

...“La ciencia no es solo una disciplina de razón, sino también de romance y pasión”...

Stephen Hawking



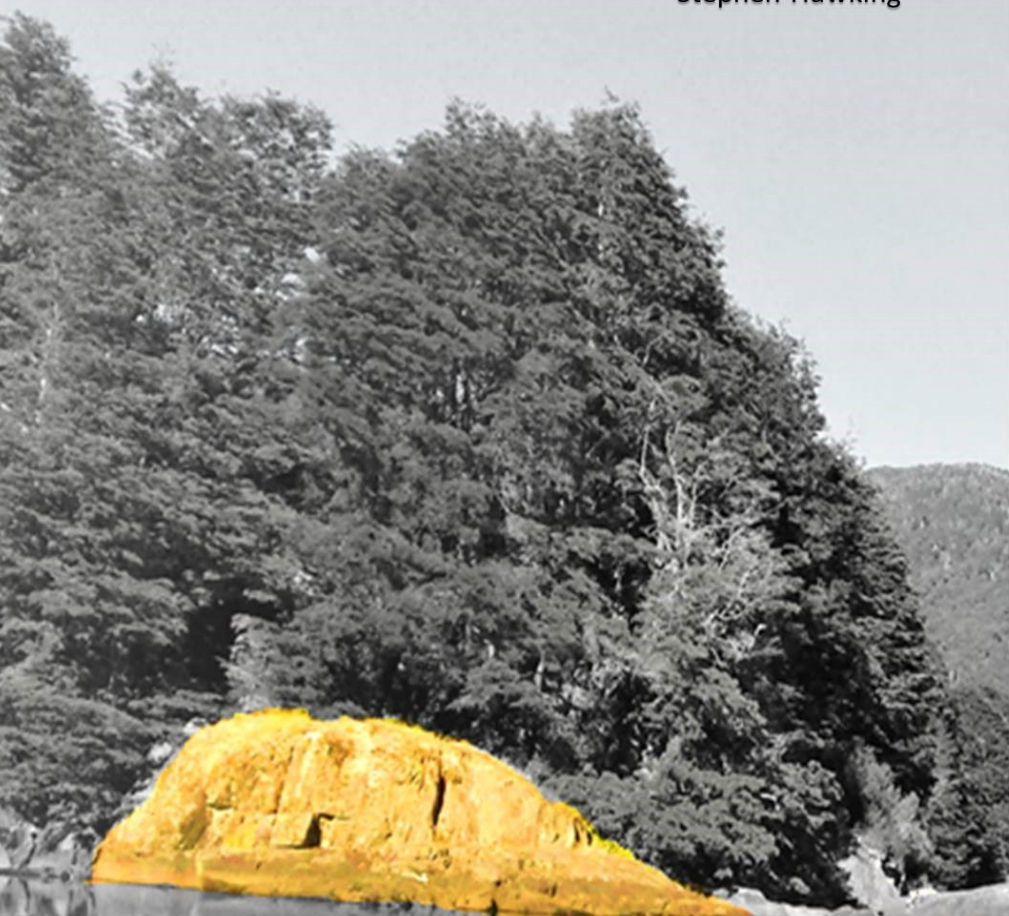
Tesis Doctoral

2018

Walter D. Guerra

Tesis Doctoral

**SÍNTESIS DE HETEROCICLOS VÍA
REACCIONES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA:
NUEVAS ESTRATEGIAS DE ARILACIÓN
INTRAMOLECULAR**



Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica

Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba



Walter D. Guerra
2018

Tesis Doctoral

**Síntesis de heterociclos vía reacciones
de transferencia electrónica:
Nuevas estrategias de arilación
intramolecular**



Lic. Walter D. Guerra

Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC)

Tesis Doctoral

Síntesis de heterociclos vía reacciones de transferencia electrónica: Nuevas estrategias de arilación intramolecular

Directora

Dra. Silvia M. Barolo

Comisión evaluadora:

Dra. Silvia I. Lane

Dr. Alfredo Quevedo

Dra. María E. Budén

Dr. Teodoro Kaufman

Instituto de Química de Rosario (IQUIR)

Universidad Nacional de Rosario

AGRADECIMIENTOS

Finalizar esta etapa de mi vida significó un esfuerzo muy grande, pero estoy feliz de haberlo compartido con todas esas personas que, a lo largo de estos más de cinco años, me han alentado, escuchado, soportado y levantado más de una vez para poder hoy estar acá.

A la primera persona que le voy a agradecer y dedicar este trabajo de tesis es a Adriana, ella no solo fue jefa y directora, sino que fue una compañera y una gran profesora, hoy no le toca compartir este momento conmigo pero sé que desde allá arriba está feliz de que termine. Es imposible que no se me llenen los ojos de lágrimas en ese momento, porque aprendí a su lado, me tuvo paciencia para que aprenda, entienda y madure como químico y como persona. Siempre me acuerdo de vos Adriana por ser como eras: especial, pasional y única, sé que has estado conmigo en ese último esfuerzo y desde acá van un muchas gracias.

Silvia, este párrafo es tuyo, nuestra relación ha sido especial estos años, hemos sido amigos, enemigos y compañeros, y muchas veces las tres en simultáneo. No solo te vi crecer como directora sino también como persona todos estos años y te agradezco por guiarme y estar a mi lado en la mesada siempre que lo necesite y siempre enseñándome a ser independiente. Ya han pasado varios años que trabajamos juntos y estoy feliz de ser tu primer “hijo” académico (acordate que yo llegue antes que los tuyos). Te quiero mucho como persona y te agradezco tantos años de paciencia y esfuerzo en conjunto para poder terminar este proyecto.

A la comisión asesora de tesis (Adriana, Dra. Lane, Fredy, Euge) por guiarme en cada charla de seguimiento, dar su aporte y hacer que este trabajo de tesis mejore con todas sus correcciones y sugerencias. A Teodoro Kaufman por aceptar evaluar esta tesis y ser parte de este proyecto.

La siguiente persona que le voy a agradecer es al Dr. Rossi, por ser mi “padre” académico y estar cada vez que necesitaba discutir cualquier cosa (química, ciencia, experiencias) o solo para guiarnos cuando no teníamos respuestas, por esa calma y confianza que me ha transmitido estos años, gracias por dejarme crecer y siempre motivarme a más.

A Euge, porque con esa energía contagias a todo el mundo, has sido compañera, amiga, asesora, evaluadora y un millón de cosas más este tiempo, no me alcanzan las palabras

para agradecerte las tardes, las horas y el tiempo que me has dedicado. Vos me llevaste al Lab 107 alla por Marzo del 2010 y me ayudaste a dar los primeros pasos en el laboratorio, siempre te estaré agradecido por eso y por enseñarme a hacer mejor química y ser mejor persona.

A los Javi's (Guatavino y Bardagi), uno al principio y el otro después, ambos me han discutido todo lo que se me ocurría y me han ayudado a entender la química y pensar un sistema desde tantos puntos de vista que jamás lo hubiera podido hacer, también gracias por transformarse en mis amigos cuando lo necesite.

A mis compañeros de laboratorio de antes: Gise, Caro, Vicky, Pauli, Natividad, Sol, Jorge, y los de ahora Sofi, Mica, Diego, Gaby, por hacer de esta experiencia algo divertido, en compañía y generar un ambiente donde uno tenga ganas de ir todos los días un millón de horas durante ya más de cinco años. Uno no solo los aprecia por ser compañeros sino porque cada uno se ha transformado en mi amigo y en personas especiales que me llevo para siempre.

Al resto del grupo de seminario, en primer lugar a los que se han transformado en mis amigos y que me han ayudado químicamente o me han dado una mano cuando necesite discutir algo. A los profes del grupo (Sandra, Ana, Alicia, Juan, Tere) porque sus criticas siempre me han ayudado a mejorar y a aprender de cada sistema que les he presentado. A los chicos del Lab 101 porque fui un agregado más durante mucho tiempo Lili, Patri, Marce, Pupi, Pencho, Andrea, Cari. A los Peñeñory's Silvia, Adrian, Wilbert, Lidia, Juampi, Dani, Nacho, Flor, Luci, Gaby, Fabri.

Al resto del departamento de química orgánica y particularmente a los que me llevo como especiales: Manu, Cari, Vivi, Fede, Luri, Ivi, Fabri, Vir, Cande, Lucas, David, Claudio, Diana, Cata. A los secretarios Quique y Gloria por la paciencia que nos tienen a todos.

A Maurice y a José, mis jefes de Lyon y San Cristóbal de La Laguna no solo por recibirme en sus laboratorios sino por permitirme trabajar con ellos y debatir par a par. En Francia me traje un amigo, Chérif, que no sólo me acompaño en el lab sino que generamos una amistad afuera de el y me ayudo a que mi experiencia allá sea de lo mejor. En Canarias, el grupo humano del Dr. Padrón no sólo me permitió integrarme a ellos sin problema sino que se generó un ambiente muy lindo de trabajo donde le doy las gracias a todos, José, Irene, Alexis, Gabriela.

Dentro de mis amistades, creo que todos los que me conocen un poco saben que existe un grupo que se llama "las chicas de Walter" (Ju, Lau y Cande), ellas son mis tres pilares,

tres personas hermosas que me han acompañado en todo, en mis alegrías, en mis crisis, en mis llantos, en la tesis y en la vida, son más que mis amigas, las quiero con el alma y a las tres me las llevo en el alma para siempre.

A los infradotados (Ivi, mi Pepi, Manu, Fati, Cari, Guido, Luri, Juampi, Claudio, Flor) y a sus derivados (Lucas, Cande, Fabri, Adri) porque jamás me sentí tan identificado con un grupo como con ustedes, especiales, divertidos, teatreros, copados y eufóricos así los quiero locos y felices, espero brindar con todos ustedes cerca o a la distancia. Quiero dedicarle unas palabras a ese torbellino de energía y pelos coloreados que no solo me recibió en su casa, sino que también me prestó a sus amigos e hizo de mi estancia en las Canarias un hermoso mes.

A los Sucundan's Bar (Pauli, Flori, Andy, Ale, Vale, Flor f) por ser de esos amigos incondicionales que están siempre ahí. En especial a Andy por tomarse el tiempo de ayudarme con la tapa de esta tesis y a Flori por ayudarme a hacer catarsis en el pasillo. Aca me falta Lina, quien no solo me ha ayudado a hacer catarsis sino también me soporto en tierras europeas.

A mi padre de las ruedas, Claudio porque si hay alguien que me ha visto caerme es él y no solo me ha enseñado como caer en patines, sino me ha enseñado a levantarme una y mil veces, en la vida y aprender que siempre se puede y hay que ir siempre por más. A los amigos que me trajeron las ruedas (Anitaclara, Noe, Mariana, Anaclara, Cacha, Nare, Claudia, Dario, Bianca, Santi, Rodri, Nico, Fede, Kyara).

A las chicas de Sanma (Yami, Mari y Marianita) porque no importa la distancia ni el tiempo que este ausente o que no nos veamos nuestra amistad es eterna y siempre desde allá me mandan buena energía. A Sole, Nico y Gise por seguir estando año tras año y quererme pese a mi locura.

A un grupo de personas muy importantes que no son un grupo pero que han formado parte de esta etapa, algunos más cerca, otros más lejos, pero que me han enseñado a respetarme y valorarme a mi mismo, ha creer en mi y me animado en esta última etapa y a lo largo de la tesis (Yane, Ángel, Gabriel, Joaquín, Santi, Jose, Fede, ...).

A los chicos de la summer por hacer de esa experiencia algo inolvidable y en especial a Leandro y Cintia (te quiero así, loca y divertida siempre).

Después de agradecerle a mis directoras, compañeros, amigos del laboratorio, amigos de la facu, amigos de las ruedas y amigos de la vida, voy a agradecer a mi familia, lo más importante, no solo son mi motor de cada día, sino que me dan ganas de siempre ir por más en la vida, madurar, crecer y sentir que no hay límites. En primer lugar a mis papis, porque

mamá y papá juntos se han apoyado en todos mis proyectos y jamás hubiera logrado esto sin su cariño incondicional, no importa donde me vaya o donde este ellos están siempre presentes. No solo me enseñaron a ser valiente y enfrentarme a mis miedos, sino que me han enseñado a ser mejor persona y a entender que todo se puede, con paciencia y esfuerzo, que todo llega y que puedo, aunque las personas nos digan que no. Al Ale porque no debe ser fácil tener un hermano así de loco pero vos estas siempre ahí cuando te necesito y a la Romi por formar parte de nuestra familia . A mi primo Jose, al Uri y a Vane (no hay forma que te termine nunca de agradecer por todo el tiempo que te tomaste en cambiar color por color conmigo de estas casi 320 hojas), por ser parte de mi vida y ser mi familia aca en Córdoba donde me acompañan y comparten conmigo siempre, gracias. A Guille y Rafa por ser mis primas y tías por adopción personal, me encanta compartir con ustedes y las quiero viviendo en Córdoba. Al resto de mi familia y amigos del sur (mis abuelos, Meli, Tano, Tino, Nayo, Lucia, Olga, Viole, la Gra, Ivan, mis primas nina, catu y chiti, mi tia china, Juani, Juansito, Cande, Nancy, Edit, Laurita, Ángeles) por siempre mandarme buena onda, fuerza y ganas de seguir adelante.

Por último, recordar a todos esos profesores que durante la carrera me motivaron a estudiar y aprender, y en particular a quien hago responsable de que haya seguido esta profesión, Patricia, por sembrar la semilla de la Química a las 15 años en mi, gracias. Espero ser así de influyente el día de mañana. A mi ayudante preferido, Andrés (muchos años ayudándome y dejándome enseñarte).

Es imposible de que no me olvide de alguien pero quiero decirles que a todos aquellos que me han ayudado de una o de otra forma les estoy agradecido y este proyecto no hubiera sido posible sin todas esas pequeñas ayudas, palabras de aliento que uno recibe y que lo motivan a seguir adelante.

...“Soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de fantasía”...

Marie Curie

INDICE GENERAL DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 Introducción: Heterociclos	5
1.2 Síntesis Orgánica.....	5
1.2.1 Síntesis de heterociclos	7
1.3 Reacciones de Transferencia Electrónica (TE).....	8
1.3.1 Formación de radicales a través de procesos redox	9
1.4 TE en sistemas aromáticos	11
1.5 Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$)	12
1.5.1 Aspectos mecanísticos.....	12
1.5.1.1 Etapa de Iniciación	14
1.5.1.2 Etapa de propagación	18
1.5.1.3 Etapa de terminación	19
1.5.2 Sustratos o electrófilos	20
1.5.3 Nucleófilos	21
1.5.3.1 Nucleófilos derivados de Nitrógeno	21
1.6 Sustitución Homolítica Aromática (SHA).....	24
1.7 Arilación intramolecular: Síntesis de heterociclos.....	25
1.7.1 $S_{RN}1$ intramolecular	26
1.7.1.1 Acople intramolecular C- C.....	27
1.7.1.2 Acople intramolecular C- N	32
1.7.2 SHA intramolecular.....	34
1.8 Objetivos generales del trabajo de tesis	36
1.8.1 Objetivos específicos	36
1.8.1.1 Acople intramolecular C-N	36
1.8.1.2 Acople intramolecular C-C.....	38
1.9 Referencias	40

CAPÍTULO II: SÍNTESIS DE CARBAZOLES VÍA ACOPLE INTRAMOLECULAR C-N FOTOINDUCIDO. ESTUDIO COMPUTACIONAL

2.1. Introducción	51
2.2. Antecedentes de síntesis de carbazoles	52
2.2.1 Síntesis de carbazoles a través de acople intramolecular C-N	53
2.2.1.1 Acople intramolecular C-N mediante catálisis con metales de transición	54
2.2.1.2 Acople intramolecular C-N libre de metales de transición	55
2.3. Objetivos específicos	57
2.4 Resultados y discusión	59
2.4.1 Síntesis de precursores: Halo-bifenil-aminas	59
2.4.1.1 Síntesis de halo-bifenil-aminas empleando reacciones de Suzuki - Miyaura	59
2.4.1.2 Síntesis de halo-bifenil-aminas a través de arilación de aminas	62
2.4.2 Síntesis de 9 <i>H</i> -carbazoles y derivados	63
2.4.3 Síntesis de <i>N</i> -fenil carbazoles	68
2.4.4 Estudio computacional	72
2.4.4.1 Introducción	72
2.4.4.2 Estudio de aniones de bifenlaminas	73
2.4.4.3 Estudio de aniones de <i>N</i> -fenil-bifenlaminas	80
2.5 Conclusiones	82
2.6 Referencias	83

CAPÍTULO III: ESTUDIO DE LA FOTOSUSTITUCIÓN DE 2'-HALO-BIFENIL-2-AMINAS

3.1 Introducción	93
3.2 Fotofísica y fotoquímica en química orgánica	93
3.2.1 Procesos fotofísicos moleculares	94
3.2.2 Fenómenos de atenuación de la fluorescencia	96
3.2.3 Rendimiento cuántico	98

3.3 Sustitución nucleofílica aromática fotoinducida	99
3.4 Objetivos específicos.....	104
3.5 Resultados y discusión	105
3.5.1 Estudio de reactividad	105
3.5.2 Estudio fotofísico.....	108
3.5.2.1 Obtención de propiedades fotofísicas de aniones de bifenilamina	108
3.5.2.2 Obtención de constantes de desactivación de fluorescencia	112
3.5.2.3 Estudio teórico de la TE.....	116
3.5.3 Medidas de longitud de cadena	118
3.6 Conclusiones	120
3.7 Agradecimientos.....	122
3.8 Referencias	122

CAPÍTULO IV: SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES A TRAVÉS DEL ACOPLE INTRAMOLECULAR C-N FOTOINDUCIDO DE FORMAMIDINAS

4.1 Introducción	131
4.2 Metodologías de síntesis de bencimidazoles	131
4.3 Objetivos específicos	134
4.4 Resultados y discusión	135
4.4.1 Síntesis de formamidinas.....	135
4.4.2 Síntesis de <i>N</i> -aril-bencimidazoles	136
4.4.3 Estudio computacional de la arilación intramolecular C-N	140
4.5 Conclusiones parciales y proyecciones	142
4.6 Agradecimientos.....	143
4.7 Referencias	143

CAPÍTULO V: SÍNTESIS DE DIBENZOTIACINAS: ALCANCE SINTÉTICO, DERIVATIZACIÓN Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

5.1. Introducción	151
-------------------------	-----

5.2 Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos	152
5.3 Anticancerígenos	154
5.4 Antecedentes de síntesis de dibenzotiacinas	156
5.5 Objetivos específicos	159
5.6 Resultados y discusión	161
5.6.1 Síntesis de precursores: <i>N</i> -aril-o-halo-sulfonamidas.....	161
5.6.1.1 Síntesis a través de catálisis con Cobre	161
5.6.1.2 Síntesis mediante sustitución de grupo sulfonilo	164
5.6.2 Síntesis de dibenzotiacinas.....	167
5.6.2.1 Fotoestimulación empleando luces LED.....	176
5.6.3 Estudio computacional.....	178
5.6.4 Derivatización de dibenzotiacinas	181
5.6.5 Evaluación biológica de dibenzotiacinas y derivados	184
5.6.5.1 Ensayos de actividad antiproliferativa	186
5.7 Conclusiones	192
5.8 Agradecimientos	196
5.9 Referencias.....	196

CAPÍTULO VI: SÍNTESIS DE INDOLES Y AZAINDOLES TETRACÍCLICOS: ARILACIÓN INTRAMOLECULAR DE METILCETONAS. ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIÓN

6.1. Introducción	207
6.2 Antecedentes de síntesis de indoles 3,4 fusionados	208
6.3 Objetivos Específicos	213
6.4 Resultados y discusión.....	214
6.4.1 Síntesis de precursores	214
6.4.1.1 Acetilación.....	215
6.4.1.2 Protección	215
6.4.1.3 Reacción de Suzuki-Miyaura	216
6.4.2 Reacciones de ciclización: Arilación intramolecular de metilcetonas	219

6.4.3 Estudio del mecanismo de reacción de la arilación intramolecular	227
6.5 Conclusiones	233
6.6 Agradecimientos	234
6.7 Referencias	234

CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES GENERALES

7.1 Conclusiones generales.....	239
7.2 Publicaciones de este trabajo de tesis.....	244

CAPÍTULO VIII: SECCIÓN EXPERIMENTAL

8.1 Procedimientos y métodos generales	249
8.1.1 Instrumental de análisis y caracterización.....	249
8.1.2 Métodos de cuantificación	250
8.1.3 Metodologías y materiales generales	250
8.1.4 Reacciones fotoinducidas	251
8.1.4.1 Reacción fotoestimulada en DMSO	251
8.1.4.2 Reacción inhibida en DMSO	252
8.1.4.3 Reacción oscura en DMSO	252
8.1.4.4 Reacción fotoestimulada en amoníaco líquido	252
8.1.4.5 Reacción fotoestimulada empleando luces LED.....	253
8.1.5 Cálculos computacionales.....	253
8.2 Capítulo II	254
8.2.1 Reactivos utilizados	254
8.2.2 Métodos de obtención de 2-halo-bifenil-2-aminas	255
8.2.2.1 Síntesis de Halo-bifenil-aminas empleando la reacción de Suzuki.....	255
8.2.2.2 Síntesis de Halo-bifenil-aminas vía arilación de aminas	256
8.2.3 Caracterización de 2-halo-bifenil-2-áminas obtenidas	256
8.2.4 Caracterización de 9 <i>H</i> -carbazoles obtenidos	261
8.2.5 Método de obtención de <i>N</i> -fenil 2-halo-bifenil-2-aminas	266

8.2.6 Caracterización de <i>N</i> -fenil 2-halo-bifenil-2-aminas obtenidas	267
8.2.7 Caracterización de 9-fenil-9 <i>H</i> -carbazoles obtenidos.....	269
8.2.8 Sección de cálculos teóricos.....	271
8.3 Capítulo III.....	271
8.3.1 Reactivos utilizados.....	271
8.3.2 Métodos de irradiación.....	271
8.3.3 Medidas espectroscópicas	271
8.3.3.1 Espectroscopia UV-Vis	272
8.3.3.2 Titulación espectrofluorimétrica.....	273
8.3.3.3 Espectros de excitación y emisión	275
8.3.3.4 Rendimiento cuántico de fluorescencia	276
8.3.4 Rendimientos cuánticos totales	279
8.3.5 Cálculos de TE empleando Teoría de Marcus – Hush.....	280
8.3.6 Caracterización de precursores y productos.....	280
8.4 Capítulo IV.....	281
8.4.1 Síntesis de precursores	281
8.4.2 Caracterización de precursores	282
8.4.3 Caracterización de <i>N</i> -aril-bencimidazoles.....	283
8.5 Capítulo V.....	284
8.5.1 Metodologías de preparación de <i>N</i> -aril-o-halo-sulfonamidas.....	284
8.5.1.1 Síntesis a través de catálisis con Cobre	284
8.5.1.2 Síntesis mediante sustitución de grupo sulfonilo	284
8.5.2 Caracterización de <i>N</i> -aril-o-halo-sulfonamidas obtenidas	285
8.5.3 Reacciones de cierre de anillo	292
8.5.3.1 Espectroscopia UV-Vis de 19a y su correspondiente anión	292
8.5.4 Caracterización de dibenzotiacinas obtenidas.....	293
8.5.5 Derivatización o funcionalización de dibenzotiacinas	299
8.5.5.1 <i>N</i> -Sustitución de dibenzotiacinas.....	299
8.5.5.2 Nitración de dibenzotiacinas	300
8.5.5.3 Bromación de dibenzotiacinas.....	300
8.5.6 Caracterización de dibenzotiacinas derivatizadas y/o funcionalizadas.....	301

8.5.7 Medidas de actividad biológica.....	305
8.6 Capítulo VI	306
8.6.1 Síntesis de precursores.....	306
8.6.1.1 Métodos de acetilación de indol y azaindol.....	306
8.6.1.2 Caracterización de productos acetilados	307
8.6.1.3 Método de protección de indol y azaindol acetilados.....	307
8.6.1.4 Caracterización de productos acetilados protegidos	308
8.6.1.5 Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki – Miyaura.....	308
8.6.1.6 Caracterización de precursores	310
8.6.2 Reacciones de ciclización	315
8.6.2.1 Caracterización de productos de ciclización	316
8.6.3 Medidas electroquímicas.....	318
8.7 Referencias	319

ABREVIATURAS

1,2 DCE: 1,2-dicloroetano

A: Especie aceptora de electrones

AcOEt: Acetato de etilo

AcOH: Ácido acético

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AE: Afinidad electrónica

AIBN: Azo-bis-isobutironitrilo

ArX: Halogenuro de arilo

CDCl₃: Cloroformo deuterado

CG: Cromatografía gaseosa

CG-EM: Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas

CH₂Cl₂: Diclorometano

COSY: Correlated spectroscopy

CTC: Complejo de transferencia de carga

d: doblete

D: Especie donadora de electrones

dba: Dibenzalacetona

dd: doble doblete

DFT: Density Functional Theory: Teoría del Funcional de la Densidad

DMA: Dimetilacetamida

DME: Dimetoxietano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DPEphos: bis-[2-(difenilfosfino)fenil]éter

dt: doble triplete

DTBN: di-*t*-butilnitróxido

E°: Potencial de reducción estándar

Ec.: Ecuación

EM: Espectro de masas

equiv: equivalente

ET: Estado de transición

EtOH: Etanol

fac-Ir(bpy)₃: *fac*-tris(2-fenilpiridin)iridio

GDE: Grupo donador de electrones

GTE: Grupo tomador de electrones

HNO₃: Ácido nítrico

HOMO: Orbital molecular ocupado de mayor energía (Highest Occupied Molecular Orbital)

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión (high performance liquid chromatography)

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

hν: fotoestimulación

KNH₂: Amiduro de potasio

LDA: di-Isopropilamiduro de litio

LUMO: Orbital molecular desocupado de menor energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

m/z: relación masa/carga

m: multiplete

m-DNB: m-dinitrobenceno

MeCN: Acetonitrilo

MeOH: Metanol

MO: Microondas

Na₂SO₄: Sulfato de sodio

NaH: Hidruro de sodio

NBS: *n*-Bromosuccinimida

NH₃(liq): Amoníaco líquido

NH₄NO₃: Nitrato de amonio

Nu⁻: Nucleofilo

OAc: Acetato

P.f.: Punto de fusión

p-DNB: *p*-dinitrobenceno

Ph: Fenilo

PPh₃: Trifenilfosfina

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RNu: Producto de sustitución

Ru(bpy)₃Cl₂: tris(bipiridina)RuCl₂,

s.a.: Singlete ancho

s: Singlete

SEP: Superficie de energía potencial

SHA: Sustitución Homolítica Aromática (HAS en ingles, Homolityc Aromatic Substitution)

SHAB: Sustitución Homolítica Aromática promovida por base

S_N(TE)Ar: Sustitución Nucleofílica Aromática por TE desde estados excitados

S_N: Sustitución nucleofílica

S_N2*: Sustitución Nucleofílica bimolecular fotoinducida

S_NAr: Sustitución Nucleofílica Aromática

SPhos: diciclohexil(2',6'-dimetoxi-2-bifenil)fosfina

S_{RN}1: Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular

t: Triplete

***t*-BuOK:** Terbutóxido de potasio

td: Triple doblete

TE: Transferencia Electrónica

TED: Transferencia Electrónica Disociativa

TEF: Transferencia Electrónica Fotoinducida

Temp amb: Temperatura ambiente

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi

THF: Tetrahidrofurano

tt: triple triplete

X: Halogenuro

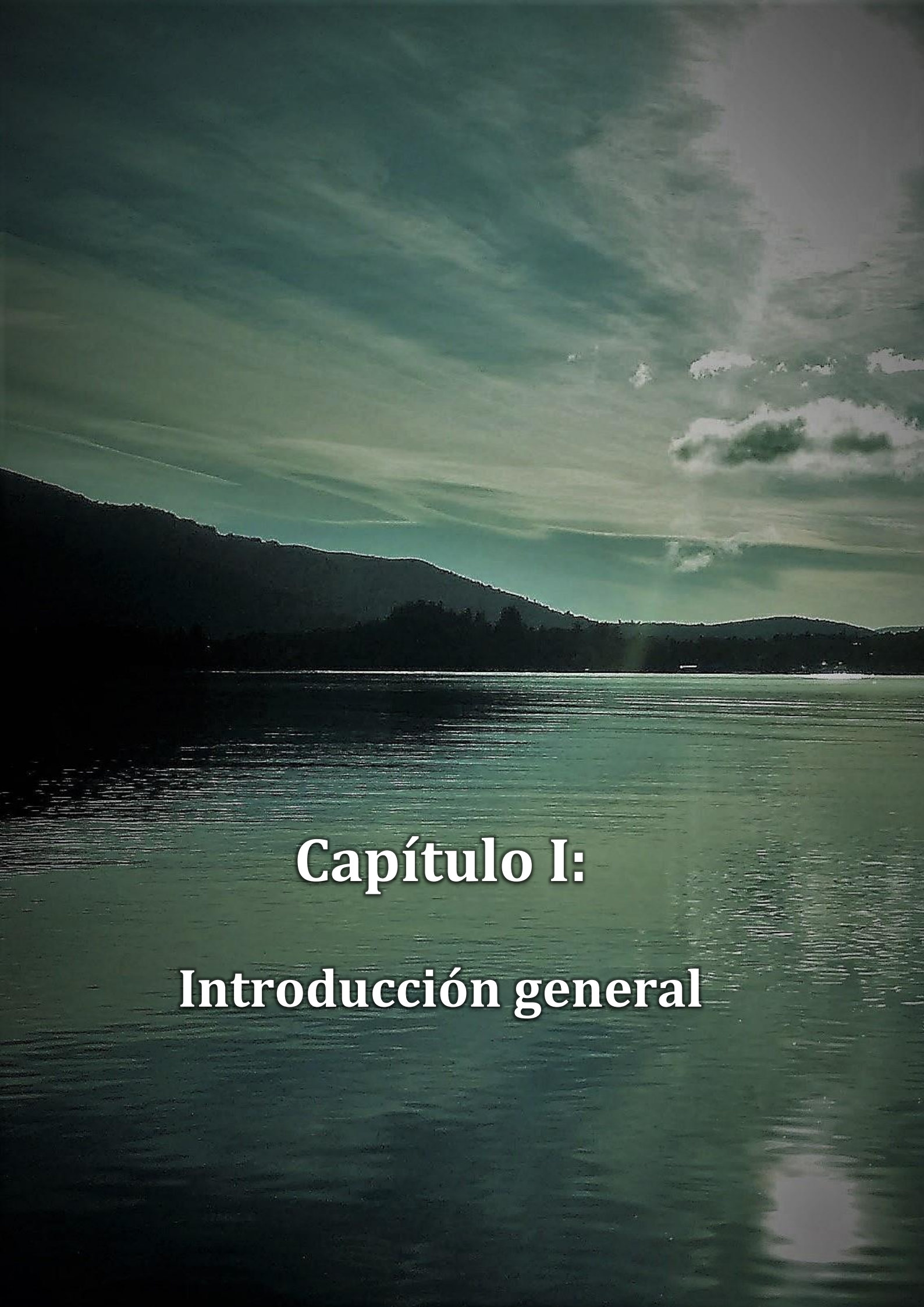
XPhos: 2-Di-diclohexil-fosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo

δ: Desplazamiento químico

λ: Longitud de onda

τ: Tiempo de vida

φ: Rendimiento cuántico



Capítulo I:

Introducción general

TABLA DE CONTENIDOS

1.1 Introducción: Heterociclos	5
1.2 Síntesis Orgánica	5
1.2.1 Síntesis de heterociclos	7
1.3 Reacciones de Transferencia Electrónica (TE).....	8
1.3.1 Formación de radicales a través de procesos redox.....	9
1.4 TE en sistemas aromáticos	11
1.5 Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$)	12
1.5.1 Aspectos mecanísticos	12
1.5.1.1 Etapa de Iniciación	14
1.5.1.2 Etapa de propagación.....	18
1.5.1.3 Etapa de terminación	19
1.5.2 Sustratos o electrófilos.....	20
1.5.3 Nucleófilos	21
1.5.3.1 Nucleófilos derivados de Nitrógeno.....	21
1.6 Sustitución Homolítica Aromática (SHA).....	24
1.7 Arilación intramolecular: Síntesis de heterociclos.....	25
1.7.1 $S_{RN}1$ intramolecular	26
1.7.1.1 Acople intramolecular C- C	28
1.7.1.2 Acople intramolecular C- N.....	32
1.7.2 SHA intramolecular	34
1.8 Objetivos generales del trabajo de tesis.....	36
1.8.1 Objetivos específicos.....	36
1.8.1.1 Acople intramolecular C-N.....	36
1.8.1.2 Acople intramolecular C-C.....	38
1.9 Referencias	40

1.1 INTRODUCCIÓN: HETEROCICLOS

Los heterociclos son compuestos orgánicos cíclicos en los cuales al menos un átomo de carbono es sustituido por otro elemento, un heteroátomo. Los heteroátomos más frecuentes involucrados en estos compuestos son nitrógeno, oxígeno y azufre.¹ Los heterociclos se extienden en numerosas áreas de la ciencia incluyendo la química, la bioquímica, la farmacia y los materiales, entre otras. Existen estructuras heterocíclicas distribuidas en el mundo biológico (Figura 1.1) donde se pueden mencionar carbohidratos (ribosa, **A**) ácidos nucleicos (adenina, **B**), alcaloides (cafeína, **C**), antibióticos (penicilina G, **D**), vitaminas (Niacinamida ó Vitamina B₃, **E**), entre otros.²

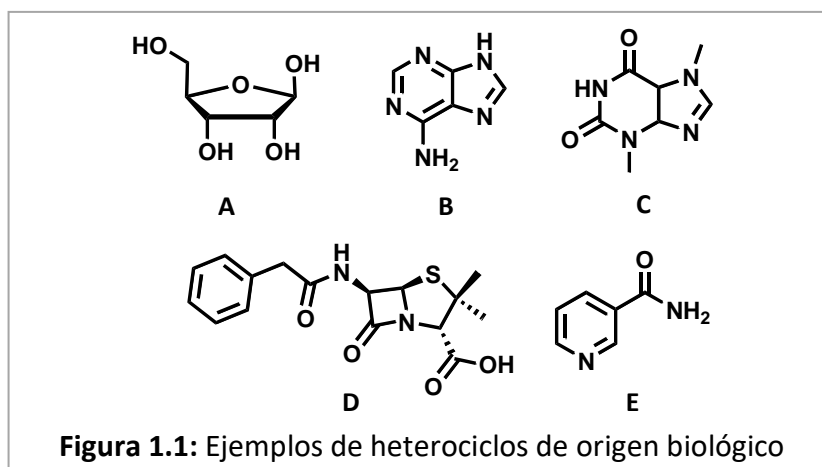


Figura 1.1: Ejemplos de heterociclos de origen biológico

Como se mencionó anteriormente, los heterociclos constituyen un área de importancia para la química medicinal. Esta disciplina ha tenido un marcado desarrollo, al establecer descriptores moleculares y cabezas de serie o compuestos “líderes”, con el objetivo de desarrollar nuevas moléculas bioactivas. La química medicinal requiere del constante aporte de la química orgánica, la cual desarrolla constantemente protocolos de síntesis, modificación y funcionalización de heterociclos. De esta forma, mediante la interdisciplina de ambas áreas se puede incrementar la actividad biológica de un determinado compuesto, el cual poseerá potenciales aplicaciones farmacológicas.³

1.2 SÍNTESIS ORGÁNICA

La síntesis orgánica comprende el área, dentro de la química orgánica, donde se lleva a cabo la planificación, desarrollo y optimización de reacciones químicas con el objetivo de

obtener una molécula en particular. En la planificación de una síntesis es importante considerar que se debe partir de sustancias precursoras fácilmente disponibles. El número de pasos necesarios en una síntesis orgánica dependerá del grado de complejidad de la molécula orgánica que se desee obtener. Puede ocurrir que para un compuesto en particular existan numerosas estrategias de síntesis. La elección de la metodología dependerá de la sencillez, la eficiencia y la versatilidad del protocolo en cuestión.

Una tendencia actual es enmarcar el desarrollo de una síntesis orgánica en el ámbito de la química “verde”, la cual posee doce principios que permiten analizar procesos y establecer qué tan “verde” puede ser una reacción química, un proceso industrial o un producto:⁴

- 1. Prevención:** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez generado.
- 2. Economía atómica:** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, los materiales usados durante el proceso.
- 3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4. Generar productos eficaces pero no tóxicos:** Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia, a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5. Reducir el uso de sustancias auxiliares:** Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, aditivos), y en el caso de que se utilicen se procurará que sean lo más inocuas posible.
- 6. Disminuir el consumo energético:** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico. De esta forma, se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
- 7. Utilización de materias primas renovables:** Se buscarán materias primas preferiblemente renovables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
- 8. Evitar la derivatización innecesaria:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de protección, modificación temporal de procesos físicos y/o químicos).
- 9. Potenciación de la catálisis:** Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), en vez de reactivos estequiométricos.

10. Generar productos biodegradables: Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real: Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente, para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

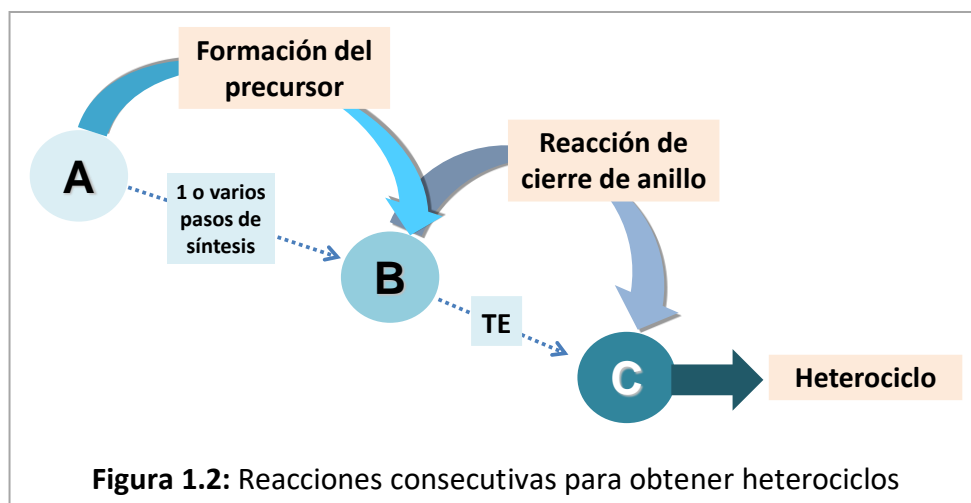
Llevar a cabo una síntesis orgánica “ideal” que cumpla los principios de la química verde es una tarea utópica. Sin embargo, el paradigma actual consiste en emplear la mayor cantidad posible de estos principios y modificar los protocolos pre-existentes para que se adapten a metodologías medioambientalmente más amigables.

1.2.1 SÍNTESIS DE HETEROCICLOS

Los compuestos heterocíclicos, tal como se mencionó previamente, poseen una amplia gama de aplicaciones: en numerosos productos farmacéuticos, agroquímicos y de uso veterinario; se utilizan como aditivos, antioxidantes, inhibidores de la corrosión, como colorantes y pigmentos; entre otras aplicaciones. Por lo tanto, es razonable que, actualmente, gran parte de las investigaciones en síntesis orgánica involucren el diseño y desarrollo de nuevos protocolos para obtener compuestos heterocíclicos. La síntesis de estos compuestos se extiende desde el nivel básico de investigación hasta el área industrial.

Una estrategia empleada en síntesis orgánica para obtener heterociclos consiste en llevar a cabo reacciones consecutivas o en cascada, donde el producto de una reacción es el reactivo de la siguiente. En esta estrategia, el heterociclo se forma tras llevar a cabo una secuencia de reacciones previamente diseñada, aplicando conceptos de retrosíntesis.¹ A lo largo de este trabajo de tesis, se emplearán reacciones consecutivas para obtener como producto final un heterociclo (Figura 1.2). La estrategia planteada involucra en primera instancia la formación de un precursor **B**, partiendo de sustancias comerciales **A**, empleando reacciones polares de química clásica o distintas reacciones catalizadas, en uno o más pasos de síntesis. El precursor **B** llevará a cabo la reacción intramolecular, etapa clave para obtener

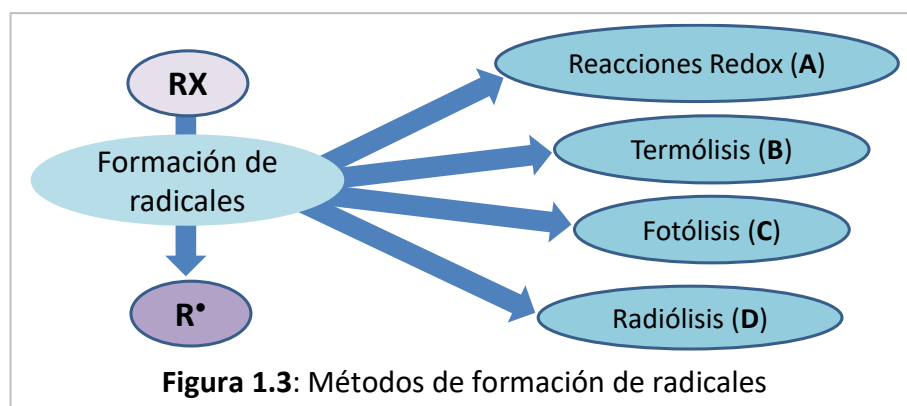
el heterocíclico **C** (Figura 1.2). La reacción de cierre de anillo, se llevará a cabo empleando reacciones de Transferencia Electrónica (TE), empleando novedosas estrategias de arilación intramolecular para obtener distintos núcleos heterocíclicos.



1.3 REACCIONES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA (TE)

Las reacciones de Transferencia Electrónica (TE) son un tipo de reacción química elemental que participa en numerosas áreas de la ciencia, incluyendo la síntesis orgánica, la bioquímica, las fuentes renovables de energía, los equipos de almacenamiento de energía, los sensores, entre otros campos de aplicación.⁵

Una TE está involucrada en procesos redox, es decir, cuando ocurre un proceso de oxidación-reducción desde una entidad química (ión, átomo o molécula) a otra. Los procesos redox o de TE constituyen una importante clase de reacciones químicas, las cuales permiten describir procesos como la combustión, la respiración celular o la fotosíntesis.⁶ Las reacciones redox (A) constituyen uno de los métodos de generación de radicales más ampliamente empleados, conjuntamente con la termólisis (B), la fotólisis (C) y la radiólisis (D) (Figura 1.3).⁷



La termólisis (B, Figura 1.3) implica la formación de radicales aplicando calor, por lo cual requiere de moléculas que tengan Energías de Disociación de Enlace (EDE) de aproximadamente 40 - 50 kcal/mol. La termólisis se suele dar en moléculas con enlaces covalentes lábiles que puedan disociarse en condiciones suaves como lo son los azocompuestos, peróxidos, ésteres de nitritos, ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridonas, entre otros. Estos compuestos, suelen denominarse iniciadores radicalarios y han sido extensamente empleados en síntesis para obtener numerosos compuestos de interés.⁸

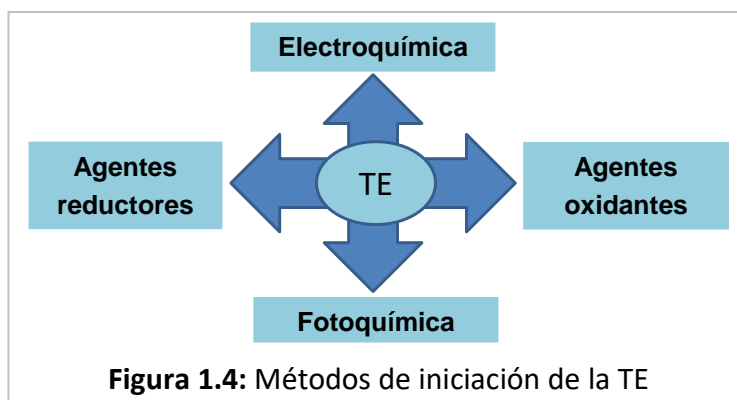
Por su parte, la fotólisis (C, Figura 1.3) permite llevar a cabo la ruptura homolítica de enlaces en compuestos como los azoalcanos o ciertos peróxidos y generar un par de radicales libres. También se ha empleado fotólisis en reacciones de TE y posterior fragmentación mesolítica. Ambas estrategias se han empleado en síntesis orgánica para construir desde complejos hidrocarburos hasta aminoácidos funcionalizados.⁹

Por su parte, la radiólisis (D, Figura 1.3) implica una radiación de alta energía (puede ser rayos x o γ). Este tipo de radiación de alta energía (varios órdenes mayor que la EDE de las moléculas) genera excitación e ionización de las moléculas en el medio. Dependiendo de la molécula inicial, la radiólisis permite la formación de radicales, los cuales llevarán a cabo su propia química.¹⁰

1.3.1 FORMACIÓN DE RADICALES A TRAVÉS DE PROCESOS REDOX

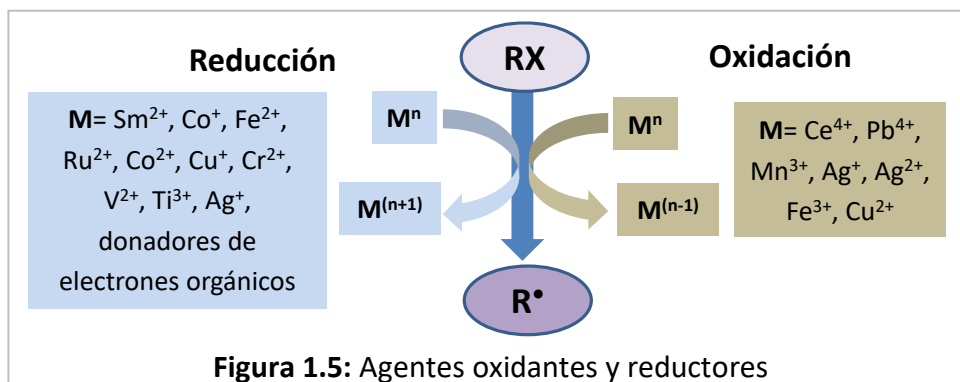
Las especies radicalarias se encuentran extensamente distribuidas en la química orgánica. Para poder emplear estas especies en protocolos de síntesis, se requiere que la generación de radicales libres sea controlada y eficiente.¹¹ Si bien existen distintos métodos de formación de radicales (Figura 1.3), los procesos redox permiten obtener una única especie radical, lo cual es una ventaja frente a la termólisis o fotólisis donde se generan dos especies

radicalarias. En un proceso redox ocurre una TE, la cual puede ser inducida mediante una fuente externa de estimulación (electroquímica o fotoquímica) o con el agregado de un aditivo (agentes reductores u oxidantes) (Figura 1.4).



Empleando electroquímica una TE puede ser inducida entre un electrodo y un reactante en solución al aplicar un potencial (o corriente). La habilidad de controlar el potencial o la corriente del electrodo es un aspecto muy importante de la electroquímica ya que permite monitorear variables en forma independiente. A su vez, la relación corriente-potencial brinda información mecanística (cinética de distintos pasos de reacción, incluyendo la TE). Asimismo, el potencial redox se puede ajustar dependiendo del material de partida. Al aplicar un dado potencial se pueden obtener especies radicalarias neutras o cargadas, las cuales pueden ser intermediarios de numerosas transformaciones sintéticas a través de la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo.¹²

Otra forma de generar especies radicalarias (R^\bullet), empleando TE, es incorporando un aditivo (por lo general un metal, M), el cual dependiendo de su naturaleza puede actuar como donador de electrones (agente reductor) o como aceptor de electrones (agente oxidante) (Figura 1.5).



En el caso de las reducciones, el precursor o molécula de interés (RX) debe aceptar un electrón proveniente de una determinada fuente, como ser sales inorgánicas derivadas de

Sm^{2+} , Co^+ , Fe^{2+} , Ru^{2+} , Co^{2+} , Cu^+ , Cr^{2+} , V^{2+} , Ti^{3+} , Ag^+ o algún donador de electrones orgánico. En cambio, cuando ocurre una oxidación, RX reacciona con un agente oxidante fuerte como son las sales de Mn^{3+} , Ce^{4+} y Ag^{2+} entre otros, para generar luego de TE, el radical correspondiente.¹³

Por último, una fuente externa de estimulación que se emplea para llevar a cabo reacciones de TE es la luz. Estos procesos de TE fotoinducidos (TEF), involucran dos moléculas, un donador (D) y un aceptor (A), y una excitación electrónica. La ecuación comúnmente empleada para determinar la energía libre de una reacción de TEF (ΔG_{TEF}) se presenta en la Ec. 1.1:

$$\Delta G_{TEF} = -\mathcal{F}[E_{Ox}(D^{*+}/D) + E_{red}(A/A^{*-})] - E_{00} - w \quad (1.1)$$

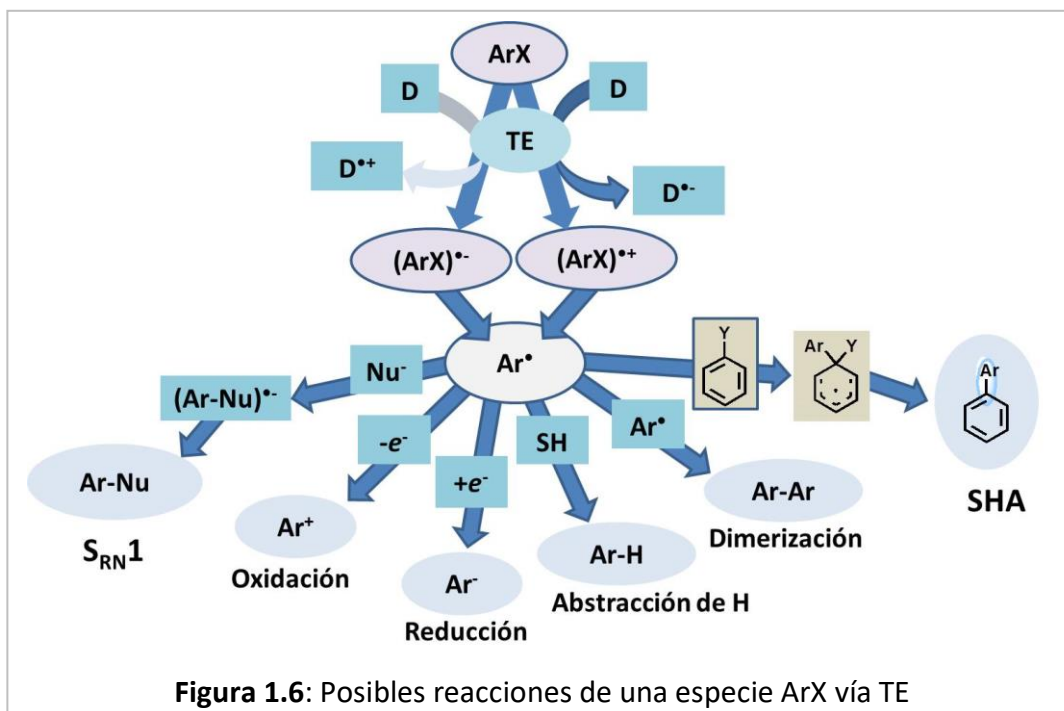
donde \mathcal{F} es la constante de Faraday, $E_{Ox}(D^{*+}/D)$ corresponde al potencial de oxidación del donador descrito por la hemicupla $D^{*+} \rightarrow D$, $E_{red}(A/A^{*-})$ se refiere al potencial de reducción del aceptor definido por la hemicupla $A \rightarrow A^{*-}$, E_{00} es la energía de excitación involucrada y w es un término asociado al trabajo electrostático que surge de la dependencia entre la polaridad del solvente y la diferencia de energía dada por la separación de cargas.¹⁴ Esta expresión se define como la ecuación de energía de Gibbs para un proceso de TEF y permite determinar cuándo un proceso de TEF será termodinámicamente favorable ($\Delta G_{TEF} < 0$).⁷

1.4 TE EN SISTEMAS AROMÁTICOS

En sistemas aromáticos, la incorporación de una carga adicional por TE consiste en procesos eficientes ya que existe una estabilización por deslocalización. Este tipo de sistemas, luego de ruptura mesolítica, forman radicales a partir de radicales cationes (mecanismo oxidativo) o radicales aniones (mecanismo reductivo) (Figura 1.6).¹⁵

Cuando el sistema aromático (ArX) reacciona, a través de un mecanismo reductivo, este recibe un electrón desde un D para formar el radical anión del ArX . Los potenciales de reducción del radical anión formado, ArX^{*-} pueden ser determinados mediante métodos electroquímicos.¹⁶ ArX^{*-} puede, por pérdida del grupo saliente (fragmentación), generar la especie radicalaria (Ar^{\bullet}). Este radical aromático puede reaccionar mediante distintos procesos (Figura 1.6) como ser: recibir un electrón y formar el anión correspondiente (reducción),

oxidarse a la especie catiónica, abstraer un átomo de hidrógeno desde el solvente (SH), dimerizar, acoplar o adicionarse a un nucleófilo (Nu^-) (sustitución). De esta forma, cuando el radical arilo reacciona con un Nu^- , forma el producto de sustitución Ar-Nu a través de un proceso de Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($\text{S}_{\text{RN}}1$). Por su parte, si el radical arilo reacciona con otra molécula aromática forma el producto de sustitución mediante el mecanismo de Sustitución Homolítica Aromática (SHA o HAS por sus siglas en inglés, Homolytic Aromatic Substitution) (Figura 1.6).



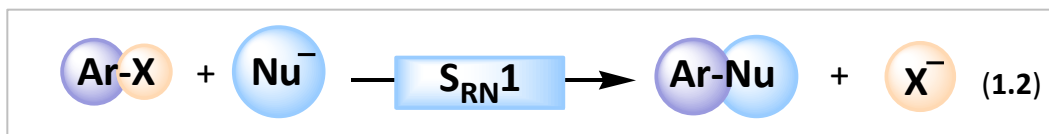
Los aspectos más relevantes de las reacciones de $\text{S}_{\text{RN}}1$ se detallarán en la sección 1.5. A su vez, una breve descripción de la SHA se realizará en la sección 1.6. Por último, se hará hincapié en ambas aproximaciones sintéticas para obtener heterociclos, particularmente en reacciones de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular, las cuales se encuentran más relacionadas a este trabajo de tesis.

1.5 SUSTITUCIÓN RADICALARIA NUCLEOFÍLICA UNIMOLECULAR ($\text{S}_{\text{RN}}1$)

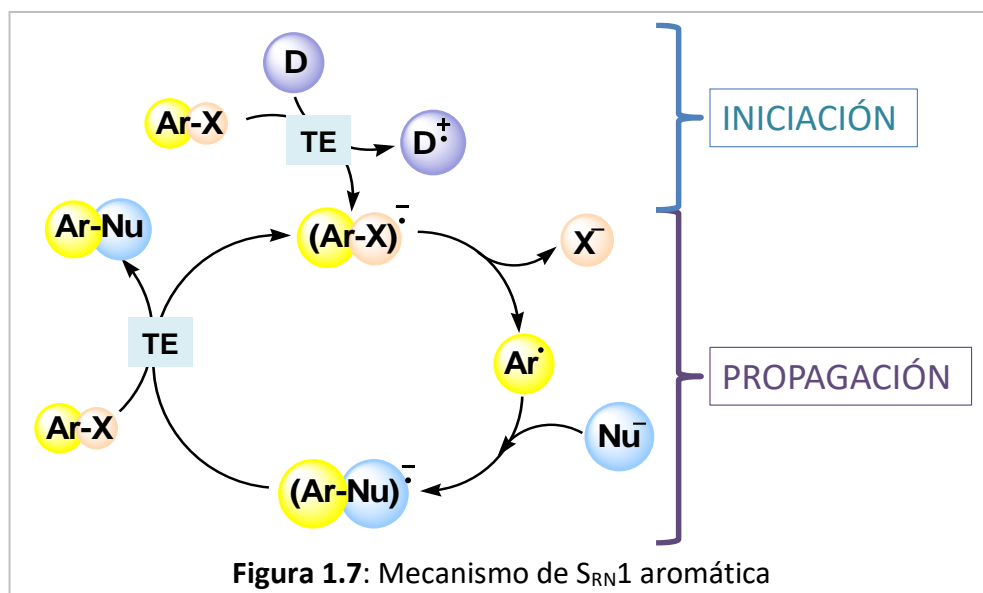
1.5.1 ASPECTOS MECANÍSTICOS

Una reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ consiste en una sustitución nucleofílica, la misma puede tener lugar en compuestos tanto aromáticos como alifáticos, que no reaccionen o lo hagan lentamente a través de mecanismos polares. Esta transformación tiene lugar a través de

procesos de TE con radicales y radicales aniones como intermediarios.¹⁷ Para el caso de compuestos aromáticos (ArX) que contiene un grupo saliente (X), en esta reacción son *ipso* sustituidos por un nucleófilo (Nu⁻) (Ec. 1.2).



Desde su descubrimiento en la década de 1970,¹⁸ la reacción de S_{RN}1 se ha empleado extensamente en química orgánica para formar nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo. El mecanismo involucrado consiste en un proceso en cadena con etapas de iniciación, propagación y terminación (Figura 1.7). Tal como se explicó previamente, para sistemas aromáticos la formación del radical puede ser en etapas. En la etapa de iniciación, una TE desde un donador (D), forma el radical anión arilo (ArX)^{•-}. Este intermediario puede fragmentar para dar el radical arilo (Ar[•]) y el anión del grupo saliente, X⁻. En algunos sistemas como los halogenuros de alquilo, la TE inicial y la fragmentación ocurre en forma simultánea a través de una TE disociativa (TED).¹⁹ El Ar[•] puede reaccionar con un Nu⁻ para dar el radical anión del producto de sustitución (ArNu^{•-}). Una TE final desde este último intermediario al sustrato inicial (ArX), regenera el radical anión del sustrato (ArX)^{•-}, que cierra el ciclo de propagación y genera el producto de sustitución final, ArNu (Figura 1.7).

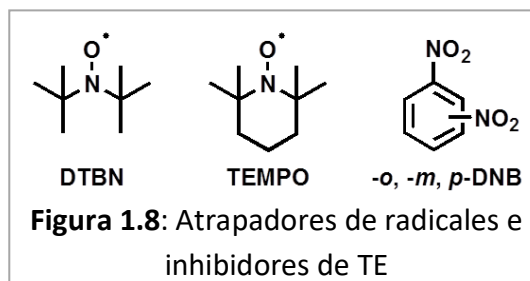


Para que ocurra una reacción de S_{RN}1 no son necesarios muchos eventos de iniciación, pero el ciclo de propagación debe ser eficiente, es decir que una vez formado el radical arilo este debería acoplar, transferir y regenerar el intermediario para que la propagación continúe. De esta forma, la reacción puede ser exitosa, sin poseer una buena iniciación.

Dado que el proceso global consiste en un mecanismo en cadena la reactividad total o el rendimiento cuántico global de la reacción (ϕ_{global}) depende de las etapas de iniciación, propagación y terminación. Por lo general, solo se consideran las dos primeras para obtener rendimientos cuánticos para la sustitución (ϕ_{global}). Para la eficiencia de la propagación se suele considerar el "turnover" del ciclo, es decir, una magnitud que indique la longitud de la cadena (LC) en cualquier reacción de $S_{\text{RN}}1$. La longitud de la cadena se puede obtener del cociente entre el rendimiento cuántico total (ϕ_{global}) y el rendimiento cuántico de la etapa de iniciación ($\phi_{\text{iniciación}}$) (Ec. 1.3). De esta forma, podemos obtener datos cuantitativos del mecanismo en cadena.²⁰

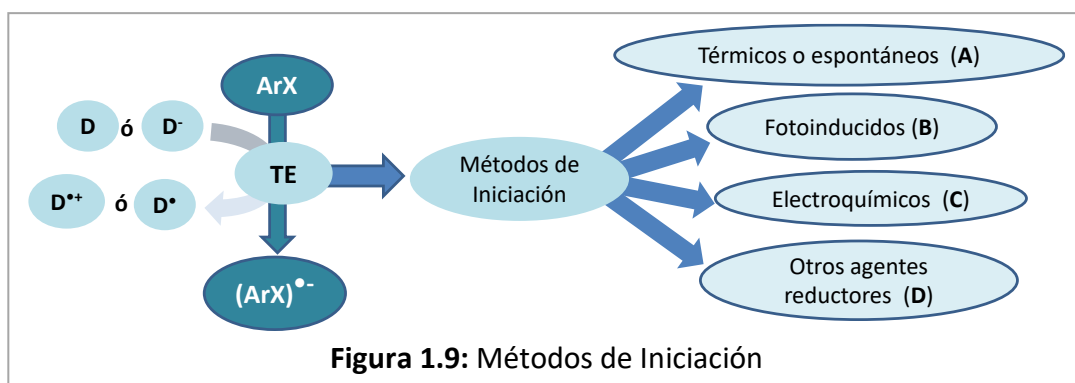
$$\text{Longitud de cadena (LC)} = \phi_{\text{propagación}} = \frac{\phi_{\text{global}}}{\phi_{\text{iniciación}}} \quad (1.3)$$

A su vez, la formación de radicales a lo largo del ciclo de propagación se ha demostrado empleando atrapadores de radicales, es decir un radical libre estable que podría reaccionar con el radical intermediario mediante una reacción de acople radical - radical. El *di*-*t*-butil-nitróxido (DTBN) y el (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)oxidanyl (TEMPO) (Figura 1.8), son dos de los atrapadores de radicales más empleados. Otras evidencias mecanísticas, se obtienen al llevar a cabo la reacción con un buen aceptor de electrones, como ser el *di*-nitrobenceno (*o*-, *m*- ó *p*-DNB, Figura 1.8), ya que en estas condiciones se puede conocer si existen eventos de TE por inhibición parcial o total de la reacción.¹⁷



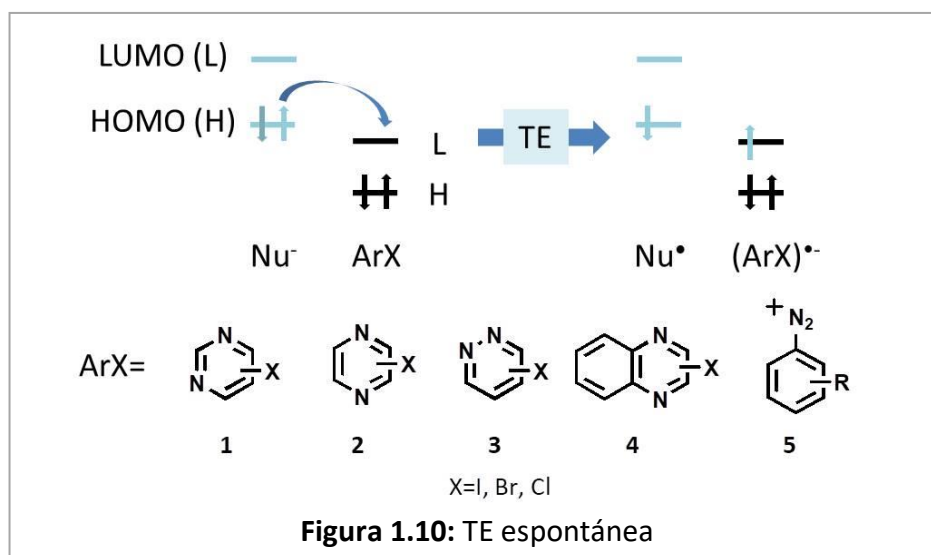
1.5.1.1 ETAPA DE INICIACIÓN

En la etapa de iniciación ocurre una TE inicial para dar, en sistemas aromáticos, el correspondiente radical anión (Figura 1.7). En este proceso una especie donadora o donador (D o D^-) cede un electrón a un aceptor, en este caso el ArX (Figura 1.9). De este proceso, se forma el radical anión $ArX^{\bullet-}$ y el radical catión del D ($D^{\bullet+}$, si el donador es neutro) o el radical de D (D^{\bullet} , si el donador es un anión). Los métodos de iniciación se presentan en la Figura 1.9 y se describen a continuación.



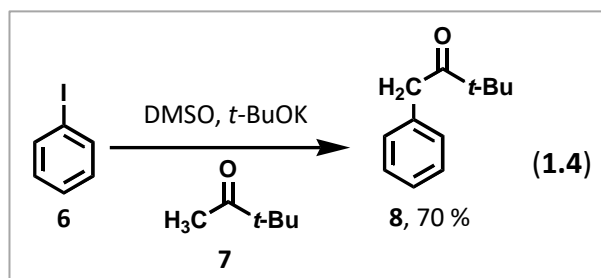
- **Reacciones térmicas o espontáneas**

En algunos sistemas, la TE ocurre solo empleando estimulación térmica o incluso de manera espontánea. En estos sistemas ocurre una TE desde el nucleófilo al sustrato (Figura 1.10). Esto depende de la relación entre la afinidad electrónica (AE) del ArX y el potencial de oxidación del nucleófilo (Nu⁻). El sustrato ArX debe ser un buen aceptor de electrones y el Nu un buen donador de electrones. Por lo cual, el $E^{\circ}(\text{ArX}/\text{ArX}^{\bullet-}) > E^{\circ}(\text{Nu}^{\bullet}/\text{Nu}^{-})$, para que la TE ocurra. En esta TE, ocurre una transición electrónica desde el HOMO del donador (Nu⁻) al LUMO del ArX (Figura 1.10). Los sistemas aromáticos que reaccionan a través de un mecanismo de S_{RN}1 de TE espontánea son, principalmente, halogenuros de sistemas π deficientes de electrones como lo son las pirimidinas (**1**), piracinas (**2**), piridacinas (**3**) y quinoxalinas (**4**), sales de aril-diazonio (**5**, Figura 1.10), entre otros.¹⁷

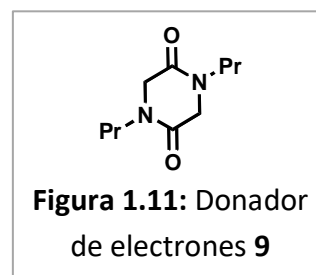


Asimismo, es conocido que iodobenceno **6** puede reaccionar con iones enolatos de cetonas alquílicas (como por ejemplo pinacolona **7**, CH₃C(O)C(CH₃)₃) en DMSO a temperatura

ambiente para dar el correspondiente producto de sustitución **8**, con buen rendimiento (Ec. 1.4).²¹



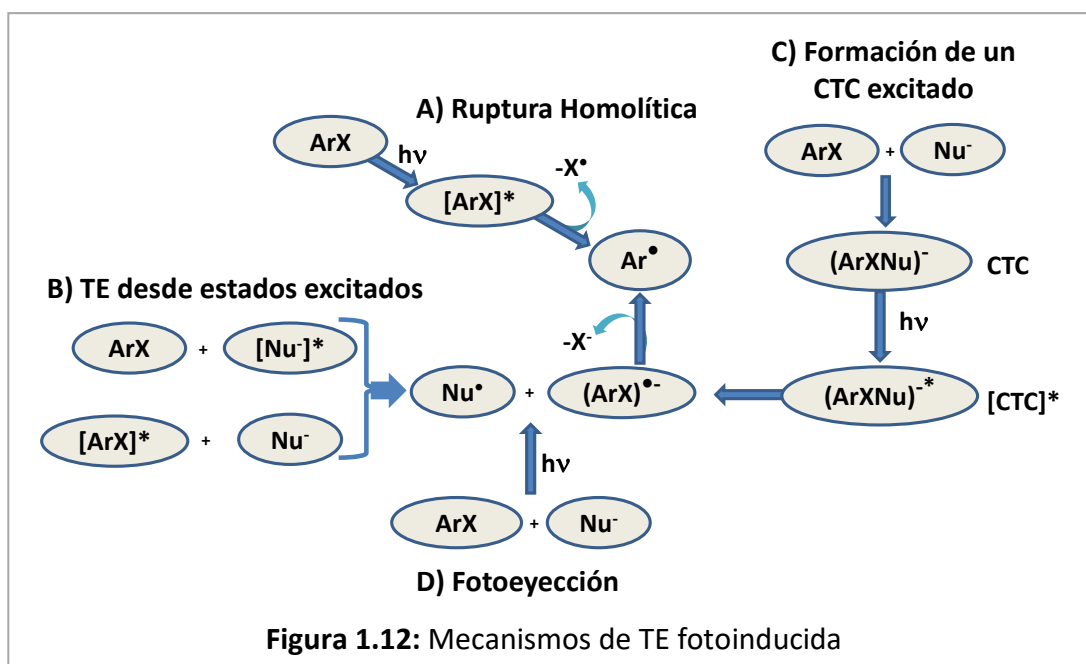
Respecto a reacciones que ocurren mediante iniciación térmica, se han reportado reacciones de $S_{RN}1$ empleando aditivos como la *N,N'*-dipropil-diceto-piperacina **9** (Figura 1.11). Este aditivo en medio básico y en solventes como benceno o DMSO a reflujo, actúa como un donador de electrones en la etapa de iniciación de reacciones de $S_{RN}1$ de halogenuros de arilo.²²



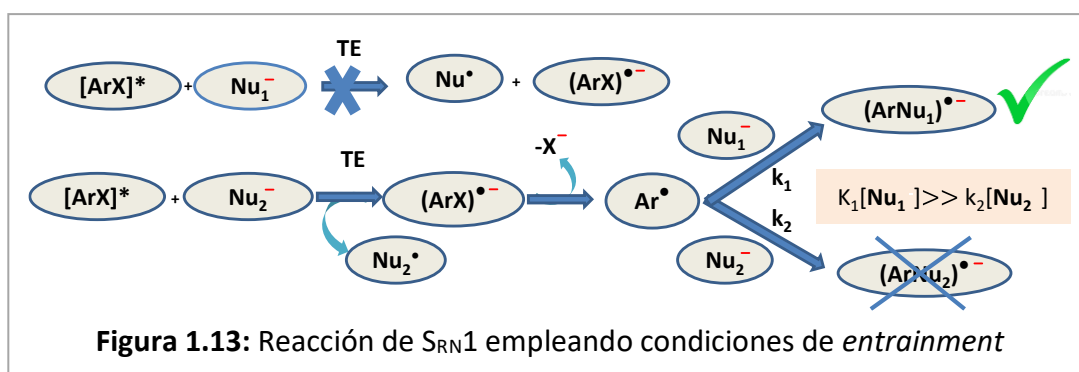
- **Reacciones fotoinducidas**

El método más empleado para iniciar las reacciones de $S_{RN}1$ consiste en aplicar irradiación (luz) a través de alguna fuente externa, idealmente el sol. Dependiendo de la naturaleza del ArX , el Nu^- y las condiciones experimentales empleadas, la TE puede tener lugar a través de los siguientes mecanismos (Figura 1.12): a) Ruptura homolítica del enlace $Ar-X$ desde el estado excitado del sustrato, $(ArX)^*$; b) TE desde el Nu^- al estado excitado del ArX (o desde el Nu^- en estado excitado al ArX); c) TE desde un Complejo de Transferencia de Carga en estado excitado (CTC^*); d) Fotoeyección de electrones, entre otros.

Cabe aclarar que cuando el método de iniciación involucra el estado excitado del ArX existe una promoción de un electrón desde el HOMO al LUMO del compuesto. Este proceso aumenta la afinidad electrónica del ArX , es decir, sus propiedades como aceptor de electrones son mejores desde el estado excitado. De esta forma, existirá una TE eficiente desde el Nu^- al ArX^* .²³



En caso que el nucleófilo (Nu_1^-) no pueda transferir un electrón al ArX^* existe la posibilidad de agregar un segundo nucleófilo (Nu_2^-) que sea reactivo en la etapa de iniciación y poco efectivo en el acople. De esta forma, la reacción puede ocurrir ya que el Nu_2^- inicia el mecanismo y el Nu_1^- puede reaccionar para dar el producto de sustitución buscado (Figura 1.13). Esta metodología se conoce como reacción en condiciones de “*entrainment*” y el Nu_2^- se lo suele llamar reactivo *entrainment*. Aquellas reacciones que presentan baja reactividad o reaccionan muy lentamente pueden acelerarse empleando esta estrategia.²⁴ Los iones enolatos de las cetonas (como el ión enolato de **7**, en a Ec. 1.4), son uno de los reactivos *entrainment* más utilizados, dado que son altamente eficientes para iniciar reacciones de $\text{S}_{\text{RN}}1$.²⁵



- **Reacciones electroquímicas**

Tal como se explicó en los incisos anteriores los métodos electroquímicos permiten la generación controlada de radicales. Bajo condiciones controladas, si en el medio existe un nucleófilo de interés, podríamos llevar a cabo una reacción de $S_{RN}1$. Las reacciones de $S_{RN}1$ a través de inducción electroquímica se han estudiado extensamente desde la década de 1980.²⁶ En caso que el radical anión fragmente para dar el radical con una alta velocidad (cerca del electrodo) existe la posibilidad de que este radical arilo sufra reacciones colaterales (como, por ejemplo, una nueva reducción) y el producto de sustitución se obtenga con bajos rendimientos. En estos casos se suele usar un mediador redox el cual permite que la formación del radical arilo se lleve a cabo en el seno de la solución y los rendimientos de los productos de sustitución aumentan considerablemente.¹²

- **Otros agentes reductores**

Para iniciar reacciones de $S_{RN}1$ en algunos sistemas, se han empleado sales inorgánicas ($FeSO_4$, $FeCl_2$, $FeBr_2$ o Sml_2), metales alcalinos disueltos en amoníaco (Na o K), o amalgamas de metales alcalinos, entre otros métodos.

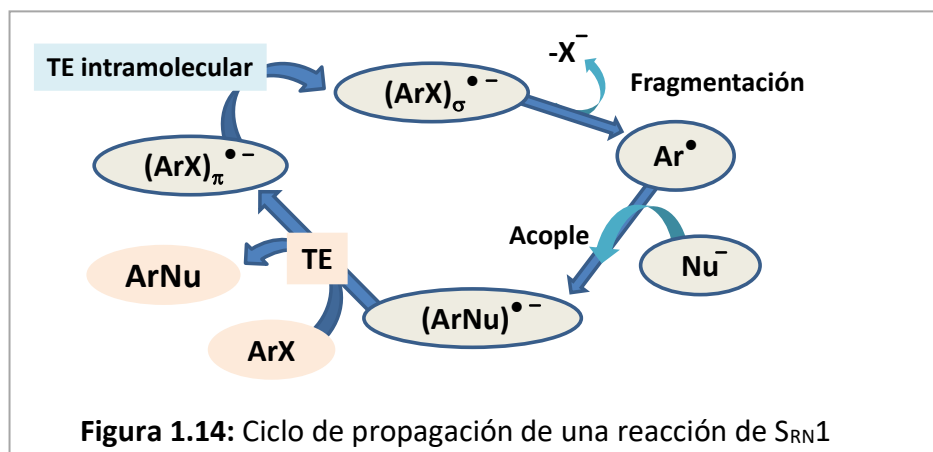
Dentro de este grupo, uno de los métodos más explorados consiste en la utilización de sales de Fe^{2+} , las cuales pueden iniciar reacciones de $S_{RN}1$, y presentan la ventaja de no necesitar ningún instrumento fotoquímico o electroquímico.²⁷ Otra sal inorgánica que se ha empleado con éxito en sistemas aromáticos es el Sml_2 . Este agente reductor se ha empleado como catalizador en reacciones de iones enolatos derivados de acetofenona ($CH_3C(O)Ph$) con distintos haloarenos.²⁸

Los metales como Na o K disueltos en amoníaco líquido también son una metodología para iniciar reacciones de $S_{RN}1$, sin embargo su uso es limitado debido a las extremas condiciones reductoras. Asimismo, la amalgama de Na(Hg) funciona como si fuera una reacción electroquímica pero a un único potencial fijo, también se suele emplear un mediador redox para disminuir la reducción del radical arilo.²⁹

1.5.1.2 ETAPA DE PROPAGACIÓN

Como resultado de la etapa inicial, el ArX recibe un electrón y forma el correspondiente radical anión (Figura 1.7). Este intermediario ingresa al ciclo de propagación

donde se produce la fragmentación para dar el radical arilo Ar^\bullet , el acople con un Nu^- y una TE intermolecular para dar el producto de sustitución final (Figura 1.14).



La disociación del radical anión, $\text{ArX}^{\bullet-}$ para dar Ar^\bullet y X^- ocurre a través de una TE intramolecular desde el sistema π hacia el enlace σ (C-X) (Figura 1.14). En un ArX los sistemas π y σ se encuentran adyacentes y ortogonales. Las coordenadas de reacción involucradas en la TE intramolecular π - σ , son la elongación del enlace C-X y la distorsión de este enlace respecto del plano del arilo (*bending*).³⁰

Una vez formado el radical arilo, éste puede llevar a cabo numerosas reacciones, descritas previamente (Figura 1.6). En caso que exista un nucleófilo en el medio, éste puede acoplar con el radical arilo para dar el radical anión del producto de sustitución (Figura 1.14). La velocidad de acople de distintos radicales arilo con nucleófilos de diversa naturaleza ha sido medida experimentalmente encontrando constantes de velocidad del orden difusional (10^9 - $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ en amoníaco líquido como solvente).³¹ Mecánicamente, las reacciones de competencia nos brindan información de reactividades relativas de distintos nucleófilos frente a un mismo radical.

Por último, para cerrar el ciclo de propagación debe ocurrir una TE desde el radical anión del producto de sustitución al ArX . Como resultado se obtiene el producto de sustitución neutro y radical anión del ArX el cual continúa la cadena. Para que esta última TE ocurra, el ArX debe ser mejor aceptor de electrones que el producto de sustitución (Figura 1.14).

1.5.1.3 ETAPA DE TERMINACIÓN

Cualquier reacción que consuma los intermediarios puede considerarse una etapa de terminación. En general, dependen de la especie ArX , el Nu^- y las condiciones experimentales

empleadas. Tal como se mostró en la Figura 1.6, el radical arilo intermediario puede llevar a cabo otras reacciones que no sean las de sustitución ($S_{RN}1$ o SHA) y dar productos secundarios. Una de las reacciones laterales más estudiadas consiste en una abstracción de un átomo de hidrógeno desde el solvente (SH) para obtener el ArH o producto reducido. Cuando la etapa de acople entre el radical arilo y el Nu^- no es eficiente, la abstracción de hidrógeno se vuelve apreciable. El empleo de solventes poco donadores de hidrógeno es importante para disminuir los porcentajes del producto reducido. El amoníaco líquido ($NH_{3(liq)}$) ha sido extensamente empleado en reacciones de $S_{RN}1$. Otros solventes extensamente empleados son el DMSO, MeCN, THF y DMF.^{17c}

1.5.2 SUSTRATOS O ELECTRÓFILOS

Se han empleado numerosos electrófilos en reacciones de $S_{RN}1$, como ser halogenuros de arilo, heteroarilo, vinilo o alquilo (halogenuros alifáticos con grupos tomadores de electrones - GTE, perfluoralquilos, neopentilos, cicloalquilos y cabeza de puente). Como grupo saliente, además de los halógenos (F, Cl, Br o I) también se pueden emplear RS (R=Arilo o alquilo), $PhSO$, $PhSO_2$, $PhSe$, Ph_2S^+ , N_2BF_4 , N_2SR (R=Arilo o alquilo), $(EtO)_2P(O)O$ y $N(Me)_3^+$, los cuales son compatibles con esta reacción.

Para que una reacción de $S_{RN}1$ ocurra, el sustrato debe ser un buen aceptor de electrones de forma que las etapas de TE del mecanismo sean espontáneas. Además de ser un buen aceptor, el radical anión formado debe poder fragmentar al radical arilo correspondiente con una determinada velocidad. Existe una correlación entre el potencial de reducción, $E^\circ(ArX/ArX^{\cdot-})$ y el coeficiente de velocidad para la fragmentación del ArX. Para un ArX los coeficientes de la fragmentación muestran el siguiente orden: C-I > C-Br > C-Cl, mientras que para los potenciales de reducción el orden es: $PhI > PhBr > PhNMe_3I > PhSPh > PhCl > PhF > PhOPh$,³¹ el cual coincide con el orden de reactividad determinado para una reacción fotoestimulada. Cabe aclarar que, para sistemas aromáticos extendidos o poliaromáticos, el ArCl experimenta una reactividad similar a sus análogos bromados o iodados en reacciones fotoinducidas e iniciadas con métodos electroquímicos.^{17e}

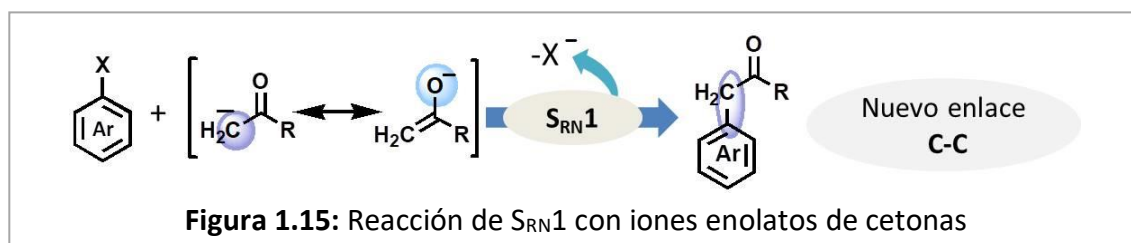
Un aspecto relevante de esta reacción es la versatilidad respecto a los sustituyentes que puede presentar el anillo aromático (R- C_6H_4 -X). Existe gran tolerancia a diversos grupos

funcionales, como ser: grupos alquílicos, OR, SAr, CF₃, CO₂R, NH₂, SO₂R, CN, COR, CONH₂, F y COO⁻; y no existe un marcado efecto del impedimento estérico.

1.5.3 NUCLEÓFILOS

Distintos nucleófilos se han estudiado en reacciones de S_{RN}1 para la formación de nuevos enlaces, tanto C-C como C-heteroátomo, de allí su gran relevancia en química orgánica como herramienta sintética. Aniones derivados de hidrocarburos, nitrilos, cetonas, ésteres, *N,N*-dimetilacetamidas, mono- y di-aniones de compuestos β-dicarbonílicos son algunos de los nucleófilos más frecuentes para la formación de enlaces C-C.^{17c}

En el caso de los iones enolatos de cetonas, estos pueden ser considerados nucleófilos bidentados, es decir un nucleófilo que tiene distintas posibilidades para reaccionar, por deslocalización de su carga (Figura 1.15). En las reacciones de S_{RN}1, un ArX puede reaccionar con un ión enolato de una cetona (por ejemplo iodobenceno **6** con pinacolona **7** en DMSO a temperatura ambiente, Ec. 1.4) para dar el producto de sustitución (**8**, Ec. 1.4) mediante acople C-C. De esta forma, en el producto de reacción se forma, regioespecíficamente, el nuevo enlace C-C (Figura 1.15).²¹

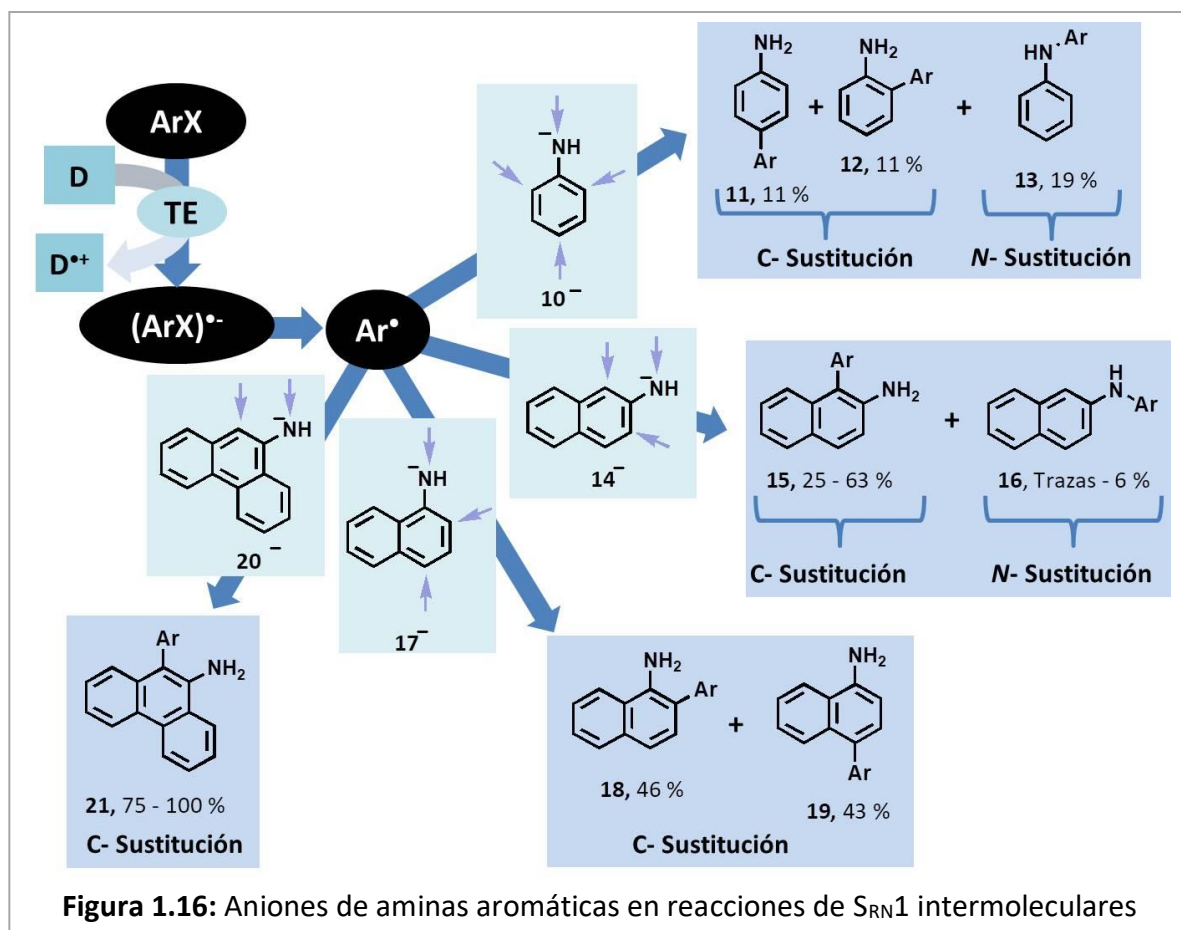


Nucleófilos aromáticos derivados de oxígeno y nitrógeno también se comportan como nucleófilos bidentados, al igual que los iones enolatos de las cetonas. Estos nucleófilos, por lo general, en reacciones con ArX reaccionan para dar formación de enlaces C-C en reacciones intermoleculares y C-C, C-O o C-N en reacciones intramoleculares. Otros nucleófilos derivados de S, Se, Te, Ge, Sn, P, As y Sb también son compatibles con esta reacción y reaccionan con ArX para dar exclusivamente la formación de nuevos enlaces C-heteroátomo.¹⁷

1.5.3.1 NUCLEÓFILOS DERIVADOS DE NITRÓGENO

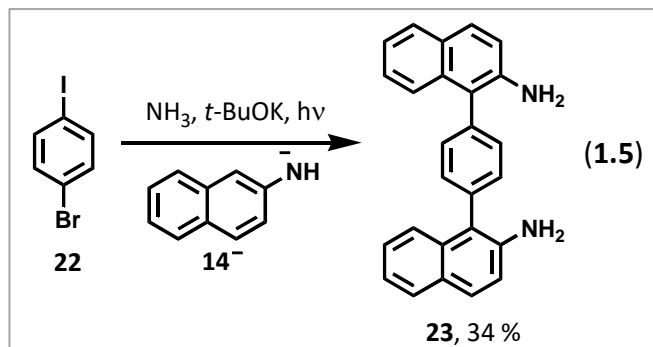
Dada la relevancia de los nucleófilos de N, en este trabajo de tesis, se describe detalladamente su reactividad frente a ArX en reacciones de S_{RN}1 intermolecular. El primer nucleófilo derivado de una amina aromática estudiado fue el anión de la anilina, **10⁻**. Este

anión en condiciones de $S_{RN}1$ procede para dar productos de sustitución C-C (en las posiciones $-o$ y $-p$; **11** y **12** respectivamente) y C-N, **13** en una proporción 1,2, a favor de la C-sustitución (Figura 1.16).^{18a}

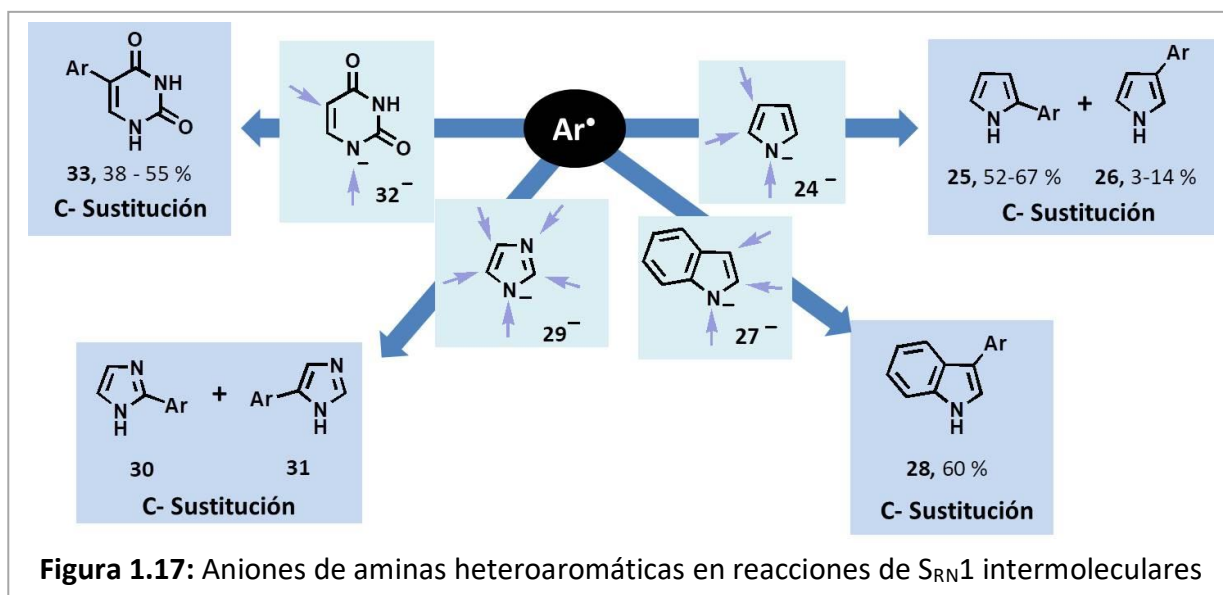


En el caso del anión de la 2-naftilamina **14⁻**, este reacciona bajo condiciones de fotoestimulación con distintos ArX para dar principalmente la C-sustitución, **15** en rendimientos del 25 al 63 %, conjuntamente con pequeñas cantidades del producto de N-sustitución, **16** (Figura 1.16).³² Cuando el ArX es *p*-MeOC₆H₄I es cuando la N-sustitución es mayor, sin embargo la relación de productos de acople C-C vs C-N es de 6 a 1. Por su parte, los productos de acople C-N no son observados cuando el anión empleado corresponde al anión de la 1-naftilamina, **17⁻**.³³ Con este nucleófilo solo se observan productos de acople C-C (**18**, C₂-46 % y **19**, C₄-43 %, cuando se emplea *p*-MeOC₆H₄I como electrófilo) (Figura 1.16). Al igual que este último nucleófilo, el anión del 9-amino-fenantreno, **20⁻** reacciona regioselectivamente para dar productos de acople sobre el C₁₀, **21**, con rendimientos del 75 % hasta cuantitativo, dependiendo del ArX utilizado (Figura 1.16).³⁴ Un caso particular se da cuando el ArX empleado es el *p*-bromiodobenceno (**22**), donde se logra la doble C-arilación

empleando el nucleófilo **14⁻**, para obtener el producto de disustitución **23** con un 34 % de rendimiento (Ec. 1.5).³⁵



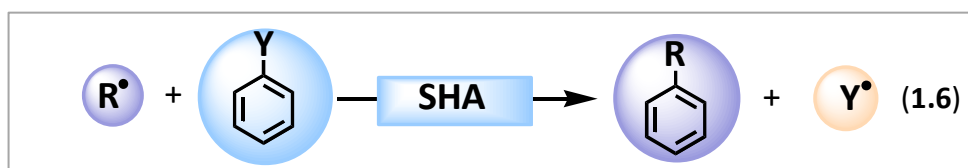
Otros aniones derivados de aminas heteroaromáticas se han estudiado en reacciones de $S_{RN}1$ empleando inducción electroquímica (Figura 1.17). Para el anión del pirrol, **24⁻**, el producto principal corresponde a la C-arilación en posición 2, **25**, el cual es mayoritario 3,7 veces respecto a la C-arilación en posición 3, **26** (Figura 1.17). Por su parte, el anión del indol **27⁻** procede regioselectivamente para dar productos de arilación en posición 3, **28** con buenos rendimientos. Para el anión del imidazol, **29⁻** se determinó que la arilación sobre el C₄ **30** es 4 veces más reactiva que la arilación sobre el C₂ **31** (Figura 1.17), sin embargo los productos no fueron cuantificados debido a la baja reactividad del sistema.³⁶ Por último, en condiciones experimentales similares, empleando inducción electroquímica, el anión del uracilo **32⁻** conduce a la formación del aril-uracilo **33** derivado, con rendimientos moderados (Figura 1.17).³⁷



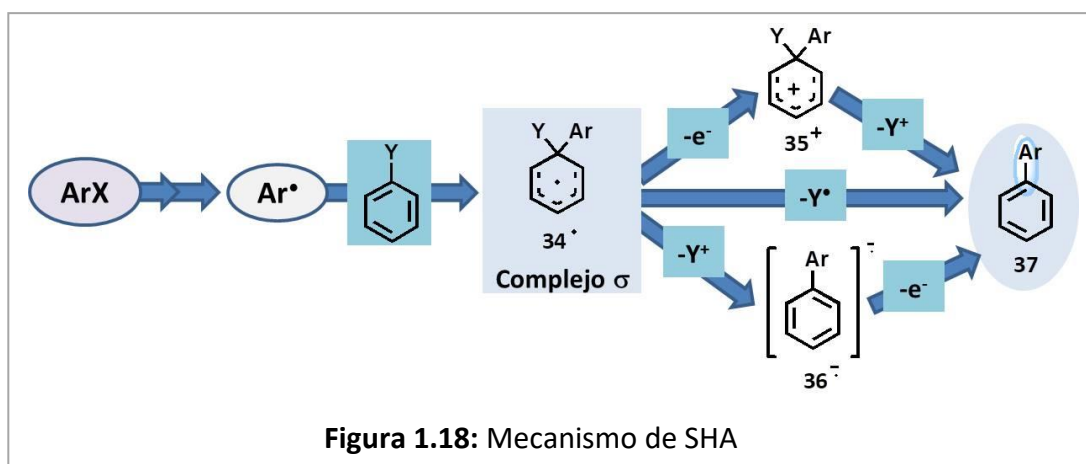
De este modo, en reacciones de $S_{RN}1$ intermoleculares entre halogenuros de arilo y nucleófilos de nitrógeno aromático o heteroaromático los productos principales provienen del acople C-C (Figuras 1.16 y 1.17).

1.6 SUSTITUCIÓN HOMOLÍTICA AROMÁTICA (SHA)

La Sustitución Homolítica Aromática (SHA) se define como el reemplazo de un grupo saliente Y de un sustrato aromático por el ataque de un radical R^\bullet (Ec. 1.6).



Partiendo de un ArX , Este podría transformarse en el radical correspondiente, Ar^\bullet mediante alguno de los métodos antes descritos. Este radical podría adicionarse a un anillo aromático para dar el radical ciclohexadienilo, 34^\bullet conocido como complejo σ . Este intermediario puede evolucionar a producto mediante distintas vías (Figura 1.18). En una de ellas, 34^\bullet puede oxidarse a su forma catiónica 35^+ , el cual por pérdida del grupo saliente Y^+ podría generar el producto **37**. Este mecanismo es importante cuando hay agentes oxidantes (metales como Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ce^{4+} , Fe^{3+}). Otro mecanismo se da por pérdida del grupo saliente Y^\bullet por procesos de abstracción. A su vez, la tercera alternativa puede darse cuando 34^\bullet pierde el grupo saliente Y^+ , para formar el radical anión $36^{\bullet-}$. Este último intermediario reacciona mediante una TE para formar el producto de sustitución **37** (Figura 1.18). En este mecanismo, por lo general, la pérdida del grupo saliente Y^+ es asistida por una base, por lo cual se la denomina SHA promovida por base (SHAB).³⁸ Tal como se describió anteriormente el radical intermediario (34^\bullet) puede sufrir numerosas reacciones laterales, las cuales pueden competir con el producto de sustitución buscado.



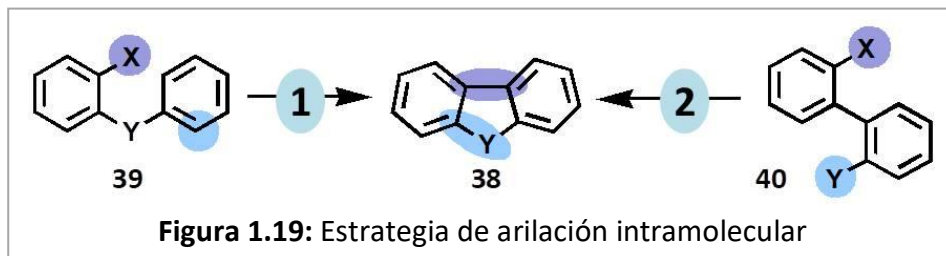
En las reacciones de SHA, si bien el grupo saliente (Y) suele ser hidrógeno, existen ejemplos donde ocurre la *ipso* sustitución con NO_2^- , SO_2R^- , o C(O)R^- como grupos salientes.³⁹ Existen ejemplos de reacciones de SHA, tanto inter como intramoleculares y en años recientes su uso en química orgánica se ha extendido considerablemente. Un grupo particular de reacciones de SHA consisten en aquellas donde se emplea un fotocatalizador y son inducidas fotoquímicamente. Este tipo de reacciones se conocen como catálisis fotoredox y suelen desarrollarse empleando luz visible. Los fotocatalizadores seleccionados suelen ser complejos trisquelados de Ru^{2+} o Ir^{3+} , los cuales tienen propiedades fotofísicas y fotoquímicas particulares con una absorción intensa en la región visible del espectro. Actualmente, el desafío consiste en reemplazar los metales de transición, en estas reacciones, por otros catalizadores orgánicos como lo son los colorantes.⁴⁰

1.7 ARILACIÓN INTRAMOLECULAR: SÍNTESIS DE HETEROCICLOS

Una arilación intramolecular consiste en una reacción de cierre de anillo donde se forma un nuevo enlace con un resto arilo, dando como producto un compuesto heterocíclico. El nuevo enlace formado, C-C o C-heteroátomo, determinará el tipo de heterociclo resultante. Tal como se indicó previamente, la síntesis de heterociclos es uno de los desafíos que persigue la química orgánica, por lo cual es de creciente interés desarrollar nuevos y mejores protocolos de síntesis.

A modo general y teniendo en cuenta sistemas aromáticos podemos plantear dos estrategias de cierre de anillo para obtener heterociclos **38** (Figura 1.19):

1. A través de una reacción entre el ArX y el segundo resto arilo de un precursor como **39**, llevando a cabo la formación de un nuevo enlace C_{Arilo}-C_{Arilo} (bifenilo intramolecular).
2. Partiendo de un bifenilo propiamente disustituido **40**, el cual sufre una reacción entre los restos ArX y ArY para dar el producto final **38**.



Si bien existen numerosas metodologías para llevar a cabo este tipo de reacciones, el uso de reacciones que involucran metales de transición (Cu, Pd, Zn, entre otros) ha sido extensamente desarrollado en síntesis a lo largo de los últimos 100 años. Respecto a esta química, los métodos modernos involucran reacciones catalizadas (pequeñas cantidades de metal), nanocatalizadores, elevados rendimientos de reacción, selectividad y tolerancia a grupos funcionales.⁴¹ Empleando arilación intramolecular catalizada con Pd, se diseñaron rutas sintéticas relevantes que permitieron obtener productos naturales, ligandos quirales auxiliares e hidrocarburos aromáticos policíclicos.⁴²

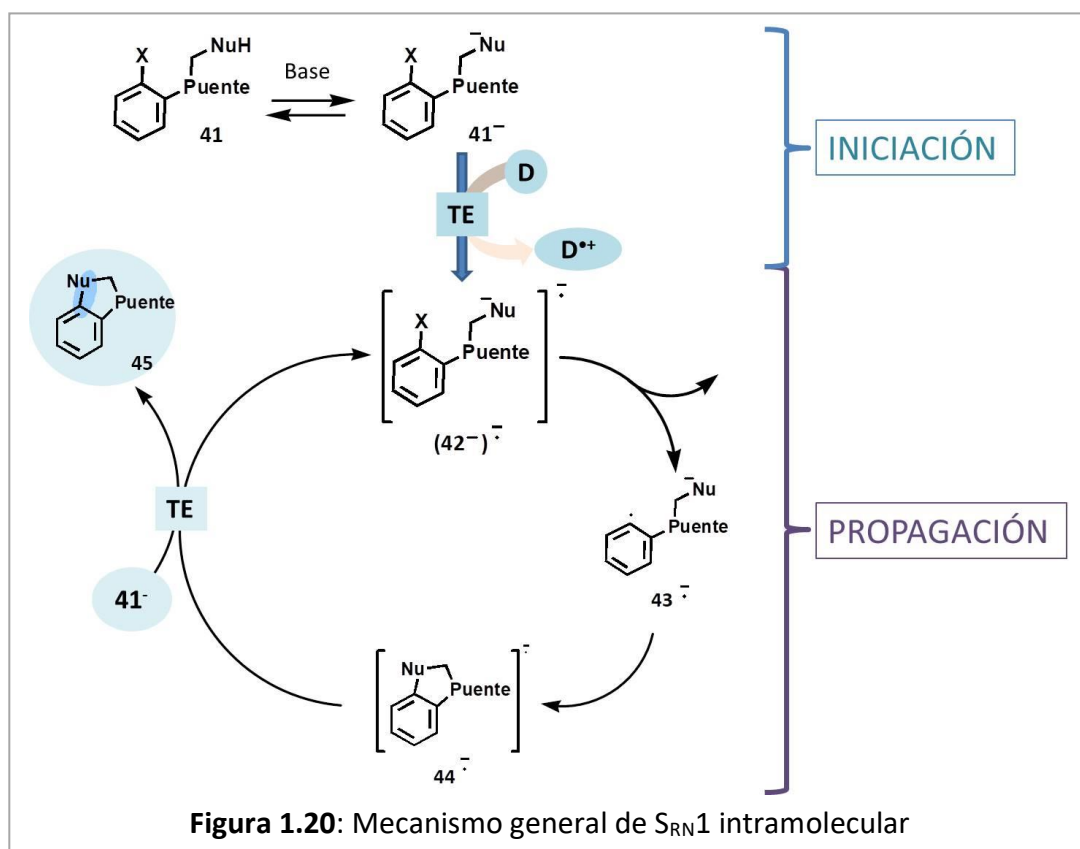
Por su parte, en el marco de la química radicalaria libre de metales de transición, también se pueden llevar a cabo arilaciones intramoleculares bajo distintas metodologías. Dos de estas estrategias son las reacciones de S_{RN}1 y SHA en sus versiones intramoleculares.

1.7.1 S_{RN}1 INTRAMOLECULAR

La reacción de S_{RN}1 provee una ruta importante para dar reacciones de cierre de anillo. La síntesis de heterociclos mediante reacciones de S_{RN}1, puede ser llevada a cabo por distintas estrategias: Reacción de S_{RN}1 intermolecular–cierre de anillo polar, cierre de anillo radicalario-S_{RN}1 y reacciones de S_{RN}1 intramolecular. A continuación, se realizará una descripción de la última estrategia expuesta, la cual se encuentra más relacionada con la temática de este trabajo de tesis.

En una reacción de S_{RN}1 intramolecular un precursor **41** debe poseer en la misma molécula un grupo saliente y el centro nucleofílico separados por un puente determinado. Este puente debe poseer una longitud adecuada, una geometría y una flexibilidad adecuada para que la reacción de cierre de anillo ocurra. El centro nucleófilo se puede formar, por

ejemplo, por reacción ácido-base para dar el correspondiente anión, **41⁻** (Figura 1.20). El anión **41⁻** puede, a través de una TE desde un donador determinado (D), recibir un electrón para dar el dianión radical, (**42⁻**)^{•-} (Iniciación, Figura 1.20). Este intermediario fragmenta a nivel del enlace C-X para dar el radical anión distónico **43⁻**, el cual es un intermediario de alta energía, que acopla intramolecularmente, para dar radical anión conjugado **44⁻**. Esta última especie es el radical anión del producto de sustitución, el cual por TE final a **41⁻** da el producto heterocíclico final neutro **45** y el intermediario (**42⁻**)^{•-} que continúa el ciclo de propagación (Figura 1.20).¹⁷

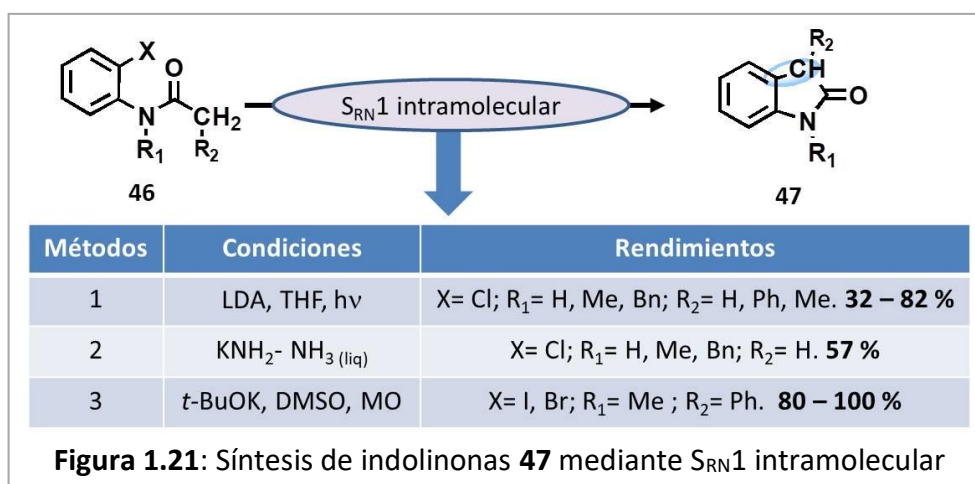


Tal como se describió para las reacciones intermoleculares, en su versión intramolecular las reacciones de $S_{RN}1$ permiten la formación de nuevos enlaces tanto C-C como C-heteroátomo. Incluso se pueden formar enlaces C-N y C-O que no son comunes en las reacciones intermoleculares. Por su estrecha relación con la temática de este trabajo, se hará hincapié sólo en la formación de enlaces C-C y C-N.

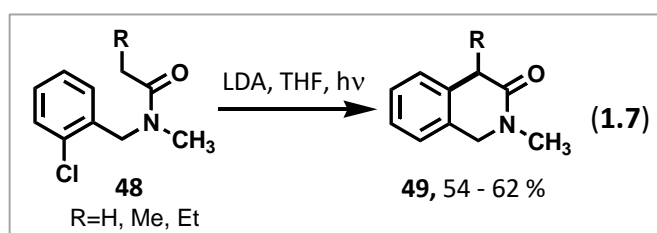
1.7.1.1 ACOPLE INTRAMOLECULAR C- C

- Iones enolatos

Los carbaniones derivados de cetonas, amidas y amidas α,β -insaturadas se han empleado para llevar a cabo α -arilaciones intramoleculares, empleando reacciones de $S_{RN}1$ para obtener heterociclos de 5 a 9 miembros.^{17d} Uno de los primeros antecedentes, reportados en bibliografía, es la reacción de ciclización de *N*-alquil-*N*-acil-*o*-halo-anilinas **46**. Estos compuestos en presencia de diisopropilamida de litio (LDA) como base, en THF, y posterior irradiación o, utilizando KNH_2 como base en $\text{NH}_3(\text{liq})$, dan la reacción de cierre de anillo a través de un acople C-C ($S_{RN}1$ intramolecular), para dar como producto heterocíclico derivados de la indolinona **47**, con rendimientos de moderados a muy buenos (Métodos 1 y 2, Figura 1.21).⁴³ Recientemente, se ha descrito la síntesis de **47** empleando como fuente de estimulación el calentamiento por microondas (MO), obteniendo muy buenos rendimientos en cortos tiempos de reacción (Método 3, Figura 1.21).⁴⁴

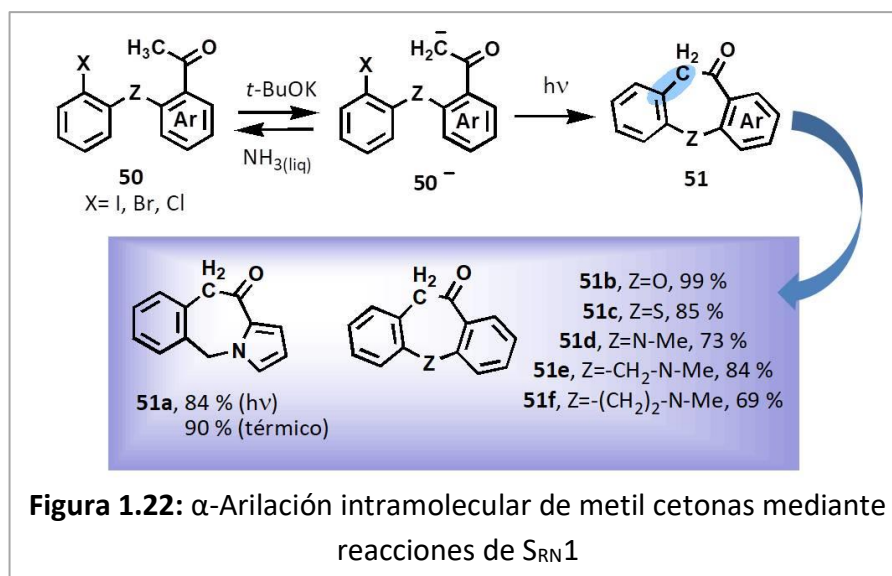


Empleando una aproximación sintética similar, partiendo de aniones derivados de amidas *o*-halo sustituidas **48**, se pueden obtener con éxito las correspondientes isoquinolonas **49** con buenos rendimientos (54 - 62 %, Ec. 1.7).⁴⁵

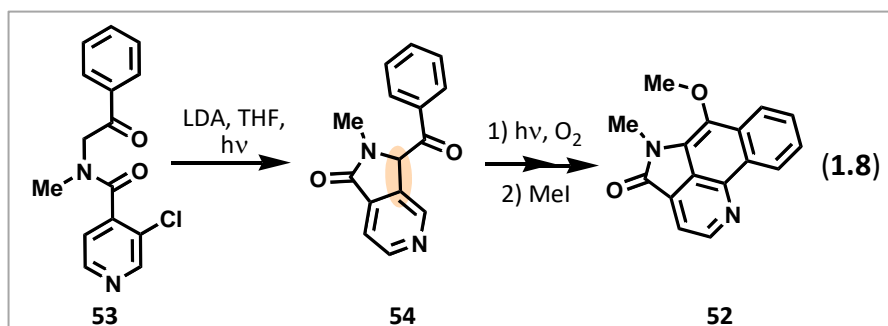


Un ejemplo reciente de arilación intramolecular consiste en el uso de iones enolatos de metil cetonas, para llevar a cabo la α -arilación intramolecular, mediante el mecanismo de

$S_{RN}1$. Precusores como **50**, pueden formar el centro nucleofílico por deprotonación, es decir el ión enolato de la metil cetona **50⁻**. Este anión, bajo fotoestimulación puede reaccionar intramolecularmente para formar heterociclos tipo **51**, a través del acople C-C. En este sistema, variando la naturaleza del puente (Z) presente, se pueden obtener distintos heterociclos, con rendimientos de muy buenos a excelentes (69 - 99 %, Figura 1.22).⁴⁶ El heterociclo **51a** también se ha sintetizado con un rendimiento similar (90 %), empleando estimulación térmica (Figura 1.22).²²

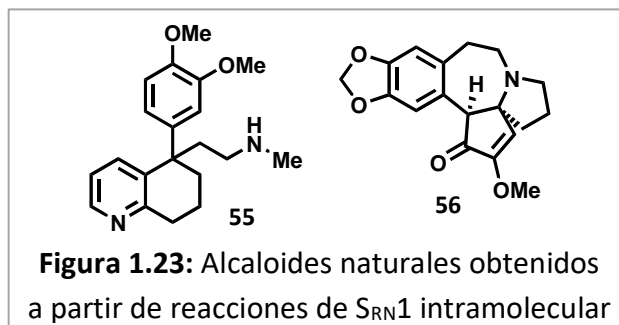


La arilación intramolecular de aniones de amidas y cetonas mediante reacciones de $S_{RN}1$ se ha aplicado en reacciones consecutivas para obtener estructuras de alta complejidad. Un ejemplo de ello, es la síntesis del alcaloide eupoulauramina **52** (Ec. 1.8), el cual es obtenido tras una secuencia de reacciones que incluye, como paso clave, la arilación intramolecular del enolato derivado de **53**, el cual en condiciones de fotoestimulación conduce al producto cíclico **54**, precursor del alcaloide deseado.⁴⁷



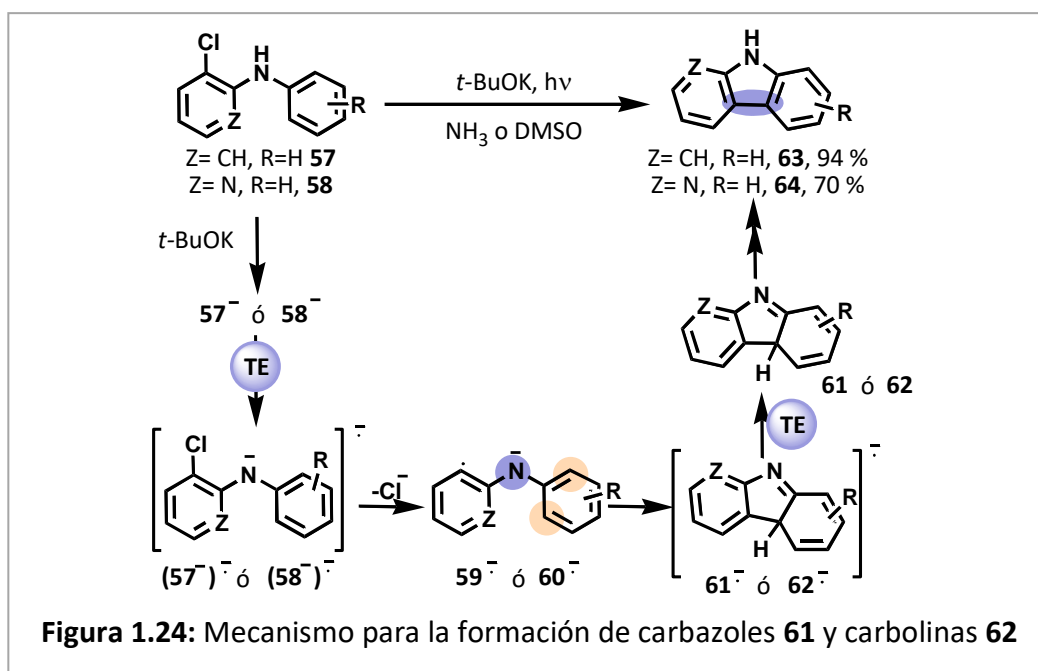
Otras estructuras complejas, tipo alcaloides, obtenidas son la (\pm)-tortuosamina **55**⁴⁸ y la (+,-)-cefalotaxinona **56** (Figura 1.23).⁴⁹ En ambos casos, los alcaloides son obtenidos

empleando secuencias de reacciones que involucran una arilación intramolecular de una cetona, a través de reacciones de $S_{RN}1$.

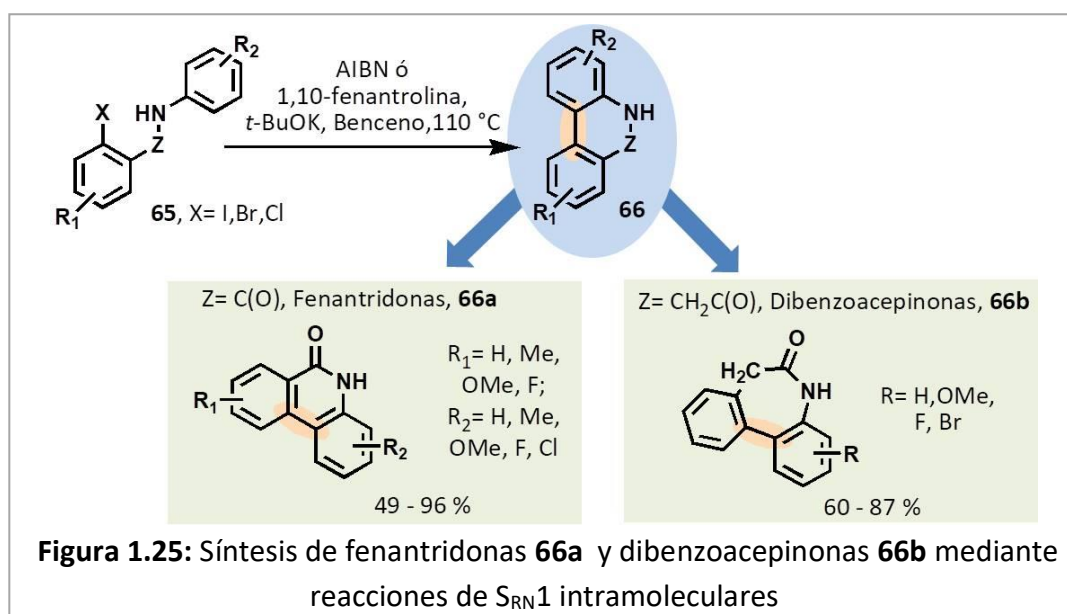


- **Aniones de nitrógeno**

Al igual que los carbaniones, los aniones derivados de anilinas se pueden emplear en reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular para llevar a cabo síntesis de heterociclos a través de un acople intramolecular C-C. Ejemplos de estas reacciones pueden ser la 2-cloro-*N*-fenilnilina **57**⁵⁰ o la 3-cloro-*N*-fenilpiridin-2-amina **58**⁵¹ (Figura 1.24). Ambas aminas en presencia de *t*-BuOK en DMSO ó $NH_3(liq)$ bajo fotoestimulación, generan tras la reacción ácido-base y una TE los correspondientes dianiones radicales, (**57**⁻)^{•-} ó (**58**⁻)^{•-}. Estos intermediarios fragmentan para dar los radicales aniones distónicos (**59**⁻ ó **60**⁻). Luego, dado el carácter de nucleófilo bidentado de éstas aminas, pueden deslocalizar su carga, tanto en el N como en los C del anillo aromático, lo cual permite el acople C-C, formando un anillo de 5 miembros. Este acople del nucleófilo con el radical arilo, conduce a los radicales aniones conjugados (**61**⁻ ó **62**⁻). Estos últimos realizan una TE final para dar el producto de sustitución **61** ó **62**, los cuales se reordenan espontáneamente a su tautómero más estable, el *9H*-carbazol **63** aislado en un 94 % o la α -carbolina **64** obtenida en un 70 % (Figura 1.24). En ambos casos descriptos, la reacción muestra buena tolerancia a distintos grupos funcionales (R= Me, *t*-Bu, Ph y OMe para los *9H*-carbazoles y R= Me, OMe, CN, OBn, C(O)*O-t*-Bu para las carbolinas) lo cual permitió obtener una familia estructural de estos heterociclos.

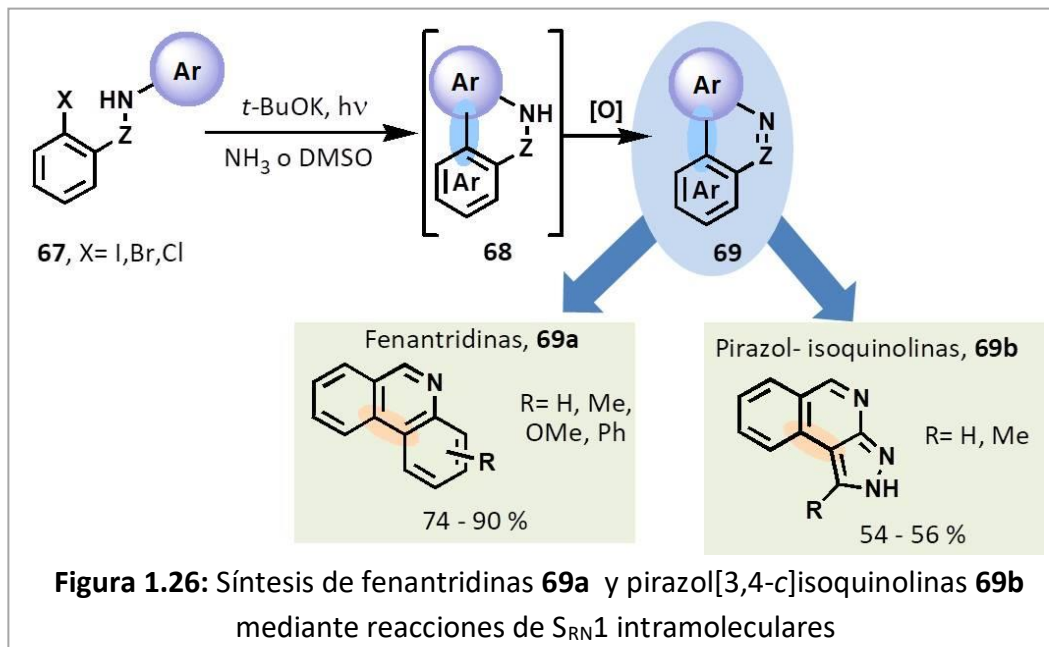


Asimismo, empleando la misma propiedad de nucleófilos bidentados antes descrita, los aniones de amidas han permitido, con éxito, la síntesis de diversos heterociclos de 6 y 7 miembros, a través de un acople intramolecular C-C. De esta forma, a partir de distintas amidas *o*-halo sustituidas **65**, empleando estimulación térmica y aditivos (azobisisobutironitrilo - AIBN ó 1,10-fenantrolina) se pueden obtener familias de fenantridonas **66a** y dibenzoacepinonas **66b**, con rendimientos de moderados a excelentes (Figura 1.25).⁵²



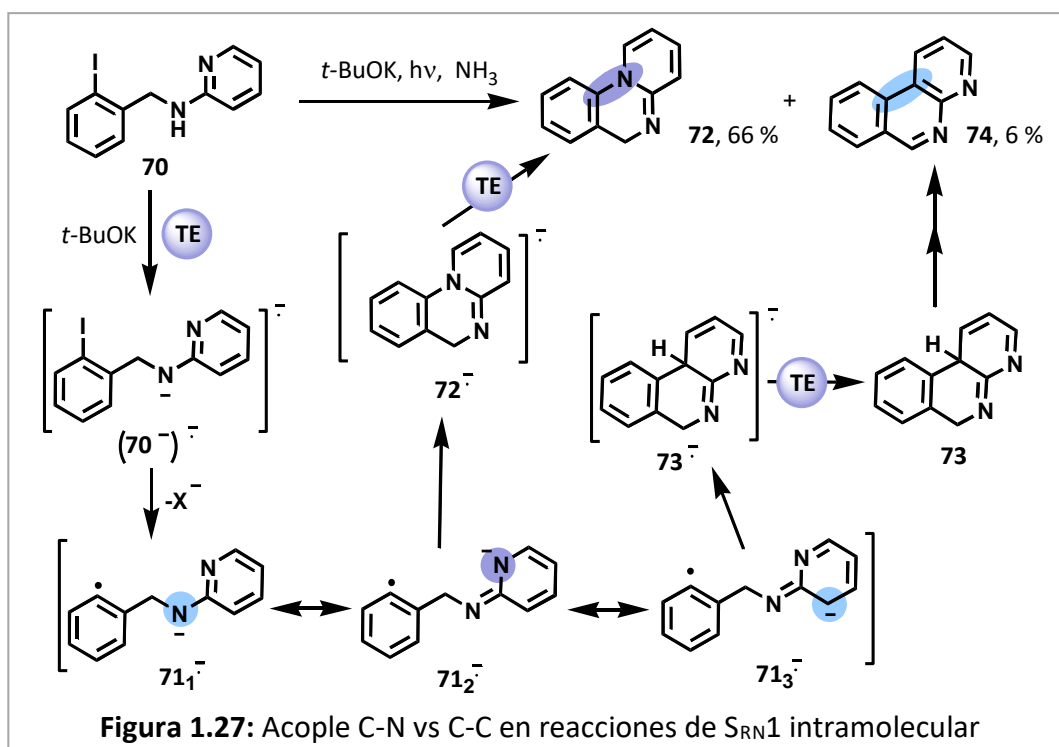
Por último, mediante una estrategia similar, un precursor **67** en presencia de $t\text{-BuOK}$ en DMSO ó $\text{NH}_3(\text{liq})$ bajo fotoestimulación, puede llevar a cabo una reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$

intramolecular para dar el producto de sustitución **68**. Este último compuesto puede oxidarse espontáneamente al producto final **69** (Figura 1.26). Esta estrategia fue llevada a cabo con éxito para obtener distintas fenantridinas, **69a**⁵³ y pirazol[3,4-*c*]isoquinolinas, **69b**⁵⁴ con rendimientos de moderados a muy buenos.



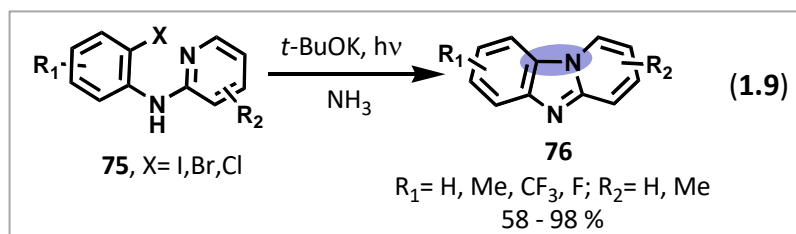
1.7.1.2 ACOPLE INTRAMOLECULAR C- N

En reacciones de $S_{RN}1$ intramoleculares es posible la formación de enlaces C-N, incluso en forma selectiva. Esta es una importante diferencia frente a las reacciones intermoleculares donde el producto mayoritario corresponde a la C-arilación. El acople intramolecular C-N se observó en la reacción fotoinducida, en presencia de $t\text{-BuOK}$ en $NH_{3(liq)}$, de *N*-(2-iodobencil)piridin-2-amina **70** (Figura 1.27). Bajo estas condiciones, este precursor conduce a la formación de 6*H*-pirido[1,2-*a*]quinazolina **72**, en un 66 % (producto de acople C-N), junto con un 6 % del producto de acople C-C, benzo[*c*][1,8]naftiridina **74** (Figura 1.27).^{53b} El mecanismo planteado para la formación de ambos productos fue estudiado empleando cálculos computacionales, los cuales permitieron explicar la regioselectividad de esta reacción.



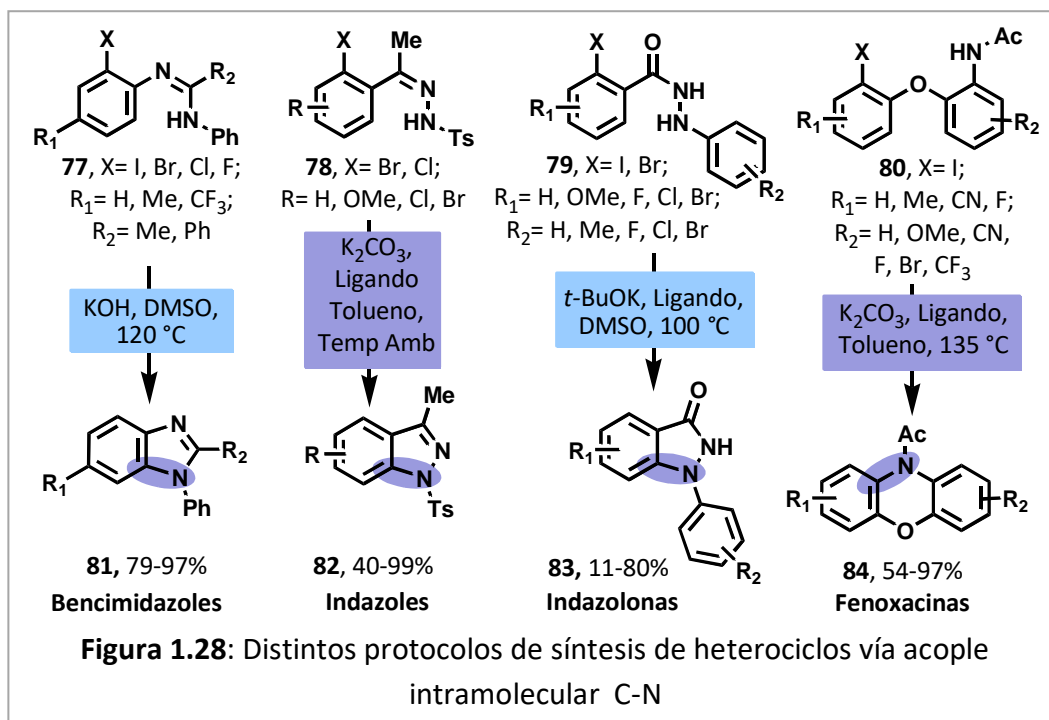
Respecto al mecanismo, el conformero responsable de dar el acople C-C, $71_3^{\bullet-}$, se forma tras una rotación sobre el enlace C-N (de la piridina) el cual tiene carácter de doble enlace, por lo cual su formación no está favorecida (alta energía de activación para el acople C-C). Como resultado final el producto de cierre C-C **73**, que se rearomatiza al producto final **74**, corresponde al producto minoritario de la reacción, pese a ser el producto favorecido termodinámicamente.

Un ejemplo donde se observa regioespecíficamente el producto de acople C-N, mediante reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular, es el caso de la reacción fotoinducida de 2-halofenil-piridin-aminas, **75**. En presencia de *t*-BuOK en $NH_3(liq)$ y bajo fotoestimulación **75** conduce a la formación de pirido[1,2-*a*]-benzimidazoles **76** con rendimientos de buenos a excelentes (Ec. 1.9).⁵⁵



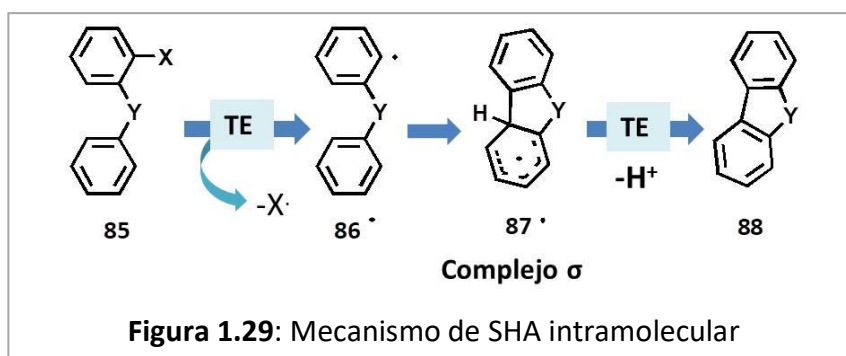
En los últimos años se han estudiado distintos sistemas con el fin de llevar a cabo reacciones de cierre de anillo C-N. Estos nuevos protocolos de síntesis se han diseñado con éxito para obtener distintas familias de heterociclos. Estos protocolos involucran el empleo de distintas condiciones experimentales como ser, base y temperatura, aditivos/ligandos (por lo

general diaminas sustituidas), o ligandos y temperatura (Figura 1.28). De esta forma, partiendo de los correspondientes precursores **77-80** se han logrado preparar bencimidazoles **81**,⁵⁶ indazoles **82**,⁵⁷ indazolonas **83**⁵⁸ y fenoxacinas **84**⁵⁹ (Figura 1.28). Los mecanismos se han discutido parcialmente en algunos casos, sin embargo, en ninguno de estos sistemas se descarta la posibilidad de reacciones de TE.

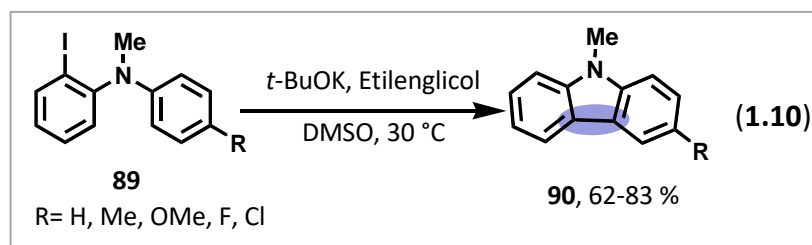


1.7.2 SHA INTRAMOLECULAR

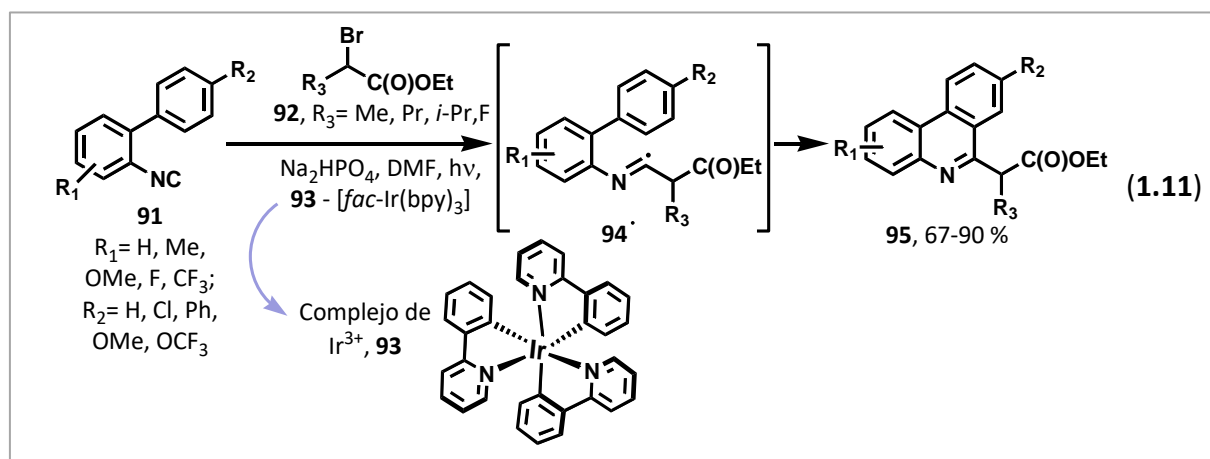
La versión intramolecular de la SHA puede llevarse a cabo cuando el ArX y grupo aromático se encuentran en la misma molécula, tal como en el caso del precursor **85** (Figura 1.29). Este precursor puede reaccionar mediante una TE y posterior fragmentación para formar el radical **86[•]**. Este radical puede atacar al grupo aromático intramolecularmente para dar el complejo σ **87[•]** (análogo al radical ciclohexadienilo) el cual, mediante una nueva reacción de TE y pérdida de un H⁺, permitiría obtener el producto final heterocíclico **88** (Figura 1.29).



Esta estrategia sintética se ha empleado para sintetizar numerosos heterociclos.³⁸ Un ejemplo, es la síntesis de *N*-metil-carbazoles **90** partiendo de *N*-metil-diarilaminas iodadas **89**. En esta reacción, **89** en presencia de *t*-BuOK y etilenglicol como aditivo, en DMSO, conduce a la formación del heterociclo deseado **90** con muy buenos rendimientos mediante un mecanismo tipo SHAB intramolecular (Ec. 1.10).⁶⁰



Por su parte, dado el creciente desarrollo en reacciones de fotoredox, particularmente a través de fotocatalizadores de Ru^{2+} e Ir^{3+} ,⁶¹ también existen ejemplos de estas reacciones aplicadas a la síntesis de heterociclos.⁴⁰ Un ejemplo es la inserción de isocianidas, partiendo de precursores como **91**. Estos precursores pueden reaccionar intermolecularmente con radicales derivados de bromuros de alquilo, **92** (R_3Br) en presencia de un fotocatalizador de Ir^{3+} (*fac*-tris(2-fenilpiridin)iridio, *fac*- $\text{Ir}(\text{bpy})_3$, **93**) para dar el intermediario radicalario **94**·. Este último, tras una reacción de SHA intramolecular conduce a la formación de 6-alkil fenantridinas **95** con muy buenos rendimientos (Ec. 1.11).⁶²



1.8 OBJETIVOS GENERALES DEL TRABAJO DE TESIS

El objetivo general de este trabajo es, desarrollar y fortalecer la investigación en el área de la Síntesis Orgánica, aportando nuevos conocimientos en reacciones que transcurren por Transferencia Electrónica (TE). Nuestro aporte se centra en la búsqueda de nuevos sustratos y nucleófilos, el diseño de nuevas rutas sintéticas y el estudio mecanístico de estas rutas de síntesis. Las estrategias sintéticas se estudiarán desde su potencial alcance sintético hasta su mecanismo de reacción empleando información fotoquímica, fotofísica y cálculos computacionales en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

El objetivo final es proponer nuevas vías de síntesis de compuestos de alto valor agregado, difíciles de obtener por vías clásicas, aplicando conceptos de química sustentable. A su vez, su potencial aplicación puede ser estudiada evaluando los compuestos sintetizados en algún estudio de bioactividad posterior.

Considerando estos objetivos generales, nos proponemos realizar estudios que nos permitan la obtención de heterociclos fusionados y funcionalizados, mediante la exploración de nuevas estrategias de arilación intramolecular. Para esto, planteamos llevar a cabo novedosas aproximaciones sintéticas, mediante un acople intramolecular C-N o C-C a través de reacciones de TE tipo $S_{RN}1$.

1.8.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

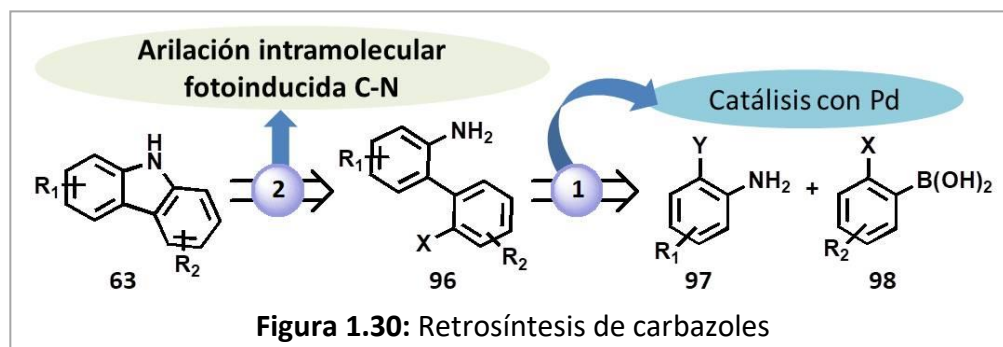
En el marco de las reacciones que ocurren vía TE, se plantea estudiar distintas estrategias de síntesis de heterociclos mediante arilaciones intramoleculares, C-N o C-C.

1.8.1.1 ACOUPLE INTRAMOLECULAR C-N

✓ Síntesis de carbazoles

El carbazol **63** (Figura 1.30) es una importante estructura heterocíclica presente en un amplio número de compuestos con diversas actividades biológicas y otras aplicaciones.⁶³ Se plantea llevar a cabo su síntesis mediante una secuencia de dos pasos: reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd (Suzuki-Miyaura) – etapa 1,⁶⁴ empleando distintas anilinas *o*-halo-sustituidas **97** y ácidos borónicos *o*-halo sustituidos **98** se puede obtener el precursor deseado, las 2'-halo-bifenil-2-aminas **96** (Figura 1.30). Estos precursores bajo

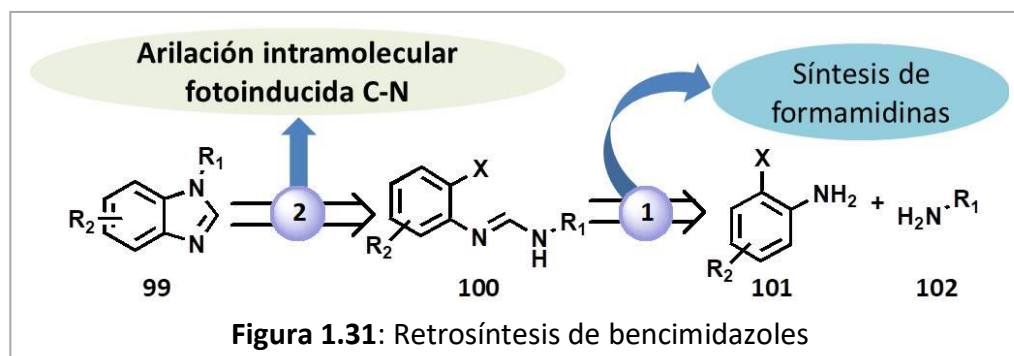
fotoestimulación podrían llevar a cabo, a través de procesos de TE, la arilación intramolecular C-N para generar el núcleo heterocíclico de interés, el 9*H*-carbazol **63**.



En el capítulo II de este trabajo de tesis se encuentra el estudio de esta secuencia de reacciones con su respectivo alcance sintético. Asimismo, se plantea estudiar, mediante técnicas de la química computacional, aspectos mecanísticos relevantes que permitan interpretar los resultados obtenidos. A su vez, en el capítulo III se presenta el estudio fotofísico y fotoquímico de la reacción de fotosustitución intramolecular de las 2'-halo-bifenil-2-aminas **96** para obtener los carbazoles **63** (Figura 1.30).

✓ Síntesis de bencimidazoles

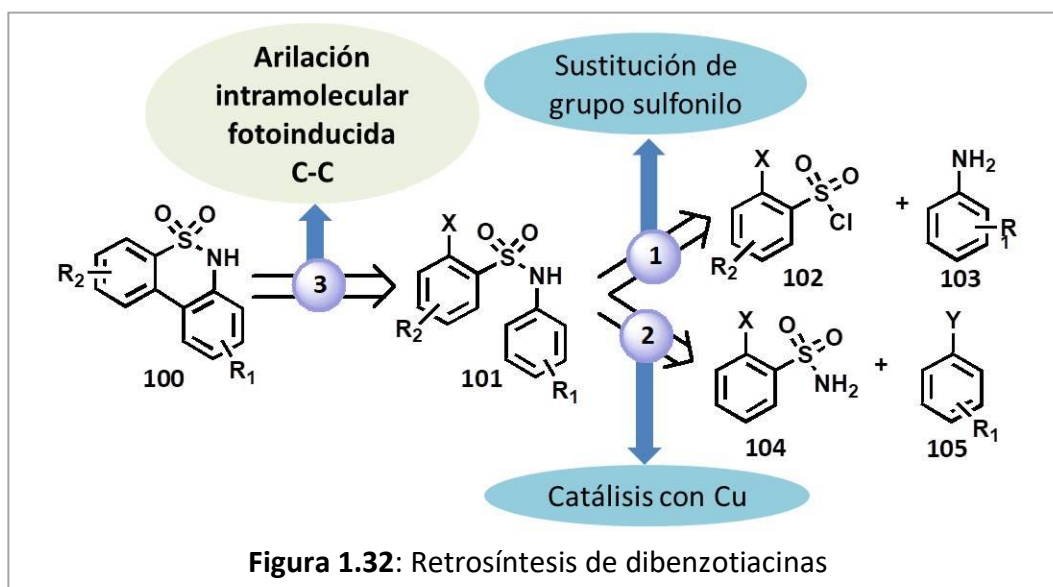
El bencimidazol **99** (Figura 1.31) es otro heterociclo con numerosas aplicaciones y ampliamente distribuido en compuestos con reconocida actividad biológica.⁶⁵ La estrategia de síntesis de bencimidazoles planteada consiste en primer lugar en la obtención de formamidinas tipo **100**. Estas serán preparadas a partir de anilinas *o*-halo-sustituidas **101** y aminas alquílicas o anilinas **102** mediante condensación polar. De esta forma, las formamidinas **100** serían precursoras del cierre de anillo C-N, en condiciones de fotoestimulación, para obtener derivados de bencimidazol **99** (Figura 1.31). El capítulo IV describe los estudios iniciales llevados a cabo para este sistema.



1.8.1.2 ACOPLE INTRAMOLECULAR C-C

✓ Síntesis de dibenzotiacinas

Las dibenzosultamas o dibenzotiacinas **103** (Figura 1.32) son un núcleo heterocíclico con menos reportes en literatura respecto a sus actividades biológicas. Algunos estudios recientes muestran que este heterociclo posee prometedoras propiedades como anticancerígenos.⁶⁶ Planteamos sintetizar este heterociclo mediante una ruta sintética que involucra primero la síntesis de *N*-aril-2-halobenzenosulfonamidas, **104**. Estos precursores se pueden sintetizar llevando a cabo una sustitución de grupo sulfonilo empleando el cloruro de sulfonilo *o*-halo sustituido **105** con una anilina **106** (Figura 1.32) o empleando catálisis con Cu partiendo de *o*-halo-benceno-sulfonamidas **107** y distintos halogenuros de arilo **108** (Figura 1.32). De esta forma, las *N*-aril-2-halobenzenosulfonamidas **104** sintetizadas serán precursoras de las dibenzosultamas **103**, las cuales podrían ser obtenidas mediante una reacción de arilación intramolecular fotoinducida, a través de un acople C-C (Figura 1.32). El alcance sintético de esta reacción fue explorado empleando una extensa variedad de grupos funcionales. A su vez, el estudio sintético se complementó con cálculos computacionales, para evaluar el mecanismo de $S_{RN}1$ inicialmente propuesto. Dichos aspectos serán presentados en capítulo V de este trabajo de tesis.

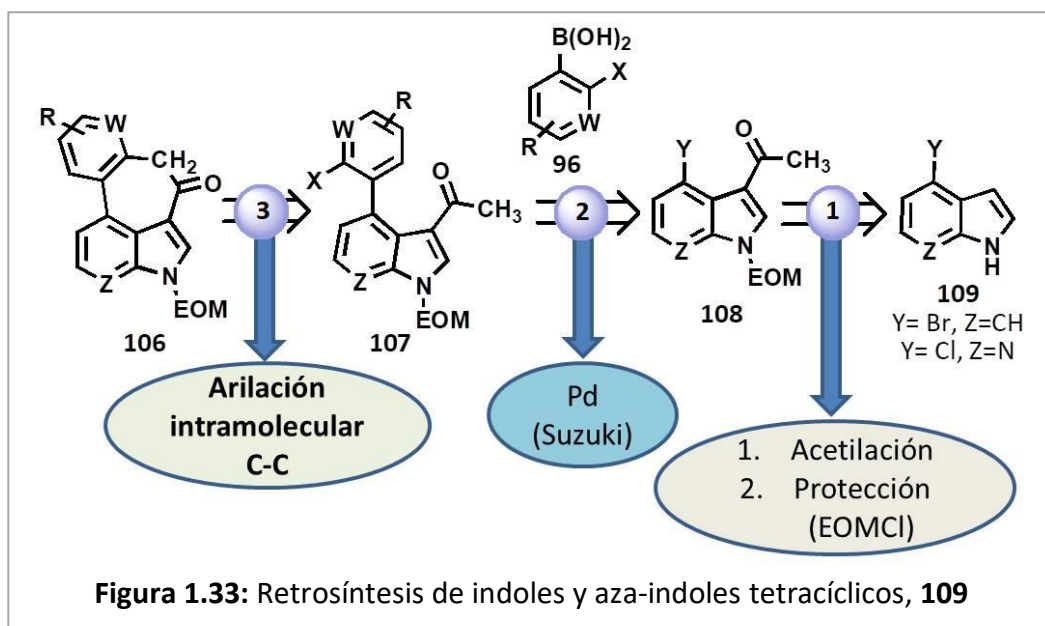


En el marco del diseño de fármacos basado en fragmentos, nos enfocamos en emplear el heterociclo resultante **103** como bloque de construcción para obtener derivados más complejos. De esta forma, se emplearon distintas reacciones de química clásica para obtener derivados de dibenzotiacinas.

La evaluación biológica de los compuestos sintetizados se llevó a cabo en colaboración con el Dr. José Luis Padrón de la Universidad de la Laguna, Islas Canarias, España. Los ensayos de actividad biológica fueron realizados empleando líneas celulares de tumores sólidos de distintos orígenes. Los resultados de las actividades encontradas y las primeras relaciones estructura-actividad también se presentan en el capítulo V.

✓ **Síntesis de indoles tetracíclicos**

Los indoles y sus derivados tetracíclicos fusionados **109** (Figura 1.33) son estructuras privilegiadas en química orgánica por sus numerosas actividades biológicas descritas.⁶⁷ Estos núcleos, se plantean sintetizar mediante una secuencia de reacciones de cuatro pasos (Figura 1.33). Partiendo de 4-bromoindol o 4-cloro-azaindol (**112**), tras acetilación y protección, éstos se transforman en los compuestos **111**, los cuales son sustratos de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd de Suzuki - Miyaura. En esta última reacción, empleando distintos ácidos borónicos *o*-halo sustituidos **98** se obtienen los precursores del cierre de anillo **110** (Figura 1.33). Estos últimos, a través de una arilación intramolecular C-C, particularmente una α -arilación de metil-cetona podrían conducir al indol o aza-indol tetracíclico 3,4-fusionado **109**, el cual posee un anillo de 7 miembros en su estructura (Figura 1.33). Los resultados más relevantes de este tema serán abordados en el capítulo VI.



El desarrollo de este tema se enmarca en el proyecto bilateral con la Universidad de Lyon Claude Bernard de Francia, en colaboración con el Dr. Maurice Médebielle y en forma conjunta con el magister Chérif Aduouama, ambos pertenecientes a dicha universidad.

1.9 REFERENCIAS

- ¹ Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2da edición, Ed. Pergamon-Elsevier Science Ltd.; Oxford, Gran Bretaña. **2000**, 501 y 687.
- ² Gilshrist, T.L. *Química Heterocíclica*, 2da edición, Ed. Addison – Wesley Iberoamericana, Wilmington, Delaware, Estados Unidos. **1995**, 88-99.
- ³ Joule, J.A.; Mills, K. *Heterocycle Chemistry*, 5ta edición, Ed. John Wiley & Sons, New Jersey, USA. **2013**, Capítulo 1.
- ⁴ (a) Anastas, Paul T.; Bartlett, L. B.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Catalysis Today*. **2000**, 55, 11–22. (b) Anastas, Paul T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694. c) Kidwai, M.; Mohan, R. *Found. Chem.* **2005**, 7, 269-287.
- ⁵ Newton, M. D. *Electron Transfer: Theoretical Models and Computational Implementation* en *Electron transfer in Chemistry*, vol 1, Balzani, V., Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. **2001**, 3-63.
- ⁶ Burriel Martí, F.; Arribas Jimeno, S.; Lucena Conde, F.; Hernández Méndez, J. *Química analítica cualitativa*, Ed. Paraninfo, Madrid, España. **2007**, 175-178.
- ⁷ Kita, Y.; Matsugi, M. *Radical Chain Reactions* en *Basic Principles in Radical in Organic Synthesis*, vol 1, Renaud, P.; Sibi, M. P. Ed, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. **2001**, 1-5.
- ⁸ Kyne, S.H.; Schiesser, C.H. *Intramolecular Homolytic Substitutions in Synthesis* en *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology & Materials*, Chatgililoglu, C., Studer, A., Ed. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra. **2012**, 629-654.
- ⁹ Spantulescu, M. D.; Jain, R. P.; Derksen, D. J.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2963-2965. Y referencias allí citadas.
- ¹⁰ Woods R.J.; Pikaev A.K.; *Applied Radiation Chemistry. Radiation Processing*, Ed. Wiley and Sons, New York, Estados Unidos. **1994**, 535-550.
- ¹¹ Houmam, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2180-2237.
- ¹² Bohn, M. A.; Paul, A.; Hilt, G. *Electrochemically initiated Radical Reactions* en *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology & Materials*, Chatgililoglu, C.; Studer, A. Ed. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. Inglaterra. **2012**, 1175-1213.
- ¹³ Lalevée, J.; Fouassier, P. *Overview of Radical Initiation* en *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology & Materials*, Chatgililoglu, C.; Studer, A. Ed. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra. **2012**, 38-51.
- ¹⁴ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166.
- ¹⁵ Gescheidt, G.; Khan, N. A. *Electron-transfer Reactions of Aromatic Compounds* en *Electron Transfer in Chemistry*, Balzani, V. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2001**, 206-210.
- ¹⁶ Andrieux, C. P.; Blocman, C.; Dumas-Bouchiat, J. M.; M'Halla, F.; Saveant, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3806-3813.

- ¹⁷ Para recopilaciones sobre $S_{RN}1$ ver: (a) Budén, M. E.; Martín, S. E.; Rossi, R. A. *Recent Advances in the Photoinduced Radical Nucleophilic Substitution Reactions*, en *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 3ra edición*, Ed. Griesbeck, A. G.; Oelgemöller, M.; Ghetti, F. CRC Press Inc. Boca Raton, Estados Unidos, **2012**, 347-368. (b) Bardagí, J. I.; Vaillard, V. A.; Rossi, R. A. *The $S_{RN}1$ Reaction* en *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology & Materials*, Chatgililoglu, C.; Studer, A. Ed. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra, **2012**, 333-364. (c) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñéñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71-167. (d) Rossi, R. A.; Guastavino, J. F.; Budén, M. E. *The $S_{RN}1$ Reaction* en *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*, 1era edición. Mortier, J., Ed. John Wiley & Sons, Inc., Inglaterra, **2016**, 243-268. (e) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago A. N. *Aromatic Substitution by the $S_{RN}1$ Reaction*, en *Organic Reactions*, Vol. 54, Paquette, L. A.; Bittman, R., Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York, Estados Unidos, **1999**, 1-271.
- ¹⁸ (a) Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7463-7464. (b) Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7464-7466.
- ¹⁹ (a) Costentin, C.; Donati, L.; Robert, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 785-792. (b) Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M. *Chem. Phys.* **2006**, 324, 40-56.
- ²⁰ Argüello, J. E.; Peñéñory, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7175-7182.
- ²¹ (a) Scamehorn, R. G.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1449-1457. (b) Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4881-4883.
- ²² Emery, K. J.; Tuttle, T.; Kennedy, A. R.; Murphy, J. A. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 7875-7887.
- ²³ Para ver un ejemplo de TE desde estados excitados: Tolbert, L. M.; Siddiqui, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1744-1751.
- ²⁴ Braslavsky, S. E. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 293-465. Para ver ejemplos: (a) Baumgartner, M. T.; Gallego, M. H.; Pierini, A. B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6394-6397; (b) Borosky, G. L.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 247-252.
- ²⁵ Ver ejemplo en: Bowman, W. R.; Heaney, H.; Smith, P. H. G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5093-5096.
- ²⁶ (a) Savéant, J.-M. *Tetrahedron.* **1994**, 50, 10117-10165. (b) Andrieux, C. P.; Hapiot, P.; Savéant, J.-M. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 723-738. (c) Savéant, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 323-329; (d) Savéant, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 455-461. (e) Savéant, J.-M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 1-130. (f) Savéant, J.-M. *New J. Chem.* **1992**, 16, 131-150.
- ²⁷ a) Galli, C.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3041-3042. (b) Murguía, M. C.; Rossi, R. A. *Tetrahedron letters.* **1997**, 38, 1355-1358.
- ²⁸ Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5185-5188.
- ²⁹ Austin, E.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4486-4489.
- ³⁰ Pierini, A. B.; Vera, D. M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9191-9199.
- ³¹ Amatore, C.; Pinson, J.; Savéant, J.M.; Tiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6930-6937.
- ³² Pierini, A. B.; Baumgartner, M.T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4653-4656.
- ³³ Pierini, A. B.; Baumgartner, M.T.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 580-586.

- ³⁴ Tempesti, T. C.; Pierini A. B.; Baumgartner, M. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6508-6511.
- ³⁵ Jimenez, L. B.; Torres, N. V.; Borioni, J. L.; Pierini, A. B. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 3614-3620.
- ³⁶ (a) Chahma, M.; Combellas, C.; Thiébault, A. *Synthesis.* **1994**, 366-368. (b) Chahma, M.; Combellas, C.; Thiébault, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8015-8022.
- ³⁷ Médebielle, M.; Oturan, M. A.; Pinson, J.; Savéant, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3409-3412.
- ³⁸ Rossi, R.A.; Budén, M.E.; Guastavino, J.F. *Homolytic Aromatic Substitution en Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*, First Edition. Mortier, J., Ed. John Wiley & Sons, Inc., Inglaterra, **2016**, 219-242.
- ³⁹ Fiorentino, M.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Troisi, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 316-317.
- ⁴⁰ Budén, M. E.; Bardagi, J.I.; Rossi, R.A. *Current Organic Synthesis.* **2017**, *14*, 398-429.
- ⁴¹ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- ⁴² Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
- ⁴³ (a) Wolfe, J. F.; Sleevi, M. C.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3646-3647. (b) Wu, G. S.; Tao, T.; Cao, J. J.; Wei, X. L. *Acta Chim. Sin.* **1992**, *50*, 614-619.
- ⁴⁴ Soria-Castro, S.; Caminos, D. A.; Peññory, A. B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 17490-17497.
- ⁴⁵ Goehring, R. R.; Sachdeva, Y. P.; Pisipati, J. S.; Sleevi, M. C.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435-443.
- ⁴⁶ Guastavino, J. F.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 460-472.
- ⁴⁷ Goehring, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6045-6048.
- ⁴⁸ Goehring, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8145-8146.
- ⁴⁹ Semmelhack, M. F.; Chong, B. P.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D.; Chong, A.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2507-2511.
- ⁵⁰ Budén, M. E.; Vaillard, V. A.; Martín, S. E.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4490-4498.
- ⁵¹ Laha, J. K.; Barolo, S. M.; Rossi, R. A.; Cuny, G. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6421-6425.
- ⁵² Bhakuni, B. S.; Kumar, A.; Balkrishna, S. J.; Sheikh, J. A.; Konar, S.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2838-2841.
- ⁵³ (a) Budén, M. E.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8739-8742. (b) Budén, M. E.; Dorn, V. B.; Gamba, M.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2206-2218.
- ⁵⁴ Vaillard, V. A.; Budén, M. E.; Martin, S. E.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3829-3832.
- ⁵⁵ Barolo, S. M.; Wang, Y.; Rossi, R. A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 5487-5494.
- ⁵⁶ Baars, H.; Beyer, A.; Kohlhepp, S. V.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 536-539.
- ⁵⁷ Thomé, I.; Besson, C.; Kleine, T.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7509-7513.
- ⁵⁸ Tsujii, M.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6766-6773.
- ⁵⁹ Thomé, I.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1892-1895.
- ⁶⁰ Lin, S.; He, X.; Meng, J.; Gu, H.; Zhang, P.; Wu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *3*, 443-447.
- ⁶¹ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.

⁶² Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zheng, M.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13289-13292.


⁶³ (a) Li, J.; Grimsdale, A. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2399-2432. (b) Thevissen, K.; Marchand, A.; Chaltin, P.; Meert, E. M. K.; Cammue, B. P. A. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 2205-2212.

⁶⁴ (a) Miyaura, N.; Suzuki, N. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 9633-9695. (c) Kostas, I. D.; Tenchiu, A-C; Arbez-Gindre, C.; Psycharis, V.; Paptopoulou, C. P. *Catal. Commun.* **2014**, 51, 15-18.

⁶⁵ Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6208-6236.

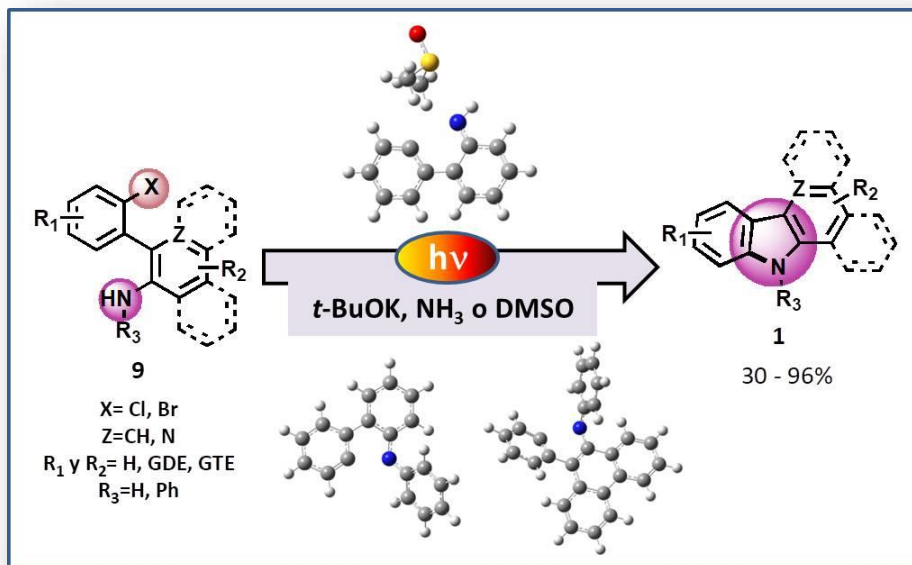
⁶⁶ Xie, Y.; Deng, S.; Thomas, C. J.; Liu, Y.; Zhang, Y.-Q.; Rinderspacher, A.; Huang, W.; Gong, G.; Wyler, M.; Cayanis, E.; Aulner, N.; Tobben, U.; Chung, C.; Pampou, S.; Southall, N.; Vidović, D.; Schurer, S.; Branden, L.; Davis, R. E.; Staudt, L. M.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Landry, D. W.; Smith, D. H.; Auld, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 329-335.

⁶⁷ Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608-9644.

A scenic landscape featuring a river in the foreground, a dense forest of tall trees on a hillside, and mountains in the background under a clear sky. The text is overlaid on the image.

Capítulo II:
Síntesis de carbazoles vía
acople intramolecular C-N
fotoinducido. Estudio
computacional

RESUMEN



Una metodología novedosa de síntesis de 9*H*-carbazoles, empleando arilación intramolecular C-N fotoinducida como etapa clave, se presenta en este capítulo. Los heterociclos obtenidos fueron sintetizados con éxito a través de dos pasos de reacción: reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki - Miyaura o arilación radicalaria de anilinas - acople intramolecular C-N en condiciones libre de metales de transición.

El paso clave, la reacción de cierre de anillo, fue explorado sintéticamente para obtener una serie de 9*H*-carbazoles mono y disustituídos con grupos donadores y tomadores de electrones (GDE y GTE), obteniendo rendimientos de 30 – 79 % . Otros derivados como el benzo-carbazol y la δ -carbolina también fueron sintetizados mediante esta metodología. A su vez, la *N*-fenil sustitución condujo a la formación de los correspondientes *N*-fenil-9*H*-carbazoles con excelentes rendimientos (87 – 96 %).

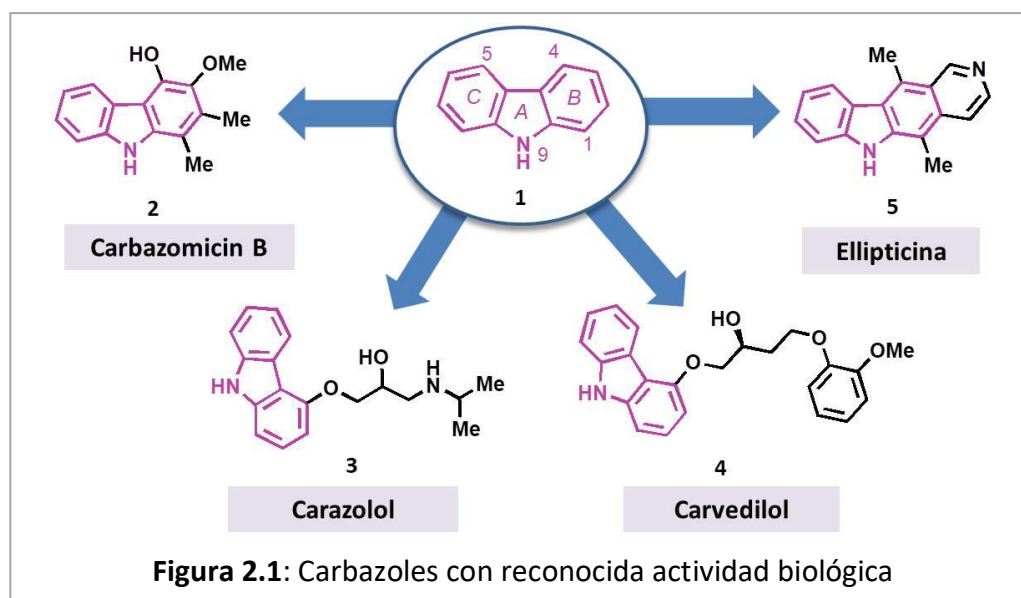
Mecanísticamente, la reacción de arilación intramolecular C-N se estudió mediante cálculos computacionales. Las distintas etapas del mecanismo propuesto, reacción de S_{RN}1 intramolecular, fueron evaluadas empleando DFT con distintos funcionales (B3lyp y m06-2x), y se lograron obtener importantes parámetros cinéticos y termodinámicos implicados en el acople C-N, clave para la obtención del heterociclo de interés.

TABLA DE CONTENIDOS

2.1. Introducción	51
2.2. Antecedentes de síntesis de carbazoles	52
2.2.1 Síntesis de carbazoles a través de acople intramolecular C-N	53
2.2.1.1 Acople intramolecular C-N mediante catálisis con metales de transición	54
2.2.1.2 Acople intramolecular C-N libre de metales de transición	55
2.3. Objetivos específicos	57
2.4 Resultados y discusión	59
2.4.1 Síntesis de precursores: Halo-bifenil-aminas	59
2.4.1.1 Síntesis de halo-bifenil-aminas empleando reacciones de Suzuki - Miyaura	59
2.4.1.2 Síntesis de halo-bifenil-aminas a través de arilación de aminas	62
2.4.2 Síntesis de 9 <i>H</i> -carbazoles y derivados	63
2.4.3 Síntesis de <i>N</i> -fenil carbazoles	68
2.4.4 Estudio computacional	72
2.4.4.1 Introducción	72
2.4.4.2 Estudio de aniones de bifenlaminas	73
2.4.4.3 Estudio de aniones de <i>N</i> -fenil-bifenlaminas	79
2.5 Conclusiones	81
2.6 Referencias	83

2.1 INTRODUCCIÓN

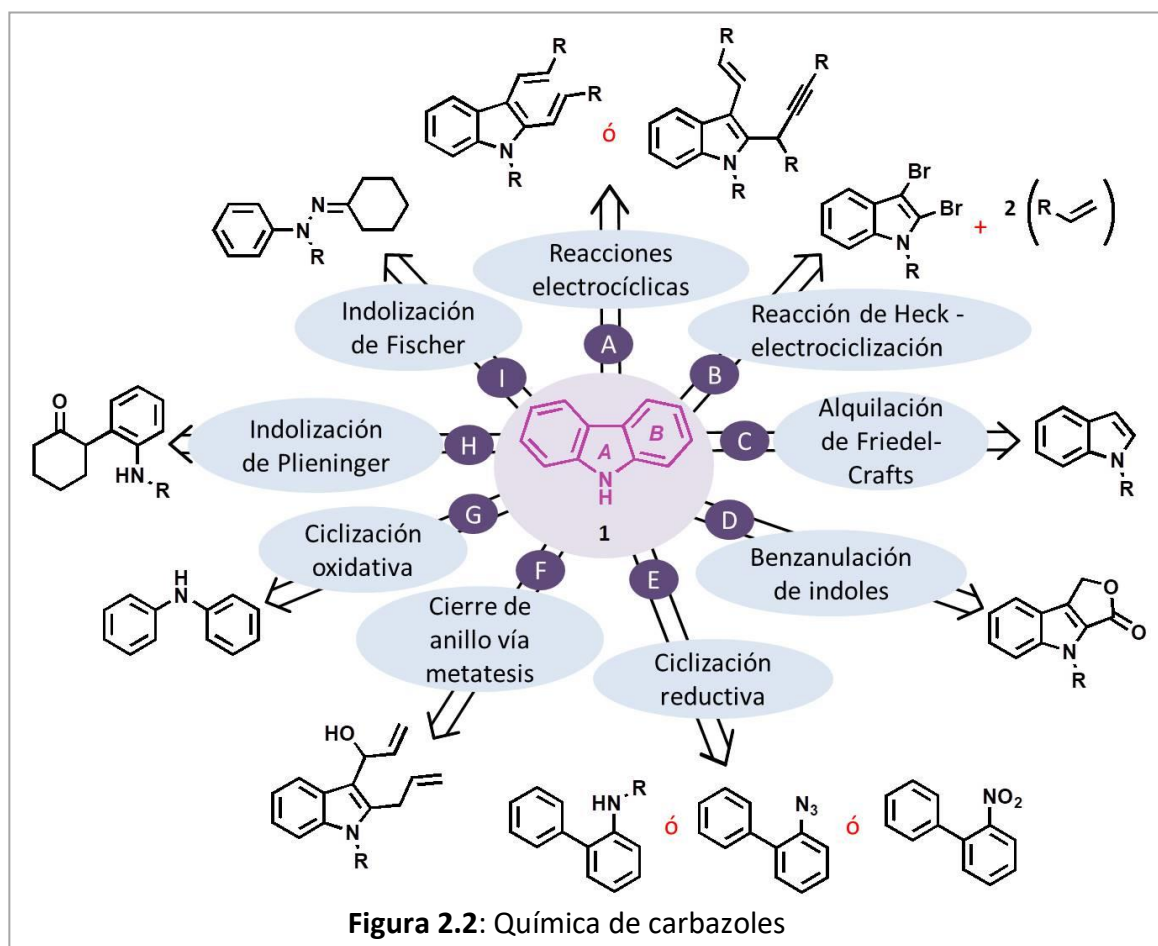
El 9*H*-carbazol **1** es un compuesto aromático heterocíclico formado por un anillo central de pirrol (A) con dos anillos de benceno fusionados (B y C, Figura 2.1). Los derivados de carbazol son un grupo importante de estructuras nitrogenadas con numerosas aplicaciones. En el área de la farmacología existen derivados de carbazol con actividad anticancerígena,¹ antimicrobiana,² antipsicótica,³ antimitótica⁴ y antioxidante.⁵ Algunos ejemplos que podemos mencionar donde se encuentra el núcleo base de carbazol son: el carbazomicin B (**2**, Figura 2.1)⁶ de conocida actividad anti-inflamatoria, el carazolol (**3**, Figura 2.1) un potente antagonista del β -adrenoreceptor (anti-hipertensivo),⁷ el carvedilol (**4**, Figura 2.1) un conocido anti-hipertensivo⁸ o la ellipticina (**5**, Figura 2.1), un compuesto antitumoral.⁹



Por otro lado, existen numerosas aplicaciones en el área de la ciencia de los materiales, donde se emplean los derivados del carbazol como materiales optoelectrónicos (OLEDs, organic light-emitting diodes),^{10,11} polímeros conductores¹² o pigmentos sintéticos.¹³ Asimismo, en el área de los productos naturales, desde la década de 1970, numerosos alcaloides derivados de plantas que poseen el esqueleto carbazol han sido aislados, identificados y testeados biológicamente.¹⁴

2.2 ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE CARBAZOLES

Dada la importancia que tienen los carbazoles en distintas áreas de la ciencia, desde los productos naturales hasta la farmacología, el desarrollo de nuevos protocolos de síntesis es un constante desafío en el área de la química orgánica. Es así como existen numerosas rutas sintéticas reportadas en literatura, empleando diversos tipos de mecanismos. Algunos de las reacciones que se han implementado a lo largo de los años para sintetizar carbazoles,¹⁵ se presentan en la Figura 2.2, como ser: reacciones electrocíclicas (A), secuencia de reacción de Heck y electrociclización (B), alquilación de Friedel-Crafts (C), benzanulación de índoles (D), ciclización reductiva (E), cierre de anillo vía metátesis (F), ciclización oxidativa (G), indolización de Plieninger (H), indolización de Fischer (I), entre otras.¹⁵

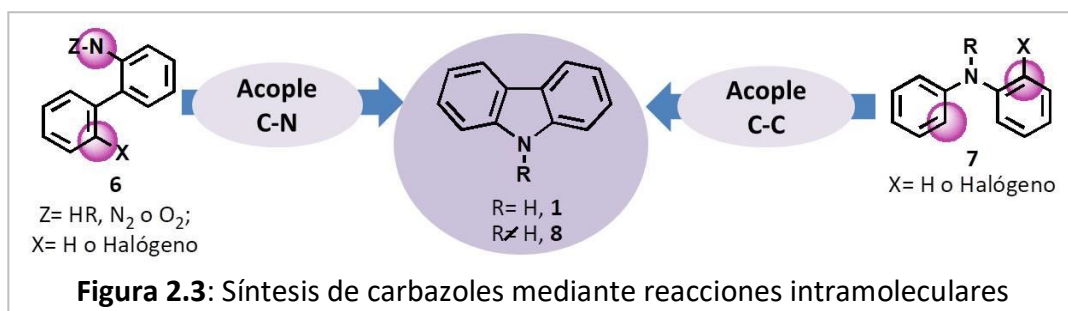


Tal como se puede visualizar en la Figura 2.2, la química de los carbazoles es extensa e involucra desde reacciones polares clásicas hasta complejas ciclizaciones catalizadas. Actualmente, el desarrollo de esta química continua incorporando nuevos protocolos, donde

eficiencia, selectividad, simpleza y versatilidad determinan su aplicación en síntesis orgánica y su potencial empleo a nivel industrial.¹⁵

De las estrategias expuestas, para sintetizar carbazoles, éstas pueden clasificarse de distintas formas. La primera clasificación se puede hacer considerando la naturaleza de la reacción en: intermolecular (estrategias **B-D**, Figura 2.2) o intramolecular (estrategias **A, E-I**, Figura 2.2). Otra forma de clasificar, las distintas reacciones de síntesis de carbazoles, es considerando el tipo de anillo formado: anillo bencénico *B* (estrategias **A-D, F**, Figura 2.2) o anillo pirrol central *A* (estrategias **E, G-I**, Figura 2.2). Respecto a estas clasificaciones, en el presente capítulo se hará hincapié en las reacciones intramoleculares de formación del anillo central del carbazol (sistema pirrol, anillo *A*).

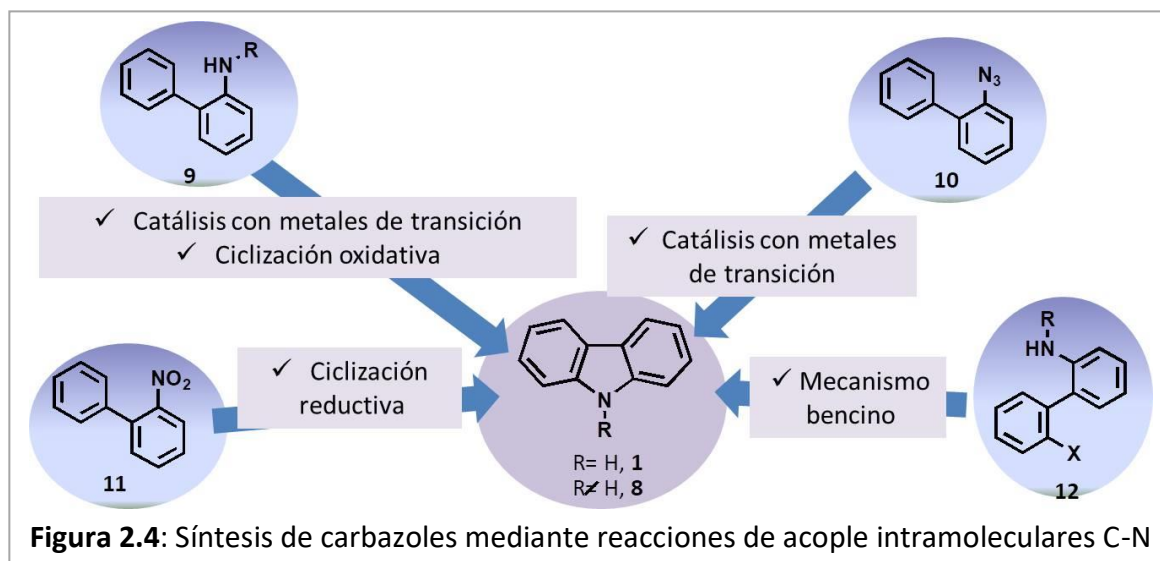
Las metodologías intramoleculares de síntesis de carbazoles pueden implicar la formación de enlaces C-C o C-N (Figura 2.3). De esta forma, distintos 9*H*-carbazoles **1** o carbazoles *N*-sustituidos **8**, pueden ser sintetizados a partir de compuestos como **6**, empleando estrategias de acople C-N (Figura 2.3), o bien, a partir de precursores como **7**, a través de mecanismos que involucren acople C-C (Figura 2.3). Respecto a estas aproximaciones, sólo se describirán, en el presente capítulo, aquellas estrategias de síntesis de carbazoles que involucran acople intramolecular C-N, ya que son las metodologías más relacionadas con nuestro sistema de estudio.



2.2.1 SÍNTESIS DE CARBAZOLES A TRAVÉS DE ACOPLE INTRAMOLECULAR C-N

Respecto a las reacciones de síntesis de carbazoles que involucran acople intramolecular C-N, éstas pueden ser descritas mediante cuatro tipos precursores (**9-12**, Figura 2.4), los cuales conducen al heterociclo de interés a través de reacciones catalizadas con metales de transición, ciclizaciones oxidativas o reductivas, o incluso a través del mecanismo bencino. En los siguientes incisos se hará una breve descripción de estos métodos

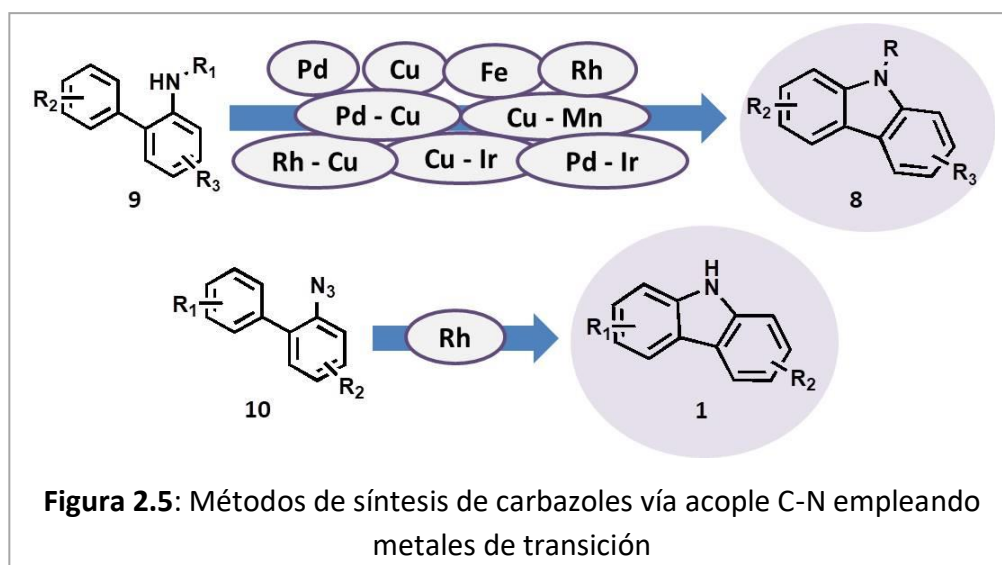
de síntesis, considerando inicialmente, los métodos catalizados por metales de transición y, en segundo lugar, las metodologías libres de metales de transición.



2.2.1.1 ACOPLE INTRAMOLECULAR C-N MEDIANTE CATÁLISIS CON METALES DE TRANSICIÓN

Una de las alternativas sintéticas más estudiada, consiste en el acople intramolecular catalizado con metales de transición. En este caso, se lleva a cabo la aminación (formación del enlace C-N) de 2-amino-biarios *N*-sustituidos **9** para obtener los correspondientes carbazoles *N*-sustituidos **8** (Figura 2.5), mediante una reacción de activación C-H o aminación reductiva. Existen distintas combinaciones de metales (Pd,¹⁶ Cu,¹⁷ Fe,¹⁸ Rh¹⁹) y agentes oxidantes que se han empleado para llevar a cabo este tipo de catálisis. Además, se ha desarrollado con éxito la catálisis dual, combinando propiedades de dos metales distintos, por ejemplo Pd-Cu,²⁰ Cu-Mn,²¹ Rh-Cu,²² Cu-Ir.²³ Inclusive, recientemente, se ha llevado a cabo esta reacción via catálisis dual (Pd-Ir) con luz visible (Figura 2.5).²⁴ En todos los casos se obtienen muy buenos rendimientos del heterociclo de interés y su versatilidad fue evaluada en todos los casos con el empleo de distintos grupos funcionales (GDE y GTE), permitiendo obtener familias de carbazoles sustituidos.

Otra estrategia catalizada por metales de transición, consiste en la generación *in situ* de nitrenos, a través de descomposición térmica de aril-azidas **10**, las cuales en presencia de Rh²⁺ conducen a los 9*H*-carbazoles **1** (Figura 2.3).²⁵ Esta metodología también ha permitido obtener numerosos carbazoles funcionalizados con rendimientos de moderados a excelentes (44 – 98 %).²⁵



Si bien el desarrollo de las estrategias catalizadas con metales de transición es creciente y tienen una extensa aplicación, el empleo de este tipo de metodologías es controversial en el área farmacéutica. Esto se debe a que los productos finales de este tipo de reacciones retienen impurezas del metal, los cuales deben ser removidos en pasos extras de purificación. Por tal motivo, el desarrollo de metodologías libres de metales de transición son atractivas para ser empleadas a escala industrial, a su vez, son técnicas consideradas sustentables desde el punto de vista de la “química verde”.²⁶

2.2.1.2 ACOPLE INTRAMOLECULAR C-N LIBRE DE METALES DE TRANSICIÓN

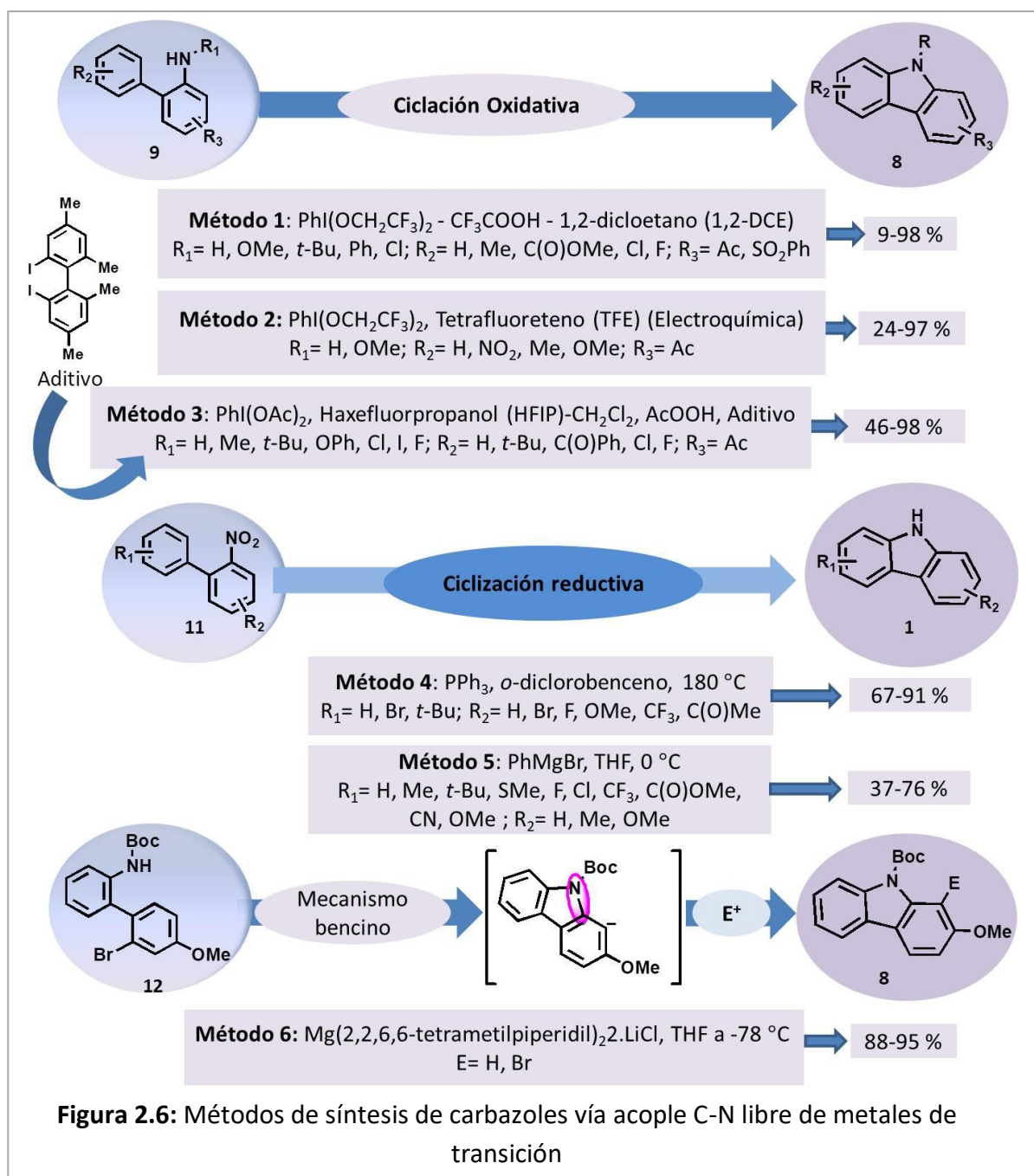
Dentro de los precursores más utilizados, para llevar a cabo el acople intramolecular C-N libre de metales de transición, podemos mencionar los 2-amino-biarilos *N*-sustituidos **9**, los nitro-biarilos **11**, y 2'-halo-2-amino-bifenilos *N*-protegidos **12** (Figura 2.6).

Empleando ciclación oxidativa de 2-amino-biarilos *N*-sustituidos **9** se pueden obtener los correspondientes carbazoles *N*-funcionalizados **8** (Métodos 1.3, Figura 2.6). Este tipo de reacción requiere la presencia de oxidantes, como ser una especie de iodo hipervalente (I^{3+}). Estos oxidantes, $PhI(OCH_2CF_3)_2$ empleado en los Método 1¹⁷ y 2²⁷ o $PhI(OAc)_2$ en el Método 3 (Figura 2.6)²⁸, pueden ser aditivos de la reacción o generarse *in situ* electroquímicamente (Método 2, Figura 2.6). En los tres métodos se generan muy buenos rendimientos de los correspondientes carbazoles **8** y presentan una gran tolerancia a distintos grupos funcionales.

Por su parte, los nitro-biarilos **11** conducen a la formación de 9*H*-carbazoles **1**, a través de la reducción del grupo nitro (ciclización reductiva, Figura 2.4), las cuales llevan a cabo la

inserción C-H (al grupo arilo adyacente) para dar el acople C-N intramolecular. El primer reporte de esta estrategia de síntesis, mediante la ciclización de Cadogan,²⁹ fue empleando PPh₃ en exceso en *o*-diclorobenceno a 180 °C para obtener 9*H*-carbazoles **1** con rendimientos de buenos a muy buenos (Método 4, Figura 2.4).³⁰ Esta estrategia se empleó con éxito para obtener carbazoles poliaromáticos³¹ y compuestos biológicamente activos.³² Recientemente, esta reacción fue optimizada mediante el empleo de un reactivo de Grignard (PhMgBr), en THF a 0 °C para sintetizar una extensa familia de 9*H*-carbazoles **1** con rendimientos variables desde el 37 al 76 % (Método 5, Figura 2.4).³³

Por último, existe un ejemplo empleando el mecanismo bencino como método de ciclización intramolecular C-N. En este caso, el precursor es la 2'-bromo-bifenil-2-amina *N*-protegida (Boc) y sustituida con un grupo OMe **12**, la cual en presencia de una base fuerte, ((2,2,6,6-tetrametilpiperidil)₂Mg 2-LiCl) en THF a -78 °C conduce al intermediario aniónico del correspondiente carbazol, que puede ser funcionalizado en un paso posterior (Método 6, Figura 2.4).³⁴ Cabe destacar que el rendimiento global de la reacción es muy bueno (88 – 95 %) y los carbazoles **8**, así obtenidos incorporan un nuevo electrófilo (E=H, empleando HCl o E=Br a partir de Br(CCl₂)₂Br) en su estructura.



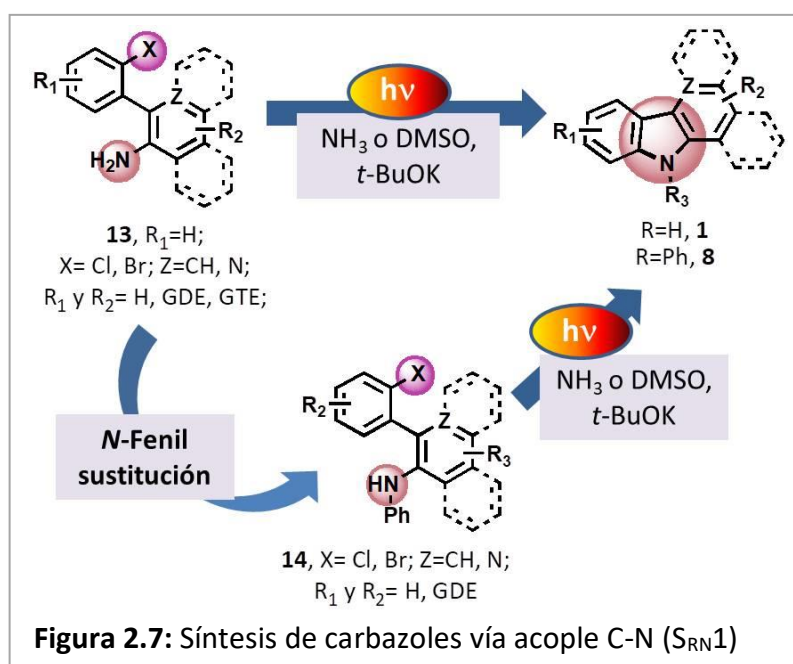
2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A pesar de los numerosos protocolos de síntesis que existen para obtener carbazoles vía acople intramolecular C-N, existen algunas limitaciones que deben ser resueltas, como por ejemplo: el empleo de metales de transición o solventes halogenados (costosos y de elevada toxicidad), la necesidad de altas temperaturas, la utilización de oxidantes fuertes, o sustratos

de reacción *N*-protegidos (los cuales involucran pasos previos de protección) o debidamente sustituidos (limitado alcance sintético).

Es importante mencionar que, al momento de desarrollar este trabajo de tesis, las reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular C-N eran una alternativa sintética poco explorada.³⁵ Por tal motivo, se planteó estudiar un nuevo protocolo de síntesis de heterociclos empleando arilación intramolecular C-N fotoinducida y evaluar el mecanismo de reacción involucrado. Es por ello que, el objetivo consiste en desarrollar una novedosa estrategia de síntesis de carbazoles vía un acople intramolecular C-N fotoinducido, libre de metales de transición partiendo de precursores no protegidos y en condiciones de reacción medioambientalmente amigables.

El estudio de esta ruta sintética involucra la construcción de 2'-halo-[1,1'-bifenil]-2-aminas **13**, que poseen tanto el grupo saliente como el precursor del anión centrado sobre nitrógeno en la misma molécula. En una segunda etapa y como parte clave de esta estrategia, se lleva a cabo el acople intramolecular C-N bajo fotoestimulación, para dar 9*H*-carbazoles **1** (Figura 2.7). El alcance sintético de esta estrategia fue evaluado empleando distintos grupos donadores y tomadores de electrones (GDE y GTE). Asimismo, planteamos estudiar el efecto en la regioquímica al llevar a cabo la *N*-arilación de las aminas **13**, que conducirán a los precursores **14**. Estos últimos, conducirían a la formación de los *N*-fenil-carbazoles **8** (Figura 2.7).



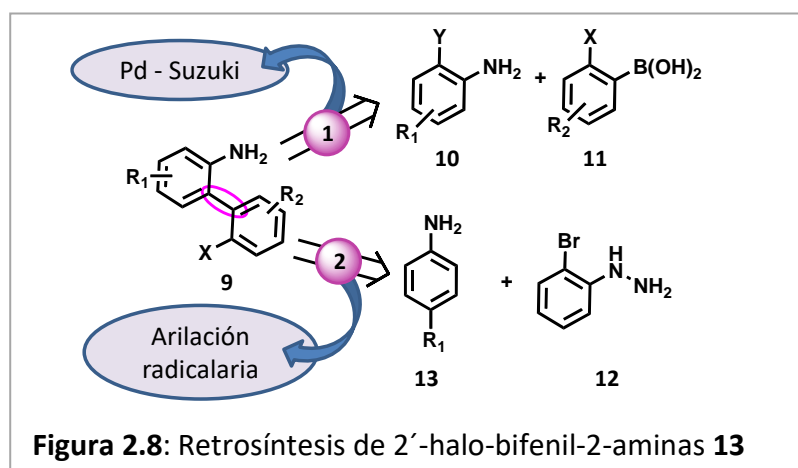
El estudio sintético se complementó con cálculos teóricos, donde los aspectos electrónicos y geométricos de la reacción se evaluaron mediante estudios computacionales con DFT (Teoría del Funcional de la Densidad).

2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.4.1 SÍNTESIS DE PRECURSORES: HALO-BIFENIL-AMINAS

Del análisis retrosintético se plantearon 2 estrategias para obtener 2'-halo-bifenil-2-aminas **13** (Figura 2.8):

1. Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd de Suzuki-Miyaura, empleando anilinas *o*-halo-sustituidas **15** y ácidos fenil-borónicos *o*-halo sustituidos **16**.
2. Arilación radicalaria de aminas *p*-sustituidas **17** empleando *o*-bromo-arilhidrazina **18**.



2.4.1.1 SÍNTESIS DE HALO-BIFENIL-AMINAS EMPLEANDO REACCIONES DE SUZUKI - MIYAUURA

Mediante las reacciones catalizadas de 2-iodoanilina **15a** o 2-bromoanilina **15b** con ácido 2-bromo o 2-clorofenilborónico (**16a** y **16b**, respectivamente) se prepararon las 2-halo-bifenilaminas **13a** y **13b**, siguiendo las condiciones experimentales previamente reportadas.³⁶ Los resultados más relevantes de la reacción de Suzuki - Miyaura se encuentran en la Tabla 2.1. Para la obtención de 2'-bromo-bifenil-2-amina **13a** se empleó la condición experimental correspondiente al Método A y se obtuvo un rendimiento aislado del 41 % (entrada 1, Tabla 2.1). Por su parte, para obtener 2'-cloro-bifenil-2-amina **13b** se emplearon dos metodologías (Método A, entrada 2 y Método B, entrada 3, Tabla 2.1) obteniendo rendimientos del 80 y

89 %, respectivamente. Además, el Método A permitió incrementar cuatro veces la concentración de la reacción sin afectar el rendimiento obtenido (80 %, entrada 2, Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Reacción de Suzuki - Miyaura. Síntesis de 2'-halo-bifenil-2-amina, **13a** y **13b**^a

Entrada	ArNH ₂	ArB(OH) ₂	Condiciones	Rendimiento (%) ^b
1	15a	16a	Método A	13a , 41 ^c
2	15b	16b	Método A	13b , 89, ^c 80 ^d
3	15b	16b	Método B	13b , 84 ^e

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo en sistema cerrado bajo atmósfera de N₂. El ArB(OH)₂ se empleó en exceso (1,2 equiv). ^bRendimiento aislado, calculados en base a la masa inicial de ArNH₂. ^c**Método A:** 10 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 20 mol % PPh₃, K₂CO₃ (4 equiv), tolueno-etanol-agua (5-2-1), 18 h, 100 °C, [**15b**] = [**15a**] = 0,0625 M. ^d[**15b**] = 0,25 M. ^e**Método B:** 5 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol % PPh₃, NaHCO₃ (3 equiv), DME-agua (1-1), 3 h, 120 °C. [**1b**] = 0,15 M.

Para extender el alcance sintético de la reacción se empleó el Método B, por ser la metodología que emplea menor cantidad de catalizador metálico y a menor tiempo de reacción. Los resultados obtenidos se encuentran presentados en la Tabla 2.2. Así, partiendo de distintas anilinas *o*-bromo sustituidas con GDE se sintetizaron las correspondientes bifenilaminas (Me, *di*-Me y OMe, **13c-e**, entradas 1-3, Tabla 2.2), con rendimientos variables desde 36 % para OMe a 79 % para *di*-Me. Por su parte, cuando se emplearon anilinas con GTE (CN y NO₂, **13f-g**) las bifenilaminas también se obtuvieron con buenos rendimientos aislados (60 – 66 %, entradas 4-5, Tabla 2.2). Como extensión de la metodología empleada se logró sintetizar la 1-(2-clorofenil)naftalen-2-amina **13h**, con un rendimiento del 21 %, utilizando 1-bromo-2-naftilamina **15h** y **16b** como sustratos de partida (entrada 6, Tabla 2.2). Por último, la bifenilamina **13i** sustituida en ambos anillos aromáticos, se logró aislar en un 47 %, partiendo de 2-bromo-4-ciano-anilina **15f** y ácido 2-cloro-5-(trifluormetil)fenil-borónico **16c** (entrada 7, Tabla 2.2).

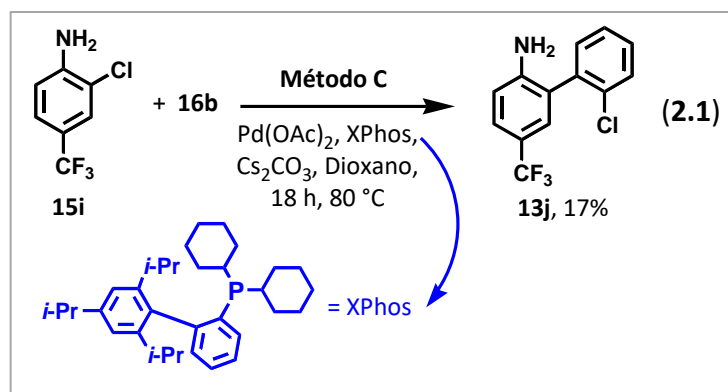
Tabla 2.2: Reacción de Suzuki - Miyaura. Síntesis de 2'-halo-bifenil-2-aminas, **13c-i**^a

Entrada	ArNH ₂ , 15	ArB(OH) ₂ , 16	Producto 13 , Rendimiento (%) ^b
1		16b	 13c , 49
2		16b	 13d , 79
3		16b	 13e , 36
4		16b	 13f , 60
5		16b	 13g , 66
6		16b	 13h , 21
7		16c	 13i , 47

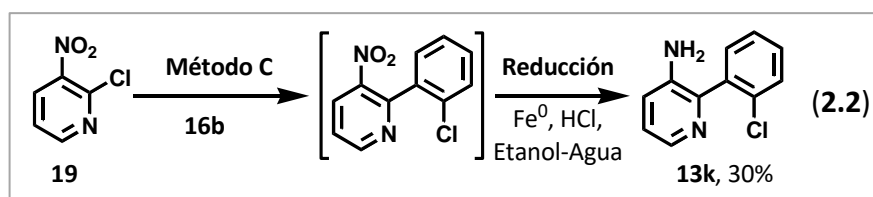
^aTodas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de N₂, empleando el **Método B** (1,2 equiv de ArB(OH)₂ - **16**, 5 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol % PPh₃, 3 equiv de NaHCO₃, en DME-agua (1-1), 3 h, 120 °C, [15]= 0,15 M). ^bRendimiento aislado, calculado en base a la masa inicial de ArNH₂, **15**.

Es conocido que la reacción de Suzuki - Miyaura puede extenderse hacia sustratos más desactivados para este tipo de reacción, como lo son los cloruros de arilo. En estos casos, se requiere la presencia de ligandos auxiliares donadores de electrones y estéricamente impedidos para que la reacción tenga lugar.³⁷ Por tal motivo, se ensayó la reacción de **15i** con

16b empleando XPhos (2-*di*-diclohexil-fosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo) como ligando (Método C, Ec. 2.1). Bajo esta metodología fue posible obtener la bifenílamina buscada **13j**, aislada en un 17 % .



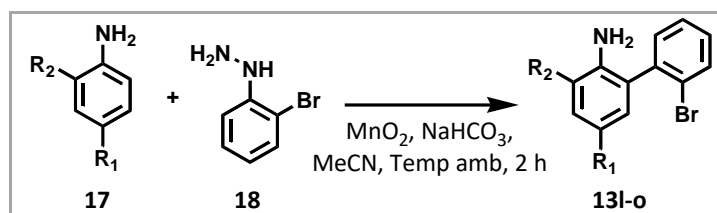
Empleando el Método C se construyó la bifenílamina **13k** (2-(2-clorofenil)piridin-3-amina) la cual posee un segundo nitrógeno en su estructura. Esta bifenílamina, se aisló en un 30 % de rendimiento, partiendo de 2-cloro-3-nitropiridina **19** y **16b**, con la posterior reducción química del grupo nitro (Ec. 2.2).³⁸



De esta forma, se logró obtener una amplia variedad de bifenílaminas **13**, las cuales mayormente no se encontraban reportadas en literatura. Las mismas fueron las precursoras para la reacción de cierre de anillo que se describirá en el inciso 2.4.2.

2.4.1.2 SÍNTESIS DE HALO-BIFENIL-AMINAS A TRAVÉS DE ARILACIÓN DE AMINAS

Con el objetivo de incorporar nuevas bifenílaminas a las previamente sintetizadas se exploró la posibilidad de obtenerlas mediante la arilación radicalaria regioselectiva de anilinas.³⁹ De esta forma, partiendo de anilinas sustituidas **17** y *o*-bromo-fenil-hidracina **18** se lograron obtener las bifenílaminas **13l-m** con rendimientos del 31 y 27 % , respectivamente (entradas 1 y 2, Tabla 2.3). Esta metodología fue limitada sintéticamente respecto a la reacción de Suzuki – Miyaura, ya que se estudió la posibilidad de emplear otras anilinas sin resultados positivos (entrada 3, Tabla 2.3) o sin lograr purificar el producto buscado (entradas 4-5, Tabla 2.3).

Tabla 2.3: Arilación radicalaria. Síntesis de 2'-halo-bifenil-2-aminas, **13l-o**^a


Entrada	ArNH ₂			Producto 13 , Rendimiento (%) ^b
	17	R ₁	R ₂	
1	17a	OMe	H	13l , 31
2	17b	C(O)OEt	H	13m , 27
3	17c	SO ₃ H	H	No hay reacción
4	17d	C(O)OEt	Br	13n , --- ^c
5	17e	CF ₃	Cl	13o , --- ^c

^aLas reacciones son llevadas a cabo en sistema abierto empleando 15 equiv de la anilina **17**, 5 equiv de MnO₂ y 5 equiv de NaHCO₃ como base (ya que se parte del clorhidrato de la hidracina) en MeCN a Temp amb durante 2 h. ^bRendimiento aislado, calculado en base a la masa inicial de hidracina **18**. ^cNo se logró aislar en forma pura, detectada por CG-EM (Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas).

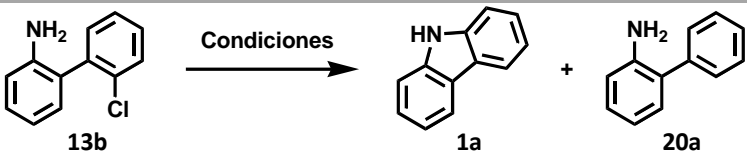
2.4.2 SÍNTESIS DE 9H-CARBAZOLES Y DERIVADOS

Una vez sintetizadas las bifenílaminas precursoras del cierre de anillo, se procedió a estudiar su reactividad, tomando como sustrato modelo la 2'-cloro-bifenil-2-amina **13b**. Las reacciones más relevantes de este precursor se encuentran en la Tabla 2.4.

Respecto a la reactividad de **13b**, ésta halo-bifenílamina se ensayó bajo fotoestimulación en presencia de un exceso de *t*-BuOK (2 equiv) durante 3 h, obteniendo un 57 % (41 % aislado) de producto ciclizado, el 9H-carbazol **1a** y un 13 % de producto reducido, la bifenil-2-amina **20a** (entrada 1, Tabla 2.4). El porcentaje de producto ciclizado y reducido se mantuvo prácticamente inalterable, incluso en un solvente como el NH₃ (entrada 2, Tabla 2.4). A continuación, se disminuyó el tiempo de reacción a 1 hora y se observó una leve disminución del rendimiento de producto, alcanzando un 43 % (entrada 3, Tabla 2.4). A su vez, la reacción no procede en la oscuridad (entrada 4, Tabla 2.4) lo que indica que la reacción requiere fotoestimulación para transcurrir. Esta evidencia experimental descarta la competencia de mecanismos polares (bencino o sustitución nucleofílica aromática, S_NAr). Además, la reacción fotoinducida fue parcialmente inhibida por la presencia de *m*-dinitrobenzeno (*m*-DNB, entrada 5, Tabla 2.4). El *m*-DNB, un fuerte aceptor de electrones, es

empleado para evidenciar procesos de TE por inhibición parcial de la reacción.⁴⁰ Respecto al empleo de *t*-BuOK, este fue necesario para que la reacción ocurra, ya que en su ausencia solo se obtuvieron trazas de productos (entrada 6, Tabla 2.4).^A Por último, se evaluó la posibilidad de llevar a cabo la reacción mediante iniciación con sales de Fe²⁺, y evitar así la fotoestimulación. Sin embargo, cuando la reacción de **13b** fue inducida por FeBr₂ no se observó la formación de producto ciclado **1a**, o reducido **20a** (entrada 7, Tabla 2.4). Además, esta reacción procede con un pobre balance de masa. La inhibición parcial de la reacción irradiada en presencia de *m*-DNB y la ausencia del producto **1a** en condiciones de oscuridad evidencian que el producto ciclizado podría formarse a través de un mecanismo de TE, como lo es la S_{RN}1.

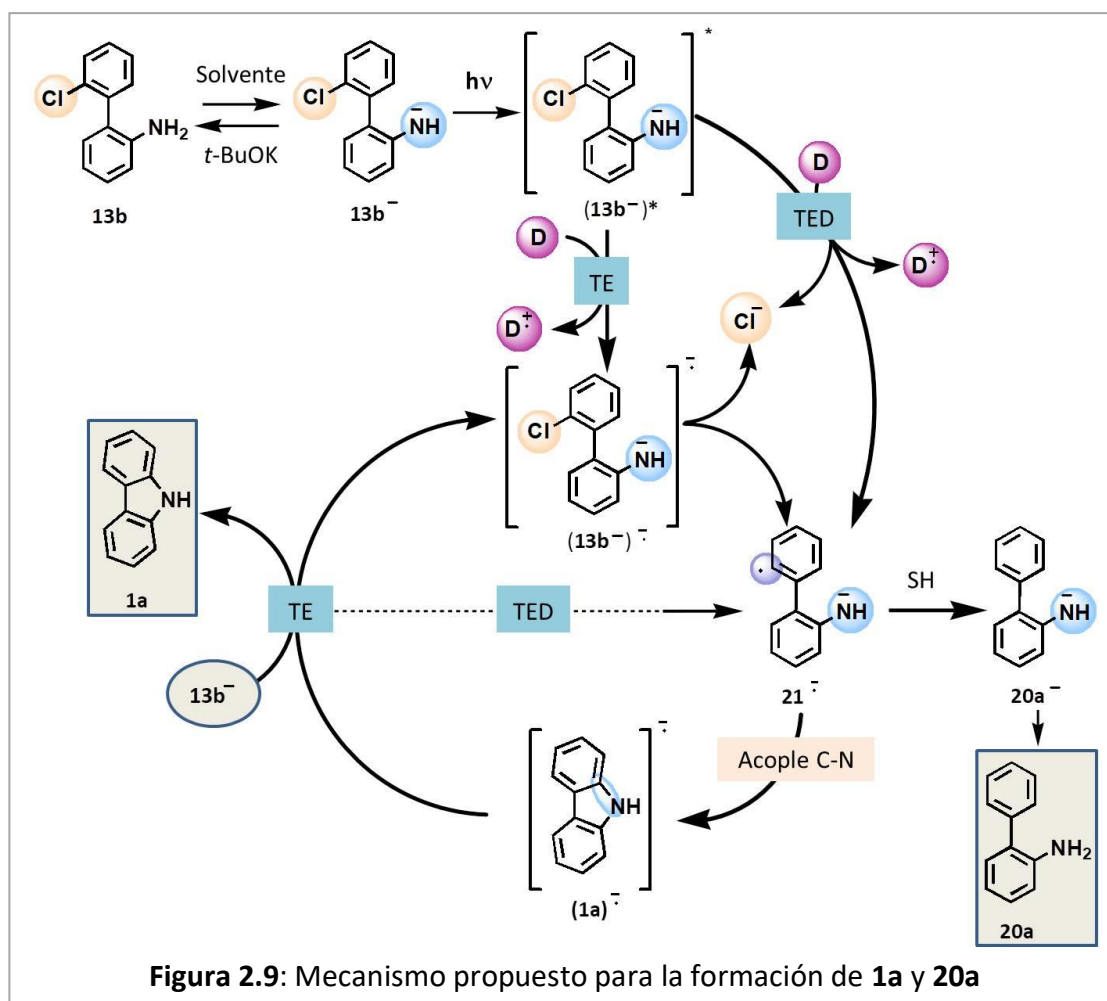
Tabla 2.4: Reacciones fotoestimuladas de **13b**. Síntesis de 9*H*-carbazol **1a**.^a

								
Entr	13b, % ^b	Condiciones				Productos		Cl ⁻ , % ^c
		Solvente	Base (equiv)	Aditivo (equiv)	hν, t(h)	1a, % ^b	20a, % ^b	
1 ^d	---	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 3 h	57 (41)	13 (9)	90
2 ^e	---	NH ₃ (liq)	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 3 h	57 (45)	9 (6)	95
3 ^d	12	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 1 h	43	15	80
4 ^d	84	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	---	Osc., 1 h	---	---	< 12
5 ^d	50	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	<i>m</i> -DNB (0,3)	hν, 1 h	19	4	31
6 ^d	92	DMSO	---	---	hν, 1 h	1	7	< 10
7 ^d	70	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	FeBr ₂ (0,6)	Osc., 1 h	---	---	n.c.

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de yoduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). ^bRendimiento cuantificado por Cromatografía Gaseosa (CG), empleando el método del estándar interno. Los rendimientos aislados se encuentran informados entre paréntesis. ^cLos porcentajes de cloruros se determinaron potenciométricamente con AgNO₃. ^dReacción en DMSO: Temp= 40 °C y [13b]= 40 mM. ^eReacción en NH₃: Temp= - 33 °C y [13b]= 1,34 mM.

^A El rol del *t*-BuOK respecto a la etapa de iniciación, al igual que otros aspectos mecanísticos de esta reacción, serán presentados en el capítulo III.

El mecanismo general propuesto para la formación de **1a** y **20a** a partir de **13b** se presenta en la Figura 2.9. La propuesta mecanística plantea que en presencia de *t*-BuOK se forma el anión de la bifenilamina **13b⁻**.⁴¹ Bajo fotoestimulación el anión de la bifenilamina puede ser excitado para formar (**13b⁻**)^{*}. Este último, puede recibir un electrón desde alguna fuente donadora (como ser el *t*-BuOK)⁴² para dar el radical dianión (**13b⁻**)^{•-}. La fragmentación de esta especie por ruptura selectiva del enlace C-Cl conduce al radical anión distónico, **21^{•-}** el cual posee en su estructura el radical arilo sigma (σ). En caso que el radical arilo se forme en un único paso, es decir que los pasos TE y fragmentación se lleven a cabo de manera concertada, el proceso recibe el nombre de TE disociativa (TED). Una vez formado el radical anión distónico **21^{•-}**, éste puede llevar a cabo el acople intramolecular C-N, y formar el radical anión del producto ciclizado **1a^{•-}** (radical anión conjugado). Esta última etapa suele ser la fuerza motriz de estas reacciones. El radical anión del producto ciclizado **1a^{•-}**, podría a través de una segunda TE o TED, al anión del sustrato (**13b⁻**), cerrar el ciclo de propagación y dar como producto final el 9*H*-carbazol, **1a** (Figura 2.9). Como reacción secundaria, **21^{•-}** puede abstraer un hidrógeno del solvente (SH) para dar el anión del sustrato reducido, que tras finalizada la reacción conduce a la obtención de **20a**. Una descripción mediante cálculos computacionales del mecanismo propuesto se desarrollará en el inciso 2.4.2.2.



Dado que la reacción fotoestimulada de **13b** conduce con éxito a la formación del heterociclo buscado se procedió a estudiar la reactividad de las bifenilaminas previamente sintetizadas **13c-m** (Tabla 2.5). Las bifenilaminas con GDE (Me-**13c**, di-Me-**13d** y OMe-**13e,13i**) reaccionan en condiciones de fotoestimulación para dar como producto los 9*H*-carbazoles mono y disustituidos **1b-d**, con rendimientos aislados de bajos a moderados (29 – 48 %, entradas 1-4, Tabla 2.5). En todos estos casos, el producto ciclado se obtiene en forma conjunta con su respectivo producto reducido, **20b-d** (5 – 30 %, entradas 1-4, Tabla 2.5). Contrariamente, las bifenilaminas sustituidas con GTE (CN-**13f**, CN-CF₃-**13i**, CF₃-**13j**, C(O)OEt-**13m**) condujeron a la formación de los 9*H*-carbazoles **1e-h**, como únicos productos de reacción, con rendimientos aislados de moderados a muy buenos (47 - 79 %, entradas 5,7-9, Tabla 2.5). Una excepción a los GTE es la nitro-bifenilamina **13g**. Este sustrato, no reacciona en condiciones de fotoestimulación, incluso con el agregado del ión enolato de la pinacolona (⁻CH₂C(O)*t*-Bu) como reactivo *entrainment* (entrada 6, Tabla 2.5). Probablemente el anión **13g⁻**, una vez transcurrida la TE, no realice la TE intramolecular al enlace C-Cl, por lo cual la

formación del radical arilo sigma intermediario no es factible y esto conduce a que la reacción no tenga lugar.⁴³ De esta forma, cabe remarcar que, existe una marcada diferencia en la reactividad de las halo-bifenilaminas **13** dependiendo de la naturaleza electrónica de los sustituyentes.^B

Tabla 2.5: Reacciones fotoestimuladas de halo-bifenilaminas, **13c-m**. Síntesis de 9*H*-carbazoles sustituidos, **1b-h**^a

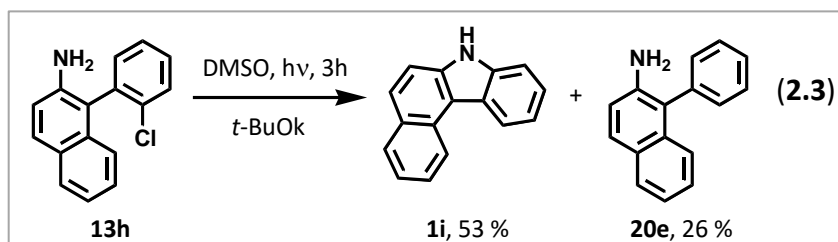
Entrada	Sustratos de reacción, halo-bifenilamina			Productos de reacción (rendimientos)					
	13	X	R ₁ , R ₂	9 <i>H</i> -Carbazoles		% ^b	Bifenilamia		% ^b
				1	R ₁ , R ₂		20	R ₁	
1	13c	Cl	5-Me, H	1b	3-Me, H	63 (48)	20b	5-Me	9 (5)
2	13d	Cl	3,5- <i>di</i> Me, H	1c	1,3- <i>di</i> Me, H	49 (44)	20c	3,5- <i>di</i> Me	26 (15)
3	13e	Cl	5-OMe, H	1d	3-OMe, H	(29)	20d	5-OMe	(20)
4	13l	Br	5-OMe, H						
5	13f	Cl	5-CN, H	1e	3-CN, H	(79)	---		
6 ^c	13g	Cl	5-NO ₂ , H	---			---		
7	13i	Cl	5-CN, CF ₃	1f	3- CN, CF ₃	(70)	---		
8	13j	Cl	5- CF ₃ , H	1g	3- CF ₃ , H	72	---		
9	13m	Br	5-C(O)OEt, H	1h	3-C(O)OEt, H	66 (47)	---		

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, en DMSO como solvente, [13]= 0,04 M, irradiando por 3 h en un reactor fotoquímico con dos lámparas de ioduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). ^bRendimiento cuantificado por CG empleando el método del estándar interno. Los rendimientos aislados se encuentran informados entre paréntesis. ^cSe repitió la reacción agregando 1 equiv de ⁻CH₂C(O)-*t*-Bu.

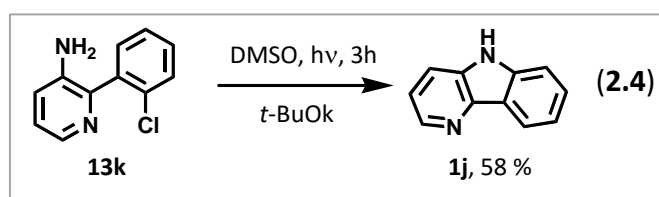
Con la intención de extender esta metodología, de acople intramolecular C-N fotoinducida de halo-bifenilaminas, se ensayó la reacción de 1-(2-clorofenil)naftalen-2-amina **13h**. En condiciones de fotoestimulación, **13h** reaccionó y condujo a la formación del 7*H*-

^B La diferencia en reactividad se examinará más detalladamente en el capítulo III, a través de estudios fotofísicos y fotoquímicos de los aniones involucrados.

benzo[*c*]carbazol **1i**, con un moderado rendimiento del 53 %, conjuntamente con el producto de reducción, **20e** (26 %) (Ec. 2.3).



Por último, esta estrategia sintética nos permitió obtener la δ -carbolina **1j** partiendo de la correspondiente bifenílamina **13k**. La δ -carbolina **1j** se obtiene con un buen rendimiento aislado del 58 %, sin observarse el producto de reducción (Ec. 2.4).

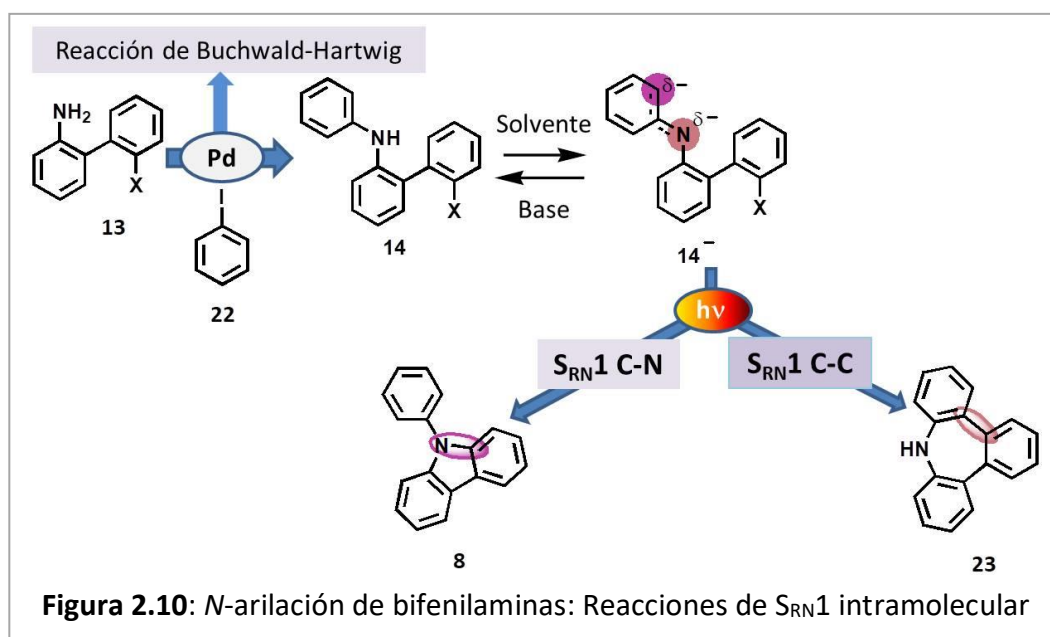


A modo de conclusión parcial cabe mencionar que, empleando una secuencia de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki - Miyaura o arilación radicalaria de anilinas, seguida de un acople intramolecular fotoinducido C-N, se logró obtener con éxito una serie de 9*H*-carbazoles mono y disustituídos con GDE y GTE. Los heterociclos se obtuvieron con rendimientos de bajos a muy buenos, dependiendo de la naturaleza electrónica de los sustituyentes. A su vez, la reacción se logró extender exitosamente para obtener heterociclos fusionados (benzo-carbazol) y otros derivados (δ -carbolina). Cabe destacar que, esta metodología no requiere condiciones severas de reacción y los heterociclos resultantes se obtienen con la función NH de su estructura libre, la cual permite una posterior funcionalización.

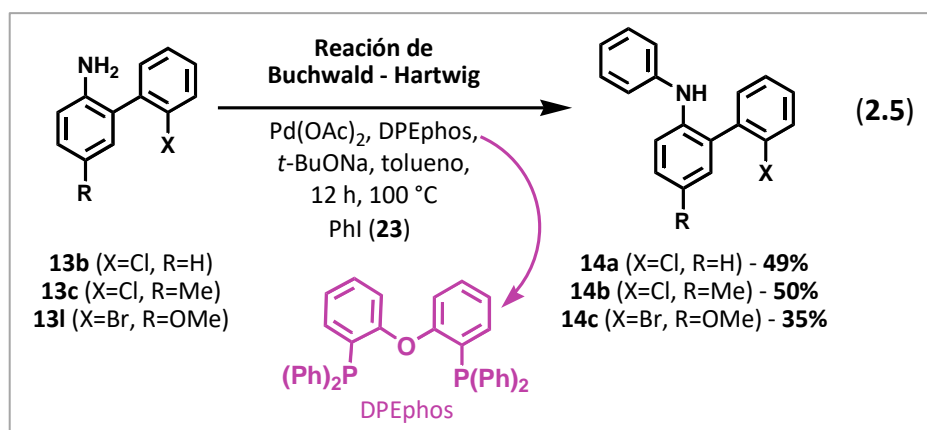
2.4.3 SÍNTESIS DE *N*-FENIL CARBAZOLES

Para evaluar la versatilidad de esta metodología se planteó como objetivo estudiar el efecto de la *N*-arilación en las reacciones fotoestimuladas de las halo-bifenílaminas previamente sintetizadas. La *N*-arilación se llevó a cabo empleando la reacción de Buchwald-Hartwig⁴⁴ entre halo-bifenílaminas **13** y iodobenceno **22**, para dar las correspondientes *N*-fenil-2'-halo-bifenil-2-aminas **14** (Figura 2.10). Al igual que **13**, las *N*-fenil halo-bifenílaminas **14** poseen tanto el grupo saliente como el nucleófilo en la misma molécula. El nucleófilo **14⁻**, una

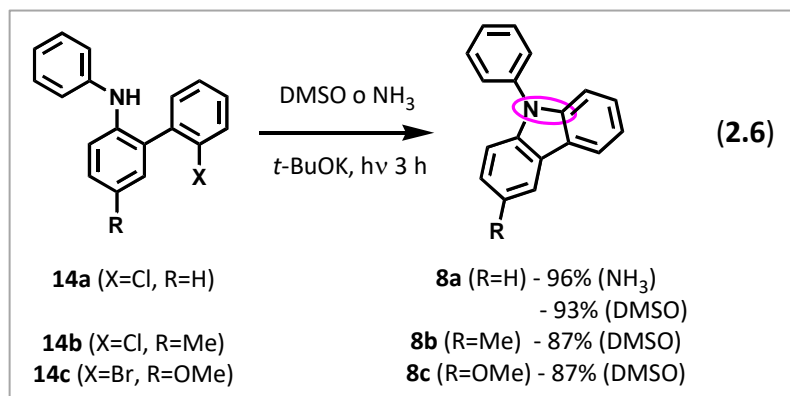
vez formado tras una reacción ácido-base, posee características bidentadas, donde el anión puede deslocalizar su carga tanto en el átomo de nitrógeno como en el carbono contiguo del resto arilo incorporado a la estructura (Figura 2.10). Por consiguiente, la reacción de cierre de anillo, a través de un mecanismo de $S_{RN}1$ intramolecular, puede implicar un acople C-N para dar el correspondiente *N*-fenil-9*H*-carbazol **8** o un acople C-C para dar la 9*H*-tribenzo[*b,d,f*]acepina **23** (Figura 2.10).



Tal como se describió previamente, las halo-bifenílaminas sin sustituyentes (**13b**) o con GDE (**13c,d,l**) reaccionan en condiciones de fotoestimulación para dar el producto ciclizado, en forma conjunta con el producto de reducción. Por tal motivo, la *N*-fenil modificación se llevó a cabo en las bifenílaminas **13b**, **13c** y **13l**. De esta forma, se sintetizaron las *N*-fenil-2'-halo-bifeníl-2aminas **14a-c** empleando catálisis con Pd en condiciones experimentales previamente descritas.⁴⁵ Dicha metodología requiere de ligandos como el bis-[2-(difenilfosfino)fenil]éter (DPEphos) como aditivo. Bajo estas condiciones, se obtuvieron los compuestos **14a-c**, con rendimientos aislados del 35 al 50 % (Ec. 2.5).



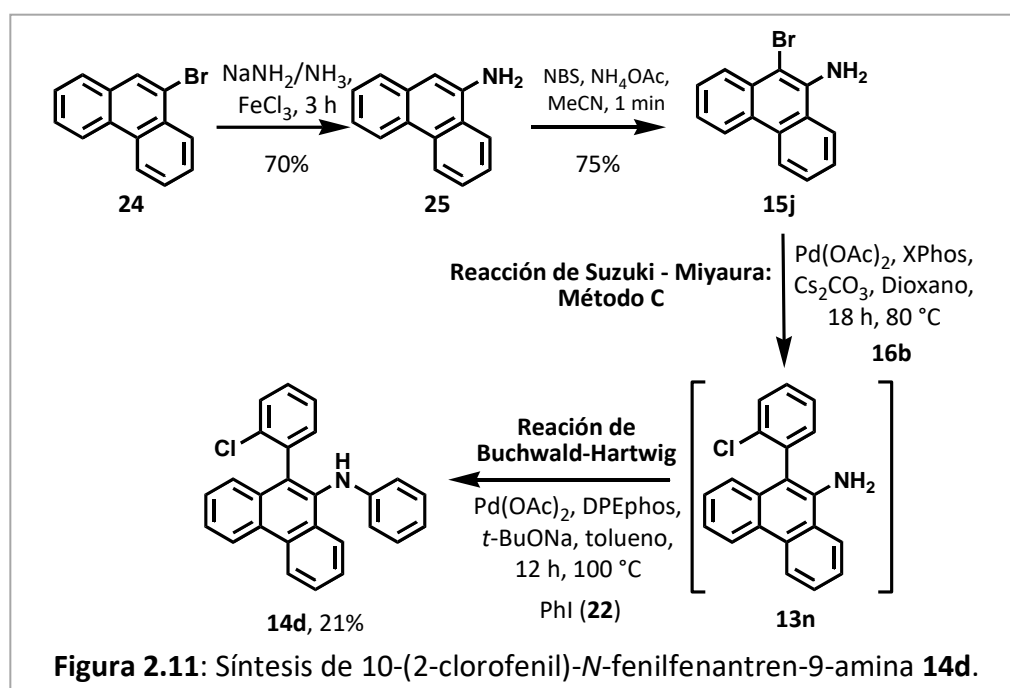
Partiendo de *N*-fenil-2'-cloro-bifenil-2-amina **14a**, se llevó a cabo la reacción fotoinducida en NH₃ y DMSO, encontrando, en ambos casos, excelentes rendimientos aislados del *N*-fenil-9*H*-carbazol **8a**, el producto proveniente del acople intramolecular C-N (93 - 96 %, Ec. 2.6). De la misma forma, las *N*-fenil-bifenilaminas sustituidas **14b-c**, reaccionan exitosamente para dar únicamente los correspondientes *N*-fenil-9*H*-carbazoles **8b-c**, con muy buenos rendimientos aislados (87 % para ambos casos) (Ec. 2.6).



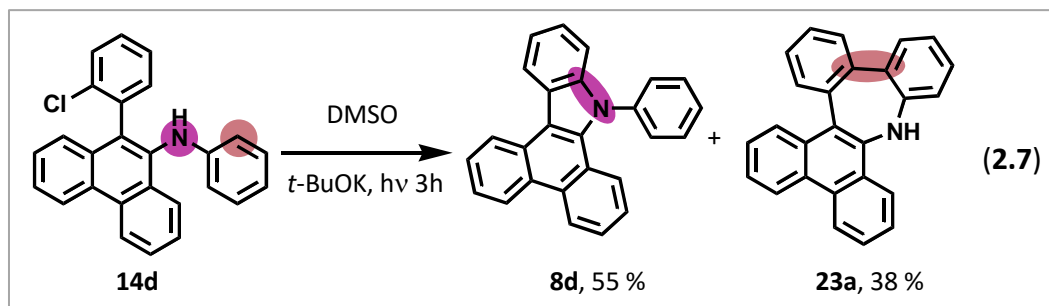
Es importante comparar que, en las mismas condiciones experimentales, la *N*-fenil sustitución de las bifenilaminas incrementa considerablemente los rendimientos aislados del producto proveniente del acople C-N y no se observa producto de reducción. La mayor diferencia se encuentra para el sustituyente OMe. La 2'-bromo-5-metoxi-bifenil-2-amina **13l**, en condiciones de fotoestimulación, condujo a un 34 % del 3-metoxi-9*H*-carbazol **1d** y 30 % de producto reducido **20d** (entrada 4, Tabla 2.5). Comparativamente, la *N*-fenil-2'-bromo-5-metoxi-bifenil-2-amina **14c**, conduce regioespecíficamente al 3-metoxi-9-fenil-9*H*-carbazol **8c**, con un rendimiento del 87 %.

Con el objetivo de extender la metodología, nos planteamos la posibilidad de obtener *N*-fenil-carbazoles poli aromáticos. Para tal fin, llevamos a cabo la síntesis de 10-(2-clorofenil)-*N*-fenilfenantren-9-amina **14d**, mediante una síntesis secuencial de cuatro pasos de reacción

(Figura 2.11). En primer lugar, el 9-bromofenantreno **24** reacciona con KNH_2 en presencia de FeCl_3 como catalizador para dar un 70 % aislado de 9-fenantril-amina **25**.⁴⁶ Esta amina, puede bromarse regioespecíficamente en la posición 10 del fenantreno para dar **15j** en un 75 % aislado.⁴⁷ Posteriormente, la amina bromada **15j**, se empleó como reactivo en la reacción de Suzuki - Miyaura. Los distintos métodos explicados anteriormente (Método A, B y C) se ensayaron para la reacción de **15j** con **16b**, sin embargo, sólo se obtuvo la bifenilamina buscada **13n** con el Método C. Esta bifenilamina (**13n**) no fue aislada, se empleó directamente para la arilación de Buchwald - Hartwig, obteniendo la *N*-fenil halo-bifenilamina **14d** en un rendimiento de 21 % aislado, como resultado final de ambos pasos de síntesis.



A continuación, se evaluó la reactividad de **14d** en condiciones de fotoestimulación. La reacción de **14d** se irradió durante 3 h en DMSO, empleando *t*-BuOK en exceso (2 equiv). Esta reacción procedió con conversión completa obteniendo dos productos de reacción: 9-fenil-9*H*-dibenzo[*a,c*]carbazol **8d** (producto de acople C-N) aislado en un 55 %, junto con 9*H*-dibenzo[*b,d*]fenantren[9,10-*f*]acepina **23a** (producto de acople C-C), aislada en un 38 % (Ec. 2.7).



Se propone que, en un mecanismo tipo $S_{RN}1$, el anión **14d⁻** formaría, tras TE y fragmentación, el radical-anión distónico derivado que podría acoplar intramolecularmente con el nucleófilo de carácter bidentado, y formar un nuevo enlace C-C ó C-N (Figura 2.9 y Figura 2.10).^c

A modo de resumen, y considerando la reactividad observada, la *N*-arilación en las halo-bifenilaminas incrementó considerablemente los rendimientos de reacción obteniendo exclusivamente los *N*-fenil-carbazoles **8**, a través del acople intramolecular fotoinducido C-N. Los resultados demuestran que esta metodología es una herramienta valiosa para la obtención de carbazoles a partir de la formación del enlace C-N en sistemas halo-aromáticos. A su vez, partiendo del precursor poliarílico **14d**, se observaron dos productos de cierre de anillo, provenientes de la competencia de los acoples intramoleculares C-C y C-N.

2.4.4 ESTUDIO COMPUTACIONAL

2.4.4.1 INTRODUCCIÓN

La química teórica o computacional comprende el área de la química donde se estudian sistemas a través de métodos matemáticos automatizados, con el fin de obtener información que permita caracterizar el sistema de estudio. En las últimas décadas se han hecho grandes avances en el estudio teórico por modelado computacional. Esta evolución ha ocurrido debido a que los químicos computacionales han logrado obtener soluciones cada vez más acertadas de la ecuación de Schrödinger, esto ocurre en paralelo con el avance tecnológico vinculado a la velocidad y capacidad de las computadoras.⁴⁸

^c **14d⁻** fue modelado computacionalmente y su coordenada de reacción se presenta en el inciso 2.4.4.3.

Actualmente, la química computacional se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada en numerosas áreas de la química, la ciencia de los materiales y la biología. Particularmente, para la química orgánica representa una herramienta de gran importancia ya que permiten conocer la estructura y las propiedades de un compuesto, elucidar mecanismos de reacción y asistir en el diseño de nuevas reacciones y catalizadores.⁴⁹ Para un dado mecanismo de reacción nos permite determinar la superficie de energía potencial (SEP), la geometría y propiedades electrónicas de los reactantes, productos, intermediarios, estados de transición; información que completa un estudio mecanístico.

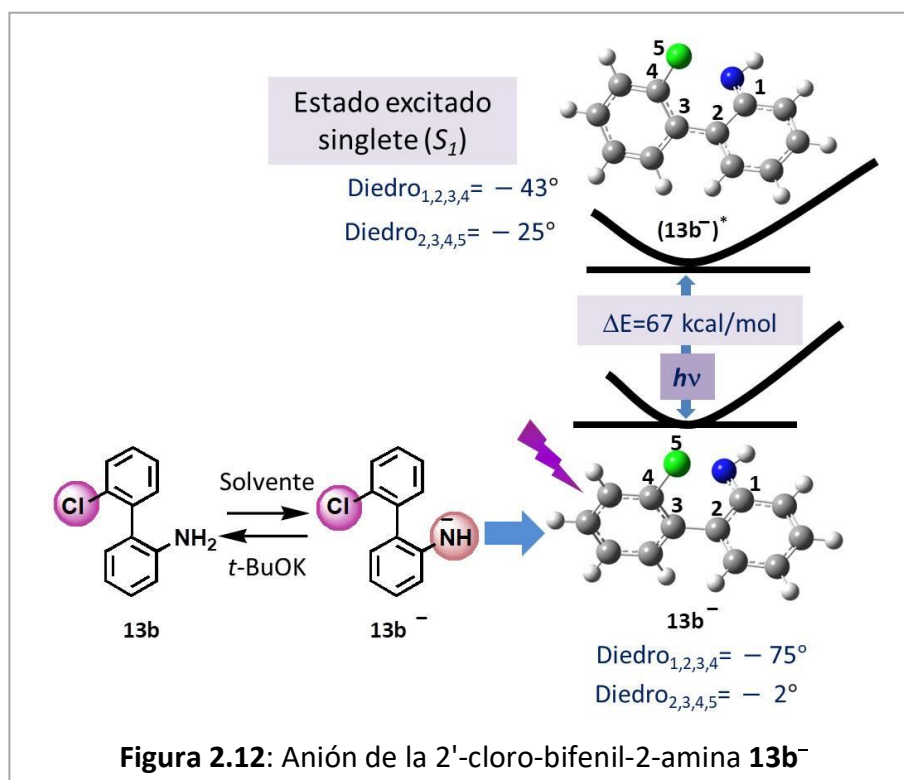
En 1964, Hohenberg y Kohn probaron que la densidad electrónica, determina de manera completa y exacta las propiedades de un sistema con un dado número de electrones.⁵⁰ Este postulado permitió desarrollar la teoría del funcional de la densidad electrónica (Density Functional Theory - DFT), la cual es una teoría mecanocuántica en la que se usa la densidad electrónica para obtener la energía del sistema. Con el paso de los años DFT, se ha convertido en una herramienta ampliamente empleada para describir sistemas cada vez más complejos.

A lo largo de este trabajo de tesis se emplearon los funcionales de DFT B3lyp⁵¹ y m06-2X,⁵² ambos utilizados con la base 6-311+G*. Los mínimos y máximos (para estados de transición) de las superficies de energía potencial fueron caracterizados con sus correspondientes frecuencias de punto cero. El efecto del solvente fue incluido con el modelo continuo de solvente polarizado (PCM)⁵³ y en algunos casos se emplearon moléculas discretas de solvente. Los cálculos de estados excitados se llevaron a cabo empleando TD-DFT (DFT dependiente del tiempo) con los mismos funcionales y bases antes descriptos.

2.4.4.2 ESTUDIO DE ANIONES DE BIFENLAMINAS

Con el objetivo de estudiar el mecanismo de reacción, se analizaron las distintas etapas involucradas en el acople intramolecular C-N para obtener 9H-carbazoles **1**, partiendo de 2'-halo-bifenil-2-aminas **13**, para el mecanismo de S_{RN}1 inicialmente propuesto (Figura 2.9). Como punto de partida del estudio computacional, se describirá la 2'-cloro-bifenil-2-amina **13b**, la cual en presencia de un exceso de *t*-BuOK forma el anión **13b**⁻. Éste anión se optimizó encontrando que el ángulo diedro que une el enlace C-Cl con el enlace C-N (diedro_{1,2,3,4}, Figura 2.12) adquiere un valor de - 75°. Este anión, bajo fotoestimulación se excita y forma la

especie ($\mathbf{13b}^-$)^{*}, donde se produce una transición desde el estado fundamental (S_0) al primer estado excitado singlete (S_1). Empleando TD-DFT (m062X - 6-311+G^{*}) se logró optimizar el anión en estado excitado encontrando cambios estructurales importantes. El diedro_{2,3,4,5} que en el anión en estado basal era prácticamente plano respecto al bifenilo (-2°), en el S_1 adquiere un valor de -25° lo cual evidencia un *bending* o torsión del enlace C-Cl respecto al resto bifenilo (Figura 2.12). Por su parte, el diedro del bifenilo, diedro_{1,2,3,4}, tiende a aplanarse (de -75° a -43°). El ΔE calculado para la transición $S_0 - S_1$ es de 67 kcal/mol, energía que adquiere el anión bajo irradiación.

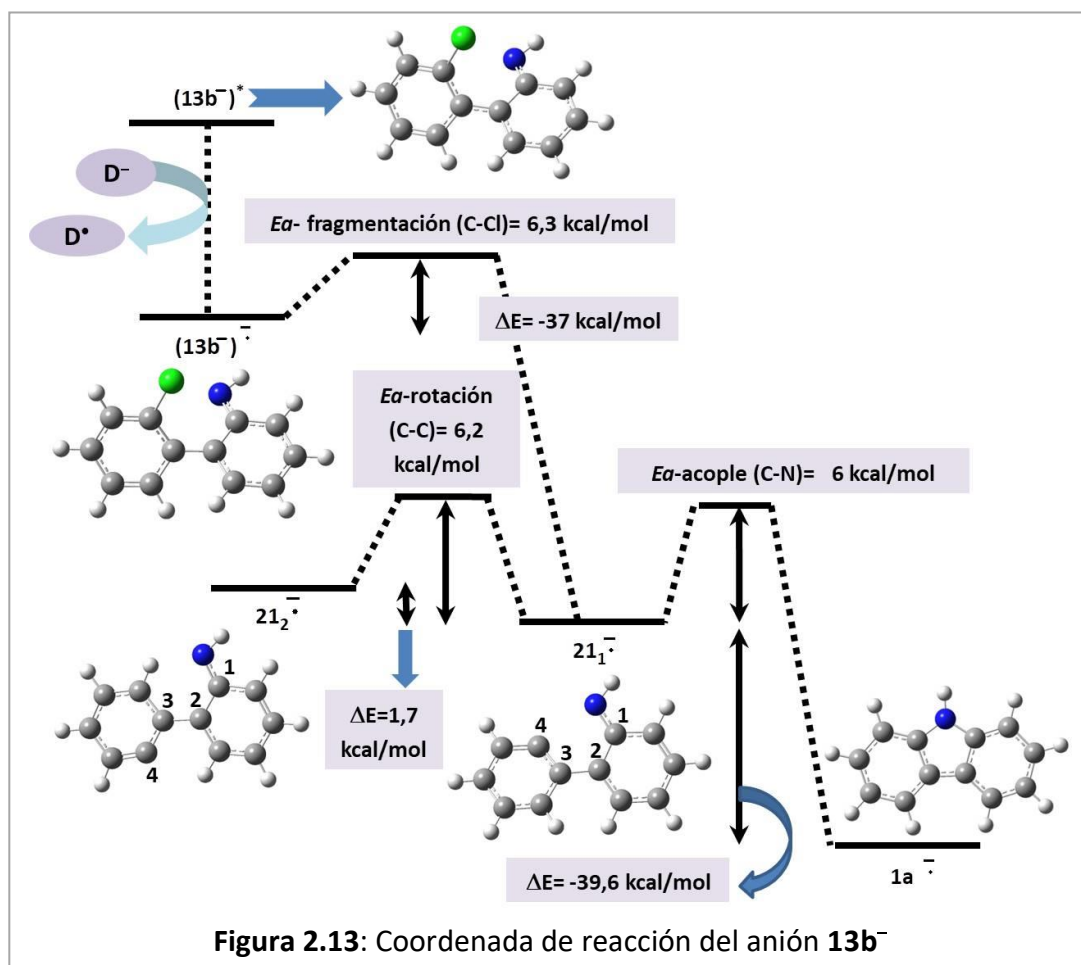


Al excitar una molécula se está promoviendo un electrón desde el HOMO al LUMO, existe un aumento en sus propiedades como aceptor de electrones. De esta forma, la especie ($\mathbf{13b}^-$)^{*} puede recibir un electrón desde una fuente donadora apropiada (por ejemplo el *t*-BuOK o el mismo anión $\mathbf{13b}^-$). Esta TE es la responsable de iniciar el mecanismo de $S_{RN}1$ al formar el radical-dianión ($\mathbf{13b}^-$)^{*-},^D el cual ingresa al ciclo de propagación de la reacción. La especie ($\mathbf{13b}^-$)^{*-} es muy similar estructuralmente al anión en estado excitado, y la misma

^D El análisis de la coordenada de reacción, se realizó empleando m06-2X como funcional, dado que B3lyp no permitía describir la especie ($\mathbf{13b}^-$)^{*-} como un mínimo en la superficie de energía potencial. Con este último funcional, el dianión radical ($\mathbf{13b}^-$)^{*-} al recibir un electrón disocia (TED) y forma el radical anión distónico.

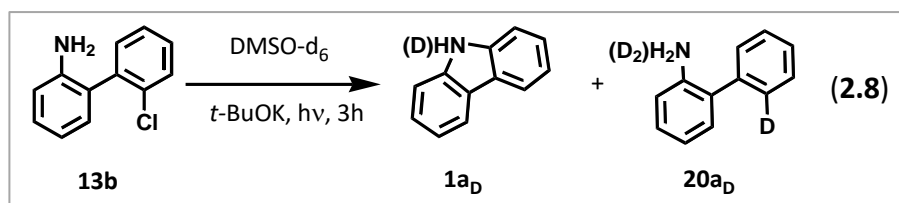
puede fragmentar con una E_a de 6,3 kcal/mol para dar el radical anión distónico $21^{\bullet-}$ y Cl^- , con un ΔE exotérmico en -37 kcal/mol (Figura 2.13).

Respecto al radical anión distónico $21^{\bullet-}$, esta especie tiene dos conforméros de mínima energía, $21_1^{\bullet-}$ y $21_2^{\bullet-}$. El primero de ellos ($21_1^{\bullet-}$) tiene un diedro_{1,2,3,4} de 20° y es 1,7 kcal/mol más estable que $21_2^{\bullet-}$, el cual posee un diedro_{1,2,3,4} de 180° . La diferencia en estabilidad entre ambos conforméros en equilibrio a 318 K indica que $21_1^{\bullet-}$ prevalece en un 91 % respecto a $21_2^{\bullet-}$, teniendo en cuenta la función de distribución de Boltzmann.^E Asimismo, entre ambos conforméros existe una E_a para la interconversión de 6,2 kcal/mol, la cual corresponde a la rotación sobre el enlace $\text{C}_{\text{fenilo}}-\text{C}_{\text{fenilo}}$ (Figura 2.13). El radical anión distónico $21_1^{\bullet-}$ puede acoplar intramolecularmente (E_a para el acople C-N= 6 kcal/mol) y generar como producto el radical anión conjugado producto $1a^{\bullet-}$. El ΔE de este paso es exotérmico en -39,6 kcal/mol, el cual puede corresponder al paso clave de esta coordenada de reacción y transformarse en la fuerza motriz de la reacción (Figura 2.13).



^E Corresponde a 40°C , que es la temperatura a la cuál se realizan las reacciones en DMSO.

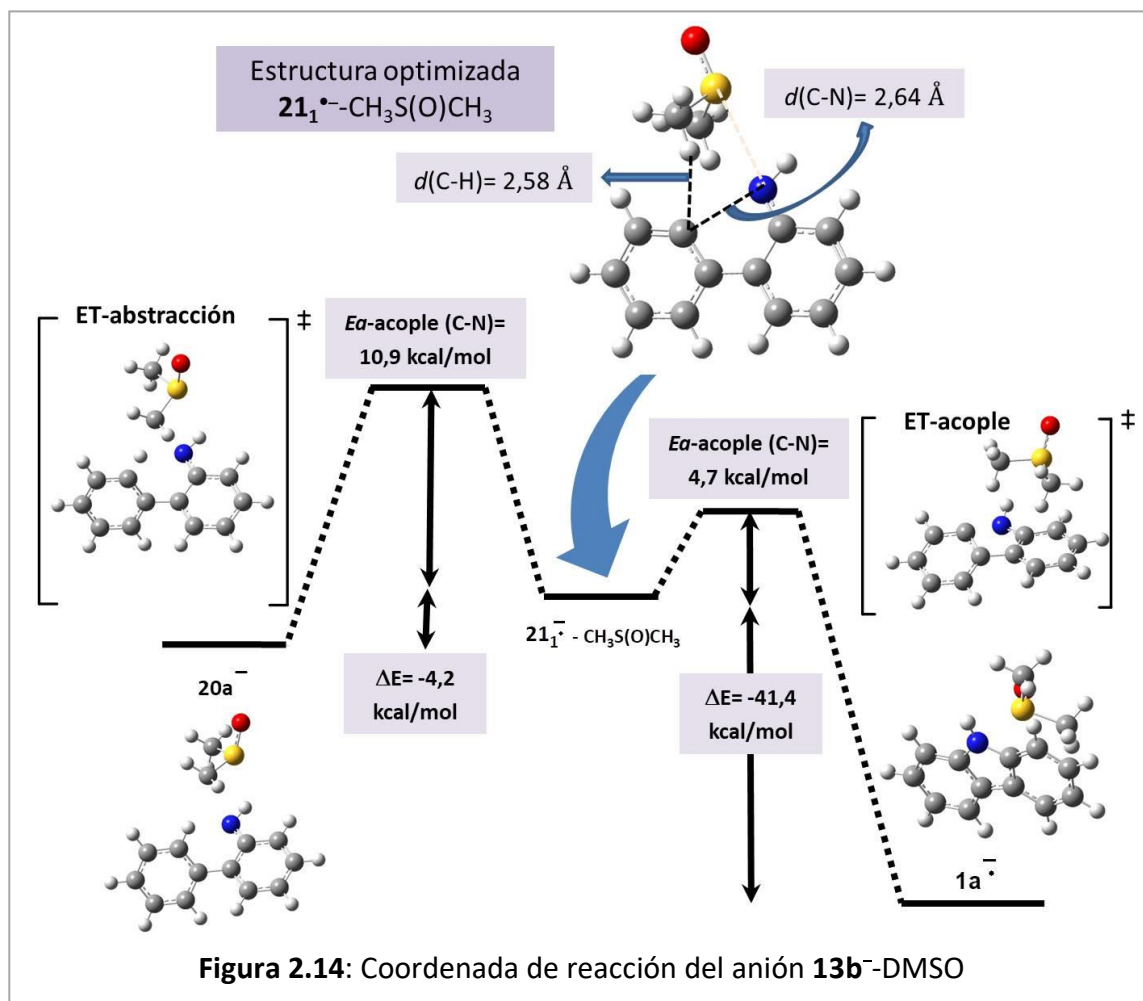
Con los datos hasta aquí presentados y partiendo de la cloro-bifenilamina **9b**, se logró describir mediante cálculos computacionales una coordenada de reacción que describe la formación del *9H*-carbazol, **1a**. Sin embargo, tal como se describió anteriormente, esta reacción presenta como producto secundario la bifenilamina deshalogenada **20a**. Tal como se planteó en la Figura 2.9, el producto **20a** puede provenir de la abstracción de un átomo de hidrogeno del solvente. Para comprobar este hecho se realizó la reacción con DMSO- d_6 como solvente encontrando que el producto reducido incorporaba deuterio en el esqueleto bifenílico (**20a_D**, Ec. 2.8).



Conociendo que el producto reducido provenía de una reacción intermolecular (abstracción de hidrógeno desde el DMSO) se procedió a modelar esta reacción, empleando moléculas discretas de DMSO. Partiendo del radical anión distónico **21₁^{•-}**, como intermediario clave, se trabajó incorporando una y dos moléculas discretas de DMSO, encontrando cualitativamente estructuras muy similares.^F De esta optimización, se encuentra una estructura tipo complejo (**21₁^{•- - CH₃S(O)CH₃), donde la función NH del anión de la bifenilamina interacciona con el azufre del grupo sulfóxido (S(O)) del DMSO. En el complejo el radical arilo de **21₁^{•-}** puede acoplar intramolecularmente con el N (distancia C-N = 2,64 Å) o abstraer un H de alguno de los metilos del DMSO (distancia C-H = 2,58 Å al metilo más cercano) (Figura 2.14). Para dar el producto ciclado radical anión **1a^{•-}**, la estructura **21₁^{•-}**-CH₃S(O)CH₃ debe superar una *E_a* de 4,7 kcal/mol, una energía 1,3 kcal/mol menor que la *E_a* sin DMSO discreto (Figura 2.13). Por otra parte, el complejo puede ser responsable de dar el producto de reducción con una *E_a* para la abstracción de 10,9 kcal/mol. Si bien en ambos casos es favorable la formación de productos (acople y abstracción son exotérmicas), el ΔE para la formación de **1a^{•-}** es -41,4 kcal/mol mientras que la formación de **20a⁻** es de -4,2 kcal/mol (Figura 2.14). Esta diferencia en exotermicidad puede estar vinculada a la mayor proporción presente de **1a** en la reacción. Cualitativamente, se logró encontrar una}**

^F Debido al costo computacional, provocado por la optimización en simultáneo de varias moléculas, se continuó el estudio empleando una única molécula discreta.

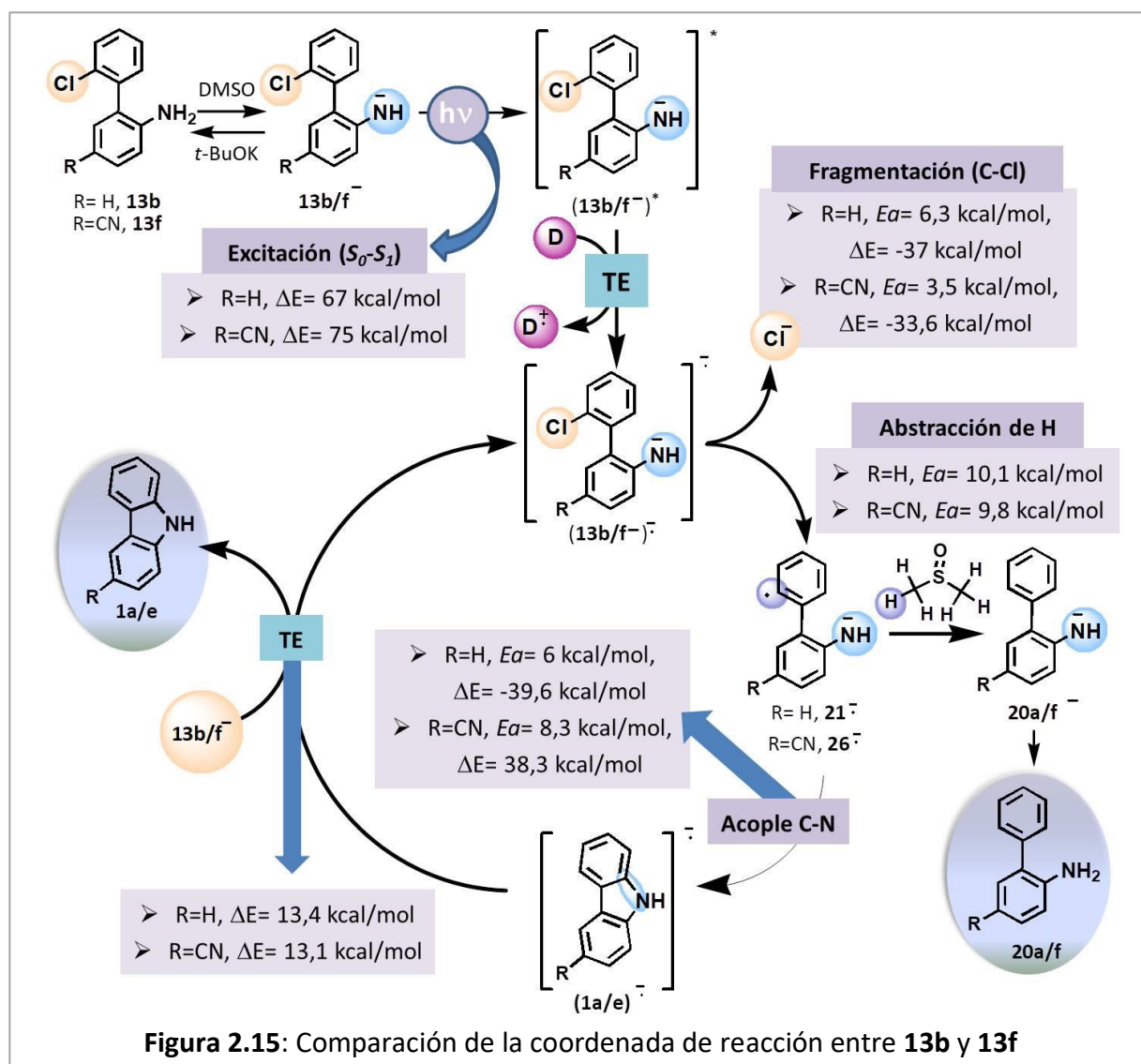
coordenada de reacción más completa que logró describir ambos productos, ciclación y reducción para la halo-bifenilamina **13b**.



El siguiente punto que se buscó describir fue la diferencia en reactividad observada para las bifenilaminas. En este punto, es importante recordar que bifenilaminas con GDE reaccionan en condiciones de fotoestimulación para dar como productos *9H*-carbazoles y el correspondiente producto reducido (entradas 1-4, Tabla 2.5). Contrariamente bifenilaminas con GTE permiten obtener *9H*-carbazoles como únicos productos de reacción (entradas 4,7-9, Tabla 2.5). De esta forma, se comparó la coordenada de reacción antes descrita para la halo-bifenilamina **13b** con la sustituida con un GTE (CN), **13f**. En la Figura 2.15 se resume la comparación de ambas halo-bifenilaminas para las distintas etapas analizadas (excitación al S_1 , fragmentación, acople C-N, abstracción de H, TE para la propagación).⁶

⁶Usando la Teoría de Marcus-Hush.

Ambos aniones de las bifenilaminas se excitan en las condiciones de reacción empleadas (ΔE de 67 kcal/mol para **13b** y 75 kcal/mol para **13f**). Luego, estos aniones en estado excitado reciben un electrón vía TE para dar los dianiones radicales correspondientes (etapa de iniciación). Estos últimos intermediarios, pueden fragmentar para dar los radicales aniones distónicos y cloruro. En esta etapa del mecanismo es donde existe la única diferencia importante: (**13b**)^{•-} fragmenta con una E_a de 6 kcal/mol, mientras que (**13f**)^{•-} lo hace con una E_a de 3,5 kcal/mol. Esto podría indicar que la formación del radical anión **26**^{•-} está favorecido respecto a **21**^{•-}. Las restantes etapas tienen energías muy similares, lo que no permite diferenciar, al menos mediante los cálculos computacionales, la reactividad de ambas bifenilaminas.

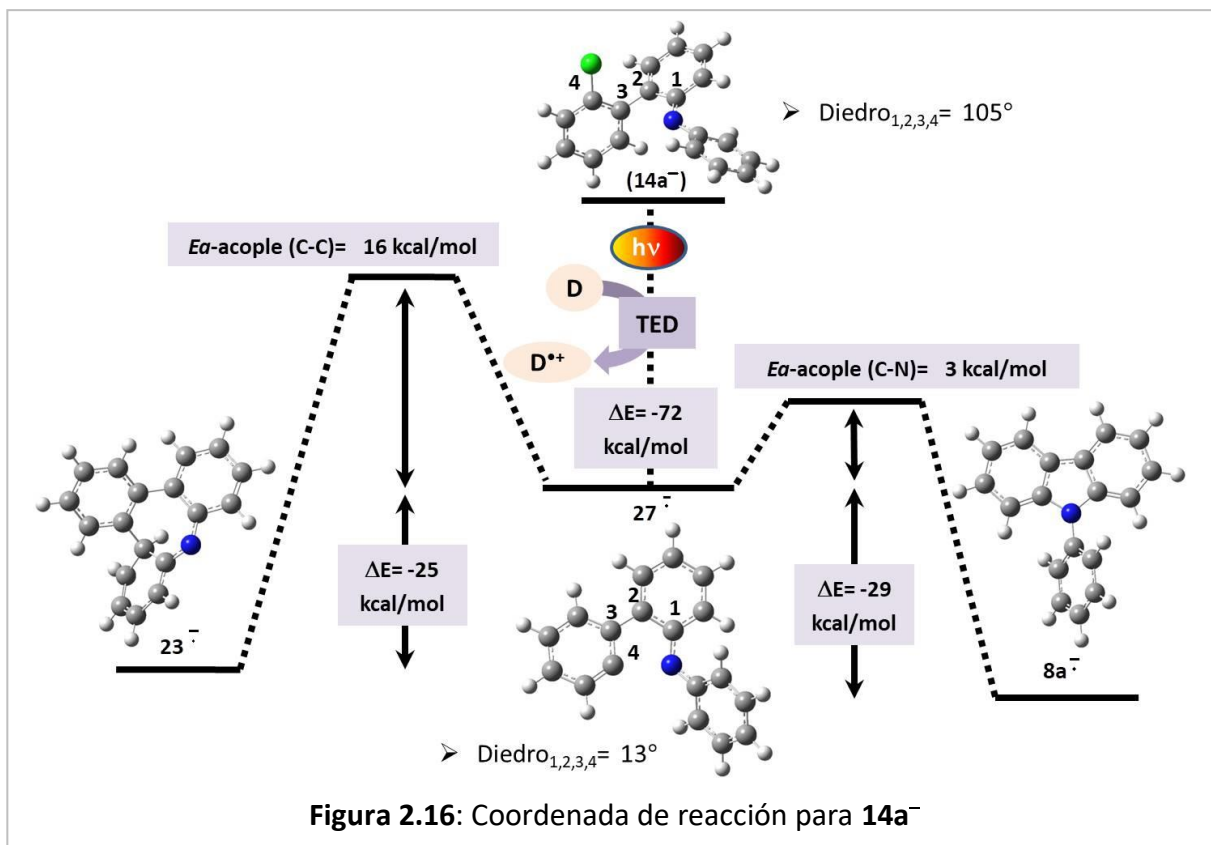


Respecto de los cálculos llevados a cabo para las distintas bifenilaminas, se puede concluir que para la bifenilamina **13b** se logró describir en forma completa su coordenada de

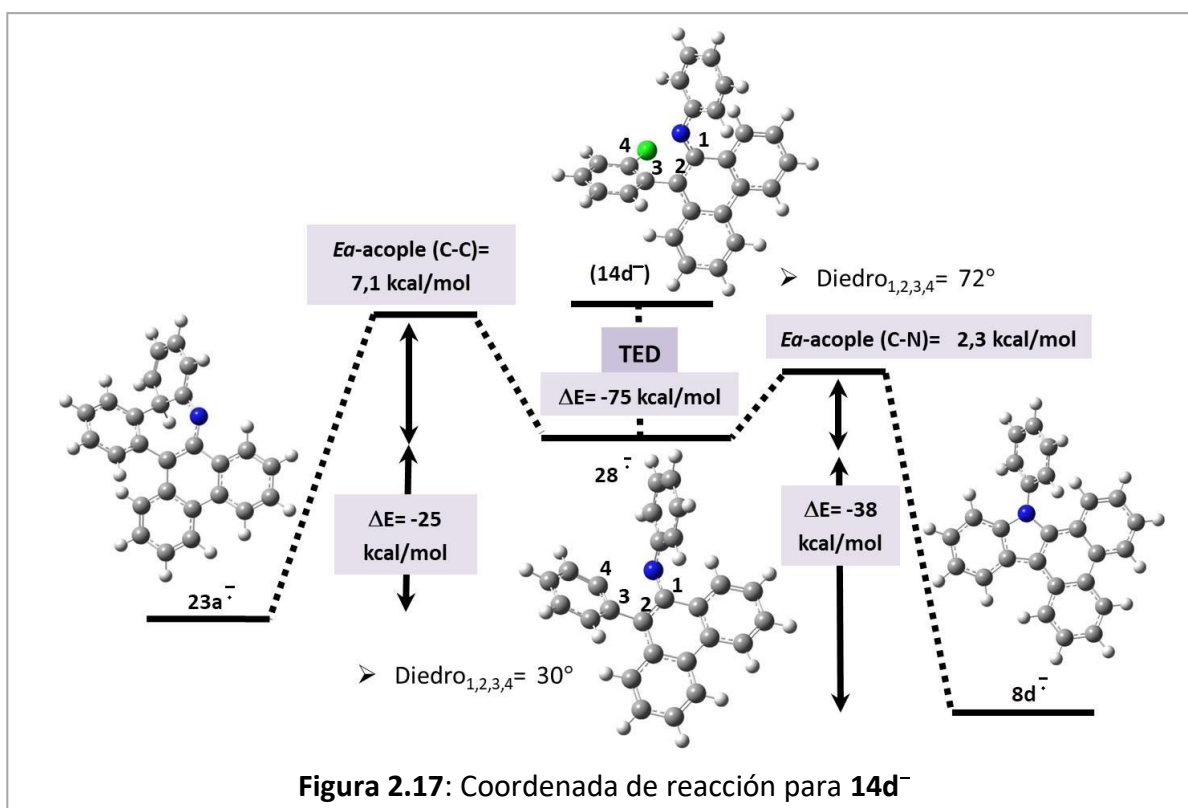
reacción. A su vez, el perfil descrito permitió explicar la formación de ambos productos, ciclado y reducido. A pesar de ello, cuando se comparó el perfil de reacción obtenido para la halo-bifenilamina con un GTE, **13f** no se observaron diferencias importantes que permitan explicar la diferencia en reactividad encontrada experimentalmente.

2.4.4.3 ESTUDIO DE ANIONES DE *N*-FENIL-BIFENLAMINAS

En forma similar que para **13b**, se estudió, mediante modelado molecular (funcional B3lyp, base 6-311+G* bajo modelo continuo de solvente polarizado), la coordenada de reacción de la *N*-fenil-2'-cloro-bifenil-2amina (**14a**) y se buscó describir la regioquímica observada experimentalmente. Como punto de partida, el anión **14a⁻** en su estructura optimizada posee un ángulo diedro_{1,2,3,4} de 105°. Este compuesto, tras fotoestimulación y recibir un electrón sufre una TED para dar el radical anión distónico **27^{-•}** y cloruro, este proceso es exotérmico en 72 kcal/mol. El conformero más estable de **27^{-•}** posee un diedro de 13°, este intermediario puede llevar a cabo ambos acoples intramoleculares, C-C o C-N. Sin embargo, la *E_a* del acople C-C es mayor que la *E_a* para el acople C-N (16 vs 3 kcal/mol). A su vez, termodinámicamente el producto de acople sobre N es 5 kcal/mol más estable (Figura 2.16). Ambos factores, concuerdan con la regioquímica observada experimentalmente, donde no se observa el producto de acople C-C. Cabe destacar que el radical anión distónico **27^{-•}**, tiene una distancia de enlace C-N de 2,4 Å, un diedro relativamente plano (13°) y una distancia C-C (carbono en posición 2 del fenilo respecto al N) de 4,1 Å ($C_{\text{Centro Radicalario}} - C_{\text{O-N}}$). Estos factores conformacionales gobiernan el cierre de anillo C-N (anillo de 5 miembros) sobre el cierre de anillo C-C (anillo de 7 miembros).



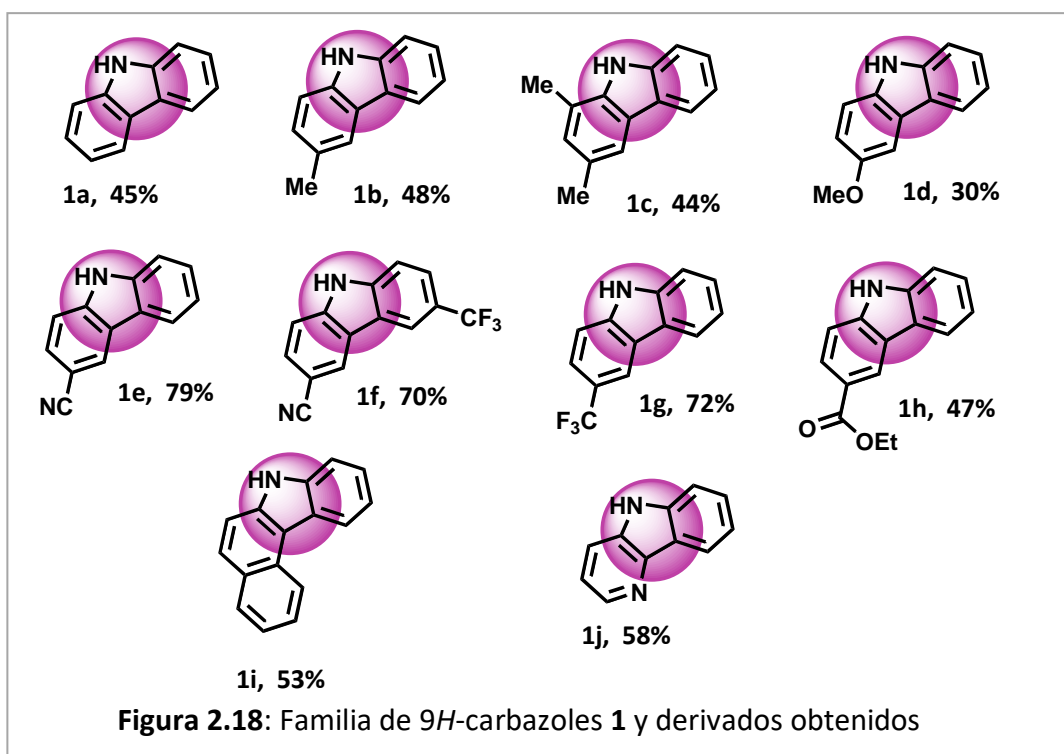
Un caso que también se analizó empleando cálculos computacionales, fue el anión $14d^-$. La coordenada de reacción estudiada para este compuesto se encuentra presentada en la Figura 2.17. El anión en cuestión, posee un ángulo diedro_{1,2,3,4} de 72° y, al igual que el caso anterior, tras una TED, forma el radical anión distónico $28^{\bullet-}$, el cuál en su conformero de menor energía posee un diedro de 30° . Este radical anión distónico ($28^{\bullet-}$), tiene una distancia de enlace C-N de $2,4 \text{ \AA}$ (igual a la del $27^{\bullet-}$), y una distancia C-C (carbono en posición 2 respecto al N) de $3,8 \text{ \AA}$ (menor que la de $27^{\bullet-}$). El intermediario $28^{\bullet-}$ puede, ciclar sobre nitrógeno (cierre de anillo de 5) con una *Ea* de $2,3 \text{ kcal/mol}$ o sobre carbono (cierre de anillo de 7) con una *Ea* de $7,1 \text{ kcal/mol}$. Ambas *Ea*, son más similares para $28^{\bullet-}$, comparadas con el caso de $27^{\bullet-}$. Termodinámicamente, el producto de acople sobre N es 13 kcal/mol más estable que su correspondiente producto sobre carbono (Figura 2.17). La mayor proximidad entre los centros reactivos de $28^{\bullet-}$, puede ser responsable de la menor *Ea* involucrada en el acople intramolecular C-C y dar como producto la acepina correspondiente ($23a$). Cabe destacar que, la presencia del producto de acople C-C es otra evidencia a favor del mecanismo propuesto, con radicales aniones intermediarios, en donde el acople entre un radical y un nucleófilo bidentado puede ocurrir en ambas posiciones reactivas.



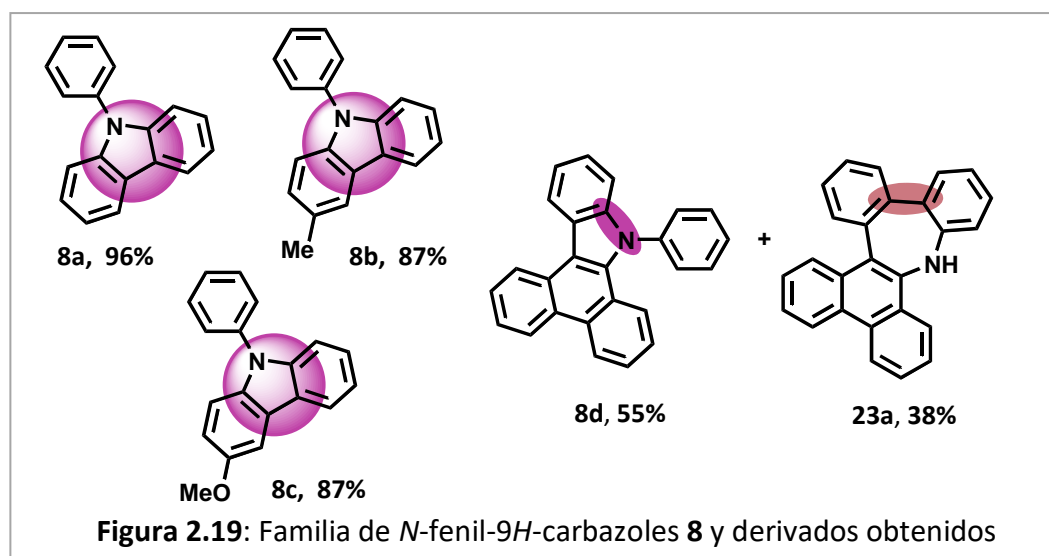
2.5 CONCLUSIONES

En el presente capítulo se reporta el estudio realizado sobre reacciones de $S_{RN}1$ intramoleculares de 2'-halo-bifenil-2-aminas. Su reactividad frente a condiciones de fotoestimulación nos permitió llevar a cabo la construcción de carbazoles mediante un novedoso protocolo de arilación intramolecular C-N. Esta reacción constituye un nuevo protocolo de síntesis de estos importantes heterociclos bajo condiciones libres de metales de transición y sin el empleo de aditivos adicionales, drásticas condiciones de reacción y extensos tiempos de reacción.

Empleando esta estrategia sintética se obtuvo una familia de 9H-carbazoles con distintos sustituyentes (GDE y GTE), mono y disustituídos con rendimientos aislados del 30 al 79 %. La metodología se extendió con éxito para obtener otros derivados como el benzocarbazol y la δ -carbolina (Figura 2.18).



A su vez, se determinó que la *N*-fenil sustitución de las bifenílaminas en las mismas condiciones de reacción incrementó el rendimiento de reacción para obtener *N*-fenil-9*H*-carbazoles con excelentes rendimientos aislados. Empleando esta metodología se obtuvo un derivado poliaromático que evidenció el mecanismo tipo $S_{RN}1$ involucrado dando dos regioisómeros conformacionales (**8d** y **23a**, Figura 2.19).



Considerando los buenos rendimientos obtenidos, la simpleza de la reacción de cierre de anillo, los cortos tiempos de reacción, y la amplia gama de sustratos comercialmente disponibles que se pueden continuar estudiando, se demuestra que la secuencia de reacciones

Suzuki o arilación radicalaria - S_{RN}1 intramolecular C-N es una potencial alternativa de síntesis de heterociclos de alto valor agregado como son los carbazoles y sus derivados.

Por último, los cálculos computacionales permitieron describir en detalle los aniones y radicales aniones involucrados en las reacciones de cierre de anillo. A su vez, estos confirmaron la regioquímica observada experimentalmente para los sistemas donde existía competencia entre la arilación intramolecular C-N vs C-C.

2.6 REFERENCIAS

- ¹ (a) Lemster, T.; Pindur, U.; Lenglet, G.; Depauw, S.; Dassi, C.; Cordonnier, M. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3235-3252. (b) Vairavelu, L.; Zeller, M.; Prasad, K. J. R. *Bioorg. Chem.* **2014**, 54, 12-20.
- ² (a) Gu, W.; Wang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4692-4696. (b) Zhang, F. F.; Gan, L. L.; Zhou, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1881-1884.
- ³ Kaur, H.; Kumar, S.; Vishwakarma, P., Sharma, M.; Saxena, K.K.; Kumar, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2777-2783.
- ⁴ Barta, T. E.; Barabasz, A. F.; Foley, B. E.; Geng, L.; Hall, S. E.; Hanson, G. J.; Jenks, M.; Ma, W.; Rice, J. W.; Veal, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3078-3080.
- ⁵ Sauerberg, P.; Pettersson, I.; Jeppesen, L.; Bury, P. S.; Mogensen, J. P.; Wassermann, K.; Brand, C. L.; Sturis, J.; Woldike, H. F. Fleckner, J.; Andersen, S. T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 789-804.
- ⁶ (a) Sakono, K.; Ishimaru, K.; Nakamura, S. *J. Antibiotic.* **1980**, 33, 683-689. (b) Hook, D. J.; Yacobucci, J. J.; O'Connor, S.; Lee, M.; Kerns, E.; Krishnan, B.; Matson, J.; Hesler, G. *J. Antibiotic.* **1990**, 43, 1347-1348. (c) Crich, D.; Rumthao, S. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 1513-1516.
- ⁷ Innis, R. B.; Correa, F. M. A.; Snyder, S. H. *Life Sci.* **1979**, 24, 2255-2264.
- ⁸ (a) Cheng, H.-Y.; Randall, C. S.; Holl, W. W.; Constantinides, P. P.; Yue, T.-L.; Feuerstein, G. Z. *Biochim. Biophys. Acta.* **1996**, 1284, 20-28. (b) Yue, T.-L.; Cheng, H.-Y.; Lysko, P. G.; McKenna, P. J.; Feuerstein, R.; Gu, J.-L.; Lysko, K. A.; Davis, L. L.; Feuerstein, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, 263, 92-98.
- ⁹ (a) Guthrie, R. W.; Brossi, A.; Mennona, F. A.; Mullin, J. G.; Kierstead, R. W.; Grunberg, E. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 755-760. (b) Cranwell, P. A.; Saxton, J. E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482-3487. (c) Woodward, R. B.; Iacobucci, G. A.; Hochstein, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4434-4435.
- ¹⁰ (a) Peciuraite, V.; Grigalevicius, S.; Simokaitiene, J.; Grazulevicius, J. V. *J. Photoch. Photobio. A.* **2006**, 182, 38-42. (b) Yeh, K.-M.; Lee, C.-C.; Chen, Y. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, 46, 5180-5193. (c) Vaitkeviciene, V.; Kruzinauskiene, A.; Grigalevicius, S.; Grazulevicius, J. V.; Rutkaite, R.; Jankauskas, V. *Synth. Met.* **2008**, 158, 383-390. (d) Wang, H.-Y.; Liu, F.; Xie, L.-

- H.; Tang, C.; Peng, B.; Huang, W.; Wei, W. *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 6961-6967. (e) Zhang, X.-C.; Wang, C.-Y.; Lai, G.-Q.; Zhang, L.; Shen, Y.-J. *Polym. Bull.* **2011**, 66, 893-903.
- ¹¹ (a) Boudreault, P.-L. T.; Wakim, S.; Blouin, N.; Simard, M.; Tessier, C.; Tao, Y.; Leclerc, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9125-9136. (b) Zhao, J.; Jin, T.; Islam, A.; Kwon, E.; Akhtaruzzaman, Md.; Asao, N.; Han, L.; Alamry, K. A.; Kosa, S. A.; Asiri, A. M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 6211-6216. (c) Han, L.; Zu, X.; Cui, Y.; Wu, H.; Ye, Q.; Gao, J. *Org. Electron.* **2014**, 15, 1536-1544.
- ¹² (a) Grigalevicius, S.; Grazulevicius, J. V.; Tsai, M.-H.; Wu, C.-C. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2007**, 468, 77-86. (b) Duskocz, J.; Duskocz, M.; Roszak, S.; Soloduchko, J.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A*. **2006**, 110, 13989-13994. (d) Is, O. D.; Koyuncu, F. B.; Koyuncu, S.; Ozdemir, E. *Polymer*. **2010**, 51, 1663-1669.
- ¹³ (a) Srinivas, K.; Kumar, C. R.; Reddy, M. A.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J.; Giribabu, L. *Synth. Met.* **2011**, 161, 96-105. (b) Barea, E. M.; Zafer, C.; Gultekin, B.; Aydin, B.; Koyuncu, S.; Icli, S.; Santiago, F. F.; Bisquert, J. *J. Phys. Chem. C*. **2010**, 114, 19840-19848.
- ¹⁴ (a) Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Sci. Cult. (India)*. **1964**, 30, 445. (b) Das, K. C.; Chakraborty, D. P.; Bose, P. K. *Experientia*. **1965**, 21, 340. (c) Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron*. **1965**, 21, 681.
- ¹⁵ (a) Roy, J., Jana, A. K.; Mal, D. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 6099-6121. (b) Knolker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303-4427.
- ¹⁶ (a) Youn, S. W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3738-3741. (b) Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16184-16186. (c) Weinstein, A. B.; Stahl, S. S. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 4301-4307. (d) Chng, L. L.; Yang, J.; Wei, Y.; Ying, J. Y. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9049-9052.
- ¹⁷ Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5996-6005.
- ¹⁸ (a) Knolker, H.-J.; Hopfmann, T. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 8937-8941. (b) Knott, K. E.; Auschill, S.; Jager, A.; Knolker, H. J. *Chem. Commun.* **2009**, 1467-1469.
- ¹⁹ Fan, W.; Jiang, S.; Feng, B. *Tetrahedron*. **2015**, 71, 4035-4038.
- ²⁰ (a) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14560-14561. (b) Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7603-7610.
- ²¹ Takamatsu, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2892-2895.
- ²² Jiang, Q.; Duan-Mu, D.; Zhong, W.; Chen, H.; Yan, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 1903-1907.
- ²³ Suzuki, C.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1597-1600.
- ²⁴ Choi, S.; Chatterjee, T.; Choi, W. J.; You, Y.; Cho, E. J. *ACS Catal.* **2015**, 5, 4796-4802.
- ²⁵ (a) Stokes, B. J.; Jovanović, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D., Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3225-3228; (b) Stokes, B. J.; Richert, K. J.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6442-6451.
- ²⁶ Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *ChemSusChem*. **2014**, 7, 24-44.
- ²⁷ Kajiyama, D.; Inoue, K.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 9779-9784.

- ²⁸ (a) Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8605-8608; (b) Antonchick, A. P.; Samanta, R. *Synlett.* **2012**, 809-813.
- ²⁹ Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837.
- ³⁰ Freeman, A. W.; Urvoy, M.; Criswell, M. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5014-5019.
- ³¹ Curiel, D.; Más-Montoya, M.; Uruvakili, A.; Orenes, R. A.; Pallamreddy, H.; Molina, P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3164-3167.
- ³² Kathryn, D.; Sheikh, P.; Banerjee, P.; Jagadeesh, S.; Grindrod, S. C.; Zhang, L.; Paige, M.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2376-2382.
- ³³ Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kurti, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2701-2705.
- ³⁴ Noji, T.; Fujiwarw, H.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1946-1949.
- ³⁵ (a) Budén, M. E.; Dorn, V. B.; Gamba, M.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2206-2218. (b) Barolo, S. M.; Wang, Y.; Rossi, R. A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 5487-5494.
- ³⁶ (a) Pan, X.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6445-6451. (b) Guo, W.; Li, S.; Tang, L.; Li, M.; Wen, L.; Chen, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1232-1235.
- ³⁷ Para ver reacciones de Suzuki en ArCl: (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 34, 3387-3388. (b) Kudo, N.; Perseghini, M.; Fu, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1282-1284. (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 3047-3101.
- ³⁸ Liu, Y.; Lu, Y.; Prashad, M.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 217-219.
- ³⁹ Jash, H.; Scheumann, J.; Heinrich, R. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10699-10706.
- ⁴⁰ Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñéñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71-167.
- ⁴¹ Ripin, D.H.; Evans, D.A. *pKa's of Inorganic and Oxo-Acids Chem 206*. Tabla de pK_a de Bordwell.
- ⁴² Schmidt, L. C.; Argüello, J. E.; Peñéñory, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2936-2944.
- ⁴³ (a) Compton, R. G.; Dryfe, R. A.; Fisher, A. C. *J. Electroanal. Chem.* **1993**, 361, 275-278. (b) Compton, R. G.; Dryfe, R. A.; Fisher, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1994**, 1591-1587. (c) Compton, R. G.; Dryfe, R. A.; Eklund, J. C.; Page, S. D.; Hirst, J.; Nei, L.; Fleet, G. W. J.; Hsia, K.; Bethell, D.; Marttingale, L. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1995**, 1673-1677.
- ⁴⁴ (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27-50. (b) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215-7216. (c) Driver, M.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217-7218. (d) Hartwig, J. F.; Shen, Q.; Ogata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6586-6596. (e) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534-1544. (f) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10354-10355. (g) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338-6361.
- ⁴⁵ Buchwald, S. L.; Harris, M. C.; Sadlghi, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5327-5330.
- ⁴⁶ Tempesti, T. C.; Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6508-6511.
- ⁴⁷ Beugelmans, R.; Chbani, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 290-305.
- ⁴⁸ Thiel, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9216-9217.

⁴⁹ Torrent, M.; Solà, M.; Frenking, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 439-494.

⁵⁰ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B.* **1964**, 136, 864-871.

⁵¹ (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785-789. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* **1988**, 38, 3098-3100. (c) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 200-206.

⁵² (a) Frei, R.; Wodrich, M. D.; Hari, D. P.; Borin, P-A.; Chauvier, C.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16563-16573. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215-241. (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157-167.

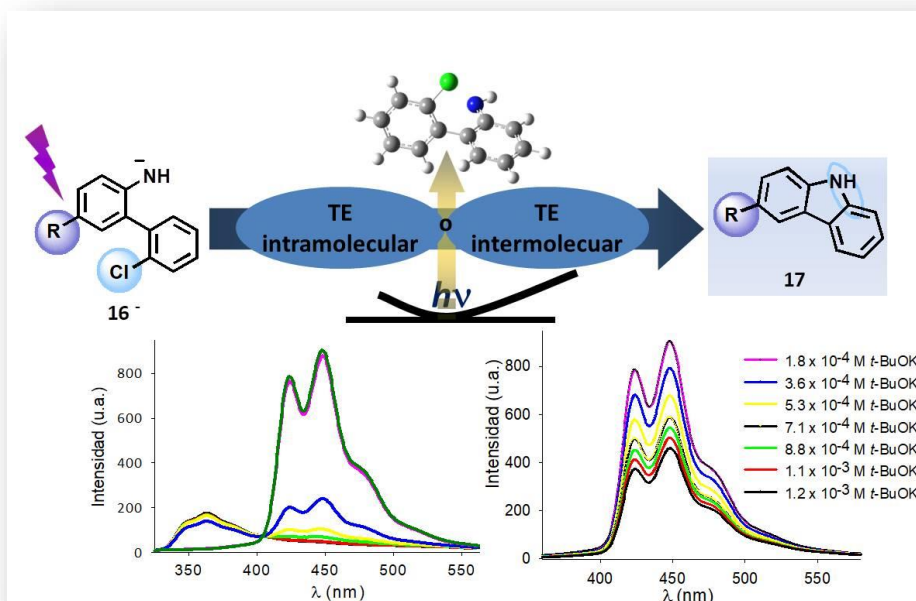
⁵³ (a) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129. (b) Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, 65, 239-245. (c) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 255, 327-335.



Capítulo III:

**Estudio de la fotosustitución de
2'-halo-bifenil-2-aminas**

RESUMEN



El estudio de la fotosustitución de las 2'-halo-[1,1'-bifenil]-2-aminas se presenta en este capítulo. La evaluación del mecanismo de reacción se realizó mediante estudios fotofísicos, fotoquímicos y cálculos computacionales, los cuales permitieron identificar que los 9H-carbazoles se formaban a través de un mecanismo de TE intermolecular ($S_{RN}1$ intramolecular).

El estudio del mecanismo permitió identificar diferencias en reactividad y correlacionar dichas diferencias con fenómenos de desactivación de la fluorescencia. En general, bifenilaminas sin sustituyentes (o con GDE) reaccionan a través de una TE intermolecular con $t\text{-BuO}^-$, mientras que bifenilaminas con GTE lo hacen a través de un mecanismo de auto-desactivación (*self-quenching*) marcadamente más eficiente (etapa de iniciación).

A su vez, en este capítulo se describe la obtención de valores de Longitud de Cadena (LC) para el ciclo de propagación de la reacción intramolecular. Las bifenilaminas con GTE muestran LC mayores, lo cual conjuntamente con las diferencias encontradas en la etapa de iniciación pueden ser los factores involucrados en la distribución de productos observada.

TABLA DE CONTENIDOS

3.1 Introducción	93
3.2 Fotofísica y fotoquímica en química orgánica.....	93
3.2.1 Procesos fotofísicos moleculares.....	94
3.2.2 Fenómenos de atenuación de la fluorescencia	96
3.2.3 Rendimiento cuántico	98
3.3 Sustitución nucleofílica aromática fotoinducida	99
3.4 Objetivos específicos	104
3.5 Resultados y discusión	105
3.5.1 Estudio de reactividad.....	105
3.5.2 Estudio fotofísico	108
3.5.2.1 Obtención de propiedades fotofísicas de aniones de bifenilamina	108
3.5.2.2 Obtención de constantes de desactivación de fluorescencia	112
3.5.2.3 Estudio teórico de la TE	116
3.5.3 Medidas de longitud de cadena	118
3.6 Conclusiones.....	120
3.7 Agradecimientos	122
3.8 Referencias	122

3.1 INTRODUCCIÓN

Una sustitución nucleofílica (S_N) es un tipo de reacción química de sustitución donde un nucleófilo reemplaza en una posición electrofílica a un grupo saliente. Cuando el sustrato de partida o electrófilo corresponde a un halogenuro de arilo la reacción se conoce como sustitución nucleofílica aromática. Existen numerosos mecanismos por los cuales sustratos aromáticos pueden llevar a cabo S_N . Nos enfocaremos solo en mecanismos de fotosustitución, es decir, S_N que involucren estados excitados. Así, conocer la información fotofísica y fotoquímica de un sistema nos permite un estudio detallado del mecanismo de reacción involucrado.

3.2 FOTOFÍSICA Y FOTOQUÍMICA EN QUÍMICA ORGÁNICA

La fotoquímica es el estudio de las reacciones químicas o los cambios físicos que ocurren como consecuencia de la interacción de la materia con la luz (o radiación electromagnética). La misma puede ser dividida en: fotofísica, donde la interacción con la luz resulta en un cambio físico, y fotoquímica, donde dicha interacción resulta en un cambio químico. En particular la fotoquímica orgánica, constituye un área multidisciplinaria que incluye los campos de la química-física, la espectroscopia molecular, la fisicoquímica orgánica, la síntesis orgánica, la química orgánica computacional y la química supramolecular.¹

En una reacción fotoquímica una molécula R en su estado fundamental (S_0) absorbe un fotón de energía ($h\nu$), de una frecuencia particular que excita un electrón desde un nivel de energía S_0 hasta un nivel electrónico excitado (Regla de Kasha - Vavilov). De esta forma, se produce una transición electrónica hacia estados energéticos superiores, obteniendo la molécula electrónicamente excitada. La especie excitada R^* , puede sufrir numerosos procesos químicos, uno de ellos es la formación de una especie discreta, conocido como intermediario reactivo (I), el cual es típicamente descripto empleando las características de un par radical, un dirradical o un zwitterion. Dicho intermediario puede conducir a la formación del producto (P) o los productos correspondientes (Figura 3.1). Contrariamente, en un proceso fotofísico la molécula (R) absorbe un fotón, pero no experimenta un cambio químico (Figura 3.1).¹

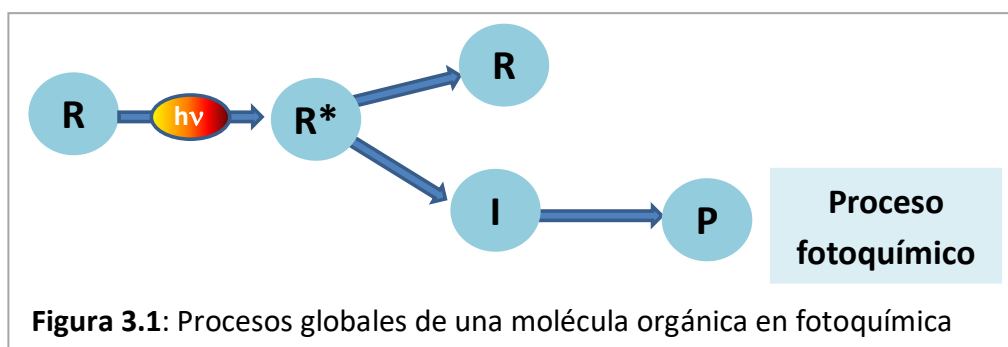


Figura 3.1: Procesos globales de una molécula orgánica en fotoquímica

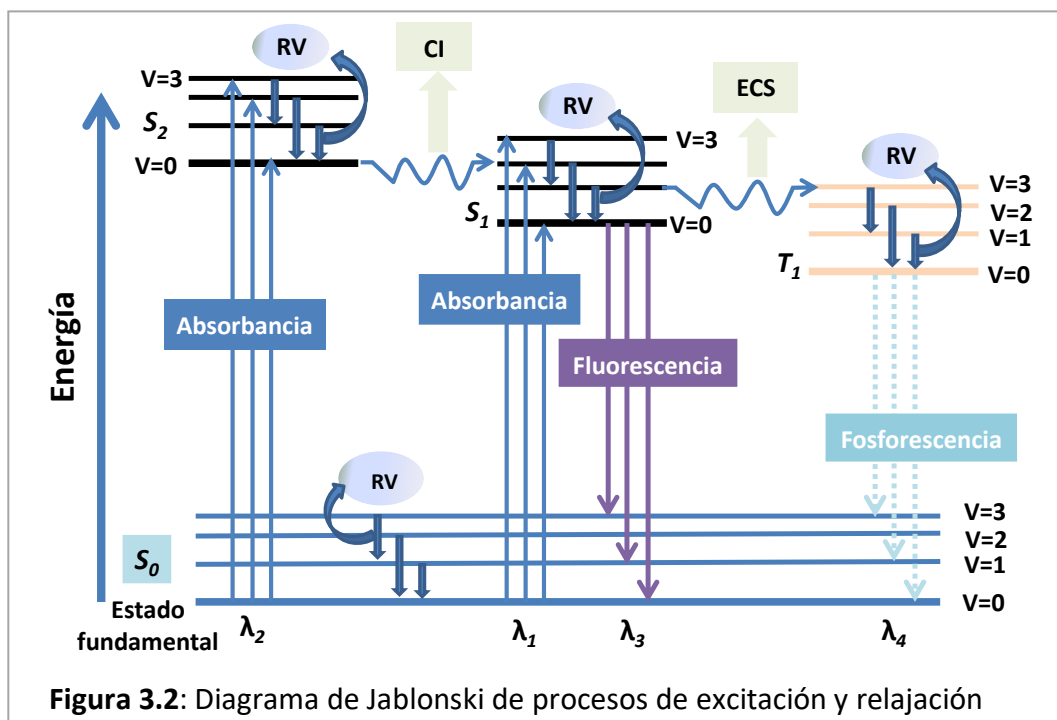
Es importante remarcar que los procesos fotoquímicos son una importante herramienta sintética, ya que podemos acceder a productos no accesibles por métodos sintéticos convencionales.² La absorción de un fotón de luz por una molécula reactiva puede permitir que una reacción sea posible no sólo proporcionando la energía de activación, sino también cambiando la simetría de la configuración electrónica de la molécula, lo cual permite mecanismos de reacción inaccesibles por otros métodos. De esta forma, los estudios fotofísicos resultan un buen punto de partida para conocer el mecanismo de una reacción fotoquímica.

3.2.1 PROCESOS FOTOFÍSICOS MOLECULARES

Una molécula en su estado electrónicamente excitado siempre será inestable comparado con su estado fundamental. Bajo esta situación, si no atraviesa un proceso fotoquímico, ésta perderá su energía de excitación y volverá al S_0 mediante procesos fotofísicos de desexcitación. El diagrama de Jablonski (Figura 3.2) permite visualizar los procesos fotofísicos de una molécula, una vez que ésta es irradiada con luz. Los mecanismos de relajación o desexcitación dependerán del tipo de molécula y de la naturaleza de los estados excitados implicados. Por lo general, los mecanismos de relajación se clasifican en:

- **Procesos radiativos:** Los cuales implican la emisión de radiación electromagnética desde el estado electrónicamente excitado para regresar al S_0 . Dentro de estos procesos se encuentran los fenómenos de fluorescencia y fosforescencia (Figura 3.2). El primero de ellos, es definido como la transición radiativa desde un estado excitado hacia un estado de menor energía, donde se conserva la multiplicidad ($S_1 \rightarrow S_0$). Por su parte, la fosforescencia consiste en un tipo de emisión donde hay cambio de multiplicidad ($T_1 \rightarrow S_0$).
- **Procesos no radiativos:** En ellos la población del estado inicialmente excitado se transfiere a otro estado sin que este acompañado de ninguna emisión de radiación. Dentro de

estos procesos se encuentran la relajación vibracional (RV), la conversión interna (CI) y el entrecruzamiento de sistemas (ECS, Figura 3.2).³



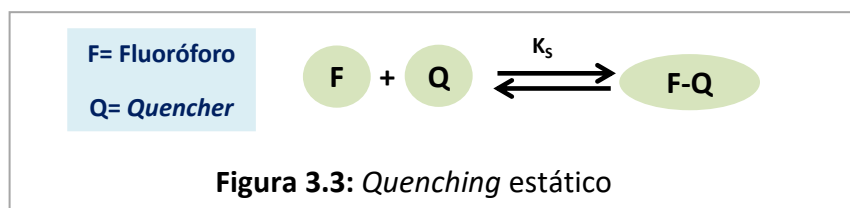
Respecto a los procesos no radiativos, la RV tiene lugar durante las colisiones entre moléculas excitadas y las moléculas del disolvente. También puede ocurrir relajación no radiativa entre el nivel vibracional inferior de un estado electrónico excitado y el nivel vibracional superior de otro estado electrónico. Este tipo de relajación llamado conversión interna (CI) describe procesos intramoleculares sin cambio de multiplicidad asociado. El último proceso no radiativo se trata del entrecruzamiento de sistemas o ECS, proceso durante el cual el espín de un electrón excitado se invierte dando lugar a un cambio en la multiplicidad del estado electrónico de la molécula.⁴

El camino más probable hacia el S_0 es aquel que minimiza el tiempo de vida media del estado excitado. Por tanto, si la desactivación por fluorescencia es rápida con respecto a los procesos no radiativos, se observa tal emisión. Sin embargo, la fluorescencia, es un tipo particular de fotoluminiscencia, limitada a un número pequeño de sistemas que incorporan características estructurales que hacen que, la velocidad de los procesos de desactivación no radiativos se reduzcan hasta el punto que los procesos radiativos pueden competir cinéticamente.³

3.2.2 FENÓMENOS DE ATENUACIÓN DE LA FLUORESCENCIA

La fluorescencia de una molécula puede ser atenuada mediante distintos procesos conocidos como desactivación de la fluorescencia o “*quenching*”. El *quenching* de fluorescencia hace referencia a cualquier proceso que disminuye o atenúa la intensidad de fluorescencia de una muestra. La molécula responsable de dicha atenuación se suele denominar *quencher* o desactivador. Hay una gran variedad de procesos de *quenching* que incluyen reacciones en el estado excitado, reordenamientos moleculares, transferencia de energía, formación de complejos e interacciones tipo colisionales.

Existen dos tipos básicos de *quenching*: estático o dinámico (a veces también denominado colisional). Ambos tipos de *quenching* requieren de una interacción entre el fluoróforo (molécula orgánica fluorescente) y el *quencher*. En el caso del *quenching* estático, se inhibe la formación del estado excitado. Este proceso se produce, generalmente, como consecuencia de la formación de un complejo no fluorescente entre la molécula emisora o fluoróforo (F) y la molécula *quencher* (Q, Figura 3.3).



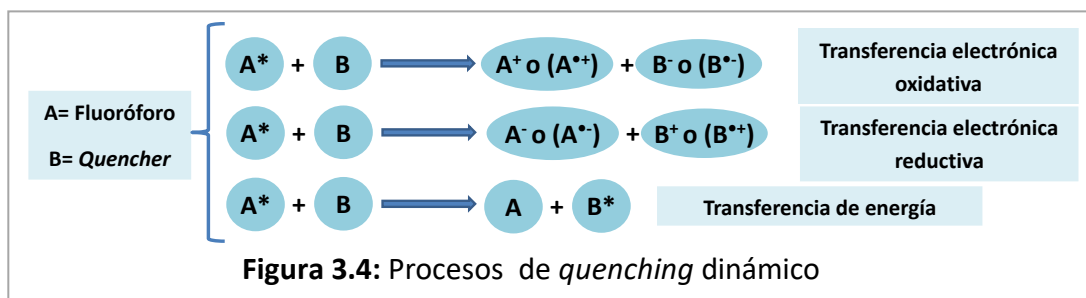
La dependencia de la intensidad de la fluorescencia respecto a la concentración del *quencher* para un *quenching* estático se deriva considerando la constante de formación del complejo FQ (Ec. 3.1):

$$K_S = \frac{[FQ]}{[F] \times [Q]} \quad (3.1)$$

donde K_S es la constante de asociación para el fluoróforo-*quencher*, $[FQ]$ es la concentración del complejo, $[F]$ es la concentración del fluoróforo no acomplexado y $[Q]$ es la concentración de *quencher*.⁵

En el *quenching* dinámico, el *quencher* debe difundir hacia el fluoróforo excitado, cuando están en contacto, el fluoróforo retorna al estado basal sin la emisión de un fotón. Como resultado del *quenching* dinámico, el estado excitado del fluoróforo es desactivado por colisión con el *quencher* y durante este proceso las moléculas no son químicamente alteradas. Dicha desactivación por colisión consiste en un proceso cinético de segundo orden, dentro de

ellos los más importantes son: la transferencia de energía o la transferencia de carga (transferencia electrónica oxidativa o reductiva, Figura 3.4).⁵



A modo de ejemplo, el oxígeno molecular es un conocido *quencher* colisional (*quenching* dinámico), razón por la cual suele ser necesario eliminarlo del medio.⁶ A su vez, los halogenuros (ioduros y bromuros) y la acrilamida también son conocidos desactivadores colisionales de la fluorescencia.⁵

La disminución en la intensidad de la fluorescencia, es decir, un proceso de *quenching*, puede ser descrito por la relación entre la fluorescencia en ausencia del *quencher* y en presencia del mismo, utilizando la ecuación de Stern-Volmer (Ec. 3.2):

$$F_0/F = 1 + K_{SV} \times [Q] \quad (3.2)$$

donde F_0 es la intensidad (o el área) de fluorescencia sin el agregado del *quencher*, F es la intensidad (o área) de fluorescencia posterior al agregado del *quencher*, K_{SV} es la constante de Stern-Volmer y $[Q]$ es la concentración de *quencher*. La ecuación de Stern-Volmer es ampliamente empleada dado que existe una dependencia lineal entre F_0/F y $[Q]$. A su vez, una dependencia lineal de Stern-Volmer, generalmente es indicativo de una única población de fluoróforo, igualmente accesible para el *quencher*.

Ambos mecanismos de *quenching* antes descritos, estático y dinámico, pueden generar gráficas de Stern-Volmer lineales y, por lo tanto, determinar el tipo de *quenching* involucrado requiere de experimentos de *quenching* dependientes de la temperatura, viscosidad y/o medidas de tiempo de vida.⁵

Para el *quenching* colisional la ecuación de Stern-Volmer suele ser reescrita de la siguiente forma (Ec. 3.3):

$$F_0/F = 1 + k_Q \times \tau_0 \times [Q] = 1 + K_D \times [Q] \quad (3.3)$$

donde k_Q es la constante de *quenching* bimolecular y τ_0 tiempo de vida del fluoróforo en ausencia del *quencher*. Si el *quenching* se determina que es dinámico la constante de Stern-Volmer (K_{SV}) puede ser representada por K_D .³

Tal como se mencionó previamente, dentro de los mecanismos de *quenching* dinámicos, los procesos de transferencia electrónica o de energía son los más estudiados. Estos son importantes porque pueden ser empleados para desactivar estados excitados de ciertos fluoróforos y prevenir su luminiscencia y/o reactividad, o para sensibilizar otras especies.⁷ En un proceso de transferencia electrónica puede describirse al fluoróforo como el aceptor de electrones y al *quencher* como el donador de electrones, por ejemplo, si se trata de una Transferencia Electrónica Reductiva. De esta forma, identificando la naturaleza del proceso de desactivación de fluorescencia podemos conocer la naturaleza bimolecular de la TE.

3.2.3 RENDIMIENTO CUÁNTICO

El rendimiento cuántico (Φ) de una reacción inducida por la radiación es el número de veces que se produce un proceso concreto por cada fotón absorbido por el sistema (Ec. 3.4). Este parámetro da una idea de la eficiencia de dicho proceso.

$$\Phi_i = \frac{\text{N}^\circ \text{ de moles de una especie formada o consumida}}{\text{N}^\circ \text{ de moles de fotones absorbidos}} \quad (3.4)$$

Para un proceso fotofísico se puede determinar el Φ de cualquier proceso de desactivación. Particularmente, el rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_f) está definido como la relación entre el número de fotones emitidos por un estado excitado (como ser el S_1) y el número de fotones absorbidos por la molécula en el estado fundamental S_0 (Ec. 3.5):

$$\Phi_f = \frac{\text{N}^\circ \text{ de fotones emitidos por } S_1}{\text{N}^\circ \text{ de fotones absorbidos por } S_0} \quad (3.5)$$

Experimentalmente, esta propiedad fotofísica puede calcularse empleando los rendimientos cuánticos relativos, midiendo la fluorescencia de un fluoróforo de Φ_f conocido con los mismos parámetros experimentales (longitud de onda de excitación, ancho de apertura, fotomultiplicador, voltaje, entre otros) que la sustancia analizada. De esta forma, si una molécula en su estado excitado S_1 solo disipara su exceso de energía en forma de fluorescencia su Φ_f sería igual a 1. Sin embargo, existen numerosos procesos que compiten

con la fluorescencia, por los cuales puede ocurrir la desactivación de la especie excitada (Figura 3.2).³

Por su parte, en un dado proceso fotoquímico, el rendimiento cuántico es definido como la relación entre la cantidad de reactante consumido o de producto formado durante la fotoreacción y la cantidad total de luz absorbida por el sistema, a la longitud de onda utilizada durante el transcurso de dicho proceso. En la práctica, se considera a la actinometría como la herramienta que permite determinar la cantidad total de la luz absorbida durante un proceso fotoquímico. La actinometría permite determinar la cantidad de luz emitida por cualquier reactor fotoquímico, fuente de irradiación o lámpara.

Los actinómetros pueden ser químicos o físicos y su selección depende de muchos factores, sin embargo, por su sencillez práctica se suele emplear actinómetros químicos. En la literatura se encuentran muchos tipos de actinómetros tanto de tipo gaseoso como líquido; sin embargo, la selección del actinómetro ideal se fundamenta en una serie de características propias del sistema a estudiar. Estas características incluyen: el estado físico del sistema, la disponibilidad del actinómetro, su aplicabilidad en el rango de longitudes de onda de trabajo, reproducibilidad, simpleza y precisión respecto al cambio químico observado.⁸ De esta forma, empleando un dado actinómetro de Φ conocido, podemos obtener el rendimiento cuántico de un producto de reacción (Φ_P) generado en el proceso fotoquímico, utilizando la Ec. 3.6. Esto nos puede brindar información del perfil de productos a lo largo de un proceso de fotodegradación, o adquirir datos cuantitativos de rendimientos cuánticos totales, entre otros.

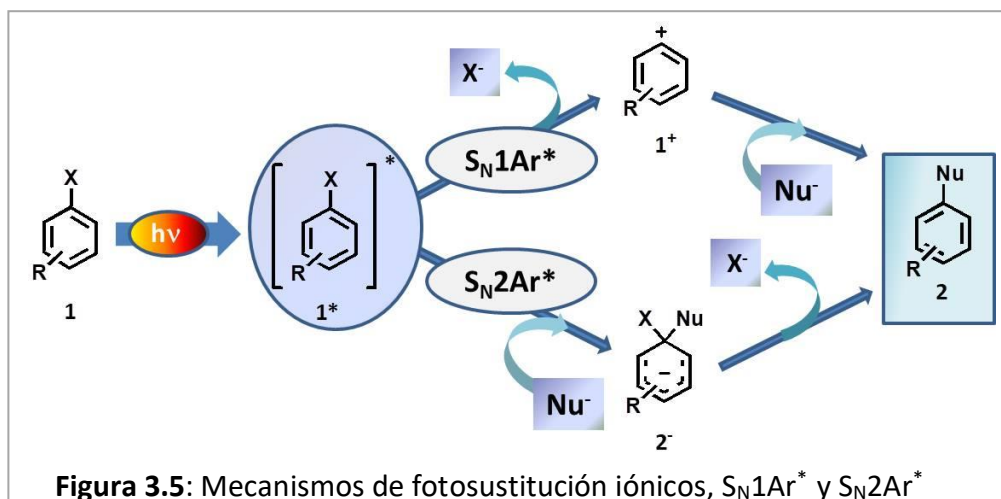
$$\Phi_P = \Phi_{\text{Actinómetro}} \times \frac{\text{Cantidad de producto generado}}{\text{Cantidad de actinómetro transformado}} \quad (3.6)$$

Experimentalmente, dentro de los actinómetros de mayor uso se encuentra el actinómetro químico en base a ferrioxalato de potasio, el cual posee una alta eficiencia cuántica en un amplio rango de longitudes de onda y de intensidades. Asimismo, éste posee una alta sensibilidad y estabilidad, por lo cual su manipulación es sencilla.⁹

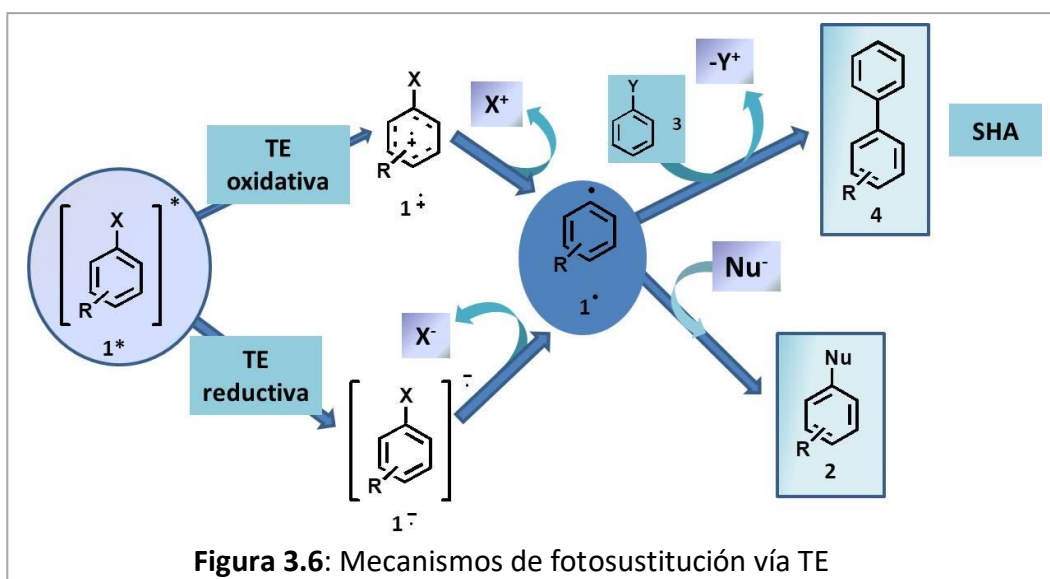
3.3 SUSTITUCIÓN NUCLEOFILICA AROMÁTICA FOTOINDUCIDA

Una reacción fotoquímica donde ocurre una sustitución se describe como una fotosustitución. Las reacciones de fotosustitución entre un sustrato aromático **1** y un

nucleófilo pueden tener lugar mediante una amplia variedad de mecanismos y su clasificación depende de los intermediarios involucrados.¹⁰ El primer paso, para todos los mecanismos de fotosustitución consiste en la excitación del sustrato aromático, para formar la especie 1^* . Ésta última, puede conducir a la formación del producto de sustitución 2 , a través de mecanismos de heterólisis o S_N1Ar^* , donde el intermediario clave es el catión fenilo 1^+ (Figura 3.5).¹¹ Este tipo de mecanismo está favorecido para halogenuros de arilo sustituidos con fuertes GDE y cuando la irradiación se lleva a cabo en solventes polares.¹² Otra alternativa, consiste en un mecanismo de adición-eliminación o S_N2Ar^* con la formación del intermediario aniónico 2^- (Figura 3.5).¹³ Este tipo de reacciones se ha descrito en sistemas aromáticos sustituidos con GTE y ha permitido describir, por ejemplo, sustituciones en posición *meta* de nitroarenos.¹⁴ Otros mecanismos probables incluyen procesos de Transferencia Electrónica (TE).¹⁵

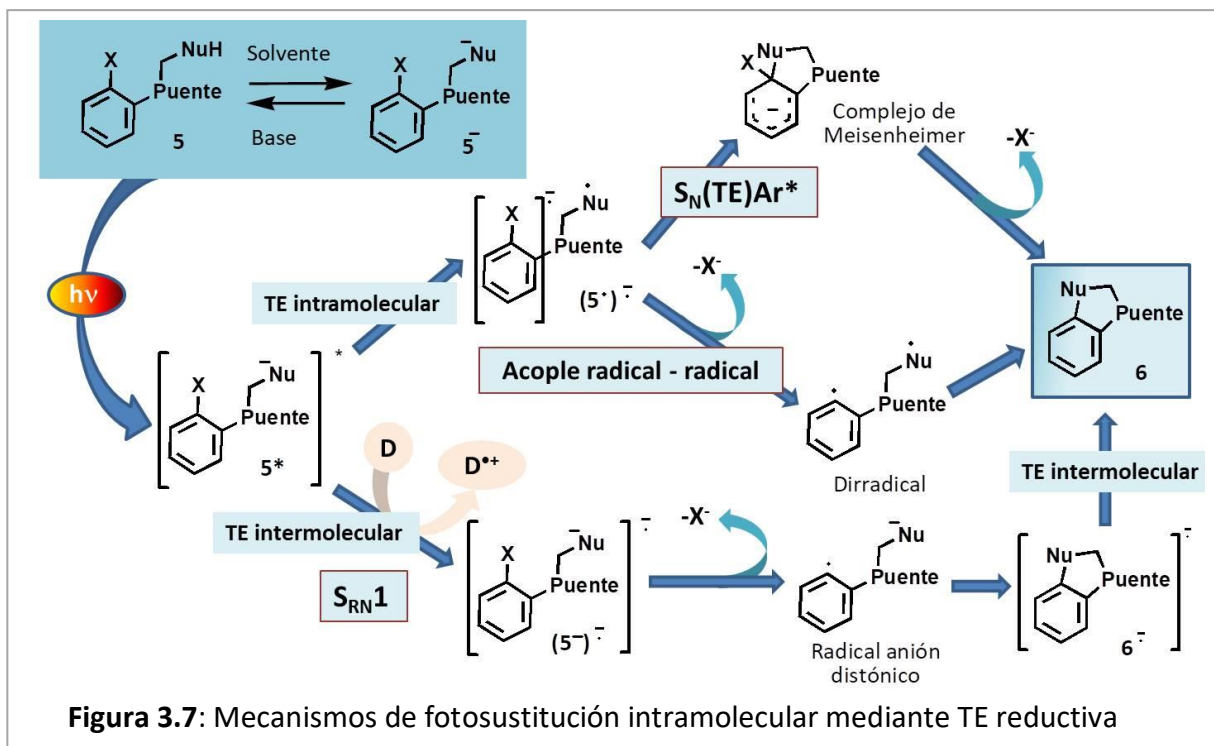


Respecto a los procesos que ocurren mediante TE, éstos pueden ser clasificados en foto-oxidaciones (a través de intermediarios radicales cationes) o foto-reducciones (involucrando intermediarios radicales aniones, Figura 3.6).

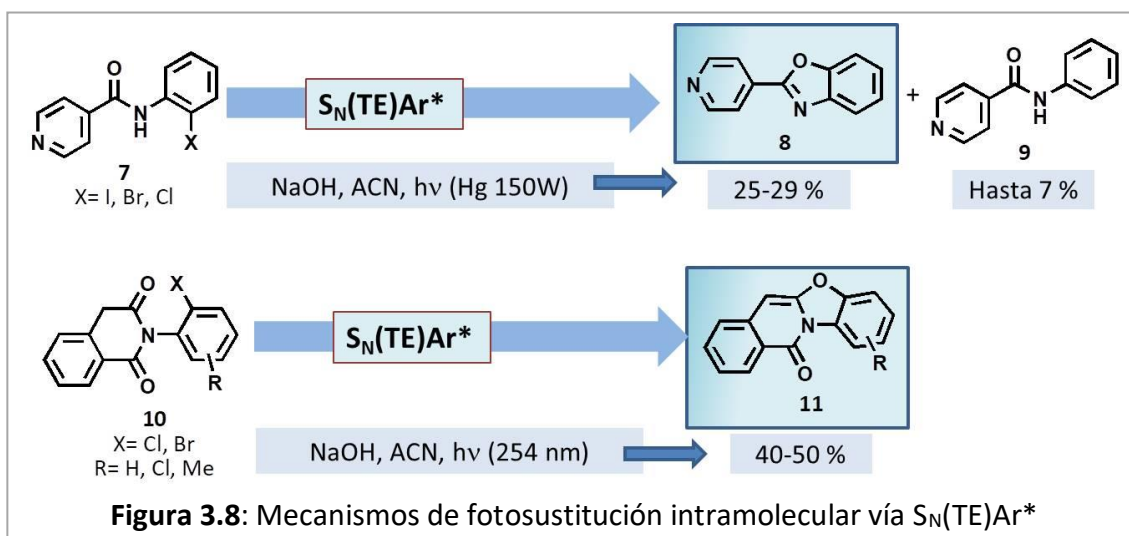


La versión oxidativa de la TE ocurre más frecuentemente con sustratos aromáticos sustituidos con grupos donadores de electrones (GDE) en agua u otros solventes iónicos.¹⁶ Ejemplos de TE oxidativa son las arilhidracinas¹⁷ y los ácidos borónicos aromáticos,¹⁸ los cuales pueden ser oxidados por metales como el Mn^{3+} , Co^{3+} , Ce^{4+} , Pb^{4+} y Fe^{3+} para dar el correspondiente radical catión ($1^{+\bullet}$, Figura 3.6). $1^{+\bullet}$, descompone al radical 1^{\bullet} . El mismo intermediario 1^{\bullet} se puede formar mediante la versión reductiva de la TE, la cual suele requerir la presencia de donadores como iones enolatos, aminas y grupos aromáticos o vinílicos. En este mecanismo se forma el intermediario radical anión $1^{-\bullet}$, el cual puede fragmentar para dar el radical arilo 1^{\bullet} . El radical arilo formado 1^{\bullet} , se puede adicionar a una molécula aromática neutra ArY (**3**), para dar el producto bifenilo **4**, a través de una Sustitución Homolítica Aromática (SHA), o bien, ser atacado por un nucleófilo y tras una TE final, dar el producto de sustitución **2**, mediante un mecanismo de $\text{S}_{\text{RN}}1$.

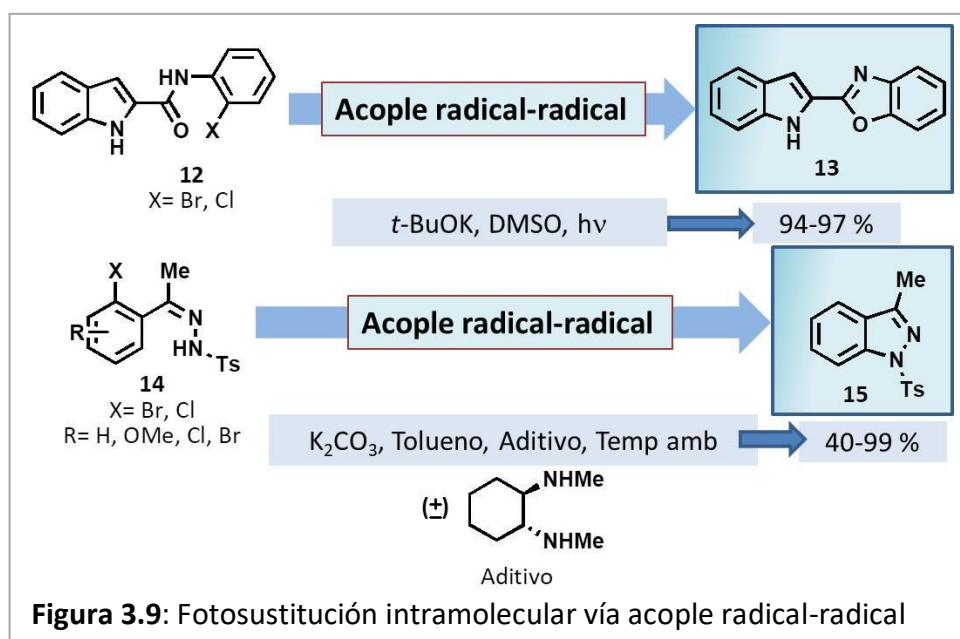
Respecto a las reacciones de fotosustituciones intramoleculares, que ocurren mediante mecanismos de TE reductiva, éstas deben partir de un precursor que posea tanto el grupo saliente, como el precursor del nucleófilo en la misma molécula (**5**, Figura 3.7). En este tipo de moléculas, el nucleófilo 5^{-} se puede formar, por ejemplo, a través de una reacción ácido-base. La formación del heterociclo de interés se ha descrito mediante mecanismos como la $\text{S}_{\text{N}}(\text{TE})\text{Ar}^*$,¹⁹ el acople radical-radical y la $\text{S}_{\text{RN}}1$ (Figura 3.7). De estos mecanismos, los dos primeros ocurren mediante una TE intramolecular, mientras que la $\text{S}_{\text{RN}}1$ requiere una especie donadora de electrones (D), por ende la TE es intermolecular (Figura 3.7).



Un ejemplo donde se plantea la $S_N(\text{TE})\text{Ar}^*$ como mecanismo, es la fotosustitución intramolecular de *N*-(2-halofenil)piridin-carboxamida **7**, para obtener piridinil-benzoxazol **8**, con rendimientos cercanos al 30 % (Figura 3.8).²⁰ En la reacción también se observó la fotoreducción para dar el sustrato con pérdida del halógeno **9**. El análisis del mecanismo se realizó mediante Láser Flash fotólisis, donde se observaron los transientes correspondientes a una TE intramolecular y posteriores análisis determinaron que una $S_N(\text{TE})\text{Ar}^*$ correspondía al probable mecanismo involucrado (Figura 3.8).²⁰ Otro ejemplo, consiste en la reacción de tetrahidroisoquinolin-1,3-dionas **10**, las cuales en medio básico permiten obtener moderados rendimientos de las benzoxazol-isoquinolonas **11** (Figura 3.8).²¹



Por otro lado, también se han reportado ejemplos donde se plantea un mecanismo de fotosustitución mediante TE intramolecular y posterior acople radical-radical (Figura 3.9). Uno de ellos, es la síntesis de indol-benzoxazoles **13** partiendo de *N*-(2-halofenil)-indol-carboxamidas **12**²² o la síntesis de distintos indazoles **15** partiendo de (*Z*)-2-bromoacetofenona-*N*-tosilhidrazonas **14** en presencia de cantidades catalíticas de trans-*N,N*-dimetil ciclohexano-1,2-diamina como aditivo.²³

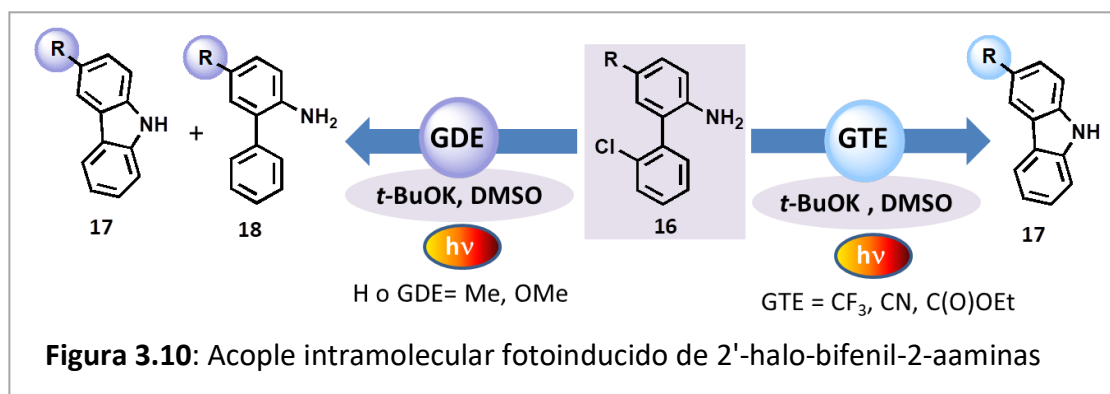


Por último, el mecanismo de $S_{RN}1$ ha sido extensamente empleado para sintetizar diversas familias de heterociclos, tal como se describió en la introducción general.²⁴ Si bien el alcance sintético ha sido estudiado en profundidad, estudios fotofísicos y fotoquímicos aún no se han descrito en sistemas de $S_{RN}1$ intramoleculares.

El panorama expuesto ilustra las distintas posibilidades mecanísticas que pueden ser posibles. Así, determinar el verdadero mecanismo involucrado, al igual que la eficiencia de la reacción global dependerá de numerosos factores, como ser, la detección de un transiente, su tiempo de vida o el estado excitado singlete o triplete del reactivo, las propiedades redox del donador y aceptor de electrones, la reactividad química de las especies involucradas, la naturaleza del nucleófilo, las condiciones del medio, entre otros factores. Por lo cual, una demostración completa del mecanismo involucrado suele ser un trabajo interdisciplinario y complejo; los aportes de diversas áreas incluyendo la química computacional suelen ser herramientas que complementan estos estudios experimentales.¹⁵

Tal como se describió en el capítulo anterior, el acople intramolecular C-N fotoinducido de 2'-halo-bifenil-2-aminas **16** permitió obtener con éxito una serie de 9*H*-carbazoles **17**

(Figura 3.10).²⁵ La propuesta inicial involucra una reacción de $S_{RN}1$ intramolecular C-N, sin embargo, existe una marcada diferencia dependiendo de la naturaleza electrónica del sustituyente en la halo-bifenilamina inicial **16**. En general, bifenilaminas sin sustituyentes o sustituidas con GDE, como ser Me u OMe, reaccionan para dar el producto ciclizado, **17** conjuntamente con el producto de reducción del sustrato, **18**. Por su parte, las bifenilaminas con GTE, como CF_3 , CN o $C(O)OEt$, permiten obtener en forma regioespecífica el carbazol correspondiente **17**. Este contraste en regioquímica, sugiere que existen diferencias en las etapas del mecanismo planteado o incluso la presencia de otro mecanismo de fotosustitución; aspectos que buscarán describirse a través del estudio fotofísico y fotoquímico de los aniones involucrados.



3.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Tal como se remarcó previamente, si bien el mecanismo de $S_{RN}1$ intramolecular ha sido explorado sintéticamente, existen pocos estudios mecanísticos. Nuestra propuesta consiste en examinar el mecanismo involucrado en la fotosustitución intramolecular de 2'-halo-bifenil-2-aminas **16**. Para ello, se realizarán estudios de reactividad de los distintos precursores, estudios fotofísicos de los aniones involucrados (UV-vis, fluorescencia en estado estacionario y resuelta en el tiempo) y estudios fotoquímicos (medidas de rendimientos cuánticos totales y longitud de cadena). Se hará hincapié en el estudio de la TE inicial (etapa de iniciación) utilizando estudios de *quenching* bimolecular e información computacional empleando Teoría de Marcus-Hush. A su vez, se estudiará la longitud de cadena del ciclo de propagación del mecanismo.

Con esta información se buscará explicar las diferencias encontradas en la regioquímica para las distintas bifenilaminas **16** (Figura 3.10) y demostrar con estudios fotofísicos y fotoquímicos el mecanismo de fotosustitución.

3.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.5.1 ESTUDIO DE REACTIVIDAD

Con el objetivo de profundizar en la reactividad de las bifenilaminas (**16a-c**) se realizaron distintos cambios en las condiciones de reacción buscando obtener información mecanística. Los resultados más relevantes de este estudio de reactividad se encuentran en la Tabla 3.1.

La reacción fotoestimulada (60 min) de la 2'-cloro-bifenil-2-amina **16a**, en presencia de 2 equiv de *t*-BuOK en DMSO conduce a un 43 % de producto ciclizado, el 9*H*-carbazol **17a** y un 15 % de producto reducido, la bifenil-2-amina **18a** (entrada 1). En estas condiciones se obtiene una relación de producto ciclizado vs reducido de 2,9 a 1. A su vez, la reacción requiere de fotoestimulación ya que en ausencia de ella la reacción no procede (entrada 2). Esto último excluye mecanismos polares, como la S_NAr o el mecanismo bencino. Disminuyendo el tiempo de reacción a 45 minutos la conversión decrece significativamente, cuantificando un 56 % de **16a**, la relación producto-reducido solo alcanza un valor de 1,5 (26 % de **17a** y 17 % de **18a**, entrada 3).

Respecto a la reacción en presencia de un aceptor de electrones (25 mol % de *m*-DNB), éste provoca una inhibición del 46 % (14 % de **17a**). El mismo comportamiento se observa cuando se agrega un 50 mol % de *m*-DNB, encontrándose un 85 % de inhibición (4 % de **17a**). El producto reducido, **18a** sigue la misma tendencia descrita (entradas 4-5). La inhibición es proporcional a la cantidad de *m*-DNB agregada, lo cual evidencia que se encuentran involucrados eventos de TE en la formación tanto de **17a** como de **18a**, y que puede existir un proceso en cadena para **17a**.

Tabla 3.1: Estudio de la reactividad de halo-bifenilaminas **16a-c**^a

Entrada	Bifenilamina, % ^b	Condiciones de reacción	Productos	
			17, % ^b	18, % ^b
1	16a , 12	60 min, hv	17a , 43	18a , 15
2	16a , 84	60 min, oscuridad	17a , ---	18a , ---
3	16a , 56	45 min, hv	17a , 26	18a , 17
4	16a , 70	45 min, hv, 25 mol% <i>m</i> -DNB	17a , 14	18a , 6
5	16a , 81	45 min, hv, 50 mol% <i>m</i> -DNB	17a , 4	18a , 4
6^c	16a , 84	45 min, hv, NaH	17a , ---	18a , ---
7^d	16a , 23	45 min, hv, O ₂	17a , 38	18a , ---
8	16b , 23	45 min, hv	17a , 25	18a , 21
9	16a , 24 + 16b , 19	45 min, hv	17a , 47	18a , 16
10	16c , 8	45 min, hv	17b , 90	18b , ---
11^c	16c , 14	45 min, hv, NaH	17b , 71	18b , 7
12	16c , 93	45 min, oscuridad	17b , ---	18b , ---
13^c	16c , 96	45 min, oscuridad, NaH	17b , ---	18b , ---
14	16c , 25	15 min, hv	17b , 68	18b , ---
15	16c , 58	15 min, hv, 25 mol% <i>m</i> -DNB	17b , 33	18b , ---

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado, en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de yoduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua) (longitud de onda de irradiación efectiva mayores a 350 nm). [**16a-c**]= 0,1 M y [*t*-BuOK]= 0,2 M en DMSO, previamente secado y desoxigenado. ^bRendimiento cuantificado por Cromatografía Gaseosa (CG) empleando el método del estándar interno, error asociado 5%. ^cEmpleo de NaH en vez de *t*-BuOK en la misma concentración. ^dReacción en DMSO bajo atmósfera de O₂. Trazas de nitro-bifenilo se detectaron mediante CG-EM, no cuantificado.

Por otra parte, es conocido que el *t*-BuO⁻ puede actuar como donador de electrones en la TE inicial de una reacción de S_{RN}1.²⁶ Por lo cual, con el fin de determinar si la reacción es iniciada por una TE desde el *t*-BuO⁻ al anión derivado de **16a** en estado excitado (**16a⁻**)*, la

reacción fue llevada a cabo en presencia de NaH como base (sin *t*-BuO⁻). En estas condiciones el anión **16a**⁻ puede formarse y actuar como donador en la TE inicial. Sin embargo, al finalizar la reacción no se observa la formación de ninguno de los productos, recuperando sustrato sin reaccionar (84 % de **16a**, entrada 6).

En la reacción bajo atmósfera de O₂ (entrada 7) se obtiene un 38 % de producto **17a**, sin observarse producto reducido **18a**. La inhibición del producto reducido implica que el estado singlete excitado (*S*₁) de la bifenilamina **16a**, se encuentra involucrado en la formación del producto de fotosustitución **17a**, mientras que el estado triplete excitado (*T*₁) puede estar involucrado en la formación del producto reducido **18a**.²⁰

En forma comparativa, la reacción fotoinducida (45 min) del precursor bromado **16b**, procede con una relación de productos de aproximadamente 1,2 a 1, producto ciclizado vs reducido (25 % de **17a**, 21 % de **18a**, entrada 8). La reacción de competencia entre los precursores bromados y clorados se llevó a cabo bajo las mismas condiciones (entrada 9). Considerando que la desaparición de los precursores, **16a** ó **16b**, sigue una cinética de primer orden,^{A,27} se puede calcular la relación de los coeficientes y obtener la relación global de ambos precursores (global (*k*_{Br}/*k*_{Cl}))empleando la Ec. 3.5:²⁸

$$\text{global } (k_{\text{Br}}/k_{\text{Cl}}) = \frac{k_{16b}}{k_{16a}} = \frac{\ln([\mathbf{16b}_0]/[\mathbf{16b}_0]-[\mathbf{16b}_t])}{\ln([\mathbf{16a}_0]/[\mathbf{16a}_0]-[\mathbf{16a}_t])} \quad (3.5)$$

donde [**16a**₀] y [**16b**₀] son las concentraciones iniciales de los precursores, y [**16a**_t] y [**16b**_t] corresponden a las concentraciones remanentes de precursor al tiempo t. Utilizando esta la Ec. 3.5 se determinó que el precursor bromado **16b** es 1,3 veces más reactivo que su análogo clorado **16a**, lo cual está en acuerdo con el orden de reactividad para procesos de TE.²⁹

Respecto a la halo-bifenilamina **16c**, se empleó como sustrato modelo para estudiar la influencia de GTE. De esta forma, cuando se irradió durante el mismo tiempo (45 min) solo se obtiene el carbazol correspondiente **17b** en un 90 % de rendimiento (entrada 10). La conversión es prácticamente completa para **16c** en el mismo tiempo de irradiación en el que **16a** alcanza aproximadamente un 50 % (entrada 3 vs entrada 10). Para **16c**, la reacción en presencia de NaH, procede con una conversión muy similar a la reacción con *t*-BuO⁻, obteniendo un 71 % de **17b** y un 7 % de **18b** (entrada 11). El hecho que la reacción proceda con NaH muestra que en la TE inicial puede no estar involucrado el anión *t*-BuO⁻ y el donador

^A Reacción de primer orden: Es aquella cuya velocidad depende de la concentración de un solo reactivo (por ejemplo, **16**) elevada a la primera potencia.

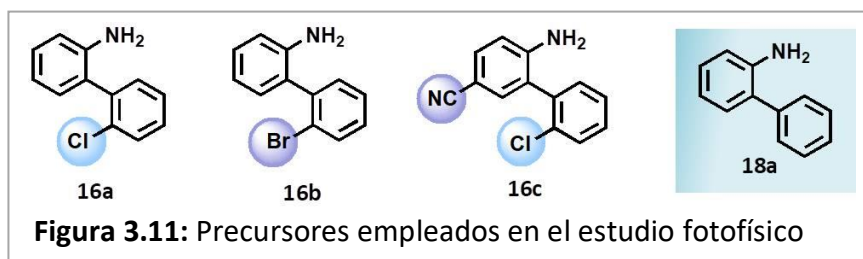
inicial puede ser el anión de la misma bifenilamina **16c**⁻. En tal caso, la TE involucraría un proceso redox de autoacoplamiento u homo-acople, entre el anión de la bifenilamina **16c** en estado excitado, (**16c**⁻)^{*} y el **16c**⁻, y permitiría así la TE inicial. En este sistema, no puede descartarse tampoco la presencia de una TE intramolecular. Cabe destacar que la formación del producto reducido **17b** puede deberse a la presencia de un medio más reductor, NaH en DMSO. Se descartan los procesos polares, ya que las reacciones con ambas bases, NaH y *t*-BuOK, se inhiben completamente en ausencia de luz (entradas 12-13). La reacción, a un menor tiempo de irradiación (15 min), de **16c** genera la formación de **17b** en un 68 % (entrada 14). En este tiempo de irradiación, la adición de 25 mol % de *m*-DNB inhibe un 51 % la formación del producto (33 % de **17b**, entrada 15). Esta inhibición sigue la misma tendencia que **16a**.

Como conclusión parcial del estudio de reactividad de las bifenilaminas **16a-c**, se pudo determinar que hay diferencias en la regioquímica, en reactividad y, probablemente, en la TE inicial. Estas evidencias se estudiarán más detalladamente, a través de estudios fotofísicos.

3.5.2 ESTUDIO FOTOFÍSICO

3.5.2.1 OBTENCIÓN DE PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE ANIONES DE BIFENILAMINA

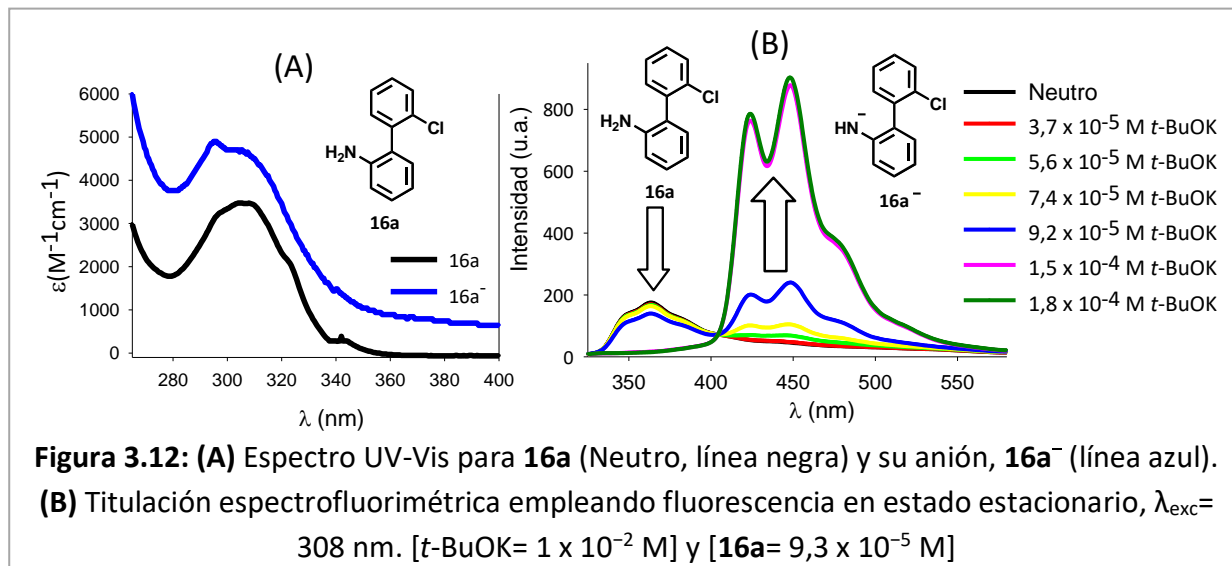
El estudio fotofísico se llevó a cabo empleando las bifenilaminas representadas en la Figura 3.11. El estudio fotofísico comenzó determinando los espectros de UV-vis en DMSO bajo atmósfera de N₂.^B



Para la primer bifenilamina estudiada, 2'-cloro-bifenil-2-amina **16a**, cabe aclarar que tanto su forma neutra como su anión **16a**⁻ absorben en la misma región del UV-Vis (Figura 3.12, A). Para identificar los equivalentes de base necesarios para observar una única especie en solución (formación completa del anión) se realizó una titulación espectrofluorimétrica con cantidades crecientes de base (*t*-BuOK). Durante la titulación (esquemmatizada en la Figura 3.12

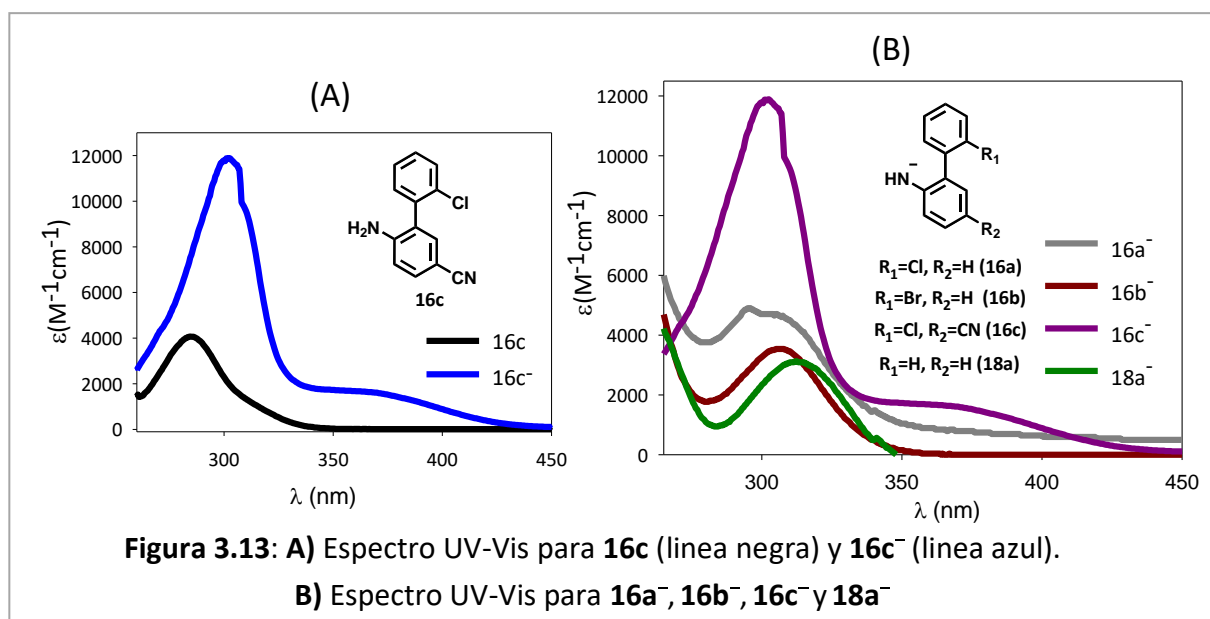
^BLos aniones o la base son sensibles al aire y/o humedad del ambiente, por lo cual todos los espectros fueron adquiridos bajo atmósfera de N₂. A su vez, se evita el probable efecto de *quenching* que puede generar el O₂ del aire con las aminas aromáticas empleadas.

B), se puede visualizar que la banda correspondiente a la forma neutra de la bifenílamina ($\lambda_{em}=340 - 380$ nm) desaparece y aparece una nueva banda a longitudes de onda mayores ($\lambda_{em}=410 - 470$ nm), la cual se atribuye a la formación del anión, dicha banda incrementa hasta alcanzar su intensidad máxima cuando se agregan 10 equivalentes de base.



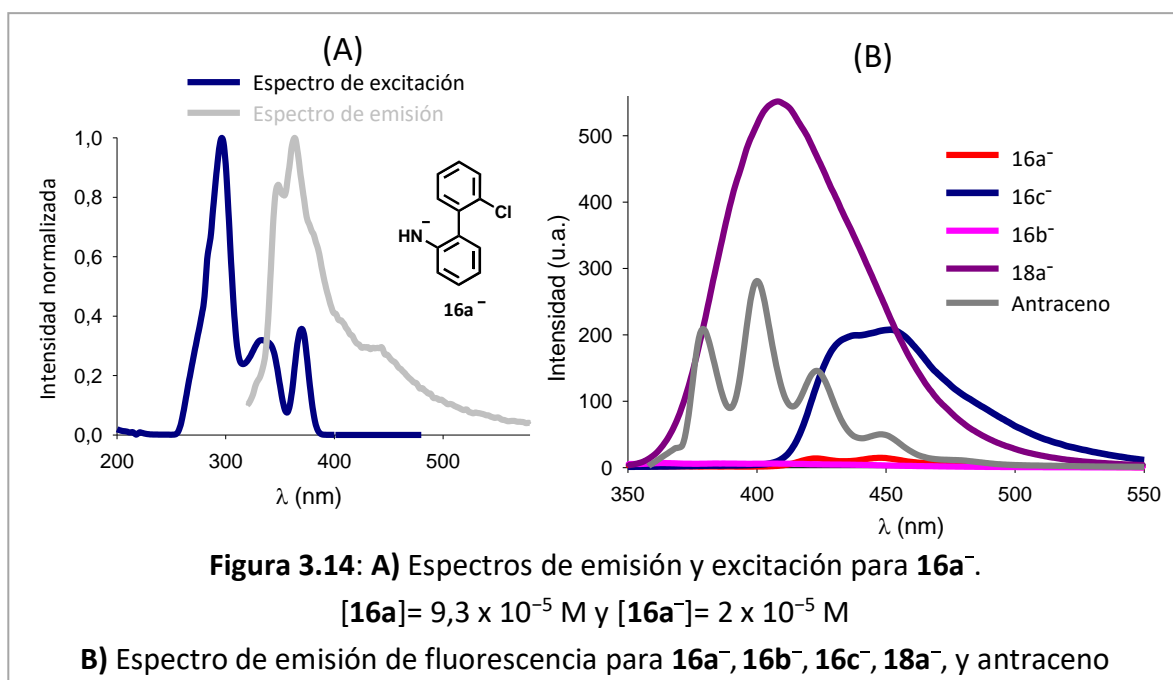
Los espectros UV-vis de las bifenílaminas **16b** y **18a** siguen la misma tendencia que **16a**, donde su forma neutra y su forma aniónica absorben en la misma región espectral. Sin embargo, para la bifenílamina **16c** (la que posee un GTE, CN) el espectro de su forma aniónica cambia respecto a su forma neutra. Una nueva banda entre 350-380 nm aparece cuando se realiza el espectro de **16c⁻**. El par **16c-16c⁻** está representado en la Figura 3.13 A. Con el objetivo de comparar las absortividades molares (ϵ) de los aniones en estudio, se representan en forma simultánea los cuatro aniones **16a⁻**, **16b⁻**, **16c⁻** y **18a⁻** en la Figura 3.13 B.^c El anión **16c⁻** resulta el compuesto con mayor absortividad de los cuatro y el único que posee un segundo máximo a longitudes de onda mayores que 305-315 nm. Cabe mencionar que, para todos los casos, la cantidad de base necesaria para completar la formación del anión se realizó empleando la titulación espectrofluorimétrica, tal como se describió previamente.

^c Gráfico independiente de la concentración de bifenílamina.



Seguidamente, se adquirieron los espectros de emisión y excitación de los aniones estudiados empleando fluorescencia en estado estacionario. A modo de ejemplo, se representan en la Figura 3.14 A los espectros de emisión y excitación para el par **16a-16a⁻**. Observando dicho espectro puede visualizarse que si bien, en forma, son similares no son imagen especular uno del otro y probablemente exista un cambio en la geometría del anión en el estado excitado. Dicho cambio espectral correlaciona con los cálculos computacionales descritos en el capítulo anterior, donde se podía observar cómo el anión **16a⁻** sufría distorsiones en el estado excitado (mediante cálculos con TD-DFT).

Asimismo, para completar el estudio de las propiedades fotofísicas se calcularon los rendimientos cuánticos de fluorescencia relativos (ϕ_f) para los aniones en estudio, empleando antraceno como referencia.³⁰ La Figura 3.14 B muestra los espectros de emisión de fluorescencia de los aniones **16a⁻**, **16b⁻**, **16c⁻**, **18a⁻** y la referencia.



La Tabla 3.2 resume las propiedades fotofísicas obtenidas para las bifenilaminas y sus correspondientes aniones ($16a^-$, $16b^-$, $16c^-$ y $18a^-$). A su vez, con los parámetros obtenidos se estiman las energías del estado singlete excitado S_1 (E_{0-0}). Dichos valores de energía corresponden a valores entre 72 y 85 kcal/mol, energía que adquiere el anión bajo fotoestimulación.

Para las bifenilaminas el orden de ϕ_f es: $18a^- > 16c^- > 16a^- > 16b^-$. Cabe destacar que, el ϕ_f para $18a^-$ es el mayor de la serie debido a la ausencia de átomo de halógeno en la molécula. La incorporación de un átomo pesado en la molécula (halógeno) incrementa los procesos de interconversión singlete-triplete radiativos y no radiativos. El resultado final es una marcada disminución en el Φ_f , el orden general es $F > Cl > Br > I$.³¹ Este orden se cumple para la incorporación de átomos pesados ya que el ϕ_f de $16a^-$ (Cl) es mayor que para $16b^-$ (Br). Un caso particular se da para el anión $16c^-$, el cual posee el mayor ϕ_f de las bifenilaminas halogenadas, lo cual indica que los procesos radiativos de fluorescencia compiten efectivamente con el entrecruzamiento de sistemas, al adquirir un valor de ϕ_f 10 veces mayor que el de las restantes bifenilaminas halogenadas ($16a^-$ y $16b^-$). De esta forma, fue posible obtener la información fotofísica de los aniones involucrados en la fotosustitución intramolecular C-N.

Tabla 3.2: Propiedades fotofísicas para las bifenilaminas (**16a-c** y **18a**) y sus correspondientes aniones^a

Propiedad fotofísica	Bifenilamina			
	16a	16b	16c	18a
λ_{\max} abs neutro (nm) ^b	305	312	284	313
Equiv de base (<i>t</i> -BuOK) ^c	10	10	20	50
λ_{\max} abs anión (nm) ^b	305	306	302, 348	313
λ_{\max} exc del anión (nm) ^d	297, 334	297, 320, 397, 417	304, 355	276, 322
λ_{\max} em del anión (nm) ^e	348, 364	423, 449, 477	398, 440	408
E_{0-0} (kcal/mol) ^f	84,6	72,6	77,9	78,8
ϕ_f del anión ^g	0,03	0,02	0,37	0,96

^aTodas las medidas fueron realizadas en DMSO como solvente bajo atmósfera de N₂.

^bCorresponde al máximo de absorción del espectro de UV-Vis. ^cCorresponde a los equivalentes de base necesarios para completar la reacción ácido-base, obtenidos mediante la titulación espectrofluorimétrica con agregados sucesivos de base (*t*-BuOK). ^dValores obtenidos del espectro de excitación, adquirido empleando un fluorímetro. ^eValores obtenidos del espectro de emisión, adquirido empleando un fluorímetro. ^fValores determinados a partir de la longitud de onda de intersección de los espectros de excitación y emisión normalizados. ^gValores de rendimientos cuánticos de fluorescencia relativos, calculados empleando antraceno como referencia (ϕ_f en etanol= 0,27).

3.5.2.2 OBTENCIÓN DE CONSTANTES DE DESACTIVACIÓN DE FLUORESCENCIA

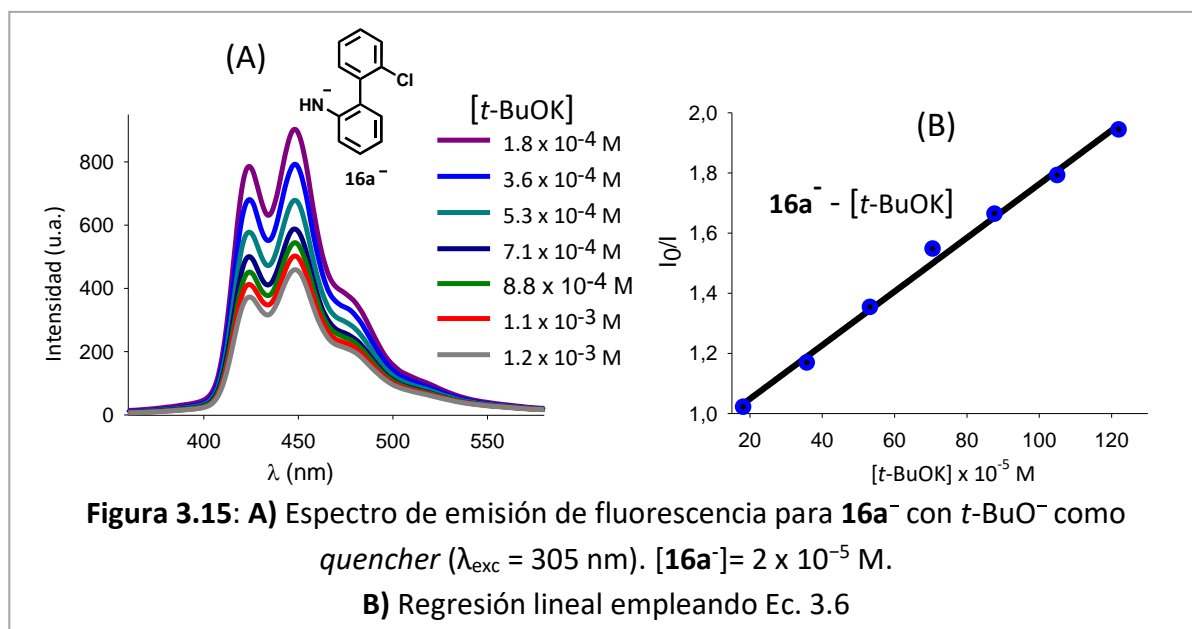
La TE reductiva fotoinducida puede ser un proceso intramolecular o intermolecular (bimolecular, donde requiere la presencia de un donador) (Figura 3.7). Si la TE es intermolecular la especie donora puede ser el mismo sustrato (anión del sustrato) o la base (*t*-BuO⁻). Para evidenciar si existe un proceso de TE bimolecular e identificar la especie donadora se realizaron estudios de *quenching* o desactivación de la fluorescencia en estado estacionario y resueltos en el tiempo.

Todos los aniones estudiados experimentaron *quenching* de la fluorescencia en estado estacionario con *t*-BuO⁻ y un comportamiento lineal de Stern-Volmer, lo cual puede ser expresado mediante la siguiente ecuación (Ec. 3.6).³²

$$I_0/I = 1 + K_{SV} \times [t\text{-BuO}^-] \quad (3.6)$$

A modo de ejemplo, en la Figura 3.15 A se representa el *quenching* en estado estacionario de **16a⁻** empleando *t*-BuO⁻ como *quencher*. Tal como se puede observar, al incrementar la concentración del *quencher* (se estudió un intervalo entre 18 y 122 equiv de *t*-BuO⁻ respecto al anión **16a⁻**), la intensidad máxima (o el área) de fluorescencia decrece. Tras

los sucesivos agregados, no ocurre ningún cambio en la forma o los máximos de fluorescencia, lo cual indica que el fenómeno de *quenching* no involucra la formación de un exciplexo.³ El comportamiento lineal de Stern-Volmer se esquematiza en la Figura 3.15 B, en la cual se puede obtener una constante de Stern-Volmer (K_{SV}) de *quenching* de estado estacionario de $(8,9 \pm 0,3) \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ para $\mathbf{16a}^-$ (Tabla 3.3).



El anión $\mathbf{16b}^-$ experimenta *quenching* en estado estacionario con $t\text{-BuO}^-$ con una K_{SV} de $(8,5 \pm 0,7) \times 10^2 \text{ M}^{-1}$, muy similar a la encontrada para el par anión-*quencher* $\mathbf{16a}^-t\text{-BuO}^-$, en el mismo rango de concentraciones de *quencher*. Por lo tanto, ambos aniones fotofísicamente se comportan de la misma manera (Tabla 3.3). Asimismo, para el anión $\mathbf{18a}^-$, el experimento de *quenching* en estado estacionario arroja una K_{SV} de $(1,6 \pm 0,1) \times 10^2 \text{ M}^{-1}$, considerablemente menor que las halo-bifenilaminas anteriores y en un intervalo mayor de concentración de *quencher* (de 41 a 210 veces) (Tabla 3.3). Por último, $\mathbf{16c}^-$ no presenta *quenching* en el intervalo de concentraciones de *quencher* hasta el momento descritas (entre 18 y 210 equiv). Un estudio de *quenching* con agregados de *quencher* en un intervalo considerablemente mayor (más de 2500 equiv de $t\text{-BuO}^-$) muestra que este anión presenta *quenching* con una K_{SV} de $(3,4 \pm 0,1) \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ (Tabla 3.3). La representación de los *quenching* de fluorescencia en estado estacionario se encuentran en la Figura 3.16 A y el *quenching* para $\mathbf{16c}^-$ en la Figura 3.16 B.

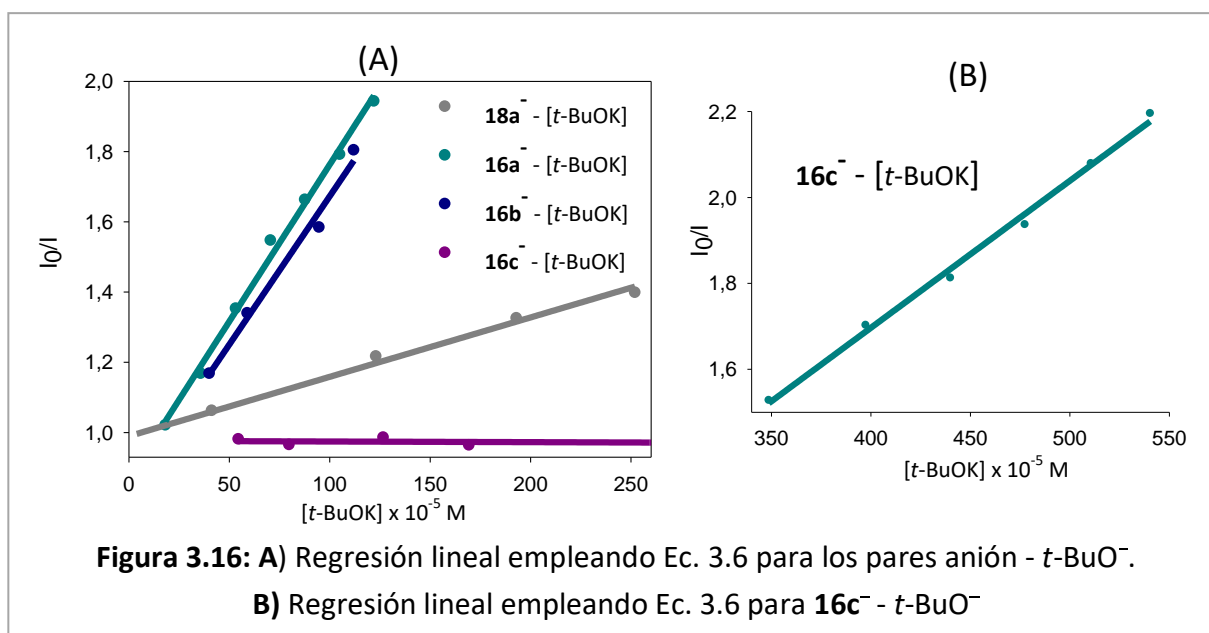


Figura 3.16: A) Regresión lineal empleando Ec. 3.6 para los pares anión - $t\text{-BuO}^-$.

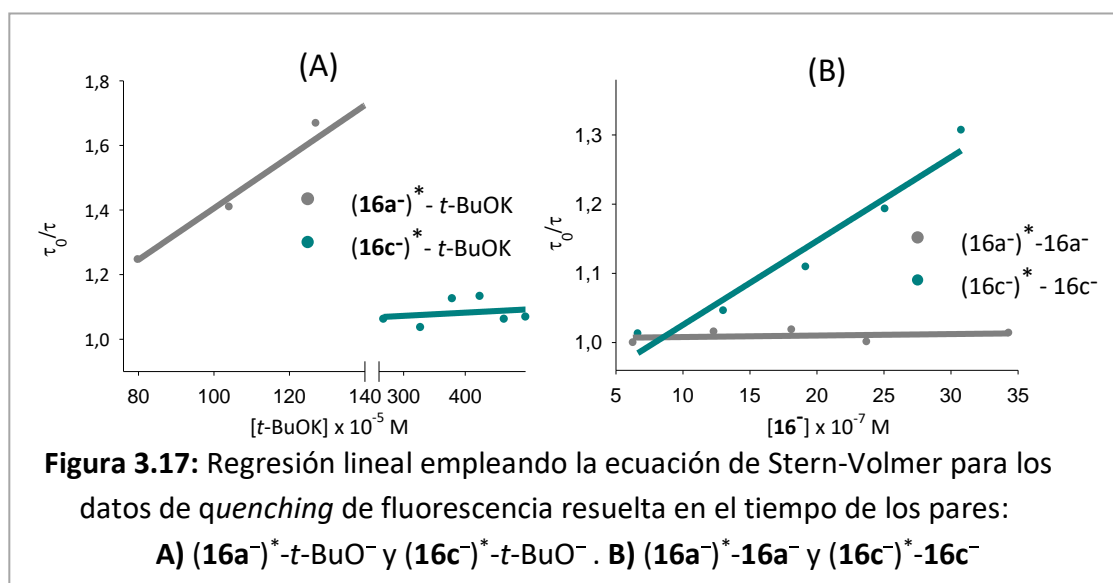
B) Regresión lineal empleando Ec. 3.6 para $16c^- - t\text{-BuO}^-$

A continuación, con el objetivo de identificar el tipo de mecanismo de *quenching* involucrado, se llevaron a cabo estudios de fluorescencia resuelta en el tiempo. A modo general, los mecanismos de *quenching* pueden dividirse en *quenching* colisional o dinámico cuando la desactivación es el resultado del choque entre las moléculas (molécula fluorescente y *quencher*) o *quenching* estático cuando la desactivación es producto de la formación de complejos. Existen varias metodologías para identificar el tipo de *quenching*, entre ellos se encuentran el estudio de la dependencia del *quenching* con la temperatura y la viscosidad de medio. Sin embargo, el método más conveniente para este propósito es el análisis de la dependencia de los tiempos de vida de fluorescencia con la concentración del *quencher*.³

De esta manera, se evaluó si el agregado de $t\text{-BuO}^-$ producía cambios en el tiempo de vida (τ_F) del estado excitado de los aniones $16a^-$ y $16c^-$ empleando fluorescencia resuelta en el tiempo. Para el anión $16a^-$ se observó que sucesivos agregados de $t\text{-BuO}^-$ producen cambios en el τ_F . Dicho cambio se puede representar linealmente con la ecuación de Stern-Volmer donde se puede obtener una constante de *quenching* dinámica, K_D de $(8,0 \pm 0,8) \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Esto indica que el estado excitado del anión de la bifenilamina interacciona con $t\text{-BuO}^-$ mediante un mecanismo de *quenching* dinámico. Para descartar la idea de que el donador en la TE sea el mismo anión se estudió el efecto de la concentración de $16a^-$ en el τ_F . Este estudio arrojó que no hay cambios en el τ_F de $16a^-$ incrementando la concentración del anión. Por lo tanto, podemos afirmar que la TE para $16a^-$ consiste en un proceso bimolecular, donde ocurre una interacción colisional con el anión $t\text{-BuO}^-$ como *quencher*.

Para $16c^-$ el efecto encontrado difiere marcadamente. El τ_f permanece prácticamente sin cambios frente a los distintos agregados de $t\text{-BuO}^-$ (en el rango donde se observó el *quenching* en estado estacionario). Por su parte, cuando se realizó el experimento a distintas concentraciones de anión se observó un cambio importante en los tiempos de vida. Dicho cambio sigue un comportamiento lineal con una K_D de $(1,2 \pm 0,2) \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Esta constante de *quenching* indica la presencia de un proceso de auto-desactivación (*self-quenching*) de la fluorescencia del anión $16c^-$. En este caso, la TE correspondería a un proceso de interacción colisional bimolecular $(16c^-)^* - 16c^-$ con una constante de *quenching* 10^4 veces más grande que las observadas para los demás sistemas estudiados.

A modo de representación la Figura 3.17 esquematiza los procesos de desactivación de la fluorescencia resuelta en el tiempo antes descritos. La Figura 3.17 A representa los procesos de fluorescencia resuelta en el tiempo para los sistemas Anión- $t\text{-BuO}^-$ y la Figura 3.17 B esquematiza los procesos anión-anión.



A modo de resumen del estudio de desactivación de la fluorescencia, tanto en estado estacionario como resuelta en el tiempo, la Tabla 3.3 resume las distintas constantes obtenidas experimentalmente para los aniones $16a^-$, $16b^-$, $16c^-$ y $18a^-$.

Tabla 3.3: Constante de quenching para los aniones de bifenilaminas **16a-c⁻** y **18a⁻**^a

Anión de la bifenilamina, [Anión, M]	Relación [anión]/[<i>t</i> -BuO ⁻] ^b	K _{SV} EE. Anión - <i>t</i> -BuO ⁻ (M ⁻¹ x 10 ²) ^c	K _D RT. Anión - <i>t</i> -BuO ⁻ (M ⁻¹ s ⁻¹ x 10 ²) ^d	K _D RT. Anión–Anión (M ⁻¹ s ⁻¹) ^e
16a ⁻ , 2 x10 ⁻⁵	18-122	8,9 ± 0,3	8,0 ± 0.8	No hay <i>quenching</i>
16b ⁻ , 1 x10 ⁻⁵	40-112	8,5 ± 0,7	---	---
16c ⁻ , 1,6 x10 ⁻⁷	2500- 4500	3,4 ± 0,1	No hay <i>quenching</i>	(1,2 ± 0.2) x10 ⁶
18a ⁻ , 1,2 x10 ⁻⁶	41 – 210	1,6 ± 0,1	---	---

^aTodas las medidas de *quenching* fueron realizadas en DMSO como solvente bajo atmósfera de N₂. K_{SV} estado estacionario= K_{SV} EE. K_D resuelta en el tiempo= K_D RT. ^bCorresponde a la relación de los sucesivos agregados de *quencher* (*t*-BuOK). ^cValores obtenidos de la regresión lineal de I₀/I (áreas de fluorescencia) en función de [*t*-BuO⁻]. ^dValores obtenidos de la regresión lineal de τ₀/τ (tiempos de vida) en función de [*t*-BuO⁻]. ^eValores obtenidos de la regresión lineal de τ₀/τ (tiempos de vida) en función de [**16⁻**].

De esta forma, empleando estudios de desactivación de fluorescencia, se demostró que la TE es un proceso bimolecular. Esta TE intermolecular descarta la posibilidad de que existan mecanismos de TE intramolecular (S_N(TE)Ar* y acople radical-radical). Los procesos fotofísicos demuestran la naturaleza de la TE, la cual corresponde a la etapa de iniciación de un mecanismo tipo S_{RN}1. A su vez, se logró identificar que la especie donadora en la TE difiere dependiendo del anión de la bifenilamina involucrada, *t*-BuO⁻ para **16a⁻** vs auto-desactivación para **16c⁻**. Para este último anión, la TE es más eficiente (K_D x 10⁴ veces mayor), lo cual indicaría que es un mejor aceptor de electrones que **16a⁻** y que la etapa de iniciación del mecanismo esta favorecida.

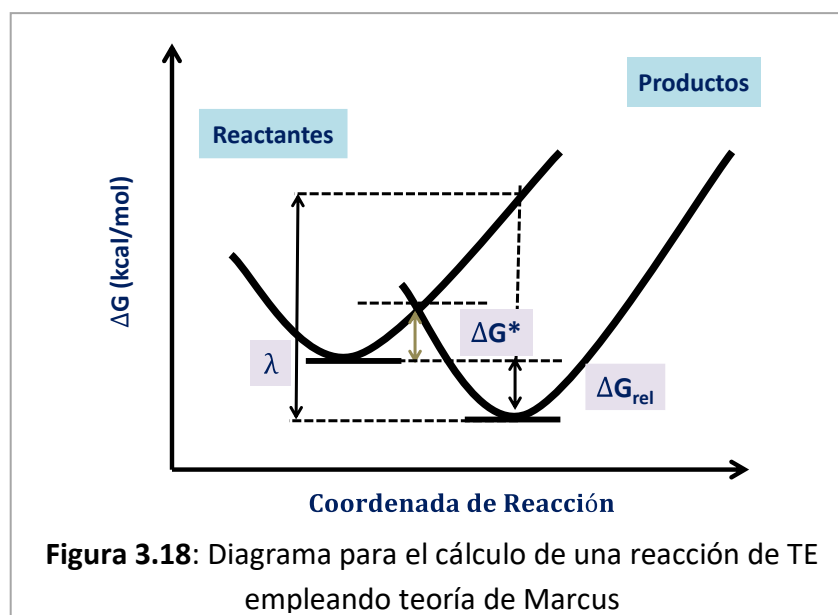
3.5.2.3 ESTUDIO TEÓRICO DE LA TE

Ciertos compuestos orgánicos pueden aceptar o donar un electrón sin modificar su estructura (ruptura o formación de enlaces). Esta reacción de TE está usualmente asociada solo con la reorganización del sistema y se conocen como procesos de TE de esfera externa (en inglés *outer sphere*). Las reacciones de TE de esfera externa se pueden describir mediante métodos computacionales empleando la teoría de Marcus-Hush.³³ En esta teoría se puede calcular la energía libre de un proceso de TE (ΔG_{TE}^{*}), el cual dependerá de dos factores: la

energía total de reorganización del sistema (λ) y la energía libre relativa del sistema (ΔG_{rel}) (Ec. 3.7).

$$\Delta G_{\text{TE}}^* = (\lambda/4) \times (1 + (\Delta G_{\text{rel}}/\lambda))^2 \quad (3.7)$$

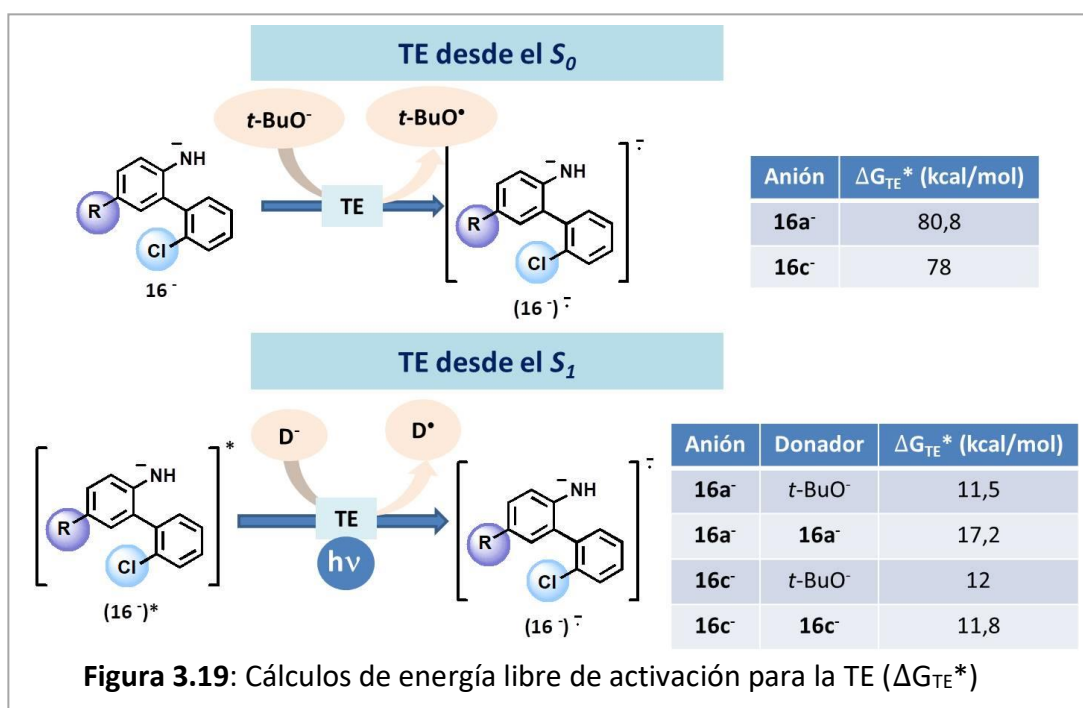
La Figura 3.18 representa el diagrama de energía para el cálculo de una reacción de TE empleando la teoría de Marcus, donde λ corresponde a la energía total de reorganización de la reacción, la cual puede dividirse en: reorganización interna (λ_i) relacionada con las moléculas que ceden y aceptan electrones, y la reorganización externa (λ_o), generalmente asociada a la reorganización del solvente en respuesta a la TE. Existen numerosos ejemplos que describen la energía de reorganización total empleando solo la reorganización externa, ya que plantean que es el término predominante.³⁴ El empleo de cálculos de TE ha sido extensamente empleado en literatura para calcular la factibilidad de numerosos procesos. Una de las aplicaciones es la utilización de métodos computacionales para predecir el poder reductor de donadores de electrones orgánicos.³⁵



Para complementar el fenómeno fotofísico de la TE intermolecular observada mediante los experimentos de desactivación de la fluorescencia, se empleó el modelado molecular (cálculos de TE de esfera externa)^D para calcular la TE involucrada. Las diferencias en la energía libre de activación del proceso de TE (ΔG_{TE}^*) se resumen en la Figura 3.19.

^D Las energías de **16a**-, **16c**- y el *t*-BuO⁻ se obtuvieron de cálculos de optimización de estructura (con corrección de punto cero) empleando el funcional m06-2x y la base 6-311+G* en solvente continuo (PCM). Los aniones en estado excitado se calcularon empleando TD-DFT optimizando el estado excitado con la misma base y funcional.

Inicialmente, se calculó la TE desde el estado basal (S_0), encontrando valores muy elevados de energía libre para la TE (78 – 80,8 kcal/mol), lo cual correlaciona con la evidencia experimental de que la reacción en la oscuridad no ocurre para ambos aniones. Desde el estado excitado S_1 , los procesos de TE de ambos aniones son menos endergónicos. Particularmente, para el anión $16a^-$ la TE desde el $t\text{-BuO}^-$ al $(16a^-)^*$ está favorecido respecto a la iniciación por el propio anión $16a^-$ (11,5 vs 17,2 kcal/mol, respectivamente, Figura 3.19). Contrariamente, para $16c^-$ la TE se encuentra ligeramente favorecida para la iniciación del anión $16c^-$ respecto a la TE desde el $t\text{-BuO}^-$ (11,8 vs 12 kcal/mol, Figura 3.19). Estos resultados son consistentes con los experimentos de *quenching* encontrados anteriormente (Tabla 3.3).

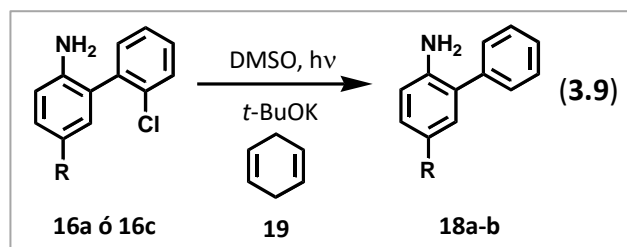


3.5.3 MEDIDAS DE LONGITUD DE CADENA

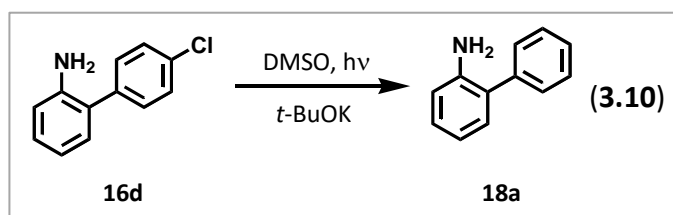
Tal como se describió en la introducción general, el mecanismo de la $S_{RN}1$ es un proceso en cadena, donde la reactividad global de la reacción, al igual que el rendimiento cuántico de productos (ϕ_{global}), dependen de la eficiencia de los pasos de iniciación, propagación y terminación. La longitud de la cadena del proceso ($\phi_{\text{propagación}}$) se puede calcular como la relación entre el rendimiento cuántico total y el rendimiento cuántico de iniciación ($\phi_{\text{iniciación}}$, Ec. 3.8).³⁶

$$\text{Longitud de cadena (LC)} = \phi_{\text{propagación}} = \phi_{\text{global}} / \phi_{\text{iniciación}} \quad (3.8)$$

Para calcular el $\Phi_{\text{iniciación}}$, en nuestro sistema, planteamos dos aproximaciones. La primera involucra la supresión total del producto de sustitución (producto ciclizado **17**) incorporando a la reacción un excelente donador de hidrógeno como es el 1,4-ciclohexadieno (**19**). En estas condiciones experimentales, se favorecería la formación del producto reducido **18** (Ec. 3.9).



La segunda estrategia, implica el uso de la halo-bifenilamina **16d**, un precursor donde la reacción de cierre de anillo no es posible y conduciría a la formación del producto de reducción **18a** (Ec. 3.10).



Las medidas de rendimientos cuánticos fueron llevadas a cabo empleando radiación de 300 nm.^E Esta λ fue elegida por ser una longitud de onda muy cercana al rango de absorción de los aniones involucrados (Figura 3.13) y poseer un actinómetro conocido a esta λ (Fe^{2+} - 1,10-fenantrolina).³⁷

Para **16a**, el $\Phi_{\text{iniciación}}$ fue calculado utilizando ambas aproximaciones (Ec. 3.9 y 3.10) obteniendo valores de LC alrededor de 2 (entradas 1-3, Tabla 3.4). Este resultado fue posible ya que el 1,4-ciclohexadieno (**19**) logró competir con la reacción de ciclización intramolecular, reduciendo considerablemente el producto ciclizado, **17a**. Sin embargo, para **16c** la reacción de cierre de anillo, incluso a menores tiempos de irradiación no logra ser suprimida (entrada 5, Tabla 3.4). De esta forma, la LC para **16c** solo puede ser calculada empleando **16d**, obteniendo un valor de LC de 4,8 (entrada 6, Tabla 3.4). Este valor de LC es cercano al doble de la LC encontrada para **16a**, lo cual implica que la halo-bifenilamina **16c** posee un ciclo de propagación más eficiente. Estos resultados, sumados a las diferencias encontradas en la TE

^E Experimentalmente, la $\lambda=300$ nm resultó ser una longitud de onda más reductora, ya que no solo incrementó los porcentajes de producto reducido para **16a**, sino que también generó producto reducido para **16c**, no observado previamente (salvo en presencia de NaH como base).

inicial, pueden estar implicados en la diferencia en regioquímica observada para las distintas halo-bifenilaminas.

Tabla 3.4: Rendimientos cuánticos y longitud de cadena para **16a** y **16c**^a

Entrada	Halo-bifenilamina	$\Phi_{\text{productos}}^b$		Φ_{global}	LC
		17	18		
1	16a	17a, 5,4	18a, 6,1	11,5	1,8
2 ^c		17a, 0,1	18a, 6,4		
3 ^d	16d	---	18a, 5,4		2,1
4	16c	17b, 7,3	18b, 1,8	9,1	n. d.
5 ^c		17b, 12,2	18b, 3,5		
6 ^e	16d	---	18a, 1,9		4,8

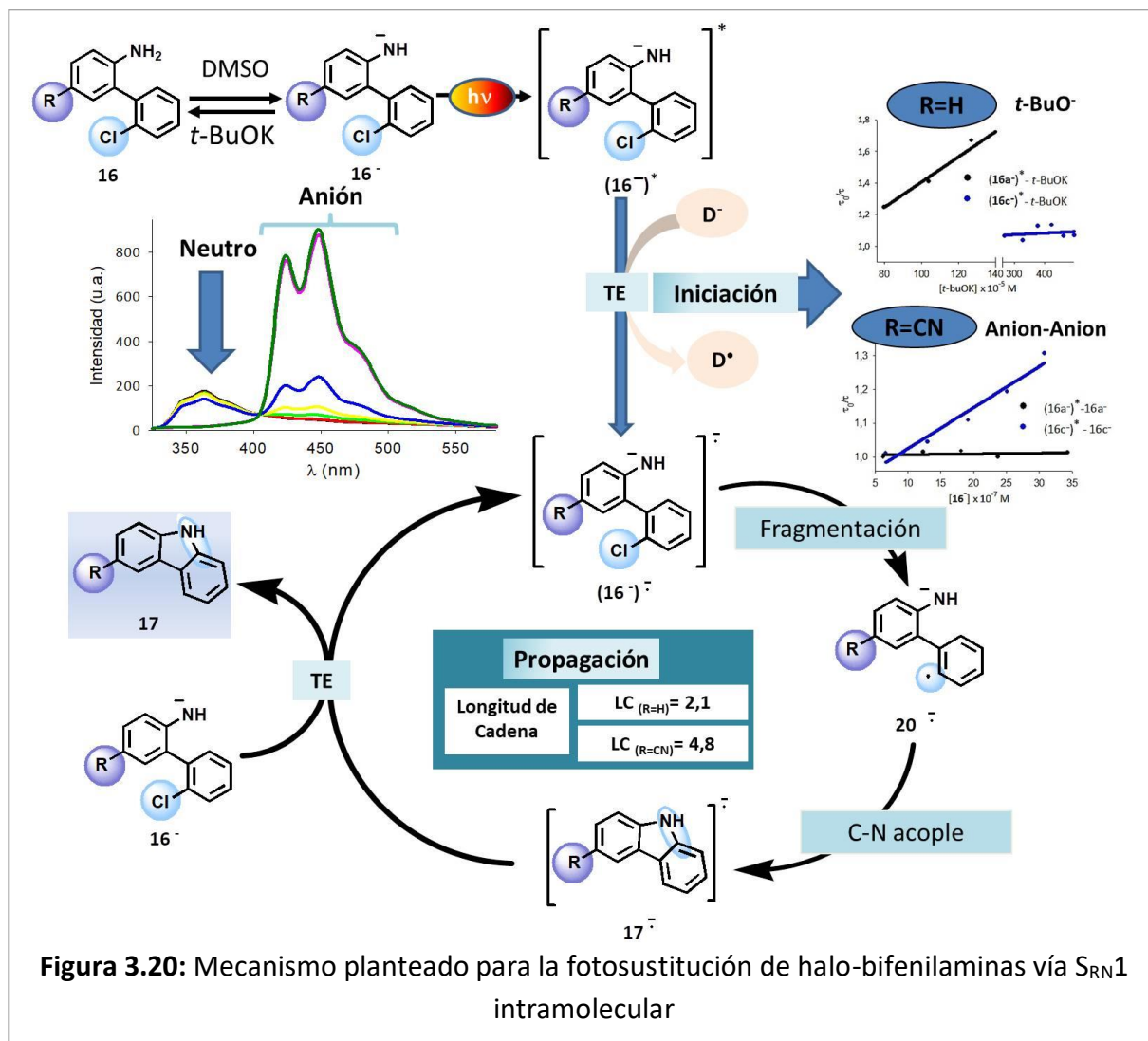
^aTodas las reacciones fueron llevadas a cabo en DMSO como solvente bajo atmósfera de N₂, irradiando con un fotoreactor (Rayonet comercial) equipado con 10 lámparas de Hg (refrigeradas con aire), λ de trabajo= 300 nm. [16a]= [16c]=0,1 M y [t-BuOK]= 0,2 M. Los productos fueron cuantificados empleando CG empleando el método de estándar interno. Los tiempos de reacción fueron: 45 min para **16a** y 12 min para **16c**. ^bDeterminados a λ = 300 nm, empleando Fe²⁺ - 1,10-fenantrolina como actinómetro. ^cEn presencia de 50 equiv de **19** (5 M). ^dIrradiada durante 45 min. ^eIrradiada durante 12 min.

3.6 CONCLUSIONES

A lo largo de este capítulo se discutieron los aspectos más relevantes del estudio mecanístico del acople C-N intramolecular de las halo-bifenilaminas **16**. El estudio de la TE nos permitió identificar la naturaleza intermolecular de la misma, un mecanismo tipo S_{RN}1, descartando mecanismos de fotosustitución mediante TE intramolecular (S_N(TE)Ar* y acople radical-radical).

Las diferencias en las propiedades fotofísicas y la reactividad fotoquímica se encuentran en concordancia con la naturaleza de la etapa de iniciación de un mecanismo de S_{RN}1. Para el anión **16a**⁻ (sin sustituyentes) la TE ocurre entre el estado excitado del anión y el t-BuO⁻, confirmado por experimentos de desactivación de fluorescencia resuelta en el tiempo. Por su parte, para la bifenilamina **16c** (CN), la TE fue identificada como un auto-acoplamiento redox, (**16c**⁻)^{*}-**16c**⁻. Además, es importante destacar que la información computacional (Teoría de Marcus-Hush) concuerda con los experimentos de fluorescencia de la TE.

Por último, se determinó por primera vez la longitud de cadena de un proceso de $S_{RN}1$ intramolecular. Dichos experimentos mostraron que, ambas reacciones van por un mecanismo en cadena ($\phi_{global} > 1$) y que **16c** posee un ciclo de propagación más eficiente. Este hecho, en conjunto con lo descrito previamente para la etapa de iniciación, justifica la diferencia en regioquímica encontrada, donde **16c** conduce regioespecíficamente a la formación del producto ciclizado. Con la suma de la información encontrada y descrita en este capítulo, se plantea el mecanismo global, Figura 3.20.




3.7 AGRADECIMIENTOS

Se agradece la participación del Prof. Dr. Guillermo Montich (Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba-CIQUIBIC, UNC-CONICET) por las facilidades brindadas para realizar las medidas de fluorescencia. resueltas en el tiempo.

3.8 REFERENCIAS

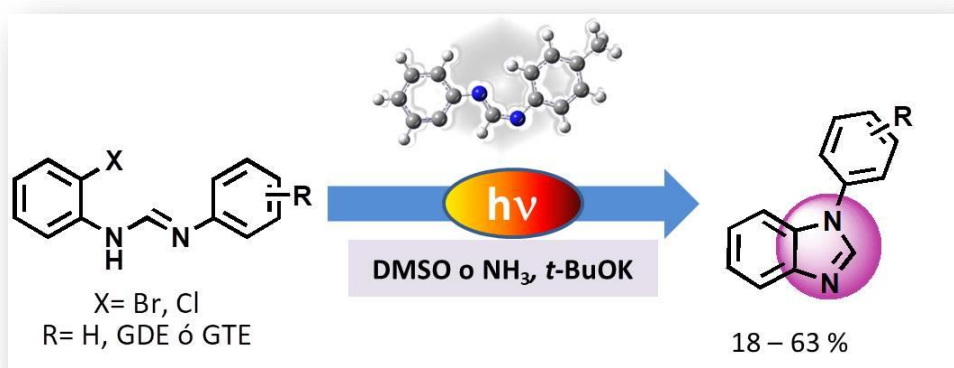
- ¹ Turro, N.J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Principles of Molecular Photochemistry: An introduction*, Estados Unidos. **2009**, 1, 1-5.
- ² Havinga, E.; Cornelisse, J. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 353-388.
- ³ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Ed Springer, Baltimore, Estados Unidos. **2006**, 1-8, 2-283.
- ⁴ Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nieman, T. A. *Espectrometría de luminiscencia molecular en Principios de análisis instrumental* 5ta Edición. Ed McGraw Hill, Madrid, España. **2001**, 381-404.
- ⁵ Fleming, K. G. *Fluorescence Theory* en *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, 3ra Edición. **2017**, 647–653.
- ⁶ Kautsky, H. *Quenching of luminescence by Oxygen*, *Trans Faraday Soc.* **1939**, 35, 216-219.
- ⁷ V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ellis Horwood Limited, Chichester, Inglaterra. **1991**, 51-75.
- ⁸ Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, D. E. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 2105–2146.
- ⁹ Goldstein, S.; Rabani, J. J. *Photochem. Photobiol. A. Chem.* **2008**, 193, 50–55.
- ¹⁰ Fagnoni, M.; Albini, A. *Photonucleophilic Substitution Reactions* en *Organic Photochemistry and Photophysics*, Ramamurthy, V.; Schanze, K. CRC Press. Taylor & Francis, Boca Raton. **2006**, 131-170.
- ¹¹ Yang, N. C.; Huang, A.; Yang, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8060-8061.
- ¹² Freccero, M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13182-13190.
- ¹³ Cornelisse, J. *Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Horspool, W. H.; Song, P. S., Ed. CRC Press: Nueva York. **1995**, 250.
- ¹⁴ Van Riel, H. C. H. A.; Lodder, G.; Havinga, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7257-7262.
- ¹⁵ Ceroni, P.; Balzani, V. *Photoinduced Energy and Electron Transfer Processes*, en *The Exploration of Supramolecular System and Nanostructures by Photochemical Techniques*, Ed. Ceroni, P. Ed Springer. **2012**, 2, 100 – 120.

- ¹⁶ Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Photoinduced Reactions of radicals Ions via Charge Separation*, en *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology & Materials*, Chatgililoglu, C.; Studer, A. Ed. Wiley, Chichester, UK. **2012**, 365-393.
- ¹⁷ (a) Demir, A. S.; Reis, O.; Ozgul-Karaaslan, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2001**, 3042-3045. (b) Demir, A. S.; Findik, H. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 6196-6201. (c) Demir, A. S.; Reis, O.; Emrullahoglu, M. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 8055-8088.
- ¹⁸ (a) Demir, A. S.; Reis, O.; Emrullahoğlu, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 578-580. (b) Demir, A. S.; Findik, H.; Saygili, N.; Tuna Subasi, N. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 1308-1312.
- ¹⁹ Mayouf, A. M.; Park, Y-T. *J. Photochem. Photobiol. A.* **2002**, 150, 115-123. Y referencias allí citadas.
- ²⁰ Park, Y-T.; Jung, C-H.; Kim, K-W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8546-8856.
- ²¹ Senthilvelan, A.; Ramakrishnan, V. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8379-8381.
- ²² Vaillard, V. A.; Rossi, R. A.; Argüello, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9255-9261.
- ²³ Thomé, I.; Besson, C.; Kleine, T.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7509-7513.
- ²⁴ Bardagí, J. I.; Budén, M. E.; Rossi, R. A. *Recent Developments in the Synthesis of Aromatic Heterocycles by $S_{RN}1$ and Related Mechanisms*, en *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*, Attanasi, O. A.; Spinelli, D.; Merino, P., Sociedad Química Italiana. **2016**, 20, 247-282.
- ²⁵ Guerra, W. D.; Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Barolo, S. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 928-941.
- ²⁶ Schmidt, L. C.; Argüello, J. E.; Peñeñory, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2936-2944.
- ²⁷ Chang, R.; College, W. *Cinética química en Química 7ma edición*, Ed McGraw-Hill, México D. F. **2002**, 522-525.
- ²⁸ Peñeñory, A. B.; Rossi, R. A. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, 125, 605-609.
- ²⁹ Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71-167.
- ³⁰ Demas, J. N.; Crosby, G. A. *J. Phys. Chem.* **1971**, 75, 991-1024.
- ³¹ R, S. Becker. *Theory and Interpretation of Fluorescence and Phosphorescence*. Ed. Wiley, London. **1959**, 139.
- ³² Dewey, T. J. *Biophysical and Biochemical Aspects of Fluorescence Spectroscopy*, Plenum, Nueva York. **1991**. 1-41.
- ³³ Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 679-701.
- ³⁴ Rosokha, S. V.; Lu, J. M.; Newton, M. D.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7411-7420.
- ³⁵ Anderson, G. M.; Cameron, I.; Murphy, J. A.; Tuttle, T. *RSC Adv.* **2016**, 6, 11335-11343.
- ³⁶ Argüello, J. E.; Peñeñory, A. B. Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7175-7182.
- ³⁷ Goldstein, S.; Rabani, J. J. *Photochem. Photobiol. A Chem.* **2008**, 193, 50-55.



Capítulo IV:
Síntesis de bencimidazoles a
través del acople
intramolecular C-N
fotoinducido de formamidinas

RESUMEN



En el presente capítulo se presentan los primeros resultados respecto a la síntesis de bencimidazoles. La secuencia de reacciones empleadas implica, como primera etapa, una condensación de anilinas para obtener *o*-halo-aril-formamidas. Estas últimas pueden, en un segundo paso, llevar a cabo la arilación intramolecular C-N fotoinducida para generar los *N*-aril-bencimidazoles, obtenidos con rendimientos del 18 al 63 %.

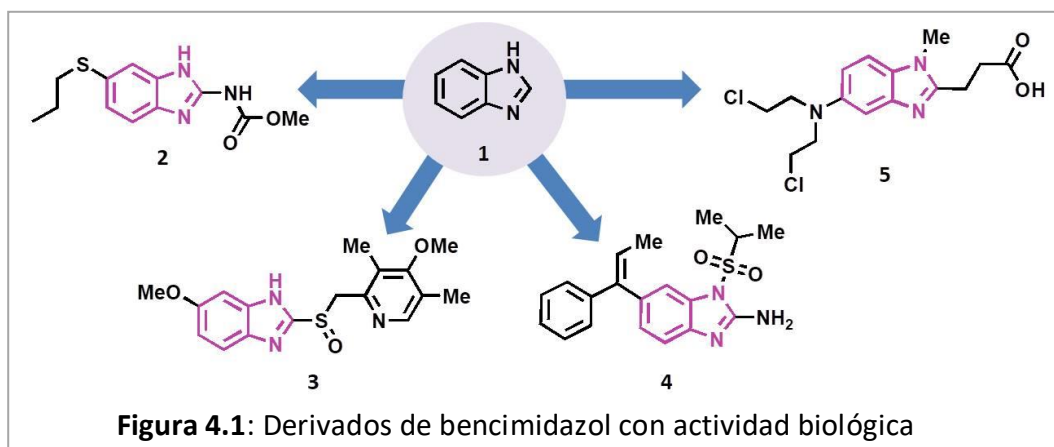
Para la reacción de cierre de anillo empleando esta metodología, se evaluó la fuente de fotoestimulación comparando las fuentes clásicas de irradiación con los LED (Azul). Asimismo, se presentan los primeros cálculos realizados para el estudio del mecanismo de reacción, planteando un mecanismo de $S_{RN}1$ intramolecular C-N.

TABLA DE CONTENIDOS

4.1 Introducción	131
4.2 Metodologías de síntesis de bencimidazoles	131
4.3 Objetivos específicos	134
4.4 Resultados y discusión	135
4.4.1 Síntesis de formamidas	135
4.4.2 Síntesis de <i>N</i> -aril-bencimidazoles	136
4.4.3 Estudio computacional de la arilación intramolecular C-N	140
4.5 Conclusiones parciales y proyecciones	142
4.6 Agradecimientos	143
4.7 Referencias	143

4.1 INTRODUCCIÓN

A través de los años el bencimidazol (*1H*-benzo[*d*]imidazol, **1**, Figura 4.1) se ha convertido en un importante sistema heterocíclico debido a su presencia en un amplio espectro de compuestos bioactivos como ser: antiparasitarios, anticonvulsivos, analgésicos, antihistamínicos, antihipertensivos, antivirales, anticancerígenos, fungicidas, antiinflamatorios, entre otros.^{1,2} Dentro de los fármacos más importantes podemos destacar: albendazol (**2**) usado como antiparasitario,³ omeprazol (**3**) empleado para el tratamientos de la úlcera,⁴ la enviradina (**4**) un antiviral² o la bendamustina (**5**) un conocido antitumoral⁵ (Figura 4.1).

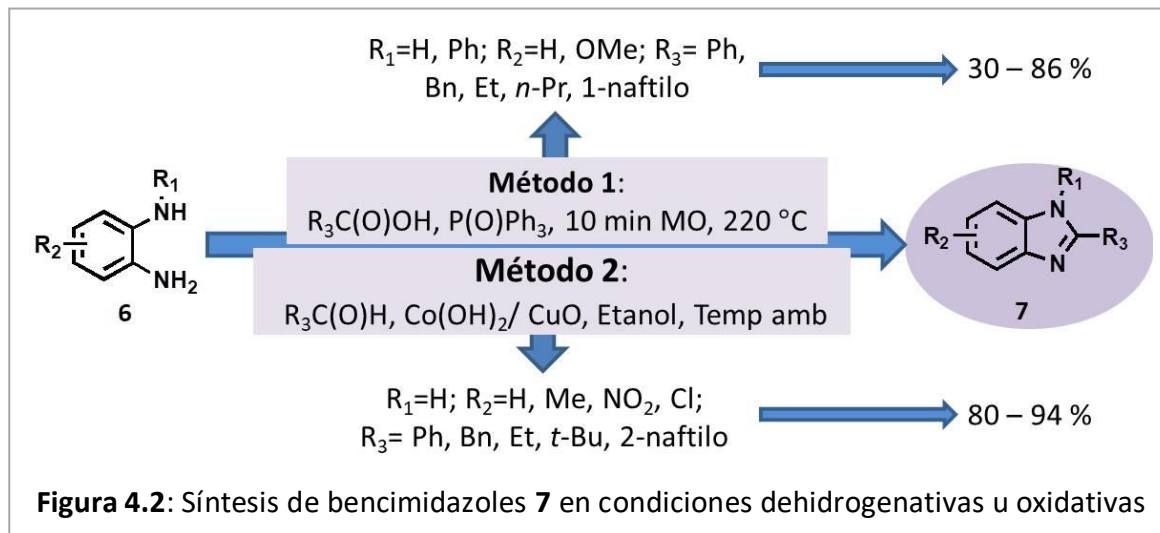


4.2 METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES

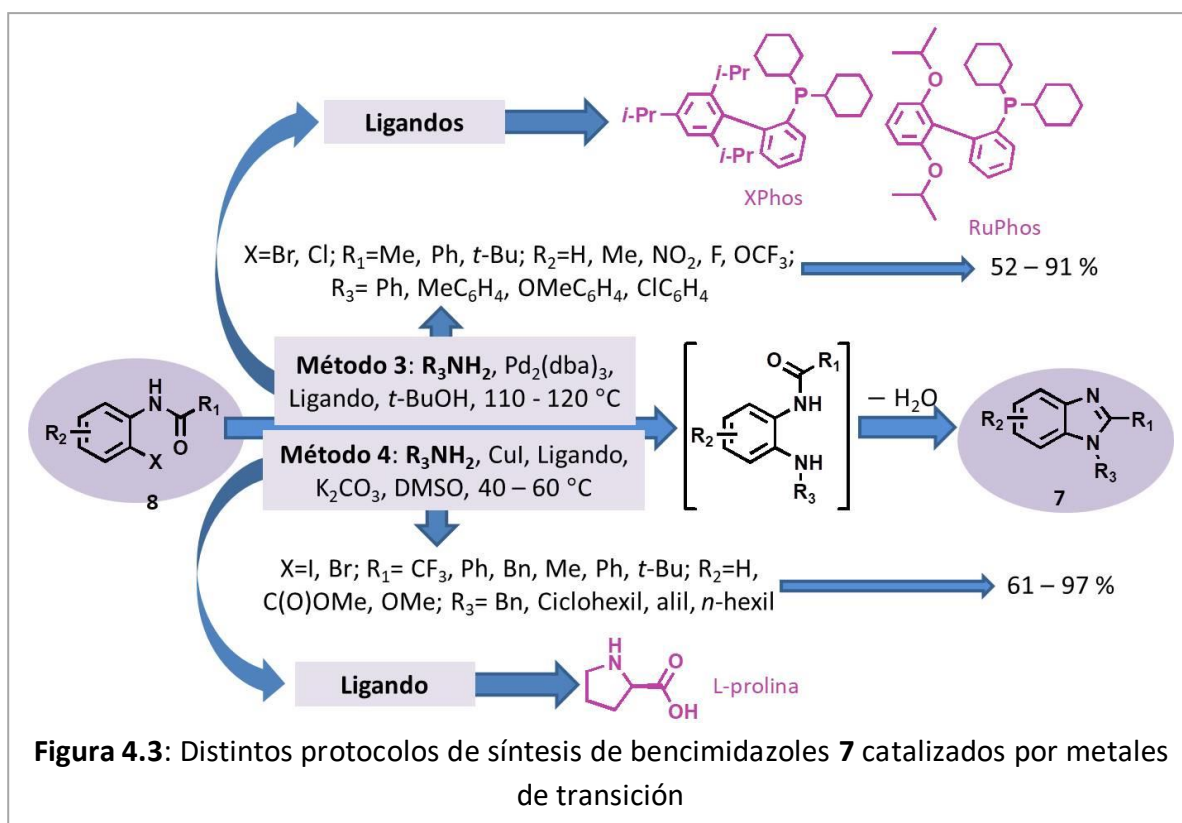
Debido a la importancia que presenta el núcleo bencimidazol, su síntesis ha sido extensamente estudiada. Esto se ve reflejado en los numerosos protocolos reportados, los cuales han permitido obtener productos con altos rendimientos, pureza y elevada complejidad.⁶

De la extensa bibliografía de síntesis de bencimidazoles solo se hará hincapié en aquellos métodos de síntesis que involucren la formación del anillo de imidazol.⁷ Algunos de estos métodos descritos, involucran la condensación de 1,2-diamino-arilos **6** con ácidos carboxílicos en condiciones de hidrogenación (Método 1, Figura 4.2). Esta metodología genera los bencimidazoles **7** con rendimientos de moderados a muy buenos (30 - 86 %) pero requiere de altas temperaturas, sin embargo, los tiempos de reacción pueden acortarse

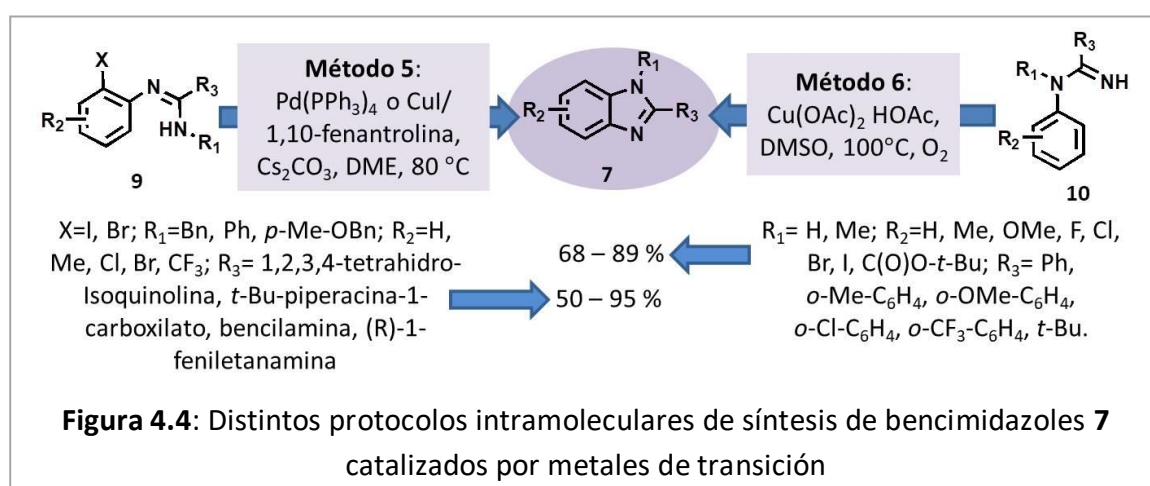
significativamente empleando calentamiento con microondas (MO).⁸ Asimismo, empleando las diaminas **6** pero en condiciones oxidativas y con distintos aldehídos se pueden obtener los correspondientes bencimidazoles **7** (Método 2, Figura 4.2). Este método se puede llevar a cabo a temperatura ambiente pero requiere de un catalizador de Co^{2+} .⁹



Otras metodologías desarrolladas para la obtención de bencimidazoles involucran el acople C-N catalizado por metales de transición. Una aproximación de estas reacciones consiste en emplear 2-halo-acetanilidas **8** y distintas aminas, empleando catálisis con Pd y ligandos de fósforo (XPhos y RuPhos, Método 3, Figura 4.3)¹⁰ o catálisis con Cu y *L*-prolina como ligando (Método 4, Figura 4.3).¹¹ Ambas metodologías conducen a la formación del heterociclo de interés **7** con buenos rendimientos (52 - 91 %, Método 3 y 61 - 97 %, Método 4) y buena tolerancia a distintos grupos funcionales (Figura 4.3).

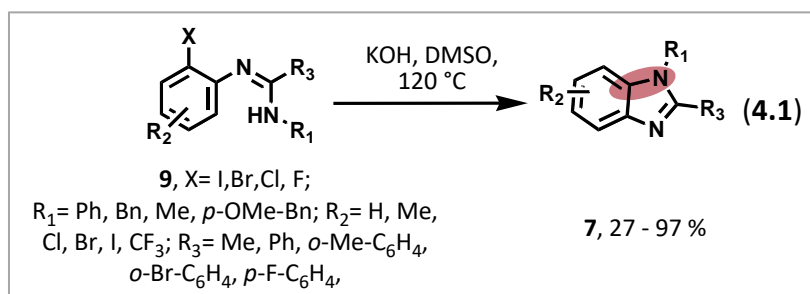


Respecto a metodologías intramoleculares catalizadas por metales de transición¹² podemos mencionar entre ellas: el acople intramolecular C-N de *o*-halo-aril-amidinas **9**, empleando catalizadores de Cu o Pd (Método 5, Figura 4.4)¹³ o activación C-H de *N*-fenilbenzamidinas **10** en condiciones oxidativas y con el empleo de sales de Cu (Método 6, Figura 4.4).¹⁴ Ambas metodologías conllevan a buenos rendimientos del heterociclo de interés y tolerancia a distintos sustituyentes (R₁, R₂ y R₃, Figura 4.4).



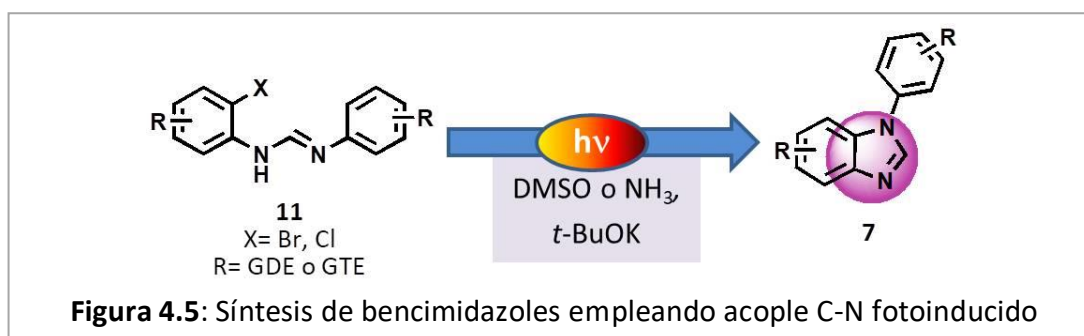
En cuanto a protocolos libres de metales de transición, que existen para llevar a cabo la síntesis de bencimidazoles, podemos describir la siguiente estrategia recientemente reportada. Utilizando precursores como las *o*-halo-formamidinas **9**, a altas temperaturas en

DMSO con KOH como base, se lograron sintetizar bencimidazoles 2-sustituidos **7**, con rendimientos de moderados a excelentes (27 - 97 %, Ec.4.1).¹⁵ Un aspecto importante a tener en cuenta en esta estrategia, es que los bencimidazoles obtenidos siempre poseen un sustituyente en posición 2 ($R_3 \neq H$), dicha sustitución es necesaria para que la reacción transcurra. Mecanísticamente se planteó que, cuando el grupo saliente es iodo, tiene lugar un mecanismo de $S_{RN}1$, mientras que los restantes halógenos (Br, Cl, F) reaccionan mediante un mecanismo polar de S_NAr .¹⁵



4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

La síntesis de heterociclos mediante el acople intramolecular C-N fotoinducido, empleando reacciones de $S_{RN}1$ posee sólo algunos ejemplos, como son, la síntesis de benzo[*c*][1,8]naftiridina,¹⁶ 9*H*-carbazoles¹⁷ y pirido-benzimidazoles.¹⁸ Es por ello que, nos planteamos el estudio de *N*-aril-formamidas *o*-halo sustituidas **11** en condiciones de fotoestimulación como potenciales precursores de bencimidazoles **7** (Figura 4.5). Los productos obtenidos corresponderían a bencimidazoles no sustituidos en posición 2. Así, esta estrategia podría ser una alternativa sintética complementaria a la previamente descrita que empleaba altas temperaturas en DMSO y con KOH como base.¹⁵



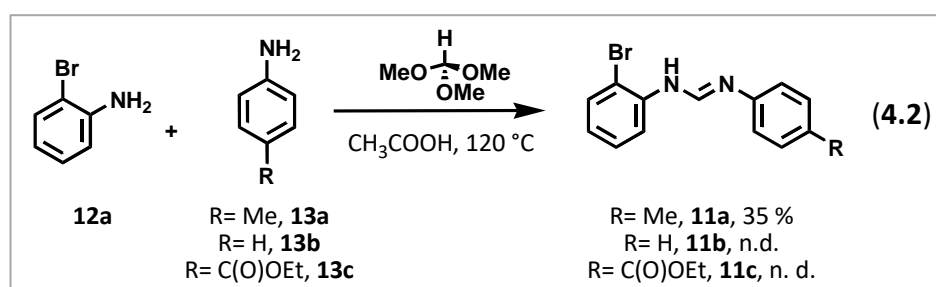
De esta forma, se estudiará la posibilidad de obtener heterociclos mediante una metodología de arilación intramolecular en condiciones libres de metales de transición, a

temperatura ambiente y empleando luz como fuente de estimulación. También se evaluará el mecanismo involucrado y se analizarán los primeros resultados respecto al estudio computacional de este sistema.

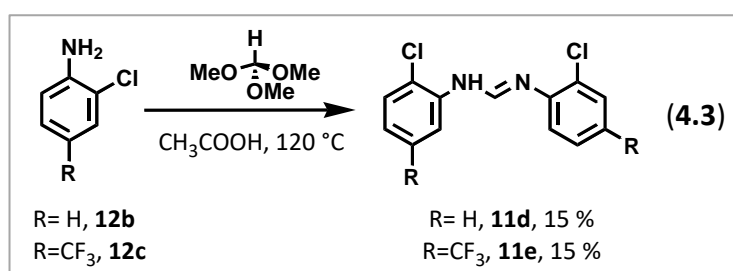
4.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.4.1 SÍNTESIS DE FORMAMIDINAS

La síntesis de los precursores fue llevada a cabo empleando dos anilinas, *o*-bromoanilina **12a** y anilinas *p*-sustituidas **13**, en cantidades equimolares. La reacción fue efectuada empleando exceso de *orto*-formiato de metilo y cantidades catalíticas de ácido acético a 120 °C.¹⁹ La *N*-(2-bromofenil)-*N'*-*p*-tolilformamidina **11a**, fue aislada en un 35 % (Ec.4.2). El bajo rendimiento se debe a la competencia entre el producto deseado y las reacciones de auto-condensación de ambas anilinas. Otras formamidinas, **11b** y **11c**, fueron sintetizadas empleando la misma metodología, sin embargo, no se lograron aislar en su forma pura (Ec.4.2).^A



Asimismo, con el objetivo de evitar la competencia por auto-condensación de las anilinas, se realizó la síntesis de los precursores empleando 2 equivalentes de la misma anilina. De esta forma, partiendo de 2-cloro-anilina **12b** o 2-cloro-4-trifluorometil-anilina **12c** se logró obtener las formamidinas buscadas **11b-c**, con bajos rendimientos (15 %, Ec.4.3).



^A Se detectaron empleando CG-Masas pero no se completó su purificación.

Como proyección se plantea optimizar estas reacciones para incrementar el rendimiento aislado de las mismas. También, se plantea investigar otras estrategias sintéticas para obtener las formamidinas buscadas.

4.4.2 SÍNTESIS DE *N*-ARIL-BENCIMIDAZOLES

El precursor **11a** fue empleado como sustrato modelo para las reacciones fotoestimuladas. Las reacciones más importantes llevadas a cabo para este precursor se presentan en la Tabla 4.1. Inicialmente, el precursor **11a** se irradió durante 3 h en DMSO y en presencia de 2 equiv de *t*-BuOK. Esta reacción condujo a un 40 % de 1-*p*-tolil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **7a** y un 4 % de sustrato remanente (63 % de deshalogenación, entrada 1). También se observó 4-metilanilina **13a**, como subproducto de las reacciones fotoestimuladas.^B

Con la intención de optimizar el rendimiento del producto de cierre de anillo, se ensayó la reacción incrementando la cantidad de *t*-BuOK (desde 2 hasta 4 equiv). En estas condiciones, se observó un detrimento en la formación del producto **7a** hasta alcanzar el 12 % de rendimiento (entradas 1-3). Manteniendo la cantidad de base incorporada en 2 equiv, pero aumentando el tiempo de irradiación a 5 h, se logró un aumento en el rendimiento del producto deseado, de 40 a 63 % (entrada 1 vs entrada 4). También se evaluó el efecto de un reactivo *entrainment*, como el ión enolato de la pinacolona, obteniendo rendimientos comparables (entrada 1 vs entrada 5).

Cambiando la fuente de irradiación, desde las lámparas de alta potencia a las luces LED, en este caso LED azul (482 nm),²⁰ se obtuvo un rendimiento de reacción del 55 % tras 24 h de irradiación. Este rendimiento es comparable con las mejores condiciones antes descritas (63 %) (entrada 4 vs entrada 6). Es importante destacar que, la fotoestimulación empleando luces LED constituye una alternativa medioambientalmente más amigable. Este hecho se debe al menor consumo energético que estas requieren, la reducción en emisión de calor y el empleo de un rango acotado de longitudes de onda, son factores ventajosos frente a las fuentes clásicas.²¹

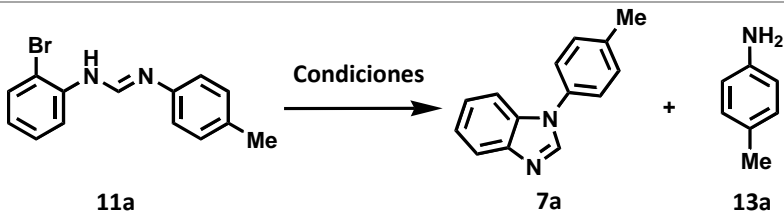
Por otro lado, la reacción se ensayó en amoníaco líquido como solvente. En esta reacción se observó la conversión completa de **11a** y solo un 20 % del producto **7a** (entrada 7).

^B Esto se puede atribuir a la descomposición parcial del sustrato y/o del producto en el medio de reacción, lo cual repercute en los bajos balances de masas obtenidos para este sistema.

El análisis de esta reacción arrojó la formación de un producto mayoritario no cíclico, el cual no fue caracterizado completamente.

En condiciones de oscuridad, la reacción no procedió y se recuperó cuantitativamente el sustrato de partida (98 % de **11a**, entrada 8). Esto demuestra que **11a** es estable en condiciones fuertemente básicas. Por último, se evaluó el efecto de un aceptor de electrones, *m*-DNB, observando inhibición parcial de la reacción (35 % de **7a**, entrada 9 vs 63 %, entrada 4). Estas pruebas mecanísticas, indican que la reacción requiere luz para que ocurra y que la misma ocurre a través de un mecanismo que involucra TE, evidenciado por la inhibición en presencia de un aceptor de electrones.

Tabla 4.1: Reacciones fotoestimuladas de **11a**^a

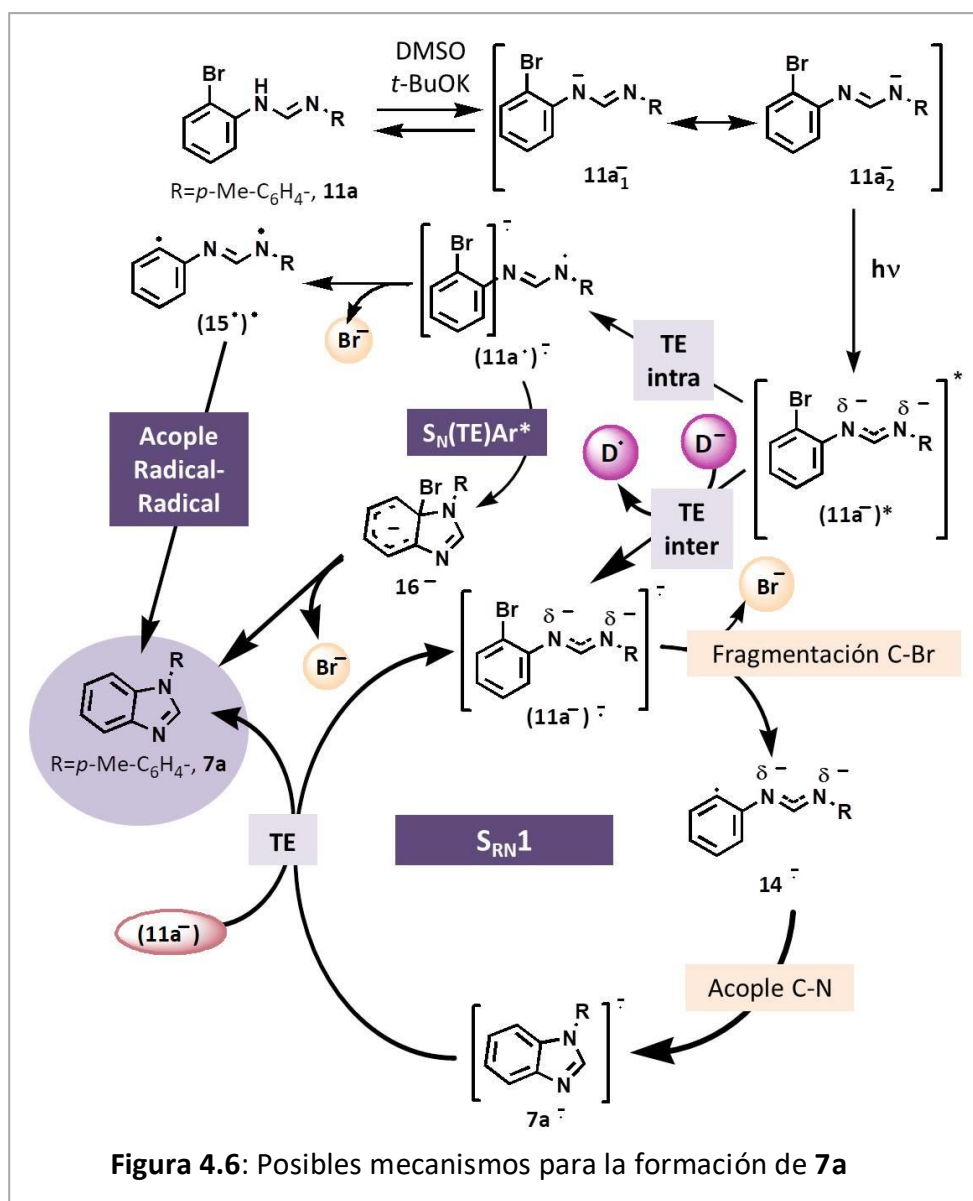
							
Entr	11a, (%) ^b	Condiciones				Producto, 7a, (%) ^b	Br ⁻ , (%) ^c
		Solvente	<i>t</i> -BuOK (equiv)	Aditivo (equiv)	hν, t(h)		
1	4	DMSO	2	---	hν, 3 h	40	63
2	3	DMSO	3	---	hν, 3 h	28	53
3	10	DMSO	4	---	hν, 3 h	12	63
4	2	DMSO	2	---	hν, 5 h	63	88
5	---	DMSO	3	Pinacolona (1)	hν, 3 h	41 ^d	54
6 ^e	3	DMSO	2	---	hν _{LED} , 24 h	55	90
7 ^f	---	NH ₃ (liq)	2	---	hν, 5 h	20	96
8	98	DMSO	2	---	Osc., 5 h	---	< 15
9	42	DMSO	2	<i>m</i> -DNB (0,3)	hν, 5 h	35	n.d.

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado, en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de ioduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). Reacción en DMSO: Temp= 40 °C, [**11a**]= 0,1 M. ^bRendimiento cuantificado por CG empleando el método del estándar interno. ^cLos porcentajes de bromuros se determinaron potenciométricamente con una solución previamente estandarizada de AgNO₃. ^dRendimiento aislado. ^eReacción llevada a cabo empleando irradiación con luces LED azul (λ_{max}em= (482 ± 10) nm), trabajando a 3 W de potencia y 700 mV de corriente. ^fReacción en NH₃: Temp= - 33 °C, [**11a**]= 1,33 mM.

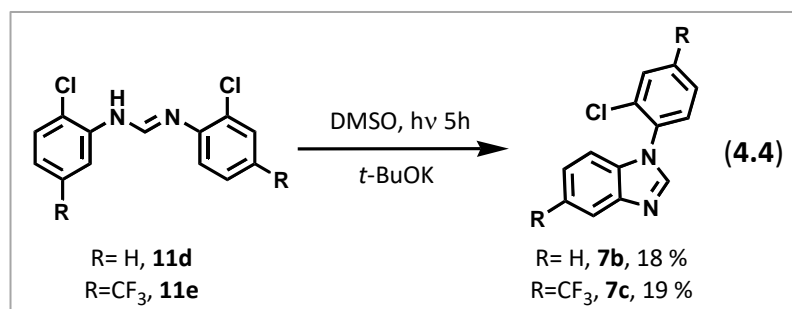
Con los resultados experimentales hasta aquí presentados, se plantean mecanismos que involucran TE para la formación del heterociclo **7a** (Figura 4.6). Inicialmente, **11a** sufre una reacción ácido-base para formar el anión derivado (**11a⁻**), el cual se puede representar principalmente con dos estructuras de resonancia **11a₁⁻** y **11a₂⁻** (Figura 4.6). Este anión, puede ser excitado mediante las distintas fuentes de fotoestimulación empleadas para formar (**11a⁻**)^{*}. Este último, lleva a cabo la TE, la cual puede ser de naturaleza intermolecular, donde requiere la presencia de un donador (D) o intramolecular. En caso que el proceso de TE sea intermolecular (**11a⁻**)^{*}, recibiría un electrón, para formar el dianión radical (**11a⁻**)^{•-}. La posterior fragmentación a nivel del enlace C-Br conduciría a la formación del radical anión distónico **14^{•-}**.^c Este último intermediario, puede llevar a cabo el acople intramolecular C-N para dar el radical anión del producto cíclico **7a^{•-}**. Una TE final a **11a⁻** cierra el ciclo de propagación y genera el producto final observado en la reacción, el bencimidazol **7a**. Este mecanismo corresponde a una S_{RN}1 en su versión intramolecular. La otra posibilidad consiste en, un proceso de TE intramolecular, donde se formaría el intermediario dirradical anión (**11a^{•-}**)^{•-}. Esta última especie, tiene dos posibles alternativas. La primera de ellas consiste en, fragmentar como primer paso para dar el dirradical (**15[•]**)[•] que, por colapso dirradical, conduciría al producto **7a**. O bien, acoplar primero, generar el intermediario **16⁻** que, por pérdida de Br⁻, generaría el producto **7a** (Figura 4.6).²²

Para identificar el posible mecanismo se plantea desarrollar cálculos teóricos que brinden información de los caminos de reacción. Asimismo, un posterior estudio fotofísico y/o fotoquímico se puede llevar a cabo para justificar el mecanismo planteado.

^c Este intermediario puede abstraer un hidrógeno del solvente para dar el producto reducido, no observado experimentalmente, pero que puede descomponerse en el medio de reacción para dar la 4-metil-anilina **13a**, detectada al finalizar la reacción.



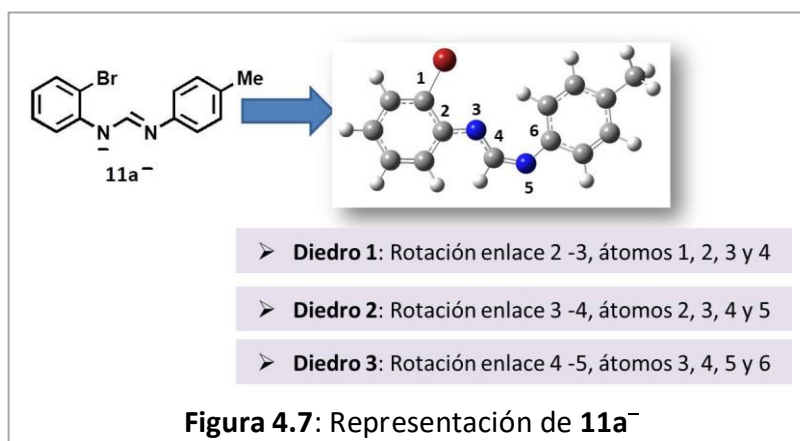
Las restantes formamidas **11d-e**, se sometieron a las condiciones antes optimizadas (DMSO, *t*-BuOK, *hν* 5h) obteniendo en ambos casos el bencimidazol con retención de un halógeno, con rendimientos aislados cercanos al 20 % (18 % para **7b** y 19 % para **7c**, Ec.4.4). Una optimización de condiciones futuras permitiría incrementar los rendimientos obtenidos para los *N*-aril-bencimidazoles de interés.



La retención de un átomo de cloro en el producto puede ser indicativo de un mecanismo de TE intramolecular, o bien que el radical anión del producto de C-N ciclización no fragmenta a nivel del segundo átomo de cloro. Los productos obtenidos pueden ser sustratos de otras futuras reacciones, dado que aún conservan un grupo saliente (Cl) en su estructura.

4.4.3 ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA ARILACIÓN INTRAMOLECULAR C-N

Para complementar el estudio mecanístico, se realizaron los primeros cálculos teóricos para conocer el mecanismo involucrado en la arilación intramolecular C-N fotoinducida de *o*-halo-aril-formamidinas **11**. Los cálculos se llevaron a cabo empleando DFT con el funcional B3lyp y la base 6-31+G*, a su vez, el efecto del solvente se incluyó con el modelo de solvente continuo PCM para el DMSO. El punto de partida de este estudio, fue el anión **11a⁻** (Figura 4.7), el cual posee 3 ángulos diedros de importancia que unen los átomos 1 - 6. Realizando el análisis de los distintos diedros se determinó que el diedro que interconvertía con menor energía era el diedro 1, el cual implica la rotación sobre el enlace 2 - 3 (E_a para la rotación del diedro 1= 2,9 kcal/mol), los restantes diedros interconvierten con mayores E_a (5 kcal/mol para el diedro 2 y 6 kcal/mol para el diedro 3).^D



La búsqueda conformacional del anión **11a⁻** arrojó dos mínimos entorno al diedro 1, **11a₁⁻** y **11a₂⁻**. El primero de ellos (**11a₁⁻**) posee un diedro 1= 149° (disposición tipo *trans*, Figura 4.8) y corresponde al conformero de menor energía, 2,3 kcal/mol más estable que su análogo **11a₂⁻**. Este último, tiene un diedro 1= 58° (disposición tipo *cis*, Figura 4.8).

^D Inicialmente el análisis del diedro de menor energía de interconversión se realizó utilizando un método de cálculo semiempírico (AM1), las E_a se recalcularon con B3lyp/ 6-31+G* (PCM-DMSO).

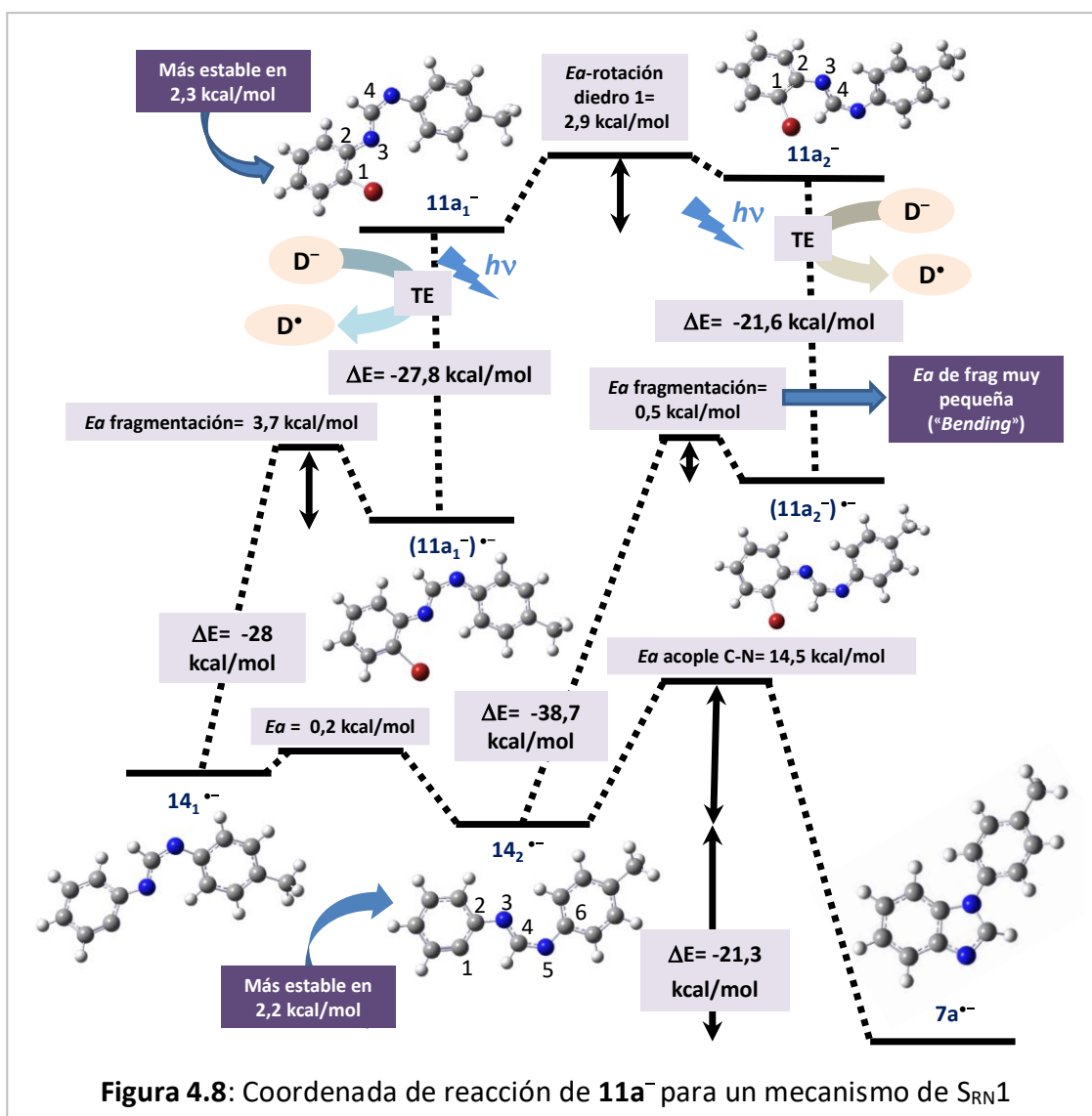
Ambos aniones (**11a₁⁻** y **11a₂⁻**), tras fotoestimulación y recibir un electrón desde una especie donadora (D) (TE intermolecular) formarían los correspondientes radicales dianiones, (**11a₁⁻•⁻**) y (**11a₂⁻•⁻**). En ambos casos, los dianiones radicales son estables y lograron ser caracterizados en la superficie de energía potencial. Cabe destacar que, la formación de estos intermediarios reactivos es exotérmica en: -27,8 kcal/mol para (**11a₁⁻•⁻**) y -21,6 kcal/mol para (**11a₂⁻•⁻**).

A continuación, los radicales dianiones, (**11a₁⁻•⁻**) y (**11a₂⁻•⁻**), pueden fragmentar para dar los correspondientes radicales aniones distónicos, **14₁^{•-}** y **14₂^{•-}**. Para (**11a₂⁻•⁻**) la fragmentación ocurre con una *E_a* muy baja (0,5 kcal/mol), a través de un *bending* característico de una TE al enlace C-Br, para dar el radical anión distónico **14₂^{•-}**. Este proceso es exotérmico en -38,7 kcal/mol. Por su parte, partiendo del radical dianión (**11a₁⁻•⁻**), éste genera el correspondiente radical anión distónico **14₁^{•-}**, con una mayor *E_a* (3,7 vs 0,5 kcal/mol) y a través de un proceso menos exotérmico (-28 vs -38,7 kcal/mol) (Figura 4.8).

En caso de formarse el radical anión distónico **14₁^{•-}**, éste puede interconvertir al radical anión distónico **14₂^{•-}**, prácticamente espontáneamente (*E_a* de 0,2 kcal/mol). La especie **14₂^{•-}** es más estable que su análogo conformacional, **14₁^{•-}**, en 2,2 kcal/mol y sería el intermediario responsable de llevar a cabo la ciclización intramolecular C-N (*E_a* para el acople= 14,5 kcal/mol).^E La ciclización conduciría a la formación del radical anión conjugado **7a^{•-}**, proceso que resulta exotérmico en -21,3 kcal/mol. El radical anión conjugado del producto **7a^{•-}**, por TE final a **11a⁻** cerraría el ciclo de propagación y generaría el producto final, el bencimidazol **7a**.

El mecanismo hasta aquí estudiado corresponde a una S_{RN}1 en su versión intramolecular. Estudios posteriores de otros mecanismos, a través de procesos de TE intramolecular, permitirán comparar las distintas coordenadas de reacción posibles. Asimismo, mediante cálculos teóricos se estudiará lo observado con las formamidinas **11d-e**, las cuales retienen un átomo de cloro en el producto, ya que este hecho puede brindarnos información sobre la naturaleza de la TE.

^E Probablemente, un análisis posterior del acople intramolecular C-N de la especie **14₂^{•-}** muestre algún intermediario posterior, el cual puede surgir por rotación de los diedros 2 ó 3.



4.5 CONCLUSIONES PARCIALES Y PROYECCIONES

En este capítulo, se presentan los primeros resultados obtenidos para la formación de bencimidazoles empleando una secuencia de reacciones de condensación de anilinas – arilación intramolecular C-N fotoinducido. De esta forma, se describió una estrategia sintética novedosa, la cual permitió la obtención de tres *N*-aril-bencimidazoles con rendimientos del 18 al 63 %. Es importante destacar que, la reacción fotoestimulada puede ser llevada a cabo en condiciones de luz visible (LED azul), medioambientalmente más amigables. Asimismo, se llevaron a cabo las primeras pruebas mecanísticas del sistema y se plantearon los distintos mecanismos probables de TE. Los primeros cálculos teóricos realizados muestran que un

mecanismo de $S_{RN}1$ puede ocurrir, sin embargo, un posterior análisis de factores estructurales nos permitirán describir completamente la coordenada de reacción involucrada.

A modo de proyecciones, se puede plantear la síntesis de diferentes formamidas precursoras con distintos GDE y GTE para determinar los alcances y las limitaciones de esta nueva estrategia. Por último, un diseño teórico-experimental permitirá complementar el estudio sintético para diseñar futuros precursores de reacción.


4.6 AGRADECIMIENTOS

Al Lic. Andrés G. Teobaldi por su colaboración en este capítulo de tesis.

4.7 REFERENCIAS

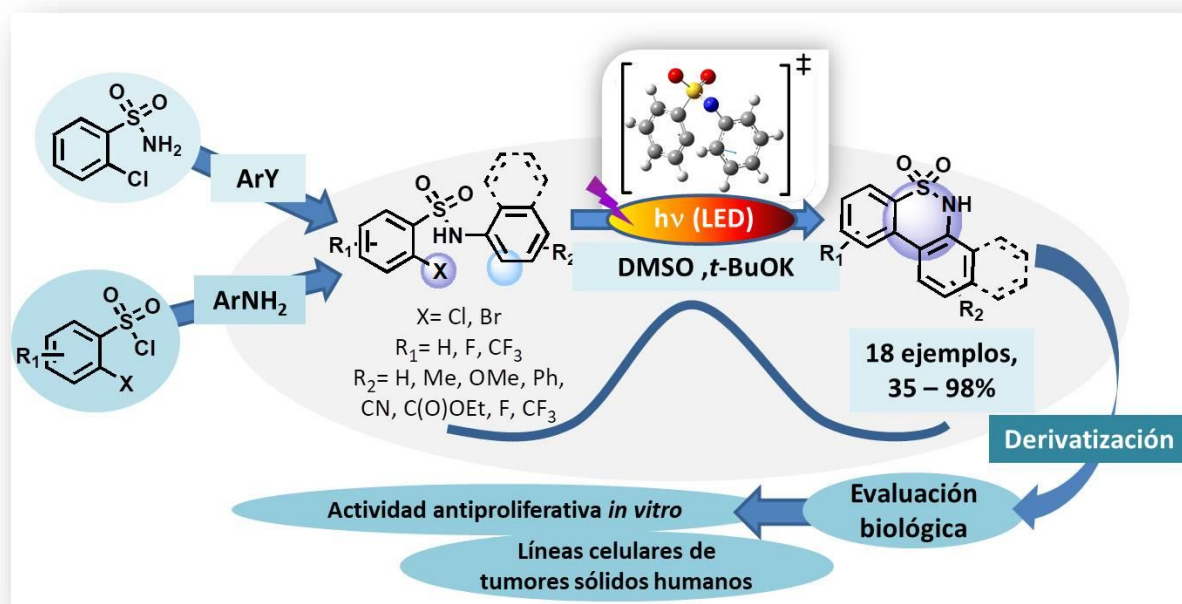
- ¹ (a) McKellar, Q. A.; Scott, E. W. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **1990**, *13*, 223-233. (b) Spasov, A. A.; Yozhitsa, I. N.; Bugaeva, L. I.; Anisimova, V. A. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 232-242. (c) Rossignol, J. F.; Maisonneuve, H. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1984**, *78*, 135-141. (d) Patil, A.; Ganguly, S.; Surana, S. *Rasayan J. Chem.* **2008**, *1*, 447-452. (e) Dubey, A. K.; Sanyal, P. K. *Online Vet. J.* **2010**, *5*, 63-72. (f) Boiani, M.; Gonzalez, M. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-422. (g) Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 269-289.
- ² Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208-6236.
- ³ Liu, Lx. *N. Engl. J. Med.* 1996, *334*, 1178-1184.
- ⁴ McTavish, D.; Buckley, M. M. T.; Heel, R.C. *Drugs.* **1991**, *42*, 138-170.
- ⁵ Keating, M. J.; Bach, C.; Yasothan, U.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 473-474.
- ⁶ (a) Wright, J. B. *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397-431. (b) Mohamed, A. A. B.; Badria, F. A.; Maarouf, A. R.; Abdel-Aziz, N. I.; ElSenduny, F.; Abdel-Aziz, A. M.; Bayomi, S. M.; *J. App. Pharm. Sci.* **2017**, *7*, 206-214. Y referencias allí citadas.
- ⁷ Otros métodos no descriptos: (a) Brain, C. T.; Brunton, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1893-1896. (b) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6814-6824. (c) Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 716-722. (d) Xiao, Q.; Wang, W.; Liu, G.; Meng, F.; Chen, J.; Yang, Z.; Shi, Z. *Chem.- Eur. J.* **2009**, *15*, 7292-7299. (e) Wray, B. C.; Stambuli, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4576-4580. (f) Deng, X.; Mani, N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 680-688. (g) Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M. A.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8719-8733. (h) Sadig, J. E. R.; Foster, R.; Wakenhut, F.; Willis, M. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9473-9480. (i) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *Synlett.* **2009**, 569-573. (j) Sharghi, H.; Aberi, M.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2380-2386.

- ⁸ Lin, S.-Y.; Isome, Y.; Stewart, E.; Liu, J.-F.; Yohannes, D.; Yu, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2883-2886. Y referencias allí citadas.
- ⁹ Chari, M. A.; Shobha, D.; Sasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5575-5578.
- ¹⁰ Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7509-7512.
- ¹¹ Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2598-2601.
- ¹² Otros método no descripto: Hirano, K.; Biju, A. T.; Glorius, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9570-9572.
- ¹³ Evindar, G.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 133-136.
- ¹⁴ Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1932-1934.
- ¹⁵ Baars, H.; Beyer, A.; Kohlhepp, S. V.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 536-539.
- ¹⁶ Budén, M. E.; Dorn, V. B.; Gamba, M.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2206-2218.
- ¹⁷ Guerra, W. D.; Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Barolo, S. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 928-941.
- ¹⁸ Barolo, S. M.; Wang, Y.; Rossi, R. A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 5487-5494.
- ¹⁹ Procedimiento reportado en: Kuhn, K. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075-2077.
- ²⁰ Vargas-Hernandez, C.; Rengifo, M. A. *Scientia et Technica.* **2012**, 2, 66-70.
- ²¹ Anastas, Paul T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694.
- ²² Terrier, F. *The S_NAr Reactions: Mechanistic Aspects en Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. **2013**, 1-80.



**Capítulo V:
Síntesis, derivatización y
actividad biológica de
dibenzotiacinas**

RESUMEN



En este capítulo, se reporta una ruta sintética novedosa para preparar dibenzotiacinas o dibenzosultamas. Esta estrategia involucra la formación de *N*-aril-2-halobencenosulfonamidas vía catálisis con Cu o sustitución de grupo sulfonilo. Los precursores así obtenidos conducen a la formación del heterociclo deseado, a través de un mecanismo de arilación intramolecular C-C fotoinducido, en condiciones libres de metales de transición y medioambientalmente amigables (empleo de luces LED). La reacción fotoestimulada exhibe buena tolerancia a distintos grupos funcionales con rendimientos de moderados a excelentes (35 - 98 %). Algunos aspectos mecanísticos fueron inspeccionados mediante cálculos teóricos para justificar que interviene un mecanismo de $\text{S}_{\text{RN}}1$.

A su vez, se estudió la reactividad del heterociclo sintetizado empleando reacciones de derivatización y/o funcionalización. Estas permitieron generar complejidad estructural y bloques constructores para futuras modificaciones.

Los compuestos sintetizados fueron testeados biológicamente llevando a cabo medidas de actividad antiproliferativa en líneas celulares de tumores sólidos humanos. Con estos datos se realizaron relaciones estructura-actividad preliminares, de las cuales se identificó un compuesto líder, el cual presenta una excelente actividad antiproliferativa frente a todas las líneas celulares estudiadas, con valores de GI_{50} en el rango de 2 a 4,7 μM , comparable a drogas estándar.

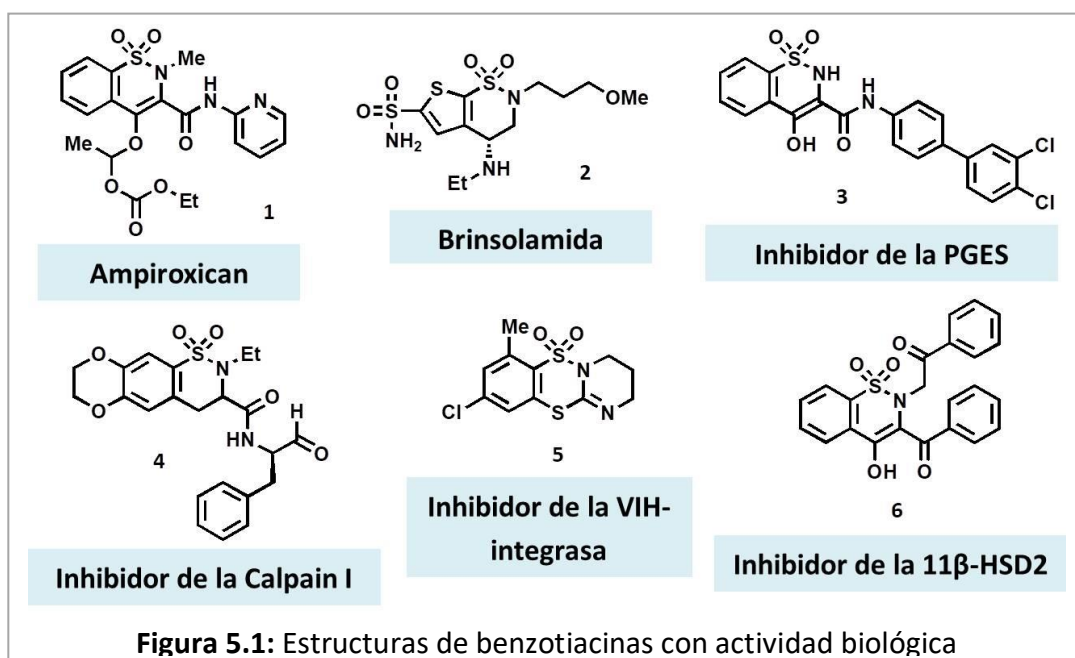
TABLA DE CONTENIDOS

5.1. Introducción	151
5.2 Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos	152
5.3 Anticancerígenos	154
5.4 Antecedentes de síntesis de dibenzotiacinas	156
5.5 Objetivos específicos	159
5.6 Resultados y discusión	161
5.6.1 Síntesis de precursores: <i>N</i> -aril- <i>o</i> -halo-sulfonamidas	161
5.6.1.1 Síntesis a través de catálisis con Cobre	161
5.6.1.2 Síntesis mediante sustitución de grupo sulfonilo	164
5.6.2 Síntesis de dibenzotiacinas	167
5.6.2.1 Fotoestimulación empleando luces LED	176
5.6.3 Estudio computacional	178
5.6.4 Derivatización de dibenzotiacinas	181
5.6.5 Evaluación biológica de dibenzotiacinas y derivados	184
5.6.5.1 Ensayos de actividad antiproliferativa	186
5.7 Conclusiones	192
5.8 Agradecimientos	196
5.9 Referencias	196

5.1. INTRODUCCIÓN

Las sulfonamidas y sus derivados son conocidos como “drogas sulfas” y son ampliamente empleadas en medicina.¹ Esta familia es una importante estructura orgánica en el campo del descubrimiento de fármacos.² Las sulfonamidas están presentes en numerosos agentes farmacológicos que poseen actividad como antibacterianos, diuréticos, hipoglucémicos, anti-anhidrasa carbónica y antitiroideos, entre otras.³

Por su parte, las sulfonamidas cíclicas, también llamadas sultamas, son un importante núcleo presente en numerosos compuestos biológicamente activos.⁴ Un ejemplo son los oxicanes (ampiroxican **1**, Figura 5.1), los cuales son una amplia familia de agentes antiinflamatorios no esteroideos. Otro ejemplo, es la brinsolamida **2** (Figura 5.1), muy importante en el tratamiento del glaucoma.⁵ A su vez, compuestos con el núcleo de la benzotiacina dióxido o benzosultama exhiben propiedades inhibitorias contra una amplia variedad de enzimas, como ser: la prostaglandina E sintasa (PGES) (**3**, Figura 5.1),⁶ calpain I (**4**, Figura 5.1),⁷ VIH-integrasa (**5**, Figura 5.1),⁸ o la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11 β -HSD2) (**6**, Figura 5.1),⁹ entre otras.



5.2 DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS BASADO EN FRAGMENTOS

Como hemos discutido anteriormente, los heterociclos han representado estructuras muy valiosas en el área de la química medicinal, tal como se describió previamente con las benzotiacinas.⁴ Por tal razón, se han desarrollado distintas tecnologías que permiten la obtención de derivados de heterociclos con potencial actividad biológica. Una de estas tecnologías empleadas es el diseño de fármacos basado en fragmentos o DFBF (FBDD, siglas en inglés de Fragment-Based Drug Discovery).

El DFBF es un concepto que se aplica en el área de la farmacología, la biotecnología y la industria farmacéutica para la generación de compuestos líderes^A que conduzcan al descubrimiento de nuevos fármacos.¹⁰ Este concepto, se ha desarrollado con éxito y ha permitido generar compuestos que actualmente se encuentran bajo ensayos clínicos.¹¹

Para el DFBF, el principal desafío es la obtención de moléculas pequeñas, de masas molares entre 140 y 230 g/mol, que mediante posteriores modificaciones estructurales conduzcan a la obtención de compuestos líderes. El menor tamaño de las moléculas iniciales implica que el espacio químico es fácilmente modificable y esto brinda mayor posibilidad de encontrar compuestos biológicamente activos.¹² Como principal desventaja podemos decir que, mientras más pequeño es el fragmento, menor suele ser la afinidad con una determinada proteína, como ser una enzima. El diseño y la obtención de nuevos fragmentos suele ser un trabajo interdisciplinario que involucra la química orgánica, la química medical, la química farmacéutica y la química computacional.

Para ser empleados en la tecnología del DFBF, un nuevo y potencial fragmento debe reunir algunas características que se describen a continuación:¹³

- ✓ **Reconocimiento molecular:** El fragmento debe contener algún grupo que le permita cierta afinidad con una determinada proteína.
- ✓ **Vectores sintéticos:** Posibilidad de generar sintéticamente variedad estructural, incluso generar tridimensionalidad en la molécula

^A Compuesto líder es una molécula prototipo que tiene la actividad biológica deseada y cumple con las características exigidas por el perfil farmacológico.

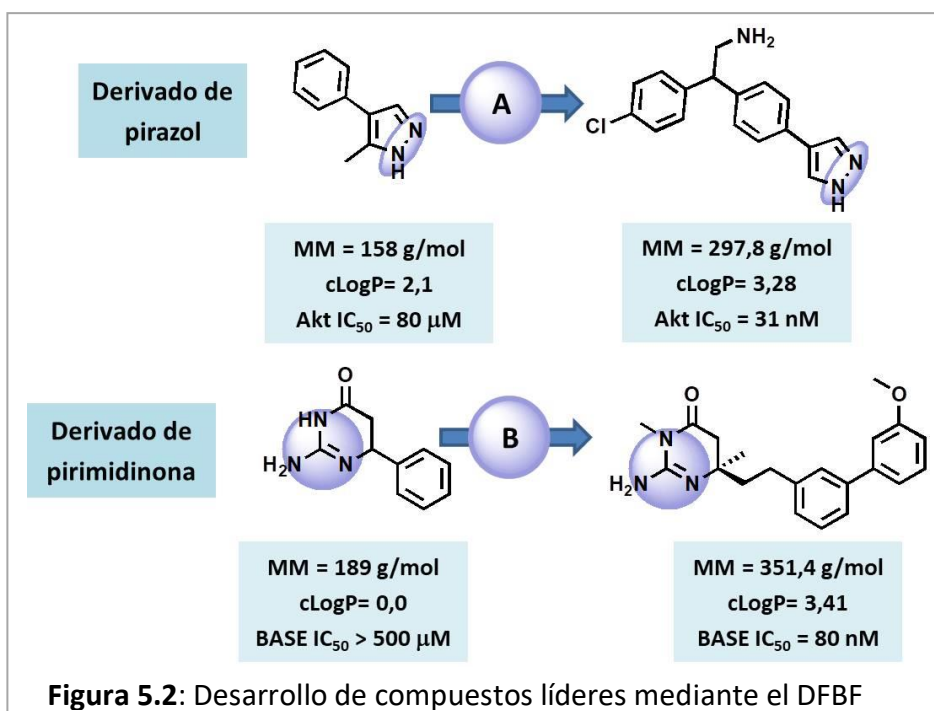
- ✓ **Propiedades fisicoquímicas adecuadas:** Masa molar (MM): 140 - 230 g/mol. Átomos distintos de hidrógeno: 10 - 16. Lipofilicidad (CLogP): 0,0 - 2,0. Preferentemente soluble en soluciones acuosas o soluciones acuosas con un 5 % de DMSO. Estabilidad en solución > 24 horas. Eliminar la presencia de grupos altamente reactivos o que se agreguen en solución.
- ✓ **Valor sintético:** Compuestos que puedan obtenerse a partir de sustratos comerciales y en cantidades de 50 - 100 mg en menos de cuatro pasos de síntesis.

En este punto, es importante, definir a un farmacóforo como el conjunto de factores estéricos y electrónicos que debe poseer una molécula para asegurar la óptima interacción supramolecular con un blanco biológico específico (una proteína, por ejemplo) y generar (o inhibir) una dada respuesta biológica.¹⁴ Actualmente, existe información de la interacción de numerosas moléculas orgánicas con una amplia gama de proteínas, lo cual ha surgido de técnicas experimentales (como la cristalografía rayos-X) o computacionales (estudios de relaciones cuantitativas estructura actividad, QSAR y *docking* molecular).¹⁵

El objetivo final de la síntesis de un fragmento es incrementar la afinidad de unión con una proteína y obtener un compuesto de elevada selectividad. Un factor crítico es el diseño y síntesis de compuestos que incorporen nuevos puntos de interacción. Al examinar un farmacóforo es posible identificar potenciales interacciones y de esa forma incrementar la afinidad desde compuestos que tienen baja afinidad (rango milimolar, mM) hasta líderes con actividad inhibitoria en el orden nanomolar (nM) (Figura 5.2).¹⁶

De esta forma, empleando el concepto del DFBB, partiendo de un derivado del pirazol con actividad de 80 μ M frente a la proteína quinasa B (Akt) se puede obtener, por modificación estructural, un compuesto líder de actividad 31 nM (A, Figura 5.2).¹⁷ Otro ejemplo, es a partir de un derivado de pirimidinona, el cual inicialmente no presentaba actividad frente a proteasas aspárticas (inhibidores de la beta-secretasa, BACE1) que, tras su derivatización, genera un compuesto de alta afinidad por esta enzima, 80 nM (B- Figura 5.2).¹⁸

Tal como puede observarse en la Figura 5.2 los fragmentos empleados consisten en moléculas orgánicas pequeñas, heterociclos, que pueden modificarse mediante distintas reacciones. Es por esto que existe un creciente interés para el DFBB en desarrollar nuevos heterociclos potencialmente modificables que conduzcan a nuevos líderes biológicamente activos.



5.3 ANTICANCERÍGENOS

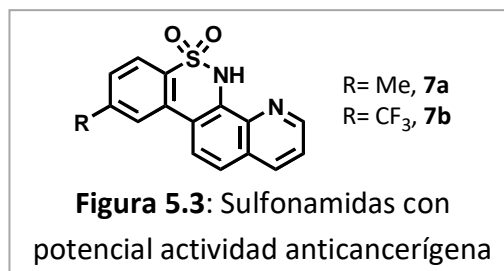
Para la química medicinal y la farmacología uno de los desafíos es generar compuestos químicos que tengan aplicaciones como anticancerígenos potentes y selectivos. El cáncer, hace referencia a un grupo de enfermedades de diversas causas (radiación, infecciones o virus, traumas, factores hereditarios, entre otras) donde se produce un crecimiento tisular debido a la proliferación continua y desordenada de células anormales. El crecimiento descontrolado de las células cancerosas exhibe distintos grados de consecuencias, generalmente produce tumores e invasión de tejidos sanos adyacentes. Los tipos de cáncer más comunes son el cáncer de mama, estómago, pulmón, cuello uterino y próstata.¹⁹

Los tratamientos más comunes involucran cirugía, quimioterapia, radioterapia o combinaciones de ellas. Los agentes anticancerígenos empleados en el tratamiento de esta enfermedad generan la muerte de las células cancerosas o modifican su crecimiento. La quimioterapia es una técnica que consiste en la aplicación de compuestos químicos que actúan por diferentes mecanismos contra el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas. Los mecanismos pueden actuar inhibiendo la iniciación, promoción, progresión y metástasis de las células cancerosas; procesos que también pueden matar a las células normales del organismo (toxicidad).

Después de la década del 1970, la quimioterapia es la estrategia clínica más utilizada contra numerosos tipos de cáncer.²⁰ A pesar de su eficacia limitada y la marcada toxicidad (efectos secundarios no deseados) de los compuestos químicos administrados, la quimioterapia tiene un papel significativo en el tratamiento clínico del cáncer, reduciendo la mortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Es importante remarcar que, actualmente, ya existen antineoplásicos de origen sintético empleados en quimioterapia.²¹ En este contexto, existe un creciente interés por diseñar y sintetizar moléculas potentes y selectivas que mejoren la terapia actual.

Con la finalidad de detectar moléculas con potencial actividad antitumoral, se emplea la evaluación de la actividad citotóxica en células tumorales humanas, como método de prueba de productos de diferente origen. Este estudio, es un componente importante para la selección y desarrollo de nuevos fármacos antitumorales. Respecto a ellos, en los últimos años, los ensayos que emplean líneas celulares derivadas de neoplasias humanas son una alternativa al empleo de animales de laboratorio. Esto ha permitido la búsqueda de nuevos principios activos, siendo una técnica sensible y sencilla.²²

Se han reportado en literatura un extenso número de sulfonamidas con sustancial actividad como antitumorales, tanto *in vitro* como *in vivo*.²³ Particularmente, las sulfonamidas tetracíclicas derivadas de la quinolina, **7a** y **7b** (Figura 5.3), tienen un papel activo en la regulación del factor nuclear kappa-B (NFκB).²⁴ Este factor nuclear es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y se ha convertido en un *target* farmacológico para el estudio de inflamaciones crónicas, enfermedades neurodegenerativas y ciertos tipos de cáncer.²⁵



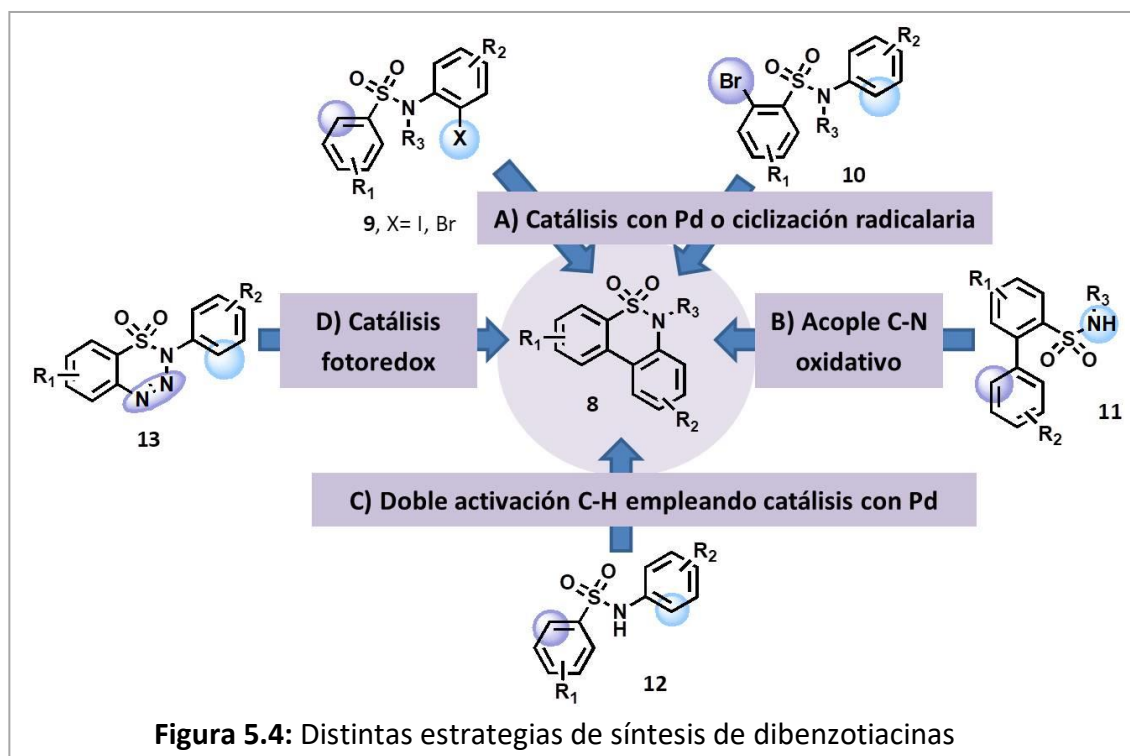
Asimismo, existe un creciente número de estudios relacionados a la derivatización de numerosas sulfonamidas, principalmente acíclicas, dada su relevancia farmacológica.²⁶ Estos estudios, tal como se mencionó previamente, pueden ser enmarcados en el DFBF, donde la optimización del espacio químico permite la modulación del fragmento y la generación de un compuesto líder cabeza de serie para posteriores estudios biológicos.

5.4 ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE DIBENZOTIACINAS

Dada la relevancia farmacológica y el creciente interés en química medicinal de las sulfonamidas, se han desarrollado numerosos protocolos de síntesis para obtener este importante heterociclo.²⁷

Particularmente en este capítulo, se discutirán los aspectos más relevantes para la obtención de dibenzotiacinas **8**. Se hará hincapié en aquellas metodologías de síntesis que involucren mecanismos intramoleculares, las cuales consisten en estrategias similares a nuestro sistema de estudio.

Los métodos de síntesis de **8** más representativos se esquematizan en la Figura 5.4 y corresponden a: catálisis con Pd o ciclización radicalaria de precursores como **9** o **10** (A, Figura 5.4), acople oxidativo C-N de **11** en condiciones libres de metales de transición (B, Figura 5.4), doble activación C-H /acople C-C de sustratos como **12** (C, Figura 5.4) o la catálisis fotoredox partiendo de 1,2,3,4-benzotriacinas **13** (D, Figura 5.4). Dichos métodos, se detallarán a continuación, clasificándolos dependiendo del tipo de reacción involucrada.



Uno de los métodos que posee mayor contribución a la síntesis de dibenzotiacinas es la catálisis con Pd. Su versión intramolecular vía acople C-C ha permitido obtener con éxito el heterociclo **8** empleando distintas aproximaciones sintéticas (Métodos 1-3, Figura 5.5). El

Método 1 constituye el primer antecedente descrito para la síntesis de **8**, el mismo corresponde a la ciclización C-C de precursores como **9**, donde el heterociclo se obtiene en rendimientos del 26 al 56 % ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, NaOAc, DMA a reflujo).²⁸ Por su parte, más recientemente, se ha descrito la doble activación C-H para obtener **8**, utilizando como sustratos de reacción *N*-aril-bencenosulfonamidas **12** (Método 2, Figura 5.5).²⁹ Este último método requiere de: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, un aditivo (AgOAc), *t*-BuOK (base), en la mezcla PivOH/AcOH como solvente a 130 °C. En estas condiciones se logran rendimientos desde 51 a 75 % para las dibenzotiacinas **8** (Figura 5.5). Por último, la arilación intramolecular C-C empleando precursores como **10**, bajo distintas condiciones experimentales permite la obtención de **8**, con muy buenos rendimientos (70 - 92 %, Método 3, Figura 5.5).³⁰ Dichas condiciones requieren de una fuente de Pd ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o un catalizador de Pd), en algunos casos ligandos (PPh_3 ó $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$), u otros aditivos (PivOH), una base (KOAc o Cs_2CO_3) y solvente a reflujo.

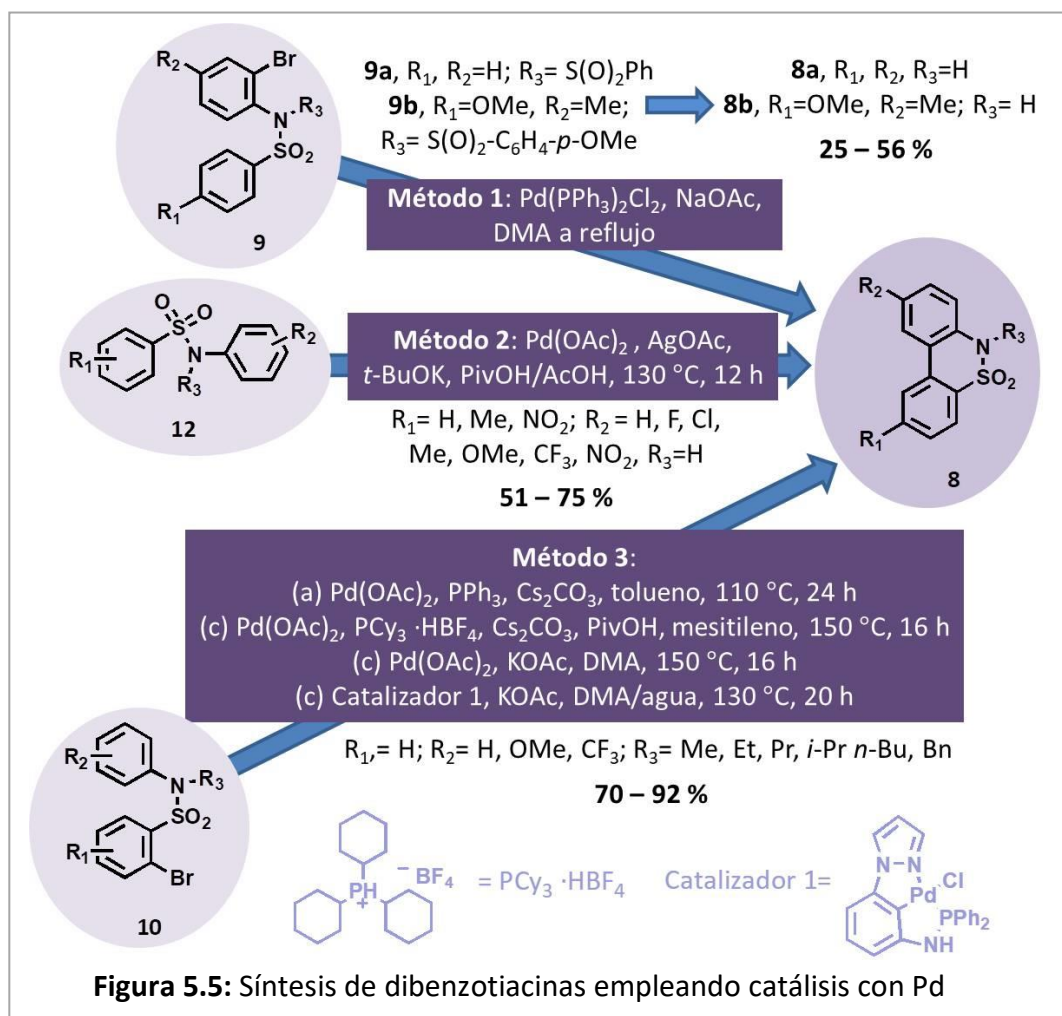
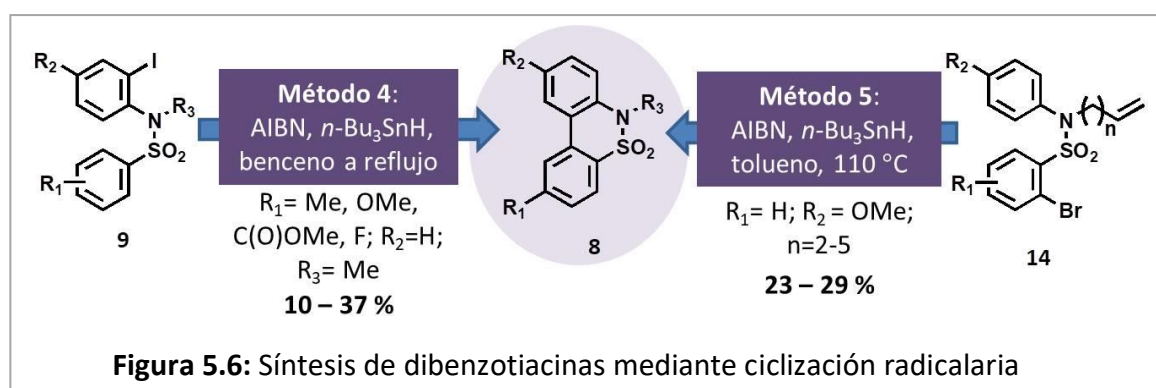


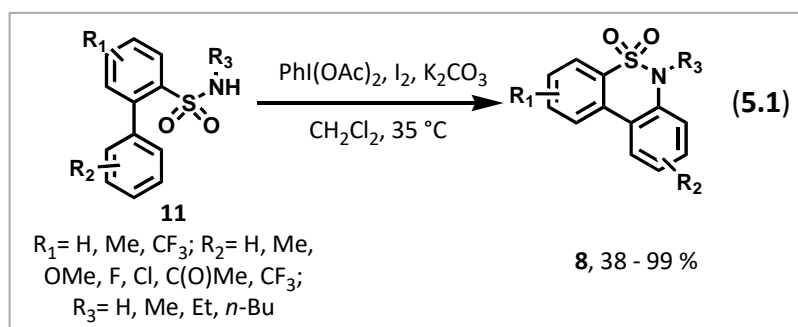
Figura 5.5: Síntesis de dibenzotiacinas empleando catálisis con Pd

Las ciclaciones radicalarias (Métodos 4 y 5, Figura 5.6), también han permitido la síntesis de dibenzotiacinas **8**. Sin embargo, estos protocolos se encuentran limitados por el

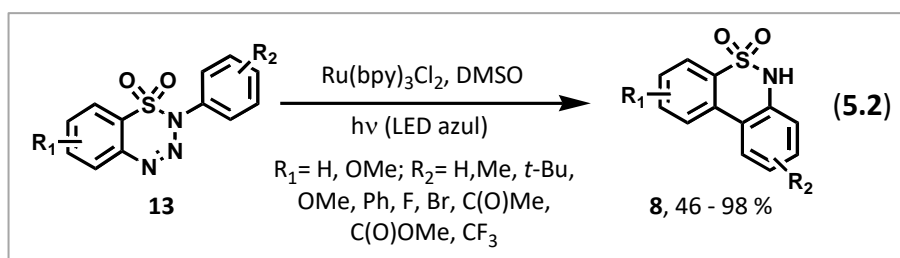
alcance sintético, los bajos rendimientos que se obtienen (no mayores al 40 %) y la competencia con otros productos, reducción y reordenamientos. En ambos métodos, se utiliza el *n*-Bu₃SnH, AIBN como iniciador en benceno o tolueno a reflujo. Particularmente, el Método 4 emplea precursores como **9** con distintos sustituyentes (GDE y GTE) para dar la 1,6-adición radicalaria y obtener el heterociclo **8** con rendimientos del 10 al 37 %.³¹ Por su parte, el Método 5 emplea sustratos como **14**, donde el radical, que se forma como intermediario, no reacciona con la doble ligadura, sino con el anillo aromático para dar los correspondientes productos **8**, con rendimientos de 23 a 29 % (Figura 5.6).³²



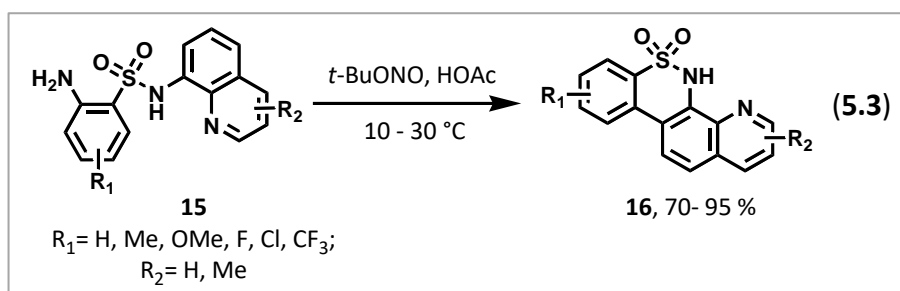
Otra estrategia sintética de dibenzotiacinas, reportada recientemente, involucra un acople intramolecular C-N en condiciones oxidativas, libres de metales de transición. En este protocolo, distintas *N*-alquil-bifenil-2-sulfonamidas **11**, reaccionan en presencia de PhI(OAc)₂, I₂ y K₂CO₃ en CH₂Cl₂ para generar las dibenzotiacinas **8**, con rendimientos que varían del 38 al 99 % (Ec. 5.1).³³



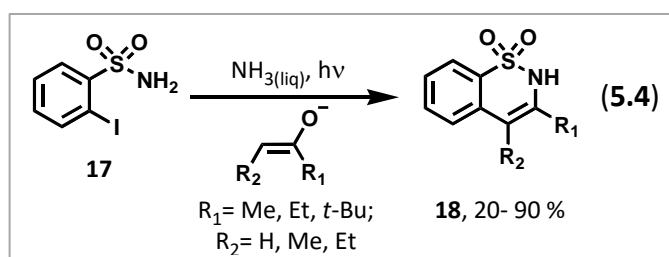
Recientemente, se propuso un nuevo protocolo para la síntesis de dibenzotiacinas mediante la catálisis fotoredox de 1,2,3,4-benzotriacinas **13**. La reacción fotoestimulada con luz LED azul de **13**, en presencia de un catalizador de Ru²⁺ (tris(bipiridina)RuCl₂, Ru(bpy)₃Cl₂), en DMSO, permitió la síntesis de **8** con muy buenos rendimientos (Ec. 5.2).³⁴



Otro antecedente consiste en el proceso *one-pot* secuencial de diazotación y ciclación del precursor **15** en presencia de *t*-butil-nitrito (*t*-BuONO) en AcOH. Esta estrategia ha permitido la síntesis de sultamas tetracíclicas fusionadas y funcionalizadas con muy buenos rendimientos (Ec. 5.3).³⁵



Por último, un antecedente importante de remarcar es la reacción de 2-iodo-bencenosulfonamida **17**, la cual en presencia de iones enolatos de cetonas alifáticas permite la formación de benzotiacinas **18** en condiciones de $S_{\text{RN}}1$. Las benzotiacinas sintetizadas, 3-sustituidas o 3,4-disustituidas, se obtienen con rendimientos de bajos a muy buenos, 20 - 90 % (Ec. 5.4).³⁶



5.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

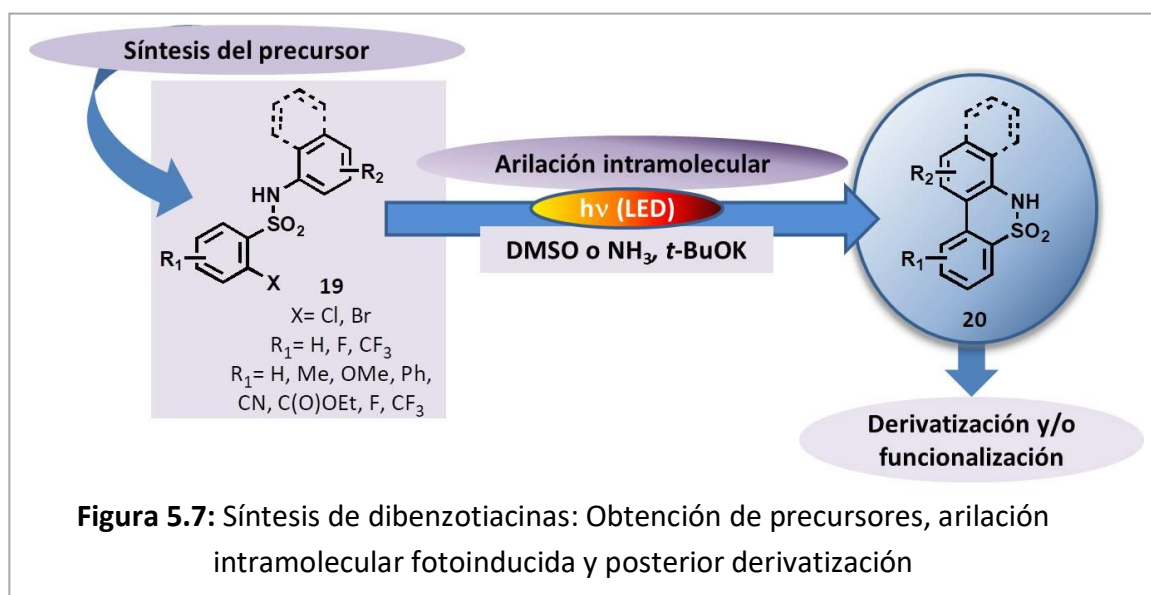
Si bien existen numerosas estrategias de síntesis de sulfonamidas cíclicas, el número de protocolos se reduce, si consideramos la obtención de dibenzotiacinas. En relación a estos últimos procedimientos, aún existen ciertas limitaciones a ser resueltas. Muchos de los protocolos involucran el empleo de metales de transición (Pd o Ru), aditivos de alta complejidad, costosos o tóxicos (como $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ o Bu_3SnH), bajos rendimientos debido a la

competencia con otras reacciones, o limitado alcance sintético. Por tales motivos, nos planteamos como objetivo desarrollar una novedosa estrategia de síntesis de dibenzotiacinas vía un acople intramolecular C-C fotoinducido, libre de metales de transición y partiendo de precursores de sencilla obtención.

Este nuevo protocolo de síntesis involucra, en primer lugar, la construcción de *N*-aril-*o*-halo-sulfonamidas **19**. Estos precursores, en condiciones de fotoestimulación y en presencia de *t*-BuOK como base, formarían las dibenzotiacinas **20** a través de una arilación intramolecular C-C (Figura 5.7). El alcance sintético de esta metodología se evaluará empleando distintos sustituyentes, tanto donadores como tomadores de electrones (GDE y GTE). A su vez, se estudiará el alcance sintético para obtener sulfonamidas tetracíclicas.

También, se evaluará el efecto de reemplazar las fuentes clásicas de fotoestimulación por luces LED, medioambientalmente más amigables. Asimismo, con un enfoque hacia la química verde, se examinarán distintos tratamientos post-reacción (*work-up*) que permitan reducir extensos pasos de purificación.

A su vez, el estudio sintético se complementará con un estudio mecanístico soportado por cálculos teóricos, donde los aspectos electrónicos y geométricos de la reacción de cierre de anillo se evaluarán mediante cálculos con DFT.



Como objetivo posterior a la síntesis de las dibenzotiacinas, nos planteamos llevar a cabo reacciones de derivatización y/o funcionalización del heterociclo mediante reacciones sencillas. Se realizará la evaluación biológica de los heterociclos sintetizados llevando a cabo medidas de actividad antiproliferativa en líneas celulares de tumores sólidos humanos.

Además, se explorarán las relaciones estructura - actividad (en el marco del DFBB) con el objetivo de identificar potenciales líderes.

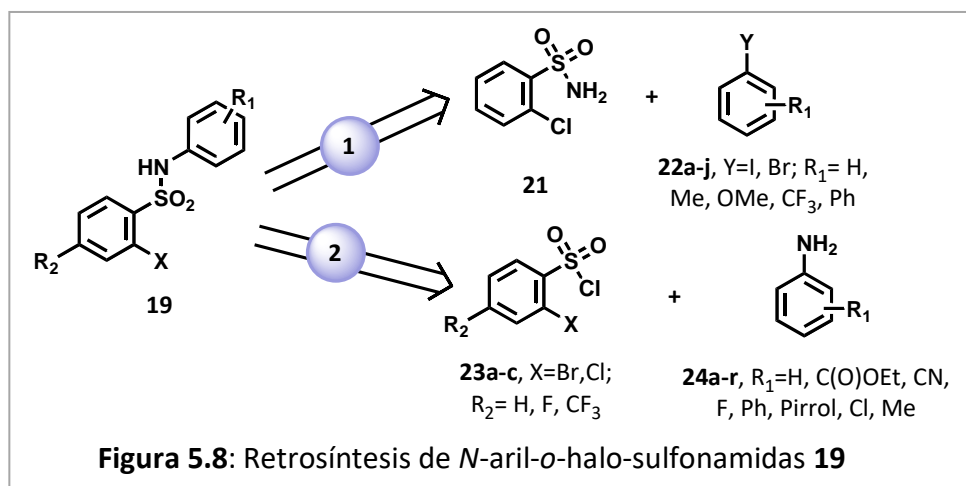
Los ensayos biológicos se desarrollaron en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” (IUBO-AG) y el Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN), dentro de la Universidad de La Laguna (ULL), Islas Canarias, España, bajo la dirección del Dr. José M. Padrón.

5.6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.6.1 SÍNTESIS DE PRECURSORES: *N*-ARIL-O-HALO-SULFONAMIDAS

Del análisis retrosintético se plantearon dos estrategias para obtener *N*-aril-*o*-halo-sulfonamidas **19** (Figura 5.8):

1. *N*-arilación catalizada por Cobre empleando 2-clorobencenosulfonamida **21** y distintos halogenuros de arilo **22**.³⁷
2. Sustitución de grupo sulfonilo entre un cloruro de bencenosulfonilo-*o*-halo sustituido **23** y una amina aromática **24**.³⁸




5.6.1.1 SÍNTESIS A TRAVÉS DE CATÁLISIS CON COBRE

La reacción de *N*-arilación catalizada con cobre fue optimizada empleando la reacción de acoplamiento cruzado entre 2-clorobencenosulfonamida **21** y iodobenceno (PhI, **22a**) como sustratos modelos. En dicha optimización, se evaluó la cantidad de halogenuro de arilo empleado (1,2 - 2 equiv), la cantidad de catalizador (5 - 10 mol % de CuI), el solvente (MeCN,

tolueno, DMF), la base (KOH, *t*-BuOK y K₂CO₃) y la temperatura de la reacción (entradas 1-9, Tabla 5.1). Del análisis de las condiciones ensayadas se encontró que las mejores condiciones requieren 2 equiv de PhI (**22a**), 10 mol% de CuI, 0,5 equiv de DMEDA, 3 equiv de K₂CO₃, en MeCN como solvente a 90 °C durante 18 h (entrada 5, Tabla 5.1). En estas condiciones se logró aislar la *N*-fenil-2-cloro-bencenosulfonamida (**19a**) en un 80%. A su vez, cabe destacar que es posible escalar la reacción (diez veces) sin afectar el rendimiento de la reacción (78%, entrada 5, Tabla 5.1).

Tabla 5.1: Optimización de la reacción de *N*-arilación catalizada por Cu^a

						
Entrada	Condiciones					19a, % ^b
	PhI, 22a (equiv)	CuI (mol %)	Solvente	Base	Temp (°C)	
1	1,2	5	MeCN	K ₂ CO ₃	70	15
2	1,2	5	MeCN	K ₂ CO ₃	90	25
3	1,2	10	MeCN	K ₂ CO ₃	90	40
4	1,5	10	MeCN	K ₂ CO ₃	90	(45)
5	2	10	MeCN	K ₂ CO ₃	90	82, (80), (78) ^c
6	2	10	MeCN	KOH	90	26
7	2	10	MeCN	<i>t</i> -BuOK	90	<5
8	2	10	Tolueno	K ₂ CO ₃	90	<5
9	2	10	DMF	K ₂ CO ₃	90	6
10 ^d	2	10	MeCN	K ₂ CO ₃	90 (MO)	5
11 ^d	2	10	MeCN	K ₂ CO ₃	120 (MO)	10

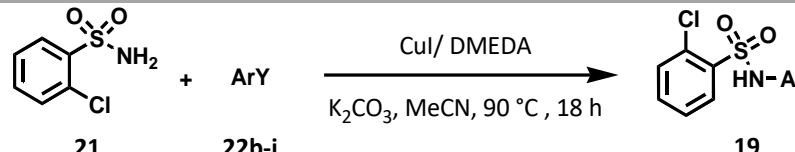

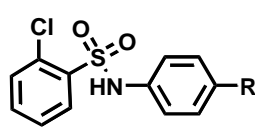



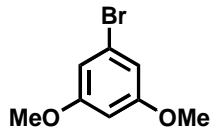
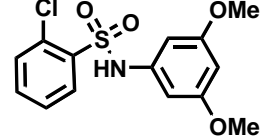
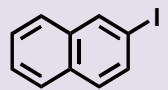
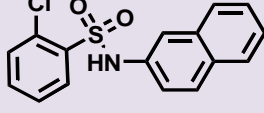
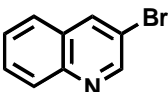
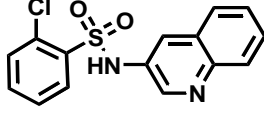
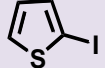
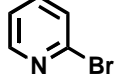
^aLas reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ empleando CuI como catalizador, DMEDA (*N,N'*-dimetiletilendiamina) como ligando (0, 5 equiv) y 3 equiv de base en 4 mL de solvente, [21]= 0,15 M. ^bRendimiento cuantificado por CG empleando el método del estándar interno. Los rendimientos aislados se encuentran informados entre paréntesis. ^cRendimiento aislado obtenido al escalar la reacción 10 veces. ^dReacción empleando calentamiento por microondas (MO) durante 30 min. La temperatura se controló con un máximo de potencia a 150 W (potencia fija).

La reacción optimizada fue ensayada empleando calentamiento por microondas (MO) durante 30 min (entradas 10 y 11, Tabla 5.1). Sin embargo, solo trazas del producto deseado

19a fueron obtenidas (entradas 10). Para esta reacción también se probó aumentar la temperatura a 120 °C, observando el mismo comportamiento (entrada 11).

En las condiciones previamente optimizadas, se procedió a extender el alcance de la reacción de *N*-arilación catalizada por Cu, empleando distintos halogenuros de arilo (ArY, **22**). De esta forma, la reacción procede satisfactoriamente con distintos ioduros de arilo con GDE y bromuros de arilo con GTE (**22b-e**, entradas 1-4, Tabla 5.2). En estos casos, se obtiene la correspondiente *N*-aril-2-cloro-bencenosulfonamida (**19b-e**) con buenos rendimientos aislados (50 - 62 %). Por otra parte, el 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (**22f**) logra reaccionar parcialmente, para generar el producto deseado **19f** con un rendimiento moderado del 35 % (entrada 5, Tabla 5.2).

Tabla 5.2: Alcance sintético de la reacción de *N*-arilación catalizada por Cu^a

				
Entrada	ArY, 22	Producto	19	% ^b
1	 Y= I, R= Me 22b		R= Me 19b	62
2	 Y= I, R= OMe 22c		R= OMe 19c	50
3	 Y= I, R= Ph 22d		R= Ph 19d	59
4	 Y= Br, R= CF ₃ 22e		R= CF ₃ 19e	51
5	 22f		19f	35
6	 22g		19g	78
7	 22h		19h	61
8	 22i	No reacciona		
9	 22j	No reacciona		

^aLas reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de N₂ empleando 10 mol% de CuI, 0, 5 equiv de DMEDA y 3 equiv de K₂CO₃ en 4 mL de MeCN a 90 °C durante 18 h, [21]= 0,15 M.

^bRendimientos aislados, tras llevar a cabo purificación por columna cromatográfica.

Es necesario destacar que este protocolo se extendió exitosamente hacia ArY con sistemas aromáticos más extendidos (2-iodonaftaleno **22g** y 3-bromo-quinolina **22h**), logrando obtener las *N*-aril-2-cloro-arilsulfonamidas **19g** y **19h** con rendimientos de 78 y 61 %, respectivamente (entradas 6 y 7, Tabla 5.2).

Finalmente, la reacción se ensayó con 2-iodotiofeno **22i** y 2-bromopiridina **22j**, como ArY. Sin embargo, en ninguno de estos casos se observó producto de *N*-arilación. Probablemente la presencia del halógeno en posición próxima al heteroátomo genera que el Cu se acompleje a estas posiciones y no permita que la reacción proceda.

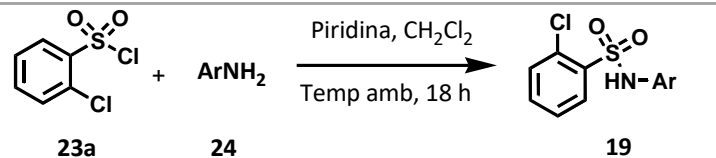
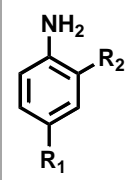
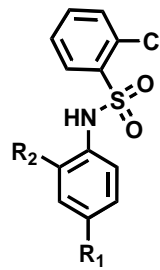
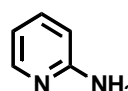
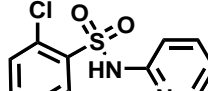
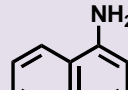
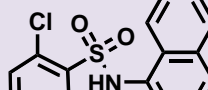
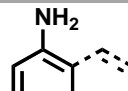
5.6.1.2 SÍNTESIS MEDIANTE SUSTITUCIÓN DE GRUPO SULFONILO

La segunda estrategia estudiada, para obtener los precursores de la reacción de cierre de anillo (**19**), consiste en una reacción entre un cloruro de bencenosulfonilo *o*-halo sustituido (**23**) y distintas aminas aromáticas **24** (Tabla 5.3, Figura 5.8). Las condiciones de reacción involucran el uso de piridina como base en CH₂Cl₂ como solvente a temperatura ambiente.³⁸ De esta forma, la reacción entre cloruro de bencenosulfonilo *o*-cloro sustituido **23a** y anilina **24a** conduce a la formación de *N*-fenil-2-cloro-bencenosulfonamida **19a**, con un excelente rendimiento (92 %, entrada 1, Tabla 5.3). El rendimiento de la reacción no se ve afectado al escalar la reacción diez veces (88%, entrada 1, Tabla 5.3).

La metodología se extendió exitosamente para obtener distintas *N*-aril-2-cloro-bencenosulfonamidas (**19i-n**) sustituidas con GTE (C(O)OEt, CN, F y Cl) y sustituidas en posición *o*- a la función NH (Ph y pirrol) con rendimientos de buenos a excelentes (51 – 93 %, entradas 2-7, Tabla 5.3). Contrariamente a lo observado para las aminas aromáticas, 2-bromo-4-(trifluorometoxi)-anilina **24h** no reacciona en las condiciones previamente descritas. Su reactividad no cambió aun cuando se utilizó piridina a reflujo (entrada 8, Tabla 5.3).³⁸

A continuación, se ensayó la reacción con otras aminas heterocíclicas y poliarílicas. Así, 2-aminopiridina (**24i**) reacciona únicamente en piridina a reflujo para dar la sulfonamida **19o** con un rendimiento del 30 % (entrada 9, Tabla 5.3). Por su parte, 1-naftilamina (**24j**) reacciona, en las condiciones inicialmente descritas, para dar el correspondiente producto **19p**, aislado en 77 % de rendimiento (entrada 10, Tabla 5.3).

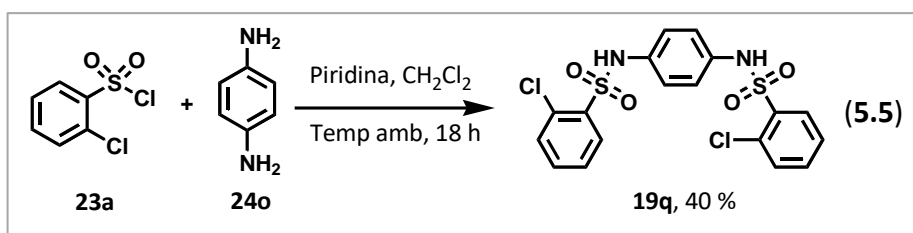
Tabla 5.3: Alcance sintético de la reacción de sustitución de grupo sulfonilo^a

					
Entrada	ArNH ₂ , 24		Producto	19	% ^b
1		R ₁ , R ₂ =H 24a		R ₁ , R ₂ =H 19a	92, 88 ^c
2		R ₁ =C(O)OEt, R ₂ =H 24b		R ₁ =C(O)OEt, R ₂ =H 19i	89
3		R ₁ =CN, R ₂ =H 24c		R ₁ =CN, R ₂ =H 19j	57
4		R ₁ =F, R ₂ =H 24d		R ₁ =F, R ₂ =H 19k	93
5		R ₁ =H, R ₂ =Ph 24e		R ₁ =H, R ₂ =Ph 19l	75
6		R ₁ =H, R ₂ =1 <i>H</i> -pirrol 24f		R ₁ =H, R ₂ =1 <i>H</i> -pirrol 19m	51
7		R ₁ =Cl, R ₂ =H 24g		R ₁ =Cl, R ₂ =H 19n	90
8 ^d		R ₁ =OCF ₃ , R ₂ =Br 24h		No reacciona	
9 ^d		24i		19o	30
10		24j		19p	77
12 ^d		24k	No reacciona		
13 ^d		24l			
14 ^d		24m			
15 ^d		24n			

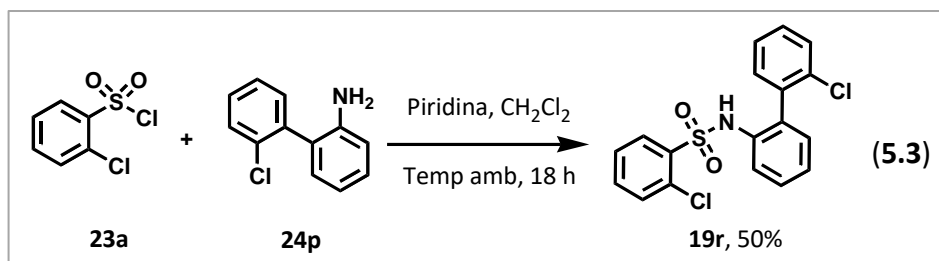
^aLas reacciones se realizaron empleando 1,2 equiv de amina **24**, 3 equiv de piridina en 1,2 mL de CH₂Cl₂ a Temp amb durante 18 h. [**23a**]= 0,5 M. ^bRendimientos aislados, tras llevar a cabo purificación por columna cromatográfica. ^cRendimiento aislado obtenido al escalar la reacción 10 veces. ^dReacción llevada a cabo en 1,2 mL de piridina a reflujo (115 °C) en la misma concentración de reactivos y durante el mismo tiempo.

Otras aminas heterocíclicas como 4-aminopiridina (**24k**), 4-amino-quinolina (**24l**), 2-amino-tiazol (**24m**) o 2-amino-benzo[*d*]tiazol (**24n**), no reaccionan en las condiciones empleadas, incluso al utilizar piridina a reflujo (entradas 12-15, Tabla 5.3).

Por su parte, con 1,4-diaminobenceno (**24o**) y dos equiv de **23a** fue posible obtener el producto de sustitución **19q**, el cual fue aislado en un 40 % de rendimiento (Ec. 5.5).



Además, partiendo de la amina 2-cloro-bifenil-2-amina (**24p**), se sintetizó con éxito la sulfonamida **19r**, con un rendimiento aislado del 50 % (Ec. 5.6).



Debido a la sencillez de esta metodología, y teniendo en cuenta los buenos resultados encontrados para la obtención de las *N*-aril-*o*-cloro-aril-sulfonamidas (**19**), se decidió extender la metodología hacia cloruros de sulfonilo sustituidos **23b-c** (Tabla 5.4). Con los cloruros de sulfonilo sustituidos se sintetizaron nuevos precursores de cierre de anillo. Se obtuvieron excelentes rendimientos con el cloruro de 2-cloro-4-fluor-bencenosulfonilo (**23b**) y anilina (**24a**) ó 4-metil-anilina (**24q**) (**19s** - 97 % y **19t** - 91 %, entradas 1-2, Tabla 5.4). Asimismo, para el cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (**23c**), la reacción procede con muy buen rendimiento cuando se emplea la amina **24q** (**19u** - 85 %, entrada 3, Tabla 5.4). Sin embargo, en la reacción de **23c** con 2-amino-bifenilo (**24e**), el rendimiento disminuye, alcanzando un 30 % del producto deseado (**19v**, entrada 4, Tabla 5.4).

Tabla 5.4: Síntesis de sulfonamidas complejas, **19s-v**^a

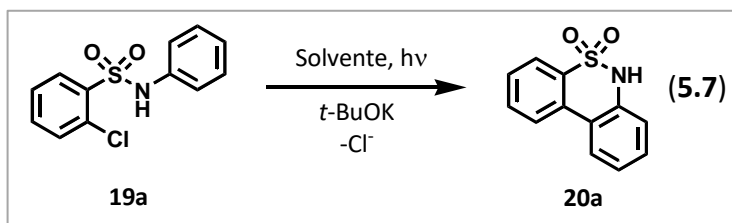
Entrada	23	ArNH ₂	24	Producto	19	% ^b
1	23b	R ₁ =H	24a	X=Cl, R ₁ =H, R ₂ =F	19s	97
2	23b	R ₁ =4-Me	24q	X=Cl, R ₁ =4-Me, R ₂ =F	19t	91
3	23c	R ₁ =4-Me	24q	X=Br, R ₁ =4-Me, R ₂ =CF ₃	19u	85
4	23c	R ₁ =2-Ph	24e	X=Br, R ₁ =2-Ph, R ₂ =CF ₃	19v	30

^aLas reacciones se realizaron empleando 1,2 equiv de amina **24**, 3 equiv de piridina en 1,2 mL de CH₂Cl₂ a Temp amb, durante 18 h. [**23**]= 0,5 M. ^bRendimientos aislados, tras llevar a cabo purificación por columna cromatográfica.

De esta forma, empleando dos estrategias sintéticas sencillas se lograron obtener una importante variedad de *N*-aril-*o*-halo-aril-sulfonamidas (**19a-v**). Esto nos permitirá estudiar extensamente el alcance y las limitaciones que presentan las reacciones de cierre de anillo fotoinducidas.

5.6.2 SÍNTESIS DE DIBENZOTIACINAS

Para estudiarla reacción de arilación intramolecular fotoinducida, *N*-fenil-2-cloro-bencenosulfonamida (**19a**), fue elegida como sustrato modelo (Ec. 5.7). Los resultados más representativos de estas reacciones se presentan en la Tabla 5.5.



En el medio básico presente (*t*-BuOK como base), la sulfonamida neutra **19a** ($\lambda_{\text{max}}=279$ y 281 nm), lleva a cabo una reacción ácido-base para dar el correspondiente anión (**19a⁻**), el cual posee un intervalo de absorción que alcanza los 370 nm.^B

En el primer ensayo, la reacción fotoestimulada (3 h) de **19a**, en DMSO con 2 equiv de *t*-BuOK, genera el producto deseado, 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dioxido (**20a**) en un 27 % de rendimiento, conjuntamente con un 45 % del precursor de partida (entrada 1). Con este resultado y con el objetivo de incrementar el rendimiento del producto ciclado, se procedió a evaluar distintas condiciones de reacción, variando la cantidad de *t*-BuOK y tiempo de irradiación (entradas 2-7).

Respecto a la cantidad de base (*t*-BuOK), cuando se realizó la reacción con 2 equiv irradiando durante 4 h, no se obtuvo conversión completa (27 % de **19a** y 53 % de **20a**, entrada 2). Con la misma cantidad de base (2 equiv), pero extendiendo el tiempo a 6 h, no se observa un cambio significativo (23 % de **19a** y 57 % de **20a**, entrada 3). Por su parte, manteniendo el tiempo de reacción en 2 h, pero aumentando la cantidad de *t*-BuOK (3-4 equiv) se incrementa la conversión de **19a** y se aumenta el rendimiento del producto de interés (75 % de **20a** con 3 equiv, entrada 4 y 80 % de **20a** con 4 equiv, entrada 5). Si bien el aumento de base disminuye la cantidad de sustrato remanente, la conversión completa se alcanza extendiendo el tiempo de reacción a 3 h. En este punto, cabe destacar que, irradiando 3 h con 3 equiv de *t*-BuOK resulta en las mejores condiciones de reacción, obteniendo un rendimiento del 97 % de **20a** (86 % aislado, entrada 6).

Cuando se evaluó la reacción en NH_{3(liq)}, como solvente, empleando 3 h de irradiación y 3 equiv de *t*-BuOK, se obtuvo el mismo resultado que en DMSO (98 % de **20a**, entrada 7). Incluso en el mismo tiempo, pero empleando solo 2 equiv de *t*-BuOK en NH_{3(liq)}, no se observa una disminución en el rendimiento del producto (95 % de **20a**, 84 % aislado, entrada 8).

Otros solventes como MeCN, THF y agua se evaluaron en esta reacción. En THF, la reacción procede solo parcialmente (15% de **20a**, entrada 9), mientras que en MeCN se obtiene un muy buen rendimiento (72 % de **20a**, entrada 10). En ambos solventes, la mezcla de **19a** y *t*-BuOK es insoluble. Respecto al agua como solvente, si bien existen reportes de

^B Se adquirieron los espectros de absorción UV-Vis de las especies neutra y aniónica, **19a** y **19a⁻**, bajo atmósfera de N₂ en DMSO.

reacciones de TE ($S_{RN}1$) en este medio,³⁹ sin embargo, la reacción en presencia de KOH como base, no procede y se recupera el sustrato sin reaccionar (90 % de **19a**, entrada 11).

La iniciación de la reacción, es decir la TE inicial, requiere una especie donadora de electrones, dicha especie puede ser el *t*-BuOK,⁴⁰ el mismo anión⁴¹ (**19a**⁻, en este caso) o el dimsilo⁴² (descartado porque la reacción funciona en otros solventes). Por tal razón, se llevó a cabo la reacción en ausencia de *t*-BuOK, con NaH como base. Esta reacción, procede con conversión completa y con muy buen rendimiento (75 % de **20a**), lo cual indica que el anión **19a**⁻, puede iniciar la reacción (entrada 12).

Para poder evaluar el efecto de un reactivo *entrainment* y realizar algunas pruebas mecanísticas, se realizó la reacción a tiempos cortos (1,5h de irradiación, en DMSO y 3 equiv de *t*-BuOK) obteniendo un 64 % de **20a** y 21 % de **19a** (entrada 13). Empleando estas condiciones de reacción, pero agregando 1 equiv de reactivo *entrainment* (ión enolato de la pinacolona), se logró obtener un excelente rendimiento del producto (92 % de **20a**, entrada 14), sin observar sustrato remanente ni la formación de otros productos (como por ejemplo, el producto de reducción). De esta forma, se logró acortar los tiempos de reacción con el agregado del reactivo *entrainment*, generando una iniciación más eficiente.

Otra prueba que se realizó fue reemplazar la fotoestimulación por la estimulación térmica, empleando calentamiento con microondas (MO, 100 °C), dado que ya ha sido empleado para iniciar eficientemente reacciones de $S_{RN}1$.⁴³ Sin embargo, tras 0,5 h, solo se observa un 15% del producto **20a** (entrada 15).

En cuanto a las pruebas mecanísticas, la reacción sin fotoestimulación, en condiciones de oscuridad, permite recuperar el 91 % del sustrato de partida (entrada 17). Asimismo, en presencia de *m*-DNB (30 mol%), la reacción es completamente inhibida (entrada 17 vs entrada 13). Por su parte, cuando se agregó 30 mol% de TEMPO, un atrapador de radicales, éste no inhibe marcadamente la reacción (entrada 18 vs entrada 13), sin embargo, si lo hace cuando se emplea en cantidades equimolares (entrada 19 vs entrada 13).

Tabla 5.5: Reacciones fotoestimuladas de **19a**. Síntesis de 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dioxido **20a**^a

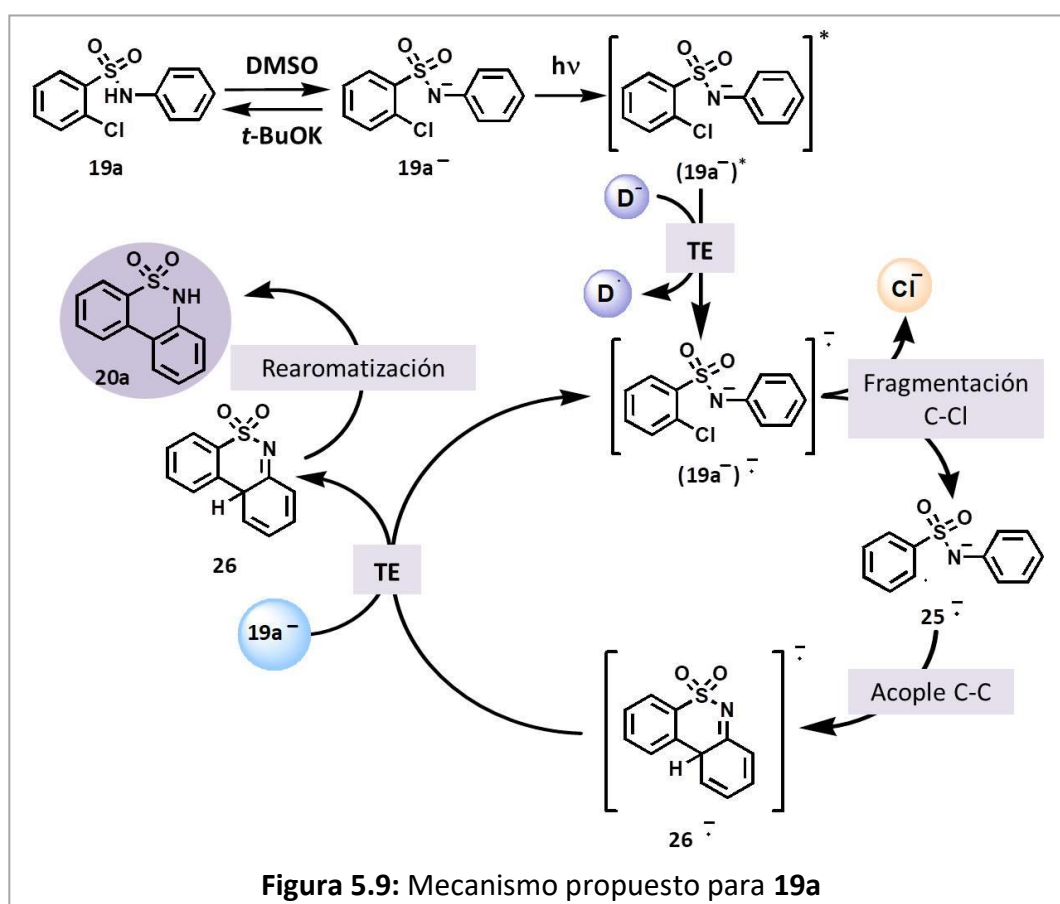
Entr.	19a, % ^b	Condiciones				Producto, 20a, % ^b
		Solvente	Base (equiv)	Aditivo (equiv)	hν, t (h)	
1	45	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 3 h	27
2	27	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 4 h	53
3	23	DMSO	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 6 h	57
4	13	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	---	hν, 2 h	75
5	7	DMSO	<i>t</i> -BuOK (4)	---	hν, 2 h	80
6	---	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	---	hν, 3 h	97 (86)
7 ^c	---	NH ₃ (liq)	<i>t</i> -BuOK (3)	---	hν, 3 h	98
8 ^c	4	NH ₃ (liq)	<i>t</i> -BuOK (2)	---	hν, 3 h	95 (84)
9	75	THF	<i>t</i> -BuOK (3)	---	hν, 3 h	15
10	18	MeCN	<i>t</i> -BuOK (3)	---	hν, 3 h	72
11	90	Agua	KOH (3)	---	hν, 3 h	---
12	---	DMSO	NaH (3)	---	hν, 3 h	75
13	21	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	---	hν, 1,5 h	64
14	--	DMSO	<i>t</i> -BuOK (4)	Pinacolona (1)	hν, 1,5 h	92
15 ^d	72	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	---	MO, 0,5 h	15
16	91	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	---	Osc, 1,5 h	---
17	97	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	<i>m</i> -DNB (0,3)	hν, 1,5 h	---
18	20	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	TEMPO (0,3)	hν, 1,5 h	60
19	79	DMSO	<i>t</i> -BuOK (3)	TEMPO (1)	hν, 1,5 h	13

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de yoduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). Temp de la reacción= 40 °C, [19a]= 30 mM. ^bRendimiento cuantificado por CG empleando estándar interno. Los rendimientos aislados se informan entre paréntesis. ^cReacción en NH₃(liq), Temp= -33 °C y [19a]= 1 mM. ^dReacción llevada a cabo bajo calentamiento con microondas (MO) a 100 °C; durante 0,5 h; en sistema cerrado a potencia fija (150 W).

Los resultados expuestos excluyen que mecanismos tipo bencino u otros mecanismos polares puedan estar interviniendo en la reacción. Asimismo, se evidenció que existen eventos

de TE (inhibición con *m*-DNB) y la formación de radicales, como intermediarios, en el mecanismo de formación de **20a** (inhibición con TEMPO). Se propone un mecanismo de $S_{RN}1$, a través de un acople intramolecular C-C.

El mecanismo general para la formación de **20a** a partir de **19a** se presenta en la Figura 5.9. Inicialmente, en presencia de *t*-BuOK, se forma el anión **19a⁻**, mediante una reacción ácido-base. Este anión, en condiciones de fotoestimulación, genera su especie en estado excitado, **(19a⁻)^{*}**, la cual puede recibir un electrón desde alguna fuente donadora (D^- , *t*-BuO⁻ ó **19a⁻**). Una vez transcurrida la TE, se forma el radical dianión **(19a⁻)^{•-}**, el cual puede fragmentar a nivel del enlace C-Cl para generar el radical anión distónico **25^{•-}**. Esta última especie, de alta energía, puede llevar a cabo el acople intramolecular C-C para dar el radical anión conjugado **(26^{•-})⁻**, que, tras una TE final al sustrato (**19a⁻**), cierra el ciclo de propagación y genera el producto de sustitución neutro **26**. Este último, podría rearomatizar en el medio de reacción para dar como producto final la dibenzotiacina **20a** (Figura 5.9).



Para complementar esta propuesta mecanística, en el inciso 5.5.3 de este capítulo, se hará una descripción del sistema mediante cálculos computacionales, interpretando la

coordinada de reacción y el requerimiento geométrico involucrado en el acople intramolecular C-C.

Dado que la reacción fotoestimulada de **19a** conduce con éxito y con muy buen rendimiento, a la formación del heterociclo buscado, se procedió a estudiar la reactividad de las diferentes *N*-aril-*o*-halo-arilsulfonamidas sintetizadas. Se estudiaron detalladamente dos precursores, *N*-*p*-tolil-2-cloro-bencenosulfonamida (**19b**) y *N*-2-naftil-2-cloro-bencenosulfonamida (**19g**). La primera, permitió evaluar el efecto de un sustituyente en el precursor, y la segunda el efecto de un anillo fusionado.

Para **19b** se evaluó el tiempo de irradiación, observando que a 3 h de irradiación no había conversión completa (entrada 1, Tabla 5.6). No obstante, extendiendo el tiempo de la reacción hasta 5 h, se observó conversión completa de **19b** y se aisló el producto deseado (**20b**) con un excelente rendimiento (98 %, entrada 2, Tabla 5.6).

Tabla 5.6: Reacciones fotoestimuladas de **19b**. Síntesis de 9-metil-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dioxido **20b**^a

Entrada	19b , % ^b	hv, t (h)	Post-reacción	20b , % ^b
1	54	3 h	Método A	45
2	---	5 h	Método A	98
3	---	5 h	Método B	90

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado, en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de ioduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). Temp de la reacción= 40 °C, [**19b**]= 30 mM. **Método A:** Una vez finalizada la reacción, se realiza una extracción (AcOEt/agua) y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica. **Método B:** Una vez finalizada la reacción, el contenido de la misma se filtra y se eluye con 300 mL de una mezcla pentano/AcOEt (70/30), el crudo así obtenido se recrystaliza. ^bRendimientos aislados.

Posteriormente, con el fin de reducir la cantidad de solvente, desechos y costos empleados en el tratamiento de cada reacción se decidió cambiar el “*work-up*” o tratamiento post-reacción convencional y posterior purificación (Método A) por un único proceso de filtración y recrystalización (Método B). De esta forma, la metodología genera menos impacto

medioambiental y es químicamente sustentable. Este cambio en el tratamiento post-reacción fue exitoso para el precursor **19b**, el cual no sufre un detrimento marcado en el rendimiento aislado del producto (98 % vs 90 %, entrada 2 vs entrada 3, Tabla 5.6).

Respecto al precursor con un sistema aromático extendido, *N*-2-naftil-2-cloro-bencenosulfonamida (**19g**), tras 3 h de fotoestimulación sólo forma trazas del producto buscado **20g** (entrada 1, Tabla 5.7). Duplicando el tiempo de irradiación a 6 h se alcanzó un buen rendimiento (50 % de **20g**), sin embargo, no se logra conversión completa de **19g** (entrada 2, Tabla 5.7). Este hecho, tampoco se logró aun agregando el ión enolato de la pinacolona como reactivo *entrainment*, ni incrementando el tiempo a 8 h (entradas 3-4, Tabla 5.7). La mejor condición de reacción para **19g** fue fotoestimulando durante 8 h, la cual permitió aislar la sulfonamida tetracíclica **20g** en un buen rendimiento (51 %, entrada 4, Tabla 5.7).

Tabla 5.7: Reacciones fotoestimuladas de **19g**. Síntesis de 6*H*-benzo[*e*]nafto[2,1-*c*][1,2]tiacina 5,5-dioxido **20g**^a

Entrada	19g, % ^b	hv, t (h)	Aditivo (equiv)	20g, % ^b
1	90	3 h	---	Trazas
2	27	6 h	---	50
3	11	6 h	Pinacolona (1)	58
4	15	8 h	---	67 (51)

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado, en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de yoduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). Temp de la reacción= 40 °C, [**19g**]= 30 mM. ^bRendimiento cuantificado por CG empleando estándar interno. Los rendimientos aislados se informan entre paréntesis.

Conociendo la reactividad tanto de *N*-aril-*o*-halo-arilsulfonamidas sustituidas como fusionadas, descritas previamente (**19b** y **19g**), se decidió estudiar el alcance sintético de la reacción de arilación intramolecular empleando el sistema *t*-BuOK/DMSO/hv (5 h para las

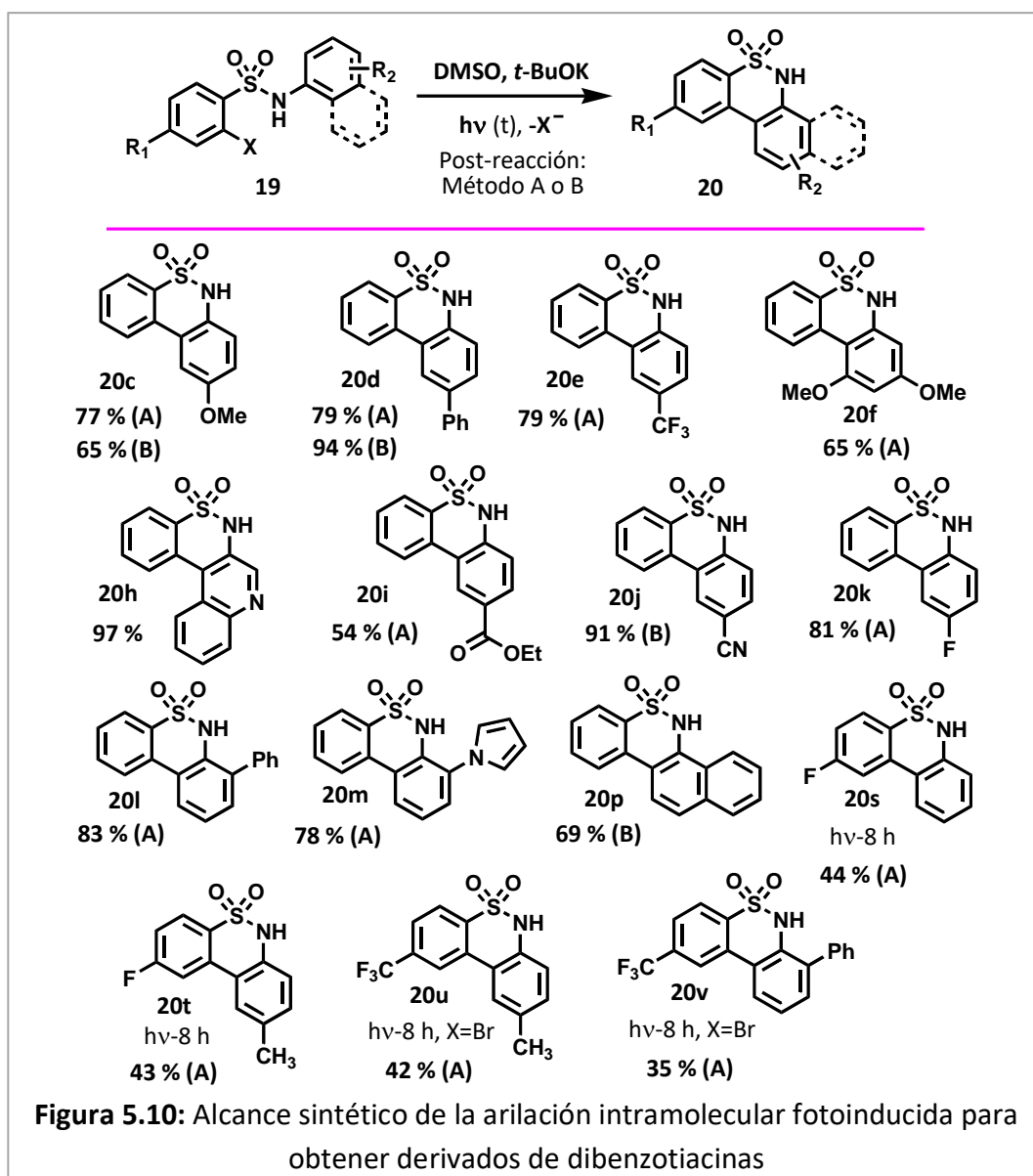
sustituidas y 8 h para las poliarílicas). Los resultados se presentan en la Figura 5.10.^C La modificación del sustituyente en el anillo NH-fenilo del precursor **19**, ya sea por GDE, GTE o grupos voluminosos, genera las dibenzotiacinas correspondientes **20**, con rendimientos de buenos a excelentes (54 - 94 %). Esto revela que la reacción tolera una amplia variedad de sustituyentes (OMe-**20c**, Ph-**20d**, CF₃-**20e**, di-OMe-**20f**, C(O)OEt-**20i**, CN-**20j**, F-**20k**) y no evidencia un efecto marcado del impedimento estérico, por la presencia de sustituyentes voluminosos en posición *o*- (*o*-Ph, **20l** y *o*-Pirrol, **20m**) (Figura 5.10).

La arilación intramolecular se extendió con éxito, para obtener dibenzotiacinas fusionadas, 6*H*-benzo[5,6][1,2]tiacina-[3,4-*c*]quinolina 5,5-dióxido (**20h**, aislada en un 97 %)^D y 5*H*-benzo[*e*]nafto[1,2-*c*][1,2]tiacina 6,6-dióxido (**20p**, obtenida en un 69 %), fotoestimulando durante 8 h (Figura 5.10).

Por último, la modificación del sustituyente en el anillo del sulfonilo, también fue examinada. Precursores con GTE como F y CF₃ sobre el anillo del sulfonilo, reaccionan parcialmente en las condiciones experimentales empleadas (8 h de irradiación), obteniendo moderados rendimientos de las dibenzotiacinas mono y di-sustituidas (35 - 44 %, F-**20s**, F-Me-**20t**, CF₃-Me-**20u** y CF₃-*o*-Ph-**20v**, Figura 5.10).

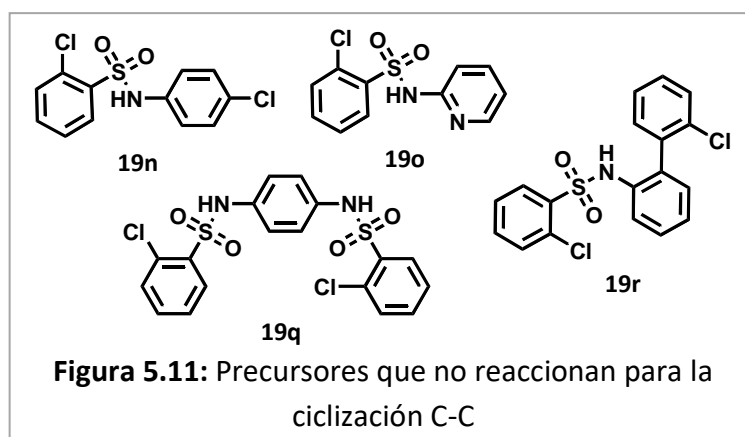
^C En la Figura 5.10 todos los rendimientos informados son aislados.

^D Para esta reacción se lleva a cabo una extracción ácida (pH=1-2) y se obtiene el producto buscado sin purificación posterior.



Cabe destacar que las dibenzotiacinas **20c**, **20d**, **20j** y **20p** fueron obtenidas mediante el tratamiento post-reacción más simple y sustentable, descrito previamente, con rendimientos de buenos a excelentes (65 - 94%), sin necesidad de extensos procesos de purificación (Figura 5.10).

Por último, se ensayaron los precursores **19n**, **19o**, **19q** y **19r** (Figura 5.11) en la reacción fotoestimulada (*t*-BuOK/DMSO/hv - 5 h). Bajo estas condiciones, los precursores **19n**, **19o** y **19r** no reaccionaron y, en todos los casos, se logró recuperar en su totalidad el sustrato sin reaccionar. Estos precursores también fueron ensayados en condiciones de *entrainment* observando el mismo resultado. Por su parte, para el sustrato **19q**, tampoco se observó la formación del heterociclo de interés, pero a diferencia de los precursores previamente descritos, no se recupera **19q**.



5.6.2.1 FOTOESTIMULACIÓN EMPLEANDO LUCES LED

Tal como se describió en el capítulo anterior, con el objetivo de llevar a cabo las reacciones fotoestimuladas en condiciones medioambientalmente más amigables, se decidió reemplazar las fuentes clásicas de irradiación por luces LED. Este método de irradiación se ha convertido en una estrategia emergente para llevar a cabo transformaciones químicas, a través de procesos de mayor sustentabilidad debido a su emisión ultra-eficiente y su bajo consumo energético. Estos aspectos, han permitido que las reacciones irradiadas con luces LED, principalmente aquéllas donde se irradia en la región del visible, hayan adquirido un importante auge en los últimos años.⁴⁴

La reacción fue ensayada inicialmente con luz LED azul ($\lambda_{\text{max}} = 482 \pm 10 \text{ nm}$)⁴⁵ como fuente de estimulación durante 3 h (mismo tiempo de fotoestimulación empleado con las fuentes clásicas). En estas condiciones, se observa la formación de **20a** con una marcada disminución del rendimiento (97 vs 57 %, entrada 1 vs 2, Tabla 5.8). El tiempo de irradiación se extendió a 24 h con el LED azul, pero no se observó conversión completa del precursor **19a** (entrada 3, Tabla 5.8). En cambio, en 3 h de irradiación con luz LED violeta ($\lambda_{\text{max}} = 395 \pm 15 \text{ nm}$) se obtiene conversión completa y 82 % de rendimiento de **20a** (entrada 4, Tabla 5.8).

Tabla 5.8: Uso de luces LED en la arilación intramolecular fotoinducida. Síntesis de dibenzotiacinas y derivados.^a

Entrada	19, % ^b	hν, t(h)	Producto, % ^b	
1 ^c	19a, ---	Fuentes clásicas, 3 h	20a	97
2	19a, 33	LED-Azul, 3 h		57
3	19a, 25	LED-Azul, 24 h		70
4	19a, ---	LED-Violeta, 3 h		82
5	19b, ---	LED-Violeta, 5 h	20b	84
6	19k, 23	LED-Violeta, 5 h	20k	71
7	19l, 15	LED-Violeta, 5 h	20l	80
8	19p, 12	LED-Violeta, 8 h	20p	84
9	19s, ---	LED-Violeta, 8 h	20s	94
10	19t, 10	LED-Violeta, 8 h	20t	87

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, irradiando por el tiempo especificado, empleando un sistema cerrado con luces LED (potencia 3 W y 700 mV de corriente). Los LED empleados fueron el azul, λ_{max} emisión= (482 ± 10) nm y el violeta, λ_{max} emisión= (395 ± 15) nm. El sistema se encuentra aislado de la luz ambiente y la Temp no supera los 35 °C (ventilador de aire). [19]= 30 mM en 5 mL de DMSO. ^bRendimiento cuantificado por CG empleando estándar interno. ^cLa reacción fue llevada a cabo en un reactor fotoquímico equipado con dos lámparas de ioduro metálico, Philips HPI-T de 400 W (refrigeradas con agua). Temp de la reacción en DMSO= 40 °C, misma concentración.

Con la luz LED violeta se lograron obtener con éxito las dibenzotiacinas **20b**, **20k**, **20l** y **20p** con rendimientos comparables a los obtenidos con las fuentes clásicas de irradiación, en los mismos tiempos de fotoestimulación (71 – 84%, entradas 5 -8, Tabla 5.7). Cabe destacar que, estas dibenzotiacinas obtenidas, son representativas de la extensa familia antes reportada, ya que abarcan productos con GDE (Me, **20b**), GTE (F, **20k**), grupos voluminosos en posición *o*-(*o*-Ph, **20l**) o fusionada (naftilo, **20p**).

Un caso particular se da con las *N*-aril-2-cloro-bencenosulfonamidas **19s** y **19t**, las cuales en 8 h de irradiación con las fuentes clásicas no conducían al heterociclo deseado con rendimientos mayores al 45 %. Con la luz LED violeta se obtuvieron rendimientos muy buenos de las dibenzotiacinas correspondientes al mismo tiempo de irradiación (94 % para **20s** y 87 % para **20t**, entradas 9-10, Tabla 5.8), lo cual remarca la eficiencia de esta fuente de irradiación.

De esta forma, se logró obtener con éxito el heterociclo de interés empleando un método de fotoestimulación medioambientalmente más amigable debido al menor costo energético requerido por reacción. Este hecho sumado a la disminución en el tratamiento post-reacción son aportes hacia el desarrollo de metodologías más sustentables para la síntesis orgánica, conceptos a los cuales se enfoca la química “verde”.

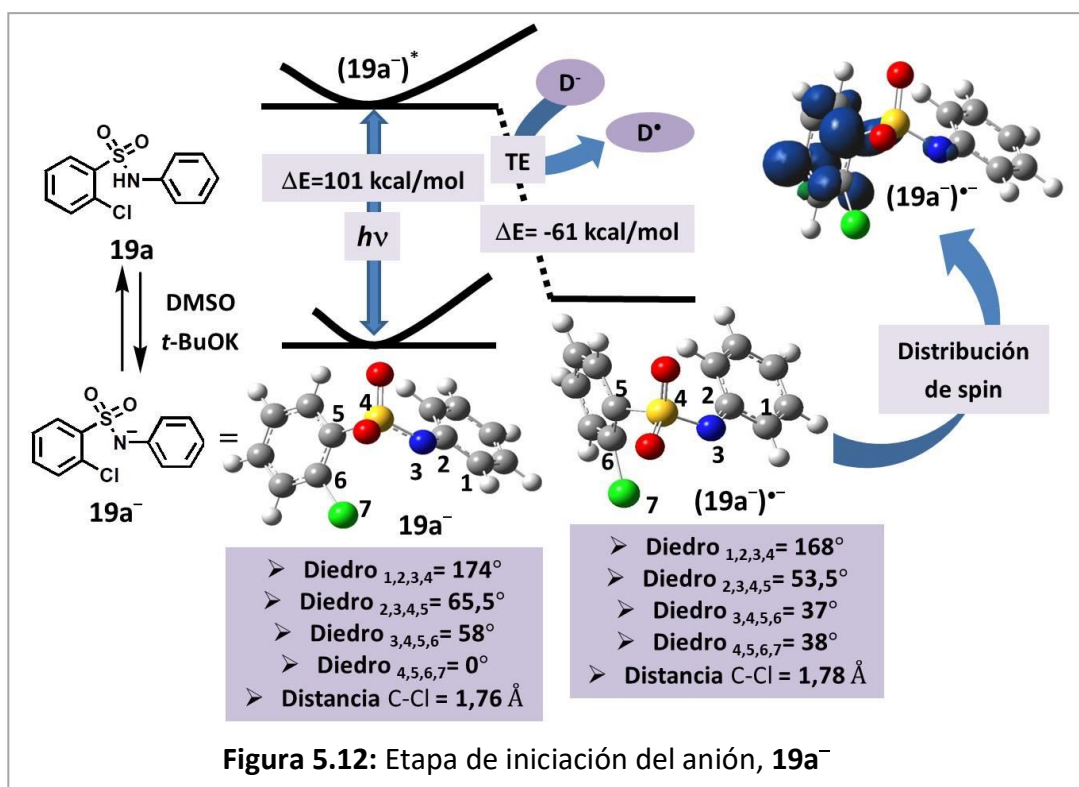
5.6.3 ESTUDIO COMPUTACIONAL

Con el objetivo de estudiar el mecanismo de reacción, se analizaron las distintas etapas involucradas en la arilación intramolecular para obtener 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina-5,5-dioxido (**20a**), a partir de *N*-fenil-2-cloro-bencenosulfonamida (**19a**). Tal como se planteó en la Figura 5.9, el mecanismo propuesto corresponde a una reacción de $S_{RN}1$, donde ocurre un acople intramolecular C-C. Los cálculos se llevaron a cabo empleando el funcional de DFT m06-2X y la base 6-311+G* y el efecto de solvente se incluyó con el modelo de solvente continuo, PCM.

En presencia de un exceso de *t*-BuOK, el precursor **19a**, forma por equilibrio ácido-base, el anión correspondiente, **19a**⁻.⁴⁶ Este anión posee cuatro ángulos diedros importantes los cuales involucran los átomos 1 (C del CH *o*- al N), 2 (C unido al N), 3 (N), 4 (S del SO₂), 5 (C unido al SO₂), 6 (C unido al Cl), 7 (Cl) (Figura 5.11). Estos diedros fueron analizados empleando el método semiempírico AM1,^E y las estructuras de mínima energía encontradas fueron luego optimizadas con el método de cálculo m06-2X/6-311+G*. El confórmero de menor energía posee un diedro_{1,2,3,4} de 174°, un diedro_{2,3,4,5} de 65,5°, un diedro_{3,4,5,6} de 174° y un diedro_{4,5,6,7} de 0° (Figura 5.12). Dicho anión bajo fotoestimulación puede excitarse a su estado singlete excitado (S_1) con una energía de 101 kcal/mol ($\lambda = 282$ nm).^F

^E Se analizó independientemente cada diedro, realizando rotaciones de 360° de cada uno de ellos, congelando los restantes.

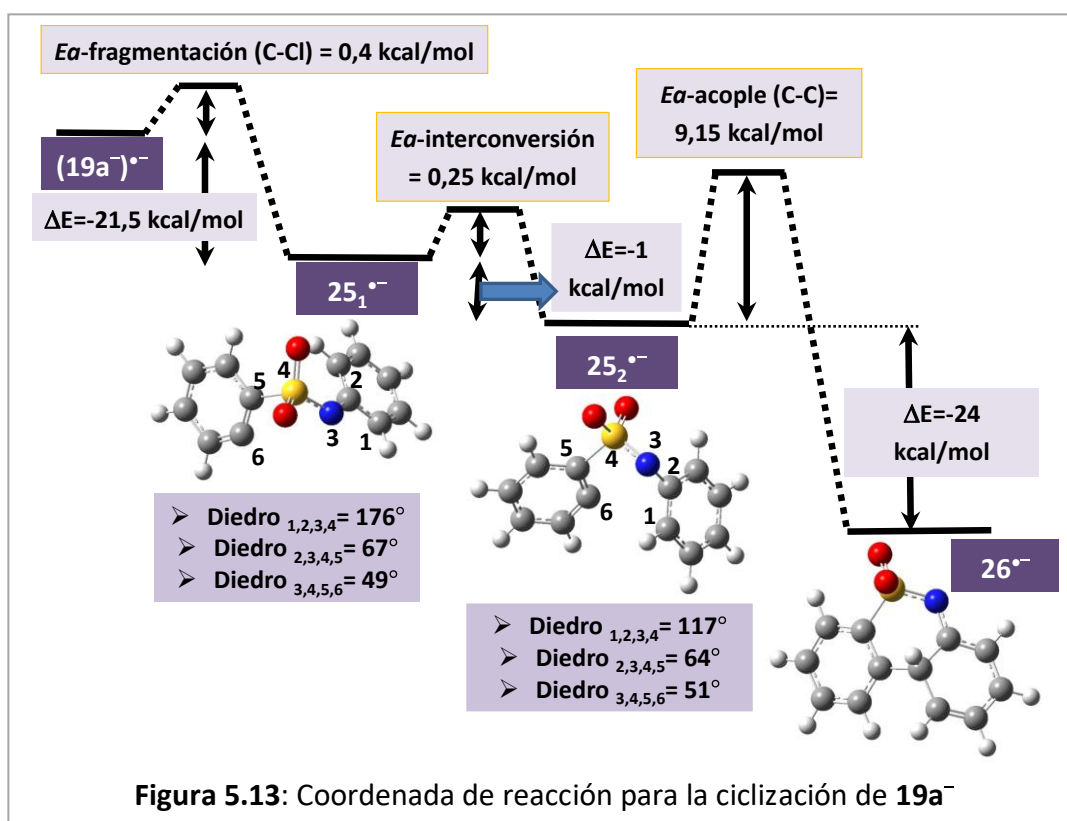
^F La excitación vertical al estado singlete excitado (S_1) del anión **19a**⁻ fue calculada empleando TD-DTF con M06-2X como funcional y 6-311+G* como base. El ΔE calculado para la transición S_0 - S_1 incluye la contribución de relajación del solvente en el estado excitado (aproximación de estado específico).



La especie excitada $(19a^-)^*$ puede recibir un electrón desde un dado donador (D), a través de una TE para formar el dianión radical correspondiente, $(19a^-)^{\bullet-}$. Este proceso es exotérmico en 61 kcal/mol (Figura 5.12). La especie formada, $(19a^-)^{\bullet-}$, logró ser caracterizada como un mínimo de energía, donde se observa un diedro $_{1,2,3,4}$ similar al anión (168° vs 174° para el anión), un diedro $_{2,3,4,5}$ algo menor que para el anión ($53,5^\circ$ vs $65,5^\circ$ para el anión), un diedro $_{3,4,5,6}$ marcadamente menor (37° vs 58° para el anión) y un diedro $_{4,5,6,7}$ de 38° (Figura 5.12). Particularmente, la distorsión observada en el diedro $_{4,5,6,7}$ corresponde a la transición intramolecular π - σ , necesaria para que ocurra un proceso de TE.⁴⁷ Dicha distorsión conocida como *bending*, en este caso ocurre en forma simultánea con la elongación del enlace C-Cl (estiramiento de $0,2 \text{ \AA}$ en el dianión radical respecto al anión). El $(19a^-)^{\bullet-}$ posee una densidad de spin desapareado en el sistema π del aril-Cl (isodensidad= 0,004, Figura 5.12).

La coordenada de reacción que ocurre una vez transcurrida la TE inicial se esquematiza en la Figura 5.13. El dianión radical $(19a^-)^{\bullet-}$ puede fragmentar con una E_a de tan solo $0,4$ kcal/mol (E_a -fragmentación C-Cl, Figura 5.13), a través de un proceso exotérmico de $21,5$ kcal/mol. El radical anión distónico que se genera inicialmente, $25_1^{\bullet-}$, posee sus tres diedros (diedro $_{1,2,3,4}$, diedro $_{2,3,4,5}$ y diedro $_{3,4,5,6}$) muy similares al dianión radical ($(19a^-)^{\bullet-}$). Sin embargo, $25_1^{\bullet-}$ interconvierte a su conformero de menor energía, $25_2^{\bullet-}$ (1 kcal/mol más estable), con una muy baja E_a ($0,25$ kcal/mol). Este último radical anión distónico ($25_2^{\bullet-}$), posee una

distorsión marcada a nivel del diedro_{1,2,3,4} (60° menos que para **25₁^{•-}**), al rotar sobre el enlace nitrógeno – carbono (fenilo), el cual posee cierto carácter de doble enlace. Esta distorsión, forma el intermediario **25₂^{•-}** responsable de la ciclización C-C. El acople intramolecular C-C ocurre superando una *E_a* de 9,15 kcal/mol para dar el radical anión conjugado **26^{•-}**. La ciclización consiste en un proceso exotérmico en 24 kcal/mol (Figura 5.13), la cual puede ser la fuerza motora de la reacción. El radical anión del producto de ciclización **26^{•-}** puede llevar a cabo una TE al anión inicial, **19a⁻**, cerrar el ciclo de propagación de la reacción (tal como se mostró en la Figura 5.9) y generar el producto neutro **26**. Este último puede en el medio de reacción rearomatizarse a su tautómero más estable **20a**.^G



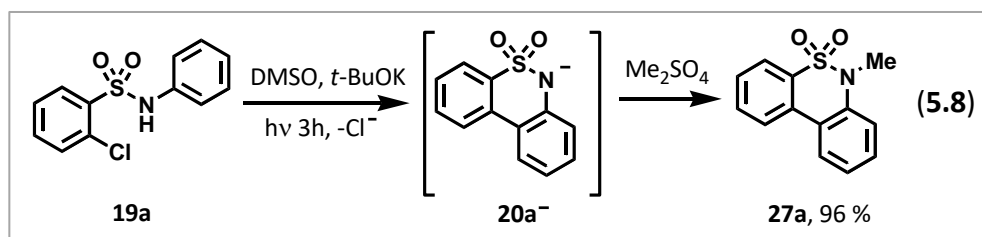
De esta forma, se logró describir mediante cálculos computacionales aspectos cinéticos y termodinámicos de la reacción de arilación intramolecular fotoinducida de *N*-fenil-2-clorobencenosulfonamida (**19a**), la cual conduce a la formación de la correspondiente dibenzotiacina **20a**. El estudio incluyó el análisis de la coordenada de reacción implicada en la reacción y el requerimiento geométrico necesario para el acople intramolecular.

^G Probablemente, en el medio básico de reacción, se obtenga el anión de **20a⁻** que en el tratamiento experimental post-reacción genere el producto **20a**.

5.6.4 DERIVATIZACIÓN DE DIBENZOTIACINAS

Motivados por los escasos reportes sobre la reactividad de 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dioxido (**20a**), se realizaron algunas reacciones sencillas para conocer si el heterociclo se podía derivatizar y/o funcionalizar. De esta forma, nos planteamos ampliar el espacio químico y elevar la complejidad estructural de este novedoso heterociclo.

La primera aproximación sintética que se empleó fue llevar a cabo sustituciones sobre la función NH de la dibenzotiacina. Con el objetivo de conocer si dicha función NH era sustituible se realizó una prueba inicial, empleando el anión del heterociclo **20a**, formado *in situ* tras la reacción de ciclización fotoestimulada (**20a⁻**, Ec. 5.8). Dicho anión, logró reaccionar con el agente alquilante (sulfato de dimetilo, Me₂SO₄) para conducir a 6-metil-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dióxido (**27a**), con un excelente rendimiento del 96 % (Ec. 5.8).



Conociendo que la *N*-sustitución era posible, se empleó el heterociclo como nucleófilo frente a distintos electrófilos (R₂X). De esta forma, se sintetizaron siete derivados mediante el empleo de dos procedimientos distintos (*t*-BuOK en DMSO – Procedimiento A y NaH en THF – Procedimiento B,⁴⁸ Tabla 5.9), ambos a temperatura ambiente. La *N*-sustitución procedió con rendimientos de moderados a excelentes (30 - 100 %, entradas 1-7, Tabla 5.9). Así, se obtuvieron los *N*-metil derivados de distintas dibenzotiacinas (entradas 1-3, Tabla 5.9). Además, se logró llevar a cabo la incorporación de otros fragmentos como Bn, *p*-CF₃-Bn, Ts y Ac sobre el heterociclo **20a** (entradas 4-7), obteniendo así variedad estructural en el fragmento incorporado al heterociclo.

Tabla 5.9: Síntesis de derivados de dibenzotiacinas: Reacciones de *N*-sustitución^a

Entr	Dibenzotiacina, 20	Procedimiento (A ó B), R₂X	Producto	27 , % ^b
1	R ₁ = 8,10- <i>di</i> -OMe, 20e	A , Me ₂ SO ₄	R ₁ = 8,10- <i>di</i> -OMe, R ₂ = Me	27b , 65
2	R ₁ = 9-CF ₃ , 20f	A , Me ₂ SO ₄	R ₁ = 9-CF ₃ , R ₂ = Me	27c , 92
3	R ₁ = 9-Ph, 20g	A , Me ₂ SO ₄	R ₁ = 9-Ph, R ₂ = Me	27d , 100
4	R ₁ = H, 20a	A , Cl-CH ₂ Ph	R ₁ = H, R ₂ = Bencilo	27e , 60
5	R ₁ = H, 20a	A , Cl-CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CF ₃	R ₁ = H, R ₂ = CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CF ₃	27f , 30
6	R ₁ = H, 20a	B , Cl-C(O)CH ₃	R ₁ = H, R ₂ = C(O)CH ₃	27g , 65
7	R ₁ = H, 20a	B , Cl-S(O) ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Me	R ₁ = H, R ₂ = S(O) ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Me	27h , 89

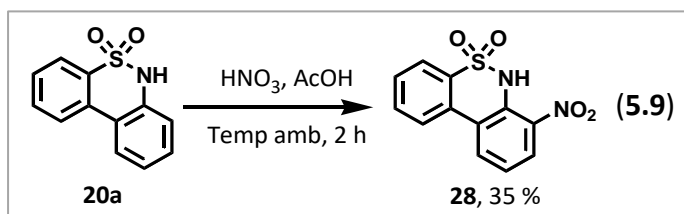
^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de N₂, bajo los siguientes protocolos.

Procedimiento A: [20]= 50 mM, *t*-BuOK (3 equiv), RX (2 equiv) en 2 mL de DMSO a Temp amb.

Procedimiento B: [20]= 50 mM, NaH (2 equiv), RX (2 equiv) en 2 mL de THF a Temp amb.

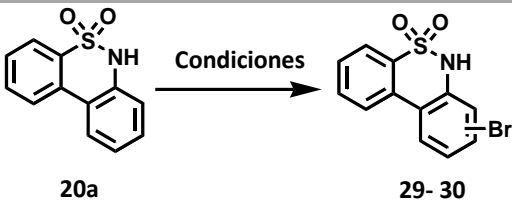
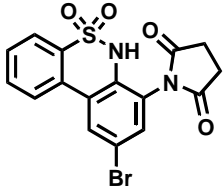
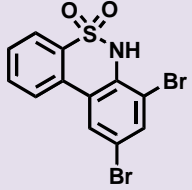
^bRendimientos aislados luego de columna cromatográfica.

La segunda estrategia de derivatización del heterociclo consistió en emplear la dibenzotiacina **20** como sustrato para su funcionalización. Hasta el momento, las reacciones que se estudiaron fueron la nitración y bromación de **20a**. La reacción de nitración se llevó a cabo empleando HNO₃ y AcOH en condiciones previamente reportadas.⁴⁹ La reacción arroja un crudo de reacción complejo, sin embargo se logró aislar un 35 % de **28** como producto mayoritario de reacción (Ec. 5.9).



Por su parte, la bromación se realizó utilizando distintos protocolos, los resultados de esta reacción se presentan en la Tabla 5.10. Inicialmente, la bromación de **20a** se llevó a cabo empleando DMSO y HBr en AcOEt a 60 °C. Sin embargo, no se obtuvieron productos correspondientes al heterociclo bromado incluso en condiciones de excesos de reactivos (entradas 1-2, Tabla 5.10).⁵⁰ A continuación, las condiciones de bromación ensayadas fueron utilizando *N*-bromo-succinimida, NBS (1,1 equiv), como agente halogenante en CH₂Cl₂ como solvente a temperatura ambiente, durante 2 h.⁵¹ En estas condiciones se obtiene un 35 % del producto halogenado con la incorporación del resto succinimida en el heterociclo **29** (entrada 3, Tabla 5.9). En esta reacción también se recupera el sustrato de reacción **20a** en un 50 %. La imidación de heterociclos empleando NBS ya ha sido previamente reportada para heterociclos como el indol.⁵² La última condición de bromación empleada, consiste en el empleo de NBS, NH₄OAc como aditivo en MeCN a Temp amb, durante 24 h.⁵³ En estas condiciones, empleando 1,1 equiv de NBS y NH₄OAc se observa una conversión parcial del sustrato **20a** (55 %) y la formación de un 30 % de la 7,9-dibromo-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dioxido (**30**), la cual corresponde al producto de dibromación del heterociclo. En dicha reacción, solo se observan trazas del producto monobromado, no aislado. Seguidamente se repitió la reacción elevando la cantidad de los reactivos a 5 equiv (NBS y NH₄OAc) y se logró obtener el producto dibromado **30** como único producto en un 80 % de rendimiento (entrada 5, Tabla 5.10).

Tabla 5.10: Síntesis de derivados bromados de dibenzotiacinas^a

				
Entrada	20a, % ^b	Procedimiento	Producto/s	29-30, % ^b
1	100	DMSO y HBr (1,2 equiv), AcOEt, 60°C, 18 h	---	---
2	80	DMSO y HBr (8 equiv), AcOEt, 60°C, 18 h	---	---
3	50	NBS (1,1 Equiv), CH ₂ Cl ₂ , Temp amb, 2 h		29, 35
4 ^c	55	NBS y NH ₄ OAc (1,1 equiv), MeCN, Temp amb, 24 h		30, 30
5	---	NBS y NH ₄ OAc (5 equiv), MeCN, Temp amb, 24 h	30, 80	

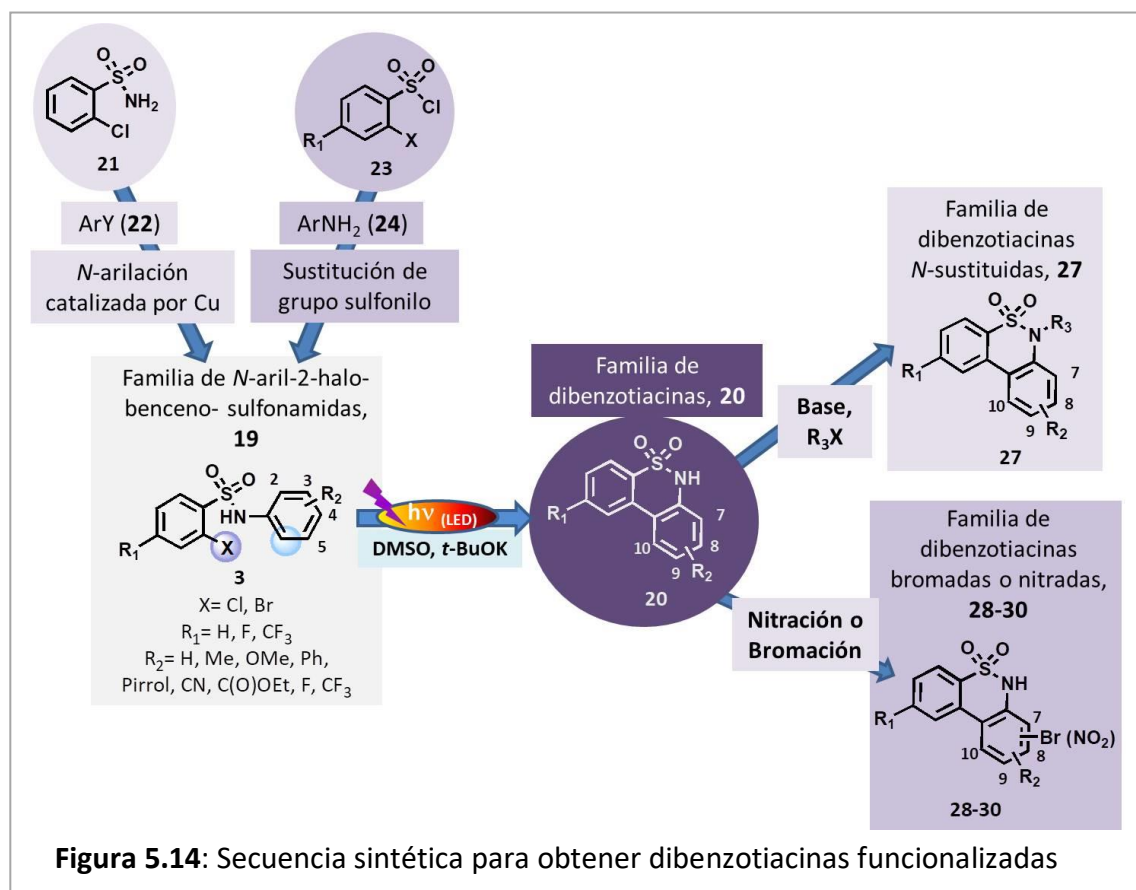
^aLas reacciones se llevaron a cabo en balones, sistemas abiertos al aire, siguiendo los procedimientos descriptos. [20a]= 0,1 mM. ^bRendimiento aislado luego de columna cromatográfica. ^cEl producto monobromado se detectó por CG-EM.

Así, mediante reacciones sencillas se logró derivatizar y/o funcionalizar el heterociclo de dibenzotiacina y obtener los productos de *N*-sustitución, nitración y bromación. Además, estas dos últimas funcionalizaciones nos permitirán transformaciones posteriores y la generación futura de estructuras de mayor complejidad.

5.6.5 EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE DIBENZOTIACINAS Y DERIVADOS

En el marco del DFBF, se plantea estudiar el heterociclo de la dibenzosultama cíclica, 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dioxido (20a), como un nuevo fragmento para la búsqueda de compuestos con potencial actividad biológica.

A modo de resumen, en la Figura 5.14 se presenta la secuencia de reacciones empleadas en este capítulo para obtener como producto final dibenzotiacinas funcionalizadas. Esta estrategia comienza con la síntesis de las *N*-aril-2-halobencenosulfonamidas **19**, las cuales pueden ser obtenidas mediante dos metodologías: *N*-arilación catalizada por Cu de 2-clorobencenosulfonamida (**21**) con distintos halogenuros de arilo (ArY, **22**) o sustitución de grupo sulfonilo de cloruros de 2-halobencenosulfonilos (**23**) con distintas anilinas (ArNH₂, **24**). Las *N*-aril-bencenosulfonamidas **19**, en una segunda etapa pueden llevar a cabo una arilación intramolecular C-C fotoinducida, a través de un mecanismo de S_{RN}1, para dar las correspondiente dibenzotiacinas **20**. Estos heterociclos formados se pueden derivatizar empleando dos estrategias: la *N*-sustitución del grupo NH libre de las dibenzotiacinas para obtener los productos *N*-sustituidos **27** o la reacción de nitración o bromación del heterociclo para dar los derivados **28-30** (Figura 5.14).



De esta forma, para las distintas familias de compuestos obtenidas, se estudió como la variación en el espacio químico modificaba su actividad. Asimismo, con esta información se esbozaron las primeras relaciones de estructura-actividad.

5.6.5.1 ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA

La evaluación biológica de los compuestos sintetizados se realizó a través de ensayos de actividad antiproliferativa empleando el protocolo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de los EEUU.⁵⁴ Según el protocolo, solo los compuestos completamente solubles en DMSO a una concentración de 40 mM son ensayados. Para estos ensayos se empleó un panel de seis líneas celulares de tumores sólidos humanos de distintos orígenes: A549 (pulmón), HBL-100 (mama), HeLa (cuello de útero), SW1573 (pulmón), T-47D (mama) y WiDr (colon). El estudio de la actividad antiproliferativa *in vitro* se llevó a cabo luego de 48 horas de exposición del compuesto de interés a la línea celular empleando sulforodamina B (SRB) para los ensayos colorimétricos.⁵⁵ Los resultados se expresan como inhibición del crecimiento al 50 % (GI₅₀).

A continuación, se realizará una relación estructura-actividad preliminar discriminando por familia estructural. A su vez, se presentarán valores de CLogP, el coeficiente de partición octanol/agua calculado. Esta medida *in silico* de la lipofilidad de un compuesto, es un parámetro a tener en cuenta, ya que influencia la biodisponibilidad de un compuesto dado y puede permitir correlacionar datos de actividad.

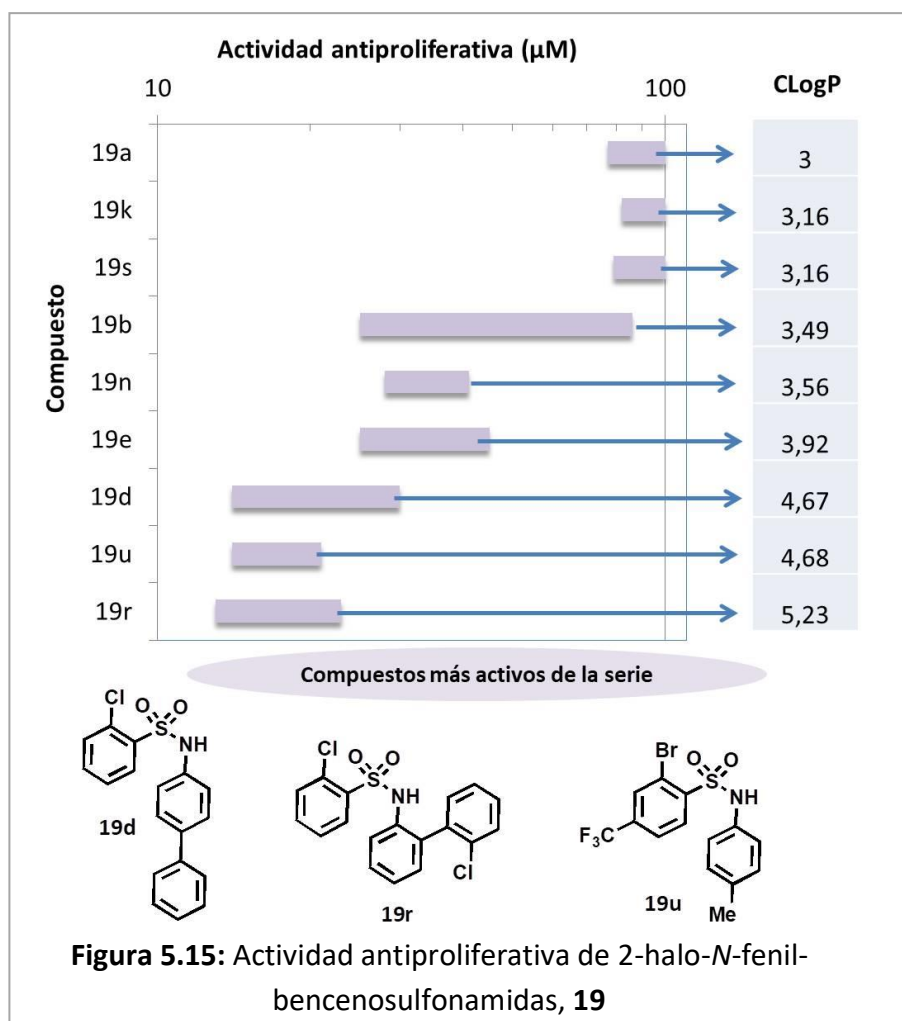
Respecto a la primera familia, las 2-halo-*N*-fenil-bencenosulfonamidas (**19**) (Tabla 5.11 y Figura 5.15), el primer factor analizado fue la sustitución en el anillo NH-fenilo, donde Me (**19b**, **19u**), Ph (**19d**) y Cl (**19n**) resultan en compuestos con actividad media-moderada (14 - 90 μM) frente a las seis líneas celulares estudiadas. Por otro lado, la sustitución en el anillo SO₂-fenilo permite inferir que se encuentran compuestos con actividad cuando no hay sustituyentes (**19b**, **19d**, **19n**) o cuando presenta un grupo CF₃ (**19u**). Para **19u**, el cambio de Cl por Br, también puede estar relacionado con su moderada actividad, uno de los compuestos más activos de la familia (14 – 21 μM). La sustitución por un grupo F en cualquiera de los dos anillos genera compuestos prácticamente inactivos (**19k** y **19s**). Asimismo, el compuesto **19r**, que posee dos fragmentos con actividad (fenilo y Cl como sustituyentes) presenta una actividad similar a **19d**, el cual posee solo un sustituyente fenilo (13 – 23 μM para **19r** vs para 14 – 30 μM para **19d**). Sin embargo, **19r** presenta una actividad mayor que **19n**, el cual posee solo un Cl como sustituyente (13 – 23 μM para **19r** vs para 28 – 41 μM para **19n**). Por lo tanto, existe un efecto aditivo parcial frente a las actividades de estos compuestos.

Tabla 5.11: Datos de actividad antiproliferativa de 2-halo-*N*-fenil-bencenosulfonamidas, **19**^a

19	CLogP ^b	Línea celular, GI ₅₀ (x10 ⁻⁶ M o μM)					
		A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
19a	3,00	(7±3)×10	>100	>100	>100	>100	>100
19b	3,49	(4±1)×10	(9±2)×10	39±2	31±9	25±5	34±4
19d	4,67	16,0±0,8	30±3	17±1	16±5	14,0±0,6	15±3
19e	3,92	(25±3)×10	45±2	25±8	32±2	28±8	28±7
19k	3,16	(8±1)×10	>100	(9±1)×10	(9±1)	>100	>100
19n	3,56	29,0±0,2	40±1	28±7	(3±1)×10	36±6	41±4
19s	3,16	(8±1)×10	>100	>100	(8±2)×10	>100	>100
19r	5,23	17±2	23±8	13,0±0,2	16±7	16±1	20,0±2,0
19u	4,68	14±1	21±1	17,0±0,9	14±1	16,0±0,6	19±2

^aLos valores informados corresponden a medidas realizadas al menos por duplicado. Los valores de actividad antiproliferativa se presentan con su correspondiente desviación estándar. ^b Valor de LogP calculado.

A su vez, en esta familia de compuestos la lipofilicidad correlaciona en manera cualitativa con la actividad encontrada (Figura 5.15), logrando identificar tres subfamilias: compuestos inactivos con valores de CLogP entre 3 y 3,2; compuestos de moderada actividad (25 – 86 μM) con valores de CLogP entre 3,4 y 4; y los más activos de la serie (13 – 30 μM) con valores de CLogP mayores a 4,6 (Figura 5.15).



La segunda familia estudiada corresponde a las dibenzotiacinas **20**, donde las medidas de actividad se presentan en la Tabla 5.12 y en la Figura 5.16. A modo general, esta familia presenta una disminución en el CLogP, menor lipofilicidad y un factor de restricción estructural debido a la formación del heterociclo. Estos factores conducen a una disminución en la actividad de los compuestos de esta familia. A pesar de ello, se destacan seis compuestos con moderada actividad antiproliferativa (22 - 83 μM).

Tabla 5.12: Datos de actividad antiproliferativa de dibenzotiacinas **20^a**

20	CLogP ^b	Línea celular, GI ₅₀ (x10 ⁻⁶ M o μM)					
		A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
20a	2,08	No activo					
20b	2,57	No activo					
20c	1,96	No activo					
20d	3,76	34±3	39±5	34±2	35±4	41±5	45±6
20e	3,00	39±2	52±5	44±2	41±2	52±8	(6±1)×10
20f	1,83	No activo					
20h	2,17	No activo					
20i	2,74	No activo					
20j	2,12	No activo					
20k	2,24	No activo					
20l	3,76	37±6	48±7	40±3	39±6	45±4	48±8
20m	2,47	43±4	51±8	41±4	43±5	48±6	59±6
20p	3,08	No activo					
20t	2,73	No activo					
20u	3,49	44±5	83±2	52±7	57±7	78±2	>100
20v	4,68	22,0±0,8	46±4	27±1	23±6	27,0±0,3	31±4

^aLos valores informados corresponden a medidas realizadas por triplicado. Los valores de actividad antiproliferativa se presentan con su correspondiente desviación estándar. Los compuestos denominados no activos corresponden a compuestos con actividades antiproliferativas >100 μM. ^b Valor de LogP calculado.

De la variedad de sustituyentes estudiados, los únicos que presentan actividad antiproliferativa son el fenilo (en posición 9 del heterociclo, **20d** o en posición 7, **20l**), el CF₃ (en el anillo NH-fenilo, **20e** o en el anillo SO₂-fenilo, **20u**) y el pirrol (**20m**). Un factor importante a remarcar es que, exceptuando los compuestos **20m** y **20p**, los compuestos activos presentan una mayor lipofilidad (CLogP 3 - 3,76) que los compuestos inactivos (1,83 – 2,74). Respecto a **20m**, este presenta una actividad moderada (41 – 59 μM) pese a tener un valor bajo de CLogP (2,47), respecto a esta familia. Contrariamente, el compuesto **20p** resulta inactivo, a pesar de poseer un CLogP superior a 3. Por último, respecto a **20v**, el cual posee

dos fragmentos que presentan actividad por separado (fenilo y CF_3), éste se trata del compuesto de mayor actividad dentro de esta familia (22 – 46 μM), lo cual puede deberse al efecto aditivo de los sustituyentes. A su vez, **20v** presenta un marcado incremento en la lipofilidad, con un CLogP de 4,68.

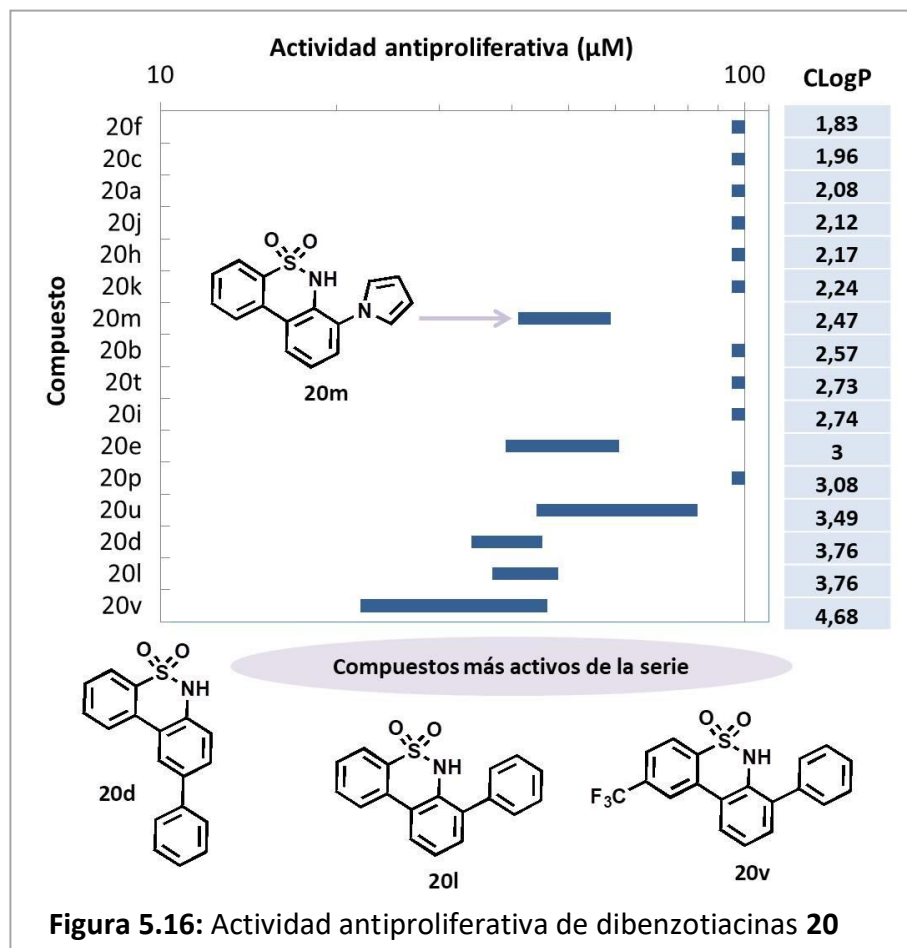


Figura 5.16: Actividad antiproliferativa de dibenzotiacinas **20**

La tercera y cuarta familia estudiadas son las de los derivados de las dibenzotiacinas, previamente obtenidas (Tabla 5.13 y Figura 5.17). Respecto a la familia de las dibenzosultamas *N*-sustituidas **27**, el primer factor analizado fue la incorporación de un grupo metilo en la función NH del heterociclo. Esta pequeña modificación estructural, genera un leve incremento en la actividad de los compuestos e incrementa la lipofilidad de los mismos. Un ejemplo de este leve aumento en actividad y lipofilia se da para el compuesto **27d**, el análogo metilado de **20e** (25 – 50 μM y CLogP=3,43 para **27d** vs 39 – 61 μM y CLogP=3 para **20e**). Respecto a los otros derivados *N*-sustituidos, **27g** presenta moderada actividad (39 – 54 μM) en tres de las líneas celulares estudiadas (HBL-100, T-47D y WiDr), mientras que **27e**, **27f** y **27h** constituyen los compuestos más activos de todos los compuestos sintetizados. Entre estos compuestos, el más activo es el derivado sulfonilado de la dibenzotiacina, **27h**, el cual alcanza valores de hasta

2 μM y constituye el líder estructural de esta serie de compuestos. Tanto, **27e** como **27h** poseen magnitudes de lipoficidad similares, en el orden de 4 en coeficiente de CLogP (Tabla 5.13 y Figura 5.17), probablemente en el rango óptimo.

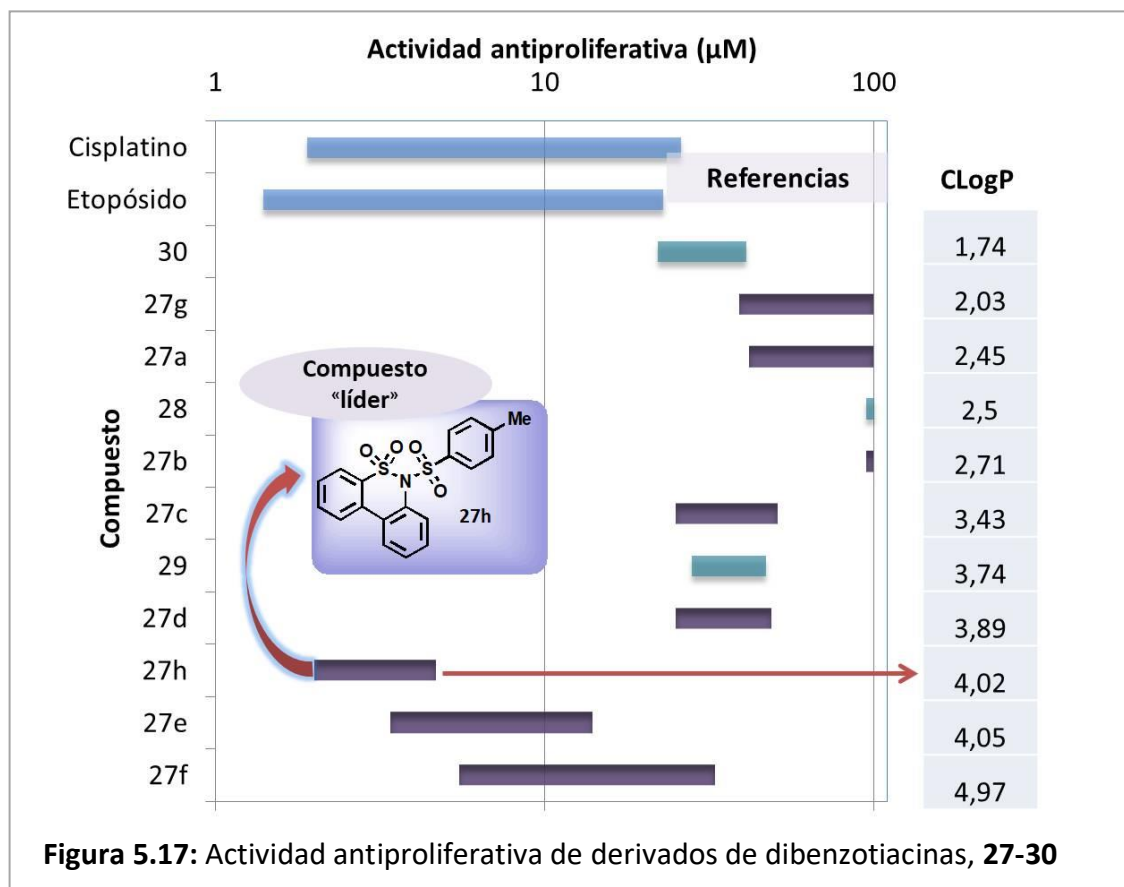
Tabla 5.13: Datos de actividad antiproliferativa de derivados *N*-sustituídos, bromados y nitrados de dibenzotiacinas, **27-30**^a

Comp.	CLogP ^b	Línea celular, GI ₅₀ ($\times 10^{-6}\text{M}$ o μM)					
		A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
27a	2,45	(7 \pm 2) \times 10	>100	42 \pm 7	>100	64 \pm 6	>100
27b	2,71	No activo					
27c	3,43	33 \pm 4	49,0 \pm 0,1	25 \pm 6	36 \pm 9	27 \pm 1	33 \pm 2
27d	3,89	25 \pm 1	(5 \pm 1) \times 10	29 \pm 5	(4 \pm 2) \times 10	28 \pm 2	30 \pm 4
27e	4,05	6,5 \pm 0,1	14 \pm 2,5	3,4 \pm 0,3	4,4 \pm 0,2	3,4 \pm 0,7	5,6 \pm 0,6
27f	4,97	12,0 \pm 0,5	(3 \pm 1) \times 10	10 \pm 4	6 \pm 1	5,5 \pm 0,5	13,0 \pm 0,4
27g	2,03	>100	39 \pm 3	>100	>100	50 \pm 6	54 \pm 6
27h	4,02	4,7 \pm 0,9	3,8 \pm 0,3	2,6 \pm 0,5	4,2 \pm 0,9	2,0 \pm 0,7	3,1 \pm 0,4
28	2,50	No activo					
29	3,74	28 \pm 3	47,0 \pm 0,1	30 \pm 7	28 \pm 3	30,0 \pm 0,2	33,0 \pm 0,4
30	1,74	33 \pm 3	41 \pm 2	22 \pm 4	29 \pm 5	28 \pm 3	35 \pm 5
Ref.1 ^c	-2,25	n.d.	1,9 \pm 0,2	2,0 \pm 0,3	3 \pm 0,4	15 \pm 2	26 \pm 5
Ref.2 ^d	9,94	n.d.	1,4 \pm 0,1	3 \pm 2	14 \pm 2	22 \pm 6	23 \pm 3

^aLos valores informados corresponden a medidas realizadas por triplicado. Los valores de actividad antiproliferativa se presentan con su correspondiente desviación estándar. Los compuestos denominados no activos corresponden a compuestos con actividades antiproliferativas $>100 \mu\text{M}$, n. d.= No determinada. ^b Valor de LogP calculado. ^cRef. 1= Cisplatino. Valores de actividad antiproliferativa previamente obtenidos.⁵⁶ El valor de LogP fue determinado experimentalmente.⁵⁷ ^dRef. 2= Etoposido. Valores de actividad previamente obtenidos.⁵⁶ El valor de LogP fue determinado experimentalmente.⁵⁸

La última pequeña familia a analizar es la de los derivados nitrados y bromados de las dibenzotiacinas (Tabla 5.13 y Figura 5.17). La nitración del heterociclo base (**20a**) conduce al

compuesto **28**, inactivo en todas las líneas celulares estudiadas. Contrariamente, **29** y **30** (compuestos bromados), presentan moderada actividad (22 – 47 μM) como antiproliferativos.



De esta forma, los ensayos de actividad antiproliferativa permitieron esbozar las primeras relaciones estructura-actividad para las distintas familias de compuestos sintetizados. Se identificó un cabeza de serie o líder, estructuralmente importante para llevar a cabo estudios biológicos y modificaciones futuras (Figura 5.17). El compuesto más activo **27h**, no sólo presenta una excelente actividad antiproliferativa frente a todas las líneas celulares estudiadas, sino que posee valores de GI_{50} en el rango de 2 a 4,7 μM . Estos valores lo hacen comparable con drogas estándar como el cisplatino⁵⁹ o el etoposido⁶⁰ (Tabla 5.13, Figura 5.17), las cuales se emplean en el tratamiento de distintas neoplasias.

5.7 CONCLUSIONES

A lo largo del presente capítulo se describieron los aspectos más relevantes obtenidos respecto a la síntesis de dibenzotiacinas. La estrategia sintética inicialmente planteada involucra, en primer lugar, la síntesis de precursores como las *N*-aril-2-halo-arilsulfonamidas, y

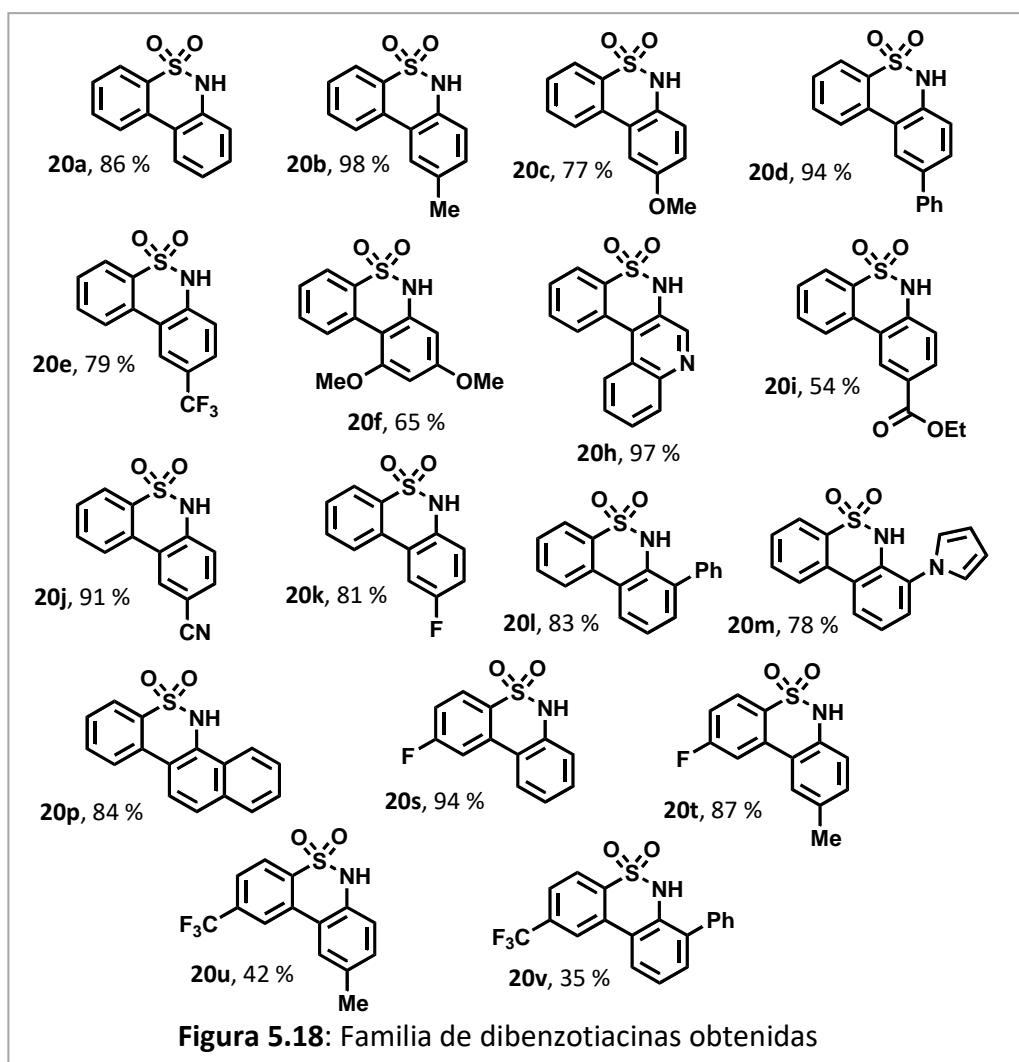
la posterior arilación intramolecular fotoinducida en condiciones libres de metales de transición. Dicha estrategia fue desarrollada con éxito, partiendo de sustratos comerciales y en sólo dos pasos de reacción.

Las *N*-aril-2-halo-sulfonamidas fueron obtenidas satisfactoriamente empleando dos metodologías distintas, la *N*-arilación catalizada con Cu y la sustitución de grupo sulfonilo. Ambas metodologías lograron ser complementarias y permitieron obtener una amplia variedad de precursores.

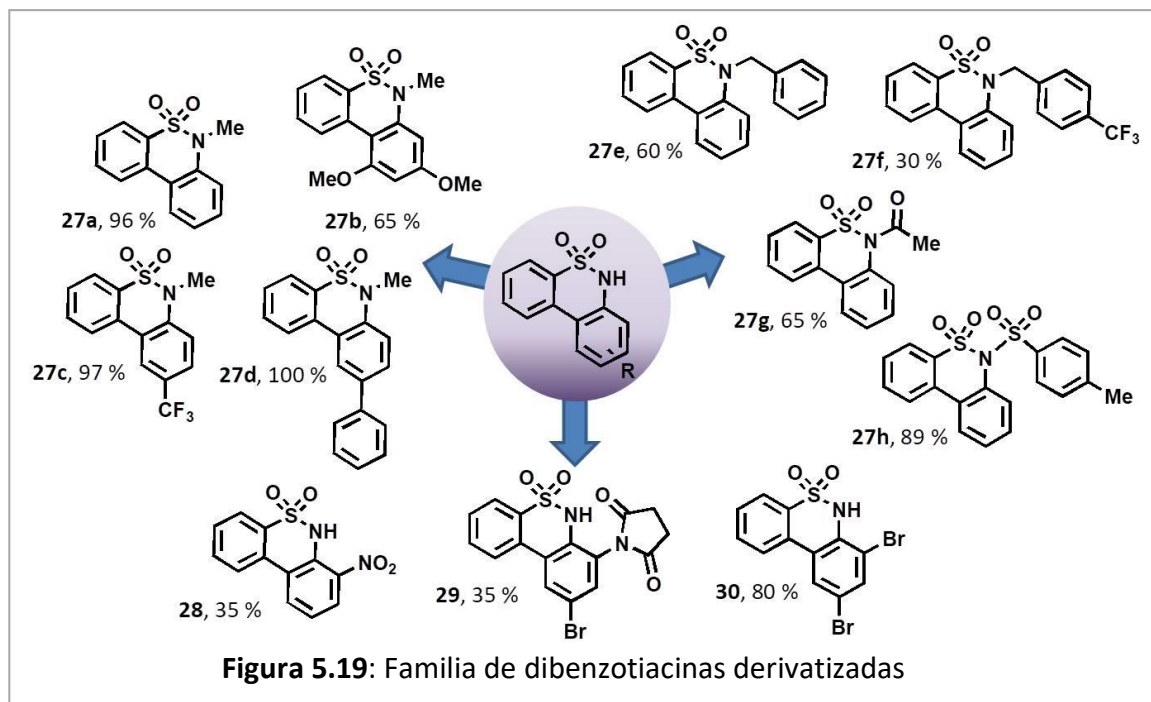
Por su parte, el estudio de la reacción de ciclización logró identificar que la misma es promovida por *t*-BuOK o NaH en solventes como DMSO, NH₃ y MeCN a Temp amb y en condiciones de irradiación (de 5 a 8 h). De esta forma, la arilación intramolecular fotoinducida se presenta como un nuevo y eficiente protocolo de síntesis de diversas dibenzotiacinas o dibenzosultamas funcionalizadas (GDE y GTE) y fusionadas, con rendimientos de moderados a excelentes (18 ejemplos, 35 – 98 %, Figura 5.18).

Se realizaron, cálculos empleando Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) electrónica para inspeccionar los requerimientos energéticos y geométricos de la reacción de acople intramolecular involucrada. A su vez, el estudio teórico permitió complementar la propuesta mecanística inicial, de un mecanismo de S_{RN}1 con radicales y radicales aniones como intermediarios.

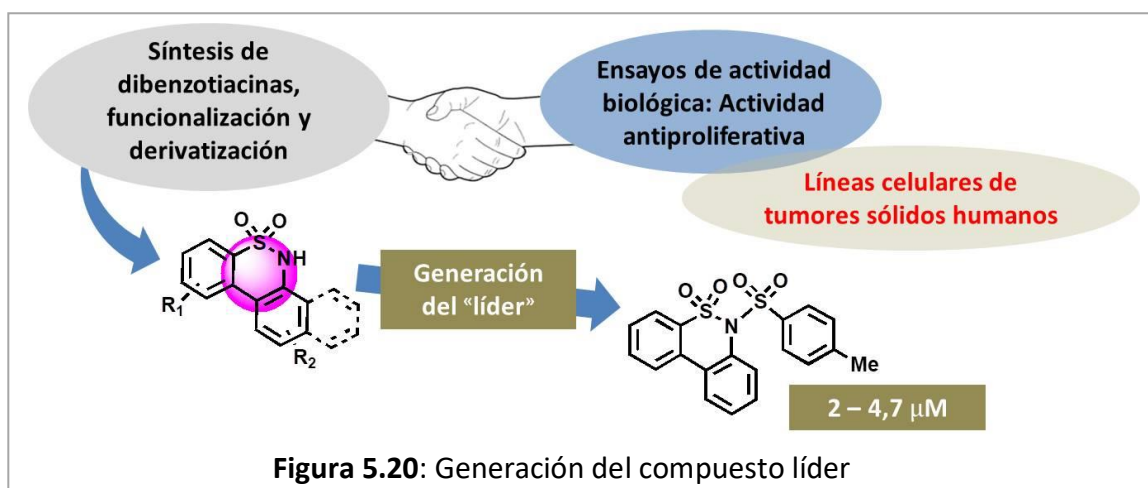
La secuencia de reacciones aquí empleada, *N*-arilación catalizada con Cu o sustitución de grupo sulfonilo - arilación intramolecular C-C fotoinducida (S_{RN}1), es una excelente alternativa para obtener diversas 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]tiacina 5,5-dióxido. Cabe destacar que, esta metodología toleró distintos grupos funcionales (Figura 5.18), logró extenderse hacia la obtención de sultamas tetracíclicas y se implementaron importantes aspectos relacionados a la química “verde”, como lo son el uso de las luces LED y tratamientos post-reacción menos laboriosos y costosos.



Además, motivados por los escasos reportes sobre la reactividad del heterociclo obtenido, se realizaron una serie de reacciones sencillas con el objetivo de derivatizar y/o funcionalizar las dibenzotiacinas previamente obtenidas. De esta forma, se obtuvo una serie de 11 derivados de dibenzotiacinas con rendimientos del 35 al 100 % (Figura 5.19). Las derivatizaciones realizadas consistieron en la *N*-sustitución con grupos alquílicos (Me, Bn, Bn-*p*-CF₃), acetilos (C(O)Me), o tosilos (S(O)₂Ph-*p*-Me), y reacciones de nitración o bromación (Figura 5.19). De esta forma, se logró incorporar distintos fragmentos en el heterociclo, lo cual generó complejidad y variedad estructural.



Por último, los compuestos sintetizados fueron evaluados como potenciales agentes anticancerígenos, llevando a cabo medidas de actividad antiproliferativa frente a seis líneas celulares de tumores sólidos humanos. Del análisis de las distintas familias obtenidas y las relaciones estructura-actividad se identificó un líder estructural. El compuesto más activo (Figura 5.20) presenta una excelente actividad antiproliferativa frente a todas las líneas celulares estudiadas, con valores de GI_{50} en el rango 2 - 4,7 μM comparable a drogas estándar (cisplatino o etopósido).



5.8 AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Irene Lagunes y José M. Padrón (BioLab, Universidad de La Laguna, Islas Canarias) por la colaboración en los ensayos de actividad biológica.

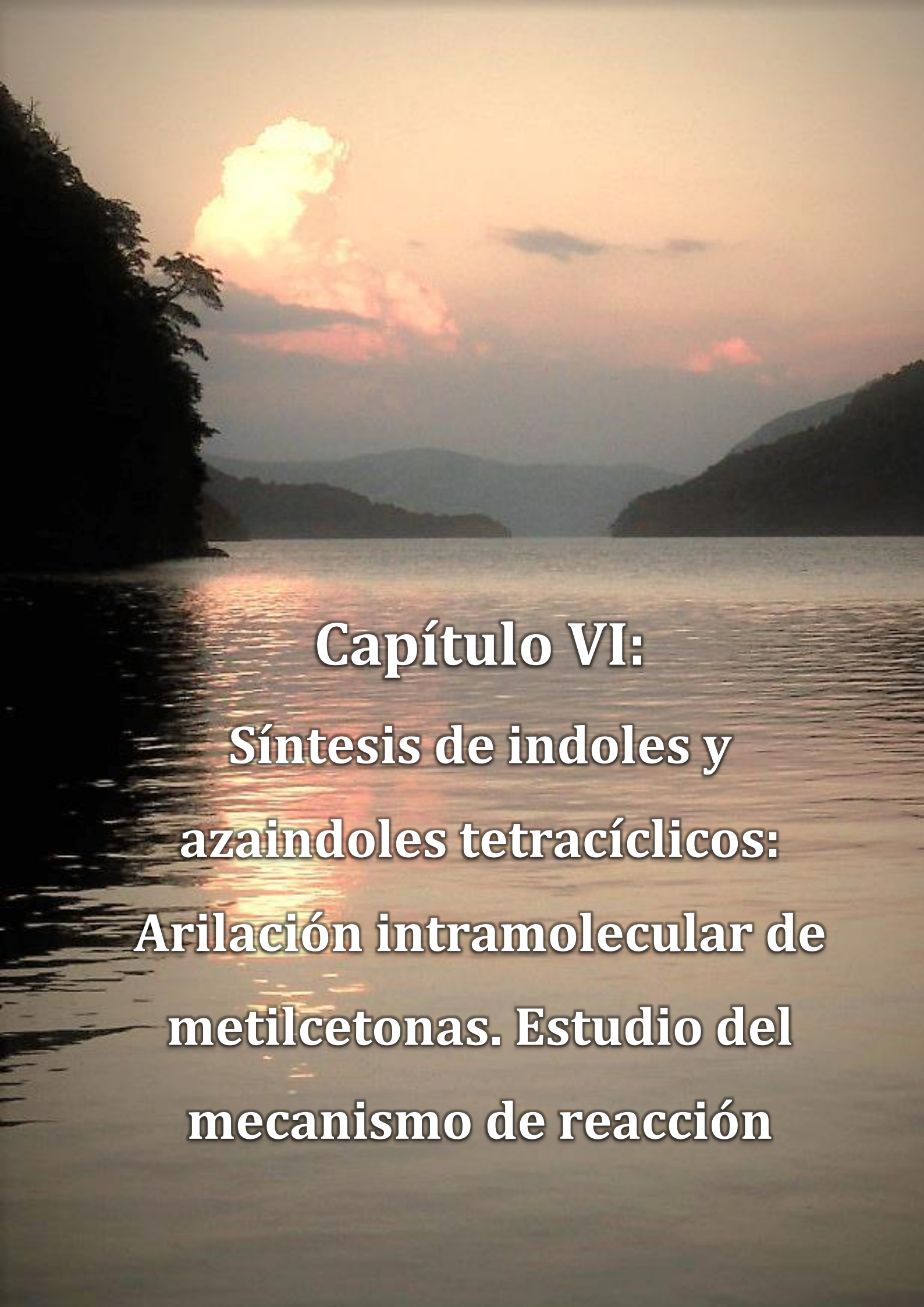
5.9 REFERENCIAS

- ¹ Winum, J-Y.; Scozzafava, A.; Montero, J-L.; Supuran, C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767-792.
- ² Drews, J. *Science.* **2000**, 287, 1960-1964.
- ³ Levy, L. *Drugs Future.* **1992**, 17, 451-487.
- ⁴ Algunos derivados de sulfonamidas con diversas actividades biológicas: (a) Saczewski, F.; Slawinski, J.; Kornicka, A.; Brzozowski, Z.; Pomarnacka, E.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4846-4851. (b) Moeker, J.; Peat, T. S.; Bornaghi, L. F.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Poulsen, S. A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3522-3531. (c) Bag, S.; Tulsan, R.; Sood, A.; Cho, H.; Redjeb, H.; Zhou, W. H.; LeVine III, H.; Török, B.; Török, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 626-630.
- ⁵ Wroblewski, T.; Graul, L.; Castaner, J. *Drugs Future.* **1998**, 23, 365-395.
- ⁶ Wang, J.; Limburg, D.; Carter, J.; Mbalaviele, G.; Gierse, J.; Vazquez, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1604-1609.
- ⁷ Wells, G.J.; Tao, M.; Josef K. A.; Bihovsky, R. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3488-3503.
- ⁸ Brzozowski, Z.; Saczewski, F.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5298-5302.
- ⁹ Kima, S. H.; Ramub, R.; Kwona, S. W.; Leeb, S.H.; Kimb, C. H.; Kangb, S. K.; Rheeb, S.;D.; Baeb, M. A.; Ahnb, S. H.; Duck Chan Haa, D. C.; Cheonb, H. G.; Kimb, K. Y.; Ahn, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1065-1069.
- ¹⁰ (a) Erlanson, D. A. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 317, 1-32. (b) Hubbard, R. E.; Murray, J. B. *Methods Enzymol.* **2011**, 493, 509-531. (c) Magee, T. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2461-2468. (d) Murray, C. W.; Rees, D. C. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 187-192. (e) Zartler, E. R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 952-953.
- ¹¹ (a) Baker, M. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2013**, 12, 5-7. (b) Bollag, G.; Tsai J.; Zhang, J.; Zhang, C.; Ibrahim, P.; Nolop, K.; Hirth, P. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2012**, 11, 873-886.
- ¹² Hann, M. M.; Leach, A. R. Harper, G. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, 41, 856-864.
- ¹³ Murray C. W.; Rees, D. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 488-492.
- ¹⁴ Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. *Pure. Appl. Chem.* **1998**, 70, 1129-1143.
- ¹⁵ (a) Akritopoulou-Zanze, I.; Hajduk, P. *J. Drug Discovery Today.* **2009**, 14, 291-297. (b) Talamas, F. X.; Ao-leong, G.; Brameld, K. A. ; Chin, E.; de Vicente, J.; Dunn, J. P.; Ghate, M.;

- Giannetti, A. M.; Harris, S. F.; Labadie, S. S.; Leveque, V.; Li, J.; Lui, A. S.; McCaleb, K. L.; Najera, I.; Schoenfeld, R. C.; Wang, B.; Wong, A. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3115-3119.
- ¹⁶ Rognan, D. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 317, 201-222.
- ¹⁷ Saxty, G.; Woodhead, S. J.; Berdini, V.; Davies, T. G.; Verdonk, M. L.; Wyatt, P. G.; Boyle, R. G.; Barford, D.; Downham, R.; Garrett, M. D.; Carr, R. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2293-2296.
- ¹⁸ Edwards, P. D.; Albert, J. S.; Sylvester, M.; Aharony, D.; Andisik, D.; Callaghan, O.; Campbell, J. B.; Carr, R. A.; Chessari, G.; Congreve, M.; Frederickson, M.; Folmer, R. H.; Geschwindner, S.; Koether, G.; Kolmodin, K.; Krumrine, J.; Mauger, R. C.; Murray, C. W.; Olsson, L. L.; Patel, S.; Spear, N.; Tian G. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5912-5925.
- ¹⁹ Smedley, H.; Sikora, K.; Stevney, R. *El Cancer qué es y cómo se trata*, Ed. Alhambra, Madrid, España. **1986**, 1662.
- ²⁰ De Vita, V. T.; Chu, E. *Cancer Res* **2008**, 68, 8643.
- ²¹ Nussbaumer, S.; Bonnabry, P.; Veuthey, J.-L.; Fleury-Souverain, S. *Talanta*. **2011**, 85, 2265.
- ²² (a) Lieberman, M.M.; Patterson, G. M.; Moore, R. E. *Cancer Lett*, **2001**, 73, 21-23.
- ²³ Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo A.; Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 925-953.
- ²⁴ Xie, Y.; Deng, S.; Thomas, C. J.; Liu, Y.; Zhang, Y.-Q.; Rinderspacher, A.; Huang, W.; Gong, G.; Wyler, M.; Cayanis, E.; Aulner, N.; Tobben, U.; Chung, C.; Pampou, S.; Southall, N.; Vidović, D.; Schurer, S.; Branden, L.; Davis, R. E.; Staudt, L. M.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Landry, D. W.; Smith, D. H.; Auld, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 329-335.
- ²⁵ (a) Garg, A.; Aggarwal, B. B. *Leukemia*. **2002**, 16, 1053-1068. (b) Sethi, G.; Sung, B.; Aggarwal, B.B. *Exp. Biol. Med.* **2008**, 233, 21-31.
- ²⁶ Graceffa, R. F.; Boezio, A. A.; Able J.; Altmann, S.; Berry, L. M.; Boezio, C.; Butler, J. R.; Chu-Moyer, M.; Cooke, M.; DiMauro, E. F.; Dineen, T. A.; Bojic, E. F.; Foti, R. S.; Fremeau, R. T.; Guzman-Perez, A.; Gao, H.; Gunaydin, H.; Huang, H.; Huang, L.; Ilch, C.; Jarosh, M.; Kornecook, T.; Kreiman, C. R.; La, D. S.; Ligutti, J.; Milgram, B. C.; Lin, M-H. J.; Marx, I. E.; Nguyen, H. M.; Peterson, E. A.; Rescourio, G.; Roberts, J.; Schenkel, L.; Shimanovich, R.; Sparling, B. A.; Stellwagen, J.; Taborn, K.; Vaida, K.R.; Wang J.; Yeoman, J.; Yu, V.; Zhu, D.; Moyer, B.D.; Weiss, M.M. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 5990-6017. Y referencias allí citadas.
- ²⁷ Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7749-7773.
- ²⁸ Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron*. **1984**, 40, 1919-1925.
- ²⁹ Laha, J. K.; Jethava, K. P.; Dayal, N. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8010-8019.
- ³⁰ (a) Rayabarapu, D. K.; Zhou, A.; Jeon, K. O.; Samarakoon, T.; Rolfe, A.; Siddiqui, H.; Hanson, P. R. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 3180-3188. (b) Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10692-10706. (c) Bheeter, C. B.; Bera, J. K.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3533-3538. (d) Conde, N.; Churruca, F.; SanMartin, R.; Herrero M. T.; Dominguez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1525-1531.
- ³¹ (a) Ujjainwalla, F.; da Mata, M. L. E. N.; Pennell, A. M. K.; Escolano, C.; Motherwell, W. B.; Vazquez, S. *Tetrahedron*. **2015**, 71, 6701-6719. (b) da Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 137-140.

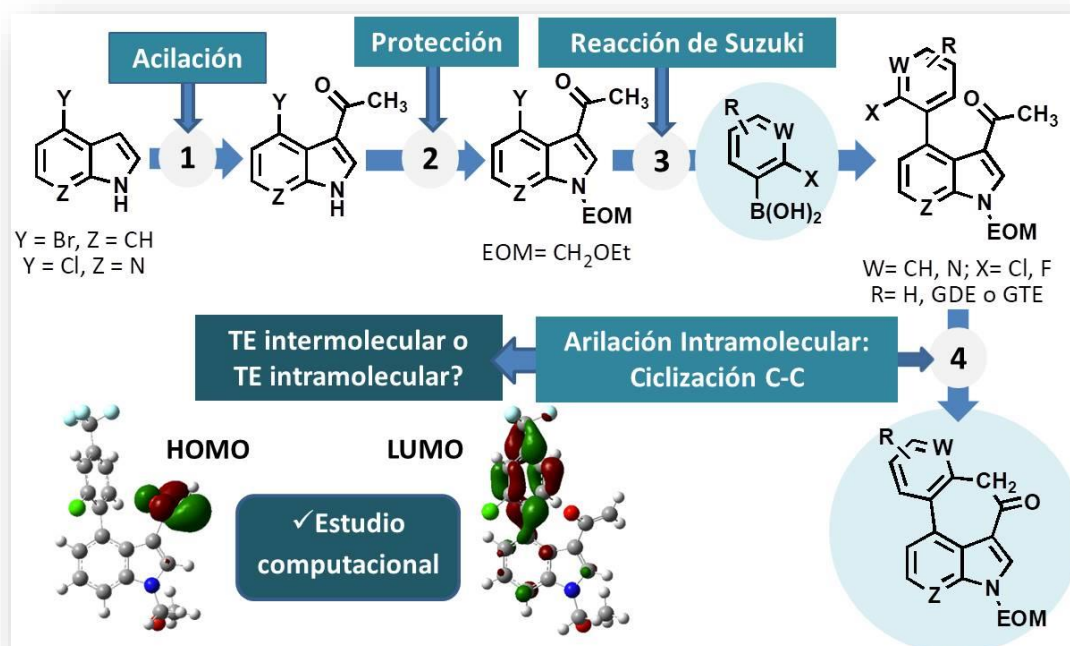
- ³² Biswas, D.; Samp, L.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2681-2684.
- ³³ Li, Y.; Ding, Q.; Qiu, G.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 149-155.
- ³⁴ Han, Y.-Y.; Wang, H.; Yu, S. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 953-956.
- ³⁵ Xie, Y. L.; Gong, G. L.; Liu, Y. D.; Deng, S. M.; Rinderspacher, A.; Branden L.; Landry, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2320-2323.
- ³⁶ Layman, W. J.; Greenwood, T. D.; Downey, A. L.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9147-9155.
- ³⁷ (a) He, H.; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3385-3386. (b) Wei Deng, W.; Liu, L.; Zhang, C.; Liu, M.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7295-7298. (c) Wanga, X.; Guram, A.; Ronk, M.; Milne, J. E.; Tedrow, J. S.; Faul, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7-10.
- ³⁸ Ryan, S. J.; Francis C. L.; Savage, J. P. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 874-881.
- ³⁹ Rodriguez, S. A.; Mena, L. D.; Baumgartner, M.T. *Aust. J. Chem.* **2016**, 69, 919-924.
- ⁴⁰ Schmidt, L. C.; Argüello, J. E.; Peñeñory, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2936-2944.
- ⁴¹ Guerra, W.D.; Budén, M. E.; Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Barolo, S. M. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 7796-7804.
- ⁴² Budén, M. E.; Bardagí, J. I.; Puiatti, M.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8325-8333.
- ⁴³ Caminos, D. A.; Garro, A. D.; Soria-Castro, S. M.; Peñeñory, A. B. *RSC Advances.* **2015**, 5, 20058-20065.
- ⁴⁴ Ravelli, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albin, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1999-2011.
- ⁴⁵ Vargas-Hernandez, C.; Rengifo, M. A. *Scientia et Technica.* **2012**, 2, 66-70.
- ⁴⁶ Ripin, D.H.; Evans, D.A. *pKa's of Inorganic and Oxo-Acids Chem 206*. Tabla de pKa de Bordwell.
- ⁴⁷ Vera, M. A.; Pierini A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9191-9199.
- ⁴⁸ Sun, H. M.; Liu, Z. P.; Tang, L. Q. *Chin Chem Lett.* **2008**, 19, 907-910.
- ⁴⁹ Para condiciones experimentales ver: (a) Burmistrov, K. S.; Burmistrov, S. I.; Malinovskii, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, 13, 1201-1204. Otras condiciones de nitración de heterociclos: (b) Cooksey, A. R.; Morgan, K.J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron.* **1970**, 26, 5101-5111.
- ⁵⁰ Condiciones reportadas en: Song, S.; Sun, X.; Li, X.; Yuan, Y.; Jiao, N. *Org Lett.* **2015**, 17, 2886-2889.
- ⁵¹ Condiciones experimentales presentadas en: Sun, L.; Wu, Y.; Liu, Y.; Chen, X.; Hu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 261-267.
- ⁵² Li, Y.; Zhang, L.; Yuan, H.; Liang, F.; Zhang, J. *Synlett.* **2015**, 26, 116-122.
- ⁵³ Condiciones de reacción en: Beugelmans, R.; Chbani, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 290-305.
- ⁵⁴ Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766.
- ⁵⁵ Miranda, P. O.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I.; Villar, J.; Prof, M. *ChemMedChem.* **2006**, 1, 323-329.

- ⁵⁶ Labana, B. M.; Brahmhatt, G. C.; Sutariya, T. R.; Parmar, N. J.; Padrón, J. M.; Kant, R.; Gupta, V. K. *Mol. Divers.* **2017**, 21, 339-354.
- ⁵⁷ Feng, L.; De Dille, A.; Jameson, V. J.; Smith, L.; Dernell, W. S.; Manning, M. C. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, 54, 441-448.
- ⁵⁸ Shah, J. C.; Chen, J. R.; Chow, D. *Pharm. Res.* **1989**, 6, 408-412.
- ⁵⁹ Loehrer, P. J.; Lawrence, M. D.; Einhorn, H. *Ann Intern Med.* **1984**, 100, 704-713.
- ⁶⁰ Hande, K. R. *Eur. J. Cancer.* **1998**, 34, 1514-1521.



Capítulo VI:
Síntesis de indoles y
azaindoles tetracíclicos:
Arilación intramolecular de
metilcetonas. Estudio del
mecanismo de reacción

RESUMEN



La síntesis de indoles y azaindoles 3,4-fusionados tetracíclicos se presenta en este capítulo. La estrategia sintética implica cuatro pasos de reacción: acetilación – protección – acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura - arilación intramolecular libre de metales de transición (cierre de anillo).

El paso clave, la reacción de cierre de anillo, fue explorado sintéticamente para obtener una serie de novedosas estructuras tetracíclicas, con rendimientos del 39 al 85 %. Del alcance sintético estudiando, se observa que los precursores del cierre de anillo, mayormente los que poseen GTE, son los que reaccionan eficientemente y conducen al producto deseado. Contrariamente, los precursores con GDE no reaccionan bajo las condiciones de reacción evaluadas.

Mecanicamente, la reacción de arilación intramolecular C-C se estudió mediante cálculos computacionales, donde principalmente se logró describir el proceso de TE. Se identificó que procesos de TE intramolecular se encontraban favorecidos y que un mecanismo de acople radical – radical podría ser el responsable de generar el producto tetracíclico.

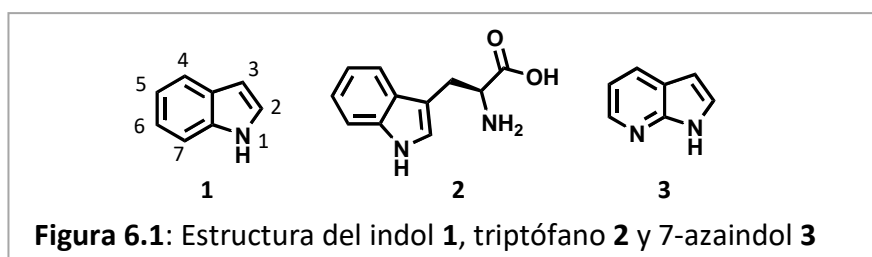
TABLA DE CONTENIDOS

6.1. Introducción	207
6.2 Antecedentes de síntesis de indoles 3,4 fusionados	208
6.3 Objetivos Específicos	213
6.4 Resultados y discusión.....	215
6.4.1 Síntesis de precursores.....	215
6.4.1.1 Acetilación	216
6.4.1.2 Protección.....	216
6.4.1.3 Reacción de Suzuki-Miyaura	217
6.4.2 Reacciones de ciclización: Arilación intramolecular de metilcetonas	220
6.4.3 Estudio del mecanismo de reacción de la arilación intramolecular	228
6.5 Conclusiones.....	234
6.6 Agradecimientos.....	235
6.7 Referencias	235

6.1. INTRODUCCIÓN

Más de 150 años atrás, Adolf von Baeyer propuso por primera vez la estructura de un compuesto heteroaromático que revolucionó la química orgánica y medicinal: el indol **1** (Figura 6.1). Este heterociclo y sus derivados representan estructuras de importancia en el descubrimiento de fármacos y compuestos bioactivos.¹ A su vez, **1** se encuentra ampliamente difundido en productos de origen biológico,² incluso se encuentra presente como la subestructura principal del aminoácido L-triptófano **2**.

Por su parte, la 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina o 7-azaindol, **3** (Figura 6.1) es un derivado del indol que también se ha empleado extensamente en química medicinal. Particularmente, se ha empleado el núcleo del 7-azaindol como bloque constructor de compuestos bioactivos y, especialmente, en el desarrollo de inhibidores específicos de quinasas.³



En particular la química del indol se ha desarrollado por más de 60 años y continúa hasta la fecha inspirando e influyendo en el desarrollo de nuevos protocolos de síntesis.⁴ Su importancia se refleja en el amplio número de aplicaciones dentro de la farmacología, la química y la agroquímica.⁵

Numerosas estructuras orgánicas con núcleos de indol y azaindol fusionados existen en la naturaleza y son considerados como importantes esqueletos en la síntesis orgánica y la química medicinal.⁶ En particular, estructuras fusionadas en las posiciones 3,4 representan un patrón estructural presente en una variedad de compuestos con diversas propiedades bioactivas. Entre estas estructuras se encuentran: *N*-metilwelwitindolinona C isocianato **4**, la 9-deacetilfumigaclabina C **5** y la cicloclavina **6** las cuales poseen actividad como anticancerígenos⁷ (Figura 6.2). Asimismo, la (-)-Indolactama-V **7** es un producto natural con propiedades inhibitorias sobre distintos tipos de quinasas, lo cual lo convierte en un potencial agente terapéutico para el tratamiento del cáncer.⁸ Por su parte, **8** (Figura 6.2) es un derivado sintético del 7-azaindol con propiedades inhibitorias tanto *in vitro* como *in vivo* sobre la quinasa de Janus 2.⁹

Otros indoles 3,4-fusionados son el ácido clavicipítico **9** y el ácido lisérgico **10** (Figura 6.1). El primero de ellos, **9** se considera un producto que desencadena la biosíntesis de alcaloides de ergot y su estructura ha sido explorada mediante numerosas estrategias sintéticas.¹⁰ Por su parte **10**, también conocido como LSD, es un potente antagonista del receptor no selectivo de la serotonina, con conocidos efectos alucinógenos.¹¹

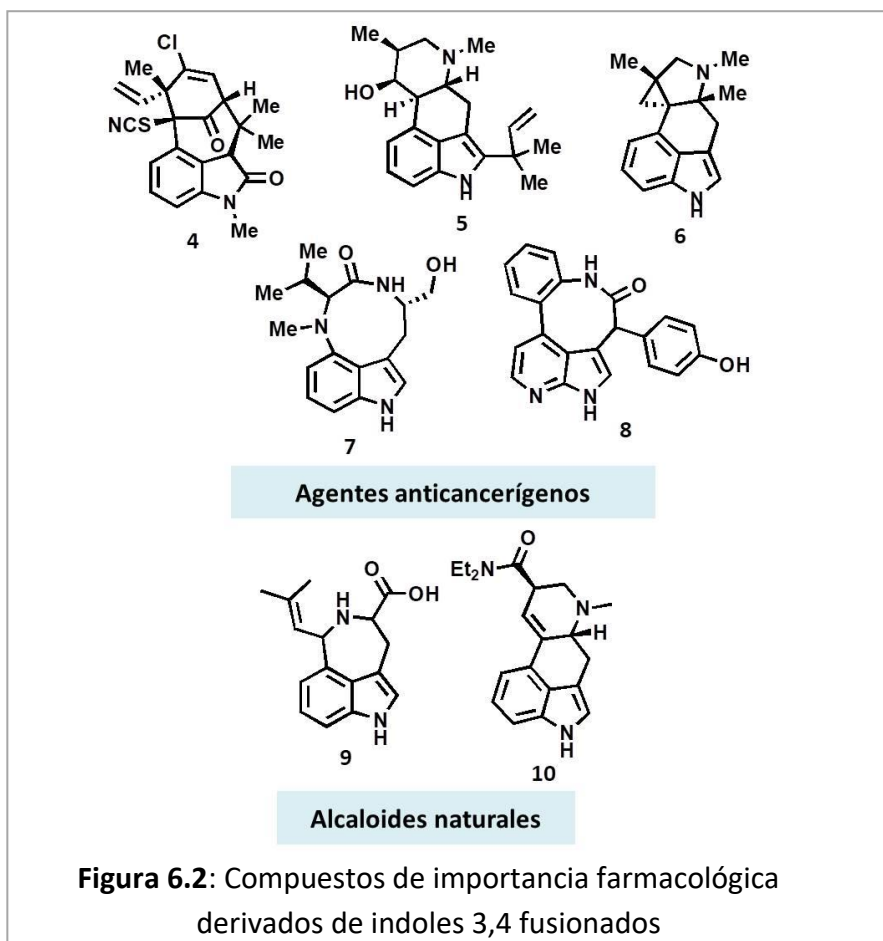


Figura 6.2: Compuestos de importancia farmacológica derivados de indoles 3,4 fusionados

6.2 ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE INDOLES 3,4 FUSIONADOS

Existen un número significativo de metodologías para obtener indoles 3,4 fusionados. Dentro de estos protocolos es posible mencionar reacciones catalizadas por metales de transición, cicloadiciones, ciclizaciones radicalarias, entre otros. Los ejemplos aquí presentados, hacen hincapié en aquellas metodologías de síntesis de tetracicloindoles 3,4-fusionados, que parten del núcleo indol.

Dentro de los protocolos descritos, uno de ellos es la reacción de Pauson-Khand¹² en su versión intramolecular. Esta estrategia involucra el enino derivado del indol **11**, el cual lleva

a cabo una reacción de cicloadición [2+2+1] entre el enino **11** y una molécula de CO proveniente del catalizador ($\text{Co}(\text{CO})_8$), para obtener el indol tetracíclico **12** con buen rendimiento (60%, **Método 1**, Figura 6.3).¹³ Otra estrategia, consiste en una reacción de oxidación, seguida por una reacción de Diels Alder del precursor **13**. Este precursor, que posee el dieno y el dienófilo en la misma molécula, puede llevar a cabo la cicloadición intramolecular para dar el biciclo derivado del indol **14**, con un rendimiento del 50% (**Método 2**, Figura 6.3).¹⁴ Por otra parte, la síntesis del indol tricíclico **16** puede ser efectuada empleando la ciclización C-N promovida por $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ del sustrato **15**. Esta ciclización polar conduce a la formación de **16** con excelente rendimiento y un marcado exceso del isómero *cis* (98 %, relación 5 a 1 isómero *cis* respecto del *trans*) (**Método 3**, Figura 6.3).¹⁵

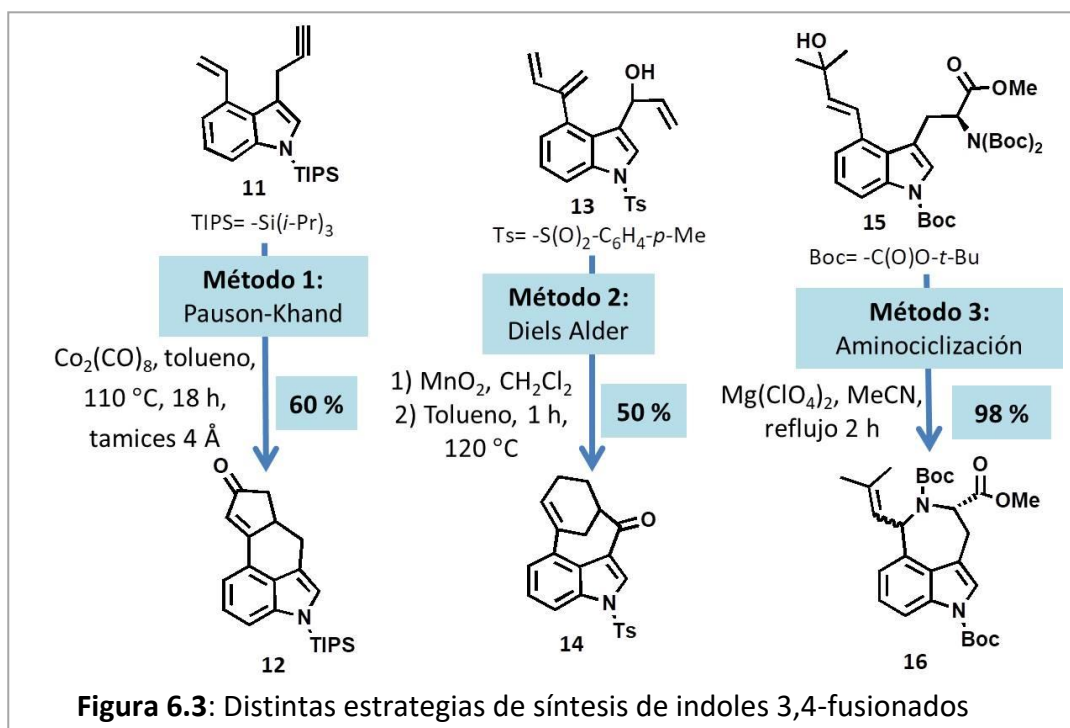
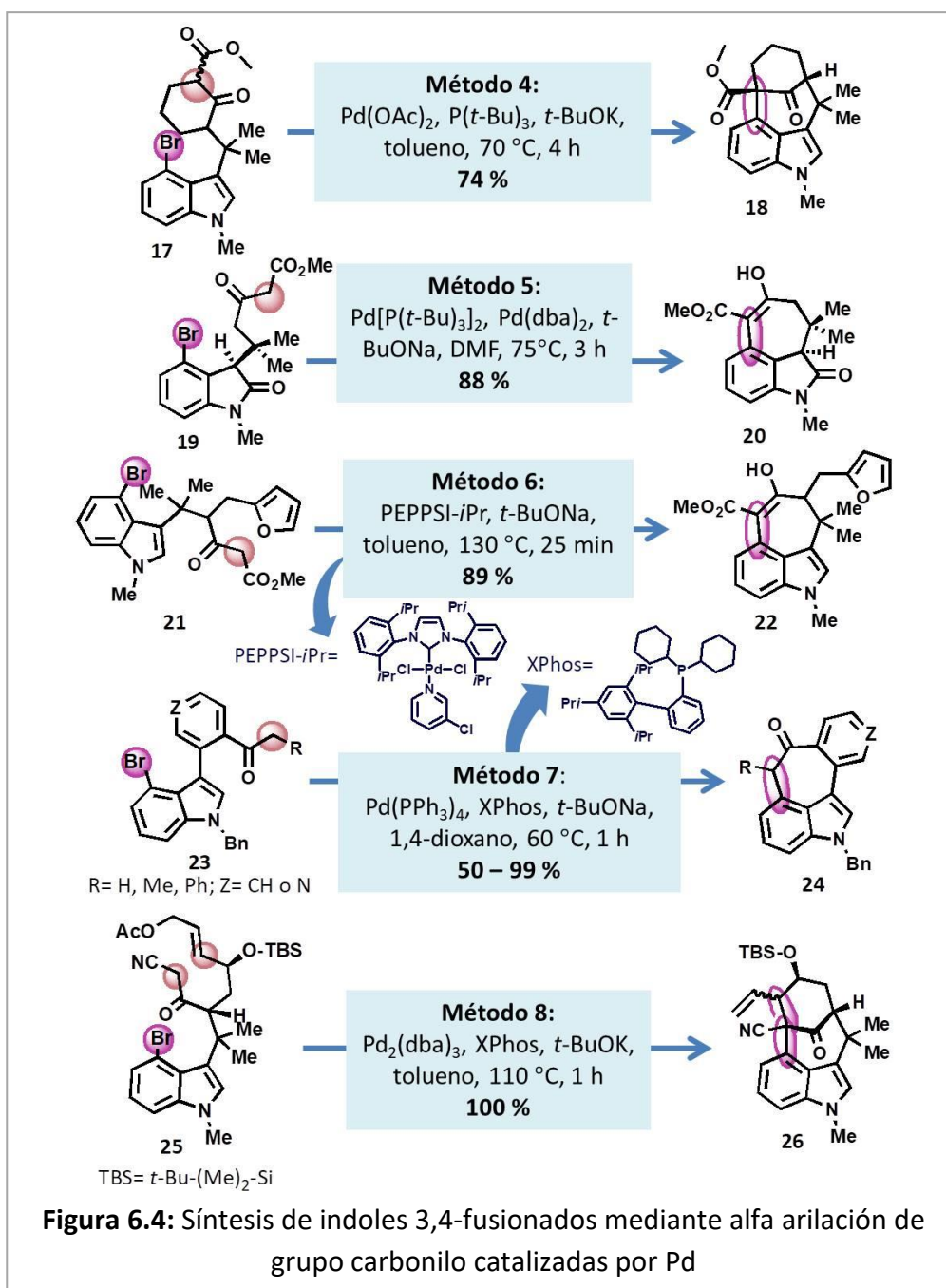


Figura 6.3: Distintas estrategias de síntesis de indoles 3,4-fusionados

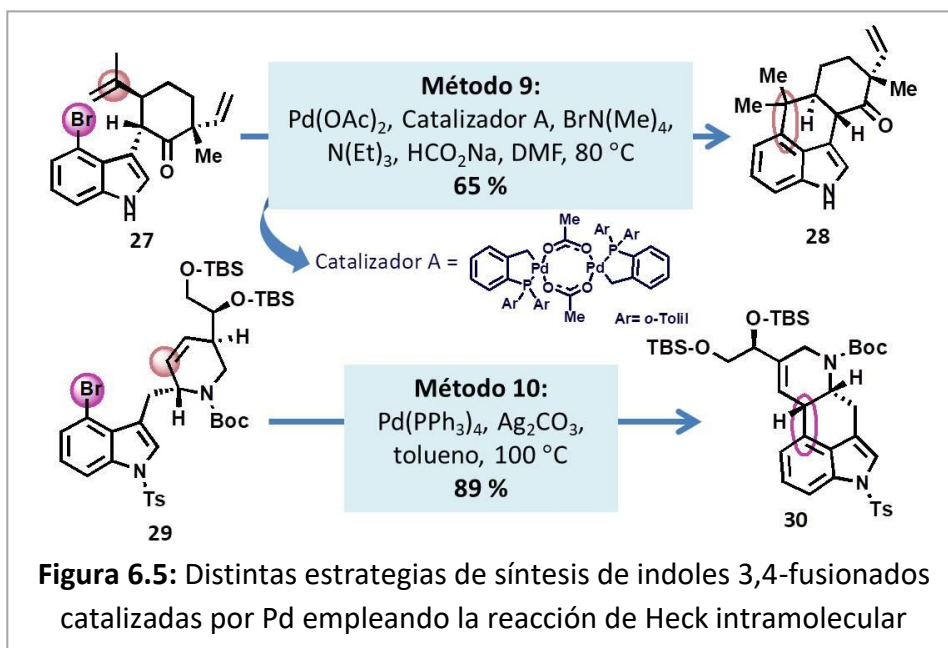
Además de las anteriores, también se han empleado para sintetizar indoles 3,4-fusionados, reacciones catalizadas por Pd, principalmente en arilaciones intramoleculares de grupo carbonilo (Figura 6.4). En este contexto, el primer antecedente consiste en la arilación intramolecular catalizada por Pd del cetoéster **17** que conduce al indol bicíclico **18** con un rendimiento del 74 % (**Método 4**, Figura 6.4).¹⁶ Este protocolo constituye un atractivo método para generar el complejo esqueleto de la welwitindolinona **4**. Subsiguientes al Método 4, surgieron otros protocolos catalizados por Pd, a partir de β -ceto-ésteres como **19** ó **21**, los cuales conducen al producto correspondiente **20** ó **22** con muy buenos rendimientos (88 %, **Métodos 5**¹⁷ y 89 %, **Método 6**,¹⁸ Figura 6.4). Otro ejemplo reportado en literatras, consiste en

la α -arilación intramolecular de cetonas tipo **23**, las cuales en condiciones de catálisis con Pd, en presencia de ligandos de Fósforo (como el XPhos) conducen a la formación de indoles tetracíclicos **24**, con rendimientos de buenos a excelentes (50 - 99 %, **Método 7**, Figura 6.4).¹⁹ Por último, más recientemente se ha explorado la síntesis del biciclo indol **26**, llevando a cabo una estrategia secuencial de reacciones de alilación/arilación intramolecular catalizadas por Pd. Dicha ciclación parte del precursor **25** y permite obtener en rendimiento cuantitativo el biciclo indol **26**, sin embargo, cabe aclarar que la reacción genera ambos enantiómeros. Este protocolo se empleó como paso clave en la síntesis total de (-)-*N*-metil-welwitindolinona C isotiocianato, **3**.²⁰

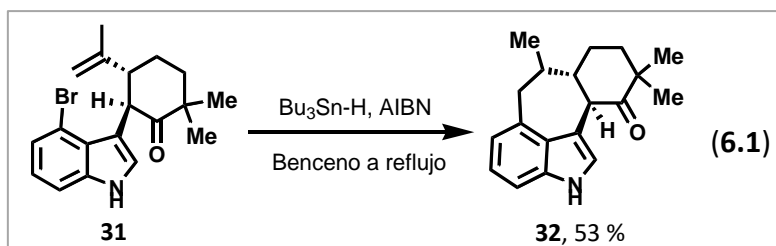


Otra reacción catalizada por Pd que ha sido reportada en la literatura, para obtener indoles 3,4 fusionados, es la reacción de Heck en su versión intramolecular (**Métodos 9 y 10**, Figura 6.5). Ambos métodos llevan a cabo la ciclización C-C sobre un doble enlace para formar el cierre de anillo de 6 miembros y formar el indol 3,4 fusionado. El **Método 9**²¹ consiste en un paso de reacción, y es llevado a cabo a partir del precursor **27**, para dar, con buen rendimiento (65 %), el indol tetracíclico **28**. Este paso es la etapa clave en la síntesis total del alcaloide natural (-)-hapalindol U. Por su parte, el **Método 10**,²² constituye un paso de reacción dentro

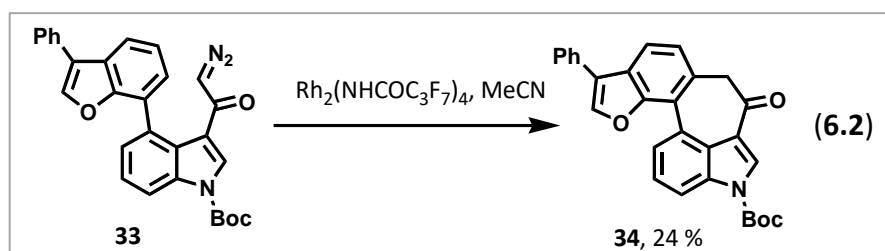
de la secuencia de reacciones empleadas para la síntesis total del ácido lisérgico **10**. Así, **30** se obtiene, en un 89 % de rendimiento, empleando **29** como sustrato de reacción.



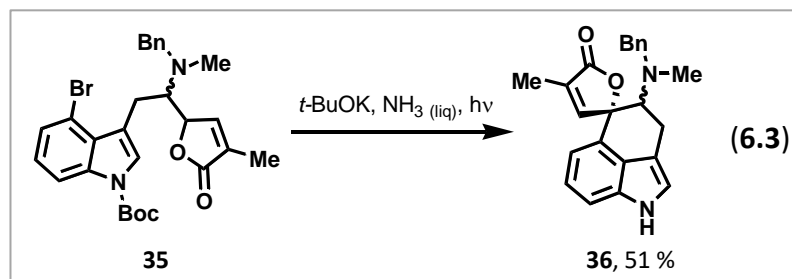
Además de los métodos descritos anteriormente, las reacciones radicalarias también se han empleado para la construcción de indoles 3,4 fusionados. Éste es el caso de la ciclización radicalaria del compuesto **31**, el cual en presencia de Bu_3SnH , AIBN como iniciador, en benceno a reflujo conduce al tetracicloindol **32** con un rendimiento del 53 % (Ec. 6.1).²¹ En este antecedente, se da la formación del cierre intramolecular de 7 miembros, y no el de 6 miembros (generalmente favorecidos), dado que la ciclización involucra la formación de un radical terciario como intermediario (el cierre de 6 miembros generaría un radical primario, marcadamente menos estable).



Otro antecedente que cabe destacar, por la estrecha relación estructural con los compuestos obtenidos en el presente capítulo, es la reacción en presencia de Rh^{2+} del compuesto **33**. En esta reacción, se observa la formación del producto de inserción C-H en posición 6 del benzofurano, la cual conduce al indol 3,4- fusionado **34** en un 24 % de rendimiento (Ec. 6.2).²³



Los ejemplos hasta aquí descritos, involucran la presencia de un catalizador (principalmente Pd) u otros aditivos tóxicos como los derivados de Sn. La versión libre de metales de transición, sin aditivos tóxicos o costosos para obtener estructuras de indoles 3,4-fusionados solo presenta un único ejemplo. Esta estrategia consiste en una reacción de $S_{RN}1$ intramolecular del bromo-indol **35**, el cual lleva a cabo una arilación intramolecular en presencia de *t*-BuOK, en amoníaco líquido y en condiciones de fotoestimulación. La reacción conduce a la formación del producto **36** con un moderado rendimiento del 51 % (Ec. 6.3). Esta reacción consistió en la etapa clave para la obtención de la lactona espirocíclica, esqueleto principal del alcaloide natural rugulovasina.²⁴



6.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Tal como se ha descrito en los antecedentes, los indoles 3,4-fusionados son el esqueleto de numerosas estructuras orgánicas con importantes aplicaciones, principalmente en el área de la química medicinal. Dada su relevancia estructural se han desarrollado, hasta la fecha, una variedad de protocolos de síntesis de este tipo de estructuras. La amplia mayoría de los protocolos de síntesis descritos, involucran, como etapa clave, la α -arilación de cetonas (ciclización) catalizada por metales de transición (principalmente Pd). Los ejemplos existentes que no emplean catálisis con metales de transición, requieren la presencia de aditivos de reacción tóxicos y/o costosos, condiciones de reacción extremas o el empleo de precursores de reacción de suma complejidad. Estos factores han motivado a desarrollar una novedosa estrategia de síntesis de indoles y azaindoles tetracíclicos 3,4-fusionados en cuatro

etapas de reacción, partiendo de sustratos comerciales y empleando como etapa clave la α -arilación intramolecular libre de metales de transición.

Inicialmente, esta secuencia de reacciones plantea llevar a cabo la acilación de Friedel-Crafts, en presencia de un ácido de Lewis, partiendo del 4-bromo-indol **37** o el 4-cloro-7-azaindol **38** (ambos comerciales). A los productos acetilados (**39** y **40**), se les protegería su función NH con el grupo EOM (metil-etil-eter, CH₂OEt) para formar los compuestos **41** y **42**, los cuales serán los sustratos para la posterior reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. La reacción de Suzuki entre **41** ó **42** con distintos ácidos *o*-halo-aril-borónicos **43**, conducirá a los precursores del cierre de anillo, **44**. El último paso, y clave para la síntesis del producto deseado, consiste en la arilación intramolecular de **44** para dar como producto, en condiciones libres de metales de transición, el indol o azaindol tetracíclico 3,4-fusionado **45** (Figura 6.6).

Respecto a la última etapa de síntesis, ésta será abordada desde el punto de vista sintético, donde se evaluará la presencia de diferentes grupos funcionales (R= GDE o GTE), en el anillo bencénico donde se encuentra el halógeno. Asimismo, la ciclización será estudiada mecanísticamente, mediante cálculos computacionales (DFT) e información electroquímica (potenciales de reducción) (Figura 6.6).

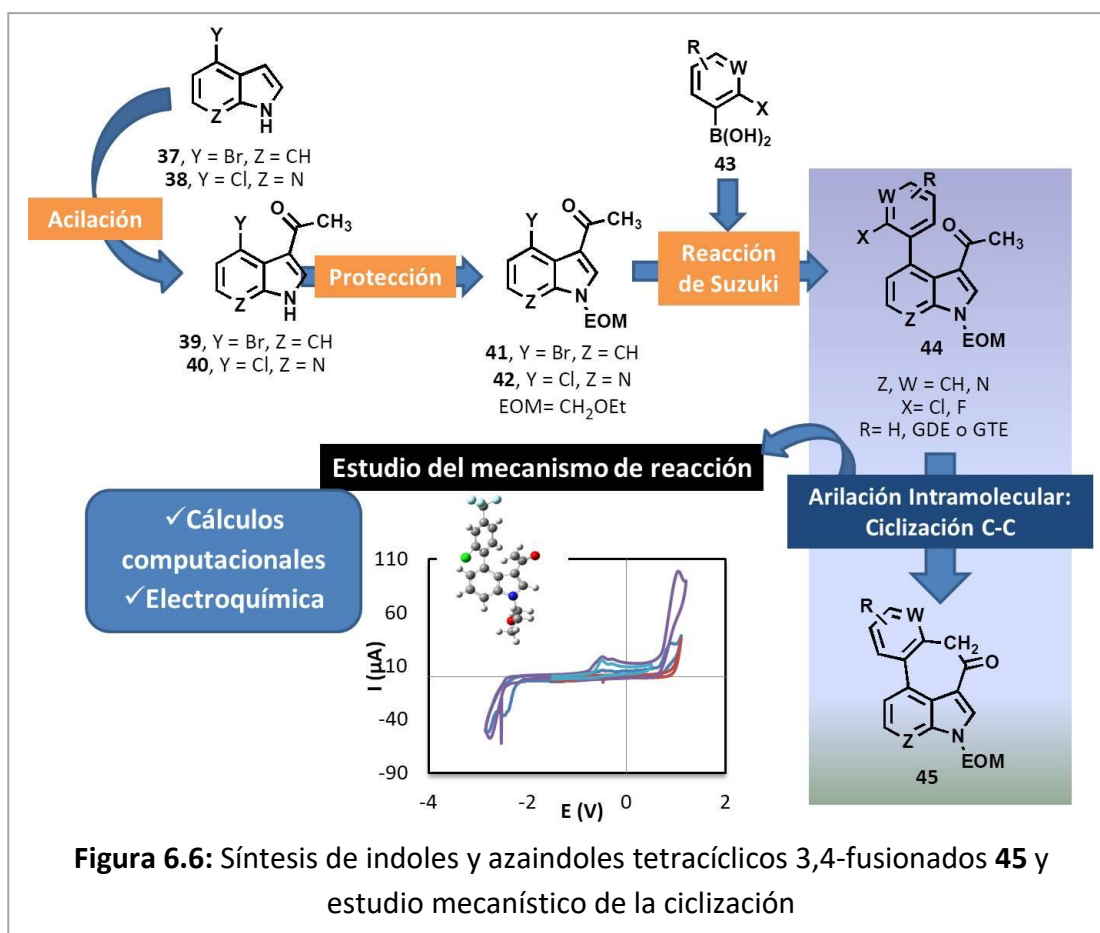


Figura 6.6: Síntesis de indoles y azaindoles tetracíclicos 3,4-fusionados **45** y estudio mecanístico de la ciclización

El desarrollo del presente tema, se llevó a cabo como un trabajo en colaboración con la Universidad Claude Bernard Lyon 1, Lyon, Francia, financiado por dos proyectos bilaterales, MINCYT (Ecos) – CNRS y CONICET – CNRS.

6.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

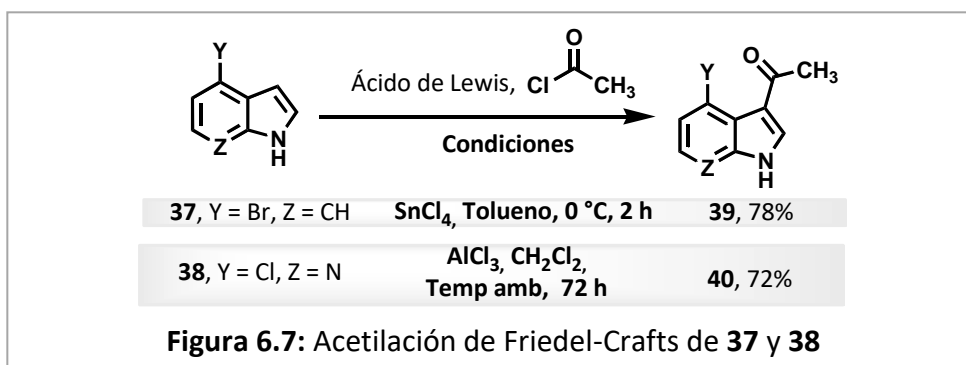
6.4.1 SÍNTESIS DE PRECURSORES

Tal como se presentó previamente los precursores **44** (Figura 6.6), claves para la reacción final de cierre de anillo, se obtienen tras tres etapas de reacción:

1. Acetilación de Friedel-Crafts
2. Protección de la función NH del indol o azaindol
3. Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd de Suzuki-Miyaura

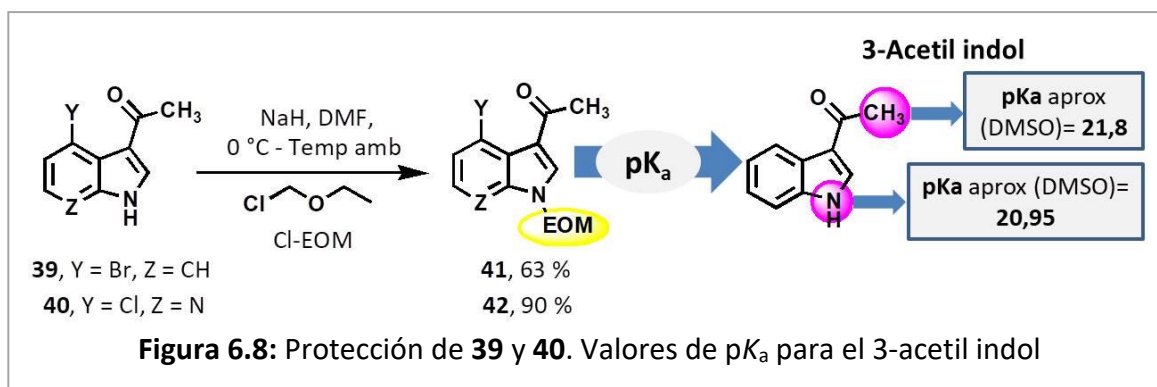
6.4.1.1 ACETILACIÓN

La reacción de acetilación del heterociclo se llevó a cabo mediante una acilación de Friedel-Crafts,²⁵ la cual requiere de un ácido de Lewis, como ser SnCl₄, AlCl₃, TiCl₄, entre otros.²⁶ De esta forma, empleando las condiciones de reacción previamente reportadas (2 equivalentes de SnCl₄ en tolueno, 0 °C durante 2 h)¹⁶ se acilo con cloruro de acetilo el 4-bromo-indol **37** con muy buen rendimiento (**39**, 78 %, Figura 6.7). Para el 4-cloro-7-azaindol **38**, la reacción requiere mayor cantidad del ácido de Lewis y mayores tiempos de reacción (5 equivalentes de AlCl₃, Temperatura ambiente durante 72 h). Bajo estas condiciones experimentales el producto acetilado **40** se logró obtener con un rendimiento del 72 % (Figura 6.7).



6.4.1.2 PROTECCIÓN

Los productos acetilados **39** y **40** se *N*-alquilaron en presencia de hidruro de sodio (NaH) y clorometil-etil éter (Cl-EOM) para obtener **41** y **42** con rendimientos del 63 y 90 %, respectivamente (Figura 6.8).²⁷

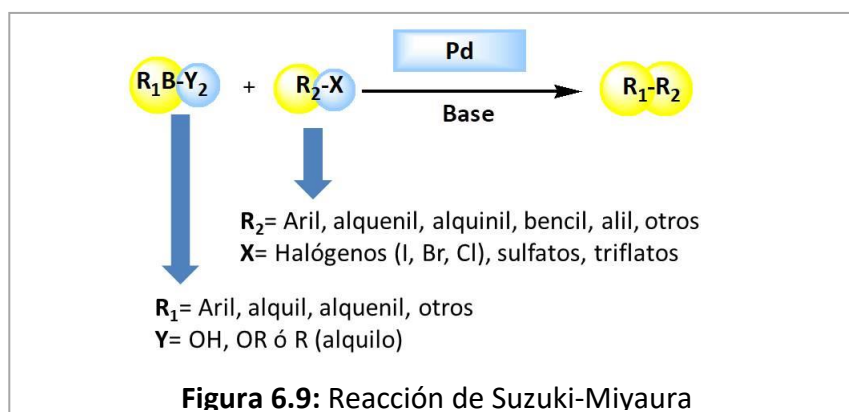


En este punto, es importante discutir porqué es necesario realizar la *N*-protección del indol o azaindol. En la etapa final de ciclización, la arilación intramolecular de las metil-cetonas **44**, se emplean condiciones básicas de reacción donde se debe formar el anión derivado de

44, es decir el ión enolato de la metil-cetona sintetizada **44**⁻. Por lo cual, la reacción de *N*-protección del indol o azaindol se realiza para evitar la competencia en la formación de los aniones correspondientes. Por ejemplo, si consideramos el 3-acetil indol (Figura 6.8), éste posee dos posibles posiciones ácidas: la correspondiente a la deprotonación del NH del indol, el cual poseerá un pK_a muy similar al indol (20,95 en DMSO) y el enlace C-H de la metil-cetona, la cual tendrá un pK_a alrededor de 21,8 (considerando el pK_a de la 4-acetilpiridina).²⁸ Por lo tanto, la *N*-protección evitaría que se forme el anión centrado en la función NH del indol o azaindol y sólo se forme el correspondiente ión enolato de **44**, necesario para la reacción de ciclización.

6.4.1.3 REACCIÓN DE SUZUKI-MIYAUURA

La siguiente etapa en la síntesis de indoles y aza-indoles tetracíclicos, involucra una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd, en este caso la reacción de Suzuki-Miyaura.²⁹ En esta reacción, el acoplamiento se da entre un organoborano (R_1B-Y_2) y un halogenuro orgánico (R_2X) catalizado por un complejo de Pd y da como producto la formación de un nuevo enlace C-C (Figura 6.9).³⁰ Con esta reacción, uno de sus creadores, Akira Suzuki, fue galardonado con el premio Nobel en 2010, junto con Richard Heck y Ei-ichi Negishi, por la contribución de las reacciones catalizadas por Pd a la síntesis orgánica.



La reacción de 3-acetil-4-bromo-1-etoximetil-indol (**41**) y 3-acetil-4-cloro-1-etoximetil-7-azaindol (**42**) con distintos ácidos aril borónicos **43**, se llevó a cabo empleando distintas condiciones experimentales (Métodos A-C). Los resultados más relevantes de esta reacción se encuentran en la Tabla 6.1. Inicialmente, la reacción entre **41** y el ácido 2-clorofenilborónico **43a**, se ensayó en presencia de cantidades catalíticas de $Pd(PPh_3)_4$, KF como base, en dioxano - agua (10 - 1), bajo calentamiento convencional (100 °C, **Método A**, entrada 1, Tabla 6.1).³¹ En

estas condiciones, solo se obtiene un 42 % del producto de acoplamiento cruzado **44a**, conjuntamente con 3-acetil-1-etoximetil-indol (**46**), el producto de reducción. Posteriormente, con el objetivo de incrementar el rendimiento del producto **44a**, las condiciones de reacción se modificaron empleando la misma fuente de Pd, incorporando mayor cantidad del organoborano, cambiando la base (Na_2CO_3 1 M) en DMF y bajo calentamiento con microondas (MO - 110 °C durante 2 h, **Método B**, Tabla 6.1).³² Utilizando estas nuevas condiciones **44a** se logró obtener con un rendimiento aislado del 93 % (entrada 2).

Si bien la reacción de Suzuki-Miyaura, mediante calentamiento convencional, no funciona eficientemente para la reacción entre **41** y **43a**, si lo hace con el ácido 2-cloro-4-trifluormetil-fenil borónico (**43b**), donde se puede obtener el producto de acoplamiento cruzado **44b**, aislado con un excelente rendimiento (94 %, entrada 3). La reactividad con el ácido 2-cloro-5-trifluormetil-fenil borónico (**43c**) es similar, obteniendo un rendimiento del 84 % del producto **44c** (entrada 4). Sin embargo, cabe mencionar que, en condiciones de calentamiento con MO (**Método B**) sólo se obtiene un 6 % de **44c** (entrada 5).

A continuación, empleando el Método B se obtuvieron con éxito otros cuatro productos de acoplamiento con GDE y GTE (entradas 6-9). Los productos obtenidos fueron **44d**, el cual posee un átomo de flúor como sustituyente, aislado con un 76 %, ^A **44e** y **44f** sustituidos con GDE (OMe y Me), aislados en 96 y 87 %, respectivamente (entradas 6-8). Asimismo, el análogo fluorado de **44a**, **44g** fue obtenido con un excelente rendimiento utilizando el Método B (98 %, entrada 9).

Por último, empleando ligandos auxiliares de fósforo (diciclohexil(2',6'-dimetoxi-2-bifenil)fosfina, (SPhos) para **41** y diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-2-bifenil)fosfina (XPhos) para **42**)³³ (**Método C**,³⁴ Tabla 6.1) se logró hacer reaccionar el ácido (2-cloro-3-piridinil)borónico (**43h**). A pesar de ello, en la reacción de **43h** con **41** solo se logró aislar el producto deseado **44h**, en un 29 % de rendimiento (entrada 10).

^A También se observa la formación de **46** en el crudo de reacción.

Tabla 6.1: Reacción de Suzuki-Miyaura para la síntesis de los precursores **44**^a

Entr	Sustrato (41 ó 42)	ArB(OH) ₂ , 43 (R ₁ , R ₂ , W, X)	Método	Producto/s, % ^b
1 ^c	41	43a , R ₁ ,R ₂ =H, W=CH, X= Cl	A	44a , 42 + 46 , 15
2			B	44a , 93
3		43b , R ₁ = CF ₃ , R ₂ =H, W=CH, X= Cl	A	44b , 94
4			A	44c , 84
5		43c , R ₁ = H, R ₂ =CF ₃ , W=CH, X= Cl	B	44c , 6
6 ^c			B	44d , 76 + 46 , 11
7		43e , R ₁ = H, R ₂ =OMe, W=CH, X= Cl	B	44e ,96
8			B	44f , 87
9 ^e		43g , R ₁ ,R ₂ =H, W=CH, X= F	B	44g , 98
10 ^d			43h , R ₁ ,R ₂ =H, W=N, X= Cl	C
11	A			44i , 85
12	42	43b	A	44j , 78
13			A	44k , 96
14		43e	A	44l , 90
15			A	44m , 70
16 ^e		43i , R ₁ , R ₂ = H, W=C-Cl, X= Cl	A	44n , 85
17 ^f			C	44o , 39

^aLas reacciones se llevaron a cabo en sistema cerrado bajo atmósfera inerte (N₂ o Ar). **Método A** : 10 mol% Pd(PPh₃)₄, ArB(OH)₂ (1,2 equiv), KF (3 equiv), 1,4-dioxano-H₂O (10 - 1), 100 °C, 17 h, [**41**] = [**42**] = 0,091 M. **Método B** : 5 mol% Pd(PPh₃)₄, ArB(OH)₂ (1,6 equiv), Na₂CO₃ (1M), DMF, **MO**, 110 °C, 2 h, [**41**] = [**42**] = 0,2 M. **Método C** : 4 mol% Pd₂(dba)₃, 8 mol % ligando (**XPhos** o **SPhos**), ArB(OH)₂ (1,5 equiv), Na₂CO₃ (2 equiv), 1-butanol, **MO**, 150 °C, 40 - 60 min, [**41**] = [**42**] = 0,2 M. ^bRendimientos aislados tras columna cromatográfica, calculados en base a la masa inicial de **41** ó **42**. ^cRendimiento estimado de la mezcla observada empleando RMN-¹H. ^dReacción llevada a cabo empleando el **Método C** con SPhos como ligando en **MO** durante 60 min. ^eReacción llevada a cabo empleando el **Método A** con algunas modificaciones, 10 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 20 mol% PPh₃, y CsF (3 equiv). ^fReacción llevada a cabo empleando el **Método C** con XPhos como ligando en **MO** durante 40 min.

Contrariamente al indol **41**, 3-acetil-4-cloro-1-etoximetil-7-azaindol (**42**) reacciona en condiciones de calentamiento convencional con los distintos organoboranos (**43a-b**, **d-f**) para

dar los productos de acoplamiento buscados **44i-m**, con rendimientos de muy buenos a excelentes (de 70 al 96 %, entradas 11-15). Utilizando el precursor **42**, a diferencia de **41**, se logró llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado entre el ácido 2,3-dicloro-fenilborónico (**43i**), para dar el producto buscado **44n**, obtenido en un 85 % de rendimiento aislado, empleando una metodología similar al Método A (entrada 16). Por último, el precursor **42** reaccionó con el borónico derivado de la piridina **43h**, para dar el producto de acoplamiento **44o**, con un rendimiento del 30 %, empleando el Método C y XPhos como ligando (entrada 17).

De esta forma, se llevó a cabo con éxito la tercera etapa en la construcción del esqueleto de indoles y 7-azaindoles 3,4-fusionados tetracíclicos. En esta etapa, que involucra la formación de un nuevo enlace C-C empleando la reacción de Suzuki-Miyaura, se logró incorporar variedad en los grupos funcionales presentes en la molécula. Así, se han construido quince precursores del cierre de anillo tanto con GDE, como GTE, esta variedad estructural nos permitirá evaluar factores electrónicos en la posterior reacción de arilación intramolecular.

6.4.2 REACCIONES DE CICLIZACIÓN: ARILACIÓN INTRAMOLECULAR DE METILCETONAS

La cuarta etapa en la síntesis secuencial de indoles y aza-indoles tetracíclicos consiste en la α -arilación intramolecular de las metilcetonas obtenidas, **44**. La reacción de ciclización se estudió, inicialmente, con tres precursores modelos, **44a**, sin sustituyentes, **44b** con un GTE (CF_3) y **44f** con GDE (Me, Figura 6.10). Las distintas condiciones y los resultados más relevantes de estos tres precursores se encuentran en la Tabla 6.2.

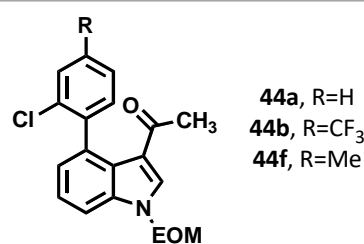


Figura 6.10: Precursores modelos estudiados en la α -arilación intramolecular

El precursor **44a**, en primer término, se examinó en condiciones de oscuridad empleando DMSO, en presencia de *t*-BuOK en exceso (5 equiv) durante 120 min (entrada 1). Esta reacción, si bien conduce a un porcentaje de conversión del 47 %, solo permite obtener el producto de ciclización buscado (**45a**), en un 8 % (entrada 1). El rendimiento de **45a** aumentó hasta un 37 % acortando el tiempo de reacción a 20 min (entrada 2). El efecto de la fotoestimulación para **44a** se realizó empleando estas últimas condiciones, obteniendo un

leve incremento del rendimiento del producto ciclado (46 % de **45a**, entrada 3). Si bien, el rendimiento de **45a** no aumenta marcadamente, bajo fotoestimulación se genera conversión completa del precursor **44a**. Esto evidencia que el precursor **44a** o el producto **45a**, en el medio reductor, descomponen a otros compuestos no identificados en el crudo de reacción. A pesar del moderado rendimiento obtenido para el producto **45a**, la ciclización se logró llevar a cabo con éxito en condiciones libres de metales de transición, empleando una metodología sencilla y en tiempos cortos de reacción. Por tal motivo, se continuó el estudio para las restantes metilcetonas sintetizadas **44**.

El siguiente precursor estudiado fue **44b**, el cual posee un GTE en el anillo donde se encuentra el grupo saliente. Este precursor, en presencia de *t*-BuOK (5 equiv) en DMSO durante 20 min, condujo al indol tetracíclico **45b**, con muy buen rendimiento (78 %, entrada 4). Aumentando el tiempo de reacción a 40 min, se observa conversión completa de **44b** y un leve incremento en el rendimiento, alcanzando un 85 % de **45b** (entrada 5). A continuación, se evaluó la reacción disminuyendo la cantidad de base (de 5 a 2 equiv, en un tiempo de reacción de 40 min), observando que el rendimiento del producto decrece marcadamente (85 vs 49 % de **45b**, entrada 5 vs entrada 6). Posteriormente, se llevaron a cabo algunas pruebas mecanísticas de inhibición con **44b**, utilizando tanto *p*-DNB como TEMPO, un aceptor de electrones y un atrapador de radicales, respectivamente. En estas pruebas, empleando 40 mol% de *p*-DNB (entrada 7) y 40 mol% o 1 equiv de TEMPO (entradas 8 y 9) se observó una marcada disminución del producto de ciclización (**45b**), evidenciando procesos de inhibición con ambos aditivos. Por lo cual, estas pruebas indicarían que un proceso de TE podría tener lugar en esta reacción y que existirían radicales y radicales aniones como intermediarios.

Por último, el tercer precursor empleado como modelo fue **44f**, el cual posee un GDE. En las mismas condiciones donde se observaba la formación de productos **45a** y **45b** (5 equiv de *t*-BuOK en DMSO, 20 min), el precursor **44f** no reacciona (entrada 10). La falta de reactividad observada se repite aún bajo fotoestimulación (20 min con lámparas de 250 W, entrada 11). Finalmente, para **44f** se llevó a cabo la reacción en presencia de sales de Fe²⁺. Estas sales se han empleado exitosamente para iniciar reacciones de S_{RN}1.³⁵ Sin embargo, en presencia de FeCl₂ el precursor **44f** no presenta la formación del producto de ciclación, recuperando el precursor sin reaccionar (entrada 12).

Tabla 6.2: Reacciones de ciclización, síntesis de indoles tetracíclicos **45**^a

Entrada	44, % ^b	Condiciones			45, % ^b
		<i>t</i> -BuOK (equiv)	Aditivo (equiv)	hν, t (min)	
1	44a, 53	5	---	osc, 120	45a, 8
2	44a, 56	5	---	osc, 20	45a, 37
3	44a, ---	5	---	hν, 20	45a, 46
4 ^c	44b, 7	5	---	osc, 20	45b, 78
5	44b, ---	5	---	osc, 40	45b, 85
6	44b, 36	2	---	osc, 40	45b, 49
7 ^c	44b, 78	5	<i>p</i> -DNB (0,4)	osc, 20	45b, 7
8 ^c	44b, 83	5	TEMPO (1)	osc, 20	45b, 2
9 ^c	44b, 81	5	TEMPO (0,4)	osc, 20	45b, 4
10 ^c	44f, 100	5	---	osc, 20	45c, ---
11 ^c	44f, 100	5	---	hν, 20	45c, ---
12 ^c	44f, 100	5	FeCl ₂ (0,5)	osc, 20	45c, ---

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera N₂ o Ar, por el tiempo especificado en la oscuridad (protegidas de la luz). Las reacciones irradiadas se llevaron a cabo empleando una lámpara fluorescente de 250 W. Reacción en DMSO, Temp = 40 °C, [44]= 30 mM. ^bRendimiento aislado. ^cRendimiento de reacción obtenido empleando una relación de 44:45 obtenida mediante RMN-¹H.

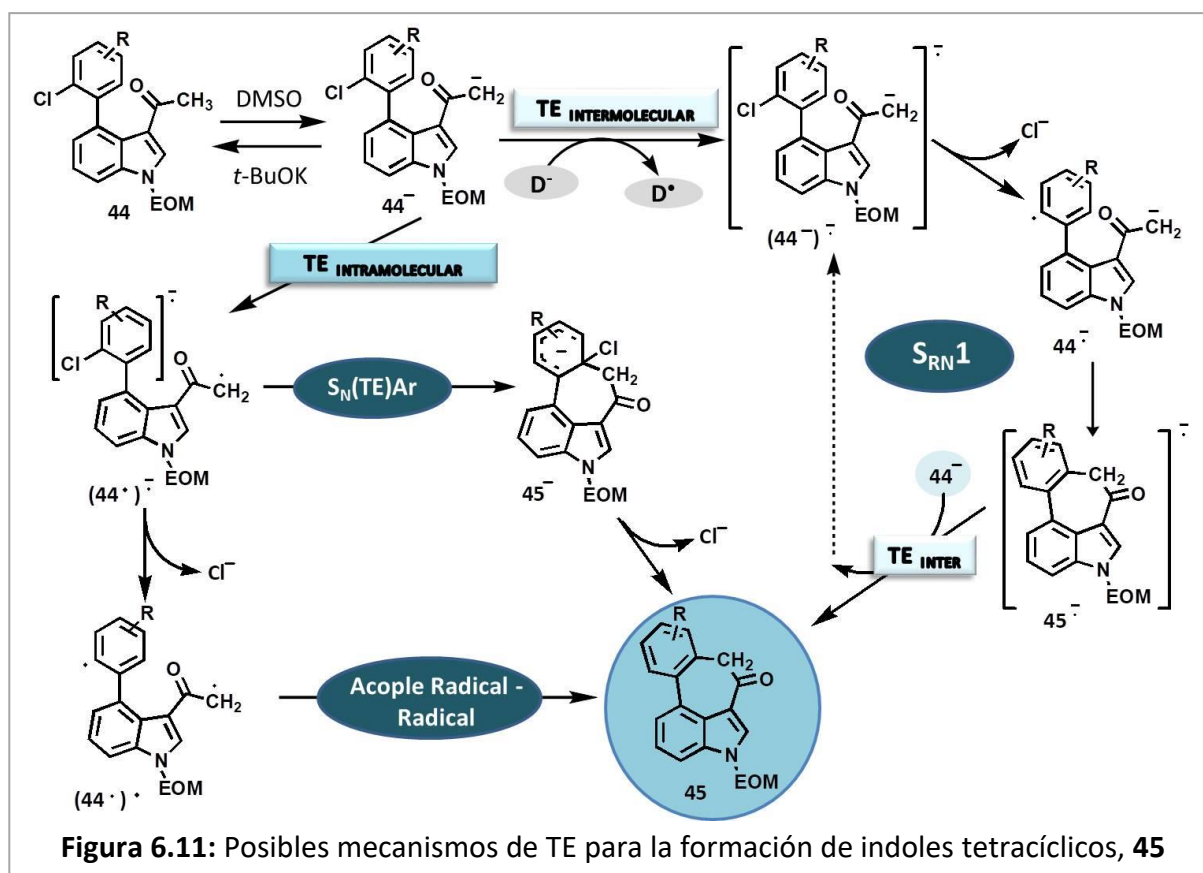
De esta forma, para la arilación intramolecular C-C, se observa una marcada diferencia dependiendo de la naturaleza electrónica del sustituyente en el anillo donde se encuentra el grupo saliente. Así, el precursor sin sustituyentes reacciona con un moderado rendimiento (37 % de **45a**), el precursor con GTE lo hace con muy buen rendimiento (78 % de **45b**) y aquel que posee un GDE no reacciona. Mecánicamente, las pruebas de inhibición podrían sugerir un proceso de TE con radicales y radicales aniones como intermediarios, sin embargo, el mecanismo planteado debe justificar el efecto del sustituyente observado.

Partiendo de las metilcetonas **44**, en presencia de base, se forma el anión correspondiente **44**⁻. Esta especie, puede llevar a cabo una TE y conducir tras distintos mecanismos, a la formación del producto tetracíclico **45** (Figura 6.11). Dentro de los posibles

mecanismos de TE para la formación de los indoles tetracíclicos **45**, podemos separarlos, inicialmente, en TE inter o intramolecular.

En una TE intermolecular es necesario una especie donadora de electrones (D). Dicha especie, puede ser el $t\text{-BuO}^-$,³⁶ el mismo anión **44**⁻,³⁷ o el anión dimsilo (anión del solvente, $^-\text{CH}_2\text{S(O)CH}_3$), que se puede formar en el medio.³⁸ Una vez que el anión **44**⁻ recibe un electrón, mediante TE intermolecular, formaría el radical dianión (**44**⁻)^{•-}. La posterior fragmentación del enlace C-Cl podría conducir al radical anión distónico **47**^{•-}, el cual posee en su estructura el radical arilo. Este último intermediario puede llevar a cabo la ciclización C-C, para formar el radical anión del producto ciclizado **45**^{•-}. Este intermediario, a través de una segunda TE a **44**⁻, cerraría el ciclo de propagación y generaría como producto final el indol tetracíclico **45** (Figura 6.11). Esta propuesta mecanística corresponde a un mecanismo de $S_{\text{RN}}1$ en su versión intramolecular.

En caso que el mecanismo involucrado en la formación **45** ocurra a través de una TE intramolecular, el anión **44**⁻ formaría el dirradical anión (**44**^{•-})^{•-}. Esta especie tiene dos caminos posibles: fragmentar para dar el dirradical (**48**[•])[•] que mediante un acople radical-radical conduciría al producto **45** (acople radical-radical, Figura 6.11); ó bien, ciclizar para generar la especie **49**⁻, la cual por pérdida del grupo saliente llevaría a la formación del producto **45** ($S_{\text{N}}(\text{TE})\text{Ar}$, Figura 6.11).



Con el objetivo de discernir entre las distintas posibilidades mecanísticas se desarrollará en el inciso 6.4.3, el estudio computacional de este sistema, empleando el anión **44b⁻** como modelo.

Para el precursor **44b**, la TE inicial se estudió llevando a cabo la reacción de ciclización en distintos solventes y con distintas bases (Tabla 6.3). Al observar los resultados obtenidos, se identificó que solo los iones enolatos de potasio (reacción con *t*-BuOK o bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (KHMDS o $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{NK}$) en DMSO conducían a la formación de productos (entradas 1 y 4). Contrariamente, los iones enolatos de sodio (reacción con *t*-BuONa o NaH, entradas 2 y 3) o incluso empleando hidróxido de tetrabutilamonio (NBu_4OH , entrada 5) como base, no se observaba la formación de producto **45b**. Así, se observó que la reacción muestra una marcada influencia con respecto al contraión empleado para formar el ión enolato de la cetona. Además, podemos inferir que la especie donadora de electrones en la TE inicial puede ser el ión enolato de potasio de la cetona **44b** o el dismilo formado en la reacción. Se descarta el $t\text{-BuO}^-$, como especie donadora, ya que la reacción en presencia KHMDS como base, logra transcurrir. Por último, se descarta la iniciación por parte del dismilo formado *in situ*, ya que al llevar a cabo la reacción en THF,

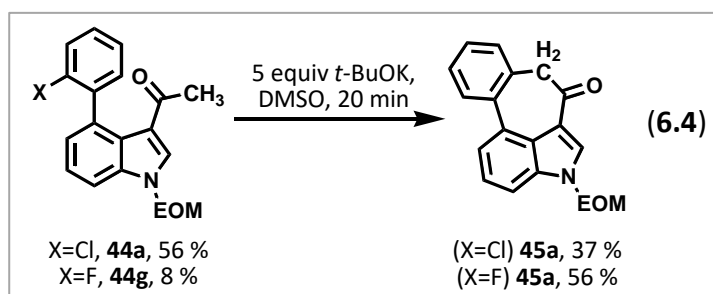
empleando *t*-BuOK (solución 1 M en THF) se obtuvo **45b**, con un muy buen rendimiento (65 %, entrada 6). Por lo tanto, de los experimentos de iniciación se determina que, probablemente, el ión enolato de potasio del anión **44b**⁻ pueda ser la especie involucrada en la TE inicial.

Tabla 6.3: Influencia de la base en la TE, síntesis de **45b**^a

Entrada	Solvente	Base (5 equiv)	45b , % ^b
1	DMSO	<i>t</i> -BuOK	78 %
2	DMSO	<i>t</i> -BuONa	-- %
3	DMSO	NaH	-- %
4	DMSO	KHMDS	20 %
5	DMSO	<i>N</i> Bu ₄ OH	-- %
6	THF	<i>t</i> -BuOK (1M)	65 %

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar durante 20 min en la oscuridad (protegidas de la luz), [**44b**] = 30 mM. ^bRendimiento de reacción obtenido empleando la relación de **44b**: **45b** obtenida mediante RMN-¹H.

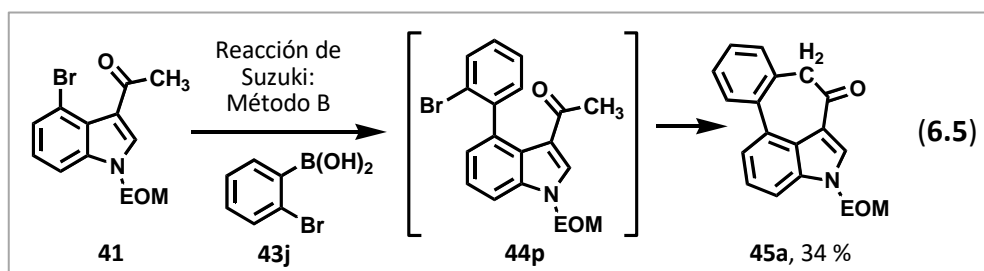
A continuación, se analizó el efecto del grupo saliente para los precursores **44a** y **44g**, los cuales son los análogos clorado y fluorado, respectivamente. La reacción en la oscuridad (DMSO, 5 equiv de *t*-BuOK, 20 min) conduce a la formación del producto de ciclización **45a** en un 37 % para el precursor clorado (**44a**) y un 56 % para el análogo fluorado (**44g**) (Ec. 6.4). La tendencia indica que el precursor **44g** está favorecido frente a **44a**.



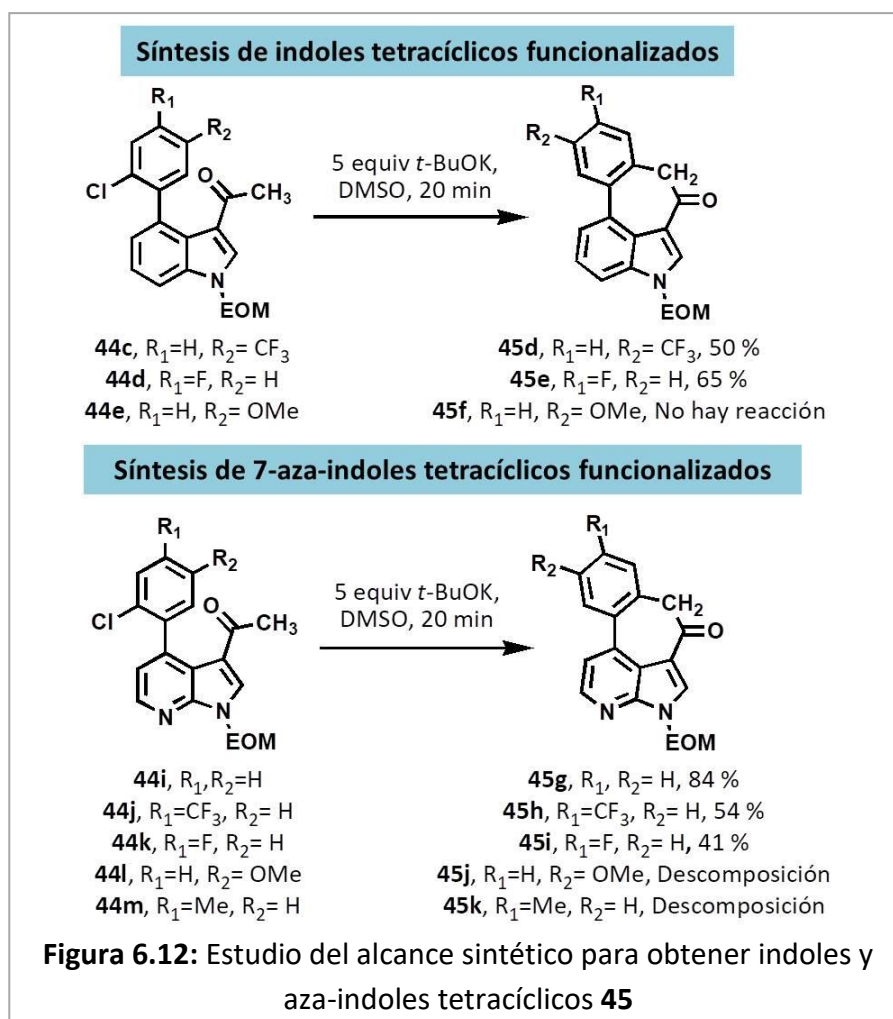
Esta diferencia, también indicaría que un mecanismo polar de S_NAr no estaría vinculado a la formación del heterociclo, ya que en estos mecanismos la reactividad de los grupos salientes F y Cl se diferencian ampliamente (por ejemplo, 100 veces para heterociclos

derivados del benzotiazol).³⁹ Asimismo, existen antecedentes donde análogos fluorados y clorados reaccionan a través de mecanismos de TE con porcentajes de conversión similares.⁴⁰

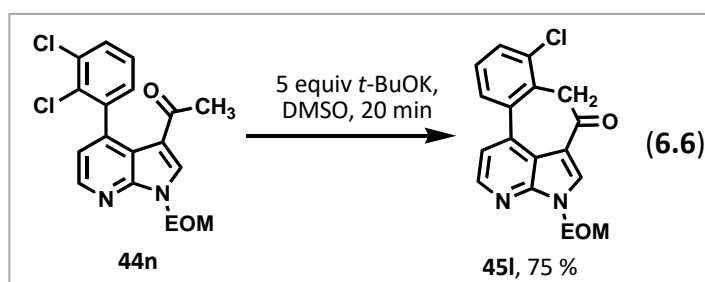
Los intentos por sintetizar el análogo bromado **44p** y poder comparar su reactividad frente a los precursores clorado y fluorado, **44a** ó **44g**, fueron negativos, ya que, en las condiciones de Suzuki-Miyaura empleadas (Método B), se obtiene en un único paso el producto ciclizado **45a**, en un 34 % de rendimiento (Ec. 5).



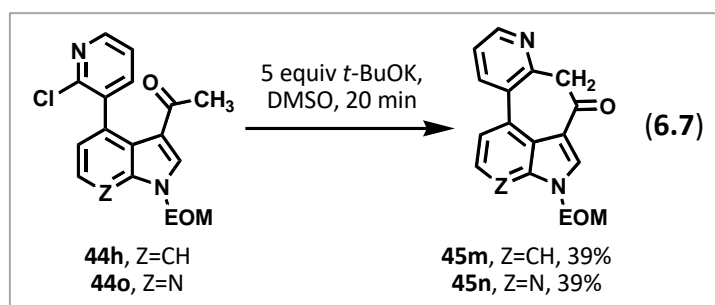
Seguidamente, con el fin de extender el alcance sintético de la metodología, los restantes precursores derivados del indol (**44c-e**) se sometieron a las condiciones de reacción antes estudiadas, DMSO/ *t*-BuOK (5 equiv)/ oscuridad/ 20 min (Figura 6.12). Bajo estas condiciones ambos precursores, **44c** y **44d** con GTE, conducen a la formación del indol tetracíclico correspondiente, con rendimientos del 50 % para **45c** y 65 % para **45d**. Sin embargo, para **44e** con un GDE (OMe), tal como se describió previamente para el precursor **44f** (con un sustituyente Me), no se observa la formación de producto. Este hecho verifica que existe una marcada influencia en la naturaleza del sustituyente del precursor **44**, donde GTE favorecen la ciclización. Asimismo, empleando las mismas condiciones de reacción (DMSO/*t*-BuOK (5 equiv)/oscuridad /20 min), se estudiaron los derivados del aza-indol **44i-m** (Figura 6.12). Aquellos precursores sin sustituyentes **44i** o con GTE (**44j-k**) condujeron a la formación del azaindol tetracíclico correspondiente, con rendimientos de moderados a muy buenos (41 – 84 %). Contrariamente, la presencia de GDE en el precursor (**44l** y **44m**) no permitieron llevar a cabo la ciclización y condujeron a crudos complejos, sin poder recuperar el material de partida al finalizar la reacción.



Un caso particular se da con el precursor **44n**, donde se obtiene tras la reacción de ciclización el producto **45l** con retención de un átomo de cloro como sustituyente. Este producto se obtiene en un 75 % de rendimiento (Ec. 6.6).



Por último, se extendió la metodología desarrollada (DMSO/*t*-BuOK (5 equiv)/20 min) para obtener estructuras tetracíclicas con dos y tres átomos de nitrógeno en su estructura. Para ello, partiendo de los precursores **44h** y **44o**, bajo las condiciones experimentales antes expuestas, se obtuvieron con éxito los compuestos tetracíclicos (**45m** y **45n**) con rendimientos del 39 % en ambos casos (Ec. 6.7).



De esta forma, empleando una metodología sencilla, en cortos tiempos de reacción y sin el empleo de ninguna fuente de estimulación se logró obtener una familia de indoles y azaindoles tetracíclicos 3,4-fusionados. La limitación de la metodología se observa con GDE, donde no se observa la formación de los tetraciclos buscados. Para el caso de los precursores de azaindol con GDE, se ha reportado previamente, en condiciones de fotoestimulación la descomposición del material de partida.⁴¹ Cabe destacar que las pruebas mecánicas evidencian procesos de TE.

6.4.3 ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE LA ARILACIÓN INTRAMOLECULAR

Con el objetivo de estudiar el mecanismo de reacción, mediante cálculos computacionales, se analizó como primera instancia la búsqueda conformacional del anión **44b⁻**. Los cálculos se llevaron a cabo empleando DFT con el funcional B3lyp y la base 6-31+G*, a su vez, el efecto del solvente se incluyó con el modelo de solvente continuo PCM para el DMSO. Inicialmente, para el anión **44b⁻**, se hizo una simplificación estructural, modificando el grupo protector EOM por metoxi-metil (**44b₁⁻**), con el objetivo de reducir el costo computacional. Para **44b₁⁻** se realizó la búsqueda conformacional explorando los diedros de interés, principalmente el que corresponde a la rotación sobre el bifenilo (diedro_{1,2,3,4}) y la del grupo acetilo (diedro_{4,5,6,7}) del compuesto (Figura 6.13). Luego de explorar ambos diedros y llevar a cabo la optimización de las estructuras, se encontraron dos confórmeros de menor energía (enolato 1 y enolato 2, Figura 6.13). Ambas estructuras difieren, particularmente, en el diedro_{1,2,3,4} el cual toma un valor de 118° para el enolato 1 y 77° para el enolato 2. Esta diferencia, hace que espacialmente el enolato 1 posea enfrentados los enlaces C-Cl y el enlace C(O) del acetilo, mientras que para el enolato 2 el enlace C-Cl se enfrenta el enlace metileno

(CH₂) del acetilo (Figura 6.13). Ambos conforméros, son similares en energía, pero el enolato 1 es aproximadamente 1 kcal/mol más estable que el enolato 2.

La descripción de los orbitales es equivalente en ambos aniones y muestra que el HOMO se encuentra mayormente ubicado en el grupo acetilo, mientras que el LUMO muestra alta densidad sobre el anillo aromático donde se encuentra el grupo saliente (Ar-Cl) (Figura 6.13). Un aspecto interesante de remarcar, al observar los orbitales moleculares, es que la porción del grupo acetilo puede actuar como una especie donadora de electrones y la porción Ar-Cl de la molécula como aceptara de electrones. Por ende, una interacción entre ambos restos es factible y un proceso de TE intramolecular podría ser viable.

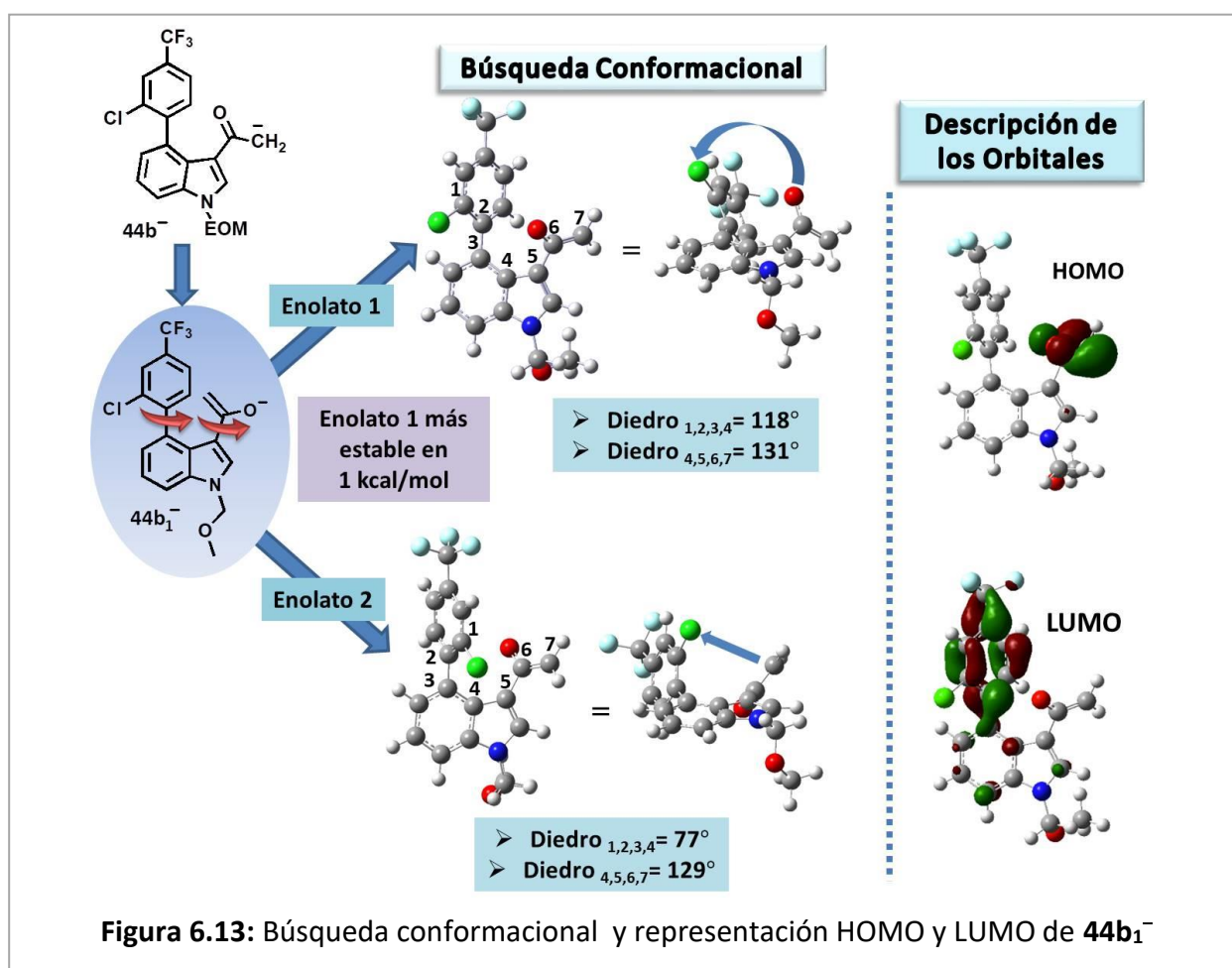
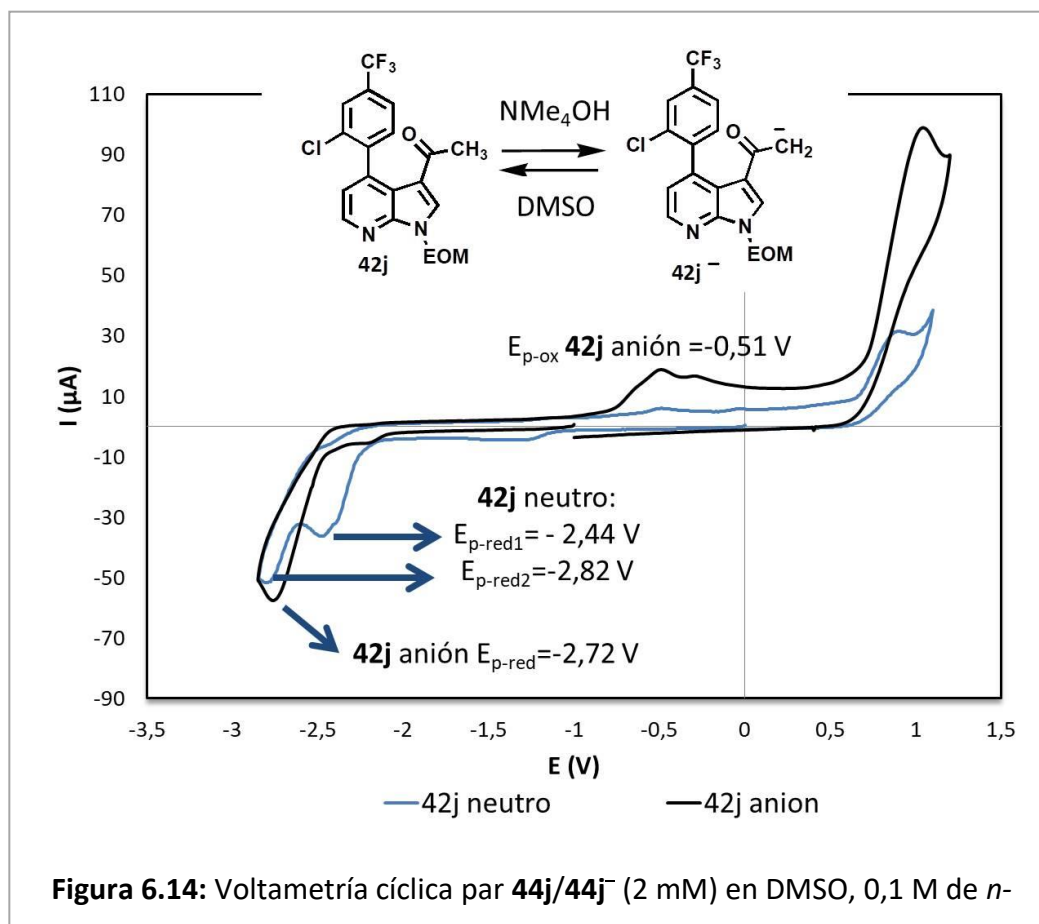


Figura 6.13: Búsqueda conformacional y representación HOMO y LUMO de **44b₁⁻**

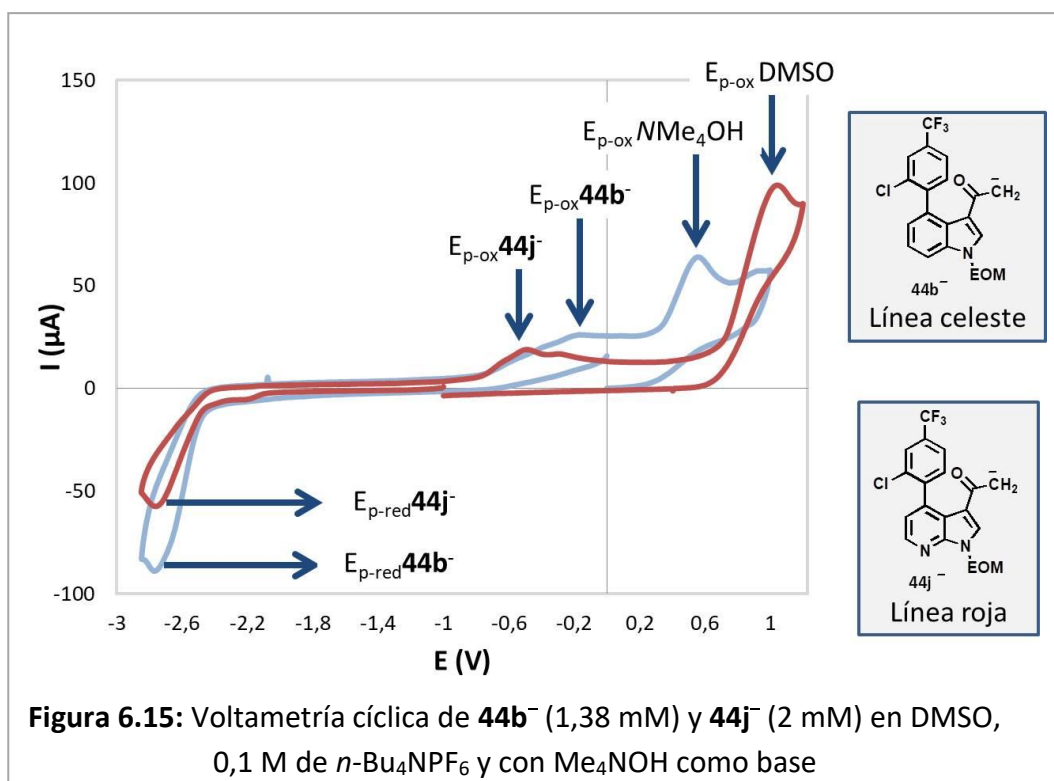
A su vez, los aniones **44b⁻** y **44j⁻** fueron caracterizados mediante técnicas electroquímicas, empleando voltametría cíclica (VC).^B Para identificar la formación del anión,

^B La determinación de parámetros electroquímicos se llevó a cabo en un sistema de tres electrodos con un electrodo de trabajo de carbono vítreo, un electrodo auxiliar de Pt y un electrodo de referencia de Ag/Ag⁺. Las medidas se llevaron a cabo en DMSO, con *n*-Bu₄NPF₆ como electrolito soporte bajo burbujeo de Ar.

en ambos casos, se realizó una titulación con la base empleada (Me_4NOH) y se identificó que ambos aniones se formaban tras el agregado de 5 equiv de base. A modo de representación, en la Figura 6.14 se presenta la VC del par $44\text{j}/44\text{j}^-$.



La VC para ambos aniones, 44b^- y 44j^- , se representa en la Figura 6.15. Del análisis de los voltagramas, se observa que ambos aniones, presentan un pico irreversible a potenciales de reducción de $-2,74$ y $-2,76$ V ($E_{\text{p-red}}$ vs Ag/Ag^+), respectivamente. Dichos potenciales, se encuentran en concordancia con reportes previos de otros cloruros de arilo.⁴² Asimismo, en ambos casos se observa un pico irreversible a potenciales de oxidación de $-0,2$ V para 44b^- y de $-0,51$ V para 44j^- ($E_{\text{p-ox}}$ vs Ag/Ag^+).



Electroquímicamente, ambos aniones se comportan de manera similar sin evidenciar una diferencia significativa. Como proyección, se plantea llevar a cabo medidas de VC de los restantes precursores **44**, para identificar diferencias en los potenciales de reducción. Asimismo, para el anión $44b^-$ también se plantea evaluar el efecto del contraión, ya que experimentalmente solo se observa la formación de productos cuando se realiza la reacción formando los iones enolatos de potasio del anión derivado de **44b**.

Una vez caracterizado el anión en cuestión, el siguiente punto a discutir está relacionado con el proceso de TE involucrado. Tal como se esquematizó en la Figura 6.11 existe una clasificación inicial dependiendo de la naturaleza de la TE. De esta forma, si ocurre una TE intermolecular, requiere de un donador (D), y la misma conduce a la formación del dianión radical, $(44b_1^-)^{\bullet-}$ (Figura 6.13 y 6.16). Este intermediario, fue caracterizado como un mínimo en la superficie de energía potencial y su distribución de *spin* muestra una alta densidad en un orbital π^* del anillo aromático donde se encuentra el enlace C-Cl, por lo cual la TE es de tipo no disociativa. El radical dianión puede fragmentar, acoplar y transferir para generar los productos mediante un mecanismo de $S_{RN}1$.

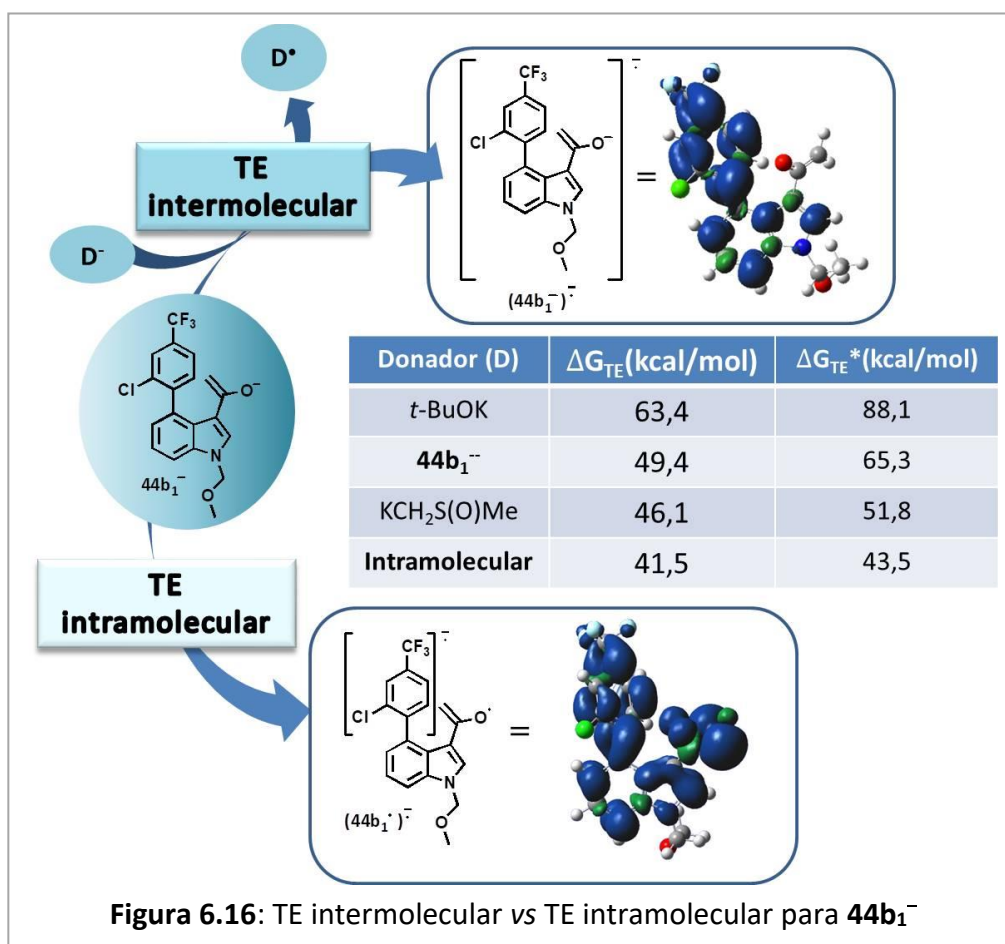
En caso de que la TE sea intramolecular, sería la misma molécula que tendría dos restos, uno donador y uno aceptor de electrones, tal como se mencionó en la descripción de orbitales del anión $44b_1^-$ (Figura 6.13). La TE intramolecular conduciría a la formación del

dirradical anión ($\mathbf{44b}_1^{\bullet-}$), el cual también fue identificado como un mínimo con una distribución de *spin* importante en el grupo acetilo y en el resto Ar-Cl (Figura 6.16).

Tal como se desarrolló en el capítulo III, empleando la teoría de Marcus-Hush⁴³ para procesos de TE de esfera externa, se puede calcular la energía libre de activación para procesos de TE (ΔG_{TE}^*), mediante la Ec. 6. 8:

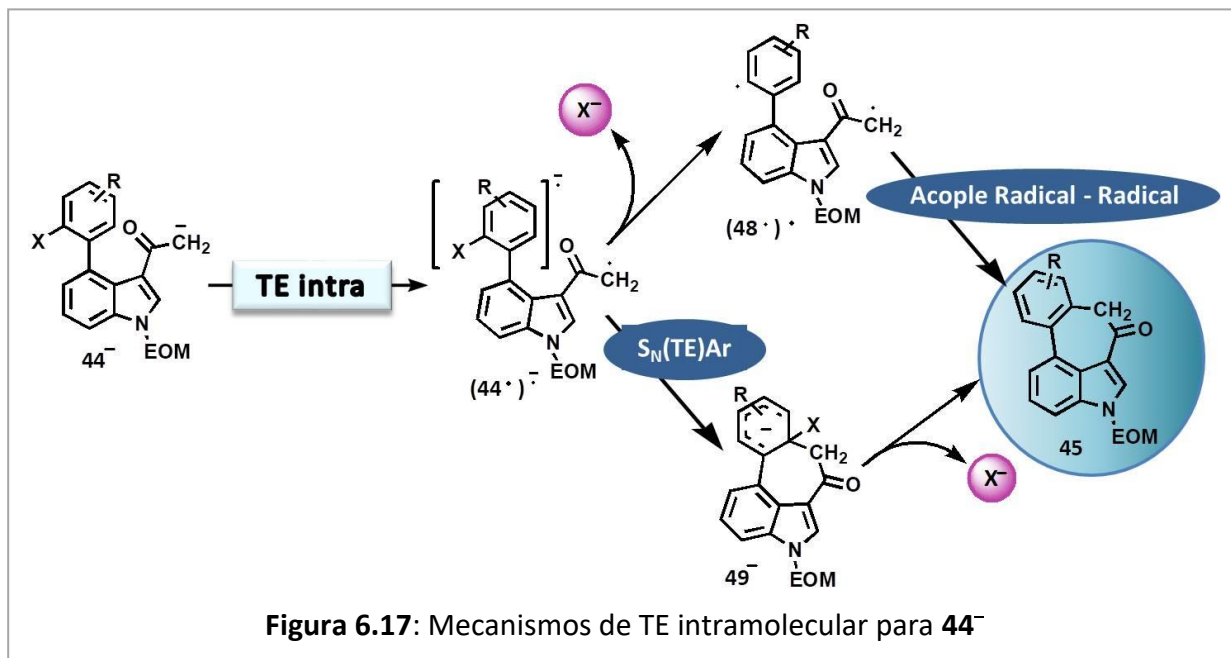
$$\Delta G_{TE}^* = (\lambda/4) \times (1 + (\Delta G_{rel}/\lambda))^2 \quad (6.8)$$

donde λ corresponde a la energía total de reorganización del sistema y ΔG_{rel} a la energía libre relativa del sistema. Los resultados obtenidos para la TE intermolecular de $\mathbf{44b}_1^-$ (Donador(D)= *t*-BuOK, $\text{KCH}_2\text{S(O)Me}$ o $\mathbf{44b}_1^-$) y la TE intramolecular se resumen en la Figura 6.16. Del análisis de los cálculos realizados, dentro de los donadores, el más eficiente sería el anión dimsilo. Sin embargo, el proceso que esta favorecido es la TE intramolecular, termodinámicamente (ΔG_{TE}) y cinéticamente (ΔG_{TE}^*).

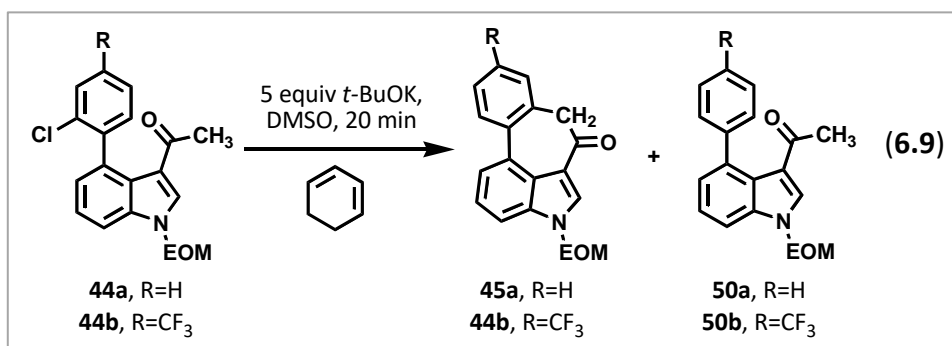


De esta forma, mediante cálculos computacionales se infiere que el mecanismo involucraría una TE intramolecular. Este proceso, implica que puede haber dos mecanismos, el

acople radical-radical o la $S_N(TE)Ar$, para la formación de los compuestos tetracíclicos **45** (Figura 6.17).



Una de las diferencia, entre ambos mecanismos, es que, en el caso del acople radical-radical se forma el radical arilo correspondiente (Ar^{\cdot} , **(48[·])[·]**), mientras que en la $S_N(TE)Ar$, la formación del producto se da a través del complejo de Meisenheimer **49⁻**. La formación del radical arilo, se evidenció experimentalmente mediante el agregado de un donador de hidrógeno (1,3-ciclohexadieno, Ec. 6.9). Con el agregado de este aditivo, se logró identificar trazas del producto de reducción **50a** y **50b**,^c partiendo de los precursores **44a** y **44b**, respectivamente (Ec. 6.9). De esta forma, se plantea que, tras la TE intramolecular, un acople radical - radical podría ser el probable mecanismo involucrado en la formación de los compuestos tetracíclicos **45** (Figura 6.17).



^c Compuestos identificados empleando CG-EM.

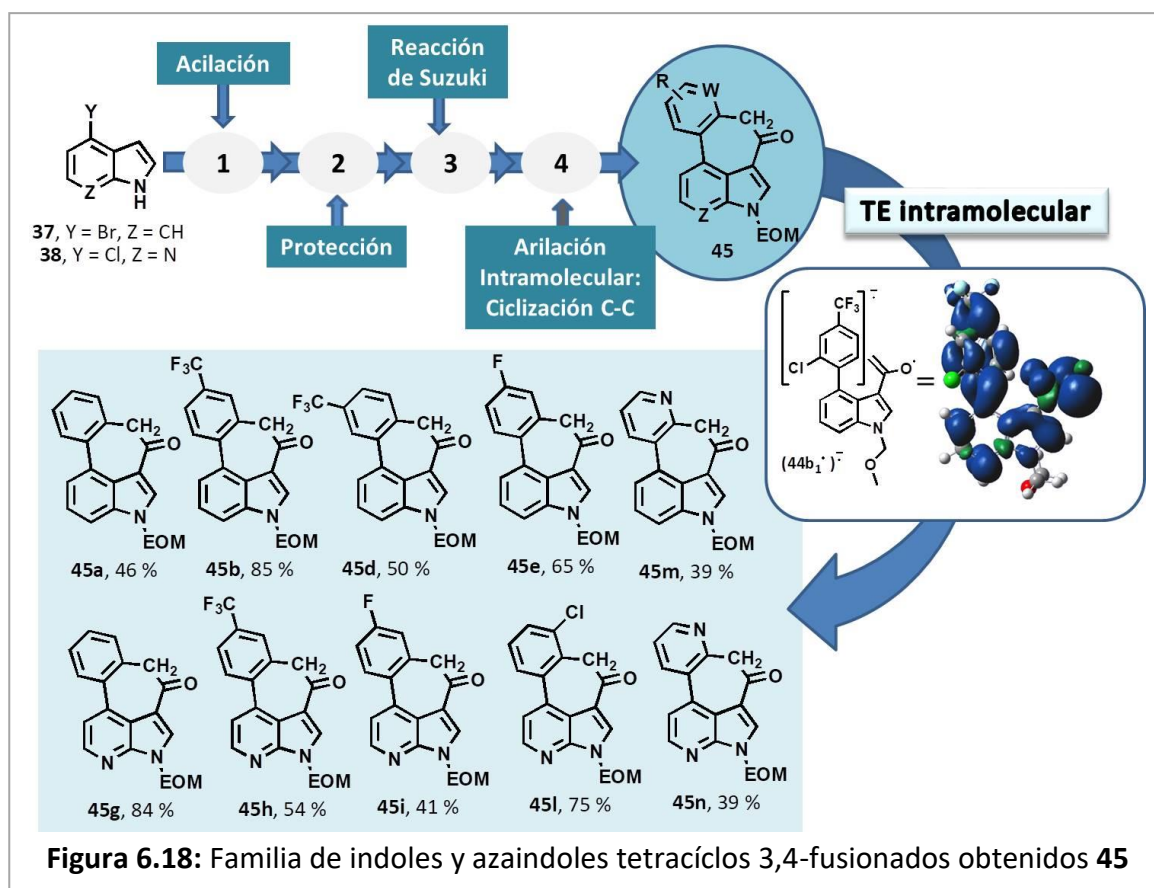
6.5 CONCLUSIONES

En el presente capítulo se describió una nueva metodología para llevar a cabo la síntesis de tetraciclo-indoles y tetraciclo-azaindoles 3,4-fusionados a través de una secuencia de reacciones: acetilación – protección – Suzuki-Miyaura y arilación intramolecular libre de metales de transición (Figura 6.18).

El alcance sintético de la aproximación utilizada permitió obtener 10 esqueletos tetracíclicos con rendimientos de moderados a muy buenos, 39 – 85 %, para la ciclización final (Figura 6.18). La limitación de la metodología fueron los GDE (Me y OMe) donde la ciclización final no fue posible.

Por su parte, el mecanismo de reacción para la arilación intramolecular se evaluó empleando pruebas de inhibición (*p*-DNB y TEMPO) que indicarían la presencia de procesos de TE. Asimismo, la naturaleza de la TE se estudió teóricamente empleando la Teoría de Marcus-Hush, encontrando que un proceso de TE intramolecular estaba favorecido frente a los intermoleculares (Figura 6.18).

Mecanísticamente, tras la TE intramolecular, se formaría el dirradical anión intermediario, el cual logró ser identificado mediante cálculos teóricos. Este intermediario podría fragmentar y generar por acople radical - radical el tetraciclo indol o azaindol buscado. Dicha propuesta mecanística se realizó a partir del estudio teórico-experimental del sistema.



6.6 AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Maurice Medebielle y al magister Chérif Aduama por la colaboración durante todo el proyecto. Asimismo a todos los colaboradores de este trabajo, particularmente al Dr. Marcelo Puiatti y la Dra. María E. Budén por la realización de los cálculos teóricos.

6.7 REFERENCIAS

- (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893-930. (b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608-9644.
- Shiri, M. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3508-3549.
- Feneyrolles, C.; Guiet, L.; Singer, M.; Van Hijfte, N.; Daydé-Cazals, B.; Fauvel, B.; Chev e, G.; Yasri, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 862-866. Y referencias allí citadas.
- (a) Singh, F.V.; Mangaonkar, S. R. *Pharma Chemica.* **2017**, 9, 1-9. (b) Douglass, F.; Pavan, T.; Tirunaharib, K. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 7195-7210.

- ⁵ (a) Barluenga, J.; Rodreguez, F.; Fanans, F. J. *Chem. Asian J.* **2009**, 1036-1048. (b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 278-311.
- ⁶ Kawasaki, T.; Higuchi, K. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 761-793.
- ⁷ El Sayed, M. T.; Hamdy, N.A.; Osman, D. A.; Ahmed, K. M. *Adv. Mod. Oncol. Res.* **2015**, 1, 20-35.
- ⁸ Irie, K.; Isaka, T.; Iwata, Y.; Yanai, Y.; Nakamura, Y.; Koizumi, F.; Ohigashi, H.; Wender, P. A.; Satomi, Y., Nishino, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10733-10743. Y referencias allí citadas.
- ⁹ Wang, T.; Duffy, J. P.; Wang, J.; Halas, S.; Salituro, F. G.; Pierce, A. C.; Zuccola, H. J.; Black, J. R.; Hogan, J. K.; Jepson, S.; Shlyakter, D.; Mahajan, S.; Gu, Y.; Hooock, T.; Wood, M.; Furey, B. F.; Frantz, J. D.; Dauffenbach, L. M.; Germann, U. A.; Fan, B.; Namchuk, M.; Bennani, Y. L.; Ledebouer, M. W. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7938-7941.
- ¹⁰ Ito, M.; Tahara, Y.; Shibata, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5468-5477.
- ¹¹ Sanders-Bush, E.; Mayer, S. E. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9na Edición, Ruddon, R. W., Ed.; McGraw-Hill: New York, **1996**, 249.
- ¹² Pauson, P.L.; Khand, I.U. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2-14.
- ¹³ Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5413-5418.
- ¹⁴ Lauchli, R.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5287-5289.
- ¹⁵ Xu, Z.; Li, Q.; Zhang, L.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6859-6862.
- ¹⁶ MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3421-3424.
- ¹⁷ Heidelbrecht Jr, R. W.; Gullledge, B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2492-2495
- ¹⁸ Fu, T.-H.; McElroy, W. T.; Shamszad, M.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3834-3837.
- ¹⁹ Hellal, M.; Singh, S.; Cuny, G. D. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4123-4129.
- ²⁰ Komine, K.; Nomura, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org Lett.* **2015**, 17, 3918-3921.
- ²¹ Maimone, T. J.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Tetrahedron.* **2015**, 71, 3652-3664.
- ²² Umezaki, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4230-4233.
- ²³ Moody, C. J.; Doyle, K. J.; Elliott, M. C.; Mowlem, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 2413-2419.
- ²⁴ (a) Martin, S. F.; Liras, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10450-10451. (b) Liras, S.; Lynch, C. L.; Fryer, A. M.; Vu, B. T.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5918-5924.
- ²⁵ (a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Compt. Rend.* **1877**, 84, 1392. (b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Compt. Rend.* **1877**, 84, 1450.
- ²⁶ Ottoni, O.; Neder, A.; Dias, A.; Cruz, R.; Aquino, L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1005-1007.
- ²⁷ Ver condiciones en: Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 867-879.
- ²⁸ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456-463.
- ²⁹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- ³⁰ Lunxiang, Y.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133-173.

- ³¹ Reacción de Suzuki en sistemas heterocíclicos en condiciones de calentamiento convencional, sin ligandos auxiliares: Migliorini, A.; Oliviero, C.; Gasperi, T.; Loreto, M. A. *Molecules*. **2012**, 17, 4508-4521.
- ³² Para un ejemplo de reacción de Suzuki empleando calentamiento con microondas: Yılmaz, U.; Kucukbay, H.; Sireci, N.; Akkurt, M.; Gunald, S.; Durmaz, R.; Tahir, M. N. *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, 25, 366-373.
- ³³ Choi, Y. L.; Yu, C-M.; Kim, B. T.; Heo, J-N. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3948-3951.
- ³⁴ Thornton, P. D.; Brown, N.; Hill, D.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Santini, C.; Buszek, K. R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, 13, 443-448.
- ³⁵ (a) Galli, C.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3041-3042. (b) Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1993**, 1135-1140. (c) Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 9267-9274. (d) Murguía, M.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1355-1358.
- ³⁶ Schmidt, L. C. ; Argüello, J. E. ; Peñeñory, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2936-2944.
- ³⁷ Guerra, W.D.; Budén, M. E.; Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Barolo, S. M. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 7796-7804.
- ³⁸ (a) Budén, M. E.; Bardagí, J. I.; Puiatti, M.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8325-8333. (b) Caminos, D. A.; Puiatti, M.; Bardagí, J. I.; Peñeñory, A. B. *RSC Adv.* **2017**, 7, 31148-31157.
- ³⁹ Terrier, F. *The S_NAr Reactions: Mechanistic Aspects en Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. **2013**, 1-80.
- ⁴⁰ (a) Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1407-1410. (b) Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, I. R. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4881-4883
- ⁴¹ Bouchikhi, F.; Sassatelli, M.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Synthesis*. **2009**, 5, 755-758.
- ⁴² Koichi Mitsudo, K.; Nakagawa, Y.; Mizukawa, J.; Tanaka, H.; Akaba, R.; Okada, T.; Suga, S. *Electrochimica Acta*. **2012**, 82, 444-449.
- ⁴³ Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 679-701.



Capítulo VII:
Conclusiones generales

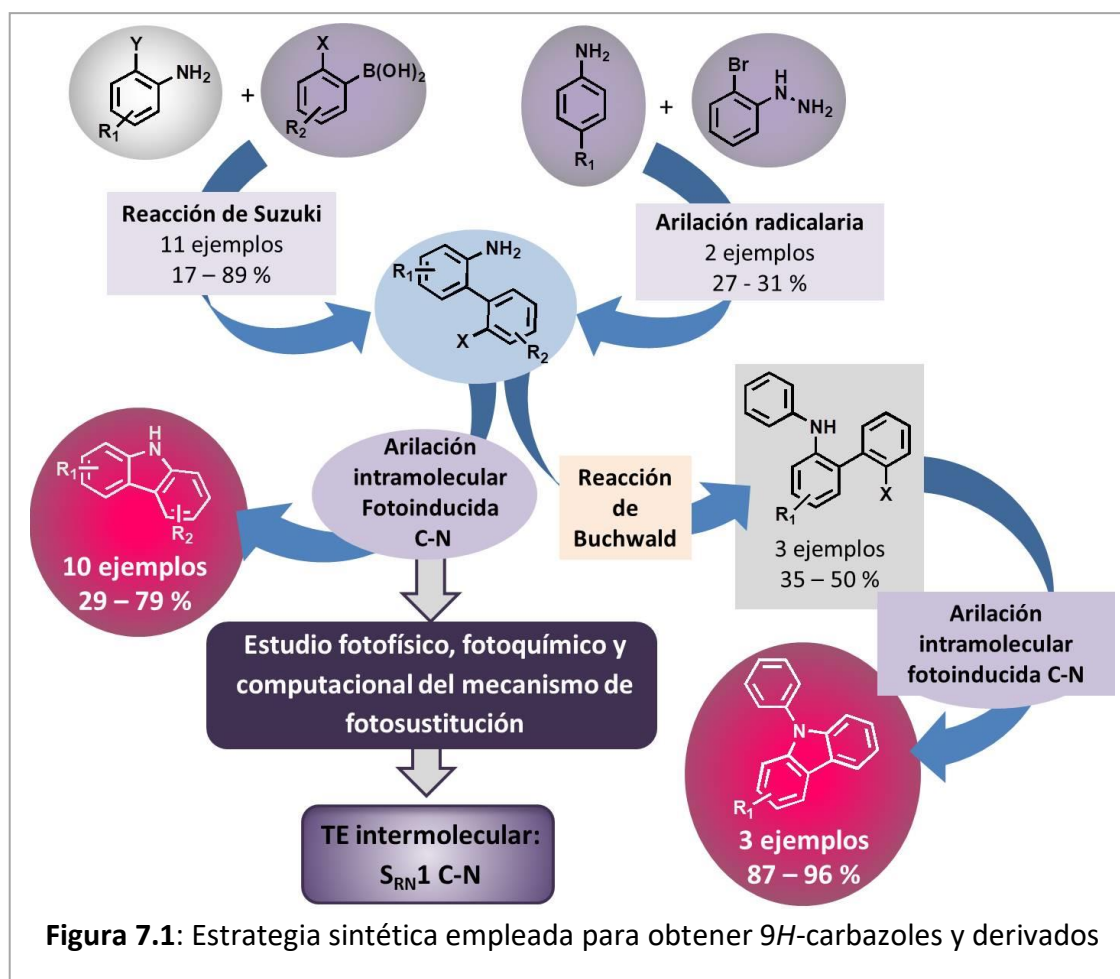
7.1 CONCLUSIONES GENERALES

A lo largo de los distintos capítulos de esta tesis se han descrito distintas estrategias de síntesis de heterociclos. Las metodologías descritas involucran, como etapa clave, la arilación intramolecular, tanto C-C como C-N, mediante reacciones que ocurren a través de mecanismos de Transferencia Electrónica (TE). Los resultados obtenidos y el análisis de los mismos ha permitido hacer aportes de nuevos conocimientos en el área de las reacciones de TE, principalmente en el campo de las reacciones de $S_{RN}1$ intramoleculares. Los aportes han sido tanto desde el punto de vista del mecanismo de reacción como sintético, al generar moléculas con alto valor agregado y desarrollar nuevas alternativas sintéticas de potencial aplicación en síntesis orgánica.

De esta forma, a lo largo del Capítulo II, se estudió una estrategia novedosa para obtener *9H*-carbazoles empleando arilación intramolecular C-N fotoinducida como etapa clave (Figura 7.1). El primer paso, de la secuencia empleada, consistió en la síntesis de 2'-halo-bifenil-2-aminas, las cuales fueron preparadas mediante dos aproximaciones: reacción de Suzuki-Miyaura (11 bifenilaminas, rendimientos del 17 al 89 %), y la arilación radicalaria de anilinas *p*-sustituidas, más limitada sintéticamente (2 nuevas bifenilaminas, 27 - 31 % de rendimiento, Figura 7.1).

El paso clave, la reacción de cierre de anillo, fue explorado sintéticamente para obtener una serie de *9H*-carbazoles mono y disustituídos con GDE y GTE con rendimientos de moderados a muy buenos (30-79%). Asimismo, se sintetizaron derivados como benzo-carbazol y δ -carbolina, mediante esta metodología.

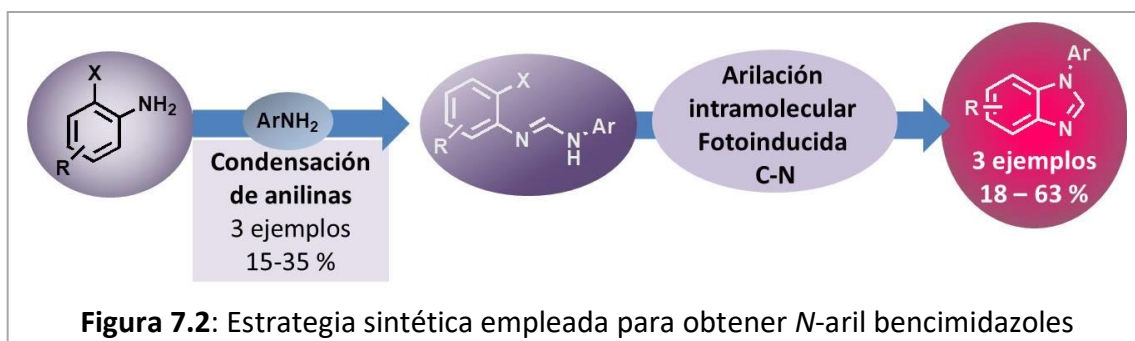
Por otro lado, la *N*-fenil sustitución de las bifenilaminas se llevó a cabo mediante una reacción de arilación de Buchwald-Hartwig (3 ejemplos, 35 - 50 %). Con estos nuevos precursores sintetizados se obtuvieron excelentes rendimientos de los *N*-fenil-*9H*-carbazoles (3 ejemplos, 87 - 96 %), mediante la arilación intramolecular C-N fotoinducida (Figura 7.1). Además, el Capítulo II, presenta los cálculos computacionales realizados para los precursores del cierre de anillo. Este estudio permitió complementar el mecanismo de $S_{RN}1$ inicialmente, propuesto y describir los intermediarios característicos de este mecanismo.



Los aspectos más relevantes del estudio mecanístico de la reacción de fotosustitución de las 2'-halo-[1,1'-bifenil]-2-aminas se presentan en el Capítulo III. La evaluación de esta reacción se realizó mediante estudios fotofísicos, fotoquímicos y cálculos computacionales, los cuales permitieron identificar que los 9H-carbazoles se formaban a través de un mecanismo de TE intermolecular ($S_{RN}1$ intramolecular) (Figura 7.1). Además, se logró obtener por primera vez, valores de Longitud de Cadena (LC) para el ciclo de propagación de la reacción intramolecular. Las bifenilaminas con GTE muestran LC mayores, lo cual conjuntamente con las diferencias encontradas en la etapa de iniciación pueden ser los factores involucrados en la distribución de productos observada.

El acople intramolecular C-N fotoinducido se extendió con éxito para obtener N-amilbencimidazoles. Los primeros estudios respecto a esta estrategia sintética se presentaron en el Capítulo IV (Figura 7.2). La secuencia de reacciones consiste en una condensación de anilinas (3 ejemplos, rendimientos del 15 al 35 %) y la posterior arilación intramolecular C-N fotoinducida. Esta secuencia permitió obtener, hasta el momento, 3 bencimidazoles con rendimientos del 18 al 63 % (Figura 7.2). La reacción fotoestimulada logró ser llevada a

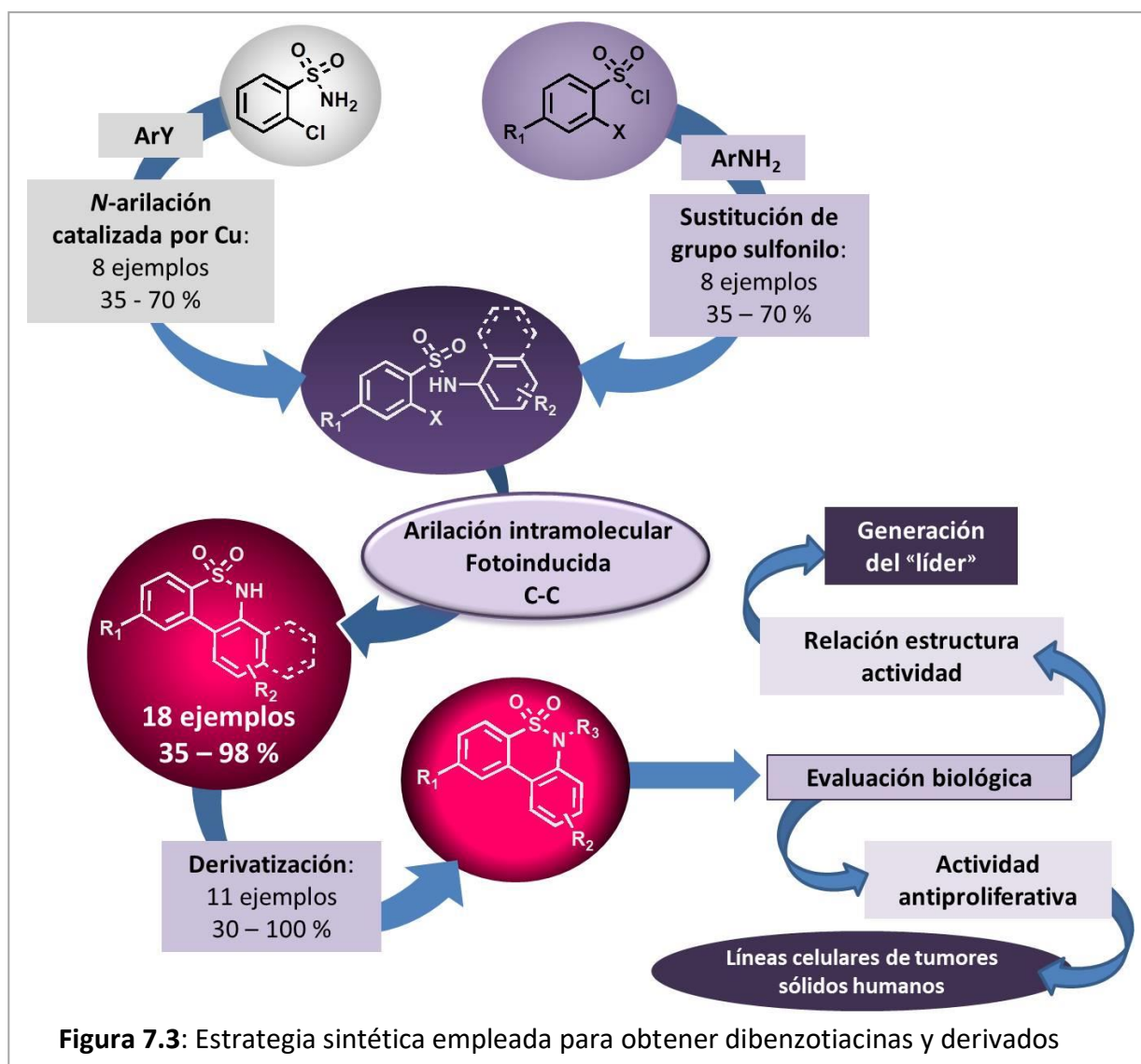
cabo en condiciones de luz visible (LED azul), mediambientalmente más amigable y el estudio mecanístico, teórico-experimental, se describió con éxito para un mecanismo de $S_{RN}1$.



En el Capítulo V se describió la síntesis de dibenzotiacinas o dibenzosultamas (Figura 7.3). La ruta sintética planteada consiste, en un primer paso, en la formación de *N*-aril-2-halobencenosulfonamidas obtenidas mediante dos metodologías: *N*-arilación catalizada por Cu (8 ejemplos, rendimientos 35 - 82 %) y sustitución de grupo sulfonilo (14 ejemplos, rendimientos 30 - 97 %). Ambas metodologías, lograron ser complementarias y permitieron obtener una amplia variedad de precursores. En un segundo paso, se realizó la arilación intramolecular C-C fotoinducida en condiciones libres de metales de transición y medioambientalmente amigables (luz LED violeta). La reacción fotoestimulada exhibe buena tolerancia a distintos grupos funcionales, con rendimientos de moderados a excelentes (18 ejemplos, 35 - 98 %, Figura 7.3). Para la reacción de ciclización, algunos aspectos mecanísticos fueron interpretados mediante cálculos teóricos para justificar un mecanismo de $S_{RN}1$.

Además, motivados por los escasos reportes sobre la reactividad del heterociclo obtenido, se realizaron una serie de reacciones sencillas con el objetivo de derivatizar las dibenzotiacinas obtenidas. Esto condujo a la formación de 11 derivados con rendimientos del 35 al 100 % (Figura 7.3).

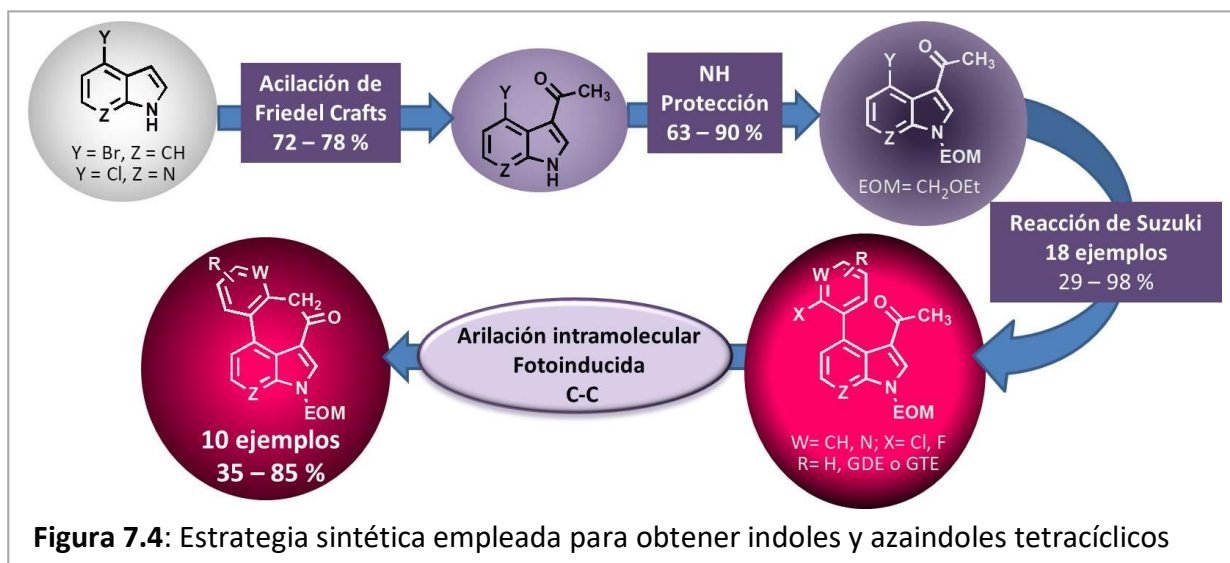
Para los compuestos sintetizados se evaluó su potencial aplicación biológica, llevando a cabo medidas de actividad antiproliferativa en líneas celulares de tumores sólidos humanos de distintos orígenes. Para las familias de compuestos obtenidos se realizaron relaciones estructura-actividad preliminares y se identificó un compuesto "líder". Este compuesto presenta una excelente actividad antiproliferativa frente a todas las líneas celulares estudiadas, con valores de GI_{50} en el rango de 2 a 4,7 μM , comparable a drogas estándar (cisplatino o etopósido).



Por último, en el Capítulo VI se presentan los resultados preliminares respecto a la síntesis de indoles y azaindoles tetracíclicos 3,4-fusionados (Figura 7.4). La estrategia sintética implica cuatro pasos de reacción, partiendo de los sustratos comerciales 4-bromo indol y 4-cloro 7-azaindol. La secuencia de reacciones consiste en: acetilación de Friedel-Crafts (72 - 78 %) – NH protección (63 – 90 %) – reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (14 ejemplos, rendimientos del 29 al 98 %) y la arilación intramolecular C-C libre de metales de transición.

El paso clave, la reacción de cierre de anillo, fue explorado sintéticamente para obtener una serie de 10 novedosas estructuras tetracíclicas con rendimientos de moderados a muy buenos (39 – 85 %, Figura 7.4). El estudio teórico-experimental del mecanismo de reacción permitió identificar procesos de TE. Asimismo, la naturaleza de la TE se evaluó mediante cálculos computacionales, determinando que los procesos

intramoleculares están favorecidos frente a los intermoleculares. Se plantea que, tras la TE intramolecular, la formación de productos ocurre a través de un acople radical – radical.



Como conclusión final de este trabajo de tesis se han desarrollado nuevas estrategias de síntesis de compuestos con alto valor agregado, como lo son los distintos heterociclos obtenidos. Las secuencias de reacciones exploradas implican, como etapa clave la arilación intramolecular C-C o C-N, las cuales transcurren a través de procesos de TE. El estudio sintético de estas estrategias se ha complementado con estudios fotofísicos, fotoquímicos y computacionales, los cuales han aportado nuevos conocimientos a las reacciones de TE, principalmente respecto a las reacciones de $S_{RN}1$. De esta forma, los estudios realizados en este trabajo de tesis contribuyen a fortalecer el área de la investigación en reacciones de TE, de potencial aplicación en síntesis orgánica.

7.2 PUBLICACIONES DE ESTE TRABAJO DE TESIS

✓ “Transition-Metal Free” Synthesis of Carbazoles by Photostimulated Reactions of 2'-Halo-[1,1'-biphenyl]-2-amines. Walter D. Guerra, Roberto A. Rossi, Adriana B. Pierini, Silvia M. Barolo. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 928–941.

✓ “Synthesis of Dibenzosultams by “Transition-Metal Free” Photoinduced Intramolecular Arylation of *N*-aryl-halo-sulfonamides”. Walter D. Guerra, Roberto A. Rossi, Adriana B. Pierini, Silvia M. Barolo. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4965–4973.

✓ "Intra vs Intermolecular Electron Transfer Processes in C-N Bond Forming Reactions. Photochemical, Photophysical and Theoretical Study of 2'-Halo-[1,1'-biphenyl]-2-amines". Walter D. Guerra, Maria E. Budén ; Roberto A. Rossi, Adriana B. Pierini, Silvia M. Barolo. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 7796-7804.