



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“REACCIONES RADICALARIAS DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO APLICADAS A LA SÍNTESIS DE
LA (±)-TILOFORINA Y DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONÍLICOS”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA
M. en C. Ever A. Blé González

TUTOR: Dr. Alejandro Cordero Vargas
Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México AÑO: **2016**



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 2-2 del **Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México**, bajo la dirección del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo financiero proporcionado por la **DGAPA, UNAM** (proyecto número IB200912 y IN202915), **CONACyT** (proyecto número 219925) y por la beca de Doctorado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, **CONACyT** (Registro 227107).

Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:

- ✚ Congreso Nacional de Química Orgánica 2012.
- ✚ Simposio interno 2012, 2013 y 2014.
- ✚ Congreso de Química "QuimiUNAM" 2013 y 2014.

Parte de este proyecto se publicó en dos artículos:

- ✚ Blé-González, E. A.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, "A Formal Synthesis of (±)-Tylophorine Based on an Atom Transfer Radical Addition Reaction". *Synlett* **2013**, 24, 2073-2076.
 - ✚ Eduardo Peralta-Hernández, Ever A. Blé-González, Víctor A. Gracia-Medrano-Bravo and Alejandro Cordero-Vargas, "A practical free radical approach to 1,4-dicarbonyl compounds". *Tetrahedron* **2015**, 71, 2234-2240.
-

DEDICATORIA:

Dedico este trabajo al dador de la sabiduría e inteligencia, al creador del Universo y Único Dios verdadero.

Porque Jehová da la sabiduría y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia. Gracias Dios por darme la oportunidad de terminar este proyecto.

A mi amada Esposa Viry, a mi hermosa hija Meredith Blé y a mis padres Arquimedes y Olga, por su amor y apoyo incondicional. Al resto de mi familia, pero sobre todo a Dios.



AGRADECIMIENTOS

- Con especial y profundo agradecimiento al **Dr. Alejandro Cordero Vargas** por su apoyo, paciencia e interés incondicional en cada aspecto de mi formación profesional en el Doctorado.
 - Al **H. Jurado** por todas sus atenciones y valiosos comentarios para la mejora y enriquecimiento de este trabajo.
 - Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, por sus aportaciones valiosas para la realización de este proyecto.
 - A la Dra. Martha Albores Velasco como integrante de mi comité por sus aportaciones al desarrollo de este proyecto.
 - A los profesores del instituto de química por los conocimientos transmitidos y sus aportaciones a mi proyecto de investigación.
 - Al Instituto de Química de la UNAM, en especial al personal técnico-académico por las facilidades brindadas para realización de este trabajo, de forma especial a Ángeles Peña, Elizabeth Huerta y Héctor Ríos (RMN), Ma. Del Rocío Patiño (IR), Javier Pérez y Luis Velasco (EM).
 - Al personal administrativo del Posgrado en Ciencias Químicas y del Instituto de Química, UNAM.
 - A mi amada esposa **Viridiana Arias**, la cual estuvo en los momentos de alegría de mi doctorado pero también en los momentos más críticos del mismo. Hoy en día sigue siendo mi inspiración y apoyo. Gracias princesa por estar conmigo en todo momento.
-

- A mi hermosa hija, la pequeña **Meredith**, la cual es parte de mi inspiración para superarme cada día y ser un buen ejemplo.
- A mis hermanos: Edelmira, Gamaliel, Blanca, Beatriz, Gabriel, Israel y Nahúm por su apoyo moral como también profesional. Gracias hermanos por confiar que con la ayuda de Dios podría realizar este gran sueño.
- A mis compañeros del laboratorio 2-2 por su amistad: Maricela Morales, David León, Eduardo Peralta, Saúl Teloxa y Victor Gracia-Medrano.
- A mis amigos del Instituto: Omar Torres, Rosa Chávez y cada una de las personas que siempre me han ofrecido palabras de aliento cuando más lo he necesitado, gracias.
- A mis grandes amigos Magaly Ruiz y Tomas Badillo, gracias por brindarme su amistad y sus consejos en los momentos más difíciles.
- A mis cuñados y suegros por sus consejos y apoyo moral para la realización de este proyecto.

!!!GRACIAS!!!

Índice

Resumen..... iv

Abstract..... v

Introducción general

1.1 Reacciones de transferencia de átomo..... 1

1.2 Reacciones de transferencia de átomo mediadas por cobre..... 5

Capítulo 1

Síntesis formal de la (±)-tiloforina

Antecedentes.

1.1 Importancia del alcaloide (±)-tiloforina..... 9

1.2 Síntesis totales previas de la tiloforina..... 10

1.2.1 Síntesis de la (±)-tiloforina **32** mediante el uso de la reacción de Bischler-Napieralski..... 11

1.2.2 Síntesis de la (+)-tiloforina **32** mediante el uso de la acilación de Friedel-Crafts de un aminoéster..... 12

1.2.3 Síntesis de la (±)-tiloforina **32** mediante una cicloadición 1,3-dipolar..... 13

1.2.4 Síntesis de la (-)-tiloforina mediante el uso de la reacción de Suzuki..... 13

1.2.5 Síntesis de la (+)-tiloforina **32** mediante una ciclación radicalaria..... 14

1.2.6 Síntesis de la (-)-tiloforina **32** mediante una carboaminación catalizada por paladio..... 16

1.2.7 Síntesis de la (+)-tiloforina **32** mediante la formación de un enlace carbono-carbono catalizada por cobalto..... 16

Objetivos..... 17

Discusión y Resultados

1.3	Análisis retrosintético.....	18
1.4	Síntesis de la (±)-tiloforina 32	19
1.4.1	Obtención del alcohol alílico 83	19
1.4.2	Reacción de transferencia de átomo.....	20
1.4.3	Reducción del grupo nitrilo y apertura del epóxido.....	22
1.4.4	Conclusión de la síntesis formal de la (±)-tiloforina 32	25

Reacciones estereoselectivas promovidas por Cu.

1.5	Antecedentes.....	26
1.5.1	Reacciones radicalarias de transferencia de átomo iniciadas por complejos de Cu(I).....	30
1.5.2	Preparación de ligantes quirales.....	34
1.5.3	Reacciones de transferencia de átomo mediadas por cobre y ligantes quirales.....	34
1.5.4	Últimos intentos de reacciones de transferencia átomo mediadas por CuCl. ₂	36
1.5.5	Reacciones de transferencia de átomo en presencia de sales de Mg(II).....	38
1.6	Conclusiones.....	40

Capítulo 2

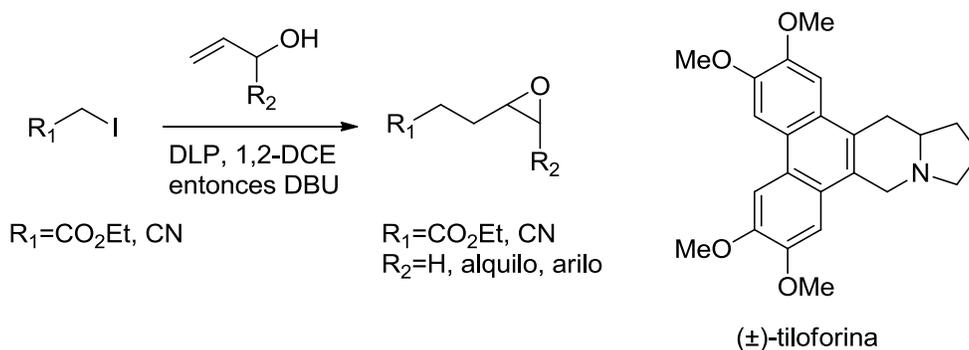
Nuevo método radicalario para preparar compuestos 1,4-dicarbonílicos

2.1	Introducción.....	41
2.2	Métodos generales para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.....	42
2.2.1	Métodos iónicos.....	43
2.2.1.1	Oxidación con furanos.....	43
2.2.1.2	Reacción de iminas con equivalentes de α-halocarbonilos.....	44
2.2.1.3	Acoplamiento de enonas con cloruros de acilo promovidas por metales de transición.....	44
2.2.1.4	Reacción de Stetter.....	45
2.2.2	Métodos radicalarios.....	46

2.2.2.1 Empleo de alqueniilsilanos.....	46
2.2.2.2 Heteroacoplamiento intermolecular oxidativo de enolatos.....	47
Objetivos.....	49
Discusión y Resultados	
2.3 Optimización de las condiciones de la secuencia radicalaria-iónica empleando Et ₃ B como iniciador.....	49
2.4 Optimización de las condiciones de la secuencia radicalaria-iónica empleando DLP como iniciador.....	51
2.4.1 Preparación de aceptores radicalarios.....	52
2.4.2 Secuencia radicalaria-iónica.....	53
2.4.3 Posibles mecanismos para la secuencia radicalaria-iónica.....	56
2.5 Aplicación de la nueva metodología desarrollada para la preparación de octadihidroindoles.....	58
2.6 Conclusiones.....	59
2.7 Perspectivas.....	60
Sección experimental del capítulo 1.....	61
Sección experimental del capítulo 2.....	76
Abreviaturas y aspectos generales.....	87
Anexos.....	88

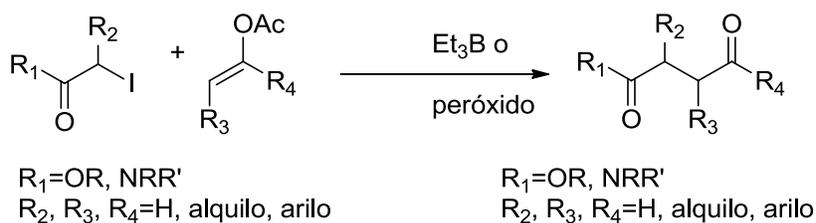
RESUMEN

Para su mejor comprensión, este trabajo se divide en 2 capítulos. En el primer capítulo se describe la síntesis formal de (±)-tiloforina (Esquema A) basada en una secuencia radicalaria-iónica a partir de un alcohol alílico derivado del fenantreno. De igual manera, se realizó un estudio modelo de reacciones de transferencia de átomo mediadas por cobre con el fin de obtener productos de transferencia de forma estereoselectiva.



Esquema A. Secuencia radicalaria iónica para la preparación de epóxidos.

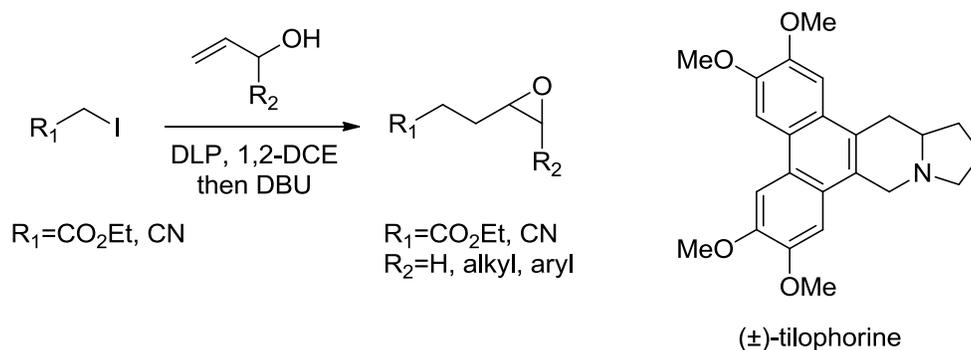
En el segundo capítulo, se describe el desarrollo de una nueva metodología práctica para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos partiendo de acetatos de enoles como aceptores radicalarios (Esquema C).



Esquema C. Secuencia radicalaria-iónica para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

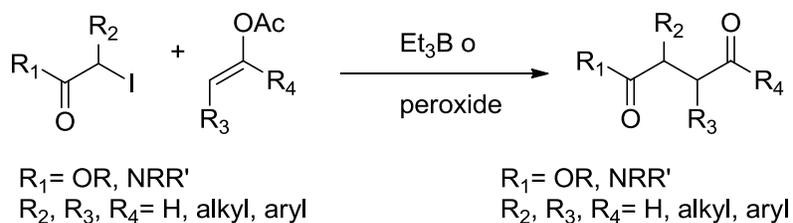
ABSTRACT

For better understanding, this work is divided into two chapters. In the first chapter the formal synthesis of (±)-tylophorine (Scheme A) is described, which is based on radical-ionic sequence from an allylic alcohol derived from phenantrene. Additionally, model free-radical atom-transfer reactions mediated by copper (TMC-ATRA) were studied in order to stereoselectively obtain the corresponding adducts.



Scheme A. Radical-ionic sequence for the preparation of epoxides.

In the second chapter the development of a new practical methodology for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds based on enol acetates as radical acceptors is described.

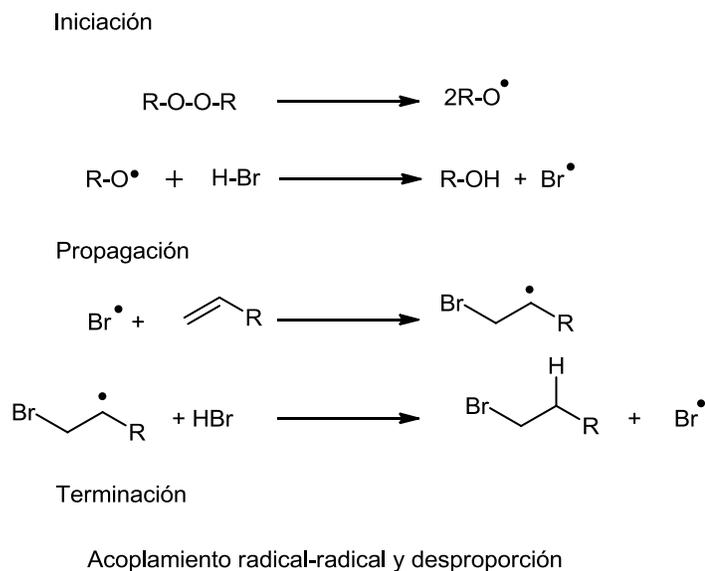


Scheme B. Ionic-radical sequence for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds.

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 Reacciones de transferencia de átomo.

Las reacciones de transferencia de átomo (RTA o ATRA, por sus siglas en inglés) remontan su origen al año 1937 cuando Kharasch y colaboradores observaron que al agregar pequeñas cantidades de peróxido en las adiciones de HBr a alquenos no simétricos, se obtenía mayoritariamente el producto anti-Markovnikov. Por otra parte, cuando no había presencia de peróxidos ni de oxígeno, el producto de adición Markovnikov, que sigue un mecanismo iónico, era el mayoritario. Debido a la obtención de estos productos inesperados, ellos introdujeron un nuevo término al cual denominaron “efecto peróxido”. El mecanismo generalmente aceptado para esta reacción implica intermediarios de radicales libres como se muestra en el Esquema 1. El primer paso consiste en la iniciación de la reacción mediante termólisis del peróxido y sustitución homolítica con el HBr. Posteriormente, en las etapas de propagación se realizan la adición del radical Br[•] a la olefina y la transferencia de átomo de hidrógeno, permitiendo de esta manera un proceso en cadena.¹



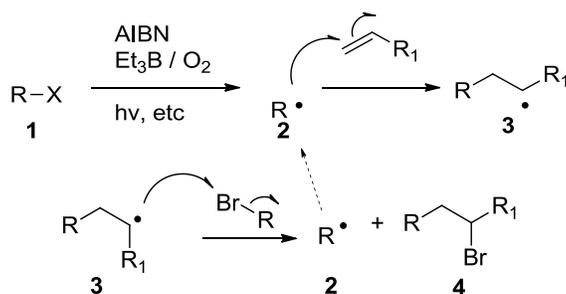
Esquema 1. Adición anti-Markovnikov de HBr a alquenos no simétricos.

Para llevar a cabo las reacciones de transferencia de átomo con éxito, es muy importante que el enlace carbono-heteroátomo o el grupo que se va a transferir sea lo suficientemente débil para llevar a cabo la etapa de iniciación. Esta iniciación puede ocurrir térmicamente o en presencia de iniciadores tales como peróxidos,

¹ Kharasch, M. S.; Engelmann, H. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288.

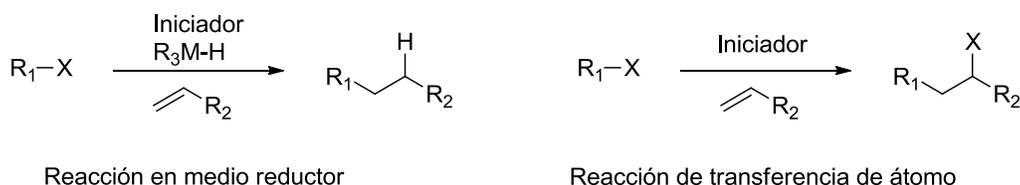
azobisisobutironitrilo (AIBN), con menor frecuencia el sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$.² Otra manera de lograr la ruptura homolítica es fotoquímicamente, pero depende del sustrato y los detalles específicos de la cadena radicalaria. Es importante destacar que los radicales electrofílicos prefieren a las olefinas ricas en electrones, mientras que los radicales nucleofílicos se adicionan preferentemente a las olefinas pobres en electrones (efectos polares).

En la etapa de propagación es importante destacar que después de llevar a cabo la adición del radical **2** a la olefina y la transferencia de átomo, las especies generadas deben tener la siguiente característica: el radical **2** debe ser más estable que el radical **3** generado después de la adición. En el caso que el segundo radical (**3**) sea más estable, esto ocasionaría otras reacciones no esperadas como polimerización, oxidación del radical o reacciones entre radicales, entre otras (Esquema 2).



Esquema 2. Segunda etapa de propagación.

De esta manera, las reacciones radicalarias de transferencia de átomo agrupan a un número muy amplio de reacciones en las cuales ciertas uniones carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo se adicionan a enlaces múltiples. A diferencia de las reacciones radicalarias en medio reductor, en las que se obtiene un producto no funcionalizado, en las reacciones de transferencia de átomo o de grupo, el producto final contiene tanto R_1 como X , lo que permite que la reacción sea átomo-económica y que el producto pueda volver a utilizarse en posteriores transformaciones iónicas o radicalarias³ (Esquema 3).



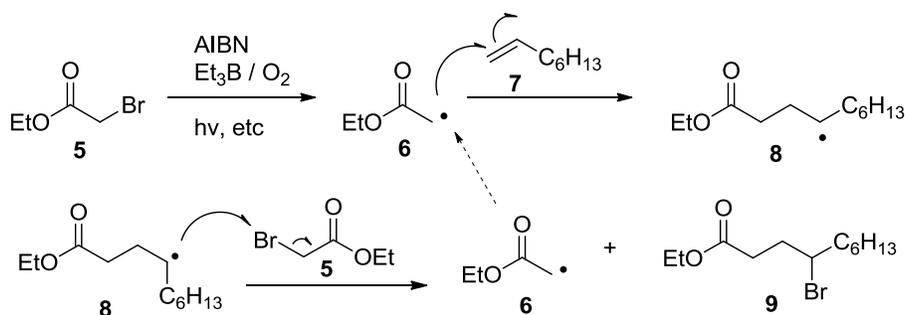
Esquema 3.

² Ichinose, Y.; Matsunaga, S.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3155.

³ Byers, J. en *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P.; Sibi, M. ed. Wiley-VCH, **2001**, pp 72.

Existen diversos tipos de precursores radicalarios, entre los que destacan los halogenuros de alquilo y de arilo. En general, los halogenuros muestran la siguiente reactividad $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$; siendo el átomo de flúor el único de los halógenos que no puede ser utilizado como precursor radicalario. Además de los halógenos, en estas reacciones también es posible emplear y transferir grupos como el fenilsulfuro, el fenilselenio o el ditiocarbonato.

Desde que las reacciones ATRA fueron descubiertas, se han llevado a cabo diversos trabajos en los cuales se emplea este tipo de reacción. Una de las primeras reacciones para la formación de enlaces C-C fue la reportada por Kharasch y colaboradores, en la cual utilizaron el bromoacetato de etilo **5** como precursor radicalario, formándose el radical electrofílico **6**, al cual lo hicieron reaccionar con el 1-octeno **7** lo que dio lugar al radical **8**, que finalmente reacciona con una molécula de materia prima (**5**), produciendo el 4-bromodecanoato de etilo **9** y regenerando el radical electrofílico **6**, que propaga la reacción en cadena (Esquema 4).⁴

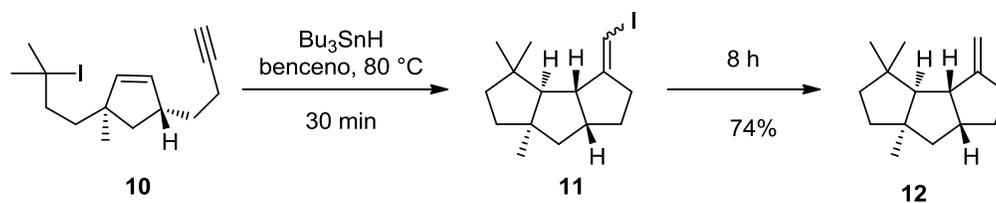


Esquema 4. Reacción de transferencia de átomo.

Por otra parte, Curran y colaboradores trabajaron en las reacciones de transferencia de átomo, enfocándose en algunos de sus trabajos en la formación de ciclos. Uno de sus múltiples trabajos se muestra en el Esquema 5, en el cual podemos observar la elegancia, aplicabilidad y planeación para la formación de un triciclo en un solo paso de reacción mediante una serie de reacciones intramoleculares. En sólo 30 minutos de reacción, se lleva a cabo la formación del triciclo y la transferencia de átomo (**11**). Posteriormente, la sustitución de yodo por hidrógeno es más lenta; sin embargo, el producto reducido (**12**) se obtiene en un 74% de rendimiento después de 8 horas de reacción.⁵

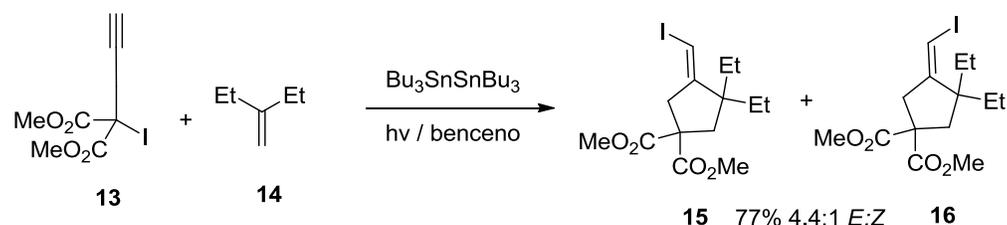
⁴ Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.

⁵ Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2489.



Esquema 5. Reacción de transferencia de átomo para la formación de un triciclo.

En el año de 1989, Curran y colaboradores reportaron la formación de un ciclo de 5 miembros, empleando la reacción de transferencia de átomo. A diferencia del ejemplo anterior, ellos llevaron a cabo inicialmente una reacción intermolecular utilizando un precursor radicalario electrofílico (**13**) y una olefina rica en electrones (**14**). Después de la etapa intermolecular, una ciclación y transferencia de átomo de yodo permitieron la obtención del compuesto **15** y **16**. Sin embargo, en este ejemplo no fue posible controlar la estereoselectividad en la formación del yodovinilo (Esquema 6).⁶

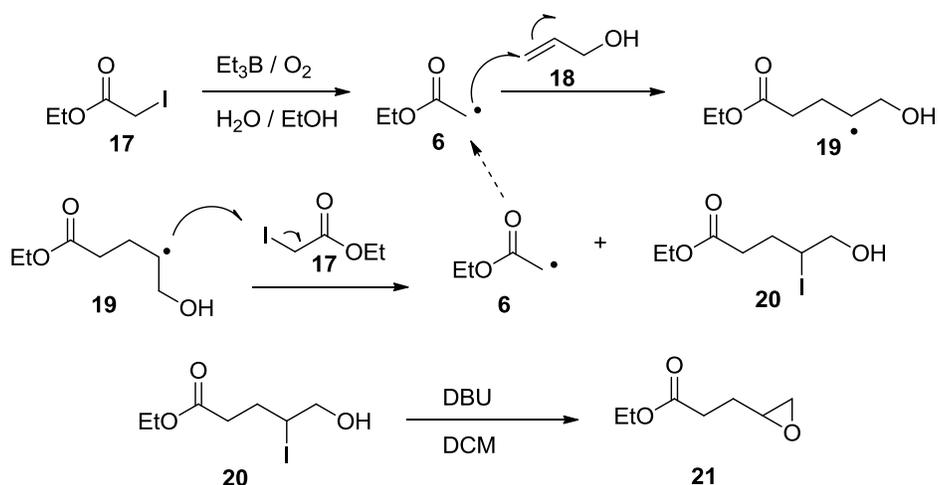


Esquema 6. Reacción de transferencia de átomo.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación hemos trabajado en algunas aplicaciones de este tipo de transformaciones. Más concretamente, hemos desarrollado una nueva secuencia radicalaria-iónica para la obtención de epóxidos a partir de yodoésteres y alcoholes alílicos (Esquema 7).⁷ El primer paso consiste en llevar a cabo la fragmentación homolítica del yodoacetato de etilo **17** utilizando como iniciador al trietilborano (Et_3B). Una vez formado el radical **6**, éste reacciona con el alcohol alílico **18** que se encuentra en el medio de reacción, formándose el intermediario **19**, el cual nuevamente reacciona con el yodoacetato de etilo **17**, regenerando el radical **6**, que propaga la reacción en cadena y da lugar al producto de transferencia **20**, con el cual se termina la etapa radicalaria. Posteriormente, la halohidrina **20** es sometida a condiciones básicas (*one pot*) para llevar a cabo la formación del epóxido **21**, llevándose a cabo, de esta manera la etapa iónica.

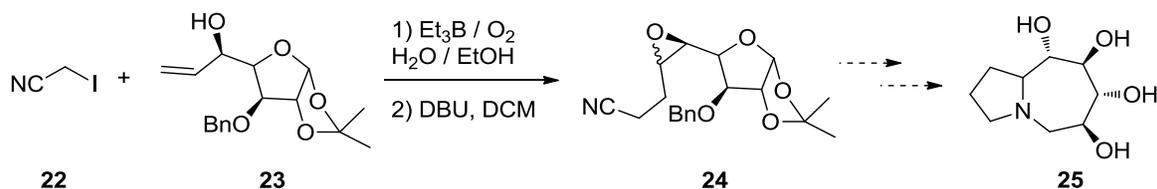
⁶ Curran, D. P.; Chen, M. H.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872.

⁷ Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899.



Esquema 7. Secuencia radicalaria-iónica para la obtención de epóxidos.

La reacción anterior ha demostrado ser eficaz y ha podido ser empleada con alcoholes alílicos complejos como **23**, sobre el cual se aplicó dicha secuencia para obtener el epóxido **24**, precursor de **25**, un alcaloide polihidroxlado con actividad biológica (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de transferencia de átomo y epoxidación.

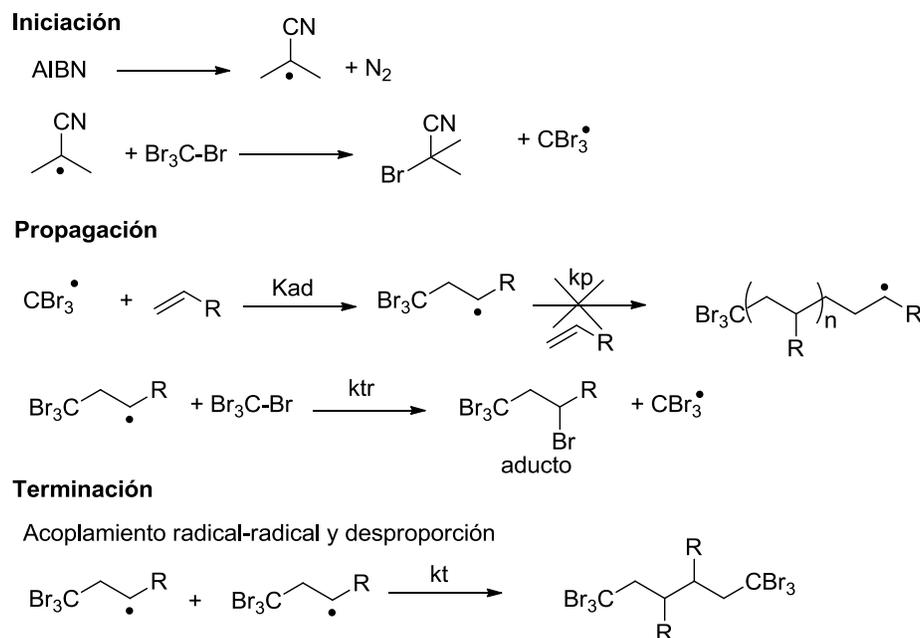
Estos ejemplos demuestran la versatilidad de la reacción de transferencia de átomo, lo cual permite que esta reacción siga siendo explorada hoy en día.

🧪 1.2 Reacciones de transferencia de átomo mediadas por cobre.

Durante la exploración de los alcances de las reacciones de transferencia de átomo, Eckenhoff y colaboradores,⁸ propusieron una hipótesis para los problemas presentados durante la formación de polímeros. Ésta consiste en que la falta de control en las constantes de transferencia en cadena (k_{tr}/k_p , Esquema 9), indica que las constantes de transferencia k_{tr} , son mayores que las constantes de polimerización k_p . Este inconveniente se ve reflejado en los bajos rendimientos de los aductos de monómeros, los cuales son altamente reactivos en la polimerización de radicales libres tales como estireno,

⁸ Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Catal. Rev. – Sci. Eng.* **2010**, 52,1.

metilacrilato y acrilonitrilo. Debido a esta necesidad, se comenzó con la búsqueda de nuevos halógenos como agentes de transferencia de átomo.



Esquema 9. Adición tipo Kharasch de CBr_4 a alquenos.

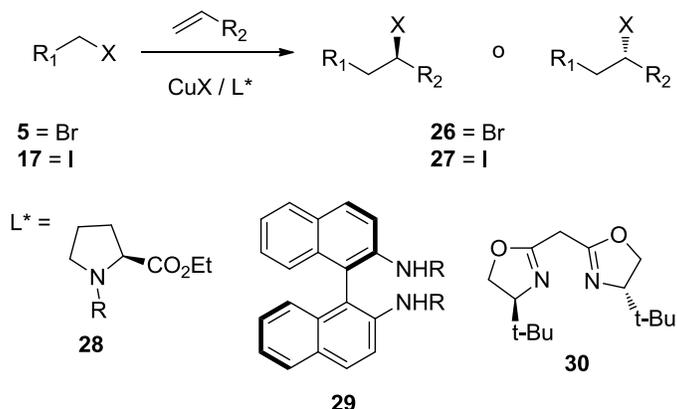
Debido a la gran utilidad que pueden tener las reacciones de transferencia de átomo promovidas por metales de transición (TMC-ATRA) y a la falta de estereoselectividad en estas reacciones, en el presente proyecto se propone el desarrollo de una nueva metodología que permita obtener, estereoselectivamente, productos de adición radicalaria con transferencia de átomo. Para esto, proponemos que dichas reacciones sean mediadas por especies de $\text{Cu(I)}/\text{Cu(II)}$ y ligandos quirales. A pesar de estar bien documentadas en la literatura, este tipo de reacciones normalmente se aplican a la transferencia de átomo de cloro (usando CuCl), cuya transferencia es la más lenta de todos los halógenos (excepto el F, que no se transfiere) y normalmente se requieren radicales muy estabilizados como tricloroacetamido o tricloroacetilo.⁹ También han sido descritos ejemplos en los cuales se emplean complejos quirales de Ru(II) ,¹⁰ aunque las estereoselectividades son modestas.¹¹ Nuestra propuesta se basa en emplear inicialmente α -bromoésteres (**5**) y/o α -yodoésteres (**17**) como precursores, ya que son mucho más reactivos que los cloruros correspondientes (Esquema 10). Una vez que se haya optimizado esta reacción, se evaluarán diferentes ligandos quirales que puedan

⁹ Takano, S.; Nishizawa, S.; Akiyama, M.; Ogasawara, K. *Synthesis*, **1984**, 949.

¹⁰ Rachita, M. A.; Slough, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6821.

¹¹ Kameyama, M.; Kamigata, N.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3312.

acomplejarse con el Cu(II) y realizar la transferencia estereoselectiva del halógeno. Ya que la afinidad de las aminas por las sales de cobre es conocida, se evaluarán ligantes derivados por ejemplo, de aminoácidos naturales, que son baratos y de fácil acceso.¹² Igualmente, se podrían evaluar ligandos de tipo binaftildiamina y bisoxazolidina que han demostrado ser eficaces como compuestos inductores de quiralidad.



Esquema 10. Reacción de transferencia de átomo mediada por complejos de cobre.

En resumen, las reacciones de transferencia de átomo (ATRA) y las reacciones ATRA mediadas por complejos de cobre, pueden ser utilizadas para construir moléculas complejas o en la síntesis de productos naturales.

Debido a la gran versatilidad de las reacciones de transferencia, en este proyecto se utilizó esta reacción como paso clave para llevar a cabo la síntesis formal de la (\pm)-tiloforina **31** (Figura 1), un alcaloide que fue aislado de la planta *tilofora indica*.¹³ En el presente proyecto, también se propuso el desarrollo de una nueva metodología que permitiera hacer reacciones estereoselectivas de transferencia de átomo iniciadas por Cu (I).

¹² El uso de prolina en reacciones radicalarias ha sido explorado por Muzart, obteniendo resultados prometedores: Levina, A.; Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 147.

¹³ Komatsu, H.; Watanabe, M.; Ohshima, M.; Enya, T.; Koyama, K.; Kanazawa, T.; Kawahara, N.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1833.

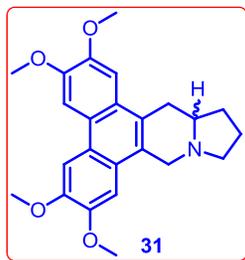
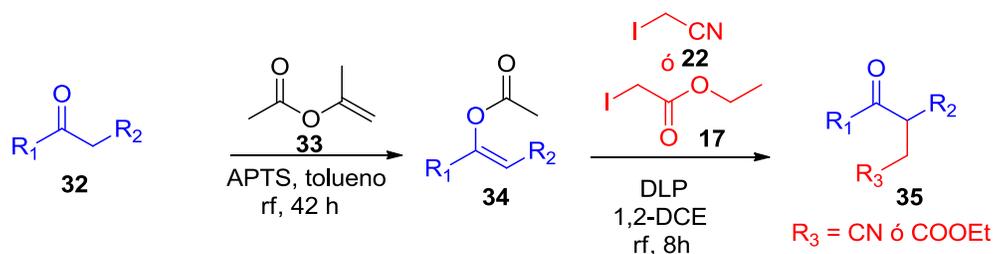


Figura 1. Estructura de la (±)-tiloforina.

Por otra parte, en este proyecto se trabajó en el desarrollo de una secuencia radicalaria-iónica para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos, los cuales son intermediarios importantes para la síntesis de moléculas más complejas. Esta metodología utiliza la reacción de transferencia de átomo para la formación de éstos compuestos, teniendo como gran ventaja que los compuestos 1,4-dicarbonílicos se obtienen en un solo paso de reacción a partir de α -yodocarbonilos (**17** o **22**) y de acetatos de enol (**34**) de fácil acceso (Esquema 11).



Esquema 11. Formación del enol y reacción de transferencia de átomo.

1. ANTECEDENTES

1.1 Importancia del alcaloide (±)-tiloforina.

La tiloforina fue aislada en el año de 1935 de la planta *tilofoora indica*, que pertenece a la familia *asclepiadáceae*,¹⁸ en la cual se han encontrado alrededor 100 estructuras del tipo fenantroindolizidinas y fenantroquinolizidinas.



La importancia de este tipo de alcaloides está apoyada en sus actividades biológicas, tales como: antiinflamatorias,¹⁴ antibacteriales,¹⁵ anticancerígenas¹⁶ y antihistamínicas,¹⁷ entre otras.¹⁸ Desde que se aisló este compuesto, pasaron 25 años para que se llevara a cabo su elucidación estructural, la cual fue determinada por Govindachari en el año de 1960.¹⁹ Este mismo grupo de investigación asignó la configuración absoluta como S, con una rotación específica de -11.6 ($c=1.07$, CHCl_3).²⁰ Sin embargo, 9 años más tarde Buckley y Rapoport, reportaron que el compuesto poseía una configuración *R*,²¹ lo que contradecía el reporte anterior. Posteriormente, con la síntesis enantioselectiva de este compuesto se logró demostrar su configuración absoluta: el alcaloide con una configuración *R* tiene una rotación específica de -76 (c 0.1, CHCl_3) con un exceso enantiomérico (*ee*) $>98\%$;²² el otro enantiómero posee una rotación específica de $+62.1$ (c 1.0, CHCl_3) con un 81% de *ee*.²³ Sin embargo, por mucho tiempo se creyó que sólo el enantiómero *R* era el importante, ya que se suponía que éste era el que se encontraba en forma natural en la planta y por ende era el que poseía la actividad biológica. No obstante,

¹⁴ a) Cheng-Wei Y.; Ta-Hsien, C.; Pei-Lin W.; Huang, W.H.; Shiow-Ju L. *Biochem. Biophys. Res.* **2007**, *354*, 942 .

b)Gopalakrishnan C, Shankaranarayan D, Kameswaran L, Natarajan S. *Indian J. Med. Res.* **1979**, *69*, 513.

¹⁵ Bharathi B.; Manimegalai D.; Arumugam P.; Swamidoss, D. G. *Drug Invention Today.*, **2010**, *2*,402.

¹⁶ Chia-Mao W.; Cheng-Wei Y.; Yue-Zhi L.; Ta-Hsien C.; Pei-Lin W.; Yu- Sheng C.; Shiow-Ju L. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2009**, *386*, *1*, 140.

¹⁷ a) Govindachari, T. R.; Viswanathan, N.; *Heterocycles* **1978**, *11*, 587. b)Li, Z.; Jin, Z.; Huang, R. *Synthesis* **2001**, *16*, 2365.

¹⁸ Gupta, M.; Mukhtar H. M.; Ahmad S. *J. Pharm. Sci. & Res.* **2010**, *2*, 401.

¹⁹ (a) Govindachari, T. R.; Pai, B. R.; Nagarajan, K. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2801. (b) Govindachari, T. R.; Lakshmikantham, M. V.; Nagarajan, N.; Pai, B. R. *Tetrahedron* **1958**, *4*, 311. (c) Govindachari, T. R.; Lakshmikantham, M. V.; Pai, B. R.; Rajappa, S. *Tetrahedron* **1960**, *9*, 53.

²⁰ Govindachari, T. R.; Rajagopalan, T. G.; Viswanathan, N. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1161.

²¹ Buckley, T. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222.

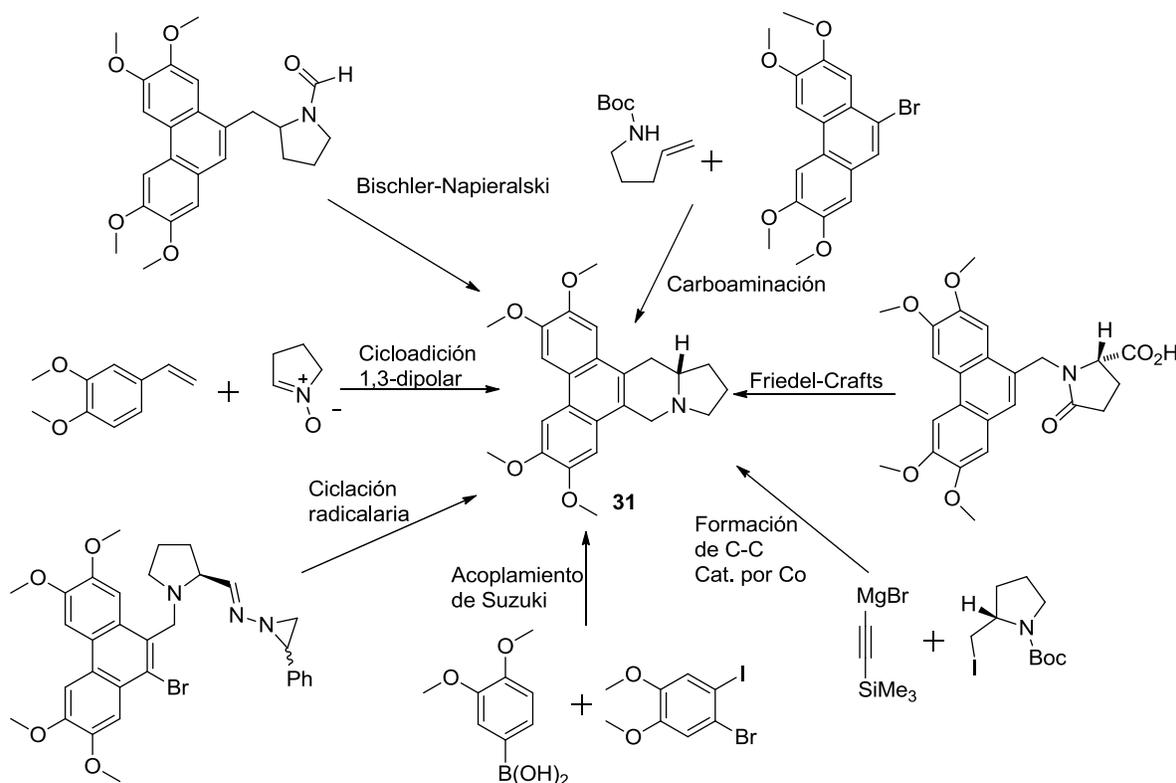
²² Nordlander, J. E.; Njoroge, F. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1627.

²³ Zeng, W.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6045.

en el año 2013 el grupo de investigación de Opatz²⁴ demostró que la tiloforina natural se encuentra como una mezcla escalémica con un 12% de ee del enantiómero *R* y que ambos enantiómeros poseen actividad biológica. En consecuencia, la síntesis de cualquiera de los enantiómeros o de la forma racémica es de importancia sintética y biológica.

1.2 Síntesis totales previas de la tiloforina.

Debido a su gran diversidad de actividad biológica, este compuesto ha llamado la atención de muchos químicos sintéticos. Hoy en día existen una gran variedad de síntesis racémicas y enantioselectivas para este alcaloide. En el Esquema 12 se puede apreciar el paso estratégico utilizado por algunos investigadores para llevar a cabo la síntesis total de la tiloforina.



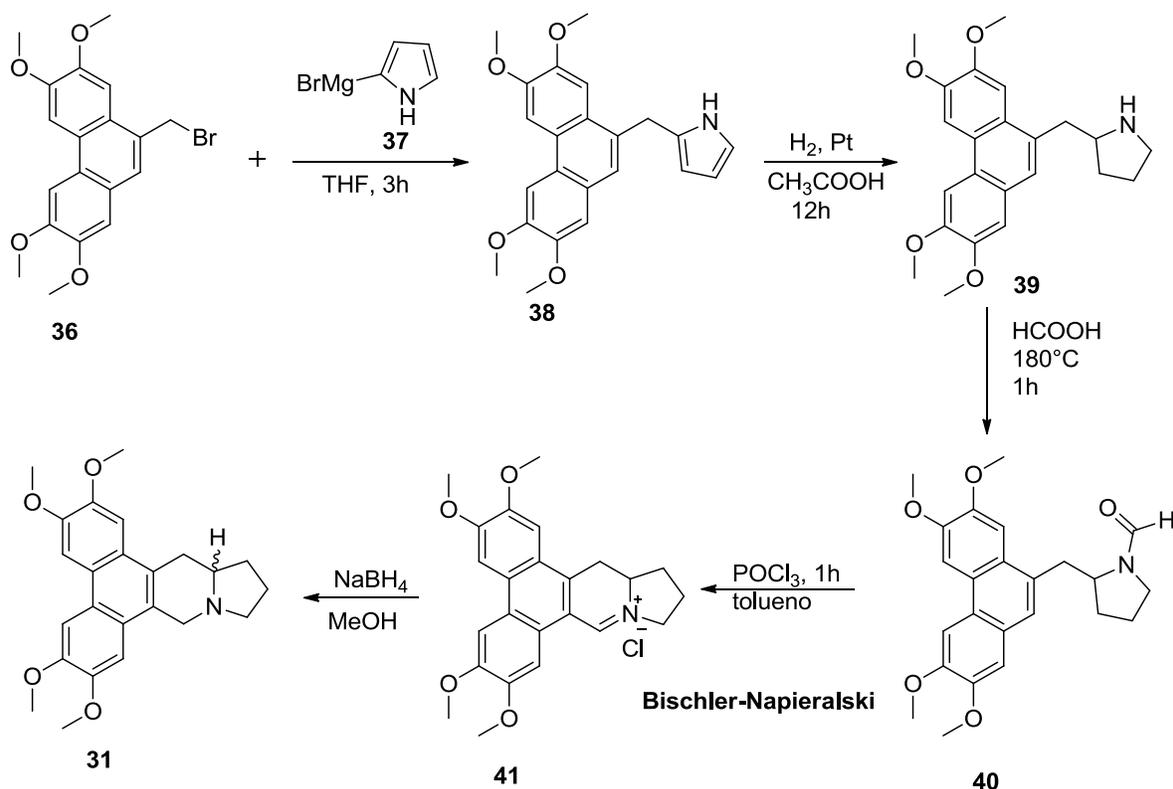
Esquema 12. Ejemplos de reacciones clave para llevar a cabo la síntesis total de la tiloforina.

A continuación se explicarán brevemente las diferentes estrategias seguidas para la síntesis total de la tiloforina.

²⁴ Stoye, A.; Peez, T. E.; Opatz, T. J. *Nat. Prod.* **2013**, *76*, 275.

1.2.1 Síntesis de la (±)-tiloforina 31 mediante el uso de la reacción de Bischler-Napieralski.

La primera síntesis reportada para la (±)-tiloforina 31 fue la realizada por Govindachari *et al.*²⁵ Ellos partieron del fenantreno 36, haciéndolo reaccionar con el reactivo de Grignard 37, obteniendo el producto alquilado 38, el cual fue sometido a una reacción de hidrogenación sobre el anillo de pirrol y posteriormente a una *N*-formilación. Con el sustrato 40, llevaron a cabo el paso clave de esta síntesis, en el cual se utiliza la reacción de Bischler-Napieralski, esta reacción los llevó a obtener la sal de iminio 41, la cual finalmente fue reducida con borohidruro de sodio para generar la (±)-tiloforina 31 (Esquema 13).

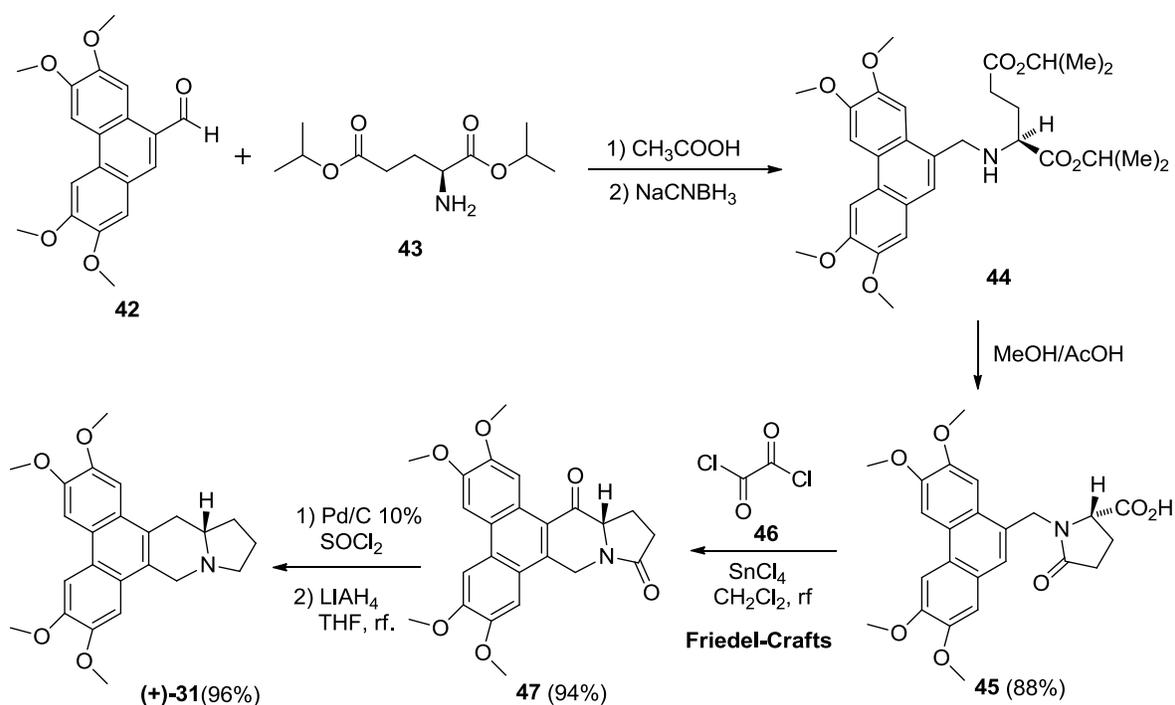


Esquema 13. Síntesis de la (±)-tiloforina empleando la reacción de Bischler-Napieralski.

²⁵ a) Govindachari, T. R.; Lakshmikantham, M. V.; Radadurai, S. *Tetrahedron*, **1961**, *14*, 284. b) Govindachari, T. R.; Lakshmikantham, M. V.; Rajadurai, S. *Chem.Ind. (London, U. K.)* **1961**, 664.

1.2.2 Síntesis de la (+)-tiloforina **31** mediante el uso de la acilación de Friedel-Crafts de un aminoéster.

Una de las primeras síntesis totales enantioselectivas del alcaloide fue la reportada por Rapoport y colaboradores en el año de 1983,²⁶ quienes emplearon un aminoácido como fuente natural de quiralidad. Ellos prepararon inicialmente el fenantreno **42**, a partir del cual llevaron a cabo la aminación reductiva con la amina **43** y cianoborohidruro de sodio para obtener el glutamato **44**. Con este sustrato realizaron una reacción de ciclación e hidrólisis obteniendo el aminoácido **45**, el cual fue utilizado para aplicar la reacción clave de su síntesis, una acilación intramolecular de tipo Friedel-Crafts, en la que obtuvieron buenos rendimientos del sustrato **47**. Para finalizar la síntesis, llevaron a cabo una reducción de la cetona y amida **47**, dando lugar a la formación de la (+)-tiloforina **31** (Esquema 14).

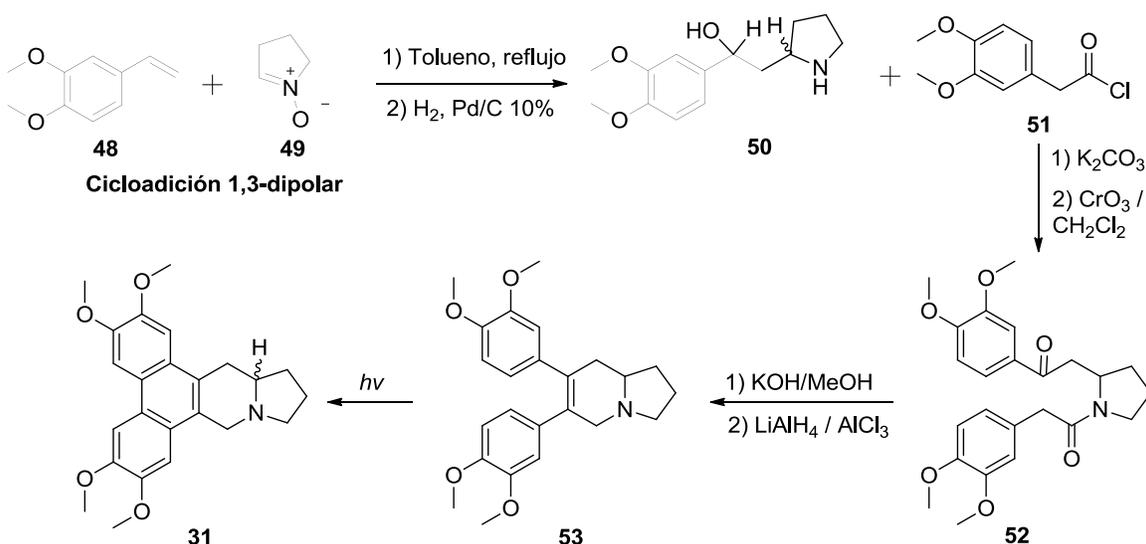


Esquema 14. Síntesis de la (+)-tiloforina empleando la reacción de Friedel-Crafts.

²⁶ Buckley, T. F.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222.

1.2.3 Síntesis de la (±)-tiloforina 31 mediante una cicloadición 1,3-dipolar.

Mediante el empleo de esta reacción, el grupo de investigación de Kibayashi²⁷ se propuso llevar a cabo la síntesis total de la (±)-tiloforina **31** y de otros alcaloides pertenecientes a la misma familia. Para llevar a cabo su objetivo, iniciaron aplicando la reacción clave de su síntesis, la cual es la cicloadición 1,3-dipolar entre el alqueno **48** y la nitrona **49**, seguido de la hidrogenación de la hidroxilamina correspondiente, para generar el aminoalcohol **50**, el cual fue tratado con el cloruro de acetil(3,4-dimetoxifenilo) **51**, dando lugar a la cetoamida **52** después de la oxidación del alcohol secundario con el reactivo de Collins. Esta última fue sometida a una reacción de condensación aldólica intramolecular seguida de una reducción, obteniéndose de esta manera la (±)-septicina **53**, la cual fue irradiada para obtener la (±)-tiloforina **31** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de la (±)-tiloforina empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

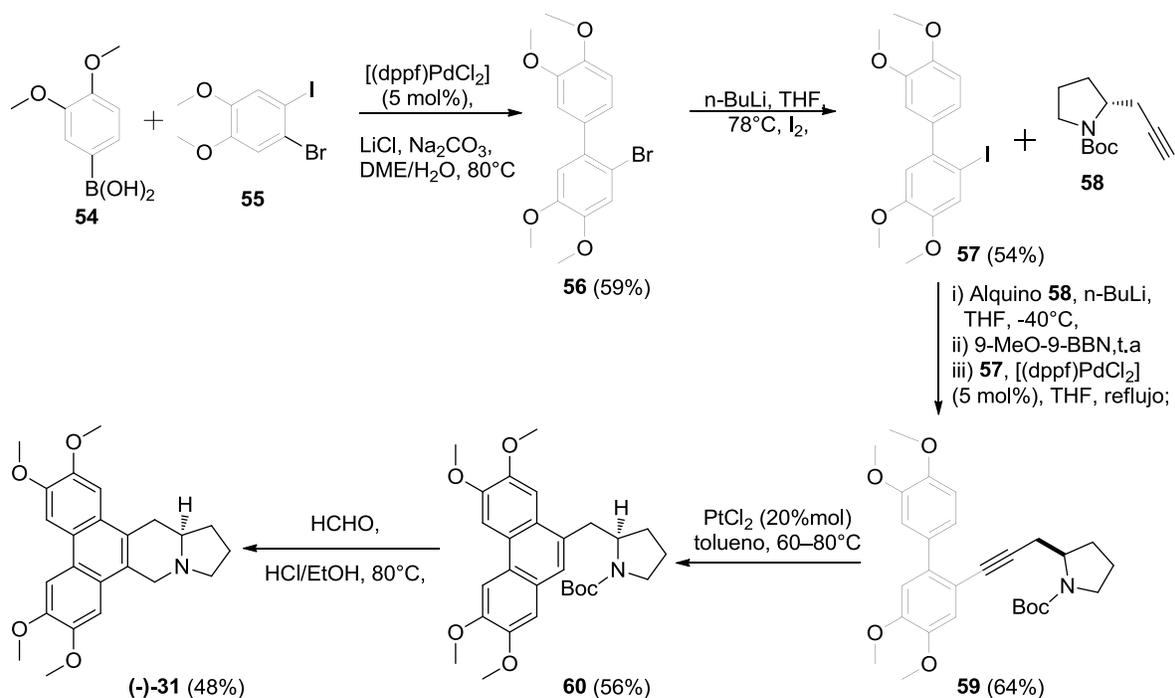
1.2.4 Síntesis de la (-)-tiloforina mediante el uso de la reacción de Suzuki.

En el año 2006, Fürstner²⁸ llevó a cabo la síntesis de la (-)-tiloforina **31**, empleando en el paso clave la reacción de Suzuki. El primer paso de la ruta fue el acoplamiento de Suzuki entre el ácido borónico comercial **54** y el sustrato **55**, obteniendo el diarilo **56**. Con este sustrato en mano, realizaron un intercambio de bromo por yodo, formando el compuesto **57**, el cual fue utilizado para un segundo acoplamiento de Suzuki pero ahora empleando

²⁷ Iida, H.; Watanabe, Y.; Tanaka, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412.

²⁸ Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398

la variante de 9-MeO-9-BBN,²⁹ permitiendo la formación del compuesto acoplado **59**. Posteriormente llevaron a cabo una cicloisomerización del sustrato **59** catalizada por platino, formándose de esta manera el fenantreno funcionalizado **60**. Con el fenantreno **60** realizaron una reacción tándem, la cual consistió en una desprotección y una reacción de Pictet-Spengler para así concluir la síntesis total de la (-)-tiloforina **31** con un exceso enantiomérico mayor al 98% (Esquema 16).



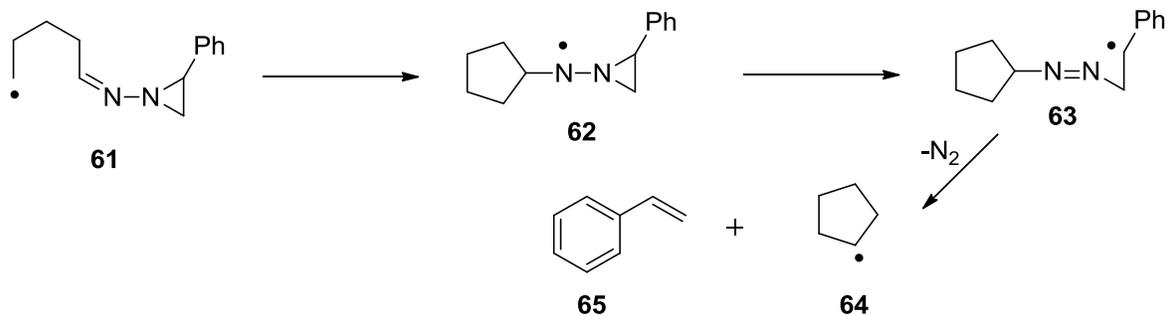
Esquema 16. Síntesis de la (-)-tiloforina empleando la reacción de Suzuki.

1.2.5 Síntesis de la (+)-tiloforina **31** mediante una ciclación radicalaria.

En el año 2010 Opatz *et al*, publicaron la síntesis de la (+)-tiloforina **31** utilizando como paso clave una reacción radicalaria, conocida como la reacción de Kim.³⁰ Esta reacción es muy elegante y su mecanismo se puede observar en el Esquema 17. La elegancia de esta reacción radica en que en el mismo carbono en donde se realiza el ataque del radical inicial **61**, se genera nuevamente un radical libre **64**, después de llevar a cabo las fragmentaciones mostradas en el Esquema 17.

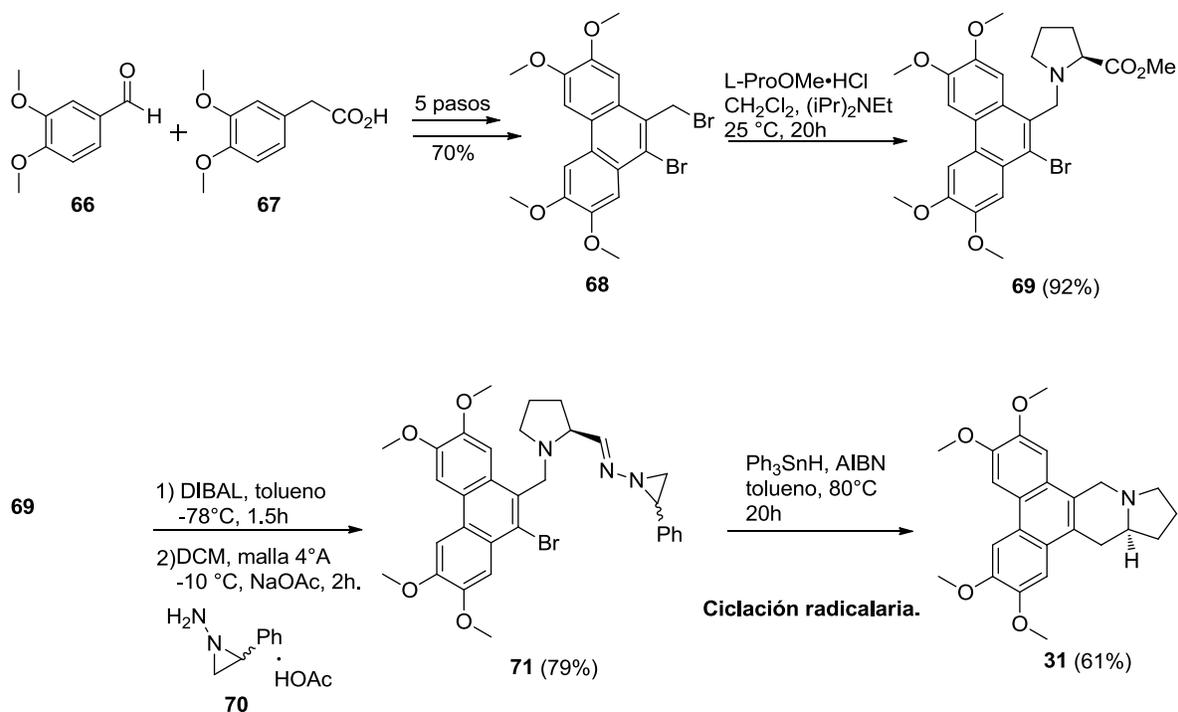
²⁹ a) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165. b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Synlett* **2001**, 290. c) el método fue reportado independientemente por: Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401.

³⁰ (a) Kim, S.; Kee, I. S.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9882. (b) Kim, S.; Cheong, J. H.; Yoon, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6069. (c) Stoye, A.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2140.



Esquema 17. Mecanismo de la reacción de Kim.

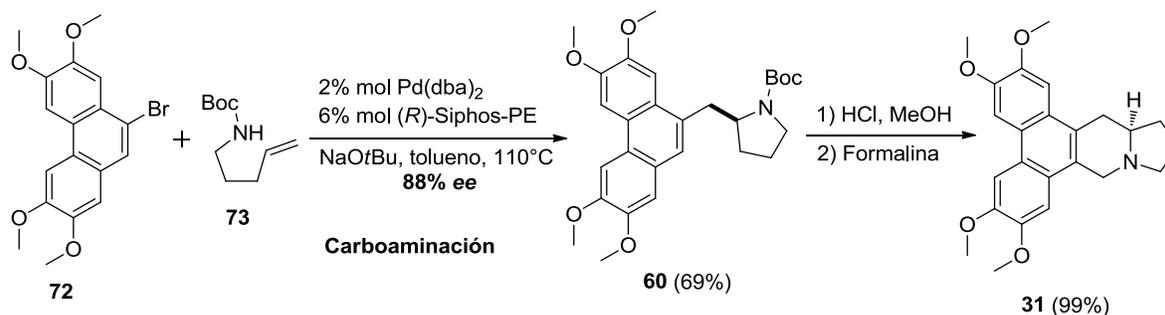
Para llevar a cabo la síntesis de la (+)-tiloforina **31**, el grupo de Opatz *et al.* partió del veratraldehído **66** y el ácido homoverátrico **67** (Esquema 18), para obtener el fenantreno **68** después de una secuencia de 5 etapas. A partir de este compuesto realizaron una reacción de *N*-alquilación para formar el sustrato **69**, el cual posteriormente fue sometido a una reducción del grupo éster y la formación de la hidrazona **71** utilizando como nucleófilo a la ciclohexilhidrazina **70**. Para completar la síntesis total, utilizaron la reacción de ciclación radicalaria tipo Kim, formando de esta manera el ciclo de 6 miembros y completando la síntesis de la (+)-tiloforina **31**.



Esquema 18. Síntesis de la (+)-tiloforina empleando la reacción de ciclación radicalaria.

1.2.6 Síntesis de la (-)-tiloforina **31** mediante una carboaminación catalizada por paladio.

Una de las síntesis enantioselectivas más recientes de la (-)-tiloforina **31** fue la reportada en el año 2010 por Wolfe *et al.*,³¹ quienes siguieron una ruta análoga a la reportada por Herr y colaboradores en la construcción de la (±)-tiloforina.³² La diferencia entre ambas síntesis fue el empleo de un catalizador quiral para obtener la tiloforina de una manera enantioselectiva. El fenantreno **72** fue preparado en 4 pasos de reacción de acuerdo a la ruta seguida por Herr, el cual fue acoplado con la *N*-Boc-pent-4-enilamina **73** utilizando un catalizador quiral de paladio para dirigir la reacción de una manera enantioselectiva. Bajo estas condiciones se obtuvo la pirrolidilina **60** deseada en 69% de rendimiento y 88% de ee (Esquema 19). Con el sustrato **60** terminaron la síntesis en 2 pasos de reacción siguiendo la metodología empleada por Herr.³⁷



Esquema 19. Síntesis de la (-)-tiloforina empleando la reacción carboaminación catalizada por paladio.

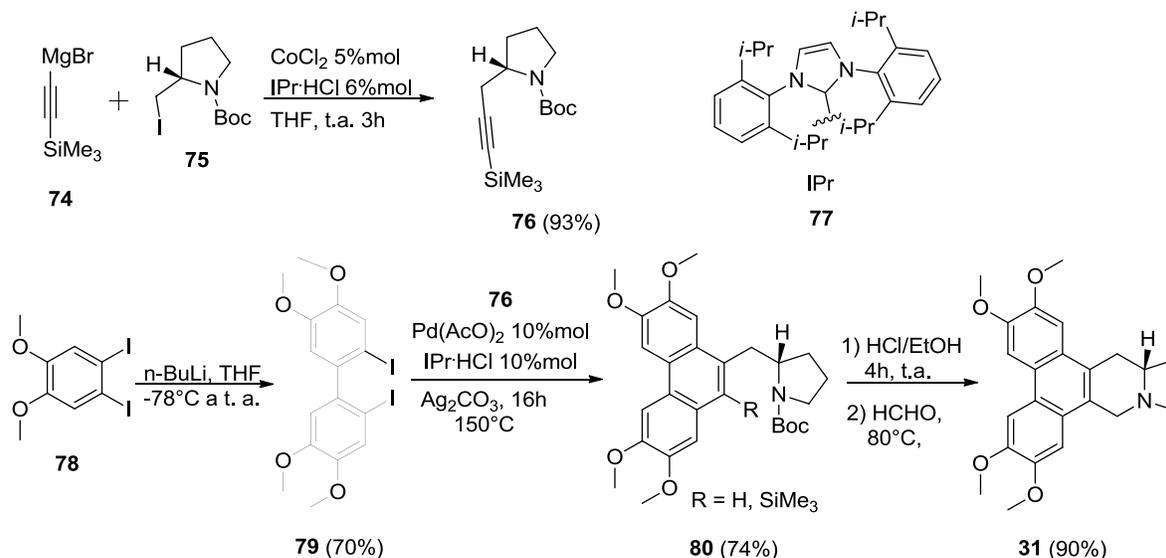
1.2.7 Síntesis de la (+)-tiloforina **31** mediante la formación de un enlace carbono-carbono catalizada por cobalto.

Otra síntesis reciente de la tiloforina es la reportada por Wu³³ en el año 2011. El primer paso de esta ruta consistió en hacer reaccionar el reactivo de Grignard **74** con la pirrolidina **75** mediante un acoplamiento catalizado por cobalto. Por otra parte, para formar el sistema difenilo trataron el 4,5-diyodoveratrol **78** con *n*-butilitio, formando el difenilo **79**. Con el alquino **76** y el difenilo **79** en mano procedieron a realizar la cicloadición catalizada por paladio formando el compuesto **80**, el cual finalmente se utilizó para llevar a cabo reacción de Pictet-Spengler obteniendo la (+)-tiloforina **31** (Esquema 20).

³¹ Mai, N. D.; Wolfe J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *13*, 12157.

³² Rossiter, L. M.; Slater, M. L.; Giessert, R. E.; Sakwa, S. A.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9554.

³³ Hsu, S.-F.; Ko, C.-W.; Wu, Y.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1756.



Esquema 20. Síntesis de la (+)-tiloforina empleando la formación de un enlace carbono-carbono.

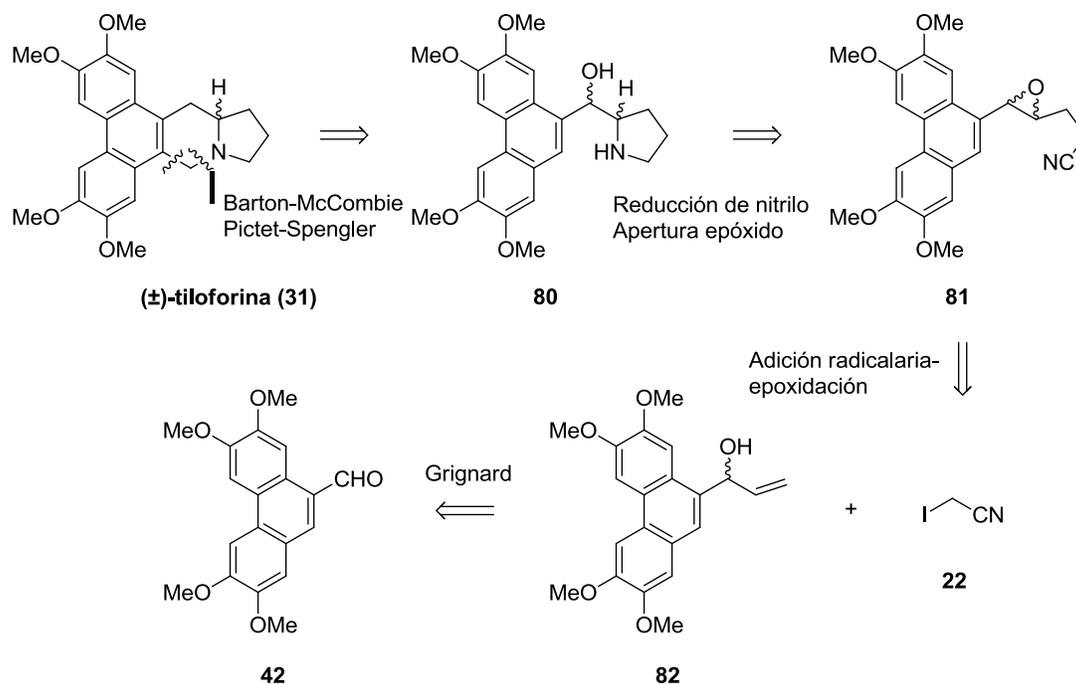
Con base en los antecedentes mostrados, en este trabajo se presenta la síntesis formal del alcaloide (\pm)-tiloforina **31** empleando una reacción radicalaria de transferencia de átomo en la etapa clave de la síntesis.

OBJETIVOS

- 🔧 Llevar a cabo la síntesis de la (\pm)-tiloforina empleando la reacción de transferencia de átomo.
- 🔧 Desarrollar una nueva reacción radicalaria de transferencia de átomo empleando complejos quirales de Cu(I) / Cu(II) .
- 🔧 Explorar la aplicabilidad y limitantes de esta reacción.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

1.3 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO



Esquema 21. Análisis retrosintético para la síntesis de la (+/-)-tiloforina (31).

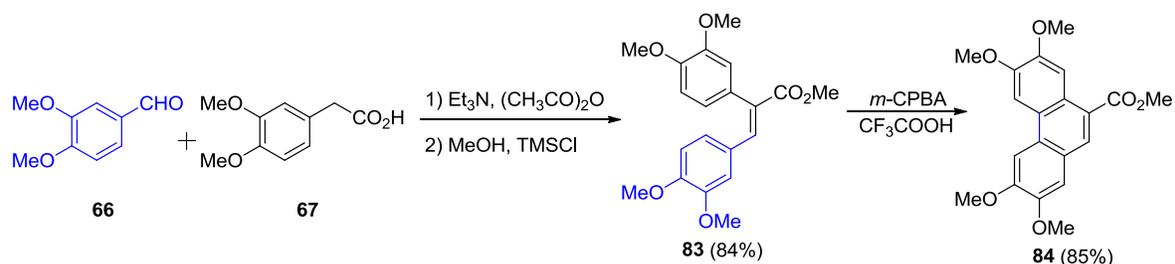
De acuerdo al análisis retrosintético del Esquema 21, la síntesis de la (+/-)-tiloforina se puede llevar a cabo en 6 pasos fundamentales:

- 1) La (+/-)-tiloforina **31** podría provenir del sustrato **80** mediante una desoxigenación de Barton-McCombie y una acilación de Pictet-Spengler.
- 2) El intermediario **80** podría provenir de la reducción del grupo nitrilo y la ciclación de la amina primaria resultante sobre el epóxido para ensamblar el ciclo de 5 miembros.
- 3) El epóxido **81** podría ser generado a través de una reacción de epoxidación radicalaria-iónica entre el alcohol alílico **82** y el yodoacetónitrilo **22**.
- 4) El alcohol alílico **82**, podría provenir de una reacción de Grignard a partir del aldehído **42**.

1.4 Síntesis de la (±)-tiloforina 31.

1.4.1 Obtención del alcohol alílico 82.

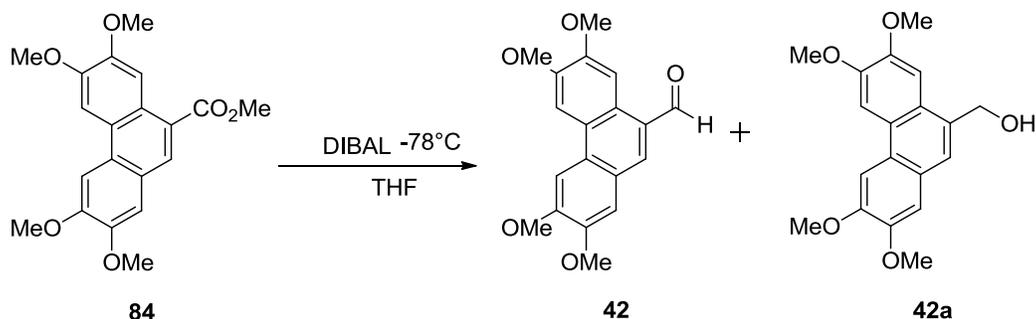
Como primer objetivo del proyecto de investigación, se abordó la síntesis de la (±)-tiloforina con el propósito de optimizar la estrategia sintética. La primera etapa consistió en obtener el éster fenantrénico **84**. Para lo anterior, primero se llevó a cabo la condensación de tipo Perkin entre el 3,4-dimetoxibenzaldehído **66** con el ácido 3,4-dimetoxifenilacético **67**, seguido de una esterificación para obtener el éster metílico **83**.^{34,35} El siguiente paso consistió en llevar a cabo la reacción de acoplamiento oxidativo, obteniéndose el fenantreno **84** (Esquema 22).³⁶



Esquema 22. Condensación de Perkin y acoplamiento oxidativo.

Para llevar a cabo la reducción del éster **84**, se utilizó el DIBAL esperando que la reducción se detuviera en el aldehído **42**, sin embargo, el producto obtenido fue el alcohol **42a**.³⁷ Se intentó controlar la reducción mediante el cambio de las condiciones de reacción, variando la temperatura, la estequiometría y el tiempo de reacción, pero el único producto observado fue el alcohol **42a** en rendimientos variables (Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones de reacción para la reducción del éster **84**.



³⁴ Cragg, J. E.; Herbert, R. B.; Jackson, F. B.; Moody, C. J.; Nicolson, I. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477.

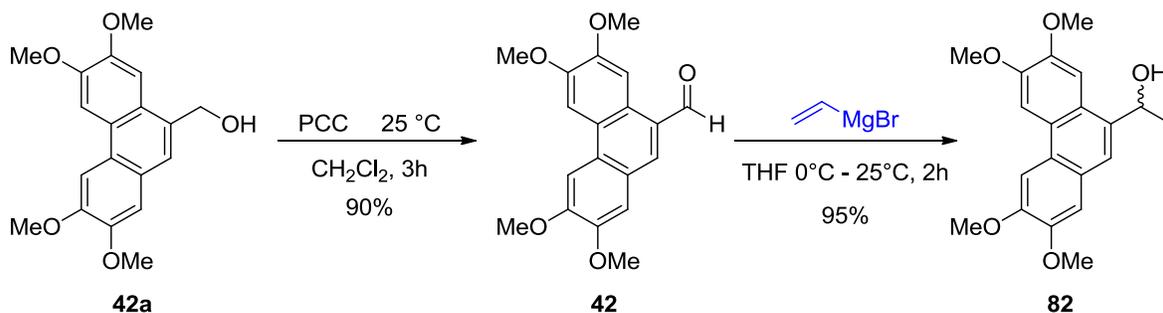
³⁵ Reimer, M.; Tobin, E.; Schaffner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 211.

³⁶ Wang, K.; Hu, Y.; Wu, M.; Li, Z.; Liu, Z.; Su, B.; Yu, A.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9135.

³⁷ Golebiowski, A.; Jacobsson, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 3063.

Experimento	Temperatura	Tiempo de reacción	% de 42	% de 42 a
1	-78 °C	45min	0	50
2	-78 °C	3h	0	70
3	0 °C	2h	0	85
4	25 °C	30 min	0	95

Debido a la imposibilidad de obtener directamente el aldehído, se optó por optimizar la etapa de reducción total del éster (Tabla 1, experimentos 3 y 4) y posteriormente volver a oxidar el alcohol **42a** con clorocromato de piridinio (PCC), lo que permitió obtener el aldehído **42** con muy buen rendimiento global.³⁸ Con el aldehído **42** en mano, se llevó a cabo una reacción de Grignard con el bromuro de vinilmagnesio, preparándose de esta manera el alcohol alílico **82** en 95% de rendimiento (Esquema 23).³⁹



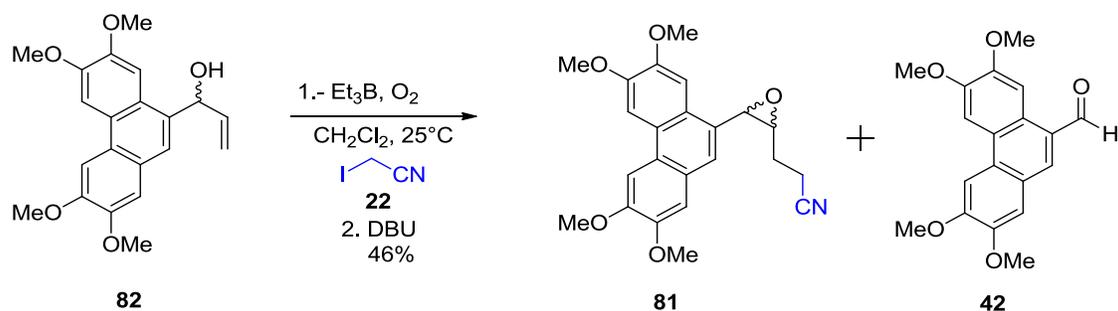
Esquema 23. Oxidación del alcohol al aldehído y reacción de Grignard.

1.4.2 Reacción de transferencia de átomo.

Para la etapa clave de la reacción, inicialmente se probó el sistema Et₃B y O₂ como iniciador radicalario, obteniéndose un 46% de rendimiento para los 2 pasos de reacción como lo muestra el Esquema 24. Sin embargo, esta reacción presentó problemas de reproducibilidad y la formación inesperada del aldehído **42** (10 %), por lo que se buscó otras condiciones de reacción.

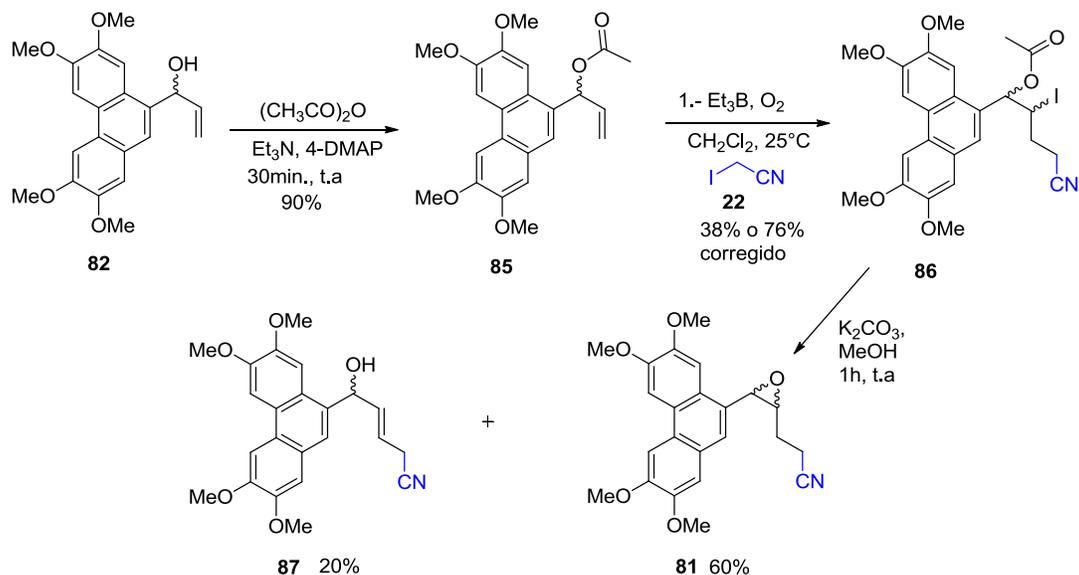
³⁸Bremmer, M. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3661.

³⁹Khatri, A. N.; Schmitthenner, F. H.; Shringarpure, J.; Weinreb, M. *S.J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6387.



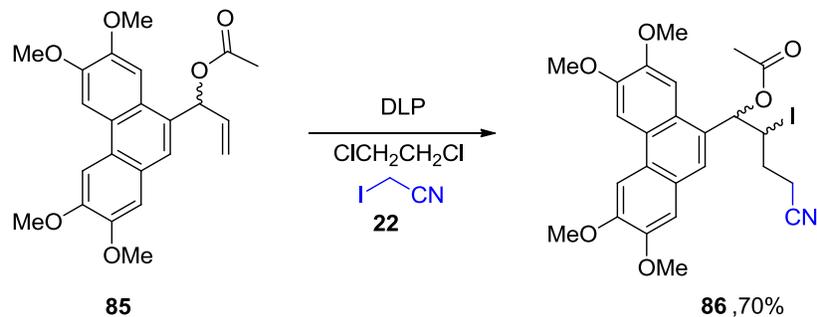
Esquema 24. Reacción de transferencia de átomo iniciada por Et₃B.

En primer lugar se optó por acetilar el alcohol alílico **82** con el fin de ver si el grupo hidroxilo libre estuviera interfiriendo en la reacción ATRA (Esquema 25). El compuesto acetilado **85** se obtuvo en 90% de rendimiento empleando condiciones estándares de reacción. Cuando este acetato alílico fue tratado con Et₃B, el producto de transferencia **86** se aisló con un 38% de rendimiento (76% basado en la materia recuperada). Una segunda etapa de desprotección y ciclación permitió obtener el epóxido **81** con un rendimiento del 60%, junto con el producto de eliminación **87** (20%).



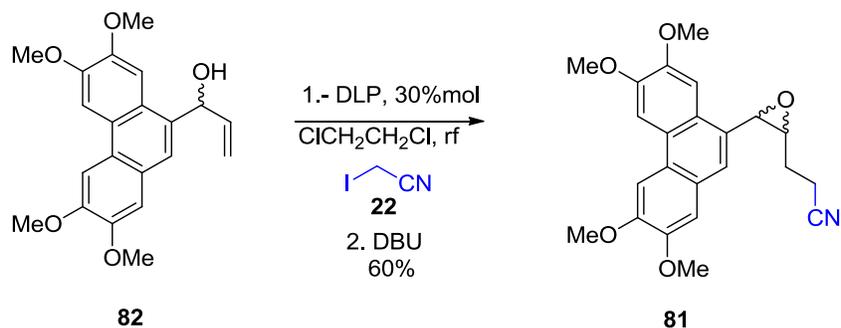
Esquema 25. Reacción de acetilación, transferencia de átomo y formación de epóxido.

Como la etapa radicalaria procedió con un rendimiento moderado, se decidió probar la reacción utilizando un iniciador radicalario diferente al Et₃B. Como se muestra en el Esquema 26, cuando una mezcla del acetato **85** y yodoacetonitrilo **22** se hizo reaccionar con una cantidad subestequiométrica de peróxido de lauroilo (DLP) en reflujo de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), el aducto **86** pudo aislarse en 70% de rendimiento.



Esquema 26. Reacción de transferencia de átomo.

A pesar de que la secuencia anterior proveía el epóxido deseado, la ruta resultó ser larga y poco elegante. Sin embargo, el hecho de que el rendimiento aumentara con el uso de DLP como iniciador, nos llevó a probar nuevamente la etapa radicalaria con el alcohol alílico **82** con estas condiciones de reacción. De esta manera, cuando se realizó la reacción con las condiciones mencionadas, se observó la formación del aducto ATRA, que no fue aislado, sino tratado directamente con DBU (*one pot*) para generar el epóxido deseado **81**, con un rendimiento de 60% (Esquema 27).



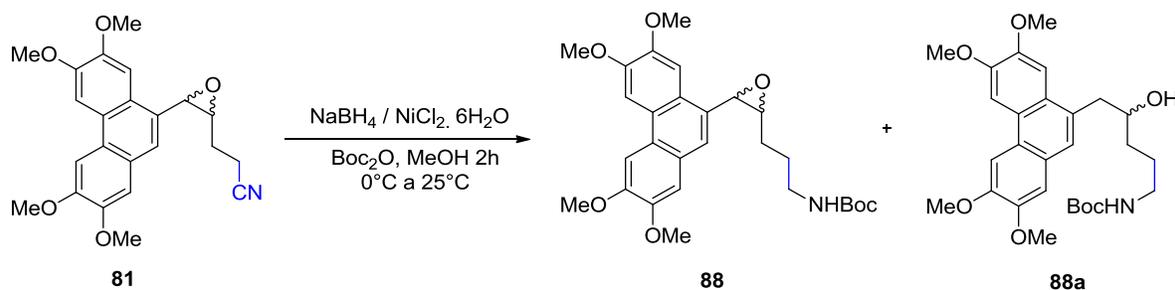
Esquema 27. Secuencia ATRA-epoxidación empleando DLP como iniciador.

1.4.3 Reducción del grupo nitrilo y apertura del epóxido.

Para poder llevar a cabo la reacción de reducción del nitrilo **81**, se utilizó la metodología descrita por Caddick⁴⁰, la cual resultó ser muy eficiente para reducir el grupo nitrilo. De esta manera se trató el compuesto **81** con dicarbonato de di-*ter*-butilo (Boc_2O), cloruro de níquel hexahidratado ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) y borohidruro de sodio (NaBH_4), obteniéndose el carbamato **88** en 39% de rendimiento. Sin embargo, se observó la formación de un

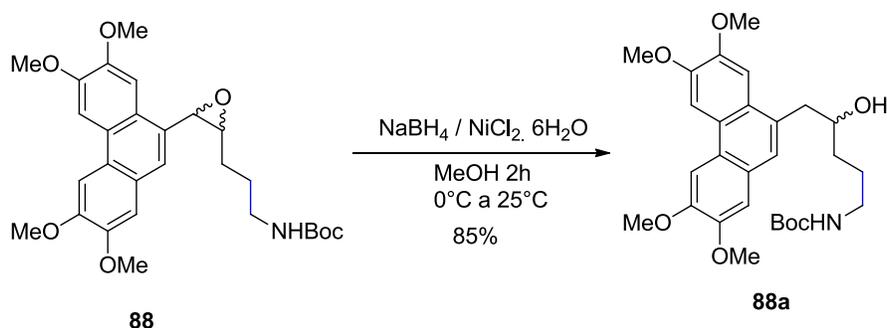
⁴⁰ Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417.

subproducto más polar, y cuya proporción aumentaba proporcionalmente con el tiempo de reacción. El producto mencionado se caracterizó y se identificó como el compuesto **88a**, que presumiblemente provenía de la apertura del epóxido por el NaBH_4 en presencia de un ácido de Lewis (NiCl_2), en un rendimiento de 26% (Esquema 28).



Esquema 28. Reducción del grupo nitrilo y apertura del epóxido.

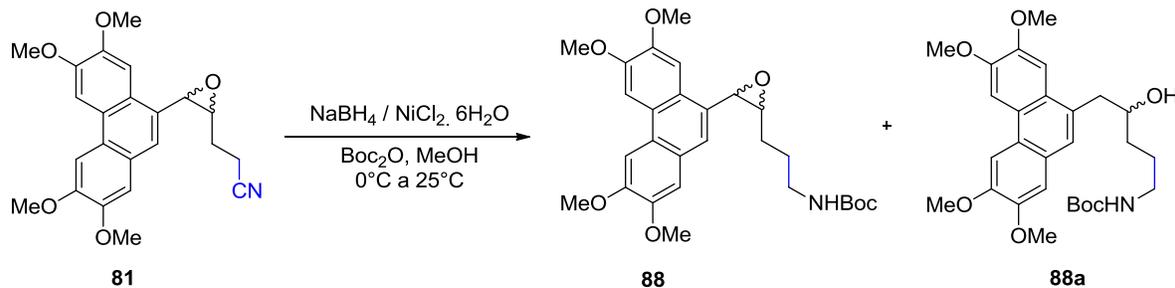
Para corroborar lo anterior, se hizo reaccionar el compuesto **88** bajo las mismas condiciones de reacción, y para nuestra fortuna se obtuvo efectivamente el producto **88a** en un 85% de rendimiento (Esquema 29). Este resultado resultó ser interesante y conveniente, ya que el alcohol **88a** podría ser convertido en un buen grupo saliente y llevar a cabo la ciclación deseada, evitando de esta manera la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie planteada en el análisis retrosintético, además de que en un sólo paso se llevarían a cabo 2 reacciones: la reducción del grupo nitrilo y la desoxigenación.



Esquema 29. Apertura del epóxido.

De acuerdo a los resultados obtenidos anteriormente, se decidió optimizar la etapa de reducción e intentar obtener directamente el compuesto **88a**, los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Reducción del grupo nitrilo y apertura del epóxido.



Experimento	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento de 88 (%)	Rendimiento de 88a (%)
1	A	24	39	26
2	B	6	30	39
3	B	48	0	58

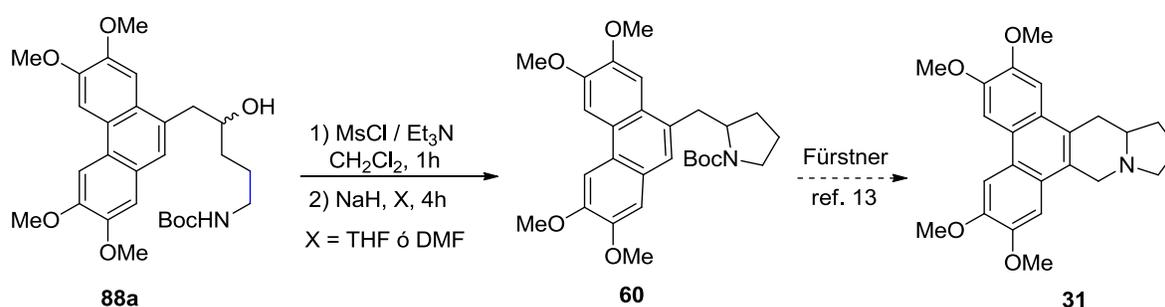
Condiciones A: NaBH_4 (6 eq., añadido en una sola porción), NiCl_2 (0.2 eq), Boc_2O (2eq.), MeOH , t.a.
Condiciones B: NaBH_4 (6 eq., añadido en tres porciones de 2eq. cada 30 min a 0°C), NiCl_2 (0.2 eq), Boc_2O (2eq.), MeOH , t.a.

En el experimento 1 de la Tabla 2 se puede observar que al agregar el NaBH_4 en una sola porción a 25°C y continuar la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas, sólo se obtuvo el 26% del compuesto **88a**. Sin embargo, cuando la adición del agente reductor se hizo en 3 porciones iguales, **88a** se formó en mayor proporción (experimento 2). Mediante cromatografía en capa fina, se observó que la apertura del epóxido era mucho más lenta que la reducción del grupo nitrilo, por lo que se decidió prolongar el tiempo de reacción hasta 48 horas (experimento 3). De esta manera, se obtuvo el compuesto **88a** en 58% de rendimiento para dos pasos de reacción.

1.4.4 Conclusión de la síntesis formal de la (±)-tiloforina 31.

Una vez que optimizamos la preparación del alcohol **88a**, se decidió transformarlo en el mesilato correspondiente, utilizando el cloruro de metansulfonilo (MsCl). La reacción fue cuantitativa y por lo tanto se procedió a usar el crudo de reacción para la siguiente etapa que consistió en la ciclación 5-*exo-tet*. Esta transformación se probó utilizando 2 disolventes diferentes, el tetrahidrofurano (THF) y la dimetilformamida (DMF) obteniéndose mejores rendimientos con este último (Tabla 3).

Tabla 3. Reacción de mesilación del alcohol y posterior ciclación 5-*exo-tet*.



Experimento	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	THF	24	35
2	DMF	4	75

Con la obtención del compuesto **60**, el cual es un compuesto que ya ha sido reportado por Fürstner⁴¹ y colaboradores, y transformado en la (±) tiloforina, dimos por concluida la síntesis formal de la (±) tiloforina **31**. Los resultados que se obtuvieron se publicaron en la revista *Synlett* en año 2013.⁴²

⁴¹ Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398.

⁴² Blé-González, E. A.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, A. *Synlett* **2013**, *24*, 2073.

🚦 Reacciones estereoselectivas promovidas por Cu.

🚦 1.5 Antecedentes

Las reacciones de transferencia de átomo promovidas por metales de transición remontan su origen a los años 60 con los trabajos pioneros de Minisci.⁴³ En 1956, Minisci y colaboradores intentaron llevar a cabo la polimerización térmica del acrilonitrilo en CCl_4 y CHCl_3 empleando un autoclave de acero, sin embargo obtuvieron resultados inesperados, esto nuevamente debido a las constantes de transferencia que no son lo suficientemente altas para evitar la polimerización del acrilonitrilo.⁴⁴ En el año de 1961, este mismo grupo de investigación implementó el uso del cloruro de hierro con el objetivo de aumentar la constante de transferencia.⁴⁵ Estas reacciones marcaron los inicios de la reacción de transferencia de átomo catalizada por metales de transición (TMC-ATRA, por sus siglas en inglés). Desde los primeros reportes llevados a cabo por Minisci y colaboradores, se realizaron una gran cantidad de trabajos enfocados en esta área utilizando complejos de Cu,⁴⁶ Ru,⁴⁷ Fe⁴⁸ y otros metales.⁴⁹ También se han utilizado óxidos metálicos como catalizadores,⁵⁰ metales con valencia cero tales como $\text{Cu}(0)$ ⁵¹ y $\text{Fe}(0)$.⁵²

Basados en la quimio-, regio- y estereoselectividad de la reacción, el mecanismo generalmente aceptado para las TMC-ATRA involucra radicales libres como intermediarios (Esquema 30). El primer paso en este mecanismo es la ruptura homolítica del enlace carbono-halógeno por el complejo de cobre (I) generando el correspondiente complejo de cobre (II) y un radical alquilo ($k_{a,1}$). El radical formado puede dimerizar o dismutar (k_t), añadirse a un alqueno (k_{ad}) de modo inter- o intramolecular o puede abstraer

⁴³ a) Minisci, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 386. b) Minisci, F.; Pallini, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 1030. c) Minisci, F.; Galli, R. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 533. d) Minisci, F.; Galli, R. *Chim. Ind. (Milan)* **1963**, *45*, 1400. e) Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165. f) Minisci, F.; Cecere, M.; Galli, *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 1288.

⁴⁴ Malde, M.; Minisci, F.; Pallini, U.; Volterra, E.; Quilico, A. *Chim. Ind. (Milan)* **1956**, *38*, 371.

⁴⁵ Minisci, F.; Pallini, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 1030.

⁴⁶ a) Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1887. b) Clark, A.J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1. c) Eckenhoff, T. W.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844. d) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1087. e) Eckenhoff, T. W.; Pintauer, T. *Catalysis Reviews*, **2010**, *52*, 1.

⁴⁷ a) Severin, K. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 217. b) Quebatte, L.; Thommes, K.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7440.

⁴⁸ a) Falshaw, C. P.; Johnson, A. W.; King, T. J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2422. b) Bobbitt, J. M.; Noguchi, I.; Yagi, H.; Weisgraber, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3551. c) Kerr, J. B.; Miller, L.L.; Van De Mark M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3383.

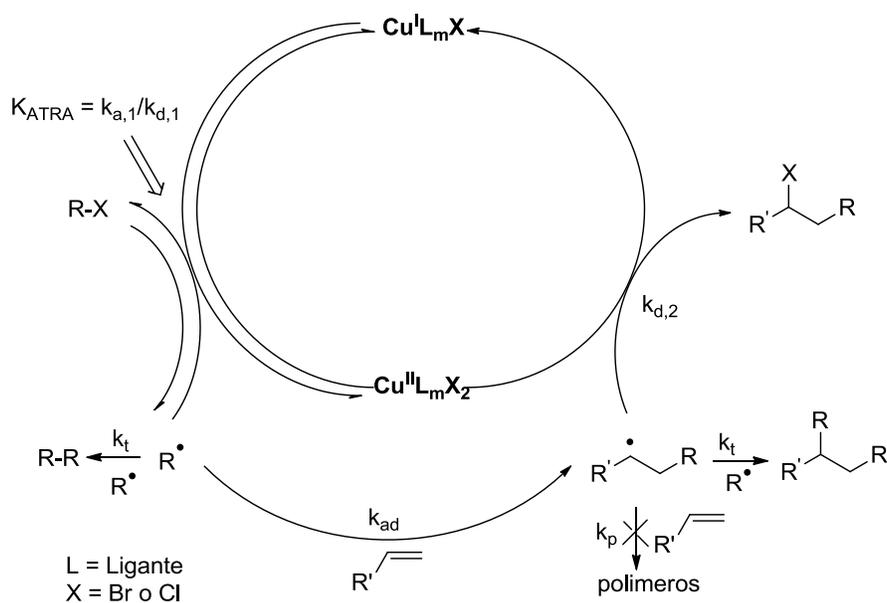
⁴⁹ Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N.K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519.

⁵⁰ Hajek, M.; Silhavy, P.; Malek, J. *Chem. Commun.* **1980**, *45*, 3502.

⁵¹ a) Steiner, E.; Martin, P.; Bellius, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 983. b) Metzger, J.O.; Mahler, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 902.

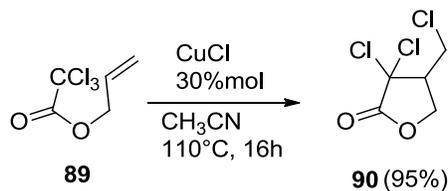
⁵² a) Bellesia, F.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U.M. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 961. b) Forti, L.; Ghelfi, F.; Libertini, E.; Pagnoni, U.M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17761. c) Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2077.

el átomo de halógeno del complejo de cobre (II) para regresar al haluro de alquilo original ($k_{d,1}$). Si la extracción del átomo de halógeno ocurre después de la primera adición a un alqueno, se forma el aducto deseado ($k_{d,2}$). Este paso regenera el correspondiente complejo de cobre (I) y por lo tanto completa el ciclo catalítico.



Esquema 30. Mecanismo propuesto para ATRA mediada por cobre.

Las reacciones de transferencia de átomo han tomado una gran importancia en el área de la síntesis orgánica. Uno de los grandes retos que se tienen en esta área es encontrar metodologías eficientes para llevar a cabo la formación de sistemas cíclicos. Las reacciones de transferencia de átomo catalizadas por cobre pueden ser utilizadas como una metodología eficiente para formar sistemas cíclicos.⁵³ Uno de los primeros ejemplos reportados en donde se utiliza esta metodología es la síntesis de la γ -lactona triclorada **90**, la cual es fácilmente obtenida a partir del tricloroacetato de alqueno **89** (Esquema 31).⁵⁴



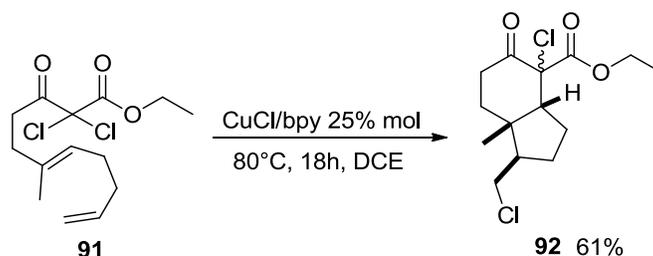
Esquema 31. ATRA mediada por Cu.

⁵³ Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 1.

⁵⁴ Nagashima, H.; Seki, K.; Ozaki, N.; Wakamatsku, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuyi, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 985.

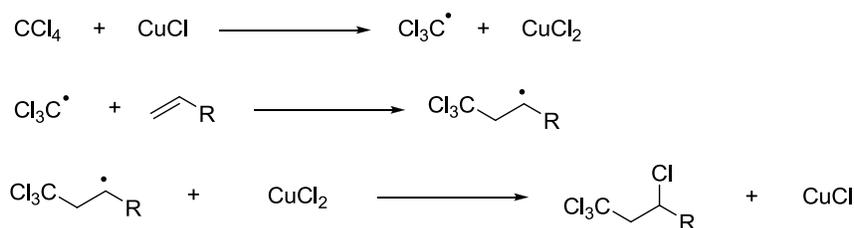
En el Esquema 31 se observa que el rendimiento es muy bueno, siendo la fortaleza de esta reacción el uso de CuCl, el cual no es costoso, sin embargo se utiliza en grandes cantidades y la temperatura tiene que ser alta para que la reacción se efectúe.

Un ejemplo más reciente en donde se ha empleado este tipo de reacción es el reportado por Zhu y colaboradores, en el cual llevan a cabo la formación de 2 ciclos en una reacción en cascada en buenos rendimientos (Esquema 32).⁵⁵ A diferencia de la reacción anterior, Zhu no necesitó de altas temperaturas para que la reacción procediera, lo cual es atribuido al uso de un ligando nitrogenado bidentado (bipiridina o bpy).



Esquema 32. ATRA mediada por complejo de Cu.

Las reacciones de ATRA mediadas por metales de transición proceden mediante un mecanismo diferente a la reacción típica de Kharasch. En el Esquema 33 se puede observar el mecanismo, en el cual el inicio de la reacción se da con el uso de CuCl y la transferencia del halógeno no se lleva a cabo desde una molécula de producto de partida, sino desde el CuCl₂ generado en el medio de reacción (Esquema 33).⁵⁶



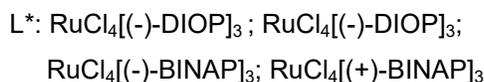
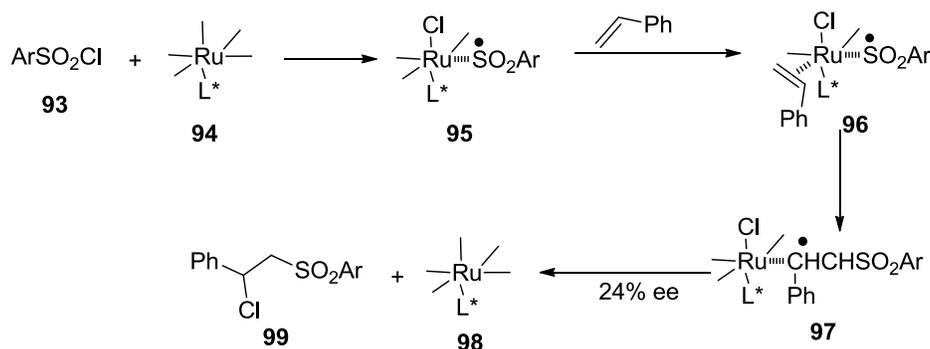
Esquema 33. Reacción ATRA promovida por Cu(I).

Este tipo de reacción tiene la ventaja de poder realizar una transferencia del halógeno de manera estereoselectiva mediante el uso de complejos quirales. Uno de los primeros

⁵⁵ Yang, D.; Yan, Y.-L.; Zheng, B.-F.; Gao, Q.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5757.

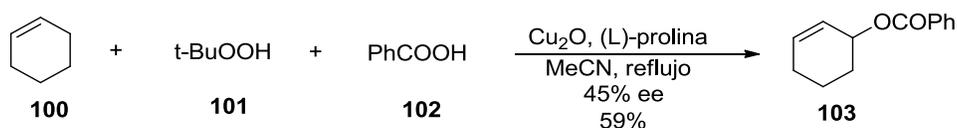
⁵⁶ (a) Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1887. (b) Martin, P.; Steiner, E.; Streith, J.; Winkler, T.; Bellus, D. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4057. (c) Udding, J. H.; Tuijio, J. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, N. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1907. (d) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844.

trabajos reportados con el objeto de obtener productos estereoselectivamente fue el reportado por Kamigata y colaboradores en el año de 1987 (Esquema 34).⁵⁷ Ellos emplearon el 2,3-(isopropilendioxi)-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfina)butano (DIOP) como ligante quiral, el cual se une al rutenio. Los autores postularon que esta unión es el origen de la estereoselectividad debido a la formación del complejo DIOP-Ru, a partir del cual se transfiere el átomo de cloro. En los ejemplos que ellos realizaron, obtuvieron rendimientos del 40 al 99%, aunque los excesos enantioméricos (*ee*) fueron menores al 24%. Es importante mencionar que éstos fueron los primeros trabajos realizados en este tipo de reacciones.



Esquema 34. Reacción ATRA promovida por complejos de Rutenio.

Otro ejemplo importante en el cual se utilizó una reacción TMC-ATRA fue la hidroxilación alílica reportada por Muzart y colaboradores,²² quienes emplearon como ligante quiral a la *L*-prolina, la cual se coordina al átomo de Cu, formando un complejo quiral, el cual es el que indujo la estereoselectividad en la reacción. Ellos reportaron *ee* inferiores al 45% utilizando la (*L*)-prolina, la cual es comercial y de bajo costo (Esquema 35).



Esquema 35. Reacción ATRA promovida por complejos de Cobre.

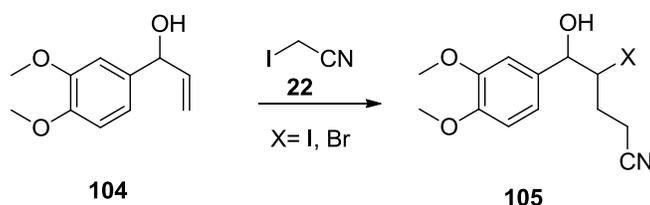
⁵⁷ Kameyama, M.; Kamigata, N.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3312.

Como se mencionó en la introducción, uno de los objetivos de este trabajo era probar las reacciones ATRA con complejos de Cu y ligantes quirales. A continuación se muestran los experimentos realizados utilizando como base los antecedentes antes expuestos.

1.5.1 Reacciones radicalarias de transferencia de átomo iniciadas por complejos de Cu(I).

Con el objetivo de llevar a cabo reacciones de transferencia de átomo mediadas por Cu, se realizaron ensayos iniciales empleando el alcohol alílico **104** y el iodoacetnitrilo **22** como sustratos modelo. Como se puede ver en la Tabla 4, con el sistema CuI/bpy (10%mol) no se observó la formación del producto esperado a diferentes temperaturas de reacción (experimentos 1 y 2).

Tabla 4. Reacción de transferencia de átomo.

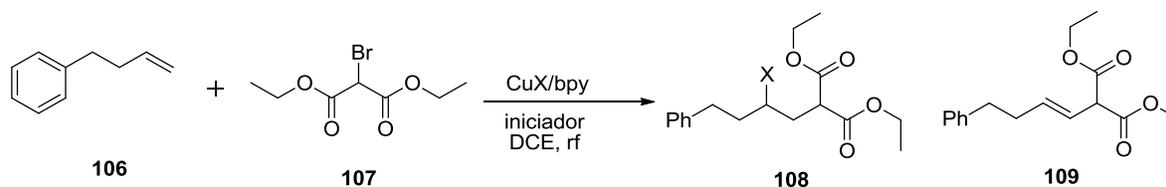


Experimento	Temperatura/ Disolvente	Complejo	Rendimiento
1	Reflujo / DCE	CuI/bpy	0
2	25° C / DCM	CuI/bpy	0
3	Reflujo / DCE	CuBr/bpy	0
4	Reflujo / CH ₃ CN	CuBr/bpy	0

Después de ver que no se obtenía ningún resultado satisfactorio con el CuI, se buscó en la literatura ejemplos donde se ocupara CuI para este tipo de reacciones; sin embargo, no se encontraron ejemplos. Lo anterior puede ser debido a que aparentemente la especie Cu (II) que se debería formar en el medio de reacción, es muy inestable y por lo tanto la reacción no procede. Debido a lo anterior, optamos por cambiar CuI por el CuBr, de esta manera probamos la reacción en 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), pero tampoco se obtuvo ningún resultado (Tabla 4, experimento 3). Por último, se decidió cambiar el disolvente pero tampoco se observó la formación del producto **105** (experimento 4).

Como en los experimentos realizados anteriormente no se observó la formación de ningún producto, se decidió realizar algunas pruebas con otros sustratos más sencillos similares a los reportados en la literatura.⁵⁸ Para esto se hizo reaccionar el bromomalonato de dietilo **107** con un alqueno terminal (**106**) como se muestra en la Tabla 5. En el primer experimento realizado, la reacción se mantuvo por 24 horas a reflujo de 1,2-DCE (Tabla 5, experimento 1); sin embargo, no se observó la formación de ningún producto. Se decidió utilizar el CuCl el cual es uno de los agentes de cobre más utilizado para llevar a cabo este tipo de reacciones,⁵⁹ y después de 24 horas se observó la formación de una pequeña cantidad del compuesto **109**, el cual presumiblemente puede provenir del producto de la reacción ATRA seguido de la eliminación del átomo de cloro, o bien de la oxidación del radical (antes de la transferencia del cloro) y pérdida de un H⁺ para generar el alqueno correspondiente (experimento 2).

Tabla 5. Reacción de transferencia de átomo.



Experimento	Tiempo (h)	Iniciador (5% mol)	CuX	Rendimiento(%)
				108/109
1	24	-----	CuBr	0/0
2	24	-----	CuCl	0/5
3	24	AIBN	CuCl	0/10
4	24	DLP	CuCl	0/10

Por otra parte, existen reportes en donde las reacciones de transferencia de átomo, las cuales se emplea el CuCl, se adiciona una pequeña cantidad de un iniciador radicalario.⁶⁰ Con esta idea se decidió probar la reacción de transferencia pero ahora utilizando un iniciador. De esta manera, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de AIBN (5 mol%), se observó la formación del compuesto **109** en 10% de rendimiento, después de 24 horas de reacción (Tabla 5, experimento 3). Por último, se probó la misma reacción

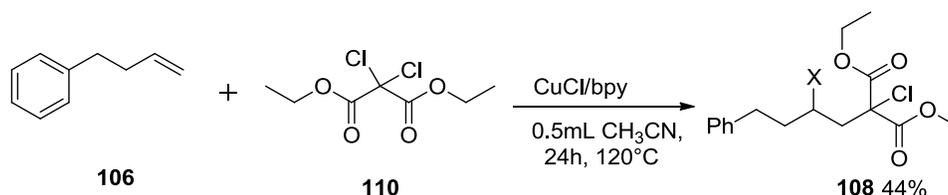
⁵⁸ Yang, D.; Yan, Y.-L.; Zheng, B.-F.; Gao, Q.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5757.

⁵⁹ Nagashima, H.; Ozaki, N.; Ishii, M.; Seki, K.; Washiyama, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464

⁶⁰ Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844.

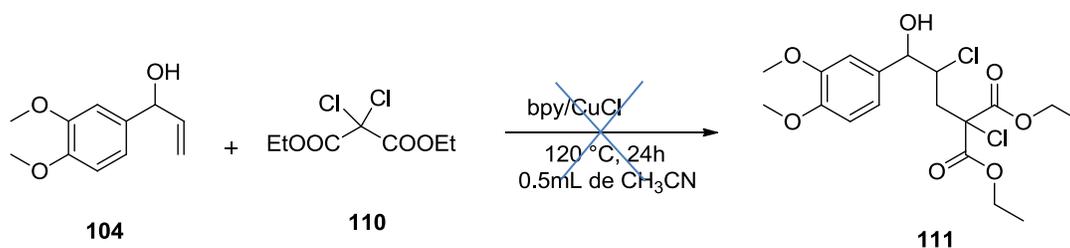
pero ahora utilizando el DLP como iniciador. Sin embargo, obtuvimos los mismos resultados que los obtenidos cuando se utiliza el AIBN (experimento 4).

Debido a que estas reacciones no estaban favoreciendo la formación del producto deseado, se revisó nuevamente en la literatura y se encontró que en la mayoría de los reportes se emplean compuestos di- o trihalogenados como precursores radicalarios.⁶¹ Con estos antecedentes, se decidió utilizar el dicloromalonato de dietilo **110** con el alqueno **106**, esta reacción generó el producto de transferencia en un 44% de rendimiento. (Esquema 36).



Esquema 36. Reacción de transferencia de átomo mediada por complejos de Cu.

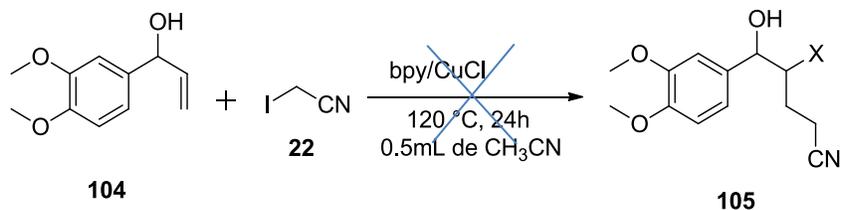
Como en el ejemplo anterior la reacción sí procedió, se decidió utilizar el alcohol alílico **104** y el dicloromalonato de dietilo **110** con el objeto de ver si la reacción procedía con alguna diastereoselectividad. Sin embargo, en esta reacción sólo se observó una mezcla de productos de degradación (Esquema 37).



Esquema 37. Reacción de transferencia de átomo mediada por Cu.

El alcohol **104** también se hizo reaccionar en las mismas condiciones, pero ahora utilizando el yodoacetoneitrilo **22** como precursor radicalario. Sin embargo, esta reacción tampoco generó el producto esperado, sino únicamente productos de degradación (Esquema 38).

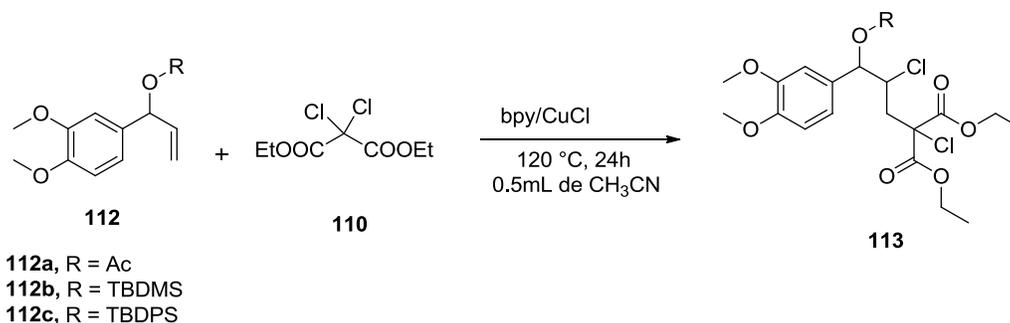
⁶¹ Julia, M.; Saussine L. *J. Organometal. Chem.* **1979**, 174, 359.



Esquema 38. Reacción de transferencia de átomo mediada por Cu.

Al observar que en las reacciones anteriores no se obtuvieron los resultados esperados, se pensó que posiblemente el alcohol en la posición bencílica era el que estaba ocasionando problemas para llevar a cabo la reacción de transferencia de átomo, por lo que se protegió el grupo hidroxilo como acetato. Una vez obtenido el alcohol acetilado **112a**, se llevó a cabo la reacción de transferencia de átomo utilizando las mismas condiciones anteriores, obteniéndose un 50% de rendimiento de reacción como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Como en el experimento anterior se obtuvieron rendimientos regulares pero ninguna diastereoselectividad, se tomó la decisión de cambiar el grupo protector del alcohol alílico **104**, y se utilizaron el cloruro de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSCl) y el cloruro de *ter*-butildifenilsilano (TBDPSCI). En los datos de la Tabla 6 podemos observar que los alcoholes protegidos con TBDMS **112b** y TBDPS **112c**, aumentaron ligeramente la proporción de un diastereoisómero, pero el rendimiento de reacción fue muy pobre.

Tabla 6. Reacción ATRA promovida por Cu.



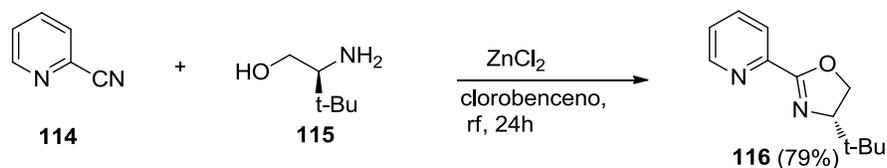
Alcohol alílico	Rendimiento(%) 113	Proporción diastereomérica
112 a	50 %	1:1
112 b	11 %	3:2
112 c	7 %	3:2

Como los resultados no fueron tan favorables, se repitieron los experimentos pero ahora llevando a cabo la reacción a temperaturas más bajas (100, 85 y 80 °C), con el objeto de

ver si ésta influía en el rendimiento; sin embargo, a estas temperaturas sólo se recuperó materia prima. Esta misma reacción se probó utilizando yodoacetronitrilo en vez del dicloromalonato de dietilo, utilizando 3 temperaturas diferentes (100, 80 y 25 °C), pero tampoco hubo ninguna reacción. De esta manera, se observó que la reacción necesita temperaturas superiores a los 110 °C.

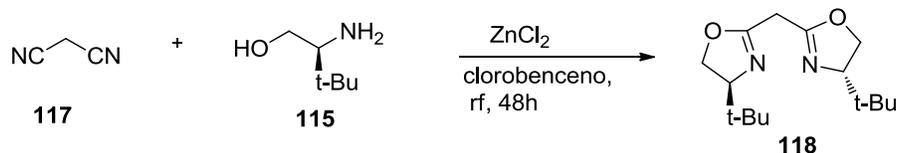
1.5.2 Preparación de ligantes quirales.

Por otra parte, se prepararon los ligantes quirales que se planearon para inducir la estereoselectividad de la reacción. El ligante **116** se sintetizó utilizando un método reportado en la literatura⁶² en 79% de rendimiento mediante la reacción del 2-piridincarbonitrilo **114** con el *t*-leucinol **115** (Esquema 39).



Esquema 39. Síntesis del ligante derivado de la oxazolidina.

Para preparar el ligante **118** se utilizó el malonocarbonitrilo **117** y el *t*-leucinol **115**, empleando las mismas condiciones utilizadas para la preparación del ligante **116** (Esquema 40). Aunque el compuesto **118** se pudo aislar, la reacción sólo dio un 8% de rendimiento.



Esquema 40. Síntesis del ligante bisoxazolidina.

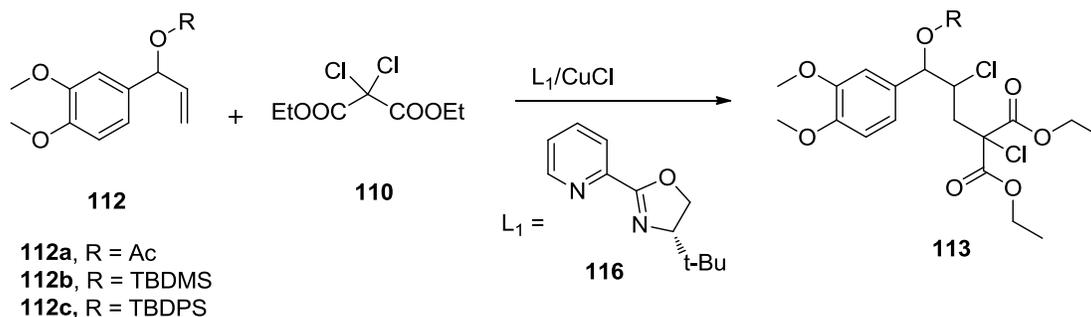
1.5.3 Reacciones de transferencia de átomo mediadas por cobre y ligantes quirales

Una vez preparados los ligantes **116** y **118**, se decidió probar la reacción con el alcohol acetilado **112a** y el protegido con TBDMS **112b**, bajo diferentes condiciones de reacción. En la tabla 7 se resumen los resultados obtenidos. Inicialmente se utilizó el ligando **116** bajo las mismas condiciones que se habían optimizado con el ligando bpy (ver Tabla 6),

⁶² a) Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173. b) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakanmura, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8489.

sin embargo, no se obtuvo el producto deseado, sólo se consumió la materia prima y se observaron productos de degradación (Tabla 7, experimento 1). Nuevamente, se probaron las mismas condiciones, pero ahora variando el disolvente; sin embargo, tampoco se observó el producto deseado (experimento 2). Los mismos resultados se obtuvieron a temperaturas ligeramente más bajas (100-110 °C, experimentos 2 y 3). Debido a que al parecer la alta temperatura estaba causando problemas, se decidió disminuirla a 85° C, pero en este experimento sólo se recuperó materia prima (experimento 4), al igual que en el experimento 5. Cuando se utilizó el alcohol **112b**, se decidió intentar inicialmente la reacción a 25 y 50 °C (experimentos 6 y 7, respectivamente), pero en estas condiciones sólo se recuperó materia prima. Posteriormente, se probó a 80 °C y en presencia de 5% mol del iniciador azobisisobutironitrilo (AIBN), pero no se obtuvo ningún resultado, observándose únicamente las materias primas (experimento 8). Por último, se probó la reacción a 110 °C, en este caso se consumió la materia prima pero una vez más sólo se obtuvieron productos de degradación (experimento 9).

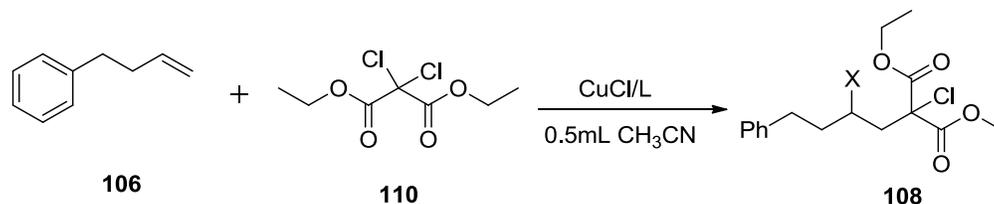
Tabla 7. Reacción de transferencia de átomo mediada por Cu.

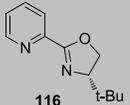
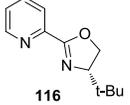
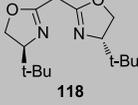


Experimento	Temperatura	Horas	Sustrato	Disolvente	Rendimiento
1	105 °C	24	112 a	CH ₃ CN	0
2	110 °C	24	112 a	DCE	0
3	100 °C	24	112 a	CH ₃ CN	0
4	80-85 °C	24	112 a	CH ₃ CN	Materia prima
5	25 °C	48	112 a	CH ₃ CN	Materia prima
6	25 °C	48	112 b	CH ₃ CN	Materia prima
7	50 °C	24	112 b	CH ₃ CN	Materia prima
8	80 °C	24	112 b	CH ₃ CN + 5% de AIBN	Materia prima
9	110 °C	24	112 b	CH ₃ CN	0

Como se mostró en los datos anteriores, la reacción de transferencia de átomo no procedió bajo ninguna de las condiciones utilizadas. Suponiendo que el grupo OH en la posición bencílica podría ser la causa de estos resultados, se decidió utilizar el alqueno **106** con el dicloromalonato de dietilo **110** (Tabla 8). Primero se probó la reacción a temperatura ambiente, pero sólo se observó materia prima (experimento 1). Al observar que sólo había materia prima, se tomó la decisión de aumentar la temperatura a 120 °C, ya que esta temperatura se había utilizado con los mismos sustratos en ejemplos anteriores y había dado el producto de transferencia. Después de 24 horas de reacción se formó el producto esperado en 26% de rendimiento (experimento 2); sin embargo, los resultados de la cromatografía HPLC con una columna quiral mostraron que **108** se obtuvo como una mezcla racémica. Se probó la misma reacción pero ahora utilizando el ligante **116** (experimento 3), con el que se obtuvo **108**, aunque nuevamente como una mezcla racémica.

Tabla 8. Reacción de transferencia de átomo mediada por Cu.

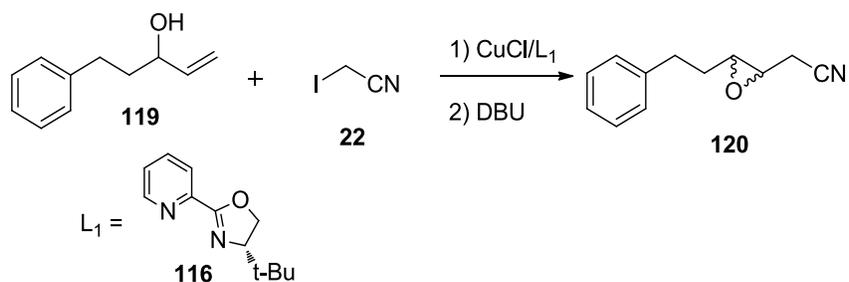


Experimento	Ligante (L)	Temperatura	Horas	Rendimiento
1	 116	25 °C	36	Materia prima
2	 116	120 °C	24	26%
3	 118	120 °C	24	24%

1.5.4 Últimos intentos de reacciones de transferencia átomo mediadas por CuCl.

Con los resultados obtenidos en los ejemplos anteriores, se tomó la decisión de llevar a cabo algunos experimentos utilizando el alcohol alílico no bencílico **119**, CuCl y el ligante **116** con el fin de ver si este metal favorecería la reacción de transferencia de átomo. En el experimento 1 de la Tabla 9 se obtuvo el 5% de rendimiento y en el experimento 2 de la Tabla 9 solamente se recuperó la materia prima.

Tabla 9. Reacción de transferencia de átomo mediada por CuCl.



Experimento	Equivalentes del ligante	CuCl	Iniciador Adición/Eq.	Proporción alcohol/nitrilo	Temperatura / disolvente	Rendimiento y Proporción diastereomérica
1	0.3	0.3	DLP (0.1/0.8 eq.)	1 / 2	85°C / 1,2-DCE	5% / 50:50
2	0.3	0.3	Et ₃ B (2 / 6eq.)	1 / 5	25°C / DCM	Materia prima

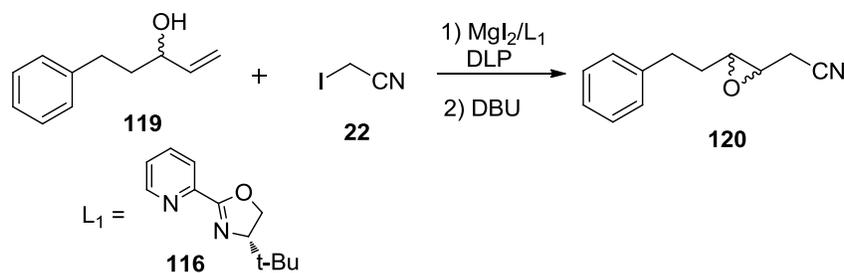
En los experimentos realizados con Cu no se obtuvieron resultados favorables debido a la baja solubilidad del cobre en los disolventes utilizados. A pesar de la baja solubilidad del cobre, se obtuvo en algunos casos el producto deseado; sin embargo, para obtener estos productos fue necesario utilizar altas temperaturas lo cual no favoreció la obtención estereoselectiva de productos.

Estos últimos ejemplos muestran que a pesar de que se emplearon ligantes quirales que favorecían la solubilidad del cobre en el medio de reacción y que en teoría podrían inducir cierta estereoselectividad, los experimentos realizados tampoco produjeron los resultados esperados. Debido a ello, se decidió dejar temporalmente de lado el uso del cobre y experimentar con otro metal para inducir la estereoselectividad de la reacción.

1.5.5 Reacciones de transferencia de átomo en presencia de sales de Mg (II).

Como se observó en los ejemplos anteriores, las reacciones de transferencia no fueron favorables cuando se utilizó el Cu(I). Debido a ello y a reportes en la literatura,⁶³ se decidió utilizar el Mg (II) con el fin de ver si se podían llevar a cabo reacciones diastereoselectivas. Es importante mencionar que en este caso, el Mg (II) no interviene en el proceso de iniciación, ni directamente en la transferencia de átomo, sino que se esperaba que formara un complejo quiral con el ligante y el alcohol alílico del sustrato para favorecer la formación de un diastereoisómero. En el experimento 1 de la Tabla 10 se hizo reaccionar el alcohol alílico **119** con el yodoacetnitrilo **22** utilizando DLP como iniciador con el fin de establecer las condiciones óptimas para esta reacción, obteniéndose un 68% de rendimiento con una proporción diastereomérica del 60:40. Sobre esta base, se hicieron reaccionar los mismos sustratos utilizados anteriormente pero ahora en presencia de MgI₂ y del ligante **116** como se muestra en la Tabla 10 (experimento 2). Sin embargo, solo se obtuvo 20% de rendimiento y en forma racémica. En el experimento 3 solo se observó la degradación de la materia prima.

Tabla 10. Reacción de transferencia de átomo en presencia de MgI₂.



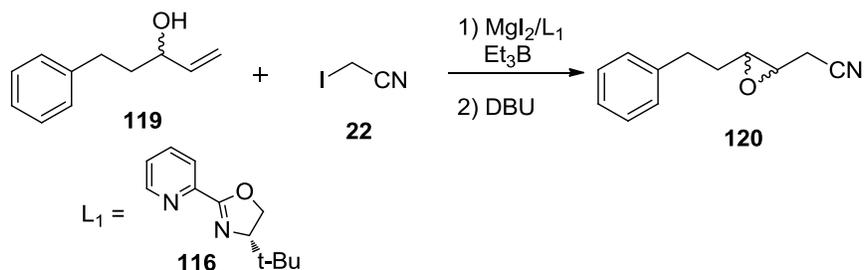
Experimento	Equivalentes del ligante	MgI ₂	Iniciador Adición/Eq.	Proporción alcohol/nitrilo	Temperatura / disolvente	Rendimiento y proporción diastereomérica
1	0	0	DLP 0.1/0.3 eq.	1 / 2	85°C / 1,2-DCE	68% / 60:40
2	0.3	0.3	DLP 0.1/0.5eq.	1 / 2	85°C / 1,2-DCE	20% / 50:50
3	1	1	DLP 0.5 / 4eq.	1 / 2	85°C / 1,2-DCE	Degradación de la materia prima

⁶³ Yang, D.; Gu, S.; Yan, Y.; Zhu, N.; Cheung, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 8612.

Como en los experimentos anteriores no se obtuvieron resultados favorables, se decidió hacer otras modificaciones en las condiciones de reacción, esta vez los factores que se cambiaron fueron el iniciador y la temperatura, ya que posiblemente estos podrían estar interviniendo tanto en la formación del producto como en la diastereoselectividad.

En el experimento 1 de la tabla 11 se realizó la secuencia radicalaria-iónica antes empleada por nuestro grupo de investigación con el fin de aislar y caracterizar el epóxido **120**. En los experimentos 2 y 3 se agregó el ligante **116** y el MgI_2 , pero en ambos casos sólo se recuperó la materia prima. En el experimento 4, se agregó una menor cantidad del ligante **116**, del MgI_2 y además se modificó la cantidad de adición del Et_3B , obteniéndose un 24% de rendimiento, aunque sin diastereoselectividad. Por último, en el experimento 5 se varió la temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con el objeto de favorecer la formación de un diastereoisómero, pero en este experimento sólo se recuperó materia prima debido a la insolubilidad del Mg en los disolventes empleados.

Tabla 11. Reacción de transferencia de átomo mediada por MgI_2 .



Exp.	Equivalentes del ligante	MgI_2	Et_3B Adiciones de/total de eq.	Proporción alcohol/nitrilo	Temperatura / disolvente	Rendimiento y Proporción diastereomérica
1	0	0	0.3 / 0.9eq	1 / 2	$25\text{ }^\circ\text{C}$ / DCM	30 % / 50:50
2	0.5	0.5	0.5 / 4eq	1 / 2	$25\text{ }^\circ\text{C}$ / DCM	Materia prima
3	1	1	0.5 / 4eq	1 / 2	$25\text{ }^\circ\text{C}$ / DCM	Materia prima
4	0.3	0.3	2 / 6eq	1 / 5	$25\text{ }^\circ\text{C}$ / DCM	24% / 50:50
5	0.3	0.3	2 / 6eq	1 / 5	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ / DCM	Materia prima

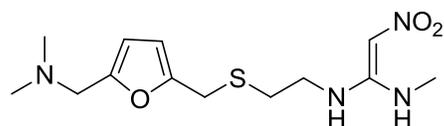
1.6 Conclusiones

- Se logró la síntesis formal de alcaloide (\pm) tiloforina (**31**). La ruta empleada utiliza una reacción de transferencia de átomo, la cual resultó ser muy versátil. Este tipo de reacción podría ser empleada para llevar a cabo la síntesis de otros productos naturales.
- En las reacciones de transferencia de átomo utilizando CuCl, ocurrieron con malos rendimientos y con 0% de diastereoselectividad y enantioselectividad.
- En las reacciones de transferencia de átomo donde se utilizó el MgI₂, no se obtuvieron rendimientos favorables y sólo se obtuvo el producto en forma racémica.

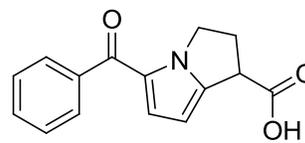
Antecedentes

2.1 Introducción.

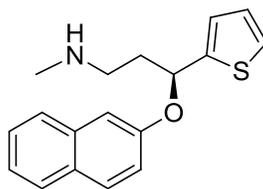
Los compuestos 1,4-dicarbonílicos son una clase importante de intermediarios en síntesis orgánica, ya que con ellos se puede preparar una amplia gama de compuestos heterocíclicos como furanos,⁶⁴ tiofenos,⁶⁵ pirroles⁶⁶ o piridazinas.⁶⁷ Este tipo de heterociclos se encuentra en una gran variedad de productos de importancia biológica, como la ranitidina **121**, el keterolaco (analgésico) **122**, la duloxetina (antidepresivo) **123** la furaltadona (antibacteriano) **124** y el dimetiltiambuteno (narcotico, analgésico) **125** (Figura 2).



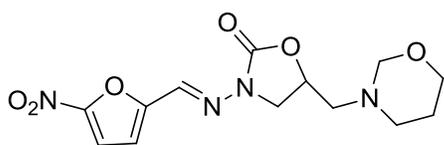
Ranitidina **121**



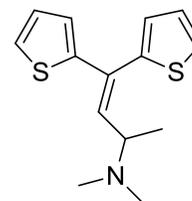
Keterolaco **122**



Duloxetina **123**



Furaltadona **124**



Dimetiltiambuteno **125**

Figura 2. Compuestos heterocíclicos con actividad biológica.

⁶⁴ (a) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392. (b) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *111*, 95.

⁶⁵ Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, A. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838.

⁶⁶ (a) Bean, G. P. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Taylor, E. C., Ed.; Wiley-VCH, 1990; pp 105. (b) Ferreira, V. F.; Souza, M. C.

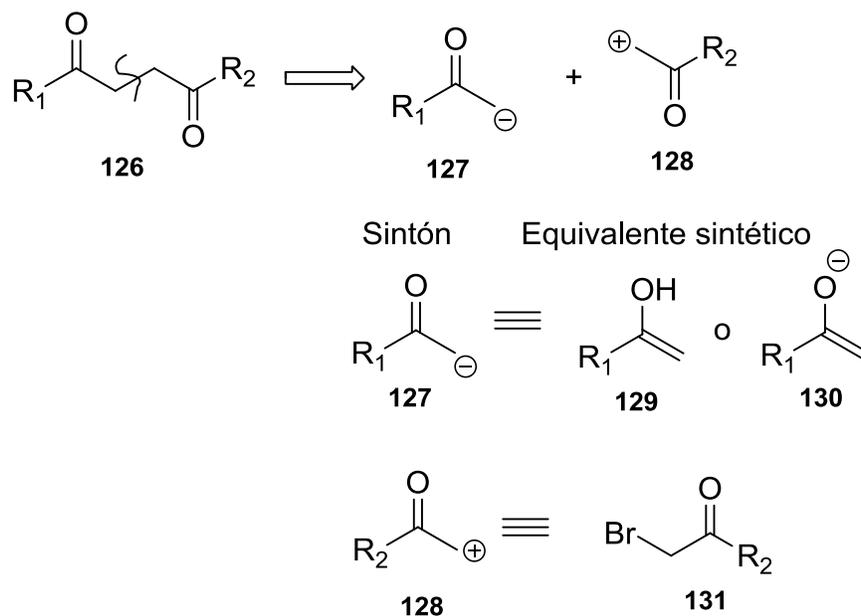
B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, *33*, 411.

⁶⁷ Tisler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 211.

Debido a la gran importancia biológica de los compuestos antes mencionados, en esta parte del proyecto se desarrolló una nueva metodología para la formación de compuesto 1,4-dicarbonílicos, basada en una secuencia radicalaria-iónica.

2.2 Métodos generales para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

Debido a la gran utilidad de los de compuestos 1,4-dicarbonílicos, se ha desarrollado una gran variedad de metodologías para su preparación. Aunque la desconexión racional para estos intermediarios es un enolato **130** y un α -halocarbonilo **131** (Esquema 41), en la práctica esto no resulta ser tan factible, debido a pueden ocurrir reacciones secundarias tales como autocondensaciones. Como resultado, la reacción entre un α -halocarbonilo y un enolato casi nunca se emplea para la formación de este tipo de compuestos.



Esquema 41. Desconexión de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

Debido a lo anterior, se ha reportado una gran variedad de metodologías con el propósito de evitar dichos problemas. Por ejemplo, los métodos iónicos como la oxidación de furanos,⁶⁸ la reacción de iminas con equivalentes de α -halocarbonilos,⁶⁹ adiciones de

⁶⁸ (a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057. (b) Adger, B. M.; Barrett, C.; Brennan, J.; McKerverey, A.; Murray, R. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1553. (c) Adam, W.; Ahrweiler, M.; Sauter, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *32*, 80. (d) Wahlen, J.; Moens, B.; De Vos, D. E.; Alsters, P. L.; Jacobs, P. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 333.

⁶⁹ Hosomi, A.; Shirahata, A.; Araki, Y.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4631.

Michael de aniones acilo a enonas,⁷⁰ acoplamiento de enonas con cloruros de acilo⁷¹ o alquinos⁷² promovidas por metales de transición y la reacción de Stetter,⁷³ son metodologías elegantes y versátiles que permiten preparar este tipo de intermediarios.

Por otra parte, existen metodologías en donde se emplean radicales libres para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos. Enolatos de estaño y vinil triflatos han sido utilizados como aceptores radicalarios, en los cuales la secuencia de adición-fragmentación provee los compuestos dicarbonílicos, siendo el radical tributilestanilo o trifluorometilo el que propaga la cadena. Otros métodos empleados para el mismo propósito utilizan alqueniilsilanos⁷⁴ o estirenos⁷⁵ como aceptores radicalarios, obteniéndose el compuesto dicarbonílico después de una etapa de oxidación del radical resultante. Sin embargo, aunque estos métodos son muy originales, presentan el problema que en algunos casos la preparación de los precursores radicalarios requiere reactivos muy caros o tóxicos, o bien la metodología está restringida al uso de estireno como componente insaturado. Un método que es muy importante mencionar es el desarrollado por Baran⁷⁶ el cual es un heteroacoplamiento oxidativo intermolecular. A diferencia de las anteriores, esta metodología no emplea reactivos tóxicos ni previamente funcionalizados, sin embargo las materias primas empleadas deben soportar medios básicos fuertes.

En virtud de que en este proyecto se desarrolló una nueva metodología para la preparación de derivados de dicarbonílicos, a continuación se describirán brevemente algunas de las metodologías antes mencionadas.

2.2.1 Métodos iónicos

2.2.1.1 Oxidación de furanos

Existe una gran variedad de agentes oxidantes que pueden ser utilizados en este tipo de reacciones, como el peróxido de hidrógeno⁷⁷ o el dimetildioxirano (DMD).^{68b} Aunque este

⁷⁰ Yamashita, M.; Tashika, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 1257.

⁷¹ Shen, Z.-L.; Goh, K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S. Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.

⁷² Chen, Y.; Park, S. H.; Lee, C. W.; Lee, C. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2000.

⁷³ Stetter, H.; Schreckenber, M. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 89.

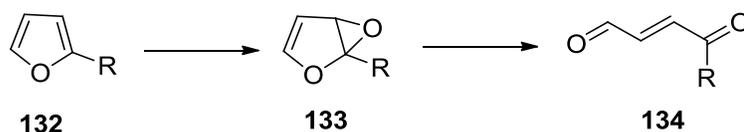
⁷⁴ Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 825.

⁷⁵ Rössle, M.; Werner, T.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6547.

⁷⁶ (a) Baran, P. S.; De Martino M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083. (b) De Martino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546. (c) Csáky, A. G.; Plumet, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 313.

⁷⁷ Wahlen, J.; Moens, B.; De Vos, D. E.; Alsters, P. L.; Jacobs, P. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 333.

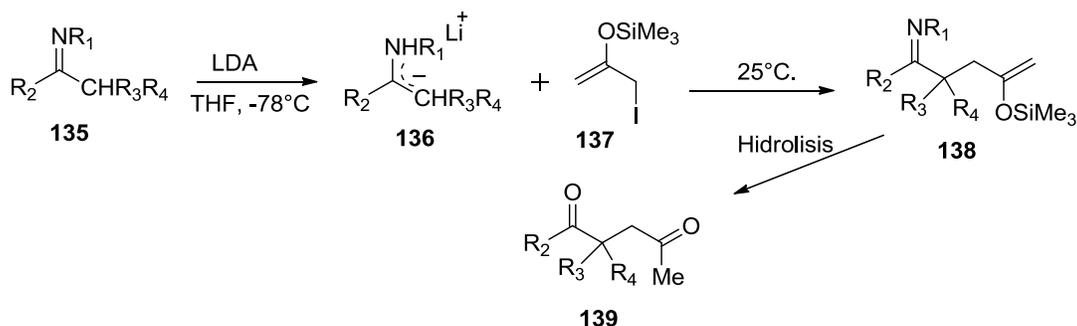
último había sido empleado para llevar a cabo la oxidación de otros grupos funcionales,⁷⁸ no fue sino hasta 1991 que Murray y colaboradores reportaron su uso en la oxidación de furanos, obteniendo rendimientos mayores al 95%. Esta reacción se basa en la formación inicial del epóxido **133**, que posteriormente lleva a cabo una apertura del anillo obteniéndose de esta manera un compuesto 1,4-dicarbonílico insaturado **134** (Esquema 42).



Esquema 42. Oxidación de furanos con DMD.

2.2.1.2 Reacción de iminas con equivalentes de α -halocarbonilos.

En 1981 Sakurai y colaboradores,⁶⁹ llevaron a cabo la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante la formación de iminas. El primer paso de este proceso consiste en llevar a cabo la formación de la metaloenamina **136** utilizando LDA, posteriormente se lleva a cabo una alquilación con el halogenuro **137**, obteniéndose la imina alquilada **138**, la cual genera el compuesto 1,4-dicarbonílico **139**, después de la hidrólisis del grupo TMS y de la imina. En esta metodología también pueden emplearse hidrazonas como materias primas (Esquema 43).



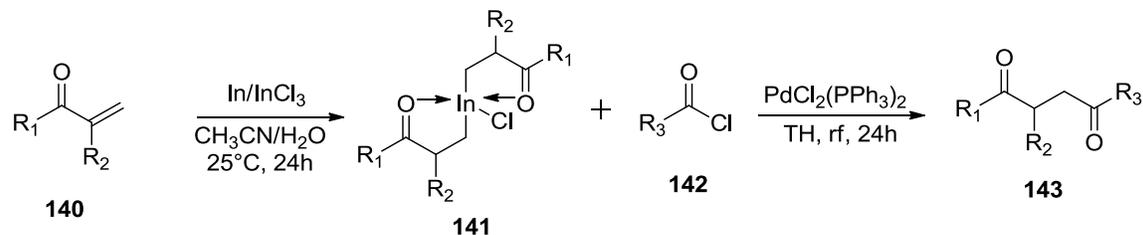
Esquema 43. Reacción de iminas con α -halocarbonilos para la obtención de dicarbonilos.

2.2.1.3 Acoplamiento de enonas con cloruros de acilo promovidas por metales de transición.

Otra manera de obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos es a través de homoenolatos de indio. Esta metodología fue desarrollada por Loh y colaboradores⁷² en el año 2010. El primer paso de este método consiste en formar el homoenolato de indio **141** mediante una

⁷⁸ (a) Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1184; (b) Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205.

adición oxidativa de indio (I) a la enona **140**. Una vez formado, este complejo es sometido a un acoplamiento catalizado por paladio con cloruros de acilo, obteniendo de esta manera los compuestos 1,4-dicarbonílicos **143** (Esquema 44).

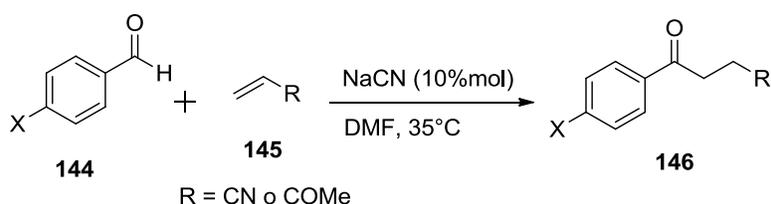


Esquema 44. Formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

2.2.1.4 Reacción de Stetter

Una reacción muy utilizada para formar compuestos 1,4-dicarbonílicos es la reacción de Stetter y Schreckerberg, que fue desarrollada en el año de 1973.⁷³ Ellos encontraron que en presencia de cantidades catalíticas de NaCN, los aldehídos aromáticos se añadían suavemente a nitrilos y cetonas α,β -insaturados para dar como productos los correspondientes compuestos 1,4-dicarbonílicos (Esquema 45). El método se amplió posteriormente a aldehídos alifáticos. Las características generales de esta transformación son:⁷⁹

- 1) Cuando la reacción es catalizada por iones cianuro, deben utilizarse disolventes apróticos como por ejemplo dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfoxido (DMSO). Sin embargo, cuando se utilizan sales de tiazolio se pueden utilizar disolventes próticos como etanol.
- 2) La temperatura de reacción por lo regular es mayor a 30 °C y los tiempos de reacción son relativamente cortos.
- 3) Se pueden utilizar una gran cantidad de alquenos activados, obteniéndose buenos rendimientos.



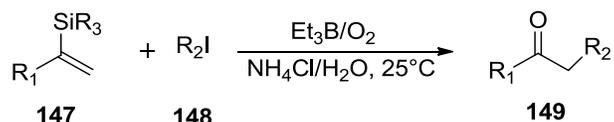
Esquema 45. Reacción de Stetter.

⁷⁹ (a) Stetter, H. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695. (b) Stetter, H., Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, *40*, 407.

2.2.2 Métodos radicalarios

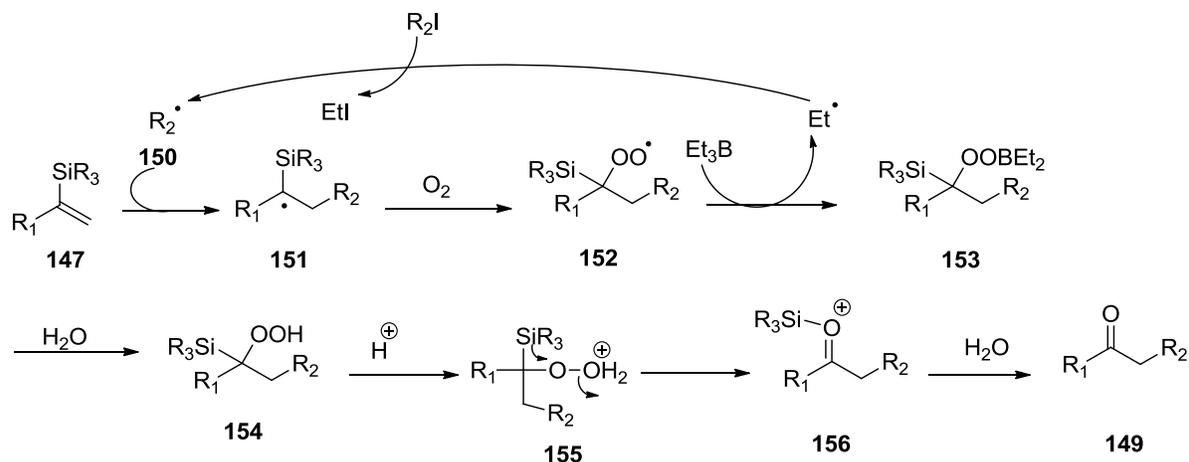
2.2.2.1 Empleo de alqueniilsilanos.

En el año 2003 Oshima y colaboradores desarrollaron un método radicalario para llevar a cabo la formación de compuestos 1,4-dicarbónicos.⁷⁴ Ellos encontraron que al hacer reaccionar al alqueniilsilano **147** con el halogenuro **148** y utilizando una cantidad estequiométrica de trietilborano (2 equivalentes) y cloruro de amonio en agua obtenían el compuesto dicarbónico deseado (Esquema 46).



Esquema 46. Obtención de compuestos dicarbónicos a partir de alqueniilsilanos.

El mecanismo que ellos proponen para esta reacción está dado en el Esquema 47, en el que se observa que el primer paso es la formación del radical **150**, el cual se adiciona al vinilsilano **147** formándose el radical α -sililo **151**, que posteriormente reacciona con el O_2 para formar el peróxido **152**. La reacción del peróxido **152** con el Et_3B genera el peroxiborano **153** el cual mediante una hidrólisis proporciona el hidroperoxido **154**. Finalmente, este último forma el carbonilo **149** mediante una migración del grupo sililo al oxígeno interno de **155** (Esquema 47).⁸⁰

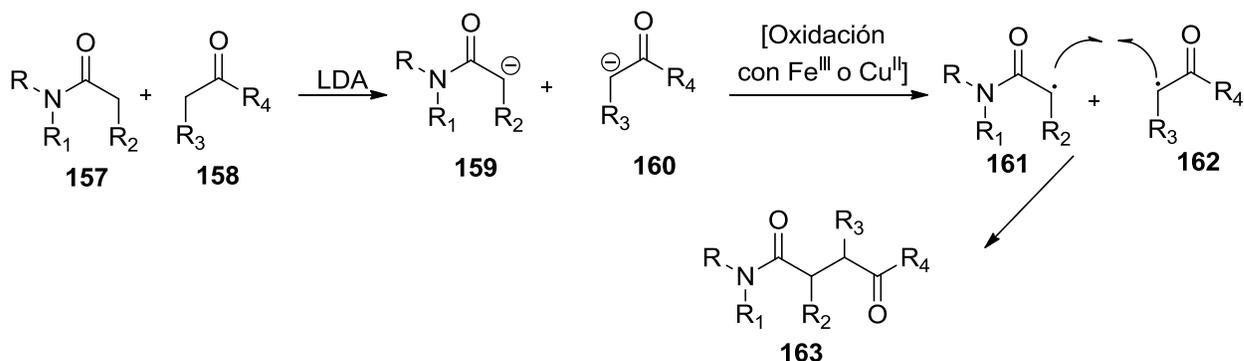


Esquema 47. Mecanismo para la formación de compuestos 1,4-dicarbónicos a partir de vinilsilanos.

⁸⁰ Inoue, A.; Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11109.

2.2.2.2 Heteroacoplamiento intermolecular oxidativo de enolatos

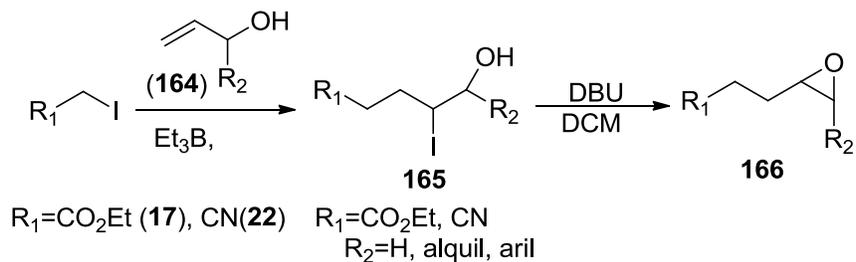
En el año 2006 Baran⁷⁶ reportó la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante la unión de 2 enolatos diferentes empleando la LDA como base. El primer paso consiste en formar los enolatos **159** y **160** mediante el tratamiento de **157** y **158** con LDA. Posteriormente, el medio oxidante permite llevar a cabo la formación de los radicales **161** y **162** los cuales se recombinan para formar el compuesto derivado de 1,4-dicarbonílico (Esquema 48).



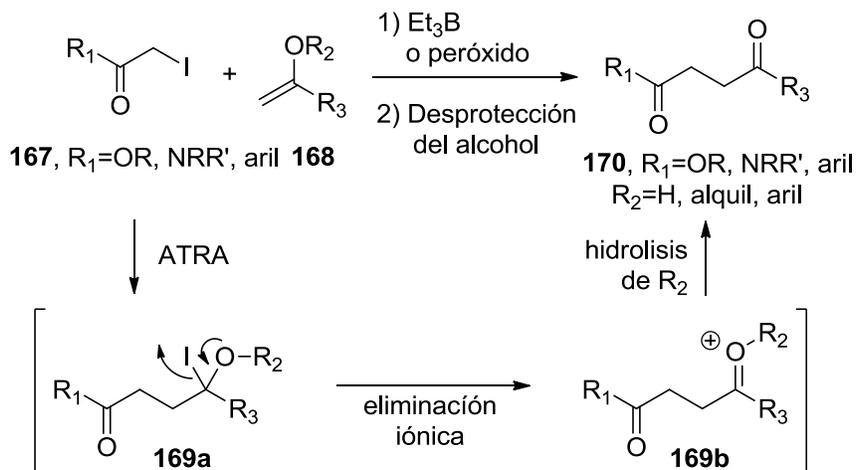
Esquema 48. Síntesis de compuestos dicarbonílicos mediante enolatos.

Como ya se ha mencionado en ejemplos anteriores, las reacciones ATRA acopladas a reacciones iónicas han resultado ser muy versátiles para llevar a cabo la formación de epóxidos, y en este proyecto se pretende emplear una secuencia similar para la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. En el Esquema 49 se muestra que cuando se emplea el alcohol alílico **164**, se obtiene inicialmente la yodohidrina vecinal **165**, que no es aislada, sino tratada con una base para conducir finalmente al epóxido **166**. Para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos, se planteó que si en lugar de un alcohol alílico se empleara un equivalente de un alcohol vinílico (**168**), el aducto de la reacción ATRA sería una halohidrina geminal (**169a**), la cual se espera que sea inestable y que promueva la eliminación del átomo de yodo, generando el grupo carbonilo del producto final (**170**).

a) Obtención de epóxidos



b) Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos



Esquema 49. Secuencia radicalaria-iónica.

En base a los argumentos antes mencionados, en esta parte del proyecto se describe el desarrollo de una secuencia radicalaria-iónica para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

OBJETIVOS

- ✚ Llevar a cabo la síntesis radicalaria de compuestos 1,4-dicarbonílicos.
- ✚ Explorar las limitantes de la secuencia radicalaria-iónica para la preparación de compuestos dicarbonílicos.
- ✚ Aplicación de la nueva secuencia radicalaria a la síntesis de octahidroindoles.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para llevar a cabo el propósito del proyecto el estudiante de licenciatura Victor A. Gracia-Medrano Bravo ensayó diferentes éteres y ésteres de enol como aceptores radicalarios, tales como: acetato de vinilo **171**, pivalato de vinilo **172** y viniloxitrimetilsilano **173**, los cuales pueden permitir llevar a cabo la reacción de transferencia de átomo (Figura 3).

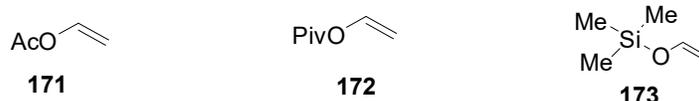


Figura 3. Aceptores radicalarios.

Como precursores radicalarios se emplearon los compuestos yodados **22** y **174-176**, los cuales fueron preparados de acuerdo a métodos reportados en la literatura⁸¹ o son comerciales (Figura 4).

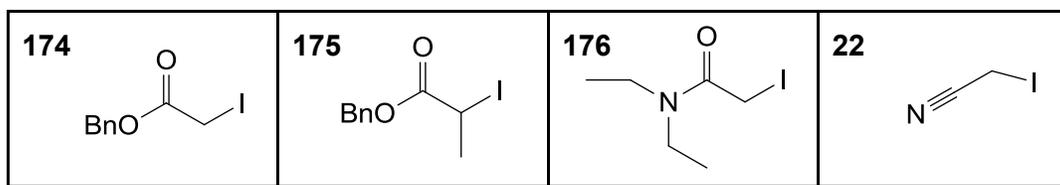


Figura 4. Precursores radicalarios.

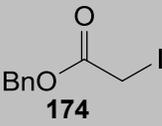
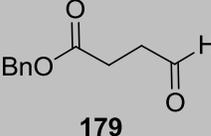
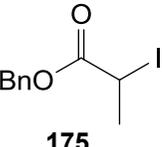
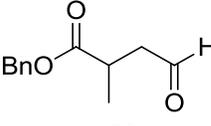
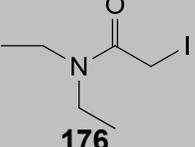
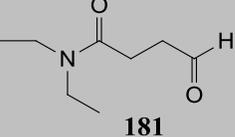
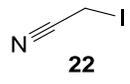
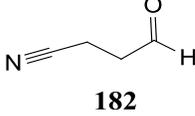
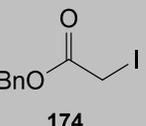
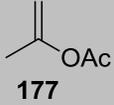
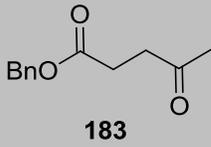
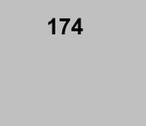
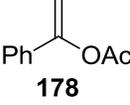
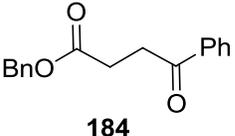
2.3 Optimización de las condiciones de la secuencia radicalaria-iónica empleando Et₃B como iniciador.

Una vez preparado los precursores radicalarios, Victor A. Gracia realizó pruebas los tres aceptores radicalarios mencionados: **174**, **175** y **176**. De estos tres aceptores, el acetato de vinilo fue el que rindió los mejores resultados en cuanto a rendimiento y costo del reactivo.

⁸¹ Makhynya, Y.; Hussain, Z.; Bauschlicher, T.; Schwinte, P.; Siebert, F.; Gärtne W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1287.

Con las condiciones de reacción encontradas, en la cual emplea Et₃B como iniciador, él preparó algunos compuestos 1,4-dicarbóilicos modelos (ver tabla 12).

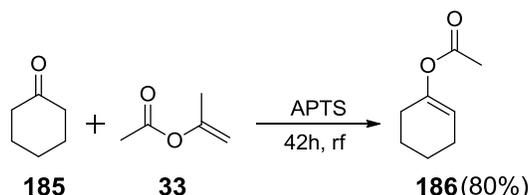
Tabla 12. Secuencia radicalaria-iónica.

Experimento	Sustrato	Olefina	Producto	Rendimiento (%)
1				85
2				60
3				55
4				70
5				70
6				60

A partir de los ejemplos hechos por Victor Gracia-Medrano Bravo se pasó a probar otros aceptores con el objetivo de estudiar los alcances que esta reacción puede tener y de esta manera preparar moléculas más complejas que posteriormente puedan ser empleadas como esqueleto base en la síntesis de productos naturales.

2.4 Optimización de las condiciones de la secuencia radicalaria-iónica empleando DLP como iniciador.

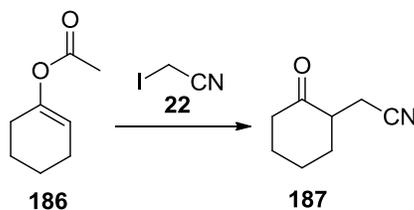
Con los ejemplos modelos realizados por el estudiante Victor A. Gracia, se decidió preparar el acetato de vinilo **186** a partir de la ciclohexanona **185** utilizando la metodología reportada por Eames *et al* (Esquema 50).⁸²



Esquema 50. Formación del enol acetilado.

Siguiendo las condiciones originales, se hizo reaccionar el acetato de vinilo **186** con el yodoacetronitrilo **22** utilizando el Et₃B como iniciador, obteniéndose el producto esperado (**187**) en 14% de rendimiento (Tabla 13, experimento 1). Como el rendimiento de la reacción fue muy pobre, se decidió experimentar con otro iniciador radicalario. De esta manera, cuando se empleó DLP como iniciador, el producto se obtuvo en 37% de rendimiento (experimento 2). Al observar un aumento del rendimiento, se decidió hacer otra variación a las condiciones de reacción, invirtiendo las proporciones de los sustratos (experimento 3) obteniéndose un 46% de rendimiento. Por último, en el experimento 4 se hizo otra modificación a las condiciones, aumentando la concentración del medio de reacción. En este último caso, el rendimiento aumentó hasta el 72%.

Tabla 13. Optimización de las condiciones de reacción para el aceptor **186**.



Experimento	Iniciador	Enol Adiciones de / total de eq.	Temperatura	Tiempo (h)	Disolvente Concentración	Rendimiento
1	Et ₃ B	2 / 1 nitrilo	25 °C	6	CH ₂ Cl ₂	14 %

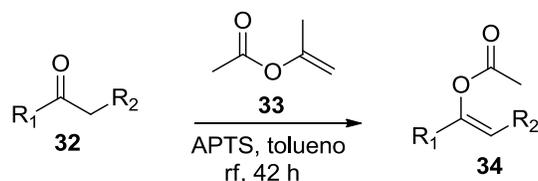
⁸² Coumbarides, G. S.; Eames, J.; Weerasooriya, N. J. *Labelled Cpd. Radiopharm*, **2001**, *44*, 871.

	0.3 / 0.9eq				0.1 M	
2	DLP	2 / 1	85 °C	8	1,2-DCE	37 %
	0.3 / 1.2eq				0.1 M	
3	DLP	1 / 2	85 °C	8	1,2-DCE	46 %
	0.3 / 1.2eq				0.1 M	
4	DLP	1 / 2	85 °C	8	1,2-DCE	72 %
	0.3 / 1.2eq				0.2 M	

2.4.1 Preparación de aceptores radicalarios

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se llevó a cabo la preparación de diversos aceptores con el propósito de ver los alcances y las limitantes del método propuesto. Los acetatos de vinilo fueron preparados utilizando los procedimientos reportados en la literatura (Tabla 14).⁸³

Tabla 14. Formación de acetatos de vinilo.



 186 (72%)	 178 (90%)	 188 (92%)	 189 (85%)	 190 (91%)
 191 (81%)	 192 (94%)	 193 (73%)	 194 (79%)	

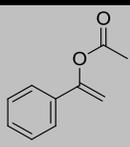
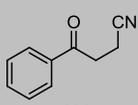
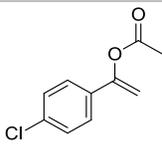
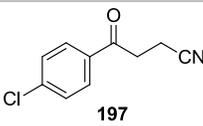
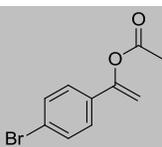
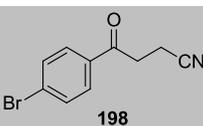
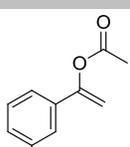
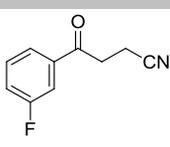
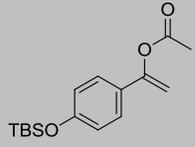
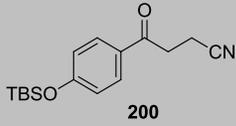
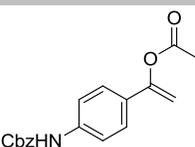
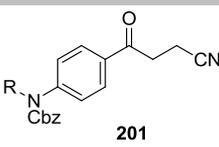
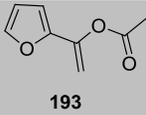
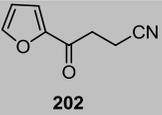
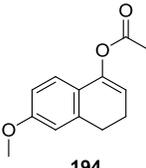
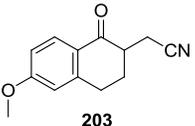
⁸³ (a) Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634. (b) Gisch, N.; Pertenbreiter, F.; Balzarini, J.; Maier, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8115. (c) Pertenbreiter, F.; Balzarini, J.; Maier, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8115. (d) Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347. (f) Panella, L.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 4177. (g) Núñez-Rico, J. L.; Etayo, P.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3025.

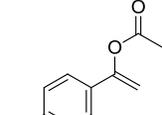
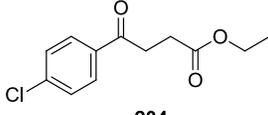
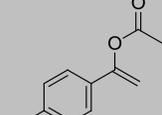
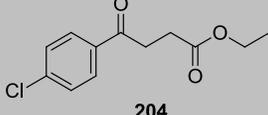
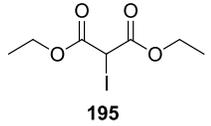
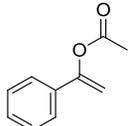
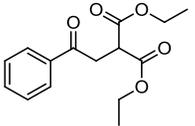
2.4.2 Secuencia radicalaria-iónica.

Una vez preparados los aceptores radicalarios, se llevaron a cabo las reacciones de transferencia de átomo. En la tabla 15 se muestran los compuestos 1,4-dicarbonílicos obtenidos. Los acetatos de vinilo **178**, **188-194**, los cuales son derivados de la acetofenona, rindieron buenos resultados como se muestra en los experimentos 1-6. Es importante mencionar que en los aceptores radicalarios **188** y **189** los cuales contenían cloro y bromo en el anillo aromático no afectaron el curso de la reacción, obteniéndose buenos rendimientos (experimentos 2 y 3). En el experimento 4 se utilizó un átomo de flúor como sustituyente en posición 3 del anillo aromático, que resultó ser compatible con las condiciones de reacción utilizadas en nuestra metodología. En los experimentos 5 y 6 se utilizaron grupos protectores que son sensibles a medios ácidos (TBDMS y Cbz), y afortunadamente no se vieron afectados por las condiciones de reacción empleadas en este método ya que son suaves y neutras, haciendo versátil al método desarrollado y permitiendo de esta manera ampliar aún más el alcance de esta reacción. Es importante mencionar que en el experimento 6 se obtuvo una mezcla de **201a** y **201b** como resultado de la pérdida del grupo *N*-acetato.

También se exploró otro sistema aromático, el derivado de la 2-furilmetil cetona **193** como aceptor radicalario, obteniéndose el derivado dicarbonílico **202** en un 51% rendimiento (experimento 7). Igualmente, se exploraron enoles de acetatos trisustituidos, como el enol de la 4-metoxi-1-tetralona (**194**, experimento 8), obteniéndose de igual forma el derivado dicarbonílico **203** en 59% de rendimiento. Con el objetivo de comprobar la naturaleza radicalaria de la secuencia, se hizo reaccionar el enol **194** y el yodoacetoneitrilo **22** en ausencia de iniciador radicalario (experimento 9). Bajo estas condiciones, sólo se recuperaron las materias primas después de 8 horas de reacción. Cuando se utilizó un yodoéster como precursor radicalario, también se obtuvo un buen resultado (experimento 10). Las reactividades del yodo y bromo también fueron comparadas. Al comparar el yodoacetato de etilo **17** con el bromoacetato de etilo **5** como precursores radicalarios, se pudo observar que con el bromoacetato **5** se obtuvo un 39% de rendimiento (experimento 11), mientras que cuando se utilizó el yodoacetato de etilo **17** se obtuvo un 62% de rendimiento (experimento 10), confirmando la conocida mayor reactividad del yodo con respecto al bromo. También se realizó la exploración de precursores radicalarios secundarios, utilizándose el yodomalonato de dietilo **195**, el cual resultó ser muy buen precursor radicalario, ya que el rendimiento de la reacción fue de 74% (experimento 12).

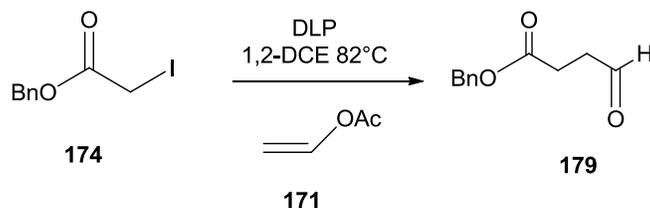
Tabla 15. Alcance y limitantes de la metodología.

Exp.	Precursor	Enol	Producto de adición	Rendimiento
1	 22	 178	 196	63%
2	 22	 188	 197	73%
3	 22	 189	 198	70%
4	 22	 190	 199	83%
5	 22	 191	 200	66%
6	 22	 192	 201	201a R = Ac, 58% 201b R = H, 32%
7	 22	 193	 202	51%
8	 22	 194	 203	59%

9*		194	No hubo reacción	
10				62%
11				39%
12				74%

*Esta reacción se llevó a cabo sin iniciador.

Una vez preparada una serie de compuestos derivados de 1,4-dicarbonílicos, se decidió probar si las nuevas condiciones desarrolladas para esta metodología podrían ser utilizadas con los sustratos que Victor Gracia-Medrano Bravo utilizó. Para ello se decidió probar el precursor yodoacetato de bencilo **174** y el acetato de vinilo **171**. Sin embargo, los rendimientos de reacción fueron menores al 5%, esto se debió posiblemente a la volatilidad del acetato de vinilo **171** ya que este tiene un punto de ebullición menor a 70°C y las condiciones que se requieren son de 82°C (Esquema 51).



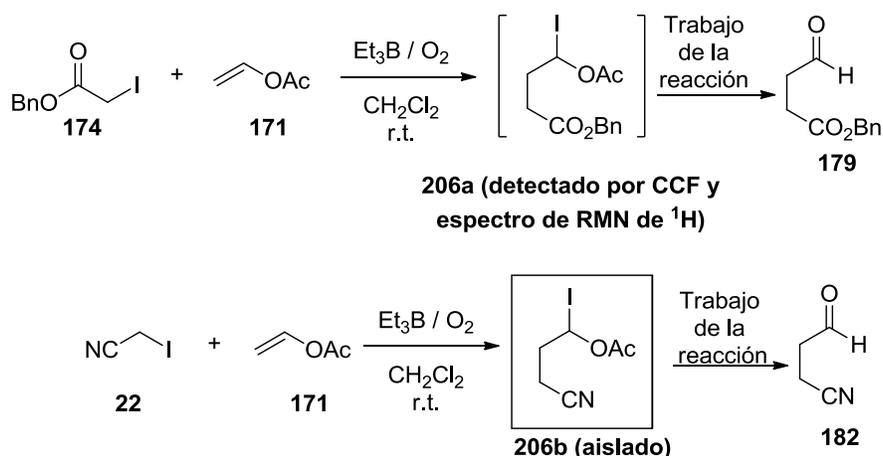
Esquema 51. Secuencia radicalaria-iónica para la formación de derivados de 1,4-dicarbonílicos.

Después de realizar este experimento y observar que los rendimientos fueron pobres, podemos concluir que las condiciones de Et₃B son mejores para enoles simples y volátiles, mientras que para enoles más complejos y no volátiles, es mejor usar el DLP a reflujo de 1,2-DCE.

Es importante recalcar que los ejemplos **198**, **199**, **201** y **204** (experimento 11) fueron preparados por el estudiante de doctorado Eduardo Peralta Hernández, ya que esta parte del proyecto se realizó en colaboración con otros estudiantes del grupo.

2.4.3 Posibles mecanismos para la secuencia radicalaria-iónica.

En cuanto al mecanismo de reacción, hay dos propuestas, debido a que cuando se utilizó como iniciador el Et₃B se observaron los productos de transferencia **206a** y **206b** mediante el seguimiento por cromatografía en capa fina (CCF) y por resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ¹H) del crudo de la reacción (Esquema 52). Sin embargo, después de llevar a cabo la purificación de los productos de transferencia, sólo se obtuvieron los compuestos dicarbonílicos **179** y **182**, sugiriendo que se lleva a cabo una reacción en cadena (con la correspondiente transferencia del átomo de yodo) y posteriormente, durante el tratamiento de la reacción o en la purificación con silica gel, los aductos **206a/b** son hidrolizados para dar lugar a los correspondientes derivados dicarbonílicos **179** y **182**.



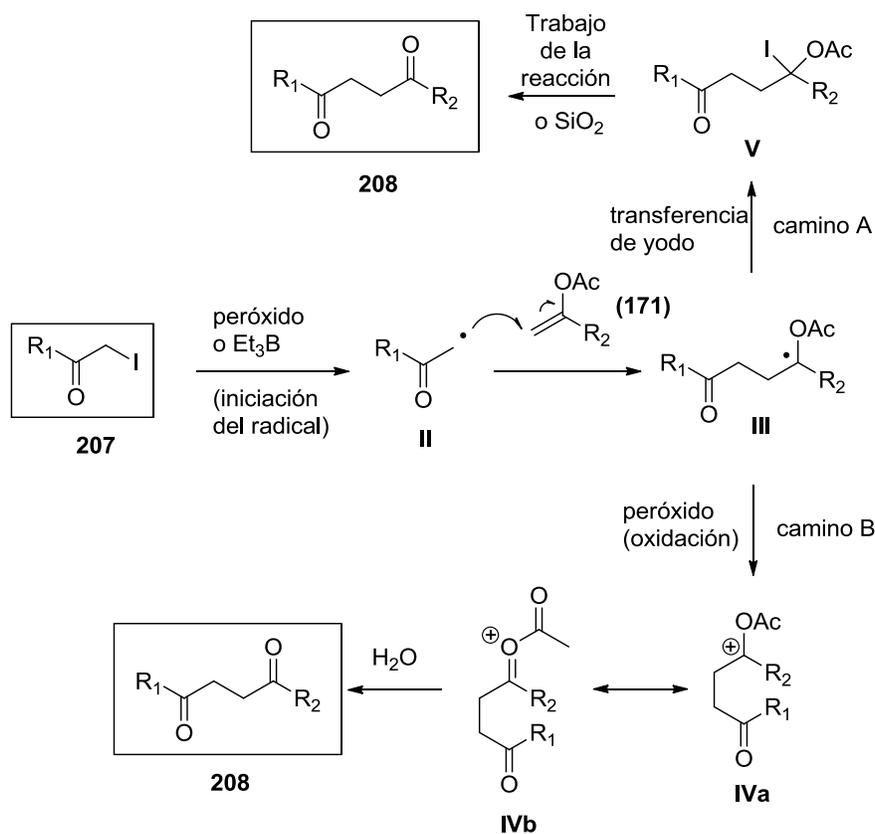
Esquema 52. Producto ATRA observado en la reacción con Et₃B a temperatura ambiente.

En contraste, cuando la reacción fue realizada a reflujo de 1,2-DCE (84 °C) y con DLP como iniciador, ninguno de los productos ATRA fueron observados por CCF ni por RMN de protón, sino directamente el correspondiente compuesto dicarbonílico (Esquema 53). Además, bajo estas condiciones fue necesario adicionar una mayor cantidad del iniciador radicalario para completar el consumo total de la materia prima (1.2 a 1.4 equivalentes de DLP en comparación con 0.9 equivalentes de Et₃B), lo cual concuerda para una reacción que no es en cadena.



Esquema 53. Obtención directa del compuesto dicarbonílico bajo las condiciones de DLP.

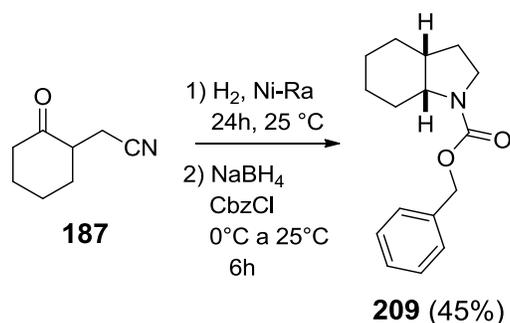
En base a lo antes mencionado, se propone que esta secuencia puede proceder a través de diferentes caminos dependiendo de las condiciones de reacción (Esquema 54). Con cualquiera de los 2 iniciadores, el radical **II** es formado y posteriormente se adiciona a la olefina (**171**), formando el radical estabilizado **III**. Bajo las condiciones no oxidantes (Et_3B), este radical puede experimentar una transferencia de átomo de yodo (ruta A), produciendo el aducto ATRA esperado **V**, que posee un grupo acetato que es fácilmente hidrolizado durante el tratamiento de la reacción o cuando se realiza la cromatografía en columna, produciendo finalmente el compuesto **208**. Por otra parte, cuando el peróxido está en el medio de reacción (DLP, ruta B) el radical **III** puede ser oxidado para formar el catión **IVa**, interrumpiendo el mecanismo en cadena de la reacción radicalaria. Los intermediarios **IVa** o **IVb** son finalmente hidrolizados en el medio de la reacción ofreciendo el compuesto **208**.



Esquema 54. Ruta reductiva A y oxidativa B para la formación de compuestos dicarbonílicos

2.5 Aplicación de la nueva secuencia radicalaria-iónica desarrollada para la preparación de octadihidroindoles.

Con el objeto de demostrar alguna de las aplicaciones sintéticas que se le puede dar a la metodología antes desarrollada, se hizo reaccionar el nitrilo **187** con H₂ en presencia de Ni-Raney, utilizando una modificación a las condiciones reductoras reportadas por Reissig *et al.*,⁸⁴ obteniéndose el octahidroindol **209** en un 45% de rendimiento después de la protección de la amina (Esquema 55). El octahidroindol obtenido presenta una estereoquímica relativa *cis* la cual fue corroborada mediante experimentos NOESY.



Esquema 55. Formación del octadihidroindol.

Es importante mencionar que el octahidroindol es la estructura base de muchos alcaloides tales como: kirkina,⁸⁵ α-lycorano,⁸⁶ fortucina,⁸⁷ siculinina,⁸⁸ aspidofermidina⁸⁹ o galantano (Esquema 56),⁹⁰ y por lo tanto esta metodología desarrollada puede ser empleada en la síntesis total de algún producto natural.

⁸⁴ Beemelmans, C.; Reissig, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8021.

⁸⁵ Wang, Y.; Luo, Y.; Zhang, H.; Xu P. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8211.

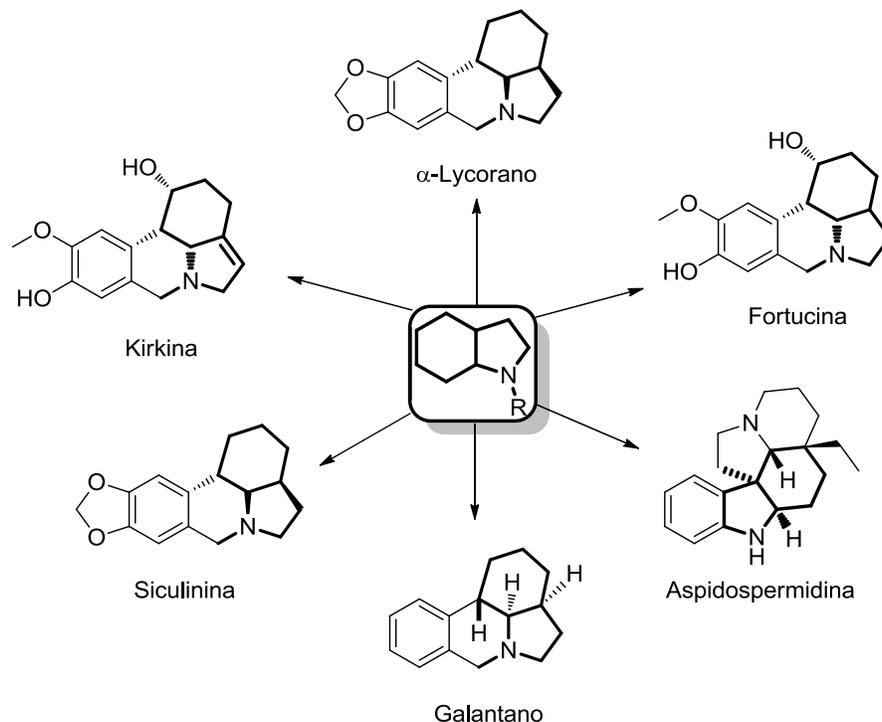
⁸⁶ Serry A. A.; Bialy, E. *Natural Product Research*, **2008**, *22*, 1176.

⁸⁷ Biechy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1436.

⁸⁸ Stephenson, G. R.; Palotai, I. M.; Thomas, S.; Tinkl M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1895.

⁸⁹ Callier-Dublanchet, A.; Cassayre, J.; Gagosz, F.; Quiclet-Sire, B.; Sharp, L. A.; Zard S. Z. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4803.

⁹⁰ Minter, D. E.; Winslow C. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1603.



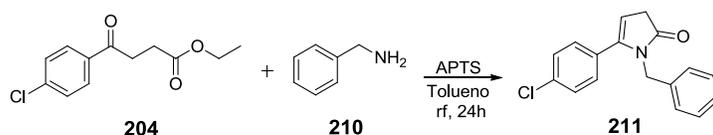
Esquema 56. Alcaloides que contienen el esqueleto del octahidroindol.

2.6 Conclusiones

- Se desarrolló una nueva secuencia radicalaria-iónica, la cual consistió en emplear la reacción de transferencia de átomo para preparar compuestos 1,4-dicarbonílicos, teniendo como gran ventaja que los compuestos dicarbonílicos sintetizados, se obtienen en un solo paso de reacción a partir de α -yodocarbonilos (**17** o **22**) y acetatos de enoles de fácil acceso, obteniendo compuestos tales como: cetoésteres, cetonitrilos y cetoaldehidos.
- Se prepararon 14 ejemplos de derivados de compuestos 1,4-dicarbonílicos.
- En todos los ejemplos sintetizados se obtuvieron buenos rendimientos.
- Se comprobó que el primer paso de la secuencia es radicalario y no iónico.
- Se mostró una de las aplicaciones que puede tener la metodología antes desarrollada, empleando el nitrilo **187** para obtener el octahidroindol **209**.

Perspectivas

Otra de las aplicaciones que tiene esta metodología es la preparación de derivados 5-aryl-2-oxopirroles. Este tipo de compuestos tiene una gran importancia debido a sus variadas actividades biológicas tales como: antiviral (influenza, citomegalovirus) o anticancerígena.⁹¹ Este compuesto podría ser preparado utilizando los sustratos **204** y **210**. Al emplear esta metodología se podría preparar una serie de análogos de **211** a los que se les podrían realizar pruebas de actividad biológica (Esquema 57).



Esquema 57. Síntesis de 5-aryl-2-oxopirrol.

⁹¹ Metten, B.; Kostermans, M.; Baelen, G. V.; Smet, M.; Dehaen, W. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6018.

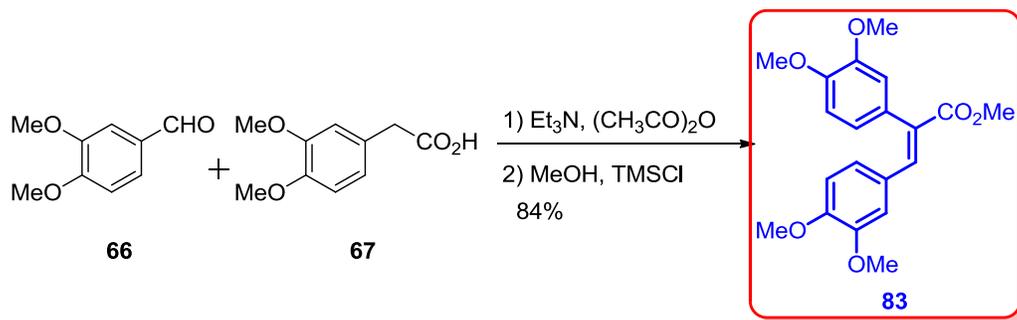
ABREVIATURAS

RTA	Reacciones de Transferencia de Átomo
AcOEt	Acetato de etilo
DCM	Diclorometano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
EtOH	Etanol
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
THF	Tetrahidrofurano
DLP	Peróxido de dilauroilo
Et ₃ B	Trietilborano
PCC	Clorocromato de piridinio
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
COSY	Correlación homonuclear ¹ H- ¹ H
CCF	Cromatografía en capa fina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
CH ₃ Cl-d ₆	Cloroformo deuterado
DEPT	Distorsión por aumento de polarización
EM (EI)	Espectrometría de masas (Impacto Electrónico)
EMAR	Espectrometría de masas de Alta Resolución
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
M ⁺	Ión molecular
MHz	Megahertz
δ	Desplazamiento químico
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 1.

2,3Bis (3,4-dimetoxifenil) acrilato de metilo (83)



Se siguió el procedimiento reportado por Cragg y colaboradores.^{92,93} En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 4 g (24 mmol) del veratraldehído **66**, 5 g (26,4 mmol) de ácido homoverátrico **67**, anhídrido acético (10 mL) y trietilamina (5 mL), la mezcla se calentó a 100 ° C durante 15 h. Posteriormente se dejó que llegara a temperatura ambiente y se agregó agua. La mezcla obtenida se vertió en una solución de carbonato de potasio acuoso (37 g en 200 mL), la cual fue calentada a reflujo hasta que casi todo el material se disolvió. La solución se enfrió y se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. El ácido libre que precipitó se recogió y se lavó con agua fría y se secó a vacío.

A un matraz de 500 mL que contenía 350 mL de metanol seco, se le añadieron 7.5 mL (60 mmol) de clorotrimetilsilano (TMSCl) y 7 g (20 mmol) del ácido carboxílico obtenido. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. La filtración y evaporación del disolvente al vacío proporcionó el éster **83**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 8:2 a 6:4)

Producto: Sólido ligeramente amarillento

Rendimiento: 84%.

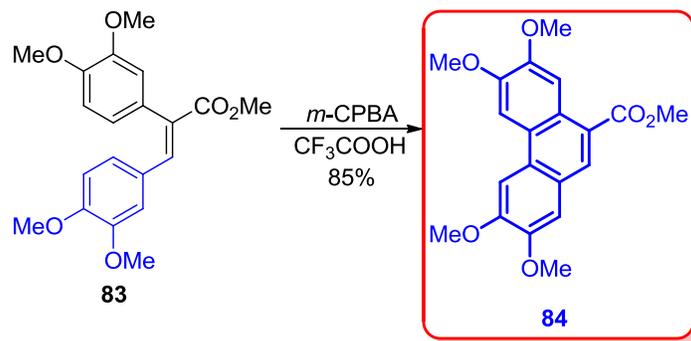
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.75 (s, 1H, =CH), 6.92 (d, 1H, CH arom. ³J = 8.3 Hz), 6.81 (dd, 2H, CH arom. ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz), 6.78 (d, 1H, arom. ⁴J = 1.8 Hz), 6.70 (d, 1H, CH arom. ³J = 8.3 Hz), 6.52 (d, 1H, CH arom. ⁴J = 1.8 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.7 (CO₂Me), 150.0 (C-OMe), 149.4 (C-OMe), 148.7 (C-OMe), 148.3 (C-OMe), 140.4 (CH=C), 129.7 (CH=C), 128.9 (Cq), 127.6 (Cq), 125.3 (CH, arom.), 122.3 (CH, arom.), 113.1 (CH, arom.), 112.6 (CH, arom.), 111.6 (CH, arom.), 110.6 (CH, arom.), 56.0 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 52.4 (COOCH₃).

⁹² Cragg, J. E.; Herbert, R. B.; Jackson, F. B.; Moody, C. J.; Nicolson, I. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477.

⁹³ Reimer, M.; Tobin, E.; Schaffner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 211.

2,3,6,7-tetrametoxifenantreno-9-carboxilato de metilo (84)



La reacción de acoplamiento oxidativo se llevó a cabo empleando la metodología reportada por Wang y colaboradores.⁹⁴ En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocó 1 g (2.7 mmol) de **83**, 20 mL de CF_3COOH y 0.93g (4.05 mmol) de *m*-CPBA. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el CF_3COOH fue evaporado a presión reducida, la reacción fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL) y la fase orgánica secada con Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida para su posterior purificación.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 7:3 a 1:1)

Producto: Sólido blanco

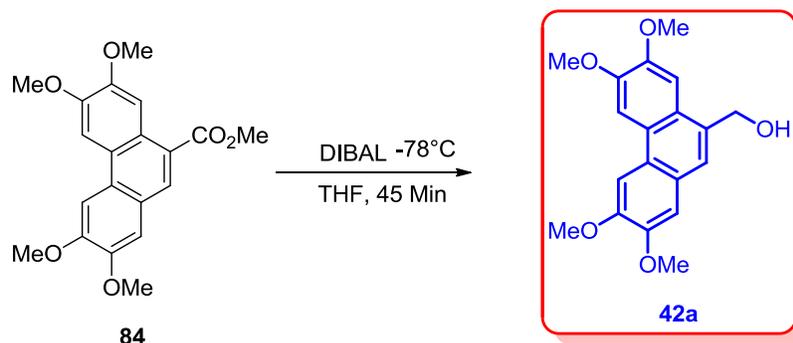
Rendimiento: 85%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.61 (s, 1H, CH arom.), 8.34 (s, 1H, CH arom.), 7.69 (s, 1H, CH arom.), 7.65 (s, 1H, CH arom.), 7.18 (s, 1H, CH arom.), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (s, 3H, COOCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 168.3 (COOCH_3), 151.2 (Cq), 149.3 (Cq), 149.0 (Cq), 130.4 (CH, arom.), 127.2 (Cq), 127.1 (Cq), 125.1 (Cq), 124.5 (Cq), 124.2 (Cq), 122.1 (Cq), 109.2 (CH, arom.), 106.8 (CH, arom.), 102.6 (CH, arom.), 102.4 (CH, arom.), 56.1 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 52.1 (COOCH_3).

⁹⁴ Wang, K.; Hu, Y.; Wu, M.; Li, Z.; Liu, Z.; Su, B.; Yu, A.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9135.

(2,3,6,7-tetrametoxifenantren-9-il)metanol (42a)



Esta reacción se llevó a cabo de acuerdo a las condiciones reportadas en la literatura.⁹⁵ A una solución de 8 mL hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 8 mmol) en 20 mL de THF anhidro, se le agregó una solución de 1 g (2.8 mmol) del éster **84** en 30 mL de THF anhidro a 0°C y se dejó que tomara la temperatura ambiente en agitación durante un lapso de 30 min. A la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente a presión reducida. A la fase acuosa se le agregó una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). El disolvente fue eliminado a presión reducida para su posterior purificación.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:1)

Producto: Sólido blanco. p.f. 182-184.

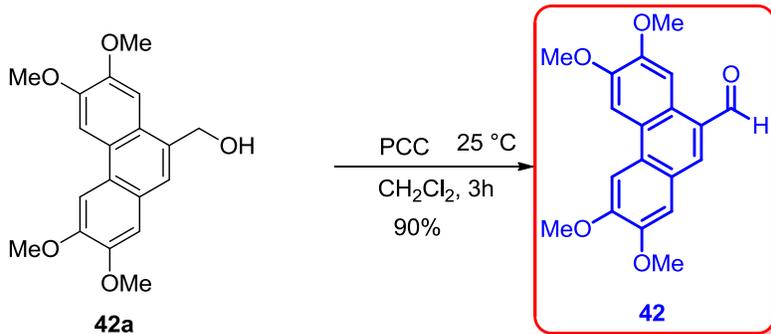
Rendimiento: 95%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.60 (s, 1H, CH arom.), 8.34 (s, 1H, CH arom.), 7.69 (s, 1H, CH arom.), 7.65 (s, 1H, CH arom.), 7.18 (s, 1H, CH arom.), 5.09 (s, 2H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, COOCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.⁹⁶

⁹⁵ Golebiowski, A.; Jacobsson,; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 3063.

⁹⁶ (a) Cragg, J. E.; Herbert, R. B.; Frederick, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477. (b) Wang, K.; Hu, Y.; Liu, Y.; Mi, N.; Fan, Z.; Liu, Y.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 12337.

2,3,6,7-tetrametoxifenantren-9-carbaldehído (42)



A una solución de 1 g (3 mmol) del alcohol **42a** en 50 mL de DCM, se le añadió 1.15 g (6 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) en una sola porción. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas y posteriormente el disolvente fue evaporado a presión reducida y el sólido fue purificado.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 6:4)

Producto: Sólido Amarillo. p.f 212-214.

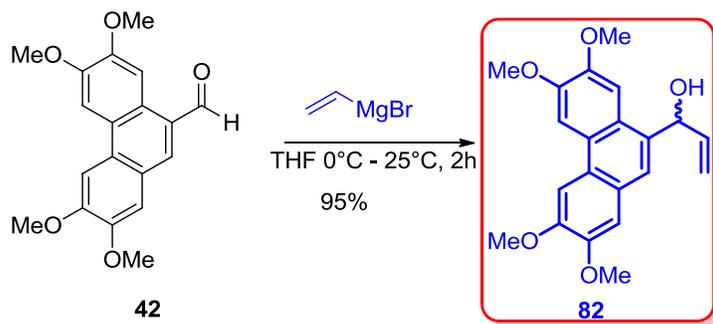
Rendimiento: 90%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.21 (s, 1H, CHO), 8.91 (s, 1H, CH arom.), 7.97 (s, 1H, CH arom.), 7.71 (s, 1H, CH arom.), 7.69 (s, 1H, CH arom.), 7.27 (s, 1H, CH arom.), 4.13 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.9 (CHO), 152.2 (Cq), 150.2 (Cq), 149.5 (Cq), 149.2 (Cq), 139.2 (CH, arom.), 128.1 (Cq), 128.0 (Cq), 125.1 (Cq), 124.7 (Cq), 123.1 (Cq), 109.4 (CH, arom.), 106.3 (CH, arom.), 102.7 (CH, arom.), 102.6 (CH, arom.), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.9 (OCH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.⁹⁷

⁹⁷ Yamashita, S.; Kuroko, N.; Senboku, H.; Tokuda, M.; Orito K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *8*, 1173.

1-(2,3,6,7-tetrametoxifenantren-9-il)-2-propen-1-ol (82).



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 1.5 mL (1.5 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) y se colocó en un baño de hielo. Posteriormente se agregó una solución de 350 mg (1 mmol) del aldehído **42** en 20 mL de THF anhidro, se quitó del baño de hielo y se agito vigorosamente por 2 horas. El exceso de bromuro de vinilmagnesio fue destruido mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio (20 mL). La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL) y secada Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 7:3).

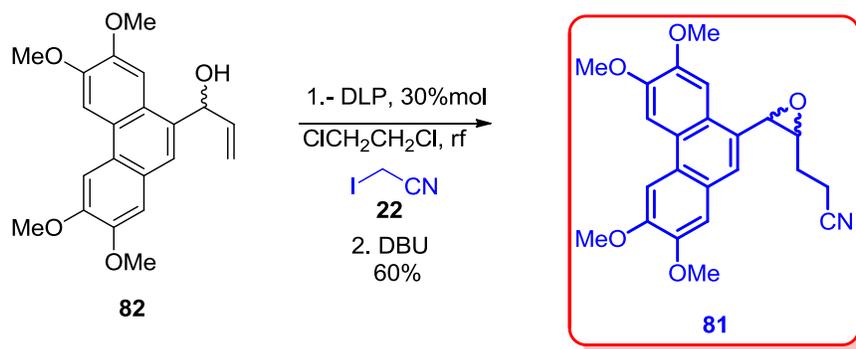
Producto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 85%.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.59 (s, 1H, CH arom.), 7.51 (s, 1H, CH arom.), 7.50 (s, 1H, CH arom.), 7.47 (s, 1H, CH arom.), 6.99 (s, 1H, CH arom.), 6.23 (ddd, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $^1J = 16.8, 10.2, 4.8$ Hz), 5.66 (d, 1H, CHOH , $^1J = 4.5$ Hz), 5.47 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $^1J = 17.1$ Hz), 5.29 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $^1J = 10.5$ Hz), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 2.78 (s, 1H, OH, intercambiable),

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 149.1 (Cq), 148.7 (Cq), 148.6 (Cq), 148.2 (Cq), 139.7 (CHCH₂), 133.7 (Cq), 125.8 (Cq), 125.1 (Cq), 124.3 (Cq), 124.1 (Cq), 122.7 (CH, arom.), 115.4 (CHCH₂), 108.4 (CH, arom.), 105.4 (CH, arom.), 103.1 (CH, arom.), 102.6 (CH, arom.), 73.2 (CHOH), 56.0 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 55.8 (2 x OCH_3).

3-(3-(2,3,6,7-tetrametoxifenatren-9-il)oxiran-2-il)propanonitrilo (81)



Una solución de alcohol alílico **82** (0.6 g, 1.69 mmol) y yodoacetoneitrilo **22** (0.38 g, 3.38 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.7 mL) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 15 min. Posteriormente, se añadieron 0.13 g (0.16 mmol) de peróxido de lauroilo (DLP) cada 1.5 h hasta la desaparición completa de la materia prima (monitoreada por CCF. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo fue directamente purificado por cromatografía en columna.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 6:4). Se obtuvo una mezcla inseparable de los 2 diastereoisómeros en una proporción de 7:3, siendo el principal diastereómero el *trans*.

Producto: Sólido amarillo, p.f.: 134-136 ° C.

Rendimiento: 60%.

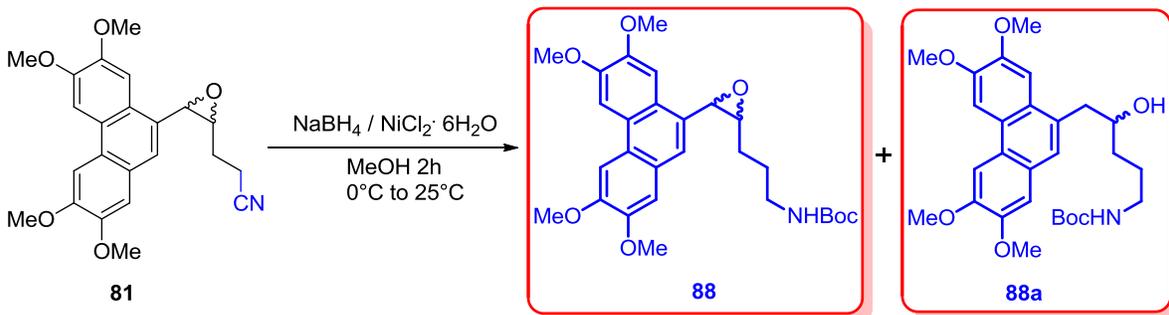
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.86 (s, 1H, CH arom.), 7.79 (s, 1H, CH arom.), 7.58 (s, 1H, CH arom.), 7.32 (s, 1H, CH arom.), 7.24 (s, 1H, CH arom.), 4.58 (d, 1H, CHOCH J = 3.3 Hz), 4.14 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 3.7 (m, 1H, CHOCH), 2.27 - 2.39 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.61 - 1.65 (m, 2H, CH₂CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 149.6 (Cq), 149.3 (Cq), 149.1 (Cq), 149.1 (Cq), 126.0 (Cq), 125.6 (Cq), 124.6 (Cq), 124.2 (Cq), 124.1 (Cq), 122.7 (CH arom.), 118.8 (CN), 108.5 (CH arom.), 103.6 (CH arom.), 103.3 (CH arom.), 102.8 (CH arom.), 56.6 (CHOCH), 56.9 (CHOCH), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 23.7 (CH₂), 14.4 (CH₂).

EM (IE) m/z (%) = 394 (M + H⁺, 33), 393 (M⁺, 93), 311 (100), 304 (78), 219 (31), 149 (24).

EMAR (FAB+) calculada para C₂₃H₂₃O₅N₁ (M + H⁺) 393.1576, encontrada 393.1569.

(4-hidroxi-5-(2,3,6,7-tetrametilfenantren-9-il)pentil)carbamato de *tert*-butilo (88a)



En esta reacción se hizo una ligera modificación del método Caddick.⁹⁸ A una solución de **81** (0.4 g, 1 mmol) en metanol anhidro (15 ml) a 0°C , se añadió $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.048 g, 0.2 mmol) y Boc_2O (0.44 g, 2.0 mmol). Posteriormente, se añadió el NaBH_4 (3 adiciones, 0,075 g, 2 mmol) cada 30 minutos. Una vez que se completó la tercera adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción (después de 48 horas), se añadió etilendiamina (0,122 g, 2,0 mmol). La mezcla se agitó por 30 min más y el disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, la reacción se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 30 mL) y diclorometano. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , y el disolvente se eliminó a presión reducida.

(3-(3-(2,3,6,7-tetrametoxifenantren-9-il)oxiran-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (88).

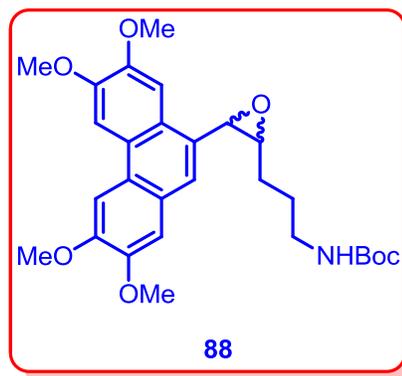
Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 7:3).

Producto: Sólido amarillo claro, p.f. = 68-70.

Rendimiento: 0-39%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.82 (s, 1H, CH arom.), 7.75 (s, 1H, CH arom.), 7.55 (s, 1H, CH arom.), 7.30 (s, 1H, CH arom.), 7.21 (s, 1H, CH arom.), 4.46 (d, 1H, CHOCH , $J = 6$ Hz), 4.39 (bs, 1H, intercambiable), 4.13 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (ddd, 1H, CHOCH , $J = 10.2, 5.4, 5.4$ Hz), 2.99 (ddd, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ $J = 13.8, 7.2, 7.2$ Hz), 1.27-1.65 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.34 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 155.8 (COOC), 149.4 (Cq), 149.2 (Cq), 149.0 (Cq), 148.9 (Cq), 127.0 (Cq), 125.8 (Cq), 124.6 (Cq), 124.4 (Cq), 124.0 (Cq),



⁹⁸ Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417.

122.7 (CH arom.), 108.6 (CH arom.), 103.7 (CH arom.), 103.5 (CH arom.), 102.9 (CH arom.), 59.0 (CHOC), 56.6 (CHOC), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 40.1 (CH₂), 28.3 ((CH₃)₃C), 27.0 (CH₂), 24.6 (CH₂).

EM (IE) m/z (%) = 498 (M + H⁺, 10), 497 (M⁺, 27), 327 (25), 310 (40), 311 (100), 70 (15).

EMAR (FAB+) calculado para C₂₈H₃₅O₇N₁ (M + H⁺) 497.2414, encontrado: 497.2408.

(4-hidroxi-5-(2,3,6,7-tetrametoxifenantren-9-il)pentil)carbamato de *tert*-butilo (**88a**).

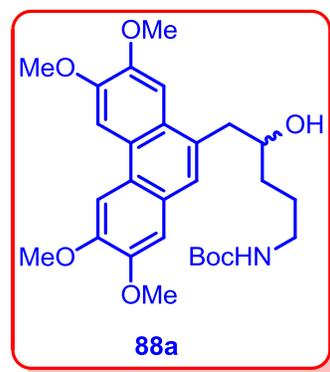
Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:1).

Producto: Sólido amarillo claro, p.f. = 110-112.

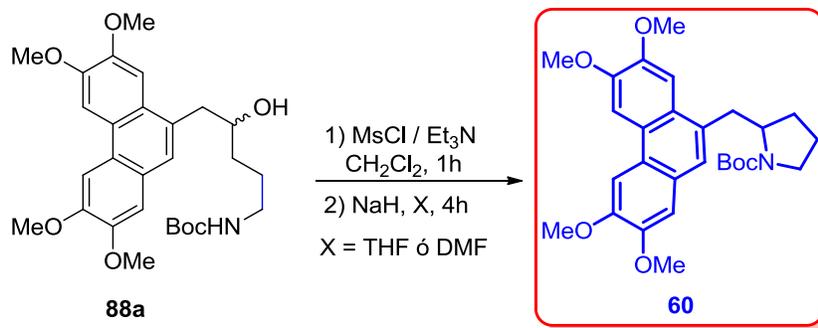
Rendimiento: 26-58%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.81 (s, 1H, CH arom.), 7.74 (s, 1H, CH arom.), 7.44 (s, 1H, CH arom.), 7.37 (s, 1H, CH arom.), 7.17 (s, 1H, CH arom.), 4.67 (s, 1H, intercambiable), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (dd, 1H, CH₂CH, J = 14.1, 8.7 Hz), 3.18 (bs, 1H, OH intercambiable), 3.03 (dd, 1H, CH₂CH, J = 14.1, 3.9 Hz), 1.80 -2.40 (m, 2H), 1.69 – 1.74 (m, 4H), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C),

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.2 (COOC), 149.2 (Cq), 149.1 (Cq), 149.0 (Cq), 148.7 (Cq), 130.1 (Cq), 126.2 (Cq), 125.7 (CH arom.), 125.5 (Cq), 125.2 (Cq), 123.9 (Cq), 108.0 (CH arom.), 105.0 (CH arom.), 103.5 (CH arom.), 102.9 (CH arom.), 79.2 (C(CH₃)₃), 71.0 (CHOHC), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 42.1 (CH₂), 40.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 28.5 ((CH₃)₃C), 26.7 (CH₂). **EM (IE)** m/z (%) = 500 (M + H⁺, 5), 499 (M⁺, 1 2), 312 (100), 311 (80), 297 (15), 281 (14) 132 (20). **EMAR (FAB+)** calculado para C₂₈H₃₇O₇N₁ (M + H⁺) 499.2570, encontrado 499.2565.



N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-[(2,3,6,7-tetrametoxi-fenantren-10-il)metil]-pirrolidina (**60**)



A una solución de **88a** (0.1 g, 0.2 mmol) y trietilamina (0.04 ml, 0.4 mmol) en DCM (5 mL) se añadió gota a gota MsCl (0.03 ml, 0.4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y luego se le añadió agua. La reacción se extrajo con

DCM (3 x 20 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en DMF (1 mL) y se transfirió mediante una cánula a una suspensión de NaH (0.008 g, 0.34 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en 3 mL DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, se añadió agua, y la reacción se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los datos espectroscópicos del producto coincidieron plenamente con los reportados por Fürstner.⁹⁹

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: Líquido incoloro.

Rendimiento: 75%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.31 (brs, 1H, CH arom.), 7.82 (brs, 1H, CH arom.), 7.79 (s, 1H, CH arom.), 7.37 (s, 1H, CH arom.), 7.17 (s, 1H, CH arom.), 4.23-4.32 (m, 1H, CHN), 4.21 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.27-3.37 (m, 1H), 2.55-2.65 (m 1H), 1.92-2.10 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.26 (s, 9H, ((CH₃)₃C),

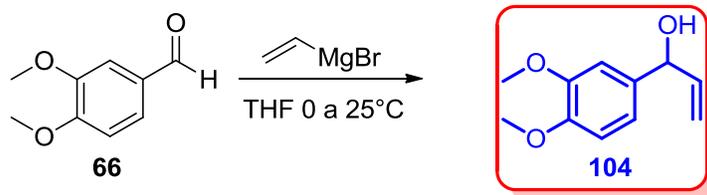
¹³C-RMN(100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.7(COOC), 149.1 (Cq), 149.0 (Cq), 148.9 (Cq), 148.7 (Cq), 131.8 (Cq), 126.3 (CH arom.), 126.2 (CH arom.), 125.2 (CH arom.), 124.7 (CH arom.), 123.9 (CH arom.), 107.9, 106.8, 102.9, 79.0 (C(CH₃)₃), 57.4 (CHNH), 56.7 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 46.8 (CH₂), 37.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.6, 22.7 (CH₂).

EM (IE) m/z (%) = 481 (M⁺, 45), 311 (78), 170 (20), 114 (100), 70 (58), 57 (40).

EMAR (FAB⁺) calculado para C₂₈H₃₅NO₆ (M + H⁺) 481.2464, encontrado 481.2459.

2. Reacciones promovidas por Cu.

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ol (104)



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 7.2 mL (7.2 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) y se colocó en un baño de hielo. Posteriormente se agregó una solución de 1g (6 mmol) del aldehído **66** en (40 mL) THF anhidro, se quitó del baño de hielo y se agito vigorosamente por 2 horas. El exceso de bromuro de vinilmagnesio fue destruido mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio (20 mL). La mezcla de reacción fue extraída con acetato

⁹⁹ Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398.

de etilo (3 x 50 mL) y secada Na_2SO_4 anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

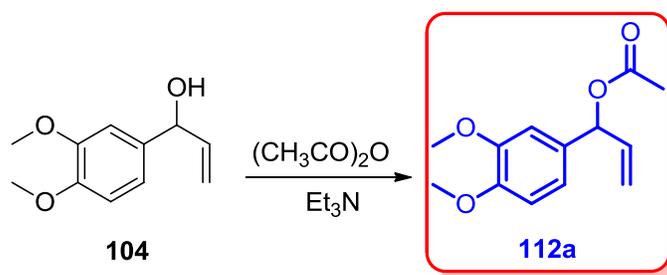
Producto: Líquido incoloro.

Rendimiento: 80%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91 – 6.81 (m, 3H, CH arom.), 6.02 (ddd, CHOH, $J = 17.1$, 10.3, 5.9 Hz, 1H), 5.33 (dt, 1H, CHCH, $J = 17.1$, 1.4 Hz), 5.17 (dt, 1H, CHCH₂, $J = 10.3$, 1.4 Hz, 1H), 5.16 (d, 1H, CHCH₂ $J = 5.6$ Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.94 (s, 1H, intercambiable).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 149.2 (Cq, arom.), 148.7 (Cq, arom.), 140.4 (CH arom.), 135.5 (Cq, arom.), 118.7 (CH arom.), 114.9 (CHCH₂), 111.1 (CH arom.), 109.6 (CHCH₂), 75.1 (CHOH), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹⁰⁰

Acetato 1-(3,4-dimetoxifenil)alilo (112a)



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocó el alcohol **104** (1g, 5 mmol), posteriormente se agregó una solución de anhídrido acético (1.94 mL, 20 mmol) y trietilamina (2.7 mL, 20mmol) en 40 mL de DCM y se agitó vigorosamente por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL) y secada sobre Na_2SO_4 anhidro.¹⁰¹ El disolvente se eliminó a presión reducida.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: Líquido incoloro.

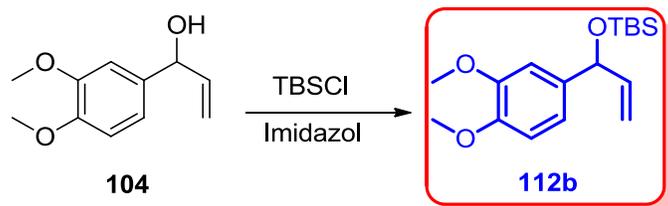
Rendimiento: 80%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86 - 6.82$ (m, 2H, CH arom.), 6.73 (d, 1H, CH arom. $J = 17.4$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 17.7$), 6.05 (dt, 1H, CHCH, $J = 17.1$, 1.4 Hz), 4.61 (dd, 2H, CHCH₂, $J = 6.6$, 1.2 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.99 (s, 3H, COCH₃)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (OCO), 149.3 (Cq arom.), 149.1 (Cq arom.), 134.2 (CH arom.), 129.3 (Cq arom.), 121.2 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 111.1 (CHCH₂), 108.9 (CHCH₂), 65.2 (CHOH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 20.9 (COCH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹⁰¹

¹⁰⁰ Wang, P.-S.; Zhou, X.-L.; Gong L.-Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 976.

¹⁰¹ Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7892.

tert-butil-((1-(3,4-dimetoxifenil)alil)oxi)dimetilsilano (112b)

A una solución del alcohol **104** 1g (5 mmol) en DCM anhidro (25 mL) t.a. bajo atmósfera de argón, se adicionó 2.8g (40 mmol) de imidazol seguido de 0,92g (6 mmol) de TBSCl. La mezcla de reacción se dejó agitando por 36 horas y posteriormente se diluyó con H₂O. Se realizaron extracciones con AcOEt (20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

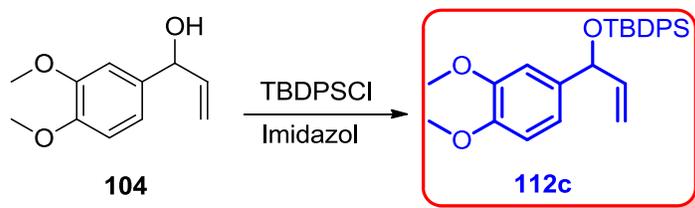
Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 8:2).

Producto: Líquido ligeramente amarillo.

Rendimiento: 70%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.91(d, 1H, CH arom. J = 1.6 Hz), 6.86-6.78 (m, 2H, CH arom.), 5.91 (ddd, CHCH₂, J = 17.0, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 5.16 (ddt, 1H, CHCH₂ J = 57.9, 10.2, 1.6 Hz), 5.11 (dd, 1H, CHOSi, J = 5.7, 0.5 Hz), 5.06 (dt, 1H, CHCH₂, J = 10.2, 1.5 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.9 (C_q arom.), 148.1 (C_q arom.), 141.8 (CHCH₂), 136.6 (C_q arom.), 118.1 (CH arom.), 113.3 (CHCH₂), 110.8 (CH arom.), 109.3 (CH arom.), 75.6 (CHOH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), -4.6 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃).

t-butil((1-(3,4-dimetoxifenil)alil)oxi)difenilsilano (112c)

A una solución del alcohol **104** 1g (5 mmol) en DCM anhidro (25 mL) a t.a. y bajo atmósfera de argón, se adicionaron 2.8 g (40 mmol) de imidazol seguidos de 1.69 g (6 mmol) de TBDPSCI. La mezcla de reacción se dejó agitando por 36 horas y posteriormente se diluyó con H₂O. Se realizaron extracciones con AcOEt (20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 8:2).

Producto: Aceite amarillo.

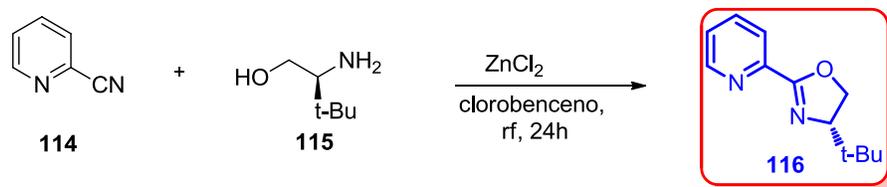
Rendimiento: 60%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 – 7.68 (m, 3H, CH arom.), 7.51-7.49 (m, 1H, CH arom.), 7.38 – 7.32 (m, 6H, CH arom.), 7.28- 7.20 (m, 1H, CH arom.) 6.78 – 6.70 (m, 2H, CH arom.) 5.93 (ddd, 1H, CHCH₂, J = 17.1, 10.2, 5.7 Hz), 5.16 (dt, 1H, CHCH₂, J = 17.1, 1.8 Hz), 5.09 (d, 1H, CHOH J = 5.7 Hz), 4.99 (dt, 1H, CHCH₂ J = 10.2, 1.2 Hz) 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 148.8 (Cq arom.), 148.1 (Cq arom.), 141.4 (CH arom.), 136.1, 136.1 (CH arom.), 135.4 (Cq arom.), 134.9 (CH arom.), 132.2 (Cq arom.), 132.1 (Cq arom.), 129.8 (CH arom.), 129.8 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 118.7 (CH arom.), 113.6 (CHCH₂), 110.9 (CHCH₂), 109.8 (CH arom.), 76.7 (CHOH), 56.0 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 19.6 (C(CH₃)₃).

(S)-4-(*t*-butil)-2-(piridin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (116)

Para la preparación de este compuesto se siguió la metodología Bolm y colaboradores.¹⁰² En un matraz de 100mL provisto de un agitador magnético se colocó 1g (9.6 mmol) de **114**, 1.35 g (11.5 mmol) de **115** y 0.12 g (10% mol) del ZnCl₂, la mezcla se disolvió en clorobenceno y se calentó a reflujo por 24 horas. Finalmente, el disolvente se eliminó a presión reducida y se extrajo con AcOEt (20mL).



Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 7:3 a 1:1).

Producto: Sólido blanco. p.f. 70 – 72°C

Rendimiento: 79%.

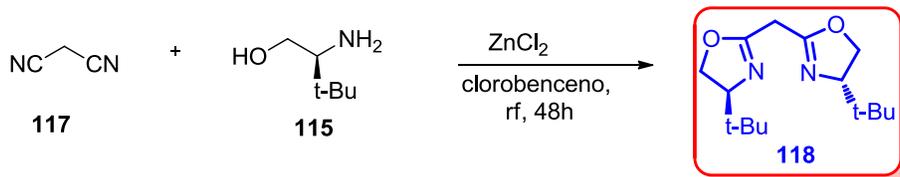
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.71 (ddd, 1H CH arom. J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz), 8.09 (dt, 1H, CH arom. J = 7.9, 1.1 Hz), 7.77 (td, 1H, CH arom. J = 7.8, 1.8 Hz), 7.38 (ddd, 1H, CH arom. J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz), 4.45 (dd, 1H, CHCH₂, J = 10.3, 8.7 Hz), 4.32 (t, 1H, CHCH₂, J = 8.5 Hz), 4.13 (dd, 1H, CHCH₂, J = 10.3, 8.3 Hz), 0.98 (s, 9H C(CH₃)₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹⁰³

¹⁰² a) Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173. b) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakanmura, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8489.

¹⁰³ Kikushima, K.; Holder, J. C.; Gatti, M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* 6902.

bis((S)-4-(t-butil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)metano (118)

Para la preparación de este compuesto se siguió la metodología Bolm y colaboradores.¹⁰⁴ En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocó 1g (15 mmol) de **111**, 1.35 g (18 mmol) de **109** y 0.20 g (10% mol) del ZnCl₂, la mezcla se disolvió en clorobenceno y se calentó a reflujo por 24 horas. Finalmente se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo con AcOEt (20mL).



Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 7:3 a 1:1).

Producto: Sólido blanco. p.f. 50 -52.

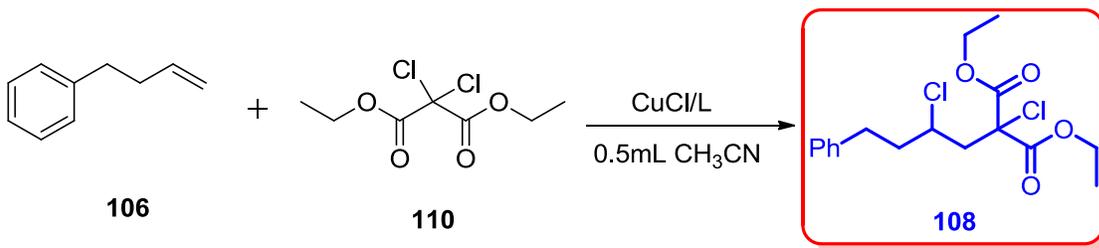
Rendimiento: 8%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.20 (dd, 2H, J = 10.2, 8.7 Hz), 4.09 (dd, 2H, J = 8.7, 7.8 Hz), 3.88 (ddt, 2H, J = 10.1, 7.7, 1.1 Hz), 3.35 (s, 2H, CH₂), 0.89 (s, 18H, ((C(CH₃)₃))

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.6 (OC=N), 75.8 (CHN), 69.2 (CHCH₂O), 33.7 (C(CH₃)₃), 28.3 (N=CCH₂), 25.8 (C(CH₃)₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹⁰⁵

2-cloro-2-(2-cloro-4-fenilbutil)malonato de dietilo (108)

En un tubo sellado de alta presión se colocaron 0.2 g (1.5 mmol) de **106**, 0.64 g (3 mmol) de **110**, 0.5 mL de acetonitrilo, 0.14 g (10% mol) del CuCl y 0.03g (10% mol) del ligante a emplear. La mezcla se calentó a 120°C por 24 horas y posteriormente se lavó con agua y se extrajo con AcOEt (20 mL), finalmente el disolvente fue eliminado a presión reducida.



Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 7:3).

Producto: Líquido incoloro.

Rendimiento: 20 a 26%.

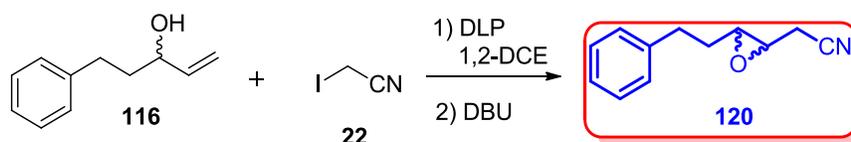
¹⁰⁴ a) Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173. b) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakanmura, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8489.

¹⁰⁵ Raimondo Maggi, R.; Lanari, D.; Oro, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *28*, 5551.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = = 7.31 – 7.25 (m, 2H, CH arom.), 7.22 – 7.18 (m, 3H, CH arom.) 4.31 – 4.20 (m, 5H, CH-Cl y OCH₂), 2.94 – 2.69 (m, 4H, CH₂), 2.08 (dt, 2H, CH₂ J = 8.2, 6.7 Hz), 1.29 (dt, 6H CH₂CH₃ J = 8.6, 7.1 Hz).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 166.6 (COO), 166.1 (COO), 140.6 (Cq arom.), 128.6 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 126.3 (CH arom.), 68.9 (Cq), 63.4 (CH₂OCO), 63.3 (CH₂OCO), 57.1 (CHCl), 45.6 (CH₂), 40.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 13.9 (CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₃).

2-(3-fenetiloxiran-2-il)acetonitrilo (**120**)



Una solución de alcohol alílico **116** (0.6 g, 1.69 mmol) y yodoacetonitrilo **22** (0.38 g, 3.38 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.7 mL) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 15 min. Posteriormente, se añadieron 0.13 g (0.16 mmol) de peróxido de lauroilo (DLP) cada 1.5 h hasta la desaparición completa de la materia prima (monitoreada por CCF). El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo fue directamente purificado por cromatografía en columna.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2). Se obtuvo una mezcla inseparable de los 2 diastereoisómeros en una proporción de 1:1.

Producto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 5 a 68%.

Diastereoisómero 1

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = = 7.25 – 7.19 (m, 2H, CH arom.), 7.16 – 7.10 (m, 3H, CH arom.) 3.00 – 2.88 (m, 1H, CHCH₂), 2.85 – 2.60 (m, 3H, CHCH₂), 2.33 – 2.27 (m, 2H, CH₂), 1.89 – 1.73 (m, 2H, CH₂), 1.70 1.53 (m, 2H, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 141.0 (Cq arom.), 128.7 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 126.4 (CH arom.), 58.3 (CHCH), 56.7 (CHCH), 32.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 24.3 (CH₂), 14.5 (CH₂).

PARTE EXPERIMENTAL

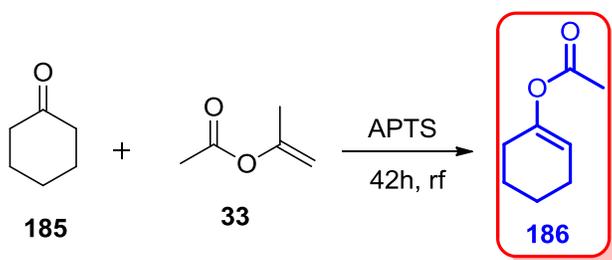
CAPITULO 2.

I. Síntesis de acetatos de enol¹⁰⁶

Procedimiento general para la preparación de acetatos de enol.

Los acetatos de enol se prepararon de acuerdo al procedimiento reportado en la literatura.¹⁰⁶ A una mezcla de la cetona correspondiente (1 mmol) y acetato de 2-propenilo (5 mol) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0.07 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Posteriormente se añadió éter dietílico, la fase orgánica se lavó con H₂O (3 veces), se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (50% CH₂Cl₂ en hexano) o por destilación en el Kugelrohr.

1-Acetoxiciclohexeno (186)



Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se preparó a partir de la ciclohexanona **185**.

Purificación: Destilación por Kugelrohr .

Producto: Aceite amarillo

Rendimiento: 72%.

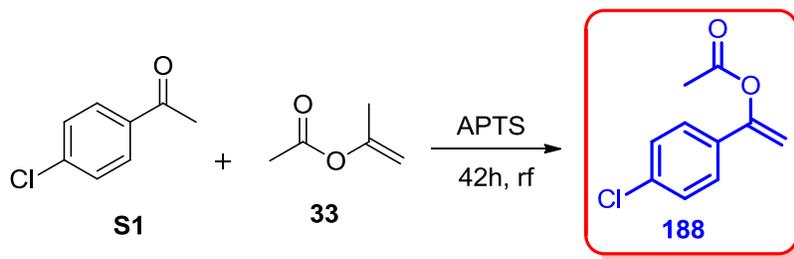
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.36 (m, 1H, CHCH₂), 2.10 – 2.15 (m, 4H, CH₂COCHCH₂), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 1.68 - 1.77 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.54 - 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.4 (OCOCH₃), 148.4 (C_q), 114.0 (CH), 26.8 (CH₂), 23.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.1 (CH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹⁰⁷

¹⁰⁶ a) Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634.

¹⁰⁷ Onishi, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba A. *Organic Letters* **2011**, 13, 2762.

Acetato de 1-(4-Clorofenil)vinilo (188).



Fue preparado siguiendo el método empleado para la preparación de acetatos de enol a partir de la *p*-cloroacetofenona **S1**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% Hex-CH₂Cl₂).

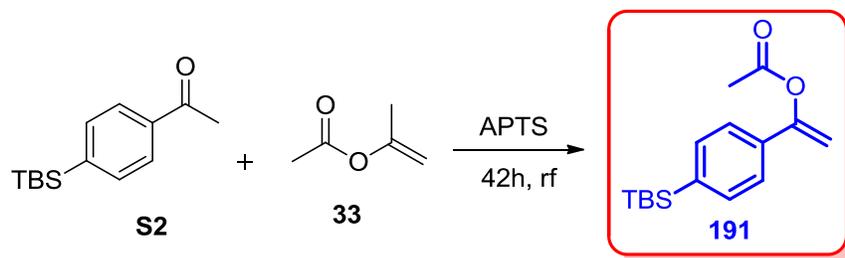
Producto: Aceite naranja.

Rendimiento: 92%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH arom.), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH arom.), 5.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, COCH₂), 5.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, COCH₂), 2.25 (s, 3H, COCH₃),

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (COO), 152.0 (COCH₂), 134.9 (C_q), 132.9 (C_q), 128.8 (CH arom.), 126.3 (CH arom.), 102.7 (CH₂), 21.0 (CH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹⁰⁸

Acetato de 1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)vinilo (191).



Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se preparó a partir del compuesto 1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)etanona **S2**.¹⁰⁹

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% Hex-CH₂Cl₂).

Producto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 81%.

¹⁰⁸ Panella, L.; Feringa B. L.; Vries, J. G.; Minnaard A. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4177.

¹⁰⁹ D'Sa, B. A.; McLeod, D.; Verkade J. G. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5057.

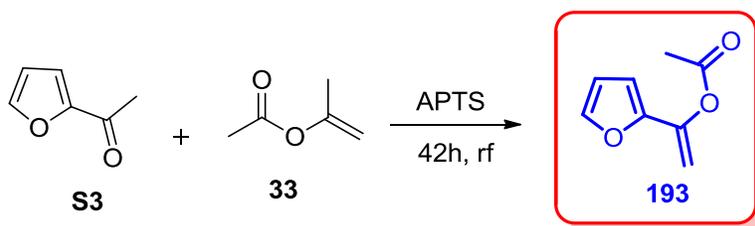
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 – 7.38 (m, 2H, CH arom.), 6.75 – 6.86 (m, 2H, CH arom.), 5.35(d, *J* = 2.2 Hz, 1H, OCCH₂), 4.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, OCCH₂), 2.26 (s, 3H, OCOCH₃), 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.19 (s, 6H, (CH₃)₂Si),

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.2 (COO), 156.6 (C_q), 152.8 (C_q), 127.4 (C_q), 126.3 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 100.4 (CH₂), 25.7 (3CH₃), 21.1 (CH₃), 18.3 (C_q), 4.3 (2CH₃),

EM (IE, 70 eV) *m/z* 294.13 (M⁺ 2, 10), 293.12 (M⁺ 1, 65), 251.12 (100).

EMAR (DART) calculada para C₁₆H₂₅¹⁶O₃²⁸Si₁ (M + H⁺) 293.15730, encontrada 293.15768.

Acetato de 1-(Furan-2-il)vinilo (193).



Seguendo el procedimiento general, este compuesto se preparó a partir de la 1-(furan-2-il)etanona **S3**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% Hex-CH₂Cl₂).

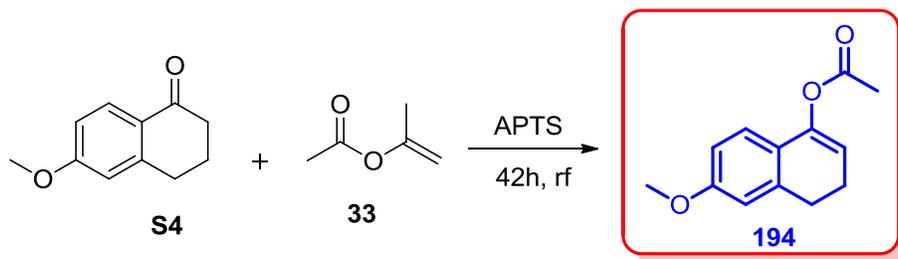
Producto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 73%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.44 – 7.30 (m, 1H, aryl-CH), 6.37 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, aryl-CH), 6.35 – 6.29 (m, 1H, aryl-CH), 5.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, OCCH₂), 4.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, OCCH₂), 2.24 (s, 3H, COCH₃),

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ ppm: 168.8 (COO), 148.6 (C_q), 144.4 (C_q), 143.0 (CH arom.), 111.3 (CH arom.), 107.6 (CH arom.), 100.5 (CH₂), 20.8 (CH₃), Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.

Acetato de 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il (194).



De acuerdo al procedimiento general, este acetato de enol se preparó a partir de la 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona **S4**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% Hex-CH₂Cl₂).

Producto: Sólido blanco.

Rendimiento: 78%.

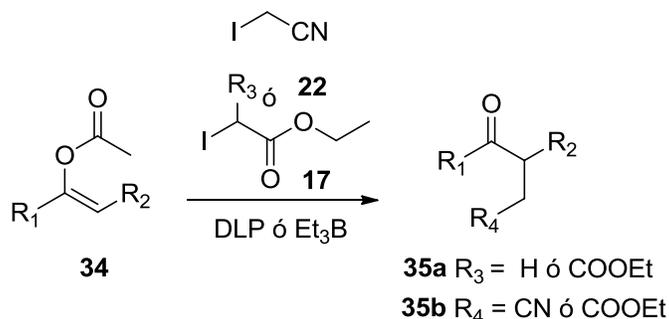
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (d, 1H, CH arom. *J* = 8.2 Hz), 6.61 – 6.73 (m, 2H, CH arom.), 5.5 (t, 1H, CH=CH₂, *J* = 4.7 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (t, 2H, CH₂CH₂, *J* = 8.0 Hz), 2.42 (td, 2H, CH₂CH₂, *J* = 8.1, 4.7 Hz), 2.27 (s, 3H, COCH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.2 (COO), 159.3 (COCH), 145.5 (C_q), 138.3 (C_q), 123.5 (C_q), 122.0 (CH arom.), 113.8 (CH arom.), 112.7 (CH arom.), 111.0 (CH₂CH), 55.2 (OCH₃), 27.9 (CH₂), 22.0 (CH₂), 20.9 (CH₃). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹¹⁰

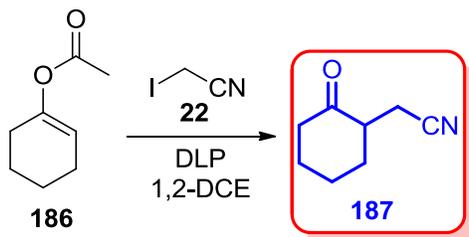
II. Síntesis de derivados de 1,4 dicarbonilos.

Procedimiento general para la preparación de compuestos dicarbonílicos.

Una solución del compuesto α-yodocarbonílico apropiado (2 mmol) y el acetato de enol correspondiente (1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 15 min. Después, se añadió 0.3 mol% de peróxido de lauroílo (DLP) cada 1.5 horas hasta la desaparición completa del material de partida (monitoreo por CCF). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice y una capa corta de alúmina básica en la parte superior de la columna).



2-(2-Oxociclohexil)acetonitrilo (187).



Este compuesto se preparó siguiendo el método general a partir del acetato de enol **186** y de yodoacetonitrilo **22**.

¹¹⁰ Coumbarides, G. S.; Eames, J.; Weerasooriya, N. *J Labelled Cpd Radiopharm* **2001**, *44*, 871.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 Hex-AcOEt).

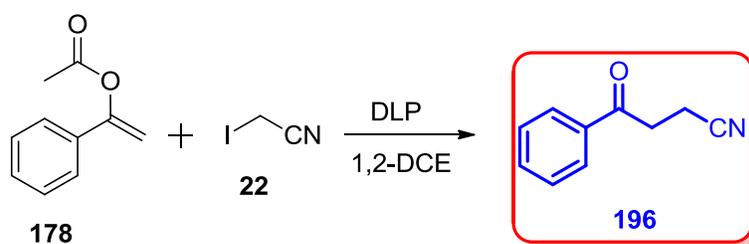
Producto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 72%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.79 – 2.56 (m, 2H, COCH₂), 2.55 – 2.26 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.10 – 2.17 (m, 2H, CH₂CH), 2.05 – 1.91 (m, 1H, CH₂CH), 1.83 – 1.43 (m, 2H, CH₂CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 208.7 (CO), 118.6 (CN), 48.8 (CH), 41.6 (CH₂), 33.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 17.8 (CH₂). Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados en la literatura.¹¹¹

4-Oxo-4-fenilbutanonitrilo (196).



Siguiendo el método general, el compuesto mostrado se obtuvo a partir del acetato **178** y de yodoacetone nitrilo **22**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 7:3 Hex-AcOEt).

Producto: Sólido blanco, p.f. = 68-70

Rendimiento: 63%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84-7.99 (m, 2H, CH arom.), 7.52-7.65 (m, 1H, CH arom.), 7.41-7.53 (m, 2H, CH arom.), 3.34 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 7.1 Hz), 2.73 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 7.1 Hz).

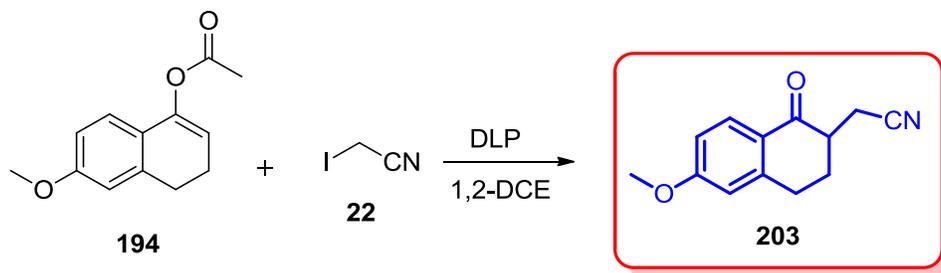
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 195.5 (CO), 135.7 (C_q), 133.9 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 128.1 (CH arom.), 119.4 (CN), 34.3 (CH₂), 11.8 (CH₂).

EM (IE, 70 eV) *m/z* 160.06 (M⁺ 1, 100).

EMAR (DART) calculada para ¹²C₁₀¹H₁₀¹⁴N₁¹⁶O₁ (M + H⁺) 160.07624, encontrada 160.07589.

2-(6-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)acetone nitrilo (203)

¹¹¹ Macleod, F.; Stuart Lang, S.; Murphy, J. A. *Synlett*, **2010**, 4, 529.



Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general, partiendo del acetato de la 4-metoxitetralona **203** y el yodoacetnitrilo **22**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 6:4 Hex-AcOEt).

Producto: Sólido amarillo, p.f. = 80-82

Rendimiento: 59%.

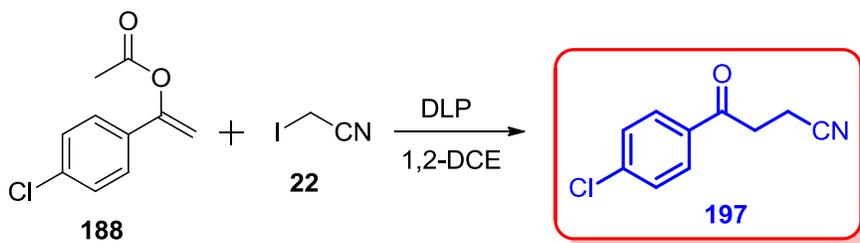
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, 1H, CH arom., *J* = 8.8 Hz), 6.84 (dd, 1H, CH arom., *J* = 8.8, 2.5 Hz), 6.71 (d, 1H, CH arom., *J* = 2.4 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (dd, 3H, *J* = 16.9, 4.3 Hz), 2.81 (ddt, 1H, CHCH₂, *J* = 13.0, 8.7, 4.4 Hz), 2.59 (dd, 1H, CH₂CH₂, *J* = 16.9, 8.6 Hz), 2.53 – 2.39 (m, 1H, CHCH₂), 2.02 (qd, 1H, CHCH₂, *J* = 13.1, 4.8 Hz).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 194.5 (CO), 164.1 (COMe arom.), 146.4 (C_q arom.), 130.2 (CH arom.), 125.2 (C_q arom.), 118.8 (CN), 113.6 (CH arom.), 112.7 (CH arom.), 55.6 (CH₃), 44.2 (CHCH₂), 29.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 18.5 (CH₂).

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 216.08 (M⁺ 1, 100).

EMAR (DART) calculada para ¹²C₁₃¹H₁₄¹⁴N₁¹⁶O₂ (M + H⁺) 216.10245, encontrada 216.10332.

4-(4-Clorofenil)-4-oxobutanonitrilo (**197**).



Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general, partiendo del derivado del enol **188** y el yodoacetnitrilo **22**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 7:3 Hex-AcOEt).

Producto: Sólido blanco, p.f. = 58-60

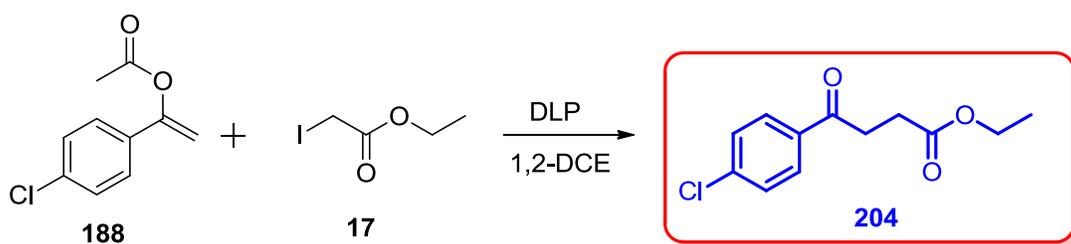
Rendimiento: 59%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 – 7.83 (m, 2H, CH arom.), 7.53 – 7.40 (m, 2H, CH arom.), 3.36 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 7.1 Hz), 2.77 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 7.1 Hz),

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 194.3 (CO), 140.5 (aryl-C_q), 134.0 (aryl-C_q), 129.5 (aryl-CH), 129.3 (aryl-CH), 119.1 (aryl-C_q), 34.3 (CH₂), 11.8 (CH₂).

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 194.01 (M⁺ 1, 100), 195.00 (M⁺ 2, 10), 196.00 (M⁺ 3, 30). Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.¹¹²

4-(4-Clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (204).



Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general, partiendo del derivado del acetato de fenilvinilo **188** y el yodoacetato de etilo **17**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 7:3 Hex-AcOEt).

Producto: Sólido amarillo, p.f. = 56-58.

Rendimiento: 62%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 – 7.88 (m, 2H, CH arom.), 7.49 – 7.40 (m, 2H, CH arom.), 4.16 (q, 2H, CH₂CH₃, J = 7.1 Hz), 3.28 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 6.6 Hz), 2.76 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 6.6 Hz), 1.27 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7.1 Hz).

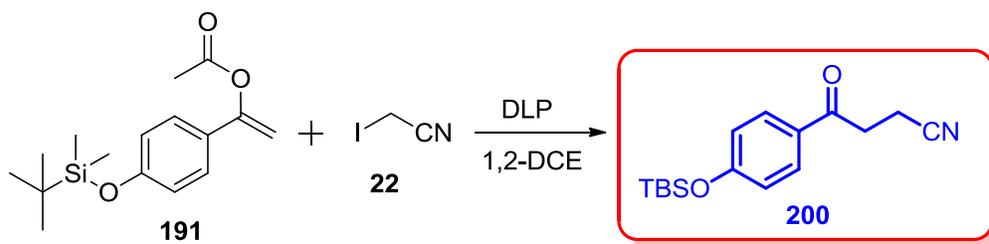
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 196.9 (CO), 172.8 (COOEt), 139.6 (C_q arom.), 134.9 (C_q arom.), 129.4 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 60.7 (CH₂), 33.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 14.2 (CH₃).

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 243.02 (M⁺ 3, 30), 241.02 (M⁺ 1, 100), 194.94 (20)

EMAR (DART) calculada para ¹²C₁₂¹H₁₄³⁵Cl₁¹⁶O₃ (M + H⁺) 241.06315, encontrada 241.06227.

¹¹² Franz, S.; Watkins, R. R.; Wright, L. A.; Weaver, B. A.; Hartage, R. C.; Feske, B.D. *Synthesis*, **2013**, 45, 2171.

4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-oxobutanonitrilo (**200**).



El compuesto **200** fue preparado a partir del acetato de 1-(4-*tert*-butildimetilsilil)oxi)vinilo **191** y el yodoacetnitrilo **22** siguiendo el método general.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 7:3 Hex-AcOEt).

Producto: Sólido blanco, p.f. = 52-54.

Rendimiento: 66%.

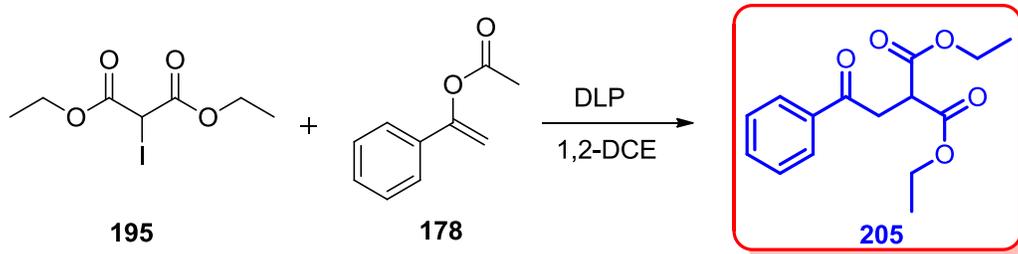
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 – 7.82 (m, 2H, CH arom.), 6.90 (d, 2H, CH arom., *J* = 8.7 Hz), 3.33 (d, 2H, CH₂CH₂, *J* = 7.1 Hz), 2.75 (t, 2H, CH₂CH₂, *J* = 7.3 Hz), 0.99 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.24 (s, 6H, (CH₃)₂Si).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 193.9 (CO), 161.0 (C_q arom.), 130.3 (CH arom.), 129.3 (C_q arom.), 120.2 (CH arom.), 33.9 (CH₂), 119.4 (CN), 25.6 (3CH₃), 18.3 ((CH₃)₃C_q), 11.9 (CH₂) 4.2 (2CH₃).

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 291.11 (M⁺ 2, 10), 290.11 (M⁺ 1, 100).

EMAR (DART) calculada para ¹²C₁₆¹H₂₄¹⁴N₁¹⁶O₂²⁸Si₁ (M + H⁺) 290.15763, encontrada 290.15686.

2-(2-Oxo-2-feniletil)malonato de dietilo (**205**).



El compuesto **205** fue preparado mediante el método general a partir del acetato de enol **178** y del yodomalonato de dietilo **195**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 6:4 Hex-AcOEt).

Producto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 74%.

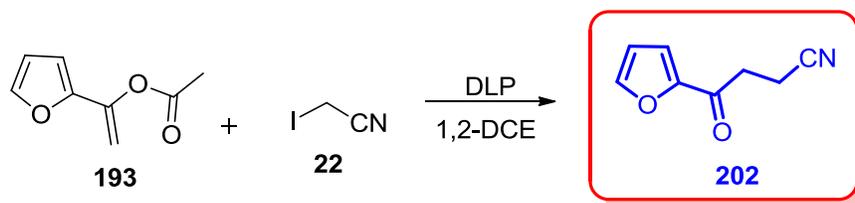
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 – 8.01 (m, 2H, CH arom.), 7.50 – 7.61 (m, 1H, CH arom.), 7.39 – 7.49 (m, 2H, CH arom.), 4.21 (qd, 4H, CH₂CH₃, J = 7.1, 2.1 Hz), 4.04 (t, 1H, CH₂CH, J = 7.1 Hz), 3.61 (d, 2H, CH₂CH, J = 7.1 Hz), 1.27 (t, 6H, CH₂CH₃, J = 7.1 Hz).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 196.6 (CO), 169.1 (COO), 133.1 (C_q arom.), 133.5 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 61.8 (2CH₂), 47.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 14.1 (2CH₃).

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 280.09 (M⁺ 2, 15), 279.09 (M⁺ 1, 100), 233.05 (15), 117(20).

EMAR (DART) calculada para ¹²C₁₅¹H₁₉¹⁶O₅ (M + H⁺) 279.12325, encontrada 279.12317.

4-(furan-2-il)-4-oxobutanonitrilo (202).



Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general, partiendo del derivado de acetato de vinilfuranio **193** y el yodoacetoneitrilo **22**.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, 8:2 a 6:4 Hex-AcOEt).

Producto: Sólido amarillo, p.f. = 69-71.

Rendimiento: 51%.

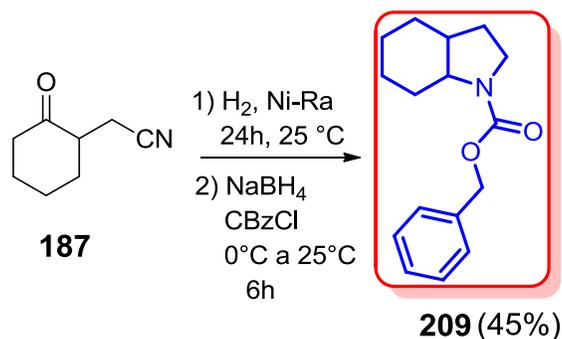
¹H RMN (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (dd, 1H, CH arom., J = 1.7, 0.8 Hz), 7.23 (dd, 1H, CH arom., J = 3.6, 0.8 Hz), 6.55 (dd, 1H, CH arom., J = 3.6, 1.7 Hz), 3.21 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 7.2 Hz), 2.71 (t, 2H, CH₂CH₂, J = 7.3 Hz).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 184.6 (CO), 151.7 (C_q arom.), 147.0 (CH arom.), 119.1 (CN), 117.7 (CH arom.), 112.7 (CH arom.), 33.8 (CH₂), 11.4 (CH₂).

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 215.03 (M⁺ 1, 100).

EMAR (DART) calculada para ¹²C₈¹H₈¹⁴N₁¹⁶O₂ (M + H⁺) 150.05550, encontrada 150.05607.

III. Síntesis del octahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de bencilo (**209**).



En esta reacción se hizo una ligera modificación del método utilizado por Reissing. A una solución de **187** (0.1 g, 0.73 mmol) en metanol seco (2 mL) a 0 °C se añadieron Ni-Raney (0.8 -0.85g, 300% en peso) y se agitó durante 1 día bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después, la mezcla de reacción se filtró, la solución obtenida se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (0.16 g, 4.3 mmol) y CbzCl (0.18 g, 1.0 mmol), la suspensión se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó, el disolvente se evaporó al vacío, posteriormente la reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida.

Purificación: Cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5)

Producto: Aceite ligeramente púrpura.

Rendimiento: 45%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25-7.35 (m, 5H, aryl-CH), 5.10-5.15 (m, 2H, CH₂OCO), 3.70-3.80 (m, 1H, CH₂CH), 3.35-3.55 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.20-2.35 (m, 1H, CHCH₂), 1.85-2.05 (m, 2H, CH₂CH), 1.5-1.75 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.40-1.48 (m, 1H, CH₂CH₂), 1.16-1.30 (m, 3H, CH₂CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 154.8 (CO), 137.5 (aryl-C_q), 128.4 (aryl-CH), 127.8 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 66.4 (CH₂), 56.7 (CH), 45.2 (CH₂), 37.2 (CH), 29.6 (CH₂), 26.3 (2CH₂), 23.5 (CH₂), 21.1 (CH₂). **IR:** (CHCl₃, cm⁻¹): 1413, 1698, 2856, 2927.

EM (IE, 70 eV) *m/z*: 260.14 (M+H⁺, 100).

EMAR (DART) calculada para C₁₆H₂₂N₁O₂ (M+H⁺) 260.16505, encontrada 260.16415.

ANEXOS

A Formal Synthesis of (\pm)-Tylophorine Based on an Atom Transfer Radical Addition Reaction

Ever A. Blé-González, Susana Porcel, Alejandro Cordero-Vargas*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F., México

Fax +52(55)56162203; E-mail: acordero@unam.mx

Received: 31.05.2013; Accepted after revision: 14.07.2013

Abstract: A short, formal synthesis of (\pm)-tylophorine was achieved using a radical–ionic sequence for the preparation of epoxides as the key step. This sequence, carried out between a phenanthrenic allylic alcohol and iodoacetonitrile, provided an advanced intermediate containing most of the required elements for the final construction of the indolizidine scaffold.

Key words: tylophorine, total synthesis, free radicals, ATRA, epoxidation

First isolated in 1935 from *Tylophora indica*,¹ tylophorine (**1**) is a phenanthroindolizidine alkaloid that shows anti-inflammatory² and cytotoxic³ activity (Figure 1). In 1974, the configuration of natural tylophorine was assigned to be *S* but in 1983 it was corrected to *R*, and for a long time, this was believed to be the only natural enantiomer. However, the *S*-enantiomer of tylophorine exhibited a greater cytotoxicity compared with the *R*-isomer in some carcinoma cell lines.⁴ Very recently, Opatz⁵ demonstrated that natural tylophorine exists as a scalemic mixture, with only 12% ee of the *R*-enantiomer.

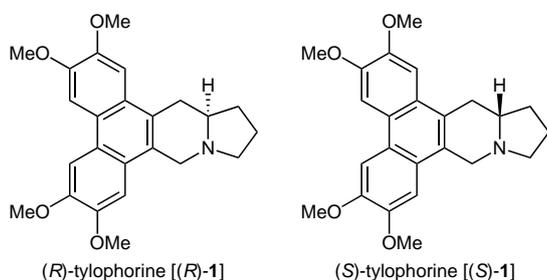
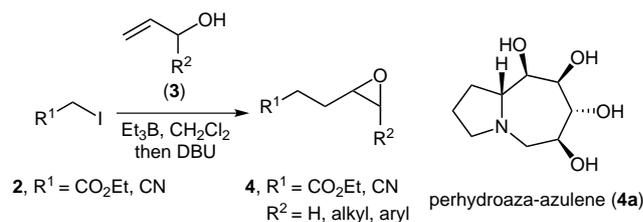


Figure 1 (*R*)- and (*S*)-tylophorine

In recent years, a number of racemic and enantioselective synthesis of tylophorine have been reported. The strategies followed for this purpose included the use of a Friedel–Crafts-type acylation of an aminoester,⁶ a 1,3-dipolar cycloaddition,⁷ *N*-acyldihydropyridones,⁸ a nitrile-stabilized ammonium ylide,⁹ a Suzuki cross-coupling,¹⁰ a palladium-catalyzed carboamination,¹¹ a cobalt-catalyzed C–C bond formation,¹² or a free-radical cyclization¹³ as the key steps. The latter strategy, published by Opatz is, to the

best of our knowledge, the only synthesis of **1** based on a free-radical reaction.

A few years ago, our group reported a new sequence for the preparation of epoxides,¹⁴ based on the use of unprotected allylic alcohols as radical acceptors for an atom transfer radical addition (ATRA). The treatment of the ATRA adduct with DBU allowed the one-pot formation of an epoxide (**4**, Scheme 1). This sequence is quite convenient for the synthesis of complex alkaloids because it allows, in a single operation, the preparation of advanced synthetic intermediates possessing an epoxide and a masked primary amine (when $R^1 = \text{CN}$). The applicability of the mentioned sequence was demonstrated by applying it to the total synthesis of the unnatural polyhydroxylated alkaloid **4a**.



Scheme 1 Radical–ionic sequence for the preparation of epoxides

Because of the biological and synthetic importance of tylophorine (**1**) and in order to demonstrate that the sequence shown below could be applicable to the synthesis of a great variety of natural products, in this paper, we report a formal synthesis of tylophorine (**1**) using this radical–ionic sequence.

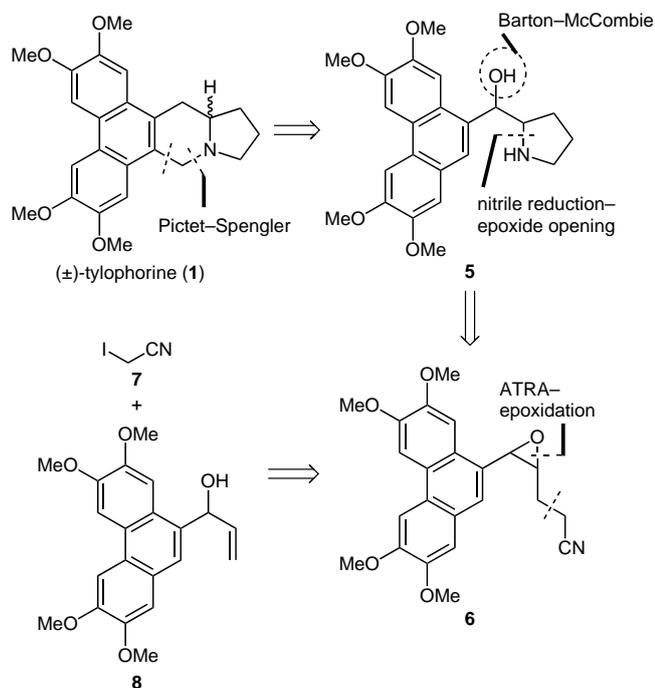
The retrosynthetic analysis for compound **1** is depicted in Scheme 2. According to this plan, tylophorine could be obtained from amino alcohol **5** through a Pictet–Spengler reaction and a final deoxygenation of the benzylic alcohol (i.e., a Barton–McCombie reaction). We reasoned that these final steps would be plausible because based in our previous experience, the reduction of a nitrile affords a primary amine that could react with the epoxide moiety and selectively undergo a 5-*exo-tet* cyclization, allowing the formation of the pyrrolidine ring and an appropriate substrate for the final Pictet–Spengler reaction. Epoxide **6** would be assembled from iodoacetonitrile (**7**) and allyl alcohol **8**, derived from a phenanthrene ester.

SYNLETT 2013, 24, 2073–2076

Advanced online publication: 21.08.2013

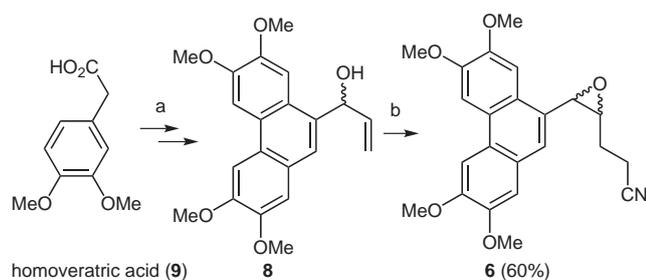
DOI: 10.1055/s-0033-1339518; Art ID: ST-2013-S0505-L

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



Scheme 2 Retrosynthetic analysis for tylophorine (1)

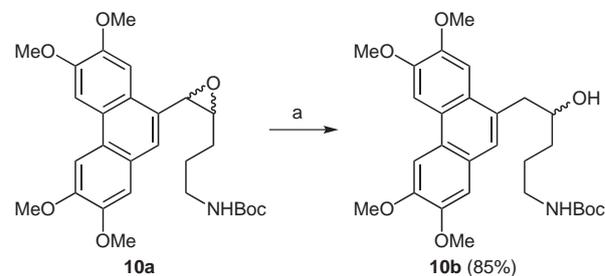
Our synthesis started with known allyl alcohol **8**,^{13,15} prepared in six steps from commercially available homoveratric acid (**9**). The originally established conditions for the epoxidation reaction, which employed triethylborane as the radical initiator, resulted in low yields and incomplete reactions. After some experimentation, we found that the use of lauroyl peroxide (DLP, 0.4 equiv added portionwise) as radical initiator in refluxing 1,2-dichloroethane (1,2-DCE) followed by the addition of DBU cleanly afforded the expected epoxide **6** in 60% yield as an inseparable 7:3 mixture of diastereoisomers (Scheme 3).



Scheme 3 Preparation of epoxide **6** via a radical-ionic sequence. *Reagents and conditions:* (a) see ref. 13 and 15; (b) iodoacetonitrile (2 equiv), lauroyl peroxide (0.4 equiv), 1,2-DCE, reflux; then DBU, r.t.

With the required epoxide in hand, the critical nitrile reduction-epoxide opening was attempted. In our previous work, we had found that the Caddick¹⁶ method was an excellent tool for the clean and controlled reduction of nitriles. Thus, when compound **6** was treated with NaBH₄ and NiCl₂ in the presence of Boc₂O, the expected carbamate **10a** was obtained, but in a disappointing 39% yield.

However, careful examination of the byproducts led us to the isolation of a more polar compound, which, to our surprise, turned out to be **10b** (26%), obtained as the result of nitrile reduction and epoxide opening. To corroborate this hypothesis, epoxide **10a** was submitted to the same reaction conditions until complete disappearance of the starting material, affording alcohol **10b** in 85% yield (Scheme 4).



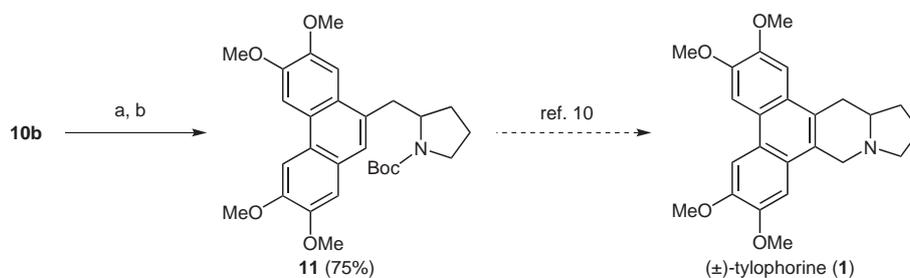
Scheme 4 *Reagents and conditions:* NaBH₄ (6 equiv), NiCl₂ (0.1 equiv), Boc₂O (2 equiv), MeOH, r.t., 24 h.

In light of these results, we reasoned that compound **10b** could be more useful than **10a** because the former could avoid the final deoxygenation step if the alcohol moiety could be transformed into a leaving group and being substituted by the amine in an intramolecular fashion. Of course, the elimination (without cyclization) of the leaving group was a latent possibility. Thus, a change in our original retrosynthetic plan was necessary, but it would eventually lead to a shorter route towards tylophorine.

The initial efforts for the implementation of the new plan were directed towards the optimization of the reaction conditions for this double reduction in order to directly obtain the alcohol **10b** in a useful yield. We experimented with reaction time, temperature, and mode of addition of the reducing agent (Table 1).

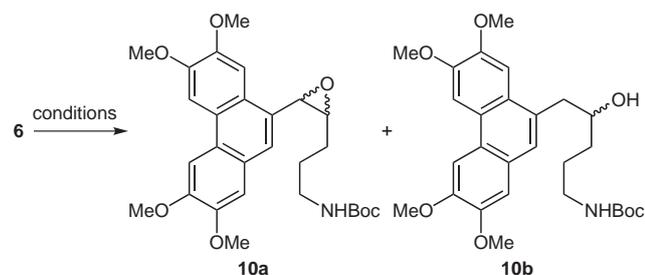
As seen in Table 1, it was found that the mode of addition of NaBH₄ had significant effect on the formation of either **10a** or **10b**. When the reducing agent was slowly added in a single portion at 0 °C (Table 1, entry 1, conditions A) and then the reaction mixture was stirred at room temperature, the starting material was consumed after 24 hours, affording a mixture of **10a** and **10b** in 39% and 26% yield, respectively. On the other hand, if two equivalents of NaBH₄ were added every 30 minutes at 0 °C (Table 1, entry 2, conditions B), and then the reaction mixture stirred for six hours at room temperature, compound **10b** became the major product, albeit still with a considerable amount (30%) of **10a**. After the addition of the sodium borohydride (Table 1, entry 3, conditions C), a slight increase of the temperature allowed a faster reaction (24 h). Nonetheless, a considerable decrease of the yield (39%) was observed. Finally, we found that under conditions B the only product detected was **10b** (58%, Table 1, entry 4) after 48 hours of reaction at room temperature.

Once the procedure for the preparation of alcohol was optimized, the completion of the synthesis was straightforward.



Scheme 5 Completion of the synthesis of (±)-tylophorine (**1**). *Reagents and conditions:* (a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, r.t.; (b) NaH, DMF, r.t.

Table 1 Reduction of Nitrile and Epoxide Opening of **6**



Entry	Conditions ^a	Time (h)	Yield of 10a (%)	Yield of 10b (%)
1	A	24	39	26
2	B	6	30	39
3	C	24	0	39
4	B	48	0	58

^a Conditions A: NaBH₄ (6 equiv, added slowly in a single portion), NiCl₂ (0.2 equiv), Boc₂O (2 equiv), MeOH, 0 °C to r.t.; conditions B: NaBH₄ (6 equiv, added in three portions of 2 equiv every 30 min), NiCl₂ (0.2 equiv), Boc₂O, MeOH, 0 °C to r.t.; conditions C: NaBH₄ (6 equiv, added in three portions of 2 equiv every 30 min), NiCl₂ (0.2 equiv), Boc₂O, MeOH, 0 to 35 °C.

ward. The final steps of the synthesis of tylophorine are shown in Scheme 5. Alcohol **10b** was first treated with MsCl and triethylamine to yield the corresponding mesylate that was not isolated but treated directly with NaH in DMF at room temperature. We were delighted to observe that under these conditions, the 5-*exo-tet* cyclization was the only path, affording **11** in 75% yield (for two steps)¹⁷ without any detectable trace of the elimination product. The spectroscopic data for **11** fully matched with those reported in the literature,¹⁰ and the latter compound could be transformed to (±)-tylophorine (**1**) by treatment with formic acid, as described by Fürstner.¹⁰

In summary, we have completed a formal synthesis of racemic tylophorine (**1**) by applying an epoxidation method that combines a radical and an ionic reaction. In an easy, single manipulation, a phenantrene derivative possessing an allyl alcohol was transformed into an advanced intermediate possessing an epoxide and a nitrile. Both of these functional groups were useful in the construction of the critical pyrrolidine motif. Finally, we achieved the nitrile

reduction and the epoxide opening in the same reaction, which avoided a final deoxygenation step, thus completing the formal synthesis in only four steps from known intermediate **8**.

Acknowledgment

We wish to thank DGAPA-UNAM for financial support (project number IB200912). E. Blé-González thanks CONACyT for graduate scholarship (grant number 227107). We also thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Luis Velasco-Ibarra, and Francisco Javier Pérez-Flores for technical support (NMR and MS).

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett>.

References and Notes

- (1) (a) Ratnagiriswaran, A. N.; Venkatachalam, K. *Indian J. Med. Res.* **1935**, *22*, 433. (b) Chopra, R. N.; Chakerburty, M. *Indian J. Med. Res.* **1935**, *23*, 263.
- (2) Yang, C.-W.; Chuang, T.-H.; Wu, P.-L.; Huang, W.-H.; Lee, S.-J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *354*, 942.
- (3) (a) Ganguly, T.; Sainis, K. B. *Phytochemistry* **2001**, *8*, 348. (b) Niphakis, M. J.; Gay, B. C.; Hong, K. H.; Bleeker, N. P.; Georg, G. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5893. (c) Gao, W.; Bussom, S.; Grill, S. P.; Gullen, E. A.; Hu, Y.-C.; Huang, X.; Zhong, S.; Kaczmarek, C.; Gutierrez, J.; Francis, S.; Baker, D. C.; Yu, S.; Cheng, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4338. (d) Wei, L.; Shi, Q.; Bastow, K. F.; Brossi, A.; Morris-Natschke, S. L.; Nakagawa-Goto, K.; Wu, T.-S.; Pan Shiow-Lin, P.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3674. (e) Gao, W.; Chen, A. P.-C.; Leung, C.-H.; Gullen, E. A.; Fürstner, A.; Shi, Q.; Wei, L.; Lee, K.-H.; Cheng, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 704.
- (4) (a) Staerk, D.; Christensen, J.; Lemmich, E.; Duus, J. O.; Olsen, C. E.; Jaroszewski, J. W. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1584. (b) Gao, W.; Lam, W.; Zhong, S.; Kaczmarek, C.; Baker, D. C.; Cheng, Y.-C. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 678. (c) Zeng, W.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6045.
- (5) Stoye, A.; Peez, T. E.; Opatz, T. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 275.
- (6) Buckley, T. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222.
- (7) Iida, H.; Watanabe, Y.; Tanaka, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412.
- (8) Commins, D. L.; Chen, X.; Morgan, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435.
- (9) Lahm, G.; Stoye, A.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6620.
- (10) Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398.
- (11) (a) Rossiter, L. M.; Slater, M. L.; Giessert, R. E.; Sakwa, S. A.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9554. (b) Mai, D. N.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12157.

- (12) Hsu, S.-F.; Ko, C.-W.; Wu, Y.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1756.
- (13) Stoye, A.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2140.
- (14) Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899.
- (15) Weinreb, S. M.; Khatri, N. A.; Shringarpure, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *110*, 5073.
- (16) Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417.
- (17) **Synthesis of 11 from 10b**
To a solution of **10b** (0.1 g, 0.2 mmol) on Et₃N (0.04 mL, 0.4 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise MsCl (0.03 mL, 0.4 mmol). The resulting mixture was stirred for 1 h at r.t. and then H₂O was added. The reaction was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL), the organic phase was dried with Na₂SO₄, and the solvent removed in vacuo. The product was used without purification for the next reaction. The crude was dissolved in DMF (1 mL) and transferred via cannula to a suspension of NaH (0.008 g, 0.34 mmol, of 60% dispersion in mineral oil). The reaction mixture was stirred for 4 h at r.t.

Then, H₂O was added, and the reaction was extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄, and the solvent was removed in vacuo to yield the colorless solid **11**. The product was purified by flash chromatography with hexane–EtOAc (9:1). All spectroscopic data for compound **11** fully matched with those reported by Fürstner.¹⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (s, 9 H), 1.60–1.74 (m, 1 H), 1.75–1.90 (m, 2 H), 1.92–2.10 (m, 1 H), 2.55–2.65 (m, 1 H), 3.27–3.37 (m, 1 H), 3.45–3.52 (m, 1 H), 3.90–3.97 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 4.12 (s, 3 H), 4.21 (s, 3 H), 4.23–4.32 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.82 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.7, 28.6, 29.7, 37.1, 46.8, 55.9, 56.0, 56.2, 56.7, 57.4, 79.0, 102.9, 106.8, 107.9, 123.9, 124.7, 125.2, 126.2, 126.3, 131.8, 148.7, 148.9, 149.0, 149.1, 154.7 ppm. MS (EI) *m/z* (%) = 481 (45) [M⁺], 311 (78), 170 (20), 114 (100), 70 (58), 57 (40). HRMS–FAB: *m/z* calcd for C₂₈H₃₅NO₆ [M⁺]: 481.2464; found: 481.2459.



A practical free-radical approach to 1,4-dicarbonyl compounds



Eduardo Peralta-Hernández[†], Ever A. Blé-González[†], Víctor A. Gracia-Medrano-Bravo, Alejandro Cordero-Vargas^{*}

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 December 2014
Received in revised form 19 February 2015
Accepted 23 February 2015
Available online 26 February 2015

Dedicated to the memory of Professor Eugene A. Bratoeff

Keywords:

Free radicals
Radical-ionic sequence
Vinyl acetates
1,4-Dicarbonyl compounds
Octahydroindole

ABSTRACT

A practical radical/ionic sequence based on the addition of electrophilic radicals onto vinyl acetates, is described. The addition of such radicals, derived from commercially available iodoesters, iodonitriles or iodoacetamides onto enol acetates generates the atom transfer adduct—a geminal halohydrine acetate—which is unstable and therefore promotes the ionic elimination of the transferred iodine to thus regenerate the carbonyl compound. This simple protocol provides a broad variety of 1,4-dicarbonyl compounds (or equivalents), such as ketoaldehydes, ketoesters, ketonitriles, and formyl nitriles.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

1,4-Dicarbonyls are an important class of compounds in organic synthesis, as they are starting materials for the preparation of a broad range of heteroaromatic compounds like furans,¹ thiophenes,² pyrrols³ or piridazines.⁴ Although the rational disconnection for these important synthetic intermediates would render an enolate and an α -halocarbonyl compound, in practice, this is not a simple transformation, because side-reactions such as self-condensations can occur. In consequence, the simple enolate- α -halocarbonyl substitution is virtually never employed, and a number of methods have emerged to circumvent this problem. For example, ionic methods like the oxidation of furans,⁵ the reaction of imines with α -halocarbonyl equivalents,⁶ Michael additions of acyl anions onto enones,⁷ and transition metal mediated coupling of enones with acyl chlorides⁸ or alkynes⁹ are powerful and elegant methodologies to access the title compounds.

Free-radical reactions have been also employed for the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds. Stannyl enolates¹⁰ and vinyl triflates¹¹ have been used as radical acceptors in which an addition–fragmentation sequence provides the desired

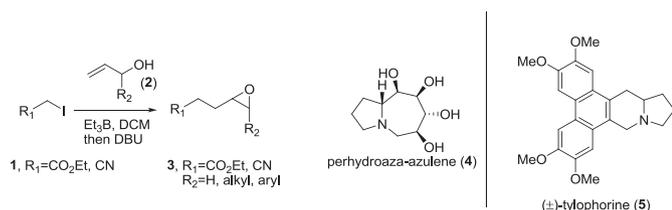
dicarbonyl structure and a tributylstannyl or a trifluoromethyl radical that propagates the radical chain. Other available radical methods employ alkenylsilanes¹² or styrenes¹³ as radical acceptors, providing the desired dicarbonyl compound after an oxidation step of the resulting radical. Although both chain and *non-chain* radical methods are very useful and original, in some cases the preparation of the radical acceptors requires expensive and toxic reagents or reactants, or the methodology is limited to the use of styrenes as the unsaturated component. A remarkable exception is the intermolecular oxidative enolate heterocoupling developed by Baran,¹⁴ which does not require exotic reagents or previous functionalization of the reactants, and it has emerged as an excellent method for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds as long as the starting materials tolerate the strong basic media.

Amongst the radical processes, atom transfer radical addition (ATRA or Kharasch reaction)¹⁵ is a powerful tool for the construction of advanced synthetic intermediates because it produces a compound in which a new C–C bond and a C–heteroatom bond are formed in the same reaction, allowing the product to be employed in further radical or ionic transformations. A few years ago, our group reported a new radical-ionic sequence for the preparation of epoxides¹⁶ based on the use of unprotected allylic alcohols for an ATRA reaction followed by basic treatment of the adduct. This sequence turned out to be very useful and could be

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56224450; fax: +52 55 56162217; e-mail address: acordero@unam.mx (A. Cordero-Vargas).

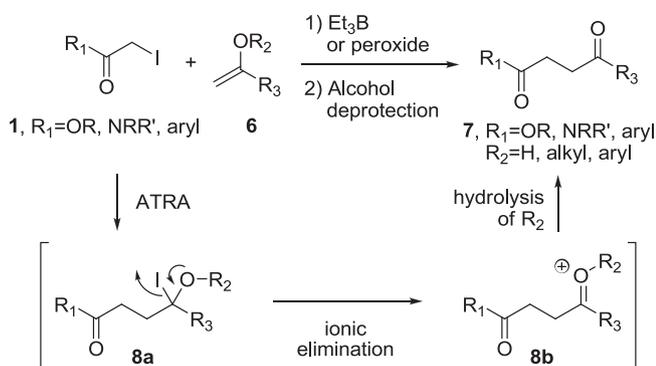
[†] Contributed equally to this work.

applied to the synthesis of complex alkaloids like perhydroaza-azulene (**4**)¹⁶ and tylophorine (**5**)¹⁷ (Scheme 1).



Scheme 1. Radical-ionic sequence for the preparation of epoxides.

On this basis, and due to the importance of 1,4-dicarbonyl compounds, herein we report a new radical-ionic sequence for the preparation of the mentioned structures based on the use of vinyl alcohol equivalents. We anticipated that if a vinyl alcohol would be used as radical acceptor instead of an allylic alcohol, the rather unstable ATRA adduct—a geminal iodohydrine—would afford the iodine elimination and regenerate the carbonylic group. Thus, we reasoned that an enol ester (**6**, R₂=Ac or Piv) or a vinyl-oxytrimethylsilane (**6**, R₂=TMS) could serve as effective radical traps¹⁸ leading to the ATRA adduct **8a**, which upon removal of the hydroxyl protective group would undergo an ionic elimination, affording the desired 1,4-dicarbonyl compound **7** (Scheme 2).

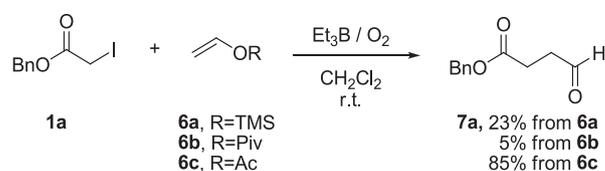


Scheme 2. Proposed radical-ionic sequence for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds.

2. Results and discussion

As a model reaction, we used benzyl iodoacetate **1a**¹⁹ and vinyloxytrimethylsilane (**6a**) in typical radical reaction conditions, using a substoichiometric amount of Et₃B/O₂ as radical initiator in dichloromethane at room temperature (Scheme 3). Under these conditions, the expected ATRA adduct was not obtained, but directly the 1,4-dicarbonyl compound **7a**, albeit in low yield (23%). Although TLC analysis and ¹H NMR of the crude material showed the presence of both **8a** and **7a**, only the latter was isolated after silica gel chromatography. Presumably, the ATRA adduct is formed but the TMS group hydrolyzes under the reaction conditions and purification, thus affording the desired dicarbonyl compound as the only isolable product. The use of vinyl pivalate (**6b**) decreased the yield, but when vinyl acetate (**6c**) was employed as the radical trap, the yield was improved to 85%. This improvement is probably due to the diminished steric bulk of the acetyl group compared to the pivaloyl or the trimethylsilyl groups, allowing a more effective iodine atom transfer.

The fact that vinyl acetate turned out to be the best acceptor for this sequence was quite convenient since it is an inexpensive and stable reagent. Besides, a number of methods for the preparation of



Scheme 3. Model reaction with different acceptors.

substituted vinyl acetates are available in the literature. We then examined the scope of the reaction with different radical precursors. As seen in Table 1, electrophilic radicals work well for this reaction. Thus, substituted iodoesters (**1b**,¹⁹ entry 2) are suitable reactants for this sequence, as well as iodonitriles (**1c**, entry 3) or even iodoamides (**1d**,¹⁶ entry 4) providing the corresponding aldehydes in good yields. On the contrary, and in according to previous results,¹⁶ iodoacetophenone **1e** (entry 5) afforded the desired ketoaldehyde only in trace amounts, and the main product turned out to be acetophenone **7e**. With the exception of the latter example, these results were quite encouraging, since, to the best of our knowledge, the acetaldehyde fragment cannot be introduced by direct alkylation of an enolate or by none of the above mentioned methods. This would allow us to prepare more complex and important synthetic intermediates.

Table 1
Scope of the radical precursors

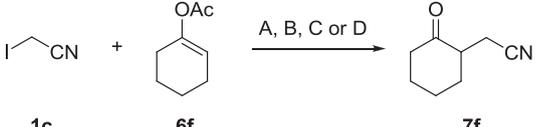
Entry	Precursor	Conditions	Product	Yield (%)
1		A		85
2		A		60
3		A		55
4		A		70
5		A		N.D.

Conditions A: 1 equiv of precursor (iodoester, iodoacetonitrile, iodoamide or iodoacetophenone), 2 equiv of vinyl acetate, Et₃B (0.6 equiv added portionwise, see Experimental section for details), O₂ (trace), CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), rt.

Next, we examined the scope of the radical acceptor. The first tested example was enol acetate **6f**,²⁰ derived from cyclohexanone. When we treated a 1:2 molar mixture of **1c** and **6f** with Et₃B, the dicarbonyl compound **7f** was isolated in poor yield (14%, entry 1, Table 2). In order to circumvent this problem and to provide a general method, we tested another radical initiator. Thus, when lauroyl peroxide (DLP) was employed as a radical initiator in refluxing 1,2-dichloroethane (DCE), the yield was improved to 37% (entry 2). As iodoacetonitrile is a commercially available reagent and **6f** has to be prepared, we inverted the molar relationship and used a 2-fold excess of the radical precursor (entry 3), observing again an increase

of the yield. Finally, under more concentrated conditions (0.2 M, entry 4) and adding 0.3 mol % portions of DLP every 1.5 h in refluxing DCE, we isolated **7f** in an acceptable 72% yield.

Table 2
Optimization of reaction conditions



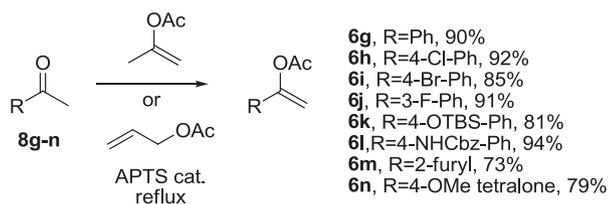
Entry	1c:6f	Solvent/concentration	Initiator	Temperature	Yield (%)
1	1:2	DCM/0.1 M	Et ₃ B ^a	rt	14
2	1:2	DCE/0.1 M	DLP ^b	Reflux	37
3	2:1	DCE/0.1 M	DLP ^b	Reflux	46
4	2:1	DCE/0.2 M	DLP ^c	Reflux	72

^a Conditions A: 0.3 mol % of Et₃B and a trace of O₂ were added every 2 h (0.9 mol % added) in dichloromethane at room temperature.

^b Conditions B: 0.15 mol % of DLP were added every 1.5 h (1.2 equiv added) to a refluxing solution of starting materials in 1,2-dichloroethane (DCE, 0.1M, 10 mL/mmol).

^c Conditions C: 0.3 mol % of DLP were added every 1.5 h (1.2 equiv added) to a refluxing solution of starting materials in 1,2-dichloroethane (DCE, 0.2 M, 5 mL/mmol).

With the new reaction conditions, we proceeded to perform the reaction over different acceptors in order to examine the scope and limitations of the method. The required vinyl acetates **6g–n** were synthesized in very good yields following literature procedures (Scheme 4).^{21–26}



Scheme 4. Preparation of enol acetates.

With the enol acetates in hand, we proceeded to test the ATRA reaction. As seen in Table 3, our procedure is useful with a broad range of acceptors. Acetophenone derived enol acetates **6g–6k** afforded the desired ketonitriles in good yields (entries 1–6). It is important to note that other possible radical precursors such as chlorine (**6h**, entry 2) or bromine (**6i**, entry 3) do not affect the reaction course and provide the desired dicarbonyls in good yields (73 and 70% yields, respectively). A fluoro substituent is also compatible with this methodology, as showcased by the preparation of compound **7j** in 83% yield (entry 4). Acid sensitive protective groups such as TBS (**6k**) or Cbz (**6l**) are resistant to the sequence (entries 5 and 6), as reaction conditions are smooth and neutral. For the latter, however, a loss of the *N*-acetate group was observed and a mixture of **7l** and **7l'** was obtained. Other aromatic systems are also compatible with our method. For example, 2-furylmethyl ketone derivative **6m** afforded the dicarbonyl compound **7m** in 51% yield (entry 7). Disubstituted enol acetates also react well with this method, as demonstrated by the synthesis of tetralone derivative **7n** (entry 8). As shown before, an iodoester like **1f** is also an effective source of radicals and can serve as the starting point to prepare ketoester **7o** (62%, entry 10). The reactivity of iodo and bromo derivatives was also compared. In this regard, ethyl iodoacetate (**1f**) works well as the radical source, but ethyl bromoacetate **1g** afforded the dicarbonyl compound **7o** in lower yield (39%, entry 11), due to the well known lower reactivity of bromo compounds

compared to their iodinated congeners. As shown in Table 1, secondary radicals can also undergo the radical addition. Following this precedent, ethyl iodomalonnate **1h** was employed as the radical precursor and added onto alkene **6f**, yielding a tricarbonyl compound (**7p**) in good yield (74%, entry 12). These reaction conditions (DLP/DCE/reflux) were applied to a previously tested example in order to verify their generality. Unfortunately, when benzyl iodoacetate **1a** and vinyl acetate **6c** were treated under conditions C, only a trace amount of the desired aldehyde (**7a**) was observed along with starting material and degradation products (entry 13). The latter result was attributed to the low boiling point of vinyl acetate (72–73 °C), which is probably not compatible with the boiling point of the solvent (83 °C). Thus, we concluded that condition A is the best choice for low boiling point substrates and method C for non-volatile starting materials. Finally, in order to verify that the present method is actually a radical process, we carried out a control experiment without any radical initiator. We heated a solution of **1c** and **6n** in refluxing 1,2-dichloroethane without adding DLP (conditions D, entry 9). Under these conditions, no product was observed after several hours of reaction, thus demonstrating that the method proceeds through a radical path.

In order to further illustrate the utility of this method, we anticipated that the reduction of the nitrile moiety in ketonitrile **7f** could render an interesting structure in organic synthesis. On this basis, when compound **7f** was treated with Raney-Ni under a H₂ atmosphere, and the crude aminoketone was submitted to typical reductive amination conditions, octahydroindole **9** was isolated in 45% as a single diastereoisomer (cis) under non optimized conditions (Scheme 5). The relative stereochemistry of compound **9** was confirmed by NOE experiments (see Supplementary data). Structures like **9** could serve as advanced synthetic intermediates in the synthesis of alkaloids.

Regarding the mechanism, the most logical pathway seems to be the one outlined on Scheme 1. However, some differences between the results obtained with methods A and C suggested different reaction paths. First, when the reaction was performed at room temperature using Et₃B as the initiator (conditions A), the presence of the ATRA adduct was observed by TLC and even characterized by the crude ¹H NMR spectrum, although after work-up and silica gel chromatography, only the corresponding dicarbonyl compound (**7a–d**) was isolated. This finding suggests that a chain reaction is operating and that the acetate moiety is hydrolyzed either during work-up or during silica gel chromatography. In the particular case of compound **7c**, the major compound observed on the crude ¹H NMR spectrum was the rather unstable **8c**, which could be isolated in small amount for characterization purposes after a careful low temperature distillation (Scheme 6).

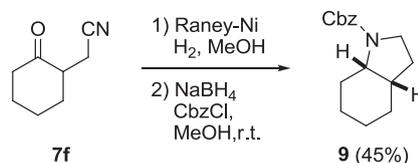
In contrast, when the reaction was carried out in refluxing DCE and with DLP as initiator, none of the ATRA adduct was detected neither in TLC nor by ¹H NMR crude spectrum. It was also noteworthy that under these conditions, a greater amount of radical initiator was needed for the complete consumption of the starting material (1.2 or 1.4 equiv of DLP vs 0.9 of Et₃B), which is not in accordance with a chain reaction mode (Scheme 7).

On the above basis, we propose that this sequence could proceed through different paths depending on the reaction conditions (Scheme 8). Whatever initiator is used, radical **II** is formed and after addition onto olefin **6**, the stabilized radical **III** is generated. Under non-oxidizing conditions (Et₃B), this radical is able to undergo an iodine atom transfer (path A), producing the expected ATRA adduct, whose acetate group is easily hydrolyzed during work-up or silica gel chromatography. On the other hand, when peroxide is present in the reaction media (DLP, path B) radical **III** can be oxidized into cation **IVa**, interrupting the radical chain mechanism. Intermediates **IVa** or **IVb** are finally hydrolyzed in the reaction media to afford compound **7**.

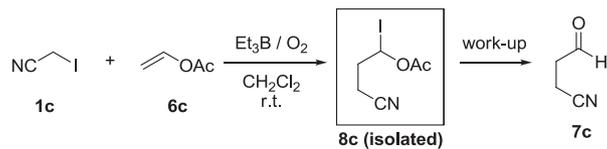
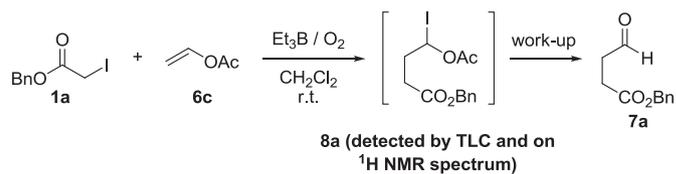
Table 3
Scope of the vinyl acetates as radical acceptors

Entry	Substrate	Vinyl acetate	Method	Product (% yield)
1	1c	6g	C	7g (63%)
2	1c	6h	C	7h (73%)
3	1c	6i	C	7i (70%)
4	1c	6j	C	7j (83%)
5	1c	6k	C	7k (66%)
6	1c	6l	C	7l , R=Ac (58%) 7l' , R=H, (32%)
7	1c	6m	C	7m (51%)
8	1c	6n	C	7n (59%)
9	1c	6n	D	N.R.
10	1f	6h	C	7o (62%)
11	1g	6h	C	7o (39%)
12	1h	6g	C	7p (74%)
13	1a	6c	C	7a (< 5%)

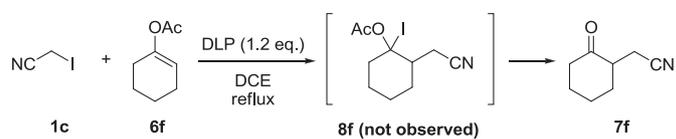
Conditions C: 2 equiv of precursor (iodoester, iodoacetonitrile, iodoamide or iodoacetophenone), 1 equiv of enol acetate, DLP (1.2 equiv added portionwise, see [Experimental section](#) for details), 1,2-DCE (5 mL/mmol), reflux. Conditions D: 2 equiv of precursor (iodoester, iodoacetonitrile, iodoamide or iodoacetophenone), 1 equiv of enol acetate, 1,2-DCE (5 mL/mmol), reflux.



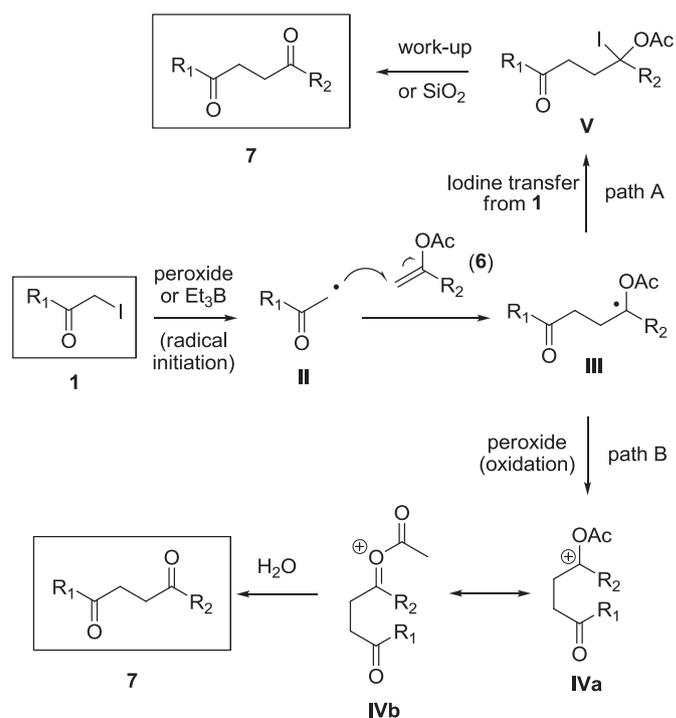
Scheme 5. Synthesis of an octahydroindole from kenitrile **7f**.



Scheme 6. ATRA adducts observed for reactions performed with Et₃B at rt.



Scheme 7. Direct generation of dicarbonyl compounds under DLP conditions.



Scheme 8. Possible paths for the formation of dicarbonyl compounds.

3. Conclusions and perspectives

In summary, we have developed a practical radical-ionic sequence for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds based on the use of enol acetates as acceptors and electrophilic radicals. The wide scope of the radical precursor goes from primary to secondary radicals. Mono-, di-, and tri-substituted enol acetates can be easily prepared according to reported methods. A series of functional groups, such as halogens, aromatic and heteroaromatic cycles, silane, and carbamate protective groups are well tolerated under our reaction conditions. Therefore, this methodology provides an easy entry to a variety of dicarbonyl compounds like ketoaldehydes, ketoesters, ketodiesteres, nitrileketones, and formyl nitriles. The synthetic utility of this sequence was showcased by the three-step synthesis of an octahydroindol (**9**) from a ketonitrile (**7f**). We believe that this method could become a convenient tool for the synthesis of complex molecules. Synthetic applications of our methodology are currently under progress and we will report them in due time.

4. Experimental section

4.1. General considerations

All operations were carried out under an inert atmosphere of nitrogen or argon gas using standard Schlenk techniques. Anhydrous THF was obtained by distillation under an inert atmosphere over sodium and benzophenone. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All compounds were characterized by IR spectra, recorded on a Perkin–Elmer 283B or 1420 spectrophotometer, by means of film and KBr techniques, and all data are expressed in wave numbers (cm^{-1}). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with a JEOL Eclipse +300 and a Varian Gemini (200 MHz), using CDCl_3 as solvent. Chemical shifts are in parts per million (δ ppm), relative to TMS. The MS-FAB⁺ and MS-DART spectra were obtained on a JEOL SX 102A and a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, respectively, the values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z), followed by the relative intensity with reference to a 100% base peak.

4.2. General procedure for the preparation of enol acetates

Enol acetates were prepared according to literature procedures.²² To a mixture of the ketone (1 mmol) and 2-propenyl acetate (5 mol) was added *p*-toluenesulfonic acid (0.07 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and afterward cooled to room temperature. The solvent was evaporated in vacuo. Diethyl ether was added, and the organic layer was subsequently washed with H_2O (three times), dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting crude mixture was purified by column chromatography on SiO_2 (50% CH_2Cl_2 in hexane) or by Kugelrohr distillation.

4.2.1. 1-(4-((tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)vinyl) acetate (6k**).** Compound **6k** was prepared from 4-*tert*-butyldimethylsilyloxyacetophenone²⁷ following the general procedure. Colorless oil, 81% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 4.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.75–6.86 (m, 2H), 7.29–7.38 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 4.3 (2C), 18.3, 21.1, 25.7 (3C), 100.4, 120.1, 126.3, 127.4, 152.8, 156.6, 169.20. MS (EI, 70 eV) m/z : 293.12 ($\text{M}+\text{H}^+$, 65), 251.12 (100). HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}_1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 293.15730, found 293.15768.

4.2.2. 1-(4-(*N*-((Benzoyloxy)carbonyl)acetamido)phenyl)vinyl acetate (6l**).** The title compound was prepared from benzyl (4-

acetylphenyl)carbamate,²⁸ 2-propenyl acetate, and *p*-toluenesulfonic acid following the general procedure. The product was purified by column chromatography (silica gel, hexane/dichloromethane, 1:1), obtaining a white solid (mp 68–70 °C), 94% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 4H), 5.52 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 175.6, 168.7, 153.5, 151.9, 138.3, 134.9, 134.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.4, 125.6, 102.9, 68.2, 26.3, 20.8. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 354.13415, found: 354.13328.

4.3. General procedure for the preparation of dicarbonyl compounds (method A)

To a solution of the corresponding α -iodocarbonyl compound (1 mmol) and vinyl acetate (2 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) at room temperature was added Et_3B (0.3 mol % of a 1 M solution in hexanes or in THF) followed by air (3 mL bubbled into the solution). The operation was repeated every 2 h until complete disappearance of the starting material. When starting material was completely consumed, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified by flash column chromatography.

4.4. General procedure for the preparation of dicarbonyl compounds (method C)

A solution of the appropriate α -iodocarbonyl compound (2 mmol) and the corresponding enol acetate (1 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was refluxed under argon atmosphere for 15 min. Then, 0.3 mol % of lauroyl peroxide (DLP) was added every 1.5 h until complete disappearance of the starting material (monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel and a short pad of basic alumina).

4.4.1. 4-Oxo-butyric acid benzyl ester (7a**).** The title compound was prepared following method A from benzyl iodoacetate (**1a**)¹⁹ and vinyl acetate. Yellow oil, 85% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.81 (s, 1H), 7.39–7.32 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.81 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.6$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 199.9, 172.1, 135.7, 128.6, 128.3, 128.2, 66.6, 38.5, 26.6. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 193.08647, found: 193.08628. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.²⁹

4.4.2. Benzyl-2-methyl-4-oxobutanoate (7b**).** Synthesized by method A, from benzyl iodopropionate (**1b**)¹⁹ and vinyl acetate. White solid (mp 50–52 °C), 60% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.75 (s, 1H), 7.37–7.33 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.04 (dddd, $J=14.8, 7.1, 7.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J=18.0, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=18.0, 5.5, 1.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=7.2$ Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 199.9, 174.9, 135.8, 128.5, 128.2, 128.0, 66.6, 46.8, 33.6, 17.0. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁰

4.4.3. 4-Oxobutanenitrile (7c**).** Prepared by method A, colorless oil, 55% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.80 (s, 1H), 2.91 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 196.9, 118.4, 38.9, 10.0. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³¹

4.4.4. *N,N*-Diethyl-4-oxobutanamide (7d**).** The title compound was prepared following method A from *N,N*-diethyliodoacetamide (**1a**)¹⁶ and vinyl acetate. Light yellow oil (70% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.86 (s, 1H), 3.36 (qt, $J=6.8$ Hz, 4H), 2.83 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 201.3, 170.1, 41.9,

40.3, 38.7, 25.6, 14.0, 12.9. HRMS (DART) calcd for $C_8H_{16}NO_2$ $[M+H^+]$: 158.11810, found: 158.11791. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³²

4.4.5. *2-(2-Oxocyclohexyl)acetoneitrile (7f)*. This compound was synthesized by method C, from enol acetate **6f**²⁰ and iodoacetoneitrile **1c**. Colorless oil (72% yield). ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.79–2.56 (m, 2H), 2.55–2.26 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.05–1.91 (m, 1H), 1.83–1.43 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 208.7, 118.6, 48.7, 41.6, 33.4, 27.6, 24.9, 17.9. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³³

4.4.6. *4-Oxo-4-phenylbutanenitrile (7g)*. Method C, compound obtained from enol acetate **6g**²² and iodoacetoneitrile **1c** as a white solid (mp 68–70 °C) in 63% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84–7.99 (m, 2H), 7.52–7.65 (m, 1H), 7.41–7.53 (m, 2H), 3.34 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 195.6, 135.7, 133.9, 128.9, 128.1, 119.4, 34.3, 11.8. MS (EI, 70 eV) m/z : 160.06 ($M+H^+$, 100). HRMS (DART) calcd for $C_{10}H_{10}NO$ $[M+H^+]$: 160.07624, found: 160.07589. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁴

4.4.7. *4-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutanenitrile (7h)*. Obtained by method C from enol acetate **6h**²³ and iodoacetoneitrile **1c**. Yield: 59%, white solid (mp 58–60 °C). ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.95–7.83 (m, 2H), 7.53–7.40 (m, 2H), 3.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.3, 140.5, 134.0, 129.5, 129.3, 119.16, 34.3, 11.8. MS (EI, 70 eV) m/z : 194.01 ($M+H^+$, 100), 195.00 (M^+ , 10), 196.00 ($M+H^+$, 30). The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁵

4.4.8. *4-(4-Bromophenyl)-4-oxobutanenitrile (7i)*. The title compound was prepared from **6i**²² and iodoacetoneitrile **1c** following method C. White solid (mp 87–89 °C) 70% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.3, 134.3, 132.2, 129.5, 129.2, 119.0, 34.2, 11.7. HRMS (DART) calcd for $C_{10}H_9BrNO$ $[M+H^+]$: 237.98675, found: 237.98599.

4.4.9. *4-(3-Fluorophenyl)-4-oxobutanenitrile (7j)*. Synthesized by method C from compounds **6j**²⁴ and **1c**. White solid (mp 39–40 °C), 83% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.74 (ddd, $J=7.7, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J=9.2, 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 7.32 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.1 (d, $^4J_{C-F}=2.2$ Hz), 162.9 (d, $^1J_{C-F}=247.0$ Hz), 137.6 (d, $^3J_{C-F}=6.2$ Hz), 130.6 (d, $^3J_{C-F}=8.2$ Hz), 123.8 (d, $^4J_{C-F}=3.0$ Hz), 120.9 (d, $^2J_{C-F}=21.2$ Hz), 118.9, 114.8 (d, $^2J_{C-F}=22.3$ Hz), 34.4, 11.7. HRMS (DART) calcd for $C_{10}H_9FNO$ $[M+H^+]$: 178.06682, found: 178.06656.

4.4.10. *4-(4-((tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-4-oxobutanenitrile (7k)*. Reaction of enol acetate **6k** and iodoacetoneitrile **1c** under conditions C afforded a white solid (mp=52–54 °C) in 66% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.94–7.82 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.24 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.0, 161.1, 130.4, 129.3, 128.3, 119.5, 34.0, 25.6, 18.3, 11.9, 4.3. MS (EI, 70 eV) m/z : 290.11 ($M+H^+$, 100). HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{24}NO_2Si$ $[M+H^+]$ 290.15763, found 290.15686.

4.4.11. *Benzyl acetyl(4-(3-cyanopropanoyl)phenyl) carbamate (7l)*. Reaction of enol acetate **6l** and iodoacetoneitrile **1c** under conditions C afforded a mixture of compounds **7l** and **7l'**. Compound **7l**: yellow oil (58% yield). ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.0 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32–7.29 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16–7.13 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78 (t,

$J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.4, 172.6, 153.2, 142.9, 135.1, 134.7, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 127.8, 68.7, 34.4, 26.4, 11.8. HRMS (DART) calcd for $C_{20}H_{19}N_2O_4$ $[M+H^+]$: 351.13448, found: 351.13446.

4.4.12. *Benzyl(4-(3-cyanopropanoyl)phenyl)carbamate (7l')*. White solid (mp 136–138 °C), 32% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.42–7.37 (m, 5H), 7.01 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 193.9, 152.7, 142.9, 135.5, 130.5, 129.6, 128.7, 128.6, 128.4, 119.3, 117.8, 67.5, 33.9, 11.8. HRMS (DART) calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_3$ $[M+H^+]$: 309.12392, found: 309.12283.

4.4.13. *4-Oxo-4-(2-furyl)-butyronitrile (7m)*. Method C, compound obtained from enol acetate **6m**²⁵ and iodoacetoneitrile **1c** as a yellow solid (mp 69–71 °C) in 51% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.59 (dd, $J=1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 184.6, 151.8, 147.0, 119.1, 117.7, 112.7, 33.9, 11.4. MS (EI, 70 eV) m/z : 150 ($M+H^+$, 100). HRMS calcd for $C_8H_8NO_2$ $[M+H^+]$: 150.05550, found: 150.05607. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁶

4.4.14. *2-(6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetoneitrile (7n)*. This compound was prepared according to method C, from 4-methoxy tetralone derivative **6n**²⁶ and acetoneitrile **1c**. Yellow solid (mp 80–82 °C), 59% yield. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (dd, $J=16.9, 4.3$ Hz, 3H), 2.81 (ddt, $J=13.0, 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=16.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.53–2.39 (m, 1H), 2.02 (qd, $J=13.1, 4.8$ Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.6, 164.1, 146.4, 130.2, 125.2, 118.8, 113.7, 112.7, 55.6, 44.2, 29.3, 28.9, 18.6. MS (EI, 70 eV) m/z : 216.08 ($M+H^+$, 100). HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}NO_2$ $[M+H^+]$ 216.10245, found 216.10332.

4.4.15. *Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-oxobutanoate (7o)*. The title compound was obtained as a yellow solid (mp=56–58 °C) in 62% yield from enol acetate **6h**²³ and ethyl iodoacetate **1f** following conditions C. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.99–7.88 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 197.0, 172.8, 139.7, 134.9, 129.5, 129.5, 128.9, 60.7, 33.3, 28.2, 14.2. MS (EI, 70 eV) m/z : 241.02 ($M+H^+$, 100), 194.94 (20) HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}ClO_3$ $[M+H^+]$ 241.06315, found 241.06227.

4.4.16. *Diethyl 2-(2-oxo-2-phenylethyl)malonate (7p)*. Synthesized by method C, from enol acetate **6f**²¹ and diiodoethylmalonate **1h**.³⁷ Yield: 74%, colorless oil. ¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.92–8.01 (m, 2H), 7.50–7.61 (m, 1H), 7.39–7.49 (m, 2H), 4.21 (qd, $J=7.1, 2.1$ Hz, 4H), 4.04 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 196.6, 169.1, 133.2, 133.6, 128.7, 128.2, 61.8, 47.3, 37.9, 14.1. MS (EI, 70 eV) m/z : 279.09 ($M+H^+$, 100), 233.05 (15), 117(20). HRMS (DART) calcd for $C_{15}H_{19}O_5$ $[M+H^+]$: 279.12325, found: 279.12317.

4.4.17. *3-Cyano-1-iodopropyl acetate (8c)*. The title compound was unstable and was isolated by Kugelrohr distillation in small amount for characterization purposes. Colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.87 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.55–2.43 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 168.0, 117.8, 50.6, 36.9, 21.0, 15.9. HRMS (DART) calcd for $C_6H_9INO_2$ $[M+H^+]$: 253.96780, found: 253.96859.

4.4.18. *Benzyl octahydro-1H-indole-1-carboxylate (9)*. In a slight modification of Reissing method, to a solution of **7f** (0. g, 0.73 mmol) in dry methanol (2 mL) at 0 °C was added Raney-Ni

(0.8–0.85g, 300 wt %) and stirred for 1 d under a hydrogen atmosphere (1 atm). After filtration, the obtained mixture was cooled at 0 °C and NaBH₄ (0.16 g, 4.3 mmol) and CbzCl (0.18g, 1 mmol) were added to the reaction mixture and the suspension was stirred for 8 h at room temperature. When the reaction was completed, the solvent was removed by rotary evaporation, the reaction mixture was extracted with dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3×20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, and the solvent removed under reduced pressure. The product was purified by FC with hexane/ethyl acetate (95:5), affording a slightly purple solid in 45% yield. ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16–1.30 (m, 3H, CH₂CH₂), 1.40–1.48 (m, 1H, CH₂CH₂), 1.5–1.75 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.85–2.05 (m, 2H, CH₂CH), 2.20–2.35 (m, 1H, CHCH₂), 3.35–3.55 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.70–3.80 (m, 1H, CH₂CH), 5.10–5.15 (m, 2H, CH₂OCO), 7.25–7.35 (m, 5H, aryl–CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 21.10 (CH₂), 23.57 (CH₂), 26.32 (2CH₂), 29.61 (CH₂), 37.29 (CH), 45.27 (CH₂), 56.77 (CH), 66.44 (CH₂), 127.74 (aryl–CH), 127.77 (aryl–CH), 128.41 (aryl–CH), 137.48 (aryl–C_q), 154.82 (CO). IR: (CHCl₃, cm⁻¹): 1413, 1698, 2856, 2927. MS (EI, 70 eV) *m/z*: 260.14 (M+H⁺, 100). HRMS (DART) calcd for C₁₆H₂₂N₁O₂ (M+H⁺) 260.16505, found 260.16415.

Acknowledgements

We wish to thank DGAPA-UNAM (project number IN202915) and CONACYT (project number 219925) for financial support. E.P.-H. and E.A.B.-G. thank CONACYT for graduate scholarships (grants number 235553 and 227107, respectively). We thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Luis Velasco-Ibarra, and Francisco Javier Pérez-Flores for technical support (NMR and MS). We also wish to thank Dr. Susana Porcel, Dr. Fernando Sartillo, and Dr. Marcos Hernández for helpful discussions and corrections.

Supplementary data

Copies of NMR spectra for all new compounds. Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.077>.

References and notes

- (a) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392; (b) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *111*, 95.
- Mortensen, D. S.; Rodríguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, A. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838.
- (a) Bean, G. P. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Jones, R. A., Ed.; Wiley-VCH: 1990; 48, pp 105–294; (b) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411.
- Tisler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 211.
- (a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057; (b) Adger, B. M.; Barrett, C.; Brennan, J.; McKervey, A.; Murray, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1553; (c) Adam, W.; Ahrweiler, M.; Sauter, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 80; (d) Wahlen, J.; Moens, B.; De Vos, D. E.; Alsters, P. L.; Jacobs, P. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 333.
- Hosomi, A.; Shirahata, A.; Araki, Y.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4631.
- Yamashita, M.; Tashika, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1257.
- Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.
- Chen, Y.; Park, S. H.; Lee, C. W.; Lee, C. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2000.
- Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591.
- Lee, J. Y.; Lim, K.-C.; Meng, X.; Kim, S. *Synlett* **2010**, 1647.
- Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 825.
- Rössle, M.; Werner, T.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6547.
- (a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083; (b) DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546; (c) Csáky, A. G.; Plumet, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 313.
- Byers, J. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; pp 72–89.
- Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899.
- Blé-González, E. A.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, A. *Synlett* **2013**, 2073.
- Radical additions onto silyl enol ethers under reductive conditions has been reported by Keck for the preparation of 1,3-hydroxyamides Keck, G. E.; Grier, M. C. *Synlett* **1999**, 1657.
- Yasuda, M.; Kiyokawa, K.; Osaki, K.; Baba, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 132.
- Onishi, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2762.
- (a) Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634; (b) Gisch, N.; Pertenbreiter, F.; Balzarini, J.; Maier, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8115.
- Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.
- Panella, L.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4177.
- Núñez-Rico, J. L.; Etayo, P.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3025.
- Tang, W.; Liu, D.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 205.
- Buksha, S.; Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 337.
- Xing, X.; Ho, P.; Bourquin, G.; Yeh, L.-A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9961.
- Babu, K. S.; Rao, V. R. S.; Rao, R. R.; Babu, S. S.; Rao, J. M. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 393.
- Ghosez, L.; Yang, G.; Cagnon, J. R.; Le Bideau, F.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7591.
- Hansen, D. B.; Starr, M.-L.; Tolstoy, N.; Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3623.
- Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331.
- Cardani, S.; De Toma, C.; Gennari, C.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5557.
- Macleod, F.; Lang, S.; Murphy, J. A. *Synlett* **2010**, 529.
- Kamijo, S.; Amakoa, Y.; Inoue, M. *Synthesis* **2010**, 2475.
- Franz, S. E.; Watkins, R. R.; Wright, L. A.; Weaver, B. A.; Hartage, R. C.; Ghiviriga, I.; Gumina, G.; Feske, B. D. *Synthesis* **2013**, 2171.
- Yu, F.; Zhang, R.; Xie, C.; Yu, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9145.
- Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Madhavi, M. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4149.