



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS GUANAJUATO



DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

TESIS

PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis Orgánica en el Desarrollo Metodológico Para la Preparación de Heterociclos Altamente Funcionalizados

1. **Síntesis Catalizada por Oro(I) de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas y Evaluación Biológica de la Actividad en Células de Cáncer de Mama.**
2. **Síntesis y Efecto Antiinflamatorio de los 2,3-Diarilindoles Simples. En Camino Hacia Nuevos Andamios de AINE.**
3. **Dimerización Intermolecular de Alquinos Internos Catalizada Por Oro(I). Construcción de Sistemas Pentacíclicos con un Anillo Central de Siete Miembros.**

PRESENTA

M.C. LUIS ALBERTO SEGURA QUEZADA

DIRECTOR

Dr. César Rogelio Solorio Alvarado

05 de diciembre 2025, Guanajuato, Guanajuato, México.

Guanajuato, Guanajuato., 05 de diciembre de 2025.



UNIVERSIDAD
DE GUANAJUATO
Campus Guanajuato

CERTIFICADO

Por medio de la presente hacemos constar que este trabajo de investigación titulado:

Síntesis Orgánica en el Desarrollo Metodológico Para la Preparación de Heterociclos Altamente Funcionalizados

1. **Síntesis Catalizada por Oro(I) de 4H-benzo[d][1,3]oxazinas y Evaluación Biológica de la Actividad en Células de Cáncer de Mama.**
2. **Síntesis y Efecto Antiinflamatorio de los 2,3-Diarilindoles Simples. En Camino Hacia Nuevos Andamios de AINE.**
3. **Dimerización Intermolecular de Alquinos Internos Catalizada Por Oro(I). Construcción de Sistemas Pentacíclicos con un Anillo Central de Siete Miembros.**

Que presenta el M.C. Luis Alberto Segura Quezada, alumno de esta Universidad, para obtener el título de Doctor en Ciencias Químicas, es una idea original y ha sido realizado bajo mi dirección en la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato. La tesis cubre en su totalidad los requisitos administrativos y de calidad para la obtención del título de Doctor en Ciencias Químicas bajo la normativa vigente del Posgrado en Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas del Departamento de Química en la Universidad de Guanajuato.

DIRECTOR

Una firma manuscrita en tinta azul que parece ser "C. Solorio".

Dr. César Rogelio Solorio Alvarado

Soy de donde haya alguien que sonría, que me de la mano, que me bese. Soy de donde son los que resisten, sobreviven, los que se quitan un pedazo de pan de la boca para dárselo al otro. De allí soy. Allí me encuentro.

Benito Taibo

No estudio para saber más,
sino para ignorar menos
Sor Juana Inés de la Cruz

¿Saben por qué? porque yo he ganado dinero; el dinero pues no sé ni por dónde lo tiré, pero sus aplausos esos los traigo aquí adentro, y ya no me los quita nadie, esos se van conmigo hasta la muerte... Gracias.

José Alfredo Jiménez



AGRADECIMIENTOS

Me han dado tanto que no sé por dónde empezar...

A la Universidad de Guanajuato que me ha formado como estudiante, me siento muy orgulloso de pertenecer a la máxima casa de estudios y agradezco sobre todo a la División de Ciencias Naturales y Exactas. A sus profesores que durante estos cuatro años me brindaron su apoyo, conocimiento y su amistad muchas gracias. Quiero destacar el apoyo y confianza de mi asesor el Dr. César Rogelio Solorio Alvarado, quien me ha brindado la paciencia, conocimiento y las herramientas para la realizar este trabajo y los proyectos que desarrollados en mi aventura por la síntesis orgánica desde que llegue en 2016.

Para que yo llegará hasta este punto de mi vida no hubiera sido posible sin la ayuda de mis padres. Mamá y papá muchas gracias por poner su confianza, cariño, apoyo incondicional, amor y motivación. Siempre me han apoyado sin importar la situación, me han brindado las herramientas y recursos para ser la persona en la que me quiero convertir. Han sido el pilar más grande que tengo y la motivación para luchar por mis ideales para salir adelante. ¡Los amo gracias por todo!

A mi esposa Miriam... un párrafo de agradecimiento no me alcanza para reconocer el apoyo incondicional, cariño y amor brindado durante este proceso. Gracias por la motivación, ser el abrazo que necesitaba en los momentos difíciles y sobre todo por ayudarme a reconocer el esfuerzo dedicado a mis pasiones. Desde mi compañera de vida hasta mi agente de relaciones públicas, siempre conté con tu apoyo, cariño y una rica taza de café con pelos de Milo. Agradecer también a mis suegros y a Lita, siempre estuvieron presentes en cada momento. Te amo y muchas gracias por todo Tuts.

A mi pulgaaaaaaaa... hija te amo con todo mi corazón, con la sonrisa más linda que existe en este mundo alegras mi vida y mi corazón. Estás pócimas que se encuentran en mi tesis salían mejor cuando recordaba tu bromas, risas y pucheros. Gracias por las veces que me has hecho llorar de alegría, correr como loco de tras de ti, tus cartas y cada muestra de amor. Te amo Flori, eres la guerrera K-pop más bonita.

Gracias a mi jurado de defensa: Dr. José Eduardo Báez; Dr. Luis Chacón García, Dr. Rafael Ortiz Alvarado; Dr. Gerardo González García; Dr. Juan Ramon Zapata Morales y al Dr. Ramón Antonio Zárraga Núñez. Muchas gracias por la aportación de conocimiento y el apreciado tiempo que se tomaron en revisar mi trabajo.

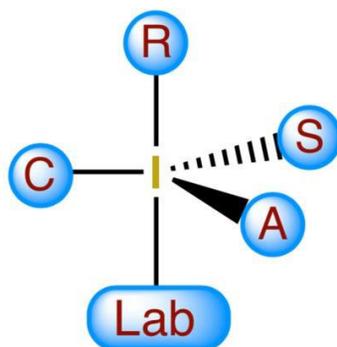


A todos mis amigos, hermanas, colegas y personas que estuvieron presentes, sería muy ingrato no agradecer su cariño y amor. Hicieron este viaje más ameno y festivo. Compadres Isma y Karla, Humberto, Karlite, Iván, Chema, Lore, Minutti, Gordo, Bryan, Primo, Abdi, Colega Marisol, Valentina Melgoza (eres la mejor psicóloga del mundo) y lo obvio quizá estoy olvidando a alguien preciso momento y una disculpa ya me conocen.

Agradezco también a quienes pertenecieron y pertenecen al grupo de investigación: Pradip, Velu, Yuvi, Naren, Dipak, Kevs[†], Kari, Daniel, Jaime, Daniel y Kevin gracias por compartir. Gracias todo el conocimiento, consejos y apoyo que me han brindado desde que llegue al grupo. A los amigos académicos que hice en el camino de la UMSNH en especial a Meli, a por lo que venga amiga. También a los chicos de SSU: Kareli, Eve, Steffi, Oli, Marco y Eric. Gracias por su apoyo en todo momento y permitirles guiarlos por el mal camino de la síntesis.

A todos los mexicanos que motivan y ponen en alto el nombre de México, ellos son fuente de inspiración para mí.

A todos ustedes el agradecimiento más sincero y con cariño de su amigo Beto. ¿Cómo puedo pagar? que me quieran a mí por todas mis reacciones...





DEDICATORIA

A los que ya partieron en especial a mi mami Rosi.

A mi madre, mi esposa y mi hija... lo son la fuente de inspiración, amor y fuerza para salir adelante. Gracias por tanto amor, gracias por existir...

Y también me lo dedico a mí por luchar y aferrarme siempre a mis ideales. ¡Lo logramos!



UNIVERSIDAD
DE GUANAJUATO

Ciencia y Tecnología

Secretaría de Ciencia, Humanidades,
Tecnología e Innovación



EDUCACIÓN

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN



LABORATORIO NACIONAL
DE CARACTERIZACIÓN DE PROPIEDADES
FISICOQUÍMICAS Y ESTRUCTURA MOLECULAR

UG-CONACYT



Dirección de Apoyo a la
Investigación y al Posgrado

Al momento de la redacción de esta tesis, los resultados presentados en este documento han dado lugar a los siguientes productos:

-  Distinciones
-  Publicaciones Indexadas JCR
-  Publicaciones de Divulgación
-  Capítulos de Libro
-  Títulos de Patentes

Distinciones

- Premio Estatal Juventudes Grandeza 2023, Academia e Investigación (1 distinción).
 - Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2023-2024 (3 distinciones).
 - Reconocimiento a trayectoria académica (1 distinción).
- **Diciembre 2025** Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2025, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.
 - **Noviembre 2025** Reconocimiento a Trayectoria Académica Doctorado en Ciencias Químicas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.
 - **Marzo 2025** Miembro del Consejo Editorial Asociado de *Current Medicinal Chemistry*.
 - **Diciembre 2024** Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2024, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.
 - **Diciembre 2023** Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2023, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.
 - **Agosto 2023** Premio Estatal Juventudes Grandeza 2023, categoría Academia e Investigación. Guanajuato, México.

Publicaciones de Divulgación

- **6 Artículos De Divulgación.**
5. **SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE INDOMETACINA.**
Segura Quezada Luis A.; Tapia-Juárez, M.; Ibarra-Gutiérrez, J. G.; Millán-Cortés, J. A.; Mondragón-Hernández, K.; Ortíz-Alvarado, R.; Solorio-Alvarado C. R. *Naturaleza y Tecnología*, 2025. Manuscrito Enviado
 4. **Síntesis de 2,3-diarilindoles vía transposición sigmatrópica[3,3] catalizada por complejos catiónicos de oro(I) en la preparación de Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs) de Estructura Simple.**
Valtierra-Camarena, E. M.; Avalos-Otero, O. E., Miranda-Navarrete, L. K.; Yebra-Rivera, S. Y.; Mondragón-Hernández K.: Segura-Quezada Luis A., Solorio-Alvarado C. R. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, 2025, Manuscrito Enviado
 3. **SÍNTESIS DE INDOMETACINA: UNA REVISIÓN HISTÓRICA**
Segura Quezada, L. A., Solorio Alvarado, C., *Naturaleza y Tecnología*, 2024, 1, 1-11.
 2. **Halogenación bencílica utilizando los sistemas PIDA/AIBr₃ y PIFA/AICl₃**
Guerrero Villalobos, A. L.; Miranda Navarrete, L.; Segura Quezada, L. A.; Ibarra Gutiérrez, J. G.; Solorio Alvarado, C. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, 2023, 21, 1-6.
 1. **Síntesis de indoles policíclicos catalizado por complejos de oro(I)**
Morales-Álvarez, K. S.; Villegas-Olmos, V. M.; Valtierra-Camarena, E. M.; Valtierra-Camarena, E. M.; Segura-Quezada, L. A.; Ibarra-Gutiérrez, J. G.; Zárraga-Nuñez, R. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, 2023, 21, 1-7.

Publicaciones Indexadas JCR

- 15 Artículos JCR (7 Autor Principal, 2 Autor de Correspondencia).
- Citas: 204 iH= 8 Scopus Author ID: 57208650119.

- 15. Iodine(III)-Mediated Oxidative Halogenation and Catalytic Nitration Using Simple Aluminum Salts. The Full Account**
Millán-Cortés, J. A.; Mondragón-Hernández, K.; Chávez-Rivera, R.; Tapia-Juárez, M.; Negrete-Días, J. V.; Ibarra-Gutiérrez, J. G.; [Segura-Quezada, L. A.*](#); Ortíz-Alvarado, R.; Solorio-Alvarado, C. R. *Arkivoc*, 2025, [Manuscrito Enviado, Autor de Correspondencia*](#)
- 14. Synthesis and Biological Evaluation of Rigid Bzotropine Analogs with Potential DAT Inhibition Activity. A Prospect in Parkinson's Disease Treatment**
Hernández-Velázquez, E. D.; Hernández-Cortés, A.; Chacón-García, L.; Ortíz-Alvarado, R.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Gasca-Martínez, D.; Alba-Betancourt, C.; Solorio-Alvarado C. R. *Curr. Med. Chem.*, 2025, BMS-CMC-2025-289, [Manuscrito Aceptado para Publicación](#)
- 13. Electrosynthesis of Quinones, A Brief Overview**
[Segura-Quezada, L. A.*](#); Tapia-Juárez, M.; Barrera-Nava, M. P.; Chacón-García, L.; César R. Solorio-Alvarado. *Tetrahedron Lett.* 2025, 171–172, 155801.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2025.155801>
*Incluido en el número virtual: "In honor of Professor Song Lin for the 2025 Tetrahedron Young Investigator Award For Organic Synthesis" Autor de correspondencia**
- 12. Biindoles. A Synthetic Overview**
Ibarra-Gutiérrez, J. G.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Millán-Cortés, J. A.; Ortíz-Alvarado, R.; León-Solís, C.; Solorio Alvarado, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* 2025, 28, e2500494.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202500494>
- 11. Iodine(III)-Containing Reagents in Photo-Assisted and Photo-Catalyzed Organic Synthesis**
Ibarra-Gutiérrez, J. G.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Hernández-Velázquez, E. D.; García-Dueñas, A. K.; Millán-Cortés, J. A.; Mondragón-Hernández, K.; Miranda-Navarrete, L. K.; Valtierra-Camarena, E. M.; Yebra-Rivera, S. Y.; Alférez-Carmona, O. E.; Ávalos-Otero, O. E.; Chávez-Rivera, R.; de León-Solís, C.; Ortíz-Alvarado, R.; Solorio-Alvarado, C. R. *Molecules*, 2025, 30, 784. <https://doi.org/10.3390/molecules30040784>
Incluido en el número virtual: Hypervalent Iodine Chemistry: Promise and Prospects
- 10. Gold(I)-Catalyzed Synthesis of 2,2'-biindoles via One-Pot Double Cycloisomerization Strategy**
Ibarra-Gutiérrez, J. G.; Solorio-Alvarado, C. R.; Chacón-García, L.; López, J. A.; Delgado-Piedra, B. Y.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Hernández-Velázquez, E. D.; García-Dueñas, A. K. *J. Org. Chem.* 2024, 89, 17069–17089. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01309>
- 9. Iodine(III) Reagents for the Aromatic Functionalization with Inorganic Groups.**
Barrera-Nava, M. P.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Ibarra-Gutiérrez, J. G.; Chávez-Rivera, R.; Ortíz-Alvarado, R.; Solorio-Alvarado, C. R. *Tetrahedron*, 2024, 166, 134203.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134203>.
- 8. Differential Effect of 4H-Benzo[d][1,3]Oxazines on the Proliferation of Breast Cancer Cell Lines.**
Fraire-Soto, I.; Araujo-Huitrudo, J. G.; Granados-López, A. J.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Ortíz-Alvarado, R.; Herrera, M. D.; Gutiérrez-Hernández, R.; Reyes-Hernández, C. A.; López-Hernández, Y.; Tapia-Juárez, M.; Negrete-Díaz, J. V.; Chacón-García, L.; Solorio-Alvarado, C. R.; López, J. A. *Curr. Med. Chem.*, 2024, 31, 6306–6318.
<https://doi.org/10.2174/0109298673292365240422104456>.

7. **Synthesis and Anti-inflammatory Effect of Simple 2,3-Diarylindoles. On Route to New NSAID Scaffolds**
[Segura-Quezada, L. A.](#); Alba-Betancourt, C.; Chacón-García, L.; Chávez-Rivera, R.; Navarro-Santos, P.; Ortiz-Alvarado, R.; Tapia-Juárez, M.; Negrete-Díaz, J. V.; Martínez-Morales, J. F.; Deveze-Álvarez, M. A.; Zapata-Morales, J. R.; Solorio Alvarado, C. R. *ChemistrySelect*, **2024**, 9, e202303803. <https://doi.org/10.1002/slct.202303803>.
6. **Ningalins, Pyrrole-Bearing Metabolites Isolated from *Didemnum* spp. Synthesis and MDR-Reversion Activity in Cancer Therapy**
[Segura-Quezada, L. A.](#); Herández-Velázquez, E. D.; Corrales-Escobosa, A. R.; de León-Solís, C.; Solorio-Alvarado, C. R. *Chem. Biodiversity*. **2023**, e202300883. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300883>.
5. **Indomethacin Synthesis, Historical Overview of Their Structural Modifications**
Torres-Carbajal, K. R.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Ortíz-Alvarado, R.; Chávez-Rivera, R.; Tapia-Juárez, M.; González-Domínguez, M. I.; Ruiz-Padilla, A. J.; Zapata-Morales, J. R.; de León-Solís, C.; Solorio Alvarado, C. R. *ChemistrySelect*, **2022**, 7, e202201897. <https://doi.org/10.1002/slct.202201897>.
4. **Iodine(III) reagents for oxidative aromatic halogenation**
[Segura-Quezada, L. A.](#); Torres-Carbajal, K. R.; Juárez-Ornelas, K. A.; Alonso-Castro, A. J.; Ortiz-Alvarado, R.; Dohi, T.; Solorio-Alvarado, C. R., *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20, 5009–5034. <https://doi.org/10.1039/d2ob00741j>.
Seleccionado como portada en el volumen 20, número 25, 2022
3. **Gold(I)-Catalyzed Synthesis of 4*H*-Benzo[d][1,3]oxazines and Biological Evaluation of Activity in Breast Cancer Cells**
[Segura-Quezada, L. A.](#); Torres-Carbajal, K. R.; Mali, N.; Patil, D. B.; Luna-Chagolla, M.; Ortiz-Alvarado, R.; Tapia-Juárez, M.; Fraire-Soto, I.; Araujo-Huitrado, J. G.; Granados-López, A. J.; Gutiérrez-Hernández, R.; Reyes-Estrada, C. A.; López-Hernández, Y.; López, J. A.; Chacón-García, L.; Solorio-Alvarado, C. R. *ACS Omega*, **2022**, 7, 6944–6955. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06637>.
2. **Novel 2-Aryl-4-Aryloxyquinoline-Based Fungistatics for *Mucor Circinelloides*. Biological Evaluation of Activity, QSAR and Docking Study**
Nahide, P. D.; Alba-Betancourt, C.; Chávez-Rivera, R.; Romo-Rodríguez, P.; Solís-Hernández, M.; [Segura-Quezada, L. A.](#); Torres-Carbajal, K. R.; Gámez-Montaño, R.; Deveze-Álvarez, M. A.; Ramírez-Morales, M. A.; Alonso-Castro, A. J.; Zapata-Morales, J. R.; Ruiz-Padilla, A. J.; Mendoza-Macías, C. L.; Meza-Carmen, V.; Cortés-García, C. J.; Corrales-Escobosa, A. R.; Núñez-Anita, R. E.; Ortiz-Alvarado, R.; Chacón-García, L.; Solorio-Alvarado, C. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2022**, 63, 128649. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128649>.
1. **Iodine(III)-Mediate Oxidative Cyanation, Azidation, Nitration, Sulfenylation and Selenization in Olefins and Aromatic Systems**
[Segura-Quezada Luis A.](#), Torres-Carbajal R. Karina, Juárez-Ornelas A. Kevin, Navarro-Santos Pedro, Granados-López J. Angélica, González-García Gerardo, Ortiz-Alvarado Rafael, de León-Solís Claudia, Solorio-Alvarado R. César. *Curr. Org. Chem.*, **2022**, 63, 128649. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128649>.

Capítulos de Libro

- 1 capítulo de libro, autor de correspondencia.
1. **GOLD(I)-CATALYZED SYNTHESIS OF BENZOXAZINES AND ITS IMPACT ON BREAST CANCER**
Ortíz-Alvarado, R.; [Segura-Quezada, L. A.*](#); Solorio-Alvarado, C. R*. *Targets Heterocycl. Syst.* **2025**, 29, 166-183. <http://dx.medra.org/10.17374/targets.2026.29.166>
[Aceptado, Autor de Correspondencia*](#)

Títulos de Patentes

- 1 Título de Patente.
 - 1 Procede el Otorgamiento.
1. **Procedimiento de cloración, bromación, y yodación de arenos y heteroarenos utilizando reactivos de I(III) como oxidante.**
Solicitud de Patente en Trámite: MX/a/2018/015266
ESTATUS: Procede el otorgamiento
Inventores: César Rogelio Solorio Alvarado, Velayudham Ramadoss, Pradip D. Nahide, [Luis Alberto Segura Quezada](#), Perla Iliana Ramírez Morales, Yuvraj Satkar, Luisa Fernanda Yera Ledesma.
 2. **Procedimiento para la síntesis de heterociclos con núcleo 4H-benzo[d][1,3]oxazina mediante catálisis con complejos de oro(I) y evaluación biológica de su actividad en células de cáncer de mama**
Solicitud de Patente en Trámite: MX/a/2023/001848
Título De Patente: 427065
Inventores: César Rogelio Solorio Alvarado, [Luis Alberto Segura Quezada](#), Luis Chacón García, Jesús Adrián López, Angélica Judith Granados López, Jorge Gustavo Araujo Huitrado.

ÍNDICE GENERAL

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	I
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	II
ÍNDICE DE FIGURAS	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
PRÓLOGO.....	VII
RESUMEN GENERAL.....	X
Síntesis catalizada por Oro(I) de 4H-benzo[d][1,3]oxazinas y Evaluación Biológica de la Actividad en Células de Cáncer de Mama.....	- 1 -
1. Introducción.....	- 2 -
1.1. Síntesis de 1,n-benzoxazinas	- 3 -
1.1.1. Síntesis de 1,2-benzoxazinas catalizada por oro(I).....	- 3 -
1.1.2. Síntesis de 1,3-benzoxazinas catalizada por oro(I).....	- 9 -
1.1.3. Síntesis de 1,4-benzoxazinas catalizada por oro(I).....	- 16 -
1.2. Resultados y discusión.....	- 20 -
1.2.1. Síntesis Orgánica.....	- 20 -
1.2.1. Pruebas de Actividad Biológica	- 25 -
1.3. Conclusión	- 30 -
1.4. Sección Experimental	- 31 -
1.4.1. Síntesis Orgánica.....	- 31 -
Síntesis y Efecto Antiinflamatorio de los 2,3-Diarilindoles Simples. En Camino Hacia Nuevos Andamios de AINE.....	- 46 -
2.1. Introducción.....	- 47 -
2.1.1. Rutas sintéticas de indometacina desarrolladas	- 50 -
2.1.2. Síntesis de análogos de la indometacina.	- 56 -
2.1.3. Modificaciones del grupo carboxilo de la indometacina.....	- 56 -
2.1.4. Modificaciones en el fragmento N-acilo de indometacina	- 61 -
2.1.5. Modificación de la Posición C-5 del Indol.....	- 64 -
2.1.6. Modificación de la Posición C-2 del Indol.....	- 66 -
2.1.7. Otros análogos de la indometacina	- 67 -
2.2. Resultados y Discusión.	- 70 -
2.2.1. Síntesis Orgánica.....	- 71 -
2.2.2. Pruebas de Actividad Biológica	- 73 -
2.2.3. Estudio Docking.....	- 76 -

2.3. Conclusiones	- 80 -
2.4. Sección Experimental	- 81 -
2.4.1. Síntesis Orgánica.....	- 81 -
Dimerización Intermolecular de Alquinos Internos Catalizada Por Oro(I). Construcción de Sistemas Pentacíclicos con un Anillo Central de Siete Miembros.	- 89 -
3.1. Introducción	- 90 -
3.2. Resultados y discusión.....	- 93 -
3.3. Conclusiones	- 100 -
3.4. Sección Experimental	- 101 -
ANEXO I	
Copias De Los Espectros De ¹H Y ¹³C De RMN Del Capítulo I.....	- 108 -
ANEXO II	
Copias de los Espectros de ¹H, ¹³C Y ¹⁹F de RMN del Capítulo II.....	- 135 -
ANEXO III	
Copias De Los Espectros De ¹H Y ¹³C De RMN Del Capítulo III.....	- 147 -
ANEXO IV	- 154 -
Evidencias de los resultados presentados en este documento: A) Distinciones B) Publicaciones de Divulgación, C) Publicaciones Indexadas JCR D) Capítulos de libro E) Títulos de Patente.....	- 154 -

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

g	Gramo	¹³C	Carbono-13
MeOH	Metanol	¹H	Hidrógeno-1
AcOEt	Acetato de Etilo	¹⁹F	Fluor-19
°C	Grado Celsius	J	Constante de acoplamiento
M	Molaridad	δ	Desplazamiento químico
equiv	Equivalentes	bs	Singulete amplio
min	Minutos	s	Singulete
mL	Mililitro	d	Doblete
mmol	Milimol	m	Multiplete
Et₃N	Trietilamina	IR	Infrarrojo
CuI	Yoduro de cobre		
DCM	Diclorometano		
DCE	Dicloroetano		
THF	Tetrahidrofurano		
Pd(PPh₃)₃Cl₃	Cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio(II)		
Na₂SO₄	Sulfato de Sodio		
mg	Miligramos		
ppm	Partes por millón		
Hz	Hertz		
RMN	Resonancia magnética nuclear		
CDCl₃	Cloroformo deuterado		
¹³C	Carbono-13		

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Métodos para la síntesis de compuestos con núcleo de 1,2-benzoxazinas.	5
Esquema 2. Síntesis de 1,2-benzoxazinas por Liu en 2019.	6
Esquema 3. Síntesis enantioselectiva de 1,2-benzoxazinas por Liu en 2020.	7
Esquema 4. Síntesis enantioselectiva de 1,2-benzoxaxinas.	8
Esquema 5. Métodos libres de metales y catalizados por metales para la síntesis de compuestos con núcleo de 1,3-benzoxazina.	10
Esquema 6. Síntesis de benzoxazinas por Liu en 2010.	11
Esquema 7. Síntesis de benzoxazinas por Xiaoxiang y Xinbao.	13
Esquema 8. Síntesis de benzoxazinas por Abe e Inamoto Liu en 2022.	14
Esquema 9. Síntesis de benzoxazinas por Abe e Inamoto Liu en 2024.	15
Esquema 10. Métodos para la síntesis de compuestos con núcleo 1,4-benzoxazina.	17
Esquema 11. Síntesis de 1,4-benzoxazinas por Broggini y Rigamonti en 2011.	18
Esquema 12. Síntesis y postfuncionalización de 1,4-benzoxazinas.	19
Esquema 13. Estrategia retrosintética para la síntesis de nuestras 1,3-benzoxazinas.	20
Esquema 14. Rutas de síntesis y alcance de reacción de las 2-alquinilbenzamidas 82-92 .	21
Esquema 15. Alcance de la síntesis catalizada por Oro(I) de una familia de 4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazinas 93-103 altamente sustituidas	24
Esquema 16. Mecanismo plausible de reacción para la síntesis catalizada por Oro(I) en la obtención de 4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazinas.	25
Esquema 17. Efecto diferencial de los compuestos 4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazinas 93-103 en la proliferación de líneas celulares MCF-7 y HCC1954. a) Las células MCF-7 se trataron con dosis aumentadas de los compuestos 93-103 . b) Las células HCC1954 se trataron con dosis aumentadas de los compuestos 93-103 . Las células de control son células no tratadas.	28
Esquema 18. Estrategia retrosintética para la síntesis de indometacina 111 .	51
Esquema 19. Síntesis de indometacina 111 informada por Shen.	52
Esquema 20. Síntesis de indometacina 111 desarrollada por Hodişan.	52
Esquema 21. Intermedios en la síntesis de indometacina 111 por Olea.	53

Esquema 22. Síntesis de indometacina 111 por Maguire.	53
Esquema 23. Síntesis de indometacina 111 mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por paladio.	54
Esquema 24. Metodología de Shuto para acceder a la indometacina 111 y análogos.	55
Esquema 25. Ruta sintética de la indometacina 111 , desarrollada por Zhu y Ma.	56
Esquema 26. Modificaciones informadas de la fracción de ácido carboxílico en la indometacina 111 .	57
Esquema 27. Ruta sintética para la preparación de ácido I-O-indometacina- β -D glucosilurónico.	58
Esquema 28. Derivados de indometacina sintetizados por Marnett.	58
Esquema 29. Modificación de la estructura de la indometacina 111 por Knaus.	59
Esquema 30. Modificación del núcleo de indometacina 111 en el ácido carboxílico que contiene un conector de prolina desarrollado por Knaus	60
Esquema 31. Síntesis de derivados de ariltiourea de indometacina modificados en el grupo ácido carboxílico.	61
Esquema 32. Síntesis informada de análogos de indometacina que contienen diferentes grupos <i>N</i> -acilo o bencilo.	61
Esquema 33. Síntesis de un análogo de indometacina que contiene yodo átomo en el arilo del fragmento <i>N</i> -acilo 187 de la indometacina.	62
Esquema 34. Ruta de Maguire para la síntesis de derivados de indometacina modificada en el grupo <i>N</i> -acilo.	63
Esquema 35. Modificaciones en la posición C-5 del indol de la indometacina 111 .	64
Esquema 36. Síntesis de derivados de indometacina a partir de fenilhidrazina 202 .	65
Esquema 37. Síntesis de análogos de indometacina con el grupo trifluorometoxi en C-5.	65
Esquema 38. Modificaciones relevantes en la posición C-2 del indol.	66
Esquema 39. Síntesis de derivados de indometacina modificados en C-2 por Shuto.	66
Esquema 40. Síntesis de análogos de indometacina desarrollados por Wey.	67
Esquema 41. Síntesis de análogos de indometacina 238-240 por Su.	68

Esquema 42. Ruta sintética de análogos de indometacina informada por Lolli.	69
Esquema 43. Ruta sintética para obtener el núcleo 3-bromo indol 258 y 259 .	71
Esquema 44. Síntesis de los andamios simples de 2,3-diaril indoles 260-264 como posible mediante acoplamiento cruzado de Suzuki.	73
Esquema 45. Dimerización de alquinos internos catalizada por oro(I).	91
Esquema 46. Síntesis catalizada por oro(I) de azuleno a partir de alquinos internos.	93
Esquema 47. Estrategia retrosintética para la catálisis de oro(I) en la síntesis de los pentacíclos 293 .	94
Esquema 48. Estrategia de síntesis para la obtención de los derivados de <i>N</i> -metil-2-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)anilina 290 .	95
Esquema 49. Alcance de reacción en la síntesis catalizada por oro(I) de los pentacíclos 297-307 .	98

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura R-1. Estructura representativa de los isómeros de benzoxazina.	X
Figura R-2. Ejemplos representativos de AINEs.	XI
Figura R-3. Ejemplos representativos de compuestos bisindólicos fusionados.	XII
Figura 1. Estructura representativa de los isómeros de benzoxazina.	2
Figura 2. Ejemplos de relevancia de las benzoxazinas.	2
Figura 3. Ejemplos representativos que contienen el núcleo de 1,2-benzoxazina.	4
Figura 4. Relevancia del núcleo de 1,3-benzoxazina.	9
Figura 5. Ejemplos de relevancia de las 1,4-benzoxazinas.	16
Figura 6. Glucocorticoides, antiinflamatorios esteroides.	48
Figura 7. Ejemplos representativos de AINEs.	48
Figura 8. Inhibidores selectivos de la COX-2 a) heterocíclicos y b) no heterocíclicos.	50
Figura 9. Gráficos del ensayo de TPA para los compuestos 256, 257, 260-264 a 2 mg/oreja. Los resultados se expresan como media \pm EEM, *P < 0,05 según el ANOVA seguido de la prueba de Dunnett.	74
Figura 10. Gráficos de antinocicepción para las fases 1 y 2 en la prueba de formalina para los compuestos 256, 257, 260-264 . Los resultados se expresan como media \pm EEM, *P < 0,05 según el ANOVA seguido de la prueba de Dunnett.	76
Figura 11. Comparación de las estructuras de acoplamiento en el sitio de reconocimiento del ligando. A) Indometacina (azul) y compuesto 264 (amarillo), B) Interacciones de acoplamiento de la indometacina, C) Interacciones de acoplamiento del compuesto 264 . D) Acoplamiento y superposición de los compuestos 256, 257 y 260-264 .	78
Figura 12. Estructura molecular del compuesto 264 optimizada en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).	79
Figura 13. Ejemplos representativos de indoles fusionados a un anillo central.	90

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Optimización de la síntesis catalizada por Oro(I) de 4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazina 94.	22
Tabla 2. IC ₅₀ de 4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazinas 93-103 en células de cáncer de mama.	29
Tabla 3. Optimización de la síntesis de 2-fenil-1 <i>H</i> -indol 256 catalizada por oro(I).	72
Tabla 4. Efectos de la indometacina administrada por vía oral y los compuestos sintetizados sobre la inflamación en el edema de oído agudo inducido por TPA en ratones.	74
Tabla 5. Efectos de la indometacina administrada por vía oral y 2,3-diarilindoles simples sobre la nocicepción en la prueba de formalina en ratones.	75
Tabla 6. Estudio comparativo de Docking de las energías de unión entre los indoles sintetizados a COX-2 y ED ₅₀ a partir de ensayos biológicos.	77
Tabla 7. Optimización de la catálisis de oro(I) en la síntesis de los pentacíclos 296	97

PRÓLOGO

La presente tesis para obtener el grado de doctor en ciencias químicas está constituida por tres principales capítulos. Cada uno de ellos representa un proyecto de síntesis desarrollado durante mi doctorado y se presentan en orden cronológico, estos proyectos se basan en el uso de la catálisis con oro(I).

El primer capítulo comprende una búsqueda bibliográfica, así como el desarrollo metodológico para la síntesis de derivados de benzoxazinas, centrándonos en aquellas que hacen uso de la catálisis con oro(I). Así mismo se describe el desarrollo experimental en la síntesis de 1,3-benzoxazinas con nuestra metodología, mismas que fueron ensayadas en líneas celulares de cáncer de mama mostrando resultados prometedores.

El segundo capítulo dedicado a la síntesis de derivados de indometacina comienza con una breve historia bibliográfica en la síntesis de derivados de indometacina, mostrando las principales síntesis de indometacina y algunos derivados de ella. Posterior a ello se discuten los resultados experimentales de nuestra síntesis de nuevos derivados de 2,3-diarilindoles, al paso clave de nuestra estrategia sintética es la catálisis con oro(I) para la construcción del indol. Los productos de dicha síntesis fueron ensayados *in vivo*, se emplearon los modelos: TPA y la prueba de formalina para generar inflamación en ratones y realizar ensayos con nuestros derivados de 2,3-diarilindoles.

El último capítulo comprende la síntesis de moléculas que contienen dos indoles *trans*-fusionados por un anillo central de siete miembros, aquí se describe la síntesis *one-pot* catalizada por oro(I). En este capítulo sólo se describe la síntesis de los compuestos, cuya aplicación potencial en el área biológica, será evaluada posteriormente. Nuestra propuesta sintética permite la dimerización de alquinos internos, con ello la síntesis de una molécula constituida por 5 anillos. La síntesis de indoles como primer paso de reacción y la reacción de estos indoles para la obtención de dos indoles que se encuentran *trans*-fusionados, se ve habilitada sólo bajo la catálisis con oro(I). Con este último capítulo se concluye el trabajo realizado durante el periodo dedicado en mi doctorado, sin embargo, en los anexos se podrán observar los artículos donde tuve colaboración y que no se incluyen en dicha tesis. En los anexos se encuentra información suplementaria de: espectros de resonancia magnética nuclear, ensayos *in vivo* e *in silico* así como las evidencias de distinciones, publicaciones de divulgación, publicaciones indexadas JCR, capítulos de libro y títulos de patentes.

- I. **Capítulo I.** Este capítulo dedicado a la síntesis de derivados de 1,3-benzoxazinas comienza con la introducción, donde se aborda desde un aspecto histórico las diferentes estrategias para acceder a los isómeros 1,2-, 1,3- y 1,4-benzoxazinas. Se discuten aquellas metodologías libres de metales de transición, así como las que los involucran, sin embargo, se hace énfasis en las que se basan en la catálisis de oro(I).

En la experimentación la síntesis de las 1,3-benzoxacinas mediante la catálisis con oro(I), se generó una nueva familia de derivados de que fueron ensayadas *in vitro* en líneas celulares de cáncer de mamá. Este proyecto se desarrolló en colaboración con la Universidad Autónoma De Zacatecas y la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, siendo parte del proyecto FORDECYT-PRONACES/610286/2020. Resultado de este capítulo se tienen dos artículos *JCR*, título de patente ante el IMPI, capítulo de libro y presentación de resultados en congresos nacionales e internacionales.

- II. **Capítulo II.** Los heterociclos son de vital importancia en la síntesis de fármacos, tal es el caso del indol el cual lo encontramos en diferentes fármacos. En este contexto el núcleo base de la indometacina es un indol, este fármaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Este capítulo comienza con la discusión de las estrategias representativas para la síntesis de indometacina y aquellos derivados de indometacina. Posterior a ello se describen los resultados de síntesis de derivados de este AINE, así como los resultados *in vivo* e *in silico* resultado de una colaboración multidisciplinaria. De este capítulo, la introducción ha sido publicada una revisión, además, en los resultados se cuenta con el artículo *JRC* así como presentación de los resultados en congresos nacionales e internacionales.
- III. **Capítulo III.** Por último, se describe la síntesis mediante un proceso domino de derivados de indoles fusionados a un ciclo que contiene siete átomos. Este capítulo en colaboración con el Dr. Narendra Mali formado en nuestro grupo de investigación. La serendipia no es ajena a las ciencias exactas, este capítulo es resultado de ella, en este último capítulo la catálisis con oro(I) es el eje principal de nuestra metodología. La dimerización de alquinos terminales bajo la catálisis de oro(I) ha sido muy explorada, en la literatura se encuentra una gran cantidad de trabajos que describen esta química. Por otro lado, la dimerización de alquinos internos catalizada por oro(I) ha sido poco explorada, en esto se basa la importancia de nuestra estrategia sintética. El tercer capítulo inicia con la descripción de las metodologías que preceden nuestro trabajo, seguido de los resultados correspondientes. Los resultados de este capítulo han sido presentados en congresos nacionales e internacionales como “*ACS Publications Symposium: Catalysis for Organic Synthesis at the University of Vienna*”.
- IV. **Anexo I.** En este primer anexo se encuentran los datos espectroscópicos que corresponden a los compuestos sintetizados, así como información suplementaria de los ensayos de actividad biológica del capítulo uno en la síntesis de las 4H-

benzo[d][1,3]oxazinas. Dicha información también puede ser consultada en el siguiente link: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06637>

- V. **Anexo II.** Este anexo contiene información suplementaria sobre que corresponde al capítulo de síntesis de 2,3-diarilindoles, información espectroscópica, datos sobre la actividad biológica y ensayos *in silico* aquí serán depositados. Dicha información también puede ser consultada en el siguiente link: <https://doi.org/10.1002/slct.202303803>
- VI. **Anexo III.** Este anexo contiene información suplementaria sobre que corresponde al capítulo de síntesis de pentacíclos, cabe resaltar que se muestran algunos de los espectros obtenidos. Actualmente es un manuscrito en preparación.
- VII. **Anexo IV.** Por último en esta tesis, se encontrarán en este anexo aquellos documentos que respaldan mi trabajo durante mi doctorado. Aquí se depositan aquellas evidencias que corresponden a: A) Distinciones B) Publicaciones de Divulgación C) Publicaciones Indexadas JCR D) Capítulos de libro E) Títulos de Patentes. Con ello dejo constancia sobre los resultados obtenidos no sólo de esta tesis, también colaboraciones con los compañeros del grupo de investigación e incluso un trabajo en el cual dejo el precedente sobre lo que me gustaría desarrollar en mi paso por la síntesis orgánica.

RESUMEN GENERAL

Capítulo I

Las benzoxazinas son heterociclos que se utilizan comúnmente en la agricultura y la industria farmacéutica, así como en la ciencia de los materiales, debido a sus características estructurales y electrónicas distintivas. Recientemente, la catálisis con oro(I) ha surgido como un método innovador para sintetizar estos heterociclos. Este capítulo aborda los avances en la síntesis de benzoxazinas mediante catálisis con oro(I). Se discuten las diferentes metodologías y los mecanismos de reacción. Solo se abordan aquellas que implican catálisis homogénea con oro(I). Nuestro estudio también reveló el uso de las benzoxazinas como una posible alternativa para el tratamiento del cáncer de mama. En consecuencia, los derivados de benzoxazina han despertado un gran interés en la síntesis orgánica. En la literatura, encontramos diferentes metodologías para acceder al núcleo de benzoxazina descritas en este capítulo.

Este tipo de heterociclos se encuentran como isómeros benzoxazina (Figura R-1). Las metodologías analizadas se caracterizaron por una alta selectividad en la activación de alquinos y alquenos, en condiciones de reacción relativamente suaves. En particular, el uso de oro(I) como catalizador ha demostrado ser una herramienta poderosa para la síntesis eficiente de estos heterociclos. Gracias a la catálisis con oro(I), se ha evitado el uso de condiciones drásticas y se ha ampliado la tolerancia a diferentes grupos funcionales, así como el uso de materiales de partida más estables. Las benzoxazinas obtenidas mediante catálisis con oro(I) han demostrado su potencial como agentes terapéuticos contra el cáncer de mama, y los estudios de actividad biológica muestran resultados prometedores. La catálisis con oro(I) ha demostrado ser una rama muy importante de la química orgánica; esta área continúa avanzando, con nuevas estrategias sintéticas para la síntesis de heterociclos.

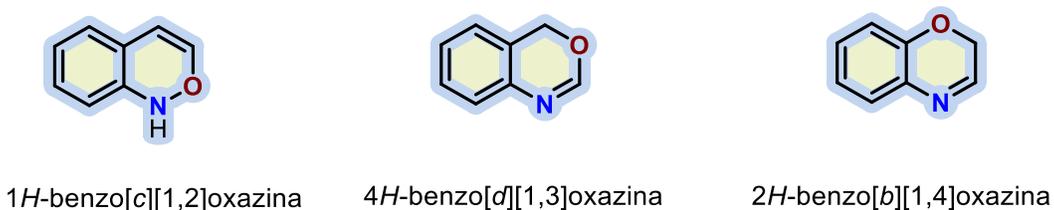


Figura R-1. Estructura representativa de los isómeros de benzoxazina.

Capítulo II

Los indoles son heterociclos constituidos por un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol, esta clase de compuestos se encuentra en la naturaleza, productos agroquímicos, en polímeros y en especialmente en medicamentos. Un ejemplo representativo es la indometacina, este

medicamento pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuya base estructural se basa en un indol. La eficacia terapéutica de la indometacina ha sido ampliamente estudiada, siendo uno de los fármacos más socorridos para aliviar el dolor o inflamación como es el caso de ácido salicílico, aminopirina y la fenacetina (Figura R-2). Con base en ello este capítulo se centra en la síntesis de indoles bajo la catálisis de oro(I), para con ello sintetizar derivados de 2,3-diarilindoles. El paso clave de nuestra síntesis se centra en el uso exclusivo de la catálisis de oro(I) para la síntesis del indol, posterior a ello emplear reacciones de acoplamiento cruzada de Suzuki-Miyaura para la obtención de esta nueva familia de derivados de indometacina. La búsqueda de compuestos que sean COX-2 selectivos inspira en el diseño de estos compuestos, los cuales fueron ensayados en modelos de inflamación inducida: TPA y formalina en ratones. El uso de cálculos computacionales respalda los ensayos *in vivo* siendo los nuevos 2,3-diarilindoles una opción atractiva para ser AINE COX-2 selectivos. Este trabajo fue realizado con colaboración por del departamento de farmacia de la DCNE y el UNMSH para realizar los ensayos *in silico*. Actualmente este trabajo representa un precedente en el grupo de investigación, ya que la síntesis de 2,3-diarilindoles seguirá siendo objeto de estudio en la búsqueda de nuevos AINES COX-2 selectivos.

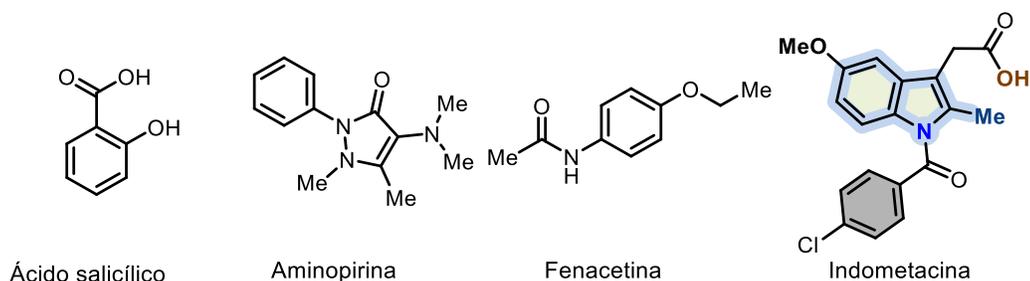


Figura R-2. Ejemplos representativos de AINEs.

Capítulo III

En esta tesis dedicada a la catálisis con oro(I), se presenta a la comunidad científica un procedimiento *one-pot* con el que nos es posible la síntesis de compuestos que contienen dos indoles *trans*-fusionados por un anillo de siete átomos. Este procedimiento permite la formación de tres nuevos enlaces, los resultados en la optimización indican que la dimerización de estos alquinos internos es dependiente de la cantidad de disolvente que contiene el tubo de reacción. Este tipo de sistemas que contiene indoles fusionados por algún ciclo de más de seis átomos son poco comunes, a pesar de ello se encuentra presente en la naturaleza como metabolitos secundarios en algas marinas y han presentado actividad biológica como posibles anticancerígenos, también está presente en componentes de diodos orgánicos emisores de luz (OLED) y este tipo de sistemas también puede ser empleado como bloques de construcción (Figura R-3).

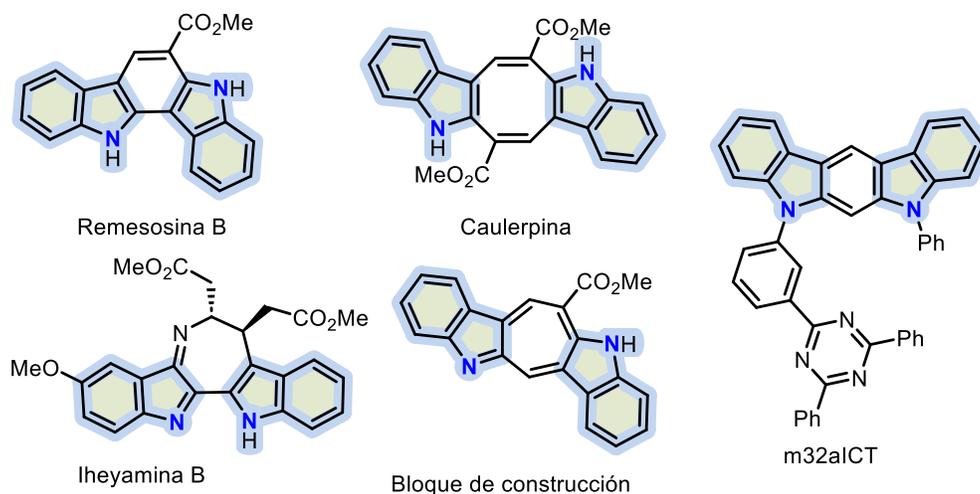
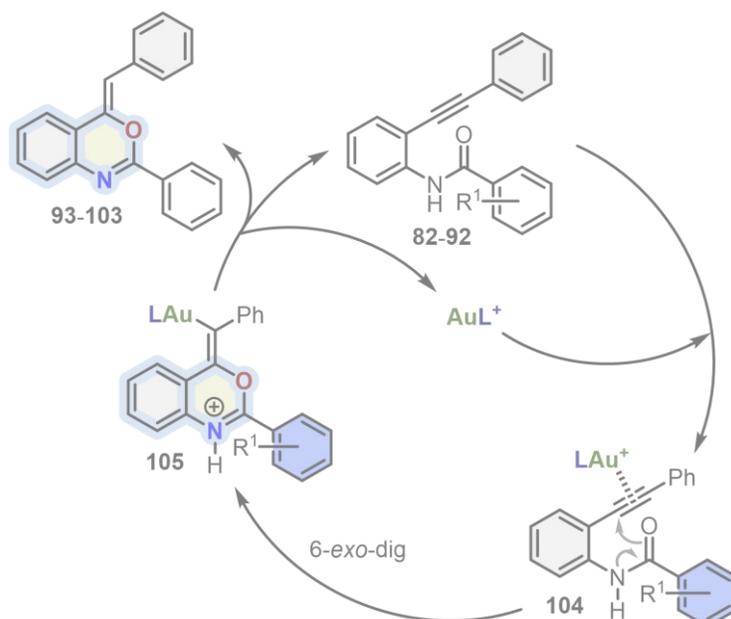


Figura R-3. Ejemplos representativos de compuestos bisindólicos fusionados.

Actualmente, el enfoque es demostrar que nuestra estrategia sintética es posible gracias a la catálisis con oro(I), y nos encontramos en proceso de concluir dicho trabajo. El valor agregado que posee este trabajo se centra en la dimerización de alquinos internos, actualmente sólo se encuentran descritos sólo dos trabajos en la literatura donde involucran la dimerización de alquinos internos con oro(I). Existen un sinnúmero de trabajos donde se explora la reactividad de la catálisis con oro(I) en alquinos internos, por lo que este procedimiento tándem es el primero descrito en la síntesis de indoles fusionados por un anillo de siete miembros no aromático.

CAPÍTULO I

Síntesis catalizada por Oro(I) de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas y Evaluación Biológica de la Actividad en Células de Cáncer de Mama



1. Introducción

Las benzoxazinas son compuestos orgánicos *N,O*-heterociclos constituidos por una porción arilo **A** fusionada a una oxazina **B**. Estos derivados representan una de las clases más importantes de moléculas orgánicas. Se encuentran como isómeros 1,2- (**1**), 1,3- (**2**), y 1,4-benzoxazina **3** (Figura 1).



Figura 1. Estructura representativa de los isómeros de benzoxazina.

Este núcleo se encuentra presente en productos naturales,¹ compuestos con actividad biológica relevante,² fármacos aprobados por la FDA,³ productos agroquímicos,⁴ bloques de construcción⁵ y componentes electrónicos⁶ (Figura 2). Consecuencia de ello, existen diferentes metodologías para acceder al núcleo de benzoxazina. Sin embargo, en este capítulo se abordarán aquellas que involucran la catálisis homogénea con oro(I).

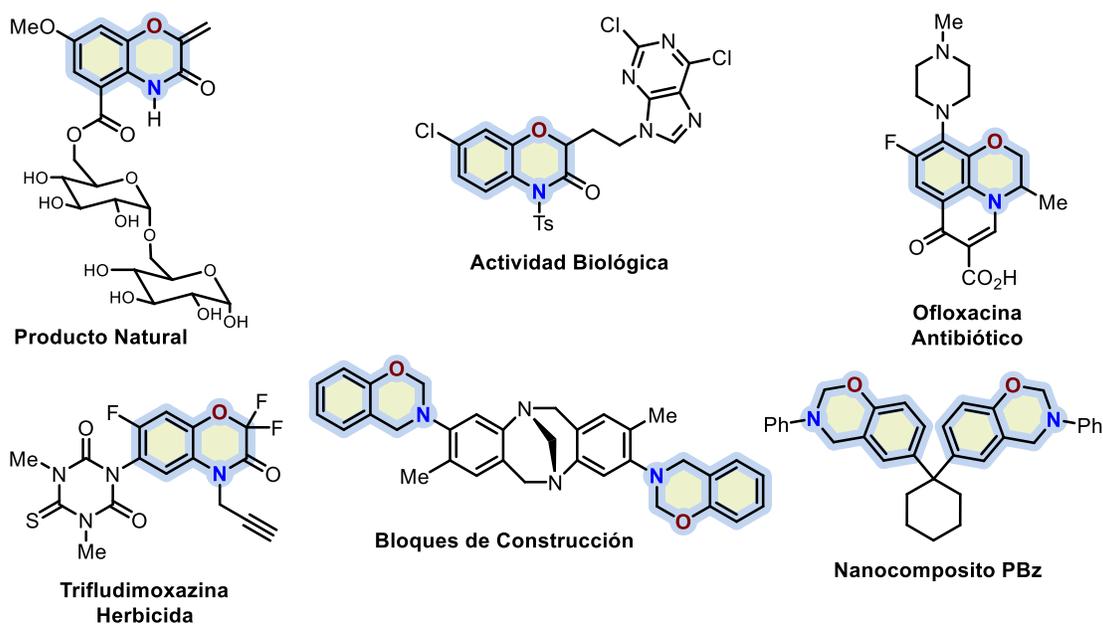


Figura 2. Ejemplos de relevancia de las benzoxazinas.

¹ Moon, K.; Ahn, C.-H.; Shin, Y.; Won, T.H.; Ko, K.; Lee, S.K.; Oh, K.-B.; Shin, J.; Nam, S.-I.; Oh, D.-C. *Mar. Drugs*. **2014**, *12*, 2526-2538.

² Conejo-García, A.; Jiménez-Martínez, Y.; Cámara, R.; Franco-Montalbán, F.; Peña-Martín, J.; Boulaiz, H.; Carrión, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2024**, *111*, 117849.

³ Li, Y.; Wang, J.; Wang, C.; Chen, L. *Front. Med.* **2024**, *11*, 1437376.

⁴ Jeschke, P. *Pest Manag. Sci.* **2024**, *80*, 3065-3087.

⁵ Ahmed, M.; EL-Mahdy, A. F. M. *Macromolecules*. **2024**, *57*, 5472-5485.

⁶ Sasi Kumar, R.; Ariraman, M.; Alagar, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19127-19136.

Surgida a finales del siglo pasado, la catálisis homogénea con oro(I) se ha empleado ampliamente para la síntesis de compuestos orgánicos y ha adquirido una importancia significativa para la síntesis de compuestos heterocíclicos. Las propiedades únicas de la catálisis con oro(I) residen en los efectos relativistas del oro, que potencian su capacidad para activar enlaces π .⁷ Esta característica le confiere al oro su peculiar color amarillo y convierte su química en una herramienta útil, facilitando diversas transformaciones químicas que, de otro modo, serían difíciles en condiciones convencionales. El primer informe que utilizó catalizadores de oro(I) fue descrito por Teles y colaboradores en 1998.⁸ En este trabajo, se demostró que el oro(I) era responsable de la activación de los alquinos en la adición de alcohol. La importancia de esta reacción radica en las condiciones suaves y el alcance de en los sustratos utilizados. Este hito sentó las bases para una mayor exploración y expansión de las reacciones catalizadas por oro(I), lo que condujo al desarrollo de numerosas metodologías en síntesis orgánica. Hoy en día, los catalizadores de oro(I) se utilizan ampliamente en diversas aplicaciones sintéticas, incluyendo reacciones de ciclización, funcionalización de compuestos que contienen alquinos en la formación de moléculas complejas con relevancia farmacéutica,⁹ por ejemplo, en la obtención de droga con potencial aplicación en el tratamiento de cáncer de mama.

En este contexto el cáncer de mama es un importante problema de salud pública. Esta enfermedad mortal afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años. Se estima que en 2024 se produjeron al menos 42 780 muertes por cáncer de mama en Estados Unidos, de las cuales 42 250 fueron mujeres y 530 hombres. A pesar de estas alarmantes cifras, la tasa de mortalidad ha experimentado un descenso sustancial, disminuyendo aproximadamente un 42% desde su pico en 1989 hasta 2021. Esta reducción ha evitado al menos 490 000 muertes,¹⁰ en gran medida gracias a los avances en tratamientos médicos y estrategias de detección temprana. Un avance prometedor es la investigación de compuestos heterocíclicos, que han demostrado un considerable potencial como tratamientos contra el cáncer. Debido a su diversa estructura y a su capacidad para interactuar con dianas biológicas, las moléculas heterocíclicas desempeñan un papel crucial en la creación de nuevos agentes terapéuticos. En este contexto, hay con una herramienta poderosa: la aplicación de la catálisis con oro(I) en la síntesis de compuestos heterocíclicos. En general, aunque la exploración de la química del oro(I) ha sido extensa, aún existen desafíos y oportunidades que deben abordarse.

1.1. Síntesis de 1,n-benzoxazinas

1.1.1. Síntesis de 1,2-benzoxazinas catalizada por oro(I)

⁷ Gorin, D., Toste, F.. *Nature*. **2007**, 446, 395-403.

⁸ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415-1418.

⁹ Para la síntesis empleando oro(I) véanse los artículos: a) Solorio-Alvarado, C. R.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 31, 11952–11955. b) McGonigal, P. R.; de León, C.; Wang, Y.; Homs, A.; Solorio-Alvarado, C. R.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13093-13096.

¹⁰ Siegel, R. L.; Giaquinto, A. N.; Jemal, A. *CA Cancer J Clin.* **2024**, 74, 12-9.

El primer tema que se abordará en este capítulo corresponde a los derivados de la 1,2-benzoxazina. Esta clase de heterociclos se encuentra en una gran variedad de derivados con actividad biológica, como la Aristoloxazina A y la B,¹¹ con propiedades antibacterianas; las moléculas FR900482¹² y la Asaroidoxazina A¹³ presentan actividad antitumoral; y la Tricodermamida B¹⁴ presenta actividad anticancerígena (Figura 3).

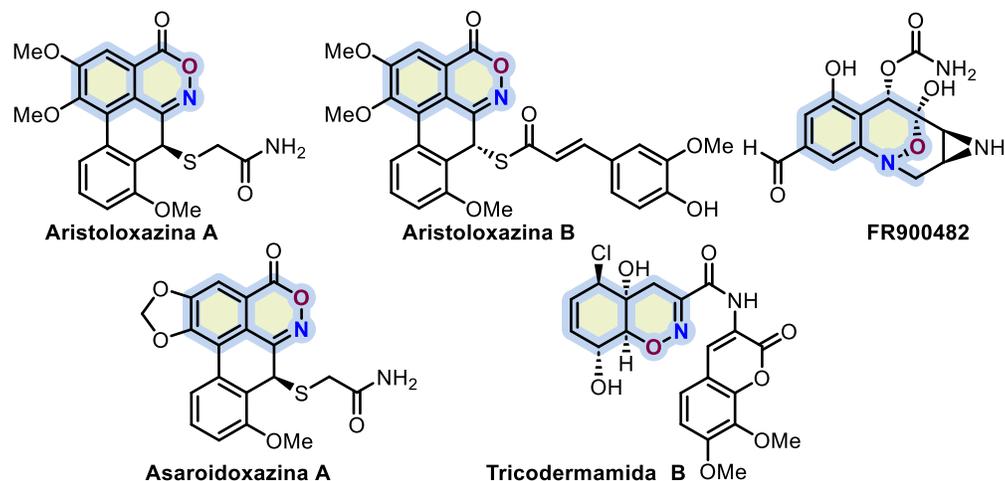


Figura 3. Ejemplos representativos que contienen el núcleo de 1,2-benzoxazina.

Para la síntesis de derivados de 1,2-benzoxazinas se han descrito diferentes metodologías en la literatura, iniciando con la descripción de aquellas libres de metales de transición como lo son las siguientes: las que emplean base de Brønsted-Lowry (Esquema 1A),¹⁵ aquellas catalizadas por ácidos fuertes de Brønsted (Esquema 1B),¹⁶ sin catalizador ni disolvente (Esquema 1C),¹⁷ las que emplean carbonato de cesio (Esquema 1D),¹⁸ aquellas metodologías que emplean electrosíntesis (Esquema 1E)¹⁹ y adición de oxa-Michael²⁰ (Esquema 1F). Hasta la redacción de esta tesis, no se han encontrado metodologías catalizadas por metales de transición para la síntesis de 1,2-benzoxazinas. Sin embargo, se han reportado metodologías catalizadas por metales en la síntesis de derivados 1,2-oxazinas.²¹

¹¹ Fan, X.; Kong, D.; He, S.; Chen, J.; Jiang, Y.; Ma, Z.; Feng, J.; Yan, H. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 14520-145292.

¹² Beckerbauer, L.; Tepe, J. J.; Cullison, J.; Reeves, R.; Williams, R. M. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 805-812.

¹³ Ohta, S.; Oshimo, S.; Ohta, E.; Nehira, T.; Omura, H.; Uy, M. M.; Ishihara, Y. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 3050-3057.

¹⁴ Jans, P. E.; Mfuh, A. M.; Arman, H. D.; Shaffer, C. V.; Larionov, O. V.; Mooberry, S. L., *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 676-683.

¹⁵ Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5282-5283.

¹⁶ Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1724-1732.

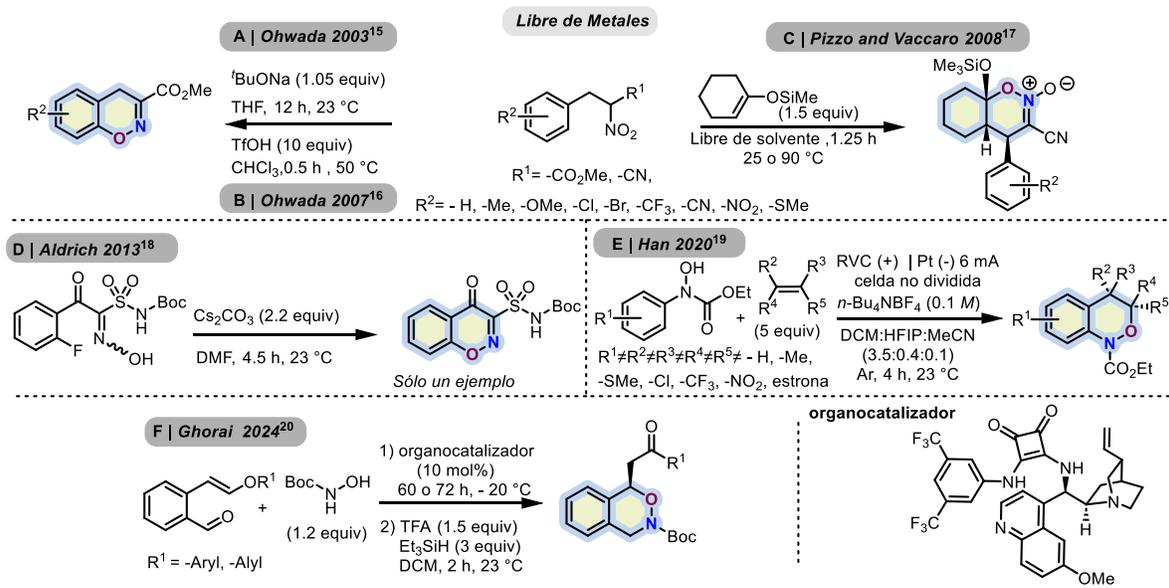
¹⁷ Bellachioma, G.; Castrica, L.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2008**, *10*, 327-332.

¹⁸ Engelhart, C. A.; Aldrich, C. C. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7470-7481.

¹⁹ Wei, B.; Xie, D.; Lai, S.; Jiang, Y.; Fu, H.; Wei, D.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 3182-3188.

²⁰ Kamilya, C.; Ghorai, P. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 16779-16790.

²¹ Para la síntesis de 1,2-oxazinas catalizadas por oro(I), véase: a) Ding, X.; Ukaji, Y.; Fujinami, S.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 582-583. b) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128-4129.



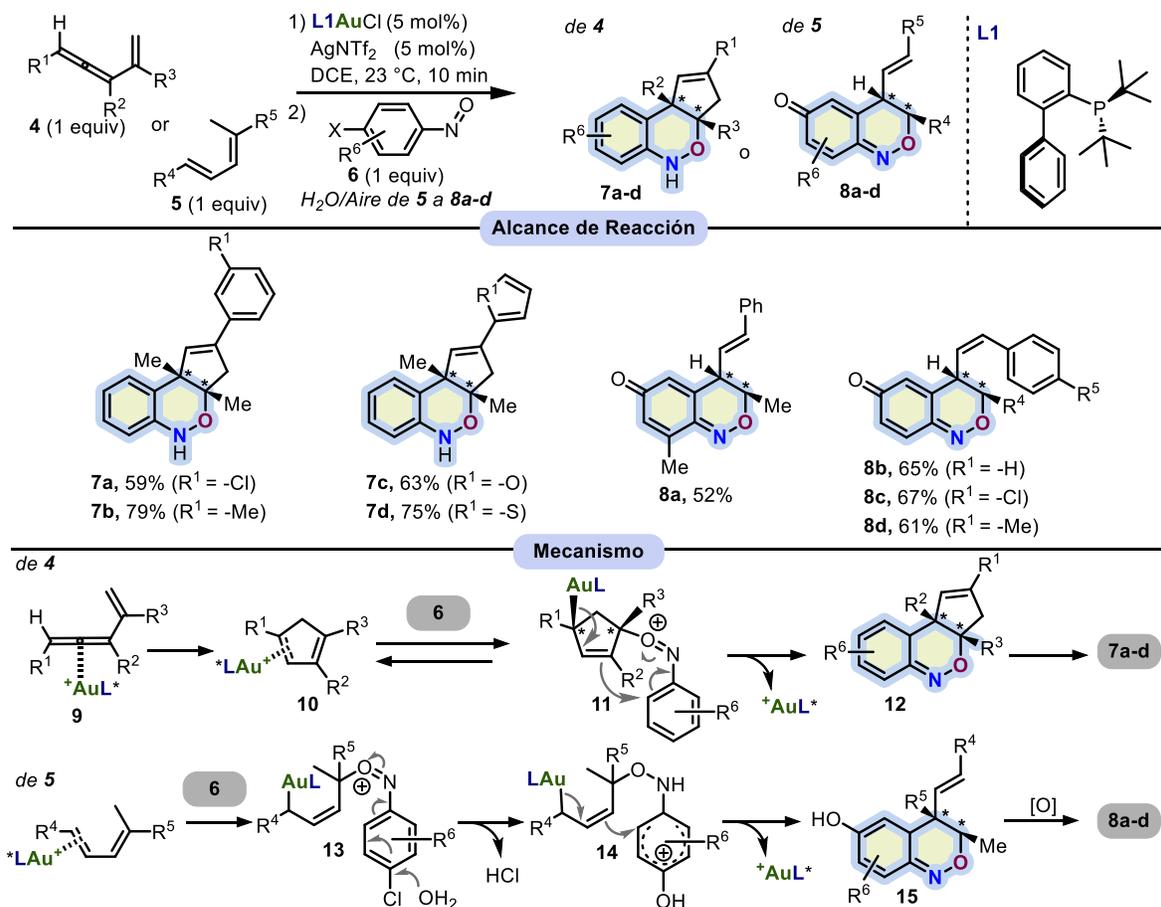
Esquema 1. Métodos para la síntesis de compuestos con núcleo de 1,2-benzoxazinas.

La síntesis de 1,2-benzoxazinas catalizada por oro(I) es una estrategia sintética atractiva ya que emplea condiciones suaves de reacción, no tóxicas y materiales de partida estables. A continuación, se refieren algunos métodos representativos, cabe resaltar que estos protocolos no describen ensayos de actividad biológica.

En 2019, Liu describió la síntesis de 1,2-benzoxazinas mediante una anulación[4+2] entre los alenos **4** o dienos **5** y nitrosoarenos **6**.²² Motivado por la reacción nitroso-Pavarov, Liu describe por primera vez esta reacción en combinación con catálisis de oro(I), este proceso *one-pot* consta de dos etapas, ambas a la misma temperatura y en dicloroetano DCE como disolvente. Los alenos **4** dan los productos **7a-d** y los dienos **5** dan los productos **8a-d**, este último implica una reacción de oxidación. Para ambos casos, $\text{L1AuCl}/\text{AgNTf}_2$ fue el sistema catalítico utilizado donde **L1** corresponde a la fosfina JohnPhos. La primera reacción en ambos casos es la interacción del oro(I) con el respectivo aleno **4** o dieno **5**, después de 10 min tiene lugar la segunda etapa donde se añade el nitrosoareno 4 π -donador **6**. Ambos procesos ocurren en condiciones de reacción suaves; los productos de las materias primas **4** y **5** toleran grupos donadores y atractores de la densidad electrónica. Con rendimientos moderados a buenos, esta primera propuesta para la síntesis de 1,2-benzoxazinas sienta las bases para la obtención de heterocíclicos bajo la catálisis con oro(I) (Esquema 2). El mecanismo de reacción para los productos **7a-d** del aleno **4** comienza con la interacción del oro(I) y el aleno **9**, para dar ciclopentadieno **10** que se forma en los primeros minutos de la reacción. En la segunda etapa del proceso *one-pot*, el intermedio **10** reacciona con nitrosoareno **6** para obtener nitrosoonio **11**. En **11**, el catalizador de oro(I) permitió la ciclización intramolecular para obtener **12** que finalmente da los productos **7a-d**. Por otro lado, el mecanismo de reacción que

²² Chen, C.; Liu, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9831-9835.

involucra el proceso de oxidación comienza con el mecanismo entre el oro(I) y el dieno **5**, después de 10 min la reacción con nitrosoareno **6** da el intermedio de nitrosonio **13**. La hidrólisis de **13** por el ataque nucleofílico de una molécula de agua permite la obtención del catión **14** que es estabilizado por el grupo hidroxilo. En **14** el oro(I) promueve la ciclización intramolecular para obtener **15**, la oxidación de **15** produce los productos **8a-d** (Esquema 2).

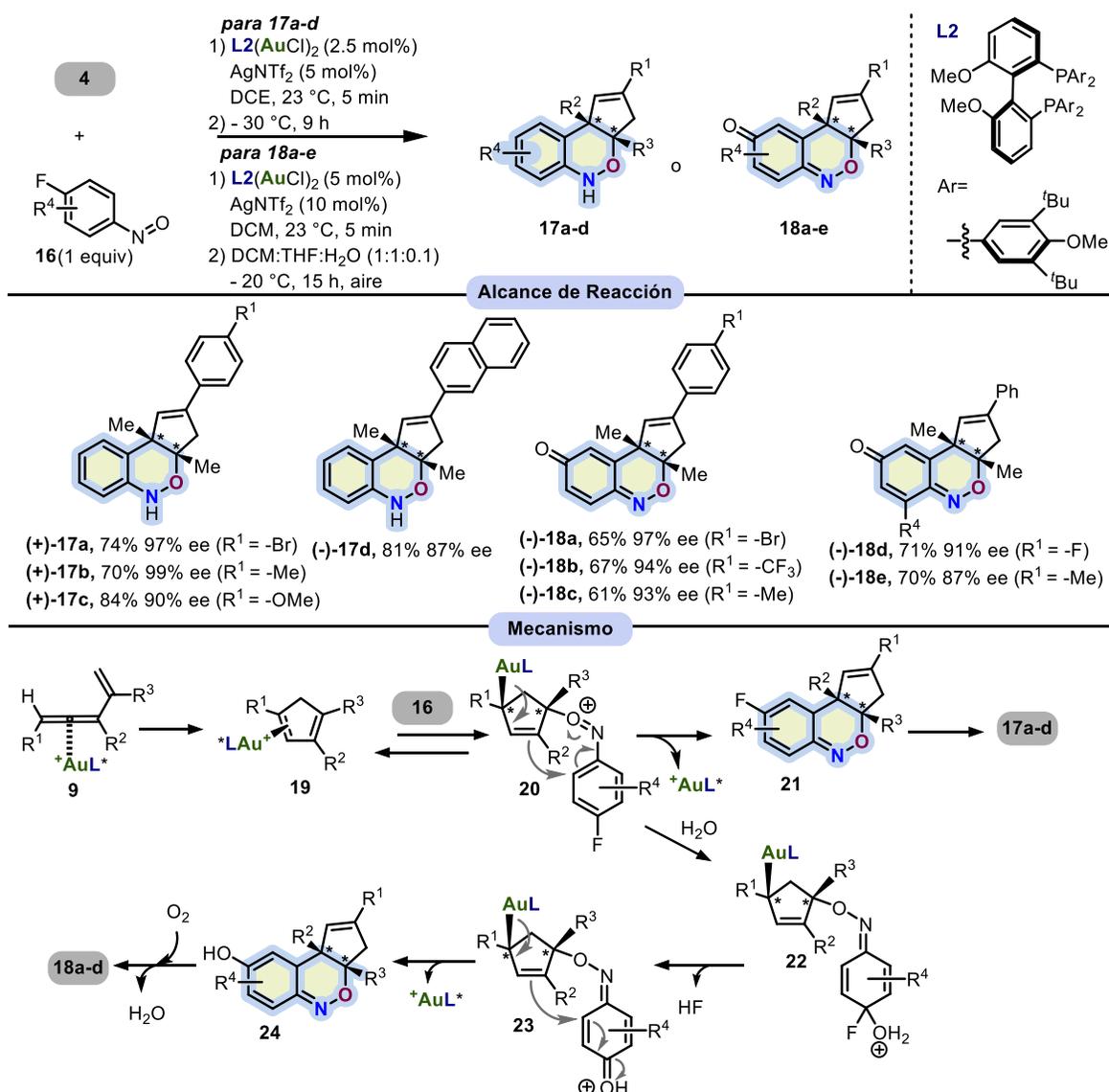


Esquema 2. Síntesis de 1,2-benzoxazinas por Liu en 2019.

Posteriormente, en 2020, Liu describió otro informe, inspirado en su desarrollo previo sobre la reacción nitroso-Pavarov. En este reporte, se describe la síntesis enantioselectiva de heterociclos que contienen el núcleo 1,2-benzoxazina, utilizando los alenos **5** y los derivados nitroso-4-fluorobenceno **16**.²³ Para este proceso, el sistema catalizador de oro(I) **L2(AuCl)₂/AgNTf₂** donde **L2** corresponde al ligando quiral de bisfosfina (*R*)-3,5-*t*Bu-4-MeO-MeOBIPHEP. Esta reacción *one-pot* comienza con el aleno **4** y el sistema de oro(I) para obtener el ciclopentadieno **19**. Posteriormente, se añadieron los derivados nitroso-4-fluorobenceno **16** y se redujo la temperatura, obteniendo así los productos **17a-d**. Por otro lado, los autores descubrieron que al añadir nitroso-4-fluorobencenos **16** al sistema DCM:THF:H₂O en atmósfera de O₂, se favorecieron los productos **18a-**

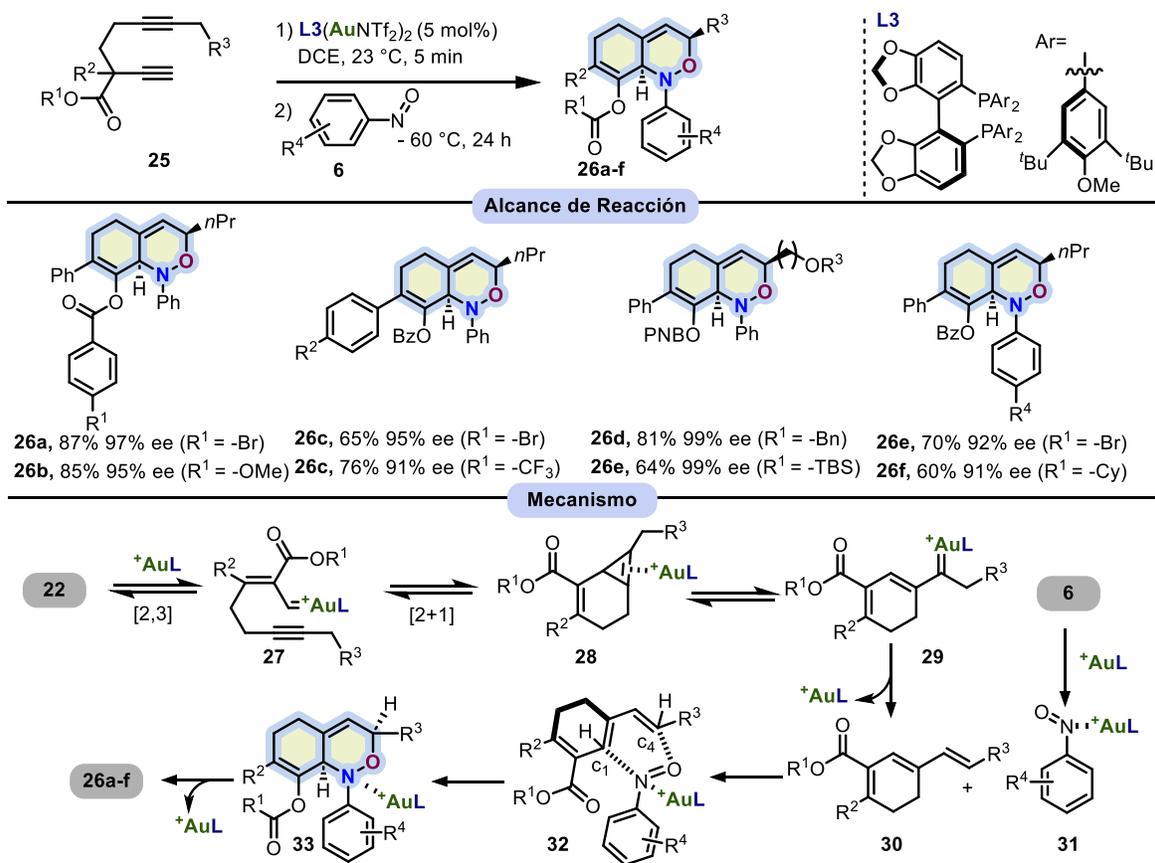
²³ Jadhav, P. D.; Chen, J.-X.; Liu, R.-S. ACS Catal. 2020, 10, 5840-5845.

e. En consecuencia, los autores realizaron un marcaje con ^{18}O para confirmar que tanto el agua como el oxígeno eran responsables de la oxidación. En ambas reacciones, se toleraron los grupos donadores y atractores de la densidad electrónica, con rendimientos de reacción moderados. Las reacciones también se desarrollaron con buenas proporciones enantioméricas (Esquema 3). El mecanismo de reacción propuesto por los autores comienza con la coordinación del oro(I) con el aleno **9**, para la formación del ciclopentadieno **19**. El ataque *trans* nucleofílico sobre el catalizador de oro(I) por el oxígeno del derivado nitroso **16** dio lugar al intermedio de nitrosonio **20**. Por otro lado, el cierre del anillo para la formación del intermedio bicíclico cis-fusionado **21** condujo a la formación de los productos **17a-d**. Además, el intermedio de nitrosonio **20** reacciona con agua para formar el intermedio **22**, que después de la liberación de HF produjo el intermedio **23**. Un cierre de anillo posterior promovido por la liberación del catalizador de oro(I) dio lugar a **24**. La aromatización oxidativa en **24** final produjo los productos observados **18a-e** (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis enantioselectiva de 1,2-benzoxazinas por Liu en 2020.

En 2022, Ariafard y Chan²⁴ describieron el informe más reciente sobre la síntesis de heterociclos que contienen el núcleo de 1,2-benzoxazina a partir de los 1,6-diiinos **25** y derivados de nitrosoareno **6**. La reacción nitroso-Diels-Alder es una parte importante de este protocolo. Esta estrategia enantioselectiva se desarrolló utilizando **L3AuNTf₂** como catalizador de oro(I) donde **L3** [(S)-DTBM-SEGPHOS] como ligando quiral, lo que favoreció la mejor enantioselectividad. En este proceso *one-pot*, el 1,6-diino **25** reaccionó primero con oro(I) en dicloroetano DCE como disolvente y, a continuación, se añadió el nitrosoareno **6**, reduciendo la temperatura a -60 °C, obteniendo buenos rendimientos. Cabe destacar también los excelentes excesos enantioméricos encontrados. El mecanismo de reacción propuesto por los autores fue respaldado por cálculos computacionales, donde la interacción de oro(I) y **25** da lugar a una transposición [2,3]-sigmatrópica para obtener la especie carbenoide oro(I) **28**. A continuación, una reacción de cicloisomerización conduce a ciclopropeno **29** que sufre cicloreversión dando lugar a la formación del intermedio **30**. La protodeauración posterior formó el 1,3,5-trieno **31**. Por otro lado, al añadir nitrosoareno **6**, se coordina al catalizador de oro (I) dando el intermedio **32**, luego la reacción de **31** y **32** da lugar al intermedio **33**. En ella tiene lugar el nitroso Diels-Alder para dar el intermedio **34**, que finalmente evoluciona a los productos **26a-f** (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis enantioselectiva de 1,2-benzoxaxinas.

²⁴ Yu, L.; Li, W.; Tapdara, A.; Kyne, S. H.; Harode, M.; Babaahmadi, R.; Ariafard, A.; Chan, P. W. H. *ACS Catalysis*, **2022**, *12*, 7288–7299.

1.1.2. Síntesis de 1,3-benzoxazinas catalizada por oro(I)

Los heterociclos con un núcleo de 1,3-benzoxazina son farmacológicamente relevantes, con numerosos informes de compuestos con actividad biológica y algunos fármacos aprobados por la FDA. Ejemplos de estos compuestos son el ansiolítico etifoxina,²⁵ el anti-VIH efavirenz,²⁶ compuestos inhibidores de la DNA-PK,²⁷ compuestos con actividad contra el cáncer de mama²⁸ e inhibidores específicos del PSA²⁹ (Figura 4).

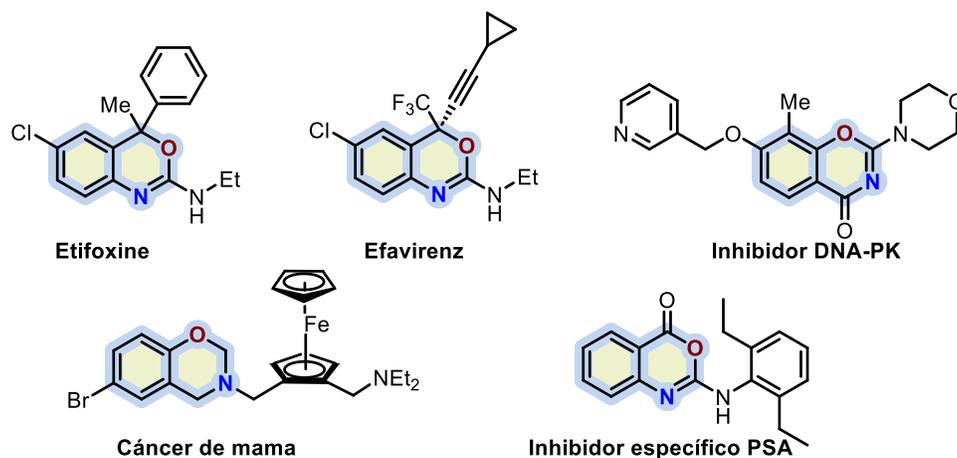


Figura 4. Relevancia del núcleo de 1,3-benzoxazina.

En la literatura se han descrito diferentes metodologías para acceder al núcleo de 1,3-benzoxazinas. Aquellas metodologías libres de metales de transición para la síntesis de este núcleo incluyen aquellas que emplean yodo^{30,31} (Esquema 5A-B), catálisis con ácidos fosfóricos quirales (catálisis CPA)³² (Esquema 5C) y electrosíntesis³³ (Esquema 5D). También se han descrito metodologías que involucran metales de transición como Paladio^{34,35,36} (Esquema 5E-G) o Rodio³⁷ (Esquema 5H). Cabe destacar las condiciones drásticas, ya que requieren altas temperaturas, atmósferas de O₂ así como tiempos de reacción muy largos.

²⁵ Girard, C.; Liu, S.; Cadepond, F.; Adams, D.; Lacroix, C.; Verleye, M.; Gillardin, J.-M.; Baulieu, E.-E.; Schumacher, M.; Schweizer-Groyer, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 20505-20510.

²⁶ Bastos, M. M.; Costa, C. C. P.; Bezerra, T. C.; da Silva, F. de C.; Boechat, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 455-465.

²⁷ Morrison, R.; Belz, T.; Ihmaid, S. K.; Al-Rawi, J. M. A.; Angove, M. J. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 4680-4691.

²⁸ Mbaba, M.; Dingle, L. M. K.; Swart, T.; Cash, D.; Laming, D.; de la Mare, J.; Taylor, D.; Hoppe, H. C.; Biot, C.; Edkins, A. L.; Khanye, S. D. *ChemBioChem.* **2020**, *21*, 2643-2658.

²⁹ Kakuta, H.; Tanatani, A.; Nagasawa, K.; Hashimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1273-1282.

³⁰ Vandavasi, J. K.; Kuo, K.-K.; Hu, W.-P.; Shen, H.-C.; Lo, W.-S.; Wang, J.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6520-6525.

³¹ Putta, V. P. R. K.; Vodnala, N.; Gujjarappa, R.; Tyagi, U.; Garg, A.; Gupta, S.; Pujar, P. P.; Malakar, C. C. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 380-396.

³² Rajkumar, S.; Tang, M.; Yang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2333-2337.

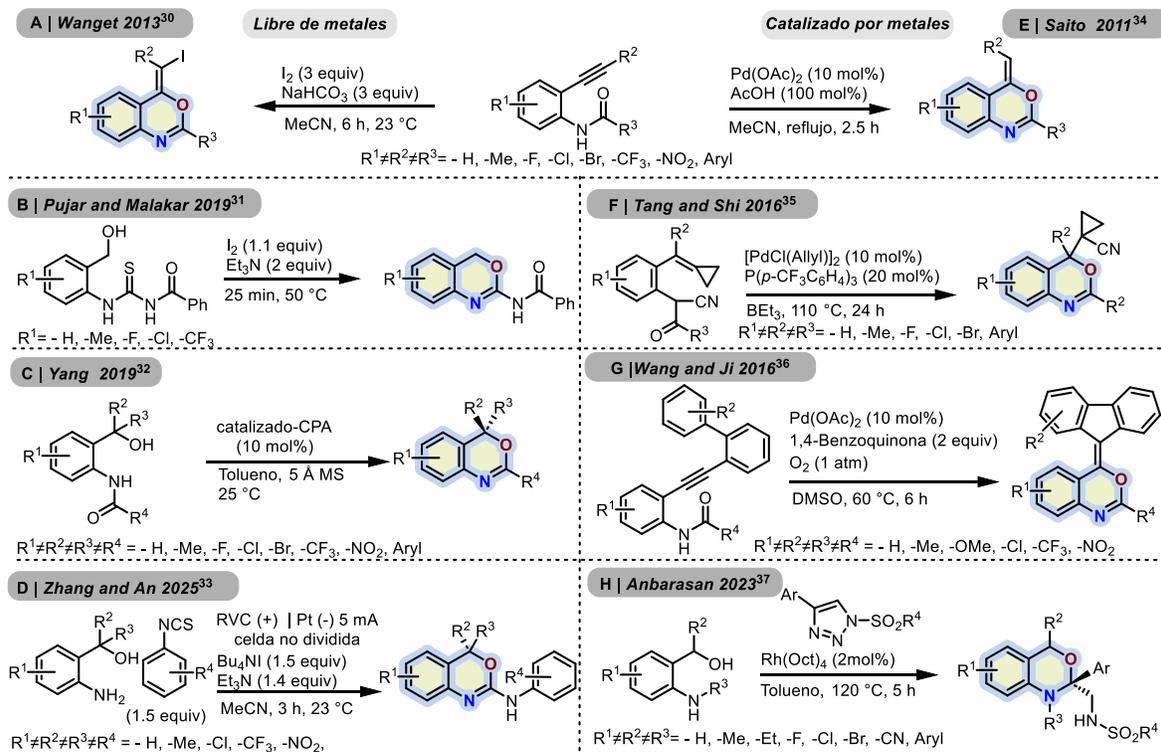
³³ Sun, F.; Miao, M.; Huang, Y.; Wu, X.; Li, W.; Lan, X.-B.; Yu, J.-Q.; Zhang, J.; An, Z. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 2307-2317.

³⁴ Saito, T.; Ogawa, S.; Takei, N.; Kutsumura, N.; Otani, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1098-1101.

³⁵ Yuan, Y.; Yang, H.; Tang, X.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5146-5150.

³⁶ Cai, Z.-J.; Li, F.-H.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4810-4813.

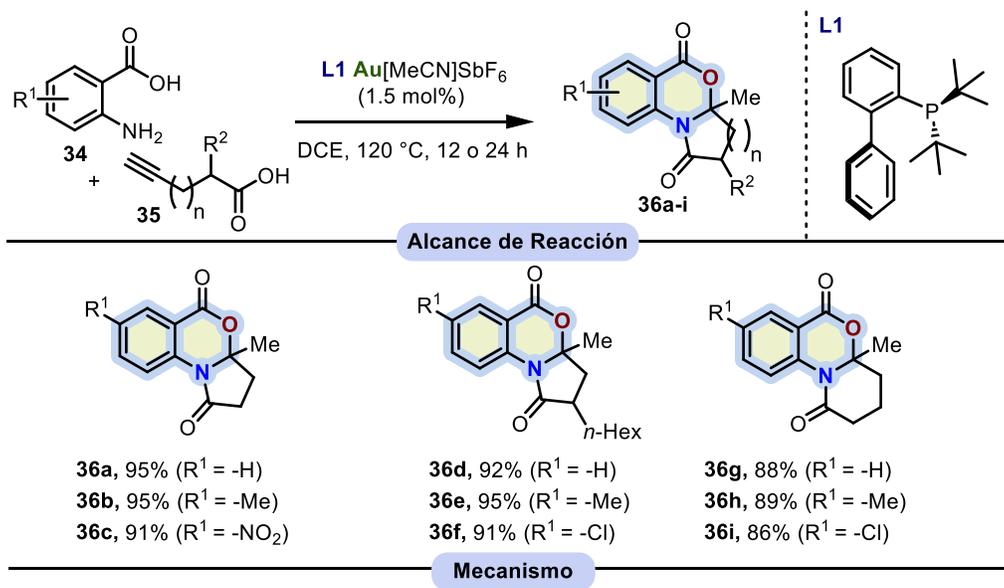
³⁷ Rupa, K.; Yadagiri, D.; Bagavathi, R.; Anbarasan, P. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3375-3379.



Esquema 5. Métodos libres de metales y catalizados por metales para la síntesis de compuestos con núcleo de 1,3-benzoxazina.

La primera síntesis descrita para el heterociclo que contiene el núcleo de 1,3-benzoxazina, catalizada por oro(I), fue descrita por Liu en 2010.³⁸ El uso de los derivados del ácido 2-aminobenzoico **34** y del ácido 4-pentinoico **35** permite la síntesis de las 1,3-benzoxazinas **36a-i**. Este proceso en tándem emplea el catalizador **L1Au**[MeCN]SbF₆, donde el ligando **L1** corresponde a la fosfina JohnPhos. La reacción tuvo lugar en dicloroetano a 120 °C durante un período de 12 a 24 horas. Este proceso permitió la formación de tres nuevos enlaces. El alcance de las 1,3-benzoxazinas **36a-i** incluye la presencia de grupos donadores y atractores de electrones con rendimientos de buenos a excelentes. El mecanismo de reacción propuesto por los autores comienza con la interacción del ácido 4-pentinoico **35** y el catalizador de oro(I), para obtener el intermediario enol-lactona **7** y la regeneración del catalizador de oro(I). Una reacción de aminólisis comienza con el ataque nucleofílico del ácido 2-aminobenzoico **34** en **37** para obtener la cetoamida **38**. En **38**, reacciona con el catalizador de oro(I) para la primera acilación y la formación del intermediario **39** que contiene el ión *N*-aciliminio, y la regeneración del catalizador de oro(I). En **39**, un ataque intramolecular del grupo hidroxilo para obtener los derivados de 1,3-benzoxazina **36a-i** (Esquema 6).

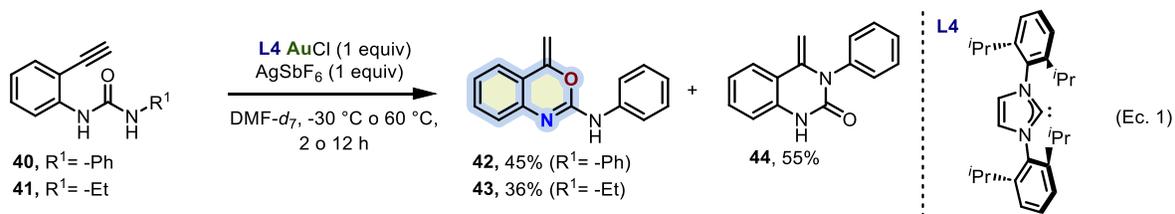
³⁸ Feng, E.; Zhou, Y.; Zhang, D.; Zhang, L.; Sun, H.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3274-3282.



Esquema 6. Síntesis de benzoxazinas por Liu en 2010.

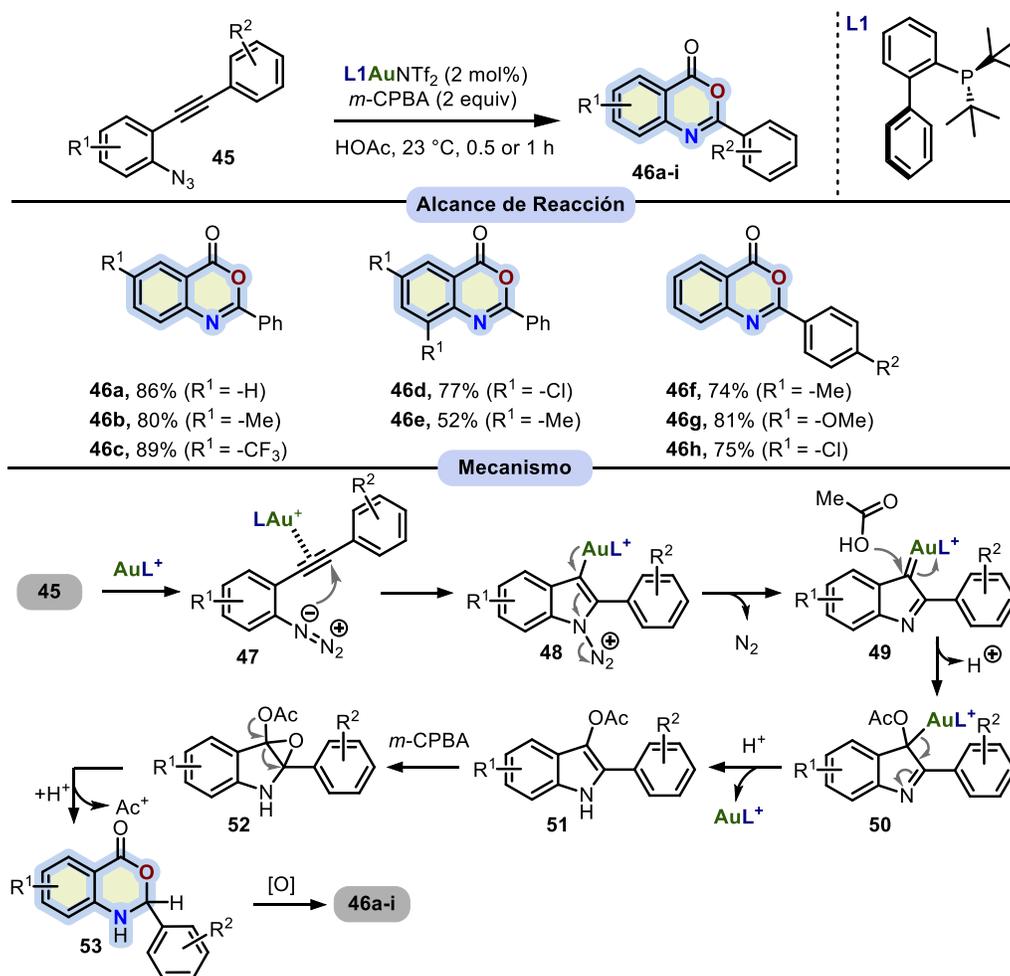
La segunda síntesis del heterociclo que contiene el núcleo de 1,3-benzoxazina fue descrita por Medio-Simón en 2014.³⁹ El interés de este informe se centra en la síntesis de los derivados de quinazolin-2-ona **42-44** a partir de los derivados de alquilurea **40** o **41**. Esta síntesis fue posible mediante el uso del catalizador de oro(I) **L4-AuCl₃**, donde el ligando **L4** corresponde al carbeno IPr. Los autores descubrieron la selectividad de *N*- u *O*- en la ciclización 6 *exo-dig*. Utilizando los derivados de alquilurea **40** o **41** en DMF-*d*₇ a bajas temperaturas, se obtienen selectivamente los derivados de 1,3-benzoxazina **42** y **43**. Por otro lado al elevar la temperatura a 60 °C se obtiene selectivamente **44** (Ec. 1). En este trabajo, solo se sintetizaron un par de derivados de benzoxazina.

³⁹ Gimeno, A.; Cuenca, A. B.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 229-236.



En 2018, Xiaoxiang y Xinbao⁴⁰ describieron la síntesis de 1,3-benzoxazinas catalizada por oro(I) a partir de derivados de 2-alquínil arilazidas **45**, ácido acético como disolvente y ácido metacloroperbenzoico (*m*-CPBA). La reacción *one-pot* emplea **L1AuNTf₂** como catalizador de oro(I), donde **L1** contiene la fosfina JonhPhos. Esta reacción permite la síntesis de las 1,3-benzoxazinas **46a-i**. Las condiciones suaves de reacción a 23 °C y un tiempo de reacción no superior a una hora permite la síntesis de 1,3-benzoxazina, donde el alcance de la reacción tolera grupos atractores y donantes de electrones con rendimientos de moderados a buenos. El mecanismo de reacción plausible propuesto por los autores comienza con la interacción de los derivados de 2-alquínil arilazidas **45** y el catalizador de oro(I) para obtener el intermedio **47**. El catalizador de oro(I) activa el triple enlace del intermedio **47**, haciéndolo susceptible al ataque nucleofílico del grupo azida para obtener el indol **48**. En **48**, la liberación de N₂ promovida por el oro(I) da lugar al intermedio **49**. El ataque nucleofílico del ácido acético sobre el carbeno de oro(I) **49** genera el intermedio **50**. La protodesmetalación de **50** da lugar al intermedio **51**. Posteriormente, la oxidación con *m*-CPBA genera el epóxido **52**. A continuación, la transposición intramolecular da lugar a **53**. Finalmente, la oxidación de **53** permite la síntesis de las 1,3-benzoxazinas **46a-i** (Esquema 7).

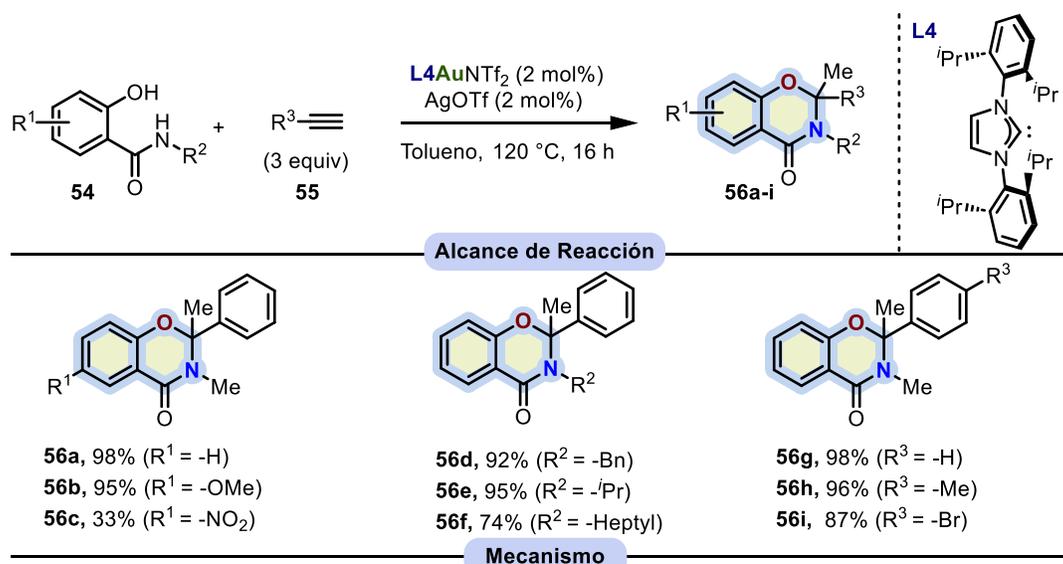
⁴⁰ Zhang, X.; Lü, C.; Li, P.; Yong, W.; Li, J.; Zhu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 208-214.



Esquema 7. Síntesis de benzoxazinas por Xiaoxiang y Xinbao.

En 2022, Abe e Inamoto describieron la síntesis de derivados de 1,3-benzoxaxina utilizando oro(I).⁴¹ El sistema catalítico empleado es **L4AuNTf₂**/AgOTf, donde el ligando **L4** se basa en el carbeno IPr. La reacción involucra derivados de *N*-metil salicil amida **54** y derivados de fenilacetileno **55**, utilizando tolueno a 120 °C durante 16 horas. Esta estrategia sintética, que involucra derivados de fenilacetileno **55**, permite la síntesis de benzoxazinas **56a-i** con un elegante patrón de sustitución. El alcance de la reacción tolera grupos atractores y donadores de la densidad electrónica de los materiales de partida **54** (Esquema 9). El mecanismo de reacción propuesto por los autores comenzó con la coordinación entre los derivados de fenilacetileno **55** y el catalizador de oro(I), dando el intermedio **57**. Luego, el oro(I) activa el triple enlace y es atacado nucleofílicamente por los derivados de amida *N*-metil salicílica **54** obteniendo así el intermedio de alqueno de oro(I) **58**. La siguiente protodeauración da lugar al intermedio **59** donde el oro(I) es π -coordinado, permitiendo en consecuencia la ciclización para obtener **60**. Una segunda protodeauración de **60** da lugar a las 1,3-benzoxazinas **56a-i** (Esquema 8).

⁴¹ Abe, M.; Kawamoto, M.; Inoue, M.; Kimachi, T.; Inamoto, K. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5684-5687.

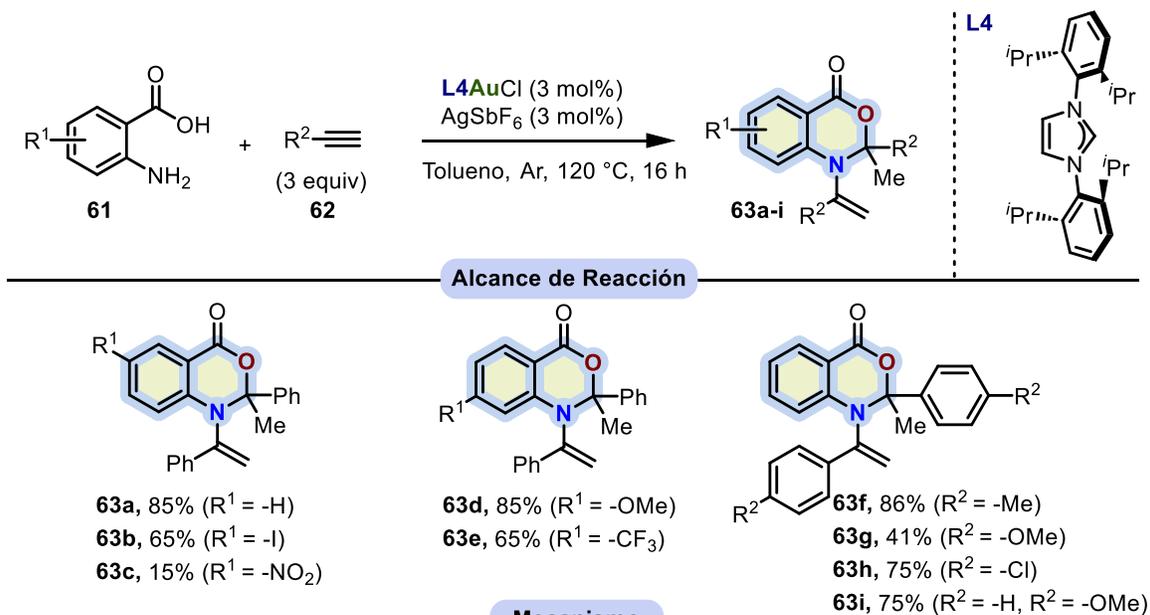


Esquema 8. Síntesis de benzoxazinas por Abe e Inamoto Liu en 2022.

En 2024, inspirados por su propuesta anterior, Abe e Inamoto describieron la síntesis de 1,3-benzoxazinas.⁴² Los autores utilizan los derivados antranílicos **61** y los derivados fenilacetileno **62**; en este caso, los derivados de alquino pueden ser del mismo sustrato o se pueden utilizar dos derivados de alquino diferentes. De este modo, se logra un patrón de sustitución más elegante. En este caso, utilizan **L4AuCl/AgSbF₆** como sistema catalítico donde **L4** contiene el carbeno IPr. La reacción se lleva a cabo a 120 °C en tolueno y atmósfera de argón durante 16 horas, lo que hace posible la síntesis de los derivados de benzoxazina **63a-i**. Como se ve en los ejemplos, los productos **63a-h** provienen del mismo alquino y, por ejemplo, **63i** proviene de la reacción de dos alquinos diferentes. La reacción tolera grupos donantes y atractores de electrones con rendimientos de buenos a moderados (Esquema 9). Los autores proponen un mecanismo de reacción plausible, que

⁴² Abe, M.; Takano, M.; Mizukami, A.; Kimachi, T.; Inamoto, K. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 12651-12657.

comienza con la interacción del alquino **61**, dando lugar al intermedio **64**. El alquino **64** es activado por el catalizador de oro(I), que es atacado nucleofílicamente por la anilina **61**, produciendo el intermedio **65** y liberando el catalizador de oro(I). El intermedio **65** genera la benzoxazina **66**, que a su vez se isomeriza a la amina **67** y la enamina **68**. Por otro lado, otra molécula del alquino se coordina con el oro(I) para generar el intermedio **64a**, que reacciona nucleofílicamente con la enamina **68** para generar el intermedio **69**. La ciclización de **69** libera el catalizador de oro(I) y permite obtener las benzoxazinas **63a-i** (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de benzoxazinas por Abe e Inamoto Liu en 2024.

1.1.3. Síntesis de 1,4-benzoxazinas catalizada por oro(I)

Finalmente, se describe la síntesis catalizada por oro(I) de heterociclos que contienen el núcleo de 1,4-benzoxazina. Este heterociclo es actualmente objeto de estudio por parte de la comunidad científica. Entre los ejemplos de relevancia biológica se incluyen fármacos disponibles comercialmente como el azasetrón⁴³ y la levofloxacina,⁴⁴ compuestos con actividad biológica como antitumoral,⁴⁵ propiedades neuroprotectoras⁴⁶ y contra el cáncer de mama⁴⁷ (Figura 5).

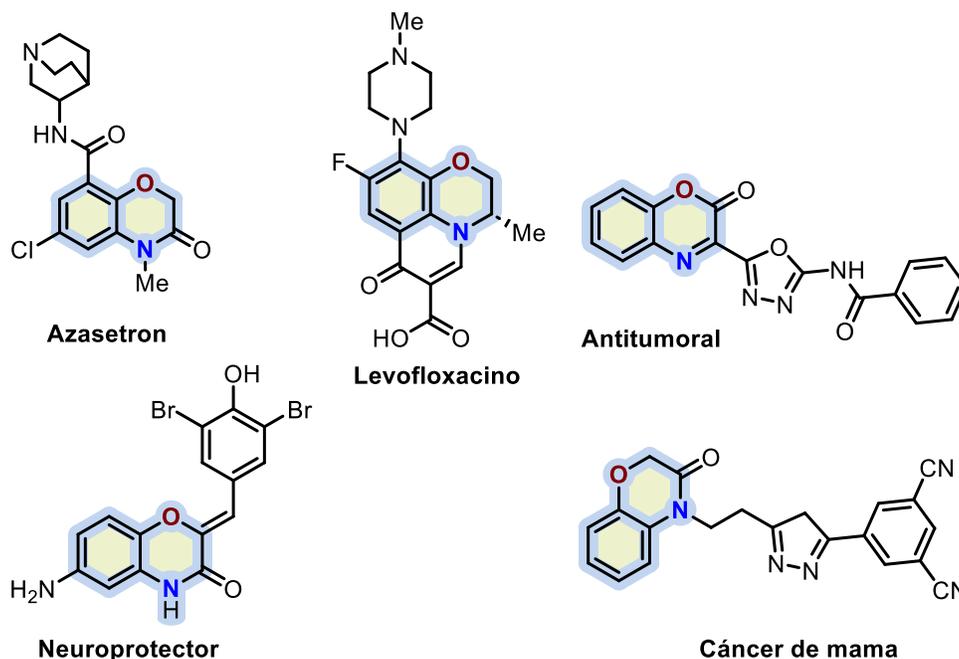


Figura 5. Ejemplos de relevancia de las 1,4-benzoxazinas.

La síntesis de derivados de 1,4-benzoxazina ha sido ampliamente estudiada; existen numerosos informes sobre síntesis libres de metales y aquellas que emplean metales de transición. Estos incluyen métodos libres de metales como la reacción *one-pot* asistido por microondas U-4CR⁴⁸ (Esquema 10A), catalizado por benzoilquinidina⁴⁹ (Esquema 10B), así como métodos que utilizan PPh₃⁵⁰ (Esquema 10C) y otros sistemas amigables con el medio ambiente⁵¹ (Esquema 10D). Por otro lado, los métodos con metales de transición para la síntesis de 1,4-benzoxazinas incluyen

⁴³ Xu, Y.; Jiang, F.; Shi, S.; Zheng, H.; Li, X.; Ye, X.; Gong, X. *BMC Anesthesiol.* **2024**, *24*, 261.

⁴⁴ Norrby, S. R. *Expert Opin Pharmacother.* **1999**, *1*, 109-119.

⁴⁵ Bondock, S.; Adel, S.; Etman, H. A.; Badria, F. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 192-199.

⁴⁶ Wang, L.; Ankati, H.; Akubathini, S. K.; Balderamos, M.; Storey, C. A.; Patel, A. V.; Price, V.; Kretschmar, D.; Biehl, E. R.; D'Mello, S. R. *J. Neurosci. Res.* **2010**, *88*, 1970-1984.

⁴⁷ Benarjee, V.; Saritha, B.; Hari Gangadhar, K.; Sailaja, B. B. V. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1265*, 133188.

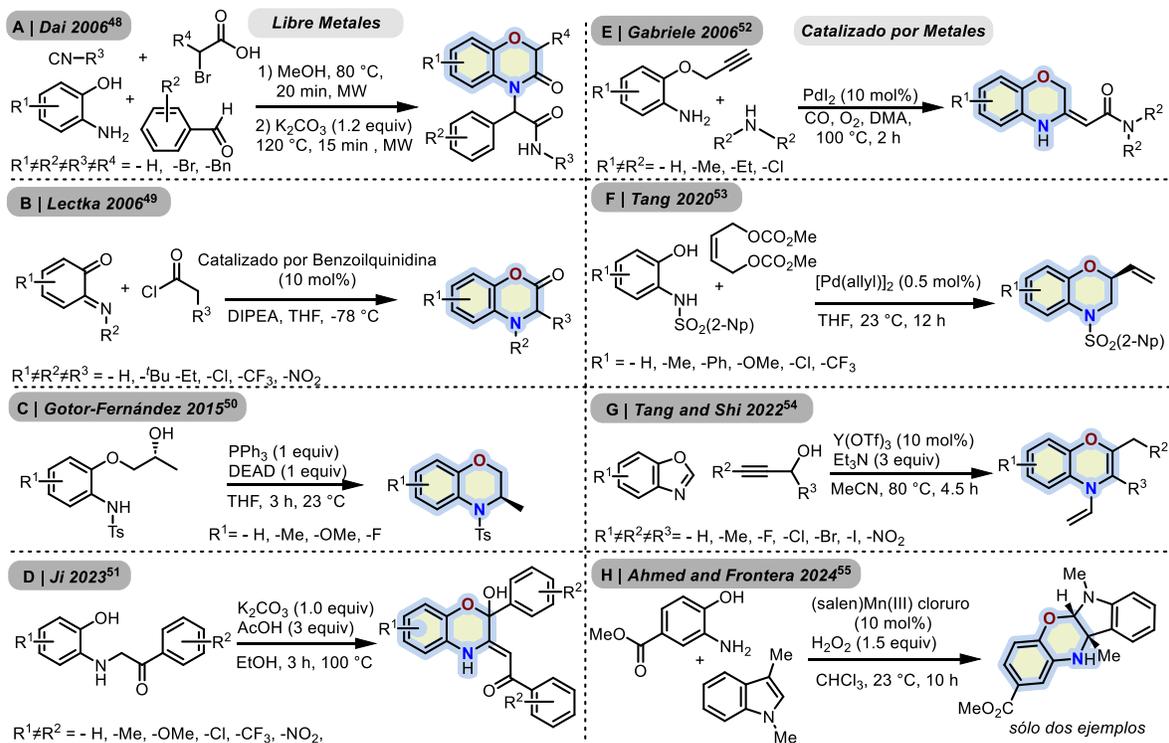
⁴⁸ Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W.-M. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 6774-6781.

⁴⁹ Wolfer, J.; Bekele, T.; Abraham, C. J.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7398-7400.

⁵⁰ López-Iglesias, M.; Busto, E.; Gotor, V.; Gotor-Fernández, V. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3815-3824.

⁵¹ Hao, L.; Wu, G.; Wang, Y.; Xu, X.; Ji, Y. *New J. Chem.* **2023**, *47*, 9527-9531.

aqueellos que utilizan paladio^{52,53} (Esquema 10E-F), itrio⁵⁴ (Esquema 10G) y manganeso⁵⁵ (Esquema 10H). Se han descrito pocos informes en la literatura sobre la síntesis de derivados de 1,4-benzoxazina utilizando oro(I); sin embargo, existe una gran cantidad de artículos sobre la síntesis de 1,4-oxazinas catalizadas por oro(I).⁵⁶



Esquema 10. Métodos para la síntesis de compuestos con núcleo 1,4-benzoxazina.

El primer informe sobre la síntesis del heterociclo que contiene el núcleo de 1,4-benzoxazina con oro(I) fue descrito por Broggin y Rigamonti en 2011.⁵⁷ En este trabajo, se utiliza el sistema AuCl/K₂CO₃ y derivados de 2-(prop-2-in-1-ilamino)fenol **70**, y se sintetizan solo 7 ejemplos donde el alcance de la reacción se limita a grupos donadores de electrones. La reacción tiene lugar en acetonitrilo a reflujo, en un período de 1 a 24 horas. Utilizando esta metodología, se obtuvieron las 1,4-benzoxazinas **71a-f** con rendimientos de buenos a moderados. Los productos se obtuvieron en una mezcla de isómeros *Z* y *E*, pero con preferencia por el isómero *Z* (Esquema 11). El mecanismo de reacción plausible comienza con la desprotonación de los derivados de 2-(prop-2-yn-1-

⁵² Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Li, Z.; Crispini, A.; Bellusci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7895-7898.

⁵³ Qian, C.; Tang, W. *A. Org. Lett.* **2020**, *22*, 4483-4488.

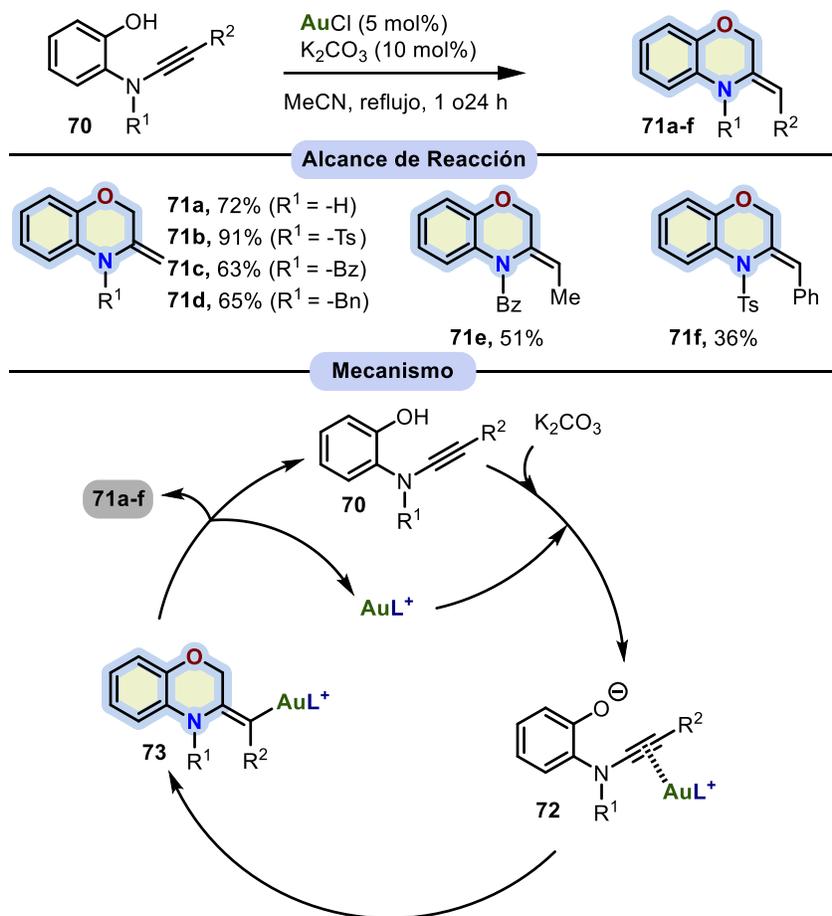
⁵⁴ Qi, H.; Zhao, Y.; Li, W.; Chen, S. *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 9120-9123.

⁵⁵ Bashir, M. A.; Ahmed, M. N.; Gil, D. M.; Frontera, A.; Sun, J.; Almutairi, T. M.; Tahir, M. N.; Ibrahim, M. A. *J. Mol. Struct.* **2024**, *1315*, 138802.

⁵⁶ Para la síntesis de 1,4-oxazinas catalizadas por oro(I), véase: a) Dai, L.-Z.; Qi, M.-J.; Shi, Y.-L.; Liu, X.-G.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *3191-3194*. b) Dai, L.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7011-7018. c) Yao, L.-F.; Wang, Y.; Huang, K.-W. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 721-725.

⁵⁷ Manzo, A.; Broggin, G.; Perboni, A.; Rigamonti, M. *Synthesis.* **2011**, *1*, 127-132.

ilamino)fenol **70** con carbonato de potasio, generando **72**. El intermediario **72** reacciona con el catalizador de oro(I) para activar el triple enlace. El ataque nucleofílico del fenóxido sobre la especie **72** da lugar al vinilideno de oro(I) **73**, y la protodeauración del oro(I) en **73** da lugar a las benzaxazinas **71a-f** (Esquema 11).

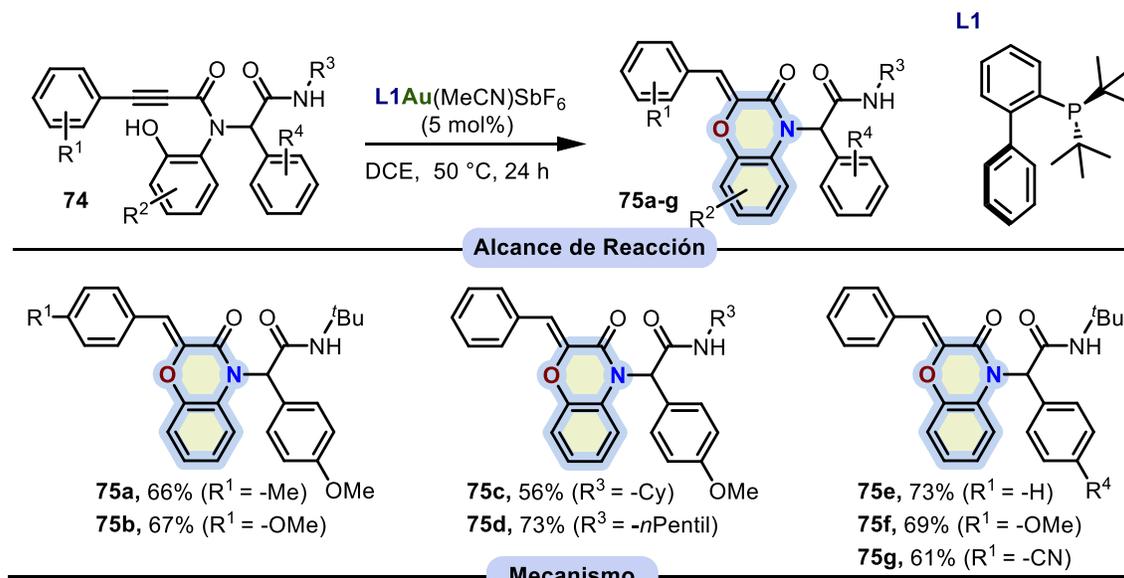


Esquema 11. Síntesis de 1,4-benzoxazinas por Broggin y Rigamonti en 2011.

Finalmente, en 2018, Sharma describió la más reciente síntesis de heterociclos que contienen el núcleo de las 1,4-benzoxaínas descritas en la catálisis con oro(I).⁵⁸ En esta reacción, se utiliza $\text{L1Au}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ como catalizador, donde **L1** corresponde a la fosfina JohnPhos. Los productos de la reacción U-4CR **74** se catalizan con oro(I), dando lugar a las 1,4-benzoxazinas **75a-g**. La reacción tiene lugar en dicloroetano a 50 °C durante 24 horas. Debido a la diversidad estructural de los materiales de partida procedentes de una reacción de multicomponentes, se observa que el espectro de la reacción tolera grupos donadores y atractores de la densidad electrónica. Los rendimientos de 1,4-benzoxazinas **75a-g** varían de moderados a buenos (Esquema 12). El mecanismo de reacción propuesto por los autores comienza con la interacción del material de partida

⁵⁸ Singh, K.; Malviya, B. K.; Roy, T. K.; Mithu, V. S.; Bhardwaj, V. K.; Verma, V. P.; Chimni, S. S.; Sharma, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 57-68.

74 y el catalizador de oro(I), obteniéndose el intermedio **76**. Posteriormente, el oro(I) activa el alquino, el ataque intramolecular del hidroxilo da lugar al vinilideno de oro(I) **77**, y la protodeauración de **77** origina las benzoxazinas **75a-g** (Esquema 12).



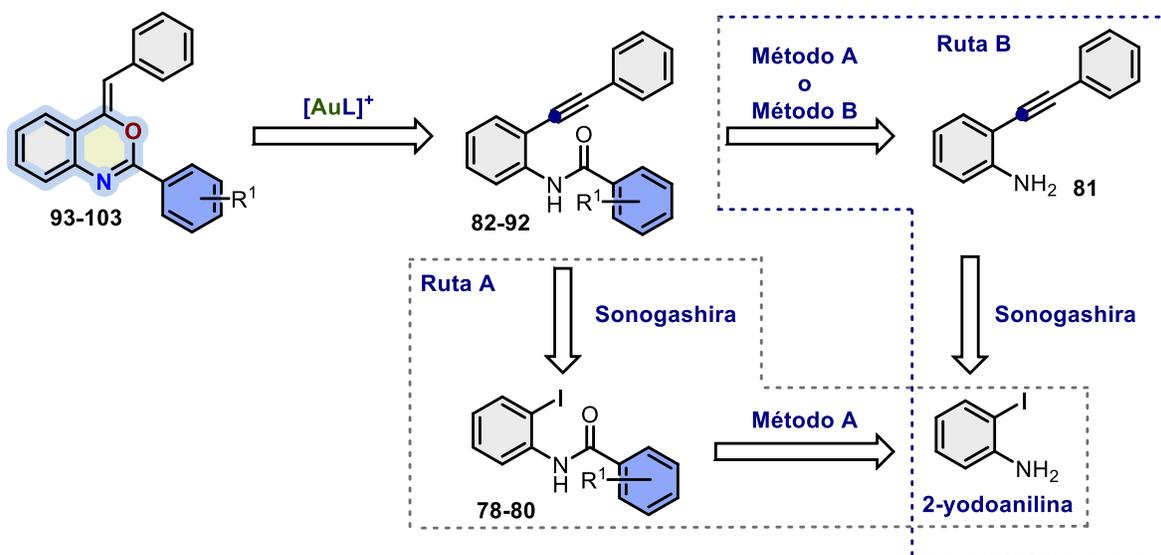
Esquema 12. Síntesis y postfuncionalización de 1,4-benzoxazinas.

En resumen, se ha revisado el impacto de la catálisis con oro(I) en la síntesis de benzoxazinas. Este estudio incluye, desde 2010, metodologías que han permitido el acceso a isómeros 1,2-, 1,3- y 1,4-benzoxazinas. Las metodologías analizadas se caracterizan por una alta selectividad y condiciones de reacción relativamente suaves. En particular, el uso de oro(I) como catalizador ha demostrado ser una herramienta poderosa para la síntesis eficiente de estos heterociclos. Gracias a la catálisis con oro(I), se ha evitado el uso de condiciones drásticas y se ha ampliado la tolerancia a diferentes grupos funcionales, así como el uso de materiales de partida más estables.

1.2. Resultados y discusión

1.2.1. Síntesis Orgánica

La síntesis quimioselectiva de las 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina fue posible gracias a la catálisis con oro(I) de las 2-alquinilbenzamidias **82-92**. A su vez las 2-alquinilbenzamidias **82-92** fueron sintetizadas por dos rutas: A y B, la ruta A obtiene las 2-alquinilbenzamidias mediante la reacción de Sonogashira en los 2-yodobenzamidias **78-80**, a su vez las 2-yodobenzamidias se obtienen por el método A en la formación de amidas a partir de 2-yodobenceno y ácidos carboxílicos. Por otro lado la ruta B la síntesis de las 2-alquinilbenzamidias **82-92** fue posible gracias a la reacción entre ácidos carboxílicos (método A) o cloruros de acilo (método B) y la 2-(feniletinil)anilina **81**. La 2-(feniletinil)anilina **81** se sintetiza a partir de una reacción de Sonogashira con fenilacetileno en la 2-yodoanilina comercial (Esquema 13). La catálisis con oro(I) permite selectivamente la síntesis de benzoxazinas, ya que el oxígeno ataca al alquino activado por oro(I).

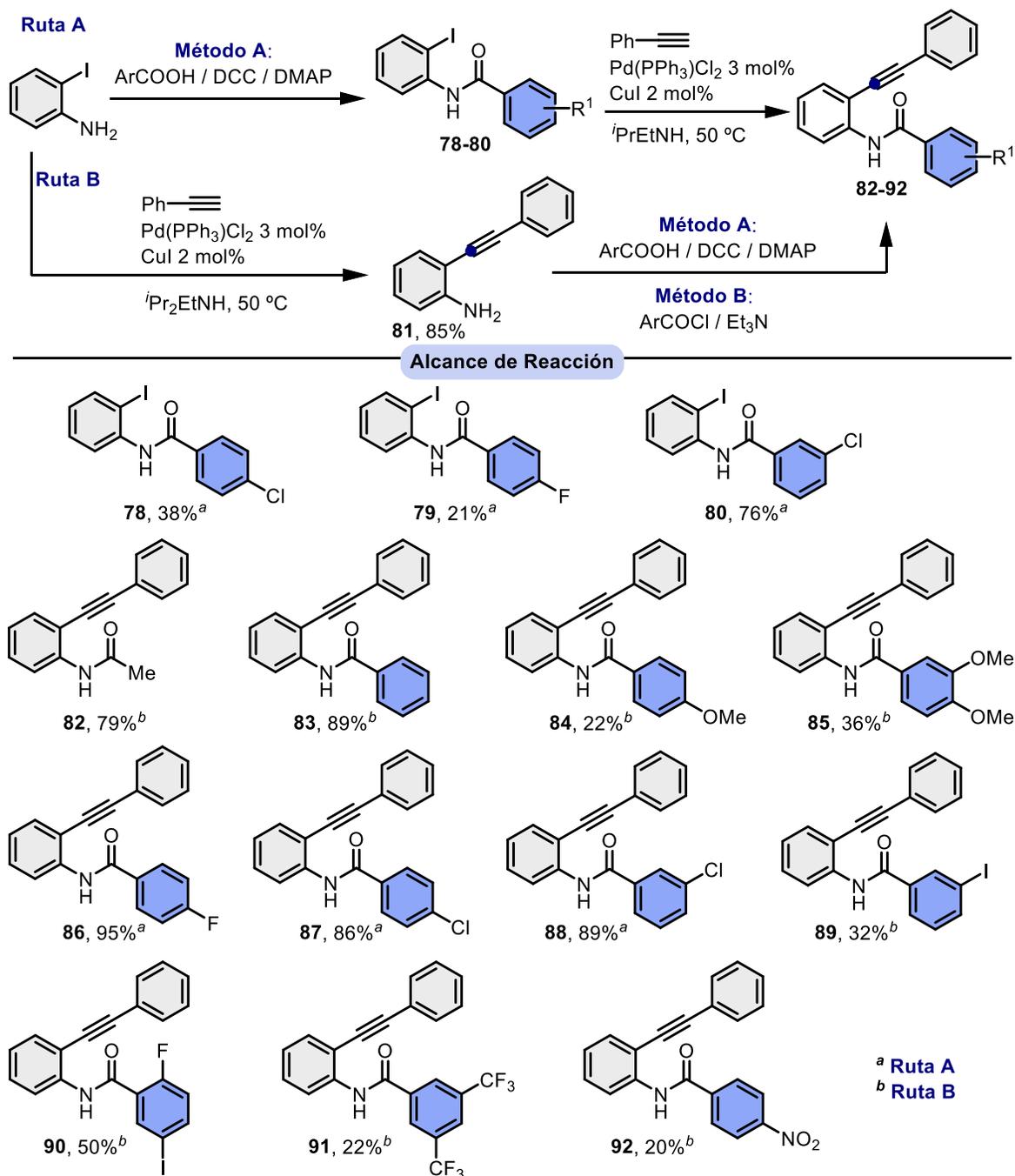


Esquema 13. Estrategia retrosintética para la síntesis de nuestras 1,3-benzoxazinas.

Para este proyecto, se comenzó la síntesis de las 2-alquinilbenzamidias la cual tuvo lugar por dos rutas diferentes (**A** y **B**) usando la formación del enlace amida y la alquiniación de Sonogashira como herramientas principales (Esquema 13). En la síntesis de 2-alquinilbenzamidias, la ruta A comenzó con la formación del enlace amida en la 2-yodoanilina. El uso de diferentes ácidos benzoicos sustituidos en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) y dicitohexil carbodiimida (DCC)⁵⁹ (Método A) produjo las 2-yodobenzamidias **78-80** con rendimientos bajos a buenos (21-76%). La siguiente alquiniación de Sonogashira usando fenilacetileno en condiciones catalíticas de $Pd(PPh_3)Cl_2$ y CuI condujo a la formación de las 2-alquinilbenzamidias **82-92**. Por otro lado, la ruta B comenzó con la alquiniación de Sonogashira en 2-yodoanilina con fenilacetileno para producir **81** en

⁵⁹ Azar, S.; Aidibi, Y.; Faour, L.; Hardoin, L.; Elizabeth Killalea, C.; Voltz, M.; Goeb, S.; Allain, M.; Freuze, I.; Levillain, E.; Gautier, C.; Sallé, M.; Canevet, D. *Chemistry - An Asian Journal*. **2025**, e00723.

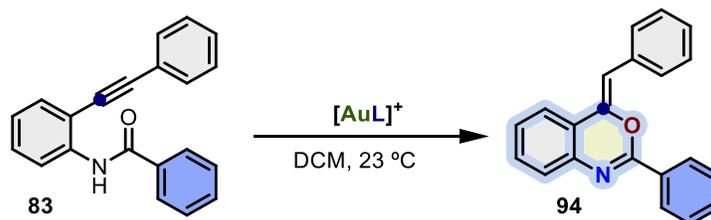
85%. La siguiente formación del enlace amida usando el método A o los correspondientes derivados de cloruro de benzoilo en presencia de trietilamina (Método B) da lugar a la benzamidas **82-92** deseada con rendimientos modestos a buenos (20-95%). Los grupos donadores de electrones (**82-85**) así como los grupos atractores de electrones (**86-92**) fueron perfectamente tolerados en el procedimiento generando una gran variedad de precursores para ser ensayados en catálisis con Oro(I) (Esquema 14).



Esquema 14. Rutas de síntesis y alcance de reacción de las 2-alkinilbenzamidas **82-92**.

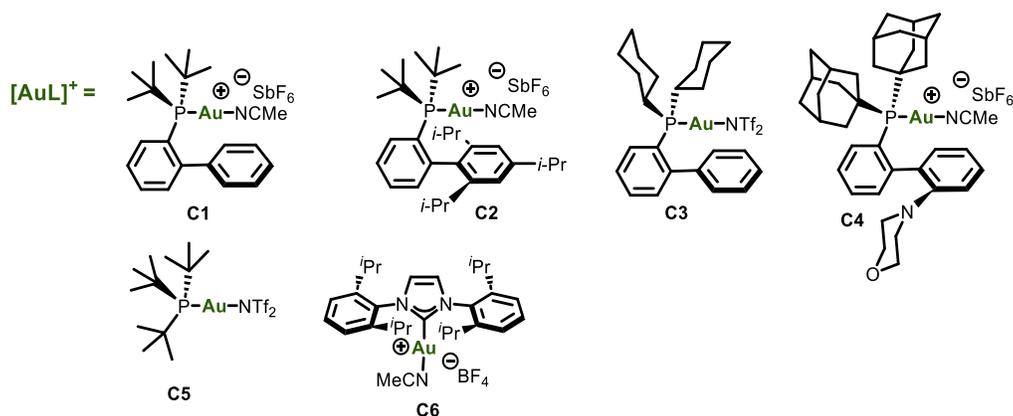
Después de tener las 2-alquinilbenzamidas **82-92** en la mano, se procedió a probar y optimizar nuestra hipótesis sobre la síntesis de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas catalizadas por Oro(I). Por consiguiente, se ensayaron varios complejos catiónicos de Oro(I) para determinar el mejor rendimiento (Tabla 1).

Tabla 1. Optimización de la síntesis catalizada por Oro(I) de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina **94**.



Entrada	[AuL] ⁺	mol%	Rendimiento (%) ¹
1	C1	5	-
2	C1	15	-
3	C1	20	92 ²
4	C2	20	66
5	C3	20	61
6	C4	20	60
7	C5	20	95
8	C6	20	90

Salvo otra indicación, todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 0,1 mmol de la 2-alquinilbenzamida **83** y 20 mol% de catalizador de Oro(I) 23 °C en DCM (0,1 M), sin atmósfera de nitrógeno. ¹ Los rendimientos se determinaron utilizando mesitileno como patrón interno. ² Rendimiento aislado.



La optimización se llevó a cabo utilizando como modelo la 2-alquinilbenzamida **83**. De esta manera se comenzó ensayando el catalizador catiónico **C1** (catalizador de Echavarren)⁶⁰ usando cantidades crecientes de catalizador iniciando en 5 (Entrada 1) y hasta 15 mol% (Entrada 2). Sin embargo, el consumo total de material de partida se logró con 20 mol% de carga catalítica obteniendo la benzoxazina **94** deseada con un excelente 92% de rendimiento (Entrada 3). En consecuencia, se

⁶⁰ Nieto-Oberhuber, N.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Néñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M.. *Chem. Eur. J.* 2006, **12**, 1677–1693.

probó el resto del catalizador en esta cantidad catalítica. A continuación, se ensayó el catalizador de Oro(I) **C2** el cual contiene la fosfina ^tBuXPhos⁶¹ obteniendo un rendimiento moderado del 66% del producto deseado (Entrada 4). El siguiente catalizador de Oro(I) ensayado **C3**, contiene la fosfina ciclohexil JohnPhos,⁶² produjo el compuesto esperado en un 61% (Entrada 5). Por otro lado, el catalizador catiónico de Oro(I) **C4** que contiene MorDalphos⁶³ como fosfina, dio un rendimiento similar del 60% (Entrada 6). Asimismo, el uso del complejo **C5** de Oro(I) que tiene la fosfina de Fu,⁶⁴ dio lugar a **94** con un excelente rendimiento del 95% (Entrada 7). Finalmente, el catalizador catiónico **C6** el cual contiene el carbeno IPr,⁶⁵ condujo a la formación de la 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina **94** deseada con un buen rendimiento del 90% (Entrada 8). Después de esta optimización, los catalizadores **C1** y **C5** resultaron los más eficientes y se utilizaron en las siguientes reacciones de cicloisomerización. Con las condiciones optimizadas se procedió a realizar la reacción de cicloisomerización catalizada por Oro(I) para probar el alcance de este protocolo (Esquema 15).

De acuerdo con tabla de optimización, los catalizadores **C1** y **C5** fueron los más eficientes, por lo que se decidió probar ambos cuando una reacción de ciclación mostraba un perfil complejo. Las oxazinas obtenidas fueron diseñadas para tener consistentemente un grupo bencilideno en C-4, entonces las variaciones más relevantes están presentes en el grupo arilo en C-2. En tal caso, la cicloisomerización catalizada con Oro(I) de las 2-alquinilbenzamidas **82-92** de partida permite la formación de 4-benciliden-2-aryl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas **93-103** altamente sustituidas (Esquema 15). Este procedimiento tolera el grupo metilo **93** con un excelente rendimiento del 90% y el anillo fenilo **17** con un 61%. Además, los arilos ricos en electrones que contienen uno o dos grupos metoxilo **95** y **96** produjeron las oxazinas correspondientes en un 46% y un 51% respectivamente. De manera interesante, estas reacciones necesitaron del calentamiento suave a 30 °C para completar el consumo de material de partida. Otros ejemplos que contienen grupos atradores de electrones en el arilo en C-2 como flúor **97**, cloro **98-99**, yodo **100**, flúor y yodo **101**, trifluorometilo **102** o el grupo nitro **103** se pudieron obtener con éxito, generalmente con buenos rendimientos (73% -86%), solo dos de estos ejemplos dan lugar a un modesto 41% y 52% de rendimiento. En este conjunto de derivados atrayentes de electrones, los arilos con grupos yodo, trifluorometilo y nitro se calentaron a 30 °C para completar la reacción (Esquema 15).

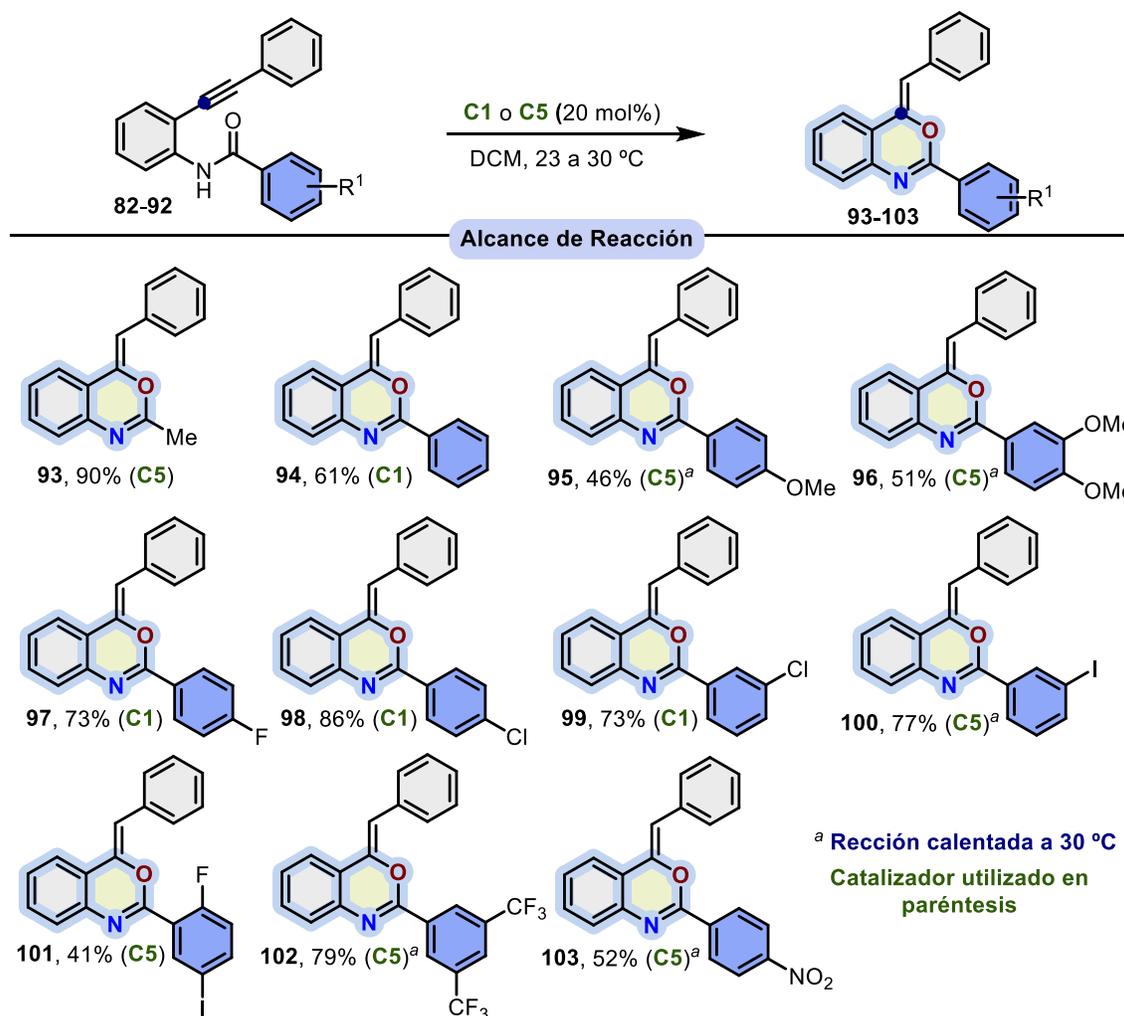
⁶¹ Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653–6655.

⁶² Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369–4378.

⁶³ Lundgren, R. J.; Peters, B. D.; Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4165–4168.

⁶⁴ Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5079–5082.

⁶⁵ Stauffer, S. R.; Lee, S.; Stambuli, J. P.; Hauck, S. I.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423–1426.

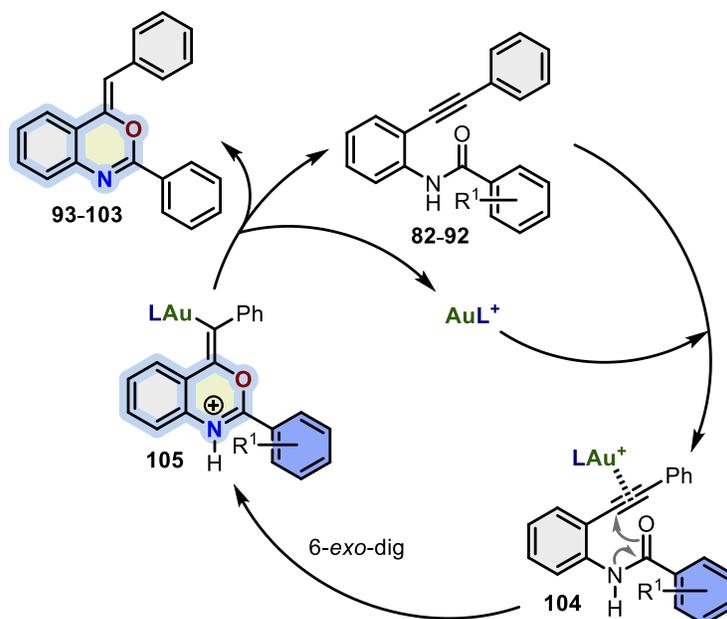


Esquema 15. Alcance de la síntesis catalizada por Oro(I) de una familia de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas **93-103** altamente sustituidas.

Es importante destacar que las reacciones para obtener la familia de las oxazinas sintetizadas se llevaron a cabo en condiciones muy suaves como temperatura ambiente o 30 °C, sin el uso de atmósfera inerte y en condiciones operativamente fáciles de manejar ya que solo se necesita mezclar del material de partida y el catalizador de Oro(I) en DCM. Estas características representan una mejora significativa con respecto a los procedimientos de catalizadores metálicos, al considerar que requerían calentamiento a 70 °C o más, atmósfera de nitrógeno y, en ocasiones, el catalizador de paladio o las fosfinas utilizadas deben manipularse en una caja de guantes.

Finalmente, según varios informes sobre la química del Oro(I),⁶⁶ es posible proponer el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 16).

⁶⁶ a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350. b) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072 c) Mato, M.; Allegra Franchino, A.; García-Morales, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8613–8684.



Esquema 16. Mecanismo plausible de reacción para la síntesis catalizada por Oro(I) en la obtención de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas.

El mecanismo comienza con la coordinación de los complejos catiónicos de Oro(I) **C1** o **C5** con las 2-alquiniilbenzamidas **82-92** para obtener el intermedio **104**. El siguiente ataque quimioselectivo del oxígeno de la amida al carbono interno del triple enlace condujo a la formación del benzoxazinio vinilideno de Oro(I) **105** a través de una ciclación 6-*exo-dig*. La protodeauración final da lugar a las 4-benciliden-2-aryl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas **93-103** observadas con la regeneración concomitante del catalizador que continúa con otro ciclo.

1.2.1. Pruebas de Actividad Biológica

Las nuevas 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas presentaron un efecto importante en la inhibición de la proliferación celular con una diferencia notable en la respuesta de MCF-7 y HCC1954 a los compuestos (Esquema 17a y 17b), que puede ser atribuible al factor molecular, mientras que lo primero que se forma es HER +, ER-, PR- y el último es HER +/-, ER +, PR +.^{67,68,69} La inhibición de la proliferación en MCF-7 fue la siguiente: **101**, **102**, **96**, **95**, **99**, **98**, **93** y **97**. Cabe señalar que los compuestos **100** y **94** no tuvieron efecto en la inhibición de la proliferación celular. Por el contrario, mientras que los compuestos **101**, **102**, **96**, **95**, **99** y **97** mostraron un efecto de significancia estadística desde 6,25 μM. Los compuestos **93** y **98** presentaron efectos a 12,5 μM y 25 μM, respectivamente, en células MCF-7 (Esquema 17a). En contraste a estos resultados, cabe señalar

⁶⁷ Gazdar, A. F.; Kurvari, V.; Virmani, A.; Gollahon, L.; Sakaguchi, M.; Westerfield, M.; Kodagoda, D.; Stasny, V.; Cunningham, H. T.; Wistuba, I. I.; Tomlinson, G.; Tonk, V.; Ashfaq, R.; Leitch, A. M.; Minna, J. D.; Shay, J. W. *Int J Cancer*. **1998**, *78*, 766.

⁶⁸ Brandes, L.J.; Hermonat, M.W. *Cancer Res* **1983**, *43*, 2831-2835.

⁶⁹ Souto, E. B.; Doktorovova, S.; Campos, J. R.; Martins-Lopes, P.; Silva, A. M. *Eur J Pharm Sci* **2019**, *128*, 27–35.

que en las células HCC1954 las 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinas presentaron un efecto diferente, específicamente con el compuesto **100** que mostró un 70% de inhibición de la proliferación desde 6.25 µM en HCC1954 mientras que en MCF-7 se registró un efecto nulo (Esquema 17a y 17b).

El efecto más potente de las 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinas en las células HCC1954 fue el siguiente: **102, 96, 101, 97, 100, 99, 93, 95, 98 y 94**.

Otra diferencia fue la de HCC1954, todos los compuestos muestran efecto en comparación con MCF-7, por lo tanto, parece que HCC1954 es más susceptible a 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinas que MCF-7, (Tabla 2). Los sustituyentes en el arilo en C-2 de 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazina parece ser importante para lograr la inhibición de la proliferación celular, ya que se pudo notar que los compuestos **94** y **100** son los más simples en lo que respecta a esta característica estructural (Esquema 3). Se ha informado que las benzoxazinas son inhibidores prometedores de la proliferación celular con un rango de IC₅₀ de 1 a 200 µM. Mbaba y colaboradores informaron una IC₅₀ de 11 µM en células HCC70.⁷⁰ Mientras que Bollu y colaboradores informaron de 1,1 a 41,5 µM en células MDA-MB-231.⁷¹ Cabe señalar que se probaron diferentes compuestos en diferentes líneas celulares. Por el contrario, de Brito y colaboradores probaron benzoxazinas en células MCF-7 mostrando una IC₅₀ de 21,8 y 28,8 µM para dos oxazinas diferentes.⁷²

En nuestro trabajo actual, la IC₅₀ se clasificó de 3,1 a 95 µM con una asombrosa diferencia con el compuesto **100** que muestra efecto en HCC1954, pero no en células MCF-7. El efecto diferente observado podría explicarse basándose en el contexto molecular celular que finalmente da como resultado respuestas celulares.⁷³ La diferencia de expresión de ER y PR podría explicar este efecto específico singular. ER y PR pueden regular la transcripción génica ya sea uniéndose directamente a los elementos de respuesta del ADN directa o indirectamente a través de la inducción de otros factores de transcripción y el reclutamiento de co-reguladores,⁷⁴ así como la regulación de ARN no codificantes.⁷⁵ Además, ER y PR podrían interactuar con varias proteínas y regular las vías de señalización celular a través de mecanismos no genómicos.⁷⁶ El mecanismo molecular y celular que subyace al efecto de las 4*H*-benzo[*d*][1,3] oxazinas está en estudio en nuestro grupo de investigación.

⁷⁰ Mbaba, M.; Dingle, L. M. K.; Cash, D.; Mare, J.-A. de la; Laming, D.; Taylor, D.; Hoppe, H. C.; Edkins, A. L.; Khanye, S. D. *Eur J Med Chem.* **2020**, *187*, 111924.

⁷¹ Bollu, R.; Palem, J.D.; Bantu, R.; Guguloth, V.; Nagarapu, L.; Polepalli, S.; Jain, N. *Eur J Med Chem* **2015**, *89*, 138-146.

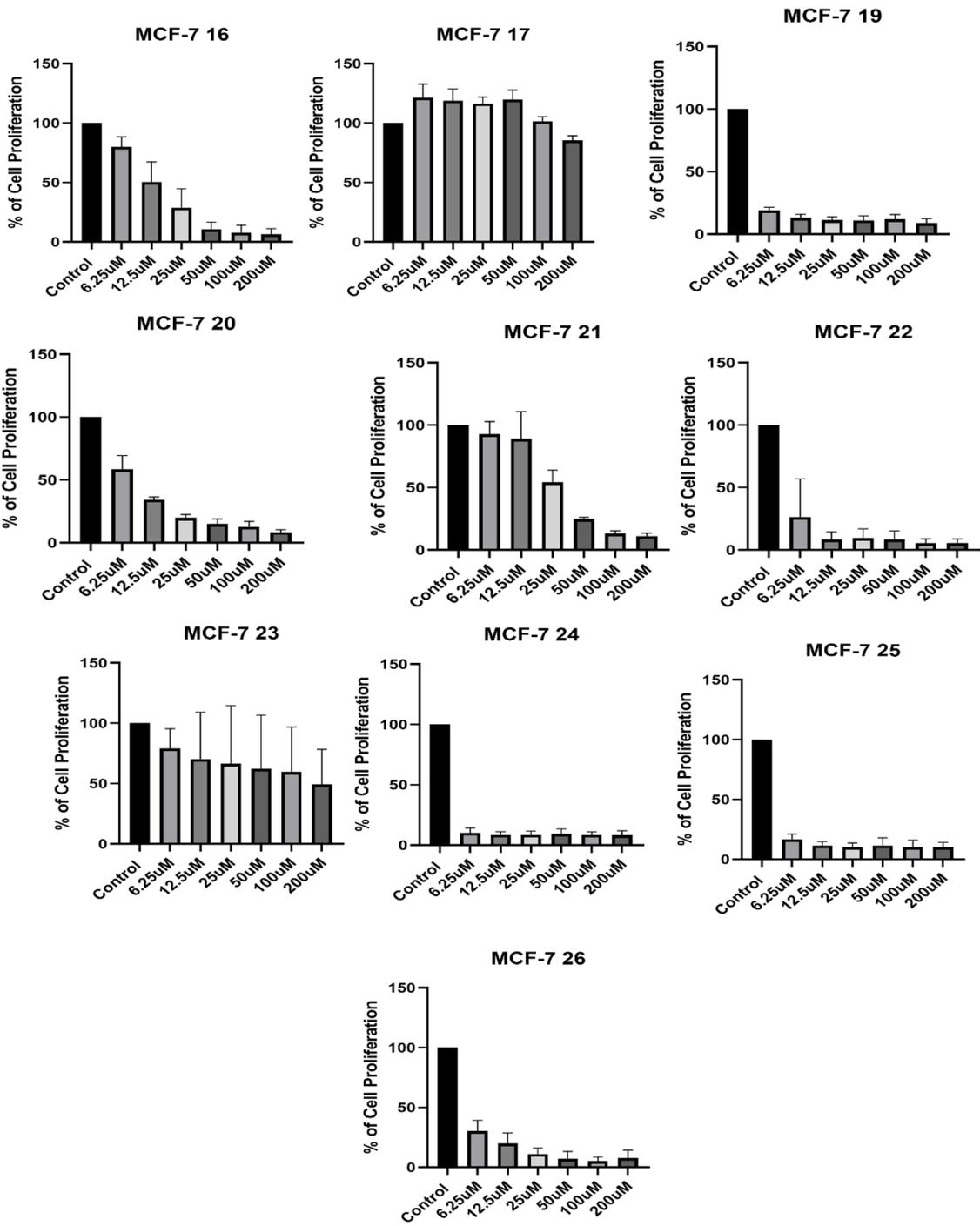
⁷² de Brito, M.R.M.; Pelaez, W.J.; Faillace, M.S.; Militao, G.C.G.; Almeida, J.; Arguello, G.A.; Szakonyi, Z.; Fulop, F.; Salvadori, M.C.; Teixeira, F.S.; *Toxicol In Vitro* **2017**, *44*, 273-279.

⁷³ Hanahan, D.; Weinberg, R.A. *Cell* **2011**, *144*, 646-674.

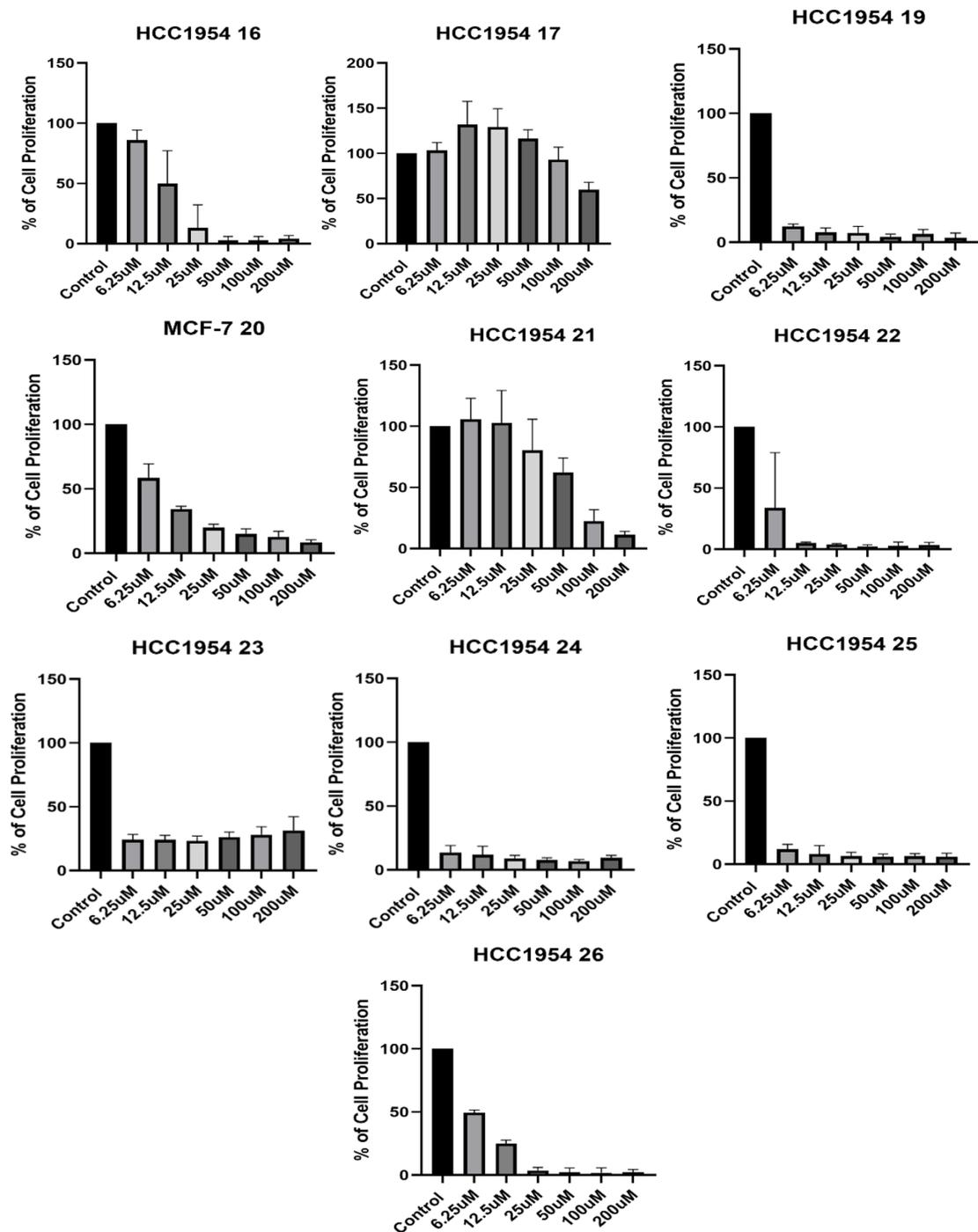
⁷⁴ Tanos, T.; Rojo, L.; Echeverria, P.; Briskin, C. *Breast Cancer Res* **2012**, *14*, 210.

⁷⁵ Du, Z.; Gao, W.; Sun, J.; Li, Y.; Sun, Y.; Chen, T.; Ge, S.; Guo, W. *Int J Mol Med.* **2019**, *44*, 1015-1025.

⁷⁶ Zhao, Y. G.; Chen, Y.; Miao, G.; Zhao, H.; Qu, W.; Li, D.; Wang, Z.; Liu, N.; Li, L.; Chen, S.; Liu, P.; Feng, D.; Zhang, H. *Mol Cell.* **2017**, *67*, 974-989.e6.



(a)



(b)

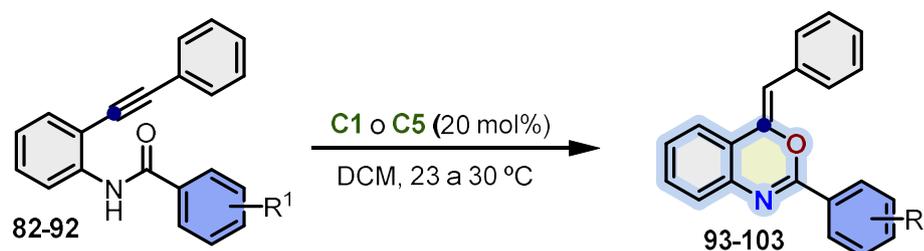
Esquema 17. Efecto diferencial de los compuestos 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas **93-103** en la proliferación de líneas celulares MCF-7 y HCC1954. a) Las células MCF-7 se trataron con dosis aumentadas de los compuestos **93-103**. b) Las células HCC1954 se trataron con dosis aumentadas de los compuestos **93-103**. Las células de control son células no tratadas.

Tabla 2. IC₅₀ de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas **93-103** en células de cáncer de mama.

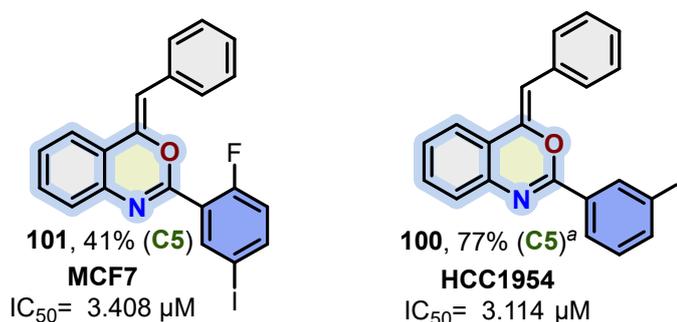
Compuesto	MCF-7	HCC1954
93	12.20 µM	12.09 µM
94	95.82 µM	87.37 µM
96	3.485 µM	3.375 µM
97	7.172 µM	27.65 µM
98	24.92 µM	47.28 µM
99	4.189 µM	5.190 µM
100	-	3.114 µM
101	3.408 µM	3.275 µM
102	3.529 µM	3.373 µM
103	4.148 µM	6.280 µM

1.3. Conclusión

En conclusión, se desarrolló el primer protocolo de cicloisomerización catalizado por Oro(I) de 2-alquinilbenzamidas que se aplicó a la síntesis de 4-benciliden-2-aryl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas sustituidas **93-103** con rendimientos modestos a excelentes. El procedimiento desarrollado se lleva a cabo en condiciones de reacción muy suaves como temperatura ambiente o calentamiento a 30 °C y sin el uso de atmósfera inerte. Estas características representan ventajas importantes sobre los procedimientos catalizados por los metales antes descritos que normalmente se llevan a cabo con un calentamiento más fuerte y en condiciones de atmósfera de argón.



Las células MCF-7 y HCC1954 de cáncer de mama presentaron un efecto diferente a las 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas, notablemente con el compuesto **100** que provocó una inhibición de la proliferación del 70% en HCC1954 frente a un efecto nulo en las células MCF-7. El efecto de los compuestos más fuertes a más débiles sobre las células MCF-7 fue el siguiente: **101**, **102**, **96**, **95**, **99**, **98**, **93** y **97**, mientras que los compuestos **99** y **94** registraron un efecto nulo. En las células HCC1954, el efecto de los compuestos fue el siguiente: **102**, **96**, **191**, **97**, **100**, **99**, **93**, **95**, **98** y **94**, lo que sugiere que la línea celular HCC1954 es más susceptible a 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas que las células MCF-7. Además, se podría especular que los sustituyentes en el arilo en C-2 de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas es importante para lograr la inhibición de la proliferación celular, sin embargo, se necesitan más experimentos para validar nuestra hipótesis.



1.4. Sección Experimental

Todas las reacciones sensibles a la humedad y al oxígeno se llevaron al cabo en matraces de fondo redondo secados al horno y purgados bajo atmósfera inerte. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales comerciales se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros se adquirieron de Sigma-Aldrich en botellas SureSeal. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice de tamaños 100-200 y malla 230-400 (Sigma-Aldrich). La cromatografía en capa fina se realizó con placas de TLC gel de sílice 60 F256 y la visualización se efectuó con luz UV de longitud de onda corta (254 nm). Los compuestos se caracterizaron usando ^1H RMN y ^{13}C RMN. Los datos de compuestos conocidos se compararon con los datos de caracterización de la literatura existente, y se proporcionan las referencias. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron con instrumentos de 500 MHz y Bruker advance de 125 MHz usando disolventes deuterados adquiridos de Sigma-Aldrich como CDCl_3 . Los espectros de ^1H se referenciaron con tetrametilsilano (TMS, 0.0 ppm) o cloroformo (CDCl_3 , 7.26 ppm) y se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz) e integración. Se midieron los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C con respecto a CDCl_3 ($\delta = 77,16$ ppm). Todos los materiales de partida se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. Los análisis de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron mediante el siguiente procedimiento: Las muestras se introdujeron mediante infusión directa a $3 \mu\text{L min}^{-1}$ en la fuente de ionización por electropulverización (ESI) de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo (Bruker Daltonics ESI- QTOF-MS maXis impact), equipado con Data Analysis 4.1 La calibración de masa se realizó basándose en grupos de formiato de sodio. La nomenclatura química se generó usando Chemdraw. Los espectros infrarrojos (IR) se registraron usando un espectrómetro FT-IR 2000 del sistema PerkinElmer. Los puntos de fusión de los sólidos se midieron usando un aparato de punto de fusión Fisher-Johns.

1.4.1. Síntesis Orgánica

Método A. Acilación de 2-(feniletinil)anilina

Un matraz de fondo redondo secado al horno de 25 mL equipado con un agitador magnético se cargó con 2-(feniletinil)anilina (0,1 g, 0,517 mmol, 1 equiv) en DCE (4 mL). Luego, se agregó DIPEA (0.15 mL, 4 equiv) a 0 °C. Después de disolver y obtener una mezcla homogénea, se añadió el correspondiente cloruro de acilo (0,12 mL, 2 equiv) y se agitó a 23 °C durante 5 h. El término de la reacción se determinó mediante análisis TLC. Para interrumpir la reacción, se añadió H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Los crudos de reacción se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema AcOEt/Hexanos para dar los productos deseados.

Método B. Amidación de 2-yodoanilinos

Un matraz de fondo redondo secado al horno de 25 mL equipado con un agitador magnético se cargó con 2-yodoanilina (0,5 g, 2,283 mmol, 1 equiv) O 2-(feniletinil)anilina (0,1 g, 0,518 mmol, 1 equiv) En DCM (4 mL). A continuación, se adicionaron los correspondientes ácidos benzoicos (1.553 mmol, 3 equiv) Y se agitó a 23 °C hasta obtener una mezcla homogénea. Posteriormente se adicionó DCC (1.554 mmol, 3 equiv) y DMAP (0.517 mmol, 1 equiv) y se dejó la reacción a 23 °C durante 24 horas. El término de la reacción se determinó mediante análisis TLC. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x25 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los crudos de reacción se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema AcOEt-Hexanos para dar los productos deseados.

Procedimiento de alquilación de Sonogashira

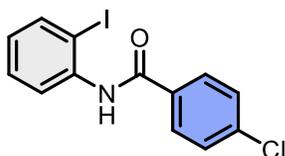
Un matraz de fondo redondo secado al horno de 25 mL equipado con un agitador magnético se cargó con 2-yodoanilina (0.500 g, 2.283 mmol, 1 equiv) o 2-yodobenzamidas (0.100 g, 0.0280 mmol, 1 equiv) en 15 ml de *i*PrEtNH y se agitó durante 10 min a 50 ° C. Luego se añadieron CuI (0,0056 g, 3 mol%) y Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0,0084 g, 3 mol%) durante 10 min mientras se mantenía la temperatura. Posteriormente, se añadió gota a gota fenilacetileno (0,336 mL, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. El término de la reacción se determinó mediante análisis TLC. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, para apagar la reacción, se añadió H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema AcOEt-Hexanos para dar los productos deseados.

Procedimiento para catálisis con Oro(I). Procedimiento general para la síntesis catalizada por Oro(I) de 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinas

Se cargó un matraz de fondo redondo secado al horno de 25 mL equipado con un agitador magnético se cargó con la 2-alquililbenzamida correspondiente (1 equiv) En DCM anhidro (2 mL) a 23 o 30°C. A continuación, se añadió catalizador de Oro(I) **C1** o **C5** (20 mol% o 10 mol%), sin atmósfera de nitrógeno. El término de la reacción se determinó mediante análisis TLC. Una vez que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 3 gotas de Et₃N seguido de H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema AcOEt-Hexanos para dar los productos deseados.

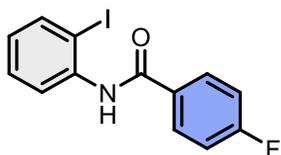
Ejemplos en el esquema 14:

4-cloro-*N*-(2-yodofenil)benzamida (**78**)



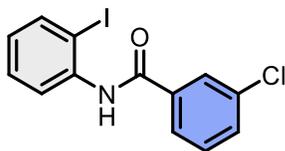
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-yodoanilina (0,5 g, 2,2835 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 4-clorobenzoico (1,0687 g, 6,8507 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (1% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **78** (310 mg, 38%) en forma de un sólido blanco. p.f = 143-145 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} = 3262 (s), 2927 (w), 1647 (s), 1522(s), 1307 (m), 1019 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (dt, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9, 138.9, 138.7, 138.5, 133.4, 129.6, 129.9, 128.7, 126.4, 121.9, 90.6. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{13}H_{10}ClINO$ $[M+H]^+$ = 357.9496, encontrado 357.9524.

4-fluoro-*N*-(2-yodofenil)benzamida (**79**)



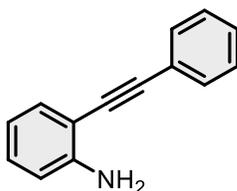
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-yodoanilina (0,5 g, 2,2835 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 4-fluorobenzoico (0,9592 g, 6,8507 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (1% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **79** (160 mg, 21%) como un sólido blanco. p.f = 127-130 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} = 3221 (m), 3163 (m), 1645 (s), 1496 (s), 1232 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.0 (d, J = 254 Hz), 164.1, 138.7, 138.0, 130.5 (d, J = 3 Hz), 129.4 (d, J = 9 Hz), 129.3, 126.0, 121.6, 115.9 (d, J = 19 Hz), 90.2. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{13}H_{10}FINO$ $[M+H]^+$ = 341,9791, encontrado 341,9811.

3-cloro-*N*-(2-yodofenil)benzamida (**80**)



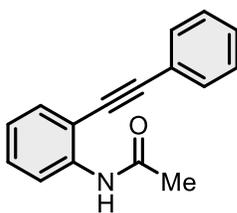
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-yodoanilina (0,5 g, 2,2835 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 3-clorobenzoico (1,0687 g, 6,8507 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (2% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **80** (624 mg, 76%) en forma de un sólido blanco. p.f = 123-125 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3281 (m), 2929 (m), 1651 (s), 1530 (s), 1272 (s), 1128 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 141.7, 140.5, 135.8, 134.6, 132.4, 130.2, 129.9, 129.6, 129.5, 129.2, 127.2, 98.7. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{13}H_{10}ClINO$ $[M+H]^+$ = 357,9496, encontrado 357,9512.

2-(feniletinil)anilina (**81**)



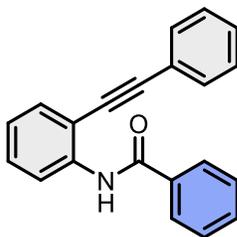
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento de alquilación de Sonogashira**, usando 2-yodoanilina (0.500 g, 2.283 mmol, 1 equiv) como material de partida y fenilacetileno (0.336 mL, 1.2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (5% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **81** (380 mg, 85%) como un sólido naranja. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.²¹ 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58–7.51 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 4H), 7.15 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.79–6.72 (m, 2H), 4.40 (bs, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3, 132.2, 131.5, 129.7, 128.4, 128.2, 123.3, 118.3, 114.6, 108.2, 94.8, 85.8.

N-(2-(feniletinil)fenil)acetamida (**82**)



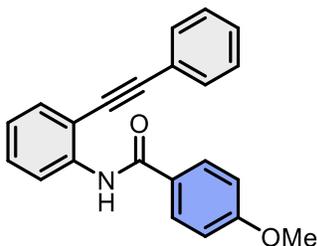
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método A**, usando 2-(feniletinil)anilina (0.1 g, 0.517 mmol, 1 equiv) como material de partida y cloruro de acetilo (0,07 mL, 2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (10% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **82** (111,6 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.²¹ 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (p, J = 4.0 Hz, 3H), 7.35 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 138.9, 131.6, 131.5, 129.7, 128.9, 128.6, 123.4, 122.3, 119.3, 111.8, 96.4, 84.2, 25.0.

N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (**83**)



El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método A**, usando 2-(feniletinil)anilina (0.1 g, 0.517 mmol, 1 equiv) como material de partida y cloruro de benzoílo (0,12 mL, 2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (10% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **83** (141,0 mg, 89%) en forma de un sólido amarillo. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.³⁴ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 7.60–7.52 (m, 4H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45–7.37 (m, 4H), 7.15–7.10 (m, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 139.1, 134.9, 132.0, 131.5, 131.4, 129.9, 129.0, 128.9, 128.6, 127.0, 123.5, 122.2, 119.1, 112.2, 97.0, 84.5.

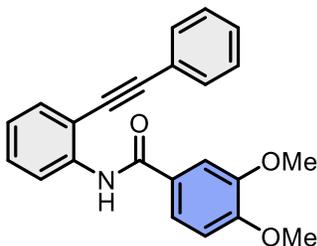
4-metoxi-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (**84**)



El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-(feniletinil)anilina (0,1 g, 0,518 mmol, 1 equiv) Como base material y ácido 4-metoxibenzoico (0,2362 g, 1,5536 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (10% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **84** (374 mg, 22%) en forma de un sólido blanco. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.⁷⁷ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.55 (tt, *J* = 5.8, 4.7, 2.0 Hz, 3H), 7.44–7.38 (m, 4H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99–6.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 162.6, 139.3, 131.5, 131.4, 129.9, 128.9, 128.9, 128.6, 127.1, 123.3, 122.3, 119.0, 114.1, 112.0, 96.8, 84.6, 55.5.

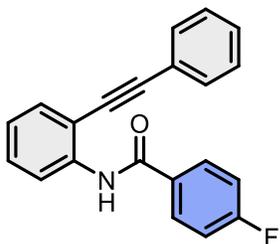
⁷⁷ Okuma, K.; Ozaki, S.; Nagahora, N.; & Shioji, K. *HETEROCYCLES*. 2011, 6, 1303-1313.

3,4-dimetoxi-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (**85**)



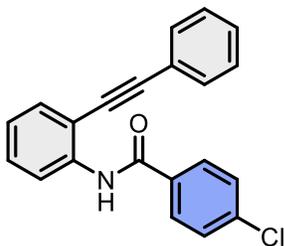
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-(feniletinil)anilina (0,1 g, 0,518 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 3,4-metoxibenzoico (0,2828 g, 1,5536 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (5% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **85** (672 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo. p.f = 128-131 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3410 (m), 3323 (m), 2929 (s), 2850 (s), 1675 (m), 1626 (m), 1573 (m), 1507 (s), 1266 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 5H), 7.40 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 4H), 7.11 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7, 152.2, 149.2, 139.3, 131.5, 131.4, 129.9, 129.0, 128.6, 127.5, 123.3, 122.2, 119.7, 119.0, 112.0, 110.2, 110.3, 96.7, 84.5, 56.1, 55.7. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{23}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$ = 358,1443, encontrado 358,1467.

4-fluoro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (**86**)



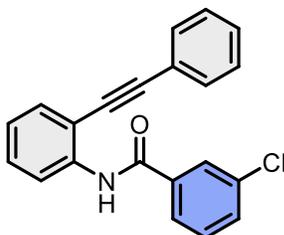
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento de alquilación de Sonogashira**, usando 4-fluoro-*N*-(2-yodofenil)benzamida (0.08 g, 0,2346 mmol, 1 equiv) Como material de partida y fenilacetileno (0,309 mL, 1,2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (1% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **86** (70 mg, 95%) como un sólido de color pardo claro. p.f = 142-144 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3300 (s), 3061 (m), 2925 (m), 2440 (w), 2212 (w), 1652 (s), 1607 (s), 1505 (s), 1447 (s), 1226 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 9.8, 7.5, 2.7 Hz, 3H), 7.41 (tq, J = 5.5, 2.6 Hz, 4H), 7.15 (dt, J = 14.9, 8.0 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 139.8, 131.7, 131.5, 130.1, 129.6, 129.8, 129.5, 128.8, 123.8, 122.3, 119.9, 116.4, 116.7, 112.4, 97.9, 84.7. ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1 (d, J = 258 Hz), 164.1, 139.0, 131.6, 131.5, 131.2 (d, J = 3 Hz), 130.1, 129.5 (d, J = 9 Hz), 129.2, 128.8, 123.8, 122.3, 119.2, 116.1 (d, J = 22 Hz), 112.4, 97.1, 84.5. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}FNO$ $[M+H]^+$ = 316,1138, encontrado 316,1161.

4-cloro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (87)



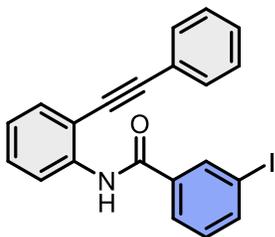
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento de alquilación de Sonogashira**, utilizando 4-cloro-*N*-(2-yodofenil)benzamida (0,1 g, 0,2801 mmol, 1 equiv) como material de partida y fenilacetileno (0,369 mL, 1,2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (1% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **87** (80 mg, 86%) en forma de un sólido de color pardo claro. p.f = 144-147 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3292 (m), 2925 (m), 2859 (m), 2214 (w), 1730 (m), 1649 (s), 1528 (s), 1447 (s), 1317 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 7.46 – 7.39 (m, 6H), 7.39 (dt, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, 138.9, 138.9, 133.8, 131.7, 131.8, 130.4, 129.6, 129.3, 128.8, 128.5, 123.9, 122.5, 119.3, 112.7, 97.2, 84.5. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}ClNO$ $[M+H]^+$ = 332,0842, encontrado 332,0863.

3-cloro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (88)



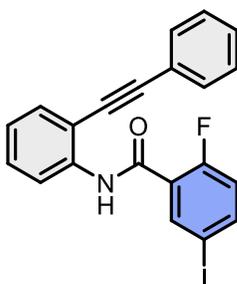
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento de Alquilación de Sonogashira**, usando 3-cloro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0.1 g, 0,3020 mmol, 1 equiv) como material de partida y fenilacetileno (0,398 mL, 1,2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (2% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **88** (82 mg, 89%) como un sólido blanco. p.f = 145-147 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3292 (s), 2929 (s), 1726 (m), 1651 (s), 1524 (s), 1311 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 4H), 7.46 – 7.38 (m, 5H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 138.7, 136.7, 135.14, 132.1, 131.5, 131.4, 130.3, 129.9, 129.1, 128.7, 127.1, 125.3, 123.8, 122.0, 119.1, 112.4, 97.3, 84.3. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}ClNO$ $[M+H]^+$ = 332,0842, encontrado 332,0865.

3-fluoro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (89)



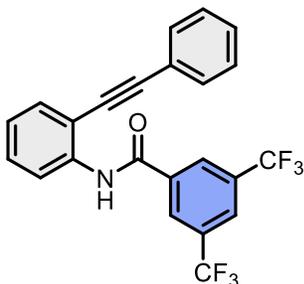
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-(feniletinil) anilina (0,1 g, 0,518 mmol, 1 equiv) como base material y ácido 3-yodobenzoico (0,3852 g, 1,5536 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (2% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **89** (71 mg, 32%) en forma de un sólido amarillo. P.f. = 143-145 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3285 (m), 2957 (s), 2855 (s), 1728 (m), 1260 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8, 163.3, 142.5, 140.9, 138.9, 135.6, 131.4, 130.5, 130.0, 129.2, 129.0, 128.7, 126.4, 123.8, 119.0, 112.3, 93.8, 84.1. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}INO$ $[M+H]^+$ = 424,0198, encontrado 424,0224.

2-fluoro-5-yodo-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (90)



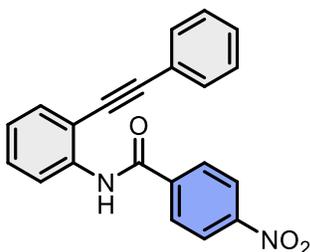
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, utilizando 2-(feniletinil) anilina (0,1 g, 0,518 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 2-fluoro-5-yodobenzoico (0,4131 g, 1,5536 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (10% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **90** (115 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo. P.f = 130-132°C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3391 (s), 2927 (s), 1724 (m), 1683 (s), 1451 (m), 1266 (s), 753 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.8, 2.6 Hz, 3H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1 (d, J = 253 Hz), 159.4, 142.4 (d, J = 9 Hz), 140.9, 138.8, 131.9, 131.4, 129.6, 128.7, 128.3, 123.9, 123.0 (d, J = 12 Hz), 122.3, 119.9, 118.3 (d, J = 26 Hz), 112.7, 96.6, 88.0, 83.9. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{14}FINO$ $[M+H]^+$ = 442,0104, encontrado 442,0141.

***N*-2-(feniletinil) fenil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (91)**



El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método B**, usando 2-(feniletinil)anilina (0,1 g, 0,518 mmol, 1 equiv) Como material de partida y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (0,4008 g, 1,5536 mmol, 3 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (5% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **91** (49 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo. P.f = 140-144 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3281 (m), 2929 (m), 1651 (s), 1530 (s), 1272 (s), 1128 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3, 138.5, 137.4, 133.0 (d, J = 34 Hz), 132.1, 131.8, 130.4, 129.7, 129.1, 127.6 (d, J = 4 Hz), 124.9, 123.2 (d, J = 273 Hz), 122.0, 119.7, 113.1, 98.1, 84.1. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{23}H_{14}F_6NO$ $[M+H]^+$ = 434,0980, encontrado 434,1005.

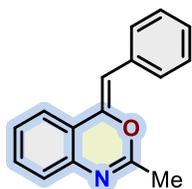
4-nitro-*N*-2-(feniletinil)fenil)benzamida (92)



El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Método A**, usando 2-(feniletinil)anilina (0,1 g, 0,517 mmol, 1 equiv) como material de partida y cloruro de 4-nitrobenzoilo (0,1920 mL, 1,0357 mmol, 2 equiv). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (10% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **92** (35 mg, 20%) como un sólido naranja. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.³⁴ 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 149.9, 140.3, 138.3, 131.3, 130.0, 129.4, 129.3, 128.8, 128.1, 124.3, 124.1, 121.9, 119.3, 112.6, 97.3, 84.1.

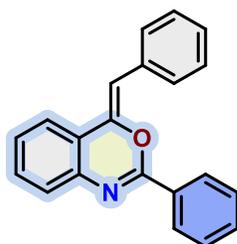
Ejemplos en el esquema 15:

(Z)-4-benciliden-2-metil-4H-benzo[d][1,3]oxazina (93)



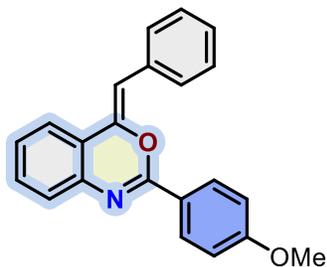
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, usando *N*-(2-(feniletinil)fenil)acetamida (0,030 g, 0,1276 mmol, 1 equiv) Como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C1** (0,0030 g, 0,0038 mmol, 3 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (5% AcOEt/Hexanos) para producir el producto **93** (28 mg, 90%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.³⁴ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 5H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.09 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 139.6, 137.6, 134.0, 128.9, 128.6, 128.5, 125.0, 123.5, 120.2, 115.9, 111.4, 27.8.

(Z)-4-benciliden-2-fenil-4H-benzo[d][1,3]oxazina (94)



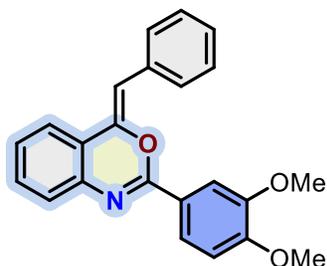
El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, usando *N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0,030 g, 0,1009 mmol, 1 equiv) Como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0,013 g, 0,0201 mmol, 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para producir el producto **94** (19 mg, 61%) en forma de un sólido amarillo. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.²¹ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (dq, *J* = 20.5, 7.4 Hz, 5H), 7.43 (tt, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 5H), 6.27 (s, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 135.3, 131.8, 131.4, 129.3, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.4, 126.6, 122.4, 121.9, 121.1.

(Z)-4-benciliden-2-(4-metoxifenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (95)



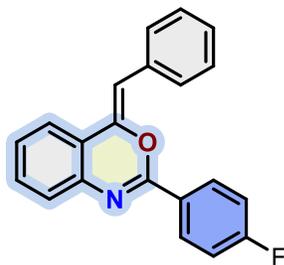
El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, mediante utilizando 4-metoxi-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0,026 g, 0,0794 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0,010 g, 0,0158 mmol, 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **95** (12 mg, 46%) como un sólido blanco. p.f = 95-98 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3072 (m), 2931 (s), 1675 (s), 1321 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.63 (m, 3H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 4H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7, 163.4, 141.8, 138.7, 133.4, 133.2, 129.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 124.3, 123.1, 121.1, 114.1, 109.1, 55.9. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{22}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$ = 328,1338, encontrado 328,1366.

(Z)-4-benciliden-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (96)



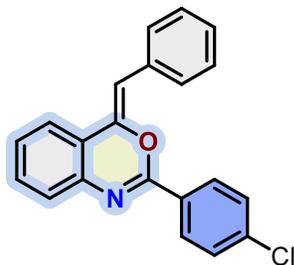
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, utilizando 3,4-dimetoxi-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0,049 g, 0,1372 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0,018 g, 0,0274 mmol, 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **96** (25 mg, 51%) como un sólido blanco. p.f = 90-93 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 2927 (m), 2610 (w), 2039 (w), 1510 (s), 1268 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 5,5, 3,4 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,37 - 7,33 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168,41, 149,79, 141,23, 140,72, 138,50, 133,05, 131,28, 131,21, 129,68, 129,20, 129,01, 128,83, 128,46, 125,50, 124,46, 123,50, 121,34, 114,88, 111,10, 68,56, 39,14, 32,34, 31,85, 30,77, 30,11, 29,34, 24,16, 23,40, 14,46, 11,37. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{23}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$ = 358,1443, encontrado 358,1474.

(Z)-4-benciliden-2-(4-fluorofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (97)



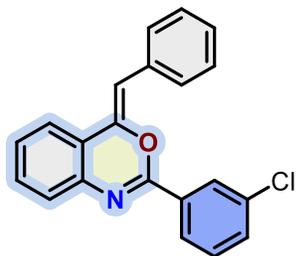
El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)** utilizando 4-fluoro-*N*-(2-(feniletinil) fenil) benzamida (0,049 g, 0,1372 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C1** (0,0735 g, 0,0137 mmol, 10 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **97** (28 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo. p.f = 130-132 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 2929 (s), 2853 (m), 1588 (m), 1507 (m), 1221 (s), 766 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.22 (s, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (d, J = 253 Hz), 154.5, 145.6, 139.2, 135.0, 131.9, 130.9, 130.5 (d, J = 9 Hz), 129.8, 128.8 (d, J = 5 Hz), 128.3, 127.1, 122.3, 121.9, 116.9 (d, J = 23 Hz), 102.2. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}FNO$ $[M+H]^+$ = 316,1138, encontrado 316,1165.

(Z)-4-benciliden-2-(4-clorofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (98)



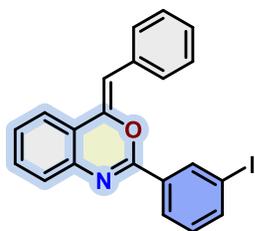
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, usando 4-cloro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0.035 g, 0.1057 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C1** (0.0816 g, 0.0095 mmol, 10 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **98** (28 mg, 86%) en forma de un sólido amarillo. p.f = 143-145 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 2929 (s), 2855 (m), 1679 (s), 1600 (s), 1256 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3, 145.3, 138.8, 138.1, 135.6, 134.8, 131.5, 130.6, 130.0, 129.6, 129.4, 129.2, 129.1, 127.0, 122.0, 102.0. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}ClNO$ $[M+H]^+$ = 332,0842, encontrado 332,0869.

(Z)-4-benciliden-2-(3-clorofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (99)



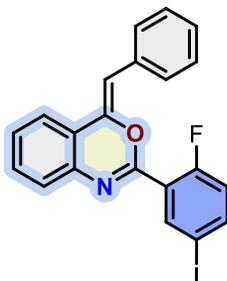
El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, utilizando 3-cloro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamidesoxazina (0,030 g, 0,0906 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C1** (0,0699 g, 0,0090 mmol, 10 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **99** (22 mg, 73%) como un sólido naranja. p.f = 94-97 °C IR (neat) u/cm^{-1} = 2923 (s), 1722 (m), 1317 (s), 749 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 5H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 6.78 (s, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0, 141.2, 138.5, 137.2, 134.6, 132.8, 130.6, 129.9, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 125.0, 123.9, 121.2, 114.6, 110.4. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}ClNO$ $[M+H]^+$ = 332,0842, encontrado 332,0865.

(Z)-4-benciliden-2-(3-yodofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (100)



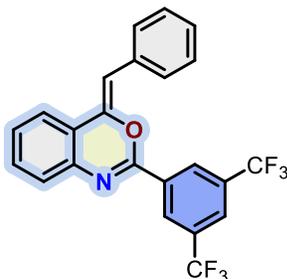
El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, utilizando 3-yodo-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0,022 g, 0,0520 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0,0070 g, 0,0104 mmol, 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **100** (22 mg, 73%) como un sólido blanco. p.f = 90-93°C IR (neat) u/cm^{-1} = 2922 (s), 1684 (s), 1452 (s), 1318 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) 168.7, 141.5, 141.2, 139.4, 138.5, 137.3, 133.3, 130.1, 129.5, 128.9, 128.6, 128.1, 125.1, 124.0, 121.2, 114.8, 110.4, 93.9. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{15}INO$ $[M+H]^+$ = 424,0198, encontrado 424,0235.

(Z)-4-benciliden-2-(2-fluoro-5-yodofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (101)



El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, usando 2-fluoro-5-yodo-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0.096 g, 0.2176 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0.0295 g, 0.0435 mmol), 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para producir el producto **101** (38 mg, 41%) como un sólido blanco. p.f = 93-95 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 3072 (m), 2931 (s), 1675 (s), 1321 (s). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.8, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (t, J = 9.1 Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163.8, 159.2 (d, J = 256 Hz), 141.8, 140.1, 139.1 (d, J = 2 Hz), 137.7, 132.3 (d, J = 9 Hz), 130.8, 128.8, 127.8, 125.1, 124.1, 120.6, 117.8 (d, J = 22 Hz), 115.1, 111.2, 86.3. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{14}FINO$ $[M+H]^+$ = 442,0104, encontrado 442,0139.

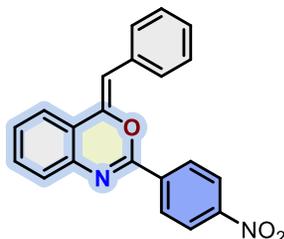
(Z)-4-benciliden-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (102)



El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, utilizando *N*-(2-(feniletinil)fenil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (0,043 g, 0,0992 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0,0135 g, 0,0198 mmol, 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (Hexanos) para proporcionar el producto **102** (33 mg, 79%) como un sólido blanco. p.f = 105-108 °C. IR (neat) u/cm^{-1} = 2925 (m), 1732 (w), 1454 (w), 1140 (m). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 3H), 6.80 (s, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 140.4, 138.5, 137.9, 132.9, 130.2 (d, J = 3 Hz), 129.6, 129.2, 128.9, 128.52, 125.8, 124.7, 122.1 (d,

$J = 273 \text{ Hz}$), 121.3, 115.1, 111.4. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,0980$, encontrado 434,1009.

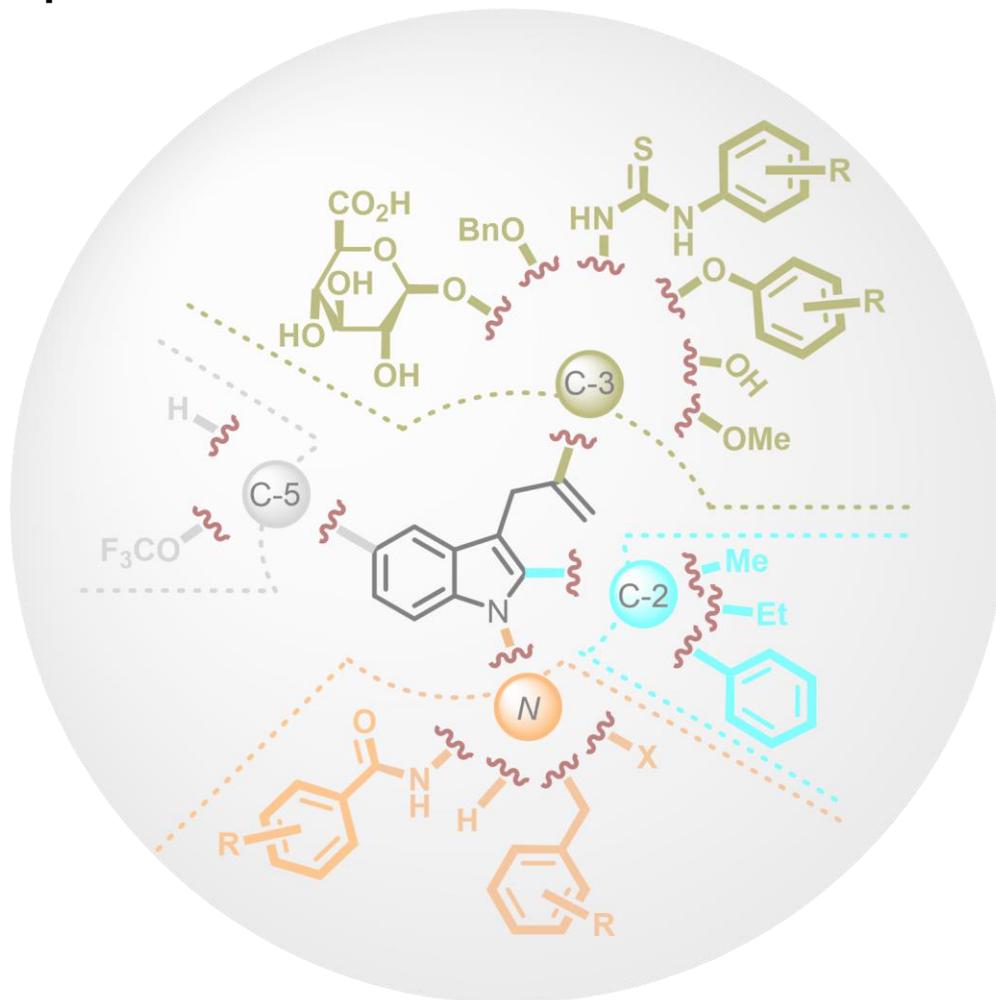
(Z)-4-benciliden-2-(4-nitrofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (103)



El compuesto se obtuvo de acuerdo con el **Procedimiento para catálisis con Oro(I)**, utilizando 4-nitro-*N*-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (0,020 g, 0,0854 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de Oro(I) **C5** (0,0080 g, 0,0116 mmol, 20 mol%). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con el sistema (hexano) para producir el producto **103** (13 mg, 52%) en forma de un sólido rojo. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya descritos en la literatura.²¹ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.99 (m, 3H), 7.66 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 3H), 7.37 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.09 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 149.8, 141.2, 140.7, 138.5, 133.0, 131.2, 129.0, 128.8, 128.5, 125.5, 124.5, 123.5, 121.3, 114.9, 111.0.

CAPÍTULO II

Síntesis y Efecto Antiinflamatorio de los 2,3-Diarilindoles Simples. En Camino Hacia Nuevos Andamios de AINE.



2.1. Introducción

La ciencia tiene como objetivo el descubrimiento y la comprensión de la naturaleza para obtener conocimiento que permita desarrollar procedimientos que aumenten al máximo la calidad de vida en el planeta. En este sentido, varios descubrimientos para el tratamiento de enfermedades de gran relevancia social como el cáncer,^{78,79,80,81} la diabetes⁸² o el SIDA⁸³ entre las más relevantes, han sido fruto del arduo trabajo de varios años a través de la ciencia.

Una de las herramientas más importantes y que ha jugado un papel clave en el desarrollo de los tratamientos mencionados es la síntesis orgánica. Este importante contribuyente a la ciencia aprovecha el conocimiento de diferentes estrategias y conceptos que involucran el uso de metales de transición,⁸⁴ así como protocolos libres de metales.^{85,86,87,88,89,90,91,92} También es importante el diseño y la síntesis de diferentes compuestos activos para abordar otras afecciones como el dolor⁹³ o la inflamación.⁹⁴ En este contexto, uno de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más importantes y con importancia histórica debido a su eficacia es la indometacina.

En farmacología existen 2 grupos importantes de antiinflamatorios:

- a) Los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides (v.g. cortisol **106** y cortisona **105**), que son más potentes (Figura 6).
- b) Los AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

⁷⁸ RUSS, S. National Efforts in Cancer Treatment. *Nature*, **1938**, *142*, 126–126.

⁷⁹ Gutierrez-Cano, J. R.; Nahide, P. D.; Ramadoss, V.; Satkar, Y.; Ortiz-Alvarado, R.; Alba-Betancourt, C.; Mendoza-Macías, C. L.; Solorio-Alvarado, C. R. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2017**, *61*.

⁸⁰ Ramadoss, V.; Alonso-Castro, A. J.; Campos-Xolalpa, N.; Solorio-Alvarado, C. R. **2018**, *83*, 10627–10635.

⁸¹ Ramadoss, V.; Alonso-Castro, A. J.; Campos-Xolalpa, N.; Ortiz-Alvarado, R.; Yahuaca-Juárez, B.; Solorio-Alvarado, C. R. *RSC Advances*, **2018**, *8*, 30761–30776.

⁸² Kjos, S. L.; Buchanan, T. A.. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, *341*, 1749–1756.

⁸³ Metzger, D. S.; Navaline, H.; Woody, G. E., *Public Health Rep.*, **1998**, *113*, 97–106.

⁸⁴ Nahide, P. D.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Wrobel, K.; Solorio-Alvarado, C. R.; Ortiz Alvarado, R.; Yahuaca-Juárez, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 7330–7335.

⁸⁵ Nahide, P. D.; Solorio-Alvarado, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 279–284.

⁸⁶ Nahide, P. D.; Ramadoss, V.; Juárez-Ornelas, K. A.; Satkar, Y.; Ortiz-Alvarado, R.; Cervera-Villanueva, J. M. J.; Alonso-Castro, Á. J.; Zapata-Morales, J. R.; Ramírez-Morales, M. A.; Ruiz-Padilla, A. J.; Deveze-Álvarez, M. A.; Solorio-Alvarado, C. R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *2018*, 485–493.

⁸⁷ Satkar, Y.; Ramadoss, V.; Nahide, P. D.; García-Medina, E.; Juárez-Ornelas, K. A.; Alonso-Castro, A. J.; Chávez-Rivera, R.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Solorio-Alvarado, C. R. *RSC Advances*, **2018**, *8*, 17806–17812.

⁸⁸ Juárez-Ornelas, K. A.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Kato, T.; Solorio-Alvarado, C. R.; Maruoka, K. Generation. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 1315–1319.

⁸⁹ Satkar, Y.; Yera-Ledesma, L. F.; Mali, N.; Patil, D.; Navarro-Santos, P.; Segura-Quezada, L. A.; Ramírez-Morales, P. I.; Solorio-Alvarado, C. R. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 4149–4164.

⁹⁰ Segura-Quezada, A.; Satkar, Y.; Patil, D.; Mali, N.; Wrobel, K.; González, G.; Zárraga, R.; Ortiz-Alvarado, R.; Solorio-Alvarado, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 1551–1555.

⁹¹ Yahuaca-Juárez, B.; González, G.; Ramírez-Morales, M. A.; Alba-Betancourt, C.; Deveze-Álvarez, M. A.; Mendoza-Macías, C. L.; Ortiz-Alvarado, R.; Juárez-Ornelas, K. A.; Solorio-Alvarado, C. R.; Maruoka, K. *Synth. Commun.*, **2020**, *50*, 539–548.

⁹² Satkar, Y.; Wrobel, K.; Trujillo-González, D. E.; Ortiz-Alvarado, R.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Solorio-Alvarado, C. R.. *Chem.*, **2020**, *8*: 563470

⁹³ Solorio-Alvarado, C. R.; Ramadoss, V.; Gámez-Montaño, R.; Zapata-Morales, J. R.; Alonso-Castro, A. J. *J. Med. Chem.*, **2019**, *28*, 473–484.

⁹⁴ Girard, C.; Liu, S.; Cadepond, F.; Adams, D.; Lacroix, C.; Verleye, M.; Gillardin, J.-M.; Baulieu, E.-E.; Schumacher, M.; Schweizer-Groyer, G.. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2008**, *105*, 20505–20510.

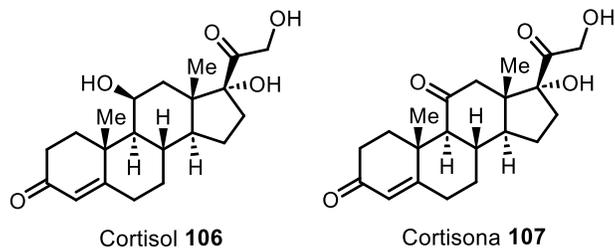


Figura 6. Glucocorticoides, antiinflamatorios esteroides.

En cuanto a los antiinflamatorios esteroides, estos son un grupo de fármacos con múltiples funciones en el organismo. Destaca su efecto antiinflamatorio por su actividad terapéutica dosis-dependiente. Se han descrito dos mecanismos de acción principales de estos fármacos esteroides. El primero corresponde a la inhibición de citocinas y quimiocinas, así como a la producción de moléculas de adhesión. El segundo mecanismo es el antagonismo de la acción de las citoquinas proinflamatorias, incluida la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral, al inhibir los factores de transcripción AP-1 y NF kB a través de varios mecanismos que varían según el tipo de célula. En algunas células, la inhibición se produce a través de interacciones proteicas directas, lo que disminuye la actividad transcripcional. En otras células, la inhibición se produce mediante la inducción de moléculas inhibitoras como la lipocortina-1 (inhibidor de la fosfolipasa A2 que bloquea la generación de eicosanoides y la inducción de la ciclooxigenasa-2). Es por estos mecanismos que los corticosteroides inhiben la vasodilatación y permeabilidad vascular, reduciendo la exudación plasmática, el eritema y la inflamación.⁹⁵

Por otro lado, los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroides (AINE), son un grupo de compuestos orgánicos, cuya acción farmacológica es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y actúan sobre la enzima ciclooxigenasa (COX).

Los AINE se clasifican según su estructura química en:

- i) Salicilatos: Ácido acetilsalicílico, ácido salicílico **108**.
- ii) Pirazolonas: Antipirina o fenazona y aminopirina **109**.
- iii) Paraminofenol: fenacetina **110**, paracetamol.
- iv) Indoles: Indometacina **111**, bencidamina, sulindaco (Figura 7).

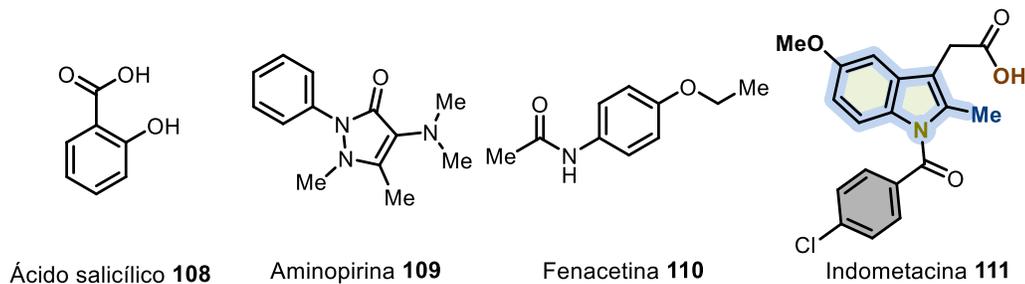


Figura 7. Ejemplos representativos de AINEs.

⁹⁵ Stone, S., Malanga, G. A., Capella, T., Pain Physician. 2021, 2:S233-S246.

Los AINEs son los medicamentos más vendidos en el mundo, se venden toneladas al año, por lo que se utilizan por prescripción médica o por automedicación. Hasta la fecha continúa la búsqueda del analgésico ideal con gran potencia y mínimos efectos secundarios como úlceras gástricas, aumento de los tiempos de coagulación, el síndrome nefrótico y otros se encuentran actualmente en investigación en varios laboratorios.⁹⁶ En cuanto a la síntesis de AINE, se sabe que Hipócrates prescribía, hace 3.500 años, extracto de corteza y hojas de sauce para tratar la fiebre y la inflamación. En 1899, se introdujo comercialmente el ácido acetilsalicílico, ya que se obtenía sintéticamente, en una forma más aceptable y con mejor sabor que el ácido salicílico, que a su vez provenía de la salicilina, ingrediente activo de la planta *Salix alba*. En 1961, el profesor inglés Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno, que se obtiene sintéticamente.⁹⁷

Los AINE clásicos inhiben las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2) de forma no selectiva. La distribución tisular diferencial de la COX-1 y la COX-2 proporciona una justificación para el desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 como agentes antiinflamatorios y analgésicos.⁹⁸ Los AINE actúan uniendo e inactivando la enzima ciclooxigenasa, esta es una enzima de gran importancia en la biosíntesis de prostaglandinas.⁹⁹ Existen dos isoenzimas ciclooxigenasa (COX) y se han desarrollado inhibidores selectivos de la COX-2 como el meloxicam, el salicilato y la nimesulida. Estos medicamentos son importantes para el tratamiento de pacientes con otras afecciones, como afecciones gastrointestinales o trastornos de la coagulación renal.¹⁸ Después de una lesión periférica, los niveles de prostaglandinas aumentan, tanto en el lugar de la lesión y en el sistema nervioso central (SNC). Los datos sugieren que los enantiómeros *R* y *S* de los AINE pueden actuar de manera diferente en la periferia que en la médula espinal.¹⁰⁰

Dado que los AINE inhiben la función normal de las prostaglandinas, los efectos secundarios adversos son predecibles: ulceración péptica, disminución de la homeostasis y disfunción renal. Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con AINE pueden tener prevalencia de úlceras gástricas o duodenales. Mientras que la isoenzima COX-1 está presente en la mucosa gástrica, las plaquetas, los riñones y el hígado, la isoenzima COX-2 es inducible y normalmente está presente en niveles más bajos en estos órganos. Las citocinas inflamatorias y otros factores como la isquemia y la hipoxia también aumentan la producción de COX-2. Aunque los inhibidores selectivos de la COX-2 han mostrado menos efectos secundarios gastrointestinales, otros posibles riesgos relevantes, como trastornos cardiovasculares, ataques cardíacos, coágulos sanguíneos y los accidentes cerebrovasculares pueden ser causados por AINE no selectivos, que además, en algunas circunstancias, no son evidentes beneficios renales significativos.¹⁰¹ Existen muy pocos informes sobre el uso de AINE en el diseño de inhibidores selectivos de la COX-2. Actualmente, sólo los diarilheterociclos como celecoxib **112** y rofecoxib **113** se comercializan como inhibidores de la COX-2 (Figura 8). La aspirina **9** y el flurbiprofeno

⁹⁶ Malgor, L. A., Valsecia, M. E., *Medical Pharmacology*. Vol 3. Pag 112–132.

⁹⁷ Oscanoa-Espinoza, T., Lizaraso-Soto, T., *Rev. Gastroenterol. Peru.* **2015**, *35*, 63–71.

⁹⁸ Kalgutkar, A. S.; Marnett, A. B.; Crews, B. C.; Rimmel, R. P.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2860–2870.

⁹⁹ Rusu, M.; Olea, M.; Rusu, D. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2000**, *24*, 19–24.

¹⁰⁰ Phillips, W. J.; Currier, B. L. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1998**, *17*, 409–413.

¹⁰¹ Charlier, C.; Michaux, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *38*, 645–659.

10 son los únicos ejemplos de compuestos que se han desarrollado con éxito como inhibidores selectivos de la COX-2 (Figura 8).

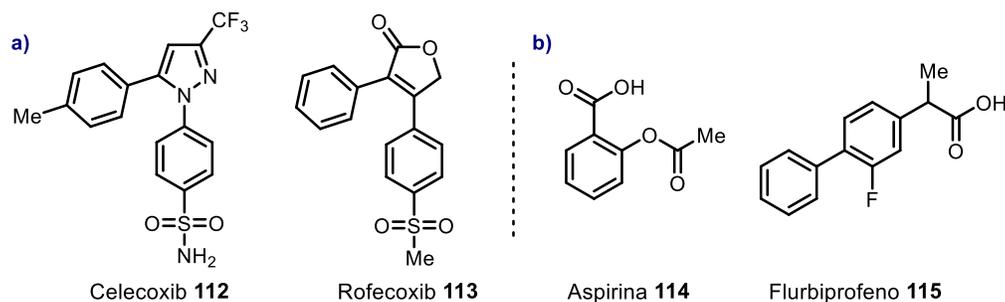
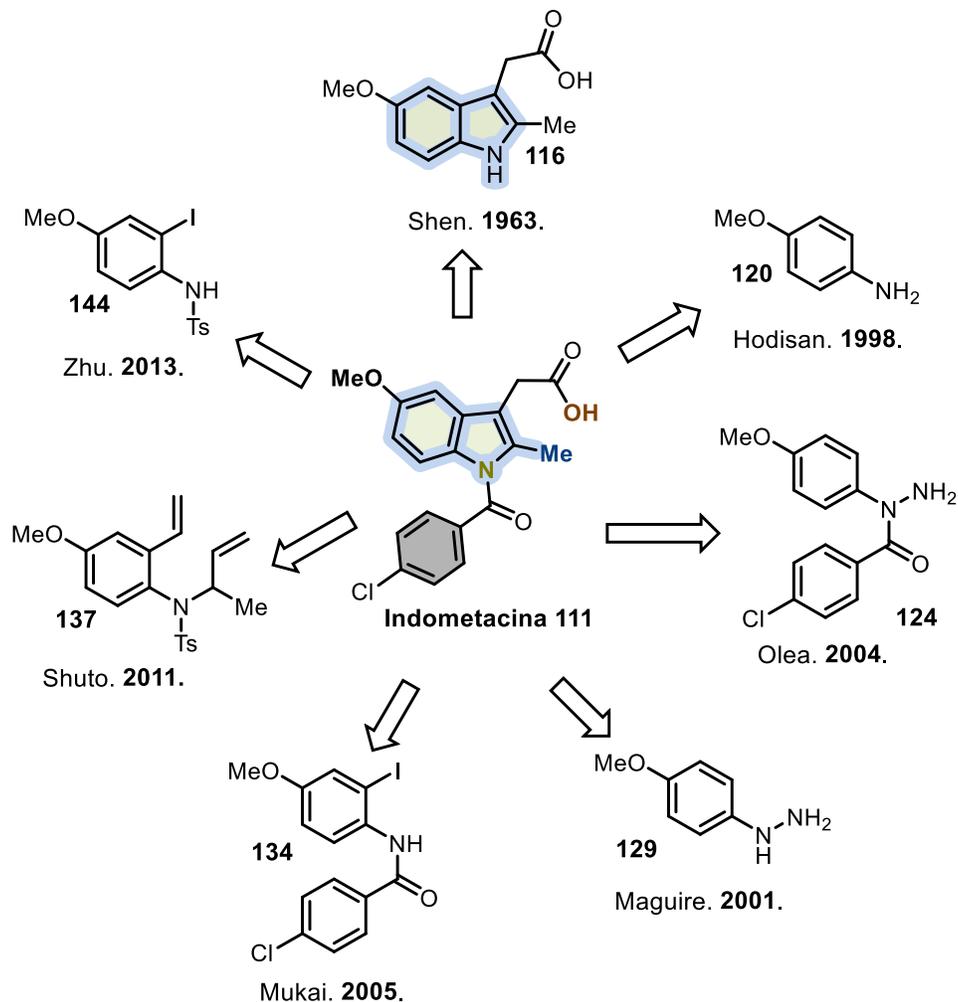


Figura 8. Inhibidores selectivos de la COX-2 a) heterocíclicos y b) no heterocíclicos.

En este contexto la indometacina **111** es un referente clave de compuestos AINE farmacológicamente activos. Considerando estos precedentes sobre los antiinflamatorios y analgésicos no esteroideos, este capítulo se centra específicamente en revisar las síntesis orgánicas más importantes descritas hasta el momento, así como las modificaciones estructurales llevadas a cabo en el núcleo de indometacina **111**. La discusión sobre otros aspectos, como la farmacocinética o farmacodinámica observada para los análogos de indometacina obtenidos y cuestiones detalladas sobre la actividad biológica observada, están fuera del alcance en este capítulo.

2.1.1. Rutas sintéticas de indometacina desarrolladas

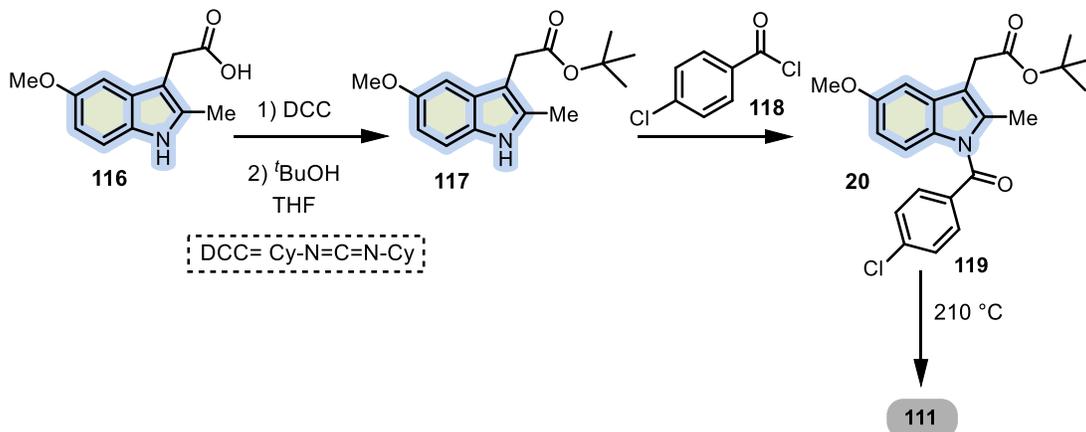
Gracias a las propiedades terapéuticas de la indometacina **111**, ha sido objeto de estudio por muchos grupos de investigación que han intentado la síntesis de este heterociclo. En primera instancia se revisan las estrategias más importantes desarrolladas durante los últimos 50 años, estas siete síntesis son de gran relevancia química (Esquema 18).



Esquema 18. Estrategia retrosintética para la síntesis de indometacina **111**.

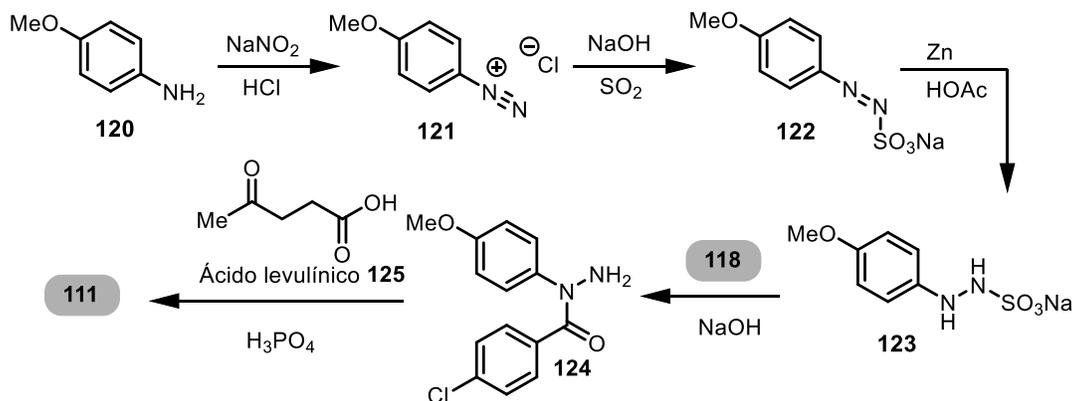
La primera síntesis de indometacina **111** fue publicada en 1963 por Shen.¹⁰² Esta síntesis comenzó con la formación de éster *tert*-butílico en el ácido 5-metoxi-2-metilindol-3-acético **116** disponible comercialmente, para acceder al correspondiente *tert*-butil-5-metoxi-2-metilindol-3-acetato **117**, utilizando diciclohexilcarbodiimida (DCC) y *tert*-butanol en tetrahidrofurano (THF). A esto le siguió la *N*-acilación en condiciones básicas con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** que proporcionó el compuesto inestable **119**. Este se sometió a pirólisis a 210 °C produciendo indometacina **111** (Esquema 19).

¹⁰² Shen, T. Y.; Windholz, T. B.; Rosegay, A.; Witzel, B. E.; Wilson, A. N.; Willett, J. D.; Holtz, W. J.; Ellis, R. L.; Matzuk, A. R.; Lucas, S.; Stammer, C. H.; Holly, F. W.; Sarett, L. H.; Risley, E. A.; Nuss, G. W.; Winter, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 488–489.



Esquema 19. Síntesis de indometacina **111** informada por Shen.

Años más tarde, en 1998, Hodişan¹⁰³ desarrolló la síntesis de indometacina **111** mediante la construcción del fragmento heterocíclico. Aquí, la estrategia de síntesis de indol de Fisher¹⁰⁴ se utilizó en una etapa posterior en lugar de la funcionalización del núcleo de indol. La sal de diazonio **121** se obtuvo mediante diazotización de *p*-anisidina **120** con nitrito de sodio en ácido clorhídrico que luego se transformó en diazenosulfonato **122** con dióxido de azufre en condiciones básicas. La siguiente reducción con zinc en ácido acético (HOAc) formó el sulfonato de hidrazina **123**. La acilación con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** con desulfonación concomitante dio lugar al compuesto **124**. A continuación, la reacción con el ácido levulínico **24** proporcionó la indometacina **6** deseada mediante indolización de Fisher (Esquema 20).



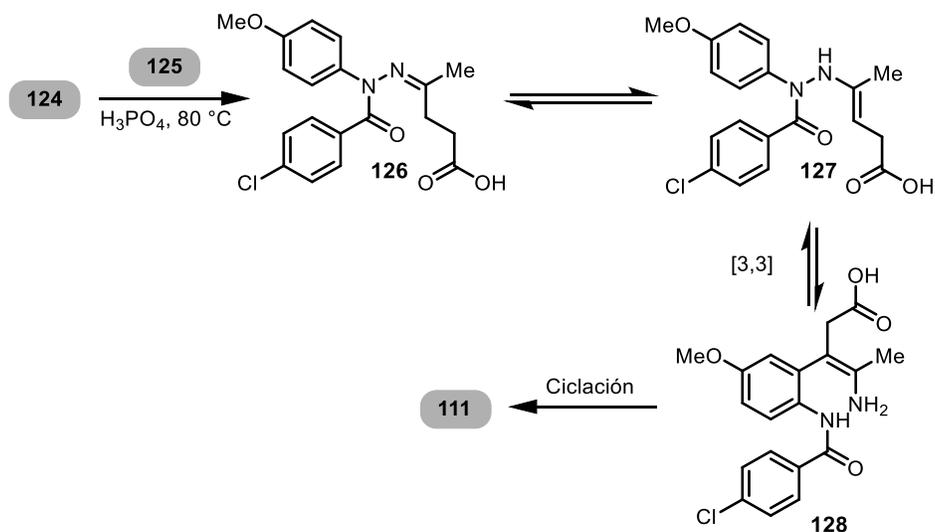
Esquema 20. Síntesis de indometacina **111** desarrollada por Hodişan.

El siguiente trabajo fue descrito en 2000 por Olea.²³ Olea informa sobre un estudio cinético sobre la síntesis de indometacina considerando el intermediario de Hodişan **124** como el componente clave. Esta estrategia implica la condensación de la acilhidrazina **124** con el ácido levulínico **125**. La imina **126** formada está en equilibrio con la enamina **127**, que puede sufrir una transposición

¹⁰³ Rusu, D.; Cimpoi, C.; Hodişan, T. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1998**, *17*, 409–413.

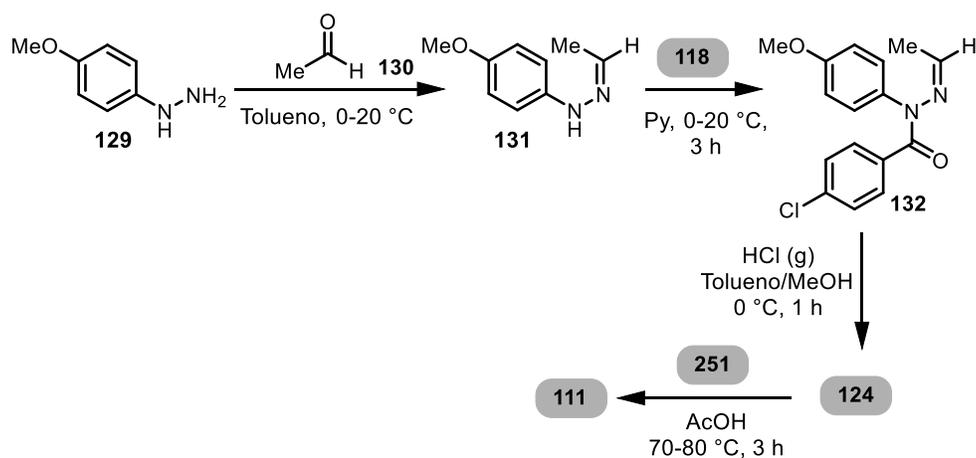
¹⁰⁴ Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2241–2245

sigmatrópica [3,3] para formar el compuesto **128** que finalmente se cicla para producir la indometacina **111**. La velocidad constante de la reacción se determinó asumiendo que la etapa de ciclación es el paso limitante. Esta hipótesis fue posteriormente respaldada y confirmada por estudios computacionales (Esquema 21).



Esquema 21. Intermedios en la síntesis de indometacina **111** por Olea.

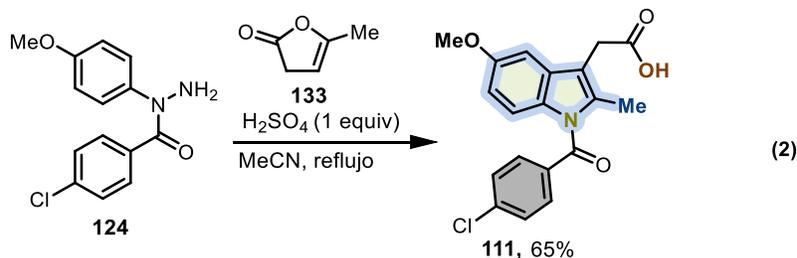
Maguire¹⁰⁵ informó en 2001 sobre otra ruta conceptualmente similar que favoreció la ciclación tardía. En esta propuesta, el material de partida fue *p*-metoxifenilhidrazina **129** que se transformó en hidrazona **131** con acetaldehído **130** en tolueno. La acilación de **131** con **118** produjo el compuesto **132** que después del tratamiento con cloruro de hidrógeno gaseoso produjo la correspondiente hidrazina **124** que experimentó condensación/ciclación con ácido levulínico **125** para producir la indometacina **111** (Esquema 22).



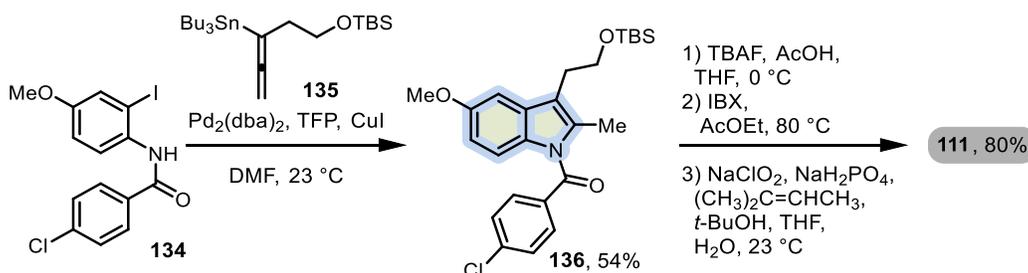
Esquema 22. Síntesis de indometacina **111** por Maguire.

¹⁰⁵ Maguire, A. R.; Plunkett, S. J.; Papot, S.; Clynes, M.; O'Connor, R.; Touhey, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 745–762

La acilhidrazina **124** disponible comercialmente también fue el material de partida para la breve y corta síntesis propuesta por Campos en 2004.¹⁰⁶ En lugar de ácido levulínico **125**, promovieron la condensación con α -angelica lactona **133** produciendo en un solo paso indometacina **111** con un rendimiento del 65% (Ec. 2).



En una estrategia diferente a la clásica síntesis de indol de Fischer, Mukai y Takashi informaron en 2005 sobre la síntesis de indometacina que implicaba una reacción de Stille.¹⁰⁷ Este acoplamiento cruzado se llevó a cabo mezclando *N*-acil-2-yodoanilina **134** y el compuesto organoestaño **135** en dimetilformamida (DMF). De tal manera, la catálisis de paladio condujo a la formación del núcleo de indol funcionalizado **136** con un modesto rendimiento del 54%. La siguiente desprotección del éter silílico seguida de oxidación produjo indometacina **111** con un buen rendimiento del 80% (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de indometacina **111** mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por paladio.

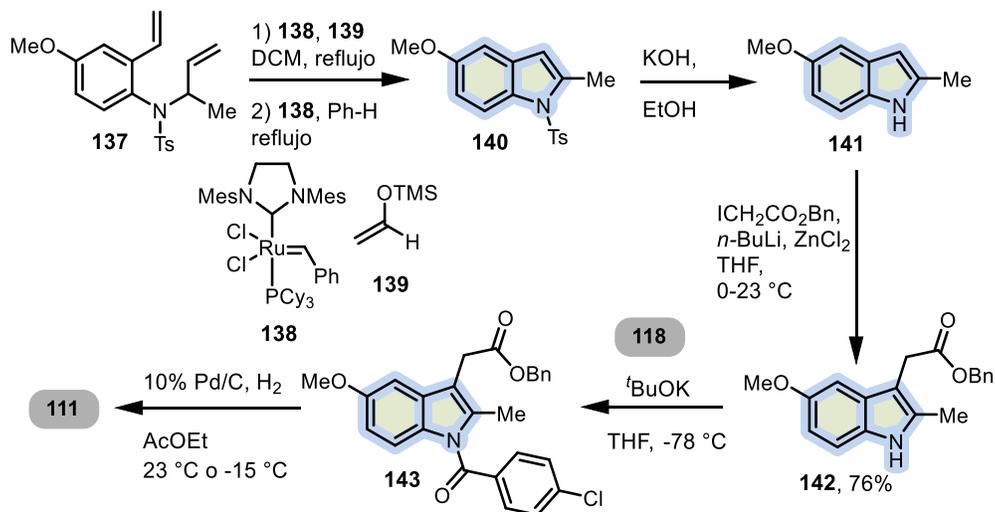
Otro enfoque elegante en la construcción de la fracción indol de la indometacina provino de Shuto en 2011.^{108,109} La *N*-alil-*N*-toluenosulfonil-2-vinilanilina **137** se sometió a metátesis de alquenos en presencia del catalizador de Grubbs **138** y silil enol-éter **139**, para producir *N*-tosil indol **140**. Luego, se obtiene el indol **141** eliminando el grupo de tosilo en medio básico. La siguiente alquilación en la posición C-3 del indol usando un derivado organozinc generado por intercambio metal-halógeno, a partir de éster bencílico del ácido α -yodoacético y *n*-BuLi con adición concomitante de cloruro de zinc; produjo el compuesto **142** con un rendimiento del 76%. La *N*-acilación posterior con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** produjo el intermedio benciloxi **143**. La desprotección final del éster bencílico produjo la indometacina **111** (Esquema 24).

¹⁰⁶ Campos, K. R.; Woo, J. C. S.; Lee, S.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 79–82.

¹⁰⁷ Mukai, C.; Takahashi, Y. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5793–5796.

¹⁰⁸ Arisawa, M.; Kasaya, Y.; Obata, T.; Sasaki, T.; Ito, M.; Abe, H.; Ito, Y.; Yamano, A.; Shuto, S. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 353–357.

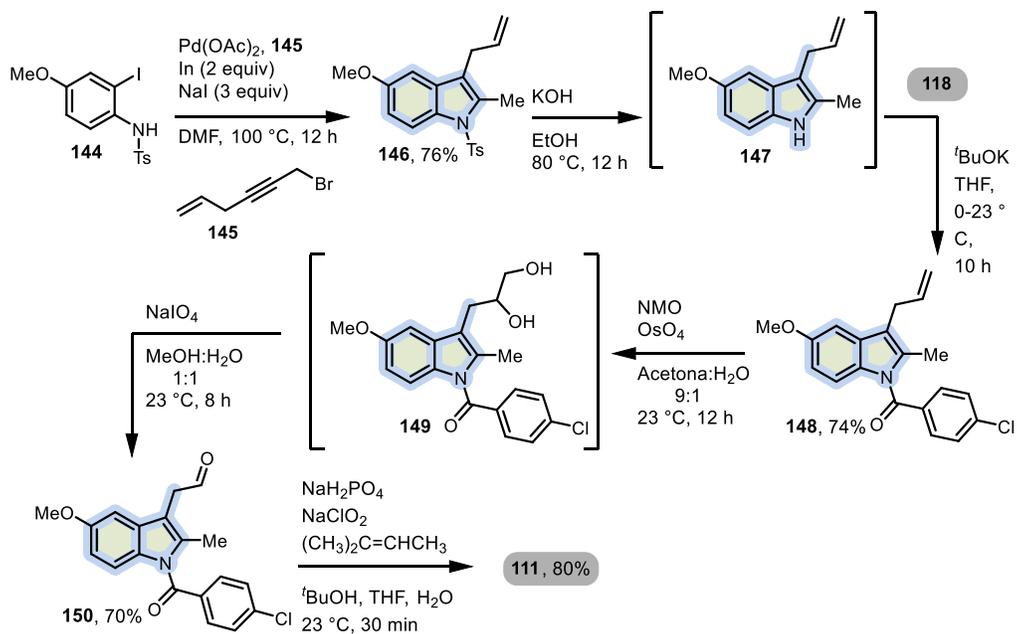
¹⁰⁹ Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, J. *Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4255–4261.



Esquema 24. Metodología de Shuto para acceder a la indometacina **111** y análogos.

El siguiente trabajo fue en 2013, sin duda, inspirado en el enfoque de Mukai y Takashi.^{32,33} En este desarrollo, Zhu y Ma llevaron a cabo la síntesis de indometacina **111** considerando la construcción del núcleo de indol como principal estrategia sintética.¹¹⁰ La propuesta empleó bromuro de propargilo **145** que formó *in situ* el correspondiente aleno. Este sufre una olefinación catalizada por paladio y la ciclación concomitante con *N*-tosil-2-yodoanilina **144** proporcionando el indol **145** con un rendimiento del 76%. La siguiente eliminación del grupo tosilo tiene lugar en un tratamiento básico para obtener **147** que se *N*-acila consecutivamente con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** dando lugar a **148** con un rendimiento del 74%. A continuación, la formación del 1,2-diol usando OsO_4 condujo a la formación de **149** que se somete a escisión oxidativa para obtener el aldehído **150**. La oxidación final a ácido carboxílico usando clorito de sodio produce la indometacina **111** esperada con un rendimiento del 78% (Esquema 25).

¹¹⁰ Zhu, C.; Ma, S. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2782–2785.



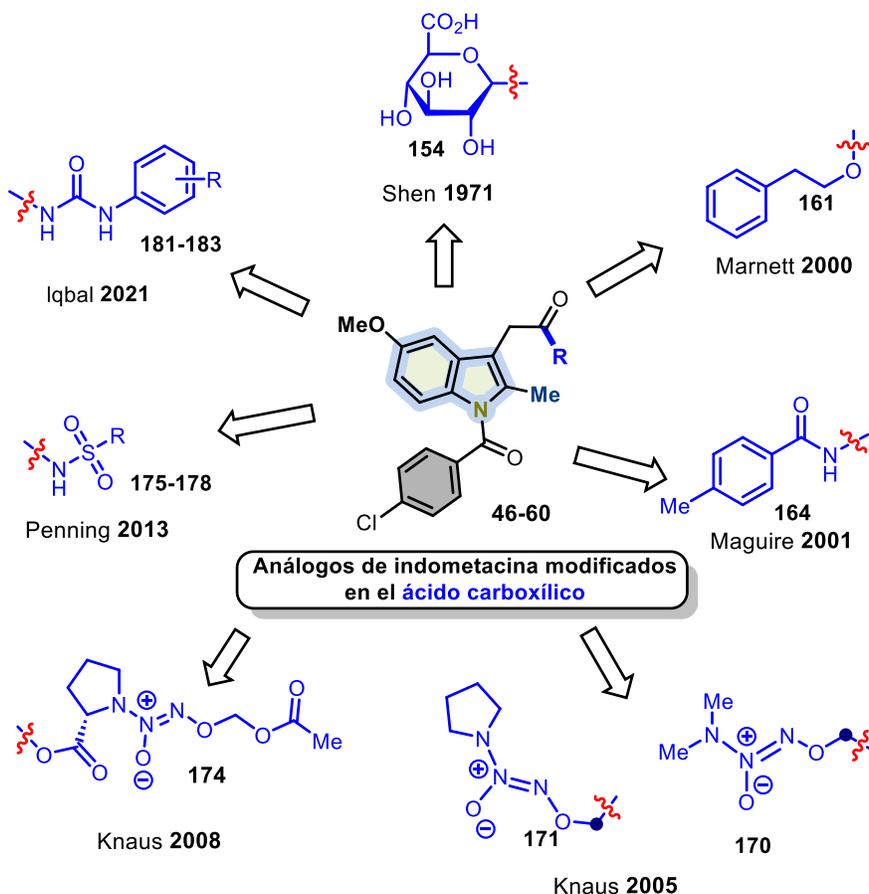
Esquema 25. Ruta sintética de la indometacina **111**, desarrollada por Zhu y Ma.

2.1.2. Síntesis de análogos de la indometacina.

Como fármaco antiinflamatorio no esteroideo, la indometacina ha sido objeto de numerosos estudios donde explorar la síntesis, introduciendo otros sustituyentes y modificando la estructura global modulando su impedimento estérico y/o su rigidez. En esta sección se revisan los diferentes sitios que han sido el objeto de dichas modificaciones.

2.1.3. Modificaciones del grupo carboxilo de la indometacina

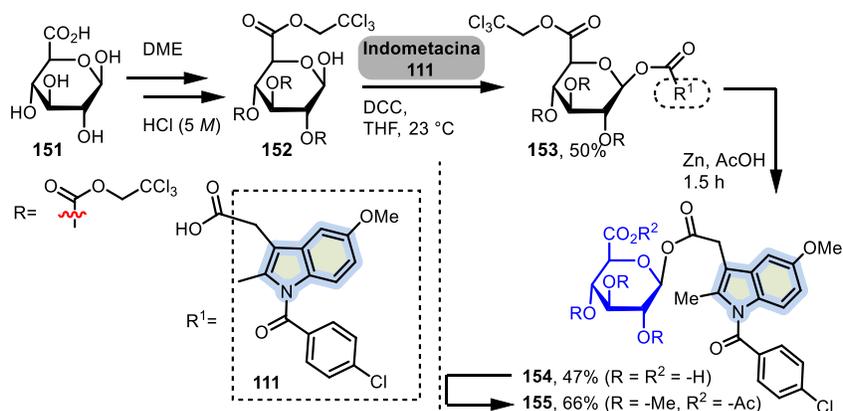
Debido a que el grupo carboxílico se transforma fácilmente en otros grupos funcionales, se han realizado muchos intentos para obtener ésteres, amidas y otros compuestos más complejos (Esquema 26).



Esquema 26. Modificaciones informadas de la fracción de ácido carboxílico en la indometacina **111**.

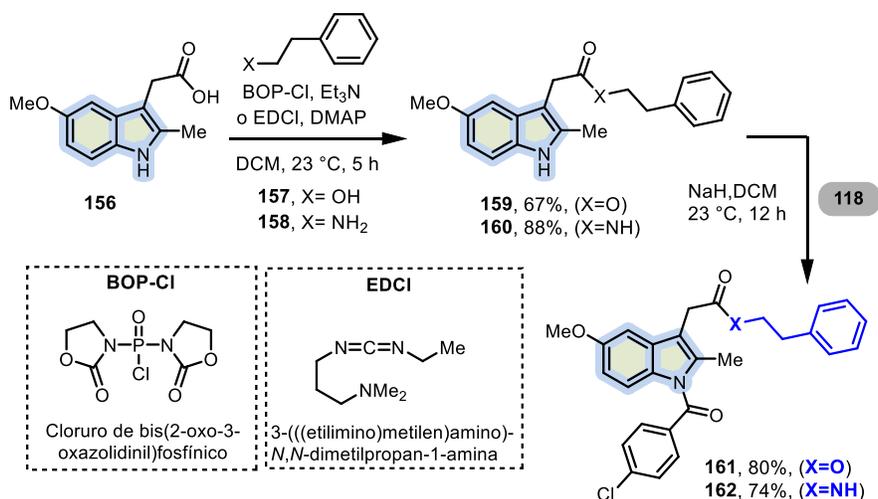
En 1971, Bugianesi y Shen informaron sobre la preparación de derivados de indometacina **154** y **155** a partir de ácido β -D-glucosilurónico.¹¹¹ Para esta síntesis, la protección de los grupos hidroxilo en la fracción de azúcar con un grupo adecuado que pudiera eliminarse en condiciones suaves fue clave para lograr el objetivo deseado. En consecuencia, se eligió 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Trot) por su labilidad para ser escindido con polvo de zinc en ácido acético. Así, a partir de la piranosa **151**, la protección con Trot en medio ácido dio lugar a **152**. La siguiente esterificación usando indometacina **111** condujo a la formación de **153** con un modesto rendimiento del 50%. Luego, la escisión de Trot usando zinc en medio ácido formó uno de los derivados objetivo de la indometacina **154**. Este se esterificó y acetiló para acceder al derivado correspondiente **155**. Los ácidos β -glucosilurónicos están especialmente involucrados en la vía metabólica de la desintoxicación de fármacos, por lo tanto haciendo de estos derivados un tema interesante para estudios sobre el metabolismo de los fármacos (Esquema 27).

¹¹¹ Bugianesi, R.; Shen, T. Y. *Carbohydr. Res.*, **1971**, *19*, 179–187.



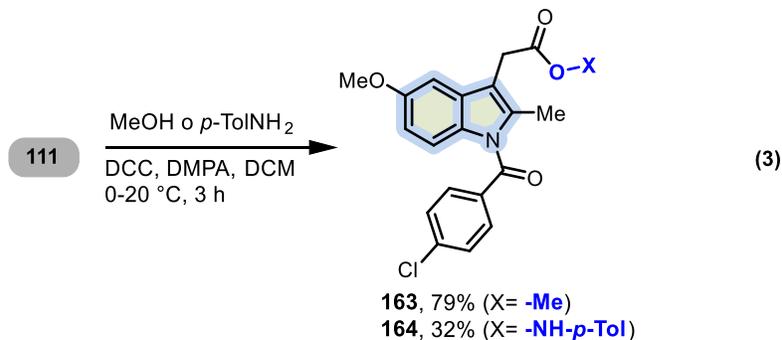
Esquema 27. Ruta sintética para la preparación de ácido I-O-indometacina-β-D glucosilurónico.

En 2000, Marnett⁹⁸ desarrolló una ruta sintética corta para acceder al derivado de éster de indometacina **161** y a la amida **162**. En esta ruta, se utilizaron como materiales de partida alcohol fenílico **157** y fenetilamina **158**. De tal manera, el ácido 5-metoxi-2-metilindol-3-acético **156** disponible comercialmente experimentó una reacción de acoplamiento con BOPCl y EDCI para obtener el correspondiente éster **159** y amida **160** con un rendimiento del 67% y 88% respectivamente. La siguiente N-acilación con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** produjo el éster **161** y la amida **162** esperados con buenos rendimientos, 80% y 74% respectivamente (Esquema 28).

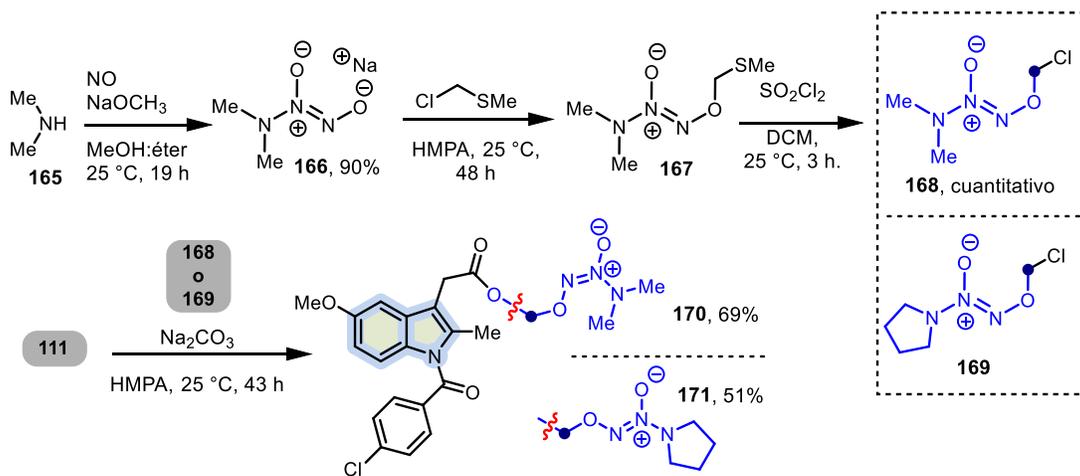


Esquema 28. Derivados de indometacina sintetizados por Marnett.

Interesado en la citotoxicidad de la indometacina como agente anticancerígeno, Maguire sintetizó en 2001 un par de análogos. Que potencialmente podrían tener una actividad mejorada con respecto a sus padres en la evaluación como moduladores de la actividad MRP. En esta ruta de un solo paso, la esterificación directa así como la amidación de la indometacina **111** con metanol como así como tosilamina en presencia de DCC y DMAP, dieron lugar a los correspondientes derivados **163** y **164** con 79% y 32% de rendimiento respectivamente (Ec. 3).



En 2005, Knaus sintetizó otros dos análogos de la indometacina.¹¹² Se preparó O²-clorometil-1-(*N,N*-dimetilamino)dia-zen-1-*io*-1,2-diolato **168** a partir de la dimetilamina **165** en una sencilla secuencia de tres pasos. La reacción inicial de **165** con NO en presencia de metóxido de sodio formó **166** con un buen rendimiento del 90%. La siguiente reacción con clorometiltiometiléter dio **167** que, en presencia de cloruro de sulfuro, se convirtió cuantitativamente en el electrófilo **168**. De manera similar se obtuvo el compuesto **169** partiendo de pirrolidina. A continuación, ambos electrófilos reaccionaron con la indometacina **111** para producir los compuestos **170** y **171** que se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos. El propósito de este estudio fue probar la inhibición de la enzima COX de estos derivados (Esquema 29).



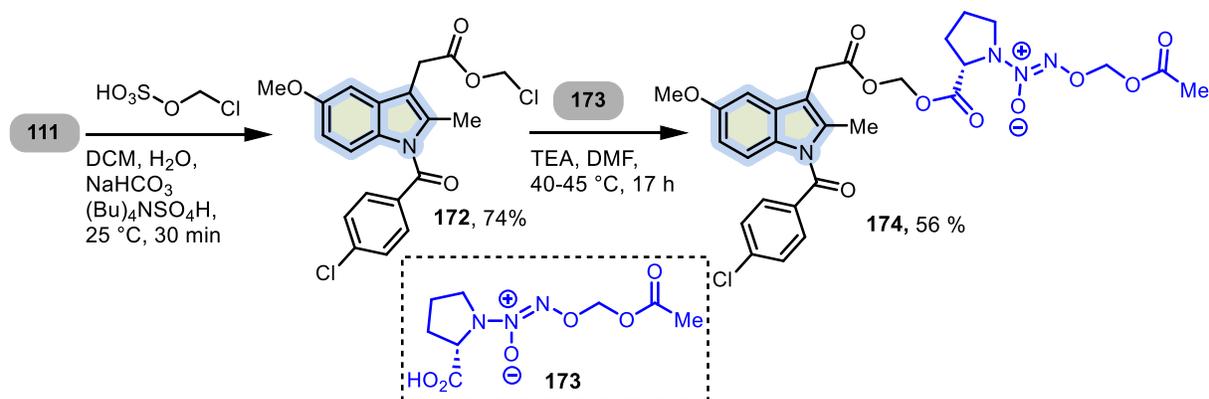
Esquema 29. Modificación de la estructura de la indometacina **111** por Knaus.

Como parte de su investigación en curso, Knaus informó en 2008 la síntesis del diolato de indometacina-prolina-diazenio **174**.¹¹³ Este es un compuesto similar que contiene un conector de prolina. La reacción inicial de la indometacina **111** con sulfato de clorometilo produjo éter de clorometilindometacina **172** con un rendimiento del 74%. A continuación, la condensación con O²-(acetoximetil)-1-[2-(hidroxicarbonil)-pirrolidin-1-*il*]diazen-1-*io*-1,2-diolato **173** proporcionó el profármaco éster **174** con un rendimiento del 56 %. Este es un trabajo similar al descrito anteriormente por este

¹¹² Velázquez, C.; Praveen Rao, P. N.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4061–4067.

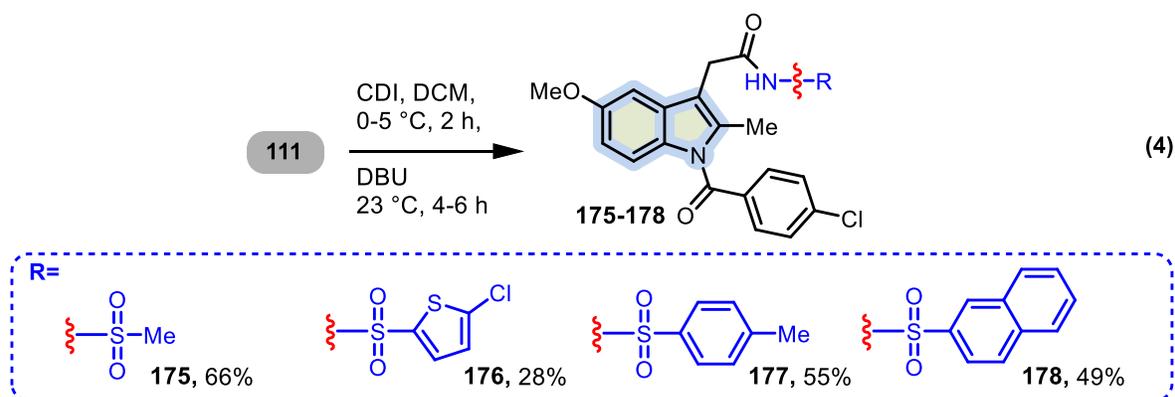
¹¹³ Velázquez, C. A.; Chen, Q.-H.; Citro, M. L.; Keefer, L. K.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1954–1961.

grupo, sin embargo, la característica clave a resaltar es el vínculo de prolina entre el núcleo de indometacina y el fragmento de diolato-diazenio. También se descubrió que los análogos de la indometacina eran activos en la inhibición de AKR1C3, una enzima asociada con el cáncer de próstata (Esquema 30).



Esquema 30. Modificación del núcleo de indometacina **111** en el ácido carboxílico que contiene un conector de prolina desarrollado por Knaus

Para evaluar su idoneidad como agentes potenciales, Penning informó en 2013 de la síntesis de varios derivados que implicó la introducción de un grupo isostérico en la fracción de ácido carboxílico.¹¹⁴ La ruta sintética se basó en la indolización de Fischer para obtener indometacina **11**. Entre otros derivados relevantes, se obtuvieron varias amidas **175-178** mediante derivatización en el fragmento de ácido carboxílico. La ruta para la obtención de diferentes clases de análogos consiste en la formación de enlaces peptídicos con diferentes sulfonamidas e indometacina **111** utilizando DCI y DBU como bases (Ec. 4).

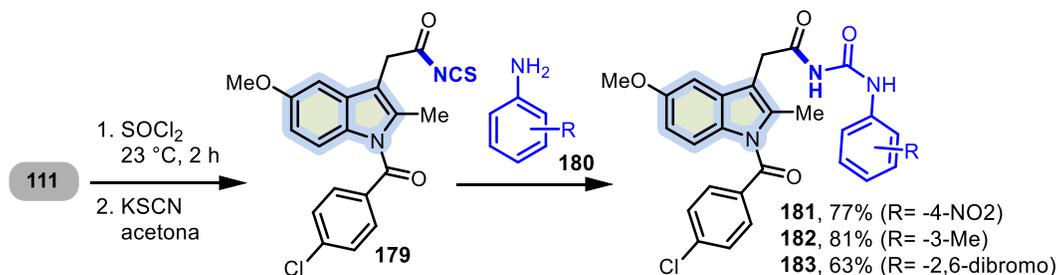


La última modificación relevante en la fracción de ácido carboxílico llegó en 2021 por Iqbal.¹¹⁵ En este trabajo, el uso de ariltiureas unido al grupo carbonilo del ácido carboxílico en la indometacina,

¹¹⁴ Liedtke, A. J.; Adeniji, A. O.; Chen, M.; Byrns, M. C.; Jin, Y.; Christianson, D. W.; Marnett, L. J.; Penning, T. M. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2429–2446.

¹¹⁵ Bano, S.; Shabir, G.; Saeed, A.; Ul-Hamid, A.; Alharthy, R. D.; Iqbal, J. *Bioorg. Chem.*, **2021**, *116*:105378.

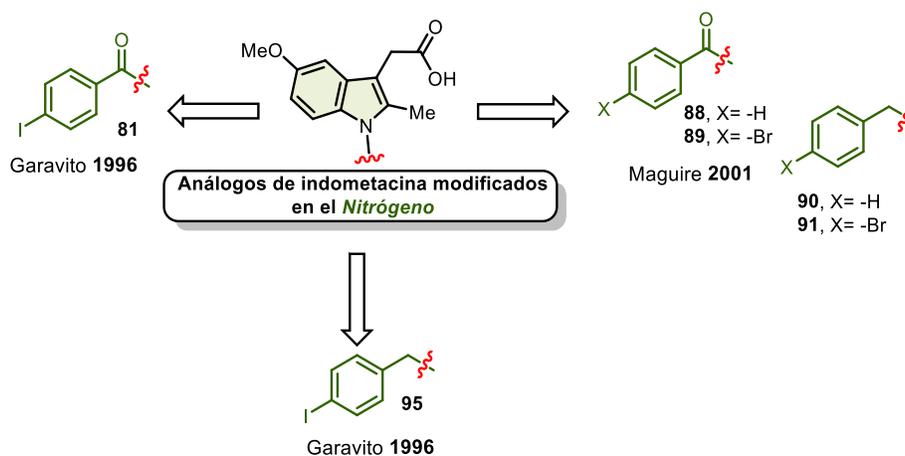
permitió la síntesis de diferentes derivados **181-183**. Estos derivados de indometacina funcionalizados fueron probados como agonistas del receptor purinérgico P2Y. Las rutas sintéticas para acceder a estos compuestos se describe a continuación. La síntesis comenzó con la formación de cloruro de acilo en indometacina **111** seguida de la adición de tiocianato para obtener el derivado **180**. La posterior adición de diferentes anilinas **180** produjo los derivados de tiourea de la indometacina **181-183** en 63-77% (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de derivados de ariltiourea de indometacina modificados en el grupo ácido carboxílico.

2.1.4. Modificaciones en el fragmento *N*-acilo de indometacina

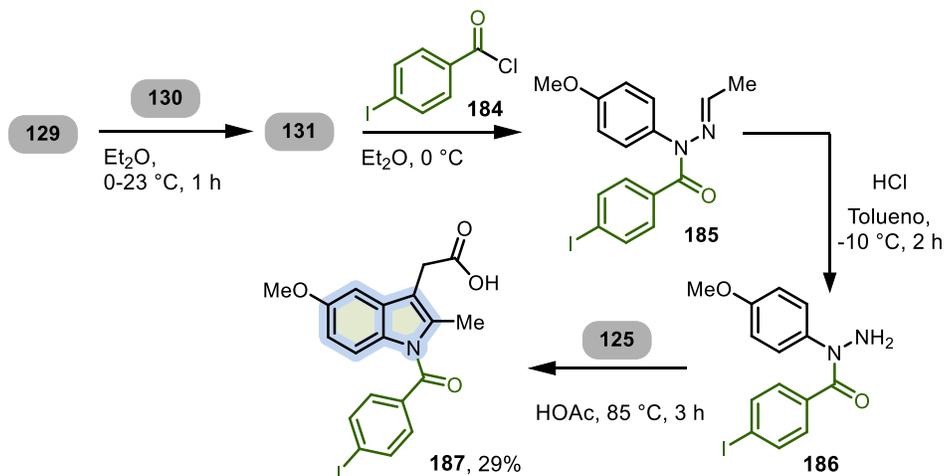
Otro sitio de interés sintético en la indometacina **111** es el acilo unido al átomo de nitrógeno del núcleo del indol. El esquema 32 muestra diferentes modificaciones ya reportadas.



Esquema 32. Síntesis informada de análogos de indometacina que contienen diferentes grupos *N*-acilo o bencilo.

En este sentido, una de las primeras modificaciones en el grupo *N*-acilo de la indometacina fue descrita por Garavito y reportada en 1996 mediante la introducción de un átomo de yodo en lugar de cloro. Este grupo informó sobre la preparación del ácido 1-(4-yodobenzoil)-5-metoxi-2metilindol-3-

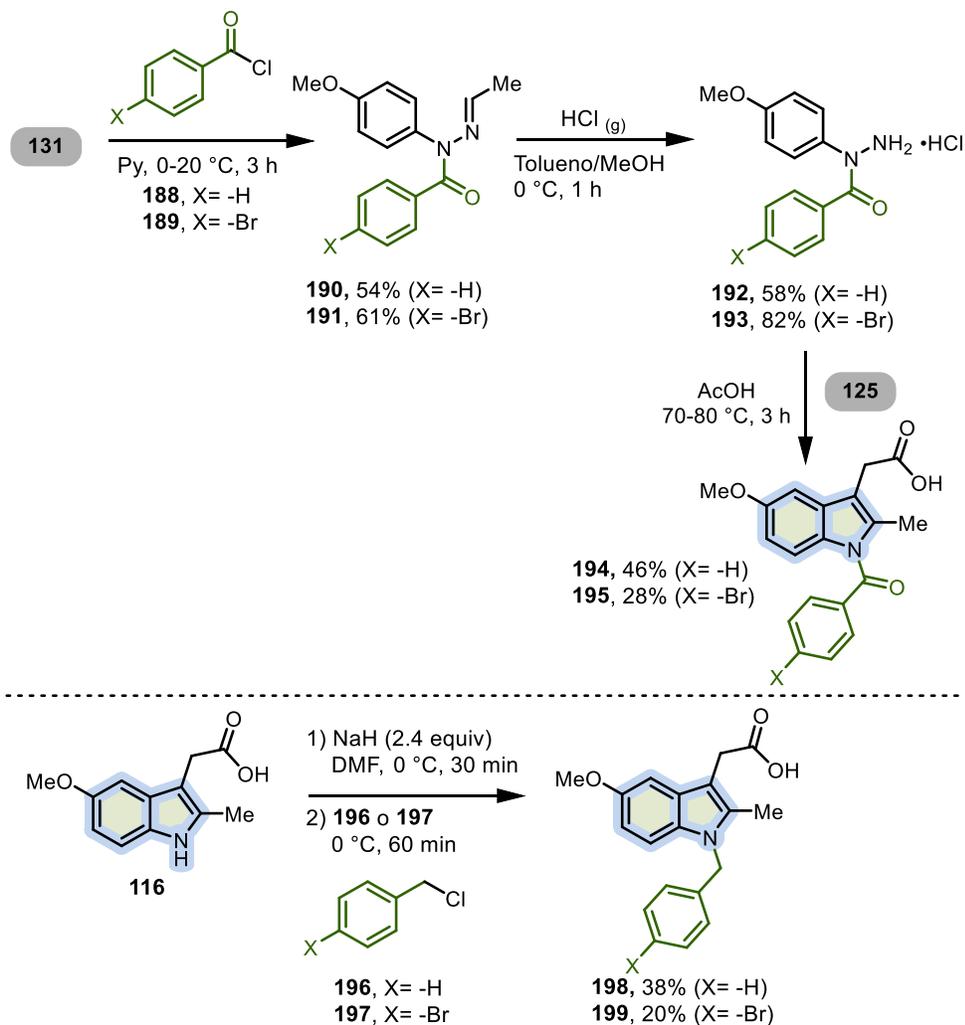
acético **184**.¹¹⁶ La síntesis comenzó con la condensación de *p*-metoxifenilhidrazina **129** con acetaldehído **130** en dietiléter para producir hidrazona **131** que luego se *N*-aciló con cloruro de *p*-yodobenzoilo **184** para producir benzohidrazida **185**. La hidrólisis ácida de **185** produjo **186**. Luego, bajo las condiciones de la síntesis del indol de Fisher con el ácido levulínico **125** y **186** dieron como resultado el derivado de indometacina **187**, que se aisló con un rendimiento global de 29% (Esquema 33).



Esquema 33. Síntesis de un análogo de indometacina que contiene yodo átomo en el arilo del fragmento *N*-acilo **187** de la indometacina.

En 2001, Maguire utilizó el mismo enfoque para preparar análogos de estos que llevan un grupo benzoilo o 4-bromobenzoilo como sustituyente en el grupo *N*-acilo de la indometacina.²⁹ La ruta sintética comenzó por la acilación de **131** con cloruros de benzoilo **188** y **189** para obtener los intermedios **190** y **191** con modesto rendimiento del 54% y 61%. La siguiente hidrólisis en ácido medio dio lugar a las benzohidrazidas **192** y **193** con un 58% y 82% de rendimiento. La finalización de la estrategia se produjo mediante la síntesis de indol de Fisher con ácido levulínico para obtener los derivados deseados **194** y **195** con 46% y 28% de rendimiento respectivamente. También propusieron cambiar el patrón de sustitución de un grupo acilo a uno bencilo. De ese modo, ellos comenzaron a partir del ácido 5-metoxiindol-3-acético **116**. La bencilación se logró por desprotonación con un exceso de sodio hidruro seguido de reacción con cloruro de bencilo **196** o 4-cloruro de bromobencilo **197** para obtener el *N*-bencilado esperado análogos de indometacina **198** y **199** con bajos rendimientos. Desafortunadamente, estos compuestos no eran activos frente a la COX-2. (Esquema 34)

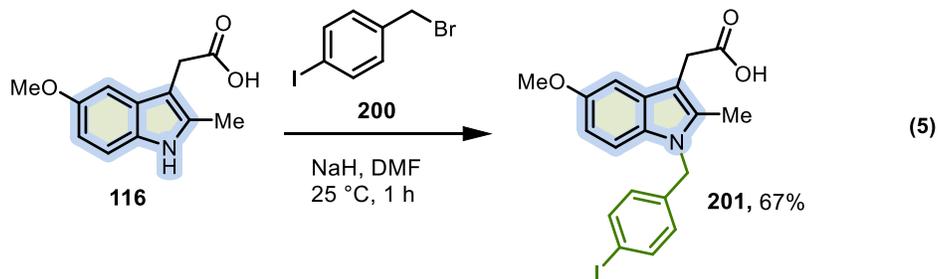
¹¹⁶ Loll, P. J.; Picot, D.; Ekabo, O.; Garavito, R. M. *Biochemistry.*, **1996**, *35*, 7330– 7340.



Esquema 34. Ruta de Maguire para la síntesis de derivados de indometacina modificada en el grupo *N*-acilo.

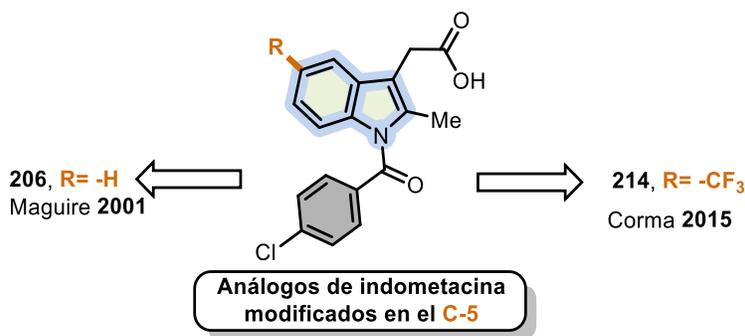
Inspirándose en el trabajo de Maguire sobre análogos *N*-bencilados, en 2009 Marnett desarrolló una ruta sintética para la preparación del análogo de indometacina yodado **200**.¹¹⁷ Este compuesto se obtuvo de manera similar usando bromuro de 4-yodobencilo **201** en una reacción directa en el átomo de nitrógeno del núcleo de indol **116** usando hidruro de sodio en DMF, así fue reportado este análogo era un inhibidor selectivo de la COX-2 (Ec. 5).

¹¹⁷ Uddin, Md. J.; Crews, B. C.; Blobaum, A. L.; Kingsley, P. J.; Ghebreselasie, K.; Saleh, S. S.; Clanton, J. A.; Baldwin, R. M.; Marnett, L. J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2009**, 52, 387–393., 2009, 52, 387–393.



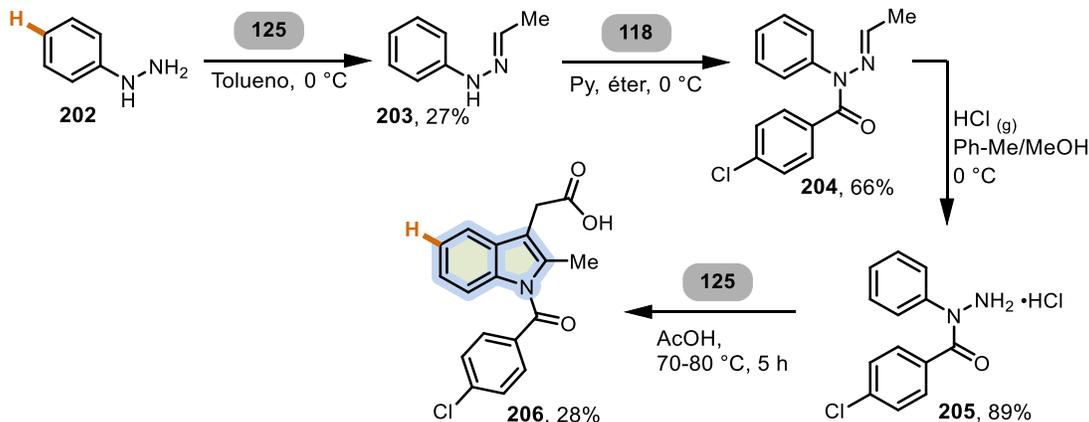
2.1.5. Modificación de la Posición C-5 del Indol

La posición C-5 de la indometacina **111**, que contiene un grupo metoxilo, fue otro sitio de interés, modificado sintéticamente por algunos grupos de investigación. Seleccionando estratégicamente los materiales de partida, también fue posible reemplazar este grupo metoxilo (Esquema 35).



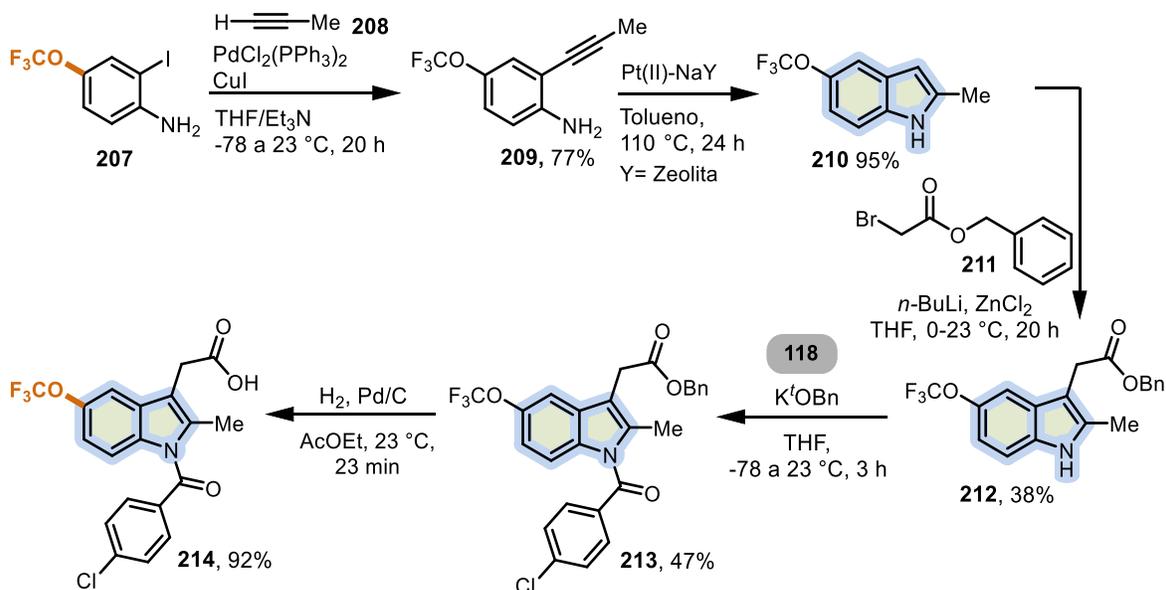
Esquema 35. Modificaciones en la posición C-5 del indol de la indometacina **111**.

En consecuencia, una de las modificaciones más lógicas en el C-5 de la indometacina **111** es la sustitución completa de este grupo por un átomo de hidrógeno. Una vez más en el trabajo descrito por Maguire en 2001, se propuso la síntesis de un análogo de la indometacina sin sustituyente en el anillo fenilo del indol.²⁹ Por lo tanto, en lugar de partir de *p*-metoxifenilhidrazina, simplemente partieron de fenilhidrazina **202** y siguieron la misma ruta descrita anteriormente en este capítulo de tesis (ver esquema 21). La ruta comenzó con la reacción de **202** con acetaldehído **130** para obtener hidrazona **203** con un bajo rendimiento del 27%. La siguiente acilación usando cloruro de 4-clorobenzoylo **119** condujo a la formación de **204** con un rendimiento del 66%. La hidrólisis posterior de **204** dio lugar al clorhidrato de benzohidrazida **205**. La síntesis final del indol de Fisher produjo el análogo **206** con un rendimiento del 28% (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis de derivados de indometacina a partir de fenilhidrazina **202**.

Otra modificación significativa en el C-5 de la indometacina en la que se introdujo un grupo trifluorometoxi se produjo en 2015 por parte de Corma.¹¹⁸ En este documento se presenta un enfoque elegante para la síntesis del núcleo de indol mediante una hidroaminación intramolecular catalizada por platino. El primer paso de la síntesis implicó una alquilación de Sonogashira de yodoanilina **207** con alquino **208** para dar 2-alquililanilina **209** con un rendimiento del 77%. La hidroaminación intramolecular catalizada por Pt(II)-NaY en tolueno formó el correspondiente indol **210** con un rendimiento del 95%. La siguiente reacción con el 2-bromoéster **211** en presencia de ZnCl₂ dio lugar al 3-indoléster **212** que se sometió a una *N*-acilación con cloruro de 4-clorobenzoilo **118** para obtener **213** con un rendimiento del 47%. La hidrogenación final para eliminar el grupo bencilo en el resto éster dio el correspondiente análogo de indometacina **214** que lleva un sustituyente trifluorometoxi en la posición C-5 del indol (Esquema 37).

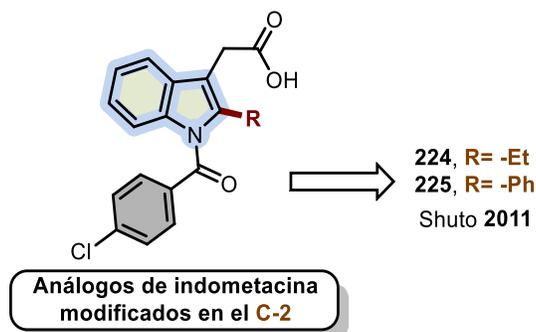


Esquema 37. Síntesis de análogos de indometacina con el grupo trifluorometoxi en C-5.

¹¹⁸ Rubio-Marqués, P.; Rivero-Crespo, M. A.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 11832–11837.

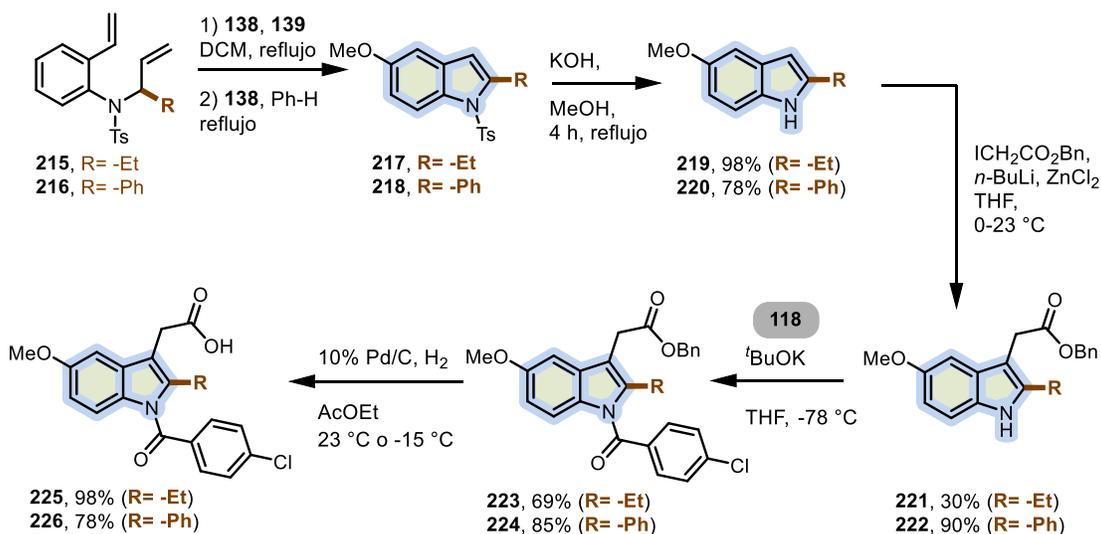
2.1.6. Modificación de la Posición C-2 del Indol

La posición C-2 de la indometacina **111**, que contiene un grupo metilo, estuvo sujeta a pocas modificaciones sintéticas. Se introdujeron principalmente otros grupos alquilo y arilo en lugar del sustituyente metilo (Esquema 38).



Esquema 38. Modificaciones relevantes en la posición C-2 del indol.

Otra modificación de la estructura de la indometacina **111** fue llevada a cabo por Shuto en 2011.^{32,33} Las vinilanilinas **215** y **216** en presencia del catalizador de Grubbs **138** y el silil enol-éter **139**, dieron los *N*-tosil indoles **217** y **218**. Luego se obtuvieron los compuestos **219** y **220** mediante desprotección del grupo tosilo en medio básico fuerte. La siguiente alquilación del indol formado se llevó a cabo utilizando el derivado organozinc. Esto se generó mediante intercambio de metal-halógeno a partir de éster bencílico del ácido α -yodoacético y *n*-BuLi con la adición concomitante de cloruro de zinc, dando lugar a los compuestos **221** y **222** con un rendimiento del 30% y 90%, respectivamente. La siguiente *N*-acilación con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** produjo los intermedios **223** y **224** con buenos rendimientos. La desprotección definitiva de los ésteres bencílicos produjo los análogos **223** y **226** con excelentes rendimientos (Esquema 39).

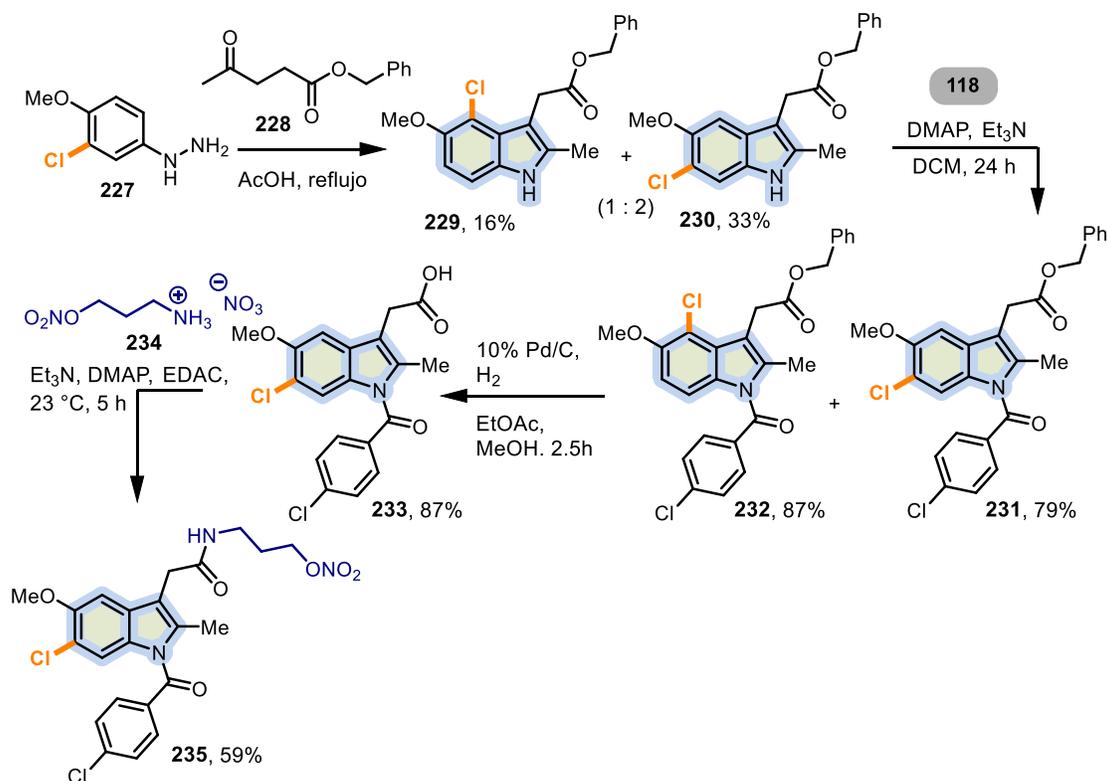


Esquema 39. Síntesis de derivados de indometacina modificados en C-2 por Shuto.

2.1.7. Otros análogos de la indometacina

Finalmente, se discuten aquellas estrategias sintéticas que involucran diferentes análogos de indometacina. Dichas modificaciones no entran en la clasificación anterior, por lo que en esta tesis se dedica este apartado para dichos trabajos. En comparación con las estrategias antes discutidas, los siguientes trabajos han producido síntesis de análogos que modifican múltiples grupos funcionales.

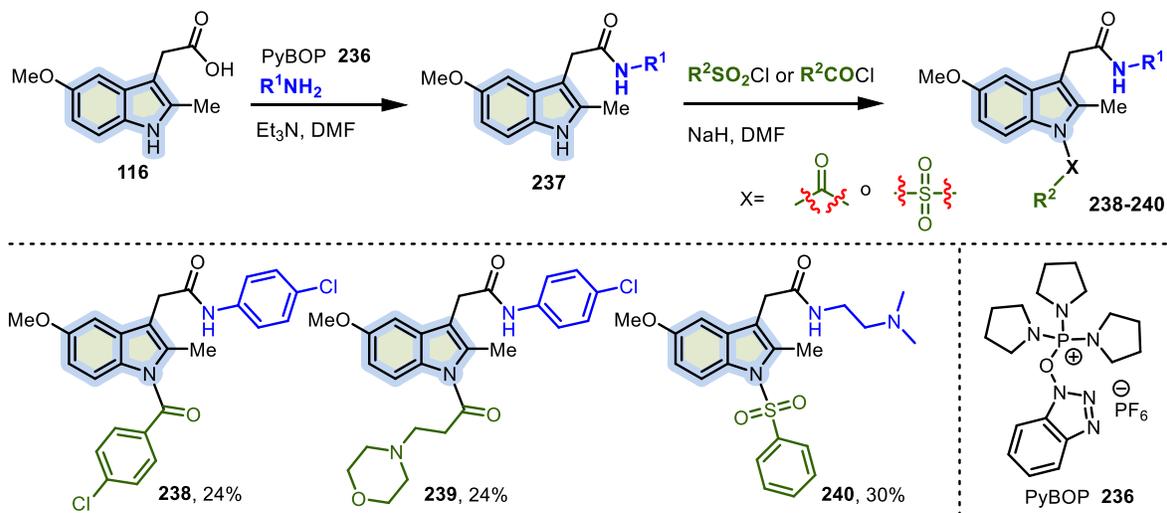
En 2007, Wey sintetizó análogos de la indometacina.¹¹⁹ Estos se prepararon utilizando también la síntesis de indol de Fisher. Comenzaron con la reacción entre la hidrazina funcionalizada **227** y el éster bencílico del ácido levulínico **228** en ácido acético para producir una mezcla 1:2 de indoles **229** y **230**. Estos regioisómeros se acilaron con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) para producir los compuestos **231** y **232** respectivamente. Al seleccionar 6-cloroindometacina **232** para una hidrogenación catalizada por paladio, la eliminación del éster bencílico dio lugar a la indometacina funcionalizada **233**. Finalmente, la reacción de **233** con nitrato de amina **234** dio lugar al análogo de indometacina **254** con un rendimiento del 59% (Esquema 40).



Esquema 40. Síntesis de análogos de indometacina desarrollados por Wey.

¹¹⁹ Wey, S.-J.; Augustyniak, M. E.; Cochran, E. D.; Ellis, J. L.; Fang, X.; Garvey, D. S.; Janero, D. R.; Letts, L. G.; Martino, A. M.; Melim, T. L.; Murty, M. G.; Richardson, S. K.; Schroeder, J. D.; Selig, W. M.; Trocha, A. M.; Wexler, R. S.; Young, D. V.; Zemtseva, I. S.; Zifcak, B. M. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6367–6382.

En 2012, Su¹²⁰ informó sobre otra síntesis de análogos de indometacina que modificaban simultáneamente el fragmento en la amida y el nitrógeno. Así, en presencia del reactivo de acoplamiento hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) **236**, el ácido 5-metoxi-2-metil-3-indolacético **116** se convirtió en la amida **237** seguido de *N*-acilación con diferentes compuestos sustituidos: cloruros de benzoilo y sulfonilo para producir los análogos **238-234** con bajos rendimientos en general. Se ensayaron estos derivados los compuestos **238** y **239** mostraron una potencia inhibidora ligeramente mejor. El derivado de fenilsulfonilo **240** mostró una actividad muy prometedora (Esquema 41).

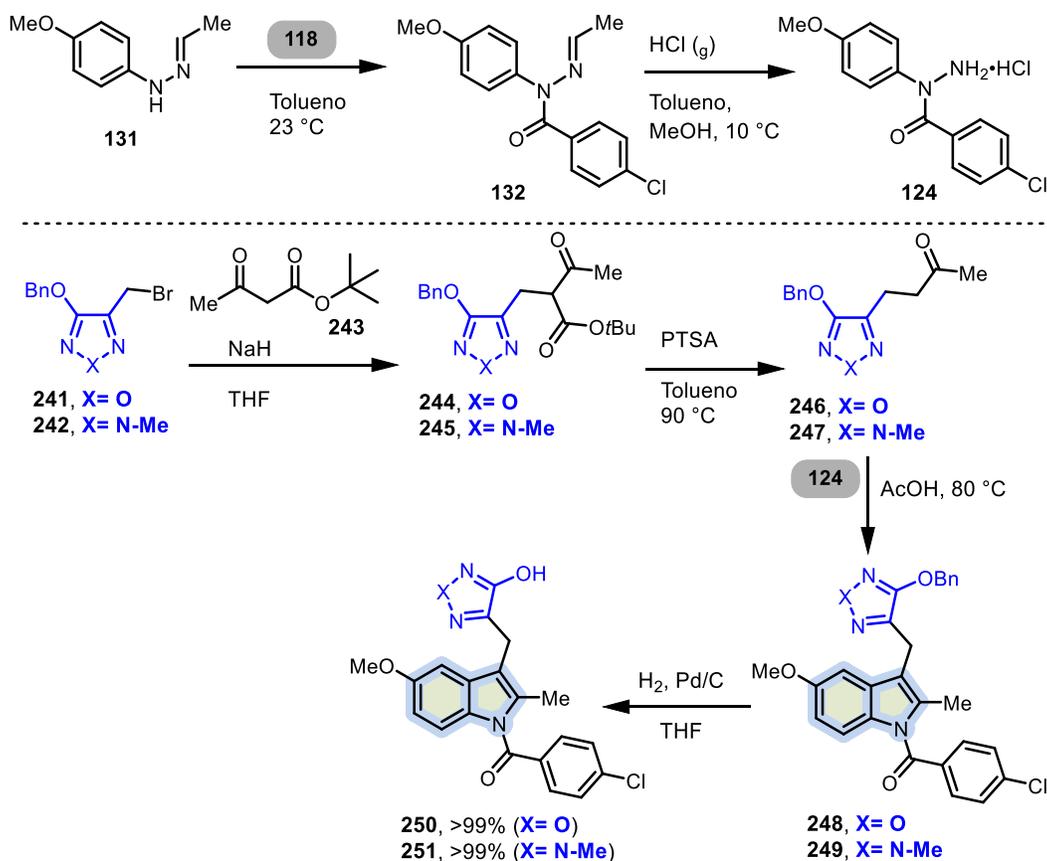


Esquema 41. Síntesis de análogos de indometacina **238-240** por Su.

El último informe relevante fue descrito en 2019 por Lolli. En esta propuesta se sintetizaron bioisómeros de indometacina.¹²¹ En este procedimiento, se aciló la *p*-metoxifenilhidrazona **131** en la posición *N*-1 con cloruro de *p*-clorobenzoilo **118** para dar la hidrazona disustituida **132**. Esta se hidrolizó adicionalmente con cloruro de hidrógeno gaseoso para producir la sal clorhidrato de benzohidrazida **124**. Los bromometilhidroxiazoles **241** y **242** se usaron como agentes alquilantes para el acetoacetato de *tert*-butilo **243** para formar los ésteres **244** y **245**. Estos luego se hidrolizaron y descarboxilaron en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA) en tolueno, por lo que se aislaron así los 3-oxobutilazoles **246** y **247**. Vale la pena resaltar que la presencia de grupos *tert*-butilo fue crucial para la descarboxilación ya que los ésteres etílicos sufrieron una desacetilación. El clorhidrato de 4-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-benzohidrazida **124** reaccionó con las cetonas **246** y **247** dando lugar a los derivados de indol **248** y **249**. La hidrogenación catalítica final produjo los hidroxiazoles **250** y **251** deseados casi hasta el rendimiento cuantitativo (Esquema 42).

¹²⁰ Chennamaneni, S.; Zhong, B.; Lama, R.; Su, B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *56*, 17–29.

¹²¹ Lolli, M. L.; Carnovale, I. M.; Pippione, A. C.; Wahlgren, W. Y.; Bonanni, D.; Marini, E.; Zonari, D.; Gallicchio, M.; Boscaro, V.; Goyal, P.; Friemann, R.; Rolando, B.; Bagnati, R.; Adinolfi, S.; Oliaro-Bosso, S.; Boschi, D. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, *10*, 437–443.



Esquema 42. Ruta sintética de análogos de indometacina informada por Lolti.

En resumen, se han analizado de manera concisa las rutas sintéticas más representativas descritas en la literatura para la síntesis de la indometacina **111**. Se realizó énfasis en las modificaciones estructurales realizadas sobre los fragmentos correspondientes a: el grupo carboxílico, la unidad *N*-acilo, y los sustituyentes en las posiciones 5-metoxi y 2-metilo, entre otros. Estas variaciones han permitido explorar la relación estructura-actividad y comprender mejor cómo los grupos funcionales modificados en los derivados de indometacina pueden influir significativamente en su perfil farmacológico. A pesar de los avances en química orgánica, el núcleo estructural de la indometacina continúa representando un desafío para el diseño de nuevas estrategias sintéticas que nos permitan la obtención de nuevos análogos con mayor selectividad hacia la enzima COX-2. Por lo tanto, la indometacina sigue siendo un heterociclo valioso para la investigación en química medicinal orientada al diseño de inhibidores selectivos de ciclooxigenasas.

2.2. Resultados y Discusión.

En este capítulo se discutirán los resultados en la síntesis de derivados de indometacina: los 2,3-diarilindonoles.

La inflamación es una respuesta protectora, que implica la activación de células inmunes y no inmunes que actúan biológicamente defendiendo de agresiones como la intoxicación por compuestos orgánicos o inorgánicos, infecciones, células dañadas o irradiaciones, entre las más importantes. La reacción inflamatoria tiene como objetivo final la restauración del tejido afectado y la homeostasis en general.¹²² La administración de tetradecanoilforbol (TPA) en ratones es uno de los modelos mejor caracterizados para el estudio de la inflamación que ha contribuido a la comprensión de los mecanismos moleculares de la respuesta inmune, particularmente en la piel.^{123,124} La inflamación puede convertirse en un modulador clave del estado de salud; por lo tanto, su control podría proporcionar un beneficio terapéutico general.

De acuerdo con estos precedentes, se vislumbra una oportunidad de contribuir a mejorar la simplicidad química al reducir las largas rutas sintéticas que se completan en varios pasos y los bajos rendimientos generales para preparar tanto la indometacina como los coxib. Tomando como inspiración la indometacina, se consideró la posibilidad de modificar su arquitectura químicamente más elaborada y estructuralmente más sustituida utilizando su núcleo indólico como andamio más simple.

Así, los cambios en la fracción metilo y ácido carboxílico (C2 y C3) por arilos, la eliminación de la fracción -N-acilo para obtener NH libre, fueron las principales modificaciones introducidas. Nuestra hipótesis de diseño molecular de un andamio simple radica en el hecho de que el NH libre del núcleo de indol podría interactuar más fuerte con la COX-2 que con el residuo -COOH de la indometacina. Por lo tanto, para favorecer y maximizar esta interacción deseada NH-COX2, se postula la eliminación del ácido carboxílico y el cambio por otro grupo que también pueda disminuir los grados de libertad de la molécula y prevenir otras no específicas. El cambio de -COOH por grupos pequeños como los alquilos, podría permitir una reacción electrófila indólica en los centros C3 y/o C2, muy reactivos, por lo que para evitarlo se introdujeron también arilos simples en ambas posiciones. Además, debido a la proximidad, estos arilos podrían realizar interacciones CH- π que disminuirían la rotación del anillo de arilo, dando rigidez y disminuyendo los grados de libertad.

De esta manera, aquí se describen los resultados sobre la síntesis y ensayos *in vivo* sobre los efectos antiinflamatorios en ratones, de los derivados estructuralmente simples de 2,3-diaril indoles. Se identificaron al menos tres nuevos andamios que mostraron un buen efecto antiinflamatorio y, según los cálculos de acoplamiento molecular, dos de ellos mostraron interacciones NH-COX2 más fuertes que la indometacina; esto supuestamente indica el mecanismo de acción que consiste en la inhibición enzimática.

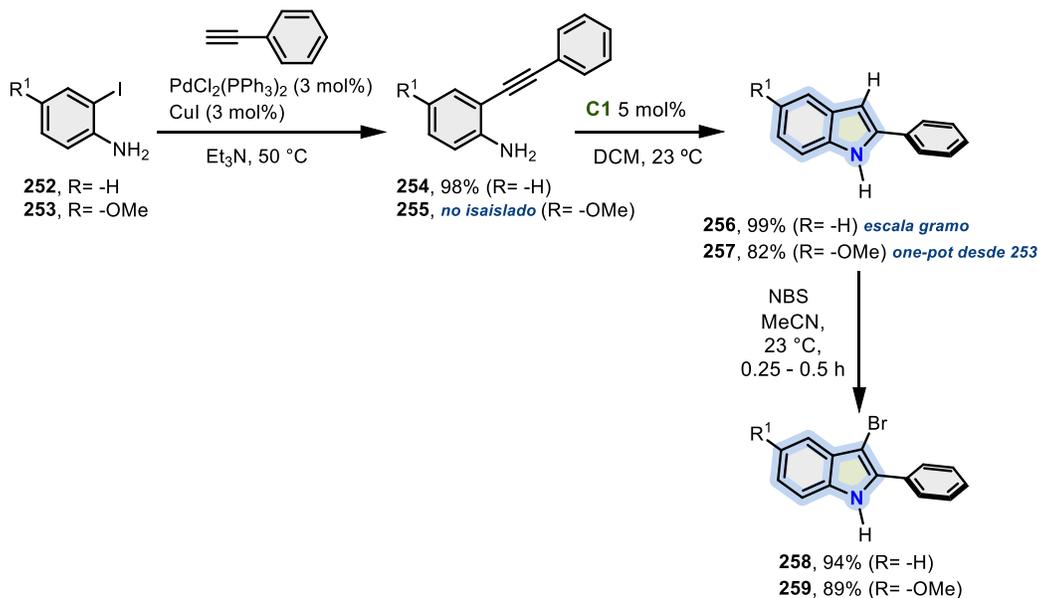
¹²² Oronsky, B.; Caroen, S.; Reid, T. *In. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 14905.

¹²³ Zimmerman, M. *Pain* **1983**, *16*, 109–110.

¹²⁴ De Young, L. M.; Kheifets, J. B.; Ballaron, S. J.; Young, J. M. *Agents Actions* **1989**, *26*, 335–341.

2.2.1. Síntesis Orgánica

Se inició la síntesis con 2-yodoanilina **252** y 4-metoxi-2-yodoanilina **253** disponibles comercialmente que se sometieron a alquilación de Sonogashira para obtener los alquinos internos **254** con un rendimiento del 98% y **255**, este no se aisló. A continuación, la reacción de cicloisomerización catalizada por oro(I) utilizando el catalizador de Echavarren condujo a la formación de los correspondientes indoles **256** y **257** en 99 y 82% (*one-pot* desde **253**) respectivamente. a través de la vía *5-endo-dig*. En el caso del compuesto **256**, la reacción se desarrolló con éxito en escala de gramo. La siguiente bromación produce los correspondientes derivados de 3-bromoindol **258** y **259** en 94 y 89%, que son los componentes básicos para el siguiente paso (Esquema 43).

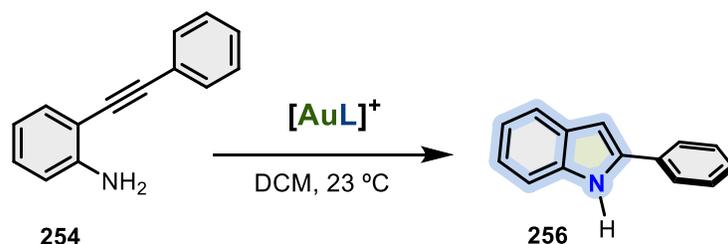


Esquema 43. Ruta sintética para obtener el núcleo 3-bromoindol **258** y **259**.

La optimización de la reacción de cicloisomerización fue realizada, para ello se empleó la 2-(feniletinil)anilina **254**. Todas las entradas se realizaron a 23 °C, matraz abierto y en diclorometano (DCM), comenzamos a explorar nuestra cicloisomerización con 5 mol% las cuales son condiciones estándar de reportes en nuestro grupo de investigación. La entrada 1 con el catalizador de Echavarren **C1** en 5 minutos permitió la síntesis del indol **256** con un rendimiento 99%, al encontrar estos resultados se decidió disminuir el catalizador. La entrada 2 con 1 mol% de **C1** en 1.5 horas dio lugar al indol **256** con un rendimiento del 95%, la entrada 3 al disminuir el catalizador **C1** a 0.1 mol% en 3 horas dio lugar al indol **256** con 83%. Al disminuir **C1** a 0.01 mol% en 24 horas no se observó reacción, con ello demostrando que la entrada 1 donde se emplean 5 mol% permitió acceder al indol **256** con un rendimiento cuantitativo siendo el mejor resultado. Pese a ello, se eligió como referencia la entrada 2 que emplea 1 mol% de **C1** para realizar la optimización con el resto de los catalizadores de oro(I), con el fin de optimizar recursos económicos. La entrada 5 con el catalizador de **C2** el cual contiene la fosfina ^tBuXPhos a las 2 horas de reacción permitió la síntesis del indol **256** con 87% de rendimiento. El

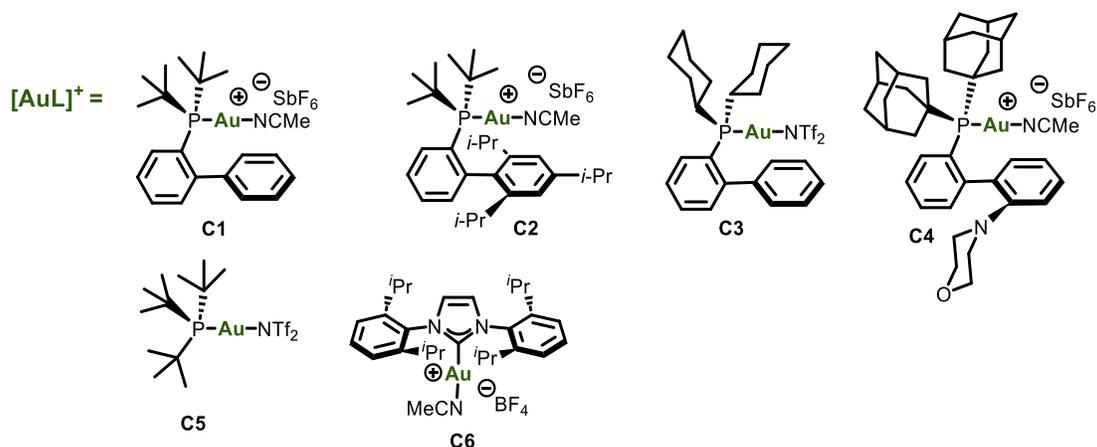
catalizador **C3**, contiene la fosfina ciclohexil JohnPhos a la hora de reacción permitió la síntesis del indol **256** con un rendimiento del 77% (Entrada 6). Por otro lado, el catalizador catiónico de Oro(I) **C4** que contiene MorDalphos a las 5 horas de reacción permitió la síntesis del indol **256** con 70% de rendimiento (Entrada 7), la siguiente entrada 8 empleando el catalizador **C5** de Oro(I) que tiene la fosfina de Fu a las 12 horas de reacción permitió la síntesis del indol **256** con 73% de rendimiento. Finalmente, la entrada 9, con el catalizador catiónico **C6** el cual contiene el carbeno IPr dio lugar al indol **256** a las 4 horas con 85% de rendimiento, con estos resultados se concluye que el catalizador **C1** es el adecuado para nuestra reacción de cicloisomerización (Tabla 3).

Tabla 3. Optimización de la síntesis de 2-fenil-1*H*-indol **256** catalizada por oro(I).^a

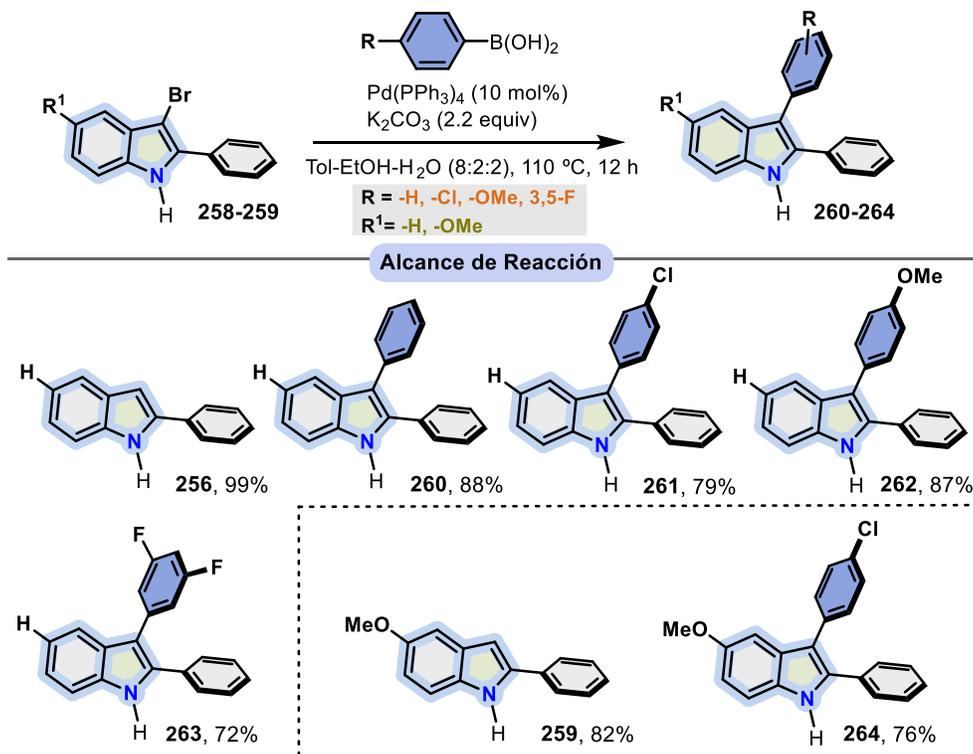


Entrada	Catalizador	mol%	Tiempo (h)	Rendimiento ^b
1	C1	5	5 ^c	99
2	C1	1	1.5	95
3	C1	0.1	3	83
4	C1	0.01	24	n.r.
5	C2	1	2	87
6	C3	1	1	77
7	C4	1	5	70
8	C5	1	12	73
9	C6	1	4	85

^aCondiciones de Reacción: todas las reacciones se realizaron empleando 0.1 mmol de 254 a 23 °C en DCM (0.1 M) y libre de atmosfera inerte. ^bRendimiento Aislado. ^cMinutos.



Continuando la síntesis, con los 3-bromoindoles **258** y **259** sintetizados se procedió a realizar la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki para obtener los 2,3-diarilindoles deseados, los cuales fueron ensayados. El acoplamiento cruzado de Suzuki entre el indol **258** y los ácidos fenil-, (4-clorofenil), (4-metoxifenil)- y (3,5-difluorofenil)borónico dio lugar a los 2,3-diarilindoles **260-263** deseados en excelentes rendimientos que oscilan entre el 72 y el 88%. Por otro lado, el indol **259** condujo a la formación del producto acoplado **264** con un rendimiento del 76% usando ácido (4-clorofenil)borónico (Esquema 27). De esta manera, se completó esta serie inicial de cinco 2,3-diarilindoles **260-264** que se ensayaron junto con los derivados de 2-fenilindol **258** y **259** (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis de los andamios simples de 2,3-diaril indoles **260-264** como posible mediante acoplamiento cruzado de Suzuki.

Por lo tanto, se probaron *in vivo* un total de siete arilindoles simples como potenciales AINE utilizando el modelo TPA y la prueba de formalina en ratones.

2.2.2. Pruebas de Actividad Biológica

2.2.2.1. Actividad antiinflamatoria y antinociceptiva de los indoles sintetizados.

El modelo TPA para evaluar el efecto antiinflamatorio de los siete 2,3-diarilindols sintetizados se llevó a cabo utilizando ratones Bal/c. En el ensayo agudo, el control positivo de 2 mg/oído de indometacina redujo significativamente ($P \leq 0,05$) el tamaño del edema en oídos de ratones en un 75,9%. En comparación con el grupo de vehículos, los siete indoles sintetizados disminuyeron

significativamente ($P \leq 0,05$) la inflamación en un 41,6% (compuesto **256**), 60,2% (compuesto **257**), 52,0% (compuesto **260**), 44,7% (compuesto **261**), 73,4% (compuesto **262**), 65,7% (compuesto **263**) y 62,8% (compuesto **264**) (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos de la indometacina administrada por vía oral y los compuestos sintetizados sobre la inflamación en el edema de oído agudo inducido por TPA en ratones.^a

Entrada	Tratamiento	Formación de Edema (mg) ^b	Inhibición (%)
1	Vehículo	15.2 ± 1.17	0
2	Indometacina	3.7 ± 0.49	75.9 ± 3.24
3	256	8.9 ± 0.90	41.6 ± 5.95
4	257	6.0 ± 1.15	60.2 ± 7.63
5	260	7.3 ± 1.7	52.0 ± 11.49
6	261	8.4 ± 0.99	44.7 ± 6.54
7	262	4.0 ± 0.61	73.4 ± 4.02
8	263	5.2 ± 0.86	65.7 ± 5.69
9	264	5.6 ± 0.89	62.8 ± 5.86

^aLos ensayos se realizaron con una n=8 utilizando una dosis de 2 mg/oreja para indometacina así como para los compuestos **256-257**, **260-264** y 0 mg/oreja para vehículo. ^bANOVA y prueba de Dunnett (para las entradas 2 a 9).

El comportamiento de los ensayos de TPA se ilustra con mayor precisión en los siguientes gráficos (Figura 9).

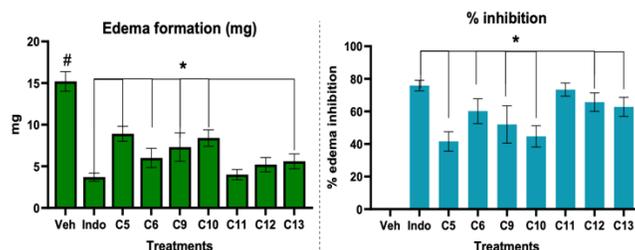


Figura 9. Gráficos del ensayo de TPA para los compuestos **256**, **257**, **260-264** a 2 mg/oreja. Los resultados se expresan como media ± EEM, * $P < 0,05$ según el ANOVA seguido de la prueba de Dunnett.

Los indoles sintetizados mostraron actividad antiinflamatoria en el modelo de inflamación aguda inducida por TPA en ratones. Disminuyeron significativamente el edema y el peso de la oreja, en comparación con el vehículo. El compuesto **262** redujo el edema de forma similar a la indometacina (4,0 ± 0,61 frente a 3,7 ± 0,49), así como el compuesto **263** (5,2 ± 0,86) e incluso el compuesto **264** (5,6 ± 0,89). Estos compuestos no tuvieron diferencias significativas en comparación con la indometacina. Los compuestos **256**, **257**, **260** y **261** tuvieron diferencias significativas en comparación con la indometacina, sin embargo, fueron significativamente efectivos en la reducción del edema, en comparación con el vehículo. La inflamación del TPA es causada por eritema, edema y reclutamiento de células polimorfonucleadas; macroscópicamente se puede medir por el aumento de peso en la oreja del ratón.

Los resultados de los indoles sintetizados sugieren que son una alternativa potencial en el tratamiento de la inflamación aguda. Se realizaron experimentos adicionales, como la prueba de formalina, para analizar los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de los indoles sintetizados. En la prueba de formalina, la nocicepción se produce en dos fases (Tabla 5).

Tabla 5. Efectos de la indometacina administrada por vía oral y 2,3-diarilindoles simples sobre la nocicepción en la prueba de formalina en ratones.^a

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Antinocicepción (%) Fase 1 ^b	Antinocicepción (%) Fase 2 ^b
Vehículo	-	-	-
Indometacina	10	41.7 ± 7.20	78.9 ± 2.20
256	10	62.5 ± 3.67	74.2 ± 6.04
	20	62.1 ± 2.40	83.7 ± 2.30
	50	64.3 ± 2.92	96.9 ± 2.46
257	10	12.0 ± 6.81	47.0 ± 4.47
	20	61.8 ± 2.68	76.0 ± 2.02
	50	41.0 ± 4.47	83.9 ± 4.92
260	10	47.2 ± 4.21	45.5 ± 6.80
	20	61.0 ± 3.08	87.5 ± 2.84
	50	65.5 ± 3.28	94.5 ± 0.88
261	10	30.7 ± 16.70	63.3 ± 4.36
	20	35.6 ± 8.43	77.2 ± 3.97
	50	49.5 ± 3.59	94.9 ± 1.41
262	10	42.6 ± 2.84	59.5 ± 5.93
	20	42.3 ± 3.38	76.4 ± 5.68
	50	70.0 ± 3.31	87.6 ± 2.55
263	10	35.1 ± 4.98	69.8 ± 2.07
	20	68.5 ± 5.07	80.0 ± 1.70
	50	48.8 ± 4.27	93.0 ± 0.96
264	10	13.7 ± 5.30	70.0 ± 5.33
	20	30.7 ± 2.60	87.0 ± 1.30
	50	44.9 ± 2.95	92.0 ± 1.90

^aLos ensayos se realizaron con una n=6. ^bANOVA y prueba de Dunnett.

La primera fase de la respuesta a la formalina se desencadena por la activación directa de los nociceptores y la inflamación neurogénica (0 a 15 minutos) con la participación de mediadores que incluyen la sustancia P, bradicinina, histamina y serotonina.^{125,126}

A continuación se ilustra la actividad en la prueba de formalina para los 2,3-diarilindoles sintetizados (Figura 10).

¹²⁵ Dubuisson, D.; Dennis, S. G. *Pain* **1977**, *4*, 161–174.

¹²⁶ Munron, G. *Eur. J. Ethol.* **2007**, *575*, 66–74.

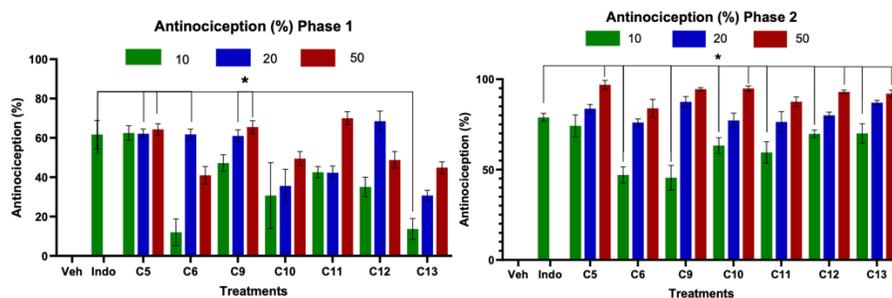


Figura 10. Gráficos de antinocicepción para las fases 1 y 2 en la prueba de formalina para los compuestos **256**, **257**, **260-264**. Los resultados se expresan como media \pm EEM, *P < 0,05 según el ANOVA seguido de la prueba de Dunnett.

El compuesto **256** mostró un aumento en la inhibición del porcentaje de antinocicepción en las 3 concentraciones probadas. Los compuestos **257**, **260** y **263** tuvieron la tasa de inhibición más alta con una dosis de 20 mg/kg. El compuesto **261** tuvo la tasa de inhibición más alta a una dosis de 50 mg/kg, aunque todos los indoles sintetizados inhibieron la nocicepción de manera similar a la indometacina (10 mg/kg).

La respuesta de formalina de la segunda fase (15 a 60 minutos) se asocia en parte con la inflamación neurogénica inducida por la producción y liberación de varios mediadores proinflamatorios como histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas, taquiquininas y glutamato por células activadas después de la administración de formalina así como respuestas inflamatorias derivadas de la degradación del ácido araquidónico y la liberación de citocinas.¹²⁷ En las tres dosis, los siete indoles sintetizados ejercieron efectos antinociceptivos en la fase 2 con actividad similar a la indometacina (10 mg/kg). Los fármacos que actúan principalmente sobre el sistema nervioso central inhiben ambas fases por igual, mientras que los fármacos de acción periférica inhiben la segunda fase de antinocicepción como los AINE. Los indoles sintetizados mostraron efecto antinociceptivo en la fase 2 de la prueba de formalina, que implica la supuesta inhibición de mediadores inflamatorios.

2.2.3. Estudio Docking

Una vez concluidos los ensayos biológicos, se llevaron a cabo estudios de Docking molecular para determinar la COX-2 como el sitio de acción putativo de los indoles sintetizados.

El estudio de acoplamiento se realizó con las series de indol (**256-257** y **260-264**) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) como proteína utilizando el software Autodock 4 y Autodock vina.^{128,129} Se resumen los resultados de las energías de interacción en la Tabla 6.

¹²⁷ Sawynok, J.; Liu, X. J. *Rev. Analg.* **2003**, *7*, 145–163.

¹²⁸ Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. *J. Cheminf.* **2012**, *4*, 17.

¹²⁹ Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M-F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*.

Los valores de energía de enlace encontrados en el estudio, utilizando Autodock4, muestran correspondencia con los resultados obtenidos experimentalmente (Tablas 4 y 5, compuestos **263** y **264**) excepto para el compuesto **256**, que, aunque su energía de interacción medida sigue siendo aceptable independientemente del programa utilizado, este compuesto mostró la energía de enlace más baja a pesar de que es un compuesto que mostró una de las ED₅₀ más altas. Esta aparente discrepancia podría explicarse por mecanismos farmacocinéticos, especialmente la absorción.¹³⁰ A partir de este análisis comparativo se pueden identificar claramente los compuestos **263** y **264** como los más activos, pero también con buena correlación entre la actividad biológica ED₅₀ y la energía de unión a COX-2.

Tabla 6. Estudio comparativo de Docking de las energías de unión entre los indoles sintetizados a COX-2 y ED₅₀ a partir de ensayos biológicos.

Compuesto	Energía de Enlace (kcal·mol ⁻¹)		ED ₅₀
	Autodock 4	Autodock vina	
256	- 7.3	- 8.5	1.82
257	- 7.4	- 8.9	9.16
260	- 7.85	- 9.1	8.91
261	- 8.85	- 9.9	5.05
262	- 7.57	- 9.6	5.17
263	- 8.42	- 9.8	2.52
264	- 9.38	- 10. 1	1.78
Indometacina	-8.4	-7.3	12.0

El análisis de acoplamiento profundo en la estructura cristalina del complejo formado por indometacina con COX-2 (Figura 11A, azul), mostró que la interacción electrostática entre el carboxilato y Tyr385 observada es la responsable de la selectividad. Además, a partir de esta interacción, la estabilidad del complejo puede explicarse por efectos hidrofóbicos y de desolvatación.¹³¹ La serie de indoles explorados en este trabajo carece de características estructurales que den lugar a la interacción electrostática con Arg120. Sin embargo, las fuerzas de interacción con la cavidad del ligando corresponden a fuerzas de Van der Waals y de desolvatación, por lo que las energías de estabilización obtenidas son comparables a las del ligando (-7,1 kcal/mol).

Según los resultados del reacoplamiento de indometacina; mostraron geometría compartida, además de proximidad con los aminoácidos Val349, Ser353, Tyr355 y Val523 (Figura 11B y 11C). Finalmente, la superposición de todos los derivados de 2,3-diaril indol sintetizados y ensayados coincide perfectamente entre todos ellos, lo que respalda un comportamiento similar (Figura 11D).

¹³⁰ Minetti, C. A.; Remeta, D. P. *Life* **2022**, *12*, 1438.

¹³¹ Cramer, J.; Krimmer, S. G.; Heine, A.; Klebe, G. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5791–5799.

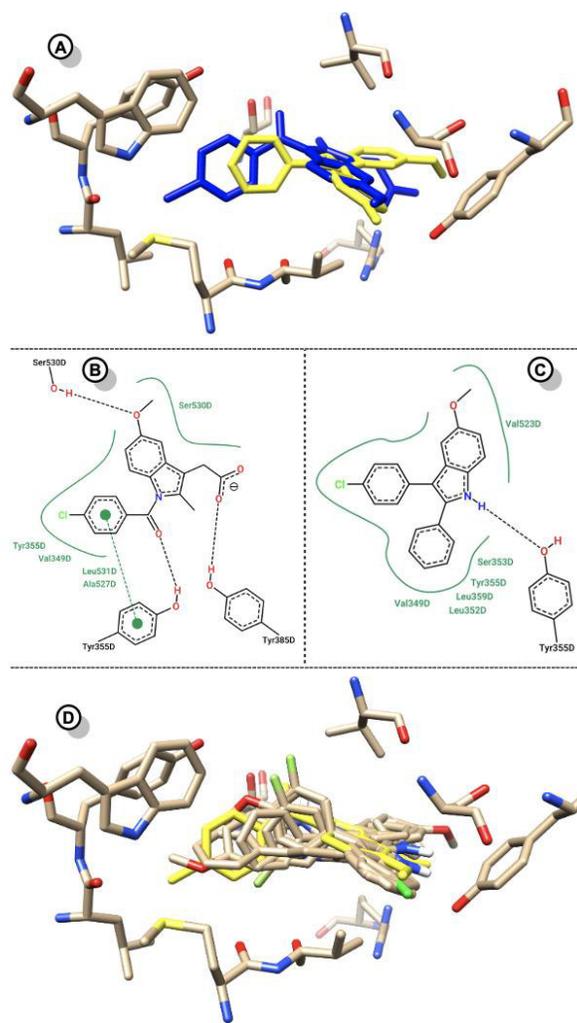


Figura 11. Comparación de las estructuras de acoplamiento en el sitio de reconocimiento del ligando.

A) Indometacina (azul) y compuesto **264** (amarillo), B) Interacciones de acoplamiento de la indometacina, C) Interacciones de acoplamiento del compuesto **264**. D) Acoplamiento y superposición de los compuestos **256**, **257** y **260-264**.

Para completar este estudio sistemático y sustentar la hipótesis inicial sobre el diseño del núcleo indólico, se consideró el conformador encontrado en la estructura cristalina de rayos X de indometacina-COX2 (ver figura 7A); para calcular en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad, la energía mínima del compuesto **264** que se une más fuerte a la COX-2 (tabla 6) con respecto a los otros análogos sintetizados y según el análisis de acoplamiento (Figura 12).

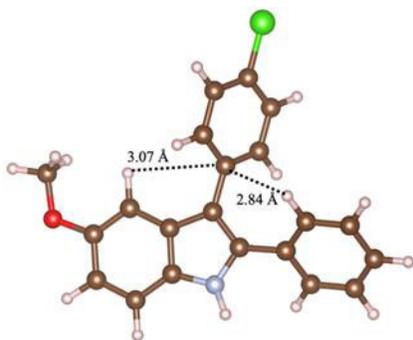
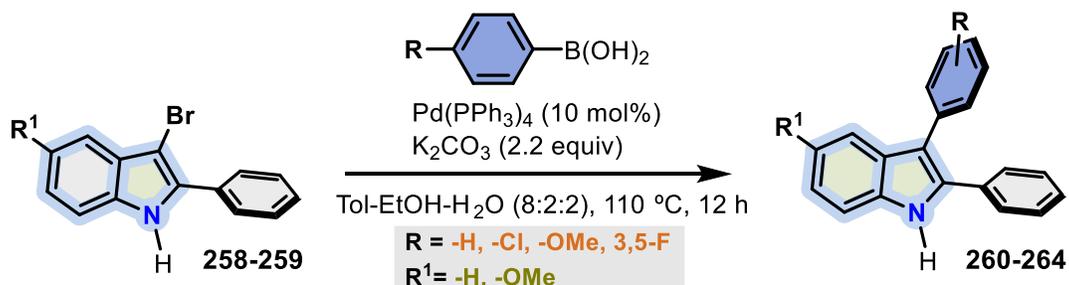


Figura 12. Estructura molecular del compuesto **264** optimizada en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

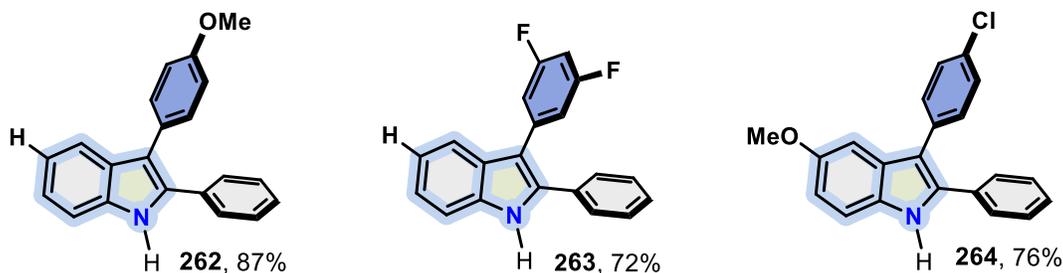
Este conformador ilustra, como anticipamos, un par de interacciones CH- π . La más relevante (distancia de 2,84 Å) implica la interacción de un hidrógeno en el arilo C2 con el anillo aromático en C3 (C2-H \rightarrow C3- π). El segundo (3,07 Å), corresponde a la interacción del hidrógeno indólico C4 con el anillo aromático también en C3. Postulamos que estas interacciones disminuyen significativamente la rotación de los arilos en C2 y C3, al tiempo que impiden las reacciones nucleofílicas en este antiguo átomo de carbono y, como consecuencia, favorecen las interacciones NH-COX2. Se llevó a cabo una búsqueda conformacional del compuesto **264**, y se encontró que otros conformadores para este indol representativo con respecto al novedoso diseño de estructura de 2,3-diarilindol, no proporcionaron ningún conformador adicional relevante de baja energía y los cálculos convergieron en los cuales está ilustrado. Por lo tanto, fueron descartados como la forma activa plausible en el lugar de acción.

2.3. Conclusiones

En conclusión, diseñamos y sintetizamos 2,3-diarilindoles como andamios moleculares de AINE simples y potenciales. La hipótesis para el diseño de estos núcleos tomó como plataforma de modificación la indometacina comercial. Los cambios considerados en el diseño del andamio consistieron en la eliminación del ácido carboxílico, C2-metilo y -N-acilo, y la introducción de arilos en C2 y C3 del núcleo del indol que generan interacciones CH- π a partir de C2 \rightarrow C3 confirmado por cálculos teóricos. Estas interacciones restringieron la rotación de ambos arilos, mejorando plausiblemente las interacciones indólicas de NH con COX-2.



Los ensayos biológicos en el modelo TPA revelaron que los compuestos **264-262**, en ese orden creciente de actividad, eran fuertes candidatos a AINE con esencialmente la misma actividad que la indometacina al reducir la formación de edema. Por otro lado, en la prueba de formalina, todos los compuestos a dosis de 50 mg/kg, mostraron mayor antinocicepción que la indometacina en la fase 2 de la prueba. Este resultado es muy relevante ya que esta fase es la parte neurogénica de la inflamación. El análisis de Docking consideró a la COX-2 como el objetivo de acción plausible de nuestros compuestos y mostró interacciones NH-COX2 más fuertes en comparación con la indometacina. Esto sugiere fuertemente a esta enzima como el sitio de acción. En general, nuestro diseño inicial de 2,3-diarilindoles como nuevo andamio buscando AINE simples y más eficientes, proporcionó a los compuestos **262**, **263** y **264** como candidatos potenciales en el tratamiento de la inflamación ya que mostraban una actividad comparable a la indometacina en el modelo TPA y todos los siete compuestos a dosis de 50 mg/kg considerando la prueba de formalina. El grupo metoxi en C5 parece jugar un papel importante en la actividad biológica, por lo tanto, se investigarán más a fondo las modificaciones continuas en estos derivados indólicos bajo todas las consideraciones descritas anteriormente para obtener resultados biológicos más precisos.



2.4. Sección Experimental

Todas las reacciones sensibles a la humedad y al oxígeno se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo secados a la llama o utilizando técnicas Schlenk en una atmósfera inerte de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario. Los espectros de RMN se midieron en RMN de ^1H y ^{13}C y se adquirieron en un espectrómetro Bruker Advance III (500 MHz). Los datos se informaron de la siguiente manera: cambios químicos en ppm de tetrametilsilano como estándar interno en CDCl_3 , integración, multiplicidad (brs= sigulete amplio, s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quin = quinteto, sep = septeto, dd = doblete -doblete, m = multiplete, bs = amplio), constantes de acoplamiento (Hz) y asignación. El aparato de punto de fusión, Electrotérmico IA9100 y rango de temperatura: 45 a 400 °C. Los espectros infrarrojos (IR) se registraron utilizando un espectrómetro FT-IR 2000 del sistema PerkinElmer. Los análisis de masa de alta resolución (HRMS) se obtuvieron mediante el siguiente procedimiento: las muestras se introdujeron mediante infusión directa a $3 \mu\text{L min}^{-1}$ en la fuente de ionización por electropulverización (ESI) de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo (Bruker Daltonics ESI- QTOF-MS maXis impact), equipado con Análisis de Datos 4.1. ESI se operó en modo positivo con un voltaje de pulverización de iones de 4 500 V, gas seco de nitrógeno de 4 L min^{-1} , temperatura de secado de 180 °C y presión de gas de 0,4 bar. La calibración de masa se realizó basándose en grupos de formiato de sodio. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 60, Merck y Sigma-Aldrich, malla 230-400) o cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (PLC 60 F254, 0,5 mm). Los reactivos disponibles comercialmente se compraron de Wako, Sigma-Aldrich, TCI y Alfa-aesar Chemicals y se utilizaron tal como se recibieron. Los disolventes anhidros se adquirieron de Sigma Aldrich en botellas SureSeal®. La cromatografía en capa fina se realizó con placas TLC Silica gel 60 F256 y la visualización se realizó con luz UV de longitud de onda corta (254 nm). Los compuestos se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C , punto de fusión, IR (ATR) y espectroscopía de masas. Los datos de compuestos conocidos se compararon con los datos de caracterización de la literatura existente y se proporcionan las referencias.

2.4.1. Síntesis Orgánica

Procedimiento de alquilación de Sonogashira

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con 2-yodoanilina (0,500 g, 2,283 mmol, 1 equiv) o 2-yodobenzamidas (0,100 g, 0,0280 mmol, 1 equiv) en 15 mL de Et_3N y se agitó durante 10 min a 50 °C. A continuación, se añadieron CuI (0,0056 g, 3 mol%) y $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0,0084 g, 3 mol%) durante 10 min, manteniendo la temperatura. Posteriormente, se añadió fenilacetileno (0,336 mL, 1,2 equiv) gota a gota. La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo la reacción con H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM ($3 \times 25 \text{ mL}$), se colectó y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

Procedimiento general para la síntesis de indoles catalizada por oro(I)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con las 2-(feniletinil)anilinas correspondientes (1 equiv) en diclorometano anhidro (2 mL) y se agitó a 23 °C. A continuación, se añadió el catalizador de oro(I) **C1-C6** (1 o 5 mol%), sin atmósfera de nitrógeno. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por cromatografía en capa fina (TLC). La reacción se detuvo con tres gotas de Et₃N y 30 mL de agua (H₂O). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

Procedimiento general para la bromación

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en y equipado con un agitador magnético de agitación, se introdujo el 2-fenil-1*H*-indol correspondiente (1 equiv) en MeCN anhidro (10 mL) y se agitó a 23 °C. A continuación, se añadió *N*-bromosuccinimida (1 equiv) en porciones. La mezcla se agitó a 23 °C durante 0,25-0,5 h. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, la reacción se detuvo con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

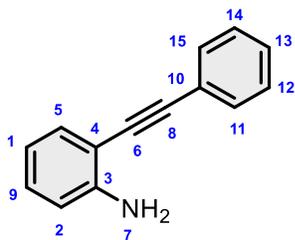
Procedimiento general para el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura¹³²

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se introdujeron el 3-bromo-2-fenil-1*H*-indol (1 equiv) y el ácido fenilborónico (3,3 mmol, 1,1 equiv) en tolueno, etanol y agua en proporción 8:2:2, respectivamente. A continuación, se añadieron Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) y K₂CO₃ (2,5 equiv). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

¹³² Guo, S.; Zhang, X.; Feng, X.; Yu, Y.; Yamamoto, M.; Bao, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2596–2600.

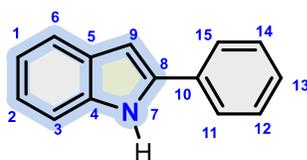
Ejemplos en esquema 26:

2-(feniletinil)anilina (**254**)



El siguiente compuesto se obtuvo según el procedimiento de **alquilación de Sonogashira**, utilizando 2-yodoanilina **252** comercial (1,0 g, 4,5660 mmol, 1 equiv) como material de partida y fenilacetileno (0,672 mL, 1,2 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con el sistema 1 % de acetato de etilo/hexano para obtener el producto **254** (0,8942 mg, 98 %) como un sólido naranja. p.f. = 80-83 °C. IR (líquido puro) ν /cm⁻¹: 3460, 3369, 2203, 1603, 1493, 1452, 1304, 1252, 748. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 2H)(H₂, H₅), 7,39–7,33 (m, 4H) (H₁₁, H₁₂, H₁₄, H₁₅), 7,15 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H)(H₁₃), 6,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H)(H₁, H₉), 4,28 (brs, 2H)(H₇). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147,9(C₃), 132,2(C₅), 131,6(C₁₁, C₁₅), 129,8(C₉), 128,5(C₁₃), 128,3(C₁₂, C₁₄), 123,4(C₁₀), 118,1(C₁), 114,4 (C₂), 108,0(C₄), 94,8(C₆), 86,0(C₈). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₁₄H₁₂N [M + H]⁺, 194,0970; encontrado, 194,0971.

2-fenil-1H-indol (**256**)



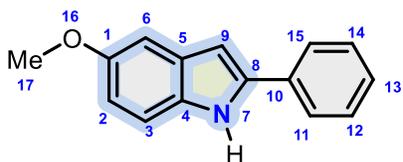
El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento para Catálisis con Oro(I)**, utilizando 2-(feniletinil)anilina **254** (1 g, 5,1789 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C1** (0,2 g, 0,2589 mmol, 5 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice con el sistema 1% de EtOAc/hexano para obtener el producto **256** (0,9998 mg, \geq 99%) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos correspondieron a los descritos en la literatura.¹³³ p.f. = 157-160 °C. 3421, 1477, 764, 688. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (brs, 1H) (H₇), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H) (H₁₁, H₁₅), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H) (H₆), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H) (H₁₂, H₁₄), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H) (H₃), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H) (H₁₃), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H) (H₂), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H) (H₁), 6.84 (s, 1H) (H₉). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.0(C₈), 136.9(C₄), 132.5(C₁₀), 129.4(C₅), 129.1(C₁₂, C₁₄), 127.8(C₁₃), 125.3(C₁₁, C₁₅), 122.5(C₂), 120.8(C₁), 120.4(C₆), 111.0(C₃), 100.1(C₉). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₁₄H₁₂N [M + H]⁺, 194.0970; encontrado, 194.0970.

¹³³ Vaitla, J.; Bayer, A.; Hopmann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4277–4281.

Compuestos 253 a 257 en un proceso one-pot



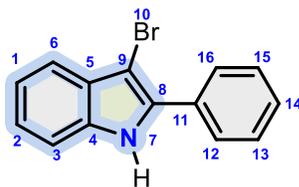
5-metoxi-2-fenil-1H-indol (257)



El siguiente compuesto se obtuvo según el **Procedimiento para Catálisis con Oro(I)**, utilizando 4-metoxi-2-(feniletinil)anilina **255** (0,4 g, 1,3446 mmol, 1 equiv) como material de partida y el catalizador de oro(I) **C1** (0,0519 g, 0,0672 mmol, 5 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con el sistema 1% de EtOAc/hexano para obtener el producto **257** (370 mg, 82% a partir de **253**) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos correspondieron a los descritos en la literatura.¹³³ p.f. = 160-163 °C. IR (líquido puro) ν/cm^{-1} : 3421, 1477, 1213, 1148, 762, 737. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (brs, 1H) (H₇), 7.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H) (H₁₁, H₁₅), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H) (H₁₂, H₁₄), 7.31 (dd, J = 16.2, 8.8 Hz, 2H) (H₃, H₆), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H) (H₁₃), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H) (H₂), 6.76 (s, 1H) (H₉), 3.87 (s, 3H) (H₁₇). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 154.6(C₁), 138.7(C₈), 132.5(C₁₀), 132.1(C₄), 129.8(C₅), 129.1(C₁₂, C₁₄), 127.7(C₁₃), 125.2(C₁₁, C₁₅), 112.7(C₂), 111.7(C₃), 102.4(C₆), 99.9(C₉), 55.98(C₁₇). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₁₅H₁₄NO [M + H]⁺, 224.1075; encontrado, 224.1079.

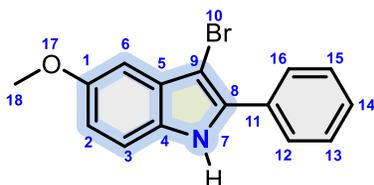
4-metoxi-2-(feniletinil)anilina (255) El siguiente compuesto se obtuvo según el **procedimiento de alquilación de Sonogashira**, utilizando 2-yodo-4-metoxianilina **253** comercial (0,5 g, 2,0083 mmol, 1 equiv) como material de partida y fenilacetileno (0,205 mL, 1,2 equiv). Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con H₂O (30 mL). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con el sistema 1 % de EtOAc/hexano para obtener el producto 4. Este producto se utilizó para llevar a cabo la siguiente reacción vía *one-pot*.

3-bromo-2-fenil-1*H*-indol (258)



El siguiente compuesto se obtuvo según el **Procedimiento General de Bromación**, utilizando 2-fenil-1*H*-indol **257** (0,8 g, 4,1431 mmol, 1 equiv) como material de partida y *N*-bromosuccinimida (737,4 mg, 4,1431 mmol, 1 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con hexano como eluyente, obteniéndose el producto **258** (1,06 g, 94%) como un aceite cobrizo de color marrón. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹³⁴ IR(neat) ν/cm^{-1} : 3246, 1701, 1299, 762, 685. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (brs, 1H) (H7), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H) (H3, H6), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) (H14), 7.48 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H) (H12, H16), 7.41–7.35 (m, 2H) (H13, H15), 7.25–7.21 (m, 2H) (H1, H2). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 135.7(C4), 134.6(C8), 131.7(C11), 131.2(C5), 129.2(C13, C15), 128.7(C14), 128.1(C12, C16), 123.8(C2), 121.3(C1), 119.9(C6), 111.4(C3), 90.4(C9). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₁₄H₁₁BrN [M + H]⁺, 272.0075; encontrado, 272.0072.

3-bromo-5-metoxi-2-fenil-1*H*-indol (259)

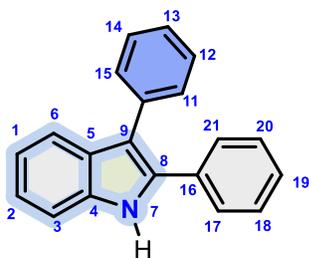


El siguiente compuesto se obtuvo según el **Procedimiento General de Bromación**, utilizando 5-metoxi-2-fenil-1*H*-indol **257** (80 mg, 0,3585 mmol, 1 equiv) como material de partida y *N*-bromosuccinimida (63,83 mg, 0,3585 mmol, 1 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con hexano como eluyente, obteniéndose el producto **259** (0,1 g, 92%) como un aceite marrón. IR (líquido puro) ν/cm^{-1} : 291, 2931, 1709, 1455, 1258, 1175, 794, 691. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (brs, 1H) (H7), 7.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H) (H12, H16), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H) (H13, H15), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H) (H14), 7.24 (s, 1H) (H6), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) (H3), 6.88 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H) (H2), 3.89 (s, 3H) (H18). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 155.0(C1), 134.8(C8), 131.4(C4), 130.3(C5), 129.2(C11), 128.8(C13, C15), 128.3(C14), 127.6(C12, C16), 114.1(C2), 112.1(C3), 100.6(C6), 89.6(C9), 55.8(C18). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₁₅H₁₃BrNO [M + H]⁺, 302.0181; encontrado, 302.0174.

¹³⁴ Li, J.-H.; Zhang, H.-P.; Yu, S.-C.; Liang, Y.; Peng, P.; Tang, B.-X. *Synlett* **2011**, 2011, 982–988.

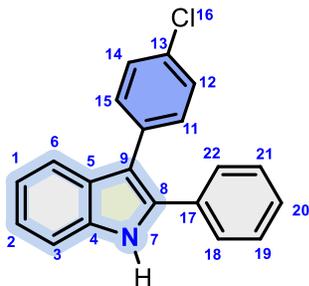
Ejemplos en esquema 27:

2,3-difenil-1*H*-indol (260)



El siguiente compuesto se obtuvo según el **Procedimiento General para el Acoplamiento Cruzado de Suzuki-Miyaura**, utilizando 3-bromo-2-fenil-1*H*-indol **258** (0,2 g, 0,7380 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido fenilborónico (0,098 g, 0,08118 mmol, 1,1 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con hexano como sistema eluyente, obteniéndose el producto **260** (0,175 mg, 88%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹³⁵ p.f. = 138 – 141 °C. IR (líquido puro) ν/cm^{-1} : 3443, 1720.9, 1444, 1304, 1077, 740, 688. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (brs, 1H) (H7), 7.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H) (H17, H21), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) (H19), 7.41–7.29 (m, 5H) (H11, H12, H13, H14, H15), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) (H18, H20), 7.18 (s, 1H) (H6), 7.12 (q, $J = 10.6, 7.5$ Hz, 1H) (H3), 7.08–7.04 (m, 1H) (H1), 6.76 (s, 1H) (H2). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 130.3(C8), 129.4(C4), 129.1(C10), 128.8(C16), 128.6(C12, C14), 128.3(C18, C20), 127.8(C19), 126.3(C5), 125.3(C11, C15), 122.8(C17, C21), 122.5(C13), 120.8(C2), 120.5(C1), 120.4(C6), 119.8(C9), 111.0(C3). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₂₀H₁₆N [M + H]⁺, 270.1283; encontrado, 270.1279.

3-(4-clorofenil)-2-fenil-1*H*-indol (261)

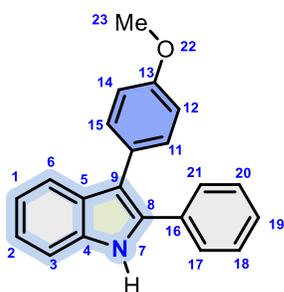


El compuesto se obtuvo según el **procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura**, utilizando 3-bromo-2-fenil-1*H*-indol **258** (0,2 g, 0,7380 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 4-clorofenilborónico (0,126 g, 0,8118 mmol, 1,1 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con el sistema 2 % de acetato de etilo/hexano

¹³⁵ Li, J.; An, Y.; Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1590–1594.

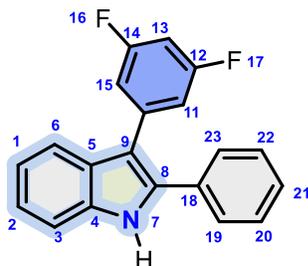
para obtener el producto **261** (0,178 mg, 79 %) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹³⁵ p.f. = 137-140 °C. IR(neat) ν /cm⁻¹: 3438, 1715, 1290, 1071, 960, 910, 734. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (brs, 1H) (H7), 7.66 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 4H) (H₁₁, H₁₂, H₁₄, H₁₅), 7.44 (q, J = 7.8 Hz, 4H) (H₁₈, H₁₉), 7.37–7.33 (m, 2H) (H₂₁, H₂₂), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H) (H₃), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H) (H₁), 6.84 (s, 1H) (H₂). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 132.6(C₈, C₁₃), 131.5(C₁₀), 131.0(C₄), {129.6(C₁₇), 129.4(C₁₁, C₁₅), 129.1(C₁₉, C₂₁), {128.9(C₁₂, C₁₄), 128.3(C₂₀), 128.0(C₁₈, C₂₂), 127.8(C₅), 125.3(C₂), 122.5(C₁), 120.8(C₆), 119.5(C₉), 111.1(C₃). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₂₀H₁₅CIN [M + H]⁺, 304.0893; encontrado, 304.0888.

3-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-indol (262)



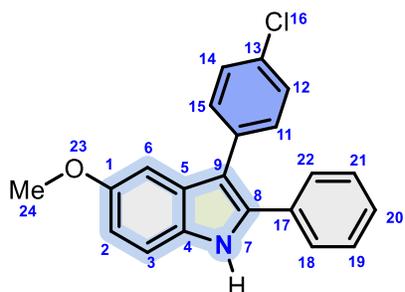
El siguiente El siguiente compuesto se obtuvo según el **procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura**, utilizando 3-bromo-2-fenil-1H-indol **258** (0,2 g, 0,7380 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 4-metoxifenilborónico (0,123 g, 0,8118 mmol, 1,1 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con el sistema 2% de acetato de etilo/hexano para obtener el producto **262** (0,193 mg, 87 %) como un sólido amarillo. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹³⁵ p.f. = 110-113 °C. IR(neat) ν /cm⁻¹: 2956, 1608, 1499, 1277, 1244, 1175, 819, 745. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (brs, 1H) (H7), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H) (H3), 7.46–7.41 (m, 3H)(H6, H11, H15), 7.32 (q, J = 10.7, 9.3 Hz, 5H) (H17, H18, H19, H20, H21), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H) (H1), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H)(H2), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H)(H12, H14), 3.85 (s, 3H)(H23). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 158.6(C13), 135.7(C8), 133.0(C4), 132.7(C10), 132.3 (C16), 131.0(C11, C15), 129.4(C18, C20), 128.7(C19), 128.6(C5, C17, C21), 128.5(C2), 127.9(C1), 127.6(C6), 127.4(C12, C14), 113.9(C9), 110.7(C3), 55.1(C23). HRMS (ESI+) m/z : calculado para C₂₁H₁₈NO [M + H]⁺, 300.1388; encontrado, 300.1396

3-(3,5-difluorofenil)-2-fenil-1H-indol (263)



El siguiente El siguiente compuesto se obtuvo según el **procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura**, utilizando 3-bromo-2-fenil-1*H*-indol **258** (0,2 g, 0,7380 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,128 g, 0,8118 mmol, 1,1 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con hexano como eluyente, obteniéndose el producto **263** (0,164 mg, 72%) como un sólido blanco. p.f. = 138-140 °C. IR(neat) ν/cm^{-1} : 3441.0, 2959.0, 1715.4, 1619.55, 1296.34, 1115.5, 745.0. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (brs, 1H)(H7), 7.68 (q, $J = 9.4, 8.6$ Hz, 2H)(H11, H15), 7.44 (dt, $J = 17.0, 7.6$ Hz, 4H) (H18, H19, H21, H22), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) (H3), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) (H20), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) (H1), 6.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H) (H2), 6.84 (s, 1H) (H6), 6.73 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H) (H13). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 163.4 (dd, $J = 245.6$ Hz)(C13), 135.9(C8), 135.1(C4), 134.1(C10), 132.1(C17), 129.1 (d, $J = 12.4$ Hz)(C11, C15), 128.4 (dd, $J = 2.7$ Hz)(C10), 127.8(C5), 125.3(C19, C21), 122.5(C18, C22), 121.07(C2), 112.9(C1), 112.8(C6), 111.2(C9), 101.7 (t, $J = 25.2$ Hz)(C12, C14), 100.1(C3). ^{19}F RMN (500 MHz, CDCl_3): δ -110.46(F16). HRMS (ESI+) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 306.1094; encontrado, 306.1099.

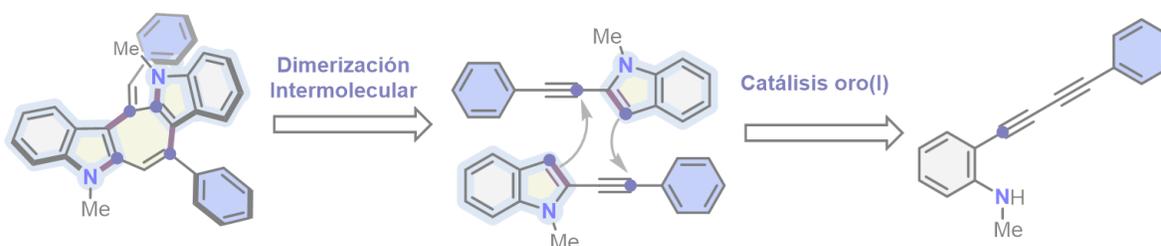
3-(4-clorofenil)-5-metoxi-2-fenil-1*H*-indol (**264**)



El compuesto se obtuvo según el **procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura**, utilizando 3-bromo-5-metoxi-2-fenil-1*H*-indol **259** (0,08 g, 0,2657 mmol, 1 equiv) como material de partida y ácido 4-clorofenilborónico (0,07 g, 0,3986 mmol, 1,5 equiv). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con el sistema 30 % DCM/hexano para obtener el producto **264** (68 mg, 76 %) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹³⁵ p.f. = 134-137 °C. IR(neat) ν/cm^{-1} : 3378, 2967, 1712, 1479, 1274, 1030, 764. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (brs, 1H) (H7), 7.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H) (H2, H3), 7.37–7.29 (m, 8H) (H11, H12, H14, H15, H18, H19, H21, H22), 7.07 (s, 1H) (H6), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H) (H20), 3.83 (s, 3H) (H24). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 155.1(C1), 135.3(C4), 133.9(C13), 132.6(C8), 132.1(C10), 131.4(C11, C14), 129.6 (C17), 128.9(C19, C21), 128.9(C12, C14), 128.2(C20), 128.0(C5, C18, C22), 113.8(C9), 113.3(C2), {111.9(C3), 101.2(C6), 56.1(C24)}. HRMS (ESI+) m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 334.0999; encontrado, 334.0995.

CAPÍTULO III

Dimerización Intermolecular de Alquinos Internos Catalizada Por Oro(I). Construcción de Sistemas Pentacíclicos con un Anillo Central de Siete Miembros.



3.1. Introducción

La química de oro(I) ha sido de gran importancia en la síntesis orgánica, a pesar de los hallazgos y avances que ha presentado en recientes años, aún sigue siendo objeto de estudio. Tal es el ejemplo de este último capítulo de tesis que describe la síntesis de compuestos constituidos por un indol fusionado a otro indol por un anillo de siete miembros. Este proceso domino es posible gracias a la catálisis con oro(I), cabe resaltar que dicho proyecto fue en colaboración con el Dr. Narendra Mali formado en nuestro grupo de investigación.

Este tipo de compuestos constituido por dos indoles fusionados a un anillo central de 6 átomos o más se encuentra presente en la naturaleza como el alcaloide Recemosina B el cual se encuentra presente en el alga *Caulerpa Racemosa*,¹³⁶ por otro lado también ha sido aislado del alga *Caulerpa Racemosa* la Caulerpina, dicho metabolito secundario ha tenido actividad apoptótica en cultivos de células cancerosas HeLa.¹³⁷ La lheyamina B es un pigmento aislado de la ascidia *Polycitarius sp.* dicho pigmento tuvo actividad citotóxica en la línea celular HT29 de cáncer de colon,¹³⁸ también existen derivados con aplicaciones de diodos orgánicos emisores de luz (OLED) como el compuesto m32aICT¹³⁹ y aquellos compuestos empleados como bloques de construcción en síntesis orgánica¹⁴⁰ (Figura 13).

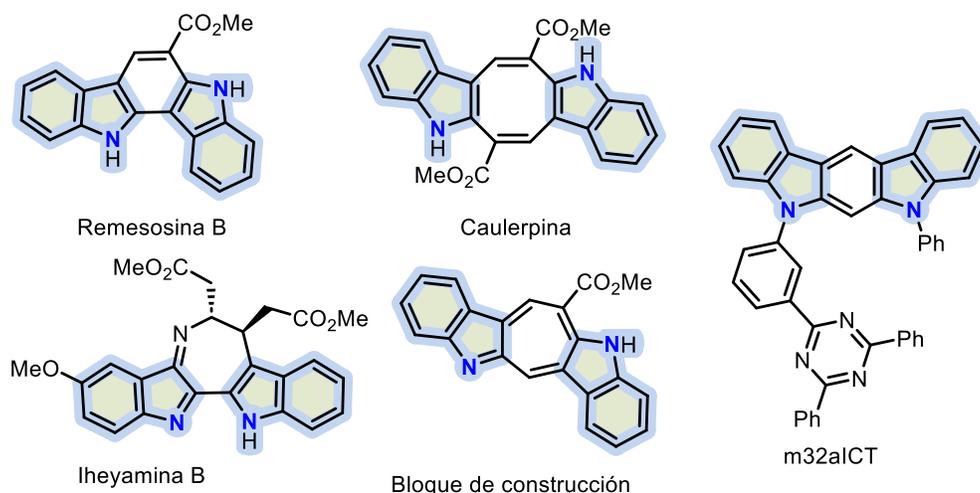


Figura 13. Ejemplos representativos de indoles fusionados a un anillo central.

Esta clase de sistemas heterociclos han cobrado gran importancia por sus propiedades químicas, en el contexto hasta la escritura de esta tesis se tiene el conocimiento de al menos dos trabajos que describen la dimerización catalizada por oro(I) de alquinos internos.

¹³⁶ Liu, D.-Q.; Mao, S.-C.; Zhang, H.-Y.; Yu, X.-Q.; Feng, M.-T.; Wang, B.; Feng, L.-H.; Guo, Y.-W. *Fitoterapia* **2013**, *91*, 15–20.

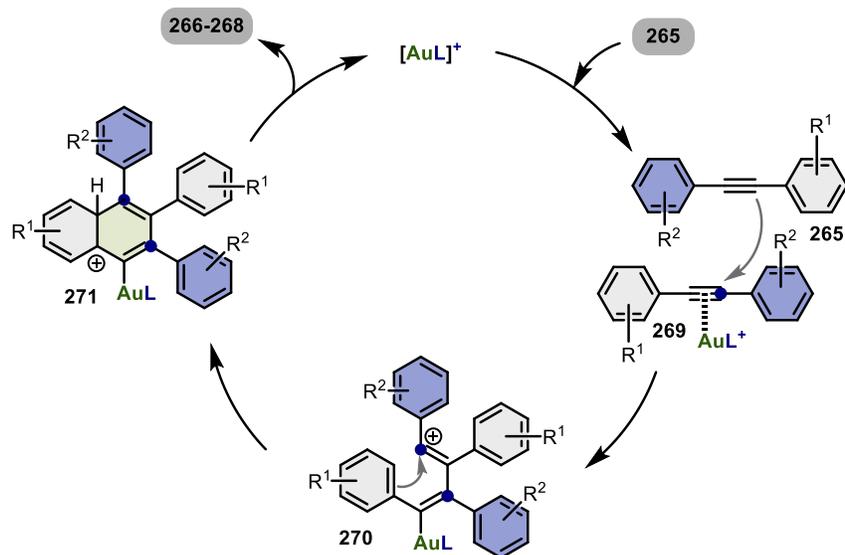
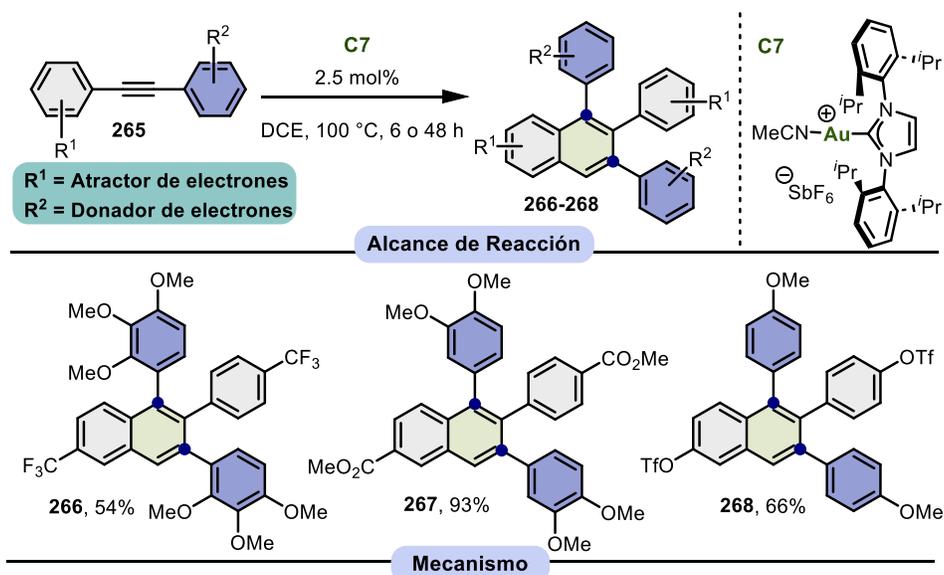
¹³⁷ Permatasari, H. K.; Wewengkang, D. S.; Tertiana, N. I.; Muslim, F. Z.; Yusuf, M.; Baliulina, S. O.; Daud, V. P. A.; Setiawan, A. A.; Nurkolis, F. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 964816.

¹³⁸ Sasaki, T.; Ohtani, I. I.; Tanaka, J.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 303–306.

¹³⁹ Song, X.; Zhang, D.; Lu, Y.; Yin, C.; Duan, L. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1901923.

¹⁴⁰ Gao, Y.; Yu, F.; Chen, L.; Liu, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2025**, *23*, 7265-7269.

La primera descrita por Hashmi en 2018,¹⁴¹ en su trabajo describe la dimerización de alquinos internos **265** catalizada por oro(I), gracias a esta metodología es posible la síntesis de derivados de naftalenos **266-268**. La reacción se lleva al cabo empleando como catalizador de oro(I) **C7** el cual se encuentra constituido por *i*Pr, como disolvente emplean dicloroetano a 100 °C, en tiempos de 6 a 48 horas para la síntesis de los naftalenos **266-268** con rendimientos moderados a buenos de 54 a 93%. El alcance de reacción se restringe a alquinos internos que contienen un arilo rico en electrones y otro deficiente de electrones, la catálisis con oro(I) es la responsable de la reactividad para la síntesis de los derivados de naftalenos (Esquema 45).



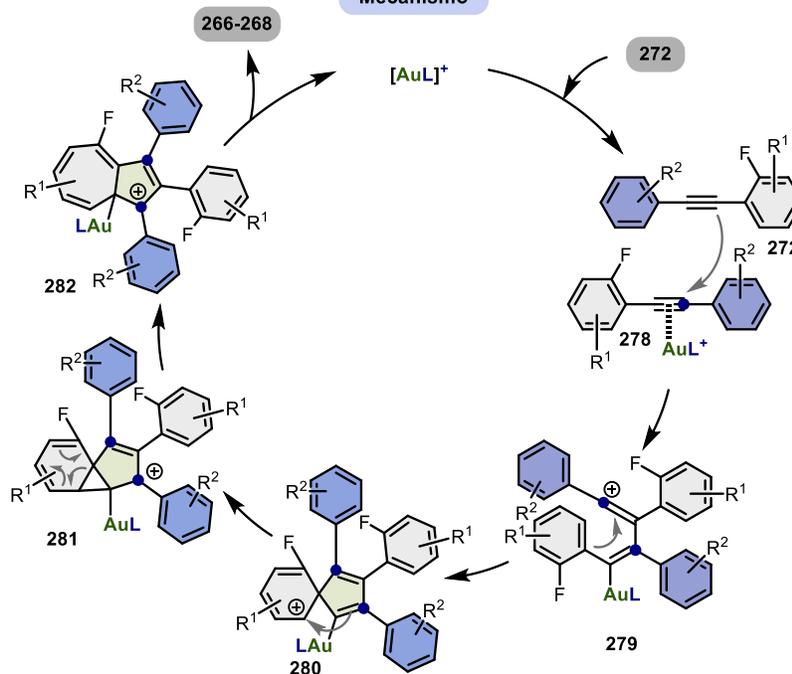
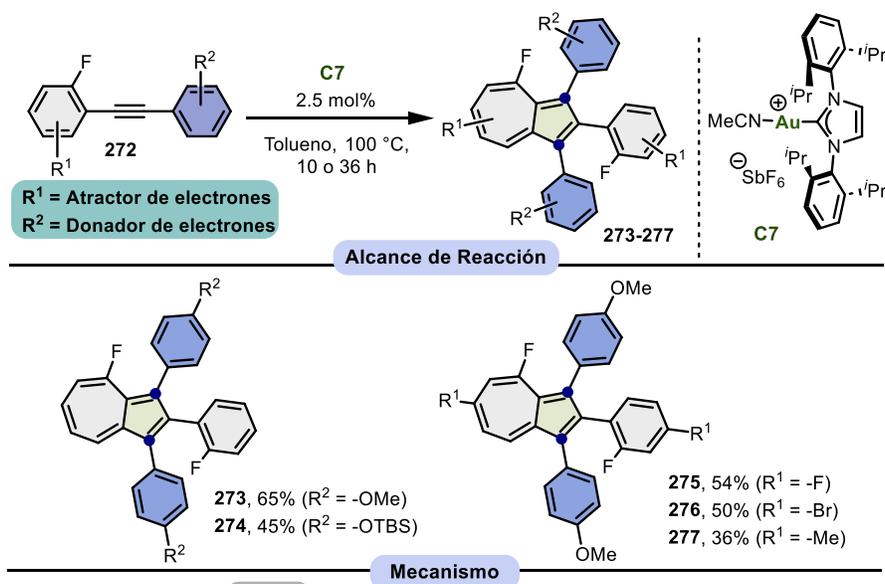
Esquema 45. Dimerización de alquinos internos catalizada por oro(I).

¹⁴¹ Weingand, V.; Wurm, T.; Vethacke, V.; Dietl, M. C.; Ehjeij, D.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Xie, J.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3725–3728.

Los autores proponen un mecanismo de reacción donde la coordinación del oro en con una molécula del alquino interno **269**, promueve la activación del alquino haciéndolo susceptible al carbono sp adyacente al arilo rico en electrones. El ataque nucleofílico de otra molécula del alquino interno **265**, en específico en el carbono sp adyacente al arilo rico en electrones dicho ataque está controlada por la estabilidad del catión intermedio en el intermedio **270**. En **270** ataque nucleofílico del anillo aromático atractor en electrones proveniente de **269** al carbono sp para la obtención del núcleo naftaleno **271**. Por último la protodeauración de **271** genera los naftalenos **266-268** y con ello la regeneración del catalizador de oro(I) (Esquema 45).

Ese mismo año de nuevo Hashmi,¹⁴² describe la dimerización de alquinos internos **272** catalizada por oro(I) en la síntesis de azuleno **273-277**. A diferencia de su propuesta anterior en esta ocasión Hashmi emplea alquinos que en el arilo donde se encuentran los grupos desactivadores, es necesaria la presencia de un flúor en posición *orto*. La presencia del átomo de flúor cambio por completo la reactividad del alquino **272** al reaccionar con el catalizador de oro(I), se usó como catalizador de oro(I) **C7** el cual se encuentra constituido por iPr. La reacción se llevó al cabo en tolueno a 110 °C en un tiempo de 10 a 36 horas de reacción, lo cual permitió la síntesis de los azuleno **273-277** con rendimientos moderados a buenos de 36 a 80% de rendimiento (Esquema 46). Los autores proponen un mecanismo de reacción donde uno de los alquinos internos **272** reacciona con el catalizador de oro(I) generando el intermedio **278**, este alquino activado sufre un ataque nucleofílico por otro alquino **272**. El ataque nucleofílico del alquino **272**, específicamente del carbono sp cercano al arilo rico en electrones al carbono sp del alquino **278** carbono adyacente al arilo atractor de electrones genera el intermedio **279**. En **279** el ataque nucleofílico selectivo del alquino está controlado por la estabilidad del catión vinílico genera el intermedio, dicho ataque por el arilo que contiene el átomo de flúor al catión vinílico da lugar al intermedio espiro **280**. En **280** el ataque nucleofílico del carbono del vinilideno de oro(I) al carbanión genera triciclo **281**, en **281** la expansión de anillo proporciona el núcleo de azuleno **282**. Por último, la protodeauración de **282** permite la síntesis de los derivados de azuleno **273-277** (Esquema 46).

¹⁴² Claus, V.; Schukin, M.; Harrer, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Asiri, A. M.; Xie, J.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12966–12970.

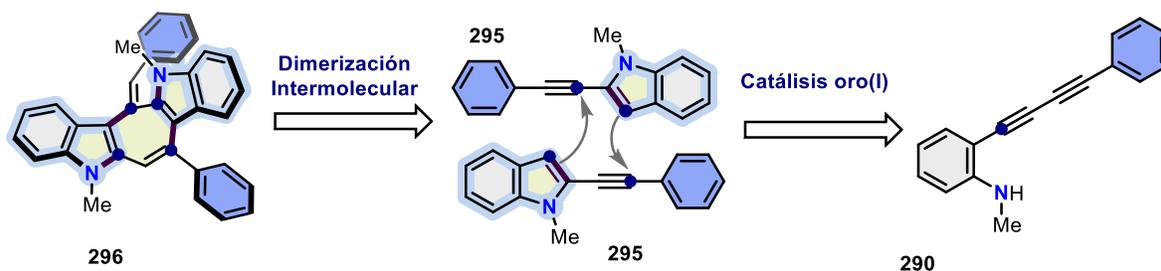


Esquema 46. síntesis catalizada por oro(I) de azuleno a partir de alquinos internos.

3.2. Resultados y discusión

La dimerización de alquinos internos catalizadas por oro(I), es la premisa de dicho capítulo. Aquí se plasman los resultados obtenidos en esta colaboración grupal con el Dr. Narendra Mali, cabe resaltar que este proyecto surgió por serendipia ya que la estrategia inicial planteaba la síntesis de compuestos distintos los obtenidos. El análisis retrosintético de nuestra reacción explica como el pentaciclo **296** es el resultado de la dimerización intermolecular de dos moléculas de 1-metil-2-(feniletinil)-1*H*-indol **295**. La dimerización de los núcleos de indoles es posible gracias a la catálisis

con oro(I), la síntesis de los indoles **295** es resultado de la primera reacción entre el diino **290** y los catalizadores de oro(I) (Esquema 47).

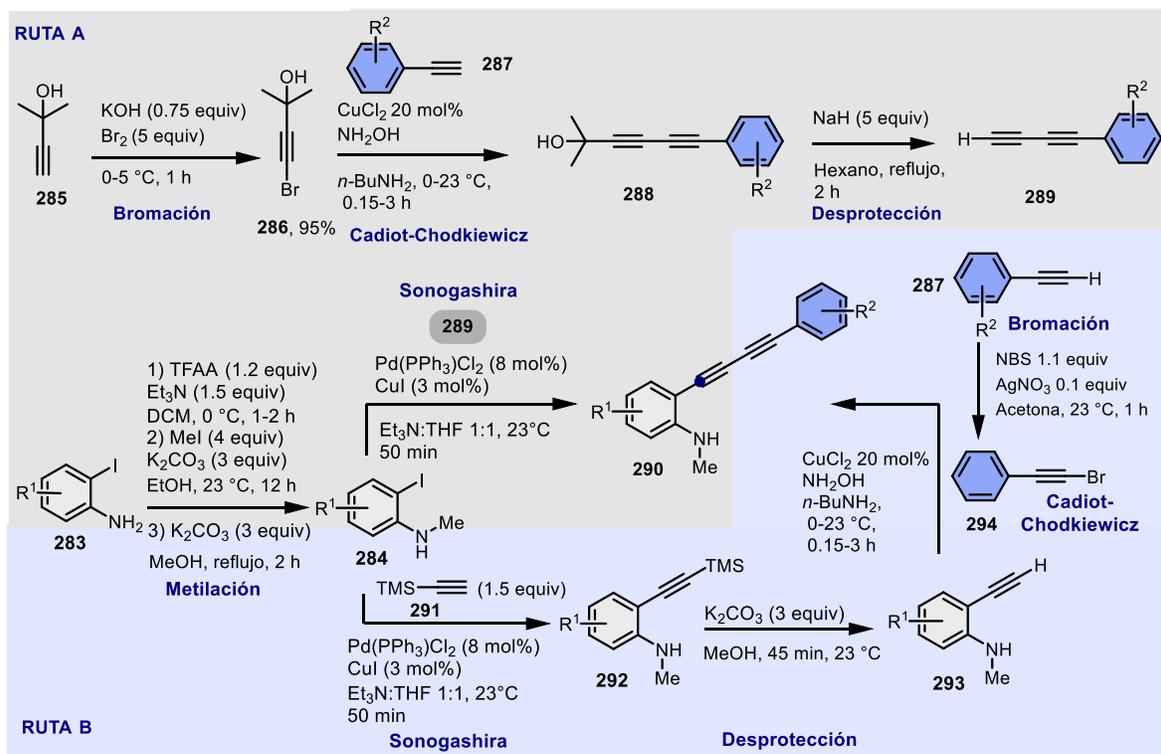


Esquema 47. Estrategia retrosintética para la catálisis de oro(I) en la síntesis de los pentacíclicos **296**.

En primera instancia dio lugar la síntesis de derivados de los diinos **290**, esta fue posible por dos rutas A y B. Ambas rutas de síntesis comienzan a partir de derivados de 2-yodoanilinas **283**, la metilación de derivados de yodo anilinas en un procedimiento *one-pot* para proteger la anilina con TFAA, posterior a ello la metilación con yodo metano y por último la desprotección con carbonato de potasio. Esto permitió obtener la anilina metilada con buenos rendimientos, la ruta A comienza con la bromación del 2-metilbut-3-in-2-ol **285** el cual genera con un excelente rendimiento el producto bromado **286**. La siguiente reacción de Cadiot-Chodkiewicz¹⁴³ para la síntesis de diinos **290** se llevó al cabo utilizando con cloruro de cobre(II) y los derivados de fenilacetileno **287** más el alquino bromado **286**. Esto permite obtener a diinos **288**. La desprotección de **288** con hidruro de sodio a reflujo por dos horas permite acceder al diino **289**, la siguiente reacción de Sonogashira entre los derivados de 2-yodoanilina metilados **284** y el diino **289** permitió la síntesis de los diinos **290**. La limitante de dicha reacción se encuentra en el paso de la desprotección de los compuestos **288**, por lo que se probó la ruta B la cual nos permitió escalar nuestras materias primas.

La ruta B emplea los derivados de 2-yodoanilina metilada **284** en una reacción de Sonogashira con etiniltrimetilsilano **291** en condiciones catalíticas de paladio y cobre permite la síntesis de los compuestos alquinilados **292**. La desprotección del compuesto alquinilado **292**, conduce al alquino desprotegido **293**. Por otro lado la bromación de derivados de fenilacetileno **287** con NBS permite la formación de los alquinos **294**, la reacción Cadiot-Chodkiewicz entre el alquino desprotegido **293** y el alquino bromado **294** permitió la síntesis de los diinos **290** con mejores rendimientos (Esquema 48).

¹⁴³ Sindhu, K. S.; Thankachan, A. P.; Sajitha, P. S.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 6891-6905



Esquema 48. Estrategias de síntesis para la obtención de los derivados de *N*-metil-2-(fenilbuta-1,3-dieno-1-il)anilina **290**.

Con los dienos **290** a la sintetizados, procedimos a optimizar nuestro procedimiento con los catalizadores de oro(I) (ver tabla 7). Cabe resaltar que esta dimerización de alquinos requiere condiciones específicas para que pueda llevar al cabo como: utilizar disolvente anhidro, material de laboratorio seco, la cantidad correcta de disolvente 0.4 M y que la reacción se favorece más en un tubo de reacción que un matraz. Cuando se exploró la reacción por primera vez, se emplearon las condiciones estándar reportadas en la literatura y empleadas en el grupo de investigación dichas condiciones corresponden a la entrada 1: catalizador de Echavarren **C1** 5 mol%, 23 °C, diclorometano como disolvente y después de 24 horas sólo se obtuvo el indol **95** con un rendimiento del 40%. Con el mismo catalizador de Echavarren **C1** pero ahora con 10 mol%, y sustituyendo el disolvente por dicloroetano y elevar la temperatura a 60 °C se obtuvo en 24 h de reacción exclusivamente el indol **295** con 90% de rendimiento (Entrada 2). Al aumentar la temperatura a 110 °C en DCM y aumentar ligeramente a 11 mol% del catalizador **C1**, las 16 horas de reacción se obtuvo una menor cantidad del indol **295** con 7% y favoreciéndose el pentaciclo **296** con un rendimiento del 60% (Entrada 3).

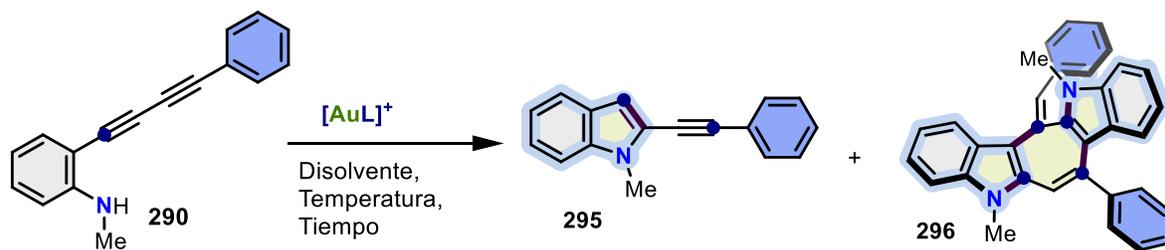
La siguiente entrada 4 sustituimos el tolueno por dicloroetano a una temperatura de 110 °C y 11 mol% del catalizador de oro(I) **C1**, con estas condiciones mejoró el rendimiento y a las cuatro horas de reacción se obtuvo el pentaciclo **296** con un rendimiento del 88%. Al observar esta mejoría en el rendimiento decidimos disminuir el catalizador y la temperatura, con 5 mol% del catalizador de

Echavarren C1 en dicloro etano a 80 °C a las 16 horas de reacción se obtuvo el pentaciclo **296** con un rendimiento del 83% (Entrada 5). Este resultado nos permitió encontrar condiciones que favorecen nuestra catálisis con oro(I): con 80 °C, 5 mol% de los catalizadores de oro(I) y en dicloroetano.

En las siguientes entradas se ensayaron los diferentes catalizadores catiónicos de oro(I), de la entrada 7 a la 13. La siguiente entrada con el catalizador **C2** que contiene la fosfina *t*BuXPhos obteniendo el pentaciclo **296** con 66% de rendimiento (entrada 6). Con catalizador **C3** con que contiene la fosfina ciclohexil JonhPhos es posible la síntesis del indol **295** con 25% de rendimiento y el pentaciclo **296** con 64% de rendimiento (entrada 7). El catalizador de oro(I) **C4** que contiene MorDalPhos como fosfina, obtiene al pentaciclo **296** con 86% de rendimiento (entrada 8). El catalizador **C5** que contiene la fosfina de Fu, permite la síntesis del indol **296** con 73% de rendimiento (entrada 9), la siguiente entrada 10 con el catalizador **C6** el cual contiene el carbeno IPr-BF₄, permite la síntesis con un rendimiento del 90% del pentaciclo **296**. El catalizador **C7** que contiene el carbeno IPr-NTf₂, condujo la síntesis del indol **296** con 86% de rendimiento (Entrada 11). Por último, el catalizador **C8** que contiene la trifenilfosfina aducto ½ con tolueno, permite la síntesis del pentaciclo con **296** con 59% de rendimiento (Entrada 12). Con estos resultados el catalizador que favorece nuestro protocolo es el catalizador **C6** el cual contiene el carbeno IPr-BF₄, con el procedimos a la siguiente entrada disminuyendo la temperatura a 70°C para obtener el pentaciclo **296** con 69% de rendimiento (Entrada 13).

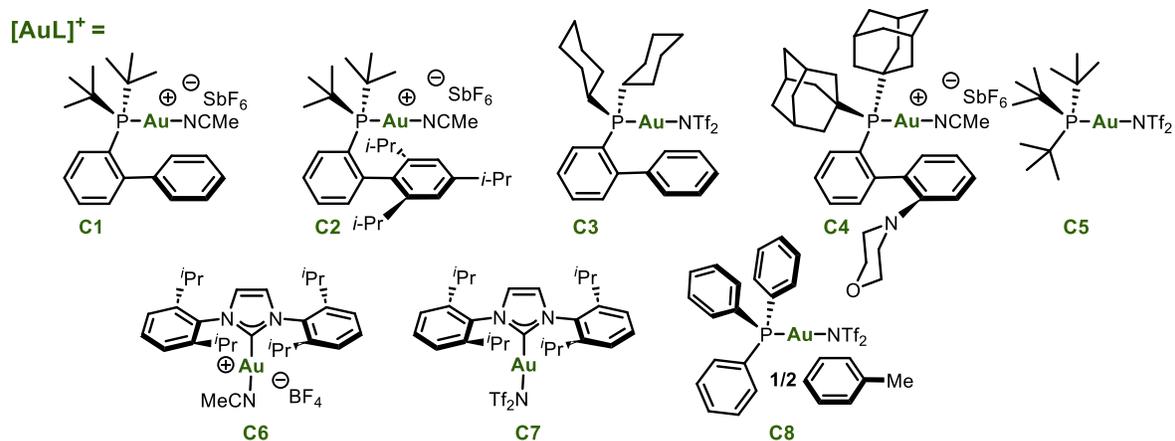
La siguiente entrada 14 aumentamos ligeramente a 8 mol% del catalizador de oro(I) **C6** a 80 °C, y nos permite la síntesis del pentaciclo con 91% de rendimiento. Siendo esta entrada las condiciones que emplearemos en la búsqueda del alcance de nuestra reacción. Por último, realizamos una entrada control donde no se añadió el catalizador de oro, no se observó reacción (Entrada 15) (Tabla 7). Cabe resaltar que en optimizaciones anteriores, nuestro protocolo se ha probado con diferentes catalizadores a los basados en oro(I). Con ellos sólo fue posible la síntesis del indol **295**, no fue observada la formación del pentaciclo **296**, con ello tenemos pruebas suficientes que la síntesis de los pentaciclos sólo fue posible mediante la catálisis con oro(I).

Tabla 7. Optimización de la catálisis de oro(I) en la síntesis de los pentaciclos **296**.^a

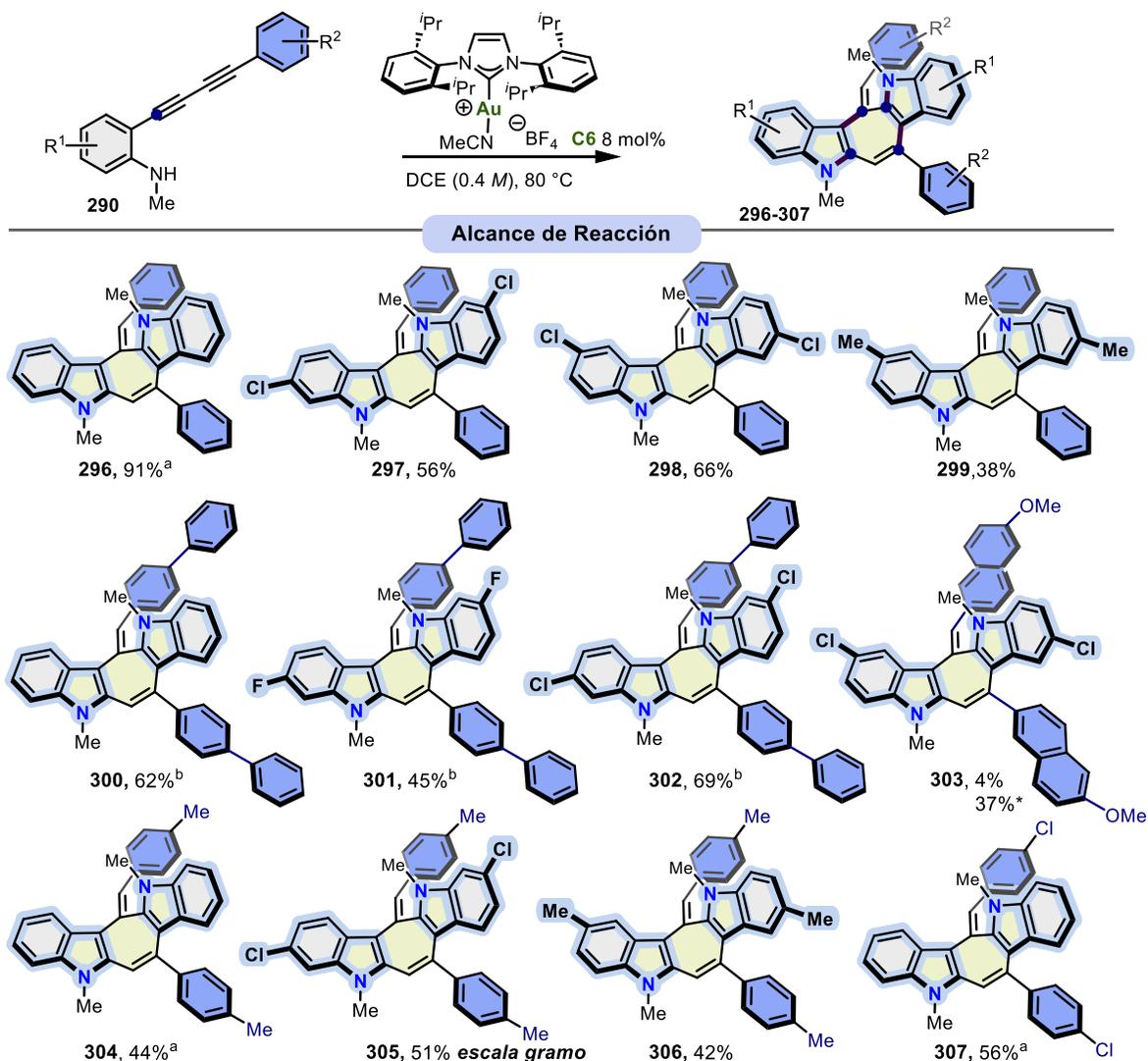


Entrada	Catalizador	mol%	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b 295 / 296
1	C1	5	DCM	23	24	40 / -
2	C1	10	DCE	60	24	91 / -
3	C1	11	DCE	110	16	7 / 60
4	C1	11	DCE	110	4	- / 88
5	C1	5	DCE	80	16	- / 83
6	C2	5	DCE	80	16	- / 66
7	C3	5	DCE	80	16	-25 / 64
8	C4	5	DCE	80	16	- / 86
9	C5	5	DCE	80	16	- / 73
10	C6	5	DCE	80	6	- / 90
11	C7	5	DCE	80	16	- / 86
12	C8	5	DCE	80	16	- / 59
13	C6	5	DCE	70	16	-- / 69
14	C6	8	DCE	80	6	-- / 91
15	-	-	DCE	80	6	n.r.

^aCondiciones de Reacción: todas las reacciones se realizaron empleando 0.25 mmol de **290**, libre de atmosfera inerte. ^bRendimiento Aislado. n.r. no reacción.



Con las condiciones y limitaciones para nuestro protocolo catalizado por oro(I), se procedió a realizar la búsqueda del alcance de nuestra reacción, para ello empleamos derivados de diino **290** con el cual no fue posible buscar el alcance de nuestro protocolo (Esquema 49).



Esquema 49. Alcance de reacción en la síntesis catalizada por oro(I) de los pentaciclos **297-307**.

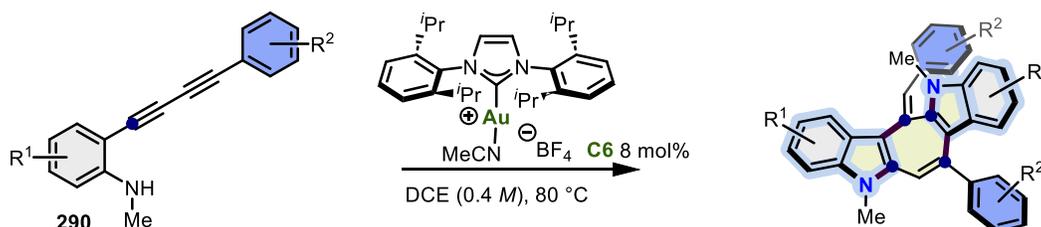
^aCompuestos sintetizados por el Dr. Narendra Mali, ^bCompuestos sinterizados por el Dr. Tsubasa Ito.

El alcance de nuestra reacción se probó con diferentes derivados de *N*-metil-2-(fenilbuta-1,3-diino-1-il)anilina **290**. Dichos compuestos fueron diseñados a partir de modificaciones en el anillo aromático de la 2-yodoanilina **284** y la incorporación de diferentes derivados de fenilacetileno **294**. Aquellos pentaciclos que provienen del fenilacetileno toleraron aminas neutras **291** con buenos rendimientos, la anilina al contener grupos atractores de electrones **297-298** se obtuvieron con moderados rendimientos y por último con grupos donadores de electrones **299** con bajos rendimientos. Derivados de fenilacetileno con grupos voluminosos también fueron probados en nuestro protocolo, con la anilina neutra **300** se obtuvo con buen rendimiento, por otro lado cuando se probó con grupos electroattractores de la densidad electrónica **301-302** se obtuvo con moderados y buenos rendimientos. Al probar el derivado de metoxinaftaleno se obtuvo en mayor proporción el indol que el pentaciclo **303**, este último se obtuvo con 4% de rendimiento, el indol se tomó y con las

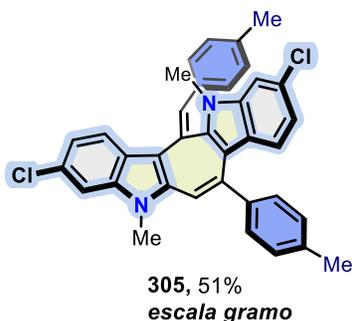
mimas condiciones catalíticas de oro(I) y se obtuvo el pentaciclo **303** con 37% de rendimiento. Esto lo atribuimos a impedimento estérico en la reacción de dimerización catalizada por oro(I). Derivados de 4-tolilacetileno fueron ensayados, cuando contenían anilinas ricas en electrones se obtuvieron los pentacíclos **304** y **306** con moderados rendimientos, cuando la anilina contenía un átomo electroattractor el pentaciclo **305** se obtuvo con buen rendimiento. Cabe resaltar que dicho ensayo se realizó a la escala gramo obteniéndose 51% de rendimiento. Por último el derivado de 4-fenilacetileno se probó en la anilina neutra promocionando el pentaciclo **307** con buen rendimiento del 56% (Esquema 49). Actualmente seguimos en proceso de comprobar el alcance de la reacción para completar dicho trabajo.

3.3. Conclusiones

Se ha demostrado con éxito la dimerización de alquinos internos catalizada por oro(I). Con base a la revisión bibliográfica realizada para la escritura de esta tesis, nuestro protocolo representa el primer trabajo que involucra un proceso tándem en la síntesis de bis-indoles *trans*-fusionados catalizado por oro(I). La optimización de las condiciones de reacción, empleando diferentes metales al oro(I), nos permite concluir que los pentaciclos sintetizados sólo se pueden sintetizar bajo la catálisis con oro(I), con ello evidenciando el papel fundamental de la catálisis de oro(I) en este tipo de transformaciones.



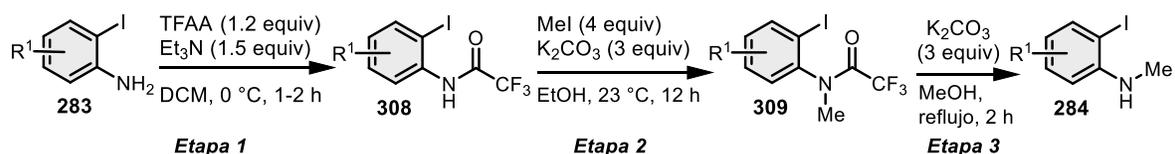
Por otra parte, la implementación de la reacción Cadiot-Chodkiewicz para la síntesis de diinos **290** nos permitió escalar la reacción para la obtención de estos diinos. Los pentaciclos obtenidos sin el uso de atmósfera inerte, mostraron una tolerancia notable hacia diferentes sustituyentes como aquellos grupos atractores o donadores de electrones. Esto fue posible sin afectar de manera significativa el rendimiento y la selectividad de nuestro proceso, sólo se observaron bajos rendimientos cuando se contaba con sustituyentes voluminosos. Nuestro procedimiento tolera la escala gramo al sintetizar el pentacyclo **305** con 51% de rendimiento.



3.4. Sección Experimental

Todas las reacciones sensibles a la humedad y al oxígeno se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo secados a la llama o utilizando técnicas Schlenk en una atmósfera inerte de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario. Los espectros de RMN se midieron en RMN de ^1H y ^{13}C y se adquirieron en un espectrómetro Bruker Advance III (500 MHz). Los datos se informaron de la siguiente manera: cambios químicos en ppm de tetrametilsilano como estándar interno en CDCl_3 , integración, multiplicidad (brs= sigulete amplio, s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quin = quinteto, sep = septeto, dd = doblete -doblete, m = multiplete, bs = amplio), constantes de acoplamiento (Hz) y asignación. El aparato de punto de fusión, Electrotérmico IA9100 y rango de temperatura: 45 a 400 °C. Los espectros infrarrojos (IR) se registraron utilizando un espectrómetro FT-IR 2000 del sistema PerkinElmer. Los análisis de masa de alta resolución (HRMS) se obtuvieron mediante el siguiente procedimiento: las muestras se introdujeron mediante infusión directa a $3 \mu\text{L min}^{-1}$ en la fuente de ionización por electropulverización (ESI) de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo (Bruker Daltonics ESI- QTOF-MS maXis impact), equipado con Análisis de Datos 4.1. ESI se operó en modo positivo con un voltaje de pulverización de iones de 4 500 V, gas seco de nitrógeno de 4 L min^{-1} , temperatura de secado de 180 °C y presión de gas de 0,4 bar. La calibración de masa se realizó basándose en grupos de formiato de sodio. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 60, Merck y Sigma-Aldrich, malla 230-400) o cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (PLC 60 F254, 0,5 mm). Los reactivos disponibles comercialmente se compraron de Wako, Sigma-Aldrich, TCI y Alfa-aesar Chemicals y se utilizaron tal como se recibieron. Los disolventes anhidros se adquirieron de Sigma Aldrich en botellas SureSeal®. La cromatografía en capa fina se realizó con placas TLC Silica gel 60 F256 y la visualización se realizó con luz UV de longitud de onda corta (254 nm). Los compuestos se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C , punto de fusión, IR (ATR) y espectroscopía de masas. Los datos de compuestos conocidos se compararon con los datos de caracterización de la literatura existente y se proporcionan las referencias.

Procedimiento *one-pot* general de *N*-metilación¹⁴⁴



¹⁴⁴ Johnstone, R. A. W.; Payling, D. W.; Thomas, C. A *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 17, 2223–2224.

Etapa 1: Síntesis de derivados de 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodofenil)acetamida 308

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con derivados de 2-yodoanilina **283** (1 equiv) en DCM (0.5 M) y se agitó durante 5 min a 0 °C. A continuación, se añadió Et₃N (1.5 equiv) gota a gota durante 5 min, manteniendo la temperatura, posteriormente se añadió el TFAA (1.2 equiv) gota a gota durante 5 min, manteniendo la temperatura 0 °C. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC, de ser necesario se agrega TFAA hasta el término de la reacción. Posteriormente, la reacción llevo a temperatura ambiente y se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se utilizaron para llevar al cabo la siguiente reacción vía *one-pot*.

Etapa 2: Síntesis de derivados de 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodofenil)-N-metilacetamida 309

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con derivados de 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodofenil)acetamida **308** (1 equiv) en etanol (0.5 M) y se agitó durante 5 min a 23 °C. A continuación, se añadió K₂CO₃ (3 equiv), posteriormente se añadió el Mel (4 equiv) gota a gota durante 5 min, manteniendo la temperatura 23 °C. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC, recordar que el Mel se puede evaporar así que se puede agregar Mel hasta el término de la reacción. Posteriormente, se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se utilizaron para llevar al cabo la siguiente reacción vía *one-pot*.

Etapa 3: Síntesis de derivados de 2-iodo-N-metilanilina 284

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con derivados de 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodofenil)acetamida **308** (1 equiv) en metanol (0.5 M) y se agitó durante 5 min a 23 °C. A continuación, se añadió K₂CO₃ (3 equiv) y se llevó a reflujo a 75 °C. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

Procedimiento general de alquilación de Sonogashira

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con derivados de 2-iodo-N-metilanilina **284** (1 equiv) en una disolución de 5 mL de Et₃N-THF (1:1) y se agitó durante 10 min a 23 °C. A continuación, se añadieron CuI (3 mol%) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (8 mol%) durante 10 min, manteniendo la temperatura.

Posteriormente, se añadió trimetilsililacetileno (1.5 equiv) gota a gota. La mezcla se agitó a 23 °C durante 50 min. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

Procedimiento general de bromación de alquinos terminales¹⁴⁵

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó derivados de aril alquinos terminales **284** (1 equiv) en acetona y se agitó durante 10 min a 23 °C. A continuación, se añadió NBS (1.1 equiv) manteniendo la temperatura. Posteriormente, se añadió AgNO₃ (0.1 equiv), la reacción se agitó a 23 °C durante 1 h. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. No necesitaron columna para su purificación.

¡Precaución, los alquinos bromados pueden causar irritación en la piel y ojos!

Procedimiento general de esililación

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó derivados de *N*-metil-2-((trimetilsilil)etnil)anilina **292** (1 equiv) en metanol y se agitó durante 10 min a 23 °C. Posteriormente, se añadió K₂CO₃ (3 equiv), la reacción se agitó a 23 °C durante 45 min. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se utilizaron para llevar al cabo la siguiente reacción vía *one-pot*.

Procedimiento general de Cadiot-Chodkiewicz¹⁴⁶

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se añadió CuCl (20 mol%) en una solución acuosa de *n*-BuNH₂ al 30% a 23 °C. A la formación de una disolución azul, se añadieron pocos cristales de clorhidrato de hidroxilamina para eliminar el color azul. Posteriormente se añadieron a la disolución incolora los derivados de 2-etnil-*N*-metilanilina **293** (1.2 equiv) a 23 °C a la espera de una suspensión amarilla, la cual se llevó a los 0 °C. Por último se agregan inmediatamente los derivados de (bromoetnil)benceno **294** (1 equiv), la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a lo largo de la reacción se añadieron más cristales de clorhidrato de hidroxilamina evitando la disolución de color azul. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por TLC. Posteriormente, se detuvo la reacción con H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄,

¹⁴⁵ Machado, V. R.; Biavatti, M. W.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 3405–3408.

¹⁴⁶ Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 19, 6841–6844.

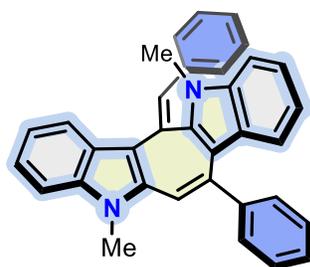
se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)

En un tubo de reacción de fondo redondo de 25 mL, previamente secado en estufa y equipado con un agitador magnético de agitación, se cargó con los derivados de *N*-metil-2-(fenilbuta-1,3-diino-1-il)anilina **290** correspondientes (1 equiv) en dicloroetano anhidro (0.4 M) y se agitó a 80 °C. A continuación, se añadió el catalizador de oro(I) **C1-C8** (8 mol%), sin atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C. El avance de la reacción se determinó mediante análisis por cromatografía en capa fina (TLC). La reacción se detuvo con tres gotas de Et₃N y 30 mL de agua (H₂O). La fase acuosa se extrajo con DCM (3×25 mL), se colectó y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía de sílica gel con un sistema de EtOAc/hexanos para obtener los productos deseados.

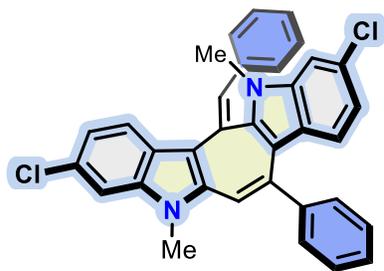
Ejemplos en esquema 48:

(*Z*)-6-bencilideno-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5*H*-ciclohepta[1,2-*b*:4,5-*b'*]diindol (**296**)



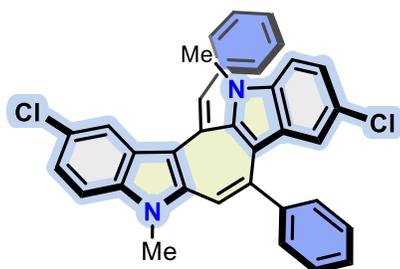
El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)**, utilizando *N*-metil-2-(fenilbuta-1,3-diino-1-il)anilina (50 mg, 0.2163 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C6** (12.3 mg, 0.0173 mmol, 8 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema sólo hexano para obtener el producto **296** (45 mg, 91%) como un sólido amarillo. p.f. = 244-246 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} 3050.9, 2919.8, 1725.0, 1464.9, 1663.8. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.47–7.30 (m, 3H), 7.29–7.20 (m, 2H), 7.20–7.13 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 139.5, 139.7, 138.5, 137.8, 137.2, 135.5, 129.1, 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.1, 126.8, 124.8, 124.5, 122.9, 122.7, 121.4, 120.3, 119.8, 118.8, 118.1, 113.7, 112.7, 110.5, 109.4, 30.4, 30.8. HRMS (ESI⁺): *m/z*. calculado para C₃₄H₂₇N₂ [M+H]⁺ = 463.2174 encontrado 463.2170.

(Z)-6-bencilideno-3,9-dicloro-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (297)



El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)**, utilizando 5-cloro-*N*-metil-2-(fenilbuta-1,3-diino-1-il)anilina (48 mg, 0.1833 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C6** (10.4 mg, 0.0146 mmol, 8 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema sólo hexano para obtener el producto **297** (27 mg, 56%) como un sólido amarillo. p.f. = 240-242 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} 3085.2, 2893.8, 1726.2 1481.3, 756.7. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 8H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 139.5, 139.4, 138.6, 137.5, 137.4, 135.9, 129.4, 128.9, 128.9, 128.7, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 124.7, 124.0, 123.0, 122.2, 120.8, 120.6, 119.6, 117.9, 113.8, 112.3, 110.0, 109.5, 30.5, 30.2. HRMS (ESI⁺): m/z . calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 531.1395 encontrado 531.1400.

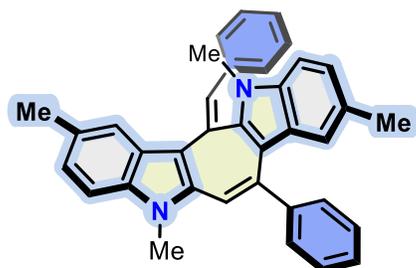
(Z)-6-bencilideno-2,8-dicloro-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (298)



El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)**, utilizando 4-cloro-*N*-metil-2-(fenilbuta-1,3-diino-1-il)anilina (55 mg, 0.2074 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C6** (14.11 mg, 0.0173 mmol, 8 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema sólo hexano para obtener el producto **298** (30.8 mg, 56%) como un sólido amarillo. p.f. = 253-255 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} 3080.0, 2899.1, 1732.5 1457.2, 760.0. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J =

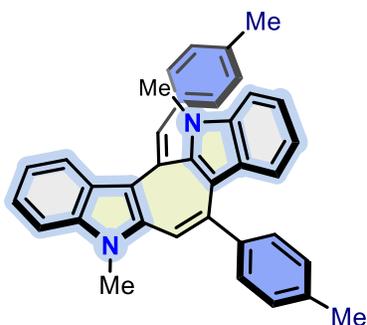
8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.51–7.47 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25–7.19 (m, 4H), 7.12 – 7.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.83–6.81 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). HRMS (ESI+): m/z . calculado para $C_{34}H_{25}Cl_2N_2$ $[M+H]^+ = 531.1395$ encontrado 531.1393.

(Z)-6-bencilideno-2,5,8,11-tetrametil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (299)



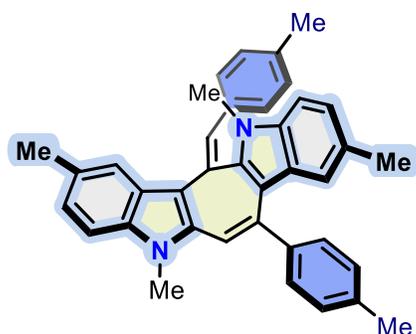
El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)**, utilizando *N*,4-dimetil-2-(fenilbuta-1,3-diino-1-il)anilina (20 mg, 0.0815 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C6** (4.6 mg, 0.0065 mmol, 8 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema sólo hexano para obtener el producto **299** (7.5 mg, 38%) como un sólido amarillo. p.f. = 211-213 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} 3085.2, 2930.8, 1722.6, 1484.1, 1102.8. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 17.5, 6.5$ Hz, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.16 (dd, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 5H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 147.6, 147.0, 143.2, 139.2, 138.5, 137.8, 137.4, 137.1, 136.3, 135.5, 134.2, 129.4, 129.1, 128.8, 128.4, 127.9, 127.7, 126.8, 126.2, 124.9, 124.4, 123.9, 123.6, 121.0, 119.1, 118.2, 117.5, 113.4, 111.5, 109.7, 108.9, 30.2, 30.0, 21.7, 21.5. HRMS (ESI+): m/z . calculado para $C_{36}H_{31}N_2$ $[M+H]^+ = 491.2487$ encontrado 491.2491.

(Z)-5,11-dimetil-6-(4-metilbencilideno)-13-(p-tolil)-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (300)



El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)**, utilizando *N*-metil-2-(*p*-tolilbuta-1,3-diino-1-il)anilina (45 mg 0.18343 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C1** (15 mg 0.020177 mmol, 8 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema sólo hexano para obtener el producto **300** (9 mg, 20%) como un sólido amarillo. p.f. = 252-254 °C. (neat) ν/cm^{-1} 2924.3, 1725.6, 1462.3, 1120.1, 735.9, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 7H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 3H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 140.6, 139.5, 138.9, 138.0, 137.7, 137.2, 136.9, 135.6, 134.8, 129.4, 129.9, 128.8, 128.7, 127.8, 126.5, 124.4, 123.8, 122.6, 121.9, 121.3, 119.8, 119.6, 118.6, 117.9, 113.3, 111.9, 109.9, 109.3, 30.3, 29.9, 21.4, 21.3. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 491.2487 encontrado 491.2485.

(Z)-2,5,8,11-tetrametil-6-(4-metilbencilideno)-13-(*p*-tolil)-6,11-dihidro-5*H*-ciclohepta[1,2-*b*:4,5-*b'*]diindol (306)

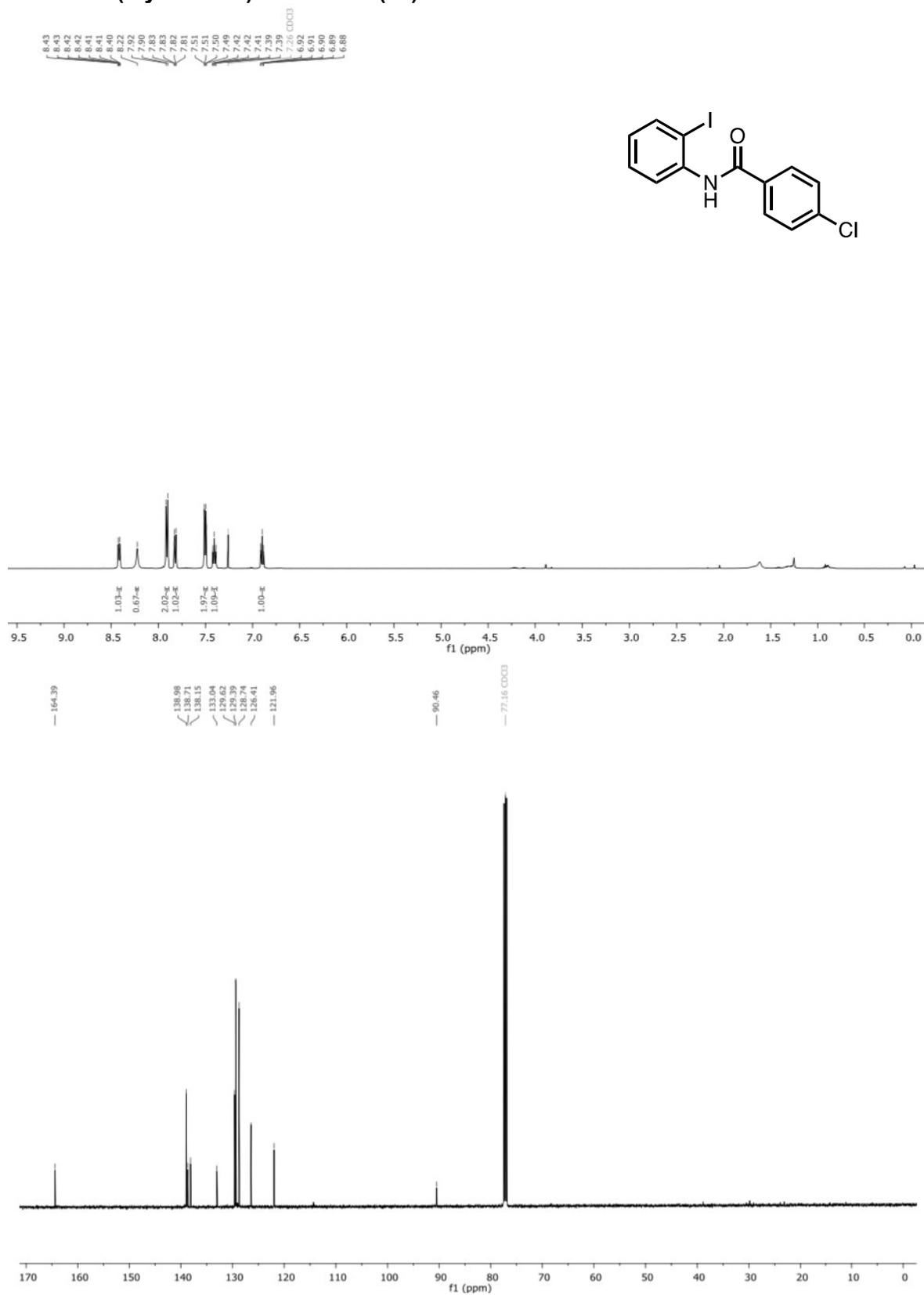


El compuesto se obtuvo según el **Procedimiento general para la síntesis de pentaciclos catalizada por oro(I)**, utilizando *N*,4-dimetil-2-(*p*-tolilbuta-1,3-diino-1-il)anilina (30 mg, 0.1158 mmol, 1 equiv) como material de partida y catalizador de oro(I) **C6** (6.6 mg, 0.0092 mmol, 8 mol%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema sólo hexano para obtener el producto **306** (12 mg, 42%) como un sólido amarillo. p.f. = 275-278 °C. IR (neat) ν/cm^{-1} 3026.9, 2932.6, 1721.1, 1466.0, 1068.9. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 7.20 – 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 139.2, 137.5, 137.5, 136.7, 136.4, 135.7, 135.0, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.8, 128.5, 127.9, 126.5, 126.2, 124.6, 124.3, 124.2, 123.6, 121.2, 118.3, 117.7, 113.1, 111.6, 109.7, 109.0, 30.4, 30.0, 21.8, 21.7, 21.5, 21.4. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 519.2800 encontrado 519.2803.

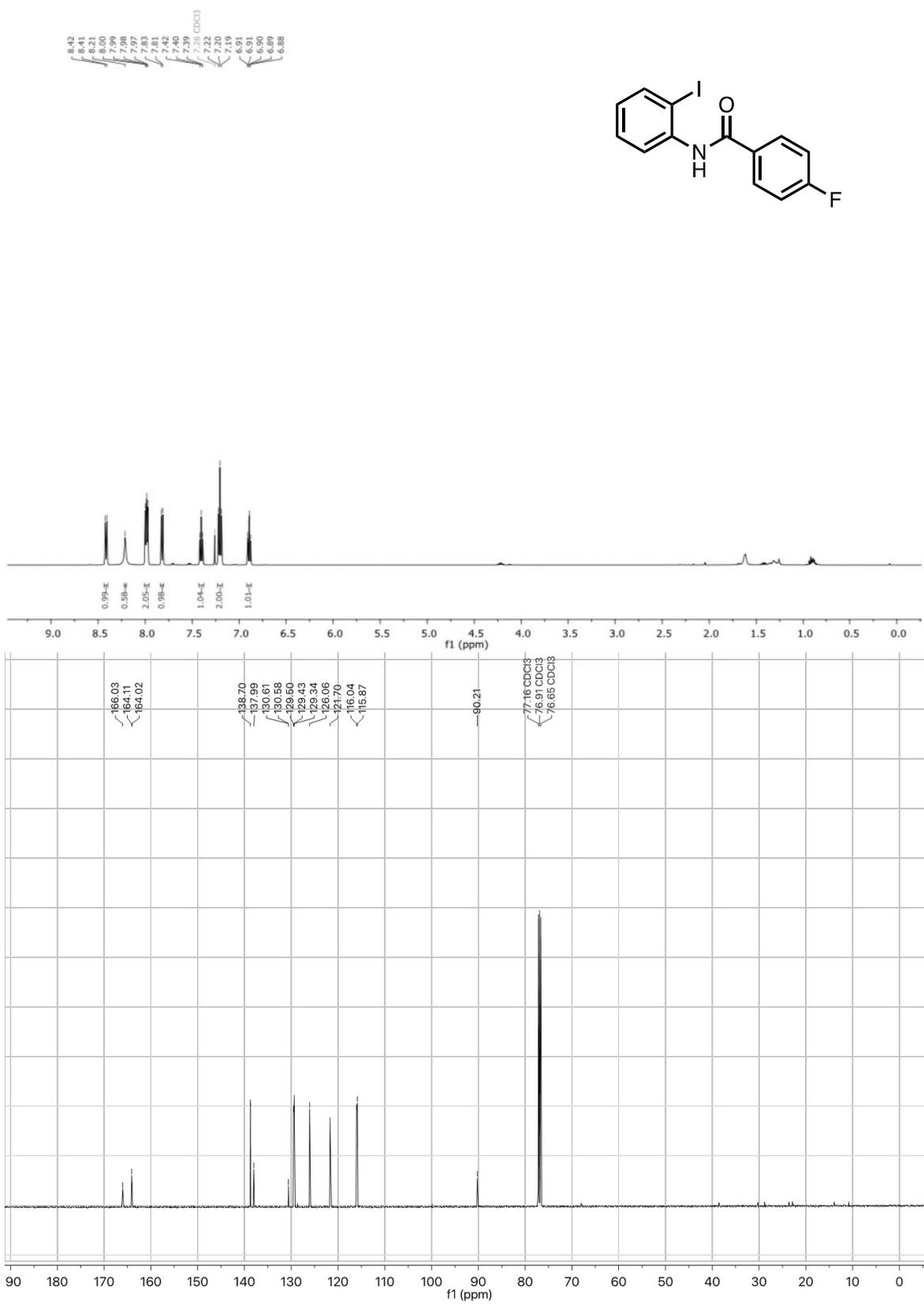
ANEXO I

**Copias De Los Espectros De ^1H Y ^{13}C De RMN Del
Capítulo I**

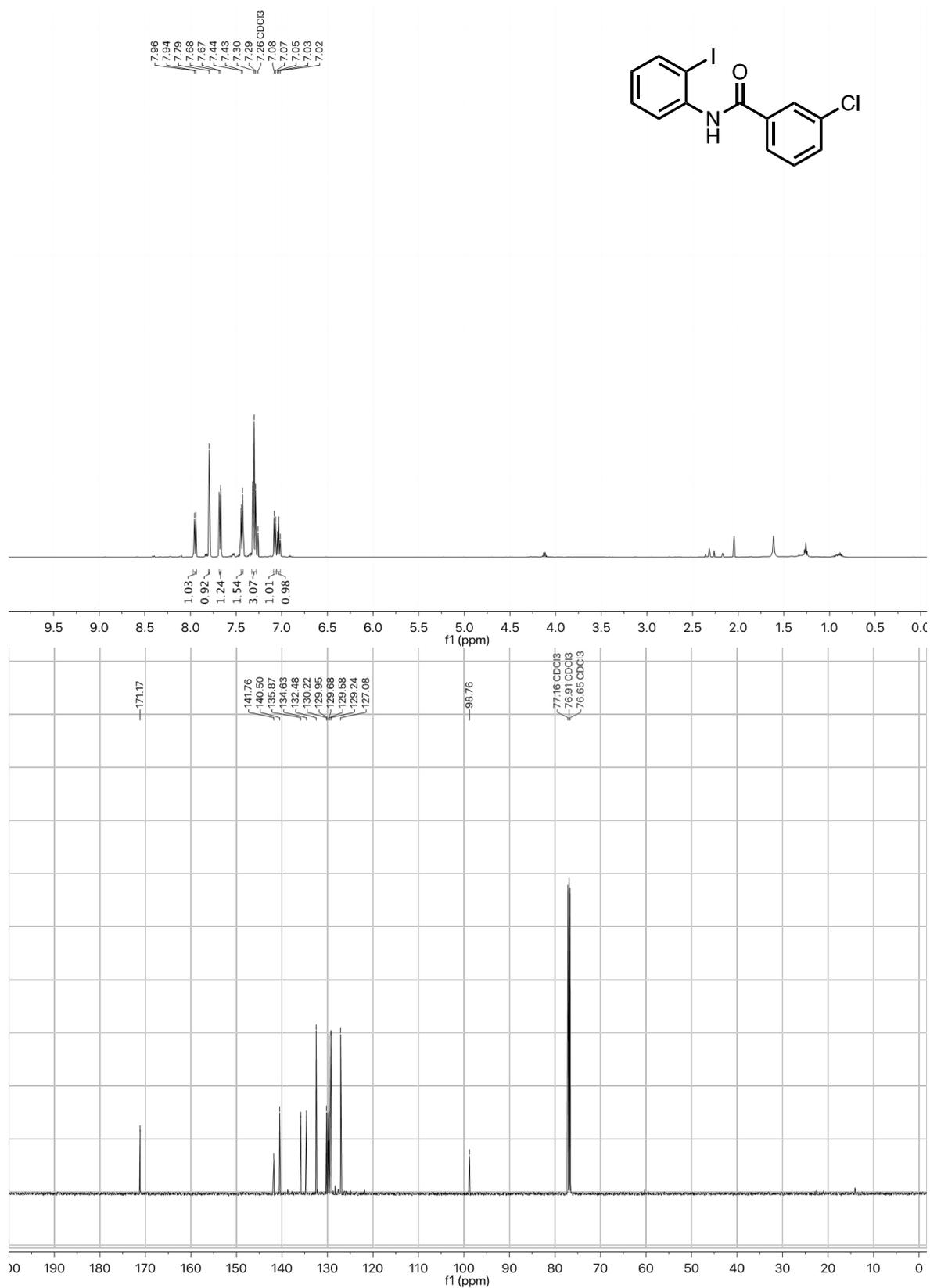
4-cloro-N-(2-iodofenil)benzamida (78)



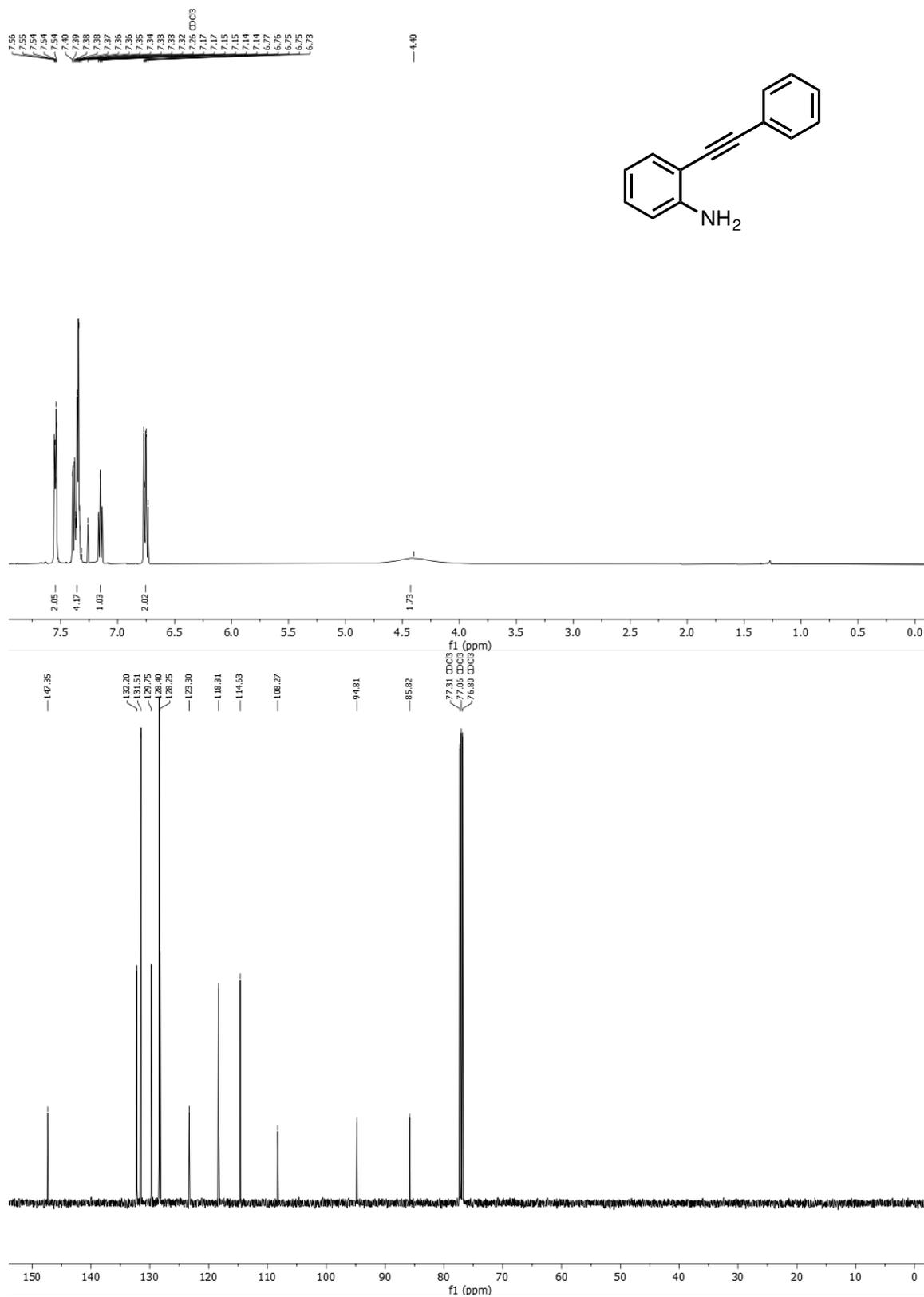
4-fluoro-N-(2-iodofenil)benzamida (79)



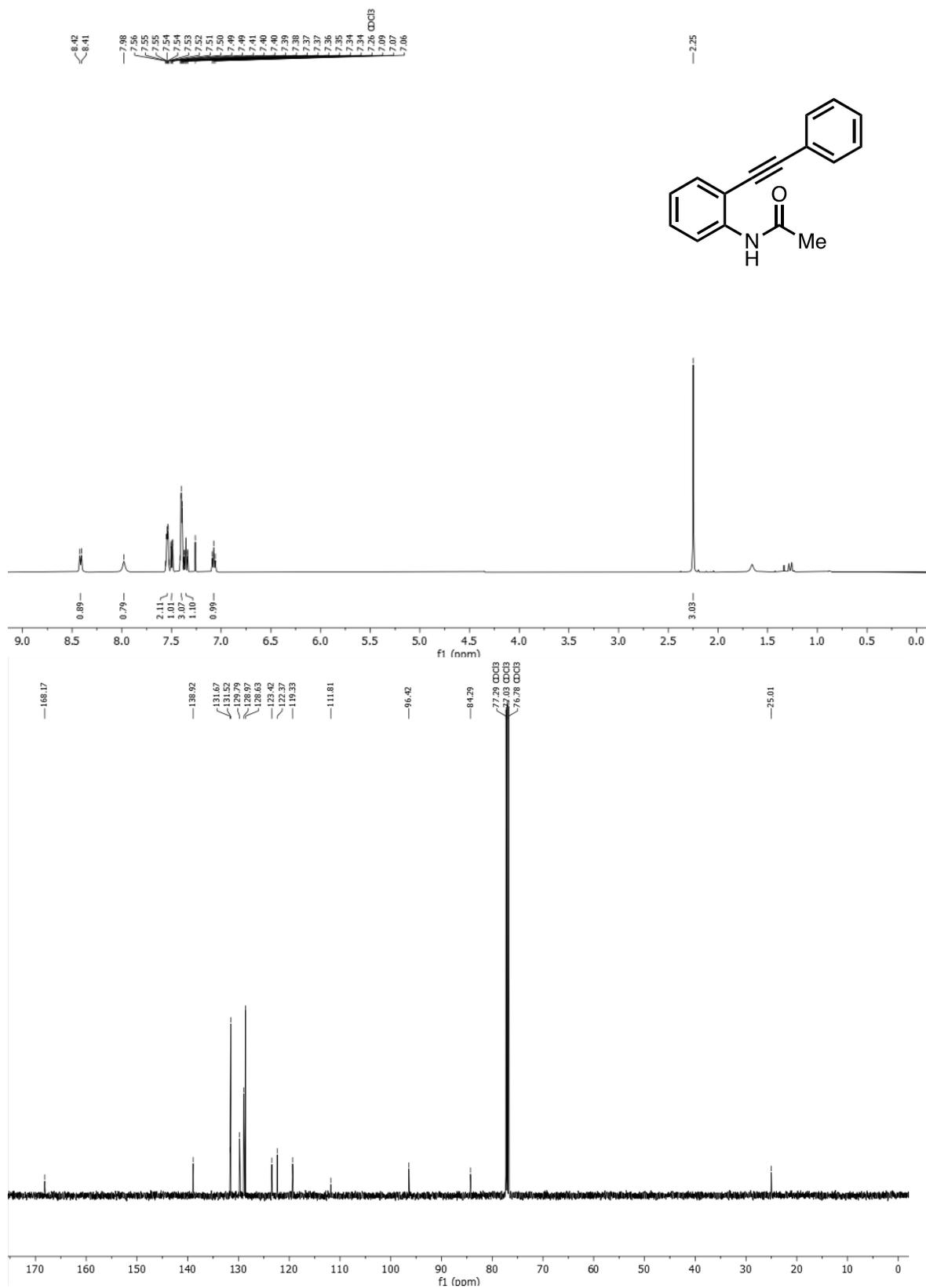
3-cloro-N-(2-iodofenil)benzamida (80)



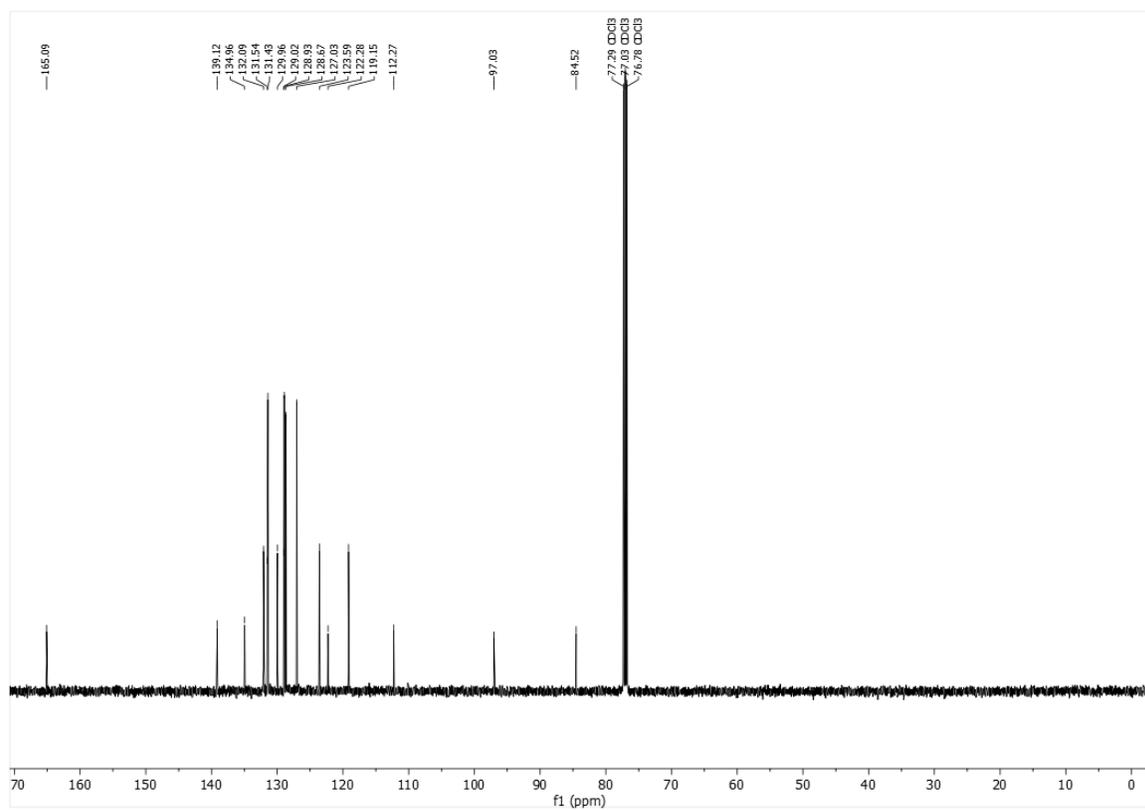
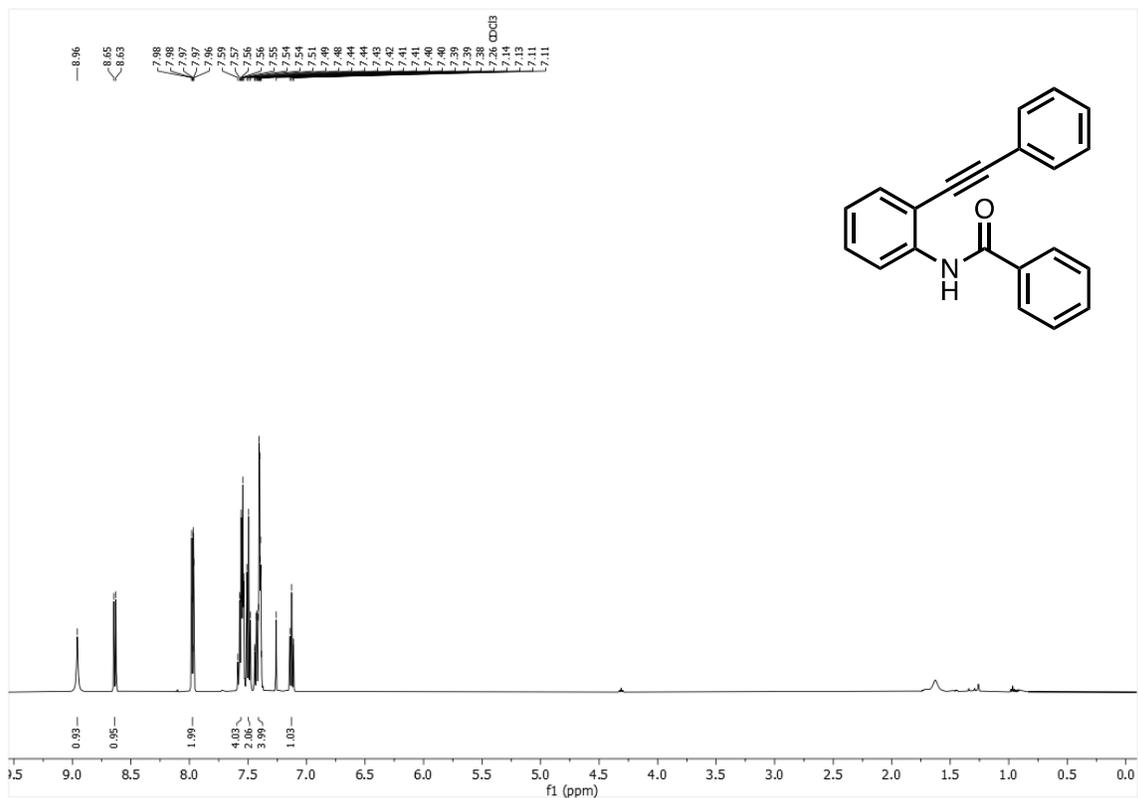
2-(feniletinil)anilina (82)



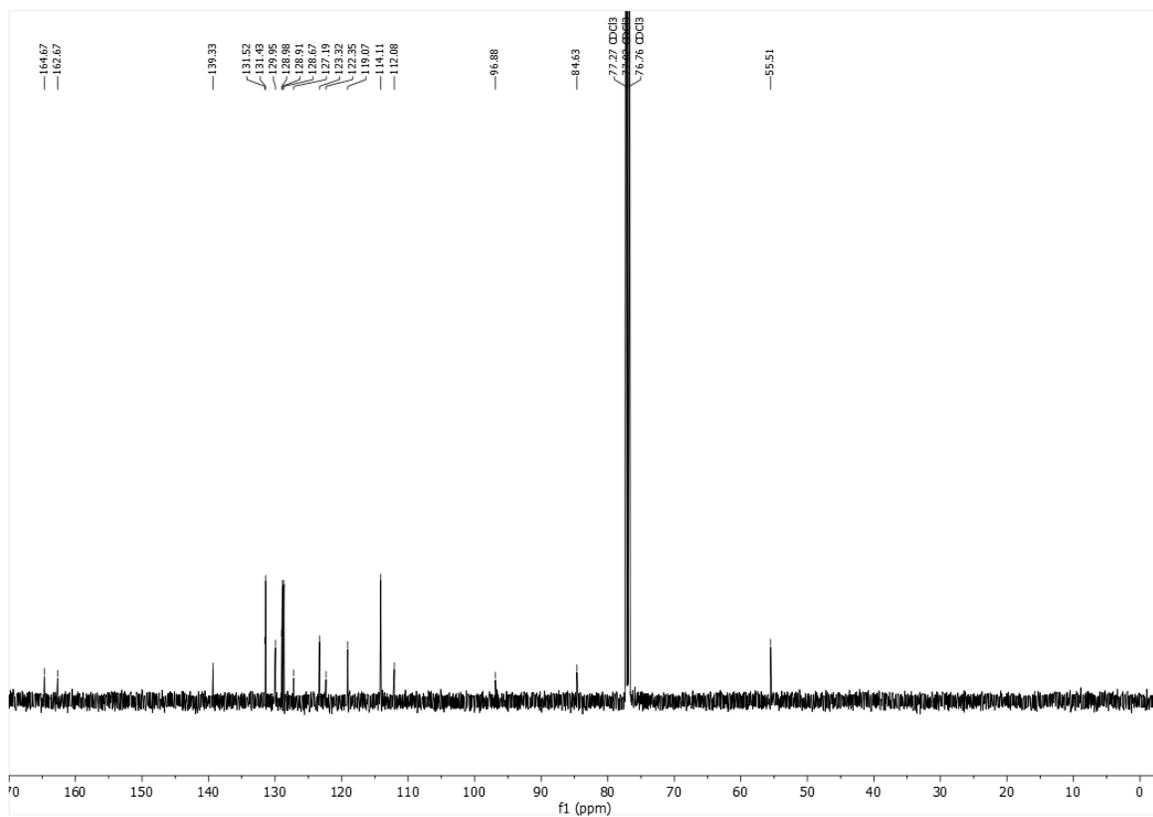
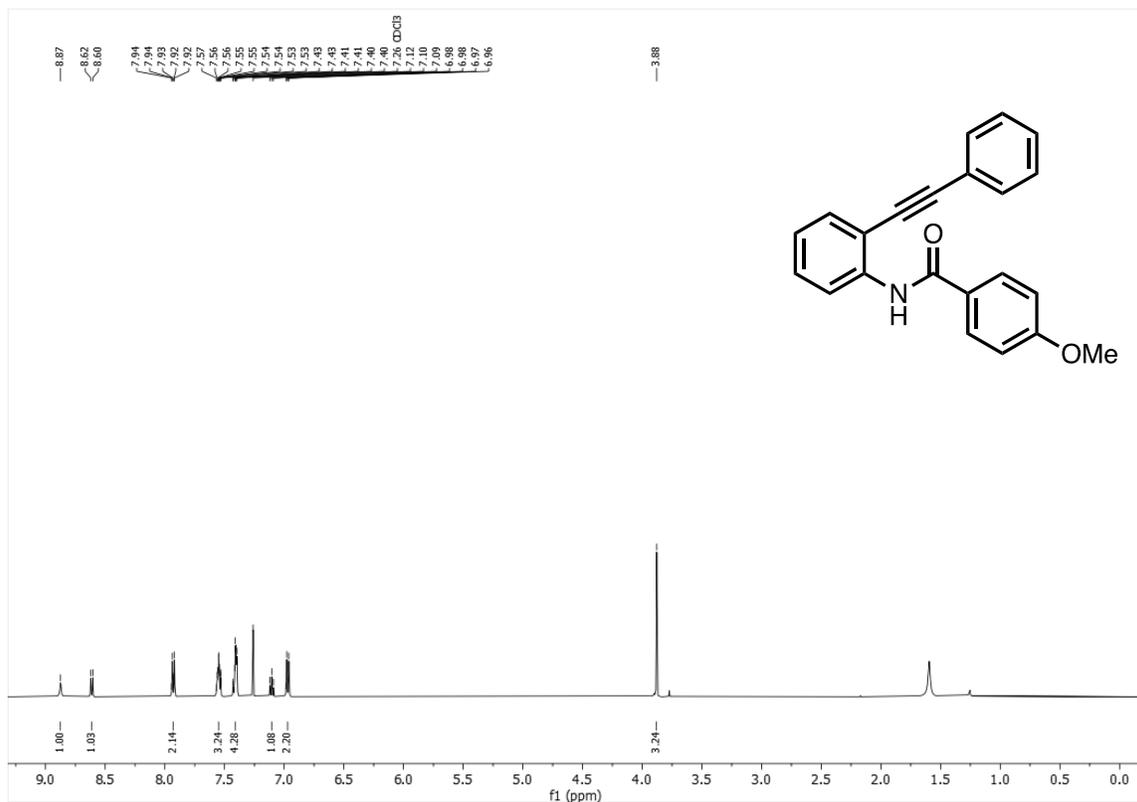
N-(2-(feniletinil)fenil)acetamida (82)



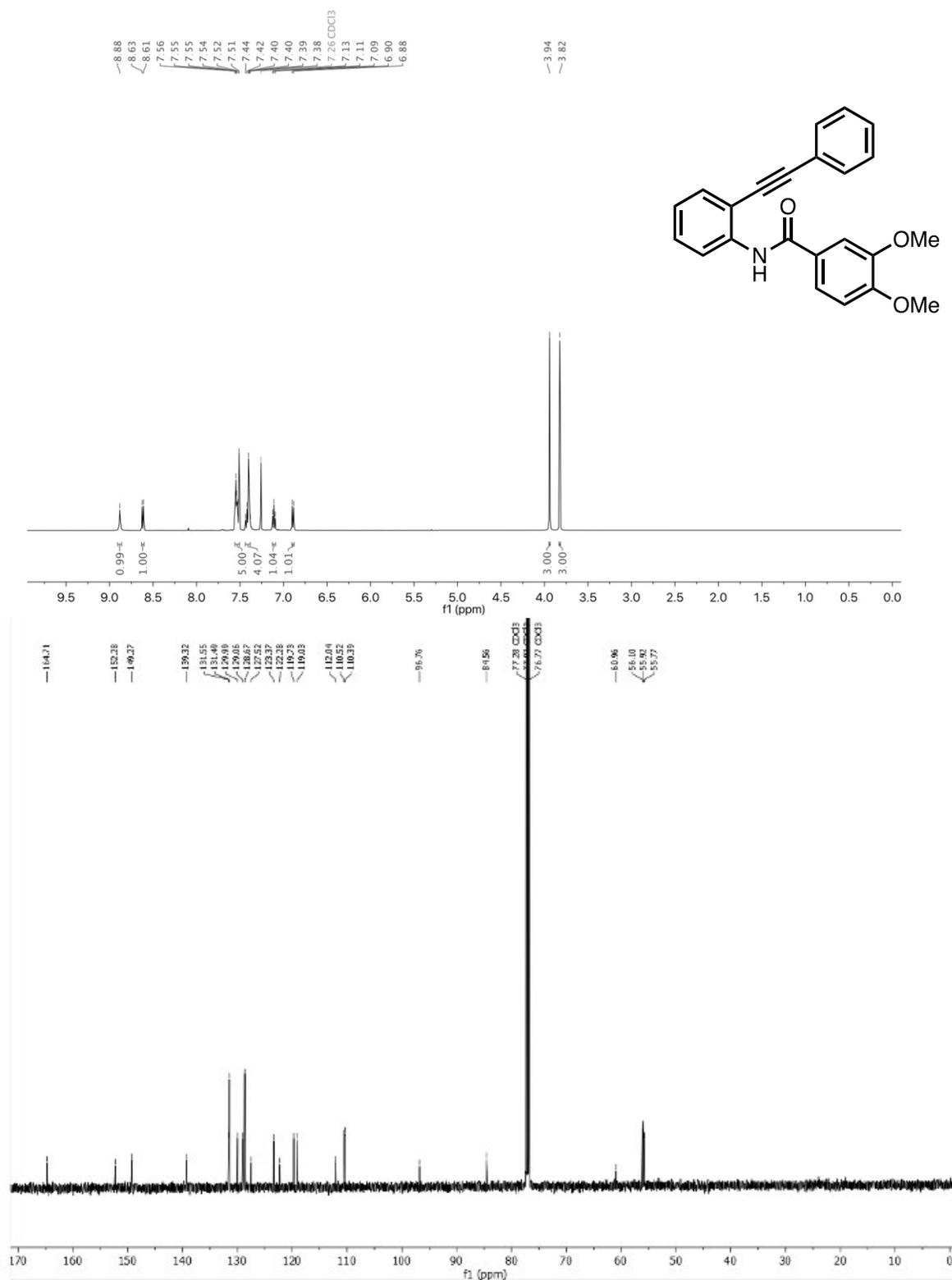
N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (83)



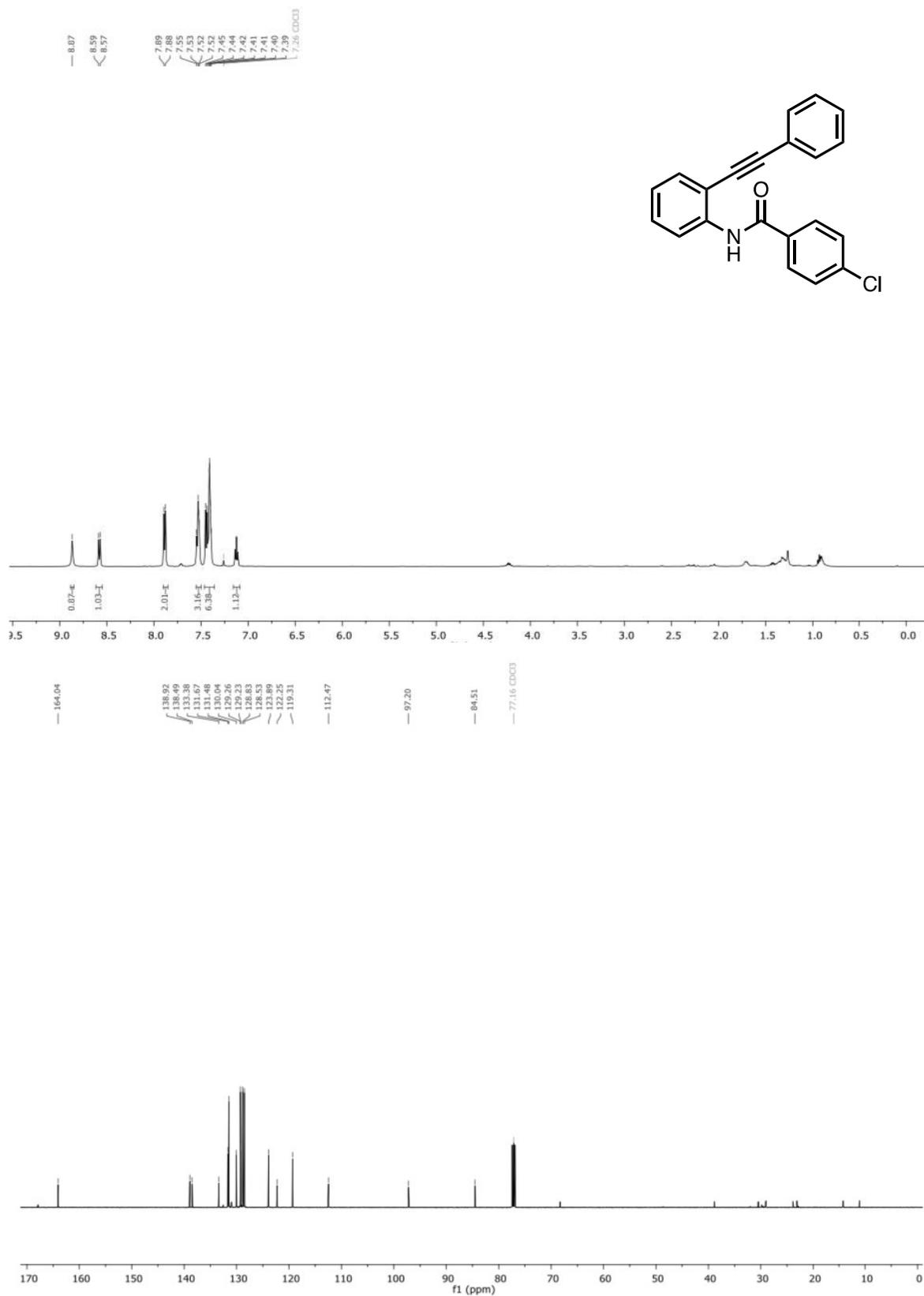
4-metoxi-N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (84)



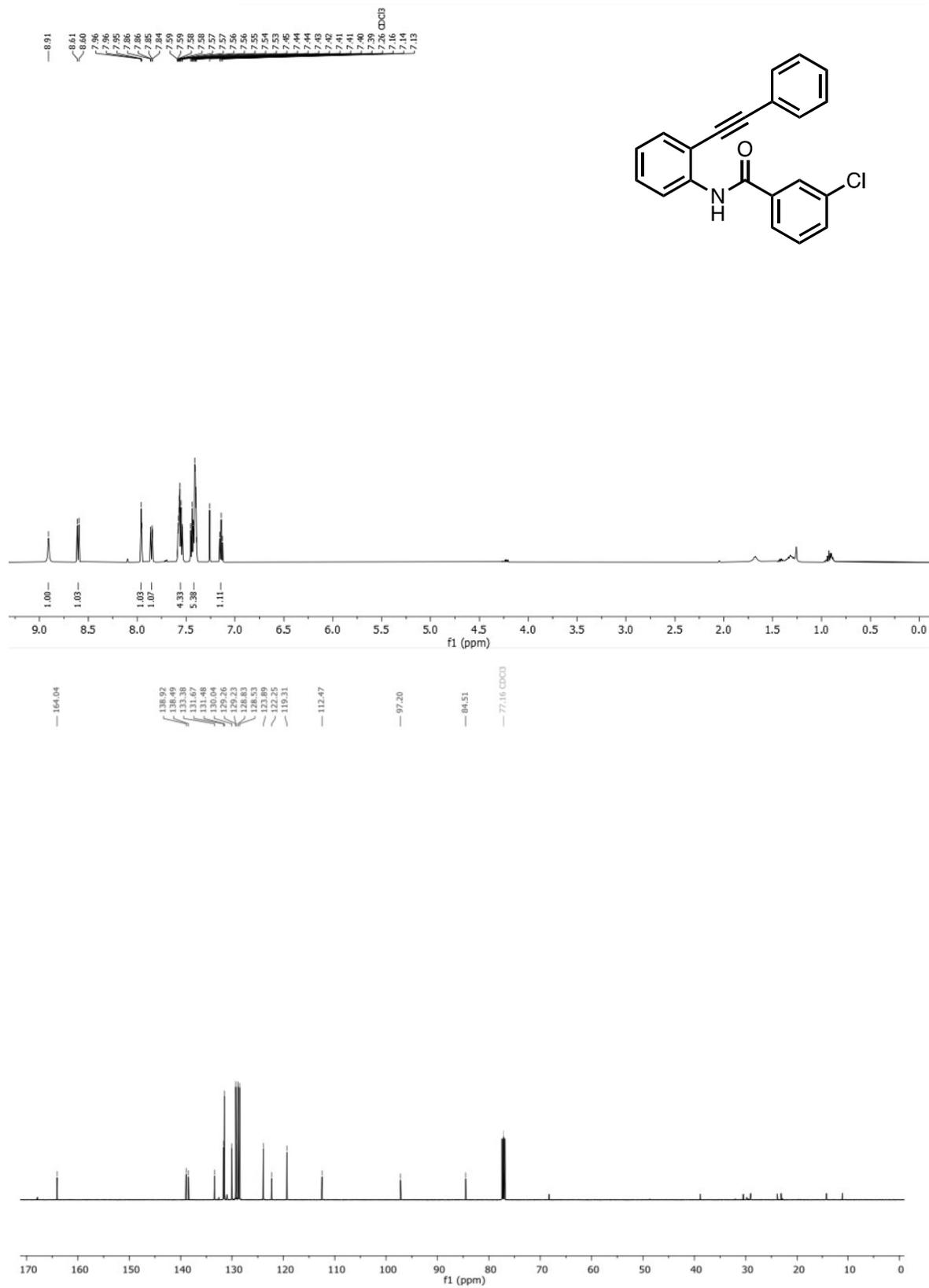
3,4-dimetoxi-N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (85)



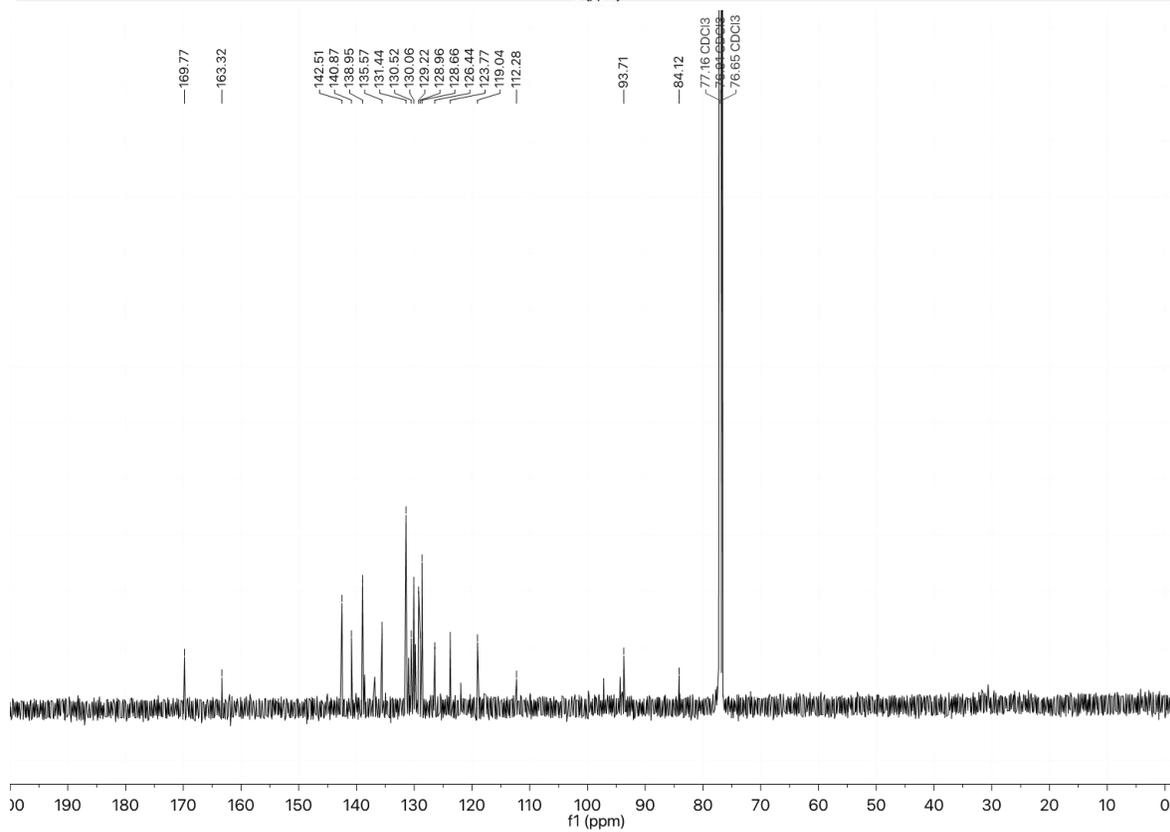
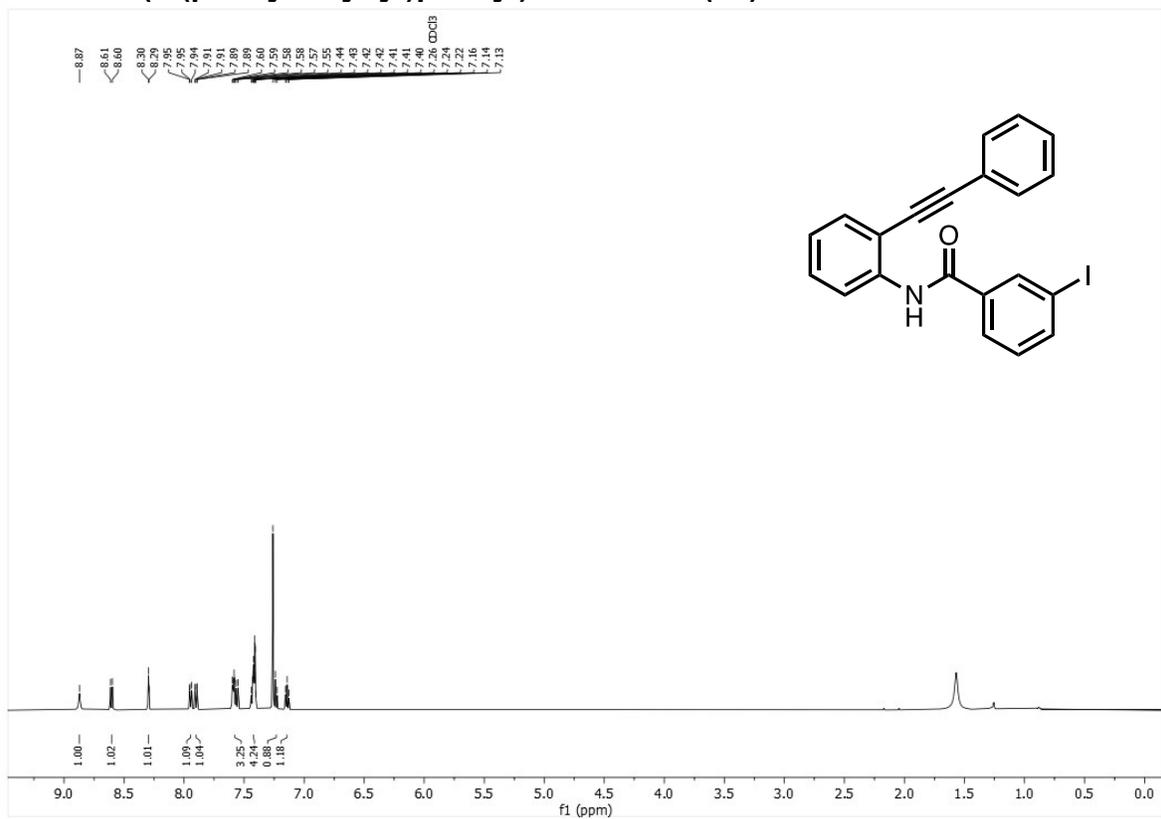
4-cloro-N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (87)



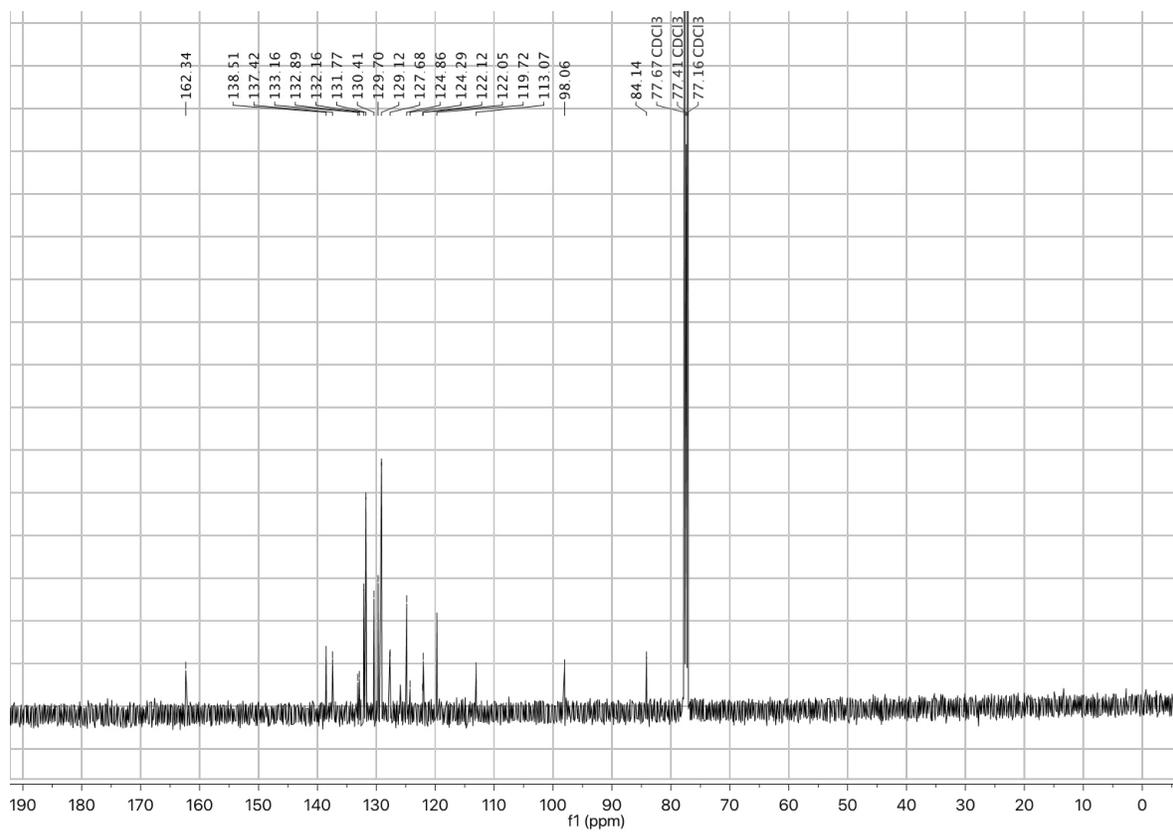
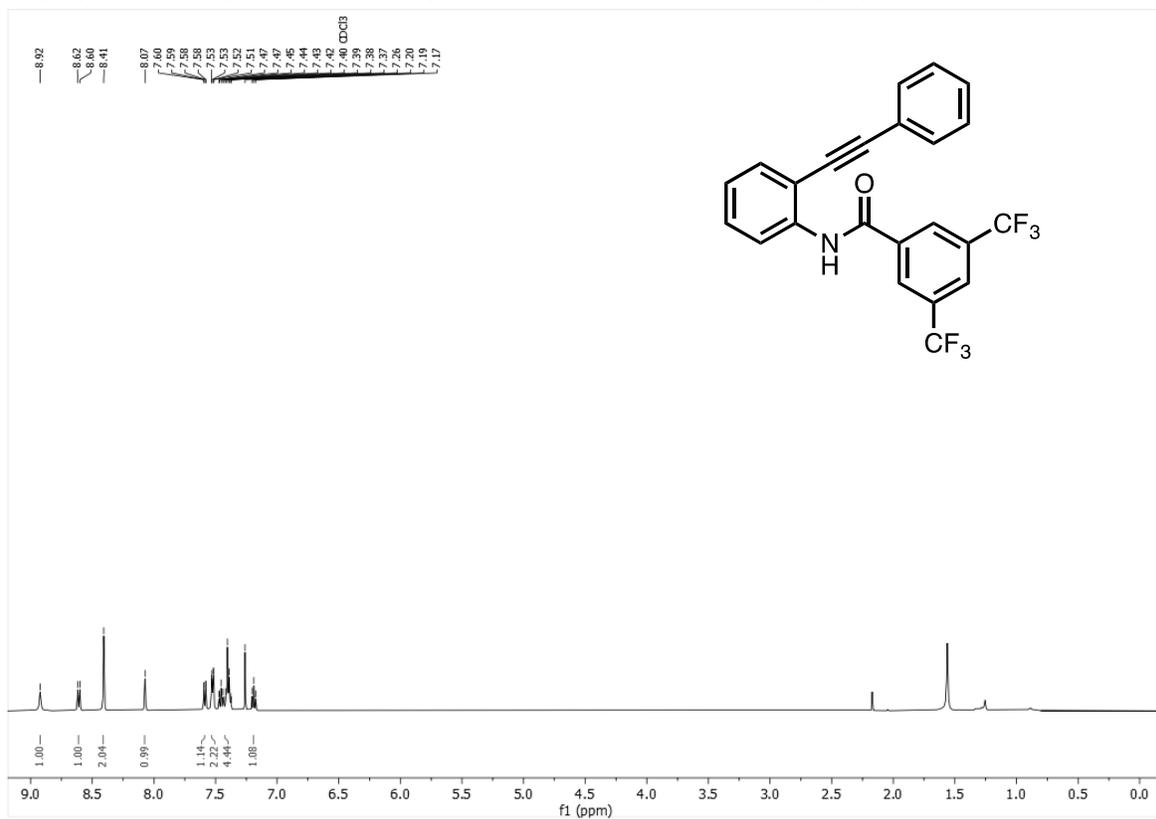
3-cloro-N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (88)



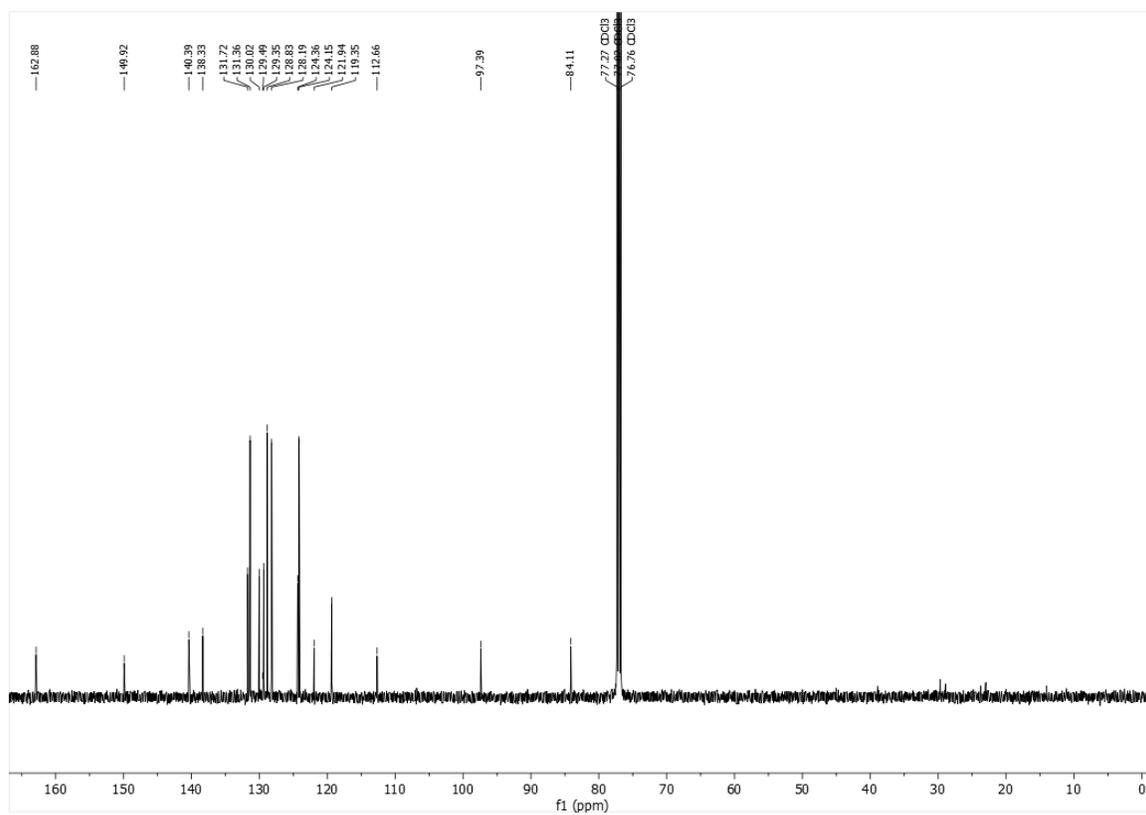
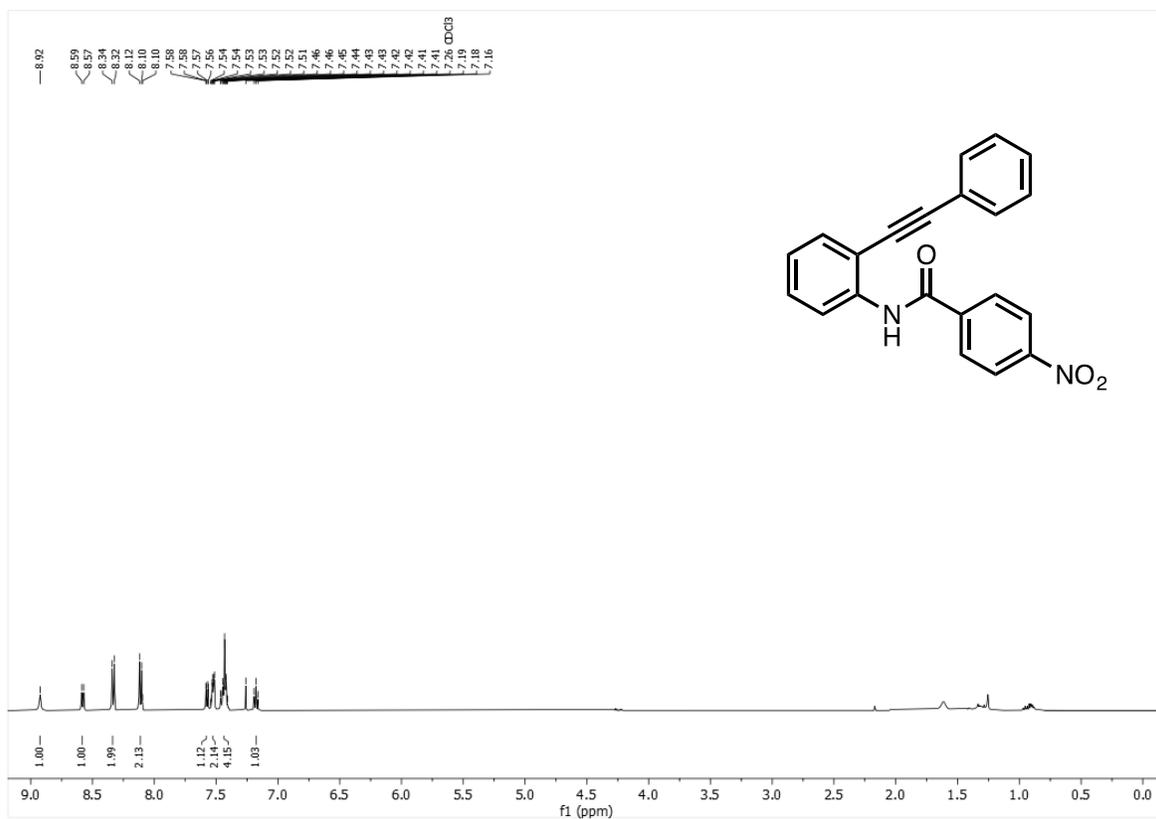
3-iodo-N-(2-(phenylethynyl)phenyl)benzamide (89)



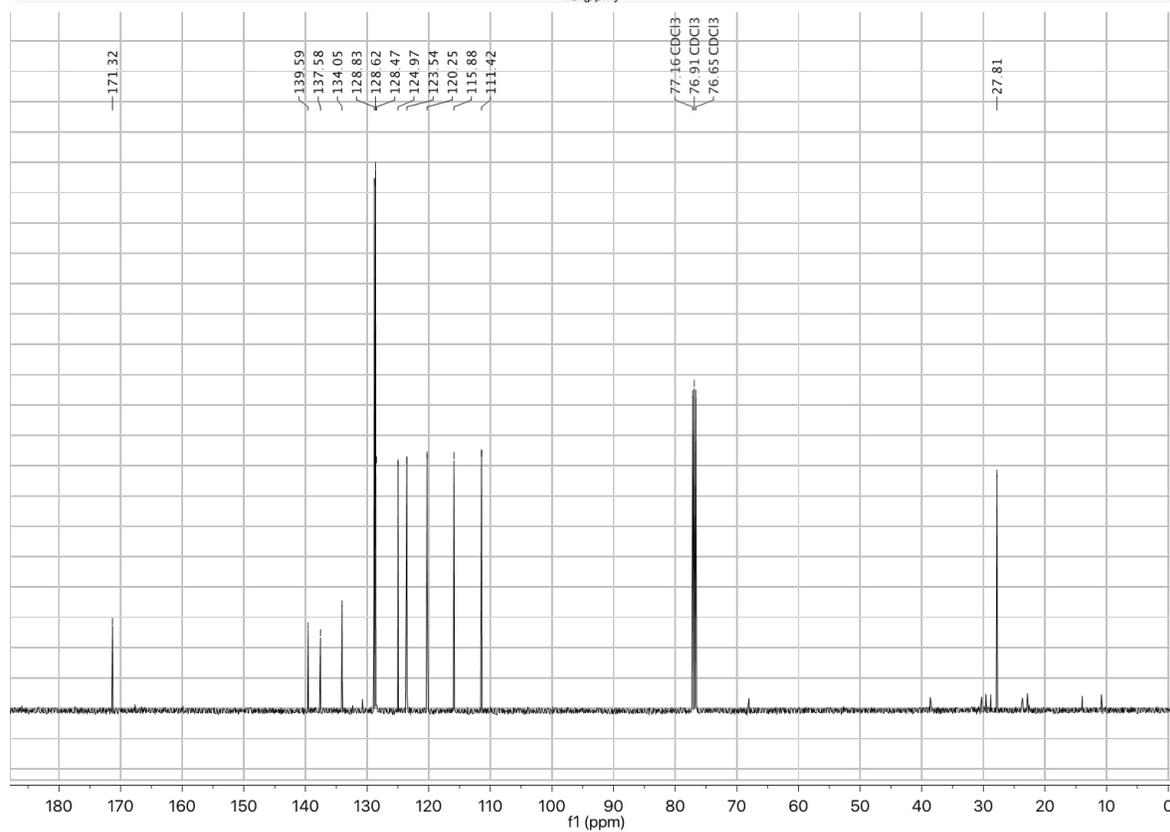
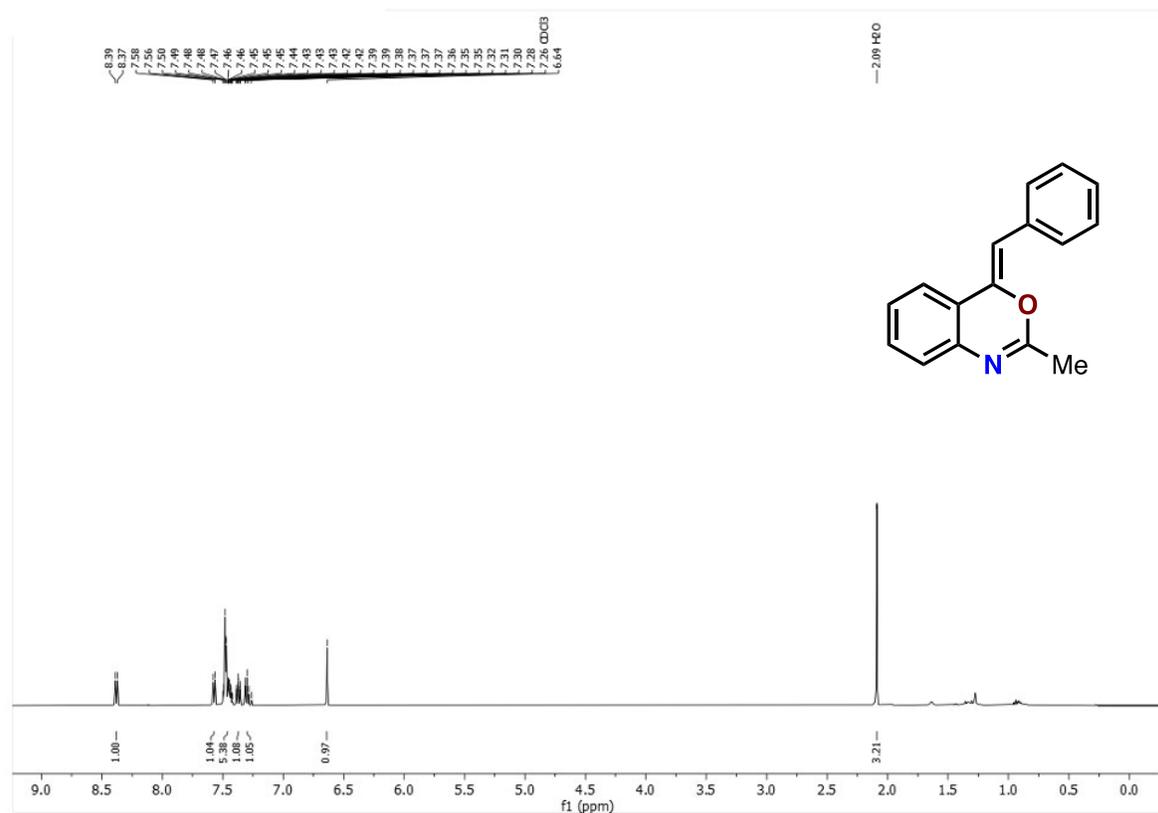
***N*-[2-(phenylethynyl)phenyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (91)**



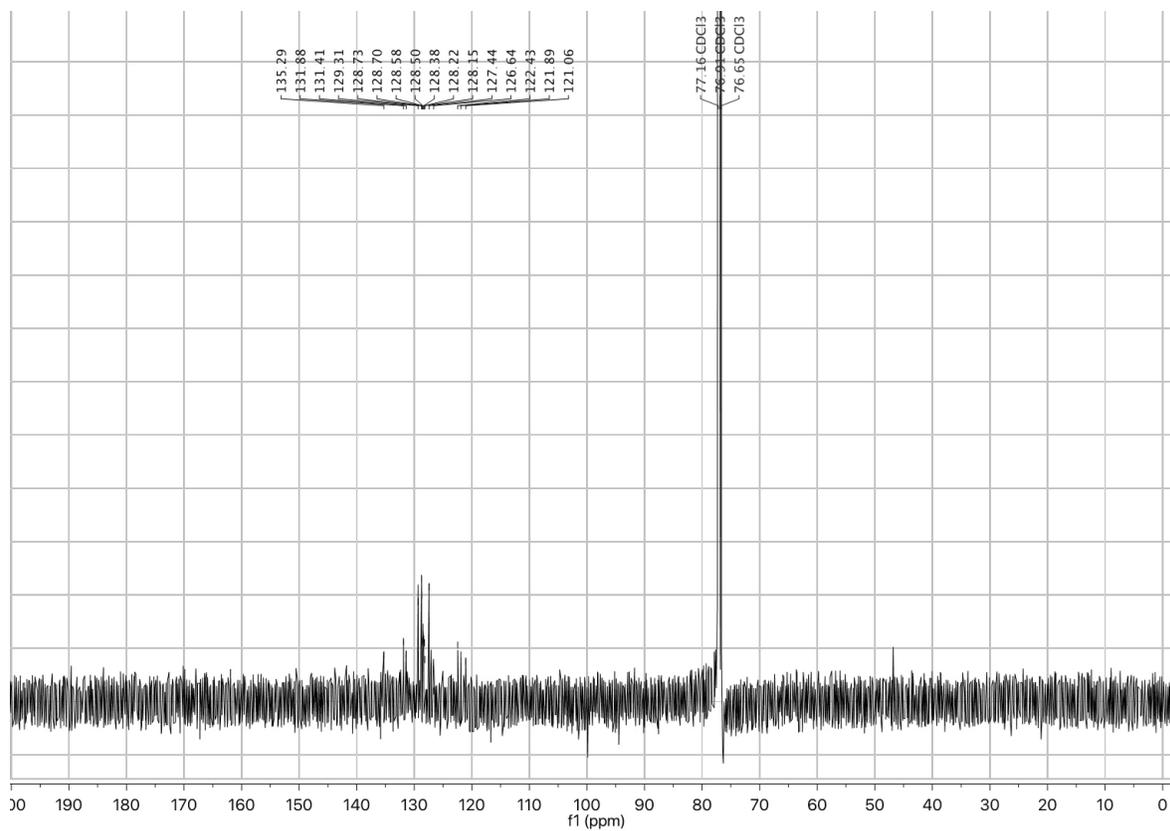
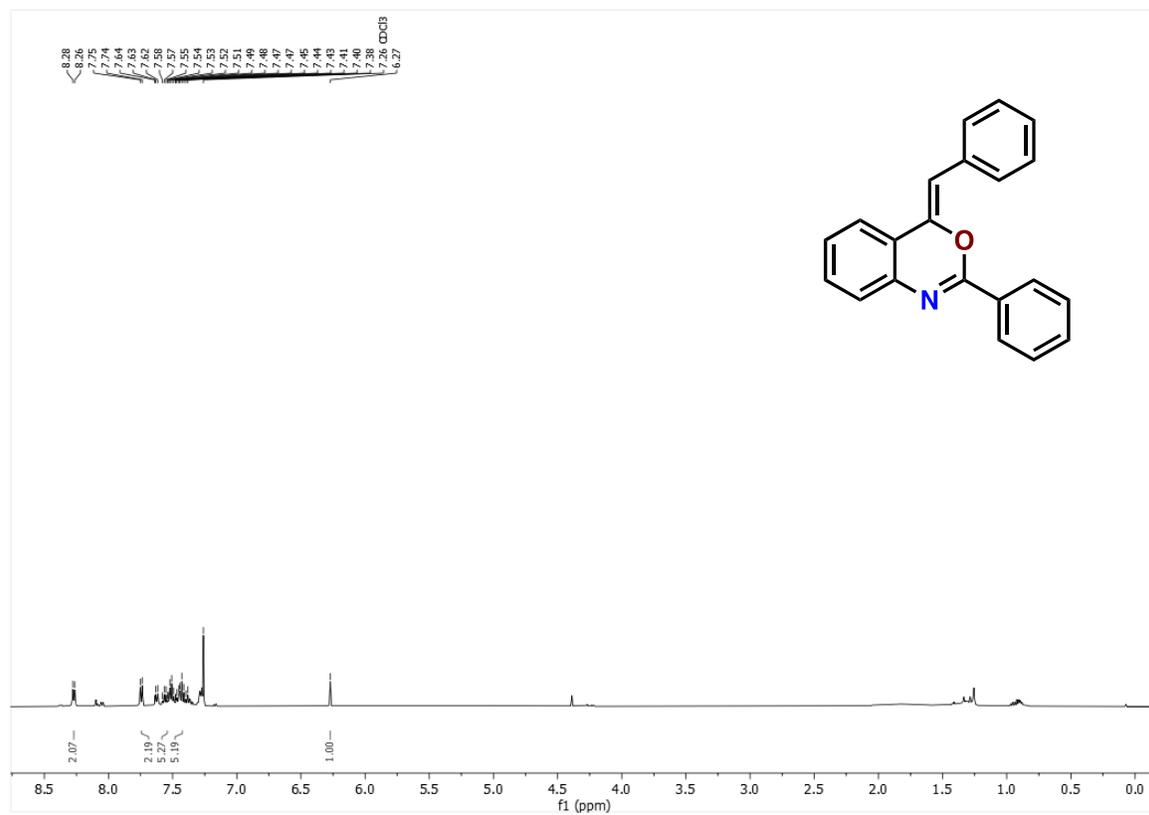
4-nitro-N-(2-(feniletinil)fenil)benzamida (92)



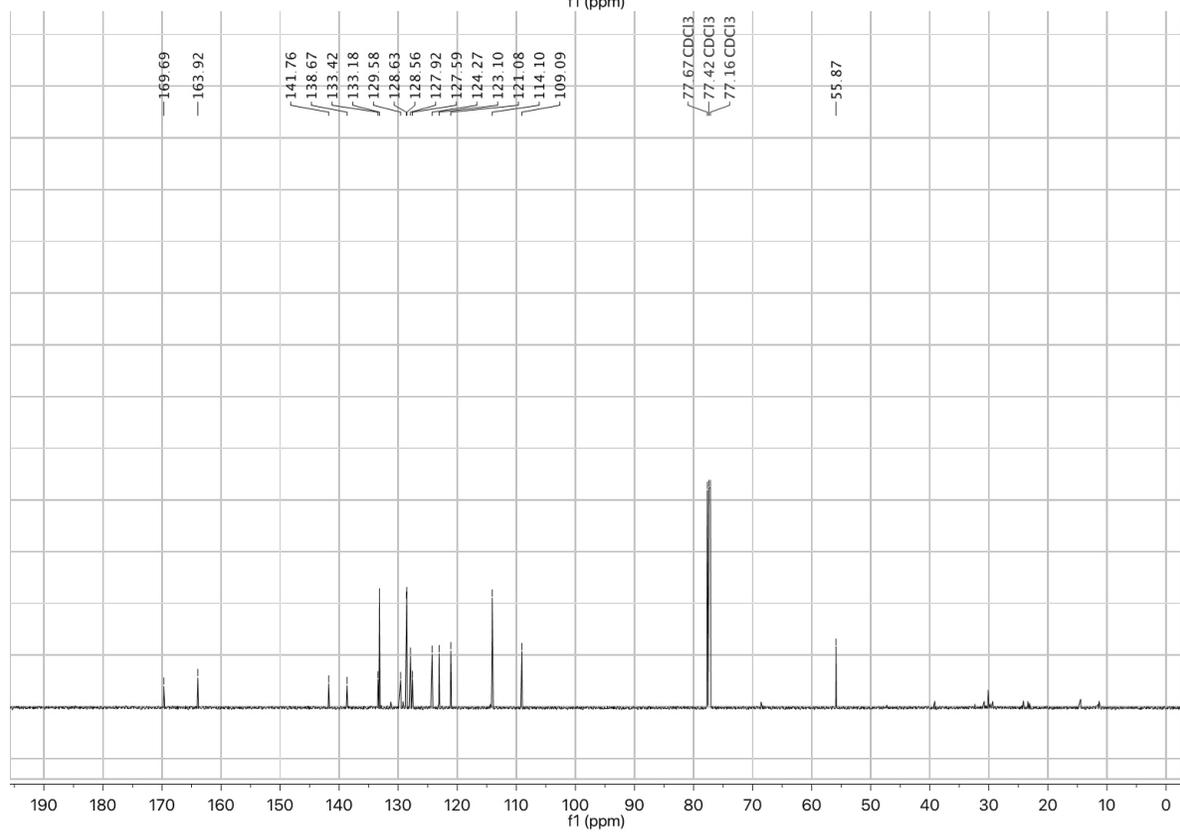
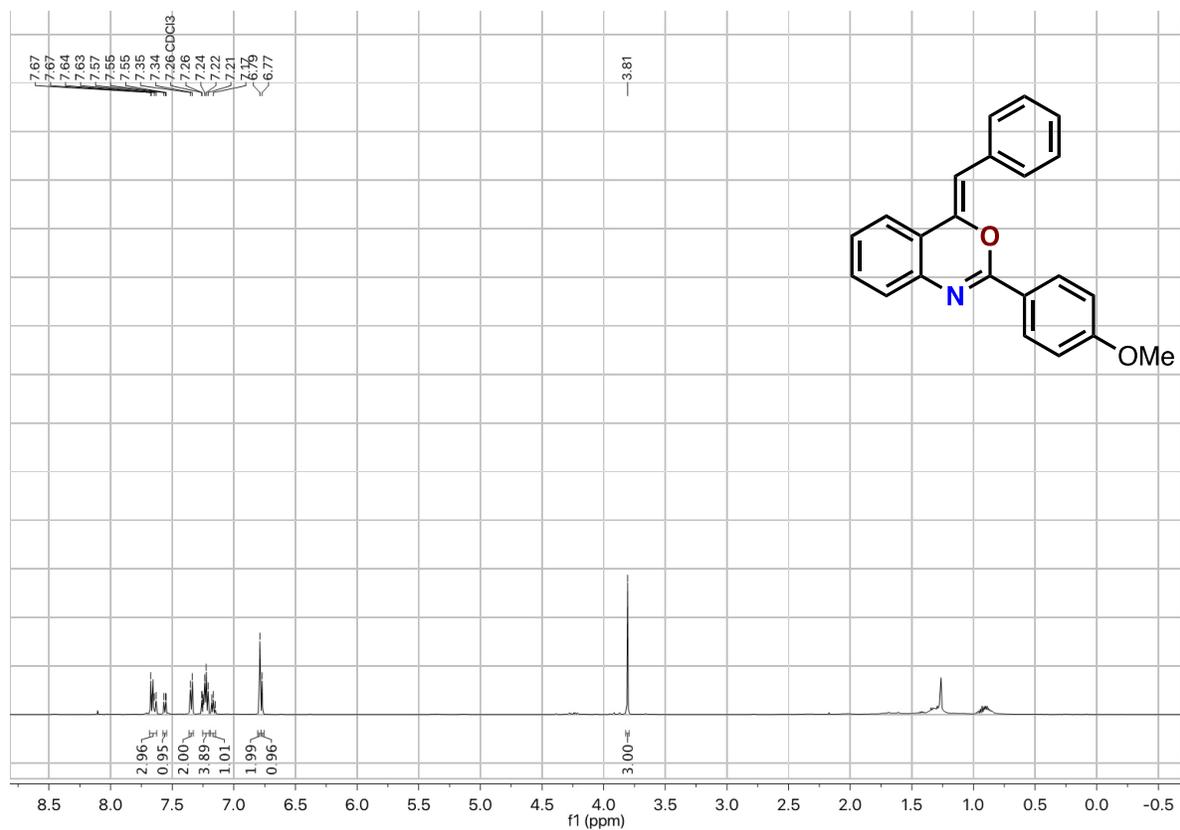
(Z)-4-benciliden-2-metil-4H-benzo[d][1,3]oxazina (93)



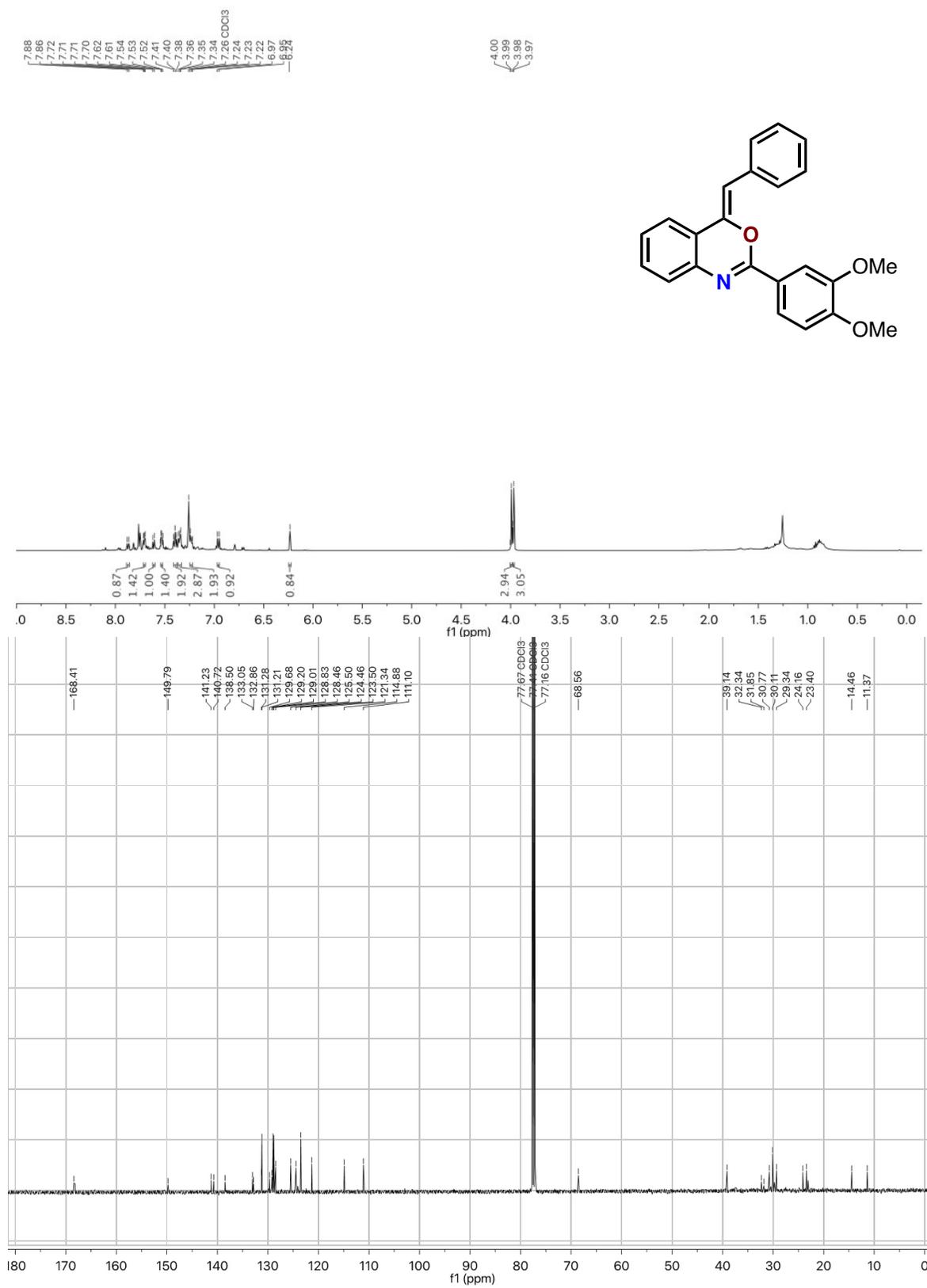
(Z)-4-benciliden-2-fenil-4H-benzo[d][1,3]oxazina (94)



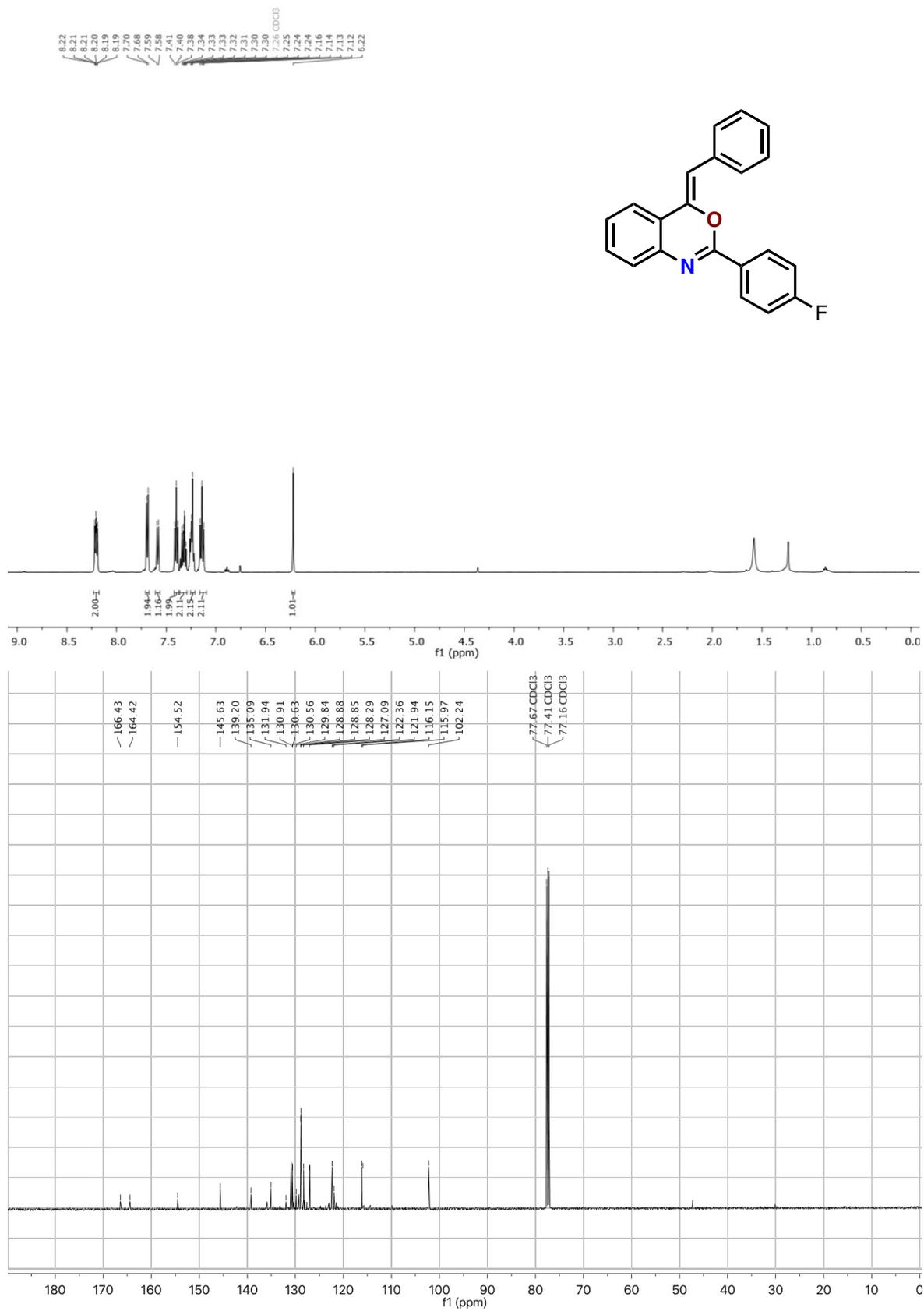
(Z)-4-benciliden-2-(4-metoxifenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (95)



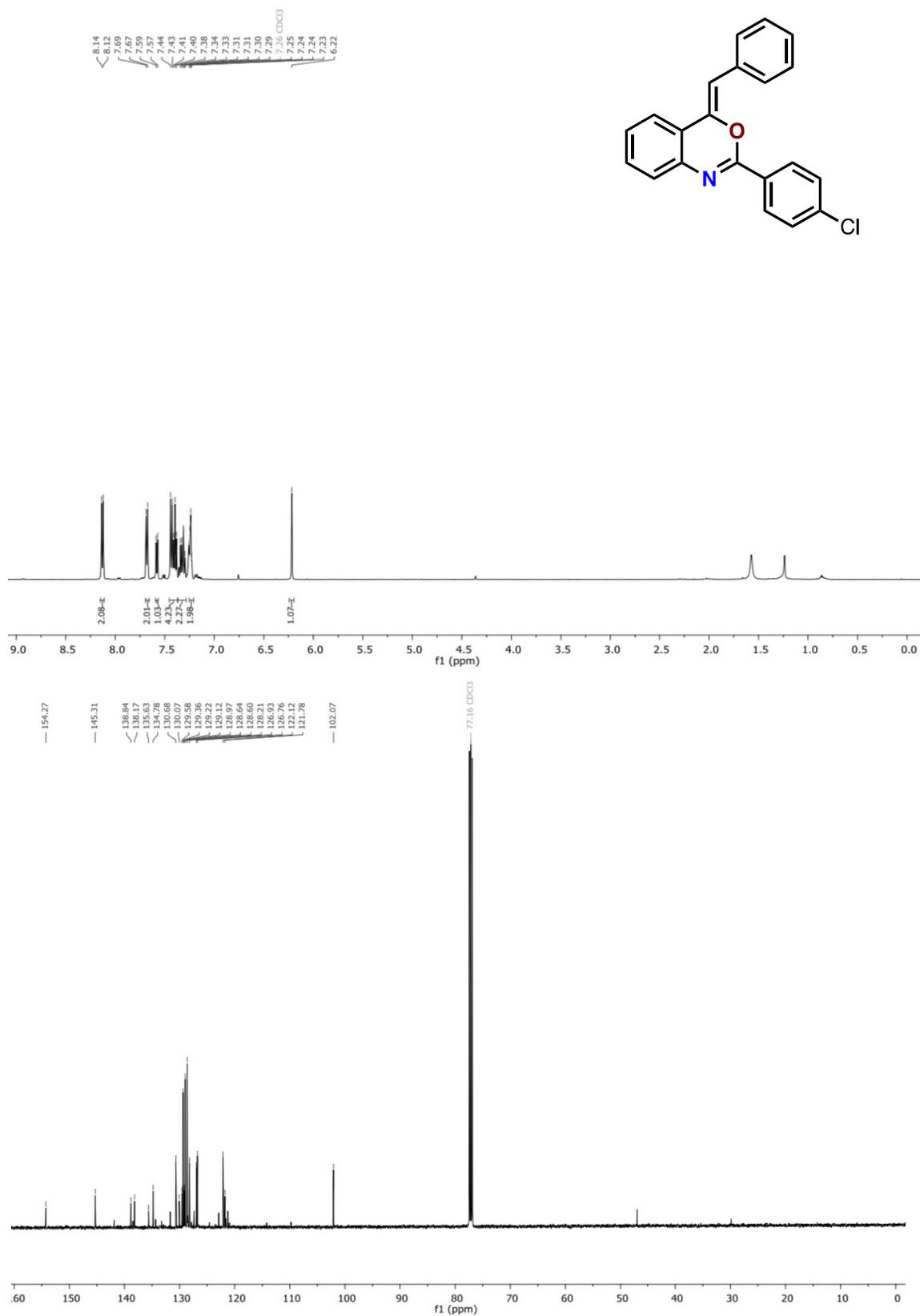
(Z)-4-benciliden-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (96)



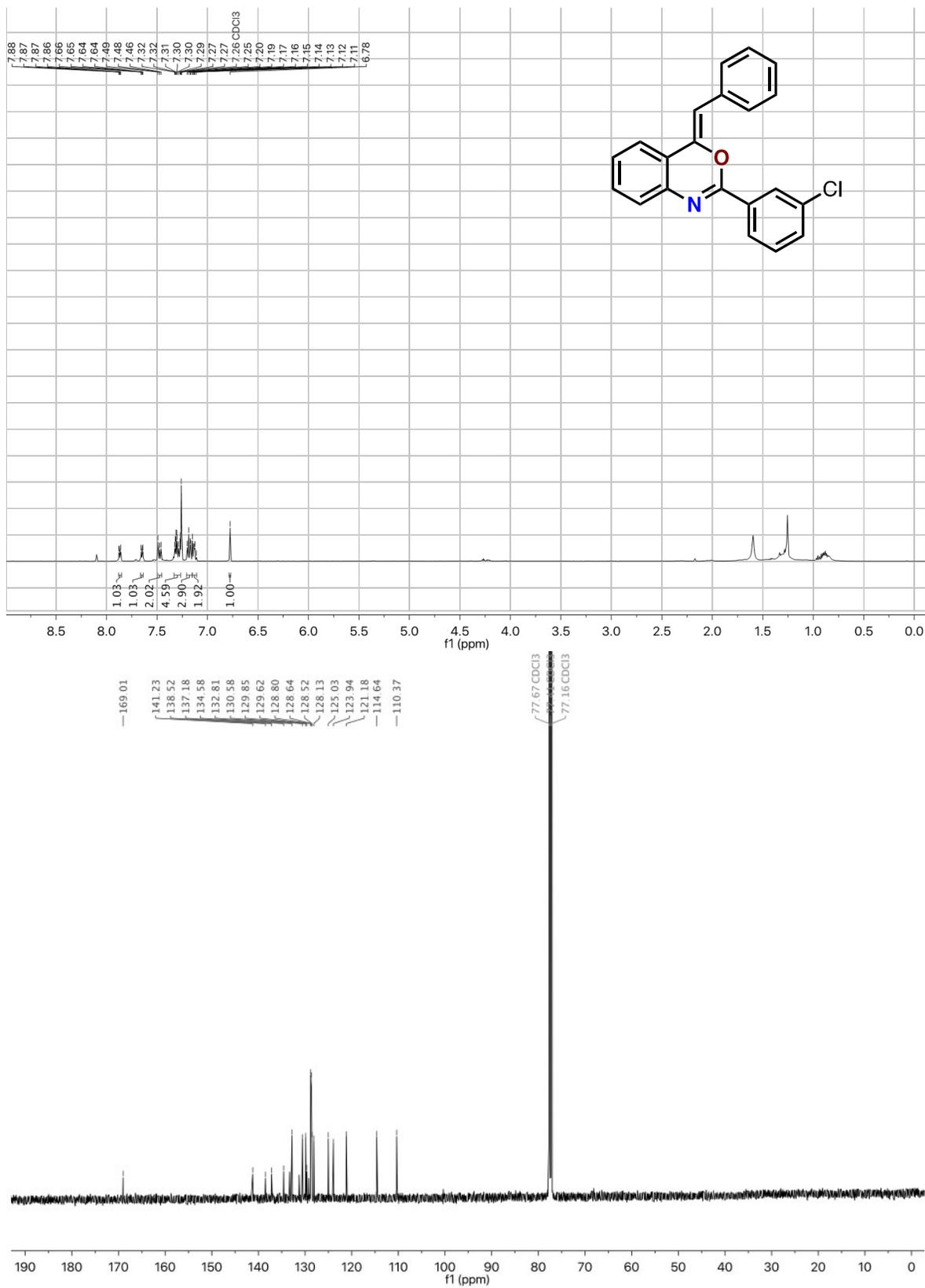
(Z)-4-benciliden-2-(4-fluorofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (97)



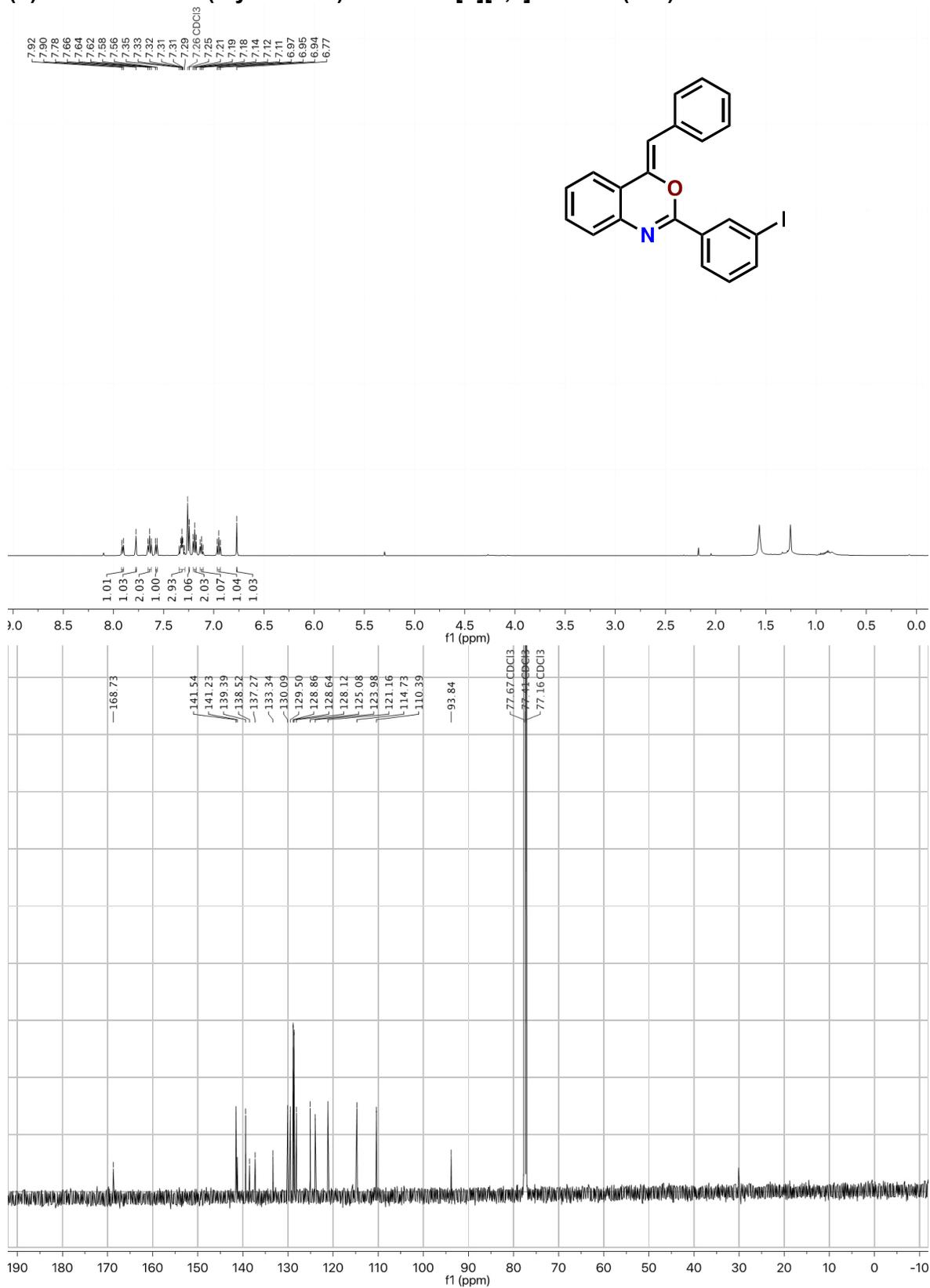
(Z)-4-benciliden-2-(4-clorofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (98)



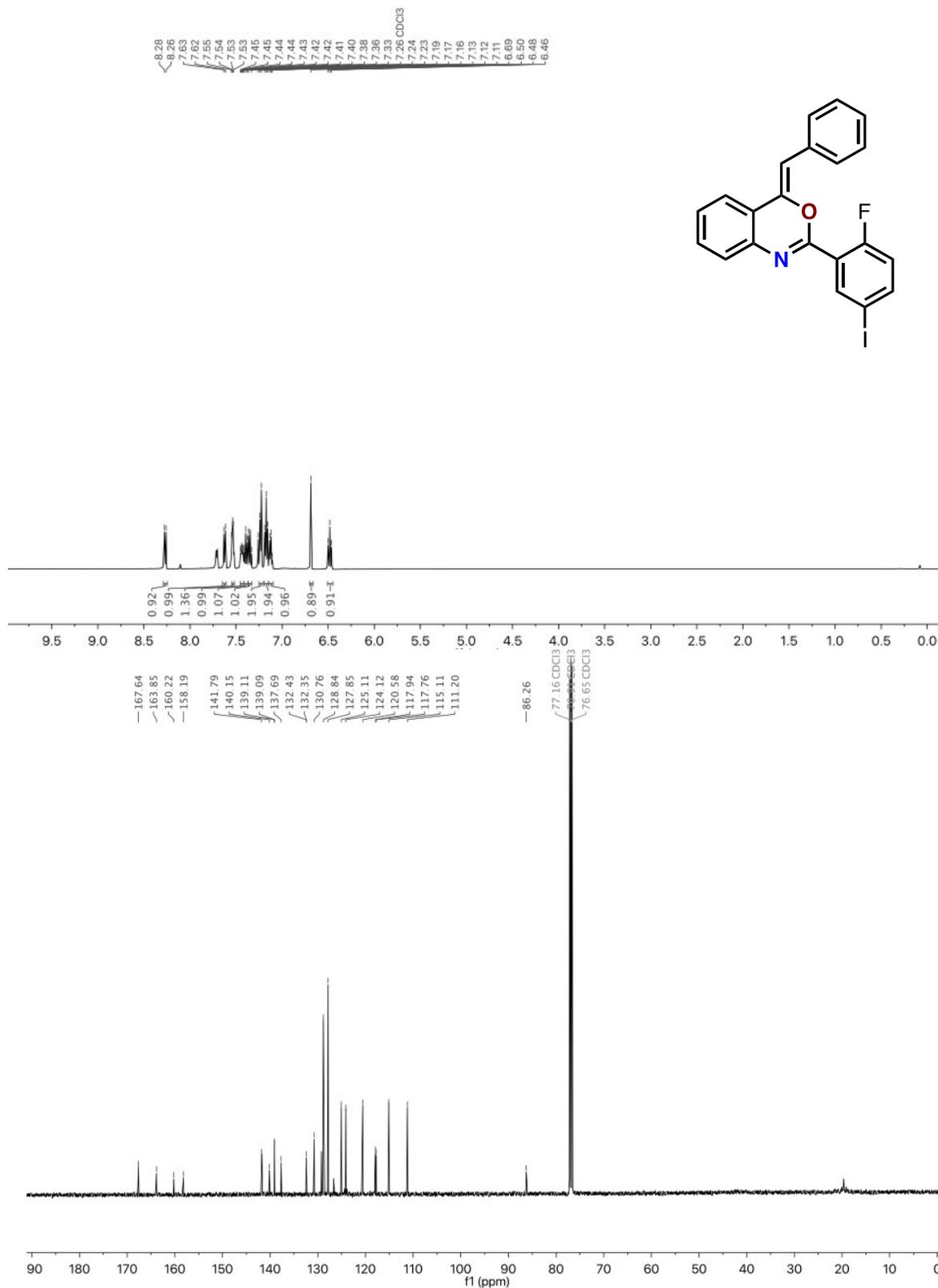
(Z)-4-benciliden-2-(3-clorofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (99)



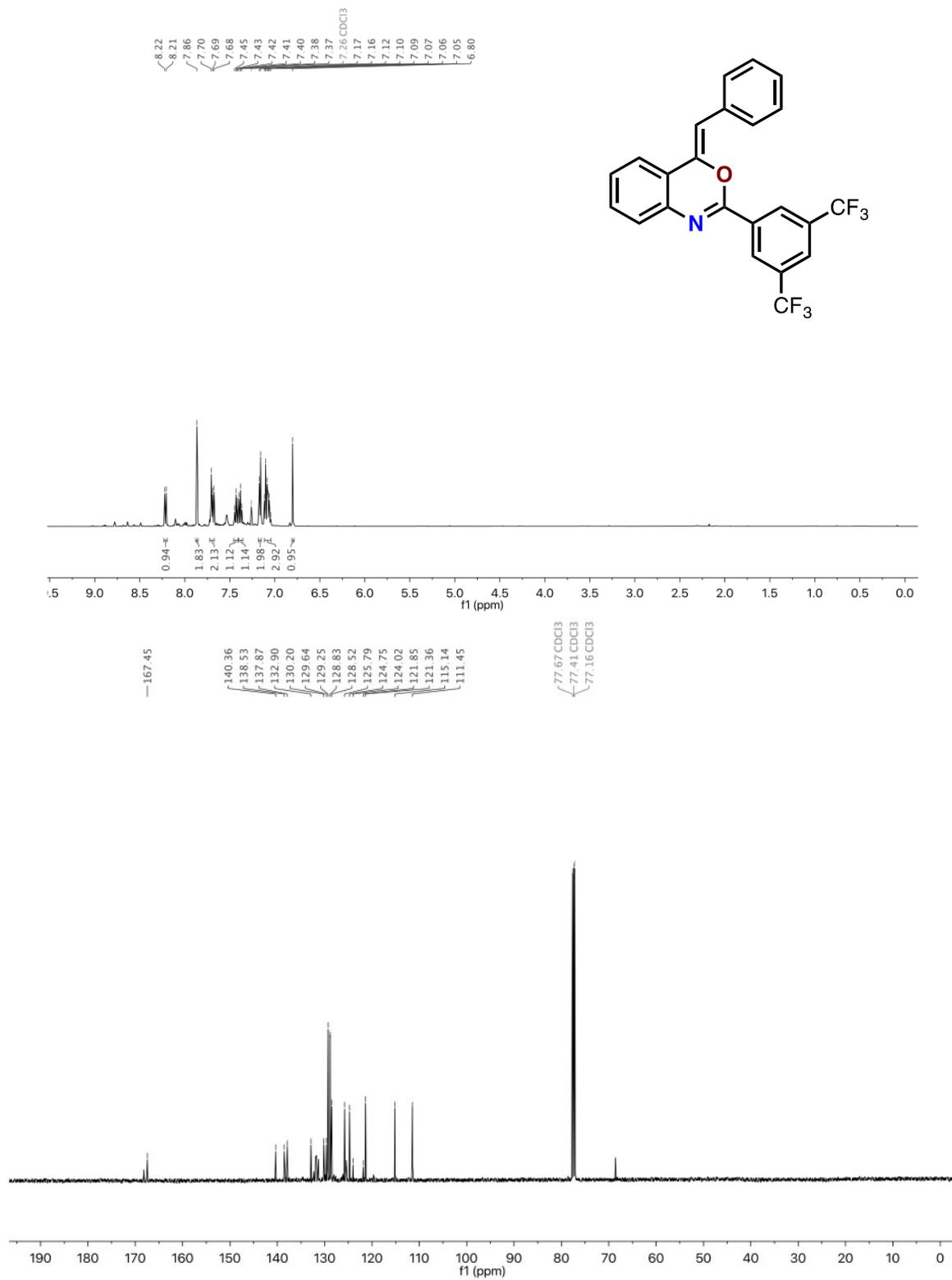
(Z)-4-benciliden-2-(3-yodofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (100)



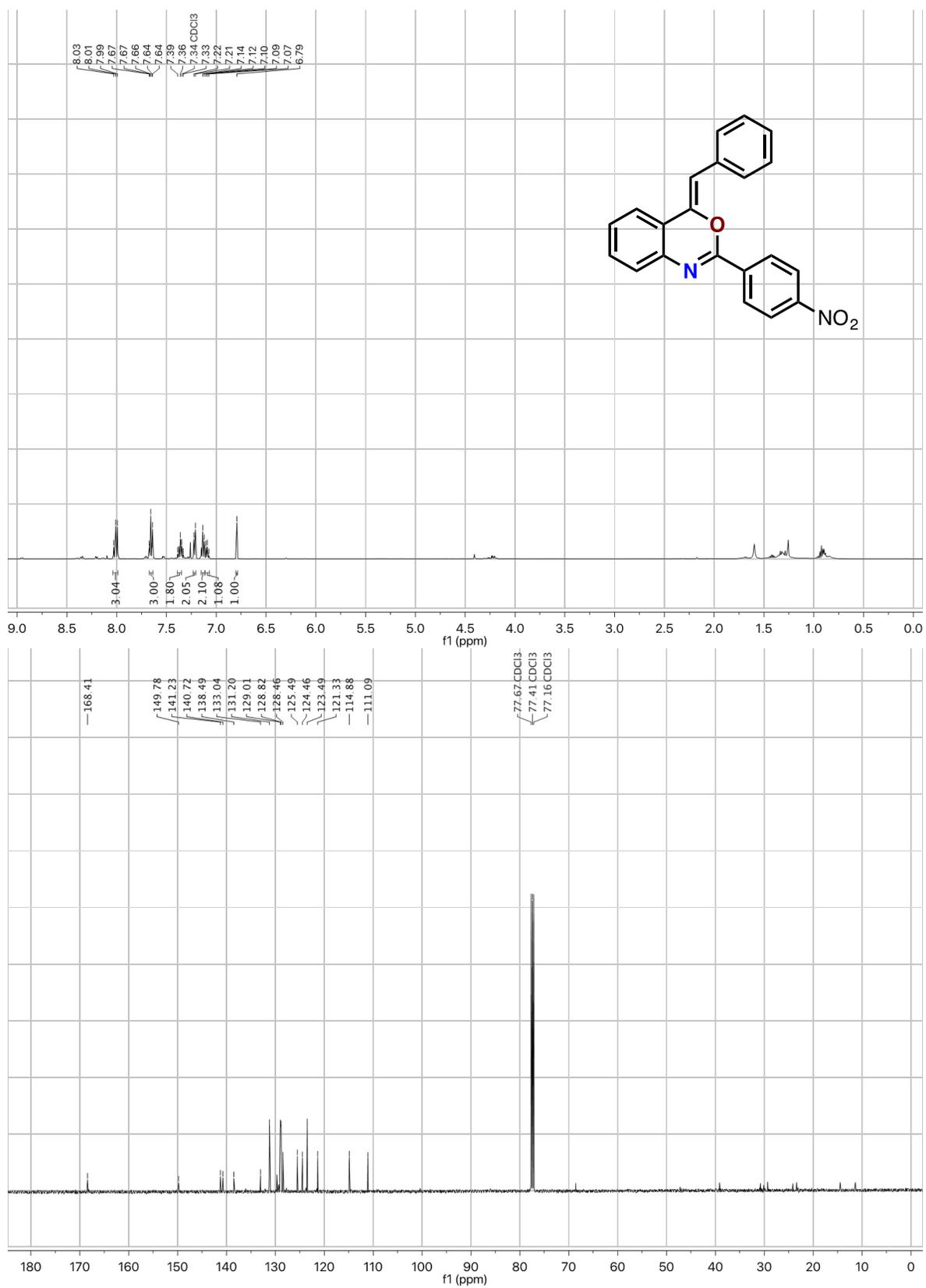
(Z)-4-benciliden-2-(2-fluoro-5-iodofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (101)



(Z)-4-benciliden-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (102)



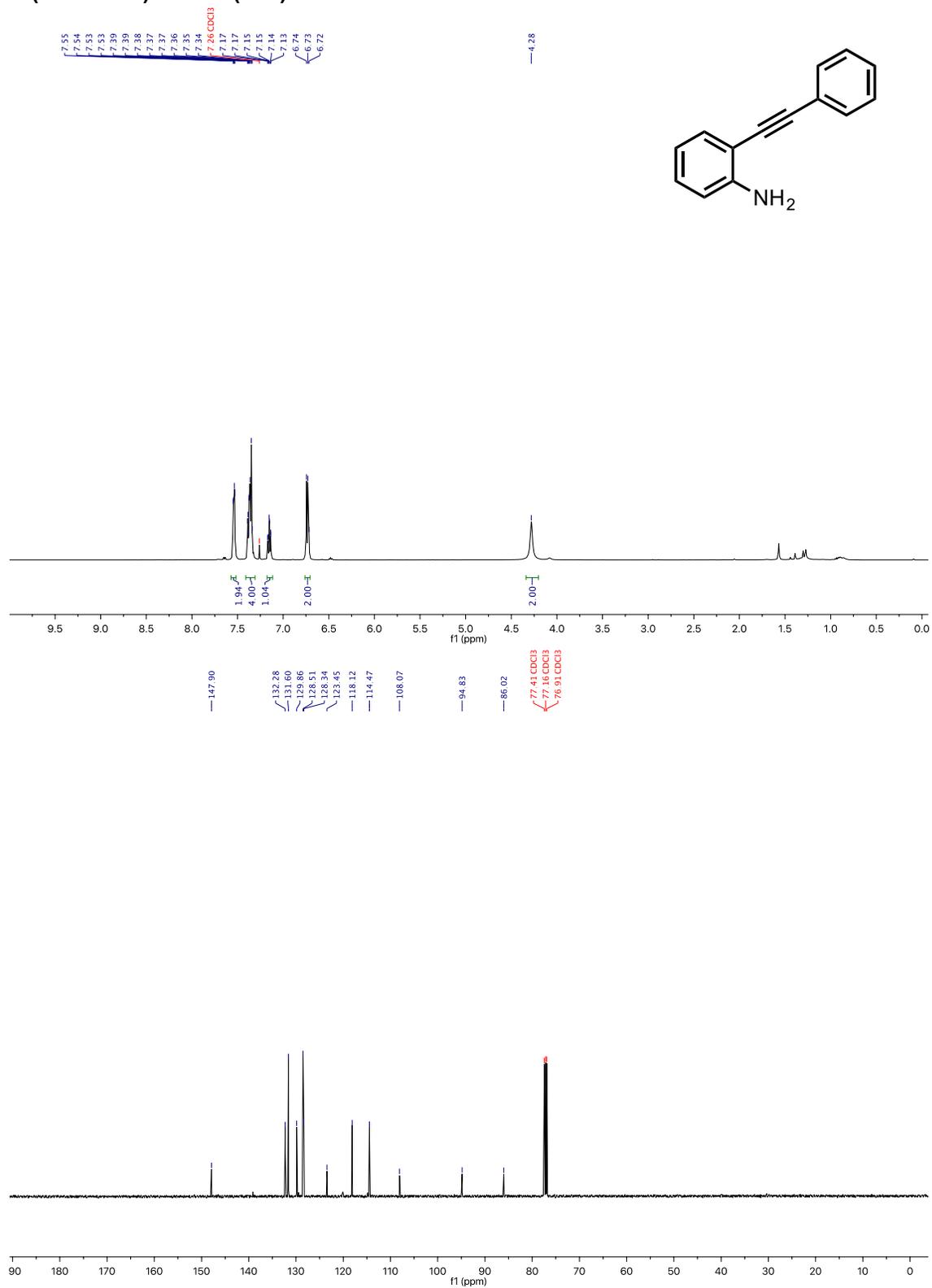
(Z)-4-benciliden-2-(4-nitrofenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazina (103)



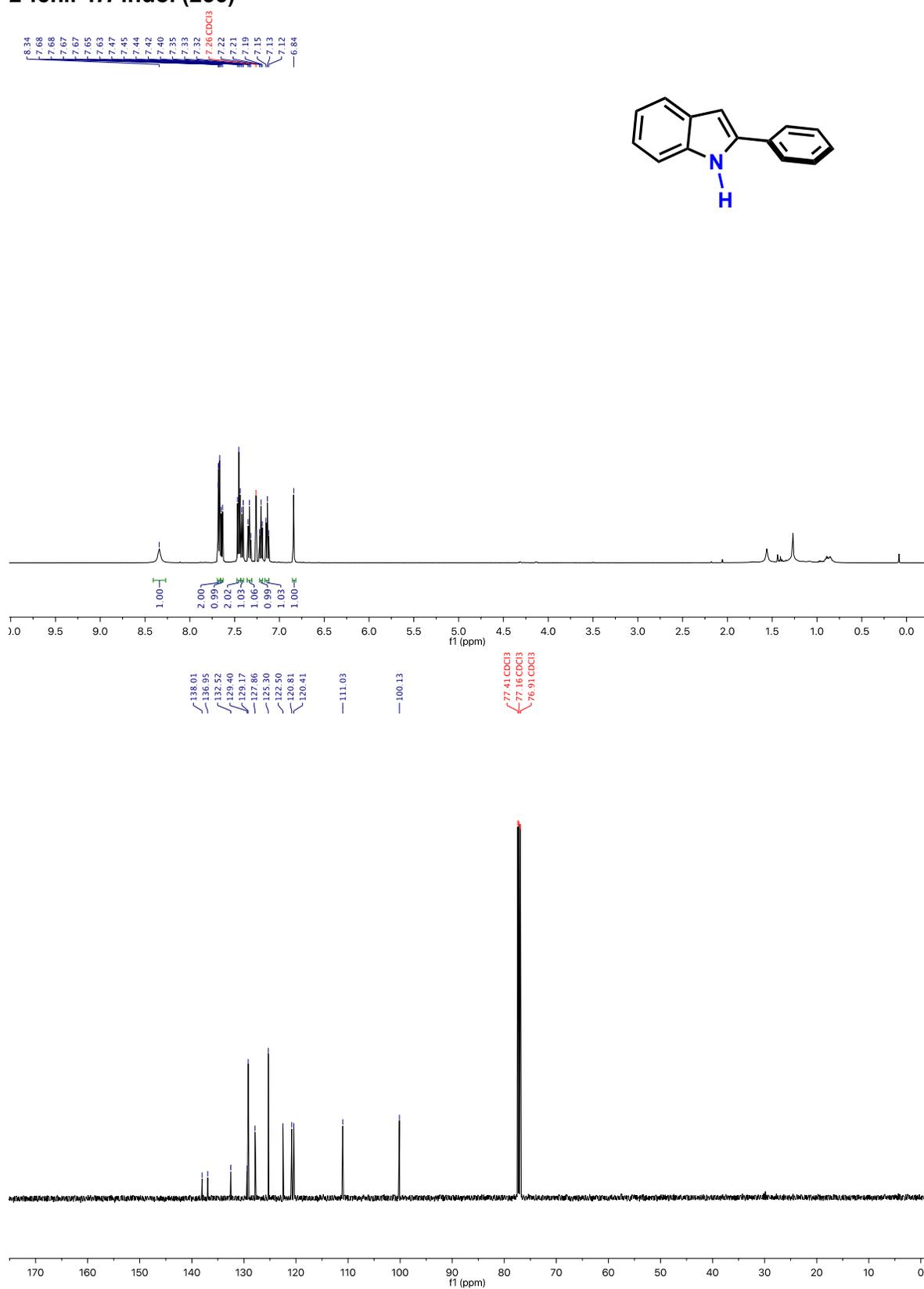
ANEXO II

**Copias de los Espectros de ^1H , ^{13}C Y ^{19}F de RMN del
Capítulo II**

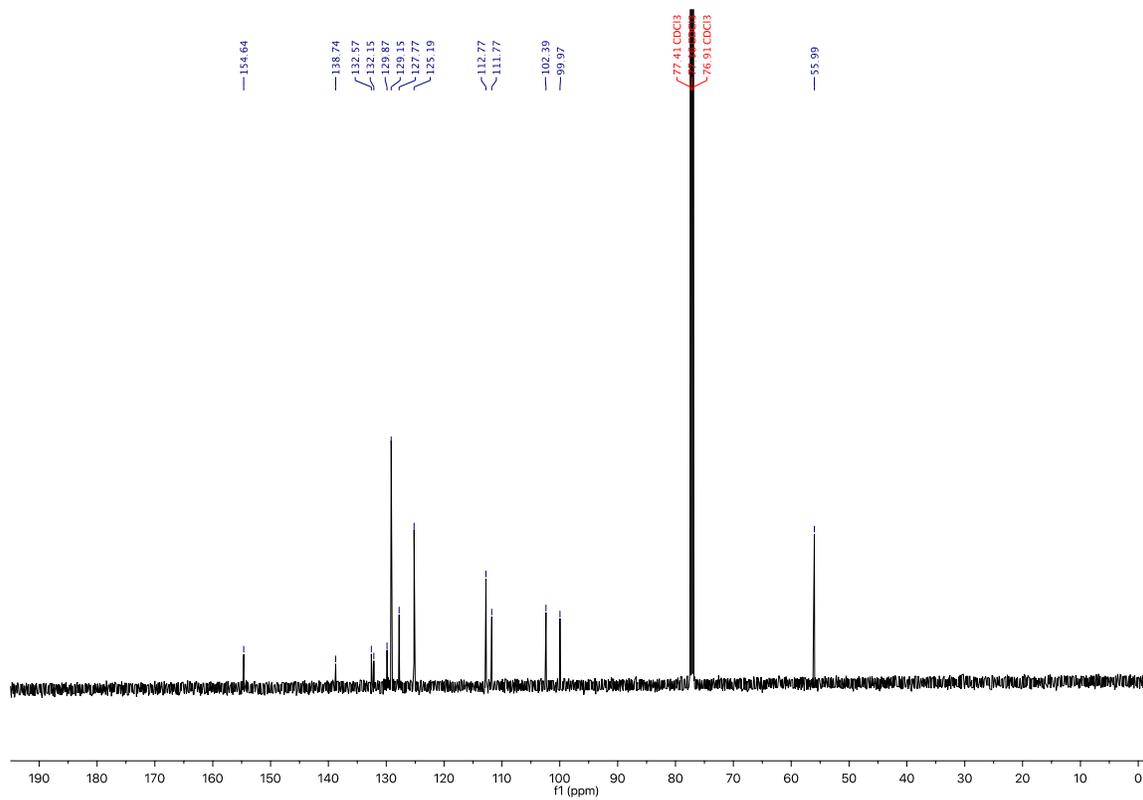
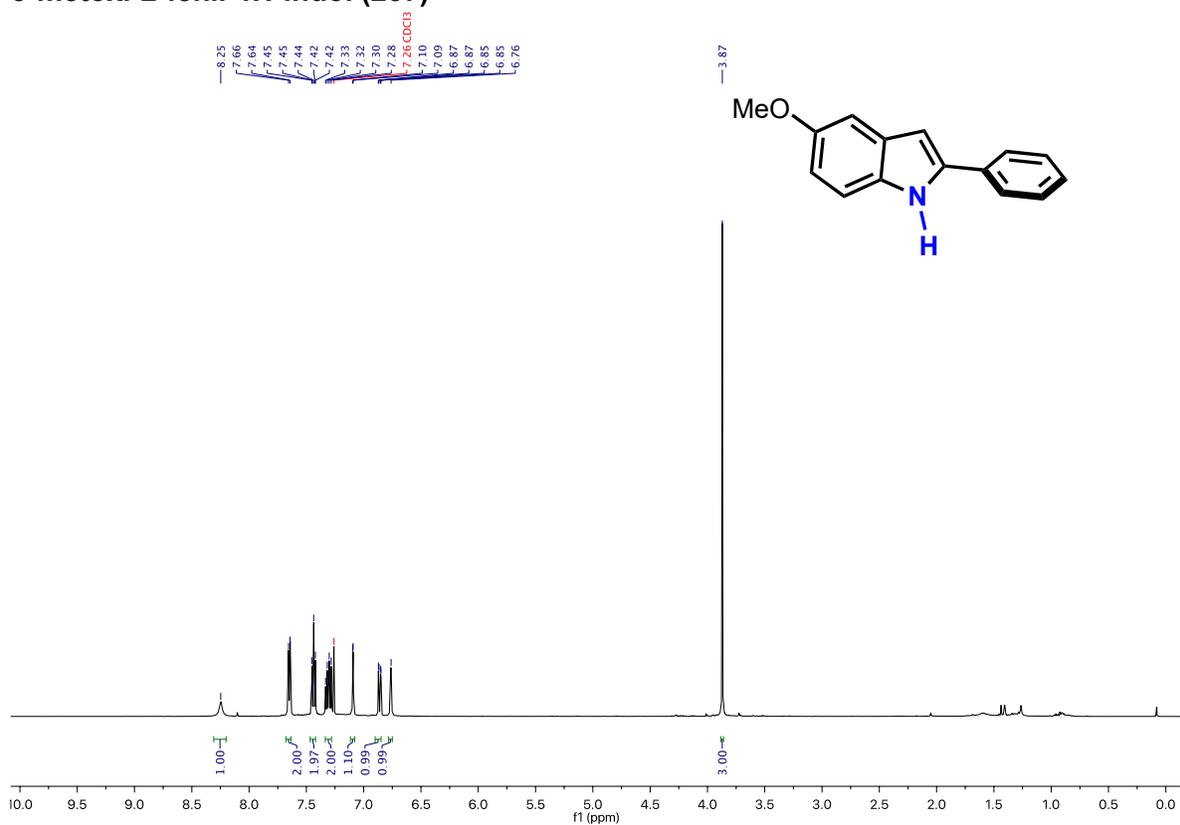
2-(feniletinil)anilina (254)



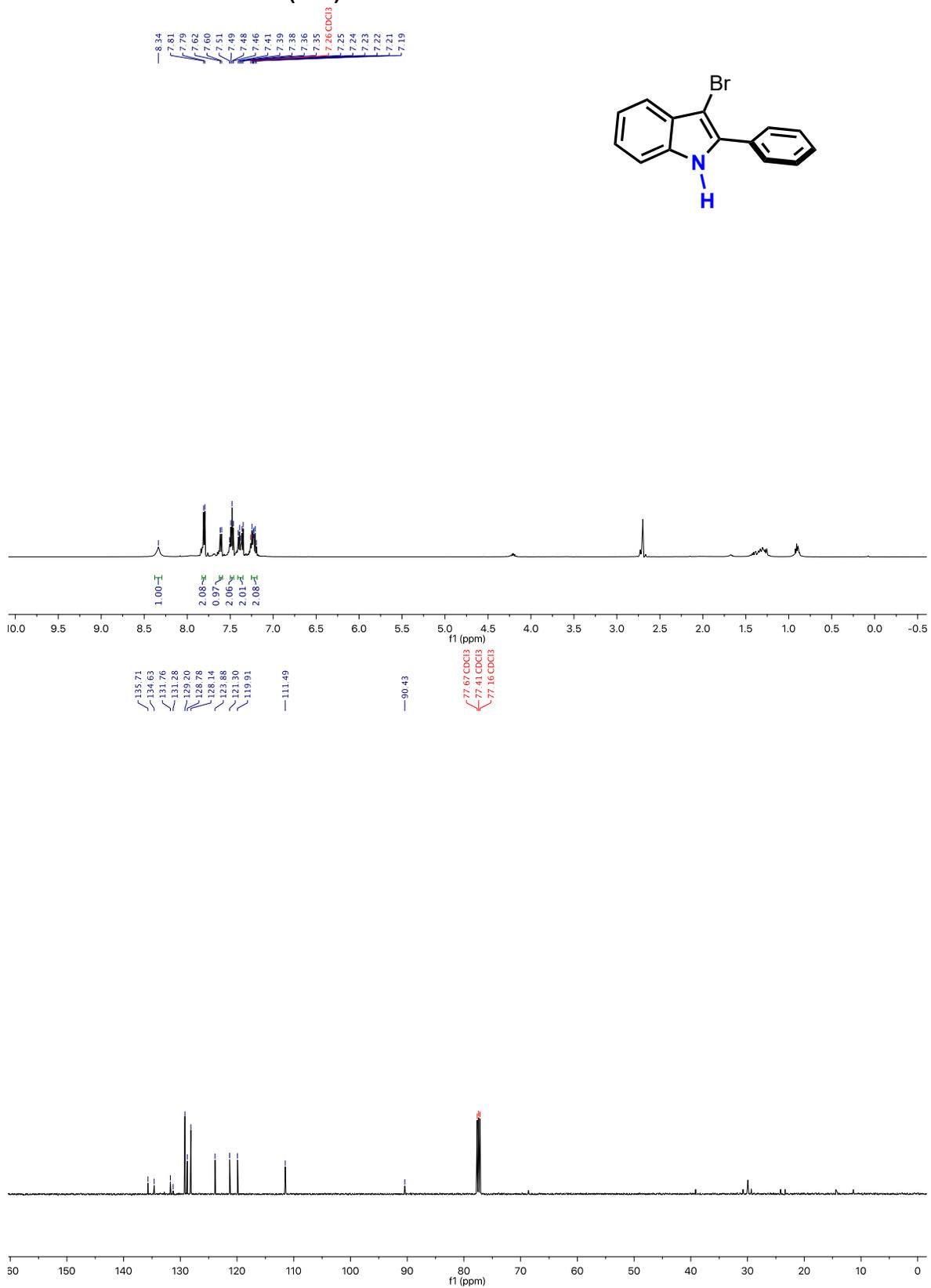
2-fenil-1H-indol (256)



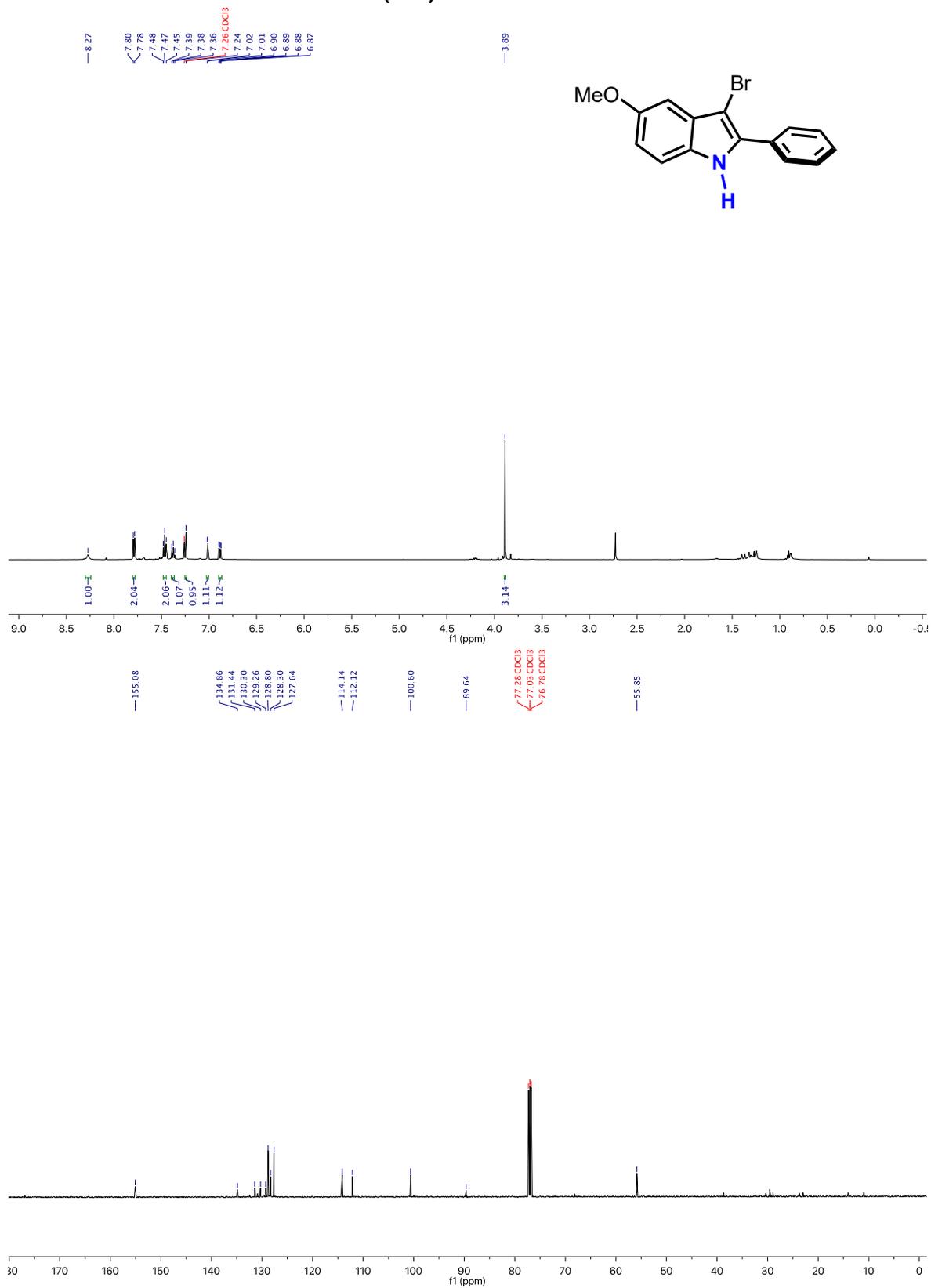
5-metoxi-2-fenil-1H-indol (257)



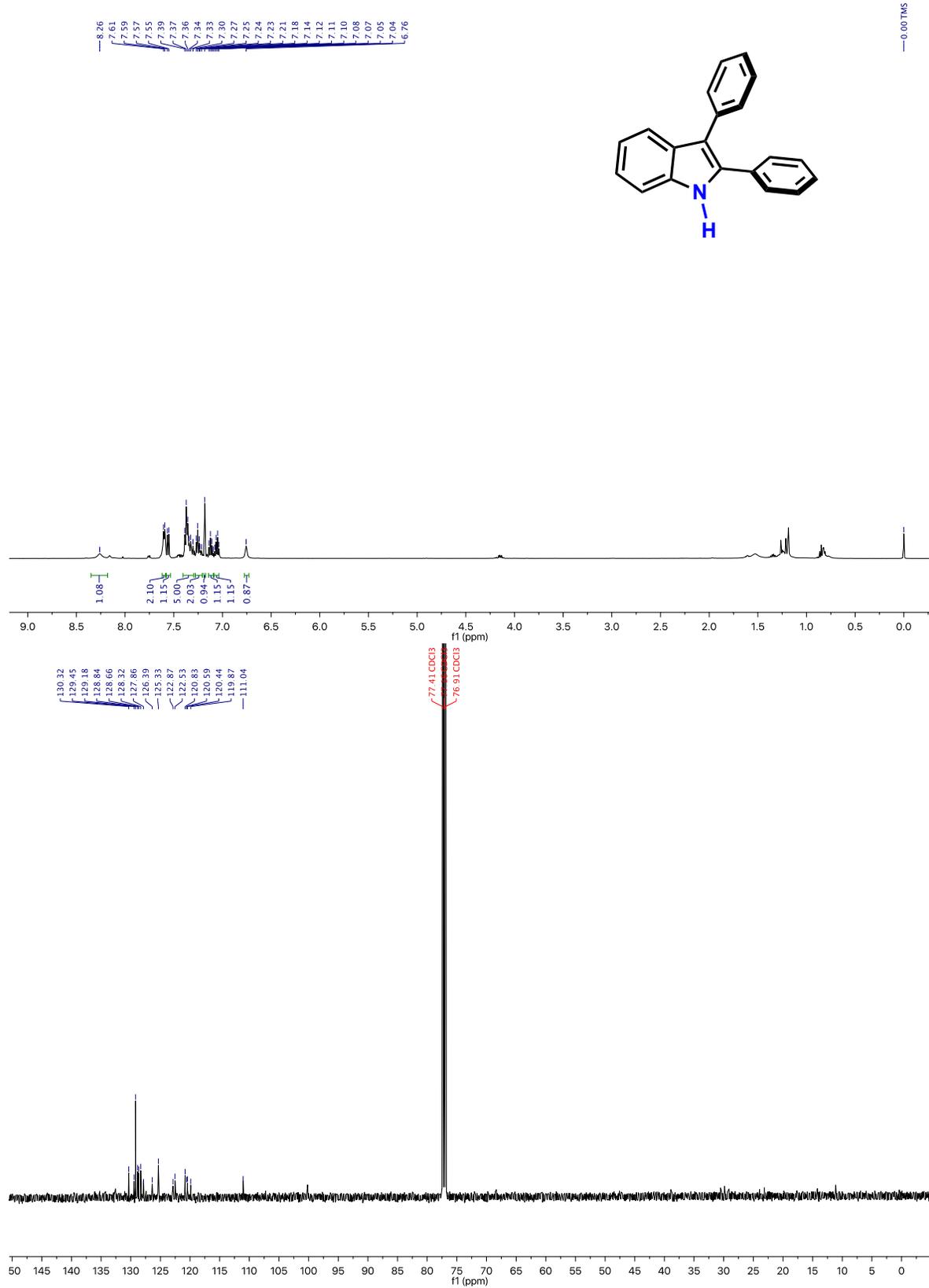
3-bromo-2-phenyl-1H-indol (258)



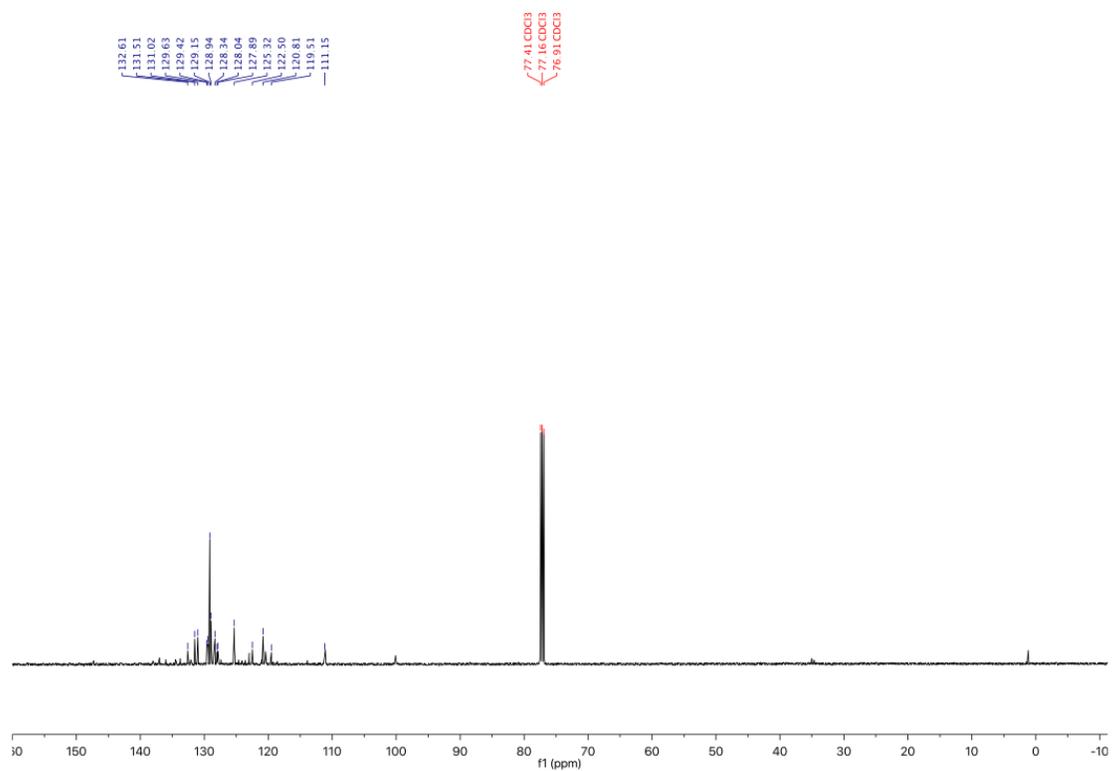
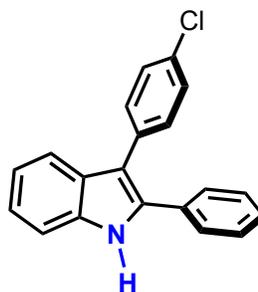
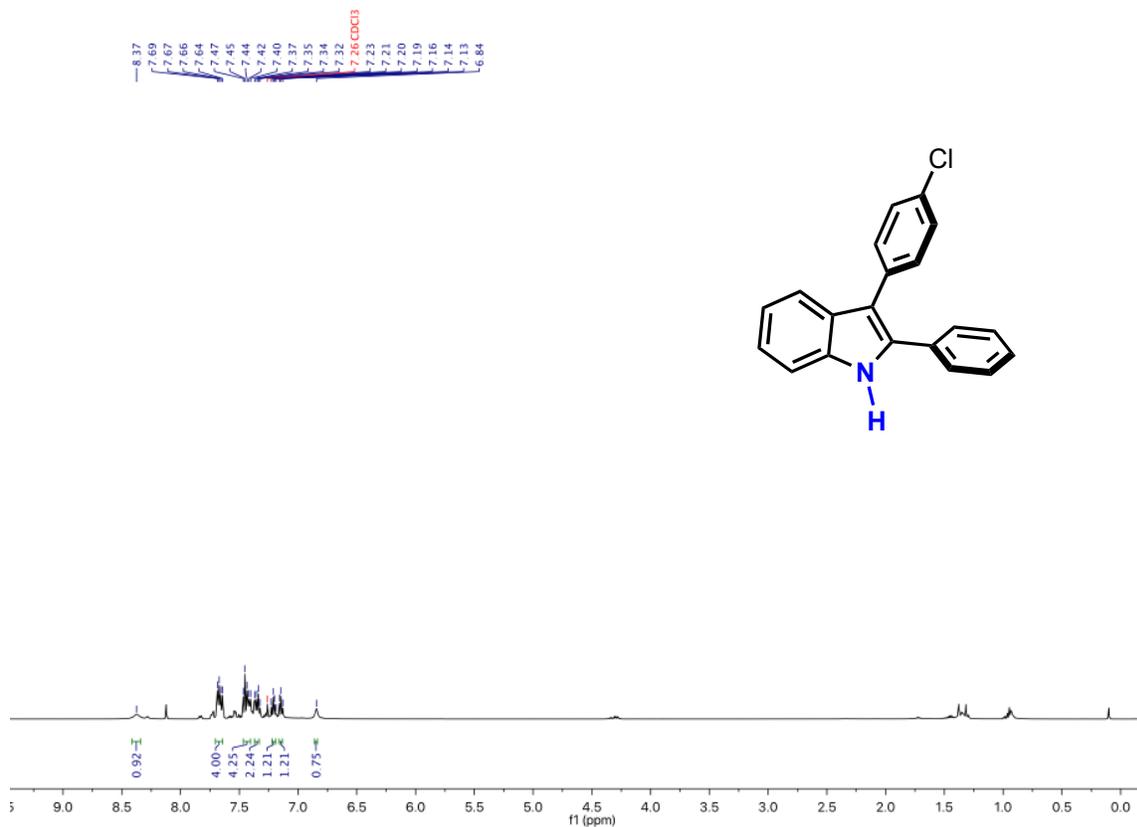
3-bromo-5-metoxi-2-fenil-1H-indol (259)



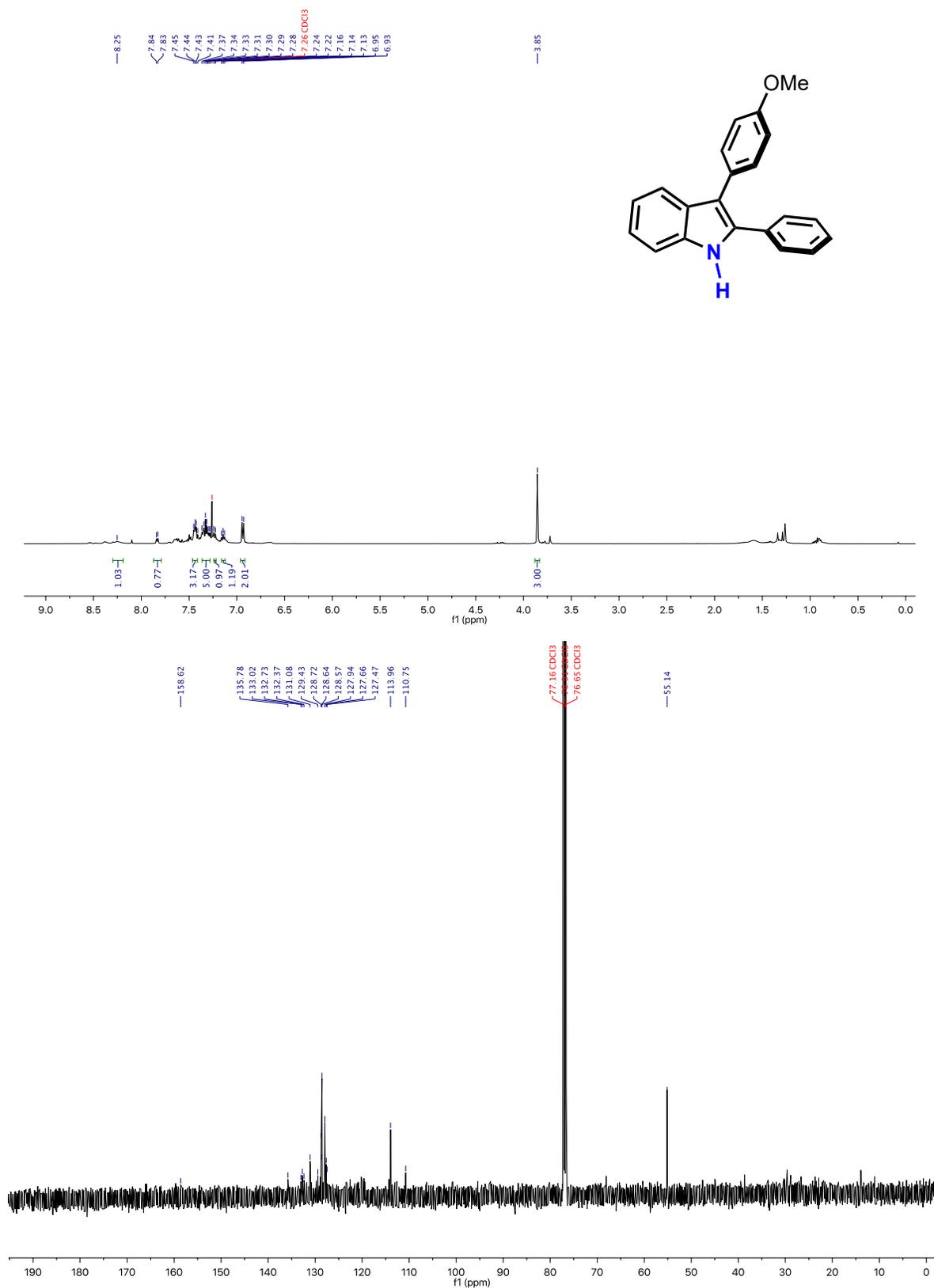
2,3-difeni-1H-indol (260)



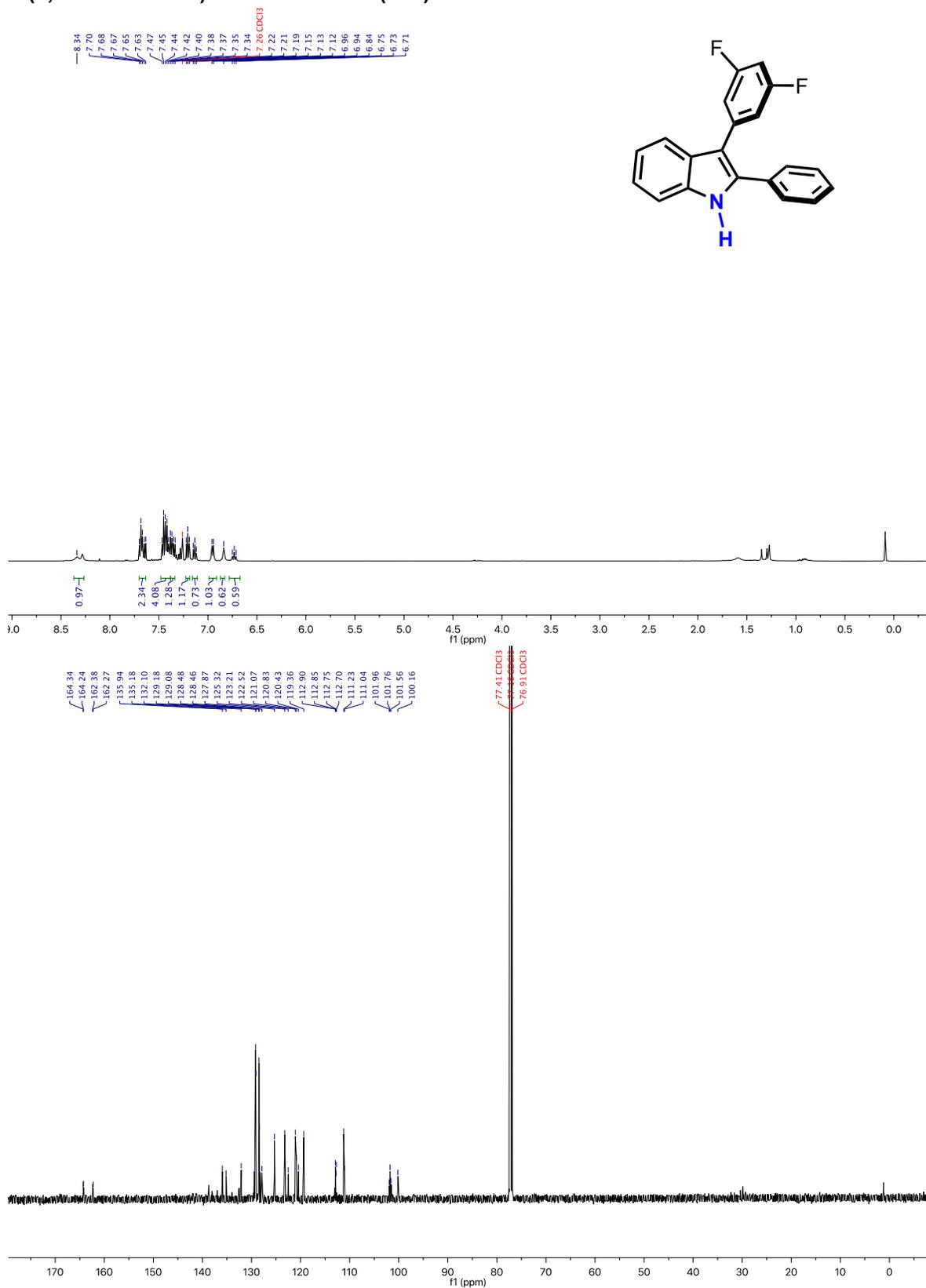
3-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-indol (261)



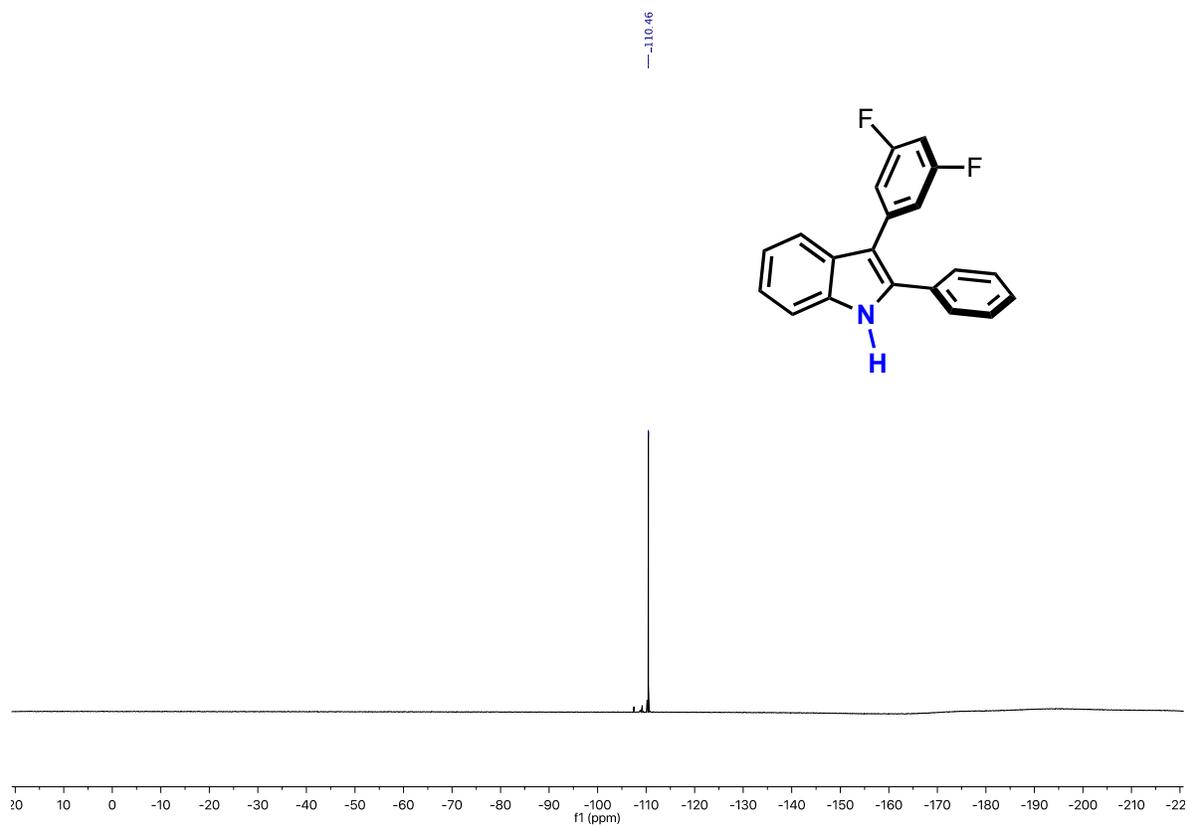
3-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-indol (262)



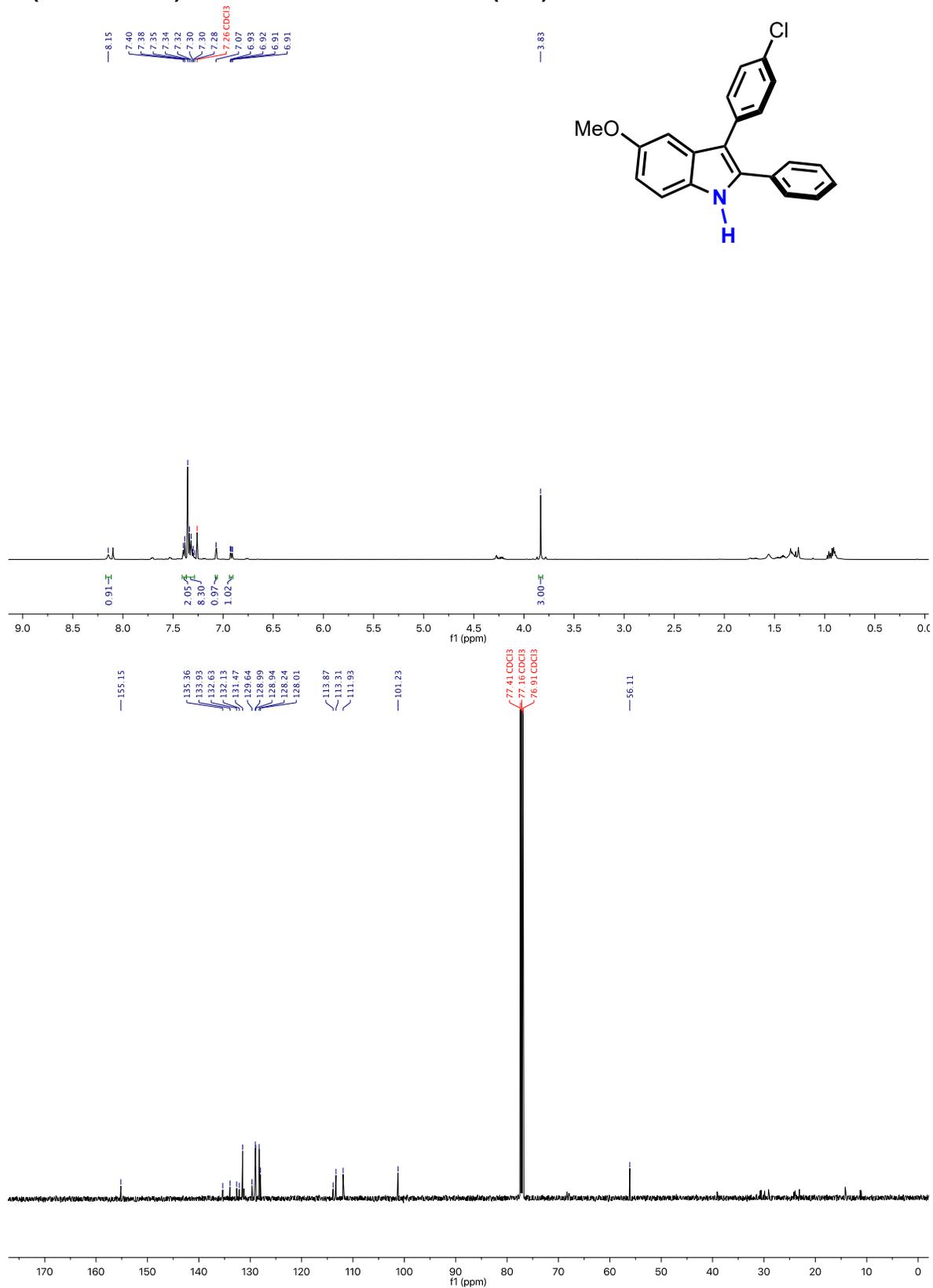
3-(3,5-difluorophenil)-2-fenil-1H-indol (263)



3-(3,5-difluorofenil)-2-fenil-1H-indol (263)



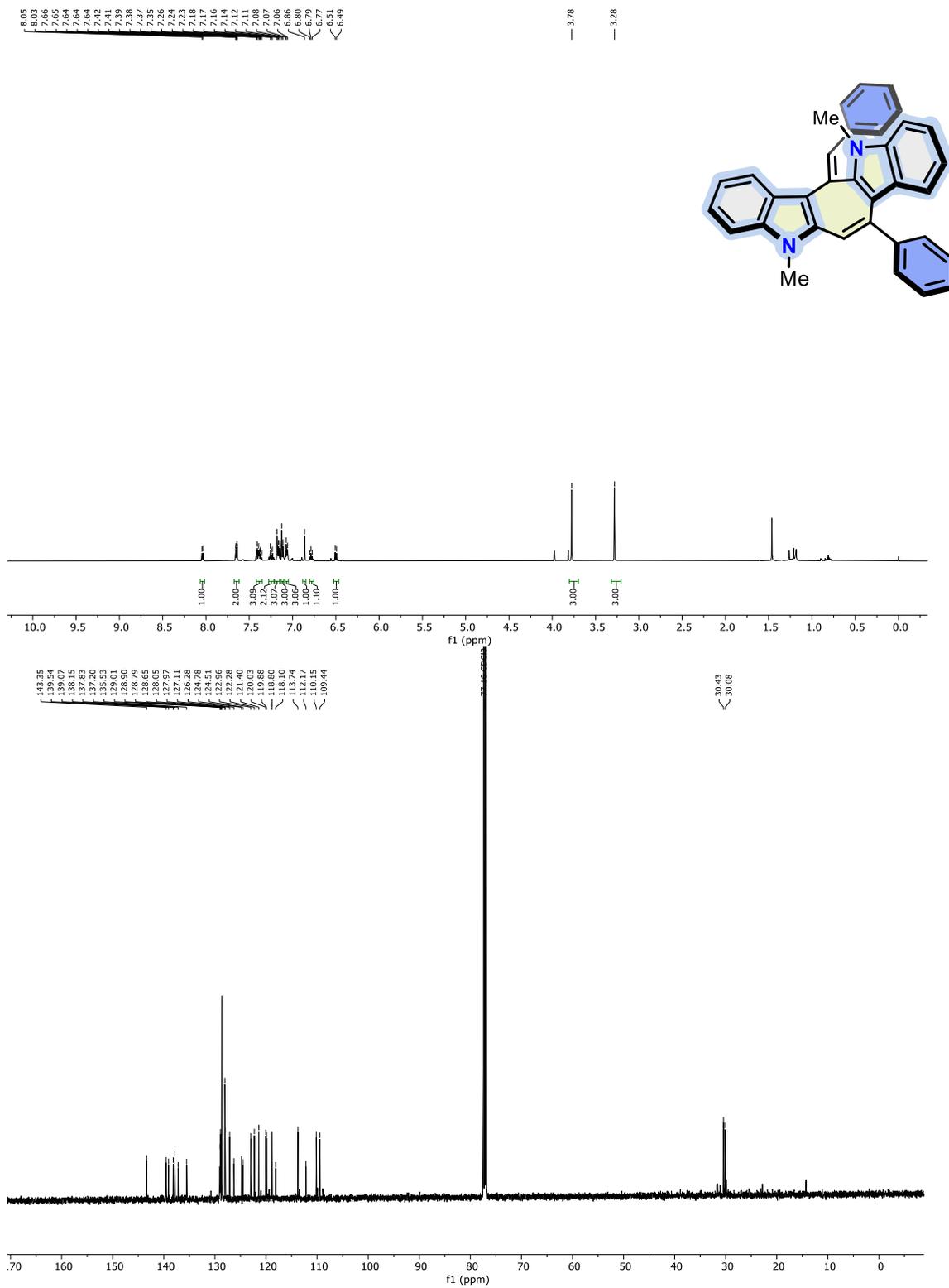
3-(4-clorofenil)-5-metoxi-2-fenil-1H-indol (264)



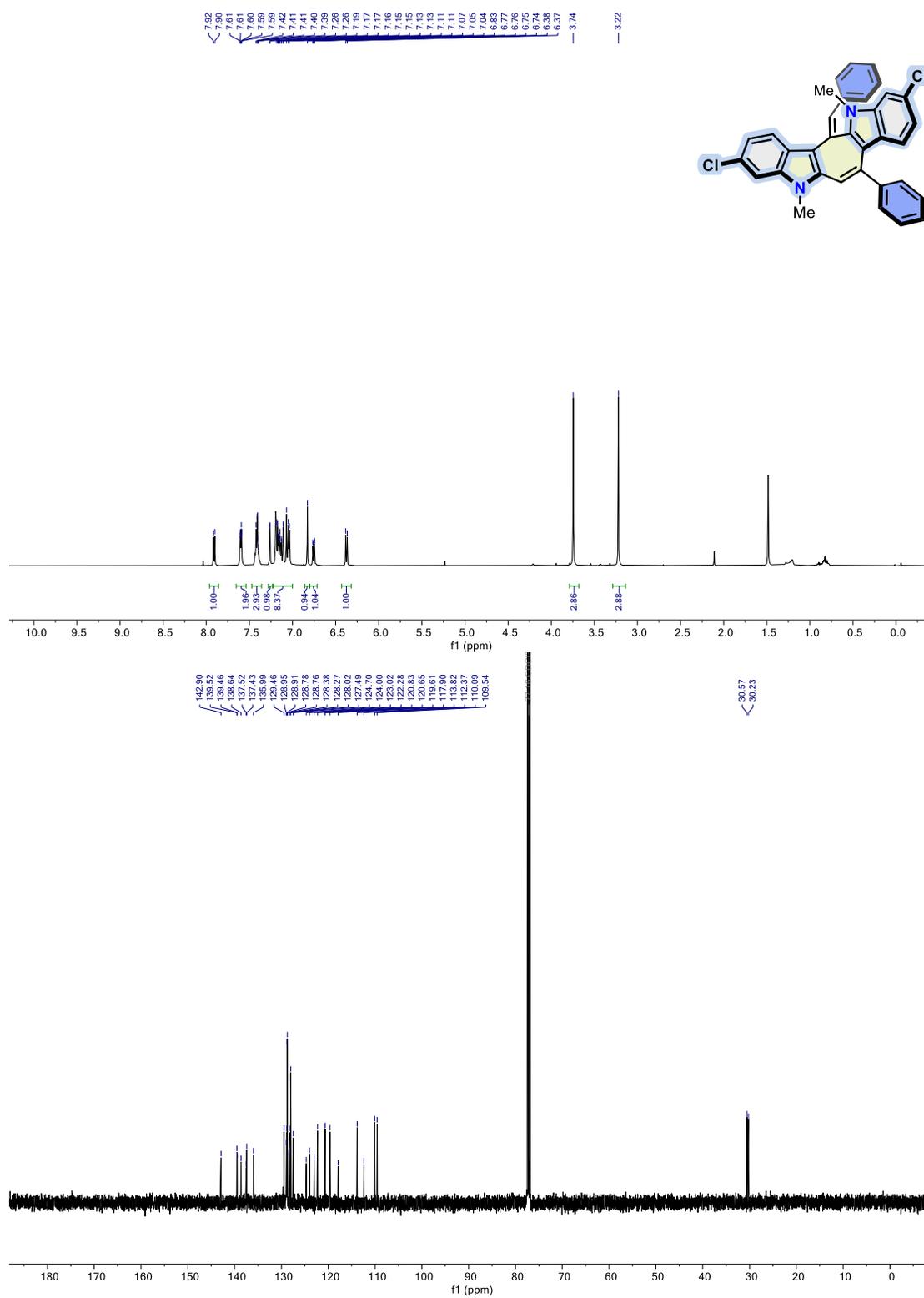
ANEXO III

**Copias De Los Espectros De ^1H Y ^{13}C De RMN Del
Capítulo III**

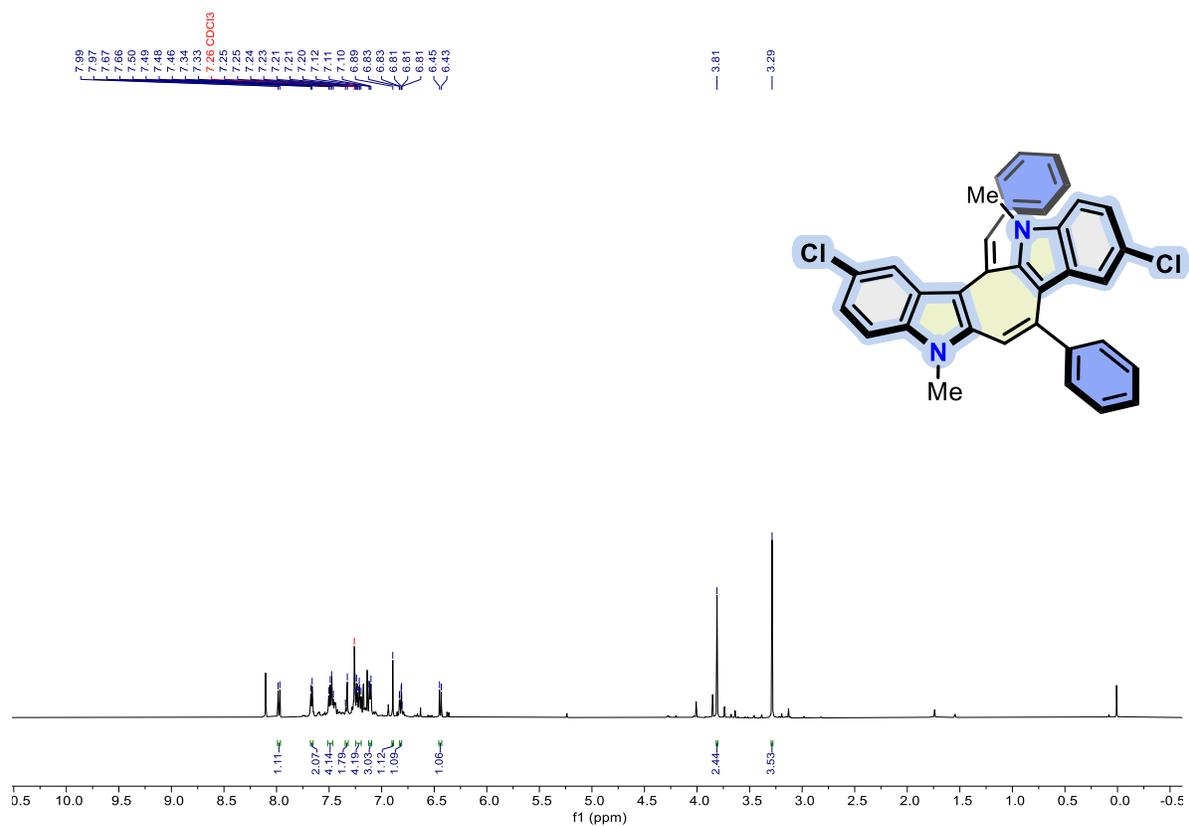
(Z)-6-bencilideno-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (296)



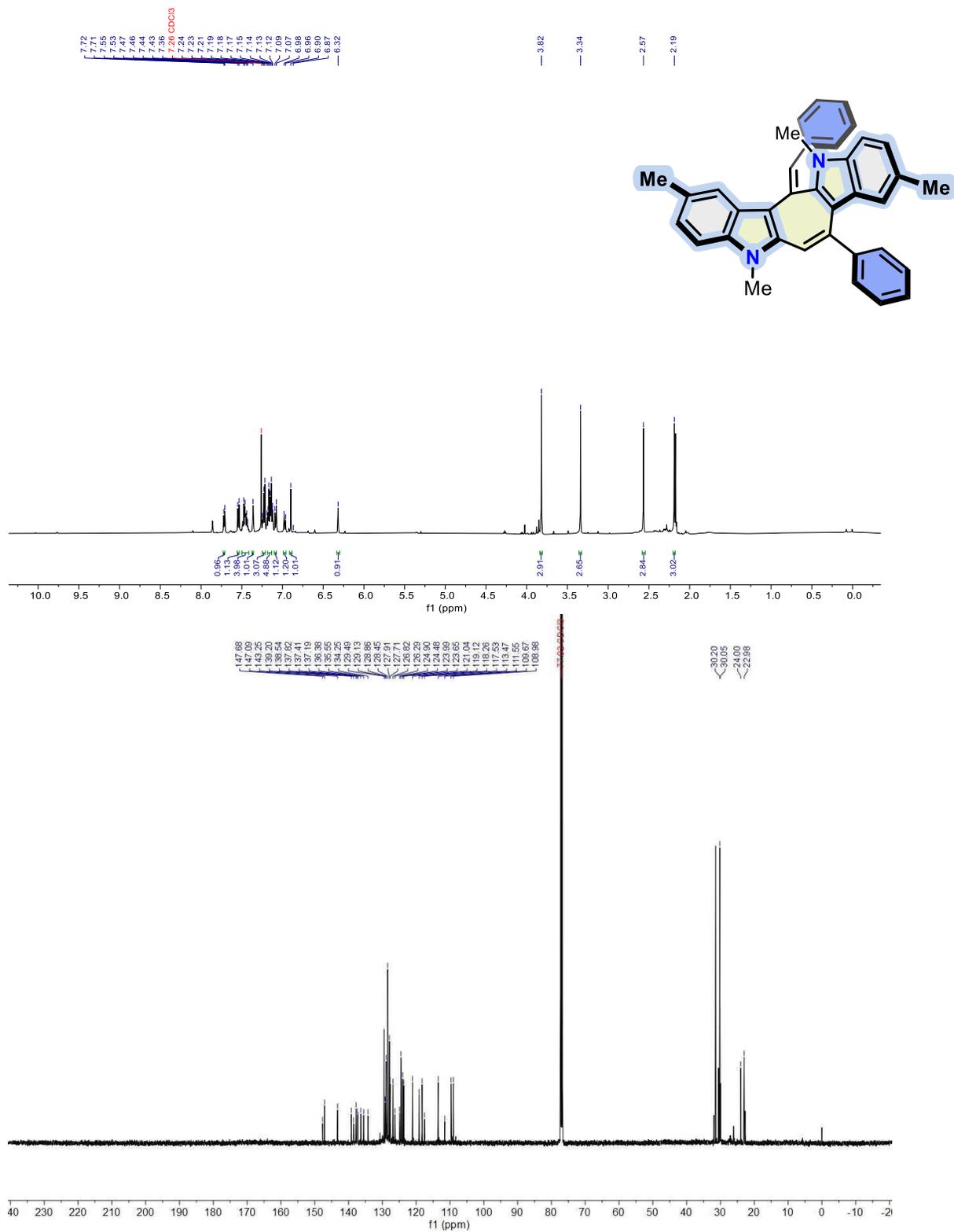
(Z)-6-bencilideno-3,9-dicloro-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (297)



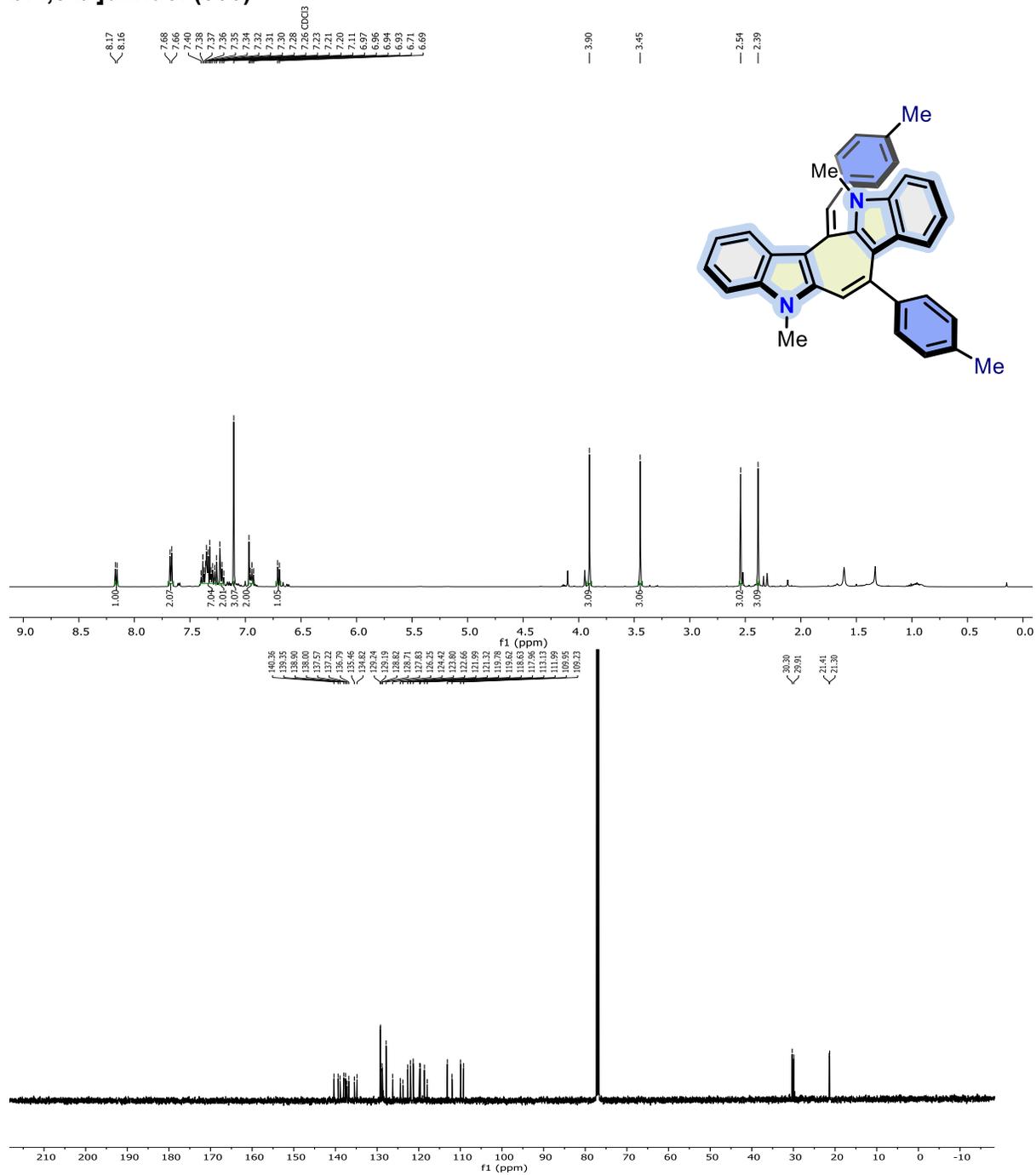
(Z)-6-bencilideno-2,8-dicloro-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (298)



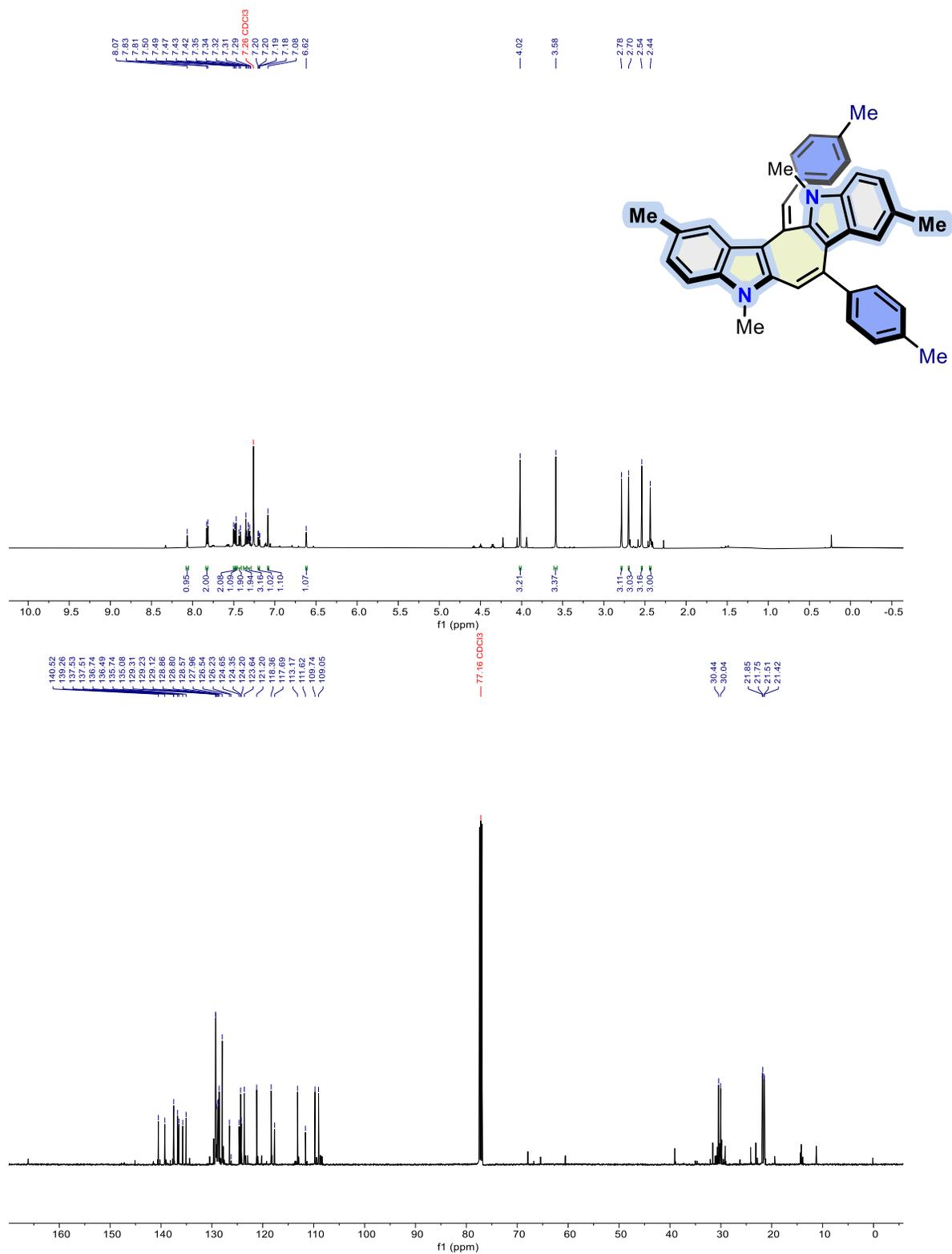
(Z)-6-bencilideno-2,8-dicloro-5,11-dimetil-13-fenil-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (299)



(Z)-5,11-dimetil-6-(4-metilbencilideno)-13-(p-tolil)-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (300)



(Z)-2,5,8,11-tetrametil-6-(4-metilbencilideno)-13-(p-tolil)-6,11-dihidro-5H-ciclohepta[1,2-b:4,5-b']diindol (306)



ANEXO IV

Evidencias de los resultados presentados en este documento: A) Distinciones B) Publicaciones de Divulgación, C) Publicaciones Indexadas JCR D) Capítulos de libro E) Títulos de Patente

Distinciones

- **Diciembre 2025 Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2025, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.**

UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



Universidad de Guanajuato: 80 años de ser La Universidad Pública del Estado

Guanajuato, Gto., 21 de noviembre de 2025.

SEGURA QUEZADA LUIS ALBERTO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
CAMPUS GUANAJUATO
Presente

La Universidad de Guanajuato reconoce profundamente el esfuerzo y dedicación de cada uno de sus estudiantes, pues la Colmena Universitaria se edifica sobre la proactividad institucional, la entrega cotidiana y, particularmente, sobre las virtudes de quienes la integran.

El prestigio de esta Casa de Estudios ha sido construido a través de trayectorias académicas como la suya, que constituyen un ejemplo de excelencia y compromiso. En este sentido, me permito expresarle mi más sincera felicitación **por haber obtenido el promedio más alto de su Programa Educativo durante el presente año.**

Por tal motivo, es grato extenderle una atenta invitación a la **"Ceremonia al Aprovechamiento Académico por Periodo Anual"**, que se llevará a cabo el próximo **miércoles 3 de diciembre, a las 11:00 horas, en el Gran Salón del Campus Guanajuato** de la Universidad de Guanajuato, ubicado en Sede Marfil, Fraccionamiento 1, Col. El Establo s/n, Guanajuato, Gto.

Somos conscientes de que esta distinción es resultado de su disciplina, constancia y compromiso; no obstante, también reconocemos el acompañamiento de quienes han contribuido a su formación: familiares, profesorado, directivos y personas cercanas. A todos ellos se hace extensiva la felicitación, pues han sido guía y apoyo fundamental, y tienen motivos suficientes para sentirse orgullosos.

Sin otro particular, y reiterándole mi reconocimiento, le envío un cordial saludo.

Atentamente,
"La Verdad Os Hará Libres"

DR. MARTÍN PICÓN NÚÑEZ
Rector del Campus Guanajuato



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
RECTORÍA DEL CAMPUS GUANAJUATO

RECTORÍA DEL CAMPUS GUANAJUATO

Sede Marfil, Fraccionamiento 1, Col. El Establo s/n
Guanajuato, Gto. México C. P. 36250

Teléfono: (473) 7352900
extensión 2945

- **Noviembre 2025** Reconocimiento a Trayectoria Académica Doctorado en Ciencias Químicas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.



- **Marzo 2025** Miembro del Consejo Editorial Asociado de *Current Medicinal Chemistry*.



- **Diciembre 2024** Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2024, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.



- **Diciembre 2023** Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2023, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.



UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



RECONOCIMIENTO

AL DESEMPEÑO ACADÉMICO

2023

LUIS ALBERTO SEGURA QUEZADA

Estudiante del Doctorado en Ciencias Químicas
de la División de Ciencias Naturales y Exactas

Por haber obtenido el mejor promedio de calificaciones en su programa académico durante el periodo agosto-diciembre 2022 - enero - julio 2023

Guanajuato, Gto. 29 de noviembre de 2023

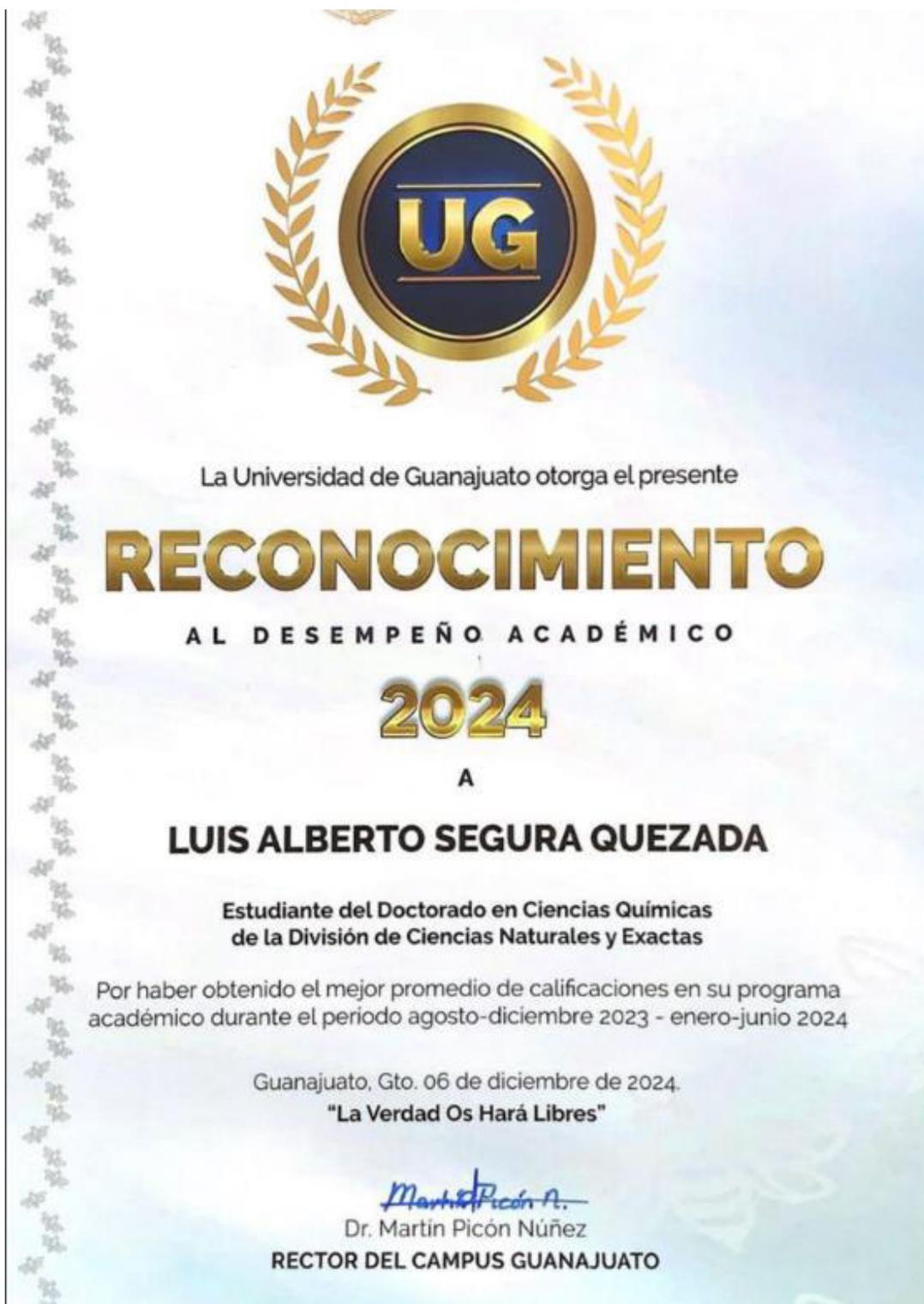
"LA VERDAD OS HARÁ LIBRES"

Dra. Teresita de Jesús Rendón Huerta Barrera
RECTORA DEL CAMPUS GUANAJUATO

- **Agosto 2023** Premio Estatal Juventudes Grandeza 2023, categoría Academia e Investigación. Guanajuato, México.



Diciembre 2024 Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2024, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.



Diciembre 2023 Reconocimiento al Aprovechamiento Académico 2023, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.



UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



RECONOCIMIENTO

AL DESEMPEÑO ACADÉMICO

2023

LUIS ALBERTO SEGURA QUEZADA

**Estudiante del Doctorado en Ciencias Químicas
de la División de Ciencias Naturales y Exactas**

Por haber obtenido el mejor promedio de calificaciones en su programa académico durante el periodo agosto-diciembre 2022 - enero - julio 2023

Guanajuato, Gto. 29 de noviembre de 2023

"LA VERDAD OS HARÁ LIBRES"

**Dra. Teresita de Jesús Rendón Huerta Barrera
RECTORA DEL CAMPUS GUANAJUATO**

Agosto 2023 Premio Estatal Juventudes Grandeza 2023, categoría Academia e Investigación.
Guanajuato, México.



The certificate features a blue vertical bar on the left side. At the top left is the GTO logo with the text 'Grandeza de México'. At the top right is the coat of arms of Guanajuato and the text 'GUANAJUATO 200 AÑOS DE GRANDEZA'. The main text reads: 'El Instituto para el Desarrollo y Atención a las Juventudes del Estado de Guanajuato otorga el presente' followed by 'Reconocimiento' in large orange letters and 'Luis Alberto Segura Quezada' in large dark blue letters. Below this, it states: 'Por obtener el Premio Estatal Juventudes Grandeza 2023 en la categoría: Academia e Investigación'. There are two signatures: the top one is for Diego Sinhue Rodríguez Vallejo, Gobernador Constitucional del Estado de Guanajuato, and the bottom one is for Antonio de Jesús Navarro Padilla, Director General Juventudes GTO. The date '11 de Agosto de 2023' is on the right. At the bottom left is the logo for 'Juventud ESGTO'.

GTO
Grandeza de México

El Instituto para el Desarrollo y Atención a las Juventudes del
Estado de Guanajuato otorga el presente

GUANAJUATO
200
AÑOS DE GRANDEZA

Reconocimiento

Luis Alberto Segura Quezada

Por obtener el Premio Estatal Juventudes Grandeza 2023 en la categoría:
Academia e Investigación

Diego Sinhue Rodríguez Vallejo
Gobernador Constitucional del Estado de Guanajuato

Antonio de Jesús Navarro Padilla
Director General Juventudes GTO

11 de Agosto de 2023

Juventud
ESGTO



SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE INDOMETACINA.

Luis A. Segura-Quezada,^{a&} Melissa Tapia-Juárez,^{b&} Jaime G. Ibarra-Gutiérrez,^a José A. Millán-Cortés,^a Kevin Mondragón-Hernández,^a Rafael Ortíz-Alvarado,^c César R. Solorio-Alvarado^{a*}

^aUniversidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Noria Alta s/n, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Guanajuato.

csolorio@ugto.mx

^bLaboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., 58033, Mexico.

^cFacultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Tzintzuntzan 173, col. Matamoros, Morelia 58240, Mich., México.

[&]Estos dos autores contribuyeron por igual al trabajo.

Resumen

Como fármaco antiinflamatorio no esteroideo, la indometacina ha sido objeto de numerosos estudios para modificar su actividad introduciendo otros sustituyentes y modificando la estructura global modulando su impedimento estérico y/o su rigidez. En este manuscrito se revisan los diferentes sitios que han sido el objeto de dichas modificaciones, así como diferentes estrategias sintéticas para la obtención de nuevos derivados de indometacina. Resaltando la importancia de la indometacina ya que sigue siendo objeto de estudio para la síntesis orgánica en vía de AINEs COX-2 selectivos.

Palabras clave: Indol; Síntesis De Antiinflamatorio No Esteroideo; Indometacina

SYNTHESIS OF INDOMETHACIN ANALOGUES.

Abstract

As a nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin has been the subject of numerous studies to modify its activity by introducing other substituents and modifying its overall structure by modulating its steric hindrance and/or rigidity. This manuscript reviews the different sites that have been subjected to these modifications, as well as different synthetic strategies for obtaining new indomethacin derivatives. The importance of indomethacin is emphasized, as it continues to be studied for organic synthesis via COX-2 selective NSAIDs.

Keywords: Indole; Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Synthesis; indomethacin

Synthesis of 2,3-Diarylindoles via [3,3]-Sigmatropic Rearrangement Catalyzed by Cationic Gold(I) Complexes in the Preparation of Simple-Structure Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's)

Síntesis de 2,3-diarilindoles vía transposición sigmatrópica-[3,3] catalizada por complejos catiónicos de oro(I) en la preparación de Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs) de Estructura Simple.

¹ Valtierra Camarena Evelyn M., ¹ Avalos Otero Oliver E., ¹ Miranda Navarrete Luz K., ¹ Yebra Rivera Steffi Y., ¹ Mondragón Hernández K., ¹ Segura Quezada Luis A., ^{1,2} Solorio Alvarado César R., *PhD*.

¹ Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas
csolorio@ugto.mx ²

Resumen

Los indoles son de importancia en la síntesis orgánica y la industria farmacéutica, ejemplo de ello son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La base estructural de la indometacina se basa en el núcleo de indol, por lo que nuestro trabajo se inspira en este para la síntesis de 2,3-diarilindoles. Estos 2,3-diarilindoles estarán diseñados en favorecer estratégicamente las interacciones selectivas con la COX-2. El interés de esta síntesis se rige en una estrategia que empleará la catálisis de oro(I), mediante una reacción de transposición sigmatrópica-[3,3] en vías de buscar compuestos que sean COX-2 selectivos. Aquí se presentan los avances para la síntesis de las materias primas previstas para este proyecto.

Palabras clave: Oro(I), AINEs, diarilindoles, catálisis.

Abstract

Indoles are important in organic synthesis and the pharmaceutical industry, an example of which are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The structural basis of indomethacin is based on the indole core, so our work is inspired by this for the synthesis of 2,3-diarylindoles. These 2,3-diarylindoles will be designed to strategically favor selective interactions with COX-2. The interest of this synthesis is governed by a strategy that will employ gold(I) catalysis, through a [3,3]-sigmatropic rearrangement reaction in order to search for compounds that are COX-2 selective. The progress made in the synthesis of the raw materials planned for this project is presented here.

Key words: Gold(I), NSAIDs, diarylindoles, catalysis.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica por su capacidad para aliviar el dolor, reducir la inflamación y disminuir la fiebre. Su importancia radica en que actúan inhibiendo las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), responsables de la síntesis de prostaglandinas, compuestos implicados en procesos inflamatorios y de percepción del dolor. Gracias a esta acción, los AINE se emplean en el tratamiento de diversas condiciones como artritis, cefaleas, dismenorrea y otros cuadros inflamatorios agudos o crónicos. Entre los AINE más utilizados se encuentran el ibuprofeno (Figura 1-I), indometacina (Figura 1-II), ácido acetilsalicílico (Figura 1-III), diclofenaco, ketorolaco y el naproxeno, cada uno con perfiles específicos de eficacia, duración de acción y tolerancia.

Dado que la inflamación puede desempeñar un papel crucial en la modulación del estado de salud, su control representa una estrategia terapéutica de gran interés. En este contexto, los compuestos nitrogenados con núcleo indólico destacan como una de las familias de heterociclos más relevantes en el desarrollo de fármacos con actividad farmacológica. Su síntesis puede lograrse mediante métodos libres de metales o catalizados por metales, lo que ha impulsado múltiples investigaciones orientadas a obtener nuevas



Naturaleza y Tecnología
Enero Abril 2024
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

SÍNTESIS DE INDOMETACINA: UNA REVISIÓN HISTÓRICA

Luis A. Segura-Quezada, César R. Solorio-Alvarado*

Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas,
Departamento de Química, Noria Alta s/n, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Guanajuato,
México. csolorio@ugto.mx

Resumen

Uno de los antiinflamatorios no esteroideos más importantes (AINE) que contiene el núcleo de indol está representado por la indometacina. Este compuesto de gran relevancia se ha utilizado durante los últimos 50 años con excelentes resultados farmacológicos. Pendiente a su relevante eficacia como tratamiento antiinflamatorio, varias síntesis se han desarrollado durante esta mitad de siglo. Aquí se resume y discute la mayoría estrategias representativas que abordaron con éxito la síntesis total de indometacina, así como algunos de sus derivados generado al realizar modificaciones estratégicas en el átomo de nitrógeno, el ácido carboxílico en C-3, el grupo metoxi en C-5 y el grupo metilo en C-2.

Palabras clave: Indometacina; síntesis; AINE.

SYNTHESIS OF INDOMETHACIN: A HYSTORIC REVIEW

Abstract

One of the most important non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) containing the indol core is represented by the indomethacin. This highly relevant compound has been used for the last 50 years with excellent pharmacological results. Due to its relevant efficacy as an anti-inflammatory treatment, several syntheses have been developed during this half of century. Herein is summarized and discussed the most representative strategies which successfully addressed the total syntheses of indomethacin as well as some of its derivatives generated by carrying out strategic modifications at the nitrogen atom, the carboxylic acid at C-3, the methoxy group at C-5 and the methyl group at C-2

Keywords: Indomethacin; synthesis, NSAID.

Benzylic halogenation using PIDA/ AlBr_3 and PIFA/ AlCl_3 systems

Halogenación bencílica utilizando los sistemas PIDA/ AlBr_3 y PIFA/ AlCl_3

Guerrero Villalobos, Ana L.,¹ Miranda Navarrete, Luz K.,¹ Segura Quezada, Luis A.,¹ Ibarra Gutiérrez, Jaime G.,¹ Solorio Alvarado, César R., PhD.^{1,2}

¹Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas
csolorio@ugto.mx^{1,2}

Resumen

Los halogenuros bencílicos son componentes de importancia en la síntesis de diversos sustratos con relevancia biofarmacéutica. Dada la facilidad con la que forman enlaces carbono-carbono derivado de sus propiedades electrofílicas, se vuelven un blanco atractivo de síntesis. Por ello, en el presente trabajo desarrollamos un proyecto enfocado en la obtención de halogenuros bencílicos utilizando AlBr_3 y AlCl_3 como fuentes de halógeno y PIDA [diacetoxi(yodo)benceno] y PIFA [bis-trifluoroacetoxi(yodo)benceno] como agentes oxidantes.

Palabras clave: biofarmacéutica, halogenuros bencílicos, PIDA, PIFA.

Abstract

Benzyl halides are important components in the synthesis of various substrates with biopharmaceutical relevance. Given the ease with which they form carbon-carbon bonds derived from their electrophilic properties, they become an attractive target for synthesis. Therefore, in the present work we develop a project focused on obtaining benzyl halides using AlBr_3 and AlCl_3 as halogen sources, and PIDA [diacetoxi(iodo)benzene] and PIFA [bis-trifluoroacetoxi(iodo)benzene] as oxidizing agents.

Key words: biopharmaceutical, benzyl halides, PIDA, PIFA.

Introducción

La halogenación bencílica es una estrategia importante en síntesis orgánica. Esta clase de compuestos son ampliamente utilizados como reactivos electrofílicos versátiles en la formación de enlaces carbono-carbono.¹ Además son frecuentemente usados como materia prima en la preparación de una extensa variedad compuestos relevantes. Compitiendo con la reacción de halogenación deseada en el carbono bencílico sp^3 , las reacciones electrofílicas de formación de haluros de arilo en un carbono de anillo aromático sp^2 ocurren con frecuencia por la presencia de intermedios catiónicos, que a menudo se generan en el proceso. Generalmente, la halogenación directa de los carbonos bencílicos sp^3 procede a través de un mecanismo vía radicales libres.² Shaw y colaboradores, demostraron recientemente la bromación de tolueno y xileno mediante radicales libres con bromo en agua bajo radiación de una lámpara de mercurio.³ Además, se han desarrollado muchos sistemas efectivos para la bromación bencílica utilizando sistemas oxidantes tales como: Br_2 ,⁴ $\text{NaBrO}_3/\text{NaHSO}_4$,^{5a} $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HBr}$,^{5b,5c} $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$,^{5d} y NBS.^{5e}

Los halogenuros hipervalentes como fuentes para obtener halogenaciones directas no se han estudiado lo suficiente, en el caso del yodo hipervalente se ha comprobado que no tiene una reactividad definida.⁶ Este halogenuro trivalente se puede preparar *in situ* mediante reacciones con bases fuertes, como lo son *tert*-butóxido de potasio o *tert*-butóxido de sodio con yodo, e hipoclorito de *tert*-butilo con yodo.^{7,8} Ling y colaboradores reportaron recientemente un estudio que involucra el uso de halogenuros hipervalentes de yodo(III) formados *in situ*. Estos se obtuvieron mezclando en condiciones ambientales favorables el hidróperóxido de *tert*-butilo que es un oxidante estable con halogenuros metálicos y ácido benzoico. Generando así halogenaciones bencílicas directas con alta regioselectividad y disminuyendo la obtención de

Synthesis of Polycyclic Indoles Catalyzed by Gold(I) Complexes.

Síntesis de Indoles Policíclicos Catalizado por Complejos de Oro(I).

Morales Álvarez Kevin S.,¹ Villegas Olmos Víctor M.,¹ Valtierra Camarena Evelyn M.,¹ Yebra Rivera Steffi Y.,¹ Segura Quezada Luis A.,¹ Ibarra Gutiérrez Jaime G.,¹ Solorio Alvarado César R., *PhD*, Zárraga-Nuñez Ramón..^{1,2}

¹Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas
csolorio@ugto.mx²

Resumen

El indol es un heterociclo de suma importancia no solo en la industria, sino también en el área farmacéutica debido a sus propiedades bioactivas. Por tanto, surge la necesidad de estudiar los derivados de este sistema. En el presente trabajo se aborda la exploración de una ruta sintética para la formación de un sistema tetracíclico el cual estructuralmente está constituido por la fusión de un anillo de indol con una quinazolina. Dicho tetracíclico corresponde a un grupo amplio de moléculas con importante actividad farmacobiológica.

Palabras clave: Oro(I), indol, oro, catálisis, tetracíclico.

Abstract

Indole is a heterocycle of main relevance not only in industry, but also in the pharmaceutical area due to its bioactive properties. Therefore, the need arises to study the derivatives of this system. This paper deals with the exploration of a synthetic route for the formation of tetracycle system which is structurally constituted by the fusion of an indoles ring with a quinazoline. This tetracycle corresponds to a large group of molecules with important pharmacological activity.

Key words: Gold (I), indole, gold, catalysis, tetracycle.

Introducción

Los indoles son heterociclos resultantes de la fusión de dos ciclos: pirrol y benceno.¹ Son considerados de gran importancia debido a que tienen una amplia gama de aplicaciones en distintos ámbitos. Son un elemento primordial en moléculas de orden natural y sintético dada su actividad biológica, destacando la antimicrobiana,² analgésica,³ antiinflamatoria⁴ y antioxidante.⁵ Además, sirve como andamio fundamental en diversas áreas científicas para la preparación de agroquímicos,⁶ pigmentos,⁷ entre otros. En ese sentido, se puede decir que el indol es uno de los núcleos farmacodinámicos más potentes, cualidad que se le atribuye en gran medida a su estabilidad.

Con este antecedente, desde hace muchos años, se ha investigado ampliamente sobre la síntesis de este tipo de anillos a partir de diversos sustratos. De esta manera pueden ser integrados a diversos productos con una actividad farmacobiológica definida. Como ejemplo representativo podemos destacar el sumatriptán usado en el tratamiento de la migraña, el ondansetrón contra el vómito y náuseas ocasionados por la quimioterapia y radioterapia o el LSD y la indometacina (Figura 1).⁸

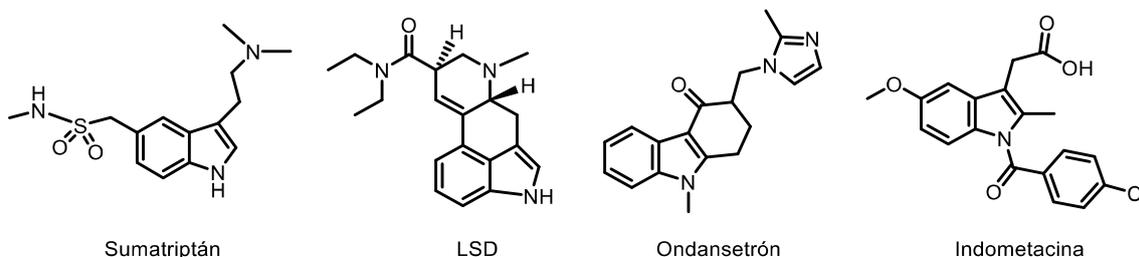


Figura 1. Importancia del núcleo de indol.

Iodine(III)-Mediated Oxidative Halogenation and Catalytic Nitration Using Simple Aluminum Salts. The Full Account

José A. Millán-Cortés,^a Kevin Mondragón-Hernández,^a Rubén Chávez-Rivera,^b Melissa Tapia-Juárez,^b José V. Negrete-Días,^c Jaime G. Ibarra-Gutiérrez,^{a*} Luis A. Segura-Quezada,^{a*} Rafael Ortiz-Alvarado^{b*} and César R. Solorio-Alvarado^{a*}

^a Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Guanajuato, México

^b Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Facultad de Químico Farmacobiología. Tzintzuntzan 173, col. Matamoros, Morelia, Mich., México.

^b Laboratory of Brain Plasticity and Integrative Neuroscience, Program of Clinical Psychology, University of Guanajuato. Guanajuato, Mexico.

Email: csolorio@uqto.mx

In memory of Kevin, wherever you are in your last destination

Received mm-dd-yyyy

Accepted mm-dd-yyyy

Published on line mm-dd-yyyy

Abstract

Iodine(III)-mediate or catalyzed the aromatic functionalization with halogens, is one of the most described topics on the area. In this review, we highlight the non-common procedures for introducing chlorine, bromine, iodine and the nitro group linked all of them by the use of aluminum or ammonium salts as the halogen source. Then, variation of the halogen in the salt, lead to the introduction of the corresponding halogen in different aromatics. DFT calculations revealed the reaction pathway for the chlorination and bromination processes. Additionally, within this concept, it was possible to catalytically introduce the nitro group under very mild and non-acidic conditions, which, particularly features the great advance over the traditional processes that need of strong acidic media.

Synthesis and Biological Evaluation of Rigid Bzotropine Analogues with Potential DAT Inhibition Activity. A Prospect in Parkinson's Disease Treatment

Edson D. Hernández-Velázquez¹, Adán Hernández-Cortés², Luis Chacón-García³, Rafael Ortíz-Alvarado⁴, Luis A. Segura-Quezada¹, Deisy Gasca-Martínez^{2,*}, Clara Alba-Betancourt^{5,*}, César R. Solorio-Alvarado^{1,*}

¹Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México. ²Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México. Juriquilla, 76230, Querétaro, Qro., México.

³Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Laboratorio de síntesis y diseño molecular, Morelia, Mexico ⁴Departamento de farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán. ⁵Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México.

*Address correspondence to this author at the Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México. Juriquilla, 76230, Querétaro, Qro., México Email: gasca@inb.unam.mx

Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas,

Departamento de Farmacia, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México. Email:

c.albabetancourt@ugto.mx Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México.

Email: csolorio@ugto.mx

Abstract.

Introduction: The pharmacological treatment of Parkinson's, an incurable disease, consists of palliative drug combinations, generally including a Dopamine Transporter (DAT) inhibitor and an exogenous source of dopamine. Bzotropine has been described as a commonly used DAT inhibitor. However, the ever increasing secondary effects led to its substitution with other, more suitable drugs. It has been described that the tropine moiety of the molecule generates most of



Electrosynthesis of quinones, a brief overview

Luis A. Segura-Quezada^{a,*}, Melissa Tapia-Juárez^{b,1}, Miriam P. Barrera-Nava^{a,1},
Luis Chacón-García^b, César R. Solorio-Alvarado^{a,*}

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., Mexico

^b Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., 58033, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Electrochemical oxidation
Electrochemical cells
Sustainable synthesis of quinones

ABSTRACT

Quinones are essential compounds in organic synthesis due to their versatility and diverse range of applications in areas such as drug design, material science, and catalysis. Historically, quinone compounds preparation has attracted significant interest, with electrochemical methods being a notable approach among the available techniques. With a long-standing history, organic electrosynthesis represents a renewed strategy. It offers sustainability, as it does not demand the use of potential oxidants or reductants, thereby reducing the potential for negative environmental impacts and health hazards. This review offers a comprehensive overview of the historical and synthetic background of quinone electrosynthesis, highlighting its importance and relevance. 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

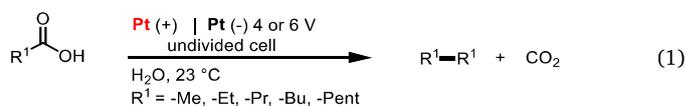
Introduction

Organic chemistry has played a fundamental role in the technological advancements of humankind and being the organic synthesis among its most powerful tools. This discipline has enabled the development of innovative technologies, including those based on transition-metals [1] and those free of transition metals [2]. These advances have contributed to the synthesis of organic compounds with therapeutic applications [3], polymer synthesis [4], and the synthesis of natural products with biological relevance [5].

Electrosynthesis is a significant and evolving branch of organic chemistry. In order to comprehend topic, it is important to explore the contemporary viability of organic synthesis facilitated by electricity to its origins. In the early 19th century, the first device able to provide a constant supply of electricity (the electric battery, formerly known as “Volta pile”) was developed by Alexander Volta [6]. This battery, composed of alternating zinc and copper discs separated by cardboard or cloth soaked with a saline solution, provided a constant supply of electricity. Later, Michael Faraday developed the principles of electrochemistry, publishing a series of seven articles on the topic. In the fifth series, in 1833 [7], Faraday conducted the first reported electrochemical work and conceive the term “electrolysis”. The sixth [8] and seventh [9]

series were published in 1834. In those series, the terms “anode”, “cathode” and “electrolyte was introduced, and the quantitative laws of electrolysis were formulated, respectively.

In 1849, Kolbe [10] described the first electrosynthesis reaction employing carboxylic acids or their salts such as sodium acetate, in an undivided cell, with platinum electrodes (Pt) and voltage between 4 and 6 V. The carboxylic acids were oxidized, releasing CO₂ and generating alkyl radicals, which reacted to each other to form symmetrical alkanes. This reaction represented a remarkable milestone in the field, as it constituted the first reaction in which the formation of C–C bonds was facilitated through electrosynthesis (Eq. 1).



Certain reviews have highlighted the advantages of electrosynthesis, reinforcing its significance as a valuable instrument for facilitating the development of efficient and sustainable methodologies [11]. In this context, the present review focuses on the electrosynthesis of quinone derivatives, with particular attention to the proposed mechanism and the scope.

* Corresponding author.

E-mail addresses: la.seguraquezada@ugto.mx (L.A. Segura-Quezada), csolorio@ugto.mx (C.R. Solorio-Alvarado).

¹ These two authors contributed equally to the work.

Biindoles. A Synthetic Overview

Jaime G. Ibarra-Gutiérrez, Luis A. Segura-Quezada, José A. Millán-Cortés,
Rafael Ortiz-Alvarado,* Claudia de León-Solís,* and César R. Solorio-Alvarado*



Review

Iodine(III)-Containing Reagents in Photo-Assisted and Photo-Catalyzed Organic Synthesis

Jaime G. Ibarra-Gutiérrez ^{1,†}, Luis A. Segura-Quezada ^{1,†}, Edson D. Hernández-Velázquez ¹, Ana K. García-Dueñas ², José A. Millán-Cortés ¹, Kevin Mondragón-Hernández ¹, Luz K. Miranda-Navarrete ¹, Evelyn M. Valtierra-Camarena ¹, Steffi Y. Yebra-Rivera ¹, Omar E. Alférez-Carmona ¹, Oliver E. Ávalos-Otero ¹, Rubén Chávez-Rivera ³, Claudia de León-Solís ^{4,*}, Rafael Ortiz-Alvarado ^{3,*} and César R. Solorio-Alvarado ^{1,*}

¹ Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, Guanajuato 36050, Gto., Mexico; jg.ibarragutierrez@ugto.mx (J.G.I.-G.); la.seguraquezada@ugto.mx (L.A.S.-Q.); ed.hernandezvelazquez@ugto.mx (E.D.H.-V.); ja.millancortes@ugto.mx (J.A.M.-C.); 1436204j@umich.mx (K.M.-H.); lk.mirandanavarrete@ugto.mx (L.K.M.-N.); em.valtierracamarena@ugto.mx (E.M.V.-C.); sy.yebrarivera@ugto.mx (S.Y.Y.-R.); oe.alferezcarmona@ugto.mx (O.E.A.-C.); oe.avalosotero@ugto.mx (O.E.Á.-O.)

² Instituto de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Av. Universidad S/N, Morelia 58000, Mich., Mexico; ana.garcia@umich.mx

³ Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Tzintzuntzan 173, col. Matamoros, Morelia 58240, Mich., Mexico; ruben.chavez@umich.mx

⁴ Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ingeniería, Universidad e San Carlos de Guatemala, Guatemala 01012, Guatemala

* Correspondence: cdeleonsolis@outlook.com (C.d.L.-S.); rafael.ortiz@umich.mx (R.O.-A.); csolorio@ugto.mx (C.R.S.-A.)

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Iodine(III) reagents have become a highly relevant tool in organic synthesis due to their great versatility as strong but green oxidants. Several transformations involving cyclizations as well as functionalization of different organic cores have been broadly described and reviewed. Herein, the participation of these reagents in photochemical transformations exclusively by direct irradiation or in photoredox cycles using some transition metals, will be briefly described as well as some plausible further transformations that potentially can be developed.

Keywords: photochemistry; iodine(III)-based reagents; photoredox; photocatalysis



Academic Editor: Gianfranco Favi

Received: 1 January 2025

Revised: 1 February 2025

Accepted: 3 February 2025

Published: 8 February 2025

Citation: Ibarra-Gutiérrez, J.G.; Segura-Quezada, L.A.; Hernández-Velázquez, E.D.; García-Dueñas, A.K.; Millán-Cortés, J.A.; Mondragón-Hernández, K.; Miranda-Navarrete, L.K.; Valtierra-Camarena, E.M.; Yebra-Rivera, S.Y.; Alférez-Carmona, O.E.; et al. Iodine(III)-Containing Reagents in Photo-Assisted and Photo-Catalyzed Organic Synthesis. *Molecules* **2025**, *30*, 784. <https://doi.org/10.3390/molecules30040784>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Iodine(III) reagents have been an excellent tool in organic synthesis. They have found exceptional applications as non-transition-metal-based oxidants, which have been broadly reviewed [1–6]. Their low toxicity and green (poor environmental-contaminant) oxidative features makes them good candidates for reactions such as halogenation [7–10], nitration [11], arylation [12], and amination which are among some of the most representative.

These transformations are either polar or pericyclic reactions which, in general, require heat or a metal for their activation. Herein, we will summarize in a concise manner, the most representative reactions involving the use of iodine(III) reagents in photochemistry from 1984 up to now. Thus, this overview covers the activation and functionalization of different bonds by direct photoexcitation as well as photocatalysis using the most reported transition metals. Throughout this review, several useful transformations, with particular emphasis on those involving the activation of strong C-H bonds present in different organic

Gold(I)-Catalyzed Synthesis of 2,2'-Biindoles via One-Pot Double Cycloisomerization Strategy

Jaime G. Ibarra-Gutiérrez, César R. Solorio-Alvarado,* Luis Chacón-García,* Jesús Adrián López,* B. Yoaly Delgado-Piedra, Luis A. Segura-Quezada, Edson D. Hernández-Velázquez, and Ana K. García-Dueñas



Cite This: *J. Org. Chem.* 2024, 89, 17069–17089



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

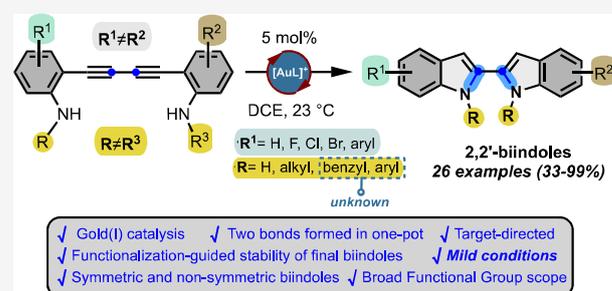


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: The first systematic, concise and target-directed gold(I)-catalyzed synthesis of a family of 2,2'-biindoles containing different substitution patterns is described. The developed protocol involves the synthesis of 1,3-diyne-anilines followed by a one-pot gold(I)-catalyzed double cycloisomerization, giving rise to an efficient, broad and general protocol to get different 2,2'-biindoles under mild reaction conditions. Due to the methodological restriction of present methods for accessing this class of compounds, herein we present our synthetic proposal which allowed the preparation of several examples of 2,2'-biindoles. Their functionalization-guided us to the discovery that the chemical stability, is substitution structure-dependent.



Dimeric structures^{1–4} are a fascinating class of compounds present in several fields of science. One of the most representative dimeric compounds is the 2,2'-biindole core **1**. Certainly, the discovery of indigo (**2**) 6000 years ago⁵ and its use in Egypt in 2000 B.C. for dyeing clothes mainly, is the oldest evidence regarding the presence of this dimeric structure.⁶ The 2,2'-biindol has been described in several naturally occurring compounds, such as the antibiotic (+)-staurosporine **3**,^{7,8} rebeccamycin **4**,⁹ tjipanazols (**5–8**),¹⁰ K252 (**9–12**),¹¹ the slime mold pigment arcyliaflavin A (**13**) and analogues.¹² The most remarkable properties of 2,2'-biindol natural compounds lies in the protein kinase C inhibition,^{13–15} also, in the analog-sensitive (AS) kinase technology¹⁶ and in general as potential drugs in the treatment of cancer,¹⁷ Alzheimer's disease^{18,19} and other neurodegenerative disorders.²⁰ Additional reports, describe this core¹⁰ as antifungal or present in dyes as well as transistors and circuits²¹ (Figure 1).

Synthetic methods for accessing to the 2,2'-biindol core involved two main strategies: (1) the intramolecular cyclization to construct both indolic moieties and (2) the use of two prefunctionalized indolic rings that are usually bonded via organometallic catalysis (Scheme 1).

The first synthesis of **1** was described by Madelung²² in 1912 by the intramolecular cyclization of the bis-*o*-tolyl arylamide with sodium *n*-amilate at high temperature (360 °C). Bergman et al.²³ modified these conditions using ^tBuOK at 300 °C, which allowed scaling-up the process to obtain 77 g of the compound (Scheme 1a). Capuano et al.²⁴ used the bis-phosphonium salt of the same tolyl amide to get **1** upon basic

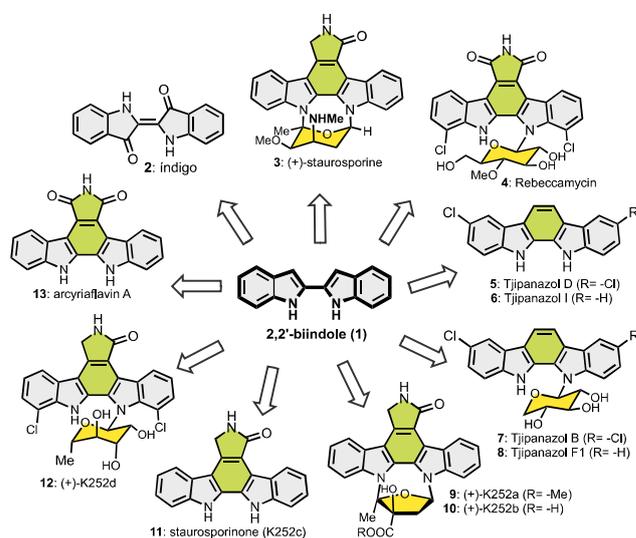


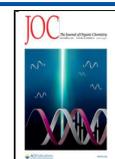
Figure 1. Relevance of the 2,2'-biindole core.

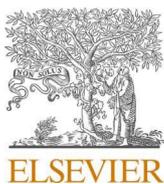
Received: May 27, 2024

Revised: September 26, 2024

Accepted: November 7, 2024

Published: November 14, 2024





Iodine(III) reagents for the aromatic functionalization with inorganic groups

Miriam P. Barrera-Nava^{a,1}, Luis A. Segura-Quezada^{a,1}, Jaime G. Ibarra-Gutiérrez^a,
Rubén Chávez-Rivera^b, Rafel Ortiz-Alvarado^{b,*}, César R. Solorio-Alvarado^{a,**}

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. Cerro de la Venada S/N, 36040, Guanajuato, Gto., Mexico

^b Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Tzintzunzan 173, Colonia Matamoros, 58240, Morelia, Michoacán, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Iodine (III) reagents
Oxidative aromatic halogenation
Inorganic functionalization of arenes

ABSTRACT

Iodine(III) reagents have gained importance in organic synthesis due to their strong oxidative properties in addition to several advantages over other related such as, non-toxic, green, easy to handle and in general safe for using. These characteristics become them useful tools and represent relevant alternatives to procedures which involves harsh and/or hazardous reaction conditions. They are versatile oxidants that has been largely used in the functionalization of a broad variety of aromatic nucleus, resulting in the introduction of several groups, including in the most general classification, organic and inorganics. In this sense, the metal-free arylation mediated by iodine(III) reagents is the most reported issue in the literature. Nevertheless, other relevant inorganic functionalities were also introduced. Herein, we review the most important procedures described to date for the aromatic functionalization with inorganic groups such as halogens, as well as the nitro-, azido, cyano-, sulfur- and selenium groups, under the iodine(III) chemistry.

1. Introduction

Iodine(III)-based compounds have been known since 1886 with the first report of the PhICl_2 synthesis by Willgerodt [1]. Following this milestone, numerous related reagents have been formulated [2]. These iodine(III) reagents, also known as λ^3 -iodanes, exhibit a distorted trigonal bipyramid geometry with a “T” shaped structure and this configuration includes a linear arrangement of 3c-4e which forms the so-called hypervalent bond (L1-I-L2) [3]. The classification of iodine (III)-based compounds is primarily determined by the ligands attached to the iodine center. Following few examples are illustrated (Fig. 1).

The expansion of iodine(III) reagents in chemistry has displayed great relevance in the synthesis of key molecular structures which found application in the treatment of different social health problems such as diabetes [4], cancer [5], fungi infections [6] or inflammation and pain [7]. In consequence these hypervalent reagents has been driven by their stability and capacity to oxidize diverse organic and inorganic chemical species. Thus, they have found extensive application avoiding the use of

metals [8], in a variety of transition-metal-free oxidative transformations [9]. Taking the above in consideration, we approach on key methodologies described in case of study or complete reports. This review is dedicated to the oxidative introduction of halogens as well as other inorganic groups such as nitro, cyano, azido, sulfur, selenium, amino and hydroxy groups into aromatic compounds. The discussion is based upon the use of diverse synthesized or *in situ*-formed iodine(III) reagents, either as oxidants themselves serving as the inorganic species to be introduced in the aromatic ring or as facilitators for their generation. We do not delve into isolated reported examples of inorganic functionalization with iodine(III) reagents, methodologies involving synergistic arrangements of iodine(III) derivatives or those related by using transition metals [10]. It should be emphasized that iodine(III) reagents are chemically appealing alternatives for generating procedures, characterized by their cleanliness, non-toxic nature, environmental friendliness, easy-handling and efficiency [11]. The fact that iodine(III) reagents are easy to handle makes the conditions of use, less dangerous than traditional methodologies that involve high temperatures

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: rafael.ortiz@umich.mx (R. Ortiz-Alvarado), csolorio@ugto.mx (C.R. Solorio-Alvarado).

¹ These two authors contributed equally to this paper.

Synthesis and Anti-inflammatory Effect of Simple 2,3-Diarylindoles. On Route to New NSAID Scaffolds

Luis A. Segura-Quezada,^[a] Clara Alba-Betancourt,^[b] Luis Chacón-García,^[c] Rubén Chávez-Rivera,^[c] Pedro Navarro-Santos,^[c] Rafael Ortiz-Alvarado,^[c] Melissa Tapia-Juárez,^[c] José V. Negrete-Díaz,^[d] Jesús F. Martínez-Morales,^[e] Martha A. Deveze-Álvarez,^[b] Juan R. Zapata-Morales,^{*,[b]} and César R. Solorio Alvarado^{*,[a]}

Nitrogen-containing drugs represent one of the worldwide most extensive sources of treatments for different diseases. Indomethacin as example, is one of the most important non-steroidal anti-inflammatories (NSAID) indol-containing drug. Its relevance has been demonstrated the last 50 years with excellent pharmacological results. Its efficacy as an anti-inflammatory treatment, inspired us the exploration of indol-containing structurally less elaborated compounds which kept and/or improve the anti-inflammatory activity compared with indomethacin. Herein is summarized and discussed our initial findings on the synthesis and anti-inflammatory effect of

different 2,3-diarylindoles, designed for strategically favoring the plausible and selective interactions with COX-2, on route to new simple NSAID scaffolds. The TPA model and formalin test were used in this study to generate inflammation in mice for conducting the assays with the synthesized 2,3-diarylindoles. Docking analysis revealed stronger N–H indolic interactions with COX-2 for 6-methoxy-2-phenyl-3-(4-chlorophenyl)-1H-indole, one of the most active of the synthesized compounds when compared with indomethacin. This, experimentally match with the anti-inflammatory observed effect and putatively indicates the biochemical action mechanism.

Introduction

Inflammation is a protective response, involving the activation of immune and non-immune cells which biologically act defending of aggressions such as intoxication by organic or inorganic compounds, infections, damaged cells, or irradiation among the most important. The inflammatory reaction has as

final aim, the affected tissue restoring and the homeostasis in general.^[1]

The administration of tetradecanoyl phorbol (TPA) in mice, is one of the best characterized models for the inflammation study which has contributed to the understand of the molecular mechanisms of immune response, particularly in skin.^[2,3]

Inflammation may become a key modulator of health status; therefore, its control could provide a general therapeutic benefit.^[4]

Concerning this research, nitrogen-containing compounds, specifically those with the indole core, are among the most important group of heterocycles which are present in hundreds of pharmacological active drugs and treatments.^[5–11] Synthetic methods for accessing to this class of active compounds involves in general, the use of metal free^[12–24] or metal catalyzed^[25,26] strategies. In the context of this work, we referred to indomethacin, as an indole-containing drug, considered one of the most efficient anti-inflammatories which acts as non-selective COX-1 and COX-2 inhibitor.^[27] Also, is one of the most important NSAID-containing the indol core, broadly used the last half century. Due to its efficacy as anti-inflammatory, several strategies have been developed for its total synthesis^[27] as well as some structural modifications at the carboxylic acid,^[28–32] C-2,^[33,34] C-5^[35] and nitrogen^[36–37] (Figure 1B). One of the main indomethacin inconveniences is the adverse effects on the gastrointestinal (GI) tract due to the action over COX-1.^[38,39]

On the other hand, NSAID celecoxib and rofecoxib are examples of COX-2 selective inhibitors which have severe risks to be considered such as cardiovascular disorders, heart attack, blood clots and strokes. Specifically, celecoxib is associated with dystrophic calcification as well as aortic valve stenosis, thus it

[a] L. A. Segura-Quezada, Prof. Dr. C. R. Solorio Alvarado
Universidad de Guanajuato, Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto., México
E-mail: csolorio@ugto.mx
Homepage: <https://cesarrogelio.wixsite.com/crsa>

[b] C. Alba-Betancourt, M. A. Deveze-Álvarez, Prof. Dr. J. R. Zapata-Morales
Universidad de Guanajuato, Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto., México
E-mail: juan.zapata@ugto.mx

[c] Dr. L. Chacón-García, R. Chávez-Rivera, Dr. P. Navarro-Santos, R. Ortiz-Alvarado, M. Tapia-Juárez
Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 58033 Morelia, Michoacán, México

[d] Dr. J. V. Negrete-Díaz
Laboratorio de Plasticidad Cerebral y Neurociencia Integrativa, Licenciatura en Psicología Clínica, Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, Guanajuato, 38140, México

[e] Dr. J. F. Martínez-Morales
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Venustiano Carranza 2405, Lomas Los filtros, 78210 San Luis Potosí, México

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/slct.202303803>

Ningalins, Pyrrole-Bearing Metabolites Isolated from *Didemnum* spp. Synthesis and MDR-Reversion Activity in Cancer Therapy

Luis A. Segura-Quezada,^[a] Edson D. Hernández-Velázquez,^[a] Alma R. Corrales-Escobosa,^[a] Claudia de León-Solis,^{*,[b]} and César R. Solorio-Alvarado^{*,[a]}

Multi-Drug Resistance (MDR) is one of the most frequent problems observed in the course of cancer chemotherapy. Cells under treatment, tend to develop survival mechanisms to drug-action thus generating drug-resistance. One of the most important mechanism to get it is the over expression of P-gp glycoprotein, which acts as an efflux-pump releasing the drug outside of the cancer cell. A strategy for a successful treatment consists in the co-administration of one compound that acts against P-gp and another which acts against the cell during

chemotherapy. Ningalins are pyrrole-containing naturally occurring compounds isolated mainly from the marine tunicate *Didemnum* spp and also they are some of the top reversing agents in MDR treatment acting on P-gp. Considering the relevance displayed for some of these isolated alkaloids or their core as a drug for co-administration in cancer therapy, all the total synthesis described to date for the members of ningalins family are reviewed herein.

1. Introduction

Nature is the main and biggest inspiration source for science development.^[1] With the sole aim to provide better life quality for all the species on the planet, science evolves continuously in different areas of knowledge learning significantly from Nature events. Regarding relevant diseases affecting human beings, Nature has shown through secondary metabolites of different species, the way to get an organic structural motif that can target the issue at hand. In this regard, *organic synthesis* has been one of the strongest and more relevant tools in medicine which has been deeply inspired by Nature^[2] to obtain "drugs" that eventually become a pharmacological treatment. Thus, *total synthesis of naturally occurring compounds* (secondary metabolites) is the art to reproduce in a flask the chemically equivalent natural transformations of the matter to obtain the same compound which is provided by Nature. Several procedures to access these structural platforms have been used in total synthesis, which involve the use of metal-catalyzed reactions,^[3] metal-free transformations^[4] as well as organic-catalyzed protocols.^[5] Using these general strategies, several structural nuclei "copied" from Nature as well as some related analogues of relevance have been described and assayed

against a specific target disease.^[6] Herein we review the most important Multi-Drug Resistant (MDR) action mechanisms involved in cellular cancer resistance, focusing mainly in P-gp. Consisting of an inter-disciplinary work, this manuscript also reviews the synthesis described to date of the marine pyrrole alkaloids discovered and isolated from the tunicates *Didemnum* spp. with specific emphasis on the members of the *ningalins* family. These pyrrole-containing naturally occurring compounds, have attracted great interest due to their structural architecture and demonstrated biological activity as coadjuvants in MDR cancer therapy.^[7] Some of the works comprising the synthesis of ningalins, carried out studies on biological activity, conversely not all reports on biological activity attempted their synthesis.

1.1. Multidrug Resistant Organisms and MDR-mechanisms

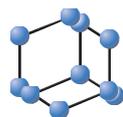
First, it is essential to describe what Multidrug Resistance (MDR) is. MDR can be considered as a developed resistance of microorganisms such as bacteria,^[8] fungus,^[9] protozoa^[10] and more recently even cancer cells,^[11] to several, structurally, pharmacologically, and chemically different drugs. This acquired characteristic is believed to have its origin in the large library of medicinal treatments used in human therapy, in animals (company and consumption) and the ability of the organism to mutate, adapt and survive to these treatments. Hence an increase in Multidrug Resistant Organisms (MDRO) is a menace that has been called "one of the most serious global threats of the century."^[11]

Another important factor for MDR development, is the overuse and poor variation in the expansion of drug treatments, making it easier for the organism to adapt to several variations of the same active chemical core. The first bacterial resistance is

[a] L. A. Segura-Quezada, E. D. Hernández-Velázquez, Dr. A. R. Corrales-Escobosa, Prof. Dr. C. R. Solorio-Alvarado
Universidad de Guanajuato, Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México
E-mail: csolorio@ugto.mx
Homepage: <https://cesarrogelio.wixsite.com/crsa>

[b] Dr. C. de León-Solis
Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas.
Universidad Mariano Gálvez, Guatemala, Guatemala
E-mail: cdeleon@umg.edu.gt

RESEARCH ARTICLE

BENTHAM
SCIENCE

Differential Effect of 4*H*-Benzo[*d*] [1, 3]oxazines on the Proliferation of Breast Cancer Cell Lines



Ixamail Fraire-Soto¹, Jorge Gustavo Araujo-Huitrado¹, Angelica Judith Granados-López¹, Luis A. Segura-Quezada², Rafael Ortiz-Alvarado², Mayra Denise Herrera^{1,3}, Rosalinda Gutiérrez-Hernández¹, Claudia Araceli Reyes-Hernández¹, Yamilé López-Hernández⁴, Melissa Tapia-Juárez⁵, José Vicente Negrete-Díaz⁶, Luis Chacón-García^{5,*}, César R. Solorio-Alvarado^{2,*} and Jesús Adrián López^{1,*}

¹Laboratorio de MicroRNAs y Cáncer, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas, Zac., 98066, México; ²Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, Guanajuato, 36050, México; ³Campo Experimental Zacatecas (CEZAC-INIFAP), Carretera Zacatecas-Fresnillo Km 24.5, Calera de VR, Zacatecas, 98500, Mexico; ⁴Laboratorio de Metabolómica y Proteómica Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas, Zac., 98066, México; ⁵Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., 58033, México; ⁶Laboratory of Brain Plasticity and Integrative Neuroscience, Program of Clinical Psychology, University of Guanajuato, Guanajuato, 38060, México

Abstract: Background: A family of 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazines were obtained from a group of *N*-(2-alkynyl)aryl benzamides precursors *via* gold(I) catalysed chemoselective 6-*exo*-dig C-O cyclization.

Methods: The precursors and oxazines obtained were studied in breast cancer cell lines MCF-7, CAMA-1, HCC1954 and SKBR-3 with differential biological activity showing various degrees of inhibition with a notable effect for those that had an aryl substituted at C-2 of the molecules. 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazines showed an IC₅₀ rating from 0.30 to 157.4 μM in MCF-7, 0.16 to 139 in CAMA-1, 0.09 to 93.08 in SKBR-3, and 0.51 to 157.2 in HCC1954 cells.

Results: We observed that etoposide is similar to benzoxazines while taxol effect is more potent. Four cell lines responded to benzoxazines while SKBR-3 cell line responded to precursors and benzoxazines. Compounds **16**, **24**, **25** and **26** have the potent effect in cell proliferation inhibition in the 4 cell lines tested and correlated with oxidant activity suggesting a possible mechanism by ROS generation.

Conclusion: These compounds represent possible drug candidates for the treatment of breast cancer. However, further trials are needed to elucidate its full effect on cellular and molecular features of cancer.

Keywords: Breast cancer, cell lines, benzoxazines, proliferation, oxidation, reduction.

*Address correspondence to these authors at the Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., 58033, México;

E-mail: lchacon@umich.mx;

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, Guanajuato, 36050, México;

E-mail: csolorio@ugto.mx,

Laboratorio de MicroRNAs y Cáncer, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas, Zac., 98066, México; E-mail: jalopez@uaz.edu.mx

ARTICLE HISTORY

Received: December 21, 2023

Revised: February 20, 2024

Accepted: March 11, 2024

DOI:

10.2174/0109298673292365240422104456

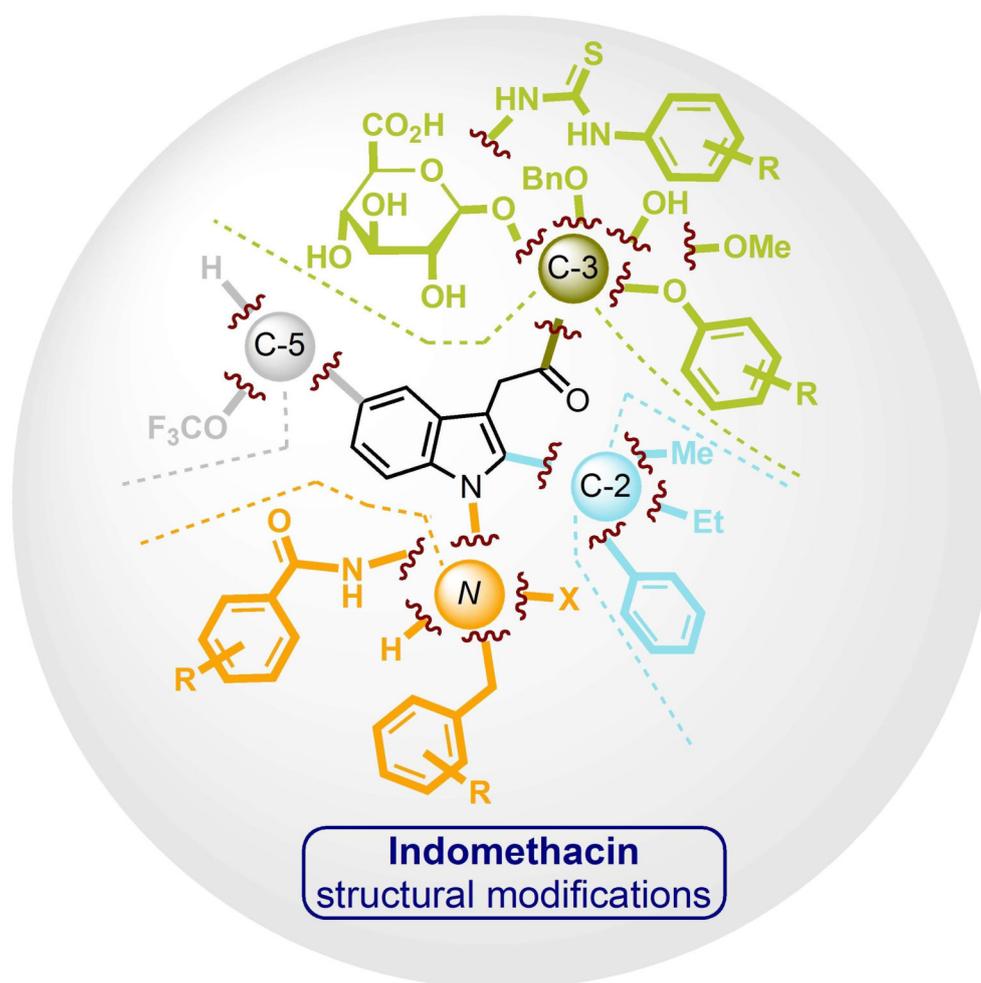


CrossMark

Indomethacin Synthesis, Historical Overview of Their Structural Modifications

Karina R. Torres-Carbajal,^[a] Luis A. Segura-Quezada,^[a] Rafael Ortíz-Alvarado,^[d] Rubén Chávez-Rivera,^[d] Melissa Tapia-Juárez,^[b] Martha I. González-Domínguez,^[c] Alan J. Ruiz-Padilla,^[e] Juan R. Zapata-Morales,^{*,[e]} Claudia de León-Solís,^{*,[f]} and César R. Solorio Alvarado^{*,[a]}

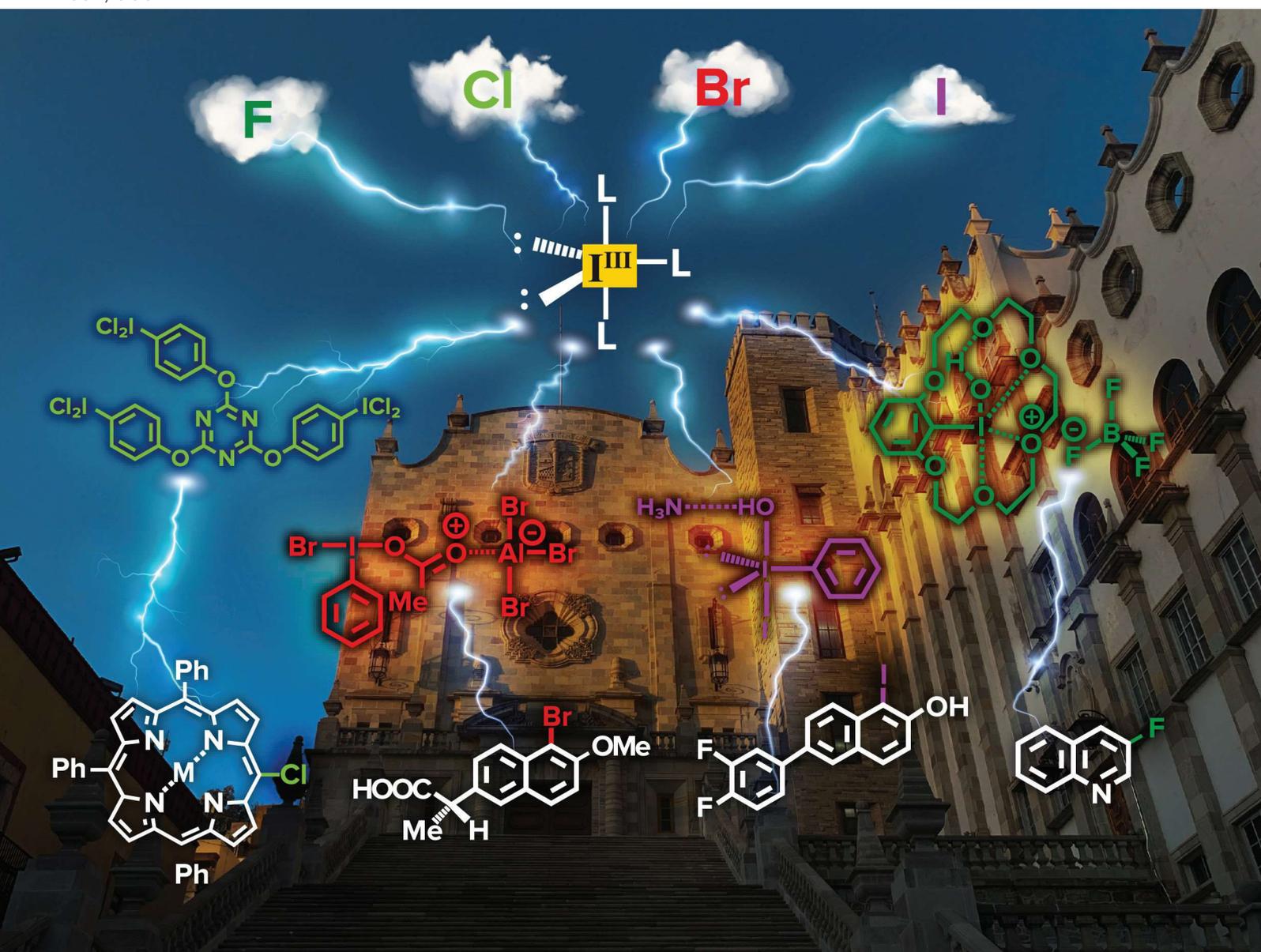
In memory of Kevin



Organic & Biomolecular Chemistry

Volume 20
Number 25
7 July 2022
Pages 5001-5154

rsc.li/obc



ISSN 1477-0520



ROYAL SOCIETY
OF CHEMISTRY

REVIEW ARTICLE

Rafael Ortiz-Alvarado, Toshifumi Dohi,
César R. Solorio-Alvarado *et al.*
Iodine(III) reagents for oxidative aromatic halogenation

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2022, **20**, 5009

Iodine(III) reagents for oxidative aromatic halogenation†

Luis A. Segura-Quezada,[‡] Karina R. Torres-Carbajal,[‡] Kevin A. Juárez-Ornelas,^a Angel J. Alonso-Castro,^b Rafael Ortiz-Alvarado,^b Toshifumi Dohi,^c and César R. Solorio-Alvarado^{*,a}

Iodine(III) reagents have attracted chemical relevance in organic synthesis by their use as safe, non-toxic, green and easy to handle reagents in different transformations. These characteristics make them important alternatives to procedures involving hazardous and harsh reaction conditions. Their versatility as oxidants has been exploited in the functionalization of different aromatic cores, which allow the introduction of several groups. Metal-free arylation using iodine(III) reagents is by far one of the most described topics in the literature; however, other highly relevant non-aromatic groups have been also introduced. Herein, we summarize the most representative developed procedures for the functionalization of aryls and heteroaryls by introducing halogens, using different iodine(III) reagents.

Received 20th April 2022,
Accepted 20th May 2022
DOI: 10.1039/d2ob00741j
rsc.li/obc

^aUniversidad de Guanajuato, Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Cerro de la Venada S/N, 36040 Guanajuato, Gto., Mexico. E-mail: csolorio@ugto.mx

^bUniversidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Químico Farmacobiología, Tzintzuntzan 173, col. Matamoros, Morelia, Mich., Mexico. E-mail: rafael.ortiz@umich.mx

^cCollege of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, 1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu Shiga, 525-8577, Japan. E-mail: td1203@ph.ritsumei.ac.jp

† In memory of Kevin.

‡ These two authors contributed equally to the work.

1. Introduction

Iodine(III)-based reagents have been known since 1886 when Willgerodt prepared PhICl_2 for the first time.¹ Since this historical event, several related reagents have been developed.² These λ^3 -iodanes, commonly named iodine(III) reagents, possess a distorted trigonal bipyramid geometry with a “T” shaped structure containing a lineal arrangement of 3c–4e that constitutes the hypervalent bond (L1–I–L2).³ Their classification is mainly established according to the ligands bonded to the iodine center (Fig. 1).



Luis A. Segura-Quezada

Luis A. Segura-Quezada was born in San Francisco del Rincón, Gto in 1994. He graduated as a biologist pharmaceutical chemist in 2018 from the University of Guanajuato. He has been developing research projects in the area of synthesis in the Solorio-Alvarado group since 2016. He began his MS in 2019 and in that same year he received the Youth Award in the science and technology category from his hometown. He finished

his MS in 2021 and in that same year he started his PhD with CRSA. His interest in chemistry is with hypervalent iodine and the synthesis of natural products with biological activity.



Karina R. Torres-Carbajal

Karina R. Torres-Carbajal was born in Aguascalientes, AGS, Mexico in 1992. She received a B.S. degree in biological chemical analysis from the Autonomous University of Aguascalientes, Aguascalientes, Mexico, in 2015, and an M.S. degree in chemistry from the University of Guanajuato, Guanajuato, Mexico, in 2021. She is currently pursuing a Ph.D. degree in chemistry at the University of Guanajuato,

Guanajuato, Mexico. Her research interests include the synthesis of indomethacin derivative analogs under the direction of Dr Cesar R. Solorio-Alvarado.



Novel 2-aryl-4-aryloxyquinoline-based fungistatics for *Mucor circinelloides*. Biological evaluation of activity, QSAR and docking study

Pradip D. Nahide^a, Clara Alba-Betancourt^b, Rubén Chávez-Rivera^d, Pamela Romo-Rodríguez^c, Manuel Solís-Hernández^e, Luis A. Segura-Quezada^a, Karina R. Torres-Carbajal^a, Rocío Gámez-Montaño^a, Martha A. Deveze-Álvarez^b, Marco A. Ramírez-Morales^b, Angel J. Alonso-Castro^b, Juan R. Zapata-Morales^b, Alan J. Ruiz-Padilla^b, Claudia L. Mendoza-Macías^b, Victor Meza-Carmen^e, Carlos J. Cortés-García^e, Alma R. Corrales-Escobosa^a, Rosa E. Núñez-Anita^{d,f}, Rafael Ortíz-Alvarado^{d,*}, Luis Chacón-García^{e,*}, César R. Solorio-Alvarado^{a,*}

^a Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto., Mexico

^b Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia, Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto., Mexico

^c Tecnológico Nacional de México/I.T. de Pabellón de Arteaga, Departamento de Ciencias Básicas, Pabellón de Arteaga, Ays, Mexico

^d Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Químico Farmacobiología, Tzintzuntzan 173, Col. Matamoros, Morelia, Mich., Mexico

^e Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 58033 Morelia, Michoacán, Mexico

^f Centro de Estudios Multidisciplinario en Biotecnología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Carretera Morelia- Zinapécuaro S/N. CP588893 Tarímbaro Michoacán México

ARTICLE INFO

Keywords:

Fungistatic activity
Mucor circinelloides
Mucormycosis
2-aryl-4-aryloxyquinolines
QSAR study

ABSTRACT

Zygomycetes are ubiquitous saprophytes in natural environments which transform organic matter. Some zygomycetes of gender *Mucor* have attracted interest in health sector. Due to its ability as opportunistic microorganisms infecting immuno-compromised people and to the few available pharmacological treatments, the mucormycosis is receiving worldwide attention. Concerning to the pharmacological treatments, some triazole-based compounds such as fluconazole are extensively used. Nevertheless, we focused in the quinolines since they are broadly used models for the design and development of new synthetic antifungal agents. In this study, the fungistatic activity on *M. circinelloides* of various 2-aryl-4-aryloxyquinoline-based compounds was discovered, and in some cases, it resulted better than reference compound fluconazole. These quinoline derivatives were synthesized via the C_{sp}²-O bond formation using diaryliodonium(III) salts chemistry. A QSAR study was carried out to quantitatively correlate the chemical structure of the tested compounds with their biological activity. Also, a docking study to identify a plausible action target of our more active quinolines was carried out. The results highlighted an increased activity with the fluorine- and nitro-containing derivatives. In light of the few mucormycosis pharmacological treatments, herein we present some non-described molecules with excellent in vitro activities and potential use in the mucormycosis treatment.

Zygomycetes are ubiquitous saprophytes in natural environments that contribute to the transformation of organic matter.¹ In recent years, zygomycetes have attracted interest in different fields such as health sector.^{2,3} Some members of the zygomycetes have been described worldwide as emergent opportunistic pathogens in humans,⁴ especially

those with diabetes mellitus,⁵ leucemia⁶ or severe traumatic injuries.⁷ This type of fungi can cause the deadly infection known as mucormycosis. Some of the reported mucormycosis etiologic agents species include *Apsidia trapeziformis*, *Cunninghamella spp*, *Mucor spp*, *Rhizomucor spp* and *Rhizopus spp*.⁸⁻¹⁰

* Corresponding authors.

E-mail addresses: rafael.ortiz@umich.mx (R. Ortíz-Alvarado), lchacon@umich.mx (L. Chacón-García), csolorio@ugto.mx (C.R. Solorio-Alvarado).

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128649>

Received 16 September 2021; Received in revised form 2 February 2022; Accepted 25 February 2022

Available online 1 March 2022

0960-894X/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Gold(I)-Catalyzed Synthesis of 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazines and Biological Evaluation of Activity in Breast Cancer Cells

Luis A. Segura-Quezada, Karina R. Torres-Carbajal, Narendra Mali, Dipak B. Patil, Mauricio Luna-Chagolla, Rafael Ortiz-Alvarado, Melissa Tapia-Juárez, Ixamail Fraire-Soto, Jorge Gustavo Araujo-Huitrado, Angelica Judith Granados-López, Rosalinda Gutiérrez-Hernández, Claudia Araceli Reyes-Estrada, Yamilé López-Hernández, Jesús Adrián López,* Luis Chacón-García,* and César R. Solorio-Alvarado*

Cite This: *ACS Omega* 2022, 7, 6944–6955

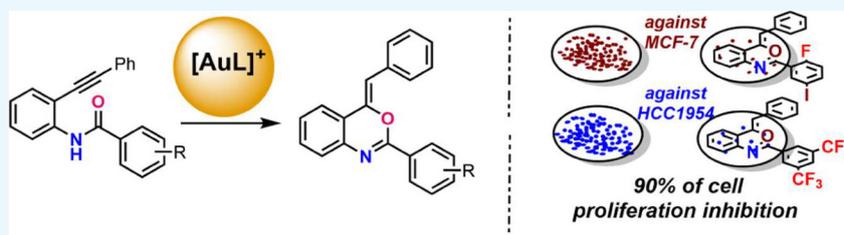
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: The first gold(I)-catalyzed cycloisomerization procedure applied to the synthesis of substituted 4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazines has been developed starting from *N*-(2-alkynyl)aryl benzamides. The chemoselective oxygen cyclization via the 6-*exo*-dig pathway yielded the observed heterocycles in modest to good chemical yields under very mild reaction conditions. The obtained oxazines were assayed on the breast cancer (BC)-derived cell lines MCF-7 and HCC1954 with differential biological activity. The newly synthesized 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazine compounds showed several degrees of cell proliferation inhibition with a remarkable effect for those compounds having a substituted aryl at C-2 of the molecules. The 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazines showed an IC₅₀ ranking from 3.1 to 95 μM in MCF-7 and HCC1954 cells. These compounds represent potential drug candidates for BC treatment. However, additional assays are needed to elucidate their complete effect over the cellular and molecular hallmarks of cancer.

INTRODUCTION

Oxazines¹ are a class of heterocyclic compounds broadly studied in chemistry. In specific, 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazines have been extensively used in different fields. Their importance can be found in a broad applicability since this core can be found in heat-resistant and electronic materials,² naturally occurring active compounds,³ and biologically important molecules⁴ such as pharmaceuticals, agrochemicals,⁵ anxiolytics, anticonvulsants,⁶ fungicides, or anti-inflammatories⁷ among others. Representative examples of the benzo[*d*][1,3]oxazine nucleus is established by etifoxine, a potent GABA receptor inhibitor, or by efavirenz, which is an efficient inhibitor of reverse transcriptase against HIV-1 mutant strain⁸ (Figure 1).

Regarding diseases that cause great mortality, 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazines were successfully used as human leucocyte elastase and C1r serine protease inhibitors.⁹ Finally, in the context of this work, they have been used as progesterone receptor agonist and DNA-binding antitumor agents.¹⁰ We strongly considered this antitumor activity to design, postulate, and explore a family of highly substituted 4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazines in the biological assays of activity against MCF7 and HCC1954 breast cancer (BC) cell lines, which have been

previously used as models for several compounds testing for cancer treatment.^{11,12} BC is one of the most frequent and deadly pathologies worldwide, women from 45 to 55 years old being the most vulnerable population. In 2020, 684,996 deaths were registered.^{11,13,14} Notably, there is a great difference in 5 year overall survival between developed and underdeveloped countries with 80% of the population versus 40%, respectively.¹⁵ MCF7 cells have been used as a model for BC^{16,17} since 1973,¹⁸ and several compounds have been used to evaluate their potential in cancer treatment.^{19,20}

Regarding the synthesis of the new 4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazines, several procedures have been developed for accessing this core (Figure 2).

Some of the more representatives include metal-catalyzed procedures with Pd,^{21–23} Cu,²⁴ and Fe;²⁵ also, different metal-

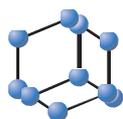
Received: November 23, 2021

Accepted: February 1, 2022

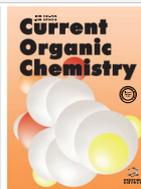
Published: February 15, 2022



MINI-REVIEW ARTICLE

BENTHAM
SCIENCE

Iodine(III)-Mediate Oxidative Cyanation, Azidation, Nitration, Sulfenylation and Slenization in Olefins and Aromatic Systems



Luis A. Segura-Quezada^{1, #}, Karina R. Torres-Carbajal^{1, #}, Kevin A. Juárez-Ornelas¹, Pedro Navarro-Santos², Angélica J. Granados-López³, Gerardo González-García¹, Rafael Ortiz-Alvarado^{4, *}, Claudia de León-Solis^{5, *} and César R. Solorio-Alvarado^{1, *}

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México; ²Instituto de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Av., Universidad S/N, 58000, Morelia, Michoacán, México; ³MicroRNAs and Cancer Laboratory, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av., Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, 98066 Zacatecas, Zacatecas, Mexico; ⁴Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Tzintzuntzan 173, Col. Matamoros, Morelia, Mich., México; ⁵Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas, Universidad Mariano Gálvez, Guatemala Ciudad, Guatemala

ARTICLE HISTORY

Received: April 14, 2022
Revised: May 08, 2022
Accepted: May 23, 2022

DOI:
10.2174/1385272826666220621142211



Abstract: Iodine(III) reagents represent nowadays a class of highly relevant oxidants in organic synthesis which possess important properties such as safer, non-toxic, green and easy to handle compounds. These characteristics, in several cases, make them important alternatives to the procedures which use hazardous and strong reaction conditions. Based upon their ability as oxidants, they have been exploited in the functionalization of the different aromatic nuclei, allowing the introduction of several groups: among them, inorganic functionalities. Herein, the most relevant developed protocols for functionalizing a broad amount of aryls, heteroaryls and olefins are summarized by introducing the inorganic groups cyano, azido, nitro, sulfur and selenium, using different iodine(III) reagents.



César R. Solorio-Alvarado

Keywords: Oxidative aromatic functionalization, iodine(III) based reagents, cyanation, azidation, nitration, sulfenilation, selenization

1. INTRODUCTION

Iodine(III)-based reagents made their first appearance in literature in 1886 with the synthesis of PhICl_2 by Willgerodt [1]. Some years after this historical event, Neu [2] continued exploring its chemical reactivity and contributed to the synthesis and discovery of the broadly used iodine(III) reagent (diacetoxyiodo)benzene (PIDA). With these great precedents, several uses of iodine(III) reagents were discovered and applied considering their strong oxidative properties.

These I^3 -iodanes, usually known as iodine(III) reagents, have a distorted trigonal bipyramid geometry embedded in a “T” shaped structure, with a linear disposition of $3c-4e$ called “the hypervalent bond” (L1-I-L2), also a related geometry can be observed in iodonium(III) salts [3-5]. Their classification was established considering the bonded ligands to the iodine(III) center (Fig. 1).

The iodine(III) chemistry has been developed around the oxidation of several inorganic and organic species as the main property. As a consequence, they are broadly used for different transition-

metal-free oxidative transformations, including arylations [6, 7], benzylic oxidation [8], chlorinations [9, 10], brominations [11] and iodinations [12], among some of the most important reactions. These transformations are key for the preparation of organic building blocks used in metal-halogen exchange [13], synthesis of highly relevant molecules such as naturally occurring compounds [14-16], potential drugs of co-administration [17-19] or in materials science [20] are some of the most representative.

In the context of this review, we will focus mainly on the discussion of protocols that address the olefinic and aromatic introduction of noncommon inorganic functional groups such as cyano, azido, nitro, sulfur and selenium. The introduction of other inorganic groups such as halogens has been previously reviewed [21] and discussed. Herein, we address the most important protocols, cases of study, or complete reports focused mainly on the oxidative, aromatic, and olefinic functionalization of the aforementioned functional groups, by using synthesized or *in situ* formed organic iodine(III) reagents as oxidants. Methodologies describing synergistic combinations of iodine(III) reagents with transition metals are also considered in the scope of this review.

It is worth highlighting iodine(III)-based reagents as attractive alternatives for developing procedures, which imply the use of non-toxic, clean, efficient, green, and easy-to-handle reagents. This avoids the usual hazardous conditions of common methods such as potentially explosive conditions (e.g., azidation). As mentioned, this review is delimited to the discussion of the functionalization of olefines, aryls, and heteroaryls with cyano, azido, nitro, sulfur and selenium groups.

*Address correspondence to these authors at the Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México; E-mail: csolorio@ugto.mx (C.R.S.-A.); Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Tzintzuntzan 173, col. Matamoros, Morelia, Mich., México; E-mail: rafael.ortiz@umich.mx (R.O.-A.); Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas, Universidad Mariano Gálvez, Guatemala Ciudad, Guatemala; E-mail: cdeleon@umg.edu.gt (C.L.-S.)

[#]To the memory of our colleague and friend Kevin.

GOLD(I)-CATALYZED SYNTHESIS OF BENZOXAZINES AND ITS IMPACT ON BREAST CANCER

DOI: <http://dx.medra.org/10.17374/targets.2026.29.166>

Rafael Ortíz-Alvarado,^a Luis A. Segura-Quezada,^{b*} César R. Solorio-Alvarado^{b*}

^a*Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Tzintzuntzan 173, col. Matamoros, Morelia 58240, Mich., México*

^b*Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, Guanajuato 36050, Gto., México*
(e-mail: la.seguraquezada@ugto.mx, csolorio@ugto.mx)

Abstract. *Benzoxazines are heterocycles that are commonly applied in agriculture and pharmaceuticals, as well as in materials science due to their distinctive structural and electronic features. Recently, gold(I)-based catalysis has emerged as an innovative method to synthesize these heterocycles. This chapter covers the advances in the synthesis of benzoxazines by gold(I) catalysis. The different methodologies as well as the reaction mechanisms are discussed. A recent study also revealed the use of benzoxazines as a potential alternative for the treatment of breast cancer.*

Contents

1. Introduction
 2. Gold(I)-catalyzed synthesis of 1,2-benzoxazines
 3. Gold(I)-catalyzed synthesis of 1,3-benzoxazines
 - 3.1 Biological activity studies in breast cancer
 4. Gold(I)-catalyzed synthesis of 1,4-benzoxazines
 5. Conclusion
- Acknowledgement
References

1. Introduction

Benzoxazines are *N,O*-heterocyclic organic compounds constituted by an aryl portion **A** fused to an oxazine **B**. These derivatives represent one of the most important classes of organic molecules. We can find them as isomers 1,2- **1**, 1,3- **2**, and 1,4-benzoxazine **3** (Figure 1). This skeleton is found in natural products,¹ with biologically relevant activity,² FDA-approved drugs,³ agrochemicals,⁴ building blocks⁵ and electronic components.⁶ Accordingly, benzoxazine derivatives have aroused high interest in organic synthesis; in literature, we find different methodologies to access the benzoxazine core. Nevertheless, in this chapter, we will only address those that involve homogeneous gold(I) catalysis; these reports correspond to the period from 2010 to the present.

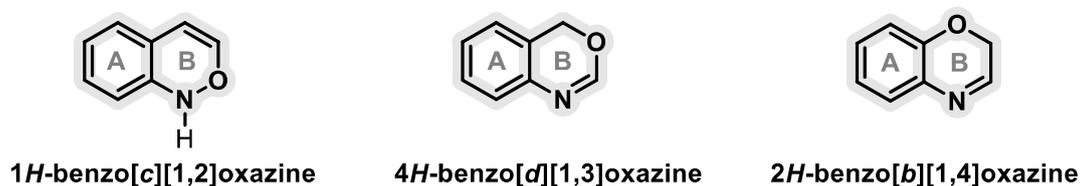


Figure 1. Representative structure of benzoxazine isomers.

Emerging at the end of the last century, homogeneous gold(I) catalysis has been widely employed for the synthesis of organic compounds and has acquired significant importance for the synthesis of heterocyclic compounds. The unique properties of gold(I) catalysis lie in the relativistic effects of gold, which enhance its ability to activate π bonds.⁷ This characteristic gives gold its peculiar yellow color and makes gold(I) chemistry a useful tool, facilitating various chemical transformations that would otherwise be difficult under conventional conditions. The first report using gold(I) catalysts was described by Teles and coworkers in 1998.⁸ In this work, they demonstrated that gold(I) was responsible for activating alkynes and enabling the addition of alcohol. The importance of this methodology lies in the mild reaction conditions and the extent of



Economía
Secretaría de Economía



IMPI
INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL



**DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES
SUBDIRECCION DIVISIONAL DE EXAMEN DE
FONDO DE PATENTES AREAS BIOTECNOLOGICA,
FARMACEUTICA Y QUIMICA
COORDINACION DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE
FONDO AREA QUIMICA**

**Certificado de acuse de
recibo registro(s):
MX/E/2025/063769**

Expediente de Patente **MX/a/2018/015266**

Asunto: Procede el otorgamiento.

Ciudad de México, a 24 de septiembre de 2025.

No. Folio: **93921**

Iliana Alejandra BERNARDINO CRUZ
Apoderado de
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
Calzada de Guadalupe No. 5
Col. Centro
36000, GUANAJUATO, Guanajuato, México

REF: Su solicitud No. MX/a/2018/015266 de Patente presentada el 7 de diciembre de 2018.

En relación con la solicitud arriba indicada, comunico a usted que una vez satisfecho lo dispuesto en los arts. 38, 50 y 52 de la Ley de la Propiedad Industrial (LPI), se ha efectuado el examen de fondo previsto por el artículo 53 de la citada Ley y se cumplen los requisitos establecidos por los artículos 16 y demás relativos de dicha Ley y su Reglamento por lo que es procedente el otorgamiento de la patente respectiva. En consecuencia, de acuerdo con el artículo 57 de la LPI, se le requiere para que efectúe el pago por la expedición del título y las anualidades correspondiente a este año calendario y las de los cuatro siguientes, efectuándose por quinquenios y por año calendario completo, pudiendo pagar dos o más quinquenios en forma anticipada, de conformidad con el tercero y cuarto párrafos del artículo segundo de las Disposiciones Generales de la tarifa vigente y exhiba el comprobante de pago correspondiente a fin de expedirle el Título de Patente.

Para cumplir lo anterior, se le concede un plazo de dos meses, contado a partir del día hábil siguiente a la fecha en que se le notifique el presente oficio en términos de lo dispuesto por el artículo 184 de la LPI, mismo que podrá extenderse por un plazo adicional de dos meses conforme lo señala el artículo 58 de la LPI, comprobando el pago del artículo 31 de la tarifa vigente por cada mes adicional, apercibido que de no hacerlo dentro del plazo inicial o adicional antes precisados, su solicitud se considerará abandonada.



MX/2025/93921





Economía
Secretaría de Economía



IMPI
INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL



TÍTULO DE PATENTE No. 427065

Titular(es): UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO; UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO; UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ZACATECAS "FRANCISCO GARCÍA SALINAS"

Domicilio: Av. Francisco J. Mújica s/n, Col. Felicitas del Río, 58030, Morelia, Michoacán, MÉXICO; Lascuráin de Retana No. 5, Col. Centro, 36000, Guanajuato, Guanajuato, MÉXICO; *

Denominación: PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS CON NÚCLEO 4H-BENZO[d][1,3]OXAZINA MEDIANTE CATÁLISIS CON COMPLEJOS DE ORO(I) Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE SU ACTIVIDAD EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA.

Clasificación: **CIP:** B01J23/52; C07D498/04; A61P35/00; C07C265/04
CPC: B01J23/52; C07D498/04; A61P35/00; C07C265/04

Inventor(es): LUIS CHACÓN GARCIA; CÉSAR ROGELIO SOLORIO ALVARADO; LUIS ALBERTO SEGURA QUEZADA; JESÚS ADRIÁN LÓPEZ; *

SOLICITUD

Número:
MX/a/2023/001848

Fecha de Presentación:
13 de febrero de 2023

Hora:
12:21

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 13 de febrero de 2043

Fecha de Expedición: 28 de agosto de 2025

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción I, 5º fracción I, y 119 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 53 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 5 fracción I, 9, 10 y 119 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º fracción V, inciso a) sub inciso ii), 4º y 12 fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V, inciso a) sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1, 3 y 5 fracción I y antepenúltimo párrafo del Acuerdo Delegatorio de Facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento. Su integridad y autoría, se podrá comprobar en www.gob.mx/impj.

Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA

EMELIA HERNÁNDEZ PRIEGO



Cadena original:

EMELIA HERNANDEZ PRIEGO|00001000000712464370|SERVICIO DE ADMINISTRACION TRIBUTARIA|56||MX/2025/85596|MX/a/2023/001848|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(s) 2|y+9My4oxZtopMauiawD3Grkg//E=

Sello Digital:

JJb1DdkQLqrRWxxfXjnwdcYgbuqZS8R+n7mV4eFX98YHD3jWfnHQoZnG63NltS7Sjno+N2vsCXS+2msU/BCJrPZ7Jn faaZAMUzPix7Rt116nXDtr3QqKuv+ruJUPBCfZoE3x7JZ7TvOQ8cleedAyhXyMv/pZfca4zDPH3ueChlqMcJ3ReUk GPFHVuiNKsEYkxkBDu//ROw+6qnglpS1STbJb2fGY/xWSpYPM/9Pnj/znxllhX0YdJ93Q+c9307jVfINU8xQX+xu8g 9XxhZLOxrJ1FaXWo462HiTxx9BZD+bOSvOeuVUe1XBMbgNQ1oD1a6V37SV1EAIsI5A7sxNTg==

* Información adicional en la siguiente página.



MX/2025/85596