



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

APLICACIONES SINTÉTICAS DE REACCIONES RADICALARIAS DE  
TRANSFERENCIA DE ÁTOMO EN CONDICIONES FOTOREDOX

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. WILLIAM HERNAN GARCIA SANTOS

**Tutor principal:**

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química UNAM.

CIUDAD DE MEXICO, ABRIL DEL 2021



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

APLICACIONES SINTÉTICAS DE REACCIONES RADICALARIAS DE  
TRANSFERENCIA DE ÁTOMO EN CONDICIONES FOTOREDOX

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. WILLIAM HERNAN GARCIA SANTOS

**Tutor principal:**

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química UNAM.



Ciudad de México,

2021.



## Honorable Jurado

Presidente	<b>Dr. José Alfredo Vázquez Martínez</b>	<b>Facultad de Química, UNAM</b>
Vocal	<b>Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez</b>	<b>Instituto de Química, UNAM</b>
Vocal	<b>Dr. Jesús Armando Luján Montelongo</b>	<b>CINVESTAV, IPN</b>
Vocal	<b>Dr. Fernando León Cedeño</b>	<b>Facultad de Química, UNAM</b>
Secretario	<b>Dr. Luis Ángel Polindara García</b>	<b>Instituto de Química, UNAM</b>

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química, UNAM. Bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo económico otorgado por DGAPA-UNAM (IN205318) y CONACyT (Proyecto No A1-S-7825) y N° Becario/CVU (857265/695425)



**Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:**

- Simposio Interno 2018 Instituto de Química UNAM.
- Simposio Internacional de Química y Materiales en el siglo XXI *Future of Science 2019*, Instituto de Química UNAM.

**Además, parte de este proyecto fue publicado en:**

**García-Santos, W. H.; Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A.** (2019), Visible-Light Photocatalytic Preparation of 1,4-Ketoaldehydes and 1,4-Diketones from  $\alpha$ -Bromoketones and Alkyl Enol Ethers. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092-4096.



**A mis padres, María y Guillermo.**

**A Karen**

**A mi familia y amigos.**

**Al café.**

## AGRADECIMIENTOS

- Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, por el apoyo brindado con la beca durante mis estudios de doctorado (N° Becario/CVU 857265/695425).
- A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por la formación profesional recibida.
- Al programa y personal del **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas UNAM**, por su disposición a ayudarme.
- Al grupo de técnicos y académicos del Instituto de Química. Especialmente a la **Q. María de los Ángeles Peña González**, la **M en C. Elizabeth Huerta Salazar**, a la **Dra Beatriz Quiroz García**, y a la **Q.F.B María del Rocío Patiño Maya (q.e.p.d)**.
- Al Honorable Jurado asignado, por los aportes realizados durante la revisión de este trabajo.
- A mi asesor el **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, un samurái de la química y de quien aprendí el significado de ser un profesional.
- A los integrantes de mi comité tutor, el **Dr. Luis Ángel Polindara García** y el **Dr. José Gustavo Avila Zárraga**, por los aportes realizados durante la estadía doctoral
- Al **Laboratorio 2-2**, en donde conviví con buenos amigos y colegas a quienes siempre voy a recordar.
- A mi familia, que siempre me acompañaron a la distancia y sin quienes estos logros no tendrían significado.
- A **Samuelito**, quien ha sido un rayito de luz en nuestras vidas.

# TABLA DE CONTENIDO

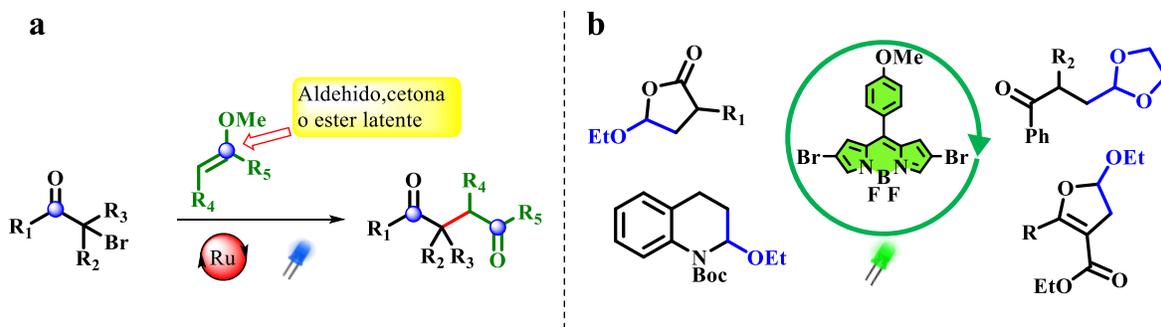
	Pag.
<b>Resumen General</b>	<b>A</b>
<b>Abstract</b>	<b>B</b>
 <b>CAPITULO I</b>	
<b>1. Antecedentes.</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Fotocatálisis.</i>	<b>1</b>
1.2 <i>Fotocatalizadores (FC).</i>	<b>2</b>
1.3 <i>Mecanismos más comunes en los FC.</i>	<b>4</b>
1.4 <i>Fotocatálisis y síntesis orgánica.</i>	<b>6</b>
1.5 <i>Compuestos 1,4-dicarbonílicos.</i>	<b>6</b>
<b>3. Propuesta sintética.</b>	<b>11</b>
3.1 <i>Hipótesis</i>	<b>11</b>
3.2 <i>Objetivos</i>	<b>11</b>
<b>4. Resultados y discusión.</b>	<b>12</b>
4.1 <i>Síntesis de <math>\alpha</math>-bromocetonas.</i>	<b>12</b>
4.2 <i>Optimización de la reacción fotoredox.</i>	<b>14</b>
4.3 <i>Evaluación del alcance de la reacción.</i>	<b>20</b>
<b>5. Mecanismo propuesto.</b>	<b>27</b>
<b>6. Análisis del compuesto 57</b>	<b>29</b>
<b>7. Conclusiones.</b>	<b>31</b>
<b>8. Fotocatalizadores orgánicos (BODIPYs).</b>	<b>32</b>
8.1 <i>Síntesis de <math>\gamma</math>-lactonas.</i>	<b>34</b>
8.2 <i>Metodologías representativas en la síntesis de <math>\gamma</math>-lactonas (2015-2020).</i>	<b>36</b>
8.3 <i>Síntesis de 2,3-dihidrofuranos.</i>	<b>38</b>
8.4 <i>Metodologías representativas en la síntesis de 2,3-dihidrofuranos (2017-2020).</i>	<b>39</b>
<b>9. Propuesta sintética.</b>	<b>41</b>
9.1 <i>Hipótesis</i>	<b>41</b>

9.2 <i>Objetivos.</i>	41
<b>10. Resultados y discusión.</b>	<b>42</b>
10.1 <i>Evaluación de la reactividad de los BODIPYs en la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.</i>	42
10.2 <i>Síntesis de <math>\gamma</math>-lactonas.</i>	44
10.3 <i>Síntesis de 1,4-dicarbonílicos monoprottegidos.</i>	47
10.4 <i>Síntesis de 2,3-dihidrofuranos.</i>	48
<b>11. Mecanismo propuesto.</b>	<b>50</b>
<b>12. Análisis de los compuestos 171 y 185.</b>	<b>51</b>
<b>13. Conclusiones.</b>	<b>52</b>
<b>CAPITULO II</b>	
<b>14. Antecedentes.</b>	<b>54</b>
14.1 <i>Las monacolinas.</i>	54
<b>15. Propuesta sintética.</b>	<b>56</b>
15.1 <i>Hipótesis</i>	57
15.2 <i>Objetivos.</i>	57
<b>16. Resultados y discusión.</b>	<b>58</b>
16.1 <i>Hacia el aldehído 204.</i>	58
16.2 <i>Hacia la <math>\delta</math>-lactona 190.</i>	66
<b>17. Análisis de los compuestos 247 y 248</b>	<b>78</b>
<b>18. Conclusiones.</b>	<b>79</b>
<b>SECCIÓN EXPERIMENTAL</b>	
A. <i>Métodos experimentales generales: Capitulo I.</i>	81
B. <i>Métodos experimentales generales: Capitulo I.</i>	99
C. <i>Métodos experimentales generales: Capitulo II</i>	104

## Resumen General

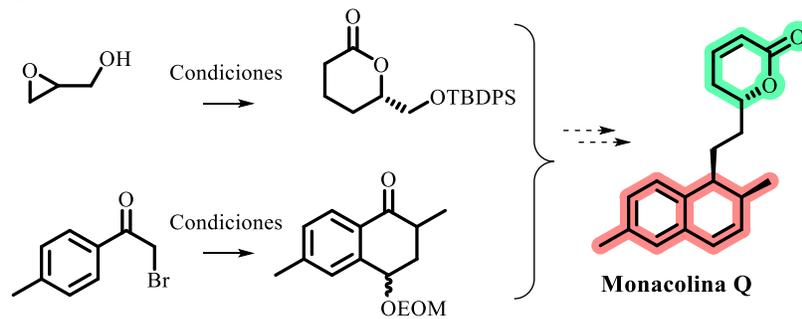
En esta tesis se desarrollaron tres trabajos independientes resumidos en dos capítulos.

En el **capítulo 1** discute el desarrollo, optimización y aplicación de una nueva metodología fotoredox basada en la química del  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ , en la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos y su directa aplicación en la síntesis de compuestos heterocíclicos. De manera paralela se desarrollaron condiciones para la implementación de BODIPYs como fotocatalizadores y su aplicación bajo condiciones fotoredox en la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos, acetales, tetrahidroquinolinas,  $\gamma$ -lactonas y 2,3-dihidrofuranos (Esquema I).



**Esquema I.** a) Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos bajo condiciones fotoredox. b) Aplicación de BODIPYs como fotocatalizadores en la síntesis de diversos compuestos orgánicos.

En el **capítulo 2** se discute el estudio sintético de la monacolina Q, una  $\delta$ -lactona unida a un sistema dihidronaftalénico aislada del hongo *Aspergillus sclerotiorum*, compuesto con actividad citotóxica de gran interés (Esquema III). Durante el desarrollo del capítulo se detallaran las condiciones óptimas de reacción en la preparación de los dos sintones principales, a su vez, se plantean algunos planes prospectivos para la culminación de la síntesis total (Esquema II).

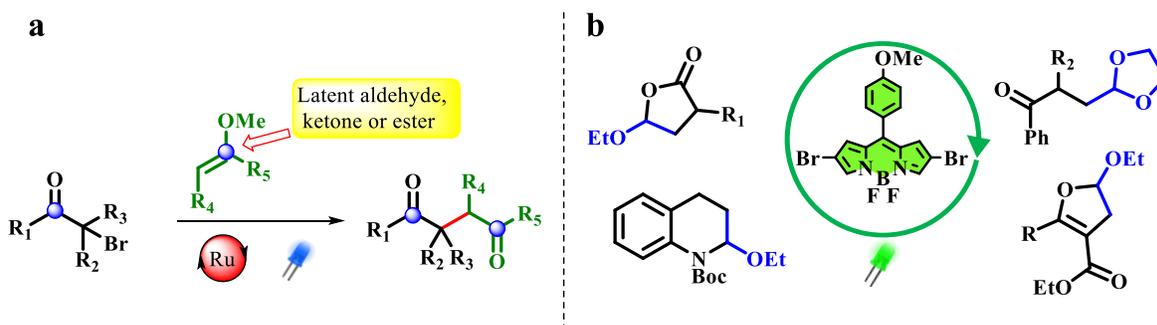


**Esquema II.** Estudio sintético de la monacolina Q.

## Abstract

In this dissertation, are reported three independent works resumed in two chapters.

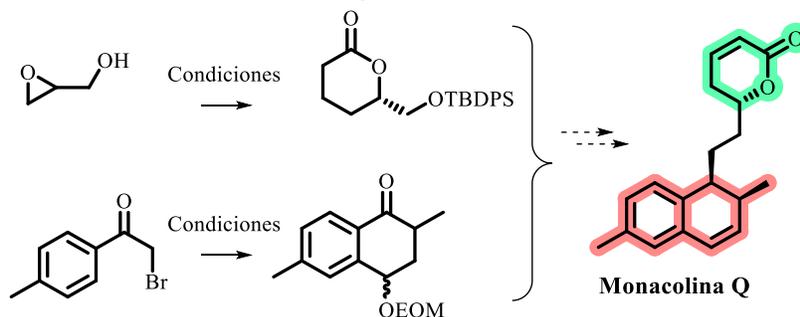
The first chapter conceals the development, optimization and application of a new photoredox methodology based on  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  chemistry, for the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds and direct application in the heterocyclic compound synthesis. Also, the conditions for the implementation of BODIPYs as photocatalyst and application under photoredox conditions in the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds, acetals,  $\gamma$ -lactones and 2,3-dihydrofurans were developed (Scheme I).



**Scheme I.** a) Synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds under photoredox conditions.

b) BODIPYs as a fotocatalyst in the synthesis of diverse organic compounds.

In chapter two, the synthetic studies to prepare monacolin Q are described. This natural product isolated from *Aspergillus sclerotiorum* is  $\delta$ -lactone synthon bond to a dihydronaphtalenic system by two methylenic atoms, and was isolated from *Aspergillus sclerotiorum* fungus with interesting cytotoxic activity. During this work, we explored routes for the preparation of the principal synthons, and some prospective plans for the culmination of the total synthesis are also included.



**Scheme III.** Synthetic study of Monacoline Q.

# *CAPÍTULO I*

*DESARROLLO DE METODOLOGÍAS REDOX*



# 1 ANTECEDENTES

## 1.1

### Fotocatálisis

La transformación de la energía lumínica en energía química ha sido durante mucho tiempo objeto de estudio teórico y experimental de gran relevancia. El primer reporte conocido relacionado con la intervención de sistemas químicos en procesos fotoquímicos se remonta a las observaciones realizadas por Eibner (1911), quien estudió la activación de ZnO bajo la acción lumínica para la degradación de tintes (azul de Prusia).<sup>1</sup> Por su parte, Giacomo y Silber (1912) investigaron la posibilidad de realizar reacciones orgánicas mediadas por luz visible,<sup>2</sup> trabajos que incentivaron a contemporáneos a explorar esta área. Dada la tendencia histórica registrada, se puede notar un interés modesto por parte de la comunidad científica previo a los años 90's; sin embargo, debido a la necesidad de encontrar fuentes de energía alternativas al petróleo y al combustible fósil, se ha presenciado un crecimiento exponencial en los últimos años que no parece que vaya a detenerse en un futuro cercano<sup>3</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Publicaciones anuales relacionadas con fotocatálisis durante el periodo comprendido entre 1979-2020.

<sup>1</sup> Eibner, A. I. *Chem-Ztg.* **1911**, 35, 753-755.

<sup>2</sup> Ciamician, G. *Science* **1912**, 27, 385-394.

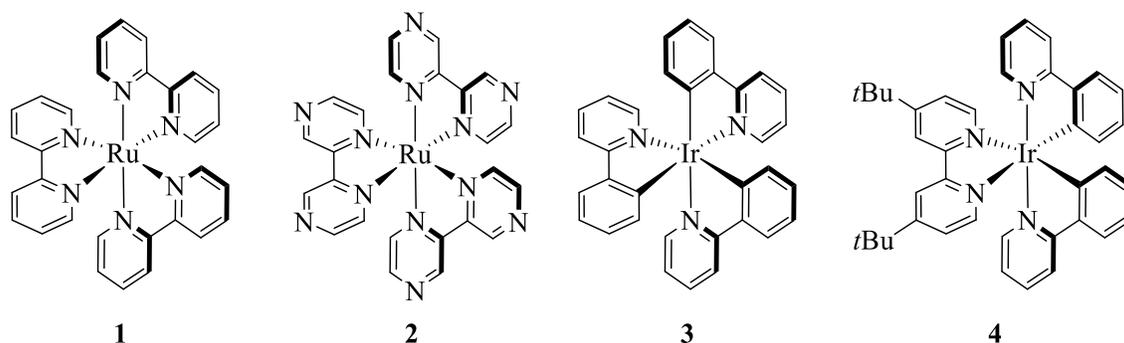
<sup>3</sup> Coronado, J. A. (2013). 'A Historical Introduction to Photocatalysis' en Coronado, J. M.; Fresno, F.; Hernandez-Alonso, M. D.; Portela, R. *Design of Advance Photocatalytic Materials for Energy and Environmental Applications*. Springer-Verlag London, pp 1-5.

Los factores que intervienen en la química fotoredox son variados, de las que se pueden mencionar: la naturaleza del fotocatalizador, los mecanismos que actúan en la reacción y las transformaciones potenciales, por mencionar sólo algunos. Con el objetivo de comprender la importancia de la química fotoredox, se hará una breve mención a cada uno de estos factores:

## 2.2

### Fotocatalizadores (FC)

La mayoría de los fotocatalizadores (FC) comercialmente disponibles corresponden a una familia de complejos ciclometalados de rutenio e iridio, ya que poseen características fotoquímicas bien descritas.<sup>4</sup> En la *figura 2*, se pueden observar algunos ejemplos de estos FC, siendo **1** y **3** los más ampliamente empleados en la literatura debido a la relación existente entre su costo y sus potenciales redox (Figura 2).<sup>5</sup>



**Figura 2.** Ejemplos de fotocatalizadores metálicos comercialmente disponibles.

Estos complejos tienen la capacidad de absorber luz en la región visible para generar estados fotoexcitados que les proporcionan propiedades redox excepcionales. Para que un FC sea eficiente en una reacción fotoredox, debe cumplir ciertas características: en primer lugar, el estado excitado (EE) debe tener un tiempo de vida media alto, que le permita reaccionar antes de que sea conducido a través de otros mecanismos de relajación. La energía del EE es también un factor importante, ya que es determinante en la capacidad para transferir electrones a otra molécula; por último, la emisión cuántica ( $\Phi$ ) debe ser alta, debido a que es a través de este parámetro que se puede evaluar el comportamiento fotofísico del compuesto.<sup>6</sup> El

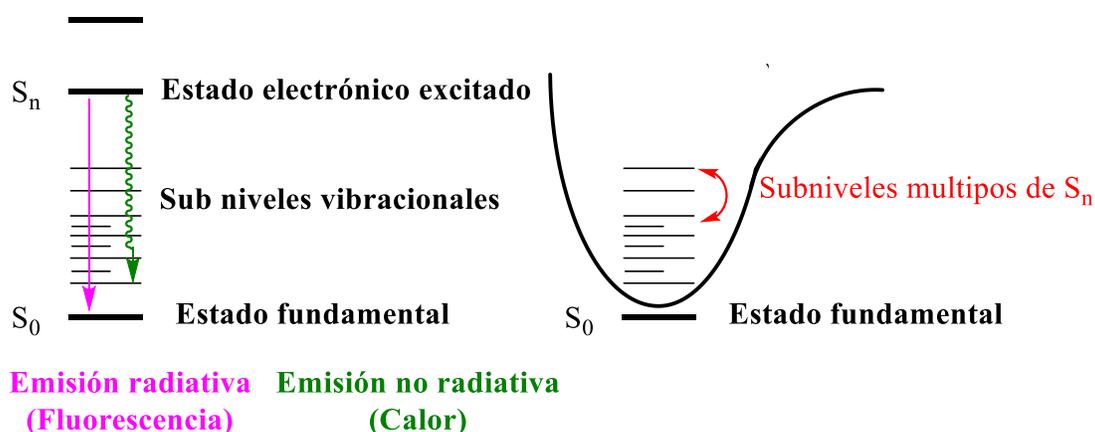
<sup>4</sup> Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver *J. Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156-1163.

<sup>5</sup> Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: 1 g cuesta 3,392.00 MXP; E<sub>1/2ox</sub>V: 1.29, E<sub>1/2(M+/M\*)</sub>V: -0.81 // E<sub>1/2red</sub>V: -1.33, E<sub>1/2(M\*/M-)</sub>V: 0.77  
Ir(ppy)<sub>3</sub>: 0.250 g cuesta 7,928.00 MXP; E<sub>1/2ox</sub>V: 0.78, E<sub>1/2(M+/M\*)</sub>V: -1.73 // E<sub>1/2red</sub>V: -2.20, E<sub>1/2(M\*/M-)</sub>V: -1.73

<sup>6</sup> Rensmo, H.; Lunell, S.; Siegbahn, H. *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, *114*, 117-124.

proceso mediante el cual una molécula puede acceder al EE comienza con la interacción del complejo con la luz y la absorción de un fotón, permitiendo la promoción de un electrón de un estado basal, normalmente un singlete  $S_0$  a un EE de la misma multiplicidad que  $S_0$ , y se denota como  $S_n$ . (al usar el término múltiplo, debemos recordar el concepto de la multiplicidad de espín, y la relación que guarda con la terminología de singlete, doblete, triplete, etc.). En este punto podemos visualizar los diferentes mecanismos de relajación presentes en el sistema:

1) El mecanismo más común es la *relajación vibracional (RV)*. Durante este proceso, un electrón ubicado en un estado vibracional  $S_n$  puede acceder por medio de interacciones intermoleculares y colisiones con otras moléculas, a un estado vibracional múltiplo  $S_{n-1}$ . Esta energía previamente absorbida, es transformada y emitida de manera no radiativa en forma de energía cinética (Figura 3).<sup>7</sup> Es conocido que para los FC 1 y 3 (y otros FC), este proceso de relajación no es significativo<sup>8</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Mecanismo de relajación vibracional (no radiativa).

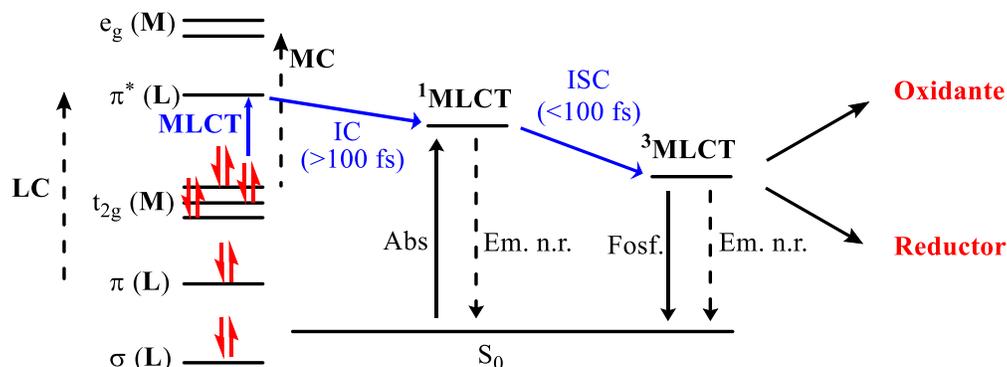
2) En complejos como 1 y 3, en los que el  $Ru^{2+}$  es un metal  $d^6$  con ligandos que poseen orbitales donadores  $\sigma$  (localizados en el nitrógeno) y orbitales donadores  $\pi$  y aceptores  $\pi^*$  localizados en el anillo aromático, se lleva a cabo un proceso de transferencia de electrón.<sup>9</sup> Los electrones de valencia en este complejo se encuentran distribuidos en el orbital  $t_{2g}$ , y una vez que el fotón interactúa con el sistema, un electrón ubicado en  $t_{2g}$  (HOMO) puede ocupar un orbital en el ligante (LUMO).

<sup>7</sup> Gulakov, M. N.; Pretrov, N. Kh.; Alfimov, M. V.; Techert, S. *High Energy Chem.* **2004**, *38*, 381-385.

<sup>8</sup> Yusoff, A. R. M.; Huckaba A. J.; Nazeeruddin, K. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 39.

<sup>9</sup> Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. (2007) 'Photochemistry and Photophysics of Coordination Compound: Ruthenium' en Balzani, V.; de Meijere, A.; Houk, K. N.; Lehn, J. M.; Ley, S. V.; Schreiber, S. L.; Thiem, J.; Trost, B. M.; Vogtle, F. *Topics in Current Chemistry I.*, Springer pp-117- 214.

Posteriormente, a través de una transferencia interna (IC, se estima que es un proceso que toma  $>100$  fs)<sup>10</sup> el electrón pasa a ocupar un orbital de más baja energía denominado <sup>1</sup>MLCT (Metal Ligand Charge Transfer). En este punto el electrón sufre rápidamente un proceso de transferencia interna hacia el primer estado triplete <sup>3</sup>MLCT (este es un proceso ultra rápido, de aproximadamente  $<100$  fs)<sup>10</sup> y puede desactivarse a través de la emisión de un fotón (fosforescencia) o procesos no radiativos (liberación de calor) (Esquema 1).



**LC:** Estado centrado en el Ligante (*Ligand Centered state*), **MC:** Estado centrado en el metal (*Metal Centered state*), **MLCT:** Transferencia de carga metal-ligante (*Metal Ligand Charge Transfer*), **IC:** Conversión interna (*Internal conversion*), **Abs:** Absorción, **Em. n.r.:** Emisión no radiante, **Fosf:** Fosforescencia

**Esquema 1.** Diagrama de Jablonsky resumido para el Ru<sup>2+</sup>.

Es importante recordar que el estado fotoexcitado <sup>3</sup>MLCT es un estado prohibido al que no se puede acceder directamente por la absorción de un fotón, y posee a su vez, características redox más elevadas que las que posee la molécula en estado basal.<sup>11</sup>

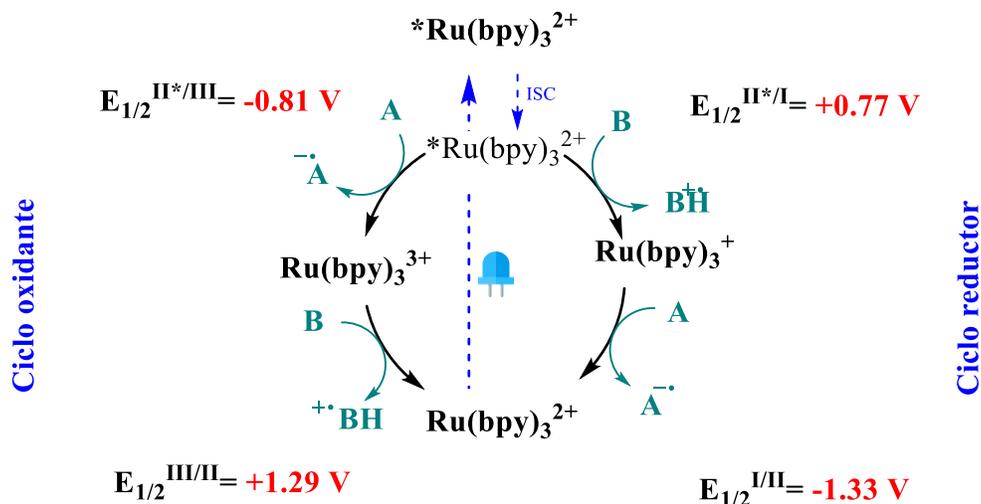
### 2.3

#### Mecanismos más comunes en los FC.

Como se mencionó anteriormente, el EE <sup>3</sup>MLCT posee potenciales redox más elevados que el de su estado basal, por lo que resulta intuitivo pensar en dos posibles mecanismos mediante los cuales el FC interactúe con la materia prima a transformar, un mecanismo **oxidante** y un mecanismo **reductivo** (Esquema 2).

<sup>10</sup> Tang, K. C.; Liu, K. L.; Chen, I. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 386, 437-441.

<sup>11</sup> Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 46, 159-244.



**Esquema 2.** Ciclo oxidante y reductor para el FC Ru<sup>2+</sup>.

En el esquema 2 se pueden observar los potenciales asociados a los posibles cambios de oxidación en el FC 1 durante su interacción con diferentes sustratos. Algo importante a notar es la diferencia de potencial existente entre el EE y el estado basal. La semi-reacción de oxidación  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+} \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  denotada como  $E_{1/2}^{II^*/III} = -0.81 \text{ V}$  puede ser comparada con la semi-reacción  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+} \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$   $E_{1/2}^{III/II} = +1.29 \text{ V}$  evidenciando de esta forma la diferencia que existe entre ambas semi-especies, siendo claramente  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  la que tiene un mayor potencial de reducción.

De esta misma manera se puede realizar una comparación con las semi-reacciones  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+} \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ ,  $E_{1/2}^{II^*/I} = +0.77 \text{ V}$  y  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+ \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ,  $E_{1/2}^{I/II} = -1.33 \text{ V}$ , y evidenciar que nuevamente  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  demuestra un mayor potencial de oxidación.<sup>12</sup> Entendiendo esto, es posible comprender el *quenching* oxidante y reductor.

Una molécula **A** puede aceptar un electrón de la especie reductora  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  generando el anión radical  $\text{A}^-$ ; subsecuentemente, una molécula **B** con electrones disponibles para donar reacciona con la especie  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  regenerando el FC y finalizando de esta manera un ciclo con *quenching* oxidante.

En contraparte, una molécula **B** con electrones disponibles para donar, puede reaccionar con la especie oxidante  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  generando el catión radical  $\text{B}^+$ . Subsecuentemente, una molécula **A** susceptible a ser reducida reacciona con la especie  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$  generando el anión radical  $\text{A}^-$ , regenerando el FC y terminando un ciclo con *quenching* reductor.<sup>8</sup> Es importante resaltar que, tanto **A** como **B**,

<sup>12</sup> Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem, Rev.* **2013**, *117*, 5322-5363.1

pueden comportarse como agentes oxidantes o reductores, dependiendo de los potenciales correspondientes.

## 2.4

### Fotocatálisis y síntesis orgánica.

El origen de la fotocatálisis puede ser datada a principios del siglo XX, y aunque su uso clásico incorpora lámparas de luz ultravioleta usadas para excitar moléculas orgánicas, su uso extensivo ha permanecido en la mente de los químicos como un *procedimiento difícil de reproducir y aplicar*.<sup>13</sup> El trabajo reportado por MacMillan en 2008,<sup>14</sup> en donde se logra unir un proceso organometálico y uno fotocatalítico en la modificación enantioselectiva de aldehídos usando como FC el Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> **1**, fue un hito en el área de la fotocatálisis, convirtiéndose en inspiración de muchos trabajos que le sucedieron. Hoy en día, las posibilidades sintéticas proporcionadas por los avances en la fotocatálisis han permitido transformaciones diversas como oxidaciones,<sup>15</sup> reducciones,<sup>16</sup> generación de enlaces C-C,<sup>17a-c</sup> C-N,<sup>18</sup> C-O,<sup>19</sup> C-S,<sup>20</sup> C-P,<sup>21</sup> y cicloadiciones,<sup>22</sup> entre otras, demostrando la versatilidad proporcionada por estas metodologías.

## 2.5

### Compuestos 1,4-dicarbonílicos

Los compuestos dicarbonílicos corresponden a una gran familia de moléculas caracterizadas por su uso extensivo en áreas de alimentos, medicina y síntesis orgánica como importantes bloques de construcción para la preparación de heterociclos, entre otras estructuras. La manera más común de clasificar esta familia de compuestos se basa en el número de unidades de carbono que separan las funciones carbonílicas, dando paso a las subcategorías de: 1,2-dicarbonilos, 1,3-dicarbonilos, 1,4-dicarbonilos, 1,5-dicarbonilos, etc. Dentro de esta amplia familia fue de nuestro interés indagar acerca de los compuestos 1,4-dicarbonílicos (Figura 4).

<sup>13</sup> König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 15, 1979-1981.

<sup>14</sup> Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77-80.

<sup>15</sup> Dai, X.; Xu, X.; Cheng, D.; Li, X. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 545-548.

<sup>16</sup> Du, Y.; Pearson, R.; Lim, C.; Sartor, S.; Ryan, M.; Yang, H.; Damrauer, N.; Miyake, G. *Chem, Eur. J.* **2017**, 23, 10962-10968.

<sup>17</sup> a) (*sp*<sup>3</sup>-*sp*<sup>2</sup>) Uygur, M.; Danelzik, T.; Mancheño, O. G. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2980-2983. b) (*sp*<sup>3</sup>-*sp*<sup>3</sup>) Léveque, C.; Corcé, V.; Cheneberg, L.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 15, 2118-2121. c) (*sp*<sup>2</sup>-*sp*<sup>2</sup>) Gauchot, V.; Lee, A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10163-10166.

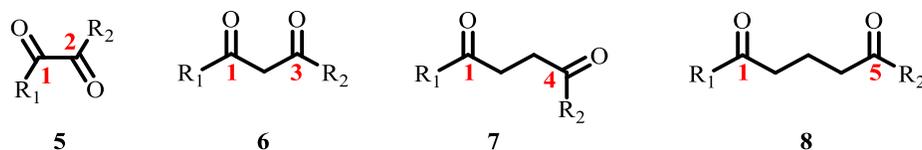
<sup>18</sup> Liang, Y.; Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2018**, 559, 83-88.

<sup>19</sup> Zhang, M.; Ruzi, R.; Li, N.; Xie, J.; Zhu, C. *Org. Chem. Fron.* **2018**, 5, 749-752.

<sup>20</sup> Zhu, J.; Yang, W. C.; Wang, X. D.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 3, 386-400.

<sup>21</sup> Rueping, M.; Zhu, S.; Koenings, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8679-8681.

<sup>22</sup> Liu, X.; Yin, Y.; Jiang, Z. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11527-11530.



**Figura 4.** Compuestos dicarbónicos de 2 a 5 átomos de carbono.

Los compuestos 1,4-dicarbónicos son representados por: 1,4-dicetonas, 1,4-cetoaldehídos, 1,4-cetoácidos y 1,4-cetoésteres, que son las especies más comunes. Cada uno de estas clases presenta retos sintéticos en su preparación y aplicación, por presentar usos particulares como bloques estructurales en la construcción de sistemas de mayor complejidad.

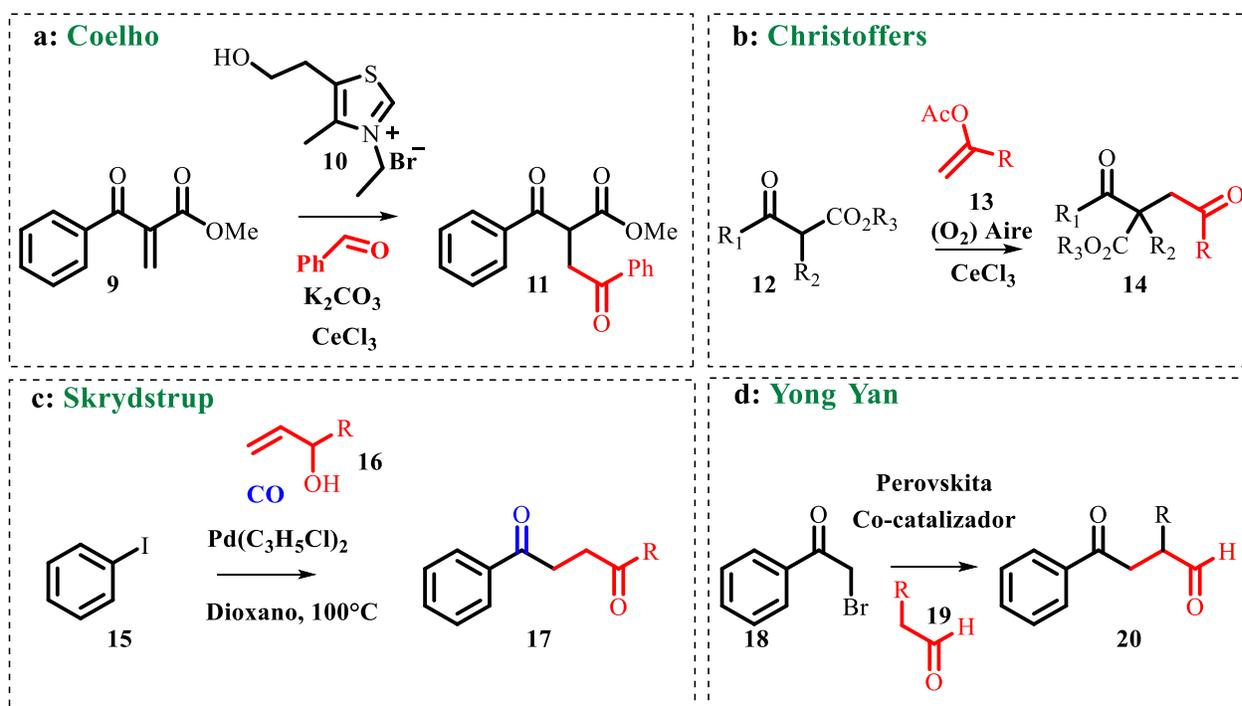
En particular, la preparación de las 1,4-dicetonas tienen un gran número de metodologías reportadas. Un método interesante implementado por Coelho<sup>23</sup> hace uso de la reacción de Stetter para acceder a dicetonas funcionalizadas en buenos rendimientos. Aunque robusto, este procedimiento se encuentra limitado a la preparación exclusiva de dicetonas (Esquema 3a). Un trabajo llamativo es el reportado por Christoffers,<sup>24</sup> que utiliza cloruro de cerio ( $\text{CeCl}_3$ ) como catalizador en la generación de enolatos derivados de  $\beta$ -oxoésteres, y que son adicionados a un silileno éter para formar los compuestos de interés en buenos rendimientos (Esquema 3b). En esta misma búsqueda pero bajo una perspectiva muy diferente, el trabajo de Skrydstrup<sup>25</sup> hace uso de especies reactivas de paladio en un acoplamiento carbonilativo entre yoduros de arilo y alcoholes alílicos (Esquema 3c). Un trabajo notable es el realizado por el grupo de Yong Yan,<sup>26</sup> quienes no sólo desarrollaron una metodología para generar 1,4-dicetonas, sino que también emplearon perovskita, un mineral conformado por óxido de titanio y calcio ( $\text{CaTiO}_3$ ) como material fotosensible, lo que les permitió generar enlaces  $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^3)$  tomando como materia de partida la  $\alpha$ -bromoacetofenona (Esquema 3d).

<sup>23</sup> Gomes, R. C.; Barcelos, R. C.; Rodrigues, M. T.; Santos, H.; Coelho, F. *ChemistrySelect* **2018**, *2*, 926-930.

<sup>24</sup> Geibel, I.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 918-920.

<sup>25</sup> Yin, H.; Nielsen, D. U.; Johansen, M. K.; Lindhart, A. T.; Skrydstrup, T. *ACS. Catal.* **2016**, *6*, 2982-2987.

<sup>26</sup> Zhu, X.; Lin, Y.; Beard, M. C.; Yan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 733-738.



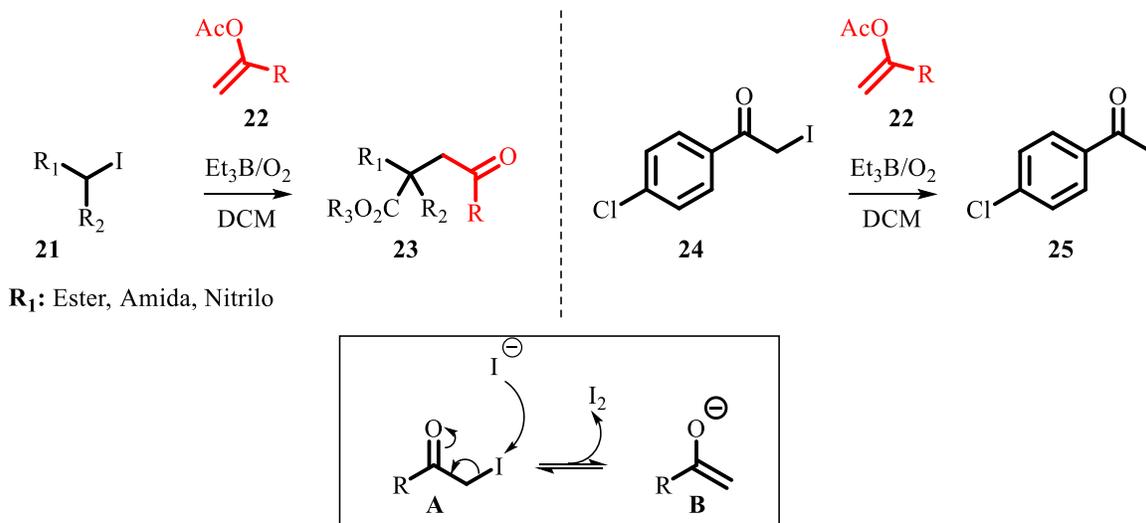
**Esquema 3.** Trabajos previos en la síntesis de 1,4-dicetonas

Como se ha mencionado, las metodologías para la preparación de 1,4-dicetonas son muy diversas, afirmación que también aplica para la preparación de 1,4-cetoésteres que cuenta con métodos iónicos y radicalarios en abundancia.<sup>27a-d</sup> Un trabajo en particular realizado por nuestro grupo de investigación demostró la versatilidad de una secuencia iónica-radicalaria en la preparación de cetonitrilos, cetoésteres, formilnitrilos y formilésteres en buenos rendimientos de reacción<sup>28</sup> (Esquema 4). Sin embargo, la principal limitante de la reacción se encontró al no poder acceder a 1,4-cetoaldehídos mediante el uso de  $\alpha$ -yodocetonas. Al parecer la alta reactividad de las yodocetonas da lugar al compuesto reducido, evidencias que sugerían el uso de métodos de activación más suaves. Curran y colaboradores<sup>29</sup> propusieron una vía iónica mediante la cual la reducción de los compuestos de tipo  $\alpha$ -yodocetonas **A** preferentemente generan los derivados reducidos **B** debido a su alta reactividad, convirtiéndolos en sustratos poco eficientes en este tipo de transformaciones iónicas-radicalarias (Esquema 4).

<sup>27</sup> a) Jo, E. A.; Jun, C. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2504-2507. b) Slutskyy, Y.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2564-2567. c) Wang, G. Z.; Shang, R.; Cheng, W. M.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4830-4833. d) Zhang, F.; Du, P.; Chen, J.; Wang, H.; Luo, Q.; Wan, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1932-1935.

<sup>28</sup> Peralta-Hernandez, E.; Blé-González E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2234-2240.

<sup>29</sup> Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8437-8445.



**Esquema 4.** Trabajo previo por Cordero-Vargas *et al.* en la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

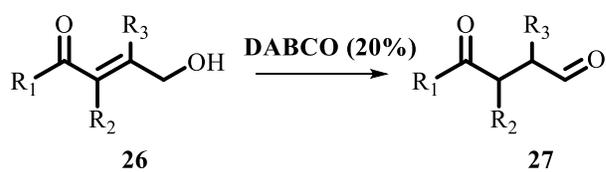
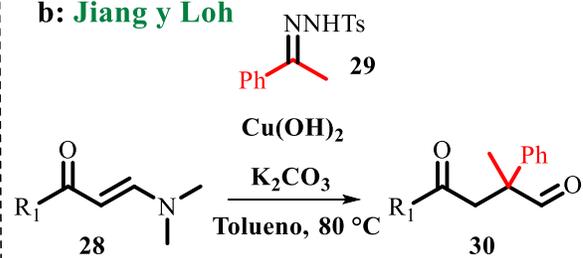
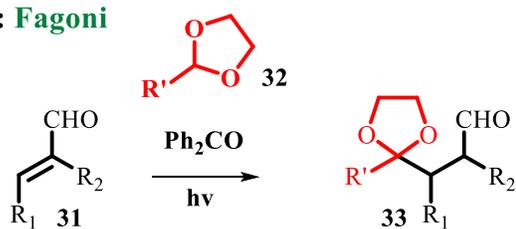
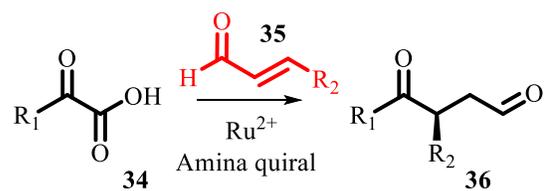
Algunos de los reportes más sobresalientes en este aspecto corresponden al trabajo del grupo de Pan,<sup>30</sup> quienes utilizaron DABCO para promover una isomerización de  $\gamma$ -hidroxienonas **26** a sus respectivos aldehídos **27** (Esquema 5a). Otra aproximación interesante fue realizada por Jiang y Loh,<sup>31</sup> quienes a partir de *N*-tosil hidrazonas **29** lograron preparar intermediarios ciclopropánicos, cuya apertura selectiva de enlaces C-C permitió la generación de un ion iminio. La hidrólisis del iminio llevo hacia los aldehídos objetivo **30** en buenos rendimientos (Esquema 5b). El trabajo realizado por el grupo de Fagoni<sup>32</sup> permitió acceder a 1,4-cetoaldehídos monoprottegidos **33** en buenos rendimientos, por medio de una secuencia radicalaria promovida por luz (Esquema 5c). Por último, la metodología de Yu y colaboradores,<sup>33</sup> permite acceder a 1,4-cetoaldehídos **36** por medio de la adición de un radical acilo proveniente de **34** usando un proceso fotoredox sobre un ion iminio formado *in situ*, haciendo uso de un auxiliar quiral derivado de la prolina y cinamaldehído **35**. Esta metodología resulta versátil para obtener aldehídos enantioméricamente enriquecidos, pero se limita al uso de cinamaldehído o sus derivados (Esquema 5d).

<sup>30</sup> Mondal, K.; Mondal, B.; Pan, S. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4835-4840.

<sup>31</sup> Ni, M.; Zhang, J.; Liang, X.; Jiang, Y.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12286-12289.

<sup>32</sup> Dondi, D.; Caprioli, I.; Fagoni, M.; Mella, M.; Albini, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 947-957.

<sup>33</sup> Zhao, J. J.; Zhang, H. H.; Shen, X.; Yu, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 913-916.

**a: Pan****b: Jiang y Loh****c: Fagoni****d: Yu**

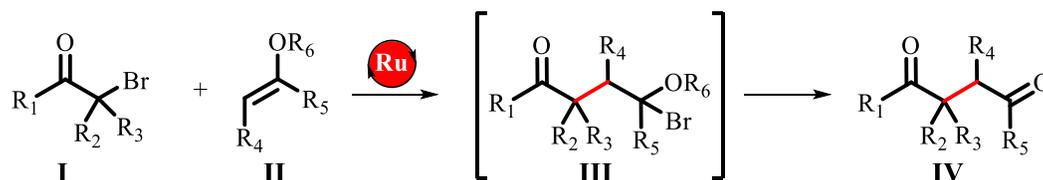
Esquema 5. Trabajos previos en la síntesis de 1,4-cetoaldehídos.

### 3. PROPUESTA SINTÉTICA

#### 3.1

##### Hipótesis

Dada la importancia de los compuestos 1,4-dicarbonílicos a nivel sintético, en donde su uso como bloques de construcción de compuestos naturales de interés biológico es sobresaliente, en este proyecto plantea la posibilidad de desarrollar de una metodología basada en química fotoredox que permita acceder a esta familia de compuestos. Para este fin, se propone el uso de la química del  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  como fotocatalizador y agente redox para generar radicales libres a partir de  $\alpha$ -bromo cetonas **I** y éteres de vinilo **II** como aceptores de radicales. Esto a través de la posible generación de la especie **III** vía una reacción ATRA y la subsecuente generación del compuesto objetivo **IV** (Esquema 6).



**Esquema 6.** Propuesta metodológica para la generación de compuestos 1,4-dicarbonílicos vía química fotoredox.

#### 3.2

##### Objetivos:

Desarrollar una metodología versátil, basada en la química fotoredox para la síntesis de diversos compuestos 1,4-dicarbonílicos.

Explorar y establecer las limitaciones de la metodología desarrollada.

Explorar el alcance de la metodología.

Generar una biblioteca de ejemplos representativos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta parte del trabajo se realizó en colaboración con el *Dr. Jefferson Bernardo Mateus Ruiz*, quien preparó algunos de los ejemplos. La mención de estos productos será realizada de manera oportuna durante la discusión de los resultados.

Dados los antecedentes de nuestro grupo de investigación<sup>28</sup> y del trabajo reportado en la literatura,<sup>29</sup> se decidió descartar el uso de  $\alpha$ -yodocetonas debido a que se ha demostrado que el producto de reducción es consistentemente el producto principal obtenido, de manera que se inició con la preparación de  $\alpha$ -bromocetonas.

### 4.1

#### Síntesis de $\alpha$ -bromocetonas.

Algunas de las  $\alpha$ -bromocetonas empleadas como materias primas fueron adquiridas de manera comercial (37-40) (Figura 5). La síntesis de las  $\alpha$ -bromocetonas 42-55 se describe a continuación.

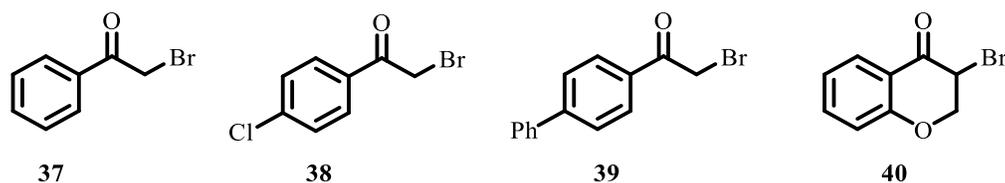
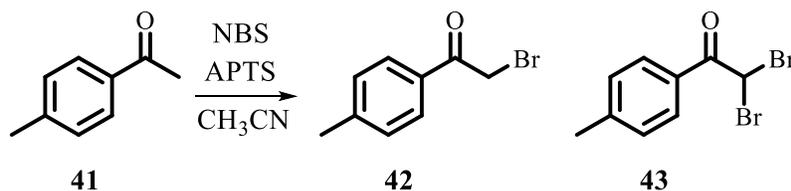


Figura 5.  $\alpha$ -bromocetonas obtenidas de manera comercial.

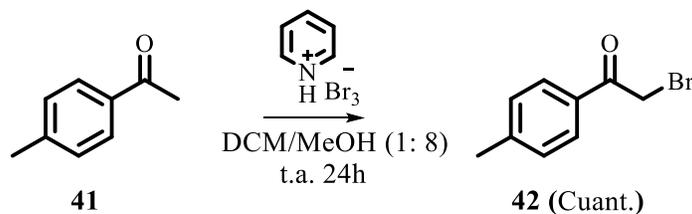
Dos métodos para realizar la  $\alpha$ -bromación fueron evaluados. El uso de un sistema NBS/ácido *p*-toluensulfónico (APTS) en acetonitrilo permitió acceder al compuesto deseado **42** en un 85% de rendimiento (calculado por  $^1\text{H}$ -RMN) (Tabla 1). El aumento de los equivalentes de NBS ocasionó la formación de la especie dibromada **43** en proporciones bajas no cuantificadas. Pese a que 85% se puede considerar un rendimiento alto, la separación por cromatografía en columna implementando como disolventes de elusión hexano:acetato de etilo, resultó en un rendimiento aislado más bajo en cada ensayo realizado (75 % de rendimiento aislado).

**Tabla 1.**  $\alpha$ -Bromación usando NBS/APTS a partir de **41**.

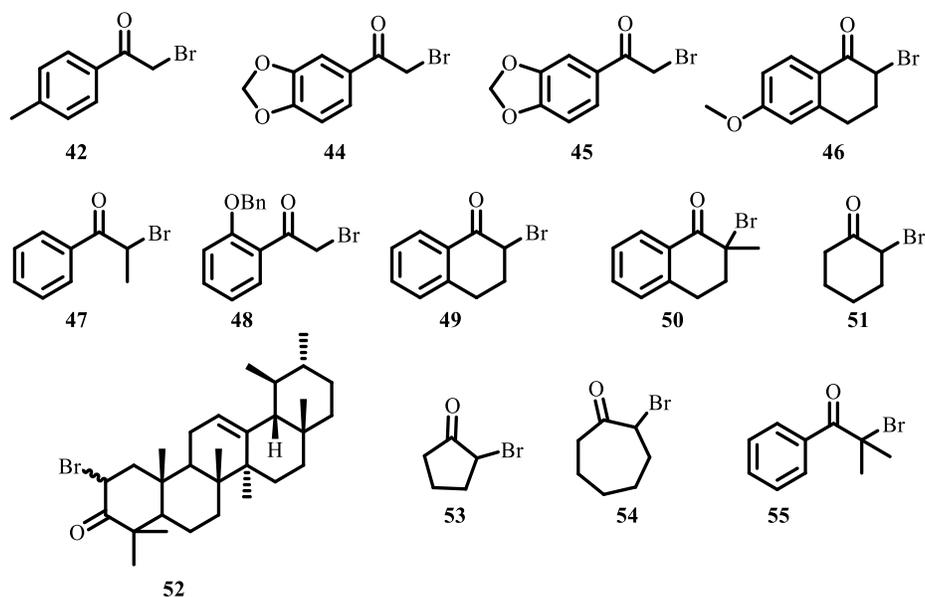
Ensayo	NBS	APTS	*Rendimiento <b>42</b>
1	1.1	10%	85%*
2	1.5	10%	>80%

\*Rendimiento calculado por medio de RMN de  $^1\text{H}$ , patrón interno: 1,3,5-trimetoxibenceno.

Debido a los resultados anteriores, decidimos usar el perbromuro de piridinio como agente bromante en un sistema de disolventes de diclorometano (DCM)/metanol. Después de un 24h de reacción, el producto **42** fue obtenido de manera cuantitativa (evidenciado por  $^1\text{H}$ -RMN y después de su aislamiento vía cromatografía en columna), por lo que este procedimiento fue aplicado a las cetonas precursoras. El tiempo de reacción varió en dependencia del grado de sustitución en la posición de la cetona **41**. (Esquema 7).

**Esquema 7.**  $\alpha$ -Bromación de la cetona **41** usando perbromuro de piridinio.

Por medio de este procedimiento, sintetizamos los compuestos **42-55** a partir de cetonas disponibles comercialmente, o de cetonas previamente preparadas por medio de metodologías sencillas, tales como oxidaciones sobre alcoholes secundarios mediadas por PCC (**52**), adiciones nucleofílicas de reactivos de Grignard sobre aldehídos seguidos de una oxidación (**47, 55**), y  $\alpha$ -metilaciones sobre cetonas (**50**), que nos permitieron acceder a una galería de precursores bromados mismos que nos permitieron continuar con nuestro trabajo (Figura 6).



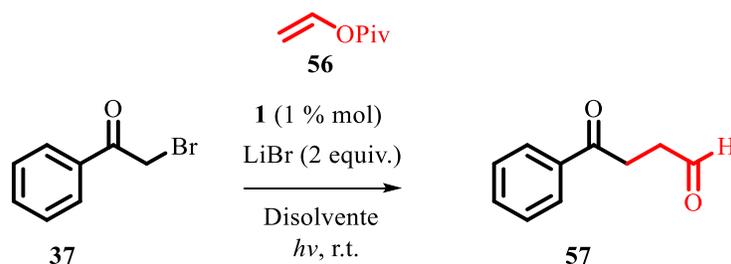
**Figura 6.** Compuestos  $\alpha$ -bromados preparados.

*\*Los compuestos 53 y 54 fueron sintetizados por el Dr. Jeferson B. Mateus Ruiz.*

## 4.2

### Optimización de la reacción fotoredox.

Durante las primeras etapas de la exploración de la reacción fotoredox, tomamos como punto de partida algunos sistemas previamente reportados en el intento de transformar la  $\alpha$ -bromoacetofenona **37** en el aldehído **57**, usando como aceptor el pivalato de vinilo (**56**) y evaluando dos diferentes longitudes de onda (LED blanco y LED azul) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Exploración de condiciones bajo parámetros del mecanismo oxidante.

Ensayo	Luz	Disolvente	Concentración	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	Azul	DMF/H <sub>2</sub> O (1:4)	0.25 M	17	10
2	Blanca	DMF/H <sub>2</sub> O (1:4)	0.25 M	5	-
3	Azul	CH <sub>3</sub> CN	0.5 M	15	12
4	Azul	CH <sub>3</sub> CN	0.25 M	48	12
5	Azul	CH <sub>3</sub> CN	4 M	48	6
6	Azul	DMSO	0.25 M	48	-
7*	Azul	CH <sub>3</sub> CN	0.25 M	48	8

\*Se cambió el pivalato de vinilo, por el acetato de vinilo. Los rendimientos corresponden a los compuestos aislados.

Los resultados indican que:

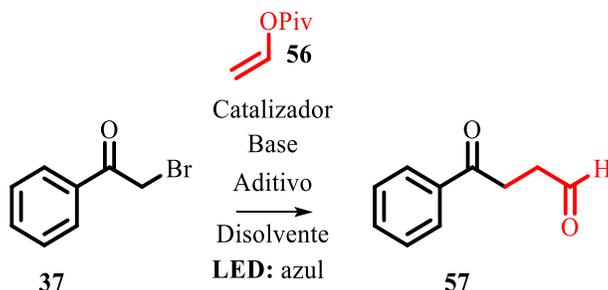
El sistema de disolventes empleado en los ensayos 1 y 2, (DMF/H<sub>2</sub>O) permitió acceder al compuesto deseado **53**, aunque en un muy bajo rendimiento. Es destacable que sólo una de las longitudes de onda utilizadas (LED azul) permitió esta transformación. Mientras que el cambio del disolvente a acetonitrilo mostró una mínima mejora en el rendimiento de la reacción a pesar de no disolver el aditivo LiBr.

El tiempo de reacción en los ensayos 3 y 4, demuestra que no existe un avance significativo pasadas las 15 horas de reacción. Pese a esto, decidimos detener la mayoría de los primeros ensayos después de 48 horas. Pese a los múltiples intentos, ninguno de estos rendimientos mostró mejoría. La inclusión del acetato de vinilo (un aceptor que podría generar un aducto tipo **III-Esquema 5**- más propenso a colapsar en el producto) no mostró ninguna mejoría en el rendimiento de la reacción.

Estos resultados nos llevaron a considerar que el ciclo oxidante que estábamos intentado probar no era el adecuado (ver *Mecanismos más comunes de los FC*), ya que el producto se estaba obteniendo en muy bajo rendimiento. De esta manera,

decidimos evaluar el ciclo reductor, y para ello se hizo necesario emplear diferentes bases, dado su rol fundamental en este tipo de mecanismo (Tabla 3).

**Tabla 3.** Exploración de condiciones bajo parámetros del mecanismo reductor.



<sup>a</sup> Ensayo	FC	Base	Aditivo	Disolv.	<sup>b</sup> Rendimiento
c1	1 (1% mol)	DIPEA	-	DMF:H <sub>2</sub> O	Trazas
d2	1 (1% mol)	DIPEA	-	DMF:H <sub>2</sub> O	Trazas
3	1 (1% mol)	DIPEA	-	DMF:H <sub>2</sub> O	~5
4	4 (1% mol)	DIPEA	-	DMF:H <sub>2</sub> O	~5
5	1 (1% mol)	-	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	12 %
6	1 (2% mol)	-	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~12%
7	1 (1% mol)	Et <sub>3</sub> N (1 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	<5%
8	1 (1% mol)	Et <sub>3</sub> N (0.1 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~5%
9	1 (1% mol)	Piperidina (1 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~10%
10	1 (1% mol)	2,6-lutidina (1 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~15%
11	1 (1% mol)	2,6-lutidina (2 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~15%
12	4 (1% mol)	2,6-lutidina (1 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~15%
13	1 (1% mol)	DIPEA (1.2 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	20%
14	4 (1% mol)	DIPEA (1.2 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	20%
15	1 (1% mol)	DIPEA (1.2 equiv.)	LiBr (2 equiv)	DCM	~18%
16	1 (1% mol)	DIPEA (1 equiv.)	LiBr (2 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~18%
17	1 (1% mol)	DIPEA (1 equiv.)	LiBr (2 equiv)/ Hantzsch (1.5equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~20%
18	1 (1% mol)	DIPEA (2.4 equiv.)	LiBr (2 equiv)/ Hantzsch (3 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~20%
19	4 (1% mol)	DIPEA (2.4 equiv.)	LiBr (2 equiv)/ Hantzsch (3 equiv)	CH <sub>3</sub> CN	~20%
20	1 (1% mol)	Na-Ascorbato (2 equiv)	-	CH <sub>3</sub> CN	53%
21	1 (1% mol)	Na-Ascorbato (4 equiv)	-	CH <sub>3</sub> CN	53%
22	1 (1% mol)	Ditionita	-	CH <sub>3</sub> CN	N.R.
23	1 (1% mol)	Na-Ascobato (4 equiv)	-	CH <sub>3</sub> CN:H 2O (4:1)	50%
e24	1 (1% mol)	Na-Ascorbato (4 equiv)	-	CH <sub>3</sub> CN	N.R.

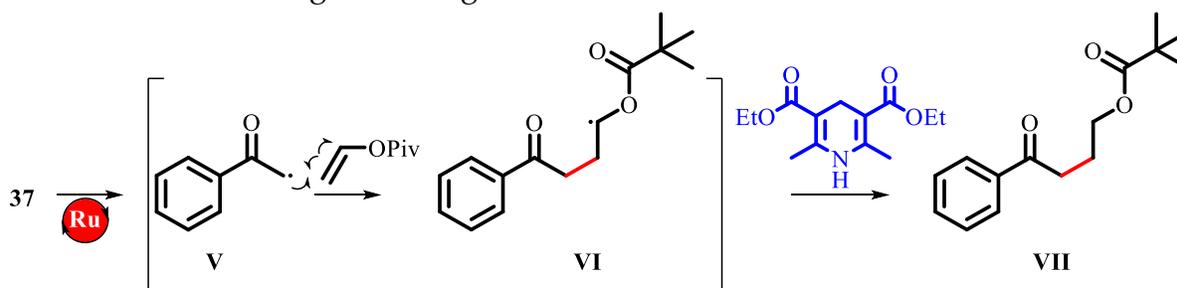
<sup>a</sup>Los rendimientos aproximados corresponden a estimaciones basadas en el rendimiento observado vía **RNM de <sup>1</sup>H**. <sup>b</sup>Salvo que se indique lo contrario, todos los experimentos fueron realizados en una concentración de 0.25 M. <sup>c</sup>Concentración usada de 0.1 M. <sup>d</sup>Concentración usada de 0.05. <sup>e</sup>La reacción fue llevada a cabo en la oscuridad.

De la tabla 3, pudimos determinar que:

La relación que existe entre el disolvente utilizado, la concentración de reacción y el rendimiento obtenido, es crucial (ensayos 1, 2, 4 y 17) siendo en nuestro criterio, 0.25 M la concentración idónea.

Ratificando lo observado en el ciclo oxidante, el uso acetonitrilo nos permitió acceder a resultados más satisfactorios (ensayos 3 y 5). Algo interesante a notar, es que la presencia de agua como parte de un sistema de disolventes resulta contraproducente al usar LiBr, más no al usar ascorbato de sodio, esto es un indicativo de la importancia del ascorbato de sodio en la reacción; en donde su solubilización (que afecta la concentración idónea) no afecta de manera dramática el rendimiento obtenido (ensayo 23). De esta misma forma, concluimos que la presencia del aditivo LiBr no resulta relevante, de manera que decidimos eliminarlo de las condiciones de reacción.

En los ensayos 17-19, la introducción del éster de Hantzsch tenía como propósito la reducción *in situ* del radical **VI** (Esquema 8). Esta reacción nos daría información acerca de la reactividad de este radical, y al mismo tiempo la transformación *in situ* resultaría de interés para nuestro grupo de trabajo. Sin embargo, la presencia del éster de Hantzsch no generó ningún cambio en la reacción.



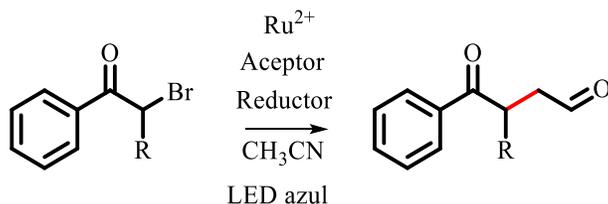
**Esquema 8.** Posible formación del radical **VI**

El uso de agentes donadores de electrones (comúnmente bases), es fundamental en los mecanismos reductores. En nuestro caso comenzamos su exploración usando la base más empleada en la literatura, la *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), sin obtener un resultado satisfactorio (ensayos 1-4). Ante esto, decidimos usar trietilamina (TEA) (ensayos 7 y 8), pero los rendimientos se mantuvieron muy bajos,

sumado a una cantidad considerable de subproductos generados en la reacción. El uso de la 2,6-lutidina es frecuentemente encontrado en la literatura, e intentamos aproximarnos al producto a través de su uso (ensayos 10-12). En estos casos, el rendimiento observado fue ligeramente mayor que el observado por la TEA e incluso que el de la piperidina (ensayo 9). En este punto decidimos usar el acetonitrilo junto con la DIPEA, encontrando un resultado moderadamente mejor, 20% del producto aislado (ensayo 13). Este resultado, no tuvo mejoría en múltiples intentos, hasta que decidimos usar el ascorbato de sodio como reductor (ensayo 20, 21 y 23). Esta variante nos permitió acceder al producto en un 53% de rendimiento aislado. El uso de otro agente donador conocido como ditonita de sodio (hidrosulfito de sodio) no generó reacción en absoluto (ensayo 22). De igual manera, no se observó reacción al suprimir la luz en la reacción (ensayo 24), resultado que indica que la reacción procede mediante un mecanismo fotoredox.

Los **FC 1** y **4** (ensayos 3 y 4, 11 y 12, 18 y 19), generaron rendimientos muy similares en todos los casos, demostrando que no existe una diferencia cuantitativa en el desempeño de los **FC** en nuestro sistema de reacción, por lo cual decidimos trabajar con el **FC 1** durante el desarrollo del proyecto.

En este punto del trabajo, y contando con algunas de las variables definidas, decidimos explorar la relación entre el tipo de aceptor, el tiempo de reacción y el grado de sustitución de la materia de partida (Tabla 4).

**Tabla 4.** Exploración del aceptor, tiempo y grado de sustitución.

Ensayo	R	Reductor	Aceptor	Tiempo	Rendimiento %
1	H	Ascorbato de sodio		24 h	53
2	Me	Ascorbato de sodio		-	N.R.
3	H	DIPEA		24 h	10
4	H	Piruvato de sodio		-	N.R.
5	Me	DIPEA		10 h	~50
6	H	DIPEA		2 h	79
7	Me	DIPEA		6h	76

Los rendimientos aproximados corresponden a estimaciones basadas en el rendimiento observado vía *RNM de <sup>1</sup>H*.

Los resultados de la tabla 4 indican que:

Al observar los ensayos 1 y 2, encontramos un obstáculo importante, ya que las condiciones que habíamos encontrado en la tabla 3 no pudieron ser usadas de manera eficiente en un  $\alpha$ -bromuro secundario, atribuido a una diferencia en el potencial de activación necesario en este sustrato. Por lo anterior, decidimos utilizar la DIPEA (ensayo 3), pero el rendimiento demostró ser menor al observado en el experimento anterior. El intento de emplear un distinto agente reductor como el piruvato de sodio (ensayo 4), no demostró ningún avance de reacción.

Al cambiar la naturaleza del aceptor, del pivalato de vinilo al etil vinil éter **53** (olefina más rica en electrones), se demostró una mejoría significativa no solo en el rendimiento, sino también en el tiempo de reacción (ensayo 6). De esta manera, fue posible extrapolar estas condiciones a un  $\alpha$ -bromuro secundario (ensayo 7), lo cual permitiría explorar la reacción en sustratos de esta naturaleza.

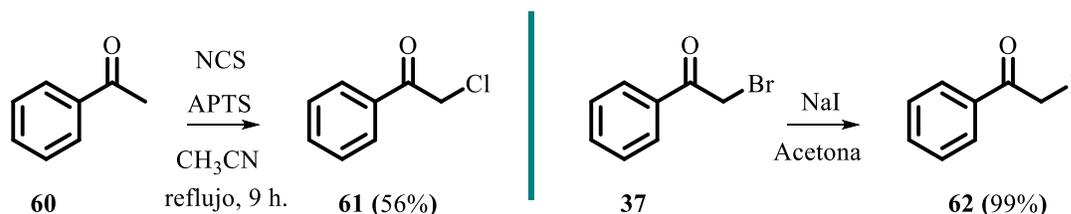
Después de estos ensayos, logramos establecer las condiciones óptimas de reacción, que podrían ser aplicadas a  $\alpha$ -bromuros primarios, secundarios y potencialmente terciarios. Estas condiciones corresponden a un precursor radicalario ( $\alpha$ -

bromocetona, 1 equiv), un aceptor radicalario (éter de enol, 4 equiv.), una amina de sacrificio (DIPEA, 4 equiv.), un fotosensibilizador ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ , 2% mol), el disolvente ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0.25 M) y una fuente de luz (LED azul, 450 nm).

### 4.3

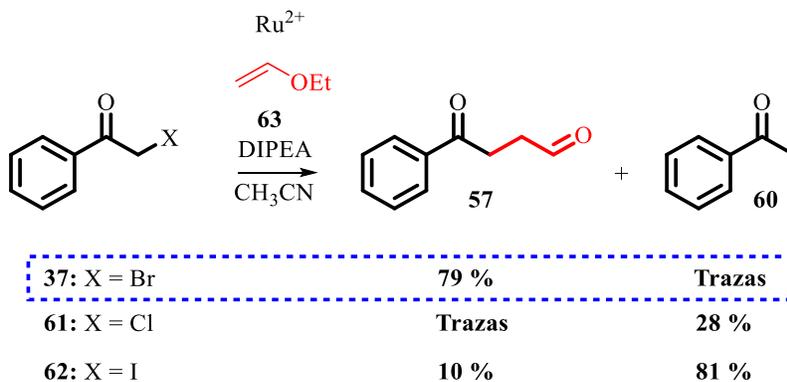
#### Evaluación del alcance de la reacción.

Bajo las condiciones optimizadas, decidimos explorar la naturaleza del sustrato de partida. Este confirmar la hipótesis inicial sobre la necesidad de un sustrato menos reactivo y una etapa de iniciación más eficiente. Para esto, se evaluó el tipo de halógeno en la cetona, de manera que decidimos preparar los derivados  $\alpha$ -cloroacetofenona **61** a partir de la acetofenona **60** con *N*-clorosuccinimida (NCS) y APTS como catalizador en acetonitrilo, y la  $\alpha$ -yodoacetofenona **62**, eficientemente obtenida a través de una reacción de Finkelstein, a partir de **37** como materia prima (Esquema 9).



**Esquema 9.** Preparación de los derivados **61** y **62** a partir de la acetofenona **60**.

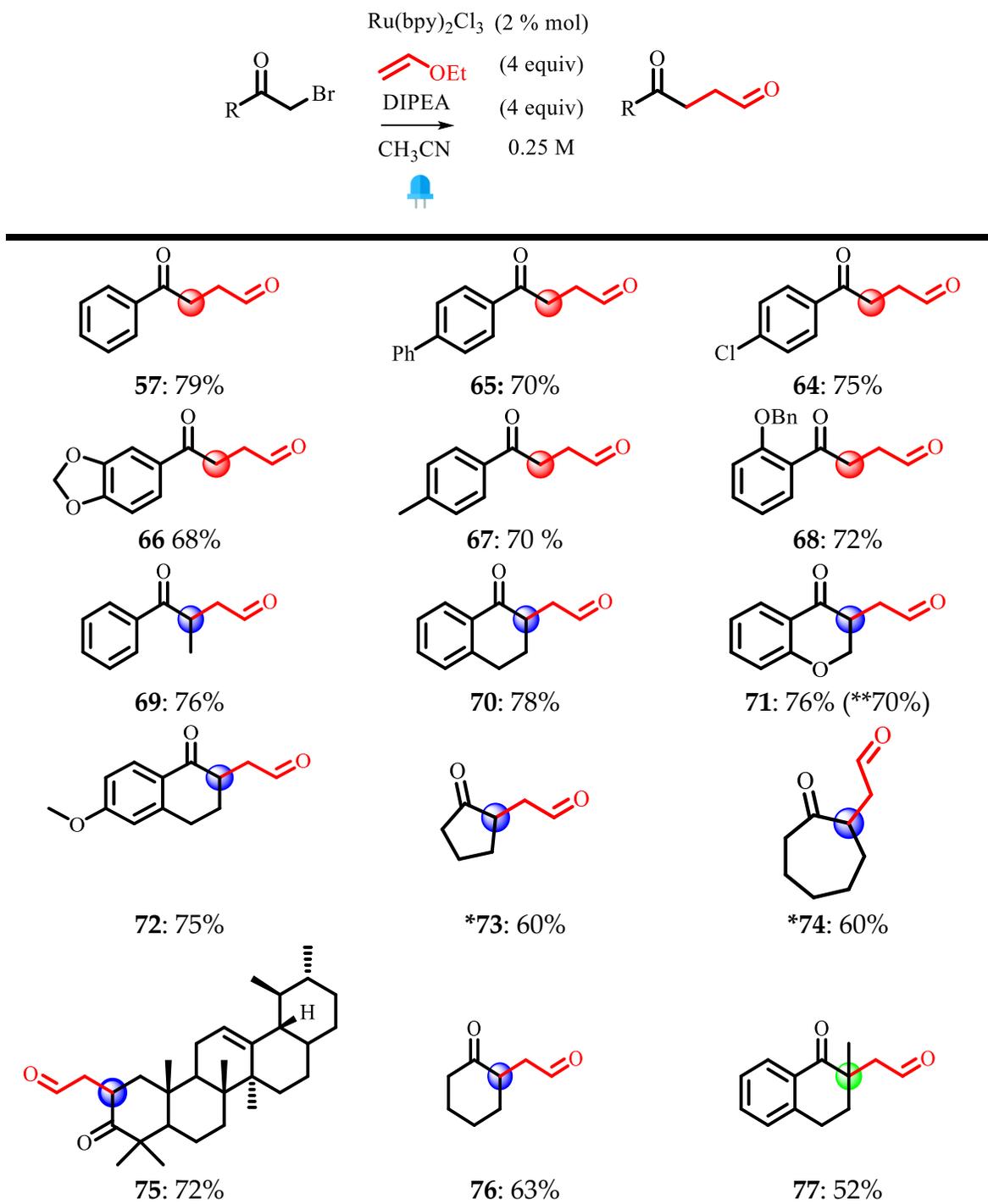
Evaluando estos nuevos sustratos encontramos que cuando se desarrolló la reacción radicalaria fotoredox con **61**, sólo se pudieron obtener trazas del producto **57**, acompañado de una baja proporción del correspondiente producto de reducción (**60**). Por el contrario, el uso de **62** permitió acceder al producto **57** en un bajo rendimiento, acompañado de una alta proporción del producto de reducción **60**. Estos resultados corroboran que el sustrato bromado corresponde a la materia prima idónea (Esquema 10).



**Esquema 10.** Evaluación del átomo de halógeno en el precursor radicalario.

Posteriormente se sintetizó una colección compuestos expuesta en la tabla 5, demostrando no sólo la versatilidad del método al poder partir de  $\alpha$ -bromo cetonas con distintos grados de sustitución, mismas que nos permitieron generar 1,4-cetoaldehídos con carbonos secundarios (57, 64-68), carbonos terciarios (69-76) e incluso carbonos cuaternarios (77). También, es interesante notar que fue posible aplicar estas condiciones tanto a cetonas aromáticas como alifáticas, así como también en sistemas de baja (73) y alta complejidad estructural (75) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Síntesis de 1,4-cetoaldehídos.

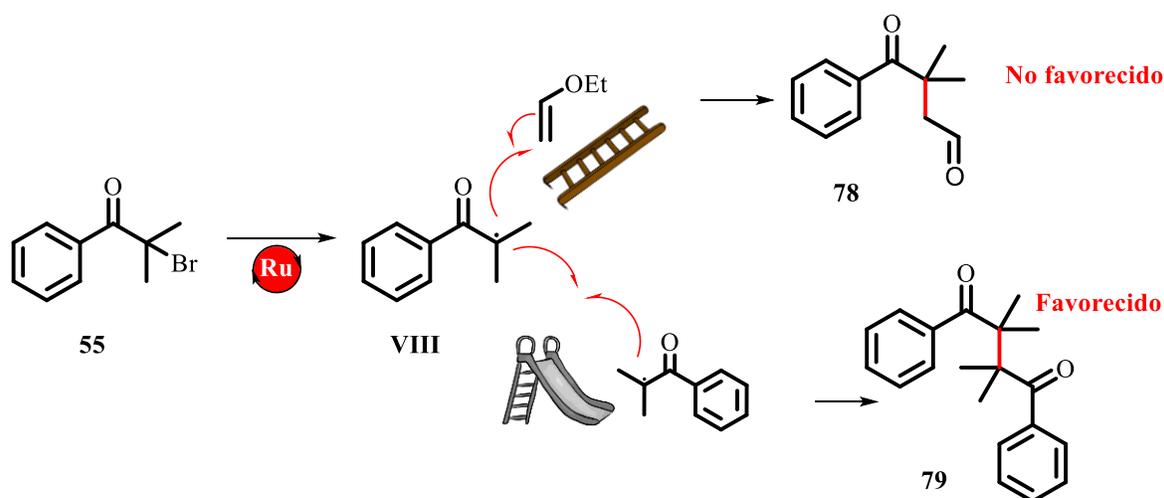


\*Estos compuestos fueron preparados por el **Dr. Jeferson B. Mateus Ruiz**.

\*\*Rendimiento correspondiente a 1 g de escala.

Se observó un proceso inesperado ocurrido durante el uso del sustrato **55** como precursor radicalario. El producto esperado **78** fue obtenido durante los primeros

ensayos en rendimientos bajos y poco reproducibles (~20%). En el transcurso de la reacción, se observaron varios productos, uno de estos presentaba un  $R_f$  muy cercano a 78. Al aislar y caracterizar este compuesto, concluimos que correspondía al dímero 79. Esto fue adjudicado a la naturaleza del radical **VIII**, que al ser terciario adquiere mayor estabilidad y tiempo de vida media, como la dimerización. Las características electrónicas también cambian en comparación al radical **V** (Esquema 8), disminuyendo su naturaleza electrodeficiente y con esto su reactividad frente al aceptor rico en electrones (etil vinil éter) (Esquema 11).



**Esquema 11.** Formación del dímero 79 al usar el bromuro terciario 55.

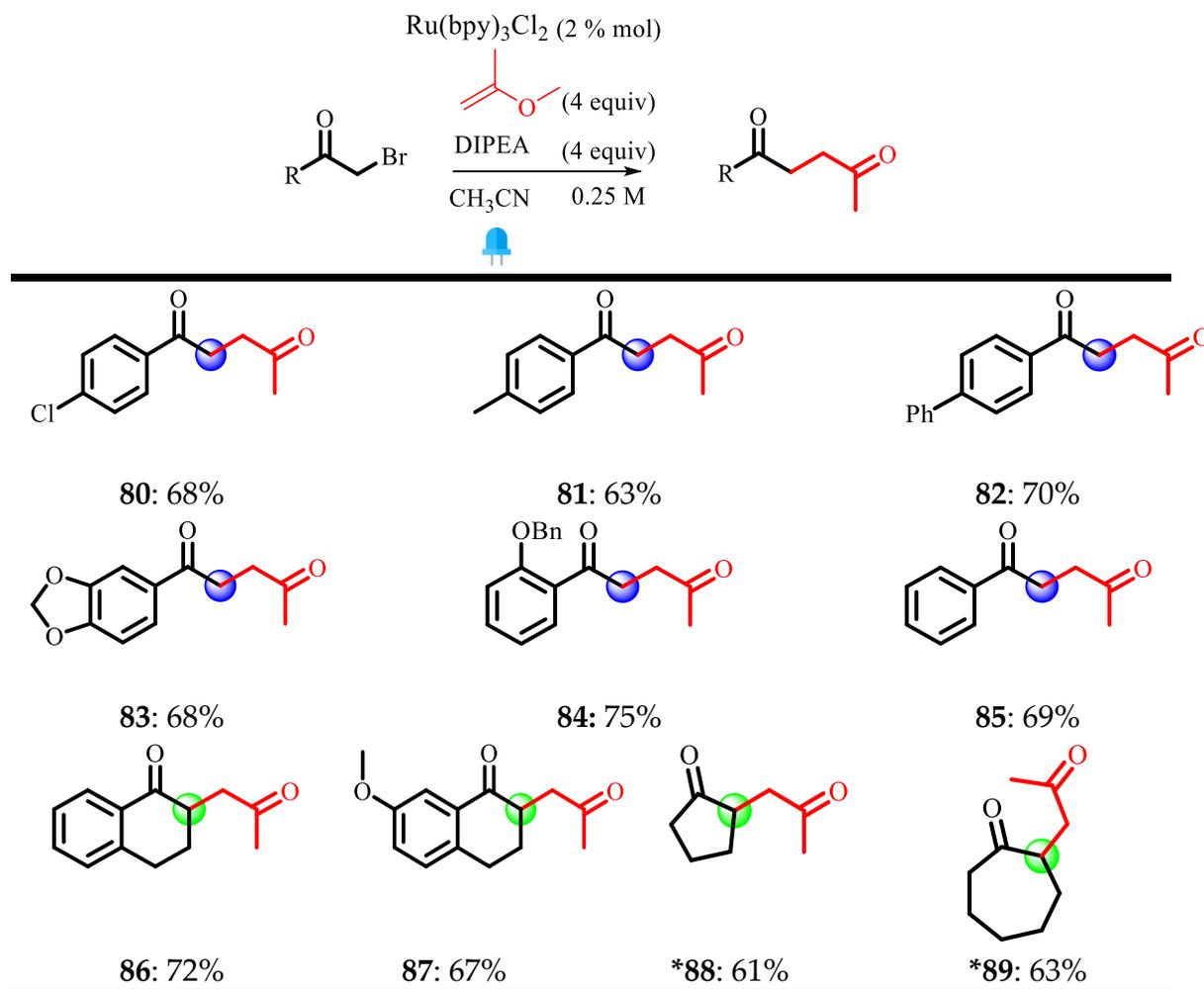
Esta observación nos motivó a explorar un poco más la reactividad de 55, intentando forzar la formación de 78. Las variaciones de equivalentes de la base y del FC no alteraron el proceso en ningún sentido, y la variación del tiempo nos permitió acceder al compuesto 78 y 79 en rendimientos no reproducibles, de manera que decidimos variar la temperatura de reacción. Al eliminar el enfriamiento del montaje experimental, la exposición constante a la luz por parte de los LEDs logra calentar el sistema a temperaturas cercanas a los 40-50 °C. El resultado encontrado al permitir el calentamiento por el sistema luminico fue insatisfactorio, encontrando 78 y 79, acompañados de subproductos de reducción y de descomposición.

La implementación de secuencias fotoredox a bajas temperaturas, es un tema poco común en la literatura, dado que la química fotoredox usualmente se efectúa a temperatura ambiente. Sin embargo, decidimos realizar la reacción con la ayuda de un ultra-enfriador (-40 °C) durante 18 horas de reacción, bajo irradiación y agitación constantes, obteniendo como único resultado una mezcla del producto de dimerización 79 junto con producto de reducción y materia prima. Aunque

interesantes, estos resultados no permitieron el uso de **55** como materia prima en la reacción fotoredox planteada originalmente.

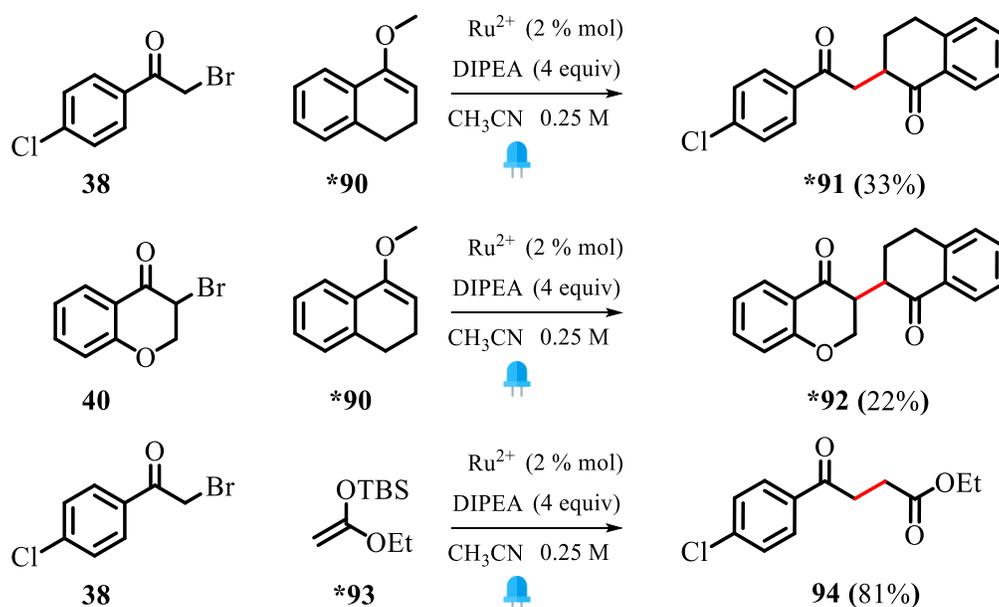
Una ampliación lógica del uso de la metodología es la variación del aceptor radicalario, con el propósito de obtener compuestos dicarbonílicos de una naturaleza diferente. De esta manera, planteamos el uso del 2-metoxipropeno cuya naturaleza nos permitió acceder a 1,4-dicetonas. Los rendimientos obtenidos (tabla 6) son en la mayoría de los casos más bajos a los 1,4-cetoaldehídos previamente discutidos (tabla 5), resultado que no esperábamos debido a que el 2-metoxipropeno es más rico en electrones que el vinil etil éter y por esta razón se estimaba que tendríamos mejores resultados, esto demuestra que pese a que los resultados son predecibles y reproducibles con diferentes aceptores, la naturaleza electrónica del sustrato-aceptor, tiene un punto de equilibrio particular para cada caso. (Tabla 6).

**Tabla 6.** Ejemplos del alcance de la reacción (1,4-dicetonas).



\*Estos compuestos fueron preparados por el Dr. Jefferson B. Mateus Ruiz.

En este punto del trabajo nos concentramos en la preparación de las olefinas **90** y **93** por medio de metodologías reportadas en la literatura para diversificar los aceptores radicalarios, estos se sometieron a reaccionar bajo las condiciones fotoredox previamente expuestas con los precursores radicalarios **38** y **40** obteniendo como resultado los productos de reacción **91** y **92** en rendimientos moderados del 33%, y 22% respectivamente en una relación diasteromerica (*r.d.*) de 2:1. Estos rendimientos fueron adjudicados a la adición menos eficiente del radical, ocasionada por el grado de saturación de la olefina interna, además de la estabilidad de los radicales bencílicos generados después de la adición; sin embargo, la preparación de estructuras análogas por vías alternativas resulta menos eficientes. Por otro lado, el producto **94** fue obtenido en un alto rendimiento, adjudicado al uso de un alqueno aún más rico en electrones que los anteriormente utilizados. Este resultado es importante pues permite acceder a compuestos de tipo 1,4-cetoésteres de manera eficiente (Esquema 12).

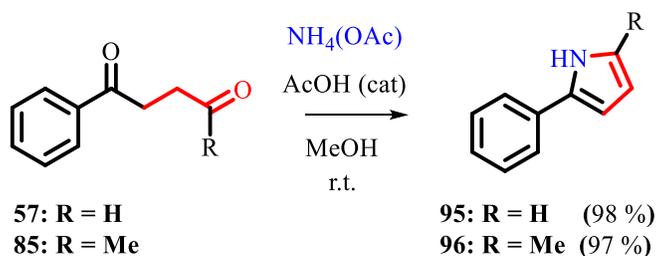


**Esquema 12.** Uso de aceptores radicalarios.

*\*Estos compuestos fueron preparados por el Dr. Jeferson B. Mateus Ruiz.*

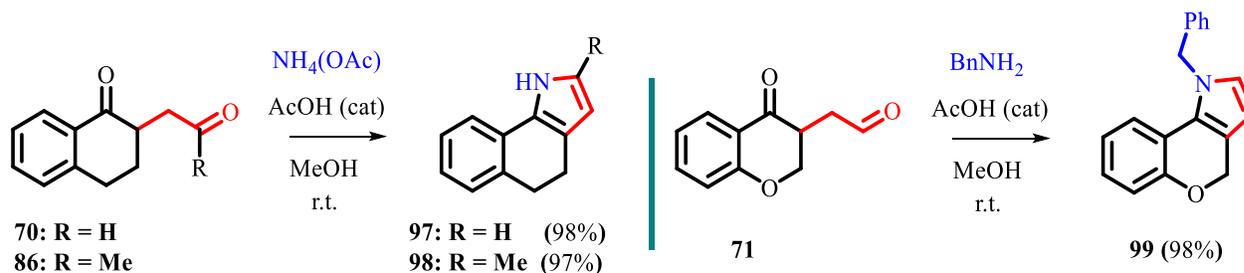
Como se mencionó con anterioridad (ver: *Compuestos 1,4-dicarbonilos*), los compuestos 1,4-dicarbonilos son una familia de alto interés sintético debido a su amplio uso como bloques estructurales en la síntesis de diversas moléculas de interés biológico. Con el objetivo de demostrar la utilidad de los compuestos preparados mediante la metodología descrita, decidimos utilizarlos en la

preparación de una serie de pirroles mediante la reacción de Paal-Knorr.<sup>34</sup> De esta manera, al usar **57** como materia de partida, en un sistema de acetato de amonio/metanol bajo catálisis ácida, fue posible obtener el pirrol monosustituido **95** en un excelente rendimiento (98%); este mismo procedimiento aplicado a **85**, nos permitió acceder al pirrol 2,5-disustituido **96** en un rendimiento igualmente alto (Esquema 13).



**Esquema 13.** Síntesis de pirroles mono- y di- sustituidos.

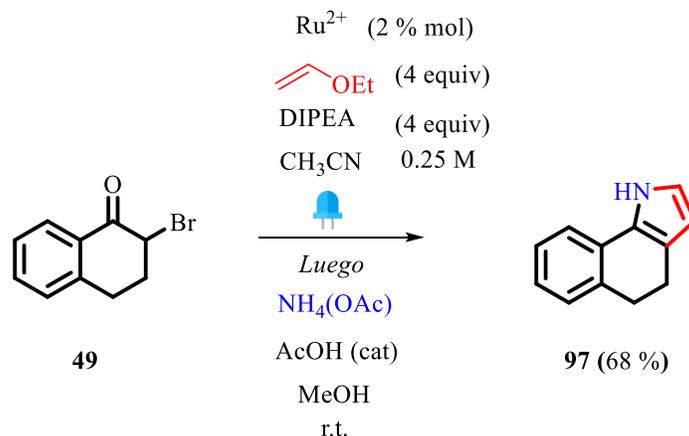
Acceder mediante esta sencilla secuencia a pirroles de mayor grado de sustitución es igualmente posible. Al implementar los compuestos **70** y **86**, es posible acceder a pirroles di- y trisustituidos **97** y **98** en rendimientos excelentes. De igual manera, es posible acceder a un pirrol *N*-sustituido **99** al cambiar la fuente de la amina, demostrando la posibilidad de acceder a una amplia variedad de pirroles en función de los compuestos 1,4-dicarbonilos implementados (Esquema 14).



**Esquema 14.** Síntesis de pirroles di-, tri-, y *N*-sustituidos.

Cabe destacar que se realizó la síntesis de estos pirroles directamente sin la necesidad de purificar los compuestos dicarbonílicos sintetizados provenientes de la ruta fotocatalítica, en donde se observó que es posible acceder al pirrol disustituido **100** en un buen rendimiento, a partir del precursor  $\alpha$ -bromado **49** e (Esquema 15).

<sup>34</sup> Cho, H.; Madden, R.; Nisanci, B.; Török, B. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1088-1099.



**Esquema 15.** Proceso *one pot* para preparar el pirrol **97** a partir de precursor bromado **49**.

El proceso *one pot* comienza con el tratamiento de **49** bajo las condiciones de reacción ya determinadas para generar el cetoaldehído **70** (Tabla 5), verificando el avance de reacción por CCF. Cuando la reacción culminó, el disolvente fue eliminado mediante evaporación por presión reducida, y re-disuelto en metanol, para ser directamente tratado con acetato de amonio y ácido acético. El producto **97** fue aislado en un 68% de rendimiento, demostrando la versatilidad y robustez de las condiciones de reacción (**Esquema 15**).

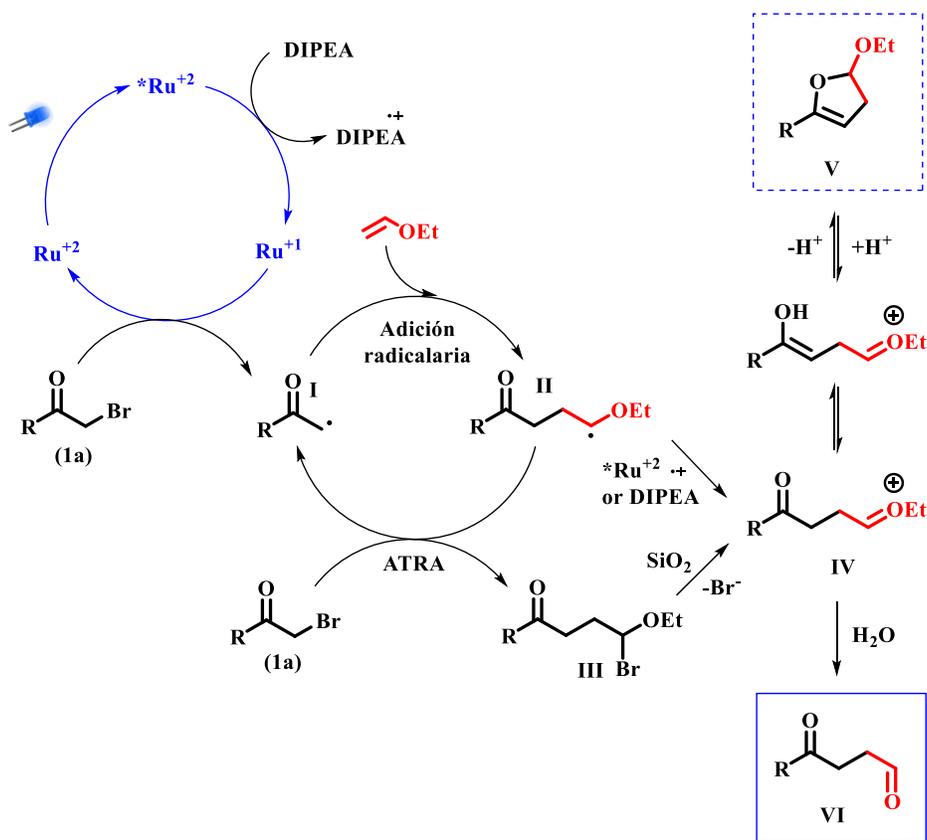
## 5. MECANISMO PROPUESTO

Una vez concluida la preparación de los compuestos anteriormente expuestos, se hizo necesaria la discusión del mecanismo de reacción involucrado. Esta es una propuesta hecha con base en la literatura y a evidencias experimentales importantes (**Esquema 16**).

1) Tal como se discutió en el apartado *Mecanismos de los FC*, (**Esquema 2**) nosotros proponemos que la reacción procede mediante un mecanismo reductivo. Es decir, a través de las semi-reacciones  $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+} \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ ,  $E_{1/2}^{\text{II}^*/\text{I}} = +0.77 \text{ V}$  y  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+ \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ,  $E_{1/2}^{\text{I}/\text{II}} = -1.33 \text{ V}$ . La formación del radical **I**, producto de la interacción entre la especie reactiva  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$  y la materia de partida, fue evidenciada no sólo por la obtención del producto, sino también de subproductos de dimerización en algunos ejemplos, imposibles de obtener por otra vía. Si bien, los intentos de atrapar el radical derivado de la materia prima con TEMPO fueron infructuosos, la inhibición en la reacción evidenció la naturaleza radicalaria de la reacción.

3) La adición del radical electródeficiente sobre la olefina electronexcedente, permite generar el radical **II**, que puede realizar una reacción ATRA y generar el éter de halohidrina geminal **III**, compuesto que puede colapsar generando el oxacatión **IV**, ya sea por la interacción con la acidez de la sílice durante la purificación o por el par electrónico del oxígeno que desplaza el halógeno. La formación del oxacatión también puede deberse a una segunda transferencia SET del radical **II** con la especie oxidante del catión radical de la DIPEA presente en el medio. Intentos de reducir *in situ* este radical usando el éster de Hantzsch fueron infructuosos.

4) La formación del catión **IV** fue evidenciada gracias al aislamiento del 2,3-dihidrofurano **V**, procedente de una reacción intramolecular entre la forma enólica de la cetona y el catión. Si bien la proporción de este compuesto **V** fue baja, fue correctamente aislado y caracterizado. Es importante mencionar que **V** es un compuesto inestable que, con el paso del tiempo se transforma paulatinamente en el cetoaldehído **VI**, lo que demuestra que **IV** y **V** son intermediarios de la reacción.



Esquema 16. Mecanismo de reacción propuesto.

## 6. ANALISIS DEL COMPUESTO 57

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **57** (Figura 7), presenta 6 grupos de señales correspondientes a 10 protones. Las señales características de esta familia de compuestos (*1,4-dicarbonílicos*) son tres: La señal **H1**, que es un singlete (s) correspondiente al aldehído localizado en  $9.91\text{ ppm}$ , y los dos tripletes correspondientes a los metilenos **H2** y **H3**, localizados en  $3.34\text{ ppm}$  y  $2.94\text{ ppm}$ .

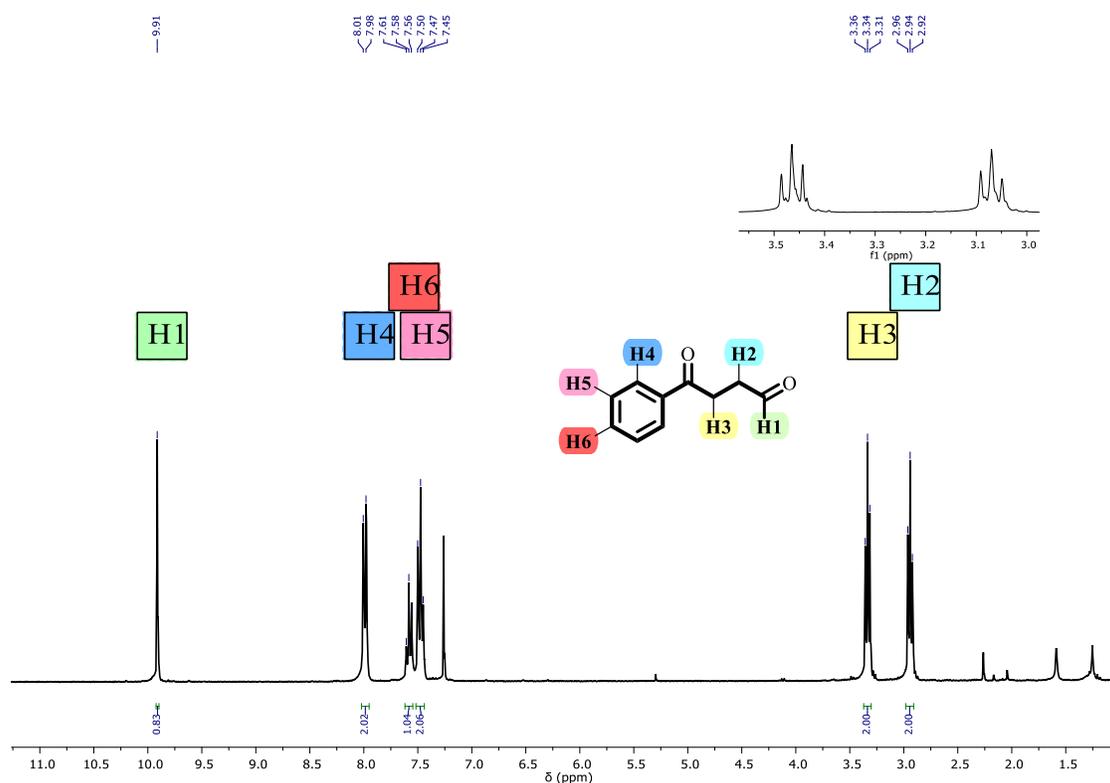


Figura 7:  $^1\text{H}$ -RMN: para el compuesto **57**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN para el compuesto **57** (Figura 8) muestra 8 señales correspondientes a 10 carbonos. Las señales características de esta familia de compuestos (*1,4-dicarbonílicos*) son cuatro. El carbono carbonílico **C1** ubicado en  $200.7\text{ ppm}$  y correspondiente al aldehído, el carbono carbonílico **C-4** ubicado en  $198.0\text{ ppm}$  correspondiente a la cetona, y dos carbonos metilénicos **C2** y **C3**, ubicados respectivamente en  $37.7\text{ ppm}$  y  $31.1\text{ ppm}$ .

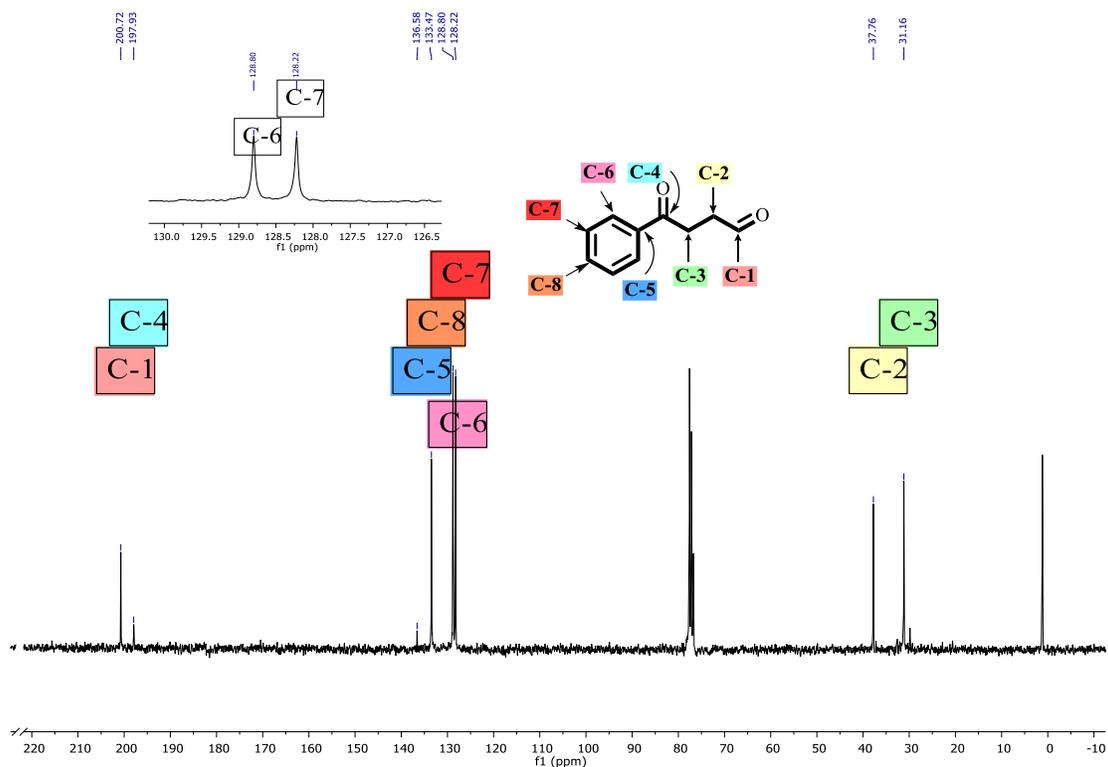


Figura 8:  $^{13}\text{C}$ -RMN: para el compuesto 57.

La transformación del compuesto 57 en un pirrol 95, puede ser evidenciada en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 9) debido a la desaparición de las tres señales características anteriormente señaladas, y la aparición de cuatro nuevas señales importantes. La banda ancha correspondiente al protón **NH** ubicado en 8.45 ppm, El desplazamiento del protón **H1** ubicado en la región de 6.92-6.83 ppm (anteriormente ubicado a 9.91 ppm), el protón **H3** ubicado en la región de 6.58-6.49 ppm (anteriormente ubicado en 2.94 ppm) y el protón **H2** ubicado en 6.31 ppm (anteriormente ubicado en 3.34 ppm).

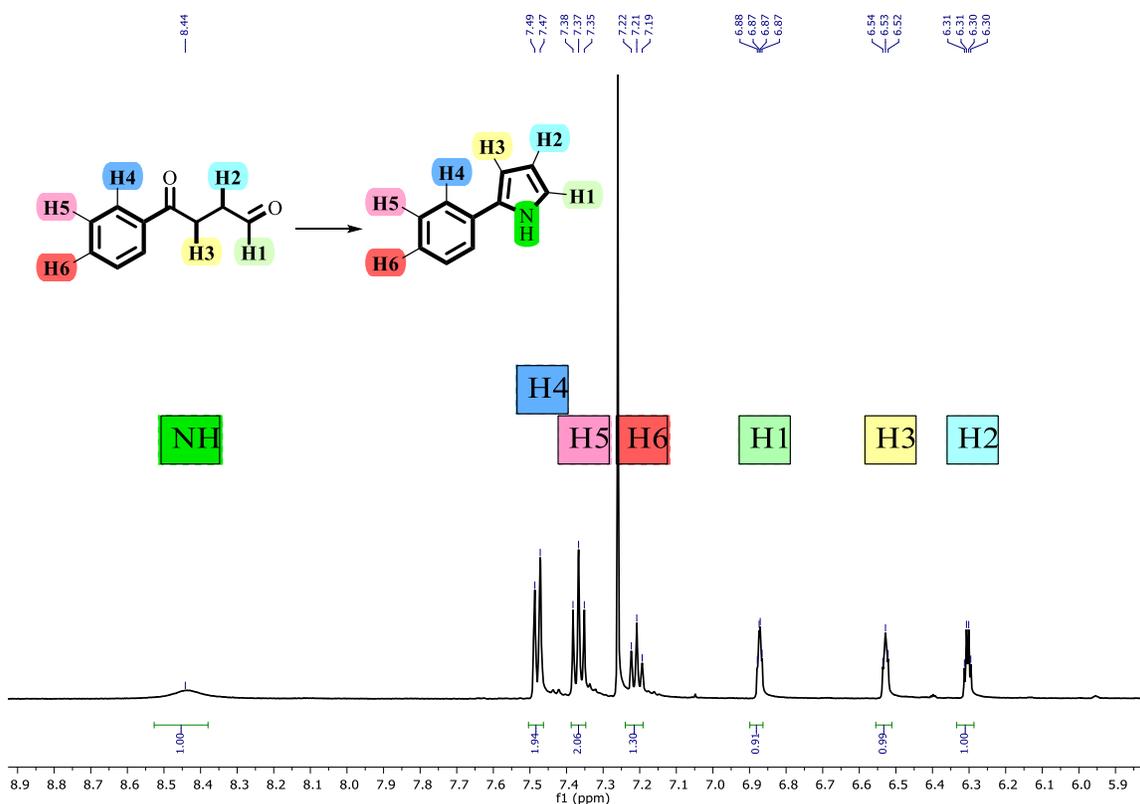


Figura 9:  $^1\text{H-NMR}$ : para el compuesto 95.

## 7. CONCLUSIONES

Desarrollamos una metodología fotocatalítica eficiente para la síntesis de 1,4-cetoaldehídos, 1,4-dicetonas y 1,4-cetoésteres a partir de materias primas de fácil acceso.

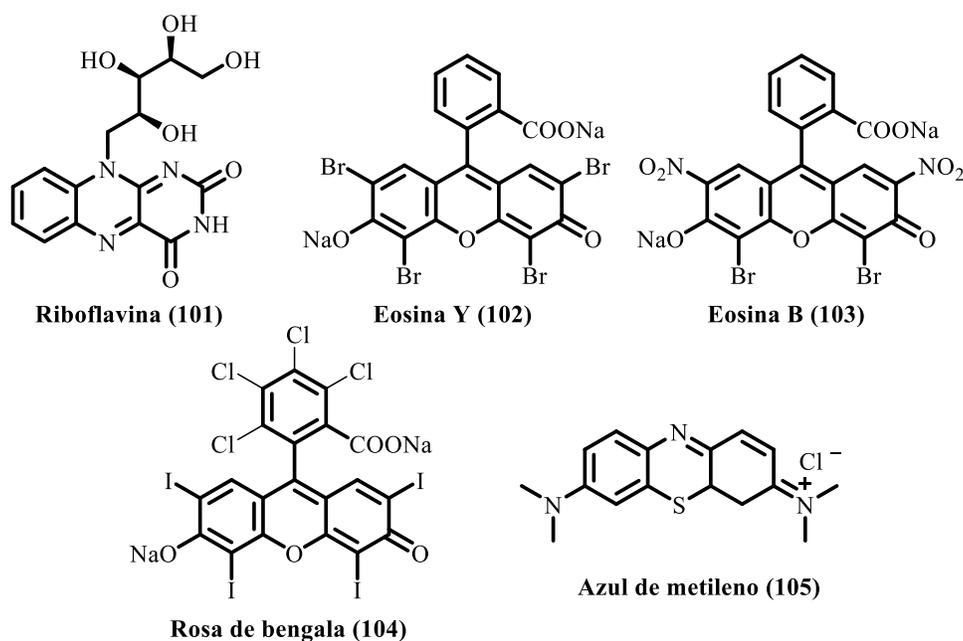
La metodología es robusta, y permite la generación de centros de carbono secundarios, terciarios y cuaternarios con rendimientos de moderados a buenos.

Este trabajo fue publicado bajo la cita:

García-Santos, W. H.; Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092-4096.

## 8. FOTOCATALIZADORES ORGÁNICOS (BODIPYS)

El continuo desarrollo de metodologías fotocatalíticas ha generado no sólo nuevas transformaciones difíciles de realizar por otros medios, sino también la necesidad de nuevos FC. Es interesante notar que la mayoría de estos FC suelen ser complejos que poseen metales de transición, cuyas características químicas son explotadas vía la modificación de los ligantes (Figura 2).<sup>35a-d</sup> Sin embargo, también existen fotocatalizadores orgánicos, cuyo desarrollo se ha inspirado en la actividad de los pigmentos orgánicos. Algunos de los más populares son la riboflavina (**101**),<sup>36</sup> la eosina Y (**102**),<sup>37</sup> la eosina B (**103**),<sup>38</sup> el rosa de bengala (**104**)<sup>39</sup> y el azul de metileno (**105**),<sup>40</sup> entre otros (Figura 10).



**Figura 10.** Fotosensibilizadores orgánicos.

<sup>35</sup> a) Yuan, Y.; Zhang, X.; Liu, L.; Jiang, X.; Lu, J.; Li, Z.; Zou, Z. *Int. J. Hydrog. Energy*. **2008**, *33*, 5941-5946. b) Mao, K.; Wu, X.; Min, X.; Huang, Z.; Liu, Y.; Fang, M. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 16321-16329. c) Liu, C.; Sun, H.; Bai, H.; Cong, Y.; Ren, A.; Che, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *47*, 80-83. d) Sun, M.; Li, D.; Li, W.; Chen, Y.; Chen, Z.; He, Y.; Fu, X. *J. Phys. Chem. C*. **2008**, *112*, 18076-18081.

<sup>36</sup> Barchelor, R. R.; Kwandou, G.; Spicer, P. T.; Stenzel, M. H. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 980-984.

<sup>37</sup> Yin, Y.; Weng, W.; Sun, J.; Zhang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2356-2361.

<sup>38</sup> Luo, K.; Chen, Y.; Yang, W.; Zhu, J.; Wu, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 452-455.

<sup>39</sup> Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682-2685.

<sup>40</sup> Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noustias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283-6287

Los pigmentos fluorescentes han sido objeto de estudio importante debido a su uso como sensores químicos,<sup>41</sup> agentes transportadores de fármacos,<sup>42</sup> marcadores biomoleculares<sup>43</sup> o fotosensibilizadores,<sup>44</sup> entre otros. Dentro de esta familia, los derivados del 4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) tienen potencial debido a su fácil síntesis y posibilidad de derivatización, además de su alta estabilidad química y sus propiedades fotofísicas.<sup>45</sup> Es conocido que los BODIPYs tienen una naturaleza electroattractora, según lo reportado por Alemán y colaboradores,<sup>46</sup> quienes explotan estas características al usarlo como un grupo electroattractor, haciéndolo susceptible de actuar como un oxidante.<sup>47</sup>

El uso del BODIPY como un FC orgánico ya ha sido previamente explorado por Zhao y colaboradores,<sup>48</sup> quienes lograron condensar aminas bencílicas en excelentes rendimientos así como oxidar los naftoles **110** en posiciones bencílicas usando el aire como agente oxidante (Esquema 17a). Xie y colaboradores,<sup>49</sup> así como Wang, Karwacki y colaboradores<sup>50</sup> reportaron trabajos acerca de oxidaciones sobre tioéteres en rendimientos cuantitativos usando el aire como agente oxidante, con la aplicación directa en la desactivación del gas mostaza **112** vía catálisis fotoredox (Esquema 17b). Zhang y colaboradores<sup>51</sup> y Cozzi, Ceroni y colaboradores,<sup>52</sup> describieron quizá la aplicación más interesante en términos de complejidad, debido a que lograron realizar procesos ATRA en excelentes rendimientos (Esquema 17c). Pese a que estas aplicaciones son sobresalientes, la mayoría de estos trabajos hacen uso de los bien conocidos PhBOD-2I (**106**) y su análogo PhBOD-2H (**107**) como FC,<sup>53</sup> de manera que la búsqueda de nuevos sistemas fotocatalíticos continúa siendo un área muy atractiva de investigación.

<sup>41</sup> Tang, F.; Zhu, J.; Kong, F. K.; Ng, M.; Bian, Q.; Yam, V. W.; Tse, A. K.; Tse, Y.; Leung, K. C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2695-2698.

<sup>42</sup> Trofymchuk, K.; Valanciunaite, J.; Andreiuk, B.; Reisch, A.; Collot, M.; Klymchenko, A. S. *J. Mater. Chem. B.* **2019**, 7, 5199-5210.

<sup>43</sup> Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 4953-4972.

<sup>44</sup> Thumuganti, G.; Gupta, V.; Singh, S. P. *New J. Chem.* **2019**, 43, 8735-8740.

<sup>45</sup> Boens, N.; Verbelen, B.; Ortiz, M. J.; Jiao, L.; Dehaen, W. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 399, 213024.

<sup>46</sup> Guerrero-Corella, A.; Asenjo-Pascual, J.; Pawar, T. J.; Díaz-Tendero, S.; Martín-Sómer, A.; Gómez, C. V.; Belmonte-Vázquez, J.; Ramírez-Ornelas, D.; Peña-Cabrera, E.; Fraile, A.; Cruz, D. C.; Alemán, J. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 4346-4351.

<sup>47</sup> Nepomnyashchii, A. B.; Bard, A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1844-1853.

<sup>48</sup> Huang, L.; Zhao, J.; Guo, S.; Zhang, C.; Ma, J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5627-5637.

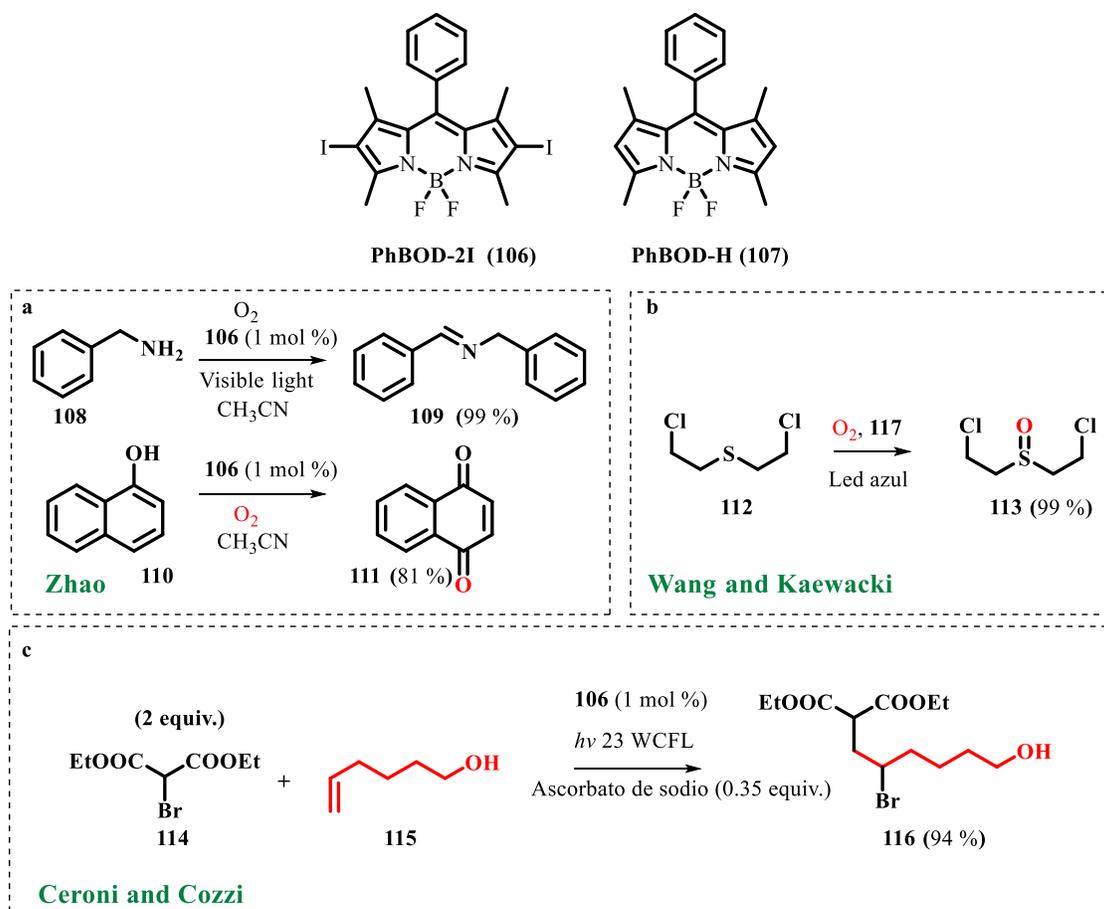
<sup>49</sup> Li, W.; Xie, Z.; Jing, X. *Catal. Commun.* **2011**, 16, 94-97.

<sup>50</sup> Wang, H.; Wagner, G. W.; Lu, A. X.; Nguyen, D. L.; Buchanan, J. H.; McNutt, P. M.; Karwacki, C. J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 18771-18777.

<sup>51</sup> Li, W.; Li, L.; Xiao, H.; Ruogu, Q.; Huang, Y.; Xie, Z.; Jing, X.; Zhang, H. *RCS Advances* **2013**, 3, 13417-13421.

<sup>52</sup> Magagnano, G.; Gualandi, A.; Marchini, M.; Mengozzi, L.; Ceroni, P.; Cozzi, P. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1591-1594.

<sup>53</sup> Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12162-12163.



Esquema 17. Metodologías que emplean el BODIPY es implementado como FC.

## 8.1

### Síntesis de $\gamma$ -lactonas.

Las  $\gamma$ -lactonas, son unidades estructurales de una gran importancia a nivel biológico.<sup>54</sup> Por ejemplo, la rubrenolida **117** y la rubrinolida<sup>55</sup> **118** son antifúngicos aislados de la corteza de las nectandras (*Nectandra rubra*); la partenolida **119** es un antiinflamatorio potente encontrado en la altamisa (*Tanacetum parthenium*).<sup>56</sup> Igualmente, los derivados de las  $\gamma$ -lactonas **120** están presentes en los volátiles del vino, son usadas en la fabricación de perfumes<sup>57</sup> y en la industria alimentaria, donde son implementados principalmente como aditivos. Por otra parte, es su valor sintético el que más resalta (Figura 11).

<sup>54</sup> Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumesic, J. A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 584-595.

<sup>55</sup> Franca, N. C.; Gottlieb, O. R.; Coxon, D. T. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 257-262.

<sup>56</sup> Cooke, R.; Capone, C.; van Leeuwen, K.; Elsey, G.; Sefton, M. J. *Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 348-353.

<sup>57</sup> Kwok, B.; Koh, B.; Ndubuisi, M. I.; Elofsson, M.; Crews, C. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 759-766.

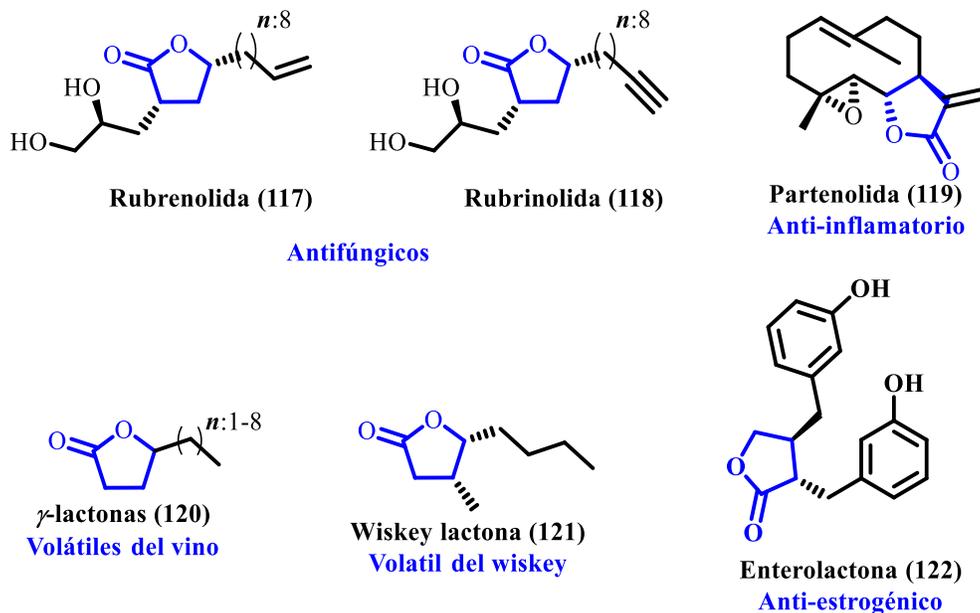


Figura 11.  $\gamma$ -lactonas de origen natural.

Debido a la importancia del núcleo lactónico, un gran número de metodologías para su preparación han sido reportadas. De manera general, es posible acceder a este núcleo por diversas vías, como: 1) La *formación de un enlace C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub>*, que pese a ser una alternativa poco común, tiene una serie de metodologías de amplia magnitud tales como el cierre de anillos por vías electrocíclicas,<sup>58</sup> por una vía radicalaria,<sup>59</sup> o por RCM;<sup>60</sup> 2) Cierre de anillo vía *formación de enlace C-O*, siendo la aproximación más sencilla aquella en donde C<sub>5</sub>-O forma parte estructural de la materia prima,<sup>61</sup> aunque también es común formar el enlace C-O después del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>.<sup>62</sup> Una variante de estas aproximaciones y quizá la más común es efectuada al formar previamente el enlace C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. 3) Transformación de *compuestos anillados*. Esta es una manera eficiente y directa de preparar las  $\gamma$ -lactonas, siendo la más común la reducción de furanos (Esquema 18).<sup>63</sup>

<sup>58</sup> Anac, O.; Güngör, F. S.; Mery, G. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1231-1237.

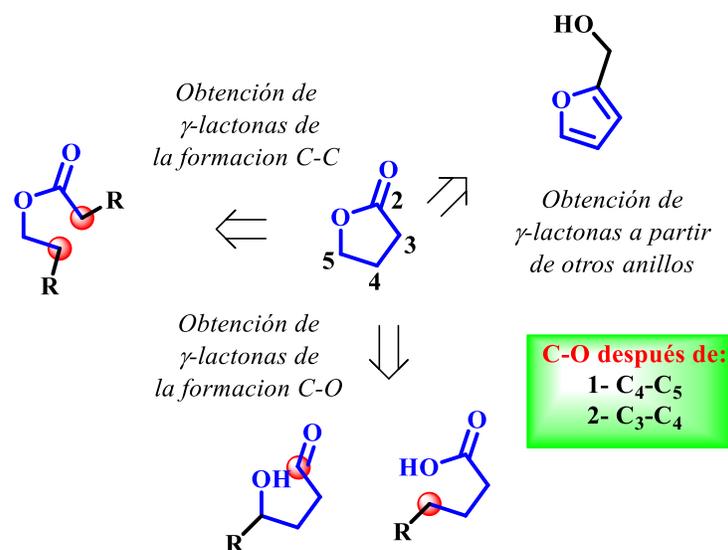
<sup>59</sup> Miyabe, H.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618-5626.

<sup>60</sup> Rodríguez, C. M.; Ravelo, J. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4787-4789.

<sup>61</sup> a) Ross, J.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1855-1862. b) Honggu, I.; Kang, D.; Choi, S.; Shin, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7437-7441. c) Krishna, P. R.; Reddy, V. R.; Sharma, G. V. M. *Synthesis* **2004**, *13*, 2107-2114.

<sup>62</sup> Pohmakotr, M.; Sampaongoen, L.; Issaree, A.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6717-6720.

<sup>63</sup> a) Iwasaki, M.; Miki, N.; Ikemoto, Y.; Ura, Y.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3848-3852. b) Mahto, P.; Rana, N. K.; Shukla, K.; Das, B. G.; Joshi, H.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5962-5966. c) Triandafillidi, I.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 36-39.



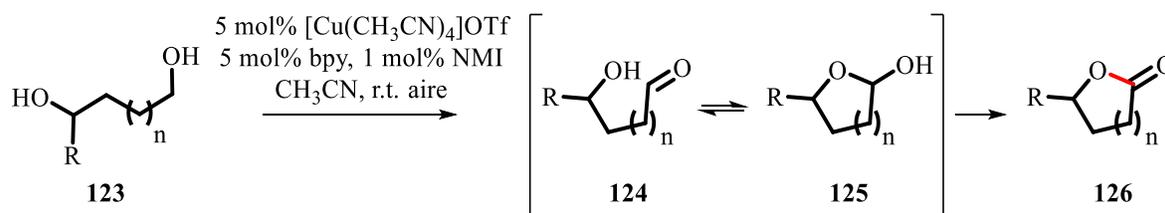
**Esquema 18.** Aproximaciones sintéticas comunes para la formación de  $\gamma$ -lactonas.

## 8.2

### Metodologías representativas en la síntesis de $\gamma$ -lactonas (2015-2020).

Debido a la importancia del sistema  $\gamma$ -lactónico previamente expuesta, el desarrollo de metodologías de síntesis continúa siendo un tema de interés. A continuación, se ilustrarán los trabajos más representativos de los últimos cinco años.

En 2015, el grupo de Stalth desarrolló una metodología basada en la oxidación regio- y quimioselectiva de dioles basada en el uso de un sistema de un catalizador cobre-nitroxilo. Bajo estas condiciones, les fue posible acceder al aldehído **124** el cual se encuentra en su forma de hemiacetal **125** en disolución, siendo subsecuentemente oxidada a la lactona **126** con muy buenos rendimientos<sup>64</sup> (Esquema 19)

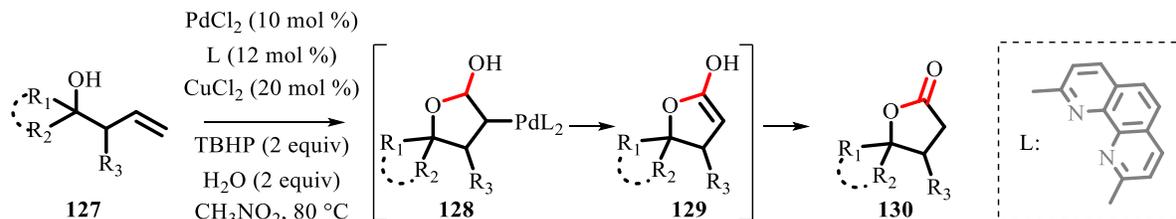


**Esquema 19.** Uso de dioles como materia de partida en la síntesis de  $\gamma$ -lactona **126**.

El uso de alcoholes homoalílicos como material de partida y de un sistema de paladio/cobre/TBHP reportado por Wu y Jiang, permite acceder al sistema lactónico **130** en rendimientos de buenos a moderados. Una primera coordinación del paladio con el sistema  $\pi$  de la materia de partida, permite realizar una adición oxidativa

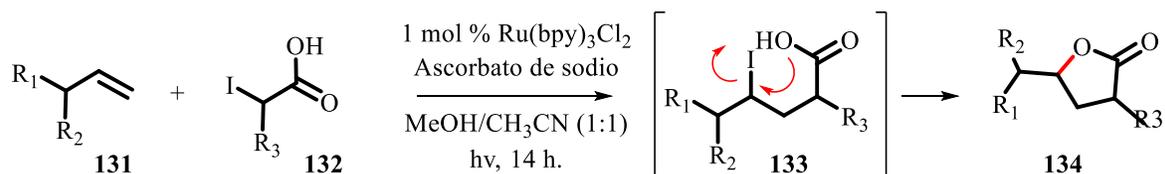
<sup>64</sup> Xie, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3767-3770.

seguida de una  $\beta$ -eliminación, generando el dihidrofurano derivado. Éste reacciona posteriormente con agua para generar un lactol (**128**). Finalmente, una  $\beta$ -eliminación permite formar el enol **129** cuya tautomería genera la  $\gamma$ -lactona objetivo (Esquema 20).<sup>65</sup>



**Esquema 20.** Alcoholes homoalílicos como material de partida en la síntesis de  $\gamma$ -lactonas.

Una aproximación fotocatalítica fue realizada por el grupo de Kokotos en 2018.<sup>66</sup> El uso de alquenos como aceptores radicalarios y el ácido yodoacético como fuente de radicales en un sistema de ascorbato de sodio/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  les permitió acceder a las  $\gamma$ -lactonas en buen rendimiento. La generación del radical electrofílico generado a partir del ácido yodoacético y su adición sobre el sistema  $\pi$ , permite generar el compuesto **133** vía transferencia de átomo (ATRA). Bajo las condiciones de reacción, la ciclación *5-exo-tet* es favorecida generando la  $\gamma$ -lactona objetivo (Esquema 21).



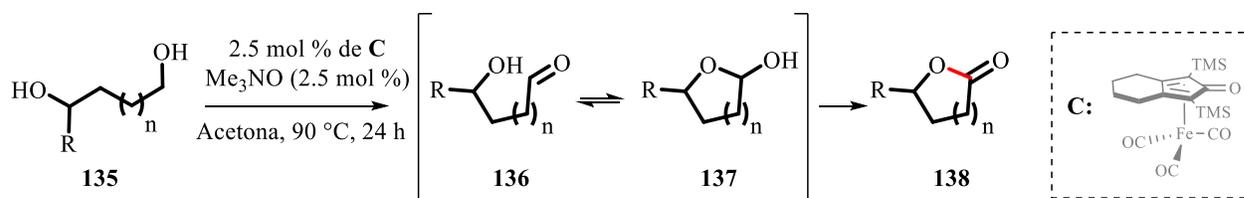
**Esquema 21.** Ácido yodo acético como material de partida en la síntesis de  $\gamma$ -lactonas

Recientemente, el grupo de Funk<sup>67</sup> desarrolló una metodología para oxidación quimio- y regioselectiva de dioles bajo un sistema *N*-óxido de trimetilamina / ciclopentadiona de hierro para acceder al aldehído derivado **136**, esta especie se encuentra en equilibrio con el lactol **137**, que posteriormente es oxidado a la lactona **138** (Esquema 22).

<sup>65</sup> Zheng, M.; Chen, P.; Huang, L.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5756-5759.

<sup>66</sup> Triandafillidi, I.; Kokotos, M. G.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 36-39.

<sup>67</sup> Anga, Y.; Meador, R. I. L.; Malinchak, C. T.; Harrison, E. E.; McCaskey, K. A.; Hempel, M. C.; Funk, T. E. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1823-1834.



Esquema 22. Uso de dioles como material de partida en la síntesis de  $\gamma$ -lactonas.

### 8.3

#### Síntesis de 2,3-dihidrofuranos.

Los dihidrofuranos representan una subunidad ampliamente distribuida en múltiples sistemas naturales con actividades biológicas muy diversas. Es el caso de los espirocetales **142**, encontrados en la familia de plantas *Humulus lupulus L*, las cuales cumplen un rol de aromatizante<sup>68</sup> De igual manera, está el clerodin **143**, que repele a los depredadores de las plantas que la producen.<sup>69</sup> Algunos compuestos presentan actividades más interesantes como es el caso de la gnididiona **139** y la austocistina D **141** con propiedades antitumorales,<sup>70, 71</sup> o la furanomicina **140**, con potentes actividades antibióticas<sup>72</sup> (Figura 12).

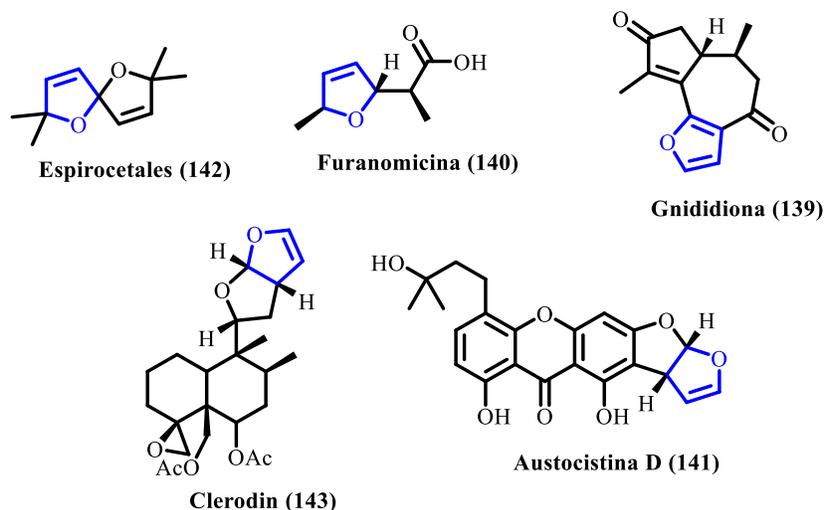


Figura 12. Dihidrofuranos presentes en productos naturales.

<sup>68</sup> Burgstahler, A. W.; Widiger, G. N. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3652-3653.

<sup>69</sup> Bouchard, H.; Renard, P. Y.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Letters*, **1991**, *32*, 5953-5956.

<sup>70</sup> Kupchan, S. M.; Shizuri, Y.; Baxter, R. L.; Haynes, R. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 347-350.

<sup>71</sup> Marks, K. M.; Park, S. E.; Arefolov, A.; Russo, K.; Ishihara, K.; Ring, J. E.; Clardy, J.; Clarke, A. S.; Pelish, H. E. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 567-573.

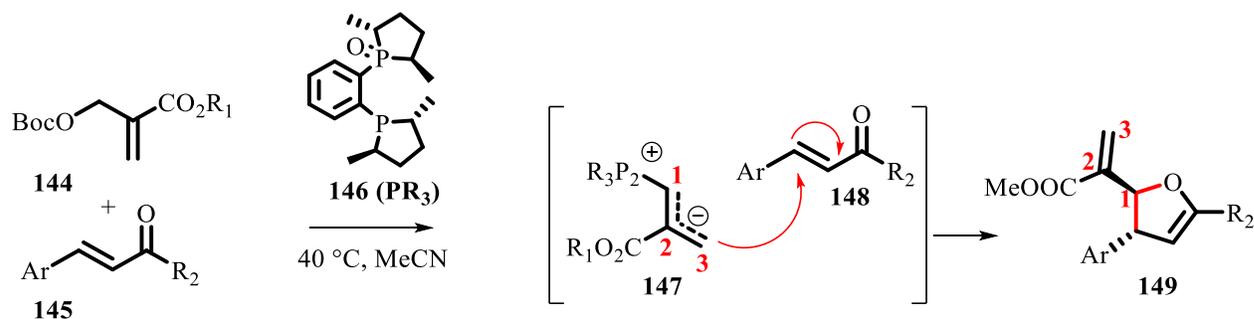
<sup>72</sup> Katagiri, K.; Tori, K.; Kimura, Y.; Yoshida, T.; Nagasaki, T.; Minato, H. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149-1154.

Otra aplicación importante de este tipo de moléculas es como intermediarios en la síntesis de compuestos más complejos, como es el caso de la síntesis total del lankaciclino,<sup>73</sup> del fortriecin,<sup>74</sup> el dactiloxeno B,<sup>75</sup> entre otros. Es precisamente debido a este uso recurrente del núcleo del dihidrofurano que múltiples metodologías para su preparación han sido desarrolladas a lo largo de los años.

#### 8.4

#### Metodologías representativas en la síntesis de 2,3-dihidrofuranos (2017-2020).

En el año de 2017, el grupo de Li<sup>76</sup> describió una metodología enantioselectiva para la síntesis de 2,3-dihidrofuranos a través de una reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH). La reacción del ester  $\alpha,\beta$ -insaturado **144** con la fosfina quiral **146** genera el aducto reactivo **147**, que realiza una adición tipo Michael sobre la cetona **145**. El oxonió formado desplaza subsecuentemente la fosfina generando el compuesto deseado **149** (Esquema 23).



**Esquema 23.** Reacción de Morita-Baylis-Hillman en la síntesis de 2,3-dihidrofuranos.

En otro ejemplo, la síntesis enantioselectiva de 2,3-dihidrofuranos por parte del grupo de Song<sup>77</sup> toma como materia de partida el carbonato propargílico **150**, el cual bajo catálisis de cobre sufre una descarboxilación, dando lugar al intermediario **152**. Este compuesto resulta ser un buen electrófilo y reacciona con el intermediario nucleofílico **153** que fue originado a partir del malononitrilo y una base quiral. La reacción de adición genera el compuesto **154**, que puede formar el producto de

<sup>73</sup> William, D. R.; Cortez, G. S.; Bogen, S. L.; Rojas, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4612-4615.

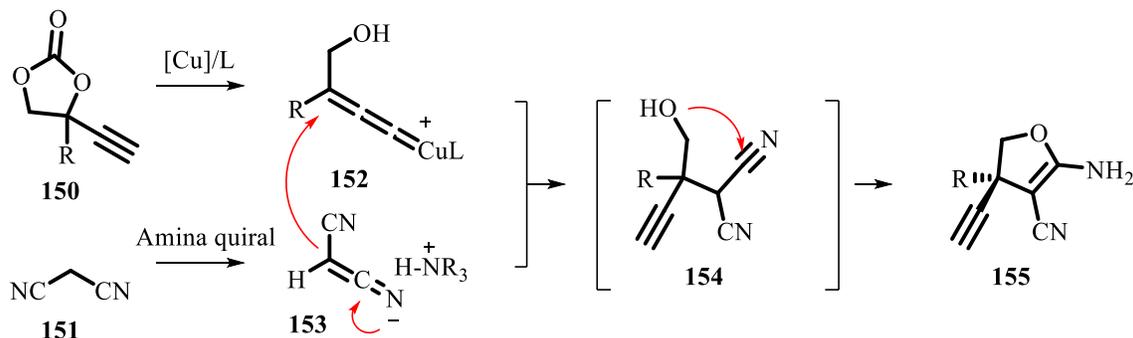
<sup>74</sup> Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167.

<sup>75</sup> Paquette, L. A.; Lord, M. D.; Negri, J. T. *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 5693-5696.

<sup>76</sup> Cheng, Y.; Han, Y.; Li, P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4774-4777.

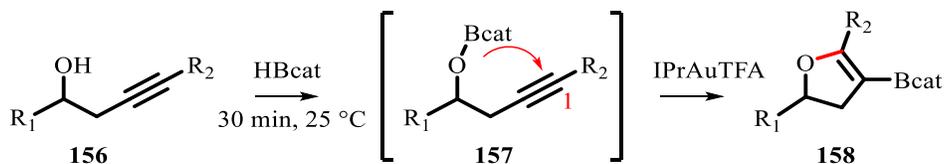
<sup>77</sup> Zhang, Y. C.; Zhang, B. W.; Gneng, R. L.; Song, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7907-7911.

interés **155** por una segunda adición nucleofílica intramolecular. Este proceso ocurre en un único paso de reacción en un proceso de cicloadición [3+2] (Esquema 24).



**Esquema 24.** Proceso organocatalítico de cicloadición [3+2] en la síntesis de 2,3-dihidrofuranos.

El trabajo de Blum en 2018,<sup>78</sup> ilustra un método ingenioso en la preparación de 2,3-dihidrofuranos a partir del uso de alcoholes propargílicos **156**, que al reaccionar con catecolborano genera el aducto **157**. La interacción de la triple ligadura con el catalizador de oro acentúa la electrodeficiencia del carbono alquínico **1** y promueve la adición del oxígeno, formando de esta manera el producto **158** en buenos rendimientos (Esquema 25).



**Esquema 25.** Uso de alcoholes propargílicos en la síntesis de 2,3-dihidrofuranos.

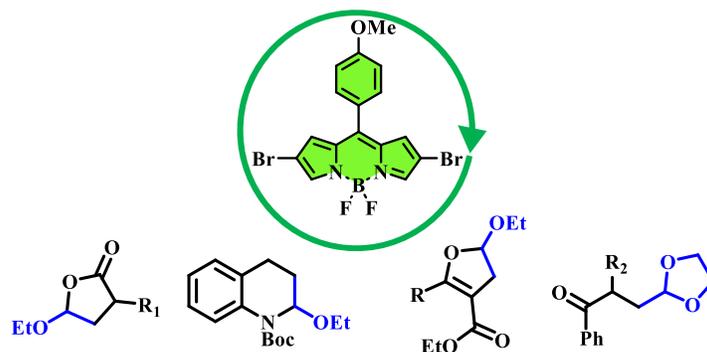
<sup>78</sup> Tu, K. N.; Gao, C.; Blum, S. A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11204-11217.

## 9. PROPUESTA SINTÉTICA

### 9.1

#### Hipótesis

El uso de fotocatalizadores libres de metales corresponde a un interés inherente en el área de la fotoquímica, y en este sentido, el sistema 4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) responde a los requisitos necesarios para posicionarse como un núcleo de uso extensivo en el área, pese a que su actual uso en química orgánica es limitado. En esta sección del trabajo, se plantea la posibilidad de usar el núcleo de los BODIPYs como FC en secuencias radicalarias-iónicas en la síntesis de sistemas *1,4-dicarbonílicos*, *1,4-dicarbonilos monoprotegidos*,  *$\gamma$ -lactonas*, *quinolinas* y *dihidrofuranos polisustituídos*.



### 9.2

#### Objetivos

Establecer condiciones de reacción ideales para la implementación del BODIPY como FC.

Explorar las distintas transformaciones posibles, aprovechando el mecanismo de reacción, que pasa por un intermediario catiónico.

Estudiar el alcance de la reacción, generando de esta manera una pequeña biblioteca de compuestos.

## 10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta parte del trabajo se realizó en colaboración con el *Dr. Javier Ordóñez Hernández*, quien realizó la preparación de algunos ejemplos. La mención de estos productos será realizada de manera oportuna durante la discusión de los resultados.

Durante el desarrollo de la metodología expuesta en el capítulo anterior, logramos evidenciar un amplio número de transformaciones posibles al implementar de manera adecuada la catálisis fotoredox, tema de amplio interés en la comunidad científica. Dentro de este marco, nos formulamos una pregunta: Dados los antecedentes en la literatura en donde la fotocatalisis libre de metales es eficientemente implementada, *¿Es posible utilizar BODIPYs, compuestos con actividades fotoquímicas conocidas, como fotocatalizadores orgánicos?* Para poder responder esta incógnita, necesitábamos de un fotocatalizador adecuado. Una serie de trabajos recientes relacionados con el núcleo de BODIPY<sup>79</sup> (4, 4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno) ha demostrado que éstos pueden ser implementados como fotocatalizadores pese a que su uso tradicional recae en el marcaje de proteínas dada su estabilidad a condiciones fisiológicas.<sup>80</sup>

Basados en estos reportes y gracias a una colaboración con el grupo del Dr. Norberto Farfán García (Facultad de Química, UNAM), decidimos trabajar con tres núcleos de BODIPYs provistos por su investigación (**159**, **160** y **161**), en el *desarrollo y aplicación de una metodología fotoredox libre de metales* (Tabla 7).

### 10.1

#### **Evaluación de la reactividad de los BODIPYs en la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.**

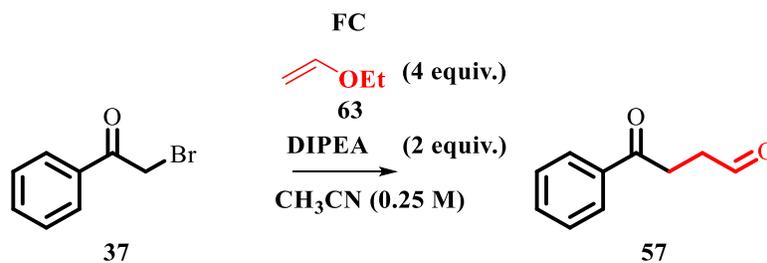
Se inició la exploración de la reactividad de dichos BODIPYs haciendo uso de las condiciones de reacción establecidas en el capítulo 1 para el Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**2**). Inicialmente, decidimos extrapolar las condiciones óptimas de reacción (Tabla 7, ensayo 1), variando únicamente el fotocatalizador (FC) de interés (Tabla 7, ensayos 2, 3 y 4). Aunque el mejor rendimiento con estas condiciones fue más bajo (58%) que con el catalizador de rutenio (79%), estos primeros resultados demostraron dos cosas

<sup>79</sup> Rajmohan, R.; Nisha, P.; Vairaprakash, P. *ACS Omega* **2019**, *4*, 14458-14465.

<sup>80</sup> Ehrenschwender, T.; Wagenknecht, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2301-2304.

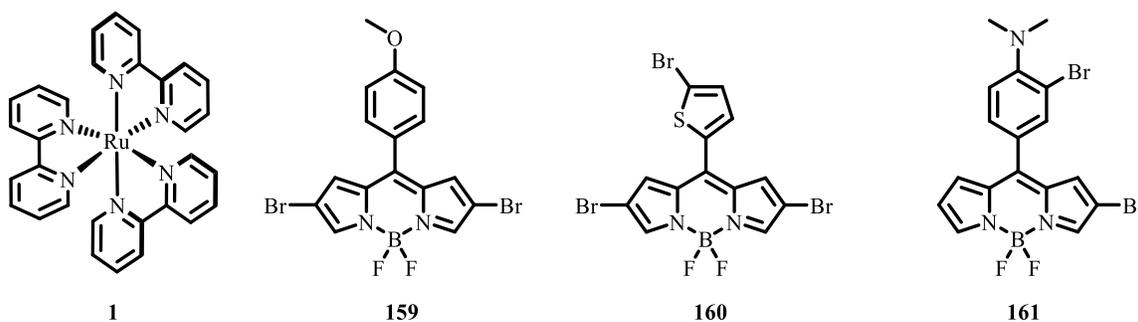
importantes: 1) los BODIPYs evaluados presentan actividad fotocatalítica; y 2) el FC **159** demostró ser superior a sus análogos **160** y **161**. De acuerdo con los ensayos de absorción realizadas por el grupo del Dr. Norberto Farfán García, los BODIPYs mencionados presentan un máximo de absorción en la región correspondiente a 560 nm. De manera que decidimos cambiar el uso de LED azul por el LED blanco (Tabla 7, ensayo 5) observando una mejora ligera en el rendimiento, y subsecuentemente a luz verde (tabla 7, ensayo 6) observando de igual manera una mejora significativa en el rendimiento de la reacción. Un ensayo en ausencia de luz no permitió acceder al producto (Tabla 7, ensayo 7), demostrando que la reacción opera por una vía fotocatalítica.

**Tabla 7.** Evaluación de la reactividad de los BODIPYs en la síntesis del cetoaldehído **57**



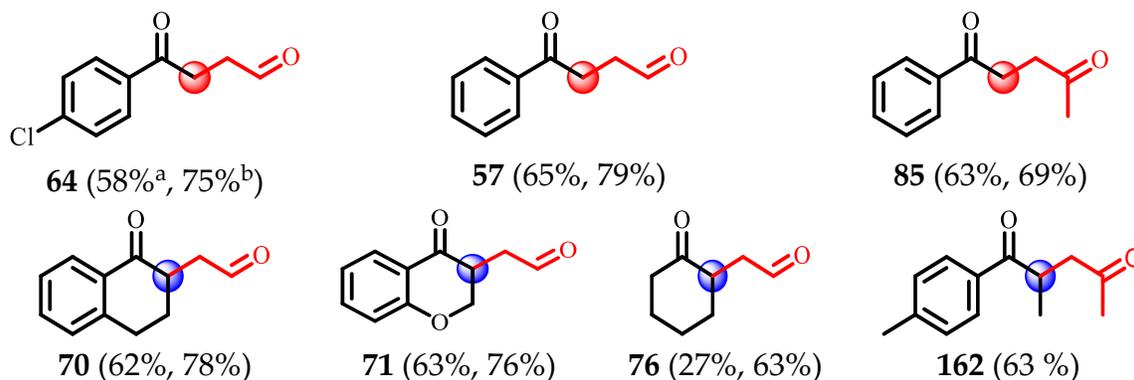
Ensayo	FC*	Fuente de luz	Rendimiento
1	1	Led Azul	79%
2	159	Led Azul	58%
3	160	Led Azul	~15%
4	161	Led Azul	~28%
5	159	Led Blanco	60%
6	159	Led Verde	65%
7	159	En oscuridad	-

\*Se usó 2 mol % en todos los casos.



Haciendo uso de las condiciones idóneas y del BODIPY **159** como FC, preparamos una serie de compuestos 1,4-dicarbonílicos. Como se puede observar, los

rendimientos obtenidos para cada sistema se encuentran en rangos similares a los observados por el FC 1 (Figura 13).

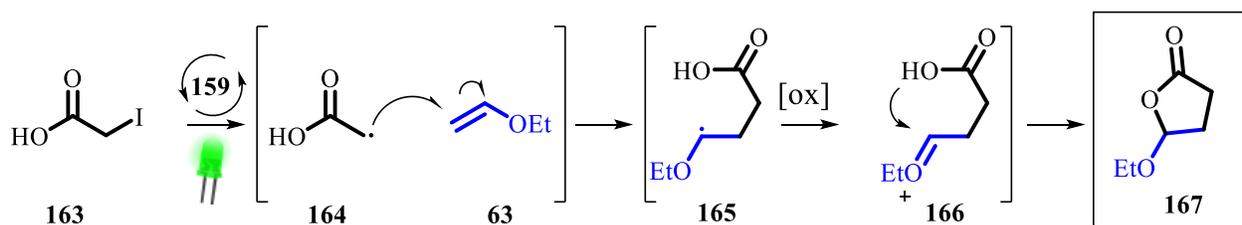


**Figura 13.** Compuestos 1,4 dicarbonílicos obtenidos usando el BODIPY 159 como FC.<sup>a</sup> Rendimiento usando el BODIPY 148. <sup>b</sup> Rendimiento usando el  $Ru(bpy)_3Cl_2$ .

## 10.2

### Síntesis de $\gamma$ -lactonas.

Se planteó que se podría preparar este tipo de estructuras mediante el uso de los BODIPYs y de algunas observaciones experimentales previas, tales como la formación del oxocación altamente reactivo **IV** y el subproducto generado **V** especies que nos permitieron pensar en la posibilidad de generar diversos compuestos manipulando correctamente a **IV** (ver Esquema 16). En el esquema 26, se puede observar un mecanismo posible de la transformación propuesta. La generación del radical **164** por acción de fotocatalizador (FC) seguida de la adición sobre el vinilo **63** generaría la especie radicalaria **165**, la cual podría oxidarse y generar el catión **166**, misma que podría ser atacado por un nucleófilo interno, generando así la lactona **167**.



**Esquema 26.** Mecanismo radicalario-iónico planteado para la síntesis de **167**.

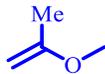
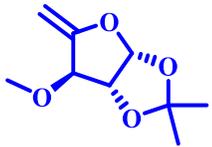
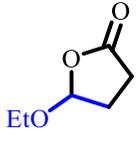
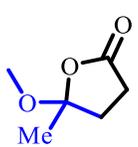
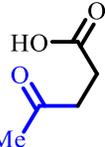
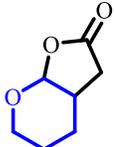
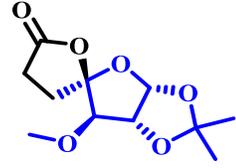
Para poder evaluar la eficiencia de los BODIPYs como fotocatalizadores, fue necesario explorar dos premisas de gran importancia: 1) La eficiencia del BODIPY como FC. 2) La manipulación del oxocación generado de manera eficiente.

Con el propósito de evaluar la viabilidad de la transformación planteada en el esquema 26, decidimos usar como material de partida el ácido yodoacético **163** y el etil vinil éter **63** como aceptor radialario. Comenzamos explorando la reacción haciendo uso del FC  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  **1** (Tabla 8, ensayos 1-7). Esto con el fin de identificar el máximo rendimiento obtenido haciendo uso del **1** y así poder realizar una comparación de la eficiencia entre este y los BODIPYs estudiados. Después de evaluar diferentes aditivos, disolventes, cargas catalíticas y fuentes de luz, llegamos a la conclusión de que las condiciones óptimas para la obtención de la lactona objetivo haciendo uso del BODIPY **159** corresponden al ensayo 13 de la tabla 8. Como se puede notar, el rendimiento máximo obtenido con el  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**1**) (70%) y el contenido con el BODIPY **3a** (66%) no difieren de manera significativa. Una vez más, se realizó un ensayo en ausencia de luz (tabla 8, ensayo 17) para verificar que la reacción no procede en la oscuridad.



y **173**, en 41 y 12% de rendimiento respectivamente. Este resultado probablemente es debido al impedimento estérico presentado por el grupo metilo, que ocasiona la obtención del producto no ciclado **173**. De igual manera, usamos el dihidropirano (DHP) **169** generando el producto **174** en un rendimiento moderado (38%), algo que no es inesperado si tomamos en cuenta que las olefinas con mayor grado de sustitución presentan mayores dificultades durante la etapa de adición. También sintetizamos la olefina **170**,<sup>81</sup> derivada de la *L*-xylosa, para generar la espirolactona **175** en buen rendimiento con una relación diastereomérica de 5:1 (se muestra el diasteroisómero mayoritario). Este último producto es muy interesante ya que la generación de este tipo de compuestos representa un reto sintético por otras vías.

**Tabla 9.** Algunos ejemplos de  $\gamma$ -lactonas obtenidas implementando condiciones fotoredox libre de metales.

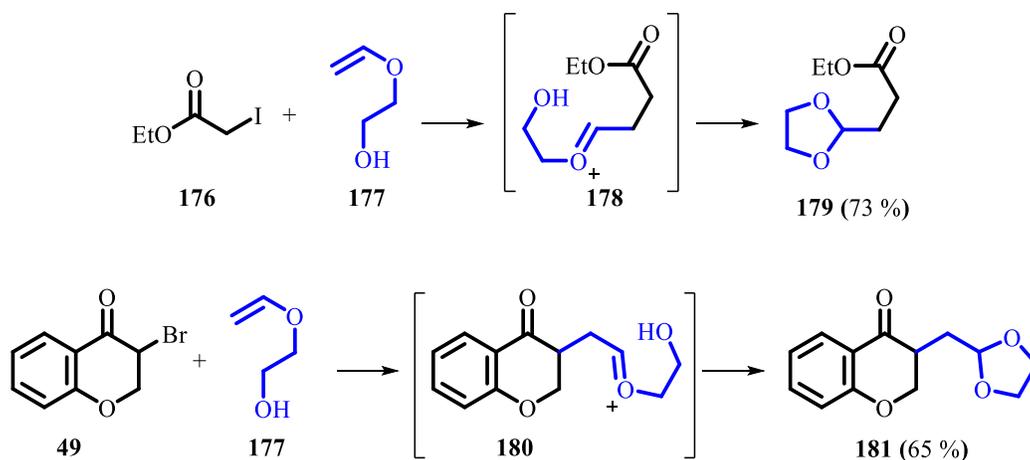
Aceptores				
				
63	168	169	170	
Productos				
				
171 (66%)	172 (41%)	173 (12%)	174 (38%)	175 (58%)

### 10.3

#### Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos monoprottegidos.

Adicionalmente, valoramos el uso de un aceptor radicalario que a su vez tuviera una función nucleofílica. Así, se utilizó el 2-viniloxi etanol **177** comercialmente disponible, que permitió generar los compuestos **179** y **181** en buenos rendimientos a partir de sus respectivas materias de partida **176** y **49**. Estos productos tienen un valor sintético importante debido a que en un único paso de reacción, logramos acceder a compuestos 1,4-dicarbonílicos, con el carbonilo correspondiente al aldehído protegido, demostrando así que las posibilidades de aplicación de esta transformación son muy amplias (Esquema 27).

<sup>81</sup> Inokawa, S.; Yoshida, H.; Cheng-Chang, W.; Whistler, R. L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 1472-1474.

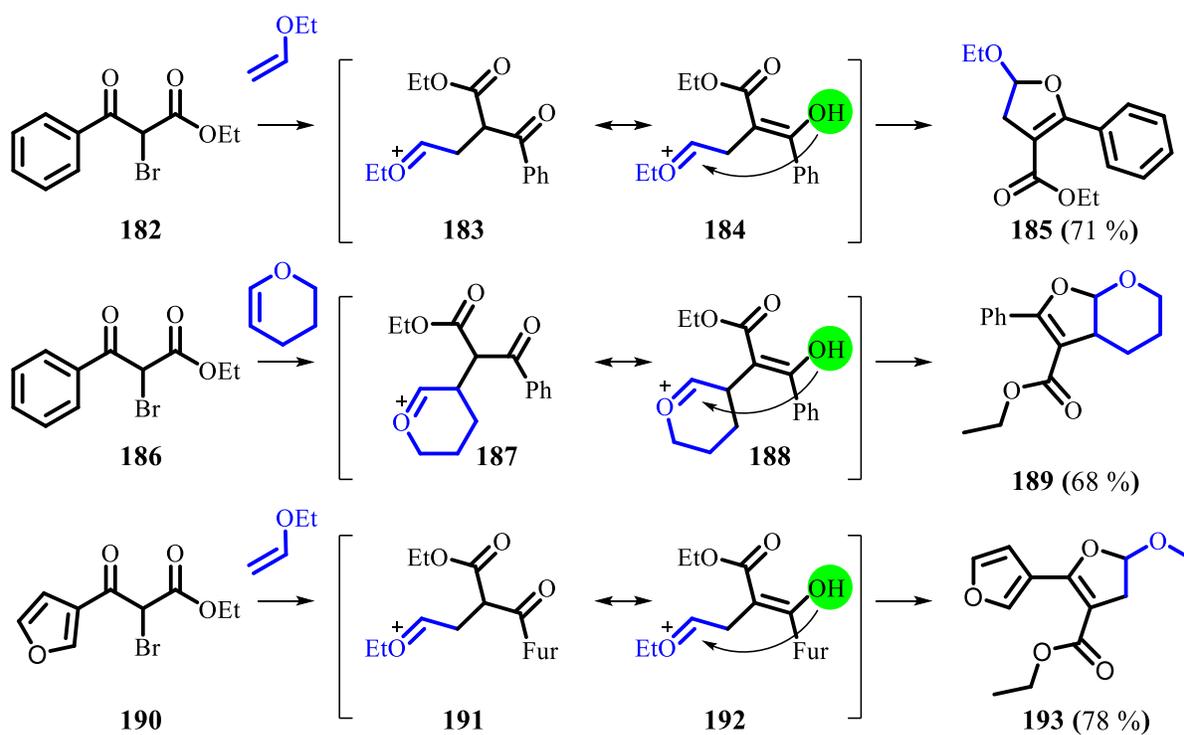


Esquema 27. Obtención de los acetales **179** y **181**.

#### 10.4

#### Síntesis de 2,3-dihidrofuranos.

previamente expuesto (Esquema 16), en donde logramos acceder en baja cantidad al dihidrofurano **V**. Basados en estas observaciones, anticipamos la posibilidad de partir de un 1,3-cetoéster, cuya naturaleza electrónica permitiría favorecer la formación del tautómero **184**, el cual actuaría como un nucleófilo interno permitiéndonos generar 2,3-dihidrofuranos. Bajo estas condiciones preparamos algunos ejemplos representativos (**185**, **189** y **193**), mostrados en el esquema 28



Esquema 28. Obtención de los 2,3-dihidrofuranos 185, 189 y 193.

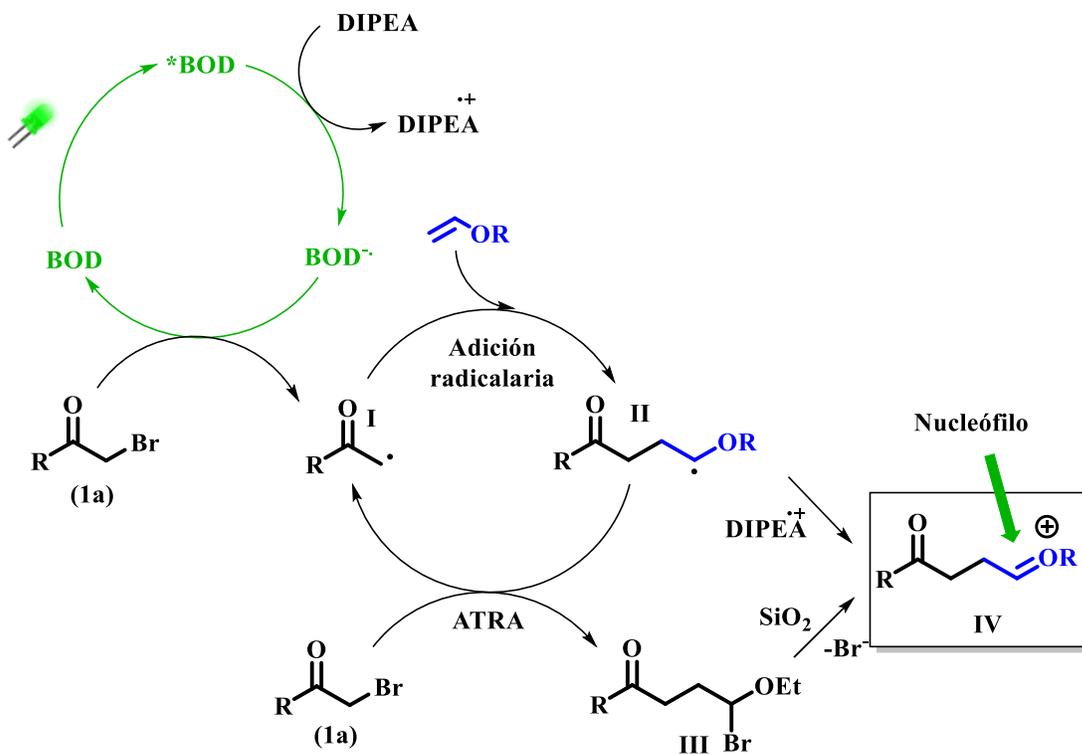
## 11. MECANISMO PROPUESTO

A continuación se discutirá brevemente el mecanismo de reacción involucrado. Esta sección del trabajo requirió de la colaboración de la **Dra. Norma Macías Ruvalcaba** de la Facultad de Química, quien nos proporcionó la caracterización electroquímica para los BODIPYs implementados.

1) De acuerdo con los experimentos de voltamperometría cíclica realizados sobre el BODIPY **159**, la ruta de acción de éste corresponde al mecanismo reductivo:



2) La interacción del BODIPY con la fuente de la luz, genera un estado excitado del FC, el cual interactúa con la DIPEA y sufre de una transferencia monoeléctrica generando la especie reducida  $\text{BOD}^{\cdot-}$ , cuyo potencial redox le permite reaccionar con la materia prima **1a** y generar el radical **I**. Éste se adiciona sobre el aceptor vinílico, generando el segundo radical **II**, cuya evolución hacia el catión **IV** puede ser considerada de igual forma que la discutida en el mecanismo anteriormente expuesto (Esquema 16).



Esquema 29. Mecanismo de reacción propuesto.

## 12. ANALISIS DE LOS COMPUESTOS 171 y 185

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **171** (Figura 14), presenta 7 grupos de señales correspondientes a 10 protones. Las señales características de esta familia de compuestos ( $\gamma$ -lactonas) son 3, la más relevante en este sentido es **H1**, correspondiente al protón del acetal ubicado en 5.52 ppm. También se destacan los protones diasterotópicos **H4** ubicados en 3.85 ppm y 3.59 ppm y los protones metilénicos **H2** también diasterotópicos ubicados en la región de 2.76-2.56 ppm y 2.17-2.08 ppm.

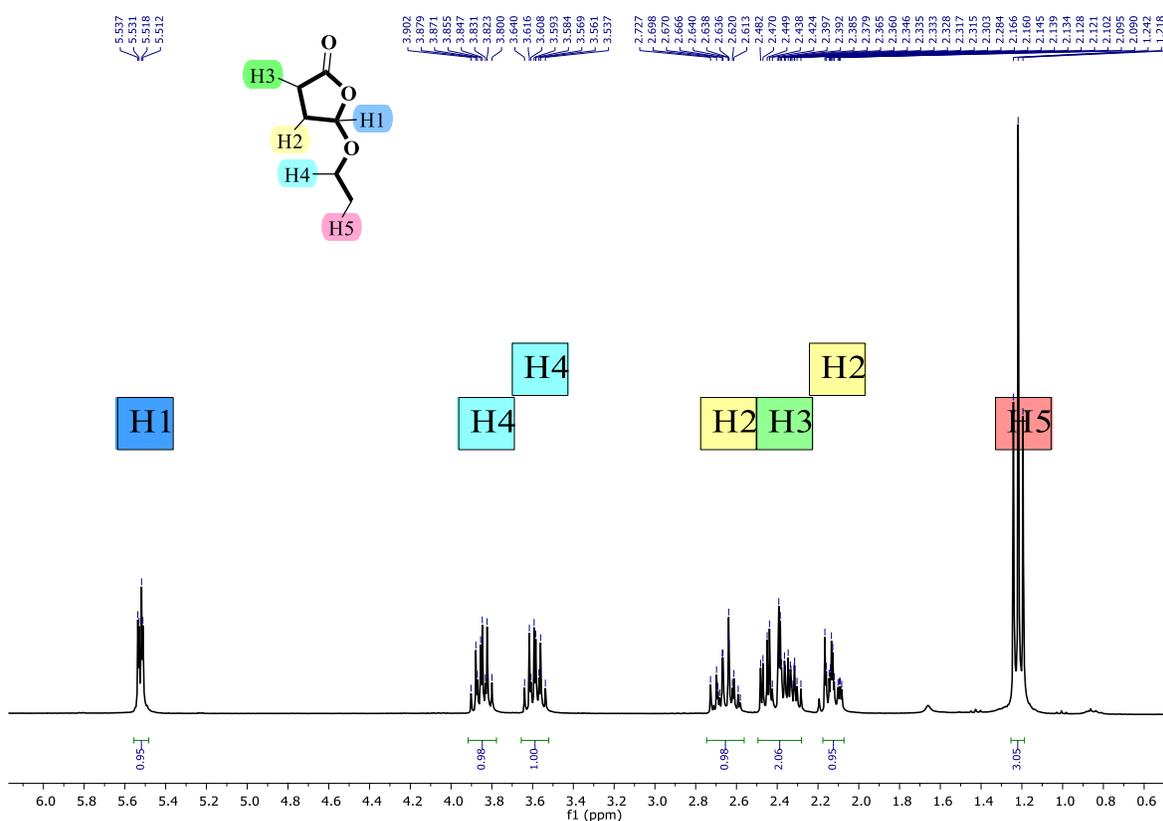


Figura 14:  $^1\text{H}$ -RMN: para el compuesto **171**.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **185** (Figura 15), presenta 10 grupos de señales correspondientes a 18 protones. Las señales características de esta familia de compuestos (2,3-dihidrofuranos) son 3, la más relevante en ese sentido es **H1**, correspondiente al protón del acetal ubicado en 5.64 ppm. También se puede observar un par de protones diasterotópicos correspondientes a **H4**, estos están divididos en dos grupos de señales ubicadas en 3.27 ppm ( $\text{H}\alpha$ ) y en 2.97 ppm ( $\text{H}\beta$ ),

también son importantes las señales correspondiente al metileno diasterotópicos **H2** divididos en dos señales ubicadas a 3.95 ppm y 3.66 ppm.

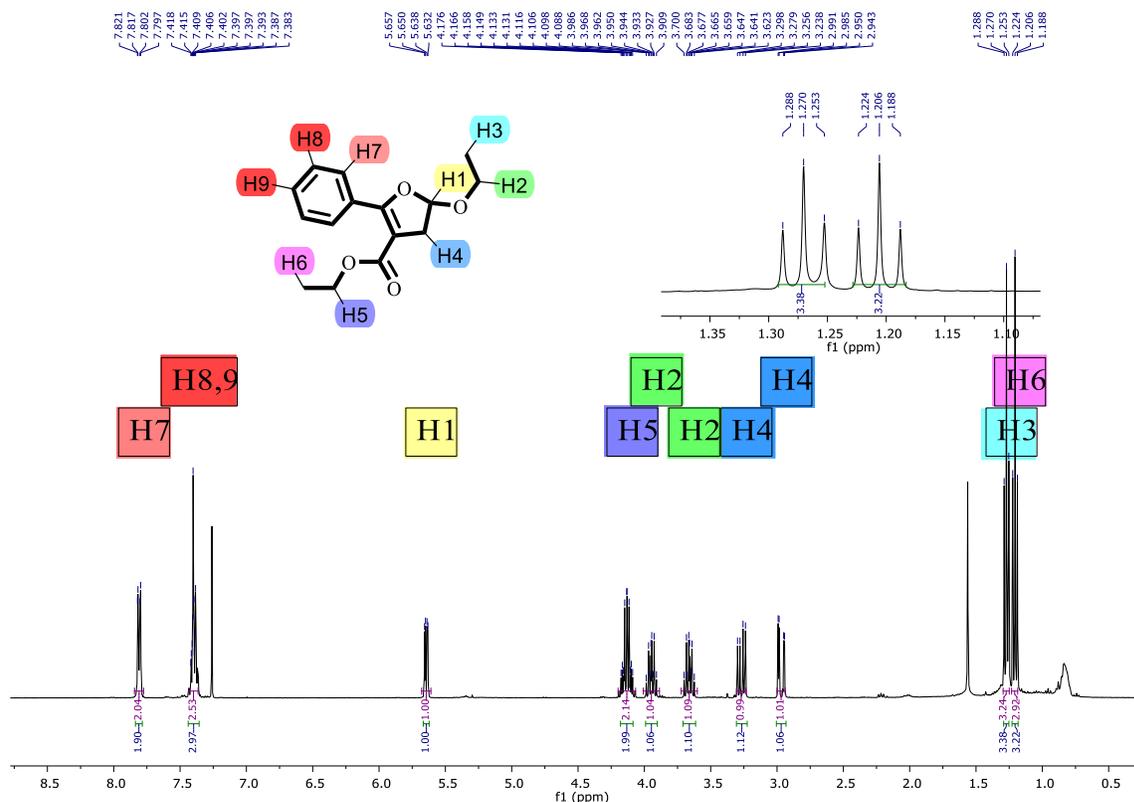


Figura 15:  $^1\text{H}$ -RMN: para el compuesto 185.

## 13

### CONCLUSIONES

Logramos establecer condiciones óptimas para el uso del BODIPY **159** como un fotocatalizador orgánico (FCO) libre de metales.

Conociendo la naturaleza del mecanismo operante, fue posible para nosotros manipular el oxocatión generado de manera eficiente, permitiéndonos acceder diversos núcleos de interés sintético, tales como 1,4-dicarbonilos, acetales, tetrahydroquinolinas,  $\gamma$ -lactonas y 2,3-dihidrofuranos.

Este trabajo se encuentra en proceso de publicación.

# *CAPÍTULO II*

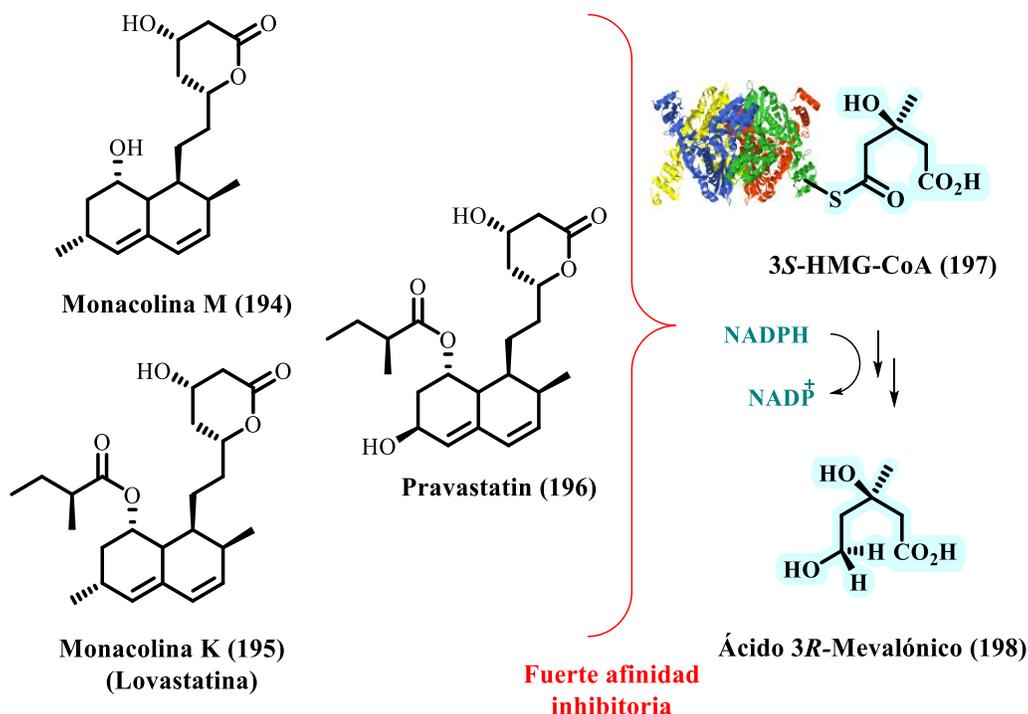
*ESTUDIO SINTÉTICO DE LA MONACOLINA Q*

## 14. ANTECEDENTES

### 14.1

#### Las monacolíinas

Las monacolíinas son una familia de compuestos aislados de diversas fuentes naturales como el *Monascus rubus*,<sup>82</sup> *Aspergillus terreus*,<sup>83</sup> *Penicillium citrinum*,<sup>84</sup> entre otros. Estos se caracterizan por su capacidad de inhibir la producción de colesterol debido a su actividad específica sobre la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril reductasa (HMG)-CoA **180**, que es la enzima que cataliza la producción de ácido mevalónico **189**, paso fundamental en la biosíntesis de los esteroides. De manera que estos compuestos han tomado un rol importante en la búsqueda de tratamientos clínicos para la hipercolesterolemia (Esquema 30).<sup>85</sup>



**Esquema 30.** Ejemplos de Monacolíinas y su efecto sobre la ruta biosintética del ácido mevalónico.

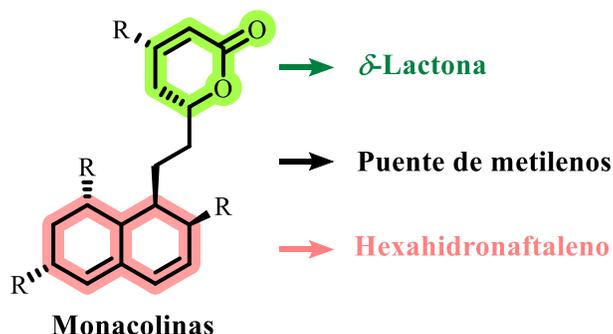
<sup>82</sup> Endo, A.; Komagata, D.; Shimada, H. *J. Antibiot.* **1986**, *12*, 1670-1673.

<sup>83</sup> Alberts, A. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schonberg, G.; Hensens, O.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Liesh, J.; Springer, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 3957-3961.

<sup>84</sup> Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1346-1348.

<sup>85</sup> Endo, A.; Hasumi, K. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 541-550.

La estructura común de la familia de las monacolinas puede ser deconstruida en dos sintones principales (Figura 16): un anillo de  $\delta$ -lactona, y un sistema hexahidronaftalénico polisustituido. Ambos núcleos se encuentran conectados por medio de dos metilenos que le confieren una libertad de rotación a la molécula, lo cual es importante a la hora de interactuar con los sitios activos de la (HMG)-CoA.<sup>82</sup>



**Figura 16.** Sintones claves de las monacolinas.

Dentro de este importante conjunto de compuestos, la monacolina K (**195**) resalta debido a su alta actividad inhibitoria sobre la (HMG)-CoA, y a su capacidad citotóxica en contra de células cancerígenas de hígado, mama y piel.<sup>86</sup> Este compuesto pertenece al primero de una familia de fármacos llamadas *estatinas*, comercializadas y reconocidas debido a su alta eficiencia en el tratamiento de la hipercolesterolemia, que es producida por el hongo *Aspergillus sclerotiorum*. Recientemente,<sup>87</sup> fueron aislados junto a **195** nuevos análogos estructurales con actividades igualmente interesantes (Figura 17).



**Figura 17.** Monacolinas extraídas de hongo *Aspergillus sclerotiorum*.

De esta pequeña familia de compuestos análogos a **195**, la monacolina Q (**201**) ha demostrado tener una buena actividad citotóxica en contra de dos líneas celulares

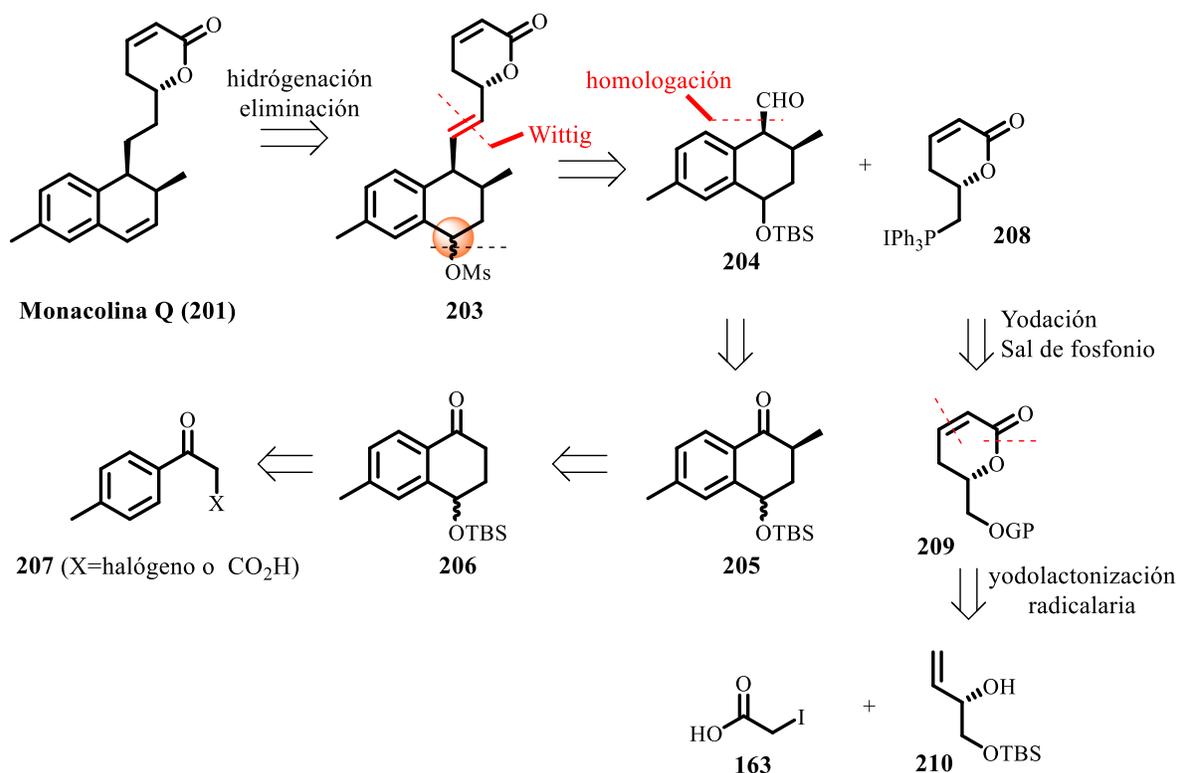
<sup>86</sup> a) Depasquale, I.; Whealtley, D. N. *Cancer Cell Int.* **2006**, 6:17. b) Mahmoud, A. M.; Al-Abd, A. M.; Lightfoot, D. A; El-Shemy, H. A. *Enzyme inhib. Med. Chem.* **2012**, 27, 673-679.

<sup>87</sup> Phainuphong, P.; Rukachaisirikul, V.; Shaitong, S.; Phongpaichit, S.; Bowornwiriyan, K.; Muanprasat, C.; Srimaroeng, C.; Duangjai, A.; Sakayaroj, J. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1500-1507.

de melanoma, SK-MEL ( $IC_{50}$ : 34.5  $\mu$ M) y BT-549 ( $IC_{50}$ : 33.0  $\mu$ M), cáncer de ovarios SK-OV-3 ( $IC_{50}$ : 28.5  $\mu$ M), y cáncer de riñón LL-PK1 ( $IC_{50}$ : 25.0  $\mu$ M).<sup>88</sup> Teniendo en cuenta estos antecedentes, y reconociendo la inexistencia de una síntesis total en la literatura, planteamos aquí el estudio sintético de la monacolina Q.

## 15. PROPUESTA SINTÉTICA

La monacolina Q (**201**) puede provenir del precursor directo **203** por medio de una hidrogenación y una eliminación del mesilato en la posición bencílica. La insaturación sería generada después de una olefinación de Wittig entre los sintones **204** y **208** (Esquema 31). El aldehído **208** provendría de una transformación de la tetralona **205**, cuyo núcleo principal podría obtenerse a partir de una reacción tipo ATRA tomando como sustrato de partida la halocetona **207**. La sal de fosfonio **208** podría prepararse a partir de la  $\delta$ -lactona **209**, y esta a su vez provendría de una reacción de yodo-lactonización entre el ácido yodoacético **163** y el alcohol alílico **210**.



Esquema 31. Análisis retrosintético propuesto.

<sup>88</sup> Zhihao, Z.; Ali, Z.; Shabana, I. K.; Ikhlas, A. K. *Food Chem.* **2016**, *202*, 262-268.

## 15.1

### Hipotesis

Pese a la importancia de la lovastatina, un compuesto de la familia de las monacolinas, no existen síntesis totales planteadas en la literatura para diferentes derivados de esta misma familia, cuyas actividades biológicas promisorias han demostrado importancia de estudio. La presencia del grupo lactona converge con la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis del mismo y dados los antecedentes en la síntesis de los sintones **204** y **208**, es posible generar una ruta sintética viable en la construcción de la monacolina Q.

## 15.2

### Objetivos

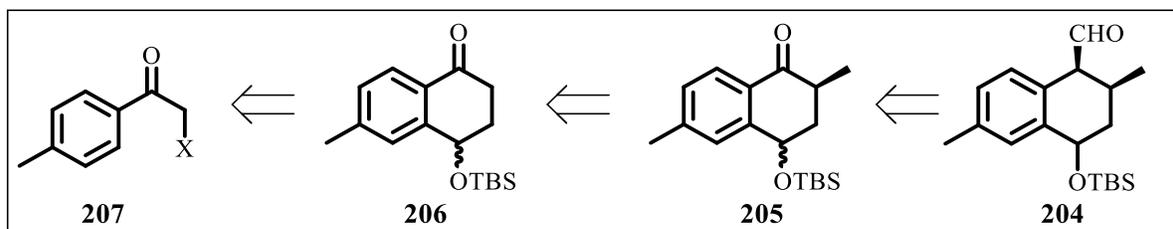
Realizar la síntesis de la monacolina Q.

Preparar los sintones claves para la síntesis, y evaluar las condiciones óptimas para su acoplamiento.

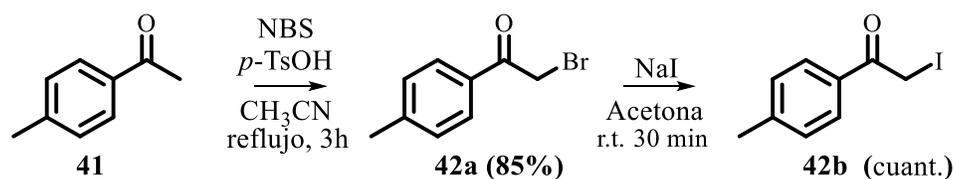
## 16. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 16.1

#### Hacia el aldehído 204.



La síntesis tuvo como punto de partida la 4'-metilacetofenona **41**. El tratamiento de **41** con NBS en acetonitrilo generó la 2-bromo-4'-metilacetofenona **42a** en buen rendimiento. A su vez, este compuesto fue usado para preparar el derivado **42b** vía una reacción de Finkelstein (Esquema 32).

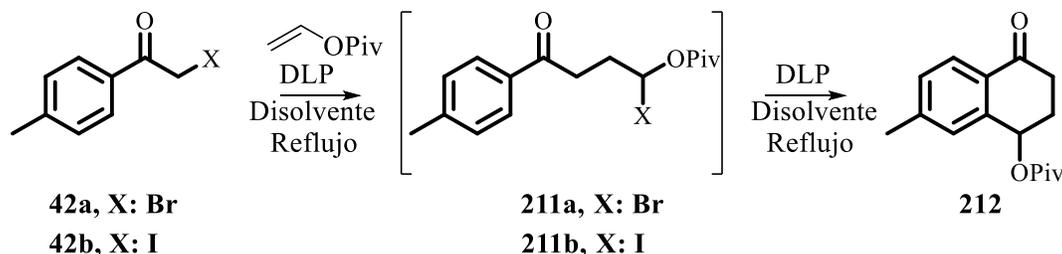


Esquema 32. Síntesis de compuestos **42a** y **42b**.

Con **42a/b** a nuestra disposición, realizamos una reacción ATRA para obtener el producto de transferencia **211a/b** (X: Br, I), que, al ser sometido a una segunda transferencia de átomo, permitiría generar la  $\alpha$ -tetralona deseada **212** usando pivalato de vinilo como aceptor de radicales en presencia de 1,2-DCE y DLP como iniciador radicalario. Se evaluaron diferentes condiciones de reacción de manera sistemática, encontrando que el mejor rendimiento para obtener la tetralona **212** se obtenía al implementar las condiciones mostradas en el experimento 8. Ensayos adicionales tenían como objetivo el cambio del 1,2-DCE por un disolvente de mayor disponibilidad y facilidad de tratamiento (experimentos 6, 7 y 11). Como puede observarse en el experimento 11, el acetato de etilo permite obtener el compuesto **212** en rendimientos equivalentes al 1,2-DCE, razón por la cual se tomaron estas condiciones como óptimas. De manera interesante, el producto de transferencia **211a/b** nunca fue observado y su detección por TLC no fue reproducible; en su lugar, el

producto de adición-ciclación fue el único encontrado, representando un paso versátil para la obtención de la  $\alpha$ -tetralona deseada (**212**) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Evaluación de las condiciones ATRA para la obtención de **212**.



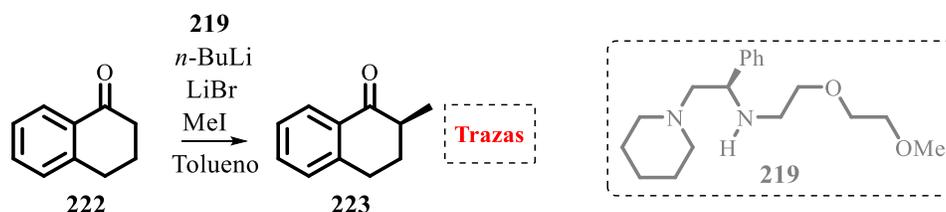
Exp.	42	Pivalato de vinilo (equiv.)	Disolvente	[M]	# De adiciones/% En peso.*	Rend. %
1	a	1.5	1,2-DCE	0.2	6/10 % peso	8%
2	a	2	1,2-DCE	0.2	6/10 % peso	10%
3	a	2	1,2-DCE	0.1	7/10 % peso	16%
4	b	2	1,2-DCE	0.1	7/10 % peso	10%
5	a	5	1,2-DCE	0.1	7/10 % peso	31%
6	a	5	DCM	0.2	2/30 % peso	22%
7	a	5	DCM	0.1	2/30 % peso	33%
8	a	5	1,2-DCE	0.05	7/10 % peso	47%
9	b	5	1,2-DCE	0.05	7/10 % peso	>30%
10	a	5	1,2-DCE	0.033	8/10 % peso	33%
11	a	5	AcOEt	0.05	7/10 % peso	45%

\*Las adiciones se realizaron con una hora de intervalo entre cada una.

De acuerdo con nuestro análisis retrosintético, la metilación estereoselectiva de la tetralona **212** podría efectuarse utilizando **219** como auxiliar quiral tal y como se reporta en el trabajo de Koga y colaboradores.<sup>89</sup> Se comenzó la preparación de **219** con la protección de la fenilglicina **213** usando anhídrido Boc en un medio básico, generando **214** en 91% de rendimiento. La formación de la amida **215** se llevó a cabo en un rendimiento moderado al usar DCC como agente de acoplamiento, para posteriormente realizar la remoción del Boc en medio ácido, permitiendo aislar la amino-amida **216** de manera cuantitativa. En este punto, se realizaron múltiples ensayos para el acoplamiento de la amina **216** con el ácido carboxílico **221**; sin embargo, las condiciones en el esquema 33 corresponden a la mejor opción en la síntesis de la amina quiral **217** la cual emplea el sistema BzOH/DCC como agente de

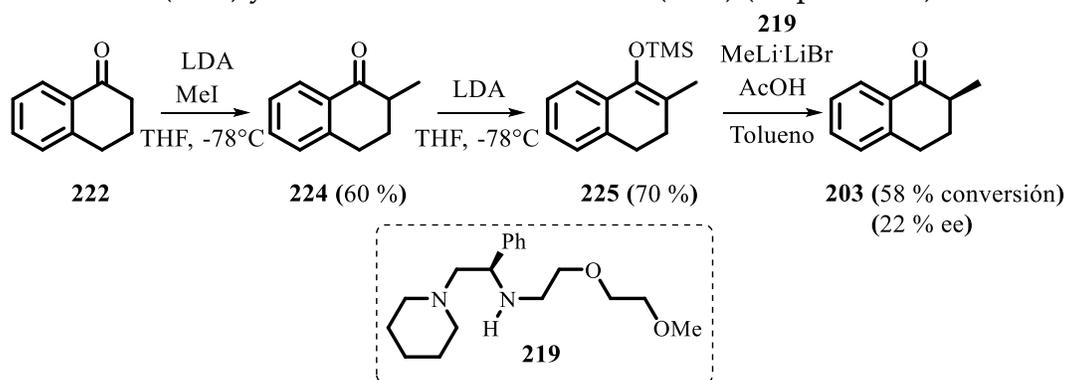
<sup>89</sup> Murakata, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1657-1658.





**Esquema 34.** Metilación enantioselectiva.

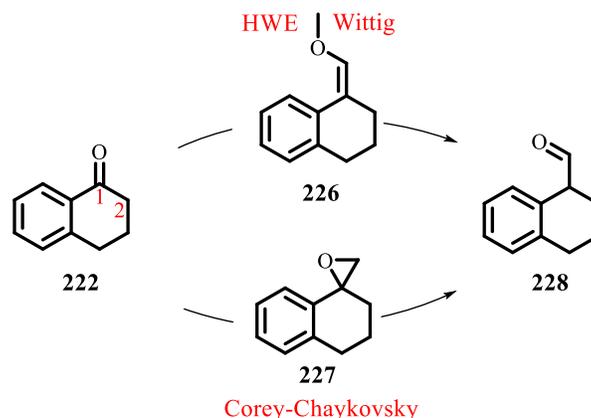
Debido a este inesperado bajo rendimiento, decidimos optar por una ruta más larga, pero cuyo paso fundamental no consistía en la metilación de un enolato, sino en una protonación enantioselectiva promovida por una desprotección del éter de enol **225**. Para ello, generamos la tetralona **224** en 60% de rendimiento luego de una metilación mediada por LDA, la cual fue tratada nuevamente con LDA seguido de TMSCl para acceder al éter de enol **225**. Para ello comenzamos con una metilación mediada por LDA para generar la tetralona **224** en 60% de rendimiento, la cual fue tratada nuevamente con LDA para generar el enolato correspondiente, que fue atrapado con TMSCl y de esta forma generar el compuesto **225**. Por otro lado, se preparó una disolución de la amina **219** en tolueno seco, y sobre este sistema se añadió el complejo comercial de MeLi•LiBr bajo agitación constante. Seguido a esto fue añadido el sustrato **225** disuelto en tolueno, permitiendo la agitación durante toda la noche; sin embargo, el compuesto de interés fue formado con un bajo exceso enantiomérico (22%) y un rendimiento moderado (58%) (Esquema 35).



**Esquema 35.** Protonación enantioselectiva de la tetralona **222**.

Como se puede notar en el análisis retrosintético (Esquema 31), la introducción de la asimetría en el carbono **1** en **226** es fundamental, y esta puede ser realizada por medio de una protonación dirigida por la conformación del sustrato. Debido a esto, de manera paralela decidimos explorar la formación del éter de enol **226** con un sustrato modelo, para ello, se exploraron dos metodologías: la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) y la reacción de Wittig. De manera alternativa, la

reacción de Corey-Chaykovsky fue explorada para generar el epóxido **227**, que permitiría en principio la generación del aldehído **228** (Esquema 36).



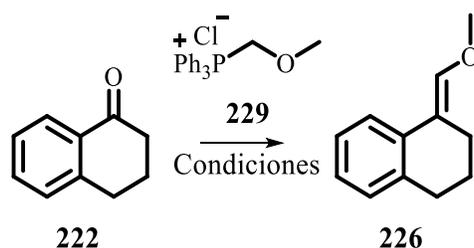
**Esquema 36.** Alternativas exploradas para la generación del aldehído **228**.

Para lo anterior, se decidió preparar la sal de Wittig **229**<sup>91</sup> y realizar la olefinación sobre la  $\alpha$ -tetralona **222** con las condiciones reportadas en la literatura.<sup>92,93</sup> Se encontró que el mejor rendimiento corresponde al emplear un sistema de *n*-BuLi/PhLi (ensayo 5), generando el compuesto **226** en 51% de rendimiento. Ensayos adicionales involucraron la síntesis del fosfonato  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$  usado en el ensayo 6 (Tabla 11), sin embargo, bajo estas condiciones el compuesto **226** nunca fue evidenciado.

<sup>91</sup> Xing, P.; Huang, Z.; Jiang, Y. J. *Synthesis* **2013**, 45, 596-600.

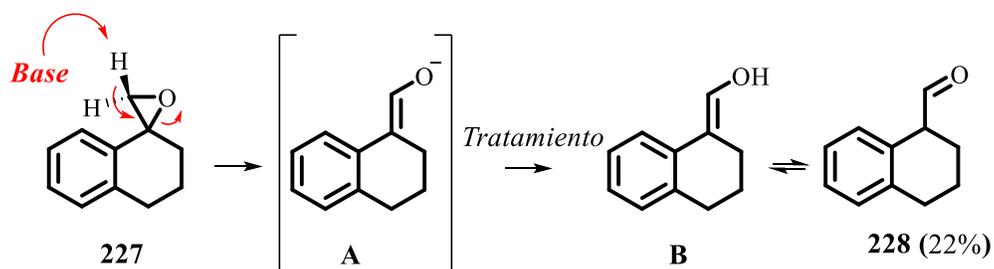
<sup>92</sup> Yamasaki, J.; Watanabe, T.; Tanaka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 669-675.

<sup>93</sup> Naganawa, Y.; Kawagishi, M.; Ito, J.; Nishiyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6873-6876.

Tabla 11. Síntesis del éter de enol **226**.

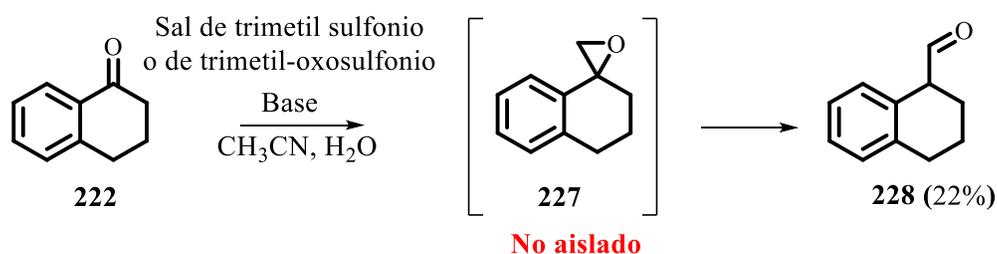
Ensayo	Sal de fosfonio (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Cl (1.2 equiv.),	<i>n</i> -BuLi (1 equiv.)	Éter,	-78 °C	26%
2	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Cl (1.2 equiv.)	<i>t</i> -BuOK (1.2equiv.)	THF	-78 °C	<5%
3	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Cl (1.5 equiv.),	<i>n</i> -BuLi (1.5 equiv.)	THF	-78 °C	25%
4	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Cl (3 equiv.),	<i>n</i> -BuLi (2.5 equiv.)	THF	-78 °C	38%
5	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Cl (1.2 equiv.)	<i>n</i> -BuLi (0.52 equiv.), PhLi (1.2 equiv.)	THF	-78 °C	51%
6	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> PO(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2.2 equiv.)	LDA (2.2 equiv.)	THF	-78 °C	N.R

De manera paralela, decidimos someter la tetralona **222** a una epoxidación de Corey-Chaykovsky para preparar el intermediario **227**, que sería posteriormente sometido a un tratamiento ácido que permitiría generar el aldehído **228**. Sin embargo, bajo las condiciones utilizadas, no fue posible aislar el epóxido esperado sino el aldehído **228** en un 22% de rendimiento (Tabla 12). Esto se puede racionalizar al pensar en una apertura del oxirano en medio básico que puede generar el alcóxido **A**, que después del tratamiento de la reacción formaría el alcohol derivado **B** cuya forma más estable correspondería al aldehído **228** (Esquema 37). Aunque el rendimiento no es alto (aun teniendo en cuenta que es para dos etapas), ciertamente es una metodología que nos permite preparar rápidamente el aldehído de interés.



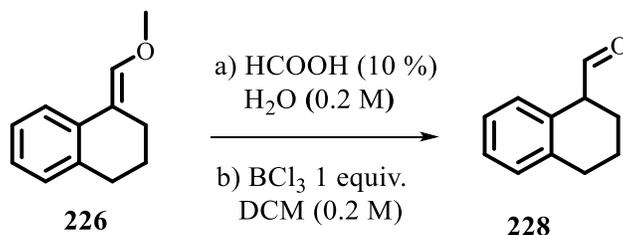
**Esquema 37.** Generación del aldehído **207** vía una epoxidación de Corey-Chaykovsky.

**Tabla 12.** Exploración de la epoxidación vía Corey-Chaykovsky



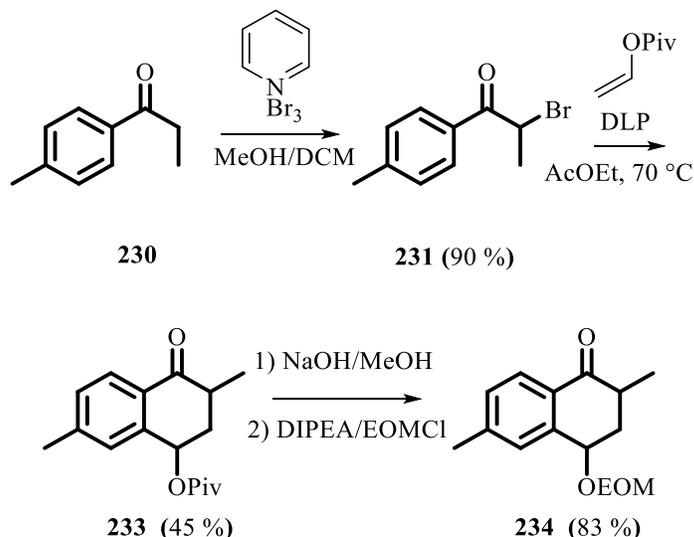
Ensayo	Base / Equiv.	Sal de azufre / Equiv.	Temp. °C	228%
1	KOH / 7.23	Me <sub>3</sub> SI / 1.6	75	22%
2	KOH / 4	Me <sub>3</sub> SI / 1.6	75	20%
3	KOH / 1.5	Me <sub>3</sub> SI / 1.6	75	~10%
	KOH / 7.23	Me <sub>3</sub> SOI / 1.6	75	~20%
4	<i>n</i> -BuLi / 1.1	Me <sub>3</sub> SI / 1.5	-40 - 0	-

En vista de que los mejores resultados obtenidos correspondían a la generación del éter de enol **226** decidimos evaluar la hidrólisis ácida para la generación del aldehído **228**. Para este fin, empleamos un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis. Para nuestra sorpresa, ninguno de los dos ensayos resultó positivo, recuperando el aldehído **228** en rendimientos de 10% (Esquema 38).



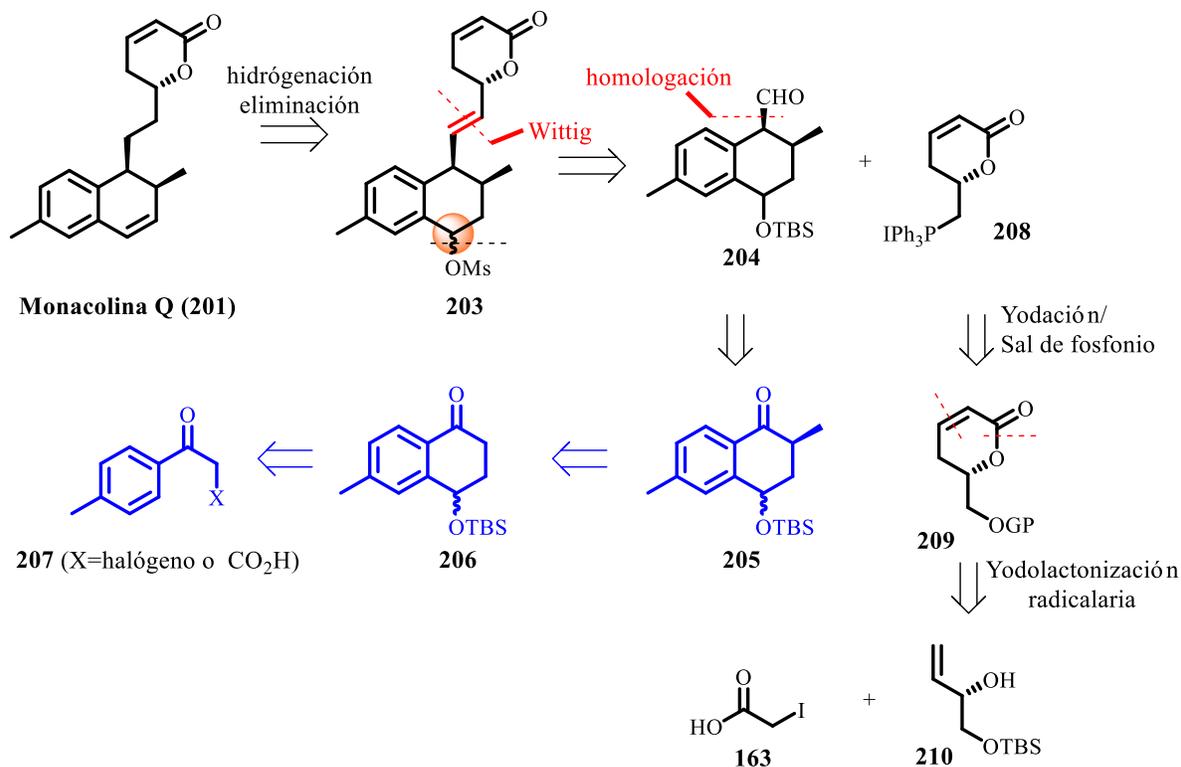
**Esquema 38.** Hidrolisis del éter de enol **226**.

En vista de estos resultados, decidimos introducir el metilo alfa al carbonilo en una etapa temprana de la ruta, permitiéndonos reducir algunos pasos de reacción. Para ello decidimos partir de la *p*-metil propiofenona **230**, cuyo derivado halogenado **231**, fue sometido a las condiciones previamente establecidas, obteniendo de esta manera la tetralona **233**. Esta última fue sometida a una hidrólisis y subsecuente re protección para generar **234** en buenos rendimientos (34% para los 4 pasos), resultado que nos permitiría introducir el metilo desde el comienzo de la ruta sintética (Esquema 39).



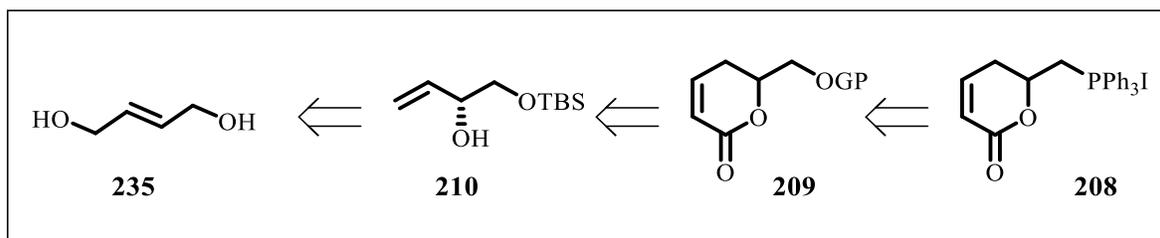
**Esquema 39.** Ruta sintética para la tetralona **234**.

Al evaluar el esquema retrosintético (Esquema 40), nuestro avance en términos de exploración hasta este punto puede resumirse en la síntesis eficiente del núcleo **205**, la exploración de la metilación enantioselectiva sobre un análogo estructural de **206**, y la búsqueda de condiciones para la formación del aldehído análogo a **204**. (Las estructuras resaltadas en azul corresponden al avance parcial de nuestro trabajo sintético) de manera que comenzamos a explorar la preparación de la lactona **209**, un sintón vital para nuestro plan sintético.



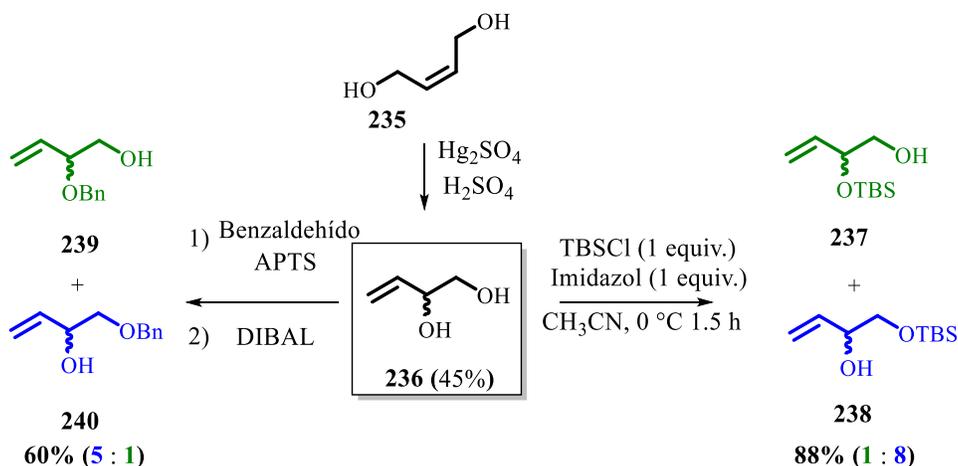
Esquema 40. Resumen de avance I.

## 16.2

Hacia la  $\delta$ -lactona 208

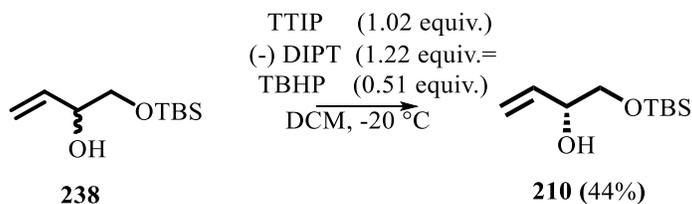
Comenzamos con la preparación del alcohol enantioméricamente puro **210** por medio de una secuencia de isomerización del *trans*-2,3-buten-1,4-diol **235** seguida de una monoprotección regioselectiva sobre el alcohol primario. Una primera aproximación correspondió al uso de un sistema de TBSCl/imidazol a 0 °C para generar los compuestos **237** y **238** en una relación 1:8. Diversas variaciones en tiempos, adiciones y equivalentes implementados fueron realizadas; sin embargo, esta relación no pudo ser mejorada. Alternativamente, la formación de un acetal como grupo protector usando el diol **236**, seguida de una apertura regioselectiva usando DIBAL permitió generar los compuestos **239** y **240** en una relación 1:5

(Esquema 41). Es importante notar que estos esfuerzos nos permitieron avanzar en la exploración de la ruta hacia la lactona **209**; sin embargo, eventualmente el alcohol sería obtenido a través de una ruta mucho más corta y eficiente.



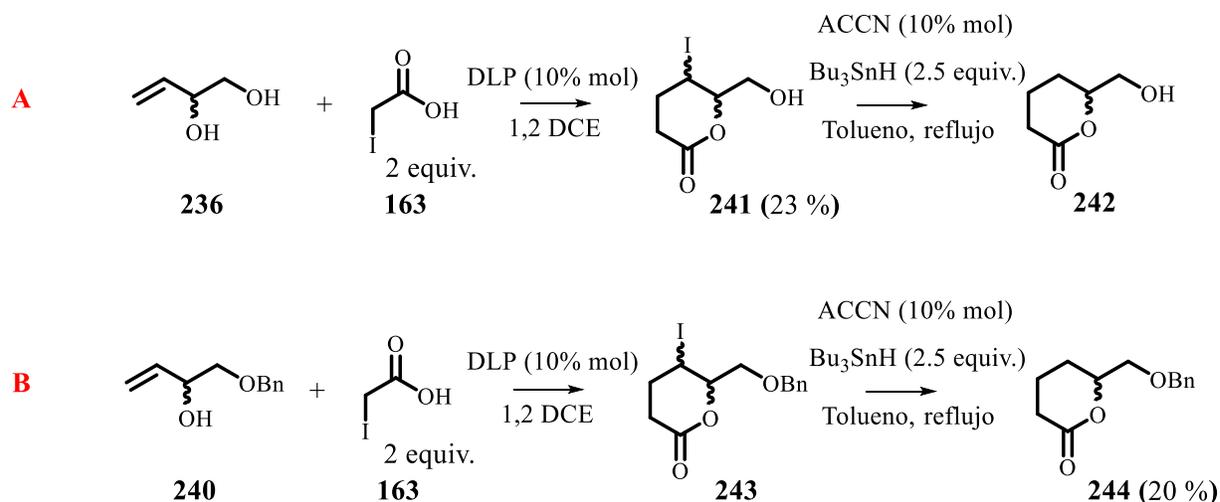
**Esquema 41.** Isomerización-monoprotección del diol **235**.

De esta manera, la obtención de estas materias primas resultó poco eficiente dada la generación de los subproductos **239** y **237** con rendimientos significativos, por lo que el alcohol **238** fue sometido a una resolución cinética vía epoxidación asimétrica de Sharpless, obteniendo así el alcohol **210** en 44% de rendimiento. Desafortunadamente, el exceso enantiomérico de este compuesto no pudo ser determinado debido a las limitaciones del detector del equipo de HPLC disponible (Esquema 42).



**Esquema 42.** Resolución asimétrica de Sharpless.

Debido a que **210** no fue posible determinar las características físicas necesarias para calcular el exceso enantiomérico, existía la posibilidad de preparar el alcohol **240**, que pese a tener un rendimiento más bajo, sí presenta un cromóforo que permitiría la detección en HPLC, y a su vez preparar la lactona objetivo con mayor eficacia experimental dada la previa dificultad para detectar, revelar y seguir el sustrato **242** por cromatografía en capa fina (CCF) (Esquema 43).



**Esquema 43.** Empleo de los alcoholes alílicos en la síntesis de la lactona correspondiente.

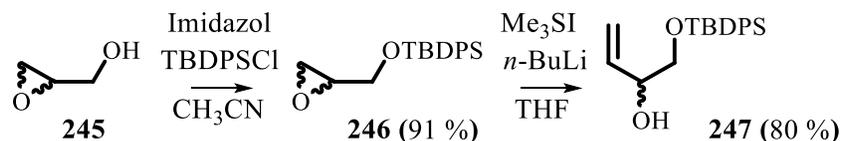
Para el procedimiento **A**, se sometió el alcohol **236** bajo las condiciones de yodolactonización obteniendo la yodolactona **241** en 23 % de rendimiento. Dicha lactona fue sometida a reducción usando el hidruro de tributilestano, sin embargo la escala y problemas en el proceso de purificación impidieron el cálculo de rendimiento de **242**. En el caso del método **B**, **219** se sometió a las mismas condiciones, pero el producto **243** no fue aislado, sino reducido directamente generando **244** en muy bajo rendimiento (Esquema 43).

Pese a los inconvenientes observados durante la exploración de la lactona **209**, e implementando protocolos con rendimientos de moderados a bajos, logramos aproximarnos a la estructura deseada. Sin embargo, una serie de dificultades permiten reevaluar algunos puntos anteriormente propuestos, motivándonos a explorar una ruta diferente:

- 1:** Los rendimientos bajos en las primeras etapas de reacción.
- 2:** La necesidad de una resolución cinética vía epoxidación de Sharpless.
- 3:** La baja cantidad de compuesto obtenido.

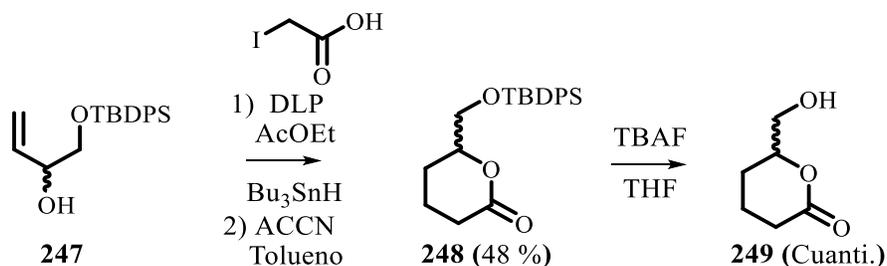
Debido a lo expuesto anteriormente, se planteó una ruta alterna. Para esta nueva etapa de trabajo, decidimos partir del glicidol comercial **245**, que fue sometido a una protección en un sistema de TBDPSCI e imidazol, obteniendo el compuesto **246** en buenos rendimientos. Posteriormente, bajo las condiciones de reacción de Corey-Chaykovsky logramos obtener el alcohol alílico **247** en un buen rendimiento. Debido a que el glicidol puede ser adquirido tanto en su forma racémica como en su forma

enantiopura a un costo aceptable, nos sería posible acceder al alcohol alílico enantioméricamente puro en 2 pasos y de una manera más eficiente (Esquema 44).



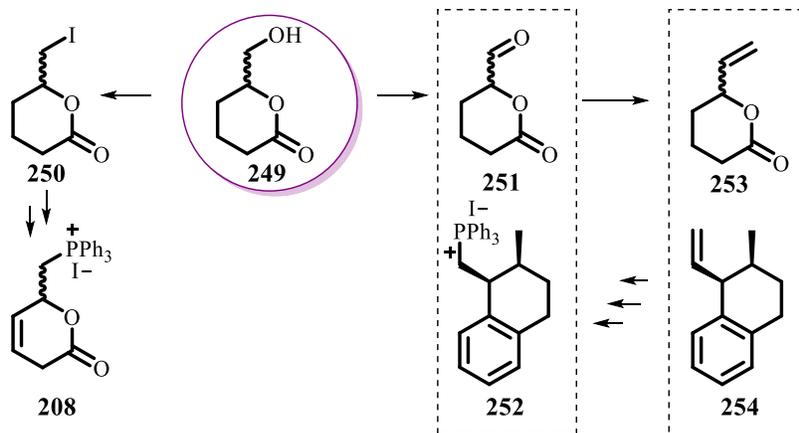
**Esquema 44.** Nueva ruta para la obtención del alcohol alílico.

Con el alcohol en mano, procedimos a realizar la secuencia de yodolactonización – reducción-desprotección, obteniendo de esta manera la lactona **249** en buenos rendimientos. Cabe mencionar que la materia prima usada para esta secuencia puede ser tanto el alcohol alílico purificado, o el crudo de la reacción de apertura del oxirano, por lo que el rendimiento mostrado corresponde a tres pasos de reacción (Esquema 45).



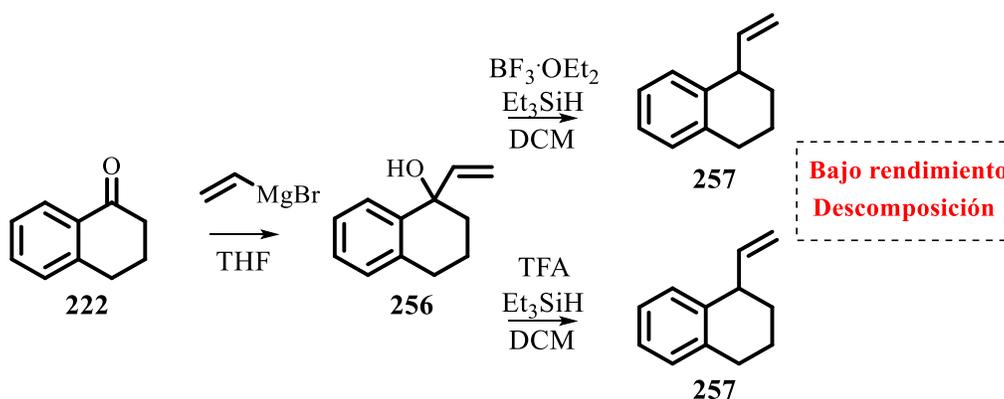
**Esquema 45.** Secuencia de yodolactonización-reducción-desprotección para la síntesis de **249**.

La lactona **249**, producto de la secuencia ya mencionada, fue dejada con su función hidroxílica libre debido a un replanteamiento de la ruta sintética, pues la lactona **249** resulta ser un intermediario versátil en este punto. Esto debido a que su oxidación podría generar el aldehído **251**. Este a su vez podría ser usado para invertir la reactividad de los dos sintones y ser utilizados en una posible reacción de Wittig, o podría ser transformado en el alqueno **253** y ser usado para una metátesis cruzada con el alqueno **254** (Esquema 46).



**Esquema 46.** Alternativas sintéticas hacia el análogo de la monacolina K.

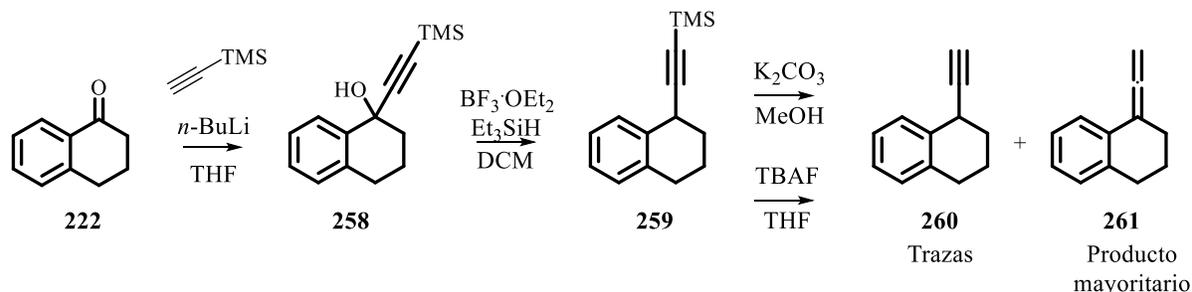
Debido a este nuevo punto de inflexión en la ruta sintética propuesta, enfocamos nuestros esfuerzos en instalar el grupo vinilo en la posición requerida. Para ello comenzamos con el procedimiento más evidente, usando bromuro de vinilmagnesio en THF para generar al alcohol terciario **256**, transformación evidenciada por RMN de  $^1\text{H}$ . De manera subsecuente, se esperaba que una reducción mediada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y  $\text{Et}_3\text{SiH}$  sobre una posición bencílica nos acercara al vinilo deseado. Desafortunadamente, la transformación procedió con la formación de diversos subproductos, siendo poco eficiente. El cambio del ácido de Lewis a un ácido prótico (TFA) arrojó resultados similares (Esquema 47).



**Esquema 47.** Inserción de función vinílica sobre la tetralona **222**.

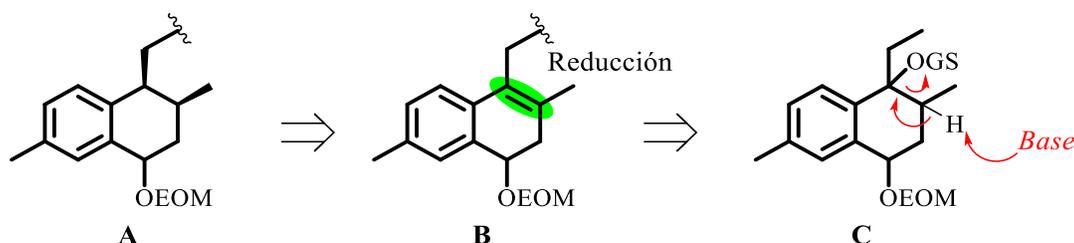
Una alternativa para la inserción del sistema vinílico se basó en la reacción del TMS-acetileno en medio básico, seguida por una secuencia de reducción, desprotección e hidrogenación parcial del triple enlace, como se muestra en el esquema 48. De manera inesperada, durante el paso de la desprotección el producto obtenido no fue el alquino **260**, sino el aleno **261**. Posteriormente decidimos realizar la desprotección

con un reactivo más selectivo, (TBAF) esperando evitar este inconveniente; sin embargo, una gran porción de sustrato fue transformada en el correspondiente aleno **261**, mientras que el producto esperado **237** sólo fue observado en cantidades de traza (Esquema 48).



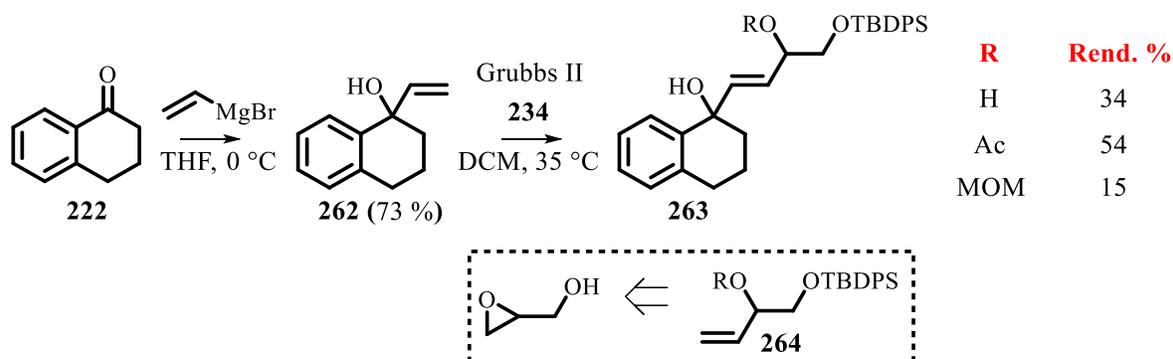
**Esquema 48.** Formación del sistema vinílico vía alquino-reducción.

Notando que la generación tanto del vinilo **256** como del alquino **258** presentan problemas durante la etapa de reducción, una alternativa consecuente con nuestro plan sintético corresponde a la eliminación del alcohol terciario para generar el doble enlace interno, que podría ser hidrogenado enantioselectivamente para generar de esta manera la configuración *cis* del producto objetivo **A** (Esquema 49).



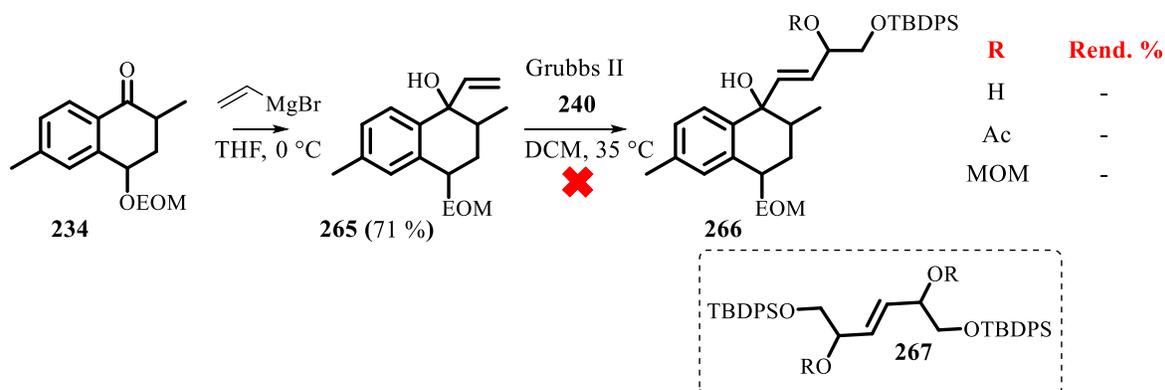
**Esquema 49.** Propuesta para emplear una reducción enantioselectiva.

La generación de este doble enlace íntimamente relacionada con la reacción de metátesis cruzada (MC), fue explorada haciendo uso de un sustrato modelo. Como es posible observar en el esquema 50, el alqueno **262** y el alqueno **264** (proveniente de la apertura del glicidol expuesta con anterioridad) fueron probados en la reacción de MC con diferentes grupos protectores, siendo el grupo acetato el que dio mejores rendimientos. En este nuevo sustrato es posible realizar una reducción del doble enlace usando Nickel-Raney, y el grupo hidroxilo primario puede ser fácilmente convertido en una doble ligadura vía desprotección-oxidación-Wittig, y de esta manera generar el alcohol alílico requerido para la yodolactonización.



**Esquema 50.** Reacción de metátesis cruzada sobre sustratos modelo.

Al realizar esta misma reacción sobre el sustrato **265**, los resultados no correspondieron a lo esperado, ya que, en lugar de obtener el producto de reacción cruzado, se aisló como único producto el dímero **267**. Se realizaron diversos ensayos intentando cambiar este resultado, pero en cada ocasión se obtuvo **267** como producto mayoritario (Esquema 51).



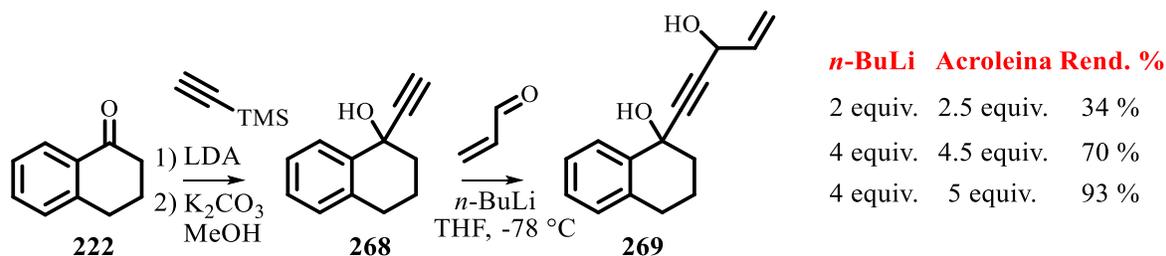
**Esquema 51.** Reacción de metátesis cruzada para el sustrato **267**.

Este resultado puede ser atribuido al alto impedimento estérico de **265**, clasificado en la literatura como un alqueno de tipo III.<sup>94</sup> Aunque estos no presentan homodimerizaciones, la presencia del metilo en la posición  $\alpha$  pudo haberlo convertido en un sustrato espectador. La falta de reactividad de este sistema quedó evidenciada después de las variaciones realizadas, que incluyeron cambio de grupos protectores, cambios en la concentración y modificaciones en el orden de adición de sustratos; sin resultados diferentes al anteriormente observado.

Siguiendo con la idea anteriormente planteada, también es posible introducir un alquino en lugar de un vinilo, y con este poder generar un nucleófilo eficiente para realizar una adición sobre la acroleína, accediendo de una manera más eficiente al

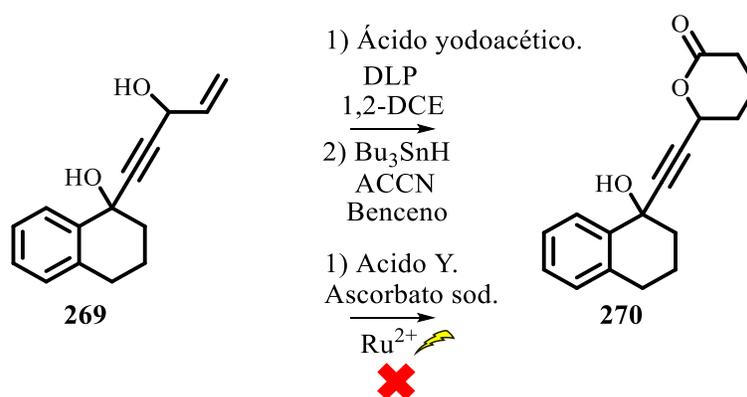
<sup>94</sup> Chatterjee, Arnab.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

alcohol alílico requerido para la yodolactonización. También son conocidos diversos métodos de adición estereoselectiva sobre aldehídos,<sup>95</sup> de manera que el centro asimétrico presente en la lactona podría ser, en principio, controlado bajo estos preceptos. De esta manera, empleamos nuevamente un sustrato modelo para indagar sobre nuestra hipótesis (Esquema 52).



Esquema 52. Adición del alquino **268** sobre acroleína.

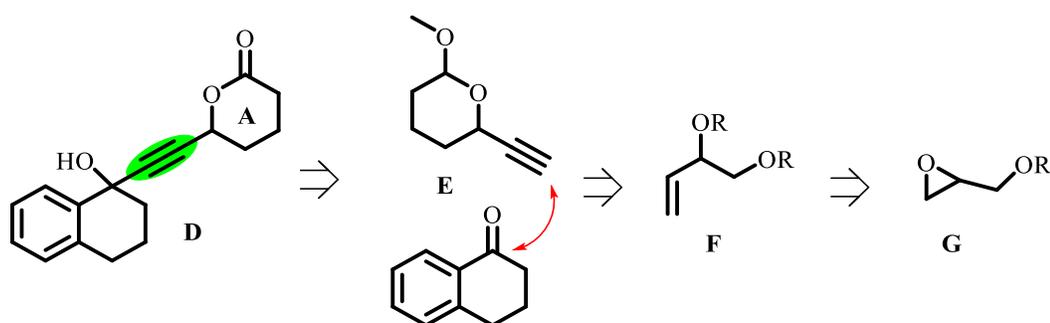
El uso de 4 equivalentes de *n*-BuLi, y un exceso de acroleína, permitieron acceder al diol **269** en buen rendimiento. En este punto era necesario probar la yodolactonización, pues un sistema alílico-propargílico no había sido aún explorada en nuestro grupo de investigación. Para esto, inicialmente se evaluaron dos condiciones: 1) Condiciones estándar (DLP, ácido yodoacético, seguido de una reducción con Bu<sub>3</sub>SnH y ACCN). 2) Condiciones fotoredox, actualmente estudiadas en nuestro laboratorio. Desafortunadamente, en ninguno de los casos fue posible obtener el producto deseado, observando en su lugar una mezcla compleja de materia prima y productos de descomposición, mismos que se atribuyeron a la presencia de la función propargílica (Esquema 53).



Esquema 53. Yodolactonización sobre el sustrato **269**.

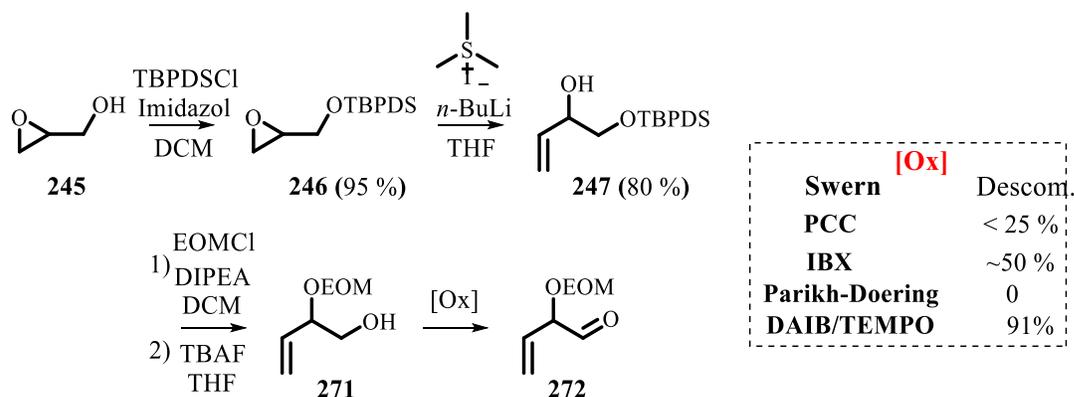
<sup>95</sup> a) Pu, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1523-1535. b) Dosa, P. I.; Ruble, C. J.; Fu G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444-445.

En este punto del trabajo, pensamos en la posibilidad de invertir la reactividad de los sustratos involucrados. El sustrato **245** obtenido previamente, representa una etapa avanzada importante al haber realizado la conexión carbono-carbono requerido, pero la presencia de la triple ligadura parece no permitirnos avanzar. Reducir el alquino sin reducir el alqueno es una tarea que requeriría un esfuerzo extra al intentar proteger la olefina y después desprotegerla. De esta manera que pensamos trabajar sobre la posibilidad de generar un sustrato de tipo E (Esquema 54).



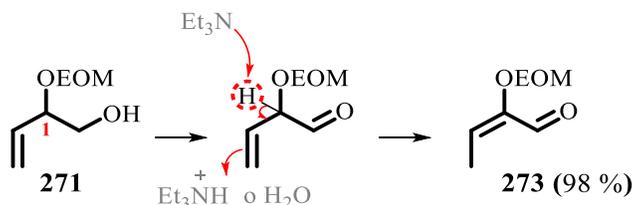
**Esquema 54.** Propuesta retrosintética alterna para la generación de **D**.

Se planteó entonces que generar el compuesto **E** a partir del glicidol era plausible. Así este alquino podría ser el nucleófilo necesario para adicionarse sobre el fragmento tetralónico, generando a su vez el grupo saliente que generaría la doble ligadura planeada. Para este fin comenzamos preparando el sustrato conocido **247**, que fue protegido y subsecuentemente desprotegido de manera selectiva generando el alcohol primario homoalílico **271**. Para su conversión al aldehído **272**, se evaluaron diferentes métodos, tales como la oxidación de Swern, IBX, PCC, Parikh-Doering o el sistema DAIB/TEMPO, siendo este último el que permitió acceder al sustrato **272** con mayor eficiencia (Esquema 55).



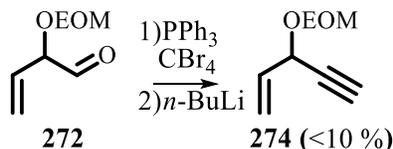
**Esquema 55.** Generación del aldehído **272**.

Es importante notar que la oxidación de Parikh-Doering generó de manera cuantitativa y en un periodo de una hora el aldehído **273**, debido muy probablemente a la presencia del grupo OEOM alílico. Una vez que el alcohol primario es oxidado, el protón en 1 aumenta drásticamente su acidez, siendo susceptible a reaccionar con el medio básico y realizar un reordenamiento que genera el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (Esquema 56).



**Esquema 56.** Generación de aldehído **273**.

Con el aldehído **272** en mano, nos dispusimos a preparar el alquino **274** bajo las condiciones de Corey-Fuchs; sin embargo, y debido a la poca cantidad de aldehído **272** a nuestra disposición, sólo se pudieron realizar un par de ensayos que permitieron generar el alquino objetivo, aunque en bajo rendimiento (Esquema 57).

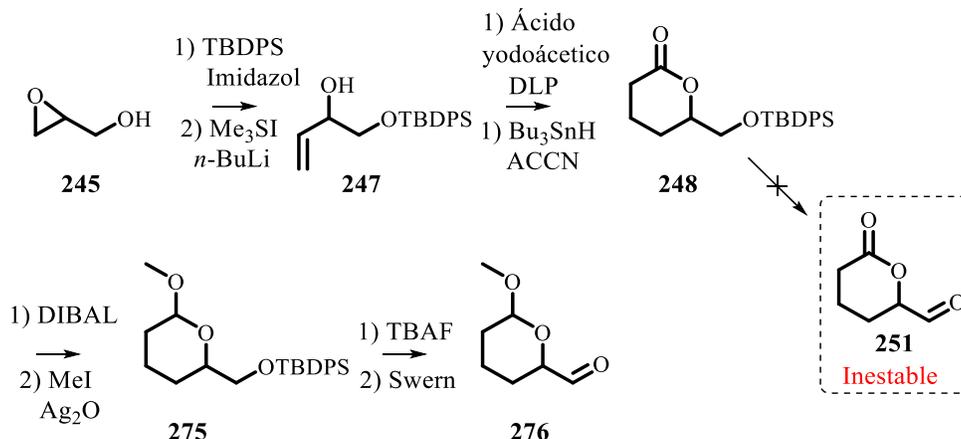


**Esquema 57.** Generación de alquino **274**.

De manera paralela, y más acorde con lo planteado en el esquema 54, abordamos la preparación de la lactona **248**. Una ventaja que ofrecía esta hipótesis era la posibilidad de introducir la lactona **A** y de esta manera reducir el alquino en condiciones estándar, gracias a que ya se había explorado la estrategia de generar el alcohol alílico-propargílico **239** y realizar la lactonización sin éxito. Para llevar a cabo esta idea se hacían necesarios dos objetivos, 1) Preparar el aldehído **251** en cantidades representativas; y 2) Preparar el alquino correspondiente vía reacción de Seyferth-Gilbert.

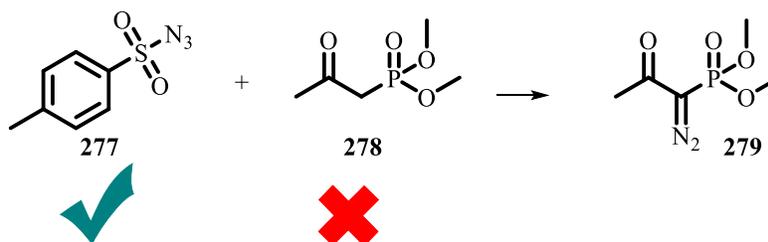
En lo relacionado con la preparación del aldehído **251** directamente a partir de la lactona **248**, se presentaron algunos inconvenientes relacionados con la estabilidad de **251**. Sin embargo, por medio de la reducción-protección del carbonilo correspondiente y pasando por el intermediario **275**, fue posible generar **276** en rendimientos moderados. Es importante notar que la escala de reacción para la

preparación del aldehído **251** es baja, y ésta razón es en gran medida el mayor inconveniente de todos (Esquema 54).



**Esquema 58.** Ruta sintética para la generación de **251**.

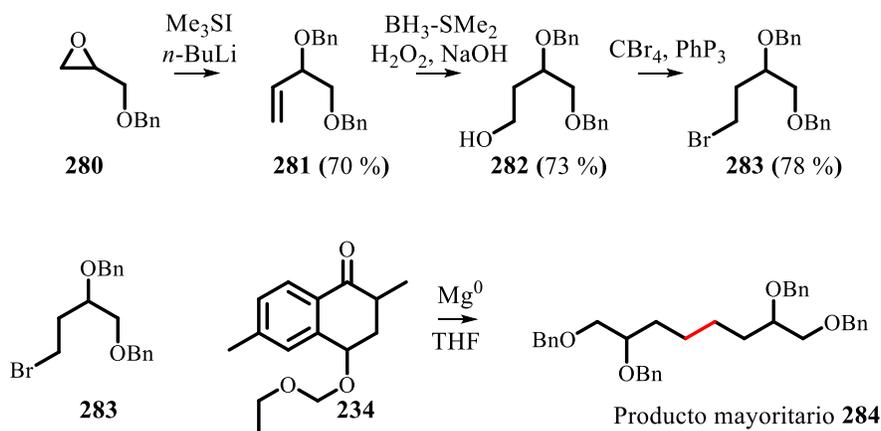
Para la preparación del alquino derivado de **276** y siguiendo la metodología planteada por Jörg Pietruszka<sup>96</sup> se hacía necesaria la preparación de la azida **277** y del  $\beta$ -oxofosfetano **278**. La generación de **277** no tuvo ningún inconveniente, pero la preparación de **278** resultó infructuosa pese a múltiples intentos, y sumado a la baja cantidad con la que el aldehído **276** fue obtenido, decidimos buscar una alternativa más directa (Esquema 59).



**Esquema 59.** Preparación del reactivo de Bestmann-Ohira.

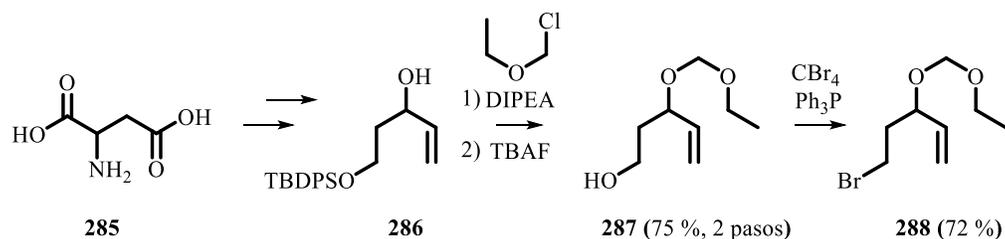
Tomando en cuenta las diferentes aproximaciones que hemos intentado desarrollar, es necesario introducir el síntón precursor de la lactona en una etapa temprana, debido a los bajos rendimientos con los cuales esta lactona es obtenida. La introducción debe generar un enlace sencillo para evitar reacciones de reducciones competitivas. Estas características corresponden a la generación de un haluro derivado de **283**, que permita generar un reactivo de Grignard que se adicione sobre la tetralona **234** (Esquema 54).

<sup>96</sup> Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis* **2006**, *24*, 4266-4268.



**Esquema 60.** Preparación del haluro **283** y su uso en una reacción de Grignard.

Se realizaron varios intentos de adición del haluro **283** sobre la tetralona **234**; sin embargo, el resultado fue siempre la obtención del dímero **284** como producto mayoritario, sin observar el producto de adición. Es importante aclarar que el número de experimentos y la escala a la cual se trabajó no es suficiente para descartar la idea, y se hace necesario explorar más esta ruta. Actualmente estamos realizando pruebas con un sintón más fácil de preparar en gran escala, y que, a su vez, se encuentra con los grupos funcionales apropiados para obtener el producto natural objetivo (Esquema 55).



**Esquema 61.** Preparación del bromuro **288**.

## 17. ANALISIS DE LOS COMPUESTOS 247 y 248

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **247** (Figura 18), presenta 9 grupos de señales correspondientes a 26 protones. Las señales características de este compuesto son 5, la más relevante en este sentido son los protones del fenilo **Ph**, que nos indican la presencia del grupo protector (TBDPS-) correspondientes a 10 protones ubicados a 7.63 y 7.47 – 7.3 ppm. Las **H3**, **H1** y **H2** correspondiente a los protones vinílicos y ubicados en 5.80, 5.36 – 5.28 y 5.21 – 5.14 ppm respectivamente. También destaca la señal **H4**, correspondiente al protón alílico y ubicado a 4.32 – 4.19 ppm.

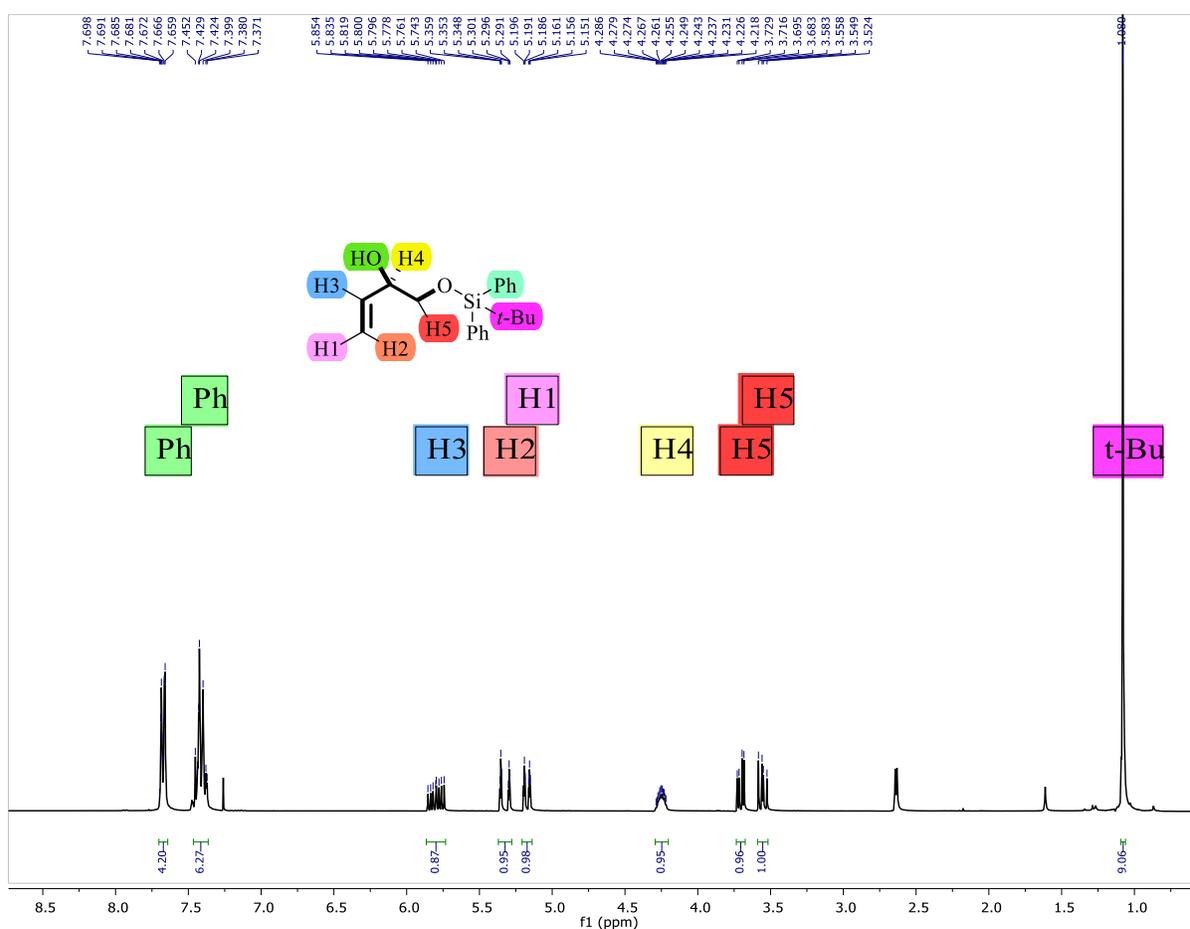


Figura 18:  $^1\text{H}$ -RMN: para el compuesto 185.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **247** (Figura 19), presenta 8 grupos de señales correspondientes a 28 protones. Las señales características de este compuesto son 3, la más relevante en este sentido son los protones del fenilo **Ph**, que nos indican la presencia del grupo protector (TBDPS-) correspondientes a 10 protones ubicados a 7.70 – 7.62 y 7.46 – 7.35 ppm. La señal **H4** correspondiente al proton en la posición de la lactona ubicado 4.39 ppm. La aparición del nuevo par de protones correspondientes a la señal **H6** ubicados en 2.67 – 2.33 ppm.

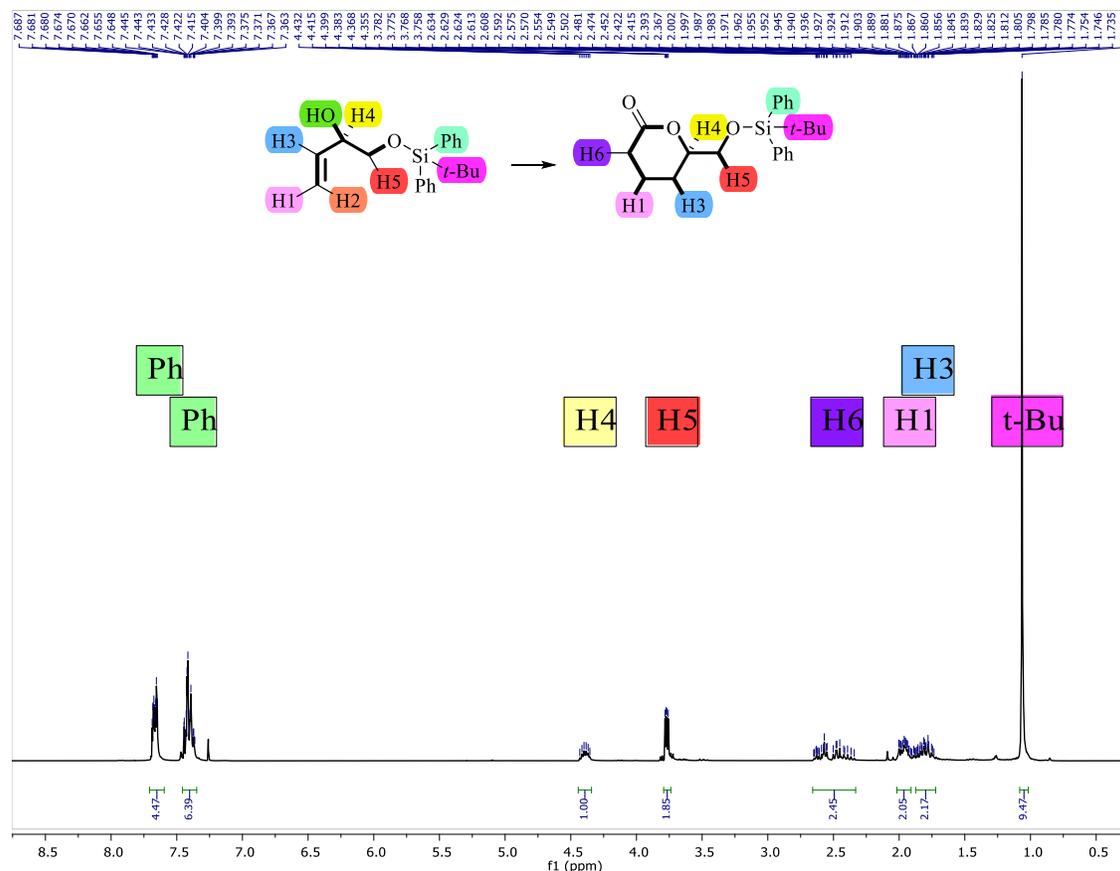


Figura 19:  $^1\text{H}$ -RMN: para el compuesto **185**.

18

## CONCLUSIONES.

Se establecieron condiciones eficientes para la síntesis de la tetralona **234** a partir de  $\alpha$ -bromocetonas vía una reacción de tipo ATRA.

Se realizaron avances importantes al establecer una ruta corta y efectiva para la preparación de la lactona **248**.

Se estudiaron diversas alternativas para realizar el acoplamiento entre dichos compuestos.

*SECCIÓN*  
*EXPERIMENTAL*

Todas las operaciones realizadas en la tesis fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas estándar. La cromatografía en columna fue realizada usando sílica gel de tamaño 70-230 mesh. Todos los reactivos fueron obtenidos de fuentes comerciales y fueron usados sin purificaciones extra. Los espectros de IR fueron realizados en un equipo Perkin-Elmer 283B o en un espectrómetro 1420, usando pastillas de KBr o la técnica de película delgada, todos los valores están expresados en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Los puntos de fusión fueron obtenidos en un aparato Melt-Temp II y son reportados sin corrección. Los espectros de RMN fueron obtenidos en un equipo JEOL Eclipse 300, Fourier 300 y un equipo Bruker ADVANCE III HD 500 MHz, usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos están en ppm ( $\delta$ ), relativos a TMS. Los espectros de masas MS-DART, fueron obtenidos de un JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, los valores de las señales están expresadas en unidades masa/carga ( $m/z$ ), seguidos por la intensidad relativa con referencia al 100% del pico base. (preguntarle a don Leon acerca de los datos de TLC)

## A

### Métodos experimentales generales: *Capítulo I*

#### Aparato de reacción.

Las reacciones fotocatalíticas fueron llevadas a cabo bajo la irradiación de luz proporcionadas por 50 cm de LED azul de 1 W ( $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$ ) (Figura 20).



Figura 20. Montaje experimental para el uso de LED azul.

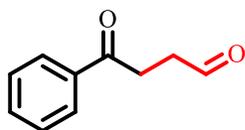
### Procedimiento general para las reacciones fotocatalíticas.

**Matraz A:** En un matraz de 5 mL se añadió el disolvente a una concentración de 0.25 M y se selló con un septum de goma. El sistema fue congelado con nitrógeno líquido y purgado con una bomba de alto vacío hasta que se fundió el sistema. Este procedimiento fue repetido tres veces, y nuevamente llenado con nitrógeno gas.

**Matraz B:** Un matraz de 5 mL se añadió la  $\alpha$ -bromocetona (1 mmol) y el FC Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02 equiv.), sellados con un septum de goma y congelados con nitrógeno líquido. Se realizó una purga con una bomba de vacío. El aceptor radicalario fue adicionado (4 equiv.) vía jeringa, congelado y purgado nuevamente. Finalmente, la DIPEA (4 equiv.) fue adicionada vía jeringa y el sistema fue congelado y purgado una última vez.

El contenido del matraz **A** fue transferido vía cánula al matraz **B** fue agitado hasta que la materia de partida fue consumida (monitoreada por TLC). El disolvente fue removido bajo presión reducida, el crudo soportado en silica gel y purificado por cromatografía en columna con el eluyente indicado en cada caso.

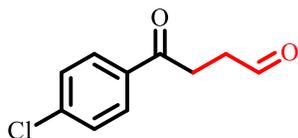
#### 4-Oxo-4-fenilbutanal (**57**).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromoacetofenona **37** (0.05 g, 0.251 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **57** en un 79% de rendimiento (0.029 g) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 3.34 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.7, 198.0, 136.5, 133.4, 128.7, 128.2, 37.7, 31.1; IR (KBr, TPS) 3068 (w), 2930 (s), 2858 (m), 1712 (s), 1687 (s), 1618 (w), 1603 (m), 1363 (m), 1277 (w), 980 (w), 926 (m), 830 (w) cm<sup>-1</sup>; MS (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 163.07590; encontrada: 163.07687. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>97</sup>

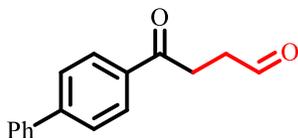
<sup>97</sup> Zhang, Y.; Ji, P.; Dong, Y; Wei, Y.; Wang, W. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2226-2230.

#### 4-(4-Clorofenil)-4-oxobutanal (64).



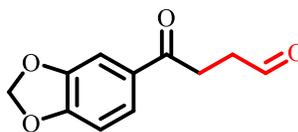
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 4-bromo-4'-cloroacetofenona **38** (0.05 g, 0.215 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **64** en un 75% de rendimiento (0.032 g) como un sólido amarillo, mp = 50-53 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.5, 196.7, 139.9, 134.8, 129.6, 129.1, 37.6, 31.0; IR (KBr, TPS) 3068 (w), 3001 (w), 2931 (s), 2860 (m), 1710 (s), 1678 (s), 1605 (m), 1341 (m), 1315 (w), 1012 (w), 960 (w)  $\text{cm}^{-1}$ , MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 197.03693 encontrado: 197.03748. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>96</sup>

#### 4-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-oxobutanal (65).



El compuesto fue obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-fenilacetofenona **39** (0.05 g, 0.182 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 18:1) generó **65** en un 70% de rendimiento (0.032 g) como un sólido amarillo, mp = 93-94 °C (lit = 93-95 °C<sup>1</sup>).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.93 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 3H), 3.37 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.7, 197.5, 146.1, 139.9, 135.2, 129.1, 128.8, 128.4, 127.4, 37.8, 31.2; IR (KBr, Disc) 3005 (w), 2928 (s), 2861 (m), 1714 (s), 1679 (s), 1601 (m), 1340 (m), 1280 (m), 1231 (s), 1120 (w) 961 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 239.10720; encontrado: 239.10650.<sup>96</sup>

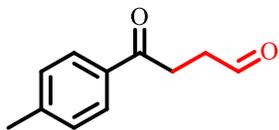
#### 4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-oxobutanal (66).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-bromoetanolona **45** (0.05 g, 0.206 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **66** en un 68% de rendimiento (0.028 g) como un aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.89 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.25 (t,  $J = 6.3$  Hz,

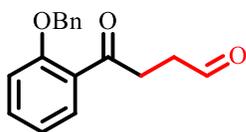
2H), 2.90 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.8, 195.9, 152.1, 131.4, 124.5, 108.1, 102.0, 37.8, 30.9; IR (KBr, TPS) 3062 (w), 2924 (s) 2853 (m), 2727 (w), 1718 (s), 1685 (s), 1597 (w), 1449 (w), 1403 (m), 1363 (w), 1298 (w), 1209 (m) 948 (w), 870 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 207.06573; encontrado: 207.06506.

#### 4-Oxo-4-(p-tolil)butanal (67).



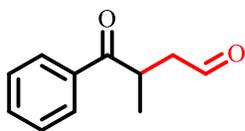
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-metilacetofenona **42** (0.05 g, 0.234 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **67** en un 70% de rendimiento (0.032 g) como un sólido amarillo, mp = 43-45 °C (lit = 45-47 °C<sup>1</sup>).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.31 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.9, 197.5, 144.3, 134.1, 129.4, 128.3, 37.8, 31.0, 21.8; IR (KBr, TPS) 3066 (w), 3001 (w), 2929 (s), 2860 (m), 1715 (s), 1682 (s), 1600 (m), 1359 (m), 1280 (w), 987 (w), 963 (w), 927 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 177.09155; encontrada: 177.09200. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>96</sup>

#### 4-(2-(Benziloxi)fenil)-4-oxobutanal (68).



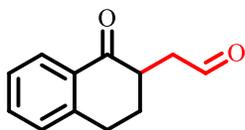
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 1-(2-benziloxi)fenil)2-bromoetan-1-ona **48** (0.05 g, 0.164 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 25:1) generó **68** en un 72% de rendimiento (0.032 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 6H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.32 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H.);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.1, 200.0, 158.1, 136.2, 133.9, 130.8, 128.9, 128.4, 128.0, 127.8, 121.2, 113.0, 70.9, 38.3, 36.8; IR (KBr, TPS) 3064 (w), 2922 (s), 2851 (m), 2720 (w), 1719 (m), 1691 (w), 1684 (s), 1584 (w), 1445 (m), 1402 (w), 1211 (m), 980 (w), 871 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 269.11777; encontrada: 269.11743. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.

#### 3-Metil-4-oxo-4-fenilbutanal (69).



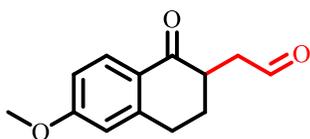
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromopropiofenona **47** (0.05 g, 0.234 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **69** en un 76% de rendimiento (0.031 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.99 (dq,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 18.5, 8.1$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 18.5, 5.2$  Hz, 1H), 1.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.6, 200.6, 135.8, 133.3, 128.9, 128.6, 47.2, 35.3, 18.1; IR (KBr, TPS) 3060 (w), 2925 (s), 2851 (m), 2730 (w), 1717 (m), 1680 (s), 1665 (w), 1591 (w), 1451 (m), , 1211 (m), 980 (w), 871 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 177.09155; encontrado: 177.09240.<sup>96</sup>

### 2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetaldehído (70).



El compuesto fue obtenido según el procedimiento general a partir de la 2-bromo-1-tetralona **49** (0.05 g, 0.222 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **70** en un 78% de rendimiento (0.033 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 3H), 2.98 (dt,  $J = 16.9, 3.5$  Hz, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 1H), 2.22 (dq,  $J = 11.8, 3.3$  Hz, 1H), 1.96 (qd,  $J = 12.6, 4.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.8, 198.5, 144.1, 133.7, 132.1, 128.9, 127.6, 126.8, 44.4, 43.3, 29.6, 29.4; IR (KBr, TPS) 2928 (m), 2856 (w), 1716 (m), 1680 (s), 1609 (w), 1496 (s), 1327 (w), 1246 (m), 1200 (w), 1166 (m), 1034 (m), 885 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 189.09155; encontrado: 189.09231. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>98</sup>

### 2-(6-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetaldehído (72).

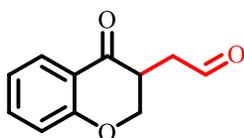


El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-metoxi-1-tetralona **46** (0.05 g, 0.197 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario.

<sup>98</sup> Baciocchi, E.; Casu, A.; Ruzziconi, R. *Synlett*, **1990**, *11*, 679-680.

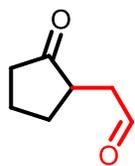
La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **72** en un 75% de rendimiento (0.032 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17 – 3.02 (m, 3H), 2.92 (dt,  $J = 16.5, 3.6$  Hz, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.92 (qd,  $J = 12.5, 3.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.0, 197.2, 163.8, 146.6, 130.1, 113.3, 112.6, 55.5, 44.5, 43.1, 29.8, 29.6; IR (KBr, TPS) 3383 (s), 2925 (m), 2854 (w), 1720 (m), 1667 (s), 1600 (s), 1429 (m), 1370 (m), 1258 (m), 1154 (w), 1070 (s), 1041 (m), 1027 (m)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 219.10212; encontrado: 219.10165.

### 2-(4-Oxocroman-3-il)acetaldehído (**71**).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 3-bromocroman-4-ona **40** (0.05 g, 0.220 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **71** en un 76% de rendimiento (0.031 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 8.8, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 4.55 (dd,  $J = 11.2, 5.4$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 12.0, 11.4$ , 1H), 3.45 (dddd,  $J = 12.4, 7.2, 5.3, 5.3$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 18.4, 5.2$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 18.4, 7.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.0, 192.8, 161.8, 136.3, 127.5, 121.7, 120.5, 117.8, 70.2, 40.8, 39.5; IR (KBr, TPS) 2932 (m), 2850 (w), 1718 (m), 1682 (s), 1600 (w), 1501 (m), 1494 (s), 1331 (w), 1280 (m), 1243 (m), 1168 (m), 1041 (m), 879 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 191.07082; encontrado: 191.07086. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>99</sup>

### 2-(2-Oxociclopentil)acetaldehído (**73**).

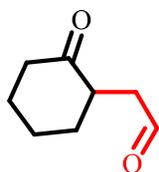


El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 3-bromociclopentan-1-ona **53** (0.05 g, 0.306 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **73** en un 60% de rendimiento (0.024 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 20.9, 6.7$  Hz, 1H), 2.61 – 2.46 (m, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 1H), 1.64 – 1.46 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76

<sup>99</sup> Hornillos, V.; Pérez, M.; Fañanás-Mastral, Feringa, B. J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 2140-2143.

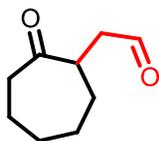
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 219.5, 200.2, 43.9, 43.8, 37.3, 29.6, 20.9. (KBr TPS) 2967 (s), 2881 (m), 1736 (s), 1716 (s), 1405 (m), 1269 (m), 1161 (w), 925 (w) cm<sup>-1</sup>; MS (M-H<sup>+</sup>) (DART) *m/z* calcd. para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 127.07590; encontrada: 127.07622. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>100</sup>

### 2-(2-Oxociclohexil)acetaldehído (76).



El compuesto fue obtenido de acuerdo con el procedimiento general a partir de la 2-bromociclohexan-1-ona **51** (0.05 g, 0.280 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **76** en un 63% de rendimiento (0.025 g) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 3.01 – 2.97 (m, 1H), 2.96 – 2.91 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 2H), 1.43 (qd, *J* = 12.6, 3.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211.1, 200.9, 45.6, 43.7, 41.8, 34.1, 27.8, 25.3. (KBr TPS) 2969 (s), 2880 (m), 2869 (w), 1730 (s), 1714 (s), 1407 (w), 1410 (s), 1270 (m), 1165 (w), 920 (w) cm<sup>-1</sup> MS (DART) *m/z* calcd. para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 141.09155; encontrada: 141.09242. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>101</sup>

### 2-(2-Oxocicloheptil)acetaldehído (74).

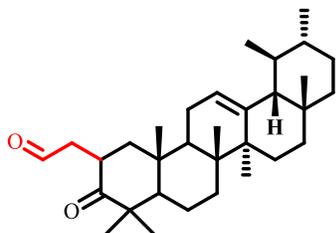


El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromocicloheptan-1-ona **54** (0.05 g, 0.261 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **74** en un 60% de rendimiento (0.025 g) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 3.12 (dddd, *J* = 10.0, 7.8, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 17.9, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 2.62 (dddd, *J* = 16.2, 5.5, 4.3, 1.3 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 1.93 – 1.63 (m, 5H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.41 – 1.20 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 213.9, 200.8, 46.3, 45.8, 43.2, 31.3, 29.3, 29.1, 23.6. (KBr TPS) 2927 (s), 2855 (m), 1720 (s), 1698 (s), 1451 (m), 1343 (m), 1138 (w), 937 (w) cm<sup>-1</sup>; MS (M-H<sup>+</sup>) (DART) *m/z* calcd. para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 155.10720; encontrada: 155.10697.

<sup>100</sup> Tsunoi, S.; Ryu, I.; Yamasaki, S.; Fukushima, H.; Tanaka, M.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10670.

<sup>101</sup> Lee, C. K.; Lee, I.-S. H.; Noland, W. E. *Heterocycles* **2007**, 71, 419.

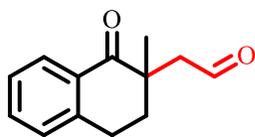
**2-((6aR,6bS,11R,12S,12aS,14bR)-4,4,6a,6b,11,12,14b-Heptametil-3-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropicen-2-il)acetaldehído (75).**



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de **52** (0.05 g, 0.102 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **75** en un 72% de rendimiento (0.033 g) como una

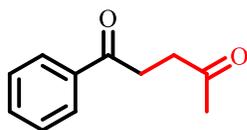
mezcla inseparable de diastereoisómeros (aceite incoloro).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.80 (s, 0.2H), 5.21-5.09 (m, 1.2H), 2.90 (ddd,  $J = 17.1, 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 0.1H), 2.10 – 1.90 (m, 0.5H), 1.92 – 1.78 (m, 4H), 1.68 (s, 3.2H), 1.63 – 1.50 (m, 6H), 1.47 – 1.36 (m, 12H), 1.30 (m, 5H), 1.25 (s, 6H), 1.11 (s, 5H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (m, 8H), 0.82 – 0.75 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216.0, 201.2, 140.0, 124.0, 63.7, 59.4, 59.1, 57.2, 52.6, 48.4, 47.4, 47.3, 44.3, 42.3, 41.6, 40.2, 39.7, 37.8, 37.4, 36.5, 34.0, 33.8, 32.8, 32.0, 31.3, 29.8, 29.4, 28.8, 28.1, 26.7, 26.6, 25.3, 23.6, 23.3, 22.0, 21.5, 19.4, 18.5, 17.6, 17.1, 15.8.; IR (KBr, TPS) 3684 (s), 3017 (s), 2925 (s), 2859 (m), 2433 (m), 2406 (s), 1720 (m), 1700 (m), 1522 (s), 1476 (m), 1203 (s), 1017 (w), 928 (s), 848 (m)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 467.38890; encontrada: 467.38971.

**2-(2-Metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetaldehído (77).**



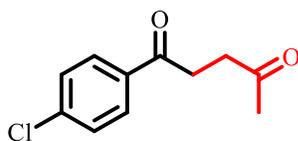
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-2-metil-1-tetralona **50** (0.05 g, 0.209 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **77** en un 52% de rendimiento (0.022 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 3.14 (ddd,  $J = 16.4, 11.4, 4.6$  Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.59 (dd,  $J = 16.3, 2.4$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 12.5, 11.5, 5.0$  Hz, 1H), 1.95 (dt,  $J = 13.5, 4.4$  Hz, 1H), 1.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.1, 200.8, 143.1, 135.7, 133.6, 128.9, 128.3, 127.0, 51.6, 44.2, 34.3, 25.4, 22.0.; IR (KBr, TPS) 2932 (m), 2854 (w), 2850 (w), 1710 (m), 1678 (s), 1611 (m), 1501 (s), 1428 (w), 1320 (w), 1240 (m), 1118 (m), 1160 (w), 1030 (m), 881 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 203.10720; encontrada: 203.10729.

### 1-Fenilpentano-1,4-diona (85).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromoacetofenona **37** (0.05 g, 0.252 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **85** en un 69% de rendimiento (0.031 g) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.0 – 7.95 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.4, 198.6, 136.7, 133.2, 128.7, 128.1, 37.1, 32.5, 30.2; IR (KBr, TPS) 3060 (w), 2935 (s), 2850 (w), 2842 (m), 1714 (s), 1681 (s), 1610 (w), 1600 (m), 1412 (m), 1361 (m), 1268 (w), 876 (m), 820 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 177.09155; encontrado: 177.09181. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>102</sup>

### 1-(4-Clorofenil)pentano-1,4-diona (80).

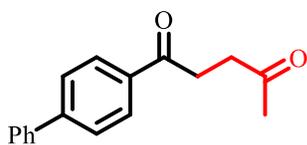


El compuesto fue obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-cloroacetofenona **38** (0.05 g, 0.215 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **80** en un 68% de rendimiento (0.02 g) como un sólido amarillo, mp = 69-73 °C (lit = 70-72 °C<sup>14</sup>).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.23 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.3, 197.4, 139.74, 135.0, 129.6, 129.0, 37.1, 32.4, 30.2; IR (KBr, TPS) 3065 (w), 2935 (s), 2861 (m), 2820 (w), 1715 (s), 1681 (s), 1600 (m), 1338 (w), 1340 (m), 1010 (w), 968 (w), 810 (m)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 211.05258; encontrada: 211.05236. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>103</sup>

<sup>102</sup> Ociepa, M.; Baka, O.; Narodowicz, J.; Gryko, D. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3560.

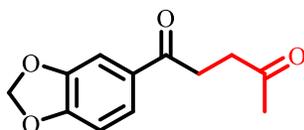
<sup>103</sup> Xue, S.; Li, L.; Liu, Y.; Guo, Q. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 215.

### 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)pentano-1,4-dione (82).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-fenilacetofenona **39** (0.05 g, 0.182 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 25:1) generó **82** en un 70% de rendimiento (0.032 g) como un sólido amarillo, mp = 111-113 °C (lit = 109-112 °C<sup>104</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 3.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.4, 198.2, 146.0, 140.0, 135.5, 129.1, 128.8, 128.4, 127.41, 127.40, 37.3, 32.6, 30.3, IR (KBr, Disc) 3070 (w), 3001 (w), 2930 (s), 2860 (m), 2856 (w), 1710 (s), 1681 (s), 1605 (m), 1295 (m), 1281 (w), 1230 (m), 1200 (m), 1124 (w) 960 (w) cm<sup>-1</sup> MS (DART) *m/z* calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 253.12285; encontrado: 253.12187. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>105</sup>

### 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pentano-1,4-diona (83).

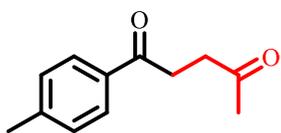


El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-bromoetanova **44** (0.05 g, 0.182 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **83** en un 68% de rendimiento (0.031 g) como un sólido amarillo, mp = 78-80 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.5, 196.6, 151.9, 148.3, 131.7, 124.4, 108.0, 101.9, 37.2, 32.2, 30.2; IR (KBr, TPS) 3060 (w), 2928 (s) 2850 (m), 2831 (w), 2728 (w), 1710 (s), 1687 (s), 1600 (w), 1481 (w), 1400 (m), 1402 (w), 1358 (w), 1301 (w), 951 (m), 848 (w) cm<sup>-1</sup> MS (DART) *m/z* calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 221.08138; encontrada: 221.08218.

<sup>104</sup> Roth, B. D.; Ortwine, D. F.; Hoefle, M. L.; Stratton, C. D.; Sliskovic, D. R.; Wilson, M. W.; Newton, R. S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 21.

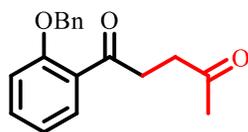
<sup>105</sup> Yin, H.; Nielsen, D.; Johansen, M.; Lindhardt, A.; Skrydstrup, T. *ACS. Catal.* **2016**, *6*, 2982.

### 1-(p-Tolil)pentano-1,4-diona (81).



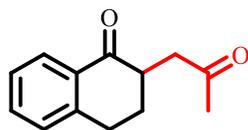
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de 2-bromo-4'-metilacetofenona **42** (0.05 g, 0.234 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **81** en un 68% de rendimiento (0.029 g) como un sólido amarillo, mp = 78-80 °C (lit = 59-60 °C<sup>17</sup>). <sup>1</sup>H NMR. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.4, 198.1, 143.9, 134.1, 129.2, 128.1, 37.0, 32.3, 29.7, 21.6; IR (KBr, TPS) 3068 (w), 3005 (w), 2929 (s), 2868 (m), 2850 (w), 1714 (s), 1679 (s), 1601 (m), 1348 (m), 1292 (s), 1276 (w), 980 (w), 941 (w) cm<sup>-1</sup> MS (DART) *m/z* calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 191.10720; encontrada: 191.10649. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>106</sup>

### 1-(2-(Benziloxi)fenol)pentano-1,4-dione (84).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de 1-(2-(benziloxi)fenil)-2-bromoetano-1-ona **48** (0.05 g, 0.164 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **84** en un 75% de rendimiento (0.035 g) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 6H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.7, 200.7, 158.0, 136.3, 133.6, 130.6, 128.8, 128.3, 127.7, 121.1, 112.9, 70.8, 38.1, 37.8, 30.0; IR (KBr, TPS) 3081 (w), 3063 (w), 2932 (s), 2850 (s), 2729 (w), 2700 (w), 1710 (m), 1691 (s), 1595 (w), 1451 (m), 1400 (w), 1212 (m), 982 (w), 975 (w) cm<sup>-1</sup> MS (DART) *m/z* calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 283.13342; encontrada: 283.13441.

### 2-(2-Oxopropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (86).

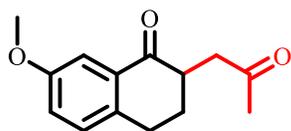


El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-1-tetralona **49** (0.05 g, 0.222 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La

<sup>106</sup> Shufen, S.; Wang, C.; Zhan, N.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4364.

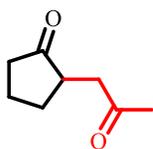
purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **86** en un 72% de rendimiento (0.032 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 2H), 3.24 – 3.07 (m, 3H), 2.95 (dt,  $J = 16.6, 3.2$  Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (ddd,  $J = 12.9, 5.7, 3.0$  Hz, 1H), 1.92 (qd,  $J = 13.0, 4.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.2, 199.1, 144.2, 133.5, 132.3, 128.8, 127.5, 126.7, 44.3, 43.9, 30.6, 29.6, 29.5; IR (KBr, TPS) 2932 (m), 2850 (w), 2801 (w), 1714 (s), 1682 (s), 1591 (m), 1490 (s), 1320 (m), 1240 (m), 1210 (w), 1036 (w), 885 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 203.10720; encontrada: 203.10763. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>107</sup>

### 7-metoxi-2-(2-oxopropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**87**).



El compuesto fue obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de la 2-bromo-2,3-dihidro-7-metoxi-1(2H)-naftalenona **46** (0.05 g, 0.196 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **87** en un 67% de rendimiento (0.031 g) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23 – 2.97 (m, 3H), 2.89 (ddd,  $J = 16.8, 4.2, 3.3$  Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (dq,  $J = 11.6, 4.3, 3.6$  Hz, 1H), 1.89 (qd,  $J = 12.9, 4.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.2, 199.1, 158.4, 136.8, 133.0, 130.1, 121.9, 109.4, 55.6, 44.3, 44.0, 30.6, 29.8, 28.7; IR (KBr, TPS) 3380 (s), 2920 (m), 2851 (w), 2801 (w), 1718 (m), 1669 (s), 1596 (m), 1431 (m), 1378 (m), 1250 (m), 1154 (w), 1076 (s), 1040 (m), 926 (m), 831 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 233.11777; encontrada: 233.11867.

### 2-(2-Oxopropil)ciclopentan-1-ona (**88**).

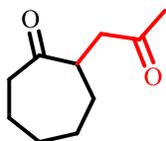


El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromociclopentan-1-ona **53** (0.05 g, 0.306 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **88** en un 61% de rendimiento (0.026 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.88 (dd,  $J = 17.6, 3.3$  Hz, 1H), 2.55 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.08 (m, 3H),

<sup>107</sup> Chacón-García, L.; Martínez, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 261.

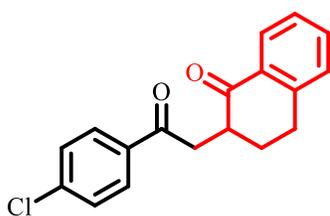
2.13 (s, 3H), 2.01 (dddd,  $J = 15.0, 6.7, 3.9, 1.9$  Hz, 1H), 1.78 (dtdd,  $J = 12.7, 11.0, 8.5, 6.3$  Hz, 1H), 1.50 (qd,  $J = 11.5, 6.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220.2, 206.7, 44.9, 43.3, 37.5, 30.1, 29.6, 20.8. (KBr TPS) 2922 (s), 2880 (m), 1737 (s), 1713 (s), 1644 (m), 1365 (m), 1158  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (M-H<sup>+</sup>) (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$  [M + H<sup>+</sup>]: 141.09155; encontrado: 141.09103. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>108</sup>

### 2-(2-Oxopropil)cicloheptan-1-ona (89).



El compuesto fue obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de la 2-bromocicloheptan-1-ona **54** (0.05 g, 0.261 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **89** en un 63% de rendimiento (0.026 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 17.3, 8.7$  Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.41 (td,  $J = 11.1, 5.0$  Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 17.2, 4.3$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.94 – 1.61 (m, 5H), 1.61 – 1.44 (m, 1H), 1.37 – 1.17 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.8, 207.5, 46.6, 46.1, 43.5, 31.3, 30.2, 29.5, 29.0, 23.5. (KBr TPS) 2928 (s), 2856 (m), 1703 (s), 1695 (s), 1451 (m), 1362 (m), 1169 (w), 935 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (M-H<sup>+</sup>) (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$  [M + H<sup>+</sup>]: 169.12285; encontrado: 169.12219. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.

### 2-(2-(4-Clorofenil)-2-oxoetil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (91).



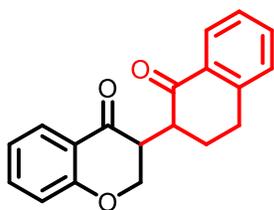
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-cloroacetofenona **38** (0.05 g, 0.214 mmol) y 4-metoxi-1,2-dihidronaftaleno<sup>109</sup> **90** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 25:1) generó **91** en un 33% de rendimiento (0.022 g) como un sólido blanco (mp = 88-90 °C).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 3.80 (dd,  $J = 17.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.32 (ddt,  $J = 13.4, 6.7, 4.9$  Hz, 1H), 3.19 (ddd,  $J = 16.8, 12.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 17.4, 6.6$  Hz, 1H), 2.29 (dtd,  $J = 12.9, 4.6, 2.8$  Hz, 1H), 1.99

<sup>108</sup> Chatani, N.; Horiuchi, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3393.

<sup>109</sup> (a) Bonvallet, P. A.; Todd, E. M.; Kim, Y. S.; McMahon, R. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9031. (b) Liu, J.-L.; Zhu, Z.-F.; Liu, F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 720.

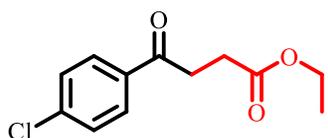
(qd,  $J = 12.9, 4.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.0, 197.5, 144.2, 139.6, 135.5, 133.6, 132.3, 129.7, 129.0, 128.9, 127.6, 126.8, 44.5, 39.1, 29.7, 29.5. (KBr TPS) 2936 (s), 28566 (m), 1733 (s), 1715 (s), 1450 (m), 1359 (m), 1173 (w), 937 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (M-H<sup>+</sup>) (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClO}_2$  [M + H<sup>+</sup>]: 299.08388; encontrada: 299.08911.

### 3-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)croman-4-ona (92)



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 3-bromocroman-4-ona **40** (0.05 g, 0.220 mmol) y 4-metoxi-1,2-dihidronaftaleno<sup>110</sup> **90** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 25:1) generó **92** en un 22% de rendimiento (0.014 g) como un aceite amarillo. Sólo es descrito el diastereoisómero mayoritario.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 4.61 – 4.48 (m, 2H), 3.81 (ddd,  $J = 12.3, 5.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 13.5, 4.7, 2.4$  Hz, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 17.0, 12.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.98 (dt,  $J = 16.7, 3.7$  Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.06 (dd,  $J = 12.9, 4.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.8, 193.7, 162.1, 144.1, 136.1, 133.8, 132.4, 131.2, 128.9, 127.7, 127.4, 126.9, 121.5, 118.1, 68.9, 46.2, 46.0, 30.0, 26.5. (KBr, TPS) 2940 (s), 2866 (m), 1737 (s), 1716 (s), 1465 (m), 1352 (m), 1180 (w), 935 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (M-H<sup>+</sup>) (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3$  [M + H<sup>+</sup>]: 293.11777; encontrada: 293.11681.

### Etil 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoato (94).



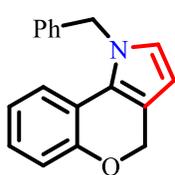
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-4'-cloroacetofenona **38** (0.05 g, 0.215 mmol) y el *tert*-butyl((1-ethoxivnil)oxi)dimetilsilano<sup>111</sup> **93** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 50:1) generó **94** en un 81% de rendimiento (0.041 g) como un sólido blanco. mp = 56-57 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.1, 172.9, 139.8, 135.1, 129.6, 129.1,

<sup>110</sup> (a) Bonvallet, P. A.; Todd, E. M.; Kim, Y. S.; McMahon, R. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9031. (b) Liu, J.-L.; Zhu, Z.-F.; Liu, F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 720.

<sup>111</sup> Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

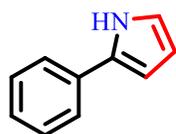
60.8, 33.5, 28.3, 14.3; IR (KBr, TPS) 3380 (s), 2920 (m), 2851 (w), 2801 (w), 1718 (m), 1669 (s), 1596 (m), 1431 (m), 1378 (m), 1250 (m), 1154 (w), 1076 (s), 1040 (m), 926 (m), 831 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}_3$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 241.06315; calculado: 241.06303. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>112</sup>

### 1-Benzil-1,4-dihidrocromeno[4,3-b]pirrol (99).



A una disolución del cetoaldehído **65** (0.031 g, 0.162 mmol) en metanol (3.2 mL) fue adicionado tamiz molecular (0.006 g, 2% en peso). A esta mezcla fue adicionada benzilamina (0.027 mL, 0.026 g, 0.240 mmol), seguida de una gota de ácido acético. La reacción fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente. Seguido a esto la reacción fue detenida al adicionar  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, el disolvente fue retirado por evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 40:1), para obtener el compuesto **99** en 98% de rendimiento (0.042 g) como un aceite azul.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.78 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.25 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 138.0, 129.1, 127.7, 126.8, 126.2, 124.9, 123.9, 121.6, 120.5, 119.5, 117.3, 117.1, 104.1, 66.2, 52.1; IR (KBr, Disc) 3684 (m), 3016 (bs), 2928 (m), 2433 (s), 2406 (s), 1514 (s), 1479 (s), 1426 (s), 1331 (m), 1202 (s), 1117(m), 1017 (m), 928 (s) 848 (m)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 262.12319; encontrada: 262.12308.

### 2-Fenil-1H-pirrol (95)

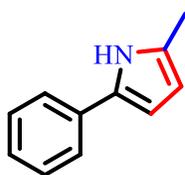


A una disolución del cetoaldehído **95** (0.029 g, 0.179 mmol) en metanol (4.1 mL) fue adicionado tamiz molecular (0.006 g, 2% en peso). A esta mezcla se agregó acetato de amonio (0.021 g, 0.268 mmol), seguida de una gota de ácido acético. La reacción fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción fue detenida al adicionar  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, el disolvente fue retirado por evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 40:1), para obtener el compuesto **89** en 99% de rendimiento (0.025 g) como un sólido rosa mp = 61 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (brs, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.58 – 6.49

<sup>112</sup> Jiang, J.; Liu, J.; Yang, L.; Shao, Y.; Cheng, J.; Bao, X.; Wan, X. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14728.

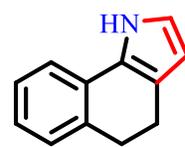
(m, 1H), 6.31 (dd,  $J = 5.0, 2.5$  Hz, 1H).;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.94, 132.14, 129.04, 126.36, 124.01, 118.95, 110.29, 106.11.; IR (KBr, Disc) 3399 (m), 3016 (bs), 3044 (w), 3025 (w), 2920 (m), 2854 (w), 2736 (w), 2664 (w), 1941 (w), 1865 (w), 1512 (m), 1451 (m), 1385 (m), 1215 (m), 898 (m), 751 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_1$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 144.08132; encontrada: 144.08225. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>113</sup>

## 2-Metil-5-fenil-1H-pirrol (96)



A una disolución del cetoaldehído **96** (0.031 g, 0.176 mmol) en metanol (3.5 mL) fue adicionado tamiz molecular (0.006 g, 2% peso). A esta mezcla se agregó acetato de amonio (0.020 g, 0.264 mmol), seguida de una gota de ácido acético. La reacción fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente. Seguido a esto la reacción fue detenida al adicionar  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, el disolvente fue retirado por evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 40:1), para obtener el compuesto **90** en 97% de rendimiento (0.027 g) como un sólido rojo  $\text{mp} = 85\text{-}88$  °C (lit = 81 °C<sup>25</sup>).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (brs, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.41 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.01 – 5.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.0, 130.9, 129.1, 128.9, 125.8, 123.4, 108.0, 106.3, 13.3.; IR (KBr, Disc) 3390 (s), 3021 (w), 3045 (w), 2932 (m), 2801 (w), 2725 (m), 2601 (w), 1920 (w), 1901 (m), 1860 (w), 1541 (m), 1401 (m), 1216 (m), 890 (m), 748 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_1$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 158.09697; encontrada: 158.09173. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>114</sup>

## 4,5-dihidro-1H-benzo[g]indol (97).



Para este compuesto dos procedimientos fueron realizados:  
*Procedimiento paso a paso.* A una disolución del cetoaldehído **70** (0.05 g, 0.265 mmol) en metanol (5.3 mL) fue accionado tamiz molecular (0.006 g, 2% peso). A esta mezcla fue adicionado acetato de amonio (0.031 g, 0.398 mmol), seguida de una gota de ácido acético. La reacción fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente. Seguido a esto la reacción fue detenida al adicionar

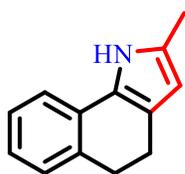
<sup>113</sup> Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mitsutake, M.; Karasudani, A.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2011**, 19, 2815.

<sup>114</sup> Cho, H.; Madden, R.; Nisanci, B.; Török, B. *Green Chem.* **2015**, 17, 1088.

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, el disolvente fue retirado por evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 40:1), para obtener el compuesto **97** en 98% de rendimiento (0.044 g) como un sólido rosa mp = 116-119 °C.

Procedimiento *one-pot*: 0.05 g (0.222 mmol) de la 2-bromotetralona **49** y vinil etil éter **63** (0.07 mL, 0.89 mmol) como aceptor radicalario de acuerdo con el procedimiento general. Cuando la materia prima **49** se consumió en su totalidad (monitoreada por TLC), el disolvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue redisolto en metanol (6 mL). A esta solución fue secuencialmente adicionado a temperatura ambiente, tamiz molecular (0.01g, 2% peso), acetato de amonio (0.037g, 0.480 mmol), y una gota de ácido acético y agitada durante dos horas. Seguido a esto la reacción fue detenida con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, el disolvente removido bajo presión reducida y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 50:1) para obtener el compuesto **97** en 68% de rendimiento (0.026 g) como un sólido blanco, mp = 116-119 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (brs, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 7.07 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.15 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 2.96 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H).;  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.0, 129.4, 128.4, 126.5, 125.1, 120.3, 118.3, 108.2, 30.2, 21.9; IR (KBr, Disc) 3383 (bs), 2925 (m), 2854 (w), 1720 (m), 1667 (m), 1600 (s), 1429 (m), 1370 (w), 1258 (m), 1154 (w), 1070(s), 1027 (s), 850 (w)  $\text{cm}^{-1}$  MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 170.09697; encontrada: 170.09737.

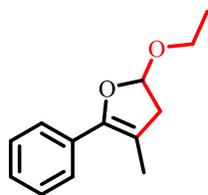
## 2-Metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indol (**98**)



A una solución del cetoaldehído **98** (0.032 g, 0.158 mmol) en metanol (3.1 mL) se adicionó tamiz molecular (0.006 g, 2% en peso). A esta mezcla fue adicionado acetato de amonio (0.020 g, 0.264 mmol), seguida de una gota de ácido acético. La reacción fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción fue detenida al adicionar  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, el disolvente fue retirado por evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 40:1), para obtener el compuesto **92** en 97% de rendimiento (0.028 g) como un sólido purpura mp = 68-70 °C (lit = 70-72 °C<sup>26</sup>).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (brs, 1H),  $\delta$  7.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.91 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).;  $^{13}\text{C}$

NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  134.4, 129.6, 128.8, 128.3, 126.5, 124.5, 120.9, 117.7, 106.3, 30.2, 22.0, 13.4.; IR (KBr, Disc) 3382 (s), 3046 (w), 2928 (m), 2862 (w), 2742 (m), 2684 (w), 1951 (w), 1871 (m), 1608 (w), 1539 (m), 1476 (m), 1386 (m), 926 (w), 627 (w) cm<sup>-1</sup> (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 184.11262; encontrada: 184.11284. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>115</sup>

## 2-Etoxi-4-metil-5-fenil-2,3-dihidrofurano (V)



Este compuesto fue aislado como un subproducto de reacción 2-bromopropiofenona **47** (0.05 g, 0.234 mmol) y etil vinil éter **63** (0.07 mL, 0.936 mmol) como aceptor radicalario en aproximadamente<sup>116</sup> 10% como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 5.51 (dd,  $J = 7.1, 2.3$  Hz, 1H), 3.95 (dq,  $J = 9.6, 7.1$  Hz, 1H), 3.62 (dq,  $J = 9.6, 7.1$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 16.3, 7.2$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).; <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 146.4, 132.0, 128.2, 127.7, 127.0, 105.1, 102.2, 63.6, 44.2, 15.4, 12.6; MS (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 205.12285; encontrada: 205.12236.

<sup>115</sup> Hironori, T.; Mitsuru, K.; Koichi, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1451.

<sup>116</sup> El producto fue obtenido en muy bajo rendimiento. Durante el tratamiento de la muestra, se transforma en el compuesto dicarbonilo rápidamente.

## B

### Métodos experimentales generales: *Capítulo I*

#### Aparato de reacción.

Las reacciones fotocatalíticas fueron llevadas a cabo bajo la irradiación de luz proporcionadas por 50 cm de LED verde de 1 W ( $\lambda_{\text{max}} = 555 \text{ nm}$ ) (Figura 21).

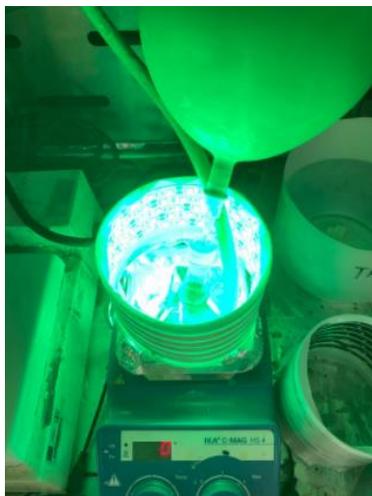
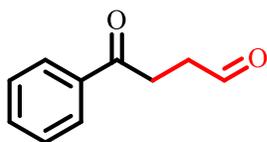


Figura 21. Montaje experimental para el uso de LED verde.

#### Procedimiento general para la reacción fotocatalítica.

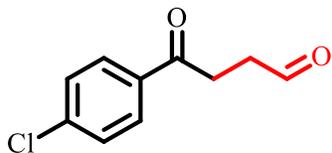
El procedimiento seguido durante la implementación del BODIPY 148 como FC en la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos, 1,4-dicarbonílicos monoprottegidos,  $\gamma$ -lactonas y 2,3-dihidrofuranos, fue el mismo que el anteriormente descrito a menos de que se especifique lo contrario.

#### 4-Oxo-4-fenilbutanal (57).



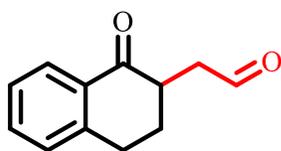
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromoacetofenona **37** (0.05 g, 0.251 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (sílica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **57** en un 68% de rendimiento (0.027 g) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la sección anterior.

#### 4-(4-Clorofenil)-4-oxobutanal (64).



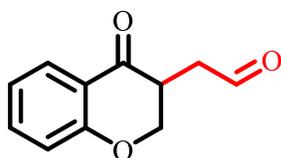
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 4-bromo-4'-cloroacetofenona **38** (0.05 g, 0.215 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **64** en un 58% de rendimiento (0.024 g) como un sólido amarillo, mp = 50-53 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la sección anterior.

#### 2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetaldehído (70).



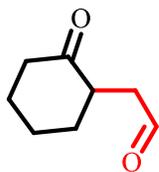
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-1-tetralona **49** (0.05 g, 0.222 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **70** en un 62% de rendimiento (0.026 g) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la sección anterior.

#### 2-(4-Oxocroman-3-il)acetaldehído (71).



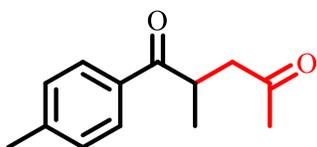
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 3-bromocroman-4-ona **40** (0.05 g, 0.220 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **71** en un 63% de rendimiento (0.027 g) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la sección anterior.

### 2-(2-Oxociclohexil)acetaldehído (76).



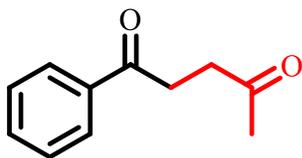
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromociclohexan-1-ona **51** (0.05 g, 0.280 mmol) y etil vinil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) generó **76** en un 53% de rendimiento (0.021 g) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la sección anterior.

### 2-(2-Oxopropil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (80).



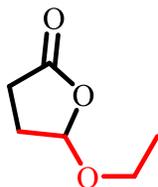
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromo-1-(4-metilfenil)-1-propanona **231** (0.05 mg, 0.22 mmol) y el 2-metoxipropeno **168** (0.095 mg, 1.32 mmol) como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 95:5) generó 0.030 g of **80** in 67% de rendimiento como un aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J = 18, 8.3$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 18, 5.2$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.18 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 207.2, 202.8, 143.8, 133.4, 129.3, 128.6, 46.8, 36.1, 30.2, 21.6, 17.9. FTIR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2922, 1714, 1678, 1608. MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 205.12285; encontrado: 205.12230.

### 1-Fenilpentano-1,4-diona (85).



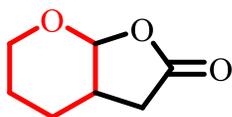
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de la 2-bromoacetofenona **37** (0.05 g, 0.252 mmol) y 2-metoxipropeno **168** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 20:1) generó **85** en un 63% de rendimiento (0.026 g) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos coinciden con los previamente reportados.

### 5-Etoxidihidrofuran-2(3H)-ona (167).



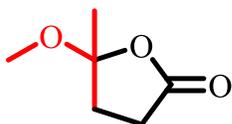
El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir del ácido yodoacético **163** (0.05 g, 0.269 mmol) y el vinil etil éter **168** como aceptor radicalario (0.1 mL, 1.075 mmol, 4 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 5:1) generó 0.023 g de **167** en 66% de rendimiento como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.52 (dd,  $J = 5.6, 1.9$  Hz, 1H),  $\delta$  3.85 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.59 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 2.76 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.28 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8, 104.1, 65.2, 28.9, 26.9, 15.0. MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 131.07082; encontrado: 131.07109.

### Tetrahidro-4H-furo[2,3-b]piran-2(3H)-ona (174).



El compuesto fue preparado de acuerdo al procedimiento general a partir del ácido yodoacético **163** (0.05 g, 0.269 mmol) y el 3,4-dihidro-2H-pirano como aceptor radicalario **169** (0.25 mL, 1.075 mmol, 4 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 2:1) generó 0.014 g of **174** en 38% de rendimiento como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.59 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 2.76 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.28 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.7, 101.1, 62.5, 35.3, 33.6, 24.1, 21.5. MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]: 160.09737; encontrado: 160.09670. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>117</sup>

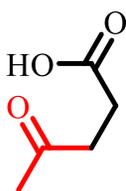
### 5-Metoxi-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona (172).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir del ácido yodoacético **163** (0.05 g, 0.269 mmol) y el 2-metoxipropeno aceptor radicalario **168** (0.12 mL, 1.075 mmol, 4 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 3:1) generó 0.080 g de **172** en 41% de rendimiento como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (s, 3H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 17.8, 9.5, 3.0$  Hz, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 12.4, 9.4, 3.0$  Hz, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.6, 109.5, 50.6, 34.7, 29.1, 22.2. MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 131.07082; encontrada: 131.06995.

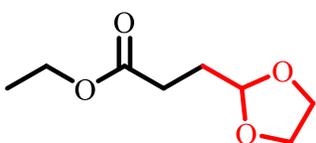
<sup>117</sup> Rashid, S.; Bhat, B. A.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3604-3607.

### Ácido 4-oxopentanoico (173).



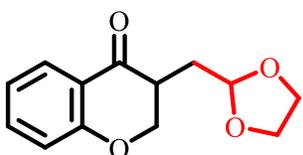
El compuesto fue obtenido a partir del procedimiento general a partir del ácido yodoacético **163** (0.05 g, 0.269 mmol) y el 2-metoxipropeno **168** como un aceptor radicalario (0.12 mL, 1.075 mmol, 4 equiv.). La purificación por columna cromatografica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 1:1) generó 0.0023 g de **173** en 12% de rendimiento como un aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.7, 178.4, 37.8, 29.9, 27.8. MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 131.07082; encontrada: 131.07109.

### Propanoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il) etilo (179).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir del yodoacetato de etilo **176** (0.05 g, 0.236 mmol) y el 2-viniloxietanol **177** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 25:1) generó **179** en 73% (0.038 g) rendimiento como un aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.95 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 4H), 2.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.01 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 4.4$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 103.3, 65.1, 60.5, 28.9, 28.5, 14.3. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>118</sup>

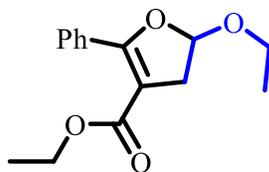
### 3-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)croman-4-ona (181).



El compuesto fue obtenido siguiendo el protocolo general a partir de la 3-bromocroman-4-ona (0.05 g, 0.210 mmol). La purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 8:1) generó 0.033 g de **181** en 6% de rendimiento como un aceite amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (ddd,  $J = 7.9, 1.8, 0.4$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 5.06 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 11.4, 5.1$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.04 – 3.83 (m, 4H), 3.02 (ddt,  $J = 11.2, 8.1, 4.9$  Hz, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 1.69 (ddd,  $J = 14.7, 8.1, 5.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.7, 161.7, 135.9, 127.6, 121.4, 120.8, 117.8, 103.0, 71.1, 65.2, 65.0, 41.9, 29.4. MS (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 235.09703; encontrada: 235.09608.

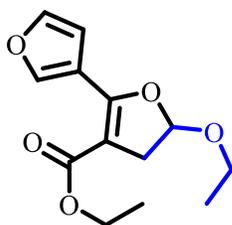
### 5-Etoxi-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (185).

<sup>118</sup> Jung, J. C.; Kim, Y. H.; Lee, K. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 4662-4664.



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir del etil 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato **186** (0.05 g, 0.184 mmol) y el vinil etil éter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) generó **185** en un 71% de rendimiento (0.034 g) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 5.64 (dd,  $J = 7.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.95 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.66 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 16.6, 7.4$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 16.6, 2.8$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).;  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 163.1, 130.4, 130.2, 129.5, 127.7, 104.3, 102.3, 64.4, 59.9, 38.5, 15.3, 14.4.; (DART)  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 263.12833; encontrado: 263.12734. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>119</sup>

### 5-Etoxi-4,5-dihidro-[2,3'-bifuran]-3-carboxilato de etilo (**193**).



El compuesto fue obtenido de acuerdo al procedimiento general a partir de 0.05 g (0.184 mmol) del 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato **190** de etilo y etil vinil eter **63** como aceptor radicalario. La purificación por columna cromatográfica (silica gel, hexano:acetato de etilo, 30:1) permitieron acceder a **193** en 71% (0.034 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (sa, 1H), 7.41 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 1.2, 0.3$  Hz, 1H), 5.61 (dd,  $J = 7.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.95 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.66 (dq,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 16.6, 7.4$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 16.6, 2.8$  Hz, 1H), 1.29 (t,  $J = 5.4$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 5.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1, 156.6, 147.0, 142.5, 116.7, 110.3, 104.3, 101.2, 64.3, 59.9, 38.1, 15.3, 14.6. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>120</sup>

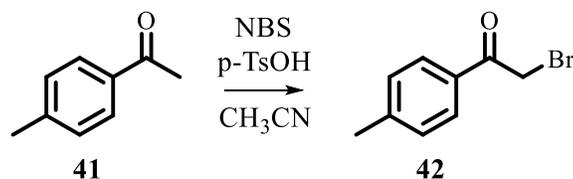
## C

### Métodos experimentales generales: *Capítulo II*

#### 2-Bromo-1-(*p*-tolyl)etan-1-ona (**42**).

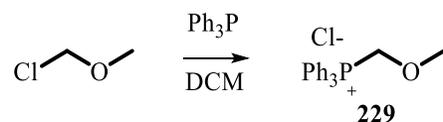
<sup>119</sup> Reyes, Y.; Mead, K. T., *Synthesis* **2015**, 47, 3020-3026.

<sup>120</sup> Ociepa, M.; Baka, O.; Narodowicz, J.; Gryko, D. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3560.



El compuesto **I** (1 g, 0.0074 mol) se disolvió en 380 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , seguido de la adición de ácido *p*-toluensulfónico (2.54 g, 0.0149 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Pasado este tiempo, se adicionó NBS (1.32 g, 0.00742 mol) y se dispuso sobre un baño de aceite a 75 °C durante 3 horas. Una vez culminada la reacción, se permitió alcanzar la temperatura ambiente y se adicionó  $\text{NaHCO}_3$  (1.25 g, 0.0149 mol) bajo agitación durante 10 minutos. El  $\text{CH}_3\text{CN}$  fue evaporado bajo presión reducida y extraído con  $\text{AcOEt}$ , el residuo fue secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y purificado por columna cromatográfica (80:1, hexano: $\text{AcOEt}$ ). El producto **II** fue aislado como un sólido amarillo p.f: 47-49 °C, (p.f. lit: 45-49 °C<sup>121</sup>) en 85% de rendimiento, (1.3 g, 0.0063 mol).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.9, 145.0, 129.5, 129.2, 129.0, 31.2, 21.7. La descripción espectroscópica concuerda con la establecida en la literatura.<sup>122</sup>

#### Cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (229).



Se disolvieron 0.05 g (0.00063 mol) del  $\text{MOMCl}$  en  $\text{DCM}$  (0.5 mL) y bajo agitación constante se adicionó la trifenilfosfina (0.136 g, 0.00074 mol) y se permitió agitar durante 6 horas. Una vez pasado este tiempo el disolvente se removió bajo presión reducida y se lavó el sólido con hexano hasta que se removió el exceso de fosfina, el sólido obtenido de manera cuantitativa fue usado sin mayores purificaciones, p.f: 190-198 °C, (p.f. lit: 185-195 °C<sup>123</sup>).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 – 7.77 (m, 9H), 7.74 – 7.66 (m, 6H), 6.00 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

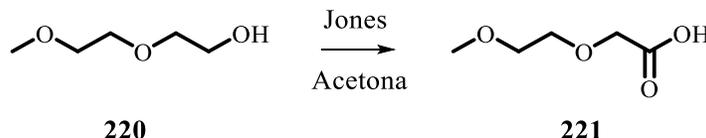
<sup>121</sup> Sigma-Aldrich Corporation. *Aldrich chemistry : handbook of fine chemicals*. Milwaukee, WI :Sigma-Aldrich.

<sup>122</sup> Das, A.; Thomas, J. K. R., *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 1820-1825.

<sup>123</sup> Sigma-Aldrich Corporation. *Aldrich chemistry : handbook of fine chemicals*. Milwaukee, WI :Sigma-Aldrich.

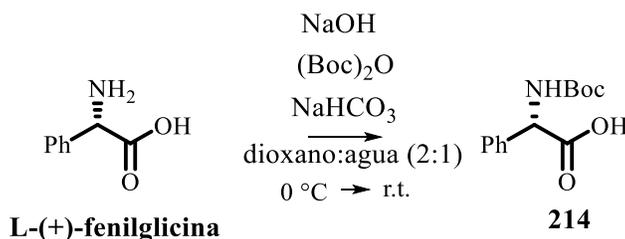
136.8, 134.3, 60.2, 30.7, 23.5, 22.6. La descripción espectroscópica concuerda con la establecida en la literatura.<sup>124</sup>

#### Ácido 2-(2-metoxietoxi) acético (221).



El compuesto **220** (1g, 0.00074 mol) se disuelve en acetona (30 mL) a 0 °C. Bajo agitación constante se adiciona gota a gota el reactivo de Jones previamente preparado (7.4 mL) y se deja subir a temperatura ambiente durante la noche. Una vez pasado este tiempo se adiciona MeOH para detener la reacción, se realiza una filtración usando como soporte sólido SiO<sub>2</sub> y eluyente acetona, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se repite este proceso tres veces más. El crudo obtenido es usado sin mayores purificaciones. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H).; <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4, 71.7, 68.5, 59.0, 20.8. La descripción espectroscópica concuerda con la establecida en la literatura.<sup>125</sup>

#### Ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético (214).



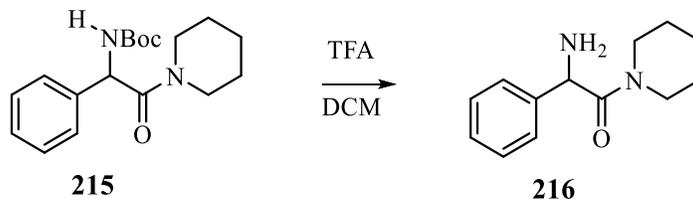
0.05 g (0.0033 mol) de L-(+)fenilglicina fueron disueltos en dioxano:agua (0.66 mL:0.33 mL), seguido a lo cual se adicionó NaOH 1 M (0.33 mL) y el sistema se enfrió a 0 °C. Seguido a esto se adicionó NaHCO<sub>3</sub> sólido (0.027 g, 0.0033 mol), Boc<sub>2</sub>O (0.108 g, 0.005 mol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez pasado este tiempo, el disolvente se evaporó a la mitad de su volumen bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo (1.3 mL) y se enfrió nuevamente a 0 °C. A la mezcla resultante se agregó una solución de KHSO<sub>4</sub> 1 M hasta llegar a pH ~ 2-3, y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el compuesto **214**

<sup>124</sup> Xing, P.; Huang, Z. G.; Jin, Y.; Jiang, B. *Synthesis* **2013**, 45, 596-600.

<sup>125</sup> Sigma-Aldrich Corporation. *Aldrich chemistry: handbook of fine chemicals*. Milwaukee, WI :Sigma-Aldrich.

fue obtenido en un 93% (0.048 g) de rendimiento como un aceite altamente viscoso y fue usado sin mayor purificación.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.39 (s, 1H, bs), 7.47 – 7.28 (m, 5H), 5.13 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 1H, bs), 1.21 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 157.1, 138.5, 128.5, 128.1, 127.3, 81.8, 58.9, 28.1. La descripción espectroscópica concuerda con la reportada en la literatura.<sup>126</sup>

### 2-Amino-2-fenil-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona (216).

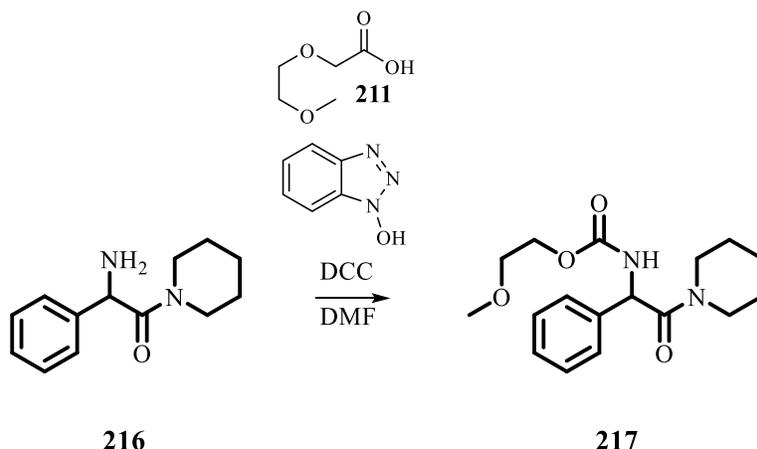


Se colocaron 0.05 g (0.00016 mol) de **215** en un matraz con DCM (0.31 mL). Bajo agitación constante se adicionó TFA (0.31 mL) vía jeringa y se permitió reaccionar hasta el consumo total de la materia prima (monitoreo por TLC). Al término de la reacción se trató con NaOH (1 M) hasta pH ~ 9 y se extrajo con acetato de etilo. El crudo de reacción fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H, s.a.), 7.40 (s, 5H), 5.43 (s, 1H), 3.60 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 1.48 (s, 1H, s.a.), 1.32 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.92 – 0.79 (m, 2H). La descripción espectroscópica concuerda con lo reportado en la literatura.<sup>127</sup>

<sup>126</sup> Lohans, C. T.; Chan, H. T.; Malla, T. T.; Kumar, K.; Jos, J. A. G.; McArdle, D. J. B.; van Groesen, E.; de Munnik, M.; Tooke, C. L.; Spencer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 58, 1990-1994.

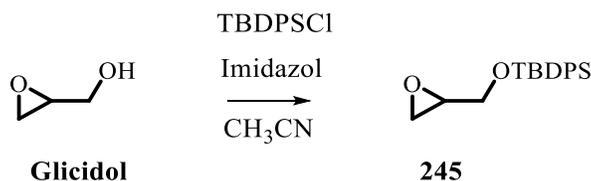
<sup>127</sup> Shirai, R.; Aoki, K.; Sato, D.; Kim, H. D.; Murakata, M.; Yasukata, T.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 690-693.

## 2-Metoxietil (2-oxo-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil)carbamato (217)



A una solución de DCC (0.086 g, 0.0042 mol) en DMF (1.25 mL), se adicionaron 0.062 g (0.0046 mol) de 1-hidroxibenzotriazol bajo agitación constante, seguido a lo cual se adicionó gota a gota el ácido carboxílico **211** (0.05 g, 0.0072 mol). Pasados 5 minutos de reacción, se adicionó una disolución de la amida **216** (0.073 g, 0.0035 mol) en DMF (0.84 mL) y se permitió la agitación durante toda la noche. Pasado este tiempo se realizó una extracción con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el producto se purificó en cromatografía por columna (hexano:acetato de etilo, 5:1) para obtener el producto **217** en 75% de rendimiento (0.084 g) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 5.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.55 – 1.47 (m, 4H), 1.41 – 1.33 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 167.4, 137.5, 128.9, 128.1, 127.9, 71.5, 70.9, 70.5, 60.3, 58.5, 53.3, 46.3, 43.4, 25.5, 25.3, 24.2.

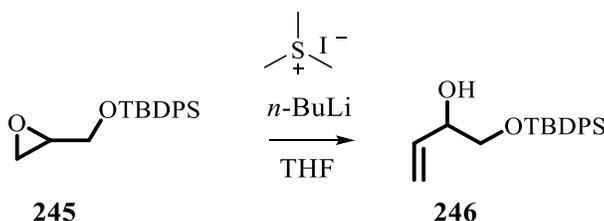
## *tert*-Butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (245).



Se disolvieron 0.05 g (0.0067 mol) del glicidol en acetonitrilo (3.4 mL) y bajo agitación constante se adicionaron 0.09 g de imidazol (0.013 mol), y 3.5 mL de TBDPSCI (0.013 mol) vía jeringa. El sistema se permitió agitar a temperatura ambiente hasta que la

materia prima fue consumida (monitoreada por TLC), se extrajo en un sistema agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 25:1) generando el compuesto **245** en 91% de rendimiento (0.168 g) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 – 7.67 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 3.87 (dd,  $J = 11.7, 3.3$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 11.8, 4.7$  Hz, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 2.75 (dd,  $J = 5.0, 4.1$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 5.2, 2.7$  Hz, 1H), 1.07 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.8, 135.7, 133.4, 129.9, 127.9, 64.4, 52.4, 44.6, 26.9, 19.4. La descripción espectroscópica concuerda con la establecida en la literatura.<sup>128</sup>

### 1-((*tert*-Butildifenilsilil)oxy)but-3-en-2-ol (**246**)



Se disolvieron 0.098 g (0.005 mol) del yoduro de trimetil sulfonio en THF seco (1.4 mL) bajo atmosfera de nitrógeno, y se llevó la disolución a  $-40$  °C. Bajo agitación constante, se adicionó *n*-BuLi (0.19 mL, 2.5 M) y se mantuvo bajo estas condiciones durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó una disolución del compuesto **245** (0.05 g, 0.0016 mol) en THF seco (0.5 mL) bajo atmosfera de nitrógeno y bajo agitación constante, se permitió a la reacción subir de temperatura lentamente hasta  $0$  °C. Una vez consumida la materia prima (monitoreada por TLC) la reacción se detuvo con la adición de solución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 15:1) permitió obtener el compuesto en 80% de rendimiento (0.042 g) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.63 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 5.80 (ddd,  $J = 17.3, 10.6, 5.6$  Hz, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 3.71 (dd,  $J = 10.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.1, 7.5$  Hz, 1H), 2.64 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, OH), 1.08 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.7, 135.7, 135.7, 133.2, 133.6, 116.7, 73.2, 67.8, 26.9, 19.4. La descripción espectroscópica concuerda con la establecida en la literatura.<sup>129</sup>

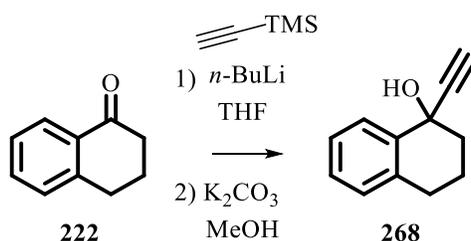
<sup>128</sup> Cleveland, A. H.; Fronczek, F. R.; Kartika, R. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3367-3377.

<sup>129</sup> Reddy, S. A.; Gangadhar, P.; Srihari, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 1524-1530.



50 mg (0.0015 mmol) del compuesto **246**, se disolvieron en piridina seca (0.6 mL) y la disolución se llevó a 0 °C. Bajo agitación constante se adiciono DMAP (10% mol), y Ac<sub>2</sub>O vía jeringa gota a gota (0.07 mL) y se dejó subir a temperatura ambiente. Una vez la materia prima fue consumida (monitoreo por TLC), se adiciono agua y 10% de una disolución saturada de Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se extrajo con acetato de etilo y la fracción orgánica fue secada en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente fue removido bajo presión reducida y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano:acetato, 25:1) para obtener el producto **264** como un aceite incoloro en 83% (0.0046 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ δ 7.71 – 7.65 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 5.89 – 5.75 (m, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.34 – 5.18 (m, 2H), 3.73 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).; <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.3, 136.1, 135.9, 135.8, 135.7, 133.5, 129.9, 129.8, 118.1, 75.2, 65.5, 26.8, 21.2, 19.4, 14.3. La descripción espectroscópica concuerda con la establecida en la literatura.<sup>131</sup>

#### 1-Etínil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (**268**)

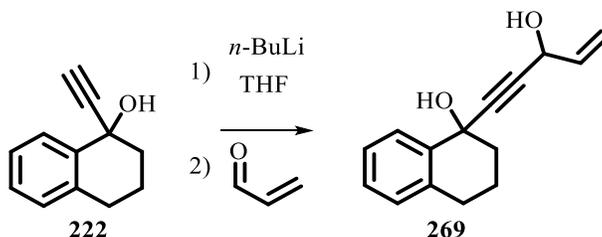


A una disolución de 1.2 mL (0.19 mmol) de TMS-acetileno en 9.5 mL de THF seco y bajo atmosfera de nitrógeno a -78 °C, se adicionó gota a gota *n*-BuLi (0.31 mL, 0.218 mmol, 2.5 M). Posteriormente, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente bajo agitación constante. Pasado este tiempo se llevó a -40 °C y se adicionó vía cánula gota a gota una disolución de la tetralona **222** (0.1 g, 0.684 mmol) en THF seco (9.5 mL) y la agitación se continuó hasta que la materia de partida se consumió, monitoreada por TLC. La reacción fue detenida mediante la adición de solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y extraída con acetato de etilo. La fracción orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporada bajo presión reducida y redisuelta en metanol (4 mL). Se adicionó carbonato de potasio (1.2 equivalentes en peso del crudo), y se permitió la agitación hasta que la materia prima fue consumida. El crudo de reacción fue concentrado y purificado por cromatografía de columna (silica gel, hexano:acetato

<sup>131</sup> Dallanoce, C.; De Amici, M.; Carrera, G.; Secundo, F.; Castellano, S.; De Micheli, C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2741-2751.

de etilo,10:1) permitió obtener el compuesto **268** en 73% de rendimiento (0.082 g)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 5.93 (ddd,  $J = 16.1, 9.9, 5.1$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.98 (s, 0H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.93 (ddt,  $J = 24.5, 13.7, 6.4$  Hz, 3H).

### 1-(3-Hidroxipent-4-en-1-in-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (**269**)



Se disolvieron 0.05 g (0.291 mmol) de **222** en THF seco (0.6 mL), bajo agitación constante y a  $-78$  °C, se adicionó el  $n\text{-BuLi}$  y se permitió su agitación durante una hora. Pasado este tiempo, se adiciono gota a gota la acroleína en su estado puro y se permitió su agitación hasta el consumo de la materia prima. La reacción fue tratada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y extraída con acetato de etilo, la fracción orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y purificada por cromatografía de columna (silica gel, hexano:acetato de etilo, 5:1) permitio acceder al compuesto **269** en 93% de rendimiento (0.062 g)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 5.93 (ddd,  $J = 16.1, 9.9, 5.1$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.98 (s, 0H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.93 (ddt,  $J = 24.5, 13.7, 6.4$  Hz, 3H).

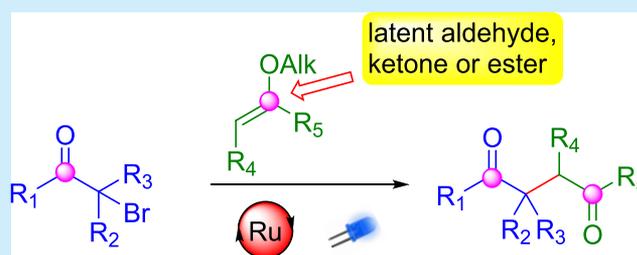
# Visible-Light Photocatalytic Preparation of 1,4-Ketoaldehydes and 1,4-Diketones from $\alpha$ -Bromoketones and Alkyl Enol Ethers

William H. García-Santos, Jeferson B. Mateus-Ruiz, and Alejandro Cordero-Vargas\*<sup>1</sup>

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, Mexico

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** A Ru<sup>2+</sup>-photocatalyzed, visible-light-mediated ATRA reaction for the straightforward preparation of 1,4-ketoaldehydes, 1,4-diketones, and 1,4-ketoesters, which are of difficult access by other means, is reported herein. This method employs readily accessible  $\alpha$ -bromoketones and alkyl vinyl ethers as starting materials, allowing the construction of secondary, tertiary, and challenging quaternary centers. In addition, the synthetic usefulness of this method is illustrated by applying it to the construction of substituted pyrroles.



The dicarbonyl moiety is present in many natural products, and it is also employed as a precursor for the synthesis of heterocycles. In particular, 1,4-dicarbonyl compounds are the direct starting materials for the construction of pyrroles,<sup>1</sup> furans,<sup>2</sup> thiophenes,<sup>3</sup> and cyclopentenones.<sup>4</sup> Interestingly, while many methods for the preparation of diketones<sup>5</sup> have been reported, introducing an acetaldehyde fragment at the  $\alpha$  position of a ketone remains a challenging transformation. Thus, the number of methods described so far for the synthesis of 1,4-ketoaldehydes remains scarce; Pan<sup>6</sup> reported an organocatalytic isomerization of allylic alcohols (Scheme 1a); Jiang and Loh<sup>7</sup> utilized the bond cleavage of a cyclopropane intermediate derived from enamionones (Scheme 1b); Fagnoni<sup>8</sup> performed a conjugate radical addition of an acetal derived radical (Scheme 1c); and very recently, Yu and co-workers<sup>9</sup> reported a radical hydroacylation of enals, although the latter method is limited to the use of cinnamaldehydes as radical acceptors (Scheme 1d). On the other hand, our group<sup>10</sup> and Reiser<sup>11</sup> developed radical-ionic sequences based on the use of esters, amides, and nitriles as radical precursors. Despite these advances, the development of general procedures is still highly desirable. Recently, the photoredox radical reactions<sup>12</sup> have emerged as an alternative for the development of clean, atom-economic and modifiable reactions, which can be applied to atom transfer radical additions (ATRA).<sup>13</sup> In this context, here we report an ATRA-based, light-mediated photocatalytic procedure for the preparation of 1,4-ketoaldehydes, 1,4-diketones, and 1,4-ketoesters.

In this work, we envisaged that, in the presence of the appropriate photocatalyst (PC), an  $\alpha$ -bromoketone radical precursor **1** would add to an enol ester or enol ether **2**, which would serve as an electron-rich radical acceptor, generating, after the halogen-atom transfer, an unstable geminal halohydrine **4**. According to our previous work,<sup>10</sup> the latter would collapse to generate the carbonyl moiety, affording the expected dicarbonyl compound **5** (Scheme 1e).

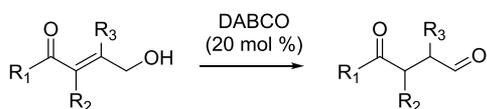
We started our study by evaluating the conversion of 2-bromoacetophenone **1a** into its corresponding 1,4-ketoaldehyde **5a**, and the representative results are presented in Table 1.<sup>14</sup> Initially, we selected vinyl pivalate **2a** (4 equiv) as the radical acceptor, 2 mol % of [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> (**3a**) as the photocatalyst (PC), and DIPEA (4 equiv) as the stoichiometric reducing agent in DMF/H<sub>2</sub>O (4:1, v/v, 0.25 M, entry 1). Under these conditions, the desired product **5a** was isolated in 5% yield. Changing the PC to [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (**3b**, entry 2) or switching the acceptor to the less hindered vinyl acetate (entry 3) also led to a low yield of **5a**. Different solvents were tested, such as DCM, DMSO, and CH<sub>3</sub>CN. The latter showed a slight improvement in the yield (19%, entry 4). Other reducing agents were examined; sodium ascorbate was the most effective, improving the yield up to 53% (entry 5). Intriguingly, when ethylvinyl ether (**2c**) was used as the acceptor, a similar yield of **5a** was observed (46%, entry 6), but switching back to DIPEA as reductant increased the yield to 79% (entry 7), and the same result was obtained with catalyst **3b** (entry 8). The amelioration of the yield with ethyl vinyl ether can be attributed to the fact that **2c** is more electron-rich than **2a** or **2b**, favoring the polar effects and making the radical addition more efficient. Finally, we conducted some control experiments. When the reaction was performed without any additive, traces of **5a** were observed (entry 9). In addition, when the reaction was performed in the dark, the starting material remained unchanged (entry 10).

Subsequently, we evaluated which halogen would serve as the best radical precursor. Thus, 2-chloroacetophenone (**1b**) and 2-iodoacetophenone (**1c**) were tested with the optimized reaction conditions. As seen in Scheme 2, **1b** reacted very slowly, obtaining **5a** in traces, along with 28% of reduction product (**6a**) and starting material (65%). On the other hand,

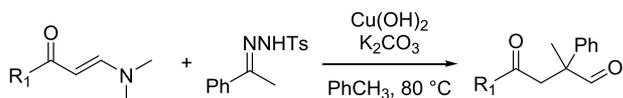
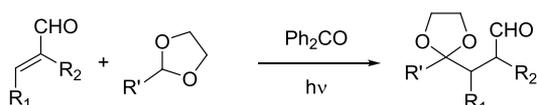
Received: April 11, 2019

## Scheme 1. Methods for the Synthesis of 1,4-Ketoaldehydes

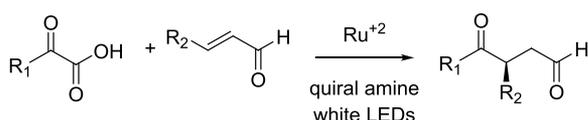
a) Organocatalytic Redox isomerization (Pan, 2016)



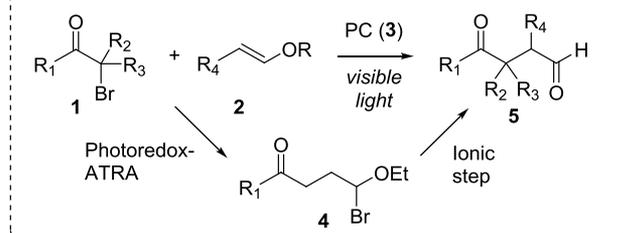
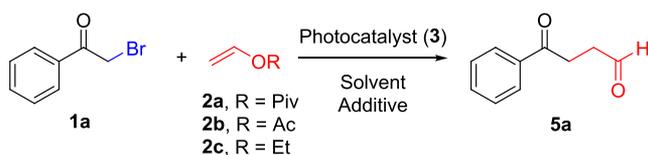
b) Bond cleavage of a cyclopropane intermediate (Jiang and Loh, 2017)

c) Radical alkylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes (Fagnoni, 2003)

d) Photoredox radical hydroacylation of enals (Yu, 2019)



e) Photoredox mediated radical addition to vinyl ethers (this work)

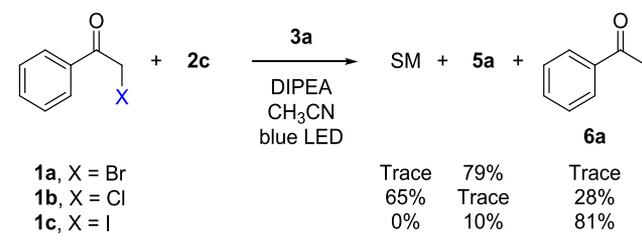
Table 1. Screening of the Reaction Conditions<sup>a</sup>Photocatalyst (PC): [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> (3a)  
[Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (3b)

entry	acceptor	PC	additive	solvent	yield (%)
1	2a	3a	DIPEA	DMF/H <sub>2</sub> O	5
2	2a	3b	DIPEA	DMF/H <sub>2</sub> O	5
3	2b	3a	DIPEA	DMF/H <sub>2</sub> O	5
4	2a	3a	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	19
5	2a	3a	sodium ascorbate	CH <sub>3</sub> CN	53
6	2c	3a	sodium ascorbate	CH <sub>3</sub> CN	46
7	2c	3a	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	79
8	2c	3b	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	79
9	2c	3a		CH <sub>3</sub> CN	traces
10 <sup>b</sup>	2c	3a	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	NR

<sup>a</sup>Reaction conditions: a degassed mixture of 1a (1 equiv), 2a–c (4 equiv), 3a or 3b (2 mol %) and additive (4 equiv) in the indicated solvent (0.25 M) was irradiated with blue LED strips for 1 h at rt.<sup>b</sup>Reaction was carried out in the dark.

the starting material was completely consumed when the more reactive 2-iodoacetophenone 1c was employed, but the major

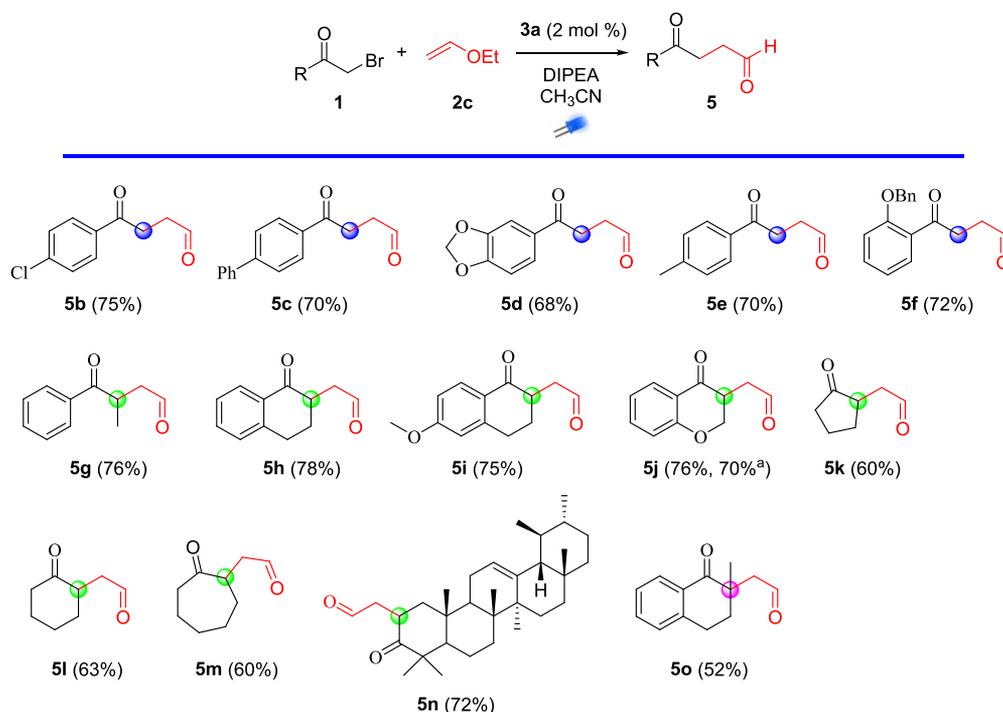
## Scheme 2. Evaluation of the Halogen Atom in the Radical Precursor

product formed was acetophenone 6a in 81% yield. This inefficiency of  $\alpha$ -iodoketones to form radicals had been already observed in our group<sup>15</sup> and explained by Curran<sup>16</sup> in terms of the facile formation of I<sub>2</sub> and the corresponding enolate through an ionic mechanism.

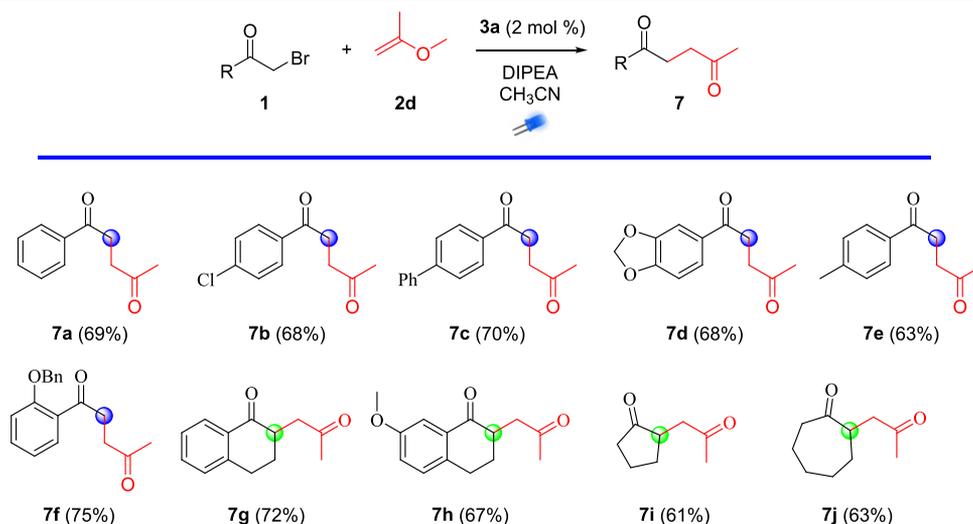
With the optimized conditions in hand, we evaluated the scope of the reaction (Figure 1). Primary acetophenones afforded the corresponding ketoaldehydes 5b–f in good yields (68–76%) without any interference of the aromatic ring substituents. Secondary  $\alpha$ -bromoketones also worked with efficiency. For example, tetralone derivatives 5h and 5i were obtained in 78 and 75% yields, respectively, whereas 5j was prepared in 76% yield from 2-bromo-4-chromanone. For the latter, it is worth mentioning that the reaction was scaled up to 1 g (4.4 mmol) of precursor, without a significant detriment of the yield (70%). Aliphatic bromoketones were successfully employed as well as substrates. Thus, cyclopentanone (5k), cyclohexanone (5l), and cycloheptanone (5m) derivatives were synthesized in 60–63% yields. Notably, amirine analogue 5n was obtained in 72% yield as a 6:1 mixture of diastereoisomers from its corresponding  $\alpha$ -bromoketone without alteration of the internal double bond. Remarkably, this methodology worked for tertiary substrates, rendering compound 5o in 52% yield. Although the yield is lower in the latter case, the construction of quaternary centers is worth it.

Next, we changed the radical acceptor in order to prepare 1,4-diketones. Figure 2 shows the results when 2-methoxypropene (2d) was used as the radical acceptor. Applying the same reaction conditions as before, 1,4-diketones 7a–j were obtained in good yields. Once again, no interference was observed with other potential radical precursors like chlorine (7b), as well as different substitution patterns in the aromatic cycle (7c–f). Secondary  $\alpha$ -bromoketones were also employed as starting material, giving  $\alpha$ -tetralone derivatives 7g and 7h in 72 and 67% yields, respectively.  $\alpha$ -Bromocyclopentanone and  $\alpha$ -bromocycloheptanone served also as aliphatic radical precursors, giving rise to 7i and 7j in 61 and 63% yields, respectively. As can be noted, the yields are quite similar for acceptors 2c and 2d, showcasing the generality of the procedure.

Furthermore, we prepared more elaborated methyl enol ethers such as 2e<sup>17</sup> and 2f<sup>18</sup> according to known procedures in order to test its reactivity. When 2e was subjected to the optimized reaction conditions with 1b and 1j, diketones 8 (33%) and 9 (22%, dr 2:1) were obtained in moderate yields. This is probably due to the higher stability of the generated benzylic radicals, occasioning a less efficient bromine-atom transfer.<sup>19</sup> Although the yields for the latter experiments are moderate, the construction of more complex dicarbonyl compounds like 8 or 9 by other means is not trivial and would require long routes and complex starting materials.<sup>20</sup> On



**Figure 1.** Scope of the radical precursor. All reactions were run with 50 mg of precursor (**1a–p**). Reaction conditions: a degassed solution of **1** (1 equiv), **2c** (4 equiv), **3a** (2 mol %), and DIPEA (4 equiv) in CH<sub>3</sub>CN (0.25 M) was irradiated by blue LED strips for 1–24 h at room temperature. (a) The reaction was performed on a 1g (4.4 mmol) scale.



**Figure 2.** Preparation of 1,4-diketones. All reactions were run with 50 mg of precursor (**1a–p**). Reaction conditions: a degassed solution of **1** (1 equiv), **2d** (4 equiv), **3a** (2 mol %), and DIPEA (4 equiv) in CH<sub>3</sub>CN (0.25 M) was irradiated by blue LED strips for 1–8 h at room temperature.

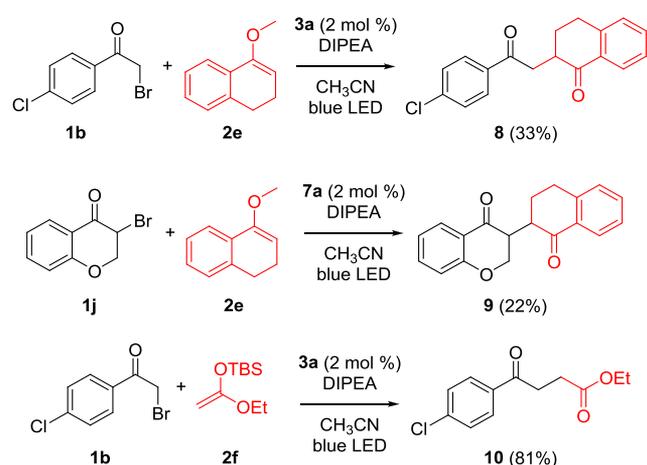
the other hand, acceptor **2f** was highly efficient and afforded **10** in 81% yield, showing that this procedure can be expanded to the synthesis of ketoesters (Scheme 3).

As mentioned before, 1,4-ketoaldehydes are valuable starting materials for the construction of heterocycles, such as pyrroles. To showcase this application, we treated compound **5j** with benzylamine and a catalytic amount of acetic acid, producing pyrrole **11** in 98% yield. This reaction was equally efficient when ammonium acetate was employed as the nitrogen source, generating compound **12**<sup>21</sup> from **5a** in almost quantitative yield. In the same way, disubstituted pyrroles **13**<sup>22</sup> and **14**<sup>23</sup> were prepared in 97 and 98% yields, respectively, whereas trisubstituted pyrrole **15**<sup>24</sup> was straightforwardly forged from

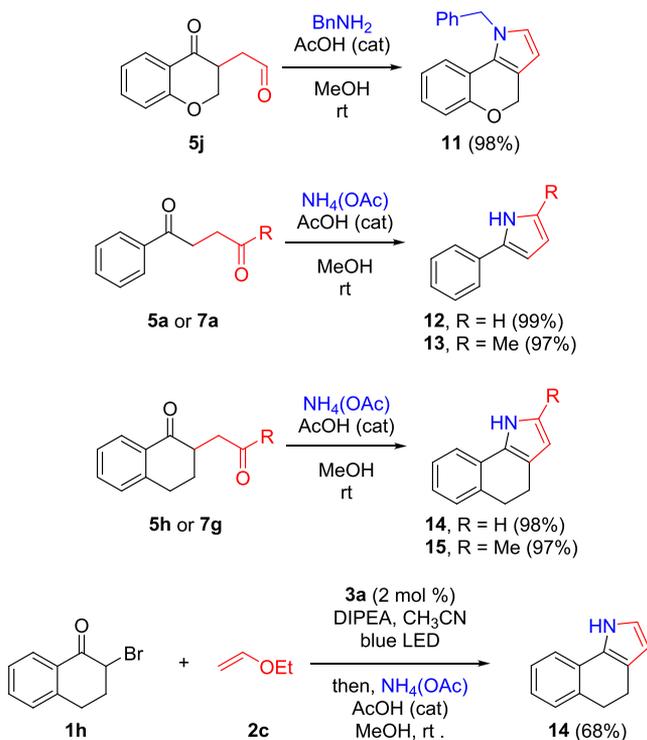
**7g** in nearly quantitative yield (97%). Compound **14** was also prepared in a *one-pot* protocol: initially, a mixture of **1h** and **2c** was treated under the described photoredox conditions. Then, when **1h** was completely consumed (monitored by TLC), the solvent was switched to methanol and the reaction was directly treated with NH<sub>4</sub>(OAc) and AcOH. Under these conditions, pyrrole **12** was isolated in 68% overall yield (from **1h**). This last sequence shows that our protocol can be a direct and efficient way to prepare heteropolycyclic compounds (Scheme 4).

A plausible mechanism of our transformation is depicted in Scheme 5. Photoexcitation of Ru<sup>2+</sup> catalyst with blue LED light should generate \*Ru<sup>2+</sup> species, which are reduced by DIPEA,

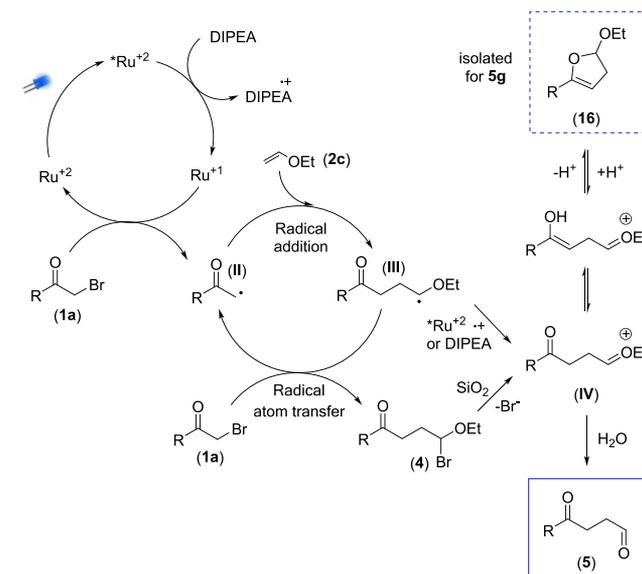
Scheme 3. Dicarboxyl Compounds from Elaborated Acceptors



Scheme 4. Synthetic Transformations of Dicarboxyl Compounds



serving as the sacrifice amine, to  $\text{Ru}^{1+}$ . The latter can perform an electron transfer to starting material (**1a**), giving rise to radical **II** and regenerating  $\text{Ru}^{2+}$ . Once the radical **II** is formed, the mechanism follows a typical ATRA path, i.e., radical addition to **2c** to produce **III**, which transfers the bromine atom from **1a**, giving **II** and ATRA adduct **4**. During column chromatography, **4** can collapse to produce the isolated dicarboxyl compound. Alternatively, radical **III** is oxidized to oxonium **IV** by either  $^*\text{Ru}^{2+}$  or  $\text{DIPEA}^{+\bullet}$ , and hydrolysis of oxonium ion **IV** produces **5**. It is worth noting that both adduct **4** and acetal **16** were observed along with **5** during the reaction (TLC) and in the  $^1\text{H}$  NMR crude spectrum. In addition, **16** was isolated in small amounts for compound **5g** (see the SI for details and characterization); however, after purification, only **5** was recovered.

Scheme 5. Plausible Mechanism for the formation of **5**

In conclusion, herein we report an efficient photocatalytic method for the synthesis of 1,4-ketoaldehydes, 1,4-diketones, and 1,4-ketoesters from readily accessible starting materials, which would be difficult to obtain by other routes. Our method is quite general, allowing the construction of secondary, tertiary, and quaternary carbons, and it shown to be a practical way for the synthesis of substituted pyrroles.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: [10.1021/acs.orglett.9b01275](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01275).

Experimental procedures, characterization and copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra for new compounds (PDF) FID files (ZIP)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: [acordero@unam.mx](mailto:acordero@unam.mx).

### ORCID

Alejandro Cordero-Vargas: [0000-0003-1549-5977](https://orcid.org/0000-0003-1549-5977)

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank DGAPA-UNAM and CONACYT (Project Nos. IN205318 and A1-S-7825, respectively) for financial support. W.H.G.-S. and J.B.M.-R. thank CONACYT for graduate scholarships (Grant Nos. 857265 and 308208, respectively). The authors thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Isabel Chávez-Urbe, and Rocío Patiño-Maya for technical support (NMR and IR). We also thank Dr. Susana Porcel (UNAM) and Dr. Fernando Sartillo (BUAP) for helpful suggestions during the preparation of this manuscript.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Bean, G. P. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Jones, R. A., Ed.; Wiley-VCH, 1990; Vol. 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. (c) Fuchs, P. J. W.; Zeitler, K. J. *Org. Chem.* **2017**, 82, 7796.
- (2) (a) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5392. (b) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, 111, 95.
- (3) Mortensen, D. S.; Rodríguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, A. J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3838.
- (4) (a) Paterson, I.; Xuan, M.; Dalby, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7286. (b) An, J.; Bagnell, L.; Cablewski, T.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2505. (c) Geraghty, N. W. A.; Morris, N. M. *Synthesis* **1989**, 603.
- (5) (a) Cowherd, F. G.; Doria, M.-C.; Galeazzi, E.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 2919. (b) Shimizu, M.; Akiyama, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1531. (c) Miyashita, M.; Yanami, T.; Kumazawa, T.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2149. (d) Kitahara, H.; Tozawa, Y.; Fujita, S.; Tajiri, A.; Morita, N.; Asao, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3362. (e) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3587. (f) Lu, X.; Ji, J.; Ma, D.; Shen, W. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5774. (g) Echavarren, A. M.; Pérez, M.; Castaño, A. M.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4179. (h) Miyashita, A.; Matsuoka, Y.; Numata, A.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 448. (i) Yuguchi, M.; Tokuda, M.; Orito, K. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 674. (j) Sauthier, M.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1520. (k) Nishiyama, Y.; Kobayashi, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5565. (l) Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3989. (m) Setzer, P.; Beauseigneur, A.; Pearson-Long, M. S. M.; Bertus, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8691. (n) Xuan, J.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 3045. (o) Kwon, Y.; Schatz, D. J.; West, F. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 9940. (p) Yin, H.; Nielsen, D. U.; Johansen, M. K.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *ACS Catal.* **2016**, 6, 2982. (q) Miao, C.-B.; Zeng, Y.-M.; Shi, T.; Liu, R.; Wei, P.-F.; Sun, X.-Q.; Yang, H.-T. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 43. (r) Geibel, I.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 918. (s) Yang, J.; Mei, F.; Gu, Y. *Green Chem.* **2018**, 20, 1367.
- (6) Mondal, K.; Mondal, B.; Pan, S. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4835.
- (7) Ni, M.; Zhang, J.; Liang, X.; Jiang, Y.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12286.
- (8) Dondi, D.; Caprioli, I.; Fagnoni, M.; Mella, M.; Albin, A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 947.
- (9) Zhao, J.-J.; Zhang, H.-H.; Shen, X.; Yu, S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 913.
- (10) Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V. A.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2234.
- (11) Föll, T.; Rehbein, J.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5794.
- (12) For recent reviews on photocatalytic radical reactions, see: (a) Angnes, R. A.; Li, Z.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9152. (b) Goddard, J.-P.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1924. (c) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898. (d) Lee, K. N.; Ngai, M.-Y. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13093. (e) Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2563. (f) Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5193. (g) Khalid, M.; Mohammed, S. *Asian J. Chem.* **2019**, 31, 25.
- (13) (a) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4160. (b) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8875. (c) Pirtsch, M.; Paria, S.; Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O. *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 7336. (d) Gu, X.; Li, X.; Qu, Y.; Yang, Q.; Li, P.; Yao, Y. *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19, 11878. (e) Arceo, E.; Montroni, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 12064. (f) Knorn, M.; Rawner, T.; Czerwieńiec, R.; Reiser, O. *ACS Catal.* **2015**, 5, 5186. (g) Huang, M.; Li, L.; Zhao, Z.-G.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y. *Synthesis* **2015**, 47, 3891. (h) Courant, T.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6945. (i) Magagnano, G.; Gualandi, A.; Marchini, M.; Mengozzi, L.; Ceroni, P.; Cozzi, P. G. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1591. (j) Triandafillidi, I.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 36–39.
- (14) See the [Supporting Information](#) for the full and comprehensive optimization.
- (15) Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6899.
- (16) Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8437.
- (17) (a) Bonvallet, P. A.; Todd, E. M.; Kim, Y. S.; McMahon, R. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9031. (b) Liu, J.-L.; Zhu, Z.-F.; Liu, F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 720.
- (18) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964.
- (19) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762.
- (20) (a) Mu, X.-J.; Zou, J.-P.; Wang, Z.-T.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4727. (b) Lin, Q.; Li, Y.; Das, D. K.; Zhang, G.; Zhao, Z.; Yang, S.; Fang, X. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6459.
- (21) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mitsutake, M.; Karasudani, A.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2011**, 2011, 2815.
- (22) Cho, H.; Madden, R.; Nisanci, B.; Török, B. *Green Chem.* **2015**, 17, 1088.
- (23) Ivanov, A. V.; Shcherbakova, V. S.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1775.
- (24) Tsutsui, H.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1451.