

00584



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO DEL RADICAL (E)-4-CICLOOCTENILO EN REACCIONES DE TRANSANULACION Y ACILACIONES INTRAMOLECULARES VIA RADICALES LIBRES EN INDOL Y PIRROL"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA:
Q. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ

279704

DIRECTOR DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA

MEXICO D. F.

JUNIO 2000





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.

JURADO ASIGNADO

Presidente Dra. Martha E. Albores Velasco
Facultad de Química UNAM

Primer vocal Dr. Joaquín Tamariz
Ciencias Biológicas IPN

Segundo vocal Dr. Mario Fernández
Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Tercer vocal Dr. Guillermo Delgado Lamas
Instituto de Química UNAM

Secretario Dr. Mario Ordóñez Palacios
Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Primer suplente Dr. Roberto Martínez
Instituto de Química UNAM

Segundo suplente Dr. Gabriel E. Cuevas González B.
Instituto de Química UNAM

Sustentante



Q. Luis D. Miranda Gutiérrez

Director de Tesis



Dr. Raymundo Cruz Almanza

Este trabajo de tesis se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza, con el apoyo financiero otorgado por el CONACyT, por medio de una beca para estudios de doctorado y del proyecto No. 27997E

AGRADECIMIENTOS

Agradezco muy especialmente al Dr. Joseph M. Muchowski por sus valiosos comentarios y asesorías que ayudaron y enriquecieron el desarrollo no solo de éste trabajo, si no de toda mi formación académica.

Al Dr. Raymundo Cruz Alamnza no solo por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación, si no por todo el apoyo brindado durante toda mi carrera.

Al Dr. Gabriel E. Cuevas por la ayuda prestada en el desarrollo de los cálculos teóricos.

A los alumnos de licenciatura Edith Alva C. y Abraham Alvarez G. por la ayuda prestada en la optimización de algunos experimentos en la parte de carbonilación.

A los técnicos del Instituto de Química; Rocío Patiño, J. Pérez Flores, Luis Velasco, Wilber Matus y Hector Ríos por el soporte técnico en los análisis espectroscópicos.

DEDICATORIAS

A mis padres por toda la confianza y el cariño que siempre me brindaron y por que todo lo que soy se los debo a ellos.

A mis hermanos por ser siempre ejemplo de superación y tenacidad en la adversidad.

A la familia Molina Gutiérrez por el cariño y la comprensión durante estos cinco años.

De este trabajo hasta el momento se han publicado dos artículos.

Intramolecular Radical Acylation of 2-Methylsulfonylpyrroles.

Luis D. Miranda, Raymundo Cruz-Almanza, Abraham Alvarez-García, Joseph M. Muchowski *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3035.

A Tandem Carbonylation/Cyclization Radical Process of 1-(2-iodoethyl)indoles and pyrrole

Luis D. Miranda, Raymundo Cruz-Almanza, Miriam Pavón, Edith Alva, Joseph M. Muchowski. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153.

Presentado en los siguientes congresos.

Tandem Carbonylation/Cyclization Radical Process in Heteroaromatic Systems.

Luis D. Miranda, Raymundo Cruz-Almanza, Miriam Pavón, Edith Alva.

17th International Congress of Heterocyclic Chemistry, 1-6 de Agosto, 1999 Viena Austria.

Intramolecular Oxidative Radical Acylation of 2-Methylsulfonylpyrroles.

Raymundo Cruz-Almanza, Luis D. Miranda, Abraham Alvarez-García, Joseph M. Muchowski.

219th ACS National Meeting, 26-30 de Marzo, 2000, San Francisco, CA USA.

INDICE

Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
Abreviaturas.....	v

CAPITULO 1

Estudio del Radical (<i>E</i>)-4-Ciclooctenilo en Reacciones de Transanulación.....	1
1.1. Antecedentes.....	2
1.1.1. Reacciones Transanulares.....	2
1.2. Resultados y Discusión.....	10
1.2.1. Planteamiento.....	10
1.2.2. Síntesis del Acido (<i>E</i>)-4-ciclooctenóico.....	12
1.2.3. Reacciones Transanulares vía Radicales Libres.....	19
1.2.4. Análisis Cristalográfico y Cálculos Teóricos.....	23
1.3. Conclusiones.....	33

CAPITULO 2

Acilaciones Intramoleculares vía Radicales Libres en Indol y Pirrol.....	35
2.1. Antecedentes.....	36
2.1.1. Radicales Acilo.....	36
2.1.2. Métodos para la Generación de Radicales Acilo.....	38
2.1.2.1. Generación de Radicales Acilo de Compuestos RCO-X.....	38
2.1.2.2. Generación de Radicales Acilo por Carbonilación.....	40
2.1.3. Reacciones de Radicales Acilo.....	40
2.1.3.1. Substitución Homolítica.....	40
2.1.3.2. Reacciones de Ciclización.....	41
2.1.3.3. Adiciones Intramoleculares.....	42

2.1.4. Adición de Radicales Libres a Sistemas Aromáticos.....	43
2.2. Resultados y Discusión.....	49
2.2.1. Planteamiento.....	49
2.2.2. Reacciones Sobre Indoles.....	51
2.2.2.1. Síntesis de Materias Primas.....	51
2.2.2.2 Reacciones de Carbonilación y Ciclización.....	56
2.2.3. Reacciones Sobre Pirroles.....	60
2.2.3.1. Síntesis de Materias Primas.....	60
2.2.3.2. Reacciones de Carbonilación y Ciclización.....	65
2.2.4. Reacciones sobre 2-Metilsulfonilpirroles.....	67
2.2.4.1. Síntesis de Materias primas.....	68
2.2.4.2. Reacciones de Carbonilación y Ciclización.....	71
2.3. Conclusiones.....	76
 CAPITULO 3	
Parte Experimental	77
3.1. Información general.....	78
3.2. Primera parte	
<i>Estudio del Radical (E)-4-Ciclooctenilo en Reacciones de Transanulación</i>	79
3.3. Segunda Parte	
<i>Acilaciones Intramoleculares vía Radicales Libres en Indol y Pirrol</i>	85
Bibliografía	103
 Apéndice A	
Rayos X.....	107
Publicaciones	116

RESUMEN

Las reacciones transanulares representan una alternativa muy atractiva para la generación de sistemas cíclicos fusionados. Cuando estas reacciones se aplican a sistemas anulares de ocho miembros se pueden construir sistemas bicíclicos [3.3.0]. En el primer capítulo de este trabajo se estudia la formación vía radicales libres de estos sistemas. El ácido (*E*)-5-ciclooctenónico altamente tensionado se sintetizó y se transformó al tiohidroxamato de Barton correspondiente, un generador muy eficiente de radicales libres. Se utilizaron cuatro diferentes condiciones de formación de radicales libres con el objeto de comparar la velocidad de formación de los productos bicíclicos. En las cuatro reacciones se observó la formación substancial de los productos respectivos, lo cual es evidencia de que el radical (*E*)-4-ciclooctenilo formado sufre reordenamiento transanular con una rapidez mayor a su isómero geométrico *Z*, que bajo las mismas condiciones no reporta la formación de éstos productos.¹⁵ Un logro significativo y que complementará la escasa información existente en la literatura, fue la obtención del espectro de difracción de rayos X del ácido (*E*)-5-ciclooctenónico. El análisis detallado de la conformación de este compuesto confirma la existencia de una estructura muy rígida que prefiere una conformación silla-bote, con un ángulo de torsión en el enlace doble de 135.5°. Estos estudios se complementaron con cálculos teóricos *ab Initio* que ayudaron a entender la conformación y comportamiento del radical (*E*)-4-ciclooctenilo en el proceso de transanulación.

En el segundo capítulo, se describe el desarrollo de una metodología de acilación intramolecular vía radicales libres en pirroles e indoles. Se sintetizaron, 1-(2-yodoetil)pirroles e indoles 2 y 3 sustituidos los cuales fueron sometidos a condiciones de carbonilación vía radicales libres (AIBN, Bu₃SnH, CO 80 atm). El proceso global consiste en la generación de un radical alquilo a partir del halogenuro, el cual atrapa una molécula de monóxido de carbono y genera un radical acilo. Este radical, se adiciona intramolecularmente sobre el C-2 del sistema aromático y genera cetonas aromáticas fusionadas en rendimientos moderados. Bajo este esquema de reacción se estudiaron también cuatro diferentes 1-(2 y 3-haloalquil)-2-metilsulfonilpirroles los cuales sufren adición intramolecular del radical acilo sobre el carbono *ipso* de la sulfona, y generan cetonas fusionadas por la pérdida de éste grupo. Este proceso sólo se lleva a cabo de manera eficiente en sistemas que tienen grupos electro-atradores, lo cual es difícil de realizar bajo condiciones iónicas. En el proceso se generan dos enlaces C-C en una sola reacción, además de que abre la posibilidad de acilación intramolecular de sistemas aromáticos deficientes de electrones. Los productos que se preparan son potencialmente útiles en la síntesis de alcaloides derivados de las pirrolizidinas.

ABSTRACT

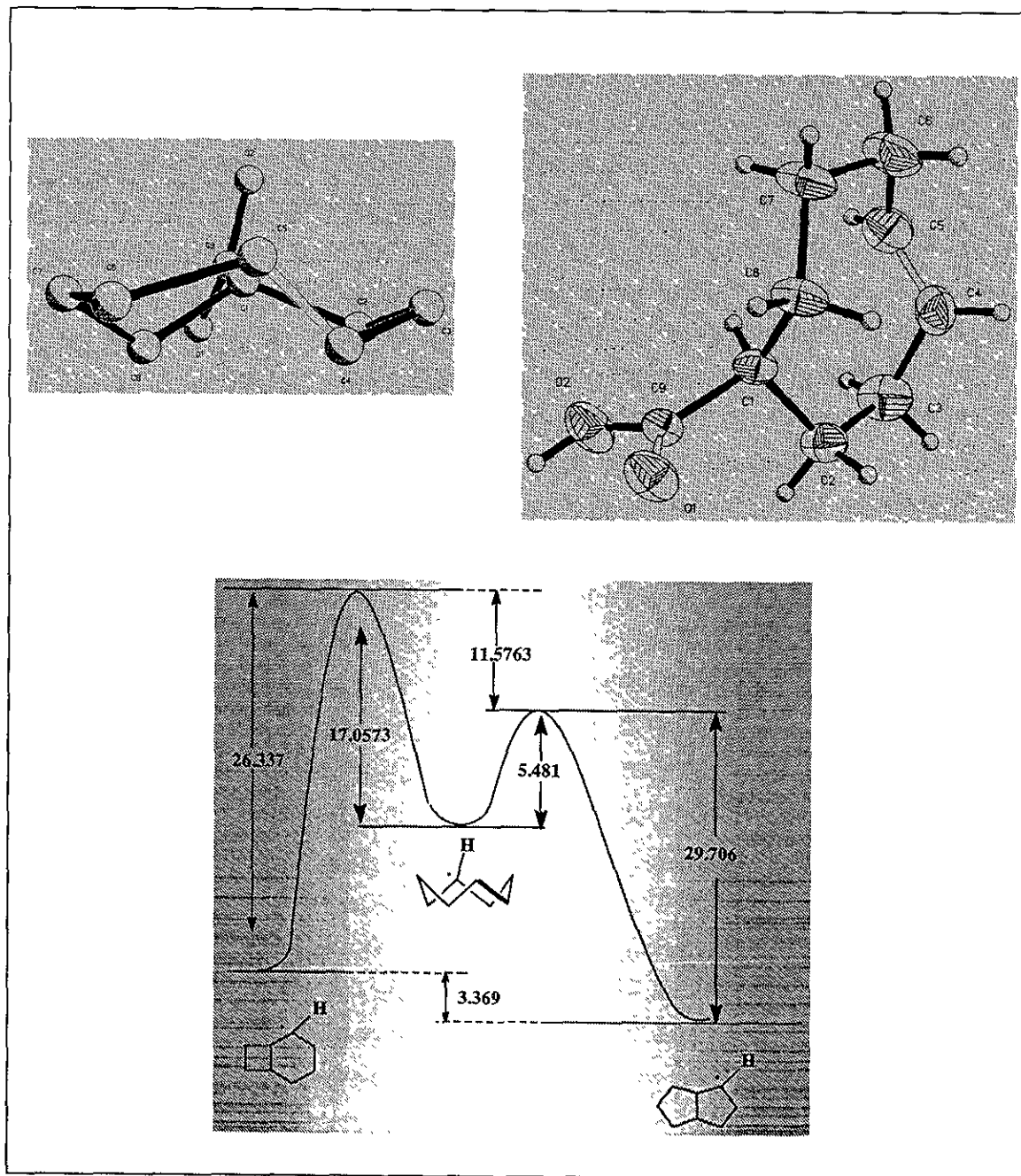
Transannular reactions represent a useful methodology for construction of cyclic fused systems. These reactions are specifically important for eight-member rings since a bicyclic [3.3.0] system can be prepared. The free radical version of this process is studied in the first chapter of this work. Strained (*E*)-cyclooctenoic acid was prepared and converted into the Barton thiohydroxamate, a very efficient free radical source. This compound was subjected to four different radical reaction conditions in order to compare its rate of transannular rearrangement with reported results found for its geometric *Z* isomer. In most of cases substantial differences were found since the presence of the bicyclo[3.3.0]octene was confirmed in contrast with the results reported for the *Z* isomer which under the same conditions and reaction times does not produce bicyclic compounds.¹⁵ These facts demonstrate that the *E* isomer suffers transannular reactions faster than its *Z* isomer, presumably due to conformational effects. The X ray crystallographic analysis of a derivative (*E*)-cyclooctene was obtained. This is a good achievement considering that this kind of information is scarce in the literature. The observed (*E*)-5-cyclooctenoic acid crystalline structure confirmed that this kind of molecules exist in a rigid twist conformation with a 135.5° torsional angle in the double bond. These results were complemented with some *ab initio* theoretical calculations, which helped to know the conformation and chemical behavior of (*E*)-4-cyclooctenyl radical once formed.

In the second chapter of this work a new methodology for the intramolecular acylation of pyrroles and indoles via free radicals is described. Initially, 2- and 3- substituted 1-(2-haloethyl)pyrroles and indoles were synthesized using known methodologies. The AIBN-induced radical reaction of these compounds using Bu₃SnH under 80 atm of CO was examined. Carbon monoxide was efficiently trapped by an alkyl radical to form an acyl radical which underwent intramolecular addition to the C-2 of the aromatic system to produce bicyclic aromatic ketones, in moderated yields, after *in situ* oxidation. This process was also tried in 1-(2- or 3-haloalkyl)-2-methylsulfonylpyrroles, which underwent similar intramolecular cyclizations at the *ipso*-positions giving bicyclic ketones with loss of the sulfonyl moiety. The main feature of the process is that it works well in systems bearing electron attracting substituents, opposite to the ionic reactions (Friedel-Crafts or Vilsmeier-Haack) which find these conditions difficult for the reaction development. The reaction sequence presented here is particularly interesting since two C-C bonds are formed in the process and opens up an alternative mean of performing intramolecular acylation of heteroaromatic systems and yields products which are potentially useful synthetic intermediates for pyrrolizidine alkaloid synthesis.

ABREVIATURAS

Å	Angström
atm	Atmósfera
J	Constante de acoplamiento
cm	Centímetro
M	Concentración molar
ORTEP	Diagrama de elipsoides térmicos
δ	Desplazamiento Químico
EI	Impacto Electrónico
h ν	Energía
EM	Espectrometría de Masas
°	Grados
°C	Grados Celsius
g	Gramo
Hz	Hertz
H	Hora
IR	Infrarrojo
ω	Intervalo de barrido
M ⁺	Ion molecular
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mmol	Milimol
min	Minuto
Mhz	Megahertz
No.	Número
P. f.	Punto de fusión
%	Porcentaje
PB	Pico base
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
m/z	Relación masa/carga
RX	Rayos X
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
c	Señal cuádruple
m	señal múltiple
dd	Señal doble de doble
S _{RN} 1	Substitución nucleofílica unimolecular por radicales
ν	Vibración longitudinal

CAPITULO 1

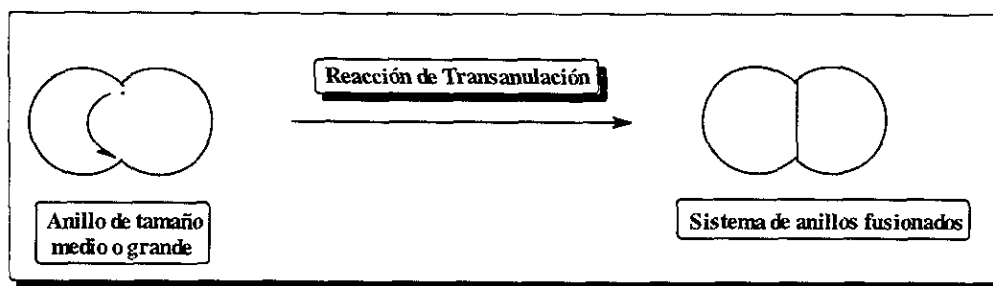


Estudio del Radical (*E*)-4-Ciclooctenilo en Reacciones de Transanulación

1.1. ANTECEDENTES

1.1.1. REACCIONES TRANSANULARES

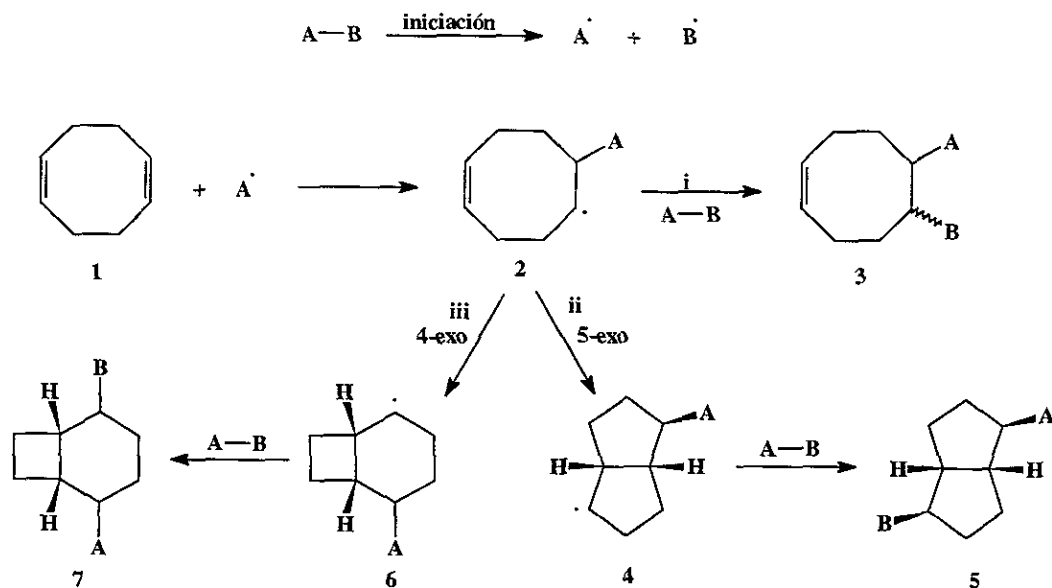
Las reacciones transanulares representan una alternativa muy importante para la generación de sistemas policíclicos fusionados. Por sus características conformacionales, los anillos de tamaño medio representan una alternativa muy útil, ya que éstos pueden generar anillos de cinco o seis miembros fusionados, dependiendo del tamaño del anillo que sufre la ciclización (Esquema 1).



Esquema 1

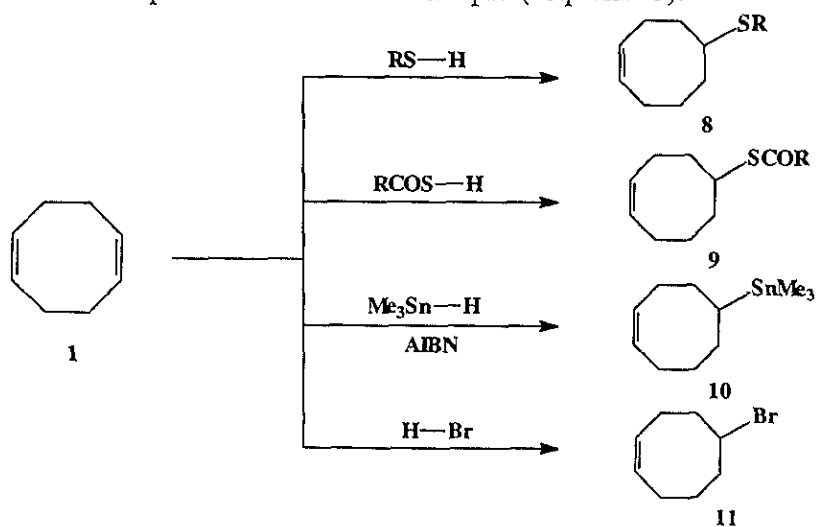
Por ejemplo, cuando el 1,5-ciclooctadieno (1) reacciona con un compuesto A-B que tiene la capacidad de generar radicales, se pueden obtener tres diferentes productos (Esquema 2). Uno, el que se genera de una adición simple 3, o bien cualquiera de los dos productos derivados del reordenamiento transanular del radical intermediario 2; el derivado biciclo[3.3.0]octeno 5 generado de una ciclización 5-*exo* y el sistema biciclo[4.2.0]octeno 7 generado de un cierre 4-*exo* (esquema 2).

En la práctica, en la mayoría de los experimentos que se han publicado, solamente se detectan los productos de adición directa 3 (esquema 2, camino i) y el de ciclización 5 (camino ii). El producto 7 no se aísla por la tensión que implica un anillo de cuatro miembros en el radical intermediario 6 (camino iii). Dicha tensión seguramente da como consecuencia la reversibilidad rápida al radical 2. Por otro lado, cuando la reacción sigue el camino ii se espera, de acuerdo con la diferencia de tensión entre los productos *cis* y el *trans*-biciclo[3.3.0]octanos,¹ que se forme el sistema fusionado *cis* y que, además, la transferencia en cadena del radical ciclizado 4 tome lugar por la cara *exo*, como se conoce para reacciones similares.²



Esquema 2

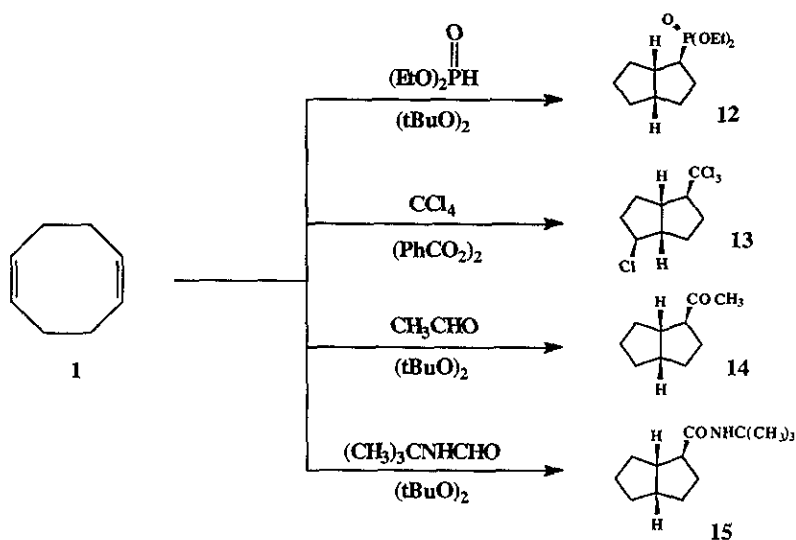
A primera vista, la distribución de productos **3** y **5** depende de la rapidez relativa de la transferencia en cadena del reactivo **A-B** para atrapar el radical **2**, contra la rapidez de ciclización transanular del mismo radical. En la literatura, se encuentran descritos una variedad de ejemplos de reactivos **A-B** que cuando reaccionan con el 1,5-ciclooctadieno (**1**) generan ya sea un producto u otro. Un grupo de reactivos que comprenden tioles³ (**8**), tioácidos³ (**9**), trimetilestananos⁴ (**10**), y el bromuro de hidrógeno⁵ (**11**) son capaces de atrapar eficientemente radicales alquilo a través de una transferencia de hidrógeno rápida. Lógicamente este tipo de reactivos no da lugar al reordenamiento transanular, generando los productos de adición simple (esquema 3).



Esquema 3

En forma similar, está descrito en la literatura que la reacción de **1** con trióxido de dinitrógeno⁶ y dicloroyodobenceno⁷ también produce un buen rendimiento de (*Z*)-1-nitroso-2-nitrociclooct-5-eno y (*Z*)-1,2-diclorociclooct-5-eno, respectivamente. Estos productos provienen de una reacción de transferencia simple (esquema 2, camino i). En estas reacciones, al igual que en los casos anteriores, la ausencia de productos de ciclización se puede justificar argumentando una transferencia rápida de los reactivos para atrapar el radical **2**.

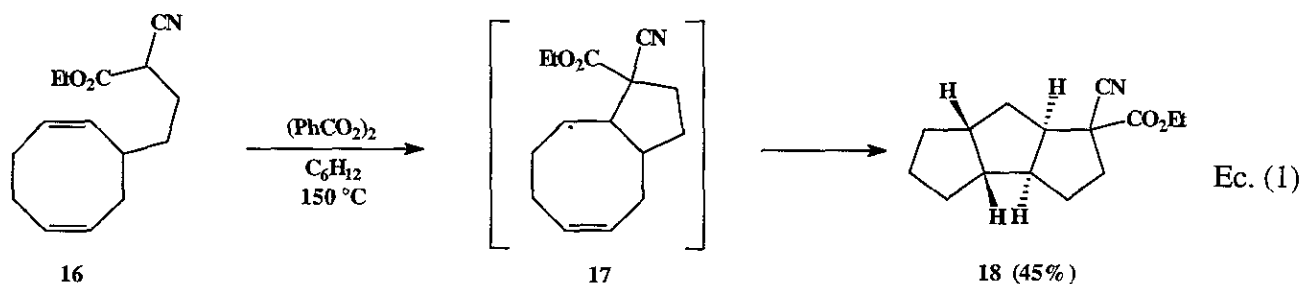
Un segundo grupo de reactivos lo constituyen el ácido dietilfosfínico, el tetracloruro de carbono, el acetaldehído,⁸ la *N-t*-butilformamida,⁹ y el triclorometano.⁹ Estos reactivos atrapan radicales alquilo menos eficientemente, por lo que en este caso el radical **2** puede sufrir una reacción de ciclización para generar los biciclooctanos correspondientes (esquema 4). Se ha descrito también que las reacciones de halogenuros de arensulfonilo¹⁰ con **1**, pueden producir cualquiera de los dos productos, dependiendo de la naturaleza del halógeno y de las condiciones de reacción.



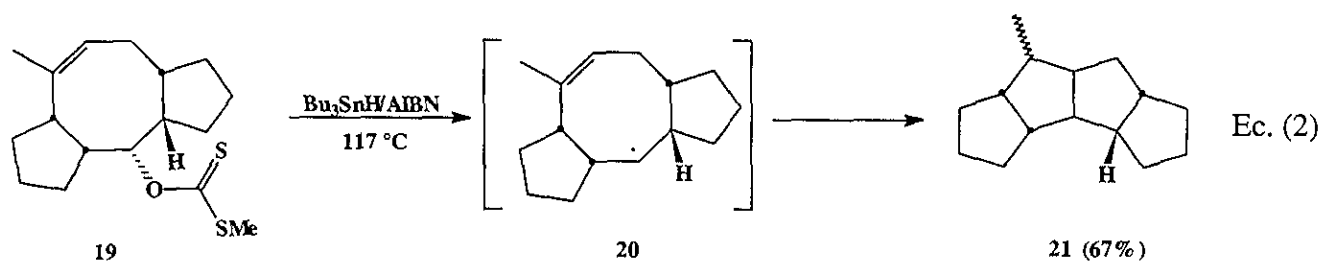
Esquema 4

Un análisis detallado de los resultados publicados para sistemas similares revela que no solo la rapidez con la que el radical **2** es atrapado, es responsable de la ausencia de reordenamiento transanular, si no que hay factores adicionales a éste, que influyen en los resultados. Por ejemplo, todos los radicales 4-ciclooctenilo (**2**) que siguen el camino i (esquema 2) parecen ser objeto de una reversibilidad rápida al ciclooctadieno original. Es conocido también que en su mayoría estos radicales pueden ser objeto de una estabilización por el heteroátomo β ,^{11, 12} por lo que están menos propensos a sufrir ciclización.

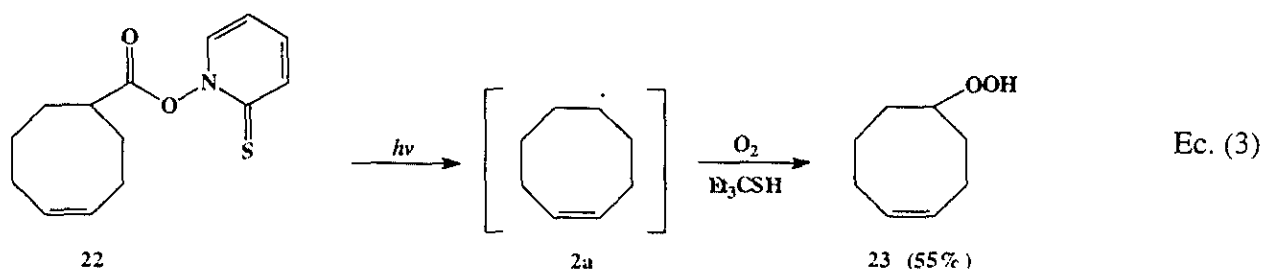
Un dato muy importante es que algunos radicales fusionados 4-ciclooctenilo sufren ciclizaciones para producir los correspondientes quinanos. Winkler y Sridar¹³ encontraron que el ciclooctadieno **16** produce el triquinano lineal **18** a través del radical intermediario **17** (ecuación 1).



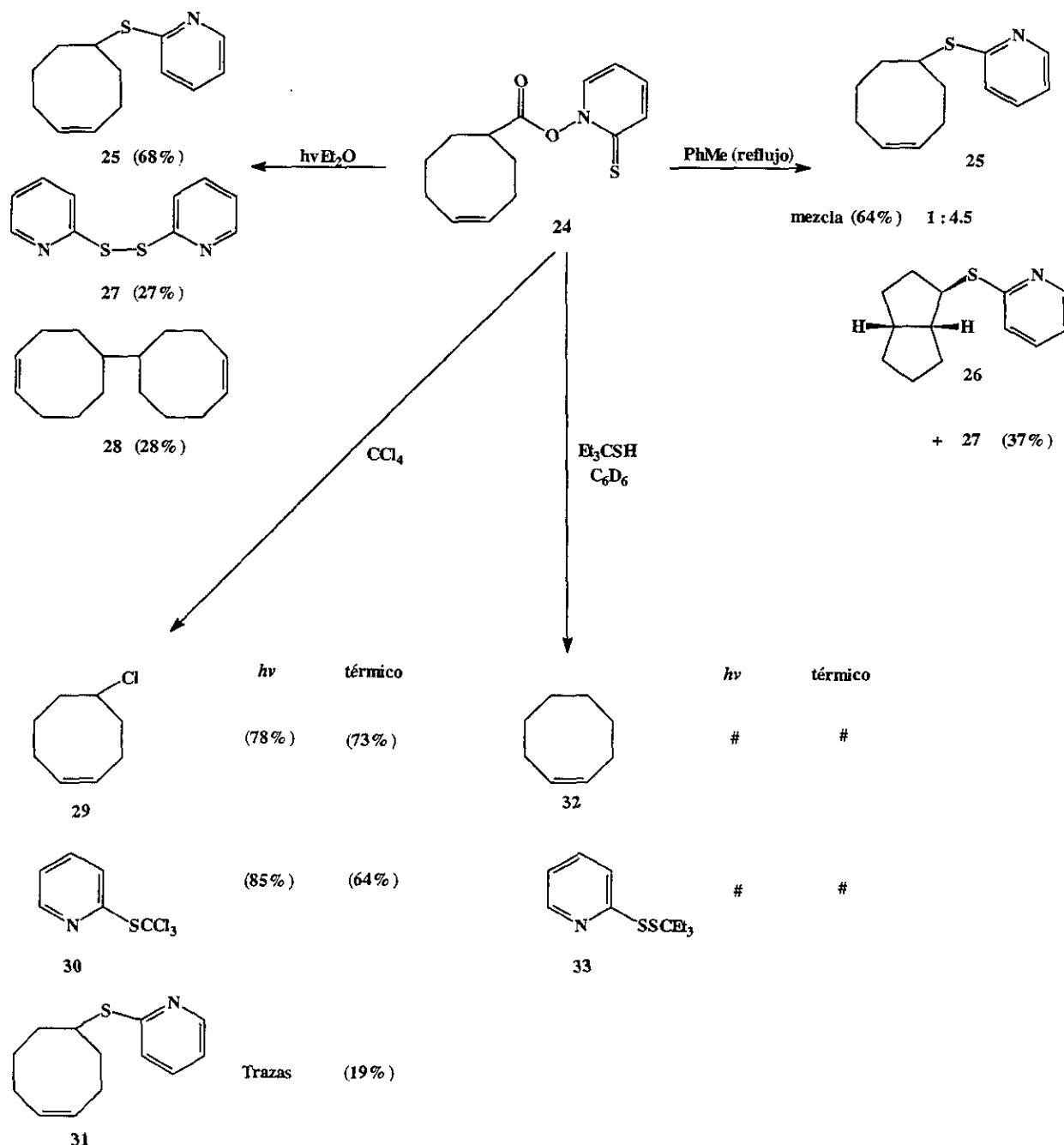
De manera similar, Paquette y colaboradores¹⁴ sintetizaron el tetraquinano lineal **21** a través de una ciclización del radical **20** a partir del xantato **19**, en presencia de un donador de hidrógeno muy eficiente como lo es el hidruro de tributilestaño (ecuación 2). Llama la atención este experimento debido a que los resultados son contradictorios si lo comparamos con la adición del hidruro de trimetilestaño a **1**⁹ (esquema 3, **10**), en donde no se produce el producto de transanulación. Esto indica que la rapidez de la transferencia en cadena de **A-B** para atrapar a los radicales 4-ciclooctenilo no puede ser el único factor involucrado en la determinación de la distribución de productos de transanulación y adición simple.



En 1990 Crich y colaboradores¹⁵ prepararon el hidropéroxido (*Z*)-4-ciclooctenilo en rendimientos moderados vía el radical 4-ciclooctenilo **2a**. En esta ocasión el radical fue generado a partir de un tiohidroxamato de Barton¹⁶ **22** (ecuación 3).



Sobre la base de todas estas observaciones Crich y colaboradores¹⁵ decidieron realizar un estudio más detallado de la reactividad del radical (Z)-4-ciclooctenilo. Estos investigadores escogieron un tiohidroxamato de Barton como precursor del radical, debido a que este grupo es reconocido como uno de los precursores de radicales libres más selectivos y eficientes.

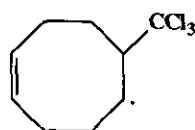


En estos casos sólo se analizó por espectroscopía de RMN ¹³C para detectar la presencia del biciclo[3.3.0]octano, y en ninguno de los casos fue identificado.

Esquema 5

Como se puede observar en el esquema 5, solamente en el experimento de descarboxilación térmica en tolueno, se logró aislar el producto de transanulación en rendimientos moderados, además de que, por su polaridad similar, fue difícil separarlo del producto de adición simple. En todas las demás reacciones ensayadas en el trabajo se obtuvieron buenos rendimientos del producto de adición simple.

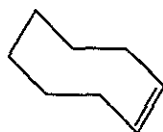
Es interesante notar en estos resultados el contraste que existe entre la ya mencionada reacción de 1,5-ciclooctadieno (**1**) con tetracloruro de carbono,⁹ la cual genera como producto principal el biciclooctano **13** (esquema 4) y la reacción térmica del hidroxamato **24** (esquema 5) en el mismo disolvente y bajo condiciones similares y donde sólo se aisló el producto de adición simple. De esta comparación, se puede distinguir claramente que el grupo triclorometilo en el radical intermediario **33** (esquema 6) de la reacción de formación de **13** aumenta la rapidez de transanulación, tomando en cuenta que ésta es la única diferencia aparente entre las dos reacciones.



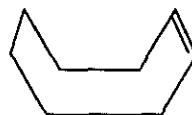
33

Esquema 6

Existen publicados algunos cálculos teóricos¹⁷ que sugieren que el (*Z*)-cicloocteno es una especie conformacionalmente muy flexible, sin ninguna preferencia marcada entre alguna de las conformaciones intermedias; de bote y de silla, debido a que no existe una barrera de energía significativamente diferente entre ellas.



silla



bote

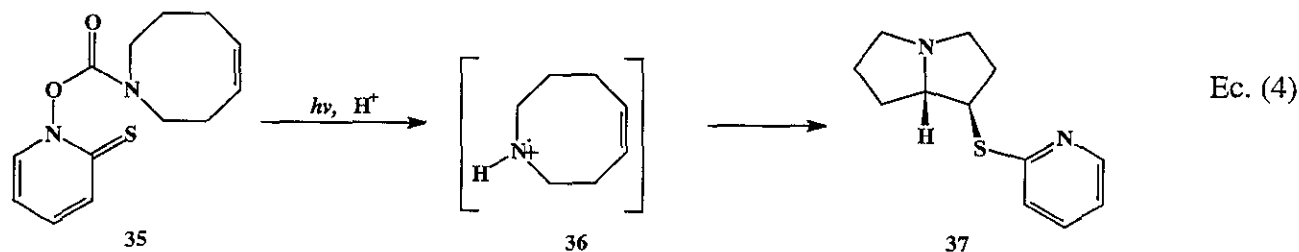
Esquema 7

Presumiblemente, el radical (*Z*)-4-ciclooctenilo es conformacionalmente muy parecido al (*Z*)-ciclooctano mismo (Esquema 7). Para explicar los resultados descritos anteriormente, se puede

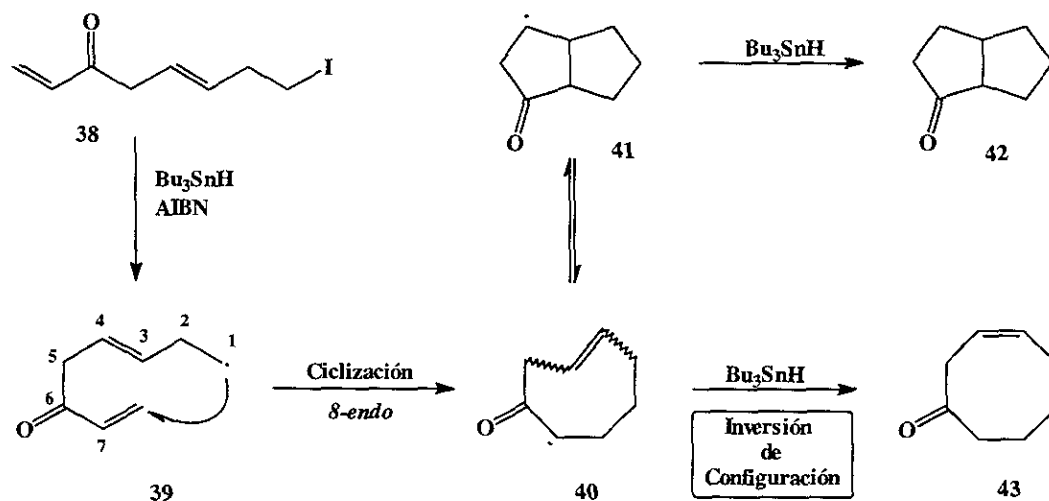
argumentar que el efecto del grupo triclorometilo y algunos otros grupos, es el de colocar al radical en una conformación desde la cual es más fácil llevar a cabo la reacción transanular.

Después de estas observaciones Crich y colaboradores¹⁵ concluyeron que la rapidez de ciclización transanular del radical (Z)-4-ciclooctenilo, es relativamente lenta. Aunque según las observaciones ésta se puede acelerar significativamente con la introducción de un anillo fusionado al sistema (Ecuaciones 1 y 2). Por otro lado, los radicales (Z)-4-ciclooctenilos que tienen un cierto heteroátomo β al radical no se ciclizan fácilmente debido a que, aparentemente, sufren una estabilización β.^{11,12}

Un ejemplo similar lo constituye el experimento descrito por Newcomb,¹⁸ en el cual se generó, un radical-catión **36** por descarboxilación fotoquímica del hidroxamato **35** en medio ácido. Este radical catión cicliza espontáneamente a temperatura ambiente y genera la pirrolizidina **37**, en buenos rendimientos, después de una transferencia en cadena.



En 1996 Pattenden y colaboradores¹⁹ describieron un experimento relacionado a una transanulación muy similar a las que se han descrito anteriormente. Estos investigadores sometieron al yoduro **38** (Esquema 8) a las condiciones típicas de formación de radicales ($Bu_3SnH-AIBN$), esperando que el radical inicial **39** se ciclizara en una manera *8-endo-trig* y generara el radical 4-ciclooctenilo **40**, el cual, a su vez, sufriera un reordenamiento transanular (**41**) para generar, después de una transferencia en cadena, la cetona bicíclica **42**. Sin embargo, el único producto aislado fue la ciclooctanona **43**. Una observación importante en este experimento fue el hecho de aislar la (Z)-ciclooctenona, sin ninguna evidencia de la presencia de su isómero (E), lo cual es notable ya que la geometría del doble enlace de partida (**38**) fue identificada inequívocamente como (E).



Esquema 8

Los autores argumentan una probable adición-eliminación del radical tributilestanilo sobre el enlace doble para explicar la inversión de la configuración. Por otro lado, la ausencia de producto de transanulación podría ser explicada tomando en cuenta la gran diferencia de energías entre el radical estabilizado por el carbonilo **40** y el radical **41**. Este último, además de ser un radical secundario sin una estabilización adicional, debe estar ligeramente tensionado por la presencia de dos átomos* de carbono sp^2 dentro del anillo, hechos que favorecerían el desplazamiento del equilibrio hacia el radical **40** y evitarían la formación de la cetona bicíclica.

* Los radicales alquílicos tienden a tener una geometría trigonal plana, donde el carbono es sp^2 .

1.2. RESULTADOS Y DISCUSION.

1.2.1. PLANTEAMIENTO.

Cuando se construye la molécula del radical (*E*)-ciclooctenilo con modelos Dreiding, se puede notar que, debido a sus características conformacionales, éste radical podría sufrir ciclización transanular más fácilmente que su isómero (*Z*). Se sabe además, mediante cálculos teóricos¹⁷ y algunos datos experimentales,²⁰ que el (*E*)-cicloocteno puede adoptar dos conformaciones extremadamente rígidas (Esquema 9), la conformación de silla y la conformación torcida (twist o bote-silla) prefiriendo esta última por aproximadamente 2.43 Kcal/mol.



Conformaciones del (*E*)-cicloocteno
Esquema 9

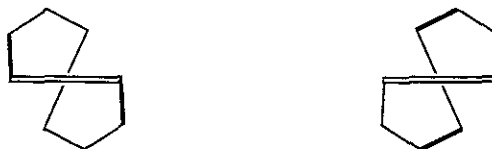
En base a ésto, y suponiendo que en un momento dado el radical (*E*)-4-ciclooctenilo se pareciera a la molécula de (*Z*)-cicloocteno en su conformación favorecida (Esquema 10), se puede observar que el centro radical queda en una posición altamente favorecida para sufrir una reacción transanular, de acuerdo el modelo de Beckwith,²¹ para una ciclización tipo 5-*exo-trig* (Esquema 10).



Esquema 10

La molécula del (*E*)-cicloocteno ha atraído la atención de algunos investigadores por tres razones principales; el reto que ofrece la síntesis de una molécula que presenta una gran distorsión angular al contener el enlace doble *E* dentro de un anillo de ocho miembros; por el interés académico en el estudio de moléculas altamente tensionadas; y la derivada de su actividad óptica,²² ya que por su

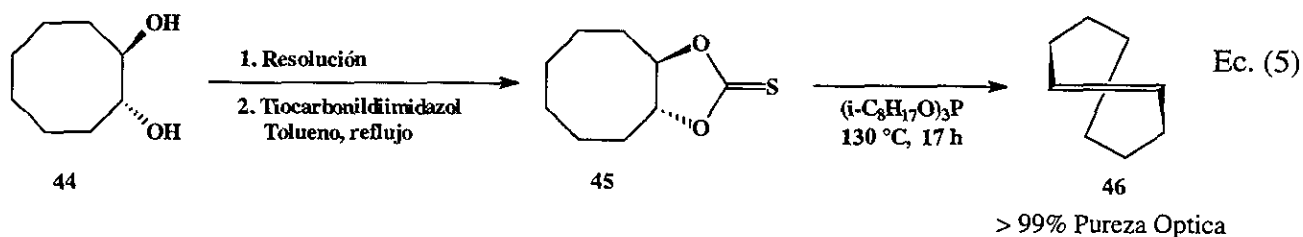
estructura rígida se pueden distinguir entre dos estructuras de (*E*)-ciclooctenos enantioméricos (Esquema 11).



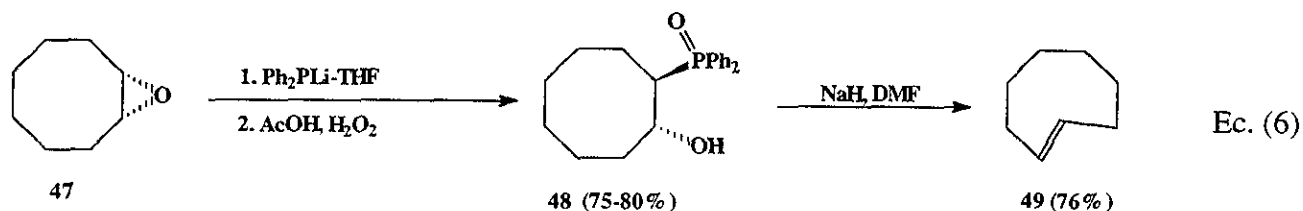
Enantiomeros de (*E*)-cicloocteno.

Esquema 11

Es interesante notar que una buena parte de las varias secuencias sintéticas informadas para la preparación de esta molécula fueron realizadas como un ejemplo para establecer los alcances de las propias metodologías,²³ y no para dar alguna utilidad al cicloocteno como tal. Dentro de estas secuencias sintéticas destacan dos principalmente; una reacción descrita por Corey y Winter,^{23,24} (Ecuación 5) en la cual un tionocarbonato **45** generado a partir de un diol **44**, se fragmenta térmicamente en presencia de un fosfito y genera el enlace doble con la geometría del diol original.



Otra secuencia de inversión la representa una reacción tipo Wittig²⁵ (Ecuación 6). En este proceso, el epóxido **47** se abre con el difenilfosfuro de litio seguida por una oxidación, para generar el óxido de la fosfina correspondiente **48**, el cual sufre una eliminación tipo Wittig y genera el alqueno correspondiente con la geometría opuesta a la del epóxido de partida.

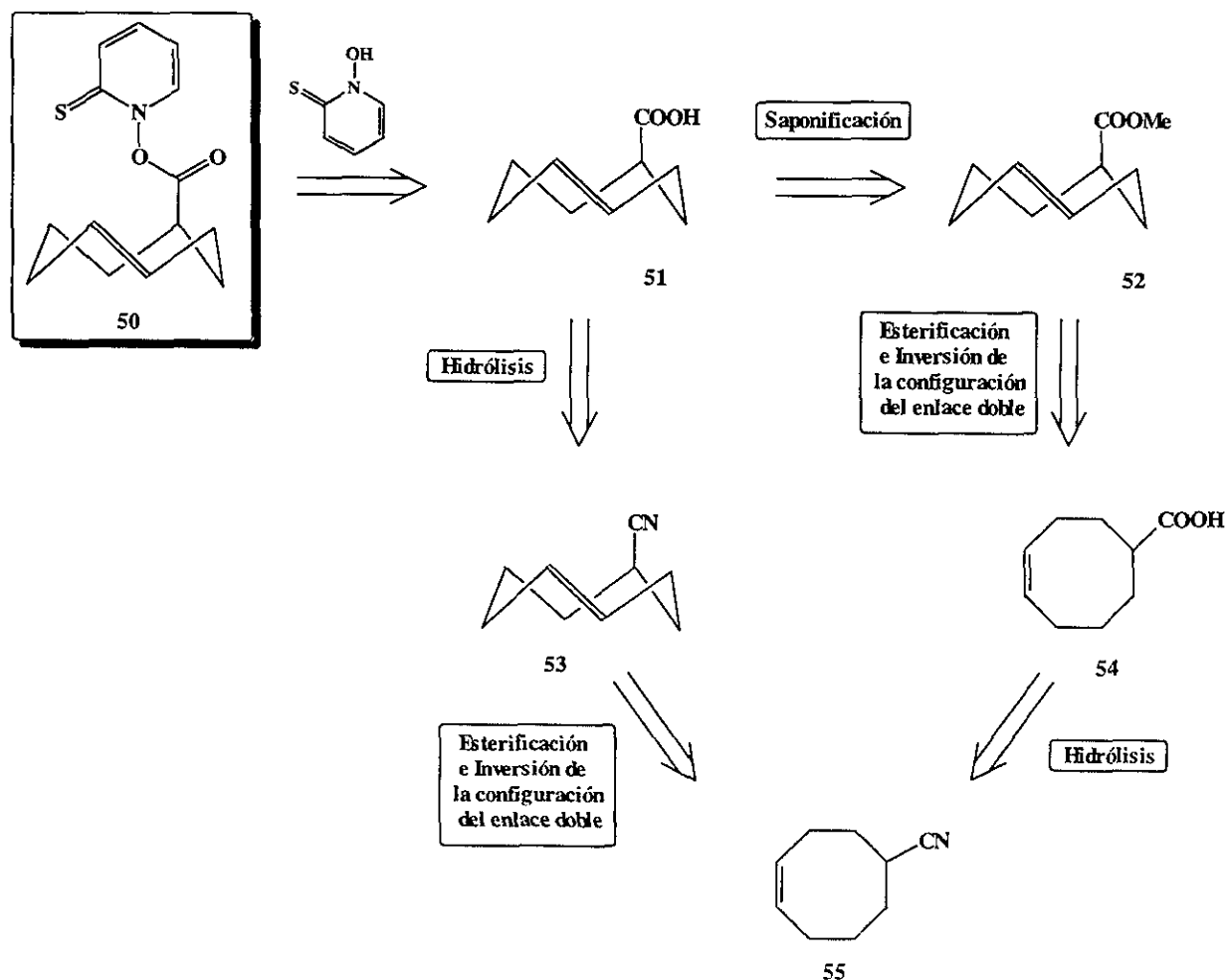


Con el objeto de estudiar el comportamiento químico del radical altamente tensionado (*E*)-4-ciclooctenilo y probar que este sufre ciclización más rápido que su isómero *Z*, se decidió sintetizar un precursor adecuado de este radical. Como ya se mencionó anteriormente, los tiohidroxamatos de Barton son ahora uno de los grupos funcionales más selectivos y versátiles para la generación de radicales libres, por lo que fue el precursor seleccionado para este estudio.

1.2.2. SINTESIS DEL ACIDO (E)-5-CICLOOCTENOICO.

Como se describió anteriormente, existen varios procedimientos para la preparación de esta molécula; sin embargo, no se encuentra descrita en la literatura la síntesis de algún derivado (*E*)-cicloocteno sustituido. Por lo tanto, la preparación de derivados de esta molécula podría generar conocimiento adicional referente a su química.

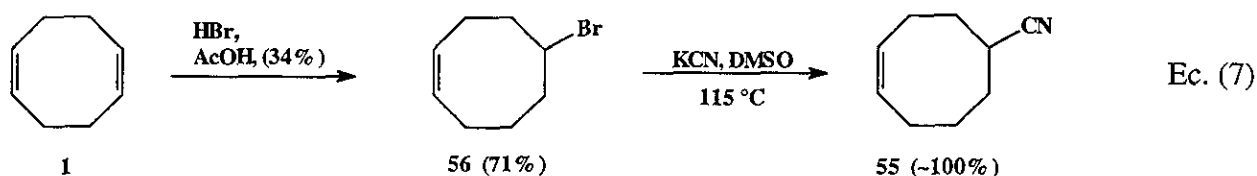
El análisis retrosintético para la preparación del tiohidroxamato **50** se presenta en el esquema 12. Inicialmente, se planteó hacer uso del ácido 4-ciclooctenónico **54**, preparado en buenos rendimientos anteriormente,¹⁵ y que fue el que dio origen al hidroxamato *cis*. De esta manera, sólo se requeriría incorporar una reacción adecuada para la isomerización del enlace doble entre las ya informadas anteriormente.²³



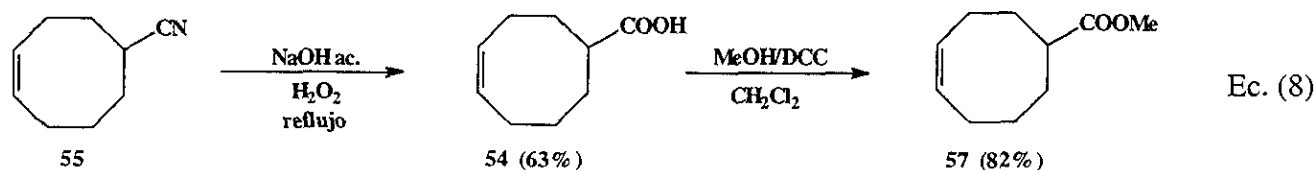
Esquema 12

A primera vista, el hidroxamato **50** (Esquema 12) debe ser preparado fácilmente a partir del ácido carboxílico correspondiente **51**, si éste se acopla con el reactivo comercial *N*-hidroxipiridin-2-tiona. De esta manera, preparando el ácido carboxílico conocido **54** se puede esterificar para ensayar sobre de él una secuencia de isomerización, que genere el éster **52**, el cual, por saponificación rinda el ácido **51** esperado. Otra alternativa viable para la síntesis es la de intentar la isomerización del doble enlace sobre el nitrilo inicial **55**, para posteriormente preparar el ácido correspondiente mediante una hidrólisis (Esquema 12).

El nitrilo **55** fue preparado como ya se había descrito anteriormente²⁶ a partir del 1,5-ciclooctadieno **1**. La hidrohaleogación²⁷ de uno de los enlaces dobles de **1** en una solución al 30% de bromuro de hidrógeno en ácido acético, genera el 5-bromocicloocteno (**56**) en rendimientos moderados. Este bromuro se convirtió de manera casi cuantitativa al nitrilo,²⁸ calentándolo en dimetilsulfóxido en presencia de cianuro de potasio.

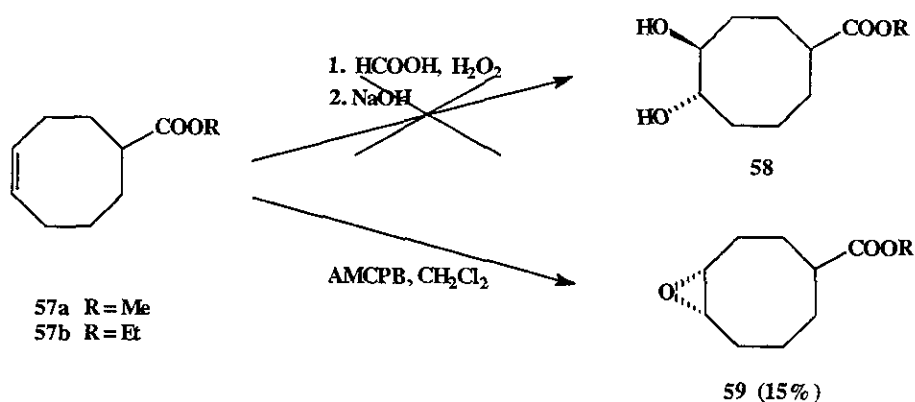


Obtenido **55**, procedimos a seguir una de las rutas derivadas del análisis retrosintético. Como ya se había también reportado,²⁶ el nitrilo se hidrolizó refluendolo en una solución de sosa en presencia de peróxido de hidrógeno, generando el ácido 5-ciclooctenónico **54**. A partir de éste ácido se preparó el éster metílico correspondiente **57**, en buenos rendimientos (ecuación 8).



Después de varios intentos con diferentes reactivos para preparar el epóxido *cis* o bien el diol *trans* útiles para ensayar la isomerización del enlace doble (ecuaciones 5 y 6), no se logró aislar ninguno de los productos esperados. Esto se debió a que el éster **57** es sumamente sensible a la hidrólisis. Por ejemplo, para intentar sintetizar el diol correspondiente **58** se probaron las condiciones

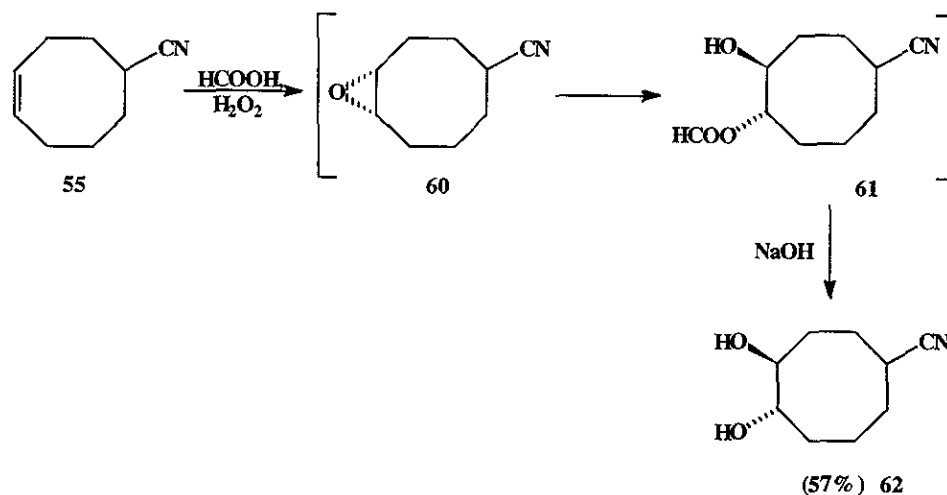
de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno,²⁹ observándose por cromatografía en capa fina la hidrólisis inmediata del éster (Esquema 13). Por otro lado, cuando se intentó la preparación del epóxido **59** con ácido *m*-cloroperbenzóico, la reacción generó bajos rendimientos del producto y se recuperó la mayor parte de la materia de partida, además de la obtención del producto de hidrólisis en un porcentaje pequeño. A partir de estos resultados, se preparó el éster etílico **57b** pensando en que quizás pudiera ser más resistente a la hidrólisis (Esquema 13). Este compuesto, efectivamente resultó ser un poco más resistente, aunque no lo suficiente, debido a que las reacciones de epoxidación y apertura no se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente, por lo que fue necesario en la mayoría de los casos calentar al menos a 50 °C para que la reacción avanzara, lo cual trajo como consecuencia la hidrólisis del éster.



Esquema 13

Debido a los resultados no favorables con los ésteres, se decidió cambiar de ruta sintética, esperando que el nitrilo **55** fuera lo suficientemente resistente a la hidrólisis (Esquema 12). De esta manera el nitrilo **55** se sometió a las condiciones de dihidroxilación descritas en la reacción anterior²⁹ (Esquema 13), observándose por cromatografía en capa fina después de 3 horas la desaparición completa de la materia prima y la formación de dos productos correspondientes al epóxido **60** y al formiato **61**, resultado de la apertura (Esquema 14). Sin embargo, después de mantener la reacción en agitación a temperatura ambiente, la reacción no avanza, por lo que hubo que calentar a 50 °C, teniendo cuidado de no exceder este límite, ya que de otra manera los productos sufren una descomposición completa, presumiblemente por hidrólisis del nitrilo, ya que generan productos muy polares que no fueron identificados. Después de 12 h de calentamiento por análisis de CCF^s sólo se observaron dos productos muy polares y una cantidad pequeña del epóxido. En este punto se observó

que la reacción no avanza más, por lo que se detiene y se evapora el ácido fórmico. El diol se obtiene después de agitar el crudo en una solución de hidróxido de sodio (Esquema 13).

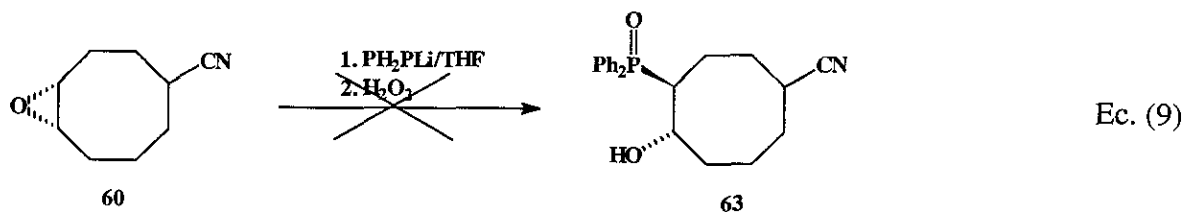


Este compuesto fue identificado por su ion molecular m/z 169 en su espectro de masas, así como una banda ancha característica del hidroxilo en 3417 cm^{-1} en su espectro de infrarrojo además de una banda fina característica del grupo nitrilo en 2237 cm^{-1} entre otras bandas. En su espectro de RMN ^1H , se puede apreciar la señal correspondiente a los protones geminales a los grupos hidroxilo como una señal múltiple en $3.52\text{-}3.57\text{ ppm}$. Adicionalmente, la señal para el protón geminal al nitrilo se puede identificar como otra señal múltiple en $2.70\text{-}2.80\text{ ppm}$, se observa también otro conjunto de señales para los diez protones restantes en $1.60\text{-}2.15\text{ ppm}$. Las señales correspondientes para los protones hidroxílicos aparecen en 2.2 y 2.5 ppm como señales anchas.

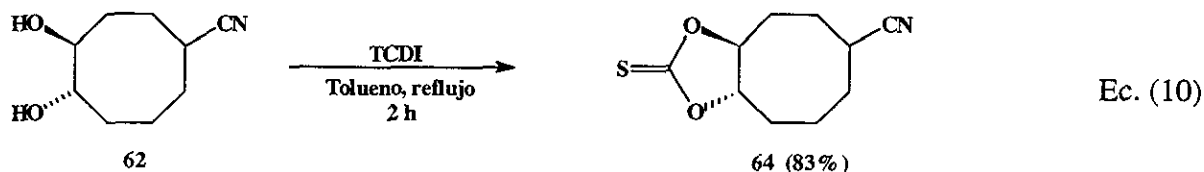
El epóxido **60** fue aislado en 20% de rendimiento y fue identificado por su ion molecular en m/z 151 en su espectro de masas que corresponde a su peso molecular. En su espectro de infrarrojo, a diferencia del compuesto anterior, se observan solamente bandas correspondientes a enlaces C-H en 2937 cm^{-1} y la señal del nitrilo en 2236 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H se observa una señal múltiple entre $2.81\text{-}3.12\text{ ppm}$ correspondiente a los dos protones geminales al epóxido, otra múltiple en $2.17\text{-}2.31\text{ ppm}$ para el protón geminal al nitrilo, y una tercera que integra para diez protones en $1.24\text{-}1.97\text{ ppm}$.

La reacción anterior podría ser detenida en la etapa de formación del epóxido **60**, si la reacción se deja sólo 5 h. Sin embargo, después de varios intentos de reacción de este compuesto con

el difenilfosfuro de litio, no se pudo aislar el óxido de fosfina correspondiente **63** que podría haber conducido a la isomerización del enlace doble mediante un proceso tipo Wittig,²⁵ por lo que se abandonó este procedimiento.



Por otro lado, una vez que el diol **62** pudo ser sintetizado en rendimientos moderados se procedió a preparar el tionocarbonato **64**, necesario para intentar la reacción de Corey-Winter,²⁴ que conduciría a la inversión de la ligadura doble. Esta reacción se llevó a cabo haciendo reaccionar el diol **62** con tiocarbonildiimidazol en tolueno a reflujo durante 2 h, tiempo en el cual no se detecta más materia prima por CCF. El tionocarbonato **64** se aisló con buenos rendimientos como un sólido blanco.

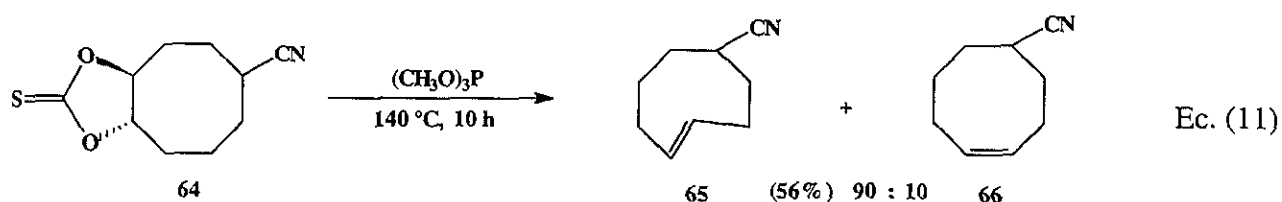


Este compuesto fue identificado por su ion molecular en m/z 211 que se observa en su espectro de masas. En infrarrojo destaca la banda característica para el grupo nitrilo en 2241 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H aparece en 4.58-4.86 ppm, una señal múltiple para dos hidrógenos correspondiente a los hidrógenos geminales al tionocarbonato, otra señal similar que integra para un hidrógeno y aparece en 3.05-3.13 asignado al protón base del nitrilo, y finalmente, como en todos los espectros de compuestos relacionados, aparece otro conjunto de señales múltiples para los diez hidrógenos restantes.

El siguiente paso en el esquema sintético fue la pirólisis del tionocarbonato **64** para preparar el derivado (*E*)-cicloocteno **65**. Como lo describieron Corey y Winter,²⁴ el tionocarbonato se calentó a $160\text{ }^\circ\text{C}$ en trietilfosfito durante 12 h, al término de las cuales el trietilfosfito se evaporó mediante una corriente de nitrógeno. Esto se llevó a cabo sin problemas aunque al final sólo quedó un residuo líquido que resultó ser una mezcla 60:40 del nitrilo (*E*) **65** con el nitrilo (*Z*) **66** en rendimientos muy

bajos. Se encuentra descrito en la literatura²⁴ que el (*E*)-cicloocteno sin sustituyente (Ecuación 5) se puede aislar arrastrándolo del medio de reacción mediante una corriente de nitrógeno, debido a que este producto es más volátil que el mismo trietilfosfito.²⁴ Sin embargo, no sucede así con el (*E*)-5-cianocicloocteno (**65**) el cual debe tener un punto de ebullición relativamente más alto, por lo que debe ser arrastrado junto con el trietilfosfito.

Bajo este esquema, se buscó un fosfito que realizara la misma función pero que se pudiera eliminar fácilmente y permitiera el aislamiento del producto sin problemas. El trimetilfosfito es una buena alternativa ya que se sabe que este compuesto se hidroliza fácilmente en medio alcalino. De esta manera, el tionocarbonato se calentó a 140 °C en trimetilfosfito³⁰ por 10 h después de las cuales la mezcla de reacción se colocó en una solución de sosa y el producto se extrajo con éter ya sin fosfito (Ecuación 11). Siguiendo el avance de la reacción por CCF, se detectó que después de las 10 h, la reacción no avanzó más, aunque aún quedaba materia prima. Un hecho importante que se descubrió, después de varios experimentos, fue que si la reacción se deja por más tiempo, el alqueno (*E*) **65** se isomeriza, generando mezclas con una alta proporción del alqueno no deseado (*Z*) **66**. De hecho, la mezcla más enriquecida con el isómero (*E*) **65** obtenida fue de aproximadamente 90:10 (Ecuación 11, determinado por resonancia magnética nuclear). Es importante mencionar que las señales de los hidrógenos del enlace doble *E* y *Z* (**65** y **66**) se pueden diferenciar claramente por RMN ¹H, ya que su desplazamiento químico es ligeramente diferente.



Debido a la baja polaridad de los productos y a que, obviamente, sus polaridades son muy similares resultó muy difícil la separación de los isómeros. El enlace doble resultó también muy sensible a la isomerización con la acidez de la silicagel. Debido a esto, y tomando en cuenta que la mezcla cruda está relativamente libre de trimetilfosfito, ésta se utilizó sin purificar para la siguiente reacción.

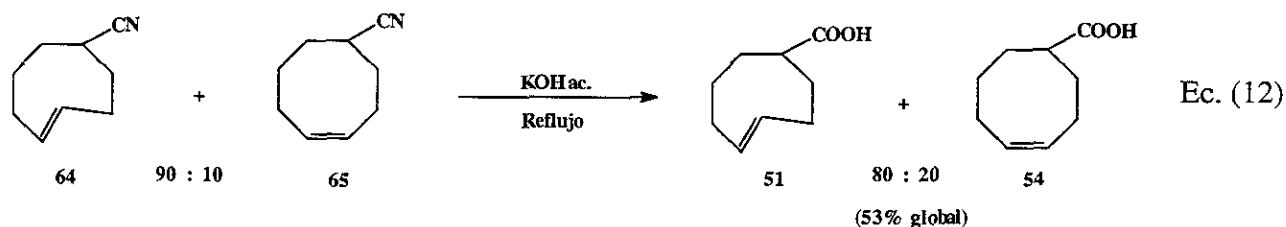
La espectroscopía de esta mezcla (**65:66**) muestra claramente las señales características del compuesto **65**. En el infrarrojo se puede observar la banda característica del grupo nitrilo en 2233 cm⁻¹. En el espectro de RMN ¹H se aprecia una señal múltiple para los protones vinílicos en 5.40-5.56

ppm, en esta señal se puede distinguir que el enlace doble es *E* ya que tanto su desplazamiento químico como su multiplicidad no se parecen a las señales asignadas para el isómero *Z* **66**. En el mismo espectro se pueden apreciar dos señales múltiples mas, una en 3.02-3.14 que integra para un protón que fue asignado al hidrógeno geminal al nitrilo y otra que integra para diez protones que corresponde a los hidrógenos de los cinco metilenos.

Los primeros intentos realizados para la hidrólisis del nitrilo fueron desalentadores debido a que efectivamente se obtenía el ácido carboxílico, pero desafortunadamente completamente isomerizado al compuesto *Z*.

El experimento se llevó a cabo inicialmente utilizando las mismas condiciones empleadas en la hidrólisis del isómero *Z* (Ecuación 8), lo cual resultó en un rendimiento muy pobre del ácido (*Z*)-5-ciclooctenóico **54**. Aunque, es bien conocido que la presencia de peróxido de hidrógeno en la hidrólisis de un nitrilo ayuda a que el proceso se lleve a cabo eficientemente,²⁶ también es conocida la reacción de epoxidación de enlaces dobles asistida por un nitrilo. Si bien, el epóxido no se aisló, seguramente esto fue lo que se formó, lo que explicaría el bajo rendimiento. En el caso del isómero *Z* esta reacción no sucede debido a que el enlace doble es menos reactivo.

Después de especular en el experimento anterior, se decidió eliminar el peróxido de hidrógeno del medio de reacción y elevar la concentración de la potasa a 50%. En esta ocasión el rendimiento fue mejor aunque de nueva cuenta se aisló solamente el isómero *Z*. Después de algunas observaciones se llegó a la conclusión de que la reacción sí genera el producto con la geometría correcta y lo que pasa es que una vez formado, éste es muy sensible a los medios ácidos aún ligeros y a temperaturas por arriba de los 30 °C en las cuales seguramente sufre isomerización con el protón de la función ácida. En los primeros experimentos, la isomerización ocurrió al momento de neutralizar la sal del ácido carboxílico al final de la reacción, lo cual genera un ligero calentamiento. Teniendo cuidado con la temperatura en la neutralización y además purificando en una columna de florisil, fue aislada de esta reacción una mezcla de los ácidos *E*-**51** y *Z*-**54** (80:20, determinado por RMN ¹H) respectivamente.



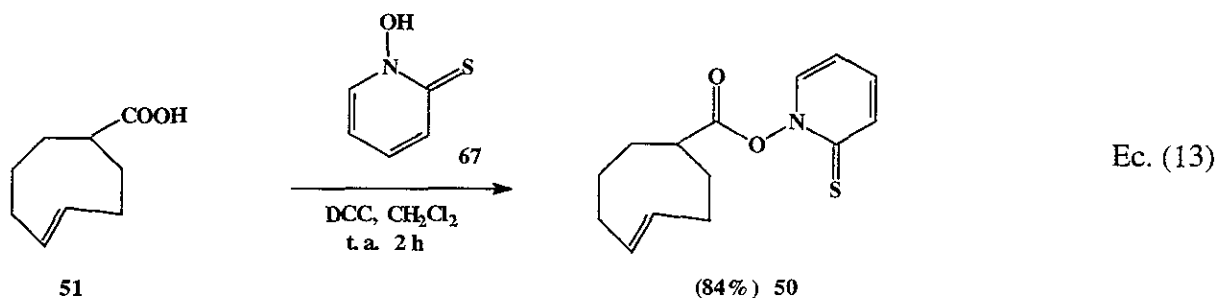
La siguiente etapa fue la de separación de los dos isómeros geométricos, la cual se intentó inicialmente por cromatografía en columna de florisil, alúmina y silicagel, sin tener resultados positivos. Finalmente, estos isómeros pudieron ser separados mediante cristalizaciones sucesivas de mezclas de hexano. Desafortunadamente, los rendimientos de estas cristalizaciones fueron muy pobres; no obstante, el producto esperado se pudo obtener con una pureza aceptable.

Como ya se mencionó, el compuesto resultó muy sensible a medios ligeramente ácidos y temperaturas por arriba de 30 °C, también se observó que este ácido carboxílico se isomeriza lentamente aún en estado sólido por acción de la luz solar. Esto fue evidente, ya que el compuesto es muy cristalino y la forma de sus cristales se puede diferenciar fácilmente de la de su isómero. Si se exponen cristales del isómero *E* a la luz solar, se pueden apreciar la formación de pequeños puntos blancos en los cristales, que crecen al paso del tiempo. Un análisis de RMN ¹H pudo constatar esta isomerización.

Aún así se lograron obtener cristales adecuados para un análisis de difracción de rayos X. Esto es particularmente importante ya que como señalamos anteriormente, hasta el momento no se han encontrado reportes de (*E*)-ciclooctenos sustituidos. De hecho, los análisis de rayos X publicados^{20b} para el (*E*)-cicloocteno fueron realizados sobre complejos metálicos y no sobre el compuesto libre (ver Análisis cristalográfico).

1.2.3. REACCIONES TRANSANULARES VIA RADICALES LIBRES.

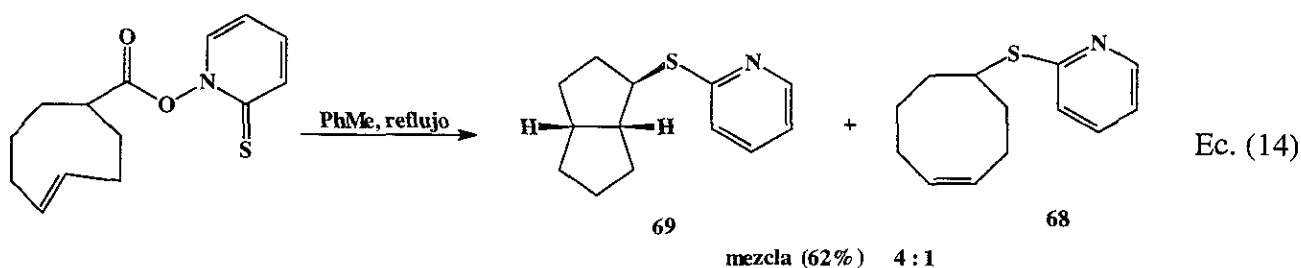
Una vez sintetizado el ácido carboxílico **51**, la síntesis del hidroxamato **50** fue relativamente sencilla. El ácido **51** se hizo reaccionar con la *N*-hidroxipiridin-2-tiona (**67**) utilizando DCC como agente de acoplamiento en diclorometano y a temperatura ambiente, obteniéndose el tiohidroxamato de Barton **50** en buenos rendimientos. El producto resultó ser sensible a la luz, como es ya conocido para este tipo de compuestos.¹⁵



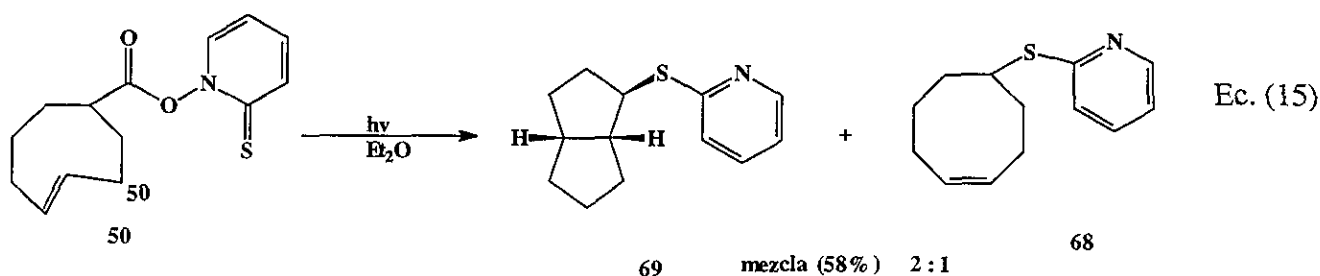
El tiohidroxamato **50** se identificó por su espectro de RMN ^1H que presenta cuatro señales para cada uno de los protones del sistema tiopiridínico, el primero como un doble de dobles en 7.68 ppm con constantes de acoplamiento de 8.8 y 1.8 Hz, asignado al protón H-5 de la tiopiridona. Otra señal doble aparece en 7.50 ppm, con una constante de acoplamiento de 7.0, la siguiente señal múltiple se presenta en 7.19 ppm y la cuarta señal también múltiple en 6.61 ppm. La señal característica para los hidrógenos del enlace doble *E* aparecen con la misma multiplicidad que en el caso del nitrilo y del ácido en 5.57-5.66 ppm, la señal para el hidrógeno geminal al sustituyente aparece en 2.84-2.97 ppm. Finalmente, un grupo de señales múltiples para los diez hidrógenos de los metilenos aparece en 1.45-2.56 ppm.

El tiohidroxamato **50** se colocó en condiciones de reacción similares a las ya descritas anteriormente por Crich y colaboradores,¹⁵ para el isómero *Z*. Esto, con el objeto de estudiar el comportamiento químico del radical (*E*)-4-ciclooctenilo y compararlo con el de su isómero.

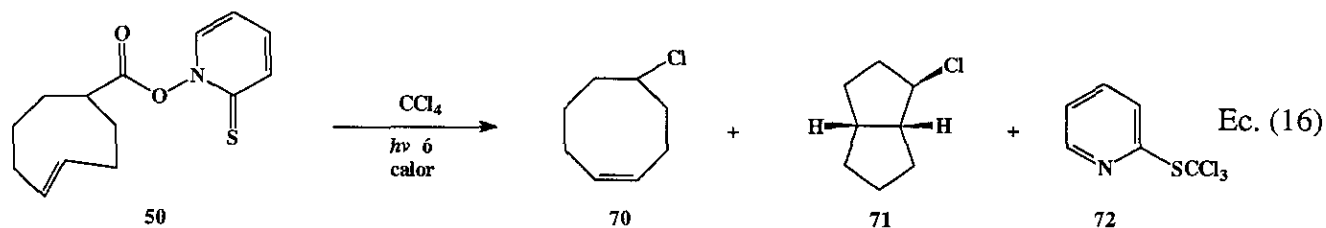
El primer experimento que se realizó fue el de la descarboxilación térmica en tolueno a reflujo. En este experimento se aisló mayoritariamente el biciclo[3.3.0]octano **69** (Ecuación 14); como una mezcla inseparable 4:1 con el producto de adición simple **68**. Este resultado es similar a lo descrito para el isómero *Z*, lo cual no permite hacer ninguna diferencia entre el comportamiento de los dos isómeros. La relación de productos se determinó directamente del espectro de RMN ^1H . Las señales de los hidrógenos geminales al sustituyente se pueden diferenciar perfectamente por su desplazamiento químico y su multiplicidad. La señal para el hidrógeno geminal del cicloocteno **68** aparece como una señal múltiple compleja en 3.86-3.97 ppm y la del biciclo[3.3.0]octano **69** en 3.63 ppm como un cuarteto. Además, todas las señales coinciden con las descritas anteriormente para los mismos compuestos.¹⁵



El siguiente experimento fue la descarboxilación fotoquímica en éter. El experimento se llevó a cabo irradiando el tiohidroxamato **50** disuelto en éter con una lámpara de luz solar, a temperatura ambiente (Ecuación 15). Los resultados de este experimento fueron más satisfactorios, ya que en esta ocasión se observa claramente la señal del biciclo en el espectro RMN ^1H . Una vez más, se aísla una mezcla 2:1 de **69** y **68** similar a la anterior; esto es, se obtiene mayoritariamente el biciclo **69**. Este resultado es diferente a lo descrito para el isómero Z, ya que para este compuesto no se encontró ninguna evidencia de formación del biciclo (Ecuación 15).



También se realizaron experimentos tanto térmicos como fotoquímicos en tetracloruro de carbono. Debido a que los productos obtenidos en estos experimentos son muy poco polares, su aislamiento fue difícil, por lo que en estos dos casos sólo se investigó la presencia o ausencia del producto de transanulación, por RMN ^1H , de los crudos de reacción. En los dos casos tanto térmico como fotoquímico, se aprecia una señal cuádruple similar al de los experimentos anteriores, sin embargo, también como mezclas con el producto de adición simple. En este caso es prácticamente imposible determinar las relaciones en las que se encuentra debido a que las señales de los dos isómeros aparecen ligeramente encimadas. Además de las señales para los productos anteriores, se observan las señales que identifica la piridina **72** descrita anteriormente (Ecuación 16).¹⁵



De los cuatro experimentos anteriores destaca la descarboxilación térmica en tolueno, en la cual se obtuvo inesperadamente un resultado muy similar al obtenido con el isómero *Z*. Esto podría deberse a la poca estabilidad térmica que presenta el enlace doble, es decir que se isomerizara en el seno de la reacción como consecuencia del tiempo relativamente largo que lleva el proceso. Pensando además que el tolueno tuviera un efecto especial sobre el compuesto, ya que el enlace doble soporta temperaturas similares en medios neutros o alcalinos, recordando que ésta proviene de un calentamiento de 130 °C en trimetilfosfito (reacción 11) y a reflujo en una solución de potasa (reacción 12).

Las mezclas obtenidas en los experimentos fotoquímicos se pueden explicar en parte, pensando en una isomerización parcial del enlace doble, tomando en cuenta que como ya se describió anteriormente, éste se isomeriza lentamente con la luz solar. Se debe de tomar en cuenta que los experimentos de fotólisis no duraron mas de 15 minutos, por lo que el tiohidroxamato expuesto directamente a una luz no se isomeriza completamente antes de sufrir la ruptura homolítica, por lo que se puede apreciar perfectamente la reacción de transanulación del radical (*E*)-ciclooctenilo en estas condiciones.

La mayoría de los experimentos descritos hasta aquí demuestran que el radical (*E*)-4-ciclooctenilo, por lo menos en estas condiciones, sufre reordenamiento transanular más rápidamente que su isómero *Z* correspondiente, lo cual se concluye de las diferencias observadas entre los resultados obtenidos en este estudio y los ya reportados con anterioridad para el isómero *Z*.¹⁵

1.2.4. ANALISIS CRISTALOGRAFICO Y CALCULOS TEORICOS.

Una de las características por las que la estructura del (*E*)-cicloocteno ha llamado la atención de algunos investigadores, es la de poseer un enlace doble *E* en un anillo de ocho miembros, lo que supone una severa distorsión en los ángulos para carbonos con hibridación sp^2 , de hecho cuando uno intenta construir la molécula con modelos Dreiding (rígidos), estos no pueden permanecer unidos si uno mismo no los mantiene presionados.

Particularmente importante fue la obtención del análisis por difracción de rayos X ya que permite tener información más real de cómo está la molécula conformacionalmente. Hasta nuestro conocimiento, no se ha reportado ningún análisis similar de un derivado de (*E*)-cicloocteno. Los estudios cristalográficos descritos anteriormente para esta especie sólo se habían podido realizar de sus complejos de cobre y platino.²⁰

En 1972 Allinger y colaboradores¹⁷ publicaron un estudio de mecánica molecular para la especie (*E*)-cicloocteno, donde definieron sus características conformacionales. Estos investigadores determinaron que el cicloocteno prefiere la conformación torcida sobre la de silla por 2.4 Kcal/mol y que el ángulo diedro (C3-C4-C5-C6, Figura 1 B) que indica el grado de torsión del enlace doble en la misma conformación es de 149°. El valor para este ángulo determinado experimentalmente de su complejo de cobre había sido determinado anteriormente de 134°. Allinger¹⁷ argumentó para justificar esta diferencia que en la estructura experimental la perturbación por el átomo metálico debía deslocalizar en cierto grado a los electrones π , lo que resultaría en un debilitamiento del mismo enlace π .

Mediante la cristalografía de rayos X se puede confirmar que definitivamente la conformación de esta especie es la torcida como se había predicho de los resultados anteriores y mas aún si la molécula se observa desde una cierta perspectiva, ésta es idéntica a la que se había dibujado anteriormente, donde el carbono que soporta al carboxilato (C1, figura 1 A) y que en un momento dado soportará el radical, queda en una conformación muy apropiada para sufrir una reacción de transanulación. De igual forma, se puede observar que la celda unitaria se encuentra unida por puentes de hidrógeno (Figura 2). El cristal que se forma es incoloro y tiene un sistema monoclinico (Apéndice A).

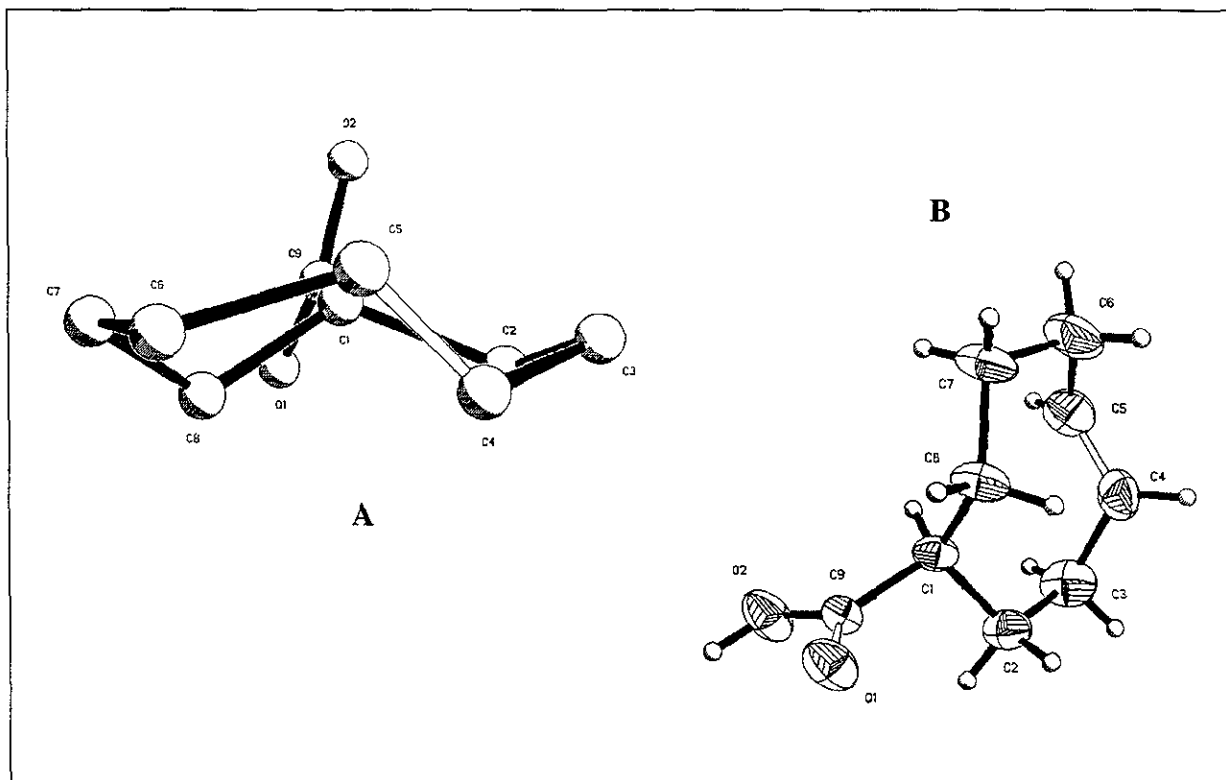


Figura 1. Proyección ORTEP de la estructura generada por difracción de Rayos X del ácido (*E*)-4-ciclooctenónico.

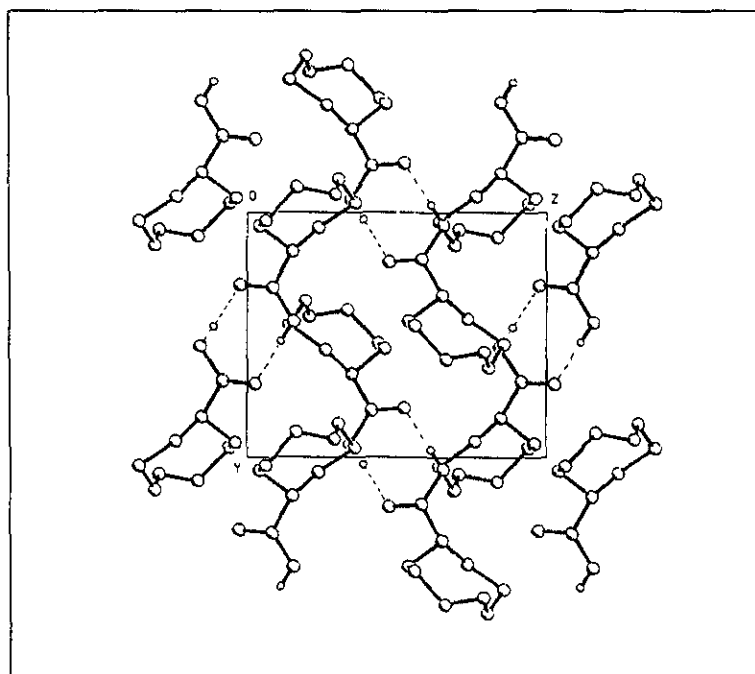


Figura 2. Estructura Cristalina del ácido (*E*)-4-ciclooctenónico, cristal incoloro sistema monoclinico.

Algo muy importante que se desprende de estos estudios es la comparación del ángulo diedro en el enlace doble y su longitud con los resultados publicados anteriormente, tanto teóricos como experimentales. Para hacer más completo este estudio decidimos realizar cálculos teóricos *ab Initio* [B3LYP/6-31G(d,p)]* de la misma molécula obteniendo los resultados que se presentan en la Tabla 1.

Tabla No.1 Comparación de algunos parámetros para el sistema (*E*)-ciclooteno.

Parámetro	Rayos X complejo de Cu (1969) ²⁰	Cálculos mecánica molecular (1971) ¹⁷	Cálculos <i>ab Initio</i> Ác. carboxílico	Rayos X Ác. carboxílico
Agulo diedro (C3-C4-C5-C6)	134 °	149	137.4	135.5
Longitud del enlace doble	1.40	—	1.367	1.311
Distancia C1-C4	—	—	2.8919	2.865
Distancia C1-C5	—	—	3.0147	2.931

Como se puede observar el ángulo diedro del doble enlace calculado por Allinger dista mucho de ser el real y tiene una diferencia de 13.5° comparado con el obtenido del ácido en nuestro estudio (Figura 4). Definitivamente, el ángulo determinado previamente por Rayos X del complejo de cobre se parece mucho al determinado esta vez en el ácido carboxílico, con apenas 1.5° de diferencia, lo cual significa que el metal dentro del complejo no ayuda mucho a liberar la tensión de la molécula como argumentaba Allinger y colaboradores.¹⁷

Es interesante observar que, efectivamente, la distancia C-C del enlace doble se alarga considerablemente en el complejo metálico (1.4 en el complejo contra 1.31 en el ácido, Tabla No.1), esto se puede explicar por la deslocalización de los electrones π , como se había especulado anteriormente. Sin embargo, a pesar de esto, no se observa un cambio apreciable en el ángulo diedro de la molécula, lo cual es extraño ya que se suponía que con el alargamiento de este enlace, la tensión disminuiría por el debilitamiento de la unión. Quizás esto sucede por el alto congestionamiento estérico del complejo metálico. Es de suponer que esto no permite que la molécula pueda recuperar un poco la planaridad en el enlace doble.

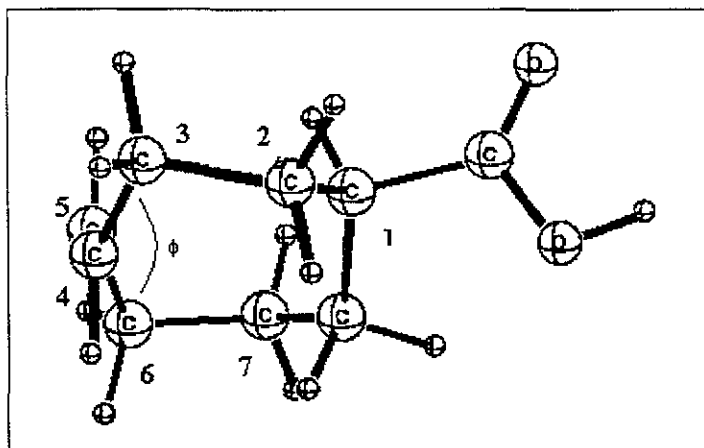


Figura 3. Estructura molecular del ácido (Z)-5-ciclooctenóico optimizada por cálculos *ab Initio* [B3LYP/6-31G(d,p)]*. ϕ : ángulo diedro.

Ya que en este trabajo, lo que se pretendía investigar eran las reacciones de transanulación, se estudiaron las posibilidades de que ocurrieran estas reacciones. Por lo tanto, se determinaron las distancias del carbono C1 a los carbonos C4 y C5 para saber qué tan alejados quedan uno de los otros y determinar si pidieran reaccionar entre si. Sin embargo, lo que se observa inmediatamente es que la distancia de C1 a C4 (2.865 Å) es más corta que la de C1 a C5 (2.938 Å), lo cual sugiere que un cierre *4-exo* es más favorecido que el esperado cierre *5-exo*.

Para tener un análisis más completo del comportamiento del radical (*E*)-4-ciclooctenilo, se llevó a cabo la optimización de la estructura del radical en cuestión mediante los mismos cálculos teóricos.* En la figura 4 se puede observar una representación de la estructura generada de éstos y se aprecia que la conformación es muy parecida a la encontrada para especies (*E*)-cicloocteno, como se había especulado al principio. Además también se puede apreciar que el carbono que soporta al radical tiene un alto grado de planaridad, lo cual es ciertamente extraño, tomando en cuenta que esto no ayudaría a liberar la tensión del sistema. De hecho se observa una disminución (~ 0.05 Å) de las distancias de C1 a los carbonos C4 y C5. Es lógico pensar que esta disminución ayudaría más a una reacción transanular, como esperamos para este sistema. De igual forma se observa que el radical queda más cerca para una ciclización *4-exo* que para una *5-exo*.

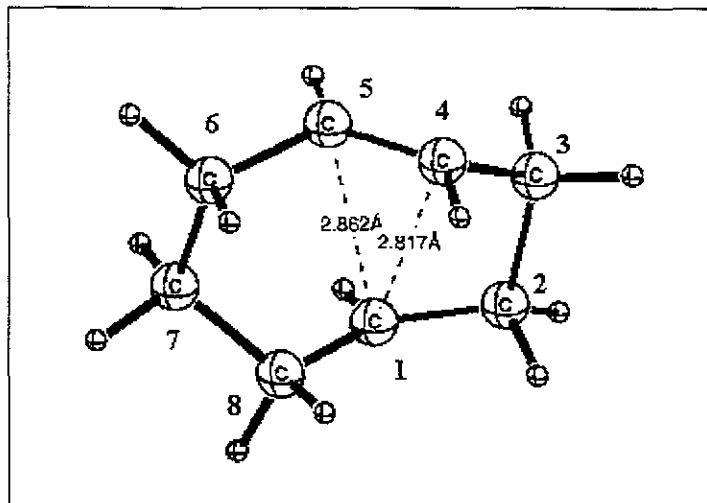
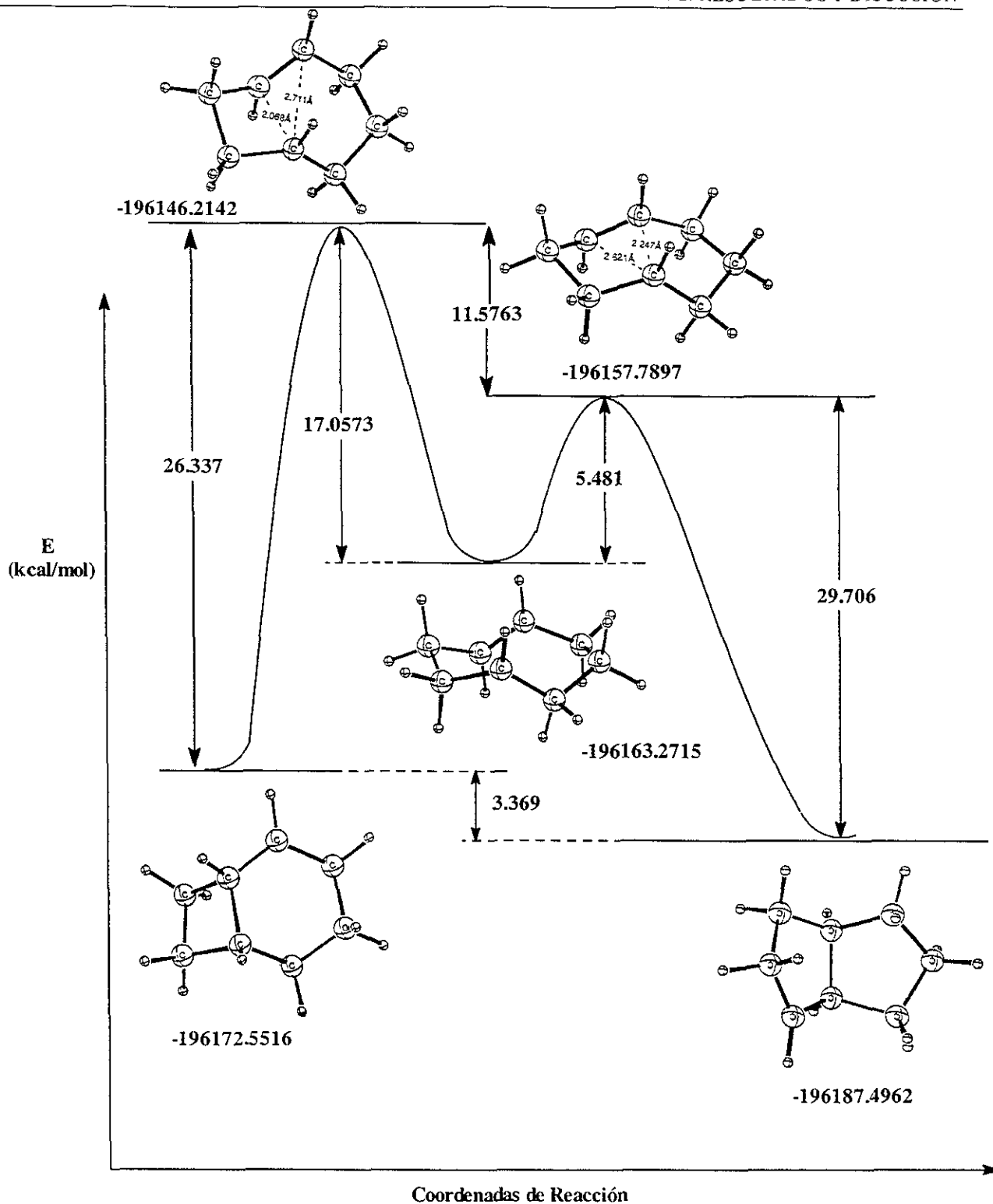


Figura 4. Estructura molecular del radical (Z)-4-ciclooctenilo optimizada por cálculos *ab Initio* [B3LYP/6-31G(d,p)]*. Distancia internucleares C1-C4 y C1-C5.

Sin embargo, se debe de tener en cuenta que el biciclo que se forma del cierre *4-exo* está más tensionado que el biciclo[3.3.0]octano generado por la ciclización alternativa *5-exo* (Figura 5). Esto queda bien establecido del cálculo de energías de activación determinadas por cálculos *ab Initio** [B3LYP/6-31G(d,p)] en donde se observa claramente que la energía de activación del cierre *4-exo* es mayor que la del alternativo, por 11.57 kcal/mol. También se puede observar que existe una diferencia substancial entre los dos radicales generados por el ordenamiento transanular de 3.37 kcal/mol.

La barrera de interconversión entre las dos conformaciones en las que puede estar el (*E*)-cicloocteno (Esquema 9) se calculó en 5.48 kcal/mol, lo cual representa una diferencia de más del doble al reportado por Allinger (2.43 kcal/mol). Definitivamente, la conformación favorecida es la de bote-silla o torcida como se había descrito anteriormente.

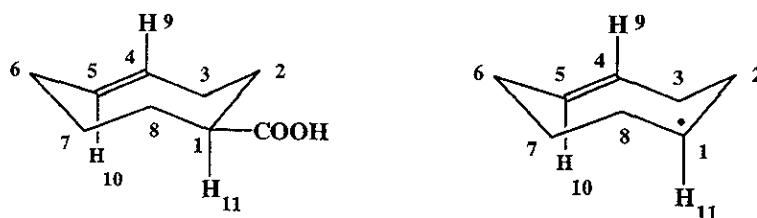
* Las estructuras estudiadas, tanto mínimos como estados de transición se optimizaron a nivel B3LYP/6-31G(d,p) utilizando el programa Gaussian 94



Las estructuras estudiadas, tanto mínimos como estados de transición se optimizaron a nivel B3LYP/6-31G(d,p) utilizando el programa Gaussian 94

Figura 5. Diagrama de energía para el reordenamiento transanular del radical (*Z*)-4-ciclooctenilo. Ciclización 5-*exo* vs. 4-*exo*.

Tabla No. 2. Comparación de las longitudes de enlace y ángulos, encontrados tanto teóricamente como experimentalmente en el ácido (Z)-5-ciclooctenónico y el Radical (Z)-4-ciclooctenilo.



Enlaces	Ac. 5-ciclo-octenoico (Å) Rayos X	Ac. 5-ciclo-octenoico (Å) <i>ab Initio</i>	Radical 4-cicloocte- nilo <i>ab Initio</i>	Ángulos	Ac. 5-ciclo-octenoico Rayos X (°)	Ac. 5-ciclo-octenoico (°)	Radical 4-ciclooctenilo (°)
C1-C2	1.541	1.5633	1.5033	C1-C2-C3	114.2	114.6	113.8
C2-C3	1.542	1.5592	1.5809	C2-C3-C4	107.3	106.2	104.9
C3-C4	1.464	1.4957	1.4983	C3-C4-C5	123.0	121.7	120.4
C4-C5	1.314	1.3370	1.3383	C4-C5-C6	121.8	121.5	122.9
C5-C6	1.503	1.4957	1.4964	C5-C6-C7	106.2	105.87	106.3
C6-C7	1.531	1.5610	1.5593	C6-C7-C8	115.3	115.5	114.8
C7-C8	1.520	1.5508	1.5601	C7-C8-C1	117.5	117.3	116.9
C8-C1	1.561	1.5775	1.5072	H11-C1-C2	116.1	114.2	117.9
C1-H11		1.0934	1.0900	H9-C4-C5	105.0	108.6	118.9
C1-H12		1.5191		H10-C5-C4	116.3	118.7	118.1
C4-C9		1.0917	1.0918	C2-C1-C8	116.9	119.1	122.6
C5-H10		1.0918	1.0921				
C1-C4	2.865	2.8919	2.8174				
C1-C5	2.931	3.0147	2.8620				

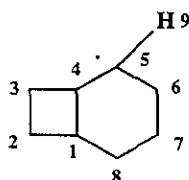
Tabla No.3. Comparación de los ángulos diedros, encontrados tanto teóricamente como experimentalmente en el ácido (Z)-5-ciclooctenónico y el Radical (Z)-4-ciclooctenilo.

Ángulos Diedros	Ac. 5-ciclo-octenoico Rayos X (°)	Ac. 5-ciclooctenónico <i>ab Initio</i> (°)	Radical 4-ciclooctenilo <i>ab Initio</i> (°)
C1-C2-C3-C4		48.2	50.0
C2-C3-C4-C5		-83.7	-86.6
C3-C4-C5-C6		135.5	137.4
C4-C5-C6-C7		-85.5	-85.3
C5-C6-C7-C8		48.9	49.4
C6-C7-C8-C1		-80.1	-80.8
C7-C8-C1-C2		115.6	114.3
C8-C1-C2-C3		-81.0	-80.8
H9-C5-C4-H10			177.9
			-177.3

En las Tablas 2 y 3 se presenta la comparación de las longitudes de enlace y los ángulos, encontrados tanto teóricamente como experimentalmente en el ácido (Z)-5-ciclooctenónico y el radical (Z)-4-ciclooctenilo. Es importante notar que las longitudes de enlace determinadas por cálculos teóricos varían de una forma constante comparados con los encontrados experimentalmente por rayos X (aproximadamente por 0.03 Å), los ángulos de los enlaces en la mayoría de ellos son parecidos, y lo mismo se observa si se comparan los ángulos diedros. Esta correlación es indicativa del buen nivel de cálculo utilizado para la optimización de los parámetros estructurales de las moléculas.

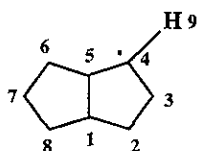
Es interesante observar que la geometría del radical es casi plana (ángulo C2-C1-C8 = 122.6° y H11-C1-C2 = 117.9), lo cual implica una tensión mayor dentro de la molécula. Como consecuencia de esto las distancias internucleares C1-C4 y C1-C5 se hacen mas cortas como se observa en las Tablas 1 y 2. En la Tabla 3 se observa que el ángulo diedro de la doble ligadura (C3-C4-C5-C6) en el radical es muy similar al encontrado en el ácido, lo cual significa que el enlace doble no experimenta una tensión mayor, aunque el radical sea plano.

Tabla No. 4. Parámetros optimizados del radical biciclo[4.2.0]octenilo por cálculos teóricos.* En este caso la geometría del radical es plana como se puede observar en los ángulos de C4-C5-H9 y H9-C5-C6 de casi 119°.



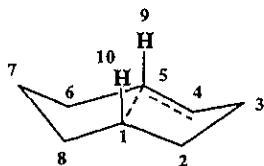
Enlaces	Radical Biciclo[4.2.0]octenilo (Å)	Angulos	(°)	Angulos Diedros	(°)
C1-C2	1.5533	C1-C2-C3	89.13	C1-C2-C3-C4	-18.67
C2-C3	1.5505	C2-C3-C4	88.26	C2-C3-C4-C5	140.42
C3-C4	1.5809	C3-C4-C5	121.43	C3-C4-C5-C6	-87.67
C4-C5	1.4832	C4-C5-C6	121.6	C4-C5-C6-C7	-29.79
C5-C6	1.4984	C5-C6-C7	112.47	C5-C6-C7-C8	51.26
C6-C7	1.5403	C6-C7-C8	110.62	C6-C7-C8-C1	-63.16
C7-C8	1.5347	C7-C8-C1	111.39	C7-C8-C1-C2	149.06
C8-C1	1.5356	C8-C1-C2	114.31	C8-C1-C2-C3	-95.17
C1-C4	1.5639	C8-C1-C4	112.34	C7-C8-C1-C4	49.85
C5-H9	1.0881	C3-C4-C1	87.67	C8-C1-C4-C3	97.36
		C4-C5-H9	118.93	C3-C4-C5-H9	82.56
		H9-C5-C6	118.76	H9-C5-C6-C7	159.6

Tabla No. 5. Parámetros optimizados del radical biciclo[3.3.0]octenilo por cálculos teóricos.* La geometría del radical es plana como se puede observar en los ángulos de C4-C5-H5 y H9-C5-C6 de 123°.



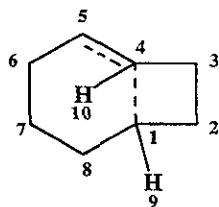
Enlaces	Radical Biciclo-[3.3.0]octenilo (Å)	Angulos	(°)	Angulos Diedros	(°)
C1-C2	1.543	C1-C2-C3	105.22	C1-C2-C3-C4	-28.79
C2-C3	1.5472	C2-C3-C4	103.62	C2-C3-C4-C5	19.37
C3-C4	1.4969	C3-C4-C5	112.46	C3-C4-C5-C6	113.70
C4-C5	1.4995	C4-C5-C6	115.28	C4-C5-C6-C7	-124.21
C5-C6	1.5693	C5-C6-C7	105.14	C5-C6-C7-C8	31.56
C6-C7	1.5422	C6-C7-C8	103.72	C8-C1-C2-C3	-86.77
C7-C8	1.5351	C8-C1-C2	115.8	C7-C8-C1-C2	151.37
C1-C5	1.5689	C5-C1-C2	105.96	C1-C2-C5-C6	-138.36
C4-H9	1.0860	C7-C8-C1	103.79	C6-C7-C8-C1	-41.89
		C4-C5-H9	123.23	C1-C5-C6-C7	-40.39
		H9-C4-C3	123.73	C4-C5-C6-H9	-57.79
				H9-C4-C3-C2	-169.19

Tabla No. 6. Parámetros optimizados para el estado de transición de la formación del radical biciclo[3.3.0]octanilo por cálculos teóricos.* Se observa que la distancia C1-C5 se hace mas corta y el enlace doble C4-C5 se hace mas largo.



Enlaces	Radical Biciclo-[3.3.0]octenilo (Å)	Angulos	(°)	Angulos Diedros	(°)
C1-C2	1.5122	C1-C2-C3	109.07	C1-C2-C3-C4	41.34
C2-C3	1.5769	C2-C3-C4	103.18	C2-C3-C4-C5	-61.10
C3-C4	1.5024	C3-C4-C5	114.93	C3-C4-C5-C6	143.62
C4-C5	1.3769	C4-C5-C6	124.19	C4-C5-C6-C7	-109.46
C5-C6	1.5057	C5-C6-C7	107.63	C5-C6-C7-C8	40.12
C6-C7	1.5532	C6-C7-C8	109.57	C6-C7-C8-C1	-55.38
C7-C8	1.5453	C8-C1-C2	124.74	C7-C8-C1-C2	133.84
C8-C1	1.5055	C7-C8-C1	109.83	C8-C1-C2-C3	110.42
C1-C5	2.2474	C1-C8-H9	115.48	C7-C8-C1-H9	-67.52
C1-C4	2.6208	C6-C5-H10	116.75	H10-C4-C5-H11	169.51
C1-H9	1.0903	C3-C4-H11	117.5		
C4-H11	1.0904	C1-C5-C4	89.27		
C5-H10	1.090	C1-C4-C5	59.03		

Tabla No. 7. Parámetros optimizados para el estado de transición de la formación del radical biciclo[4.2.0]octanilo por cálculos teóricos.* Se observa que la distancia C1-C4 se hace mas corta y el enlace doble C4-C5, también se hace mas largo.



Enlaces	Radical Biciclo- [3.3.0]octenilo (Å)	Angulos	(°)	Angulos Diedros	(°)
C1-C2	1.5219	C1-C2-C3	97.27	C1-C2-C3-C4	34.81
C2-C3	1.5574	C2-C3-C4	94.16	C2-C3-C4-C5	-120.83
C3-C4	1.5187	C3-C4-C5	134.86	C3-C4-C5-C6	152.53
C4-C5	1.3742	C4-C5-C6	113.42	C4-C5-C6-C7	-62.70
C5-C6	1.5131	C5-C6-C7	111.42	C5-C6-C7-C8	50.41
C6-C7	1.5640	C6-C7-C8	115.95	C6-C7-C8-C1	-59.77
C7-C8	1.5585	C7-C8-C1	110.15	C7-C8-C1-C2	139.12
C8-C1	1.5055	C8-C1-C2	133.03	C8-C1-C2-C3	-115.67
C1-C4	2.0685	C2-C1-H9	112.71	C3-C2-C1-H9	73.95
C1-C5	2.7113	C3-C4-H10	110.72	H10-C4-C5-H11	175.89
C1-H9	1.0915	C6-C5-H11	119.18		
C4-H10	1.0934	C1-C4-C5	102.02		
C5-H11	1.0889	C1-C5-C4	98.26		
C8-C1	1.5036				

1.3. CONCLUSIONES.

Se sintetizó el hidroxamato de Barton derivado del ácido (*E*)-4-ciclooctenóico y se sometió a diferentes condiciones de formación de radicales libres idénticas a las utilizadas para el isómero *Z*, con el objeto de comparar su facilidad para experimentar reacciones transanulares. En la mayoría de los experimentos se detectó la presencia del biciclo[3.3.0]octano, el cual se formó a través de una reacción transanular. Esto contrasta con lo reportado para el isómero *Z*, el cual, en las mismas condiciones no genera estos productos. En base a esto se puede concluir que el radical (*E*)-4-ciclooctenilo sufre reordenamiento transanular con una rapidez mayor a la de su isómero *Z*. Además, se puede sugerir que ésta diferencia es producto de efectos conformacionales y no de condiciones de reacción. El isómero *E* se encuentra en una conformación extremadamente rígida, donde el centro radical se encuentra en una posición conformacional favorable, para experimentar ciclización; mientras que, el isómero *Z* es una molécula altamente flexible que solamente en algunas conformaciones puede generar reacciones de transanulación.

Los grupos sustituyentes sobre el anillo en el isómero *Z* deben tener un efecto sobre la conformación del mismo. Esto se refleja en los resultados variados y contradictorios encontrados en los experimentos realizados anteriormente. Algunos grupos deben ayudar a la molécula de cicloocteno a tomar una conformación adecuada para una reacción transanular en los casos en los que ésta ocurre, y a evitarlas en los casos en los que no se detectan los biciclooctanos.

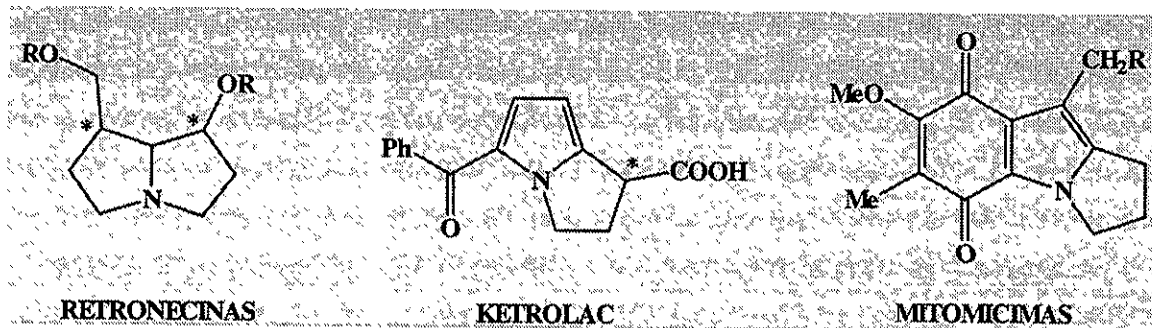
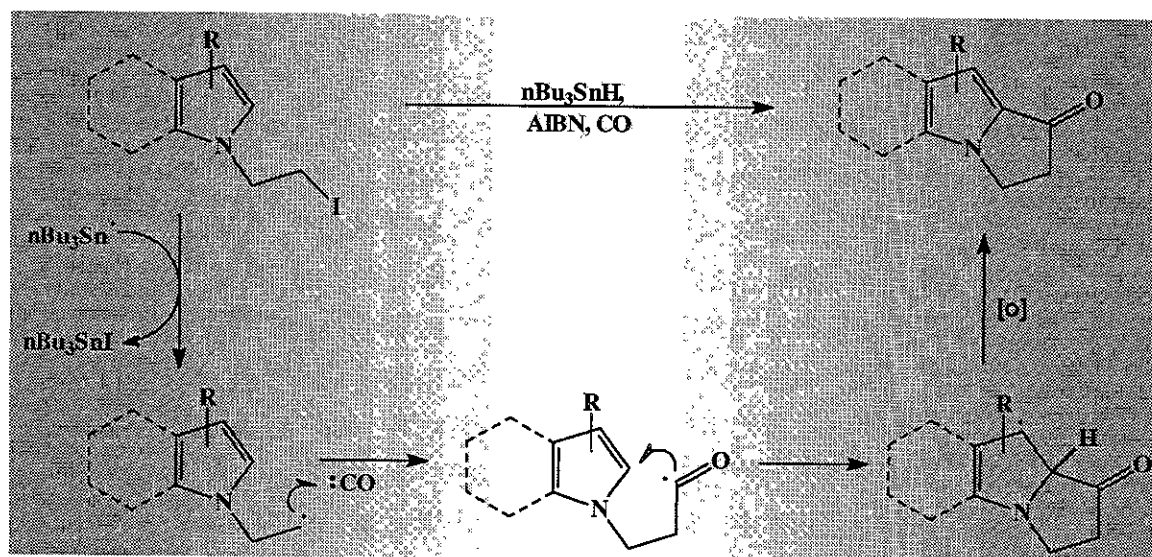
En la descarboxilación térmica en tolueno a reflujo se genera la misma proporción del producto bicíclico, tanto para el isómero *E* como para el isómero *Z*. Esto se puede explicar argumentando que el compuesto *E* se isomeriza en el medio de reacción, de algún modo.

Particularmente, se pudieron obtener cristales del ácido (*E*)-4-ciclooctenóico, lo cual permitió el análisis por difracción de rayos X de la molécula. Mediante este análisis se confirmó que este tipo de compuestos prefieren la conformación torcida. Se determinó también que el ángulo diedro en el doble enlace es de 135.5° , el cual es diferente al determinado anteriormente por cálculos de mecánica molecular (149°) y muy parecido al determinado experimentalmente para un complejo metálico (134°).

Con los cálculos *ab initio* realizados, se determinó que la conformación torcida en el ácido (*E*)-5-ciclooctenoico se prefiere sobre la conformación silla por aproximadamente 5.8 kcal/mol.

También se determinó por cálculos teóricos que una vez que el radical se forma, éste prefiere una conformación torcida y que la ciclización transanular *5-exo* tiene una energía de activación 11.57 kcal/mol menor que la ciclización *4-exo*.

CAPITULO 2



Acilaciones Intramoleculares vía Radicales Libres en Indol y Pirrol

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. RADICALES ACILO

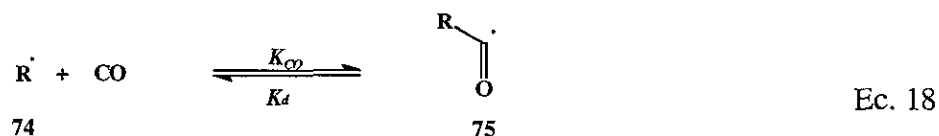
La química del radical acilo tiene una larga historia y puede ser trazada desde principios del siglo XX. Sin embargo, sus aplicaciones sintéticas han estado siempre detrás del desarrollo de las aplicaciones de los radicales alquilo y vinilo. Esto se debió en parte a la confusión y a menudo resultados contradictorios sobre la regioquímica de las ciclizaciones y a la falta de reproducibilidad en los primeros experimentos realizados. No obstante, en los últimos años, el número de aplicaciones sintéticas se ha extendido enormemente. Se han desarrollado nuevos y mejores precursores de radicales acilo, entre los más notables; los acil selenuros y la carbonilación de radicales alquilo.³¹ Los avances prácticos en la generación y reacción de radicales acilo ha derivado en un gran incremento en el conocimiento de sus velocidades de reacción y por lo tanto en la predicción confiable de secuencias sintéticas que involucran estos radicales.

La aplicación conjunta con muchos otros avances recientes en el área de radicales libres,² tales como la estereoquímica³² y los procesos tandem, ha terminado por derribar las barreras para la aplicación sintética de estas especies. Una muestra del interés sobre estos intermediarios es la reciente aparición de una revisión muy completa de la química de radicales acilo, la cual deja de manifiesto el gran potencial sintético que tienen estos radicales.³³

Actualmente, se sabe que el carbono central del radical acilo es trigonal plano y que el electrón desapareado ocupa un orbital con un carácter substancial 2s (orbital sp^2), por lo que la especie puede ser considerada como un radical de tipo σ .³³ También se espera que este tipo de radicales presenten una cierta barrera de inversión, como se ilustra en el esquema 14; sin embargo, no se cuentan con datos experimentales que lo demuestren (Ecuación 17).³³



Una de las reacciones mejor conocidas que involucra un radical acilo (75), es la adición de un radical alquilo 74 a una molécula de monóxido de carbono (carbonilación) y su proceso inverso, descarbonilación (Ecuación 18).^{31, 33} La información cinética de este proceso es muy importante para entender y plantear una reacción basada en radicales acilo. Desafortunadamente, aunque se han publicado varios estudios cinéticos con respecto a esta reacción, aún queda mucho por hacer para entenderla completamente.³³



En el esquema 6 se presentan las energías de activación para el proceso de carbonilación y descarbonilación del radical etilo con CO. En base a los calores de formación de los radicales $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\cdot$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\cdot$, se sabe que las reacciones de carbonilación son exotérmicas, por aproximadamente 10-11 kcal/mol.³⁴ Recientemente, también se encontró que la constante de velocidad para la adición de un radical alquilo primario a monóxido de carbono en benceno es $6.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 80°C .^{33, 34}

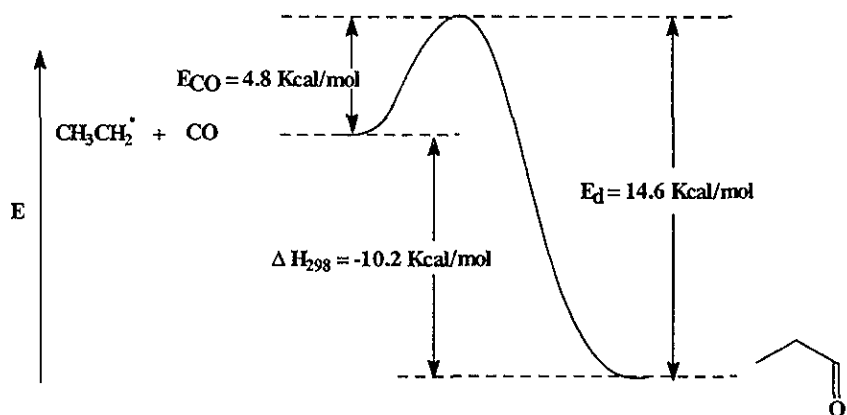


Figura 6

2.1.2. METODOS PARA LA GENERACION DE RADICALES ACILO.

Conceptualmente se podría clasificar en dos grandes grupos los métodos de obtención de radicales acilo. El primero y el mas obvio, el de la ruptura homolítica de un enlace RC(O)-X y el segundo que involucra la carbonilación de radicales alquilo con monóxido de carbono. El primer método se ha aplicado ampliamente en los ultimo años, sin embargo la carbonilación ha empezado también a ganar importancia recientemente.

2.1.2.1. Generación de Radicales Acilo de compuestos RCO-X

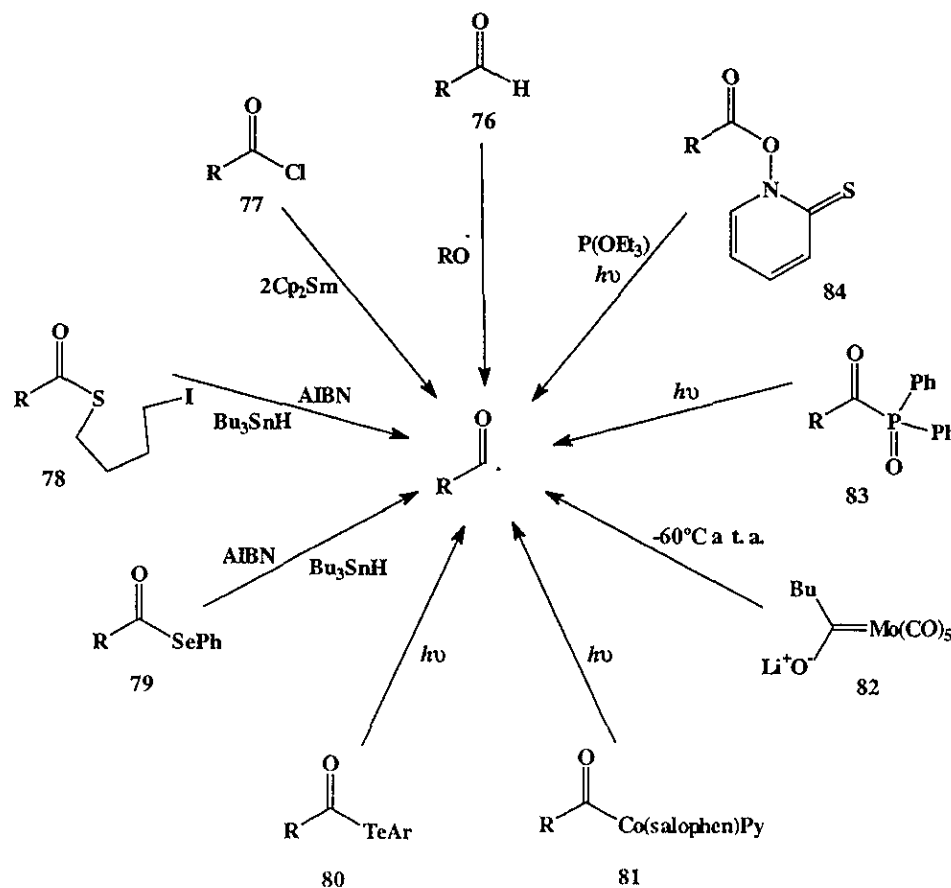
En este método, el grupo X debe ser un grupo susceptible a la ruptura homolítica del enlace C-X. A continuación se describen los mas relevantes y se ilustran en el esquema 15.

- I. **A partir de Aldehidos:** En este caso, el hidrógeno de un aldehído **76** (Esquema 15) es extraído por otro radical generado en un proceso previo. La reacción generalmente solo proporciona rendimientos apreciables en presencia de radicales alcoxilo, por lo que esta reacción sufre de las limitaciones sintéticas que implica el uso de este tipo de radicales (extracción de otro tipo de hidrógenos).³³
- II. **A partir de Cloruros de Acilo:** Realmente hay muy pocas reacciones útiles que involucran cloruros de acilo **77** en la generación de un radical (Esquema 15). Una de las metodologías que mejor han resultado es el uso de dicitopentadienilsamario;³⁵ sin embargo, su potencial sintético no se ha explorado ampliamente, quizás por lo complejo del reactivo.³³
- III. **A partir de tiohidroxamato:** Barton y colaboradores³⁶ demostraron que el radical generado a partir de un *O*-benzoil tiohidroxamato **84** puede ser atrapado por fosfitos o fosfinas para generar un aciloxifosforanilo, el cual genera el radical acilo correspondiente a través de una fragmentación homolítica.³³
- IV. **A partir de Tioésteres y Especies Relacionadas:** En base a las observaciones hechas por Beckwith y Duggan³⁷ de la ciclización rápida de un radical alquilo sobre un tioéster con la expulsión del radical acilo correspondiente, Crich y colaboradores³⁸ recientemente han generado una variedad de radicales acilo utilizando éste proceso (**78**, Esquema 15).³³
- V. **A partir de Selenoésteres:** A diferencia de los tioésteres, los selenoésteres **79** con un enlace más débil RCO-SeR reaccionan fácilmente con radicales estanilo y generan radicales acilo.³⁹

Sin duda actualmente este es uno de los métodos mas versátiles para obtener estos radicales.³³

Los selenoésteres son relativamente fáciles de obtener y manejar (Esquema 15).³³

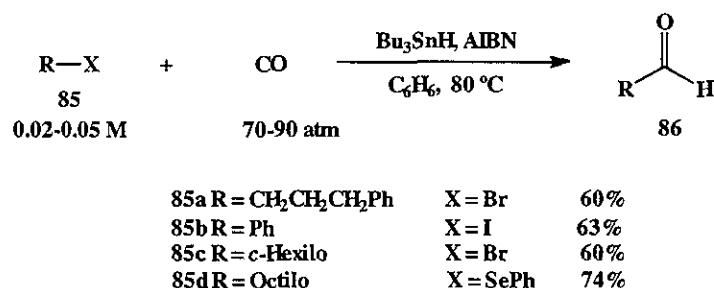
- VI. **A partir de Teluroésteres:** Los teluroésteres de ácidos carboxílicos de arilo y vinilo **80** también proporcionan radicales acilo por fotólisis con luz blanca.^{33, 40} (Esquema 15)
- VII. **A partir de derivados de Acilcobalto (III):** La tendencia bien conocida a la fragmentación homolítica del enlace carbono-Co(III) de los acilcobalto salofenos **81** conduce a la generación de radicales acilo.⁴¹ (Esquema 15)
- VIII. **A partir de Carbenos Metálicos:** El análisis de los productos generados en reacciones de algunos carbenos metálicos (**82**, Esquema 15) ha llevado a la conclusión de que ciertos productos provienen de la formación de radicales acilo.⁴² Desafortunadamente, no se cuenta con evidencias consistentes que soporten un mecanismo vía este tipo de radical.
- IX. **A partir de Oxidos de Acilfosfina:** La fotólisis de óxidos de benzoilfosfinas **83** generan radicales acilo y fosfinoilo a través de la fragmentación homolítica del enlace C-P (Esquema 15). Desafortunadamente, el radical fosfinoilo es varias veces más reactivo frente a enlaces dobles que el mismo radical acilo, por lo que la reacción no tiene mucha aplicación sintética.⁴³



Esquema 15

2.1.2.2. Generación de Radicales Acilo por Carbonilación.

La carbonilación de radicales alquilo, arilo y vinilo con CO para generar radicales acilo tiene una larga historia, la cual data desde 1939 cuando Faltings⁴⁴ observó la formación de acetona en la irradiación de etano (que genera radicales metilo) bajo presión de CO. La mayoría de los primeros trabajos se caracterizaron por sus bajos rendimientos, por lo que no se le consideró útil sintéticamente. La era moderna de la carbonilación de radicales inició en 1990 con la publicación de Ryu, Sonoda y colaboradores⁴⁵ quienes mostraron que los halogenuros de alquilo podían ser carbonilados bajo presiones moderadas de CO (70-90 atm) en presencia de hidruro de tributilestano y AIBN como iniciador. La reacción es aplicable a bromuros (**85a y c**), yoduros (**85b**) y selenuros (**85d**) de alquilo y arilo como se observa en el esquema 16. En estas condiciones de reacción el radical acilo intermediario se reduce al aldehído por extracción de un hidrógeno del estano.⁴⁵



Esquema 16

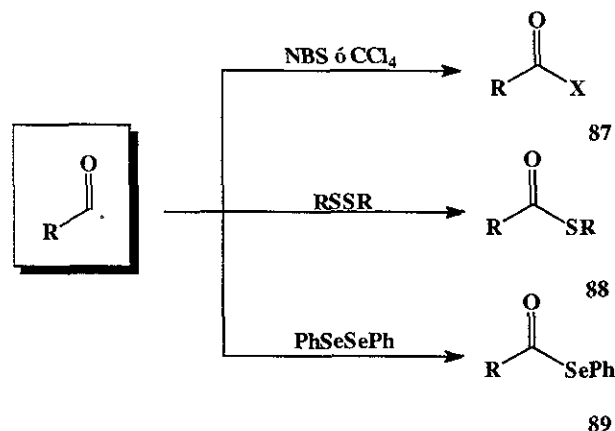
La clave del éxito de estas reacciones es la formación de un radical acilo a partir de un alquilo relativamente menos estable, además de que el equilibrio de la reacción de carbonilación se puede desplazar hacia la derecha, aumentando la concentración de monóxido de carbono, lo cual se controla modificando la presión del gas.

2.1.3. REACCIONES DE RADICALES ACILO.

2.1.3.1. Substitución Homolítica.

Las reacciones de sustitución homolítica suceden cuando en el medio de reacción donde se generan los radicales acilo se encuentran presentes compuestos que son donadores potenciales de halógenos, tales como las halosuccinimidias o los disolventes halogenados como el CCl₄.⁴⁶ Estas reacciones resultan en la formación de halogenuros de acilo (**87**, Esquema 17). De igual manera.

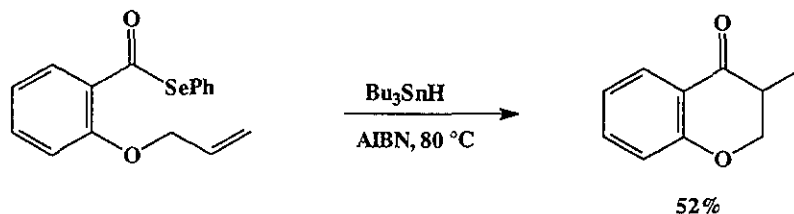
pueden generar tioésteres (**88**) en presencia de disulfuros⁴⁷ y selenoésteres⁴⁸ (**89**) cuando en el medio de reacción se encuentra presente difenil diselenio (esquema 17).³³



Esquema 17

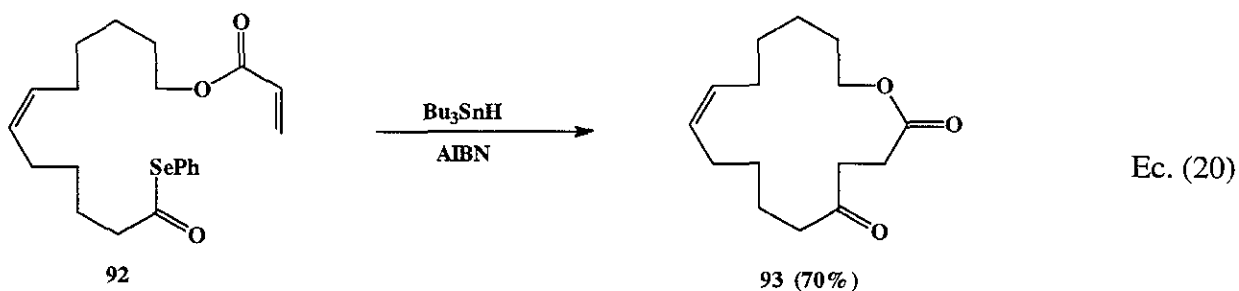
2.1.3.2. Reacciones de Ciclización.

La ciclización controlada de radicales acilo sobre enlaces dobles carbono-carbono constituye una alternativa sintética muy útil para la construcción de cicloalcanos. En la literatura se pueden encontrar una gran variedad de ejemplos de este tipo de reacciones.³³ Algunas veces las ciclizaciones son complicadas debido a la formación de regioisómeros (mezclas de ciclización *exo/endo*). Sin embargo, con base al análisis de los resultados experimentales y algunos cálculos teóricos, se puede decir que los productos de ciclización *exo* generalmente predominan sobre los de la ciclización *endo* (Ecuación 19).⁴⁹



Ec. 19

Con esta metodología se pueden obtener no sólo anillos de cinco y seis miembros, si no que también se pueden construir anillos más grandes.³³ Estos estudios fueron realizados por primera vez por Boger y Mathvink⁵⁰ utilizando acil selenuros en presencia de hidruro de tributilestano. Estos investigadores ensayaron entre otras, la ciclización del éster **92** el cual genera el macrolido de 16 miembros **93** en 70% de rendimiento (Ecuación 20).



2.1.3.3. Adiciones Intermoleculares

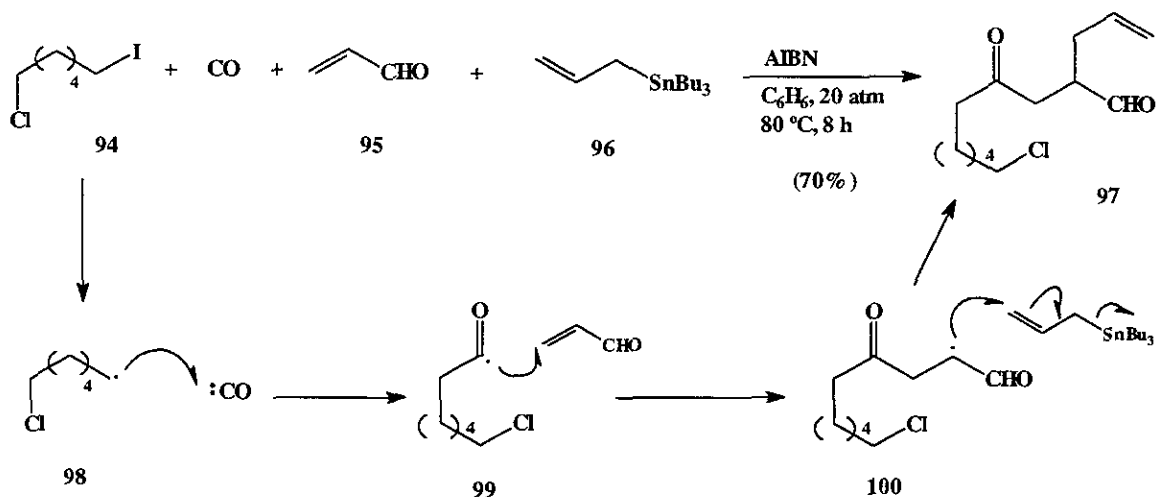
La adición intermolecular de radicales acilo sobre enlaces dobles C-C proporciona un método muy útil para la síntesis de cetonas no simétricas. Los radicales acilo son considerados como nucleofílicos debido a que se adicionan más eficientemente a alquenos que tienen grupos electroattractores.³³

La adición intermolecular, no sólo de radicales acilo sino también la de radicales alquilo y vinilo a dobles ligaduras, representa actualmente una de las alternativas más versátiles para la generación de enlaces C-C. Específicamente la generación de cetonas a través de la adición intermolecular de un radical acilo a una doble ligadura fue descrita por Kharasch⁵¹ en 1949. Este investigador descubrió que algunos aldehídos generan cetonas en presencia de un enlace doble en condiciones de formación de radicales libres. En la última década se han descrito un gran número de ejemplos de este tipo de adiciones que dejan al descubierto su eficacia y versatilidad.³³

El avance en el conocimiento de las selectividades de los radicales en general, ha derivado en el diseño de reacciones en cascada altamente eficientes en donde se construyen más de un enlace carbono-carbono. Substratos relativamente simples se transforman en compuestos mucho más complejos en una sola etapa de reacción. Quizás ésta es la aplicación más espectacular y apreciada actualmente de los radicales libres.

Un ejemplo de este tipo de proceso⁵² se puede observar en el acoplamiento de cuatro componentes en el esquema 18, donde el radical primario **98**, generado a partir del yoduro **94**, atrapa monóxido de carbono y genera un radical acilo **99**. Este radical, nucleofílico por naturaleza, se adiciona al enlace doble deficiente de electrones de la acroleína (**95**). El nuevo radical **100**, por su

carácter electrofílico que le confiere el grupo carbonilo vecino, es capaz de reaccionar eficientemente con la ligadura doble rica en electrones del alilestanano **96** y generar el producto **97** (Esquema 18).

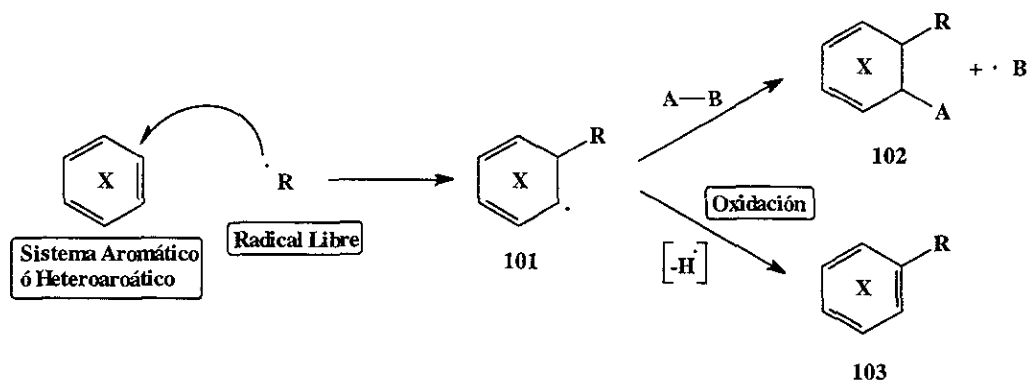


Esquema 18

2.1.4. ADICION DE RADICALES LIBRES A SISTEMAS AROMATICOS.

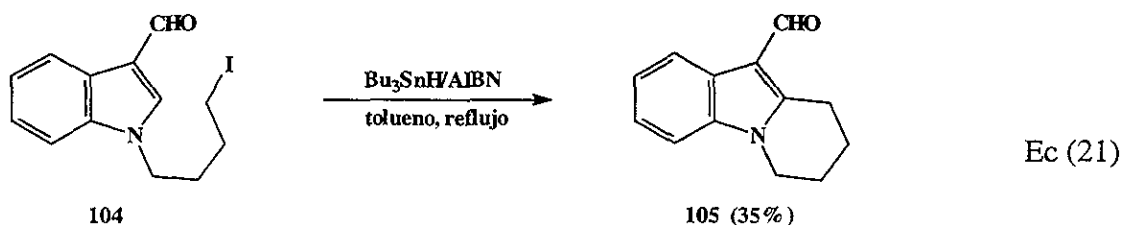
Como se mencionó anteriormente, los radicales libres se adicionan eficientemente a enlaces dobles. Como es de suponer, estos enlaces dobles pueden ser de naturaleza muy variada. Aunque las ligaduras dobles de un sistema aromático no se comportan químicamente como un enlace doble normal, en los últimos años se ha demostrado que los sistemas aromáticos también pueden sufrir reacciones de adición radical. Una característica muy importante de estas reacciones es que los radicales alquilo por su carácter nucleofílico se adicionan mejor a sistemas aromáticos deficientes de electrones. Este proceso representa una alternativa muy atractiva para las alquilaciones de estos sistemas, recordando que en la química iónica (alquilación tipo Friedel-Crafts) estas reacciones son casi exclusivas de los sistemas ricos en electrones.

Es interesante analizar lo que sucede en el proceso de adición de un radical libre a un sistema aromático. La primera etapa es la formación de un radical conjugado **101**, el cual puede experimentar cualquiera de dos reacciones; en la primera, un reactivo A-B atrapa el radical y genera los correspondientes derivados dihidro **102** con la obvia pérdida de la aromatización en la reacción global. En la segunda alternativa la pérdida de un átomo de hidrógeno regenera la aromaticidad. Esta etapa se considera una oxidación formal desde el punto de vista que disminuye el número de hidrógenos (Esquema 19).



Esquema 19

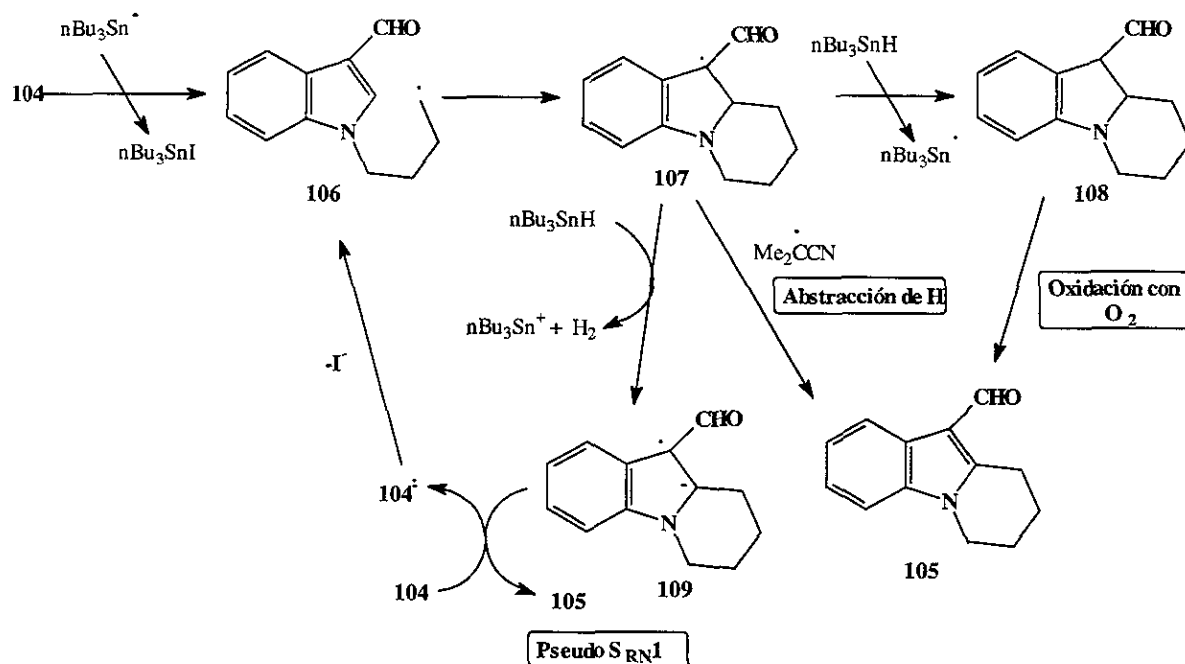
En los últimos años se han publicado una variedad de adiciones de radicales alquilo a diferentes sistemas aromáticos con resultados variados.⁵³ Los experimentos que más llaman la atención son aquellos en donde se obtienen productos aromáticos bajo condiciones típicamente reductoras, como las de hidruro de tributilestaño. Por ejemplo, Moody y colaboradores^{53a} publicaron la obtención de 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-carboxaldehído **105** con rendimientos moderados a partir de 1-(4-yodobutil)indol-3-carboxaldehído con hidruro de tributilestaño y AIBN (Ecuación 21).



Si bien el mecanismo de la oxidación del radical bencílico **107**^{53a-c, 54} no ha sido determinado completamente, Bowman propuso tres mecanismos posibles.^{54b} El primero de ellos plantea una oxidación por el oxígeno atmosférico del producto de reducción **108**, este último generado de la reducción de **107** con Bu₃SnH. El segundo mecanismo sugiere la oxidación vía la extracción del hidrógeno del radical intermediario **107** por el radical 2-cianopropilo (radical que se genera de la descomposición homolítica del AIBN).⁵⁴

El tercer mecanismo propuesto y al parecer el más aceptado involucra un mecanismo pseudo S_{RN1}. En este caso, el paso clave es la reacción del radical **107** con Bu₃SnH para generar un radical-anión **109** más el catión tributilestaño e hidrógeno molecular. El radical-anión sufre una transferencia

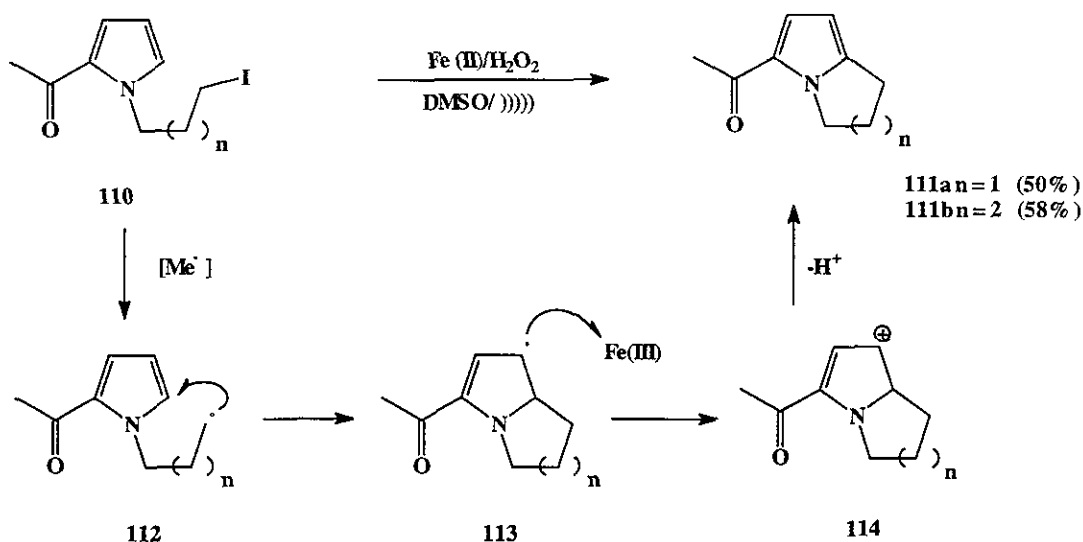
simple de electrones con la materia prima generando el producto **105** y otro radical-anión que después de la pérdida de un yoduro, regenera el radical inicial **106** (Esquema 20).⁵⁴



Esquema 20

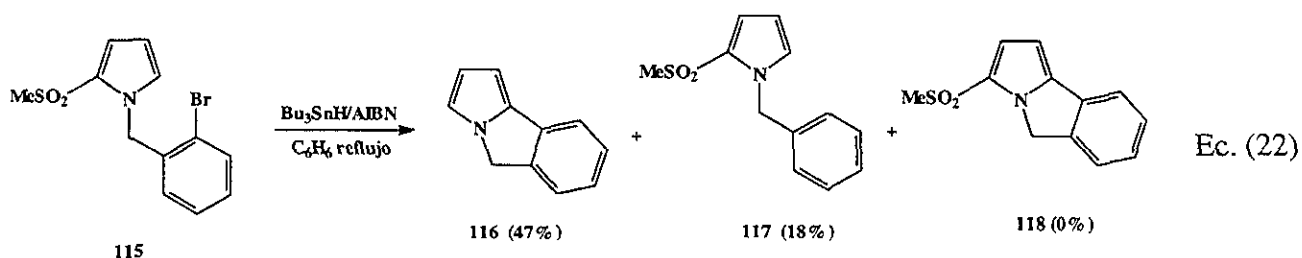
Como consecuencia del carácter nucleofílico del radical alquilo, los mejores rendimientos en estas reacciones se obtienen cuando el sistema aromático es deficiente de electrones, lo cual significa que la reacción sólo es útil en sistemas piridínicos que por naturaleza son deficientes de electrones, o bien en sistemas ricos en electrones que tiene un grupo electro-atractor.

Muchowski y colaboradores en 1994^{53e} describieron una reacción con un concepto un poco diferente. Estos investigadores utilizaron una reacción oxidativa para la generación del radical alquilo, obteniendo rendimientos moderados de los productos aromáticos ciclizados. El mecanismo de oxidación en este caso se puede explicar de una manera más convincente. El radical intermediario **113** es oxidado al carbocatión por el Fe (III) presente en el medio de reacción, formando un intermediario de Wheland **114**, el cual se rearomatiza fácilmente.



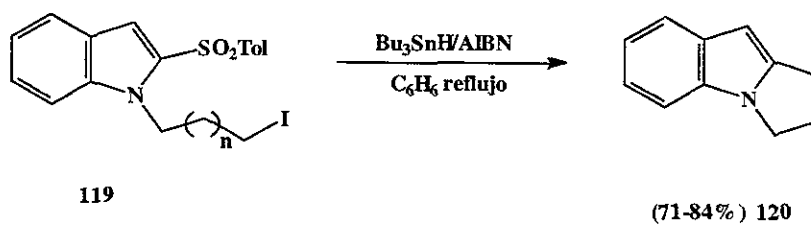
Esquema 21

Muchowski y colaboradores⁵⁵ encontraron también que cuando se hace reaccionar el bromuro **115** (Ecuación 22) en presencia de hidruro de tributilestano y AIBN, el producto mayoritario no es la sulfona **118**, si no el triciclo desulfonado **116**, junto con el producto de reducción **117**. Para explicar la formación del producto principal se propuso un mecanismo en donde el radical arilo se adiciona inicialmente al carbono de la posición cinco del pirrol para generar un nuevo radical que, después de sufrir rearomatización a través de alguno de los mecanismos propuestos anteriormente,⁵⁴ genera la sulfona esperada **118**. En teoría este compuesto, sufre desulfonación bajo las condiciones de reacción, y genera el producto observado **116**.



Sin embargo, se han publicado algunos trabajos similares muy interesantes,⁵⁶ en los cuales un radical alquilo se adiciona directamente al carbono que soporta el grupo sulfona mismo que es expulsado para regenerar la aromaticidad. La mayoría de los trabajos publicados dejan de manifiesto la habilidad que tiene el grupo sulfona en el sentido de propiciar un ataque *ipso*. Caddick y colaboradores^{56a,b} por ejemplo, describieron el uso de las sulfonas en el carbono 2 del indol **119**, en adiciones intramoleculares de radicales alquilo. En estos experimentos se obtuvieron los productos

ciclizados en buenos rendimientos (Ecuación 23). En relación a estas reacciones, es importante señalar que en ningún experimento antes descrito de adiciones de radicales sobre un sistema aromático, se habían producido rendimientos tan altos, lo cual demuestra la efectividad del grupo sulfona en estas reacciones.

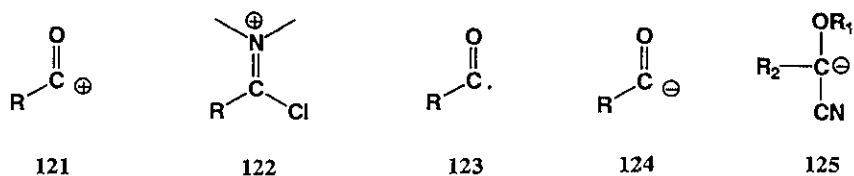


Ec. (23)

2.2. RESULTADOS Y DISCUSION

2.2.1. PLANTEAMIENTO

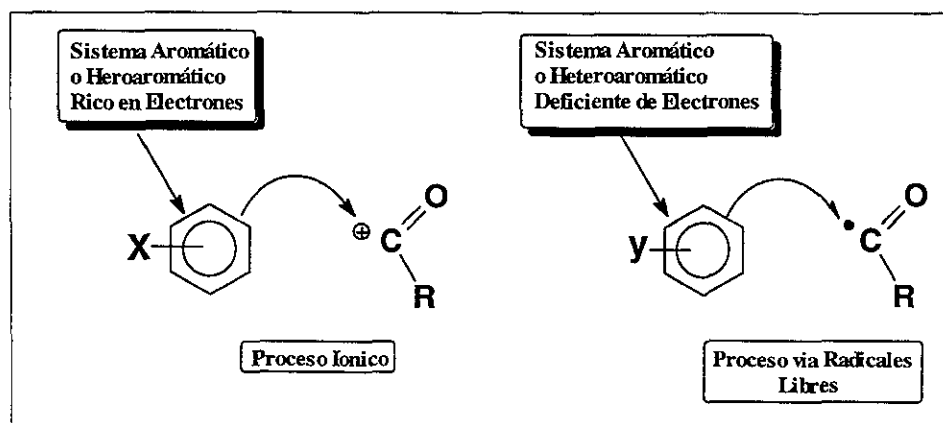
Una de las reacciones más útiles para la preparación de cetonas aromáticas son las acilaciones que proceden a través de un mecanismo de sustitución electrofílica aromática. Estas reacciones conocidas como acilaciones de Friedel y Crafts tienen como intermediario acilante a un ión acilonio **121**, el cual, por su carga positiva, reacciona casi exclusivamente con sistemas aromáticos ricos en electrones y da bajos rendimientos o falla completamente cuando se le hace reaccionar con sistemas deficientes de electrones. Una reacción similar que tiene gran popularidad es la acilación de Vielsmeier-Haack⁵⁷ en donde el agente acilante **122** también es una especie altamente electrofílica, que sólo reacciona eficientemente con sistemas aromáticos ricos en electrones.



Realmente poco se sabe hasta el momento de acilaciones de sistemas pobres en electrones. Dentro de estas reacciones, se han realizado algunos esfuerzos hasta el momento para generar una especie acil-nucleofílica (**124**) que reaccione de manera similar con especies o sistemas electrofílicos. Las cianohidridinas protegidas de Stork⁵⁸ **125** es quizás el equivalente acil-nucleofílico que mejor se conoce.

Por otro lado, con el desarrollo de la química de radicales libres, ahora es conocido que el radical acilo **123**, que en esencia es neutro, tiene un cierto carácter nucleofílico en su comportamiento químico. Se sabe también que este tipo de radicales se pueden adicionar de manera muy eficiente a enlaces dobles y triples para generar cetonas asimétricas.

A pesar de esto, hay poca información de la adición de radicales acilo sobre sistemas aromáticos deficientes de electrones. Este proceso resulta muy atractivo ya que representa una alternativa real para la acilación de este tipo de sistemas en condiciones suaves y neutras como las que generalmente utilizan las reacciones de radicales libres (Esquema 22).



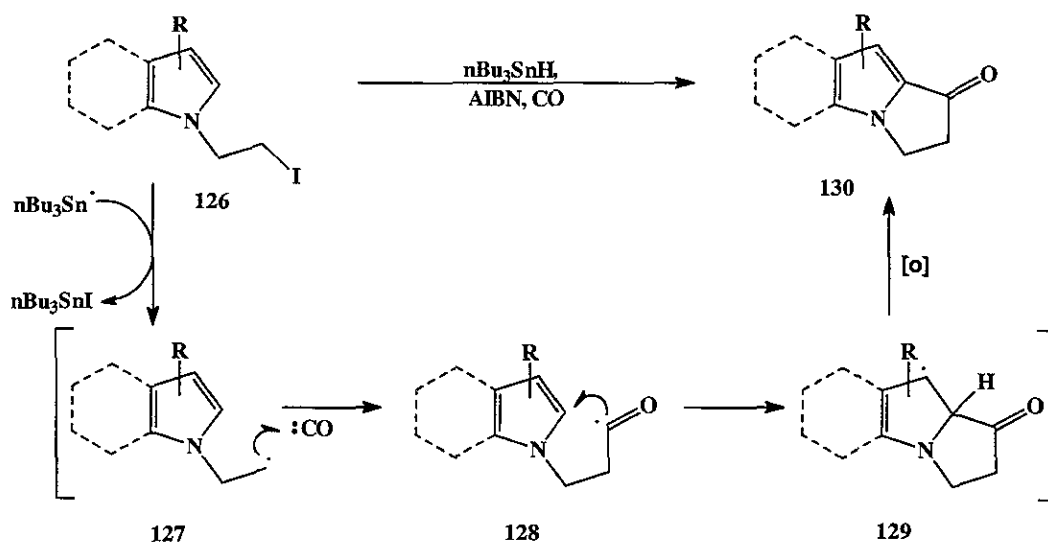
Esquema 22

Los radicales acilo son especies con un alto potencial sintético especialmente cuando se generan de una manera controlada en un medio de reacción. Como ya se mencionó, se han desarrollado un número considerable de métodos para su obtención.³³ Sin duda, uno de los más versátiles es la carbonilación de radicales alquilo, ya que puede ser aplicado en una amplia gama de combinaciones; además, los yoduros de alquilo utilizados como materias primas son generalmente fáciles de preparar.

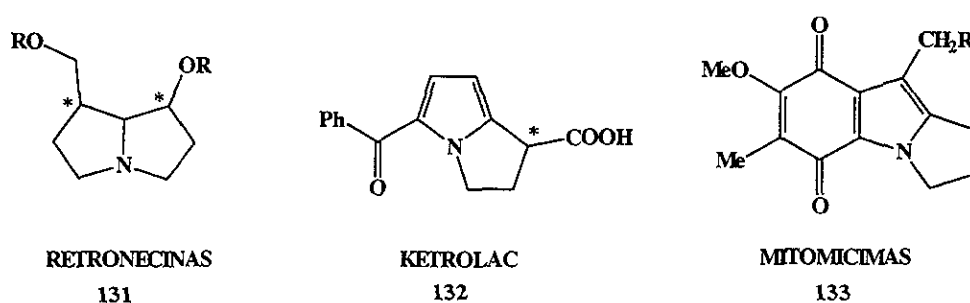
En base a estas observaciones en este trabajo, se decidió investigar si un radical acilo se podía adicionar intramolecularmente sobre un sistema aromático, para generar cetonas cíclicas fusionadas. De esta manera se planteó la reacción de los yoduros **126** con hidruro de tributilestano y AIBN, bajo presión de monóxido de carbono (Esquema 23), esto con la expectativa de generar un radical acilo **128** por carbonilación, el cual se pudiera adicionar al sistema aromático y generar así una cetona aromática (**130**) después de una oxidación *in situ* (Esquema 23). El proceso es muy parecido a los reportados para radicales alquilo,⁵³ sin embargo, a diferencia de aquellos, en este caso se introduce un grupo carbonilo, muy útil para seguir funcionalizando la molécula.

Los modelos que se eligieron para el estudio fueron los 1-(2-yodoetil)indoles y pirroles sustituidos (esquema 23). Esto por dos razones principalmente, una que la reacción resultaría en la construcción de importantes intermediarios sintéticos para la preparación de alcaloides derivados de

las pirrolizidinas tales como las retronecinas **131**,⁵⁹ el keterolac **132**,⁶⁰ y algunos derivados de las mitomicinas **133**,⁶¹ y la segunda por la relativa facilidad de preparación de las materias primas.



Esquema 23



Esquema 24

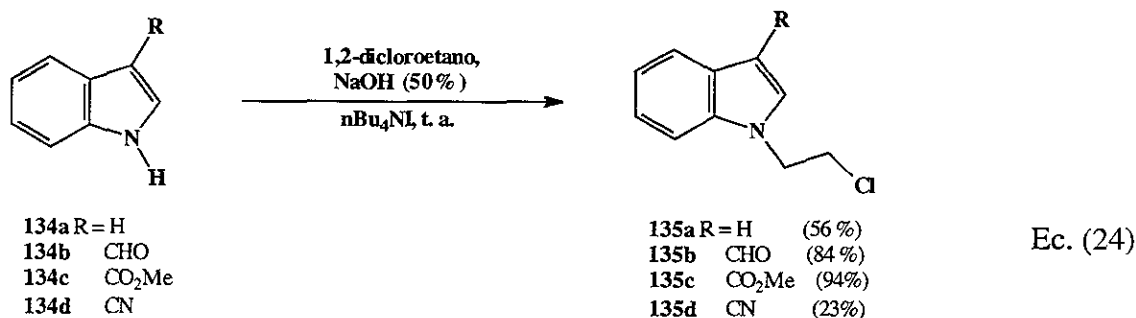
Es de esperarse que el radical acilo con su carácter nucleofílico se comporte similarmente al radical alquilo y se adicione preferencialmente a sistemas aromáticos donde R sea un grupo electro-atractor, por lo que fue necesario sintetizar derivados de indol y pirrol con sustituyentes de esta naturaleza.

2.2.2. REACCIONES SOBRE INDOLES

2.2.2.1. Síntesis de Materias Primas.

Los 1-(2-yodoetil)indoles 3-sustituídos, necesarios para llevar a cabo los experimentos de carbonilación/ciclización, fueron sintetizados con reacciones ya conocidas de la siguiente manera:

Inicialmente, los indoles **134** comercialmente disponibles se alquilaron mediante una reacción de transferencia de fase con dicloroetano, que en este caso funciona como disolvente y como agente alquilante, una solución de sosa y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase (Ecuación 24).⁶² La reacción se llevó a cabo en la mayoría de los casos en buenos rendimientos, excepto en el caso del 3-cianoindol en el que se obtuvieron muy bajos rendimientos, por lo que se decidió sintetizar el derivado nitrilo mediante una metodología diferente.



En espectrometría de masas los tres productos presentaron los iones moleculares como se esperaban. Para el compuesto **135a** apareció en m/z 179, el del compuesto **135b** apareció en m/z 207 y el de **135c** en m/z 237. En los tres espectros se puede apreciar también el fragmento correspondiente a m/z ($M^+ + 2$) característico de compuestos que contienen un átomo de cloro.

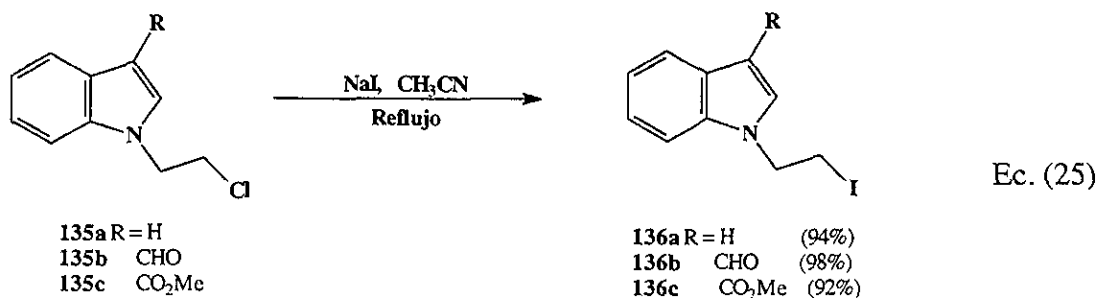
Particularmente, el compuesto **135a** que fue aislado como un aceite presenta en su espectro de RMN ¹H una señal múltiple para un protón en 7.63-7.65 ppm que fue asignado al hidrógeno de la posición 4 del indol; otra señal múltiple para tres hidrógenos aparece en 7.15-7.34 ppm y fue asignada a los hidrógenos 5, 6 y 7; la señal asignada al protón de la posición 2 aparece como una señal doble en 7.13 ppm con una constante de acoplamiento de 3.3 Hz; una señal doble adicional se puede ver en 6.52 ppm con una constante de acoplamiento de 3.3 Hz por lo que fue asignada al hidrógeno del carbono 3. Las dos señales para los metilenos de la cadena lateral aparecen como tripletes, una en 4.44 ppm para el vecino al nitrógeno y la otra en 3.79 ppm para el que soporta el átomo de cloro.

El 3-formil-1-(2-cloroetil)indol **135b** presenta en su espectro de infrarrojo una banda en 1663 cm⁻¹ típica del grupo carbonilo. En su espectro de RMN ¹H aparece una señal simple en 10.04 ppm del hidrógeno del aldehído. Además, aparece una señal múltiple para un protón en 8.32-8.37 ppm que corresponde al carbono 4 del indol; adicionalmente en 7.80 ppm aparece una señal simple

para un hidrógeno asignada al de la posición dos; otra señal múltiple que integra para tres protones aparece en 7.32-7.38 ppm y fue asignada a los protones 5, 6 y 7. Similarmente al compuesto anterior, las señales para los dos metilenos de la cadena aparecen como señales triples, una en 4.53 ppm y la otra en 3.88 ppm para el vecino al nitrógeno y para el que soporta el cloro, respectivamente.

El compuesto, **135c** fue identificado a través de su espectro de infrarrojo donde se puede confirmar la presencia del carbonilo del éster con una banda en 1703 cm^{-1} y de su espectro de RMN ^1H donde aparecen todas las señales de sus hidrógenos. Una señal múltiple en 8.17-8.23 asignada al hidrógeno del carbono 4 del anillo aromático; la señal simple del hidrógeno de la posición 2 aparece en 7.88 ppm y la señal múltiple para los hidrógenos 5, 6 y 7 aparece en 7.25-7.34 ppm. En 4.49 ppm y 3.84 ppm aparecieron las señales para los dos metilenos de la cadena de manera similar a los dos compuestos anteriores. En este caso, aparece una señal adicional en 3.91 ppm que integra para tres protones como una señal simple, lo cual indica la presencia del metilo del éster.

Los tres cloruros **135** fueron convertidos en los yoduros correspondientes **136** mediante una reacción de intercambio de halógeno (reacción de Finkelstein). Las reacciones se llevaron a cabo en acetonitrilo a reflujo con yoduro de sodio, siguiendo el avance de la reacción mediante CCF. Como se observa en la ecuación 25, las tres reacciones dieron el producto deseado **136** en buenos rendimientos. Los productos resultaron cristalinos y estables a la luz.



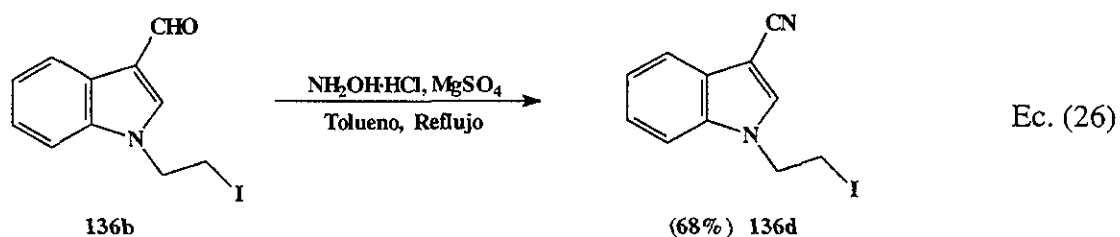
Al igual que los compuestos anteriores, estos productos fueron identificados mediante los mismos análisis. En sus espectros de masas se observaron los fragmentos correspondientes a sus iones moleculares en m/z 271 para **136a**, en m/z 299 para **136b** y en m/z 329 para **136c**. Para estos compuestos no se observó ninguna contribución isotópica ($M^+ + 2$) a diferencia de las materias primas.

En los espectros de infrarrojo del compuesto **136b** y **136c** se observan las bandas características de los carbonilos del aldehído y del éster en 1662 cm^{-1} y en 1699 cm^{-1} , respectivamente.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **136a**, comparado con el de la materia prima presenta el mismo número de señales con desplazamientos químicos similares, a excepción de la señal triple para el metileno vecino al halógeno que aparece en 3.43 ppm debido, a que ahora está soportando un átomo de yodo de menor electronegatividad.

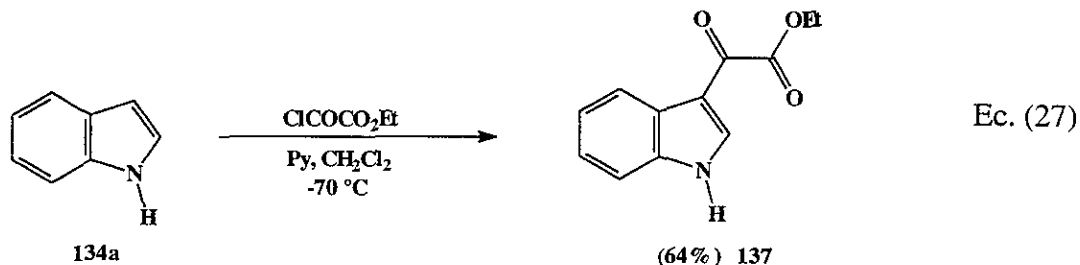
Un fenómeno similar sucede para el compuesto **136b** para el cual su espectro de RMN ^1H presenta las mismas señales que el del substrato del cual proviene. En este caso, la señal del metileno vecino al yodo se desplaza a 3.52 ppm. En el caso del compuesto **136c**, la señal de los mismos protones aparece ahora en 3.48 ppm.

Como ya se mencionó anteriormente, la alquilación del 3-cianoindol da muy bajos rendimientos, por lo que el derivado nitrilo **136d** se preparó a partir del 3-formil-1-(2-yodoetil)indol (**136b**) mediante una reacción conocida.⁶³ El aldehído **136b** se hizo reaccionar con cloruro de hidroxilamina, sulfato de magnesio y ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a reflujo. La reacción generó el nitrilo **136d** con un rendimiento moderado (Ecuación 26).



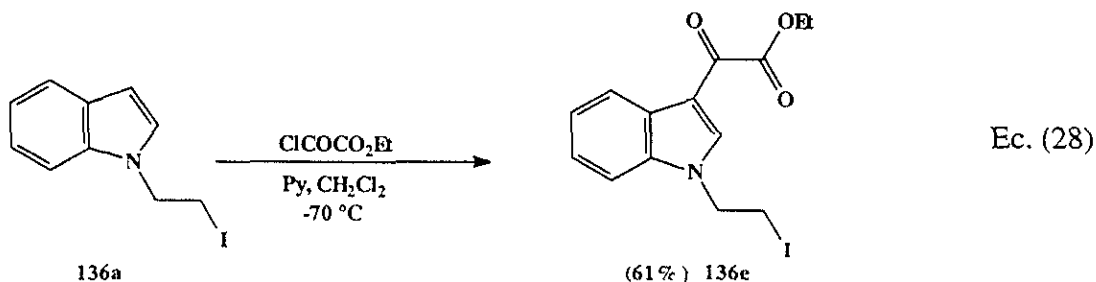
En el espectro de infrarrojo del producto se puede observar una banda de nitrilo en 2224 cm^{-1} . El peso molecular se puede corroborar con el fragmento perteneciente al ion molecular en el espectro de masas en m/z 296 el cual, al igual que los otros productos es el pico base. El espectro de RMN ^1H es muy similar a los anteriores; en 7.75-7.80 ppm aparece una señal múltiple para un hidrógeno la cual se asignó al de la posición 4 del indol; una señal simple aparece en 7.65 ppm y es la del hidrógeno del carbono 2; otra señal múltiple para tres protones se puede observar en 7.25-7.41 ppm y fue asignada a los hidrógenos 5, 6 y 7 del indol; las señales para los metilenos aparecen en 4.54 ppm y 3.48 ppm.

Con el objeto de tener un derivado más en esta serie, se preparó el 3-etoxioxalilindol **137** por medio de la acilación directa del indol con cloruro de etiloxalilo. La reacción proporcionó el producto **137** en un rendimiento moderado (Ecuación 27).



El producto presenta dos bandas de carbonilo en su espectro de IR, una en 1649 cm^{-1} para la parte ceto y otra en 1726 cm^{-1} para el del grupo éster. En el espectro de masas el ion molecular aparece en m/z 217 lo cual concuerda con el peso molecular del producto. En su espectro de RMN ^1H aparece una banda ancha en 8.9 ppm para un hidrógeno, la cual se asignó al que está unido al nitrógeno del indol; una señal doble para un hidrógeno en 8.49 ppm con una constante de acoplamiento de 3 Hz se asignó al hidrógeno de la posición 2; otra señal múltiple para un protón en 8.44-8.47 ppm se asignó al de la posición 4; otra señal múltiple que integra para un protón, aparece en 7.43-7.45 ppm y corresponde al de la posición 7; una señal múltiple adicional para dos protones aparece en 7.32-7.38 ppm y fue asignada a los hidrógenos 5 y 6. Las señales características del grupo etilo aparecen, como un cuarteto para el metileno en 4.42 ppm y un triplete en 1.43 ppm para el metilo.

Desafortunadamente, este compuesto resultó ser muy sensible al álcali utilizado en las reacciones de alquilación, de tal manera que al colocarlo a la reacción el éster se hidroliza rápidamente. La manera más práctica que se encontró para obtener el producto **136e** fue acilando directamente el 1-(2-yodoetil)indol **136a** ya sintetizado. La reacción generó el producto **136e** en rendimiento moderado (Ecuación 28).



El ion molecular encontrado en su espectro de masas en m/z 371 coincide con el peso molecular del compuesto. En su espectro de infrarrojo aparecen las dos bandas características de la porción etiloxalil una en 1649 cm^{-1} y otra en 1726 cm^{-1} . La identificación completa del compuesto se llevó a cabo analizando su espectro de RMN ^1H en donde se observa el mismo patrón de señales a los productos ya descritos. Una señal múltiple aparece en 8.48-8.44 ppm para un protón asignada para el de la posición 4 del anillo aromático. Una señal simple en 8.43 ppm para un hidrógeno característica del de la posición 2; otra señal para tres protones en 7.36 ppm asignado a los hidrógenos de los carbonos 5, 6 y 7. Las señales para los hidrógenos de los dos metilenos se encuentran en 4.57 ppm para el vecino a nitrógeno y en 3.51 para el vecino a yodo. Las dos señales del grupo etilo aparecen como un cuarteto en 4.41 ppm para el metileno y como un triplete en 1.44 ppm confirmando la presencia del grupo que se deseaba introducir a la molécula.

2.2.2.2. Reacciones de Carbonilación y Ciclización.

Los primeros experimentos fueron pensados como una reacción de carbonilación clásica, por lo que se realizaron en las condiciones descritas en la literatura.⁴⁵ Estas reacciones fueron llevadas a cabo en una solución de benceno 0.02 M de la materia prima con hidruro de tributilestaño, (1.2 eq.) y AIBN (0.2 eq) bajo una presión de 80 atm de monóxido de carbono.⁴⁵ Sin embargo, aunque las reacciones llevadas a cabo bajo estas condiciones generan los productos esperados, los rendimientos fueron sumamente bajos (<20%). Las características más importante de estas reacciones fueron; la recuperación de un porcentaje considerable de materia prima, además de cantidades equivalentes de producto de reducción prematura. Estas observaciones llevaron a la búsqueda de condiciones que ayudaran a consumir el sustrato de partida y disminuyeran la cantidad de productos de reducción.

La reducción prematura de los radicales, generalmente es uno de los problemas principales en las reacciones de radicales libres llevadas a cabo en presencia de Bu_3SnH . La solución más importante que se ha desarrollado para este problema es, quizás, el uso de altas diluciones de hidruro de tributilestaño. La manera más efectiva de llevar a cabo esto es la ya popular adición lenta del estano sobre una solución a reflujo de la materia prima en benceno, lo cual permite tener una cantidad muy pequeña de este reactivo en un instante dado de la reacción.

Obviamente la idea de realizar una reacción con adición lenta del hidruro de tributilestaño es experimentalmente casi imposible debido a que la reacción se lleva a cabo bajo una presión de monóxido de carbono en un autoclave completamente sellada. La manera más práctica que se encontró para reducir la concentración de hidruro fue adicionarlo en pequeñas porciones, a un intervalo de tiempo determinado.

Después de varios experimentos⁶⁹ variando condiciones de reacción tales como presión, temperatura, tiempos de reacción y cantidad de iniciador, llegamos a establecer las condiciones más apropiadas para llevar a cabo la reacción. Los mejores rendimientos se obtuvieron a una presión de 80 atm (si esta baja los productos de reducción se forman en mayor cantidad), a una temperatura de 100 °C y adicionando cuatro porciones de 0.4 eq de hidruro tributilestaño junto con una cantidad equivalente de AIBN en intervalos de una hora de reacción. Estas condiciones no sólo disminuyeron la formación del producto de reducción, sino que también ayudaron a consumir la materia prima. En la Tabla 8 se presentan los resultados obtenidos en las reacciones tandem de carbonilación/ciclización para la serie de indoles.

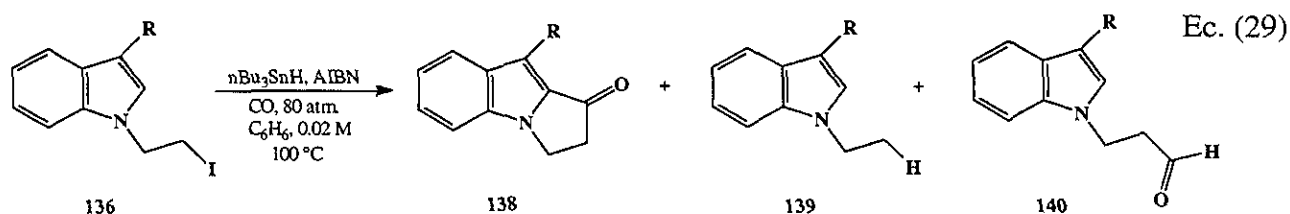


Tabla 8. Reacción Tandem de carbonilación/ciclización en indoles.

Ensayo	Substrato	R	Prod. de Ciclización Rendimiento (%)	Prod. de Reduccion Rendimiento (%)	Aldehido Rendimiento (%)
1	136a	H	138a (39)	139a (22)	140a (30)
2	136b	CHO	138b (62)	139b (32)	—
3	136c	CO ₂ Me	138c (48)	139c (24)	140c (12)
4	136d	COCO ₂ Et	138d (43)	139d (30)	—
5	136e	CN	138e (61)	139e (34)	trazas

Como ya se conoce para reacciones similares de adición de radicales alquilo sobre sistemas aromáticos en estas condiciones (Ecuación 21), los productos que se aíslan son los aromáticos.⁵⁴ Se supone que la reacción sigue alguno de los mecanismos de aromatización propuestos anteriormente (Esquema 20).⁵⁴

Sorprendentemente, el compuesto **138a** (Ensayo 1, Tabla 8), en el cual el sistema aromático no tiene un grupo electro-atractor genera producto de ciclización en un rendimiento considerable, aunque es el más bajo en la serie. Este hecho era de suponerse, tomando en cuenta la poca reactividad esperada de un radical acilo con carácter nucleofílico, frente a un sistema aromático también nucleofílico. Esto se hace evidente por la cantidad de aldehído **140a** aislado en la reacción, que puede significar que la velocidad de adición del radical acilo sobre el sistema aromático rico en electrones es lo suficientemente lenta para permitir la reducción de éste por el hidruro de tributilestano (Ensayo 1). En los experimentos siguientes (Ensayos 2-5) sólo se aíslan pequeñas cantidades o nada del aldehído, lo cual significa que los sistemas con grupos electro-atractores son más reactivos hacia estas reacciones, ya que una vez generado el radical acilo éste se adiciona de manera eficiente al sistema aromático, sin permitir la reducción prematura. Este comportamiento es muy similar al encontrado en el caso de los radicales alquilo.⁵³

Como se aprecia en la Tabla 8, los productos de ciclización **138**, se obtienen en rendimientos moderados. Sin embargo, a pesar de que el hidruro de tributilestano para todos los experimentos fue adicionado en pequeñas porciones, el producto de reducción del radical alquilo **139** sigue siendo el subproducto principal aunque por otro lado, se logró el consumo total de la materia prima.

Es importante tomar en cuenta que en el proceso global se generan dos enlaces carbono-carbono además que se está realizando una acilación formal sobre un sistema aromático pobre en electrones. Otro aspecto importante es que, mediante esta metodología, se ha obtenido el sistema benzoindolizidina, el cual es el esqueleto básico de los alcaloides derivados de las mitomicinas **133**, (Esquema 24).

Las características espectroscópicas mas importantes que se observaron en estos compuestos; fueron la aparición de la banda del carbonilo en los espectros de IR alrededor de 1710-1730 cm^{-1} . En los espectros de RMN ^1H se observa la desaparición de la señal correspondiente al

hidrógeno del carbono 2 donde obviamente sucede la sustitución. Además, el desplazamiento sensible a campos más altos de la señal correspondiente a los protones del metileno que en la materia prima estaba vecino al yodo y que en el producto ahora se encuentra vecino a un grupo carbonilo. Los pesos moleculares fueron confirmados con ayuda de los espectros de masas.

Para el compuesto **138a**, en su espectro de infrarrojo, aparece la banda característica del grupo carbonilo en 1710 cm^{-1} que no se encontraba en la materia prima. Además, en su espectro de masas aparece el ion molecular en m/z 271, que corresponde a su peso molecular. En el espectro de RMN ^1H aparece una señal múltiple en 7.73-7.77 ppm que corresponde al protón de la posición 8 el cual es el equivalente al 4 de la materia prima. En 7.05-7.40 ppm aparece otra señal múltiple para tres hidrógenos, correspondiente a los de los carbonos 5, 6 y 7; la señal para el hidrógeno aromático restante (carbono 3) aparece en 6.80-6.87 ppm. Las señales para los metilenos del anillo son similares a las de la materia prima, la del vecino al nitrógeno aparece en 4.41 ppm y la del vecino a carbonilo aparece en 3.22 ppm.

En el espectro de IR del compuesto **138b** aparecen dos bandas de carbonilo una en 1659 cm^{-1} para el aldehído y otra en 1718 cm^{-1} para la cetona formada. El espectro de masas presenta el ion molecular en m/z 199 que corresponde a su peso molecular. En su espectro de RMN ^1H aparece la señal característica del hidrógeno del aldehído como señal simple en 10.49 ppm; en 8.43-8.47 ppm aparece una señal múltiple para un protón que corresponde al de la posición 8. Aparece también una señal múltiple para los protones 5, 6 y 7 en 7.37-7.49 ppm. Las dos señales triples para los metilenos de la ciclopentanona aparecen, uno en 4.56 ppm para el vecino al nitrógeno y otro en 3.32 ppm para el vecino al carbonilo.

Como era de esperarse en el espectro de IR del producto **138c** aparecen dos bandas de carbonilo una en 1700 cm^{-1} y otra en 1732 cm^{-1} para el éster y la cetona. En el espectro de RMN ^1H aparece una señal en 8.30-8.35 ppm que integra para un protón y es el de la posición 8; en 7.25-7.44 ppm aparece una señal múltiple para tres protones asignada a los de los carbonos 5, 6 y 7; en 4.44 ppm aparece una señal triple asignada para los hidrógenos del metileno unido al nitrógeno; en 3.97 ppm aparece una señal simple que integra para tres protones correspondientes a los del metilo del éster; la señal correspondiente al metileno vecino al carbonilo aparece en 3.25 ppm como una señal triple. En el espectro de masas se observa el ion molecular en m/z 229.

Para el compuesto **138d** aparecen dos bandas de carbonilo en su espectro de IR una banda ancha en 1727 cm^{-1} para el éster y la cetona, y otra en 1648 cm^{-1} para el carbonilo restante. En su espectro de RMN ^1H aparece una señal múltiple en 8.45-8.49 ppm para el protón del carbono 8; otra señal múltiple en 7.40-7.49 ppm para los protones de los carbonos 5, 6 y 7 del sistema aromático; las señales para los hidrógenos metilénicos aparecen en 4.52 ppm para el vecino al nitrógeno y en 3.28 ppm para el vecino al carbonilo; las señales del etilo aparecen en 4.50 ppm como un cuarteto y un triplete en 1.41 ppm. En su espectro de masas se observa el ion molecular en m/z 271 lo cual corresponde al peso molecular del compuesto.

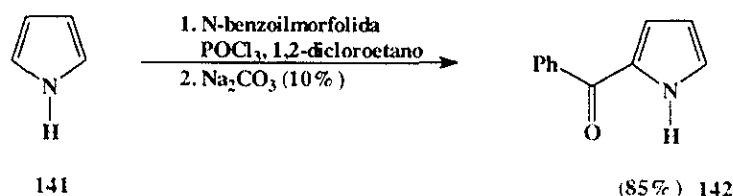
Finalmente, la espectroscopia del compuesto **138e** fue similar a la descrita para los compuestos anteriores. En su espectro de IR aparece una banda en 2223 cm^{-1} característica del grupo nitrilo, además de la banda esperada para el carbonilo en 1724 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H aparece una señal múltiple entre 7.86-7.90 ppm que integra para un protón, asignada al de la posición 8; se observa otra señal múltiple para tres protones en 7.35-7.56 ppm asignada a los protones 5, 6 y 7; en 4.54 ppm aparece la señal típica para los hidrógenos del metileno adyacente al nitrógeno y la señal para los vecinos al grupo carbonilo aparece como una señal triple en 3.31 ppm. En su espectro de masas aparece el ion molecular en m/z 196 que corresponde al peso molecular del compuesto.

2.2.3. REACCIONES SOBRE PIRROLES

2.2.3.1. Síntesis de Materias Primas.

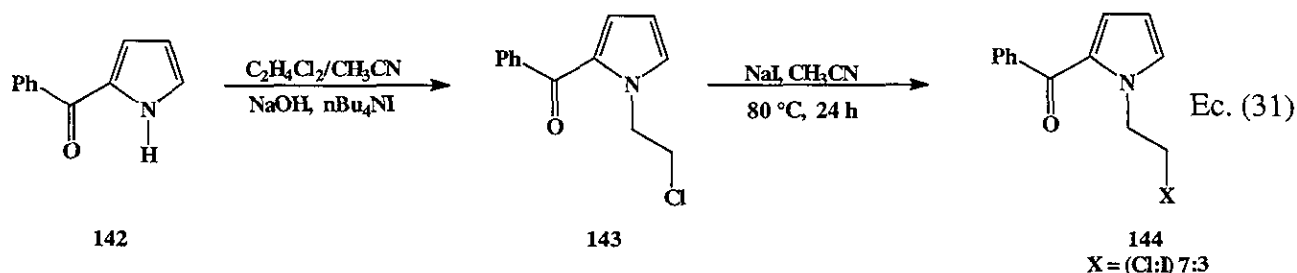
Los 1-(2-yodoetil)pirroles 3-sustituídos, necesarios para llevar a cabo la reacción de acilación intramolecular fueron preparados de manera similar a los derivados del indol.⁶⁴

El pirrol fue benzoilado como ya se había descrito anteriormente a través de una reacción de Vielsmaier-Haack con benzoilmorfolida y oxocloruro de fósforo en 1,2-dicloroetano (Ecuación 30).⁶²



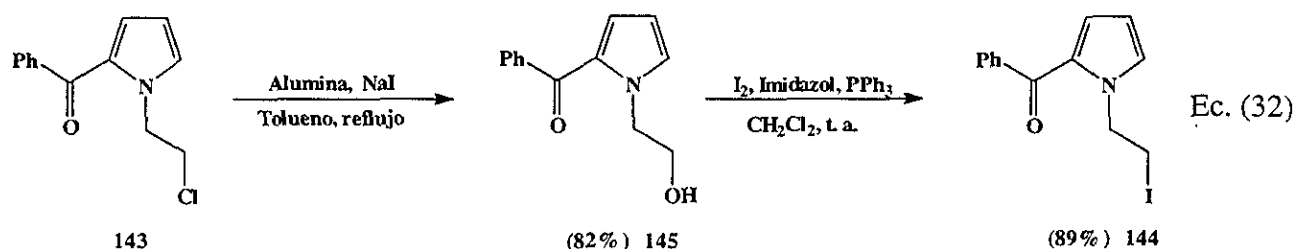
Ec. (30)

La alquilación, por transferencia de fase con 1,2-dicloroetano y sosa, del 2-benzoilpirrol fue descrita anteriormente, así mismo, también el intercambio de halógeno esta publicado en la literatura (Ecuación 31).⁶⁴ Sin embargo, esta última reacción no se pudo reproducir tal como se encuentra descrita. En la reacción de intercambio de halógeno después de muchos intentos, modificando el tiempo de reacción y el número de equivalentes de yoduro de sodio, no fue posible hacer que la materia prima se consumiera y sólo se logró aislar una mezcla del yoduro y del cloruro 70:30 (determinado por RMN ¹H). Al final de la reacción fue imposible separar los dos compuestos debido a que los dos son muy poco polares y tienen un *r_f* muy similar. Esto contrasta con lo reportado, donde se describe un rendimiento de más del 90%, además de su perfecta separación.⁶⁴



Aunque es posible ensayar las reacciones de ciclización con una mezcla de yoduro y cloruro, pensando en que el cloruro no reaccionará, se decidió buscar una alternativa de síntesis para estos compuestos que permitiera obtenerlos en forma pura.

Una de las maneras más versátiles de obtener yoduros de alquilo primarios es a partir de los correspondientes alcoholes. Pensando en esto, el cloruro **143** se convirtió en el correspondiente alcohol en rendimientos moderados, calentándolo en tolueno con alúmina y yoduro de sodio. Este compuesto se transformó en el yoduro deseado **144** en buen rendimiento mediante la técnica de Lange y Gotardo⁶⁵ con yodo molecular, imidazol y trifetilfosfina en diclorometano (Ecuación 32).

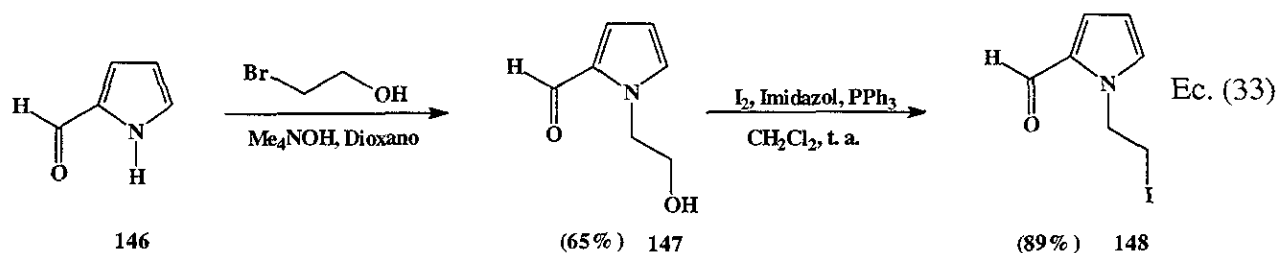


El espectro de IR del alcohol **145** presenta la banda característica de este grupo en 3384 cm^{-1} además de la del carbonilo en 1624 cm^{-1} . En el espectro de RMN ¹H se pueden apreciar perfectamente las señales para los protones del anillo de benceno como un multiplete entre 7.78-

7.82 ppm, correspondiente a los hidrógenos de la posición *orto* del anillo de benceno, otro multiplete para un hidrógeno en 7.53-7.59 ppm correspondiente al de la posición *para*, y otra señal múltiple para los dos protones *meta* entre 7.43-7.48 ppm, también del anillo de benceno. Las señales para los tres hidrógenos del anillo de pirrol se asignaron como sigue; una señal como un doble de dobles aparece en 7.07 ppm con una constante de acoplamiento de 1.8 y 2.4 Hz el cual, por su desplazamiento, corresponde al hidrógeno de la posición 5 del pirrol *orto* al grupo benzoilo, otra señal doble de dobles aparece en 6.77 ppm con constantes de acoplamiento *meta* de 1.8 y *orto* de 3.9 Hz la cual corresponde al hidrógeno del carbono 3 y otro doble de dobles se observa en 6.22 ppm con dos constantes *orto* de 2.4 y 3.9 el cual se asignó al hidrógeno del carbono 4. En 4.54 ppm aparece la señal asignada a los hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al nitrógeno como una señal triple. Otra señal como un cuarteto aparece en 4.02 ppm correspondiente al metileno vecino al grupo hidroxilo y finalmente la señal de OH aparece como un triplete en 3.04 ppm. En su espectro de masas aparece el ion molecular en m/z 215, lo que corrobora el peso molecular del compuesto.

Para el compuesto yodado **144**, la espectroscopía es muy similar y sólo se observan cambios considerables. Por ejemplo en el espectro de IR no aparece la banda del grupo hidroxilo y sólo se observa la de carbonilo, en 1627 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H sólo se desplaza apreciablemente la señal de los hidrógenos vecinos al yodo que aparecen en 3.57 ppm y no en 3.04 ppm como aparece en el espectro del alcohol **145**. El espectro de masas cambia y ahora el ion molecular se encuentra en m/z 325.

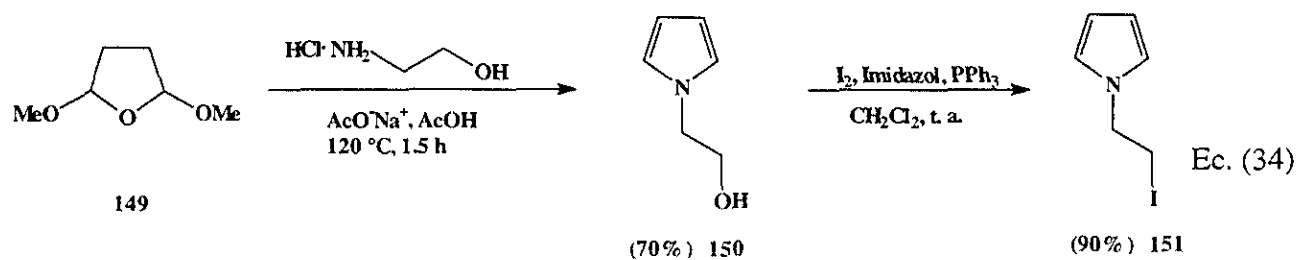
El 2-formil-1-(2-yodoetil)pirrol **148** presentó los mismos problemas del derivado benzoilo para su síntesis. Sin embargo después de varios intentos se encontró que éste se puede preparar partiendo del 2-formilpirrol (**146**) comercial alquilando con bromoetanol e hidróxido de tetrametilamonio en dioxano. Esta reacción generó el producto en rendimientos moderados. La sustitución del grupo hidroxilo por yodo procede con buen rendimiento (Ecuación 33). Además, el compuesto se obtiene en forma pura y no como mezcla como sucede si se prepara de un intercambio de halógeno.



Es importante mencionar que el 2-benzoilpirrol se intentó alquilar mediante esta técnica, pero desafortunadamente sólo generó el producto esperado en bajos rendimientos y se recuperó la materia prima después de largos periodos de reacción, por lo que se decidió seguir preparándolo como se describió anteriormente.

En el espectro de IR del yoduro **148** aparece la banda característica del grupo carbonilo en 1660 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H se observa una señal simple en 9.53 ppm, para el hidrógeno de aldehído; una señal doble de dobles aparece en 7.04 ppm con dos constantes de acoplamiento una *meta* de 1.6 Hz y otra *orto* de 2.56 Hz el cual fue asignado al hidrógeno del carbono 5 del pirrol; otro doble de dobles para un hidrógeno aparece en 7.0 ppm con constantes de acoplamiento de 4.0 y 1.64 Hz asignada al protón del carbono 3 y otro doble de dobles para un protón en 6.25 ppm con dos constantes de acoplamiento una de 4.0 Hz y otra de 2.53 Hz fue asignado al hidrógeno del carbono 4; las señales para los hidrógenos de los metilenos de la cadena lateral aparecen como tripletes uno en 4.61 ppm para el vecino al nitrógeno y el otro en 3.47 ppm para el vecino a yodo. En su espectro de masas aparece el ion molecular en m/z 249.

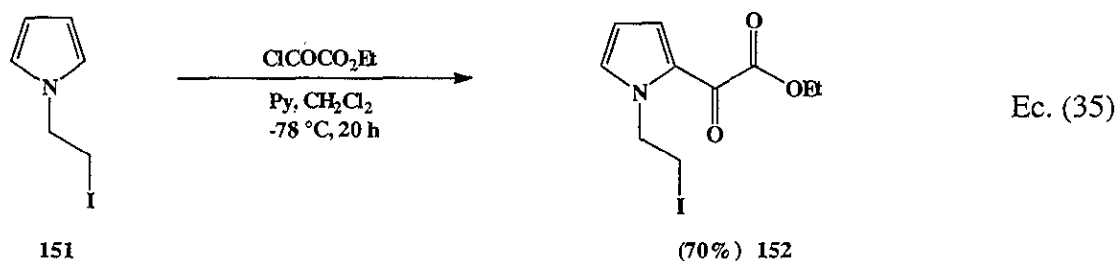
Otro derivado que se sintetizó fue el 1-(2-yodoetil)pirrol (**151**). Este se preparó mediante una reacción de Clauson-Kaas⁶⁶ a partir del 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (**149**) con el clorhidrato del aminoetanol, la cual proporciona el alcohol **150** (Ecuación 34). Este alcohol fue convertido al yoduro correspondiente **151**, utilizando la misma metodología de los ejemplos anteriores.



Una vez obtenido este compuesto se pensó en acilar con varios grupos, para tener una metodología unificada de síntesis para todas los substratos; sin embargo, en la mayoría de los intentos no se lograron obtener los productos esperados, ya que es difícil acilar los pirroles N-alquilados.⁶⁹

El yoduro **151** se identificó por su espectro de masas en donde aparece su ion molecular en m/z 121, característico de un compuesto que tiene número impar de nitrógenos, además de que concuerda con el peso molecular del compuesto. En RMN ^1H las señales características para este compuesto se presentan como sigue: en 6.68 ppm una señal triple que integra para dos protones con una constante de acoplamiento de 2.0 Hz que corresponde a los de la posición 2 y 5 del pirrol; otra señal triple para dos protones se observa en 6.18 ppm con una constante de acoplamiento de 2.0 Hz asignada a los protones 3 y 4. Las señales para los metilenos aparecen una en 4.25 ppm, correspondiente a los vecinos a nitrógeno, y otra en 3.87 ppm para el vecino al hidroxilo, el hidrógeno de este grupo aparece como una señal ancha en 3.39 ppm.

Con el único reactivo que se logró acilar exitosamente el pirrol **151** fue con el cloruro de etoxalilo, reacción que conduce al derivado **152** (Ecuación 35).



En el espectro de IR de **152**, aparecen dos bandas de carbonilo, una en 1641 cm^{-1} correspondiente al grupo ceto y otra en 1773 cm^{-1} para el éster. En RMN ^1H se pueden observar sólo tres señales del anillo de pirrol una como doble de dobles en 7.38 ppm con constantes de acoplamiento de 4.3 Hz y 1.7 Hz que se asignó al hidrógeno 3, otra señal doble de dobles en 7.09 ppm con dos constantes de acoplamiento de 2.42 y 1.7 Hz se asignó al hidrógeno 5 del pirrol y la última en 6.26 ppm con constantes de acoplamiento de 2.4 y 4.3 Hz para un hidrógeno que fue asignada al del carbono 4. Las señales para los hidrógenos de los metilenos de la cadena aparecen en 4.63 y 3.47 ppm. En 4.39 ppm y en 1.41 ppm, se observan el cuarteto y el triplete para el etilo del éster, que integran para dos y tres protones respectivamente. En su espectro de masas se puede distinguir el ion molecular en m/z 321.

2.2.3.2. Reacciones de Carbonilación y Ciclización.

Una vez que los 1-(2-yodoetil)pirroles 2-substituidos fueron sintetizados, se probaron en la reacción de carbonilación bajo las condiciones descritas anteriormente para los derivados de indol, es decir con 1.2 equivalentes de $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ en benceno y bajo 80 atm de presión, adicionando 0.4 equivalentes de hidruro de estaño y el iniciador cada hora. Los resultados de estos experimentos son resumidos en la Tabla 9.

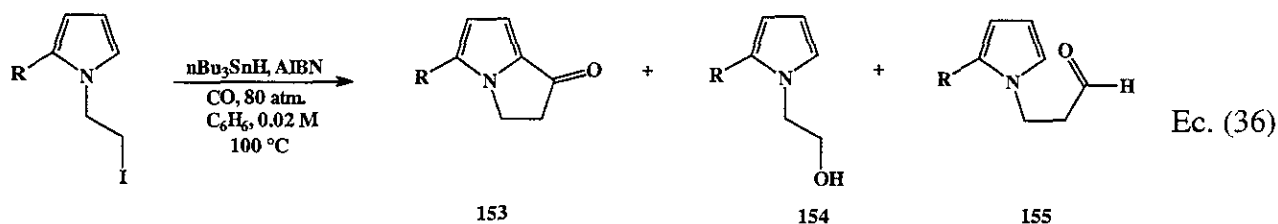


Tabla 9. Reacción tandem de carbonilación/ciclización sobre pirroles.

Ensayo	Substrato	R	Prod. de Ciclización Rendimiento (%)	Prod. de Reducción Rendimiento (%)	Aldehido Rendimiento (%)
1	151	H	153a (0)	154a (0)	155a (65)
2	148	CHO	153b (32)	147 (20)	—
3	144	PhCO	153c (38)	145 (26)	—
4	152	COCO ₂ Et	153d (30)	154d (-)	—

Como se observa en la tabla 9 los rendimientos para la mayoría de las reacciones no fueron muy buenos y, en algunos casos, el producto de reducción siguió siendo el subproducto que se aísla con rendimientos apreciables además del producto esperado. Una de las razones por las que puede suceder esto es la inestabilidad que tienen los pirroles. Quizás tanto la materia prima, los productos laterales y más aún el producto pueden estar descomponiéndose en el seno de la reacción, lo que explica los bajos rendimientos. En los ensayos 2 y 3 se aislaron los productos de hidrólisis **145** y **147** en rendimientos apreciables.

Es importantes observar que cuando el sistema aromático no tiene ningún grupo sustituyente la reacción genera casi exclusivamente el aldehído **155a** (ensayo 1, tabla 9). Este hecho demuestra que la reacción de carbonilación se lleva a cabo eficientemente, sin embargo el radical acilo nucleofílico no se puede adicionar al sistema aromático rico en electrones. En contraste con los resultados en el sistema de indol, en este caso no se aisló el producto de ciclización, lo cual se puede explicar pensando en que el pirrol es un sistema más nucleofílico que el indol, lo que se traduce en una menor reactividad hacia especies nucleofílicas.

El aldehído **155a** se identificó por su banda característica de carbonilo en IR la cual aparece en 1725 cm^{-1} . Por otro lado, su espectro de RMN ^1H presenta una señal para un hidrógeno en 9.8 ppm característica del aldehído; otra señal triple aparece en 6.65 ppm con constante de acoplamiento de 2.1 Hz para dos protones la cual fue asignada a los de los carbonos α del pirrol así como una señal para otros dos hidrógenos aparece en 6.14 ppm con una constante de acoplamiento de 2.0 Hz correspondiente a los de la posiciones β ; de igual manera se pueden observar las señales triples para los protones de los metilenos en 4.24 y 2.95 ppm.

Todos los productos de ciclización fueron identificados por las mismas técnicas espectroscopias utilizadas para los productos anteriores. En todos los espectros de IR aparece la banda característica del carbonilo, en sus espectros de RMN ^1H desaparece la señal que en la materia prima correspondía al hidrógeno de la posición 5 en la cual sucedió la sustitución, además de que las señales para los dos hidrógenos restantes aparecen como señales dobles.

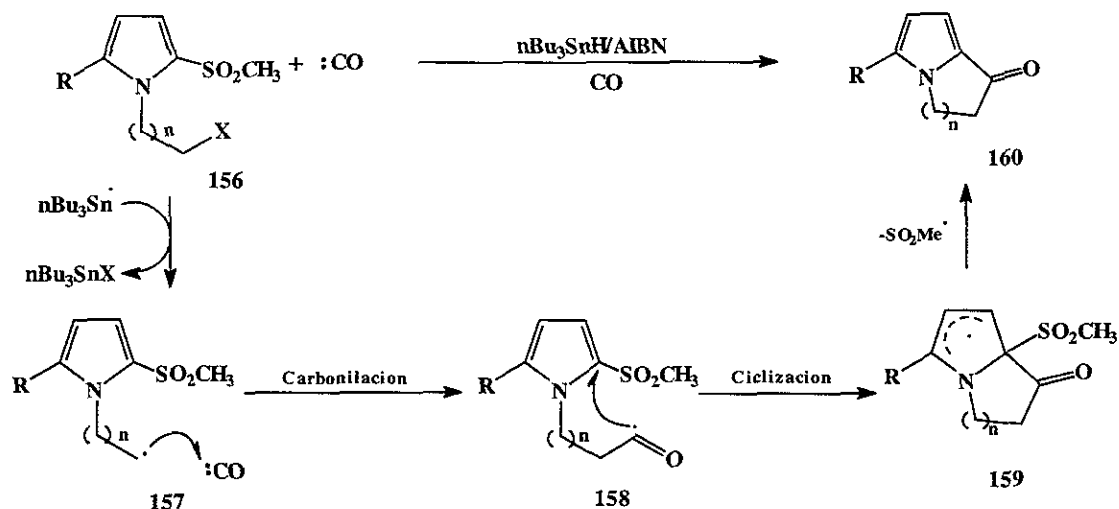
En el espectro de IR de la dihidropirrolizidina **153b** se observan las dos bandas esperadas para los carbonilos del aldehído en 1669 cm^{-1} y de la cetona en 1720 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H se puede observar en 9.75 ppm la señal característica para el aldehído como un singulete; en 7.12 ppm aparece una señal doble para un protón con una constante de acoplamiento de 4.2 Hz que fue asignada al protón *orto* a la cetona y otro doblete en 6.72 ppm con una constante de acoplamiento de 4.2 Hz asignada al hidrógeno *orto* al aldehído. Se pueden encontrar dos señales triples para los hidrógenos de los metilenos de la ciclopentanona formada, una en 6.62 ppm para el vecino al nitrógeno y el otro en 3.11 ppm. Su peso molecular se puede corroborar con su ion molecular en el espectro de masas en m/z 149.

La dihidropirrolizidina **153c** fue caracterizada por sus señales características en IR donde se observan dos bandas una en 1708 cm^{-1} y otra en 1634 cm^{-1} correspondientes a las dos cetonas. En su espectro de RMN ^1H aparece un doble de dobles en 7.87 ppm con constantes de acoplamiento de 8.3 y 1.4 Hz el cual fue asignado a la señal de los hidrógenos del benceno, *orto* al grupo carbonilo, se puede observar también otra señal múltiple para tres hidrógenos entre 7.47-7.64 ppm la cual fue asignada a los protones *orto* y *meta* del benceno; las dos señales dobles para los hidrógenos del pirrol aparecen en 7.0 ppm con una constante de acoplamiento de 4.3 Hz, para el del carbono *orto* a la cetona y otra en 6.73 con la misma constante de acoplamiento, asignada al hidrógeno del carbono *orto* al grupo benzoilo. En su espectro de masas se puede encontrar su ion molecular en m/z 225. que corresponde al peso molecular del compuesto.

Para el producto **153d**, en su espectro de IR, se observan dos bandas características de carbonilo una en 1725 cm^{-1} y otra en 1657 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H aparecen las dos señales dobles para los hidrógenos del pirrol en 7.52 ppm y 6.72 ppm con una constante de acoplamiento para los dos de 4.3 Hz; dos señales triples cada una para dos protones aparecen en 4.66 ppm para el metileno vecino a nitrógeno y la otra en 3.13 ppm para el metileno adyacente al carbonilo; las dos señales para el etilo aparecen en 4.43 ppm un cuarteto y un triplete en 1.43 ppm. En su espectro de masas aparece su ion molecular en m/z 221, lo cual se esperaba según su peso molecular.

2.2.4. REACCIONES SOBRE 2-METILSULFONILPIRROLES

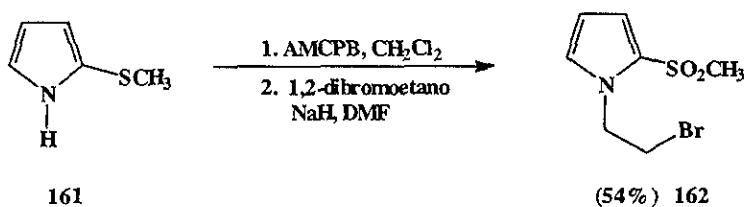
Como ya se mencionó en los antecedentes, los sistemas aromáticos que tiene un grupo sulfona son excelentes aceptores de radicales alquilo y existen descritos en la literatura algunos trabajos en donde se realizan sustituciones eficientes del grupo sulfona por un radical alquilo. Tomando en cuenta que los rendimientos de las reacciones de carbonilación-ciclización en el caso de los pirroles no fueron muy satisfactorios, además de investigar si el grupo sulfona se comporta de igual manera frente a un radical acilo;⁵³ se decidió intentar la ciclización del radical acilo sobre 2-metisulfonilpirroles **156** con la esperanza de que éstos sufrieran una sustitución formal vía radicales libres de la misma manera que sucede con un radical alquilo (Esquema 25).



Esquema 25

2.2.4.1. Síntesis de Materias Primas

Los 2-metilsulfonilpirroles sustituidos necesarios para este estudio fueron sintetizados con reacciones conocidas a partir del 2-tiometilpirrol.⁶⁷ El primer compuesto que se sintetizó fue el 1-(2-bromoetil)-2-metilsulfonilpirrol, oxidando el 2-tiometilpirrol con ácido metacloroperbenzoico, y alquilando con dibromoetano.⁶²

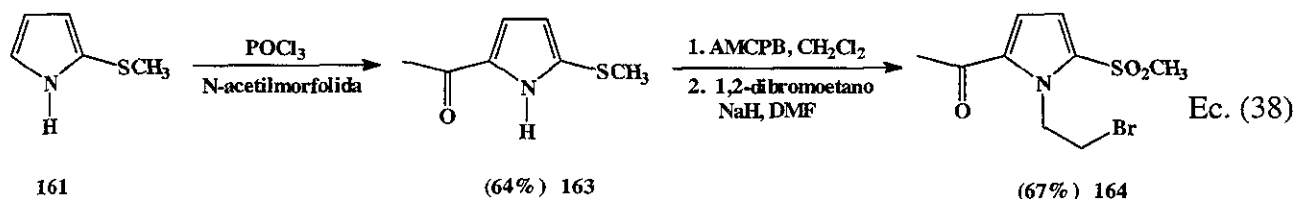


Ec. (37)

Este compuesto fue identificado mediante espectroscopía; en su espectro de IR aparecen dos bandas características de la sulfona en 1317 cm^{-1} y 1136 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H aparece una señal doble de dobles en 6.98 ppm con constantes de acoplamiento de 2.7 Hz y 1.2 Hz la cual fue asignada al hidrógeno del carbono 5 del pirrol; otro doble de dobles aparece en 6.94 ppm con constantes de acoplamiento de 4.0 y 1.8 Hz y fue asignada al protón del C-3; en 6.25 aparece otro doble de dobles con constantes de acoplamiento de 4.0 y 2.7 Hz y fue asignada al hidrógeno de C-4; las señales correspondientes a los dos metilenos de la cadena lateral aparecen en 4.58 ppm para

el vecino al nitrógeno y en 3.72 ppm para el que soporta al bromo; aparece también una señal simple que integra para tres protones para el metileno de la sulfona en 3.12 ppm. Su ion molecular en el espectro de masas aparece en m/z 251, lo cual concuerda con el peso molecular del compuesto.

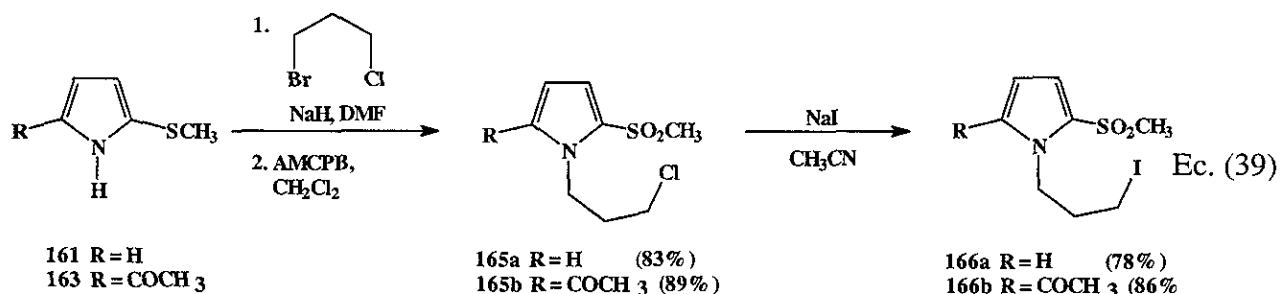
El siguiente compuesto que se sintetizó fue el 2-acetil-1-(2-bromoetil)- 5-metilsulfonilpirrol (164). Este compuesto se preparó de la misma manera al anterior únicamente que ahora se acetilo el sulfuro 163 con *N*-acetilmorfolida (Ecuación 38).⁶⁸



Este producto fue aislado como un sólido blanco y en su espectro de IR se observa la banda característica del grupo carbonilo en 1673 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H aparecen sólo dos señales en la región de aromáticos; un doblete en 6.99 ppm con una constante de acoplamiento de 4.2 Hz asignada al hidrógeno del carbono 4 y la otra en 6.93 ppm con una constante de acoplamiento similar para el hidrógeno del C-3; además de las señales típicas para los hidrógenos metilénicos en 4.97 ppm y 3.65 ppm como tripletes. La señal del metilo de la sulfona aparece en 3.21 ppm. El peso molecular corroboró en el espectro de masas con su ion molecular en m/z 293.

En esta parte del trabajo se decidió investigar qué ocurriría si la cadena lateral es de tres átomos de carbono, es obvio suponer que en estos casos se introduce una reacción competitiva, es decir, que un radical alquilo también se adiciona a un sistema aromático. Esta adición podría entrar en competencia con la reacción de carbonilación. Todo esto pensando en que la cadena lateral es lo suficientemente grande para realizar una ciclización *5-exo* sobre el sistema aromático.

Para esto se sintetizaron los 2-metilsulfonilpirroles 166 (Ecuación 39). Estos compuestos fueron preparados mediante una reacción de alquilación con 1,3-bromocloropropano, utilizando hidruro de sodio como base en dimetilformamida. Una vez que se prepararon los cloruros correspondientes éstos se colocaron en condiciones de intercambio de halógeno para preparar los yoduros.

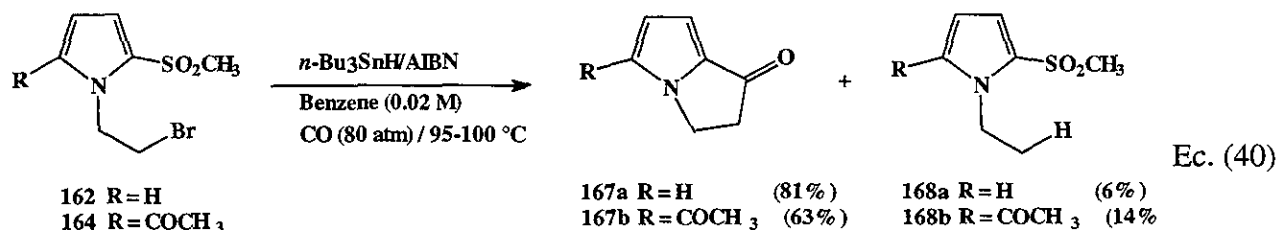


El 2-metilsulfonyl-1-(3-yodopropil)pirrol (**166a**) se aisló como un sólido blanco y presenta en su espectro de IR dos bandas agudas características de la sulfona en 1317 cm^{-1} y en 1170 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H se observa una señal doble de dobles para un protón en 6.97 ppm, el cual por ser el más desplazado se asignó al de la posición 5 del pirrol con constantes de acoplamiento de 1.8 Hz y 2.6 Hz; en 6.91 ppm aparece otro doble de dobles para un hidrógeno con dos constantes de acoplamiento una *orto* 4.0 Hz y otra *meta* de 1.8 Hz por lo que se asignó al hidrógeno del carbono 3; la señal asignada al protón del C-4 aparece como otro doble de dobles en 6.24 ppm con dos constantes de acoplamiento *orto* de 4.0 Hz y de 2.6 Hz; las señales para la cadena alquílica aparecen una como tripletes en 4.32 ppm típica de un metileno vecino al nitrógeno, otra en 3.12 ppm también como triplete asignada por su desplazamiento y multiplicidad al metileno vecino al yodo, y una tercera como una señal quíntuple en 3.33 ppm que corresponde a la de los hidrógenos metilénico del carbono 2 de la cadena lateral; la señal para el metilo de la sulfona aparece como singulete en 3.10 ppm. En su espectro de masas se observa el ion molecular en m/z 313, que corresponde al peso molecular del compuesto.

En el espectro de IR del 2-acetil-5-metilsulfonyl-1-(3-yodopropil)pirrol **166b** se puede apreciar claramente la banda característica de carbonilo en 1672 cm^{-1} . El espectro de RMN ^1H muestra, sólo dos señales dobles con constante de acoplamiento de 4.38 Hz en la parte aromática; una en 6.97 ppm y la otra en 6.89 ppm; presenta también tres señales para los hidrógenos de la cadena lateral, un multiplete en 4.67 ppm asignada por su desplazamiento a la de los vecinos al nitrógeno, otra señal triple en 3.22 ppm para dos hidrógenos, indicando que es la señal de los protones vecinos al yodo y otra señal múltiple en 2.31 ppm para el metileno restante. Finalmente, se pueden asignar las señales correspondientes a los protones de los dos metilos en 3.18 y 2.52 ppm para el del acetilo y el de la sulfona, respectivamente. El peso molecular se puede confirmar con el ion molecular en el espectro de masas en m/z 355.

2.2.4.2. Reacciones de Carbonilación y Ciclización.

Cuando el 1-(2-bromoetil)-2-metilsulfonilpirrol **162** y su análogo 5-acetilo **164** se sometieron a las condiciones de carbonilación descritas para los ejemplos anteriores se aislaron los productos esperados en buenos rendimientos y una pequeña cantidad del producto de reducción prematura (Ecuación 40).⁷⁰ En este caso las reacciones después de las tres primeras adiciones de $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ que juntas completaban 1.2 equivalentes se observó que la materia prima no se había consumido completamente por lo que se decidió seguir, adicionando porciones similares en los mismos intervalos de tiempo (0.4 equiv/hora) hasta que por CCF no se apreciaba la presencia de materia prima. Es importante mencionar que la cantidad de estos reactivos varió de experimento a experimento sin una razón aparente.



Estos resultados ponen de manifiesto la efectividad del grupo sulfona para generar este tipo de reacciones, no sólo como un grupo electro-atractor haciendo, electrofílico el sistema, sino que también ayuda de manera determinante en la rearomatización. Se debe hacer hincapié que el producto sin sustitución en el anillo de pirrol había sido imposible obtenerlo en la serie de pirroles descrita anteriormente (tabla 9), donde sólo se aisló el aldehído correspondiente. En este caso este producto se preparó en buenos rendimientos.

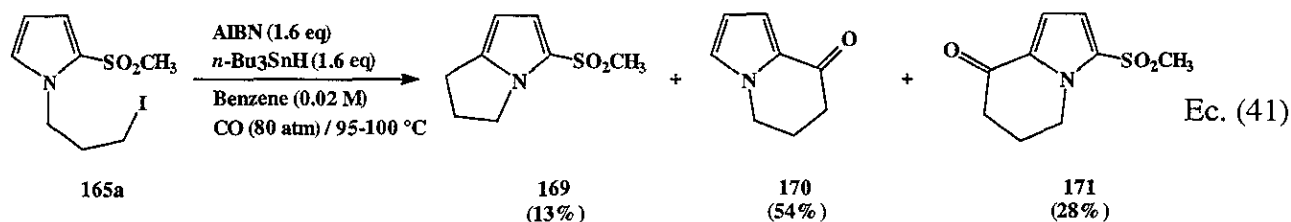
Aunque el rendimiento en el derivado acetilado no es tan bueno, es mucho mejor que los obtenidos anteriormente para el sistema de pirrol. Realmente es un poco extraño el hecho de que el rendimiento sea menor en el sustrato **164**, tomando en cuenta que este sistema debe ser mucho más electrofílico ya que tiene dos grupos electro-atractores sobre el sistema aromático lo que lo debe hacer más susceptible a la adición del radical acilo. Esta observación nos lleva a concluir que el problema en este caso es la reacción de carbonilación y no la de adición, ésto es evidente ya que se aísla una cantidad apreciable de producto de reducción sin carbonilar. Esto habla efectivamente que el radical no se carbonila de manera eficiente. De alguna manera no muy clara el grupo acetilo en la

posición 2 debe afectar la carbonilación, si observamos la molécula detenidamente este grupo queda muy cerca del centro radical, sin embargo se desconoce su efecto real. Si el problema fuera la reacción de adición se tendría que detectar producto de reducción del radical acilo incapaz de adicionar eficientemente sobre el sistema aromático; en otras palabras, se deberían aislar cantidades considerables de aldehído, lo cual no sucede.

Los dos compuestos fueron identificados de la misma manera que los anteriores y presentan un patrón similar en sus espectros. En la 2,3-dihidropirrolizidín-1-ona **167a** se observa en su espectro de IR la banda del grupo carbonilo de la cetona en 1695 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H se observan únicamente tres señales de hidrógenos aromáticos; como era de esperarse una como doble de dobles en 7.04 ppm con dos constantes de acoplamiento una *orto* y una *meta* de 1.0 Hz y 2.2 Hz asignada al protón del carbono 3 del pirrol, otra señal doble de dobles en 6.73 ppm con dos constantes de acoplamiento una *orto* y una *meta* de 4.0 Hz y 1.0 Hz la cual fue asignado al hidrógeno del carbono 5 del pirrol, y la tercera igualmente como doble de dobles en 6.52 ppm con constantes de acoplamiento *orto* de 4.0 Hz y 2.2 Hz, típicas de un hidrógeno sobre un carbono β de pirrol (C-4). Similarmente a los compuestos descritos anteriormente, aparecen dos señales triples para los hidrógenos de los dos metilenos en 4.31 ppm para los vecinos al nitrógeno y en 3.09 ppm para los unidos al carbonilo.

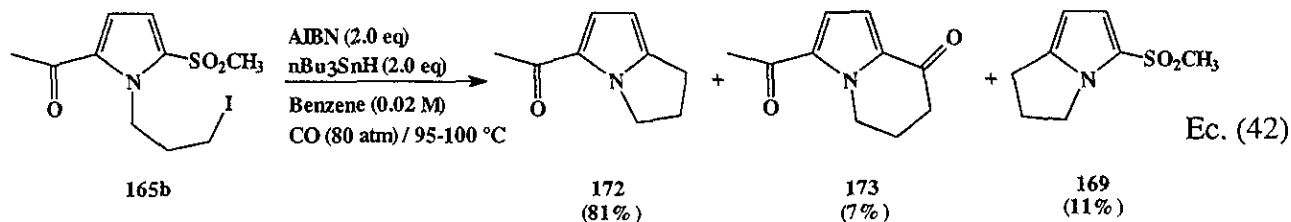
El 5-acetil-2,3-dihidro-pirrolizidín-1-ona (**167b**) es un sólido blanco que en su espectro de IR presenta dos bandas de carbonilo para las dos cetonas en 1695 cm^{-1} y en 1645 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H aparecen sólo dos señales dobles de hidrógenos aromáticos correspondientes a los dos únicos hidrógenos del pirrol una en 7.06 ppm y la otra en 6.69 ppm con una constante de acoplamiento de 4.5 Hz. Las dos señales correspondientes a los hidrógenos de los metilenos aparecen como señales triples en 4.61 ppm y en 3.09 ppm. Aparece también una señal simple para tres hidrógenos en 2.50 ppm del metilo. En su espectro de masas, el ion molecular aparece en m/z 163, y corresponde al peso molecular del compuesto.

Los compuestos homólogos de tres carbonos en la cadena lateral se sometieron a las condiciones de carbonilación descritas.⁷⁰ Al igual que en los casos anteriores, fue necesario adicionar más de 1.2 equivalentes del $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ para que la materia prima se consumiera completamente y las cantidades necesarias fueran diferentes para los dos casos (Ecuación 41).



La sulfona **165a** conduce la cetona esperada **170** con rendimientos moderados, junto con el producto derivado de una ciclización *5-exo* del radical alquilo sobre el sistema aromático **169**, y un buen porcentaje de producto de la ciclización en la posición 5 del pirrol **171**. Una de las grandes limitaciones de este proceso es que la adición del radical alquilo compite con el proceso de carbonilación si la cadena se hace más grande, aunque en este caso particular sólo se aísla 13% de este producto. La formación de **171** es sorprendente ya que en los dos casos anteriores (Ecuación 41) no se habían aislado productos que indicaran una adición al C-5; sin embargo, es lógico que exista la posibilidad de que ello ocurra. Muchowski y colaboradores^{53f} demostraron en compuestos similares que la adición del radical es hacia el carbono 5, con una pérdida posterior de la sulfona.

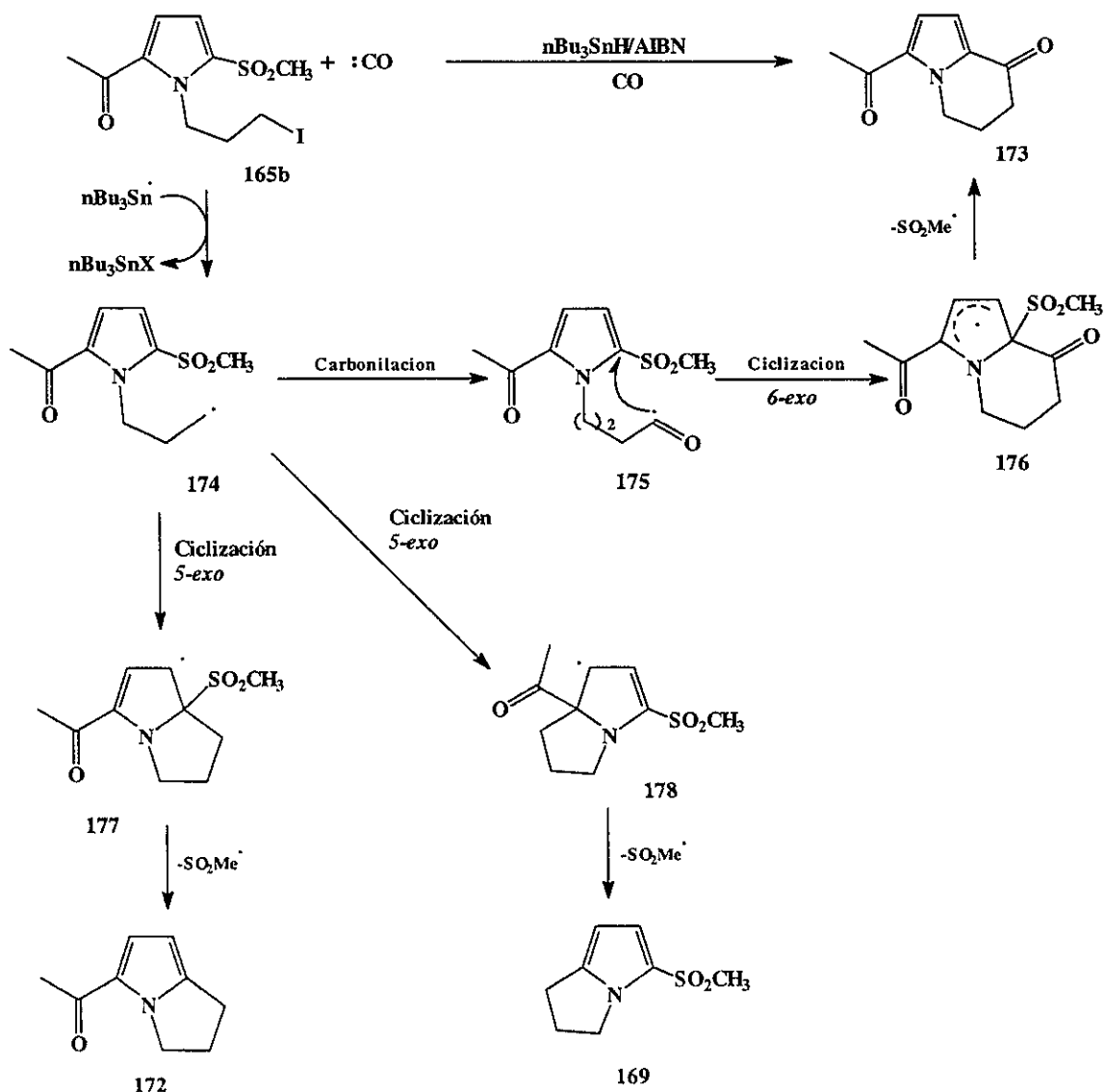
En la reacción del compuesto análogo **165b** suceden fenómenos similares, pero quizá un poco más drásticos.⁷⁰ Este sistema aromático es mucho más activo a la adición de radicales ya sea alquilo o acilo. Por consiguiente, se podía especular en que una vez formado el radical alquilo, éste se adicionaría inmediatamente sobre el sistema aromático sin dar tiempo a la reacción de carbonilación.



Como se puede observar en los resultados sólo se aíslan trazas del producto de carbonilación **173** y un buen rendimiento del producto proveniente de la adición *ipso* del radical alquilo sobre la sulfona del anillo del pirrol **172** (Ecuación 42). En este caso no había posibilidades de una adición sobre el C-5 del pirrol ya que está ocupada por el grupo acetilo, sin embargo se aislaron cantidades apreciables del producto **169**, el cual proviene de un ataque *ipso* sobre el carbono que soporta al grupo acetilo. El radical **178** formado de este ataque debe expulsar un radical acetilo para regenerar

la aromaticidad del sistema (Esquema 26). En nuestro conocimiento, este es el primer ejemplo de una reacción donde un grupo acetilo funciona como grupo saliente.

Para investigar si la presión de monóxido de carbono tenía algún efecto sobre los productos y rendimientos de esta reacción se decidió repetir esta reacción en exactamente las mismas condiciones, pero en ausencia de monóxido de carbono. Los resultados obtenidos de este experimento fueron muy similares a los obtenidos en el experimento hecho bajo presión de CO; 74% y 23% del producto de ciclización normal **172** y del producto desacetilado **169** respectivamente, obviamente no se forma el producto carbonilado **173**.



Esquema 26

El espectro de IR de la dicetona **173** muestra, dos bandas de carbonilo una en 1638 cm^{-1} y otra en 1662 cm^{-1} . En su espectro de RMN ^1H se observan dos señales dobles para los protones del pirrol uno en 6.97 ppm y otro en 6.93 ppm con una constante de acoplamiento de 4.3 Hz. Las señales para los hidrógenos de los tres metilenos aparecen como triplete en 4.58 ppm para los protones vecinos al nitrógeno, en 2.64 ppm para los adyacentes al carbonilo y como una señal quíntuple en 2.28 ppm para los del metileno central. Una señal simple aparece en 2.51 ppm para los tres hidrógenos del metilo del grupo acetilo. El ion molecular aparece en m/z 177 en el espectro de masas, lo cual concuerda con su peso molecular.

Para el producto mayoritario **172**, su espectro de infrarrojo sólo presenta una banda de carbonilo en 1637 cm^{-1} . En el espectro RMN ^1H aparecen también dos dobletes para los hidrógenos del pirrol en 6.92 ppm para el *orto* al grupo acetilo y en 5.88 ppm par el *orto* al grupo alquilo, con una constante de acoplamiento de 3.8 Hz. Las señales para los protones de los tres metilenos aparecen con multiplicidades similares a las del compuesto anterior con diferencia en sus desplazamientos, el vecino al nitrógeno aparece en 4.29 ppm y el unido al pirrol en 2.83 ppm; la señal del metileno central aparece en 2.50 ppm. Similarmente, la señal del metilo aparece en 2.36 ppm. El peso molecular se puede confirmar en el espectro de masas donde aparece el ion molecular en m/z 149.

El compuesto **169** se identificó por los mismos análisis espectroscópicos los cuales resultaron idénticos a los obtenidos del mismo compuesto en la Ecuación 41.

2.3. CONCLUSIONES.

Formalmente, se diseñó una estrategia tandem carbonilación/ciclización *vía* radicales libres para obtener sistemas pirrolo-pirrolona y pirrolo-indolona en rendimientos moderados. El proceso consiste en la generación de un radical alquilo a partir de 1-(2-haloetil)pirroles ó indoles sustituidos, el cual atrapa una molécula de monóxido de carbono y genera un radical acilo. Este radical, se adiciona sobre el C-2 del sistema aromático y proporciona cetonas aromáticas fusionadas. La reacción representa una buena alternativa para la acilación intramolecular de sistemas aromáticos deficientes de electrones la cual es difícil de llevar a cabo a través de reacciones iónicas.

La mejor manera de llevar a cabo la reacción es adicionar el hidruro de tributilestaño y el iniciador (AIBN) en porciones de 0.4 equivalentes cada hora (3 veces). La reacción se realizó con una solución de la materia prima en benceno 0.02 M bajo 80 atm de presión. Desafortunadamente el producto de reducción del radical alquilo en la mayoría de los casos fue un subproducto que no se logró evitar y se aisló en rendimientos considerables en la mayoría de los casos.

En base a los experimentos realizados se puede decir que los radicales acilo se comportan similarmente a los radicales alquilo en adiciones sobre sistemas aromáticos. En todos los experimentos, se aislaron los productos aromatizados. Los dihidrocompuestos no fueron observados en ninguno de los casos, lo cual es consistente con los resultados obtenidos anteriormente para los radicales alquilo.⁵³

De igual forma, se comprobó que los radicales acilo se adicionan de manera muy eficiente al carbono *ipso* de sistemas aromáticos que contienen un grupo sulfona, generando productos de sustitución formal de este grupo.

Una de las limitaciones que presenta la metodología es que no se puede extender de manera general a la formación de anillos de seis miembros ya que, si el sistema aromático es lo suficientemente activo a la adición, el radical alquilo inicialmente generado se adiciona en una manera *5-exo* sin permitir la carbonilación.

La metodología desarrollada en este trabajo es útil, ya que se generan dos enlaces carbono-carbono en una sola operación sintética. Se prepararon compuestos que son intermediarios útiles para la síntesis de alcaloides derivados de las pirrolizidinas, pensando que en los productos queda un grupo carbonilo que puede ser utilizado para transformaciones posteriores.

CAPITULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. INFORMACION GENERAL

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 F₂₄₅ de Merk. En la mayoría de los experimentos realizados en el primer capítulo se utilizó como revelador una solución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol. En los experimentos del segundo capítulo se utilizaron como reveladores, una lámpara de luz ultravioleta (Spectroline, modelo CM-10 de 365 nm y 254 nm) y vapores de yodo.

Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice de malla 230-400 de Merk y en los casos que se indica florisil, malla 60-100 de Merk (Art. 12518).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johnes, y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna FX-IR 750 mediante la técnica de disolución en CHCl₃ en celdas de NaCl. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de Impacto Electrónico (IE) a 70 eV.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón de 200 Mhz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini 200. Se empleó como disolvente CDCl₃, utilizando tetrametilsilano como referencia. El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). La terminología empleada es la siguiente:

- s = señal simple
- d = señal doble
- dd = señal doble de doble
- t = señal triple
- c = señal cuádruple
- m = señal múltiple

El difractómetro utilizado para generar la estructura de rayos X, fue un Siemens P₄/pc con monocromador de grafito y radiación de Mo K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), los datos fueron colocados en un rango de $3.0 < 2\theta < 5^\circ$ usando una velocidad de barrido de 4.00 a 29.30 °/min y un intervalo de barrido (ω) 0.60° a 273 °K. La solución de la estructura fue realizada por métodos directos y afinada mediante mínimos cuadrados por matriz total usando el programa SHELXL-97. Todos los átomos, excluyendo los de hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente. La función minimizada fue $\Sigma w(F_0^2 - F_c^2)^2$, donde $w^{-1} = \sigma^2(F_0^2) + .0515P$ dando como resultado R = 6.07% y S = 1.01 con 1554($I > 2\sigma(I)$) reflexiones utilizadas de 1633 colectadas.

3. 2. PRIMERA PARTE

Estudio del Radical (E)-4-Ciclooctenilo en Reacciones de Transanulación

5-Cianocicloocteno (55).

Una suspensión de 5.7 g de cianuro de sodio (116 mmol, secado durante 4 h a 100 °C/15 mmHg), en 25 ml de dimetilsulfoxido (recién destilado de hidruro de calcio) se calentó a 90 °C. A esta temperatura con agitación vigorosa, se adicionó lentamente una solución de 13 g de 5-bromocicloocteno (68 mmol)²⁷ en 15 ml de DMSO, una vez que la adición se completó la mezcla se calentó a 115 °C y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo se adicionaron 200 ml de agua y el producto es extraído con éter (3×80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 50 ml), se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de una cromatografía en columna corta (percolación) eluyendo con hexano. Se aislaron 15 g de producto como un aceite ligeramente amarillo (~100 %).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2934, 2860, 2235, 1468, 1449.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 5.82-5.60 (m, 2H, -CHCH-), 2.82-2.75 (m, 1H, -CHCN), 2.51-1.42 (m, 10H, -(CH₂)-).

EM m/z , (%): 135 M⁺ (64), 67 (100); (C₉H₁₃N, calculado = 135 g/mol).

Acido (Z)-5-ciclooctenónico (54).

En un matraz de 10 ml equipado con refrigerante y tapón septum se colocó 1g del nitrilo 55 (74 mmol) junto con 7 ml de solución de KOH al 30 % y 0.5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Agitando vigorosamente, la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, después de las cuales se colocó en 20 ml de una solución de H₂PO₄ al 30 %. La solución se dejó reposar durante 1 h para luego extraerla con éter (3×30 ml), el disolvente de las fases orgánicas se evaporó y el producto se purificó a través de una cromatografía en columna obteniéndose 7.0 g de producto como un sólido cristalino (63%)

p.f. = 122-125 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 3104, 2922, 3018, 1708, 1468, 1416.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.6-7.0 (s, 1H, -OH), 5.75-5.60 (m, 2H, -CHCH-), 2.53-2.43 (m, 1H, -CHCO₂H), 2.43-1.42 (m, 10H, -(CH₂)-).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

EM m/z , (%): 154 M^+ (50), 67 (100); ($C_9H_{14}NO_2$, calculado = 154 g/mol).

Ester etílico del ácido 5-ciclooctenónico (57b).

En un matraz redondo de 25 ml, se disolvieron 0.5g, del ácido 5-ciclooctenónico **54** (3.2 mmol), 0.67 g de dicitclohexilcarbodiimida (3.2 mmol) y 0.37 ml de etanol (0.29 g, 6.4 mmol) en 20 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó por espacio de 3 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se separó por cromatografía en columna. Se aislaron 0.43 g de producto como un aceite incoloro (82%).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) 3016, 1735, 1467, 1052, 997.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 5.76-5.56 (m, 2H, $-CHCH-$), 4.12 (c, 2H, OCH_2-) 2.51-2.29 (m, 1H, $-CHCO_2Et$), 2.43-1.42 (m, 10H, $-(CH_2)-$), 1.25 (t, 3H, $-CH_3$).

EM m/z , (%): 137 [M^+-29] (95), 109 (100); ($C_{11}H_{13}O_2$, calculado = 182 g/mol).

4,5- Dihidroxi-ciclooctano carbonitrilo (62).

En un matraz de tres bocas equipado con termómetro y barra de agitación se colocaron, 14 ml de ácido fórmico 88% y 3 ml de peróxido de hidrógeno. Enfriando con hielo de agua, se adicionaron lentamente 2.8 g de 5-cianocicloocteno (20.7 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h, después lo cual el agua y el ácido fórmico se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se agitó con una solución de NaOH al 50% (4 ml) durante 12 h a 50 °C. Al término de este tiempo y a temperatura ambiente se le agregaron 5 ml de acetato de etilo. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con AcOEt (4x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con $CH_2Cl_2/AcOEt$ (1:1). Se aislaron 2.1 g de producto como un aceite incoloro denso (57%).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) 3417, 2937, 2237, 1449, 1037.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 3.63-3.563 (m, 2H, $-CHOHCHOH-$), 2.80-2.72 (m, 1H, $-CHCN$), 2.60-2.20 (m, 2H, 2OH), 2.2-1.60 (m, 10H, $-(CH_2)-$).

EM m/z , (%): 169 M^+ (8), 99 (100); ($C_9H_{15}NO_2$, calculado = 169 g/mol).

Tionocarbonato (64).

En un matraz de 50 ml equipado con refrigerante y barra de agitación se suspendieron 1.1 g, del diol **62** (6.5 mmol) y 1.28 g, de tiocarbonildiimidazol 90% (6.5 mmol) en 35 ml de tolueno seco. La mezcla se reflujo durante 1.5 h bajo atmósfera de argón, al término de lo cual la solución se dejó enfriar y se transfirió a un embudo de separación donde se lavó con agua (2x20 ml), se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó en una columna de silicagel corta eluyendo con diclorometano, obteniéndose 1.14 g de un sólido blanco (83%).

p.f. = 73-76 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2951, 2243, 1340, 1280.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 4.86-4.58 (m, 2H, -CHCH-), 3.12-3.05 (m, 1H, -CHCN), 2.78-1.42 (m, 10H, -(CH₂)-).

EM m/z , (%): 212 M⁺ (100); (C₁₀H₁₃NO₂S, calculado = 211 g/mol).

Acido (E)-5-ciclooctenóico (51).

En un matraz redondo se disolvió 1g de tionocarbonato **64** (4.7 mmol) en 10 ml de trimetilfosfito. La mezcla se calentó a 140 °C durante 10 h, después de lo cual (aunque aun se detecta presencia de materia prima por CCF) se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en una solución de NaOH 1N agitando durante 1h. Esta suspensión se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El crudo de esta reacción fue colocado en una solución de sosa al 50 % (7 ml), y reflujo durante 12 h. Después de este tiempo, se adicionó lentamente a 0 °C una solución al 30% de ácido ortofosfórico, teniendo cuidado que la temperatura no sobrepasara 5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentamiento. El crudo de reacción fue separado a través de una cromatografía en columna de florisil eluyendo con Hex/AcOEt (1:1). Se aislaron 0.37 g (53%) de la mezcla de productos *E* y *Z* (80:20). Esta mezcla se sometió a cristalizaciones sucesivas de hexano a -15 °C, para separar los isómeros. Se aislaron 0.29 g (16% global) del ácido *trans* como un sólido cristalino sensible a la luz y a temperaturas por arriba de 30 °C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 3104, 2922, 3018, 1708, 1468.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.6-7.0 (s, 1H, -OH), 5.60-5.50 (m, 2H, -CHCH-), 2.51-2.35 (m, 1H, -CHCO₂H), 2.43-1.42 (m, 10H, -(CH₂)₂-).

EM m/z , (%): 154 M⁺ (50), 67 (100); (C₉H₁₄O₂, calculado = 154 g/mol).

Hidroxamato de Barton (50).

Se mezclaron, 0.1 g del ácido ciclooctenónico **51** (0.64 mmol) con 0.16 g de dicitclohexilcarbodiimida (0.77 mmol) y 0.08g de *N*-hidroxipiridin-2-tiona (0.64 mmol) en 10 ml de diclorometano, bajo atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo. La mezcla se protegió de la luz y se agitó durante 2 h, tiempo después del cual el disolvente se evaporó a presión reducida sin calentar, protegiendo el matraz de la luz. La mezcla se separó mediante una cromatografía de florisil en columna, eluyendo con CH₂Cl₂. Durante la elución, la columna se mantuvo protegida de la luz y aún las fracciones estuvieron protegidas de la luz. Se aislaron 0.14 g del producto como un sólido amarillo (84%).

p.f. 87-89 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1784, 1614.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.68 (dd, 1H, $J = 8.8$, 1.8 H-5py), 7.19 (dm, 1H, $J = 7.0$ H-3py), 7.19 (m, 1H, H-3py), 6.61 (m, 1H, H-4py) 5.57-5.66 (m, 2H, -CH=CH-), 2.84-1.97 (m, 1H, CH-5), 1.45-2.56 (m, 10H, -(CH₂)₂-).

EM m/z , (%): 263 M⁺ (50), 109 (100); (C₁₄H₁₇NO₂S, calculado = 263 g/mol).

Termólisis del *O*-Acil Tiohidroxamato (50) en Tolueno.

Se calentó 0.1 g del *O*-acil tiohidroxamato **50** (0.38 mmol) en 10 ml tolueno, a temperatura de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Posteriormente la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y la mezcla se separó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con diclorometano. Se aislaron 0.05 g (62%) de la mezcla de los productos **68** y **69** (1:4) como un aceite incoloro. Los espectros de RMN ¹H coinciden con los ya reportados en la literatura.

2'-piridiltio biciclo[3.3.0]octan-2-ilo (69).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.36-8.46 (dd, 1H, $J = 5.0$, 1 Hz, H-6py), 7.36 (m, 1H, H-4py), 7.15-7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, H-3py), 6.94-7.0 (m, 1H, H-5py) 3.56-3.75 (c, 2H, $J = 7.0$, H-2), 1.0-2.75 (m, 12H, $-(\text{CH}_2)-$).

EM m/z , (%): 219 M^+ (4), 111 (100); ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NS}$, calculado = 219 g/mol).

2'-piridil sulfuro ciclooct-4-enilo (68).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.2-8.4 (dd, 1H, $J = 5.0$, 1 Hz, H-6py), 7.45 (m, 1H, H-4py), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, H-3py), 6.94 (m, 1H, H-5py) 5.50-5.86 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.6-3.41 (m, 1H, CH-4), 1.45-2.56 (m, 10H, $-(\text{CH}_2)-$).

EM m/z , (%): 219 M^+ (23); 186 (100); ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NS}$, calculado = 219 g/mol).

Fotólisis del *O*-Acil Tiohidroxamato (50) en Eter.

Una solución del tiohidroxamato **50** (0.1 g, 0.38 mmol) en éter seco (10 ml) fue irradiada con una lámpara solar de 275 W, a temperatura ambiente (en un baño de agua), bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando la coloración amarilla desapareció completamente (15 min), el solvente se removió a presión reducida y el crudo de la reacción se separó por cromatografía en columna de silicagel, eluyendo con diclorometano. Se aislaron 0.045 g de la mezcla 2:1 de **69** y **68** respectivamente (58%), lo cual fue determinado directamente del espectro de resonancia que presenta las mismas señales observadas en el caso de la descarboxilación térmica precedente.

Termólisis del *O*-Acil Tiohidroxamato (50) en Tetracloruro de Carbono.

Una solución de 0.1 g del tiohidroxamato **50** (0.38 mmol) se adicionó (en una sola porción) bajo atmósfera de nitrógeno a tetracloruro de carbono (15 ml) en reflujo. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo por espacio de 2 h, después de lo cual el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue examinado por RMN ^1H . Estos espectros dan evidencia de una mezcla de los productos **71** y **72** comparando las señales obtenidas del conocido (*Z*)-5-clorocicloocteno.¹⁵ Además se observa una señal como un cuarteto sobrepuesta con la señal del hidrogeno geminal al cloro, lo cual da evidencia de la presencia del 2-clorobiciclo[3.3.0]octano **71**.

(Z)-5-Clorocicloocteno **72**.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 5.60-5.76 (m, 2H, -CH=CH-), 4.05-4.15 (m, 1H, H-5), 1.55-2.56 (m, 10H, -(CH₂)-).

Fotólisis del *O*-Acil Tiohidroxamato (50) en Tetracloruro de Carbono.

Una solución de 0.1g de **50** (0.38 mmol) en 15 ml de tetracloruro de carbono fue irradiada con una lámpara solar de 275 W, bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente (en un baño de agua), hasta la completa decoloración de la solución (15 min). La solución fue concentrada a presión reducida y el crudo fue examinado por RMN ^1H . En el espectro se observa la presencia del (*Z*)-5-clorocicloocteno **72**, además de una señal, en forma de cuarteto ligeramente sobrepuesta del hidrógeno geminal al cloro, lo cual da evidencia de la presencia del 2-clorobiciclo[3.3.0]octano **71**.

3.3. SEGUNDA PARTE

Acilaciones Intramoleculares vía Radicales Libres en Indol y Pirrol

Síntesis de 1-(2-cloroetil)indoles (Método General).

A una mezcla del indol adecuado (1 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (20 ml/g de sustrato), se le adicionó una solución acuosa de NaOH al 50% (10 ml/g de sustrato). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente de 10 a 16 h, siguiendo el avance de reacción por cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se consumió. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se neutralizó con una solución de HCl 2 N y se lavo con agua (3 veces). Se seco con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, utilizando mezclas de Hexano/Acetato de etilo como eluyente.

1-(2-Cloroetil)indol (135a).

Eluido con Hexano como un aceite, 56% de rendimiento.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1514, 1462, 1317

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.66-7.62 (m, 1H, H-4), 7.34-7.15 (m, 3H, H-5, 6, 7), 7.13 (d, 1H, $J = 3.36$ Hz, H-2), 6.52 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-3), 4.44 (t, 2H, $J = 6.64$ Hz, CH₂N), 3.79 (t, 2H, $J = 6.60$ Hz, CH₂Cl).

EM m/z , (%): 179 M⁺ (57), 181 M⁺ + 2 (18), 130 (100); (C₁₀H₁₀NCl, calculado = 179 g/mol).

1-(2-Cloroetil)-3-formilindol (135b).

Eluido con Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo en 84% de rendimiento.

p. f. 79-81 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1663, 1536, 1467, 1403.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 10.4 (s, 1H, CHO), 8.37-8.32 (m, 1H, H-4), 7.8 (s, 1H, H-2), 7.38-7.32 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.53 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH₂N), 3.88 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH₂Cl).

EM m/z , (%): 207 M⁺ (57), 209 M⁺ + 2 (20), 158 (100); (C₁₁H₁₀ClNO, calculado = 207 g/mol).

1-(2-Cloroetil)-3-metilcarboxilato indol (135c).

Eluido con Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido amorfo en 94% de rendimiento.

p. f. 65-67 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1703, 1537, 1158 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.23-8.17 (m, 1H, H-4), 7.88 (s, 1H, H-2), 7.34-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.49 (t, 2H, $J = 6.24$ Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.84 (t, 2H, $J = 6.32$ Hz, CH₂Cl).

EM m/z , (%): 237 M⁺ (74), 239 M⁺ + 2 (24), 188 (100); (C₁₂H₁₂ClNO₂, calculado = 237 g/mol).

Método General de Síntesis de 1-(2-yodoetil)indoles.

En un matraz redondo equipado con barra de agitación y refrigerante se colocaron, en condiciones anhidras, el 1-(2-cloroetil)indol correspondiente (1 eq), el yoduro de sodio (4 eq) y el acetonitrilo (30 ml/g de substrato). La mezcla se calentó a reflujo con agitación constante durante 12 h después de las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colocó en agua. Esta mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio (2 veces) y con agua (2 veces). Se secó con sulfato de sodio y el disolvente se removió a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo.

1-(2-Yodoetil)indol (136a).

Eluido con Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo en 94% de rendimiento.

p. f. 30-31 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1462, 1313, 1173

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.65-7.61 (m, 1H, H-4), 7.35-7.08 (m, 3H, H-5, 6, 7), 7.11 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-2), 6.52 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-3), 4.50 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂N), 3.43 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂I).

EM m/z , (%): 271 M⁺ (100); (C₁₀H₁₀NI, calculado = 271 g/mol).

3-Formil-1-(2-yodoetil)indol (136b).

Eluido con Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo en 98% de rendimiento.

p. f. 66-68 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1662, 1537, 1465

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 10.04 (s, 1H, CHO), 8.35-8.30 (m, 1H, H-4), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.36-7.33 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.57 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂N), 3.52 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂I).

EM *m/z*, (%): 299 M⁺ (100); (C₁₁H₁₀INO, calculado = 299 g/mol).

3-Carboximetil-1-(2-yodoetil)indol (136c).

Eluido con Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido amorfo en 92% de rendimiento.

p. f. 144-146 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1699, 1538, 1158.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.22-8.17 (m, 1H, H-4), 7.85 (s, 1H, H-2), 7.35-7.26 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.53 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.48 (t, 2H, *J* = 7.24 Hz, CH₂I).

EM *m/z*, (%): 329 M⁺ (100); (C₁₂H₁₂INO₂, calculado = 329 g/mol).

Síntesis de 3-ciano-1-(2-yodoetil)indol (136d).

Una mezcla de 0.13 g de clorhidrato de hidroxilamina (1.94 mmol), 0.77g de sulfato de magnesio (6.4 mmol), 0.077g de ácido *p*-toluensulfónico (0.4 mmol) y 0.52 g de 3-formil-1-(2-yodoetil)indol (1.73 mmol), se calentó en 8 ml de tolueno a reflujo por 20 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colocó en 10 ml de agua, y 10 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con 10 ml agua que contenía cinco gotas de una solución de NaOH 50%, y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo de reacción se separó mediante una cromatografía en columna de silicagel eluyendo con Hex/AcOEt (8:2). Se aislaron 0.34 g del producto como un sólido blanco (68%).

p. f. 111-113 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2224, 1534, 1466, 1167.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.80-7.75 (m, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-2), 7.41-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.54 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂N), 3.48 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂I).

EM *m/z*, (%): 296 M⁺ (100); (C₁₁H₉N₂I, calculado = 296 g/mol).

3-Etiloxalil-1-(2-yodoetil)indol (136e).

En un matraz de tres bocas equipado con una barra de agitación, termómetro de baja temperatura y embudo de adición se colocó una solución de 1.47 ml de cloruro de etiloxalilo (1.79 g, 13.13 mmol) en 35 ml de diclorometano anhidro. Sobre ésta mezcla se adicionó otra solución de 1.17 ml de piridina (14.46 mmol) en 35 ml de diclorometano anhidro cuidando que la temperatura no pasara de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se adicionaron 3.6 g de 1-(2-yodoetil)indol (13.1 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 . Después de agitar durante 8 h a la misma temperatura, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se lavó con una solución al 5% de HCl (1×25 ml) y con una solución saturada de NaCl (1×25 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando una solución de Hex/AcOEt (9:1) para eluir. Se aislaron 3.0 g del producto como un sólido blanco (61%).

p. f. $61\text{-}65\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 1726, 1649, 1521, 1139.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.48-8.44 (m, 1H, H-4), 8.43 (s, 3H, H-2), 7.36 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.57 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 4.41 (c, 2H, $\underline{\text{OCH}_2}$), 3.51 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$, $\underline{\text{CH}_2\text{I}}$), 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$, - CH_3).

EM m/z , (%): 371 M^+ (100); ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3$, calculado = 371 g/mol).

2-Bezoil-1-(2-hidroxietil)pirrol (145).

En un matraz redondo equipado con barra de agitación y refrigerante, se colocaron 0.5 g de 2-benzoil-1-(2-cloroetil)pirrol (2.1 mmol), 0.32 g de yoduro de sodio (2.1 mmol) y 2g de alúmina en tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h con agitación vigorosa, después de lo cual se enfrió, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía en columna de silicagel utilizando Hex/AcOEt (8:2) como eluyente. Se aislaron 0.37 g del alcohol, como un sólido amarillo (82 %).

p.f. = $39\text{-}41\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 3384, 2951, 1624, 1573, 1409, 1085.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7.82-7.78 (m, 2H, H-2', 6'), 7.59-7.53 (m, 1H, H-4'), 7.48-7.43 (m, 2H, H-3', 5'), 7.07 (dd, 1H, $J = 1.8, 2.4$ Hz, H-3), 6.77 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.9$ Hz, H-5), 6.22 (dd, 1H, $J = 2.4, 3.9$, H-4) 4.54 (t, 2H, NCH_2), 4.02 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2OH), 3.04 (t, 1H, OH).

EM m/z , (%): 215 M^+ (100); ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, calculado = 215 g/mol).

2-Bezoil-1-(2-yodoietil)pirrol (144) (Metodología General).

En un matraz redondo de 50 ml equipado con agitador magnético, se colocaron bajo atmósfera de argón 30 ml de cloruro de metileno anhidro, posteriormente con agitación constante y en el siguiente orden se adicionaron; 0.6 g de trifenilfosfina (2.3 mmol), 0.15 g de imidazol (2.3 mmol), y 0.58 g de I_2 (2.3 mmol). La mezcla se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente y una solución de 0.5 g del alcohol (2.3 mmol) en 10 ml CH_2Cl_2 anhidro, se adicionó a dicha mezcla. La reacción se continuo agitando durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se removió con vacío y el residuo se separó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando Hex/AcOEt (95:5) como eluyente, obteniéndose 0.66 g del yoduro como un sólido café (89 %).

p. f. 32-35 °C

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 1624, 1407, 1338, 1082.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7.82-7.78 (m, 2H, H-2', 6'), 7.59-7.53 (m, 1H, H-4'), 7.48-7.43 (m, 2H, H-3', 5'), 7.07 (dd, 1H, $J = 1.8, 2.4$ Hz, H-3), 6.77 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.9$ Hz, H-5), 6.20 (dd, 1H, $J = 2.5, 4.14$, H-4), 4.71 (t, 2H, $J = 6.8$, NCH_2), 3.57 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2I).

EM m/z , (%): 325 M^+ (23), 105 (100); ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{INO}$, calculado = 325 g/mol).

2-Formil-1-(2-hidroxietil)pirrol (147).

El hidróxido de tetrabutilamonio (6 ml) se adicionó lentamente con agitación vigorosa sobre una solución de 1 g de pirrol-2-carboxaldehído (10.52 mmol) y 2.2 ml de 1,2-bromoetanol (3.9 g, 31.5 mmol) en 29 ml de dioxano hasta que desapareció el precipitado blanco formado. La mezcla de reacción se continuó agitando por 5 h, después de lo cual se llevó a sequedad a presión reducida. Se adicionaron 20 ml de agua al residuo y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto

se separó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con Hex/AcOEt (8:2), obteniéndose 1.45 g de un aceite amarillo (65%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 3384, 2951, 1624, 1573, 1409, 1085.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.82-7.78 (m, 2H, H-2', 6'), 7.59-7.53 (m, 1H, H-4'), 7.48-7.43 (m, 2H H-3', 5'), 7.07 (dd, 1H, $J = 1.8, 2.4$ Hz, H-3), 6.77 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.9$ Hz, H-5), 6.22 (dd, 1H, $J = 2.4, 3.9$, H-4) 4.54 (t, 2H, NCH₂), 4.02 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂OH), 3.04 (t, 1H, OH).

EM m/z , (%): 139 M⁺ (100); (C₇H₉NO₂, calculado = 139 g/mol).

2-Formil-1-(2-yodoetil)pirrol (148).

La metodología para la preparación de este compuesto es idéntica a la descrita para el derivado benzoilo **144** el producto se aisló como un sólido café (89%).

p. f. 43 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2931, 1660, 1406, 1323, 1033.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.53 (s, 1H, CHO), 7.04 (dd, 1H, $J = 1.6$ y 2.5 Hz, H-5), 7.0 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.6$ Hz, H-3), 6.25 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.5$ Hz, H-4), 4.61 (t, 2H, $J = 6.7$ NCH₂), 3.47 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂I).

EM m/z , (%): 249 M⁺ (20), 122 (100); (C₇H₈INO, calculado = 249 g/mol).

1-(2-Yodoetil)pirrol (151).

Este se preparó a partir del conocido alcohol **147**⁶⁶ mediante la misma reacción descrita para el yoduro **144**. El producto se aisló de una columna de fluorisil eluyendo con Hex/AcOEt como aceite incoloro (90%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2964, 2930, 1496, 1278, 1090, 617.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.68 (t, 2H, $J = 2.0$ Hz, H-2, 5), 6.18 (t, 2H, $J = 2.0$ Hz, H-3, 4), 4.25 (t, 2H, $J = 7.6$ NCH₂), 3.39 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂I).

EM m/z , (%): 221 M⁺ (100); (C₆H₈IN, calculado = 221 g/mol).

2-Etiloxalil-1-(2-yodoetil)pirrol (152).

Una solución de 1.6 ml de piridina (1.56 g, 19.74 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidro, fue adicionada lentamente con agitación vigorosa, a una solución de 2.1 ml de cloruro de etiloaxalilo (2.45 g, 18 mmol), en 50 ml de CH₂Cl₂ a -70 °C de temperatura. Después de esto fue adicionada otra solución del 1-(2-yodoetil)pirrol **151** (4 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a la misma temperatura. La reacción se agitó por 24 h bajo las mismas condiciones. Al término de este tiempo la reacción se calentó a temperatura ambiente y se colocó en un embudo de separación y se lavó sucesivamente con una solución de HCl (5%) y una solución de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El producto fue aislado mediante cromatografía en columna de fluorisil, utilizando una mezcla Hex/AcOEt (95:5) como eluyente, obteniéndose 4g de producto como un aceite amarillo (70%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1733, 1641, 1411, 1269.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.38 (dd, 1H, $J = 4.2, 1.6$ Hz, H-3), 7.09 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.7$ Hz, H-5), 6.26 (dd, 1H, $J = 4.2, 2.5$ Hz, H-4), 4.63 (t, 2H, $J = 6.7$ NCH₂), 4.39 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂-), 3.47 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz, CH₂I), 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, -CH₃).

EM m/z , (%): 321 M⁺, 248 (100); (C₁₀H₁₂INO₃, calculado = 321 g/mol).

1-(2-Bromoetil)-2-metilsulfonilpirrol (162).

Una solución bien agitada de 0.36 g de 2-metiltiopirrol⁶⁷ (3.25 mmol) en 80 ml de CH₂Cl₂ se mezcló con 2.6 g de ácido *m*-cloroperbenzoico 71.5 % (9.75 mmol) a 0 °C. Esta mezcla se agitó por espacio de 1.5 h al término de lo cual, la reacción se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 20 % (3×30 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto se purificó a través de una columna corta de silicagel eluyendo con una mezcla Hex/AcOEt (8:2), obteniéndose 0.43 g de producto como un sólido blanco (91%).

p. f. 115-116 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 3346, 1136, 1319.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.67 (s, 1H, NH), 7.02 (dd, 1H, $J = 2.5, 1.4$, H-5), 6.9 (dd, 1H, $J = 3.8, 1.4$ Hz, H-3), 6.34 (dd, 1H, $J = 3.8, 2.5$ Hz, H-5), 3.14 (s, 3H, CH₃SO₂).

EM m/z , (%): 145 M⁺ (100); (C₅H₇NSO₂, calculado = 145 g/mol).

Una solución de 0.2 g de la sulfona anterior (1.38 mmol) en 2 ml DMF se adicionó a una suspensión de 0.069 g de NaH (2.76 mmol) en 12 ml de DMF anhidra, a 0 °C. La mezcla se agitó por espacio de 30 minutos después de lo cual se adicionó una solución de 1.2 ml de 1,2-dibromoetano (2.59 g, 13.8 mmol) en 3 ml de DMF. Después de agitar 3 h, la mezcla se diluyó con 50 ml de agua y el producto se extrajo con éter (3 × 25 ml). La fase etérea se lavó con una solución de NaCl (3×30 ml), se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con Hex/AcOEt (8:2) obteniéndose 0.195 g de producto (56%) como un sólido blanco.

p. f. 38-40 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1136, 1317.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.98 (dd, 1H, $J = 2.7, 1.8$, H-5), 6.94 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.8$ Hz, H-3), 6.25 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.7$ Hz, H-5), 4.58 (t, 2H, $J = 6.3$, Hz, NCH₂), 3.72 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂Br), 3.12 (s, 3H, CH₃SO₂).

EM m/z , (%): 251 M⁺ (87), 253 M+2 (85), 172 (100); (C₇H₁₀BrNSO₂, calculado = 251 g/mol).

2-Acetil-5-metiltiopirrol (163).

En un matraz de dos bocas equipado con termómetro y embudo de adición, se mezclaron, a -5 °C y agitando vigorosamente, 1.01 g de la *N*-acetilmorfolida (7.87 mmol) y 0.9 ml de oxiclورو de fósforo (1.45 g, 9.44 mmol). La mezcla se continuó agitando durante 1.5 h a temperatura ambiente. Sobre esta mezcla se adicionó, a 0 °C, una solución de 0.8 g de 2-metiltiopirrol (7.08 mmol) en 3 ml de 1,2-dicloroetano. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente después de lo cual se adicionó cuidadosamente 5 g de hielo picado y una solución saturada de acetato de sodio (10 ml) dejando agitar las dos fases por 3 h mas. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel utilizando Hex/AcOEt (9:1) como eluyente, aislando 0.7 g de producto (64%) como un sólido ligeramente café.

p. f. 78-80 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 3437, 1643, 2929.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.6 (s, 1H, NH), 6.87 (d, 1H, $J = 3.9$, H-4), 6.24 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-3), 2.46 (s 3H, CH₃CO), 2.40 (s, 3H, CH₃S).

EM m/z , (%): 155 M⁺ (100); (C₇H₉NSO, calculado = 155 g/mol).

2-Acetil-1-(2-Bromoetil)-5-metilsulfonilpirrol (164).

El 2-Acetil-5-metiltiopirrol **163** fue sometido a las mismas condiciones de alquilación descritas para el 1-(2-Bromoetil)-2-metilsulfonilpirrol **162** con la posterior oxidación con AMCPB del producto crudo obtenido bajo condiciones idénticas a las descritas también para este último compuesto. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con Hex/AcOEt (8:2) obteniéndose el producto como un sólido blanco (67%).

p. f. 101-102 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1158, 1328, 1672.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.99 (d, 1H, $J = 4.2$, H-4), 6.93 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-3), 4.97 (t, 2H $J = 7.3$ Hz, NCH₂), 3.65 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂Br), 3.21 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.53 (s, 3H, CH₃CO).

EM m/z , (%): 293 M⁺ (7), 295 M+2 (6), 214 (100); (C₉H₁₂BrNSO₃, calculado = 293 g/mol).

1-(3-Cloropropil)-5-metilsulfonilpirrol (165a).

Una solución de 0.46 g del sulfuro **161** (4.1 mmol) en 4 ml de DMF seca, se adicionó a una suspensión de NaH (0.122 g, 5.33 mmol) en 25 ml de DMF anhidra, a 0 °C. La mezcla se agitó por espacio de 30 minutos después de lo cual se adicionó una solución de 4.0 ml de 1-bromo-3-cloropropano (6.4 g, 40.7 mmol) en 6 ml de DMF. Después de agitar 3 h, la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y el producto se extrajo con éter (3×50 ml), la fase etérea se lavó con una solución de NaCl (3×50 ml), se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en 100 ml de diclorometano y se le agregaron 3g de ácido *m*-cloroperbenzoico 71.5 % (9 mmol). Después de 4 h de reacción la mezcla se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 20 % (3×35 ml), se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con Hex/AcOEt (87:3) obteniéndose 0.75 g de producto (83%) como un líquido transparente.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1147, 1318.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.95 (dd, 1H, $J = 2.6, 1.8$, H-5), 6.91 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.8$ Hz, H-3), 6.23 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.6$ Hz, H-4), 4.39 (t, 2H, $J = 6.6$, Hz, NCH₂), 3.50 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH₂Cl), 3.10 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.31 (c, 2H, $J = 6.36$ Hz, CH₂-CH₂-CH₂).

EM m/z , (%): 221 M⁺ (40), 223 M+2 (14), 142 (100); (C₈H₁₂ClNSO₂, calculado = 221 g/mol).

2-Acetil-1-(3-cloropropil)-5-metilsulfonilpirrol (165b).

Para la síntesis de este compuesto se utilizó la técnica precedente para el 1-(3-Cloropropil)-5-metilsulfonilpirrol **165a**. El producto se purificó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con Hex/AcOEt (8:2) y se aisló como un sólido blanco (89%).

p. f. 91-93 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1134, 1328, 1672.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.98 (d, 1H, $J = 4.4$, H-4), 6.90 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 4.75 (m, 2H NCH₂), 3.65 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂Cl), 3.18 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.52 (s, 3H, CH₃CO), 2.31 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

EM m/z , (%): 263 M⁺ (65), 265 M+2 (25), 184 (100); (C₁₀H₁₄ClNSO₃, calculado = 263 g/mol).

5-Metilsulfonil-1-(3-yodopropil)pirrol (166a).

En un matraz redondo equipado con refrigerante y barra de agitación y bajo atmósfera de nitrógeno se mezclaron 0.28 g de 1-(3-cloropropil)-5-metilsulfonilpirrol (1.29 mmol) y 0.96 g de NaI (6.45 mmol) en acetonitrilo anhidro. La mezcla se refluxó durante 28 h, al término de las cuales se enfrió y se mezcló con agua, extrayendo el producto con diclorometano (2×80 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto se recristalizó de hexano-diclorometano obteniéndose 0.313 g de producto como un sólido café (78 %).

p. f. 80-83 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1170, 1317, 1572.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.97 (dd, 1H, $J = 2.6, 1.8$, H-5), 6.91 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.8$ Hz, H-3), 6.24 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.6$ Hz, H-4), 4.32 (t, 2H, $J = 6.6$, Hz, NCH₂), 3.12 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH₂I), 3.10 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.33 (c, 2H, $J = 6.36$ Hz, CH₂-CH₂-CH₂).

EM m/z , (%): 313 M⁺ (65), 107 (100); (C₈H₁₂INSO₂, calculado = 313 g/mol).

2-Acetil-5-metilsulfonil-1-(3-yodopropil)pirrol (166b).

Para la síntesis de este compuesto se utilizó la técnica precedente utilizada para el análogo 1-(3-Yodopropil)-5-metilsulfonilpirrol **166a**. El producto se aisló como un sólido (86%) ligeramente café.

p. f. 70-71 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1153, 1328, 1672.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.97 (d, 1H, $J = 4.4$, H-4), 6.89 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 4.67 (m, 2H NCH₂), 3.22 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂I), 3.18 (s, 3H, CH₃SO₂), 2.52 (s, 3H, CH₃CO), 2.31 (m, 2H, CH₂-CH₂).

EM m/z , (%): 355 M⁺ (20), 228 (100); (C₁₀H₁₄INSO₃, calculado = 355 g/mol).

Reacciones de Carbonilación (Metodología General).

En una autoclave equipada con una barra de agitación, se colocó una solución del 1-(2-yodoetil)indol ó pirrol correspondiente (1 eq) en benceno anhidro a una concentración de 0.02 M, enseguida se adicionó el Bu₃SnH (0.4 eq) y AIBN (0.4 eq). La autoclave se selló y se presurizo a 80 atm con monóxido de carbono (purgando tres veces), se colocó en un baño de aceite y se calentó a 100 °C con agitación vigorosa durante 1 h. Después de este tiempo se enfrió con agua fría, se liberó la presión y se destapó. Se adicionaron 0.4 eq de Bu₃SnH y 0.4 eq de AIBN, la autoclave se volvió a sellar y se colocó de nueva cuenta en las mismas condiciones de presión, temperatura y tiempo. Este proceso se repitió una vez mas completando con esto 1.2 eq de Bu₃SnH/AIBN. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se lavó con hexano (5 veces) para eliminar los residuos de estaño. La parte del acetonitrilo se concentró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando mezcla Hex/AcOEt como eluyente.

2,3-Dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona (138a).

Se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (9:1) como un sólido amarillo (39%).

p. f. 90-92 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1710, 1541, 1166.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.77-7.75 (m, 1H, H-8), 7.40-7.05 (m, 3H H-5, 6, 7), 6.87-6.80 (m, 1H, H-3), 4.41 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH₂N), 3.22 (t, 2H, $J = 6.38$ Hz, CH₂-CO).

EM m/z , (%): 171 M^+ (35), 198 (100); ($C_{11}H_9NO$, calculado = 271 g/mol).

El producto de reducción 1-etilindol (**139a**) se aisló como un aceite incoloro (22%)

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) .1983, 1532.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 7.67-7.60 (m, 1H, H-4), 7.37-7.30 (m, 1H, H-2), 7.24-7.08 (m, 3H H-5, 6, 7), 6.48 (m, 1H, H-3), 4.17 (c, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\underline{CH_2N}$), 1.46 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\underline{CH_3}$).

EM m/z , (%): 144 M^+ (100); ($C_{10}H_{10}N$, calculado = 144 g/mol).

El producto de reducción aldehído **140a** se aisló como un aceite amarillo (30%)

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) .1692.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 9.79 (s, 1H, CHO), 7.65-7.60 (m, 1H, H-4), 7.34-7.07 (m, 4H H-2, 5, 6, 7), 7.63-7.61 (m, 1H, H-3) 4.46 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, $\underline{CH_2N}$), 2.99 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, $\underline{CH_2CHO}$).

EM m/z , (%): 173 M^+ (100); ($C_{11}H_{11}NO$, calculado = 173 g/mol).

2,3-Dihidro-9-carboxaldehído-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-ona (**138b**).

Se eluyó con Hex/AcOEt (8:2) como un sólido amarillo (62%)

p. f. 183-185 °C

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) 1659, 1718, 1578, 1400, 1308, 1078.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 10.49 (s, 1H, CHO), 8.47-8.43 (m, 1H, H-8), 7.49-7.37 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.56 (t, 2H, $J = 6.32$ Hz, $\underline{CH_2N}$), 3.32 (t, 2H, $J = 5.92$ Hz, $\underline{CH_2CO}$).

EM m/z , (%): 199 M^+ (100); ($C_{12}H_9NO_2$, calculado = 199 g/mol).

El producto de reducción 3-carboxaldehído-1-etilindol **139b** se aisló como un aceite incoloro (32%)

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) 1659, 1560, 1358.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 10.00 (s, 1H, CHO), 8.33-8.29 (m, 1H, H-4), 7.75 (s, 1H, H-2) 7.43-7.30 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.24 (c, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\underline{CH_2N}$), 1.55 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\underline{CH_3}$).

EM m/z , (%): 173 M^+ (92), 172 (100); ($C_{12}H_{11}NO_2$, calculado = 173 g/mol).

2,3-Dihidro-9-carboximetil-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-ona (**138c**).

Se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (95:5) como un sólido amarillo (48%).

p. f. 124-127 °C

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : (cm^{-1}) 1700, 1730, 1538, 1386.

RMN ^{-1}H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.35-8.30 (m, 1H, H-8), 7.44-7.25 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.44 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 3.97 (s, 3H, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}_3}$), 3.25 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{-CO}}$).

EM m/z , (%): 229 M^+ (100); ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$, calculado = 229 g/mol).

El producto de reducción 3-carboximetil-1-etilindol (**139c**) se aisló como un aceite incoloro (24%)

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 1696.

RMN ^{-1}H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.20-8.15 (m, 1H, H-4), 7.82 (s, 1H, H-2), 7.39-7.24 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.19 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 3.90 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{CH}_3}$), 1.50 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\underline{\text{CH}_3}$).

EM m/z , (%): 203 M^+ (92), 172 (100); ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, calculado = 203 g/mol).

El producto de reducción aldehído **140c** se aisló como un aceite incoloro (12%)

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 1695, 1708.

RMN ^{-1}H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 9.79 (s, 1H, $\underline{\text{CHO}}$), 8.19-8.14 (m, 1H, H-4), 7.84 (s, 1H, H-2), 7.38-7.25 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.48 (t, 2H, $J = 6.56$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 3.89 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{CH}_3}$), 3.05 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{-CHO}}$).

EM m/z , (%): 231 (100); ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, calculado = 231 g/mol).

2,3-Dihidro-9-etoxalil-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona (**138d**).

Se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (9:1) como un sólido amarillo (43%).

p. f. 142-145 °C

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 1727, 1648, 1533, 1398, 1307, 1083.

RMN ^{-1}H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.49-8.45 (m, 1H, H-8), 7.49-7.40 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.52 (t, 2H, $J = 7.08$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 4.50 (c, 2H, $J = 7.08$ Hz, $\text{COCO}_2\underline{\text{CH}_2\text{-}}$), 3.28 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{-CO}}$), 1.41 (t, 3H, $J = 7.18$ Hz, $\text{COCO}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$).

EM m/z , (%): 271 M^+ (35), 198 (100); ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$, calculado = 271 g/mol).

El producto de reducción 3- etoxalil-1-etilindol (**139d**) se aisló como un aceite incoloro (30%)

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) .1725, 1649.

RMN ^{-1}H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.47-8.42 (m, 1H, H-4), 8.39 (s, 1H, H-2) 7.39-7.32 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{COCO}_2\text{CH}_2\text{-}$), 4.24 (c, 2H, $J = 7.3$, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 1.56 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1.43 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$).

EM m/z , (%): 245 M^+ (92), 172 (100); ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, calculado = 245 g/mol).

2,3-Dihidro-9-ciano-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-ona (138e).

Se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (9:1) como un sólido amarillo (61%).

p. f. 188-190 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2223, 1724, 2928, 1465.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.90-7.86 (m, 1H, H-8), 7.56-7.35 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.54 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂N), 3.31 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, CH₂-CO).

EM *m/z*, (%): 196 M⁺ (100); (C₁₂H₈N₂O, calculado = 196 g/mol).

El producto de reducción 3-ciano-1-etilindol **139e** se aisló como un aceite incoloro (34%)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2223.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.78-7.73 (m, 1H, H-4), 7.62 (s, 1H, H-2), 7.45-7.24 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.22 (c, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂N), 1.53 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, -CH₃).

EM *m/z*, (%): 170 M⁺ (92), 169 (100) (C₁₁H₁₀N₂, calculado = 170 g/mol).

El producto de reducción aldehído **140e** se aisló como un aceite incoloro (trazas)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2223, 1699.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.80 (s, 1H, CHO), 7.80-7.75 (m, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-2), 7.41-7.25 (m, 3H H-5, 6, 7), 4.41 (t, 2H, *J* = 6.24 Hz, CH₂N), 3.07 (t, 2H, *J* = 6.36 Hz, -CH₂-CHO).

EM *m/z*, (%): 198 (100); (C₁₂H₁₀N₂O, calculado = 198 g/mol).

3-(1-Pirrolil)propionaldehído (155).

En este caso solo se obtiene el aldehído correspondiente y eluyó en Hex/AcOEt (80:20) como un aceite (60%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2940, 1725, 1499, 1284, 1088.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.8 (t, 1H, *J* = 0.82 Hz, CHO), 6.65 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz, H-2, 5), 6.14 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz, H-3, 4), 4.24 (t, 2H, *J* = 6.6 NCH₂), 2.95 (td, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH₂CHO).

EM *m/z*, (%): 123 M⁺, 80 (100); (C₇H₉NO, calculado = 123 g/mol).

2,3-Dihidro-5-formil-1H-pirrolizidin-1-ona (153b).

Se eluyó en Hex/AcOEt (80:20) como un sólido (32%).

p. f. 11-118 °C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1720, 1669, 1412, 1295.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.75 (s, 1H, CHO), 7.12 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-7), 6.72 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-6), 4.62 (t, 2H, $J = 6.2$ NCH₂), 3.11 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH₂-CO).

EM m/z , (%): 149 M⁺ (100); (C₈H₇NO₂, calculado = 149 g/mol).

2,3-Dihidro-5-benzoil-1H-pirrolizidin-1-ona (153c).

Se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (8:2) como un sólido blanco (38%).

p. f. 96-99 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2929, 1708, 1634, 1265, 890.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.87 (dd, 2H, $J = 8.32, 1.4$ H-2', 6'), 7.64-7.46 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 7.02 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-6), 6.73 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-7), 4.75 (t, 2H, $J = 6.1$, NCH₂), 3.15 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH₂-CO).

EM m/z , (%): 225 M⁺ (100); (C₁₄H₁₁NO₂, calculado = 225 g/mol).

2,3-Dihidro-5-etiloxalil-1H-pirrolizidin-1-ona (153c).

Se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (7:3) como un aceite (30%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2931, 2875, 1725, 1657, 1389, 1279.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.52 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-6), 6.72 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H-7), 4.66 (t, 2H, $J = 5.8$ NCH₂), 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂-), 3.13 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, CH₂-CO), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, -CH₃).

EM m/z , (%): 221 M⁺, 148 (100); (C₁₁H₁₁NO₄, calculado = 221 g/mol).

2,3-Dihidropirrolizidin-1-ona (167a).

Para esta reacción fue necesario repetir la adición del hidruro de tributilestaño y el AIBN por ocho veces (0.4 eq/adición, que hace un total de 3.2 eq) para que la materia prima se terminara. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. El producto esperado eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (8:2) como un aceite (81%) además de que se recupera 8% de materia prima.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1695, 2925, 2958.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.04 (dd, 1H, $J = 2.2, 1.0$ Hz, H-5), 6.73 (dd, 1H, $J = 1.0, 4.0$ Hz, H-7), 6.52 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.2$ Hz, H-6), 4.31 (t, 2H, $J = 6.3$ NCH₂), 3.09 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂CO).

EM m/z , (%): 121 M⁺, 93 (100); (C₇H₇NO, calculado = 121 g/mol).

El producto reducido **168a** fue aislado en 6% de rendimiento como un aceite amarillo.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2960, 2929, 2856, 1139, 1317.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.91 (dd, 1H, $J = 2.7, 1.9$ Hz, H-5), 6.89 (dd, 1H, $J = 1.9, 4.2$ Hz, H-7), 6.22 (dd, 1H, $J = 4.2, 2.7$ Hz, H-4), 4.28 (c, 2H, $J = 7.26$ NCH₂), 3.10 (s, 3H, CH₃SO₂) 1.48 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₃).

EM m/z , (%): 173 M⁺(100); (C₇H₁₁NSO₂, calculado = 173 g/mol).

2,3-Dihidro-5-acetil-1H-pirrolizidin-1-ona (167b).

Para esta reacción fue necesario repetir la adición del hidruro de tributilestaño y el AIBN por cinco veces (0.4 eq/adición, que hace un total de 2.0 eq) para que la materia prima se terminara. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. El producto esperado se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (8:2) como un aceite (63%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 1645, 1695, 2925, 2958.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.06 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-6), 6.69 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-7), 4.61 (t, 2H, $J = 5.8$ NCH₂), 3.09 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, CH₂-CO), 2.50 (s, 3H, CH₃CO).

EM m/z , (%): 163 M⁺(98), 120 (100); (C₉H₉NO₂, calculado = 163 g/mol).

El producto reducido **168b** fue aislado en 14 % de rendimiento como un aceite amarillo.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2960, 2929, 2856, 1670, 1137, 1317.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 6.96 (d, 1H, $J = 4.35$ Hz, H-4), 6.88 (d, 1H, $J = 4.35$ Hz, H-3), 4.70 (c, 2H, $J = 7.0$ NCH $_2$), 3.16 (s, 3H, CH_3SO_2) 2.52 (s, 3H, CH_3CO), 1.40 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH $_2$ CH $_3$).
EM m/z , (%): 219 M^+ (100); ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NSO}_3$, calculado = 219 g/mol).

6,7-Dihidro-5H-indolizin-8-ona (170).

Para esta reacción fue necesario repetir la adición del hidruro de tributilestano y el AIBN por cuatro veces (0.4 eq/adición, que hace un total de 1.6 eq) para que la materia prima se terminara. . El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. El producto esperado se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (8:2) como un aceite (54 %).

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 2962, 2931, 2873, 2889, 2856, 1694.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7.02 (dd, 1H, $J = 4.1, 1.6$ Hz, H-8), 6.86 (dd, 1H, $J = 2.3, 1.6$ Hz, H-6), 6.26 (dd, 1H, $J = 4.1, 2.4$ Hz, H-7), 4.12 (t, 2H, $J = 5.8$ NCH $_2$), 2.60 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH $_2$ CO), 2.28 (c, 2H, $J = 6.0$ Hz, NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CO).

EM m/z , (%): 135 M^+ (100); ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$, calculado = 135 g/mol).

El producto de la adición del radical alquilo **169** fue aislado en 13% de rendimiento como un aceite.

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 2958, 2927, 2854, 1315, 1153.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 6.87 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-7), 5.92 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-6), 4.19 (c, 2H, $J = 7.1$ NCH $_2$), 3.07 (s, 3H, CH_3SO_2) 2.88 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH $_2$ CH $_2$ -2-Pirrol), 2.56 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$).

EM m/z , (%): 185 M^+ (100); ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NSO}_2$, calculado = 185 g/mol).

Se aisló también el producto de adición del radical acilo en la posición 5 del pirrol **171** en 28 % de rendimiento.

IR (CHCl_3) ν_{max} : (cm^{-1}) 2960, 2927, 2856, 1694, 1334, 1110.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7.0 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-8), 6.92 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-7), 4.47 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, NCH $_2$), 3.16 (s, 3H, CH_3SO_2) 2.67 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH $_2$ CO), 2.37 (c, 2H, $J = 6.2$ Hz, . NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CO).

EM m/z , (%): 213 M^+ (100); ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NSO}_3$, calculado = 213 g/mol).

3-Acetil-6,7-dihidro-5H-indolizin-8-ona (173).

Para esta reacción fue necesario repetir la adición del hidruro de tributilestano y el AIBN por cinco veces (0.4 eq/adición, que hace un total de 2.0 eq) para que la materia prima se terminara. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. El producto esperado se eluyó con una mezcla Hex/AcOEt (8:2) como un aceite (7 %).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2960, 2927, 2856, 1662, 1638.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.97 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-7), 6.93 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-8), 4.58 (t, 2H, $J = 5.8$ NCH₂), 2.64 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂CO), 2.51 (s, 3H, CH₃CO), 2.28 (c, 2H, $J = 6.4$ Hz, NCH₂CH₂CH₂CO).

EM m/z , (%): 177 M⁺(95), 162 (100); (C₁₀H₁₁NO₂, calculado = 177 g/mol).

El producto de la adición del radical alquilo **172** fue aislado en 81% de rendimiento como un aceite.

IR (CHCl₃) ν_{\max} : (cm⁻¹) 2960, 2927, 2854, 1637.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6.93 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-6), 5.88 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-6), 4.29 (t, 2H, $J = 7.1$ NCH₂), 2.83 (t, 2H $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₂-2-Pirrol), 2.36 (s, 3H, CH₃CO), 2.50 (c, 2H, $J = 7.4$ Hz, NCH₂CH₂CH₂).

EM m/z , (%): 149 M⁺(60), 134 (100); (C₉H₁₁NO, calculado = 149 g/mol).

Se aisló también el producto de desacetilación **169** en 28 % de rendimiento, y sus espectros son idénticos a los obtenidos anteriormente (compuesto aislado en la reacción anterior).

BIBLIOGRAFIA

1. (a) Paquette, L. A. *Topics in Curr. Chem.*, **1979**, 79, 43; (b) *ibid.*, **1984**, 119, 1, y sus referencias.
2. (a) Stork, G.; Kahn, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 500; (b) Stork, G., Sher, P. M. *ibid.*, **1986**, 108, 303; (c) Giese, B. *Angw. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 969; (d) Crich, D., Motherwell, W., "Best Synthetic Methods: Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis" Academic press, Londres, **1991**.
3. Locke, J. M.; Duck, E. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1965**, 151.
4. Fish, R. H.; Kuivila, H. G.; Tyminski, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5861.
5. Gale, L. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3643.
6. Klamann, D.; Koser, W.; Weyerstahl, P.; Fligge, M. *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 1831.
7. Lasne, M. C.; Thullier, A. *Compt. Rend. Acad. Sci., Ser. C*, **1971**, 273, 1258.
8. Pregaglia, G.; Gregorio, G. *Chim. Ind.*, **1963**, 45 1065, (CA, **1963**, 59, 12658)
9. (a) Dowbwnko, R. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1844; (b) Friedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1885.
10. De riggi, I.; Surzur, J-M.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 7119.
11. Krusic, P. J.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 846.
12. Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. in "Rearrangement in Ground and Exited States" vol. 1, ed. P. de Mayo, Academic Press, New York, **1980**, p. 161.
13. (a) Winkler, J. D.; Sridar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1708, (b) Winkler, J. D.; Sridar, V. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6219.
14. Paquette, L. A.; Colapret, J. A.; Andrews, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 201.
15. Bloodworth, A. J.; Crich, D.; Melvin, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2957.
16. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5943.
17. (a) Allinger, N. L.; Sprague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5734; (b) Ermer, O.; Lifson, S. *ibid.*, **1973**, 94, 4121; (c) Favini, G.; Rubino, C.; Todeschini, R. *J. Mol. Struct.*, **1977**, 41, 305; (d) Anet, F. A. L.; Yavari, I. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2879.
18. Newcomb, M.; Marquardt, D. J.; Deeb, T. M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2329.
19. Pattenden, G.; Smithies, A. J.; Topolczay, D.; Walter, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 7.
20. Traetteberg, M. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1975**, 29, 29.

21. (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925, (b) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 317, y sus referencias.
22. Eliel, E.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley Interscience, USA (1994), p. 1172
23. Block, E. "Olefin Synthesis by Deoxygenation of Vicinal Diols" en *Organic Reactions* **1984**, *30* 457.
24. (a) Corey, E. J.; Winter, R. A. E.. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677, (b) Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, A. E.. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 934.
25. (a) Vedejs, E.; Snoble, K. A. J.; Fochs, P. L. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1178., (b) Bridges, A. J.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 142.
26. Bloodworth, A. J.; Melvin, T.; Mitchell, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1078.
27. Ziegler, K.; Wilms, H. *Justus Liebings Ann. Chem.* **1950**, *567*, 1.
28. Hartley, D. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 472267
29. Brown, J. B.; Henbest, H. B.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3634.
30. Horton, D.; Turner, W. N. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 2531.
31. (a) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177, (b) Ryu, I.; Sonoda, N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050.
32. Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. "Stereochemistry of Radical Reactons; Concepts, Guidelines, and Synthetic Aplication. Ed. VCH, Alemania, **1996**.
33. Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chemical Rev.* **1999**, *99*, 1991.
34. Watkins, K. W.; Thompson, W. W. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1973**, *5*, 791.
35. (a) Collin, J.; Namy, J.-L.; Dallemer, F.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3118., (b) Sasaki, M.; Collin, J.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6105.
36. Barton, D. H. R.; Jasberenyi, J. C.; Morrell, A. I. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 311.
37. Beckwith, A. L. B.; Duggan, S. A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1509
38. Crich, D.; Hao, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5982.
39. (a) Pfenninger, J.; Henberger, C.; Graf, W. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 2328, (b) Pfenninger, J.; Graf, W. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1562.
40. (a) Chen, C.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1545, (b) Chen, C.; Crich, D.; Papadatos, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8313, (c) Crich, D.; Chen, C.; Hwang, J.-T.; Yuan, H.; Papadatos, A.; Walter, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8313.

41. Patel, V. F.; Pattenden, G.; Thomson, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2729.
42. Pattenden, G.; Tankard, M. *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 2729
43. Sumiyoshi, T.; Schnabel, W.; Henne, A.; Lechtken, P. *Polymer* **1985**, 26, 141.
44. Falting, K. *Ber.*, **1939**, 72B, 1207.
45. (a) Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1295; (b) Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6887.
46. Winstein, S.; Seubold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2916
47. Walling, C.; Besedow, O. H.; Savas, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2181, (b) Takagi, K.; Goto, S.; Tazaki, M.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1982.
48. (a) Chen, C.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1545, (b) Chen, C.; Crich, D.; Papadatos, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8937, (c) Patel, V. F.; Pattenden, G.; Thomson, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2729.
49. Crich, D.; Eustace, K. A.; Fortt, S. M.; Ritchie, T. J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2135.
50. Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4008.
51. Kharash, M. S.; Urry, W. H.; Kuderna, B. M. *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 248.
52. Ryu, I.; Yamazaki, H.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113, 8558.
53. (a) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2639, (b) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7937, (c) Moody, C. J.; Norton, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9051, (d) Beckwith, A. L. J.; Stirey, J. M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 977, (e) Muchowski, J. M.; Cho, I-S.; Jaime-Figeroa, S.; Artis, R. D. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2456, (f) Artis, D. R.; Cho, I-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 1838, (g) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Carbayal, M. C. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5335, (h) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Marion, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5328, (i) Aidhen, I. S.; Narisimhan, N. S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5323, (j) Snider, B. B.; Buckman, B. O. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6969, (k) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 845.
54. (a) Snider, B. B.; Kwon, T. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4786, (b) Bowman, W. R.; Heaney, H.; Jordan, B. M. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 10119, (c) Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Pereira, A. *Tetrahedron*, **1997**, 56, 269.
55. (a) Antonio, Y.; De la Cruz, E.; Galeazzi, E.; Guzman A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lusting, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 15.

56. (a) Caddick, S.; Aboutayab, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1353 – 1354, (b) Caddick, S.; Aboutayab, K.; Jenkins, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 675 – 682, (c) Caddick, S.; Aboutayab, K.; West, R. I. *Synlett* **1993**, 231 – 232, (d) Aldabbagh, F.; Bowman, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *21*, 3793 – 3794, (e) Aldabbagh, F.; Bowman, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4109 – 4122
57. Jones, G.; Stanforth, S. P. *Org. React.* **1997**, *49*, 1
58. Stork, G.; Maldonado, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286.
59. Suffness, M.; Cordell, G. A. “Antitumor Alkaloids: Pirrolizidine Alkaloids”, en *The Alkaloids*. Vol. XXV, Ed. Arnold Brossi, Academic Press, Orlando, Florida, **1985**, p.21
60. Muchowski, J. M. in *Advances in Medicinal Chemistry*, vol. 1, Ed. Maryanoff B. A; Maryanoff, C., JAI Press Inc. **1992**, p. 117.
61. Remers, W. A. Dor, R. T. “Chemistry, Biology, and Therapeutic of the Mitomicins” en *Alkaloids: Chemistry and Biological Perspectives*; vol. 6, ed. Pelletier S. W. Ed. John Wiley & Sons, New York, USA (1983) p. 1.
62. González, C.; Greenhouse, R.; Tallabas, R.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1697.
63. Gamboa, I.; Palomo, C. *Synthetic Commun.*, **1983**, *13*, 219.
64. Artis, D. R.; Cho, I-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 1838.
65. Lange, G. L.; Gotardo, C. *Synthetic Com.*, **1990**, *20*, 1473.
66. Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, *6*, 667, (b) *ibid.*, **1952**, *6*, 867.
67. Franco, F.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1682.
68. White, J.; McGillivray, G. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 4248..
69. La optimización de algunos de estos experimentos fueron realizados por la Q. Edith Alva C. Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de México. Dirigida por el Q. Luis D. Miranda y Dr. Raymundo Cruz A.
70. La optimización de algunos de estos experimentos fueron realizados por el Q. Abraham Alvarez G. Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de México. Dirigida por el Q. Luis D. Miranda y Dr. Raymundo Cruz A.

APENDICE A

DIFRACCION DE RAYOS X

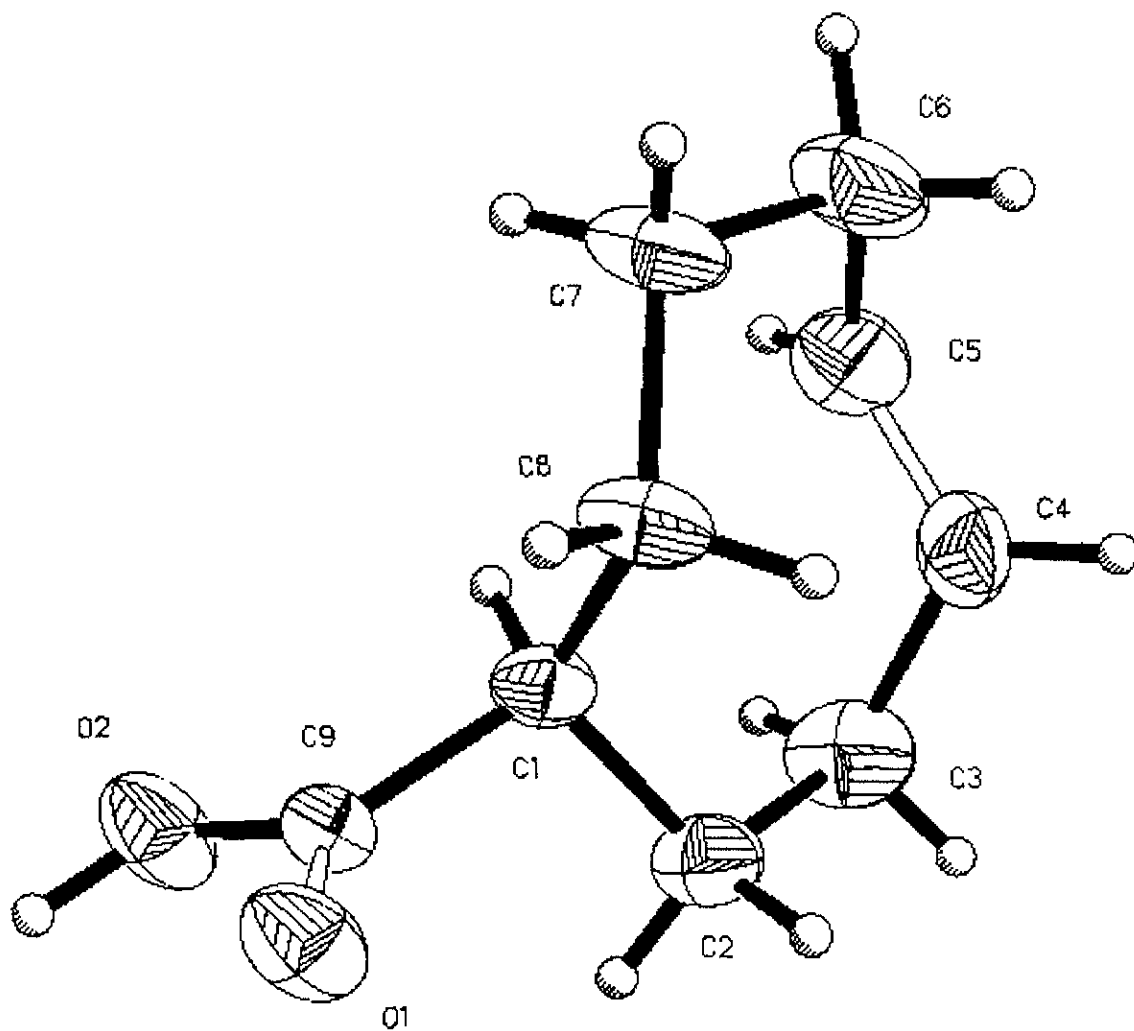


Table 1. Crystal data and structure refinement for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid.

Identification code	mirac (solved by: R. A. Toscano)
Empirical formula	$C_9H_{14}O_2$
Formula weight	154.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 11.635(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.880(1)$ Å $\beta = 114.90(2)^\circ$ $c = 10.585(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$880.3(3)$ Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.164 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.081 mm ⁻¹
F(000)	336
Crystal size	0.60 x 0.32 x 0.30 mm colorless-prism
θ range for data collection	1.50 to 25.00 ^o
Index ranges	$0 \leq h \leq 13$, $0 \leq k \leq 9$, $-12 \leq l \leq 11$
Reflections collected	1633
Independent reflections	1554 ($R_{int} = 0.0353$)
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1554 / 0 / 156
Goodness-of-fit on F^2	1.011
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0607$, $wR2 = 0.1143$
R indices (all data)	$R1 = 0.1440$, $wR2 = 0.1478$
Largest diff. peak and hole	0.192 and -0.124 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates [$\times 10^4$] and equivalent isotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	5145 (2)	2019 (3)	4749 (3)	71 (1)
O(2)	6428 (3)	518 (4)	6554 (3)	81 (1)
C(1)	6962 (3)	3399 (4)	6514 (3)	52 (1)
C(2)	6386 (4)	4372 (6)	7373 (4)	68 (1)
C(3)	7357 (6)	5397 (8)	8598 (5)	91 (2)
C(4)	8126 (5)	6369 (6)	8058 (5)	83 (1)
C(5)	9114 (5)	5730 (7)	7929 (5)	83 (1)
C(6)	9335 (6)	6014 (8)	6644 (6)	97 (2)
C(7)	8579 (4)	4637 (7)	5605 (6)	80 (1)
C(8)	7212 (4)	4434 (6)	5397 (4)	65 (1)
C(9)	6092 (3)	1915 (5)	5839 (3)	52 (1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid.

O(1)-C(9)	1.217(4)	O(2)-C(9)	1.299(4)
O(2)-H(2)	0.82(5)	C(1)-C(9)	1.515(5)
C(1)-C(2)	1.541(5)	C(1)-C(8)	1.561(5)
C(1)-H(1)	0.98(4)	C(2)-C(3)	1.542(6)
C(2)-H(2A)	1.03(5)	C(2)-H(2B)	1.00(5)
C(3)-C(4)	1.464(7)	C(3)-H(3A)	1.00(5)
C(3)-H(3B)	0.93(5)	C(4)-C(5)	1.314(7)
C(4)-H(4)	0.93(5)	C(5)-C(6)	1.503(7)
C(5)-H(5)	1.00(5)	C(6)-C(7)	1.531(7)
C(6)-H(6A)	0.99(5)	C(6)-H(6B)	1.05(6)
C(7)-C(8)	1.520(6)	C(7)-H(7A)	0.91(5)
C(7)-H(7B)	1.04(5)	C(8)-H(8A)	1.04(3)
C(8)-H(8B)	1.04(4)		
C(9)-O(2)-H(2)	112(3)	C(9)-C(1)-C(2)	107.0(3)
C(9)-C(1)-C(8)	110.3(3)	C(2)-C(1)-C(8)	116.9(3)
C(9)-C(1)-H(1)	108(2)	C(2)-C(1)-H(1)	116.1(19)
C(8)-C(1)-H(1)	98(2)	C(1)-C(2)-C(3)	114.2(4)
C(1)-C(2)-H(2A)	108(2)	C(3)-C(2)-H(2A)	107(2)
C(1)-C(2)-H(2B)	110(2)	C(3)-C(2)-H(2B)	107(2)
H(2A)-C(2)-H(2B)	111(3)	C(4)-C(3)-C(2)	107.3(4)
C(4)-C(3)-H(3A)	110(3)	C(2)-C(3)-H(3A)	109(3)
C(4)-C(3)-H(3B)	113(3)	C(2)-C(3)-H(3B)	107(3)
H(3A)-C(3)-H(3B)	111(4)	C(5)-C(4)-C(3)	123.0(5)
C(5)-C(4)-H(4)	105(3)	C(3)-C(4)-H(4)	127(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.8(5)	C(4)-C(5)-H(5)	116(3)
C(6)-C(5)-H(5)	119(3)	C(5)-C(6)-C(7)	106.2(4)
C(5)-C(6)-H(6A)	99(3)	C(7)-C(6)-H(6A)	113(3)
C(5)-C(6)-H(6B)	97(3)	C(7)-C(6)-H(6B)	111(3)
H(6A)-C(6)-H(6B)	125(5)	C(8)-C(7)-C(6)	115.3(5)
C(8)-C(7)-H(7A)	104(3)	C(6)-C(7)-H(7A)	110(3)
C(8)-C(7)-H(7B)	105(3)	C(6)-C(7)-H(7B)	109(3)
H(7A)-C(7)-H(7B)	112(4)	C(7)-C(8)-C(1)	117.5(4)
C(7)-C(8)-H(8A)	105.1(17)	C(1)-C(8)-H(8A)	108.1(18)
C(7)-C(8)-H(8B)	109(2)	C(1)-C(8)-H(8B)	107(2)
H(8A)-C(8)-H(8B)	111(3)	O(1)-C(9)-O(2)	122.7(3)
O(1)-C(9)-C(1)	123.6(3)	O(2)-C(9)-C(1)	113.7(3)

Table 4. Anisotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	63(2)	54(1)	70(2)	9(1)	1(1)	-8(1)
O(2)	87(2)	50(2)	74(2)	14(2)	2(2)	-13(2)
C(1)	48(2)	45(2)	55(2)	4(2)	14(2)	-4(2)
C(2)	76(3)	68(3)	68(2)	-9(2)	37(2)	-4(2)
C(3)	107(4)	95(4)	77(3)	-30(3)	43(3)	-17(3)
C(4)	91(4)	60(3)	85(3)	-20(3)	25(3)	-11(3)
C(5)	69(3)	76(3)	84(3)	-12(3)	12(2)	-18(3)
C(6)	79(3)	102(4)	109(4)	-18(3)	39(3)	-35(3)
C(7)	71(3)	93(4)	81(3)	-6(3)	37(2)	-20(3)
C(8)	69(3)	63(2)	58(2)	-1(2)	22(2)	-11(2)
C(9)	61(2)	43(2)	52(2)	2(2)	25(2)	1(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	6000(4)	-290(6)	6130(4)	97(17)
H(1)	7820(3)	2940(5)	7040(3)	66(10)
H(2A)	5740(4)	5230(6)	6730(4)	105(16)
H(2B)	5970(4)	3560(6)	7770(4)	100(16)
H(3A)	7910(5)	4600(7)	9330(5)	120(2)
H(3B)	6900(5)	6080(7)	8930(5)	140(2)
H(4)	7850(4)	7260(6)	7430(5)	104(18)
H(5)	9530(5)	4750(7)	8550(5)	121(19)
H(6A)	10260(5)	5830(7)	7050(5)	124(19)
H(6B)	8890(5)	7200(8)	6370(6)	160(3)
H(7A)	8520(4)	4880(6)	4740(5)	98(17)
H(7B)	9000(4)	3470(7)	5960(5)	116(18)
H(8A)	6760(3)	3820(4)	4450(3)	59(10)
H(8B)	6830(3)	5630(5)	5370(4)	74(11)

Table 6. Hydrogen-bonds and contacts for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O(2)-H(2)...O(1)#1	0.82(5)	1.86(5)	2.669(4)	172(4)
C(1) ... C(4)			2.849(5)	
C(1) ... C(5)			2.954(5)	
H(1) ... H(4)			3.420(65)	
H(1) ... H(5)			2.418(58)	

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1, -y, -z+1

Table 7. Torsion angles [$^{\circ}$] for (E)-Cyclooct-4-ene carboxylic acid.

C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	154.8(4)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	-81.0(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	48.2(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-83.7(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	135.5(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-85.5(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	48.9(7)
C(6)-C(7)-C(8)-C(1)	-80.1(6)
C(9)-C(1)-C(8)-C(7)	-122.0(4)
C(2)-C(1)-C(8)-C(7)	115.6(4)
C(2)-C(1)-C(9)-O(1)	84.2(4)
C(8)-C(1)-C(9)-O(1)	-43.9(5)
C(2)-C(1)-C(9)-O(2)	-93.9(4)
C(8)-C(1)-C(9)-O(2)	137.9(3)

PUBLICACIONES



Intramolecular radical acylation of 2-methylsulfonylpyrroles

Luis D. Miranda,^{a,*} Raymundo Cruz-Almanza,^{a,*} Abraham Alvarez-García^b and Joseph M. Muchowski^c

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

^b*Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca Edo. de Méx. 05000, Mexico*

^c*Roche Bioscience, 3401 Hillview Ave., Palo Alto, CA 94304-1320, USA*

Received 26 January 2000; accepted 24 February 2000

Abstract

Primary alkyl radicals generated (AIBN/Bu₃SnH) from 1-(2- or 3-haloalkyl)-2-methylsulfonylpyrroles are intercepted by CO (80 atm), and the acyl radicals so produced undergo intramolecular oxidative cyclization at the α -position, giving bicyclic ketones with retention or loss of the sulfonyl moiety. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: acylation; acyl radical; carbonylation; pyrroles; pyrrolizidones; indolizidinones.

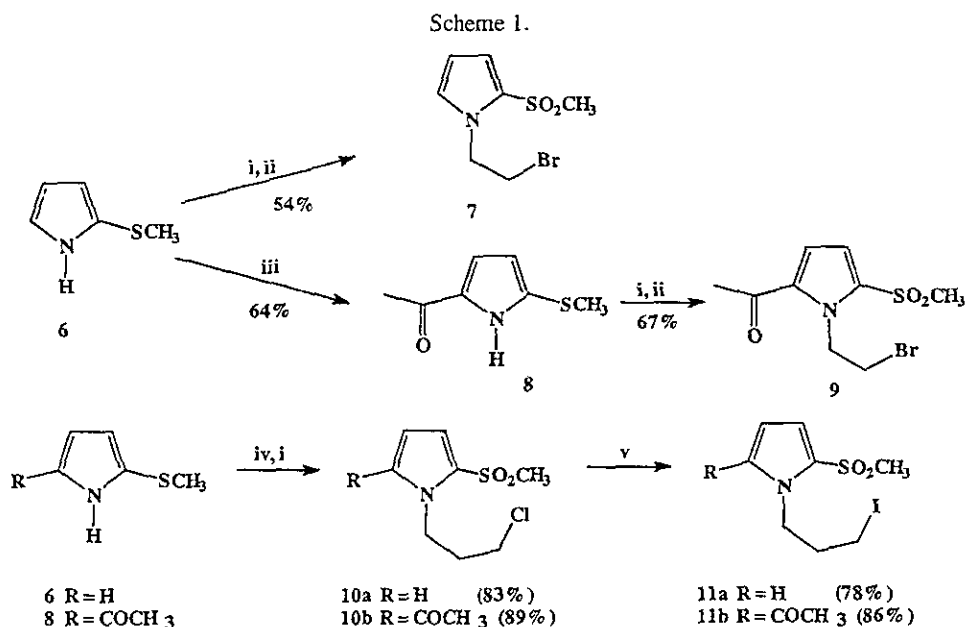
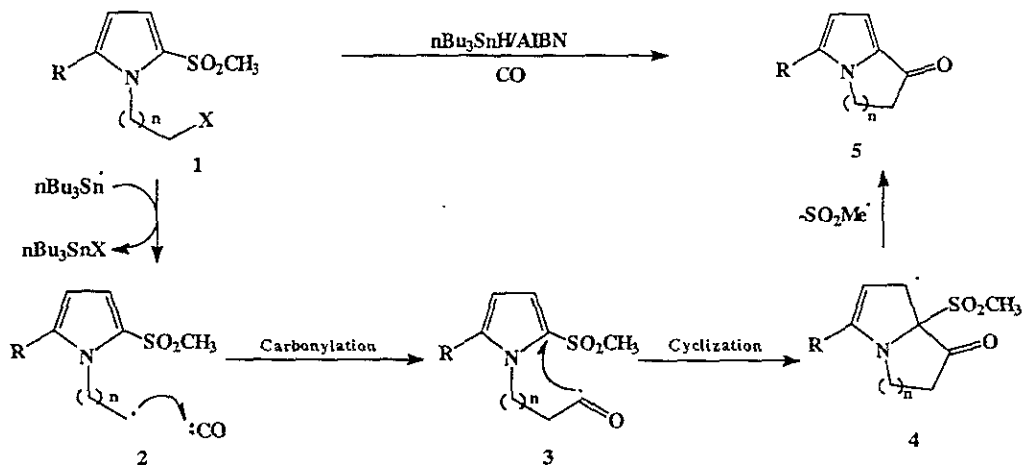
Radical carbonylation is a useful procedure for constructing asymmetric ketones when the carbonylation process is coupled with the inter- or intramolecular addition of the acyl radical to a double bond.¹ Recently, we reported a process in which such a radical carbonylation was combined with an intramolecular addition onto indole and pyrrole systems.² It is well known that systems bearing a sulfone group are excellent radical acceptors^{3a} and undergo formal radical aromatic substitutions in which the sulfone group is usually, although not always, lost.^{3b–g} Also, the addition step may, or may not, occur at the *ipso* position.^{3g} We describe herein our recent findings on the radical carbonylation and cyclization of the N-2 and 3-haloalkyl-2-methylsulfonylpyrroles **1** (Scheme 1).

The AIBN/Bu₃SnH-mediated radical reaction of **1** with CO was examined with the expectation that the acyl radical **3**, derived from **2**, would add intramolecularly to C-2 of the heteroaromatic system giving **4**, which, upon aromatization by loss of the methylsulfonyl radical, would produce the bicyclic ketone **5**.

The required methylsulfonylpyrrole derivatives were synthesized as reported before from known 2-methylthiopyrrole⁴ (**6**) which was acylated under Vilsmeier–Haack conditions and oxidized to the corresponding sulfone (Scheme 2). The sulfones were alkylated with the appropriate dihaloalkane.

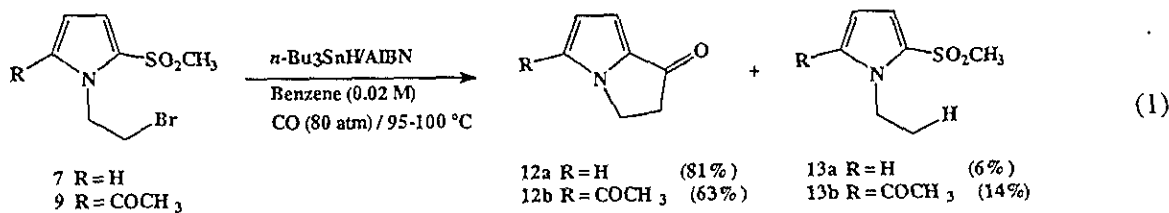
The methylsulfonylpyrroles were subjected to standard radical carbonylation conditions,^{2,5} i.e. 0.02 M benzene solution of the substrate, at 95°C under CO pressure (80 atm), portionwise addition of

* Corresponding author. Tel: 52 56 22 44 28; fax: 52 56 16 22 17; e-mail: raymundo@servidor.unam.mx (R. Cruz-Almanza)

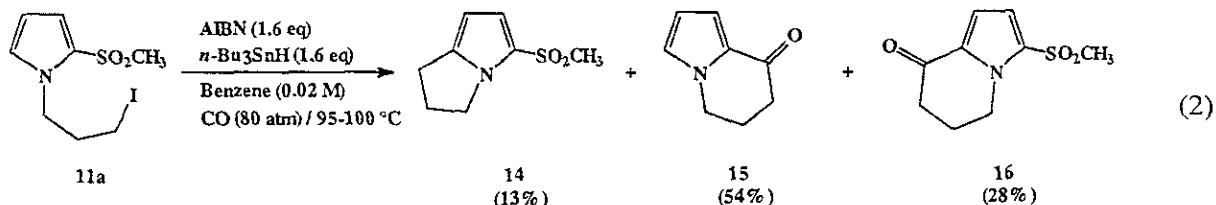


Scheme 2. Conditions: (i) MCPBA, dichloromethane, 0°C; (ii) 1,2-dibromoethane, NaH, DMF, 0°C; (iii) POCl₃, *N*-acetylmorpholine, 2 h, then AcONa aq. 3 h; (iv) 1-bromo-3-chloropropane, NaH, DMF, 0°C; (v) NaI, CH₃CN reflux 26 h

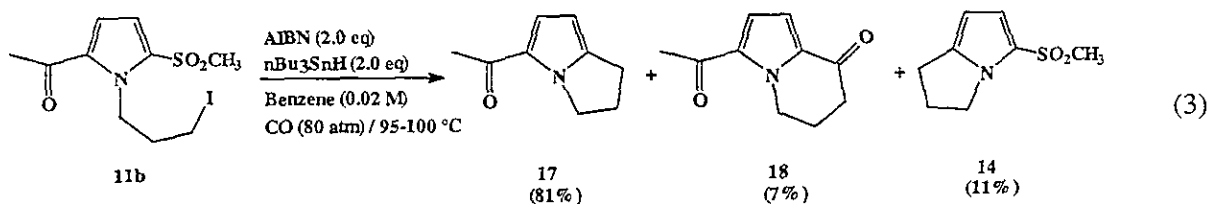
Bu₃SnH/AIBN at 1 h intervals.² Under such conditions, compound 7 gave the expected pyrrolizidone 12a⁵ in good yield, and a small amount of the reductive dehalogenation product 13a. When the 5-acetyl compound 9 was submitted to the same reaction conditions (five additions/0.4 equiv.) the diketone 12b and reduction product 13b were obtained in moderate and low yield, respectively (Eq. (1)).



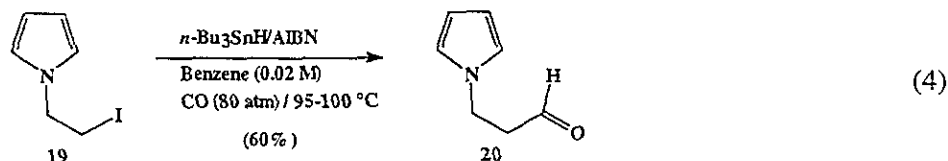
The homologous compound **11a** also gave the expected indolizidinone **15** in moderate yield and the pyrrolizidine **14**, resulting from competitive 5-exo cyclization of the alkyl radical, in low yield (Eq. (2)). The formation of **16**, the product derived from radical attack at C-5, is interesting, and has precedence in oxidative intramolecular radical alkylation of **11a** and related compounds.^{3a}



When pyrrole **11b** was subjected to the usual reaction conditions, **17** was obtained as the major product. The desired diketone **18** was isolated in very low yield together with a small amount of the unexpected sulfone **14** (Eq. (3)). This compound is formed by alkyl radical addition at C-5, and subsequent aromatization by the interesting loss of an acetyl radical. When **11b** was reacted with *n*-Bu₃SnH/AIBN in the absence of CO, **17** and **14** were isolated in 74 and 23% yields, respectively.



Finally, it is noteworthy that 1-(2-iodoethyl)pyrrole **19**, under the usual radical carbonylation conditions, gave 3-(1-pyrrolyl)propionaldehyde **20** (60%), and no **12a**, a result which is not surprising given that the electronically analogous alkyl radicals fail to add to pyrroles not activated by one or more electron attracting substituents.^{3a}



In conclusion, four different methylsulfonylpyrrole derivatives were studied in a tandem carbonylation/cyclization radical process. The methodology described herein is of interest since pyrrolizidones and indolizidinones were synthesized by a novel process, usually in good to moderate yields.

Acknowledgements

Financial support from CONACYT (No. 27997E) is gratefully acknowledged. We also wish to thank R. Patiño, J. Pérez, W. Matus and H. Rios for technical support.

References

- (a) Ryu, I.; Sonoda, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050–1066. (b) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 177–194.

2. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva, E.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153–7157.
3. (a) Ryu, I.; Kuriyama, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Yoon, J.-Y.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190. (b) Caddick, S.; Aboutayab, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1353–1354. (c) Caddick, S.; Aboutayab, K.; Jenkins, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 675–682. (d) Caddick, S.; Aboutayab, K.; West, R. I. *Synlett* **1993**, 231–232. (e) Aldabbagh, F.; Bowman, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *21*, 3793–3794. (f) Aldabbagh, F.; Bowman, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4109–4122. (g) Antonio, Y.; De la Cruz, E.; Galeazzi, E.; Guzman, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lusting, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15
4. Franco, F.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1682–1988.
5. *Typical procedure:* A benzene solution 0.02 M of methylsulfonylpyrrole (1 equiv.), *n*-Bu₃SnH (0.4 equiv.) and AIBN (0.4 equiv.) under 80 atm of CO was heated at 95–100°C for 1 h. After this time the autoclave was cooled to room temperature and another 0.4 equiv. of *n*-Bu₃SnH and 0.4 equiv. of AIBN was added, and heated at 95–100° for 1 h under 80 atm of CO. This process was repeated until no starting material was present. The reaction was monitored by TLC analysis. The autoclave was cooled and the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between hexane and acetonitrile. The polar layer was washed with hexane (five times). After, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash column chromatography (Hex-EtOAc). Selected spectral data of final products: compound **12a**: IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1695.4, 2925.9, 2958.7; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.09 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 4.31 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 6.52 (dd, 1H, *J*_{7,6}=4.05, *J*_{6,5}=2.25 Hz), 6.73 (dd, 1H, *J*_{7,6}=4.05, *J*_{7,5}=1.05 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J*_{7,5}=1.05, *J*_{6,5}=2.25 Hz); EM (IE) *m/z*: M⁺=121 (100%). Compound **14**: IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1153.3, 1315.4, 2854.5, 2927.8, 2958.7; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.56 (q, 2H, *J*=7.25 Hz), 2.88 (t, 2H, *J*=7.4 Hz), 3.07 (s, 3H), 4.19 (t, 2H, *J*=7.14 Hz), 5.92 (d, 1H, *J*=3.89 Hz), 6.87 (d, 1H, *J*=3.89 Hz); EM (IE) *m/z*: M⁺=185 (100%). Compound **15**: IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1694.8, 2856.4, 2889.2, 2873.8, 2931.7, 2962.5; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.28 (q, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.6 (t, 2H, *J*=6.35 Hz), 4.12 (t, 2H, *J*=5.84 Hz), 6.26 (dd, 1H, *J*_{8,7}=4.1, *J*_{7,6}=2.38 Hz), 6.86 (dd, 1H, *J*_{7,6}=2.38, *J*_{8,6}=1.56 Hz), 7.02 (dd, 1H, *J*_{8,7}=4.1, *J*_{8,6}=1.56 Hz); EM (IE) *m/z*: M⁺=135 (100%). Compound **16** IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1110.9, 1334.7, 1694.8, 2856.4, 2927.8, 2960.6; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.37 (q, 2H, *J*=6.22 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, *J*=6.15 Hz), 3.16 (s, 3H), 4.47 (t, 2H, *J*=5.85 Hz), 6.92 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 7.0 (d, 1H, *J*=4.2 Hz). EM: M⁺ *m/z*=213 (100%). Compound **12b**: IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1645.8, 1695.4, 2925.9, 2958.7; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.50 (s, 3H), 3.09 (t, 3H, *J*=5.85 Hz), 4.61 (t, 2H, *J*=5.85 Hz), 6.69 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 7.06 (d, 1H, *J*=4.5 Hz); EM (IE) *m/z*: M⁺=163 (100%). Compound **17**: IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1637.4, 2854.5, 2927.8, 2960.6; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.50 (q, 2H, *J*=7.35 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.83 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 4.29 (t, 2H, *J*=7.05 Hz), 5.88 (d, 1H, *J*=3.89 Hz), 6.92 (d, 1H, *J*=3.89 Hz); EM (IE) *m/z*: M⁺=149 (60%). Compound **18**: IR (CHCl₃): ν_{\max} (cm⁻¹) 1638.4, 1662.6, 2856.4, 2927.8, 2960.6; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.28 (q, 2H, *J*=6.43 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, *J*=6.22 Hz), 4.58 (t, 2H, *J*=5.89 Hz), 6.93 (d, 1H, *J*=4.38 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*=4.38 Hz); EM (IE) *m/z*: M⁺=177 (95%).



Pergamon

Tetrahedron Letters 40 (1999) 7153-7157

TETRAHEDRON
LETTERS

A tandem carbonylation/cyclization radical process of 1-(2-iodoethyl)indoles and pyrrole

Luis D. Miranda,^{a,*} Raymundo Cruz-Almanza,^{a,*} Miriam Pavón,^b Edith Alva^b and
Joseph M. Muchowski^c

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

^b*Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca Edo. de Méx. 05000, Mexico*

^c*Roche Bioscience, 3401 Hillview Ave., Palo Alto, CA 94304-1320, USA*

Received 28 May 1999; revised 29 June 1999; accepted 30 June 1999

Abstract

The AIBN-induced radical reaction of 1-(2-iodoethyl)indoles and pyrroles with Bu_3SnH under 80 atm of CO was examined. Carbon monoxide was efficiently trapped by an alkyl radical to form an acyl radical which underwent intramolecular addition to the aromatic system to produce bicyclic aromatic ketones after in situ oxidation. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: acylation; acyl radical; carbonylation; heteroaromatic systems.

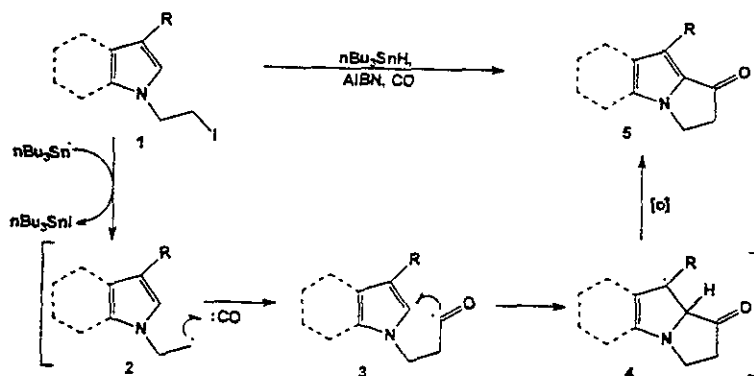
Intramolecular acylation represents a useful methodology for construction of bicyclic aromatic ketones used as important synthetic intermediates or as ultimate targets. The Friedel-Crafts acylation and Vilsmeier-Haack reactions are among the most commonly used methods to obtain aromatic ketones. It is well known that the Vilsmeier-Haack acylation works well for electron-rich aromatic systems, but gives low yields or fails entirely, on aromatic systems which are not so activated.¹ The radical acylation of aromatic systems has rarely been studied.² The alkylation of such systems, especially those bearing electron attracting substituents, under free radical conditions is, however, well known.³ On the basis of these precedents, we decided to examine the intramolecular acylation of non-electron-rich systems under radical conditions.

Several methods to generate acyl radicals are known, although most of them suffer from decarbonylation problems or from difficulties in preparing the starting materials.⁴ Ryu et al.⁵ described the efficient trapping of CO by a variety of alkyl radicals. In such transformations, an acyl radical is formed when CO is trapped by an alkyl radical, which, in turn, is generated from an alkyl iodide or bromide via abstraction of a halogen atom by a tin radical. Later, Ryu et al.⁵ also demonstrated that an acyl radical could be added

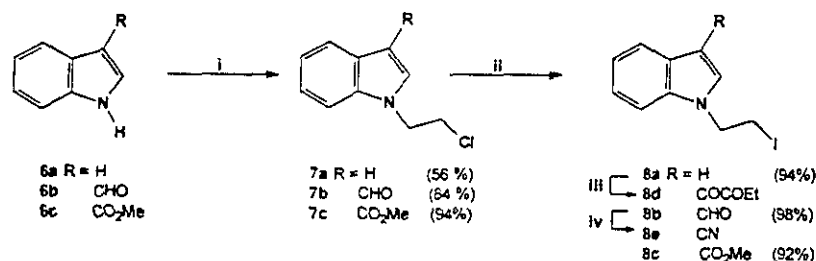
* Corresponding authors. E-mail: raymundo@servidor.unam.mx

to the double bond of an alkene when present.⁶ The formation of an acyl radical from an alkyl radical and its subsequent intramolecular addition to an aromatic system represents an attractive way to obtain bicyclic aromatic ketones since the starting iodides are usually readily available.

We describe here preliminary results of a tandem carbonylation/cyclization radical process in heteroaromatic systems bearing electron-attracting substituents. The AIBN-induced radical reaction of 1-(2-iodoethyl)indoles and pyrroles **1** (Scheme 1) with Bu_3SnH under pressure of CO was examined with the expectation that the acyl radical **3**, derived from **2** and CO, would undergo intramolecular addition to C-2 of the heteroaromatic system, and the benzylic radical **4** so obtained, upon in situ oxidation would produce the bicyclic ketone **5**. The rearomatization (oxidation) of species such as **4** in Bu_3SnH -mediated reactions is well known, although the mechanism is not fully understood.^{3a-c,7}



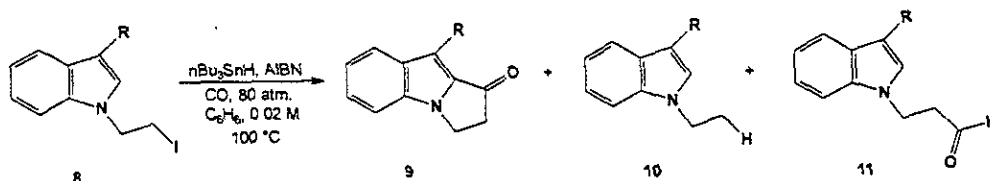
The 3-substituted 1-(2-iodoethyl)indoles **8a-c** were synthesized by a halogen exchange reaction from the corresponding chlorides, which were prepared in good yields from the appropriate 3-substituted indoles by alkylation with 1,2-dichloroethane under phase transfer conditions (Scheme 2).⁸ The alkali sensitive ethyl oxalyl derivative **8d** was prepared in moderate yield by the direct acylation of **8a** with ethyl oxalyl chloride. The cyano compound **8e** was easily prepared from formyl derivative **8b** by known methodology.⁹



Scheme 2. Conditions: (i) 1,2-dichloroethane, NaOH 50%, $n\text{Bu}_4\text{NI}$; (ii) NaI, CH_3CN reflux, 24 h; (iii) ethyl oxalyl chloride, Py, CH_2Cl_2 , (61%); (iv) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MgSO_4 , TsOH, toluene, reflux (68%)

When a benzene solution 0.02 M of 3-formyl-1-(2-iodoethyl)indole (**8b**) was heated at 80°C ¹⁰ with 1.2 equiv. of $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ and 0.2 equiv. of AIBN under 80 atm of CO for 3 h, most of the starting material was recovered and low yields of cyclization and reduction products were isolated (Scheme 3). In order to minimize the reduction product and to force consumption of the starting material, we decided to add the tin hydride in three small portions (0.4 equiv. each time) at 1 h intervals.¹¹ At the end of this time, TLC analysis showed that the starting material had almost completely disappeared and that ketone **9** was the major product. It was also found that 1.2 equiv. of AIBN¹² was better than 0.2 equiv. to ensure

completion of the reaction. Substrates **8a–e** were tested (Table 1) under these conditions and cyclization products were obtained in moderate yields when the indole system had an electron withdrawing group at C-3 (entries 2–5). Surprisingly, even the parent indole **8a**, which is known not to react efficiently with alkyl radicals,³ gave substantial amounts of the cyclization product **9a**, accompanied by the expected reduction products **10a** and **11a**.



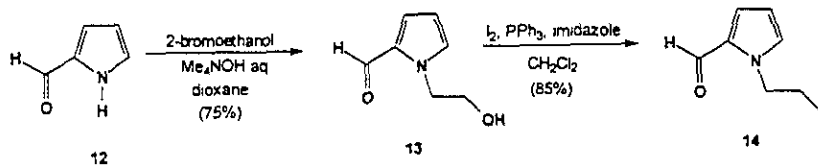
Scheme 3.

Table 1
Tandem carbonylation/cyclization reaction

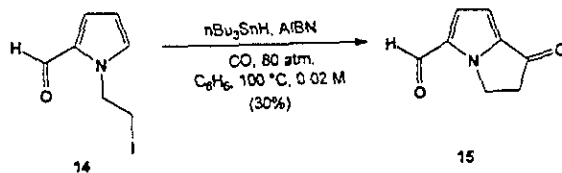
Entry	Substrate	R	Cyclization product Yield (%)	Reduction product Yield (%)	Aldehyde Yield (%)
1	8a	H	9a (39)	10a (22)	11a (30)
2	8b	CHO	9b (62)	10b (32)	—
3	8c	CO_2Me	9c (48)	10c (24)	11c (12)
4	8d	COCOEt	9d (43)	10d (30)	—
5	8e	CN	9e (61)	10e (34)	traces

All compounds were identified by mass spectrometry and ^1H NMR and IR spectroscopy.¹¹

In order to extend the reaction to the pyrrole system, 2-formyl-1-(2-iodoethyl)pyrrole **14** was required. This compound was initially obtained by the halogen exchange process, but it was contaminated with significant amounts of the chloride, which could not be easily removed. It was found, however, that alkylation of 2-pyrrolecarboxaldehyde **12** (Scheme 4) with 2-bromoethanol, using Me_4NOH as a phase transfer catalyst, gave good yields¹³ of alcohol **13**, which was efficiently converted into the iodide **14**, using Lange's procedure.¹⁴ When **14** was subjected to the optimum conditions described above, pyrrolopyrrole **15** was isolated in a 30% yield (Scheme 5).



Scheme 4.



Scheme 5.

1. Conclusions

The reaction sequence reported herein is particularly interesting since two C–C bonds are formed in the process, and acylation takes place at a site different from that which would occur under electrophilic conditions. It opens up an alternative means of effecting intramolecular acylation of heteroaromatic systems to give products which are potentially useful synthetic intermediates for pyrrolizidine alkaloid synthesis.

Acknowledgements

Financial support from CONACyT (No. 27997E) is gratefully acknowledged.

References

1. Jones, G.; Stanforth, S. P. *Org. React.* **1997**, *49*, 1.
2. (a) Doll, M. K.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1372; (b) Fiorentino, M.; Testaferrri, L.; Tiecco, M.; Troisi, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 317; (c) Fontana, F.; Minisci, F.; Barbosa, M. C.; Vismara, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2866; (d) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 79; (e) Carona, T.; Fronza, G.; Minisci, F.; Porta, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 2035.
3. (a) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2639; (b) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7937; (c) Moody, C. J.; Norton, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9051; (d) Beckwith, A. L. J.; Stirey, J. M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 977; (e) Muchowski, J. M.; Cho, I.-S.; Jaime-Figeroa, S.; Artis, R. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456; (f) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838; (g) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Carbayal, M. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5335; (h) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Marion, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5328; (i) Aidhen, I. S.; Narisimhan, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5323; (j) Snider, B. B.; Buckman, B. O. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6969; (k) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845.
4. (a) Crich, D.; Hao, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5982; (b) Chen, L.; Gill, G. B.; Pattenden, G.; Simonian, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 31, and references cited therein.
5. (a) Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1295; (b) Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6887.
6. Ryu, I.; Kusano, K.; Yamazaki, H.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5003.
7. (a) Snider, B. B.; Kwon, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4786; (b) Bowman, W. R.; Heaney, H.; Jordan, B. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10119; (c) Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Pereira, A. *Tetrahedron* **1997**, *56*, 269.
8. González, C.; Greenhouse, R.; Tallabas, R.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1697.
9. Ganboa, I.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 219.
10. (a) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177; (b) Ryu, I.; Sonoda, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050, and references cited therein.
11. Typical Procedure: A benzene solution 0.02 M of 1-(2-iodoethyl)indole or pyrrole (1 equiv.), *n*Bu₃SnH (0.4 equiv.) and AIBN (0.4 equiv.) under 80 atm of CO was heated at 100°C for 1 h. After this time the autoclave was cooled to room temperature and another 0.4 equiv. of *n*Bu₃SnH and 0.4 equiv. of AIBN were added, and the mixture was heated at 100°C for 1 h under 80 atm of CO. This process is repeated once more. The autoclave was cooled, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was partitioned between hexane and acetonitrile. The polar layer was washed with hexane (five times). After the solvent was evaporated the crude product was purified by flash column chromatography (Hex-EtOAc). Selected spectral data of final products: **8a** IR (CHCl₃): ν_{\max} 1710 cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: M⁺=171 (100%); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.77–7.73 (m, 1H), 7.40–7.05 (m, 3H), 6.87–6.80 (m, 1H), 4.41 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 3.22 (t, 2H, *J*=6.38 Hz). **8b** IR (CHCl₃): ν_{\max} 1659 cm⁻¹, 1718 cm⁻¹; MS *m/z*: M⁺=199 (100%); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 10.49 (s, 1H), 8.47–8.43 (m, 1H), 7.49–7.37 (m, 3H), 4.56 (t, 2H, *J*=6.32 Hz), 3.32 (t, 2H, *J*=5.78 Hz). **8c** IR (CHCl₃): ν_{\max} 1700 cm⁻¹, 1732 cm⁻¹; MS *m/z*: M⁺=229 (100%); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 8.35–8.30 (m, 1H), 7.44–7.25 (m, 3H), 4.44 (t, 2H, *J*=6.2 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.25 (t, 2H, *J*=5.86 Hz). **8d** IR (CHCl₃): ν_{\max} 1648 cm⁻¹, 1727 cm⁻¹; MS *m/z*:

- M^+ =271, 198 (100%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8.49–8.45 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 3H), 4.52 (t, 2H, $J=7.08$ Hz), 4.45 (q, 2H, $J=7.08$ Hz), 3.28 (t, 2H, $J=5.58$ Hz), 1.41 (t, 3H, $J=7.18$ Hz). **8e** IR (CHCl_3): ν_{max} 2223 cm^{-1} , 1724 cm^{-1} ; MS m/z : M^+ =196 (100%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7.90–7.86 (m, 1H), 7.56–7.35 (m, 3H), 4.54 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J=5.88$ Hz). **14** IR (CHCl_3): ν_{max} 1720, 1669 cm^{-1} ; MS m/z : M^+ =149 (100%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=4.16$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J=4.20$ Hz), 4.62 (t, 2H, $J=6.29$ Hz), 3.11 (t, 3H, $J=6.06$ Hz).
12. Curran, D. P.; Yu, H.; Liu, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7343.
13. Me_4NOH (20% in water) was added to a stirred solution of pyrrole-2-carboxaldehyde (0.5 g, 5.25 mmol) and 2-bromoethanol (2 ml, 28.2 mmol) in dioxane (25 ml). The mixture was stirred for 12 h at 50°C, then 10 ml of water was added and the crude product was extracted with EtOAc. The organic layer was dried, and the solvent was removed in vacuo to give an oily residue which was purified by silica gel chromatography to afford **11** as a red oil (75%).
14. Lange, G. L.; Gotardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473.