



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

**TEMA DE TESIS**

**DESARROLLO DE UNA NUEVA METODOLOGÍA RADICAL-OXIDATIVA  
UTILIZANDO  $\text{HSnBu}_3$**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

Quím. MIGUEL ANGEL GUERRERO MORALES



TUTOR: Dr. Luis Demetrio Miranda G.

Septiembre de 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

Mi gratitud en primer lugar, al Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme realizar el trabajo experimental.

Expreso igualmente mi gratitud a los técnicos académicos del instituto de química; Nieves Zavala, Roció Patiño, Ángeles Peña, Elizabeth Hernández, J. Pérez, L. Velasco, por el soporte técnico ofrecido.

Doy gracias, asimismo, al CONACyT y a la DEGEP por las becas otorgadas durante el periodo que se realizó el presente trabajo.

Agradezco al Profesor Mukund P. Sibi la oportunidad y las facilidades otorgadas para la realización de los experimentos concernientes a la adición enantioselectiva de radicales libres sobre sistemas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados en la Universidad Estatal de Dakota del Norte (North Dakota State University)

Expreso mi agradecimiento a los compañeros del laboratorio 2-3 del instituto de química por la ayuda brindada en el transcurso de la presente tesis.

Por último, quiero expresar al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, mi profunda gratitud por la asesoría otorgada en la elaboración de la presente tesis. Este trabajo le es deudor, por encima de lo que pueda expresar, de las ideas desarrolladas, así como de su elaboración escrita.

La presente tesis fue realizada en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y con el apoyo económico del CONACYT mediante una beca par estudios de doctorado y el Proyecto No. J-42673-Q.

# Índice

<b>Abreviaciones</b>	<b>1</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Aspectos Generales de los radicales libres</b>	<b>6</b>
Definición	6
Clasificación	6
Estabilidad	7
Reactividad	7
<b>Reacciones de Radicales libres</b>	<b>9</b>
Consideraciones energéticas	9
Reacciones en cadena	9
Iniciación	10
Propagación	11
Terminación	12
<b>Reacciones con hidruros de estaño</b>	<b>12</b>
<b>Oxidaciones y reducciones de radicales libres</b>	<b>15</b>
Oxidación de radicales libres	17
<b>Ciclación 5-endo</b>	<b>19</b>
Sistemas homocíclicos	19
Sistemas de enamida	20
Oxidación de enamidas	21
<b>Reacciones estereoselectivas vía radicales libres</b>	<b>22</b>
Reacciones enantioselectivas	23
Adición conjugada	24
<b>Ventajas sintéticas de las reacciones de radicales libres</b>	<b>25</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>27</b>

<b>Objetivos</b>	<b>28</b>
<b>Desarrollo Experimental</b>	<b>29</b>
<b>Aplicaciones sintéticas</b>	<b>41</b>
Síntesis de un derivado de eritrina	41
Derivados de fenantridina	44
Conclusiones	47
<b>Trietilborano como agente oxidante</b>	<b>48</b>
Adiciones de radicales libres $\alpha$ -carbonilo sobre sistemas aromáticos	49
Ventajas de la metodología	66
Aplicación sintética, síntesis del Keterolac	67
Conclusiones	69
<b>Síntesis asimétrica</b>	<b>70</b>
Síntesis estereoselectiva de $\gamma$ -lactonas	71
Conclusiones	79
<b>Sección experimental</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>111</b>
<b>Anexos</b>	<b>116</b>

**Abreviaturas.**

AIBN	Azobisisobutironitrilo
AcOH.	Ácido acético
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AL	Ácido de Lewis
APTS	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
°C	Grados Celsius
CO	Ciclación-Oxidación
CR	Ciclación-Reducción
CCF	Cromatografía de capa fina
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia
GC	Cromatografía de gases
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBP	Peróxido de benzoilo
DCP	Peróxido de dicumilo
DCE	Dicloroetano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMF	Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfóxido
δ	Desplazamiento químico
EA	Electroatractor
ED	Electrodonador
EM	Espectro de masas
Equiv	Equivalente
eV	Electronvoltios
ee	Exceso enantiomérico
FT	Transformada de Fourier
Hz	Hertz

---

h	Horas
IR	Infrarrojo
IE	Impacto electrónico
g	Gramos
<i>k</i>	Constante de rapidez
Kcal	Kilocalorías
Ln	Ligante
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía
LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía
M <sup>+</sup>	Ion molecular
mol	Mol
Mmol	Milimoles
MHz	Megahertz
M	Metal de transición
<i>m/z</i>	Relación masa carga
Ph	Fenilo (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Protones
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
THF	Tetrahidrofurano
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
S <sub>E</sub> A	Sustitución electrofílica aromática
Py	Piridina
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
t. a.	Temperatura ambiente
TBTH	Hidruro de n-tributilestaño
SET	Transferencia de un solo electrón
In	Iniciador
X	Halógeno
$\lambda$	Longitud de onda
Xt	Xantato



## Resumen

En la primera sección de este trabajo se describe el desarrollo, mejora y aplicación sintética de una metodología radical-oxidante en sistemas de enamidas empleando hidruro de n-tributilestaño y peróxidos orgánicos. Esta metodología consiste en la formación de radicales libres  $\alpha$ -carbonilo a partir de los sustratos clorados correspondientes, los cuales se ciclan de manera 5-*endo* sobre el enlace doble de una enamida, generando radicales  $\alpha$ -nitrógeno, los cuales son oxidados al respectivo catión por acción de un peróxido orgánico. El proceso global conduce a la regeneración del enlace doble (proceso de oxidación), lo cual es una ventaja sintética muy importante ya que se puede utilizar en transformaciones posteriores. En este escenario, se demostró que los radicales de tipo  $\sigma$  siguen la misma trayectoria mecanística, además de que el proceso también es útil en la ciclación 6-*endo*. Como la metodología conserva el enlace doble de la enamida *post* ciclación, esta funcionalidad fue usada para formar un intermediario iminio útil en la construcción del esqueleto de la Eritrina y de un derivado funcionalizado de la fenantridina.

En la segunda parte de la tesis se describe el desarrollo de una metodología radical-oxidante usando trietilborano ( $\text{Et}_3\text{B}$ ) como iniciador, en reacciones de sustitución oxidativa sobre indoles y pirroles sustituidos. Se demostró que estos heterociclos se pueden alquilar eficientemente utilizando xantatos como fuente de radicales libres. Esta metodología tiene la ventaja de transcurrir a temperatura ambiente y, en principio, a temperaturas inferiores a 0 °C. Se observó que es necesaria la presencia de una sal ferrosa que ayude al proceso oxidante, presumiblemente porque los peróxidos de boro no tienen el potencial de oxidación necesario para llevar a cabo el proceso de rearomatización. Los rendimientos de reacción oscilan de moderados a buenos. Los anillos de furano y tiofeno no reaccionaron bajo estas condiciones.

En la tercera parte se describe el desarrollo de una metodología enantioselectiva de adición de radicales alquilo, funcionalizados con alcoholes libres, sobre compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Con este proceso se construyeron lactonas de seis y siete miembros de manera enantioselectiva, en una sola operación sintética. Debido a que el carbono carbonílico de los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados está enlazado a una plantilla de pirazol, estos dos grupos funcionales en conjunto, son capaces de coordinarse de forma bidentada a ácidos de Lewis quirales. El escrutinio experimental mostró que las combinaciones de  $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$  con Super-BOX y  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  con DB-FOX fueron los mejores ácidos quirales para esta reacción en particular.

---

## Abstract

In the first section of the present work, the development and synthetic applications of a radical–oxidative methodology on enamide systems, using trin-buthyltin hydride and organic peroxides, is described. This methodology consists in the generation of an  $\alpha$ -carbonyl radical, which undergoes cyclization in a *5-endo* fashion, affording a new  $\alpha$ -nitrogen radical. Upon the action of an organic peroxide this latter radical is oxidized during the process into the corresponding cation, which then, lose a proton. Thus, the overall process leading the restoration of the double bond could, in principle, be used in further transformations. Along the same line, it was demonstrated that  $\sigma$  radicals (radicals from aromatic halides) follow the same mechanism and the process is also useful in *6-endo* cyclizations. Due to the preservation of the double bond during the process, this functional group was used for the rapid construction of the erythrine skeleton alkaloids and a phenanthridine derivative.

In the second part, an efficient  $\text{Et}_3\text{B}$ -mediated oxidative radical substitution of substituted pyrroles and indoles using xanthate-based radical chemistry in the presence of iron(II)sulfate, is described. Unsubstituted indole gave only low yields or failed in the process. The main advantage of the process is that reactions are carried out at room temperature. Apparently, boron peroxides produced in the autoxidation of the borane are not be efficient enough in the oxidation pathway, and the presence of an iron(III) salt was necessary used as co-oxidant. Presumably iron(II) was converted into iron(III) by boron peroxide present in the reaction media. 2-Cyanofuran and 2-benzoylthiophene did not afford the corresponding alkylated products under these conditions. In principle, these are conditions which could be used in the stereoselective radical additions to aromatic systems.

In the third part, an enantioselective addition of radicals, bearing an unprotected alcohol, to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonylic compounds is described. This methodology led us to access enantiomerically enriched six- and seven-membered lactones from  $\alpha,\beta$ -unsaturated acyl pyrazole derivatives. The acylpyrazole moiety is able to coordinate with chiral Lewis acids affording the corresponding enantiomerically enriched lactones after the radical addition, in a single step. After a careful investigation, the combination of  $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$  with Super-BOX was observed to afford the highest chemical and stereochemical yields in these reactions.

## **Introducción**

La formación de enlaces carbono-carbono es una operación fundamental al construir moléculas orgánicas. Debido a la complejidad estructural y funcional que presentan ciertas moléculas, a menudo se requiere del desarrollo de nuevas metodologías para formar enlaces de manera quimio, regio y estereoselectiva, y además que resulten económicas y fáciles de realizar. En el cumplimiento de éste objetivo, los radicales libres han jugado un papel relevante desde hace algún tiempo. Las razones por las que estas especies han llegado a ser tan útiles en síntesis orgánica es la suavidad de las condiciones de reacción en que transcurren, así como la quimio y regioselectividad que ofrecen. En las últimas tres décadas han surgido numerosas e ingeniosas metodologías vía radicales libres, las cuales han incrementado el arsenal de herramientas con que cuenta el químico sintético.

Una de las tecnologías de mayor interés desarrolladas en las últimas décadas es el uso de las reacciones radical-redox. En estos procesos, los radicales son oxidados o reducidos, aprovechando la ubicación intermedia de estas especies entre los cationes y los aniones. La facilidad de llevar a cabo un proceso u otro depende de los sustituyentes unidos al átomo que soporta al radical. Estos procesos, radical-oxidante y radical-reductor, invierten formalmente la reactividad de la especie radical (umpolung), permitiendo formar enlaces de distinta naturaleza en una sola etapa de reacción. Estas metodologías encuentran especial aplicación en la construcción de enlaces carbono-carbono, por lo cual es importante el desarrollo de nuevos procesos radical-redox.

Actualmente, un buen número de las síntesis encontradas en la literatura cuentan con por lo menos una reacción de radicales libres; hecho indicativo de la importancia sintética de éstos intermediarios, tanto en la manipulación de grupos funcionales como en la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Metodologías nuevas para producirlos, así como el estudio de su comportamiento reactivo, se encuentran aún en desarrollo.

## Aspectos generales de los radicales libres

### Definición

Un radical libre es un átomo o molécula que posee un electrón desapareado, con momento paramagnético e hibridación variable dependiente de la arquitectura y funcionalidad adyacente.<sup>1</sup>

### Clasificación

Los radicales libres pueden estar centrados en diferentes átomos tales como oxígeno, azufre y nitrógeno, entre otros. Sin embargo, los más ampliamente estudiados son aquellos que se encuentran en un átomo de carbono. Los radicales centrados sobre carbono pueden ser clasificados según el tipo de orbital donde se encuentra el electrón desapareado:

**Radical  $\pi$ :** El orbital que contiene al electrón oscila entre el carácter  $p$  y  $sp^3$ , siendo la mayoría de los radicales alquilo los que pertenecen a esta categoría. El carácter parcial  $s$  del radical aumenta al aumentar el número de grupos electronegativos unidos a él. Así, mientras el radical metilo está alojado en un orbital  $p$  (**1**, fig. 1), el radical trifluorometilo lo está en un orbital  $sp^3$  (**2** y **3**, fig. 1).<sup>2</sup>

**Radical  $\sigma$ :** Se denomina de esta manera a un radical cuando el orbital donde mora el electrón desapareado es  $sp^2$ . Es este creciente carácter  $s$  el que incrementa su electrofilia. Además, es de mayor energía que los radicales  $\pi$  y por tanto más reactivo. En esta categoría encontramos a los radicales vinilo, fenilo y acilo (**4** y **5**, fig. 1).

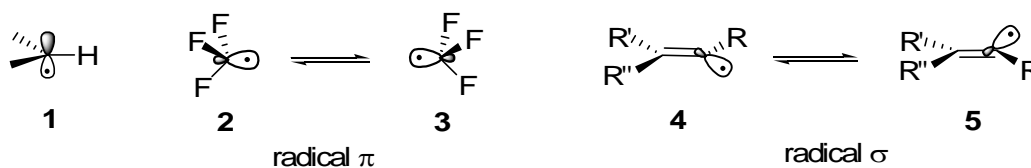


Figura 1.

Los radicales  $\pi$ , al igual que los  $\sigma$ , presentan inversión con rapidez (Fig. 1), por lo que cualquier información estereoquímica contenida en este carbono se pierde al formarse la especie radical. La única manera de realizar una reacción estereoselectiva usando estos intermediarios es insertando otro estereocentro fijo en la estructura molecular.<sup>3</sup>

## **Estabilidad**

Desde el punto de vista electrónico, los radicales libres son especies, al igual que los carbocationes y carbenos, deficientes de electrones. Similar a los cationes, los radicales pueden ser estabilizados por efectos de hiperconjugación y resonancia.<sup>1a, 1d, 2c.</sup>

El orden general de estabilidad es:

Bencílicos, alílicos,  $\alpha$ -carbonilo,  $\alpha$ -heteroátomo > terciarios > secundarios > primarios > metilo.

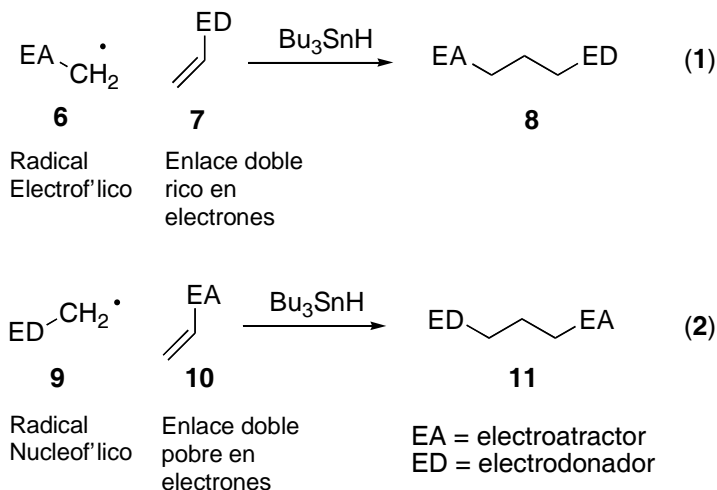
Los radicales moradores en heteroátomos electronegativos, como nitrógeno y oxígeno, son de difícil producción y manejo, debido a que son áltamente energéticos y por tanto muy inestables.<sup>4</sup>

## **Reactividad**

En yuxtaposición a los carbocationes, y a pesar de ser entidades neutras deficientes de electrones, los radicales libres alojados en carbono poseen carácter nucleofílico o electrofílico, lo cual depende de los sustituyentes sobre el carbono radical.

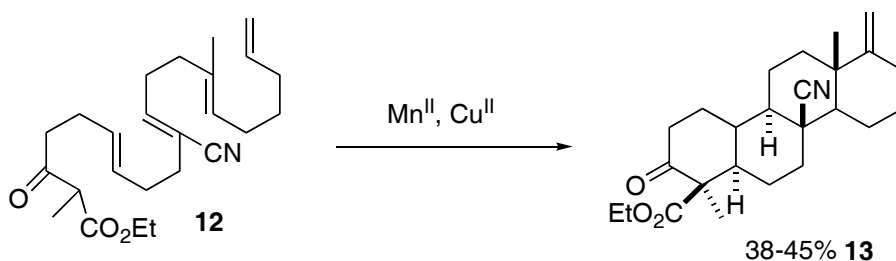
Un **radical nucleofílico** es aquel que se adiciona con mayor rapidez a enlaces dobles deficientes en densidad electrónica. Este radical está generalmente unido a grupos electrodonadores (amino, alcoxilo, etc., Esquema 1, ec. 2).

Un **radical electrofílico** es aquel que se adiciona con mayor rapidez a enlaces dobles ricos en densidad electrónica. Generalmente está unido a grupos electroattractores (carbonilo, nitrilo etc., Esquema 1, Ec. 1).<sup>5a, b</sup>



**Esquema 1**

Como premisa general, se puede decir que la reactividad de los radicales frente a un doble enlace es: enlace rico en densidad electrónica-radical deficiente y viceversa.<sup>5c, d</sup> Por lo tanto, es posible diseñar síntesis de moléculas eligiendo correctamente la dupla radical-enlace doble (Esquema 2). Esta característica ha hecho de los radicales libres una herramienta útil en síntesis orgánica. Por ejemplo, en la preparación del tetraciclo **13**, se generaron cuatro enlaces C-C en una sola etapa de reacción de manera regioselectiva, partiendo del intermediario **12**.<sup>6</sup>



**Esquema 2.**

En contraste, los patrones generales de reactividad de los radicales libres frente a sistemas aromáticos no están bien definidos. Se ha observado que es posible adicionar, de manera

eficiente, radicales nucleofílicos y electrofílicos a sistemas aromáticos ricos o deficientes de densidad electrónica.

## **Reacciones de radicales libres**

### **Consideraciones energéticas**

La adición de un radical libre sobre un enlace doble es esencialmente exotérmica, ya que un enlace  $\pi$  es reemplazado por un enlace  $\sigma$  de mayor energía. De acuerdo al postulado de Hammond, los radicales libres poseen un estado de transición temprano, lo cual implica que la ruptura del enlace  $\pi$  y la formación del enlace  $\sigma$  están lejos de acontecer en el estado de transición.<sup>7</sup> Esto significa que el estado de transición es más parecido a reactivos que a productos, y por lo tanto los factores que influyen en la energía de activación son:

A.-) Factores estéricos del radical y del alqueno.

B.-) Efectos en la entalpía de reacción.

C.-) Efectos polares de los grupos vecinos.

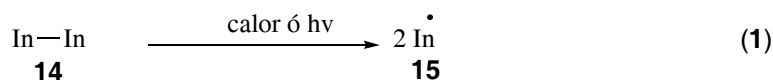
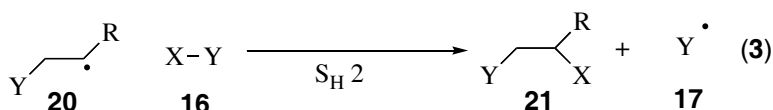
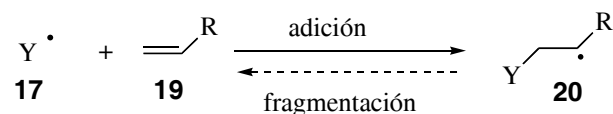
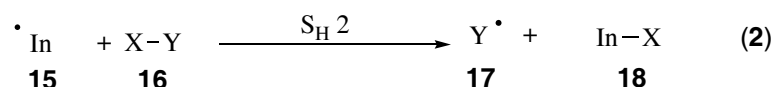
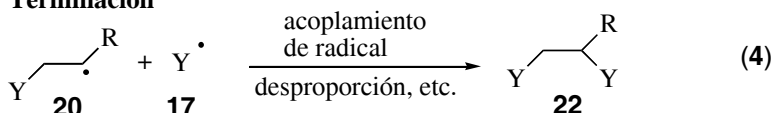
### **Reacciones en cadena**

La mayoría de las reacciones de radicales libres ocurren mediante un mecanismo en cadena que involucra tres pasos esenciales de reacción (Esquema 3).<sup>3</sup>

a.- Iniciación

b.- Propagación

c.- Terminación.

**Iniciación****Propagación****Terminación****Esquema 3.**

Este mecanismo se llama en cadena, porque por cada evento de iniciación se genera más de una molécula de producto. Un ejemplo es el proceso del esquema 3 donde, el radical **15** generado por la ruptura homolítica del iniciador **14**, reacciona con el propagador **16**, generando un nuevo radical **17**. Este radical **17** reacciona a su vez con el enlace doble de **19** engendrando el radical **20**, el cual reacciona con el propagador **16** para generar el producto de reacción **21** y un nuevo radical **17** que reanuda el ciclo tantas veces hasta el consumo de la olefina. Las tres etapas de reacción se definen a continuación.

**Iniciación**

Los iniciadores son moléculas que se fragmentan homolíticamente al hacerles incidir energía radiante (fotoquímica), térmica o mediante un proceso redox.<sup>8</sup> Los iniciadores a los que se recurre con mayor frecuencia son aquellos que se fragmentan térmicamente. Dentro de éstos, los de mayor popularidad son los peróxidos orgánicos y los compuestos diazo.<sup>8</sup>



El paso de iniciación es aquel donde una molécula (iniciador) presentan ruptura homolítica, generando un par de radicales libres **15** (Esquema 3, ec. 1).

Los iniciadores juegan un papel importante dentro de la química de radicales, y normalmente las condiciones de reacción se establecen con base a ciertas propiedades de estas especies. Aunque en principio, los iniciadores son moléculas que no intervienen en la propagación de la cadena; se ha podido demostrar que en ocasiones participan en las etapas posteriores de reacción.<sup>9</sup>

En la metodología del hidruro de n-tributilestaño normalmente se usa el azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador, principalmente por su bajo costo y facilidad de ruptura homolítica. Sin embargo, en la última década se intensificó el uso del trietilborano como iniciador,<sup>10</sup> fundamentalmente porque este iniciador se fragmenta con facilidad en presencia de oxígeno molecular, liberando radicales etilo **26** (Esquema 4, ec. 1),<sup>10b</sup> aun a temperaturas inferiores a -70 °C. Este tipo de condiciones permite llevar a cabo reacciones asimétricas vía radicales libres con buenos excesos enantio- y diastereoméricos, rara vez observados a temperaturas mayores a -30 °C.<sup>11</sup>



Esquema 4

## Propagación

En el paso de propagación se forma un radical a expensas de otro; por ejemplo, el radical **17** reacciona con el enlace doble **19** para generar un nuevo radical libre **20**, que reaccionará con una molécula del propagador **16**, generando el producto de reacción **21** más el radical inicial **17** que reiniciará el ciclo de reacción (Esquema 3, ec. 3 y 4).

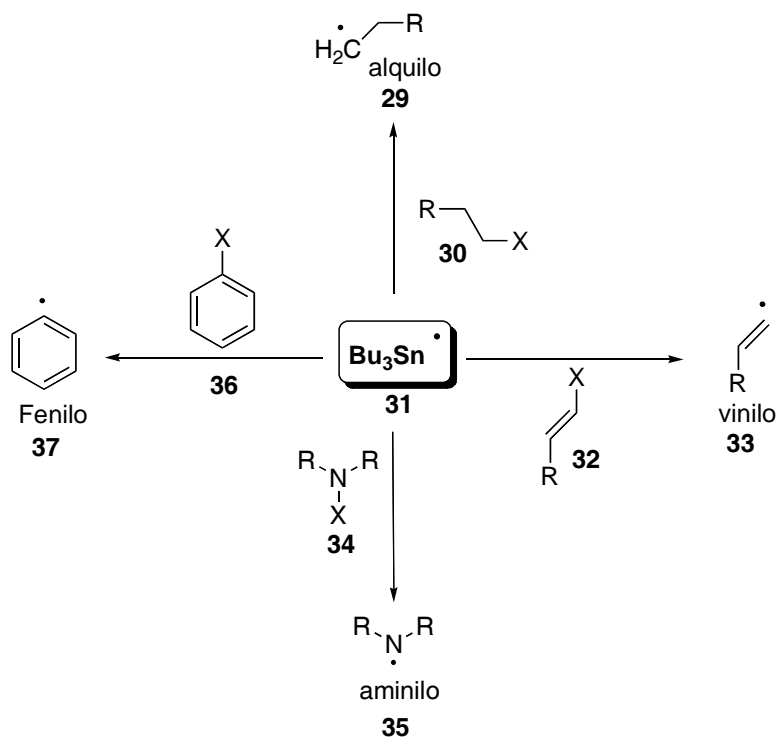
Las reacciones de radicales libres son controladas por difusión. Si existe una concentración alta de especies radical en el seno de reacción, ocurrirán reacciones laterales que no permitirán el control adecuado del proceso.<sup>3</sup>

## **Terminación**

El paso de terminación es aquel en donde se aniquilan dos radicales libres, por ejemplo el radical **20** reacciona con un radical **17** generando una molécula no reactiva **22**. Es esta etapa donde se pierde el carácter radical (Esquema 3, ec. 5). La terminación ocurre cuando el enlace doble escasea y aumenta la probabilidad de encuentro entre dos radicales.<sup>3</sup>

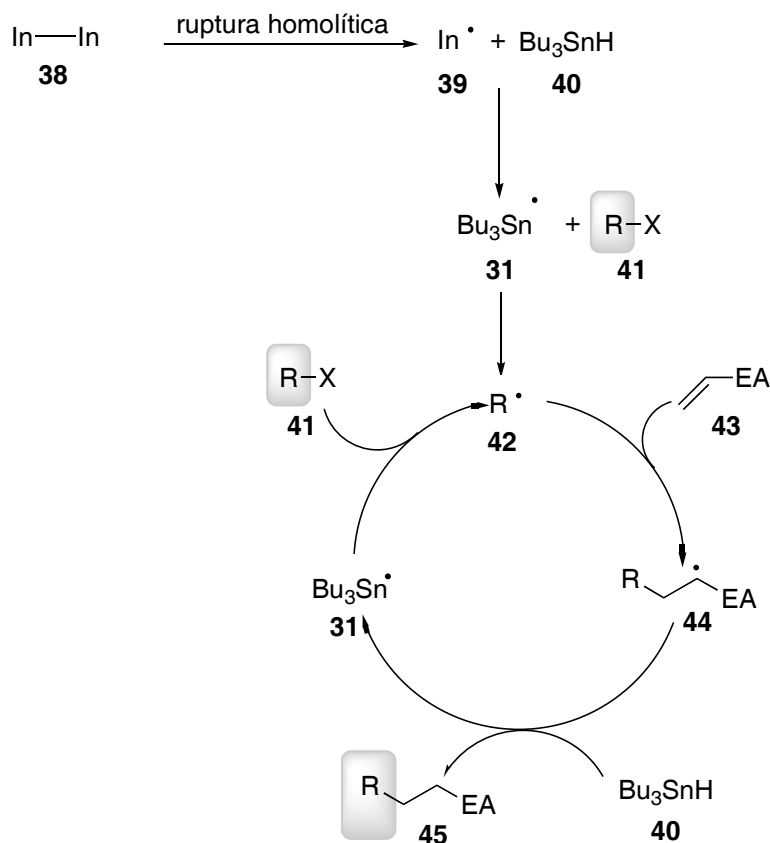
## **Reacciones con hidruros de estaño**

Los hidruros de estaño y en particular el hidruro de n-tributilestaño ( ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , TBTH, por sus siglas en inglés) han sido usados ampliamente en reacciones de radicales libres.<sup>12</sup> Entre las razones por las cuales se usa el TBTH, se encuentran su bajo costo y la facilidad para ceder su hidrógeno y generar el radical n-tributilestanilo **31**. Este radical estanilo es capaz de reaccionar con sustratos que contengan halógenos o azufre y producir una amplia gama de radicales tales como el alquilo **29**, el fenilo **37**, el vinilo **33** y el aminilo **35** (Esquema 5). La diversidad de radicales que pueden ser generados bajo estas condiciones ha posicionando la tecnología de los hidruros de estaño como la de mayor generalidad en radicales libres. Sin embargo, la enorme toxicidad de los compuestos de estaño ha obligado a la búsqueda de nuevas metodologías que soslayen el uso de este reactivo tóxico.



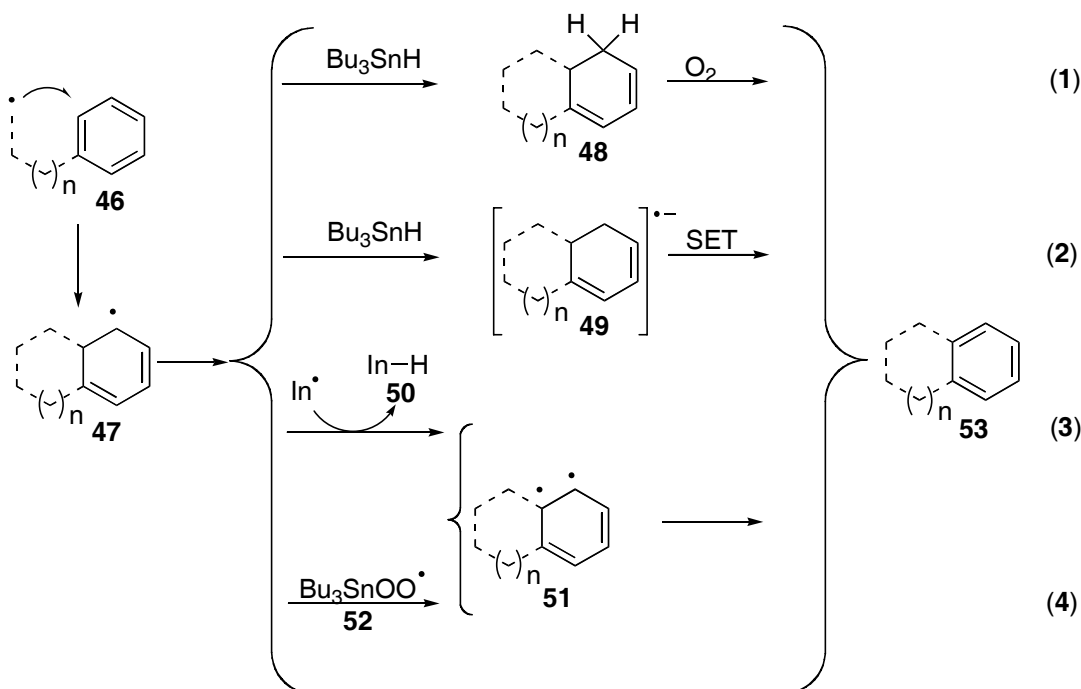
Esquema 5

En principio, las reacciones con hidruro de estaño ocurren en cadena (Esquema 6). En el primer paso de reacción el iniciador **38** se fragmenta homolíticamente generando el radical **39**, el cual extrae el hidrógeno del TBTH y produce el radical n-tributilestanilo **31**. Este radical extrae el halógeno del compuesto **41** generando el radical alquilo **42** que se adiciona a la ligadura doble **43** y origina el radical **44**. El TBTH cede su hidrógeno a este radical, engendrando el producto de reducción **45** más el radical de estaño **31**, el cual reinicia el ciclo. Este proceso cíclico continúa hasta que escasea alguno de los componentes que lo integran (Esquema 6). Se puede observar con claridad que bajo estas condiciones de reacción, en la mayoría de los casos el producto de reacción es el de reducción (**45**), con lo cual se pierde todo tipo de funcionalización sobre el carbono del radical final.



Esquema 6

Un caso especial es la adición de radicales a sistemas aromáticos, en la que generalmente se obtienen los productos rearomatizados (oxidados) aun en presencia del TBTH que es un reactivo reductor. El mecanismo a través del cual ocurre el proceso de oxidación es desconocido; sin embargo se han propuesto diversas e interesantes hipótesis para explicar este intrigante fenómeno, aunque hasta el momento ninguna es completamente satisfactoria (Esquema 7, ec, 1-4). En la Ec. 1 el intermediario de adición 47 es reducido por el TBTH (que se comporta como donador de hidrógeno), obteniéndose el compuesto 48 que se oxida por acción del oxígeno del aire, generando 53. En la Ec. 2 el intermediario 47 pierde un protón por acción del TBTH (que se comporta formalmente como hidruro) generando el radical-anión 49, el cual transfiere un electrón a través de un mecanismo SET (por sus siglas en inglés, Single Electrón Transfer), obteniéndose el producto 53. En la ec. 3 el iniciador extrae un hidrógeno de 47 para generar el diradical 51 y luego 53. En la ec. 4 el peróxido de estaño 52 que podría formarse de la reacción del radical n-tributilestanilo con oxígeno molecular, extrae el hidrógeno de 47, generando el diradical 51 (Esquema 7).<sup>9a</sup>



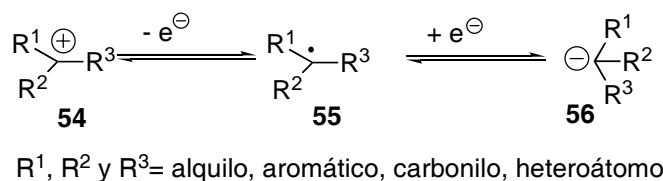
Esquema 7

El mecanismo de la ecuación 1 es poco probable, ya que cuando se preparó por separado 48 se observó que es estable bajo las mismas condiciones de reacción. Además, la ecuación 1 implica necesariamente la presencia de oxígeno, pero es conocido que tales reacciones ocurren en su ausencia. Por la misma razón también se ha objetado el mecanismo de la ecuación 4. Por algún tiempo el mecanismo de la ec. 2 fue ampliamente aceptado; pero, estudios recientes lo han desechado por completo.<sup>9a</sup> En algunos casos se ha aislado el producto reducido 50, sugerido en la ecuación 3, pero en cantidades mínimas, con lo cual no es posible explicar la totalidad del producto de oxidación.<sup>9a</sup> Futuros estudios deberán realizarse para elucidar la trayectoria mecánica de este proceso oxidante.

## Oxidación y reducción de radicales libres

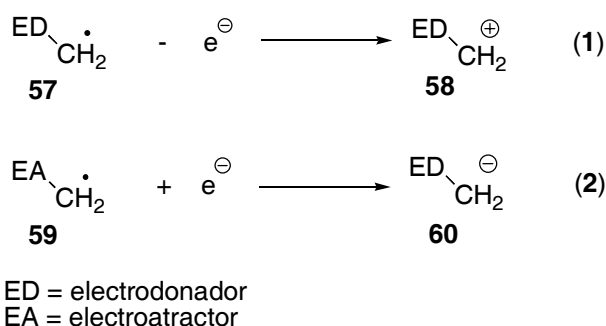
El radical libre 55 es una especie electrónicamente intermedia entre el catión 54 y el anión 56 (Esquema 8). Debido a esta ubicación, el radical puede ser tanto oxidado como

reducido y la facilidad con que transcurre un proceso u otro es función directa de los grupos adyacentes al centro radical.<sup>13</sup>



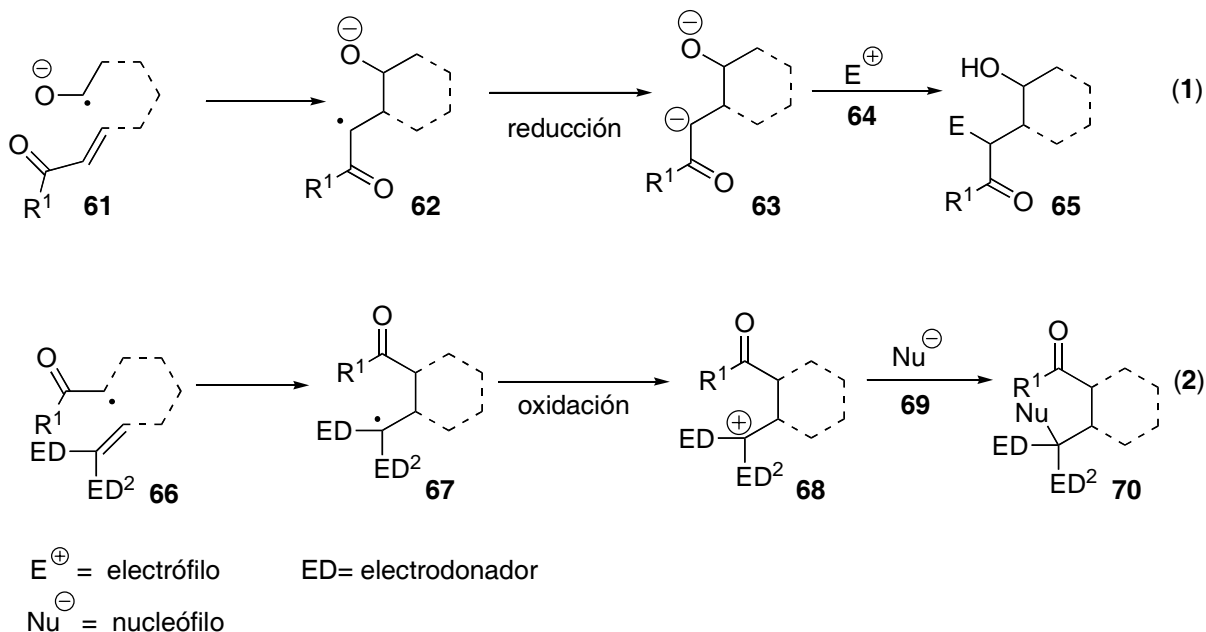
Esquema 8

Los radicales alojados en un átomo de carbono unido a un grupo electrodonador (ED) son fácilmente oxidables<sup>14a, c</sup> (Esquema 9, Ec. 1), mientras que los adyacentes a un electroattractor (EA) son reducidos con mayor facilidad (Esquema 9, Ec. 2).<sup>14b, c, 7</sup>



Esquema 9

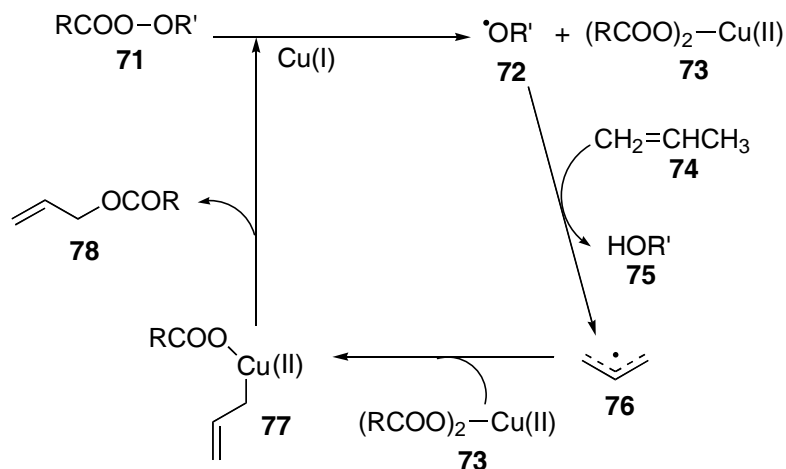
El cambio de reactividad que acompaña la oxidación o reducción del radical es de suma importancia en síntesis orgánica, pues permite continuar con reacciones de naturaleza distinta a las iniciales en una sola etapa sintética. El diagrama general de este tipo de tecnología es mostrado en el esquema 10.<sup>15</sup> En la ec. 1, el radical nucleofílico 61, formado por la transferencia de un electrón sobre un aldehído, ataca la posición  $\beta$  del compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, produciendo el radical electrofílico  $\alpha$ -carbonilo 62. El radical 62 es reducido al anión 63 el cual ataca al electrófilo 64, generando 65. En la ec. 2, el radical electrofílico 66 ataca el enlace doble, que posee una alta densidad electrónica, produciendo el radical nucleofílico 67. El radical 67 es oxidado al catión 68 que es atacado por un nucleófilo 69, engendrando 70. El estudio de nuevas tecnologías radical-oxidantes y reductoras está en desarrollo, así como sus aplicaciones sintéticas.



Esquema 10

### Oxidación de radicales libres

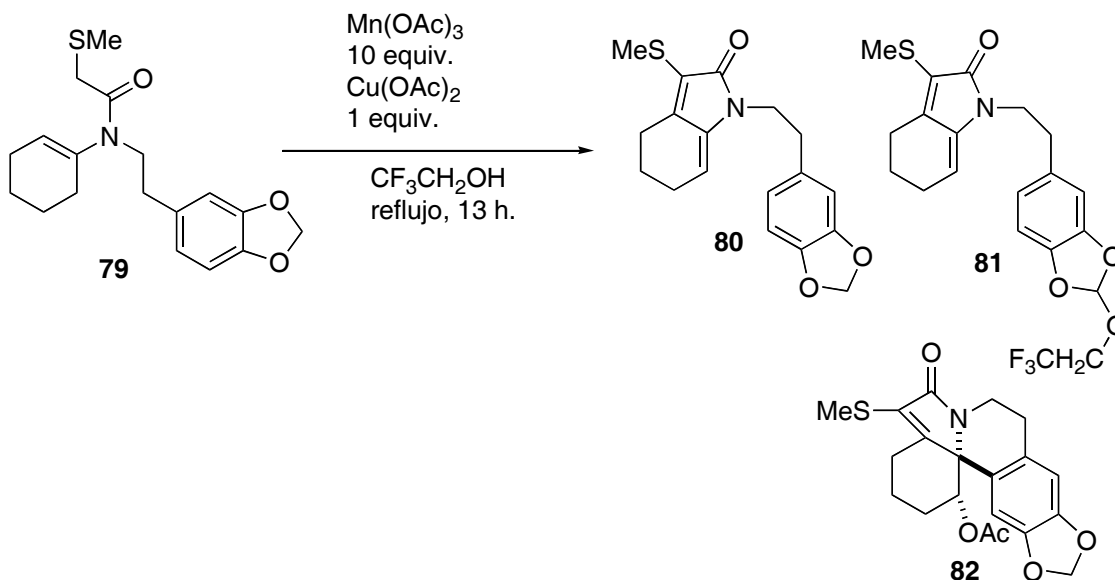
La reacción de Karasch-Sosnovsky es una de las reacciones radical-oxidante más antiguas. En esta se usan peróxidos orgánicos **71** y sales de Cu(I) como generadores y oxidantes de radicales libres (Esquema **11**).<sup>16</sup> En el primer paso, el peróxido orgánico **71** reacciona con la sal de Cu(I) generando el acetato de Cu(II) **73** más el radical alcoxilo **72**. El radical **72** extrae un hidrógeno de la posición alílica de **74** engendrando el radical conjugado **76**, el cual produce el cuprato **77** por reacción con el acetato de cobre. A través de un proceso de eliminación-reducción, este cuprato genera el producto de reacción **78** más la sal de Cu(I) que reinicia el ciclo (Esquema **11**).



Esquema 11

Desafortunadamente, esta metodología es limitada en su aplicación sintética debido a la escasa selectividad que presenta. No obstante, en el último par de décadas se han desarrollado metodologías radical-oxidantes de alta selectividad usando diversas sales metálicas. La selectividad hace de estas tecnologías una alternativa muy atractiva para la construcción de esqueletos orgánicos. Por ejemplo, la amida 2-tiosustituida **79** produjo un radical  $\alpha$ -carbonilo por acción del triacetato de manganeso, que se cicló formando un radical  $\alpha$ -nitrógeno, el cual se oxidó por acción de la sal de cobre y generó el enlace doble. El enlace doble en **80** se formó a través de la generación de un nuevo radical  $\alpha$ -carbonilo y posterior oxidación. Mientras que el compuesto **81** es un subproducto de sobre-oxidación (Esquema 12).<sup>17</sup> Esta reacción fue utilizada para la síntesis de la Eritrina **82**.





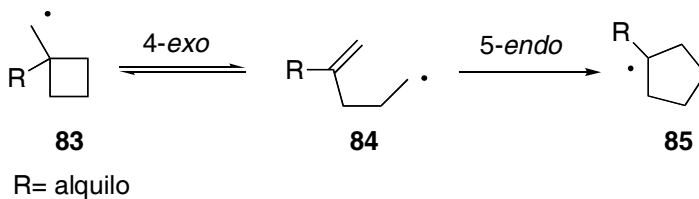
Esquema 12

Una de las principales desventajas de estas tecnologías es que las sales metálicas son sensibles al oxígeno y a la humedad, haciendo necesario el uso de disolventes anhidros y atmósfera inerte.

## Ciclaciones 5-endo

### Sistemas homocíclicos

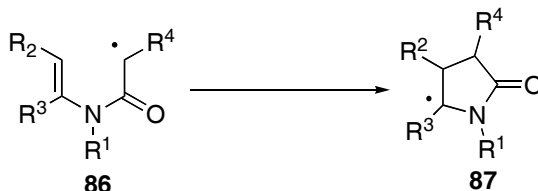
La ciclación del radical 4-pentenilo **84** es un proceso muy interesante, ya que ni la ciclación 4-*exo* ni la 5-*endo* son considerablemente favorables (Esquema 13). La ciclación 4-*exo* es desfavorable por la tensión del anillo **83**, que tiende a fragmentarse con rapidez al radical primigenio **84**, que como alternativa se cicliza de forma 5-*endo*, desplazando el equilibrio a la especie **85**. Por lo tanto, y a pesar de ser desfavorable con base a las reglas de Baldwin,<sup>18</sup> se ha observado que el anillo de cinco miembros, producto termodinámico de la reacción, es mayoritario. Sin embargo, es de esperar que en sistemas sustituidos la forma de ciclación dependa de la ubicación y tipo de sustituyentes sobre el enlace doble (Esquema 13).<sup>19</sup>



Esquema 13

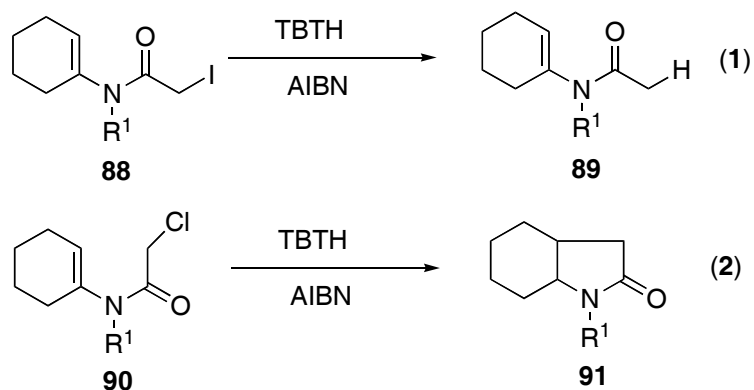
## Sistemas de enamida

En sistemas de enamida simples se ha observado que la ciclación *5-endo* ocurre de manera casi exclusiva (Esquema 14).<sup>19</sup> En un estudio reciente, Chatgililoglu<sup>20</sup> encontró que en sistemas enamídicos sin sustituir, la ciclación *5-endo* es tanto cinética como termodinámicamente favorable por aproximadamente  $5 \text{ kcal mol}^{-1}$  sobre la *4-exo*. Las razones son el efecto polar del radical intermediario  $\alpha$ -nitrógeno y la geometría molecular. Sin embargo, la proporción *4-exo/5-endo* depende de los sustituyentes y su ubicación dentro del sistema de enamida (Esquema 14).<sup>20</sup>



Esquema 14

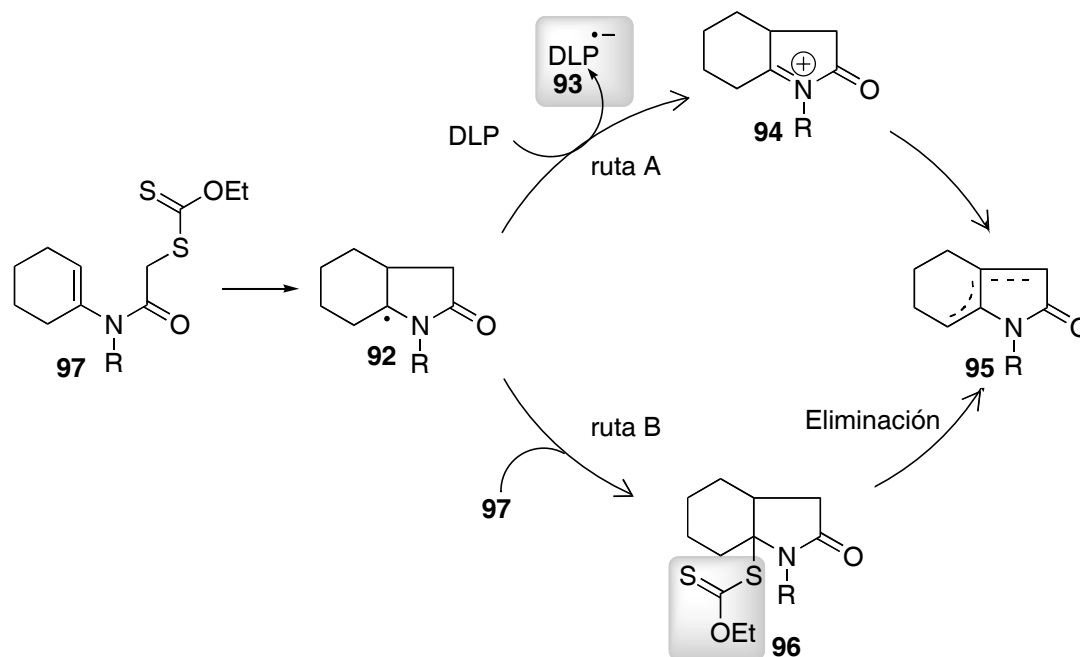
En un estudio similar, usando derivados yodados **88** y clorados **90**, Ishibashi<sup>21</sup> observó que la geometría de la amida es importante e influye en los productos de reacción (Esquema 15). Usando la técnica del TBTH y empleando el yoduro **88**, (conformación *cis* de la amida) se obtuvo el producto de reducción prematura (RP) **89** (Esquema 15, Ec. 1) y empleando el sustrato  $\alpha$ -cloro **90** (conformación *trans*), el producto principal fue el de ciclación-reducción (CR) **91** (Esquema 15, Ec. 2).



Esquema 15

## Oxidación de enamidas

Recientemente, Zard<sup>22</sup> describió que al hacer reaccionar enamidas del tipo **97**, usando peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador, se generan los productos de ciclación-oxidación **95**. El autor propone un par de mecanismos por medio de los cuales es posible explicar los productos de oxidación (Esquema **16**). En la ruta **A**, el radical libre centrado en el carbono  $\alpha$ -nitrógeno **92** es oxidado por acción del peróxido orgánico (DLP) formando el catión estabilizado **94**, que origina las olefinas **95**; mientras que en la ruta **B**, la transferencia rutinaria, mecanísticamente hablando, del grupo xantato produce el intermediario **96**, que mediante la eliminación térmica de xantato produce las olefinas **95**.



Esquema 16

## Reacciones estereoselectivas vía radicales libres

Dependiendo de la ubicación del elemento de estereocontrol, y de que si éste es removido o permanece en la molécula final, las estrategias usadas para controlar la formación de centros estereogénicos se clasifican en:<sup>23</sup>

**Auxiliar quiral:** si el sustrato que controla la estereoquímica es removido del producto.

**Sustrato quiral:** si la entidad que controla el estereocentro es conservada en el producto.

**Reactivo quiral:** si la entidad que controla la estereoquímica no pertenece al aceptor o al radical.<sup>23</sup>

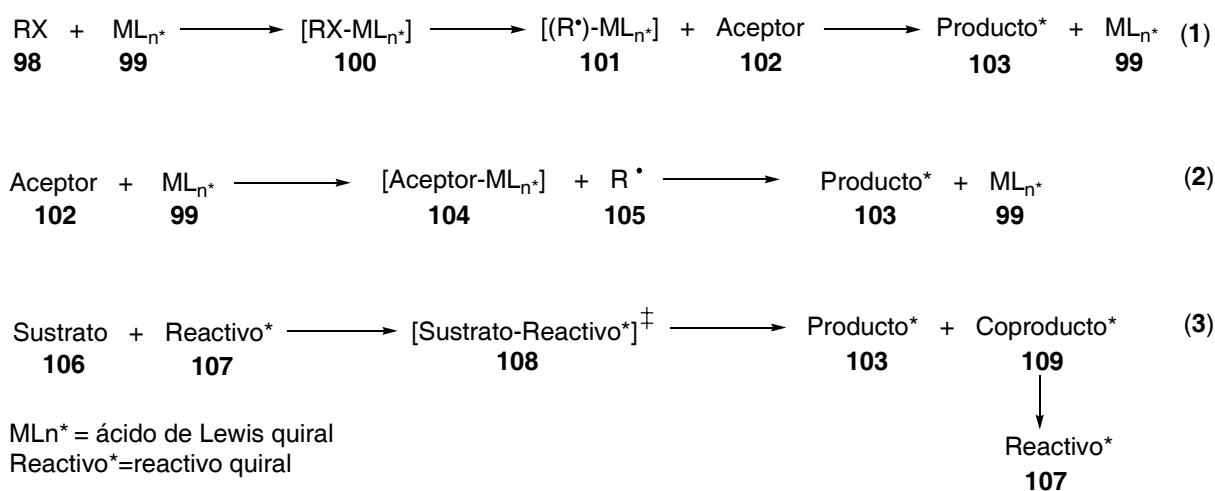
## Reacciones enantioselectivas

Si bien las reacciones diastereoselectivas vía radicales libres han sido estudiadas durante las últimas tres décadas, las reacciones enantioselectivas lo han sido sólo recientemente. Los estudios han mostrado que las reacciones enantioselectivas pueden diseñarse con base a tres rutas generales:<sup>23a</sup>

**Primera:** involucra la asociación temporal del intermediario radical atacante con un ácido de Lewis (AL) quiral, generando un estado de transición diastereomérico al momento del ataque (Esquema 17, Ec. 1).

**Segunda:** involucra la asociación temporal del AL quiral con el aceptor radical, discerniendo una de las caras del enlace doble durante el ataque del radical (Esquema 17, Ec. 2).

**Tercera:** un reactivo quiral puede ser usado para llevar a cabo la transformación asimétrica. Idealmente el reactivo quiral coproducto **109** debe poder ser usado nuevamente como reactivo al terminar el proceso, de tal manera que el reactivo **107** pueda utilizarse catalíticamente (Esquema 17, Ec. 3).



Esquema 17

Para los casos donde un ácido de Lewis quiral es usado para inducir la quiralidad (Esquema 17, Ec. 1 y 2) se deben hacer algunas consideraciones:

**Primero:** la coordinación del ácido de Lewis quiral con el sustrato puede ser a través de un arreglo de los sitios básicos de Lewis del reactivo con el ácido de Lewis, formando ya sea un quelato o una coordinación en un solo punto.

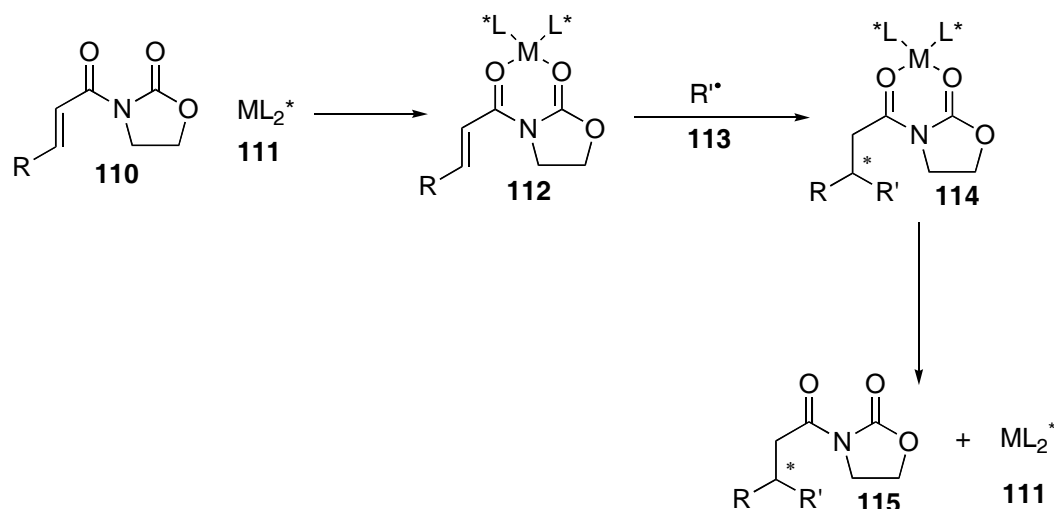
**Segundo:** la sincronía de la fuerza del ácido de Lewis con la basicidad del sustrato para incrementar la reactividad en los reactantes.

**Tercero:** la elección cuidadosa del ligante quiral de tal manera que la selectividad facial pueda ser controlada adecuadamente.

**Cuarto:** la disociación entre el ácido de Lewis quiral y el producto debe ocurrir con facilidad para permitir la posibilidad de usar cantidades sub-estequiométricas del catalizador.

## **Adición conjugada**

La combinación de ácidos de Lewis con base bidentadas y ligantes quirales bi y tridentados es un buen inicio para ensayar la adición conjugada enantioselectiva de radicales libres (Esquema **18**). En la búsqueda de mejor reactividad y estereoinducción se han variado las características del ligante quiral, de la base y del ácido de Lewis.<sup>23a,d</sup>



Esquema 18

La coordinación del ácido de Lewis quiral **111** con el sustrato **110**, para formar **112**, favorece la adición 1,4 del radical **113**. Esto es porque disminuye la energía del LUMO del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, incrementando la rapidez de adición del radical alquilo nucleofílico **113**. Una vez formado el intermediario **114** se destruye el complejo, liberando el producto **115** y el ácido de Lewis quiral. Este ácido **111** se encuentra disponible una vez más para coordinarse con una molécula del sustrato **110** y continuar con el proceso.<sup>23d</sup>

Formar el complejo **112** es uno de los pasos más importantes en las reacciones de inducción. Algunos grupos funcionales como alcoholes y aminas sin proteger pueden romper dicho complejo, ocasionando la pérdida de la enantio y diastereoselectividad de la reacción.

## Ventajas sintéticas de las reacciones de radicales libres

Por ser especies neutras, los radicales libres ofrecen algunas ventajas en relación a la química clásica de cationes y aniones:<sup>1a,b.</sup>

-El cambio en la polaridad de los disolventes no modifica de manera apreciable la reactividad de los radicales.

-El medio en que se llevan a cabo la mayoría de las reacciones es neutro, así que no es necesario proteger grupos funcionales lábiles a condiciones ácidas o básicas.

-Los radicales libres son especies quimiosselectivas que no reaccionan con grupos funcionales tales como: aminas, alcoholes y cetonas; por tanto, no es necesario protegerlos. Evitar el paso de protección-desprotección ha sido uno de los grandes logros en la química de estas especies.



## Planteamiento del problema

De los antecedentes es necesario recordar que:

La facilidad de oxidar o reducir un radical está en función directa del tipo de sustituyentes adyacentes al carbono que lo alberga. Así, es relativamente fácil oxidar radicales alojados en átomos unidos a grupos electrodonadores.

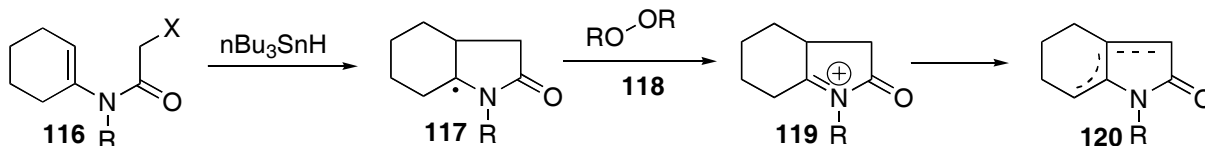
Los peróxidos orgánicos son reactivos oxidantes por naturaleza. En ocasiones es necesario adicionar cantidades sub-estequiométricas de alguna sal metálica para facilitar algunos procesos oxidativos mediados por peróxidos.

La tecnología del TBTH es la de mayor generalidad dentro de las técnicas para producir radicales libres, pero casi siempre genera productos finales de reducción. Desde el punto de vista sintético esta reducción es un proceso no deseado, porque se pierde la funcionalidad latente.

Las enamidas  $\alpha$ -cloro sustituidas del tipo **116** son uno de los mejores sustratos para reacciones de ciclación-reducción 5-*endo*, mientras que los  $\alpha$ -yodo derivados presentan reacciones de reducción prematura.

Con todo lo anterior en mente se plantea que:

*Es posible que los peróxidos orgánicos **118** sean capaces de oxidar el radical intermediario  $\alpha$ -nitrógeno **117**, proveniente de la ciclación 5-*endo* de la enamida **116**, aun en presencia de TBTH (Esquema 19).*



**Esquema 19**

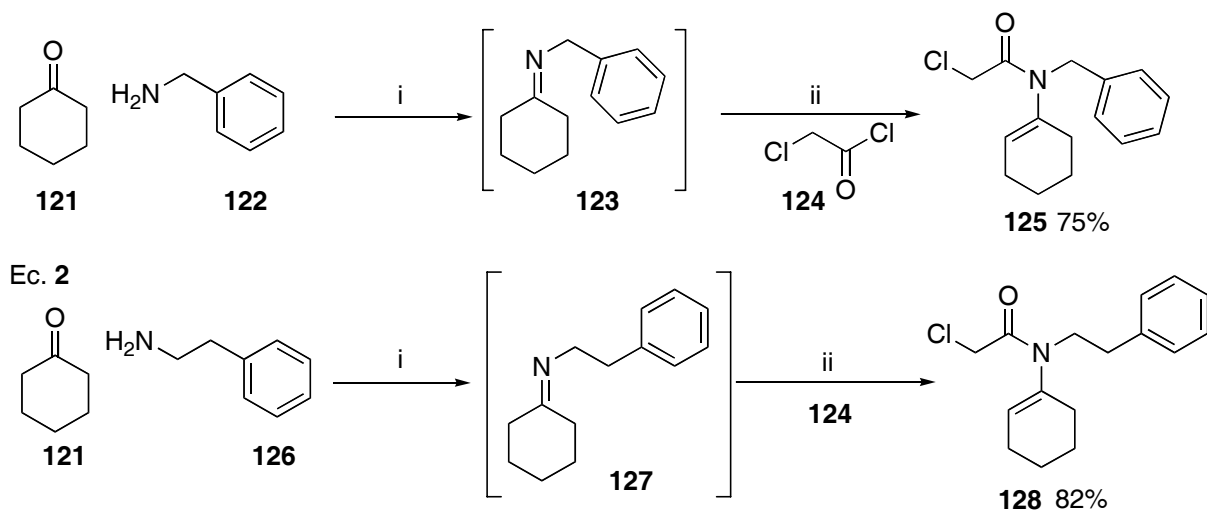
## **Objetivos**

Desarrollo y optimización de una metodología de ciclación radical-oxidante en sistemas de enamida usando TBTH y peróxidos orgánicos.

Construir moléculas orgánicas de importancia biológica usando la metodología radical-oxidante para mostrar su utilidad sintética.

## Desarrollo Experimental

Con la finalidad de comprobar la teoría del peróxido orgánico oxidante, se prepararon las enamidas **125** y **128** (Esquema 20). La enamida **125** fue preparada a través de la condensación de la ciclohexanona **121** y bencilamina **122** para formar la imina **123** la cual fue atrapada con cloruro de cloroacetilo **124**, obteniéndose el producto **125** con un 75% de rendimiento (Esquema 20, Ec. 1). De manera similar, **128** se preparó a través de la condensación de la ciclohexanona **121** con la β-fenetilamina **126**, atrapando la imina intermediaria **127** con el cloruro de ácido **124**. El producto **128** se obtuvo en un 82 % de rendimiento (Esquema 20, Ec. 2). Estos sistemas fueron elegidos por su simplicidad y porque han sido modelos en reacciones de ciclación vía radicales libres en estudios anteriores.<sup>19, 21</sup>



i.- tolueno, trampa de Dean-Stark, reflujo.

ii.- Et<sub>3</sub>N, 0°C.

### Esquema 20

Previo al comienzo de los experimentos radical-oxidantes, se realizaron algunas consideraciones técnicas primarias:

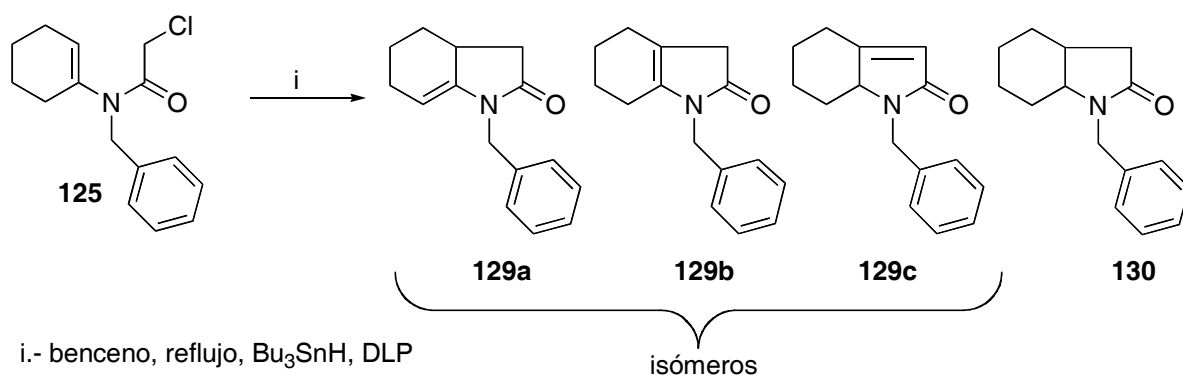
**Concentración del sustrato en el medio de reacción:** en la mayoría de las reacciones informadas en la literatura, donde se emplea TBTH, la dilución del halogenuro es aproximadamente 0.02 mmol/mL, por lo cual se eligió dicha dilución.

**Concentración del TBTH y DLP:** la rapidez de adición del TBTH y del DLP debe ser tal que haya una concentración constante y pequeña de ambos reactivos en el seno de la reacción y la manera más adecuada de hacerlo es adicionarlos con lentitud y simultáneamente. Es importante señalar que si la concentración de TBTH es suficientemente alta se corre el riesgo de obtener productos de reducción prematura. Experimentalmente se decidió mezclar ambos reactivos en un disolvente apropiado y adicionarlos haciendo uso de una bomba de inyección. La dilución elegida fue también de 0.02 mmol/mL, en función del hidruro de estaño.

**El tiempo de adición del TBTH:** el tiempo inicial de adición elegido fue de 4 horas, que es el estándar para este tipo de reacciones.

**Disolvente:** el disolvente debe cumplir con la característica de ser inerte bajo las condiciones de reacción, además de alcanzar una temperatura a la cual el peróxido se fragmente en un tiempo de vida media útil. Para el caso del DLP ( $t_{1/2}$  aproximado de una hora a 78 °C) el benceno es el disolvente indicado.

Una vez considerados los factores técnicos primarios de la reacción, el trabajo experimental fue iniciado usando el cloruro **125** como material de partida. La reacción se llevó a cabo empleando una mezcla 1.5:0.9 de  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ :DLP, obteniéndose los productos de ciclación-oxidación (CO) **129** en un 35% de rendimiento (mezcla de los tres isómeros, principalmente **129a** y **129b**) y el producto de ciclación-reducción (CR) **130** en un rendimiento del 23% (Esquema 21).



Esquema 21

El experimento muestra que bajo estas condiciones de reacción [TBTH:DLP (1.5:0.9), benceno a reflujo] es posible obtener los productos de *CO* **129** en rendimiento moderado (23%). Este resultado fue muy satisfactorio y permitió confirmar la hipótesis formulada. *Es posible obtener los productos de oxidación aun en presencia del TBTH empleando peróxidos orgánicos.* Asimismo, dado que la cantidad del producto **130** no era considerablemente grande, pensamos que era posible evitar su formación manipulando las condiciones de reacción. Por otro lado el producto de reducción prematura (por ejemplo **89**, esquema **15**) no se obtuvo, indicando que la velocidad de adición del TBTH, traducido en su concentración dentro del medio de reacción, fue la adecuada.

A continuación y con el objeto de minimizar la formación del producto **130**, se realizaron una serie de experimentos disminuyendo la relación TBTH:DLP, lo cual se traduciría en el aumento formal de la cantidad de moléculas oxidantes. Esto es, se pretendía incrementar la concentración del DLP en el seno de reacción, pero sin modificar demasiado la concentración del TBTH en relación a la enamida **125**, porque de lo contrario podría existir el problema de reducción prematura. La presencia del producto de *CR* fue detectado por CCF usando ácido fosfomolibdico (PMA) como revelador.

Las relaciones de TBTH:DLP evaluadas fueron 1.0:1.2, 1.0:1.4, 1.0:1.6 y 1.1:2.0. En la relación 1.1:2.0 el producto **130** desapareció por completo, observándose solamente los productos de oxidación **129** con un rendimiento del 92%, mezcla de los tres isómeros, principalmente **129a** y **129b**. En el transcurso de la reacción se observó que los isómeros **129a**, **129b** y **129c** se interconvierten rápidamente, y al paso del tiempo **129c** es el mayoritario, debido a que es el isomero con el enlace doble termodinámicamente más favorable por conjugación con el grupo carbonilo.

En los experimentos fue posible observar por CCF que al incrementar la concentración de DLP, el producto de *CR* **130** disminuye gradualmente hasta desaparecer cuando se usa la proporción 1.1:2.0. Esto permitió especular que dicho peróxido estaba involucrado en el proceso oxidante de la reacción. Más aun, en el experimento final (proporción 1.1:2.0), se detectó la

presencia de ácido laurico en una relación enamida:ácido láurico de 1.0:1.1, lo cual indica que el DLP fue reducido en el transcurso de la reacción, es decir el DLP actuó como agente oxidante.

Usando las condiciones de reacción optimizadas, a partir del derivado clorado **128**, fueron obtenidos los productos de oxidación **142b**, **143b** y **144b** con un rendimiento global del 91% (Esquema **22**).<sup>\*</sup> La relación enamida:ácido laurico encontrada fue nuevamente 1.0:1.1, mostrando que el DLP fue reducido en el transcurso de la reacción.

El diagrama general de reacción así como las posibles trayectorias mecanísticas se muestran en el esquema **22**. Inicialmente, el DLP se fragmenta térmicamente generando un par de radicales alcóxycarbonilo **133**, los cuales pierden una molécula de CO<sub>2</sub> formando el radical **134**. El TBTH cede su hidrógeno al radical **134**, generando el radical n-tributilestanilo **31**. El cual sustrae el cloro del sustrato **131** formando el radical **136** más cloruro de n-tributilestanilo. El radical  $\alpha$ -carbonilo **136** se cicla entonces de una manera 5-*endo* generando **137** y es aquí donde se bifurca la trayectoria mecanística.

En la *ruta 1*, la transferencia de un cloro desde **131** a **137** generaría el producto de transferencia **140**, que podría presentar eliminación del cloruro para generar el ion iminio que deriva en los productos de oxidación **142**, **143** y **144**. Esta ruta, en principio, es difícilmente admisible porque se sabe que el cloro no presenta reacciones de transferencia como ocurre con el xantato.<sup>22</sup>

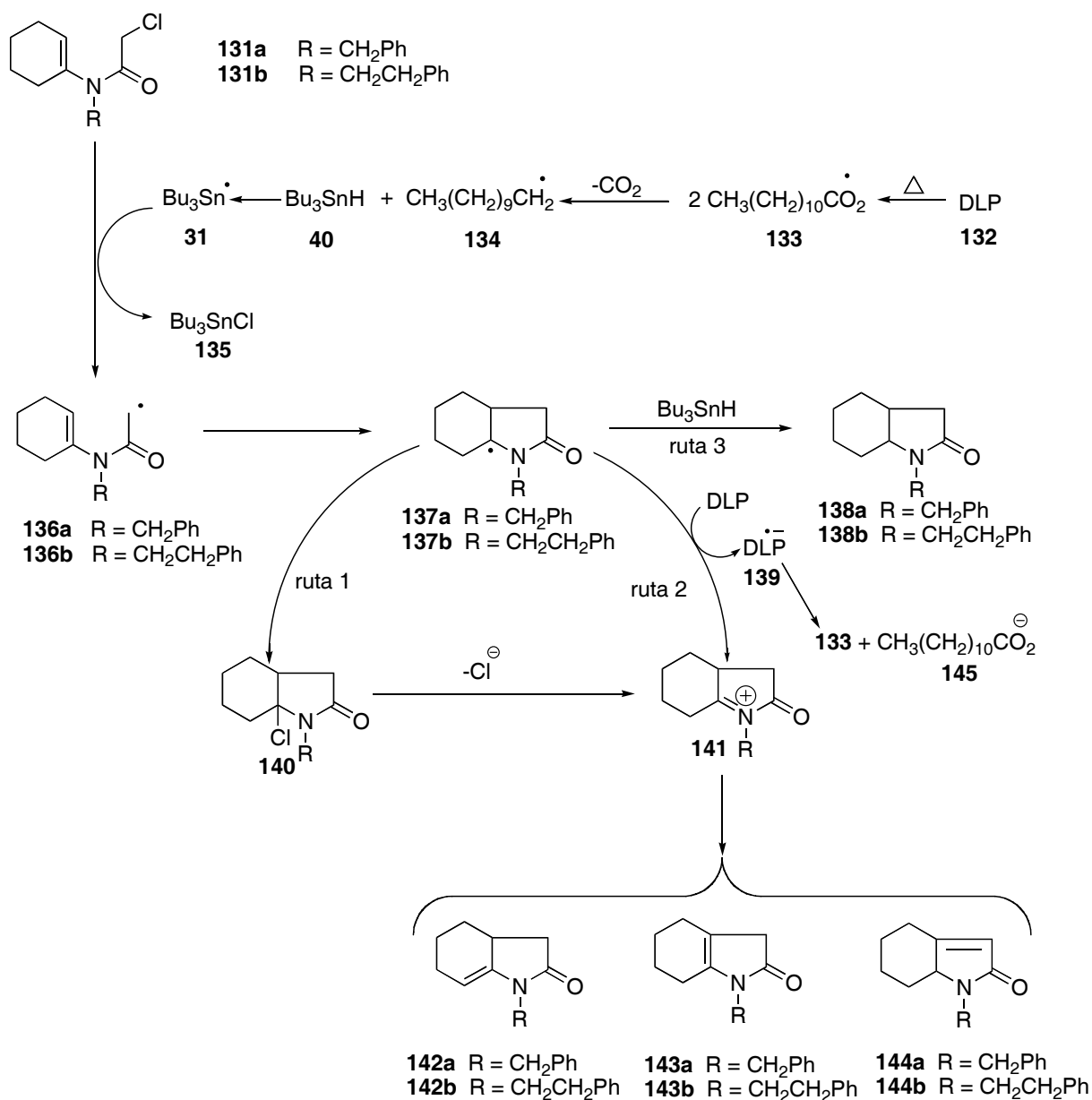
En la *ruta 2*, la transferencia de un electrón desde el intermediario **137** al DLP produce el ion iminio **141**, el cual produce las olefinas **142**, **143** y **144**. Por su parte, el radical anión **139** formado por la transferencia del electrón desde **137**, puede fragmentarse a un radical **133** y al laurato **145** cuya protonación conduce al ácido laurico aislado en cantidades estequiométricas de acuerdo con la propuesta mecanística. Por lo tanto, es más probable que el proceso de oxidación

---

<sup>\*</sup> Para mayor simplicidad esquemática y descriptiva, a partir de este punto hemos cambiado la numeración de los sustratos **125** y **128** por **131a** y **131b** respectivamente.

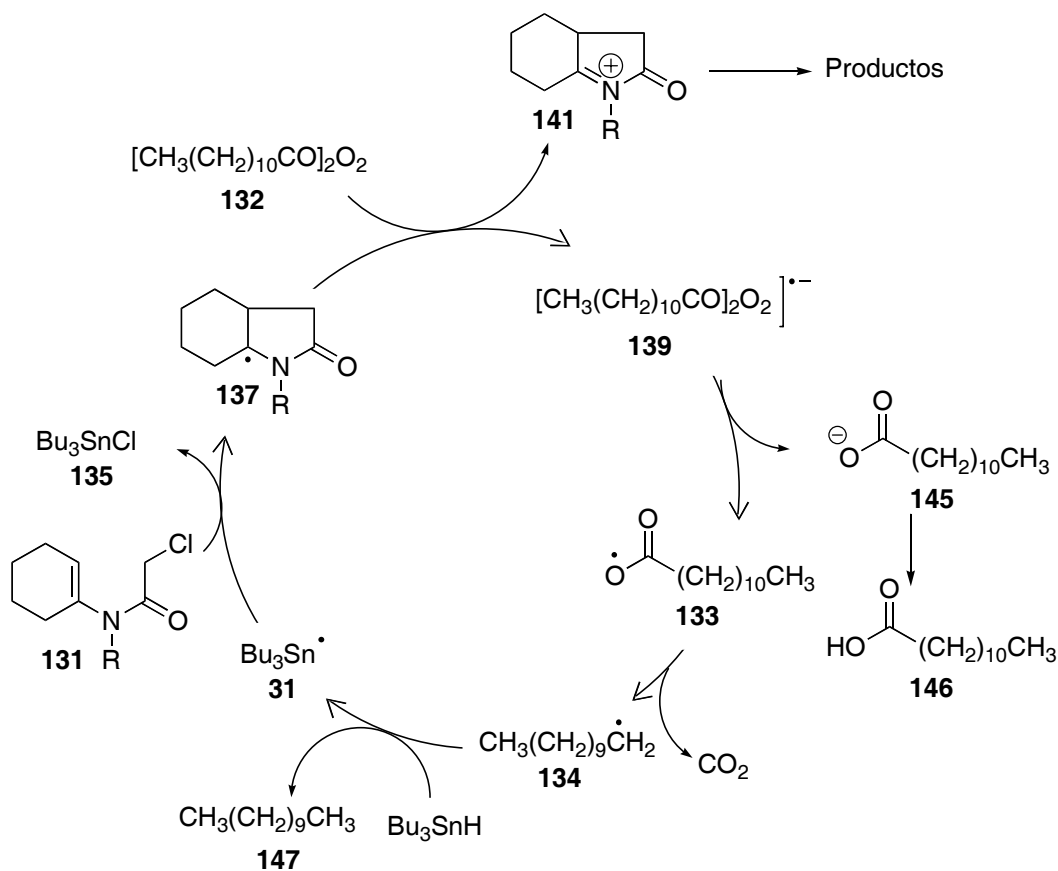
ocurra a través de la *ruta 2* (transferencia de un electrón desde el radical  $\alpha$ -nitrogeno al DLP) que la *ruta 1*.<sup>24</sup>

En el esquema **22** también se incluye la *ruta 3* que nos permite racionalizar la formación del subproducto de reducción **138** (= **130** en el esquema **21**) a partir del radical **137**. La probabilidad de reducción del radical **137** se incrementa si existe una cantidad importante del TBTH en el medio de reacción y de ahí la razón de por qué debe controlarse la concentración del TBTH.



Esquema 22

El mecanismo detallado mediante el cual se propone que ocurre el proceso de oxidación se muestra en el esquema 23. La transferencia de un electrón desde el radical intermediario **137** al DLP genera la especie iminio **141**, de la cual derivan **142**, **143** y **144**, y el radical anión **139**.<sup>24</sup> Este radical anión se descompone al carboxilato **145**, que se protona para generar el ácido dodecanoico **146** y el radical alcoxicarbonilo **133**, el cual pierde CO<sub>2</sub> con rapidez generando el radical alquilo **134**. Este radical alquilo continúa dentro del ciclo reactivo abstrayendo el hidrógeno del TBTH para producir el radical estanilo **31**, que reacciona con la enamida **131** y genera cloruro de n-tributilestanilo más el radical α-carbonilo el cual se cicla de una forma 5-endo y genera el intermediario **137**, que reinicia el ciclo de reacción. A través de este mecanismo una molécula de enamida da origen a una molécula de ácido dodecanoico, hecho que se observó experimentalmente.





Resulta interesante que el  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (reactivo reductor) y el DLP (reactivo oxidante) coexistan sin reaccionar entre sí, ya que es usual que dos sustancias con reactividad opuesta lo hagan: ácido con base, oxidante con reductor, etc. Posiblemente sea que no reaccionan entre ellas porque *son de naturaleza reactiva distinta* en su estado original (el TBTH es reductor por transferencia de hidruros y el DLP es oxidante por transferencia de electrones). Para que puedan reaccionar, primeramente deben descomponerse en sus derivados radical **134** y **31**; *este cambio de naturaleza reactiva de las especies es la clave de la tecnología radical-oxidante aquí descrita.*

Con el propósito de ampliar el número de iniciadores-oxidantes útiles para esta metodología, se decidió evaluar distintos peróxidos orgánicos. La elección de los peróxidos obedeció principalmente a su disponibilidad, a su temperatura de fragmentación y a su tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ).

De los peróxidos disponibles comercialmente, se eligió el peróxido de dicumilo (DCP) y el de benzoilo (DBP), los cuales tienen un tiempo de vida media similar al DLP a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  y  $110\text{ }^\circ\text{C}$  respectivamente, además de la existencia de disolventes convencionales con puntos de ebullición en este intervalo como el tolueno (p. eb. =  $110\text{ }^\circ\text{C}$ ) y el clorobenceno (p. eb. =  $125\text{ }^\circ\text{C}$ ), lo cual facilita la ejecución de la reacción. Los resultados obtenidos usando los peróxidos DCP, DBP y DLP con sus respectivas condiciones de reacción se muestran en la tabla **1**.

En la tabla **1** se puede observar que la reacción con DCP ofrece rendimientos similares a los encontrados con DLP (Experimentos **5** y **6**). Los isómeros obtenidos en mayor proporción en ambos casos fueron **142** y **143**, y al paso del tiempo comienza a formarse el isómero termodinámico **144**.

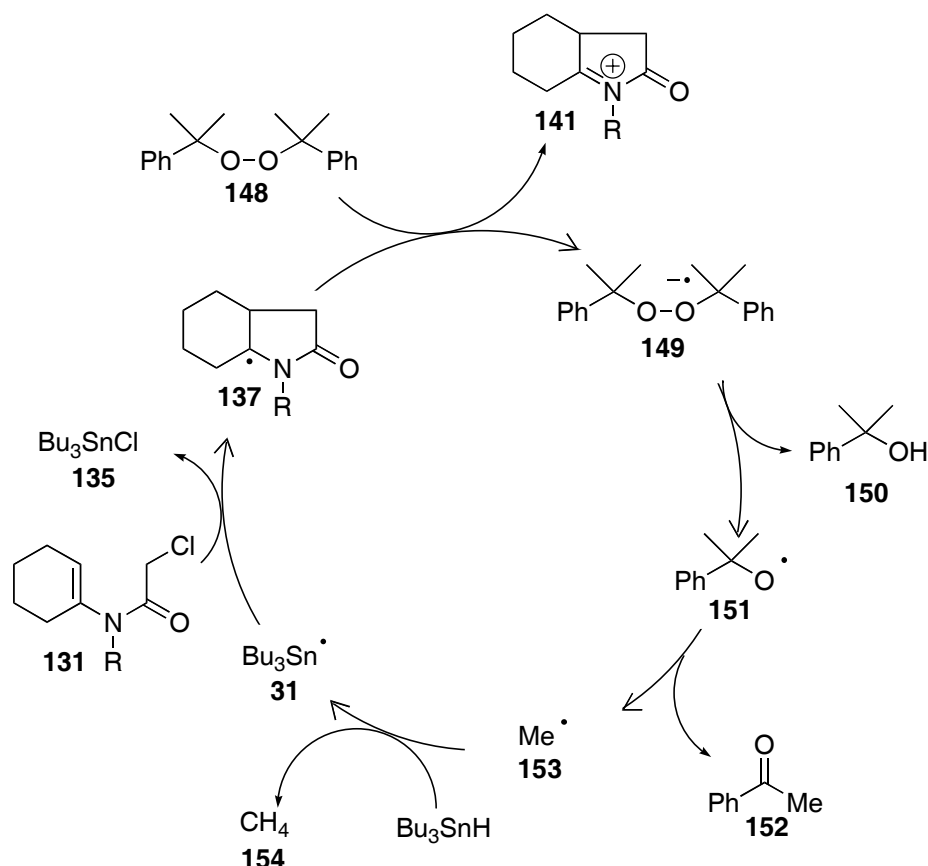
Desafortunadamente las condiciones bajo las cuales transcurre la reacción con DCP son más severas porque el clorobenceno ebulle aproximadamente a  $125\text{ }^\circ\text{C}$ , lo que puede significar una desventaja, ya que hay moléculas que no son lo suficientemente robustas para soportar esta temperatura.

**Tabla 1.** Reacción de ciclación radical-oxidante utilizando diferentes peróxidos orgánicos.

EXP	R	AMIDA	CONDICION	PERÓXIDO	RENDIMIENTO (%)		
					142 y 144	144	148
1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	131	A	DLP <sup>a</sup>	93	Traza	100
2	CH <sub>2</sub> Ph	131	A	DLP <sup>a</sup>	92	Traza	100
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	131	A	DBP <sup>b</sup>	6	88	100
4	CH <sub>2</sub> Ph	131	A	DBP <sup>b</sup>	5	86	100
5	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	131	A	DCP <sup>c</sup>	88	Traza	100
6	CH <sub>2</sub> Ph	131	A	DCP <sup>c</sup>	89	Traza	100
7	CH <sub>2</sub> Ph	131	B	DBP <sup>b</sup>	5	87	100
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	131	B	DBP <sup>b</sup>	5	89	100
9	CH <sub>2</sub> Ph	131	C	DLP <sup>a</sup>	23	traza	100

*CONDICIONES:* (A) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.1 equiv.), peróxido orgánico (2.0 equiv.); (B) Peróxido de benzoilo (1.5 equiv), tolueno, 95 °C, 2h.; (C) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 equiv.), peróxido de lauroilo (0.9 equiv), benceno, reflujo, 2h.; (a) benceno a reflujo; (b) tolueno a reflujo; (c) clorobenceno a reflujo, 4h.

Es importante señalar que fue posible aislar los subproductos de reacción del DCP, la acetofenona **152** y el 2-fenil-2-propanol **150**. La relación del subproducto **150** la enamida **131** fue de casi 1:1, lo que nuevamente sugiere que el DCP es el reactivo oxidante del radical  $\alpha$ -nitrógeno en este proceso. El mecanismo de reacción para explicar este resultado se muestra en el esquema **24**. El radical intermediario **137**, generado por la ciclación del radical que se forma por la abstracción del cloro en **131**, es oxidado por acción del DCP **148**, generando el ion iminio **141** y el radical anión **149**. Este radical anión se descompone en el alcohol **150** y el radical alcoxilo **151** que presenta una  $\beta$ -fragmentación generando la acetofenona **152** y el radical metilo **153**. El radical metilo sustrae el hidrógeno del TBTH y genera el radical *n*-tributilestanilo **31** más una molécula de metano. El radical estanilo reacciona entonces con la enamida **131** originando el organoestano **135** más el radical  $\alpha$ -carbonilo, el cual se cicla generando el radical  $\alpha$ -nitrógeno **137**. El radical  $\alpha$ -nitrógeno debido a la facilidad de donar su electrón, aunado a la capacidad de aceptar electrones por parte del DCP, cede su electrón generando el ion iminio **141** más el radical anión **149** reiniciando el ciclo. Ya que una molécula de alcohol **150** es generado a partir de una molécula de amida **131**, la proporción del alcohol aislado de la reacción debe ser cercana al equivalente, tal como se observó experimentalmente (1.1 equiv.).

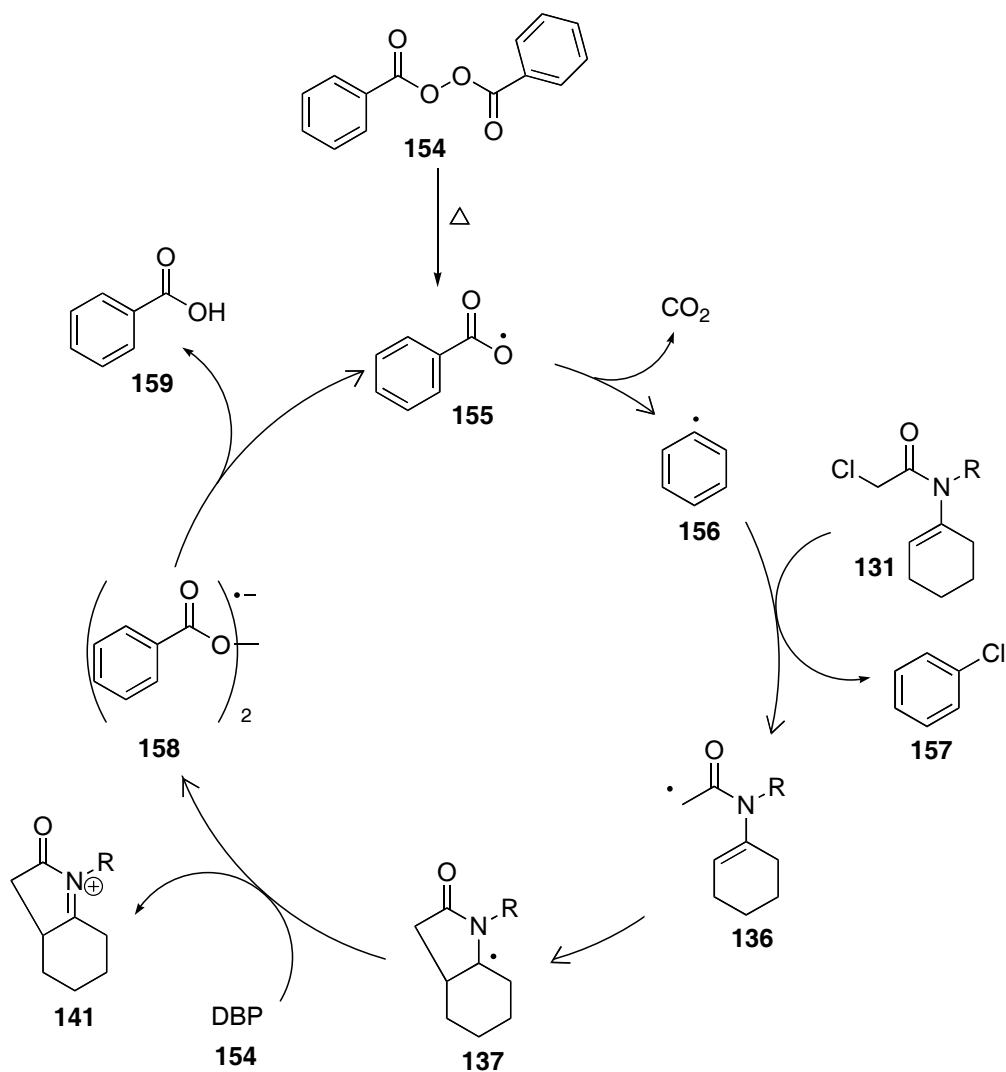


Esquema 24

Cuando el experimento de ciclación-oxidación fue realizado con DBP como iniciador-oxidante (Experimentos 3 y 4, tabla 1), se observó que la materia prima fue consumida antes de la adición total de la mezcla TBTH-DBP. Este hecho sugirió que en el seno de la reacción estaba ocurriendo la reacción radical sin la participación necesaria del radical *n*-tributilestanilo 31. Si esto era cierto, al realizar el experimento sin TBTH la reacción debería proceder, hecho que se constató al llevar a cabo estos experimentos (Tabla 1, experimentos 7 y 8) con las enamidas 131a y b. Los productos de oxidación se obtuvieron en rendimientos similares a los experimentos 1 y 2 (Tabla 1). Sin embargo, el isómero obtenido en mayor proporción, a diferencia del experimento con DLP, fue 144, esto debido probablemente a la mayor acidez del ácido benzoico<sup>25</sup> que el ácido laurico, generados como subproductos de reacción, lo cual aumenta la rapidez de isomerización de los productos 142 y 143. En el caso del experimento con DCP no hay subproductos ácidos que pudieran catalizar la isomerización.

La manera de racionalizar el resultado de los experimentos con DBP es similar al de con DLP y se muestra en el esquema **25**. La ruptura homolítica del DBP genera un par de radicales benzoilo **155**, que se descomponen a través de una  $\beta$ -fragmentación para producir el radical fenilo **156** más  $\text{CO}_2$ . Aparentemente este radical fenilo es capaz de extraer el cloro  $\alpha$ -carbonilo de la enamida **131** *sin la necesidad del radical estanilo 31*, generando el radical  $\alpha$ -carbonilo **136** el cual se cicla de forma *5-endo* engendrando el radical  $\alpha$ -nitrógeno **137**. Nuevamente la oxidación del radical intermediario **137** ocurre por la acción del DBP generando el catión iminio **141** más el radical-anión **158**, que se descompone al ácido benzoico **159** y a un nuevo radical benzoilo **155** que reinicia el ciclo (Esquema **25**). De manera análoga a los experimentos con otros peróxidos, en este caso se aisló el ácido benzoico, producto de reducción del DBP, en 1.2 equiv (proporción basada en la cloroenamida **131**).

Este excelente resultado nos permite acceder a radicales  $\alpha$ -carbonilo partiendo de los derivados clorados **131**, materiales económicos y de fácil disponibilidad, evitando el uso del TBTH tóxico.



Esquema 25

De los resultados obtenidos hasta el momento es posible establecer algunas conclusiones:

**Primero:** es posible obtener productos de ciclación-oxidación usando peróxidos orgánicos como iniciadores aún en presencia del TBTH (reactivo reductor).

**Segundo:** al incrementar la cantidad de DLP el producto de ciclación-reducción disminuyó, por lo que el DLP, y en general los peróxidos orgánicos, participan de manera directa en la formación del producto de oxidación. Por lo tanto, se puede decir que el peróxido actúa como iniciador y oxidante en este tipo de reacciones.

**Tercero:** los productos de reducción de los peróxidos fueron encontrados en cantidades estequiométricas en relación a la cloroenamida, hecho que sugiere una vez más la participación del peróxido como agente oxidante.

**Cuarto:** los reactivos DLP (oxidante por transferencia de un electrón) y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (reductor por donación de hidruro) no reaccionan entre sí aún siendo moléculas de reactividad química opuesta.

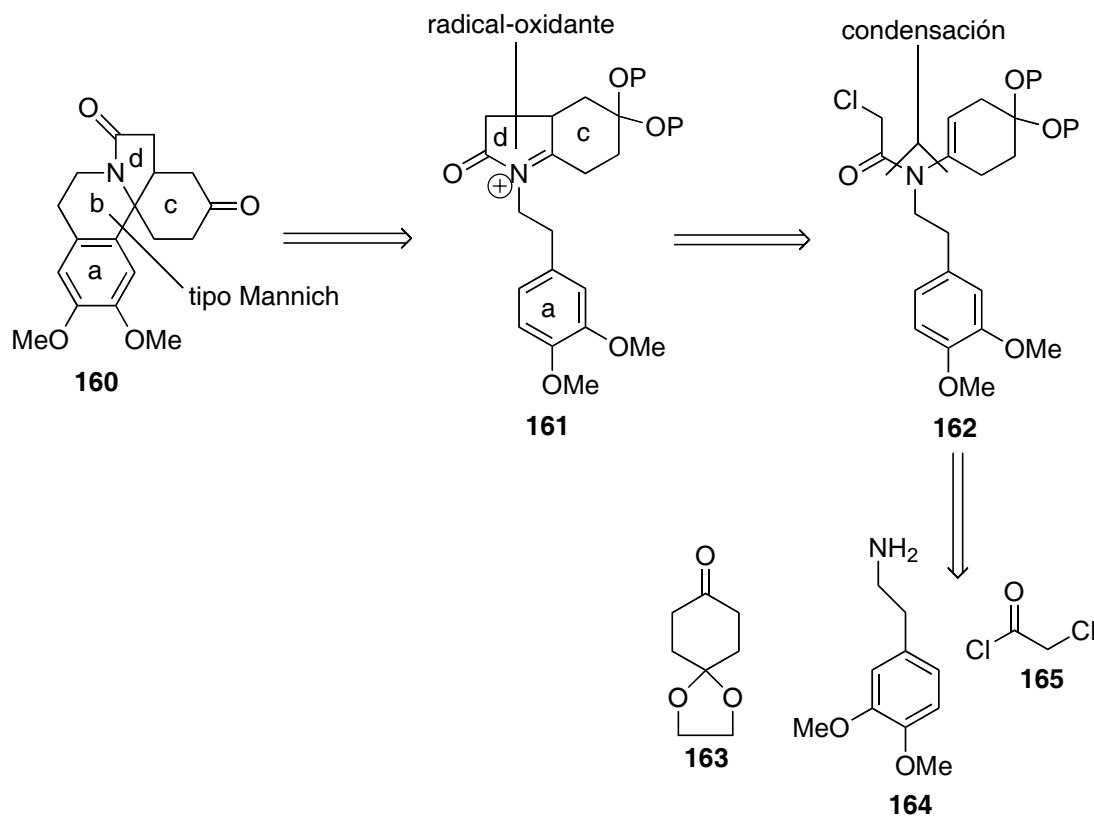
## Aplicaciones Sintéticas

Uno de los objetivos de esta investigación era mostrar y demostrar la utilidad sintética de esta nueva metodología radical-oxidante y para ello elegimos la construcción de dos sistemas heterocíclicos nitrogenados presentes en algunos alcaloides con propiedades farmacológicas variadas. Sin embargo, fue necesario decidir primero cual de los peróxidos ensayados resultaría el más conveniente para estos estudios sintéticos, puesto que los rendimientos obtenidos con los tres peróxidos (DLP, DBP, DCP) habían sido similares; este criterio no pudo ser tomado en cuenta para la elección. Por el contrario, un factor importante a considerar es la temperatura a la que se fragmentan los peróxidos, ya que a mayor temperatura mayor es la probabilidad de descomposición de los reactantes y productos. En este escenario el DLP es el iniciador que se fragmenta a menor temperatura y por este motivo fue el elegido para evaluar la aplicación sintética de la metodología radical-oxidante.

### Síntesis de un derivado de Eritrina

Los alcaloides de eritrina (ejemplo **160**) se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y muchos miembros de esta familia poseen actividad farmacológica. El esqueleto de la eritrina está asociado con una gran variedad de efectos farmacológicos tales como sedativos, hipotensivos, bloqueadores neuromusculares y depresivos del sistema nervioso central.<sup>26</sup>

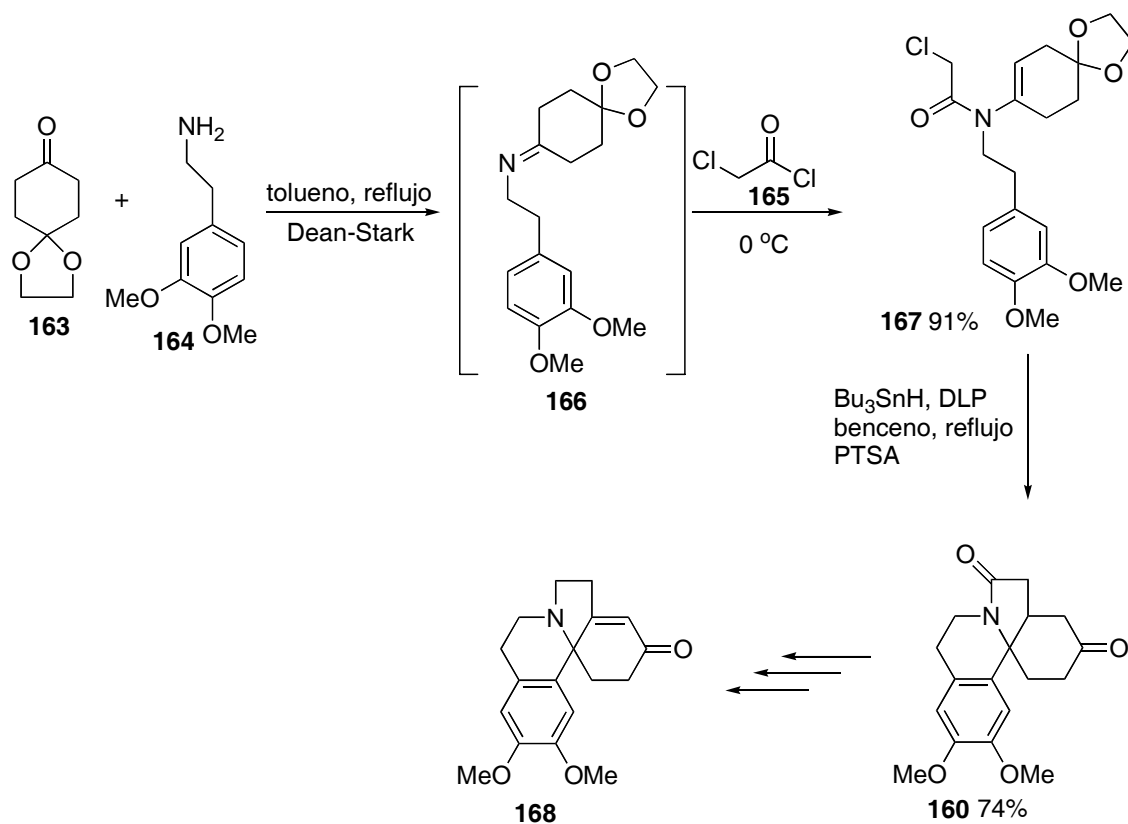
El análisis retrosintético para la eritrina **160** es mostrado en el esquema **26**.<sup>22</sup> En la primera desconexión se genera el catión **161** el cual a su vez proviene de la reacción de ciclación radical-oxidante de la cloroenamida **162**, la cual sería la etapa clave en la construcción del esqueleto de la eritrina. La última desconexión genera la cetona **163**, la amina **164** y el cloruro de ácido **165**, todos ellos compuestos disponibles comercialmente.



Esquema 26

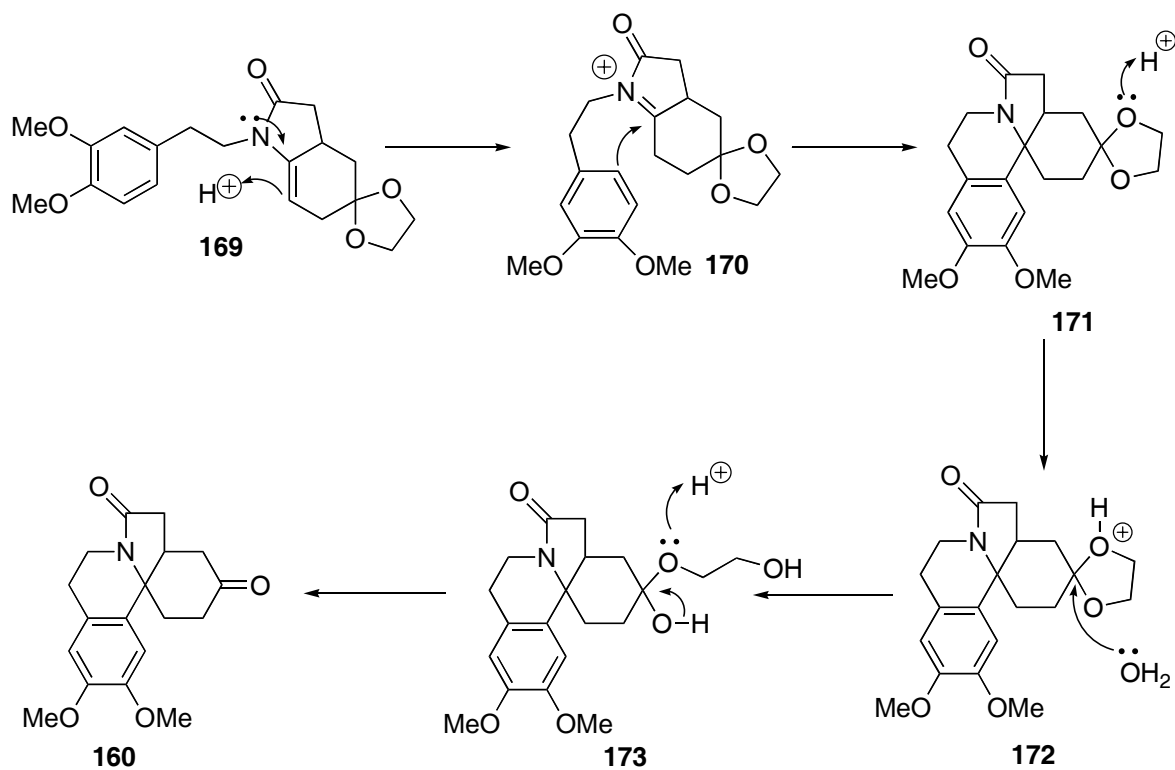
Experimentalmente, la condensación de la dicetona monoprotendida **163** con la amina **164**, formó la imina intermediaria **166**, que fue atrapada, *in situ*, con cloruro de cloroacetilo **165** obteniéndose la cloroenamida **167** en un 91% de rendimiento. Esta cloroamida **167** fue sometida entonces a la reacción via radicales libres en medio oxidante usando la mezcla TBTH/DLP (1.1/2.0) bajo las condiciones descritas para los compuestos modelo. Al término de la reacción se adicionó una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico (PTSA) y una gota de agua y la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo por dos horas. Al término de la reacción el producto **160** fue aislado en un rendimiento de 74% (Esquema 27). Es importante hacer notar que **160** ya ha sido convertido en el producto natural **168**, por lo que nuestra preparación de **160** representa una síntesis formal de ese producto natural.<sup>27</sup>





Esquema 27

La función del PTSA es la de formar el catión iminio (intermediario **170**, esquema **28**) y así permitir el ataque del sistema aromático con alta densidad electrónica debido a los dos grupos metoxilos, formando el compuesto **171**. Finalmente la hidrólisis ácida del grupo acetálico por un mecanismo de reacción convencional produce **160**. Aunque en este momento no es posible determinar cual es el orden en el que ocurren estos dos procesos, para los propósitos de la síntesis es irrelevante, pues por ambos caminos el resultado final es el mismo (Esquema **28**).



Esquema 28

Esta síntesis de la eritrina **160** es la más corta informada hasta ahora en la literatura (dos etapas sintéticas) y produce un excelente rendimiento global (67%).

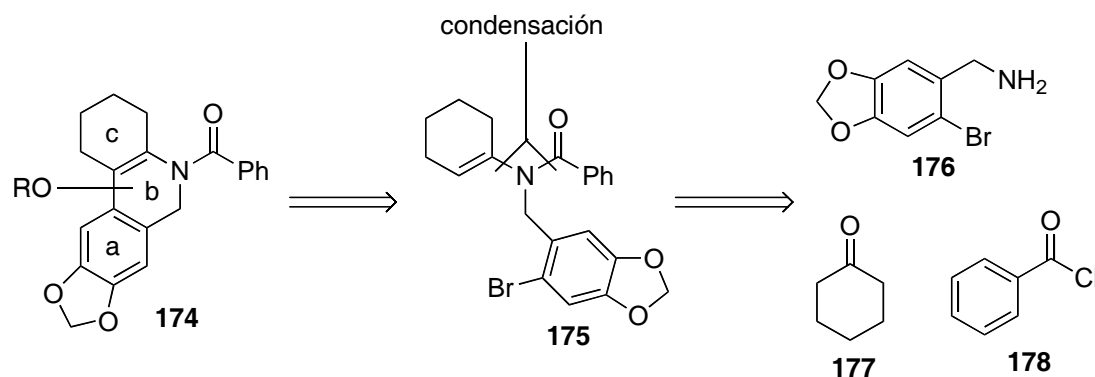
De la observación que el DBP (Tabla 1, exp. 7 y 8) era capaz de realizar la reacción radical-oxidativa, sin la necesidad del TBTH, se intentó sintetizar la eritrina **160** a partir del cloruro **167** usando únicamente DBP, pero por razones desconocidas la reacción no procedió. Dada su similitud estructural, desde nuestro punto de vista, los compuestos **131** y **167** deberían comportarse de igual forma en esta reacción, pero desafortunadamente no fue así.

## Síntesis de un derivado de la fenantridina

Otro objetivo importante de nuestras investigaciones en ciclaciones RO sobre sistemas enamídicos fue el usar radicales tipo  $\sigma$  ya que así se ampliaría la versatilidad de la metodología radical-oxidante desarrollada en el presente trabajo. Para cumplir con este objetivo se eligió como un modelo simple, el esqueleto derivado de la fenantridina **174** (Esquema 29).

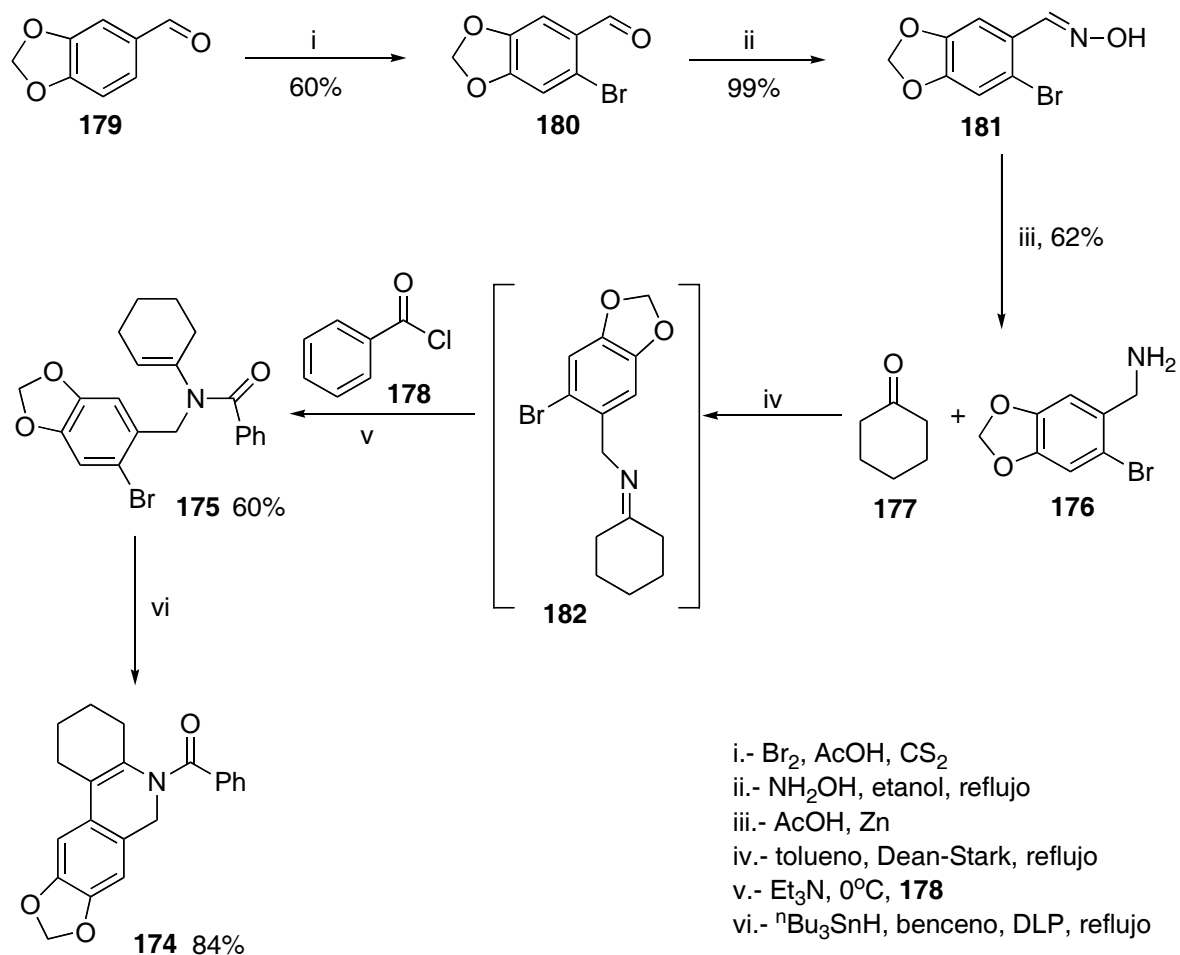
A los alcaloides de la fenantridina se les atribuye numerosas propiedades farmacológicas entre las que destacan su poder antimicrobiano, antitumoral, citotóxico y antileucémico.<sup>28</sup>

El análisis retrosintético para este esqueleto es mostrado en el esquema 29. En la primera desconexión se genera el precursor sintético **175**, sustrato sobre el cual se intentaría la reacción *RO*. Este es el paso clave en la construcción del esqueleto **174**. En la segunda desconexión se muestran los tres componentes necesarios para preparar **175** según la tecnología que hemos adoptado en nuestras investigaciones. El cloruro de benzoilo fue elegido como agente acilante voluminoso con la intención de limitar el giro libre de la unión N-C benzílico en **175**, de manera que el radical que se va a generar tenga mayor probabilidad de adicionarse sobre el enlace doble de la enamida antes de sufrir reacciones laterales como transposiciones. Los radicales  $\sigma$  por ser más reactivos que los radicales  $\pi$ , pueden sufrir un número mayor de reacciones laterales, por lo que el diseño de las síntesis debe ser más cuidadoso.



**Esquema 29**

La bromación del piperonal con bromo molecular en ácido acético produjo el derivado monobromado **180** en un 60% de rendimiento más productos de bromación múltiple. La formación de la oxima y su posterior reducción con zinc metálico a la amina **176** ocurrió en un rendimiento global del 62%. La imina **182** generada por la condensación de la amina **176** con la ciclohexanona fue atrapada *in situ* con cloruro de benzoilo para formar la enamida **175** en un 60% de rendimiento. Cuando la enamida **175** fue sometida a las condiciones de radicales libres usando la metodología *RO*, se obtuvo exclusivamente el producto **174** en un rendimiento del 84%. La razón por la cual se generó un solo isómero olefínico es su conjugación con el anillo aromático. Además no fueron detectados productos de reducción prematura o *CR*.



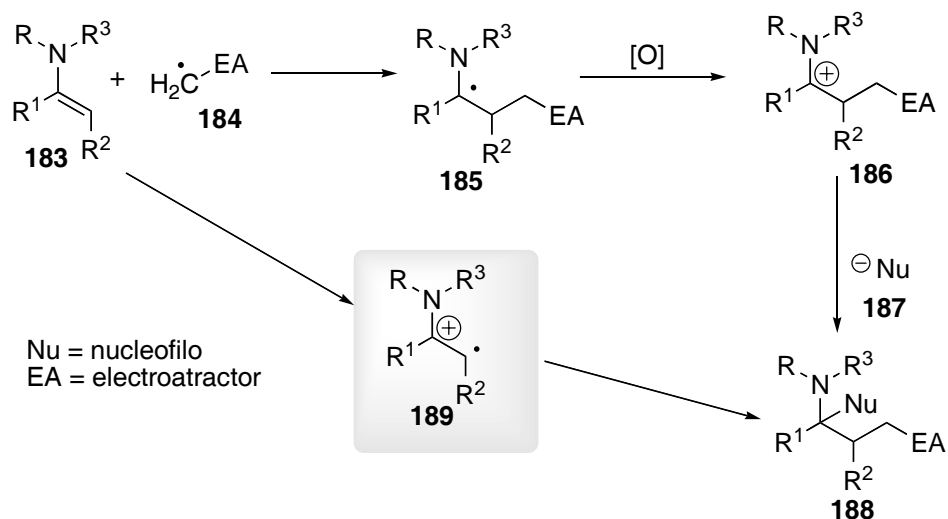
Esquema 30

Este ejemplo aunque simple, permite vislumbrar el potencial sintético de la tecnología radical-oxidante utilizando radicales  $\sigma$ .

## Conclusiones

Se logró desarrollar una metodología radical-oxidante usando TBTH y peróxidos orgánicos (DBP, DCP y DLP). La tecnología *RO* nos permite realizar ciclaciones sobre sistemas enamídicos usando TBTH, reactivo con comportamiento reductor, y obtener los productos de oxidación cuando se utiliza un peróxido orgánico (oxidante por transferencia de electrones). La concentración del peróxido orgánico es importante ya que de no existir la cantidad adecuada, se obtendrán los productos de ciclación-reducción.

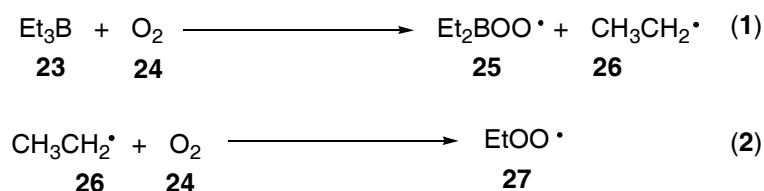
La tecnología que aquí se describe nos permite visualizar a los enlaces dobles de enamidas como equivalentes sintéticos de un aceptor radical-catión (**189**, Esquema **31**). La adición del radical electrofílico **184** sobre la enamida **183** (ricas en densidad electrónica) genera el radical nucleofílico **185**, el cual debido a la facilidad de ceder su electrón, es oxidado por un peróxido orgánico generando la especie catión **186** aceptora de los nucleófilos **187**. Entonces esta metodología radical oxidativa es un umpolung formal ya que permite cambiar, *in situ*, la reactividad nucleofílica del radical **185** por la reactividad electrofílica del catión **186** (Esquema **31**).



Esquema 31

## Trietilborano como agente oxidante

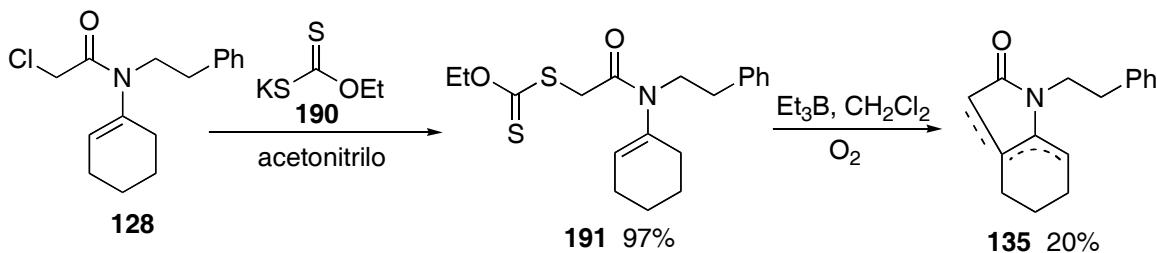
El trietilborano ( $\text{Et}_3\text{B}$ ) es un iniciador de reacciones de radicales libres que recientemente ha adquirido relevancia por su poder de generar radicales a temperatura ambiente y aún por debajo de ésta. Por otro lado se sabe que el trietilborano genera radicales peroxilo del tipo **25** y **27** cuando reacciona con el oxígeno triplete (Esquema 32).<sup>10b</sup>



Esquema 32

Entonces, es factible pensar que los peróxidos derivados del  $\text{Et}_3\text{B}$  (**25** y **27** esquema 32) pueden actuar como oxidantes en las reacciones radical-oxidantes sobre sistemas enamídicos, de una forma similar a lo que ya se observó con los peróxidos orgánicos.

Para evaluar esta hipótesis, se preparó el xantato **191** a partir del cloruro **128** y la sal de potasio **190**. El xantato **191** se hizo reaccionar entonces en condiciones de radicales libres usando  $\text{Et}_3\text{B}-\text{O}_2$ , pero desafortunadamente los productos de ciclación-oxidación **142b**, **143b** y **144b** (Esquema 22), fueron obtenidos en un rendimiento de apenas 20% (Esquema 33). No obstante, el resultado implica que el proceso se lleva a cabo, aunque no de manera eficiente.



Esquema 33

Considerando que el bajo rendimiento de la reacción se podría deber a la dificultad para oxidar el radical intermediario **137** por los peróxidos de boro, se decidió evaluar el comportamiento de algunas sales metálicas que en combinación con los peróxidos de boro mejoraran el proceso. Las sales elegidas fueron el  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ , el  $\text{CuCl}_2$  y el  $\text{ZnCl}_2$ , tanto por ser económicas como por los antecedentes de su uso en reacciones similares de radicales.<sup>29</sup> Sin embargo cuando el xantato **191** se hizo reaccionar con  $\text{Et}_3\text{B}-\text{O}_2$  en presencia de estas sales inorgánicas, solo se observó descomposición del xantato. Presumiblemente este nuevo medio de reacción resultó suficientemente oxidante para descomponer la materia prima. Debido a que estos experimentos preliminares no dieron resultados satisfactorios, la reacción propuesta ya no se estudió a detalle, y enfocamos nuestra atención en el uso de estas mismas condiciones pero en un proceso radical-oxidante diferente, sustituciones sobre sistemas aromáticos, que se describe en el capítulo siguiente.

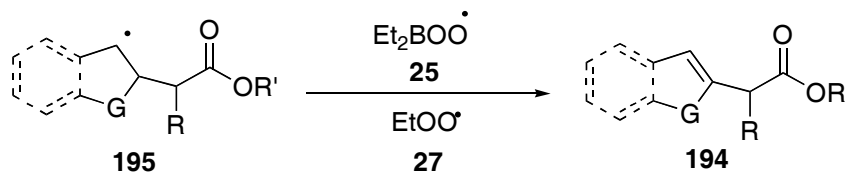
### Adición de radicales $\alpha$ -carbonilo sobre sistemas aromáticos.

Anteriormente se han descrito reacciones de sustitución oxidativa de radicales  $\alpha$ -carbonilo provenientes del derivado yodado **193a** sobre sistemas heterocíclicos aromáticos **192** usando  $\text{Et}_3\text{B}-\text{O}_2$  como iniciador. Sin embargo, los derivados **193a** no son suficientemente estables y se descomponen con facilidad, obteniéndose rendimientos de reacción moderados (40-60%).<sup>30</sup> Además, una gran desventaja de este tipo de reacciones es que se utiliza un enorme exceso del heterociclo **192** (30 equiv.), lo cual no es aceptable desde el punto de vista sintético (Esquema **34**).<sup>30</sup>



Esquema 34

Mecánicamente se piensa que los peróxidos derivados del Et<sub>3</sub>B **25** y **27** (Esquema **32**) son los responsables de la oxidación del intermediario **195** (Esquema **35**). Esta aseveración está soportada en la hipótesis de que es relativamente fácil aromatizar sistemas del tipo **195** y a veces se lleva a cabo bajo condiciones donde no está presente un oxidante formal (solo AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH).



Esquema 35

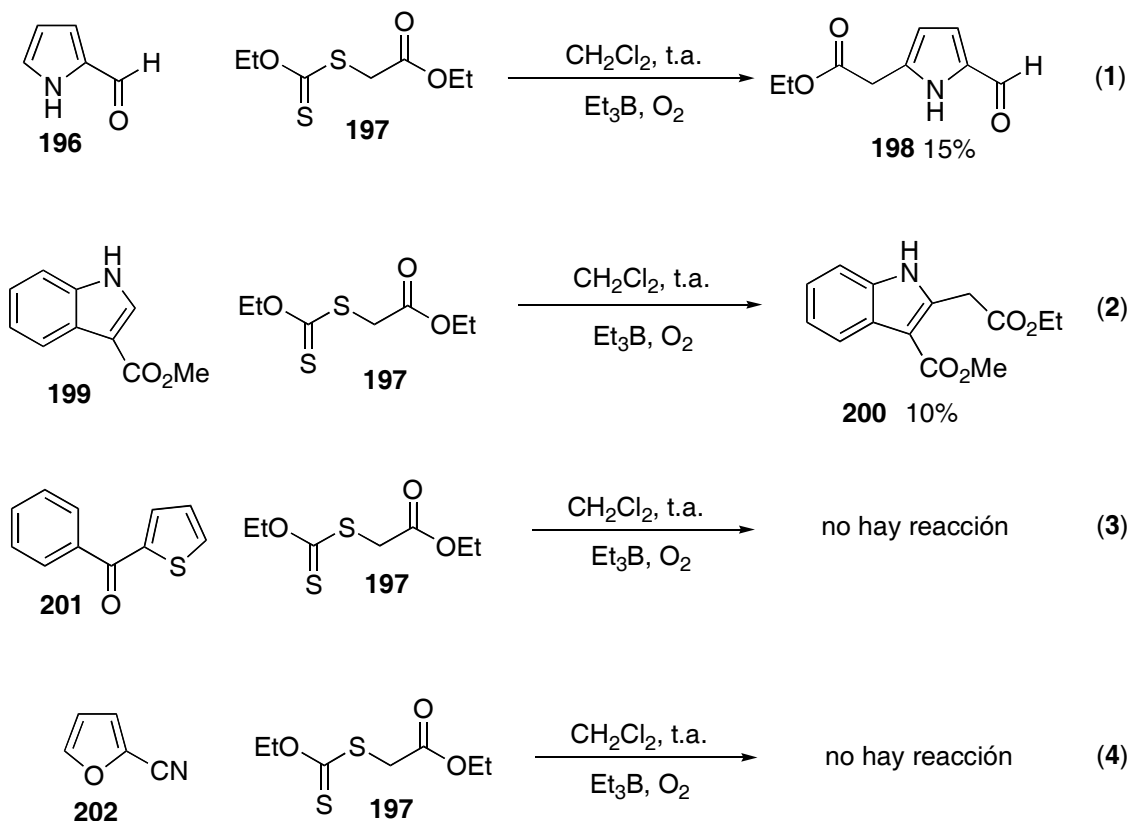
Una mejora importante en este tipo de reacciones se debe al grupo de Miranda<sup>31</sup> quienes usando cantidades prácticamente estequiométricas de derivados de xantatos **193b** como fuentes de radicales, sustratos heterocíclicos y DLP como iniciador-oxidante obtuvieron los productos de sustitución oxidativa **194** en rendimientos que oscilan de moderados a excelentes (50-80%). La única posible desventaja del método es que se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del dicloroetano (DCE, 80 °C), lo que restringe sus aplicaciones a compuestos estables térmicamente.

Ahora, si se sabe que los derivados de xantatos **193b** son moléculas relativamente estables,<sup>32</sup> y que el trietilborano-oxígeno funciona como iniciador-oxidante en reacciones de radicales, incluso a temperatura ambiente, *Entonces es posible adicionar radicales  $\alpha$ -carbonilo provenientes de xantatos (193b) a sistemas heteroaromáticos en buenos rendimientos, a temperatura ambiente, así como usar trietilborano-oxígeno como iniciador-oxidante.*

Con el fin de responder a esta interrogante, se evaluó la reactividad del xantato derivado del acetato de etilo **197**, frente a diversos sistemas heteroaromáticos (2-pirrolcarboxaldehído **196**, 3-carboximetilindol **199**, 2-benzoiltiofeno **201** y 2-cianofurano **202**), usando trietilborano-oxígeno como iniciador-oxidante a temperatura ambiente en diclorometano. Experimentalmente se halló que relación entre el xantato y el heterociclo que resultó ser más eficiente fue 1:3, lo cual hace una diferencia sustancial con la cantidad tan enorme usada cuando se emplean los derivados yodados **193a**.<sup>30</sup>



Los rendimientos de los primeros ensayos no parecieron muy prometedores, ya que los derivados de pirrol **196** e indol **199** (Esquema 36) se obtuvieron en 15 y 10% respectivamente, mientras que la reacción sobre **201** y **202** no ocurrió. La adición del Et<sub>3</sub>B (2.0 equiv.) se hizo en un periodo de 2 h, que es el tiempo estándar en las reacciones que emplean trietilborano. Sin embargo, es importante señalar que no se consumió más que una tercera parte del xantato **197**, por lo que en realidad los rendimientos de productos son mayores en base a materia prima recuperada.



Esquema 36

La sustitución oxidativa del radical  $\alpha$ -carbonilo en la posición cinco del 2-formilpirrol ya había sido observada;<sup>31</sup> sin embargo, no existe una explicación convincente de éste comportamiento, ya que el radical que se adiciona es de tipo electrofílico y la posición más nucleofílica es cuatro, por lo que en principio esperaríamos la sustitución en este carbono y no en cinco.<sup>33</sup>

En el caso del Indol 3-carboxy-sustituido solo existe la posición 2 disponible para llevar a cabo la reacción de radicales libres, aunque este es un centro electrofílico y no nucleofílico.<sup>31</sup>

Por tanto la reactividad de un radical frente a este tipo de sistemas aromáticos debe ser regida por otros factores distintos a los polares.

Finalmente los anillos de furano y tiofeno 2-sustituidos no reaccionaron en estas condiciones de reacción.

Una de las posibles razones por las que las reacciones anteriores procedieron de una manera poco eficiente es que en el medio de reacción hubiera un exceso de Et<sub>3</sub>B (y por tanto de radicales etilo), lo cual condujo a reacciones laterales. De ser cierto este razonamiento, una adición más lenta del Et<sub>3</sub>B (mayor dilución) debería ser beneficioso y por esta razón se decidió evaluar el parámetro del tiempo de adición del iniciador. Sin embargo con el antecedente que en los experimentos iniciales se había recuperado una parte sustancial del xantato, simultáneamente se incrementaron los equivalentes de Et<sub>3</sub>B hasta consumir totalmente el sustrato. El número de equivalentes de Et<sub>3</sub>B necesario para este fin fue de 3.5-4.0 y la relación heterociclo xantato se mantuvo en 3:1.

Nótese que el aumentar el número de equivalentes de Et<sub>3</sub>B en los nuevos experimentos no se contraponen con nuestro plan de mantener una concentración más baja de iniciador, ya que lo que en realidad es importante es el número de equivalentes agregados por unidad de tiempo. En este sentido se tuvo el cuidado de usar tiempos de adición suficientemente largos (8-14h) de manera que el número de equivalentes de iniciador agregado por hora (0.5-0.28 respectivamente) fuera menor que en los experimentos originales (1 equivalente por hora).

Los resultados se muestran en la tabla 2, donde se puede notar que los heterociclos **201** y **202** tampoco reaccionaron en estas nuevas condiciones. Aparentemente la temperatura es un factor

muy importante para que se manifieste reactividad en estos sustratos, pues reaccionan eficientemente a la temperatura de reflujo del dicloroetano ( $\approx 80^{\circ}\text{C}$ ) cuando se utiliza DLP como iniciador.<sup>31</sup>

Por otro lado, más importantes fueron los resultados obtenidos con los heterociclos **196** y **199** ya que los rendimientos de producto de alquilación se incrementaron considerablemente al aumentar el tiempo de adición del  $\text{Et}_3\text{B}$ . Por lo tanto nuestras sospechas que a mayor dilución del iniciador se podría incrementar los rendimientos originales resultó correcta.

**Tabla 2.** Evaluación del tiempo de adición del  $\text{Et}_3\text{B}$ .

EXPERIMEN	HETEROCIC	XANTA	TIEMPO DE ADICIÓN DEL	RENDIMIENTO
1	<b>196</b>	<b>197</b>	2 h	15 %
2	<b>196</b>	<b>197</b>	6 h	35 %
3	<b>196</b>	<b>197</b>	8 h	49 %
4	<b>196</b>	<b>197</b>	14 h	62 %
5	<b>199</b>	<b>197</b>	8 h	32 %
6	<b>199</b>	<b>197</b>	14 h	43 %
7	<b>201</b>	<b>197</b>	8 h	No hay reacción
8	<b>201</b>	<b>197</b>	14 h	No hay reacción
9	<b>202</b>	<b>197</b>	8 h	No hay reacción
10	<b>202</b>	<b>197</b>	14 h	No hay reacción

*CONDICIONES DE REACCION:*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{B}$  3.5-4.0 equiv., temperatura ambiente, aire, la proporción del heterociclo y xantato es 3:1.

Ahora bien, la enorme cantidad de  $\text{Et}_3\text{B}$  que se consume puede deberse a dos razones:

**Primera:** El prolongado tiempo de adición. Como el tiempo de adición del trietilborano es largo, se desperdicia una gran cantidad de radicales etilo en reacciones laterales.

**Segunda:** Un proceso de oxidación deficiente. Probablemente la rearomatización del heterociclo mediada por los peróxidos de boro no es eficiente.

De ser cierta la primera razón, entonces siempre se necesitaría esta cantidad de trietilborano. Pero si la razón es la segunda, entonces el adicionar sales metálicas que faciliten el proceso de oxidación podría disminuir el número de equivalentes de Et<sub>3</sub>B empleados. Para distinguir entre estas dos posibilidades en el siguiente grupo de experimentos se ensayaron diversas sales inorgánicas como el Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, el CuCl<sub>2</sub>, el ZnCl<sub>2</sub> y el FeSO<sub>4</sub>. Cabe mencionar en este punto que se utilizaron sales de Fe(II) por su disponibilidad en el laboratorio, y por la suposición que en el proceso de autooxidación del trietilborano el Fe(II) se oxidaría a Fe(III), el cual llevaría a cabo el proceso de oxidación. En estos experimentos se tuvo que el disolvente a una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/EtOH (6:3:1) por la insolubilidad de estas sales en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro.

Como se puede observar en la Tabla 3, con excepción del FeSO<sub>4</sub> estas sales descomponen al pirrol e indol. La reacción con sulfato ferroso incrementó en 5% el rendimiento de reacción para el caso del pirrol y nada para el caso del indol, pero para ambos heterociclos disminuyó la cantidad de equivalentes del borano utilizado (de 3.5-4.0 a 1.5-2.0 equiv).

Con estos resultados se puede decir entonces que el problema de esta reacción no es la etapa de rearomatización, lo que lleva a concluir que debe ser la falta de reactividad del radical α-carbonilo derivado de **196** frente a estos heterociclos.

Los heterociclos **201** y **202** tampoco reaccionaron en presencia de las sales oxidantes. La insistente falta de reactividad del tiofeno **201** para ser alquilado via radicales libres a t.a., se puede racionalizar como la consecuencia de su estabilidad aromática ya que de los tres sistemas heteroaromáticos evaluados (furano, pirrol y tiofeno) es el que posee la energía de resonancia más alta. En consecuencia se requiere de un gasto de energía mayor para destruir la aromaticidad en el estado de transición, situación que aparentemente no se da a t.a.

Desafortunadamente esta explicación no se puede generalizar para el caso del furano, ya que por ser el menos aromático de los tres se esperaba que fuera un buen aceptor de radicales libres. Sin embargo, experimentalmente no se halló el producto de adición y sólo se recupera la materia de partida.

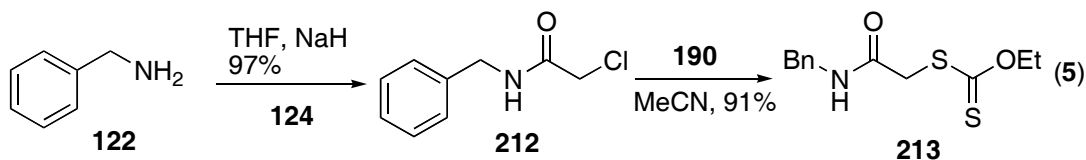
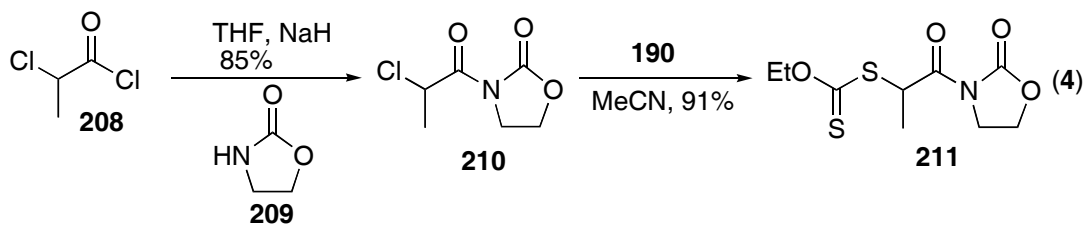
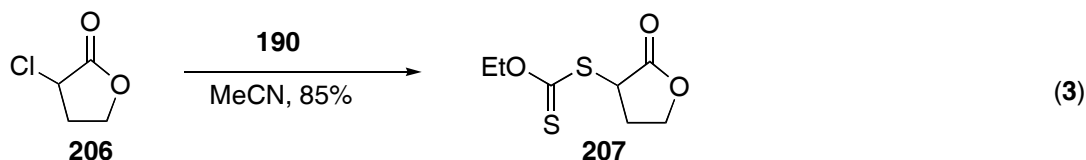
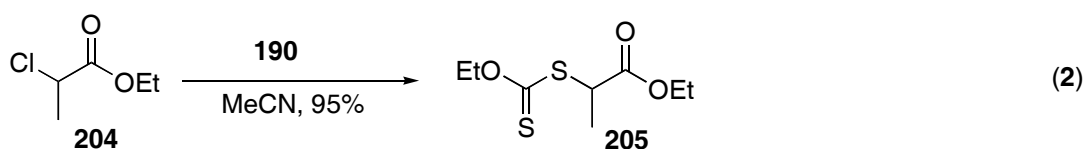
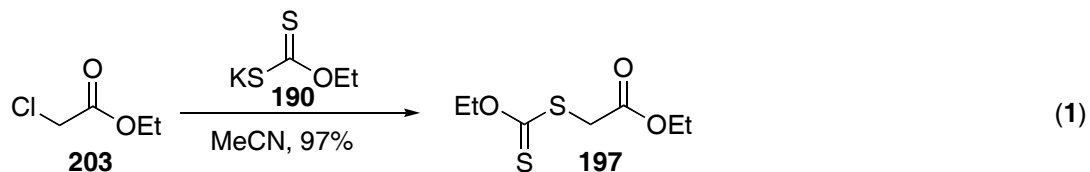
De los experimentos realizados se concluyó que las condiciones óptimas de reacción son: adición lenta de Et<sub>3</sub>B (14 h) y FeSO<sub>4</sub> (1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/EtOH (6:3:1), las cuales se emplearon en los experimentos subsecuentes con diferentes xantatos y heterociclos derivados de pirrol e indol para evaluar la generalidad y versatilidad del método bajo estudio

**Tabla 3.** Evaluación de sales metálicas como cooxidantes.

EXPERIMEN	HETEROCIC	ÁCIDO DE LEW	RENDIMIENTO	PRODUCTO
1	<b>196</b>	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	descomposició	
2	<b>196</b>	CuCl <sub>2</sub>	descomposició	
3	<b>196</b>	ZnCl <sub>2</sub>	descomposició	
4	<b>196</b>	FeSO <sub>4</sub>	65%	<b>198</b>
5	<b>199</b>	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	descomposició	
6	<b>199</b>	CuCl <sub>2</sub>	descomposició	
7	<b>199</b>	ZnCl <sub>2</sub>	descomposició	
8	<b>199</b>	FeSO <sub>4</sub>	43 %	<b>200</b>
9	<b>201</b>	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	no reacción	
10	<b>201</b>	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	no reacción	
11	<b>202</b>	FeSO <sub>4</sub>	no reacción	

*CONDICIONES DE REACCION:* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/EtOH (6:3:1), temperatura ambiente, aire, la proporción del heterociclo y xantato es 3:1, 1 equiv de sal oxidante, 1.5-2.0 equiv. trietilborano.

Los xantatos utilizados se prepararon de la forma convencional a través de una reacción de sustitución nucleofílica con la sal de potasio **190** sobre los derivados  $\alpha$ -clorocarbonilo correspondientes, en acetonitrilo a temperatura ambiente. En todos los casos la reacción procedió con rendimientos químicos altos (Esquema 37).<sup>35</sup>



Esquema 37

Los derivados de pirrol e indol que se usaron se muestran en la fig. 3. Los heterociclos **215**, **216** y **217** son productos comerciales, mientras que **214** y **218** se prepararon por reacciones convencionales (pag. 65). Los rendimientos de los productos de alquilación obtenidos se muestran en la tabla 4.

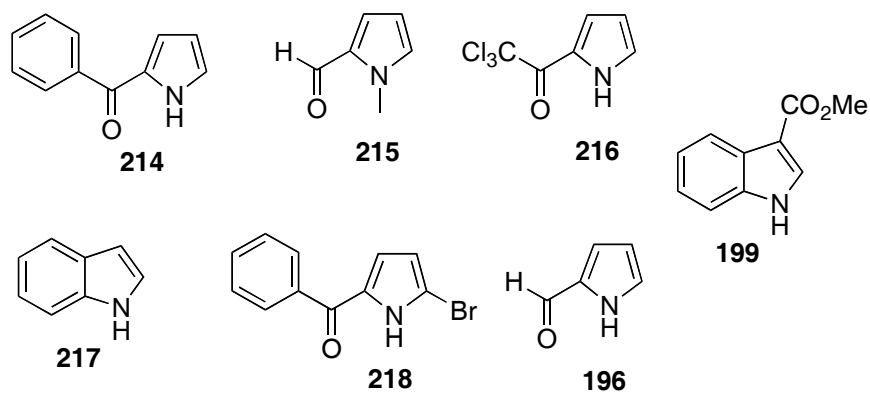
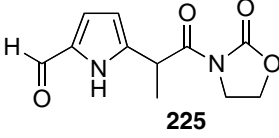
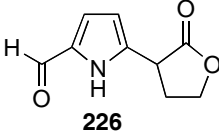
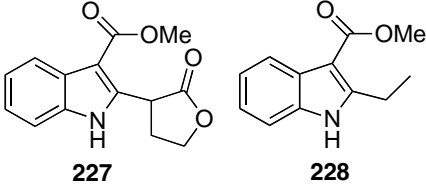
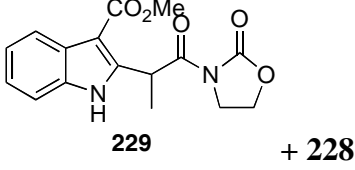
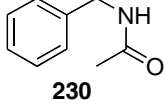
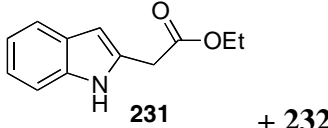
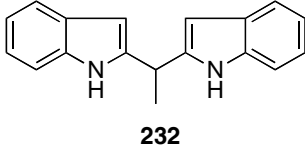


Figura 3

Tabla 4. Reacciones de sustitución sobre indol y pirrol.

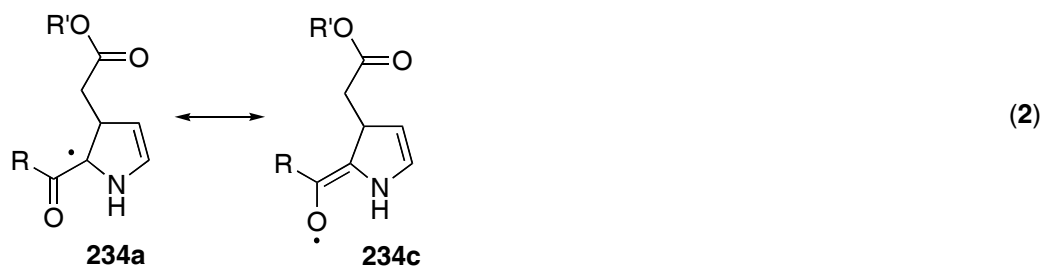
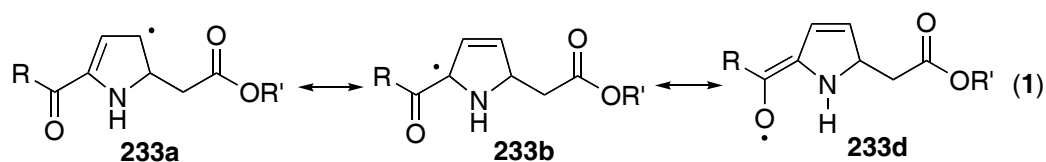
EX	HETEROCICLO	XANTATO	PRODUCTO	RENDIMIENTO
1	<b>214</b>	<b>207</b>	 <b>219</b>	62%
2	<b>214</b>	<b>197</b>	 <b>220</b>	66%
3	<b>215</b>	<b>197</b>	 <b>221</b>	54%
4	<b>215</b>	<b>207</b>	 <b>222</b>	60%
5	<b>215</b>	<b>205</b>	 <b>223</b>	49%
6	<b>216</b>	<b>207</b>	 <b>224</b>	62%

EX	HETEROCICLO	XANTATO	PRODUCTO	RENDIMIENTO
7	196	211	 225	61%
8	196	207	 226	57%
9	199	207	 227                      228	54% (227) 6% (228)
10	199	211	 229                      + 228	54% (229) 5%
11		213	 230	40%
12	217	197	 231                      + 232	30%
13	217	205	 232	43%
14	217	207	232	45%
15	218	197	No hay reacción	

CONDICIONES DE REACCION; Et<sub>3</sub>B (1.5-2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/EtOH: (6:3:1), relación xantato:heterociclo 1:3, temperatura ambiente.



Los derivados del pirrol **196**, **214**, **215** y **216** dan productos de sustitución oxidativa en la posición cinco con rendimientos que van de moderados a buenos. Para explicar el por qué de la sustitución en la posición cinco, es necesario proponer una teoría distinta al factor polar. Por ejemplo, quizá la adición en esta posición esté relacionada a factores de estabilidad del radical conjugado **233a**, que se forma inicialmente. Imaginemos un experimento donde se adiciona el radical  $\alpha$ -carbonilo en las tres posiciones disponibles de un 2-acilpirrol. La adición en la posición cinco produce el intermediario con mayor número de formas resonantes (tres) (Esquema **38**, Ec. **1**), lo cual implica que esta adición debe de ser la de menor energía. Ahora bien, si el radical  $\alpha$ -carbonilo ataca las posiciones tres o cuatro (Esquema **38**, Ec. **2** y **3**), los intermediarios generados poseen menor número de formas resonantes, dos y una respectivamente. Lo cual tendría como consecuencia que la energía de activación sea mayor en estas trayectorias. Sin embargo, este razonamiento es sólo una conjetura, la verdadera razón es aún desconocida.

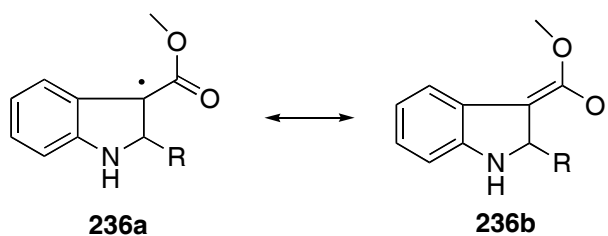


Esquema 38

En el experimento **15** se usó un pirrol 2,5-disustituido con la intención de forzar la adición del radical  $\alpha$ -carbonilo hacia la posición 4; más el sustrato resulto completamente inerte.

La sustitución oxidativa de los radicales  $\alpha$ -carbonilo y etilo sobre el 3-carboximetilindol (Experimentos **9** y **10**, tabla **4**) es a primera vista inusual. Explicar por qué dos radicales de reactividad distinta [ $\alpha$ -carbonilo (electrofílico) y etilo (nucleofílico)] se adicionan en el mismo sitio reactivo del indol **199** es importante. Si buscamos una explicación en base a efectos polares, es posible justificar la adición del radical etilo (con carácter nucleofílico) sobre la posición 2 del indol-3-sustituido (centro electrofílico), empero injustificable la adición del radical  $\alpha$ -carbonilo (con carácter electrofílico) sobre la misma posición.

Entonces los patrones de reactividad que gobiernan este tipo de reacciones deben ser distintos. Si creamos un experimento imaginario donde se adicione un radical **R** (de naturaleza electrónica indefinida) en la posición 2 del indol **199**, el radical intermediario **236a** (Esquema **39**) es un radical bencílico además de  $\alpha$ -carbonilo muy estable. Debido a la estabilidad de este radical **236** es factible pensar que es relativamente fácil adicionar radicales en la posición dos del indol **199**, siendo la única restricción el romper la barrera aromática. Por tanto, si el radical (de naturaleza electrónica indefinida) es lo suficientemente energético para hacerlo, entonces ocurrirá la adición. El proceso de rearomatización será realizado por los peróxidos de boro o la sal de hierro.

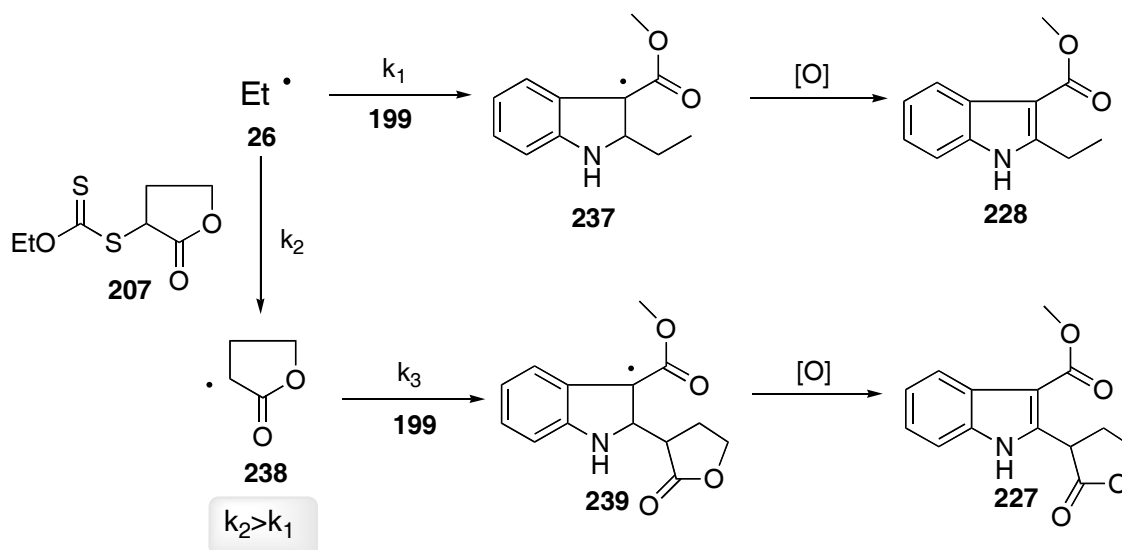


**Esquema 39**

De esta consideración, es factible pensar que radicales tanto nucleofílicos como electrofílicos puedan adicionarse al 3-carboximetilindol, en tanto sean capaces de romper la

barrera aromática, ya que el radical intermediario **236** es muy estable por la conjugación que tiene. Si esto es cierto, la reacción no es dependiente de factores polares sino de factores de estabilidad del radical intermediario.

Sin embargo, no ha sido dada una explicación del por qué el producto mayoritario es el de la adición del radical  $\alpha$ -carbonilo y no el etilo (generado inicialmente en la descomposición del Et<sub>3</sub>B con el oxígeno), siendo que este último es más energético y por tanto más reactivo. Es probable que la rapidez de adición ( $k_1$ ) del radical etilo sobre el sistema aromático **199** sea menor que la rapidez de adición ( $k_2$ ) sobre el xantato **207**, y por lo tanto en el medio de reacción exista un número mayor de radicales  $\alpha$ -carbonilo que radicales etilo, y esto refleje la relación de los productos (Esquema **40**). Aun si la rapidez de adición del radical etilo **26** sobre el sistema aromático **199** ( $k_1$ ) es mayor que la rapidez de adición del radical  $\alpha$ -carbonilo **238** sobre el sistema aromático **199** ( $k_3$ ) (hecho esperado por factores polares y energéticos) pero menor que  $k_2$ , los resultados obtenidos serían los mismos (Esquema **40**).

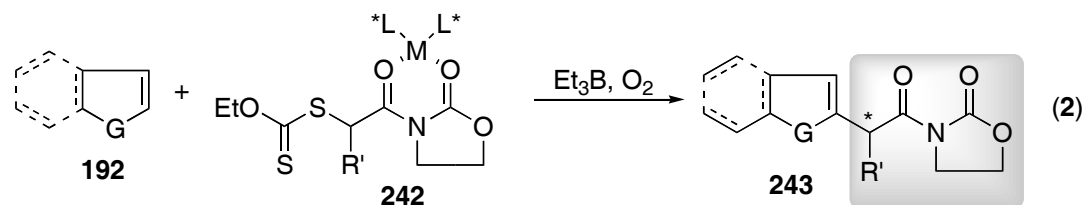
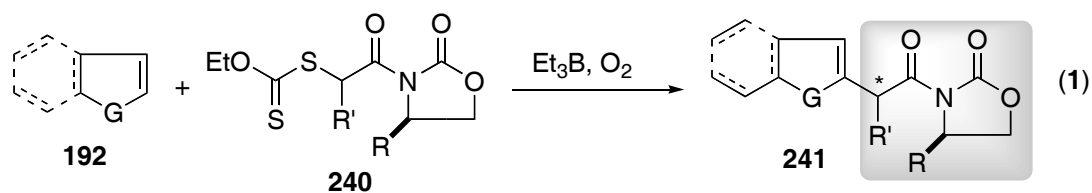
Esquema **40**

El radical  $\alpha$ -carbonilo **238** no se sustituyó oxidativamente en el sistema bencénico del 3-carboximetilindol porque romper la aromaticidad de este anillo requiere mayor energía y bajo las condiciones en las que transcurre la reacción (temperatura ambiente) no es posible vencer esta barrera energética.

En los experimentos **13** y **14** (Tabla **4**) no se obtuvieron los productos de sustitución oxidativa de los radicales  $\alpha$ -carbonilo derivados de **205** y **207** sobre el indol, sino que se aisló el compuesto **232**. Aparentemente este producto proviene de una reacción del radical etilo del trietil borano sobre el sistema aromático, ya que cuando se realizó un experimento sin xantato, se obtuvo el mismo producto **232** en un 48% de rendimiento. El mecanismo por el cual se forma el producto **232** es hasta el momento desconocido.

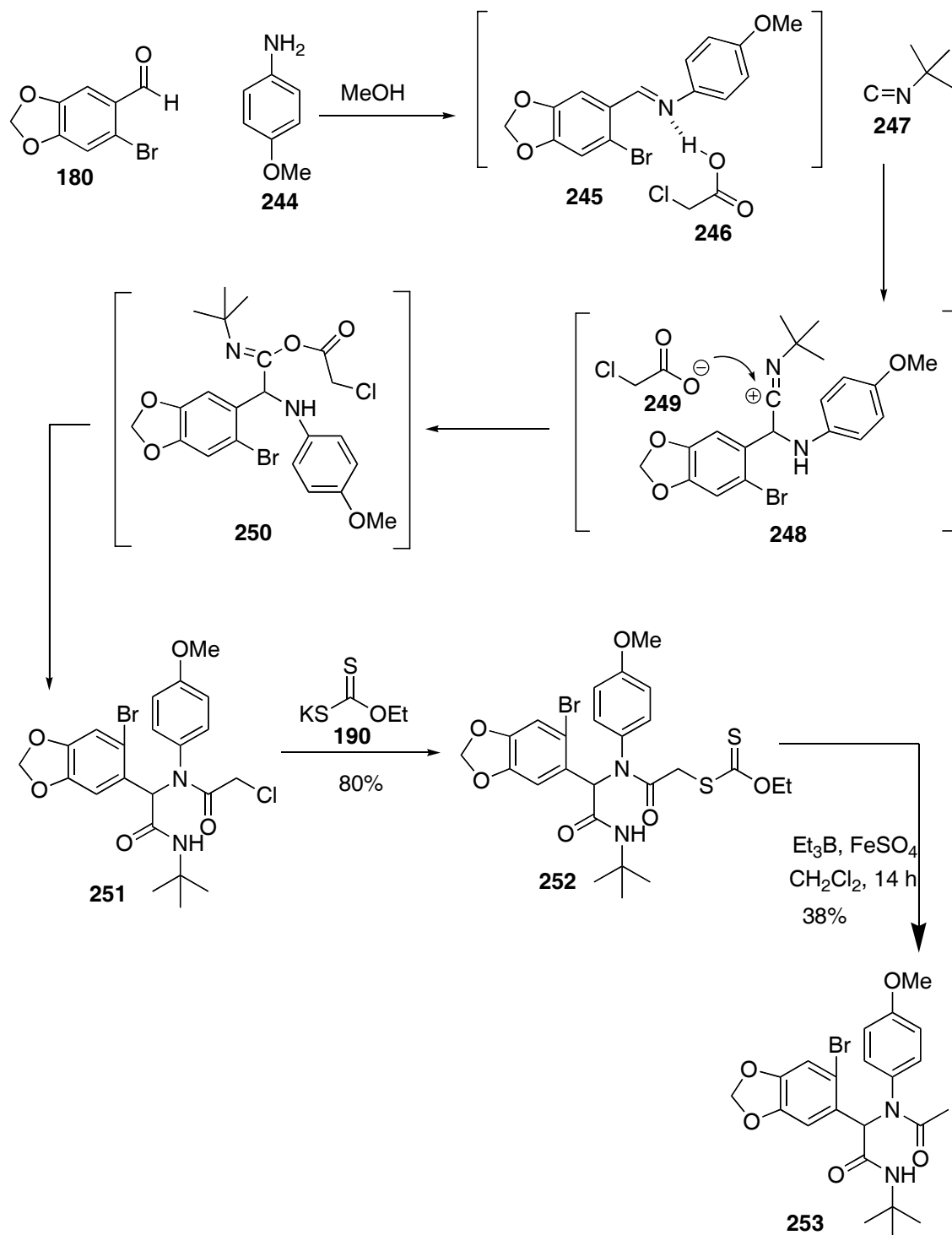
En el experimento **12** si se formó el producto de sustitución oxidativa del radical  $\alpha$ -carbonilo sobre la posición 2 del indol, aunque en un bajo rendimiento. La razón de porqué esta reacción sí ocurre y no las realizadas en los experimentos **13** y **14** podría ser que la rapidez de adición de un radical secundario es mucho menor que la de un primario, simplemente por impedimento estérico. Sin embargo, nótese que también se obtuvo el compuesto **232** que resulto ser el producto común en los tres ejemplos donde se usó el indol como heterociclo.

Es importante señalar que la sustitución oxidativa del derivado de oxazolidinona **211** (Experimentos **7** y **10** y esquema 37) sobre los sistemas heterocíclicos de indol y pirrol procedió en rendimientos aceptables. Por lo tanto, se puede especular que es posible adicionar oxazolidinonas quirales como **240** y complejos de oxazolidinonas aquirales con ácidos de Lewis quirales **242** (Esquema **41**), hecho que dada la importancia de estos sistemas en síntesis asimétricas, incrementaría de manera notable el potencial sintético de esta metodología. No se debe olvidar que los experimentos se efectuaron a t.a. lo cual permite realizar reacciones con un alto control estereoquímico. Este trabajo proseguirá en futuros experimentos.



Esquema 41

En el caso del experimento 11 que se hizo sin aceptor heterocíclico con la intención que el radical  $\alpha$ -carbonilo **213** (Esquema 37) se ciclara intramolecularmente hacia el anillo bencénico, solo ocurrió la reducción a la acetamida **230**. Por lo tanto el anillo aromático no resultó ser suficientemente reactivo ante el ataque del radical electrofílico. Por lo que se decidió preparar otro sustrato con un benceno activado al ataque electrofílico tal como **252**.



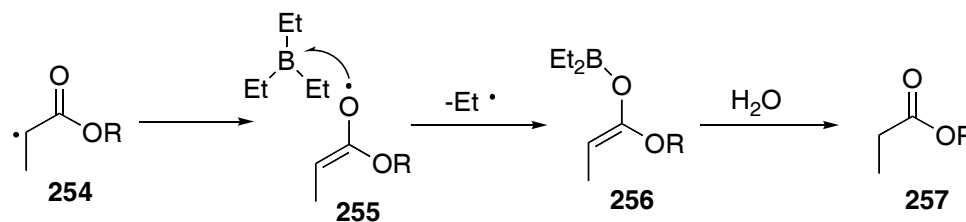
Esquema 42

La estructura **252** posee un anillo aromático sustituido con grupos electrodonadores que en principio deberían activarlo frente a un ataque de tipo electrofílico (radical  $\alpha$ -carbonilo). El xantato

**252** fue sintetizado a través de una reacción de multicomponentes,<sup>35</sup> donde en primer lugar el aldehído **180** se condensa con la anilina **244** generando la imina **245** la cual es activada por el ácido carboxílico **246** para el ataque nucleofílico del isonitrilo **247** generando el ión nitrilio **248**. El intermediario **248** y el carboxilato **249** se recombinan para dar el intermediario **250** que por una transposición inducida, por ataque de la amina al carbonilo del éster, genera el cloruro **251**. Finalmente este cloruro se hizo reaccionar con la sal de potasio **190** produciendo el xantato **252** en un rendimiento del 80% (Esquema 42).

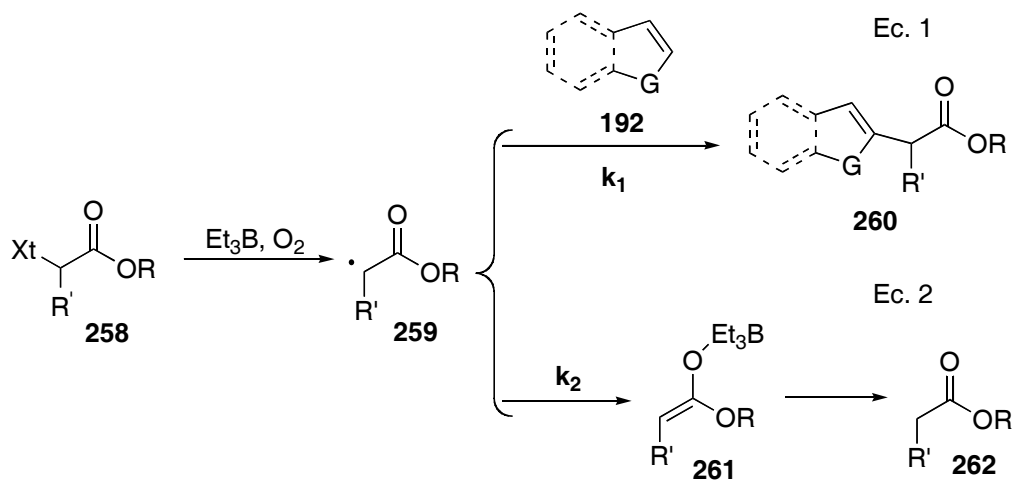
Cuando el xantato **252** se hizo reaccionar en las condiciones estándar de radicales libres, usando trietilborano y FeSO<sub>4</sub>, de nueva cuenta se aisló el producto de reducción **253** con un rendimiento del 38% y no el producto esperado de ciclación sobre el anillo de anisidina. Cuando no se usó la sal de hierro y el tiempo de adición del Et<sub>3</sub>B se disminuyó a 4 h, el rendimiento del producto de reducción fue 65%.

En resumen, en el par de ejemplos donde se intentó la ciclación el radical  $\alpha$ -carbonilo sobre el anillo bencénico, la reacción no procedió y en su lugar ocurrió la reacción de reducción. Esto es un hecho inesperado para **213** (Esquema 37) porque la reacción es intramolecular, pero más aún para **259** porque la reacción además de intramolecular es sobre un anillo aromático activado, por los grupos amida y metoxilo. Esto significa que en estas condiciones de reacción, el radical  $\alpha$ -carbonilo no es lo suficientemente energético para romper la aromaticidad del anillo bencénico, por lo que este radical sobrevive por un periodo mayor en el que transcurre la reacción de reducción. Para explicar los productos de reducción se propone el mecanismo informado por Millard-Walton (Esquema 43), el cual propone la formación del enolato **256** a partir del radical **254** y una molécula de trietilborano. Es fácil deducir que la hidrólisis del enolato de boro **256** genera el compuesto **257**.<sup>36</sup>



Esquema 43

Por los resultados obtenidos hasta el momento, podemos decir que el trietilborano se muestra como un reactivo tanto oxidante como reductor, y la trayectoria mecanística está en función de la reactividad del radical  $\alpha$ -carbonilo **259** frente al sistema aromático o frente al trietilborano. Si reacciona con mayor rapidez sobre el sistema aromático **192**, ( $k_1 > k_2$ ), formará el producto de sustitución oxidativa **260**. Empero si el radical  $\alpha$ -carbonilo no reacciona con rapidez sobre el anillo aromático ( $k_2 > k_1$ ), reaccionará con el trietilborano, formando el intermediario **261**, el cual se descompone en el medio de reacción al producto de reducción **262** (Esquema 44). Estas observaciones abren la posibilidad de nuevos estudios con la finalidad de aplicar esta habilidad del trietilborano como reductor de xantatos  $\alpha$ -carbonilo en la síntesis de moléculas orgánicas.



Esquema 44

## Ventajas de la metodología

Una de las ventajas de mayor relevancia de esta tecnología frente a las informadas con anterioridad es que las reacciones proceden a t.a.

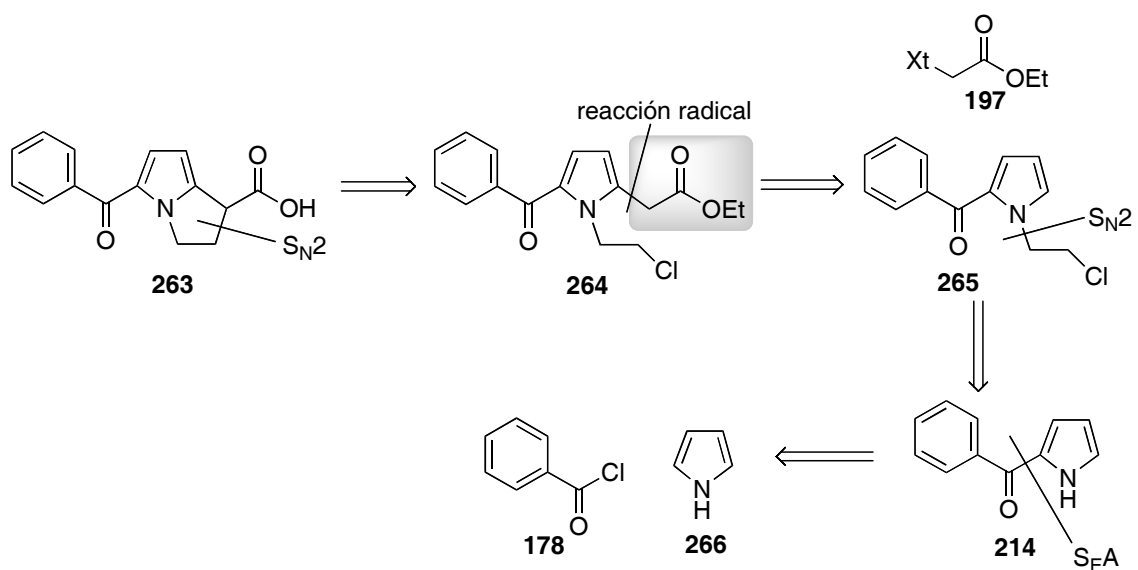
Además, a diferencia de la química iónica, no es necesaria la protección de grupos funcionales tales como aldehídos y cetonas, e incluso no es necesario proteger el nitrógeno del pirrol e indol. De hecho, esta tecnología es tan suave que el grupo triclorometilo sobrevive a la reacción y genera el producto **214** (Experimento 6, tabla 4).



## Aplicación sintética, síntesis del Ketorolac.

Con estos resultados como base, decidimos aplicar esta metodología para sintetizar el Ketorolac **263**, medicamento antiinflamatorio no esterooidal.<sup>37</sup>

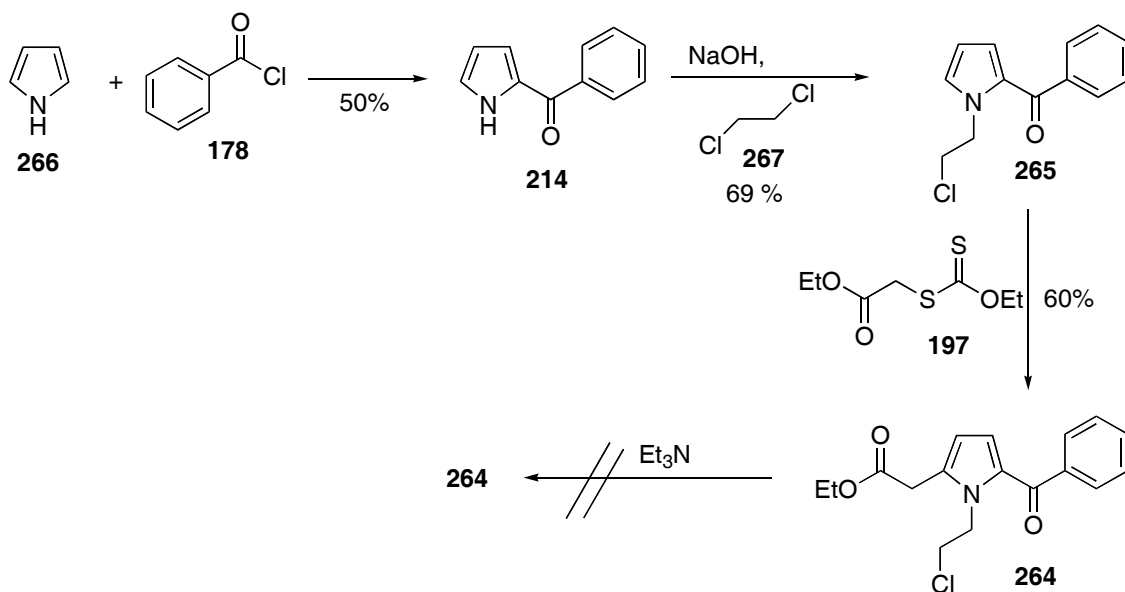
El análisis retrosintético se muestra en el esquema **45**. La primera desconexión genera el precursor acíclico **264**. La segunda desconexión muestra los componentes de la adición del radical  $\alpha$ -carbonilo proveniente del xantato del acetato de etilo **197** sobre el anillo de pirrol **265**. La síntesis del derivado **265** puede ser a través de una reacción de N-alquilación del anillo de pirrol **214** usando dicloroetano. Por último la síntesis de **214** sería a través de una reacción de acilación de Friedel-Crafts sobre el anillo de pirrol.



Esquema 45

La síntesis del Ketorolac fue iniciada con la benzoylación de Friedel-Crafts del pirrol **266** con el cloruro de bencilo **178** obteniéndose el producto **214** con rendimiento del 50%.<sup>38</sup> El pirrol **214** se hizo reaccionar con el 1,2-dicloroetano (**267**) en una disolución de hidróxido de sodio al 15 %, obteniéndose el producto **265** con un 69% de rendimiento. A **265** se le hizo reaccionar bajo condiciones de radicales libres, usando trietilborano y  $\text{FeSO}_4$ , con el xantato **197** obteniéndose el producto **264** en un 60% de rendimiento. El paso final de la síntesis era la reacción de ciclación

sobre la cadena alquílica, para lo cual se trató el derivado **264** con trietilamina, pero la reacción no procedió. También se intentó la reacción de ciclación con DABCO, con NaOH y con DIPEA, pero en ningún caso fue posible obtener el producto de ciclación (Esquema 46).



Esquema 46

No obstante de que no fue posible obtener la molécula de Ketorolac por la trayectoria propuesta, si fue posible mostrar el potencial sintético de la reacción de sustitución oxidativa de radicales  $\alpha$ -carbonilo sobre sistemas aromáticos. Como se conoce un número importante de compuestos de origen natural, con propiedades farmacológicas interesantes que poseen la conectividad anillo heteroaromático unido a un grupo  $\alpha$ -carbonilo, y en principio podrían ser preparados mediante dicha reacción.

## **Conclusiones**

La adición de radicales  $\alpha$ -carbonilo sobre sistemas aromáticos usando trietilborano como iniciador es eficiente.

Dado que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en un medio neutro, se considera que las condiciones son suaves y simples ejecutar.

La velocidad de adición del trietilborano a la mezcla de reacción es determinante para obtener buenos rendimientos; a menor velocidad mayor rendimiento de reacción.

La eficiencia de esta tecnología depende del anillo aromático, ya que es quien determina los patrones de reactividad. Así, si un radical no es lo suficientemente energético para romper la barrera de la aromaticidad, no será capaz de adicionarse al sistema aromático.

Los efectos polares parecen no gobernar los patrones de reactividad.

Con esta metodología no es necesario proteger grupos funcionales tales como aldehídos, cetonas, ésteres e incluso el nitrógeno de los derivados de indol y pirrol.

Las condiciones de reacción de esta tecnología nos permiten pensar en la posibilidad de llevar a cabo sustituciones oxidativas enantio y diatereoselectivas sobre sistemas aromáticos derivados del indol y pirrol.

Con la finalidad de obtener experiencia en el manejo experimental de las reacciones enantioselectivas vía radicales libres, se realizó una estancia de investigación con el **Prof. Mukund P. Sibi**, experto en esta área. En el siguiente capítulo se describe un resumen corto del trabajo realizado en el laboratorio del Profesor Sibi, en la Universidad Estatal de Dakota del Norte (North Dakota State University).

## Síntesis asimétrica

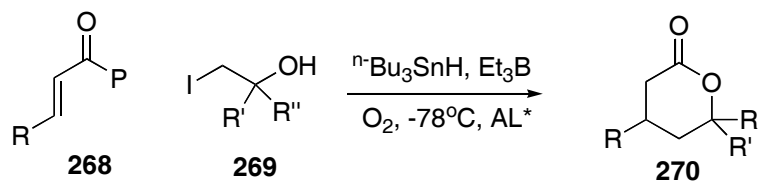
### Síntesis estereoselectiva de $\gamma$ -lactonas.

La adición enantioselectiva de radicales alquilo, que contengan alcoholes o aminas libres, sobre sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados no ha sido estudiada hasta el momento, debido a que estos grupos funcionales libres son capaces de fragmentar la superestructura ácido de Lewis-ligante-sustrato (AL-L-S).

Por otro lado, desarrollar una metodología que permita acceder a la formación de enlaces C-C de manera enantio y diastereoselectiva, en presencia de grupos funcionales reactivos libres (por ejemplo aminas y alcoholes) es trascendental en síntesis orgánica, ya que evitaría el a veces dificultoso juego de protección y desprotección de grupos funcionales, a parte de las implicaciones prácticas que se derivan del no usar grupos protectores.

El uso de estructuras aquirales para anclar ácidos de Lewis quirales ha sido estudiado ampliamente por el grupo de Sibi y col.<sup>11</sup> La característica principal de este tipo de tecnología es que la plantilla aquiral tiene la función tanto de anclar al ácido de Lewis quiral, complejo ácido de Lewis y ligante quiral, como de activar el ataque del radical nucleofílico sobre el enlace doble disminuyendo la energía del LUMO.<sup>11, 23d.</sup>

El objetivo de esta investigación fue adicionar yodoalcoholes **269** sin proteger a sistemas carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados **268**, para obtener lactonas de distintos tamaños (**270**) en una sola etapa sintética, de manera enantio y diastereoselectiva.



AL\* = ácido de Lewis quiral

### Esquema 47

Después de un sondeo cuidadoso de distintos ácidos de Lewis, de diversas plantillas aquirales derivadas del hidrocinaldehído y de distintos auxiliares quirales, se encontró que el ácido de Lewis quiral, formado por el  $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$ -Súper BOX (**271**, Figura 3), produce un excelente exceso enantiomérico y un buen rendimiento químico cuando es coordinado con el 3,5-dimetilpirazol **273**. Desafortunadamente, este resultado se obtuvo únicamente cuando se usaron cantidades estequiométricas del ácido de Lewis quiral. También se encontró que el ácido quiral formado por  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ -DB-FOX (**272**, Figura 3) produce excelentes excesos enantioméricos cuando es coordinado a la plantilla del 3,5-dimetilpirazol **273**, aunque en bajos rendimientos de reacción, aún y cuando se usa en cantidades estequiométricas (Tabla 5, exp. 3). La reacción general con la plantilla del 3,5-dimetilpirazol **273** es mostrada en el esquema 48.

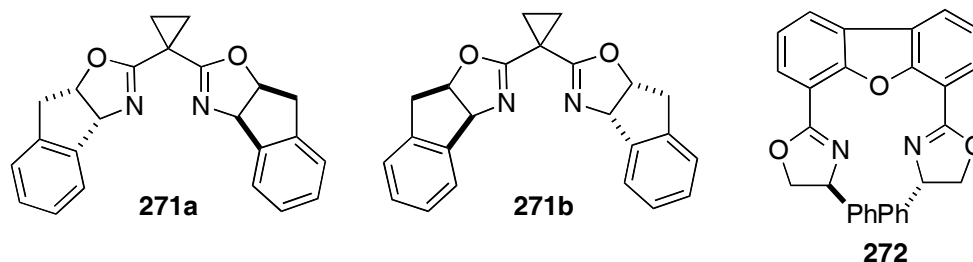
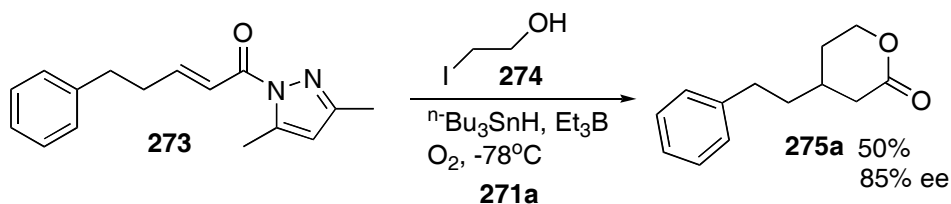


Figura 3.



Esquema 48. 1 equiv de ácido de Lewis  $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$  y 1 equiv. De ligante quiral **271a**.

El mecanismo que opera en este tipo de reacciones es mostrado en el esquema 49. En el primer paso el ligante **271a** se coordina con la sal de magnesio **276** generando el complejo **277**, el cual a su vez se coordina con la estructura del pirazol **273** generando el complejo **278**. Por otro lado, el trietilborano reacciona con el oxígeno generando el radical etilo, el cual reacciona con el TBTH dando el radical estanilo **31**. Este radical estanilo reacciona con el yodoalcohol **274** generando el radical **280**, el cual se adiciona al carbono  $\beta$  del compuesto carbonílico **278** y forma el radical intermediario  $\alpha$ -carbonilo **281**. Este radical **281** sustrae un hidrógeno del TBTH, generando el radical estanilo **31** y el producto de reducción **282**. En el complejo **282** existe un grupo hidroxilo sin protección que reacciona con el carbonilo para generar la lactona **275** más el 3,5-dimetilpirazol **283** y el ácido de Lewis quirral **277**. En este caso, el hidroxilo reacciona rápidamente con el carbonilo que contiene la plantilla coordinada al ácido de Lewis quirral porque se encuentra dentro de la misma molécula.

Es probable que el ácido de Lewis quirral no sea liberado completamente, sino que una vez desprendido de la plantilla, se coordine con rapidez al yodoalcohol **274** o al 3,5-dimetilpirazol, de manera que quede imposibilitado para participar una vez más en el ciclo de reacción. Por tanto, es necesario un equivalente del ácido quirral para obtener buenos excesos enantioméricos.

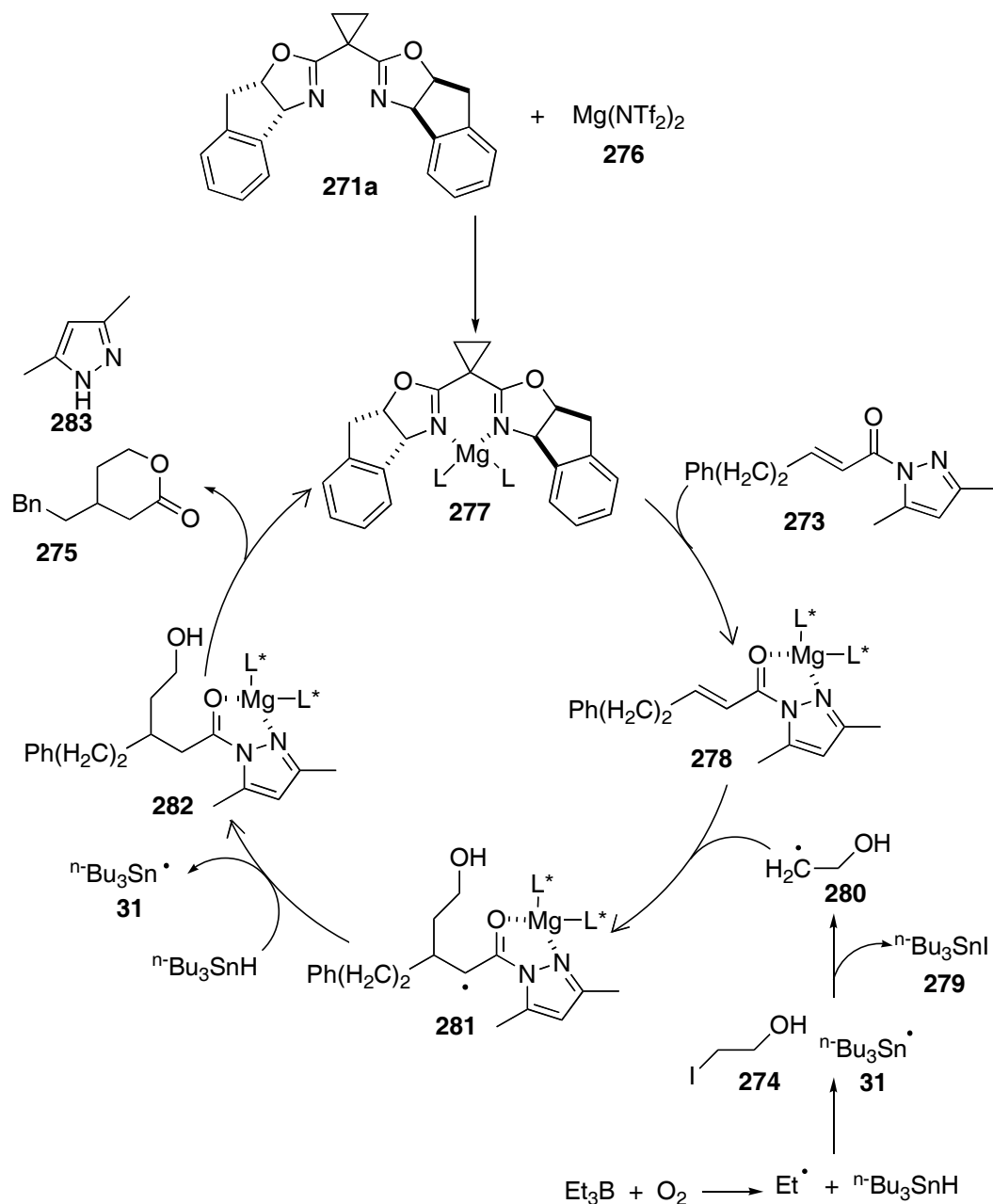
Para la elección de las plantillas del pirazol se consideró que:

**Primero:** Algunos de los posibles productos de reacción, es decir las lactonas, son relativamente volátiles y por lo tanto de difícil aislamiento, por lo que era conveniente elegir plantillas que produjeran lactonas con punto de ebullición relativamente alto.

**Segundo:** Tanto las plantillas como los productos de reacción deberían de ser fácilmente detectables por CCF.

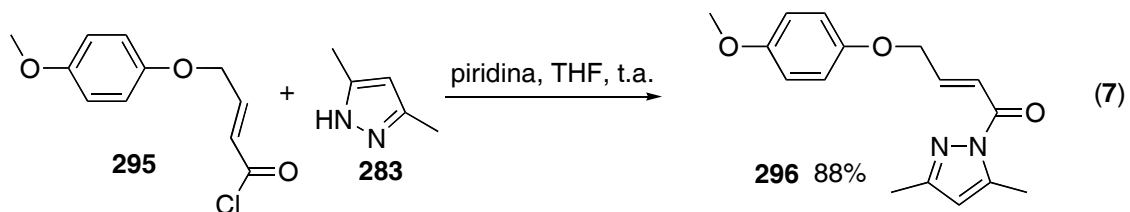
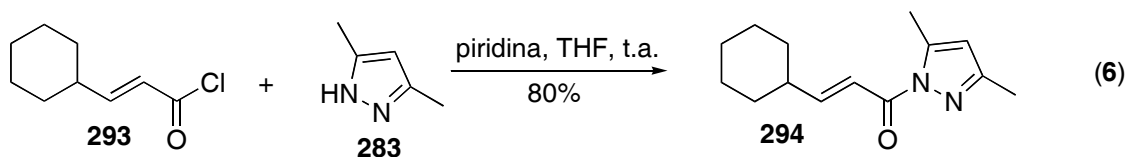
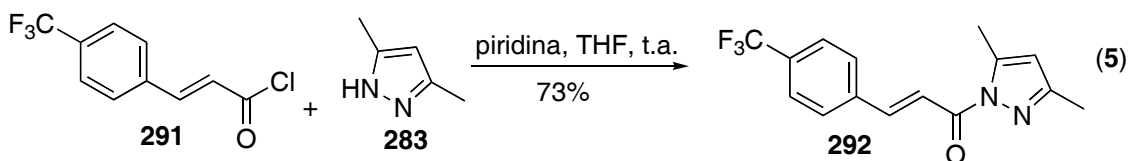
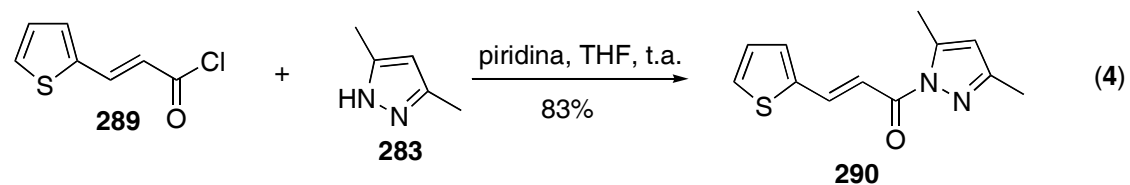
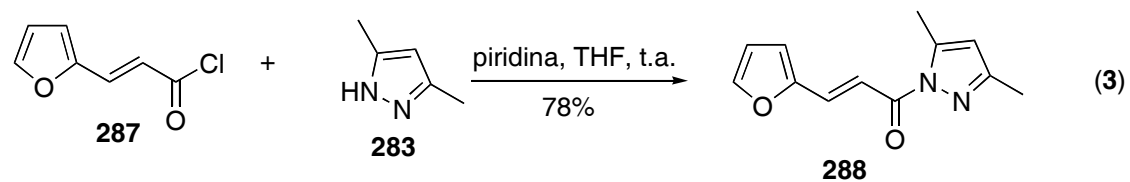
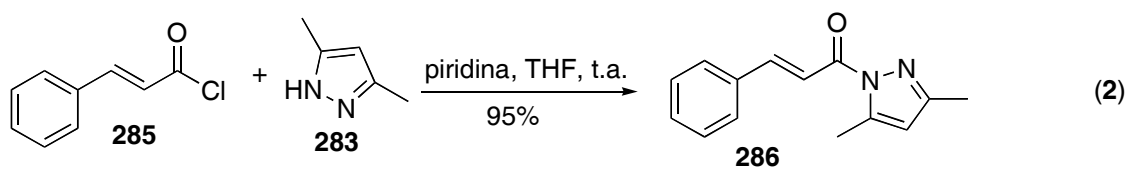
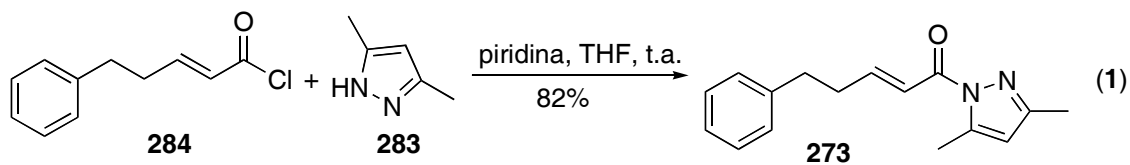
**Tercero:** Los centros aceptores de radicales, posición  $\beta$  con respecto al carbonilo, deberían de poseer características reactivas distintas para observar el comportamiento reactivo de la especie radical.

Con la elección de la plantilla derivada del 3,5-dimetilpirazol y los ácidos de Lewis quirales adecuados, se procedió entonces a sintetizar diferentes plantillas para evaluar el alcance de esta metodología. La lista de plantillas sintetizadas se muestra en el esquema 50. Para su síntesis se hicieron reaccionar los respectivos cloruros de ácido con el 3,5-dimetilpirazol en THF, usando piridina como mediador. La mayoría de estas reacciones ocurren con rendimientos altos.<sup>39</sup>



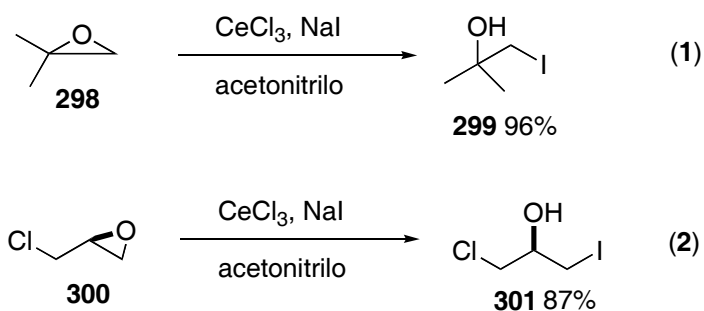
Esquema 49





Esquema 50

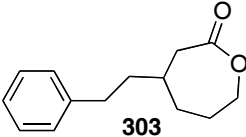
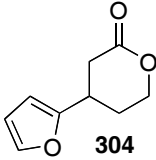
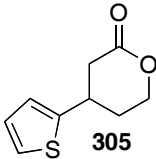
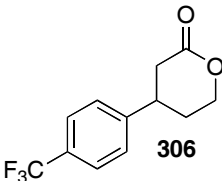
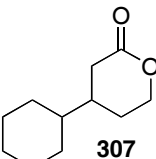
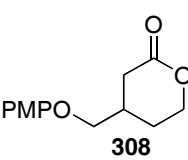
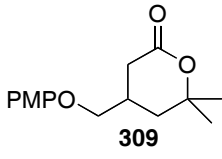
Con el objeto de evaluar diferentes yodoalcoholes en la reacción, se usaron los comercialmente disponibles como el yodoetanol (**274**) y el 3-yodopropanol (**297**), además se sintetizaron el 2-yodo-2-metil-1-propanol (**299**) y el 3-cloro-1-yodo-2-(*R*)-propanol (**301**) (Esquema **51**). La forma de sintetizar este tipo de yodoalcoholes fue a través de una reacción de sustitución nucleofílica del ion yoduro sobre el carbono menos sustituido de un epóxido, el cual es activado para dicho ataque con cerio(III), que opera como ácido de Lewis.<sup>40</sup>

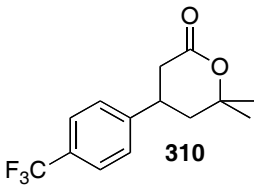
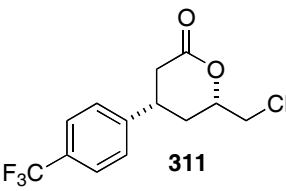
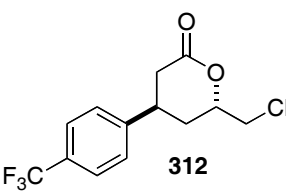
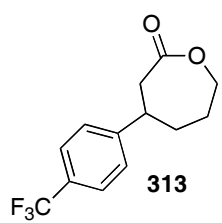


Teniendo a la mano las condiciones óptimas de reacción (1 equiv. de ácido de Lewis y 1 equiv. de ligante quiral), las plantillas de pirazol sintetizadas y los yodoalcoholes de disposición comercial o sintetizados se procedió a evaluar el alcance de la tecnología en la preparación de lactonas. Los resultados de estos experimentos se presentan en la tabla **5**.

**Tabla 5.** Síntesis enantioselectiva de lactonas de seis y siete miembros vía radicales libres.

EXP.	PLANTILLA DE PIRAZOL	YODOALCOHOL	PRODUCTO	LIGANTE	REND. (%)	ee (%)
1	<b>286</b>	<b>274</b>		<b>271a</b>	48	85
2	<b>286</b>	<b>274</b>		<b>271b</b>	48	85
3	<b>273</b>	<b>274</b>		<b>272</b>	38	88

EXP.	PLANTILLA DE PIRAZOL	YODOALCOHOL	PRODUCTO	LIGANTE	REND. (%)	ee (%)
4	273	297	 303	271a	68	92
5	288	274	 304	271a	40	79
6	290	274	 305	271a	52	80
7	292	274	 306	271a	81	80
8	294	274	 307	271a	68	81
9	296	274	 308	271a	85	48
10	296	299	 309	271a	71	40

EXP.	PLANTILLA DE PIRAZOL	YODOALCOHOL	PRODUCTO	LIGANTE	REND. (%)	Ee (%)
11	292	299	 310	271a	53	28
12	292	301	 311	271a	65	dr 9:1
13	292	301	 312	271b	64	1:2
14	292	297	 313	251a	64	86: 14

*CONDICIONES DE REACCION:* 1 equiv. ligante, 1 equiv. ácido de Lewis, 3 equiv. n-Bu<sub>3</sub>SnH, 2 equiv. Et<sub>3</sub>B, 5 equiv. yodoalcohol.

## Conclusiones.

De la tabla 5 se desprenden algunas conclusiones:

**Primero:** las lactonas de siete miembros se obtuvieron con mayor enantioselectividad que las lactonas de seis miembros posiblemente porque el alcohol se coordina con la superestructura quiral y la longitud de la cadena de tres carbonos coloca al centro radical, derivado del yodoalcohol, justo frente al centro reactivo  $\beta$  del compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

**Segundo:** a mayor número de sustituyentes del alcohol menor enantioselectividad.

**Tercero:** los enlaces dobles más electrofílicos resultaron ser los más reactivos en reacciones de adición de radicales nucleofílicos, tal es el caso del trifluoroderivado **292** (Exp. **11**, **12**, **13** y **14**)

**Cuarto:** al cambiar la configuración del ligante **271a** por **271b**, la configuración del producto cambia. La forma de observar este cambio es por medio de la rotación óptica (Ver sección experimental, tabla 5, experimentos **1**, **2**, **4**).

**Quinto:** la prueba de diastereoselectividad muestra que existe el fenómeno match-mismatch en este tipo de complejos. En los experimentos **12** y **13** se ve cómo al cambiar la configuración del ligante disminuyen las proporciones de los diastereómeros. Para el caso de **12**, se observa que la proporción es 9:1, y 80% de ee, mientras que en **13** se obtiene una proporción de 1:2, con configuración inversa, y 33% de ee.

**Sexto:** el anillo que forma la plantilla derivada de pirazol con el ácido de Lewis es de cinco miembros y la rigidez de este anillo es lo que quizás produzca una buena inducción. Un prototipo del posible complejo intermediario formado es mostrado en la Figura 4.

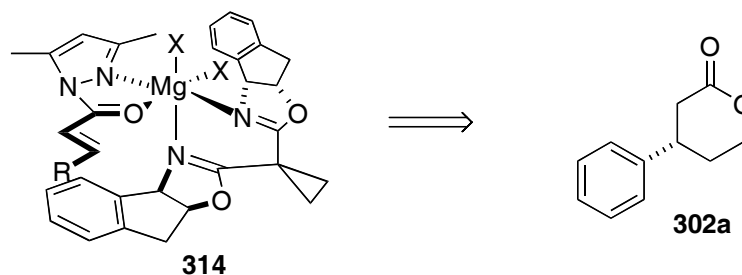


Figura 4

**Séptimo:** para el caso del  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ , el isómero obtenido es el mismo que el obtenido cuando se usa **279b**. El modelo propuesto se muestra en la figura 5.

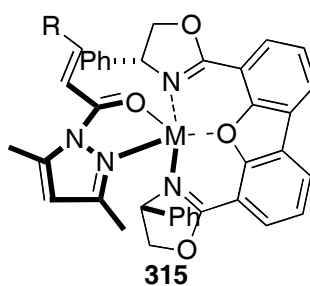


Figura 5

No existen pruebas experimentales de que el yodoalcohol se encuentre dentro de la superestructura. Estudios posteriores serán realizados para aclarar esta y algunas otras preguntas.

## SECCION EXPERIMENTAL

El avance de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>) y revelado con radiación ultravioleta proveniente de una lámpara UV Mineral Light.

La purificación por cromatografía en columna fue realizada sobre gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm., malla 230–400 ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón de 200 MHz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini FT 200A (200 MHz) usando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o acetona deuterada (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna. También se determinaron espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C usando un equipo Bruker AC 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C), usando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o acetona deuterada (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna. De igual manera fueron usados los equipos Varian Unity/Inova-500 NB (500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 MHz para <sup>13</sup>C) y Varian Unity/Inova-400 NB (400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C) usando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

q =señal cuádruple

m = señal múltiple

dd = señal doble de doble

ddd = señal doble de doble de doble

br s = señal simple ancha

td= señal triple dobleteada

Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, usando la técnica de disolución en CHCl<sub>3</sub> en celdas de NaCl.

Los análisis de HPLC fueron realizados en el equipo Waters 515 HPLC con detector de absorbancia conectado a una PC con estación Millenium.

El análisis GC fue realizado en el cromatógrafo de gas Hewlett Packard 5890 Series II que usa helio como acarreador.

La rotación óptica fue obtenida en un instrumento JASCO-DIP-370.

Los espectros de masas EM fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y por la técnica FAB<sup>+</sup> en un espectrofotómetro JMS-SX102A para las muestras de alta resolución. También fueron obtenidos del laboratorio de espectrometría de masas de Ohio State University y de North Dakota State University.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Mel-temp y no se encuentran corregidos.

Los disolventes tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno y tolueno fueron destilados bajo atmósfera de argón usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. El diclorometano y el acetonitrilo fueron destilados de hidruro de calcio bajo una atmósfera de argón.

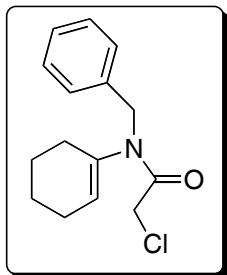
Los ligantes ciclopropilbisoxazolidinona {3aS-[2(3'aR, 8'aS), 3aa, 8aa]}-2,2'-(ciclopropilidene)-bis{3a,8a-dihidro-8H-indeno[1,2d]-oxazol} **Super-BOX** y (R,R)-4,6-dibenzofurandiil-2,2'-bis(4-feniloxazolina) **(R,R)-DB-FOX/Ph** estaban disponibles en el laboratorio.

Todos los reactivos químicos fueron obtenidos de Aldrich y la mayoría fueron utilizados sin purificación adicional.



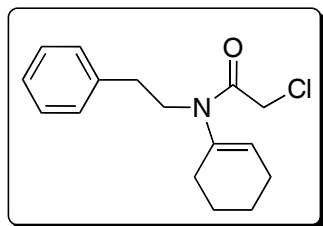
## Descripción experimental

### **N-Bencil-N-(ciclohex-1-enil)cloroacetamida (131a).**



En un matraz redondo de 50 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se disolvió ciclohexanona (30.5 mmol, 3.0 g, 3.2 mL) y bencilamina (36.7 mmol, 3.9 g, 4 mL) en benceno (30 mL). Esta mezcla se calentó a reflujo por cuatro horas al término de lo cual, la mezcla se enfrió dentro de un baño de hielo y se le adicionó trietilamina (39.7 mmol, 4.0 g, 5.53 mL), seguido de la adición lenta (10 min.) de cloruro de cloroacetilo (39.7 mmol, 4.49 g, 3.17 mL). La mezcla se agitó por una hora a 0 °C, el benceno se eliminó a presión reducida se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose un aceite amarillo pálido en un rendimiento del 85% (25.98 mmol, 6.8 g). La espectroscopia de este compuesto corresponde a la reportada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.30-7.26 (m, 5H), 5.47 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.03 (br s, 4H), 1.70-1.52 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (67.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 165.8, 137.4, 137.1, 129.3, 128.7, 128.3, 127.4, 49.9, 41.7, 27.9, 24.7, 22.6, 21.3.

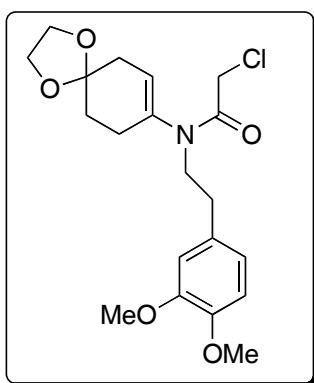
### **N-(β-Fenil)-N-(ciclohex-1-enil)cloroacetamida (131b).**



En un matraz redondo de 50 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se calentó a reflujo por tres horas una mezcla de ciclohexanona (30.5 mmol, 3.0 g, 3.2 mL) y β-fenilamina (30.5 mmol, 3.69 g, 3.8 mL) en benceno (30 mL). Al término de la reacción la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se le adicionó trietilamina (39.7 mmol, 4.0 g, 5.53 mL), seguido de la adición lenta (10 min.) de cloruro de cloroacetilo (39.7 mmol, 4.49 g, 3.17 mL). La mezcla continuó en agitación por una hora a 0°C, el benceno se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose como un aceite amarillo pálido en un rendimiento del 87% (26.53 mmol, 7.36 g). La espectroscopia de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7.31–7.17 (m, 5H), 5.61–5.58 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.65–3.60 (m, 2H), 2.87 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.9$  Hz, 2H), 2.14–2.04 (m, 4H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.63–1.59 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 21.3, 22.6, 24.7, 27.6, 33.8, 41.7, 47.6, 126.3, 128.4, 128.7, 137.9, 138.0, 165.6.

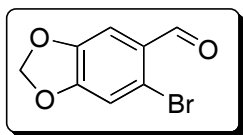
**2-Cloro-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-]-N-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-6-en-7-il)-acetamida (167).**



En un matraz redondo de 50 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se calentó a reflujo el monoacetal de la 1,4-ciclohexanodiona (20.0 mmol, 3.12 g) con  $\beta$ -3,4-dimetoxi fenetilamina (20 mmol, 3.62 g, 3.37 mL) en benceno (25 mL) por cuatro horas. Al término de la reacción la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se le adicionó trietilamina (26 mmol, 2.62 g, 3.45 mL), seguido de adición lenta (10 min.) de cloruro de cloroacetilo (26 mmol, 2.93 g, 2.07 mL). La mezcla continuó en agitación por una hora a 0 °C, el benceno se eliminó a presión

reducida y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt 6:4) obteniéndose un aceite amarillo pálido en un rendimiento del 91% (18.2 mmol, 7.19 g). La espectroscopia de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>22</sup>  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.81–6.72 (m, 3H), 5.48–5.546 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65–3.71 (m, 2H), 2.83 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.8$  Hz, 2H), 2.34–2.25 (m, 4H), 1.85 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 166.0, 149.2, 147.8, 137.8, 131.4, 125.9, 120.9, 120.8, 112.3, 111.5, 106.9, 64.8, 56.17, 56.12, 48.0, 41.9, 35.4, 33.6, 31.2, 29.97. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960.2, 2936.5, 2838.7, 1731.7, 1654.9, 1515.3, 1462.7, 1446.37, 1415.5, 1260.9, 1154.4, 1119.6, 1030.7. MS (EI)  $m/z$  164 (100%  $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ), 395 (5%).

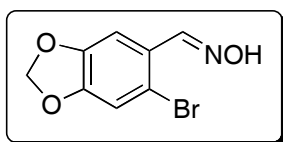
**6-Bromopiperonal (180).**



En un matraz redondo de 250 mL se mezcló el piperonal (10 g, 66.6 mmol), bisulfuro de carbono (12 mL, 15.2 g, 200 mmol) y yodo en cantidad catalítica en ácido acético (125 mL). A esta solución se adicionó bromo molecular (10.2 mL, 32 g, 192 mmol) y se dejó por 2 días a temperatura ambiente. Al término de la reacción el ácido acético fue removido a presión reducida y se le

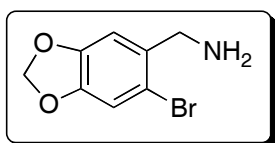
adicionó una solución al 10% de carbonato de sodio (150 mL) seguida de una solución de tiosulfato de sodio al 20% (50 mL). Se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción fue recristalizado de etanol obteniéndose el producto como un sólido blanco en un 63% de rendimiento; p.f. = 128-130 °C (catálogo Aldrich 128-132 °C).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.08 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 190.4, 153.4, 148.2, 128.1, 121.6, 113.3, 108.2, 102.7. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1682, 1475.

### 6-Bromopiperonaldoxima (181).



En un matraz redondo de 50 mL se trató 6-bromopiperonal (5 g, 21.8 mmol) con clorhidrato de hidroxilamina (1.67 g, 24 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (1.83 g, 21.8 mmol) en una solución de etanol a reflujo por 2 h. Al término de la reacción el etanol fue eliminado a presión reducida, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/ $\text{AcOEt}$ , 1:1), obteniéndose un sólido blanco en un 98% de rendimiento; p.f. = 152-153 °C, corresponde al informado con anterioridad.<sup>41</sup>  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.01 (s, 2H). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3579, 2901, 1476.

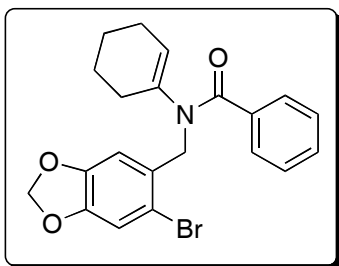
### 6-Bromo-piperonilamine (176).



En un matraz redondo de 100 mL que contiene una solución de la oxima **181** (3 g, 12 mmol) en ácido acético (13 mL) y etanol (21 mL) se adicionaron pequeñas porciones de polvo de zinc (8 g, 122 mmol). La mezcla se agitó por 12 h a t.a., se filtro el remanente de zinc y el ácido acético y el etanol fueron removidos a presión reducida. El crudo de reacción se basificó con una solución al 20% de  $\text{NaOH}$  (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/ $\text{AcOEt}$ , 2:8) obteniéndose la amina como un sólido café-verdoso en un 60% de rendimiento (7.2 mmol, 1.65 g), p.f. = 63-65 °C. La espectroscopía de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>41</sup>  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.02(s, 2H), 3.63(s, 2H), 2.23 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 147.2, 146.7, 136.1, 136.0, 112.0, 109.0, 101.5, 45.5. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2950.

***N*-(6 bromo-benzo[1,3]dioxolane-5-ilmetil)-*N*-ciclohex-1-enil-benzamida (175).**



En un matraz redondo de 50 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se trató la ciclohexanona (5.1 mmol, 0.5 g, 0.52 mL) con la amina **176** (5.1 mmol, 1.71 g, 2.35 mL) en tolueno (25 mL) a la temperatura de reflujo por 6 horas. Al término de la reacción la solución se enfrió a 0 °C y se le adicionó trietilamina (6.1 mmol, 0.62 g, 0.85 mL), seguido de la adición lenta de cloruro de benzoilo (5.1 mmol, 0.72 g, 0.46 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 60 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose en 60% de rendimiento como un aceite café (3.0 mmol, 1.26 g).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.54-7.49 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 170.6, 147.6, 147.5, 138.4, 136.8, 130.4, 130.0, 129.6, 128.4, 127.7, 127.4, 112.36, 109.66, 101.7, 49.7, 28.6, 24.7, 22.5, 21.2. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1942, 1704, 1661, 1551, 1479; HRMS calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NBr}$  = 414.0709, encontrado 414.0705.

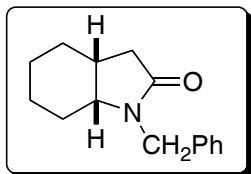
**Procedimiento general para las reacciones de ciclación radical-oxidante.**

El benceno, el tolueno y el clorobenceno fueron desoxigenados en un ultrasonido suministrándoles una corriente de nitrógeno por un periodo de 5 minutos. El DLP fue recrystalizado de hexano usando el método estándar.

En un matraz redondo de dos bocas equipado con un refrigerante y en atmósfera de nitrógeno, se trató la  $\alpha$ -cloro enamida disuelta en benceno (tolueno o clorobenceno) (dilución 0.02 M) a la temperatura de reflujo con una solución de TBTH (1.1 equiv.) y peróxido de dilaurilo (2.0 equiv.) (dilución 0.03 M para el TBTH) en benceno (tolueno o clorobenceno) lentamente (4 hrs.)

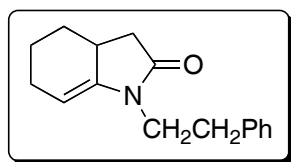
usando una bomba de adición. Al término de la reacción se enfrió y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se enfrió a 0°C y se filtró. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash.

#### **cis-1-Bencil-octahidroindol-2-ona (138a).**



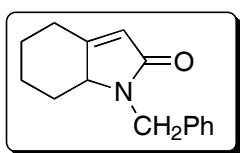
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose como un aceite amarillo pálido. La espectroscopia de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.21–7.33 (m, 5H), 4.93 (d, 1H, *J* = 15 Hz), 3.97 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3.39 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.19–2.47 (m, 3H), 1.56–1.72 (m, 3H), 1.23–1.52 (m, 5H).

#### **1-Bencil-1,3,3a,4,5,6-hexahidroindol-2-ona (142b).**

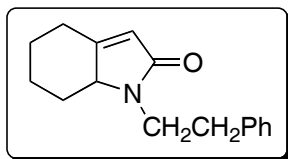


El producto fue purificado en cromatografía Flash, (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose como un aceite amarillo pálido que se isomeriza con facilidad. La espectroscopía de este compuesto corresponde a la reportada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.3–7.1 (m, 5H), 4.85 (m, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 6.9, 9.4, 13.5 Hz, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 6.9, 9.4, 13.5 Hz, 1H), 2.8–2.9 (m, 2H), 2.75–1.5 (m, 8H). MS (EI): M<sup>+</sup> *m/z* 241 (110%).

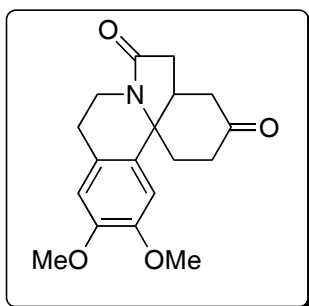
#### **1-Bencil-1,4,5,6,7,7a-hexahidroindol-2-ona (144a).**



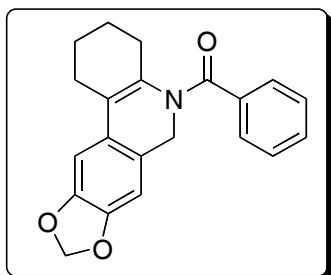
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 5:5), obteniéndose como un aceite amarillo pálido. La espectroscopía de este compuesto corresponde a la reportada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.37–7.21 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.39–1.17 (m, 4H), 1.43–1.19 (m, 2H), 1.11–0.92 (m, 1H).

**1-(β-fenetil)-1,4,5,6,7,7a-hexahidroindol-2-ona (144b)**

El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt 5:5) obteniéndose como un aceite amarillo pálido. La espectroscopía de este compuesto corresponde a la reportada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.20–7.30 (m, 5H), 3.90 (ddd, *J* = 14.0, 8.4, 6.7 Hz, 1H), 3.54–3.27 (m, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 14.0, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.67–2.73 (m, 1H), 1.78–2.34 (m, 4H), 1.40–1.10 (m, 2H), 1.0–0.92 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 171.5, 161.9, 139.1, 128.8, 128.5, 126.4, 62.3, 41.6, 35.3, 33.1, 28.3, 27.4, 23.08. IR (película, cm<sup>-1</sup>) v: 2941, 2861, 1670, 1449, 1411, 1327. EM: M<sup>+</sup> *m/z* 241.

**Eritrina (160).**

Al término de la reacción radical se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (cantidad catalítica) y la mezcla continuó en reflujo por dos horas. El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 2:8), obteniéndose como un aceite amarillo pálido en un 74% de rendimiento (0.185 mmol, 58 mg a partir de 0.25 mmol, 100 mg del cloruro). La espectroscopía de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.41–4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.15–2.93 (m, 4H), 2.77–2.59 (m, 3H), 2.49–2.08 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 210.0, 172.11, 148.4, 148.2, 134.3, 125.4, 111.7, 107.2, 62.4, 56.3, 55.9, 53.4, 43.2, 37.7, 37.4, 35.2, 34.7, 33.5, 27.5. IR (película, cm<sup>-1</sup>) v: 2956, 2939, 2850, 1718, 1680, 1514, 1463, 1424, 1285; EM: M<sup>+</sup> *m/z* 315. HRMS (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N: 315.1471, encontrado: 315.1458.

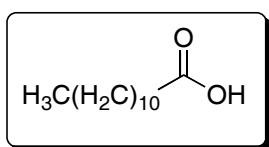
**2-Benzoil-6,7-dioximetilen-3,4-tetrametilen-1,2-dihidroisoquinolina (174).**

El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 4:6), obteniéndose como un sólido amarillo pálido en un rendimiento del 84% (54 mg, 0.16 mmol, a partir de 80 mg, 0.19 mmol del bromuro); p.f. = 75–77 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.03–7.93 (m, 2H), 7.61–7.49 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.96 (dd, *J* = 6.9, 1.5

Hz, 2H), 5.30 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.49–2.38 (m, 2H), 2.1–1.9 (m, 3H), 1.81–1.57 (m, 2H), 1.41–1.15 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 165.8, 150.5, 147.5, 146.4, 131.9, 130.8, 128.3, 127.5, 125.5, 124.2, 124.0, 106.2, 103.1, 101.1, 41.0, 28.9, 25.4, 22.1, 19.0. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 1678, 1486, 1042; EM:  $\text{M}^+$   $m/z$  333; HRMS (IE) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ : 333.1365, encontrado: 333.1362.

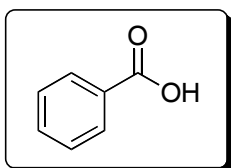
## Subproductos

### Ácido dodecanoico (146).



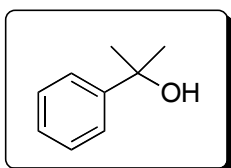
El producto fue obtenido como un sólido blanco, p.f. = 45-46°C. (Cat. Aldrich p.f. = 44-46 °C).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 18H), 0.8 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

### Ácido benzoico (159).



El producto fue obtenido como un sólido blanco p.f. = 123-125°C (Cat. Aldrich p.f. = 121-125 °C).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.9 (br, 1H), 8.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H).

### 2-fenilpropan-2-ol (150).

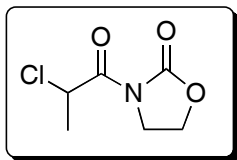


El producto fue obtenido como un sólido blanco p.f. = 29-33°C (Cat. Aldrich p.f. = 28-32 °C).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.43 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.1 (s, 1H), 1.56 (s, 6H).

## Preparación de los sustratos para las reacciones con trietil boro

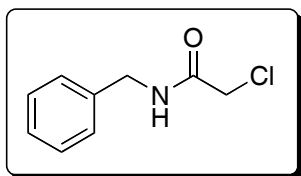
### Materias primas

#### 3-(2-cloropropanoil)oxazolidin-2-ona (210).



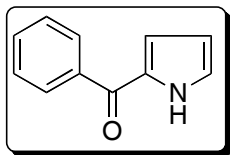
En un matraz redondo de 50 mL sumergido en un baño de hielo, se trató la oxazolidinona **206** (4 g, 15.15 mmol) disuelta en THF (40 mL) con NaH (368 mg, 15.40 mmol), por 10 min. y después por 1 h a t.a. La mezcla se enfrió a 5°C en un baño de hielo, se le adicionó el cloruro de ácido **190** (2.68 mL, 3.50 g, 15.45 mmol) con lentitud (5 min.) y se dejó en agitación por 10 min. Se retiró el baño de hielo y se mantuvo en agitación por 1 h a t.a. Al término de la reacción el THF se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). El disolvente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose como un aceite transparente, en un rendimiento del 94% (14.24 mmol, 2.52 g).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.67 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.08 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 1.70 (d,  $J = 6.7$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 168.7, 153.2, 62.9, 55.3, 42.3, 22.1. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2991, 1778, 1709; EM  $\text{M}^+$   $m/z$  177.

#### N-bencil cloroacetamida (212).

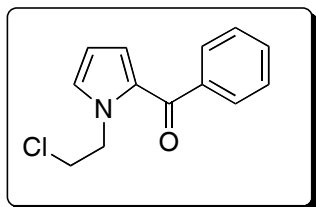


En un matraz redondo de 50 mL sumergido en un baño de hielo se trató una solución agitada de bencilamina (5 mmol, 915 mg) en diclorometano (25 mL) con cloruro de cloroacetilo (5 mmol, 398  $\mu\text{L}$ ) y trietilamina (5.1 mmol, 710  $\mu\text{L}$ ). Después de una hora bajo estas condiciones el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 6:4), obteniéndose como un sólido blanco en un 95% de rendimiento, p.f. = 84-86 °C (Lit. <sup>42</sup> 83-85 °C).



**2-benzoilpirrol (214).**

En un matraz redondo de 250 mL a una solución de pirrol (10 mmol, 0.67 g, 0.69 mL ) y cloruro de aluminio (10 mmol, 1.33 g) en cloruro de metileno (15 mL) se le agregó una solución de cloruro de benzoilo (10 mmol, 1.4 g, 1.15 mL) en cloruro de metileno (15 mL) y se dejó agitando por 30 minutos. Se adicionó hielo y una solución 1M de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) se separaron las fases y la acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 8:2) obteniéndose como un sólido blanco en un rendimiento del 50%; p.f. = 76-78 °C, (Lit.<sup>38</sup> 77-79 °C). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 7.93-7.88 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 3H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H).

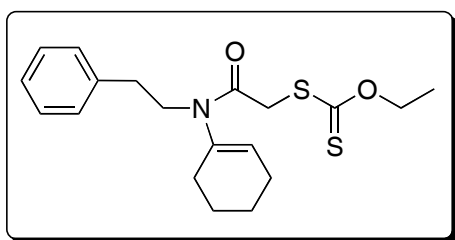
**2-Benzoil-1-(2-cloroetil)pirrol (265).**

En un matraz redondo de 25 mL se colocó benzoilpirrol (337 mg, 1.97 mmol) disuelto en tolueno (4 mL), 1,2-dicloroetano (0.31 mL, 3.94 mmol) y una solución de NaOH al 50% (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 10 horas y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3) obteniéndose como un sólido café pálido, en un 74% de rendimiento (1.45 mmol, 340 mg). La espectroscopía de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>43</sup> <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59-7.41 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H). IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3203, 2928, 1733; MS (EI) *m/z* M<sup>+</sup> 233 (100%), 235 (32%).

### Procedimiento general para la síntesis de xantatos.

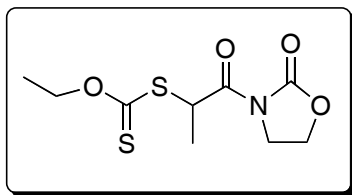
En un matraz redondo de 50 mL se trató el  $\alpha$ -cloro o bromo éster (1 equiv.) con la sal del potasio del ácido *O*-etilxántico (1.1 equiv.) en acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó por una hora a t.a. Al término de la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó en cromatografía flash.

### Ditiocarbonato de *O*-etil-*S*-(ciclohexen-1-il, $\beta$ -fenetilcarbamoil)metilo (**191**).

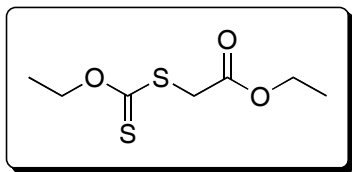


El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 8:2) obteniéndose como un aceite amarillo, en un rendimiento del 97% (1.74 mmol, 630 mg, a partir de 1.8 mmol, 500 mg del cloruro **131b**). La espectroscopía de este compuesto corresponde a la informada con anterioridad.<sup>22</sup>  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.30-7.15 (m, 5H), 5.62 (m, 1H), 4.62 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J_1 = J_2 = 8.2$  Hz, 2H), 2.87 (dd,  $J_1 = J_2 = 8.2$  Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.42(t,  $J = 7.1$ , 3H).

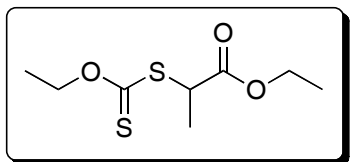
### 3-[2-*S*-(*O*-ethylcarbonodithioate)propionil]oxazolidin-2-ona (**211**).



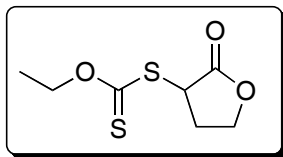
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3) obteniéndose como un sólido amarillo pálido, en un rendimiento del 85% (7.19 mmol, 1.89 g, a partir de 8.45 mmol, 1.50 g del cloruro **210**), p.f. = 45-46 °C.  $^1\text{H}$  RMN(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.63 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.60(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.48(t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.06(t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 1.58 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 212.4, 171.5, 152.9, 70.2, 62.3, 46.5, 42.8, 16.2, 13.6. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1778, 1709, 1392.

**Ditiocarbonato de *O*-etil-S-(etoxicarbonil)metilo (197).**

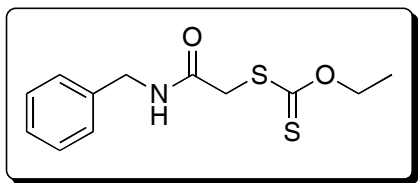
El producto fue obtenido como un líquido amarillo, en un rendimiento del 95% (3.88 mmol, 806 mg, a partir de 4.08 mmol, 500 mg del cloruro **203**).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.63 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.21(q,  $J = 7.2$ , 2H), 3.90 (s, 2H), 1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H). IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2983, 1739, 1227.

**Ditiocarbonato de *O*-etil-S-(etoxicarbonil)-1-etilo (205).**

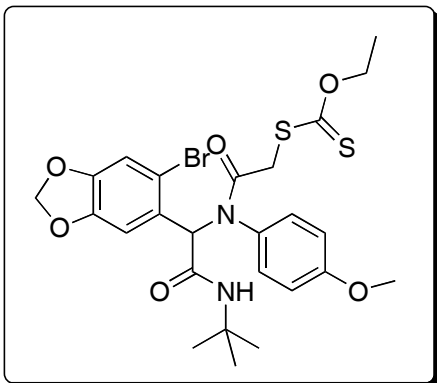
El producto fue obtenido como un aceite amarillo, en un 93% de rendimiento (3.40 mmol, 756 mg. a partir de 3.66 mmol, 500 mg. del cloruro **204**).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.63 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.37 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.57 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**Ditiocarbonato de *O*-etil-S-(tetrahidro-2-oxo-furan-3-ilo) (207).**

El producto fue obtenido como un aceite amarillo, en un 92% de rendimiento (3.80 mmol, 786 mg a partir de 4.14 mmol, 500 mg del cloruro **206**).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H) 2.33-2.54 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 4H), 4.68 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 210.6, 173.1, 70.9, 66.5, 46.0, 29.8, 13.5. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2856, 1637, 1459, 12711, 1113, 1033; MS (EI)  $m/z$  128 (100%), 255 ( $\text{M}^+$ , 75%).

**Ditiocarbonato de *O*-etil-S-(bencilcarbamoil)metilo (213).**

El producto fue obtenido como un sólido café pálido en un 98% de rendimiento (2.67 mmol, 718 mg a partir de 2.72 mmol, 500 mg del cloruro **212**), p.f. = 58-60 °C.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.30-7.20 (m, 5H), 6.68 (br s, 1H), 4.63 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.45 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.39(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 166.9, 137.6, 128.6, 127.6, 127.5, 71.1, 43.8, 39.0, 13.7. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280, 2977, 1645, 1240; EM  $\text{M}^+$   $m/z$  269.

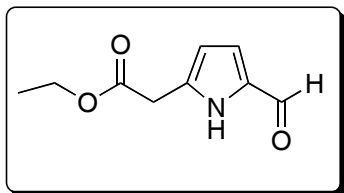
**S-[[[(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-*tert*-butilcarbamoil-metil]-(4-metoxi-fenil)-carbamoil]-metil]*O*-etil-ditiocarbonato (252).**

En un matraz redondo de 50 mL se disolvió el aldehído **180** (1.2 mmol, 275 mg) y la anisidina **244** (1.3 mmol, 162.3 mg) en metanol anhidro (8.5 mL). La mezcla se agitó por una hora bajo atmósfera de nitrógeno a t.a. Se adicionaron el ácido cloroacético (1.3 mmol, 122.8 mg) y el *tert*-butilisonitrilo y se dejó agitando por 20 h a t.a. Al término de este tiempo se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (1.3 mmol, 208 mg), y se continuó agitando por 1 h a t.a., después de lo

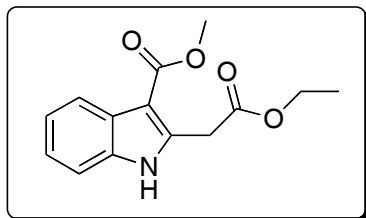
cual el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le adicionó una solución de bicarbonato de sodio al 20% (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción fue recrystalizado de cloruro de metileno y hexano, obteniéndose el producto como un sólido blanco en un 80% de rendimiento (0.96 mmol, 570 mg), p.f. = 178-179 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.69 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (brs, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.87 (dd, *J* = 3.6, 1.5Hz, 2H), 5.63(s, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 213.7, 168.5, 167.2, 159.4, 148.4, 147.2, 131.4, 127.0, 117.3, 114.2, 112.4, 111.2, 101.9, 70.3, 64.6, 55.4, 51.8, 40.1, 28.6, 13.7. IR (cm<sup>-1</sup>): 3424, 2965, 1681, 1665, 1509; EM (IE) *m/z* M<sup>+</sup> 597 (100%).

**Procedimiento general para las reacciones de alquilación usando Et<sub>3</sub>B.**

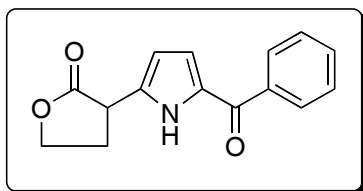
En un matraz redondo de 10 mL se colocaron el heterociclo (3 equiv.), el xantato α-carbonilo (1 equiv) y el FeSO<sub>4</sub> (1 equiv.) en 5 mL de una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/H<sub>2</sub>O (6:3:1) y se agregó durante 14 h una solución 1M de trietilborano en THF (1.5-2.0 equiv.). Al término de la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía flash.

**2-(5-Formil-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (198).**

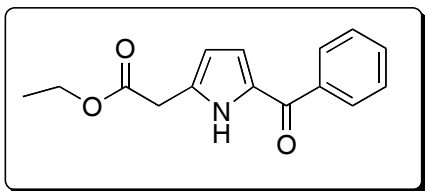
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 8:2) como un sólido café pálido, en un rendimiento del 65%. La espectroscopía de este compuesto corresponde a la reportada anteriormente.<sup>44</sup> p.f. = 77-79 °C (Lit 73-75 °C); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.46 (brs, 1H), 9.41 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 4.20 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.27 (t, 7 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 178.7, 169.5, 133.6, 132.6, 122.1, 111.0, 61.4, 33.3, 14.0.

**2-((Etoxicarbonil)metil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (200).**

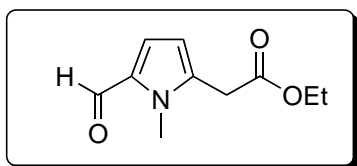
El producto fue purificado por cromatografía flash, (hexano/AcOEt, 4:6), obteniéndose como un aceite incoloro en un rendimiento del 43%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.84 (br s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 171.0, 166.1, 138.8, 134.7, 126.4, 122.8, 121.8, 121.4, 105.0, 61.5, 50.9, 32.3, 14.1; EM (IE) *m/z*: M<sup>+</sup> 261 (90%), 215 (100%).

**2-Benzoil-5-(tetrahidro-2-oxofuran-3-il)pirrol (219).**

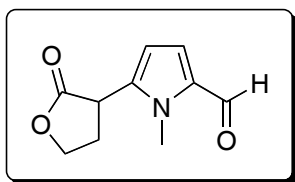
El producto fue purificado por cromatografía flash, (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose como un sólido blanco, en un 62% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 7.87-7.85 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz, 1H), 4.56-4.33 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 11.0, 9.0 MHz, 1H), 2.9-2.55 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 184.3, 176.2, 139.7, 136.5, 132.4, 132.0, 129.5, 129.1, 119.9, 109.8, 67.5, 39.6, 30.4. IR (cm<sup>-1</sup>): 3273, 1767, 1612; EM (EI) *m/z*: M<sup>+</sup> 255 (90%), 77 (100%).

**2-Benzoil-5-(etoxicarbonil)metilpirrol (220).**

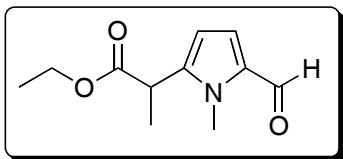
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 6:4), encontrándose como un sólido blanco en un 66% de rendimiento, con punto de fusión de 85 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.41 (br s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 3H), 6.81 (dd,  $J = 3.8, 2.5$  Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 3.8, 2.5$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 184.2, 169.4, 138.6, 131.9, 131.6, 131.2, 128.9, 128.2, 119.8, 110.6, 61.4, 33.6, 14.1. IR. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3286, 2922, 1737, 1606; HRMS,  $\text{FAB}^+$  ( $\text{M}^+$ ,  $m/z$ ) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N} = 258.1130$ , encontrado: 258.1130.

**2-(5-Formil-1-metil-1H-pirrol-il)acetato de etilo (221).**

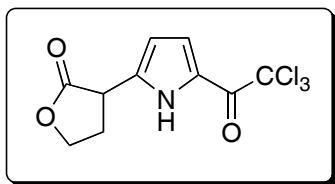
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3) encontrándose como un sólido amarillo pálido, en un 54% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.5 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 179.3, 168.9, 135.9, 132.5, 124.1, 110.9, 61.4, 32.6, 32.5, 14.0. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1727, 1659. HRMS Calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N} = 196.0974$  encontrada 196.0973.

**2-Formil-5-(tetrahydro-2-oxofuran-3-il)-1-metilpirrol (222).**

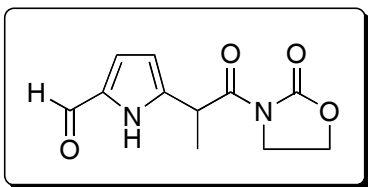
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose como un líquido café en un 60% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.51 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 3.9, 0.4$  Hz, 1H), 4.55-4.37 (m, 2H), 4.27 (dd,  $J = 10.8, 9.0$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 179.83, 175.6, 139.9, 133.7, 124.3, 108.9, 67.5, 38.1, 32.9, 29.6. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1768, 1659. EM (IE)  $m/z$   $\text{M}^+$  193 (100%).

**2-(5-Formil-1metil-pirrol-2-il)propionato de etilo (223).**

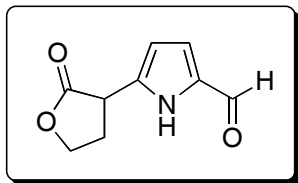
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose como un líquido café en un 49% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.49 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.98 (q,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 13.5$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$ : ppm: 179.8, 172.8, 143.3, 133.2, 124.5, 108.7, 61.6, 37.5, 32.6, 16.7, 14.3. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1734, 1661, 1468; EM (IE)  $m/z$   $\text{M}^+$  209 (100%).

**2-(Tetrahidro-2-oxofuran-3-il)-5-tricloroacetilpirrol (224).**

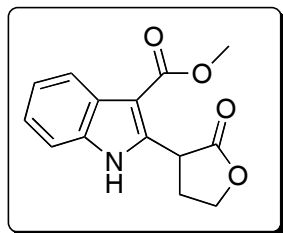
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose como un sólido blanco en un 62% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.4 (br s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 4.54-4.36 (m, 2H), 4.23 (dd,  $J = 11.5, 8.8$  Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 175.8, 172.9, 139.5, 123.3, 120.3, 96.19, 122.4, 110.9, 67.5, 39.7. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 1770, 1668, 1167; EM (IE),  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 295 (5%), ( $\text{M}^+ + 1$ ) 296, 178 (100%).

**3-(2-5-Formil-1H-pirrol-2-il)propanoil oxazolidin-2-ona (225).**

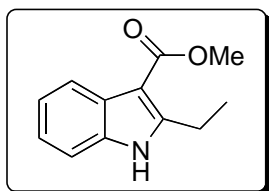
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 5:5), obteniéndose como un líquido incoloro, en un 61% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.75 (brs, 1H), 9.43 (s, 1H), 6.88 (dd,  $J = 3.81, 2.34$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 3.8, 2.34$  Hz, 1H), 5.20 (q,  $J = 7.02$  Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.11-3.96 (m, 2H), 1.51 (d,  $J = 7.02$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 178.9, 173.3, 154.5, 14.6, 133.8, 121.1, 109.6, 63.2, 43.8, 37.5, 17.8; IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 1776, 1698, 1649; EM (EI),  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ): 236 (15%), 149 (100%).

**2-Formil-5-(tetrahydro-2-oxofuran-3-il)pirrol (226).**

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 6:4) obteniéndose como un aceite café pálido en un 57% de rendimiento;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.05 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 6.93 (dd,  $J = 3.81, 2.34$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 3.81, 2.34$  Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.13 (dd,  $J = 11.13, 9.09$  Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 179.1, 176.0, 137.2, 134.3, 121.3, 110.0, 67.4, 39.7, 30.3. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3259, 1767, 1647; EM (EI),  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ): 179 (100%).

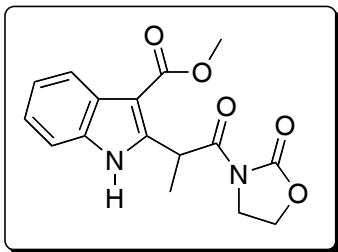
**2-(Tetrahydro-2-oxofuran-3-il)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (227).**

El producto fue purificado por cromatografía flash, (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose como un sólido blanco, en un 54% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.75 (br, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 4.92 (dd,  $J = 12.0, 9.3$  Hz, 1H), 4.58 (td,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 4.45 (ddd,  $J = 11.3, 9.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79-2.61 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 176.0, 166.5, 143.8, 136.6, 127.83, 123.5, 122.3, 122.2, 112.4, 105.6, 67.4, 51.0, 40.3, 30.8. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3452, 2925, 1736, 1624; EM (IE),  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ): 259 (30%), 227 (100%).

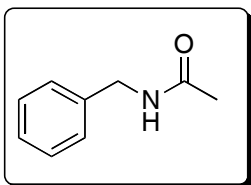
**2-Etil-1H-indol-3-carboxilato de metilo (228).**

El producto fue purificado por cromatografía flash, (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose como un sólido rojo pálido en un rendimiento del 6% de rendimiento. La espectroscopia de este compuesto corresponde a la reportada anteriormente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.80 (br s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 4.47 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

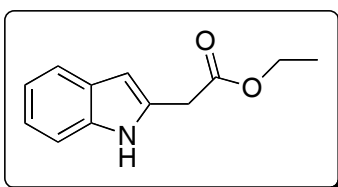


**Metil 2-(2-propanoil 1-(3-oxazolidin-2-ona))-1H-indol-3-carboxilato (229).**

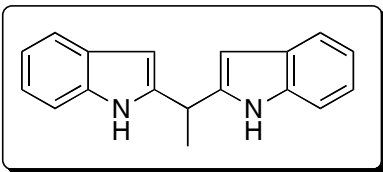
El producto fue purificado como en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 2:8) como un aceite incoloro en un 54% de rendimiento;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.95 (brs 1H) 8.07-8.00 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.13 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.08-4.032 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.64 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 174.3, 166.2, 154.0, 146.0, 136.4, 127.7, 123.0, 122.1, 121.9, 112.5, 104.5, 63.1, 50.8, 43.7, 37.5, 17.2. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 2951, 1779, 1693; EM (IE),  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ): 316 (10%), 71 (100%).

**N-Bencilacetamida (230).**

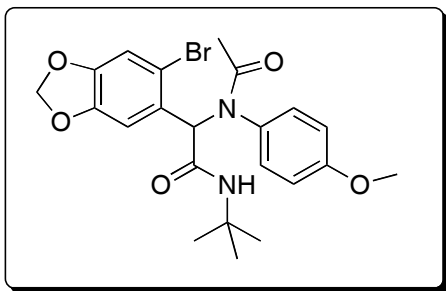
El producto fue obtenido como un sólido blanco, en un 40% de rendimiento, p.f. = 78-79 °C.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.34-7.26 (m, 5H), 6.00 (br, 1H), 4.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 170.0, 138.0, 128.7, 127.8, 127.5, 43.8, 23.1.

**2-(1H-indol-2-il)acetato de etilo (231).**

El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 1:1) encontrándose como un sólido rojizo, en un rendimiento del 30%.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.08 (br s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.10-6.91 (m, 2H), 6.33 (dd,  $J = 2.0, 1.0$  Hz, 1H), 4.14 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.84 (d,  $J = 1$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 170.6, 137.7, 132.6, 129.5, 121.8, 120.5, 119.9, 111.7, 101.9, 61.3, 34.6, 14.4. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 2926, 1728; HRMS calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2 = 204.1025$ , encontrado 204.1017.

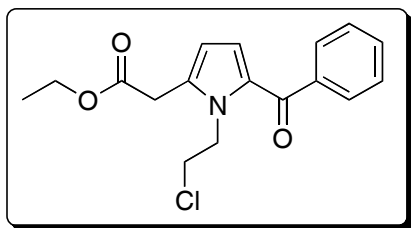
**1,1-Bis(2-indolil)etano (232)**

El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/ AcOEt, 1:1) obteniéndose como un aceite rojo, en un 43% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.90 (br, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.04 (td,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 2H) 6.91 (td,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 2H), 4.68 (q,  $J = 7.2$ , 1H), 1.80 (d,  $J = 7.2$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ),  $\delta$  ppm: 138.0, 127.9, 122.3, 121.8, 121.7, 120.1, 119.0, 112.0, 29.1, 22.4. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 2964; EM (IE)  $m/z$   $\text{M}^+$  260 (70%), 245 100%.

**2-[Acetil-(4-metoxifenil)-amino]-2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxo-5-il)-*N*-tert-butil-acetamida (253).**

En un matraz redondo de 10 mL se colocó la mezcla del xantato  $\alpha$ -carbonilo **252** (0.2 mmol, 119.4 mg ) y  $\text{FeSO}_4$  (1 equiv.) en 6 mL de una mezcla de diclorometano/etanol/agua (7:2:1). A esta mezcla se adicionó una solución de trietilborano (1.5 equivalentes, solución 1M en THF) bajo atmósfera de oxígeno en un periodo de 14 horas. Al término de la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose un sólido blanco en un 38% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN ( 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.18 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.87 (dd,  $J = 5.1, 2.1$ Hz, 2H), 5.58 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3262, 2969, 1683, 1644; EM (IE)  $m/z$   $\text{M}^+$  477.

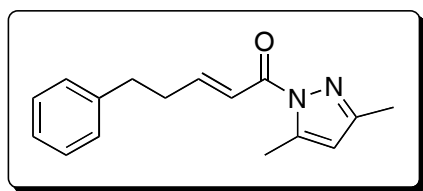
Cuando la reacción se realizó en ausencia de  $\text{FeSO}_4$  y la adición de  $\text{Et}_3\text{B}$  tardó 4 horas, el producto de reacción fue obtenido en un 65% de rendimiento.

**2-Benzoil-1-(2-cloroetil)-5-(etoxicarbonil)metilpirrol (264).**

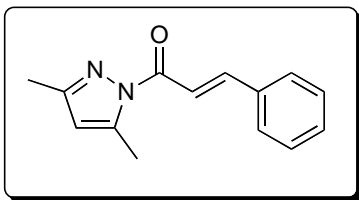
El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3) encontrándose como un aceite incoloro en un rendimiento del 60%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.77-7.74 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 3H), 6.77 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.7 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.93 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 186.0, 169.4, 140.1, 135.6, 131.3, 129.1, 128.0, 124.0, 110.3, 61.5, 47.3, 44.0, 33.1, 29.7, 14.1.

**Procedimiento general para construir plantillas.**

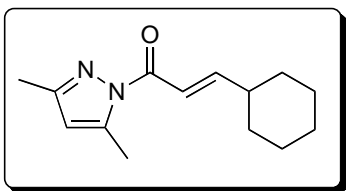
A una solución del correspondiente cloruro de ácido (10 mmol) en cloruro de metileno (1.8 mL/mmol) le fue adicionada lentamente, a  $0^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 3,5-dimetilpirazol (9.57 mmol) y piridina (10 mmol) en cloruro de metileno (18 mL). Después de agitar la reacción a  $0^\circ\text{C}$  por tres horas, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto fue purificado en cromatografía flash (hexano/éter etílico, 19:1).

**1-(5-Fenil-2-pentenoil)-3,5-dimetilpirazol (273).**

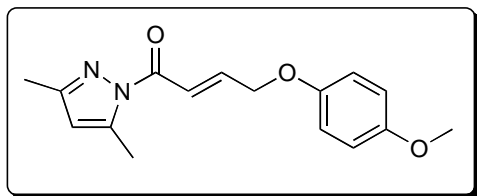
El compuesto fue obtenido como un líquido incoloro en un 61% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.40-7.21 (m, 7H), 6.02 (s, 1H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.69 (td,  $J = 7.5, 6.0$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 165.3, 152.0, 150.4, 144.6, 141.0, 128.7, 128.5, 126.3, 121.8, 111.5, 34.7, 34.6, 14.8, 13.9. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 1704, 1640, 1582, 1347. HRMS calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO} = 277.1317$ , encontrada 277.1313.

**(E)-1-Cinamoil-3,5-dimetilpirazol (286).**

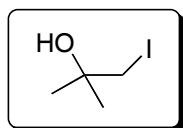
El producto fue obtenido como un sólido incoloro en un 95% de rendimiento, p.f. = 68-70 °C;<sup>45</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.93 (dd, *J* = 26.8, 16.1 Hz, 2H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.41-7.42 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 165.40, 151.86, 146.09, 144.36, 134.71, 130.50, 128.70, 128.61, 117.83, 111.34, 14.6, 3.8.

**(E)-1-(3-Ciclohexil-2-propenoil)-3,5-dimetilpirazol (294).**

El producto fue obtenido como un sólido-incoloro en un rendimiento del 80%, p.f. = 34-36 °C;<sup>46</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.19 (dd, *J* = 1.1, 15.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 6.8, 15.7 Hz, 1H), 5.89-5.90 (m, 1H), 2.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.59-1.78 (m, 5H), 1.08-1.30 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 165.7, 156.5, 151.7, 144.4, 118.9, 111.3, 41.2, 31.9, 26.1, 25.8, 14.7, 13.9.

**(E)-3,5-Dimetil-1-[4-(*p*-metoxifenoxi) butenoil]pirazol (296).**

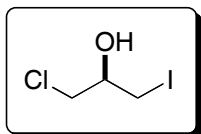
El compuesto fue obtenido como cristales incoloros [recristalizado de hexano/AcOEt] en un rendimiento del 88%, p.f. = 63-65 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.61 (dt, *J* = 1.9, 15.7 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 4.3, 15.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.72 (dd, *J* = 1.9, 4.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 164.8, 154.4, 152.5, 152.2, 144.7, 144.5, 122.0, 116.0, 114.8, 111.7, 68.0, 55.7, 14.7, 13.9.

**Síntesis de los alcoholes.****1-yodo-2-metilpropan-2-ol (299).**

A una mezcla de CeCl<sub>3</sub> · 7H<sub>2</sub>O (22.5 mmol, 8.3 g) y NaI (45 mmol, 6.7 g) en acetonitrilo (200 mL), se le adicionó 1,2-epoxi-2-metilpropano en acetonitrilo (7 mL) y se agitó a t.a. por 20 minutos. Al término de la reacción el disolvente fue removido a presión reducida, se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con éter etílico (2 x 120

mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 3:7). El compuesto fue obtenido como un aceite rojo;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.37 (s, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.47 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 69.1, 28.2, 24.3. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 1380, 1123.

**(R)-1-Cloro-3-yodopropan-2-ol (301).**



A una mezcla de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (32 mmol, 11.9 g) y NaI (64 mmol, 9.5 g) en acetonitrilo (250 ml), se le adicionó (S)-(+)-epichlorohidrina en acetonitrilo (10 mL) y se agitó a t.a. por 20 min. Al término de la reacción el disolvente fue removido a presión reducida, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50mL) y se extrajo con éter etílico (2 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt, 3:7). El compuesto es un líquido rojo obtenido en un 87% de rendimiento;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.8 (t,  $J = 5$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 11, 5$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 11, 5$  Hz, 1H), 2.58 (br, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 70.7, 48.1, 9.3. IR(película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 1424, 1037;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -0.6$  ( $c$  1.0  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>1</sup>

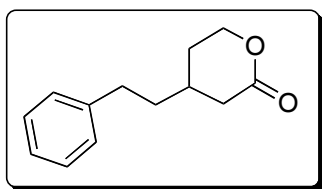
## Procedimiento general para las reacciones enantioselectivas de adición 1,4 vía radicales libres.

Una mezcla del correspondiente ácido de Lewis (0.10 mmol) y el ligante quiral (0.10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) se agitó a t.a. por 45 min, bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó la plantilla de 3,5-dimetilpirazol (0.10 mmol, en 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y se dejó agitando por 45 min. Al término de éste tiempo la mezcla se enfrió a  $-78$  °C y la agitación continuó por 5 min. La reacción se inició adicionando secuencialmente el alcohol (1 mmol),  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (0.5 mmol),  $\text{Et}_3\text{B}$  (solución 1 M en hexano) (0.5 mmol) y oxígeno (adicionado mediante una jeringa). La reacción fue monitoreada por CCF (hexano/AcOEt, 1:1). Al término de la reacción se adicionó gel de sílice (1 g.) y se eliminó el disolvente a presión reducida. La sílice se lavó con hexano (3 x 20 mL) y después con éter etílico. El extracto de éter se concentró a presión reducida y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (hexano-AcOEt).

## Reacción racémica

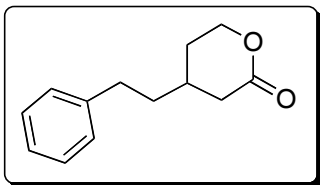
El ácido de Lewis (0.10 mmol) y el plantilla de 3,5-dimetilpirazol (0.10 mmol) fueron disueltos en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (2/1) 3mL; la mezcla permaneció en agitación por 20 min. Al término de este tiempo la mezcla fue enfriada a -78 °C y la agitación se continuo por 5 min. La reacción se inició adicionando secuencialmente 2-yodoetanol (u otro precursor de radicales) (1 mmol), *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.5 mmol), Et<sub>3</sub>B (solución 1M en hexano) (0.5 mmol) y oxígeno (adicionado mediante una jeringa). La reacción fue monitoreada por CCF (hexano/AcOEt, 1:1). Al término de la reacción se adicionó gel de sílice (1 g.) y el disolvente se eliminó al vacío. La sílice fue lavada con hexano (3 x 20 mL). El crudo fue extraído con éter. El extracto de éter fue concentrado sobre gel de sílice y el producto se purificó por cromatografía flash (hexano-AcOEt).

### 4-(β-fenetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (275a).<sup>1</sup>

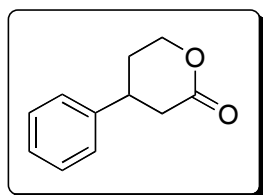


El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 50% de rendimiento; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.41(ddd, *J* = 11.0, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 17.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 8.0, 2H), 2.19 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 171.3, 141.4, 128.7, 128.4, 126.3, 68.6, 38.0, 36.6, 32.8, 31.0, 29.0; I.R.(película, cm<sup>-1</sup>): 2919, 1738, 1254, 1080; ee fue estimado por HPLC quiral (254 nm, 25 °C) columna [chiralcel OD column(0.46 cm x 25 cm) (de Diacel Chemical Ind., Ltd) hexano/isopropanol 90/10, flujo = 0.8 mL/min] T<sub>r</sub> (mayor) = 36 min. T<sub>r</sub> (menor) = 48 min., con 85% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +14.5 (*c* 0.48); HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> = 227.1048, encontrada 227.1029.

<sup>1</sup> proveniente del ligante **271a**

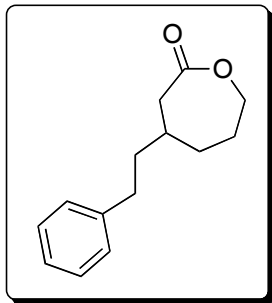
**4-(β-fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (275b).<sup>2</sup>**

El producto fue obtenido como un aceite incoloro en un 38% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5), 4.41(ddd, *J* = 11.0, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 17.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 8.0, 2H), 2.19 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 171.3, 141.4, 128.7, 128.5, 126.4, 68.6, 38.0, 36.6, 32.9, 31.1, 29.1; I.R. (película, cm<sup>-1</sup>): 2919, 1739, 1254, 1080; ee fue estimado por HPLC quiral (254 nm, 25 °C) columna [chiralcel OD column(0.46 cm x 25 cm) (de Diacel Chemical Ind., Ltd) hexano/isopropanol 90/10, flujo = 0.8 mL/min] T<sub>r</sub> (menor) = 36 min. T<sub>r</sub> (mayor) = 48 min., en 88% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -5.2 (*c* = 0.21, CHCl<sub>3</sub>). HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> = 227.1048, encontrado 227.1041.

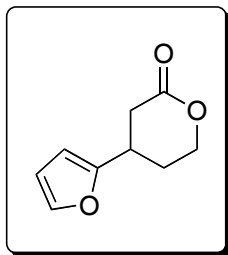
**4-Feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (302).**

El producto fue obtenido como un aceite amarillo pálido, en un rendimiento del 48%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.51(ddd, *J* = 11.0, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 11.5, 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.92 (ddd, 17.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.1-2.0 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 170.8, 142.9, 129.2, 127.4, 126.7, 68.8, 37.7, 37.6, 30.5. IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2921, 1720; ee fue estimado por análisis GC en columna quiral; Column βETA Dex 225 (0.25 cm x 30cm) Temp. = 165 °C, T<sub>r</sub> (menor) = 68 min, T<sub>r</sub> (mayor) = 74 min., como 85% ee [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 3.5 (*c* 0.34, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>2</sup> Proveniente del ligante **271b**

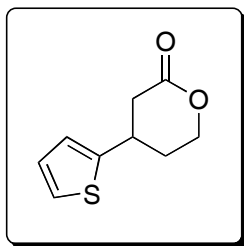
**4-Fenetil-2H-oxepan-2-ona (303).**

El compuesto fue obtenido como un sólido blanco en un 68% de rendimiento; p.f. 69 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.28-7.23 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.25-4.14 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 175.0, 141.8, 128.6, 128.5, 126.2, 69.4, 40.0, 37.7, 35.1, 33.4, 33.2, 27.7. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 1727, 1287; ee fue estimado por HPLC quiral (254 nm, 25 °C) columna [chiralcel OD column (0.46 cm x 25 cm) (de Diacel Chemical Ind., Ltd) hexano/isopropanol 90/10, flujo = 0.5 mL/min]  $T_r$  (mayor) = 30 min.  $T_r$  (menor) = 36 min., en 92% ee;  $[\alpha]_D^{25}$  -13.2 (*c* 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  = 241.1204 encontrada 241.1209.

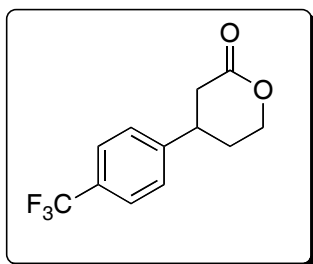
**4-(Furan-2-il)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (304).**

El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en un 40% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.36 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J$  = 3.0, 2.0 Hz, 1H) 6.09 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.42 (dt,  $J$  = 11.0, 4.0, Hz, 1H), 4.40 (ddd,  $J$  = 11.0, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.92 (ddd,  $J$  = 17.5, 6.0, 1.0 Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J$  = 17.5, 8.5 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 159.9, 155.5, 142.2, 110.4, 105.2, 68.1, 34.6, 31.1, 28.0. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 1730, 1403 ; ee fue estimado por análisis GC quiral [Columna  $\beta$ ETA Dex 225 (30m x 0.25 mm ), Temp = 170 °C ]  $T_r$  (menor) = 27 min.,  $T_r$  (mayor) = 28 min., en 79% ee ;  $[\alpha]_D^{25}$  +7.0 (*c* 0.31,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NaO}_3$  = 189.0528, encontrada 189.0528.

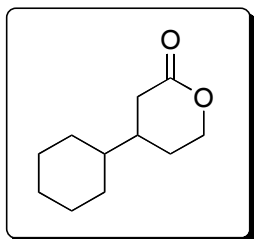


**4-(Tiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (305).**

El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en un 52% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.22 (dd,  $J = 5.0, 1.0$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.50 (ddd,  $J = 11.5, 4.5, 4.0$  Hz, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 14.5, 11.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 17.5, 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 17.5, 10.0$  Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 169.9, 146.5, 127.2, 124.2, 123.5, 68.5, 38.3, 33.2, 31.5. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2919, 1739, 1382, 1266; ee fue estimado por análisis GC quiral [Columna  $\beta\text{ETA}$  Dex 225 (30m x 0.25 mm), Temp = 175 °C ]  $T_r$  (menor) = 59 min and  $T_r$ (mayor) = 64 min, en 80% ee;  $[\alpha]_D^{25} -1.16$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NaO}_2\text{S} = 205.0299$ , encontrada 205.0298.

**4-(4-Trifluorometilfenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (306).**

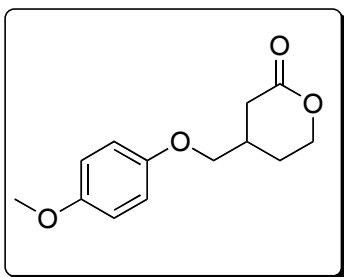
El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en un 81% de rendimiento;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.54 (ddd,  $J = 11.5, 4.5, 3.5$  Hz, 1H), 4.42 (td,  $J = 11.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 17.5, 6.0, 1.5$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 17.0, 11.0$  Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 170.2, 146.9, 129.9 (q,  $J = 31.8$  Hz), 127.2, 126.3 (q,  $J = 3.4$  Hz) 124.2 (q,  $J = 270.2$  Hz), 68.6, 37.6, 37.4, 30.3; IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 1730, 1326, 1117; ee fue estimado por análisis GC quiral [Columna  $\beta\text{ETA}$  Dex 225 (30 m x 0.25 mm), Temp = 200 °C ]  $T_r$ (menor) = 35 min,  $T_r$ (mayor) = 39 min;  $[\alpha]_D^{25} 0.34$ ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**4-Ciclohexil-tetrahidro-2H-piran-2-ona (307).**

El producto fue obtenido como un líquido incoloro en un 68% de rendimiento.<sup>47</sup>  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.39 (ddd,  $J = 11.5, 5.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.21 (td,  $J = 11.5, 4$  Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 17.0, 6.0, 1.5$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 17.0, 10.5$  Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 6H),

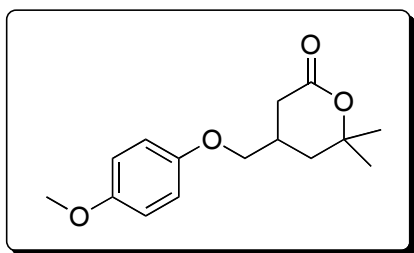
1.60-1.52 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 4H), 1.00-0.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 172.2, 68.9, 42.4, 37.2, 34.3, 29.9, 26.6, 26.5, 26.4; ee fue estimado por análisis GC quiral [Columna  $\beta$ ETA Dex 225 (30 m x 0.25 mm), Temp = 170 °C]  $R_t$  (menor) = 83 min,  $T_r$ (mayor) = 84 min, en 80% ee;  $[\alpha]_D^{25} +6.2$  (c 0.5).

#### 4-((4-Metoxifenoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (308).



El compuesto fue obtenido como un sólido blanco en un 85 % de rendimiento; p.f. = 73-75 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.79-6.82 (s, 6.82), 4.45 (ddd,  $J = 9.5, 5.0, 4.5$  Hz, 1H), 4.31 (ddd,  $J = 13.5, 9.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.7 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 171.2, 154.4, 152.8, 115.6, 114.9, 71.5, 68.1, 55.9, 32.9, 31.6, 25.9. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2910, 1730, 1511, 1229 ; ee fue estimado por HPLC quiral (254 nm, 25 °C) [chiralcel ADH columna (1.0 cm x 25 cm) (de Diacel Chemical Ind., Ltd) hexano/isopropanol 90/10, flujo = 1.0 mL/min]  $T_r$  (menor) = 86 min.  $T_r$  (mayor) = 91 min, en 48% ee;  $[\alpha]_D^{25} -2.8$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NaO}_4 = 259.0946$ , encontrada 259.0925.

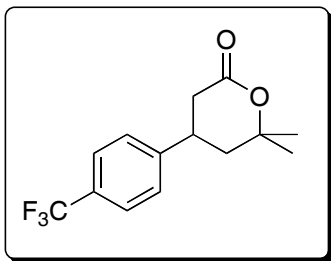
#### 4-((4-Metoxifenoxi)metil)-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-ona (309).



El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en un 71% de rendimiento;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 4H), 3.82 (dd,  $J = 9.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 9.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.74 (ddd,  $J = 17.0, 5.5, 1.5$  Hz, 1H), 2.59-4.48 (m, 1H), 2.29 (dd,  $J = 17.0, 11.5$  Hz, 1H), 1.98 (ddd,  $J = 13.5, 4.0, 2.0$  Hz, 1H), 1.64 (dd,  $J = 13.2, 13.0$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 170.8, 154.4, 152.8, 115.6, 114.9, 81.9, 71.8, 55.9, 37.6, 32.5, 30.8, 29.8, 27.6. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 1717, 1507; ee fue estimado por HPLC quiral (254 nm, 25 °C) [chiralcel ADH preparatory column(1.0 cm x 25 cm) (de Diacel Chemical Ind., Ltd) hexano/isopropanol 90/10, flujo = 1.0 mL/min]  $T_r$  (menor) = 61 min.  $T_r$  (mayor) = 68 min, en 40%

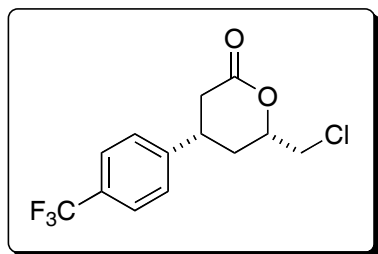
ee.  $[\alpha]_D^{25} +5.0$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); HRMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> = 287.1259, encontrada 287.1253.

#### 4-(4-Trifluorometilfenil)tetrahidro-6,6-dimetil-2H-piran-2-ona (310).

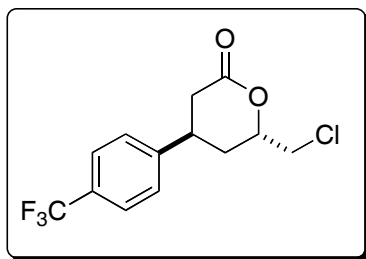


El compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en un 53% de rendimiento; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 18.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 18.0, 12.5 Hz, 1H), 2.05 (dt, *J* = 13.5, 2 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 170.2, 146.7, 129.9 (q, *J* = 33.6 Hz), 127.3, 126.2 (q, *J* = 3.4 Hz), 124.2 (q, *J* = 271.9 Hz), 82.0, 41.8, 37.0, 35.0, 31.0, 27.8. IR (película, cm<sup>-1</sup>) ν: 2981, 1723, 1334, 1279, 1115; ee fue estimado por análisis GC quiral [Columna βETA Dex 225 (30 m x 0.25 mm), Temp = 170 °C] R<sub>t</sub> (menor) = 47min, T<sub>r</sub>(mayor) = 49 min en 28% ee;  $[\alpha]_D^{25} +2.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), HRMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> = 295.0922, encontrada 295.0948.

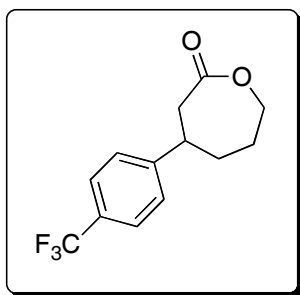
#### 6-(Clorometil)-4-(4-trifluorometilfenil)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (311).



El producto fue encontrado como un aceite incoloro en un 65% de rendimiento; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (ddd, *J* = 14.0, 7.0, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 17.0, 6.0 MHz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17, 7.0 Hz, 1H) 2.34 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 14.0, 6.5, 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 169.8, 146.3, 130 (q, *J* = 31.8 Hz), 127.3, 226.3 (q, *J* = 3.4 Hz), 124.1 (q, *J* = 270 Hz), 76.0, 45.5, 35.6, 34.5, 32.3. IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2964, 1739, 1325, 1117;  $[\alpha]_D^{25} -16.5$  (*c* 1.0); HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub> NaO<sub>2</sub> = 315.0376, encontrada 315.0346.

**6-(clorometil)-4-(4-trifluorometilfenil)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (312).**

El producto fue obtenido como un aceite incoloro en un 64% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.74 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 15.0, 5.5, 2.0$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 18.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.33 (ddd,  $J = 14.0, 5.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.36- 2.31 (m, 1H), 1.98 (dd,  $J = 18.0, 12.5$  Hz, 1H). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1739, 1326, 1117;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.0$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS masa exacta calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NaO}_2 = 315.0376$ , encontrada 315.0397.

**4-(4-Trifluorometilfenil)-2H-oxepan-2-one (313).**

El compuesto fue obtenido como un sólido blanco en un 64% de rendimiento; p.f. = 108-110 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.31 (dd,  $J = 13, 10.5$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 12.0, 12.2$  Hz, 1H), 3.01 (ddd,  $J = 12.0, 12.2, 2.5$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 12.0, 1.0$  Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 174.1, 149.5, 129.5 (q,  $J = 32$  Hz), 126.9, 126 (q,  $J = 3$ Hz), 124 (q,  $J = 272$  Hz), 69.2, 41.3, 40.7, 37.7, 29.1. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 1730, 1326, 1180, 1111, 1025 ; ee fue estimado por HPLC columna quiral (254 nm, 25 °C) [chiralcel OD-H columna(0.46 cm x 25 cm) (de Diacel Chemical Ind., Ltd) hexano/isopropanol 90/10, flujo = 1.0 mL/min]  $T_{\text{r}}$  (mayor) = 17 min.  $T_{\text{r}}$  (menor) = 20 min, en 87% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -41.5$  ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2 = 259.0946$ , encontrada 259.0944.

---

## Bibliografía

1. (a) Smith, M. B.; March J. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley, New York, 5<sup>a</sup> Ed. **2001**, pp 238-273; (b) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*. Pergamon Press, New York, **1986**, pp 5-35; (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237; (d) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*. Academic Press, San Diego, **1992**, pp 4-7; (e) Parson, A. F. *An introduction to free radical chemistry*. Blackwell Science, Cambridge, **2000**, pp 1.
2. (a) Walborsky, H. M., *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1625; (b) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier, Hungary, **2004**, pp 1-36; (c) Kochi, J. K., *Advances in free radical chemistry* vol. 5, Elsevier Science, London, **1975**, pp 189-375.
3. Zard, S. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford, New York, **2003**, pp 1-15; (b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of radical reactions*, VCH, Weinheim, **1996**, pp 1-20; (c) Liu, M. S.; Soloway, S.; Wedegaertner, D. K.; Kampmeier, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3809.
4. (a) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley, Mörlenbach, Vol. 2, **2001**, pp 407-426; (b) Ibid. Vol. 2, **2001**, pp 427-439 y bibliografía citada; (b) Zarechnaya, O. M.; Opeida, L. A.; Dmitruk, A. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1474.
5. (a) Elfassi, Z. B. *General Aspects of the Chemistry of Radicals*, Wiley, Great Britain, **1999**, 409; (b) Zhang, W. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7237; (c) ref. 1b, pp 90-93; (d) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 753.
6. Snider, B. B.; Kieselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945.

7. Hanns, F.; Radon, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340; (c) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 969; (d) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Spellmeyer, D. C.; Rondan, N. G.; Nagase, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2874.
8. (a) Ref. 4a, Vol.1, **2001**, pp 1-10; (b) Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99; (c) Fossey, J.; Sorba, J.; *Free Radicals in Organic Chemistry*. Wiley, Paris, **1995**, p.105.
9. (a) Beckwith, A. L.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J.; Storey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 95; (b) Curran, D.; Yu, H.; Liu, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7343; (c) Engel, P. S.; Wu, W. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1830.
10. (a) Ref. 4a, Vol.1, **2001**, pp 11-27; (b) Olliver, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415; (c) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041.
11. Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263.
12. (a) Ref. 4a, Vol.1, **2001**, pp 28-47; (b) Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Nobuta, O.; Matsubara, H.; Ryu, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1075; (c) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072.
13. (a) Suga, S.; Suzuki, S.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 30; (b) Nagaki, A.; Kawamura, K.; Suga, S.; Ando, T.; Sawamoto, M.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14702; (c) Okajima, M.; Suga, S.; Itami, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6930.
14. (a) Lund, T.; Wayner, D. D.; Jonson, M.; Larsen, A. G.; Daasbjerg, J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12590; (b) Iqbal, J.; Bhatia B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519; (c) Fu, Y.; Liu, L.; Yu, H.; Wang, Y.; Guo, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7227.

- 
15. (a) Zard S. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. Oxford, New York, **2003**, pp 193-244; (b) Ref 4a, Vol. 1, **2001**, pp 250-297; (c) Sinder, B. S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339; (d) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 371.
16. Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 845.
17. Chikaoka, S.; Toyao S.; Ogasawara, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 312.
18. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734; (b) Ref 1a, pp 282-284.
19. Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley, Mörlenbach, Vol.2, **2001**, pp 159-163.
20. Chatgililoglu, C.; Ferri, C.; Guerra, M.; Timokhin, V.; Froudakis, G.; Gimisis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10765.
21. Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5537.
22. Miranda, L. D.; Zard, S. *Organic Letters*, **2002**, 4, 1135
23. (a) Ref 4a, Vol.1, **2001**, pp 381-478; (b) Ref. 11; (c) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of radical reactions*, VCH, Weinheim, **1996**, pp 23-237, (d) Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2562.
24. Zupancic, J. J.; Horn, K. A.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5279.
25. March, J. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley, New York, 4<sup>ta</sup> Ed. **1992**, pp 250-251.

26. (a) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 449; (b) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 419.
27. Barton, D. H. R.; Gunatilaka, A. A. L.; Letcher, R. M.; Lobo, A. M. F. T.; Widdowson, D. *A. J. Chem. Soc. Perkin. I.* **1973**, 874.
28. Le, T. N.; Gang S. G.; Cho, W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2768.
29. (a) Theruvathu, J. A.; Aravindakumar, T. A.; Flyunt, R.; Sonntag, J.; Sonntag C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9007; (b) Goldstein, S.; Meyerstein, D. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 548. (c) Ingold, K. V. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 155; (d) Snider, B.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1790.
30. (a) Ichinose, Y.; Matsunaga, S. I.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3155; (b) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5015.
31. Osornio, Y.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña V.; Miranda, L. D. *Chem. Comm.* **2003**, 2316.
32. Ref. 4a, Vol.1, **2001**, pp 98-108.
33. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science, Cambridge, 4<sup>a</sup> edición, **2000**, pp 233- 272.
34. Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1409.
35. Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899; (b) Ramón, D.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
36. Beraud, V.; Gnanou, Y.; Walton, J. C.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1195.



- 
37. Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838.
38. Cadamuro, S.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R.; Gatti, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1993**, 273.
39. Kashima, C.; Takahashi, K.; Fukuchi, I.; Fukusaka, K. *Heterocycles* **1997**, *44*, 289.
40. Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955.
41. Chapsal, B.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2006**, *7*, 1395.
42. Salehi, P.; Rostamian Motlagh, A. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 671.
43. Artis, D. R.; Cho, I. S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1834-42.
44. Abell, A. D.; Nabbs B. K. *Bioor. Med. Chem.* **2001**, *9*, 621-628.
45. Kashima, C.; Harada, H.; Kita, I.; Fukuchi, I.; Hosomi, A. *Synthesis* **1994**, 61.
46. Itoh, K.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394.
47. Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503.

---

## **Anexo**

### **Publicaciones Realizadas de la Tesis**



# Oxidative radical cyclization on enamide systems using *n*-Bu<sub>3</sub>SnH and dilauroyl peroxide

Miguel A. Guerrero, Raymundo Cruz-Almanza and Luis D. Miranda\*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, México, D.F. 04510, Mexico

Received 28 November 2002; revised 5 May 2003; accepted 12 May 2003

**Abstract**—Efficient 5-*endo* and 6-*endo* oxidative radical cyclizations on enamide systems are described using *n*Bu<sub>3</sub>SnH and dilauroyl peroxide both as initiator and oxidant. Dibenzoyl peroxide and dicumyl peroxide were also tested in the same reaction and the product yields were very similar to those obtained with dilauroyl peroxide. The erythrina ring system was constructed in a two-step sequence featuring this novel process. © 2003 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The 5-*endo-trig* cyclization of carbamoylmethyl radicals of enamides has been extensively explored, most notably by Ishibashi and co-workers.<sup>1–5</sup> This unusual 5-*endo* cyclization, reported as a highly efficient process, has been applied to the synthesis of various natural products and related compounds. Several methods have been devised to effect such cyclizations, most of them being *n*-Bu<sub>3</sub>SnH-mediated reactions, whereby the stabilized radical intermediate **3** is ultimately reduced affording saturated  $\gamma$ -lactams **4** (Scheme 1).<sup>2</sup> In contrast, oxidative termination of the radical sequence has also been accomplished using metallic Ni,<sup>3</sup> Mn(III)-<sup>4</sup> and Cu(II)-based reagents.<sup>5</sup>

Recently, Zard's group<sup>6</sup> reported an unexpected oxidative radical cyclization on the enamide **1a** using xanthates as the radical source and dilauroyl peroxide (DLP) as the initiator. The olefin mixture **7a–8a** formed in good yield from **1a** (Scheme 1) was suggested to arise by either a xanthate transfer/thermal elimination process (Scheme 3, path ii) or by direct oxidation by DLP (Scheme 1, path i). In an apparently similar process, lactams **7b–9b** (Scheme 1) were recently isolated in moderate yields (11–54%) from the radical cyclization of chloroacetamide **1b** using *n*-Bu<sub>3</sub>SnH and a large excess (5 equiv.) of *n*-Bu<sub>3</sub>SnX (X=F, OAc, Cl, or I).<sup>2s</sup> In the absence of a formal oxidant, the products were proposed to be formed by either a single electron transfer mechanism from the  $\alpha$ -amidoyl radical **3** to the starting

$\alpha$ -halo amides or by an halogen transfer/thermal elimination process.<sup>2s,8</sup>

The many synthetic applications of tin based radical chemistry, drew our attention to the possible use of an organic peroxide in a tin-mediated radical cyclization onto enamide systems. Thus, we wondered if using *n*-Bu<sub>3</sub>SnH and a stoichiometric amount of DLP as the initiator, rather than AIBN, oxidized products would be obtained. Additionally, such experiments might yield information to clarify the oxidative role of the DLP in the xanthate mediated reaction (Scheme 1).<sup>6</sup> This publication describes the results of such an investigation (Scheme 3, path ii).

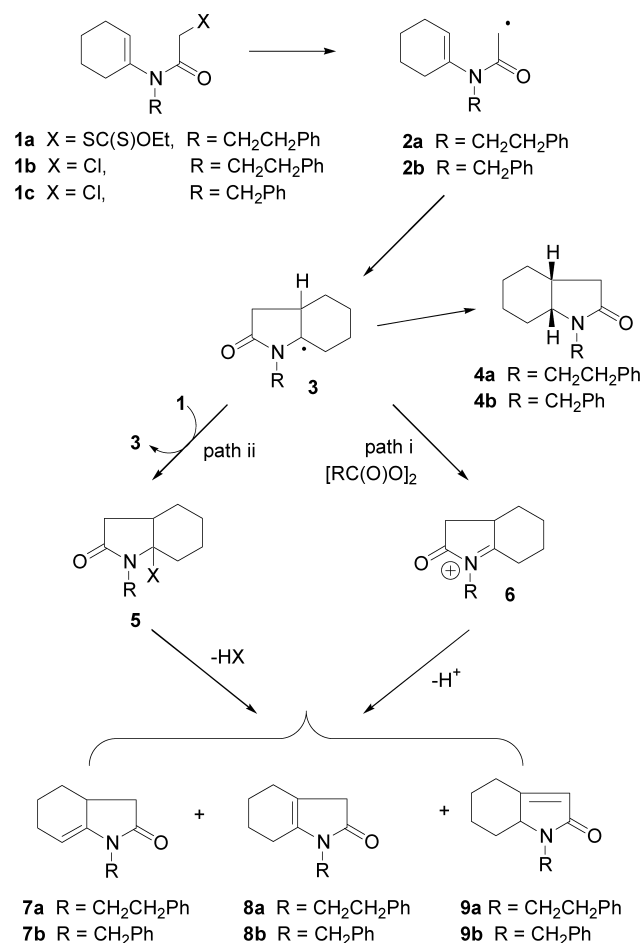
## 2. Results and discussion

Chloroacetamides **1b**<sup>2s</sup> and **1c**<sup>6</sup> were synthesized by the previously reported method. Thus a mixture of *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/DLP in benzene was then added slowly (over a four-hour period) to a solution of chloroacetamide **1b** in refluxing benzene. As expected, a mixture of two isomeric lactams **7a** and **8a** (8:2) was isolated in 92% yield together with traces of isomer **9a** (Table 1, entry 1), similar to that reported before using xanthate chemistry.<sup>6</sup> Longer reaction periods gave increasingly larger amounts of the most stable compound **9a**. This substance was also produced thermally from a mixture of **7a** and **8a**. A similar result was obtained starting with **1c** under the same reaction conditions (Table 1, entry 2).

In the light of the above observations, the effectiveness of dibenzoyl peroxide (DBP)<sup>9</sup> and dicumyl peroxide (DCP)<sup>10</sup> in this process, was also examined (Table 1). The combined product yields were very similar to those obtained with

**Keywords:** dilauroyl peroxide; radical cyclization; oxidation; enamide; erythrina.

\* Corresponding author. Tel.: +52-55-56-22-44-40; fax: +52-55-56-16-22-17; e-mail: mirandald@correo.unam.mx



Scheme 1.

lauroyl peroxide but, the product distribution was rather different in the reaction mediated by dibenzoyl peroxide (Table 1, entry 3,4). The tendency for the latter reaction to give mainly the most stable olefin **9** may be explicable by a faster conversion of **7** and **8** into **9** by the more acidic benzoic acid produced in this reaction. The DCP-mediated reactions (Table 1, entry 5,6) were performed in refluxing chlorobenzene (132°C),<sup>10</sup> and good yields of **7** and **8** were

Table 1. Radical cyclization of  $\alpha$ -halo amides **1b–c**

Entry	Amide	R	Cond.	Peroxide	Yield (%)		
					7+8 <sup>a</sup>	9	4
1	<b>1b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	A	DLP <sup>b</sup>	92	Traces	
2	<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	A	DLP <sup>b</sup>	93	Traces	
3	<b>1b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	A	DBP <sup>c</sup>	5	86	
4	<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	A	DBP <sup>c</sup>	6	88	
5	<b>1b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	A	DCP <sup>d</sup>	89	Traces	
6	<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	A	DCP <sup>d</sup>	88	Traces	
7	<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	B	DBP	5	89	
8	<b>1b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	B	DBP	5	87	
9	<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	C	DLP	23	Traces	35

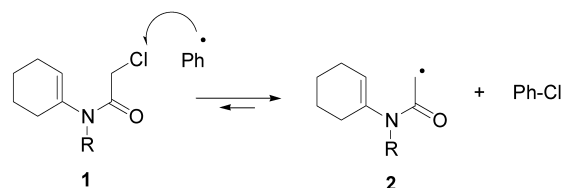
<sup>10</sup> Conditions: A. *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.1 equiv.), organic peroxide (2.0 equiv.). B. Dibenzoyl peroxide (1.5 equiv.), toluene, 95°C, 2 h. C. *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 equiv.), dilauroyl peroxide (0.9 equiv.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, reflux, 2 h.

<sup>a</sup> Ratio (~8:2) based on the <sup>1</sup>H NMR spectrum of an isolated mixture.

<sup>b</sup> In benzene, reflux.

<sup>c</sup> In toluene at 95°C.

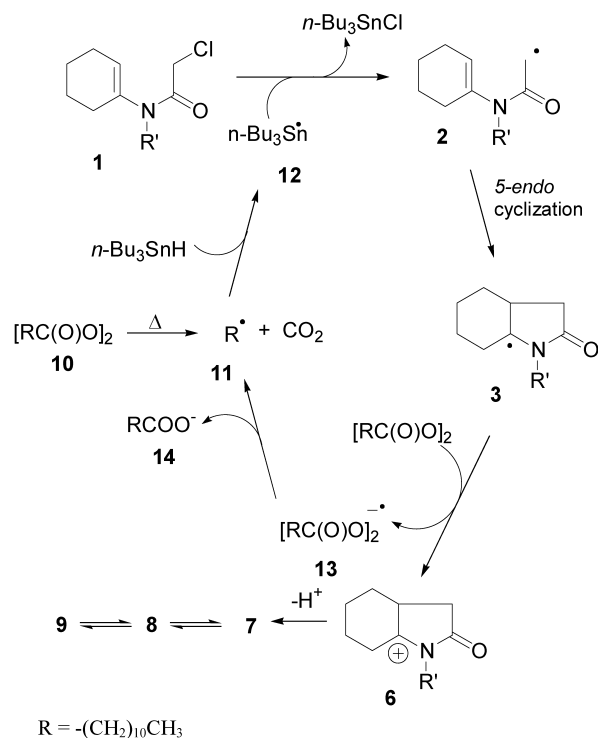
<sup>d</sup> In chlorobenzene, reflux, 4 h.

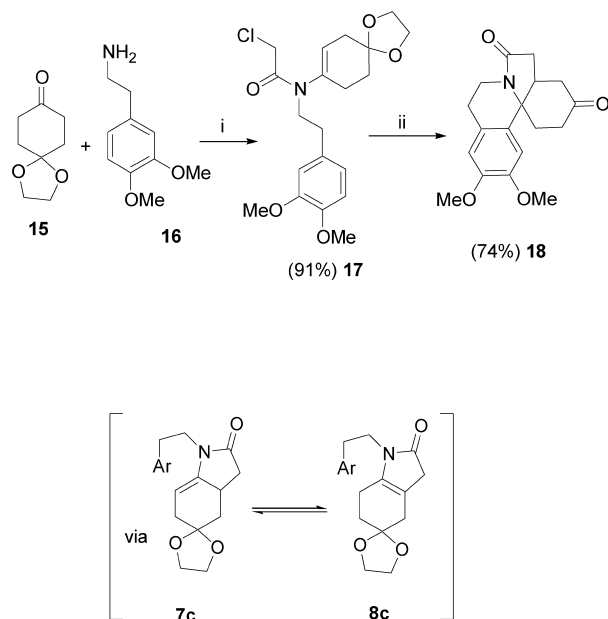


Scheme 2.

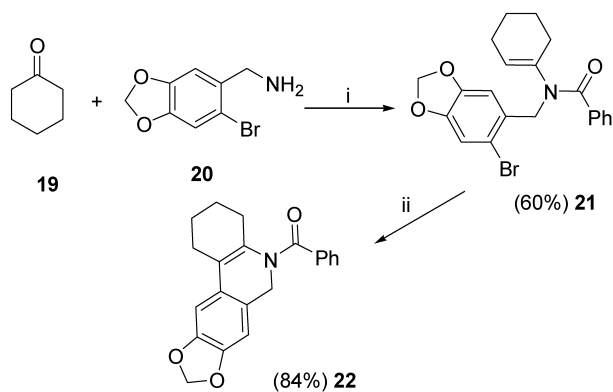
also observed. Generally, the product yields were better than those obtained in reactions performed with *n*-Bu<sub>3</sub>SnX (X=F, OAc, Cl, or I), described before.<sup>2s</sup>

Fast consumption of the starting material was observed using dibenzoyl peroxide. Indeed, acetamide **1b** was entirely consumed before addition of the *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/DLP mixture was completed. This observation led us speculate that the process could be carried out by using dibenzoyl peroxide in absence of the tin reagent. In this case, abstraction of chlorine atom from **1** by the phenyl radical would generate the stabilized radical **2** (Scheme 2), a process which is expected to be very favorable.<sup>11</sup> Thus, upon a portionwise addition of dibenzoyl peroxide to a solution of either chloroacetamides **1b** or **1c** in toluene (at 95°C), lactams **9a** and **9b** respectively were isolated in good yield (Table 1, entry 7, 8). On the other hand, a competition between the oxidant (peroxide) and the relatively high concentration of the reductant (tin reagent), was observed in the process when, an excess of tin hydride (1.5 equiv.) was utilized in the reaction (Table 1, entry 9). Saturated lactam **4b** was afforded in 35% yield, together with 23% yield of the mixture **7b–8b** along with a considerable amount of recovered starting material (35%).

Scheme 3. Proposed mechanism for the oxidative radical cyclization under *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/DLP conditions.



**Scheme 4.** Short synthesis to the erythrina framework alkaloids. *Conditions:* (i) toluene, reflux, then chloroacetylchloride, pyridine  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, (ii)  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (1.1 equiv.), DLP (2.0 equiv.) benzene, reflux, 4 h, then catalytic *p*-toluenesulfonic acid.



**Scheme 5.** *Conditions:* (i) toluene, reflux, then benzoyl chloride, pyridine  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, (ii)  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (1.1 equiv.), DLP (2.0 equiv.) benzene, reflux, 4 h.

A reasonable mechanism for the  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /DLP mediated-reaction is depicted in Scheme 3. The reaction is initiated by the well-known thermal fragmentation/homolytic decarboxylation process of the peroxide **10**, affording two radicals **11** which produce the stannyl radical **12** by reacting with tin hydride (Scheme 3). The results described herein support a mechanism in which the organic peroxide functions as the oxidant generating the iminium ion **6** by a single electron transfer from radical **3** (Scheme 3). The generation of **6** by a chlorine atom transfer mechanism is expected to be difficult given that the cyclization of chloroacetamide **1c** under  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN conditions gave mainly the reduced product **4b** (Scheme 1).<sup>2a</sup> Peroxyl radical-anion **13** formed in the process would undergo a heterolytic fragmentation to

afford the carboxylate **14** and the carboxyl radical which by loss  $\text{CO}_2$  would produce the intermediate radical **11** to continue the chain (Scheme 3). Consistent with this mechanism, lauric acid, which comes from the protonation of **14**, was isolated in yields ranging between 1 and 1.2 equiv. in DLP-mediated reactions. In addition, benzoic acid and 2-phenyl propan-2-ol were produced in similar yields (120 and 110%) in the dibenzoyl and dicumyl mediated reactions. In the light of the above observations, it is likely that a similar mechanism is involved in the DLP mediated xanthate reactions where oxidized products are obtained (Scheme 1, path i).<sup>6</sup> The ability of the DLP to effect oxidation of stabilized radicals to cations has been recently invoked in radical additions onto aromatic systems.<sup>7</sup>

The above observations opened up the possibility for a very short entry to the pharmacologically important erythrina alkaloids.<sup>12</sup> The skeleton of these alkaloids could be assembled combining oxidative radical cyclization with intramolecular in situ Friedel–Crafts type cyclization of the intermediate iminium ion as described recently by Zard et al.<sup>6</sup> (Scheme 4). Thus, chloroacetamide **17** was prepared in a two-step process from commercially available ketone **15** and amine **16**. For reasons which we do not understand, the dibenzoyl peroxide mediated reaction failed to effect cyclization of **17**, in the absence of  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (Condition B, Table 1). However, erythrina derivative **18** was ultimately isolated in 74% yield upon addition of a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid to the reaction mixture after **17** had been consumed in the  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /DLP mediated radical cyclization. There was no need to isolate the mixture of the isomeric, intermediate, unsaturated lactams **7c** and **8c** since they both give the same iminium ion in the presence of acid. The dioxolane protective group was lost under these acidic reaction conditions. This sequence represents one of the shortest routes to an erythrina alkaloid derivative published to date.

The new  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /DLP oxidative radical cyclization process was extended to an aryl bromide. Thus, bromide **21** was prepared in two steps from the piperonal derived amine **20**<sup>3d</sup> in moderate yield. Reaction of **21** under the above-described oxidative radical conditions afforded the thermodynamically stable olefin **22**, exclusively in good yield. The phenanthridine system present in this product is found in many alkaloids, some of which exhibit interesting pharmacological activity (Scheme 5).<sup>13</sup>

### 3. Conclusions

Novel and efficient oxidative radical cyclizations are described using  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  and an organic peroxide which serves both as the initiator and the oxidant in cyclizations onto enamide systems. This novel process opens up new applications in tin hydride-mediated free radical reactions, and the present route to the erythrina ring system and the phenanthridine derivative **22**, underscores its synthetic potential. Extension to more complex structures using this methodology is currently under investigation.

## 4. Experimental

### 4.1. General

Proton magnetic resonance spectra were recorded at 200 and 300 MHz as CDCl<sub>3</sub> solutions and are reported in ppm (Varian Unity instrument) downfield from internal tetramethylsilane. IR spectra were obtained on a Nicolet FT-IR Magna 750 spectrometer. Chromatography was carried out using silica gel. Mass spectra were recorded at JEOEL JEM-AX505HA instrument at voltage of 70 eV.

**4.1.1. *N*-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-*N*-cyclohex-1-enyl-benzamide (21) (general procedure).** A solution of cyclohexanone (0.5 g, 5.1 mmol), and amine (1.17 g, 5.1 mmol) in toluene was heated to reflux for 4 h in a Dean–Stark apparatus. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in dry toluene and cooled to 0°C. Triethylamine (0.62 g, 6.1 mmol) was added, followed by a dropwise addition of benzoyl chloride (0.72 g, 5.1 mmol). The solution was then stirred for 3 hours at room temperature. Water was added and the resulting mixture extracted with ether, the organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 1.26 g (60%) of the benzamide **21**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54–7.49 (m, 2H), 7.39–7.29 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.32–5.26 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.0–1.88 (m, 2H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 2H), 1.4–1.3 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ 170.60, 147.58, 147.48, 138.39, 136.77, 130.38, 130.05, 129.60, 128.45, 127.72, 127.43, 112.36, 109.66, 101.69, 49.76, 28.62, 24.70, 22.48, 21.16. IR (cm<sup>-1</sup>) ν: 2938, 1704, 1661.9, 15515.8, 1479.4. MS (EI) *m/z*=254 (100%), 413 (M<sup>+</sup> weak), 415 (M<sup>+</sup>+2), HRMS (FAB+): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NBr: 414.0709, found: 414.0705.

Chloroacetamides **1b–c** and **17** were synthesized according to the procedure described previously (see text).

**4.1.2. 2-Chloro-*N*-cyclohex-1-enyl-*N*-phenethyl-cetamide (1b).** Spectra data were identical with those reported previously.<sup>6</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.17 (m, 5H), 5.61–5.58 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.65–3.60 (m, 2H), 2.87 (dd, *J*<sub>1</sub>=*J*<sub>2</sub>=7.9 Hz, 2H), 2.14–2.04 (m, 4H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.63–1.59 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.3, 22.6, 24.7, 27.6, 33.8, 41.7, 47.6, 126.3, 128.4, 128.7, 137.9, 138.0, 165.6. IR (cm<sup>-1</sup>) ν: 2942.1, 2863.14, 2840.2, 1641.8, 1451.5, 1409.1, 1356.6, 1140.4. MS (EI) *m/z*=242 (100%; M<sup>+</sup> –Cl), 277 (M<sup>+</sup> weak).

**4.1.3. *N*-Benzyl-2-chloro-*N*-(cyclohex-1-enyl)acetamide (1c).** The NMR spectra data were identical with those reported before.<sup>25</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26–7.30 (m, 5H), 5.47 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.03 (br s, 4H), 1.52–1.70 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (67.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 137.4, 137.1, 129.3, 128.7, 128.3, 127.4, 49.9, 41.7, 27.9, 24.7, 22.6, 21.3.

**4.1.4. 2-Chloro-*N*-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-*N*-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-acetamide (17).**<sup>6</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.81–6.72 (m, 3H), 5.48–

5.546 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65–3.71 (m, 2H), 2.83 (dd, *J*<sub>1</sub>=*J*<sub>2</sub>=7.8 Hz, 2H), 2.34–2.25 (m, 4H), 1.85 (t, *J*=6.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.0, 149.2, 147.8, 137.8, 131.4, 125.9, 120.9, 120.8, 112.3, 111.5, 106.9, 64.8, 56.17, 56.12, 48.0, 41.9, 35.4, 33.6, 31.2, 29.97. IR (cm<sup>-1</sup>) ν: 2960.2, 2936.5, 2838.7, 1731.7, 1654.9, 1515.3, 1462.7, 1446.37, 1415.5, 1260.9, 1154.4, 1119.6, 1030.7. MS (EI) *m/z*=164 (100% M<sup>+</sup> –Cl), 395 (M<sup>+</sup> weak).

### 4.2. Cyclization reaction

Conditions A (general procedure): a solution of dilauroyl peroxide (2.0 equiv.) (0.038 mmol/mL of benzene), Bu<sub>3</sub>SnH (1.1equiv) in benzene was added dropwise (syringe pump) to a degassed solution of the chloride (1 equiv.) in refluxing benzene (0.025 mmol/mL) over 4 h. The reaction mixture was then cooled and the solvent removed under reduced pressure. The residues were partitioned between hexane (10 mL) and acetonitrile (15 mL). The polar layer was washed with hexane (4×10). The solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel column chromatography (hex/AcOEt) to furnish a mixture of isomers.

Reaction with dibenzoyl peroxide was carried out in toluene at 95°C. Procedure was identical to that described for the DLP-mediated reaction; however, the reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> before solvent was removed in the workup.

Reaction with dicumyl peroxide was carried out in refluxing chlorobenzene, and the procedure was identical to that described for the DLP-mediated reaction.

Conditions B: a solution of dibenzoyl peroxide (1.5 equiv.) in benzene was added dropwise to a degassed solution of the chloride **1b** or **1c** (1 equiv.) in toluene at 95°C over 3 h. The reaction mixture was then cooled and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>. Solvent was removed under reduced pressure and crude product was purified by a silica gel column chromatography (Hep/AcOEt) to furnish olefin isomers (**7–9**).

Conditions C: A solution of dilauroyl peroxide (0.136 g, 0.34 mmol), and Bu<sub>3</sub>SnH (0.16 g, 0.568 mmol) in benzene (9 mL) was added dropwise (syringe pump) to a degassed solution of the chloride **1c** (0.1 g, 0.38 mmol) in refluxing benzene (15 mL) over 4.5 h. Workup was identical to that described for conditions A. Affording 0.029 g of **4b** (35%) and 0.020 g of the mixture **7b–9b** (23%), along with 0.035 of recovered starting material g (35%).

**4.2.1. *cis*-1-Benzyl-octahydroindol-2-ona (4b).**<sup>25</sup> The NMR spectra data were identical with those reported previously. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21–7.33 (m, 5H), 4.93 (d, 1H, *J*=15 Hz), 3.97 (d, 1H, *J*=15 Hz), 3.39 (q, 1H, *J*=5.6 Hz), 2.19–2.47 (m, 3H), 1.56–1.72 (m, 3H), 1.23–1.52 (m, 5H).

**4.2.2. 1-Phenethyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-indol-2-one (7a).**<sup>6</sup> This product was very sensitive to isomerization and was fully characterized as its more stable isomer **9**.<sup>6</sup>



Isomer **7a**:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.3–7.1 (m, 5H), 4.85 (m, 1H, C=C–H), 3.81 (ddd, 1H,  $J=6.9$  Hz, 9.4 Hz, 13.5 Hz, NCH–H), 3.51 (ddd, 1H,  $J=6.9$  Hz, 9.4 Hz, 13.5 Hz, NCH–H), 2.8–2.9 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.75–1.5 (m, 8H). MS (EI):  $\text{M}^+$   $m/z=241$ .

Isomer **8a** This product was very sensitive to isomerization as well and was observed only in mixtures with the other isomers. It was fully characterized as its more stable isomer **9a**.

Isomer **9a** The NMR spectra data were identical with those reported previously.<sup>6</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20–7.30 (m, 5H), 3.90 (ddd,  $J=14.0$ , 8.4, 6.7 Hz, 1H, NCH–H), 3.54–3.27 (m, 1H, NCH), 3.33 (ddd,  $J=14.0$ , 8.4, 6.8 Hz, 1H, NCH–H), 2.91–2.84 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.67–2.73 (m, 1H), 1.78–2.34 (m, 4H), 1.40–1.10 (m, 2H), 1.0–0.92 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7171.5, 161.9, 139.1, 128.8, 128.5, 126.4, 62.3, 41.6, 35.3, 33.1, 28.3, 27.4, 23.08. IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2941.7, 2861.3, 1670.3, 1449.8, 1411.9, 1327.9. EM:  $\text{M}^+$   $m/z=241$ .

**4.2.3. Isomer 7b and 8b.** This products were very sensitive to isomerization and was observed only in mixtures. It was characterized as its more stable isomer **9b**.

**4.2.4. 1-Benzyl-1,4,5,6,7,7a-hexahydroindol-2-one (9b).** Spectra data were identical with those reported previously.<sup>2s</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.21 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=15.1$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J=15.1$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J=11.2$ , 5.9 Hz, 1H), 2.72 (br d  $J=11.2$  Hz, 1H), 1.39–1.17 (m, 4H), 1.43–1.19 (m, 2H), 1.11–0.92 (m, 1H).

**4.2.5. Phenyl-(2,3,4,6-tetrahydro-1H-[1,3]dioxolo[4,5-j]phenanthridin-5-yl)-methanone (22).**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03–7.93 (m, 2H), 7.61–7.49 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.96 (dd,  $J_1=1.47$  Hz,  $J_2=6.9$  Hz, 2H), 5.30 (d,  $J=17.58$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J=17.5$  Hz, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.49–2.38 (m, 2H), 2.1–1.9 (m, 3H), 1.81–1.57 (m, 2H), 1.41–1.15 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.81, 150.47, 147.47, 146.40, 131.89, 130.82, 128.28, 127.49, 125.53, 124.19, 123.98, 106.19, 103.13, 101.14, 40.98, 28.91, 25.41, 22.08, 19.02. IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2932.5, 1678, 1486, 1042. EM:  $\text{M}^+$   $m/z=333$ . HRMS (IE): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ : 333.1365, found: 333.1362.

**4.2.6. Erythrina derivative (18).** A solution of dilauroyl peroxide (0.18 g, 0.45 mmol) and  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.08 g, 0.27 mmol) in benzene was added dropwise to a benzene solution of the chloride (0.10 g, 0.25 mmol) in refluxing benzene over a 4 h period. After no more starting material was detected by TLC a catalytic amount of *p*-toluene-sulphonic acid was added to the reaction mixture. After additional 40 min reflux, the reaction mixture was cooled to room temperature and solvent removed under reduced pressure, the residues were partitioned between hexane (10 mL) and acetonitrile (15 mL). The polar layer was washed with hexane (4 $\times$ 10 mL). The solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) to furnish 59 mg (74%) of the product as a solid with mp: 162–164 $^\circ\text{C}$  (lit. 162–165 $^\circ\text{C}$ ). Spectra data were identical with those reported previously.<sup>6</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H),

4.41–4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.15–2.93 (m, 4H), 2.77–2.59 (m, 3H), 2.49–2.08 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 210.0, 172.11, 148.4, 148.2, 134.3, 125.4, 111.7, 107.2, 62.4, 56.3, 55.9, 53.4, 43.2, 37.7, 37.4, 35.2, 34.7, 33.5, 27.5. IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2956, 2939, 2850, 1718, 1680, 1514, 1463, 1424, 1285. EM:  $\text{M}^+$   $m/z=315$ . HRMS (IE): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ : 315.1471, found: 315.1458.

## Acknowledgements

Financial support from DGAPA (PAPIIT-IN205901) and CONACYT (37312-E) is gratefully acknowledged. Also we thank Professor J. M. Muchowski for helpful discussions and R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, H. Rios, N. Zavala and A. Peña, for technical support.

## References

- For a recent review on 5-endo cyclization see: Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synthesis* **2002**, 695.
- For *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -mediated 5-endo cyclizations, see: (a) Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Sato, T.; Takeuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1725. (b) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2399. (c) Ishibashi, H.; Fuke, Y.; Yamashita, T.; Ikeda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2531. (d) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Okada, M.; Minakuchi, E.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Heterocycles* **1998**, 47, 181. (e) Ishibashi, H.; Higuchi, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 75. (f) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Yamamoto, T.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1763. (g) Goodall, K.; Parson, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3257. (h) Goodall, K.; Parson, A. F. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6739. (i) Goodall, K.; Parson, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 491. (j) Sato, T.; Chono, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1115. (k) Ikeda, M.; Hamada, M.; Yamashita, T.; Ikegami, F.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Synlett* **1998**, 1246. (l) Ikeda, M.; Hamada, M.; Yamashita, T.; Matsui, K.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1949. (m) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Synthesis* **1998**, 1803. (n) Ishibashi, H.; So, T. S.; Okochi, K.; Sato, T.; Nakamura, N.; Nakatani, H.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 95. (o) El Bialy, S. A. A.; Ohtani, S.; Sato, T.; Ikeda, M. *Heterocycles* **2001**, 54, 1021. (p) Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2815. (q) Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Pons, J.-F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7197. (r) Baker, S. R.; Burton, K. I.; Parsons, A. F.; Pons, J.-F.; Wilson, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 427. (s) Tamuraa, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5537.
- For nickel-mediated 5-endo cyclizations, see: (a) Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1397. (b) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1029. (c) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8995. (d) Cassayre, J.; Zard, S. Z. *Synlett* **1999**, 501. (e) Cassayre, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6072. (f) Cassayre, J.; Dauge, D.; Zard, S. Z. *Synlett* **2000**, 471.

4. For Mn(III)-mediated 5-*endo* cyclizations, see: (a) Davies, D. T.; Kapur, N.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4397. (b) Davies, D. T.; Kapur, N.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3941. (c) Ishibashi, H.; Toyao, A.; Takeda, Y. *Synlett* **1999**, 1468. (d) Toyao, A.; Chikaoka, S.; Takeda, Y.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1729.
5. For Cu(I)-mediated 5-*endo* cyclisations, see: (a) Davies, D. T.; Kapur, N.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8615. (b) Clark, A. J.; Dell, C. P.; Ellard, J. M.; Hunt, N. A.; McDonagh, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8619. (c) Clark, A. J.; Filik, R. P.; Haddleton, D. M.; Radigue, A.; Sanders, C. J.; Thomas, G. H.; Smith, M. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8954. (d) Bryans, J. S.; Chessum, N. E. A.; Parsons, A. F.; Ghelfi, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2901.
6. Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Organic Lett.* **2002**, *4*, 1135.
7. (a) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 732. (b) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (c) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759. (d) Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295. (e) Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
8. For a similar atom transfer reaction, see: Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavon, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10181.
9. We thank a referee for suggest this experiment.
10. At reaction temperature selected, each peroxide has  $t_{1/2} \sim 1.5$  h Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reaction in Organic Synthesis*; Academic: London, 1992.
11. For an example of similar production a carbamoylmethyl radical from the iodine derivative using DLP see: Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **1997**, 1598.
12. For a review of Erythrina alkaloids, see: Tsuda, Y.; Sano, T. *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic: San Diego, 1996; Vol. 48, pp 249–337.
13. (a) Martin, S. F. *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic: New York, 1987; Vol. 30, pp 251–376. (b) Hoshino, O. *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic: San Diego, 1998; Vol. 51, pp 323–424.



## Et<sub>3</sub>B-Mediated radical alkylation of pyrroles and indoles

Miguel A. Guerrero and Luis D. Miranda\*

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, 04510 Coyoacan, México D. F., Mexico*

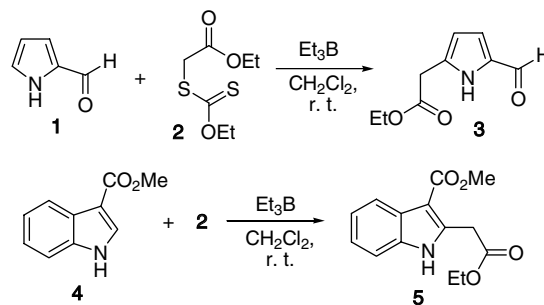
Received 20 January 2006; revised 9 February 2006; accepted 9 February 2006  
Available online 28 February 2006

**Abstract**—An efficient Et<sub>3</sub>B-mediated oxidative radical substitution of substituted pyrroles and indoles using xanthate based radical chemistry in the presence of iron(II) sulfate is described. Unsubstituted indole gave only low yield or failed in the process. 2-Cyano-furan and 2-benzoylthiophene did not afford the corresponding alkylated products under these conditions.  
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The use of triethylborane in air as an initiator of radical based processes has become increasingly popular in recent years.<sup>1</sup> Because radical reactions can be initiated by this reagent at ambient or subambient temperatures, it has found widespread application, particularly in the stereoselective addition of alkyl radicals to double bonds.<sup>1c</sup> In contrast, there are very few examples of the use of Et<sub>3</sub>B to initiate oxidative radical substitution of aromatic systems,<sup>2</sup> a carbon–carbon bond forming reaction that has considerable preparative value.<sup>3,4</sup> We recently reported an efficient intermolecular oxidative radical alkylation of various heterocyclic aromatic systems which included pyrroles, indoles, furans and thiophenes, using xanthate based radical chemistry, lauroyl peroxide as the initiator in 1,2-dichloroethane at reflux temperature, and near stoichiometric quantities of the heteroaromatic substrate.<sup>5</sup> In order to widen the scope of this latter methodology it was of interest to attempt the reaction at room temperature using triethylborane as an initiator. Herein are described preliminary results of the alkylation reaction of pyrroles and indoles using xanthates as the radical source and Et<sub>3</sub>B as initiator at room temperature.

A critically important issue in the oxidative radical alkylation of aromatic systems is the requirement of an agent to effect the oxidation step. It was considered possible that boron peroxides, which are reported to be formed in the reaction of triethylborane with oxygen,<sup>1</sup> might accomplish this oxidation. The initial results

using xanthate **2** as the radical source, Et<sub>3</sub>B in air as the initiator, and pyrrole-2-carboxaldehyde (**1**) or 3-methoxycarbonylindole (**4**) as the heteroaromatic substrates (3 equiv), generated the expected products **3** and **5** (Scheme 1) in low yields (Table 1, entries 1 and 2).



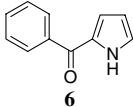
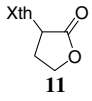
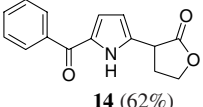
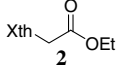
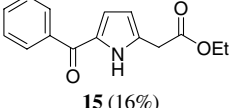
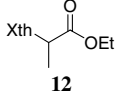
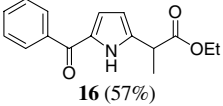
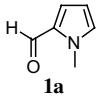
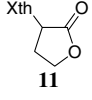
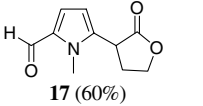
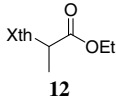
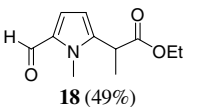
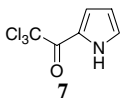
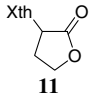
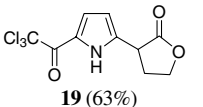
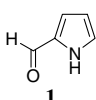
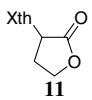
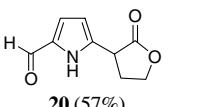
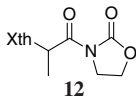
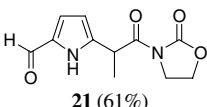
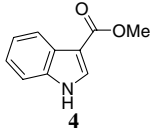
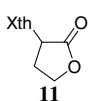
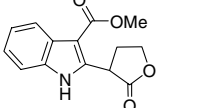
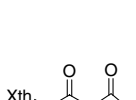
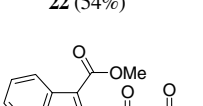

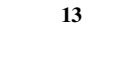
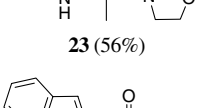
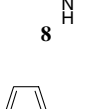
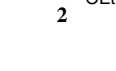
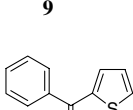
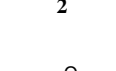
Scheme 1.

Table 1.

Entry	Substrate	Time (h)	Et <sub>3</sub> B (equiv)	Additive	Yield (%)
1	<b>1</b>	2	4	—	15
2	<b>4</b>	2	4	—	10
3	<b>1</b>	6	4	—	35
4	<b>1</b>	14	4	—	62
5	<b>4</b>	14	4	—	43
6	<b>1</b>	14	2	FeSO <sub>4</sub>	65
7	<b>1</b>	14	2	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	—
8	<b>1</b>	14	2	CuCl <sub>2</sub>	—
9	<b>1</b>	14	2	FeSO <sub>4</sub>	44
10	<b>4</b>	14	2	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	—
11	<b>4</b>	14	2	CuCl <sub>2</sub>	—

\* Corresponding author. Tel.: +52 55 56 22 44 40; fax: +52 55 56 16 22 17; e-mail: lmiranda@servidor.unam.mx

Table 2.

Entry	Substrate	Xanthate	Product
1			
2	6		
3	6		
4			
5	1a		
6			
7			
8	1		
9			
10	4		
11			
12			—
13			—

Xth = SC(S)OEt.

Borane reagent (4 equiv) was required to effect full consumption of the radical source **2**, a phenomenon which has previously been observed.<sup>2a</sup> Further experimentation revealed that the time addition of the borane had a significant effect on the product yield and a 14 h addition period was found to be the optimal for substrates **1** and **4** (Table 1, entries 4 and 5). We then speculated that borane peroxides might not be efficient in the oxidation pathway and decided to test some cooxidants. For instance Fe(III) has been successfully used as an oxidant in similar processes.<sup>2b,6</sup> In this context we hypothesized that Fe(II) might be oxidized to Fe(III) by the action of boron peroxides formed during the autoxidation of triethylborane. Thus, when FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1 equiv in a 6:3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O–EtOH solvent mixture) was utilized in these reactions, only 2 equiv of the borane were required for complete consumption of the xanthate, although the product yields were not improved (entries 6 and 9). Neither Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> nor CuCl<sub>2</sub> functioned as cooxidants, and only decomposition of the substrates was observed (entries 7, 8, 10 and 11). It seems evident that the presence of ferrous sulfate enhances the efficiency of the process, perhaps as expected by acting as a source of Fe(III) which then participates in the oxidative pathway of the rearomatization process.<sup>2b,6</sup> However, the precise role of this salt is currently not known and experiments to better understand it are in progress. It is noteworthy that only 3 equiv of the aromatic substrate were used in these experiments, which represents a distinct advantage in comparison with previously reported methodology where a large excess was used (10–30 equiv),<sup>2b</sup> and approaches the high substrate economy of our lauroyl peroxide initiated xanthate based oxidative radical alkylations.<sup>5</sup> With these optimized reaction conditions in hand, we examined the scope of the process with various xanthates and several different substituted pyrrole and indole substrates (Table 2).<sup>7</sup> Generally good yields of the alkylated pyrroles were obtained with primary and secondary xanthates (Table 2, entries 1–8). Even trichloroacetylpyrrole **7** afforded the expected alkylated product **19** in good yield (entry 6). Even the isoxazolidinone containing xanthate derivative **12** furnished the alkylated pyrrole **21** in quite acceptable yield. Under the same conditions, indole **4** afforded similar yields of the alkylated indoles **23** and **24** along with small quantities of the indole **25** (5–6%), derived from the direct addition of the ethyl radical onto the indole (entries 9 and 10). In contrast, the reaction of indole (**8**) with xanthate **2** gave a low yield of the expected 2-alkylated indole **24** (entry 11). Remarkably, reaction of this latter indole with xanthates **11** and **12** failed to afford the expected products. This is somewhat surprising, given that the reactions of 3-carbomethoxyindole (**4**) with these xanthate derived radicals are supposed to be polarity mismatched processes, yet they

are nevertheless much more efficient than the analogous reaction with indole. This result might be better explained on the basis that the radical **26** is more stabilized (benzylic and  $\alpha$ - to a carbonyl group) than **27** (only benzylic).

A few experiments were also carried out with 2-cyanofurano and 2-benzoylthiophene, but all of them failed, and only the aromatic substrates were recovered (entries 12 and 13).

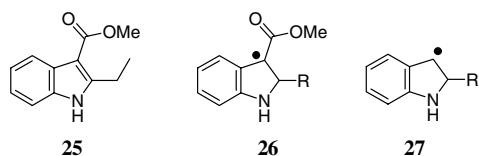
In closing it has been demonstrated that the xanthate-mediated intermolecular oxidative radical alkylation of pyrroles and indoles can be effected in moderate to good yields at room temperature using Et<sub>3</sub>B as the initiator and FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O as a cooxidant. In principle, these are conditions which could be used in the stereoselective radical additions to aromatic systems. Work along these lines is underway.

### Acknowledgements

We thank CONACYT (J42673Q), for generous financial support and Dr. Joseph M. Muchowski, for many helpful discussions. Also we thank R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, H. Rios, N. Zavala, E. Hernandez and A. Peña, for technical support.

### References and notes

- For reviews in this field see: (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415; (b) Yorimitsu, H.; Oshima, K. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 11; (c) Sibi, M. P.; Rheault, T. R. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 461.
- (a) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838; (b) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5015; (c) Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1899.
- For reviews in this field see: (a) Studer, A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 2, pp 62–76; (b) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1–14; (c) Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Pots, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2747.
- Recent publications: (a) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111; (b) Nadin, A.; Harrison, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 4073; (c) Marco-Contelles, J.; Rodríguez-Fernández, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 381; (d) Bowmann, W. R.; Mann, E.; Parr, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2991; (e) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10181; (f) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3215; (g) Bannasar, M.-Ll.; Roca, T.; Griera, R.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7547; (h) Bannasar, M.-Ll.; Roca, T.; Griera, R.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6268; (i) Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; Bowman, W. R.; McNally, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4191; (j) Rheault, T. R.; Sibi, M. P. *Synthesis* **2003**, 803; (k) Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J.; Storey, J. M. D.



- Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 95; (l) Bennasar, M.-Ll.; Roca, T.; Ferrando, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5605; Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Osornio, Y. M.; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001.
5. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316–2317.
6. For examples of the use of Fe(II) in similar processes: (a) Muchowski, J. M.; Cho, I. S.; Jaime-Figueroa, S.; Artis, R. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456; (b) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavon, M. *ARKIVOC* **2002**, 15–22.
7. *Typical experimental procedure*: A solution of Et<sub>3</sub>B (1.0 M in THF) was added dropwise (2 equiv/14 h) to a stirred solution of the xanthate (1 equiv), the aromatic compound (3 equiv) and FeSO<sub>4</sub> (1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/H<sub>2</sub>O (6:3:1, 4 ml/mmol of the xanthate). The organic solvent was removed under reduced pressure and the crude residue extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and solvent removed under reduced pressure. The product was purified by chromatography on a silica gel column (ethyl acetate/hexane 8:2) to furnish the desired product. *Selected spectral data*. Compound **14**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 7.87–7.85 (m, 2H), 7.61–7.47 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz, 1H), 4.56–4.33 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 11.0, 9.0 MHz, 1H), 2.9–2.55 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 184.3, 176.2, 139.7, 136.5, 132.4, 132.0, 129.5, 129.1, 119.9, 109.8, 67.5, 39.6, 30.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3273, 1767, 1612; MS (EI) (*m/z*), M<sup>+</sup> 255 (90%), 77 (100%). Compound **15**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.41 (br s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.57–7.43 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 184.2, 169.4, 138.6, 131.9, 131.6, 131.2, 128.9, 128.2, 119.8, 110.6, 61.4, 33.6, 14.1; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3286, 2922, 1737, 1606; HRMS FAB+ (M<sup>+</sup>, *m/z*) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N: 258.1130, found: 258.1130. Compound **16**. White solid mp 72–74 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.12 (br s, 1H, NH), 7.86–7.89 (m, 2H), 7.44–7.57 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 3.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 3.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); HRMS FAB+ (M<sup>+</sup>, *m/z*) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub>: 258.1130, found: 258.1125. Compound **17**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 9.51 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 3.9, 0.4 Hz, 1H), 4.55–4.37 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 10.8, 9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.81–2.73 (m, 1H), 2.66–2.52 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 179.83, 175.6, 139.9, 133.7, 124.3, 108.9, 67.5, 38.1, 32.9, 29.6; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 1768, 1659; EM (EI) *m/z* = M<sup>+</sup> 193 (100%). Compound **18**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 9.49 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 179.8, 172.8, 143.3, 133.2, 124.5, 108.7, 61.6, 37.5, 32.6, 16.7, 14.3. IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 1734, 1661, 1468; EM (EI) *m/z* = M<sup>+</sup> (%). Compound **19**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 11.4 (br s, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 6.39–6.37 (m, 1H), 4.54–4.36 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 2.89–2.78 (m, 1H) 2.68–2.56 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 175.8, 172.9, 139.5, 123.3, 120.3, 96.19, 122.4, 110.9, 67.5, 39.7; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3409, 1770, 1668, 1167; EM (EI), *m/z* = (M<sup>+</sup>) 295 (5%), (M<sup>+</sup>+1) 296, 178 (100%). Compound **20**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 11.05 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 3.81, 2.34 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 3.81, 2.34 Hz, 1H), 4.50–4.33 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 11.13, 9.09 Hz, 1H), 2.65–2.52 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 179.1, 176.0, 137.2, 134.3, 121.3, 110.0, 67.4, 39.7, 30.3; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3259, 1767, 1647; EM (EI), *m/z* (M<sup>+</sup>): 179 (100%). Compound **21**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 10.75 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 3.81, 2.34 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 3.8, 2.34 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 7.02 Hz, 1H) 4.52–4.40 (m, 2H), 4.11–3.96 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 7.02 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 178.9, 173.3, 154.5, 14.6, 133.8, 121.1, 109.6, 63.2, 43.8, 37.5, 17.8; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3297, 1776, 1698, 1649; EM (EI), *m/z* (M<sup>+</sup>): 236 (15%), 149 (100%). Compound **22**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 11.75 (br, 1H), 8.07–8.02 (m, 1H), 7.48–7.42 (m, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 4.92 (dd, *J* = 12.0, 9.3 Hz, 1H), 4.58 (td, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 11.3, 9.8, 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79–2.61 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 176.0, 166.5, 143.8, 136.6, 127.83, 123.5, 122.3, 122.2, 112.4, 105.6, 67.4, 51.0, 40.3, 30.8; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3452, 2925, 1736, 1624; EM (EI), *m/z* (M<sup>+</sup>): 259 (30%), 227 (100%). Compound **23**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 10.95 (br s 1H) 8.07–8.00 (m, 1H), 7.50–7.45 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.08–4.032 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 174.3, 166.2, 154.0, 146.0, 136.4, 127.7, 123.0, 122.1, 121.9, 112.5, 104.5, 63.1, 50.8, 43.7, 37.5, 17.2; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3338, 2951, 1779, 1693; EM (EI), *m/z* (M<sup>+</sup>): 316 (10%), 71 (100%). Compound **24**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 10.08 (br s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10–6.91 (m, 2H), 6.33 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 1 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm: 170.6, 137.7, 132.6, 129.5, 121.8, 120.5, 119.9, 111.7, 101.9, 61.3, 34.6, 14.4; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν 3397, 2926, 1728; HMRS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> = 204.1025, found 204.1017.

# Enantioselective Radical Methods for Lactone Synthesis: Use of Unprotected Haloalcohols as Radical Precursors

Mukund P. Sibi,\* Miguel A. Guerrero

Department of Chemistry, North Dakota State University, Fargo, North Dakota 58105, USA

Fax +1(701)2311057; E-mail: Mukund.Sibi@ndsu.edu

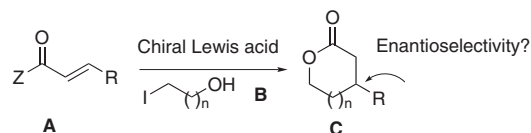
Received 14 March 2005

Dedicated to Bernd Giese in appreciation of his seminal contributions to free radical chemistry

**Abstract:** We have developed an efficient free radical method for the synthesis of enantioenriched 6- and 7-membered lactones in one synthetic operation.

**Key words:** radical reactions, chiral Lewis acid, lactones, conjugate additions, enantioselective reactions

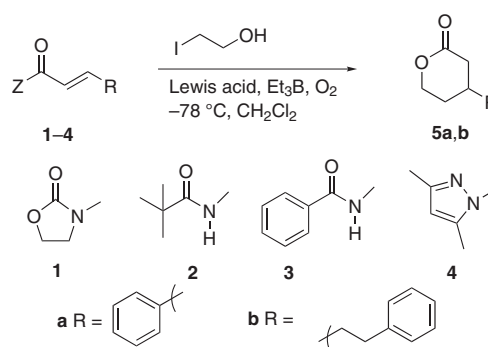
Free radical chemistry provides an opportunity to explore reactions wherein reactive functional groups can be utilized without protection.<sup>1</sup> In the context of developing new routes to lactones, we have explored the enantioselective addition of radical precursors containing hydroxyl groups to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid derivatives (Equation 1, **A**  $\rightarrow$  **B**).<sup>2</sup> The route is flexible and can provide access to functionalized lactones depending on the substitution in the radical precursor or the acceptor. In this work we demonstrate that functionalized 6- and 7-membered lactones can be synthesized in a single operation in good yield and good to high enantioselectivity.



Equation 1

We began our work with the identification of an appropriate acceptor that would undergo conjugate addition effectively using iodoethanol as the radical precursor (Scheme 1).<sup>3</sup> At the outset, we were concerned with the relatively low nucleophilicity of the primary radical derived from iodoethanol and surmised that we would need a very good acceptor with additional Lewis acid activation. To this end, we screened combinations of different acceptors and Lewis acids and these results are shown in Table 1. For these reactions we employed five equivalents of iodoethanol, one equivalent of the Lewis acid, three equivalents of tin hydride, and triethylborane/oxygen as the radical initiator. Radical addition to oxazolidinone cinnamate **1a** using ytterbium triflate as a Lewis acid did not give any product (Table 1, entry 1). We have recently

shown that imide templates are quite effective in radical chemistry.<sup>4</sup> However, radical addition to **2a** was also not effective (entries 2 and 3). More encouraging results were obtained with imide **3a** providing the lactone directly in 30% yield (entry 5). Cinnamates are generally less reactive in conjugate radical additions. Changing the  $\beta$ -substituent to a dihydrocinnamyl moiety (**3b**) improved reactivity and gave the lactone product in good yield (entries 6 and 7). 3,5-Dimethylpyrazole has proven to be an effective achiral template in a variety of reactions.<sup>5</sup> This template proved to be ideal in that radical addition to **4a** and **4b** proceeded well giving the lactones **5a** and **5b**, respectively in good yields (entries 9–15).



Scheme 1

Our next task was the identification of an optimal chiral Lewis acid system for the enantioselective radical addition to **3b** and **4b** (Scheme 2).<sup>6</sup> These experiments would allow us to assess the impact on reactivity and/or selectivity due to the presence of the Lewis basic hydroxyl group in the radical precursor and its potential interaction with the Lewis acid. Our group has demonstrated several chiral Lewis acid systems that are effective in enantioselective radical reactions and thus they were reagents of choice for additions to **3b** and **4b**.<sup>7</sup> Radical addition to **3b** using  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  and ligand **6** (1 equiv) gave the lactone **5b** in modest yield and enantioselectivity (Table 2, entry 1). Other chiral Lewis acids (data not shown) did not show any improvement in selectivity and only ytterbium triflate in combination with **8** was effective (entries 2 and 3). Compound **4b** containing a pyrazole template was screened next and it showed superior characteristics with respect to both yield and enantioselectivity. Of the several chiral Lewis acids examined (entries 4–16), magnesium

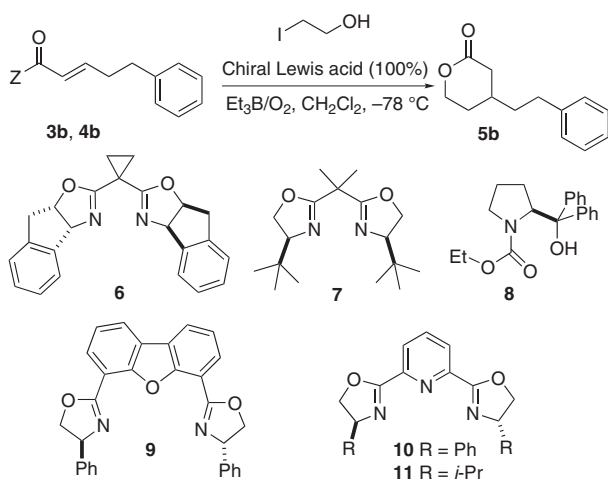
**Table 1** Identification of an Optimal Acceptor for Reactions with Iodoethanol

Entry	Substrate	Lewis acid	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>5a</b>	<3
2	<b>2a</b>	MgBr <sub>2</sub>	<b>5a</b>	NR
3	<b>2a</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>5a</b>	<3
4	<b>3a</b>	MgBr <sub>2</sub>	<b>5a</b>	NR
5	<b>3a</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>5a</b>	30
6	<b>3b</b>	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>5b</b>	60
7	<b>3b</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>5b</b>	61
8	<b>4a</b>	MgBr <sub>2</sub>	<b>5a</b>	NR
9	<b>4a</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>5a</b>	68
10	<b>4a</b>	Mg(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>5a</b>	48
11	<b>4a</b>	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>5a</b>	56
12	<b>4b</b>	MgBr <sub>2</sub>	<b>5b</b>	<3
13	<b>4b</b>	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>5b</b>	61
14	<b>4b</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>5b</b>	50

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography. NR = no reaction.

triflimide and ligand **6** (85% ee, entry 8) and nickel perchlorate and ligand **9** (88% ee, entry 14) gave the highest selectivity. Of these two, magnesium triflimide was more efficient with respect to yield. These experiments demonstrate that lactones can be synthesized in one synthetic operation in modest to good yield and high enantioselectivity. Furthermore, the high selectivity obtained using a small primary radical without any protection of the hydroxyl group is noteworthy.

The synthesis of  $\delta$ -lactones with different groups at the 4-position was investigated next (Equation 2) and these re-

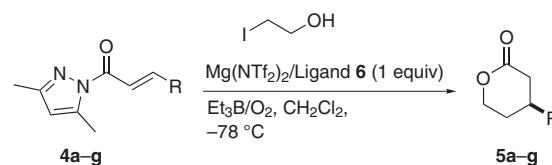
**Scheme 2****Table 2** Effect of Lewis Acids on Enantioselectivity

Entry	Substrate	Lewis acid	Ligand	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>3b</b>	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>6</b>	48	40
2	<b>3b</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>8</b>	54	10
3	<b>3b</b>	Sm(OTf) <sub>3</sub>	<b>8</b>	48	<3
4	<b>4b</b>	Zn(OTf) <sub>2</sub>	<b>6</b>	40	55
5	<b>4b</b>	Zn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>6</b>	40	10
6	<b>4b</b>	MgI <sub>2</sub>	<b>6</b>	33	55
7	<b>4b</b>	Mg(OTf) <sub>2</sub>	<b>6</b>	58	32
8	<b>4b</b>	Mg(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>6</b>	50	85
9	<b>4b</b>	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>6</b>	53	44
10	<b>4b</b>	Zn(OTf) <sub>2</sub>	<b>7</b>	40	4
11	<b>4b</b>	Mg(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>7</b>	50	<3
12	<b>4b</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>8</b>	59	<3
13	<b>4b</b>	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>9</b>	30	49
14	<b>4b</b>	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>9</b>	38	88
15	<b>4b</b>	Sc(OTf) <sub>3</sub>	<b>10</b>	NR	–
16	<b>4b</b>	Sc(OTf) <sub>3</sub>	<b>11</b>	NR	–

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC or chiral GC.

sults are tabulated in Table 3. For these reactions, the chiral Lewis acid derived from Mg(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub>/ligand **6** was used. The conjugate radical addition followed by cyclization leading to lactones **5a–g** was generally highly selective with ee values ranging from 79–85% (entries 1–7), except for reaction with **4g**, which gave 48% ee (entry 7). The chemical efficiency of the reaction was dependent on the substrate. This underscores the low reactivity of the primary radical and high yields are obtained with electron poor substrate (**4e**, 81%, entry 5) or a small alkyl group (**4g**, 85%, entry 7) only. Substrates **4a–d** gave only modest yields (entries 1–4). Compounds **4f–g** gave good yields.

**Equation 2**

We have also assessed few different radical precursors in lactone synthesis and these results are shown in Figure 1. Addition of the radical derived from 1-iodo-2-methyl-2-propanol to **4g** and **4e** gave lactones **12** and **13**, respectively, in modest yield and selectivity. Addition of a primary

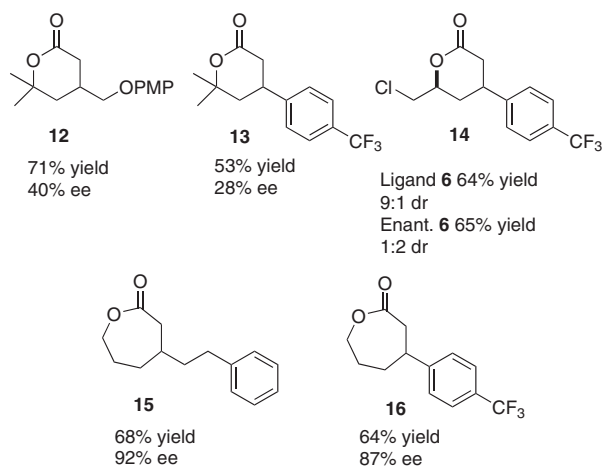


**Table 3** Radical Addition to Different Substrates

Entry	Substrate R	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	Config.	ee (%) <sup>b</sup>
1	Ph ( <b>4a</b> )	<b>5a</b>	48	<i>S</i>	85
2	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>4b</b> )	<b>5b</b>	50	<i>R</i> <sup>c</sup>	85
3	2-Furyl ( <b>4c</b> )	<b>5c</b>	40		79
4	2-Thiophenyl ( <b>4d</b> )	<b>5d</b>	52		80
5	4-CF <sub>3</sub> Ph ( <b>4e</b> )	<b>5e</b>	81	<i>S</i>	80
6	Cyclohexyl ( <b>4f</b> )	<b>5f</b>	68	<i>S</i>	81
7	PMPOCH <sub>2</sub> ( <b>4g</b> )	<b>5g</b>	85		48

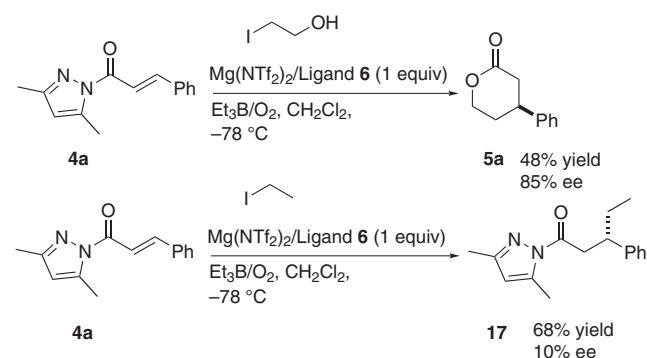
<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC or chiral GC.<sup>c</sup> Note the change in priority.

radical derived from enantiopure (*S*)-3-chloro-1-iodo-2-propanol<sup>8</sup> to **4e** gave lactone **14** as a mixture of diastereomers in a ratio of 9:1. The 80% ee in this reaction is similar to that observed for iodoethanol addition to **4e** (see entry 5, Table 2). An analogous experiment using the enantiomer of ligand **6** gave a mixture of diastereomeric lactones in a ratio of 1:2. These experiment suggest that selectivity is optimal when the ligand and the reagent are matched. We have also examined iodopropanol as the radical precursor. Addition of the radical derived from 1-iodo-3-propanol to **4b** and **4e** furnished the 7-membered lactones **15** and **16**, respectively in high yield and selectivity. It is interesting to note that the 7-membered lactone formation proceeds in higher yields and selectivity as compared to the 6-membered ring analogs.

**Figure 1**

The absolute stereochemistry of lactones **5a**, **5b**, **5e** and **5f** have been reported in the literature.<sup>9</sup> Comparison of the sign of rotation for **5a**, **5b**, **5e**, and **5f** from our experiments with those in the literature establishes that the *S* products are formed (see Table 3).<sup>10</sup> We also investigated

the addition of ethyl radical to **4a** (Scheme 3). The ethyl addition product **17** was obtained in good yield and low selectivity.<sup>11</sup> The absolute stereochemistry for the product was established as *S* by hydrolysis to the known pentanoic acid.<sup>12</sup> Thus the addition of ethyl and hydroxyethyl radicals occurs from the same face. The large difference in the level of enantioselectivity between the two radicals suggests that the hydroxy group could influence the addition through potential coordination to the Lewis acid. This conclusion is corroborated by the match/mismatch in selectivity observed with the chiral alcohols (see Figure 1, data for **14**). The higher selectivity observed for the seven-membered lactones (Figure 1, **15** and **16**) is also instructive in that tether length could play a role in determining the level of enantioselection.

**Scheme 3**

In conclusion we have developed an efficient free radical methodology for the synthesis of 6- and 7-membered lactones. The use of precursors containing unprotected reactive functional groups highlights the power of free radical methods in the enantioselective synthesis of chiral lactones. The new methodology holds promise for the introduction of a wide variety of substituents on to the lactone ring. The application of the new methodology to the synthesis of natural products is underway in our laboratory.

### Conjugate Radical Additions; General Procedure

Under N<sub>2</sub>, a mixture of Lewis acid (0.10 mmol) and ligand (0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was stirred at r.t. for 45 min. Pyrazole (**4a**; 0.10 mmol) (in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) was added and the mixture was allowed to stir for an additional 30 min and then cooled to -78 °C. The reaction was then initiated by sequential addition of 2-iodo ethanol (or other radical precursors) (1 mmol), *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.5 mmol), Et<sub>3</sub>B (0.5 mmol 1 M solution in hexanes) and oxygen (introduced via syringe). The reaction was monitored by TLC (50% EtOAc in hexane) and when judged complete was quenched with silica gel, concentrated, washed with hexanes and extracted with Et<sub>2</sub>O. The Et<sub>2</sub>O extract was concentrated over silica gel and purified by silica gel chromatography (hexane–EtOAc) to give the products. The enantiomeric excess of the product was determined by chiral GC or HPLC.

### Compound 5a

Ee estimated by chiral GC analysis; column βETA Dex 225 (0.25 cm × 30cm), Temp = 165 °C, *t*<sub>R</sub> (minor) = 68 min, *t*<sub>R</sub> (major) = 74 min, with 85% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +3.5 (*c* = 0.34, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat): 2921, 1720 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.51 (ddd, *J* = 11.0, 4.5, 4.0 Hz, 1 H), 4.39 (ddd, *J* = 11.5, 10.5, 3.5 Hz, 1 H), 3.28–3.20 (m, 1 H), 2.92 (ddd, *J* = 17.5, 6.0, 1.5 Hz, 1 H), 2.64 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1 H), 2.21–2.15 (m, 1 H), 2.1–2.0 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.8, 142.9, 129.2, 127.4, 126.7, 68.8, 37.7, 37.6, 30.5.

### Compound 5b

Yield: 50%; colorless oil.

Ee was estimated by chiral HPLC (254 nm, 25 °C) [chiralcel OD column (0.46 cm × 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd), hexane-*i*-PrOH (90:10), flow rate = 0.8 mL/min], *t*<sub>R</sub> (major) = 36 min, *t*<sub>R</sub> (minor) = 48 min, with 85% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +14.5 (*c* = 0.48, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat): 2919, 1738, 1254, 1080 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.41 (ddd, *J* = 11.0, 4.5, 4.0 Hz, 1 H), 4.24 (td, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.73 (ddd, *J* = 17.5, 6.0, 1.5 Hz, 1 H), 2.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.19 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1 H), 2.01–1.95 (m, 2 H), 1.74–1.66 (m, 2 H), 1.61–1.54 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.3, 141.4, 128.7, 128.4, 126.3, 68.6, 38.0, 36.6, 32.8, 31.0, 29.0.

HMRS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na: 227.1048; found: 227.1029.

### Compound 16

Yield: 64%; white solid; mp 109 °C.

Ee was estimated by chiral HPLC (254 nm, 25 °C) [chiralcel OD-H column (0.46 cm × 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd), hexane-*i*-PrOH (90:10), flow rate = 1.0 mL/min], *t*<sub>R</sub> (major) = 17 min, *t*<sub>R</sub> (minor) = 20 min, with 87% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -41.5 (*c* = 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat): 2925, 1730, 1326, 1180, 1111, 1025 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 4.43–4.36 (m, 1 H), 4.31 (dd, *J* = 13, 10.5 Hz, 1 H), 3.07 (dd, *J* = 12.0, 12.2 Hz, 1 H), 3.01 (ddd, *J* = 12.0, 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.81 (dd, *J* = 12.0, 1.0 Hz, 1 H), 2.15–2.06 (m, 2 H), 2.00–1.90 (m, 1 H), 1.85–1.75 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.1, 149.5, 129.5 (q, *J* = 32 Hz), 126.9, 126 (q, *J* = 3 Hz), 124 (q, *J* = 272 Hz), 69.2, 41.3, 40.7, 37.7, 29.1.

HMRS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>): 259.0946; found: 259.0944.

### Acknowledgment

We thank the National Institutes of Health (NIGMS-54656) for financial support. We also thank Conacyt-Mexico for providing a fellowship to M. Guerrero.

### References

- (1) (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001. (b) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- (2) For lactone synthesis using radical intermediates, see: (a) Tsunoi, S.; Ryu, I.; Okuda, T.; Tanaka, M.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8692. (b) Tsunoi, S.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5473. (c) Kreimerman, S.; Ryu, I.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 389. (d) Castle, K.; Hau, C.-S.; Sweeney, J. B.; Tindall, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 757. (e) Molander, G. A.; St. Jean, D. J. Jr. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3861. (f) Clive, D. L. J.; Zhang, J.; Subedi, R.; Bouetard, V.; Hiebert, S.; Ewanuk, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1233. (g) Berlin, S.; Ericsson, C.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3. (h) Miyabe, H.; Fujii, K.; Goto, T.; Naito, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4071. (i) Kim, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 67. (j) Fischer, J.; Reynolds, A. J.; Sharp, L. A.; Sherburn, M. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1345. (k) Fukuzawa, S.-I.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482. (l) Kerrigan, N. J.; Upadhyay, T.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9087. (m) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2476. (n) Fang, X.; Xia, H.; Yu, H.; Dong, X.; Chen, M.; Wang, Q.; Tao, F.; Li, C. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 8481.
- (3) For selected examples on the use of achiral templates in enantioselective transformations from other laboratories, see: (a) Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559. (b) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1731. (c) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (d) Jensen, K. B.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2471. (e) Kanemasa, S.; Kanai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710. (f) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M.; Gonzalez, A.; Arceo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942. (g) For work from our laboratory see the following: Sibi, M. P.; Sausker, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 984. (h) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615. (i) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3393. (j) Sibi, M. P.; Prabakaran, N. *Synlett* **2004**, 2421.
- (4) Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2390.
- (5) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5955.
- (6) For reviews on stereoselective radical chemistry, see: (a) Renaud, P.; Gèrster, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2563. (b) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163. (c) Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263. (d) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251. (e) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8303.
- (7) Enantioselective conjugate radical reactions: (a) Sibi, M. P.; Ji, J.; Wu, J. H.; Gurtler, S.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200. (b) Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800. (c) Sibi, M. P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472. (d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2929. (e) Sibi, M. P.; Petrovic, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *15*, 2879. (f) Sibi, M. P.; Zimmerman, J.; Rheault, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4521. (g) Iserloh, U.; Curran, D. P.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2417. (h) Murakata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 299. (i) Sibi, M. P.; He, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1749.
- (8) The compound was prepared from optically pure epichlorohydrin.



- (9) Compound **5a** and **5e**: (a) Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047. (b) Irwin, A. J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 556. (c) Evans, D. A.; Johnson, J. A.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635. (d) Compound **5b**: Jones, J. B.; Lok, K. P. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1025. (e) Compound **5f**: Lam, L. K. P.; Hui, R. A. H. F.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047.
- (10) Note the change in priority for compound **5b**. The radical reaction occurs from the same face for all compounds.
- (11) This reaction proceeds with 39% ee when magnesium bromide is used as the Lewis acid. See ref. 5.
- (12) (a) Elzner, S.; Maas, S.; Engel, S.; Kunz, H. *Synthesis* **2004**, 2153. (b) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Gambera, G.; Rescifina, A.; Piperno, A.; Romeo, R.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1915.