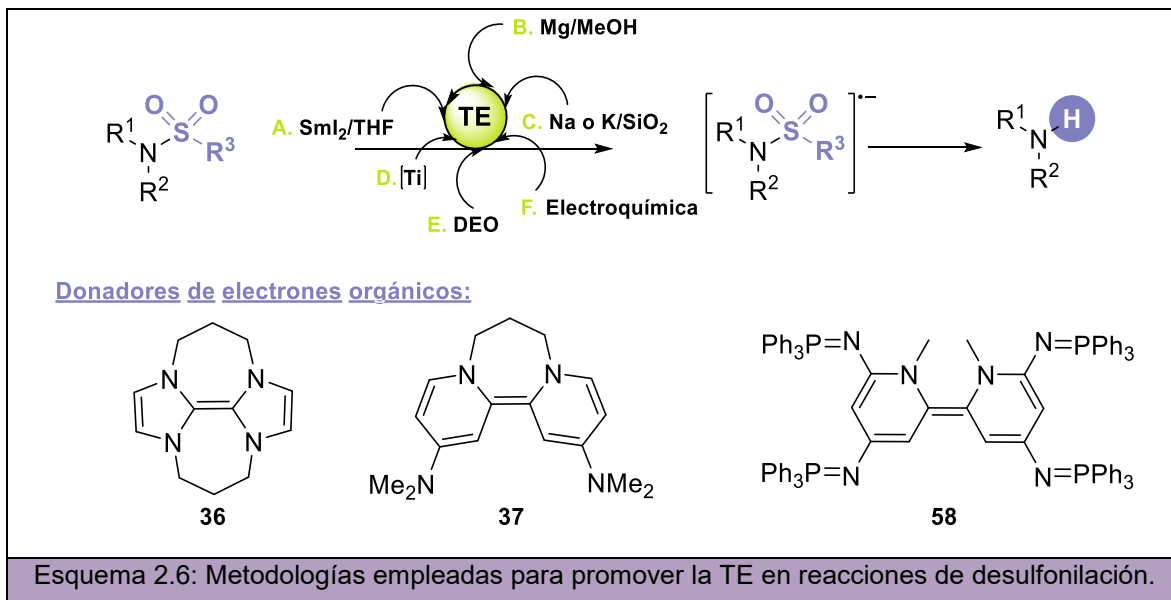
2.1.1.4 Métodos para la desprotección de sulfonamidas mediados por TE y TEF

La reacción de *N*-desulfonilación inducida por TE también está ampliamente descrita en bibliografía. En este caso, la ruptura N-S ocurre debido a la fragmentación del radical anión generado por una transferencia de electrón a la molécula de la sulfonamida (Esquema 2.5). Dependiendo de la naturaleza de la sulfonamida, la ruptura del enlace podrá dar el radical centrado en el átomo de azufre y el anión de la amina (fragmentación **A**) o bien generar radicales aminilos y aniones sulfonatos (fragmentación **B**).



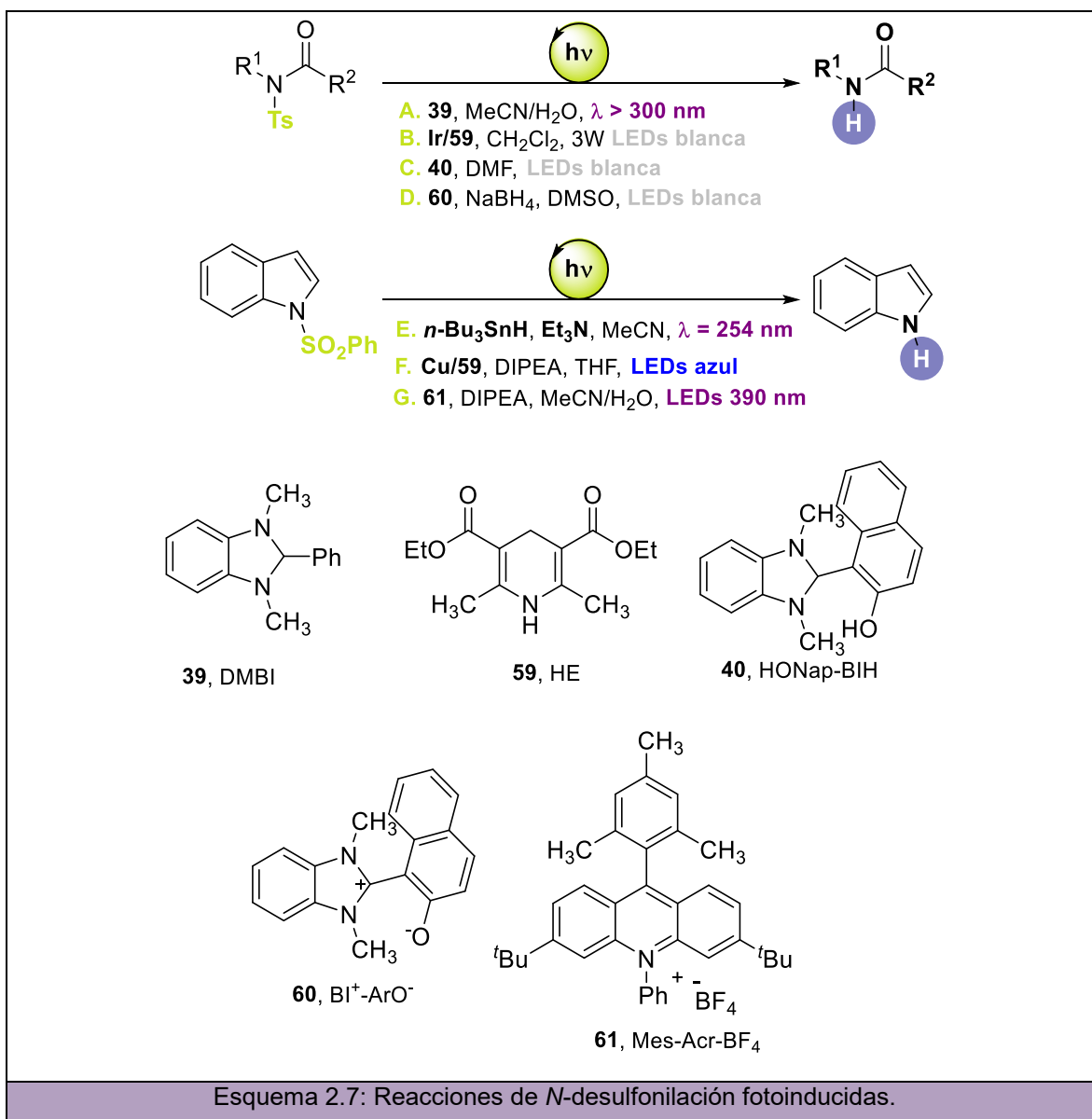
En el Esquema 2.6, se muestran las metodologías más utilizadas para promover la TE que inicia el proceso de desulfonilación. Se han empleado métodos que incluyen el uso de Sml₂³⁶⁻⁴¹ como donador del electrón en THF como solvente o el uso de Mg en MeOH⁴²⁻

⁴⁶ (Esquema 2.6 **A** y **B**, respectivamente). También, metales alcalinos^{47–52} como Na o K o incluso reactivos de titanio como por ejemplo, $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ ⁵³ o TiCl_4 ,⁵⁴ están reportados como agentes reductores capaces de iniciar la TE para dar lugar a las reacciones de *N*-desulfonilación (Esquema 2.6 **C** y **D**, respectivamente). Por otro lado, los DEO **36**, **37** y **58**^{55–57} que han surgido como reactivos alternativos al uso de metales; se han utilizado, recientemente, en la desprotección tanto de sulfonilaminas como de sulfonilamidas debido a su elevado potencial redox y su alta solubilidad (Esquema 2.6 **E**). Por último, también se han empleado métodos electroquímicos (Esquema 2.6 **F**) para la transferencia del electrón^{58–61}. En estos últimos casos, la reacción de *N*-desprotección se llevó a cabo utilizando, por ejemplo, Et_4NBr como electrolito soporte con un electrodo de platino (cátodo) y uno de magnesio (ánodo)⁵⁹ o bien utilizando Bu_4NHSO_4 como electrolito soporte y electrodo de mercurio como cátodo.⁶⁰



En particular, la TEF también ha sido aplicada en las reacciones de desulfonilación tanto de sulfonilamidas como de sulfonilindoles⁶² (Esquema 2.7). Como se puede observar, está reportado el uso de DMBI **39** como donador de electrón y de átomo de hidrógeno en la desprotección de tosilamidas⁶³ (Esquema 2.7 **A**). En el año 2013, el grupo de investigación de Xiao reportó diferentes reacciones de *N*-desprotección de tosilamidas utilizando, en este caso, fotocatalizadores de iridio (irradiados con luz visible) junto al HE **59** como donador de electrones⁶⁴ (Esquema 2.7 **B**). En 2018, Hasewaga y colaboradores demostraron que **40** puede ser utilizado como donador de electrones y de átomo de hidrógeno permitiendo la desprotección tanto de *N*-sulfonilamidas como *N*-

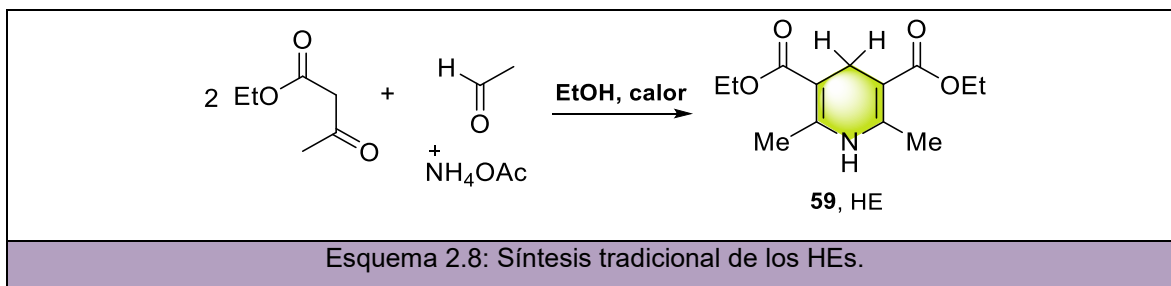
sulfonilaminas^{65,66} (Esquema 2.7 **C**). Otro estudio reciente de Hasegawa reportó un nuevo sistema para el proceso de desulfonilación promovido por luz visible que consistió en el uso de **60** como donador de electrones y cantidades estequiométricas de NaBH₄ como donadores de hidruro⁶⁷ (Esquema 2.7 **D**). Los *N*-sulfonilindoles también pueden ser desprotegidos mediante una reacción de TEF empleando luz UV con NEt₃ que puede actuar como donador de electrón y protón y *n*-Bu₃SnH como donador de hidrógeno⁶⁸ (Esquema 2.7 **E**). También un nuevo protocolo que utiliza luz visible, permite la desulfonilación de indoles y otros heterociclos relacionados utilizando un complejo de Cu (I) en presencia de **59** como reductor⁶⁹ (Esquema 2.7 **F**). Finalmente, el radical acridinio **61**, Mes-Acr-BF₄, puede ser utilizado como un agente reductor y es capaz de dar el producto de desulfonilación deseado tanto en *N*-tosil heterociclos como en *N*-tosil aminas y amidas (Esquema 2.7 **G**)⁷⁰. Sin embargo, a pesar de la incorporación de la luz visible como reactivo verde en estos nuevos protocolos, aún se utilizan complejos de metales como FC o incluso catalizadores que no están disponibles comercialmente.



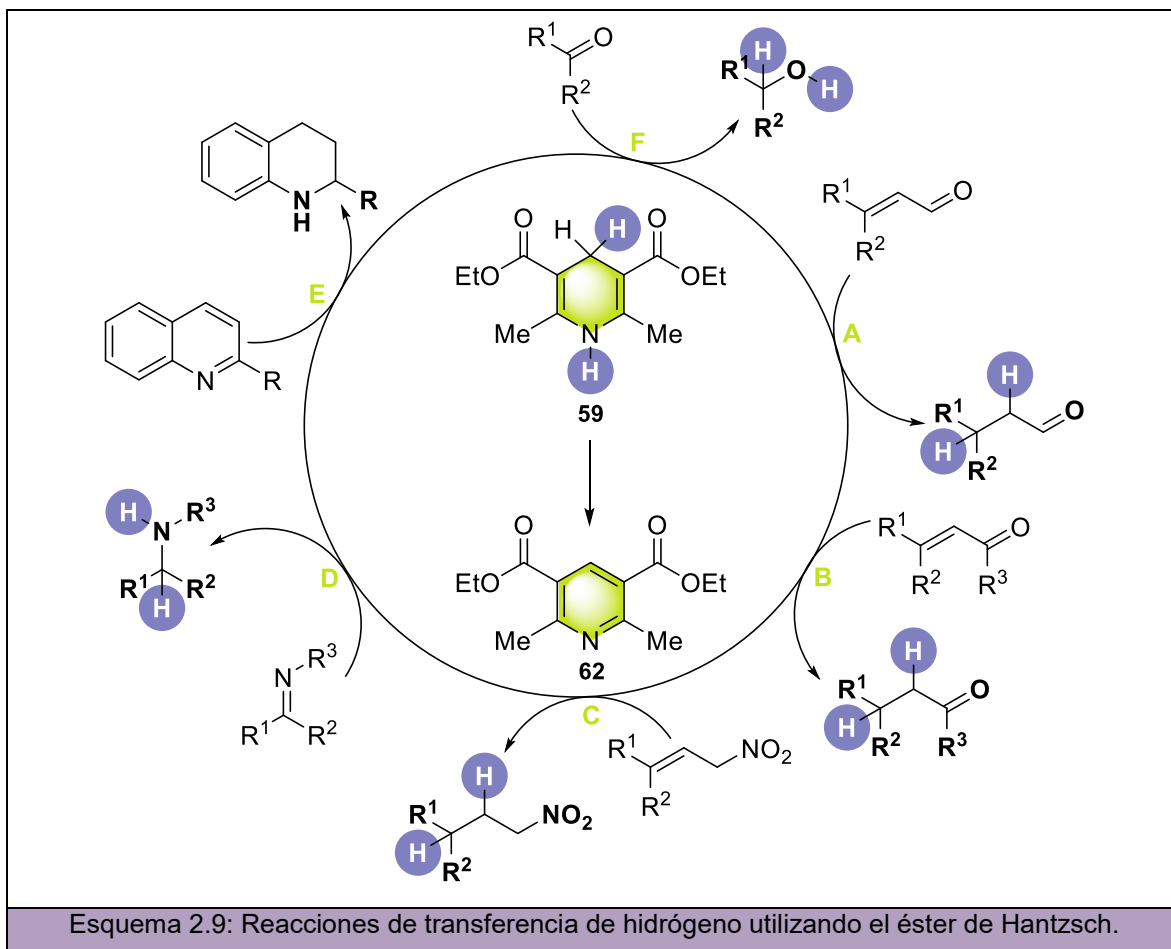
2.1.2 Utilidad sintética del éster de Hantzsch (HE)

2.1.2.1 HE como reductor en reacciones de transferencia de hidrógeno

Los ésteres de Hantzsch (HEs, por sus siglas en inglés) son anillos de dihidropiridina sustituidos y fueron sintetizados por primera vez en 1881 por Arthur Rudolf Hantzsch a través de una reacción de condensación multicomponente entre aldehídos, β -ceto ésteres y acetato de amonio (Esquema 2.8).⁷¹ Particularmente, el dietil éster de Hantzsch (HE) **59** es altamente estable a Tamb y está disponible comercialmente, lo cual lo convierte en una gran ventaja sintética dentro de este tipo de derivados de las dihidropiridinas.

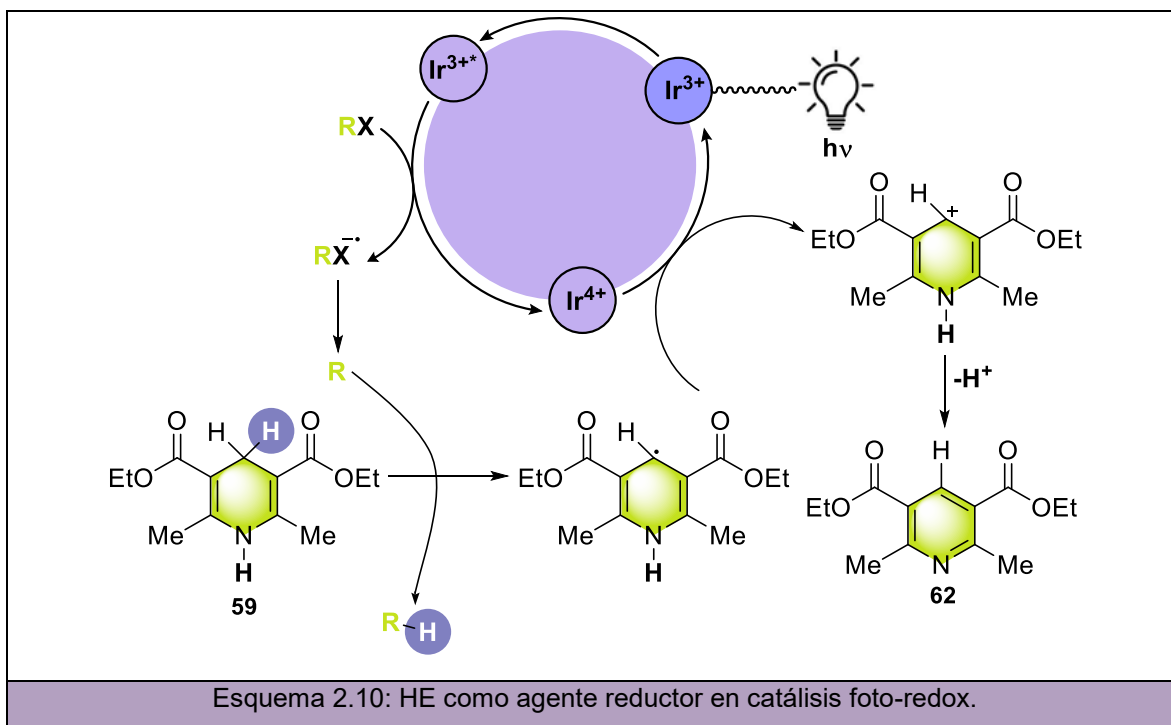


Los HEs pueden convertirse rápidamente en las correspondientes piridinas **62** mediante una deshidrogenación impulsada por la rearomatización del anillo, por lo que, han sido extensamente utilizados como agentes reductores en reacciones de transferencia de hidrógeno. Entre ellas, numerosas reducciones de dobles enlaces tales como C=C (Esquema 2.9, **A-C**), C=N (Esquema 2.9, **D-E**) y C=O (Esquema 2.9, **F**), son llevadas a cabo utilizando los HEs como donadores de hidrógeno.^{72,73}



2.1.2.2 HE como co-reductor en catálisis fotoredox

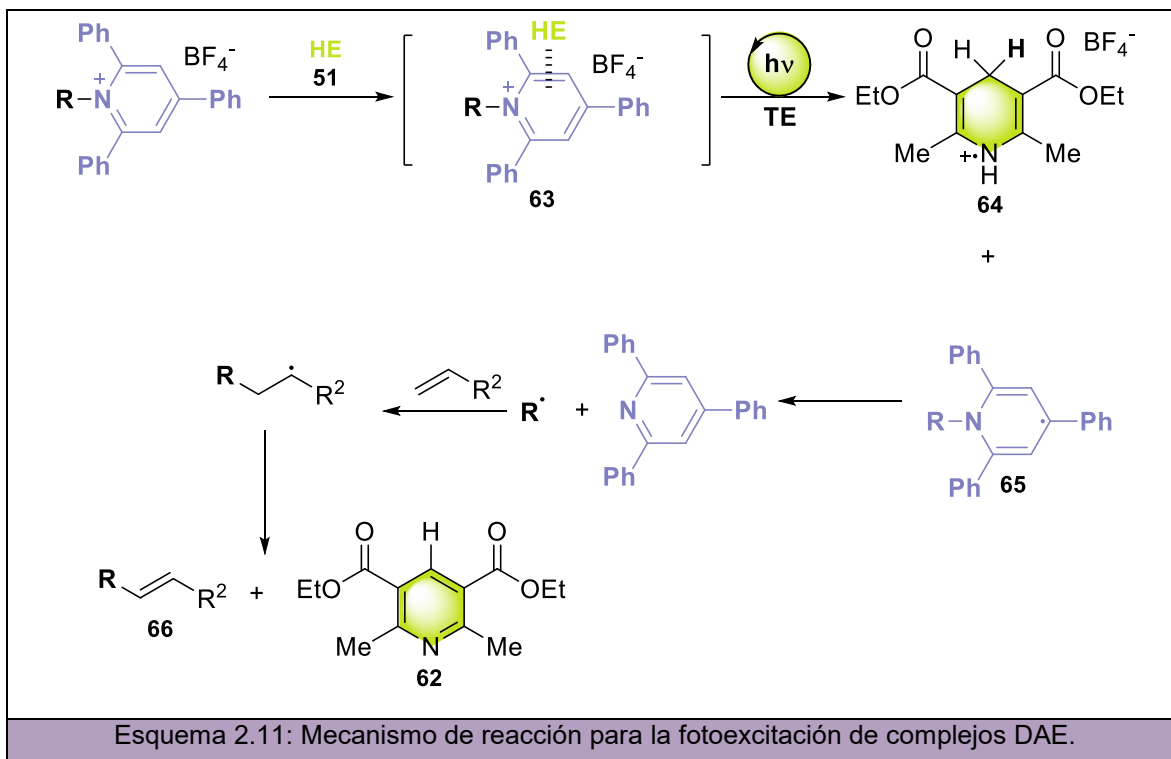
Con los continuos avances en fotocatalisis con luz visible, también se han utilizado las dihidropiridinas como fuente tanto de electrones como de protones en numerosos procesos de catálisis foto-redox. Así, un amplio número de transformaciones orgánicas que involucran el uso de metales como FC, tales como complejos de Ir,⁷⁴⁻⁷⁷ Ru^{75,78-82} o Cu,⁸³ utilizan HEs que actúan como agentes co-reductores en el proceso de reducción. A continuación, puede observarse en detalle el mecanismo de reacción para la foto-deshalogenación llevada a cabo utilizando el complejo *fac*-Ir(ppy)₃ (**41**) como fotocatalizador y el HE **59** como agente reductor (Esquema 2.10).⁷⁶ Luego de la irradiación, el FC fotoexcitado Ir^{3+*} reacciona mediante una TE con el sustrato RX, generando el radical intermediario R del mismo y la especie Ir⁴⁺. Seguidamente, el producto de reducción es formado por una transferencia de hidrógeno entre el HE **59** y el radical R[•]. Una última TE entre el radical del HE generado y el FC Ir⁴⁺ regenera el FC Ir³⁺ formando el catión del HE que, finalmente, se desprotona para dar la piridina correspondiente **62**.



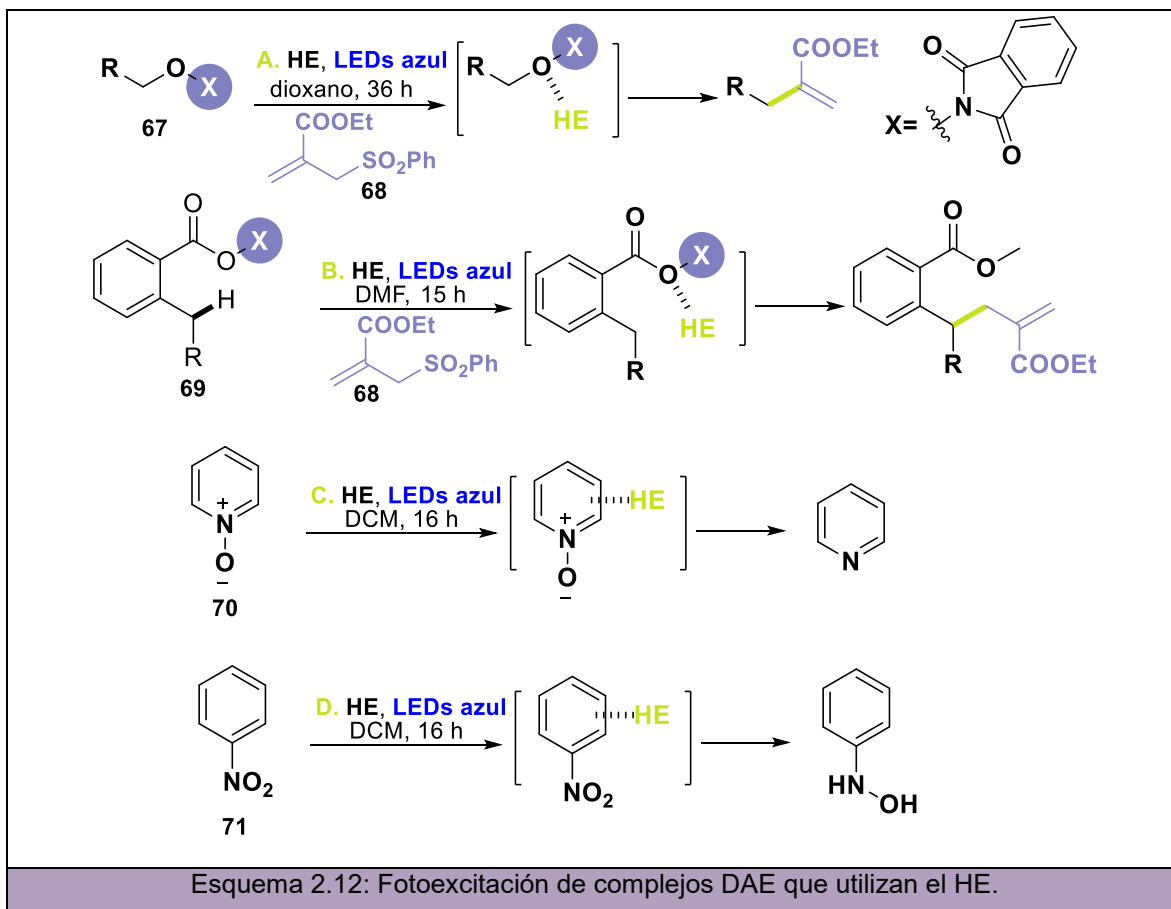
2.1.2.3 HE en complejos donador-aceptor de electrones

Los HEs son capaces de fotoexcitarse mediante la absorción de luz convirtiéndose en especies potencialmente reductoras por sí mismas, sin la necesidad de la presencia de un FC. Recientemente se ha reportado la formación de un complejo DAE entre el HE y sales de *N*-alquilpiridonio **63**, el cual es capaz de generar radicales bajo irradiación con luz visible

en ausencia de un FC.⁸⁴ Tal como se describe en el mecanismo del Esquema 2.11, el complejo DAE se forma *in situ* y es capaz de llevar a cabo la TEF generando el radical catión del HE **64** y el radical **65** el cual rápidamente fragmenta para dar el radical alquilo (R). Por último, este radical se adiciona a un alqueno y, con una posterior transferencia de hidrógeno por parte del radical catión del HE, forma el producto final **66**.

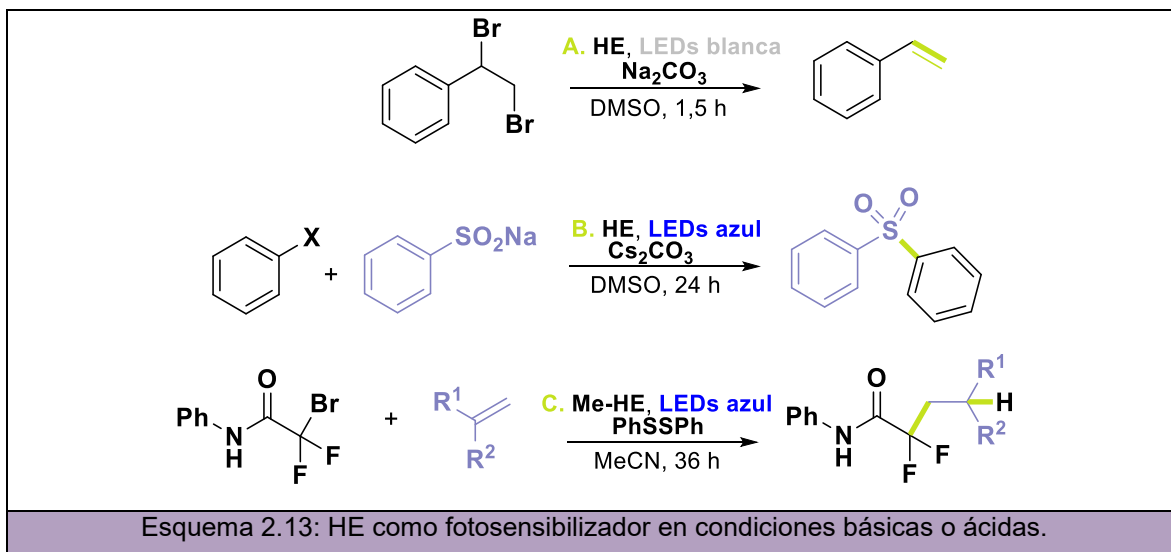


El complejo formado entre el HE y derivados de *N*-alcoxil naftalimidias (**67**), capaz de absorber en el visible, también fue reportado utilizando, en este caso, la alil sulfona **68** como aceptor de electrones para llevar a cabo la funcionalización deseada⁸⁵ (Esquema 2.12 **A**). Por otro lado, *N*-aciloxi naftalimidias⁸⁶ (**69**), utilizadas para formar el complejo DAE con el HE, también permitieron la adición a **68** (Esquema 2.12 **B**). En 2020, von Wangelin y colaboradores desarrollaron un protocolo similar para la deoxigenación de *N*-óxidos de heteroarilo **70** y nitroarenos **71**⁸⁷ (Esquema 2.12 **C** y **D**, respectivamente), en donde un complejo DAE entre el sustrato de partida correspondiente y el HE es capaz de fotoexcitarse al ser irradiado con LEDs azul para dar el correspondiente producto de reducción.



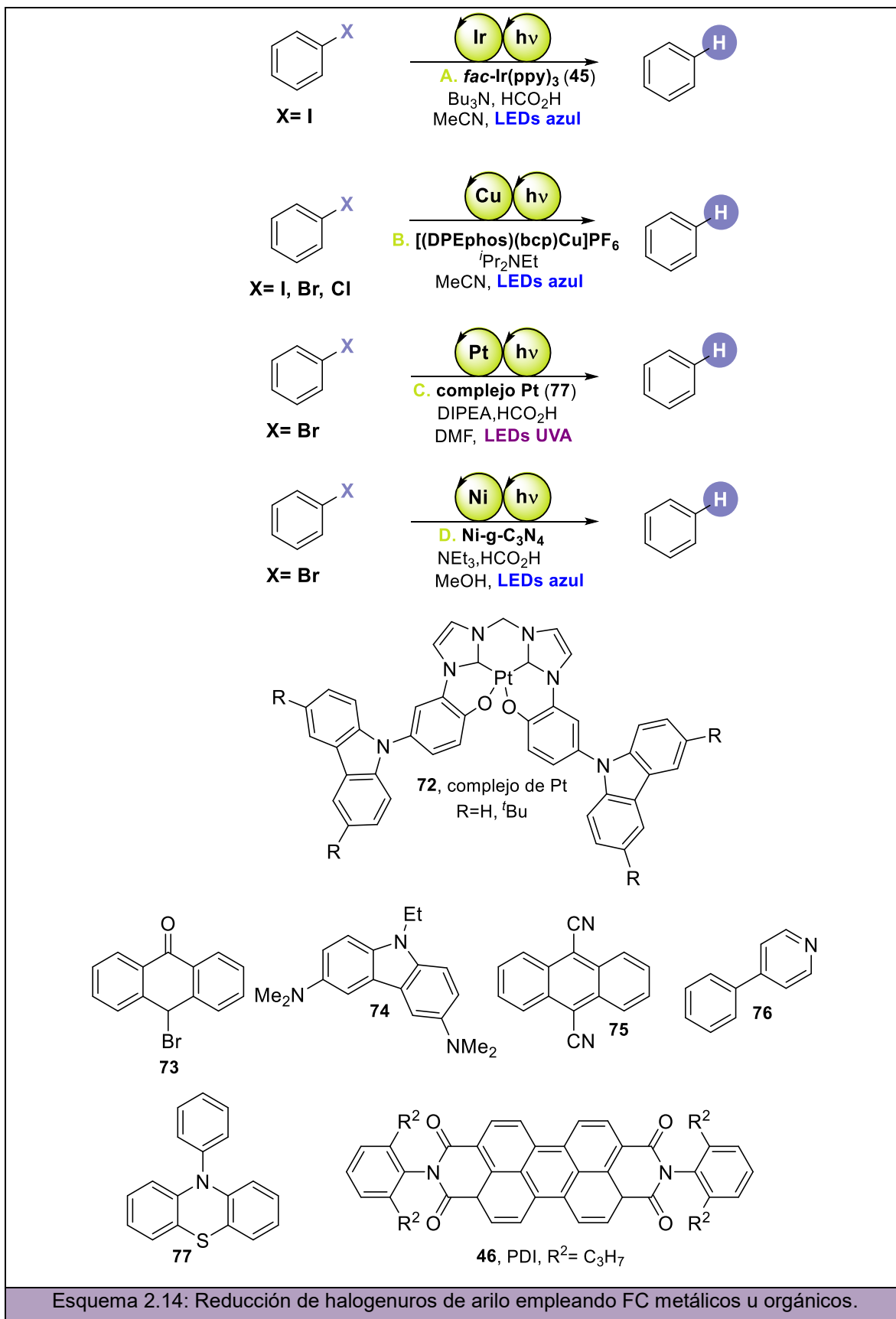
2.1.2.4 HE como fotosensibilizador en reacciones fotoestimuladas

Por último, se ha demostrado que el HE es capaz de actuar como un fotosensibilizador cuando es tratado bajo condiciones tanto alcalinas como ácidas. En presencia de una base como el Na_2CO_3 y, mediante la absorción de luz visible, es capaz de generar radicales para la obtención de alquenos a partir de la debrominación de compuestos dibromados⁸⁸ (Esquema 2.13 **A**). También ha sido utilizado en la síntesis de difenilsulfonas con Cs_2CO_3 como base⁸⁹ (Esquema 2.13 **B**). A diferencia de estas últimas reacciones que involucran el uso de bases, la acetamidación de alquenos (Esquema 2.13 **C**) ha sido llevada a cabo bajo condiciones ácidas ($\text{pH} = 3-4$)⁹⁰ debido a la formación de HBr durante el proceso de reducción. En este mecanismo, el HE es utilizado como donador de hidrógeno y también como donador de electrones y en donde la fotoreducción es catalizada por el radical fenilsulfanilo.



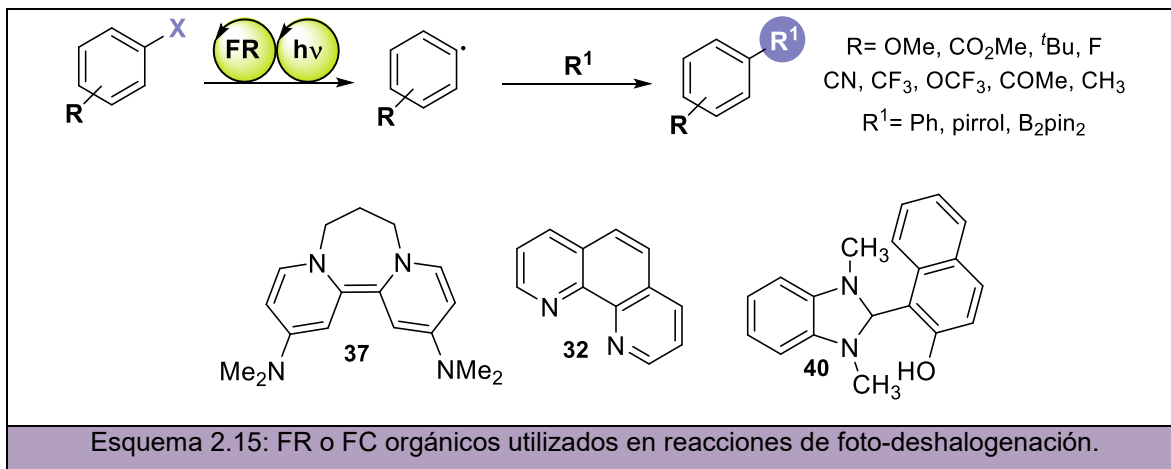
2.1.3 Reacciones de deshalogenación empleando luz visible

La TEF también es una alternativa sintética muy utilizada en otro tipo de reacciones de reducción como lo son las deshalogenaciones. En los últimos años complejos de metales de transición como Ir,⁷⁶ Cu,⁹¹ Pt (**72**)⁹² o Ni sobre nitruro de carbono⁹³ han sido utilizados para llevar a cabo reducciones de halogenuros de arilo bajo irradiación con luz visible (Esquema 2.14). También FC orgánicos como **73-77** y **46** han sido empleados en reducción de halogenuros de arilo.⁹⁴⁻¹⁰⁰



Esquema 2.14: Reducción de halogenuros de arilo empleando FC metálicos u orgánicos.

Por último, también está reportado en bibliografía el uso de fotoreductores (FR) en reacciones que involucran la generación de radicales arilos con luz visible y que, a diferencia de los FC, se utilizan en cantidades estequiométricas.¹⁰¹⁻¹⁰³ Por ejemplo, los FR **37**, **32** y **40** son utilizados en reacciones que involucran la generación de radicales arilos con luz visible (Esquema 2.15). En algunos casos, como por ejemplo en el uso de **32** ó **40** como fotosensibilizadores, es necesario el agregado de una base como KO^tBu para formar el complejo DAE responsable de la fotoexcitación.



2.2 OBJETIVOS

Dada la importancia de las sulfonamidas como grupos protectores de nitrógeno presente en moléculas complejas y, en base a los antecedentes existentes para la remoción estos grupos sulfonilos, resulta de gran interés el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas para el clivaje del enlace N-S (u O-S) que eviten el uso de temperaturas elevadas, solventes o ligandos tóxicos e incluso el uso de metales de transición como catalizadores. De esta manera, se plantean como objetivos de este capítulo:

- Desarrollar una metodología sintética que permita desproteger *N*-sulfonil heterociclos, bencensulfonatos y *N*-aril-*N*-alquil sulfonamidas en condiciones de reacción suaves.
- Estudiar los mecanismos involucrados en las reacciones de *N*-desprotección.
- Extender la metodología empleada a otro tipo de reacciones como la reducción de haloarenos.
- Evaluar la actividad biológica de las sulfonamidas preparadas para la desprotección.

2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este capítulo han sido seccionados en cinco partes: preparación de los precursores, reacciones de *N*-desulfonilación en condiciones oscuras,

desprotección empleando HE y luz visible, extensión de esta última metodología a reacciones de deshalogenación y, por último, ensayos de actividad antiproliferativa de las sulfonamidas preparadas.

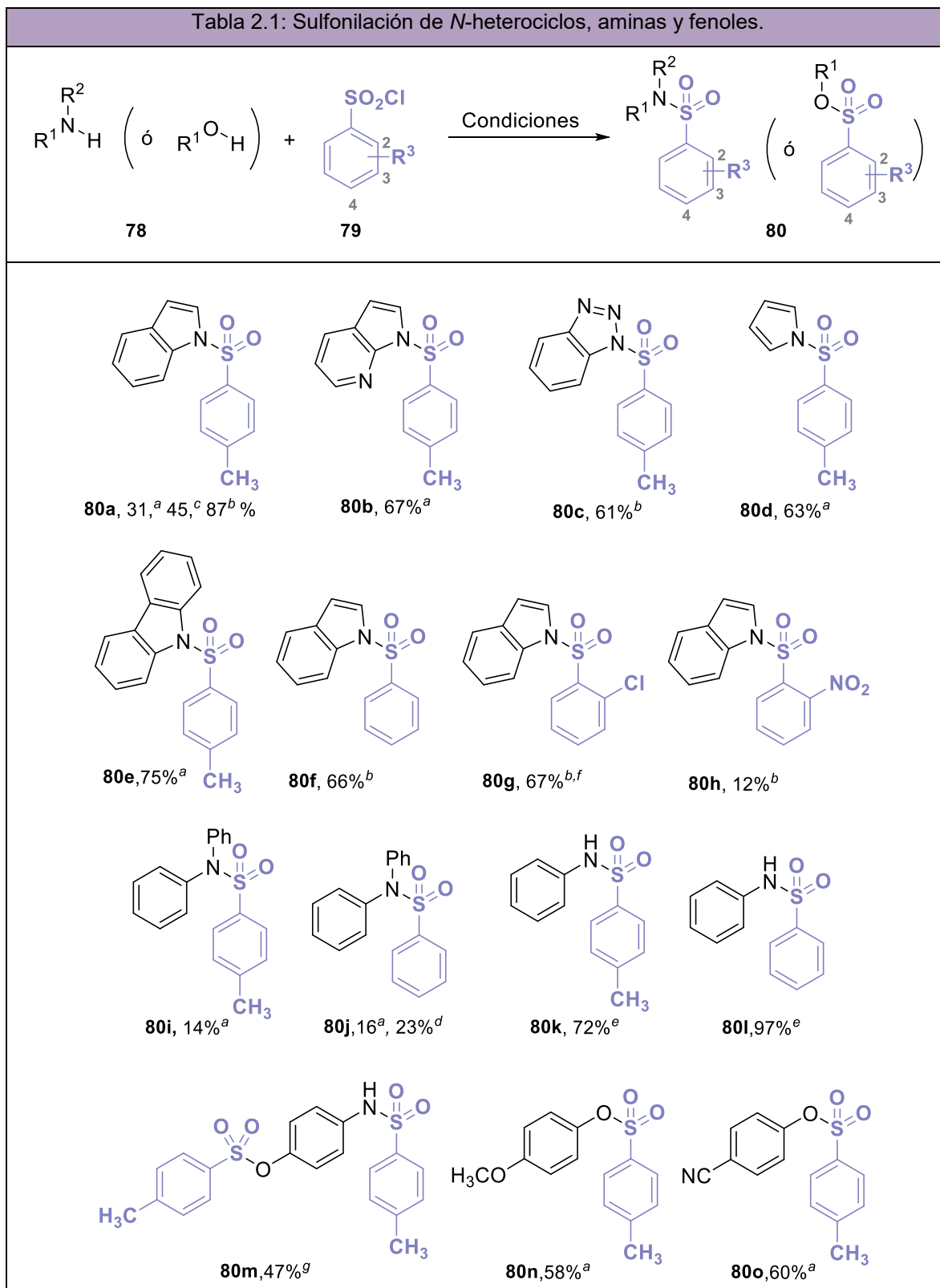
2.3.1 Preparación de los precursores: sulfonamidas y sulfonatos

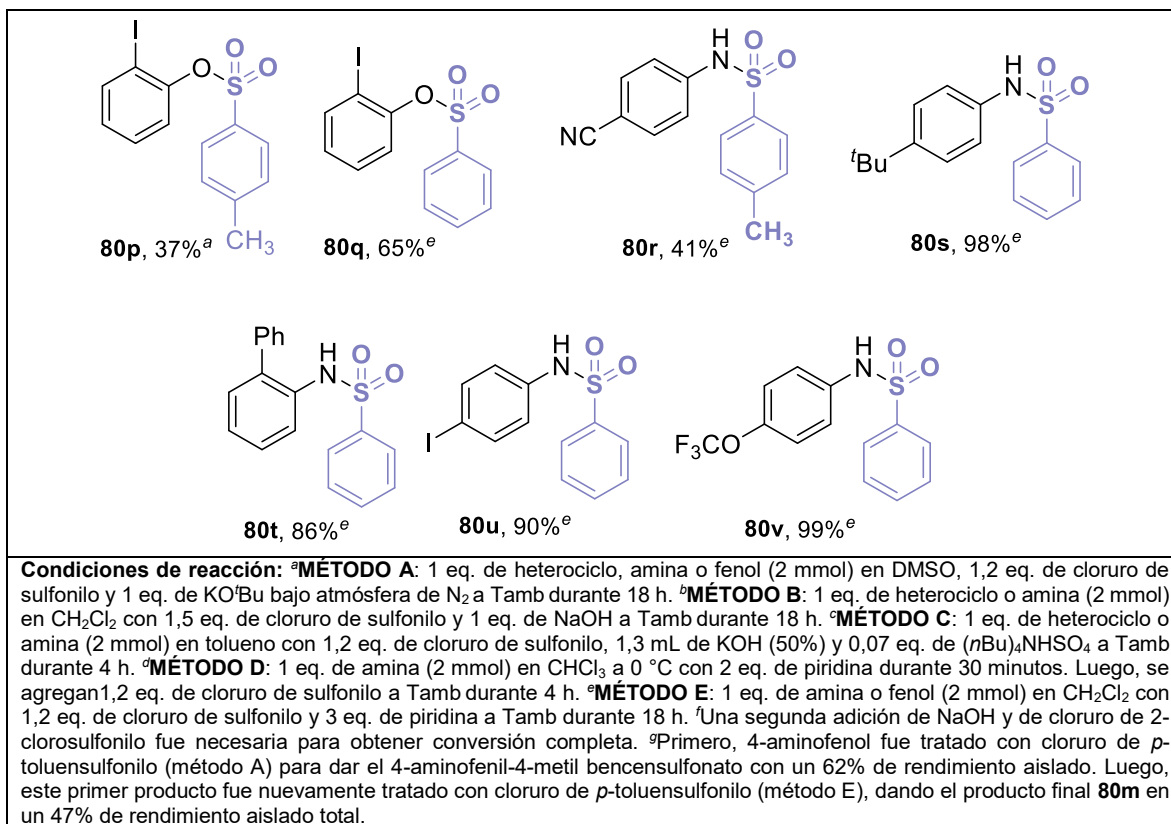
2.3.1.1 Métodos empleados en la sulfonilación de *N*-heterociclos, aminas y fenoles

Los sustratos estudiados **80** fueron preparados partiendo de diferentes heterociclos, aminas o fenoles (**78**), disponibles comercialmente y, el correspondiente cloruro de sulfonilo (**79**, R³= CH₃, H, Cl ó NO₂) empleando diferentes condiciones de reacción previamente reportadas en bibliografía (Métodos A-E), las cuales se detallan a continuación en la Tabla 2.1. Tal como se puede observar, los derivados tosilados de indol (**80a**), 7-aza-indol (**80b**), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (**80c**), pirrol (**80d**) y 9*H*-carbazol (**80e**) fueron sintetizados con rendimientos aislados de moderados a muy buenos (61-87%). Particularmente, para la obtención de **80a**, diferentes metodologías reportadas fueron ensayadas encontrando que el rendimiento aislado depende considerablemente de las condiciones experimentales. Así, en presencia de 1 eq. de KO^tBu en DMSO, **80a** fue obtenido en un 31% de rendimiento aislado (método A). Cuando se utilizó KOH como base el rendimiento aumentó a un 45% (método C) mientras que, 87% de **80a** se obtuvo cuando indol fue tratado con NaOH en CH₂Cl₂ durante 18 horas (método B). Además, el indol fue protegido con otros grupos sulfonilos obteniendo los compuestos **80f-h** con rendimientos de regulares a buenos (12-67%). Cabe resaltar que, al tratarse de metodologías clásicas ya descritas en bibliografía, no se optimizó el rendimiento de estos compuestos.

Siguiendo estas metodologías sintéticas, diversas aril sulfonamidas fueron sintetizadas partiendo de difenil amina (**80i-j**, 14-23%, respectivamente) o anilina (**80k-l**, 72-97%) e incluso se obtuvo el 4-aminofenol disulfonilado **80m** en un 47% de rendimiento aislado. Por último, se obtuvieron también fenil bencensulfonatos con buenos rendimientos aislados (**80n-q**, 37-65%) y una gran variedad de *N*-aril sulfonamidas con grupos tanto donadores como aceptores de electrones como sustituyentes (**80r-v**, 41-99%).

Tabla 2.1: Sulfonilación de *N*-heterociclos, aminas y fenoles.

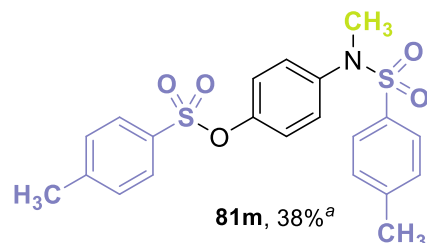
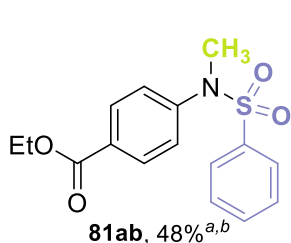
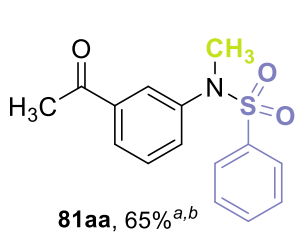
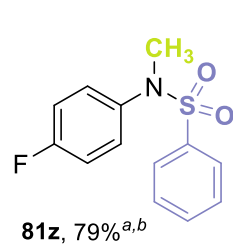
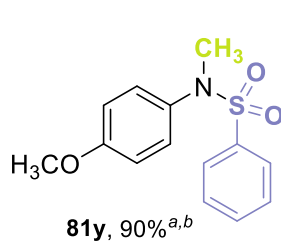
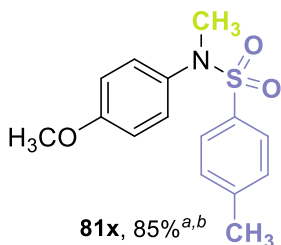
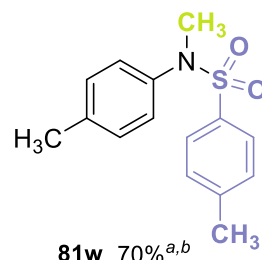
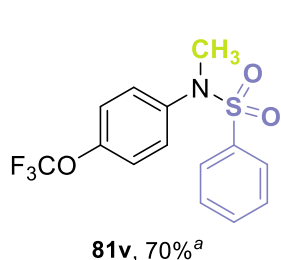
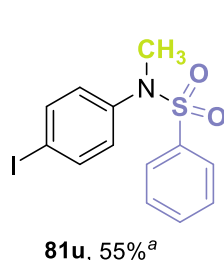
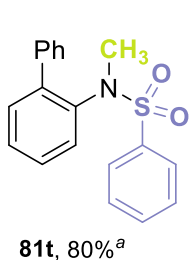
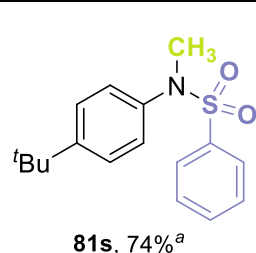
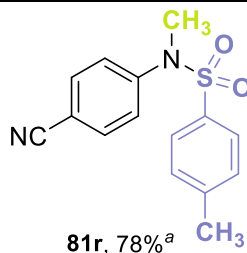
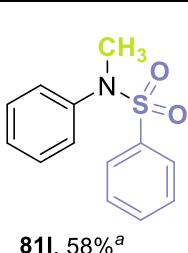
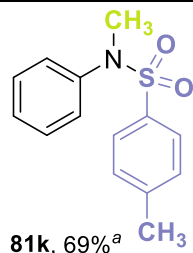
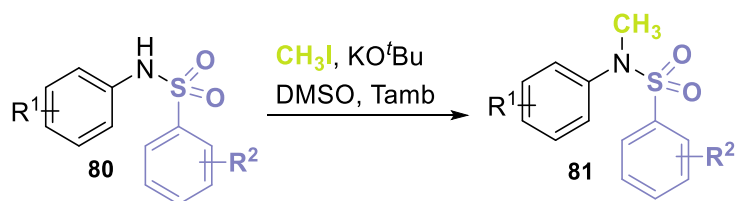




2.3.1.2 Métodos empleados para la metilación de las sulfonamidas preparadas

Una vez sulfonilados los sustratos **80**, se llevaron a cabo reacciones de metilación con el fin de obtener *N*-metil-*N*-arilsulfonamidas (**81**) para su posterior uso como sustratos de partida. Para tal fin, las aril sulfonamidas previamente preparadas (**80k-l**, **80r-v** y **80v**) fueron tratadas con yoduro de metilo en DMSO utilizando KO^tBu como base. Los compuestos **81w-ab** fueron particularmente obtenidos mediante una síntesis *one-pot* partiendo de la correspondiente anilina como sustrato de partida y obteniendo el producto final luego de la correspondiente sulfonilación seguida de la reacción metilación. Los rendimientos aislados de las sulfonamidas metiladas (38-90%) pueden observarse en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Metilación de las sulfonamidas preparadas.



Condiciones de reacción: ^aMÉTODO F: 1 eq. de sulfonamida en DMSO y 3 eq. de iodometano y KO^tBu bajo atmósfera de N₂. ^bRendimiento global obtenido partiendo de la correspondiente amina (síntesis *one-pot*) utilizando los métodos E y F.

2.3.2 Reacciones de *N*-desulfonilación en condiciones oscuras

2.3.2.1 Optimización de las condiciones de desprotección

N-tosilindol (**80a**) fue el sustrato elegido para optimizar las condiciones de reacción de la desprotección a temperatura ambiente (T_{amb}). Tal como se presenta en la Tabla 2.3, 49% de indol desprotegido **82a** se obtuvo cuando la reacción de *N*-desulfonilación fue llevada a cabo en DMF durante 1 hora utilizando 3 eq. de KO^tBu (entrada 1). Sin embargo, el rendimiento de desprotección se incrementa notablemente a 96% cuando DMF es reemplazado por DMSO como solvente (entrada 2). El proceso de *N*-desulfonilación se ve fuertemente influenciado por la naturaleza del solvente, encontrándose que tanto THF como EtOH tampoco funcionan (**82a** en un 26% y trazas respectivamente, entradas 3 y 4). La cantidad y naturaleza de la base también fueron evaluadas observando que, la reacción es incompleta cuando menores cantidades de base son utilizadas (entrada 5). La reacción tampoco funciona cuando KO^tBu es reemplazado por otras bases como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o KOH (entradas 6-8) e incluso aún calentando a $65^\circ C$ el rendimiento de desprotección es de un 12% (entrada 9). Finalmente, 21 y 84% de rendimiento de **82a** se obtiene cuando bases como NaH o NaO^tBu son empleadas (entradas 10 y 11).

Tabla 2.3: Optimización de las condiciones de desulfonilación.^a

Entrada	Base, solvente	Rendimiento 82a (%) ^b
1	KO^tBu , DMF	49
2	KO^tBu, DMSO	96 (91^c)
3	KO^tBu , THF	26
4	KO^tBu , EtOH	< 5
5	1,1 eq. KO^tBu , DMSO	48 ^d
6	K_2CO_3 , DMSO	--
7	Cs_2CO_3 , DMSO	--
8	KOH , DMSO	--
9	KOH , $65^\circ C$, DMSO	12
10	NaH , DMSO	21
11	NaO^tBu , DMSO	84

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N_2 usando 1 eq. de sulfonilindol **80a** en 1 mL de solvente y utilizando 3 eq. de base. El equipo de reacción fue cubierto de la luz con papel aluminio.
^bRendimientos cuantificados por cromatografía de gases (CG) utilizando el método del estándar interno. ^cRendimiento aislado por cromatografía en columna. ^dSe utilizó 1,1 eq. de base.

2.3.2.2 Alcances y limitaciones sintéticas de la desprotección en condiciones oscuras

Una vez determinadas las condiciones de reacción óptimas para la desprotección (Tabla 2.3, entrada 2), una serie de *N*-sulfonil heterociclos fueron eficazmente desprotegidos utilizando únicamente 3 eq. de KO^tBu en DMSO a Tamb. Tal como se observa en la Tabla 2.4, los sulfonilos derivados de 7-aza-indol **80b**, benzotriazol **80c** y pirrol **80d** fueron completamente desprotegidos en una hora (entradas 1-3) mientras que, sólo un 47% de carbazol **80e** fue obtenido incluso luego de 3 horas de reacción (entrada 4). Otros grupos sulfonilos fueron probados como grupos protectores tales como bencensulfonilo **80f**, 2-clorobencensulfonilo **80g** y 2-nitrobencensulfonilo **80h**, encontrándose también muy buenos rendimientos de desprotección (entradas 5-7). Además, con el fin de demostrar la utilidad sintética de este método, se llevó a cabo la desprotección del sustrato **80f** a mayores concentraciones. Tal como se observa en la entrada 5, el producto **82a** fue obtenido sin cambios en el rendimiento aislado cuando la concentración del sustrato de partida se incrementa de 0,1 a 0,5 mmol por mL de DMSO. Incluso se logró un muy buen rendimiento aislado (86% de **82a**) cuando la reacción fue escalada a 1 gramo inicial de reactivo de partida.

Tabla 2.4: Desulfonilación de <i>N</i> -sulfonil indoles y otros heterociclos relacionados. ^a			
Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento 82 (%) ^b
1	 80b	 82b	87
2	 80c	 82c	67

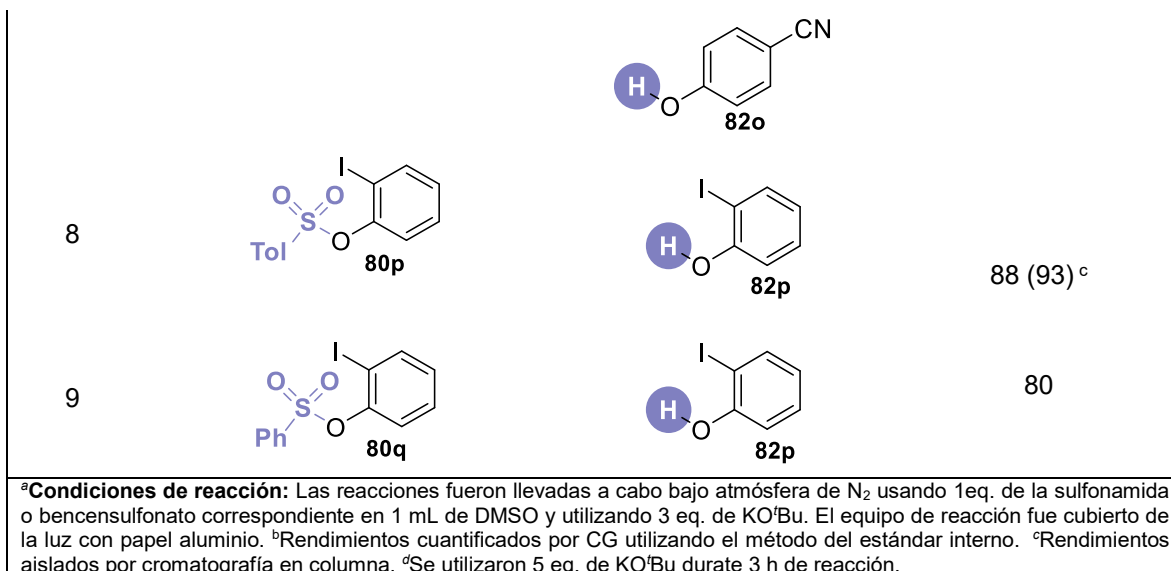
3			99
4			47 (1h), 48 (3h) ^c
5			91, 88 ^d , 86 ^e
6			88
7			93

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ usando 1 eq. del *N*-sulfonil heterociclo correspondiente en 1 mL de DMSO y utilizando 3 eq. de KO^tBu. El equipo de reacción fue cubierto de la luz con papel aluminio ^bRendimientos aislados por cromatografía en columna. ^c*N*-tosil carbazol fue recuperado en un 50%. ^dReacción llevada a cabo 5 veces más concentrada (0,5 mmol de **80f** en 1mL de DMSO). ^eReacción llevada a cabo partiendo de 1 g de **80f** en 7,8 mL de DMSO.

Para continuar evaluando el alcance sintético, se llevó a cabo también la reacción de desulfonilación en *N*-arilsulfonamidas y fenilbencensulfonatos. Para ello, *N,N*-difenil tosilamina **80i** fue elegida como primer sustrato, logrando un 72% de difenil amina **82i** como producto de *N*-desulfonilación (Tabla 2.5 entrada 1). Sin embargo, *N,N*-difenil bencensulfonamida **80j** o las arilsulfonamidas **80k** y **81k** no dieron los correspondientes productos de *N*-desulfonilación **82i**, **82k** y **82k'** (entradas 2-4). Estos resultados permitieron explorar el clivaje del grupo sulfonilo de manera selectiva. De esta manera, el sustrato politosilado (**81m**) fue examinado utilizando, en este caso, 5 eq. de KO^tBu durante 3 horas de reacción permitiendo la ruptura selectiva del enlace O-S sobre el N-S, obteniéndose así **82m** un 44% de rendimiento aislado (Tabla 2.5, entrada 5).

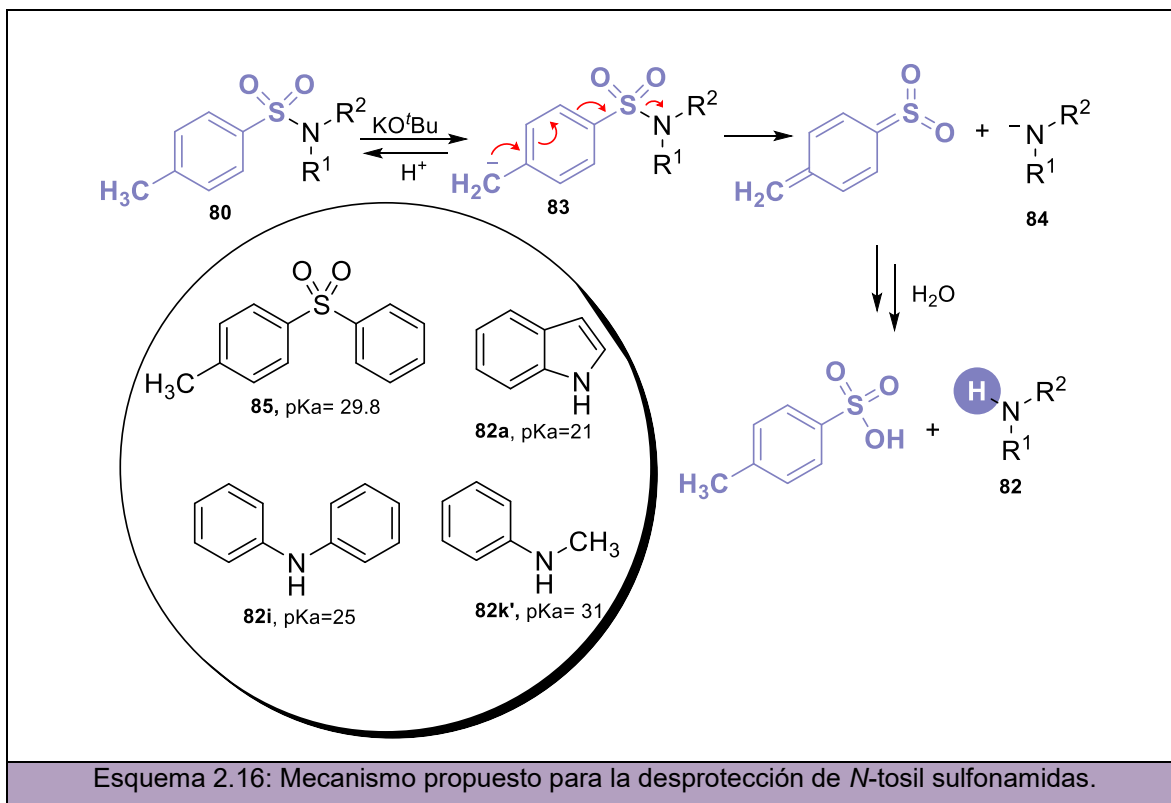
Por último y, en base a este clivaje selectivo, se procedió a estudiar varios bencensulfonatos como sustratos (**80n-q**) siguiendo este mismo protocolo. Así, se obtuvieron los correspondientes fenoles **82n-p** con muy buenos rendimientos de desprotección (74-89%) usando únicamente KO^tBu en DMSO a Tamb (entradas 6-9).

Tabla 2.5: Desprotección de <i>N</i> -sulfonilaminas y bencensulfonatos. ^a			
Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento 82 (%) ^b
1	 80i	 82i	72
2	 80j	 82i	--
3	 80k	 82k	--
4	 81k	 82k'	10
5	 81m	 82m	44 ^{c,d}
6	 80n	 82n	74 (75) ^c
7	 80o	 82n	89 (90) ^c



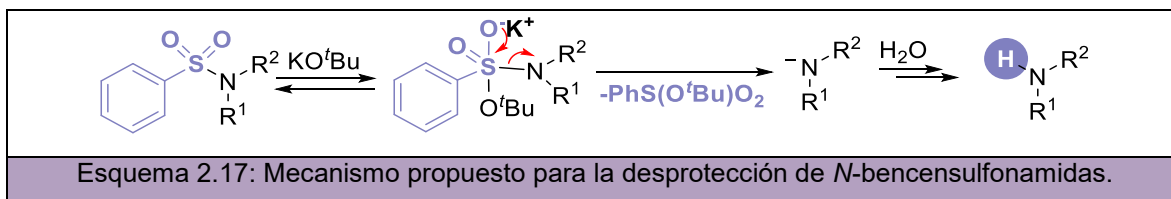
2.3.2.3 Mecanismo propuesto para la desprotección en condiciones oscuras

En el Esquema 2.16 se presenta un posible mecanismo para la reacción de *N*-desulfonilación estudiada. A pesar de que el pK_a (desprotonación de grupo CH₃) de la toluensulfonamida es desconocido, puede ser aproximado al pK_a de **85** el cual es de 29.8 en DMSO.¹⁰⁴

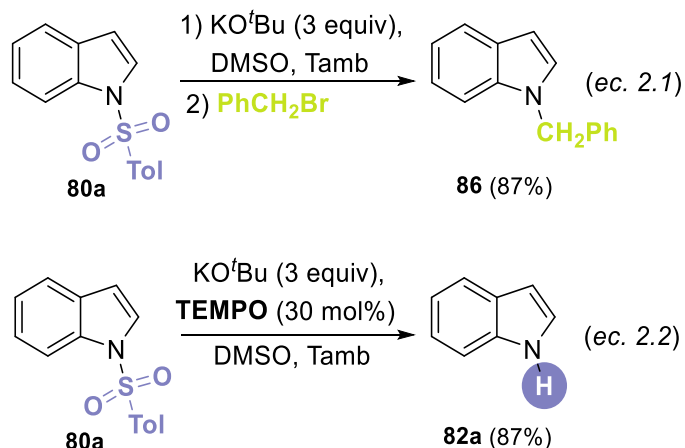


La *N*-tosilsulfonamida es capaz de formar el correspondiente anión **83** en presencia de KO^tBu como base (^tBuOH, pK_a = 32.2), el cual es experimentalmente indicado por un cambio en la coloración de la solución (el medio se vuelve color azul). Así, el enlace N-S del anión **83** fragmenta generando el anión amiduro **84** el cual, luego de la protonación del medio de reacción (al finalizar la reacción), forma el producto de *N*-desulfonilación **82**. Esta fragmentación está termodinámicamente controlada por la acidez (pK_a) del producto final **82**. Como la base conjugada del compuesto **80** (ó **85**) es más básica que las correspondientes bases conjugadas del indol **82a** (pK_a = 21.0 en DMSO) y de la difenil amina **82i** (pK_a = 25.0 en DMSO), entonces el proceso de desulfonilación está favorecido para el *N*-tosil indol (**80a**) y la difenil *N*-tosil amina (**80i**). Mientras que, en el caso de la *N*-metil-*N*-fenil tosilamina (**81k**), esta fragmentación no tiene lugar debido a que el valor de pK_a es más alto (anilina, pK_a = 30.6 en DMSO).

Por otro lado, se propone un mecanismo diferente para la desprotección de las *N*-bencensulfonamidas (Esquema 2.17) que carecen del grupo -CH₃ que pueda desprotonarse. El mecanismo propuesto involucra un ataque directo de la base (KO^tBu) al átomo de azufre. Este comportamiento explica la reactividad de los indoles **80f-h** con bencensulfonilo, 2-cloro- y 2-nitro-bencensulfonilo como grupos protectores. A su vez, se plantea que en el caso de la *N,N*-difenilbencensulfonamida **80j** que resultó no reactiva en las condiciones de reacción estudiadas; esto se deba al alto impedimento estérico de la molécula que no permite el ataque nucleofílico de la base.



Finalmente, para demostrar que la reacción de *N*-desulfonilación bajo estas condiciones responde a un mecanismo polar, la desprotección de **80a** fue llevada a cabo agregando bromuro de bencilo al finalizar la reacción. En este caso, *N*-bencilindol **86** fue aislado cuantitativamente demostrando que se forma el anión del indol como intermediario de la reacción (Ecuación 2.1). También la reacción de **80a** se llevó a cabo en presencia de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (Ecuación 2.2) como atrapador de radicales, obteniendo un rendimiento de 87%, lo cual indica claramente la ausencia de radicales como intermediarios en el mecanismo de reacción.



2.3.3 Reacciones de *N*-desulfonilación empleando HE y luz visible

2.3.3.1 Optimización de las condiciones de desprotección fotoinducidas

Debido a que los sustratos **80j** y **81k** no reaccionaron bajo el mecanismo polar propuesto (Tabla 2.5, entradas 2 y 4), se decidió explorar la reacción de *N*-desulfonilación en condiciones fotoestimuladas. Como el anión dimsilo es capaz de formar radicales arilos a partir de halogenuros de arilo cuando es irradiado con luz visible,^{105,106} se llevó a cabo la reacción de *N*-desprotección del sustrato **80j** con KO^tBu en DMSO e irradiación con lámparas UV-visible ($\lambda > 350$ nm). De esta manera, luego de 3 horas de reacción, se obtuvo el producto de *N*-desulfonilación en un 65% de rendimiento (Tabla 2.6, entrada 1). Mejor rendimiento aún del producto **82i** fue obtenido cuando las lámparas UV-visible fueron reemplazadas por diodos emisores de luz (LEDs) azules ($\lambda = 467$ nm, 3W) (88%, entrada 2). Para descartar una posible fragmentación homolítica del sustrato, la reacción fotoinducida fue llevada a cabo en ausencia de base. Bajo estas condiciones, el sustrato **80j** fue recuperado en rendimientos cuantitativos (entrada 3).

Sin embargo, al emplear las mismas condiciones de reacción (KO^tBu, DMSO y LEDs 467 nm) con el sustrato **81i**, sólo se obtuvo un 20% del producto de *N*-desulfonilación **82k'** (Tabla 2.6, entrada 4). Probablemente, el potencial de reducción del anión dimsilo excitado no es suficiente para alcanzar la TE e iniciar la reacción. Según antecedentes bibliográficos, aniones de benzoatos y quinolinas sustituidos, previamente preparados en amoníaco líquido, se han utilizado como donadores de hidrógeno en reacciones de reducción.^{107,108} Teniendo en cuenta esto, se propuso el uso del anión del HE tanto como donador de electrones como de átomo de hidrógeno con el fin de promover la *N*-desulfonilación en *N*-metil-*N*-arilsulfonamidas como sustratos y como una estrategia sintética alternativa al uso

de catalizadores metálicos junto con el HE como donador de hidrógeno ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})\text{PF}_6]/\text{HE}^{64}$ y $[\text{Cu}(\text{dq})(\text{BINAP})\text{BF}_4]/\text{HE}$).⁶⁹

De esta manera, cuando la reacción de **81I** fue llevada a cabo usando 1 eq. de HE con 1,1 eq. de KO^tBu e irradiando con LEDs azul (467 nm) durante 17 horas, se obtuvo un 46% de **82k'** (Tabla 2.6, entrada 5). Además, se observó que incrementando aún más la cantidad de HE utilizada (1,3 y 1,5 eq.), el rendimiento aumentó notablemente (79 y 88% respectivamente, entradas 7 y 8). Finalmente, el producto **82k'** se obtuvo en un 98% cuando 2 eq. de HE fueron empleados (entrada 9). Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de *N*-desulfonilación en condiciones oscuras para así descartar una TE espontánea o un mecanismo polar al no observar conversión alguna a producto (Tabla 2.6, entrada 10).

Asimismo, se logró reducir notablemente el tiempo de reacción a 1 h (entrada 11), obteniendo el mismo rendimiento de **82k'** que a 17 h. También se realizaron otras pruebas como la reacción en ausencia de base (entrada 12) o el uso de otras bases y agentes reductores tales como la trietilamina (NEt_3) o la *N*-etildiisopropilamina (DIPEA) (entradas 13 y 14); sin embargo, en ningún caso se obtuvo el producto **82k'**. Finalmente, y con el objetivo de estudiar el mecanismo implicado en este tipo de desprotección, la reacción fotoinducida fue llevada a cabo en presencia de TEMPO y 1,1-difeniletileno como atrapadores de radicales y la misma fue parcialmente inhibida (entradas 15 y 16). Esto sugiere que, la formación de radicales podría estar involucrada en el mecanismo de reacción (Esquema 2.7).

Tabla 2.6: Optimización de las condiciones fotoestimuladas de desulfonilación.^a

Entrada	R ¹	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento 82 (%) ^b
1	Ph	h ν ($\lambda > 350$ nm), KO ^t Bu (3 eq.)	3	65 ^c
2	Ph	KO ^t Bu (3 eq.)	3	88
3	Ph	--	3	--
4	CH ₃	KO ^t Bu (3 eq.)	17	20
5	CH ₃	HE (1 eq.), KO ^t Bu (1,1 eq.)	17	46
6	CH ₃	HE (1 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	17	73
7	CH ₃	HE (1,3 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	17	79
8	CH ₃	HE (1,5 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	17	88
9	CH ₃	HE (2 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	17	98 (95) ^d
10	CH ₃	Oscuridad, HE (2 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	17	--
11	CH₃	HE (2 eq.), KO^tBu (2,2 eq.)	1	98
12	CH ₃	HE (2 eq.)	1	--
13	CH ₃	DIPEA (2 eq.)	1	--
14	CH ₃	Et ₃ N (2 eq.)	1	--
15	CH ₃	1,1-difenil eteno (0,5 eq.), HE (2 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	1	77
16	CH ₃	TEMPO (30%mol), HE (2 eq.), KO ^t Bu (2,2 eq.)	1	68

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fotoestimuladas fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ usando 1 eq. (0,1 mmol) de **80j** o **81i** y base y/o aditivo en 1 mL de DMSO e irradiando con LEDs 467 nm (3 W). ^bRendimientos cuantificados por cromatografía de gases (CG) utilizando el método del estándar interno. ^cLa reacción fue irradiada utilizando un reactor fotoquímico equipado con 2 lámparas HPIT 400 W ($\lambda > 350$ nm). ^dRendimiento aislado por cromatografía en columna.

2.3.3.2 Mecanismo propuesto de la reacción

El mecanismo propuesto para la reacción de *N*-desulfonilación fotoinducida en presencia del anión del HE se presenta en el Esquema 2.18. El anión del HE es fácilmente preparado *in situ* en presencia de KO^tBu en DMSO. La formación de este anión es rápidamente detectable por el cambio en la coloración de la solución: el HE **59** es de color amarillo mientras que su correspondiente anión presenta color anaranjado, lo cual indica que es, claramente, el agente que absorbe la luz en la región visible del espectro ($\lambda_{\text{máx}}=476$

nm). A continuación, se muestran los espectros UV-visible tanto para el HE (**59**), el cual presenta un $\lambda_{\text{máx}}=372$ nm (Figura 2.3 **A**), como para el anión del HE formado por el agregado de KO^tBu (Figura 2.3 **B**).

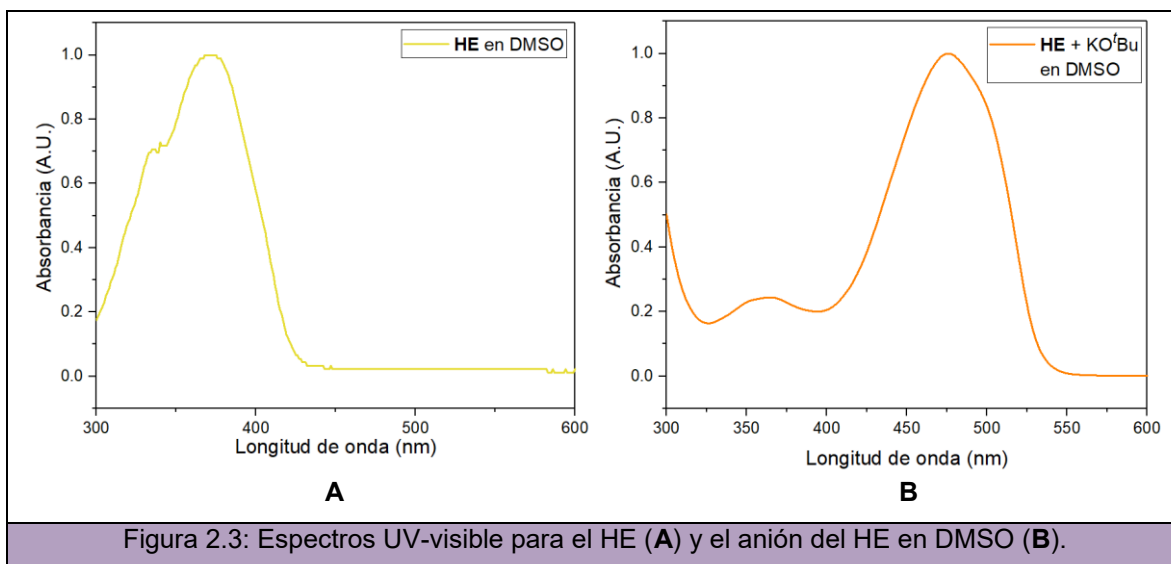
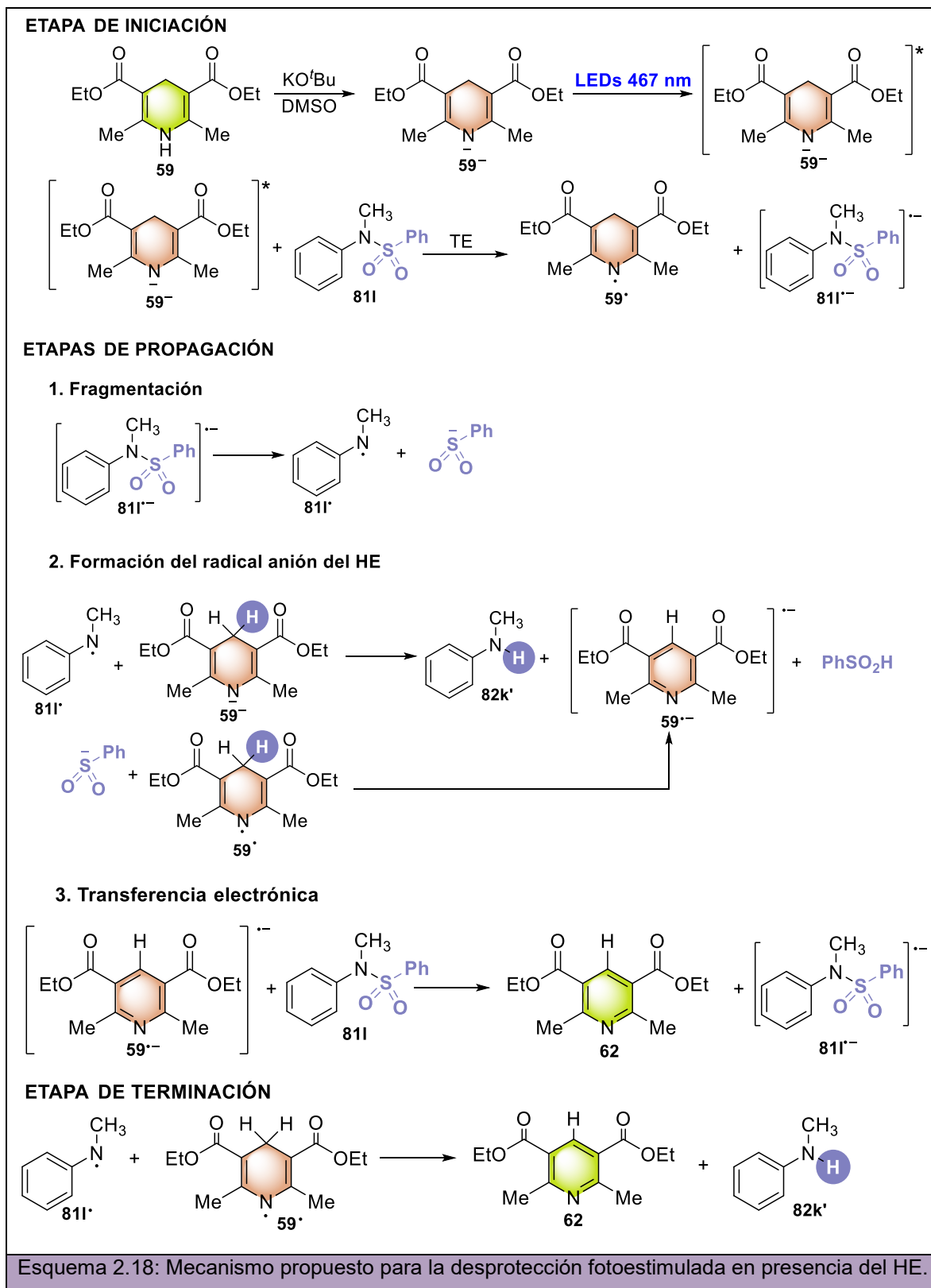


Figura 2.3: Espectros UV-visible para el HE (**A**) y el anión del HE en DMSO (**B**).

Luego de la irradiación con LEDs azul (467 nm), ocurre una TE entre el anión fotoexcitado del HE y el sustrato **81I**, formando así el radical anión de la molécula de sustrato (etapa de iniciación) y el radical del HE.

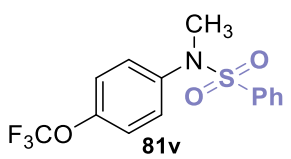
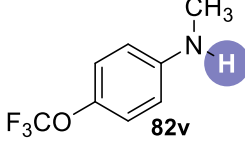
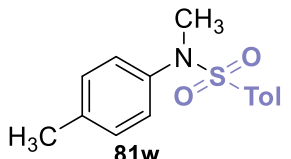
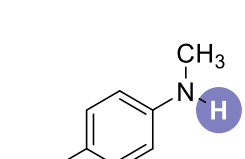
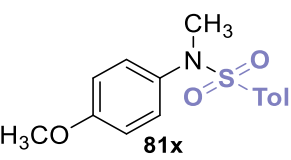
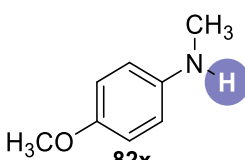
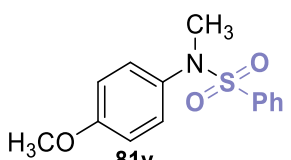
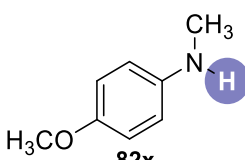
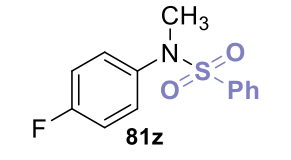
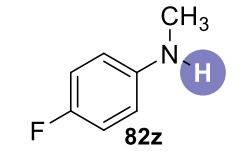
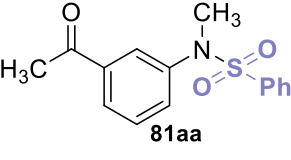
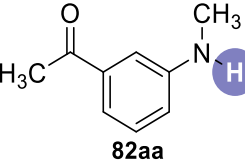
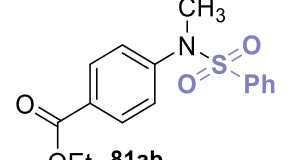
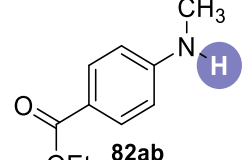
Una vez formado el radical anión del sustrato comienza la etapa de propagación que cuenta de 3 pasos: fragmentación, formación del radical anión del HE y TE. El clivaje N-S en este tipo de radicales aniones puede generar aniones o bien radicales centrados en el átomo de nitrógeno dependiendo de la naturaleza del *N*-sustituyente (Esquema 2.19). Particularmente, se sabe que tanto la *N*-tosil-*N,N*-fenil amina como la *N*-bencil-*N*-fenil-*p*-toluensulfonamida fragmentan generando radicales aminilos^{56,65} y los correspondientes aniones sulfonatos (Esquema 2.18, etapa 1). Como última etapa, una rápida transferencia de hidrógeno desde el anión del HE al radical aminilo permite finalmente alcanzar el producto de reducción **82k'** y el radical anión del HE (etapa 2). O bien, alternativamente, el anión sulfonato puede desprotonar al radical del HE, para dar el correspondiente radical anión del HE y ácido sulfónico. En ambos casos, la fuerza impulsora es la rearomatización del anión del HE (o del radical) para dar el radical anión del éster. Luego, ocurre una TE desde el radical anión formado al sustrato **81I** para dar, finalmente, el derivado de piridina y el radical anión de **81I**, el cual continuará el proceso radicalario en cadena (etapa 3). Por último, el intermediario radical del aminilo es capaz de generar el producto de reducción **82k'**, abstrayendo un hidrógeno del radical del HE (etapa de terminación).



2.3.3.3 Alcances y limitaciones sintéticas

Una vez planteado el posible mecanismo y teniendo determinadas las condiciones óptimas de reacción, se examinaron una serie de *N*-metil-*N*-aril sulfonamidas (**81k** y **81r-ac**) bajo irradiación con luz visible y en presencia del anión del HE. Tal como se puede observar en la Tabla 2.7, la reacción de *N*-desulfonilación fotoinducida exhibe gran tolerancia a numerosos grupos funcionales. En el caso de sulfonamidas *o*- ó *p*-sustituidas con grupos donadores (GDE) o tomadores de electrones (GTE), se obtienen los productos deseados **82** en rendimientos que van de regulares a excelentes (37-98%, entradas 1-11). Además, rendimientos similares se obtienen en caso de que el grupo protector presente en la molécula de sustrato sea tosilo (**81k**, **81r**, **81w**, **81x**) o bencensulfonilo (**81s-v**, **81y-ab**).

Tabla 2.7: Alcance sintético de la reacción de desulfonilación fotoestimulada. ^a			
<p style="text-align: center;"> R^1-C₆H₄-N(CH₃)-SO₂-R² $\xrightarrow[\text{DMSO, Tamb, 1h}]{\text{LEDs 467 nm, HE (2 eq.), KO}^t\text{Bu (2.2 eq.)}}$ R^1-C₆H₄-N(CH₃)-H </p> <p style="text-align: center;">81, R²= Ph ó Tol 82</p>			
Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento 82 (%) ^b
1			51
2			93 ^c
3			97 (80) ^c
4			98 (90) ^c
5			37

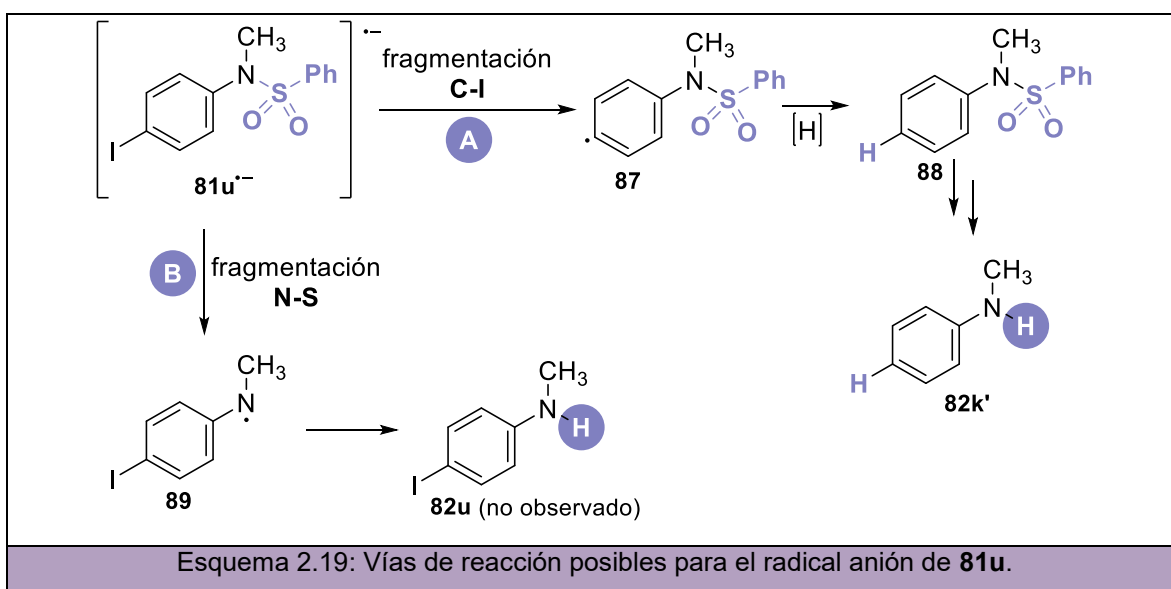
6	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem> 81v	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem> 82v	58 ^c
7	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(C)cc1</chem> 81w	 <chem>CN(C)c1ccc(C)cc1</chem> 82w	98
8	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(OC)cc1</chem> 81x	 <chem>CN(C)c1ccc(OC)cc1</chem> 82x	95 (80) ^c
9	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(OC)cc1</chem> 81y	 <chem>CN(C)c1ccc(OC)cc1</chem> 82x	64
10	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(F)cc1</chem> 81z	 <chem>CN(C)c1ccc(F)cc1</chem> 82z	85
11	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(CC(=O)C)cc1</chem> 81aa	 <chem>CN(C)c1ccc(CC(=O)C)cc1</chem> 82aa	90 (85) ^c
12	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)N(C)S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2</chem> 81ab	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)N(C)c2ccc(C)cc2</chem> 82ab	81

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fotoestimuladas fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ usando 1 eq. (0,1 mmol) de sustrato, 2 eq. de HE y 2,2 eq. de KO^tBu en 1 mL de DMSO e irradiando con LEDs 467 nm (3 W).
^bRendimientos cuantificados por CG utilizando el método del estándar interno. ^cRendimientos aislados por cromatografía en columna.

En el caso particular de la *N*-(4-iodofenil)-*N*-metilbencensulfonamida **81u** (Tabla 2.7, entrada 5) el producto deshalogenado **82k'** se obtiene como producto principal. Basándonos entonces en este último resultado y en el mecanismo presentado en el Esquema 2.19, se propone la formación del radical anión de **81u** como intermediario

(Esquema 2.8). Este radical anión tiene 2 vías de reacción posibles: puede ocurrir una fragmentación del enlace C-I para dar el radical **87**, el cual luego de la abstracción de hidrógeno genera inmediatamente el intermediario **88** (Esquema 2.19, **A**). Este intermediario es capaz de continuar reaccionando con el anión fotoexcitado del HE para dar finalmente el producto **82k'**. La otra posibilidad es que ocurra una fragmentación N-S que genere el radical **89**, el cual finalmente permite la obtención del producto **82u** con el átomo de iodo retenido en la molécula (Esquema 2.19, **B**). En este caso, el camino B es descartado debido a que el producto **87u** no es detectado en la reacción.

Con este resultado, además, se confirma la presencia de radicales aniones como intermediarios en el mecanismo propuesto de reacción fotoinducida (Esquema 2.18). La fragmentación C-I no se observa en el caso de los sustratos **80p** y **80q** en la primera metodología de desulfonilación (KO^tBu en DMSO a Tamb; Tabla 2.5, entradas 8 y 9), mostrando así una importante diferencia entre ambos mecanismos estudiados.



2.3.4 Reacciones de deshalogenación empleando HE y luz visible

2.3.4.1 Alcances y limitaciones sintéticas

Con el fin de continuar explorando el nuevo método sintético promovido por luz visible desarrollado anteriormente, se estudiaron otro tipo de reacciones de reducción como la reducción de halogenuros de arilo o heteroarilo (**90**) en presencia del anión del HE y luz visible. Como se muestra en la Tabla 2.8, tanto derivados iodados como bromados y clorados son eficazmente deshalogenados generando los correspondientes productos **91** con rendimientos de buenos a excelentes (entradas 1-10), utilizando luz visible como fuente de irradiación y el anión del HE como donador de electrones y de átomo de hidrógeno. Si

bien no se conoce el potencial de oxidación del anión dimsilo fotoexcitado, el potencial de oxidación del anión del HE fotoexcitado ($E_{\text{ox(HE-)/HE}} = -2.490 \text{ V}$)⁸⁹ parecería ser mayor debido a que este último logra reducir efectivamente bromuros y cloruros de arilo.^{105,106}

Tabla 2.8: Reducción fotoinducida de haloarenos en presencia del HE.^a

Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento 91 (%) ^b
1			81
2			82
3			90
4			89
5			93
6			76

7			59
8			66
9			45
10			40

^aCondiciones de reacción: Las reacciones fotoestimuladas fueron llevadas a cabo bajo atmosfera de N₂ usando 1 eq. (0,1 mmol) de halogenuro de arilo, 2 eq. de HE y 2,2 eq. de KO^tBu en 1 mL de DMSO e irradiando con LEDs 467 nm (3 W). ^bRendimientos cuantificados por CG utilizando el método del estándar interno.

2.3.5 Actividad antiproliferativa de las sulfonamidas estudiadas

Debido a que algunas sulfonamidas, previamente mencionadas, han sido estudiadas como agentes antitumorales, se decidió llevar a cabo la evaluación antiproliferativa de las sulfonamidas sintetizadas en este capítulo. Estas actividades fueron medidas durante una estadía doctoral corta en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” (Universidad de La Laguna, Tenerife, Islas Canarias) bajo la dirección del Prof. Dr. José M. Padrón. Para ello, se empleó el protocolo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de los EEUU¹⁰⁹ aplicando el ensayo colorimétrico con sulforodamina B (SRB).¹¹⁰

Se utilizaron seis líneas celulares que proceden de tumores sólidos humanos de distintos orígenes: A549 y SW1573 (pulmón), HBL-100 y T-47D (mama), HeLa (cuello de útero) y WiDr (colon). Inicialmente, todos los compuestos puros fueron totalmente disueltos en DMSO a 400 veces la concentración máxima de ensayo (100 μM) y las células control fueron expuestas a una concentración equivalente de DMSO (control negativo). Cada compuesto fue ensayado por triplicado en un rango de concentraciones de 1 a 100 μM.

La exposición de las sulfonamidas preparadas (**80-81**) a cada una de líneas celulares se realizó 24 horas después de la siembra de las células y se llevó a cabo durante un total de 48 horas a 37°C. Luego del tratamiento, se realizó el ensayo con SRB midiendo la densidad óptica (DO) de cada pocillo a 530 nm. Este ensayo se basa en la unión estequiométrica de SRB a las proteínas presentes en los pocillos en condiciones débilmente ácidas. Así, la cantidad de colorante unido se utiliza como indicador de la masa celular que, a su vez, se extrapola para medir la proliferación celular.

En las Tablas 2.9 y 2.10 se muestra la actividad antiproliferativa obtenida para cada una de las sulfonamidas empleadas en el estudio. Estos valores antiproliferativos, los cuales se presentan como inhibición del crecimiento celular al 50% (GI_{50}) y están informados con su respectiva desviación estándar, fueron obtenidos utilizando los valores de DO de los pocillos que contienen células no tratadas (control), células al inicio del tratamiento (T_0) es decir, antes de la exposición a los compuestos **80-81**, y células al final del tratamiento (T). Tal como se puede observar en la Tabla 2.9, los *N*-sulfonil heterociclos **85a-f** presentaron actividades de inhibición de crecimiento en las seis líneas celulares estudiadas en un rango de 0,31-35 μ M. Estos valores son comparables con la actividad antiproliferativa de compuestos activos conocidos utilizados como referencia: *cis*-plastino (CDDP) y 5-fluorouracilo (5-FU), cuyos rangos de actividades en las células estudiadas son de 1,8-23 y 2,2-49 μ M, respectivamente. El *N*-tosil cabrbazol **85e** resultó ser el compuesto más activo de la serie mostrando valores de GI_{50} entre 0,31 y 2,1 μ M.

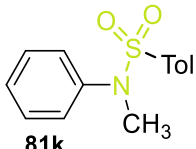
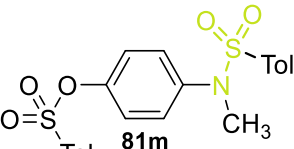
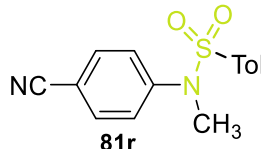
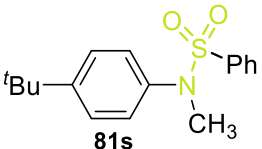
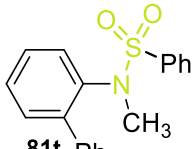
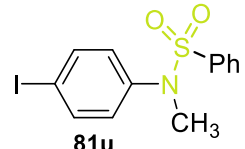
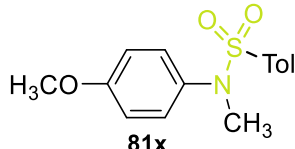
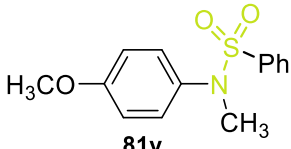
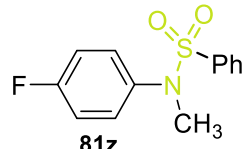
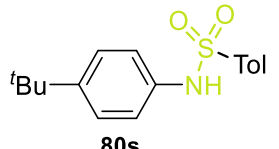
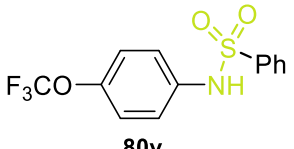
Tabla 2.9: Actividad antiproliferativa de *N*-sulfonil heterociclos **80**.

Tabla 2.9: Actividad antiproliferativa de <i>N</i> -sulfonil heterociclos 80 .						
	Línea celular, GI ₅₀ (μM) ^a					
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
80a	26 ± 11	25 ± 11	16 ± 5,0	20 ± 9,1	23 ± 9,8	23 ± 6,8
80b	22 ± 7,9	31 ± 2,5	20 ± 6,1	21 ± 8,6	28 ± 11	33 ± 6,8
80d	20 ± 6,7	35 ± 9,9	19 ± 4,6	18 ± 2,6	23 ± 1,0	25 ± 5,3
80e	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,3	0,31 ± 0,07	2,1 ± 0,7	0,32 ± 0,04	1,5 ± 0,4
80f	21 ± 9,3	27 ± 3,2	21 ± 8,0	21 ± 3,3	23 ± 6,9	24 ± 8,2
CDDP	4,9 ± 0,6	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,5	2,7 ± 0,4	17 ± 3,3	23 ± 4,3
5-FU	2,2 ± 0,3	4,4 ± 0,7	19 ± 1,2	3,3 ± 1,2	8,2 ± 2,0	49 ± 6,7

^aLos valores de actividad antiproliferativa se informan con su correspondiente desviación estándar. Todas las medidas de actividad fueron realizadas al menos por duplicado.

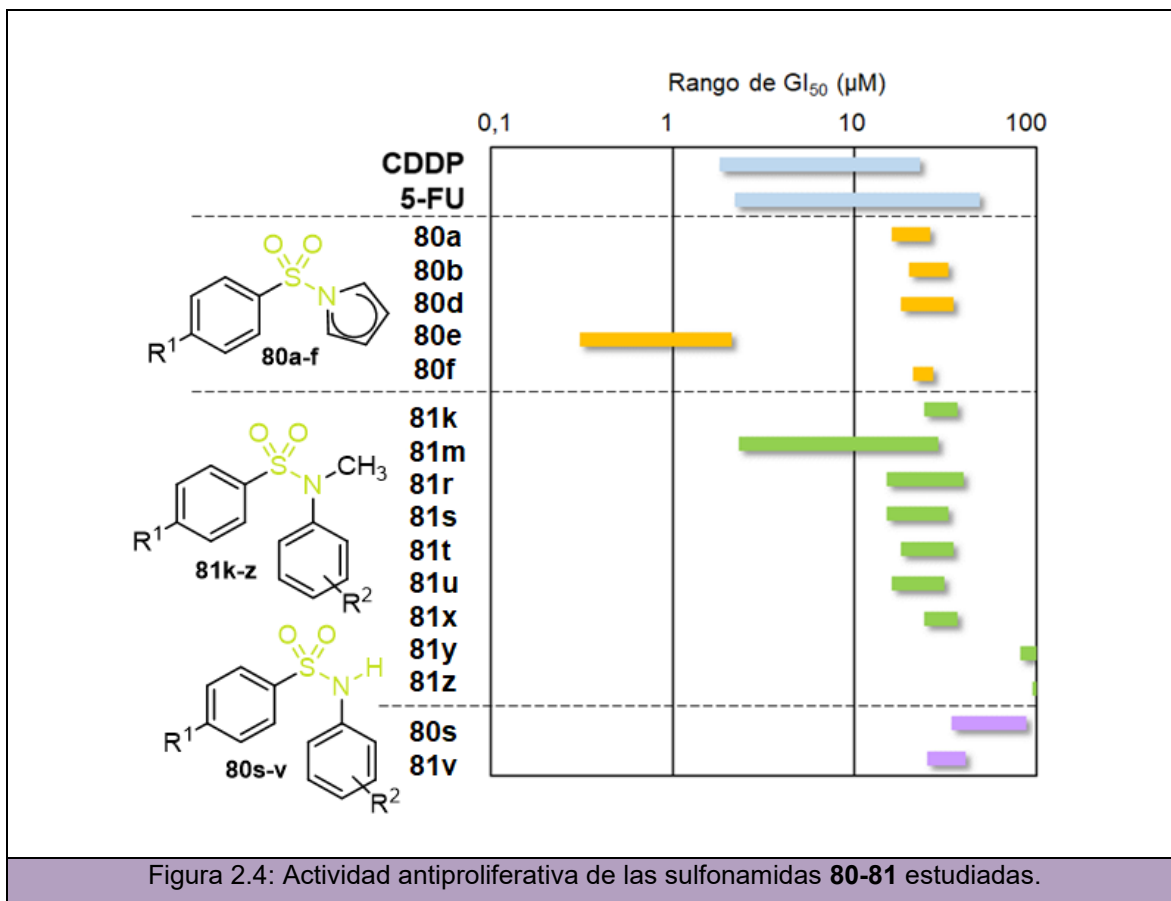
Por otro lado, las *N*-aril *N*-metilsulfonamidas estudiadas **81** también presentaron de moderadas a buenas actividades inhibitorias de crecimiento celular (2,3-87 μM) en comparación con las ya mencionadas referencias CDDP y 5-FU. Los valores GI₅₀ se muestran en la Tabla 2.10 y puede observarse que el compuesto más activo de la serie resultó ser la sulfonamida politosilada **81m** (2-29 μM) indicando que dos grupos sulfonilos presentes en la molécula disminuyen los valores de GI₅₀ llegando a 2 μM sobre algunas de las seis líneas celulares. Si bien la variedad de sustituyentes evaluados resultó activa (R²=OSO₂Tol, CN, ^tBu, Ph, I), los compuestos **81y** (R²=OCH₃) y **81z** (R²=F) se mostraron no activos presentando valores de GI₅₀ superiores a 100 μM. Por último, se evaluó también la actividad antiproliferativa de algunas de las sulfonamidas no metiladas como **80s** y **80v** con el fin de comparar el efecto del grupo metilo sobre la actividad inhibitoria. Tanto **80s** (34-87 μM) como **80v** (25-41 μM) presentaron moderados valores de inhibición de crecimiento celular comparables con los GI₅₀ de las sulfonamidas metiladas **81k-z**.

Tabla 2.10: Actividad antiproliferativa de *N*-aril sulfonamidas **80-81**.

	Línea celular, GI ₅₀ (μM) ^a					
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
	33 ± 9,1	38 ± 5,6	22 ± 5,6	30 ± 3,9	28 ± 7,0	32 ± 10
	2,3 ± 0,6	29 ± 13	25 ± 4,5	23 ± 8,6	7,7 ± 0,5	7,1 ± 1,0
	24 ± 4,5	40 ± 18	18 ± 4,7	19 ± 4,8	15 ± 4,9	19 ± 6,3
	19 ± 4,8	33 ± 7,3	15 ± 2,5	28 ± 2,9	21 ± 1,0	15 ± 7,1
	20 ± 5,9	35 ± 10	18 ± 7,5	27 ± 13	19 ± 7,6	23 ± 11
	24 ± 4,5	31 ± 11	16 ± 4,3	28 ± 7,3	18 ± 4,7	25 ± 5,7
	24 ± 9,6	37 ± 16	24 ± 4,1	30 ± 0,7	26 ± 9,0	36 ± 9,2
	82 ± 31	>100	>100	>100	>100	>100
	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	34 ± 2,5	88 ± 21	71 ± 28	87 ± 23	85 ± 25	82 ± 22
	26 ± 4,7	35 ± 6,1	25 ± 6,5	41 ± 12	33 ± 13	35 ± 8,6
CDDP	4,9 ± 0,6	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,5	2,7 ± 0,4	17 ± 3,3	23 ± 4,3
5-FU	2,2 ± 0,3	4,4 ± 0,7	19 ± 1,2	3,3 ± 1,2	8,2 ± 2,0	49 ± 6,7

^aLos valores de actividad antiproliferativa se informan con su correspondiente desviación estándar. Todas las medidas de actividad fueron realizadas al menos por duplicado. ^bLos compuestos con actividades antiproliferativas mayores a 100 μM son denominados no activos.

En la Figura 2.4 se muestra gráficamente la relación estructura-actividad encontrada para las sulfonamidas **80-81** estudiadas. De esta manera, puede observarse que el compuesto **81m** presenta valores de GI₅₀ similares a CDDP y 5-FU y que **80e** es más activo incluso que ambos compuestos de referencia.



2.4 CONCLUSIONES

En este capítulo se han presentado dos nuevas estrategias sintéticas libres de metales de transición para el proceso de *N*-desulfonilación. En ambos protocolos se utilizan condiciones suaves de reacción, sin solventes o ligandos tóxicos ni temperaturas elevadas. El primero consiste en la utilización de KO^tBu como base en DMSO a Tamb y en donde una gran variedad de *N*-sulfonil heterociclos y fenil bencensulfonatos son eficazmente desprotegidos. Esta estrategia involucra un mecanismo polar sensible tanto a efectos electrónicos como estéricos. Por otro lado, la segunda metodología involucra un método promovido por luz visible, el cual utiliza el anión del HE como donador tanto de electrones como de átomo de hidrógeno y LEDs azul como fuente de irradiación. Bajo estas condiciones, numerosas *N*-metil-*N*-arilsulfonamidas dieron los correspondientes productos de desprotección en muy buenos rendimientos. La reacción es altamente tolerante a una amplia variedad de grupos funcionales y, aún más, logró ser extendida a la reducción de halogenuros de arilo lo cual la convierte en una valiosa herramienta sintética ya que cloruros de arilo son reducidos con muy buenos rendimientos.

Otra gran cualidad de este método sintético es que el anión del HE no requiere preparación previa sino que es generado *in situ* en presencia de KO^tBu convirtiéndolo también en una conveniente alternativa verde a aquellos métodos que utilizan fotocatalizadores con metales de transición. Además, la reacción de *N*-desulfonilación fue escalada a 1 gramo de reactivo de partida, lo cual también es una gran ventaja sintética de estos dos nuevos métodos de desprotección de grupos sulfonilos y de reducción de halogenuros de arilo desarrollados a lo largo de todo el capítulo.

Por último, las sulfonamidas estudiadas fueron evaluadas según el protocolo del Instituto Nacional del Cáncer encontrando que **80e** y **81m** presentan una importante inhibición del crecimiento celular en las líneas celulares ensayadas comparables con las drogas conocidas CDDP y 5-FU tomadas como referencias.

2.5 AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. José M. Padrón y al doctorando Adrián Puerta por la colaboración en los ensayos de actividad biológica realizados en el BioLab de la Universidad de La Laguna (Tenerife, Islas Canarias) y a los Dres. Silvia M. Barolo y Walter D. Guerra y al alumno Santiago J. Fornasier por su colaboración en este capítulo de tesis.

2.6 REFERENCIAS

- 1 E. J. Thomas, *Appl. Organomet. Chem.*, 2001, **15**, 725–725.
- 2 P. G. M. Wuts and T. W. Greene, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2006, pp. 696–926.
- 3 T. Kan and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 2004, **4**, 353–359.
- 4 J. Winum, A. Scozzafava, J. Montero and C. T. Supuran, *Med. Res. Rev.*, 2006, **26**, 767–792.
- 5 S. S. Stokes, R. Albert, E. T. Buurman, B. Andrews, A. B. Shapiro, O. M. Green, A. R. Mckenzie and L. R. Otterbein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 7019–7023.
- 6 C. C. Amoutsis, A. G. Eronikaki, A. C. Iric and M. S. Okovic, *Chem. Pharm. Bull.*, 2010, **58**, 160–167.
- 7 S. Shoaib, A. Shah, G. Rivera and M. Ashfaq, *Mini-Reviews Med. Chem.*, 2013, **13**, 70–86.
- 8 Y. Kanda, Y. Kawanishi, K. Oda, T. Sakata, S. Mihara, K. Asakura, T. Kanemasa, M. Ninomiya, M. Fujimoto and T. Konoike, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 897–907.
- 9 A. Scozzafava, T. Owa and C. T. Supuran, *Curr. Med. Chem.*, 2003, **10**, 925–953.
- 10 K. Yoshimatsu, A. Yamaguchi, H. Yoshino, N. Koyanagi and K. Kitoh, *Cancer Res.*, 1997,

- 57**, 3208–3213.
- 11 T. Owa, H. Yoshino, T. Okauchi, K. Yoshimatsu, Y. Ozawa, N. H. Sugi, T. Nagasu, N. Koyanagi and K. Kitoh, *J. Med. Chem.*, 1999, **2**, 3789–3799.
- 12 J. C. Medina, B. Shan, H. Beckmann, R. P. Farrell, D. L. Clark, R. M. L. Daniel, A. Li, V. Baichwal, C. Case, P. A. Baeuerle, T. Rosen and J. C. Jaen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 2653–2656.
- 13 F. M. Menger and L. Mandell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 4424–4426.
- 14 R. J. Gillespie, *Can. J. Chem.*, 1963, **41**, 2642–2650.
- 15 R. G. Laughlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 4268–4271.
- 16 H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1978, **17**, 442–443.
- 17 H. R. Snyder and R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 2006–2009.
- 18 D. I. Weisblat, B. J. Magerlein and D. R. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 3630–3632.
- 19 E. Wellner, H. Sandin and L. Pääkkönen, *Synthesis*, 2003, **2**, 0223–0226.
- 20 S. Searles and S. Nukina, *Chem. Rev.*, 1959, **59**, 1077–1103.
- 21 C. Nolan and T. Gunnlaugsson, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1993–1996.
- 22 I. Sakamoto, N. Izumi, T. Yamada and T. Tsunoda, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 71–74.
- 23 T. Javorskis and E. Orentas, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 13423–13439.
- 24 W. Oppolzer, H. Bienayme and A. Genevois-Borella, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9660–9661.
- 25 D. P. Kudav, S. P. Samant and B. D. Hosangadi, *Synth. Commun.*, 1987, **17**, 1185–1187.
- 26 S. Yoshida, K. Igawa and K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 19358–19361.
- 27 B. A. Merrill and E. LeGoff, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2904–2908.
- 28 N. K. Garg, R. Sarpong and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 13179–13184.
- 29 Y. Liu, L. Shen, M. Prashad, J. Tibbatts, O. Repič and T. J. Blacklock, *Org. Process Res. Dev.*, 2008, **12**, 778–780.
- 30 C. Chaulet, C. Croix, J. Basset, M.-D. Pujol and M.-C. Viaud-Massuard, *Synlett*, 2010, **10**, 1481–1484.
- 31 J. S. Bajwa, G.-P. Chen, K. Prasad, O. Repič and T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 6425–6427.
- 32 C. M. Haskins and D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 599–601.
- 33 I. Fleming, J. Frackenpohl and H. Ila, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, **7**, 1229–1236.
- 34 E. H. Gold and E. Babad, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 2208–2210.
- 35 T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata and A. Ohsawa, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4301–4304.
- 36 T. Ankner and G. Hilmersson, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 503–506.
- 37 E. Vedejs and S. Lin, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 1602–1603.
- 38 H. Knowles, A. Parsons and R. Pettifer, *Synlett*, 1997, **3**, 271–272.
- 39 K. L. Jensen, P. T. Franke, L. T. Nielsen, K. Daasbjerg and K. A. Jørgensen, *Angew.*

- Chemie Int. Ed.*, 2010, **49**, 129–133.
- 40 G. Blay, L. Cardona, E. Climent and J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 5593–5596.
- 41 M. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, Q. Chen and K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 8128–8129.
- 42 B. Nyasse, L. Grehn and U. Ragnarsson, *Chem. Commun.*, 1997, **11**, 1017–1018.
- 43 I. Das and T. Pathak, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1303–1306.
- 44 J. A. Deck and S. F. Martin, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 2610–2613.
- 45 L. Grehn and U. Ragnarsson, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 6557–6559.
- 46 B. Nyasse, L. Grehn, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro and U. Ragnarsson, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7135–7139.
- 47 M. Carraro, L. Pisano and U. Azzena, *Synthesis*, 2017, **49**, 1931–1937.
- 48 P. Nandi, M. Y. Redko, K. Petersen, J. L. Dye, M. Lefenfeld, P. F. Vogt and J. E. Jackson, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5441–5444.
- 49 E. Alonso, D. J. Ramón and M. Yus, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 14355–14368.
- 50 S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. J. Battisti, S. Bank, W. D. Closson and P. A. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5311–5312.
- 51 T. N. Birkinshaw and A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 813–816.
- 52 R. C. Roemmele and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2367–2371.
- 53 N. Shohji, T. Kawaji and S. Okamoto, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 2626–2629.
- 54 E. Vellemäe, O. Lebedev and U. Mäeorg, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1373–1375.
- 55 F. Schoenebeck, J. A. Murphy, S. Zhou, Y. Uenoyama, Y. Miclo and T. Tuttle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13368–13369.
- 56 S. O'Sullivan, E. Doni, T. Tuttle and J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 474–478.
- 57 S. S. Hanson, E. Doni, K. T. Traboulsee, G. Coulthard, J. A. Murphy and C. A. Dyker, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2015, **54**, 11236–11239.
- 58 P. Viaud, V. Coeffard, C. Thobie-Gautier, I. Beaudet, N. Galland, J.-P. Quintard and E. Le Grogneq, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 942–945.
- 59 H. Senboku, K. Nakahara, T. Fukuhara and S. Hara, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 435–438.
- 60 V. Coeffard, C. Thobie-Gautier, I. Beaudet, E. Le Grogneq and J.-P. Quintard, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **2008**, 383–391.
- 61 E. R. Civitello and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 834–840.
- 62 T. Hamada, A. Nishida and O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 140–145.
- 63 Q. Liu, Z. Liu, Y.-L. Zhou, W. Zhang, L. Yang, Z.-L. Liu and W. Yu, *Synlett*, 2005, **16**, 2510–2512.
- 64 J. Xuan, B.-J. Li, Z.-J. Feng, G.-D. Sun, H.-H. Ma, Z.-W. Yuan, J.-R. Chen, L.-Q. Lu and

- W.-J. Xiao, *Chem. Asian J.*, 2013, **8**, 1090–1094.
- 65 E. Hasegawa, Y. Nagakura, N. Izumiya, K. Matsumoto, T. Tanaka, T. Miura, T. Ikoma, H. Iwamoto and K. Wakamatsu, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 10813–10825.
- 66 E. Hasegawa, N. Izumiya, T. Miura, T. Ikoma, H. Iwamoto, S. Takizawa and S. Murata, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 3921–3927.
- 67 E. Hasegawa, T. Tanaka, N. Izumiya, T. Kiuchi, Y. Ooe, H. Iwamoto, S. Takizawa and S. Murata, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 4344–4353.
- 68 X. Hong, J. M. Mejía-Oneto, S. France and A. Padwa, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 2409–2412.
- 69 C. J. Hunter, M. J. Boyd, G. D. May and R. Fimognari, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 8732–8739.
- 70 I. A. Mackenzie, L. Wang, N. P. R. Onuska, O. F. Williams, K. Begam, A. M. Moran, B. D. Dunietz and D. A. Nicewicz, *Nature*, 2020, **580**, 76–80.
- 71 W. Huang and X. Cheng, *Synlett*, 2016, **28**, 148–158.
- 72 C. Zheng and S.-L. You, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 2498–2518.
- 73 S. Ouellet, A. M. Walji and D. W. C. Macmillan, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 1327–1339.
- 74 D. Rackl, V. Kais, P. Kreitmeier and O. Reiser, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2157–2165.
- 75 M. Larraufie, R. Pellet, L. Fensterbank, J. Goddard, E. Lacôte, M. Malacria and C. Ollivier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **123**, 4555–4558.
- 76 J. D. Nguyen, E. M. D. Amato, J. M. R. Narayanam and C. R. J. Stephenson, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 854–859.
- 77 J. Zhang, Y. Li, F. Zhang, C. Hu and Y. Chen, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2016, **55**, 1872–1875.
- 78 J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker and C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 8756–8757.
- 79 E. Speckmeier and K. Zeitler, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4818–4821.
- 80 R. S. Andrews, J. J. Becker and M. R. Gagnø, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **122**, 7432–7434.
- 81 D. M. Hedstrand, W. Kruizinga and R. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 1255–1258.
- 82 C. Hu and Y. Chen, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 1352–1355.
- 83 C. J. Hunter, M. J. Boyd, G. D. May and R. Fimognari, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 8732–8739.
- 84 J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble and V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 5697–5701.
- 85 J. Zhang, Y. Li, R. Xu and Y. Chen, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2017, **56**, 12619–12623.
- 86 Y. Li, J. Zhang, D. Li and Y. Chen, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 3296–3299.
- 87 M. O. Konev, L. Cardinale and A. Jacobi von Wangelin, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 1316–1320.

- 88 W. Chen, H. Tao, W. Huang, G. Wang and S. Li, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 1–6.
- 89 Q. Wu and H. Li, *Chem. Eur. J.*, 2020, **26**, 3484–3488.
- 90 W. Huang, W. Chen, G. Wang, J. Li, X. Cheng and G. Li, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 7471–7474.
- 91 B. Michelet, C. Deldaele, S. Kajouj, C. Moucheron and G. Evano, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 3576–3579.
- 92 K. Li, Q. Wan, C. Yang, X.-Y. Chang, K.-H. Low and C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **130**, 14325–14329.
- 93 Y. Wei, Y. Gong, X. Zhao, Y. Wang, R. Duan, C. Chen, W. Song and J. Zhao, *Environ. Sci. Nano*, 2019, **6**, 1585–1593.
- 94 M. Schmalzbauer, I. Ghosh and B. König, *Faraday Discuss.*, 2019, **215**, 364–378.
- 95 R. Matsubara, T. Yabuta, U. Idros, M. Hayashi, F. Ema, Y. Kobori and K. Sakata, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 9381–9390.
- 96 A. Axel, J. Von Wangelin, M. Neumeier, R. Perez, M. Majek, D. Sampedro, V. De Pena and O. Shea, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 105–108.
- 97 L. Zhang and L. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 9124–9128.
- 98 E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker and J. R. de Alaniz, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 11705–11708.
- 99 I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi and B. König, *Science*, 2014, **346**, 725–728.
- 100 H. X. Gong, Z. Cao, M. H. Li, S. H. Liao and M. J. Lin, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 2296–2302.
- 101 E. Cahard, F. Schoenebeck, J. Garnier, S. P. Y. Cutulic, S. Zhou and J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 3673–3676.
- 102 E. Hasegawa, N. Izumiya, T. Fukuda and K. Nemoto, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 7805–7812.
- 103 Z. Xu, L. Gao, L. Wang, M. Gong, W. Wang and R. Yuan, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 45–50.
- 104 F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, 1988, **21**, 456–463.
- 105 M. E. Budén, J. I. Bardagi, M. Puiatti and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 8325–8333.
- 106 M. E. Budén, J. F. Guastavino and R. A. Rossi, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1174–1177.
- 107 S. E. Vaillard, J. I. Bardagi and R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3149–3152.
- 108 S. E. Vaillard, A. Postigo and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2037–2041.
- 109 A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langlely, P. Cronise, A. Vaigro-wolff, M. Gray-goodrich, H. Campbell and M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, **83**, 757–766.
- 110 P. O. Miranda, J. M. Padrón, J. I. Padrón and J. Villar, *ChemMedChem*, 2006, **1**, 323–329.

Capítulo 3.

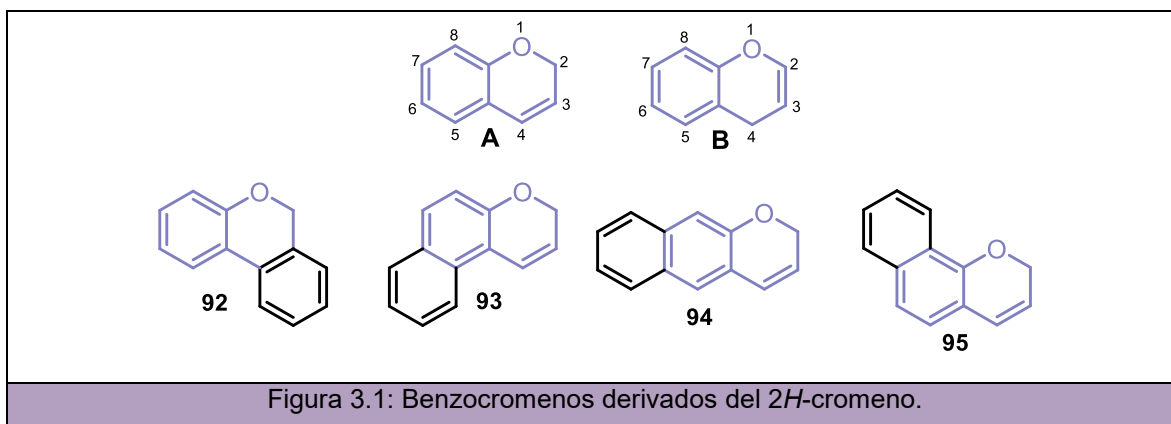
Síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromenos mediada por luz visible

A lo largo de este capítulo se desarrolla una nueva estrategia sintética promovida por luz visible y libre de metales de transición para la síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromenos. Estos núcleos son sintetizados a partir de 2-halobencil fenil éteres como sustratos y utilizando únicamente KO^tBu en DMSO y LEDs azul como fuente de irradiación. La reacción demostró ser tolerante a numerosos grupos funcionales y, además, 5*H*-dibenzo[*c,f*]cromenos son obtenidos eficazmente bajo las mismas condiciones de reacción. También se llevó a cabo un análisis teórico para explicar el mecanismo propuesto, así como la diferencia regioquímica observada en la reacción fotoinducida. Por último, se evaluó la actividad biológica de los benzocromenos obtenidos mediante ensayos de actividad antiproliferativa sobre seis líneas celulares.

3.1 INTRODUCCIÓN

3.1.1 Importancia biológica y farmacéutica de los núcleos de benzocromenos

Los compuestos bicíclicos oxigenados conocidos como *2H*-cromeno (Figura 3.1, **A**) o *4H*-cromeno (Figura 3.1, **B**) son el resultado de la fusión del anillo benceno con *2H*- ó *4H*-pirano respectivamente.¹ Una nueva fusión de bencenos sobre los diferentes sitios del anillo de cromeno resulta en numerosos benzocromenos con diversas estructuras moleculares. Particularmente, existen 4 sitios posibles (c, f, g y h) para la fusión del benceno con el anillo del *2H*-cromeno (**A**) generando así, benzo[*c*]- (**92**), benzo[*f*]- (**93**), benzo[*g*]- (**94**) y benzo[*h*]-cromenos (**95**).



Actualmente, el benzo[*c*]cromeno **92** es una subestructura importante en el campo de la química farmacéutica moderna y se encuentra presente en numerosos productos naturales. El *Cannabinol* (Figura 3.2, **96**), por ejemplo, presenta actividad antimicrobiana.² *Pulcrol* (**97**) y *Pulcral* (**98**) poseen actividad antiparasitaria contra *Trypanosoma Cruzi* y *Leishmania maxicana*.³ Por último, los benzo[*c*]cromenos **99** y **100** actúan como un selectivo receptor de progesterona⁴ y como un potente agonista de la CB1,⁵ receptor de la proteína G en el sistema nervioso central, respectivamente.

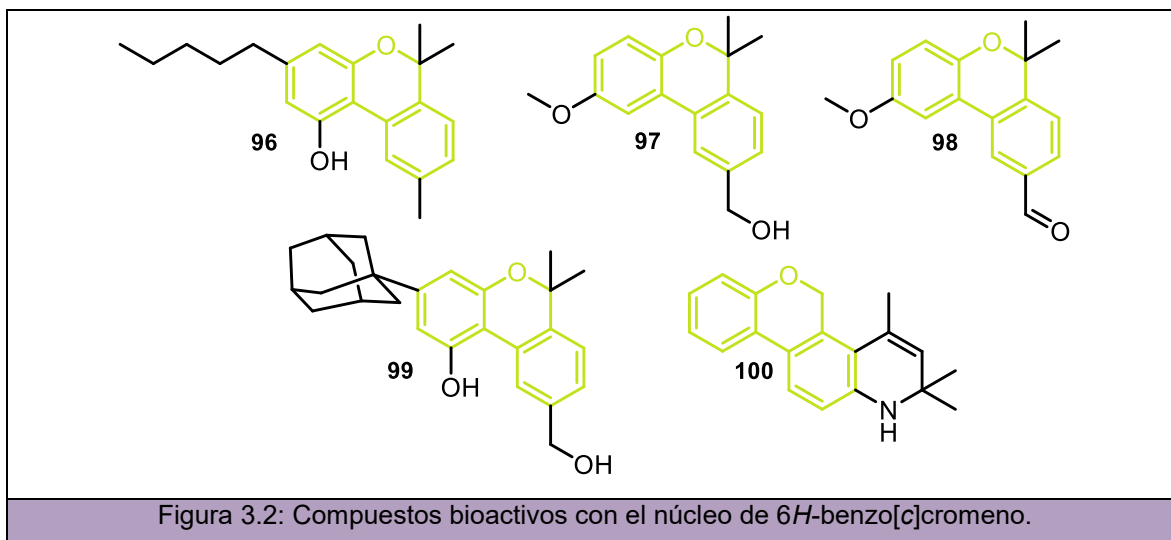


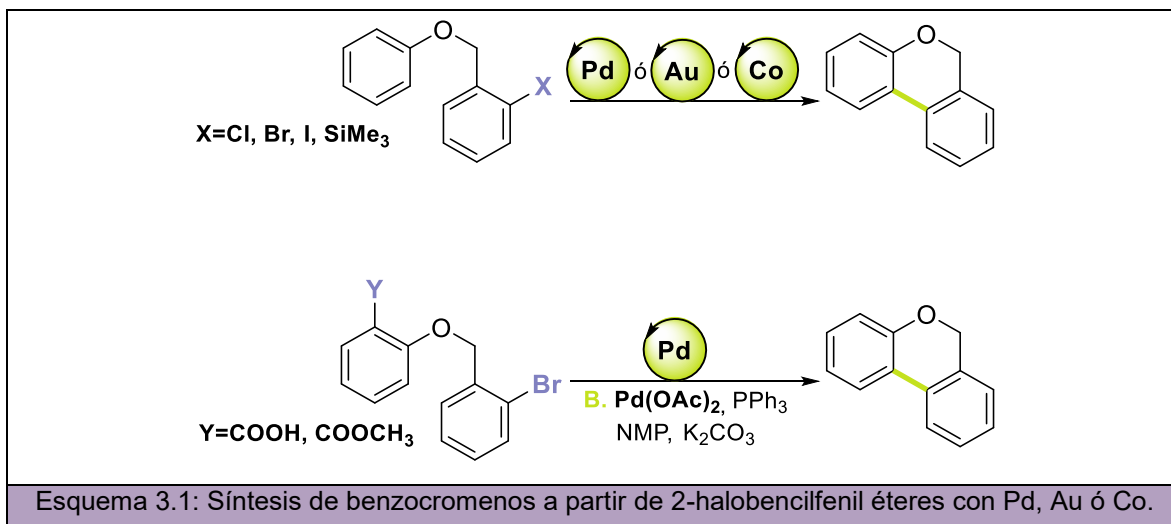
Figura 3.2: Compuestos bioactivos con el núcleo de 6*H*-benzo[*c*]cromeno.

3.1.2 Antecedentes en la síntesis de benzocromenos

3.1.2.1 Síntesis de benzocromenos utilizando metales de transición

En los Esquemas 3.1 y 3.2 se describen las metodologías reportadas en la actualidad para la obtención de benzocromenos que emplean metales de transición como catalizadores.

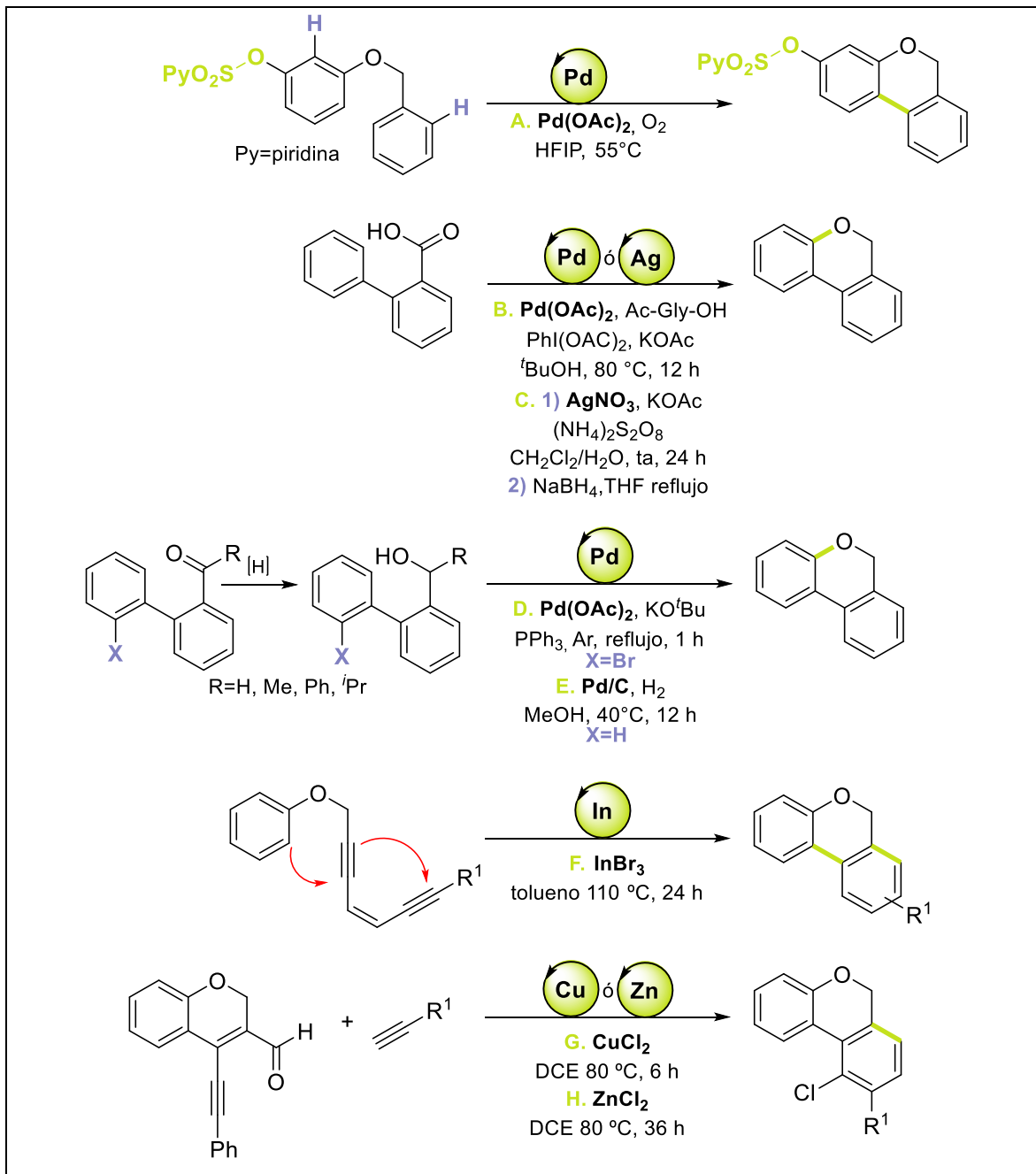
Una de las estrategias comúnmente más utilizadas consiste en partir de 2-halobencil aril éteres como reactivos de partida ($Y = H$, $X = Cl, Br, I$ ó $SiMe_3$) y utilizar Pd ,⁶⁻¹⁴ Co ¹⁵ ó Au ¹⁶ como catalizadores para llevar a cabo el acople intramolecular (Esquema 3.1, **A**). Por otro lado, se ha demostrado también que el acople descarboxilativo a partir de ácidos 2-((2-bromobencil)oxi)benzoicos ($Y = COOH$) (o sus análogos ésteres, $Y = COOCH_3$) catalizado por $Pd(OAc)_2$ en *N*-metilpirrolidona (NMP) (Esquema 3.1, **B**) también permite la obtención de benzocromenos diversamente sustituidos.¹⁷ Sin embargo, el uso de metales de transición y/o reactivos tóxicos son las principales desventajas de este tipo de transformaciones sintéticas.

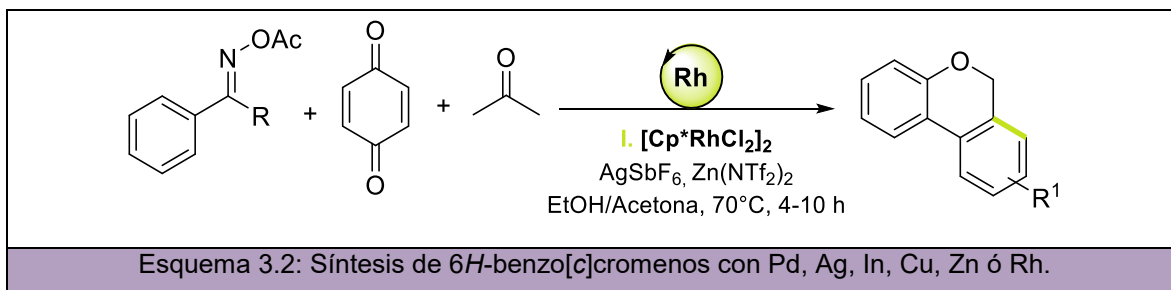


En el Esquema 3.2 se muestran otras nuevas estrategias mediante las cuales también es posible sintetizar los benzocromenos a partir de otros reactivos de partida diferentes y mediante el uso de otros metales además de Pd, Au ó Co tales como Ag, In, Cu, Zn ó Rh. Por ejemplo, ha sido reportada recientemente una interesante estrategia que involucra el acoplamiento intramolecular deshidrogenativo de arenos catalizada por Pd y que utiliza oxígeno molecular como el oxidante final para generar el núcleo de 6*H*-benzo[*c*]cromenos deseado¹⁸ (Esquema 3.2, **A**). Sin embargo, en esta metodología resulta necesaria la introducción de un grupo director en el areno (PySO₂-O) para controlar tanto la regioselectividad como la reactividad del proceso.

En este sentido, es posible también la obtención de heterociclos derivados del benzocromeno a partir de una aciloxilación intramolecular de *o*-aril ácidos benzoicos catalizada por Pd¹⁴ ó Ag¹⁹ seguida de una reducción de grupo carbonilo con NaBH₄ (Esquema 3.2, **B** y **C**). Otra estrategia sintética consiste en la reducción en tándem de 2'-bromo-biaril-2-carbaldehídos²⁰ o 2'-fenoxi-biaril-2-cetonas²¹ para formar el correspondiente 2'-bromo ó 2'-fenoxi-biaril-alcohol seguida de un acople C-O (en lugar de C-C) catalizado por Pd (Esquema 3.2, **D** y **E**). Los benzo[*c*]cromenos fusionados también pueden prepararse a través de reacciones de hidroarilación/cicloisomerización en cascada partiendo de aril propargil éteres vía catálisis con indio (III) en tolueno a 100 °C durante 24 horas²² (Esquema 3.2, **F**). Reddy y colaboradores reportaron la síntesis de benzocromenos mediante el uso de cloruro de Cu (II)²³ o cloruro de Zn (II)²⁴ para promover la cicloadición [4+2] de 4-(feniletinil)-2*H*-cromen-3-carbaldehídos con alquenos terminales a 80 °C utilizando 1,2-dicloroetano (DCE) como solvente (Esquema 3.2, **G** y **H**).

Recientemente, Yu y colaboradores describieron una reacción en cascada multicomponente que permite el acceso a 6*H*-benzo[*c*]cromenos vía Rh (III) como catalizador en una reacción de anulación de derivados de *o*-aciloxima, quinonas y acetona²⁵ (Figura 3.4, I).

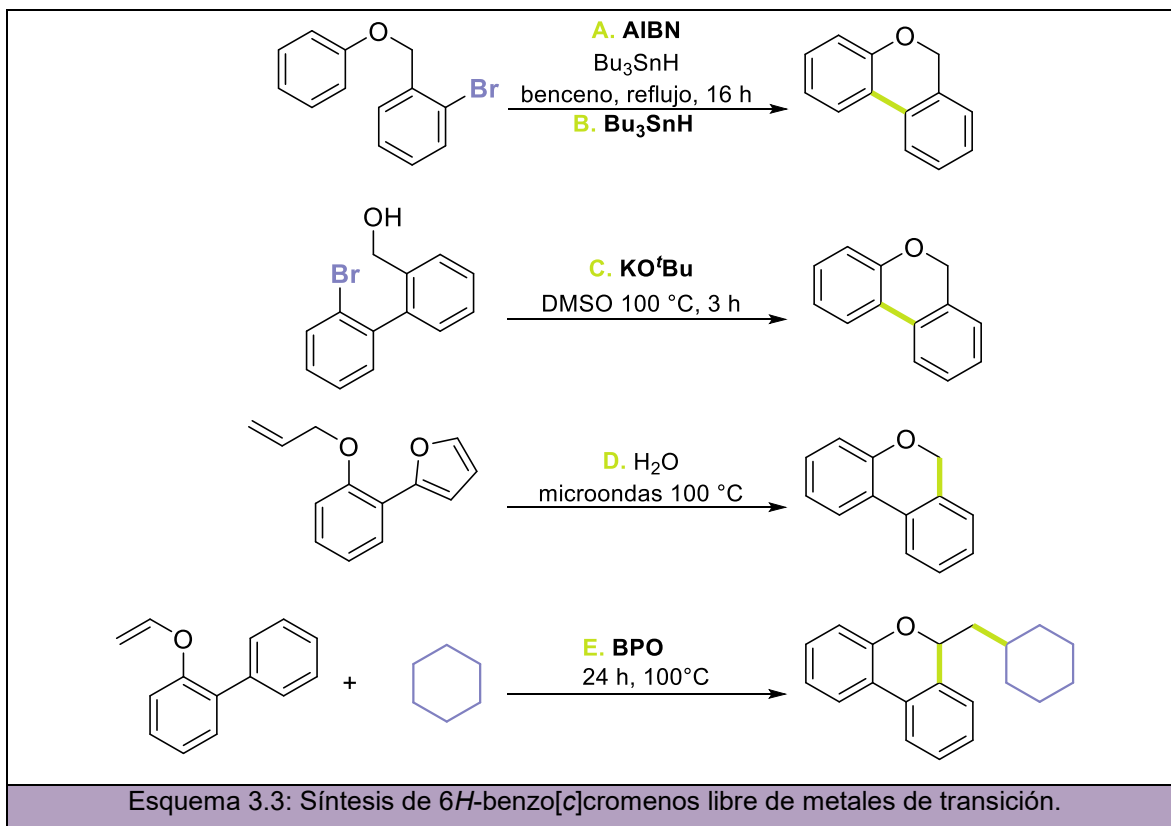




3.1.2.2 Síntesis de benzocromenos vía reacciones libre de metales

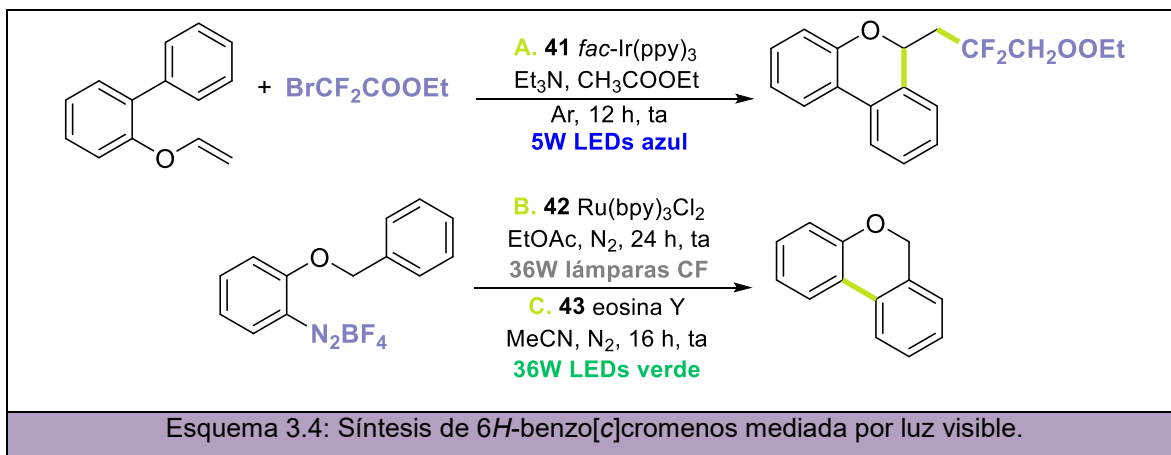
Alternativamente al uso de metales de transición, a lo largo de los años han surgido otras estrategias sintéticas libres de metales para la obtención de los núcleos de benzocromenos. Algunas de ellas consisten en la generación de radicales que promuevan el acople intramolecular. Por ejemplo, los radicales han sido generados vía azoisobutironitrilo (AIBN) en presencia de *n*-Bu₃SnH para la obtención de los benzocromenos a partir de 2-halobencilfenil éteres como reactivos de partida^{26,27} (Esquema 3.3, **A** y **B**).

También es posible llevar a cabo la síntesis mediante una arilación intramolecular C-O a partir de (2'-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)metanol en presencia de KO^tBu a 100°C (Esquema 3.3, **C**), mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr).²⁸ Por otro lado, en 2012, Fan y colaboradores desarrollaron la síntesis de benzocromenos sustituidos a partir de 2-(2-(aliloxi)fenil)furanos por una reacción Diels-Alder intramolecular de furanos y alquenos inactivados en medio acuoso y bajo irradiación con microondas²⁹ (Esquema 3.3, **D**). Por último, en 2019 Sun y colaboradores estudiaron la ciclización en cascada de biaril vinil éteres en ciclohexano promovida por peróxido de benzoílo (BPO) a 100 °C para la obtención de 6-alkil-6*H*-benzo[*c*]cromenos³⁰ (Esquema 3.3, **E**).



3.1.2.3 Síntesis de benzocromenos mediada por luz visible

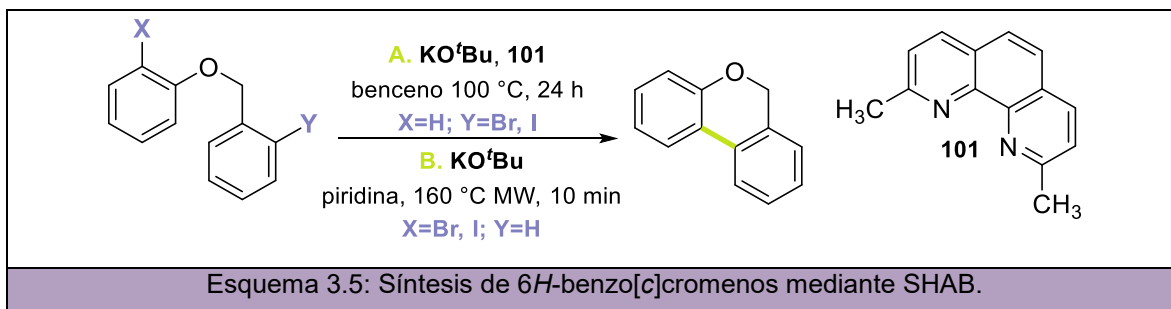
Finalmente, se ha reportado recientemente la aplicación de la luz visible como reactivo en la construcción de los núcleos de benzocromenos. En el Esquema 3.4 se muestra la utilización de complejos de metales de transición como iridio o rutenio, capaces de absorber luz visible, o FC orgánicos como la eosina para promover la reacción de ciclización. Por un lado, la síntesis de 6-fluoroalquil-6H-benzo[c]cromenos es iniciada por una adición radicalaria intermolecular de reactivos perfluorados a biaril vinil éteres seguida de una reacción de cierre de anillo, promovidas por luz visible y utilizando *fac*-Ir(ppy)₃ **41** como complejo fotocatalizador³¹ (Esquema 3.4, **A**). Por el otro, sales de diazonio utilizadas como sustratos de partida son una ruta alternativa para la obtención de benzocromenos vía luz visible ya sea utilizando Ru(bpy)₃Cl₂ (**42**)³² (Esquema 3.4, **B**) o eosina Y³³ (Esquema 3.4, **C**) como fotocatalizadores.



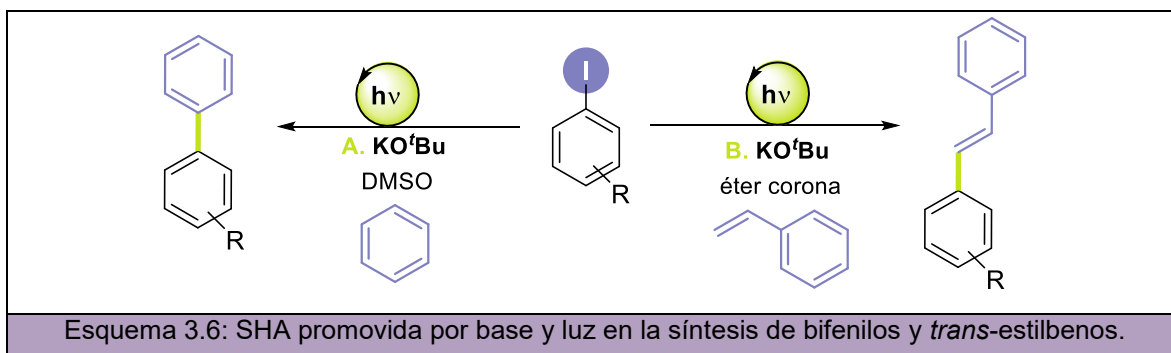
3.1.3 Sustitución Homolítica Aromática

En los últimos años, las reacciones de acoplamiento de haloarenos libres de metales de transición para la obtención de biarilos a través de un mecanismo de SHA han sido extensamente estudiadas.^{34–36} En 2008, Itami y colaboradores demostraron que las reacciones de TE inducidas por KO^tBu pueden ser utilizadas para la construcción de biarilos utilizando temperaturas elevadas o irradiación con MW.³⁷ Más adelante y, siguiendo con esta metodología, numerosos grupos de investigación reportaron también la síntesis de biarilos a partir de una arilación C-H directa de benceno en presencia de diferentes aditivos o ligandos como SDE.^{38–46}

Aún más, el mecanismo de SHAB fue aplicado en la construcción de una gran variedad de compuestos heterocíclicos. Fenantridonas,^{47,48} pirrolofenantridinas,⁴⁹ dibenzoazepinonas,⁴⁷ y fenantridinas,^{50,51} entre otros heterociclos de interés,^{52–54} fueron obtenidos utilizando ligandos y temperaturas elevadas para iniciar la reacción y llevar a cabo la arilación intramolecular. Particularmente, tal como se puede observar en el Esquema 3.5, dos estrategias sintéticas en presencia de KO^tBu y a partir de 2-halobencilfenil éteres como precursores han sido desarrolladas para obtener 6H-benzo[c]cromenos a través del mecanismo SHAB. Una de ellas mediante la formación de un complejo DAE entre el KO^tBu y el ligando neocuproína (**101**) en benceno a 100 °C⁵⁵ (Esquema 3.5, **A**) y, la otra, en presencia de KO^tBu en piridina a 160 °C bajo irradiación con MW⁵⁶ (Esquema 3.5, **B**).



Recientemente, se ha demostrado que la reacción de SHA promovida por base y por luz, en reemplazo de ligandos y/o temperaturas elevadas, es capaz de promover el acople intermolecular para llevar a cabo la síntesis tanto de bifenilos⁵⁷ (Esquema 3.6, **A**) como de estilbenos⁵⁸ (Esquema 3.6, **B**). Teniendo en cuenta estos resultados nos proponemos emplear esta metodología para la construcción de diferentes heterociclos (Capítulos 3 y 4).



3.2 OBJETIVOS

Debido a la importancia de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos como núcleos biológicamente activos, es necesario el desarrollo de nuevos protocolos sintéticos que eviten el uso de temperaturas elevadas, metales de transición y solventes o ligandos tóxicos. Para ello, se plantearon como objetivos específicos:

- Sintetizar una familia de 6*H*-benzo[*c*]cromenos mediante reacciones de foto-SHAB empleando luz visible.
- Estudiar el mecanismo involucrado en la metodología desarrollada y la reactividad de las moléculas estudiadas mediante cálculos computacionales.
- Llevar a cabo la evaluación biológica de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sintetizados mediante ensayos de actividad antiproliferativa.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

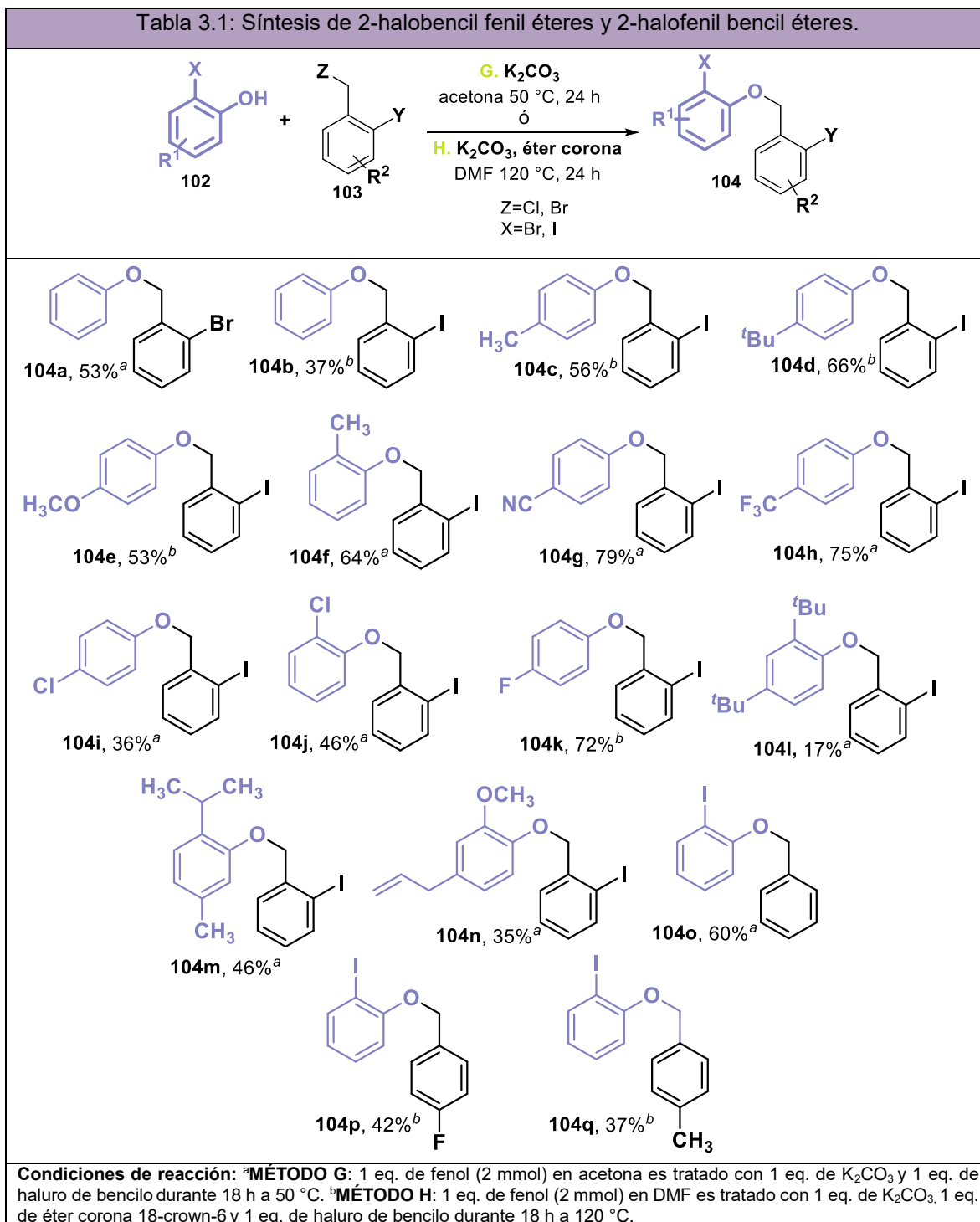
Los resultados obtenidos en este capítulo abarcan una primera preparación de los precursores a utilizar; luego la síntesis de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos deseados utilizando luz visible; cálculos computacionales y estudio del mecanismo y la regioquímica de la reacción y, por último, ensayos de la actividad antiproliferativa de los derivados sintetizados.

3.3.1 Preparación de los precursores

3.3.1.1 Síntesis de 2-halobencil fenil éteres y 2-halofenil bencil éteres

Los sustratos **104** fueron preparados partiendo de diferentes fenoles **102** y los correspondientes haluros de bencilo **103**, todos disponibles comercialmente, empleando condiciones de reacción que faciliten la sustitución nucleofílica (S_N) de los fenoles sobre el haluro de bencilo. Las condiciones empleadas fueron diferentes dependiendo de la naturaleza del grupo saliente (*Z*) en la reacción. En el caso de bromuros como grupo saliente ($Z=Br$), la reacción de sustitución fue llevada a cabo utilizando K_2CO_3 como base en acetona, como solvente a 50°C (método G). Cuando $Z=Cl$ el solvente empleado fue dimetilformamida (DMF) a 120°C (método H). En este caso, fue necesario el agregado de éter corona al medio de reacción para acomplejar el catión K^+ y, de esta manera, favorecer la reacción. En la Tabla 3.1 se muestra la totalidad de los 2-halobencil fenil éteres y 2-halofenil bencil éteres mono- o di-sustituídos **104a-q** sintetizados con rendimientos aislados de moderados a muy buenos (17-79%).

Tabla 3.1: Síntesis de 2-halobencil fenil éteres y 2-halofenil bencil éteres.



3.3.1.2 Síntesis de 2-halobencil fenil éteres a partir de naftoles

Una vez obtenidos los precursores **104a-q**, se llevó a cabo la preparación de otros éteres utilizando naftoles como reactivos de partida. Para tal fin, los métodos G y H, previamente utilizados, fueron aplicados nuevamente para llevar a cabo la sustitución

nucleofílica de los naftoles correspondientes. Los rendimientos aislados de los sustratos preparados **106a-e** (34-85%) pueden observarse en la Tabla 3.2. En este caso, se prepararon todos compuestos bromados.

Tabla 3.2: Síntesis de 2-halobencil fenil éteres a partir de naftoles.	
<p>Condiciones de reacción: ^aMÉTODO G: 1 eq. de naftol (2 mmol) en acetona es tratado con 1 eq. de K_2CO_3 y 1 eq. de haluro de bencilo durante 18 h a 50 °C. ^bMÉTODO H: 1 eq. de naftol (2 mmol) en DMF es tratado con 1 eq. de K_2CO_3, 1 eq. de éter corona 18-crown-6 y 1 eq. de haluro de bencilo durante 18 h a 120 °C.</p>	

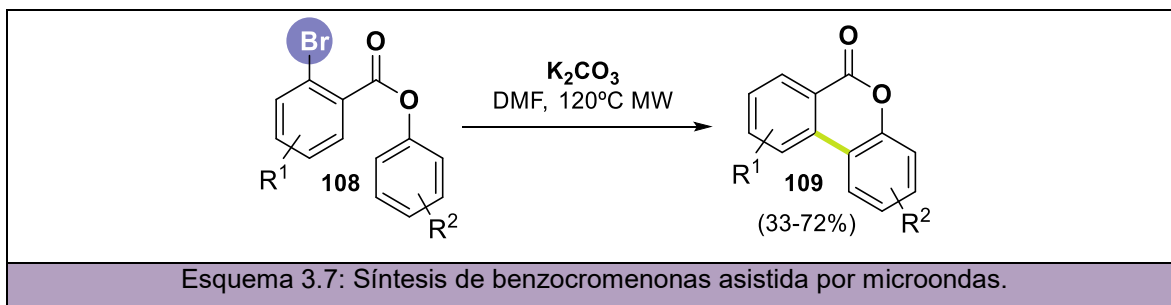
3.3.2 Síntesis fotoinducida de benzocromenos

3.3.2.1 Optimización de las condiciones de reacción

Inicialmente la reacción fue estudiada partiendo de 2-bromobencil fenil éter **104a** (X=Br). Sin embargo, no se logró conversión completa cuando la reacción fue llevada a cabo utilizando 3 eq. de KO^tBu en DMSO, incluso luego de 24 horas de irradiación con LEDs azul ($\lambda = 467$ nm) y sólo se obtuvo 15% del producto de ciclización deseado **92a** (Tabla 3.3, entrada 1). Bajo las mismas condiciones, y partiendo del análogo iodado **104b** (X=I), se logró conversión completa y un 70% de producto **92a** aislado junto con un 29% de producto de reducción (**107a**) (Tabla 3.3, entrada 2). Solventes como tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo (MeCN) fueron testeados, sin embargo, la conversión a productos fue muy baja (entradas 3 y 4). A pesar de que utilizando dimetilacetamida (DMA) o DMF la conversión sí fue completa, se obtuvo principalmente el producto de reducción **107a** en un 79 y 84% de rendimiento, respectivamente (entradas 5 y 6). La naturaleza de la base también fue examinada observando que, la reacción no funcionó cuando el KO^tBu fue

reemplazado por otras bases como KOH, K₂CO₃ ó Cs₂CO₃ (entradas 7-9) pero sí se obtuvo conversión completa y rendimientos similares a los obtenidos con KO^tBu cuando se utilizó NaO^tBu como base (65% de **92a** y 24% de **107a**, entrada 10).

Como benzocromenonas (**109**) fueron obtenidas mediante una reacción de ciclización intramolecular de 2-bromobenzoatos de arilo (**108**) asistida por MW en DMF y en presencia de K₂CO₃ como base (Esquema 3.7),⁵⁹ el sustrato **104b** fue tratado bajo esas mismas condiciones de reacción (3 eq. de K₂CO₃ en DMF) pero con LEDs 467 nm en reemplazo a la irradiación con MW. Sin embargo, tal como se observa en la Tabla 3.3, entrada 11, no hubo conversión a productos.



Se evaluó también el tiempo de reacción observando que, cuando la reacción es llevada a cabo en 2 horas (entrada 12) se obtienen los mismos rendimientos que cuando es irradiada durante 24 horas (69% de **92a** y 30% de **107a**). Al llevar a cabo la reacción en ausencia de base se observó que, no hay conversión a productos (entrada 13) lo cual indica que no ocurre una ruptura homolítica C-X. Además, la conversión y el rendimiento decrecen cuando la reacción es llevada a cabo utilizando menores cantidades de base (46% de **92a** empleando 1,5 eq. de KO^tBu, entrada 14). Finalmente, la reacción se llevó a cabo en presencia de TEMPO como agente atrapador de radicales y la reacción fue inhibida completamente, indicando la presencia de radicales como intermediarios (entrada 15). El *p*-dinitrobenceno (*p*-DNB) es utilizado para inhibir procesos de TE debido a que presenta una alta afinidad electrónica (AE) y forma radicales aniones estables. En presencia de este reactivo, la reacción también fue inhibida completamente, indicando que ocurren procesos de TE como pasos claves del mecanismo de reacción (entrada 16).

Tabla 3.3: Optimización de las condiciones de reacción^a.

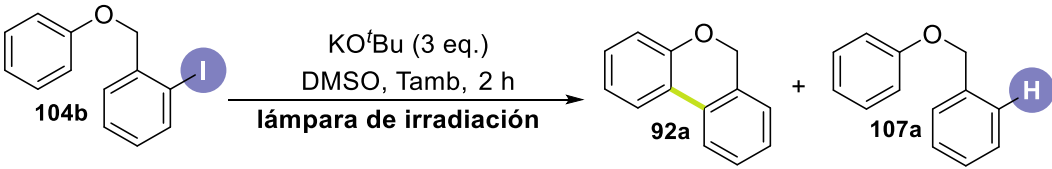
Entrada	X	Condiciones	92a (%) ^b	107a (%) ^b
1	Br	KO ^t Bu, DMSO, 24 h	15	2
2	I	KO ^t Bu, DMSO, 24 h	67 (70 ^c)	29
3	I	KO ^t Bu, THF, 24 h	--	9
4	I	KO ^t Bu, MeCN, 24 h	10	7
5	I	KO ^t Bu, DMA, 24 h	16	79
6	I	KO ^t Bu, DMF, 24 h	13	84
7	I	KOH, DMSO, 24 h	--	--
8	I	K ₂ CO ₃ , DMSO, 24 h	1	--
9	I	Cs ₂ CO ₃ , DMSO, 24 h	--	--
10	I	NaO ^t Bu, DMSO, 24 h	65	24
11	I	K ₂ CO ₃ , DMF, 24 h	--	--
12	I	KO^tBu, DMSO, 2 h	69	30
13	I	DMSO, 2 h	--	--
14	I	KO ^t Bu (1,5 eq.), DMSO, 24 h	46 ^d	23
15	I	KO ^t Bu, DMSO, 2 h, TEMPO (1 eq.)	--	--
16	I	KO ^t Bu, DMSO, 2 h, <i>p</i> -DNB (1 eq.)	--	--

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ usando 1 eq. de **104** (0,2 mmol) en 2 mL de solvente y utilizando 3 eq. de base e irradiadas utilizando LEDs de 467 nm 3W. ^bRendimientos cuantificados por RMN ¹H utilizando 4-nitro acetofenona como estándar interno. ^cRendimiento aislado por HPLC preparativo. ^dSe utilizaron 1,5 eq. de base.

Se estudió también el impacto de la naturaleza de la luz en la reacción de fotociclización. Para ello, la reacción fue llevada bajo las mejores condiciones de reacción encontradas en la Tabla 3.3 (entrada 12) pero cambiando la fuente de irradiación. Cuando la reacción fue llevada a cabo en ausencia de luz (Tabla 3.4, entrada 2) no se observaron productos, lo cual indica que la luz (al igual que la base) es totalmente necesaria para llevar a cabo la reacción a Tamb (Tabla 3.3, entrada 13). LEDs de diferentes longitudes de onda fueron también probadas y se encontró que tanto la verde ($\lambda_{\text{max}}=522$ nm) como la violeta ($\lambda_{\text{max}}=395$ nm) son efectivas y la conversión a productos también es completa (Tabla 3.4, entradas 3 y 4). Además, la reacción fue llevada a cabo empleando lámparas HPIT de 400W ($\lambda > 350$ nm) y lámparas de xenón observando rendimientos similares a los previamente

obtenidos con LEDs azul (entradas 5 y 6). Tal como se observa en la Tabla 3.4, independientemente de la lámpara de irradiación utilizada las conversiones son completas luego de 2 horas de reacción en todos los casos y la proporción de los productos **92a/107a** en todos los casos es prácticamente la misma.

Tabla 3.4: Impacto de la fuente de luz sobre la reacción de fotociclización.^a



Entrada	Lámpara de irradiación	92a (%) ^b	107a (%) ^b
1	LED azul 3W, $\lambda = 467$ nm	69	30
2	oscuridad	--	--
3	LED verde 3W, $\lambda = 522$ nm	57	29
4	LED violeta 3W, $\lambda = 395$ nm	68	30
5	HPIT 400 W, $\lambda \geq 350$ nm	70	22
6	Lámpara Xe (blanca)	66	26

^aCondiciones de reacción: Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ utilizando 1 eq. de **104b** (0,1 mmol) y 3 eq. de KO^tBu en 2 mL de DMSO e irradiando durante 2 horas. ^bRendimientos cuantificados por RMN ¹H utilizando 4-nitro acetofenona como estándar interno.

3.3.2.2 Alcances y limitaciones sintéticas

Una vez determinadas las condiciones de reacción óptimas (Tabla 3.3, entrada 12), una familia de 6*H*-benzo[*c*]cromenos fue construida a partir de 2-iodobencil fenil éteres (**108**) bajo irradiación con luz visible y utilizando 3 eq. de KO^tBu a Tamb. En la Tabla 3.5 se muestran los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sintetizados (**92a-m**). Tal como se puede observar, diferentes grupos funcionales (CH₃, C(CH₃)₃, OCH₃, CN, CF₃, Cl y F) así como *orto*- ó *para*-sustituciones fueron tolerados en la reacción y se obtuvieron conversiones completas luego de 2 a 5 horas de irradiación.

Tabla 3.5: 6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromenos obtenidos a partir de 2-iodobencil fenil éteres. ^a	
<p>92a, 69^a, 70^b, 40^c%</p>	<p>92c, 84%</p>
<p>92d, 56%</p>	<p>92e, 66%</p>
<p>92f, 40%</p>	<p>92g, 12%</p>
<p>92h, 35%</p>	<p>92i, 54%</p>
<p>92j, 17%</p>	<p>92k, 52%</p>
<p>92l, 71^d%</p>	<p>92m, 58%</p>
<p>92n, 9%</p>	
<p>Condiciones de reacción: ^aLa reacción fue llevada a cabo bajo atmósfera de N₂ utilizando 104 (1 eq; 0,1 mmol) y KO^tBu (3 eq; 0,3 mmoles) en 2 mL de DMSO e irradiando con LEDs 467 nm durante 2 h (sustratos 104a-e y 104k) o 5 h (sustratos 104f-g, 104h-j y 104l-m). Los rendimientos fueron cuantificados por RMN ¹H utilizando <i>4</i>-nitro acetofenona como estándar interno. ^bMismo rendimiento cuantificado y aislado informado en la Tabla 3.3, entrada 2. ^cRendimientos aislados mediante CLAR preparativo. Las condiciones empleadas en la purificación mediante CLAR así como la columna utilizada se encuentran detallados en el capítulo 7.</p>	

Como se observa en la Tabla 3.5, los rendimientos se ven afectados por las propiedades electrónicas de los sustituyentes en el anillo aromático: los sustratos con GDE (Tabla 3.5, productos **92c-f** y **92l-m**, 40-84%) dieron mejores rendimientos que aquellos con GTE (Tabla 3.5, productos **92g-k**, 12-54%). Además, benzocromenos disustituídos (productos **92l-n**) son también obtenidos bajo las mismas condiciones de reacción.

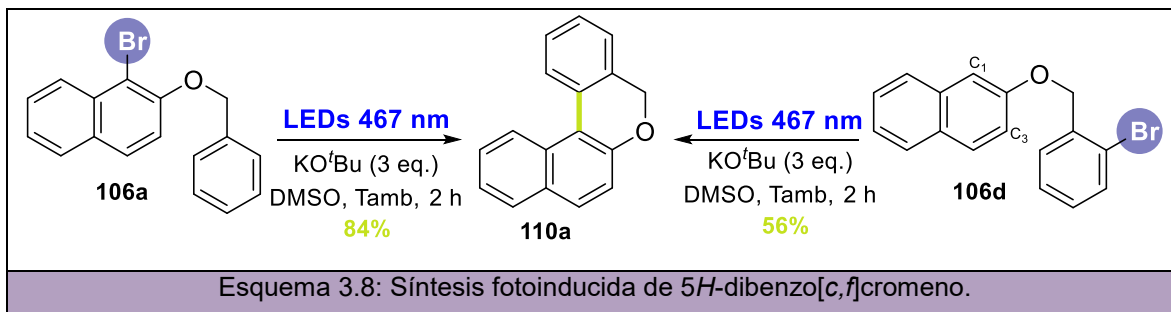
Por otro lado, partiendo de **104o** (Tabla 3.6, entrada 1) también se obtuvo el benzocromeno **92a** pero en un 40% de rendimiento. Además, partiendo de los 2-iodofenil bencil éteres **104p-q** (entradas 2-3), se obtiene una mezcla de regioisómeros de 6*H*-benzo[*c*]cromenos en rendimientos moderados (**92p-p'** y **92q-q'**, 52 y 57%,

respectivamente) no observada cuando se parte de los sustratos halogenados en la parte bencílica de la molécula (**104a-n**).

Tabla 3.6: 6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromenos obtenidos a partir de 2-iodofenilbencil éteres. ^a		
Entrada	104	92 (%)^b
1	 104o	 92a, 40%
2	 104p	 F 92p:92p', 52% (10:1)
3	 104q	 CH₃ 92q:92q', 57% (1:3.5)
<p>Condiciones de reacción: ^aLa reacción fue llevada a cabo bajo atmósfera de N₂ utilizando 104 (1 eq; 0,1 mmol) y KO^tBu (3 eq; 0,3 mmoles) en 2 mL de DMSO e irradiando con LEDs 467 nm durante 2 h (sustrato 104o) o 5 h (sustratos 104p-q). Los rendimientos fueron cuantificados por RMN ¹H utilizando 4-<i>nitro</i> acetofenona como estándar interno.</p>		

Por último, y para continuar ampliando el alcance sintético de esta nueva metodología, se estudió la síntesis del 5*H*-dibenzo[*c*]cromeno **110a** a partir de los dos sustratos bromados mostrados en el Esquema 3.8. Tal como se puede observar, partiendo del sustrato **106a** y bajo las condiciones de reacción indicadas, se obtiene el producto **110a** en un 84% de rendimiento; mientras que, utilizando **106d** como reactivo de partida, se obtiene **110a** en un 56% de rendimiento. La diferencia en el rendimiento de reacción se

debe a que desde **106d** dos productos de acoplamiento intramolecular son obtenidos siendo el producto de acople en el C₁ del naftilo más favorecido que el acople en el C₃.



Utilizando las mismas condiciones de reacción, y partiendo de sustratos similares a **110a** en donde el halógeno se encuentra en el naftilo de la molécula (**106b** y **106c**), se sintetizaron los productos **110b** y **110c** con buenos rendimientos, ambos mostrados en la Tabla 3.7. Por otro lado, el producto **110e** fue obtenido en un 91% partiendo del sustrato **106e** y en donde el acople en el C₁ se favorece respecto al C₃.

Tabla 3.7: Síntesis de derivados de 5H-dibenzo[<i>c,f</i>]cromenos. ^a			
110a , 84%, 56% ^b	110b , 56%	110c , 63%	110e , 89% ^b
<p>Condiciones de reacción: ^aLa reacción fue llevada a cabo bajo atmósfera de N₂ utilizando 106 (1 eq; 0,1 mmol) y 3 eq. de KO^tBu (3 eq; 0,3 mmoles) en 2 mL de DMSO e irradiando con LEDs 467 nm durante 2 h. Los rendimientos fueron cuantificados por ¹H RMN utilizando 4-nitro acetofenona como estándar interno. ^bEl producto de acople en el C₁ del naftilo se favorece respecto al producto de acople en la posición 3. El producto en el C₃ fue detectado por CG-MS.</p>			

3.3.3 Mecanismo de reacción

Tal como se observó en la optimización de las condiciones de reacción, es necesaria la presencia tanto de la base (Tabla 3.3, entrada 13) como de la luz (Tabla 3.4, entrada 2) para llevar a cabo la reacción de ciclización. Además, como la reacción es completamente inhibida en presencia TEMPO y *p*-DNB (Tabla 3.3, entradas 15 y 16, respectivamente) se confirma la presencia de procesos de transferencia de electrones y radicales como intermediarios del mecanismo.

Por último, como la reacción sólo funciona con bases fuertes como KO^tBu o NaO^tBu (Tabla 3.3, entradas 2 y 10), se propone que el anión dimsilo **111** (formado por el exceso

de base en DMSO) participa en la primera etapa del mecanismo.⁶⁰ Para explicarlo, se llevaron a cabo mediciones espectrofotométricas de UV-visible con el fin de determinar la posible formación de un complejo DAE entre el anión dimsilo **111** y el sustrato **104b** debido a la coloración amarilla observada en la mezcla antes del inicio de la reacción. Así, se encontró un nuevo máximo a $\lambda = 319$ nm cuando a una solución de **104b** en DMSO se agregan cantidades crecientes de KO^tBu (Figura 3.3, **A**). Este máximo es observado cuando el KO^tBu es reemplazado por otras bases fuertes como NaO^tBu o NaH (Figura 3.3, **B**) confirmando así que el complejo se forma a partir del anión dimsilo **11** y no del anión *tert*-butóxido (ausente cuando la solución de **104b** es tratada con NaH). Para ver más detalles ver Capítulo 7, sección 7.3.4.

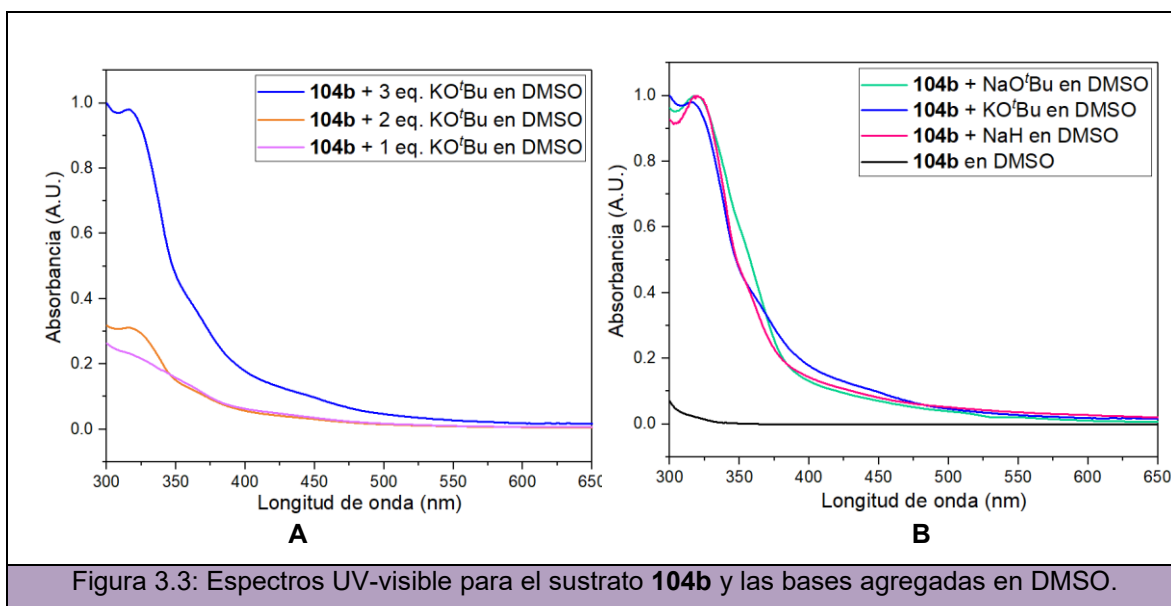
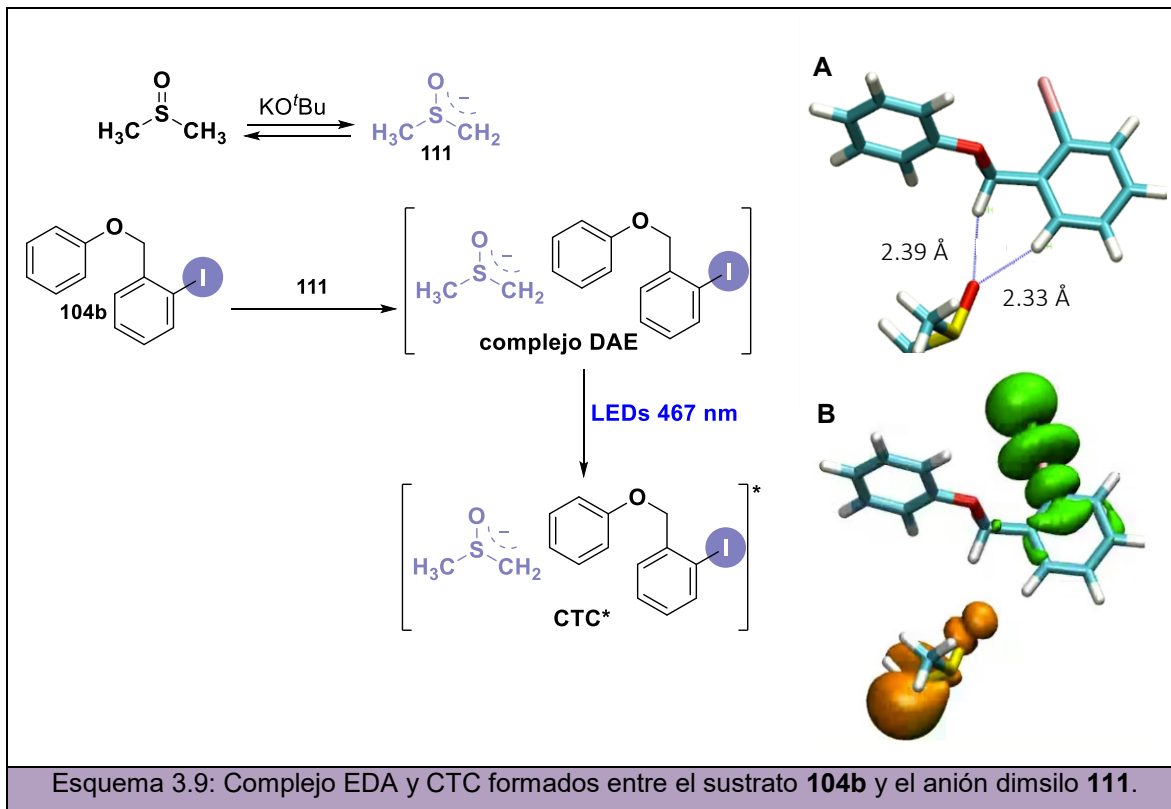


Figura 3.3: Espectros UV-visible para el sustrato **104b** y las bases agregadas en DMSO.

El complejo DAE observado experimentalmente también fue estudiado mediante modelado molecular utilizando métodos de DFT y TD-DFT. Así, se encontró un $\Delta H_{\text{formación}}$ exotérmico de -3,8 kcal/mol utilizando M062X y de -2,5 kcal/mol con B3LYP a pesar de que el $\Delta G_{\text{formación}}$ resultó ser endergónico (6,2 kcal/mol y 7,4 kcal/mol con ambos métodos, respectivamente). Con ambos funcionales se observó que, en la geometría del complejo el anión dimsilo se encuentra a una distancia menor a 2,5 Å del sustrato **104b** indicando que se está formando un complejo (Esquema 3.9). Además, utilizando TD-DFT se evaluó el estado excitado del complejo DAE encontrando un estado excitado con carácter de complejo de transferencia de carga (CTC). En el Esquema 3.9, **B** se puede observar la densidad de espín indicada en el origen de la TE justamente sobre el anión dimsilo (en color naranja) y el destino del electrón sobre la molécula de sustrato (en verde). De esta manera,

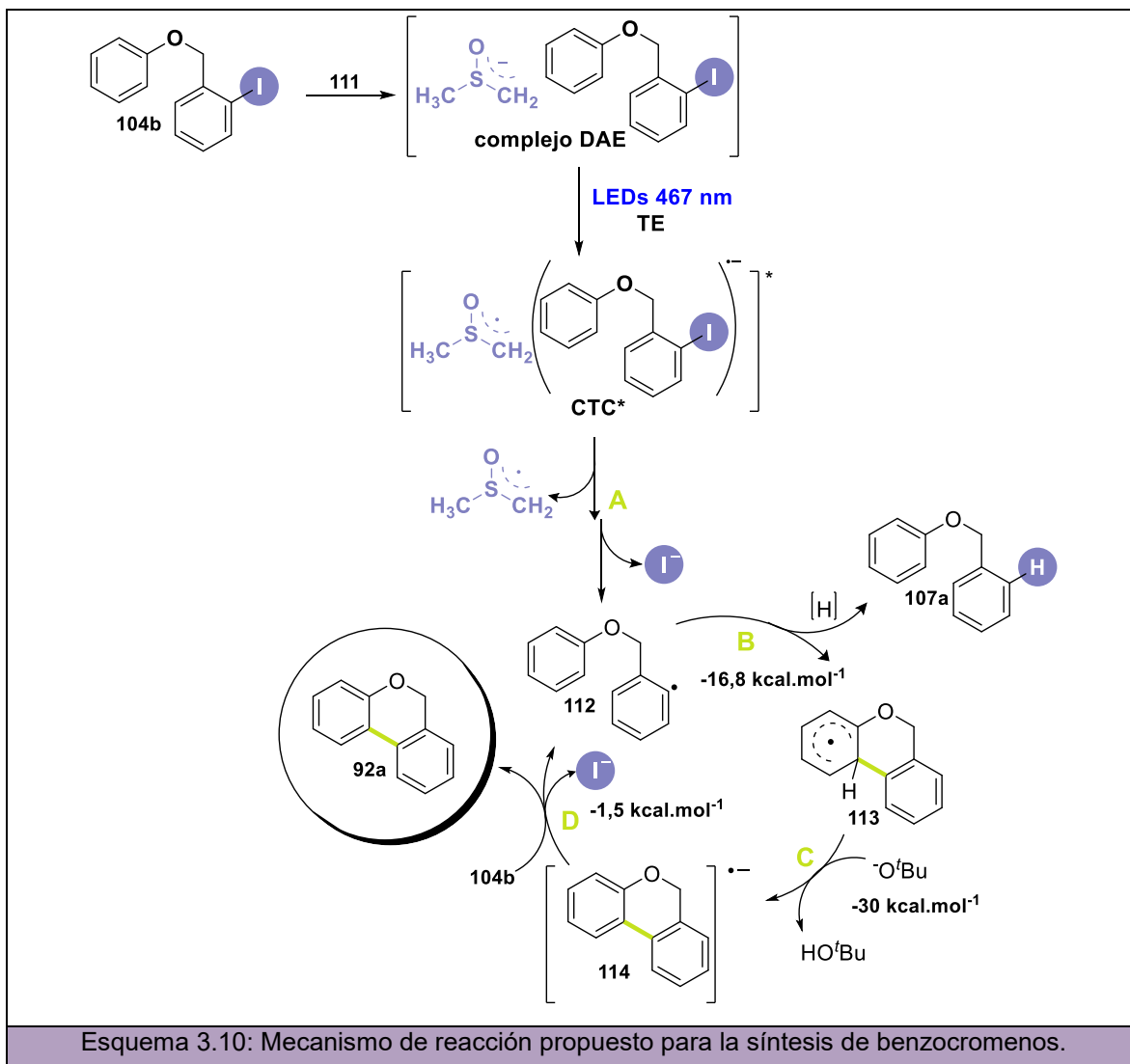
se propuso la formación inicial de un complejo DAE formado entre el sustrato **104b** y el anión dimsilo **111** como primera etapa del mecanismo de reacción. La fotoexcitación de este complejo con luz visible lleva a la formación de un CTC que, seguida de una TE, inicia el mecanismo en cadena.



En el Esquema 3.10 se presenta el mecanismo de reacción completo propuesto. Utilizando DFT también fueron calculadas las energías involucradas en cada una de las etapas planteadas en el mecanismo, sin embargo; no fue posible obtener el radical anión de **104b** debido a la rápida fragmentación del enlace C-I (etapa A) mostrando que no existe un mínimo en la superficie de energía potencial (SEP). Asimismo, si el ΔG de la TE desde **111** a **104b** para dar el radical **112** luego de la fragmentación C-I es calculado, este no es energéticamente favorable. Sin embargo, si se incluye la energía de excitación del complejo DAE para la formación del CTC, la reacción se vuelve totalmente exergónica.

Una vez formado el radical **112** en la etapa inicial (etapa A) comienza el proceso en cadena. La siguiente etapa es el acople 6-*endo* para formar el intermediario radical ciclohexadienilo **113** (etapa B), la cual resulta exergónica de acuerdo a los cálculos obtenidos ($\Delta G \sim -16,8$ kcal/mol para B3LYP y $-16,3$ kcal/mol para M062X) con una energía libre de activación (ΔG_{act}) de $\sim 9,4$ kcal/mol para B3LYP y $10,8$ kcal/mol para M062X,

respectivamente. Alternativamente, el radical intermediario **112** puede abstraer un átomo de hidrógeno de la molécula de solvente formando el producto de reducción (o deshalogenación) **107a** (esta etapa no fue calculada). Posteriormente, el radical **113** pierde un protón en el medio fuertemente básico impulsado por la consecuente rearomatización que tiene lugar al generar el radical anión **114** en una etapa exergónica con $\Delta G \sim -30,0$ kcal/mol y $-32,6$ kcal/mol para B3LYP y M062X, respectivamente (etapa C). Finalmente, una TE desde **114** a **104b** da finalmente el producto **92a** y nuevamente el radical **112** que continua con el ciclo de progagación de la reacción (etapa D). Esta TE final es también exergónica para B3LYP ($\Delta G \sim -1,5$ kcal/mol) y levemente endergónica utilizando M062X ($\Delta G \sim 5,2$ kcal/mol). El ΔG global exergónico ($-48,3$ kcal/mol) confirma que se trata de un mecanismo en cadena.

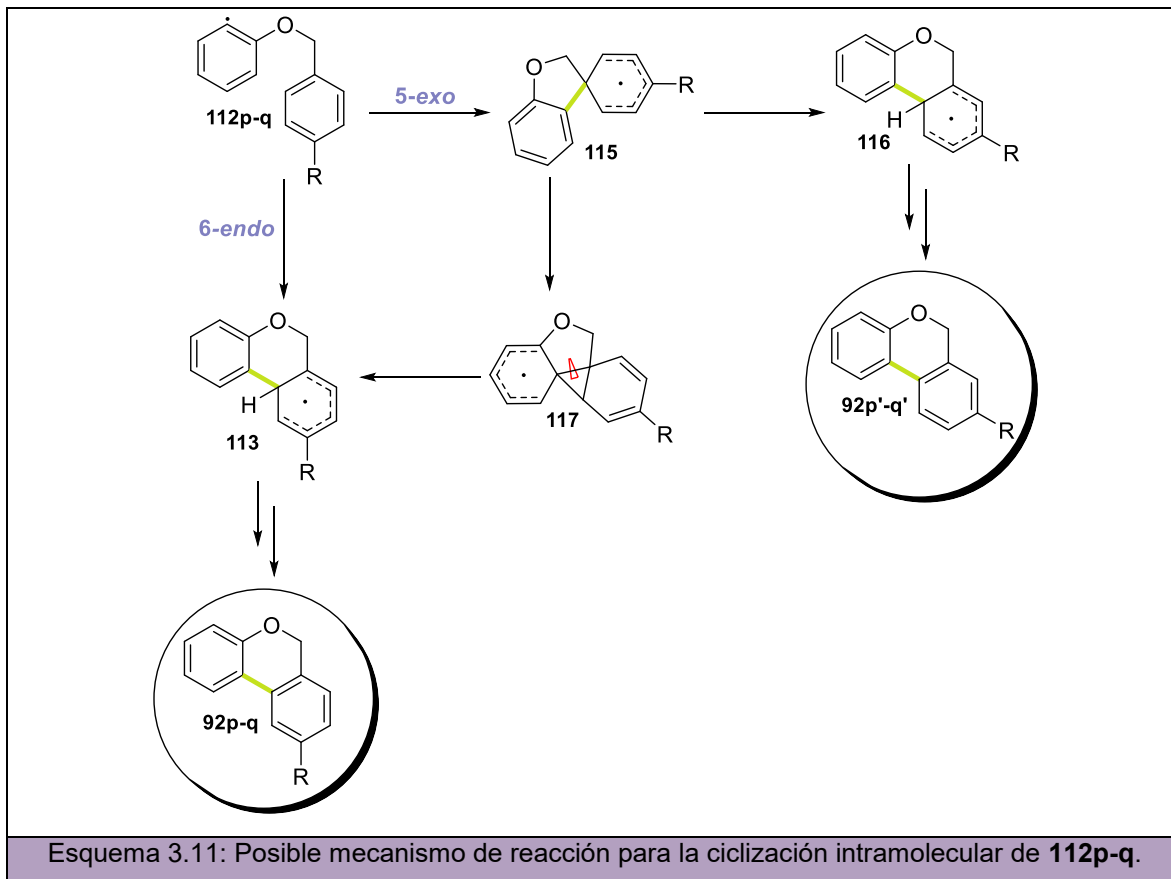


3.3.4 Reactividad

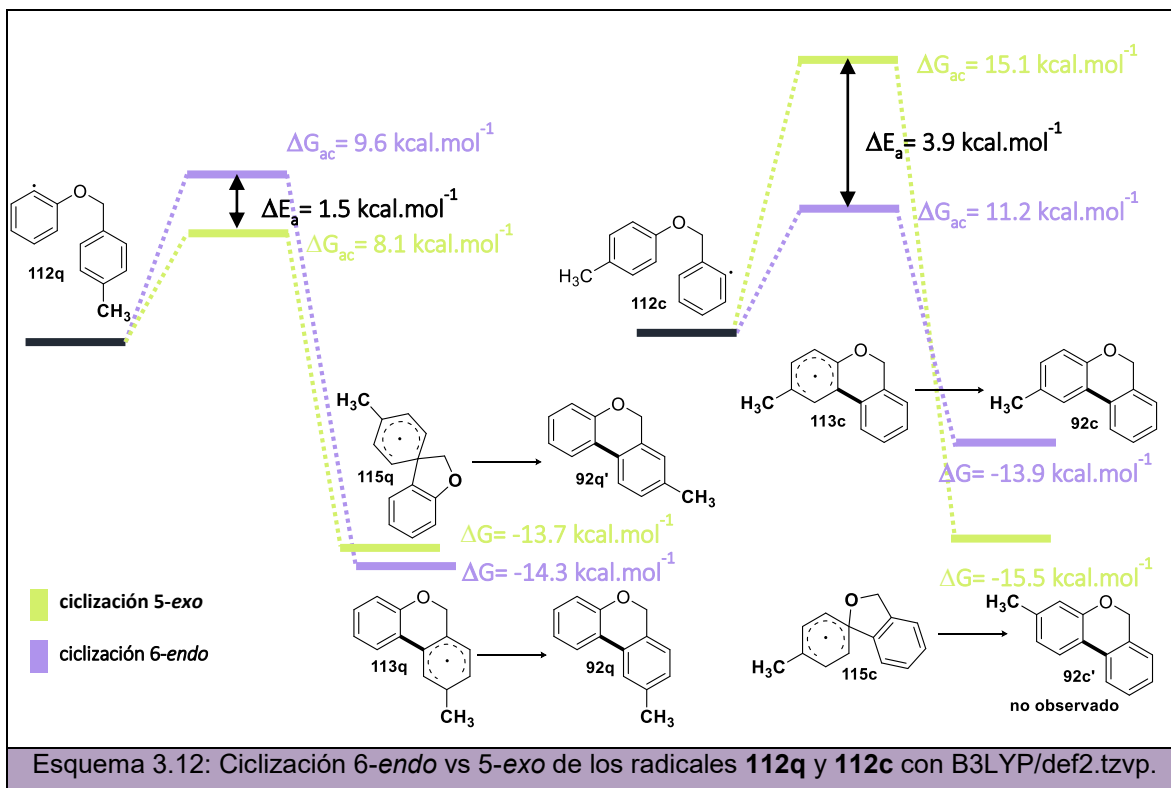
3.3.4.1 Energías de activación para la ciclización 5-*exo* vs 6-*endo*

Como una mezcla de dos regioisómeros sólo fue encontrada cuando 2-iodofenilbencil éteres (**104p-q**) se utilizaron como sustratos (Tabla 3.6), la ciclización de los radicales arilos **112p-q** fue también estudiada utilizando DFT. En el Esquema 3.11 se muestra el mecanismo planteado para las ciclizaciones 5-*exo* y 6-*endo* previamente reportado en literatura.^{56,59} Una vez formado el radical **112**, se genera el radical espirociclohexadienilo **115**^{59,61} a partir de un ataque *ipso* intramolecular y es capaz de llevar a cabo una expansión concertada de anillo⁶² dando así el radical ciclohexadienilo **116** termodinámicamente más estable. Este radical luego de pasos de desprotonación y TE lleva a la formación de los productos **92p'** y **92q'**. Alternativamente, el radical **115** es capaz

también de formar el sistema cíclico fusionado **117** vía un cierre 3-*exo* seguido de un reordenamiento neófilo⁶³ generando los isómeros **92p** y **92q**. A su vez, el radical **112** puede llevar a cabo directamente la ciclización 6-*endo* llevando de nuevo a la formación de los productos **92p-q** a través del radical ciclohexadienilo **113**.



En el Esquema 3.12 se muestran la energía libre de activación y el ΔG correspondiente calculados tanto para la ciclización 5-*exo* como la 6-*endo* del radical **112q** y **112c** ($R = CH_3$). Para el radical **112q**, sólo se encontró una pequeña diferencia de energía ($\Delta E_a = 1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$) entre las dos barreras de activación de ambas ciclizaciones (siendo $\Delta G_{ac} \text{ 6-endo} = 9,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ vs $E_a \text{ 5-exo} = 8,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$) explicando así, la mezcla regioisomérica **92q-q'** experimentalmente encontrada. De lo contrario, a partir de los radicales **112c-n** derivados de los 2-iodobencil fenil éteres **104c-n** únicamente se obtienen los productos derivados de la ciclización 6-*endo*. Por ejemplo, en el caso del radical **116c**, la diferencia de energías entre ambas barreras de activación ($\Delta E_a = 3,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$) es mayor, favoreciendo el producto de ciclización 6-*endo* sobre el 5-*exo* ($\Delta G_{ac} \text{ 6-endo} = 11,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ vs $E_a \text{ 5-exo} = 15,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$).



3.3.4.2 Efecto del sustituyente en la reacción de fotociclización

Tal como se observó en la Tabla 3.5, los rendimientos de reacción resultaron ser mejores partiendo de 2-iodobencil fenil éteres sustituidos con GDE (**104c-f** y **104l-m**) como sustratos de partida que con GTE (**104g-k**). Este comportamiento experimental de los sustituyentes sobre los rendimientos de ciclización fue estudiado mediante modelado molecular utilizando diferentes funcionales DFT. Este mismo efecto también fue anteriormente observado en reacciones similares con radicales aniones como intermediarios,⁵⁶ y puede estar relacionado con diferencias en la etapa de TE ya sea en el inicio o en la etapa final de la propagación en el ciclo de reacción. Estos dos pasos podrían estar relacionados con el equilibrio entre la afinidad electrónica (AE) del sustrato y el producto (o el potencial de ionización (PI) del radical anión correspondiente).^{64,65} Este balance afecta el largo de la cadena de reacción y, en consecuencia, a los rendimientos de la reacción. En la Tabla 3.8, se presentan los ΔAE calculados para los 2-iodobencil fenil éteres **104c-k** y **104l-m**. Puede observarse una clara tendencia: para aquellos sustratos cuyas ΔAE son más bajas (Tabla 3.8, entradas 1-5 y 11-12, $\Delta AE \sim 0,4$ eV) se obtienen buenos rendimientos de reacción mientras que, si las ΔAE son mayores ($\Delta AE \sim 0,6$ eV), los rendimientos no superan el 55% (entradas 6-10).

Tabla 3.8: Afinidades electrónicas obtenidas para los sustratos **104b-m**.

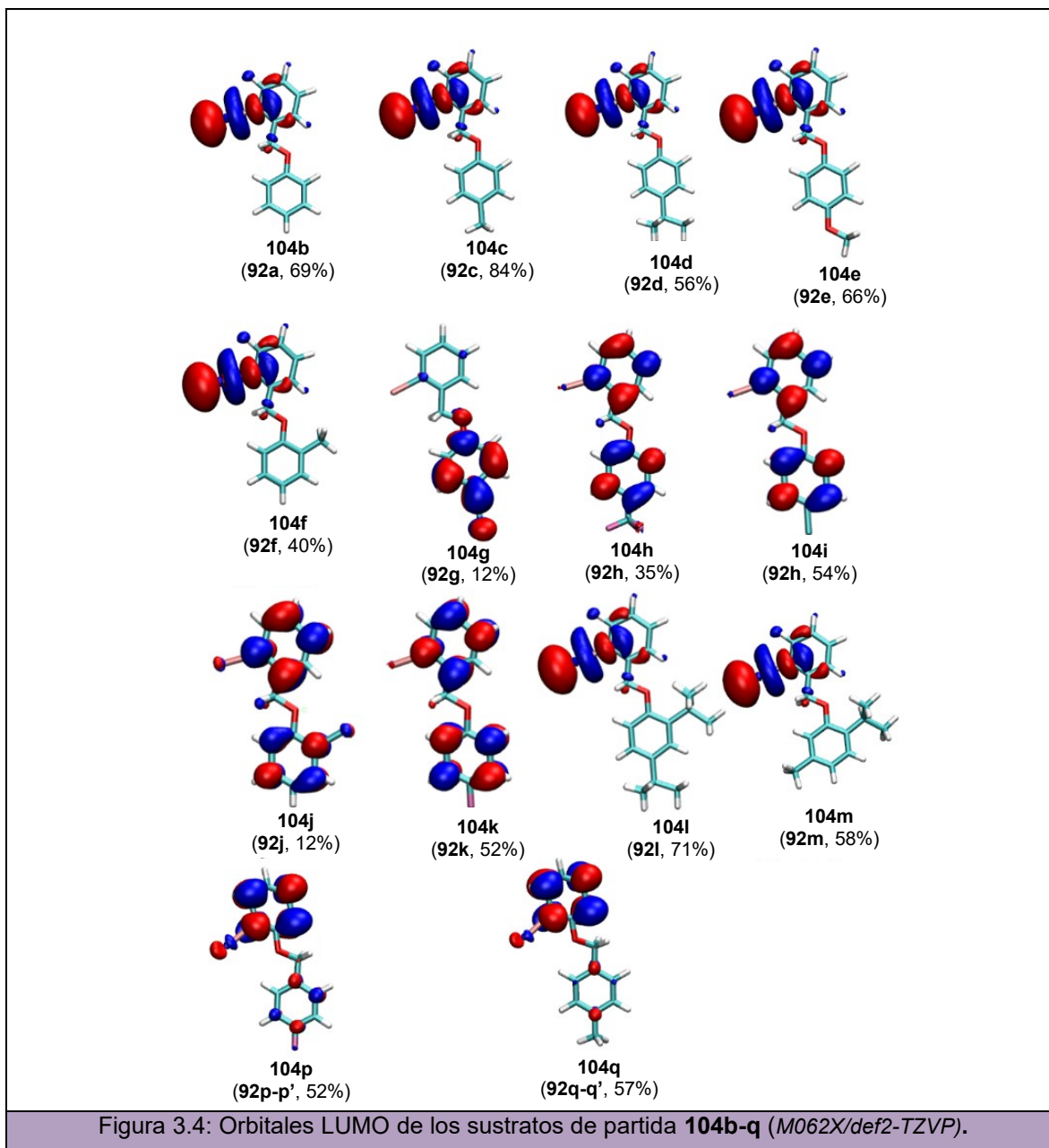
Entrada	Sustrato/producto	Sustituyente	ΔAE (eV)
1	104b/92a	<i>p</i> -H	0,47
2	104c/92c	<i>p</i> -CH ₃	0,49
3	104d/92d	<i>p</i> - ^t Bu	0,43
4	104e/92e	<i>p</i> -OCH ₃	0,50
5	104f/92f	<i>o</i> -CH ₃	0,43
6	104g/92g	<i>p</i> -CN	0,61
7	104h/92h	<i>p</i> -CF ₃	0,66
8	104i/92i	<i>p</i> -Cl	0,63
9	104j/92j	<i>o</i> -Cl	0,60
10	104k/92k	<i>p</i> -F	0,62
11	104l/92l	<i>o,p</i> - ^t Bu	0,35
12	104m/92m	<i>o</i> - ⁱ Prop, <i>m</i> -CH ₃	0,40

^aLos cálculos se llevaron a cabo utilizando B3LYP/def2tzvp (SCRF:IEFCM/DMSO). ^bConsiderando que los radicales aniones de la mayoría de los sustratos no son estables, afinidades electrónicas verticales fueron utilizadas para el ΔAE ($EA_{vert5x} - EA_{ad1x}$).

Además, estas diferencias en las afinidades electrónicas de los sustratos se podrían atribuir a pequeñas variaciones en la naturaleza del radical anión que puede observarse comparando las densidades de espín no apareado o el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO). En la primera etapa del mecanismo el sustrato recibe un electrón luego de la TE formando el radical **112** posterior a la rápida fragmentación del enlace C-I (Esquema 3.10). Esta fragmentación ocurrirá espontáneamente cuando el electrón extra se encuentre localizado en el orbital σ^* C-I, el cual será el orbital LUMO. De lo contrario, si el electrón extra se encontrase en un orbital π^* , una TE intramolecular ($\pi^* \rightarrow \sigma^*$) será necesaria para favorecer la disociación del enlace C-I. En este caso los radicales aniones son intermediarios en el mecanismo de reacción propuesto.⁶⁶ Además, también se encontró que esta TE intramolecular depende fuertemente del acoplamiento entre los orbitales π^* y σ^* . Este acople es efectivo, o rápido, cuando hay un componente del orbital LUMO en el C sustituido con el átomo de yodo (C_i). De esta manera, si hay un nodo en el orbital π^* del LUMO, sobre la posición C_i, el acople $\pi^* \rightarrow \sigma^*$ será menos efectivo y, por ende, la fragmentación C-I más lenta.

Se estudiaron los orbitales LUMO de todos los compuestos presentados en la Figura 3.4 y cuatro escenarios distintos fueron encontrados:

- 1) el LUMO es de naturaleza σ^* para aquellos 2-iodobencil aril éteres con GDE (**104b-f** y **104l-m**), la fragmentación C-I es entonces rápida con buenos rendimientos de formación del radical **112**;
- 2) el LUMO es de naturaleza π^* pero está distribuido sobre toda la molécula, especialmente sobre el anillo conteniendo los GTE. El radical anión se forma, pero la TE intramolecular será más lenta y, por ende, se formarán menores cantidades del radical **112** llevando a rendimientos de benzocromenos moderados tal como se observa en la ciclización de los iodobencil aril éteres con GTE (**104h-k**);
- 3) el LUMO es de naturaleza π^* pero está únicamente distribuido sobre el anillo que contiene el grupo tomador de electrones y en donde el grupo saliente no está presente. El radical anión se forma, pero la TE intramolecular es la más lenta de todas y, en consecuencia, el producto de ciclización **104g** sólo se obtiene en tan sólo un 12%.
- 4) el LUMO es de naturaleza π^* y sólo está distribuido en el areno que contiene el C_I. El radical anión se forma y luego de la TE el radical **112** se formará dando rendimientos moderados. Este es el caso de los 2-iodofenil bencil éteres (**104p-q**).



3.3.5 Evaluación biológica de los benzocromenos sintetizados

Por último, la medición de la actividad antiproliferativa de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sintetizados en este capítulo, también se llevó a cabo durante la estadía doctoral en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” (Universidad de La Laguna, Tenerife, Islas Canarias) bajo la dirección del Prof. Dr. José M. Padrón. Como se mencionó en el Capítulo 2 se utilizó el protocolo del NCI⁶⁷ trabajando sobre las seis líneas celulares de tumores sólidos humanos también anteriormente mencionadas: A549 (pulmón), HBL-100 (mama), HeLa (cuello de útero), SW1573 (pulmón), T-47D (mama), WiDr (colon).

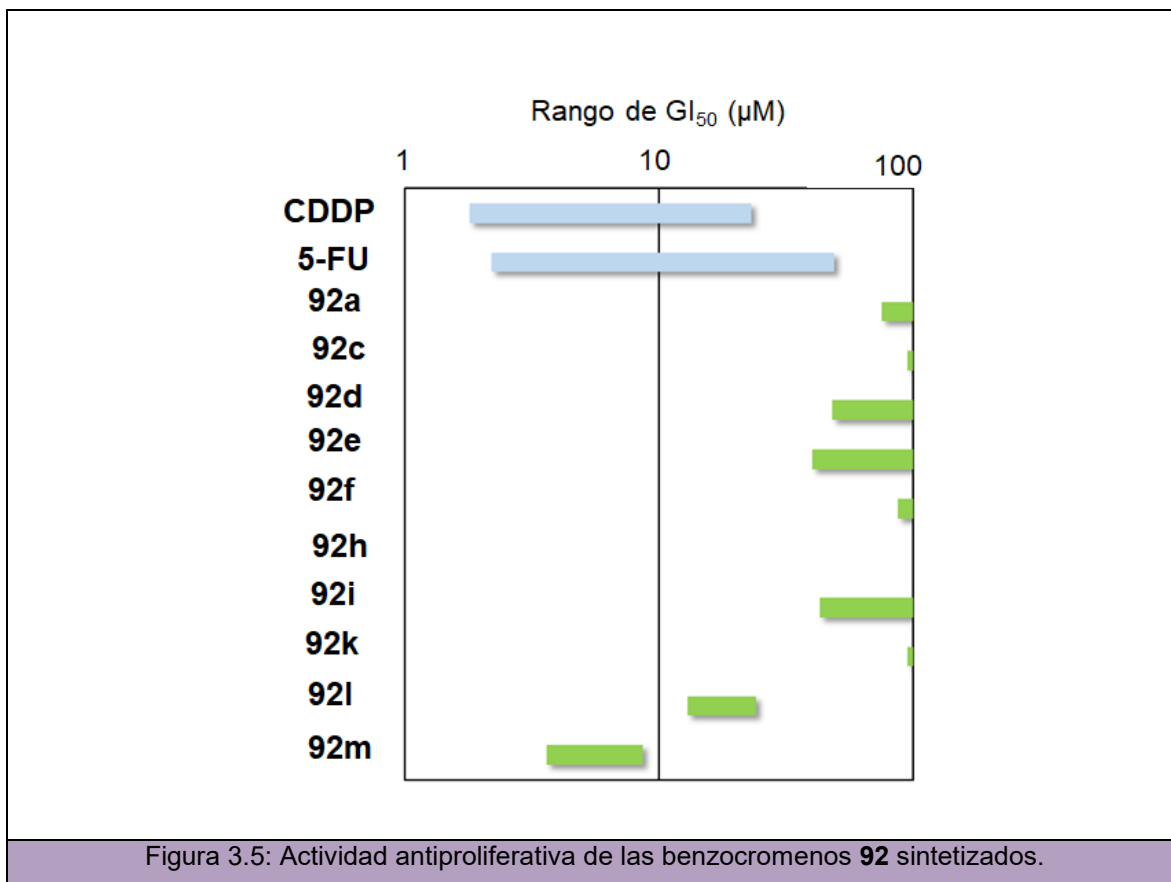
Los resultados de la Tabla 3.9 muestran los valores de GI_{50} de cada compuesto en estudio sobre cada una de las líneas celulares estudiadas. Tal como se puede observar, los benzocromenos **92a**, **92c**, **92h**, y **92k**, son completamente inactivos con valores de GI_{50} mayores a 100 μM en todas las líneas celulares. Por otro lado, los compuestos **92d**, **92e**, **92f** y **92i** presentan moderada o baja actividad y sólo en algunas líneas celulares con valores de GI_{50} entre 40 y 99 μM . Por último, los benzocromenos disustituídos **92l** y **92m** presentan una actividad antiproliferativa comparable a la de CDDP y 5-FU sobre las seis líneas celulares estudiadas. En el caso del 2,4-di-*terc*-butil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **92l** se encontraron actividades de 13-24 μM ; mientras que, el derivado 4-isopropil-1-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **92m** presenta la mejor actividad antiproliferativa ensayada alcanzando valores entre 3,9 y 8,6 μM y, constituyendo así, el compuesto más activo de toda la serie de benzocromenos sintetizados. Evidentemente, la di sustitución en el anillo contribuye a mejores valores de GI_{50} .

Tabla 3.9: Actividad antiproliferativa de derivados de 6H-benzo[c]cromenos **92**.

	Línea celular, GI ₅₀ (μM) ^a					
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
92a ^b	>100	>100	75 ± 16	>100	>100	>100
92c ^b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
92d	>100	>100	56 ± 18	>100	56 ± 21	48 ± 11
92e	93 ± 9,9	>100	40 ± 2,2	>100	83 ± 11	89 ± 0,9
92f	>100	>100	87 ± 19	>100	>100	99 ± 1,6
92h ^b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
92i	>100	>100	43 ± 6,9	>100	79 ± 29	62 ± 0,4
92k ^b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
92l	24 ± 10	24 ± 3,3	13 ± 4,2	15 ± 3,8	17 ± 6,1	21 ± 9,1
92m	3,9 ± 0,3	8,6 ± 3,4	3,6 ± 0,2	4,4 ± 0,04	6,2 ± 0,4	6,8 ± 1,5
CDDP	4,9 ± 0,6	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,5	2,7 ± 0,4	17 ± 3,3	23 ± 4,3
5-FU	2,2 ± 0,3	4,4 ± 0,7	19 ± 1,2	3,3 ± 1,2	8,2 ± 2,0	49 ± 6,7

^aLos valores de actividad antiproliferativa se informan con su correspondiente desviación estándar. Todas las medidas de actividad fueron realizadas al menos por duplicado. ^bLos compuestos con actividades antiproliferativas mayores a 100 μM son considerados no activos.

Finalmente, en la Figura 3.5 se muestra representada la relación estructura-actividad para los benzocromenos **92** sintetizados. Tal como se puede observar, el compuesto **92m** presenta valores de GI₅₀ comparables a la actividad de CDDP y 5-FU.



3.4 CONCLUSIONES

A lo largo de este capítulo se ha desarrollado una nueva estrategia sintética para la obtención de una gran familia de 6*H*-benzo[*c*]cromenos que involucra el uso de la luz visible para promover la reacción bajo condiciones suaves de reacción. En este nuevo protocolo, los benzocromenos son obtenidos a partir de 2-halobencilfenil éteres como sustratos y utilizando únicamente KO^tBu en DMSO y LEDs de 467 nm como fuente de irradiación. La reacción es altamente tolerable a distintos grupos funcionales tanto donadores como tomadores de electrones y, aún más, fue extendida a la síntesis de varios 5*H*-dibenzo[*c,f*]cromenos con muy buenos rendimientos.

Como mecanismo de reacción se planteó una sustitución homolítica aromática promovida por base y luz visible (foto-SHAB) con radicales como intermediarios y en donde un complejo donador-aceptor de electrones formado entre el anión dimsilo y la molécula de sustrato es necesario en la etapa inicial de la reacción.

Mediante afinidades electrónicas y un análisis de los orbitales LUMO a partir de modelado molecular se logró explicar la diferencia en los rendimientos de reacción experimentales entre sustratos con grupos donadores (40-84%) y con grupos tomadores

de electrones (12-52%). Además, también se utilizaron las herramientas del modelado molecular para explicar la mezcla de regioisómeros encontrada cuando 2-iodofenil bencil éteres son utilizados como sustratos. Por último, la actividad antiproliferativa de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos construidos fue evaluada frente a seis líneas celulares de tumores sólidos humanos, encontrando en algunos benzocromenos como **92i** y **92m** valores de GI₅₀ comparables a las drogas CDDP y 5-FU empleadas como referencia.

3.5 AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. José M. Padrón y al doctorando Adrián Puerta por la colaboración en los ensayos de actividad biológica realizados en el BioLab de la Universidad de La Laguna (Tenerife, Islas Canarias) y al Dr. Marcelo Puiatti por su colaboración en la realización de los cálculos teóricos.

3.6 REFERENCIAS

- 1 R. Pratap and V. J. Ram, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 10476–10526.
- 2 G. Appendino, S. Gibbons, A. Giana, A. Pagani, G. Grassi, M. Stavri, E. Smith and M. M. Rahman, *J. Nat. Prod.*, 2008, **71**, 1427–1430.
- 3 D. Killander and O. Sterner, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **8**, 1594–1596.
- 4 L. Zhi, J. D. Ringgenberg, J. P. Edwards, C. M. Tegley, S. J. West, B. Pio, M. Motamedi, T. K. Jones, K. B. Marschke, D. E. Mais and W. T. Schrader, *Biorgan. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 2075–2078.
- 5 G. A. Thakur, S. Bajaj, C. Paronis, Y. Peng, A. L. Bowman, L. S. Barak, M. G. Caron, D. Parrish, R. Deschamps and A. Makriyannis, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 3904–3921.
- 6 Y. Tanji, N. Mitsutake, T. Fujihara and Y. Tsuji, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2018, **57**, 10314–10317.
- 7 L. Campeau, M. Parisien, A. Jean and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 581–590.
- 8 R. Cano, J. M. Pérez, D. J. Ramón and G. P. McGlacken, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 1043–1050.
- 9 T. Korenaga, N. Suzuki, M. Sueda and K. Shimada, *J. Organomet. Chem.*, 2015, **780**, 63–69.
- 10 M. C. Ortiz Villamizar, F. I. Zubkov, C. E. Puerto Galvis, L. Y. Vargas Méndez and V. V. Kouznetsov, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1736–1744.
- 11 L. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9186–9187.
- 12 M. Parisien, D. Valette and K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7578–7584.

- 13 M. Lafrance, D. Lapointe and K. Fagnou, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 6015–6020.
- 14 Y. Li, Y. Ding, J. Wang, Y. Su and X. Wang, *Org. Lett.*, 2013, **11**, 2574–2577.
- 15 W. Liu, H. Cao, J. Xin, L. Jin and A. Lei, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 3588–3592.
- 16 T. J. A. Corrie, L. T. Ball, C. A. Russell and G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 245–254.
- 17 Z. Shen, Z. Ni, S. Mo, J. Wang and Y. Zhu, *Chem. – A Eur. J.*, 2012, **18**, 4859–4865.
- 18 D. Guo, B. Li, D. Wang, Y. Gao, S. Guo, G. Pan and Y. Wang, *J. Org. Chem.*, 2017, **19**, 798–801.
- 19 J. Dai, W. Xu, Y. Wu, W. Zhang, Y. Gong, X. He, X. Zhang and H. Xu, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 911–919.
- 20 A. Ahmed, S. Dhara and J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1673–1676.
- 21 F. Wang, Y. Liu, F. Chen, M. Qu and M. Shi, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 2393–2396.
- 22 L. Alonso-Marañón, L. A. Sarandeses, M. M. Martínez and J. Pérez Sestelo, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 2308–2312.
- 23 B. Muralidhar and S. R. Reddy, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2018, **91**, 65–70.
- 24 B. Muralidhar and S. R. Reddy, *ChemistrySelect*, 2017, **2**, 2539–2543.
- 25 W. Yang, J. Wang, H. Wang, L. Li, Y. Guan, X. Xu and D. Yu, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 6865–6869.
- 26 A. M. Rosa, A. M. Lobo, P. S. Branco and P. Sundaresan, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 285–298.
- 27 W. R. Bowman, E. Mann and J. Parr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 2991–2999.
- 28 R. Singha, A. Ahmed, Y. Nuree, M. Ghosh and J. K. Ray, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 50174–50177.
- 29 Y. He, X. Zhang, L. Cui, J. Wang and X. Fan, *Green Chem.*, 2012, **14**, 3429–3435.
- 30 L. Ji, Q. D. Deng, P. Liu and P. Sun, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 7715–7722.
- 31 Q. Deng, L. Tan, Y. Xu, P. Liu and P. Sun, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 6151–6161.
- 32 Q. Bai, J. He, X. Zhu, G. Feng and C. Jin, *Chinese J. Org. Chem.*, 2019, **39**, 527–531.
- 33 G. He, Jing-yao; Bai, Qi-Fan; Jin, Chengan; Feng, *Synlett*, 2018, **29**, 2311–2315.
- 34 I. Hussain and T. Singh, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 1661–1696.
- 35 C. Sun and Z. Shi, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 9219–9280.
- 36 E. Shirakawa and T. Hayashi, *Chem. Lett.*, 2012, **41**, 130–134.
- 37 S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi and K. Itami, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4673–4676.
- 38 E. Shirakawa, K. Itoh, T. Higashino and T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 15537–15539.
- 39 W. Liu, H. Cao, H. Zhang, H. Zhang, K. H. Chung, C. He and H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 16737–16740.
- 40 W. Liu and L. Xu, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 4974–4981.
- 41 K. Masters, S. Lindner and S. Bra, *J. Fluor. Chem.*, 2015, **179**, 102–105.

- 42 W. Liu, R. Liu and Y. Bi, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 2622–2628.
- 43 D. Ghosh, J. Lee, C. Liu, Y. Chiang and H. Man, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 406–410.
- 44 Q. Song, D. Zhang, Q. Zhu and Y. Xu, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5272–5274.
- 45 Z. Xue, Y. Ying and K. Shing, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 6180–6183.
- 46 A. Dewanji, S. Murarka, D. P. Curran and A. Studer, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 6102–6105.
- 47 B. S. Bhakuni, A. Kumar, S. J. Balkrishna, J. A. Sheikh, S. Konar and S. Kumar, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2838–2841.
- 48 S. Sharma, M. Kumar, S. Sharma, O. S. Nayal, N. Kumar, B. Singh and U. Sharma, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 8536–8544.
- 49 S. De, S. Ghosh, S. Bhunia, J. A. Sheikh and A. Bisai, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4466–4469.
- 50 S. De, S. Mishra, B. N. Kakde, D. Dey and A. Bisai, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 7823–7844.
- 51 Y. Wu, S. M. Wong, F. Mao, T. L. Chan and F. Y. Kwong, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5306–5309.
- 52 B. S. Bhakuni, A. Yadav, S. Kumar, S. Patel, S. Sharma and S. Kumar, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 2944–2954.
- 53 S. Lin, X. He, J. Meng, H. Gu, P. Zhang and J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **18**, 443–447.
- 54 S.-B. Lin, W.-W. Wang, J.-P. Meng, X.-W. Li, J. Wu and X.-L. Sun, *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 151309.
- 55 C. L. Sun, Y. F. Gu, W. P. Huang and Z. J. Shi, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 9813–9815.
- 56 D. S. Roman, Y. Takahashi and A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3242–3245.
- 57 M. E. Budén, J. F. Guastavino and R. A. Rossi, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1174–1177.
- 58 J. F. Guastavino, M. E. Budén and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 9104–9111.
- 59 P. D. Q. Dao, S. L. Ho, H. J. Lim and C. S. Cho, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 4140–4146.
- 60 M. E. Budén, J. I. Bardagí, M. Puiatti and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 8325–8333.
- 61 W. R. Bowman, E. Mann and J. Parr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 2991–2999.
- 62 L. Benati, G. Calestani, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, S. Strazzari and G. Zanardi, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 3454–3464.
- 63 A. Studer and M. Bossart, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9649–9667.
- 64 M. A. Vera and A. B. Pierini, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2004, **6**, 2899–2903.
- 65 J. L. Borioni, M. Puiatti, M. A. Vera and A. B. Pierini, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 9189–9198.
- 66 A. B. Pierini and D. M. A. Vera, *J. Org. Chem.*, 2003, **8**, 9191–9199.
- 67 A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-wolff, M. Gray-goodrich, H. Campbell and M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, **83**, 757–766.

Capítulo 4.

Síntesis de 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)-onas mediada por luz visible

En este capítulo heterociclos nitrogenados de cinco y seis miembros como 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)-onas son obtenidos mediante reacciones de transferencia electrónica a través del mecanismo de foto-SHAB mediado por luz visible. Estos núcleos son sintetizados a partir de 2-halobencil ó 2-halofenil anilinas *N*-sustituídas como sustratos y utilizando LEDs azul como fuente de irradiación. Diferentes grupos funcionales tanto donadores como aceptores de electrones son tolerados en la reacción de fotocicización. Por último, se estudió también la formación de un exciplexo del sustrato de partida en el inicio de la reacción fotoestimulada.

4.1 INTRODUCCIÓN

4.1.1 Importancia biológica del núcleo 9H-carbazol

Los carbazoles (**118**) son estructuras heterocíclicas nitrogenadas con numerosas aplicaciones a nivel farmacológico. Existen, por ejemplo, derivados de 9H-carbazol con actividad anticancerígena,¹ antimicrobiana,² antipsicótica,³ antimitótica⁴ y antioxidante.⁵ En la Figura 4.1 se muestran algunos ejemplos de compuestos bioactivos conteniendo el núcleo de carbazol. El carbazomicin B (**119**) presenta conocida actividad anti-inflamatoria,^{6,7} el carazolol (**120**) es un potente antagonista del β -adrenoreceptor (anti-hipertensivo),⁸ la elipticina (**121**) es un compuesto antitumoral^{9,10} y, por último, el carvedilol (**122**) es un conocido anti-hipertensivo.¹¹

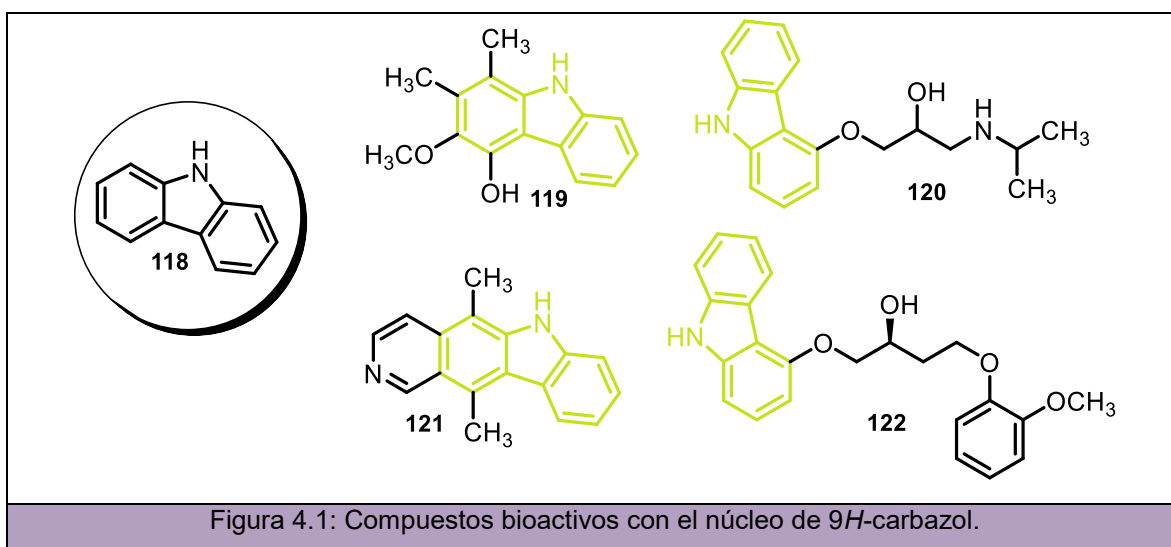
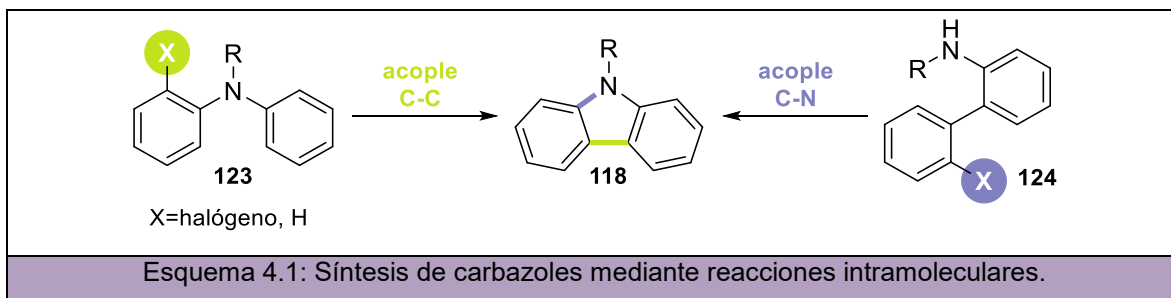


Figura 4.1: Compuestos bioactivos con el núcleo de 9H-carbazol.

4.1.2 Antecedentes en la síntesis de carbazoles

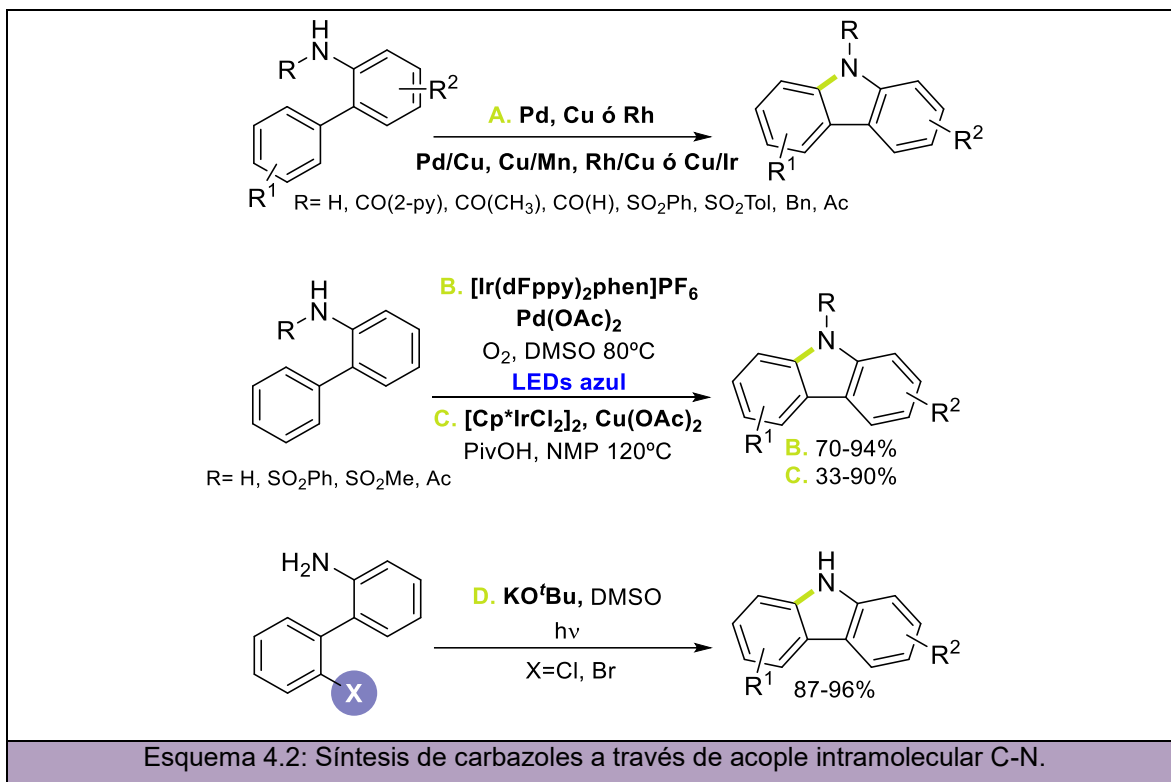
Debido a la importancia de los carbazoles en distintas áreas de la ciencia,¹² actualmente existe un gran número de rutas sintéticas con diversos mecanismos de reacción reportadas.¹³ Una de las estrategias sintéticas más estudiada implica el uso de reacciones intramoleculares mediante las cuales se forman nuevos enlaces: C-C o bien C-N para generar los carbazoles **118** correspondientes (Esquema 4.1). De esta manera, diferentes carbazoles *N*-sustituidos pueden sintetizarse a partir de los precursores **123** empleando metodologías de acople C-C. Por otro lado, a partir de sustratos del tipo **124** y, mediante un acoplamiento C-N, pueden también obtenerse los núcleos **118**.



4.1.2.1 Síntesis de carbazoles a través de acople intramolecular C-N

Las estrategias para la síntesis de carbazoles a través de un acople intramolecular C-N está ampliamente descriptas en literatura.¹⁴ Una de las más estudiadas corresponde a la aminación reductiva de 2-amino-biarilos *N*-sustituidos catalizada por metales de transición. Para llevar a cabo este tipo de catálisis varios metales como Pd,^{15–18} Cu,¹⁹ y Rh²⁰ han sido empleados. Además, la catálisis dual combinando metales como, por ejemplo, Pd/Cu,^{21,22} Cu/Mn,²³ Rh/Cu²⁴ y Cu/Ir²⁵ también ha sido aplicada en la síntesis de carbazoles (Esquema 4.2, **A**).

En 2015, se desarrolló la aminación intramolecular de 2-amino biarilos *N*-sustituidos bajo irradiación con luz visible y utilizando cantidades catalíticas de ambos metales: paladio e iridio²⁶ (Esquema 4.2, **B**). En ese mismo año, Miura y colaboradores, también estudiaron la aminación intramolecular C-H para dar 9*H*-carbazoles catalizada, en este caso, por iridio y cobre como oxidante terminal²⁵ (Esquema 4.2, **C**). Por último, también ha sido descripta la arilación intramolecular fotoestimulada de 2-halo-(1,1-bifenil)-2-aminas libre de metales de transición en presencia de KO^tBu para la obtención de derivados de carbazoles mediante el mecanismo de S_{RN}1²⁷ (Esquema 4.2, **D**).

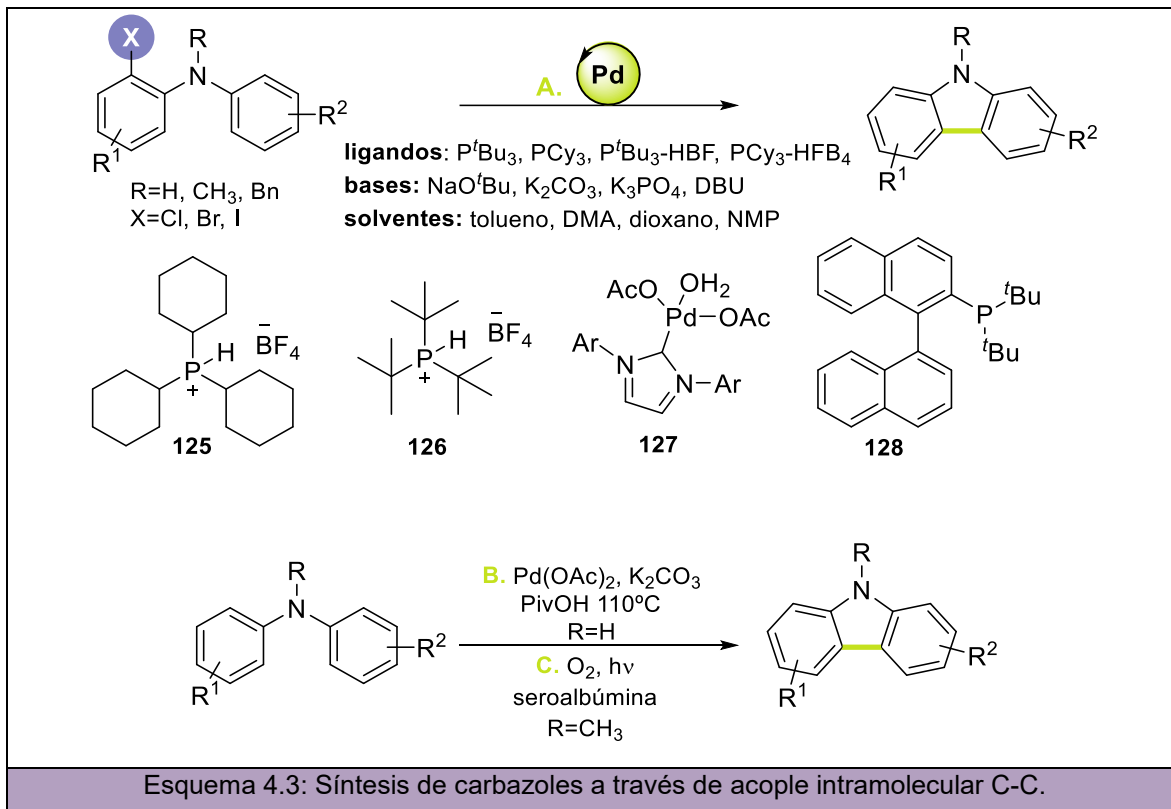


4.1.2.2 Síntesis de carbazoles a través de acople intramolecular C-C

Una de las alternativas sintéticas para llevar a cabo el acople intramolecular C-C consiste en la utilización de metales de transición como catalizadores. La síntesis de carbazoles *N*-sustituídos partiendo de 2-halo-*N*-arylaminas *N*-sustituídas y utilizando paladio en combinación con ligandos está ampliamente reportada en literatura (Esquema 4.3, **A**). Por ejemplo, Bedford y Cazin, lograron la construcción de carbazoles utilizando el sistema Pd(OAc)₂/P^tBu₃ (tri-*terc*-butilfosfina) en tolueno a reflujo con NaO^tBu como base.²⁸ Más tarde, el grupo de investigación de Fagnou, utilizando paladio con ligandos como PCy₃-HFB₄ (**125**),²⁹ P^tBu₃-HBF₄ (**126**),³⁰ o mediante la combinación Pd(OAc)₂/carbeno *N*-heterocíclico (**127**)³¹ en presencia de la base K₂CO₃ a 130 °C en DMA logró la ciclización a carbazoles con buenos rendimientos incluso en el caso 2-cloro-*N*-arylaminas. Otras combinaciones de ligandos, bases y solventes han sido empleadas tales como: Pd(OAc)₂/P^tBu₃/NaO^tBu en dioxano a reflujo,³² Pd(OAc)₂/tríciclohexilfosfina (PCy₃)/K₃PO₄ en NMP a 130 °C,³³ o bien Pd₂(dba)₃/trixiePhos (**128**)/ NaO^tBu en tolueno a reflujo,³⁴ entre otras.³⁵⁻³⁷ Además, la síntesis de carbazoles a través de esta arilación intramolecular catalizada por paladio también se estudió en condiciones libres de ligandos.³⁸⁻⁴⁰

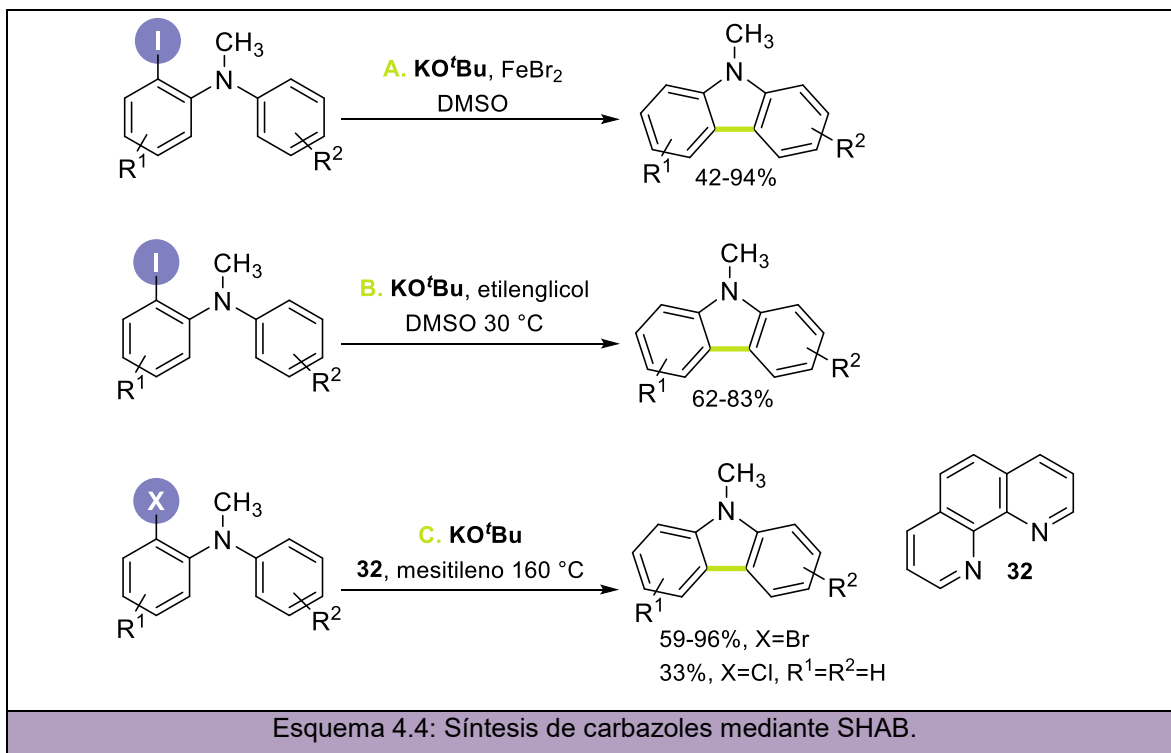
Por otro lado, en la Esquema 4.3, **B** se presenta la formación del enlace C-C para dar los correspondientes carbazoles a través del acople intramolecular oxidativo de

diarilaminas catalizado por Pd(OAc)₂ en ácido piválico como solvente.⁴¹ Además, partiendo de estos mismos sustratos, *N*-metil carbazoles son eficazmente obtenidos mediante la fotociclización de *N*-metil-*N*-fenil anilinas dentro del microambiente proporcionado por albúminas séricas⁴² (Esquema 4.3, **C**).



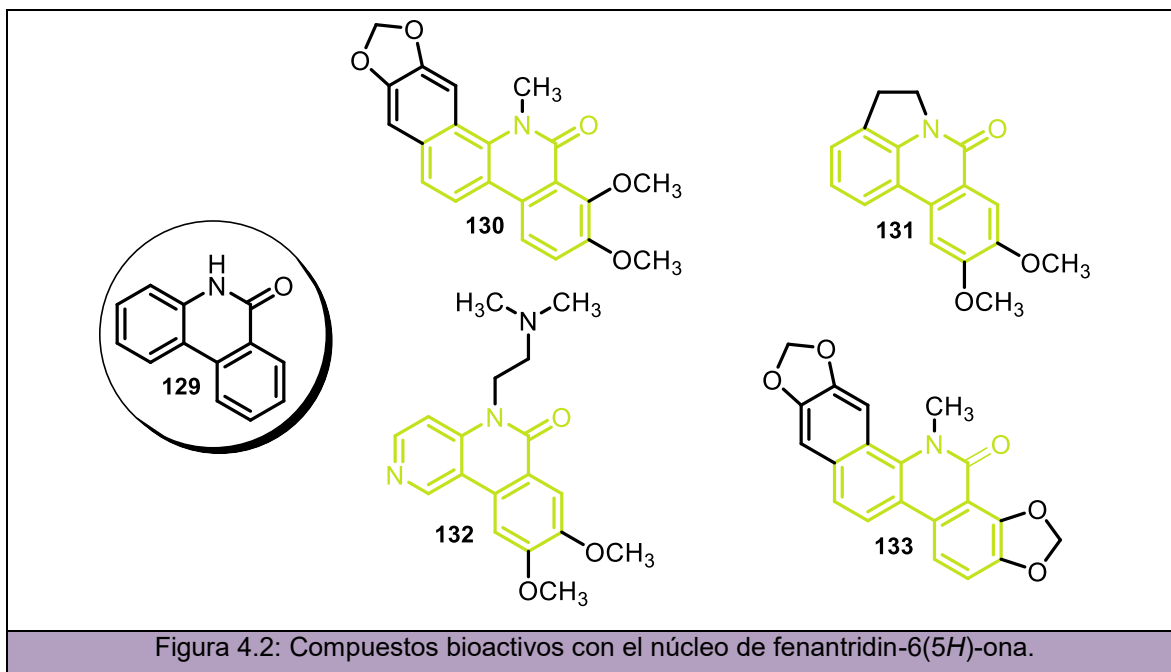
4.1.2.3 Síntesis de carbazoles mediante SHAB

El mecanismo de SHAB también ha sido empleado en la construcción de carbazoles. En 2012, se reportó la síntesis de *N*-metil carbazoles a partir de *N*-(2-iodoaril)-*N*-metil anilinas en presencia de KO^tBu y bromuro de hierro (II) (Esquema 4.4, **A**).⁴³ Más adelante, en 2017, Wu y colaboradores reportaron dos metodologías sintéticas libres de metales para la síntesis particularmente de *N*-metil carbazoles.⁴⁴ En el Esquema 4.4, **B** se muestra que *N*-metil-*N*-2-iododiaril aminas en presencia de KO^tBu y etilenglicol como ligando generan *N*-metil carbazoles con rendimientos de buenos a muy buenos. Por otro lado, 2-bromodiaril aminas sólo reaccionan cuando son tratadas en mesitileno a 160°C utilizando 1,10-fenantrolina (**32**) como ligando (Esquema 4.4, **C**). Empleando esta última metodología, el derivado clorado exhibió una menor reactividad generando el *N*-metil carbazol en rendimientos bajos.



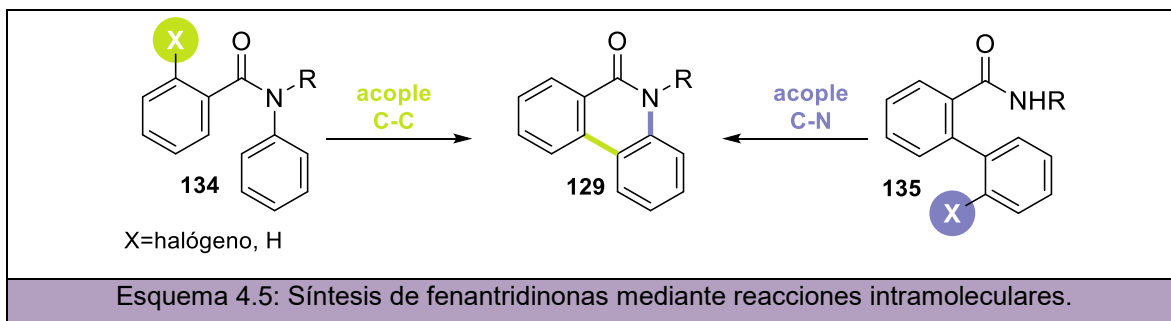
4.1.3 Importancia biológica del núcleo fenantridin-6(5H)-ona

Las fenantridin-6(5H)-onas (**129**) son núcleos que prevalecen en diversos productos naturales y que presentan propiedades farmacológicas tales como antivirales y antifúngicas, entre otras.^{45,46} En la Figura 4.2 se puede observar la *oxidina* (**130**), por ejemplo, que presenta actividades analgésica y anti-inflamatoria.⁴⁷ Por otro lado, las fenantridinonas **131**, conocida como *oxoassoanina*,⁴⁸ y **132**, *ARC-111*,⁴⁹ han sido reportadas como agentes antitumorales. Por último, el compuesto **133**, conocido como *oxisangunarina*, presenta actividad de antiagregación plaquetaria.⁵⁰



4.1.4 Antecedentes en la síntesis de fenantridinonas

La síntesis de fenantridinonas también ha sido ampliamente descrita a partir de reacciones intramoleculares.⁴⁵ De esta manera, al igual que los carbazoles, las fenantridinonas **129** pueden obtenerse mediante un acoplamiento intramolecular C-C de 2-halo-*N*-fenilbenzamidias *N*-sustituídas **134** o bien a partir de 2-halo-[1,1'-bifenil]-2-carboxamidias *N*-sustituídas **135** utilizadas como sustratos de partida y mediante el acople C-N (Esquema 4.5).

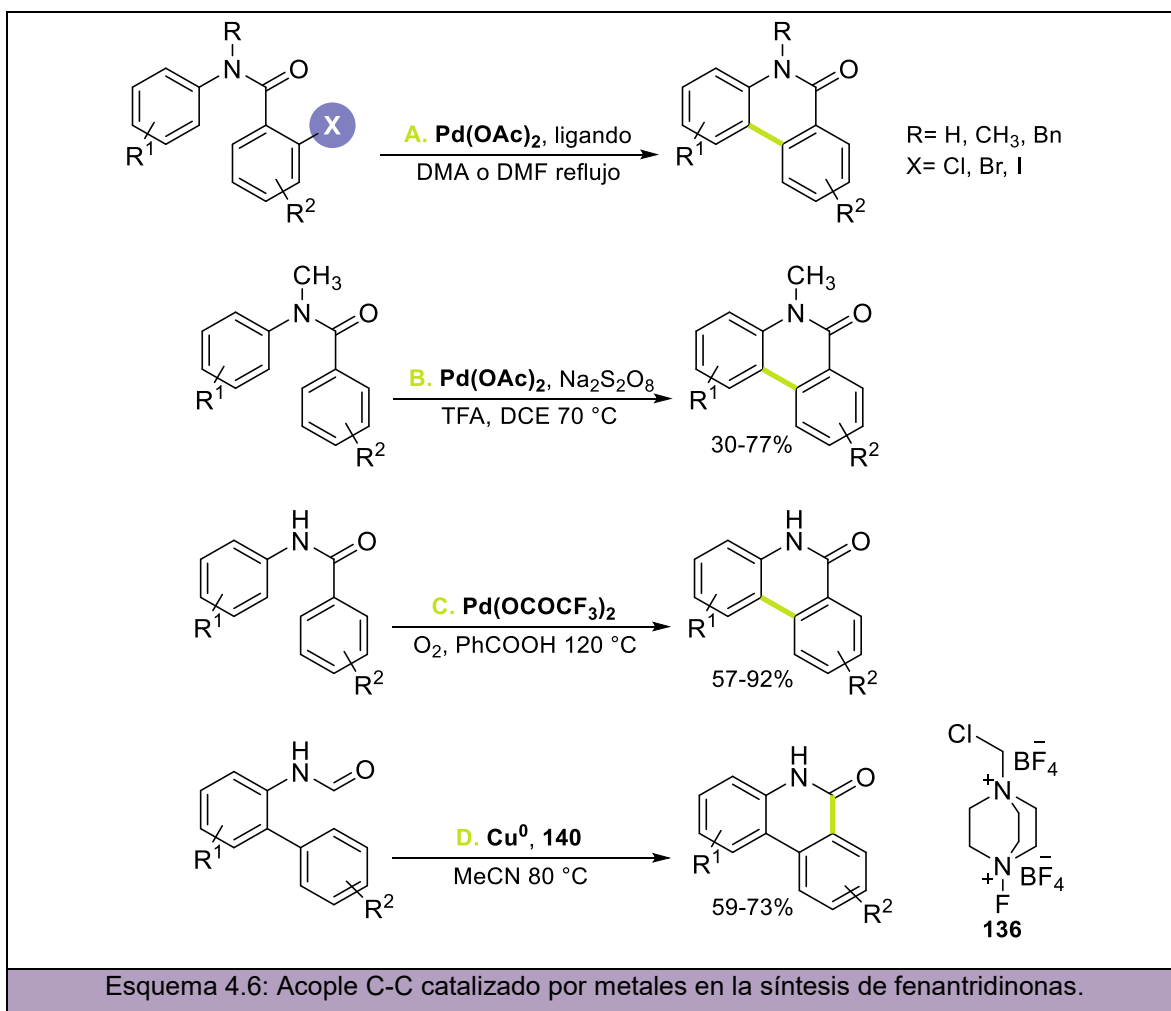


4.1.4.1 Síntesis de fenantridinonas utilizando metales de transición

4.1.4.1.1 Acople intramolecular C-C

Benzanilidas *o*-halogenadas han sido extensamente utilizadas para la preparación de fenantridinonas empleando Pd(OAc)₂ como catalizador del acople C-C intramolecular y diferentes ligandos en solventes como DMF y DMA (Esquema 4.6, **A**).⁵¹⁻⁵⁶ Otra estrategia

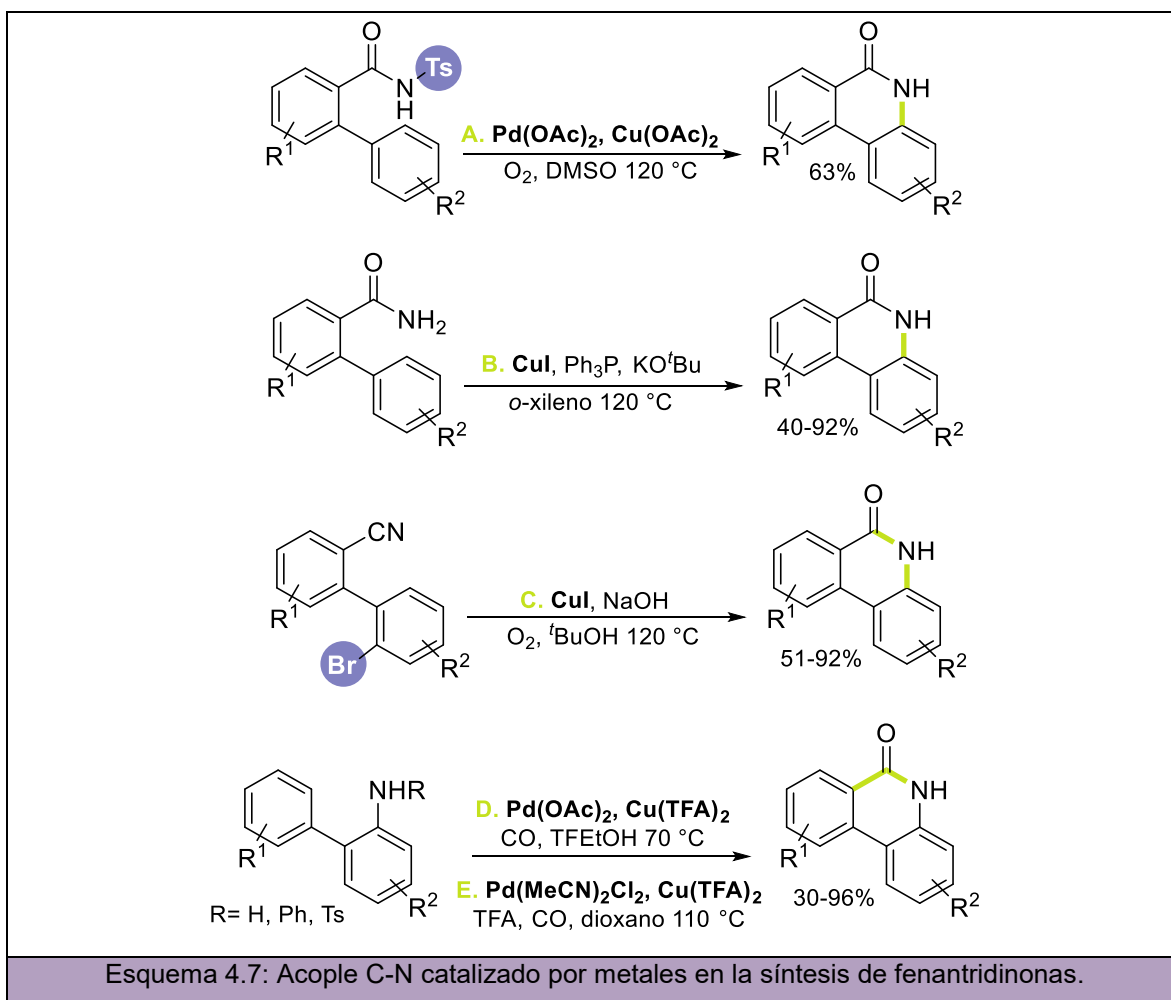
reportada, que también emplea $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, implica el uso de benzanilidas libre de halógenos como precursores y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante mediante un acoplamiento C-H oxidativo (Esquema 4.6, **B**).⁵⁷ Siguiendo esta misma metodología pero cambiando el oxidante por oxígeno molecular, Murakami y colaboradores emplearon $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ como catalizador y consiguieron llevar a cabo la reacción de arilación en *NH*-benzanilidas no protegidas (Esquema 4.6, **C**).⁵⁸ Finalmente, *N*-formil-2-aryl anilinas son capaces de ciclar intramolecularmente a las correspondientes fenantridinonas mediante la aplicación del sistema catalítico $\text{Cu}(0)$ /selectfluor (**140**) (Esquema 4.6, **D**).⁵⁹



4.1.4.1.2 Acople intramolecular C-N

Las reacciones de acoplamiento C-N también han sido empleadas en la construcción de derivados de fenantridinonas empleando metales de transición. Por ejemplo, bajo las condiciones previamente utilizadas en la construcción de quinolinas catalizada por paladio,⁶⁰ Fabis y colaboradores lograron fenantridinonas en un 63% de

rendimiento a partir de la detosilación directa de *N*-tosil-carboxamidas (Esquema 4.7, **A**).⁶¹ También, las fenantridinonas se obtuvieron vía catálisis con cobre a partir de la ciclización de 2-fenilbenzamidias utilizando aire como oxidante, PPh₃ como ligando y KO^tBu como base en xileno a 120 °C (Esquema 4.7, **B**).⁶² Otra metodología eficiente consiste en reacciones en cascada de acoplamiento C-O y C-N catalizada por cobre y libre de ligandos a partir de benzonitrilos (Esquema 4.7, **C**).⁶³ Por último, se muestran dos ejemplos en donde las fenantridinonas se obtienen a partir de la carbonilación de bifenil-2-aminas empleando sales de Pd (II) y Cu(II) bajo atmósfera de monóxido de carbono^{64,65} (Esquema 4.7, **D** y **E**).

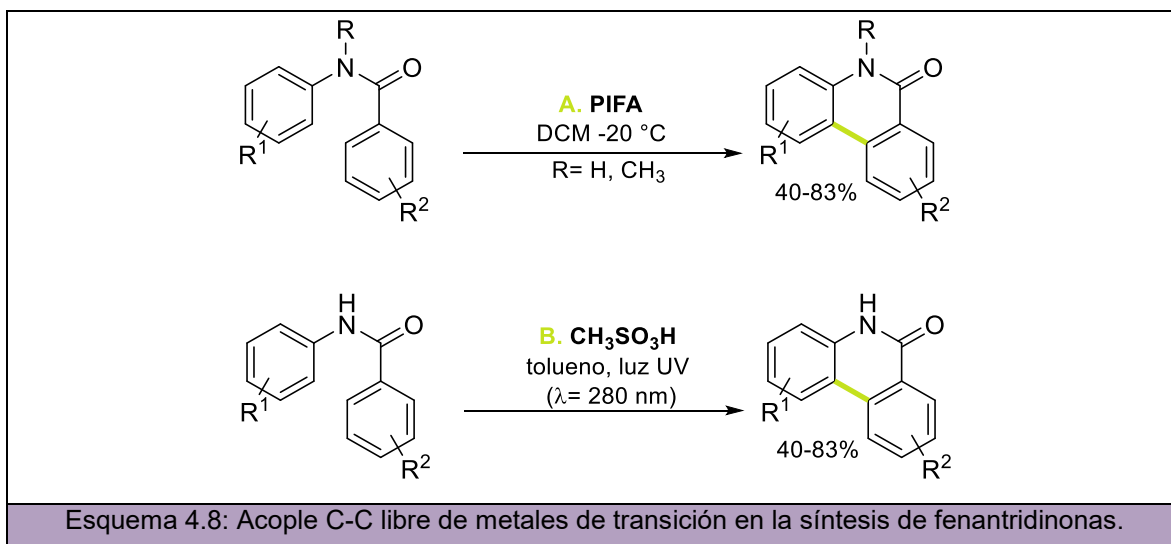


4.1.4.2 Síntesis de fenantridinonas libre de metales de transición

4.1.4.2.1 Acople intramolecular C-C

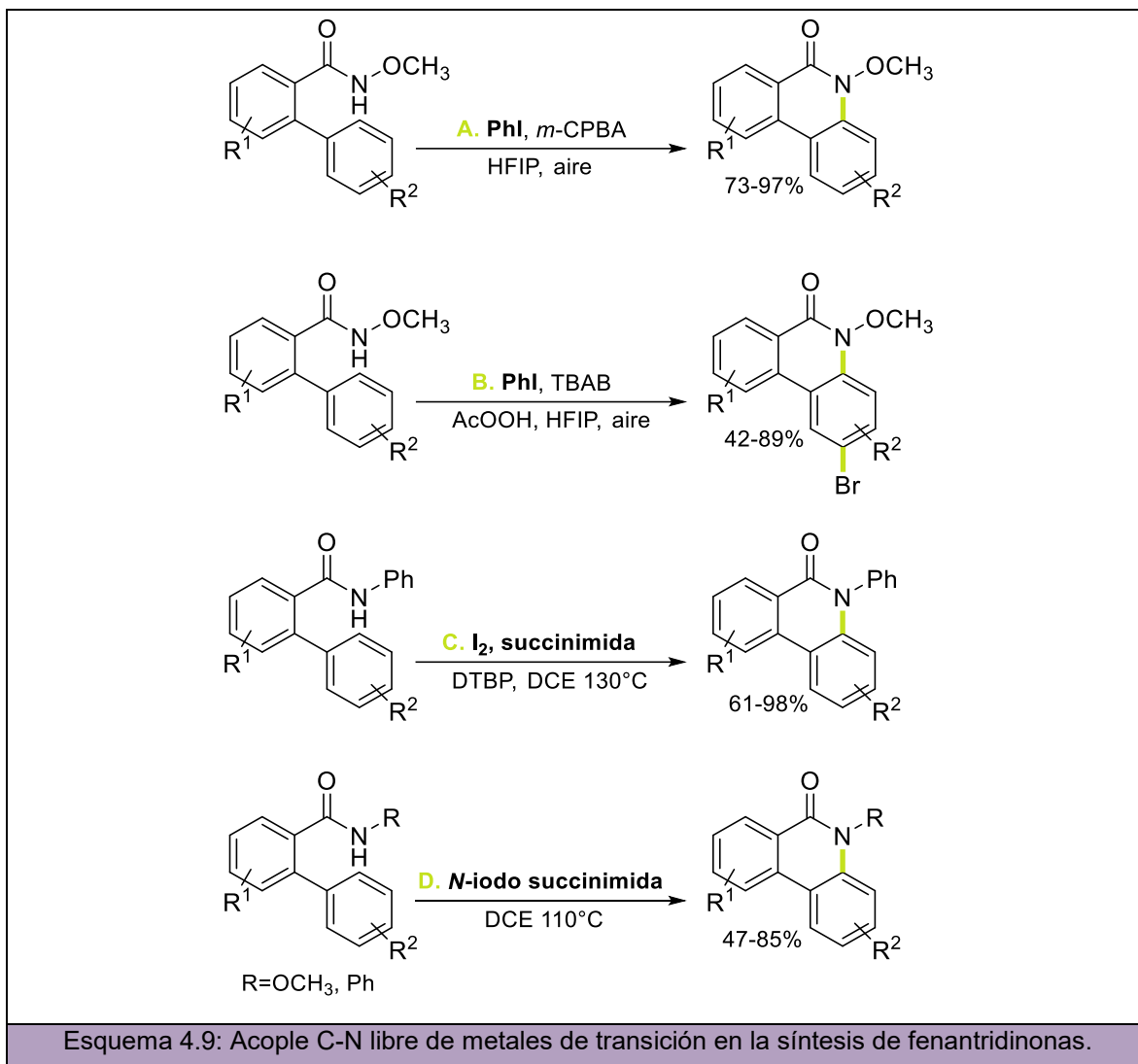
Benzanilidas como sustratos son capaces de formar las correspondientes fenantridinonas bajo condiciones de reacción libres de metales de transición vía acoplamiento C-C (Esquema 4.8). Por ejemplo, la ciclización de benzanilidas puede llevarse

a cabo en presencia del bis(trifluoroacetato) de fenil-iodo (III) (PIFA) bajo condiciones de acoplamiento oxidativo⁶⁶ (Esquema 4.8, **A**) o bien a partir de la irradiación con luz UV ($\lambda=280$ nm) en presencia de ácido metasulfónico en tolueno⁶⁷ (Esquema 4.8 **B**).



4.1.4.2.2 Acople intramolecular C-N

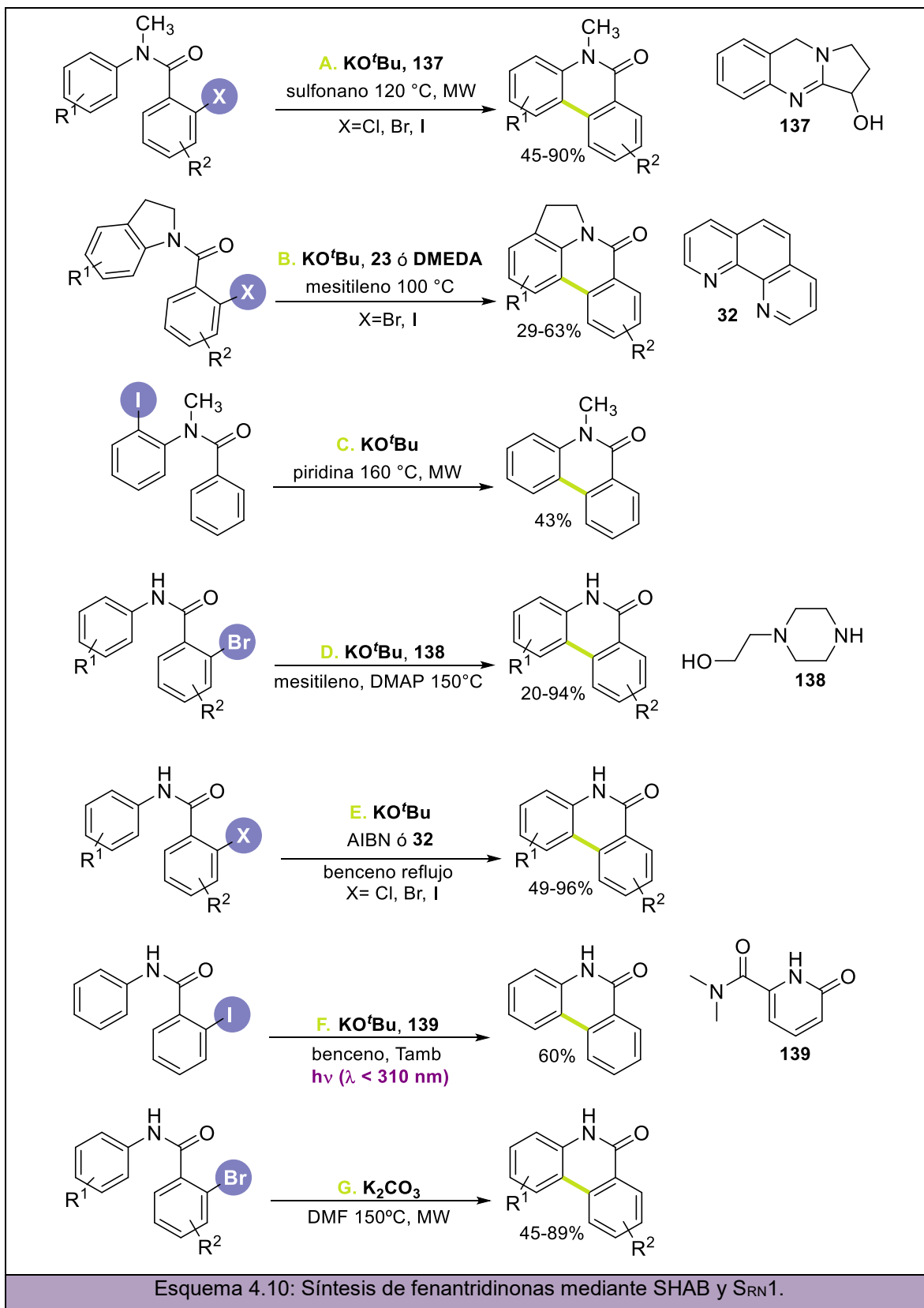
La obtención de fenantridinonas libre de metales de transición a través del acople C-N también está descrita en bibliografía. Por ejemplo, la ciclización de *N*-metoxibenzamidas a partir cantidades catalíticas de iodobenceno y ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) como oxidante permite el acceso a fenantridinonas utilizando 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) como solvente bajo atmósfera de aire⁶⁸ (Esquema 4.9, **A**). Particularmente, cuando la reacción es llevada a cabo en presencia de AcOOH como oxidante y de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como fuente de bromo, el halógeno es introducido en posición *para* al nitrógeno de la fenantridinona como producto final⁶⁹ (Esquema 4.9, **B**). Recientemente, se ha reportado la ciclización de 2-fenilbenzamidas utilizando I₂, succinimida y di-*tert*-butilperóxido (DTBP) como oxidante en DCE como solvente a 130 °C⁷⁰ (Esquema 4.9, **C**). Finalmente, el uso de *N*-iodo succinimida también permite la síntesis de fenantridinonas con buenos rendimientos⁷¹ (Esquema 4.9, **D**).



4.1.4.3 Síntesis de fenantridinonas mediante SHAB y $S_{RN}1$

Tal como se puede observar en el Esquema 4.10, algunas estrategias sintéticas libres de metales de transición en presencia de bases han sido desarrolladas para obtener derivados de fenantridinonas a través de un mecanismo de SHAB o $S_{RN}1$. Una de las estrategias consiste en partir de 2-halo-(*N*-metil-*N*-fenil)benzamidinas como sustratos y utilizar KO^tBu y vasicina **137** como ligando en sulfolano como solvente bajo irradiación con microondas a 120°C⁷² (Esquema 4.10, **A**). Otra alternativa emplea 1,10-fenantrolina (**32**) o 1,2-dimetiletilediamina (DMEDA) como ligandos y KO^tBu en mesitileno a 100°C para promover el acople intramolecular a partir de indolin-1-il(2-halofenil)-metanona⁷³ (Esquema 4.10, **B**). Además, el núcleo de fenantridinona también ha sido sintetizado en presencia de KO^tBu en piridina como solvente a 160 °C bajo irradiación con MW en un 43% de

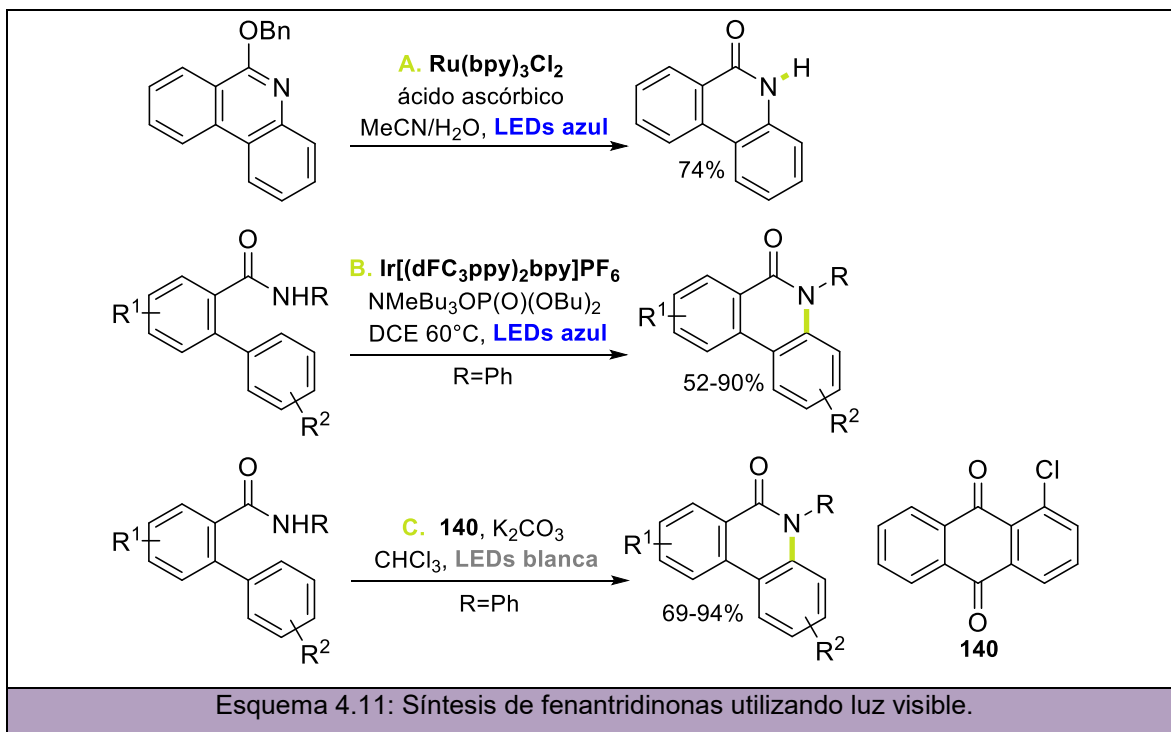
rendimiento⁷⁴ (Esquema 4.10, **C**). También se demostró que 2-bromobenzanilidas son capaces de ciclar en presencia de KO^tBu, 1-(2-hidroxietil)-piperazina (**138**) como ligando y dimetilpiperidina (DMP) en mesitileno a 150 °C⁷⁵ (Esquema 4.10, **D**). A su vez, partiendo de 2-halobenzanilidas y mediante una arilación intramolecular, se han obtenido fenantridinonas utilizando KO^tBu junto con 1,10-fenantrolina (**32**) o AIBN como iniciador radicalario en benceno a reflujo⁷⁶ (Esquema 4.10, **E**). Recientemente, se ha obtenido el núcleo de fenantridinona a Tamb utilizando KO^tBu, **139** como ligando y benceno como solvente bajo irradiación con luz UV⁷⁷ (Esquema 4.10, **F**). Por último, fenantridin-6-(5*H*)onas también fueron sintetizadas a partir de la ciclización intramolecular promovida por K₂CO₃ como base en DMF bajo irradiación con microondas⁷⁸ (Esquema 4.10, **G**).



Si bien están reportadas diferentes variantes de la arilación intramolecular en la construcción de fenantridinonas libre de metales de transición, la mayoría de los métodos presentan al menos alguna o más limitaciones como el uso de ligandos y aditivos (en algunas ocasiones en grandes cantidades), temperaturas elevadas cercanas al punto de ebullición de los solventes y el empleo de solventes tóxicos.

4.1.4.4 Síntesis de fenantridinonas mediada por luz visible

Como se ha demostrado a lo largo de los capítulos anteriores, las reacciones fotocatalizadas demostraron ser un método valioso para la síntesis de heterociclos y compuestos biológicamente activos.⁷⁹ A continuación, en el Esquema 4.11, se describe la obtención del núcleo de fenantridinona mediante el uso de la luz visible como promotor de la reacción. En 2017, se desarrolló un protocolo para la fotoremovición de grupos protectores de fenantridin-6-ol formando la correspondiente fenantridinona mediante el uso de fotocatalizadores de rutenio y LEDs azul como fuente de irradiación⁸⁰ (Esquema 4.11, **A**). Por otro lado, Moon y colaboradores sintetizaron fenantridinonas a partir de la oxidación C-H intramolecular de benzamidas utilizando el complejo $\text{Ir}[(\text{dFC}_3\text{ppy})_2\text{bpy}]\text{PF}_6$ como fotocatalizador⁸¹ (Esquema 4.11, **B**). Recientemente, el grupo de investigación de Itoh logró la fotociclización de benzamidas a fenantridinonas a partir de una alternativa libre de metales de transición utilizando 1-cloroantraquinona (**140**) como FC orgánico⁸² (Esquema 4.11, **C**). Sin embargo, estas últimas dos transformaciones utilizando luz visible no toleran la ciclización de amidas *N*-alquil sustituidas ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{}^t\text{Bu}$).



4.2 OBJETIVOS

Debido a la relevancia biológica y farmacológica de ambos heterociclos nitrogenados, resulta necesario el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas sostenibles que permitan el acceso a las moléculas de interés bajo condiciones suaves de reacción y que empleen reactivos comerciales más accesibles, solventes de menor o nula toxicidad, menores tiempos de reacción, incluyendo reacciones que operen a temperatura ambiente. Para ello, se plantearon como objetivos específicos:

- Preparar 2-halofenil y 2-halobencil anilinas *N*-sustituidas para utilizarlas como sustratos de partida.
- Sintetizar una nueva familia de heterociclos, particularmente 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)-onas *N*-sustituidos, mediante reacciones de TE a través de un mecanismo foto-SHAB empleando luz visible.

4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este capítulo abarcan una primera preparación de los precursores a utilizar, la optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de los núcleos nitrogenados deseados utilizando base y luz visible y, finalmente, el alcance sintético y el mecanismo de reacción propuesto de esta metodología estudiada.

4.3.1 Preparación de los precursores

4.3.1.1 Síntesis de *N*-(2-halobencil)-*N*-metil anilinas

Los sustratos **143** fueron preparados a partir de diferentes anilinas (**141**) y utilizando dos metodologías, previamente reportadas en literatura.^{83,84} Como se puede observar en la Tabla 4.1, el método I fue empleado para la metilación de las anilinas correspondientes utilizando formaldehído en MeOH y NaBH₄ como agente reductor. Una vez obtenidas las metilanilinas (**142**), estas fueron tratadas con haluros de bencilo y K₂CO₃ como base en DMF a 120°C (método H anteriormente descrito en el Capítulo 3) para la obtención, finalmente, de los precursores **143** a utilizar en las reacciones de ciclización. En la Tabla 4.1 se muestran las *N*-(2-halobencil)-*N*-metil anilinas **143b-e** obtenidas con rendimientos de buenos a muy buenos (65-80%).

Tabla 4.1: Síntesis de <i>N</i> -(2-halobencil)- <i>N</i> -metil anilinas.		
<p>Condiciones de reacción: MÉTODO I: Las <i>N</i>-metilanilinas 142 fueron obtenidas en dos pasos consecutivos: 1) 10 eq. de Na metálico fueron agregados a 5 mL de MeOH junto con 1 eq. (2 mmoles) de anilina 141 y 1,4 eq. de formaldehído. La reacción se agitó durante 5 horas a Tamb. 2) 1 eq. de NaBH₄ fue agregado luego de las 5 horas agitándose a reflujo durante 24 horas. MÉTODO H: Las metilanilinas 142 en DMF son tratadas con 1 eq. de K₂CO₃, 1 eq. de haluro de bencilo y 1 eq. de éter corona durante 18 h a 50 °C. Los rendimientos de reacción indicados corresponden a rendimientos globales aislados.</p>		

4.3.1.2 Síntesis de *N*-(2-halobencil)-*N*-fenil anilinas

Partiendo de difenilamina (**144**) y utilizando 1,1 eq. de KO^tBu en DMSO a Tamb (método J) también fue posible la obtención de *N*-(2-halobencil)-fenil anilinas tal como se muestra en la Tabla 4.2. Así, la 2-bromobencilfenil anilina **145a** y la 2-iodobencilfenil anilina **145b** fueron obtenidas en rendimientos moderados (23 y 37%, respectivamente).

Tabla 4.2: Síntesis de <i>N</i> -(2-halobencil)- <i>N</i> -metil anilinas.	
<p>144</p>	<p>145</p>
<p>145a, 23%</p>	<p>145b, 37%</p>
<p>Condiciones de reacción: MÉTODO J: 1 eq. de 144 en 2 mL de DMSO es tratado con 1,1 eq. de KO^tBu y 1 eq. de haluro de bencilo durante 18 h a Tamb.</p>	

4.3.1.3 Síntesis de 2-halofenil anilinas *N*-sustituídas

Se llevó a cabo también la preparación de 2-halofenil anilinas *N*-sustituídas **123** utilizando 2-halo anilinas (**141**) como reactivos de partida. Para tal fin, los métodos K y F, fueron aplicados para llevar a cabo la síntesis de las 2-halofenil anilinas *N*-metil sustituidas correspondientes. En una primera etapa, las diarilaminas **146** fueron obtenidas a partir de la reacción de Buchwald-Hartwig utilizando Pd(OAc)₂ como catalizador en tolueno a 100°C (método K).⁸⁵ Una vez obtenidas y aisladas las diarilaminas, éstas mismas fueron metiladas utilizando sulfato de dimetilo en DMSO a Tamb (método F previamente descrito en el Capítulo 2). Los rendimientos aislados (luego de los dos pasos) de los sustratos preparados **123a-b** (34 y 20%, para X=Br y X=I respectivamente) pueden observarse en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3: Síntesis de 2-halofenil- <i>N</i> -metil anilinas.		
<p>141</p>	<p>146</p>	<p>123</p>
<p>123a, 34%</p>	<p>123b, 20%</p>	
<p>Condiciones de reacción: MÉTODO K: 1,2 eq. de 2-haloanilina 141 son tratados con 1 eq. (2 mmoles) de iodobenceno; 1,4 eq. de NaO^tBu; 0,005 eq. de Pd(OAc)₂ y 0,0075 eq. de DPEphos en tolueno a 100°C durante 24 horas. MÉTODO F: La diarilamina 146 en DMSO es tratada con 1,1 eq. de KO^tBu y 3 eq. de sulfato de dimetilo a Tamb durante 18 horas.</p>		

Para la obtención de las 2-halofenil-*N*-fenil-anilinas **123c** y **123d** diferentes condiciones de reacción reportadas en literatura fueron probadas variando los catalizadores metálicos utilizados. Por ejemplo, partiendo de difenilamina y 2-bromiodobenceno fueron probadas las siguientes condiciones: Pd(OAc)₂/DPEphos/NaO^tBu en tolueno a 100°C, CuI/L-prolina/K₂CO₃/ en DMSO a 90°C, Cu/18-crown-6/K₂CO₃ en *o*-diclorobenceno a reflujo, Pd(dba)₂/PPh₃/NaO^tBu en tolueno a 100°C, Pd(OAc)₂/trietanolamina/NaO^tBu en tolueno a reflujo; sin embargo, en todos los casos se obtuvo el sustrato de partida sin reaccionar. Finalmente, las 2-halofenil-*N*-fenil-anilinas **123c** y **123d** mostradas en la Tabla 4.4 fueron obtenidas partiendo de 2-halo anilinas **141** y utilizando 2 eq. de iodobenceno en tolueno a 120°C y CuI como catalizador de la reacción (método L).⁸⁶ Los rendimientos finales de esta síntesis son bajos (20 y 33%, para X=Cl y X=Br respectivamente) porque, en ambos casos, los compuestos **123c** y **123d** fueron obtenidos junto con el producto de monoarilación **147**, el cual fue posible purificar únicamente mediante la técnica de purificación de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) preparativa utilizando metanol como solvente a Tamb. Las condiciones empleadas en la purificación mediante CLAR así como la columna utilizada se encuentran detallados en el Capítulo 7.

Tabla 4.4: Síntesis de 2-halofenil- <i>N</i> -fenil anilinas.	
<p style="text-align: center;"> $\text{141} + 2 \text{I-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{tolueno } 120^\circ\text{C, 24 h}]{\text{L. CuI, bipyridina, KO}^t\text{Bu}}$ </p>	<p style="text-align: center;"> 123c, 20% 123d, 33% </p>
<p>Condiciones de reacción: MÉTODO L: 1 eq. (2 mmoles) de 2-haloanilina 141 son tratados con 2 eq. de iodobenceno; 2 eq. de KO^tBu; 0,0175 eq. de CuI y 0,0175 eq. de bipyridina en tolueno a 120°C durante 24 horas.</p>	

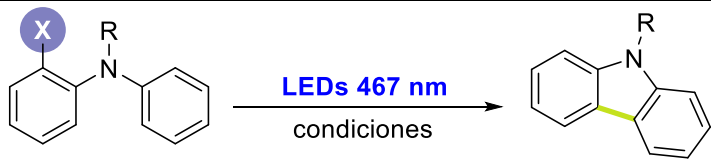
4.3.2 Síntesis fotoinducida 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)onas

4.3.2.1 Optimización de las condiciones de reacción

La reacción fotoestimulada para la obtención de carbazoles *N*-sustituídos fue inicialmente estudiada partiendo del sustrato **123a** e irradiando bajo las mismas condiciones previamente utilizadas en la síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromenos en el Capítulo 3 (LEDs azul

($\lambda = 467$ nm), 3 eq. de KO^tBu en DMSO).⁸³ Sin embargo, luego de 24 horas de irradiación sólo se obtuvo un 20% de *N*-metil carbazol **118a** (Tabla 4.5, entrada 1). Al emplear **123b** como sustrato de partida, el cual presenta iodo como grupo saliente, el rendimiento de *N*-metilcarbazol (**118a**) aumenta a un 33% respecto a su análogo bromado (entrada 2). Cuando el sustituyente R=CH₃ es reemplazado por R=Ph (**123c**), bajo las mismas condiciones y mismo tiempo de irradiación, la conversión es completa y el rendimiento del *N*-fenilcarbazol **118b** aumenta considerablemente a 85% (Tabla 4.5, entrada 3). Aún más, si bromo es reemplazado por cloro como grupo saliente (sustrato **123d**), se obtienen rendimientos del producto **118b** similares (84%, entrada 4). A diferencia de la síntesis de benzocromenos reportada en el Capítulo 3, en donde sólo los precursores iodados son reactivos, la reacción fotoestimulada para la obtención de *N*-fenilcarbazoles procede con buenos rendimientos incluso con sustratos clorados. Por último, la fotociclización partiendo de **123c** fue llevada a cabo a tiempos menores de reacción obteniendo 81% de *N*-fenil carbazol **118b** luego de 3 horas de irradiación (entrada 5).

Tabla 4.5: Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de carbazoles.

 <p> 123a, X=Br R=CH₃ 123b, X=I R=CH₃ 123c, X=Br R=Ph 123d, X=Cl R=Ph </p> <p>LEDs 467 nm condiciones</p> <p> 118a, R=CH₃ 118b, R=Ph </p>				
Entrada	X	R	Condiciones	118 (%) ^b
1	Br	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 24 h	20
2	I	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 24 h	33
3	Br	Ph	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 24 h	85
4	Cl	Ph	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 24 h 24 h	84
5	Br	Ph	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 3 h	81

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ usando 1 eq. de **123** (1 eq.; 0,2 mmol) en 2 mL de solvente e irradiadas utilizando 3W LEDs de 467 nm. ^bRendimientos cuantificados por CG utilizando benzofenona como estándar interno.

La reacción fotoestimulada también fue examinada partiendo primero del sustrato *N*-(2-bromobencil)-*N*-metil anilina **143a** (X=Br). Sin embargo, no se logró conversión a productos cuando la reacción fue llevada a cabo utilizando 3 eq. de KO^tBu en DMSO, incluso luego de 20 horas de irradiación con LEDs azul ($\lambda = 467$ nm) (Tabla 4.6, entrada 1). Donadores de electrones orgánicos (DEO) como HE o 2-naftol fueron probados para iniciar

la reacción de fotociclización, sin embargo, sólo 10% del producto oxidado **129a** fue obtenido en ambos casos (entradas 2 y 3). Cabe aclarar que, si bien en la reacción se obtiene también el producto de ciclización **148a** (detectado por CG-MS una vez extraída la reacción), el mismo se oxida a la fenantridin-6(5*H*)-ona **129a**. Por su parte, cuando el sustrato **145a** (R=Ph) es utilizado en lugar de **143a**, la conversión tampoco aumenta considerablemente y el producto correspondiente **129b** se obtiene en un 24% (entrada 4).

Partiendo del análogo iodado **143b** (X=I), el rendimiento de producto **129a** aumentó en comparación con el sustrato bromado (entrada 1) cuando la reacción fue llevada a cabo utilizando 3 eq. de KO^tBu e irradiando durante 24 horas (31%, entrada 5). Sin embargo, bajo las mismas condiciones, pero a menores tiempos de reacción, se encontró tan sólo un 26% de producto (Tabla 4.6, entrada 6). Al disminuir los equivalentes de base, se logró el mejor rendimiento de **129a** (58%, entrada 7). Rendimientos similares de producto fueron encontrados cuando el sustrato fue irradiado durante 24 horas utilizando 2-naftol como donador de electrones (51%, entrada 8).

Como el mecanismo de SHAB se empleó en la construcción de fenantridinonas a partir 2 eq. de KO^tBu en piridina como solvente a 160°C⁷⁴ (Figura 4.10, **C**), se reemplazo DMSO por piridina en la reacción de fotociclización y, sin embargo, no se observó conversión alguna al producto **129a** (entrada 9). Otros solventes como DMA, DMF, MeCN y THF fueron empleados, sin embargo; sólo se observó conversión al producto **129a** en un 12% cuando THF fue utilizado (entradas 10-13). La naturaleza de la base también fue examinada observando que, la reacción no funcionó cuando el KO^tBu fue reemplazado por otras bases como NaH, KOH, o Cs₂CO₃ (entradas 14-16). Finalmente, la reacción se llevó a cabo en ausencia de luz y no se observó producto **129a** indicando nuevamente que la luz es totalmente necesaria para el inicio de la reacción (entrada 17). Además, también se llevó a cabo la reacción en presencia de TEMPO y *p*-DNB. En ambos casos, no se observó conversión a **129a** indicando así, la presencia de radicales como intermediarios en el mecanismo de reacción (reacción inhibida en presencia de TEMPO) e indicando también que ocurren procesos de TE como pasos claves del mecanismo debido a la inhibición de la reacción en presencia de *p*-DNB (entradas 18 y 19).

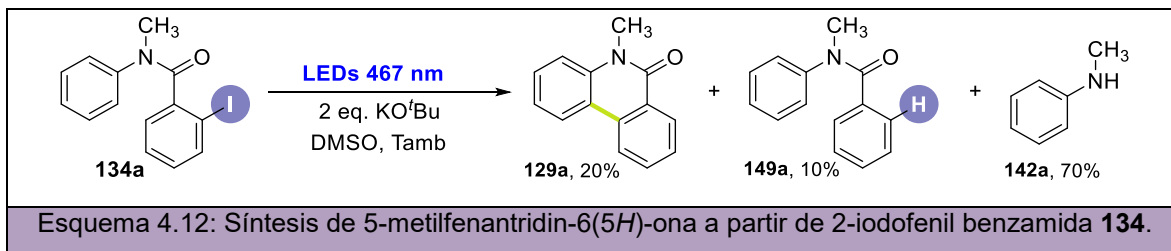
Tabla 4.6: Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de fenantridinonas^a.

Entrada	X	R	Condiciones	129 (%) ^b
1	Br	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 20 h	-- ^c
2	Br	CH ₃	2,2 eq. KO ^t Bu, 1,1 eq. HE, DMSO 20 h	10
3	Br	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, 1 eq. 2-naftol, DMSO 20 h	10
4	Br	Ph	2 eq. KO ^t Bu, 1 eq. 2-naftol, DMSO 20 h	24
5	I	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 24 h	31
6	I	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, DMSO 3 h	26
7	I	CH₃	2 eq. KO^tBu, DMSO 24 h	58
8	I	CH ₃	3 eq. KO ^t Bu, 1 eq. 2-naftol, DMSO 24 h	51
9	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, piridina 5 h	-- ^c
10	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, DMA 5 h	-- ^c
11	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, DMF 5 h	-- ^c
12	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, MeCN 5 h	-- ^c
13	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, THF 5 h	12 ^c
14	I	CH ₃	2 eq. NaH, DMSO 5 h	-- ^c
15	I	CH ₃	2 eq. KOH, DMSO 5 h	-- ^c
16	I	CH ₃	2 eq. Cs ₂ CO ₃ , DMSO 5 h	-- ^c
17	I	CH ₃	oscura, 2 eq. KO ^t Bu, DMSO 24 h	-- ^c
18	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, 30%mol TEMPO, DMSO 5 h	-- ^c
19	I	CH ₃	2 eq. KO ^t Bu, 30%mol <i>p</i> -DNB, DMSO 5 h	-- ^c

^a**Condiciones de reacción:** Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmosfera de N₂ usando 1 eq. de **143** ó **145** (1 eq.; 0,2 mmol) en 2 mL de solvente e irradiadas utilizando LEDs de 467 nm 3W. ^bRendimientos cuantificados por RMN ¹H utilizando *4-nitro acetofenona* como estándar interno. ^cSe recuperó sustrato sin reaccionar.

Para evaluar si las fenantridin-6(5*H*)-onas también pueden ser obtenidas a partir de las benzamidas correspondientes, se sintetizó el sustrato **134a** a partir de cloruro de 2-iodobenzoílo (Método M).⁷² Así, en la reacción de fotociclización de **134a** con 2 eq. de KO^tBu en DMSO como solvente (Esquema 4.12) se observó, mediante análisis de CG-MS, la formación de producto **129a** junto al producto de reducción **149a** y mayoritariamente el producto de hidrólisis **142a**. Estos resultados indican que, para sustratos del tipo **134**, la

reacción de hidrólisis de la amida transcurre más rápidamente que la TE inducida por luz visible siendo así una limitante en este tipo de reacciones.



4.3.2.2 Alcances y limitaciones sintéticas

Una vez determinadas las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de carbazoles (Tabla 4.5, entrada 3) y fenantridinonas (Tabla 4.6, entrada 7) diversos núcleos fueron obtenidos bajo irradiación con luz visible a Tamb. En la Tabla 4.7 se muestran los productos sintetizados (**118a-b** y **129a-e**). Tal como se puede observar, heterociclos nitrogenados de 5 y de 6 miembros, así como grupos donadores y tomadores de electrones como sustituyentes fueron tolerados en la reacción y conversiones completas fueron obtenidas (24-86%). En el caso de todos los anillos de 6 miembros obtenidos, se observó además pequeña cantidad del respectivo producto de reducción **149**.

Tabla 4.7: Carbazoles y fenantridinonas sintetizados mediante luz visible.^a

<p> 123, $n=0$ 143, $n=1$ R=CH₃ 145, $n=1$ R=Ph </p> <p> 118, Z=0 129, Z=CO </p>			
<p>118a, 20%^b X=Br 33%^b X=I</p>	<p>118b, 85%^b X=Br 84%^b X=Cl</p>	<p>129a, 58%^d X=I</p>	<p>129b, 24%^c X=Br 56%^c X=I</p>
<p>129c, 61%^c X=I</p>	<p>129d, 86%^c X=I</p>	<p>129e, 37%^{d,e} X=I</p>	
<p>Condiciones de reacción: La reacción fue llevada a cabo bajo atmósfera de N₂ utilizando 1 eq. de sustrato (0,1 mmol) y KO^tBu en 2 mL de DMSO e irradiando con LEDs azul ($\lambda = 467$ nm, 3W). Los rendimientos fueron cuantificados por RMN ¹H utilizando 4-nitro acetofenona como estándar interno. ^b3 eq. de KO^tBu, 3 horas. ^c2 eq. de KO^tBu, 5 horas. ^d2 eq. de KO^tBu, 24 horas. ^eCondiciones de oxidación: 4 eq. de <i>tert</i>-butil hidroperóxido (TBHP), I₂ (10 mol%) en piridina (10 mol%) a 80°C durante 24 horas.</p>			

4.3.3 Mecanismo de reacción propuesto

Para estudiar la etapa de iniciación de la reacción de fotociclización, se llevaron a cabo mediciones espectrofotométricas de UV-visible y fluorescencia para el sustrato **123c**. En la Figura 4.3 se puede observar la formación de un excíplejo entre el sustrato **127c** y el anión dmsilo **111** (formado por exceso de base en el medio de reacción). Cuando a una solución de **123c** en DMSO (cuya banda de emisión se encuentra a $\lambda = 385$ nm) se agregan cantidades crecientes de KO^tBu se observa una nueva banda de emisión a $\lambda = 445$ nm como consecuencia de la formación del excíplejo. Este excíplejo formado podría ser el responsable de iniciar la TE en la etapa de iniciación del mecanismo.

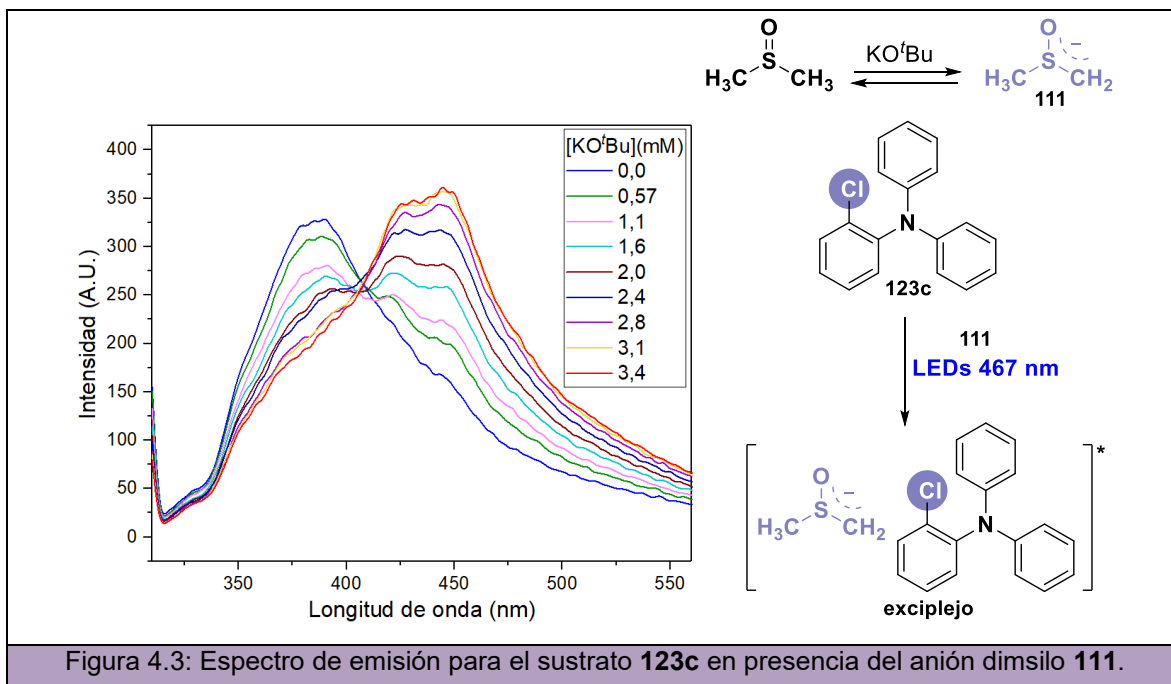
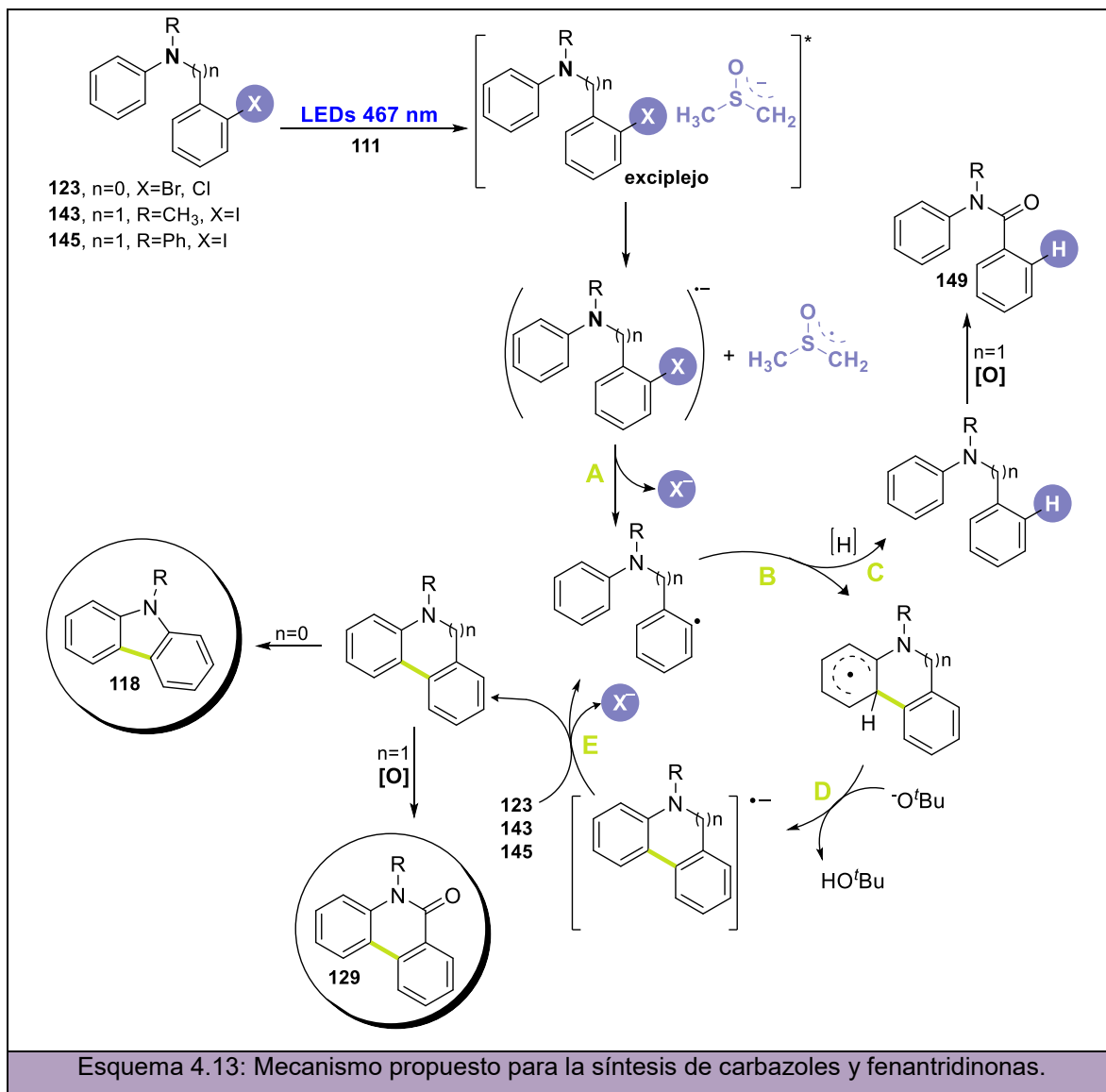


Figura 4.3: Espectro de emisión para el sustrato **123c** en presencia del anión dimsilo **111**.

Como mecanismo de reacción para la obtención de carbazoles y fenantridinonas se planteó entonces una SHA promovida tanto por base como por luz visible. Tal como se observó en la optimización de las condiciones de reacción, la presencia de la luz (Tabla 4.6, entrada 17) es totalmente necesaria para llevar a cabo la reacción de ciclización. Además, como la reacción es completamente inhibida en presencia TEMPO o *p*-DNB (Tabla 4.6, entradas 18 y 19, respectivamente) se confirma la presencia de procesos de transferencia de electrones y radicales como intermediarios del mecanismo. A continuación, en el Esquema 4.13, se muestra el mecanismo propuesto completo.

Una vez formado el exciplex entre el sustrato y el anión dimsilo **111** en la etapa inicial, una TE genera el radical anión de la molécula de sustrato y el radical dimsilo. Rápidamente, el radical anión del sustrato fragmenta generando el radical arilo y el anión haluro como grupo saliente (Esquema 4.13, **A**). Una vez formado el radical arilo en la etapa **A**, comienza el proceso en cadena. La siguiente etapa es el acople intramolecular para formar el radical intermediario ciclohexadienilo (Esquema 4.13, **B**). Alternativamente, el radical arilo intermediario puede abstraer un átomo de hidrógeno de la molécula de solvente formando el producto de reducción (o deshalogenación) (Esquema 4.13, **C**). Posteriormente, el radical ciclohexadienilo formado pierde favorablemente un protón en el medio fuertemente básico impulsado por la consecuente rearomatización que tiene lugar al generar el radical anión de la molécula de producto (Esquema 4.13, **D**). Finalmente, una TE desde el radical anión de producto a una molécula de sustrato para dar finalmente el

producto de ciclización y nuevamente el radical anión del sustrato, continua con el ciclo de progagación de la reacción (E).



4.4 CONCLUSIONES

A lo largo de este capítulo se han sintetizado tanto carbazoles como fenantridinonas mediante una estrategia sintética que involucra una arilación intramolecular C-H mediante el uso de la luz visible. En este protocolo, los carbazoles *N*-sustituídos son obtenidos a partir de 2-bromo ó 2-clorofenilaminas *N*-sustituídas como sustratos y utilizando únicamente KO^tBu en DMSO y LEDs de 467 nm como fuente de irradiación. Las fenantridinonas, por su parte, son sintetizadas mediante la fotociclización de 2-iodobencil anilinas *N*-sustituídas y la posterior oxidación del producto ciclado. Los rendimientos en ambas reacciones de

fotociclización son de moderados a muy buenos (24-86%) cuando distintos grupos funcionales tanto donadores como tomadores de electrones son empleados como sustituyentes. Como mecanismo de reacción se planteó una SHA promovida por base y luz visible (foto-SHAB) con radicales como intermediarios y en donde un excíplejo, formado entre el sustrato y el anión dimisilo, podría ser el responsable de la TE que inicia el mecanismo en cadena.

Como proyecciones, se pretende evaluar el posible escalado de este tipo de reacciones de fotociclización y ampliar aún más el alcance sintético de esta metodología sobre otros derivados de carbazoles y fenantridinonas comparando los rendimientos obtenidos con aquellos reportados en las metodologías que operan bajo un mecanismo SHAB previamente descritas en los Esquemas 4.4 y 4.10. Además, se evaluará la actividad antiproliferativa de todos los compuestos sintetizados llevando a cabo las mediciones sobre las líneas celulares utilizadas en los Capítulos 2 y 3.

4.5 AGRADECIMIENTOS

A la Lic. Micaela A. Cuellar y al alumno Guillermo Brarda por su colaboración en este capítulo de tesis.

4.6 REFERENCIAS

- 1 T. Lemster, U. Pindur, G. Lenglet, S. Depauw and C. Dassi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 3235–3252.
- 2 W. Gu and S. Wang, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 4692–4696.
- 3 H. Kaur, S. Kumar, P. Vishwakarma, M. Sharma, K. K. Saxena and A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 2777–2783.
- 4 T. E. Barta, A. F. Barabasz, B. E. Foley, L. Geng, S. E. Hall, G. J. Hanson, M. Jenks, W. Ma, J. W. Rice and J. Veal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 3078–3080.
- 5 P. Sauerberg, I. Pettersson, L. Jeppesen, P. S. Bury, J. P. Mogensen, K. Wassermann, C. L. Brand, J. Sturis, H. F. Wo, J. Fleckner, A. T. Andersen, S. B. Mortensen, L. A. Svensson, H. B. Rasmussen, S. V. Lehmann, Z. Polivka, K. Sindelar, V. Panajotova, L. Ynddal and E. M. Wulff, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 789–804.
- 6 K.-I. Sakano, K. Ishimaru and S. Nakamura, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1980, **33**, 683–689.
- 7 D. Crich and S. Rumthao, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 1513–1516.
- 8 R. B. Innil, F. M. A. Corrêa and S. H. Snyder, *Life Sci.*, 1979, **24**, 2255–2264.
- 9 R. W. Guthrie, A. Brossi, F. A. Mennona, J. G. Mullin and R. W. Kierstead, *J. Med. Chem.*, 1975, **18**, 755–760.
- 10 P. A. Cranwell and J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, 1962, 3482–3487.

- 11 H. Cheng, C. S. Randall, W. W. Holl, P. P. Constantinides, T. Yue and G. Z. Feuerstein, *Biochim. Biophys. Acta*, 1996, **1284**, 20–28.
- 12 G. Wang, S. Sun and H. Guo, *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, **229**, 113999.
- 13 S. N. Georgiades and P. G. Nicolaou, *Recent advances in carbazole syntheses*, Elsevier Inc, 2019.
- 14 J. Roy, A. K. Jana and D. Mal, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 6099–6121.
- 15 S. W. Youn, J. H. Bihn and B. S. Kim, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3738–3741.
- 16 J. A. Jordan-hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck and M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 16184–16186.
- 17 A. B. Weinstein and S. S. Stahl, *Catal. Sci. Technol.*, 2014, **4**, 4301–4307.
- 18 L. L. Chng, J. Yang, Y. Wei and J. Y. Ying, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 9049–9052.
- 19 S. H. Cho, J. Yoon and S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5996–6005.
- 20 W. Fan, S. Jiang and B. Feng, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 4035–4038.
- 21 W. C. P. Tsang, N. Zheng and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 14560–14561.
- 22 W. C. P. Tsang, R. H. Munday, G. Brasche, N. Zheng and S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7603–7610.
- 23 K. Takamatsu, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2892–2895.
- 24 Q. Jiang, D. Duan-mu, W. Zhong, H. Chen and H. Yan, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 1903–1907.
- 25 C. Suzuki, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 1597–1600.
- 26 S. Choi, T. Chatterjee, W. J. Choi, Y. You and E. J. Cho, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 4796–4802.
- 27 W. D. Guerra, R. A. Rossi, A. B. Pierini and S. M. Barolo, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 928–941.
- 28 R. B. Bedford and C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.*, 2002, **2**, 2310–2311.
- 29 L. Campeau, M. Parisien, A. Jean and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 581–590.
- 30 J. Leclerc, M. Andre and K. Fagnou, *J. Chem. Phys.*, 2006, **71**, 1711–1714.
- 31 L. Campeau, P. Thansandote and K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2005, **7**, 1857–1860.
- 32 R. B. Bedford and M. Betham, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 9403–9410.
- 33 L. Ackermann and A. Althammer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **119**, 1652–1654.
- 34 D. Tselikhovsky and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 14048–14051.
- 35 Z. Liu and R. C. Larock, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 347–355.
- 36 R. B. Bedford, M. Betham, J. P. H. Charmant and A. L. Weeks, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 6038–6050.
- 37 B. Sébastien and J. Guillard, *Synthesis*, 2011, **10**, 1616–1620.
- 38 T. Iwaki, A. Yasuhara and T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1505–1510.

- 39 M. Parisien, D. Valette and K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7578–7584.
- 40 A. Khan, R. Karim, H. Dhimane and S. Alam, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 6598–6605.
- 41 D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart and K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5022–5028.
- 42 M. Marin, V. Lhiaubet-Vallet and M. A. Miranda, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1788–1791.
- 43 I. Melnika, K. Bringis and M. Katkevics, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2013, **49**, 529–539.
- 44 S. Lin, X. He, J. Meng, H. Gu, P. Zhang and J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **18**, 443–447.
- 45 R. R. Aleti, A. A. Festa, L. G. Voskressensky and E. V. Van der Eycken, *Molecules*, 2021, **26**, 5560–5581.
- 46 F. Rafiee, *Appl. Organomet. Chem.*, 2017, **31**, 3820–3846.
- 47 T. Kametano, K. Kigasawa, M. Hiiragi and O. Kusama, *J. Heterocycl. Chem.*, 1973, **10**, 31–33.
- 48 A. I. Meyers and R. H. Hutchings, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **39**, 6185–6188.
- 49 T.-K. Li, P. J. Houghton, S. D. Desai, D. Daroui, A. A. Liu, E. S. Hars, A. L. Ruchleman, E. J. LaVoie and L. F. Liu, *Cancer Res.*, 2003, **63**, 8400–8407.
- 50 J. Chen, Y. Chang, C. Teng, W. Lin, Y. Chen and I. Chen, *Planta Med*, 2001, **67**, 423–427.
- 51 D. E. Ames and A. Opalko, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 1919–1925.
- 52 T. Harayama, Y. Kawata, C. Nagura, T. Sato, T. Miyagoe, H. Abe and Y. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 6091–6094.
- 53 L. Campeau, M. Parisien, A. Jean and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 581–590.
- 54 R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi and A. Sferrazza, *Synthesis*, 2008, **39**, 729–738.
- 55 F. Liu, H. Venter, F. Bi, S. J. Semple, J. Liu, C. Jin and S. Ma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, **27**, 3399–3402.
- 56 S. Patil, S. Kamath, T. Sanchez, N. Neamati, R. F. Schinazi and J. K. Buolamwini, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 1212–1228.
- 57 C. S. Yeung, X. Zhao, N. Borduas and V. M. Dong, *Chem. Sci.*, 2010, **1**, 331–336.
- 58 N. Ishida, Y. Nakanishi, T. Moriya and M. Murakami, *Chem. Lett.*, 2011, **40**, 1047–1049.
- 59 H. Bao, X. Hu, J. Zhang and Y. Liu, *Tetrahedron*, 2019, **75**, 130533–130541.
- 60 K. Inamoto, T. Saito, K. Hiroya and T. Doi, *J. Chem. Phys.*, 2010, **75**, 3900–3903.
- 61 F. Péron, C. Fossey, T. Cailly and F. Fabis, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1827–1829.
- 62 Q. Gui, Z. Yang, X. Chen, J. Liu, Z. Tan, R. Guo and W. Yu, *Synlett*, 2013, **24**, 1016–1021.
- 63 Y.-F. Chen, Y.-S. Wu, Y.-H. Jhan and C. Hsieh, Jen, *Org. Chem. Front.*, 2014, **1**, 253–257.
- 64 D. Liang, Z. Hu, J. Peng, J. Huang and Q. Zhu, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 173–175.
- 65 Z. Liang, J. Zhang, Z. Liu, K. Wang and Y. Zhang, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 6519–6526.
- 66 I. Moreno, I. Tellitu, J. Etayo, R. SanMartín and E. Domínguez, *Tetrahedron*, 2001, **57**,

- 5403–5411.
- 67 N. Wang, D. Wang, Y. He, J. Xi, T. Wang, Y. Liang and Z. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, 2022, **6**, 1150–1155.
- 68 D. Liang, W. Yu, N. Nguyen, R. Deschamps, G. H. Imler, Y. Li, A. D. Mackerell, C. Jiang and F. Xue, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 3589–3596.
- 69 D. Liang, D. Sersen, C. Yang, J. R. Deschamps, G. H. Imler, C. Jiang and F. Xue, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 4390–4398.
- 70 A. Verma, L. S. Banjara, R. Meena and S. Kumar, *Asian J. Chem.*, 2020, **9**, 105–110.
- 71 L. Wu, Y. Hao, Y. Liu and Q. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 6762–6770.
- 72 S. Sharma, M. Kumar, S. Sharma, O. S. Nayal, N. Kumar, B. Singh and U. Sharma, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 8536–8544.
- 73 S. De, S. Mishra, B. N. Kakde, D. Dey and A. Bisai, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 7823–7844.
- 74 D. S. Roman, Y. Takahashi and A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3242–3245.
- 75 L. Yadav, M. K. Tiwari, B. R. K. Shyamlal and S. Chaudhary, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 8121–8141.
- 76 B. S. Bhakuni, A. Kumar, S. J. Balkrishna, J. A. Sheikh, S. Konar and S. Kumar, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2838–2841.
- 77 T. K. Das, M. Kundu, B. Mondal, P. Ghosh and S. Das, *Org. Biomol. Chem.*, 2022, **20**, 208–218.
- 78 P. D. Quang Dao, H.-J. Lim and C. S. Cho, *ACS Omega*, 2018, **18**, 12114–12121.
- 79 M. E. Budén, J. I. Bardagi and R. A. Rossi, *Curr. Org. Synth.*, 2017, **14**, 398–429.
- 80 A. R. Todorov, T. Wirtanen and J. Helaja, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 13756–13767.
- 81 Y. Moon, E. Jang, S. Choi and S. Hong, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 240–243.
- 82 K. Usami, E. Yamaguchi, N. Tada and A. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **15**, 1496–1504.
- 83 M. D. Heredia, M. Puiatti, R. A. Rossi and M. E. Budén, *Org. Biomol. Chem.*, 2022, **20**, 228–239.
- 84 J. Barluenga, A. M. Bayon and G. Asensio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1334–1335.
- 85 M. E. Budén, V. A. Vaillard, S. E. Martin and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4490–4498.
- 86 N. M. Patil, A. A. Kelkar and R. V Chaudhari, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2004, **223**, 45–50.

Capítulo 5.

Estudio fotocatalítico de rutilo en TiO₂: Reacciones de homoacoplamiento de Ullmann

En este capítulo se evalúa la actividad fotocatalítica de fracciones variables de rutilo en TiO₂ para su utilidad en síntesis orgánica. Para ello, una serie de catalizadores de Pd@TiO₂ conteniendo diferentes cantidades de rutilo y anatasa fueron preparados, totalmente caracterizados y aplicados, en particular, a la conocida reacción de homoacoplamiento de Ullmann promovida por luz visible.

5.1 INTRODUCCIÓN

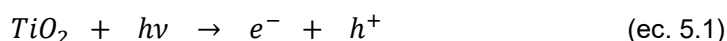
5.1.1 TiO₂ como fotocatalizador

El dióxido de titanio (TiO₂) es un conocido semiconductor ampliamente utilizado en fotocátalisis desde que Fujishima y Honda reportaron por primera vez su actividad fotocatalítica.¹ Desde su descubrimiento, ha sido utilizado como un eficiente fotocatalizador en numerosas aplicaciones: desde la degradación de contaminantes orgánicos,²⁻⁶ desinfección de aguas,⁷⁻⁹ celdas solares¹⁰ hasta cosméticos, particularmente en cremas solares.^{11,12}

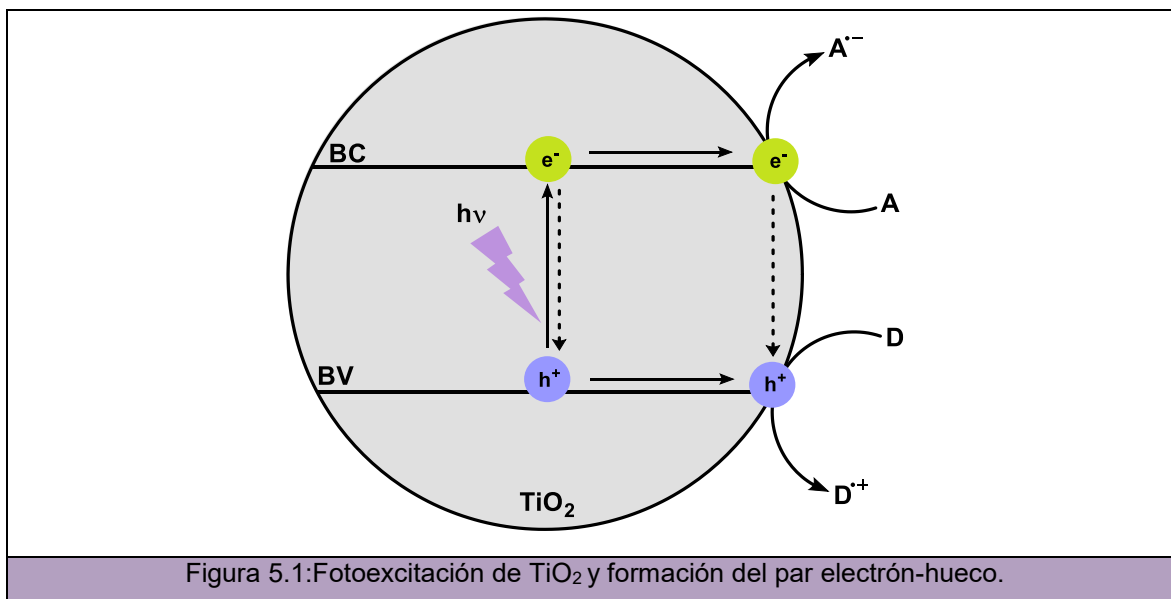
5.1.1.1 Mecanismo de fotoexcitación de TiO₂

Las reacciones fotocatalizadas para las aplicaciones arriba mencionadas son facilitadas por la presencia de especies radicalarias sobre la superficie de TiO₂.¹³ Estos radicales son formados por reacción entre una molécula adsorbida y el par electrón-hueco formado cuando el semiconductor absorbe luz $h\nu$ (generalmente en la región UV, entre 290 y 380 nm).

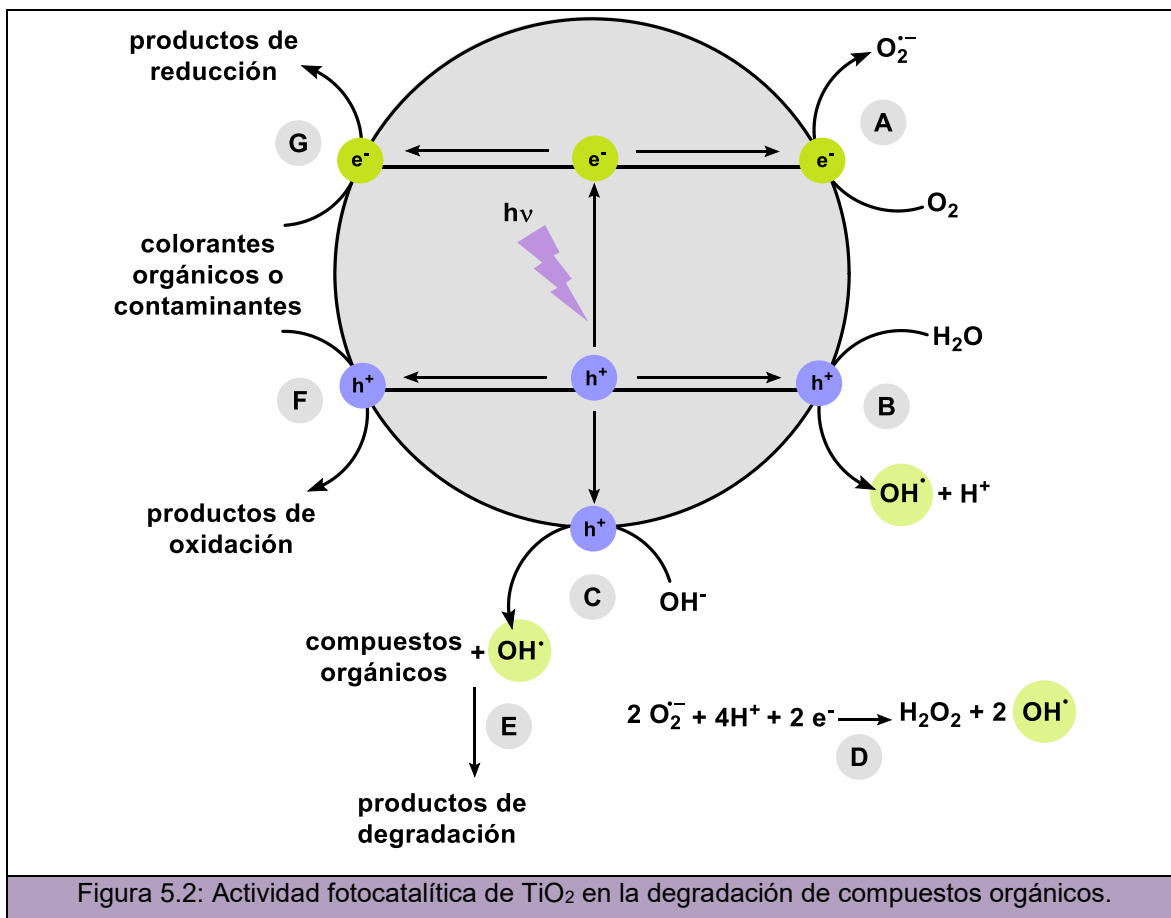
En la Figura 5.1 se muestra esquemáticamente la fotoexcitación de TiO₂ y la formación del par electrón-hueco. Cuando el material es irradiado con luz UV, conduce el desplazamiento de los electrones de la banda de valencia (BV) a la banda de conducción (BC) generando así los pares electrón-hueco (e^-/h^+)¹⁴ (Ecuación 5.1). Los huecos en la BV son capaces de inducir procesos oxidativos y reaccionar, por ejemplo, con una especie donadora de electrones (**D**) y generar radicales cationes (**D^{•+}**) sobre la superficie. A su vez, los electrones en la BC inducen procesos reductivos reaccionando con aceptores de electrones (**A**) y generando, en consecuencia, radicales aniones (**A^{•-}**) como intermediarios.



Las flechas punteadas en la Figura 5.1 indican la recombinación del par electrón-hueco, el principal motivo de la desactivación de la actividad redox del semiconductor.¹⁵ La eficiencia en la fotocátalisis depende, entonces, de la competencia entre ambos procesos: la transferencia de los portadores de carga hacia la superficie y la recombinación del par electrón-hueco. Es decir: una rápida recombinación de cargas reduce la eficiencia del TiO₂ como fotocatalizador. Sin embargo, en comparación con otros semiconductores, el TiO₂ presenta una velocidad de recombinación de cargas relativamente baja¹⁶, permitiendo a las cargas desplazarse hacia la superficie cristalina.

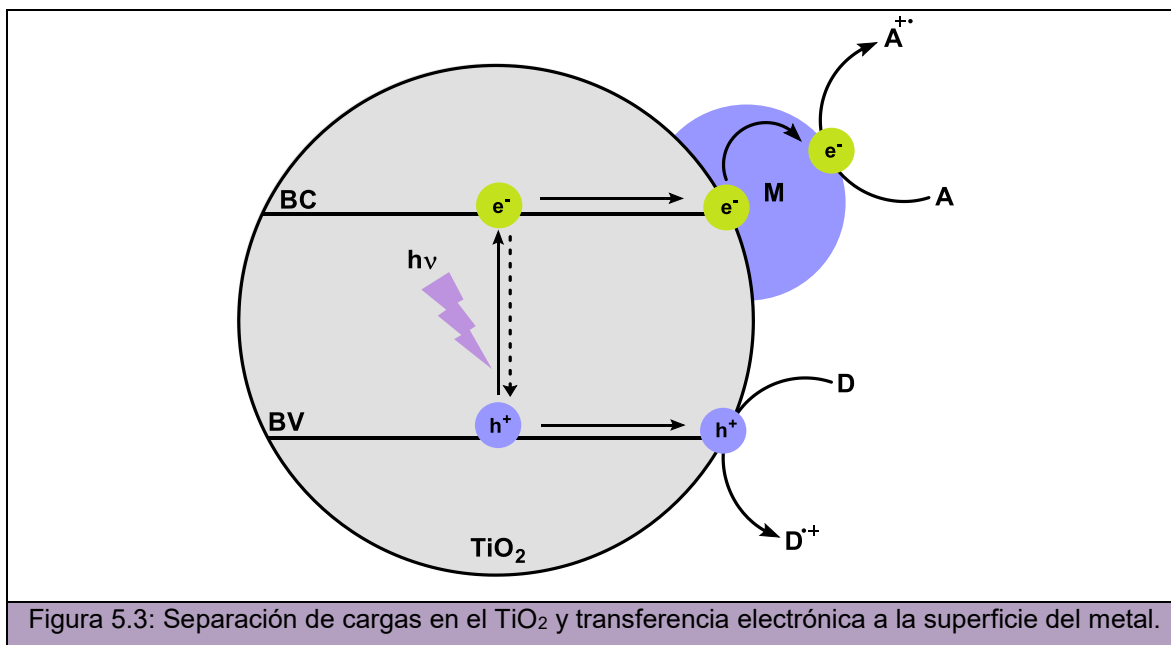


Los procesos redox que ocurren en la superficie del TiO_2 facilitan, por ejemplo, la degradación de moléculas orgánicas y otros contaminantes. El electrón en la BC puede reaccionar con el O_2 adsorbido para dar el anión superóxido (Figura 5.2, **A**). Por otro lado, radicales OH pueden formarse por reacción entre el h^+ y las moléculas de H_2O adsorbidas (Figura 5.2, **B**) o bien también entre el h^+ de la BV y los hidroxilos presentes en la superficie del catalizador (Figura 5.2, **C**). Además, el anión superóxido formado sobre la BC es capaz también de generar radicales OH (Figura 5.2, **D**). Los radicales OH generados son los responsables de la degradación de los compuestos orgánicos de interés (Figura 5.2, **E**). A su vez, estas moléculas orgánicas (colorantes y/o contaminantes) pueden reaccionar directamente con el electrón de la BC o el hueco sobre la superficie del TiO_2 generando, de esta manera, los productos de reducción y oxidación, respectivamente (Figura 5.2, **F** y **G**).

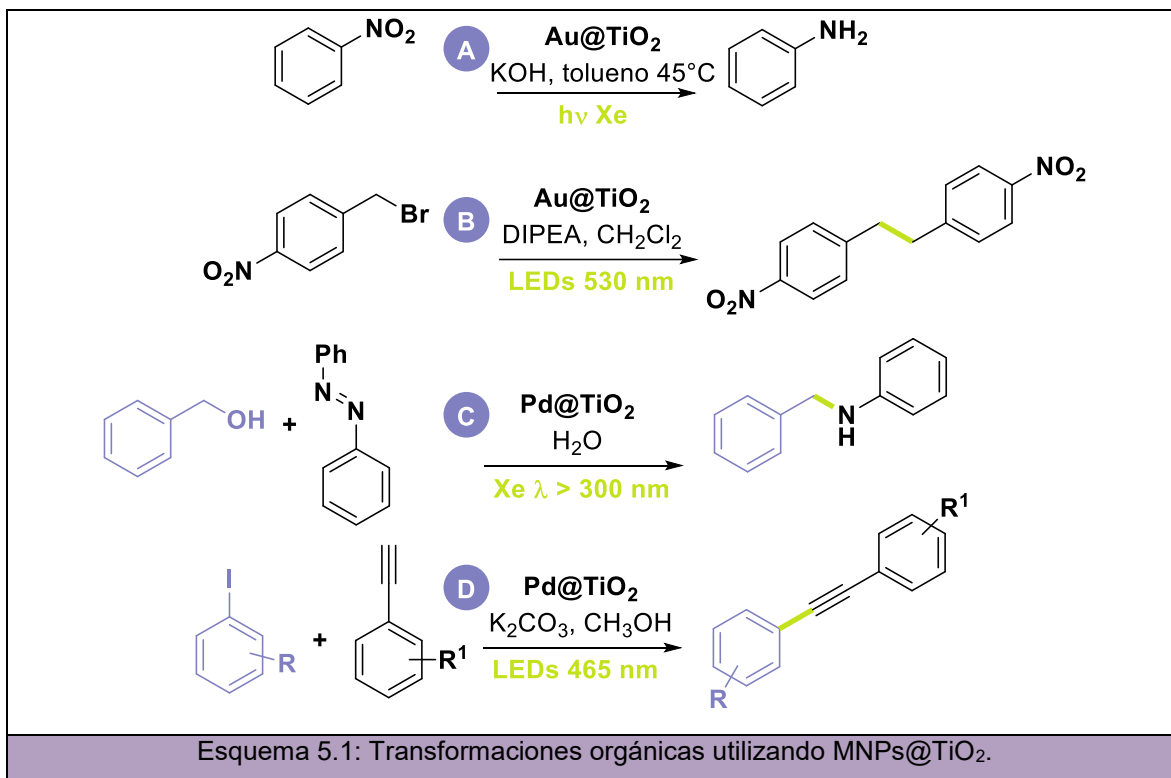


5.1.1.2 TiO₂ como soporte de nanopartículas metálicas

Una de las estrategias más utilizadas para incrementar el tiempo de vida de las cargas separadas y evitar la recombinación electrón-hueco, consiste en diseñar nuevos materiales basados en TiO₂.¹⁷ Entre las modificaciones sobre el TiO₂ más utilizadas pueden distinguirse: las modificaciones sobre la superficie cristalina del TiO₂, conocidas en inglés como *doping*, o la 'decoración' del TiO₂ con óxidos de metales, nanopartículas (NPs) metálicas e incluso colorantes orgánicos.¹⁸ En la Figura 5.3 se representa la decoración sobre el TiO₂ con nanopartículas metálicas. Las cargas separadas en el semiconductor fotoexcitado se encuentran ampliamente disponibles para las reacciones de interés debido a la presencia del metal (M) sobre la superficie del semiconductor.



Las NPs metálicas utilizadas para modificar la superficie del TiO₂ pueden clasificarse en dos grandes categorías dependiendo de sus propiedades ópticas: las conocidas como NPs plasmónicas entre las que se incluyen las nanopartículas de Au, Ag y Cu; mientras que, en el segundo grupo, se pueden incluir Pd, Pt, Ir, Ru, entre otros metales (no plasmónicas).¹⁸ En el Esquema 5.1, se muestran algunas transformaciones orgánicas que han sido llevadas a cabo utilizando nanopartículas de TiO₂ modificado. Por ejemplo, la fotorreducción de nitrocompuestos¹⁹ o la dimerización fotorreductiva de bromuros de bencilos²⁰ a partir de Au@TiO₂ (Esquema 5.1, **A** y **B** respectivamente). También se ha empleado Pd@TiO₂ como catalizador en la síntesis de aminas secundarias a partir de alcoholes bencílicos y azocompuestos²¹ e incluso en el acople C-C entre iodoarenos y diversos acetilenos (acoplamiento de Sonogashira) bajo irradiación con luz visible²² (Esquema 5.1, **C** y **D** respectivamente).



5.1.2 Fases cristalinas de TiO₂

A presión atmosférica, el dióxido de titanio se presenta bajo tres formas cristalinas: anatasa (An), rutilo (Ru) y brookita. El rutilo es la única fase termodinámicamente estable y naturalmente disponible mientras que anatasa y brookita son consideradas metaestables.²³ Estas dos últimas formas pueden transformarse en rutilo al ser tratadas a temperaturas elevadas; sin embargo, la brookita es difícil de sintetizar y, por ende, la fase menos estudiada de las tres.²⁴ Otras formas cristalinas del TiO₂ han sido reportadas a mayores presiones entre las cuales se conocen:

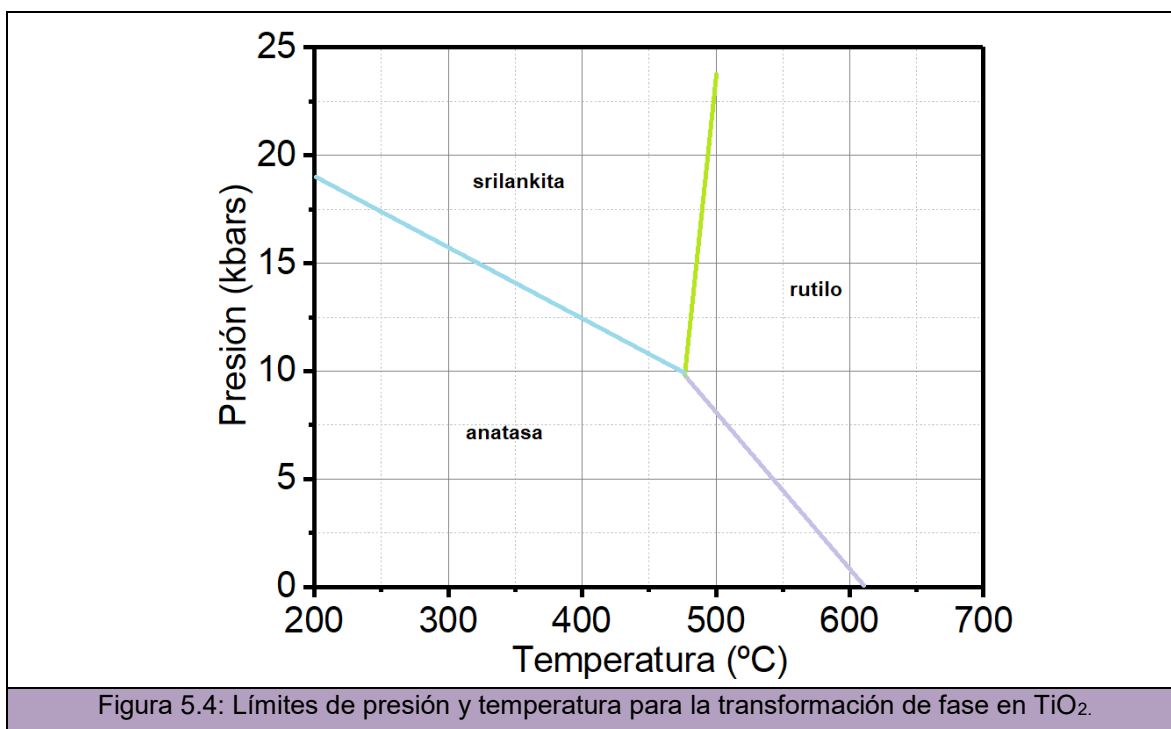
- srilankita (o TiO₂ II)
- fluorita
- pirita
- baddelita
- cotunnita

sin embargo, estas últimas fases encontradas a presiones elevadas no presentan relevada importancia para las aplicaciones ya mencionadas del TiO₂.²³

5.1.2.1 Transformación de fase: anatasa a rutilo

La transformación de anatasa a rutilo es un proceso que involucra el tratamiento del material cristalino a elevadas temperaturas. Se considera que la anatasa pura a presión

atmosférica comienza a transformarse irreversiblemente en rutilo aproximadamente a 600°C^{25,26} (Figura 5.4), sin embargo, existe un intervalo de temperaturas de transición reportado que varía desde 400 a 1200°C.^{25,27} La variación en este rango de temperaturas se debe a diversos parámetros²³ como son, por ejemplo, el método utilizado para determinar la temperatura de transición, la naturaleza del material de partida, los métodos de procesado, etc.



5.1.2.2 Efecto fotocatalítico de anatasa y rutilo

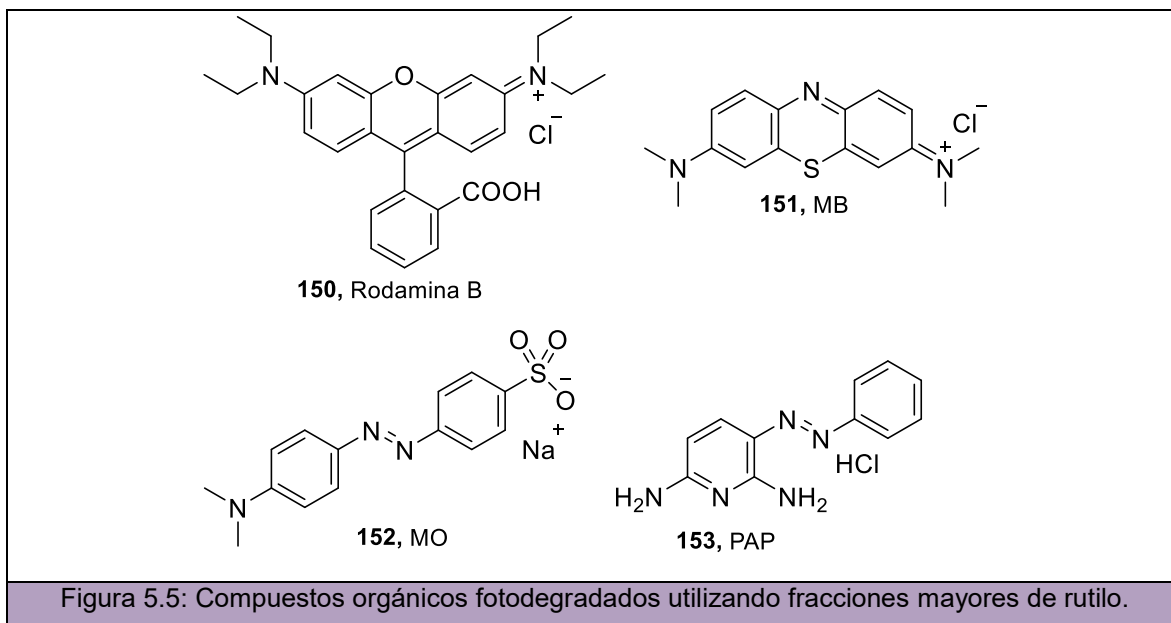
A pesar de que la anatasa no es estable, es considerada la fase más fotoactiva. Esta actividad fotocatalítica superior a la del rutilo, se atribuye principalmente a los siguientes parámetros:

- una mayor capacidad de adsorción de especies sobre su superficie²⁸ y,
- una velocidad de recombinación de cargas (e⁻/h⁺) menor.²⁹⁻³²

Sin embargo, está reportado que la actividad de anatasa con pequeñas fracciones de rutilo resulta ser superior a la de la anatasa pura debido a una mejor transferencia electrón-hueco entre ambas fases. Un claro ejemplo lo constituye el TiO₂ comercial conocido como *Degussa P25*, el cual contiene aproximadamente un 20% de rutilo (y 80% anatasa) en su estructura policristalina.³³

Bacsa y Kiwi, sin embargo, reportaron el uso de TiO_2 conteniendo mayores cantidades de rutilo que *Degussa P25* (70 y 30% de anatasa y rutilo, respectivamente) en la degradación de ácido cumárico obteniendo una mayor actividad catalítica.³⁴

En consecuencia, numerosos trabajos se han enfocado en el estudio de la fotoactividad de ambas fases, y, en algunas ocasiones, catalizadores con una proporción de rutilo mayor han demostrado ser más activos. En 2011, Can y colaboradores demostraron que la fase rutilo presenta una velocidad de fotodegradación de rodamina B (RhB, **150**) mayor que la anatasa para el mismo tamaño y área superficial de partícula (Figura 5.5).³⁵ Ese mismo año, el grupo de investigación de Su también investigó la influencia de las fracciones de rutilo en la actividad fotocatalítica. Así, prepararon un film de TiO_2 conteniendo 40% de rutilo (y 60% anatasa) que demostró una actividad fotocatalítica óptima en la oxidación de azul de metileno (MB, **151**) superior a la de la anatasa pura.³⁶ Por otro lado, microesferas de TiO_2 calcinadas a 400°C con un 52% de rutilo lograron el mejor rendimiento en la degradación de varios colorantes como RhB, MB y naranja de metilo (MO, **152**).³⁷ Además, la fotodegradación de MB también fue estudiada para evaluar polvos de TiO_2 con diferentes fracciones de rutilo y en donde se observó la máxima actividad fotocatalítica cuando un 40% de rutilo estaba presente en el catalizador. Más adelante, en 2016, Jones y colaboradores describieron el uso de fibras policristalinas de TiO_2 como fotocatalizadores en la degradación de cloruro de 2,6-diamino-3-(fenilazo)-piridina (PAP, **153**) encontrando que un 38% de rutilo en el catalizador exhibe la velocidad de degradación más alta de todas.³⁸



En el mecanismo de la degradación de **153** se plantea una migración favorable de los electrones de la banda de conducción de rutilo a la banda de conducción de la anatasa luego de la irradiación con luz UV (Figura 5.6). Además, al mismo tiempo, los electrones en la banda de valencia del rutilo también son capaces de migrar a la banda de valencia de la anatasa. Este flujo de electrones aumenta considerablemente la efectividad de la separación de cargas y, en consecuencia, la eficiencia fotocatalítica de las microfibras de TiO₂. Las moléculas de H₂O y O₂ adsorbidas sobre la superficie reaccionan con los electrones disponibles generando radicales hidroxilos y radicales aniones superóxidos, respectivamente. Estos radicales formados, de gran poder oxidante, son capaces de atacar rápidamente a contaminantes orgánicos, en este caso, **153**,³⁹ conduciendo a la ruptura del enlace azo y a la siguiente descomposición a moléculas más pequeñas.⁴⁰

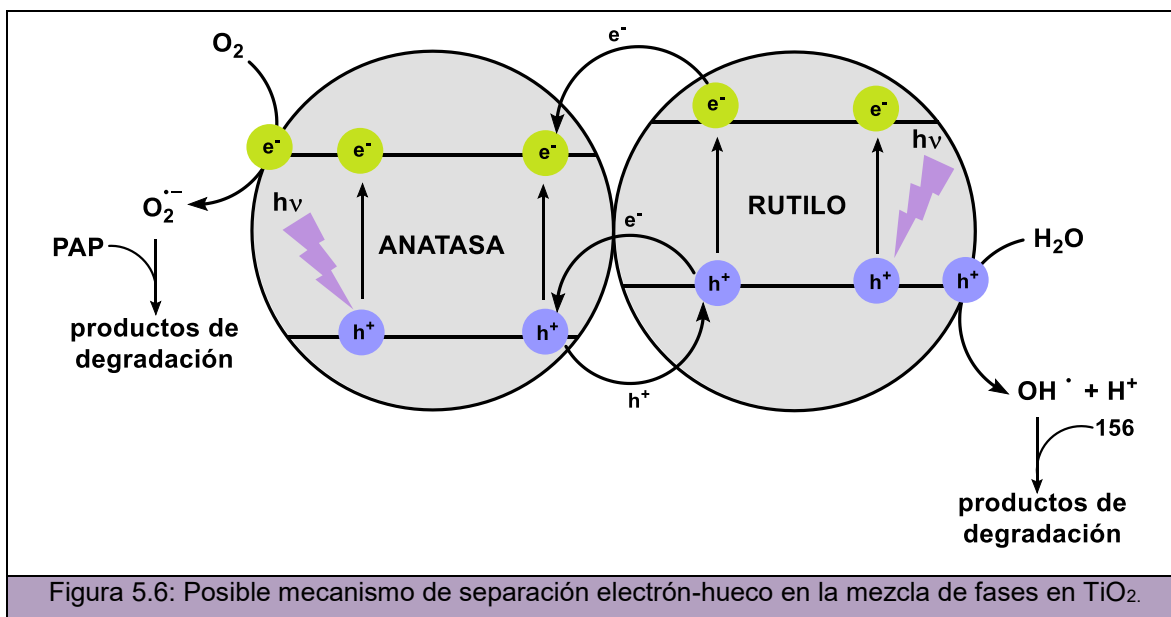
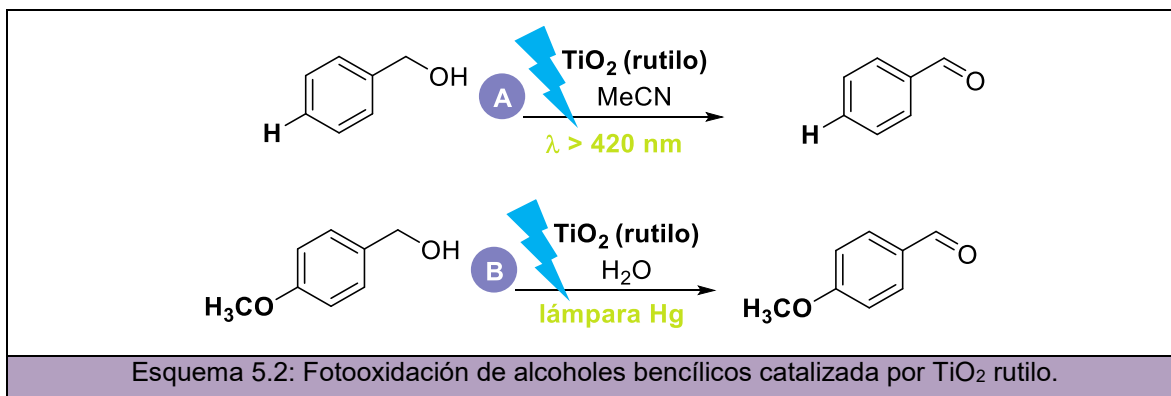


Figura 5.6: Posible mecanismo de separación electrón-hueco en la mezcla de fases en TiO₂.

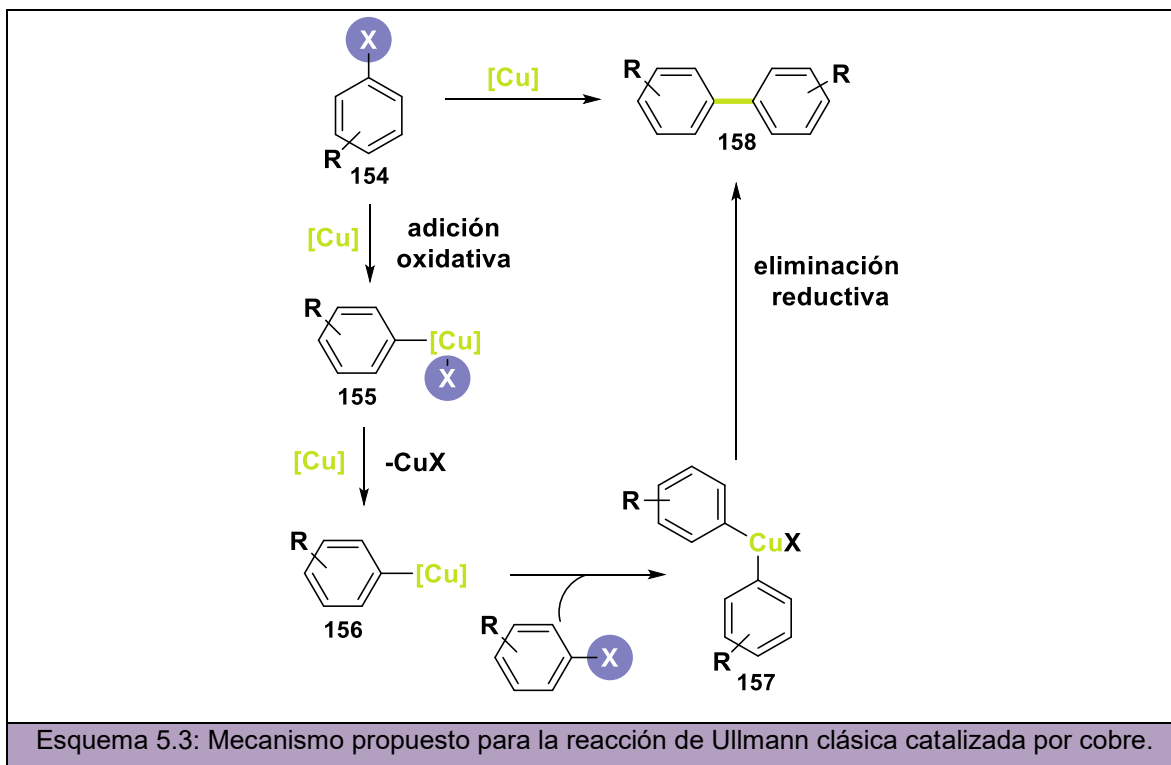
La oxidación de alcoholes bencílicos también fue utilizada como reacción modelo en el estudio de la actividad catalítica de rutilo (100%). Como se muestra en el Esquema 5.2, **A**, el alcohol bencílico logró ser oxidado al correspondiente benzaldehído bajo irradiación con luz visible utilizando nanotubos de rutilo previamente preparados mediante una reacción hidrotérmica partir de nanofibras precursoras. Como mecanismo de reacción, se planteó la adsorción del alcohol sobre la superficie del rutilo y la posterior formación de un complejo capaz de absorber luz visible para generar los pares electrón-hueco. El alcohol es finalmente oxidado al benzaldehído por transferencia de electrones. En el caso **B**, el material de partida utilizado fue el alcohol 4-metoxibencílico y utilizando catalizadores de rutilo preparados a bajas temperaturas, se logró la oxidación al correspondiente 4-

metoxibenzaldehído. En comparación con los catalizadores de anatasa y brookita también preparados, el rutilo mostró el mejor rendimiento de oxidación.⁴¹



5.1.3 Reacción de Ullmann

La reacción de Ullmann, la cual describe la síntesis de biarilos (**158**) simétricos catalizada por cantidades estequiométricas de cobre a partir de halogenuros de arilo (**154**), fue reportada en 1901.⁴² Este acoplamiento C-C involucra primero la formación de especies de cobre (I) (**155**) luego de que el halogenuro es tratado con el cobre a elevadas temperaturas (Esquema 5.3). Estas especies de cobre son capaces de experimentar una adición oxidativa con otra molécula de haloareno para que, en el último paso, el compuesto de cobre formado (**157**), genere el biarilo como producto final, luego de una eliminación reductiva.^{43,44} Más tarde, tanto Ullmann como Goldberg encontraron que el cobre también podía utilizarse en la formación de enlaces C-N^{45,46} y C-O.⁴⁷



La reacción de Ullmann ha sido extensamente aplicada en la síntesis de compuestos anticancerígenos,⁴⁸ productos naturales bioactivos⁴⁹ y alcaloides⁵⁰ e incluso a partir de 1970, otros metales además del cobre, han sido utilizados como catalizadores de la reacción de Ullmann, tales como Pd, Ni y Au, entre otros,⁴³ siendo el Pd el metal de transición más utilizado en este tipo de reacciones de acoplamiento.⁵¹

En la Figura 5.7 se resumen algunas de las condiciones utilizadas para el acople C-C mediado por Pd. El catalizador homogéneo de Pd a bajas concentraciones ha demostrado tener alta eficiencia en la reacción de Ullmann. Algunos ejemplos de catalizadores homogéneos empleados implican el uso de Pd(OAc)₂ y agarosa como ligando biodegradable⁵² (Figura 5.7, **A**), Pd/bifenil fosfina como sistema catalítico (**B**),⁵³ Pd(OAc)₂ y 1,4-butanodiol como solvente, reductor y ligando (**C**),⁵⁴ PdCl₂ y sales de carboxilatos como **159** (**D**)⁵⁵ y complejos cíclicos de Pd como [Pd{C₆H₄(CH₂N(CH₂Ph)₂)}(μ-Br)]₂ **160** (Figura 5.10, **E**)⁵⁶ y [Pd(C₆H₄CH₂NH₂-K₂-C-N)PPh₃MOBPPY]OTf **161** (Figura 5.7, **F**).⁵⁷

Debido al actual interés en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas sustentables, se ha estudiado también el Pd como catalizador heterogéneo en la reacción de Ullmann. Angelo Nacci y colaboradores estudiaron el homoacoplamiento utilizando sistemas coloidales de Pd como catalizadores (**G**).⁵⁸ Por otro lado, Mandal y colaboradores utilizaron NPs de Pd estabilizadas en una matriz polimérica bajo condiciones suaves de

reacción (H).⁵⁹ Además, Pd soportado en celulosa también demostró una elevada eficiencia en el acople (I).⁶⁰ Por último, otros reportes muestran el uso de Pd@ZrO₂,⁶¹ Pd/C⁶² y Pd@TiO₂⁶³ como soportes en el acoplamiento heterogéneo de Ullmann (Figura 5.7, J, K y L respectivamente).

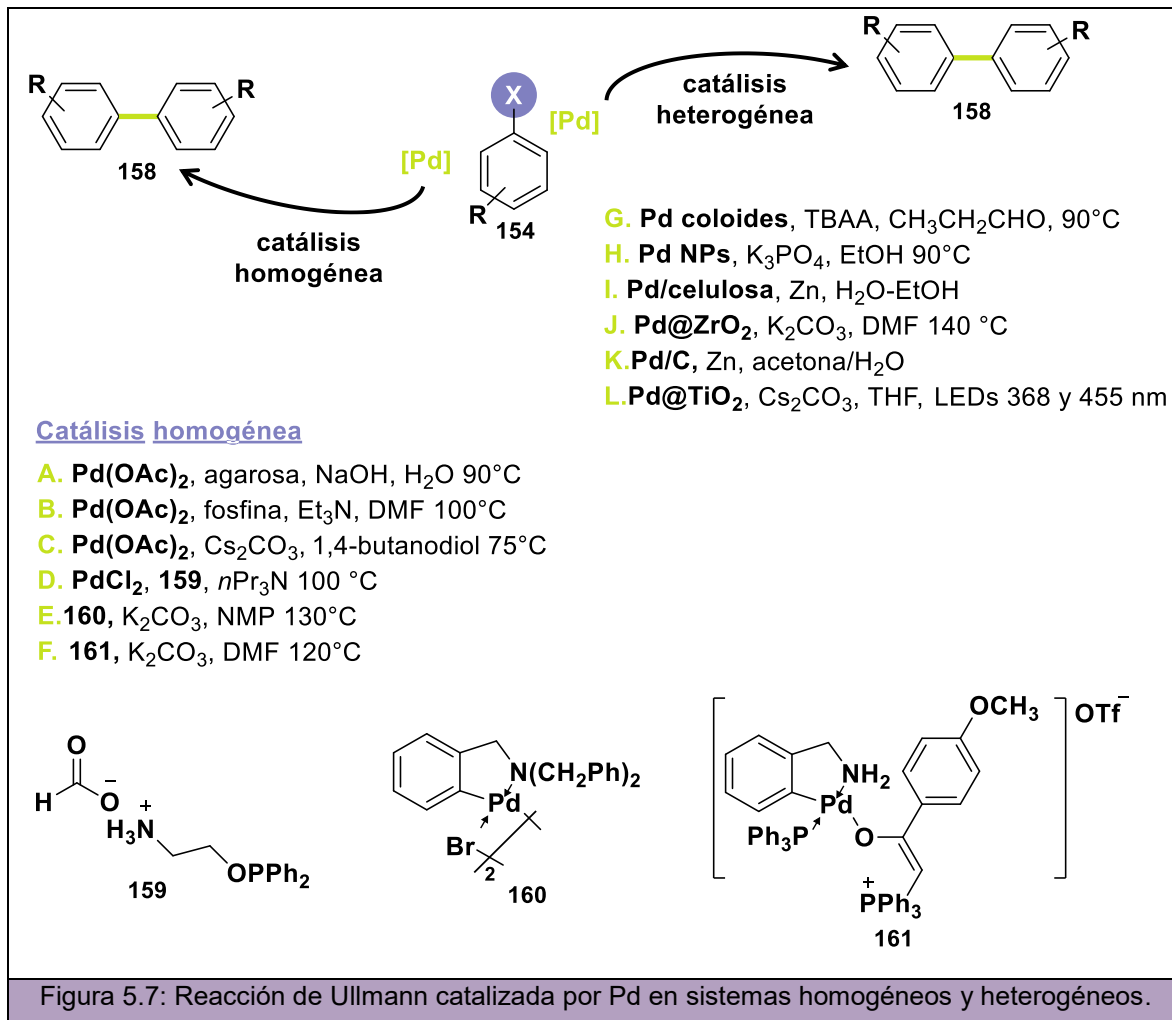


Figura 5.7: Reacción de Ullmann catalizada por Pd en sistemas homogéneos y heterogéneos.

5.2 OBJETIVOS

Como la actividad catalítica de rutilo fue sólo explorada en la degradación y oxidación de compuestos farmacéuticos y contaminantes, se propone en este capítulo el estudio de distintas fracciones de rutilo en otro uso de la fotocatalisis del TiO₂, particularmente, en síntesis orgánica. Como objetivos específicos se plantean:

- Preparar una serie de fotocatalizadores de TiO₂ conteniendo diferentes proporciones de anatasa/rutilo.
- Decorar los catalizadores preparados con nanopartículas de Pd.
- Caracterizar las NPs Pd@TiO₂ obtenidas.

- Evaluar la actividad fotocatalítica del rutilo en reacciones de homoacoplamiento de Ullmann y compararla con la actividad de *Degussa P25*.

5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1 Preparación de los catalizadores

5.3.1.1 Transformación de fase anatasa/rutilo

Los catalizadores de TiO₂, conteniendo diferentes fracciones de anatasa respecto de rutilo (**162a-I**), fueron obtenidos a partir de TiO₂ comercial *Degussa P25* (**162a**) tratada a diferentes temperaturas (de 400 a 800 °C) y a presión atmosférica durante 1 ó 2 horas de calentamiento. En la Tabla 5.1 se muestran las fracciones de An/Ru finales luego del tratamiento térmico a las temperaturas indicadas. La cuantificación fue llevada a cabo utilizando los patrones de difracción de rayos X (XRD) de ambas fases y calculada a partir de la siguiente ecuación:

$$W_{Ru} = \frac{1}{1+0.8 \frac{I_{An}}{I_{Ru}}} \quad \text{ec. 5.2}$$

donde W_{Ru} es la fracción de rutilo presente en el catalizador preparado, I_{An} es la intensidad de rayos X de anatasa (1 0 1) a $2\theta=25,5^\circ$ e I_{Ru} corresponde a la del rutilo (1 1 0) a $2\theta=27,6^\circ$.

Tal como se puede observar, cuando la temperatura de calcinación llega a 600°C (Tabla 5.1, entrada 4), la fracción de rutilo comienza a aumentar considerablemente. La temperatura de la transición puede variar en un rango de temperaturas reportado entre 400 y 1200°C.^{25,27} En este caso, la temperatura para la transformación total e irreversible de anatasa a rutilo fue de 800°C (entrada 12).

Tabla 5.1: Transición de anatasa a rutilo a diferentes temperaturas.^a

Entrada	Catalizador	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	W _{An} /W _{Ru} (%) ^b
1	162a	ambiente	-	87/13
2	162b	400	2	86/14
3	162c	500	2	85/15
4	162d	600	2	76/23
5	162e	650	2	73/28
6	162f	675	1	61/39
7	162g	675	2	50/49
8	162h	700	2	49/50
9	162i	710	2	26/74
10	162j	725	2	19/81
11	162k	750	2	6/94
12	162l	800	2	0/100

^aCondiciones de calcinación: Los catalizadores **162a-l** fueron preparados partiendo de 2 g de **162a** (TiO₂ Degussa P25) y utilizando en un horno convencional a presión atmosférica para calentar las muestras a temperaturas de entre 400 y 800°C. ^bProporción de anatasa/rutilo cuantificada mediante XRD (Rutilo (1 1 0) a 27,6 y Anatasa (1 0 1) a 25,5).

A partir de la técnica XRD también fue posible calcular el tamaño del cristal de anatasa (D_{An}) y rutilo (D_{Ru}) presentes en cada uno de los catalizadores preparados. La siguiente fórmula, conocida como ecuación de Scherrer (Ecuación 5.3), fue utilizada para el cálculo del tamaño (nm) teniendo en cuenta el ancho de los picos de difracción (2θ)

$$D = \frac{K\lambda}{d \cos \theta} \quad \text{ec. 5.3}$$

donde D es el tamaño medio de los cristallitos, K es un factor de forma adimensional con un valor típico de 0.9, λ es la longitud de onda de rayos X que está definida como 1.54184 Å para Cu, d es la línea que se ensancha a la mitad del máximo de intensidad (FWHM en inglés) y θ es el ángulo de Bragg en radianes. En la Tabla 5.2 se muestran los tamaños obtenidos para los cristallitos de anatasa y rutilo. Se puede observar que ambos tamaños (anatasa como rutilo) aumentan a medida que la fracción de rutilo presente en el catalizador es mayor. Esto sugiere que la transformación de anatasa a rutilo y el crecimiento de los cristallitos ocurre de manera simultánea. También es posible notar que el tamaño de los cristallitos de rutilo resulta ser mayor respecto de los de anatasa.

Tabla 5.2: Tamaño de los cristales de anatasa y rutilo.^a

Entrada	Catalizador	An/Ru (%) ^b	D _{An} (nm)	D _{Ru} (nm)
1	162a	87/13	20,1	17,1
2	162b	86/14	20,2	16,1
3	162c	85/15	20,3	18,1
4	162d	76/23	22,2	19,1
5	162e	73/28	23,0	22,4
6	162f	61/39	26,9	38,1
7	162g	50/49	25,6	36,8
8	162h	49/50	25,5	32,7
9	162i	26/74	25,6	37,7
10	162j	19/81	27,4	40,9
11	162k	6/94	30,4	40,4
12	162l	0/100	--	42,9

^aTamaño del cristalito de anatasa o rutilo calculado a partir de los patrones de XRD de anatasa y rutilo y utilizando la ecuación de Scherrer.

5.3.1.2 Fotodeposición de Pd sobre TiO₂

Una vez obtenidos los catalizadores con diferentes proporciones de anatasa/rutilo, algunos de ellos (**162a** y **162e-l**) se seleccionaron para la obtención de NPs de Pd@TiO₂ (**163**). La síntesis de estas nuevas NPs se llevó a cabo utilizando una metodología previamente descrita en bibliografía⁶⁴ a partir de la reducción de Pd²⁺ bajo irradiación con luz ultravioleta en presencia de los catalizadores de TiO₂. En la Tabla 5.3 puede observarse la cantidad de Pd de cada nanopartícula cuantificada mediante espectroscopia de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-EOS) indicando que las NPs de Pd pueden depositarse en ambas fases, tanto anatasa como rutilo.

Tabla 5.3: Síntesis de nanopartículas de Pd sobre TiO₂ A/R.^a

Entrada	NPs Pd@TiO ₂	Fracción de Rutilo (%) ^b	Cantidad de Pd (p/p%) ^c
1	163a	13	2,78
2	163e	28	2,18
3	163f	39	2,43
4	163g	49	3,40
5	163h	50	3,05
6	163i	74	2,61
7	163j	81	3,65
8	163k	94	2,65
9	163l	100	3,65

^aCondiciones de reacción: Las NPs **163a** y **163e-l** fueron preparados partiendo de 500 mg de **162a/162e-l** y utilizando 25 mg de PdCl₂ dispersos en 200 mL de agua milli-Q. Una vez sonicados, fueron irradiados en un fotorreactor UVA durante 8 horas. ^bProporción de Rutilo cuantificada por XRD. ^cCantidad de Pd soportada sobre TiO₂ medida mediante ICP-EOS.

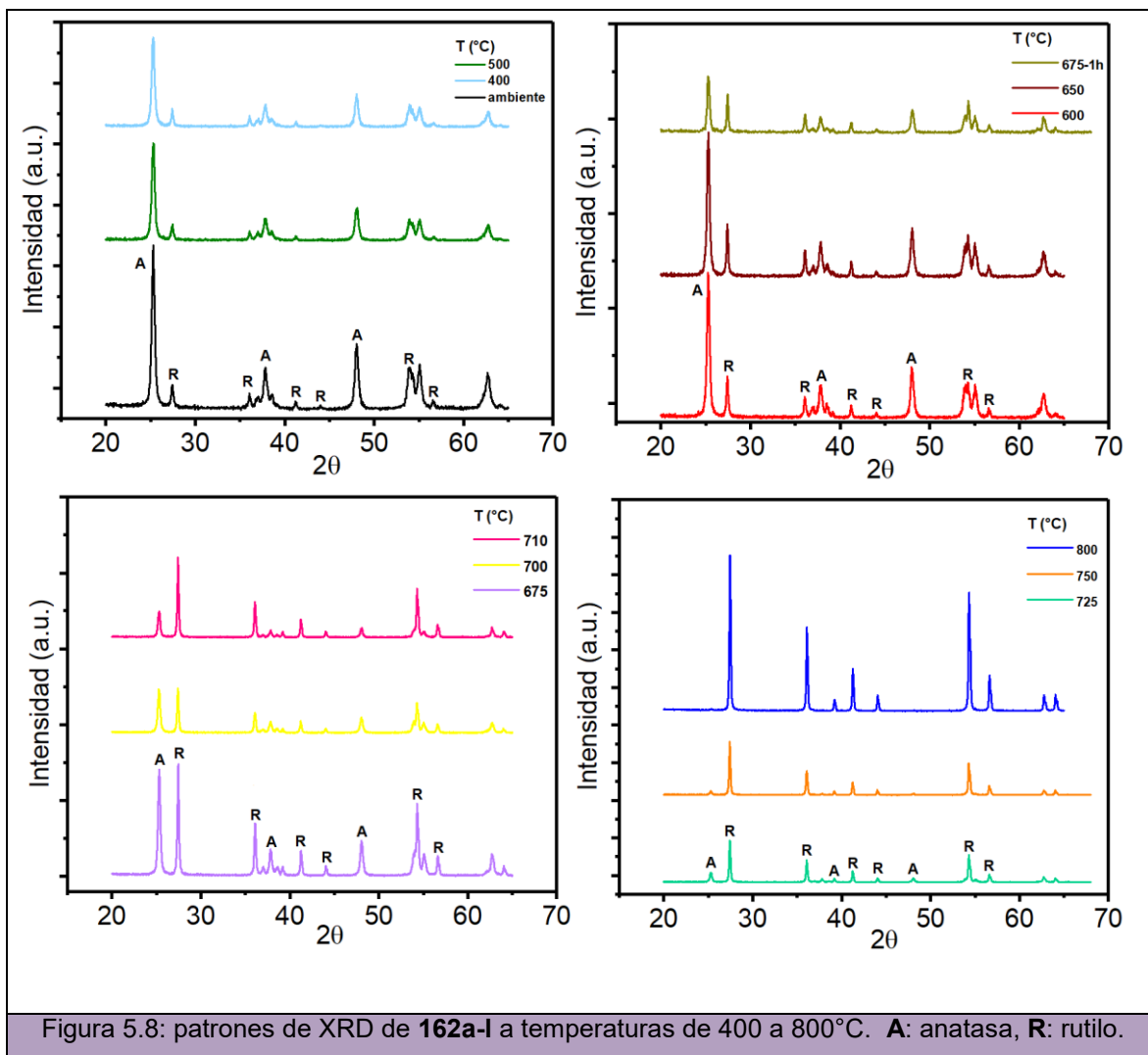
5.3.2 Caracterización de los catalizadores preparados

Los catalizadores obtenidos fueron posteriormente caracterizados mediante XRD, espectroscopia RAMAN y espectroscopia de reflectancia difusa (DR).

5.3.2.1 Difracción de rayos X

En la Figura 5.11 se muestran los patrones de XRD de los catalizadores de TiO₂ **5a-l** tratados a las diferentes temperaturas trabajadas (400 a 800°C). En los mismos se puede observar la presencia de ambas fases debido a los picos de difracción definidos tanto para anatasa como para rutilo. Para la fase anatasa los picos más importantes fueron obtenidos a valores de 2θ de: 25,38; 37,86 y 48,08 que representan los índices de Miller de (1 0 1), (0 0 4) y (2 0 0) respectivamente. Por otro lado, para la fase rutilo los picos fueron observados a 27,43; 36,1; 41,2; 44,04; 54,2 y 56,64 representando, respectivamente, los índices de (1 1 0), (1 0 1), (1 1 1), (2 1 0) y (2 1 1).

En la Figura 5.8 se observa claramente como aumenta la intensidad de los picos de rutilo (y disminuye la de los picos de anatasa) con el incremento de la temperatura de calcinación, lo cual lleva a una mayor fracción de rutilo presente en el catalizador.



5.3.2.2 Espectroscopia RAMAN

La información obtenida a partir de la espectroscopia RAMAN resulta consistente con la obtenida mediante XRD. Anatasa muestra picos característicos en los espectros de RAMAN a 397, 514 y 638 cm⁻¹. De lo contrario, en la fase rutilo los picos pueden observarse a 234, 443 y 606 cm⁻¹. En la Figura 5.9 se presentan los espectros para los catalizadores **162a-I**. Se observa cómo los picos de la anatasa decrecen a medida que aumenta la temperatura de calcinación desapareciendo por completo a 800°C y dejando únicamente señales de rutilo.

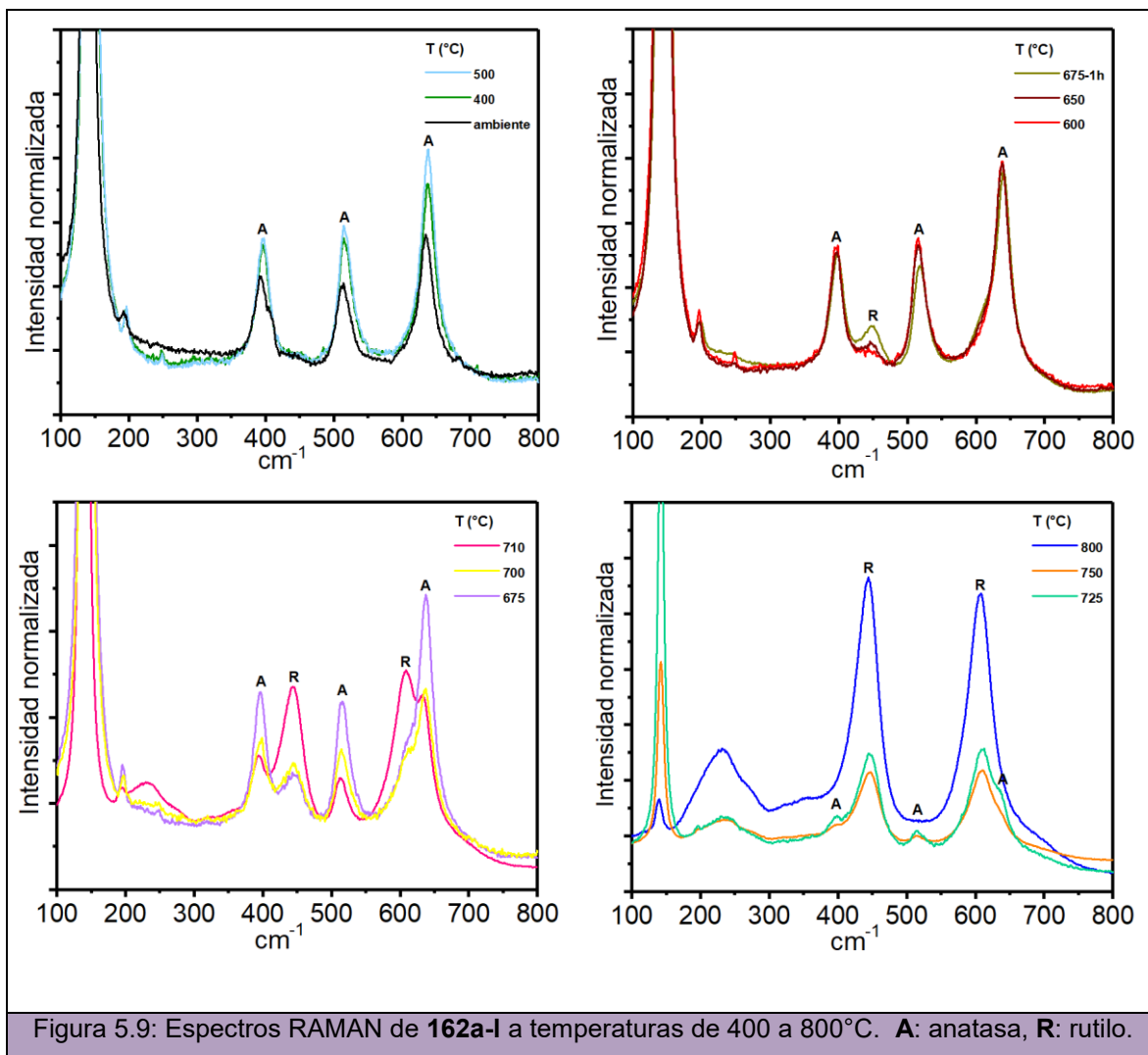


Figura 5.9: Espectros RAMAN de **162a-I** a temperaturas de 400 a 800°C. **A**: anatasa, **R**: rutilo.

5.3.2.3 Espectroscopia de reflectancia difusa

La espectroscopia de reflectancia difusa (DR) fue utilizada también para la caracterización de los catalizadores de TiO₂. En la Figura 5.10 pueden observarse los espectros obtenidos para cada catalizador y la Tabla 5.4 muestra las energías de *band gap* determinadas por la extrapolación de las curvas lineales utilizando la función $(F(R)h\nu)^{1/2}$.⁶⁵ Así se determinó que **162a** tiene una energía de 3,19 eV (entrada 1) mientras que, para **162I** (rutilo puro) la energía determinada fue de 2,97 eV (entrada 12). A medida que aumenta la fracción de rutilo en el TiO₂, el *band gap* disminuye. Las energías encontradas son comparables con los *band gap* de las fases puras de anatasa y rutilo las cuales son, respectivamente; 3,2 y 3,0 eV.²⁵

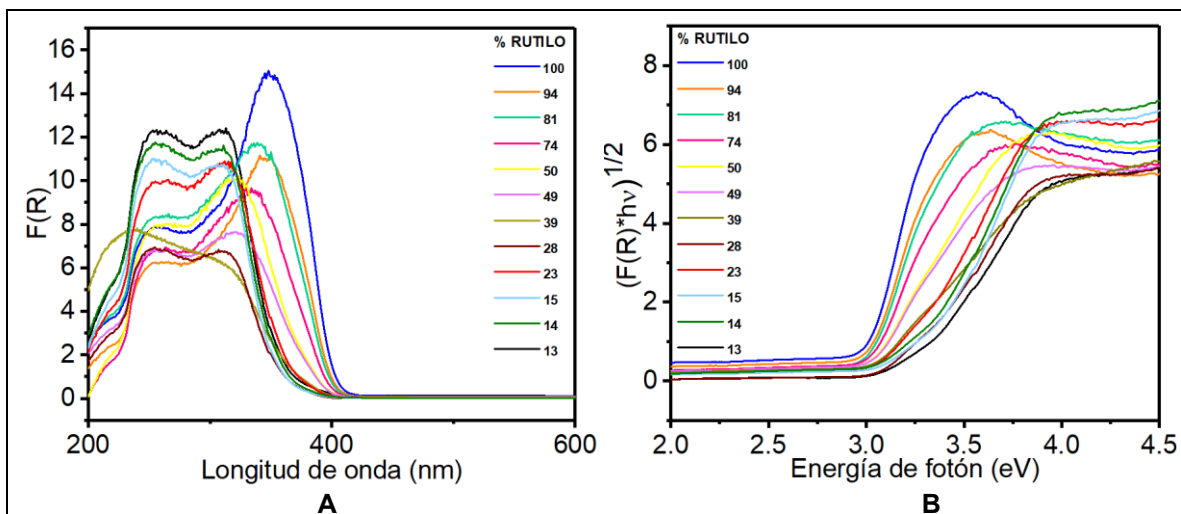


Figura 5.10: **A.** Espectros DR (**162a-l**). **B.** Energías de fotón obtenidas a partir de DR.

Tabla 5.4: Energías *band-gap* determinadas para cada catalizador de TiO₂.^a

Entrada	Catalizador	Fracción de Rutilo (%) ^b	Energía <i>band gap</i> (eV) ^c
1	162a	13	3,19
2	162b	14	3,13
3	162c	15	3,20
4	162d	23	3,08
5	162e	28	3,11
6	162f	39	2,98
7	162g	49	2,97
8	162h	50	2,98
9	162i	74	2,97
10	162j	81	2,98
11	162k	94	2,96
12	162l	100	2,97

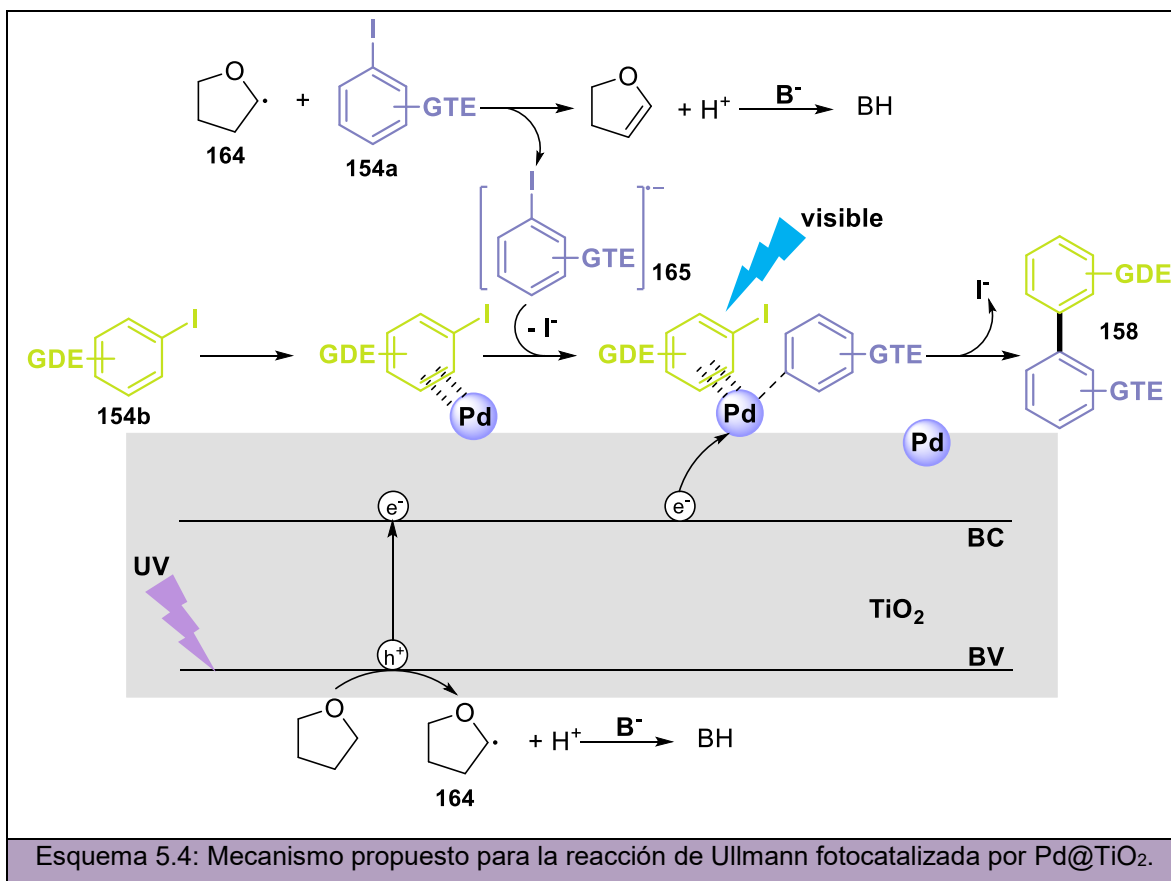
^aEnergías de *band gap* obtenidas por la extrapolación de las curvas lineales utilizando la función $(F(R)hv)^{1/2}$ a partir de los espectros DR obtenidos a las diferentes temperaturas trabajadas.

5.3.3 Actividad fotocatalítica de los catalizadores

5.3.3.1 Reacción de acoplamiento de Ullmann

Una vez sintetizadas y caracterizadas cada una de las NPs Pd@TiO₂, se procedió a evaluar la actividad fotocatalítica de las mismas para así poder comparar la actividad de rutilo respecto de anatasa. Para ello, se llevó a cabo la reacción de Ullmann previamente estudiada en el acoplamiento cruzado de iodoarenos (**154a** y **154b**) mediante fotocatalisis heterogénea utilizando Pd@TiO₂.⁶³ El mecanismo de reacción reportado implica la

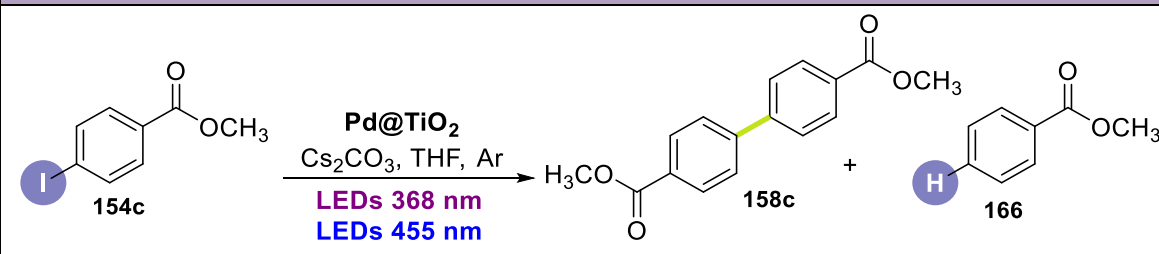
formación de un par electrón-hueco sobre la superficie del TiO_2 luego de la excitación con luz UV (Esquema 5.4).^{64,66} El hueco en la BV es inicialmente atrapado por el THF generando el radical **164**^{67,68} y un protón. Este radical **164** puede transferir un electrón al ioduro de arilo sustituido con GTE **154a** (más favorecido que **154b** para la TE). El radical anión **165** formado rápidamente elimina ioduro como grupo saliente. Por otro lado, los ioduros de arilo GDE **154b** tienden a asociarse a la superficie del Pd, así como otras especies ricas en electrones.⁶⁹ Por último, la adición oxidativa de **165** impulsada por la luz visible permite la TE desde el Pd al ioduro restante en el último paso y llevando así a la formación de los productos de acoplamiento cruzado **158**.



Para el estudio de la actividad fotocatalítica de rutilo, se llevó a cabo la reacción de Ullmann partiendo del 4-iodo benzoato de metilo (**154c**) para dar, en este caso, el producto de homoacoplamiento **158c**. Las primeras reacciones se llevaron a cabo utilizando **163a** como fotocatalizador para la optimización del tiempo de reacción. Se partió de **154c** como sustrato utilizando 2 eq. de Cs_2CO_3 en THF bajo atmósfera de argón e irradiando con LEDs de 368 y 455 nm. Tal como se puede observar en la Tabla 5.5, la conversión es del 52% cuando la reacción es llevada a cabo en 1 hora obteniendo sólo 34% del producto de

homoacoplamiento **158c** junto con un 10% del producto de reducción **166** (entrada 1). Sin embargo, cuando el tiempo de reacción es incrementado a 2 horas, la conversión es completa y los rendimientos de **158c** y **166** resultan en 53 y 10%, respectivamente (entrada 2). Además, la reacción fue llevada a cabo en ausencia de luz durante 2 horas sin obtener conversión alguna a productos (entrada 3) indicando que es totalmente necesaria para iniciar el acople. Bajo las mismas condiciones que en la entrada 2 pero utilizando el catalizador **162a** (TiO₂ con 13% de rutilo) la conversión obtenida es de 62%; sin embargo, sólo se observa el producto **166** en un 33% de rendimiento (entrada 4).

Una vez optimizadas las condiciones, se procedió a evaluar la actividad del resto de las NPs Pd@TiO₂. Cuando **163e** (28% de rutilo) fue utilizado en la reacción, la conversión fue completa y se alcanzó un rendimiento de homoacoplamiento (**158c**) del 69% (entrada 5). Se observa un incremento en el rendimiento del producto deseado cuando el porcentaje de rutilo aumenta de 13 a 28%. Sin embargo, a partir de 39% de rutilo presente en el catalizador tanto la conversión como el rendimiento de homoacoplamiento disminuyen (entradas 6-10) hasta llegar a una conversión de 46% y un rendimiento de 25% cuando no queda presente anatasa (100% rutilo, entrada 11). Por último, se puede observar nuevamente conversión completa y rendimiento de acople de 62% cuando el tiempo de reacción es aumentado de 2 a 4 horas en el caso de rutilo 100% (entrada 12).

Tabla 5.5: Estudio fotocatalítico sobre reacción de homoacoplamiento de Ullmann.^a


Entrada	Pd@TiO ₂	Rutilo (%)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	158c (%) ^b	166 (%) ^c
1	163a	13	1	52	34	10
2	163a	13	2	100	53, 52 ^d	11
3	163a	13	2	0 ^e	--	--
4	162a	13	2	62	--	33
5	163e	28	2	100	69	11
6	163f	39	2	95	47	13
7	163g	49	2	73	31	11
8	163h	50	2	69	30	10
9	163i	74	2	73	30	13
10	163j	81	2	71	34	9
11	163l	100	2	46	25	8
12	163l	100	4	97	62	29

^aCondiciones de reacción: 0,1 mmol de **154c**; 0,2 mmol de Cs₂CO₃ y 20 mg de Pd@TiO₂ en 4 mL de THF bajo atmósfera de Ar. Las muestras fueron irradiadas utilizando LEDs de 368 (0,4 W.cm⁻²) y 455 nm (1,4 W.cm⁻²). ^bConversiones y rendimientos de **158c** cuantificados por RMN ¹H utilizando *dimetilsulfona* como estándar. ^cRendimientos de **166** obtenidos por GC-MS utilizando *butil-benceno* como estándar. ^dRendimiento aislado. ^eCondiciones oscuras.

5.4 CONCLUSIONES

Durante este capítulo se ha sintetizado una gran serie de fotocatalizadores de TiO₂ conteniendo dos fases cristalinas (anatasa y rutilo) en diferentes proporciones. Estos catalizadores fueron obtenidos a partir del tratamiento térmico del TiO₂ comercial conocido como *Degussa P25* y posteriormente utilizados para la síntesis de nanopartículas de Pd@TiO₂ mediante la técnica de fotodeposición del metal sobre el material policristalino. Las nanopartículas obtenidas fueron completamente caracterizadas y utilizadas para evaluar la influencia de fracciones crecientes de rutilo respecto a anatasa en reacciones orgánicas de interés, específicamente, en la reacción de homoacoplamiento de Ullmann.

Las reacciones fotocatalizadas por las nanopartículas preparadas fueron llevadas a cabo utilizando Cs₂CO₃ como base y THF como solvente e irradiadas durante 2 horas con LEDs de 368 y 455 nm. Si bien se encontró que los rendimientos de la reacción disminuyen a medida que la cantidad de rutilo aumenta considerablemente, el mejor rendimiento de

homoacoplamiento fue obtenido utilizando el TiO₂ conteniendo 28% de rutilo. Este rendimiento resultó ser incluso mejor que el obtenido utilizando *Degussa P25*.

Así como en la degradación de compuestos orgánicos, se demostró que en la síntesis orgánica también una cantidad considerable de rutilo presente en el material mejora considerablemente la actividad fotocatalítica del mismo.

5.5 AGRADECIMIENTOS

A los Prof. Dr. Juan C. Scaiano y Dra. Anabel E. Lanterna por su supervisión durante toda mi estadía en la Universidad de Ottawa, Canadá donde fue llevado a cabo este capítulo de tesis.

5.6 REFERENCIAS

- 1 K. Fujishima, A. Honda, *Nature*, 1972, **238**, 37–38.
- 2 K. Dai, H. Chen, T. Peng, D. Ke and H. Yi, *Chemosphere*, 2007, **69**, 1361–1367.
- 3 J. Herrmann, C. Duchamp, M. Karkmaz, B. T. Hoai, H. Lachheb, E. Puzenat and C. Guillard, *J. Hazard. Mater.*, 2007, **146**, 624–629.
- 4 E. Bizani, K. Fytianos, I. Poullos and V. Tsiridis, *J. Hazard. Mater.*, 2006, **136**, 85–94.
- 5 C. Chen, Z. Wang, S. Ruan, B. Zou, M. Zhao and F. Wu, *Dye. Pigment.*, 2008, **77**, 204–209.
- 6 Y. Li, X. Li, J. Li and J. Yin, *Water Res.*, 2006, **40**, 1119–1126.
- 7 I. García-Fernández, I. Fernández-Calderero, M. I. Polo-lópez and P. Fernández-Ibáñez, *Catal. Today*, 2015, **240**, 30–38.
- 8 S. Sreeja and V. S. K., *Sol. Energy*, 2017, **157**, 236–243.
- 9 D. Venieri, A. Fraggadaki, M. Kostadima, E. Chatzisyneon, V. Binas, A. Zachopoulos, G. Kiriakidis and D. Mantzavinos, *Appl. Catal. B Environ.*, 2014, **154–155**, 93–101.
- 10 B. O'Regan and M. Grätzel, *Nature*, 1991, **353**, 737–740.
- 11 C. Berkey, K. Biniek, R. H. Dauskardt and C. Berkey, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2016, **39**, 269–274.
- 12 I. De Calle, M. Menta and F. Séby, *Talanta*, 2017, **171**, 291–306.
- 13 A. L. Linsebigler, G. Lu and J. T. Yates, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 735–758.
- 14 J.-M. Herrmann, *Catal. Today*, 1999, **53**, 115–129.
- 15 A. Fujishima, T. N. Rao and D. A. Tryk, *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, 2000, **1**, 1–21.
- 16 J. C. Yu, J. Yu, W. Ho, Z. Jiang and L. Zhang, *Chem. Mater.*, 2002, **14**, 3808–3816.
- 17 A. A. Elhage, J. C. Scaiano and A. E. Lanterna, *Dressing up for the occasion: the many faces of decorated titanium dioxide in photocatalysis*, Elsevier Inc., 2019.

- 18 J. Schneider, M. Matsuoka, M. Takeuchi, J. Zhang, Y. Horiuchi, M. Anpo and D. W. Bahnemann, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 9919–9986.
- 19 L. Wang, X. Pan, Y. Zhao, Y. Chen, W. Zhang, Y. Tu, Z. Zhang, J. Zhu, N. Zhou and X. Zhu, *Macromolecules*, 2015, **48**, 1289–1295.
- 20 A. Manuscript, *Catal. Sci. Technol.*, 2015, **5**, 4336–4340.
- 21 K. Selvam, J. Sakamoto, Y. Shiraishi and T. Hirai, *New J. Chem.*, 2015, **39**, 2856–2860.
- 22 A. Elhage, A. E. Lanterna and J. C. Scaiano, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2018, **6**, 1717–1722.
- 23 D. A. H. Hanaor and C. C. Sorrell, *J. Mater. Sci.*, 2011, **46**, 855–874.
- 24 A. Beltrán, L. Gracia and J. Andre, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 23417–23423.
- 25 M. Hirano, C. Nakahara, K. Ota, O. Tanaike and M. Inagaki, *J. Solid State Chem.*, 2003, **170**, 39–47.
- 26 T. B. Ghosh, S. Dhabal and A. K. Datta, *J. Appl. Phys.*, 2003, **94**, 4577–4582.
- 27 O. Carp, C. L. Huisman and A. Reller, *Prog. Solid State Chem.*, 2004, **32**, 33–177.
- 28 U. S. I, K. A. Gray, P. V Kamat and A. Varma, *Chem. Phys. Lett.*, 1993, **205**, 55–61.
- 29 D. C. Hurum, A. G. Agrios, K. A. Gray, T. Rajh and M. C. Thurnauer, *J. Phys. Chem. B*, 2003, **107**, 4545–4549.
- 30 G. Riegel and J. R. Bolton, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 4215–4224.
- 31 K. Nagaveni, G. Sivalingam, M. S. Hegde and G. Madras, *Appl. Catal. B Environ.*, 2004, **48**, 83–93.
- 32 M. Kola, J. Jirkovsky, M. Heyrovsky and J. V Heyro, *Langmuir*, 2006, **22**, 598–604.
- 33 R. I. Bickley, T. Gonzalez-Carreno, J. S. Lees, L. Palmisano and R. J. D. Tilley, *J. Solid State Chem.*, 1991, **92**, 178–190.
- 34 R. R. Bacsá and J. Kiwi, *Appl. Catal. B Environ.*, 1998, **16**, 19–29.
- 35 J. Zhang, S. Yan, L. Fu, F. Wang, M. Yuan, G. Luo, Q. Xu, X. Wang and C. Li, *Cuihua Xuebao/Chinese J. Catal.*, 2011, **32**, 983–991.
- 36 R. Su, R. Bechstein, L. SØ, R. T. Vang, M. Sillassen, A. Palmqvist and F. Besenbacher, *J. Phys. Chem. C*, 2011, **115**, 24287–24292.
- 37 S. Pal, A. M. Laera, A. Licciulli, M. Catalano and A. Taurino, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2014, **53**, 7931–7938.
- 38 J. Liu, D. L. McCarthy, M. J. Cowan, E. A. Obuya, J. B. Decoste, K. H. Skorenko, L. Tong, S. M. Boyer, W. E. Bernier and W. E. Jones, *Appl. Catal. B Environ.*, 2016, **187**, 154–162.
- 39 S. Sun, J. Ding and J. Bao, *Catal. Letters*, 2010, **137**, 239–246.
- 40 M. Fathinia and A. Khataee, *Appl. Catal. A Gen.*, 2014, **491**, 136–154.
- 41 V. Augugliaro, V. Loddo, M. J. López-Muñoz, C. Márquez-Álvarez, G. Palmisano and S. Yurdakal, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2009, **8**, 663–669.
- 42 F. Ullman and J. Bielecki, *Chem. Ber.*, 1901, **34**, 2174–2185.
- 43 J. Jiang, L. Du and Y. Ding, *Mini. Rev. Org. Chem.*, 2020, **17**, 26–46.

- 44 C. Sambigiato, S. P. Marsden, A. J. Blacker and P. C. McGowan, *Chem. Rev.*, 2014, **43**, 3525-3550.
- 45 I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1906, **39**, 1961–1962.
- 46 F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1903, **36**, 2382–2384.
- 47 F. Ullmann and P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1905, **38**, 2211–2212.
- 48 F. Bedos-Belval, A. Rouch, C. Vanucci-Bacqué and M. Baltas, *Med. Chem. Commun.*, 2012, **3**, 1356–1372.
- 49 G. Evano, N. Blanchard and M. Toumi, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3054–3131.
- 50 G. Evano, M. Toumi and A. Coste, *Chem. Commun.*, 2009, **28**, 4166–4175.
- 51 N. Hazari, P. R. Melvin and M. M. Beromi, *Nat. Rev.*, 2017, **1**, 1–17.
- 52 H. Firouzabadi, N. Iranpoor and F. Kazemi, *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 2011, **348**, 94–99.
- 53 S. Nadri, E. Azadi, A. Ataei, M. Joshaghani and E. Ra, *J. Organomet. Chem.*, 2011, **696**, 2966–2970.
- 54 Y. Huang, L. Liu and W. Feng, *ChemistrySelect*, 2016, **3**, 630–634.
- 55 N. Iranpoor, H. Firouzabadi and Y. Ahmadi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2**, 305–311.
- 56 A. R. Hajipour and F. Rafiee, *Synth. Commun.*, 2011, **43**, 37–41.
- 57 A. R. Hajipour, K. Karami and G. Tavakoli, *Appl. Organomet. Chem.*, 2011, **25**, 567–576.
- 58 V. Calò, A. Nacci, A. Monopoli and P. Cotugno, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 1272–1279.
- 59 S. Santra, P. Ranjan, S. K. Mandal and P. K. Ghorai, *Inorganica Chim. Acta*, 2011, **372**, 47–52.
- 60 M. A. Rasouli and P. R. Ranjbar, *Zeitschrift Für Naturforsch. B*, 2013, **68**, 946–950.
- 61 D. K. Dumbre, R. D. Wakharkar and V. R. Choudhary, *Synth. Commun.*, 2010, **64**, 164–169.
- 62 S. Venkatraman, T. Huang and C. Li, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 399–405.
- 63 N. Marina, A. E. Lanterna and J. C. Scaiano, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 7593–7597.
- 64 A. Elhage, A. E. Lanterna and J. C. Scaiano, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 250–255.
- 65 R. Lopez and R. Gomez, *J. Sol-Gel Sci. Technology*, 2012, **61**, 1–7.
- 66 B. Wang, J. E. Durantini, J. Nie, A. E. Lanterna, J. C. Scaiano, B. Wang, J. Durantini, J. Nie, A. E. Lanterna and J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 13127–13130.
- 67 V. Malatesta and J. C. Scaiano, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 1455–1459.
- 68 A. Tyagi, A. Yamamoto, T. Kato and H. Yoshida, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 2616–2623.
- 69 T. Del Giacco, C. Rol and G. V Sebastiani, *J. Phys. Org. Chem.*, 2003, **16**, 127–132.

Capítulo 6.
Conclusiones generales y
proyecciones

6.1 Conclusiones generales y proyecciones

En el presente trabajo de tesis doctoral se han estudiado y desarrollado diferentes estrategias sintéticas, impulsadas por la luz visible, para su aplicación tanto en la síntesis de heterociclos como en la transformación de otras moléculas orgánicas de interés. Las metodologías descritas a lo largo de la tesis involucran mecanismos de transferencia electrónica que implican el uso de especies donadoras de electrones en el inicio de la reacción fotoestimulada. Todos los protocolos destacan el uso de la luz como agente promotor de los procesos logrando así que las reacciones sean llevadas a cabo a temperatura ambiente.

Así, a lo largo del Capítulo 2, se desarrollaron dos protocolos sintéticos para llevar a cabo reacciones de *N*-desulfonilación bajo condiciones suaves de reacción. La primera metodología implica el uso de KO^tBu en DMSO a temperatura ambiente para la desprotección eficiente de *N*-sulfonil heterociclos y fenil bencensulfonatos. Por otro lado, la segunda metodología sintética involucra un método de desprotección inducido por luz visible en donde el anión del éster de Hantzsch es empleado como donador de electrones y de átomo de hidrógeno. Así, un gran número de *N*-metil-*N*-aril sulfonamidas lograron ser desprotegidas con rendimientos de buenos a excelentes. Además, se logró extender el sistema fotoinducido a otro tipo de reacciones de reducción como las deshalogenaciones incluyendo una eficiente reducción de sustratos clorados. Asimismo, se estudiaron los mecanismos, como el escalado de la reacción y el alcance sintético de ambos protocolos. Un total de 37 ejemplos, tanto en las reacciones de *N*-desulfonilación como en las deshalogenaciones, fueron estudiados indicando el amplio alcance sintético logrado con ambos sistemas de reducción. Por último, las sulfonamidas estudiadas fueron evaluadas mediante ensayos de actividad antiproliferativa encontrando que, la gran mayoría de ellas, resultaron ser activas en todas las líneas celulares estudiadas.

En lo que respecta al Capítulo 3, se destaca el mecanismo de sustitución homolítica aromática promovida por base y luz visible utilizado por primera vez en la construcción de heterociclos mediante una estrategia de arilación C-H intramolecular. De esta manera, se logró sintetizar un total de 20 ejemplos entre 6*H*-benzo[*c*]cromenos y 5*H*-dibenzno[*c,f*]cromenos con muy buenos rendimientos. Los aspectos mecanísticos de la reacción de fotociclización fueron interpretados mediante la aplicación de espectrofotometría y herramientas de Modelado Molecular y permitieron explicar la diferencia de reactividad de los distintos precursores estudiados. Además, la actividad antiproliferativa fue también estudiada en estos compuestos resultando tener, algunos de

ellos, muy buena actividad en comparación con los compuestos de referencia *cis*-platino y 5-fluorouracilo.

En el Capítulo 4 se logró extender aún más el alcance del mecanismo de foto-SHAB promovido por luz visible en la obtención de otros heterociclos de relevancia biológica como 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)-onas *N*-sustituídos. Como proyecciones se pretende continuar estudiando la fotociclización en aminas para ampliar aún más el alcance sintético logrado en este capítulo y comparar los rendimientos obtenidos con los núcleos nitrogenados ya sintetizados anteriormente mediante el mecanismo de SHAB. Además, se buscará evaluar también la actividad antiproliferativa de todos los heterociclos nitrogenados obtenidos llevando a cabo las mediciones sobre las líneas celulares utilizadas en los Capítulos 2 y 3. Finalmente, se estudiará la factibilidad de llevar a cabo el escalado en este tipo de reacciones de fotociclización.

Por último, en el Capítulo 5, se sintetizaron y caracterizaron una serie de catalizadores de Pd@TiO₂ y se realizó un estudio de la actividad fotocatalítica sobre cada uno de ellos. La comparación de la eficiencia catalítica de rutilo con respecto a anatasa se llevó a cabo mediante reacciones de acoplamiento de Ullmann en la síntesis de bifenilos mediada por luz visible. Se proyecta, además, evaluar la actividad catalítica del rutilo de los catalizadores preparados sobre otro tipo de reacciones orgánicas como, por ejemplo, en reacciones de reducción. También se pretende extender el uso de los fotocatalizadores preparados en la construcción de otros compuestos de interés.

Los aportes en cada uno de los capítulos han sido tanto mecanísticos como sintéticos, al generar moléculas orgánicas de alto valor agregado y desarrollar nuevas alternativas sintéticas sustentables aplicables en la síntesis orgánica. El uso LEDs para promover las reacciones deseadas, los tiempos de reacción cortos empleados en la mayoría de los sistemas estudiados, los buenos rendimientos obtenidos en las reacciones escaladas y la incorporación de catalizadores heterogéneos reducen los efectos medioambientales adversos y logran adaptar las rutas sintéticas exploradas y los resultados obtenidos en el marco de la química orgánica sustentable.

Capítulo 7.

Procedimiento experimental

7.1 MÉTODOS GENERALES

7.1.1 Equipamiento

Las reacciones fueron analizadas empleando, según el caso, Cromatografía en Placa Delgada (TLC), Cromatografía Gaseosa (CG), Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-MS), Espectroscopia Infrarroja (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La purificación de los precursores y los productos de interés fue llevada a cabo mediante el uso de Cromatografía en Columna en sílica gel o utilizando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) equipada con una columna XDB-C18 de 9,4 m x 250 mm x 5 μm . Se utilizaron cromatógrafos *Agilent Series 6890* y *Varian 3900*, equipados con detectores de ionización de llama en una columna capilar de 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm , con un 5% de fenilpolisiloxano. Los análisis de CG-MS, por su parte, se llevaron a cabo en un equipo *Shimadzu CG-MS QP 5050A* con fuente de ionización electrónica de 70 eV (Impacto Electrónico, IE) y con una columna capilar de 25 m x 0,2 mm x 0,33 μm , con un 5% de fenilpolisiloxano. Los espectros de masas de alta resolución (EM-AR) fueron adquiridos utilizando un equipo CLAR acoplado a un Espectrómetro de Masas (CLAR-MS) *Bruker MicroTOF Q II* perteneciente al ISIDA (Instituto Superior de Investigación, Desarrollo y Servicios en Alimentos, Córdoba) y que opera con una fuente ESI en modo positivo/negativo empleando 10 mM de formiato de sodio como estándar interno. Los espectros de IR fueron adquiridos en un espectrofotómetro Infrarrojo *Nicolet FTIR 5-SXC*. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron registrados en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear *Bruker* operando a 400 ó 500 MHz en ^1H y 101 ó 126 MHz en ^{13}C y utilizando CDCl_3 deuterado, $\text{DMSO}-d_6$ o acetona- d_6 como solventes dependiendo de la solubilidad de la muestra con TMS como estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los espectros han sido reportados de la siguiente forma: desplazamiento químico, multiplicidad (s=singlete, s a=singlete ancho, d=doblete, t=tripleto, dd=doble dobleto, dt=doble tripleto, ddd=doble doble dobleto, q=cuatriplete y m=multiplete), constante de acoplamiento (Hz) e integración. Las reacciones fotoinducidas fueron llevadas a cabo utilizando las siguientes lámparas LEDs operando a 3W de potencia y 700 mV: LEDs azul ($\lambda = (467 \pm 20)$ nm), LEDs verde ($\lambda = (522 \pm 20)$ nm) y LEDs violeta ($\lambda = (390 \pm 20)$ nm) y lámparas HPIT de 400W. Los patrones de XRD fueron obtenidos utilizando un difractómetro *Rigaku Ultima IV*. Los espectros DR se llevaron a cabo en un espectrofotómetro *VARIAN Cary 7000 UV-vis*. La espectroscopia RAMAN de los catalizadores fue obtenida utilizando un microscopio Raman *HORIBA*

modelo XploRA con un láser de 785 nm. La proporción de Pd en los catalizadores fue determinada mediante ICP-OES utilizando un espectrómetro de emisión *Agilent Vista Pro ICP*. Aproximadamente porciones de 10 mg fueron precisamente pesadas por triplicado y diluidas en agua MilliQ. Para la cuantificación se utilizó la línea de emisión de Pd 340,458.

7.1.2 Metodologías y materiales generales

Los crudos de reacción fueron obtenidos por extracción líquido-líquido (fase orgánica/fase acuosa), filtración (empleando una pequeña cantidad de sílica gel o celite) o por simple evaporación del solvente de reacción. Las purificaciones se llevaron a cabo mediante columnas cromatográficas en sílica gel (0,063-0,200 mm) o utilizando un cromatógrafo Líquido de Alta Resolución *LKB 2141* eluyendo con MeOH. Los solventes orgánicos como éter etílico, pentano, hexano, diclorometano, acetona y acetato de etilo fueron de calidad grado analítico y fueron destilados antes de ser utilizados. Para las extracciones y como co-solvente de reacción se empleó agua Milli-Q. El DMSO utilizado como solvente en las reacciones oscuras y fotoinducidas fue secado previamente con tamices moleculares de 3 ó 4 Å. Los restantes solventes de reacción como tolueno, dioxano, DMF y THF fueron destilados y secados con Na/benzofenona bajo atmósfera de N₂. MeCN y DCM fueron destilados y posteriormente secados y guardados con tamices de 4 Å.

7.1.3 Ensayos de actividad antiproliferativa

Las líneas celulares utilizadas proceden de tumores sólidos humanos de diversos orígenes como: A549 y SW1573 (pulmón), HBL-100 y T-47D (mama), HeLa (cuello de útero) y WiDr (colon). Las células se cultivan en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 5% de suero fetal bovino y 2mM de glutamina. Las células se incuban a 37 °C con 5% de CO₂ y 95% de humedad relativa. Los ensayos fueron realizados aplicando el método del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).¹ Para ello, las células se cultivan en monocapas en placas de 96 pocillos. Los compuestos a ensayar se disuelven en DMSO a 400 veces la concentración máxima de ensayo (100 μM). A las 24 horas de la siembra, las células son expuestas a diluciones decimales seriadas del producto durante un período de 48 horas a concentraciones de 1, 10 y 100 μM. Las células control son expuestas a una concentración de DMSO equivalente (0,25 %v/v). Pasadas las 48 horas de exposición, se lleva a cabo el ensayo colorimétrico con sulforrodamina B (SRB).² La densidad óptica (DO) de cada pocillo se mide a 530 nm con un lector de microplacas *PowerWave XS, BioTek*. A los valores de DO se les corrige el efecto del ruido de fondo que se cuantifica en los pocillos que solo

contienen medio de cultivo. Para cada concentración de producto se calcula el porcentaje de crecimiento (PC) según las fórmulas del NCI.¹ Para los cálculos se utilizan los valores de DO de los pocillos que contienen células no tratadas (control, C), células al inicio del tratamiento (T_0) y células al final del tratamiento (T). Si $T > T_0$ el cálculo es $PC = 100 \times [(T - T_0) / (C - T_0)]$. Si $T \leq T_0$ el cálculo es $PC = 100 \times [(T - T_0) / (T_0)]$. La actividad biológica se define en términos de GI_{50} (concentración inhibitoria del 50%), TGI (inhibición total del crecimiento) y LC_{50} (dosis letal del 50%) que representan la concentración a la cual PC es +50, 0 y -50, respectivamente. Con estos cálculos un valor de $PC = 0$ corresponde a la cantidad de células presentes al comienzo de la exposición a los productos y un valor negativo implica muerte celular neta. Aquellas actividades antiproliferativas mayores a $100 \mu M$ son consideradas no activas.

7.2 CAPÍTULO 2: Reacciones de *N*-desulfonilación y deshalogenación mediadas por luz visible

7.2.1 Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos comerciales: 1*H*-indol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-benzo[1,2,3]triazol, 1*H*-pirrol, 9*H*-carbazol, *N,N*-difetilamina, 4-metoxifenol, 4-hidroxibenzonitrilo, 2-iodofenol, anilina, bromuro de bencilo, 4-metoxianilina, 4-metilnilina, 4-aminobenzonitrilo, 4-*tert*-butilanilina, [1,1'-bifenil]-2-amina, 4-(trifluorometoxi)anilina, 4-fluoroanilina, 4-iodoanilina, 4-aminofenol, 3-aminoacetofenona, cloruro de bencensulfonilo, cloruro de 2-cloro bencensulfonilo, cloruro de 2-nitrobencensulfonilo, 2-iodonaftaleno, 1-bromonaftaleno, 1-cloronaftaleno, 9-bromoantraceno, 9-bromofenantreno, 4-bromo-1,1'-bifenilo, 3-iodopiridina, 2-cloropiridina, 4-bromobenzonitrilo, 4-clorobenzonitrilo, naftaleno, antraceno, fenantreno, bifenilo, piridina, benzonitrilo, KO^tBu , NaO^tBu , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH, NaH (60% en aceite mineral), NH_4NO_3 , NH_4Cl , sulfato ácido de tetrabutilamonio, Na_2SO_4 , TEMPO, éster de Hantzsch, NEt_3 , DIPEA y 1,1-difeniletano fueron utilizados sin previa purificación. Todos los solventes utilizados fueron de grado analítico y, particularmente, DMSO, DMF, THF, DCM y tolueno fueron previamente destilados y secados con tamices moleculares de 3 Å.

7.2.2 Metodologías sintéticas empleadas para la obtención de los precursores

7.2.2.1 Sulfonilación de *N*-heterociclos, aminas y fenoles

Método A: En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte de N_2 con agitación magnética se agregó DMSO (5mL) previamente secado y desoxigenado y luego se adicionó KO^tBu (1

mmol). Posteriormente, se añadieron el correspondiente heterociclo o anilina (1 mmol) y cloruro de sulfonilo (1,2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na_2SO_4 anhidro y filtradas. La fase orgánica resultante fue concentrada por presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

Método B:³ En un balón de reacción con agitación magnética conteniendo CH_2Cl_2 anhidro, se agregaron el correspondiente heterociclo o anilina (1 mmol), NaOH (1,2 mmoles) y el cloruro de sulfonilo (1,5 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente y luego filtrada. El sólido fue lavado con 50 mL de CH_2Cl_2 obteniendo así el crudo de reacción. La fase orgánica resultante fue concentrada a presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

Método C:⁴ En un balón de reacción con agitación magnética se agregaron el correspondiente heterociclo o anilina (1 mmol), 2 mL de tolueno, 1,2 mmoles de cloruro de sulfonilo, 0,07 mmoles de sulfato ácido de tetrabutilamonio y 1,3 mL de una solución de KOH al 50%. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizado el tiempo de reacción, se agregó agua y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con agua bidestilada (2 alícuotas de 20 mL cada una) y con *brine* (20 mL) y luego, secada con Na_2SO_4 anhidro para ser finalmente filtrada. La fase orgánica resultante fue concentrada por presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, por último, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

Método D:^{5,6} En un balón de reacción con agitación magnética se agregaron el correspondiente heterociclo o anilina (1 mmol) y 1 mL de CHCl_3 a temperatura ambiente. Posteriormente, se disminuyó la temperatura de la reacción a 0°C , se agregó lentamente piridina (2 mmoles) y se continuó agitando durante 30 minutos más. Finalizado ese tiempo, se agregó el cloruro de sulfonilo correspondiente (1,2 mmoles) y se continuó agitando hasta transcurridas 4 horas. La mezcla fue neutralizada con HCl (5%) y extraída con dietil éter (3 alícuotas de 30 mL cada una). La fase orgánica resultante fue lavada con *brine* y secada con Na_2SO_4 anhidro. El crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

Método E:⁷ En un tubo de Schlenk con agitación magnética se agregaron el correspondiente heterociclo o anilina (1 mmol) y 1,2 mL de CH₂Cl₂. La solución resultante fue tratada con cloruro de sulfonilo (1,2 mmoles) y piridina (3 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue diluida con agua bidestilada (15 mL) y extraída con CH₂Cl₂ (3 alícuotas de 25 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas y lavadas con HCl 1M (20 mL), *brine* (20 mL), secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Luego de la remoción de los componentes volátiles por presión reducida, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel.

7.2.2.2 Metilación de las sulfonamidas preparadas

Método F: En un tubo de Schlenk con agitación magnética se agregó KO^tBu (1,1 mmoles) a una solución de sulfonamida (1 mmol) en DMSO (2 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalmente, se añadió CH₃I (3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla fue luego extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Luego de la remoción de los componentes volátiles por presión reducida, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel.

7.2.2.3 Síntesis *one-pot* de *N*-metil-*N*-arilsulfonamidas

Las sulfonamidas **81w**, **81x**, **81z**, **81aa** y **81ab** fueron preparadas utilizando una metodología *one-pot* partiendo de las correspondientes anilinas (2 mmol). Primero se llevó a cabo la reacción de sulfonilación de acuerdo a los métodos A-E anteriormente descritos. Una vez transcurrido el tiempo de sulfonilación, la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro y filtradas y el solvente evaporado a sequedad. Posteriormente, se metilaron los productos de sulfonilación obtenidos de acuerdo al método F.

7.2.3 Metodología empleada para la desulfonilación en condiciones oscuras

Las reacciones de *N*-desulfonilación en condiciones oscuras fueron llevadas a cabo en un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte de N₂ con agitación magnética a temperatura ambiente. En el tubo de Schlenk, 1 mL de DMSO fue previamente secado y desoxigenado y, posteriormente, se agregaron la sulfonamida correspondiente (1 eq.; 0,1 mmol) junto con

KO^tBu (3 eq.; 0,3 mmol). El tubo de Schlenk fue cubierto de la luz con papel aluminio. Una vez transcurrido el tiempo necesario, se agregó NH₄NO₃ y agua en exceso para finalizar la reacción. La mezcla fue luego extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Finalmente, las reacciones fueron cuantificadas por CG utilizando bifenilo como estándar interno.

7.2.4 Metodología empleada para la desulfonilación y la reducción fotoinducidas

Las reacciones fotoinducidas tanto de desulfonilación como de deshalogenación fueron llevadas a cabo en un vial de 10 mL bajo atmósfera inerte de N₂, con agitación magnética e irradiadas con LEDs azul ($\lambda = 467$ nm, 3W) a temperatura ambiente y utilizando 1 eq. de la sulfonamida o del haloareno (0,1 mmol); 2,2 eq. de KO^tBu (0,22 mmol) y 2 eq. del éster de Hantzsch (0,2 mmol) en 1 mL de DMSO (previamente secado y desoxigenado). Una vez transcurrido el tiempo necesario, se agregó NH₄NO₃ y agua en exceso para finalizar la reacción. La mezcla fue luego extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Finalmente, las reacciones fueron cuantificadas por CG utilizando bifenilo como estándar interno.

7.2.5 Espectroscopia UV-visible

Todas las medidas de UV-visible fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de N₂ en cubetas de cuarzo y a temperatura ambiente. Las soluciones de KO^tBu en DMSO fueron preparadas al momento de utilizarlas. Los espectros fueron adquiridos con un espectrofotómetro *Shimadzu UV-2101 PC*. En las siguientes figuras se muestran los espectros UV-vis correspondientes al éster de Hantzsch (HE) **59** (Figura 7.1), al anión del HE (Figura 7.2), preparado a partir de **59** y 3 eq. de KO^tBu y al sustrato **81I** (Figura 7.3) en DMSO.

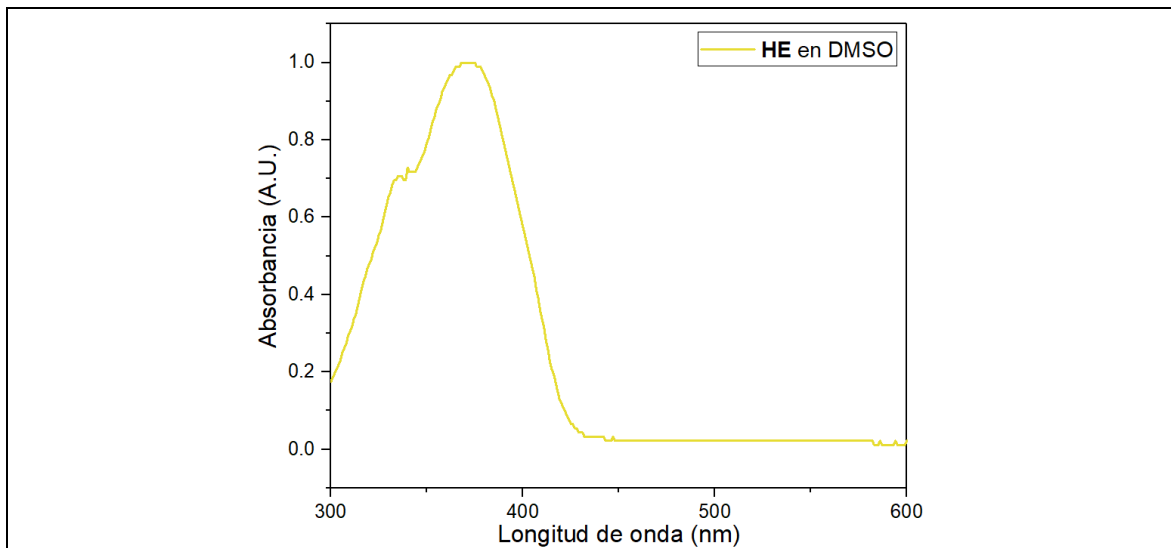


Figura 7.1: Espectro UV-vis para el HE **59** (5×10^{-5} M) en DMSO bajo atmósfera de N_2 .

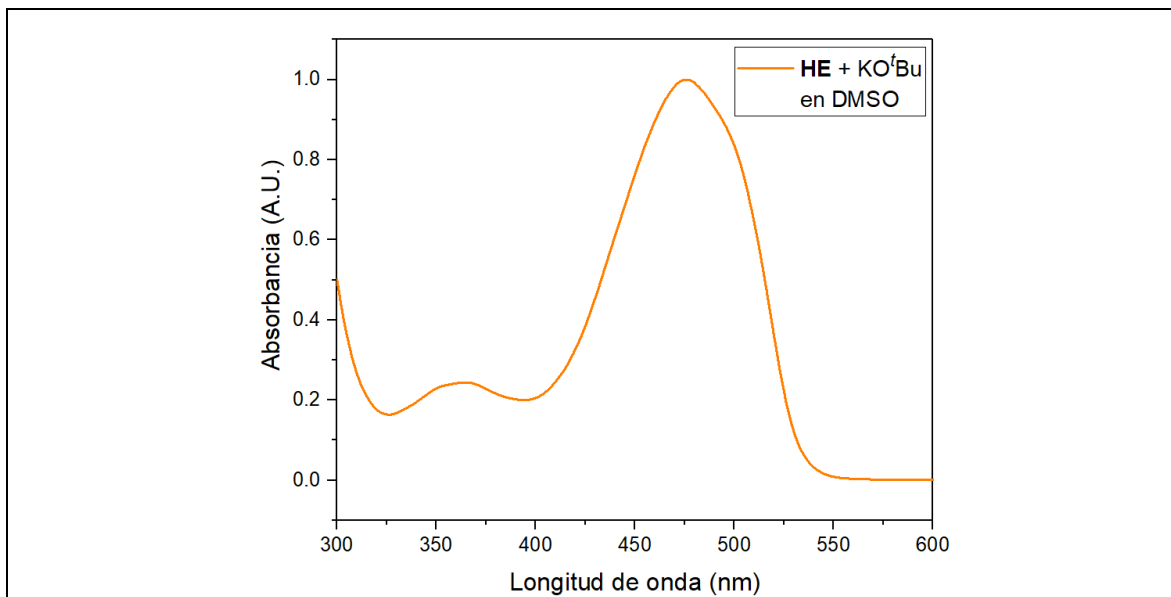
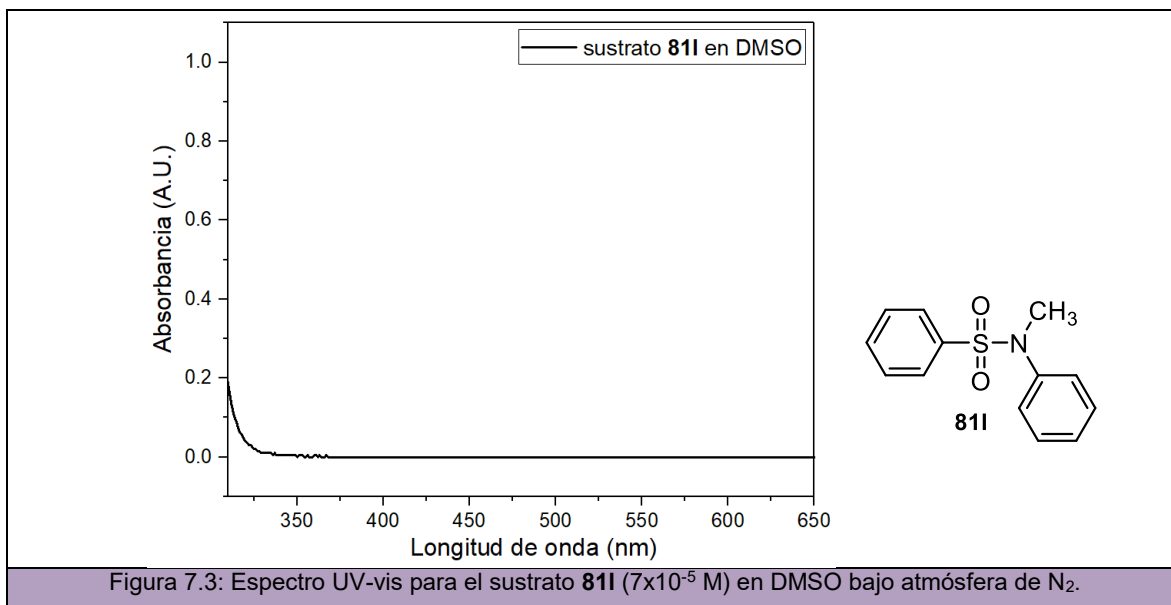


Figura 7.2: Espectro UV-vis para el anión del HE ($2,5 \times 10^{-4}$ M) en DMSO bajo atmósfera de N_2 .



7.2.6. Caracterización de los precursores

1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-1H-indol (80a).⁸ El compuesto fue obtenido mediante los métodos A, B y C, logrando el mejor rendimiento con la metodología B, y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10 \rightarrow 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 87% de rendimiento (0,87 mmol; 236 mg). **RMN 1H** (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,99 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 7,77 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,57 (d; $J = 3,7$ Hz; 1H); 7,53 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,34-7,28 (m; 1H); 7,24-7,21 (m; 3H); 6,66 (d; $J = 3,7$ Hz; 1H); 2,34 (s; 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz; $CDCl_3$) δ 144,9; 135,3; 134,8; 130,8; 129,9; 126,8; 126,3; 124,6; 123,3; 121,4; 113,6; 109,0; 21,6. **CG-EM (IE)** m/z 272 ($M^+ + 1$; 7); 271 (M^+ ; 44); 155 (50); 120 (21); 116 (34); 92 (11); 91 (100); 89 (23); 65 (21); 63 (12); 44 (12).

1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (80b).⁹ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (90:10 \rightarrow 70:30). Un sólido blanco fue aislado en un 67% de rendimiento (0,67 mmol; 182 mg). **RMN 1H** (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, $J = 4,9$; 1,6 Hz; 1H); 8,08-8,02 (m; 2H); 7,82 (dd; $J = 7,9$; 1,7 Hz; 1H); 7,70 (d; $J = 4,0$ Hz; 1H); 7,29-7,22 (m; 2H); 7,15 (dd; $J = 7,9$; 4,8 Hz; 1H); 6,56 (d; $J = 4,0$ Hz; 1H); 2,34 (s; 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz; $CDCl_3$) δ 147,2; 145,1; 144,8; 135,5; 129,6; 129,5; 128,0; 126,4; 122,8; 118,8; 105,2; 21,6. **CG-EM (IE)** m/z 273 ($M^+ + 1$; 1); 272 (M^+ ; 3); 208 (43); 207 (38); 117 (30); 91 (100); 90 (30); 89 (13); 65 (46); 64 (19); 63 (47).

1-Tosil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (80c).¹⁰ El compuesto fue obtenido mediante el método B y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10 → 70:30). Un sólido blanco fue aislado en un 61% de rendimiento (0,61 mmol; 168 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,11 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 8,07 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 8,00 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,76-7,63 (m; 1H); 7,49-7,45 (m; 1H); 7,32 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 2,39 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 146,7; 145,5; 134,1; 131,6; 130,3; 130,2; 128,0; 125,8; 120,6; 112,1; 21,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 274 (M⁺ +1; 3); 273 (M⁺; 9); 106 (23); 92 (12); 91 (100); 90 (10); 89 (14); 78 (17); 73 (14); 65 (59); 64 (30); 63 (40); 62 (12); 51 (12).

1-[(4-Metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol (80d).¹¹ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→ 95:5). Un sólido amarillo fue aislado en un 63% de rendimiento (0,63 mmol; 139 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,74 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,28 (d; *J* = 8, Hz; 2H); 7,18-7,09 (m; 2H); 6,33-6,22 (m; 2H); 2,40 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 144,9; 136,2; 130,0; 126,8; 120,7 113,5; 21,6. **CG-EM** (IE) 222 (M⁺ +1; 3); 221 (M⁺; 18); 155 (18); 91 (100); 66 (15); 65 (39); 63 (12).

9-[(4-Metilfenil)sulfonil]-9H-carbazol (80e).¹¹ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→ 90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 75% de rendimiento (0,75 mmol; 241 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 8,14 (d; *J* = 7,7 Hz; 2H); 7,73 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 7,58 (ddd; *J* = 8,4 7,3; 1,3 Hz; 2H); 7,43 (t; *J* = 7,5 H; 2H); 7,30-7,20 (m; 2H); 2,21 (s; 3H). **CG-EM** (IE) *m/z* 322 (M⁺ +1; 6); 321 (M⁺; 28); 167 (16); 166 (100); 140 (29); 139 (15); 91 (40); 89 (11); 65 (31); 63 (12).

1-(Fenilsulfenil)-1H-indol (80f).¹¹ El compuesto fue obtenido mediante el método B y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (90:10→ 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 66% de rendimiento (0,66 mmol; 170 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,00 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,88 (dd; *J* = 8,5; 1,4 Hz; 2H); 7,57 (d; *J* = 3,7 Hz; 1H); 7,55 – 7,49 (m; 2H); 7,3 (t; *J* = 7,9 Hz; 2H); 7,33 – 7,29 (m; 1H); 7,25 – 7,19 (m; 1H); 6,66 (d; *J* = 3,7 Hz; 1H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 138,3; 134,9; 133,8; 130,8; 129,3; 126,8; 126,3; 124,7; 123,4; 121,4; 113,5; 109,3. **CG-EM** (IE) *m/z* 258 (M⁺ +1; 6); 257 (M⁺; 36); 141 (13); 117 (13); 116 (82); 90 (12); 89 (54); 77 (100); 63 (30); 51 (55); 50 (16).

1-[(2-Clorofenil)-sulfonil]-1H-indol (80g). El compuesto fue obtenido mediante el método B y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10→ 80:20). Un sólido color amarillo claro fue aislado en un 67% de rendimiento (0,67 mmol; 195 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,15 (dd; *J* = 8,2; 1,8 Hz; 1H); 7,74 (d; *J* = 3,7 Hz; 1H); 7,71 – 7,65 (m; 1H); 7,60 – 7,54 (m; 1H); 7,51 – 7,39 (m; 3H), 7,25 – 7,18 (m, 2H); 6,67 (d; *J* = 3,7 Hz; 1H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 136,4; 134,8; 134,5; 132,9; 132,4; 131,2; 130,6; 127,9; 127,2; 124,3; 123,3; 121,5; 113,0; 107,5. **RMN ¹H/¹H COSY** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_H 8,15/7,51-7,39; 7,74/6,67; 7,71-7,65/7,60-7,54; 7,60-7,54/7,25-7,18; 7,51-7,39/7,51-7,39. **RMN ¹H/¹³C HSQC** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_C 8,15/131,4, 7,74/127,9; 7,71-7,65/113,0; 7,60-7,54/121,5; 7,51-7,39/134,8; 7,51-7,39/132,4; 7,51-7,39/127,2; 7,25-7,18/123,3; 7,25-7,18/124,3 6,67/107,5. **RMN ¹H/¹³C HMBC** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_C 8,15/132,9; 8,5/134,8; 7,4/107,5; 7,74/130,6; 7,74/134,5; 7,71-7,65/132,4; 7,71-7,65/130,6; 7,60-7,54/124,3; 7,60-7,54/134,5; 7,51-7,39/127,2; 7,51-7,39/131,2; 7,51-7,39/132,4; 7,51-7,39/132,9; 7,51-7,39/136,4; 7,25-7,18/113,0; 7,25-7,18/121,5; 7,25-7,18/130,6; 7,25-7,18/134,5; 6,67/127,9; 6,67/130,6; 6,67/134,5. **CG-EM** (IE) *m/z* 293 (M⁺ +2; 9); 291 (M⁺; 22); 117 (10); 116 (100); 111 (27); 90 (11); 89 (61); 75 (35); 63 (37); 51 (10); 50 (17). **EM-AR (TOF, ESI⁺)** calculado para C₁₄H₁₁ClNO₂S [M + H]⁺ 292,0194; encontrado 292,0189.

1-(2-Nitrofenilsulfonil)-1H-indol (80h).¹² El compuesto fue obtenido mediante el método B y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10→ 80:20). Un sólido color amarillo claro fue aislado en un 12% de rendimiento (0,12 mmol; 36 mg). **RMN ¹H** (500 MHz; CDCl₃) δ 7,89 – 7,84 (m; 1H); 7,78 (dd; *J* = 7,9; 1,3 Hz; 1H); 7,75 – 7,68 (m; 2H); 7,66 – 7,56 (m; 3H); 7,34 – 7,27 (m; 2H); 6,75 (dd; *J* = 3,8; 0,8 Hz; 1H). **RMN ¹³C{¹H}** (126 MHz; CDCl₃) δ 148,1; 134,9; 134,8; 132,5; 132,1; 130,8; 129,9; 127,5; 125,1; 125,0; 124,0; 121,9; 113,5; 109,0.

4-Metil-N,N-difenilbencensulfonamida (80i).¹³ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 14% de rendimiento (0,14 mmol; 45 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,58 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 7,33-7,26 (m; 12H); 2,43 (s; 3H). **CG-EM** (IE) *m/z* 324 (M⁺ +1; 6); 323 (M⁺; 10); 169 (17); 168 (100); 167 (44); 51 (10); 47 (2).

N,N-Difenilbencensulfonamida (80j).¹³ El compuesto fue obtenido mediante el método D y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 23% de

rendimiento (0,22 mmol; 69 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,71 (d; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,59 (t; $J = 7,1$ Hz; 1H); 7,48 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 7,31-7,26 (m; 10H). **CG-EM** (IE) m/z 310 ($M^+ + 1$; 2), 309 (M^+ ; 17); 169 (15); 168 (100); 167 (75); 16(13); 51 (58); 50 (10).

4-Metil-N-fenilbencensulfonamida (80k).¹⁴ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 72% de rendimiento (0,72 mmol; 178 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,64 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,25-7,20 (m; 4H); 7,13-7,04 (m; 3H); 6,64 (s br; 1H); 2,37 (s; 3H). **CG-EM** (IE) m/z 248 ($M^+ + 1$; 6); 247 (M^+ ; 41); 182 (23); 168 (18); 155 (39); 92 (50); 91 (100); 65 (51); 41 (3).

N-fenilbencensulfonamida (80l).¹⁵ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 97% de rendimiento (0,97 mmol; 226 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,80-7,78 (m; 2H); 7,56-7,48 (m; 1H), 7,45-7,41 (m; 2H); 7,25-7,21 (m; 2H); 7,13-7,00 (m; 4H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 139,1; 136,4; 133,0; 129,3; 129,0; 127,2; 125,5; 121,8. **CG-EM** (IE) m/z 234 ($M^+ + 1$; 3); 233 (M^+ ; 27); 168 (16); 141 (13); 93 (12); 92 (100); 77 (96); 66 (10); 65 (91); 64 (13); 63 (13); 51 (59); 50 (16).

4-[[4-Metilfenil)sulfonyl]amino}fenil-4-metilbencensulfonato (80m).^{16,17} Primero, 4-aminofenil-4-metilbencensulfato¹⁸ fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (80:20 \rightarrow 50:50). Un sólido blanco fue aislado en un 62% de rendimiento (0,62 mmol; 163 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,67 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,29 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 6,76-6,69 (m; 2H); 6,55-6,48 (m; 2H); 3,68 (s br; 2H); 2,44 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 145,4; 145,1; 141,6; 132,4; 129,6; 128,6; 123,2; 115,3; 21,7. **CG-EM** (IE) m/z 264 ($M^+ + 1$; 1); 263 (M^+ ; 5); 108 (100); 91 (17); 80 (42); 65 (23); 53 (23). Luego, **80m** se obtuvo mediante el método E a partir del 4-aminofenil 4-metilbencensulfonato y fue purificado mediante una columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (90:10 \rightarrow 50:50). Un sólido amarillo claro fue aislado en un 47% de rendimiento (0,47 mmol; 159 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,65 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,61 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,29 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,24 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,00-6,94 (m; 2H); 6,87-6,79 (m; 3H); 2,45 (s; 3H); 2,40 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 146,7; 145,6; 144,3; 135,7; 135,4; 132,1; 129,8; 129,8;

128,5; 127,2; 123,4; 122,5; 21,8; 21,6. **CG-EM** (IE) m/z 418 ($M^+ + 1$; 1); 417 (M^+ ; 5); 65 (30); 91 (100); 155 (47); 262 (20).

4-Metoxifenil-4-metilbencensulfonato (80n).¹⁹ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes pentano/acetato de etilo (80:20). Un sólido marrón fue aislado en un 58% de rendimiento (0,58 mmol; 161 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,68 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,30 (d; $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,89-6,86 (m; 2H); 6,78 -6,75 (m; 2H); 3,76 (s; 3H); 2,44 (s; 3H). **CG-EM** (IE) m/z 279 ($M^+ + 1$; 1); 278 (M^+ ; 10); 123 (100); 95 (35); 91 (36); 65 (47); 63 (17); 54 (10); 52 (18); 51 (10).

4-Cianofenil-4-metilbencensulfonato (80o).²⁰ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes pentano/acetato de etilo (80:20). Un sólido marrón fue aislado en un 60% de rendimiento (0,60 mmol; 164 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,71 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,61 (d; $J = 8,8$; 2H); 7,34 (d; $J = 8,1$; 2H); 7,14 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H); 2,46 (s; 3H). **CG-EM** (IE) m/z 274 ($M^+ + 1$; 1); 273 (M^+ ; 4); 155 (29); 91 (100); 90 (20); 65 (39); 64 (15); 63 (17).

2-Iodofenil-4-metilbencensulfonato (80p).²¹ El compuesto fue obtenido mediante el método A y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes pentano/acetato de etilo (80:20). Posteriormente, fue purificado mediante una destilación al vacío para eliminar 2-iodofenol restante. Un sólido marrón fue aislado en un 37% de rendimiento (0,37 mmol; 139 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,81 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,75 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,33-7,32 (m; 4H); 7,03-6,92 (m; 1H); 2,46 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 150,0; 145,7; 140,1; 132,9; 129,8; 129,5; 128,8; 128,3; 123,0; 90,2; 21,7. **CG-EM** (IE) m/z 375 ($M^+ + 1$; 2); 374 (M^+ ; 18); 155 (33); 92 (25); 91 (100); 89 (11); 65 (45); 64 (28); 63 (44).

2-Iodofenil-bencensulfonato (80q).²¹ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes pentano/acetato de etilo (90:20). Posteriormente, fue purificado mediante una destilación al vacío para eliminar 2-iodofenol restante. Un sólido amarillo fue aislado en un 65% de rendimiento (0,65 mmol; 233 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,94-7,92 (m; 2H); 7,75 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,69 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H); 7,54 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,34-7,33 (m; 2H); 7,00-6,96 (m; 1H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 149,9; 140,1; 135,8; 134,5; 129,5; 129,2; 128,8; 128,4; 123,1; 90,1. **CG-EM** (IE) m/z 361 ($M^+ + 1$; 3); 360 (M^+ ; 24); 141 (54); 92 (19); 77 (100); 64 (19); 63 (14); 51 (20).

N-(4-Cianofenil)-4-metilbencensulfonamida (80r).²² El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes pentano/acetato de etilo (80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 41% de rendimiento (0,41 mmol; 112 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; acetona-*d*₆) δ 9,57 (s; 1H); 7,79 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 7,71-7,62 (m; 2H); 7,45-7,34 (m; 4H); 2,39 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; acetona-*d*₆) δ 144,3; 142,4; 136,8; 133,4; 129,8; 127,1; 119,1; 118,2; 106,8; 20,5. **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,75 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,51 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,28 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,18 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 2,40 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (400 MHz; CDCl₃) δ 144,8; 141,0; 135,5; 133,6; 130,0; 127,2; 119,3; 118,4; 107,6; 21,6. **CG-EM** (IE) *m/z* 273 (M⁺ +1; 3); 272 (M⁺; 12); 155 (23); 117 (11); 91 (100); 90 (28); 89 (11); 65 (45); 65 (12); 63 (21).

N-(4-(*terc*-Butil)fenil)bencensulfonamida (80s).²³ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes pentano/acetato de etilo (80:20). Un sólido amarillo fue aislado en un 98% de rendimiento (0,98 mmol; 590 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,81 (d; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,52 (t; *J* = 7,3 Hz; 1H); 7,42 (t; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,23 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,12 (s br; 1H); 7,00 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 1,24 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 148,5; 139,3; 133,6; 132,8; 128,9; 127,2; 126,12; 121,6; 34,3; 31,2. **CG-EM** (IE) *m/z* 290 (M⁺ +1; 4); 289 (M⁺; 22); 275 (17); 274 (87); 148 (11); 133 (19); 132 (19); 118 (14); 106 (15); 105 (16); 91 (35); 79 (13); 78 (18); 77 (100); 65 (13); 51 (38).

N-([1,1'-Bifenil]-2-il)bencensulfonamida (80t).²⁴ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (90:10→ 50:50). Un sólido blanco fue aislado en un 86% de rendimiento (0,86 mmol; 266 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,73 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,57-7,52 (m; 3H); 7,41-7,31 (m; 6H); 7,17-7,08 (m; 2H); 6,82-6,80 (m; 2H); 6,59 (s br; 1H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 139,1; 137,1; 134,2; 133,6; 132,9; 130,2; 129,1; 128,9; 128,8; 128,7; 128,1; 127,1; 125,1; 121,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 310 (M⁺ +1; 3); 309 (M⁺; 11); 169 (11); 168 (100); 167 (82); 166 (21); 140 (11); 139 (14); 115 (11); 77 (67); 51 (36).

N-(4-Iodofenil)bencensulfonamida (80u).²⁵ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→ 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 90% de rendimiento (0,90 mmol; 323 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,77 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 7,58-7,53 (m; 3H); 7,46 (t; *J* = 7,7 Hz; 2H); 6,85-6,83 (m; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 138,8; 138,4; 136,2; 133,3; 129,2; 127,2; 123,4; 89,5. **CG-EM**

(IE) m/z 360 ($M^+ + 1$; 6); 359 (M^+ ; 47); 218 (64); 91 (63); 90 (10); 78 (11); 77 (100); 65 (15); 64 (53); 63 (48); 62 (12); 52 (11); 51 (70); 50 (22).

***N*-(4-(Trifluorometoxi)fenil)bencensulfonamida (80v)**.²⁶ El compuesto fue obtenido mediante el método E y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (80:20→ 60:40). Un líquido amarillo fue aislado en un 99% de rendimiento (0,99 mmol; 317 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,81 (d; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,56 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 7,46 (t; $J = 7,7$ Hz; 2H); 7,34 (s br; 1H); 7,13-7,07 (m; 4H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 146,5; 138,7; 135,0; 133,3; 129,2; 127,2; 122,9; 121,9; 120,3 (q; $J = 257$; 1C). **CG-EM** (IE) m/z 318 ($M^+ + 1$; 5); 317 (M^+ ; 32); 176 (100); 149 (15); 83 (14); 78 (13); 77 (99); 69 (53); 53 (11); 52 (22); 51 (58); 50 (14).

***N*,4-Dimetil-*N*-fenilbencensulfonamida (81k)**.^{27,28} El compuesto fue obtenido a partir de **80k** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→ 90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 69% de rendimiento (0,23 mmol; 60 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,42 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,31-7,22 (m; 5H); 7,0-7,08 (m; 2H); 3,16 (s; 3H); 2,41 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 143,5; 141,6; 133,5; 129,3; 128,8; 127,8; 127,2; 126,6; 38,0; 21,5. **CG-EM** (IE) m/z 262 ($M^+ + 1$; 2); 261 (M^+ ; 14); 197 (16); 196 (12); 106 (98); 105 (12); 104 (19); 91 (63); 89 (13); 79 (41); 70 (21); 77 (100); 65 (51); 63 (19); 51 (26).

***N*-Metil-*N*-fenilbencensulfonamida (81l)**.²⁹ El compuesto fue obtenido a partir de **80l** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→ 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 58% de rendimiento (0,72 mmol; 178 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,59-7,54 (m; 3H); 7,47-7,43 (m; 2H); 7,31-7,26 (m; 3H); 7,09 (d; $J = 6,8$ Hz; 2H); 3,18 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 141,5; 136,6; 132,7; 128,9; 128,7; 127,8; 127,3; 126,6; 38,1. **CG-EM** (IE) m/z 248 ($M^+ + 1$; 1); 247 (M^+ ; 10); 106 (63); 104 (12); 79 (29); 78 (17); 77 (100); 51 (45); 50 (10).

4-(*N*,4-Dimetilfenilsulfonamido)fenil-4-metilbencensulfonato (81m).³⁰ El compuesto fue obtenido a partir de **80m** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (90:10→ 60:40). Un sólido blanco fue aislado en un 38% de rendimiento (0,052 mmol; 22,7 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,71 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,36 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,33 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,23 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,02 (d; $J = 8,9$ Hz; 2H); 6,91 (d; $J = 8,9$ Hz; 2H); 3,11 (s; 3H); 2,45 (s; 3H); 2,42 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 148,1;

145,6; 143,8; 140,3; 133,1; 132,3; 129,8; 129,4; 128,5; 127,8; 127,6; 122,7; 37,9; 21,7; 21,5.

CG-EM (IE) m/z 432 ($M^+ + 1$; 1); 431 (M^+ ; 6); 65 (25); 91 (100); 92 (10); 155 (57); 276 (20).

***N*-(4-Cianofenil)-*N*.4-dimetilbencensulfonamida (81r).**³¹ El compuesto fue obtenido a partir de **80r** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (95:5→ 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 78% de rendimiento (0,55 mmol; 158 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,61 (dd; $J = 8,8; 2,3$ Hz; 2H); 7,45-7,39 (m; 2H); 7,32-7,24 (m; 4H); 3,20 (s; 3H); 2,43 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 145,7; 144,3; 133,1; 132,8; 129,7; 127,6; 126,0; 118,3; 110,2; 37,4; 21,5. **CG-EM** (IE) m/z 286 (M^+ ; 7); 222 (5); 155 (23); 131 (15); 129 (6); 104 (9); 103 (7); 102 (28); 92 (7); 91 (100); 90 (6); 89 (10); 77 (9); 76 (6); 75 (9); 65 (39); 64 (10); 63 (15); 51 (15).

***N*-(4-(*terc*-Butil)fenil)-*N*-metilbencensulfonamida (81s).** El compuesto fue obtenido a partir de **80s** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (95:5→ 80:20). Un aceite incoloro fue aislado en un 74% de rendimiento (0,73 mmol; 223 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,59-7,57 (m; 3H); 7,46 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,30 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,00 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 3,16 (s; 3H); 1,30 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 150,5; 138,8; 136,9; 132,6; 128,7; 127,9; 126,2; 125,8; 38,2; 34,6; 31,3. **RMN ¹H/¹H COSY** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_H 7,59-7,57/7,46; 7,30/7,00; 3,16/3,16; 1,30/1,30. **RMN ¹H/¹³C HSQC** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_C 7,59-7,57/127,9; 7,59-7,54/132,6; 7,46/128,7; 7,30/125,5; 7,00/126,2; 3,16/38,2; 1,30/31,3. **RMN ¹H/¹³C HMBC** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_C 7,59-7,57/127,9; 7,59-7,57/132,6; 7,46/128,7; 7,46/136,9; 7,30/125,8; 7,30/138,8; 7,00/126,2; 7,00/138,8; 7,00/150,5; 3,16/138,8; 1,30/31,3; 1,30/34,6; 1,30/150,5. **CG-EM** (IE) m/z 304 ($M^+ + 1$; 2); 303 (M^+ ; 14); 288 (20); 162 (45); 147 (24); 146 (25); 141 (11); 132 (21); 118 (12); 91 (21); 78 (11); 77 (100); 51 (42). **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₇H₂₂NO₂S [$M + H$]⁺ 304,1366; encontrado 304,1383.

***N*-([1,1-Bifenil]-2-il)-*N*-metilbencensulfonamida (81t).** El compuesto fue obtenido a partir de **80t** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (90:10→ 70:30). Un sólido blanco fue aislado en un 80% de rendimiento (1,33 mmol; 431,3 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,60-7,53(m; 3H); 7,44-7,34 (m; 9H); 7,28-7,23 (m; 1H); 7,01 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 2,99 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 142,4; 139,3; 139,1; 138,8; 132,5; 131,5; 129,1; 128,8; 128,4; 128,1; 128,1; 127,8; 127,7; 127,2; 39,2. **RMN ¹H/¹H COSY** (400 MHz; CDCl₃) δ_H/δ_H 7,60-7,54/7,46-7,35; 7,46-7,35/7,29-7,25; 7,46-7,35/7,00; 7,29-7,25/7,00;

3,00/3,00. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ HSQC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,60-7,54/127,8; 7,60-7,54/132,5; 7,46-7,35/127,2; 7,46-7,35/128,1; 7,46-7,35/128,4; 7,46-7,35/128,8; 7,46-7,35/129,1; 7,46-7,35/131,5; 7,29-7,25/128,1; 7,00/127,7; 3,00/39,2. **RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,60-7,54/127,8; 7,60-7,54/132,5; 7,60-7,54/127,8; 7,46-7,35/127,2; 7,45-7,35/127,7; 7,46-7,35/127,8; 7,46-7,35/128,1; 7,46-7,35/128,8; 7,46-7,35/129,1; 7,46-7,35/138,8; 7,46-7,35/139,3; 7,46-7,35/142,4; 7,29-7,25/131,5; 7,29-7,25/139,1; 7,00/128,4; 7,00/142,4; 3,00/139,1. **CG-EM** (IE) m/z 323 (M^+ ; 1); 182 (66); 181 (26); 180 (28); 167 (85); 166 (14); 152 (15); 115 (11); 77 (100); 51 (54); 50 (11). **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 324,1053; encontrado 324,1077.

***N*-(4-Iodofenil)-*N*-metilbencensulfonamida (81u).**²⁵ El compuesto fue obtenido a partir de **80u** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10→ 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 55% de rendimiento (0,55 mmol; 207 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,63-7,54 (m; 5H); 7,47 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H), 6,85 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 3,14 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 141,3; 138,0; 136,2; 133,0; 128,9; 128,3; 127,8; 92,4; 37,9. **CG-EM** (IE) m/z 374 ($\text{M}^+ + 1$; 2); 373 (M^+ ; 30); 232 (41); 105 (81); 104 (28); 90 (25); 78 (23); 77 (100); 76 (40); 64 (14); 63 (29); 52 (10); 51 (66); 50 (23).

***N*-Metil-*N*-(4-(trifluorometoxi)fenil)bencensulfonamida (81v).** El compuesto fue obtenido a partir de **80v** mediante el método F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (95:5→ 80:20). Un aceite marrón fue aislado en un 70% de rendimiento (0.7 mmol; 232 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,61-7,45 (m; 5H); 7,16-7,10 (m; 4H); 3,16 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 147,9; 140,0; 136,2; 133,0; 128,9; 128,0; 127,8; 121,3; 38,1. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ 7,61-7,45/7,61-7,45; 7,16-7,10/7,16-7,10; 3,16/3,16. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ HSQC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,61-7,45/127,8; 7,61-7,45/128,9; 7,61-7,45/133,0; 7,16-7,10/121,3; 7,16-7,10/128,0; 3,16/38,1. **RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,61-7,45/127,8; 7,61-7,45/128,9; 7,61-7,45/133,0; 7,61-7,45/136,1; 7,16-7,10/121,3; 7,16-7,10/128,0; 7,16-7,10/139,9; 7,16-7,10/147,9; 3,16/139,9. **RMN ^{19}F** (377 MHz; CDCl_3) δ 58,0. **CG-EM** (IE) m/z 332 ($\text{M}^+ + 1$; 2); 331 (M^+ ; 15); 190 (81); 162 (11); 95 (20); 92 (11); 78 (11); 77 (100); 69 (16); 66 (12); 65 (11); 51 (61); 50 (16). **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 332,0563; encontrado 332,0572.

***N*-4-Dimetil-*N*-(*p*-tolil)bencensulfonamida (81w).**³² El compuesto fue obtenido a partir de 4-metilanilina mediante los métodos E y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→

80:20). Un sólido marrón claro fue aislado en un 70% de rendimiento global (1,4 mmol; 385 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,45-7,43 (m; 2H); 7,23 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,08 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 6,97-6,95 (m; 2H); 3,13 (s; 3H); 2,41 (s, 3H); 2,33 (s; 3H). **CG-EM** (IE) m/z 276 ($\text{M}^+ + 1$; 2); 275 (M^+ ; 13); 120 (100); 118 (11); 93 (12); 92 (19); 91 (93); 89 (10); 77 (23); 65 (57); 63 (12); 51 (12).

***N*-(4-Metoxifenil)-*N*,4-dimetilbencensulfonamida (81x)**.³³ El compuesto fue obtenido a a partir de 4-metoxianilina mediante los métodos E y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (95:5 \rightarrow 80:20). Un sólido marrón claro fue aislado en un 85% de rendimiento global (1,7 mmol; 495 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,45 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,25 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,01-6,97 (m; 2H); 6,82-6,78 (m; 2H); 3,79 (s; 3H); 3,13 (s; 3H); 2,42 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 158,7; 143,4; 134,3; 133,7; 129,3; 128,1; 127,9; 114,0; 55,4; 38,4; 21,5. **CG-EM** (IE) m/z 292 ($\text{M}^+ + 1$. 1). 291 (M^+ . 11). 136 (100). 121 (14). 108 (17). 93 (14). 92 (13). 91 (27). 77 (13). 67 (14). 66 (15). 65 (33).

***N*-(4-Metoxifenil)-*N*-metilbencensulfonamida (81y)**.³⁴ El compuesto fue obtenido a partir de 4-metoxianilina mediante los métodos E y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (95:5 \rightarrow 80:20). Un sólido marrón fue aislado en un 90% de rendimiento global (1,8 mmol; 476 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,59-7,55 (m; 3H); 7,47-7,43 (m; 2H); 6,99-6,95 (m; 2H); 6,82-6,78 (m; 2H); 3,79 (s; 3H); 3,15 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 158,7; 136,6; 134,1; 132,6; 128,6; 128,1; 127,9; 114,0; 55,4; 38,5. **CG-EM** (IE) m/z 277 (M^+ ; 10); 137 (9); 136 (100); 121 (18); 120 (13); 108 (18); 93 (18); 92 (16); 78 (15); 77 (78); 67 (20); 66 (19); 65 (14); 51 (47); 50 (12).

***N*-(4-Fluorofenil)-*N*-metilbencensulfonamida (81z)**. El compuesto fue obtenido a partir de 4-fluoroanilina mediante los métodos E y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (95:5 \rightarrow 80:20). Un aceite marrón fue aislado en un 79% de rendimiento global (1,57 mmol; 416 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,61-7,44 (m; 5H); 7,06-6,95 (m; 4H); 3,16 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 161,5 (d; $J = 248$ Hz; 1C); 137,4 (d; $J = 3$; 1C); 136,3; 132,8; 128,8; 128,5 (d; $J = 9$ Hz; 2C); 127,8. 115,7 (d; $J = 23$ Hz; 2C); 38,3. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ 7,61-7,44/7,61-7,44; 7,06-6,95/7,06-6,95; 3,16/3,16. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ HSQC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,61-7,44/127,8; 7,61-7,44/128,8; 7,61-7,44/132,8; 7,06-6,95/115,7; 7,06-6,95/128,5; 3,16/38,3. **RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,61-7,44/127,8; 7,61-7,44/128,8; 7,61-7,44/132,8; 7,61-7,44/136,3; 7,06-6,95/115,7; 7,06-6,95/128,5; 7,06-

6,95/137,4; 7,06-6,95/161,5; 3,16/137,4. **RMN ^{19}F** (377 MHz; CDCl_3) δ 113,8. **CG-EM** (IE) m/z 266 ($\text{M}^+ + 1$; 2); 265 (M^+ ; 17); 124 (100); 122 (14); 97 (26); 96 (29); 95 (41); 77 (80); 75 (21); 57 (13); 51 (51); 50 (15). **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FNO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 266;0646; encontrado 266;0654.

***N*-(3-Acetilfenil)-*N*-metilbencensulfonamida (81aa)**. El compuesto fue obtenido a partir de 3-aminoacetofenona mediante los métodos B y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 75:25). Un aceite naranja fue aislado en un 65% de rendimiento global (1,3 mmol; 373,4 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,87-7,85 (m; 1H); 7,62-7,37 (m; 8H); 3,20 (s; 3H); 2,56 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 197,1; 142,0; 137,7; 136,0; 133,0; 131,4; 129,1; 128,8; 127,7; 127,1; 125,7; 37,9; 26,6. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ 7,87-7,85 / 7,62-7,37; 3,20/3,20; 2,56/2,56. **RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ HSQC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,87-7,85/121,1; 7,62-7,37/125,7; 7,62-7,37/133,0; 7,62-7,37/127,7; 7,62-7,37/129,1; 7,62-7,37/128,8; 7,62-7,37/131,4. **RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC** (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 7,87-7,85/125,7; 7,87-7,85 / 134,4; 7,87-7,85/197,1; 7,62-7,37/127,1; 7,62-7,37/127,7; 7,62-7,37/128,8; 7,62-7,37/131,4; 7,62-7,37/133,0; 7,62-7,37/136,0; 7,62-7,37/137,7; 7,62-7,37/142,0; 7,62-7,37/197,1; 3,20/142,0; 2,56/197,1. **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 290,0845; encontrado 290,0860.

Etil-4-(*N*-metilfenilsulfonamido)benzoato (81ab). El compuesto fue obtenido a partir de 4-aminobenzoato de etilo mediante los métodos B y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 50:50). Un aceite incoloro fue aislado en un 48% de rendimiento global (0,25 mmol; 78,8 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,98 (dd. $J = 8,8; 2,1$ Hz; 2H); 7,61 – 7,42 (m; 5H); 7,21 – 7,18 (m; 2H); 4,44 – 4,29 (m; 2H); 3,20 (s; 3H); 1,49 – 1,31 (m; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 166,0; 145,6; 136,2; 133,2; 130,3 (x2); 129,0 (x2); 127,8 (x2); 125,7 (x2); 119,3; 61,3; 37,8; 14,4.

7.2.6 Caracterización de los productos de *N*-desulfonilación y deshalogenación

1*H*-indol (**82a**), 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**82b**), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]-triazol (**82c**), 1*H*-pirrol (**82d**), 9*H*-carbazol (**82e**), difenilamina (**82i**), anilina (**82k**), 4-metoxifenol (**82n**), 4-hidroxibenzonitrilo (**82o**), 2-iodofenol (**82p**) y 1-bencil-1*H*-indol (**86**) fueron identificados por comparación con muestras comerciales mediante CG-FID y CG-EM.

1*H*-Indol (82a). El compuesto fue purificado como un sólido blanco con un 91% de rendimiento aislado (0,091 mmol; 10,6 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel

eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 80:20). Partiendo de 0,5 mmoles de sustrato se obtuvo un rendimiento de 88% (0,44 mmol; 51,5 mg). Para la reacción a gran escala, el rendimiento aislado fue de 86% (3,6 mmol; 423 mg) partiendo de 1,080 g de sulfonil indol.

1H-Pirrol[2,3-*b*]piridina (82b). El compuesto fue purificado como un sólido blanco con un 87% de rendimiento aislado (0,087 mmol; 10,2 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 80:20).

1H-Benzo[*d*][1,2,3]triazol (82c). El compuesto fue purificado como un sólido blanco con un 67% de rendimiento aislado (0,067 mmol; 8,0 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 80:20).

1H-Pirrol (82d). El compuesto fue purificado como un líquido incoloro con un 99% de rendimiento aislado (0,099 mmol; 6,6 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 80:20).

9H-Carbazol (82e). El compuesto fue purificado como un sólido blanco con un 47% de rendimiento aislado (0,047 mmol; 7,8 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 80:20).

4-Hidroxibenzonitrilo (82o). El compuesto fue purificado como un sólido blanco con un 90% de rendimiento aislado (0,09 mmol; 10,7 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (50:50).

4-Metoxifenol (82n). El compuesto fue purificado como un sólido rosa con un 75% de rendimiento aislado (0,075 mmol; 9,3 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (50:50).

2-Iodofenol (82p). El compuesto fue purificado como un sólido gris con un 93% de rendimiento aislado (0,093 mmol; 20,5 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (50:50).

1-Bencil-1H-indol (86). El compuesto fue purificado como un aceite incoloro con un 98% de rendimiento aislado (0,098 mmol; 20,3 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (80:20).

N-Metilanilina (82k').³⁵ El compuesto fue purificado como un aceite marrón con un 95% de rendimiento aislado (0,095 mmol; 10 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10→ 50:50). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,20-7,16 (m; 2H); 6,70 (t; *J* = 7,3 Hz; 1H); 6,59 (d; *J* = 7,7 Hz; 2H); 3,64 (s br; 1H); 2,80 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 149,3; 129,1; 117,2; 112,3;

30,6. **CG-EM** (IE) m/z 108 ($M^+ + 1$; 8); 107 (M^+ ; 81); 106 (100); 79 (33); 78 (14); 77 (39); 65 (14); 51 (23); 50 (8).

***N*-(4-Hidroxifenil)-*N*,4-dimetilbencensulfonamida (82m).**³⁶ El compuesto fue purificado como un aceite marrón con un 44% de rendimiento aislado (0,014 mmol; 4 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10 → 50:50). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,45 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,26-7,24 (m; 2H); 6,93 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 6,73 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 5,19 (s br; 1H); 3,12 (s; 3H); 2,42 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 154,9; 143,5; 134,4; 133,6; 129,3; 128,4; 128,0; 115,6; 38,4; 21,5. **CG-EM** (IE) m/z 279 ($M^+ + 2$; 1); 278 ($M^+ + 1$; 2); 277 (M^+ ; 10); 123 (7); 122 (100); 94 (19); 91 (11); 65 (18).

4-Ciano-*N*-metilanilina (82r).³⁷ El compuesto fue purificado como un aceite incoloro con un 51% de rendimiento aislado (0,05 mmol; 6,6 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (80:20 → 50:50). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,43 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 6,55 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 4,25 (s br; 1H); 2,88 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 152,2; 133,7; 120,4; 111,8; 30,0. **CG-EM** (IE) m/z 133 ($M^+ + 1$; 7); 132 (M^+ ; 74); 131 (100); 104 (22); 102 (14); 77 (17); 76 (13); 75 (14); 66 (12); 64 (11); 63 (13); 51 (15); 50 (11).

4-*terc*-Butil-*N*-metilanilina (82s).³⁸ El compuesto fue purificado como un aceite incoloro con un 80% de rendimiento aislado (0,08 mmol; 13,0 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (95:5 → 80:20). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,22 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 6,59 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 3,57 (s br; 1H); 2,82 (s; 3H); 1,28 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 147,0; 140,1; 126,0; 112,2; 33,8; 31,6; 31,0. **CG-EM** (IE) m/z 164 ($M^+ + 1$; 3); 163 (M^+ ; 28); 149 (11); 148 (100); 133 (16); 120 (21); 108 (12); 107 (13); 91 (13); 77 (16); 65 (12); 50 (3).

***N*-Metil-[1,1'-bifenil]-2-amina (82t).**³⁵ El compuesto fue purificado como un aceite amarillo con un 90% de rendimiento aislado (0,086 mmol; 15,7 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 → 90:10). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,44-7,40 (m; 4H); 7,35-7,32 (m; 2H); 7,08 (dd; $J = 7,4, 1,2$ Hz; 1H); 6,76 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,68 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,09 (s br; 1H); 2,78 (s; 3H).

4-(Trifluorometoxi)-*N*-metilanilina (82v).³⁷ El compuesto fue purificado como un aceite amarillo con un 58% de rendimiento aislado (0,058 mmol; 11,1 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10 → 70:30). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,03 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H); 6,54-6,52 (m; 2H);

3,72 (s br; 1H); 2,8 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 148,1; 140,4; 122,3; 120,8 (q; $J = 255$ Hz; 1C); 112,5; 30,7. **CG-EM** (IE) m/z 192 ($M^+ +1$; 6); 191 (M^+ .60); 190 (16); 123 (10); 122 (100); 106 (11); 95 (16); 94 (54); 79 (12); 78 (12); 77 (32); 75 (11); 69 (36); 67 (15); 66 (15); 65 (38); 64 (16); 63 (21); 53 (17); 52 (23); 51 (14).

4-Metil-N-metilanilina (82w).³⁵ El compuesto fue obtenido en un 98% de rendimiento aislado (0,098 mmol; 11,9 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 6,99 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 6,54 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 3,51 (s br; 1H); 2,80 (s; 3H); 2,24 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 147,2; 129,7; 126,4; 112,6; 31,1; 20,3. **CG-EM** (IE) m/z 122 ($M^+ +1$; 7). 121 (M^+ ; 93); 120 (100); 106 (13); 91 (41); 89 (10); 79 (12); 78 (15); 77 (26); 65 (25); 63 (16); 60 (12); 53 (11); 52 (18); 51 (26); 50 (16).

4-Metoxi-N-metilanilina (82x).³⁸ El compuesto fue purificado como un aceite amarillo con un 80% de rendimiento aislado (0,08 mmol; 9,8 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 70:30). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,25 (s; 1H); 6,82-6,78 (m; 2H); 6,61-6,57 (m, 2H); 3,75 (s; 3H); 2,80 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 152,1; 143,7; 114,9; 113,6; 55,8; 31,6. **CG-EM** (IE) m/z 138 ($M^+ +1$; 4); 137 (M^+ ; 61); 122 (100); 94 (60); 77 (13); 67 (13); 66 (12); 65 (35); 63 (23); 53 (18); 52 (26); 51 (15); 50 (8).

4-Fluoro-N-metilanilina (82z).³⁷ El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en un 85% de rendimiento aislado (0,085 mmol; 10,6 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 6,93-6,86 (m; 2H); 6,55-6,51 (m; 2H); 3,32 (s br; 1H); 2,80 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 155,8 (d; $J = 234$; 1C); 145,7; 115,6 (d; $J = 22$ Hz; 2C); 113,1 (d; $J = 7$ Hz; 2C); 31,3. **CG-EM** (IE) m/z 126 ($M^+ +1$; 7); 125 (M^+ . 89); 124 (100); 97 (32); 96 (20); 95 (20); 83 (23); 77 (17); 75 (18); 62 (15); 57 (12).

3-(Acetil)-N-metilanilina (82aa).³⁹ El compuesto fue purificado como un sólido blanco con un 85% de rendimiento aislado (0,085 mmol; 12,7 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (90:10 \rightarrow 70:30). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,28-7,26 (m; 2H); 7,20-7,18 (m; 1H); 6,81-6,78 (m; 1H); 3,90 (s br; 1H); 2,88 (s; 3H); 2,58 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 152,1; 143,7; 114,9; 113,6; 55,8; 31,6. **CG-EM** (IE) m/z 138 ($M^+ +1$; 4); 137 (M^+ ; 61); 122 (100); 94 (60); 77 (13); 67 (13); 66 (12); 65 (35); 63 (23); 53 (18); 52 (26); 51 (15); 50 (8).

Etil-4-(metilamino)benzoato (82ab).⁴⁰ El compuesto fue purificado como un líquido incoloro con un 80% de rendimiento aislado (0,08 mmol; 14 mg) mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo

(100:0 → 70:30). **CG-EM** (IE) m/z 179 (M^+ ; 42); 151 (21); 150 (16); 134 (100); 106 (17); 89 (28); 87 (32); 77 (23); 65 (11); 58 (18).

Naftaleno (**91a**), antraceno (**91d**), fenantreno (**91e**), 1,1'-bifenilo (**91f**), piridina (**91g**) y benzonitrilo (**91i**) fueron identificados por comparación con muestras comerciales mediante CG-FID.

7.3 CAPÍTULO 3: Síntesis de 6H-benzo[c]cromenos mediada por luz visible

7.3.1 Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos comerciales: fenol, 2-iodofenol, 2-clorofenol, 2-metilfenol, 4-metilfenol, 4-metoxifenol, 4-*terc*-butilfenol, 4-fluorofenol, 4-clorofenol, 4-cianofenol, 4-(trifluorometil)fenol, 2,4-di-*terc*-butilfenol, 2-isopropil-5-metilfenol, 4-alil-2-metoxifenol, 1-bromo-2-naftol, 1-naftol, 2-naftol, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, bromuro de 2-bromobencilo, bromuro de 2-iodobencilo, cloruro de 2-iodobencilo, cloruro de 4-metilbencilo, cloruro de 4-fluorobencilo, 5-bromo-6-(bromometil)benzo[*d*][1,3]dioxol, KO^tBu, NaO^tBu, K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, NH₄NO₃, NH₄Cl, Na₂SO₄, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), *p*-dinitrobenceno (*p*-DNB), éter corona (18-crown-6), 4-nitroacetofenona y 2,4,6-trinitroanisol fueron utilizados sin previa purificación.

Todos los solventes utilizados fueron de grado analítico y, particularmente, los solventes DMSO, DMF, DMA, THF y MeCN fueron destilados y secados con tamices moleculares de 3 Å. El MeOH utilizado en la purificación por CLAR preparativo fue previamente filtrado con membranas nylon CLAR 0,45 μm.

7.3.2 Métodos para la obtención de los precursores

Método G:⁴¹ En un balón de reacción con agitación magnética se agregaron el correspondiente fenol (1 eq.; 2 mmol) y 7,2 mL de acetona. La solución resultante fue tratada con K₂CO₃ (2 mmoles) y el haluro de bencilo correspondiente (2 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante 24 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro y filtradas. La fase orgánica resultante fue concentrada a presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel o bien por una destilación al vacío utilizando un equipo de Kügelrohr.

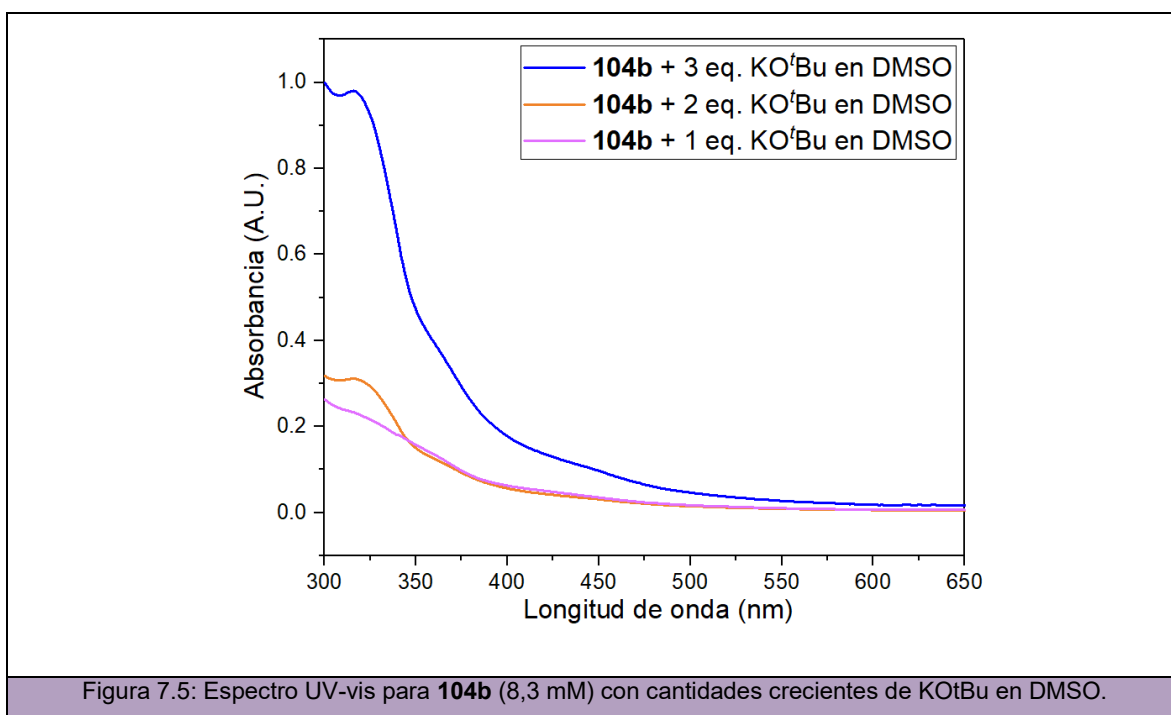
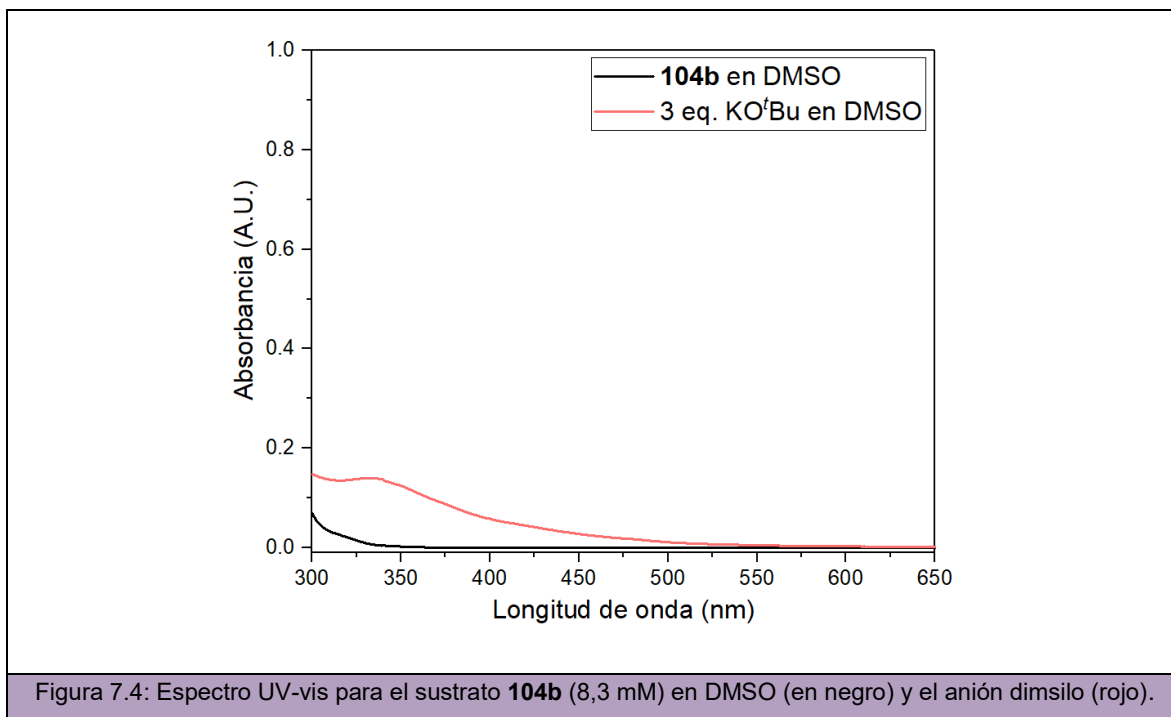
Método H: En un balón de reacción con agitación magnética se agregaron el correspondiente fenol (1 eq.; 2 mmol) y 7,2 mL de DMF. La solución resultante fue tratada con K_2CO_3 (2 mmoles), 18-crown-6 (2 mmoles) y el haluro de bencilo correspondiente (2 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada a 120 °C durante 24 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na_2SO_4 anhidro y filtradas. La fase orgánica resultante fue concentrada por presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel o bien por una destilación al vacío utilizando un equipo de Kügelrohr.

7.3.3 Metodología empleada para la síntesis fotoinducida de 6*H*-benzo[*c*]cromenos

Las reacciones de ciclización fotoinducidas para la obtención de los benzocromenos fueron llevadas a cabo en un vial de 10 mL bajo atmósfera inerte de N_2 con agitación magnética e irradiadas con LEDs azul ($\lambda = 467$ nm, 3W) a T_{amb} utilizando 1 eq. de sustrato (0,1 mmol), 3 eq. de KO^tBu (0,3 mmol) en 2 mL de DMSO (previamente secado y desoxigenado). Una vez transcurrido el tiempo necesario, se agregó NH_4NO_3 y agua en exceso para finalizar la reacción. La mezcla fue luego extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Finalmente, las reacciones fueron cuantificadas por RMN 1H utilizando 4-nitroacetofenona como estándar interno. Los 6*H*-benzo[*c*]cromenos obtenidos fueron purificados empleando CLAR preparativo mientras que, los 5*H*-dibenzo[*c,f*]cromenos correspondientes se purificaron mediante cromatografía en columna sobre sílica gel.

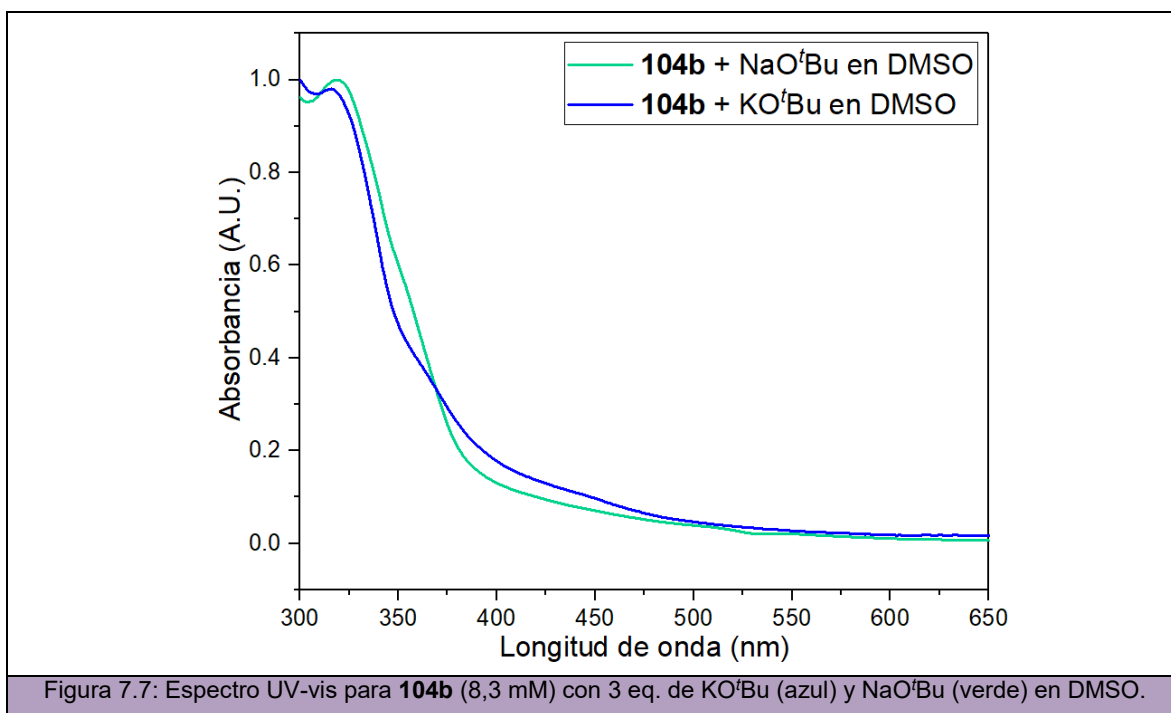
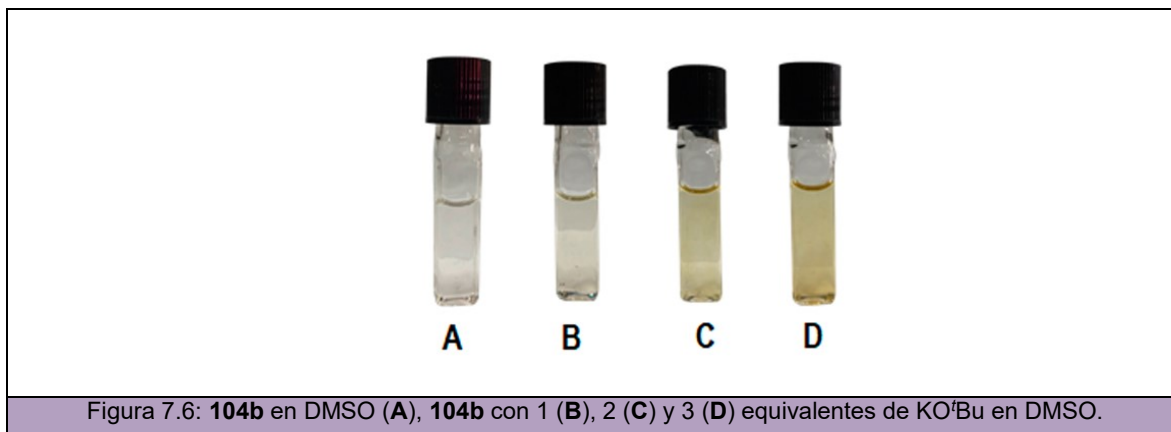
7.3.4 Espectroscopia UV-visible

Todas las medidas de UV-visible fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de N_2 en cubetas de cuarzo y a temperatura ambiente. Las soluciones de KO^tBu , NaO^tBu y NaH en DMSO fueron preparadas al momento de utilizarlas. Los espectros fueron adquiridos con un espectrofotómetro *Shimadzu UV-2101 PC*. En las siguientes figuras se muestran los espectros UV-vis normalizados correspondientes al sustrato **104b** en DMSO (Figura 7.4, en negro), al anión dimsilo (Figura 7.4, en rojo) y al complejo formado entre **104b** y el anión dimsilo **111** (Figura 7.5).

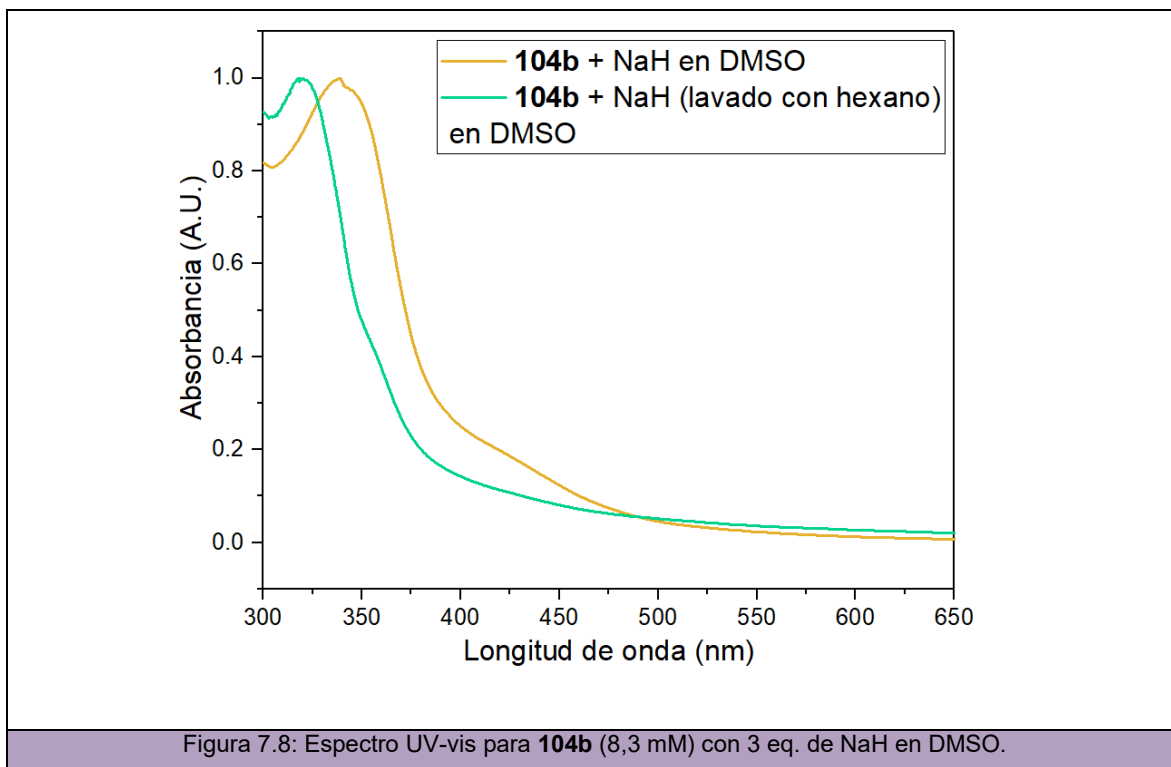


Cuando se incrementa la concentración de base (KO^tBu) en solución de **104b** en DMSO se observa una coloración amarilla como muestra en la Figura 7.6. Esta misma coloración es observada cuando NaO^tBu o NaH son utilizados también como base. En las

Figuras 7.7 y 7.8 se observa el mismo espectro encontrado para las bases NaO^tBu y NaH que cuando la base agregada fue KO^tBu .



El anión dimsilo fue formado también utilizando NaH como base en DMSO. El mismo espectro fue observado cuando una solución de **104b** en DMSO es tratada con NaH (Figura 7.8). Sin embargo, NaH debió ser previamente lavado con hexano para eliminar el aceite mineral presente en la dispersión, de lo contrario, el λ_{max} varía con la presencia del aceite mineral.



7.3.5 Caracterización de los precursores

1-Bromo-2-(fenoximetil)benceno (104a).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 53% de rendimiento (1,07 mmol; 282 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,57 (ddd; *J* = 10,3; 7,9; 1,4 Hz; 2H); 7,35 – 7,27 (m; 3H); 7,18 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 7,03 – 6,92 (m; 3H); 5,14 (s; 2H). **CG-EM** (IE) *m/z* 264 (M⁺ +2; 12); 262 (11); 183 (19); 171 (75); 169 (82); 92 (11); 91 (13); 90 (100); 89 (80); 77 (15); 65 (20); 64 (14); 63 (35); 51 (24).

1-Iodo-2-(fenoximetil)benceno (104b).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con pentano. Un sólido blanco fue aislado en un 37% de rendimiento (0,74 mmol; 226,8 mg). **RMN ¹H** (500 MHz; CDCl₃) δ 7,86 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,52 (ddd; *J* = 6,4; 0,8 Hz; 1H); 7,36 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,33 – 7,29 (m; 2H); 7,02 (td; *J* = 7,7, 1,7 Hz; 1H); 7,00 – 6,97 (m; 3H); 5,05 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (126 MHz; CDCl₃) δ 158,6; 139,4; 139,3; 129,7; 129,6; 128,8; 128,5; 121,4; 115,1; 97,3; 74,0. **CG-EM** (IE) *m/z* 310 (M⁺; 15); 217 (96); 207 (12); 183 (22); 91 (14); 90 (100); 89 (50); 65 (12); 63 (21); 51 (13).

1-Iodo-2-((*p*-toliloxi)metil)benceno (104c).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un

gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 90:10). Un aceite amarillo fue aislado en un 56% de rendimiento (1,12 mmol; 363 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,86 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,51 (ddd; *J* = 7,6; 1,6; 0,8 Hz; 1H); 7,35 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,10 (dd; *J* = 1,8; 0,8 Hz; 2H); 7,01 (td; *J* = 7,6; 1,8 Hz; 1H); 6,90 – 6,85 (m; 2H); 5,01 (s; 2H); 2,29 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 156,5; 139,5; 139,4; 130,6; 130,1; 129,5; 128,8; 128,5; 114,9; 97,3; 74,2; 20,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 325 (M⁺ +1; 3); 324 (M⁺; 20); 217 (100); 197 (16); 91 (13); 90 (98); 89 (56); 77 (24); 64 (12); 63 (27); 51 (20).

1-((4-(*terc*-Butil)fenoxi)metil)-2-iodobenceno (104d).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 80:20). Un aceite amarillo fue aislado en un 66% de rendimiento (1,3 mmol; 473 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,90 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,56 (dd; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 7,42 – 7,35 (m; 3H); 7,05 (td; *J* = 7,6; 1,7 Hz; 1H); 6,96 (d; *J* = 8,8 Hz; 2H); 5,06 (s; 2H); 1,35 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 156,3; 144,0; 139,5; 139,3; 129,5; 128,8; 128,8; 128,5; 126,4; 114,4; 97,3; 74,1; 31,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 367 (M⁺ +1; 5); 366 (M⁺; 23); 351 (17); 217 (100); 91 (27); 90 (78); 89 (37); 77 (12); 63 (14); 57 (55).

1-Iodo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno (104e).⁴² El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante una destilación al vacío utilizando un equipo de Kügelrhor. Un aceite marrón fue aislado en un 53% de rendimiento (1,13 mmol; 386 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,83 (dd; *J* = 7,9; 1,3 Hz; 1H); 7,49 (dd; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 7,33 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 6,98 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 6,93 – 6,87 (m; 2H); 6,87 – 6,79 (m; 2H); 4,96 (s; 2H); 3,74 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 154,2; 152,6; 139,4; 139,3; 129,5; 128,7; 128,4; 115,95; 114,7; 97,3; 74,6; 55,8. **CG-EM** (IE) *m/z* 340 (M⁺; 32); 217 (100); 123 (65); 95 (17); 90 (70); 89 (35); 77 (12); 63 (14).

1-Iodo-2-((*o*-toliloxi)metil)benceno (104f).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 95:5). Un sólido blanco fue aislado en un 64% de rendimiento (1,26 mmol; 409,4 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,86 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,54 (dd; *J* = 7,7; 1,6 Hz; 1H); 7,37 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,19 – 7,14 (m; 2H); 7,02 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 6,92 – 6,84 (m; 2H); 5,03 (s; 2H); 2,33 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 156,6; 139,7; 139,3; 130,9; 129,4; 128,5; 128,5; 127,2; 127,0; 121,0; 111,6; 97,0; 73,9; 16,6. **CG-EM** (IE) *m/z* 324 (M⁺; 12); 217 (100); 197 (27); 91 (18); 90 (80); 89 (43); 77 (13); 63 (13).

4-((2-Iodobencil)oxi)benzonitrilo (104g). El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante cromatografía en columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→ 80:20). Un sólido blanco claro fue aislado en un 79% de rendimiento (1,57 mmol; 528 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,89 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,64 – 7,59 (m; 2H); 7,45 (dd; *J* = 7,7; 1,8 Hz; 1H); 7,38 (td; *J* = 7,5; 1,3 Hz; 1H); 7,09 – 7,01 (m; 3H); 5,10 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 161,7; 139,6; 138,0; 134,2; 130,1; 128,8; 128,7; 119,2; 115,8; 104,7; 97,4; 74,3. **CG-EM** (IE) *m/z* 335 (M⁺; 9); 217 (100); 90 (86); 89 (41); 63 (17); 50. **FTIR** (cm⁻¹): 3064; 2912; 2222; 1307; 1261; 1168; 1038; 1012; 837; 826; 751; 545. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₄H₁₀INNaO [M + H]⁺ 357,9699; encontrado 357,9696.

1-Iodo-2-((4-trifluorometil)fenoxi)metil)benceno (104h).⁴² El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante una destilación al vacío utilizando un equipo de Kügelrhor. Un sólido marrón claro fue aislado en un 75% de rendimiento (1,43 mmol; 540 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,87 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,56 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,47 (dd; *J* = 7,8; 1,7 Hz; 1H); 7,37 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,06 – 7,01 (m; 3H); 5,08 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 160,9; 139,6; 138,5; 129,9; 128,8; 128,6; 127,1 (q; *J* = 3,7 Hz); 123,4 (q; *J* = 32 Hz); 123,1 (q; *J* = 272 Hz); 115,1. 97,4; 74,2. **CG-EM** (IE) *m/z* 378 (M⁺; 8); 217 (100); 90 (78); 89 (39); 63 (15); 50 (3).

1-((4-Clorofenoxi)metil)-2-iodobenceno (104i).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 36% de rendimiento (0,70 mmol; 243 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,87 (dd; *J* = 7,9; 1,2; 0,8 Hz; 1H); 7,47 (dt; *J* = 7,6; 1,2 Hz; 1H); 7,37 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,7–7,3 (m; 2H); 7,03 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 6,93–6,88 (m; 2H); 5,01 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 157,2; 139,5; 138,9; 129,8; 129,6; 128,8; 128,6; 126,3; 116,4; 97,3; 74,4. **CG-EM** (IE) *m/z* 344 (M⁺; 12); 217 (100); 91 (11); 90 (75); 89 (39); 63 (17); 50 (3).

1-Cloro-2-((2-iodobencil)oxi)benceno (104j). El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→ 90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 46% de rendimiento (0,95 mmol; 233 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,85 (d; *J* = 8 Hz; 1H); 7,63 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,39 (td; *J* = 8,1; 1,4 Hz; 2H); 7,21 (td; *J* = 7,9; 1,7 Hz; 1H); 7,03 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 6,98 – 6,90 (m; 2H); 5,10 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 154,0; 139,2; 138,8; 130,6; 129,6; 128,6; 128,5; 127,9; 123,4; 122,1; 114,2; 96,6; 74,8. **CG-EM** (IE) *m/z* 344 (M⁺; 9); 217 (100); 90 (60); 89 (31); 63 (13). **FTIR** (cm⁻¹):

3064; 2912; 1253; 1064; 1041; 1010; 847; 746; 423. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₃H₁₀ClINaO [M + H]⁺ 366;9357; encontrado 366;9337.

1-((4-Fluorofenoxi)metil)-2-iodobenceno (104k).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante una destilación al vacío utilizando un equipo de Kügelrhor. Un aceite marrón fue aislado en un 72% de rendimiento (1,41 mmol; 463 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,86 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,49 (dd; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 7,36 (td; *J* = 7,6; 1,2 Hz; 1H); 7,05 – 6,89 (m; 5H); 5,00 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 158,7 (*J* = 240 Hz); 154,5 (*J* = 1 Hz); 139,3; 139,0; 129,6; 128,7; 128,5; 116,1 (x2; *J* = 3 Hz); 115,9 (x2; *J* = 12 Hz); 97,3; 74,5. **CG-EM** (IE) *m/z* 329 (M⁺ +1; 2); 328 (M⁺; 16); 217 (96); 90 (100); 89 (60); 83 (14); 64 (13); 63 (32); 57 (16); 51 (13).

2,4-Di-*terc*-butil-1-((2-iodobencil)oxi)benceno (104l). El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con pentano. Un sólido blanco fue aislado en un 17% de rendimiento (0,33 mmol; 142 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,85 (d; *J* = 8; 1H); 7,56 (dd; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 7,38 – 7,33 (m; 2H); 7,17 (dd; *J* = 8,6; 2,6 Hz; 1H); 6,99 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 6,81 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 5,07 (s; 2H); 1,44 (s; 9H); 1,31 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 155,1; 143,3; 139,9; 139,3; 137,7; 129,3; 128,6; 128,5; 124,2; 123,6; 112,4; 96,9; 74,8; 35,2; 34,5; 31,8; 30,2. **CG-EM** (IE) *m/z* 422 (M⁺; 19); 217 (94); 207 (10); 91 (35); 90 (45); 89 (18); 57 (100). **FTIR** (cm⁻¹): 3059; 2956; 1358; 1230; 1012; 806; 744; 643; 496. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₂₁H₂₁INaO [M + H]⁺ 445,0975; encontrado 445,0955.

2-((2-Iodobencil)oxi)1-isopropil-4-metilbenceno (104m). El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 46% de rendimiento (0,91 mmol; 333,7 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,87 (dd; *J* = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,56 (ddd; *J* = 7,7; 1,8; 0,8 Hz; 1H); 7,39 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,14 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,03 (td; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H); 6,79 (dd; *J* = 7,7; 1,6 Hz; 1H); 6,72 (dd; *J* = 1,6; 1H); 5,01 (s; 2H); 3,40 (m; 1H); 2,33 (s; 3H); 1,24 (d; *J* = 6,8; 6H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 155,5; 139,9; 139,3; 136,6; 134,5; 129,4; 128,5; 128,5; 126,2; 121,9; 112,9; 97,1; 74,2; 26,8; 23,0; 21,5. **CG-EM** (IE) *m/z* 366 (M⁺; 73); 217 (100); 197 (20); 148 (12); 91 (17); 90 (46); 89 (20). **FTIR** (cm⁻¹): 3052; 2959; 1255; 1162; 1010; 746; 808; 594. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₇H₁₉INaO [M + H]⁺ 389,0373; encontrado 389,0389.

4-Alil-1-((2-iodobencil)oxi)2-metoxibenceno (104n). El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (95:5). Un aceite amarillo fue aislado en

un 35% de rendimiento (0,69 mmol; 263,9 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,83 (dd; $J = 7,9$; 1,2 Hz; 1H); 7,53 (d; $J = 8\text{Hz}$; 1H); 7,34 (td; $J = 7,6$; 1,2 Hz; 1H); 6,99 (td; $J = 7,6$; 1,7 Hz; 1H); 6,79 – 6,74 (m; 2H); 6,68 (dd; $J = 8,1$; 2,0 Hz; 1H); 5,95 (ddt; $J = 16,8$; 10,1; 6,7 Hz; 1H); 5,12 – 5,04 (m; 4H); 3,89 (s; 3H); 3,33 (d; $J = 6,7$ Hz; 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 149,8; 146,3; 139,6; 139,2; 137,7; 133,8; 129,4; 128,6; 128,5; 120,7; 115,8; 114,6; 112,7; 96,7; 75,3; 56,2; 40,0. **CG-EM** (IE) m/z 380 (M^+ ; 45); 217 (91); 211 (10); 164 (12); 163 (100); 107 (26); 105 (12); 103 (39); 91 (36); 90 (71); 89 (34); 79 (15); 77 (18); 65 (11); 63 (11). **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{INaO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403,01421; encontrado 403,0133.

1-(Benciloxi)-2-iodobenceno (104o).⁴¹ El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 60% de rendimiento (1,2 mmol; 380 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,80 (dd; $J = 7,8$; 1,6 Hz; 1H); 7,51 – 7,49 (m; 2H); 7,41 – 7,37 (m; 2H); 7,34 – 7,30 (m; 1H); 7,29 – 7,25 (m; 1H); 6,86 (dd; $J = 8,2$; 1,3 Hz; 1H); 6,72 (td; $J = 7,6$; 1,4 Hz; 1H); 5,15 (s; 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (126 MHz; CDCl_3) δ 157,3; 139,7; 136,7; 129,6; 128,7; 128,0; 127,1; 123,0; 112,9; 87,0; 71,0. **CG-EM** (IE) m/z 310 (M^+ ; 1); 92 (14); 91 (100); 65 (26); 64 (12); 63 (15).

1-((4-Fluorobencil)oxi)-2-iodobenceno (104p). El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 97:3). Un aceite amarillo fue aislado en un 42% de rendimiento (0,71 mmol; 233 mg). **RMN ^1H** (500 MHz; CDCl_3) δ 7,81 (dd; $J = 7,8$; 1,6 Hz; 1H); 7,48 (dd; $J = 8,7$; 5,4 Hz; 2H); 7,29 (ddd; $J = 8,2$; 7,5; 1,6 Hz; 1H); 7,09 (ddd; $J = 9,6$; 5,8; 2,5 Hz; 2H); 6,86 (dd; $J = 8,2$; 1,2 Hz; 1H); 6,74 (td; $J = 7,6$; 1,3 Hz; 1H); 5,11 (s; 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 162,6 ($J = 246$ Hz); 157,2; 139,8; 132,4 ($J = 3$ Hz); 129,6; 129,0 ($J = 8$ Hz); 123,1; 115,4 ($J = 8$ Hz); 113,0; 87,0; 70,4. **CG-EM** (IE) m/z 328 (M^+ ; 4); 109 (100); 50 (1). **FTIR** (cm^{-1}): 3062; 2925; 1274; 1224; 1051; 1018; 821; 749; 648; 599; 493. **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FINaO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350,9653; encontrado 350,9659.

1-Iodo-2-((4-metilbencil)oxi)benceno (104q).⁴² El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante una destilación al vacío utilizando un equipo de Kügelrohr. Un aceite marrón fue aislado en un 37% de rendimiento (0,47 mmol; 152,2 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,78 (dd; $J = 7,8$; 1,6 Hz; 1H); 7,37 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,28 – 7,23 (m; 1H); 7,19 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 6,85 (dd; $J = 8,2$; 1,2 Hz; 1H); 6,70 (td; $J = 7,6$; 1,3 Hz; 1H);

5,10 (s; 2H); 2,35 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 157,4; 139,7; 137,7; 133,6; 129,5; 129,4; 127,3; 122,9; 113,0; 87,0; 71,0; 21,3. **CG-EM** (IE) m/z 324 (M^+ ; 3); 105 (100). **(2-Benciloxi)-1-bromonaftaleno (106a)**.⁴³ El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 80:20). Un sólido marrón fue aislado en un 85% de rendimiento (1,79 mmol; 537 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 8,24 (dd; $J = 8,6$; 1,0 Hz; 1H); 7,77 – 7,73 (m; 2H); 7,58 – 7,50 (m; 3H); 7,39 (ddd; $J = 7,8$; 6,4; 1,3 Hz; 3H); 7,34 – 7,29 (m; 1H); 7,28 – 7,23 (m; 1H); 5,29 (s; 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 153,1; 136,9; 133,4; 130,2; 129,0; 128,7; 128,2; 128,1; 127,8; 127,3; 126,4; 124,7; 115,8; 110,2; 72,0. **CG-EM** (IE) m/z 314 ($\text{M}^+ + 2$; 2); 312 (M^+ ; 2); 91 (100); 65 (13).

1-Bromo-2-((4-metilbencil)oxi)naftaleno (106b). El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 90:10). Un sólido marrón claro fue aislado en un 34% de rendimiento (0,65 mmol; 212 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 8,23 (d; $J = 8,6$ Hz; 1H); 7,73 (t; $J = 6,8$ Hz; 2H); 7,54 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,38 (t; $J = 5,5$ Hz; 3H); 7,24 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,18 (d; $J = 7,6$ Hz; 2H); 5,24 (s; 2H); 2,34 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 153,1; 137,9; 133,8; 133,3; 130,1; 129,4; 128,9; 128,1; 127,8; 127,4; 126,6; 124,6; 115,8; 110,1; 71,9; 21,4. **CG-EM** (IE) m/z 328 ($\text{M}^+ + 2$; 1); 326 (M^+ ; 2); 105 (100); 79 (10); 77 (10). **FTIR** (cm^{-1}): 3049; 2915; 1266; 1067; 1018; 806; 764; 744; 483. **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrNaO}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 349,0174; encontrado 349,0163.

1-Bromo-2-((4-fluorobencil)oxi)naftaleno (106c). El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 80:20). Un sólido blanco fue aislado en un 51% de rendimiento (1,27 mmol; 420,5 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 8,23 (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); 7,76 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H); 7,56 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,51 – 7,46 (m; 2H); 7,40 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,26 – 7,22 (m; 1H); 7,07 (t; $J = 8,4$ Hz; 2H); 5,23 (s; 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 162,7 ($J = 247$ Hz); 152,9; 133,3; 132,6 ($J = 3$ Hz); 130,3; 129,3 ($J = 8$ Hz); 129,0; 128,2; 127,9; 126,5; 124,8; 115,8 ($J = 4$ Hz); 115,6; 110,3; 71,4. **CG-EM** (IE) m/z 332 ($\text{M}^+ + 2$; 4); 330 (M^+ ; 3); 114 (11); 109 (100); 83 (16). **FTIR** (cm^{-1}): 3065; 2933; 1261; 1053; 826; 795; 745; 410. **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrFNaO}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 352,9948; encontrado 352,9926.

2-((2-Bromobencil)oxi)naftaleno (106d). El compuesto fue obtenido mediante el método G y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0 \rightarrow 90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 53%

de rendimiento (1,05 mmol; 338 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,77 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 7,73 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,61 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,45 – 7,42 (t; *J* = 6,8 Hz; 1H); 7,34 (t; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,28 – 7,17 (m; 3H); 5,25 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 156,6; 136,4; 134,7; 132,8; 129,7; 129,4; 129,4; 129,1; 127,8; 127,7; 127,0; 126,6; 124,0; 122,6; 119,0; 107,6; 69,6. **CG-EM** (IE) *m/z* 314 (M⁺ +2; 1); 312 (M⁺; 1); 233 (51); 171 (95); 169 (100); 115 (35); 90 (67); 89 (51); 63 (18). **FTIR** (cm⁻¹): 3052; 2930; 1268; 1240; 1095; 1064; 788; 770; 682. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₇H₁₃BrNaO [M + H]⁺ 335,0042; encontrado 335,0034.

5-Bromo-6-((naftalen-2-iloxi)metil)benzo[*d*][1.3]dioxol (106e). El compuesto fue obtenido mediante el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0 → 90:10). Un sólido marrón fue aislado en un 43% de rendimiento (0,83 mmol; 295 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,78 – 7,72 (m; 3H); 7,43 (ddd; *J* = 8,2; 6,8; 1,4 Hz; 1H); 7,34 (ddd; *J* = 8,1; 6,8; 1,3 Hz; 1H); 7,25 – 7,18 (m; 2H); 7,07 (s; 1H); 7,05 (s; 1H); 5,97 (s; 2H); 5,15 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 156,4; 148,2; 147,8; 134,6; 129,7; 129,6; 129,3; 127,8; 127,0; 126,6; 124,0; 119,0; 113,2; 112,9; 109,2; 107,5; 102,0; 69,5. **CG-EM** (IE) *m/z* 356 (M⁺; 5); 277 (22); 215 (97); 213 (100); 207 (24); 157 (11); 115 (20); 78 (43); 77 (16); 76 (33); 75 (34); 50 (11). **FTIR** (cm⁻¹): 3059; 2902; 1475; 1498; 1237; 1036; 930; 811; 744. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₈H₁₃BrNaO₃ [M + Na]⁺ 378,9940; encontrado 378,9933.

7.3.6 Caracterización de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos obtenidos

6*H*-Benzo[*c*]cromeno (92a).⁴¹ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 70% de rendimiento (0,05 mmol; 8,3 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,73 (dd; *J* = 7,7; 1,6 Hz; 1H); 7,70 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,37 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,30 – 7,21 (m; 2H); 7,14 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,05 (td; *J* = 7,5; 1,3 Hz; 1H); 6,99 (dd; *J* = 8; 1; 1,3 Hz; 1H); 5,12 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 131,6; 130,3; 129,6; 128,6; 128,1; 127,8; 124,8; 123,4; 123,1; 122,3; 122,2; 117,5; 68,6. **CG-EM** (IE) *m/z* 183 (M⁺ +1; 7); 182 (M⁺ 61); 181 (100); 152 (36); 151 (13); 91 (27); 77 (15); 76 (50); 75 (13); 64 (10); 63 (24); 51 (13).

2-Metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno (92c).⁴¹ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 33% de rendimiento (0,03 mmol; 6,2 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,69 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,53 (s; 1H); 7,37 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,28 (dd; *J* = 7,5; 1,3 Hz; 1H); 7,14 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,06 – 7,02 (m; 1H); 6,89 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 5,08 (s; 2H); 2,36 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃)

δ 152,8; 131,8; 131,5; 130,4; 130,2; 128,5; 127,7; 124,8; 123,8; 122,8; 122,1; 117,2; 68,7; 21,1. **CG-EM** (IE) m/z 197 ($M^+ +1$; 11); 196 ($M^+ 74$); 195 (100); 165 (19); 153 (12); 152 (23); 97 (25); 82 (11); 63 (12).

2-(terc-Butil)-6H-benzo[c]cromeno (92d).⁴¹ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 21% de rendimiento (0,04 mmol; 10,2 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,77 – 7,71 (m; 2H); 7,37 (td; $J = 7,6$; 1,4 Hz; 1H); 7,30 – 7,24 (m; 2H); 7,14 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 6,93 (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); 5,09 (s; 2H); 1,36 (s; 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 152,7; 145,0; 131,8; 130,7; 128,5; 127,6; 126,7; 124,8; 122,3; 122,0; 120,0; 116,9; 68,7; 41,2; 31,7. **CG-EM** (IE) m/z 239 ($M^+ +1$; 8); 238 ($M^+ 42$); 224 (20); 223 (100); 195 (26); 180 (15); 165 (24); 153 (12); 152 (14); 115 (10); 97 (37).

2-Metoxi-6H-benzo[c]cromeno (92e).⁴⁴ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 37% de rendimiento (0,07 mmol; 15 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,66 (dd; $J = 7,7$; 1,1 Hz; 1H); 7,37 (td; $J = 7,6$; 1,3 Hz; 1H); 7,30–7,24 (m; 2H); 7,15 (dd; $J = 7,4$; 0,7 Hz; 1H); 6,93 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 6,80 (dd; $J = 8,8$; 3,0 Hz; 1H); 5,06 (s; 2H); 3,84 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 155,0; 149,0; 132,0; 130,4; 128,5; 128,0; 124,8; 123,7; 122,2; 118,1; 115,2; 108,5; 68,7; 56,0. **CG-EM** (IE) m/z 213 ($M^+ +1$; 17); 212 ($M^+ 100$); 211 (67); 197 (31); 169 (30); 168 (23); 152(11); 141 (33); 139 (22); 115 (72); 89 (15); 76 (14); 63 (24; 51 (11).

4-Metil-6H-benzo[c]cromeno (92f).⁴⁴ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite incoloro fue aislado en un 24% de rendimiento (0,05 mmol; 9,1 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,68 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,58 (dd; $J = 7,8$; 1,1 Hz; 1H); 7,36 (td; $J = 7,7$; 1,1 Hz; 1H); 7,27 (dd; $J = 7,4$; 1,1 Hz; 1H); 7,15 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 7,10 (dd; $J = 7,4$; 0,7 Hz; 1H); 6,95 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); 5,12 (s; 3H); 2,27 (s; 4H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 153,1; 131,6; 131,0; 130,7; 128,5; 127,6; 126,9; 124,7; 122,7; 122,4; 121,6; 121,1; 68,7; 16,1. **CG-EM** (IE) m/z 197 ($M^+ +1$; 10); 196 ($M^+ 76$); 195 (100); 165 (23); 153 (18); 152 (26); 97 (26); 82 (13).

6H-Benzo[c]cromen-2-carbonitrilo (92g).⁴⁴ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un sólido blanco fue aislado en un 12% de rendimiento (0,012 mmol; 2,5 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 8,01 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); 7,67 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 7,50 (dd; $J = 8,4$; 2,0 Hz; 1H); 7,46 – 7,34 (m; 2H); 7,18 (d; $J = 6,8$ Hz; 1H); 7,03 (d; $J = 4,8$ Hz; 1H); 5,21 (s; 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 158,3; 133,2; 130,8; 129,1 (x2); 128,0; 127,7; 125,0; 123,8; 122,3; 119,2; 118,7; 105,7; 68,7. **CG-EM** (IE) m/z 208 ($M^+ +1$; 8); 207 ($M^+ 60$); 206 (100); 177 (13); 151 (21); 103 (10); 76 (17); 75 (11).

2-(Trifluorometil)-6H-benzo[c]cromeno (92h).⁴⁵ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite marrón fue aislado en un 33% de rendimiento (0,07 mmol; 16,3 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,97 (d; *J* = 2,1 Hz; 1H); 7,72 (d; *J* = 7,8; 1H); 7,47 (dd; *J* = 8,5; 2,2 Hz; 1H); 7,41 (t; *J* = 7,6; 1H); 7,33 (td; *J* = 7,5; 1,3 Hz; 1H); 7,16 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,05 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 5,17 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 157,4; 131,2; 128,9; 128,7; 126,5 (q; *J* = 3,7 Hz); 126,2 (q; *J* = 272,7 Hz); 124,9; 124,4 (q; *J* = 32,0 Hz); 123,2; 122,4; 120,8 (q; *J* = 3,7 Hz); 118,0; 68,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 250 (M⁺; 58); 249 (100); 207 (12); 201 (14); 152 (23); 115 (12); 76 (11).

2-Cloro-6H-benzo[c]cromeno (92i).⁴⁴ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 39% de rendimiento (0,08 mmol; 16,9 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,68 (d; *J* = 2,5 Hz; 1H); 7,64 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,38 (td; *J* = 7,6; 1,3 Hz; 1H); 7,31 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,20 – 7,13 (m; 2H); 6,92 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H); 5,11 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 153,4; 131,4; 129,2 (x2); 128,8; 128,5; 127,3; 124,9; 124,5; 123,3; 122,3; 118,9; 68,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 218 (M⁺ +2; 22); 217 (M⁺ +1; 38); 216 (M⁺; 66); 215 (100); 181 (12); 153 (22); 152 (51); 151 (18); 90 (17); 76 (48); 75 (14); 63 (17).

4-Cloro-6H-benzo[c]cromeno (92j).⁴⁶ El compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en una mezcla inseparable (9:1) junto con el producto de reducción *1-(benciloxi)-2-clorobenceno* (7 mg; 0,03 mmol, 30% de rendimiento). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,68 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,63 (dd; *J* = 7,8; 1,5 Hz; 1H); 7,39 (ddd; *J* = 7,7; 14; 07 Hz; 1H); 7,34 – 7,28 (m; 2H); 7,17 (dd; *J* = 7,4; 0,7 Hz; 1H); 6,98 (t; *J* = 8 Hz; 1H); 5,22 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 150,67; 131,19; 130,00; 129,58; 128,79; 128,58; 128,43; 124,89; 122,52; 122,36; 121,85; 117,52; 69,05. **CG-EM** (IE) *m/z* 218 (M⁺ +2; 24); 217 (M⁺ +1; 40); 216 (M⁺; 64); 215 (100); 207 (25); 181 (17); 153 (38); 152 (67); 151 (29); 150 (14); 126 (10); 90 (17); 77 (13); 76 (57); 75 (22); 74 (11); 73 (17); 63 (26); 51 (16); 50 (10).

2-Fluoro-6H-benzo[c]cromeno (92k).⁴¹ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite marrón fue aislado en un 23% de rendimiento (0,05 mmol; 9,1 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,62 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,41 – 7,37 (m; 2H); 7,31 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,16 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 6,94 – 6,91 (m; 2H); 5,09 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 159,6 (*J* = 240 Hz); 150,9; 131,7; 129,6 (*J* = 3 Hz); 128,7; 128,5; 124,9; 124,8 (*J* = 2 Hz); 122,4; 118,6 (*J* = 8 Hz); 115,9 (*J* = 23 Hz); 109,8 (*J* = 24 Hz); 68,7. **CG-EM** (IE) *m/z* 201 (M⁺ +1; 8); 200 (M⁺ 63); 211 (67); 199 (100); 171 (12); 170 (32); 85 (13); 76 (14).

2,4-Di-*terc*-butil-6*H*-benzo[*c*]cromeno (92l).⁴⁴ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un sólido blanco fue aislado en un 71% de rendimiento (0,14 mmol; 41,3 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,71 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,62 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 7,37 (td; *J* = 7,6; 1,4 Hz; 1H); 7,30 (d; *J* = 2,2 Hz; 1H); 7,26 (td; *J* = 7,4; 1,2 Hz; 1H); 7,17 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 5,03 (s; 2H); 1,42 (s; 9H); 1,37 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 151,3; 143,8; 138,1; 132,0; 131,3; 128,2; 127,1; 124,4; 124,0; 123,1; 122,4; 118,1; 67,6; 34,8; 34,6; 31,6; 29,9. **CG-EM** (IE) *m/z* 295 (M⁺ +1; 11); 294 (M⁺; 49); 280 (22); 279 (100); 223 (23); 195 (15); 165 (11); 132 (12); 118 (16); 104 (14); 89 (11); 57 (84).

4-Isopropil-1-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno (92m).⁴⁴ El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un sólido blanco fue aislado en un 17% de rendimiento (0,103 mmol; 7,2 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,74 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,37 (td; *J* = 7,5; 1,8 Hz; 1H); 7,30 – 7,23 (m; 2H); 7,09 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,91 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 3,32 (hept; *J* = 6,9 Hz; 1H); 2,65 (s; 3H); 1,24 (d; *J* = 6,9 Hz; 7H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 153,8; 134,9; 134,2; 132,7; 131,4; 127,8; 126,8; 126,7; 125,5; 125,2; 124,8; 123,3; 69,1; 27,2; 22,9; 22,6. **CG-EM** (IE) *m/z* 239 (M⁺ +1; 13); 238 (M⁺; 62); 224 (17); 223 (100); 208 (20); 207 (10); 205 (12); 195 (32); 180 (11); 179 (14); 178 (19); 165 (35); 152 (13); 115 (12); 89 (17).

(*E*)-4-Metoxi-2-(prop-1-en-il)-6*H*-benzo[*c*]cromeno (92n). El compuesto fue purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un sólido blanco fue aislado en un 9% de rendimiento (0,018 mmol; 5 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,69 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,38 (t; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,16 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 6,88 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 5,17 (s; 2H); 3,93 (s; 3H); 1,91 (dd; *J* = 6,6; 1,6 Hz; 3H). **CG-EM** (IE) *m/z* 253 (M⁺ +1; 17); 252 (M⁺; 100); 251 (15); 209 (29); 181 (20); 179 (11); 178 (15); 166 (22); 165 (35); 152 (11); 115 (30); 89 (19); 76 (17); 63 (12).

Los compuestos **92p** y **92p'**⁴⁷ fueron obtenidos como una mezcla de isómeros inseparables como un aceite amarillo (**92p:92p'**=10:1) mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH en 28% de rendimiento aislado (7 mg; 0,028 mmol). **9-Fluoro-6*H*-benzo[*c*]cromeno (92p).** **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,66 (dd; *J* = 7,8; 1,0 Hz; 1H); 7,38 (dd; *J* = 9,9; 2,4 Hz; 1H); 7,30 – 7,20 (m; 1H); 7,10 (m; 2H); 7,02 – 6,96 (m; 2H); 5,09 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 163,2 (*J* = 246 Hz); 155,0; 132,5; 132,4; 130,3; 127,2 (*J* = 3 Hz); 126,4 (*J* = 8 Hz); 123,6; 122,4; 117,6; 114,5 (*J* = 22 Hz); 109,2 (*J* = 23 Hz); 68,1. **CG-EM** (IE) *m/z* 201 (M⁺ +1; 7); 200 (M⁺; 56); 199 (100); 171 (12); 170 (30); 100 (11); 85 (17). **FTIR** (cm⁻¹): 3041;

2922; 1274; 1243; 1044; 1038; 806; 754; 534. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₃H₈FO [M + H]⁺ 199,0565; encontrado 199,0565.

Los compuestos **92q**⁴⁸ y **92q'**⁴⁸ fueron obtenidos como una mezcla de isómeros inseparables como un aceite amarillo (**92p:92p'**=1:3,5) mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH en 9% de rendimiento aislado (17 mg; 0,08 mmol). **8-Metil-6H-benzo[c]cromeno (92q')**. **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,79 (dd; *J* = 7,8; 1,6 Hz; 1H); 7,38 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,26 (m; 1H); 7,23 – 7,16 (m; 1H); 6,86 (dd; *J* = 8,2; 1,2 Hz; 1H); 6,71 (td; *J* = 7,6; 1,3 Hz; 1H); 5,11 (s; 2H); 2,36 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 157,4; 139,7; 137,8; 133,6; 129,5; 129,4 (x2); 127,3; 125,4; 124,7; 122,9; 113,0; 71,0; 29,8. **CG-EM** (IE) *m/z* 197 (M⁺ +1; 10); 196 (M⁺; 73); 195 (100); 181 (19); 165 (21); 153 (12); 152 (29); 97 (20); 82 (12). **9-Metil-6H-benzo[c]cromeno (92q)**. **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,74 – 7,68 (m; 1H); 7,51 (s; 1H); 7,23 – 7,15 (m; 1H); 7,11 – 6,94 (m; 4H); 5,09 (s; 2H); 2,37 (s; 3H). **CG-EM** (IE) *m/z* 196 (M⁺; 61); 195 (100); 181 (21); 165 (22); 152 (25); 97 (16); 82 (11).

5H-Dibenzo[c,f]cromeno (110a).⁴⁹ El compuesto fue aislado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc (100:0 → 90:10). Un aceite amarillo fue aislado en un 17% de rendimiento (0,02 mmol; 4 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,56 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 8,04 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,87 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,76 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 7,56 (m; 1H); 7,50 – 7,40 (m; 2H); 7,39 – 7,34 (m; 2H); 7,25 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 5,07 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 154,6; 132,1; 130,7; 130,3; 130,2; 129,3; 129,0; 128,3; 127,2; 127,00; 126,4; 125,4; 124,9; 124,1; 118,4; 112,5; 69,5. **CG-EM** (IE) *m/z* 233 (M⁺ +1; 18); 232 (M⁺ 100); 231 (76); 215 (13); 204 (12); 203 (35); 202 (53); 201 (14) 200 (12); 116 (20); 115 (10); 101 (62); 100 (22); 89 (16); 88 (33); 87 (10); 76 (15); 75 (14); 63 (12).

2-Metil-5H-dibenzo[c,f]cromeno (110b). El compuesto fue aislado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 24% de rendimiento (0,024 mmol; 6 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,57 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,86 (d; *J* = 6,6 Hz; 2H); 7,75 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 7,56 (ddd; *J* = 11,6; 6,5; 3,0 Hz; 1H); 7,43 (ddd; *J* = 8,0; 6,8; 1,1 Hz; 1H); 7,24 (dd; *J* = 8,2; 3,1 Hz; 2H); 7,17 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 5,03 (s; 2H); 2,46 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 154,34; 137,93; 130,74; 130,43; 130,24; 130,07; 128,98; 127,86; 127,04; 126,93; 125,27; 124,96; 123,98; 118,42; 69,30; 21,87. **CG-EM** (IE) *m/z* 247 (M⁺ +1; 20); 246 (M⁺; 100); 245 (69); 231 (19); 229 (13); 215 (15); 203 (26); 202 (48); 123 (10); 101 (22); 95 (17). **FTIR** (cm⁻¹): 3054; 2925; 1240; 1204; 814; 742; 496. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₈H₁₅O [M + H]⁺ 247,1117; encontrado 247,1111.

Los compuestos **110c** y **110c'** fueron obtenidos como una mezcla inseparable de isómeros (**110c**:**110c'**=10:1) como un aceite amarillo mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH en un 60% de rendimiento (0,12 mmol; 30 mg). **2-Fluoro-5H-dibenzo[c,f]cromeno (110c)**. **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,49 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H); 7,86 (d; *J* = 2 Hz; 1H); 7,79 – 7,71 (m; 2H); 7,57 (ddd; *J* = 8,4; 6,9; 1,4 Hz; 1H); 7,43 (ddd; *J* = 8,0; 6,9; 1,1 Hz; 1H); 7,28 (dd; *J* = 8,3; 5,8 Hz; 1H); 7,23 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 7,04 (td; *J* = 8,4; 2,5 Hz; 1H); 5,02 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 162,8 (*J* = 245 Hz); 154,5; 133,8 (*J* = 4 Hz) 131,0; 130,7; 130,1; 129,1; 128,4 (*J* = 3 Hz); 127,5; 127,0; 126,7 (*J* = 4 Hz); 124,3 (x2); 122,6; 118,3; 113,7 (*J* = 23 Hz); 113,2 (*J* = 22 Hz); 68,9. **CG-EM** (IE) *m/z* 251 (M⁺ +1; 22); 250 (M⁺; 100); 249 (77); 233 (14); 222 (17); 221 (49); 220 (61); 218 (25); 207 (22); 201 (10); 125 (11); 110(31); 109 (12); 101 (13); 100 (10); 97 (20); 85 (10); 81 (11); 73 (19); 71 (11); 69 (13); 57 (22); 55 (18). **FTIR** (cm⁻¹): 3057; 2922; 1240; 1222; 1022; 824; 803; 589. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₇H₁₀FO [M - H]⁺ 249,0721; encontrado 249,0730.

Los compuestos **110e** y **110e'** fueron obtenidos como una mezcla inseparable de isómeros (**110e**:**110e'**=15:1) como un aceite amarillo mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH en un 85% de rendimiento (0,17 mmol; 46 mg). **8H-[1.3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]benzo[f]cromeno (110e)**. **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,45 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,84 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,70 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 7,59 – 7,48 (m; 2H); 7,40 (m; 1H); 7,22 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 6,81 (s; 1H); 6,03 (s; 2H); 4,94 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 153,5; 147,7; 146,7; 130,8; 130,1; 129,6; 129,0; 128,0; 126,9; 126,4; 124,7; 124,0; 121,8; 118,2; 107,3; 106,3; 101,4; 69,4. **CG-EM** (IE) *m/z* 276 (M⁺; 33); 275 (100); 209 (12); 208 (16); 207 (86); 191 (19); 180 (20); 177 (11); 163 (10); 137 (13); 133 (12); 101 (13); 96 (24); 94 (11); 88 (11); 87 (12); 75 (16); 73 (76); 61 (10). **FTIR** (cm⁻¹): 3057; 2922; 1240; 1222; 1012; 816; 751; 589. **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₈H₁₂NaO₃ [M + Na]⁺ 299,0671; encontrado 299,0671.

7.3.7 Cálculos teóricos

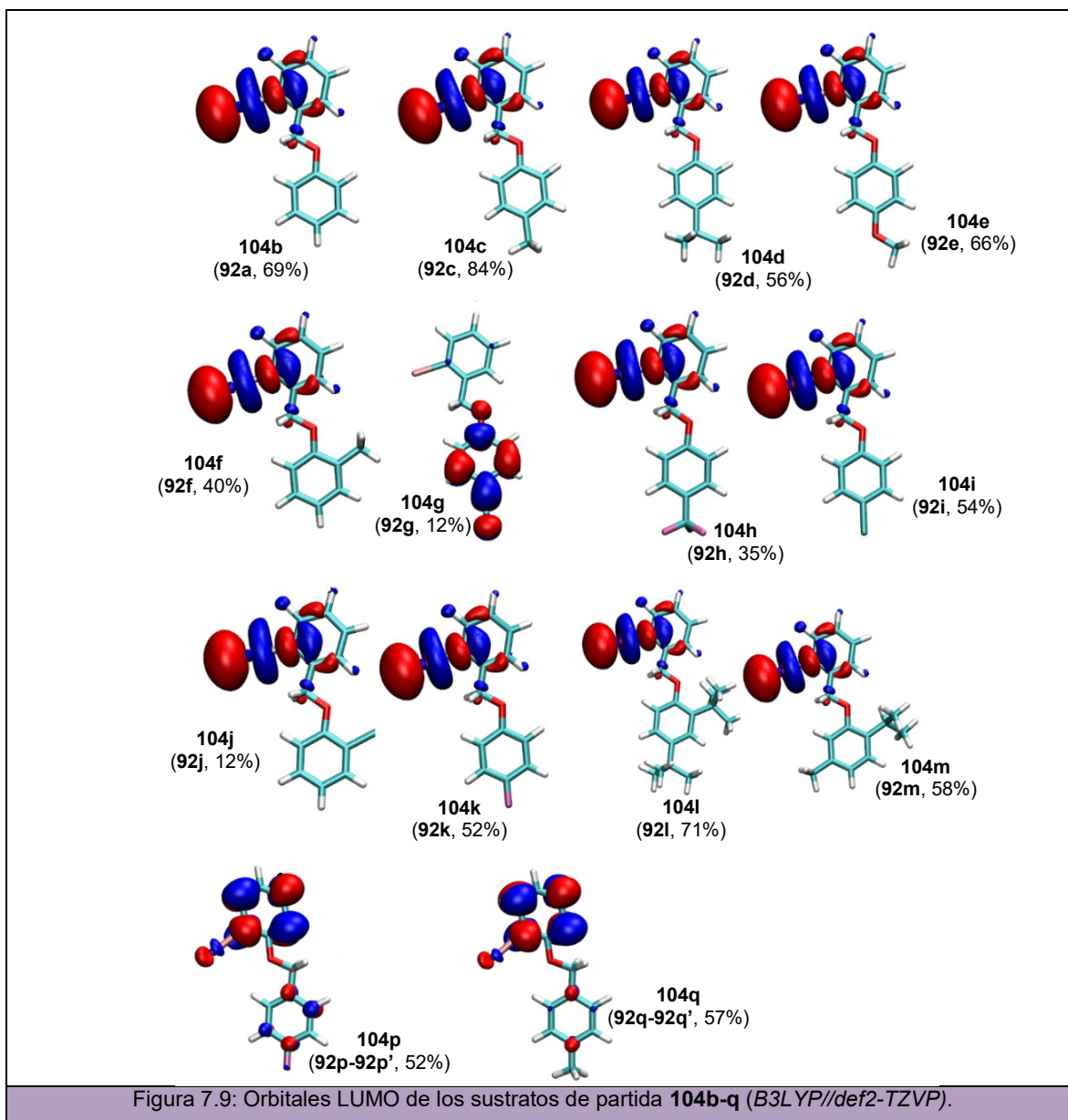
7.3.7.1 Consideraciones generales

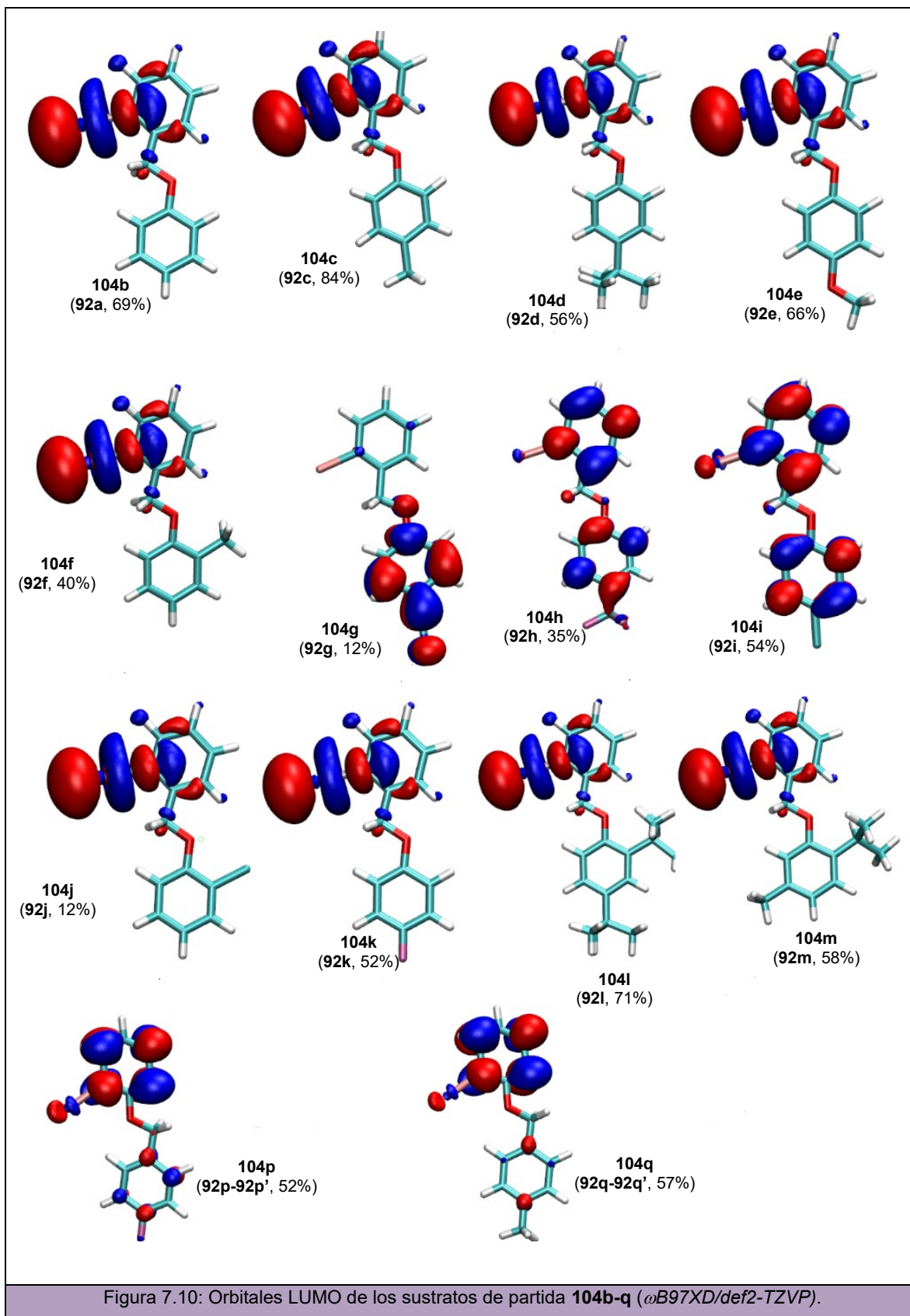
El comportamiento experimental del sistema fue investigado empleando herramientas de modelado molecular. Metodologías DFT, funcionales B3LYP,⁵⁰ M062X,⁵¹ y ωB97XD⁵² y bases como def2-tzvp⁵³ con ECP para yodo⁵⁴ (descargadas del sitio web BSE).⁵⁵ El efecto del solvente implícito (DMSO)⁵⁶ fue evaluado mediante el Modelo Continuo Polarizado de Tomasi (PCM) Los modelos de perfiles de reacción fueron estudiados

utilizando la exploración de coordenadas de reacción distinguida. La caracterización de los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial (SEP) fue realizada mediante cálculos con la matriz Hessiana. Las energías informadas para estados de transición, aniones y radicales aniones incluyen la corrección del punto cero y correcciones termoquímicas y corresponden a las diferencias de energía libre a 298 K.

7.3.7.2 Orbitales LUMO

Las Figuras 7.9 y 7.10 incluyen la representación de los orbitales LUMO para las moléculas **104b-q** con los funcionales B3LYP y wB97XD. Un isovalor de $\pm 0,03$ fue utilizado en todas las representaciones.





7.3.7.3 Análisis de la formación del complejo DAE

Para estudiar la posible formación del complejo DAE entre el sustrato **104b** y el anión dimsilo **111** se utilizó el software CREST, empleando métodos de TB-DFT bajo la aproximación XTB⁺.⁵⁷⁻⁵⁹ Partiendo de una geometría aleatoria entre el DMSO y el sustrato **104b**, se obtuvieron 250 geometrías de complejos diferentes. Se seleccionaron las 10 geometrías de menor energía y se procedió a remover un H⁺ del DMSO para formar los complejos con el anión dimsilo. Estos complejos DAE fueron evaluados con M062X/def2svp SCRF (IEFPCM, DMSO).

Tabla 7.1: Energías computadas (u.a.) para las geometrías evaluadas del complejo DAE.			
Complejo	Energía SCF	Energía libre	Relación
A	-1426,505166	-1426,284866	0,007
B	-1426,504966	-1426,284244	0,004
C	-1426,501516	-1426,281716	0,000
D	-1426,498813	-1426,279479	0,000
E	-1426,494878	-1426,274868	0,000
F	-1426,508752	-1426,286698	0,050
G	-1426,509567	-1426,28941	0,891
H	-1426,509677	-1426,286646	0,048

Se realizó un análisis poblacional a 298 K de Maxwell-Boltzman empleando las energías libres estimadas para estos 10 complejos. A partir de este análisis, se propuso la geometría G para este complejo, teniendo en cuenta que es la geometría más probable o poblada (Relación= 0,891; Tabla 7.1).

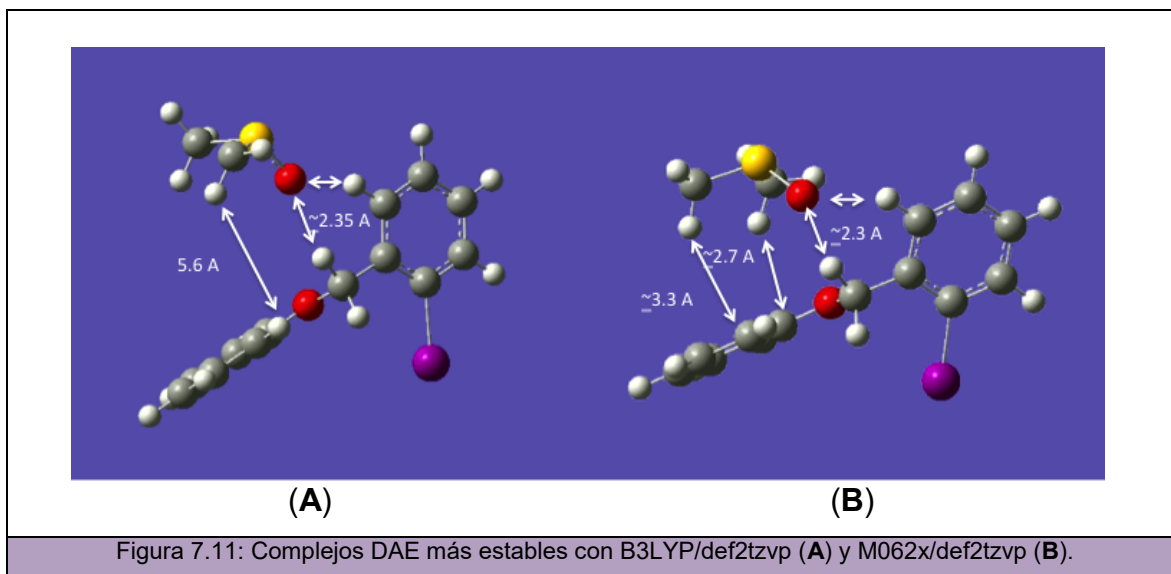
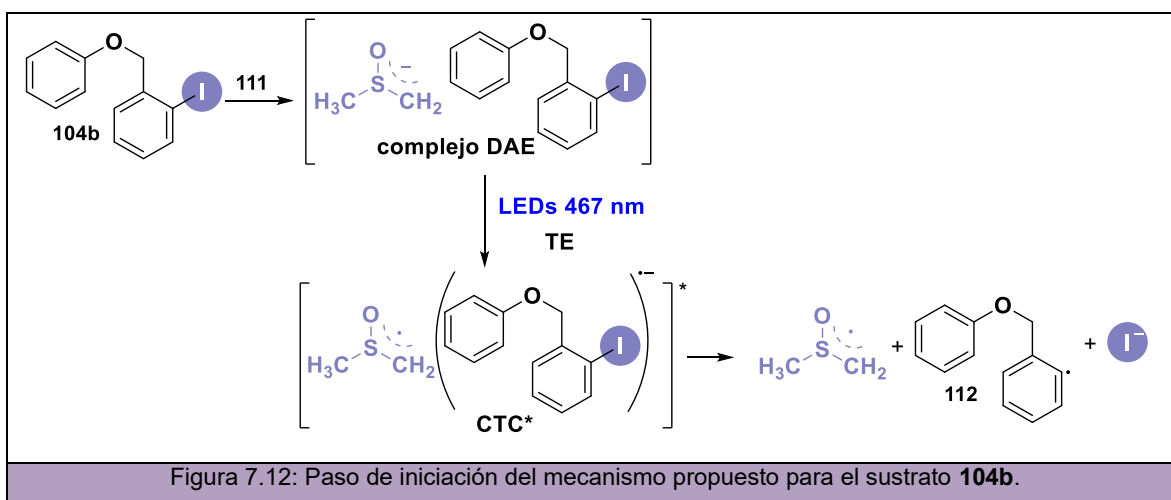


Tabla 7.2: Energías involucradas en la formación de los complejos DAE.				
	B3LYP		M062X	
	Energía SCF	Energía libre	Energía SCF	Energía libre
104b	-875,242601	-875,082772	-874,828819	-874,665770
111	-522,783902	-552,748008	-552,674133	-552,635852
Complejo DAE	-1428,033321	-1427,818981	-1427,511353	-1427,291785
ΔE (kcal.mol ⁻¹)	-4,3	7,4	-5,3	6,2

7.3.7.4 Energía de las especies involucradas en el paso de iniciación

Utilizando DFT también fueron calculadas las energías involucradas en la etapa de iniciación (Figura 7.12 y Tabla 7.3) y en cada una de las etapas del ciclo de propagación planteadas en el mecanismo (Figura 7.13 y Tablas 7.4, 7.5 y 7.6).



La etapa de iniciación fue calculada mediante 3 aproximaciones:

- 1) partiendo desde el sustrato **104b** y el anión dimetilsililo **111** (Tabla 7.3, R1) para dar el radical **111**, el radical **112** y el anión I⁻ (Tabla 7.3, P) y empleando el método B3LYP, por ejemplo, se encontró que la energía para este paso es de 17,0 kcal.mol⁻¹;
- 2) partiendo desde el complejo DAE (Tabla 7.3, R2) para dar los mismos productos (Tabla 7.3, P) se encontró, en este caso, una energía de 21,3 kcal.mol⁻¹;
- 3) finalmente, a partir del complejo DAE excitado (Tabla 7.3, R3) se obtuvo una energía de -52,2 kcal.mol⁻¹.

Las aproximaciones 1 y 2 concuerdan con los resultados experimentales (reacción en condiciones oscuras) dado que estos valores son endergónicos y no dan lugar a la

formación de productos. Al emplear la luz para iniciar la reacción, el complejo DAE se excita dando lugar a una reacción exérgica ($\Delta G = -52,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Tabla 7.3: Energías involucradas en la computación de las TE en el paso inicial.			
R=reactivos		B3LYP	M062X
P=productos		Energía libre	Energía libre
R1	104b	-875,242601	-874,828819
	111	-552,783902	-552,674133
R2	Compl. DAE	-1428,033321	-1427,511353
R3	(Compl DAE)*	-1427,916173	-1427,362512
P	111'	-552,6481779	-552,529832
	112'	-577,358607	-577,112113
	I'	-297,992643	-297,819076768
ΔG kcal mol ⁻¹	P-R1	17,0	26,3
	P-R2	21,3	31,6
	P-R3	-52,2	-61,8

7.3.7.5 Energía de las especies involucradas en el ciclo de propagación

Las etapas de propagación también fueron calculadas tanto con B3LYP como con M062X. Utilizando B3LYP, por ejemplo, se encontró que la etapa de acople (etapa B) presenta un $\Delta G = -16,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Tabla 7.4), la etapa de desprotonación (etapa C) es exérgica en $-30,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Tabla 7.5) y la TE (etapa D) tiene un valor de $-1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Tabla 7.6).

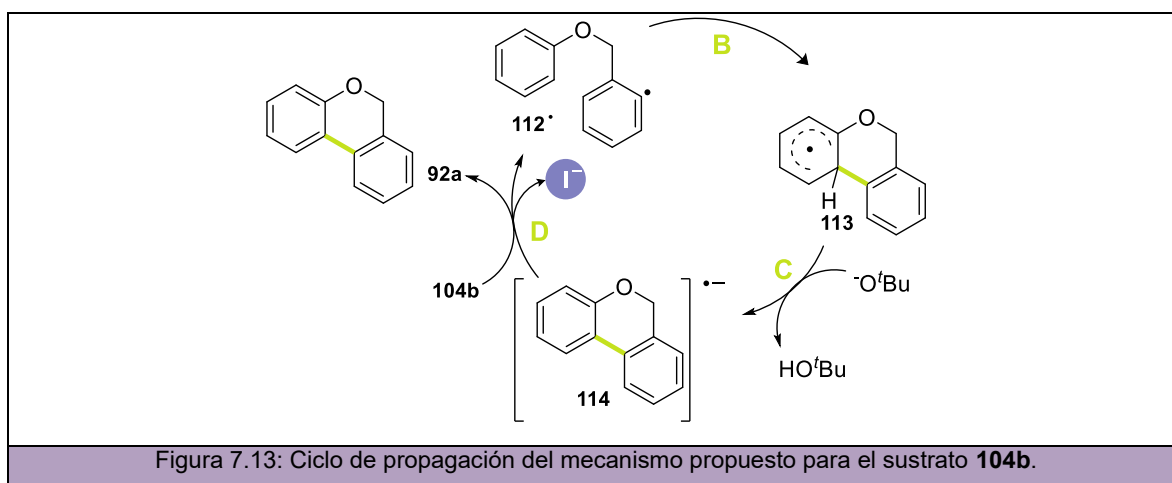


Tabla 7.4: Energías involucradas en la etapa B del ciclo.

		B3LYP		M062X	
		Energía SCF	Energía libre	Energía SCF	Energía libre
Etapa B	112 [•]	-577,358607	-577,19824	-577,112113	-576,948676
	113 [•]	-577,386968	-577,222247	-577,1418527	-576,974649
ΔE (kcal.mol ⁻¹)		-17,8	-16,8	-18,7	-13,6

Tabla 7.5: Energías involucradas en la etapa C del ciclo.

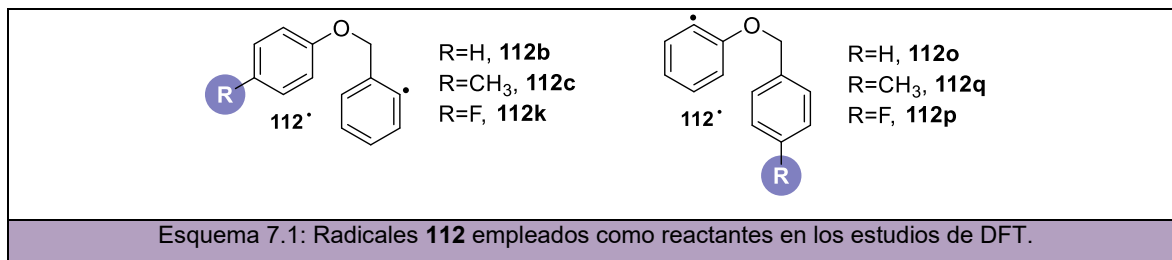
		B3LYP		M062X	
		Energía SCF	Energía libre	Energía SCF	Energía libre
Etapa C	113 [•]	-577,386968	-577,222247	-577,1418527	-576,974649
	^t BuO [•]	-233,258565	-233,166688	-233,138394	-233,044735
	114 [•]	-576,91506498	-576,76349	-576,915065	-576,76349
	^t BuOH	-233,779098768	-233,673234	-233,657789	-233,5506358
ΔE (kcal.mol ⁻¹)		-30,5	-30,0	-33,1	-32,6

Tabla 7.6: Energías involucradas en la etapa D del ciclo.

		B3LYP		M062X	
		Energía SCF	Energía libre	Energía SCF	Energía libre
Etapa D	114 [•]	-576,91506498	-576,76349	-576,915065	-576,76349
	104b	-875,242601	-875,082772	-874,828819	-874,665770
	112 [•]	-577,358607	-577,19824	-577,112113	-576,948676
	I [•]	-297,992643	-298,009491	-297,819076	-297,835925
	92a	576,851127	-576,693460	-576,612217182	-576,452307
ΔE (kcal.mol ⁻¹)		-1,2	-1,5	5,5	5,2

7.3.7.6 Regioquímica de productos

El estudio de la regioquímica del acople de los diferentes sustratos fue dividido en dos secciones: una para los sustratos 2-iodobencilfenil éteres (**104b-m**) y otra para los 2-iodofenilbencil éteres (**104o-q**). En el Esquema 7.1 se muestran los seis radicales modelos estudiados.



7.3.7.6.1 Acoplamiento 6-*endo* vs 5-*exo* para los radicales **112b**, **112c** y **112k**

En la Figura 7.14 está representado el mecanismo planteado para la ciclización de los radicales **112a-m** (formados a partir de 2-halobencilfenil éteres) que finalmente llevan a los compuestos **92a-m**. A partir de estos radicales experimentalmente sólo se observó el benzocromeno producto del acople 6-*endo*. La regioquímica encontrada se puede explicar a partir de las energías de activación del acoplamiento 6-*endo* vs 5-*exo* presentadas en las Tablas 7.7 y 7.8. Tal como se puede observar, el acople 6-*endo* está favorecido sobre el 5-*exo* debido a que las barreras de energías de activación son menores. Observando los cálculos obtenidos con B3LYP para el sustrato **112c** (R=CH₃) se puede observar que la energía de activación para el cierre 6-*endo* ($E_{a\ 6\text{-endo}} = 11,2$ kcal/mol; Tabla 7.7) es menor que para el 5-*exo* ($E_{a\ 5\text{-exo}} = 15,1$ kcal/mol; Tabla 7.8) con una diferencia de energías de activación de -3,9 kcal/mol (Tabla 7.9). Este mismo comportamiento fue encontrado para los sustratos **112k** (R=F) y **112b** (R=H). Así, las diferencias de energía de activación 6-*endo*/5-*exo* son de -6,0 kcal/mol para **112k** (R=F) y -5,2 kcal/mol para **112b** (R=H). Estos últimos análisis se encuentran presentados en la Tabla 7.9.

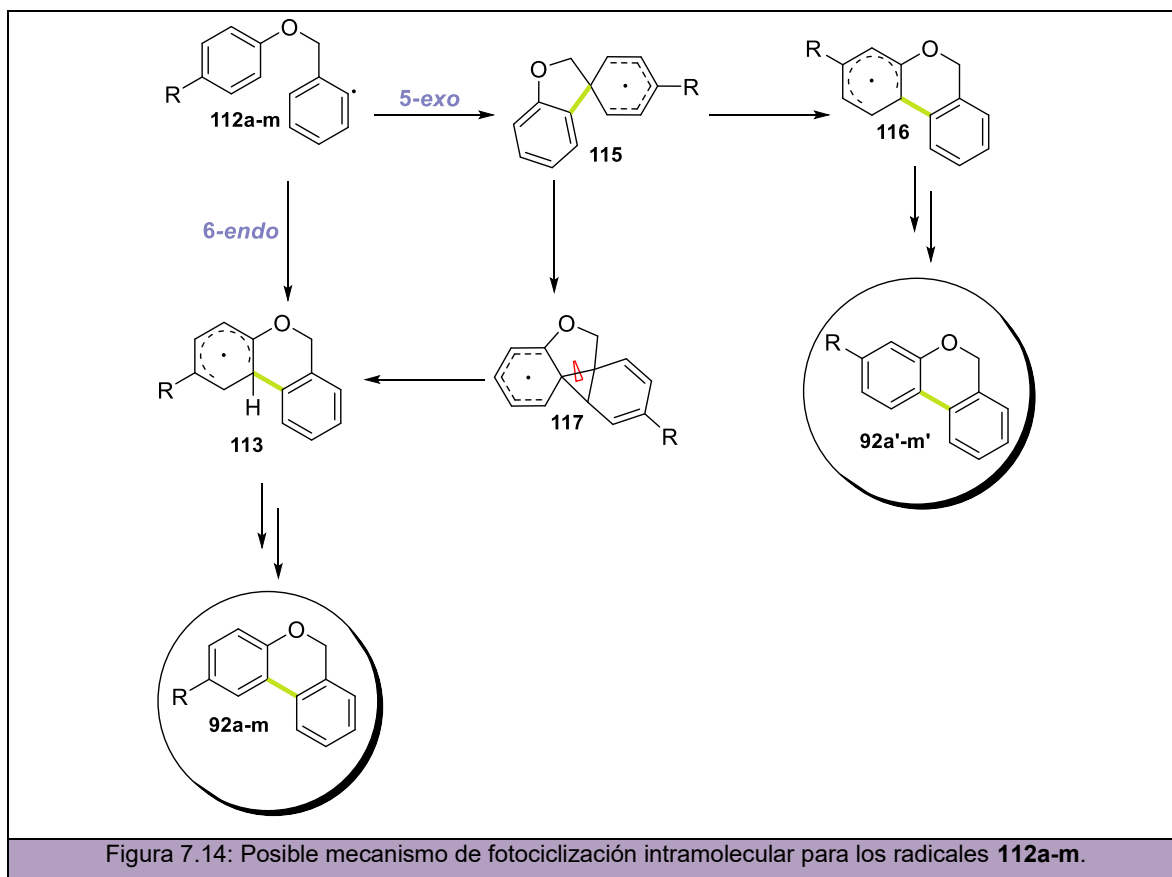


Tabla 7.7: E_{act} y ΔG (kcal.mol⁻¹) para la ciclización 6-endo de **112b**, **112c** y **112k**.

112, R	B3LYP		M062X	
	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})
112c , CH ₃	-13,9	11,2	-17,1	10,1
112k , F	-18,2	8,6	-20,4	9,5
112b , H	-16,8	8,8	-19,0	9,9

Tabla 7.8: E_{act} y ΔG (kcal.mol⁻¹) para la ciclización 5-exo de **112b**, **112c** y **112k**.

112, R	B3LYP		M062X	
	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})
112c , CH ₃	-15,5	15,1	-16,5	10,4
112k , F	-14,7	14,6	-14,4	11,0
112b , H	-13,7	14,0	-14,0	11,3

Tabla 7.9: Diferencia de E_{act} (kcal.mol⁻¹) para la ciclización 5-exo vs 6-endo.

112, R	B3LYP	M062X
	ΔG_{act} ($\Delta E_{act} = E_{act\ 6-endo} - E_{act\ 5-exo}$)	ΔG_{act} ($\Delta E_{act} = E_{act\ 6-endo} - E_{act\ 5-exo}$)
112c , CH ₃	-3,9	-0,3
112k , F	-6,0	-1,5
112b , H	-5,2	-1,4

7.3.7.6.2 Acoplamiento 6-endo vs 5-exo para los radicales **112o**, **112p** y **112q**

En la Figura 7.15 está representado el mecanismo planteado para la ciclización de los radicales **112o-q** (formados a partir de 2-halofenilbencil éteres) que finalmente llevan a los compuestos **92a** y **92p-q**. En estos casos, dos regioisómeros de los productos fueron observados experimentalmente formados a partir de los acoples 6-endo y 5-exo. Nuevamente, la regioquímica encontrada se puede explicar a partir de las energías de activación del acoplamiento 6-endo vs 5-exo presentadas en las Tablas 7.10 y 7.11. Tal como se puede observar, las barreras de energías de activación son menores para la ciclización 5-exo, lo cual explicaría la presencia de los productos derivados de este cierre. Sin embargo, la diferencia de energías entre ambas barreras es menor que para los radicales **112b**, **112c** y **112k**. Por ejemplo, con B3LYP el ΔE_a es de -0,9 kcal.mol⁻¹ para **112q** (R=CH₃) y de -1,5 kcal.mol⁻¹ para **112p** (R=F) (Tabla 7.12). Estos valores pequeños (comparados con los análogos **112c** (R=CH₃) y **112k** (R=F)) explicarían la presencia de ambos productos.

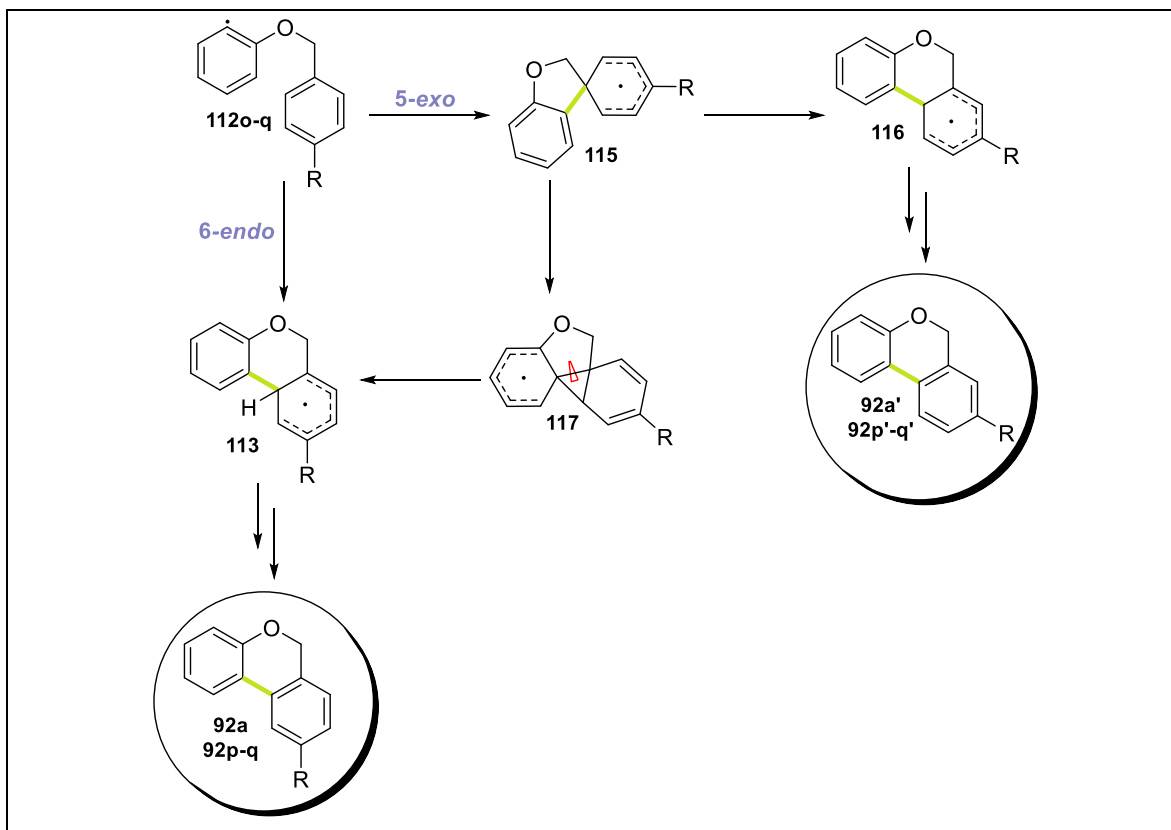

 Figura 7.15: Posible mecanismo de fotociclización intramolecular para los radicales **112o-q**.

 Tabla 7.10: E_{act} y ΔG ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para la ciclización 6-endo de **112o**, **112p** y **112q**.

112, R	B3LYP		M062X	
	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})
112q , CH_3	-14,3	9,6	-16,0	10,8
112p , F	-15,3	9,2	-16,4	10,7
112o , H	-15,0	9,4	-16,0	10,8

 Tabla 7.11: E_{act} y ΔG ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para la ciclización 5-exo de **112o**, **112p** y **112q**.

112, R	B3LYP		M062X	
	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})	ΔG_R	ΔG_{act} (E_{act})
112q , CH_3	-13,7	8,1	-15,0	9,3
112p , F	-13,0	8,2	-14,3	9,8
112o , H	-13,2	8,1	-14,5	9,6

Tabla 7.12: Diferencia de E_{act} (kcal.mol⁻¹) para la ciclización 5-*exo* vs 6-*endo*.

112, R	B3LYP	M062X
	ΔG_{act} ($\Delta E_{act} = E_{act\ 6-endo} - E_{act\ 5-exo}$)	ΔG_{act} ($\Delta E_{act} = E_{act\ 6-endo} - E_{act\ 5-exo}$)
112q, CH ₃	1,5	1,5
112p, F	1,0	0,9
112o, H	1,3	1,3

7.4 CAPÍTULO 4: Síntesis de 9*H*-carbazoles y fenantridin-6(5*H*)-onas mediada por luz visible

7.4.1 Reactivos utilizados

Los siguientes reactivos comerciales: difenilamina, anilina, *N*-metilanilina, 4-metoxianilina, 4-*tert*-butilanilina, 4-fluoroanilina, 2-iodoanilina, 2-bromoanilina, 2-cloroanilina, cloruro de 2-iodobencilo, bromuro de 2-bromobencilo, bromuro de 2-iodobencilo, 2-naftol, iodobenceno, piridina, formaldehído, NaBH₄, éter corona, K₂CO₃, Cs₂CO₃, KO^tBu, NaO^tBu, KOH, NaH, Pd(OAc)₂, DPEphos, sulfato de dimetilo, CuI, bipyridina, 2-naftol, TEMPO, éster de Hantzsch y *p*-dinitrobenceno fueron utilizados sin previa purificación. Todos los solventes utilizados fueron de grado analítico y, particularmente, MeCN, DMSO, DMA, DMF, THF y tolueno fueron previamente destilados y secados con tamices moleculares de 3 Å.

7.4.2 Metodologías sintéticas empleadas para la obtención de los precursores

7.4.2.1 Obtención de *N*-(2-halobencil)-*N*-metil anilinas

Los precursores de interés fueron obtenidos partiendo de diferentes anilinas y llevando a cabo una primera metilación (método I), seguida de la correspondiente bencilación de la amina metilada (método H).

Método I:⁶⁰ En un tubo de Schlenk con agitación magnética se colocaron 5 mL de MeOH que fueron secados con 10 mmoles de Na metálico. Una vez purgado el sistema con N₂, se añadieron anilina (1 eq.; 2 mmoles) y formaldeído (1,4 eq.; 2,8 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado el tiempo de reacción, se agregó NaBH₄ (1 eq; 2 mmoles) calentando a 65 °C durante 24 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro y filtradas. La fase orgánica resultante fue concentrada por

presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

Método H: En un balón de reacción con agitación magnética se agregaron la correspondiente anilina metilada (1 eq.; 2 mmol) y 7,2 mL de DMF. La solución resultante fue tratada con K_2CO_3 (1 eq.; 2 mmol), éter corona (1 eq.; 2 mmol) y el haluro de bencilo correspondiente (1 eq.; 2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 120 °C durante 24 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na_2SO_4 anhidro y filtradas. La fase orgánica resultante fue concentrada por presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

7.4.2.2 Obtención de *N*-(2-halobencil)-*N*-fenil anilinas

Método J: En un balón de reacción con agitación magnética se agregaron la correspondiente difenilamina (1 eq.; 2 mmol) y 2 mL de DMSO. La solución resultante fue tratada con KO^tBu (1,1 eq.; 2,2 mmol) y el haluro de bencilo correspondiente (1 eq.; 2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a T_{amb} durante 24 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na_2SO_4 anhidro y filtradas. La fase orgánica resultante fue concentrada por presión reducida para eliminar compuestos volátiles y, finalmente, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica sobre sílica gel.

7.4.2.3 Obtención de *N*-(2-halofenil)-*N*-metil anilinas

Los precursores de interés fueron obtenidos partiendo de diferentes 2-haloanilinas y llevando a cabo una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por Pd para la obtención preliminar de diarilaminas (método K), seguida de la correspondiente metilación de las diarilaminas previamente obtenidas (método F).

Método K:⁶¹ En un tubo de Schlenk con agitación magnética se agregaron 2-haloanilina (2,4 mmoles) junto con $Pd(OAc)_2$ (0,010 mmoles) y DPEphos (0,015 mmoles). Una vez purgado el sistema con N_2 , se añadieron iodotolueno (1 eq.; 2 mmoles) seguidos de 4 mL de tolueno. La mezcla resultante fue agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente hasta observar una coloración amarilla. Finalmente, NaO^tBu sólido (2,8 mmoles) fue agregado tornando la mezcla de reacción al color rojo. El tubo de Schlenk fue purgado nuevamente con nitrógeno durante 3 minutos para, finalmente, llevar la reacción a agitación hasta alcanzar los 100 °C durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla

fue lavada con agua y extraída con diclorometano (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Luego de la remoción de los componentes volátiles por presión reducida, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel.

Método F: En un tubo de Schlenk con agitación magnética se agregaron KO^tBu (1,1 mmoles) a una solución de la diarilamina (1 mmol) en 2 mL de DMSO. Posteriormente, 3 mmoles de sulfato de dimetilo fueron lentamente agregados y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a Tamb. La mezcla luego fue lavada con agua y extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Luego de la remoción de los componentes volátiles por presión reducida, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel.

7.4.2.4 Obtención de 2-halo-*N,N*-difeníl anilinas

Los precursores de interés fueron obtenidos partiendo de diferentes 2-haloanilinas y exceso de iodobenceno llevando a cabo la metodología E catalizada por Cu.

Método L:⁶² En un tubo de Schlenk con agitación magnética conteniendo 4 mL de tolueno como solvente de reacción, se agregaron 2-haloanilina (1 eq.; 2 mmoles) junto con iodobenceno (4 mmoles), KO^tBu (3 mmoles), CuI (0,035 mmoles) y biperidina (0,035). Una vez purgado el sistema con N₂, la mezcla resultante fue agitada hasta alcanzar los 115 °C durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla fue lavada con agua y extraída con diclorometano (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Luego de la remoción de los componentes volátiles por presión reducida, el crudo resultante fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel.

7.4.2.5 Obtención de 2-halo-*N*-metil-*N*-fenil benzamidas

El precursor **134a** fue obtenido partiendo de cloruro de 2-iodobenzoílo, previamente preparado a partir de ácido 2-iodobenzoico, empleando el método M.

Método M:⁶³ En un tubo de Schlenk con agitación magnética conteniendo 5 mL de tolueno, se agregaron ácido 2-iodo benzoico (1 eq.; 2 mmoles), DMF (0,1 eq.; 0,2 mmoles) y SOCl₂ (1,5 eq.; 3 mmoles) enfriando luego la mezcla de reacción hasta 0°C durante 5 minutos. Posteriormente, se calentó a 80°C la mezcla de reacción durante 3 horas. El cloruro de 2-iodobenzoílo formado en esta etapa fue utilizado en la posterior preparación de la benzamida sin previa purificación. Como solvente de reacción en la segunda etapa, se

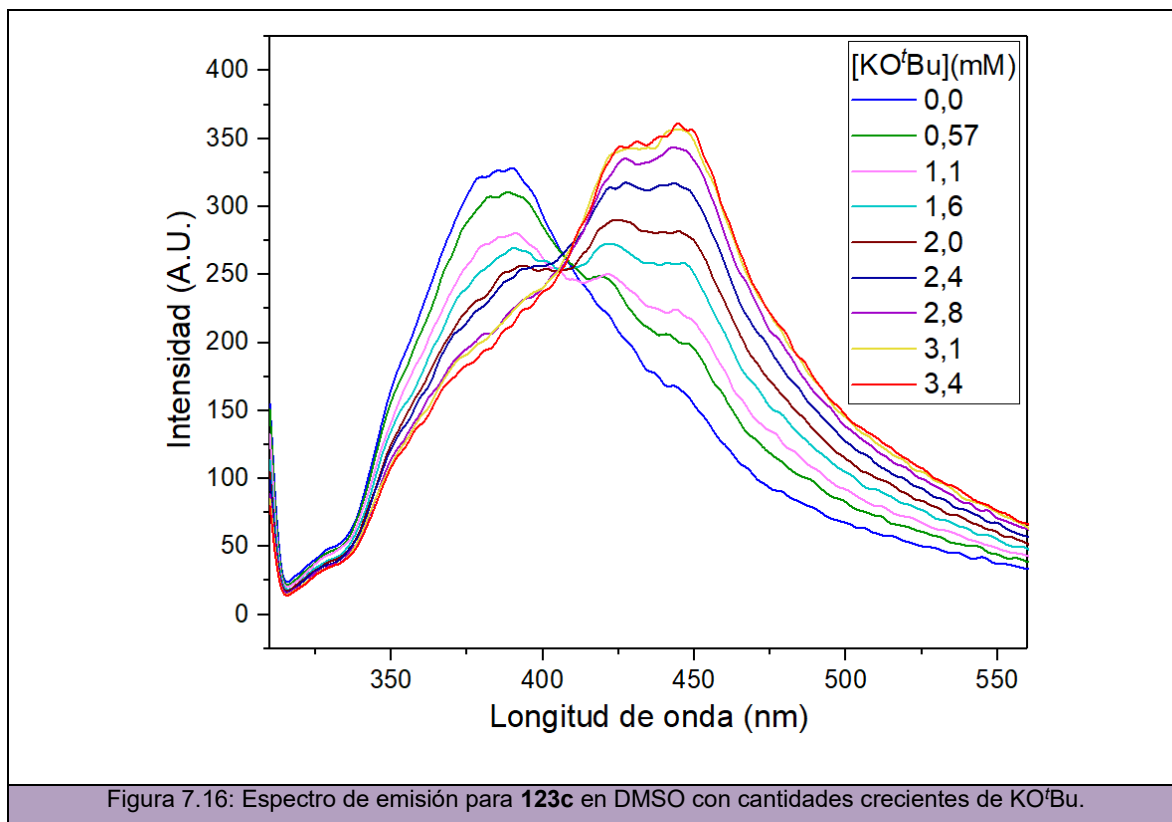
utilizó DCM (10 mL). Se agregó luego metilanilina (1 eq.; 2 mmoles) junto con trietilamina (3 eq.; 6 mmoles) enfriando la mezcla de reacción a 0°C. Pasados 5 minutos de agitación, la solución de cloruro de 2-iodobenzoílo en tolueno fue agregada agitando hasta llegar a Tamb. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío.

7.4.3 Síntesis fotoinducida de 9H-carbazoles y fenantridin-6(5H)-onas

Las reacciones de ciclización fotoinducidas para la obtención de los heterociclos nitrogenados fueron llevadas a cabo en un vial de 10 mL bajo atmósfera inerte de N₂ con agitación magnética e irradiadas con LEDs azul ($\lambda = 467$ nm, 3W) a Tamb utilizando 1 eq. de sustrato (0,1 mmol), 3 eq. de KO^tBu (0,3 mmol) en 2 mL de DMSO (previamente secado y deoxigenado). Una vez transcurrido el tiempo necesario, se agregó NH₄NO₃ y agua en exceso para finalizar la reacción. La mezcla fue luego extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL cada una). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas al vacío. Finalmente, las reacciones fueron cuantificadas por RMN ¹H utilizando 4-nitroacetofenona como estándar interno. Los carbazoles y las fenantridinonas obtenidos fueron, a su vez, purificados mediante CLAR preparativo o columna cromatográfica en sílica gel.

7.4.4 Espectroscopia de Fluorescencia

Todas las medidas fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de N₂ y a temperatura ambiente. Las soluciones de KO^tBu en DMSO fueron preparadas al momento de utilizarlas. En la Figura 7.16 se muestra el espectro de emisión correspondiente al sustrato **123c** en DMSO (línea azul) el cual presenta una $\lambda = 385$ nm. Luego, se midieron los espectros de emisión de la solución de **123c** en DMSO con cantidades crecientes de KO^tBu, observado una nueva banda de emisión a $\lambda = 445$ nm.



7.4.5 Caracterización de los precursores

***N*-2-(Bromobencil)-*N*-metilanilina (143a).**⁴¹ El compuesto fue obtenido a partir de *N*-metilanilina utilizando el método H y purificado mediante una destilación al vacío utilizando un equipo Kùgelrohr. Un aceite marrón fue aislado en un 77% de rendimiento (1,54 mmol; 425 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,57 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,26 – 7,18 (m; 3H); 7,16 – 7,08 (m; 2H); 6,76 – 6,62 (m; 3H); 4,54 (s; 2H); 3,08 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 149,3; 137,5; 132,9; 129,4 (x2); 128,5; 128,0; 127,7; 122,9; 116,8; 112,1 (x2); 57,5; 38,9. **CG-EM** (IE) *m/z* 277 (M⁺ +2; 21); 275 (M⁺; 22); 196 (26); 194 (19); 171 (22); 169 (23); 120 (100); 105 (11); 104 (18); 98 (13); 91 (16); 90 (23); 89 (15); 77 (40); 51 (12).

***N*-2-(Iodobencil)-*N*-metilanilina (143b).**⁴¹ El compuesto fue obtenido a partir de *N*-metilanilina utilizando el método H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100→95:5). Un aceite amarillo fue aislado en un 67% de rendimiento (1,34 mmol; 433 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; acetona-*d*₆) δ 7,77 (dd; *J* = 7,9; 1,0 Hz; 1H); 7,21 – 7,16 (m; 1H); 7,07 – 6,84 (m; 4H); 6,55 – 6,45 (m; 3H); 4,32 (s; 2H); 2,98 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; acetona-*d*₆) δ 150,2; 141,2; 140,6; 130,1 (x2); 129,9; 129,4; 128,6; 117,5; 113,0 (x2); 98,2; 63,0; 39,2. **CG-EM**

(IE) m/z 323 (M^+ ; 59); 217 (25); 196 (31); 194 (31); 181 (11); 180 (10); 120 (100); 105 (21); 104 (34); 98 (21); 91 (44); 90 (63); 89 (29); 78 (13); 77 (71); 65 (15); 63 (17); 51 (26).

4-Fluoro-*N*-(2-iodobencil)-*N*-metilanilina (143c). El compuesto fue obtenido utilizando los métodos I y H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (95:5). Un sólido blanco fue aislado en un 65% de rendimiento global (134,7 mg). **RMN 1H** (400 MHz; acetona- d_6) δ 7,91 (dd; $J = 7,8$; 1,1 Hz; 1H); 7,35 – 7,31 (m; 1H); 7,13 – 7,10 (m; 1H); 7,03 (ddd; $J = 7,9$; 3,9; 3,3 Hz; 1H); 6,97 – 6,92 (m; 2H); 6,67 – 6,63 (m; 2H); 4,43 (s; 2H); 3,09 (s; 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz; acetona- d_6) δ 157,5 ($J = 233$ Hz); 147,1; 140,6; 129,9; 129,7 ($J = 52$ Hz); 129,4; 128,7; 116,4 ($J = 22$ Hz); 114,2 ($J = 7$ Hz); 98,3; 63,5; 39,7. **CG-EM** (IE) m/z 342 ($M^+ + 1$; 16); 341 (M^+ ; 100); 217 (58); 214 (20); 212 (18); 138 (94); 124 (14); 123 (26); 122 (43); 97 (15); 96 (20); 95 (56); 91 (52); 90 (97); 89 (42); 77 (13); 75 (24); 65 (12); 63 (18). **EM-AR (TOF. ESI $^+$)** calculado para $C_{14}H_{14}FIN [M + H]^+$ 342,0150; encontrado 342,0132.

4-*terc*-Butil-*N*-(2-iodobencil)-*N*-metilanilina (143d). El compuesto fue obtenido utilizando los métodos I y H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con una mezcla de solventes hexano/acetato de etilo (95:5). Un sólido amarillo fue aislado en un 80% de rendimiento global (302,5 mg). **RMN 1H** (400 MHz; acetona- d_6) δ 7,90 – 7,87 (m; 1H); 7,31 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H); 7,20 (dd; $J = 6,7$; 2,3 Hz; 2H); 7,12 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,01 (dd; $J = 10,6$; 4,5 Hz; 1H); 6,63 – 6,53 (m; 2H); 4,41 (s; 2H); 3,08 (s; 3H); 1,25 (s; 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz; acetona- d_6) δ 147,9; 141,3; 140,4; 139,8; 129,7; 129,3; 128,7; 126,7 (x2); 112,8 (x2); 98,2; 63,1; 39,3; 34,3; 32,0 (x3). **CG-EM** (IE) m/z 380 ($M^+ + 1$; 10); 379 (M^+ ; 51); 365 (18); 364 (100); 217 (14); 146 (20); 118 (12); 91 (37); 90 (38); 89 (13); 77 (13); 57 (11); 50 (2). **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $C_{18}H_{21}INNa [M + Na]^+$ 402,0689; encontrado 402,0651.

***N*-(2-iodobencil)-4-metoxi-*N*-metilanilina (143e).** El compuesto fue obtenido utilizando los métodos I y H y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (98:2→90:10). Un aceite marrón fue aislado en un 87% de rendimiento global (154,9 mg). **RMN 1H** (400 MHz; acetona- d_6) δ 7,90 (dd; $J = 7,8$; 1,0 Hz; 1H); 7,32 (dd; $J = 10,8$; 4,2 Hz; 1H); 7,18 – 7,15 (m; 1H); 7,02 (ddd; $J = 7,9$; 1,7; 0,8 Hz; 1H); 6,83 – 6,76 (m; 2H); 6,68 – 6,60 (m; 2H); 4,37 (s; 2H); 3,69 (s; 3H); 3,03 (s; 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz; acetona- d_6) δ 153,0; 145,0; 141,6; 140,5; 129,8; 129,4; 129,2; 115,6 (x2); 114,8 (x2); 98,4; 63,8; 55,9; 39,8. **EM-AR (TOF-ESI $^+$)** calculado para $C_{15}H_{16}IINNaO [M + Na]^+$ 376,0169; encontrado 376,0163.

***N*-(2-(Bromobencil)-*N*-fenilnilina (145a).**⁶⁴ El compuesto fue obtenido a partir de difenilamina utilizando el método J y purificado mediante destilación al vacío utilizando un equipo Kugelrohr. Un sólido blanco fue aislado en un 23% de rendimiento (0,46 mmol; 155 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,54 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,44 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,23 (m; 5H); 7,06 (m; 5H); 6,94 (t; *J* = 7,3 Hz; 2H); 4,99 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 147,6; 137,3; 132,7; 129,3; 128,3; 128,2; 127,5; 122,3; 121,6; 120,5; 57,0. **CG-EM** (IE) *m/z* 339 (M⁺ +2; 32); 337 (M⁺; 33); 258 (42); 256 (15); 207 (21); 182 (19); 180 (17); 191 (24); 169 (37); 168 (100); 167 (71); 166 (21); 90 (24); 89 (18); 77 (47); 51 (23).

***N*-(2-(Iodobencil)-*N*-fenilnilina (145b).** El compuesto fue obtenido a partir de difenilamina utilizando el método J y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (98:2→95:5). Posteriormente fue necesaria una segunda purificación con cromatrotón eluyendo con hexano (300 mL). Un sólido blanco fue aislado en un 37% de rendimiento (0,36 mmol; 142,1 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; acetona-*d*₆) δ 7,90 (dd; *J* = 7,9; 1,1 Hz; 1H); 7,46 – 7,43 (m; 1H); 7,34 – 7,23 (m; 5H); 7,07 – 6,93 (m; 7H); 4,89 (s; 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; acetona-*d*₆) δ 148,8; 141,0 (x2); 140,6; 130,4(x4); 130,0; 129,5; 129,1; 122,7(x2); 121,5(x4); 97,9; 62,9. **CG-EM** (IE) *m/z*. 386 (M⁺ + 1; 23); 385 (M⁺; 100); 258 (32); 256 (32); 217 (29); 182 (13); 180 (20); 168 (59); 167 (48); 166 (23); 165 (15); 152 (13); 115 (12); 104 (15); 92 (10); 91 (19); 89 (29); 77 (87); 65 (13); 63 (15); 51 (46). **EM-AR (TOF-ESI⁺)** calculado para C₁₉H₁₆INNa [M + Na]⁺ 408,0220; encontrado 408,0208.

2-Bromo-*N*-metil-*N*-fenilnilina (123a).⁶⁵ El compuesto fue obtenido utilizando los métodos K y F y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→90:10). Un aceite amarillo fue aislado en un 34% de rendimiento (0,67 mmol; 176 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 7,66 (dd; *J* = 8,0; 1,3 Hz; 1H); 7,35 – 7,22 (m; 2H); 7,21 – 7,07 (m; 3H); 6,75 (t; *J* = 7,3 Hz; 1H); 6,57 (dd; *J* = 8,7; 0,8 Hz; 2H); 3,22 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 148,7; 147,1; 134,3; 130,6; 129,1 (x2); 127,9; 124,4; 117,9 (x2); 113,6; 39,1. **CG-EM** (IE) *m/z* 263 (M⁺ +2; 31); 261 (M⁺; 31); 182 (42); 181 (15); 180 (21); 168 (14); 167 (100); 166 (12); 104 (17); 91 (54); 90 (29); 84 (13); 78 (10); 77 (69); 76 (20); 75 (14); 65 (10); 63 (18); 51 (43); 50 (14);

2-Iodo-*N*-metil-*N*-fenilnilina (123b).⁶⁵ El compuesto fue obtenido utilizando los métodos K y F y purificado mediante una destilación al vacío con un equipo Kugelrohr. Un aceite marrón fue aislado en un 10% de rendimiento (0,1 mmol; 28,7 mg). **CG-EM** (IE) *m/z* 309 (M⁺; 56); 182 (37); 181 (25); 180 (26); 168 (18); 167 (100); 166 (14); 139 (13); 115 (11); 104

(17); 91 (44); 90 (20); 84 (16); 78 (14); 77 (61); 76 (18); 73 (21); 63 (16); 55 (11); 51 (36); 50 (12).

2-Bromo-*N,N*-difenilnilina (123d).⁶⁶ El compuesto fue obtenido utilizando el método L y purificado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite marrón fue aislado en un 33% de rendimiento (0,66 mmol; 214 mg). **CG-EM** (IE) m/z 325 ($M^+ + 2$; 39); 323 (M^+ ; 40); 245 (19); 244 (100); 243 (35); 242 (19); 241 (19); 167 (35); 166 (55); 140 (11); 139 (13); 122 (21); 121 (24); 115 (11); 77 (18); 51 (18).

2-Iodo-*N*-metil-*N*-fenilbenzamida (134a). El compuesto fue obtenido utilizando el método M y purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 → 70:30). Un aceite marrón fue aislado en un 63% de rendimiento (1,26 mmol; 424,1 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 7,65 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,23 – 7,06 (m; 6H); 7,04 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,84 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 3,51 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 170,3; 143,4; 142,6; 139,3; 129,8; 129,1 (x2); 128,7; 127,4; 127,3 (x2); 127,2; 93,8; 37,5. **CG-EM** (IE) m/z 337 (M^+ ; 34); 231 (100); 210 (47); 203 (22); 105 (20); 104 (23); 77 (59); 76 (76); 51 (21); 50 (23).

7.4.6 Caracterización de los productos obtenidos

5-Metil-fenantridin-6(5H)-ona (129a).⁶³ El compuesto fue aislado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc (100:0 → 80:20). Un aceite marrón fue aislado en un 36% de rendimiento (0,036 mmol; 7,6 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; CDCl_3) δ 8,55 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 8,28 (dd; $J = 7,9$; 3,7 Hz; 2H); 7,75 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,62 – 7,51 (m; 2H); 7,42 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 7,32 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); 3,82 (s; 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; CDCl_3) δ 161,8; 138,2; 133,7; 132,5; 129,7; 129,1; 128,1; 125,8; 123,4; 122,6; 121,8; 119,5; 115,2; 30,1. **CG-EM** (IE) m/z 210 ($M^+ + 1$; 15); 209 (M^+ ; 100); 208 (21); 181 (15); 180 (28); 179 (10); 178 (31); 152 (27); 151 (13); 105 (11); 90 (17); 89 (12); 77 (16); 76 (26); 75 (10); 63 (16); 50 (5).

5-Fenil-fenantridin-6(5H)-ona (129b).⁶⁷ El compuesto fue aislado mediante CLAR preparativo eluyendo con MeOH. Un aceite amarillo fue aislado en un 35% de rendimiento (0,035 mmol; 9,5 mg). **RMN ^1H** (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (dd; $J = 28,2$; 8,0 Hz; 2H); 8,33 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,90 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,62 (dq; $J = 13,7$; 7,5 Hz; 5H); 7,41 – 7,28 (m; 4H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,6; 138,9; 138,2; 133,8; 133,3; 130,2; 129,6; 129,3; 128,8; 128,5; 128,1; 125,3; 123,7; 122,8; 122,7; 118,4; 116,5. **CG-EM** (IE) m/z 272 ($M^+ + 1$; 15); 271 (M^+ ; 78); 270 (100); 241 (19); 151 (13); 136 (13); 121 (34); 51 (14).

2-terc-5-Metil-fenantridin-6(5H)-ona (129c).⁶⁸ El compuesto fue aislado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc (100:0 → 80:20). Un aceite amarillo fue aislado en un 32% de rendimiento (0,028 mmol; 7,3 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,58 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 8,33 (dd; *J* = 10,5; 5,1 Hz; 2H); 7,78 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,65 – 7,56 (m; 2H); 7,39 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 3,83 (s; 3H); 1,46 (s; 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 161,8; 145,4; 136,1; 134,0; 132,4; 129,2; 127,9; 127,3; 125,9; 121,6; 119,7; 118,9; 115,0; 34,7; 31,6 (x3); 30,1. **CG-EM** (IE) *m/z* 265 (M⁺; 35); 251 (20); 241 (19); 250 (100); 111 (13); 97 (17).

2-Fluoro-5-metil-fenantridin-6(5H)-ona (129d).⁶³ El compuesto fue aislado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc (100:0 → 70:30). Un aceite amarillo fue aislado en un 17% de rendimiento (0,017 mmol; 4 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,56 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 8,18 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,95 (dd; *J* = 9,7; 2,8 Hz; 1H); 7,78 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,63 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,44 – 7,34 (m; 1H); 7,32 – 7,27 (m; 1H); 3,82 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 159,9; 157,5; 134,7; 132,8; 132,7; 129,3; 128,8; 124,1; 122,0; 120,9; 116,9 (*J* = 23 Hz); 116,7 (*J* = 8 Hz); 109,5 (*J* = 24 Hz); 30,4. **CG-EM** (IE) *m/z* 228 (M⁺ +1; 16); 227 (M⁺; 100); 226 (23); 199 (13); 198 (29); 197 (14); 196 (31); 170 (22); 114 (11); 99 (16); 89 (12); 85 (21); 76 (10); 75 (11).

2-Metoxi-5-metil-fenantridin-6(5H)-ona (129e).⁶³ El compuesto fue aislado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc (100:0 → 70:30). Un aceite amarillo fue aislado en un 35% de rendimiento (0,035 mmol; 8,5 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,56 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 8,22 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,79 – 7,71 (m; 2H); 7,59 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,36 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,15 (dd; *J* = 9,1; 2,8 Hz; 1H); 3,94 (s; 3H); 3,81 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 161,4; 155,3; 133,4; 132,4; 129,2; 128,3; 126,1; 121,8; 116,7; 116,4; 107,4; 55,9; 30,2. **CG-EM** (IE) *m/z* 240 (M⁺ +1; 17); 239 (M⁺; 97); 225 (17); 224 (100); 196 (25); 178 (16); 167 (17); 153 (14); 152 (11); 139 (15); 127 (15); 126 (11); 120 (11); 101 (12); 77 (10); 76 (10); 75 (13); 63 (10).

9-Metil-9H-carbazol (118a).⁶⁹ El compuesto fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo (100:0→90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 20% de rendimiento (0,02 mmol; 4 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,09 (d; *J* = 7,8 Hz; 2H); 7,46 (ddd; *J* = 8,2; 7,2; 1,1 Hz; 2H); 7,37 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,23 (dd; *J* = 11,4; 4,3 Hz; 2H); 3,81 (s; 3H). **CG-EM** (IE) *m/z* 182 (M⁺ +1; 14); 181 (M⁺; 100); 180 (69); 152 (21); 140 (11); 90 (41); 77 (17); 76 (17); 63 (14).

9-Fenil-9H-carbazol (118b).⁷⁰ El compuesto fue purificado mediante columna cromatográfica en sílica gel eluyendo con un gradiente de solventes hexano/acetato de etilo

(100:0→90:10). Un sólido blanco fue aislado en un 84% de rendimiento (0,08 mmol; 19 mg). **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃) δ 8,08 (d; *J* = 7,8 Hz; 2H); 7,48 – 7,42 (m; 2H); 7,35 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,24 – 7,19 (m; 2H); 3,78 (s; 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz; CDCl₃) δ 141,1 (x2); 125,8 (x2); 122,9 (x2); 120,4 (x2); 119,0 (x2); 108,5 (x2); 29,1. **CG-EM** (IE) *m/z*: 244 (M⁺ +1; 19); 243 (M⁺; 100); 242 (21); 241 (25); 120 (16); 51 (11).

7.5 CAPÍTULO 5: Estudio fotocatalítico de rutilo en TiO₂: Reacciones de homoacoplamiento de Ullmann

7.5.1 Preparación de los catalizadores

7.5.1.1 Transformación de anatasa a rutilo

Los catalizadores de TiO₂ conteniendo diferentes fracciones de rutilo/anatasa fueron preparados a partir de 2 g de polvo de TiO₂ comercial (*Degussa P25*) mediante calentamiento convencional en un horno a diferentes temperaturas durante 1 o 2 horas y en atmósfera de aire. Luego del tratamiento térmico, los catalizadores fueron enfriados a temperatura ambiente.

7.5.1.2 Síntesis de nanopartículas de Pd@TiO₂

Utilizando condiciones previamente reportadas,⁷¹ las nanopartículas de Pd@TiO₂ fueron preparadas mediante fotodeposición de las NPs de Pd sobre los catalizadores de TiO₂ previamente preparados. Para ello, 500 mg de los catalizadores **162a-I** fueron dispersados en 200 mL de agua MilliQ con 25 mg de PdCl₂ (25 mg para 3%p/p) y sonicados durante 20 minutos. Una vez sonicada, la muestra se irradió en un fotorreactor UVA *Luzchem* durante 8 horas agitando vigorosamente. La mezcla de reacción fue centrifugada y lavada con agua MilliQ tres veces para eliminar por completo el PdCl₂ sin reaccionar. Finalmente, los polvos resultantes de Pd@TiO₂ (**163a-I**) fueron secados durante 24 horas en un desecador al vacío. Las nanopartículas resultaron ser de color gris oscuro o gris claro dependiendo de la cantidad de rutilo presente (Figura 7.17).

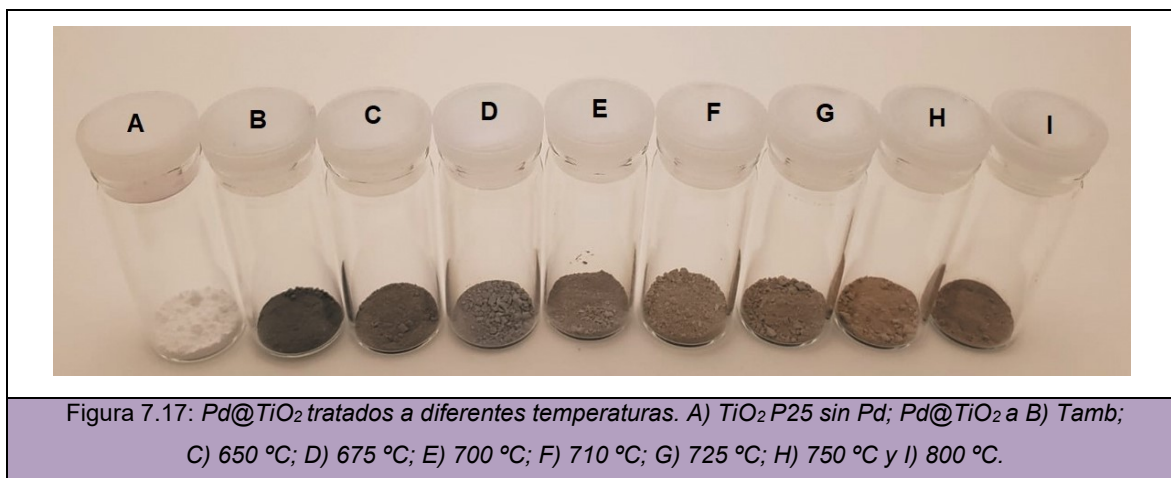


Figura 7.17: Pd@TiO₂ tratados a diferentes temperaturas. A) TiO₂ P25 sin Pd; Pd@TiO₂ a B) Tamb; C) 650 °C; D) 675 °C; E) 700 °C; F) 710 °C; G) 725 °C; H) 750 °C y I) 800 °C.

7.5.2 Caracterización de los catalizadores

Tal como se describió en el Capítulo 5, los catalizadores fueron caracterizados mediante difracción de rayos X (XRD), espectroscopia de reflectancia difusa (DR), espectroscopia RAMAN y espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES).

7.5.3 Actividad fotocatalítica

La actividad fotocatalítica de los catalizadores preparados fue evaluada utilizando condiciones de reacción previamente reportadas en literatura.⁷² Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo de reacción de cuarzo con agitación magnética partiendo de 20 mg del catalizador (**163a-I**); 0,10 mmol (26 mg) de 4-iodo benzoato de metilo y 0,20 mmol (65 mg) de Cs₂CO₃ en 4 mL de THF anhidro. La mezcla resultante fue sonicada durante 10 minutos antes de purgarla con Argón durante otros 10 minutos más. Una vez sonicada y purgada, la reacción fue irradiada utilizando LEDs de $\lambda = 368$ nm y $\lambda = 455$ nm. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue filtrada, extraída con acetato de etilo (3 alícuotas de 30 mL) y lavada una vez con agua bidestilada. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro y filtradas. La cuantificación de conversiones y rendimientos del producto de homoacoplamiento obtenido se llevó a cabo mediante RMN ¹H utilizando dimetil sulfona como estándar. El rendimiento del producto de reducción fue obtenido mediante CG-MS utilizando *tert*-butilbenceno como estándar.

7.6 REFERENCIAS

- 1 A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-wolff, M. Gray-goodrich, H. Campbell and M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, **83**, 757–766.

- 2 P. O. Miranda, J. M. Padrón, J. I. Padrón and J. Villar, *ChemMedChem*, 2006, **1**, 323–329.
- 3 O. Ottoni, R. Cruz and R. Alves, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 13915–13928.
- 4 K. Wang and Z. Liu, *Synth. Commun.*, 2010, **40**, 144–150.
- 5 R. Sword, S. O'Sullivan and J. A. Murphy, *Aust. J. Chem.*, 2013, **66**, 314–322.
- 6 S. K. Nayak, *Synthesis*, 2000, **11**, 1575–1578.
- 7 S. J. Ryan, C. L. Francis and G. Paul Savage, *Aust. J. Chem.*, 2013, **66**, 874–881.
- 8 S. O'Sullivan, E. Doni, T. Tuttle and J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 474–478.
- 9 J. M. Keith, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2722–2725.
- 10 L. Hergert, M. Nieto, M. Becerra, I. Albesa and M. Mazzieri, *Letf. Drug Des. Discov.*, 2008, **5**, 313–318.
- 11 M. Abid, L. Teixeira and B. Török, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 4047–4050.
- 12 T. Kurisaki, T. Naniwa, H. Yamamoto, H. Imagawa and M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 1871–1874.
- 13 Z. Liu and R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 3198–3209.
- 14 M. Nasrollahzadeh, A. Rostami-Vartooni, A. Ehsani and M. Moghadam, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2014, **387**, 123–129.
- 15 M. Islam, S. Mondal, P. Mondal, A. S. Roy, K. Tuhina, M. Mobarok, S. Paul, N. Salam and D. Hossain, *Catal. Letters*, 2011, **141**, 1171–1181.
- 16 R. Adams and L. M. Werbel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5799–5803.
- 17 J. Miller, *J. Org. Chem.*, 1964, **19**, 1708–1715.
- 18 Y. Wang, G. Ouyang, J. Zhang and Z. Wang, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7912–7914.
- 19 T. Ogata and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13848–13849.
- 20 D. A. Wilson, C. J. Wilson, C. Moldoveanu, A. Resmerita, P. Corcoran, L. M. Hoang, B. M. Rosen and V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1800–1801.
- 21 C. G. Dong and Q. S. Hu, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 5057–5060.
- 22 D. P. Mould, C. Alli, U. Bremberg, S. Cartic, A. M. Jordan, M. Geitmann, A. Maiques-Diaz, A. E. McGonagle, T. C. P. Somerville, G. J. Spencer, F. Turlais and D. Ogilvie, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 7984–7999.
- 23 H. Y. Wang, X. Q. Pu and X. J. Yang, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 13103–13110.
- 24 W. C. P. Tsang, R. H. Munday, G. Brasche, N. Zheng and S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7603–7610.
- 25 Deziel, R.; Ajamian, A. PCT Int. Appl. WO 2008074132 A1 20080626, 2008.
- 26 M. J. West, B. Thomson, J. C. Vantourout and A. J. B. Watson, *Asian J. Org. Chem.*, 2020, **9**, 364–367.
- 27 E. Rosatelli, A. Carotti, M. Ceruso, C. T. Supuran and A. Gioiello, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 3422–3425.
- 28 F. Schoenebeck, J. A. Murphy, S. Zhou, Y. Uenoyama, Y. Miclo and T. Tuttle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13368–13369.
- 29 M. E. A. Berg, J. B. Naams, L. C. Hautala, T. A. Tolvanen, J. P. Ahonen, S. Lehtonen and K. Wähälä, *ACS Omega*, 2020, **5**, 1430–1438.

- 30 Takeshi, N.; Masaru, W.; Masakatsu, N.; Yoshimitsu, T.; Jotaro, K. JP2000 345067 A20001212, 2000.
- 31 Tabuchi, T.; Yamamoto, T.; Nakayama, M. WO 2000065913 A1 20001109, 2000.
- 32 Y. Fu, Q. Z. Li, Q. S. Xu, H. Hügel, M. P. Li and Z. Du, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **48**, 6966–6970.
- 33 Z. Zhang, Y. H. Liu, X. Zhang and X. C. Wang, *Tetrahedron*, 2019, **75**, 2763–2770.
- 34 J. L. Garca Ruano, A. Parra, L. Marzo, F. Yuste and V. M. Mastranzo, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 2905–2910.
- 35 L. Wang, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **131**, 5471–5475.
- 36 M. Irshad, M. A. Abbasi, Aziz-Ur-Rehman, S. Rasool, S. Z. Siddiqui, I. Ahmad, M. Ashraf, M. A. Lodhi and S. B. Jamal, *Asian J. Chem.*, 2014, **26**, 1151–1160.
- 37 J. Chen, J. Wu and T. Tu, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2017, **5**, 11744–11751.
- 38 M. Huang, Y. Li, Y. Li, J. Liu, S. Shu, Y. Liu and Z. Ke, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 6213–6216.
- 39 Y. Shang, K. Jonnada, S. L. Yedage, H. Tu, X. Zhang, X. Lou, S. Huang and W. Su, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 9547–9550.
- 40 S. Yoshida, K. Igawa and K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 19358–19361.
- 41 C.-L. Sun, Y.-F. Gu, W.-P. Huang and Z.-J. Shi, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 9813–9815.
- 42 H. Zheng, X. Shan, J. Qu and Y. Kang, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 3310–3313.
- 43 A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey and H. Adams, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9430–9443.
- 44 L. Campeau, M. Parisien, A. Jean and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 581–590.
- 45 Y. Tanji, N. Mitsutake, T. Fujihara and Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 10314–10317.
- 46 M. L. Read and L. Gundersen, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1311–1316.
- 47 A. Ahmed, S. Dhara and J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1673–1676.
- 48 G. He, Jing-yao; Bai, Qi-Fan; Jin, Chengan; Feng, *Synlett*, 2018, **29**, 2311–2315.
- 49 Y. He, X. Zhang, L. Cui, J. Wang and X. Fan, *Green Chem.*, 2012, **14**, 3429–3435.
- 50 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1998, **98**, 5648–5662.
- 51 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account.*, 2008, **120**, 215–241.
- 52 J. Chai and M. Head-gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 6615–6620.
- 53 F. Weigend, R. Ahlrichs and F. K. Gmbh, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 3297–3305.
- 54 K. A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll and M. Dolg, *J. Chem. Phys.*, 2003, **119**, 11113–11123.
- 55 B. P. Pritchard, D. Altarawy, B. Didier, T. D. Gibson and T. L. Windus, *J. Chem. Inf. Model.*, 2019, **59**, 4814–4820.
- 56 G. Scalmani and M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 114110–114115.
- 57 S. Grimme, C. Bannwarth, S. Dohm, A. Hansen, J. Pisarek, P. Pracht, J. Seibert and F. Neese, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 14763–14769.
- 58 S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, **15**, 2847–2862.
- 59 P. Pracht, F. Bohle and S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, **22**, 7169–7192.

- 60 J. Barluenga, A. M. Bayon and G. Asensio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1334–1335.
- 61 M. E. Budén, V. A. Vaillard, S. E. Martin and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4490–4498.
- 62 N. M. Patil, A. A. Kelkar and R. V Chaudhari, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2004, **223**, 45–50.
- 63 S. Sharma, M. Kumar, S. Sharma, O. S. Nayal, N. Kumar, B. Singh and U. Sharma, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 8536–8544.
- 64 R. Cano, J. M. Pérez, D. J. Ramón and G. P. McGlacken, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 1043–1050.
- 65 S. Lin, X. He, J. Meng, H. Gu, P. Zhang and J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **18**, 443–447.
- 66 W. C. Chen, Y. Yuan, Z. L. Zhu, S. F. Ni, Z. Q. Jiang, L. S. Liao, F. L. Wong and C. S. Lee, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 4541–4544.
- 67 Y. Moon, E. Jang, S. Choi and S. Hong, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 240–243.
- 68 F. Liu, H. Venter, F. Bi, S. Semple, J. Liu, C. Jin and S. Ma, *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **27**, 3399–3402.
- 69 S. Lin, X. He, J. Meng, H. Gu, P. Zhang and J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **18**, 443–447.
- 70 A. C. Hernandez-Perez and S. K. Collins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 1–6.
- 71 A. Elhage, A. E. Lanterna and J. C. Scaiano, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 250–255.
- 72 N. Marina, A. E. Lanterna and J. C. Scaiano, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 7593–7597.