



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

ADICIÓN OXIDATIVA REGIOSELECTIVA DE RADICALES A PIRROLES E INDOLES

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M en C. FRANCISCO OSCAR GUADARRAMA MORALES



TUTOR: Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ
AÑO: 2012



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.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la supervisión del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez. Con el apoyo presupuestal PAPIIT; IN204910.

Los resultados de esta tesis se presentaron en la Primera Reunión de la Academia Nacional de Química Orgánica, en Apizaco, Tlaxcala. Mexico, diciembre de 2004.

También se publicaron en: *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 4515.

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer en primer lugar; a mi familia, por la unidad y el apoyo brindado a lo largo de mi carrera académica y en segundo lugar, pero no menos importante, a toda la gente que directa o indirectamente contribuyó, para que se pudiera llevar a buen término esta tesis.

También quiero agradecer al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por la oportunidad que me brindó para empaparme con la química de radicales libres vía xantatos y enriquecer mis conocimientos.

Mis más sincero agradecimiento para los doctores que amablemente hicieron la revisión de la presente tesis, la cual enriquecieron con todos sus comentarios y observaciones: Dr. Francisco Yuste Lopez, Dr. José Alferdo Vázquez, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo y Dr. Norberto Frafán.

Del mismo modo quiero agradecer al CONACYT por haberme dado una beca (**96359**) para conseguir mis logros de postgrado.

Agradezco a todo el personal del Instituto de Química que apoyó con su trabajo a la realización del presente trabajo.

DEDICATORIA.

Dedico la tesis a mis padres: Raquel y Fernando (q.e.p.d.), a mis hermanos, a mis hijos: Nalleli y Mauricio, con profundo amor y a todas las personas que estimo.

ÍNDICE.

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Lista de abreviaturas.....	8
Antecedentes.....	10
Iniciadores de radicales.....	15
Reactividad de un radical.....	23
Reacciones con hidruro de tributilestano (Bu_3SnH).....	26
El concepto de <i>umpolung</i>	31
Reacciones intermoleculares de radicales libres sobre dobles enlaces. formación de enlaces carbono-carbono.....	33
Reacciones intramoleculares de radicales libres sobre dobles enlaces. formación de enlaces carbono-carbono.....	39
Química de xantatos.....	45
Adición de radicales a sistemas aromáticos.....	50
Planteamiento del problema.....	65
Objetivos.....	67
Resultados y análisis de los resultados.....	68
Adición regioselectiva sobre el indol.....	82
Conclusiones.....	87
Desarrollo experimental.....	88
Referencias bibliográficas.....	118

RESUMEN.

Los radicales libres son intermediarios reactivos que contienen un electrón desapareado, esta característica los hace versátiles a la hora de planear una síntesis o de proponer un análisis retrosintético.

Esta versatilidad es interesante, ya que el radical puede tener un carácter más electrófilo o más nucleófilo, dependiendo a que grupos se encuentre unido.

La reacción de adición de radicales libres a sistemas aromáticos esta poco estudiada. Ya que se requiere romper la aromaticidad del sistema y oxidarlo para que se pueda re-aromatizar, este proceso se ha denominado adición-oxidativa.

La adición-oxidativa de radicales libres de manera inter-molecular sobre sistemas heteroaromáticos, ha sido estudiada con pirrol- y tiofeno-2-sustituidos, generando los derivados 2,5-disustituidos. También se ha explorado la adición intramolecular a indoles-3-sustituidos, pirroles-2 o -3-acil sustituidos. Se reportó que el radical se adicionó selectivamente en la posición 2 de los sistemas heteroaromáticos. Cabe mencionar que el radical se llevaba anclado en el nitrógeno.

La adición oxidativa intermolecular de radicales sobre pirroles-, furanos- y tiofenos-3-sustituidos, no había sido estudiada, en el presente trabajo se estudió el comportamiento de dichos sistemas.

Los resultados de las reacciones de adición-oxidativa de radicales electrófilos a pirroles-, furanos- y tiofenos-3-sustituido, fue que el radical se adicionó de manera selectiva en la posición C2 del pirrol. Para los otros casos, falló la adición. Estas observaciones están fundamentadas en la estabilidad del radical intermediario que se formó, esta estabilidad se determinó por medio de las energías calculadas usando la base de calculo 6-311G y el nivel UB3LYP.

Dando lugar a pirroles 2,3-disustituidos en una sola etapa de reacción de manera favorable, los cuales pueden formar parte de moléculas más complejas.

ABSTRACT.

The free radicals are reactive intermediaries that contain a single electron, this feature makes it versatile at the time to plan a synthesis or to propose a retrosynthetic analysis.

This versatility is interesting, because the radical can be more electrophile or more nucleophile, depending on which groups find joined.

The addition reaction of free radicals into the aromatic systems was a little studied. Since it requires breaking the aromaticity and oxidized, this process has called oxidative-addition.

The oxidative-addition of free radicals to heteroaromatic systems inter-molecularly has been studied with pyrrole and thiophene-2-susbtituted, generating 2,5-di-substituted derivatives. It has also been explored the intra-molecular addition to indole-3-substituted, pyrroles-2 or 3-acyl substituted. It was reported that the radical reacted selectively in the position 2 of such systems. It is worth mentioning that the radical was anchored in the nitrogen.

The oxidative-addition of radicals into pyrroles-, furans- and tiophens-3-substituted inter-molecularly, had not been studied, in this work was studied the behaviour of these systems.

The results of this oxidative-addition reactions of electrophile radical to pyrroles-, furans- and tiophens-3-substituted, was that the radical selectively reacted in C2 position of pyrrole. For other cases, the addition failure. These remarks are based on the intermediary radical stability that was formed, this stability was determined by the energies calculated using the basis set 6-311G at the UB3LYP level.

Giving 2,3-di-substituted pyrroles in a single-stage, which can be part of more complex molecules.

LISTA DE ABREVIATURAS.

AIBN	Azaisobutironitrilo
TTMSS	Hidruro de tris-trimetilsililsilano ((CH ₃) ₃ Si) ₃ SiH
Ac	Acetilo
AcO	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
atm.	Atmósferas
Binol	Bis-2-naftol
Bn	Bencilo
c	Señal cuádruple en RMN
CAN	Nitrato Cérico Amóniacal
cat.	Cantidades catalíticas
CCF	Cromatografía en capa fina
DCE	Dicloroetano
CO	Monóxido de carbono
d	Señal doble en RMN
dd	Señal doble de doble en RMN
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO- <i>d</i> ₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
dt	Señal doble de triple en RMN
EM	Espectrometría de masas
eq.	equivalente
esteq.	Cantidades estequimétricas
Et	Etilo
EtOCSSK	O-etilxantato de potasio.
g	gramos
h	horas
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía
<i>hν</i>	Luz ultravioleta
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico en EM
IR	Infrarrojo
LUMO	Orbital Molecular Vacío de Menor Energía
min	minutos
Me	Metilo
mg	miligramos
mmol	milimoles
mL	mililitros
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Pd	Paladio
PDC	Peróxido de dicumilo
Ph	Fenilo

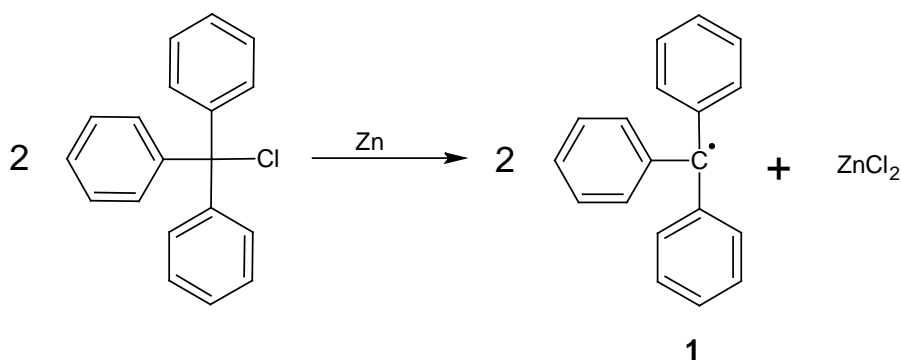
ppm	Partes por millón
q	Señal quintuple en RMN
Rf	Factor de retención de un compuesto en CCF
s	Señal simple en RMN
SOMO	Orbital Molecular Ocupado por un electrón
t	Señal triple en RMN
t. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOSMic	Isocianuro de tosilmetilo

ANTECEDENTES.

Dentro de la síntesis orgánica, algunos de los procesos más valiosos son aquellos en donde se produce la formación de un enlace carbono-carbono, dado que estas reacciones permiten incrementar el tamaño y la complejidad de una molécula. De los intermediarios reactivos de mayor utilidad para cumplir ese objetivo se conocen a los carbaniones y a los carbocationes; los primeros tienen un orbital de enlace lleno con un par de electrones y los otros uno vacío, con estructuras geométricas tetrahédrica y trigonal plana, respectivamente. También existen intermediarios reactivos electrónicamente intermedios esto es, que tienen un solo electrón en su orbital libre. Estos intermediarios llamados “radicales libres” despliegan ciertas características que los hacen diferentes a sus congéneres iónicos.¹ Los radicales menudo resultan intermedios versátiles a la hora de planear un análisis retrosintético, ya que en ocasiones los *sintones* o equivalentes sintéticos que resultan de un análisis retrosintético iónico son incompatibles con uno o más grupos funcionales presentes en la estructura, o resultan difíciles de preparar. De manera general, se puede decir que los radicales libres tienen un carácter neutro, puesto que cuentan con el mismo número de protones y electrones. Por su reactividad y densidad electrónica se pueden distinguir radicales nucleófilos (electrónicamente ricos) y electrófilos (radicales electrónicamente pobres), lo cual depende de la naturaleza electrónica del grupo al que este vecino el centro radical.

En 1900 Moses Gomberg,² fue el primero en observar un radical libre, el radical trifenilmetilo **1** (Esquema 1), el cual obtuvo haciendo reaccionar clorotrifenilmetano y zinc. Este radical es bastante estable, y su detección es

probablemente el primer resultado experimental que sugirió la existencia de dichos intermediarios. Esto no quiere decir que anteriormente otros investigadores no hubieran reportado la formación y reacción de radicales libres. Por ejemplo, la obtención de aciloínas³ y la reacción de Hofmann-Löffler-Freytag,⁴ por mencionar algunas.



Esquema 1.

Hace apenas 40 años los radicales libres se consideraban intermediarios reactivos con limitado potencial sintético, debido a que por regla general producían mezclas complejas de productos, salvo algunas excepciones estos procesos producían reacciones “limpias”. Por ejemplo las reacciones de halogenación alílica y bencílica. Esta visión se basaba entre otras cosas en la idea de que mientras más reactivo es el intermediario formado, es menos selectivo. En 1937, Hey y Waters,⁵ dieron inicio a lo que se consideró el nacimiento de la química orgánica radicalica, pues describieron la introducción de grupos fenilo en sistemas aromáticos empleando peróxido de benzoilo.

Las investigaciones de la estructura y reactividad de los radicales libres fueron hechas por fisicoquímicos orgánicos en la década de los 60's y 70's. Por su parte, los químicos orgánicos gradualmente comenzaron a experimentar con el control de las velocidades de generación y reactividad de los radicales, con la finalidad de mejorar su selectividad. La década de los 70's fue testiga

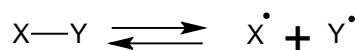
del comienzo de una era en los métodos sintéticos que involucraban radicales libres. También comenzaron a diferenciar entre reacciones radical-radical y radical-molécula; de esta manera, se aprendió a controlar las velocidades de reacción, simplemente eligiendo las condiciones de reacción en las cuales se mantiene baja la concentración del radical. Se observó que las velocidades de las reacciones radical-molécula pueden ser ajustadas mediante un rango amplio de parámetros experimentales, entre los principales están la temperatura y la concentración de sustratos.

Actualmente, se reconoce que las reacciones radical-molécula pueden ser quimio- y regioselectivas. Es irónico que las reacciones de radicales libres, que en un origen se pensaban caprichosas e impredecibles, tengan ahora un grado alto de predicción, lo que constituyó una de las últimas barreras superadas de la síntesis orgánica.

Los radicales libres son ahora intermediarios valiosos con los que se pueden llevar a cabo transformaciones que a veces son difíciles de realizar por otros medios, aunado a que las transformaciones se llevan a cabo en condiciones moderadas, en donde tanto la selectividad y la tolerancia a diferentes grupos funcionales son altas. Los esquemas de protección-desprotección que son esenciales para los químicos sintéticos que utilizan los intermediarios iónicos (carbocationes y carbaniones), son rara vez requeridos en las reacciones vía radicales libres, aparte de evitar las transposiciones 1,2 clásicas en carbocationes.

Los radicales pueden ser formados de diferentes maneras⁶ aunque sin lugar a dudas todas involucran la ruptura homolítica de un enlace covalente.

La constante de equilibrio para la ruptura homolítica del enlace X-Y (Esquema 2), depende de la fuerza relativa del mismo, así como de la estabilidad relativa de los radicales generados X^\cdot y Y^\cdot .

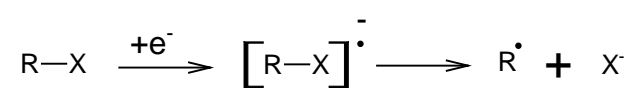
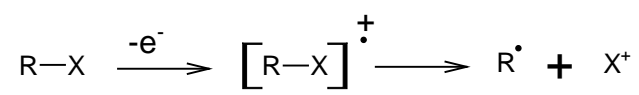


Esquema 2.

En principio, la energía de disociación de enlace más baja debería correlacionar con un incremento en la propensión de disociación homolítica del enlace en cuestión. La energía de disociación del enlace carbono-carbono es de 357 KJ mol^{-1} , la del enlace carbono-oxígeno 351 KJ mol^{-1} , la de carbono-yodo es desde 230 KJ mol^{-1} y de 334 KJ mol^{-1} para el carbono-cloro. Un enlace particularmente débil es el de oxígeno-oxígeno, que corresponde a los peróxidos, el cual tiene una energía de disociación de enlace de 140 KJ mol^{-1} .

Generalmente, la ruptura de un enlace se puede inducir proporcionando la energía necesaria, ya sea térmicamente, fotolítica o por radiación. Sin embargo el uso de iniciadores (compuestos con energías de disociación muy bajas) puede ser una buena alternativa para la química orgánica sintética. Térmicamente, un enlace covalente se rompe a temperaturas tan altas como $800 \text{ }^\circ\text{C}$; sin embargo, existe un grupo de enlaces débiles que pueden romperse a temperaturas inferiores a los $150 \text{ }^\circ\text{C}$, por ejemplo: los compuestos diazo, los peróxidos, los ésteres de nitrito y los ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridona.

En el caso de la fotólisis, hay una absorción de fotones de una fuente luminosa, que excita a los electrones del sustrato, iniciando la fragmentación de un enlace. También existen procesos de óxido-reducción que producen radicales por una transferencia de electrón (Esquema 3).



Esquema 3.

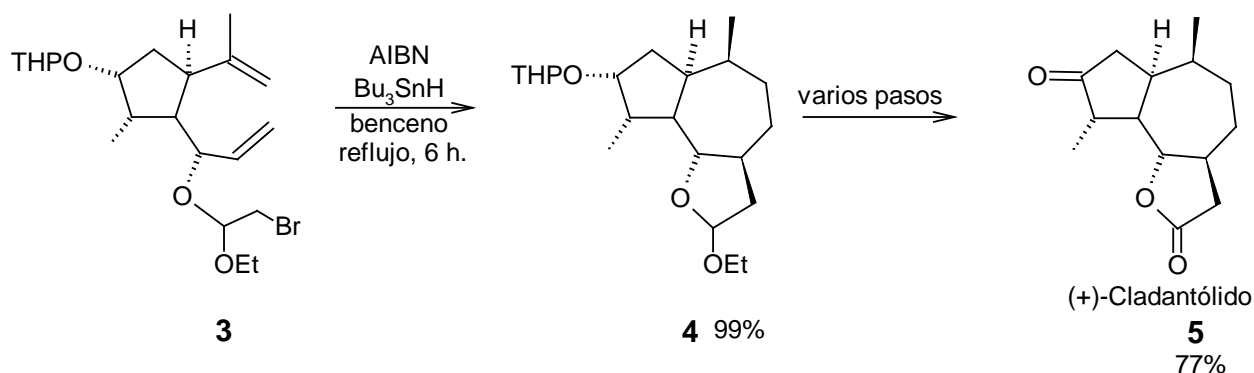
INICIADORES DE RADICALES.

Dentro de los iniciadores de radicales libres más usados están los compuestos diazo, los cuales al ser calentados se descomponen en nitrógeno y dos radicales. El que más ampliamente ha sido usado es el AIBN (2,2'-azabisobutironitrilo). Como se puede observar en el Esquema 4, la descomposición del AIBN, genera dos radicales isobutironitrilo (**2**) los cuales dan inicio a la reacción en cadena del radical.



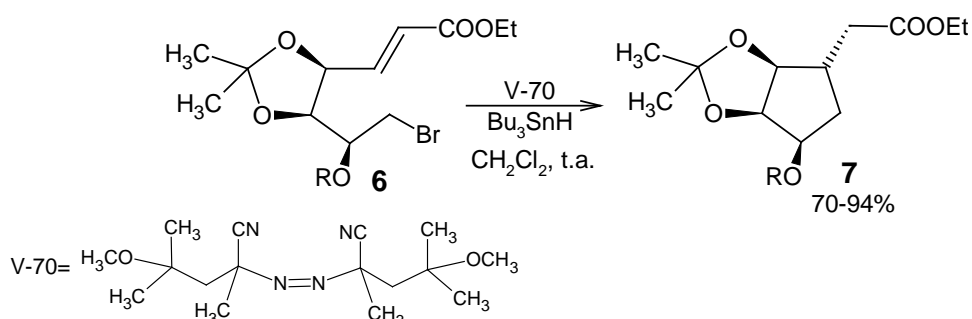
Esquema 4.

El AIBN tiene un tiempo de vida media de 10 horas en tolueno o benceno a 65 °C. En combinación con hidruro de tributilestaño, este iniciador se utilizó en la doble ciclación del bromodieno **3** (Esquema 5), para construir el intermediario tricíclico **4**, como etapa clave en la síntesis del cladantólido **5**⁷



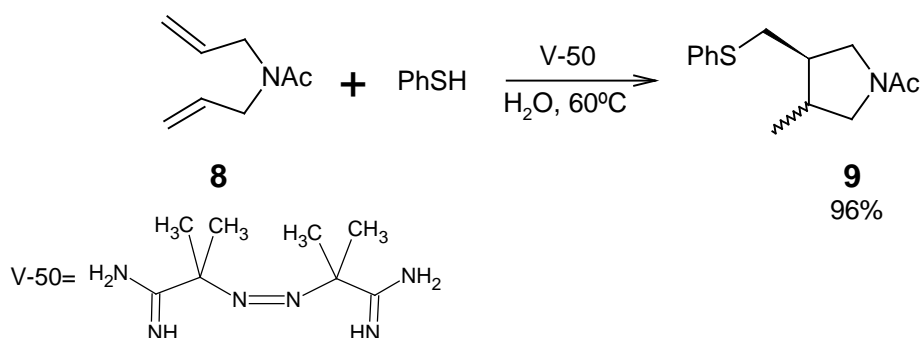
Esquema 5.

Adicionalmente al AIBN, se han diseñado diazocompuestos, que se fragmentan a temperaturas bajas, lo que incrementa la estereoselectividad de las reacciones en las que se utilizan. En el Esquema 6 se muestra un ejemplo de la aplicación de uno de ellos, el V-70,⁸ [2,2'-azabis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo)], en el que el bromo acetal cíclico **6**, forma un radical a temperatura ambiente y se adiciona al sistema α,β -insaturado, para generar estereoselectivamente el anillo de cinco miembros *anti* **7**, con buen rendimiento.



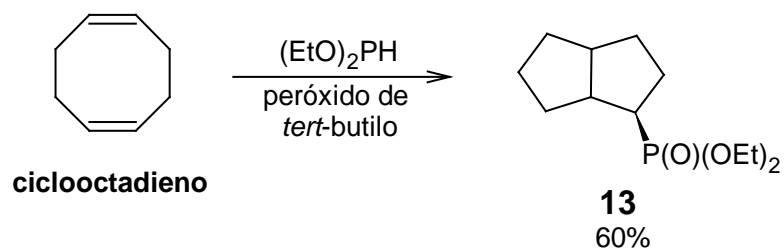
Esquema 6.

Incluso se han desarrollado diazocompuestos solubles en agua (Esquema 7) tal como el V-50, clorhidrato de 2,2'-azabis(metilpropionamidina),⁹ el cual se utilizó para ciclar la dialilamina **8** en presencia de tiofenol para obtener la pirrolidina sustituida **9**.



Esquema 7.

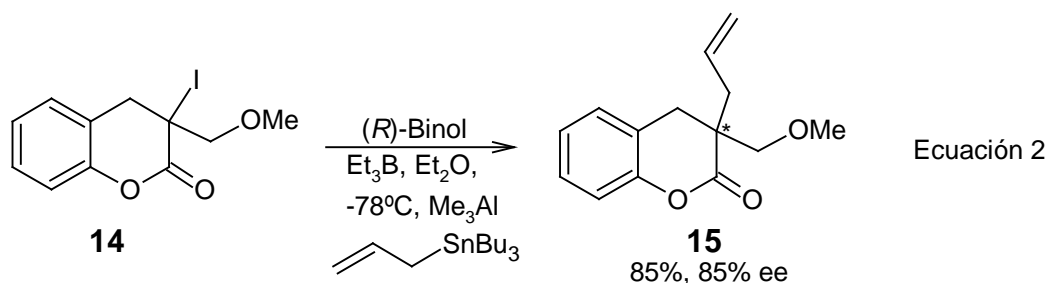
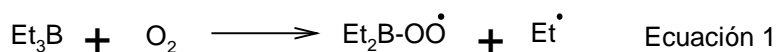
Otro tipo de compuestos que se han empleado como iniciadores, son los peróxidos. Los peróxidos al descomponerse generan radicales alcóxido, los



Esquema 10.

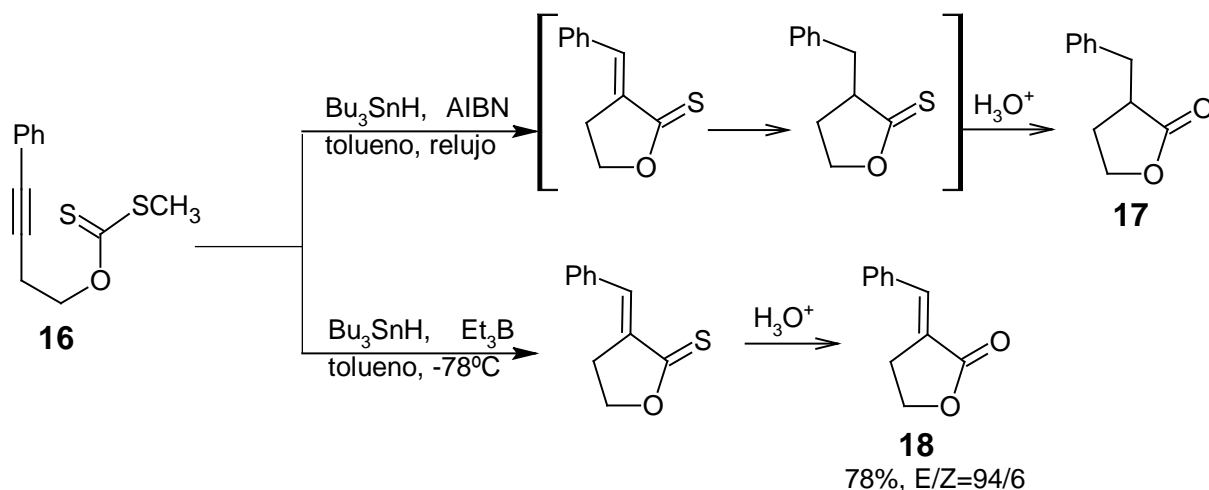
Es conocido que los trialquilboranos y sus derivados son capaces de actuar como iniciadores. En el equipo de trabajo del laureado premio Nóbel H. C. Brown se encontró que la adición a sistemas conjugados de trialquilborano se efectuaba por medio de radicales libres.¹² Esta reacción se inicia cuando una molécula de oxígeno reacciona con el alquilborano y genera un radical alquilo (Ecuación 1, Esquema 11).

El que estos compuestos puedan generar radicales a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se permite un mejor control estereoquímico de las reacciones. El reactivo más usado es el trietilborano (Et_3B).¹³ Como puede verse en la ecuación 2 del Esquema 11, mediante el uso de Et_3B , se puede reemplazar el átomo de yodo de la cromona **14** por un grupo alilo y generar la nueva cromona **15** con un 85% de exceso enantiomérico.



Esquema 11.

En el Esquema 12 se muestra un estudio comparativo con AIBN y trietilborano, como iniciadores en la reacción de adición-reducción del xantato **16**, en presencia de hidruro de tributilestaño (Bu_3SnH).

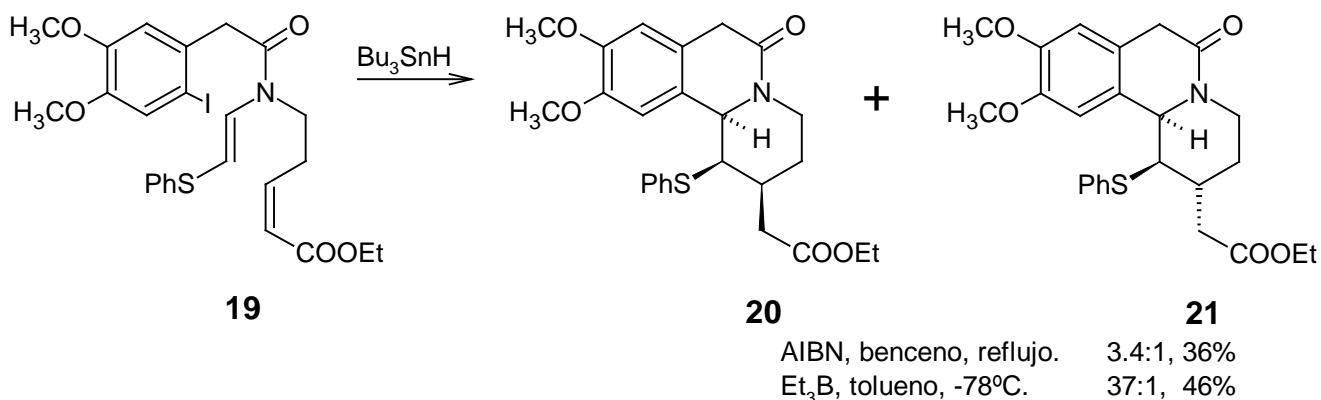


Esquema 12.

Se puede observar que dio una mejor quimioselectividad cuando se utilizó Et_3B a -78°C , ya que la reacción se detuvo en la lactona **18**, mientras que con AIBN se redujo también la doble ligadura para generar la lactona **17**.¹⁴

En otro ejemplo, se llevó a cabo la ciclación en cascada de la amida **19** (Esquema 13) para preparar las benzo[*a*]quinolizidinas **20** y **21**. Cuando se utilizó Et_3B como iniciador a -78°C , se produjo una mejor estereoselección, comparada con el uso AIBN.¹⁵

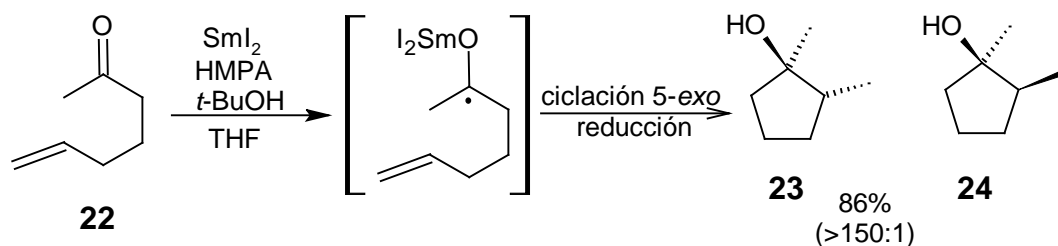
El trietilborano se ha usado en reacciones tipo Reformatsky,¹⁶ también en combinación con sales de germanio¹⁷ y silicio.¹⁸ Una de las ventajas que presenta *versus* el AIBN como iniciador, es que el radical etilo es más activo que el radical isobutironitrilo, generado de la descomposición del AIBN. Sin embargo, una desventaja del trietilborano es que el radical etilo puede adicionarse y aparecer en los productos.



Esquema 13.

El yoduro de samario (SmI_2),¹⁹ es otro de los reactivos inorgánicos que ha tenido éxito en la generación de radicales libres (Esquema 14). Generalmente el SmI_2 reacciona con un grupo carbonilo. Por ejemplo, la cetona **22** genera un radical cetilo por transferencia de un electrón (reducción), el cual puede ciclarse para dar el ciclopentanol **23** y su epímero **24**, después de una reducción.

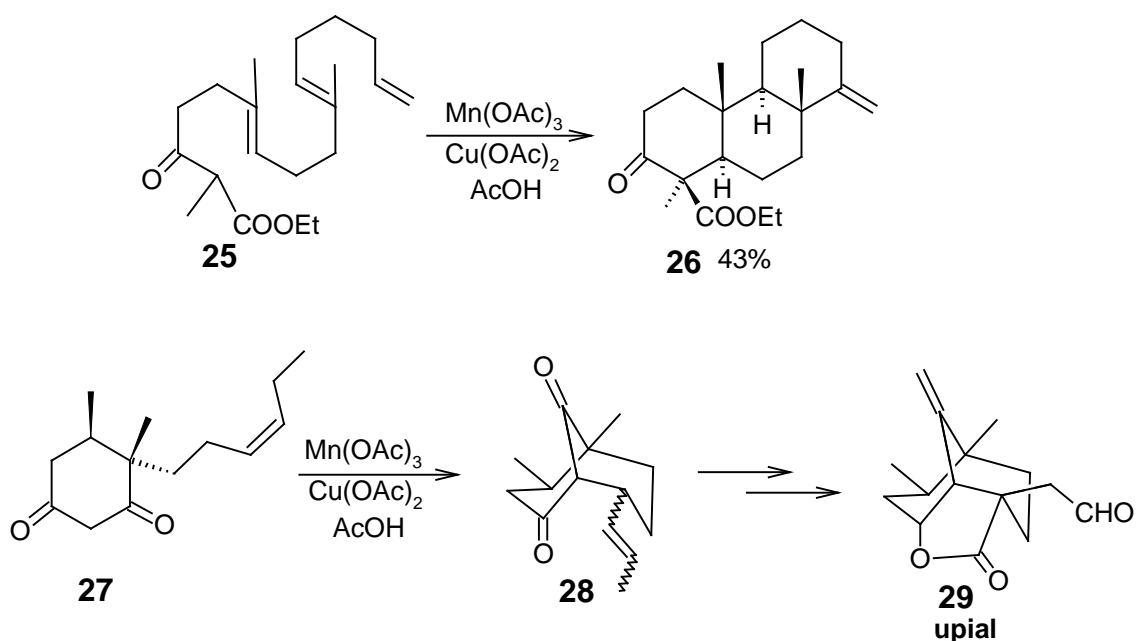
Es conocido que algunas sales de metales de transición oxidados, pueden generar radicales; por ejemplo manganeso^{20a}, níquel,^{20b} cobre^{20c} y hierro,^{20d} entre otros.²⁰



Esquema 14.

De estos últimos, el de mayor utilidad es el acetato de manganeso (III), $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en combinación con el acetato de cobre (II) como co-oxidante.²¹ Este sistema reacciona con enolatos de compuestos carbonílicos. La reactividad es proporcional a la acidez de los hidrógenos alfa de los compuestos carbonílicos. El radical formado se oxida en el medio de reacción y se forma un carbocatión,

el cual puede reaccionar con el disolvente o perder un protón y generar un alqueno. En principio cualquier oxidante de transferencia de un electrón, tal como el nitrato-cérico-amoniaco (CAN, por sus siglas en inglés) o el perclorato de hierro (III), puede llevar a cabo esta reacción. Por ejemplo, cuando se hizo reaccionar el β -cetoéster **25** (Esquema 15) con el par de oxidantes de manganeso y cobre, se logró aislar el compuesto tricíclico **26**.^{21d,22} Incluso se han llegado a sintetizar productos naturales. En la síntesis del upial²³ **29**, se empleó como paso clave la ciclación en cascada de la ciclohexanodiona **27**, para aislar la dicetona bicíclica **28**, bajo las condiciones oxidativas mencionadas.



Esquema 15.

Mediante la fotólisis, una molécula puede absorber un fotón de luz y la especie “activada” resultante puede sufrir ruptura homolítica para formar radicales libres. Esta energía es provista por luz visible o ultravioleta. En este rango de longitud de onda pueden excitarse tanto los sustratos, como los productos, por eso es importante regular la energía mediante un filtro, el cual

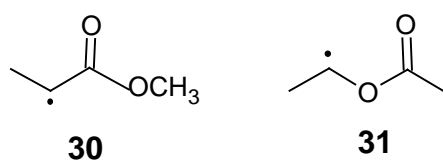
se puede poner entre la fuente luminosa y el matraz de reacción o realizar la reacción en un matraz Pyrex o de vidrio de cuarzo.

REACTIVIDAD DE UN RADICAL.

La reactividad de un radical es función de la densidad electrónica del átomo y del tipo de orbital ocupado por el electrón desapareado. La conjugación disminuye la dicha densidad y por lo tanto su reactividad. Los efectos estéricos juegan un papel importante en la reactividad, tanto que lo pueden hacer no reactivo en muchos casos.²⁴ Dicha reactividad puede ser explicada en términos de la teoría de orbitales frontera.²⁵

El SOMO, puede reaccionar con cualquiera de los orbitales, ya sea HOMO o LUMO de otra molécula, lo cual le proporciona una gran versatilidad. La interacción SOMO-LUMO se presenta con radicales nucleófilos, que reaccionan mejor con moléculas que poseen un LUMO de baja energía (alquenos electrónicamente deficientes). Contrariamente, la interacción SOMO-HOMO domina en radicales electrófilos los cuales tiene una energía SOMO baja y reaccionan con moléculas que poseen un HOMO de alta energía (alquenos electrónicamente ricos).

Por ejemplo, el radical **30** del Esquema 16 tiene un electrón desapareado vecino a un grupo carbonilo (Grupo electroattractor) y se espera que tenga un SOMO de baja energía, haciendo de él un radical electrófilo. El radical **31** posee un radical centrado en un lugar vecino a un oxígeno (Grupo electrodonador), por lo que el SOMO es de alta energía, lo cual lo hace un radical nucleófilo apto para reaccionar con olefinas electrónicamente deficientes, por ejemplo los acrilatos.

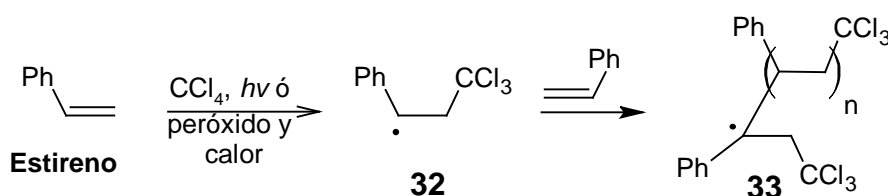


Esquema 16.

Por regla general, mientras más grande sea la diferencia de energía en la interacción, más rápida será la reacción y por lo tanto más favorable.

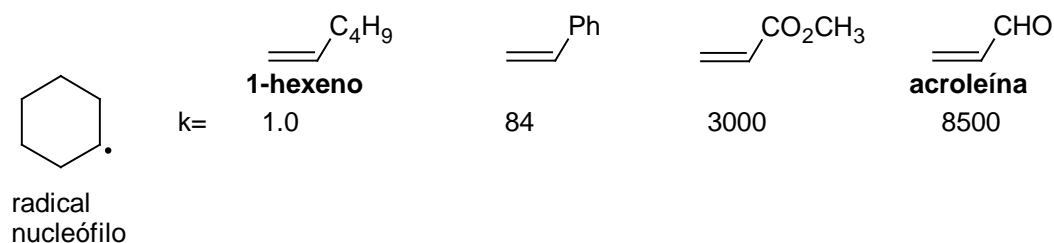
La reacción entre un radical libre y una molécula no-radical, por ejemplo una olefina, tiene varias ventajas: el carácter del radical no se destruye durante la reacción, así que se pueden emplear cantidades catalíticas del iniciador, se puede mejorar la selectividad y la concentración de la molécula no-radical se puede controlar fácilmente. Por esto, para llevar a cabo exitosamente una reacción de radicales libres en cadena, se deben considerar dos condiciones fundamentales: 1) las selectividades de los radicales involucrados en la reacción tienen que ser diferentes entre sí y 2) la reacción entre los radicales y los no-radicales debe ser más rápida que las reacciones entre radicales.

Un ejemplo de las reacciones de adición, es la que se muestra en el Esquema 17. El radical triclorometano reacciona con estireno, generando un radical bencílico **32**, dicho radical se adiciona a otra molécula de estireno y genera un radical polimérico **33**, el cual finalmente forma el poliestireno.²⁶



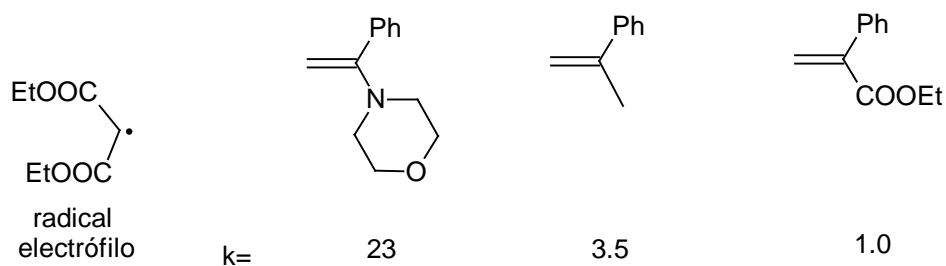
Esquema 17.

Como ya se ha mencionado, los sustituyentes electroattractores en el alqueno (con una energía de LUMO baja) incrementa la rapidez de adición de un radical nucleófilo. Por ejemplo, el radical ciclohexilo (Esquema 18) reacciona más rápido con acroleína que con 1-hexeno.²⁷



Esquema 18.

En sentido inverso, un alqueno sustituido con grupos electrodonadores (Esquema 19), con una energía de LUMO alta, reaccionará mejor con radicales electrófilos, como el radical derivado del malonato de dietilo.



Esquema 19.

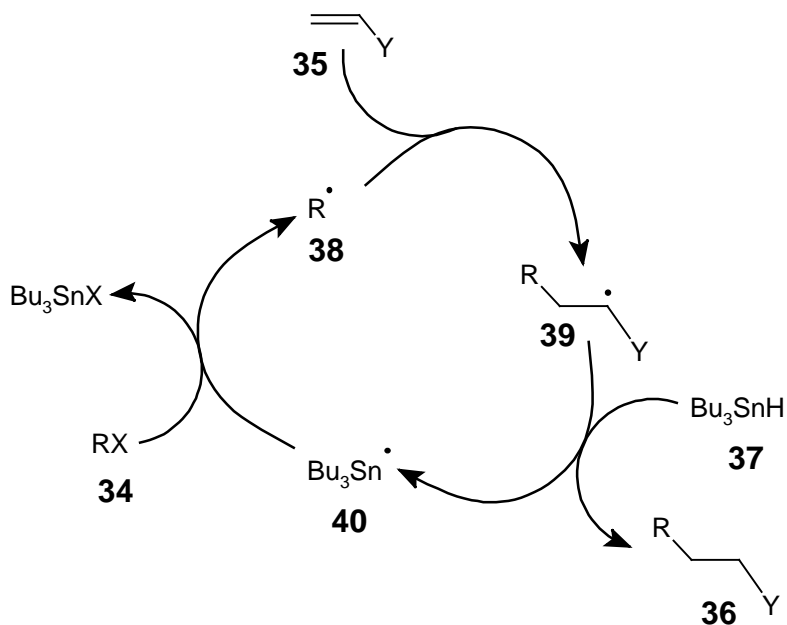
REACCIONES CON HIDRURO DE TRIBUTILESTAÑO (Bu_3SnH).

Chatgialoglu y Newcomb²⁸ midieron algunas constantes de rapidez en la reacción de halogenuros de alquilo primarios con algunos hidruros organometálicos y concluyeron que las reacciones que utilizaron el hidruro de estaño fueron más rápidas que aquellas donde utilizaron análogos de silicio y germanio.

En términos generales, una reacción de radicales libres involucra varias etapas las cuales son: Iniciación (generación del radical libre), propagación (reacción en cadena del radical) y terminación. En la segunda etapa se pueden considerar varias reacciones, como por ejemplo; adición, sustitución, transposición, desproporción (β -eliminación) y transferencia electrónica (oxidación o reducción).

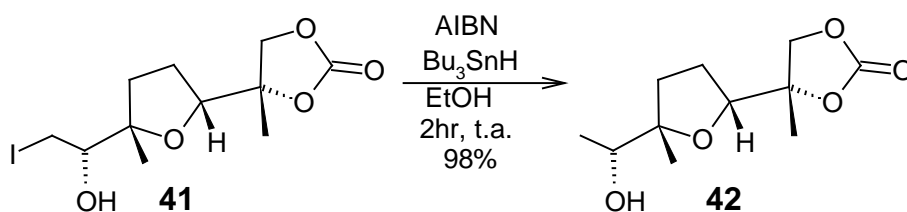
El mecanismo general (Esquema 20) por el cual reaccionan los derivados de estaño comienza con la formación de un radical de tributilestaño **40** (o trialquilestaño), por la acción del iniciador (AIBN). Este radical propagador inicia su proceso cuando reacciona con un halogenuro de alquilo (**34**) y forma un radical alquilo (**38**). Si no hay algún "atrapador" en el medio, este radical simplemente se reduce con el hidruro de estaño y genera el alcano correspondiente. Por otro lado, el radical alquilo **38** se puede adicionar a un alqueno (**35**) o sistema insaturado, si este se encuentra en el medio de reacción. Esta adición genera un nuevo radical **39** que al reducirse con el hidruro de tributilestaño (**37**), en la etapa de terminación, forma la molécula **36** y regenera el radical propagador **40** para continuar con la reacción en cadena. Ya que los tres radicales **38**, **39** y **40** están presentes en el medio de reacción

al mismo tiempo, podrían estar en competencia y generar productos indeseables. Por lo tanto para que un proceso sea exitoso se requiere que estos radicales presenten una selectividad opuesta.



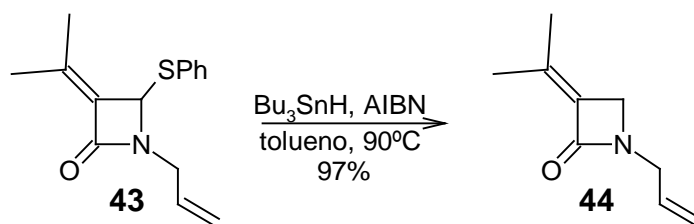
Esquema 20.

Generalmente, se emplean cantidades estequiométricas o un ligero exceso del hidruro. Por ejemplo, en el Esquema 21 se puede observar la reacción del yoduro **41** el cual se reduce cuando el radical formado reacciona con el hidruro de tributilestano para generar **42**.²⁹



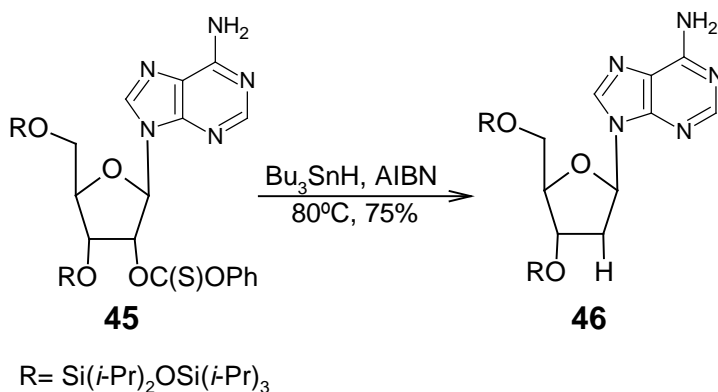
Esquema 21.

También se ha utilizado el hidruro de tributilestano en desulfuraciones, por ejemplo la remoción del fenilsulfuro de la lactama **43** (Esquema 22) para obtener la lactama reducida **44**.³⁰



Esquema 22.

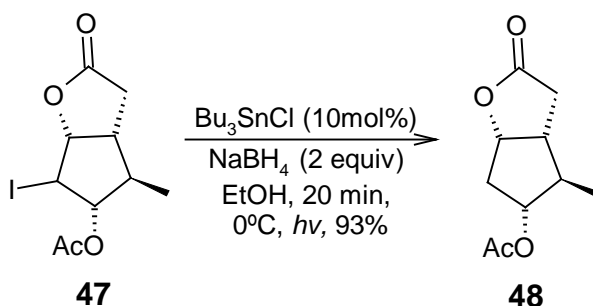
Dentro de las reacciones más importantes introducidas por Barton, es la reducción de alcoholes a través de un tiocarbonato derivado. Esta reacción es conocida como la desoxigenación Barton-McCombie.³¹ Un ejemplo de esta reacción se presenta en el Esquema 23, en la cual el nucleósido derivado **45** se hizo reaccionar bajo condiciones reductoras para obtener el compuesto **46**.³²⁻³⁴ Esta reacción es útil en la síntesis de desoxiazúcares para la obtención de nucleótidos antivirales.^{32c}



Esquema 23.

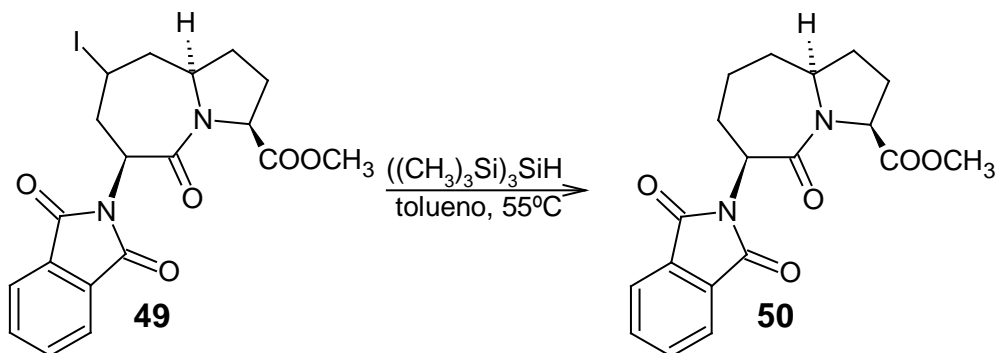
Uno de los principales problemas que se tiene cuando se emplea del hidruro de tributilestaño es que se necesitan cantidades estequiométricas. Se han desarrollado estrategias en las que se usan cantidades catalíticas de cloruro de tributilestaño combinado con cantidades estequiométricas de borohidruro de sodio, Como por ejemplo para convertir la yodo-lactona **47** en el derivado reducido **48**.³⁵ (Esquema 24). La metodología desarrollada ayuda a la

purificación del producto, ya que se reducen al mínimo los subproductos de estaño.



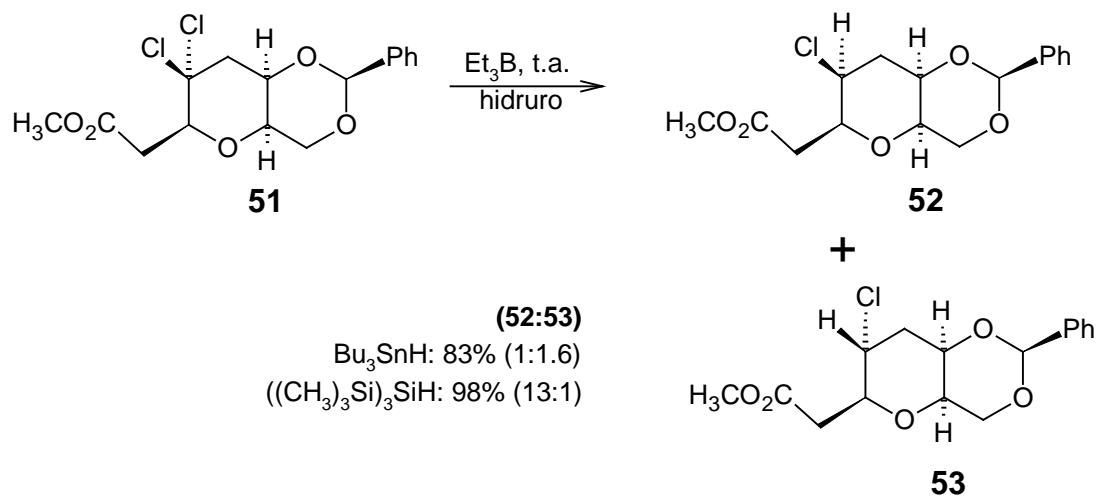
Esquema 24.

En esta misma línea se han desarrollado reactivos que en su momento pueden sustituir a los reactivos de estaño. En 1980³⁶ se introdujo el uso de hidruro de *tris*-trimetilsililsilano, $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_3\text{SiH}$, el cual es más fácil de eliminar de la mezcla de reacción. En el Esquema 25 se muestra la reducción del yoduro de la azepinona **49** para generar el compuesto **50**.³⁷



Esquema 25.

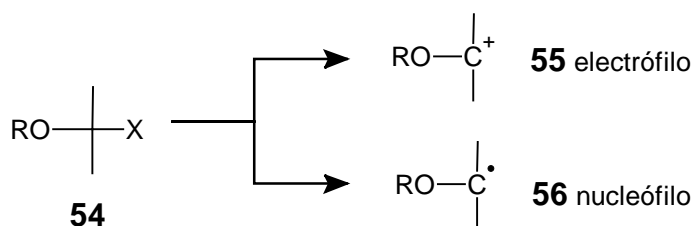
Entre otras ventajas que se tienen con el uso de $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_3\text{SiH}$, es que transfiere su hidrógeno más lentamente y es más voluminoso, por lo que su selección es mejor que el Bu_3SnH en algunas reacciones. Por ejemplo, la reducción del dicloruro **51** del Esquema 26 genera una mayor selectividad del monocloruro *syn* **52** en relación al isómero *anti* **53**.³⁸



Esquema 26.

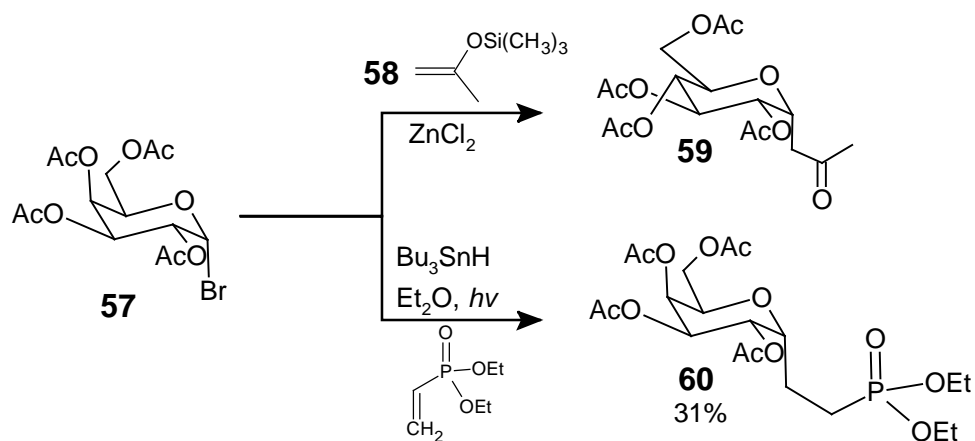
EL CONCEPTO DE *UMPOLUNG*.

Otra característica útil de los radicales libres es que en algunos procesos invierte la reactividad de algunos centros reactivos, fenómeno conocido como *umpolung*.^{39,40} Si se genera un ión a partir del α -haloéter **54** (Esquema 27), se forma el catión **55**, el cual está estabilizado por el par de electrones del oxígeno vecino, este catión es claramente electrófilo. Comparativamente, si a partir de **54** se forma el radical correspondiente **56**, éste es nucleófilo debido a su alta energía de SOMO, por lo tanto reaccionará con alquenos electrónicamente pobres. Esto hace que un átomo de carbono que se comporta como electrófilo se puede convertir en un nucleófilo.



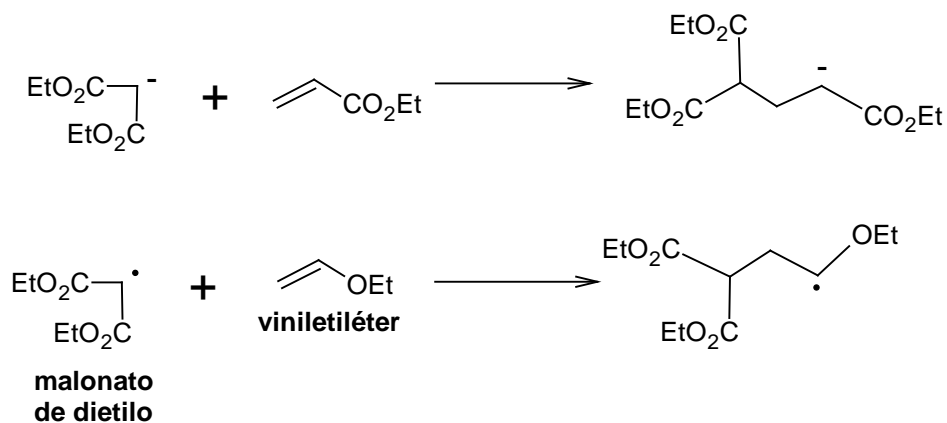
Esquema 27.

Por ejemplo, cuando el *tetra*acetato de α -bromo-galactosa **57** (Esquema 28) se hizo reaccionar en presencia de cloruro de zinc con el éter de enol sililado **58**, se obtuvo el C-glucósido **59**, (adición nucleofílica). Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción vía radicales libres, el carbono anomérico reaccionó con el fosfonato de etilo insaturado, para generar el C-glucósido **60** (adición electrofílica), el cual es difícilmente obtenible por métodos iónicos tradicionales.⁴¹



Esquema 28.

Por otro lado, los carbonos carbaniónicos que reaccionan con alquenos electrófilos, se pueden convertir en carbonos electrófilos y hacerlos reaccionar con alquenos nucleófilos. En el Esquema 29 se muestra cómo el carbanión del malonato de etilo se adiciona eficientemente sobre sistemas α,β -insaturados. Pero si generamos el radical correspondiente, lo podemos hacer reaccionar con viniléteres.

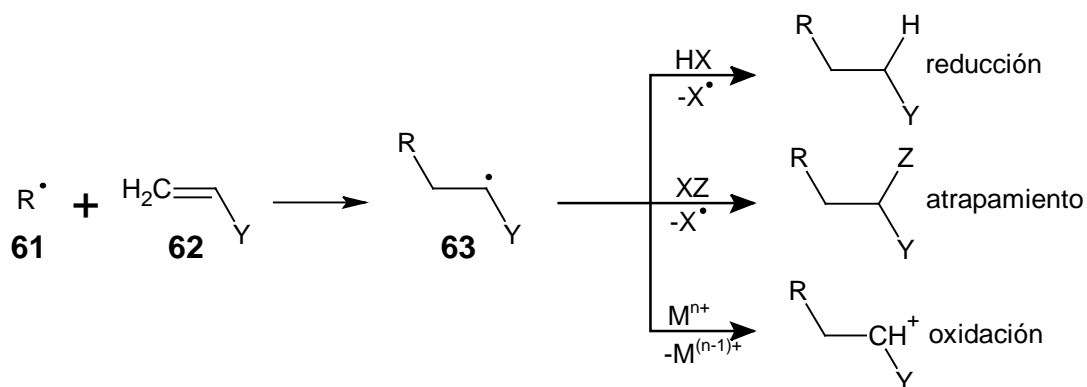


Esquema 29.

REACCIONES INTERMOLECULARES DE RADICALES LIBRES SOBRE DOBLES ENLACES C-C. FORMACIÓN DE ENLACES C-C.

Cuando un radical alquilo **61** (Esquema 30) se adiciona a una olefina **62** genera un radical intermediario **63**, el cual finalmente puede reaccionar de diferentes maneras; ser atrapado por otra olefina en un proceso iterativo (polimerización), reaccionar con una fuente de hidrógenos (hidruros) para reducirse o con otra molécula donante de un átomo o radical (terminación o atrapado) u oxidarse y formar un carbocatión.

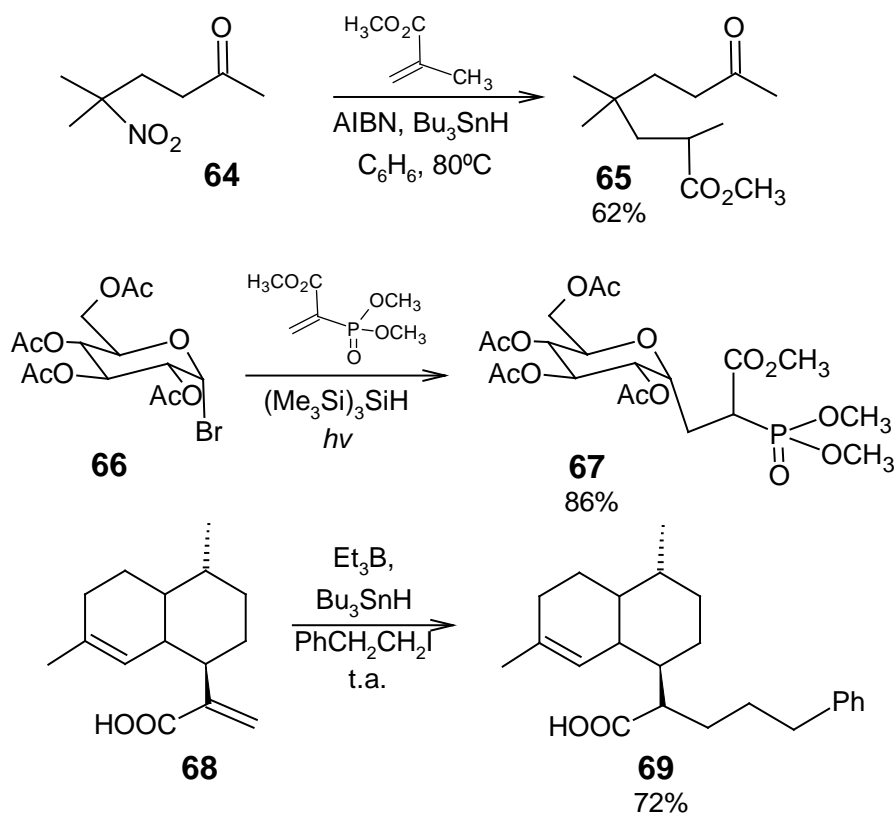
En los procesos de terminación o atrapamiento, el radical reactivo **61** debe reaccionar más rápido con la olefina **62** y el radical intermediario **63**, debe reaccionar más rápido con el “atrapador” de radicales que con el radical **61**, para evitar la terminación. Esto se puede evitar seleccionando un radical electrófilo que reaccione con un alqueno nucleófilo y viceversa.



Esquema 30.

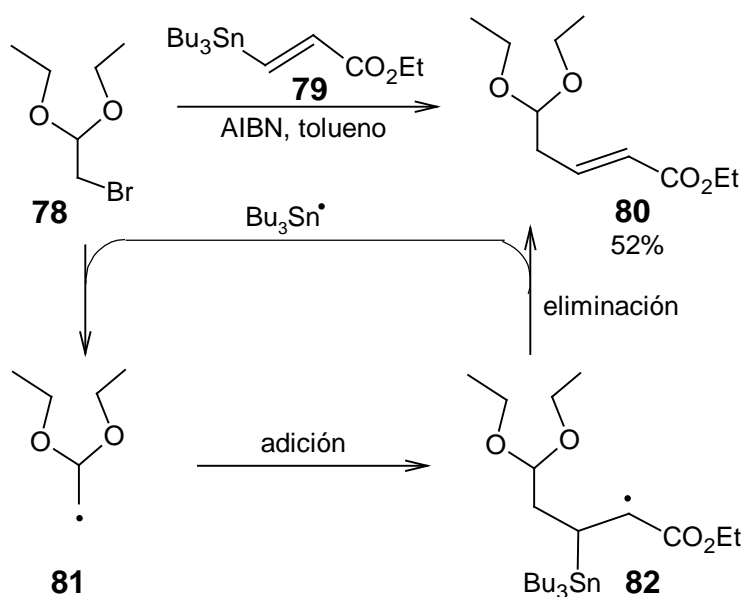
La reacción más popular es la que utiliza un radical nucleófilo frente a un alqueno electrófilo. En el Esquema 31 se ilustran algunos ejemplos de dichas reacciones. El radical que se forma después de tratar la nitroacetona **64** con AIBN,⁴² reacciona con metacrilato de metilo para formar el cetoéster **65** después de reducirse con el Bu₃SnH. El radical nucleófilo formado de la *tetra-*

acetilbromoglucosa **66** se adiciona al fosfonoéster y genera el C-glucósido **67**.⁴³ El sesquiterpeno **68** reacciona con el radical homobencílico⁴⁴, generado con el sistema Bu₃SnH/Et₃B, el cual se adiciona al sistema α,β-insaturado para generar el producto **69**.



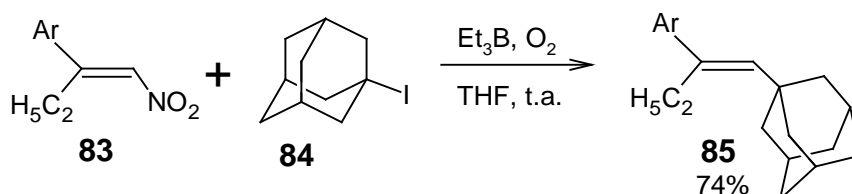
Esquema 31.

También se han usado con éxito los radicales electrófilos. Por ejemplo, el tratamiento del fenilselenuro de α,α-dicianoalquilo **70** (Esquema 32) con AIBN genera un radical,⁴⁵ que reacciona con el éter de vinilo **71** y produce el dinitrilo **72**. El 3-yodoalquilfosfonato de dietilo **75** se puede formar por la reacción del yodometilfosfonato **73** y 1-hexeno **74**,⁴⁶ bajo las mismas condiciones con rendimientos moderados.



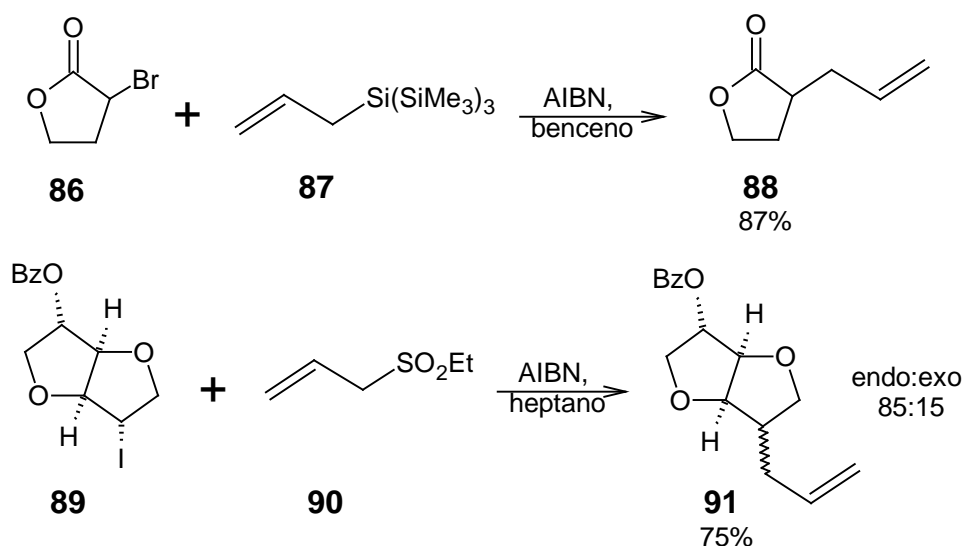
Esquema 34.

El grupo nitro del compuesto **83** también es útil para el proceso de eliminación (Esquema 35). Por ejemplo, cuando el yoduro de adamantilo **84**, reacciona con trietilborano, genera un radical que reacciona con el alqueno de **83** y cuando se elimina el grupo nitro produce el derivado **85**.⁴⁹



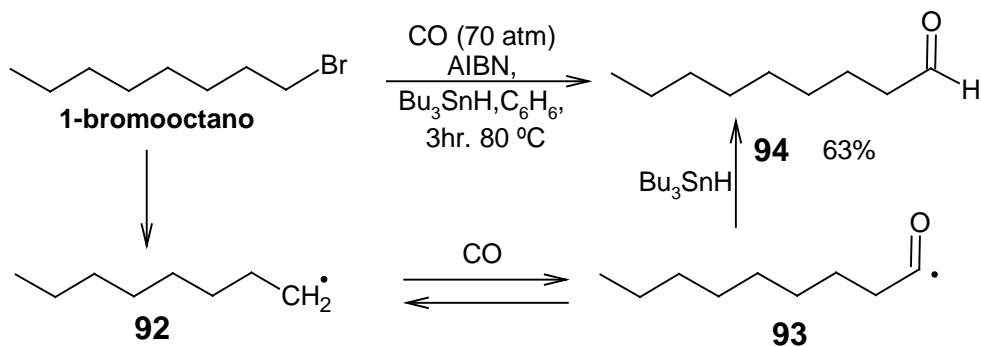
Esquema 35.

El grupo *tris*(trimetilsilil)silano también es un buen grupo saliente. Por ejemplo el alil[*tris*(trimetilsilil)silano] **87** (Esquema 36) reacciona con la 2-bromo γ -butirolactona **86** y AIBN, para dar la 2-alil- γ -butirolactona **88**.⁵⁰ También la aliletilsulfona **90** se puede usar bajo las mismas condiciones para alilar el yoduro **89** y obtener el biciclo **91** con buena estereoselección.⁵¹



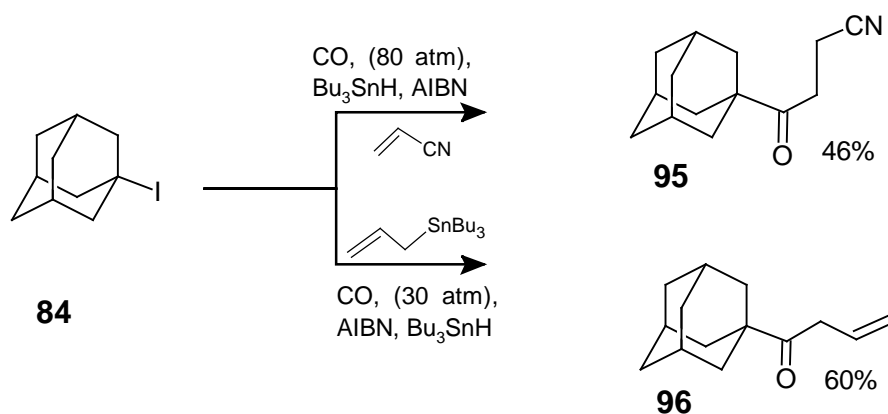
Esquema 36.

Otra reacción muy interesante de adición intermolecular es la carbonilación de halogenuros de alquilo, que se lleva a cabo bajo presión en un autoclave. Como se puede observar en el Esquema 37, el 1-bromooctano reacciona con monóxido de carbono y genera el nonanal **94**.⁵² Los rendimientos son relativamente bajos debido a que dependen de la concentración del Bu_3SnH y del monóxido de carbono, aunado a que la constante de equilibrio se ve desplazada hacia el material de partida. En primera instancia se genera el radical alquilo **92**, pasando por un radical acilo **93** intermediario.



Esquema 37.

Una ventaja de este proceso es que una vez formado el radical acilo se puede atrapar con un alqueno. Por ejemplo, cuando el yoduro de adamantilo **84** se carbonila, se puede atrapar con acilonitrilo o tributilalilestaño para obtener las cetonas **95** y **96**, respectivamente (Esquema 38).⁵³

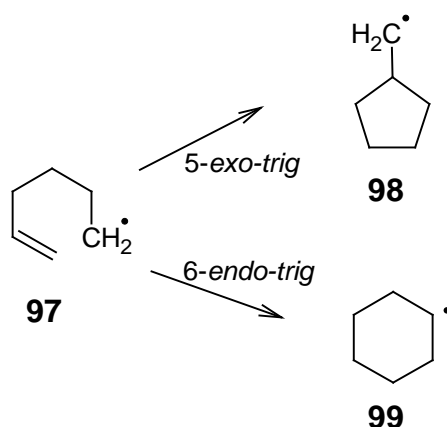


Esquema 38.

REACCIONES INTRAMOLECULARES DE RADICALES LIBRES SOBRE DOBLES ENLACES C-C. FORMACIÓN DE ENLACES C-C.

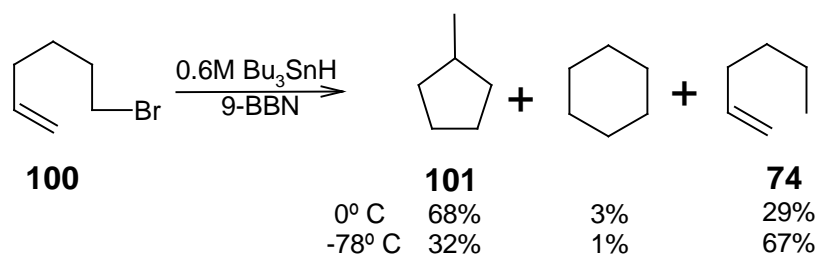
La formación de ciclos de 5 y 6 miembros vía radicales libres es una metodología importante en síntesis orgánica. Estas ciclaciones algunas veces están basadas en las reglas de Baldwin.⁵⁴

De estas reglas se desprende que algunas ciclaciones son favorecidas y otras no. Como ejemplo veamos, el radical **97** (Esquema 39) puede ciclarse de dos maneras, para generar el radical **98** o el **99**, en este caso ambas son permitidas, sin embargo la ciclación 5-*exo-trig* es favorecida sobre la 6-*endo-trig*.



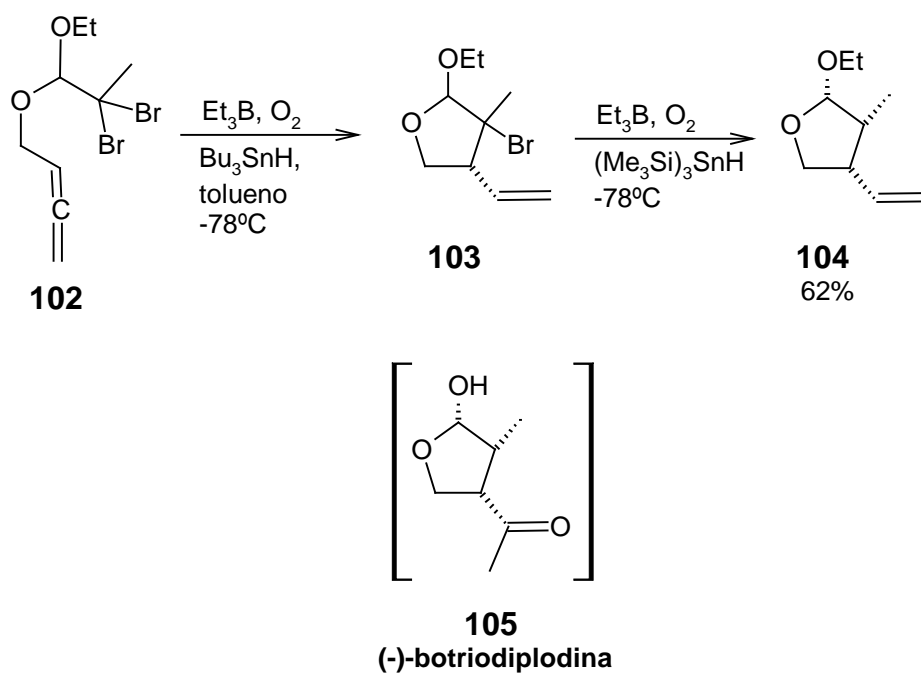
Esquema 39.

Este hecho quedó evidenciado cuando se hizo reaccionar el 1-bromo-5-hexeno **100** con 9-BBN/ Bu_3SnH en benceno a diferentes temperaturas, lo que generó: metilciclopentano **101**, ciclohexano y 1-hexeno **74**, favoreciéndose la ciclación 5-*exo-trig* a 0 °C (Esquema 40).⁵⁵



Esquema 40.

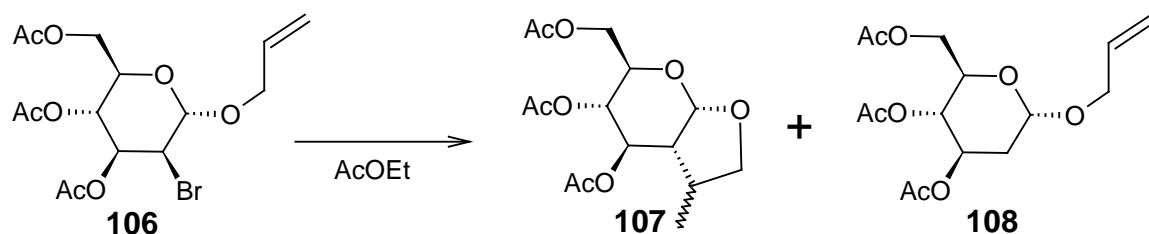
Estas reacciones se han utilizado para formar sistemas furanósidos como se muestra en el Esquema 41, dónde el dibromoaleno **102**, se cicló para generar el tetrahidrofurano **103**, el cual se redujo con hidruro de *tris*-(trimetilsilil)estaño, para obtener el acetal **104**, que después se transformó en la (-)-botriodiplodina **105**, una molécula con actividad antibiótica.⁵⁶



Esquema 41.

El tratamiento del glucósido de 2-bromo-3,4,6-tri-O-acetil-1-O-alilo **106** (Esquema 42) con dos hidruros diferentes, uno de silicio y uno de estaño y con dos iniciadores AIBN y Et₃B, mostró que la ciclación para generar el compuesto

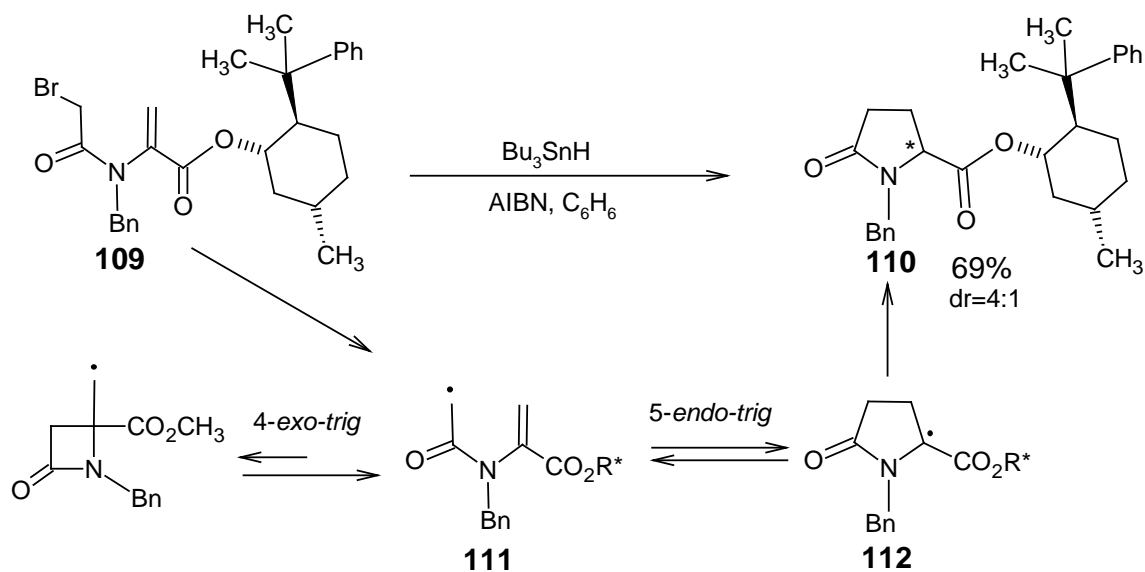
biciclo **107** es más eficiente que la reducción. Los mejores resultados se observaron cuando se utilizó el hidruro de silicio en presencia de Et₃B como iniciador.⁵⁸



Hidruro	Iniciador	Rendimiento	
		Ciclado 107	Reducido 108
Ph ₄ Si ₂ H ₂	Et ₃ B, t.a.	84	0
	AIBN, calor	78	0
Bu ₃ SnH	Et ₃ B, t.a.	37	44
	AIBN, calor	65	32

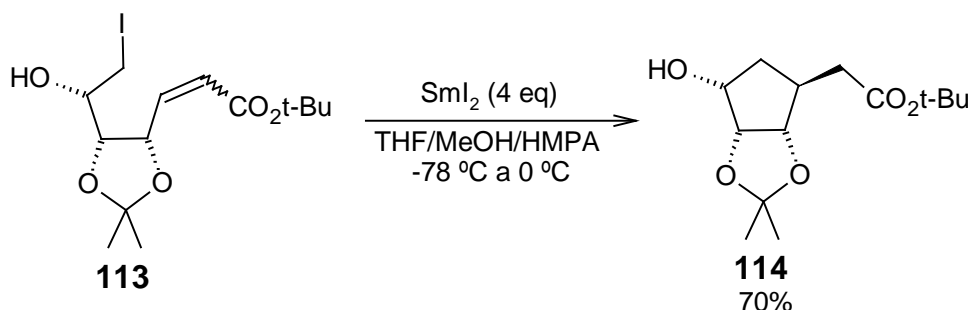
Esquema 42.

El cierre de anillo por vía iónica del tipo *5-endo-trig*, es considerado un proceso desfavorecido según las reglas de Baldwin. Sin embargo, esta ciclación ocurre si la reacción se lleva a cabo con radicales libres. Cuando la α -bromo acetamida quiral **109** (Esquema 43) se hace reaccionar con AIBN se forma el radical **111**, el cual puede ciclarse *5-endo-trig* o *4-exo-trig*. Aunque la segunda ruta es más favorable, el equilibrio se desplaza hacia el radical **112**, el cual forma el derivado el *N*-bencilpiroglutamato de metilo **110** con buen exceso diastereoisomérico.⁵⁹



Esquema 43.

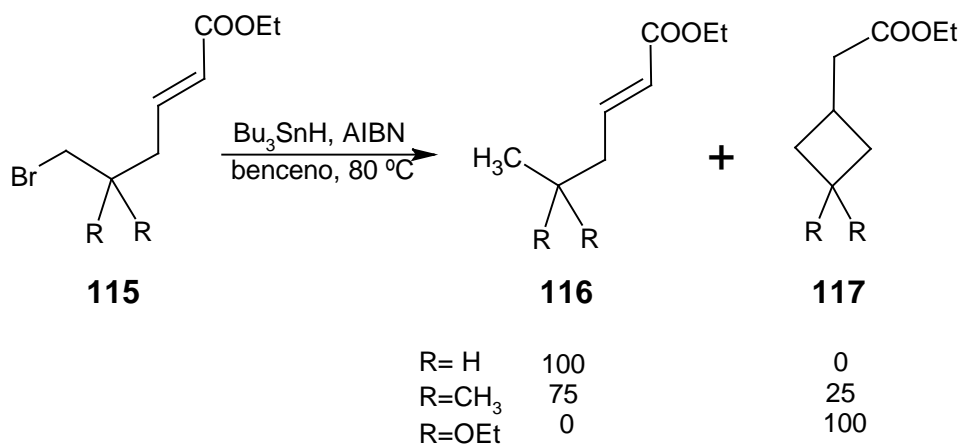
El tratamiento del éster ω -yodo- α,β -insaturado **113** con yoduro de samario (SmI_2) (Esquema 44), genera el carbociclo hidroxilado **114** a través de la ciclación del radical correspondiente.⁶⁰



Esquema 44.

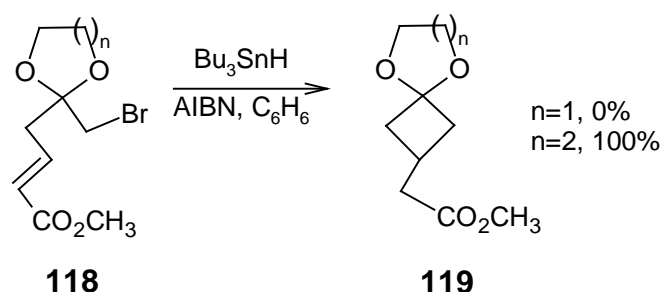
Generalmente la construcción de anillos de 4 miembros es difícil por métodos iónicos. Por eso, éstos son preparados por métodos fotoquímicos como las reacciones de cicloadición [2+2] de olefinas. Sin embargo, cuando la ciclación se lleva a cabo vía radicales libres, el proceso generalmente funciona bien para la formación de ciclobutanos. Cabe hacer notar que la formación de dichos anillos depende de los sustituyentes presentes en el sistema. Jung⁶¹

publicó que la reacción de ciclación del bromoalqueno **115** funciona mejor cuando se tienen grupos electrodonadores para obtener **117**, (Esquema 45) de lo contrario se aísla el producto de reducción **116**.



Esquema 45.

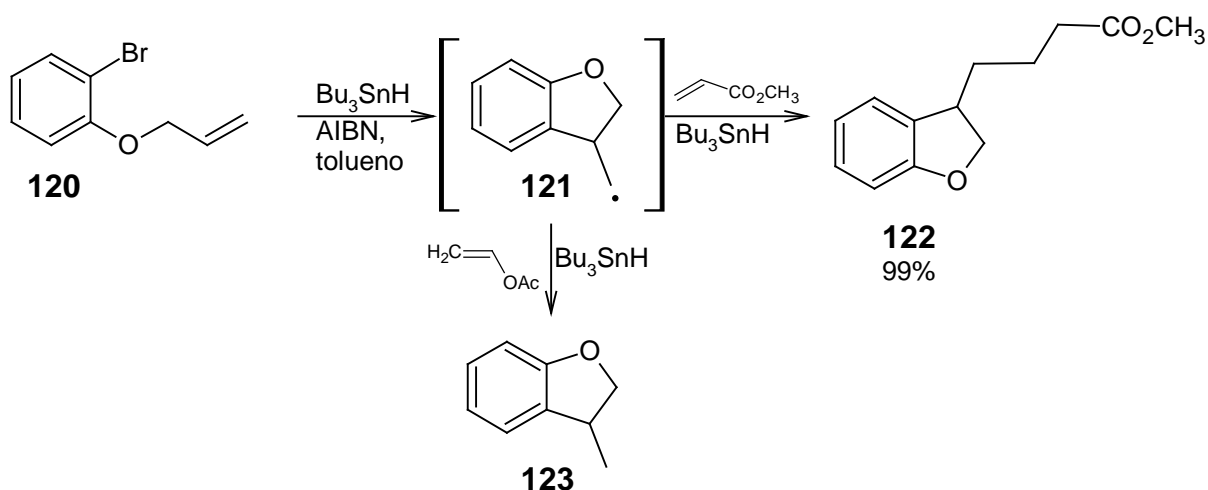
En el mismo sentido se realizó la reacción con acetales cíclicos **118**. En el Esquema 46 se observa que cuando se llevó a cabo la reacción del bromo éster- α,β -insaturado **118** con hidruro de tributilestano y AIBN se aisló el ciclobutano **119** sólo cuando el acetal es un anillo de seis miembros.⁶² Cuando el acetal es de cinco miembros la ciclación no se lleva a cabo quizás por efectos conformacionales que se ven liberados cuando el anillo es de seis miembros.



Esquema 46.

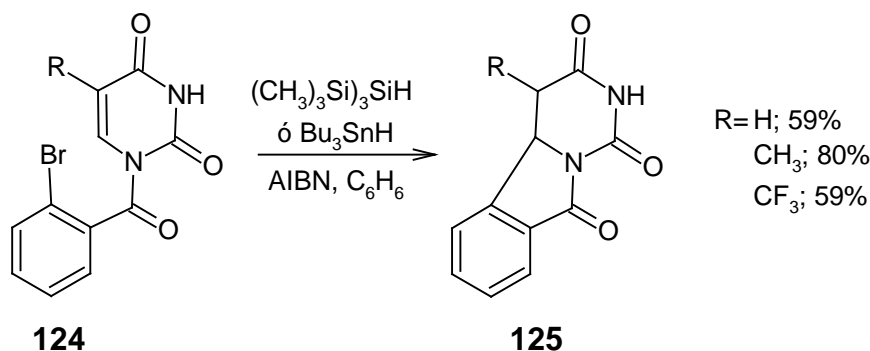
Los radicales formados a partir de carbonos que tiene hibridación sp^2 , ya sea de arilo o de vinilo, son mucho más reactivos que los radicales formados

de carbonos con hibridación sp^3 . El tratamiento de 2-bromo-O-aliifenol (**120**) con $Bu_3SnH/AIBN$ produce un radical intermediario **121**. Si la reacción se realiza en presencia de un alqueno electrónicamente pobre, por ejemplo, acrilato de metilo, se genera el 2,3-dihidrobenzofurano **122** (Esquema 47). Sin embargo, el radical **121** se reduce al 2,3-dihidrobenzofurano **123** cuando el alqueno es electrónicamente rico, tal como el acetato de vinilo.⁶³



Esquema 47.

El bromuro de arilo **124** forma un radical fenilo que se adiciona a la olefina contenida en el uracilo (Esquema 48) y forma la isoindolona tricíclica **125**.⁶⁴

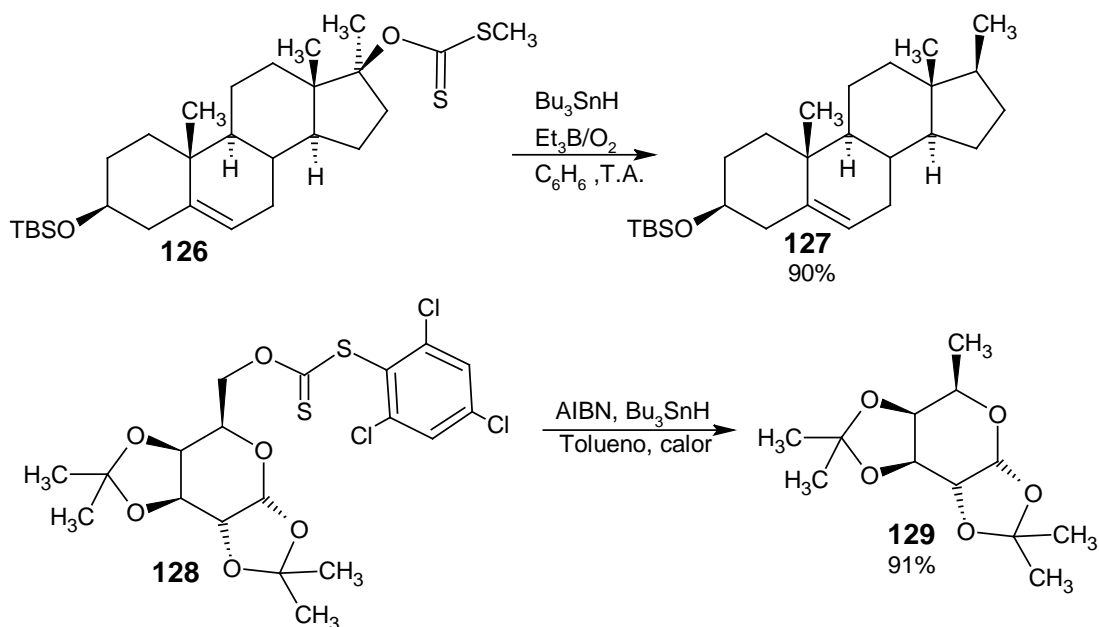


Esquema 48.

QUÍMICA DE XANTATOS.⁶⁵

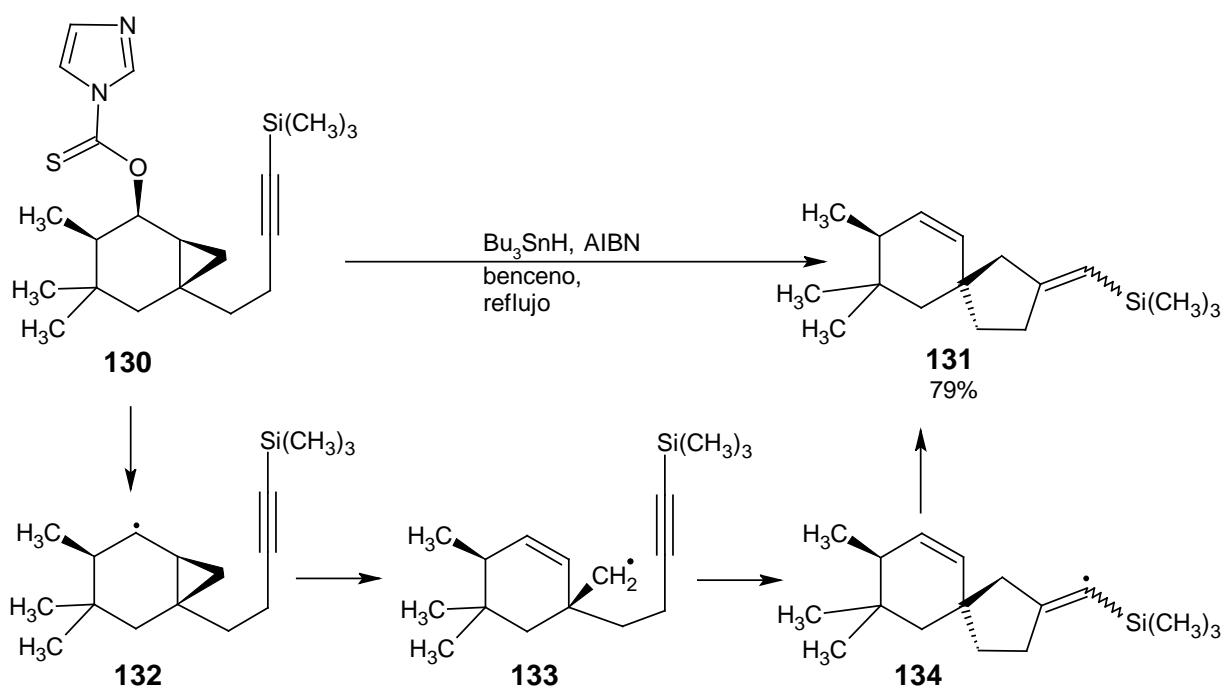
Los xantatos, llamados también ditiocarbonatos, se conocen desde hace bastante tiempo, algunas sales de xantato fueron reportadas por Zeise en 1822.⁶⁶ Uno de los primeros químicos que encontró una utilidad para los xantatos fue Chugaev⁶⁷ en una reacción de eliminación. Éstos se comenzaron a usar en la química sintética de radicales libres en los años 70's. Uno de los trabajos pioneros fue desarrollado por Barton y McCombie,³¹ como ya se había mencionado es una reacción de desoxigenación reductiva muy útil.

La reacción de Barton-McCombie, se utilizó en la desoxigenación del esteroide **126**, con Et₃B como iniciador, para generar el esteroide reducido **127**⁶⁸ (Esquema 49). Utilizando este protocolo también se pudo reducir el C-6 de la galactosa protegida **128**, para convertirla en el derivado **129**.⁶⁹



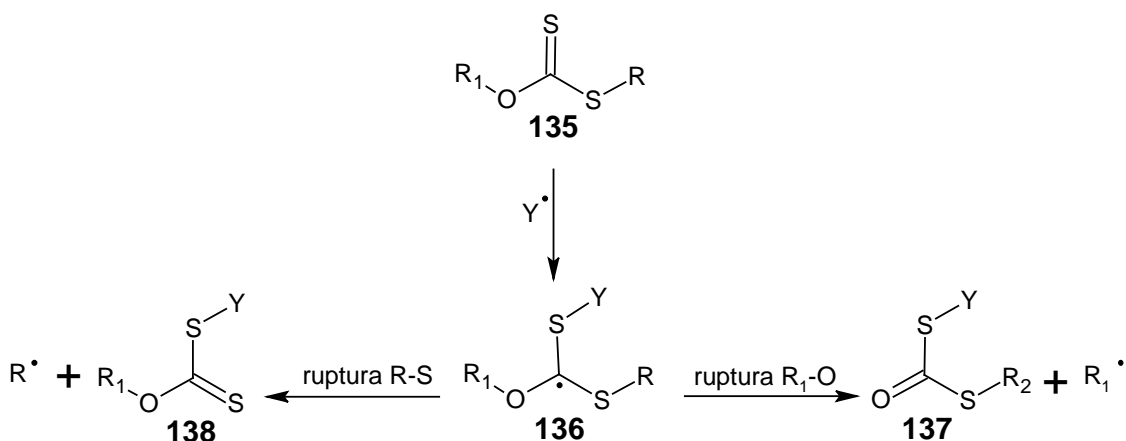
Esquema 49.

Un ejemplo elegante del uso de un xantato como generador de un radical, es la reacción en cascada del ciclopropano **130** (Esquema 50), realizada por Motherwell y colaboradores,⁷⁰ en la cual el radical formado **132** por la descomposición del tiocarbamato, forma un doble enlace con la apertura del ciclopropano y la subsecuente ciclación del nuevo radical (**133**) sobre el triple enlace para generar el compuesto espiro **131**.



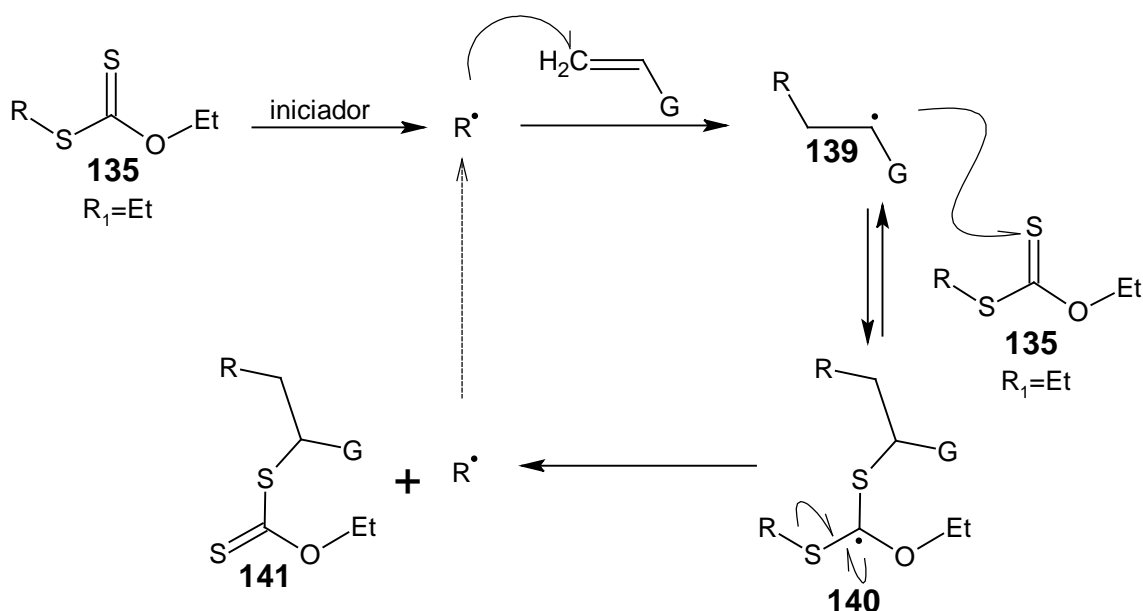
Esquema 50.

El mecanismo de reacción que opera para generar un radical a partir de un xantato, se muestra en el Esquema 51. Un radical (Y^\cdot) del iniciador, reacciona con el xantato **135** para producir un radical xantato intermediario **136**, en esta etapa ocurre una ruptura homolítica ya sea del enlace $\text{R}_1\text{-O}$, que en ese caso se forma un radical alquilo (R_1^\cdot), junto con el ditiocarbonato **137**, o del enlace R-S , que en este escenario se genera el xantato **138** y un radical alquilo (R^\cdot), el cual puede conducir a la formación de enlaces C-C.



Esquema 51.

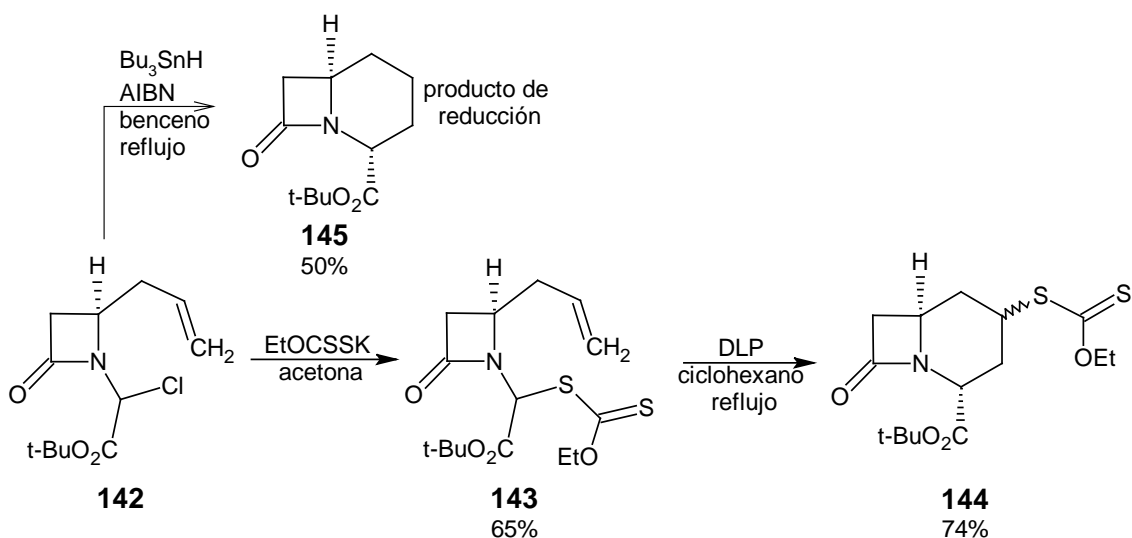
Una ventaja del grupo xantato (**135**, R_1 =etilo) es que funciona como grupo transferible. El xantato bajo condiciones oxidativas genera un radical libre, $R\cdot$ (Esquema 52), éste se adiciona a una olefina, dando lugar a un nuevo radical libre **139**, dicho radical reacciona con un xantato de partida **135** y forma el radical **140**. Finalmente, se genera el xantato de transferencia **141** y el radical $R\cdot$ que es capaz de seguir reaccionando.



Esquema 52.

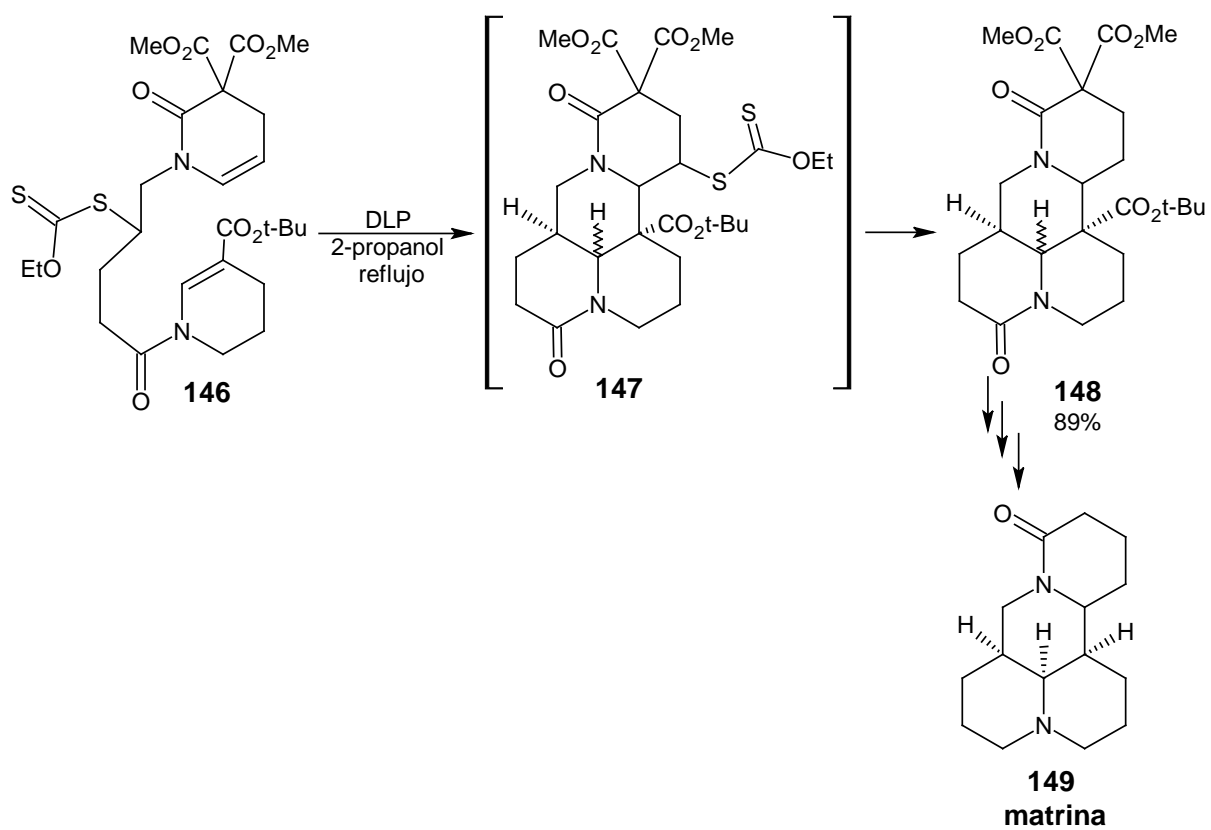
Este tipo de reacciones es versátil, pues ocupa materiales de partida baratos, no usa metales pesados como iniciadores y se realiza bajo condiciones oxidativas, además que esta metodología evita los productos de reducción indeseables.

Un ejemplo del uso de esta estrategia se muestra en el Esquema 53, donde vemos que el xantato **143**, que se preparó partiendo del α -cloro éster **142**, se transforma en la lactama bicíclica **144**, producto de la transferencia de xantato, en presencia de un iniciador, normalmente peróxido de dilauroilo (DLP). En contraste, cuando se realizó la reacción con AIBN y Bu_3SnH , se obtuvo solamente el producto reducido **145**.⁷¹



Esquema 53.

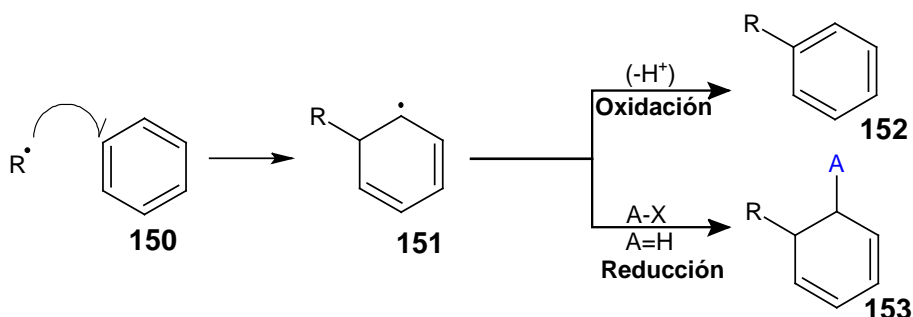
Una aplicación espectacular de esta metodología se presenta en la síntesis de la matrina **149** (Esquema 54). En ese trabajo se utilizó una reacción en cascada del xantato **146** con DLP y 2-propanol como disolvente, para dar en un solo paso el esqueleto tetracíclico **148**, a través del xantato de transferencia **147**, que se reduce con el alcohol. Después de las modificaciones pertinentes se obtuvo el producto natural.⁷²



Esquema 54.

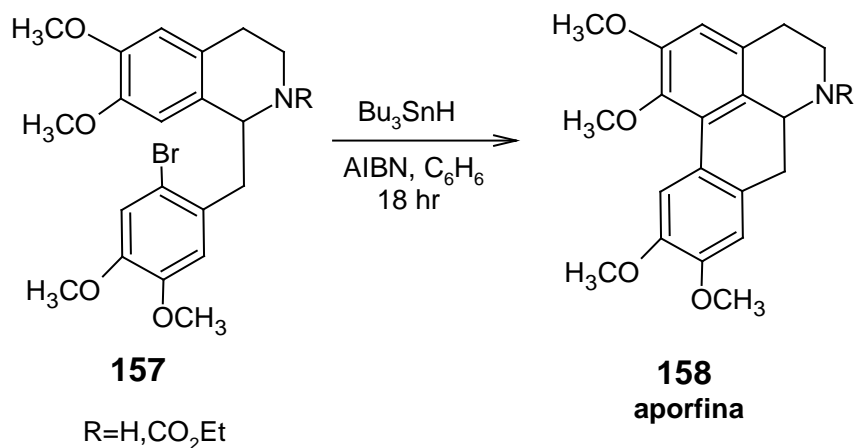
ADICIÓN DE RADICALES A SISTEMAS AROMÁTICOS.

La adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos es un proceso muy importante que ha atraído la atención de un número significativo de investigadores alrededor del mundo.⁷³ La aplicación más importante de estos procesos es la construcción de enlaces carbono-carbono, lo cual permite que estas reacciones se puedan utilizar en la síntesis de una gran diversidad de moléculas de complejidad variada.⁷³ Desde el punto de vista mecanístico (Esquema 55), cuando un radical libre ($R\cdot$) se adiciona sobre un sistema aromático **150**, genera un radical intermediario **151**, el cual puede sufrir dos tipos de reacciones: la oxidación (pérdida de un átomo de hidrógeno), regenerando el sistema aromático y produciendo el compuesto de sustitución **152**, o bien, el radical **151** puede ser atrapado por otro reactivo ($A-X$) y generar el compuesto de adición simple **153**. El proceso oxidativo es interesante, ya que puede verse como una reacción análoga a una alquilación de Friedel-Crafts. A diferencia de los carbocationes, los radicales libres tienen la ventaja de no sufrir transposiciones, debido a lo cual, tales procesos tienen un mayor potencial sintético.



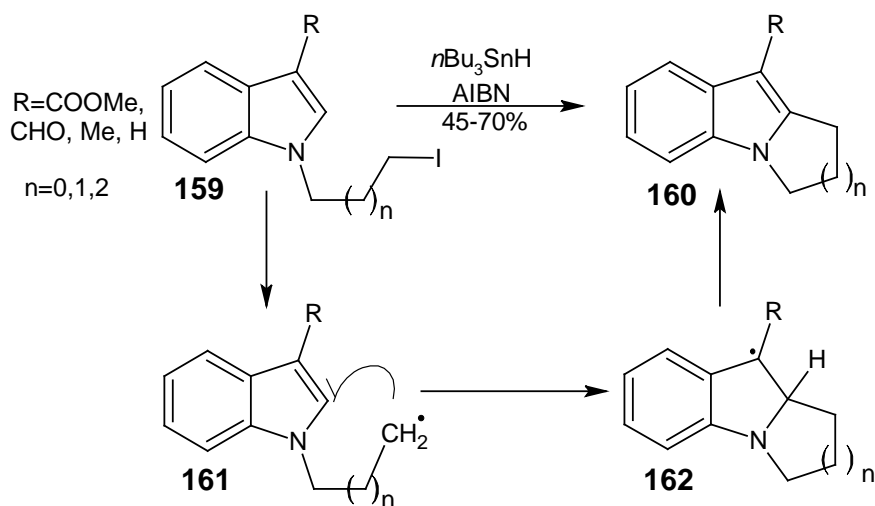
Esquema 55.

En el Esquema 57 se muestra cómo la aporfina **158** se sintetizó a partir de la tetrahidroisoquinolina **157** mediante una ciclación radicalica.



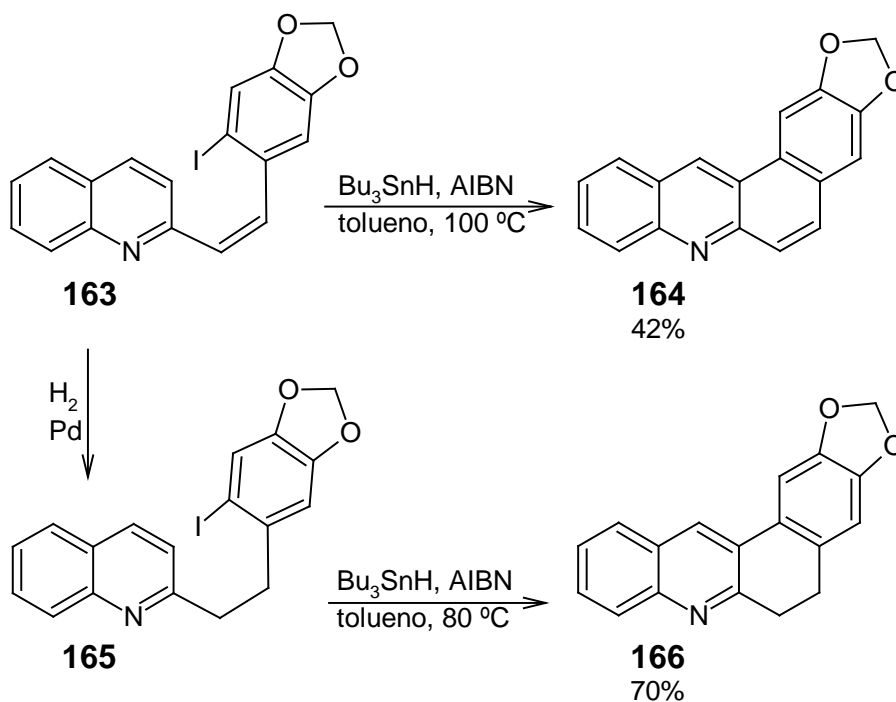
Esquema 57.

Moody y colaboradores^{73j}, encontraron que la adición intramolecular de radicales alquilo sobre indoles-3-sustituidos es eficiente bajo condiciones que formalmente son reductivas, como es el caso de las reacciones que se llevan a cabo utilizando hidruro de tributilestaño y azaisobutironitrilo ($n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$) (Esquema 58). En esta reacción el radical alquilo **161** generado a partir del yoduro **159**, se adiciona sobre el sistema aromático produciendo un nuevo radical **162**, el cual se transforma en el producto **160** mediante un mecanismo de rearomatización que no ha sido bien entendido.⁷⁹ De manera general, se ha observado que cuando se utilizan cantidades estequiométricas de AIBN, los rendimientos de reacción son mejores. Esto ha sugerido que de alguna manera este reactivo podría ser responsable de la etapa de oxidación.⁷⁴



Esquema 58.

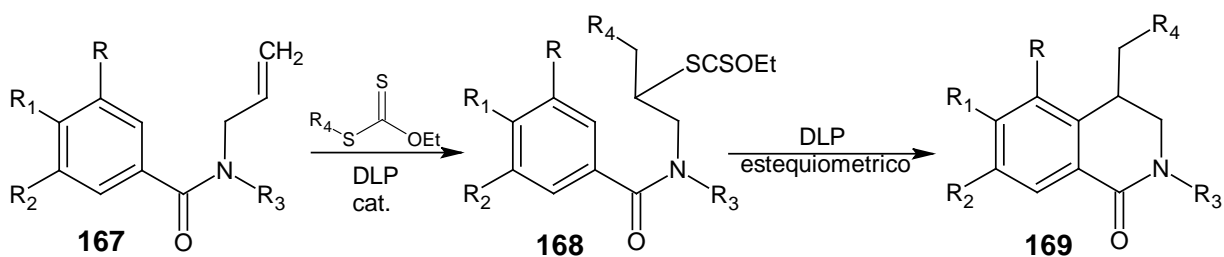
La quinolina **163**, sustituida en la posición 2 (Esquema 59) forma un radical arilo, el cual se adiciona en la posición 3 para generar el tetracíclo **164**. De la misma forma, cuando se hizo reaccionar el derivado reducido **165** bajo las mismas condiciones se obtuvo también la adición del radical arilo con mejor rendimiento, para generar la quinolina sustituida **166**.⁸⁰



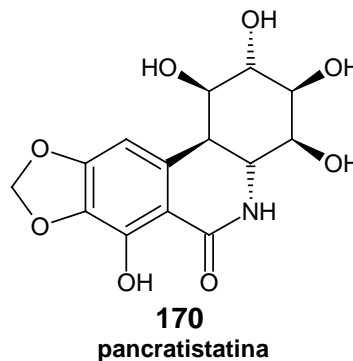
Esquema 59.

En los últimos años, Zard y colaboradores^{81,82} han construido sistemas fusionados mediante reacciones intramoleculares de radicales libres sobre sistemas aromáticos, explotando las reacciones basadas en el uso de xantatos como precursores del radical. De esta manera, se han construido anillos de cinco, seis y siete miembros fusionados a sistemas homo- y heteroaromáticos. Estas reacciones tienen la ventaja de realizarse bajo condiciones libres de estaño, lo cual previene la reducción prematura que surge cuando se utilizan los hidruros de trialkylestano.⁸¹ Los radicales generados utilizando estas condiciones, tienen un tiempo relativo de vida media más largo, debido a la naturaleza de las condiciones de reacción, las cuales no ofrecen reacciones competitivas que consuman a los radicales ya formados.

Zard^{82e} llevó a cabo la reacción de adición de radicales a sistemas aromáticos, usando xantatos como fuente de radicales bajo condiciones oxidativas usando peróxido de dilauroilo. En el ejemplo del Esquema 60, se muestra como se pueden sintetizar tetrahidroisoquinolonas sustituidas (**169**) partiendo de alilbenzamidas **167**, haciéndolas reaccionar con un xantato, a través del xantato de transferencia **168**. Este método de síntesis es una alternativa a las reacciones para obtener isoquinolinonas y está encaminada hacia la síntesis de productos naturales con actividad antitumoral, tal como la pancratistatina **170**.

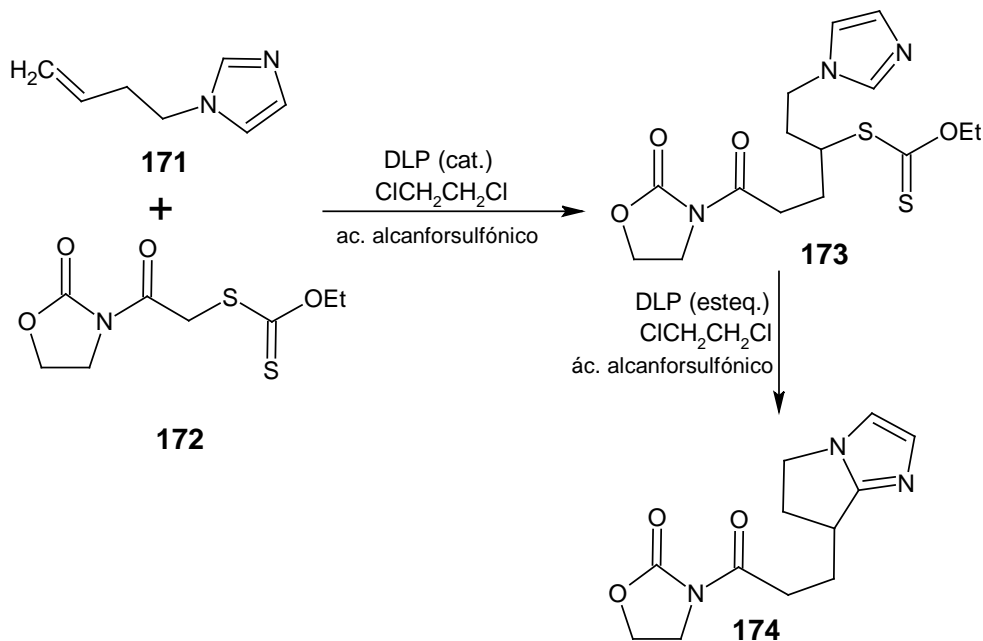


$\text{R, R}_1, \text{R}_2 = \text{H, OCH}_3, \text{Br, F}$
 $\text{R}_3 = \text{Et, CO}_2\text{CH}_3$
 $\text{R}_4 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu}$



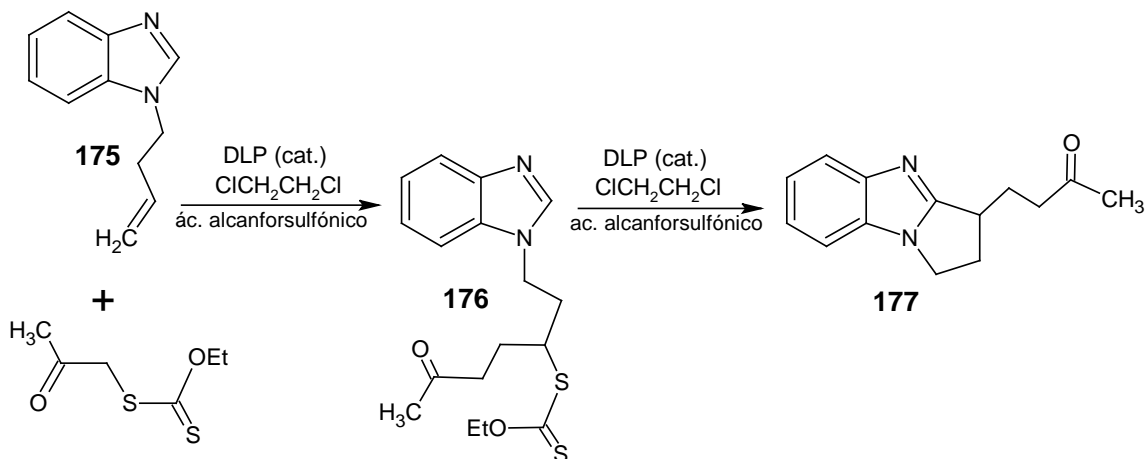
Esquema 60.

Se ha descrito también la adición del xantato **172**⁸³ (Esquema 61) al imidazol sustituido **171**, logrando la adición sobre el sistema aromático en dos etapas, pasando por el xantato de transferencia **173**, para generar el sistema bicíclico **174**.



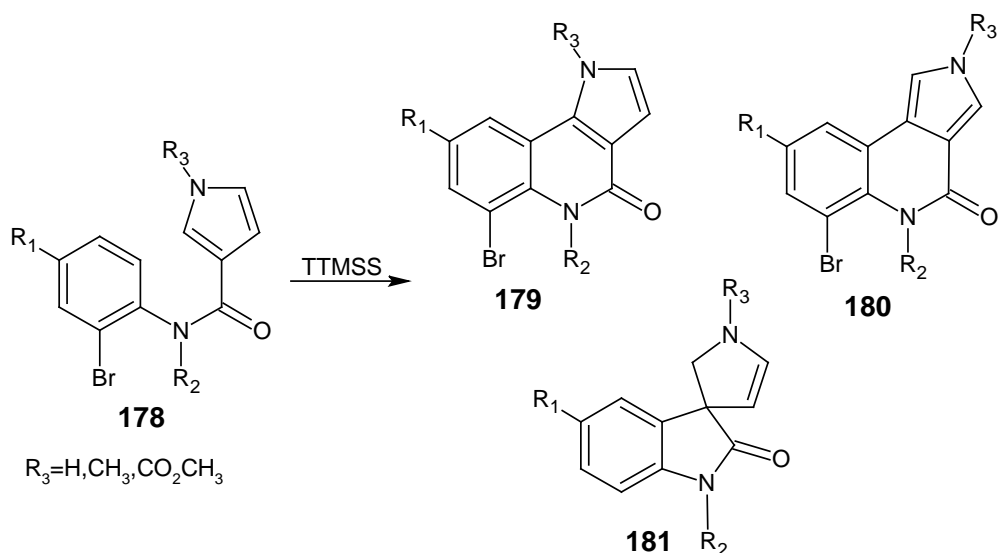
Esquema 61.

Lo mismo se llevó a cabo con el benzimidazol **175** (Esquema 62) para generar el intermediario **176**, que después de tratarlo con DLP en cantidades estequiométricas se cicló al benzimidazol **177**.



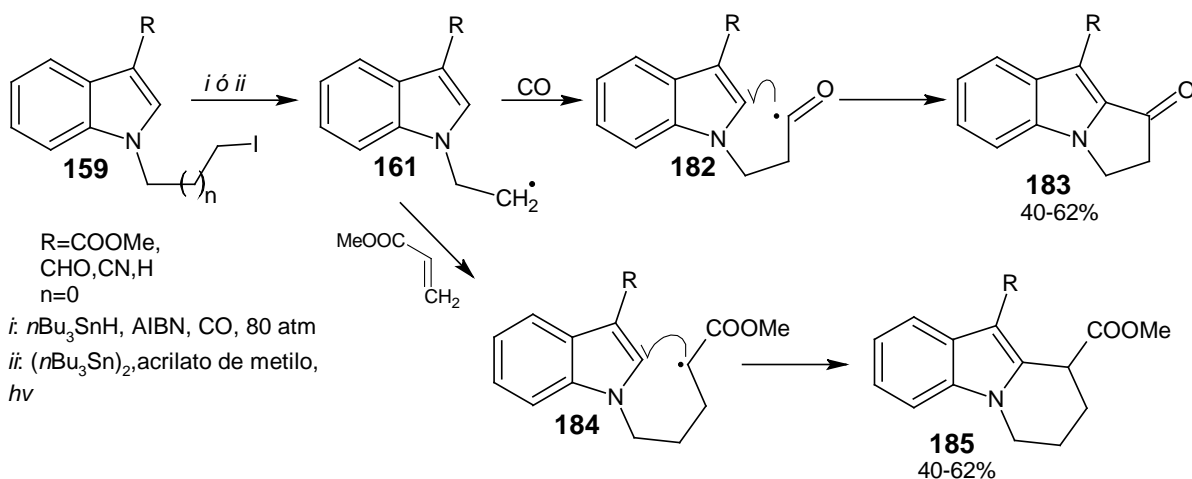
Esquema 62.

Cuando se intentó realizar la adición de un radical aromático sobre un pirrol, Escolano y colaboradores⁸⁴ se percataron que la naturaleza del sustituyente en el nitrógeno del pirrol tiene influencia sobre la preferencia en la ciclación. En el Esquema 63 se puede observar, que la amida **178** reacciona con hidruro de *tris*-(trimetilsilil)silano (TTMSS) y genera los siguientes productos: cuando el nitrógeno está sustituido con un hidrógeno se aíslan los compuestos **179** y **180**, mientras que si se tiene un grupo metilo, se aísla solamente **180**. Por el contrario, si se tiene un carboximetilo se obtiene solamente el compuesto espiro **181**.



Esquema 63.

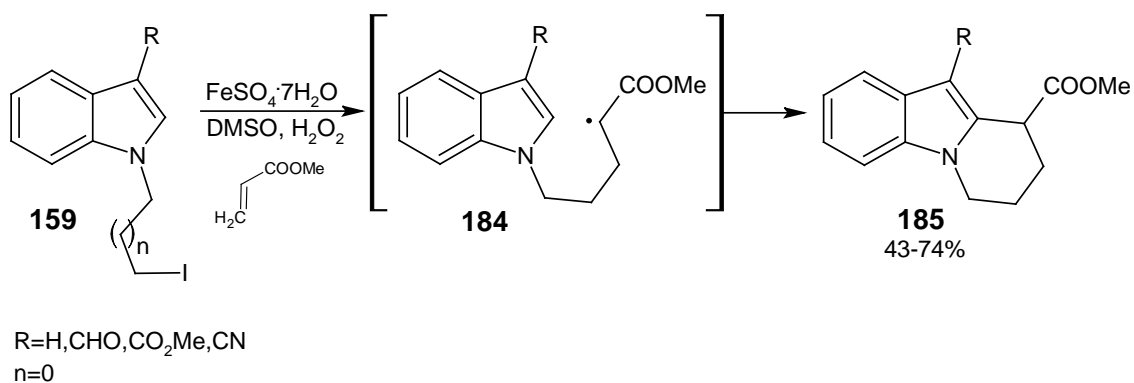
Miranda y colaboradores⁸⁵ demostraron que no solo los radicales alquilo se pueden adicionar sobre sistemas aromáticos, sino que también el radical acilo nucleófilo **182** reacciona eficientemente para producir las cetonas correspondientes (Esquema 64). De igual manera, estudiaron la adición de radicales electrófilos sobre sistemas aromáticos heterocíclicos (**184**,) en procesos de adición intramolecular.⁸⁶ En estos dos casos, se formó un radical alquilo (**161**), el cual se adiciona ya sea a una molécula de monóxido de carbono (CO) o al doble enlace del acrilato de metilo, generando los radicales intermediarios **182** y **184**, respectivamente. Éstos se ciclan sobre el sistema aromático para finalmente generar los compuestos ciclados **183** y **185**.



Esquema 64.

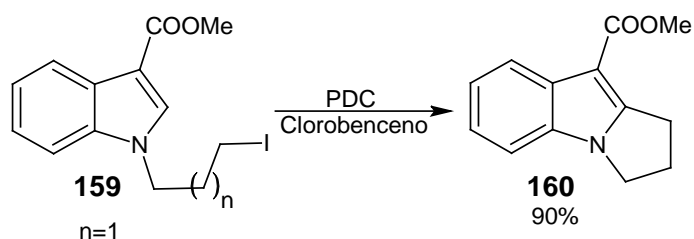
En ambos casos, se lleva a cabo un proceso de adición intramolecular, que es la etapa clave de la reacción. En esta misma línea, la secuencia carbonilación-ciclación fue extendida a 2-metilsulfonilpirroles, reacción que resultó en la sustitución del grupo sulfona por el radical acilo.⁸⁷

El mismo grupo⁸⁸ llevó a cabo la reacción descrita anteriormente, empleando condiciones oxidativas de Fenton, bajo las cuales es fácil generar un radical metilo utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO). Partiendo del yodoindol (159) (Esquema 65) y acrilato de metilo, el radical intermediario 184 reacciona intramolecularmente y se oxida para formar la benzoindolizidina sustituida 185.



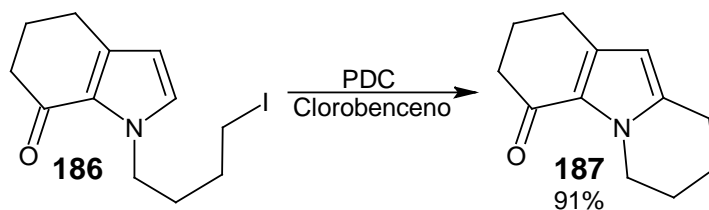
Esquema 65.

También exploraron el uso de otro oxidante como iniciador, el peróxido de dicumilo (PDC)⁸⁹ con excelentes resultados. En el Esquema 66 se puede ver que la reacción del *N*-(3-yodopropil)-2-indolilcarboxilato de metilo (**159**) genera el correspondiente triciclo (**160**) en buen rendimiento.



Esquema 66.

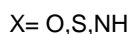
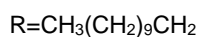
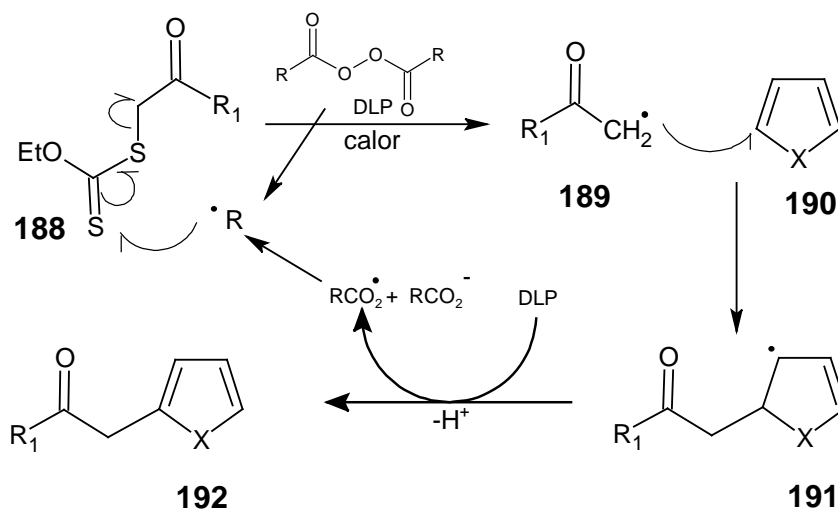
También se probó la ciclación del *N*-yodobutilpirrol **186** (Esquema 67), bajo las mismas condiciones;⁸⁹ de esta reacción se aisló el pirrol ciclado **187**, producto de la adición selectiva en la posición 5 con buen rendimiento.



Esquema 67.

El mecanismo mediante el cual ocurren las reacciones de los xantatos con sistemas heteroaromáticos se describe en el Esquema 68. La reacción se inicia con la fragmentación térmica del peróxido de dilauroilo, que por descarboxilación forma un radical alquilo primario (R[•]), el cual reacciona con el azufre del tiocarbonilo **188**. El radical **189** resultante se adiciona al sistema aromático **190** para generar el radical conjugado **191**. Una transferencia simple de electrones entre el radical **191** y el peróxido conduce a la oxidación del radical.⁸² La pérdida de un protón del radical oxidado regenera la aromaticidad

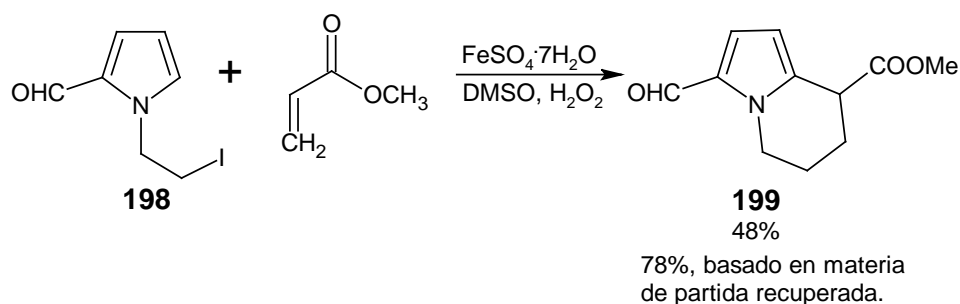
para dar **192**. En estas reacciones generalmente se utiliza al menos un equivalente del iniciador.



Esquema 68.

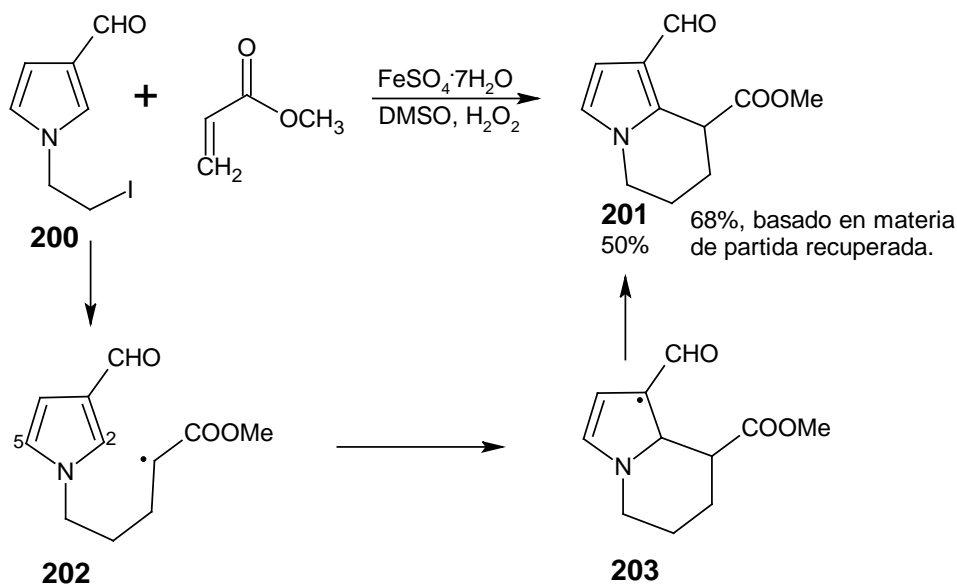
Dentro de este contexto, se usaron diferentes peróxidos orgánicos como iniciadores y como oxidantes al mismo tiempo, para la ciclación de radicales sobre enamidas⁹⁰ y sobre algunos sistemas aromáticos y heteroaromáticos.⁸⁹

Es importante señalar que hasta hace muy poco tiempo la mayoría de las reacciones de adición sobre sistemas aromáticos que habían sido descritas, eran procesos intramoleculares y del proceso intermolecular había información muy escasa.⁹¹ Más aún, los procesos intermoleculares descritos, tienen una aplicación limitada ya que utilizan cantidades excesivas del compuesto aromático.^{91b} Recientemente, se describió una metodología eficiente para realizar alquilaciones intermoleculares vía radicales libres sobre sistemas heteroaromáticos. Esta reacción se basa en el uso de xantatos **188a y 118b** (Esquemas 68 y 69) como precursores de los radicales.⁹² Los sistemas heterocíclicos que se probaron para la adición intermolecular, fueron pirroles-,



Esquema 71.

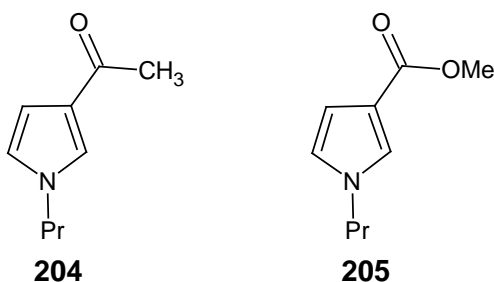
Posteriormente, se estudió el mismo proceso sobre el isómero *N*-(2-yodoetil)-3-formilpirrol **200** (Esquema 72). En este sistema se tienen dos posiciones probables de adición la C-2 y la C-5. El resultado fue que el radical electrófilo intermediario **202** se cicló regioselectivamente en la posición 2 (**203**), para generar el compuesto **201** después de la oxidación.



Esquema 72.

Muchowski y colaboradores⁷³⁰ ya habían demostrado que la adición de un radical nucleófilo en la posición 2 de pirroles 3-sustituidos con un grupo acilo (Esquema 73) ya sea acetilo **204** o carboximetilo **205**, es particularmente favorable debido al alto coeficiente LUMO en esa posición. Sin embargo, fue evidente mediante cálculos de orbitales moleculares de frontera, que el sistema

tiene coeficientes HOMO muy semejantes para C-2 y C-5 (Tabla 1). Era de esperarse que el radical electrófilo se adicionara indistintamente en cualquiera de las posiciones de coeficientes HOMO similares, sorprendentemente se aisló el producto de adición en C-2 como producto único.

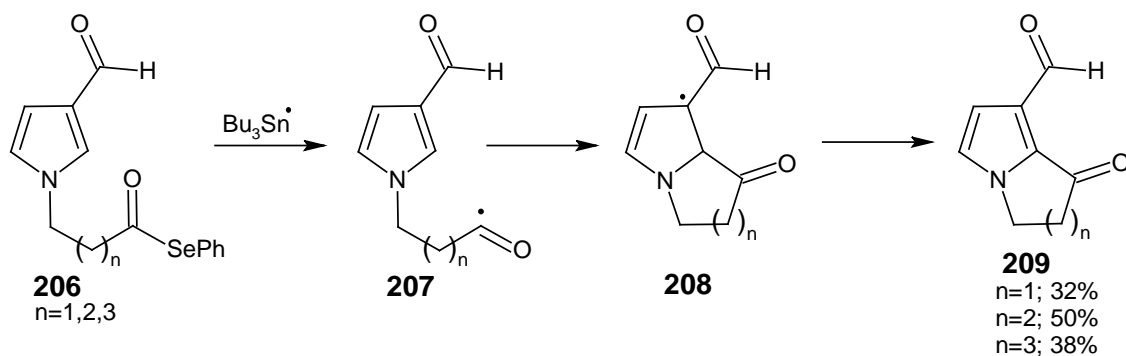


Esquema 73.

Tabla 1.

Pirrol	Posición	Coeficiente LOMO	Coeficiente HOMO
204	2	0.3383	0.3329
	4	0.0164	0.1305
	5	0.281	0.3820
205	2	0.3907	0.3204
	4	0.0127	0.1400
	5	0.0366	0.3753

Allin y colaboradores,⁹⁵ estudiaron la ciclación intramolecular del radical acilo nucleófilo **207** (Esquema 74) sobre el 3-formilpirrol. En este caso se observó nuevamente la adición selectiva en la posición 2 para obtener el pirrol **209**.



Esquema 74.

Debido a estas observaciones, se puede intuir que la regioquímica de la adición de un radical, sobre un pirrol 3-sustituido no se puede explicar únicamente en base al análisis de los orbitales moleculares de frontera sino que también deben existir otros efectos que gobiernen dicha ciclación. Por ejemplo la estabilidad que confiere el grupo acilo en C-3 a los radicales intermediarios (**203** y **208**).

Es importante hacer notar que en esos trabajos se realizaron reacciones intramoleculares, en los cuales el radical se encuentra anclado por la cadena en el nitrógeno. Esto hace pensar que se “obliga” en parte al sistema para mostrar la regioquímica observada.

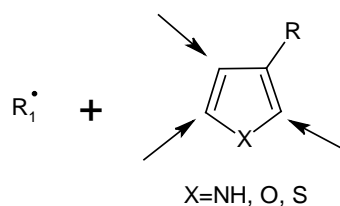
¿Qué pasará si un radical electrófilo se hace reaccionar intermolecularmente con el 3-formilpirrol?, ¿Se observará la misma regioquímica?, ¿Y como no esta anclado el radical, éste se adicionaría en la posición 4? Estas interrogantes son un buen campo para explorar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sustitución electrofílica aromática es uno de los principales procesos empleados para la introducción de sustituyentes en el anillo del pirrol. Alternativamente, se ha observado que tanto los pirroles, furanos y tiofenos con sustituyentes electroattractores en la posición 2, llevan a cabo adiciones de radicales electrófilos en la posición 5, (Esquemas 67, 69, 70, 71) de manera intra- o intermolecular.^{88,89,91,92} Esto se contrapone con lo esperado bajo condiciones de sustitución electrofílica heteroaromática, en la cual se espera que el nuevo sustituyente se adicione mayoritariamente en la posición 4 del sistema aromático (orientador meta).

Como acabamos de mencionar, existen algunos reportes de adición intramolecular de radicales libres sobre pirroles 3-sustituidos,^{88,95} en los cuales el radical libre se forma en una cadena que esta enlazada al nitrógeno del pirrol. En dichos sistemas las opciones libres fueron solamente los carbonos 2 y 5 (Esquemas 72 y 74). Curiosamente, la adición se llevó a cabo selectivamente en la posición 2, independientemente de la naturaleza electrónica del radical adicionado.

Sobre la base de estas observaciones, fue interesante para nosotros explorar la regioquímica de la adición intermolecular sobre pirroles 3-sustituidos además de sus congéneres heteroaromáticos, tiofenos y furanos 3-sustituidos. Dada la estructura del sistema-3-sustituido, existen tres posibilidades de adición del radical, como se muestra en el Esquema 75. Bajo ese enfoque en principio el radical puede adicionarse en cualquiera de ellas.



Esquema 75.

Otro sistema interesante, por su importancia en sistemas biológicos, es el indol, sobre el cual también se han reportado reacciones de adición de radicales,^{1,3,6,7} en las que el radical se adiciona selectivamente en la posición 2. La naturaleza reactiva del indol con electrófilos, es normalmente la sustitución en la posición 3. Esto invita a plantear procesos dónde se aprovechen las dos características reactivas, es decir, primero una adición radicalaria sobre el C-2 seguida de una reacción electrofílica sobre el C-3, para generar indoles disustituídos, y si se planea de tal forma que uno de los dos procesos sea intramolecular se tendrían entonces sistemas fusionados.

OBJETIVOS.

Estudiar la regioquímica en las reacciones de adición-oxidativa de radicales electrófilos intermolecularmente a pirroles-, furano- y tiofeno-3-sustituidos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

Llevar a cabo la síntesis de α -acilxantatos con diferentes sustituyentes.

Desarrollar una metodología eficiente de adición de los xantatos sobre sistemas de pirrol-, furano- y tiofeno-3-sustituidos, vía radicales libres.

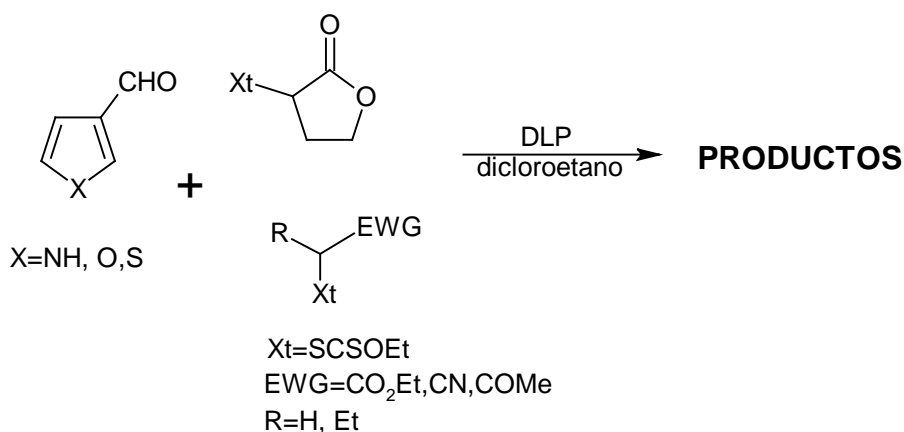
Preparar los 3-fenilpirrol, 3-(2-nitrofenil)pirrol y 3-formilpirrol.

Determinar la regioquímica de la adición del radical.

Estudiar el efecto del sustituyente formilo y/o arilo en la regioquímica de la adición-oxidativa

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Para iniciar con el estudio de las reacciones de adición de radicales libres, los sistemas heterocíclicos aromáticos se obtuvieron, ya sea directo de un proveedor o por síntesis. En el Esquema 76 se presentan los sustratos que inicialmente se escogieron para este estudio.

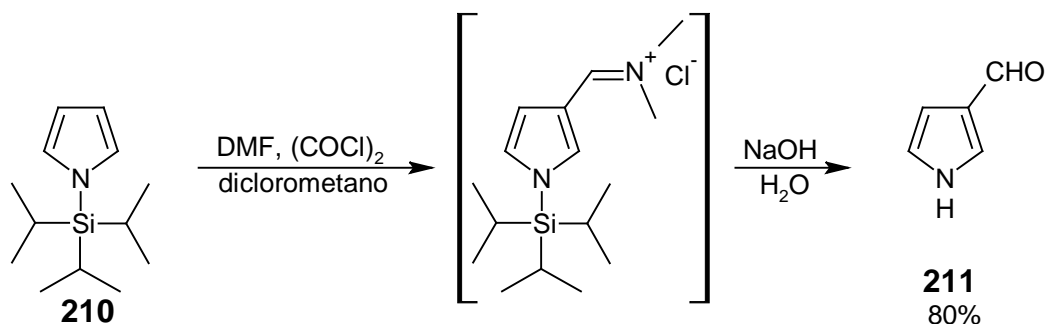


Esquema 76.

Los xantatos se sintetizaron mezclando cantidades estequiométricas del halogenuro de alquilo correspondiente y el O-etilxantato de potasio, en acetonitrilo. Esta reacción, que es ligeramente exotérmica, se realizó a una temperatura de 5 °C; una vez mezclados los reactivos se retiró el baño de hielo y se dejó agitando a temperatura ambiente. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y una vez concentrados se envasaron y se guardaron en el refrigerador para prevenir su descomposición.

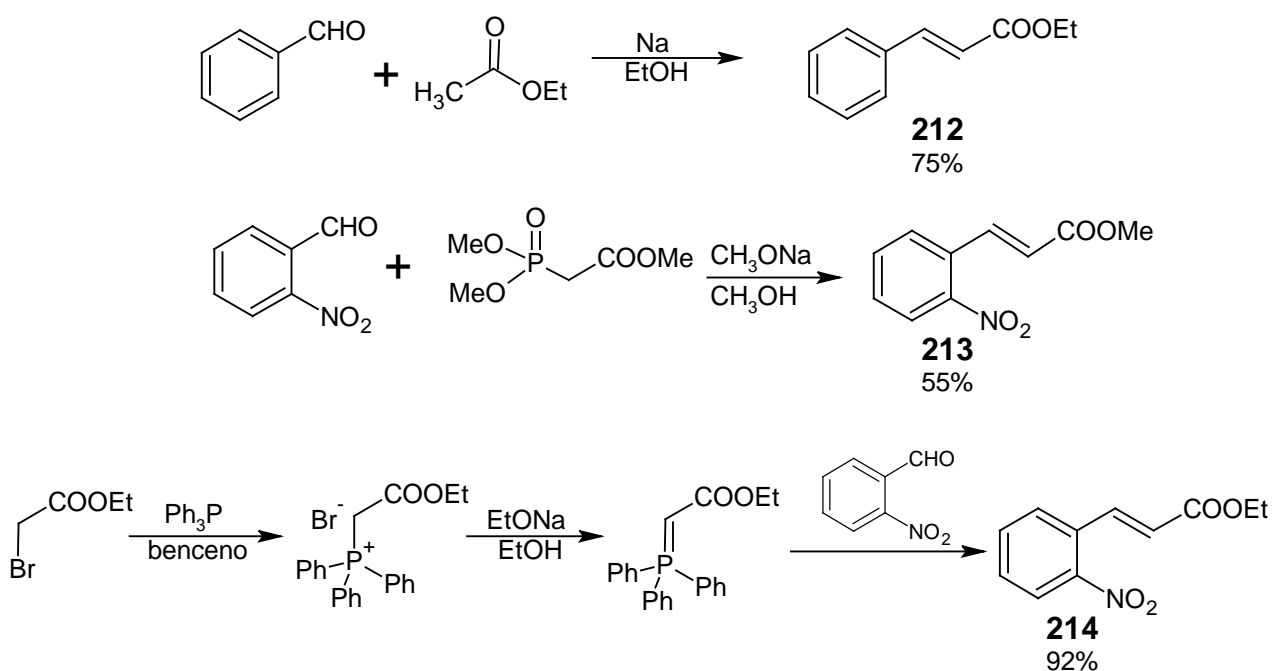
Como se había planteado, los sistemas heterocíclicos que se eligieron inicialmente fueron los 3-formil derivados del pirrol, tiofeno y furano. Los que son comercialmente disponibles (3-formilfurano y 3-formiltiofeno), se destilaron previo uso. El 3-formilpirrol **211** se sintetizó partiendo del TIPS-pirrol **210** según lo descrito por Muchowski⁹⁶ y colaboradores (Esquema 77). El producto se

purificó, mediante cromatografía en columna de sílice, utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3) como eluyentes, sobre gel de sílice. Una vez preparado el 3-formilpirrol se identificó comparando sus propiedades espectroscópicas descritas en la literatura y el producto sólido se almacenó en atmósfera de nitrógeno en el refrigerador hasta su uso.



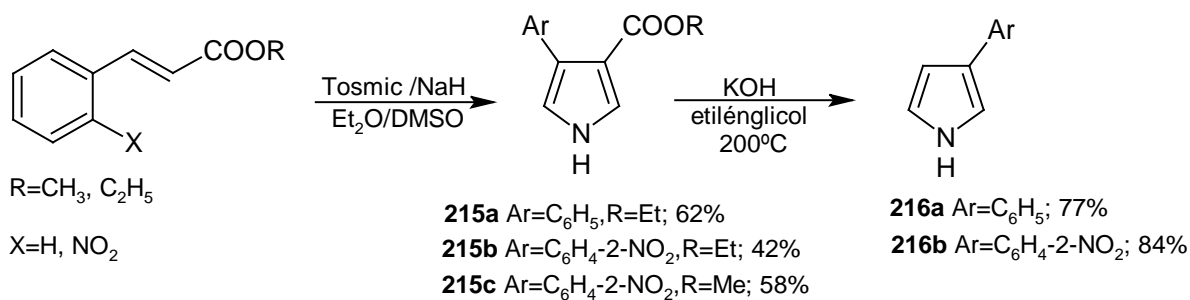
Esquema 77.

Para extender el estudio y obtener mayor diversidad de estructuras, también se prepararon dos pirroles 3-aril-sustituídos, **216a** y **216b** (Esquema 79) utilizando la reacción de Van-Leusen. Esta reacción emplea entre otros reactivos un éster α,β -insaturado. Para obtener el 3-fenilpirrol **216a**, se requiere usar el cinamato de etilo. Este compuesto (**212**) se sintetizó con un rendimiento del 75% mediante la reacción de Claisen-Smith⁹⁷ (Esquema 78). Para sintetizar el 3-arilpirrol **216b**, fue necesario preparar el 2-nitrocinaurato de metilo (**213**) el cual se obtuvo con bajo rendimiento (55%) cuando se empleó la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons⁹⁸ (Esquema 78) con fosfonoacetato de metilo en metanol y metóxido de sodio como base. Dado el bajo rendimiento se optó por la alternativa de sintetizar el 2-nitrocinaurato de etilo (**214**) ahora con la reacción de Wittig⁹⁹ (Esquema 78), la cual resultó casi cuantitativa (92%).



Esquema 78.

Estos cinamatos, se utilizaron en la reacción de Van-Leusen¹⁰⁰ (Esquema 79), la cual emplea adicionalmente el isocianuro de tosilmetilato (TosMIC) e hidruro de sodio, en una mezcla de disolventes anhidros, a saber éter etílico-DMSO (2:1), a temperatura ambiente. De esta reacción se aislaron los pirroles 3,4-disustituidos **215a**, **215b** y **215c**, en 62%, 42% y 58% de rendimiento, respectivamente. Estos productos se sometieron a una reacción de hidrólisis y descarboxilación utilizando hidróxido de potasio en etilenglicol. Como productos finales se aislaron los 3-arilpirroles **216a** y **216b**, en 77% y 84% de rendimiento, respectivamente. Se observó que el rendimiento del proceso hidrólisis y descarboxilación, no varía en función del éster empleado, ya sea de etilo **215b** (85%) o de metilo **215c** (80%).

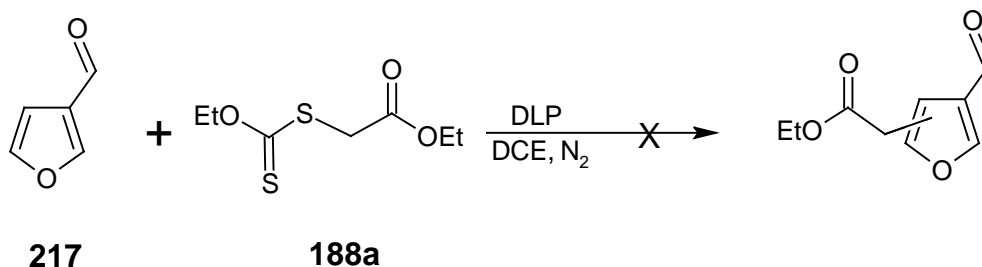


Esquema 79.

De los antecedentes de las reacciones de adición de radicales libres generados a partir de xantatos, se sabe que generalmente se realizan en tolueno, xileno o dicloroetano (DCE) como disolvente, esto para alcanzar una temperatura de al menos 80 °C, que es la ideal para que se escinda el peróxido de dilauroilo, que actúa como iniciador. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno para evitar la presencia de oxígeno y así prevenir la descomposición del radical formado. Tomando en cuenta estas observaciones y una vez preparadas las materias de partida, se procedió a realizar los experimentos de adición del radical. De esta manera, una cantidad estequiométrica de peróxido de lauroilo se dividió en seis partes y se adicionó cada una a cada hora a la mezcla de reacción en dicloroetano a reflujo, con la finalidad de tener una concentración alta y constante del radical iniciador, durante el tiempo de reacción.⁹²

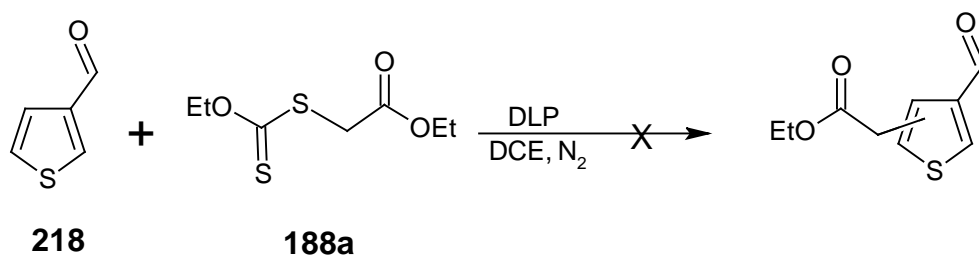
Primero, se realizó la reacción entre el 3-formilfurano **217** y el xantato **188a**, (Esquema 80) que es el más sencillo de nuestra serie. Desafortunadamente, al terminar la reacción, en la cromatografía en capa fina se observó la formación de al menos 5 productos, con un R_f muy próximo lo cual dificultó su separación. De dicha mezcla sólo se logró separar el ácido láurico, un poco del xantato de partida y no se observó la presencia del

producto de adición esperado. Las reacciones con los otros xantatos de la serie, dieron resultados similares. Aparentemente, el 3-formilfurano o bien los productos de sustitución, no son estables bajo estas condiciones de reacción y se descomponen en el seno de la reacción.



Esquema 80.

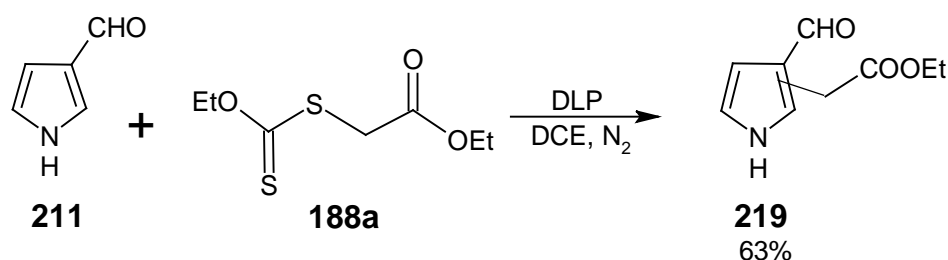
La reacción de adición sobre el 3-formiltiofeno **218** (Esquema 81), utilizando las mismas condiciones, dio como resultado la recuperación del tiofeno de partida y tres productos, en muy bajo rendimiento, los cuales no se pudieron identificar. El uso de los otros xantatos, produjo el mismo resultado. A diferencia del 3-formilfurano, el 3-formiltiofeno resultó ser un sistema bastante estable bajo estas condiciones de reacción. Esto se puede explicar en términos de que el tiofeno tiene una energía de aromaticidad mayor, es decir resulta más difícil que el radical se adicione, ya que el proceso implica el rompimiento de la aromaticidad. El furano tiene menor energía de aromaticidad y se comporta más como dieno que como un sistema aromático, por lo cual es más reactivo y genera una variedad de productos.



Esquema 81.

En contraste, cuando se llevó a cabo la misma reacción utilizando el 3-formilpirrol **211** y el xantato **188a** (Esquema 82), en la CCF se observó un producto además de las materias de partida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, recuperándose ácido láurico, un poco del xantato de partida y un poco del pirrol de partida. Se aisló también un producto con un rendimiento del 63%, que se identificó como el producto de sustitución **219**.

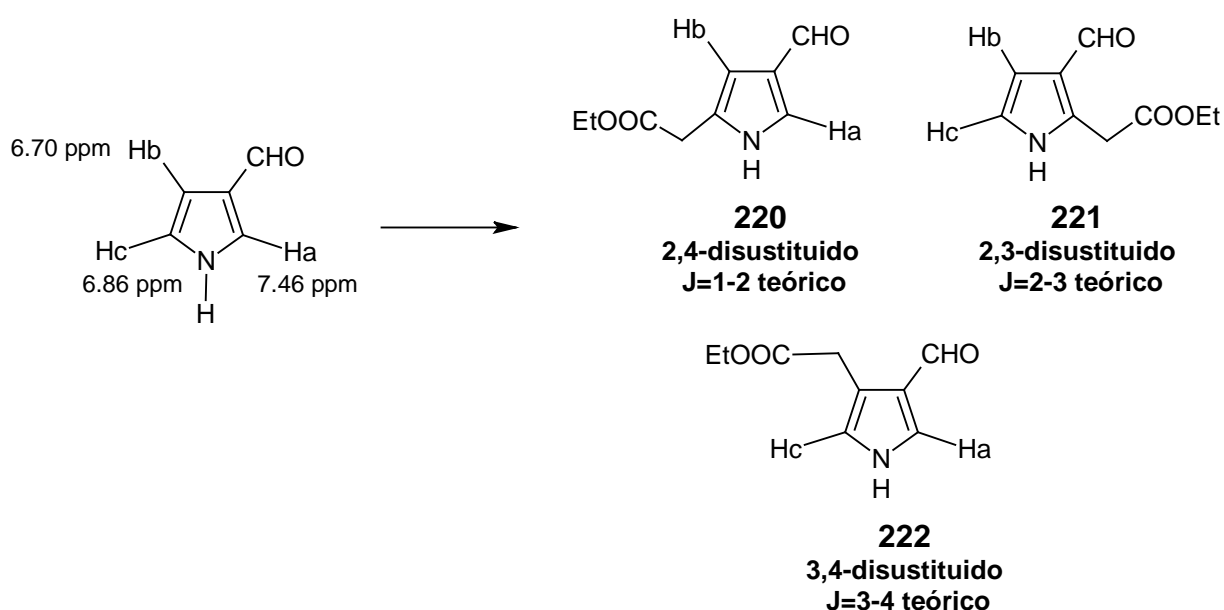
La posición del nuevo sustituyente se determinó de acuerdo con los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento (J) de su espectro de RMN ^1H .



Esquema 82.

En el Esquema 83 se presentan los datos de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento del 3-formilpirrol, así como de los posibles isómeros 2,4-(**220**); 2,3-(**221**) y 3,4-(**222**) disustituídos. Para la determinación de la posición del nuevo sustituyente se tomó en cuenta, en primera instancia el desplazamiento químico del hidrógeno H_a de la materia de partida, el cual se encuentra a campo bajo, en 7.46 ppm; esto debido a que se encuentra en posición C-2 en el sistema del pirrol (vecino al nitrógeno) y al fuerte efecto electroattractor del grupo formilo, que se encuentra en posición C-3. En caso de que el nuevo sustituyente se adicione en las posiciones C-5 ó C-2, daría lugar la formación de los productos **220** ó **222**, respectivamente. En cualquiera de

estos escenarios, se esperaba observar la señal correspondiente a H_a en su espectro de RMN 1H a un desplazamiento químico por lo menos arriba de 7 ppm. En el espectro de RMN 1H del producto, no se observó ninguna señal arriba de 7.0 ppm, lo que indicó claramente que H_a había sido reemplazado por el nuevo sustituyente. Lo que se observó en el espectro fue una señal doble en 6.59 ppm, la cual se asignó al hidrógeno H_b y otra en 6.74 ppm con la misma multiplicidad, que se asignó al hidrógeno H_c . Con esta evidencia consideramos que se había formado el pirrol 2,3-disustituido **221**. Otro dato espectroscópico de gran utilidad fue la constante de acoplamiento, que fue de 3.0 y 2.9 Hz respectivamente. Con estos datos se determinó que la estructura del producto aislado corresponde al pirrol 2,3-disustituido **221**.



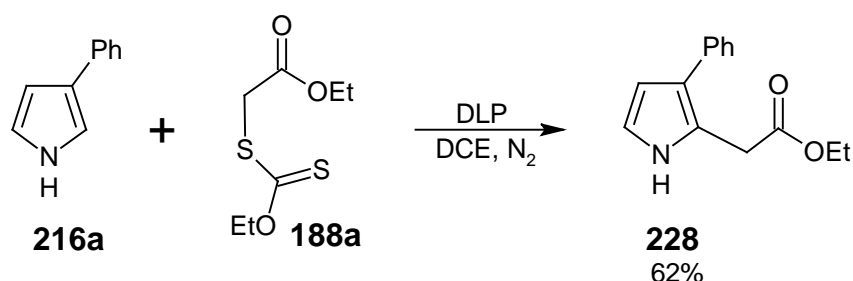
Esquema 83.

Con el objeto de explorar el alcance de este proceso regioselectivo, se hicieron reaccionar los xantatos faltantes de la serie. En el Esquema 84, se presenta la reacción del 3-formilpirrol con el xantato **188b**, de la cual se aisló un producto con 38% de rendimiento y al igual que el caso anterior, se recuperó

Los productos aislados presentaron desplazamientos químicos en 6.73 y 6.59 ppm y constantes de acoplamiento de 3.0 y 2.7 Hz, características espectroscópicas que permitieron identificar a los productos formados como los pirroles-2,3-disustituídos **224**, **225** y **227**, con rendimientos de 60, 70 y 56%, respectivamente.

Con estos resultados, nos interesó determinar si la naturaleza electroattractora del sustituyente formilo en la posición 3, tenía algún efecto en la regioquímica, por lo que se procedió a llevar a cabo una serie de reacciones con el 3-fenilpirrol **216a**.

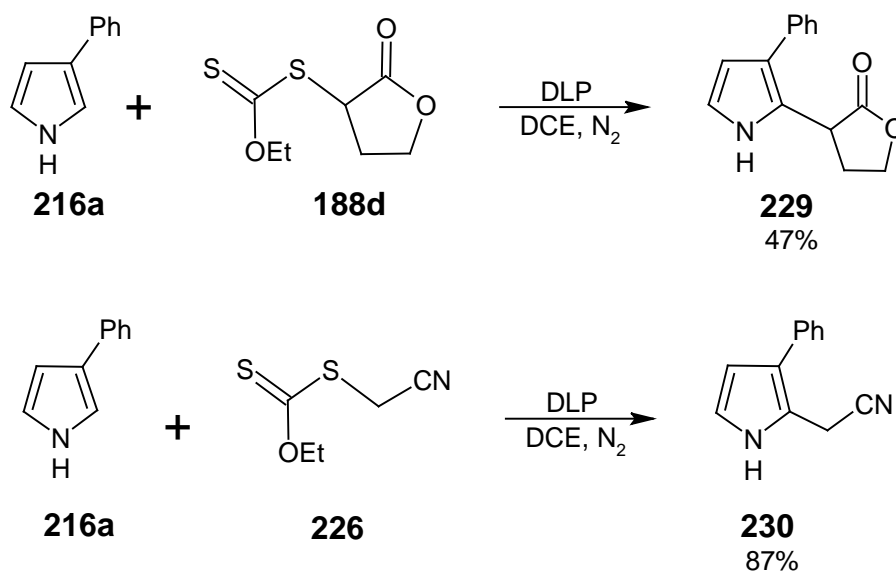
En primer lugar, se realizó la reacción utilizando el xantato derivado del acetato de etilo **188a** (Esquema 86) bajo las mismas condiciones de reacción. De esta reacción se obtuvo un producto y se recuperó un poco del 3-fenilpirrol de partida. El producto, aislado en 62% de rendimiento, fue identificado como el (3-fenil-2-pirrolil)acetato de etilo **228**, dado que presentó en el espectro de RMN ^1H desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento similares a los observados anteriormente, dentro de la región de 6.9-6.2 ppm correspondientes a los hidrógenos de C-4 y C-5 del pirrol-2,3-disustituído.



Esquema 86.

Cuando el mismo sustrato **216a** se hizo reaccionar con los xantatos **188d** y **226** (Esquema 87), se aislaron los correspondientes derivados 3-

fenilpirrol-2-sustituidos **229** y **230**, determinado por sus propiedades espectroscópicas, con rendimientos de 47% y 87%, respectivamente.

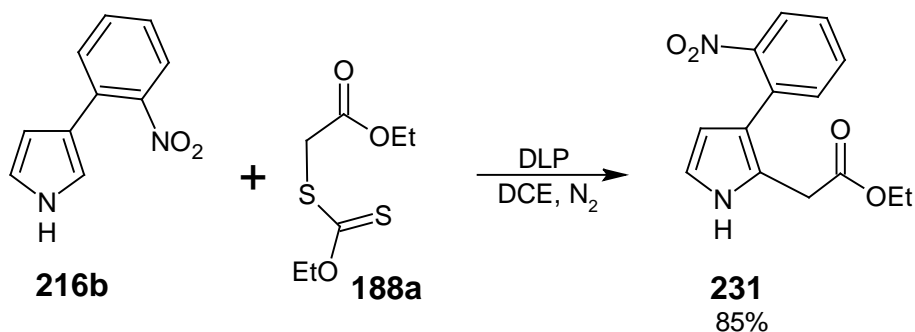


Esquema 87.

Por otro lado, se llevó a cabo también la reacción con el 3-(2-nitrofenil)pirrol **216b** y el xantato **188a** (Esquema 88). La reacción funcionó bien y se logró aislar un producto. En el espectro de RMN ¹H se observaron dos señales características para los hidrógenos en C-4 y C-5 del pirrol, una en 6.14 y la otra en 6.79 ppm, respectivamente. Con estos datos y los análisis de rutina complementarios, se determinó que el radical se adicionó selectivamente en C-2, dando el pirrol 2,3-disustituido **231** en un 85% de rendimiento.

Como se puede observar, los mejores rendimientos se obtuvieron con los sustratos **216a** y **216b**. Estos resultados probablemente se deben a que los derivados de 3-formilpirrol fueron menos estables a las condiciones de reacción y en consecuencia dieron bajos rendimientos. Esto se explicaría fundamentalmente porque el radical intermediado que se forma de la adición en C-2, que puede estabilizarse por la extensión de la conjugación en el sistema aromático tanto en el 3-fenilpirrol como en el 3-(2-nitrofenil)pirrol.

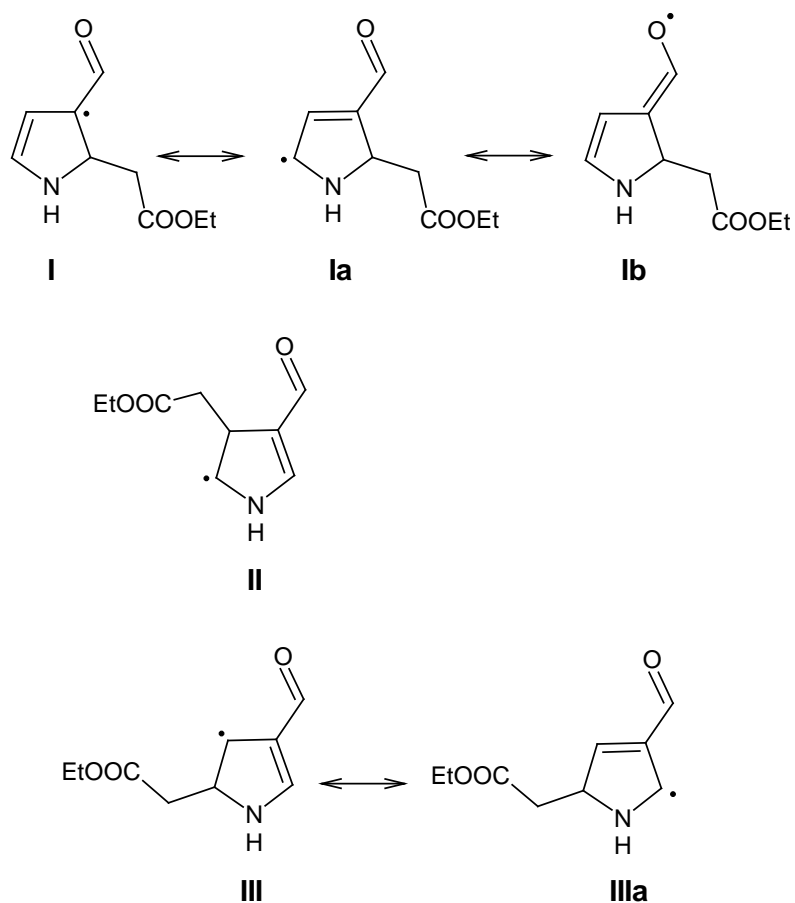
Hasta este punto, las observaciones realizadas, indican que un grupo electroattractor, como lo es el formilo o el 2-nitrofenilo, o un grupo ligeramente electrodonador tan como el fenilo en C-3, no tienen una influencia marcada sobre el curso regioquímico que toma el proceso de sustitución sobre el pirrol.



Esquema 88.

El radical alfa al carbonilo que es electrófilo por naturaleza, se adiciona regioselectivamente en C-2, que es en principio la región más electrófila del sistema aromático por la influencia del grupo formilo. Es evidente que los efectos polares, es decir el carácter nucleófilo o electrófilo, tanto del radical alfa al carbonilo como del C-2 en el pirrol, no influyen en el curso de la reacción. Por el contrario, estas observaciones pueden explicarse haciendo un análisis de la estabilidad relativa de los radicales intermediarios **I**, **II**, **III** (Esquema 89), que resultan de la adición radical en cada una de las posiciones libres del pirrol. Como se puede observar, el radical que se forma de la adición del radical electrófilo en C-2 (**I**) tiene una estructura canónica más que contribuye a su estabilidad (**Ia** y **Ib**) en comparación a los otros intermediarios, provenientes de la adición del radical a C-4 (**II**) y a C-5 (**III**). Esto indica cualitativamente que **I** es más estable y aparentemente se favorece su formación. Para reforzar esta teoría se realizó un estudio teórico complementario. En este estudio, se utilizó la base de cálculo UB3LYP. Se comparó la energía libre, energía relativa en

fase gaseosa y entalpía, para cada uno de los radicales probables I, II y III (Tabla 2).



Esquema 89.

Los resultados obtenidos (tabla 2) mostraron claramente que el radical más estable es I. Su estabilidad se puede explicar por: a) estar alfa a un sistema insaturado y b) ser alílico al mismo tiempo.

Tabla 2. Valores de energía relativa en fase gaseosa, libre y entalpía para las radicales I, II y III.

Radical	ΔE^a	ΔE^b	ΔH^{0c}	ΔG^{0d}
I	0.0	0.0	0.0	0.0
II	8.2	7.7	7.8	8.0
III	6.4	5.5	5.7	5.3

^a Energía electrónica.

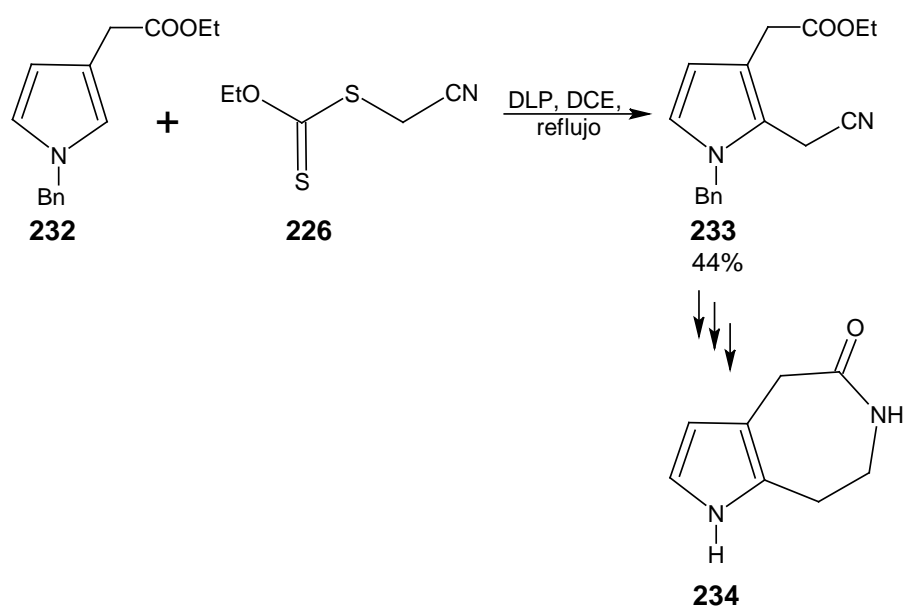
^b Energía electrónica con correcciones de potencial cero.

^c Entalpía.

^d Energía libre.

Adicionalmente, con los resultados obtenidos hasta aquí, se puede decir que para que un radical libre se adicione sobre el C-2 de un sistema de pirrol, se requiere de la presencia de un sistema insaturado en C-3, que sea capaz de estabilizar el radical intermediario que se forma.

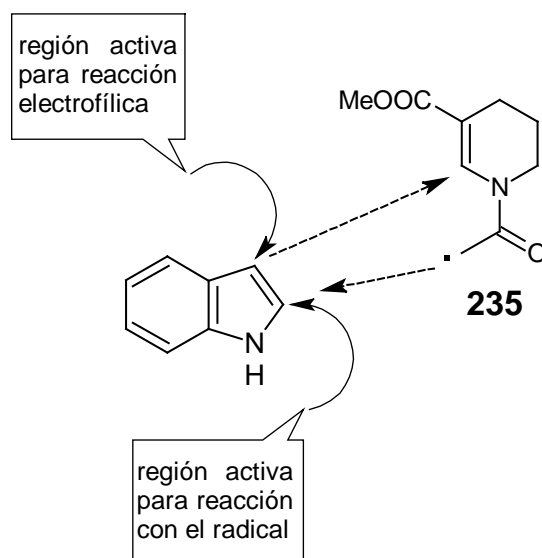
Como un dato adicional a la evidencia mostrada de que la adición de un radical electrófilo a un pirrol sustituido en C-3 se lleva a cabo de manera regioselectiva en C-2, cabe hacer mención que en una publicación reciente y posterior a este trabajo, Martínez¹⁰¹ y col encontraron que la adición oxidativa de un radical al pirrol-3-sustituido **232**, usando el xantato **226**, dio como resultado el pirrol 2,3-disustituido **233** (Esquema 90). Este dato fue corroborado por la subsecuente reducción del nitrilo y ciclación que llevó a cabo entre los dos sustituyentes en C-3 y en C-2, para formar la lactama **234**.



Esquema 90.

ADICIÓN REGIOSELECTIVA SOBRE EL INDOL.

Sabiendo que la adición de un radical alfa al carbonilo sobre el indol es altamente regioselectiva hacia la posición C-2,^{37j,85,88,89} (Esquemas 58, 64, 65 y 66) y que el indol reacciona iónicamente en la posición C-3 podríamos combinar esas dos estrategias, para llevar a cabo reacciones consecutivas. En el Esquema 91 se puede ver que si primero se adiciona el radical **235** en la posición C-2 del indol, y en una segunda etapa con el producto obtenido, se lleva a cabo una reacción iónica en la posición C-3 del indol con el sistema α,β -insaturado presente en la estructura del radical **235** se podría tener acceso a un sistema tetracíclico de manera fácil. Con este proceso en mente se decidió llevar a cabo un pequeño estudio que involucraba el uso del xantato derivado del nicotinato de metilo **236**. Esto con el afán de explotar dicha complementariedad de las reacciones iónicas y de radicales.

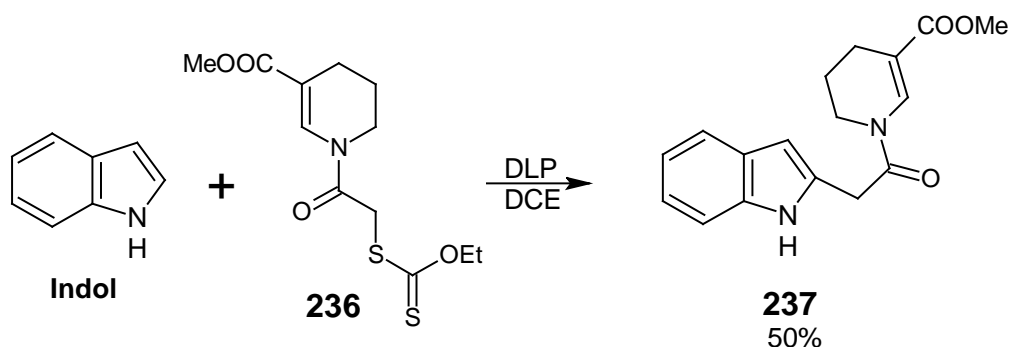


Esquema 91.

En el Esquema 91 se muestra la reacción entre el indol y el xantato **236**. Después de 6 h de reacción a reflujo en DCE y DLP como iniciador, se realizó

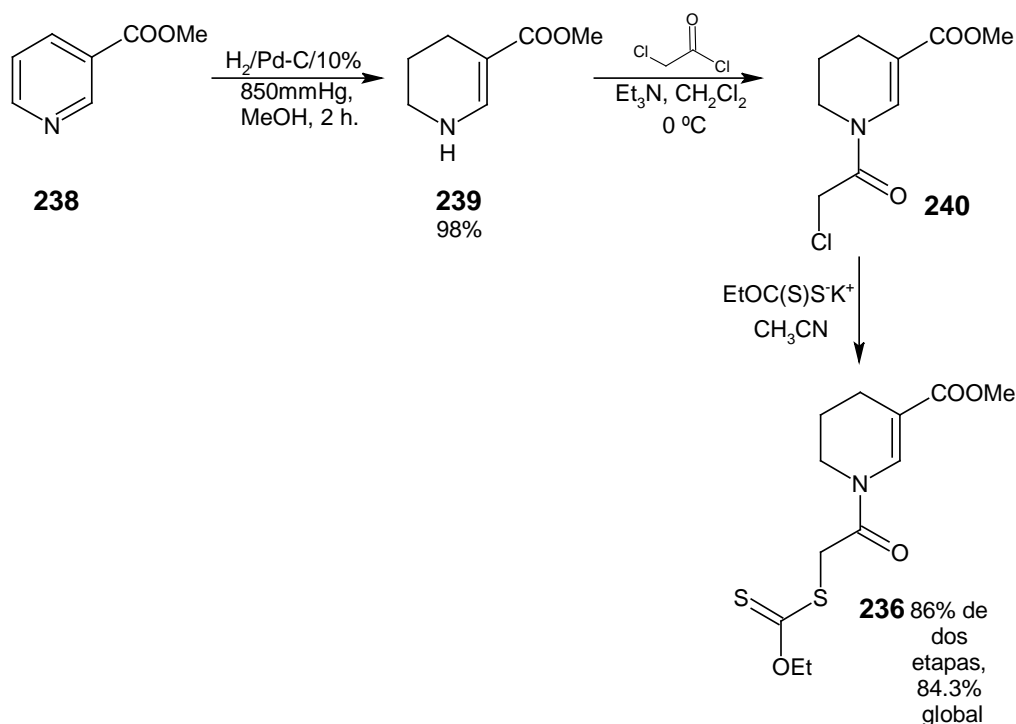
una CCF para determinar el avance de la misma, en la cual se observó la formación de un producto adicional al indol y al xantato de partida.

Después de purificar la mezcla de reacción, el producto formado que resulto ser el más polar, se sometió a los análisis de rutina. En el espectro RMN ^1H desapareció la señal en 7.26 ppm que correspondía al hidrógeno de C-2 del indol. En el espectro de RMN ^{13}C apareció una señal de carbono cuaternario en 133.2 ppm adicional a las dos existentes, que se asignó para C-2 del indol. Con estas observaciones se determinó que el radical se había adicionado en C-2 para sustituir al hidrógeno y de este modo generar el indol **237**, en rendimiento moderado.



Esquema 92.

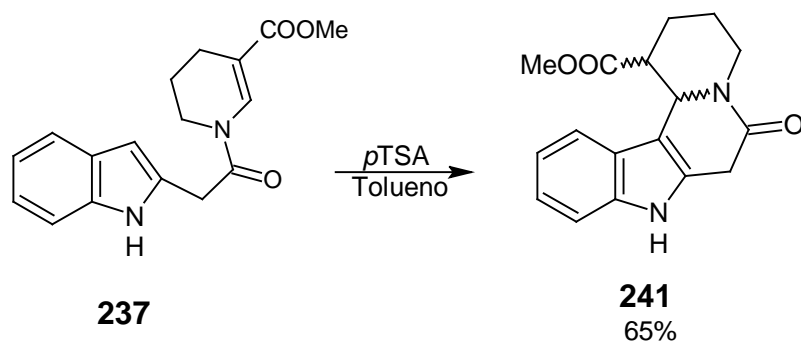
El xantato **236**, necesario para la reacción previa, se preparó, partiendo de nicotinato de metilo **238** (Esquema 93), el cual se hidrogenó¹⁰² para aislar el 1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo **239** cuantitativamente. El producto reducido se aciló con cloruro de cloroacetilo y trietilamina para generar la alfa-cloroamida correspondiente **240**. La mezcla de reacción se hizo reaccionar con O-etilxantato de potasio en acetonitrilo, para sustituir el cloro alfa de la amida y así obtener el xantato requerido en 84% de rendimiento global.



Esquema 93.

Una vez purificado el indol-2-sustituido **237**, se hizo reaccionar ahora bajo condiciones iónicas usando ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a reflujo para inducir una ciclación electrofílica en la posición C-3 del indol (Esquema 94). La reacción se monitoreo por CCF en un sistema de elución 7:3 de hexano:acetato de etilo, después de 1.5 h de reacción se vio la formación de dos productos. Una vez que desapareció el indol de partida **237**, se dio por terminada la reacción y se aislaron ambos productos por medio de cromatografía en columna en acetato de etilo como fase móvil ($R_f=0.25$ y 0.15). Esta reacción de ciclación dio un 65% de rendimiento. Los productos se analizaron por las técnicas espectroscópicas de rutina. En el espectro RMN ^1H desaparecieron las señales en 6.38 ppm que corresponde al hidrógeno de C-2 del indol, así como la señal del hidrógeno vinílico en 8.03 ppm. En el espectro de RMN ^{13}C desaparecieron las señales de los dos CH sp^2 ; la del indol en 101.9 ppm y la del vinílico en 134.7 ppm. También apareció una señal de

carbono cuaternario en 104.4 ppm, para C-3 del indol y dos CH sp³ en 55.6 y 43.4 ppm uno para el carbono beta y otro para el carbono alfa al éster respectivamente. Estas observaciones claramente indicaron que se dió la reacción entre el C-3 del indol y el sistema α,β -insaturado de la tetrahidropiridina para formar un ciclo. Como se puede observar, los indoles **237** y **241** son isómeros estructurales. Y como tales, tiene pesos moleculares iguales sin embargo, deben presentar patrones de fragmentación diferentes en los espectros de masas. En el espectro de masas del indol **237**, se ve que el ion molecular tiene una abundancia relativa del 66% y el pico base esta en 130, en tanto que en el espectro de masas correspondiente para el indol **241**, el ion molecular es el pico base y también presenta un fragmento en 281(30%), otro en 211(45%) y uno más en 184 (94%). Con estos datos espectroscópicos, se puede concluir que sí se llevó acabo la reacción de ciclación en C-3 del indol **237** para generar el sistema tetracíclico **241**.

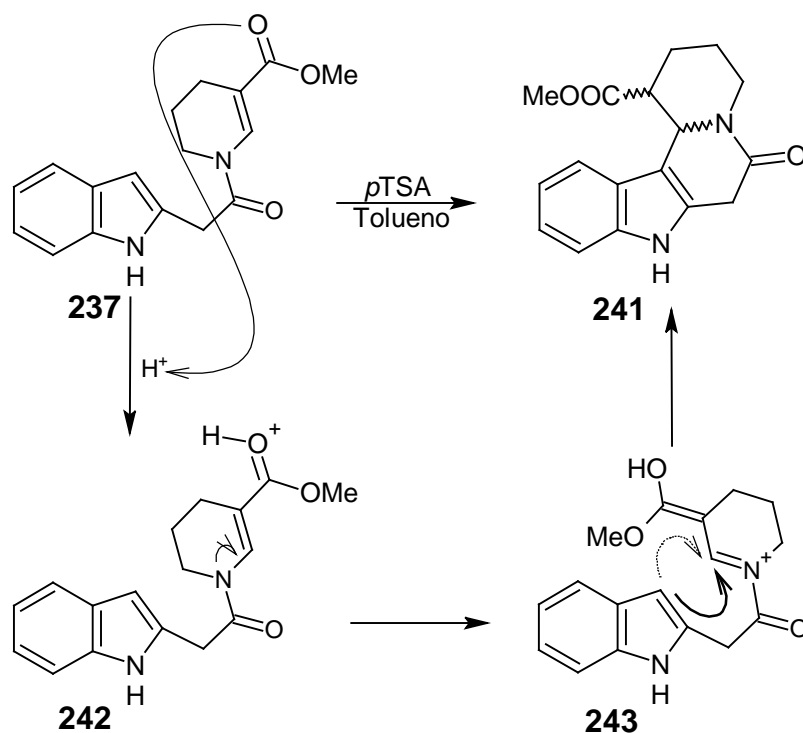


Esquema 94.

Como se había mencionado, en la reacción de ciclación del indol **237** hacia el compuesto tetracíclico **241** se formaron dos productos, los cuales se mandaron a analizar y ambos presentaron el mismo espectro de masas, este hecho en principio sugiere que son estructuralmente iguales, sin embargo, el espectro de RMN ¹H mostró algunas diferencias en cuanto al desplazamiento

químico y a la resolución de algunas señales. Apoyados también en experimentos COSY y HETCOR; y a que el indol **241** tiene dos átomos de carbono asimétricos, se concluyó que se trata de diastereoisómeros.

La formación de estos estereoisómeros, se puede explicar en función del mecanismo de reacción (Esquema 95), ya que durante la reacción en medio ácido, se supone que se forma el intermediario **243** el cual tiene una geometría trigonal plana y cuando la posición C-3 del indol se aproxima, ya sea por la cara *Re* o cara *Si* del ion *N*-acil-iminio, para dar lugar a la formación de los dos productos isómeros del tetraciclo **241**.



Esquema 95.

CONCLUSIONES.

- 1.- La adición-oxidativa intermolecular de radicales libres sobre el pirrol-3-sustituido es regio-selectiva hacía la posición C-2 del sistema heteroaromático.
- 2.- La regioselectividad no es afectada por la naturaleza electroattractora o electrodonadora del sustituyente en la posición C-3 del pirrol.
- 3.- En la posición C-3 del pirrol, se requiere de un sistema insaturado que pueda estabilizar el radical intermediario formado.
- 4.- La adición-oxidativa de radicales libres sobre el indol es regioselectiva en la posición C-2.
- 5.- La ciclación catalizada por el ácido *p*-toluensulfónico del indol-2-sustituido **237**, se llevó acabo con éxito en la posición C-3 del mismo y generó un sistema tetracíclico de manera no estereoselectiva.

DESARROLLO EXPERIMENTAL.

Los espectros de RMN ^1H se realizaron en un equipo Variant Gemini 200 para registros en 200 MHz y en uno Variant Unity Plus para registros en 300 MHz. Los espectros de RMN ^{13}C se realizaron en los mismos equipos a 50 y 75 MHz, usando CDCl_3 como disolvente y TMS como cero de referencia interno. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet 55-XFT y Perkin-Elmer 283B, las frecuencias están registradas en cm^{-1} . La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro Jeol AX505HA con la técnica de impacto electrónico a 70 eV, los registros están dados en relación masa-carga (m/z).

El avance de todas las reacciones se siguió empleando cromatografía en capa fina, con folios de aluminio Machery-Nagel cubiertas con gel de sílice F_{254} cortadas en piezas de 5 x 2-3 cm y reveladas con luz UV y/o con una solución al 10% de ácido fosfomolibdico o ninhidrina en etanol. La purificación de la reacción se realizó por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice Merck de 70-230 mallas y como fase móvil hexano:acetato de etilo, a menos que se indique lo contrario, iniciando con el disolvente menos polar y se aumenta la polaridad por diferentes gradientes.

El trabajo habitual se entenderá como; adición de agua y extracción con el disolvente orgánico que se indique, separación de las fases, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y se evaporó el disolvente en un rotavapor hasta sequedad.

El THF y el éter etílico se destilaron de sodio y benzofenona como indicador bajo atmósfera inerte y se destila en condiciones anhidras. El hexano, tolueno, 1,2-dicloroetano, diclorometano y acetato de etilo se destilaron usando hidruro de calcio como desecante. El metanol y etanol se refluyeron con 10% de magnesio en virutas y trazas de yodo, hasta la desaparición del metal, se destilaron y se utilizaron inmediatamente.

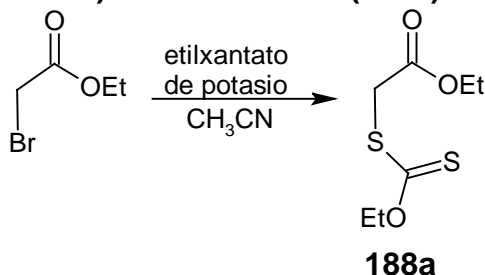
El DMSO y el acetonitrilo se dejó reposar una noche en sulfato de calcio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer-Johns y no fueron corregidos. La temperatura esta en grados Celsius ($^{\circ}$ C). Los compuestos oleosos se destilaron en un destilador Kugelrhor con una bomba de alto vacío, la temperatura esta dada en grados Celsius ($^{\circ}$ C) y la presión en milímetros de mercurio (mmHg). Los reactivos que se usaron fueron adquiridos de las compañías Sigma-Aldrich, Fluka y Merck.

Preparación de las materias de partida.

Método de síntesis general para los xantatos.

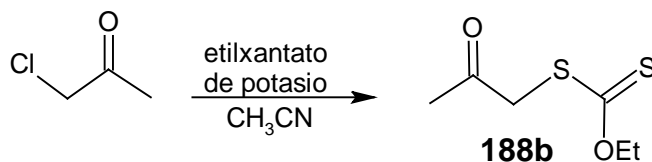
En un matraz de fondo redondo se colocaron 3.85 g (24 mmol, 1.2 eq) de O-etilxantato de potasio, se disolvieron con 30 mL de acetonitrilo y se enfrió el matraz a 5 °C. Una vez fría la solución, se fueron adicionando 20 mmol del halogenuro de alquilo gota a gota. Luego se dejó a temperatura ambiente por 4 h, al término de la reacción se filtraron las sales inorgánicas y se evaporó todo el disolvente. Se purificó por percolación en un sistema de hexano:acetato de etilo (8:2). El líquido oleoso amarillo, se almacenó en el refrigerador en un envase ámbar.

α -(Etoxitiocarboniltio)acetato de etilo (188a).



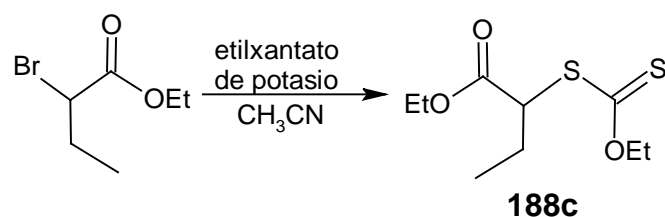
Se utilizaron 2.2 mL (3.34 g) de bromo acetato de etilo. Rendimiento de 98%. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹⁰³

(Etoxitiocarboniltio)acetona (188b).



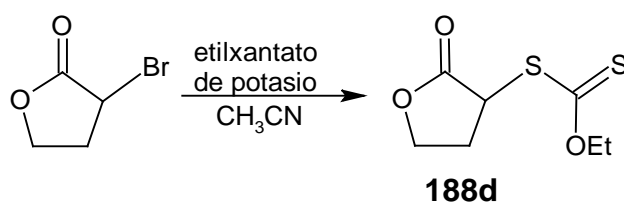
Se utilizaron 1.66 mL (1.95 g) de cloro acetona. Rendimiento de 90%. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹⁰⁴

α -(Etoxitiocarbonilitio)butirato de etilo (188c).



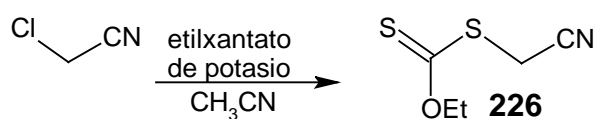
Se utilizaron 3 mL (3.9 g) de α -bromo butirato de etilo. Rendimiento de 90%. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹⁰⁵

α -(Etoxitiocarbonilitio)butirolactona (188d).



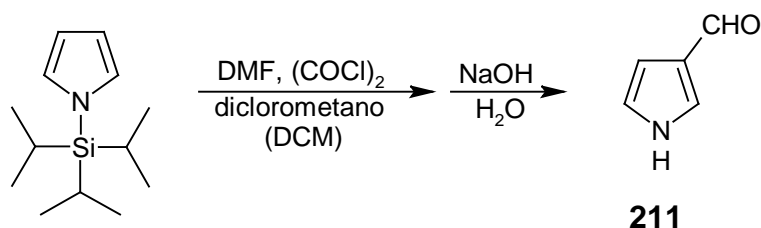
Se utilizaron 1.82 mL (3.24 g) de α -bromo- γ -butirolactona. Rendimiento de 70%. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹⁰⁶

(Etoxitiocarbonilitio)acetonitrilo (226).



Se utilizaron 1.3 mL (1.51 g) de cloro acetonitrilo. Rendimiento 95%. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹⁰⁷

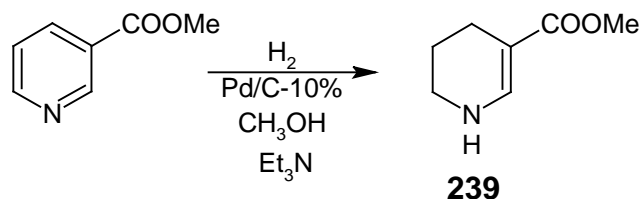
3-Formilpirrol (211).



En un matraz redondo de tres bocas seco, en una de las bocas se acondiciona con un refrigerante seco y sellado en la parte superior, las otras dos bocas se sellan con septas, fue purgado con nitrógeno como atmósfera inerte. Se introdujeron 0.8 mL de DMF (0.75 g, 10.34 mmol) se mezclaron con 1 mL de diclorometano anhidro y se enfrió la solución a 0 °C; lentamente se comenzaron a adicionar por goteo a través de una jeringa 25 mL de una solución de 0.824 mL (1.2 g, 9.45 mmol) de cloruro de oxalilo en diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se dejó agitando a esa temperatura por 30 min, enseguida se adicionaron de una manera rápida 2 g (8.98 mmol) de *N*-(triisopropilsilil)pirrol (TIPSPirrol) disueltos en 7 mL de diclorometano anhidro. Se retiró el matraz del baño refrigerante y se dejó que alcanzara temperatura ambiente, para después calentarlo a temperatura de reflujo por 30 min adicionales. Al término de este tiempo se evaporó la mitad del disolvente. La suspensión resultante se transfirió a un matraz de mayor capacidad y se hidrolizó con 135 mL de una solución acuosa al 5% de hidróxido de potasio a temperatura ambiente por un periodo de 15 h. La mezcla de reacción se trabajó de forma habitual, utilizando diclorometano (3x20 mL). El crudo se purificó por cromatografía en columna, pasando primero hexano, seguida por una mezcla de hexano:acetato de etilo 7:3, luego en una proporción de 1:1, se juntaron las fracciones que presentaron un R_f igual y se evaporó el disolvente hasta sequedad, se obtuvieron 0.68 g (80%) de un líquido oleoso de color ámbar, que

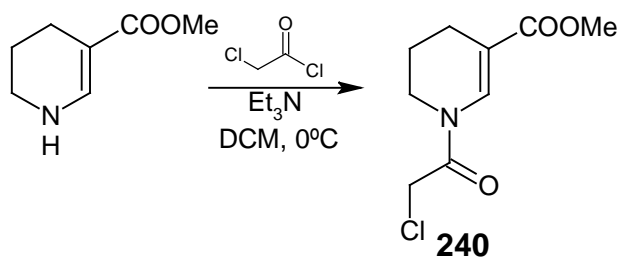
al enfriarse cristalizó. El producto, 3-formilpirrol fue idéntico con sus propiedades químicas cuando se comparó con los datos de la bibliografía.¹⁰⁸

1,4,5,6-Tetrahidronicotinato de metilo (239).



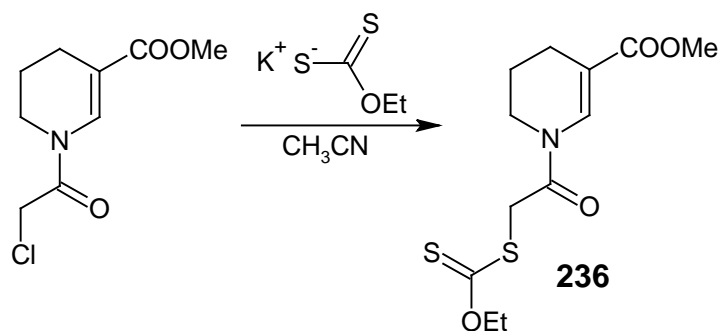
En un matraz para hidrogenación se colocaron 6 g (39.73 mmol) de nicotinato de metilo, se disolvieron con 50 mL de metanol grado analítico, se adicionaron 7 mL (50.21 mmol, 1.2 eq.) de trietilamina (Et_3N) y 690 mg de Pd/C-10%; el sistema se cerró y se purgó con hidrógeno tres veces, se incrementó la presión de hidrógeno hasta 850 mmHg, se dejó agitando a temperatura ambiente por 2 h y se monitoreó con CCF, se hicieron varias cargas de hidrógeno hasta que se completó la reacción. Una vez que desapareció la materia de partida se filtró el catalizador de paladio y se evaporó el disolvente en un rotavapor. El residuo oleoso se cristalizó en una mezcla de diclorometano y hexano dando 6 g (98%) de un producto ligeramente amarillo. Los análisis concuerdan con los reportados en la bibliografía.¹⁰²

***N*-(2-Cloroacetil)-1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo (240):**



En un matraz redondo se pesaron 0.7 g (5 mmol) de 1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo, se disolvieron con 2 mL de diclorometano y se adicionaron 0.84 mL (6 mmol, 1.2 eq.) de Et_3N . La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se comenzaron a adicionar gota a gota 0.48 mL (6 mmol, 1.2 eq.) de cloruro de cloroacetilo, si la mezcla de reacción se torna difícil de agitar, se adicionan 5 mL más de diclorometano. Se retiró el matraz del baño frío y se dejó agitando a temperatura ambiente por 4 h. Al término del tiempo de reacción se trabajó de manera habitual usando diclorometano (2x10 mL), el crudo de reacción se utilizó sin purificar en la siguiente etapa de reacción.

***N*-(2-Etoxitiocarboniltio)acetil-1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo (236):**

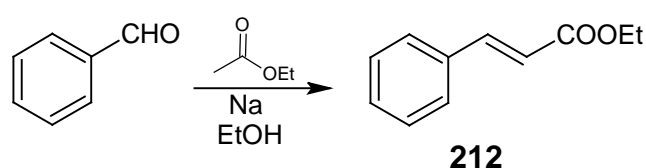


El crudo de la reacción previa se disolvió con 5 mL de acetonitrilo, se enfrió a 0°C y se adicionaron 0.8 g (5 mmol) del etilxantato de potasio en porciones. La mezcla de reacción se dejó agitando por 15 h a temperatura

ambiente, acabado el tiempo de reacción se adicionaron 30 mL de agua y 20 mL de diclorometano. Se trabajó de manera habitual usando diclorometano (2x15 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en un sistema de elución de hexano:acetato de etilo 8:2, las fracciones de Rf igual se juntaron y el disolvente se evaporó a sequedad dejando 1.3 g (86% de las dos etapas) de un residuo oleoso de color amarillo. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reortados.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz), δ (ppm): 8.01 (1H, s), 4.63 (2H t, J=7.0 Hz), 4.39 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.67-3.64 (2H, m), 2.27 (2H, td, J=6.1, 1.3 Hz), 1.82 (2H, q, J= 6.1 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz). **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆, 75 MHz), δ (ppm): 208.2, 162.3, 161.0, 129.4, 105.6, 66.0, 46.5, 37.6, 33.6, 16.4, 15.9, 8.8. **IR** (cm⁻¹): 2984.5, 1706.3, 1683.6, 1630, 1438, 1394. **EM** (m/z, IE): M⁺ 303(5%), 275(64%), 272(42%), 258(55%), 244(10%), 166(100%), 137(47%). calculado para C₁₂H₁₇NO₄S₂=303

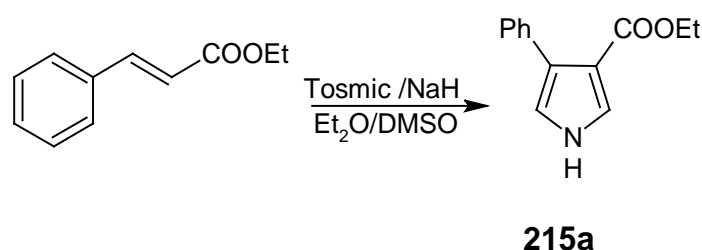
Cinamato de etilo (212).



En un matraz se vertieron 24 mL (22 g, 250 mmol) de acetato de etilo, conteniendo 0.2 mL de etanol, esta mezcla se enfrió a 0 °C. Una vez fría se adicionaron 1.45 g (63 mmol) de sodio metálico limpio. Se comenzaron a adicionar gota a gota 5.1 mL (5.3 g, 50 mmol) de benzaldehído destilado, manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C cuidando de que la temperatura de reacción no pase de 10 °C. La reacción comenzó inmediatamente indicado por

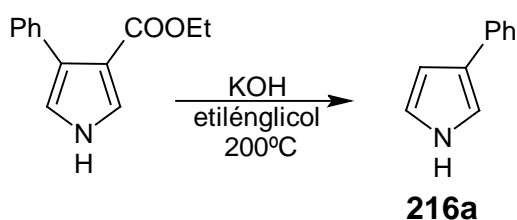
la formación de una sustancia rojiza en la superficie del sodio. Se continuó la agitación hasta que todo el sodio reaccionó. Se adicionaron 4.5 mL de ácido acético glacial seguido de un volumen igual de agua; se trabajó de manera habitual usando acetato de etilo y el residuo se destiló a presión reducida. Se colectó un líquido incoloro (74%) a 115-120 °C/2mmHg. (reportado: 126-131 °C/6 mmHg⁹⁷).

3-Etoxicarbonil-4-fenilpirrol (215a).



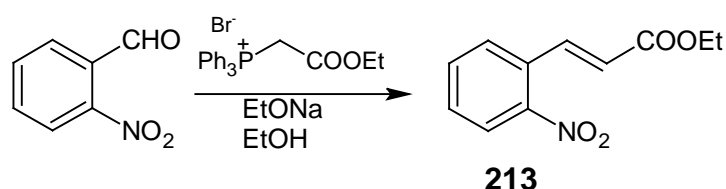
En un matraz redondo seco, se pesaron 0.3 g (7 mmol) de NaH en suspensión al 60% en aceite mineral, se lavaron con hexano seco (3x2 mL) se decantó el disolvente y al final se llevó a sequedad. El sistema se purgó con nitrógeno, el sólido gris se suspendió con 12.5 mL de éter anhidro. A esta suspensión se agregaron 1.1 g (6.25 mmol) de cinamato de etilo y 1.25 g (1.2 eq, 7.5 mmol) de isocianuro de *p*-tosilmetilo (TOSMic) disueltos en 30 mL de una mezcla consistente de éter:DMSO anhidros (2:1); la adición se hizo de tal forma que se favoreciera una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se dejó agitando por 30 min. Al término de la reacción se adicionaron lentamente 50 mL de agua fría y se trabajó de manera habitual utilizando éter (3x30 mL), se aislaron 0.83 g (62%) de un sólido, el cual se recristalizó con etanol. p.f.: 117-119 °C (p.f. reportado 118-122°C¹⁰⁹).

3-Fenilpirrol (216a).



En un matraz redondo se colocaron 0.66 g (3.1 mmol) de 3-carbetoxi-4-fenilpirrol, se agregaron 13 mL de etilenglicol y 0.45 g (8 mmol) de hidróxido de potasio, se colocó un refrigerante, se purgó con nitrógeno y se selló con una septa, el sistema se sumergió en un baño de aceite y se calentó hasta 200° C por 1 h. Después del tiempo de reacción el sistema se dejó enfriar a temperatura ambiente, una vez frío se adicionaron 60 mL de una solución de cloruro de sodio al 10%, la mezcla de reacción se trabajó de manera habitual usando diclorometano (3x50 mL), el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano:acetato de etilo 9:1. Las fracciones idénticas se juntaron y se evaporó todo el disolvente para dar 0.34 g (76.7%) de un líquido oleoso. Se mandó a analizar y sus propiedades concordaron con las reportadas en la literatura.¹¹⁰

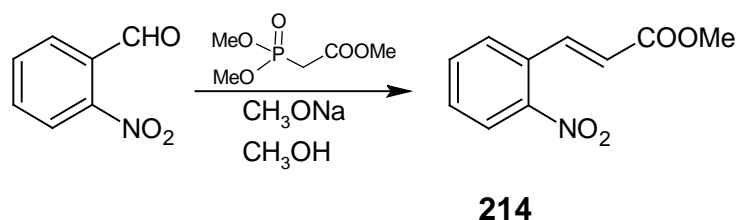
2-Nitrocinnamato de etilo (213).



En un matraz redondo se depositaron 60 mL de etanol anhidro, se enfrió y se adicionaron 1.15 g (52 mmol) de sodio metálico en pedazos pequeños, uno después de que haya reaccionado el anterior, para preparar una solución

de 50 mmol etóxido de sodio. Se agregaron 21.45 g (50 mmol) de bromuro de carboximetiltrifenilfosfonio y se dejó agitando a temperatura ambiente por 30 min. Después de transcurrido el tiempo, se fueron adicionando 7.55 g (50 mmol) de 2-nitrobenzaldehído disueltos en 20 mL de etanol absoluto, se dejó agitando a temperatura ambiente por 48 h, después se reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se adicionaron 20 mL de una solución de cloruro de amonio saturado, los sólidos de óxido de trifenilfosfina se filtraron y el líquido se evaporó hasta sequedad, al residuo se le adicionaron 50 mL de acetato de etilo, los sólidos se filtraron y la fase orgánica se lavó con 30 mL de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 8.2 g (83.3%) de un líquido oleoso ligeramente amarillo que destiló a 185-190 °C/0.5 mmHg. (reportado: 220-225/3.5 torr.⁹⁹)

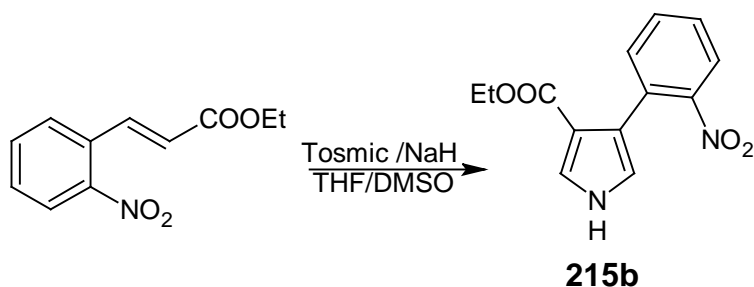
2-Nitrocinnamato de metilo (214).



En un matraz redondo se colocaron 45 mL de metanol anhidro se enfrió a 5 °C y se comenzaron a adicionar 1.4 g (60 mmol) de sodio metálico, cuando todo el sodio reaccionó se comenzaron a adicionar 14 mL (86.5 mmol) de fosfonoacetato de trimetilo, se dejó agitar por 30 min a temperatura ambiente y después se adicionaron 16 mL de una solución metanólica conteniendo 8 g (53 mmol) de 2-nitrobenzaldehído. Una vez hecha la mezcla se calentó a temperatura de reflujo por 2 h, al término de las cuales se monitoreó la reacción por CCF, la reacción no se había completado por lo que se adicionó un

equivalente extra de metóxido de sodio y se dejó a temperatura ambiente por 15 h. Al término del tiempo se monitoreó nuevamente y al ver que no se había completado la reacción se calentó de nuevo por 8 h más, al final del proceso la reacción no avanzó más por lo que se enfrió y se adicionaron con precaución agua y diclorometano. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con diclorometano y se trabajó de forma habitual, el crudo se purificó por cromatografía en columna con un sistema de hexano:acetato de etilo 9:1, seguido por el gradiente 8:2. Las fracciones con Rf idénticas se juntaron y el disolvente se evaporó para dar 6 g (54.8%) de un sólido ligeramente amarillo, punto de fusión: 77 °C (reportado: 75 °C¹¹¹).

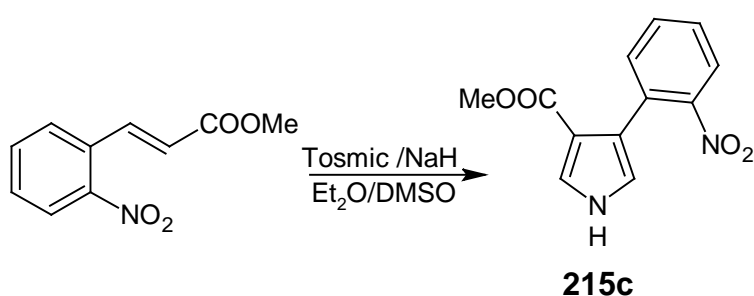
3-Etoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (215b).



En un matraz redondo seco se pesaron 0.64 g (7 mmol) de NaH en suspensión al 60% en aceite mineral, se lavaron con hexano seco (3x2 mL), se decantó el disolvente y al final se llevó a sequedad. El sistema se purgó con nitrógeno, el sólido gris se suspendió con 36 mL de tetrahidrofurano anhidro, a esta suspensión se agregaron 2.77 g (13.4 mmol) de 2-nitrocinnamato de etilo y 2.7 g (13.4 mmol) de isocianuro de *p*-tosilmetilo (TOSMic) disueltos en 65 mL de una mezcla consistente de THF:DMSO anhidros (2:1). La adición se hizo de tal forma que se favoreciera una reacción ligeramente exotérmica y la mezcla se dejó agitando por 48 h. Al término de la reacción se adicionaron lentamente

50 mL de agua fría, se trabajó de manera habitual usando éter (3x30 mL) y el crudo de reacción de color negro se purificó por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo (8:2), las fracciones iguales se juntaron y el disolvente se evaporó para dar 1.9 g (58%) de un sólido amarillo, punto de fusión: 158-160 °C (reportado: 159-161°C¹¹²).

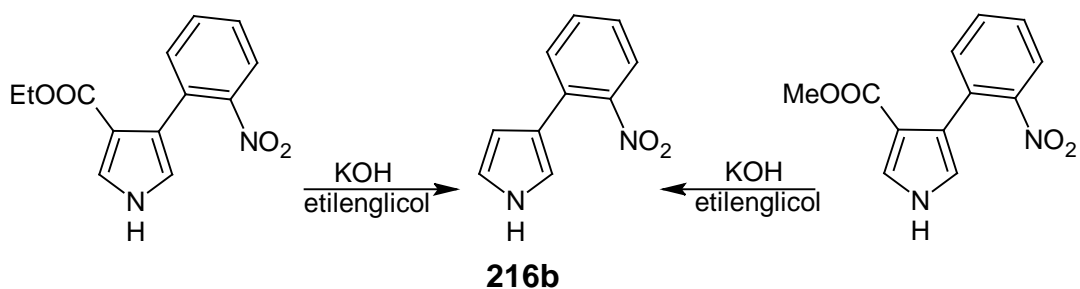
3-Metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (215c):



En un matraz redondo seco se pesaron 0.523 g (10.9 mmol) de NaH en suspensión al 60% en aceite mineral, se lavaron con hexano seco (3x2 mL), se decantó el disolvente y al final se llevó a sequedad. El sistema se purgó con nitrógeno, el sólido gris se suspendió con 21.8 mL de éter anhidro, a esta suspensión se agregaron 2.41 g (10.9 mmol) de 2-nitrocinaurato de metilo y 2.18 g (10.9mmol) de isocianuro de *p*-tosilmetilo (TOSMic) disueltos en 35 mL de una mezcla consistente de éter:DMSO anhidros (2:1). La adición se hizo de tal forma que se favoreciera una reacción ligeramente exotérmica y la mezcla se dejó agitando por 30 min a temperatura ambiente y luego se refluyó por 3 h. Al término de la reacción se adicionaron lentamente 50 mL de agua fría, se trabajó de manera habitual usando éter (3x30 mL), el crudo de reacción de color negro se purificó por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo (8:2), las fracciones idénticas se juntaron y el disolvente se evaporó para

dar 1.22 g (42%) de **215c**. Los datos espectroscopicos coincidieron con los reportados.¹¹²

3-(2-Nitrofenil)pirrol (**216b**).



La hidrólisis y descaboxilación con hidróxido de potasio en etilenglicol a 200 °C de 3-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (**215c**), así como de 3-etoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (**215b**) generaron el pirrol correspondiente (**216b**).

En un matraz redondo se colocaron (1 eq) de 3-alcoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol, se agregó etilenglicol para obtener una concentración de 0.2M y (3 eq) de hidróxido de potasio, se colocó un refrigerante, se purgó con nitrógeno y se selló con una septa. El sistema se sumergió en un baño de aceite y se calentó hasta 200 °C por 1 h. Después del tiempo de reacción el sistema se dejó enfriar a temperatura ambiente; una vez frío se adicionó una solución de cloruro de sodio al 10%, se trabajó de manera habitual usando diclorometano (3x50 mL), el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de hexano:acetato de etilo (8:2). Las fracciones idénticas se juntaron y se evaporó el disolvente para dejar un aceite de color ámbar. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹¹³

Se uso 1 g (4.0 mmol) de 3-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (**215c**) y se obtuvieron 0.61g (80.0%) de **216b**.

Se usaron 1.2 g (4.6 mmol) de 3-etoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (**215b**) y se obtuvieron 0.723 g (84.5%) de **216b**.

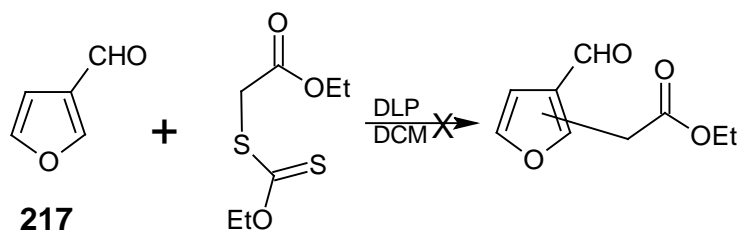
Reacciones de adición de radicales libres provenientes de xantatos hacia sistemas heterociclos aromáticos de 5 miembros con un heteroátomo e indol.

Las reacciones de adición de radicales libres se llevaron a cabo en una escala de 0.5 mmol.

Método general:

En un matraz redondo se pesaron 0.5 mmol del heterociclo 3-sustituido correspondiente, se disolvió con 1 mL de 1,2-dicloroetano y se agregaron 1 mmol (2 eq) del xantato correspondiente. El sistema se cerró con una septa, se introdujo nitrógeno como atmósfera inerte para desoxigenar el sistema (ya que el oxígeno destruye el radical que se forma). Se calentó el sistema a temperatura de reflujo. Por otro lado, se pesan 2 mmol (4 eq) de peróxido de dilauroilo (DLP), los cuales se fueron adicionando al sistema en porciones de un sexto (0.33 mmol) cada hora. Se monitoreó la reacción por CCF en un sistema de hexano:acetato de etilo y al final del tiempo de reacción se dejó enfriar, se evaporó el disolvente para purificar el crudo de la reacción mediante una cromatografía en columna, se juntaron las fracciones y se analizaron.

Reacciones con 3-formilfurano.



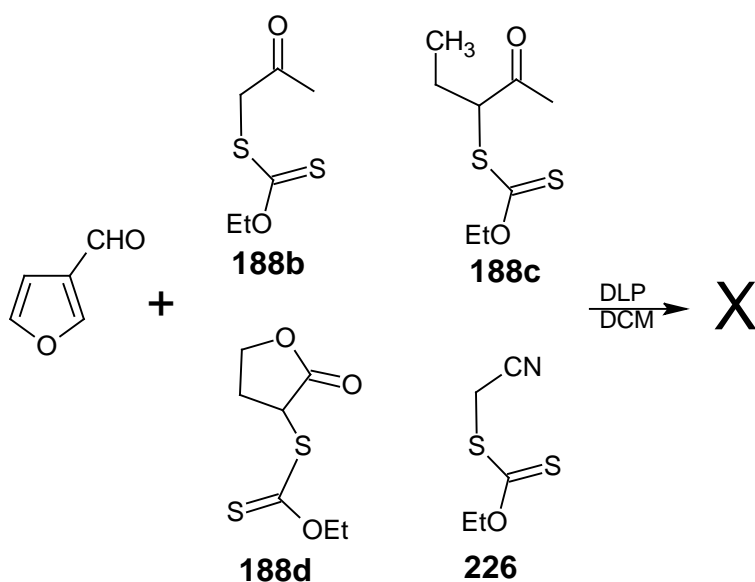
3-Formilfurano: 48 mg

xantato: 208 mg

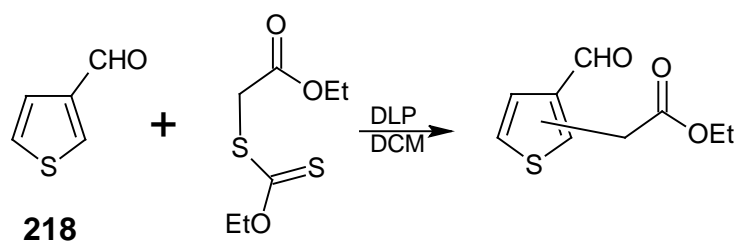
DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

En la CCF se observó la desaparición del 3-formilfurano y no se observó la formación de otro producto. En el lugar de la aplicación quedó una mancha negra. Se recupera parte del xantato de partida, evidenciado por el análisis de RMN ¹H.

Las reacciones que se realizaron con los xantatos **188b**, **188c**, **188d** y **226** y el 3-formilfurano, dieron los mismos resultados bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente.



Reacciones con 3-formiltiofeno.



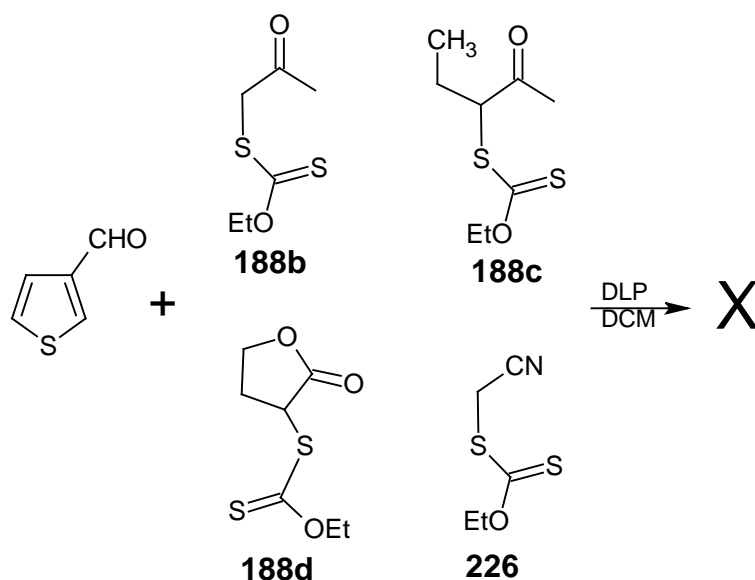
3-Formiltiofeno: 56 mg

xantato: 208 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

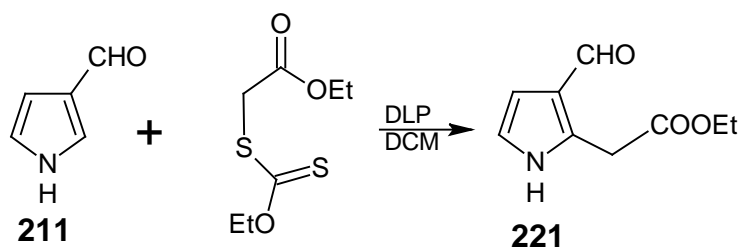
En la CCF se observó un producto además del 3-formiltiofeno y el xantato de partida. El cual no se logró aislar en cantidades suficientes para su análisis.

Las reacciones que se realizaron con los xantatos **188b**, **188c**, **188d** y **226** y el 3-formiltiofeno, dieron resultados semejantes bajo las condiciones de reacción descritas en el caso anterior.



Reacciones con 3-formilpirrol.

2-(3-Formil-2-pirroil)acetato de etilo (221).



3-Formilpirrol: 47.5 mg

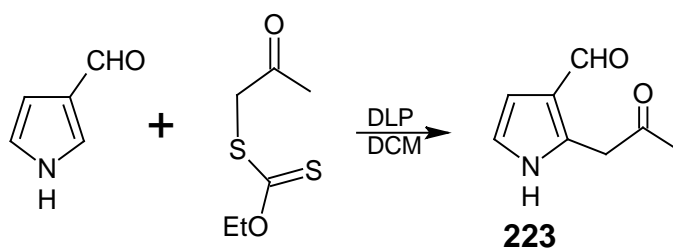
Xantato: 208 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 7:3 (H:A). En la CCF se observó la formación de dos productos. Se lograron aislar 26 mg de una fracción y se recuperaron en otra fracción 25 mg, la primera resultó ser el producto y la segunda el pirrol de partida. El rendimiento fue de 63 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz), δ (ppm): 9.86 (1H, s), 6.74 (1H, dd, *J*=3.0, 2.9 Hz), 6.59 (1H, dd, *J*=3.0, 2.9 Hz), 4.23 (2H, c, *J*=7 Hz), 4.09 (2H, s), 1.30 (3H, t, *J*=7 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50MHz), δ (ppm): 186.3, 170.8, 131.1, 122.0, 118.4, 110.2, 61.5, 31.2, 14.0. **IR** (cm⁻¹): 2930, 2857, 1727, 1669, 1522. **EM** (m/z, IE): M⁺ 181(41%), 108(100%), 135(55%), 80(15%). Calculado para C₉H₁₁NO₃=181.

1-(3-Formil-2-pirroil)acetona (223).



3-Formilpirrol: 47.5 mg

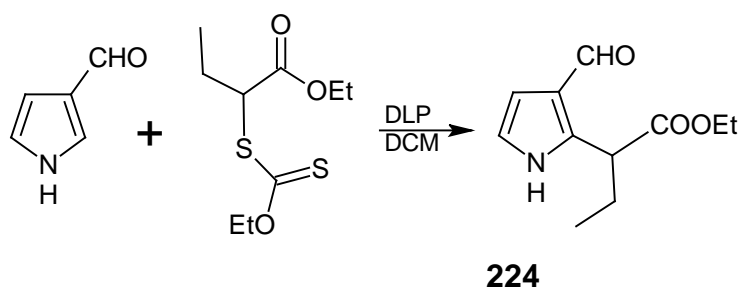
Xantato: 178 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 8:2 (H:A). En la CCF se observaron 3 productos. Se lograron aislar 15.2 mg de una fracción pura y 22 mg de otra fracción que después del análisis por RMN resultó ser el pirrol de partida. El rendimiento fue de 38%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 9.86 (1H, s), 9.85 (1H, br), 6.74 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 6.58 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 4.25 (2H, s), 2.31 (3H, s). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 206.3, 186.9, 135.2, 125.0, 118.2, 110.9, 39.7, 32.1. **IR** (cm⁻¹): 3281, 2959, 2853, 1711, 1657, 1561. **EM** (m/z, IE): M⁺ 151(34%), 123(41%), 108(100%), 94(52%), 43(54%). Calculado para C₈H₉NO₂=151.

2-(3-Formil-2-pirroil)butirato de etilo (224).



3-Formilpirrol: 47.5 mg

Xantato: 222 mg

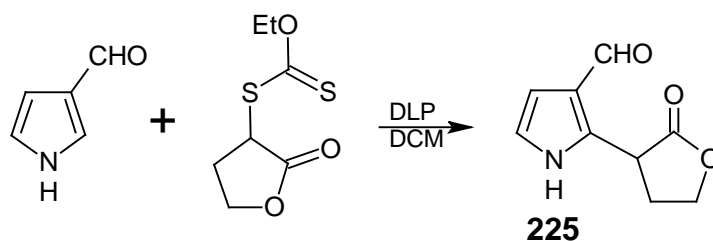
DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 7:3 (H:A). En la CCF se observaron 2 productos. Se logró aislar uno que peso 42 mg y en el otro 16 mg, el segundo fue el pirrol de partida y la primera fue el producto, obteniéndose un rendimiento de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 9.86 (1H, s), 9.20 (1H, br), 6.73 (1H, dd, *J*=3.0, 2.7 Hz), 6.59 (1H, dd, *J*=3.0, 2.7 Hz), 4.40 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 4.30-4.12 (2H, m), 2.08-1.82 (2H, m), 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 0.91 (3H, t, *J*=7.5 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.8, 174.0, 136.2, 121.9, 118.5, 109.6, 61.4, 43.4, 28.5, 14.1, 11.4. **IR** (cm⁻¹): 3308, 2877, 1730, 1651, 1562, 1460. **EM** (m/z, IE): M⁺ 209(55%), 180(13%), 163(61%), 136(100%), 108(36%).

Calculado para C₁₁H₁₅NO₃= 209.

2-(3-Formil-2-pirroil)-4-butirolactona (225).



3-Formilpirrol: 47.5 mg

Xantato: 206 mg

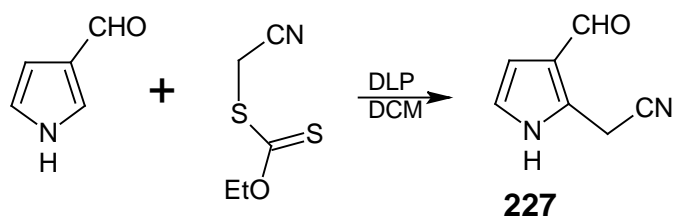
DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 8:2 (H:A). En la CCF se observaron 3 productos. Se lograron aislar dos fracciones puras, los pesos de las cuales fueron 43 mg y 21 mg, la fracción de mayor peso fue el producto de sustitución y la de menor peso fue 3-formilpirrol, evidenciado por el análisis de RMN, con un rendimiento de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 9.85 (1H, s), 9.83 (1H, br), 6.73 (1H, t, *J*=2.8 Hz), 6.63 (1H, t, *J*=2.8 Hz), 4.57-4.34 (3H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 2.38-2.23 (1H, m). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 186.8, 177.0, 131.3, 125.0, 118.2, 112.2, 67.4, 38.6, 26.3. **IR** (cm⁻¹): 3257, 3128, 2881, 1730, 1505. **EM** (m/z, IE): M⁺ 179(5%), 149(7%), 134(100%), 106(35%), 79(55%), 52(12%).

Calculado para C₉H₉NO₃= 179.

(3-Formil-2-pirroil)acetoniitrilo (227).



3-Formilpirrol: 47.5 mg

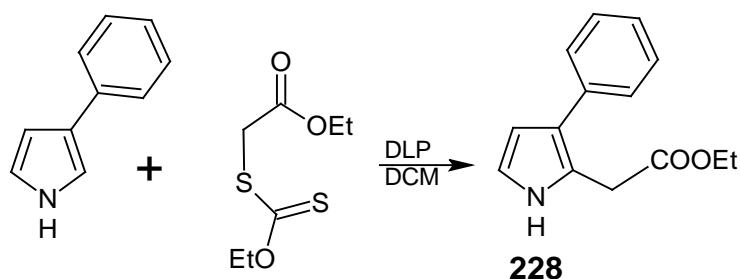
Xantato: 161 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 7:3 (H:A). En la CCF se observó un producto y se lograron aislar 37.5 mg de la fracción pura la cual se mandó a analizar. Se obtuvo un rendimiento de 56%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 9.88 (1H, s), 9.58 (1H, br), 6.80 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 6.63 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 4.24 (2H, s). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 187.3, 124.8, 121.8, 119.2, 116.2, 111.9, 16.2. **IR** (cm⁻¹): 3293, 3022, 2853, 2256, 1656, 1567. **EM** (m/z, IE): M⁺ 134(100%), 106(34%), 79(45%), 53(10%), 28(5%). Calculado para C₇H₆N₂O= 134.

2-(3-Fenil-2-pirroil)acetato de etilo (228).



3-Fenilpirrol: 71.5 mg

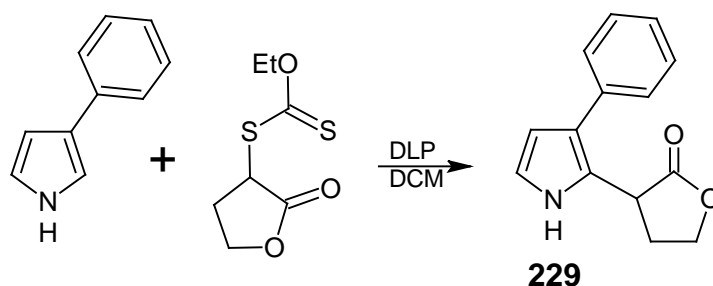
Xantato: 208 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 8:2 (H:A). En la CCF se observaron 3 productos. Se logró aislar una fracción pura, las otras más polares y de R_f muy semejante, no se pudieron aislar. El pesos de la fracción fue de 20 mg (62%), se recuperó el 3-fenilpirrol; el producto se identificó por el análisis de RMN, entre otros.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 8.96 (1H, br), 7.39-7.18 (5H, m), 6.80 (1H, dd, J=3.0, 2.8 Hz), 6.32 (1H, dd, J=3.0, 2.8 Hz), 4.20 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.79 (2H, s), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 171.3, 136.3, 128.4, 128.0, 125.6, 121.5, 120.0, 117.3, 108.8, 61.2, 31.8, 14.1. **IR** (cm⁻¹): 3297, 2926, 2855, 1724, 1604. **EM** (m/z, IE): M⁺ 229(12%), 201(68%), 157(100%), 152(32%), 142(51%). Calculado para C₁₄H₁₅NO₂= 229.

2-(3-Fenil-2-pirroil)-4-butirolactona (229).



3-Fenilpirrol: 71.5 mg

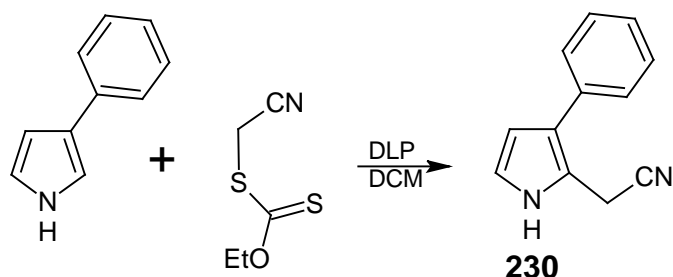
Xantato: 206 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 8:2 (H:A). En la CCF se observaron 2 productos. Se logró aislar una fracción pura. El peso de la fracción fue de 53 mg (47%), se recuperó el pirrol de partida; el producto se identificó por los análisis de rutina.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 9.15 (1H, br), 7.34-7.26 (5H, m), 6.78 (1H, t, *J*=2.7 Hz), 6.29 (1H, t, *J*=2.7 Hz), 4.39-4.17 (3H, m), 2.63-2.52 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 176.2, 134.2, 129.3, 127.2, 126.4, 124.8, 121.2, 118.3, 107.6, 66.0, 45.9, 28.9. **IR** (cm⁻¹): 3347, 3025, 1765, 1701. **EM** (m/z, IE): M⁺ 227(100%), 182(40%), 168(74%), 154(15%), 43(14%). Calculado para C₁₄H₁₄NO₃= 227.

(3-Fenil-2-pirroil)acetonitrilo (230).



3-Fenilpirrol: 71.5 mg

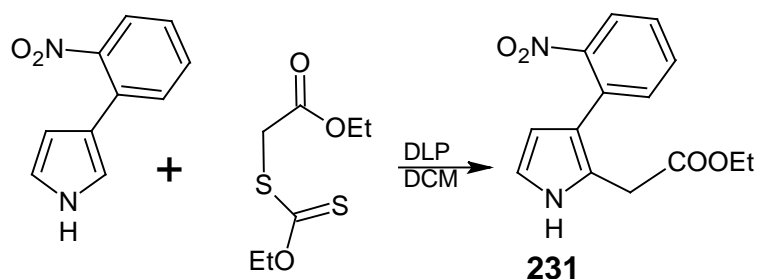
Xantato: 161 mg

DLP: 398 mg en 6 porciones de 66 mg.

Sistema de elución 8:2 (H:A). En la CCF se observaron 2 productos. Se logró aislar una fracción pura que peso 79.3 mg, se recuperó 3-fenilpirrol; el producto se identificó por los análisis de rutina.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 8.51 (1H, br), 7.45-7.22 (5H, m), 6.82 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 6.33 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 3.86 (2H, s). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 135.2, 128.7, 127.9, 126.3, 124.0, 118.4, 117.2, 114.6, 109.2, 15.9. **IR** (cm⁻¹): 3339, 2920, 2853, 2252, 1604. **EM** (m/z, IE): M⁺ 182(25%), 154(100%), 140(60%), 105(73%), 77(47%). Calculado para C₁₂H₁₀N₂= 182.

[3-(2-Nitrofenil)-2-pirroil]acetato de etilo (231).



3-(2-Nitro)fenilpirrol: 55 mg (0.3 mmol)

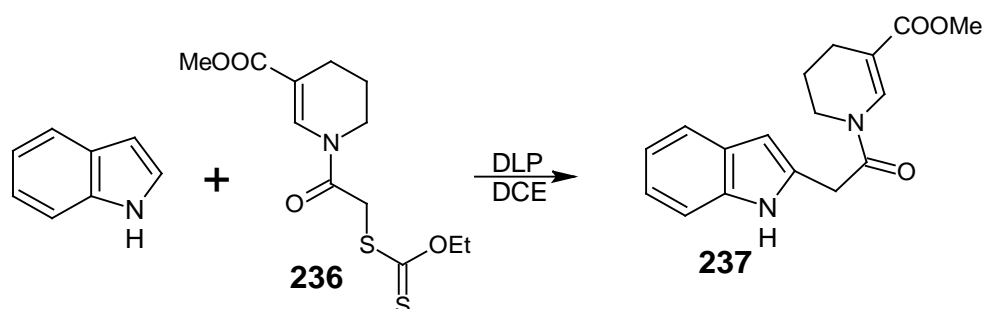
Xantato: 125 mg (0.6 mmol, 2 eq)

DLP: 238 mg (0.6 mmol, 2eq) en 6 porciones de 39.6 mg.

Sistema de elución 7:3 (H:A). En la CCF se observaron 2 productos además del pirrol de partida. Se logró aislar una fracción pura, la otra casi imperceptible en la placa, no se logró aislar. El peso de la fracción fue de 55 mg (85%); el producto se identificó por el análisis de RMN.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 9.00 (1H, br), 7.77 (1H, dd, *J*=8.8, 2 Hz), 7.59-7.51 (1H, m), 7.44-7.35 (2H, m), 6.79 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 6.14 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz), 4.18 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 3.56 (2H, s), 1.26 (3H, t, *J*=7.2 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 178.8, 170.9, 132.7, 131.7, 130.4, 127.1, 123.7, 121.0, 117.2, 109.3, 61.3, 33.8, 14.1. **IR** (cm⁻¹): 3347, 2925, 2854, 1715, 1604, 1517, 1445. **EM** (m/z, IE): M⁺ 274(15%), 230(30%), 202(32%), 188(73%), 138(15%), 91(100%). Calculado para C₁₄H₁₄N₂O₄= 274.

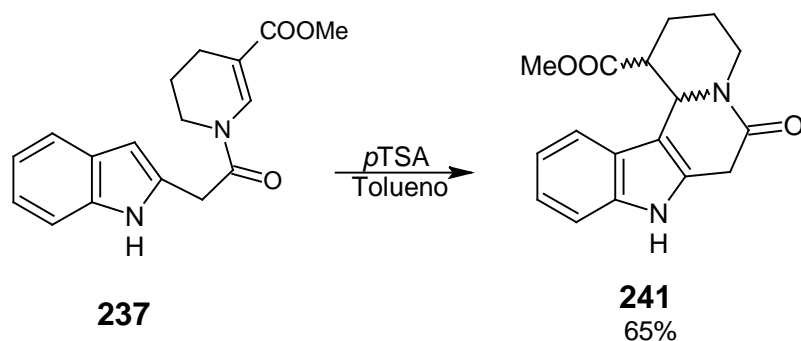
1-[2-(Indol-2-il)acetil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo (237).



En un matraz de fondo redondo se pesaron 0.585 g (5 mmol) de indol, se disolvieron con 5 mL de 1,2-dicloroetano y se adicionaron 1.82 g (6 mmol, 1.2 eq) del xantato **236**, el sistema se cerró, se calentó y se introdujo nitrógeno. Se fueron adicionando 2.39 g (6 mmol, 1.2 eq) de DLP en porciones de 0.199 g cada hora por seis horas. Al término se realizó una CCF, en un sistema de elución de 7:3 (hexano:acetato de etilo). Después de purificar el crudo de reacción mediante una cromatografía en columna, se lograron aislar 0.3 g (50% de rendimiento) del producto, además de indol. Se identificó por RMN ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.85 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.14 (1H, td, $J=7.2, 1.2$ Hz), 7.06 (1H, td, $J=7.8, 1.2$ Hz), 6.38 (1H, s), 4.07 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.78-3.65 (2H, m), 2.37-2.30 (2, m), 1.89-1.77 (2H, m). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 168.8, 167.5, 136.4, 134.7, 133.1, 130.3, 128.1, 121.8, 120.1, 119.8, 110.7, 101.8, 51.6, 40.7, 33.0, 21.2, 20.2. **IR** (cm^{-1}): 3480, 3100, 1740, 1710, 1520, 1220. **EM** (m/z, IE): M^+ 298(66%), 266(10%), 157(10%), 130 (100%). Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3= 298$.

6-Oxo-1,2,3,4,6,7,8,12c-octahidroindolo[3,2-a]quinolizina-1-carboxilato de metilo (241).



En un matraz redondo se pesaron 66 mg (0.22 mmol) del indol **237**, se disolvieron con 3 mL de tolueno y se agregaron 21.0 mg (0.11 mmol, 0.5 eq.) de ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla de reacción se reflujo por 1.5 h; al término del tiempo, no se había consumido la materia de partida, por lo cual se adicionaron 0.2 equivalentes (8.4 mg) más de ácido *p*-toluensulfónico y se continuó el reflujo por 1 h adicional. El crudo de la reacción se trabajó de forma habitual, usando acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de elución hexano:acetato de etilo por gradientes. Se aislaron dos productos puros con rendimiento de 65% (32% de producto 2 (más polar), 11% de producto 1 (menos polar) y 23% de mezcla de ambos productos). Se analizaron por RMN de ^1H y ^{13}C .

Producto 1.

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz), δ (ppm): 10.97 (1H, s), 7.26 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.92 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 4.80 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 4.68 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 3.76 (1H, d, $J=21.3$ Hz), 3.56 (1H, d, $J=21$ Hz), 3.29 (3H, s), 2.77 (1H, td, $J=10.8, 1.8$ Hz), 2.42 (1H, td, $J=10.2, 4.8$ Hz), 2.08-1.98 (2H, m), 1.71 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 1.52-1.42 (1H, m). **RMN ^{13}C** ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz), δ (ppm): 173.3, 165.5, 136.0, 130.0, 124.0, 120.5, 118.4, 117.8, 110.8,

104.9, 57.7, 52.0, 51.3, 43.6, 30.6, 28.3, 23.3. **IR** (cm^{-1}): 3520, 3080, 1770, 1650. **EM** (m/z, IE): M^+ 298(100%), 281(31%), 211(45%), 184(94%), 156(28%), 129(16%). Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 = 298$.

Producto 2.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ (ppm): 10.90 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.29 (1H, $J=7.8$ Hz), 7.04 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 4.96 (1H, dd, $J=5.4, 2.4$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 3.55 (2H, d, $J=2.1$ Hz), 3.25 (3H, s), 2.72 (1H, td, $J=12.9, 5.7$ Hz), 2.19-1.97 (2H, m), 1.61-1.54 (2H, m).
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz), δ (ppm): 172.2, 165.2, 136.2, 130.1, 123.9, 120.7, 118.7, 117.5, 111.1, 104.3, 55.6, 50.8, 43.4, 42.5, 30.7, 26.7, 20.9. **IR** (cm^{-1}): 3520, 3080, 1770, 1650. **EM** (m/z, IE): M^+ 298(89%), 281(30%), 211(47%), 184(100%), 156(35%), 129(20%). Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 = 298$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- a) Davies, D. I.; Parrott, M. J., *Free Radicals in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1978. b) Hay, J. M., *Reactive Free Radicals*, Academic Press, London, 1974. c) Giese, B., *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford, 1986.
- 2.- a) Gomberg M., *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757. b) Gomberg M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 3150.
- 3.- Fittig, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 110, 17.
- 4.- a) Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 558. b) Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 5. c) Löffler, K.; Freytag, C. *Berichte* **1909**, 42, 3427. d) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55.
- 5.- Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.*, **1937**, 21, 169.
- 6.- Renaud, P. and Sibi, M. P., *Radicals in Organic Chemistry*, vol. 1, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2001, pp. 1-10.
- 7.- Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8391.
- 8.- Matsugi, M.; Gotanda, K.; Ohira, C.; Suemura M., Sano, A.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6928.
- 9.- Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 519.
- 10.- a) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., *Free Radicals in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1995, cap 20, p. 29. b) Rao, A. S. C. P.; Nayac, U. R. *Synthesis* **1975**, 608.
- 11.- Friedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1885.

- 12.- Kabalka, G. W.; Brown H. C.; Suzuki, A.; Honma, S.; Arase, A.; Ithol, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 710.
- 13.- Murakata, M.; Jono, T.; Mizuno, Y.; Hoshiro, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11713.
- 14.- Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3465.
- 15.- Ishibashi, H.; Inomata, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1149.
- 16.- Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1041.
- 17.- Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* **1999**, 1415.
- 18.- a) Yamazaki, O.; Togo, H.; Nogami, M.; Yokoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2519. b) Yamazaki, O.; Togo, H.; Matsubayashi, S. M.; Yokoyama, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3735.
- 19.- a) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872. b) Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265. c) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29. d) Kagan H. B.; Namy, J. L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573.
- 20.- a) Linker, T.; Hartmann, K.; Sommermann, T.; Scheutzow, D.; Ruckdeschel, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1730. b) Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1397. c) Metzger J. O.; Mahler, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902. d) Hayashi, Y.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 63.
- 21.- a) Zoretic, P. A.; Weng, X.; Caspar, M. L.; Davis, D. G. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4819. b) Zoretic, P. A.; Shen, Z.; Weng, X.; Riberio, A. A.

Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 2925. c) Zoretic, P. A., Zhang, Y., Riberio, A. A. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2929. d) Zoretic, P. A.; Wang, M.; Zhang, Y.; Shen, Z., Riberio, A. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1806. e) Zoretic, P. A.; Chen, Z.; Zhang, Y.; Riberio, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7909. f) Zoretic, P. A.; Zhang, Y.; Fang, H., Riberio, A. A.; Dubay, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1162. g) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Riberio, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779. h) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Riberio, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7213.

22.- Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945.

23.- Snider, B. B.; O'Neil, S. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12983.

24.- Lallevee, J.; Allonas, X.; Fouassier, J-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 814 y referencias citadas allí.

25.- Lazár, M.; Rychlý, J.; Klimo, V.; Valko, L., *Free Radicals in Chemistry and Biology*, CRC-Press, 1989.

26.- a) Gregg, R. A.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2373. b) Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3689.

27.- Giese, B.; Kretzschmar, G., *Berichte*, **1983**, *116*, 3267.

28.- Chatgialiloglu, C.; Newcomb, M. *Adv. Organomet. Chem.* **1999**, *44*, 67.

29.- Wuts, P. G. M.; D'Costa, R., Butler, W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2582.

30.- Buynak, J. D.; Rao, M. N.; Pajouhesh, H.; Chandrasekaran, R. Y.; Finn, K.; de Meester, P.; Chu, S. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4245.

31.- Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 1574.

- 32.- a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 15. b) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609. c) Huryń D. M., Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745.
- 33.- Robinson, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059.
- 34.- Oba, M.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10193.
- 35.- Corey, J. E.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554.
- 36.- Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.
- 37.- Robl, J. A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 393.
- 38.- Lee, E.; Park, Ch. M.; Yun, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8017.
- 39.- Giese, B., Horler, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3221.
- 40.- Giese, B., Horler, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4025.
- 41.- Junker, H. D.; Fessner, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 269.
- 42.- Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A; Hamamoto, I.; Tamura, R; Kaji, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4013.
- 43.- Junker, H-D.; Phung, N; Fesner, W-D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7063.
- 44.- Wu, B.; Avery, B. A.; Avery, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3797.
- 45.- Roepel, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1973.
- 46.- Balczewiski, P.; Bialas, T.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3687.
- 47.- Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2509.
- 48.- Baldwin, J. E.; Kelly, D. R. *Chem. Commun.* **1985**, 682.

- 49.- a) Liu, J-T.; Yao, Ch-F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6147. b) Liu, J-T.; Jang, Y-J.; Shih, Y-K.; Hu, S-R.; Chu, C-M.; Yao, Ch-F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6021.
- 50.- Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6387.
- 51.- LeGuyader, F.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410.
- 52.- Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1295.
- 53.- Ryu, I.; Kusano, K.; Yamazaki, H.; Sonoda, N., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5003
- 54.- Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- 55.- Perchyonok V. T.; Schisser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5437.
- 56.- Villar, F.; Andrey, O.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3375.
- 57.- a) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6125. b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6127.
- 58.- Yamazaki, O.; Yamaguchi, K.; Yokoyama, M.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5440.
- 59.- Goodall, K.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 491.
- 60.- a) Zhou, Z.; Bennett, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1153. b) Bennett, S.; Biboutou, R. K.; Zhou, Z.; Pion, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4761.
- 61.- Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7013.
- 62.- Jung, M. E.; Márquez, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6521.
- 63.- Togo, H.; Kikuchi, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4133.
- 64.- Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7591.

65.- Zard, S. Z., *Radical Reactions in Organic Chemistry*, Oxford University Press, UK, 2003.

66.- Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173.

67.- a) Chugaev, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332. b) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.

68.- Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2733.

69.- Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8969.

70.- Batey, R. A.; Harling, J. D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8031.

71.- a) Bachi, M. D.; De Mesmaeker, A.; Stevenart De Mesmaeker, N. *Tetraedron Lett.* **1987**, 28, 2637. b) Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Sanier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2087.

72.- Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Liard, J. A.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128.

73.- a) Studer, A. in *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. and Sibi, M. P., Eds. Wiley VCH, Weinheim, 2001; Vol. 2, p. 62-76. b) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4077. c) Suzuki, F.; Kuroda, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 811. d) Antonio, Y.; de la Cruz, E.; Galeazzi, E.; Guzman, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lustig, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 15. e) Tim, C. T.; Jones, K.; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6743. f) Osaki, S.; Mitoh, H.; Ohmori, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 2020. g) Dobbs, P. A.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8287. h) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.

Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 7937. i) Ziegler, F. E.; Belema, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1083. j) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2639. k) Harrowen, D.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875. l) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111. m) Marco-Contelles, J.; Rodríguez-Fernández, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 381. n) Bowman, W. R.; Mann, E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2991. o) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.

74.- Allin, S. M.; Barton W. R. S.; Bowman, W. R.; Mclanally, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4191.

75.- Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

76.- Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Thomas, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.

77.- Lesback, A. D.; Link, J. T.; Overman L. E.; Stearns, B. A. *J. Am. Chem Soc.* **2002**, *124*, 9008.

78.- Lin, S.; Danishefski, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 512.

79.- 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,.

80.- Harrowen, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2907.

81.- a) Zard S. Z. in "Radicals in Organic Synthesis", Ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, 2001, p. 90-108. b) Zard, S. Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.

82.- 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) Cholleton, N.; Zard, S. *Z. Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295. d) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. *Z. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

83.- Zard, S., Z.; Gagos, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345.

84.- Escolano, C.; Jones, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1453.

85.- Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva E.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153.

86.- Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10181.

87.- Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Álvarez-García, A.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3035.

88.- Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M. *ARKIVOC*, **2002**, xii, 15.

89.- Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Osornio, Y. M.; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001.

90.- Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953.

91.- a) Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817. b) Baciocchi E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3799. c) Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Synthesis* **1991**, 567. d) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838. e) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.

92.- Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

93.- Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2517.

94.- a) Shen, T. Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, 6, 460. b) Lednicer, D.; Metscher, L. A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; Wiley: New York, 1977; Vol. 1, pp 85-92, 267-277. c) Lednicer, D.; Metscher, L. A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; Wiley: New York, 1980; Vol. 2, pp 63-83. d) Hino, K.; Nakamura, H.; Nagai, Y.; Uno H.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 222. e) Giordano, C.; Castaldi, G.; Uggeri, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 413. f) Rieu, J. P.; Boucherle, A.; Course, H.; Mounzin, G. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4095. g) *The Merck Index*, 11th ed.; Merck: Rahway, NJ, 1989.

95.- Allin, S. M.; Barton, W. R.; Bowman, W. R.; McInally, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7887.

96.- Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6317.

97.- Vogel, A. I., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Longman Scientific & Technical, UK, 1989, pp 1036.

98.- a) Sinisterra, J. V.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Guset, A. *Synthesis*, **1985**, 1097. b) Bonadies, F.; Cardilli, A.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3383.

99.- Mali, R. S.; Yadav, V. J. *Synthesis* **1984**, 862.

100.- a) Balasubramanian, T.; Lindsey J. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6771. b) Di Santo, R.; Costi, R.; Geleffi, C.; Forte, M. *Org. Proced. Prep. Int.* **2005**, 37, 178.

- 101.- Martínez, R.; Villarreal, C. *Synthesis* **2010**, 3346.
- 102.- Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5461.
- 103.- Anderson, H. J.; Nagy, M. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1961.
- 104.- Bridges, A. J.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 1603.
- 105.- Wu, S-Y.; Hirashima, A.; Takeya, P.; Eto, M. *Agricul. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 2911.
- 106.- Tanaka, K.; Uneme, H.; Yamagishi, N.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2910.
- 107.-
- 108.- Anderson, H. J.; Nagy, M. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1961.
- 109.- van Leusen, D.; van Echten, E.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2245.
- 110.- Smith, N., D.; Huang, D.; Cosford, N. D. P. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3537.
- 111.- Lee, B. H.; Lee, J. Y.; Chung, B. Y.; Lee, Y. S. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 95.
- 112.- a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *ARKIVOC*, **2004**, v, 181. b) Bergman, J.; Rehn, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9179.
- 113.- Chang, C. J.; Floss, H. G.; Hook, D. J.; Mabe, J. A.; Manni, P. E.; Martin, L. L.; Schröder, K.; Shieh, T. L. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 555.