



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

TEMA DE TESIS

**SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS SUSTITUIDAS USANDO UN PROCESO
RADICAL OXIDATIVO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Holber Zuleta Prada



TUTOR: Dr. Luis Demetrio Miranda G. Junio 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT); Proyecto No. 82643, así como de la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP).

*A mi señora, a la preciosa Danniela, a mis padres, hermanos
y amigos que siempre han creído en mí.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento al Doctor Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, quien ofreció un apoyo enorme y constante en el desarrollo de éste proyecto.

Quiero agradecer al personal del Instituto de Química de la UNAM, especialmente a los técnicos académicos: Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Nieves Zavala, Rocío Patiño, Héctor Ríos, Javier Pérez, Luis Velazco, Isabel Chávez Uribe por el soporte técnico ofrecido

Agradezco también, a la (DGEP) por la beca otorgada durante el periodo de realización de este trabajo.

Agradezco también, al Posgrado en Ciencias Químicas por el apoyo brindado durante mis estudios de posgrado.

A mis compañeros del laboratorio 2-3 y compañeros del posgrado que brindaron su compañerismo y amistad durante mi estancia en el doctorado.

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	3
Abstract	5
1 INTRODUCCIÓN	7
2 ANTECEDENTES	8
2.1 UNA MIRADA HISTÓRICA	8
2.2 ASPECTOS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES	13
2.2.1 DEFINICIÓN	13
2.2.2 CLASES DE RADICALES LIBRES	14
2.2.2.1 Radicales sobre diferentes átomos de carbono	14
2.2.2.2 Radicales con carga eléctrica	15
2.2.2.3 Radicales σ y π	15
2.2.3 GEOMETRÍA DE LOS RADICALES LIBRES	15
2.2.3.1 Configuración	16
2.2.3.2 Conformación	16
2.2.4 ESTABILIDAD DE LOS RADICALES LIBRES	16
2.2.4.1 Estabilidad termodinámica	17
2.2.4.2 Estabilidad cinética	17

2.3 REACCIONES DE LOS RADICALES LIBRES	18
2.3.1 REACCIONES BÁSICAS DE LOS RADICALES LIBRES	18
2.3.1.1 Formación de radicales libres	20
2.3.1.2 Transferencia de electrones	20
2.3.1.3 Transferencia intermolecular (Reacción S _H 2)	20
2.3.1.4 Transferencia intramolecular (migración)	21
2.3.1.5 Adición intermolecular	22
2.3.1.6 Adición intramolecular (ciclación)	24
2.3.1.7 Fragmentación	27
2.3.1.8 Reacciones conducentes al consumo del radical	28
2.3.1.9 Reacciones de oxidación y reducción de radicales libres	29
2.4 RADICALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA	28
2.4.1 REACCIÓN EN CADENA	28
2.4.1.1 Etapa de iniciación	29
2.4.1.1.1 <i>Iniciadores</i>	29
2.4.1.2 Etapa de propagación	31
2.4.1.3 Etapa de finalización	31
2.4.2 EL MÉTODO DEL TRIBUTILESTAÑO	31
2.4.3 PROCESOS RADICAL OXIDATIVOS EN SISTEMAS ENAMÍDICOS	33
2.4.4 REACCIÓN INTRAMOLECULAR (CICLACIÓN) FORMACIÓN DE ANILLOS DE 5 Y 6 MIEMBROS	37
2.4.5 APLICACIÓN DE LA CICLACION 6-ENDO vs 6-EXO EN LA SÍNTESIS DE ALCALOIDES	41

2.4.6 REACCIONES RADICAL TANDEM O EN CASCADA	48
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
3.1 ESTUDIO HACIA LA SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS	51
3.2. ESTUDIO HACIA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LAS PROTOBERBERINAS	53
3.3 ESTUDIO HACIA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE YOHIMBANO	55
4 OBJETIVOS	57
4.1 OBJETIVO GENERAL	57
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES	57
5 DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	58
5.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL SISTEMA ISOQUINOLINA	58
5.1.1 SÍNTESIS DE ENAMIDAS VINÍLICAS CÍCLICAS (N-(2-BROMOBENCIL)-N-CICLOALQUENILACETAMIDAS)	58
5.1.2 SÍNTESIS DE ACETAMIDAS VINÍLICAS NO-CÍCLICAS N-(2-BROMOBENCIL)-N-VINILACETAMIDAS	60

5.1.3 REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA SOBRE ENAMIDAS VINÍLICAS CÍCLICAS	65
5.1.3.1 Concentración del sustrato en la mezcla de reacción	65
5.1.3.2 Número de equivalentes y concentración del iniciador en la la mezcla de reacción	65
5.1.3.3 Tiempo y forma de adición del hidruro	66
5.1.3.4 Disolventes	66
5.1.3.5 Métodos de adición del iniciador y el hidruro	66
5.1.4 REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA SOBRE ACETAMIDAS VINÍLICAS	73
5.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL SISTEMA PENTACÍCLICO PROTOBERBERINA	80
5.2.1 PREPARACIÓN DEL ESQUELETO BENCILFENILACETAMIDA PRECURSOR INMEDIATO DEL SISTEMA PROTOBERBERINA	80
5.2.2 REACCIÓN TANDEM RADICAL OXIDATIVA SOBRE BENCILFENILACETAMIDA	82
5.3 OBTENCIÓN DE ESPIROINDOLENINAS	89
5.3.1 PREPARACIÓN DEL ESQUELETO BENCILINDOLACETAMIDA PRECURSOR INMEDIATO DEL SISTEMA PENTACÍCLICO YOHIMBANO	89
5.3.2 REACCIÓN TANDEM RADICAL OXIDATIVA SOBRE BENCILINDOLACETAMIDA	90

6 CONCLUSIONES	103
7 PARTE EXPERIMENTAL	106
7.1 METODOLOGÍA GENERAL	106
7.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS	107
7.2.1 COMPUESTOS REFERENTES A LA SECCIÓN 5.1.1	107
7.2.2 COMPUESTOS REFERENTES A LA SECCIÓN 5.1.2	109
7.2.3 PRECURSORES RELACIONADOS A LA SECCIÓN 5.1.2	115
7.2.4. COMPUESTOS OBTENIDOS EN LA REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA DE LA SECCIÓN 5.1.3	117
7.2.5 COMPUESTOS REFERENTES ALA SECCIÓN 5.2.1	119
7.2.6 PRECURSORES ADICIONALES RELACIONADOS A LA SECCIÓN 5.2.1	122
7.2.7 COMPUESTOS OBTENIDOS EN LA REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA DE LA SECCIÓN 5.2.2	124
7.2.8 COMPUESTOS PERTENECIENTES A LA SECCIÓN 5.3.1	125

7.2.9 PRECURSORES ADICIONALES RELACIONADOS A LA SECCIÓN 5.3.1	131
7.2.10 COMPUESTOS OBTENIDOS EN LA REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA DE LA SECCIÓN 5.3.2	133
8 REFERENCIAS	137
9 ANEXO	143

ABREVIATURAS

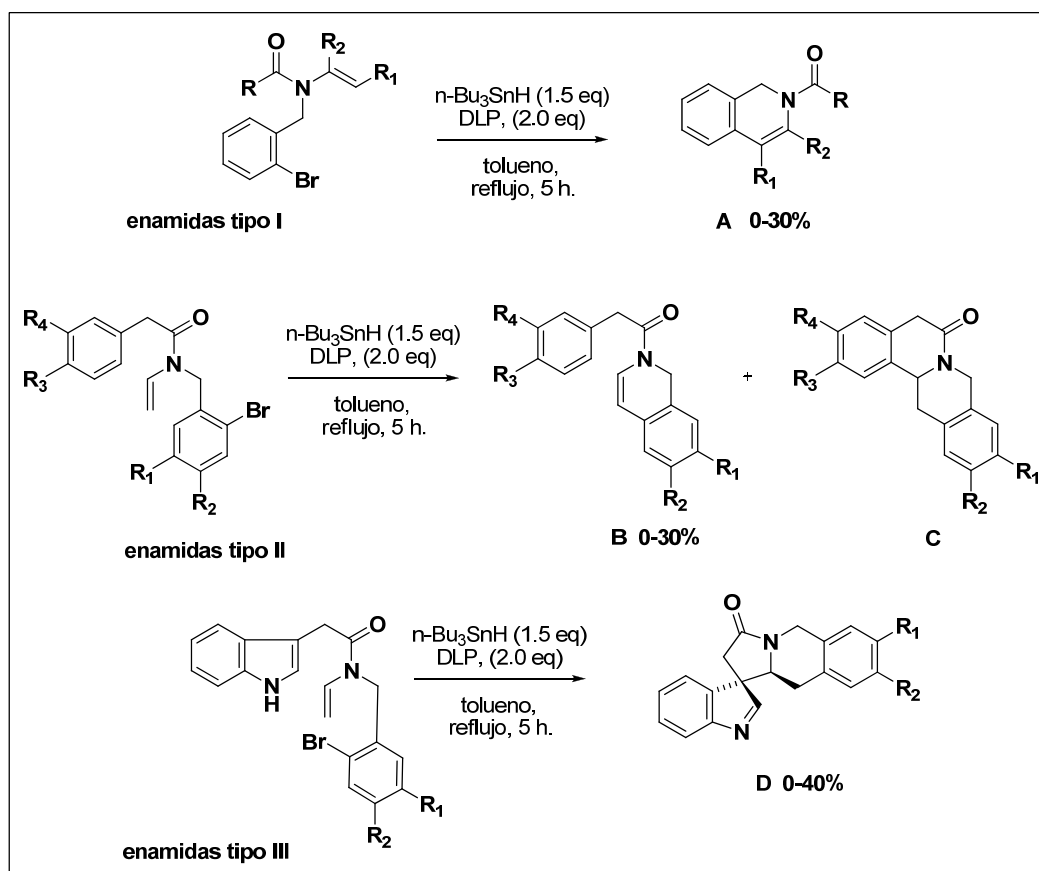
ACCN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AIBN	Azobis(isobutironitrilo)
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
CCD	Cromatografía de capa delgada
C ₆ D ₆	Benceno deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DBP	Peróxido de benzoilo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCP	Peróxido de dicumilo
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
ESR	Resonancia de espín electrónico
Et ₃ B	Trietilborano
EtOH	Etanol
HH-COSY	Experimento de correlacion Próton-proton (COrrelation SpectroscopY)
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IE	Impacto electrónico
IR	Espectroscopía de infrarojo
KBr	Bromuro de potasio
KF	Fluoruro de potasio
MeOH	Metanol
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser

	(Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TEMPO	(del inglés 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-oxyl)
TBTH	Hidruro de tri- <i>n</i> -butilestaño
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TTMMS	<i>tris</i> (trimetilsilil)silano

RESUMEN

Los alcaloides isoquinolínicos han sido objeto de numerosos estudios, dada su diversidad estructural y significativa actividad biológica y farmacológica. El núcleo isoquinolínico es muy común en varias familias de productos naturales, tales como las berberinas, yohimbanos y análogos, los cuales han sido sujeto de diversas aproximaciones sintéticas utilizando diferentes metodologías. Previo a este trabajo, una variedad de sistemas de heterociclos fusionados ha sido sintetizada vía reacciones de ciclación-radical *6-endo*, de manera reductiva, y usando el clásico sistema *n*-Bu₃SnH/AIBN. En contraste, en el presente trabajo se estudió una reacción de ciclación-radical *6-endo* de manera oxidativa, usando una mezcla de *n*-Bu₃SnH/peróxido de dilauroilo (DLP) para la síntesis del sistema de isoquinolina. El mecanismo propuesto para este proceso combina una ciclación *6-endo* de un radical arilo sobre el doble enlace de una enamida, seguido de una oxidación del nuevo radical generado (alfa al átomo de nitrógeno) al ion imínio por la acción del peróxido de lauroilo. En la primera parte de este trabajo, se usaron las enamidas tipo I, (Esquema 1) para evaluar la eficiencia del proceso oxidativo. Bajo condiciones de reacción optimizadas, las enamidas cíclicas (R₁, R₂ = -CH₂-CH₂-CH₂-) no mostraron la formación del producto oxidado **A**. Por el contrario, cuando se usaron las enamidas simples (R₁, R₂ = H), bajo las mismas condiciones de reacción, se obtuvo el producto de oxidación aunque en bajos rendimientos. Luego fueron preparados sustratos de mayor complejidad estructural, para evaluar nuevamente la posible combinación de la ciclación radical-oxidativa *6-endo*, con una ciclación iónica tipo Pictet-Spengler del ion aciliminio, el cual proviene la oxidación de un radical intermediario. Así, las enamidas tipo II fueron preparadas y probadas bajo las condiciones de reacción optimizadas. Desafortunadamente, bajo estas condiciones los productos tetracíclicos de berberina no se observaron y sólo se detectó en bajo rendimiento el intermediario isoquinolinico oxidado **D**. Los intentos para promover una segunda ciclación iónica en medio ácido y transformar **B** en **C**, fueron negativos. Finalmente, se prepararon y probaron las enamidas tipo III. Es interesante que, cuando estos últimos

sustratos fueron probados en la mezcla de *n*-Bu₃SnH/DLP, un nuevo proceso en cascada, ciclación-radical/oxidación/espirociclación estereoselectiva, fue observado. El mecanismo propuesto para este último proceso, combina una ciclación *6-endo* de un radical arilo sobre el doble enlace de un enamida, con una consecutiva espirociclación iónica oxidativa al C-3 del indol. Este proceso conduce a la construcción de nuevos derivados de espiroindolenina en un paso, a partir de materias primas relativamente simples. El peróxido orgánico al parecer actúa como el iniciador y el oxidante. En este proceso dos enlaces C-C se han construido, uno de ellos un centro cuaternario.

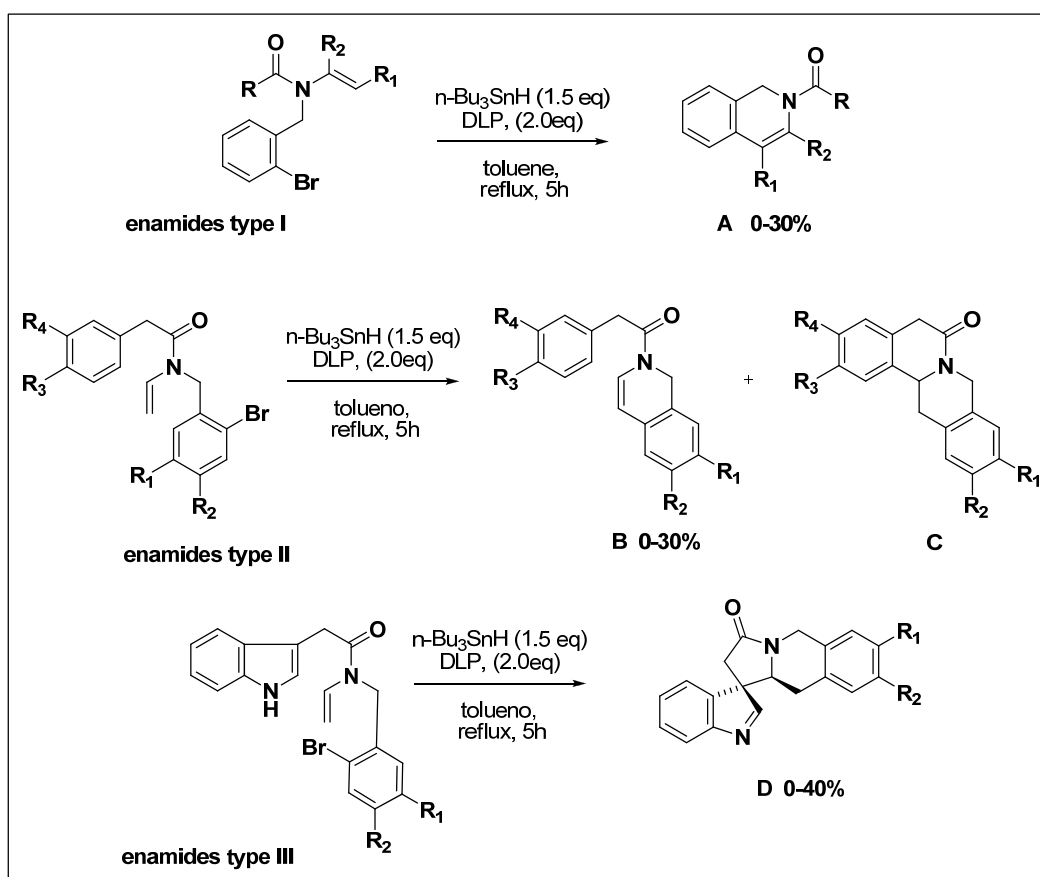


Esquema I. Reacción radical-oxidativa sobre diferentes tipos de enamidas.

ABSTRACT

Isoquinoline alkaloids have been the object of numerous studies due to their structural diversity and significant biological and pharmacological activity. This ring system motif is common to several natural product families, such as berberines, yohimbane and their related analogs, and has been the subject of several synthetic approaches by different methodologies. Previously, a variety of fused heterocyclic systems have been constructed via a “reductive” radical *6-endo* cyclization using the classic *n*-Bu₃SnH/AIBN reagents system. In the present work, and in contrast, a study of an oxidative novel radical *6-endo* cyclization using a mixture of *n*-Bu₃SnH/dilauroyl peroxide (DLP) was used to construct the isoquinoline ring system. The proposed mechanism for this later process combines the *6-endo* cyclization of an aryl radical onto an enamide double bond, with a consecutive oxidation of the new-generated radical (to the nitrogen atom) into the iminium ion, by the action of the lauroyl peroxide. In the first part of the work the enamides of type I were used to evaluate the efficiency of the oxidative process (Scheme I). Under the optimized conditions the cyclic enamides (R₁, R₂ = -CH₂-CH₂-CH₂-) formation of the desired oxidized product, was not detected. In contrast, when the cyclic enamides (R₁, R₂ = H) were subjected to the same reactions conditions the oxidized product was obtained but in low yields. Then, more complex substrates were prepared in order to evaluate the possible combination of this oxidative *6-endo* radical cyclization with a ionic Pictet-Spengler type ring closure of the acyliminium ion which comes from the oxidation of the intermediate radical. Thus the enamides of type II were prepared and submitted to the optimized reaction conditions. Unfortunately, under these conditions the tetracyclic berberine-type product was not detected and only a low yield of the intermediate oxidized isoquinolinic product **D** was obtained in moderated yield. All the tested acidic conditions to promote the second ionic cyclization to transform the intermediate **B** into **C** failed. Finally enamides of type III were also prepared and tested. Interestingly, when these later substrates were subjected to the mixture of *n*-Bu₃SnH/Dilauroyl peroxide a novel stereoselective radical

cyclization/oxidation/spirocyclization cascade process was observed. The proposed mechanism for this later process combines a *6-endo* cyclization of an aryl radical onto an enamide double bond, and a consecutive oxidative-ionic spirocyclization at C-3 of the indole nucleus. All processes led to the construction of new spiroindolenine derivatives in a one step synthesis, starting from relatively simple starting materials. The organic peroxide appears to act as the initiator and the oxidant. In this process two C-C bonds are constructed, being one of them a quaternary center.



Escheme I. Oxidative-radical reaction onto several enamides.

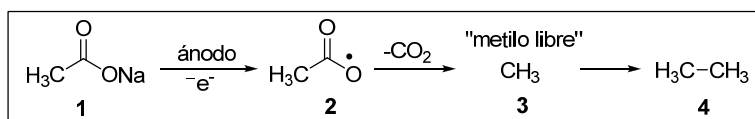
1. INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas la química de los radicales libres se ha establecido como una parte central de la química orgánica¹. El desarrollo de reacciones en cadena que operan eficientemente sobre una gran cantidad de sustratos y sus consecutivas aplicaciones en la construcción de moléculas complejas, han estimulado el uso cada vez mayor de estos procesos en la síntesis orgánica. El número creciente de diseños metodológicos radicalarios², especialmente para la formación de compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros, se han enmarcado en procesos que toleran el ambiente molecular, la polaridad de los disolventes y la manipulación de sustratos en presencia de diversos grupos funcionales que en otros ambientes tendrían que ser protegidos. Las reacciones radicalarias son principalmente eficientes en la formación de enlaces carbono-carbono y con un poco de ingenio en reacciones tipo “tándem” o en “cascada”, donde en una operación simple se pueden construir más de un enlace carbono-carbono³. La tendencia actual en investigación química a nivel industrial o académica, se encuentra enmarcada en procesos con altos requerimientos desde la perspectiva económica y ambiental, lo que hace más importante el uso preferentemente de los procesos tándem para la formación de moléculas complejas que generan especialmente núcleos estructurales base de productos naturales y sintéticos de interés biológico y farmacológico. De este modo la extensión, evaluación y aplicación de nuevas metodologías vía radicales libres, particularmente aquellas que generan más de un enlace C-C, emerge como un objetivo de gran valor para la síntesis orgánica. Esta tesis doctoral presenta entonces como eje central, los estudios realizados para realizar una ciclación o doble ciclación (proceso tándem), mediante la generación de radicales arilo y adición intramolecular de estos radicales sobre dobles ligaduras, seguidos de la oxidación de los radicales generados como evento final. Con este trabajo se pretendió el desarrollo de una metodología para la preparación de sistemas heterocíclicos de varios anillos con posible utilidad en el área farmacéutica.

2. ANTECEDENTES

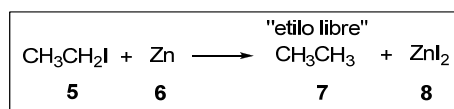
2.1 UNA MIRADA HISTÓRICA

La enorme curiosidad científica de Lavoisier y su experimentación incansable en diferentes disciplinas de las ciencias, lo llevó a desarrollar contribuciones claves para el desarrollo de la química moderna. Junto con Berthollet y Fourcroy, Lavoisier estableció las bases del sistema de nomenclatura moderno⁴. En el desarrollo de su teoría de ácidos, él definió a los ácidos como la combinación de oxígeno y un elemento o grupo de elementos e introdujo el concepto de radicales al nombrar de esta forma a dicho elemento o grupo de elementos. Esta asignación (radical) persistió algún tiempo, aunque los trabajos de Davy⁵ demostraron que los compuestos pueden ser ácidos sin contener oxígeno. La palabra radical también se usó para referirse a un grupo de elementos que retenían su identidad a través de una serie de reacciones. Así, a principios del siglo diecinueve se descubrieron numerosos ‘radicales’; Berzelius⁶ y Potin, prepararon el radical amonio, Gay-Lussac⁷ separó el cianógeno como un gas inflamable, Bunsen⁸ demostró que los compuestos derivados de arsénico (cacodílicos), contenían el radical C_2H_6As . El uso de esta terminología para especies como CH_3 (metilo) y CH_3CH_2 (etilo), son ejemplos de cómo el concepto radical sirvió de herramienta para la organización nominal y categórica de grupos en la química inorgánica y orgánica. El trabajo notable realizado por Kolbe⁹ en 1849, sobre la obtención de gases por electrólisis de ácidos grasos en solución, se interpretó, como la formación de ‘metilo libre’ **3**, el cual resultaba de la electrólisis del acetato de potasio (**1**) (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de Kolbe.

De igual forma Frankland¹⁰, creyó obtener ‘etilo libre’ (**7**) como un gas, al calentar yoduro de etilo (**5**) con zinc (**6**) en un tubo sellado (Esquema 2). Fue, Cannizzaro¹¹ quien finalmente postuló que grupos tales como el metilo no podrían persistir en estado “libre”, sino en forma de dímeros del radical.

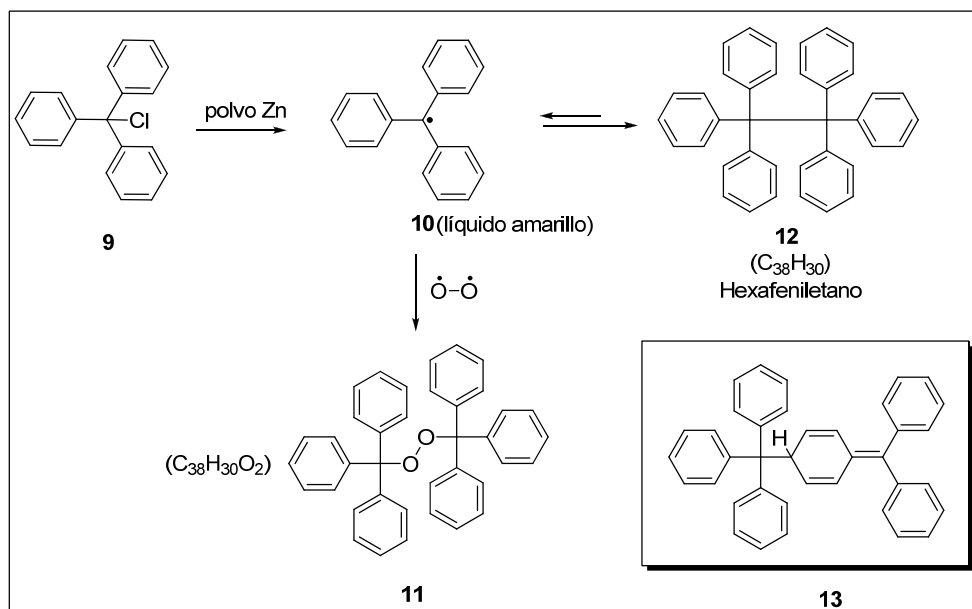


Esquema 2. Experimento de Frankland en la obtención de yoduro de zinc.

En 1847 Faraday¹² demostró que el oxígeno colocado en un campo magnético es fuertemente paramagnético, mientras que el monóxido de nitrógeno es débilmente paramagnético, estas apreciaciones se relacionaron con la naturaleza de los radicales libres. Hoy día, se sabe que moléculas o iones que contiene electrones desapareados tienen propiedades paramagnéticas, debido a que el espín del electrón se comporta como un pequeño magneto. Los acontecimientos previos mencionados, recrean la especulación vivida por los científicos de la época sobre ¿Qué realmente podría ser un radical libre orgánico?, dado que se aceptaba ampliamente que estas entidades eran inestables y sólo podían existir como dímeros en especies tetravalentes (etano) y era imposible obtener y aislar una especie de carbono trivalente (radical libre).

El suceso histórico clave reconocido hoy día, fue el descubrimiento de Moses Gomberg en 1900 durante su trabajo de investigación realizado en calidad de post-doctorante en el laboratorio de Víctor Meyer. El objetivo principal de Gomberg consistía en la síntesis del hexafeniletano **12**, mediante la reacción de cloruro (o bromuro) de trifenilmetilo **9**, con plata en benceno. Después de probar varios metales, él determinó que el polvo de zinc proporcionaba los mejores resultados. De este experimento se obtenía un compuesto incoloro, el cual fue analizado para una fórmula molecular de $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (**11**), en lugar del esperado $\text{C}_{38}\text{H}_{30}$ del hexafeniletano (**12**). De alguna manera se había incorporado una molécula de oxígeno en el producto. Esto motivó a que Gomberg realizara experimentos en

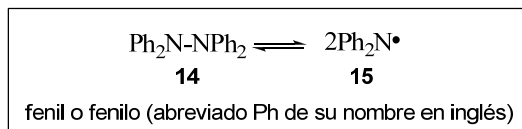
ausencia de oxígeno (atmósfera de CO_2), con los cuales observó una diferencia notable en el producto. De igual forma aisló un sólido incoloro **13**, el cual en contraste fue analizado para una fórmula $\text{C}_{38}\text{H}_{30}$ y asignado como el esperado hexafeniletano (**12**). Observó también que al disolver este nuevo compuesto en benceno, se generaba una solución amarilla que rápidamente se decoloraba en presencia de oxígeno y originaba el compuesto **11** que había obtenido con anterioridad. La conclusión de Gomberg fue que un radical libre, trifenilmetilo (**10**) estaba involucrado en estas transformaciones (Esquema 3). El sólido cristalino que Gomberg creía que era el hexafeniletano (**12**) fue identificado en los años 70's como el dímero **13**, (**12** nunca ha sido aislado). En este experimento, el compuesto **13** permanecía en equilibrio en solución con el radical trifenilmetilo **10** de color amarillo, el cual reaccionaba rápidamente con el oxígeno para dar el peróxido incoloro **11**.



Esquema 3. Resultados de los trabajos de Gomberg.

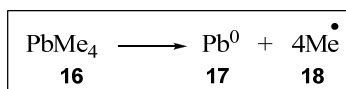
Este trabajo fue publicado en 1900¹³ y ha sido un pilar fundamental en la química de los radicales libres. A pesar del aporte de Gomberg y de que la comunidad científica reconociera la existencia de los radicales libres¹⁴, éstos seguían siendo vistos como una curiosidad y la controversia permaneció latente varias décadas, debido en gran parte al auge en los estudios mecanísticos de algunas reacciones orgánicas explicadas por la química iónica. No obstante, más y más radicales libres (estabilizados) fueron descubiertos en los

años posteriores. Por ejemplo Wieland¹⁵ descubrió en 1911 que la tetrafenilhidrazina (**14**) se disociaba de forma similar (Esquema 4).



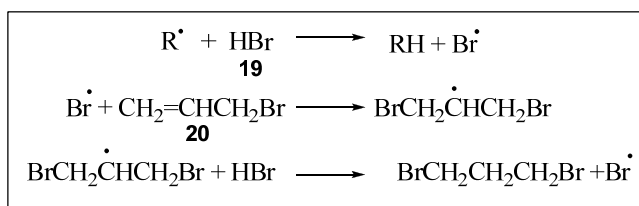
Esquema 4. Trabajo de Wieland.

Los radicales libres fueron finalmente aceptados y su importancia reconocida gracias a los trabajos de Paneth y Hofeditz¹⁶ en 1929 en reacciones en fase gaseosa. En este trabajo se describió la producción del radical metilo **18** al pasar una corriente de nitrógeno o hidrógeno a través de un tubo saturado con vapor de tetrametilplomo (**16**), el cual forma un espejo de plomo en el punto donde el tubo se calienta (Esquema 5).



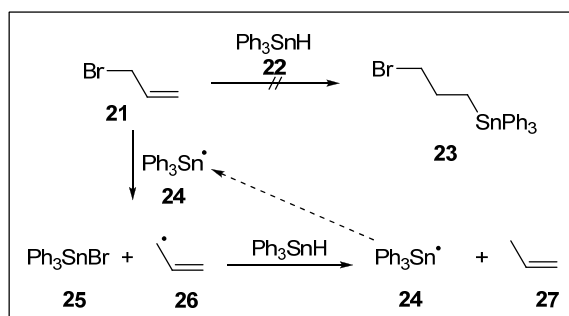
Esquema 5. Trabajo de Paneth y Hofeditz.

La importancia de los radicales libres como intermediarios en reacciones orgánicas fue creciendo cada día más y proponiéndoseles como intermediarios en numerosos procesos de reacción en fase gaseosa durante la década de 1930. Estos estudios y consideraciones, exigieron el desarrollo de procesos en solución que involucraran radicales libres. Fue entonces cuando en 1933, Morris Kharasch y su estudiante Frank Mayo, descubrieron el “efecto peróxido” en la adición anti-Markovnikov de ácido bromhídrico (**19**) a olefinas (**20**) por un proceso radical en cadena¹⁷ (Esquema 6).



Esquema 6. “Efecto peróxido” descubierto por Kharasch.

Este descubrimiento derivó en la aceptación de un mecanismo radical para un gran número de reacciones en solución. Por estos años, Flory¹⁸ sugirió un mecanismo vía radicales libres para la polimerización de monómeros vinílicos e introdujo el concepto de transferencia de cadena. Estos estudios y los realizados por Kharasch proporcionaron la base para el desarrollo de materiales plásticos sintéticos. El arribo de la segunda guerra mundial aceleró la necesidad de reemplazar materiales a base de caucho, por materiales tipo polietileno y metacrilatos para ser usados en comunicación y algunas partes de aeronaves. Así, la química de los radicales libres que había superado tantos obstáculos, por fin se ponía a disposición de muchos químicos orgánicos, para aplicaciones industriales y la síntesis parcial o total de moléculas complejas. La reacción de bromación alílica con N-bromosuccinimida (Reacción de Wohl-Ziegler¹⁹), fue por muchos años tal vez la reacción radical con mayor significado sintético; sin embargo, el mecanismo no fue bien entendido, hasta que el grupo de Van Der Kerk²⁰ en 1957, descubrió la reducción de halogenuros con hidruros de organoestaños (estannanos). En este proceso se utilizó una reacción tipo Kharasch para obtener derivados estannanos que eran útiles como insecticidas, fungicidas y otras aplicaciones. Al adicionar hidruro de trifenilestaño (**22**) al doble enlace del bromuro de alilo (**21**), se esperaba la formación del compuesto **23**, el cual no se observó (Esquema 7). En su lugar, se obtuvo el bromuro de trifenilestaño (**25**) y propeno (**27**) en rendimientos altos. Estos resultados revelaron la habilidad de los triaril y triarilestannanos para reducir halogenuros de alquilo en condiciones suaves.



Esquema 7. Reacción de reducción de halogenuros mediada por estannanos.

El proceso para desoxigenar eficientemente alcoholes, utilizando xantatos, descubierta por Barton y McCombie²¹ en 1975 y su aplicación en síntesis de estructuras complejas, desafió el ingenio de muchos químicos orgánicos.

Con estas reacciones, la formación de enlaces carbono-carbono y la formación de anillos de 5 miembros se volvió relativamente fácil mediante el uso de radicales libres (Walling y colaboradores²² 1966, Julia²³ 1971). La implementación de métodos sintéticos nuevos y más eficientes usando reacciones radicales, desarrollados por algunos químicos sintéticos en los años 70^{ss} (Barton²⁴, Giese²⁵, Hart²⁶, etc.), fue la base para que posteriormente Stork²⁷ y Curran²⁸ en los años 80^{ss} desarrollaran procesos sintéticos más elaborados. Es así que en las dos últimas décadas la síntesis orgánica basada en la química de radicales libres, es ya una herramienta útil que aún experimenta un desarrollo constante hacia la búsqueda de nuevos procesos y metodologías para la construcción de moléculas más complejas.

2.2. ASPECTOS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES

El crecimiento inagotable de la química orgánica ha permitido proponer, reconocer y desarrollar conceptos teóricos y procedimientos experimentales que constituyen un tejido de conocimiento enmarcado dentro de eventos históricos mencionados en la sección anterior. De este modo, antes de introducirse en la descripción de las aplicaciones de los radicales libres en los procesos de síntesis, es necesario exponer algunos aspectos fundamentales acerca de la naturaleza estructural, energética y reactiva de los radicales libres orgánicos²⁹. Algunas de estas características serán estudiadas someramente y otras se discutirán con mayor amplitud, con el fin de facilitar una comprensión mejor de este trabajo.

2.2.1 DEFINICIÓN

Un radical es una especie que posee uno o más electrones desapareados localizados sobre elementos no-metálicos, especialmente átomos de carbono. La presencia de un electrón

desapareado en un radical (especie paramagnética) incide drásticamente en su comportamiento y reactividad intrínseca.³⁰

Los radicales libres orgánicos típicos se encuentran con mayor frecuencia centrados sobre átomos de carbono (RCC). Este tipo de radicales (**b**) poseen un hepteto electrónico y ocupan una posición intermedia con respecto a sus congéneres trivalentes: iones carbenio (**a**) los cuales tiene un electrón menos (sexteto electrónico) y los carbaniones (**c**) que tienen un electrón más (octeto electrónico, valencia insaturada sobre el átomo de carbono (Figura 1).

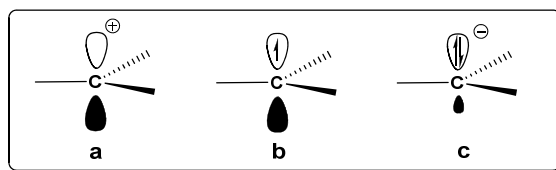


Figura 1. Especies trivalentes del átomo de carbono. a) Cation, b) Radical, c) Anión.

2.2.2. CLASES DE RADICALES LIBRES

Clasificar a los radicales libres teniendo en cuenta sólo una de sus características, sería arbitrario. Es necesario, por lo tanto, reconocer las particularidades de los radicales dependiendo de el átomo que los soporta, la clase de orbital en que oscila el electrón desapareado, la naturaleza eléctrica del radical, su geometría y su estabilidad.

2.2.2.1 Radicales sobre diferentes átomos.

Al igual que los radicales centrados sobre carbono (RCC), existen radicales centrados sobre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, silicio, estaño y germanio, entre otros (Figura 2).

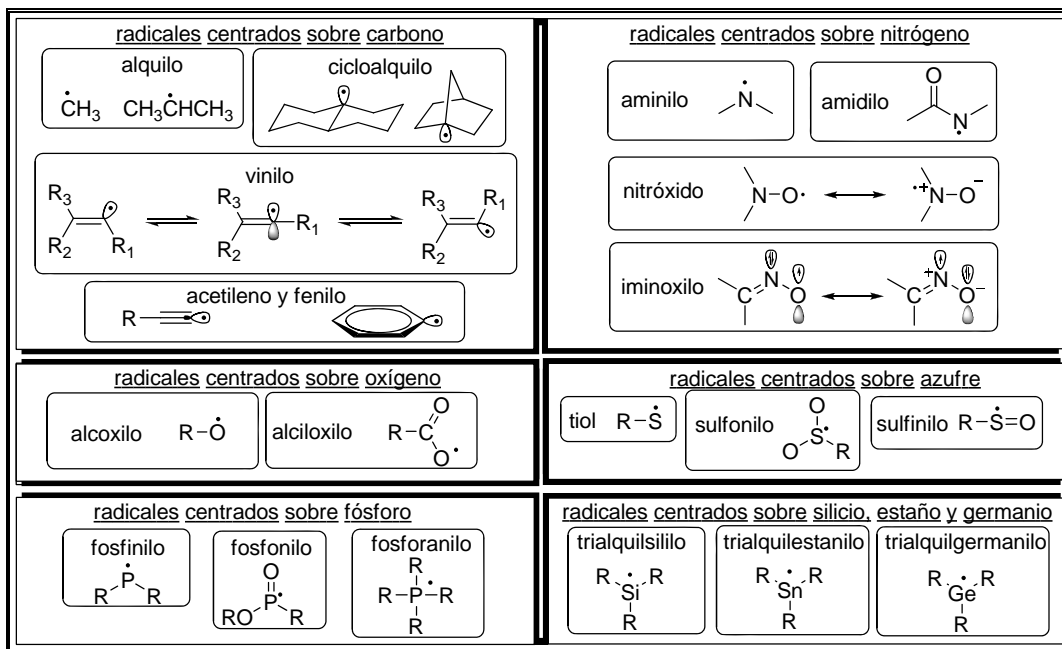
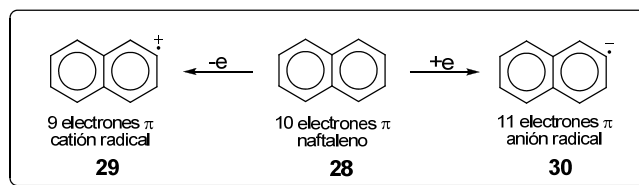


Figura 2. Tipos de radicales libres.

2.2.2.2 Radicales con carga eléctrica

Los radicales libres clásicos son especies neutras; sin embargo, se pueden formar también iones radicales por procesos de adición o remoción de un electrón sobre moléculas neutras. De esta manera, se pueden distinguir dos especies de radicales cargados: el catión radical **29** y el anión radical **30**. El naftaleno (**28**) es un ejemplo de cómo estos procesos pueden formar los radicales cargados (Esquema 8).



Esquema 8. Radicales cargados eléctricamente.

2.2.2.3. Radicales π y σ

Se denomina radical tipo π a aquel en donde el electrón desapareado ocupa un orbital p puro u oscila entre el carácter p y sp^3 . Radicales alifáticos, alicíclicos y metilo pertenecen a esta

categoría (Figura 3a). Un radical en donde el electrón está ubicado en un orbital con carácter s como, sp, sp² o sp³ se denomina radical σ, en esta clasificación se pueden encontrar radicales vinílicos y de benceno (Figura 3b).

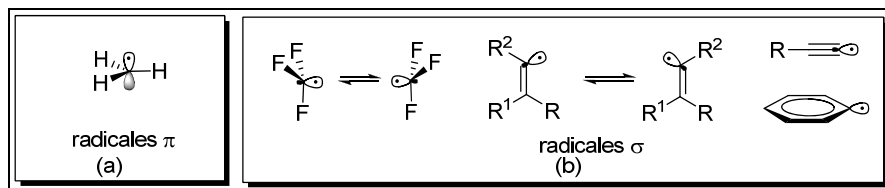


Figura 3. Carácter orbital del los radicales libres.

2.2.3. GEOMETRÍA DE LOS RADICALES LIBRES

La geometría y la estructura electrónica de los radicales libres siempre ha sido un aspecto de gran interés tanto física como químicamente. La estructura geométrica describe el acomodo espacial de los radicales y se pueden distinguir dos criterios propios, la *configuración* y la *conformación*.

2.2.3.1 Configuración

La configuración del centro radical se define como la distribución espacial de los átomos unidos directamente a este centro. Un radical $\bullet AX_3$ puede ser planar o piramidal y uno del tipo $\bullet AX_2$ lineal o no lineal (Figura 4).

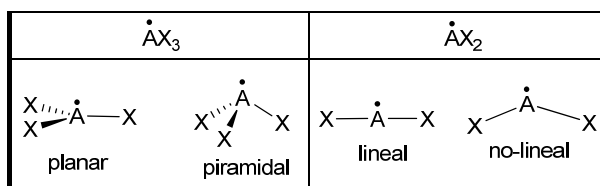


Figura 4. Configuración de radicales libres.

2.2.3.2 Conformación

La conformación se obtiene por la rotación sobre un enlace simple carbono-carbono. Así, para el radical etilo hay dos conformémeros: en la forma escalonada del orbital el electrón

desapareado se eclipsa con un enlace C-H, lo que no ocurre en la forma eclipsada. (Figura 5).

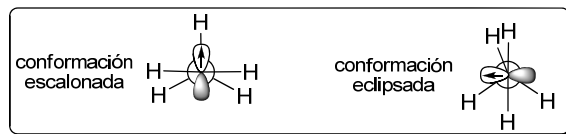


Figura 5. Conformación del radical.

2.2.4. ESTABILIDAD DE LOS RADICALES LIBRES.

En química es indispensable reconocer que la estabilidad es un concepto relativo, dado que siempre se hace referencia a la diferencia de estabilidad con respecto a una especie o especies conocidas. Esto manifiestamente tiene connotaciones experimentales, (la velocidad de desaparición o formación de un radical), lo que indica que depende del ambiente involucrado. Un radical generalmente es parte de un entorno en el que él pueda reaccionar y la estabilidad observable está relacionada a la reactividad con otras moléculas. Cuando citamos el término estabilidad, se deben definir dos conceptos: *estabilidad termodinámica* y *estabilidad cinética*. Ambas nociones están determinadas por factores propios de la naturaleza estructural intrínseca del átomo y del inevitable medio ambiente alrededor del radical libre.

2.2.4.1. Estabilidad termodinámica

La naturaleza del átomo que soporta el radical libre y la deslocalización del electrón desapareado son los principales parámetros para determinar la estabilidad de un radical. En términos del tiempo de vida media ($t_{1/2}$) un radical se denomina *estable* cuando el $t_{1/2}$ es mayor a 10^{-3} s.

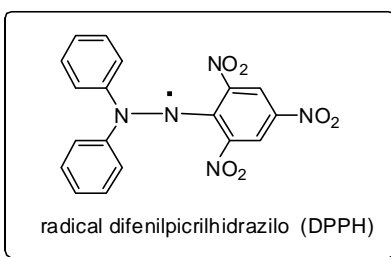


Figura 6. Radical estable.

La estabilidad termodinámica obedece principalmente a la existencia de una alta conjugación o resonancia. Estos radicales poseen características especiales y aunque la mayoría son poco útiles desde el punto de vista sintético, han sido de gran utilidad como modelo de estudio en espectroscopía de resonancia de espín electrónico (ESR en inglés), para el análisis de la densidad de espín y la conformación del radical (Figura 6). Un radical se denomina *estabilizado* cuando tiene un tiempo de vida media menor a 10^{-3} s y se le considera radical reactivo o transitorio. Los efectos estabilizantes para estas especies se asocian a la existencia de efectos menores de conjugación o hiperconjugación. La mayoría de los radicales centrados sobre carbono (alquilo, vinilo, alilo, acilo, bencilo, etc.), que tienen utilidad sintética, caen dentro esta clasificación

2.2.4. 2. Estabilidad cinética

La estabilidad cinética de un radical es generalmente adjudicada a factores estéricos. Cuando existe un impedimento estérico grande, debido a grupos voluminosos alrededor del centro radical, la velocidad de reacción con un sustrato (otro radical o una molécula) disminuye considerablemente. El tiempo de vida media de estos radicales llamados persistentes³¹ (Figura 7), se incrementa dramáticamente ($> 10^{-3}$ s) y es posible observarlos por métodos espectroscópicos, e incluso almacenarlos indefinidamente (TEMPO).

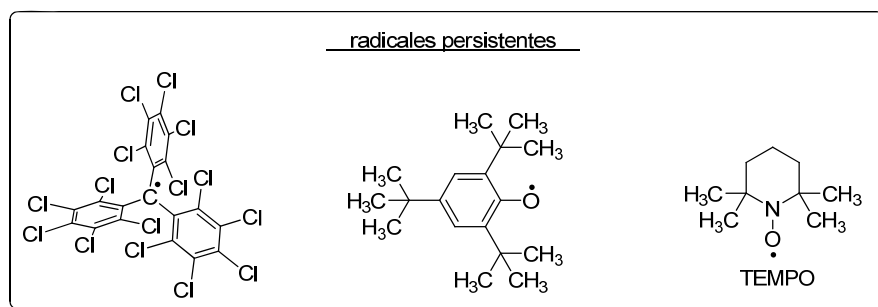


Figura 7. Radicales persistentes estables.

2.3. REACCIONES DE RADICALES LIBRES

Al ser los radicales libres intermediarios reactivos de gran utilidad e importancia en la química orgánica e inorgánica, es ineludible describir el tipo de reacciones en las cuales están involucrados, así como los mecanismos de reacción involucrados en estos procesos. Una vez formado un radical libre, éste puede reaccionar con diferentes sustratos que pueden ser: otro radical libre, una molécula estable o un sitio específico de la misma molécula que generó el radical. El radical puede también fragmentarse, transponerse y sufrir reacciones de transferencia de electrones (oxidación-reducción). Estos procesos se denominan *reacciones elementales de los radicales libres* (mecanismo no cadena) y la combinación de éstos forman parte de un mecanismo en cadena, mediante el cual se llevan a cabo la mayoría de los procesos radicales.

2.3.1. REACCIONES BÁSICAS DE LOS RADICALES LIBRES

Las reacciones básicas de los radicales libres se pueden ordenar de acuerdo a varios procesos fundamentales. En la figura 8 se resumen estas transformaciones.

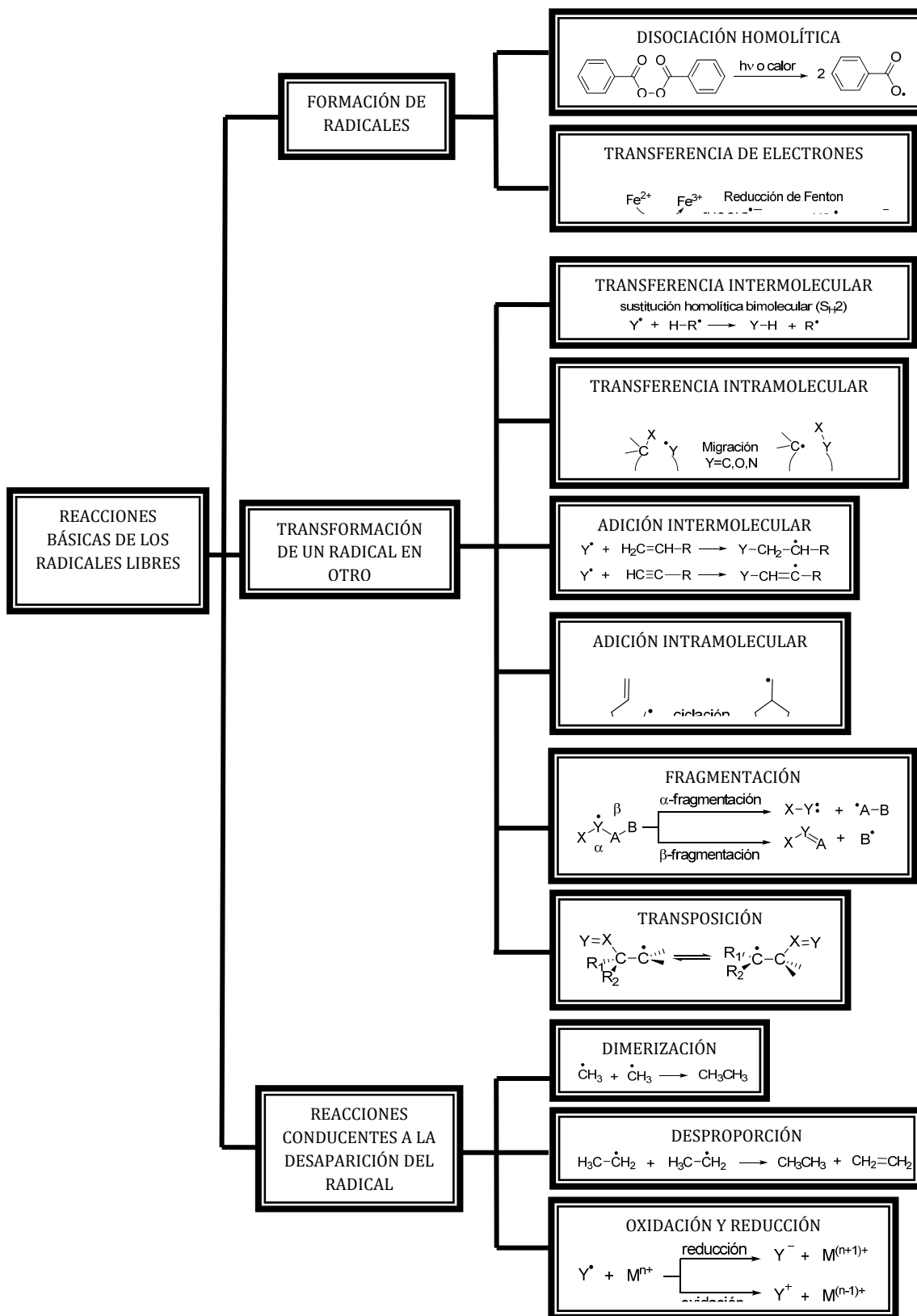


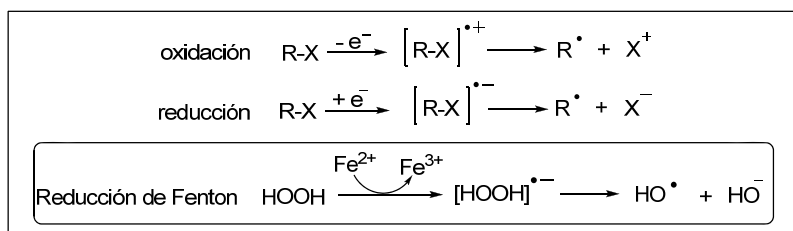
Figura 8. Reacciones elementales de los radicales libres.

2.3.1.1 Formación de radicales libres

La formación de radicales libres se basa principalmente en la disociación o ruptura homolítica de un enlace y en la transferencia de electrones. Los métodos para inducir la ruptura de un enlace covalente, donde se forman dos fragmentos con un electrón desapareado, pueden ser: a) **Termólisis**. A temperaturas altas (mayores a 800 °C) un enlace covalente se puede fragmentar en radicales. Sin embargo, a temperaturas menores a 150 °C este proceso está limitado a enlaces con energías de disociación entre 30-40 Kcal/mol, por lo que sólo sustratos como azocompuestos, peróxidos, ésteres de N-hidroxi-2-tiopiridona, además de algunos compuestos organometálicos, son apropiados. b) **Fotólisis**. La luz absorbida por una molécula puede desencadenar varios procesos, entre los cuales se encuentra la fisión homolítica de un enlace (fotólisis). La fotólisis puede ser usada para generar radicales libres evitando usar altas temperaturas. Su utilidad está limitada a enlaces con energías de disociación menores de 40 Kcal/mol. c) **Radiólisis**. Este fenómeno ocurre cuando la molécula es expuesta a radiación con rayos gamma para producir radicales libres. Su utilidad está limitada dada la alta producción de especies radical bajo estas condiciones.

2.3.1.2. Transferencia de electrones

La transferencia de electrones se hace por un proceso de oxidación o de reducción (redox). Se puede llevar a cabo por electrólisis (ejemplo la reacción de Kolbe) o por la acción de metales sobre ciertos sustratos, como ocurre en el caso del peróxido de hidrógeno cuando reacciona con sales de Fe (II) (reducción de Fenton³². Esquema 9).



Esquema 9. Producción de radicales por transferencia de electrones.

2.3.1.3. Transferencia intermolecular (Reacción S_H2)

La transferencia intermolecular se conoce como una reacción de desplazamiento o *sustitución homolítica bimolecular* (S_H2). En términos generales, se puede describir como la formación de un radical R^\bullet a partir de la acción de un radical inicial Y^\bullet , que reacciona con la molécula $R-X$ (Figura 9a, ecuación general). Si se considera la máxima interacción del orbital p del radical $(R)_3C^\bullet$ y el orbital vacante σ^* del enlace $C-X$ de la molécula $(R_1)_3C-X$ que se está fragmentando, es evidente un acercamiento lineal en un ángulo de 180° en el estado de transición y la ruptura en un proceso concertado (Figuras 9b y 9c). Los ejemplos más comunes corresponden a las reacciones de sustracción de hidrógeno y halógeno, ambas reacciones hacen parte de los pasos elementales en una reacción en cadena; sin embargo, cabe hacer notar que la reacción de remoción de halógeno es llevada a cabo típicamente por metales halofílicos como silicio, germanio y estaño. Esto debido a la formación de un enlace metal-halógeno fuerte a expensas de un enlace carbono-halógeno débil (Figura 9d).

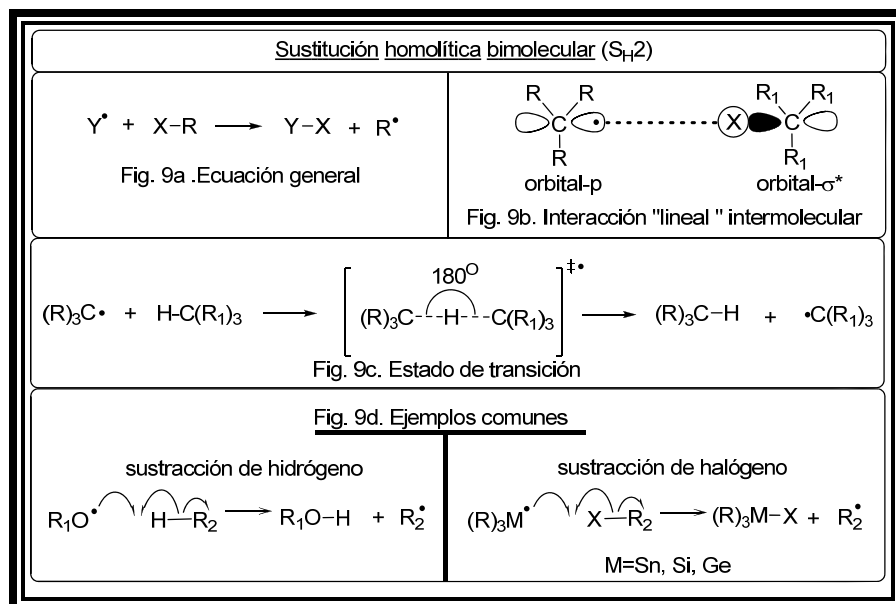
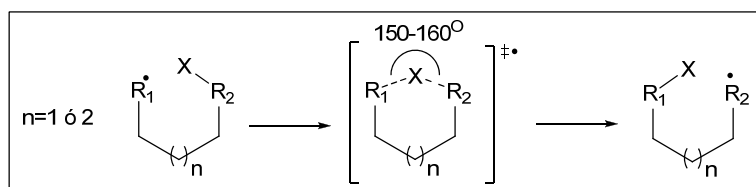


Figura 9. Aspectos generales de una sustitución homolítica bimolecular.

2.3.1.4. Transferencia intramolecular (Migración).

La transferencia de hidrógeno o halógeno puede ocurrir intramolecularmente y se describe como un mecanismo de *sustitución homolítica intramolecular* (S_H1). Esta migración ocurre

particularmente mediante un estado de transición de 6 ó 7 miembros, donde hay un acercamiento aproximadamente lineal permitiendo la transferencia del hidrógeno o halógeno y la formación de un nuevo radical (Esquema 10). Debido a este estado de transición, las transferencias de hidrógeno 1,5 y 1,6 son las más comunes para los radicales libres.



Esquema 10. Transferencia intramolecular de radicales libres.

2.3.1.5. Adición intermolecular

La mayoría de los RCC y heteroradicales se adicionan a moléculas que contienen dobles o triples enlaces (alquenos, alquinos, azocompuestos, etc.). Estos procesos constituyen uno de los métodos más útiles para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Cuando el radical Y^\bullet se adiciona a una doble ligadura, se forma un nuevo enlace simple C-C σ y se rompe el enlace π , por lo que se supone un proceso termodinámicamente favorecido (Se forma un enlace fuerte y se rompe uno débil. Figura 10a. ecuación general). La regioselección y la velocidad de adición dependen principalmente de los sustituyentes tanto sobre los carbonos de las dobles ligaduras como sobre el carbono radical. Generalmente, en una adición de este tipo la aproximación se da en un ángulo de aproximadamente 109° , donde el orbital p interacciona con el orbital π ó π^* (Figuras 10b y 10c) para formar un nuevo enlace σ .

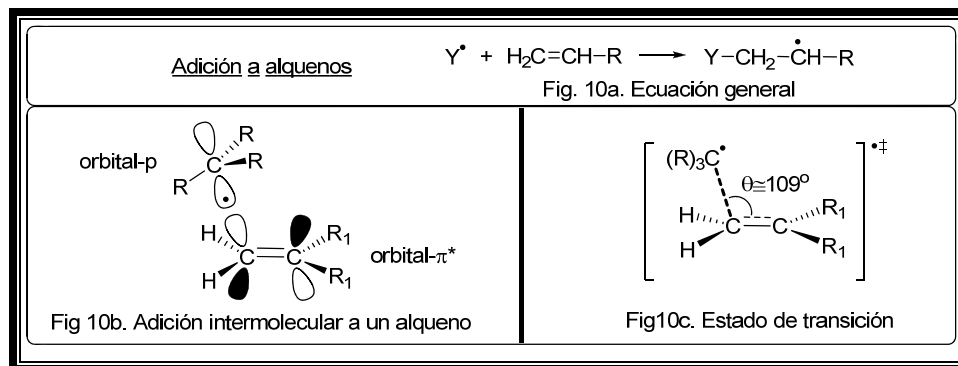


Figura 10. Consideraciones generales de una adición intermolecular a alquenos.

Una herramienta valiosa para explicar la reactividad entre radicales libres y dobles ligaduras es la teoría de los orbitales frontera³³. Esta teoría considera que el electrón desapareado en un radical libre es de muy alta energía, comparado con los electrones enlazantes y los pares no enlazados de la molécula (doble ligadura). Al orbital que contiene el electrón desapareado se le denomina SOMO (del inglés, Singly Occupied Molecular Orbital). En una reacción de adición, el SOMO del radical interactúa con el HOMO o LUMO del sustrato y la reactividad depende del nivel de energía del SOMO. Por lo tanto, un radical libre rico en densidad electrónica, tiene un alto potencial de energía y se comporta como un nucleófilo por lo que interactúa con el LUMO de otra molécula. Por el contrario, un radical libre deficiente en electrones tiene un bajo potencial de energía y opera como un electrófilo, interactuando con el HOMO de otra molécula (Figura 11).

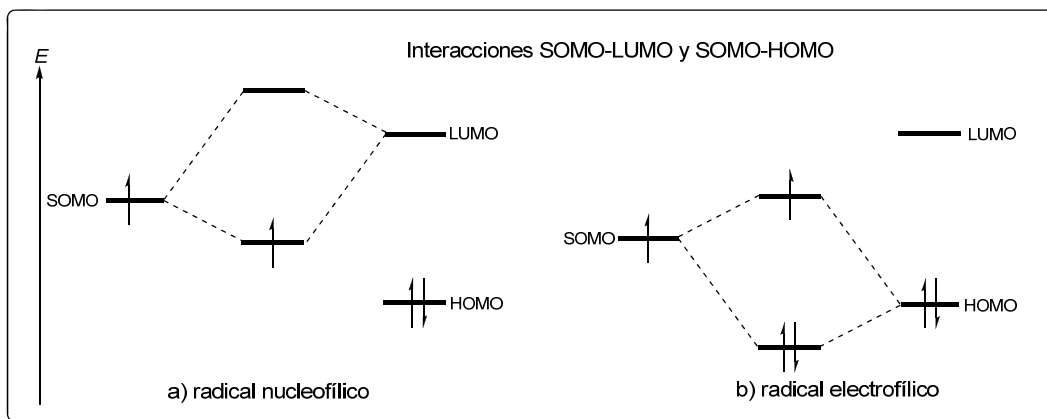


Figura 11. Diagrama de orbitales moleculares para una interacción radical-doble enlace.

Las interacciones SOMO-LUMO y SOMO-HOMO serán más eficientes cuando la diferencia de energía (ΔE) es menor (Figura 12).

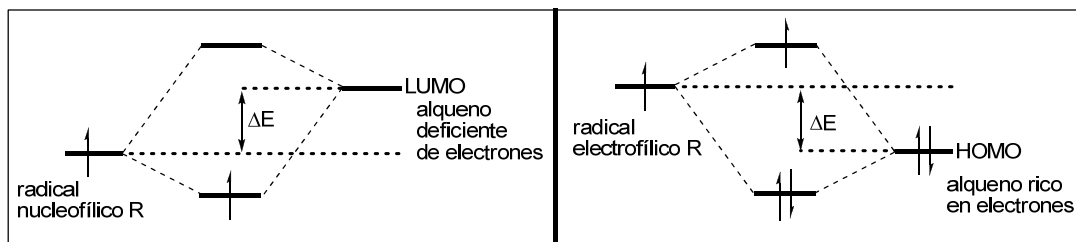
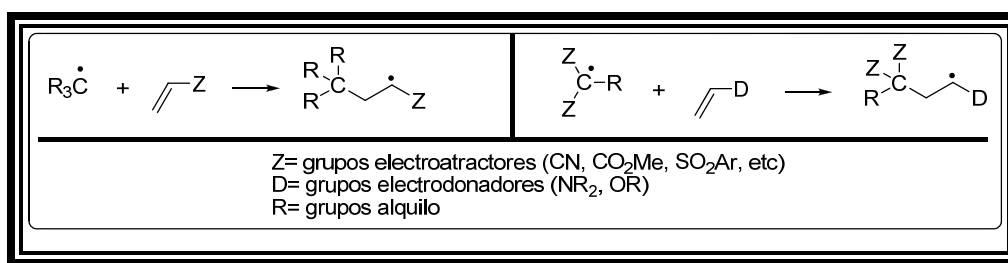


Figura 12. Interacciones SOMO-LUMO, SOMO-HOMO eficientes.

La interacción de un radical y un aceptor de radicales apropiado permiten predecir procesos útiles y eficientes. En un RCC con tres grupos metilos como donadores por efecto inductivo, el SOMO será de alto potencial energético y de carácter nucleofílico, por lo que sería lógico que interactúe mejor con el LUMO de olefinas deficientes de electrones, por ejemplo fenilvinilsulfona. Por otro lado, el radical que contiene grupos electroattractores (Z), deficiente en electrones, tendría un SOMO con bajo potencial de energía y carácter electrofílico. Este radical sería apropiado para interactuar con el HOMO de olefinas ricas en electrones, como los éteres vinílicos (Esquema 11).

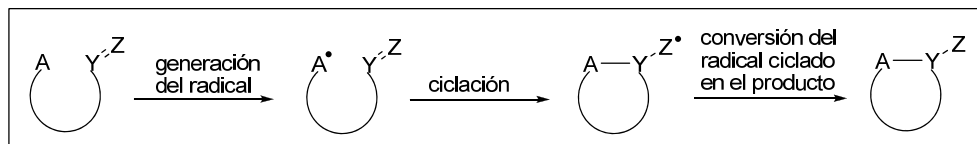


Esquema 11. Ejemplos de interacciones eficientes SOMO-LUMO, SOMO-HOMO.

2.3.1.6. Adición intramolecular (Ciclación).

Las reacciones de ciclación por radicales libres han demostrado ser uno de los métodos más poderoso y versátil para la construcción de sistemas mono y policíclicos. Las ventajas sintéticas que ofrecen estas reacciones son: alta tolerancia a grupos funcionales y condiciones suaves de reacción, además de niveles altos de regio y estereoselección. Una

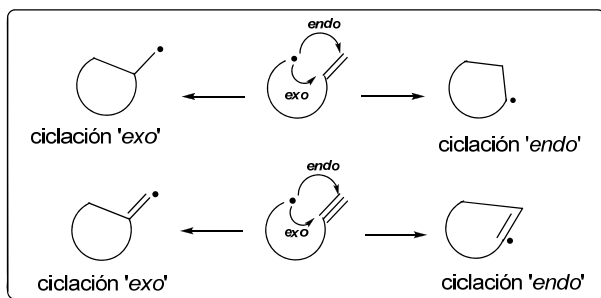
reacción de ciclación radical debe considerar tres aspectos básicos: generación selectiva del radical, ciclación del radical y conversión del radical ciclado en el producto (Esquema 12).



Esquema 12. Adición intramolecular a alquenos.

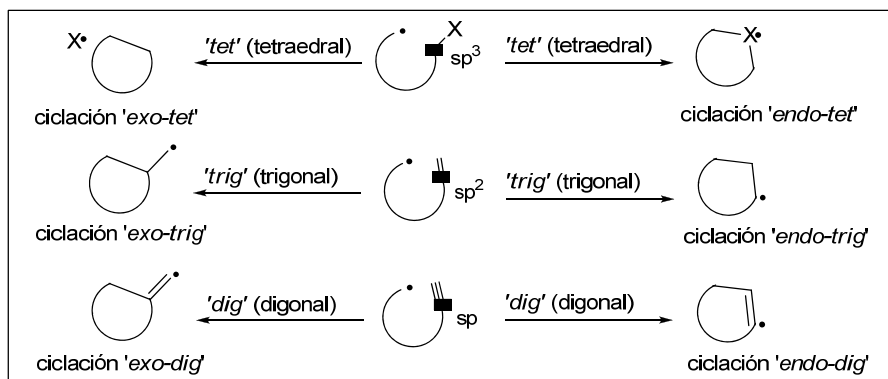
Para la generación del radical se pueden emplear haluros, tio y selenoésteres, alcoholes y compuestos carbonílicos en general. La ciclación ocurre generalmente sobre dobles y triples enlaces, aunque también hay ejemplos de adición a enlaces carbono-oxígeno y carbono-nitrógeno. Dependiendo del método empleado, el radical formado en el proceso de adición se convierte en el producto deseado ya sea por una reacción de fragmentación, por una transferencia de electrones o bien por una transferencia de un átomo o grupo de átomos, por parte de un reactivo en el medio. Estas reacciones son generalmente usadas para la formación de una amplia variedad de ciclos de 5 y 6 miembros, con muy alta regioselectividad y a menudo una marcada estereoselectividad. La estrategia para la predicción de una ciclación se basa en un grupo de tendencias derivadas de datos experimentales, conocidas como las reglas de Baldwin³⁴. Estas reglas consideran tres aspectos básicos.

1. El tamaño del anillo: la formación de ciclos de diferente tamaño sigue la tendencia $5 > 6 > 3 > 7 > 4$.
2. El intermediario formado al cerrarse el anillo: cuando ocurre el cierre del anillo y el intermediario que se forma ya sea radical, anión o catión queda fuera del ciclo (exocíclico), lo llamamos ciclación *exo*. En el caso de que el intermediario queda dentro del anillo (endocíclico) se le denomina ciclación *endo* (Esquema 13).



Esquema 13. Cierre del anillo *exo* o *endo*.

3. Hibridación: al átomo que sufre el ataque, ya sea por un radical, un nucleófilo o un electrófilo, se le asigna un término dependiendo de la hibridación que éste posee. Así, a la hibridación sp se le denomina digonal (*dig*), sp^2 trigonal (*trig*) y sp^3 tetraedral (*tet*). Estos términos combinados con el cierre *exo* o *endo* constituyen una nomenclatura muy útil para etiquetar los diferentes procesos de ciclacion (Esquema 14).



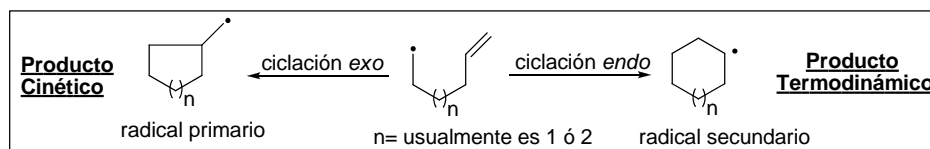
Esquema 14. Modos y nomenclatura de ciclación.

Haciendo uso de datos experimentales y análisis conformacional³⁵, Baldwin enumeró una serie de reglas para intentar predecir el resultado de una ciclación, cuando existe más de una posibilidad en el modo de cierre del anillo. En la tabla 1 se enlistan estas reglas. Como ejemplo, una ciclación tipo 4-*exo-dig*, no sería favorecida, mientras que una ciclación 5-*exo-dig* sería favorecida según estas reglas.

Tabla 1. Tendencias hacia el cierre del anillo (reglas de Baldwin).

Tamaño de anillo	<i>exo</i>			<i>endo</i>	
	<i>Dig</i>	<i>Trig</i>	<i>Tet</i>	<i>Dig</i>	<i>Trig</i>
	3	No favorecida	favorecida	favorecida	favorecida
4	No favorecida	favorecida	favorecida	favorecida	No favorecida
5	Favorecida	favorecida	favorecida	favorecida	No favorecida
6	Favorecida	favorecida	favorecida	favorecida	Favorecida
7	Favorecida	favorecida	favorecida	favorecida	Favorecida

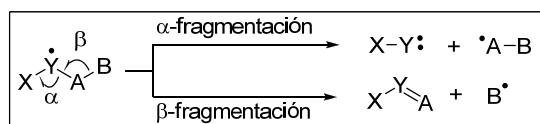
En el caso de una ciclación radical, donde dos modos de cierre de anillo sean favorecidos, es decir *exo* y *endo*, se debe tener en cuenta la estabilidad el radical formado y la velocidad de formación de este radical (Esquema 15).



Esquema 15. Producto cinético y termodinámico de una ciclación.

2.3.1.7. Fragmentación

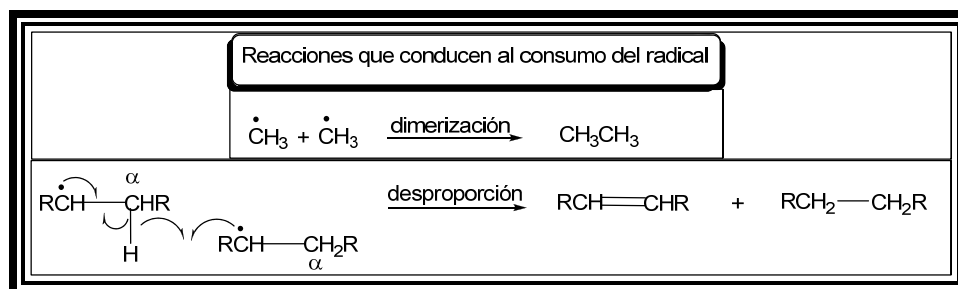
Las reacciones de fragmentación son los procesos opuestos a las reacciones de adición. Este proceso es por lo general endotérmico y es favorecido por un incremento en la temperatura. La homólisis puede suceder en un enlace α ó β al centro radical (Esquema 16).



Esquema 16. Fragmentación de radicales.

2.3.1.8. Reacciones conducentes al consumo del radical

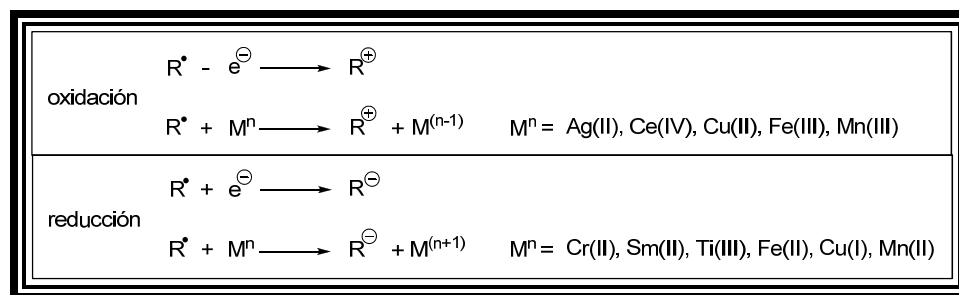
Las reacciones más comunes en las cuales el radical se consume son la dimerización, donde se combinan dos radicales idénticos ($R\cdot$) para generar una molécula simétrica, y la desproporción, donde la reacción de dos radicales produce un compuesto reducido y otro oxidado. Esta reacción involucra una transferencia de un átomo de hidrógeno que está en la posición α al radical de una segunda molécula (Esquema 17).



Esquema 17. Reacción de dimerización y desproporción.

2.3.1.9 Oxidación y reducción de radicales libres

La oxidación o reducción de radicales podrían conducir a la generación de un catión o anión, respectivamente. La velocidad de estos procesos depende de la estabilidad del ión que se va a formar, es obvio que al tener un radical alquilo terciario es más fácil oxidarlo a un carbocatión, así un radical primario generaría fácilmente un carbanión. Grupos funcionales adyacentes al radical también juegan un papel importante; si se tienen grupos electrodonadores como OR, NR₂, se facilita la oxidación; cuando están presentes grupos electroattractores como CO₂R, CHO, NO₂, se facilita la reducción (Esquema 18).



Esquema 18. Oxidación y reducción de radicales libres.

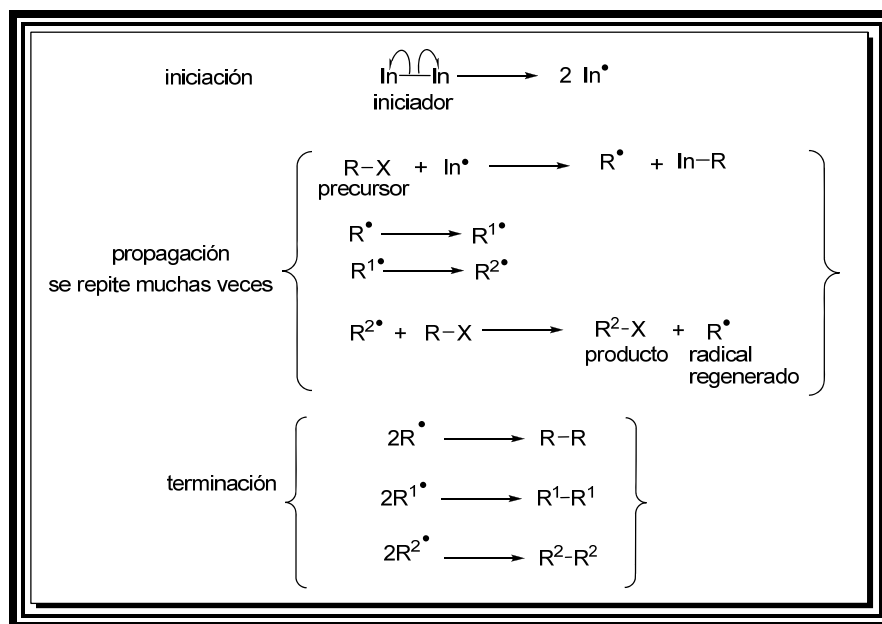
Aunque la reacción de transferencia de electrones hace que se consuma el radical, el producto puede ser utilizado en transformaciones iónicas posteriores. Así, los carbocationes pueden reaccionar con un nucleófilo o perder un protón para formar una doble ligadura. Por otro

lado, un carbanión puede atrapar un protón o unirse a diversos electrófilos. Estos procesos le ofrecen al químico sintético la oportunidad de combinar la química de radicales con algunas transformaciones iónicas, lo que abre la posibilidad de llevar a cabo transformaciones globales más complejas.

2.4. RADICALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

2.4.1. REACCIONES EN CADENA

Las principales reacciones de radicales libres ocurren a través de un mecanismo en cadena³⁶, lo cual significa que por cada evento de iniciación se genera más de una molécula de product (Esquema 19).



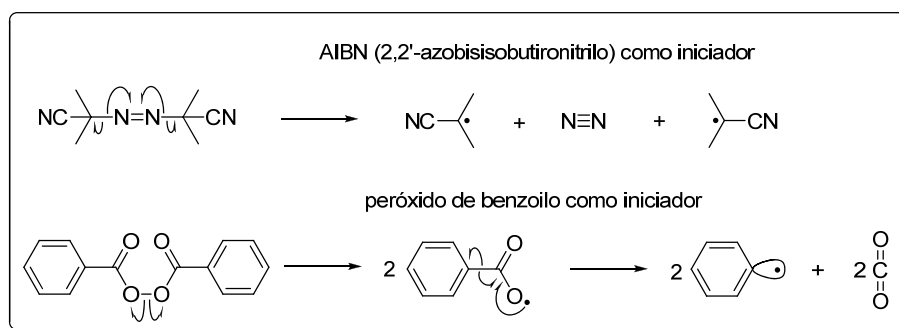
Esquema 19. Esquema general de una reacción en cadena.

2.4.1.1 Etapa de iniciación

En esta etapa se forman los primeros radicales de la cadena mediante diferentes procesos a partir de moléculas estables. Estos compuestos son conocidos tradicionalmente como iniciadores³⁷.

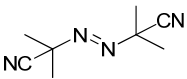

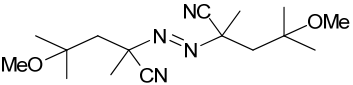
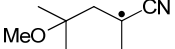
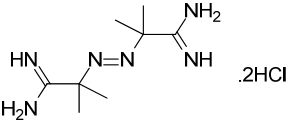

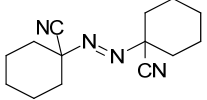
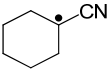
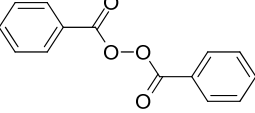
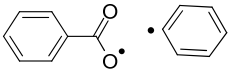
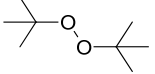

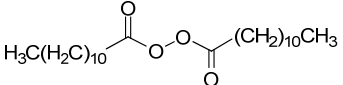
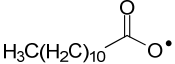
2.4.1.1.1. Iniciadores.

Solamente en algunas reacciones, el radical iniciador es producido del material de partida o de los reactivos que intervienen en la reacción. En la mayoría de las reacciones mediadas por radicales libres es necesario usar un compuesto auxiliar en cantidades subestequiométricas, responsable de generar el radical iniciador. Estos compuestos llamados iniciadores deben tener características especiales, como tener enlaces débiles (≤ 40 Kcal/mol), para descomponerse homolíticamente con calentamiento moderado. Los iniciadores más usados son los azocompuestos y el más conocido de esta familia es el 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, del inglés). Por otro lado, algunos peróxidos son otra familia de iniciadores, reconociéndose al peróxido de benzoilo (DBP, del inglés) como uno de los más comunes (Esquema 20). En la tabla 2 se muestran algunas características de los iniciadores más comunes y los radicales que forman cuando se fragmentan.



Esquema 20. Iniciadores más comunes en radicales libres

Tabla 2. Características principales de algunos iniciadores.

iniciador	radicales formados	características
2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) 		Comercial, cristales blancos, pf, 65 °C. Tiempo de vida media 10h a 65 °C en tolueno. 1h a 80 °C en benceno.
2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvarelonitrilo (V-70) 		Iniciador a temperatura ambiente, actúa en condiciones neutras y suaves. pf. 50-96 °C. Tiempo de vida media 10h en tolueno a 30 °C
2,2'-azobis(2- metilpropionamidinadihidrocloruro) (V-50) 		Iniciador hidrofílico, comercial, cristales blancos, pf. 160-169 °C. Tiempo de vida media 10h a 56 °C en agua.
1,1'-azobis(ciclohexano carbonitrilo) VAZOR^R 		Iniciador hidrofóbico, comercial, cristales blancos, pf. 114-118 °C. Tiempo de vida media 10h a 88 °C en tolueno.
peróxido de benzoilo (DBP) 		Iniciador hidrofóbico, comercial, cristales blancos, pf. 160-169 °C. Tiempo de vida media 10h a 62 °C, 1h a 80 °C, 1 minuto a 120 °C en disolventes como tolueno y benceno.
peróxido de dítterbilo 		Iniciador hidrofóbico, comercial, cristales blancos, pf. 160-169 °C. Tiempo de vida media 10h a 126 °C, 1h a 150 °C, en disolventes como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno.
peróxido de dialuroilo, (DLP) 		Iniciador hidrofóbico, comercial, cristales blancos, pf. 53-57 °C. Tiempo de vida media 10h a 62 °C, 1h a 80 °C en disolventes como tolueno y benceno.

El avance de la química de radicales se debe en gran parte al desarrollo de nuevos iniciadores. Compuestos organometálicos e inorgánicos han facilitado el uso de iniciadores en reacciones a baja temperatura y con buen estereocontrol. El trietilborano, es uno de los más conocidos; genera radicales etilo a -78 °C, y es muy útil en reacciones estereoselectivas. Otros iniciadores han sido desarrollados a partir de compuestos inorgánicos: el cloruro de zinc actúa a -78 °C, y en reacciones de muy alta estereoselectividad; el yoduro de samario reacciona con halogenuros de alquilo y compuestos carbonílicos para generar radicales por transferencia de electrones. Algunas sales de metales de transición (Mn, Ni, Cu, Fe, etc.) han sido usadas también como iniciadores.

2.4.1.2. Etapa de propagación

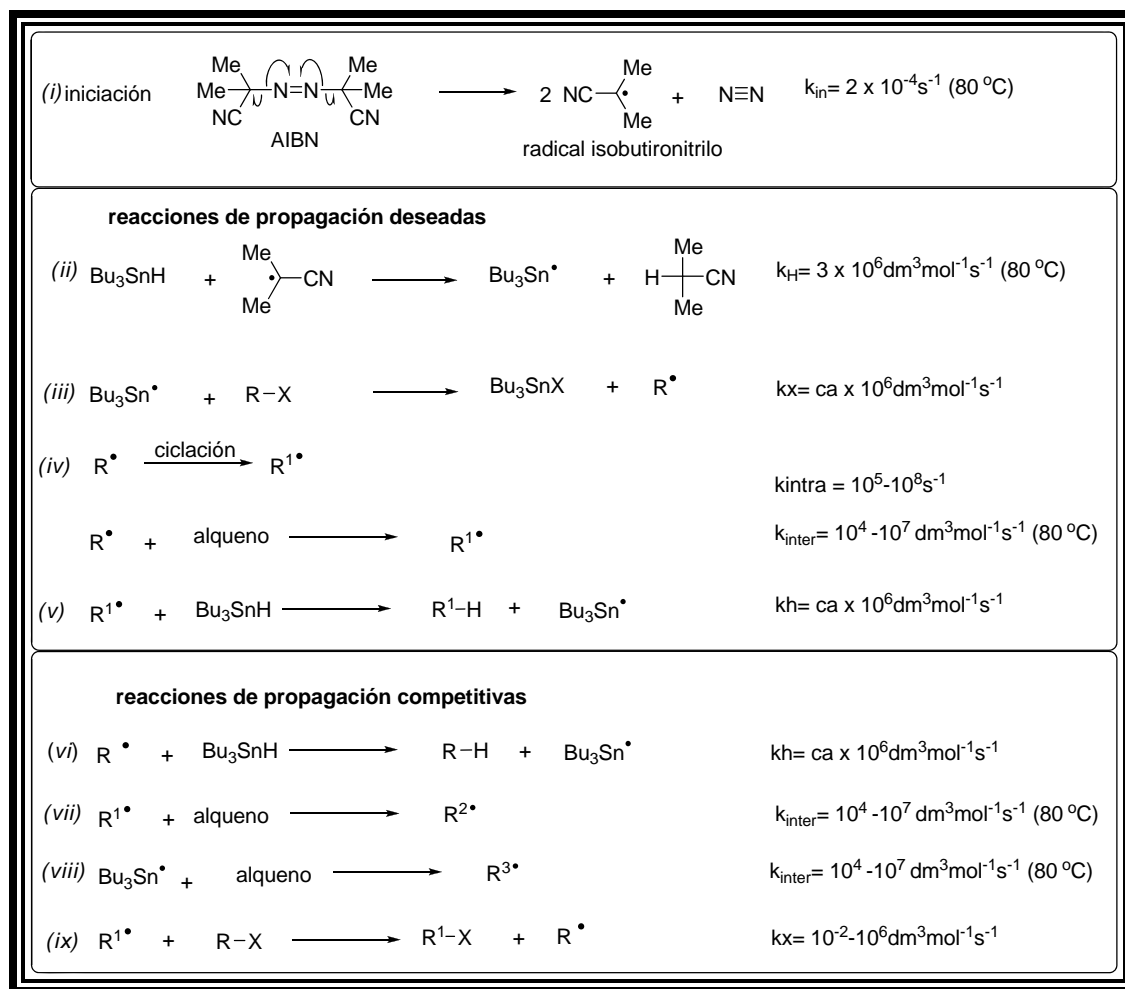
La etapa de propagación es una sucesión de reacciones elementales (mencionadas en secciones anteriores: adición, transposición, etc.), en las cuales cada radical producido en una reacción es consumido para generar uno nuevo. Esta etapa es fundamental y es aquí donde los productos deseados se ensamblan.

2.4.1.3 Paso de finalización

En esta etapa se contemplan las reacciones de dimerización, desproporción, oxidación o reducción de radicales.

2.4.2. EL MÉTODO DEL HIDRURO DE TRIBUTILESTAÑO

El método del hidruro de tributilestaño³⁸ (TBTH, abreviatura de su nombre en inglés), es uno de los procesos más importantes en la síntesis orgánica mediada por radicales libres. Es útil para la construcción de enlaces C-C, así como para la manipulación de varios grupos funcionales. Este proceso es un buen ejemplo para ilustrar una reacción en cadena, además de estudiar los pasos de propagación (Esquema 21).



Esquema 21. Metodología del hidruro de tributilestaño.

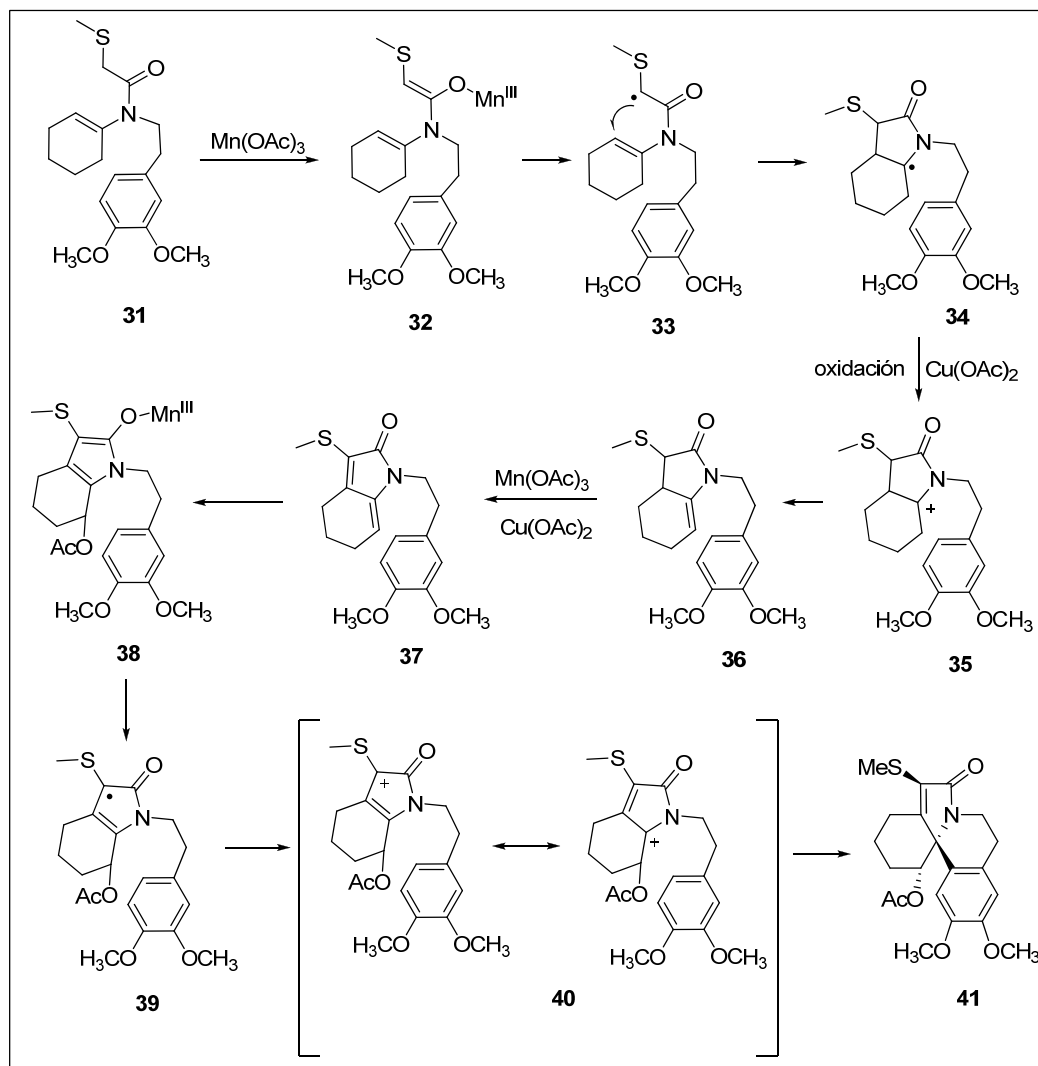
En este sistema se utiliza comúnmente azobisisobutironitrilo (AIBN, paso i), como iniciador. El radical terciario formado por la fragmentación térmica, inicia la propagación por la sustracción de un átomo de hidrógeno del hidruro de estaño. En este proceso un enlace fuerte C-H (360Kj/mol^{-1}) es formando a expensas de un enlace débil Sn-H (310Kj/mol^{-1}) (paso ii). Dado que el radical isobutironitrilo está estabilizado, éste no es altamente reactivo y no se ha observado que reaccione directamente con el halogenuro de alquilo (excepto fluoruros). En el paso iii se rompe un enlace débil C-X ($230\text{-}350 \text{kJmol}^{-1}$) y se forma un enlace más fuerte Sn-X ($289\text{-}393 \text{kJmol}^{-1}$). El radical resultante $\text{R}\cdot$ puede sufrir diferentes reacciones inter o intramoleculares para formar un nuevo radical $\text{R}^1\cdot$ (paso iv). Los tiempos de vida media de estos radicales dependen de la velocidad de sustracción

del átomo de hidrógeno (reducción paso v) del Bu_3SnH para formar el producto $\text{R}^1\text{-H}$. El radical $\text{R}\cdot$ debe reaccionar para convertirse en $\text{R}^1\cdot$ (paso iv), de otra manera éste reaccionará con el hidruro para llegar a R-H (proceso conocido como reducción prematura, paso vi). Para una reacción intramolecular el problema disminuye, ya que una reacción unimolecular es más rápida que una bimolecular. Una opción útil es disminuir la concentración del hidruro, adicionándolo lentamente a la mezcla de reacción reduciendo así la velocidad de captura del hidrógeno. Así, el radical $\text{R}\cdot$ tendría mayor oportunidad de convertirse en $\text{R}^1\cdot$ antes de ser atrapado por el hidruro. Para la reacción intermolecular se requiere que el radical $\text{R}\cdot$ reaccione con el alqueno, más rápido que con el hidruro. De nuevo la reducción simple puede ser disminuida por adición lenta del hidruro, con lo que generalmente se logra un aumento en la concentración del alqueno hasta 10-100 veces con respecto a la del hidruro. Si se aumenta la concentración del alqueno se podría favorecer la reacción del radical $\text{R}^1\cdot$ con otra molécula del alqueno, y de esta manera inducir la polimerización (paso vii). Esto no es un problema, dado que si los radicales R^1 y R^2 tienen polaridades diferentes, la velocidad de reacción con el mismo alqueno, sería diferente. Igualmente, cuando hay exceso de alqueno podría haber una reacción del radical $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$, con el alqueno y formar productos de estanilación (paso viii). Para minimizar este proceso se deben usar halogenuros tipo yoduros R-X , los cuales tienen enlaces débiles. Finalmente, las reacciones de competencia por sustracción de halógenos por parte de los radicales $\text{R}\cdot$ y $\text{R}^1\cdot$, para dar R-X o $\text{R}^1\text{-X}$, (paso ix) no son problema, dado que al formarse cualquiera de estos halogenuros podrían reaccionar nuevamente con el $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$, para formar de nuevo los radicales intermediarios.

2.4.3. PROCESOS RADICAL OXIDATIVOS EN SISTEMAS ENAMIDÍCIOS.

En los últimos años se han desarrollado metodologías radical-oxidativas usando principalmente metales como agentes oxidantes³⁹. Los metales más comúnmente usados son el Fe(III) ,⁴⁰ Ni (0) ,⁴¹ Cu(II) ⁴² y Mn (III) ⁴³. Las reacciones oxidativas se han utilizado en la síntesis de una amplia gama de moléculas de diferente complejidad. En un ejemplo interesante Ishibashi y colaboradores⁴⁴, utilizaron el derivado enamidicio **31** para producir el radical α carbonilo **33** por acción del acetato de manganeso, el cual se cicló para generar

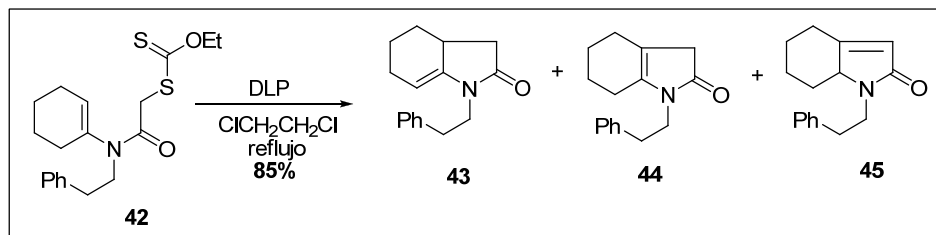
el radical α -nitrógeno **34**, que se oxidó por la acción de la sal de cobre al catión **35** y generó el doble enlace **36**. La acción oxidante del manganeso y la sal de cobre generan el compuesto carbonílico α,β insaturado **37**, que en el mismo proceso sufre la incorporación del acetato para formar el intermediario **38**, el cual generó el radical **39**, que se oxidó al catión intermediario **40**, el cual se cicló para dar el derivado de eritrina **41** (Esquema 22).



Esquema 22. Proceso radical oxidativo en la síntesis de eritrina.

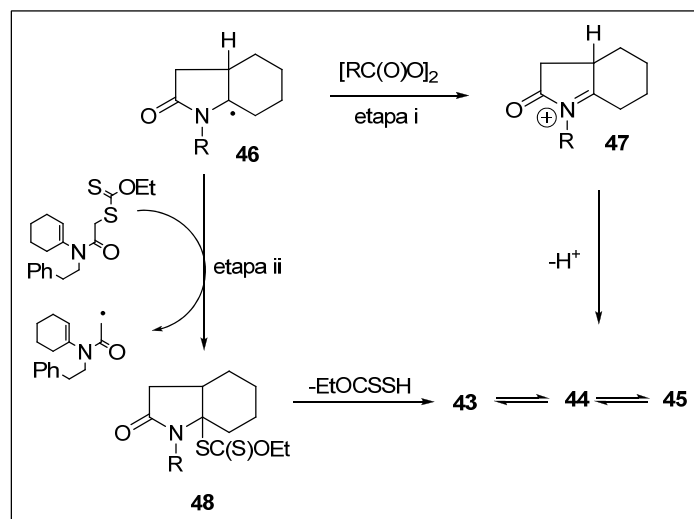
Por otro lado, en un trabajo realizado por Zard y Miranda⁴⁵ se observó una reacción de oxidación inusual en la ciclación radical de los xantatos derivados de la acetamida **42**

utilizando peróxido de dilauroilo (DLP) como iniciador. De esta reacción se aisló la mezcla de olefinas **43-45** en rendimiento alto (Esquema 23).



Esquema 23. Ciclación de enamidas derivadas de xantato.

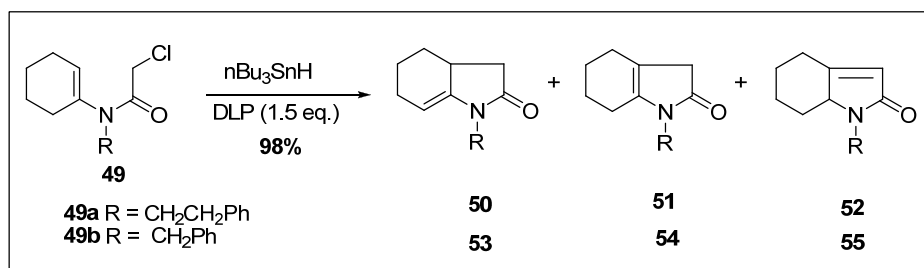
La etapa de oxidación en este proceso podría ocurrir ya sea por una transferencia/eliminación del grupo xantato (etapa ii, Esquema 24) o bien por una oxidación directa del radical **46** a un carbocatión **47** bajo la acción del peróxido orgánico presente (etapa i, Esquema 24).



Esquema 24. Mecanismo de oxidación de radicales por el peróxido.

De igual manera Miranda y colaboradores⁴⁶ encontraron que la reacción de ciclación de cloroenamidas (**49a-b**) (Esquema 25), usando hidruro de tributilestaño y DLP (en lugar de

AIBN) como iniciador, produce la misma mezcla de olefinas **50-52** y **53-55** (~90% de rendimiento).



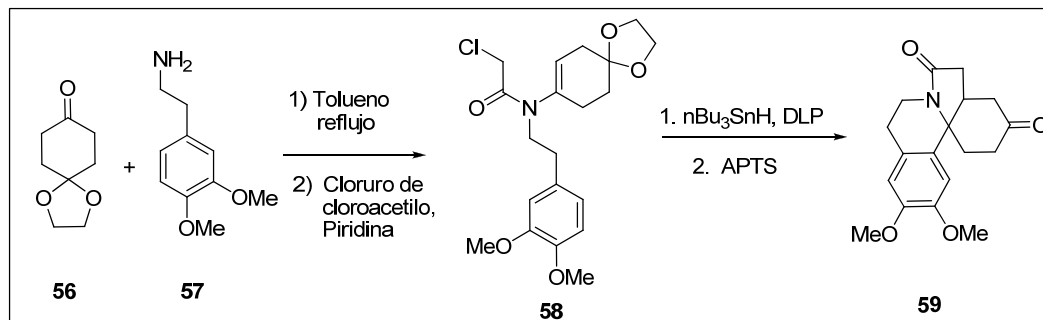
Esquema 25. Ciclación de cloroacetamidas por una metodología radical-oxidativa.

Este resultado es una evidencia muy fuerte para suponer que el responsable del proceso de oxidación es el peróxido de dilauroilo (etapa i, Esquema 24) y no una transferencia de grupo como se suponía. Adicionalmente, se aislaron los subproductos derivados de la reducción del peróxido (ácido laúrico), lo cual refuerza este mecanismo. Esta reacción representa formalmente un proceso *radical-oxidativo* utilizando hidruro de tributilestaño. En este caso, el hecho de poder usar el hidruro de estaño en el proceso oxidativo, ofrece una enorme ventaja, ya que se puede ocupar un espectro más amplio de sustratos que puedan generar radicales libres y no sólo xantatos⁴⁷. Hasta ahora no se había descrito un proceso de oxidación formal en derivados enamídicos utilizando este reactivo. Más aún, el hidruro de tributilestaño es por naturaleza un reactivo reductor⁴⁸.

Aparentemente, un radical α -acilamino puede ser oxidado por un peróxido orgánico debido a que genera un carbocatión estabilizado **47** (ion acilimínio, esquema 24). De esta manera, el peróxido actúa simultáneamente como iniciador y como oxidante. El poder del peróxido de dilauroilo para oxidar radicales libres a cationes estabilizados ha sido también referido cuando este reactivo se utiliza en reacciones que implican una adición radical sobre sistemas aromáticos⁴⁹.

Los experimentos descritos anteriormente, además de ofrecer evidencias del mecanismo de oxidación, abren la posibilidad a nuevas aplicaciones sintéticas. Por ejemplo, la eritrina derivada **59** fue ensamblada en sólo dos etapas usando la enamida **58**, preparada de materias primas comercialmente disponibles **56** y **57**. Para esta síntesis el proceso *radical-oxidativo* se acopló con una reacción tipo Friedel-Crafts entre el ion acilimínio (Esquema 24, intermediario

47) y el sistema aromático. Esto se llevó a cabo adicionando ácido *p*-toluensulfónico al final de la reacción (Esquema 26).

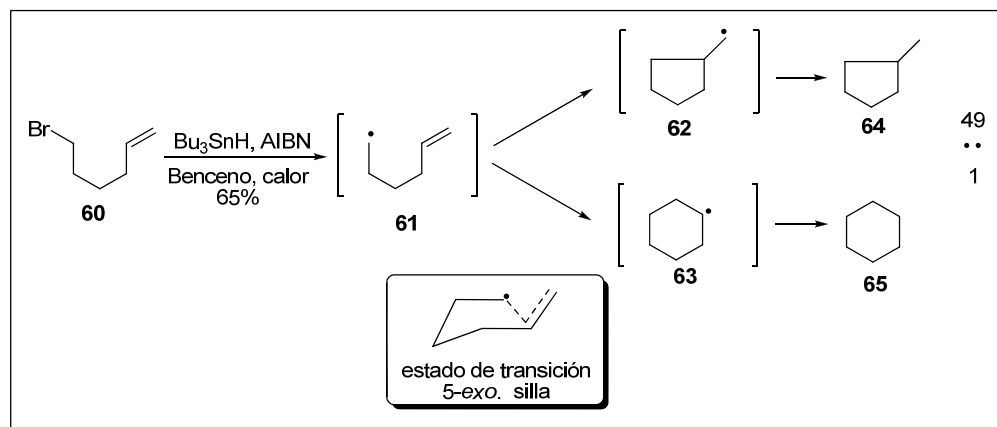


Esquema 26. Obtención de eritrina derivado por oxidación radical.

2.4.4. REACCIÓN INTRAMOLECULAR. (CICLACIÓN) FORMACIÓN DE ANILLOS DE 5 Y 6 MIEMBROS

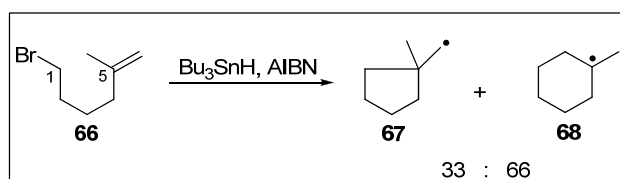
Se puede afirmar que la formación de anillos, especialmente de 5 y 6 miembros, utilizando un proceso radical ha sido un pilar fundamental de la síntesis orgánica. Tiempo atrás, las ciclaciones intramoleculares a través de iones carbenio como intermediarios, fue una herramienta muy versátil que requirió un extenso estudio a lo largo de la historia de la síntesis orgánica. Sin embargo, a partir de los años 80's el uso de las reacciones intermoleculares iniciadas por radicales libres se ha extendido a múltiples estudios mecanísticos y aplicaciones sintéticas donde se ha generado un amplio rango de productos mono y poli cíclicos presentes en productos naturales, alcaloides, antibióticos, etc. Diferentes clases de radicales, ya sean centrados sobre carbono, nitrógeno y oxígeno, pueden ser ciclados sobre diferentes tipos de enlaces múltiples como C=C, C≡C, C=O, y C≡N. Tanto las ciclaciones iónicas, como las radicalarias son eficientes, sin embargo, la disyuntiva emerge al encontrar que los dos procesos difieren en la preferencia sintética hacia la formación del anillo; es decir las ciclaciones catiónicas originan principalmente anillos de 6 miembros, a menos que exista un efecto estabilizante adicional del catión, que

permita la competencia hacia la formación de un anillo de tamaño diferente (5 ó 7 miembros). Por el contrario, la ciclación radical generalmente conduce a la formación de anillos de 5 miembros. Esto se debe a un control cinético, aunque alguna estabilización electrónica del radical formado, podría revertir esta preferencia y se podría obtener el anillo de 6 miembros. El sistema típico para llevar a cabo una ciclación, es partiendo de un halogenuro o selenuro de alquilo y utilizando $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ (Esquema 27), aunque recientemente, se han desarrollado otros sistemas menos tóxicos⁵⁰. Como se mencionó anteriormente (sección 2.3.1.6), estas ciclaciones en algunos casos se pueden predecir utilizando las reglas de Baldwin. La construcción de los anillos de 5 y 6 miembros vía radicales, está relativamente favorecida dado que los estados de transición para la formación de los anillos presentan cierta libertad en la tensión anular. Según el modelo desarrollado por Beckwith⁵¹, acerca de la ciclación del radical hexenilo **61**, ésta ocurre preferentemente para formar el radical primario **62**, sobre la formación del radical secundario **63** termodinámicamente estabilizado. La preferencia por la ciclación 5-*exo* sobre la 6-*endo*, se explica en base al efecto estereoelectrónico derivado del estado de transición tipo silla, donde el centro radical queda más cerca del carbono interno de la doble ligadura (Esquema 27). Luego de reducir el radical resultante (**62** y **63**), se obtiene una proporción de 49 a 1 hacia la formación del producto 5-*exo* **64** sobre el producto 6-*endo* **65**.



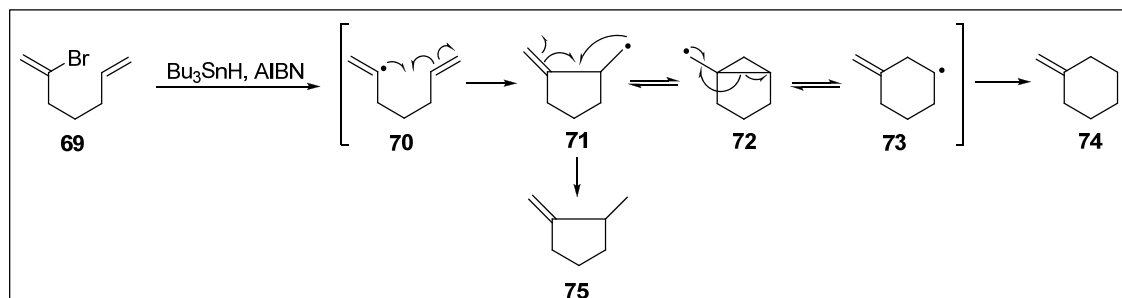
Esquema 27. Modelo ciclación propuesto por Beckwith.

La aplicación de esta metodología ha sido útil en la síntesis de la mayoría de los anillos de 5 miembros en heterociclos. Una revisión de la literatura acerca de este tema, revela que existe una menor cantidad de reacciones en las cuales el producto principal de una ciclación del radical 5-hexenilo sea preferentemente la *6-endo-trig*. Sin embargo, si se encuentra presente algún factor estabilizante del radical, se podría favorecer la formación del anillo de 6 miembros termodinámicamente favorecido. Uno de estos factores podría ser la inclusión de un sustituyente alquilo en la posición 5, como se observa en el esquema 28. En este caso el factor estérico agregado al introducir el metilo en posición 5 (compuesto **66**) conlleva a disminuir la formación del producto 5-*exo*.



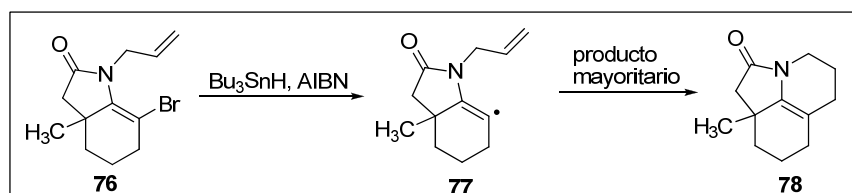
Esquema 28. Ciclación de radicales alquilo sobre dobles ligaduras.

Otro ejemplo interesante es la ciclación de radicales vinilo. Aunque la tendencia es formar el ciclo de 5 miembros, en algunos ejemplos se ha observado la formación del anillo de 6 miembros como producto mayoritario. Esto no es precisamente derivado de una ciclación *6-endo*, sino de arreglos posteriores a la formación del intermediario de ciclación 5-*exo*. En la ciclación del bromuro vinílico **69**, la adición lenta del hidruro permite la formación del intermediario **71**, que sufre una ciclación 3-*exo* (reversible) sobre el doble enlace del alqueno, formando así el biciclo **72**, seguido de una apertura del anillo de ciclopropano para generar el radical secundario más estable **73**, que al reducirse genera el producto de 6 miembros **74**. Por el contrario si el hidruro no se añade lentamente, el radical **71** se reduciría rápidamente originando principalmente el ciclopentano **75** (Esquema 29).



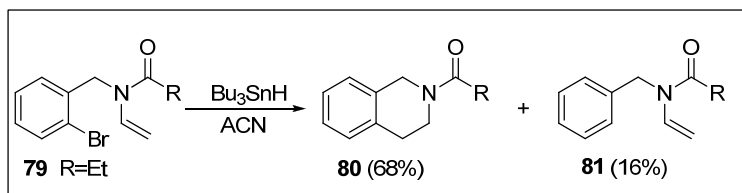
Esquema 29. Ciclación intramolecular de radicales vinilo y reordenamiento.

Un excelente ejemplo de la aplicación de este proceso fue realizado por Padwa en su síntesis para la hexahidroindolinona fusionada⁵² **78**. En ese trabajo se obtiene mayoritariamente el producto de 6 miembros **77**, por un reordenamiento similar al descrito en el esquema 29 (Esquema 30).



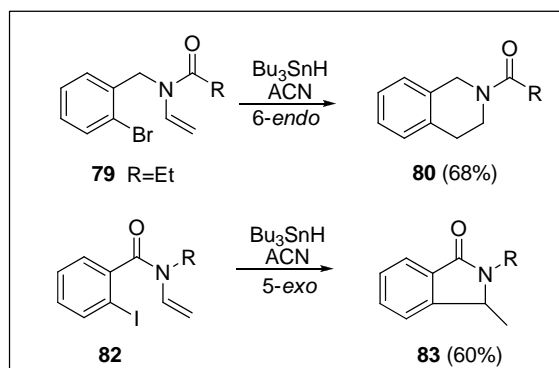
Esquema 30. Síntesis de la hexahidroindolinona fusionada de Padwa.

Un modelo bastante estudiado donde se observa principalmente la formación de ciclos de 6 miembros, es la ciclación de radicales arilo sobre dobles ligaduras de enamidas. Estos estudios realizados por Ishibashi y colaboradores⁵³, donde se usa el sistema $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ACCN}$, han demostrado ser de gran utilidad para la obtención exclusiva de derivados de tetrahydroisoquinolina. La preferencia para la formación de este producto se debe a la estabilización adicional por parte del nitrógeno al radical secundario, formado de la ciclación 6-endo (Esquema 31), además del efecto conformacional favorable debido a la presencia del grupo carbonilo (carbono sp^2) o bien por un efecto similar al observado en el esquema 29.



Esquema 31. Ciclación 6-*endo* sobre enamidas

En trabajos más recientes⁵⁴ orientados al estudio de la selectividad en la ciclación *exo* y *endo* sobre enamidas modelo, se ha demostrado que la selectividad puede ser controlada por el cambio posicional del grupo carbonilo en los precursores. En este estudio se observa también la formación del producto 5-*exo* (Esquema 32). La formación de los productos en este estudio fue explicada más profundamente haciendo uso del cálculo de los calores de formación en el estado de transición.



Esquema 32. Orientación 5-*exo*, 6-*endo* en diferentes estructuras.

2.4.5. APLICACIÓN DE LA CICLACIÓN 6-*ENDO* Y 5-*EXO*, EN LA SÍNTESIS DE ALCALOIDES

Sin duda una de las aplicaciones más valiosa de las ciclaciones 6-*endo* y 5-*exo* ha sido en la síntesis de alcaloides. Derivados de estricnina, protoberberinas y alcaloides indólicos, han

sido sintetizados con éxito utilizando estas ciclaciones. Un ejemplo interesante es la reacción tipo Pictet-Spengler⁵⁵ en derivados de triptamina **84**. Es interesante, que en este proceso se pueden distinguir nuevamente los dos tipos de anillación: la ciclación α (**85**) versus la ciclación β (**86**) sobre el anillo de indol (Figura 13).

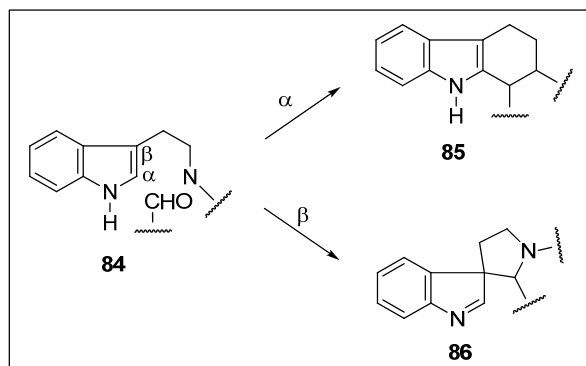
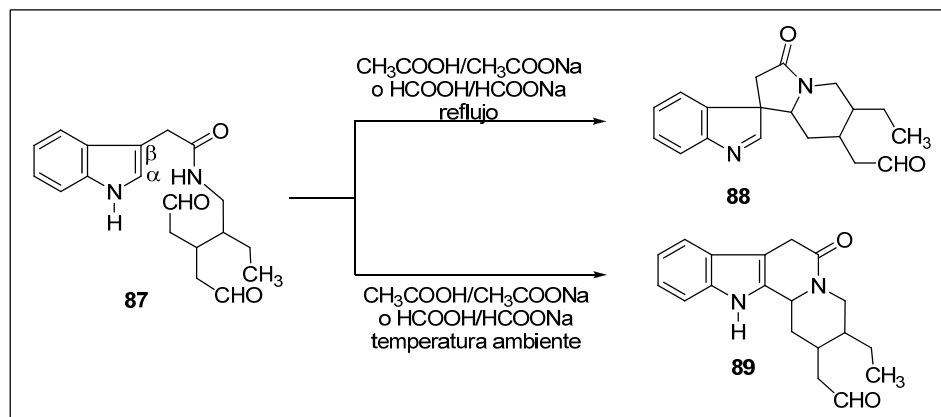
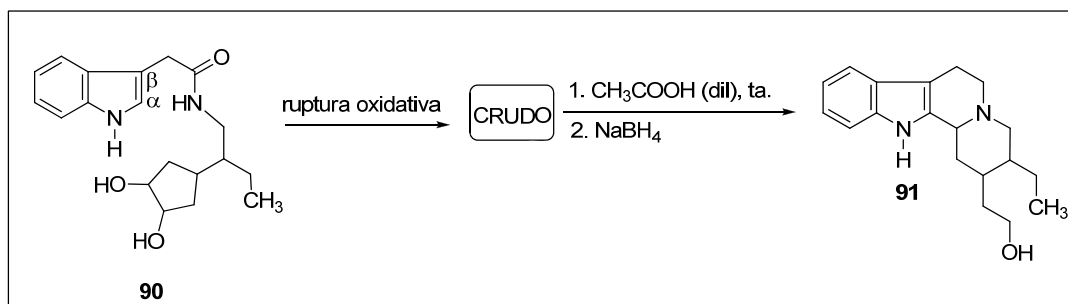


Figura 13. Ciclaciones α vs β sobre indol.

Un extenso estudio realizado con el objeto de entender los patrones de ciclación α y β y la interconversión entre los dos productos derivados de ambas ciclaciones, fue realizado por van Tamelen y colaboradores⁵⁶. Este estudio, además de explicar las rutas de reacción, estuvo orientado también al diseño de la síntesis total de algunos alcaloides indólicos. Las ciclaciones tipo β ya habían sido propuestas por Woodward como patrón en la hipótesis de la biosíntesis de la estricnina, así como en la síntesis total de este alcaloide⁵⁷. En uno de los primeros experimentos realizados por van Tamelen y colaboradores se usó el dialdehído **87**, el cual sorprendentemente bajo condiciones diferentes de reacción generó el producto de ciclación β (**88**) o el de ciclación α (**89**) (Esquema 33).

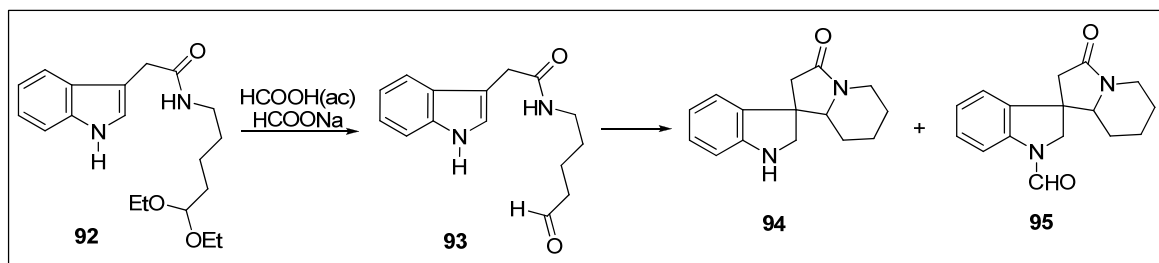
Esquema 33. Ciclación α vs β del dialdehído **87**.

El producto de la ciclación α **91** fue obtenido principalmente cuando se utilizó el crudo de la reacción de la ruptura del diol **90** (dialdehído **87**), luego de haber sido tratado con ácido acético diluido a temperatura ambiente, seguido de la reducción (Esquema 34).

Esquema 34. Obtención del compuesto 6-endo a partir del diol **90**.

Estos primeros resultados mostraron que teniendo condiciones de reacción diferentes, la reacción se orientaba hacia la ruta de ciclación β (**88**) o la ciclación α (**89**). Con el objeto de estudiar los posibles efectos estructurales que incidieron en las rutas de reacción el grupo de van Tamelen, usó el monoaldehído **93**, para eliminar algún efecto en el modo de ciclación derivado del segundo grupo aldehído. Para esto se usó el dietilacetal **92** como materia prima en una reacción en solución acuosa de ácido fórmico-formiato de sodio a reflujo durante una hora. Bajo estas condiciones pretendían hidrolizar el acetal **92** y ciclar el monoaldehído **93**, el cual no se aisló. De estos experimentos se obtuvo una mezcla de dos productos que fueron identificados como las espiroindolinas **94** y **95**.

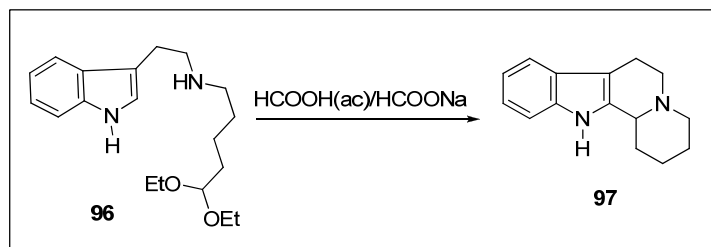
Aparentemente la indolina **94**, se formó mediante ciclación β seguida de una reducción tipo Leuckart⁵⁸. La formación de **95** se explica por la reacción de N-formilación. Es conocido que las anilinas pueden ser formiladas eficientemente en solución caliente de ácido fórmico-formiato de sodio (Esquema 35).



Esquema. 35. Obtención de espiroindolinas.

Se debe observar que la ciclación β ocurrió indistintamente al usar el dialdehído **87** ó el monoaldehído **93**.

Por otro lado, van Tamelen y colaboradores estudiaron la reacción sobre β -indoletilaminas, con el objeto de evaluar la incidencia del grupo carbonilo sobre las ciclaciones β . Al colocar el acetal **96**, bajo las mismas condiciones de reacción usadas en el acetal **92**, obtuvieron exclusivamente el producto de la ciclación α **97** (Esquema 36).



Esquema 36. Ciclación 6 *endo* en derivados de triptamina.

A la luz de estos resultados se demostró que la ciclación para el aminoaldehído ocurre sin dificultad, y la formación de un anillo de 6 miembros es favorecida por el ataque perpendicular del indol al plano de la piperidina protonada, lo que contrasta con los resultados para el amidoaldehído en donde predomina la formación del anillo de 5 miembros (Figura 14).

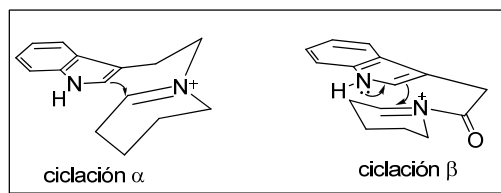
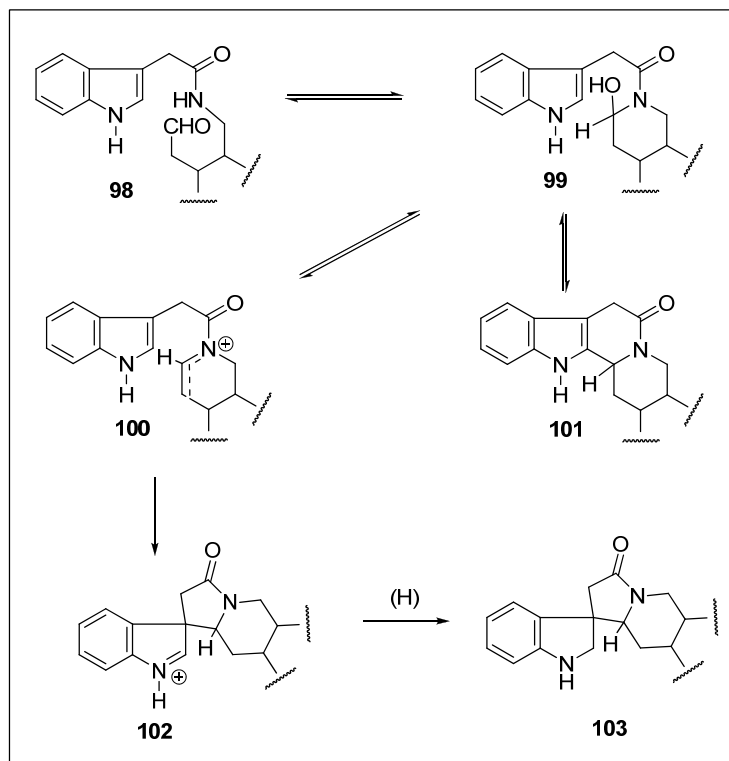


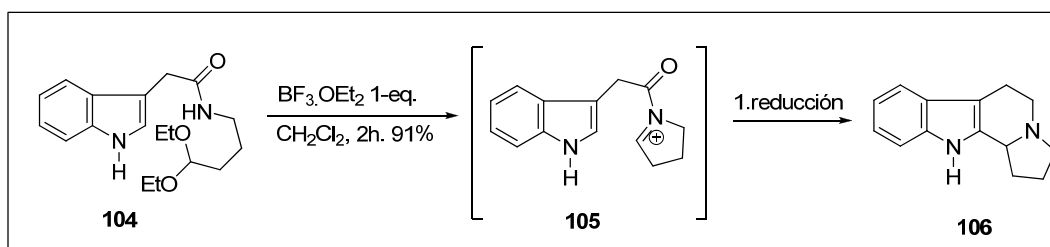
Figura 14. Modelos de ciclación α y β sobre el indol.

A pesar de estas apreciaciones, los resultados de este trabajo no indican si la ciclación α es precedida por una ciclación β , o si hay alguna interacción inicial con la posición β del indol. Lo relevante de este trabajo es que se pone de manifiesto que parece ser, que el grupo amida juega un papel importante en el tipo de ciclación. De acuerdo a esto, para favorecer una ciclación β la amida debe ser derivada del ácido β -indolacético. En contraste las triptaminas o β -fenetilaminas conducen principalmente a los productos de ciclación de 6 miembros. Otro aspecto importante es la estabilidad relativa de las γ y δ lactamas, la generación de anillos de 5 miembros probablemente genera alta estabilidad del sistema γ lactama, caso contrario ocurre en la δ lactama. De esta manera el control termodinámico se hace presente cuando bajo condiciones ligeramente ácidas los aminoaldehydos se ciclan a la posición alfa. Por último, los resultados del grupo de van Tamelen se bosquejaron también como producto de dos tipos de ciclación (Esquema 37), en la cual no es posible conocer si la ciclación se lleva a cabo sobre la alcanolamida **99** o sobre su producto de deshidratación **100**, por lo que se exponen las dos posibilidades.



Esquema 37. Esquema de transformaciones en la ciclación sobre indoles.

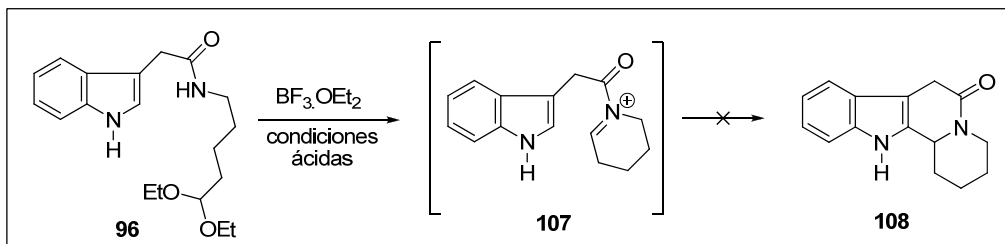
En un trabajo más reciente para la síntesis de la (\pm)-Harmacina **106** y homólogos, King⁵⁹ usó como precursor el acetal **104**. Luego de probar diferentes condiciones ácidas, él encontró que el sistema trifluoroeterato de boro era el más eficiente para inducir la ciclación seguida de una reducción de la lactama con LiAlH_4 . (Esquema 38).



Esquema 38. Ciclación del iminio de 5 miembros.

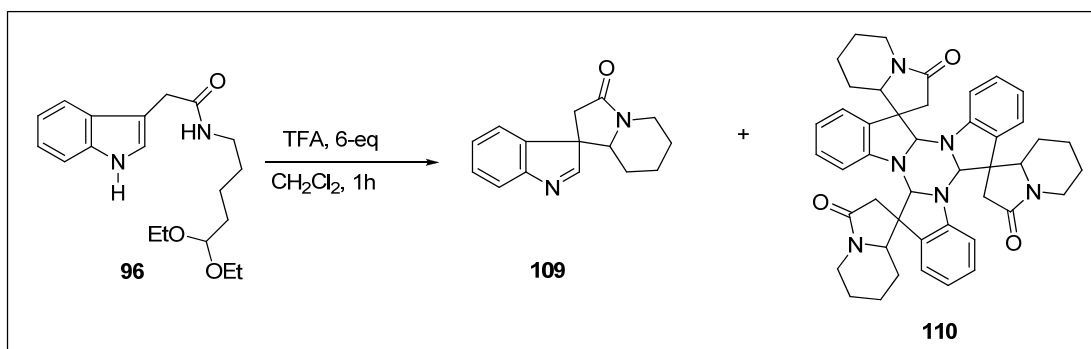
Lo interesante de este trabajo es que cuando él utiliza el acetal **96** (Esquema 24), bajo las mismas condiciones, no obtuvo evidencia del producto fusionado **108**. Por el contrario los

datos derivados del análisis espectroscópico indicaron la formación de dímeros y trímeros del catión acilimínio **107** (Esquema 39).



Esquema 39. Ciclación sobre el iminio de 6 miembros.

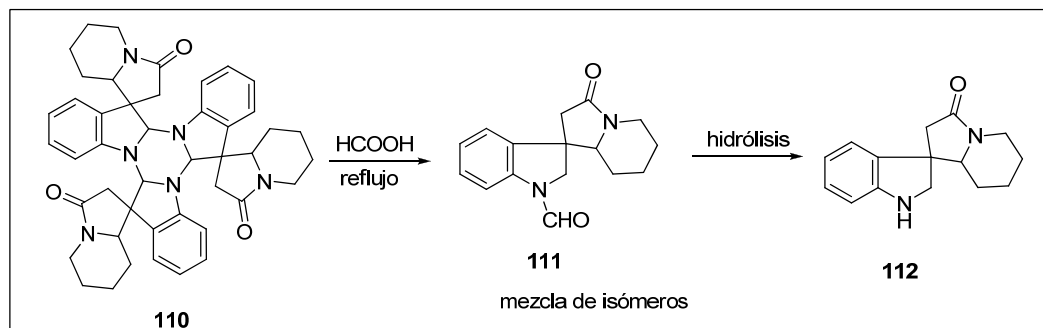
En este mismo trabajo, cuando los experimentos se realizaron usando TMS-triflato o ácido trifluoroacético en exceso, se obtuvo una mezcla de dos productos, los cuales correspondieron a la indolenina **109** y al trímero **110**⁶⁰ (Esquema 40).



Esquema 40. Obtención de espiroindolenina y su trímero con TFA

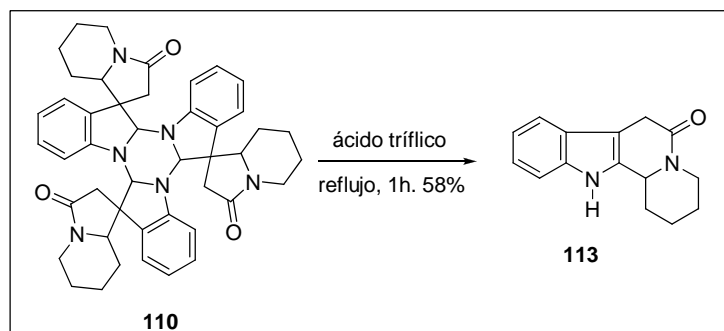
Como se mencionó en el trabajo pionero de van Tamelen, cuando se llevó a cabo la reacción del acetal **96** en ácido fórmico a alta temperatura, se propuso la formación de la indolenina **109**, sin embargo no se aportó evidencia espectroscópica que soportara esta hipótesis. En el trabajo de King, bajo estas mismas condiciones usaron el trímero **110** para formar la indolenina **109** como intermediario; sin embargo, sólo se observó la formación de la

formamida **111** como mezcla de diastereómeros. Al igual que en la publicación de van Tamelen, se hizo una hidrólisis con picrato para confirmar la estructura del compuesto **112** (Esquema 41).



Esquema 41. Tratamiento del trímero **110** a condiciones ácidas.

En varios trabajos posteriores al de van Tamelen acerca de la ciclación del ión acilimínio sobre índoles⁶¹, se propuso fundamentalmente que la ciclación α (compuesto **113**) está precedida por un reordenamiento del producto de la ciclación β (monómero **109**). Más aún es conocido que las 3,3-dialquilindoleninas sufren reordenamientos a los índoles 2,3-disustituidos en catálisis ácida⁶². Finalmente, King investigó la posible formación de **113**, a partir de **110** bajo condiciones ácidas suaves a temperatura ambiente; sin embargo, bajo estas condiciones sólo se obtuvo la indolenina **109**, sin algún producto de reordenamiento. En contraste, cuando el sólido **110** con ácido triflico en dioxano a 100 °C por una hora (condiciones ácidas más drásticas), sí se obtuvo la lactama **113** en un 58% de rendimiento (Esquema 42).



Esquema 42. Tratamiento del sólido **110** en condiciones más drásticas.

Estos resultados, muestran una diferencia interesante en la ruta de ciclación intramolecular del ión imínio de 5 y de 6 miembros. Los autores afirman que en la reacción del acetal **104** (Esquema 38), cuando se forma la espirolactama, esta debió reordenarse para generar el producto fusionado **113**. Por el contrario, para el acetal **96** (Esquema 39) se formó la espirolactama **109**, que es muy estable y requiere de condiciones drásticas para forzar el reordenamiento al producto fusionado **113**

2.4.6. REACCIONES RADICAL TÁNDEM O EN CASCADA³

El desarrollo de nuevas metodologías y procesos en síntesis orgánica ha dotado a los investigadores de numerosas herramientas para la construcción de moléculas complejas. Sin embargo, algunos procedimientos generales para la síntesis de compuestos orgánicos no son eficientes y contrastan con los requerimientos ambientales y económicos actuales. Un método para incrementar la eficacia y aumentar la complejidad estructural en una sola secuencia sintética, es llevar a cabo más de una transformación en un solo proceso (formación de varios enlaces, C–C, C–O ó C–N, en un solo paso, proceso *tándem* o *cascada*), sin aislar intermediarios ni evaluar cada paso. El proceso de reacción *tándem* o *cascada* se ha convertido en un modelo indispensable cuando se requieren estrategias orientadas a la síntesis de moléculas complejas, de forma regioselectiva y/o estereoselectiva. Los procesos *tándem* pueden ser mediados por reacciones tales como: condensaciones aldólicas, acoplamiento catalizados por metales de transición, reacciones pericíclicas y las reacciones vía radicales libres. Dentro de este contexto, hoy en día las reacciones *tándem radical* se han convertido en metodologías bien apreciadas. Esto como consecuencia a su eficiencia en la construcción de enlaces carbono-carbono, en centros que exhiben alta demanda estérica, en la generación de estereocentros cuaternarios y en construcción de núcleos cíclicos complejos con alto grado de quimio, regio y estereoselectividad, sumada a la tolerancia a diversos grupos funcionales que permite transformaciones con el mínimo de secuencias de protección y desprotección. En los últimos años, la metodología de reacciones radical *tándem* ha experimentado un vigoroso

desarrollo que ha sido documentado en numerosas publicaciones. Una reacción radical tándem se caracteriza principalmente por una secuencia de pasos intramoleculares (Figura 15a-c).

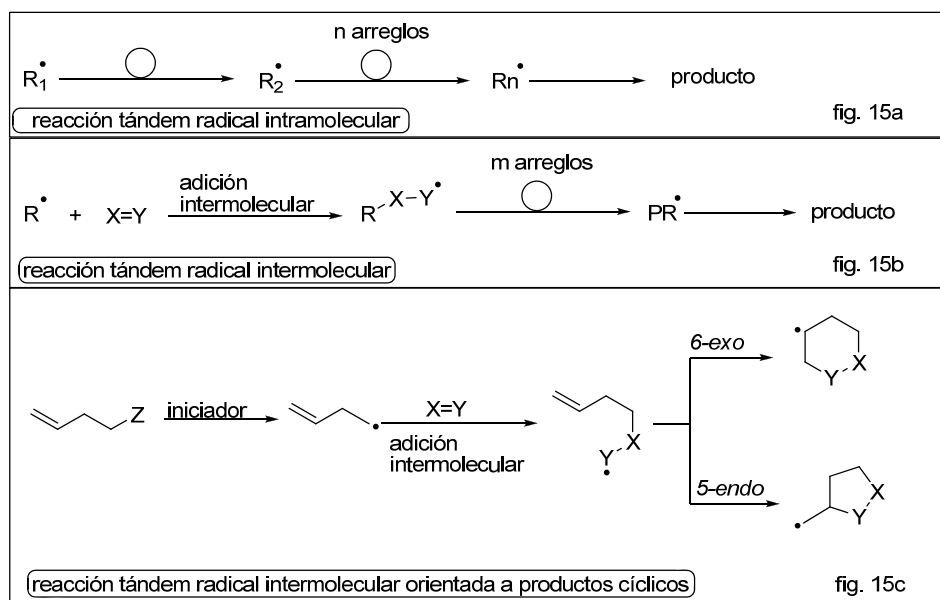
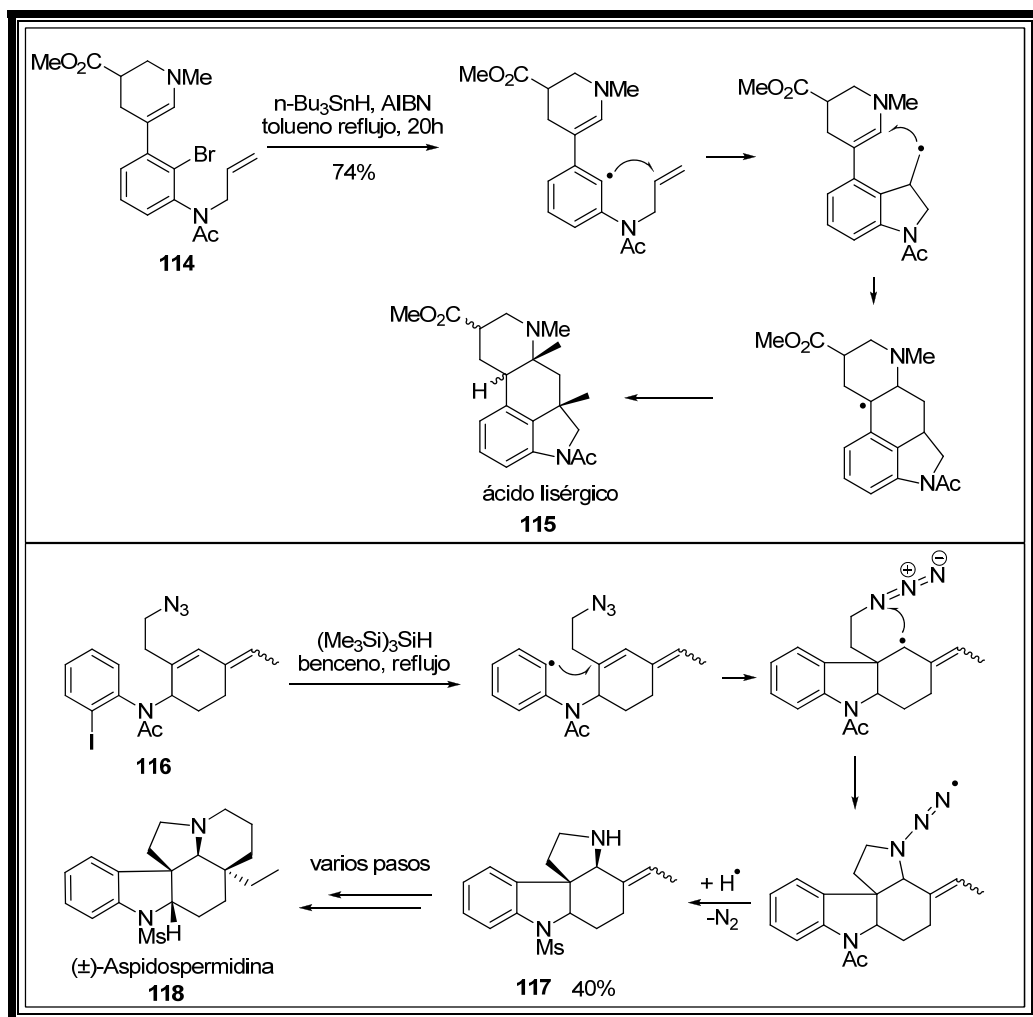


Figura 15. Secuencia de pasos posibles en una reacción tándem radical.

Si el radical generado contiene un aceptor radical funcionalmente apropiado, se presenta la posibilidad de una cicloadición donde se obtengan productos cíclicos a partir de precursores acíclicos. (Figura 15c). Las reacciones tándem radical siguen los procesos generales de las reacciones radicalarias, las cuales involucran la generación de radicales libres como paso de iniciación y la propagación. La finalización de la secuencia ocurre si el radical es capturado por oxidación, reducción o transferencia de átomo. Los procesos tándem radical presentan variaciones en la secuencia debido a la gran diversidad de caminos que pueda tomar el radical formado en cuanto a su reactividad, lo cual depende fundamentalmente del sustrato que se esté usando. Los procesos de secuencia son: radical /radical, radical/catión, radical /anión, radical/pericíclico, radical/radical/radical, radical/radical/anión, radical/radical/pericíclico, radical/radical/oxidación; siendo el proceso de secuencia radical-radical y radical-radical-radical el más común. La síntesis de derivados del ácido lisérgico⁶³ **115** a partir del bromuro **114** y la ciclación del yoduro **116** para generar el tetraciclo **117** usado como intermediario en la síntesis de la aspidospermidina⁶⁴ **118**, son algunos ejemplos

importantes del uso de reacciones tándem para la síntesis de productos naturales (Esquema 43).



Esquema 43. Síntesis de productos naturales por reacción tándem radical.

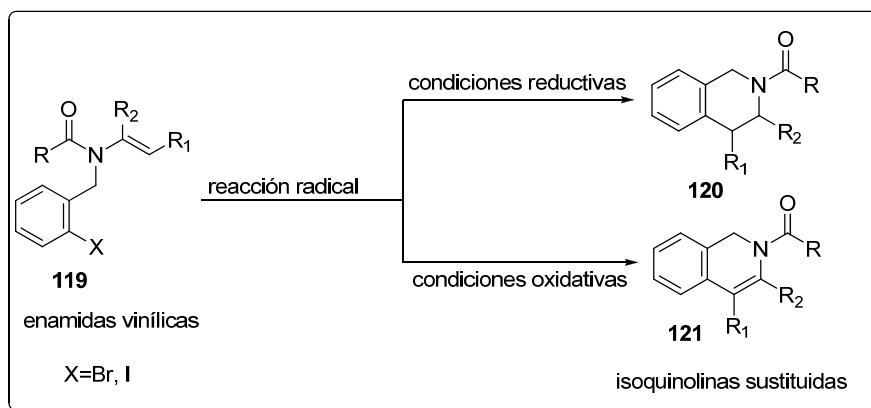
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una vez estudiados algunos aspectos generales y varios tipos de reacciones importantes de los radicales libres, además de exponer algunas de sus aplicaciones en síntesis orgánica, no hay duda del alto potencial sintético que representan los radicales libres como intermediarios reactivos. Por lo tanto, ver, evaluar, extender y aplicar nuevas metodologías usando radicales libres que conlleven a la construcción de esqueletos especialmente aquellos presentes en productos naturales, validan y confirman el objeto de la realización del presente proyecto. Elementos adicionales basados especialmente en las reacciones de ciclación y en procesos tipo tándem o en cascada se vuelven más atractivos en aplicaciones sintéticas. Es allí, donde la exploración llevada a cabo sobre el desarrollo y aplicación de un proceso radical-oxidativo mediado por hidruro de tributilestano y peróxido de dilauroilo (DLP) realizado en nuestro laboratorio⁴⁶, se convierte en el punto de partida del presente trabajo. En vista de que este proceso radical-oxidativo en particular no ha sido muy explotado, se propone la exploración tomando ventaja de la habilidad del hidruro de tributil estano para generar principalmente radicales arilo a partir del halogenuro apropiado. En esta propuesta se han seleccionado estructuras comunes para llevar a cabo reacciones de ciclación radical oxidativa que conduzcan a la síntesis de moléculas de interés desde el punto de vista farmacológico, como lo son: isoquinolinas, indolinas, derivados de protoberberina, y derivados de yohimbano.

3.1 ESTUDIOS HACIA LA SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

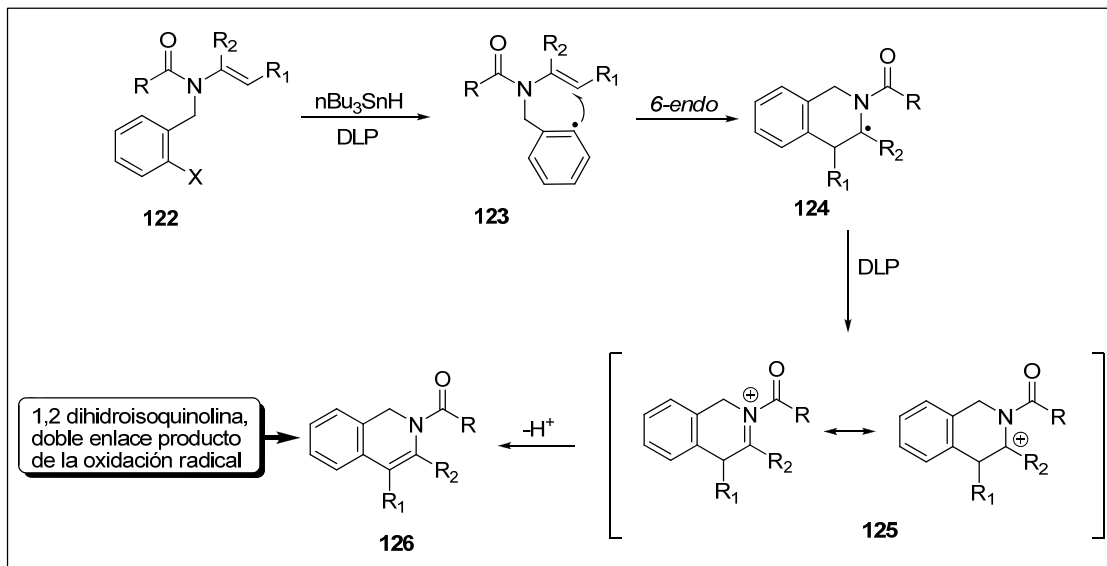
Los procesos orientados hacia la obtención de compuestos que contienen como estructura base un anillo isoquinolínico, cetoinolínico o derivados de tetrahidroisoquinolinas, han sido objeto de numerosos estudios por investigadores dedicados a la síntesis de alcaloides⁶⁵. Protocolos elegantes y una gran variedad de metodologías sintéticas han sido explotadas y están disponibles para la obtención de productos naturales que contienen el núcleo isoquinolínico como principal elemento estructural. Uno de los métodos bastante conocido es la formación de anillos de 6 miembros a través de la reacción de ciclación por radicales alquilo

o fenilo sobre dobles enlaces de enamidas **119**⁶⁶. Esta metodología, de bastante utilidad, por lo general ha sido utilizada eficientemente usando el sistema (iniciador-acarreador de radicales) AIBN/ $n\text{Bu}_3\text{SnH}$. Estas condiciones son reductivas por naturaleza, ya que habitualmente al final se obtienen los productos de reducción **120**. En el presente trabajo: se propone que una ciclación similar se pueda llevar a cabo bajo condiciones oxidativas, únicamente reemplazando el típico iniciador AIBN por un peróxido orgánico (en este caso el peróxido de dilauroilo), es decir utilizando el sistema DLP/ $n\text{Bu}_3\text{SnH}$. En éste se generarían derivados de 1,2-dihidroisoquinolina **121** que eventualmente podría ser utilizada como intermediario sintético en la construcción de sistemas anulares de algunos alcaloides, por funcionalización del doble enlace obtenido en el proceso oxidativo (Esquema 44).



Esquema 44. Enamidas como precursores de isoquinolinas.

El mecanismo esperado para esta reacción consiste en la formación del radical arilo **123** a partir de los haluros correspondientes (en este caso bromuros **122**), el cual se ciclará de manera *6-endo* sobre el enlace doble de la enamida, generando así un radical estabilizado α -nitrógeno **124**, el cual a su vez sería oxidado al respectivo catión **125** por acción del peróxido orgánico (Esquema 45).



Esquema 45. Metodología de ciclación radical oxidativa.

3.2. ESTUDIOS HACIA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LAS PROTOBERBERINAS.

Los alcaloides de la familia de las protoberberinas **127**, están ampliamente distribuidos en la naturaleza y parte de su diversidad radica en la sustitución oxigenada en las posiciones 2, 3 y 10,11 de los anillos aromáticos A y E en el sistema tetracíclico⁶⁷. La sinactina **128** y coripalmina **129** son ejemplos característicos de estos sistemas (Figura 16).

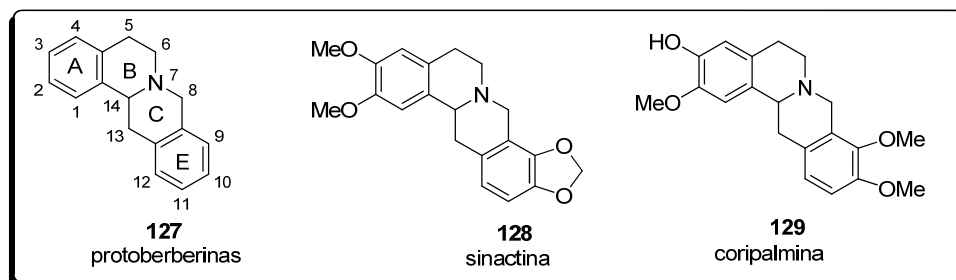
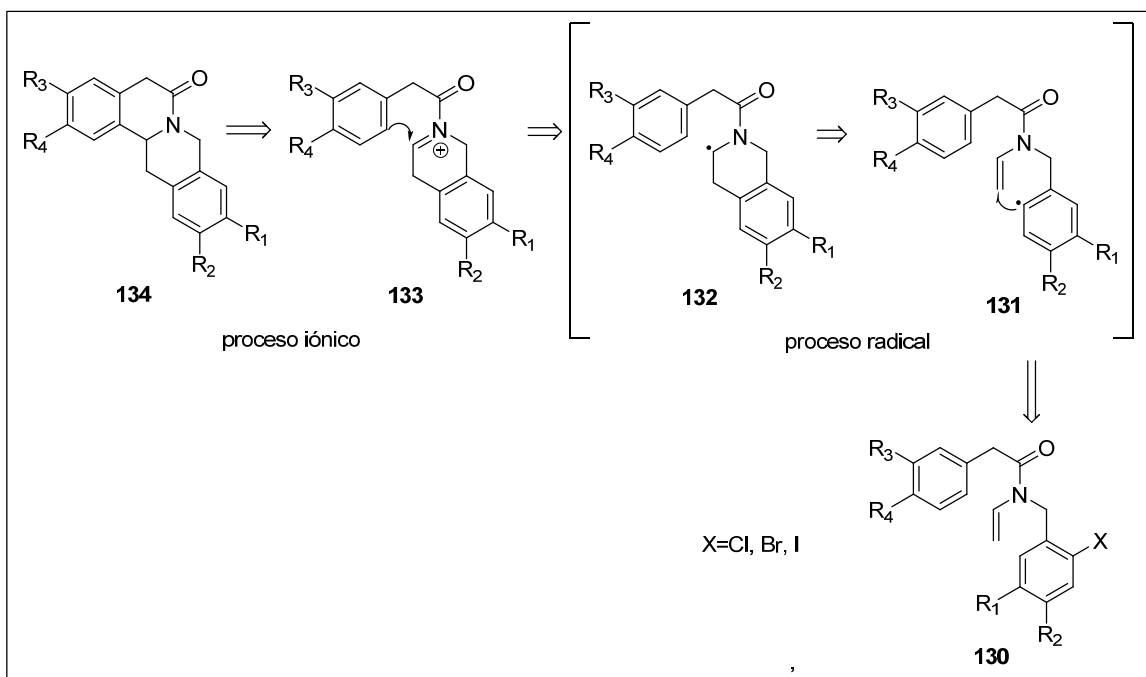


Figura 16. Esqueleto base y algunos ejemplos de protoberberinas.

Un análisis retrosintético simple (Esquema 46) permite visualizar la construcción de estos alcaloides **134**, a través de un proceso tándem radical-oxidativo partiendo de las correspondientes bencilfenilacetamidas **130**.



Esquema 46. Análisis retrosintético para la síntesis del sistema protoberberina.

Aunque ya se han diseñado procesos vía radicales libres para la obtención de estas estructuras pentacíclicas⁶⁸ nuevamente hay que resaltar que sólo han sido llevados a cabo en condiciones reductoras. Por lo tanto: *se propone explorar la construcción del sistema protoberberina utilizando una ciclación tándem radical-oxidativa*. La ciclación 6-endo del radical **131** sobre la doble ligadura de la enamida **130**, generaría el radical **132**, que se oxidaría por acción del peróxido al imínio **133**, el cual sería un aducto clave sobre el cual puede ocurrir una reacción tipo Friedel Crafts, esperando que el proceso ocurra en un mismo paso y genere el núcleo pentacíclico **134** como producto final (Esquema 46).

3.3. ESTUDIOS HACIA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE YOHIMBANO

Al igual que las protoberberinas, los alcaloides indólicos han sido objeto de numerosos estudios dada su diversidad estructural y la significativa actividad biológica y farmacológica que despliegan. El núcleo yohimbano **135**, sus isómeros y derivados, constituyen un universo de estructuras con un sistema pentacíclico común⁶⁹. La complejidad estructural y estereoquímica de estos alcaloides reside en el anillo E. Cuando el anillo E corresponde a un sistema aromático, este grupo se denomina yohimbano aromático, el dihidrogambirtanino, el desmetoxicarbonildihidrogambirtanino⁷⁰ **136**, el oxogambirtanino y el gambirtanino⁷¹ y la naucleficina⁷² **137**, son ejemplos de productos naturales que contiene este anillo (Figura 17).

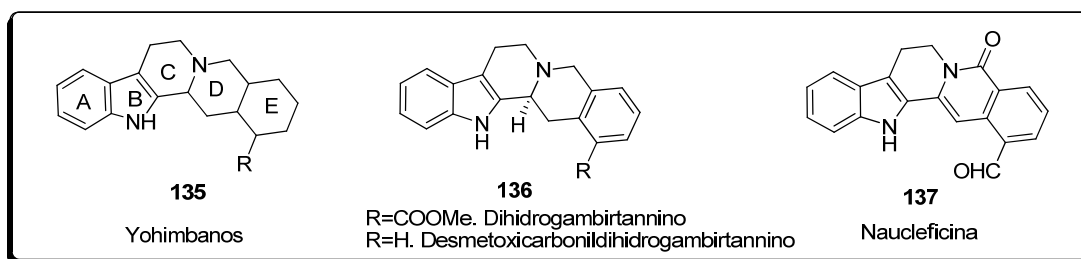
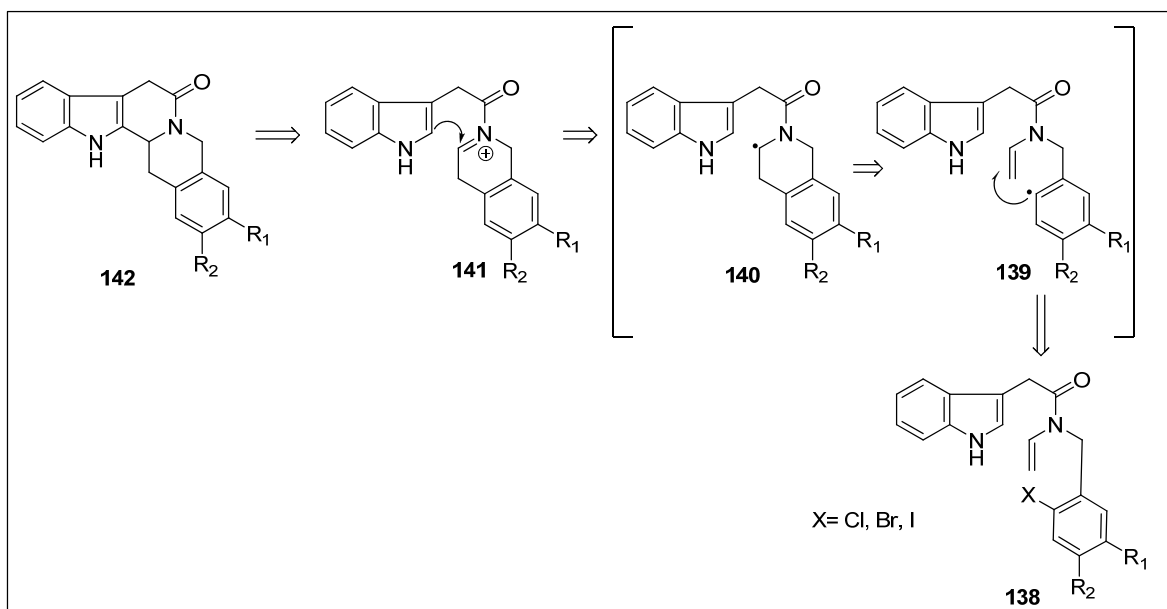


Figura 17. Núcleo y algunos ejemplos de derivados del yohimbano.

Esta clase de alcaloides han sido preparados por diversas tecnologías de síntesis.⁷³ Un análisis retrosintético simple permite visualizar la construcción del sistema pentacíclico base, usando acetamidas bencilindólicas como materia prima. Por lo tanto: *se propone sintetizar derivados del yohimbano utilizando una ciclación tándem radical oxidativa de enamidas*. Nuevamente, la reacción se basa en una ciclación 6-endo del radical arilo **139**, sobre el doble enlace de la enamida **138** originando el radical **140** que podría oxidarse al iminio **141**, el cual sería un intermediario característico para llevar a cabo una reacción tipo Pictet-Spengler sobre el indol, lo que generaría los sistemas pentacíclicos de yohimbano **142** (Esquema 47).



Esquema 47. Análisis retrosintético para la síntesis del esqueleto yohimbano.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollo y aplicaciones sintéticas de procesos radical-oxidativo sobre halogenuros de arilo utilizando peróxido de dilauroilo como iniciador y oxidante en la combinación con hidruro de tributilestaño para la síntesis de isoquinolonas.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

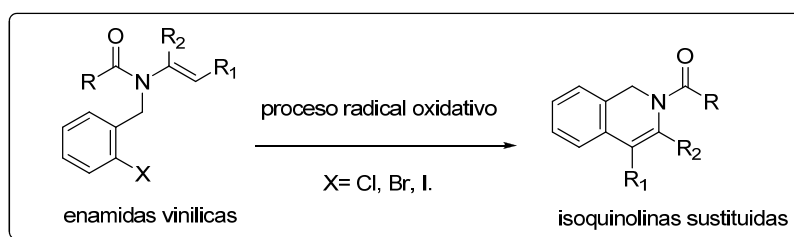
1. Síntesis de 1,2-dihidroisoquinolinas a partir de enamidas como aceptoras de radicales arilo en un proceso de ciclación *6-endo* seguido de la oxidación del radical resultante a un ión imínio y pérdida de un protón; todo esto en una sola etapa de experimental.
2. Síntesis del sistema anular de derivados de protoberberinas mediante la metodología radical-oxidativa en un proceso tándem.
3. Síntesis del sistema anular de derivados de yohimbano aromático utilizando el proceso radical oxidativo tándem.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta sección se hace un análisis de los resultados obtenidos tanto en la síntesis de los precursores, como en las reacciones de ciclación *vía* radicales.

5.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL SISTEMA ISOQUINOLINA

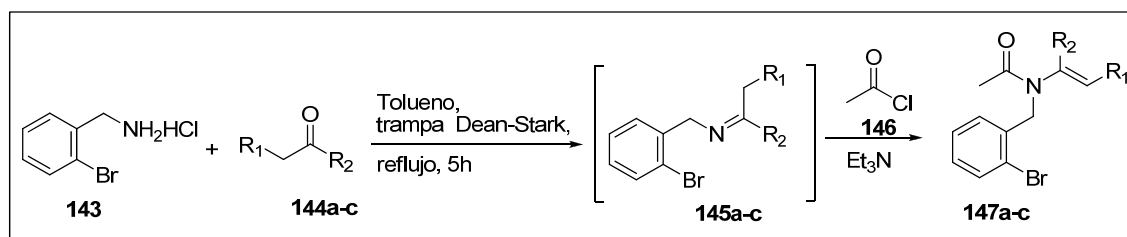
En este proyecto de investigación se propuso la síntesis de isoquinolinas sustituidas a partir de enamidas, las cuales se visualizaron como precursores apropiados para las reacciones de tipo radical-oxidativo (Esquema 48). Los primeros trabajos experimentales estuvieron enfocados a la construcción de dichos precursores, especialmente se llevó a cabo la síntesis de acetamidas vinílicas (cíclicas y simples). Para lograr obtener estos precursores fue necesario partir de diversas materias primas, algunas disponibles comercialmente y otras tuvieron que ser preparadas. En la síntesis de cada tipo de enamida se aplicó una metodología diferente.



Esquema 48. Enamidas como precursores de isoquinolinas sustituidas.

5.1.1. SÍNTESIS DE ENAMIDAS VINÍLICAS CÍCLICAS (N-(2-BROMOBENCIL)-N-CICLOALQUENILACETAMIDAS)

Las enamidas cíclicas **147a-c** (Esquema 49) fueron sintetizadas mediante una reacción de condensación de las cetonas cíclicas **144a-c** y la *o*-bromobencilamina **143** (liberada de su clorhidrato por un ligero exceso de carbonato de sodio) y atrapando las iminas intermediarias **145a-c** formadas, con el complejo acilante cloruro de acetilo-trietilamina. (Tabla 3).



Esquema 49. Metodología de obtención de acetamidas vinílicas cíclicas.

Tabla 3. Enamidas cíclicas a partir de diferentes cetonas.

Cetona	Acetamida	Rendimiento (%)
 144a	 147a	83
 144b	 147b	87
 144c	 147c	78

La identificación y caracterización de las enamidas se realizó mediante espectroscopia de RMN¹-H, RMN-¹³C, IR, EM⁺ (parte experimental cap. 7). El análisis simple del espectro de RMN de hidrógeno, para los compuestos **147a-c** presenta como patrón principal una señal propia entre 5.4-5.6 ppm, la cual corresponde al protón vinílico de la enamina acetilada (Figura 18). Además de las señales características para los protones aromáticos y alquílicos del bromobenceno y la ciclohexanona respectivamente, también se observa a 4.77 ppm un singulete adjudicado a los protones benéficos. De igual forma, el espectro de RMN-¹³C, muestra una señal a 170 ppm que corresponde al carbono del carbonilo, lo que indica la incorporación del grupo acetilo.

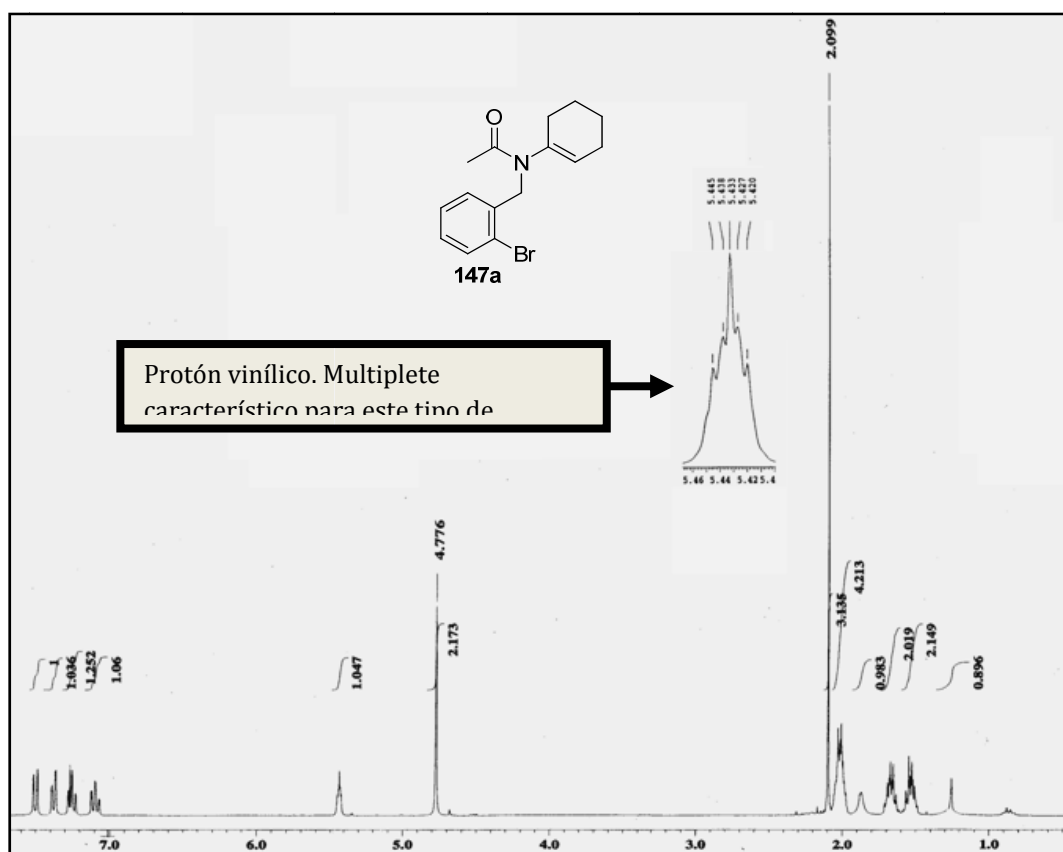


Figura 18. Espectro de ¹H-RMN 300MHz de la enamida **147a**.

5.1.2. SÍNTESIS DE ACETAMIDAS VINÍLICAS-NO CÍCLICAS N-(2-BROMOBENCIL)-N-VINILACETAMIDAS

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos principales es la extensión y evaluación del proceso radical-oxidativo, se sintetizaron las acetamidas no cíclicas **148** (Figura 19). Estas estructuras de menor complejidad estérica que las enamidas **147a-c**, han sido material ampliamente estudiado por Ishibashi y colaboradores⁶⁶, tanto en aplicaciones sintéticas como en estudios mecanísticos, acerca de la adición de un radical arilo sobre la doble ligadura.

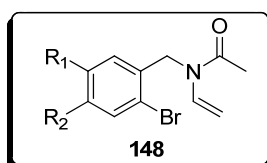
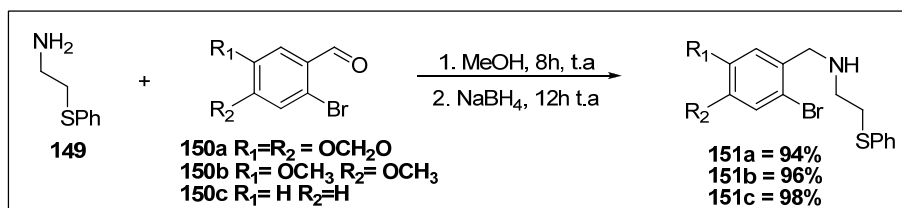


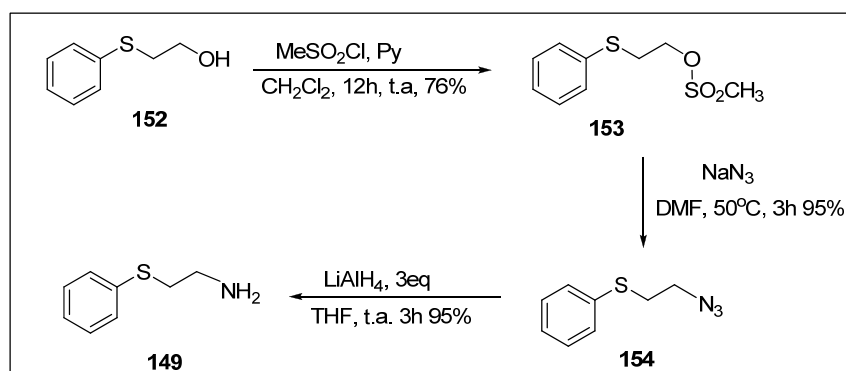
Figura 19. Acetamidas vinílicas no-cíclicas.

Como se mencionó en los antecedentes, estos trabajos han sido especialmente estudiados en condiciones reductoras, ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$ o $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_3\text{SiH/AIBN}$ o ACCN), lo que de alguna forma contrasta con nuestra propuesta radical oxidativa. La metodología general usada⁷⁴ para preparar estas acetamidas, involucró inicialmente una reacción de aminación reductiva entre la tiofenetilamina **149** y los aldehídos **150a-c**, donde se generaron las aminas secundarias **151a-c**, que se obtuvieron en excelentes rendimientos y se identificaron completamente por espectroscopía de RMN-¹H, RMN-¹³C, IR, EM⁺ (Esquema 50).



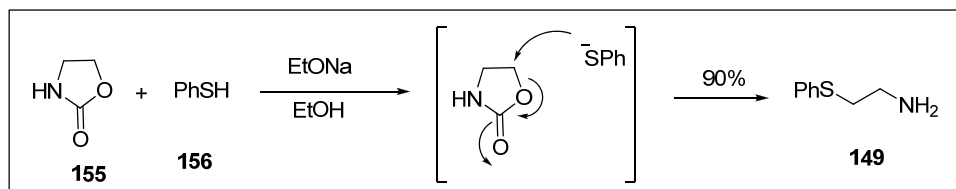
Esquema 50. Reacción de tiofenetilamina con aldehídos.

Es importante mencionar que la tiofenetilamina **149** se debió preparar, ya que no es comercializada. Se usaron dos métodos distintos: en el primero se partió del 2-(tiofenoxi)etanol **152**, que fue transformado al mesilato **153** utilizando el cloruro de metanosulfonilo. El mesilato **153** fue transformado a la azida **154**, que fue reducida con hidruro de litio y aluminio para generar el producto deseado **149** (Esquema 51). Este método fue bastante útil dada la fácil disposición de los reactivos; sin embargo, hubo la necesidad de hacer intensa experimentación y optimización para alcanzar buenos rendimientos en cada paso. Los intermediarios **153** y **154** se caracterizaron por métodos espectroscópicos y se compararon con los datos descritos en literatura⁷⁵.



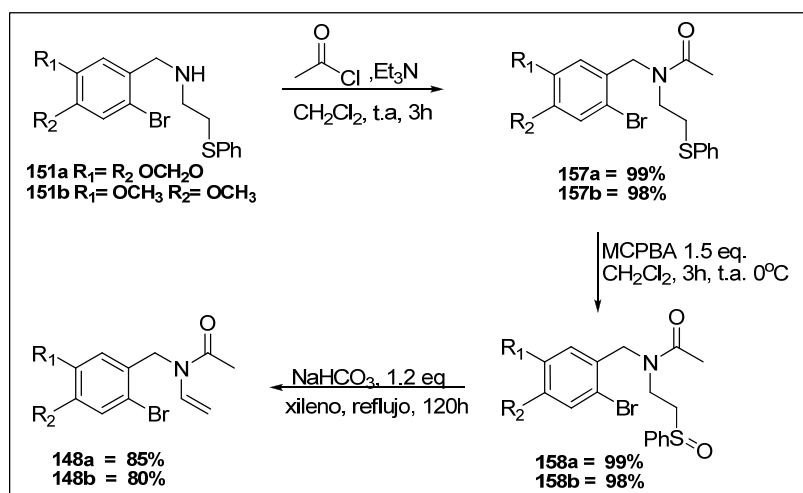
Esquema 51. Obtención de la tiofenetilamina a partir del 2-(feniltio)etanol.

Un segundo método para obtener la tiofenetilamina **149**, ha sido descrito igualmente por Ishibashi basado en estudios de la química de tiofenoles.⁷⁶ Este método consistió en mezclar el tiofenol **156**, con una solución de etóxido de sodio en etanol, a la cual se le adicionó la 2-oxazolidinona **155**, que a través de un ataque regioselectivo por parte del tiofenóxido, originó la tiofenetilamina **149**. Con esta metodología se obtuvo directamente la amina **149** en buen rendimiento. Esta síntesis resultó ser más eficiente que la anterior puesto que la reacción ocurre en un solo paso, a pesar de lo desagradable que resulta trabajar con el tiofenol y sus derivados (Esquema 52).



Esquema 52. Síntesis de tiofenetilamina a partir del tiofenol.

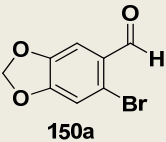
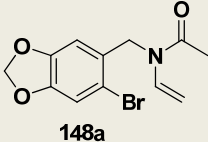
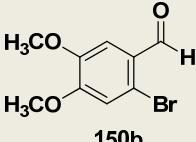
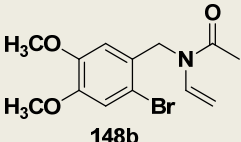
Prosiguiendo con la preparación de las acetamidas **148**, las aminas secundarias **151a-b**, se acetilaron con cloruro de acetilo-trietilamina obteniéndose las amidas **157a-b** en buen rendimiento. Finalmente, estas fueron oxidadas a los sulfóxidos **158a-b**, también en buen rendimiento (Esquema 53). Una eliminación pirolítica tipo Chugaev⁷⁷ de los sulfóxidos, en reflujo de xileno, generó eficientemente las acetamidas vinílicas **148a-b**. (Tabla 4).



Esquema 53. Metodología de síntesis de enamidas tipo **148**.

Los productos **148a-b** fueron caracterizados completamente por espectroscopía RMN-¹H, RMN-¹³C, IR, EM⁺.

Tabla 4. Acetamidas vinílicas a partir de aldehídos.

Aldehído	acetamida	Rendimiento global (%)
 <p>150a</p>	 <p>148a</p>	76
 <p>150b</p>	 <p>148b</p>	75

El análisis de los espectros de RMN de hidrógeno muestra duplicidad y traslape de señales, lo que revela la existencia de una mezcla de rotámeros (Figura 21a). Esto no es sorprendente ya que en general este tipo de enamidas presentan rotámeros *Z* y *E*, según la isomería adoptada por el grupo amida⁷⁸ (Figura 20).

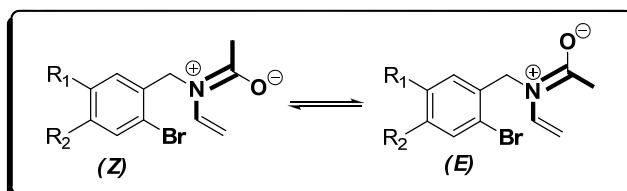


Figura 20. Rotámeros *Z* y *E* en enamidas vinílicas tipo **148a-b**.

Una manera de simplificar las señales en el espectro y observar el promedio de los dos isómeros, es romper la barrera de rotación mediante un incremento en la temperatura. Por lo tanto los experimentos de RMN-¹H se llevaron a cabo a 80 °C. (Figura 21b).

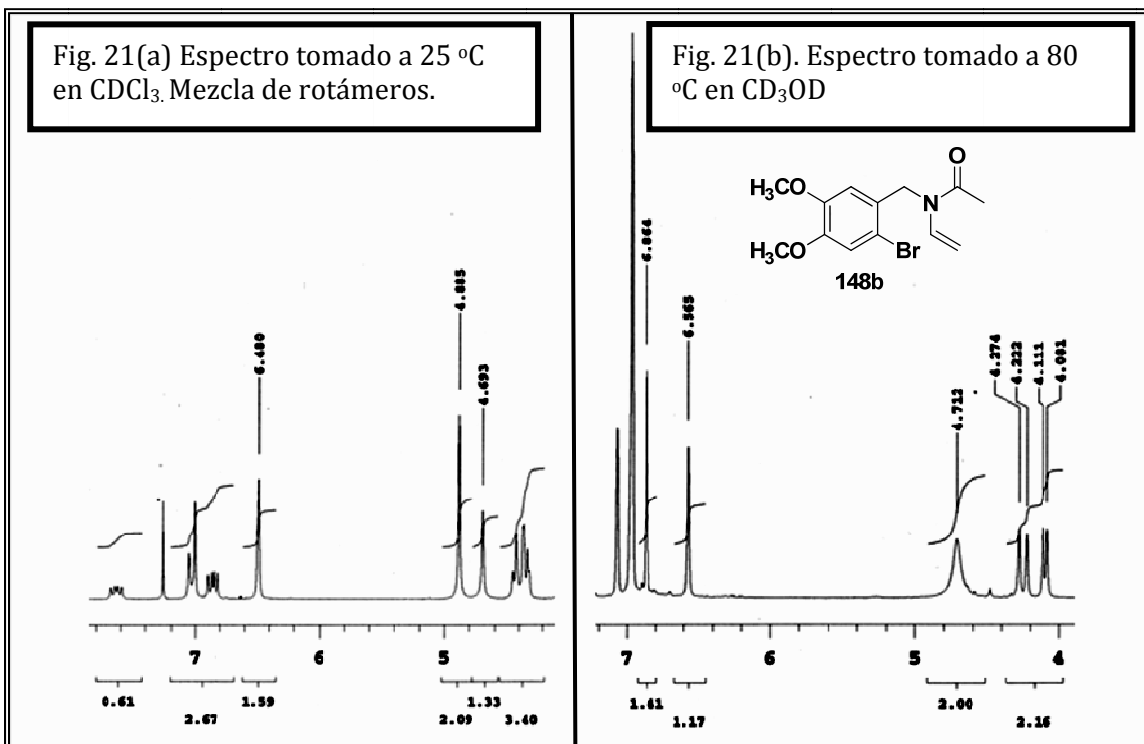


Figura 21. Espectros de RMN-¹H del compuesto **148b** a diferentes condiciones.

Para alcanzar esta temperatura en el experimento de resonancia fue necesario el uso de disolventes como tolueno deuterado (CD₃OD) y dimetilsulfóxido (DMSO-d₆). Un ejemplo del cambio dramático se puede observar comparando un sector de señales de la parte vinílica y aromática del espectro de RMN-¹H del compuesto **148b**. Cuando el experimento se hace en cloroformo deuterado (CDCl₃) a 25 °C se observa la mezcla de señales (Figura 21a), sin embargo, al hacer el experimento a 80 °C en tolueno deuterado (Figura 21b), se observa la definición de dichas señales. Esto facilitó la interpretación de los espectros y la identificación de los compuestos.

5.1.3 REACCIÓN RADICAL-OXIDATIVA SOBRE ENAMIDAS VINÍLICAS CÍCLICAS

A pesar de la evolución en el diseño de reacciones por radicales libres y los estudios particulares sobre el control y la dirección de una reacción radical hacia un producto determinado, todavía se requiere de mucha experimentación para encontrar condiciones que afecten la velocidad de formación de uno u otro producto en este tipo de procesos. Para la aplicación de la metodología radical-oxidativa se requiere considerar algunas variables determinantes desde el punto de vista experimental. La concentración del sustrato en la mezcla de reacción, el número de equivalentes del iniciador, la concentración en solución y el tiempo en la adición del hidruro, son en conjunto las condiciones que se deben valorar.

5.1.3.1. Concentración del sustrato en la mezcla de reacción.

En un gran número de reacciones donde se usa como sustrato un halogenuro y TBTH, se utiliza un factor de dilución de 0.02 mmol/mL. Por esta razón en los experimentos llevados a cabo se usaron factores de dilución cercanos a este valor.

5.1.3.2. Numero de equivalentes y concentración del iniciador en la mezcla de reacción.

Aunque el peróxido ha sido empleado principalmente como iniciador y se han usado cantidades catalíticas (0.2-0.5 eq), en nuestra metodología se requieren cantidades estequiométricas dado que se espera que el peróxido actúe también como oxidante. Es absolutamente necesario que haya una concentración del peróxido relativamente constante en el seno de la reacción, por lo que se requiere una adición continua de este reactivo. Hay que recordar que el tiempo de vida media del iniciador está gobernado por la temperatura y se debe garantizar un flujo constante del iniciador en la mezcla.

5.1.3.3. Tiempo y forma de adición del hidruro.

Dado el carácter reductor del hidruro y la necesidad de no saturar la mezcla de reacción con radicales, de tal forma que ocurran reacciones no deseadas (reducción prematura, combinación, etc.), en trabajos anteriores se han descrito tiempos de adición del hidruro de 4 horas. Se tomó este valor como base; sin embargo, en pro de la búsqueda de condiciones óptimas se decidió variar este intervalo. Para lograr un sistema de adición lenta del hidruro,

se usó en todos los casos una bomba de inyección, depositando en la jeringa una disolución del hidruro en benceno o tolueno en factores de dilución variables (0.02-0.1M).

5.1.3.4. Disolventes.

En los antecedentes se describió el tiempo de vida media de algunos iniciadores comunes a algunas temperaturas específicas (Tabla 2). En el caso del DLP, se conoce por trabajos descritos que tiene un tiempo de vida media de 1 hora a 80 °C en benceno o tolueno, por lo que se escogieron estos dos disolventes para llevar a cabo la totalidad de los experimentos.

5.1.3.5. Métodos de adición del iniciador y el hidruro.

Se utilizaron dos maneras para adicionar los reactivos (Figura 22).

Método A: Consiste en la adición lenta de una disolución del TBTH en benceno o tolueno a reflujo y adición externa del peróxido en porciones cada media hora.

Método B: Adición lenta de la disolución del TBTH y del peróxido en benceno o tolueno en la jeringa.

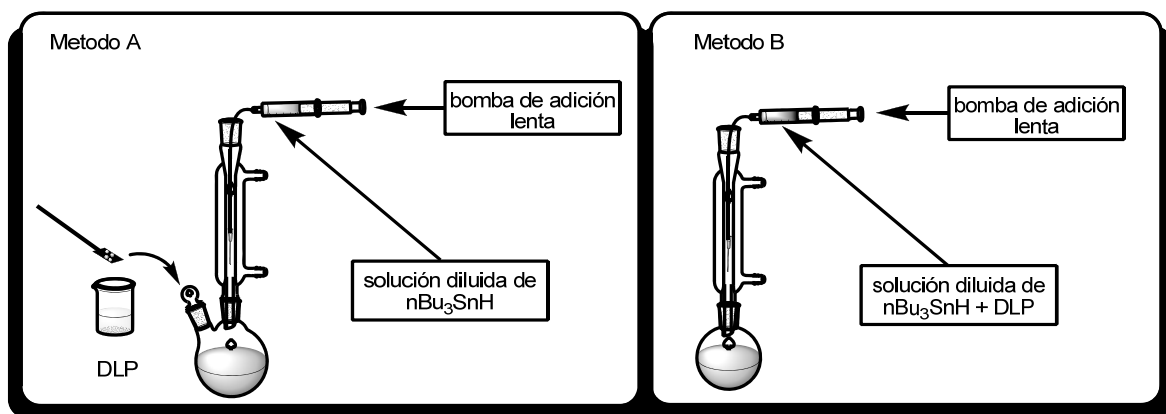
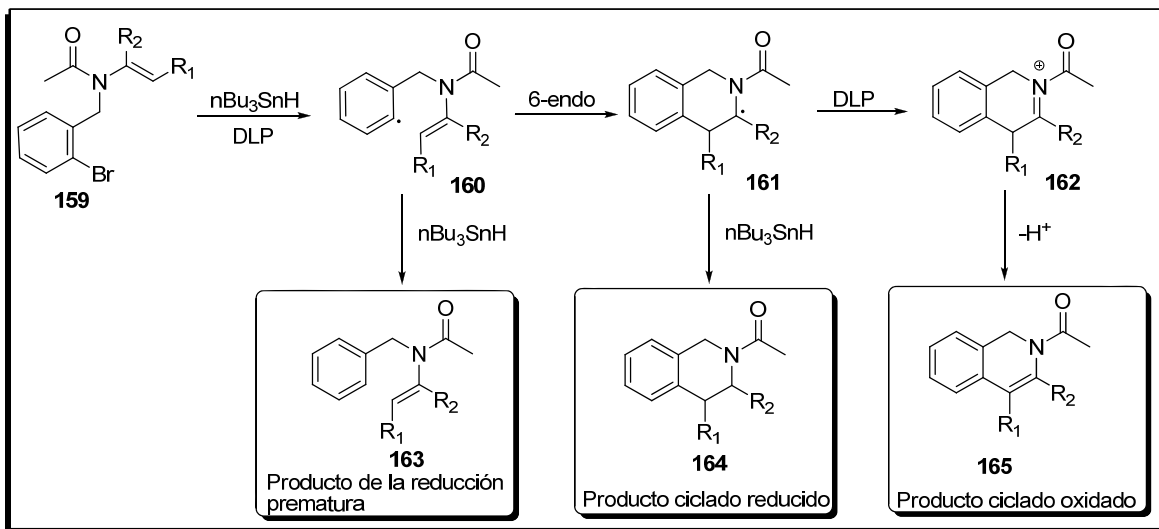


Figura 22. Métodos de adición del hidruro y el peróxido.

Inicialmente, se realizó un perfil de los posibles productos a obtener usando la metodología de ciclación radical-oxidación sobre la acetamida **156**, con base a los resultados descritos en

trabajos publicados anteriormente⁴⁶. Desde el punto de vista mecanístico se espera la formación de tres productos, principalmente (Esquema 54).



Esquema 54. Perfil de los posibles productos de reacción sobre las enamidas **159**.

Una vez formado el radical **160**, es posible que haya competencia entre la reacción esperada de ciclación 6-endo para formar el radical **161**, y la reacción de donación de hidrógeno por parte del TBTH para generar el *producto de reducción prematura* **163**. Por otro lado, el radical estabilizado α al nitrógeno **161** puede sufrir el mismo proceso, generando el *producto ciclado reducido* **164**. Finalmente, la reacción de oxidación por la acción del peróxido sobre el radical **161** generaría el ión iminio intermediario **162**, que por eliminación de un protón generaría el *producto ciclado oxidado* **165**. Con las consideraciones experimentales planteadas y con el perfil de los posibles productos, se inició el trabajo experimental. Se utilizó la enamida **147a** como modelo de estudio para la búsqueda de las condiciones de reacción que permitieran la obtención principalmente del producto de ciclación-oxidación **165a** (Figura 23).

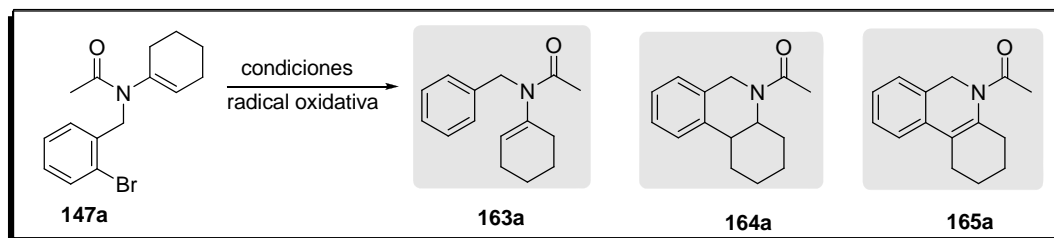


Figura 23. Productos esperados para la enamida vinílica **147a**.

Con este objetivo se llevaron a cabo diferentes experimentos. Los resultados más relevantes se describen en la tabla 5. Los primeros ensayos (experimentos 1-5) se realizaron adicionando el TBTH lentamente y agregando externamente porciones de DLP (método A) cada media hora (este tiempo se tomó, en base al $t_{1/2}$ del DLP en benceno a 80 °C, descrito en la literatura). También se varió la cantidad de peróxido, hidruro y el tiempo de reacción.

Tabla 5. Resultados de reacción radical oxidativa sobre la enamida **147a**.

No exp.	Condiciones	Horas	Método	% Rendimiento		
				163a	164a	165a
1	n-Bu ₃ SnH (1.3 eq) DLP,(1.7eq), Benceno	4	A	n.c ^a	n.c	n.o ^b
2	n-Bu ₃ SnH (1.2 eq) DLP,(2.0eq), Benceno	5	A	n.o	n.c	n.o
3	n-Bu ₃ SnH (2.0 eq) DLP,(2.5eq), Benceno	5	A	15	n.c	n.o
4	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.2eq) DLP, (1.5 eq), Benceno	3	A	50	n.o	n.o
5	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5eq) DLP, (2.0 eq), Benceno	4	A	32	20	n.o
6	n-Bu ₃ SnH (2.0 eq) DLP,(2.5eq), Benceno	5	B	31	37	n.o
7	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP,(2.0eq), Tolueno	5	B	20	40	n.o
8	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5eq) DLP, (2.0 eq), Tolueno	5	B	20	38	n.o
9	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP,(2.0eq), Tolueno	14	B	40	13	n.o
10	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5eq) DLP, (2.0 eq), Tolueno	14	B	36	18	n.o
11	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DBP,(2.0eq), Tolueno	5	B	50	Trazas	n.o
12	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DCP,(2.0eq), 1,2-diclorobenceno	5	B	50	12	n.o

13	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) AIBN,(0.5eq), Tolueno	4	B	50	20	n.o
14	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.3eq) ACN, (0.5 eq), Tolueno	4	B	42	36	n.o

a. Producto no cuantificado (n.c) . b. Producto no observado (n.o)

En la mayoría de los experimentos se observó, por el análisis de la cromatografía en capa fina (CCF), mezclas que dificultaron la separación y purificación de los productos formados. Sin embargo, en el experimento 5 se logró aislar, purificar y cuantificar algunos de los productos esperados. El producto de reducción prematura **163a** y el producto de ciclación reducción **164a** se obtuvieron en rendimientos moderados. En estos primeros ensayos no se observó la formación del producto esperado de ciclación-oxidación **165a**.

En esta serie inicial de experimentos (1-5), además de variar cantidades y tiempo de reacción, se usó tris(trimetil)silililano⁷⁹ ([[(CH₃)₃Si]₃SiH), en lugar de el TBTH. Es conocido que los trialquilsilanos, especialmente el tris(trimetil)silililano (TTMSS), puede generar radicales arilo; y generalmente su velocidad de donación del hidrógeno es menor que la del TBTH. Hipotéticamente, esto podría ser útil para disminuir la formación del producto de reducción prematura **163a** y el producto de ciclación reducción **164a**, y a su vez facilitar que el peróxido actué como oxidante para favorecer la formación del producto de ciclación oxidación **165a**. Adicionalmente, el TTMSS, comparado con el TBTH, posee baja toxicidad y ofrece mayor facilidad de limpieza de los productos finales. A pesar de estas consideraciones, el uso del TTMSS no representó mayor ventaja en los resultados observados.

En los experimentos realizados adicionando externamente el peróxido en porciones iguales cada media hora (Método A), se notó que al abrir el sistema para agregar el peróxido se escapaba un poco del vapor del disolvente y parte del sólido quedaba un poco incrustado en la boca del matraz; este detalle podrían alterar la concentración de la mezcla de reacción e incidir en los resultados observados. Con el objeto de evitar que las condiciones mencionadas incidieran negativamente en los resultados, se implementó el método de adición de la mezcla TBTH y DLP en solución (Método B). Así se mantuvo el sistema cerrado en atmósfera de argón y se agregó la cantidad de peróxido requerida en una concentración constante, con estas modificaciones se observó en el experimento 6, además del producto de reducción prematura, un incremento en el porcentaje de **164a**.

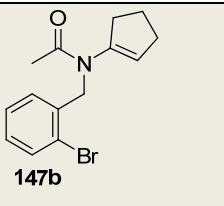
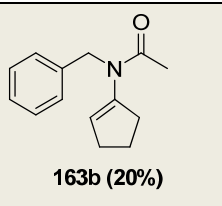
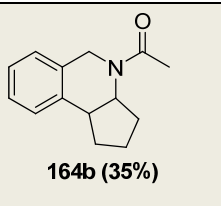
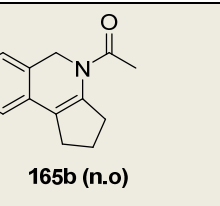
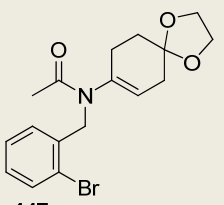
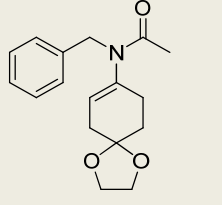
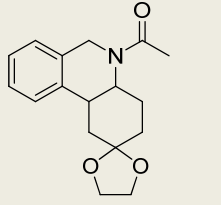
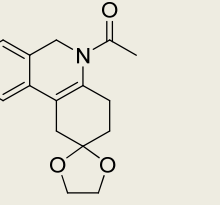
De estos resultados preliminares se estableció que en benceno, usando 2.0 equivalentes del peróxido y 1.5 equivalentes del $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, en un tiempo de reacción de 5 horas, los resultados eran reproducibles. Por otra parte, aunque el benceno ha sido el disolvente por excelencia para este tipo de reacciones, se pensó que dado que este disolvente en la ciudad de México alcanza la temperatura de reflujo entre 75-77 °C, ésta no era la temperatura óptima para la escisión del peróxido de dilauroilo (80 °C). Esta condición experimental también podría incidir en los resultados, ya que se observó en varios experimentos que no había consumo total de la materia prima. Por lo tanto, se usaron condiciones iguales de la mezcla DLP/ $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (Exp. 7) y DLP/TMMSS (Exp. 8) en tolueno, procurando alcanzar una temperatura óptima para la escisión del DLP. Así, en estos experimentos se logró obtener el producto de ciclación-reducción **164a** en mayor rendimiento, junto al inevitable producto de reducción prematura.

Otros experimentos (9 y 10), se realizaron incrementando el tiempo de reacción con la intención de disminuir la cantidad de producto de reducción prematura **163a**, sin éxito (tabla 5). Se realizaron experimentos usando diferentes peróxidos (Exp 11 y 12). La intención de usar el peróxido de benzoilo (DBP del inglés) y el peróxido de dicumilo (DCP del inglés), fue probar el efecto de éstos como oxidantes. Sin embargo, no arrojaron resultados relevantes para la obtención del producto oxidado **165a**. Adicionalmente, se hicieron experimentos en condiciones netamente reductoras (Exp. 13 y 14), usando mezclas AIBN/ $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (Exp. 7) y ACCN/TTMSS, bajo estas condiciones se pretendía evaluar la eficiencia de la ciclación y observar un aumento en el producto de ciclación-reducción **164a**. Sin embargo, no se observó incremento en el rendimiento de este producto, por el contrario aumentó la cantidad de producto de reducción prematura. En resumen, esta serie de experimentos muestran que al usar 2.0 equivalentes del peróxido de dilauroilo y 1.5 equivalentes, ya sea de TBTH ó TTMSS en tolueno, se forma el producto de ciclación-reducción **164a** en rendimientos del 37-40%. Igualmente se observó que no hubo formación del producto de ciclación-oxidación **165a**, a pesar de probar diferentes condiciones de reacción. Lo anterior conlleva a suponer qué factores estructurales podrían estar afectando la formación del producto deseado. Las enamidas **147b** y **147c** estructuralmente similares se probaron en la reacción radical-oxidativa. Para ambas enamidas, se observó la formación de los productos de reducción

prematura **163b** y **163c** y los productos de ciclación-reducción **164b** y **164c**. De nuevo no se observó la formación de los productos de ciclación-oxidación **165b** y **165c** (Tabla 6).

Se estableció la formación de los productos de reducción prematura (**163a-c**) por análisis de la espectroscopía RMN-¹H.

Tabla 6. Resultados de reacción radical oxidativa en enamidas **147b** y **147c**.

enamida	condiciones	rendimiento (%)		
 <p>147b</p>	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP (2.0eq), Tolueno. 5 h	 <p>163b (20%)</p>	 <p>164b (35%)</p>	 <p>165b (n.o)</p>
 <p>147c</p>	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP (2.0eq), Tolueno. 5 h	 <p>163c (18%)</p>	 <p>164c (23%)</p>	 <p>165c (n.o)</p>

Aunque el espectro de ¹H-RMN es muy similar al de la materia prima, se evidencia una variación en el patrón de señales del espectro del producto reducción prematura, para el sistema de protones del anillo aromático. Al desaparecer el bromo por formación del radical fenilo y al reducirse éste por efecto del hidruro, se observó el cambio de un sistema AA'XX' a un multiplete típico de un sistema aromático monosustituido. El resultado más importante en estos experimentos, a pesar de no obtener los productos deseados (**165a-c**), es la formación de los productos de ciclación-reducción (**164a-c**). Estos se pudieron identificar igualmente realizando el análisis de los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, principalmente en el espectro de protón se observó la desaparición del protón vinílico (5.3-5.4 ppm) y la aparición de un sistema de multipletes en la región entre 2.80 y 3.18 ppm, correspondiente a los protones de la fusión del anillo (Figuras 24 y 25).

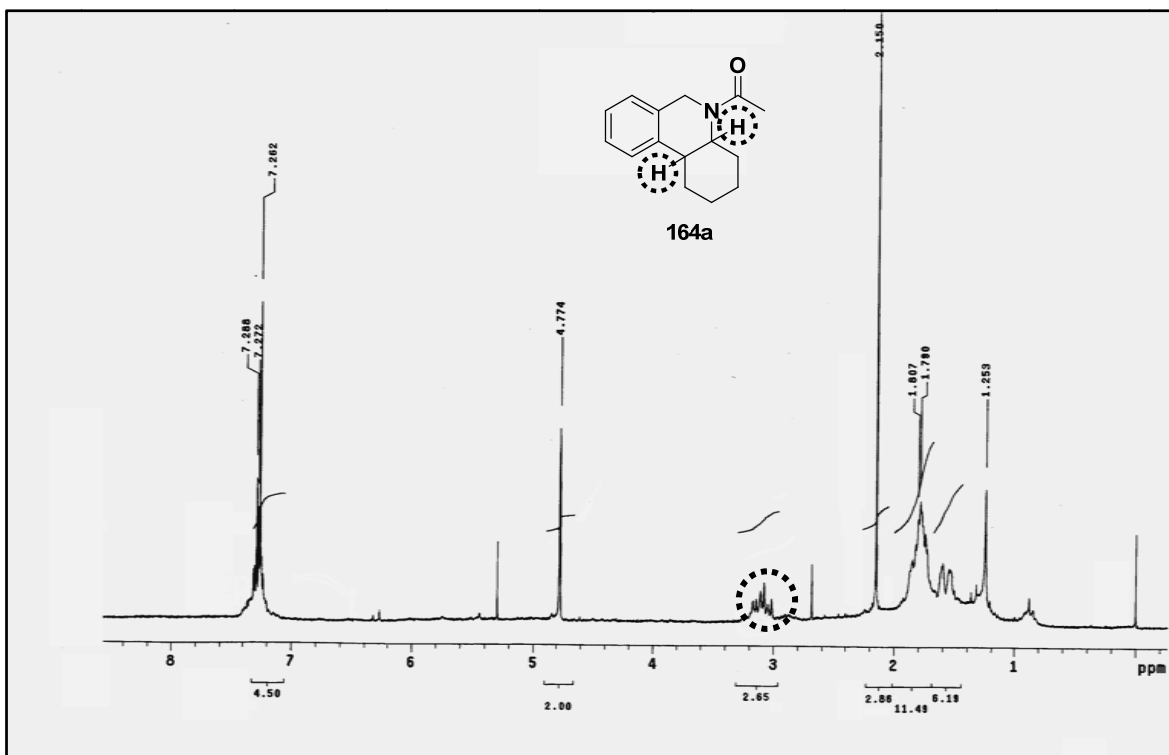
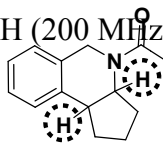


Figura 24. Espectro RMN-¹H (200 MHz) para el compuesto **164a**.

Figura 25. Espectro de RMN-¹H (200 MHz) para el compuesto **164b**.



5.1.4. REACCIÓN RADICAL-OXIDATIVA SOBRE ACETAMIDAS VINÍLICAS

De la misma forma que con las enamidas **147a-c**, se llevó a cabo el estudio con las enamidas cíclicas **148a** y **148b**, teniendo en cuenta un perfil similar al anterior en la reacción radical-oxidativa, se espera la formación de los productos de reducción prematura **166a**, de ciclación-reducción **167a** y de ciclación-oxidación **168a** (Figura 26).

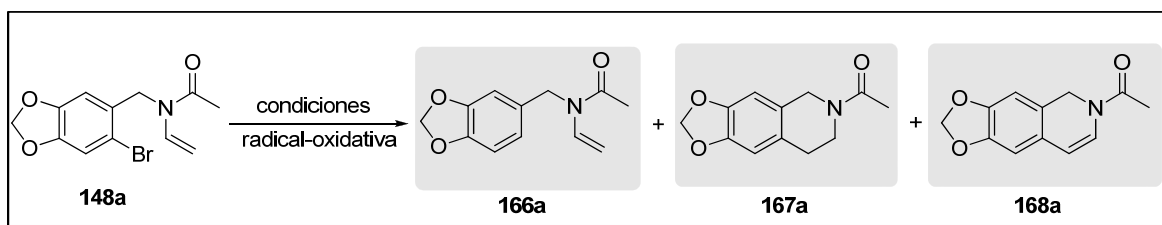


Figura 26. Productos esperados para la reacción de la enamida **148a**.

Inicialmente, se usaron las condiciones de reacción probadas en la sección anterior (exp 1, tabla 7). Se aislaron e identificaron los productos esperados **166a**, **167a**, y el producto de ciclación-oxidación **168a** deseado. De la mezcla de reacción también se aislaron dos productos más, éstos se purificaron e identificaron como el producto de hidrólisis del sistema vinílico **169a** y la isoquinolina **170a** (Figura 27).

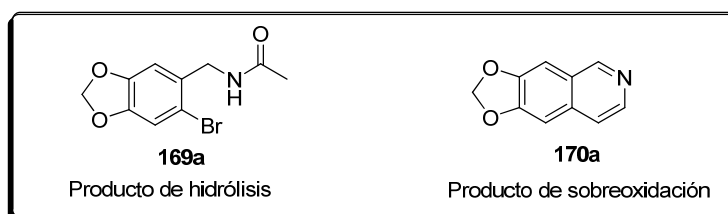


Figura 27. Productos adicionales de la reacción radical oxidativa sobre la enamida **148a**.

En vista de estos resultados y la aparición de los productos **169a** y **170a**, se llevaron a cabo varios experimentos adicionales enfocados a encontrar condiciones óptimas de reacción que condujeran al producto de ciclación oxidación **168a** en mayor porcentaje. Sin embargo, a pesar de probar una serie de combinaciones en las condiciones de reacción, no se tuvo éxito. En la mayoría de los experimentos sólo se observó la formación de los productos antes mencionado. Las condiciones utilizadas en experimentos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de reacción radical oxidativa sobre enamida vinílicas.

No exp	Condiciones	Horas	Método	% Rendimiento				
				166a	167a	168a	169a	170a
1	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP,(2.0eq), Tolueno	5	B	26	23	32	n.c	12
2	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP,(1.8eq), Tolueno	5	B	n.c	n.o	28	n.c	10
3	n-Bu ₃ SnH (2.5 eq) DLP,(2.5eq), Benceno	5	B	32	n.c	10	17	trazas
4	n-Bu ₃ SnH (1.2 eq) DLP,(2.0eq), Tolueno	6	A	n.c	n.c	19	15	10

Se observó que cuando se adiciona una disolución de n-Bu₃SnH 0.1M en tolueno, (1.5 eq)/ (2.0 eq) DLP, sobre una disolución de la enamina en tolueno (concentración de 0.02M del sustrato) durante 4-5 horas, se favorece la reacción radical-oxidativa. El resultado más relevante fue la obtención del compuesto ciclado oxidado **168a** en rendimientos moderados (20-32%, tabla 7, exp. 1). Como sucedió en la reacciones de las enamidas **147**, los compuestos de reducción prematura y de ciclación-reducción siempre están presentes en la mezcla de productos. Estos resultados muestran que en efecto las 1,2-dihidroisoquinolinas se podrían preparar mediante la metodología radical-oxidativa propuesta. Siguiendo con el estudio, se llevaron a cabo experimentos usando iniciadores no oxidantes (AIBN, ACCN) lo cual condujo, como se esperaba, a la formación de los productos de reducción. Otro resultado interesante en la reacción de la enamida **148a**, fue la obtención del producto de hidrólisis **169a** (Esquema 53). Se propone que esta hidrólisis podría ser favorecida por la acción del ácido láurico que se forma en la reacción. De la misma manera fue interesante aislar e identificar la isoquinolina **170a** (producto de sobre-oxidación), ya que este producto aporta evidencia de que el compuesto se sobre-oxida y aromatiza expulsando el grupo acetilo. A pesar de que no se estudió el aspecto mecanístico de este proceso, se realizó un experimento (Exp 3 y 4, tabla 7) aumentando el número de equivalentes del Bu₃SnH y del DLP, con el objetivo de observar el consumo total de la materia prima y además intentar establecer si a mayor número de equivalente de DLP habría mayor porcentaje de producto de sobre-oxidación. Sin embargo, sólo se observó la formación de los productos no deseados **166a** y **167a**.) en rendimientos similares a los experimentos anteriores y en cuanto al producto sobre-oxidado, nuevamente sólo se observaron trazas. En el experimento 4, se disminuyó el número de equivalentes del TBTH, y se aumentó el tiempo de adición (6 horas) para conducir la reacción a la obtención del producto de sobre-oxidación; sin embargo, la formación de **170a** se mantiene constante

(~10% rendimiento). En este experimento también se cuantificó la cantidad de producto de hidrólisis **169a**.

La identificación de los productos de reacción **166a-170a** se realizó mediante el análisis de los datos espectroscópicos, principalmente RMN-¹H. Se estableció la formación del producto de ciclación reducción (**167a**) al observar las señales de dos multipletes correspondientes al sistema de los protones del anillo, en la regiones entre δ 2.7-2.9 y 3.5-3.8 ppm (Figura 28).

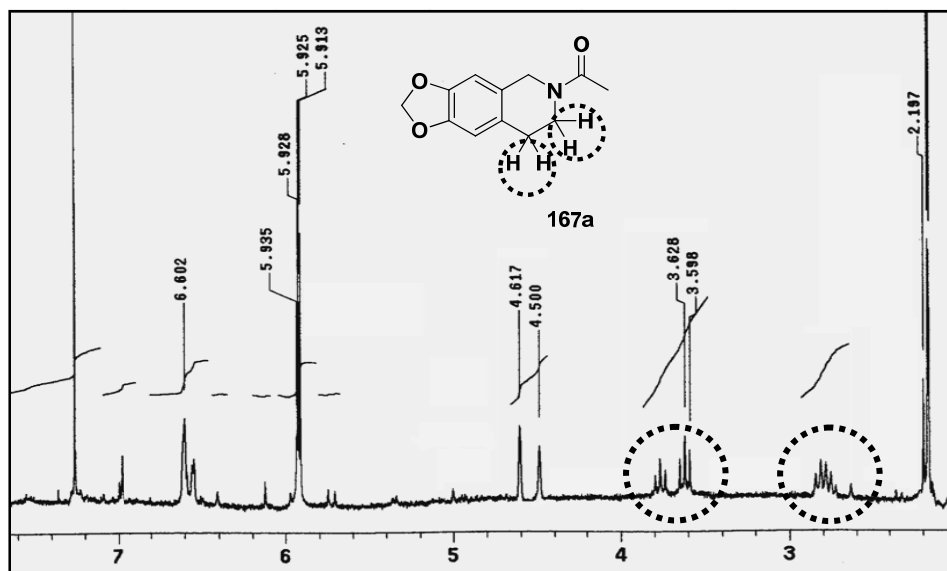


Figura 28. Espectro RMN-¹H (200 MHz) para el compuesto **167a**.

Para el compuesto **168a**, se observan dos dobletes ubicados a 5.75 y 6.6 ppm respectivamente, estas dos señales corresponden a los protones del sistema vinílico que se formó, producto de la oxidación. En la figura 29 se observa el perfil del espectro de RMN-¹H.

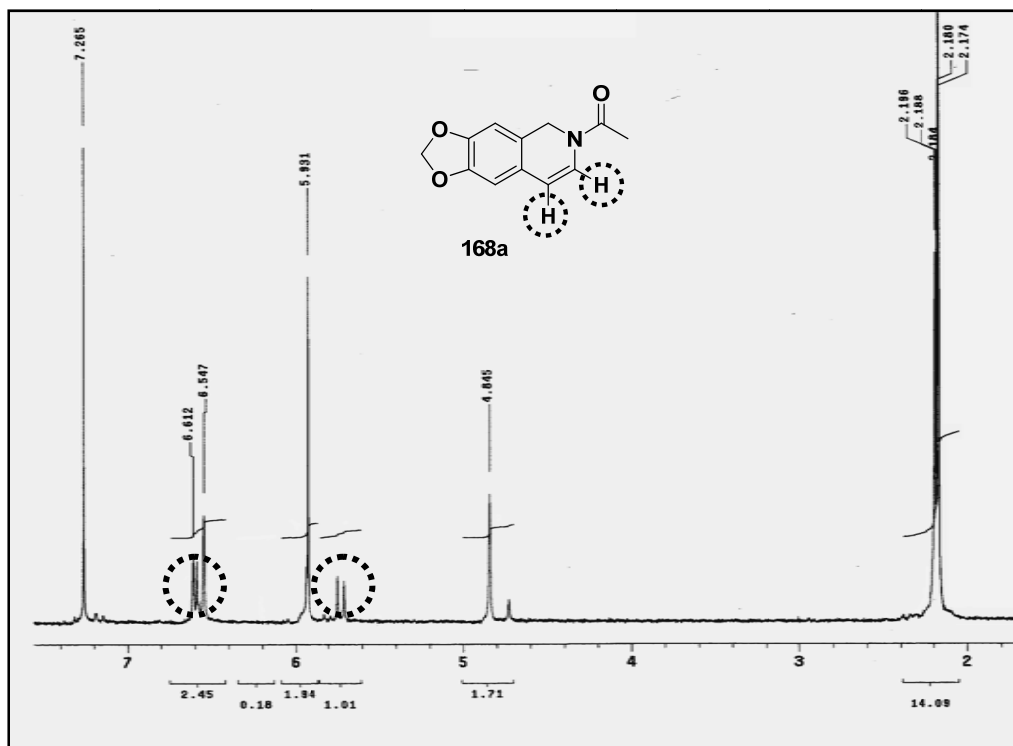


Figura 29. Espectro RMN-¹H (200 MHz) para el compuesto **168a**

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, para los productos **169a** y **170a**, aparecen como una serie de señales más definidas y menos complejas. Para el compuesto **169a** (Figura 30), en su espectro de RMN-¹H se observa claramente la desaparición de los protones del grupo vinilo, lo que evita la mezcla de rotámeros observados en la materia prima (enamida **148a**). Finalmente, el producto de sobre-oxidación presenta en su espectro de RMN-¹H, señales bien definidas entre 7.0 y 9.0 ppm, correspondientes a los protones aromáticos de la isoquinolina (Figura 31).

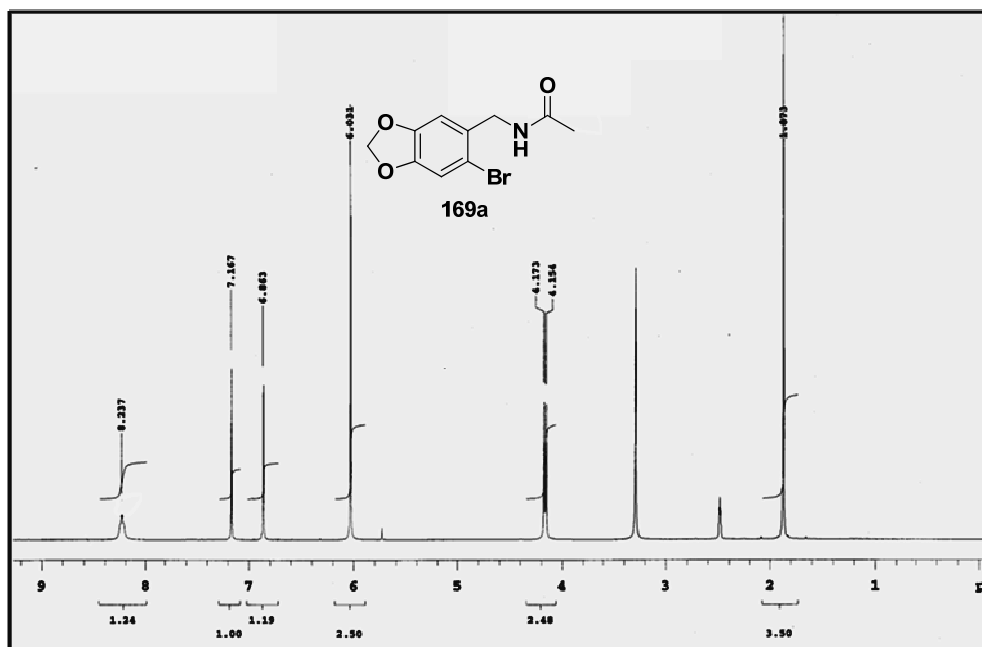


Figura 30. Espectro de RMN-¹H (300 MHz) para el compuesto **169a**.

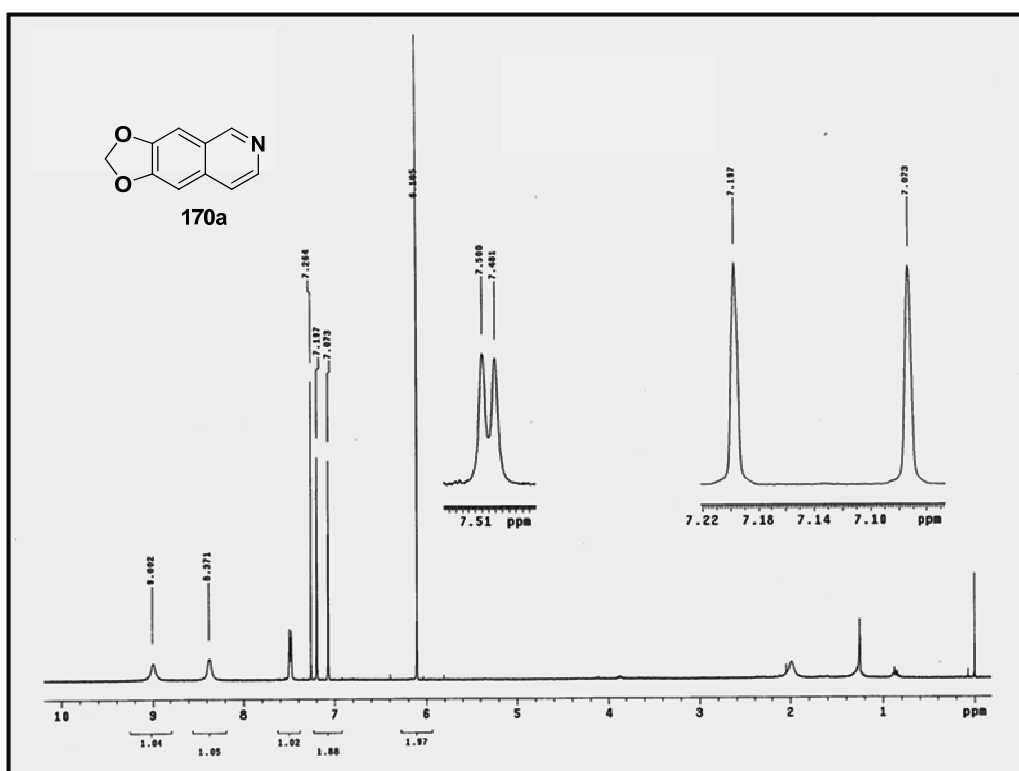
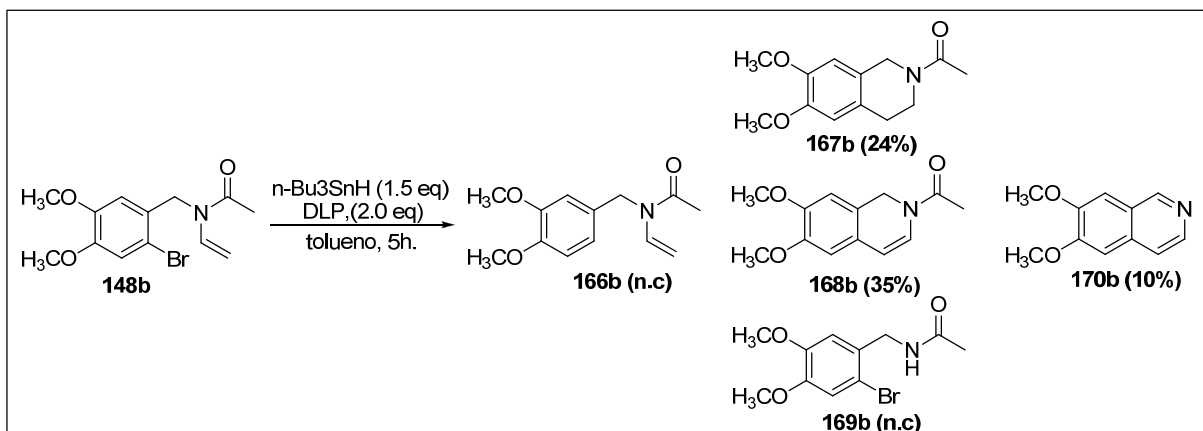


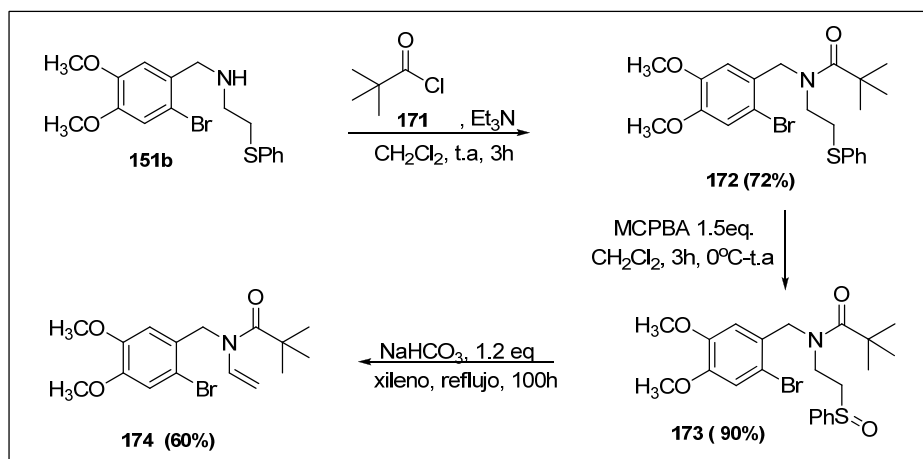
Figura 31. Espectro de RMN-¹H (300 MHz) para el compuesto **170a**.



Esquema 55. Productos de la reacción radical oxidativa para la enamida **148b**.

Bajo condiciones de reacción similares se llevó a cabo la reacción utilizando la enamida **148b**, observándose resultados similares (Esquema 55). De nueva cuenta el producto de ciclación-oxidación deseado fue el que se aisló en mayor cantidad.

Ya que las reacciones anteriores arrojaron resultados positivos en la formación del producto oxidado, adicionalmente se preparó la enamida **174**, mediante una metodología conocida. En este caso la amina **151b** se acopló con el cloruro de pivaloilo para generar la amida **172**, la cual se oxidó al sulfóxido **173**, que luego de una eliminación térmica condujo a la enamida requerida. Este sustrato que contiene un grupo voluminoso (pivaloilo) sirvió de base para estudiar el efecto estructural de estos grupos hacia una mayor eficiencia en la ciclación (Esquema 56).



Esquema 56. Preparación de la enamida **174**.

Los intermediarios **172**, **173** y la enamida **174**, fueron totalmente identificados por métodos espectroscópicos de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , IR, EM $^+$. Se obtuvo el espectro de difracción de rayos X, el cual confirma la estructura de **174** (Figura 32).

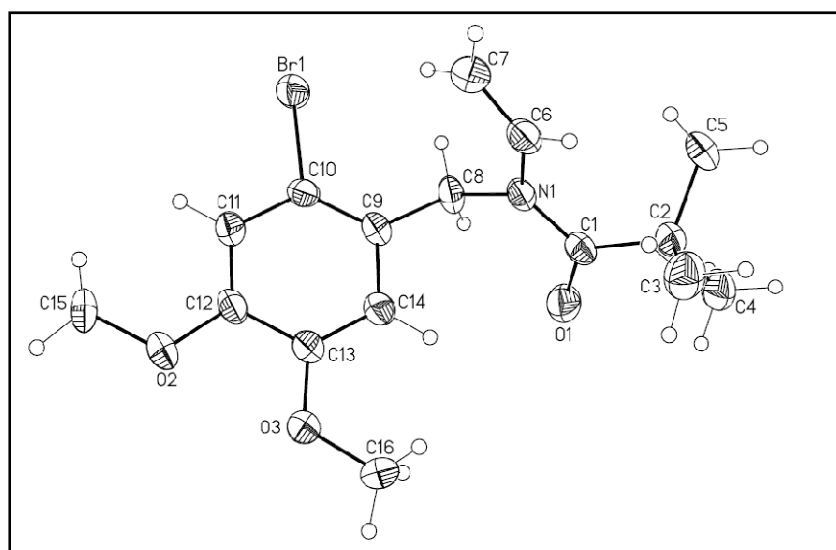
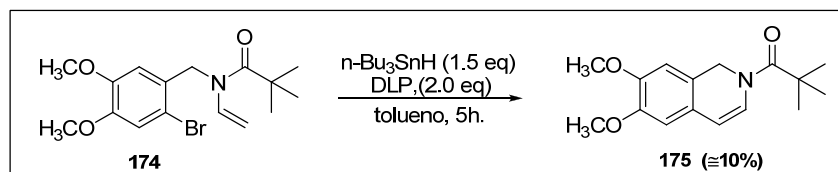


Figura 32. Diagrama ORTEP de la difracción de rayos X de la enamida **174**.

Cuando la enamida **174** se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones que para las enamidas **148**, además de la formación de otros productos no deseados, se formó el producto de oxidación **175**, aunque en muy bajo rendimiento ($\sim 10\%$). Esto evidenció que la introducción

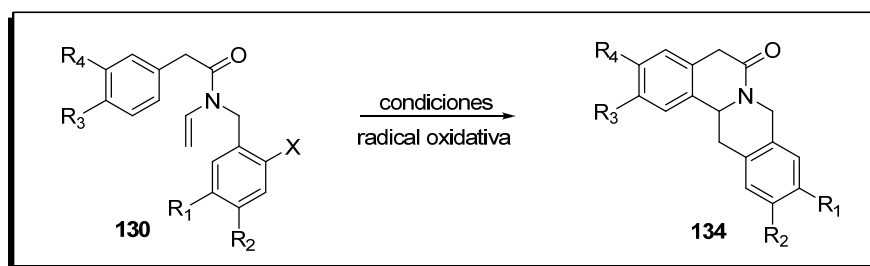
del grupo pivaloilo ejerció un efecto negativo sobre la eficiencia de la ciclación y la oxidación (Esquema 57), probablemente por impedimento estérico durante el acercamiento del peróxido sobre el radical en el proceso de oxidación. En resumen, la reacción radical oxidativa sobre las enamidas anteriores muestra evidencia de la formación de pequeñas cantidades de producto oxidado. Éste valioso resultado, abre la posibilidad de usar sistemas análogos útiles para la reacción radical oxidativa.



Esquema 57. Reacción radical-oxidativa sobre la enamida **174**.

5.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL SISTEMA PENTACÍCLICO PROTOBERBERINA.

Una de las propuestas de mayor reto desde el punto de vista sintético, fue el aplicar la metodología radical-oxidativa en un proceso tándem para la construcción de sistemas de mayor complejidad. Para esto se planteó la síntesis de derivados del alcaloide isoquinolínico protoberberina **134**, a partir de acetamidas vinílicas **130** (Esquema 46). Este sistema tetracíclico ha sido de gran interés por sus propiedades biológicas y farmacológicas (Esquema 58)



Esquema 59. Síntesis de protoberberinas a partir de enamidas vinílicas.

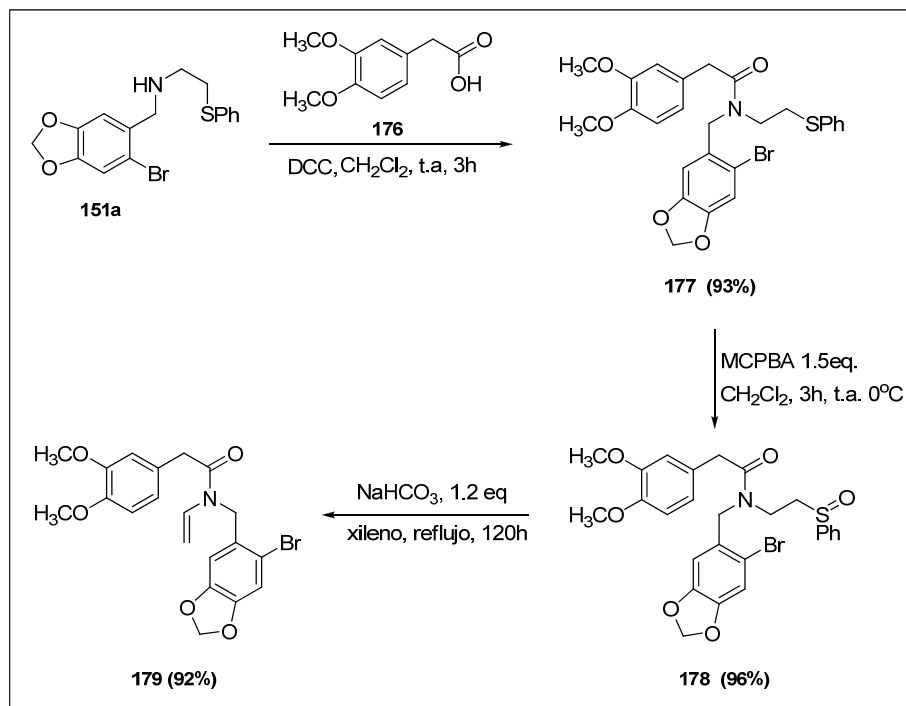
5.2.1 PREPARACIÓN DEL ESQUELETO BENCILFENILACETAMIDA, PRECURSOR INMEDIATO DEL SISTEMA PROTOBERBERINA

Primeramente se preparó la enamida **179**, para lo cual se empleó la misma metodología utilizada para la obtención de las enamidas **148a-b** (Esquema 59).

La síntesis de estos precursores inició con la reacción entre la amina secundaria **151a** y el ácido 3,4-dimetoxifenilacético **176**, usando dicitohexilcarbodimida (DCC) como agente de acoplamiento, obteniéndose de esta manera la amida **177** en buen rendimiento. La identificación completa de esta amida **177** se realizó utilizando espectroscopía de RMN-¹H,

Síntesis de derivados del sistema pentacíclico protoberberina

RMN¹³-C, IR, EM⁺. Adicionalmente la estructura de **177** fue perfectamente confirmada por su difracción de rayos X, (Figura 33). La amida **177** se oxidó al sulfóxido **178**, que se eliminó formando la bencilfenilacetamidas **179** en buen rendimiento.



Esquema 59. Síntesis de la enamida **179**, precursor del tetraciclo de protoberberina.

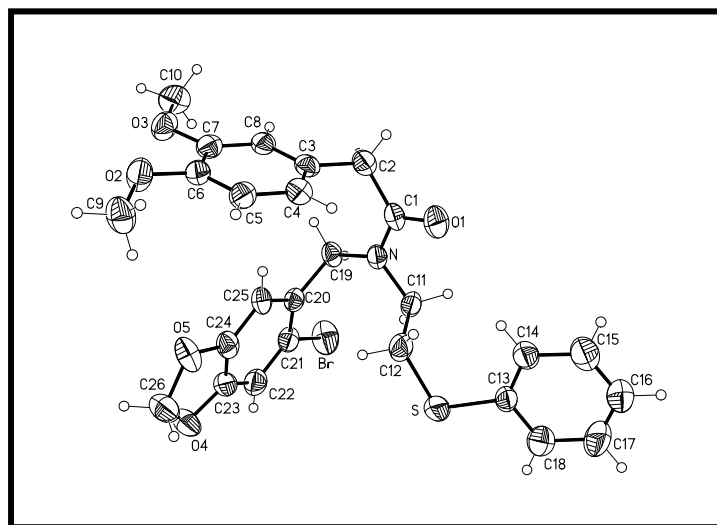


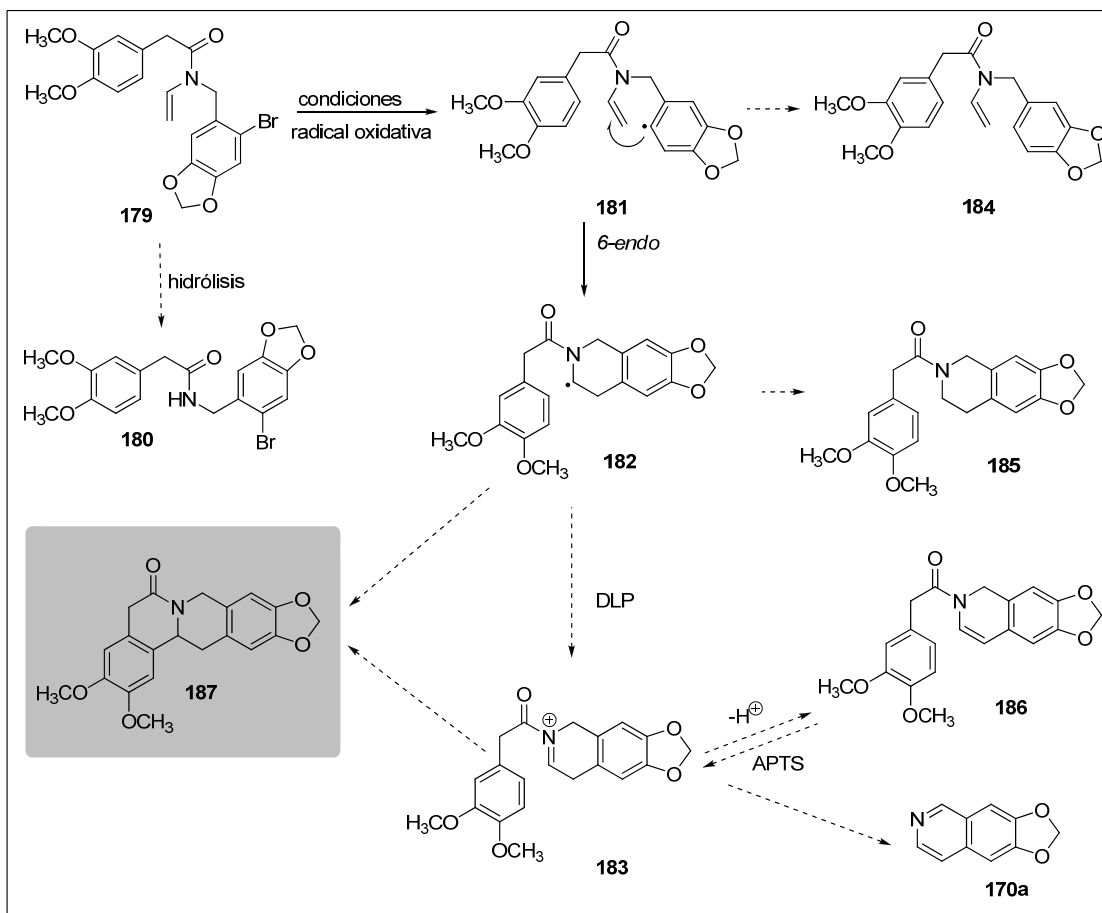
Figura 33. Diagrama ORTEP de la difracción de rayos X de la enamida **177**.

Síntesis de derivados del sistema pentacíclico protoberberina

Al igual que la amida **177**, el sulfóxido **178** y la enamida **179**, se identificaron y caracterizaron completamente por espectroscopía RMN-¹H, RMN-¹³C, IR, EM⁺. La enamida **179** también está constituida como una mezcla de rotámeros como lo demuestra la espectroscopia de RMN-¹H y RMN-¹³C.

5.2.2 REACCIÓN TÁNDEM RADICAL OXIDATIVA SOBRE BENCILFENILACETAMIDA

De la misma forma que en los estudios anteriores, se anticipó un esquema de los posibles productos de la reacción radical-oxidativa (Esquema 60). En este proceso se espera la formación de otros productos, puesto que se trata de una reacción tándem que contiene dos procesos: uno radical-oxidativo, seguido de un proceso iónico. En un análisis simple del esquema de reacción sobre la enamida **179** se prevé la formación de los productos de hidrólisis **180**, y de reducción prematura **184**. Como se ha demostrado en los estudios previos donde se usa esta metodología, estos compuestos siempre aparecen en la mezcla de reacción.



Esquema 60. Posibles productos de la reacción radical oxidativa sobre la enamida **179**.

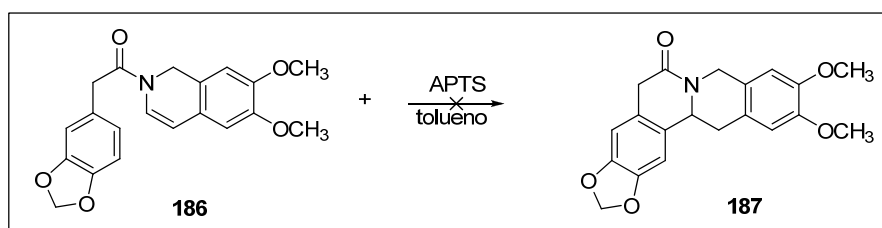
Las consideraciones de mayor interés en el perfil de esta reacción corresponden a los caminos que podría tomar la reacción después de la formación de radical **181**. Se espera que al formarse este radical, ocurra la ciclación *6-endo* sobre la doble ligadura, generando el radical **182**. Aunque es probable que una cantidad pudiera reducirse por acción de hidruro y generar el producto ciclado-reducido **185**. Por otro lado, si el radical **182** se adiciona directamente al anillo aromático y luego se re-aromatiza daría el producto deseado **187**, siendo éste un proceso de ciclación tándem también radical-oxidativo, dado que se requiere un proceso de oxidación para que ocurra la re-aromatización. La oxidación del radical **182**, (proceso deseado) por acción del peróxido, conduciría al intermediario imínio **183**, que en principio se adicionaría al anillo aromático generando el producto final **187** en un proceso de ciclación tándem radical-oxidativo. Existe también la posibilidad de que la adición al sistema aromático no sea un proceso eficiente, esto conduciría a la formación del producto ciclado oxidado **186**, por la eliminación de un protón. Es previsible según observaciones anteriores que haya una sobre-oxidación del imínio **183** generando la isoquinolina **170a**. Inicialmente, la reacción se llevó a cabo en las condiciones utilizadas para las enamidas **147** (Exp. 1 tabla 7).

Tabla 7. Resultados de reacción radical oxidativa sobre la bencilfenilacetamida **179**.

No exp.	Condiciones	Horas	Método	Rendimiento %					
				180	184	185	186	170a	187
1	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP, (2.0eq), Tolueno	5	B	18	13	26	10	15	n.o
2	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP, (2.5eq), Tolueno	5	B	n.c	n.c	n.o	16	25	n.o
3	n-Bu ₃ SnH (1.2 eq) DLP, (3.0eq), Benceno	4	A	n.c	n.c	n.c	n.o	23	n.o
4	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP, (3.0eq), Benceno	10	B	14	n.c	n.o	25	32	n.o

Aunque la mezcla de reacción muestra la formación de varios productos y dificultad en su separación, en las condiciones indicadas como óptimas (Exp. 1, tabla 7), se aislaron e identificaron, además del producto de hidrólisis **180** y de reducción prematura **184**, los productos de ciclación-reducción **185**, de ciclación-oxidación **186**, y de sobre oxidación **170a**. A pesar de que las condiciones de reacción (n-Bu₃SnH, 1.5 eq/DLP, 2.0eq) parecen ser óptimas para el proceso tándem radical-oxidativo, no se observó la formación del producto deseado **187**. Teniendo en cuenta que la enamida **179**, presenta diferencia estructural con respecto a

las enamidas **148**, se llevaron a cabo experimentos usando la mezcla TBTH/DLP en proporciones variables, probando benceno como disolvente y variando el tiempo de adición de la mezcla reaccionante (Exp 2-4). Sin embargo, solamente se observaron cambios en el rendimiento de los productos antes mencionados. De nuevo no hubo evidencia de la formación del producto **187**. No obstante, estos resultados demuestran que el proceso de oxidación del radical **182** efectivamente ocurre, sólo que el proceso de ciclación sobre el sistema aromático no ocurre de forma eficiente y se queda en el producto **186**. Se realizó un experimento a partir de **186** usando una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico (APTS) disuelto en tolueno para promover la reacción tipo Pictet- Spengler del ion imínio **183** para generar la protoberberina **187**, infortunadamente en este experimento sólo se observó la descomposición de **186** (Esquema 61).



Esquema 61. Intento de ciclación mediada por ácido *p*-toluensulfónico.

La identificación de los productos de reacción **180**, **184**, **185**, **186** se realizó por análisis de los datos espectroscópicos de RMN-¹H, principalmente. El compuesto **180** se identificó sin mayor dificultad al observar en su espectro de RMN-¹H, la desaparición de los protones del grupo vinilo (δ 4.29-4.15 ppm) y la aparición de un singlete ancho, correspondiente al protón de la amina. De la misma forma, se observó el producto de reducción prematura **184**, verificando en el espectro de RMN-¹H el cambio en el patrón de sustitución del anillo aromático. El producto de sobre-oxidación **170a**, se identificó comparando el espectro con la descripción previa para este compuesto (sección 5.1.4). Por otro lado, la identificación del producto de ciclación-reducción **185**, fue posible al observar en su espectro de RMN-¹H un conjunto de señales como multipletes entre 3.63 y 2.75 ppm, que corresponden a los 4 protones del sistema dihidro de la isoquinolina (Figura 34). Para el producto **186**, se observaron las señales características del sistema vinílico de la isoquinolina (Figura 35).

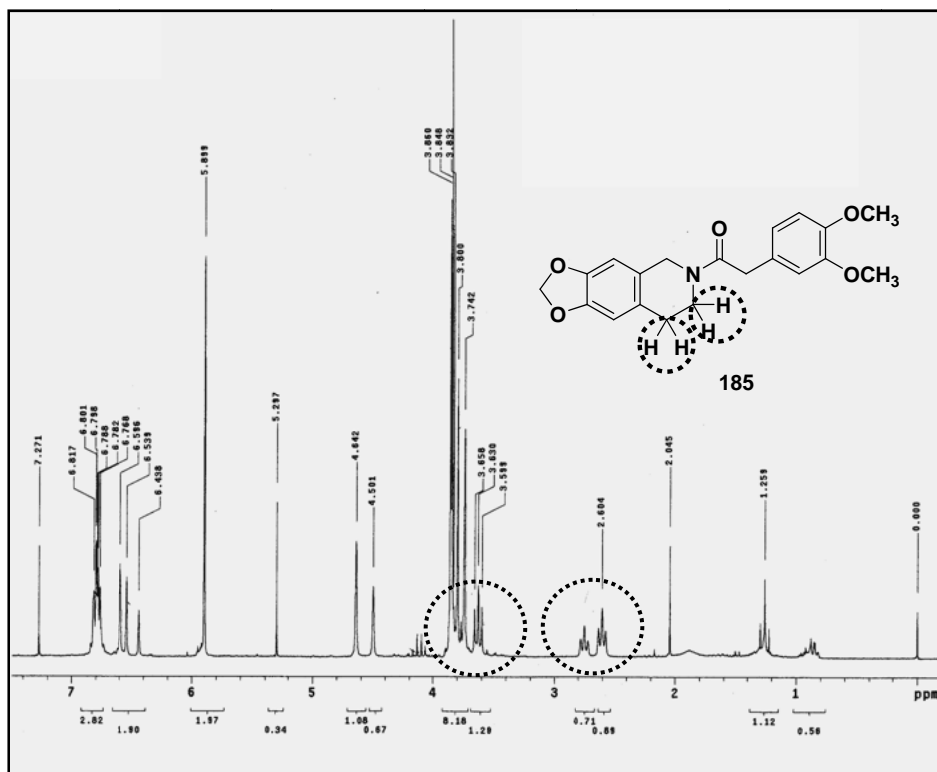


Figura 34. Espectro de RMN-¹H (200 MHz) para el compuesto 185.

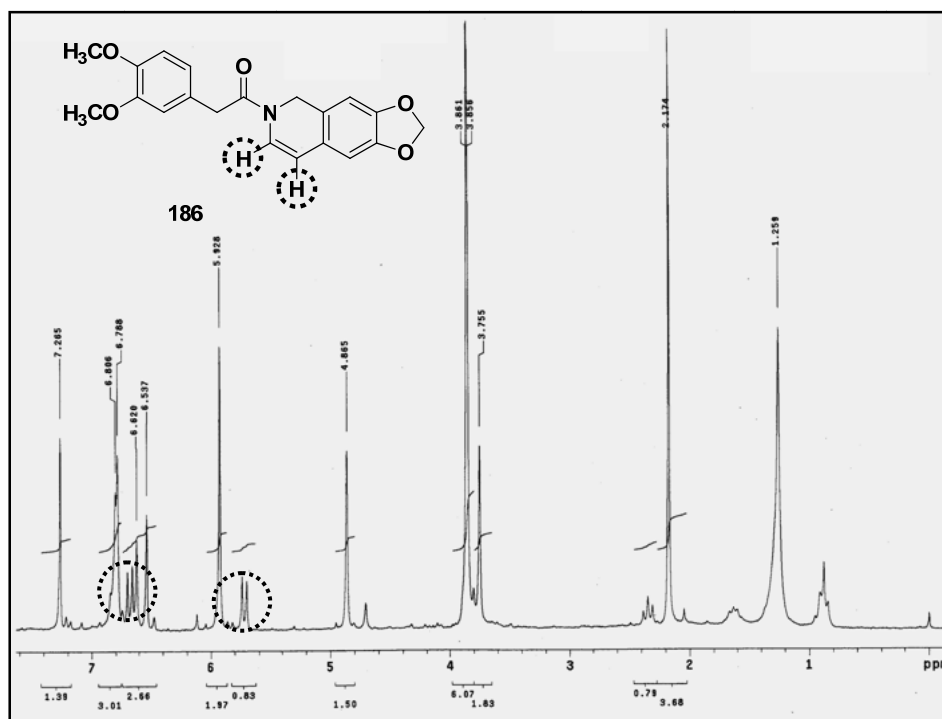
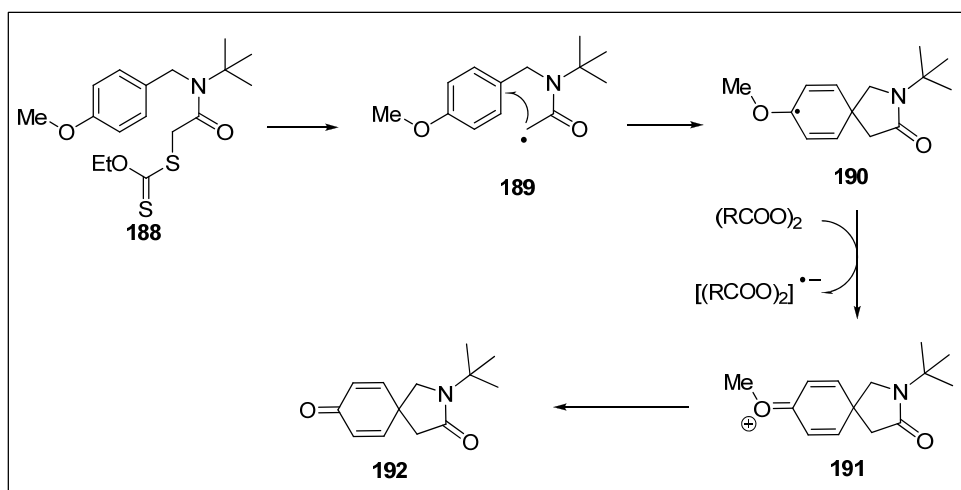


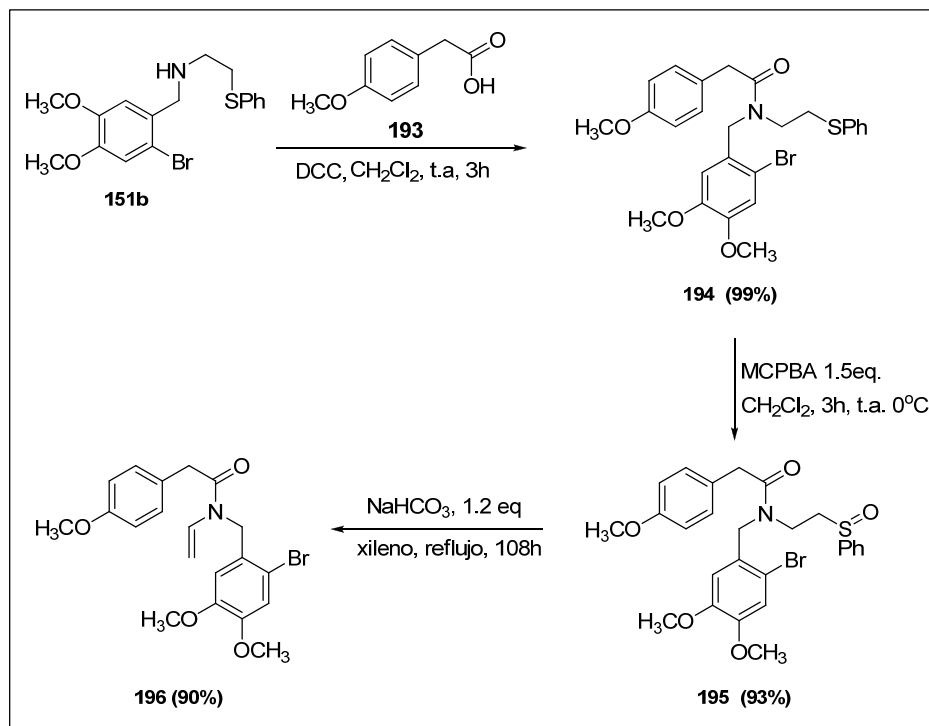
Figura 35. Espectro de RMN-¹H (200 MHz) para el compuesto **186**.

Buscando alternativas para el estudio de la reacción tándem sobre estas enamidas, nos llamó la atención un trabajo desarrollado recientemente en nuestro laboratorio⁸⁰, en el cual un radical estabilizado (α - carbonilo) **189** derivado del xantato **188**, se cicló de forma *ipso* (o *5 exo*) sobre anillos aromáticos (la reacción es altamente eficiente cuando el anillo está sustituido por un grupo metoxilo en posición *para* al carbono *ipso*). Al ciclarse se produce un radical estabilizado **190**, que luego se oxida por la acción del DLP para formar el ion oxonio **191**, que en el trabajo de reacción produce la enona espirocíclica **192** (Esquema 62).



Esquema 62. Formación de espirociclodienonas mediante un proceso radical-oxidativo

De acuerdo con estas observaciones y resultados, nos enfocamos en hacer un breve estudio usando la enamida **196**, la cual fue sintetizada usando la metodología descrita anteriormente. Se usó como materia prima la amina **151b**, que al acoplarse con el ácido anisidínico **193**, generó la amida **194**, la cual se oxidó al sulfóxido **195** y se eliminó para obtener **196** en buen rendimiento (Esquema 63).



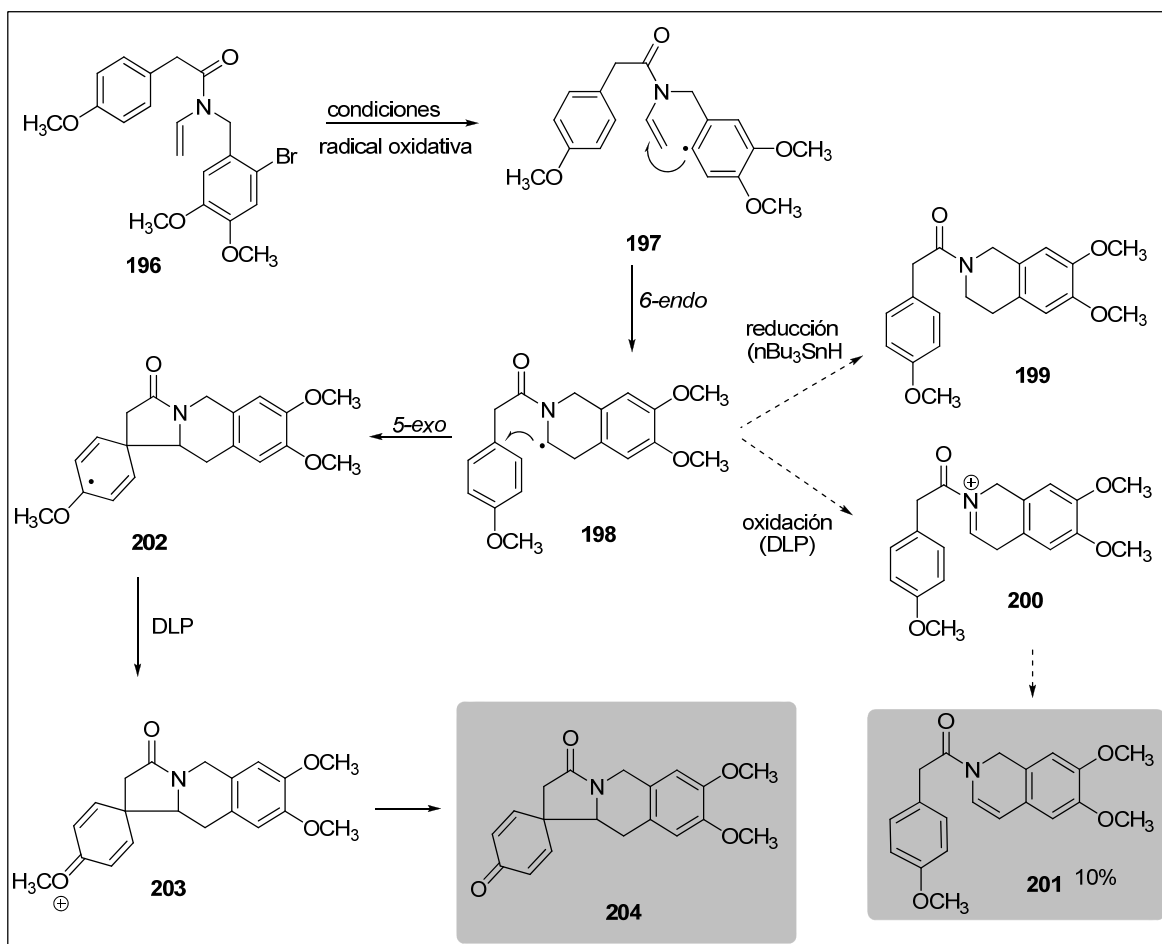
Esquema 63. Preparación de la enamida **196**

Como ya se ha mostrado anteriormente, la enamida **196** generaría el radical **197** el cual se ciclaría para formar el radical estabilizado **198**, el cual (como ya lo hemos mencionado) podría formar los compuestos **199** (reducción) y **201** (oxidación, previa formación del imínio **200**). Lo interesante de esta estructura es que existe la posibilidad de que el radical estabilizado **198** podría tomar otro rumbo, ya que una ciclación *5-exo* sobre el carbono *ipso* generaría el radical estabilizado **202**, y podría oxidarse por acción del DLP, al ión oxonio **203**, que en el trabajo de reacción podría generar la espirociclohexadienona **204** (Esquema 64). Teniendo en cuenta este análisis, se llevaron a cabo varios experimentos en los cuales se observó principalmente la formación del compuesto de ciclación reducción **199** y el producto de ciclación oxidación **201** (10% rendimiento). En ninguno de los casos se observó la formación del compuesto **204**. Estos resultados sugieren que existen factores determinantes para que la segunda ciclación, ya sea radical o iónica, propuesta para estas enamidas (Esquema 64), no sea un proceso eficiente. Nosotros suponemos que la formación de los compuestos pentacíclicos **187**, podrían ir a través de la formación de un intermediario de 5

Síntesis de derivados del sistema pentacíclico protoberberina

miembros, como se ha descrito en los antecedentes; sin embargo, el intermediario tipo **202** sería muy inestable por la rigidez estructural, lo que imposibilita la

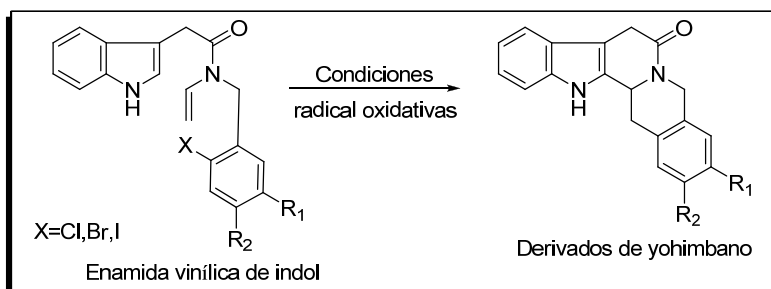
formación de los productos finales o la re-aromatización, por lo que la reacción regresa ya sea al intermediario radical **198** o el imínio intermediario **200** en el caso de la enamida **196**, o simplemente se descompone (esquema 64).



Esquema 64. Perfil de la reacción radical oxidativa para la enamida **196**.

5.3. OBTENCIÓN DE ESPIROINDOLENINAS.

En la etapa final de este proyecto se propuso aplicar la metodología a la síntesis de sistemas de mayor complejidad. De nuevo, la idea de obtener estructuras complejas análogas de productos naturales, nos llevó a visualizar la construcción del núcleo característico de los alcaloides indólicos yohimbano, los cuales gozan de un alto interés dada la significativa actividad biológica y farmacológica que poseen. El núcleo, sus isómeros y derivados podrían obtenerse por una reacción tándem radical oxidativa, a partir de acetamidas bencilindólicas como precursores (Esquema 65).

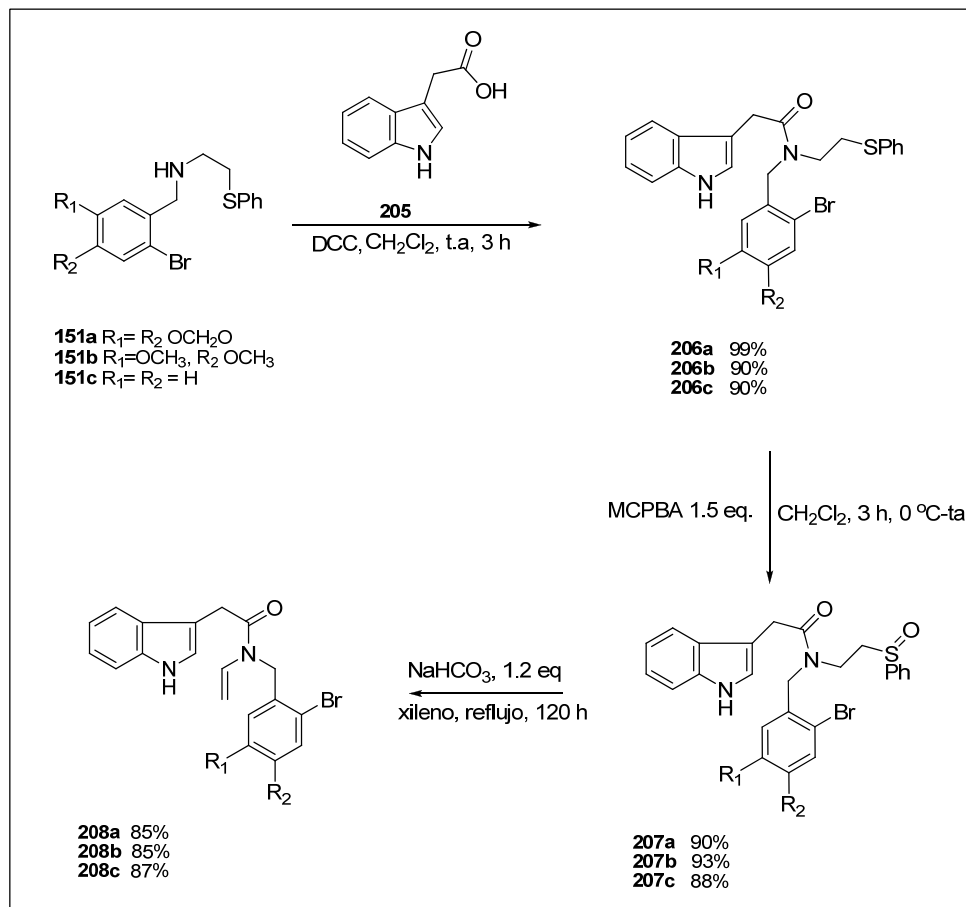


Esquema 65. Síntesis de yohimbanos a partir de enamidas vinílicas de indol.

5.3.1 PREPARACIÓN DEL ESQUELETO BENCILINDOLACETAMIDA PRECURSOR INMEDIATO DEL SISTEMA PENTACÍCLICO YOHIMBANO.

Las bencilindolacetamidas **208a-c** se prepararon usando un protocolo similar al empleado en los análogos anteriores. De nuevo las aminas **151a-c** se acilaron, en este caso con el ácido 3-indolacético **205** utilizando DCC. Una vez obtenidas las amidas **206a-c** se oxidaron a los sulfóxidos correspondientes **207a-c**, los cuales fueron eliminados térmicamente en xileno a

reflujo para dar las enamidas **208a-c** en buenos rendimientos. De igual forma, la identificación y caracterización completa de las enamidas **208a-c** se llevó a cabo por métodos espectroscópicos RMN-¹H, RMN-¹³C, IR, EM⁺ y HRMS (Esquema 66)

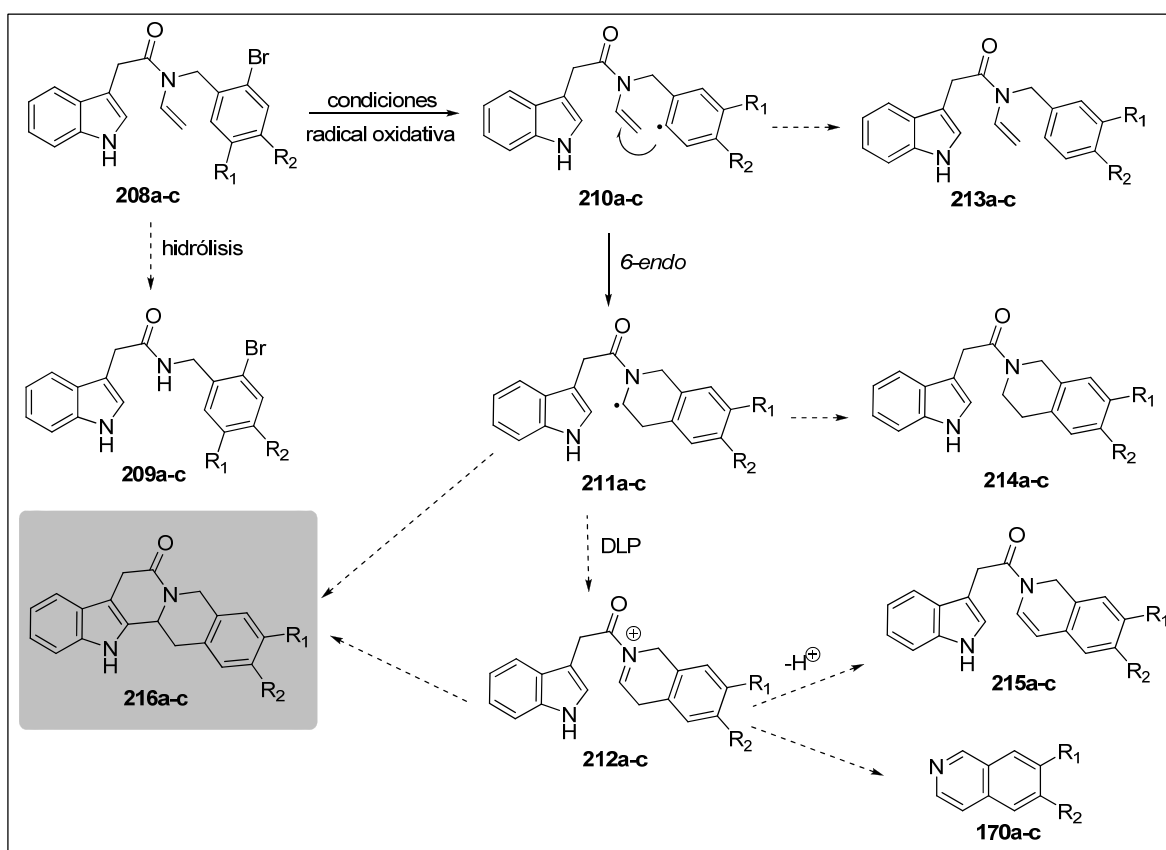


Esquema 66. Metodología sintética para la formación de las enamidas **208a-c**.

5.3.2. REACCIÓN TÁNDEM RADICAL OXIDATIVA SOBRE BENCILINDOLACETAMIDA.

Las experiencias en las reacciones radical-oxidativas mencionadas en las secciones anteriores (sección 5.1.3 y 5.2.3), sugieren de la misma forma proponer un perfil de reacción para este proceso en particular. Teniendo las bencilindolacetamidas **208a-c**, y sobre las bases de la ciclación *6-endo* del radical **210a-c** como paso clave en este proceso, se podría formar el

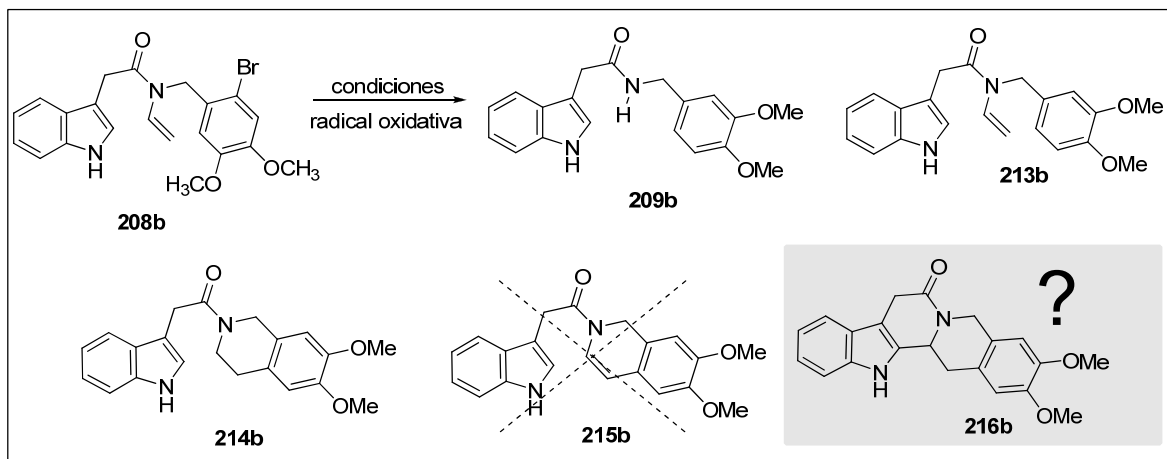
radical **211a-c**, α al nitrógeno, que puede tomar varios caminos, uno sería la reducción para generar el compuesto **214a-c**, otra ruta sería la adición del radical al indol que formaría el producto deseado **216a-c** y una tercera ruta sería la oxidación del radical **211a-c** para formar el iminio **212a-c**. Éste podría ciclarse produciendo el compuesto ciclado-oxidado **215a-c**, y es probable, como lo hemos descrito antes, la formación también del compuesto sobreoxidado **170a-c**. Es necesario considerar la formación de los productos de hidrólisis **209a-c** y reducción prematura **213a-c**, ya que la cantidad de formación de estos productos dan información valiosa sobre el control en las condiciones de reacción (Esquema 67).



Esquema 67. Posibles productos de la reacción radical oxidativa sobre enamidas **208a-c**

Inicialmente, el estudio se llevó a cabo sobre la enamida **208b** (por mayor disponibilidad de materia prima), por lo general la mayoría de las reacciones se realizaron por adición lenta del hidruro y DLP en benceno o tolueno a reflujo (Método B) y usando la mezcla $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ o

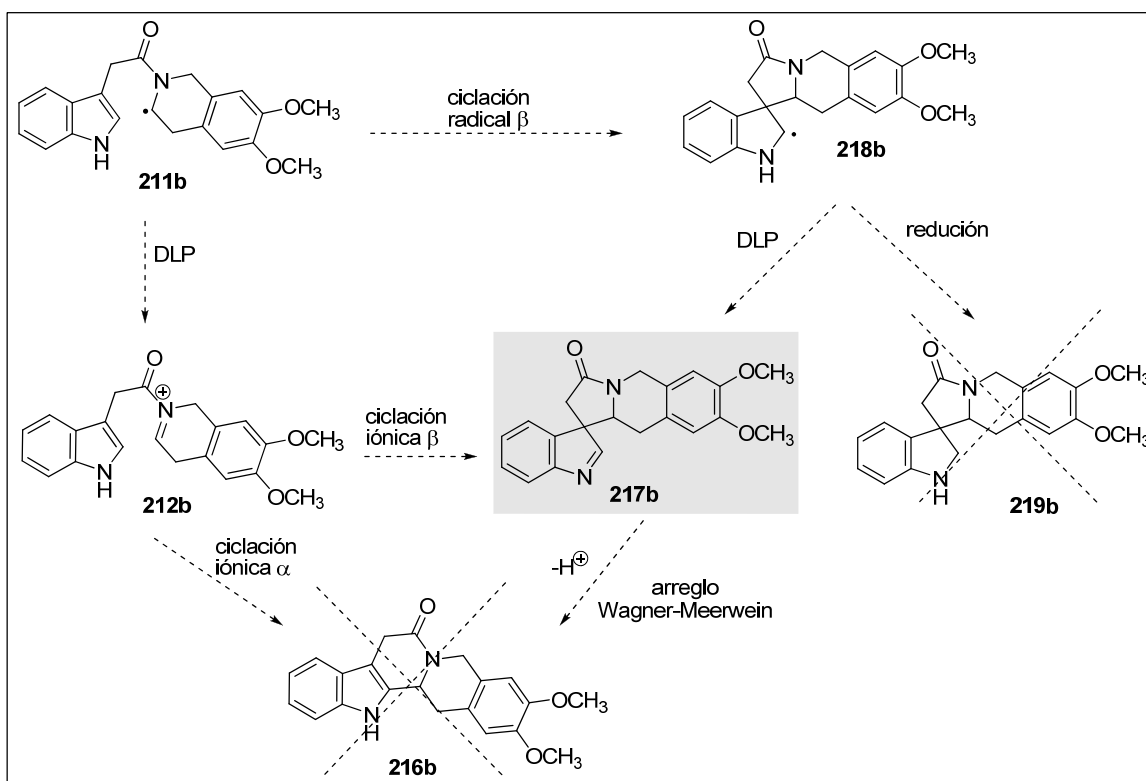
$[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_3\text{SiH}$ (1.5eq) /DLP,(2.0eq) que hemos considerado como óptima para formar los productos de oxidación. De la misma manera que en los estudios anteriores hubo formación de mezclas de productos, los cuales se pudieron identificar perfectamente (Esquema 68).



Esquema 68. Productos de la reacción tándem radical oxidativa sobre la enamida **208b**

Los productos de reacción que se lograron aislar e identificar plenamente corresponden al producto de hidrólisis **209b**. En algunos ensayos se trató de evitar la hidrólisis adicionando Na_2CO_3 a la mezcla de reacción para neutralizar un poco el exceso del ácido láurico, el cual figura como posible promotor de la reacción de hidrólisis; sin embargo, no se observó disminución apreciable en la cantidad de este producto (**209b**). De la misma forma, se identificó el producto de reducción prematura **213b** y el producto de ciclación reducción **214b**. De acuerdo con los resultados anteriores se esperaba la formación del producto de ciclación oxidación **215b** y el producto pentacíclico de ciclación tándem **216b**. En primera instancia en este experimento no se observó la formación de **215b**, y se encontró un producto en rendimiento apreciable que primeramente se consideró como el producto de ciclación tándem **216b** (Esquema 68). A pesar de que el análisis de las señales en el espectro de RMN- ^1H para el compuesto **216b** se ajustaba a la estructura propuesta, en el espectro de RMN- ^{13}C se observaron algunas señales que no correspondían a esta estructura (producto **216b**), específicamente una señal a 172.7 ppm para un carbono secundario (C-H), y una señal a 60.1 ppm para un carbono cuaternario, los cuales serían propias del espectro de **216b**. De esto nos

hizo suponer que posiblemente la ciclación había ocurrido en el carbono β del indol y así se había generado una indolenina. Esto de acuerdo a los antecedentes acerca de las ciclaciones de iones acilimínio realizados por van Tamalen y colaboradores⁵⁶ y otros trabajos relacionados^{59,60}. Los posibles productos en esta reacción se pueden visualizar analizando los diferentes procesos que puede llevar a cabo el radical **211b** generado de la ciclación 6-*endo*. El radical **211b** además de reducirse y generar **214b**, podría oxidarse y originar el imínio intermediario **212b**, que bien podría ciclarse iónicamente en la posición α para generar el producto deseado **216b** (no observado), o ciclarse en el carbono β para generar la indolenina **217b**. Por otro lado, también es posible que el radical **211b** se hubiese ciclado en el carbono β del indol y generado el radical **218b**, que mediante la oxidación por el DLP conduciría igualmente a la indolenina **217b**. La reducción del radical **218b** hubiese generado la indolina **219b** (producto no observado). Dado que la reacción ocurre en condiciones ácidas, podría también esperarse un reordenamiento tipo Wagner-Meerwein de la indolenina **217b** al derivado yohimbano **216b** (Esquema 69).



Esquema 69. Rutas probables para la formación de la indolenina **217b**.

De esta manera, y con la ayuda del análisis espectroscópico, se determinó que el producto final y mayoritario había sido la indolenina **217b**. Es interesante notar que **217b** pudo haberse formado a través de la ciclación iónica del imínio **212b**, o por una ciclación radical de **211b**. Un experimento llevado a cabo para establecer cuál fue la ruta de ciclación en este proceso, consistió en llevar a cabo la reacción en ausencia del peróxido (Experimentos 7 y 8. Tabla 10). La ausencia del peróxido inhibiría la oxidación de los radicales **212b** y **218b**, abriendo por lo tanto, la posibilidad de la obtención sólo de los productos reducidos **214** y si la reacción de espirociclación fuera vía el radical, también el producto **219b**. Sin embargo, en las condiciones de reacción estudiadas y usando AIBN o ACCN como iniciadores, solo se observó una pequeña cantidad de la indolenina **217b** ($\cong 5\%$). Esto indica sin atenuantes que aunque se forma una pequeña cantidad del producto en ausencia de peróxido, la mayor contribución a la formación del producto final **217b** es por acción del peróxido adicionado. Interesantemente la formación del producto reducido **219b** no se observó, pero tampoco se notó un aumento en la formación del producto reducido **214b**. Una posible explicación para esto, es que la reacción de espirociclación sea radical mayoritariamente dando lugar a **218b**, el cual se reduce produciendo **219b** que probablemente no sea estable bajo las condiciones de reacción. Es decir, una vez formado el radical **211b**, éste se espirocicla rápidamente evitando su reducción aún en ausencia de peróxido. Experimentos adicionales (Exp. 3-6 tabla 10) se llevaron a cabo con el objetivo de mejorar rendimientos, en la tabla 10 se muestran estos resultados.

Tabla 10. Resultados de reacción radical oxidativa sobre la enamida **208b**.

No exp.	Condiciones	Horas	% Rendimiento					
			209b	213b	214b	215b	216b	217b
1	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP, (2.0eq), Tolueno	5	12	10	n.c	n.o	n.o	40
2	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5eq) DLP, (2.0 eq), Tolueno	5	14	10	12	n.o	n.o	37
3	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DLP, (2.0eq), Benceno	5	16	11	n.c	n.o	n.o	25
4	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5eq) DLP, (2.0 eq), Benceno.	5	15	12	12	n.o	n.o	32
5	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DBP, (2.0 eq), Tolueno	5	n.c	n.c	n.c	n.o	n.o	20

6	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) DCP, (2.0 eq), Clorobenceno	5	n.c	n.c	26	n.o	n.o	24
7	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) AIBN, (0.2eq), Tolueno	5	nc	nc	10	n.o	n.o	5
8	n-Bu ₃ SnH (1.5 eq) ACN (0.5eq), Tolueno	5	nc	nc	12	n.o	n.o	trazas

La identificación y caracterización completa del producto final **217b**; así como los subproductos **209b** y **214b** principalmente, se logró por el análisis de sus características espectroscópicas.

El espectro NMR-¹H del compuesto **217b** permite observar como señales relevantes, la señal simple a 8.26 ppm (singlete 1H), asignada al protón C-H de la imina y dos grupos de señales entre 4.05-4.02 ppm y 2.9-2.49 ppm pertenecientes al sistema de protones de ABX de la fusión del anillo (protones 12 y 13, Figura 36).

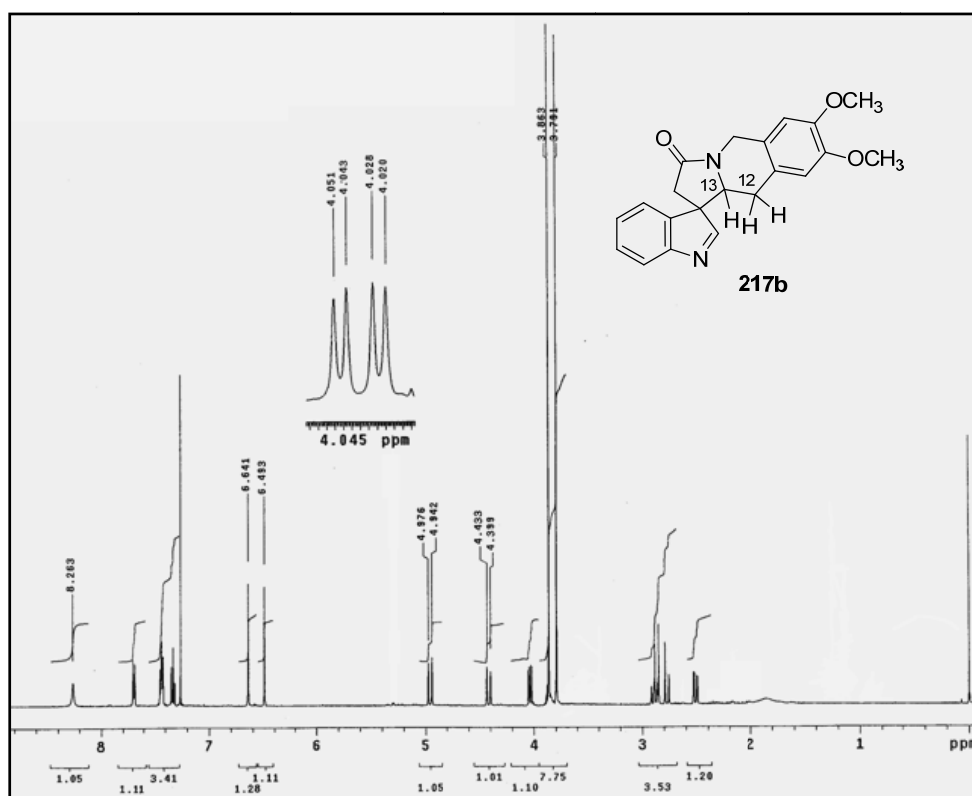


Figura 36. Espectro de RMN-¹H (125 MHz) para el compuesto **217b**.

En el espectro NMR-¹³C del compuesto **217b** se observa una señal a 172.9 ppm (C-2), asignadas al carbono de la imina (C-imina) y una señal a 59.9 ppm (C-3) correspondiente al carbono cuaternario del espiro (C-espiro) (Figura 37). El experimento DEPT confirma los tipos de carbonos asignados (Figura 38).

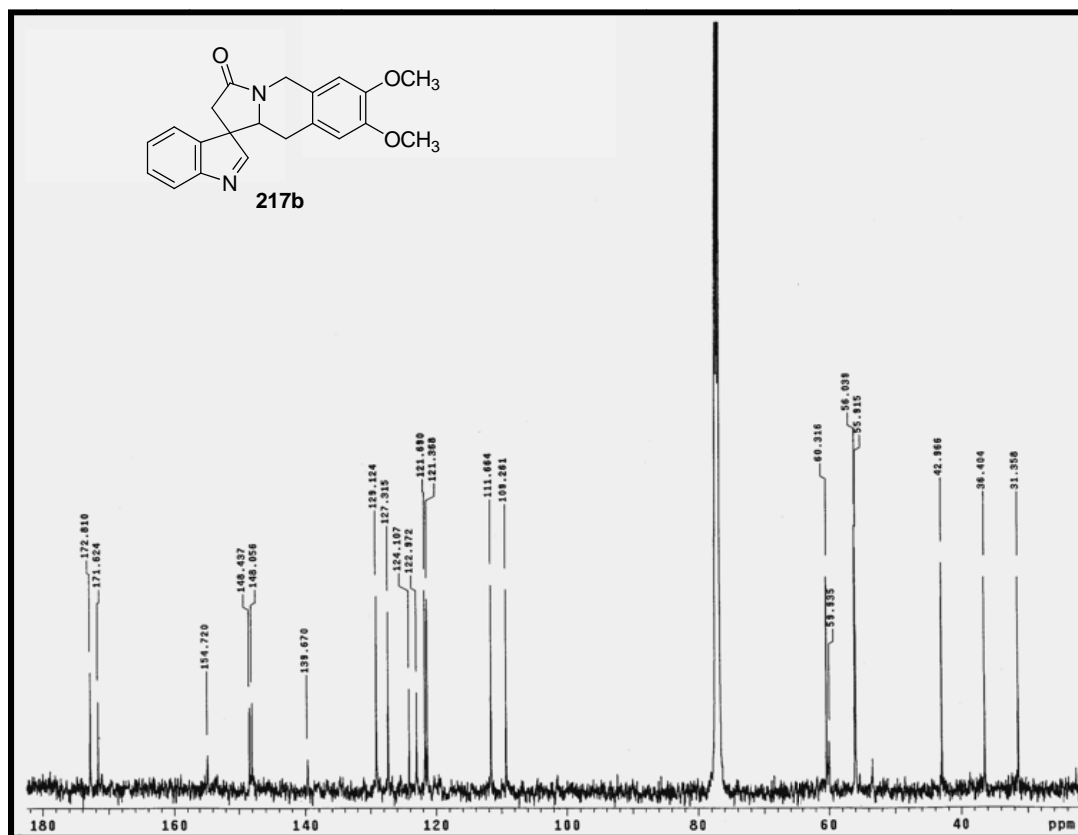


Figura 37. Espectro de RMN-¹³C (500 MHz) para el compuesto **217b**.

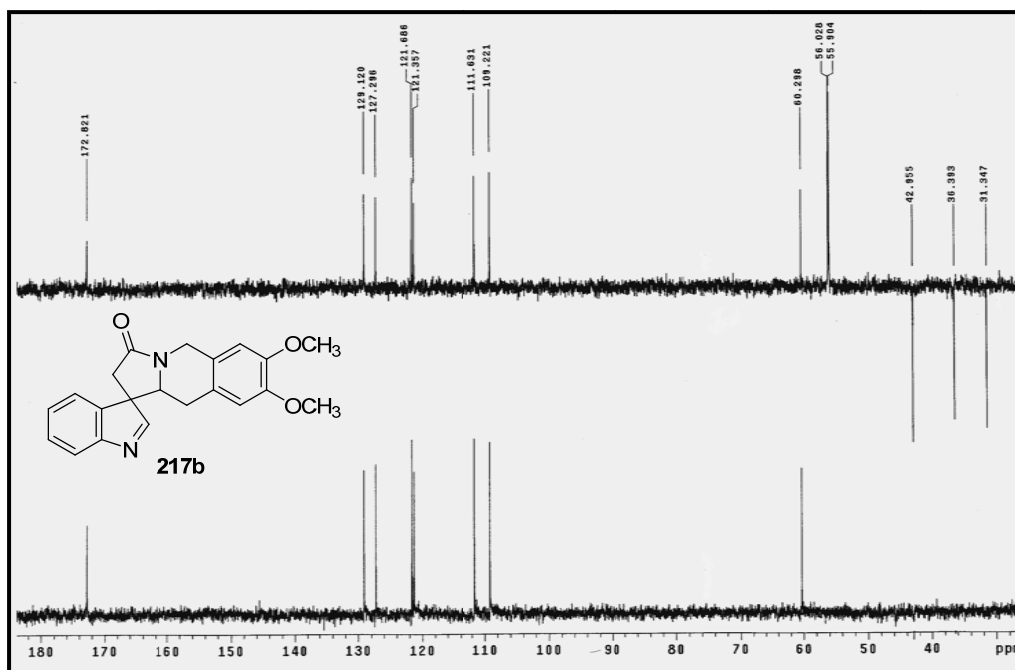


Figura 38. Experimento DEPT para el compuesto **217b**.

Se llevaron a cabo experimentos bidimensionales para ampliar el análisis espectroscópico, El experimento COSY, muestra la correlación entre los protones bencílicos y también entre el protón de la fusión del anillo (Figura 39).

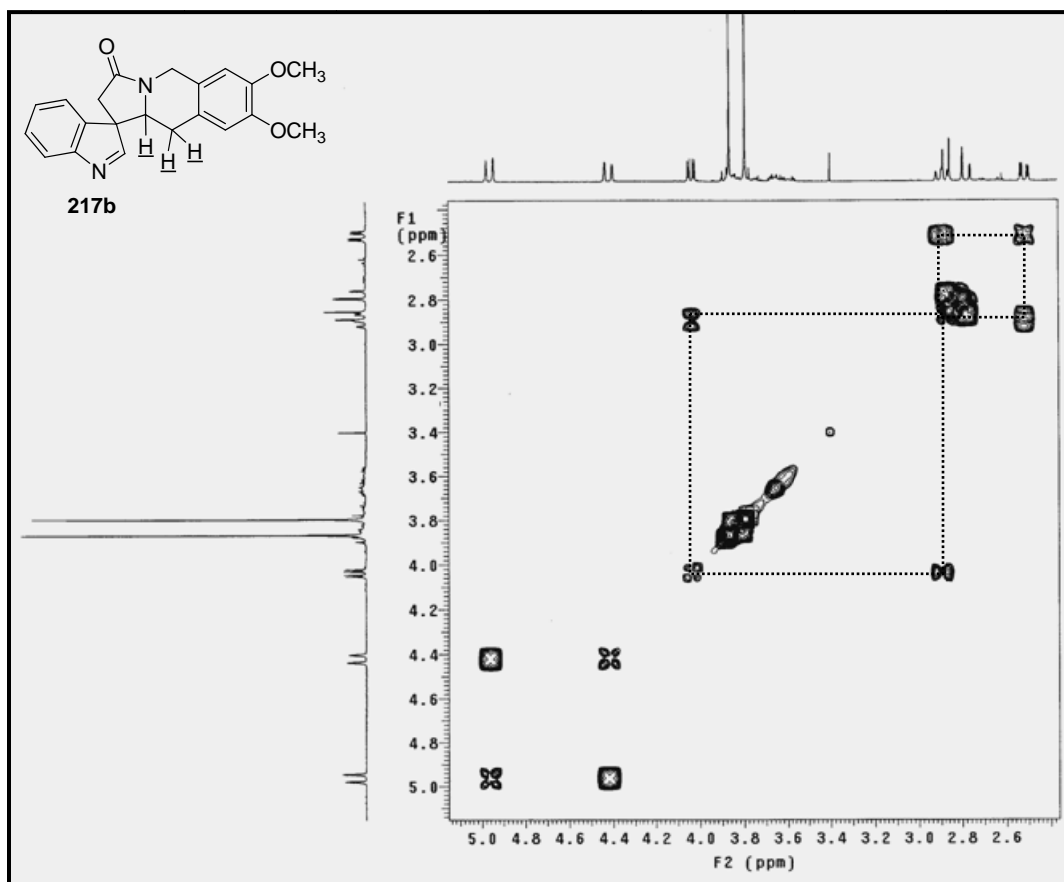


Figura 39. Experimento COSY para el compuesto **217b**.

El experimento de correlación hidrógeno-carbono (HSQC) fue fundamental para la caracterización de la indolenina **217b**, puesto que mostró la correlación entre la señal a 8.26 ppm del protón, con la señal a δ 172.7 ppm del carbono, asignada al enlace C-H imínico. Además, se estableció que el protón de la fusión del anillo aparece en 4.03-4.02 ppm dada la correlación con el carbono doblete a 60.29 ppm (Figura 40).

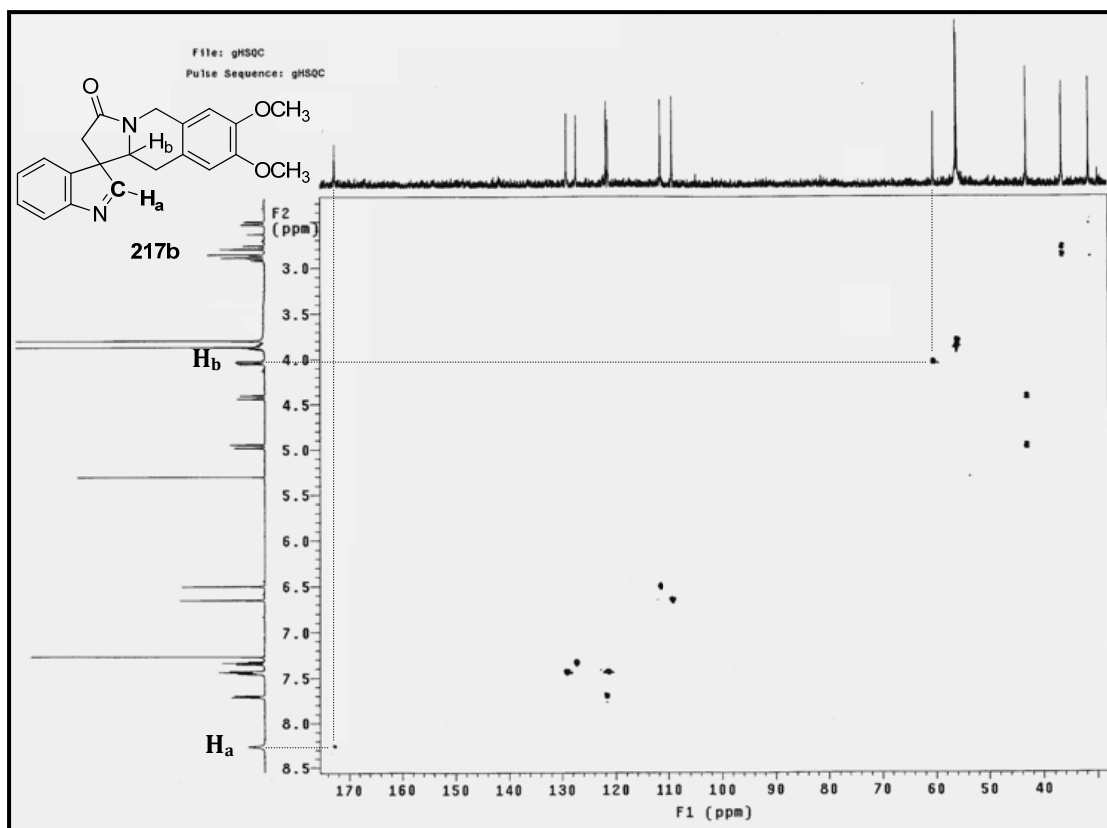


Figura 40. Experimento HSQC para el compuesto **217b**.

Un aspecto importante a considerar es que en la obtención de este tipo de compuestos existe la formación de mezclas de isómeros en el momento de la espirociclación⁵⁶ de **212b** (Esquema 69). Aunque se formó una sola indolenina **217b** como un producto mayoritario, fue necesario llevar a cabo estudios para establecer a cual estereoisómero pertenecía la estructura propuesta. Un experimento NOESY, en el cual se irradió el protón de la imina, refleja el efecto específicamente sobre un protón benílico α al protón del carbono de la fisión del anillo, esto permite proponer que el producto mayoritario y diastereoselectivamente obtenido es el isómero propuesto en la figura 41.

La marcada diastereoselectividad del proceso se puede racionalizar basándose en un modelo *endo/exo* en el momento de la ciclación, como se esquematiza en la figura 42. Al parecer el sistema dihidroisoquinolina ejerce una fuerte repulsión estérica con el sistema aromático del núcleo indólico. En el modelo *endo* el efecto de repulsión estereoelectrónico podría

permanecer en la estructura final. En el modelo *exo* estos efectos de repulsión podrían abatirse facilitando la formación de **217b**.

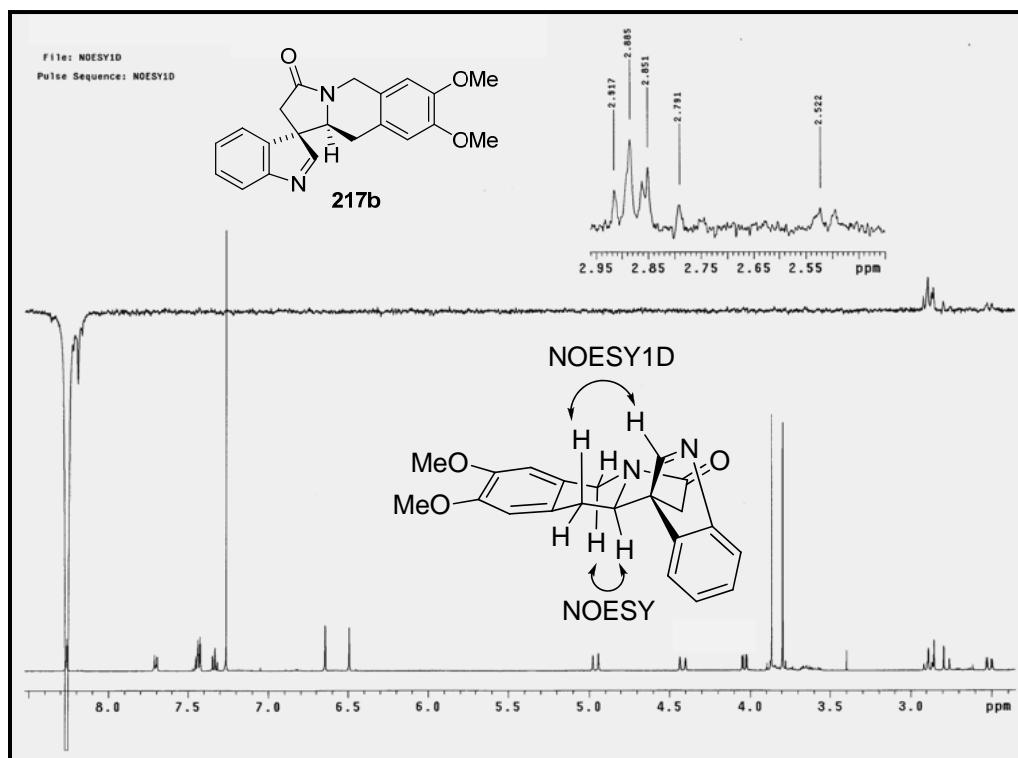


Figura 41. Espectro NOESY1D para el compuesto **217b**.

En uno de los estudios previos referentes a este tipo de espirociclaciones se describe la formación de mezcla de dos posibles productos diastereoméricos; sin embargo, se trataba de un modelo más simple. Al parecer la presencia de los hidrógenos del anillo de benceno en la isoquinolina es responsable de las interacciones repulsivas en el sistema⁵⁶.

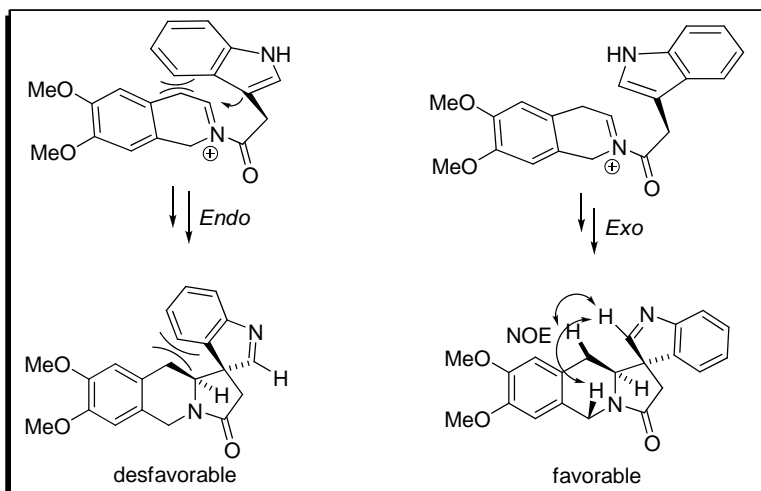
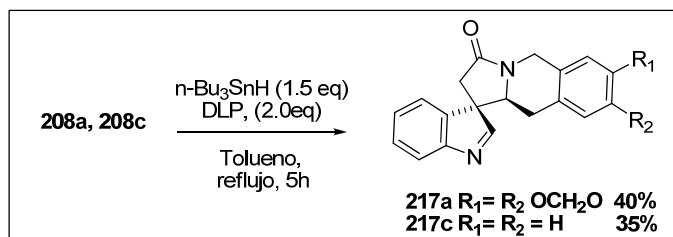


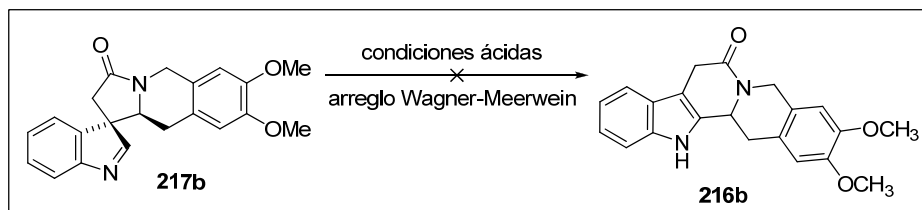
Figura 42. Modelo *exo-endo* para la formación del producto final **217b**.

Para reproducir el proceso y evaluar la aplicabilidad de la reacción, se usaron las enamidas **208a** y **208c** obteniéndose las correspondientes indoleninas **217a** y **217c** como los productos mayoritarios (Esquema 70).



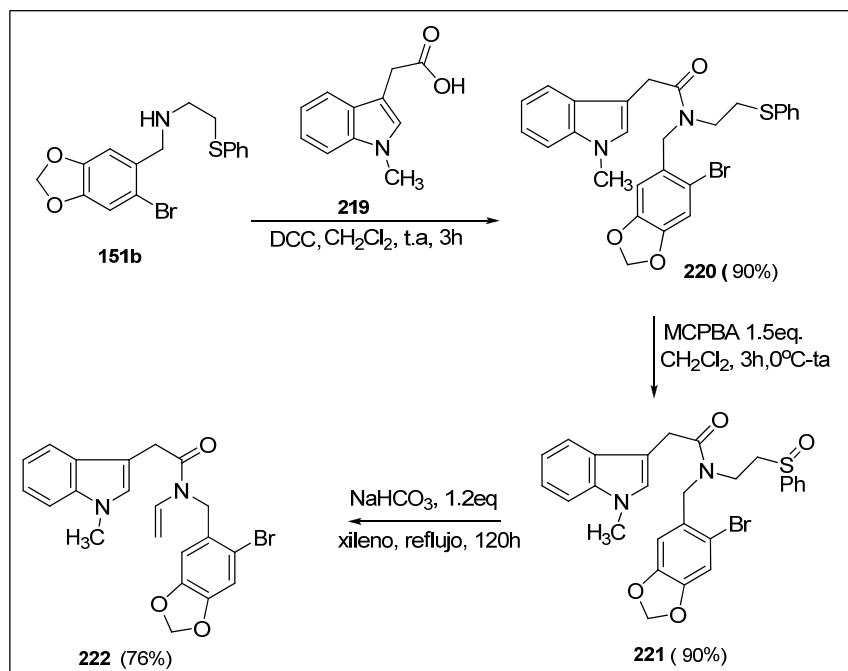
Esquema 70. Indoleninas formadas por la reacción tándem, sobre las enamidas **208b-c**.

Sobre la indolenina **217b** se intentó promover la transposición tipo Wagner-Meerwein con el objetivo de obtener el derivado de yohimbano **216b**. A pesar de usar diversas condiciones ácidas (ácido *para*-toluenosulfónico, $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ en tolueno a reflujo y ácido trifluorometanosulfónico en dioxano a 100 °C), no se logró obtener el producto deseado, observándose en algunos casos descomposición del material de partida, después de prolongados tiempos de reacción (5 horas) (Esquema 71).



Esquema 71. Reacción de tipo Wagner-Meerwein de la indolenina **217b**.

Adicionalmente, se evaluó la reacción radical oxidativa en la enamida **222**. Este precursor, el cual posee un metilo sobre el nitrógeno del indol aunque estructuralmente muy similar a la enamida **208b**, se usó como modelo para estudiar el efecto que produciría un sustituyente presente en el nitrógeno, ya que esto haría más inestable a la indolenina. Se preparó la enamida **222** partiendo de la amina **151b**, siguiendo la metodología usada en los ejemplos anteriores y como única variante el uso del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-il) acético **219**, como agente acilante (Esquema 73). Los intermediarios **220**, **221** y la enamida **222** fueron identificados completamente por métodos espectroscópicos RMN¹-H, RMN-¹³C, IR, EM⁺ HREM. Adicionalmente, se confirmó la estructura por la difracción por rayos X (Figura 43).



Esquema 72. Preparación de la enamida **222**.

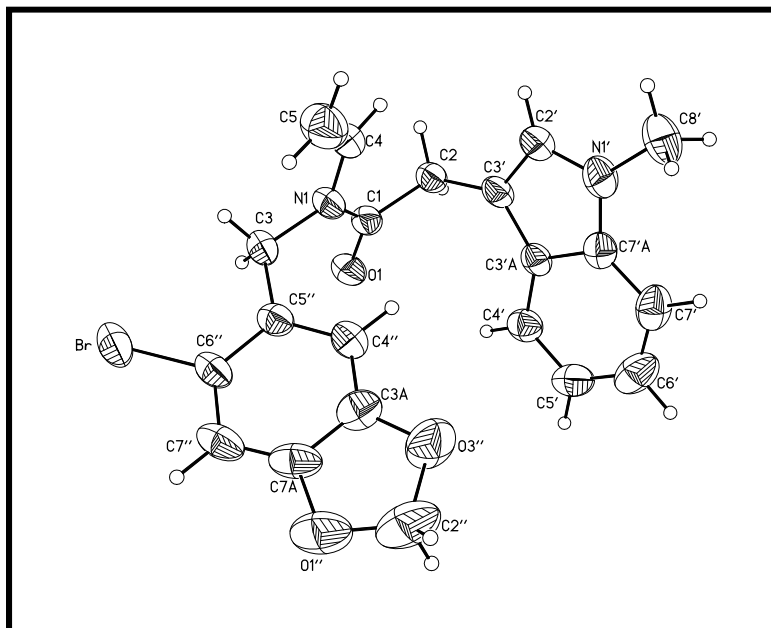
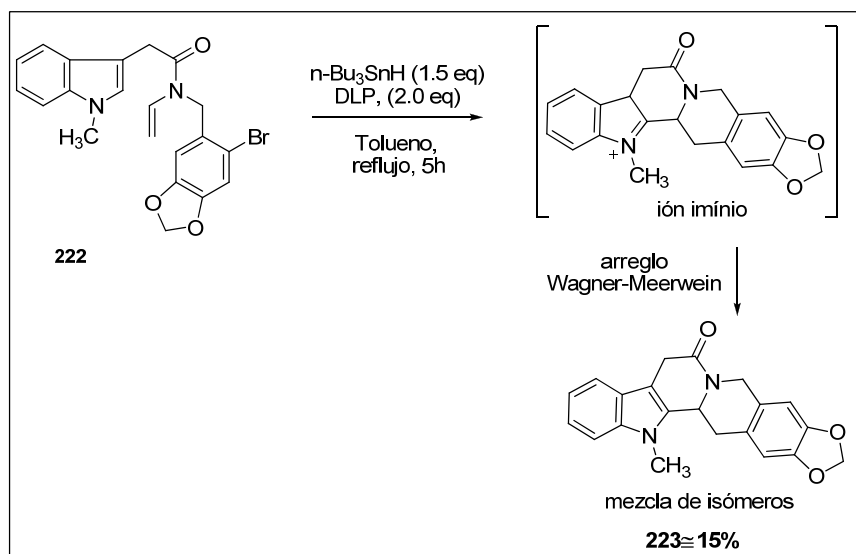


Figura 43. Diagrama ORTEP de la difracción de rayos X de la enamida **222**.

La reacción radical oxidativa, se realizó bajo las condiciones usadas para las enamidas anteriores (mezcla $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.5eq) /DLP,(2.0eq) con la intención de obtener el producto de ciclación **223** dado que la espirociclación produciría no una indolenina, sino que se formaría un ion imínio, que en principio podría experimentar el arreglo Wagner-Meerwein (Esquema 73).



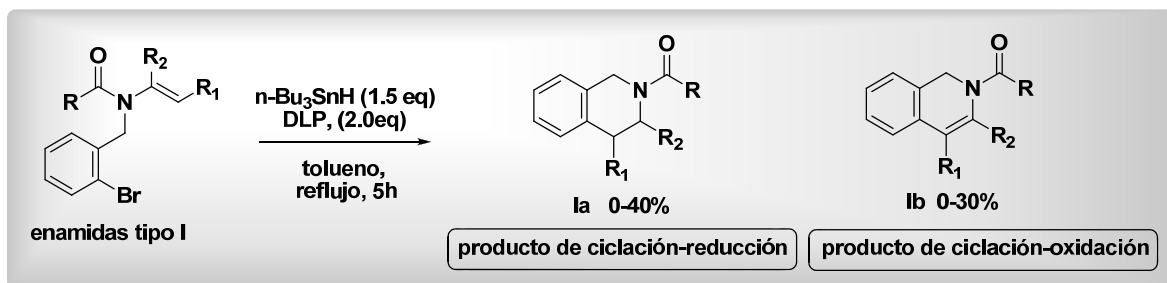
Esquema 73. Reacción radical oxidativa sobre la enamida **222**.

En estos ensayos se observó la formación de los productos de eliminación y de reducción prematura. De igual forma, se aisló un producto (un solo producto extraído de la columna cromatográfica y una sola mancha en TLC), el cual se asoció a la estructura **223**. Sin embargo, este producto resultó ser aparentemente una mezcla de dos isómeros, ya que el análisis del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **223** muestra duplicidad de señales y una aparente mezcla de dos productos isoméricos. La marcada similitud de este patrón de señales con el de las indoleninas **217a-c** es notable. La desaparición de la señal a 8.26 ppm correspondiente al protón de las iminas y en las indoleninas, y la aparición de la serie de multipletes en 4.10-3.85 ppm y 2.67-2.17 ppm, para los protones de fusión del anillo en la isoquinolina, sugiere que probablemente se obtuvo el producto de ciclación tandem radical oxidativo **223**. Este ejemplo se ofrece como punto de partida para posteriores trabajos encaminados a la síntesis de estructuras análogas al núcleo yohimbano por la metodología de ciclación tandem radical-oxidativa.

6. CONCLUSIONES

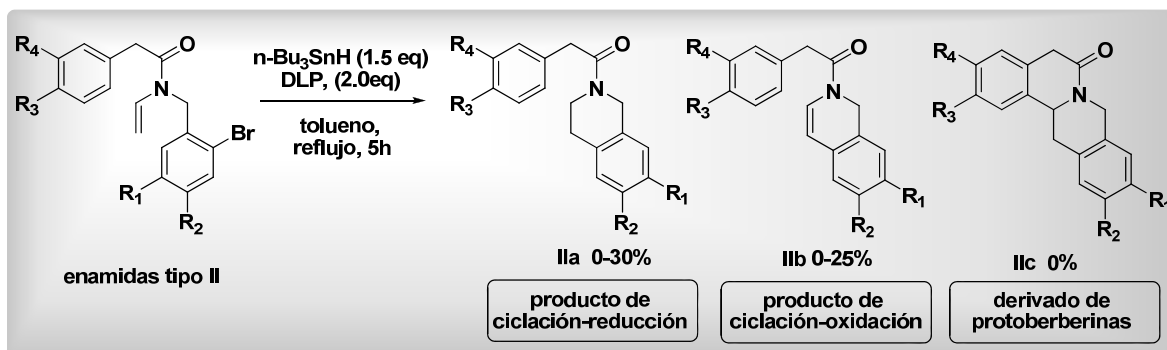
1. Se lograron preparar en 4 pasos, y de manera eficiente diferentes tipos (I, II, III) de enamidas a partir de materias primas simples y de disponibilidad comercial. Estas enamidas fueron los sustratos adecuados para probar una metodología de ciclación radical-oxidativa orientada a la síntesis de derivados de isoquinolinas.

2. Para las enamidas Tipo I, se obtuvieron productos de ciclación-radical, encontrándose en mayor proporción el producto de ciclación-reducción **Ia** (> 40%) y en pequeñas cantidades el producto de ciclación-oxidación. En los casos donde se obtuvo el producto de ciclación-oxidación **Ib**, los rendimientos fueron inferiores a 30% (Esquema 74).



Esquema 74. Resultados de la reacción radical-oxidativa para las enamidas tipo I.

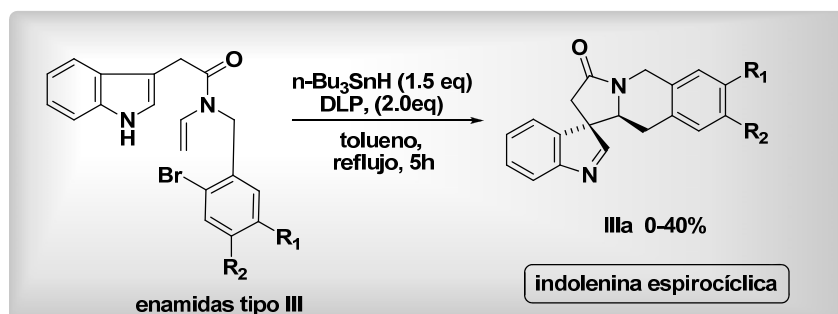
3. Para las enamidas tipo II, se intentó llevar a cabo un proceso tándem de ciclación-radical, seguido de una oxidación y luego una ciclación iónica sobre el anillo aromático. Se obtuvieron los productos de ciclación-reducción **IIa** y de ciclación-oxidación **IIb**. No se observó en ninguno de los casos formación del producto de la ciclación-iónica **IIc** sobre el anillo aromático (Esquema 75).



Esquema 75. Resultados de la reacción radical-oxidativa para las enamidas tipo II.

4. En las enamidas Tipo III, se encontró un nuevo proceso *tándem* 6-*endo* ciclación-radical/oxidación/ciclación-iónica sobre el indol para la formación estereoselectiva de una indolenina espirocíclica IIIa (40%) como un compuesto estable (Esquema 76).

5. Los experimentos mostraron que las condiciones de reacción más apropiadas para llevar a cabo la reacción fueron al usar 2.0 equivalentes del peróxido de dilauroilo y 1.5 equivalentes, ya sea de TBTH ó TTMSS en tolueno, formándose principalmente el producto de ciclación-reducción en rendimientos del 0-40%. En las reacciones de obtención de espiroindoleninas, aunque los rendimientos son moderados, se debe tener en cuenta la complejidad molecular que se obtiene en una sola etapa de reacción, en donde se forman dos enlaces C-C, uno de ellos cuaternario y de manera diastereoselectiva.



Esquema 76. Resultados de la reacción radical-oxidativa para las enamidas tipo III.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 METODOLOGÍA GENERAL

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina, en cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄). La visualización se realizó con luz ultravioleta utilizando una lámpara de UV Mineral Light. Se usó también como revelador ácido fosfomolibdico y vainillina. Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía flash por columna utilizando gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-4000 ASTM), como fase estacionaria. Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Fischer-Johns y no fueron corregidos.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 740, Perkin-Elmer 337 y Bruker tensor 37 FT-IR, usando la técnica de disolución en CHCl₃ en celdas de NaCl y sobre pastilla de KBr.

Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol JEMAX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico, (IE) a 70 eV y por la técnica FAB⁺ en un espectrofotómetro JMS-SX102A para las muestras de alta resolución.

Los disolventes tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno y tolueno fueron destilados bajo atmósfera de argón usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. El diclorometano y el acetonitrilo fueron destilados de hidruro de calcio bajo atmósfera de argón. El acetato de etilo, hexano, metanol, etanol y acetona, se destilaron por los métodos comunes reportados⁸¹.

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

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón se obtuvieron en un equipo Varian Gemini FT 200A (200 MHz) y un equipo Bruker AC 300 (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C); se usó cloroformo deuterado (CDCl₃), sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d₆) y benceno

deuterado (C_6D_6) como disolvente, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. También se usó el equipo Varian Unity/Inova-500 NB (500 MHz 1H y 125 MHz para ^{13}C). El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s= señal simple

d= señal doble

t= señal triple

q=señal cuádruple

m= señal múltiple

dd=señal doble de doble

ddd=señal doble de doble de doble

brs =señal simple ancha

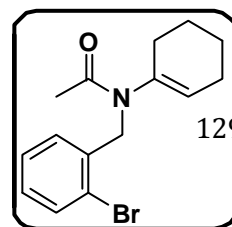
td=señal triple dobleteada

7.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS

7.2.1. COMPUESTOS REFERENTES A LA SECCIÓN 5.1.1

N-(2-Bromobencil)-N-(ciclohexen-1-il)acetamida (147a)

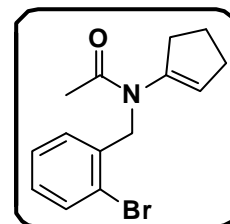
En un matraz redondo de 25 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se colocaron 0.40g (1.80 mmol) del clorhidrato de la 2-



bromobencilamina (**143**), 0.19 g, (0.20 mL, 1.90 mmol) de ciclohexanona (**144a**), disueltos en 10 mL de tolueno. A esta mezcla se adicionaron 0.40 g de malla molecular y 0.40 g de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 4 horas. Luego de este tiempo, se detuvo la reacción enfriando en un baño de hielo y se agregaron lentamente 0.24 g, (0.33 mL, 2.30 mmol) de trietilamina, seguido de la adición lenta (10 min.) de 0.18 g (0.17 mL, 2.30 mmol,) del cloruro de acetilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío por presión reducida, se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose 0.55g (83%) del producto como un aceite pardo. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.51-7.48 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.96 (m 4H), 1.71-1.63 (m 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 170.2, 138.6, 137.1, 132.5, 130.3, 128.6, 128.1, 127.4, 123.9, 48.7, 27.9, 24.7, 22.7, 21.4, 21.3; **IR (película): cm⁻¹**: 2930, 1653, 1390; **EM (IE) m/z**: (%) 309 (M⁺ 2, 10), 307(M⁺, 10), 264 (30), 228 (100), 186 (90), 109 (50).

N-(2-Bromobencil)-N-(ciclopenten-1-il)acetamida (147b)

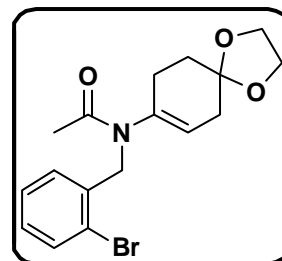
En un matraz redondo de 50 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se colocaron 0.5g (2.2mmol) del clorhidrato de la 2-bromobencilamina (**143**), 0.20g (0.22 mL, 2.40 mmol) de ciclopropanona (**144b**), disueltos en 10mL de tolueno. A esta mezcla se adicionaron 0.50 g de malla molecular y 0.50 g de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 4 horas. Luego de este tiempo, se detuvo la reacción enfriando en un baño de hielo y se agregó lentamente. 0.25 g (0.34 mL, 2.20 mmol) de trietilamina, seguido de la adición lenta (15 min) de 0.19 g, (0.17 mL, 2.40 mmol) del cloruro de acetilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/ACOEt 8:2), obteniéndose 0.58 g (87%) del producto como un aceite amarillo oscuro.¹**H-RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.52-7.50 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 5.43-5.42 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.95-1.85 (m 2H); ¹³**C-RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ: 170.2, 143.0, 136.7, 132.6, 129.2,



128.6, 127.5, 127.4, 123.4, 49.1, 32.6, 30.2, 22.2, 21.9; **IR (película):** cm^{-1} =2933, 1663, 1392; **EM (IE) m/z :** (%) 296 ($M^+ 2, 5$), 294($M^+, 5$), 252 (10), 214 (60), 172 (100), 89 (20).

N-(2-Bromobencil)-N-(1,4-etilendioxiespiro [4.5]dec-7-en-8-il)acetamida (147c)

En un matraz redondo de 50 mL equipado con una trampa de Dean-Stark se colocaron 0.5 g (2.2 mmol) del clorhidrato de la 2-bromobencilamina (**143**), 0.38 g (2.40 mmol) de 1,4-ciclohexanodionamonoetilencetal disuelto en 10 mL de tolueno. A esta mezcla se adicionaron 0.50 g de malla molecular y 0.50 g de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 4

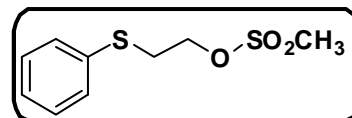


horas. Luego de este tiempo, se detuvo la reacción enfriando en un baño de hielo y se agregaron lentamente (0.36 g, 0.5 mL, 2.20 mmol) de trietilamina seguido de la adición lenta (15 min) de 0.29 g (0.26 mL, 2.40 mmol) del cloruro de acetilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío por presión reducida, se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 0.63 g (78%) del producto como un aceite translúcido. **RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.52-7.49 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.12- 7.07 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 2H), **RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 170.2, 138.3, 136.9, 132.6, 130.3, 128.7, 127.5, 125.4, 123.9, 106.9, 64.4, 64.4, 48.7, 35.2, 31.0, 26.8, 21.4;. **IR (película,)** cm^{-1} : 2932, 1652, 1390; **EM (IE) m/z :** (%) 368 ($M^+ 2, 30$), 366($M^+, 30$), 322 (30), 286 (100), 200 (40), 110 (70).

7.2.2. COMPUESTOS REFERENTES A LA SECCIÓN 5.1.2

2-(Feniltio)etilsulfonato de metilo (153)

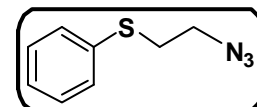
En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 5.0 g (32.4 mmol) de 2-(fenitio)etanol (**152**), 2.6 g (2.6 mL, 32.6 mmol) de piridina, y se agregaron lentamente (15 min) 3.7 g, (2.5 mL,



32.7 mmol) de cloruro de metanosulfonilo disueltos en 25 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Al término de la reacción, la piridina se eliminó bajo presión reducida, se disolvió en agua (150 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano), obteniéndose 5.7 g (76%) como un líquido translúcido, los datos espectroscópicos corresponden a los escritos en la literatura⁷⁴; **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 7.41-7.19 (m, 5H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 137.8, 129.5, 129.5, 127.1, 127.1, 126.2, 69.6, 33.7, 37.1

2-(Fenitio)etilazida (**154**)

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 3.0 g (12.9 mmol) del 2-(Fenitio)etilsulfonato de metilo (**153**), 1.0 g (15.3 mmol) de azida

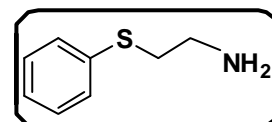


de sodio, disueltos en 10 mL de DMF. La mezcla de reacción se colocó por 3 horas a 50 °C. Al término de la reacción la mezcla se disolvió en agua (500 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano), obteniéndose 2.2 g (95%) como un líquido amarillo oscuro. Los datos corresponden a los descritos en la literatura⁷⁴. **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 7.41-7.19 (m, 5H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.88 (s, 3H)

2-(Fenitio)etilamina (**149**)

Método 1

En un matraz redondo de tres bocas se colocaron 1.27 g (33.46 mmol) de LiAlH₄, suspendidos en 10 mL de THF seco. Posteriormente, se agregaron lentamente (5 min) 2 g (11.16 mmol)



de la 2-(Fenitio)etilazida (**154**) disuelta en 5 mL de THF seco. La mezcla de reacción se colocó

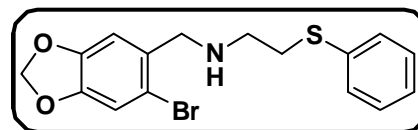
por 3 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se agregaron 1.27 mL de agua, seguido de 1.27 mL de solución al 15% de NaOH y de 3.81 mL de agua. Luego se filtró el gel formado lavando con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.56 g (91%) como un líquido amarillo.

Método 2

En un matraz de 50 mL se disolvieron 0.20 g (8.6 mmol) de sodio en 25 mL de etanol. A esta mezcla se agregaron 1.0 g (9.0 mmol) de tiofenol (**156**). La mezcla de reacción se colocó por 1 hora en agitación a temperatura ambiente. En seguida se adicionaron 0.79 g (9.0 mmol) de 2-oxazolidinona (**155**). La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 8 horas. Al término de la reacción el disolvente se evaporó a vacío, se disolvió en agua (25 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 6:4), obteniéndose 1.29 g (93%) como un líquido amarillo. Los datos espectroscópicos corresponden con los reportados en la literatura⁷⁶. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.39-7.16 (m, 5H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.84 (s, 1H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 135.6, 129.7, 129.7, 128.9, 126.2, 40.8, 38.02; **IR (película) cm⁻¹**: 3356, 3290, 3055, 2924, 2855, 1581, 1475; **EM (IE) m/z**: (%) 153 (M⁺, 30), 136(5), 124(100), 109(12), 91(10), 77(10), 65(7), 45(10), 30(45).

N-[(6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil]-2-(feniltio)etilamina (**151a**)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 3.0 g (19.6 mmol) de 2-(Feniltio)etilamina (**149**), 4.5 g (19.7 mmol) del 6-bromopiperonal (**150a**) disueltos en 20 mL de

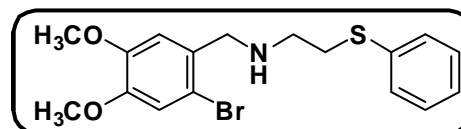


metanol anhidro. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 8 horas. En seguida, se agregaron lentamente (10 min) 0.7 g (19.7 mmol) de NaBH₄ y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Al término de la reacción se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash

(hexano/ACOEt 7:3), obteniéndose 6.75 g (94%) como un aceite oscuro. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.36-7.18 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.07 (s, 1H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 147.4, 147.3, 135.4, 131.9, 129.8, 129.8, 128.9, 128.9, 126.2, 114.1, 112.7, 110.0, 101.6, 53.0, 47.1, 34.1; **IR (película) cm⁻¹**: 3308, 3057, 3010, 2895, 2840, 1476, 1237, 1037; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 368, 2.5), 366(M⁺, 2.5), 286(20), 242(45), 213(100); **HRMS**: Calculado para C₁₆H₁₆BrNO₂S: 366.0163, observado: 366.0171.

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(feniltio)etilamina (151b)

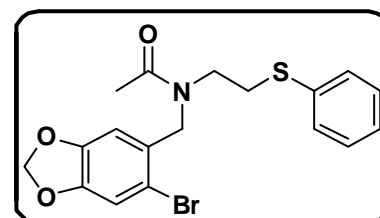
En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.5g (3.5 mmol) de 2-(Feniltio)etilamina (**149**), 0.8 g (3.2 mmol) del 2-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehído



(**150b**) disueltos en 20 mL de metanol anhidro. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 8 horas. En seguida, se agregaron lentamente (10 min) 0.1 g (3.5 mmol) de NaBH₄ y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 20 horas. Al término de la reacción se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.20 g (96%) como un aceite amarillo claro. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.36-7.14 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.00 (s, 1H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 148.5, 148.5, 135.6, 130.9, 129.7, 129.7, 129.1, 128.8, 126.2, 115.5, 113.7, 112.9, 56.1, 56.0, 52.9, 47.4, 34.2; **IR (película) cm⁻¹**: 3328, 3057, 2929, 2834, 1503, 1441, 1259, 1213; 1159, 1031, 742; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 384, 15), 382(M⁺, 15), 302 (35), 258 (50), 231 (100), 229 (10); **EMHR**: Calculado para C₁₇H₂₀BrNO₂S: 382.0480, observado: 382.0476

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxibencen-5-il)metil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (157a)

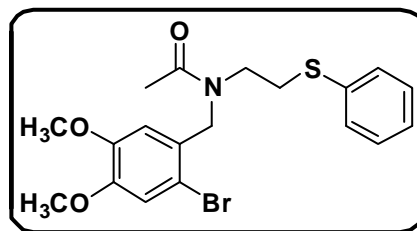
En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.65 g (1.7 mmol) de la N-[(6-Bromo-1,3-metilendioxibencen-5-il)metil]-2-(feniltio)etilamina (**151a**), 0.21 g (0.29 mL, 2.1 mmol) de trietilamina, disueltos en 20 mL de CH₂Cl₂. En



seguida se agregó, gota a gota (10 min), 0.16 g (0.15 mL, 2.1mmol) del cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se colocó por 1 hora en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío. El crudo se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose 0.72 g (99%) como un aceite traslucido. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO 80 °C)** δ: 7.35-7.22 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.02 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO 25 °C)**, se observó como una mezcla de rotámeros, δ: 170.3, 170.1, 147.6, 147.4, 147.2, 135.4, 134.8, 129.6, 129.0, 128.9, 128.5, 127.6, 126.1, 125.5, 112.6, 112.5, 112.2, 108.4, 108.1, 102.0, 101.8, 52.2, 47.7, 47.1, 45.1, 30.4, 28.9, 21.1; **IR (película) cm⁻¹**: 3054, 2903, 1650, 1478, 1416, 1238, 1036, 929; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 410, 2), 408(M⁺, 2), 364 (3), 328 (100), 271 (25).

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (157b)

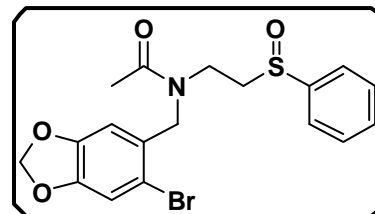
En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 2.0 g (5.23 mmol) de la N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(feniltio)etilamina (**151b**), 0.63 g (0.87 mL, 6.20 mmol) de trietilamina disueltos en 30 mL de CH₂Cl₂. En seguida se agregó gota a gota (10 min), 0.49 g (0.44 mL, 6.20



mmol) del cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se colocó por 1 hora en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío. El crudo se disolvió en agua (130 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 2.17 g (98%) como un aceite traslúcido. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 7.32-7.25 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.04 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO 25 °C)**: se observó como una mezcla de rotámeros, δ: 170.2, 169.9, 148.9, 148.6, 148.5, 148.3, 135.4, 134.8, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 127.4, 127.3, 126.0, 125.4, 116.0, 115.6, 112.5, 112.4, 112.0, 55.9, 55.8, 55.7, 55.6, 52.1, 47.2, 46.8, 45.0, 30.3, 28.9, 21.5, 21.1; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 3060, 2938, 2844, 1639, 1502, 1445, 1268, 1161; 1001; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 426, 0), 424 (M⁺, 0), 382 (5), 344 (100), 287 (20), 229 (70).

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (158a)

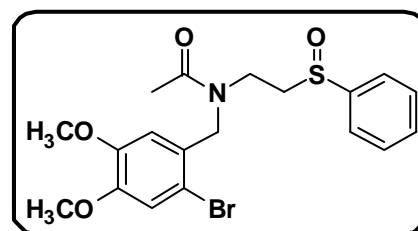
En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.65 g (1.59 mmol) de la N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**157a**), se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂. Enseguida se agregaron lentamente, a 0 °C



durante 10 minutos, 0.32 g (1.82 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, se agregó una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 0.67 g (99%) como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 7.65-7.62 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.29-3.09 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.03 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros; δ: 170.4, 170.1, 147.6, 147.4, 147.2, 143.6, 143.1, 130.7, 130.6, 129.4, 129.2, 129.1, 128.8, 123.9, 123.8, 112.7, 112.5, 112.3, 108.4, 108.0, 102.1, 101.9, 52.6, 52.0, 47.7, 40.8, 40.3, 38.7, 21.4, 21.1.; **IR (película,) cm⁻¹**: 3050, 2920, 1649, 1478, 1238, 1037.

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (158b)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 1.40 g (3.30 mmol) de la N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**157b**), y se disolvieron en 20 mL de CH₂Cl₂. En seguida se agregó lentamente, a 0 °C durante 20 minutos, 0.85 g (4.95 mmol) de MCPBA. La

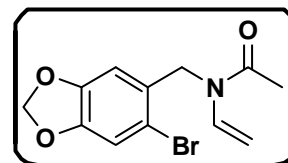


mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, se agregó una disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL), y 70 mL de agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.44 g (98%) como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz,**

DMSO, 80 °C δ : 7.61-7.51 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66-3.36 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.04 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)** : se observó como mezcla de rotámeros, δ : 170.3, 169.9, 148.9, 148.7, 148.5, 148.3, 143.6, 143.1, 130.7, 130.6, 129.1, 129.0, 128.0, 127.2, 123.7, 123.7, 116.0, 115.6, 112.7, 112.0, 55.9, 55.7, 54.8, 52.8, 51.9, 47.1, 40.4, 38.5, 21.4, 21.1.; **IR (película) cm⁻¹**: 2935, 1649, 1507, 1442, 1263, 1212, 1163, 1038, 751; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 442, 0.5), 440(M⁺, 0.5), 424 (5) ,398 (8) ,382 (15) ,314 (15), 272(10), 229 (100), 206 (10), 192(10).

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-N-vinilacetamida (148a)

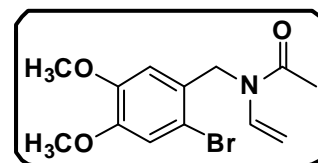
En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.50 g (1.17 mmol) de N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**158a**), 0.11 g (13.0 mmol) de bicarbonato de sodio y 30 mL de xileno. La mezcla de reacción



colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 48 horas. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío, el crudo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 0.29 g (85%) como sólido blanco opaco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ : 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.31-4.21 (m, 2H), 1.87 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ : 170.4, 170.1, 147.9, 147.6, 147.4, 133.4, 131.3, 128.1,127.9, 115.3, 115.1, 112.7, 112.5, 111.7, 110.3, 109.7, 102.1, 101.9, 47.8, 42.2, 21.3, 21.1.

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-vinilacetamida (148b)

En un matraz redondo de 100mL se colocaron 1.25 g (2.80 mmol) de N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**158b**), 0.31 g (3.60 mmol) de bicarbonato de sodio y 50 mL de xileno. La mezcla de reacción se



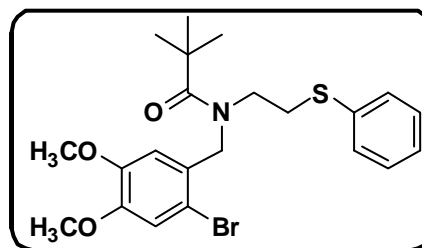
colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 80 horas. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío, se disolvió en agua (50mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 0.79 g (88%) como sólido blanco opaco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 7.15 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51 (s, 1H) 4.72 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H); 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ: 169.5, 169.1, 148.5, 148.2, 133.9, 131.1, 127.0, 115.7, 115.5, 112.8, 112.4, 111.7, 110.5, 109.6, 94.1, 55.9, 55.7, 44.4, 42.2, 22.41, 21.8; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 2932, 1678, 1629, 1506, 1430, 1380, 1338, 1216, 1208, 1158, 1026.

7.2.3. PRECURSORES RELACIONADOS A LA SECCION 5.1.2

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(feniltio)etil)pivalamida (172)

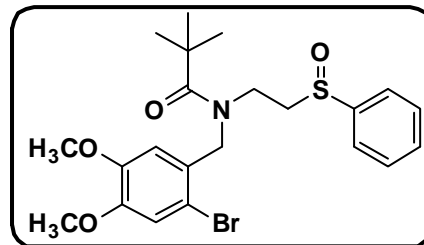
En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 1.0 g (2.62 mmol) de la N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(feniltio)etilamina (**151b**), 0.31 g (0.43 mL, 3.13 mmol) de trietilamina disueltos en 30mL de CH₂Cl₂. En seguida



se agregaron gota a gota (10 min), 0.37 g (0.38 mL, 3.13 mmol) del cloruro de pivaloilo (**171**). La mezcla de reacción se colocó por 1 hora en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío. El crudo se suspendió en agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.12g (92%) como un aceite traslúcido. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C)** δ: 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃ 25 °C)** δ: 178.1, 148.7, 148.7, 131.0, 129.2, 129.0, 129.0, 128.1, 126.2, 123.8, 115.5, 112.6, 110.5, 56.1, 56.0, 47.9, 47.9, 47.9, 39.2, 28.4, 28.4, 28.4. **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 2965, 1631, 1505, 1438, 1261, 1158, 1030, 742; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 468, 5), 466(M⁺, 5), 382 (80), 270 (100), 229 (70), 192 (40).

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)pivalamida (173)

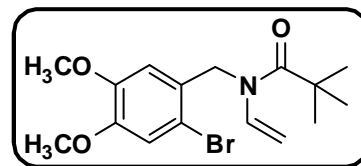
En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.92 g (1.99 mmol) de la N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(feniltiol)etil)pivalamida (**172**) y se disolvieron en 20 mL de CH₂Cl₂. En seguida se agregó lentamente, a 0 °C durante 20 minutos, 0.51 g (2.98 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura



ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, se agregaron una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y 50 mL de agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El crudo fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 0.90 g (94%) como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C)** δ: 7.59-7.58 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73-3.54 (m, 2H), 3.25-2.93 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C)** δ: 178.1, 148.9, 148.9, 143.2, 131.0, 129.2, 129.2, 127.9, 123.8, 123.8, 115.8, 112.6, 110.4, 56.2, 56.1, 54.2, 54.2, 42.2, 39.2, 28.4, 28.4, 28.4; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 2973, 1632, 1505, 1438, 1262, 1157, 1038, 735; **EM (IE) m/z**: (%) (M⁺ 2, 485, 2), 483(M⁺, 2), 466 (5), 398 (85), 380 (10), 270 (40), 229 (100), 192 (10), 137 (25), 57 (65).

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-vinilpivalamida (174)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.88 g (1.65 mmol) de N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)pivalamida (**173**), 0.21 g (2.48 mmol) de bicarbonato de sodio y 60 mL de xileno. La mezcla de reacción



se colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 80 horas. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío, se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 0.47 g (80%) como sólido blanco opaco. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C)** δ: 7.33-7.25 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C)** δ: 176.7, 148.7, 148.3, 133.8, 127.8, 115.5, 112.2, 109.5, 94.4, 56.2, 55.7, 47.6, 39.7, 28.4, 28.4, 28.4; **IR (película) cm⁻¹**: 2956, 2841, 1616, 1505, 1440, 1324, 1259,

1210, 1168, 1030, 846; **EM (IE)** *m/z*: (%) ($M^+ 2$, 357, 1), 355(M^+ , 1), 276 (98), 229 (100), 225 (12), 192 (20), 148 (15), 110 (15), 85 (10), 57 (75).

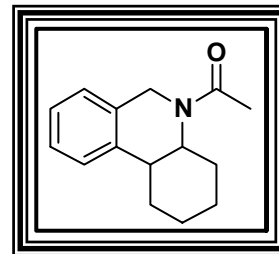
7.2.4. COMPUESTOS OBTENIDOS EN LA REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA DE LA SECCION 5.1.3.

Procedimiento general.

Los disolventes benceno y tolueno, así como el clorobenceno y diclorobenceno, fueron deaereados, sumergiendo un matraz dentro de un ultrasonido, y haciendo pasar una corriente de argón durante 10 minutos. En un matraz de 25ml equipado con un refrigerante y en atmósfera de argón se colocaron 0.15g para cada una de las enamidas **147** y **148**. En 5mL de tolueno (o benceno). A esta disolución se agregó lentamente gota a gota (bomba de adición) una solución de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.5 eq) (0.1mmol/mL) y (2.0 eq) de peróxido de dilauroilo, en 5mL de tolueno desaereado a 95 °C durante 5 horas. Al término de la reacción la mezcla se enfrió y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Al crudo de la reacción se agregó una solución al 10% de KF y se dejó en agitación por 12 horas. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío.

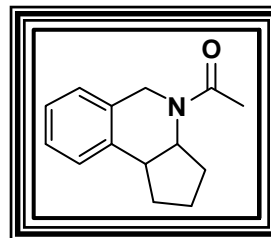
N-Acetil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-hexahidrofenantridina (164a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose como un aceite amarillo. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:2), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 7.69-7.67 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 4H)



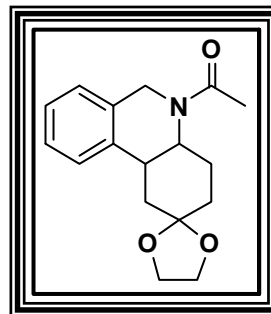
N-Acetil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopentan[c]isoquinolina (164b)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.34-7.17 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 169.0, 149.7, 132.7, 128.4, 127.1, 121.7, 121.6, 54.0, 39.9, 29.5, 29.3, 27.2, 23.9, 22.6.



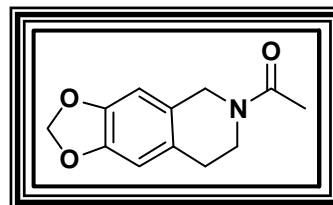
N-Acetil-3',4',4'a,5',6',10'b-hexahidro -1,3-etilendioxiespiro-2,2'-1'H-fenantridina (164c)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7.64-7.60 (m, 1H), 7.34-7.12 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.83-2.42 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 2H).



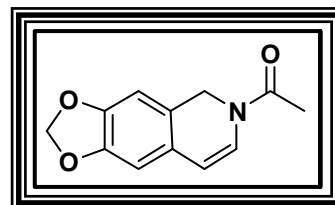
N-Acetil-1,3-metilendioxi- 5,6,7,8-tetrahidro[4,5-g]isoquinolina (167a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:2), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), (m, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 2.83- 2.73 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).



N-Acetil-5,6-dihidro-1,3-metilendioxi[4,5-g]isoquinolina (168a)

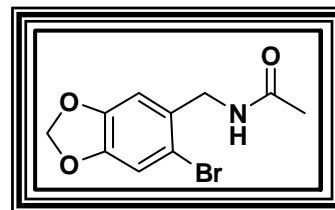
El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 6.61 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz 1H), 6.54 (s, 1H), 5.93 (s,



2H), 5.72 (d, $J = 7.8$ Hz 1H), 4.84 (s, 2H), 2.17(s, 3H).

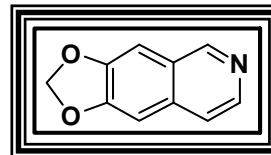
N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)acetamida (169a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose como un sólido blanco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO)** δ : 8.23, (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 1.87 (s, 3H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ : 169.3, 147.1, 147.1, 131.2, 112.4, 112.1, 108.3, 101.8, 42.3, 22.4.



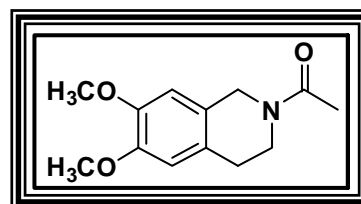
[1,3]metilendioxi[4,5-g]isoquinolina (170a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un sólido opaco. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 9.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (s, 1H); 6.10 (s, 2H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ : 151.0, 150.2, 148.4, 142.2, 134.2, 126.1, 120.1, 103.1, 102.4, 101.5.



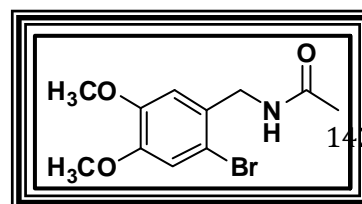
N-Acetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (167b)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 7.27 (s, 1H), 7.13(s, 1H), 4.68(s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.81 (t, $J = 6.0$ Hz 1H), 3.66 (t, $J = 6.0$ Hz 1H), 2.82 (t, $J = 6.0$ Hz 1H), 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz 1H), 2.17 (S, 3H).



N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)acetamida (169b)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un aceite amarillo.



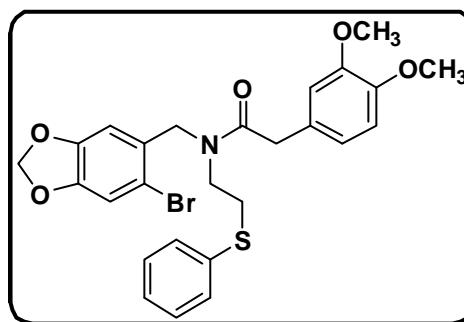
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.86 (m, 6H), 2.00 (s, 3H).

7.2.5. COMPUESTOS REFERENTES A LA SECCIÓN 5.2.1

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxibencen-5-il)metil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (177)

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 2.2 g (6.0 mmol) de N-[(6-Bromo-1,3-metilendioxibencen-5-il)metil]-2-(feniltio)etilamina

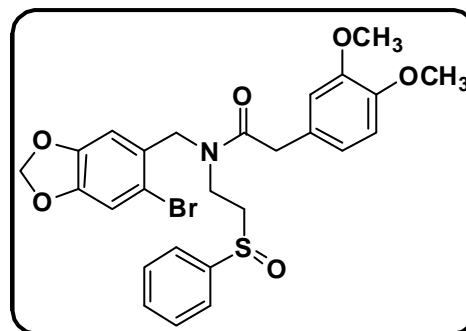
(**151a**), 1.17 g (6.0 mmol) del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético y 1.24 g (6.0 mmol) (**176**), de diciclohexilcarbodiimida, disueltos en 20 mL de



CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó por 5 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró un sólido blanco identificado como diciclohexilurea (DCU), el sólido se lavó varias veces con CH₂Cl₂ frío (100 mL). El disolvente del filtrado se eliminó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (CH₂Cl₂/acetona 9.8:0.2), obteniéndose 3.02 g (93%) como un sólido blanco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 7.35-7.27 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H) 3.49-3.45 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H); **RMN-¹³C (75.0 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ: 171.1, 170.8, 148.6, 148.5, 147.5, 147.3, 147.2, 135.4, 134.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.9, 127.6, 127.5, 127.4, 126.2, 125.5, 120.8, 112.8, 112.6, 112.5, 112.4, 112.3, 112.2, 111.8, 111.8, 108.1, 108.0, 102.0, 101.8, 55.4, 55.3, 55.2, 51.7, 47.8, 46.5, 45.4, 39.4, 39.2, 30.4, 28.8; **IR (película) cm⁻¹**: 3055, 3004, 2934, 2835, 1644, 1514, 1479, 1238, 1119, 1032, 751; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 547, 5), 545(M⁺, 5), 464 (100), 409 (5), 328 (60), 242 (10), 213(45), 151 (68), 137(30).

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (178)

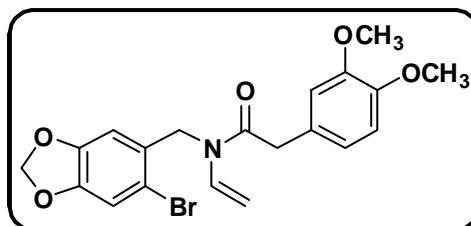
En un matraz redondo de 100mL se colocaron 1.40 g (2.57 mmol) de la N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (177), en 30 mL de CH₂Cl₂. En seguida se agregaron lentamente a 0 °C durante 20 minutos 0.70 g (4.11 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a



temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y 70 mL de agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto se recristalizó en una mezcla de hexano/AcOEt 1:1, obteniéndose 1.38 g (96%) como un sólido blanco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 7.90-7.85 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.86-6.59 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.38 (m, 4H) 3.18-3.12 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H); **RMN-¹³C (75.0 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámetros, δ: 171.2, 170.7, 148.6, 148.5, 147.5, 147.5, 147.3, 134.1, 133.9, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.7, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 123.8, 121.0, 120.8, 112.8, 112.7, 112.6, 112.5, 112.3, 111.7, 111.3, 108.2, 108.1, 102.0, 101.9, 55.2, 55.3, 55.2, 51.6, 47.9, 47.7, 30.6, 25.3; **IR (película) cm⁻¹**: 3065, 2923, 2852, 1646, 1513, 1478, 1238, 1149, 1031, 752; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 562, 15), 560 (M⁺, 15), 479 (10), 354 (70), 213 (45), 178 (90), 151 (100).

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-vinilacetamida (179)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 1.47 g (2.62 mmol) de N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (178), 0.26 g (3.09 mmol) de bicarbonato de sodio,



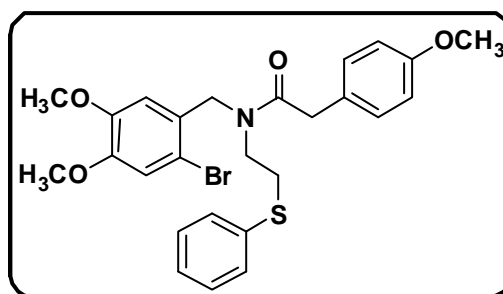
en 50mL de xileno. La mezcla de reacción se colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 108

horas. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío, el crudo de reacción se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 1.00 g (92%) como sólido blanco. pf. 112-114°C. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 7.29-7.20 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s 3H), 3.71 (s 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 170.3, 148.6, 147.6, 147.4, 147.0, 133.5, 128.3, 127.0, 121.1, 112.7, 112.3, 111.8, 111.7, 106.4, 101.8, 94.3, 55.4, 55.3, 45.1, 39.5.; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 435, 10), 433(M⁺, 10), 354 (100), 213, (30), 178 (30), 151 (100).

7.2.6. PRECURSORES ADICIONALES RELACIONADOS A LA SECCIÓN 5.2.1

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (194)

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 1.0 g (2.6 mmol) de N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(feniltio)etilamina (**151b**), 0.44 g (2.7 mmol) del ácido 2-(4-Metoxifenil)acético (**193**) y 0.55 g (2.7

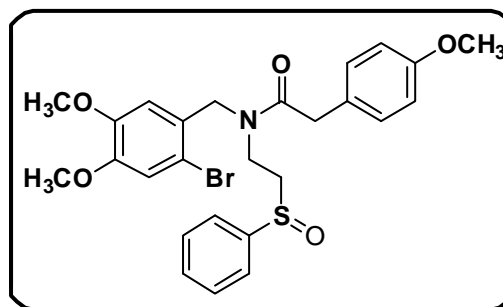


mmol), de dicitlohexilcarbodiimida, disueltos en 50 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó por 5 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró el DCU, el sólido se lavó varias veces con CH₂Cl₂ frío (80 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash, (hexano/AcOEt 8:2) y (CH₂Cl₂/acetona 9.8:0.2), obteniéndose 1.36 g (98%) como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 7.33-7.26 (m, 4H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.77

(s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H); **RMN-¹³C (75.0 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ 171.2, 170.8, 148.8, 148.5, 148.4, 148.3, 135.4, 134.7, 129.9, 129.7, 129.1, 128.9, 128.7, 128.1, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.2, 125.5, 115.9, 115.6, 115.3, 113.7, 113.7, 112.4, 111.7, 111.6, 55.9, 55.8, 55.5, 55.3, 54.9, 51.5, 47.2, 46.3, 45.3, 38.9, 38.8, 30.5, 28.8; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 3057, 2888, 1650, 1644, 1546, 1476, 1242, 1037, 744.; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 530, 1), 528(M⁺, 1), 450 (70), 393 (10), 314 (20), 248 (80), 229 (100), 134 (65), 121 (82), 96 (25), 56 (50), 43 (60).

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (195)

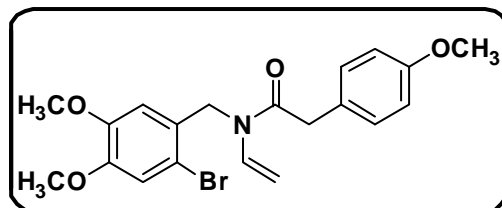
En un matraz redondo de 150 mL se colocaron 1.30 g (2.4 mmol) de la N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**194**) disueltos en 50 mL de CH₂Cl₂. En seguida se agregaron lentamente, a 0 °C durante 10 minutos, 0.55 g (3.1 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en



agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL), y 100mL de agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash, (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.23g (92%) como un aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ : 7.63-7.51 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 3H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.07 (m, 4H); **RMN-¹³C (75.0 MHz, DMSO, 25°C)**: se observó como una mezcla de rotámeros, δ : 171.3, 170.8, 157.9, 157.8, 148.8, 148.6, 148.4, 148.3, 143.6, 143.0, 132.5, 130.7, 130.6, 130.5, 129.9, 129.8, 129.2, 129.1, 127.8, 127.1, 123.8, 123.7, 115.9, 115.6, 113.8, 113.6, 112.4, 112.3, 111.8, 55.9, 55.8, 55.5, 55.3, 54.9, 52.6, 52.5, 51.4, 47.2, 39.7, 38.9, 38.4; **IR (película) cm⁻¹**: 2934, 1645, 1509, 1442, 1251, 1033, 750; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 547, 10), 545(M⁺, 10), 466 (35), 380 (20), 340 (75), 272 (15), 229 (90), 192 (30), 148 (35), 121 (100), 78 (25).

N-(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-N-vinilacetamida (196)

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.7 g (1.2 mmol) de N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida

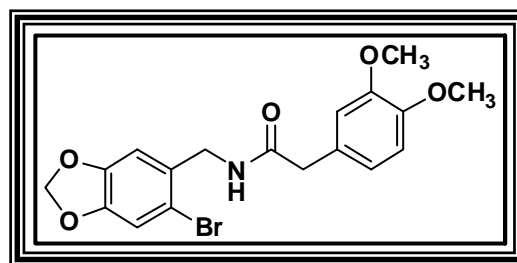


(195), 0.13 g (1.5 mmol) de bicarbonato de sodio, en 60 mL de xileno. La mezcla de reacción se colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 108 horas. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente al vacío, el crudo de reacción se disolvió en agua (70 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 4:6), obteniéndose 0.46 (87%) como aceite amarillo. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 7.35-7.28 (m, 1H.), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07-6.85 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s 3H), 3.73 (s 3H), 3.50 (s 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 170.3, 158.0, 158.0, 148.4, 148.4, 133.5, 129.9, 129.9, 126.9, 126.6, 115.7, 113.9, 111.5, 109.7, 94.5, 55.8, 55.2, 54.9, 44.7, 38.9; **IR (película) cm⁻¹**: 2962, 1670, 1621, 1508, 1252, 1206, 1031, 857; **EM (IE) m/z**: (%) (M⁺ 2, 421, 2), 419(M⁺, 2), 340 (100), 229 (45), 192 (25), 174 (10), 148 (10), 121 (73).

7.2.7. COMPUESTOS OBTENIDOS EN LA REACCIÓN RADICAL OXIDATIVA DE LA SECCIÓN 5.2.2

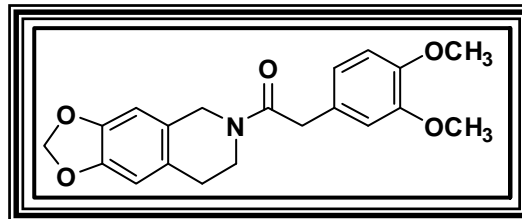
N-((6-Bromo-1,3-metilendioxibencen-5-il)metil)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida (180)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose como un aceite amarillo. **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 6.95 (s, 1H), 6.81-6.76 (m, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.95-5.86 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s 2H).



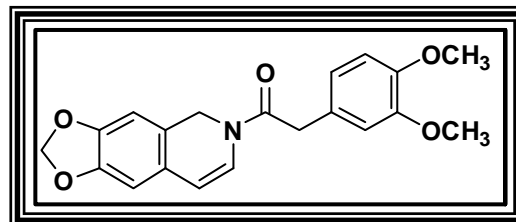
N-((3,4-Dimetoxifenil)acetil)-1,3-metilendioxi-5,6,7,8-tetrahidro[4,5-g]isoquinolina (185)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose como un aceite amarillo oscuro. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 25°C)** δ: 6.81-6.76 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.64-4.50 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), δ 3.80-3.74 (m 3H), 3.63 (dt, *J* = 5.7, 5.7 Hz 1H), 2.75 (dt, *J* = 5.7, 5.7 Hz 1H), 2.60 (dt, *J* = 5.7, 5.7 Hz 1H), **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 170.1, 149.1, 149.1, 147.9, 146.3, 128.1, 127.3, 126.9, 120.7, 111.8, 111.4, 108.4, 106.6, 100.8, 55.9, 55.9, 47.8, 43.7, 40.9, 29.2.



N-((3,4-Dimetoxifenil)acetil)-1,3-metilendioxi-5,6-dihidro[4,5-g]isoquinolina (186)

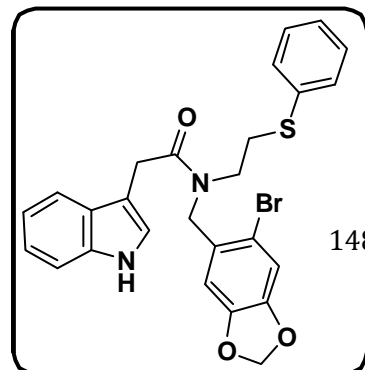
El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un aceite amarillo oscuro. **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 6.80-6.74 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.72 (d, *J* = 7.8 Hz 1H) 4.86 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), δ 3.75 (s 2H).



7.2.8 COMPUESTOS PERTENECIENTES A LA SECCION 5.3.1

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (206a)

En un matraz redondo de 100mL se colocaron 3.0 g (8.19 mmol) de N-[(6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil]-2-(feniltio)etilamina (**151a**), 1.57 g (9.01 mmol) del ácido 3-indolacético (**205**) y 1.85 g (9.01 mmol), de DCC en 50 mL de

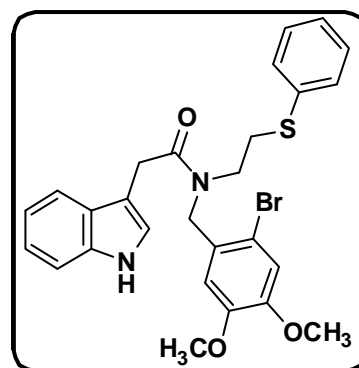


CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó por 3 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró el sólido (DCU) y se lavó varias veces con CH₂Cl₂ frío (100 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (CH₂Cl₂/acetona 9.8:0.2), obteniéndose 4.26 g (99%) como un sólido blanco. Pf= 134-136 °C. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO 80 °C)**; δ: 10.6 (s, 1H), 7.48-6.92 (m, 11H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ: 171.2, 171.1, 147.5, 147.3, 147.2, 136.0, 135.4, 134.8, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 127.6, 127.0, 126.9, 126.1, 125.5, 123.6, 123.2, 121.0, 118.5, 118.3, 112.6, 112.2, 112.2, 108.3, 108.0, 107.8, 107.6, 101.9, 101.8, 51.7, 47.9, 46.7, 45.4, 30.9, 30.5, 28.9.; **IR (película) cm⁻¹**: 3404, 3294, 3054, 2902, 1635, 1476, 1236, 1038.; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 525, 5), 523 (M⁺,5) 510(10), 443(10), 368(5), 3.14 (10), 258(30) 139(100); 125(70); **HRMS**: Calculado para C₂₆H₂₃BrN₂O₃S= 523.0691, observado: 523.0689

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida

(206b)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 3.0 g (7.84 mmol) de N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(feniltio)etilamina (**151b**), 1.41g, 8.08mmol) del ácido 3-indolacético (**205**) y 1.66 g (8.08 mmol), de DCC en 50 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó por 3 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró el DCU, el sólido se lavó varias veces con CH₂Cl₂ frío (150 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto fue

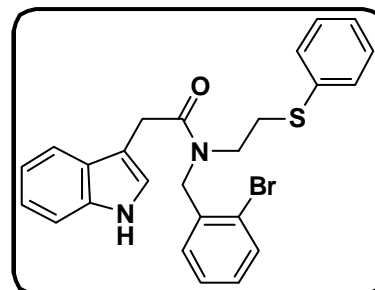


purificado por cromatografía flash, (CH₂Cl₂/acetona 9.8:0.2), obteniéndose 3.81 g (90%) como

un sólido blanco. $pf= 194-196. ^\circ C$. **RMN- 1H (300 MHz, DMSO, 80 $^\circ C$)** δ : 10.6 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.08 (s, 2H); **RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO, 25 $^\circ C$)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ : 171.2, 170.9, 148.7, 148.4, 148.2, 136.1, 135.4, 134.9, 129.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.3, 127.0, 126.8, 126.1, 125.4, 123.7, 123.2, 121.1, 118.7, 118.5, 118.4, 115.7, 115.5, 112.3, 112.2, 111.4, 111.2, 111.0, 107.7, 107.6, 55.8, 55.8, 55.0, 54.8, 51.3, 46.3, 45.2, 31.2, 31.0, 30.4, 28.7; **IR (pastilla KBr) cm^{-1}** : 3302, 3050, 2933, 1639, 1507, 1455, 1343, 1264, 1230, 1029, 724; **EM (IE) m/z : (%)** (M^+ 2, 541, 5), 539 (M^+ ,5), 459(100), 323(20), 285 (10), 256 (10), 229(45) 130(75); **HRMS**: Calculado para $C_{27}H_{27}BrN_2O_3S= 539.1004$, observado: 539.1014.

N-(2-Bromobencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (206c)

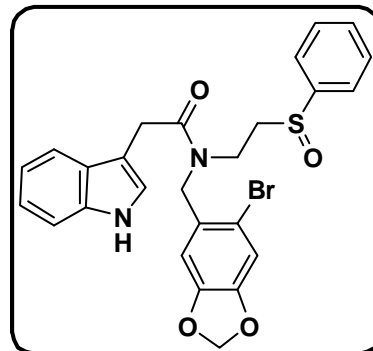
En un matraz redondo de 250 mL se colocaron 7.5 g (23.2 mmol) de N-(2-bromobencil)-2-(feniltio)etilamina (**151c**), 4.19 g (23.9 mmol) del ácido 3-indolacético y 4.94 g (23.9 mmol) de DCC disueltos en 200 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se colocó por 3 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró el sólido (DCU) y



se lavó varias veces con CH_2Cl_2 frío (300 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/ $AcOEt$ 7:3) obteniéndose 10.06 g (90%) como un aceite amarillo. **RMN- 1H (300 MHz, DMSO 80 $^\circ C$)** δ : 10.6 (s, 1H), 7.58-6.92 (m, 14H), 4.66 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H); **RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO, 25 $^\circ C$)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ : 171.3, 171.0, 136.3, 136.0, 135.4, 134.8, 132.7, 132.4, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.9, 127.5, 127.1, 126.9, 126.1, 125.5, 123.6, 123.4, 122.3, 122.1, 118.7, 118.4, 118.3, 111.2, 107.7, 107.5, 52.0, 48.3, 46.9, 45.8, 30.7, 30.5, 28.9; **IR (película) cm^{-1}** : 3408, 3294, 3057, 2926, 1637, 1437, 1350, 1026, 744; **EM (IE) m/z : (%)** (M^+ 2, 481, 25), 479(M^+ ,25), 198(15), 169(20), 130(100), 117(45), 43(45), 28(30); **HRMS**: Calculado para $C_{25}H_{23}BrN_2OS= 479.0793$, observado: 479.0798.

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxibencen-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (207a)

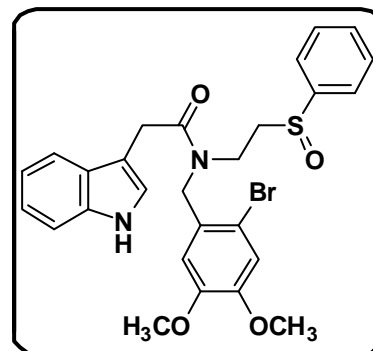
En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 1.75 g (3.34 mmol) de N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**206a**), en 30 mL de CH₂Cl₂. Enseguida, se agregaron lentamente, (15 min) a 0 °C, 1.07 g (6.21 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, se agregó una solución al 10% de NaHCO₃ (15 mL), y 50 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂



(3X20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.31 g (90%) como un sólido blanco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 10.6 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 6H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.13-7.09, (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)** : se observó como mezcla de rotámeros, δ: 171.3, 171.0, 147.4, 147.3, 147.2, 143.5, 143.0, 136.0, 130.7, 129.4, 129.1, 128.8, 127.0, 123.7, 123.6, 121.0, 118.7, 118.3, 112.5, 112.2, 111.2, 108.2, 107.8, 107.7, 107.4, 101.9, 59.6, 54.8, 52.7, 51.7, 47.9, 30.9, 30.6.; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 3259, 1735, 1617, 1479, 1240, 1038; **EM (IE) m/z**: (%) (M⁺ 2, 542, 2.5), 540(M⁺,2.5), 414(5), 384 (5), 333(35), 213(20), 176(10), 157 (20), 130 (100), 78 (15); **HRMS**: Calculado para C₂₆H₂₃BrN₂O₄S: 539.0640, observado: 539.0633

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**207b**)

En un matraz redondo de 100mL se colocaron 3.28 g (6.42 mmol) de la N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**206b**), en 50 mL de CH₂Cl₂. Seguidamente se agregaron 1.30 g (7.53 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 3.15 g

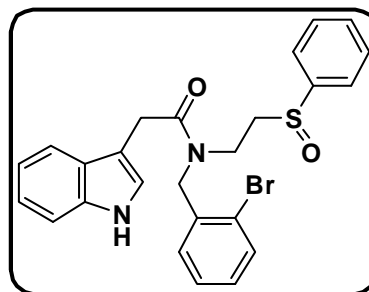


(93%) como un sólido blanco. Pf= 134-136 °C. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO 80 °C)** δ: 10.6 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 6H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.50 (s, 1H),

4.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.27 (m, 4H), 3.18-2.96 (m, 2H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ : 171.3, 170.8, 148.7, 148.4, 148.3, 148.2, 143.6, 143.1, 136.1, 136.1, 130.7, 130.6, 129.2, 129.0, 127.9, 127.1, 127.0, 126.9, 123.7, 123.7, 123.6, 121.1, 121.0, 118.9, 118.5, 118.4, 115.8, 115.5, 112.2, 111.4, 111.2, 107.6, 107.4, 55.8, 55.8, 54.8, 54.7, 52.9, 52.8, 51.5, 47.1, 40.3, 39.9, 38.6, 31.2, 31.1; **IR (película) cm⁻¹**: 3368, 3290, 2969, 2932, 1642, 1506, 1440, 1259, 1240, 1160, 1029, 749; **EM (IE) m/z**: (%) (M⁺ 2, 557, 5), 555(M⁺,5), 398 (20), 349 (40), 229 (55), 157 (30), 130 (100), 77 (15); **HRMS**: Calculado para C₂₇H₂₇BrN₂O₄S: 555.0953, observado : 555.0951

N-(2-Bromobencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (207c)

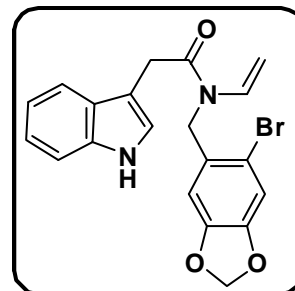
En un matraz redondo de 250 mL se colocaron 10.0 g (20.8 mmol) de N-(2-Bromobencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**206c**), en 200 mL de CH₂Cl₂. En seguida, se agregaron 4.67 g (27.0 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío. El producto



fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 9.12g (88%) como un sólido blanco. Pf= 149-151 °C. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO 80 °C)** δ : 10.6 (s, 1H), 7.58-6.93 (m, 14H), 4.61 (s, 2H), 3.08-3.48 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ : 171.4, 171.0, 143.6, 143.1, 136.0, 135.7, 132.7, 132.4, 130.7, 130.6, 129.1, 129.1, 128.8, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 123.7, 123.6, 122.3, 122.0, 121.0, 120.9, 118.8, 118.4, 118.3, 53.0, 51.9, 48.3, 40.7, 39.7, 30.7; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 3235, 1617, 1442, 1026, 746; **EM (IE) m/z**: (%) (M⁺ 2, 497, 10), 495(M⁺,10), 370(10), 340(30), 222(10), 171(15), 157(65), 130(100), 77(10), 28(12); **HRMS**: Calculado para C₂₅H₂₃BrN₂O₂S= 495.0742, observado: 495.0746.

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)-N-vinilacetamida (208a)

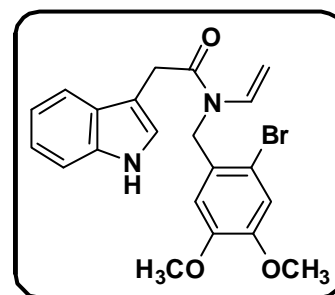
En un matraz redondo de 50mL se colocaron 0.6 g (1.11 mmol) de N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**207a**), 0.11 g (1.33 mmol) de bicarbonato de sodio en 30mL de xileno. La mezcla de reacción se colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 120 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, el crudo de reacción se



disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 0.39 g (85%) como un sólido blanco. Pf=188-193 °C. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 10.7 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.03 (s, 2H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 170.4, 147.4, 147.0, 136.1, 133.7, 128.3, 126.9, 123.8, 123.8, 121.0, 118.4, 112.2, 111.7, 111.3, 107.1, 106.6, 101.8, 93.9, 45.1, 31.0; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 3315, 1672, 1621, 1481, 1432, 1335, 1244, 1191, 1033; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 415, 10), 413(M⁺,10), 333(65), 213(15), 176(10), 157 (15), 130(100); **HRMS**: Calculado para C₂₀H₁₇BrN₂O₃: 413.0501, observado : 413.0488

N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-vinilacetamida (**208b**)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 2.0 g (3.70 mmol) del N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**207b**), 0.40 g (4.82 mmol) de bicarbonato de sodio en 50mL de xileno. La mezcla de reacción se colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 120 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, el crudo de reacción se disolvió en agua (200 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), obteniéndose 1.35 g (84.7%), como un sólido blanco. Pf= 82-85 °C. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 10.7 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.25-7.24, (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.32-4.21 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 170.2, 148.2, 148.1, 136.1, 133.9, 126.9, 126.9, 124.1, 121.1, 118.5, 115.5, 111.3, 111.3, 111.3, 109.3, 106.9, 94.0, 55.8, 54.4, 44.5, 31.3.; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 3297, 1655, 1617, 1504, 1439, 1379, 1262, 1208, 1155; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 431, 5), 429(M⁺, 5), 349(70),

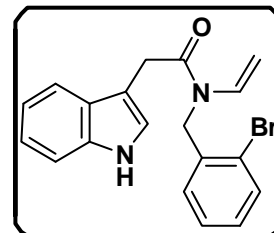


229 (25), 192 (15), 157 (15), 130(100); **HRMS:** Calculado para $C_{21}H_{21}BrN_2O_3$: 429.0814, observado: 429.0815.

N-(2-Bromobencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-vinilacetamida (208c)

En un matraz redondo de 500 mL se colocaron 9.5 g (19.1 mmol) de N-(2-Bromobencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-

(fenilsulfinil)etil)acetamida (**207c**), 2.09 g (24.8 mmol) de bicarbonato de sodio en 250 mL de xileno. La mezcla de reacción colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 108 horas. Al término de la

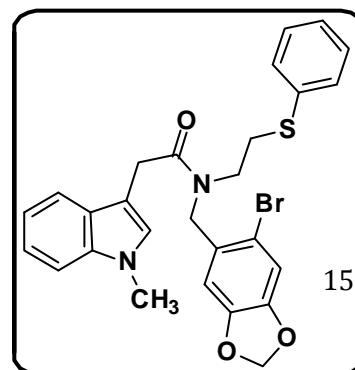


reacción, el disolvente se eliminó al vacío, la mezcla se disolvió en agua (600 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 3:7), obteniéndose 6.14 g (87%), como sólido blanco. pf.= 98-100. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO, 80 °C)** δ: 10.6 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.00 (s, 2H); **RMN-¹³C (125 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 169.9, 135.9, 134.8, 133.0, 132.0, 128.2, 127.1, 126.7, 126.5, 123.4, 121.3, 120.6, 118.0, 118.0, 110.9, 106.8, 93.9, 45.9, 30.7; **IR (pastilla KBr) cm^{-1} :** 3291, 1656, 1619, 1435, 1383, 1341, 739; **EM (IE) m/z :** (%) (M^+ 2, 370, 20), 368(M^+ ,20), 289 (2.5), 171 (10), 157(25), 130(100), 103(5); **HRMS:** Calculado para $C_{19}H_{17}BrN_2O$: 368.0524, observado: 368.0524.

7.2.9. PRECURSORES ADICIONALES RELACIONADOS A LA SECCION 5.3.1

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (220)

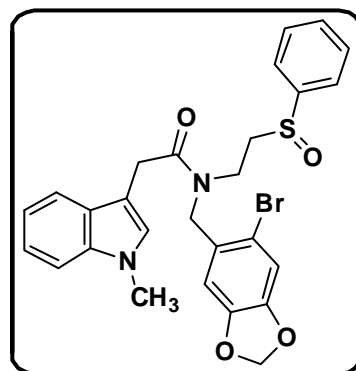
En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 2.0 g (5.46 mmol) de la N-[(6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil]-2-(feniltio)etilamina (**151a**), 1.06 g (5.60 mmol) del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-il)acético (**219**) y 1.16 g (5.60 mmol), de



DCC en 50 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó por 3 horas en agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró el sólido (DCU) que se lavó varias veces con CH₂Cl₂ frío (150 mL). Se eliminó el disolvente del filtrado, al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 2.64 g (90%) como un sólido blanco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO 80 °C)** δ: 7.56-7.44 (m, 2H), 7.38-6.90 (m, 9H), 6.50 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ: 171.1, 170.9, 147.3, 147.2, 136.4, 135.4, 134.8, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 126.2, 125.5, 123.7, 121.1, 121.0, 118.7, 118.6, 118.4, 118.3, 112.5, 112.4, 112.2, 109.4, 109.3, 108.3, 107.8, 107.1, 106.8, 101.9, 101.8, 53.0, 51.8, 49.5, 47.9, 46.7, 45.6, 32.2, 31.6, 30.9, 30.7, 30.5, 30.3, 28.8, 25.3, 25.0, 24.3; **IR (película) cm⁻¹**: 3330, 3054, 2930, 2857, 1644, 1477, 1237, 1036, 931, 744 ; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 538, 5), 536(M⁺,5), 457, (25), 213(20), 171(15), 144(100), 131(20).

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (221)

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.5 g (0.93 mmol) de N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (**220**) en 50 mL de CH₂Cl₂. Enseguida, se agregaron 0.24 g (1.39 mmol) de MCPBA. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al término de la reacción se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 3:7), obteniéndose

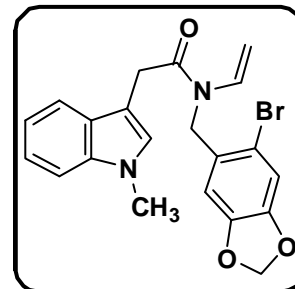


0.49 g (96%) como un sólido blanco. **RMN-¹H (300 MHz, DMSO 80 °C)** δ: 7.60-7.50 (m, 6H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H); **RMN-¹³C (75 MHz, DMSO, 25 °C)**: se observó como mezcla de rotámeros, δ: 171.2, 170.9, 147.3, 147.2, 143.5, 143.0, 136.4, 130.7, 130.6, 129.4, 129.2, 129.1, 128.7, 128.0, 127.3, 123.0, 121.1, 121.0,

118.9, 118.6, 118.5, 112.5, 112.4, 112.2, 109.4, 109.3, 108.2, 107.7, 107.0, 106.7, 101.9, 101.8, 52.7, 51.7, 47.9, 32.2, 32.1, 30.7, 30.2.

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-vinilacetamida (222)

En un matraz redondo de 100mL se colocaron 1.74 g (3.14 mmol) de N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**221**), 0.39 g (4.71 mmol) de bicarbonato de sodio, en 50mL de xileno. La mezcla de reacción colocó en agitación a reflujo (130 °C) por 115 horas. Al término de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, el crudo de reacción se disolvió en agua (200 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 1.08 g (78%), como sólido blanco. Pf= 88-193 °C. **RMN-¹H (500 MHz, DMSO, 85 °C)** δ: 7.54-7.53 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.72 (s, 2H); **RMN-¹³C (125 MHz, DMSO, 25 °C)** δ: 170.3, 147.4, 147.0, 136.5, 133.6, 128.3, 128.1, 127.3, 121.1, 118.7, 118.5, 112.2, 111.7, 109.5, 106.6, 106.5, 101.8, 94.0, 45.1, 32.2, 30.7; **IR (pastilla KBr) cm⁻¹**: 1660, 1621, 1476, 1353, 1242, 1153, 1036, 930, 749; **EM (IE) m/z: (%)** (M⁺ 2, 428, 0), 426(M⁺, 10), 347(10), 213 (5), 171(10), 144(100).

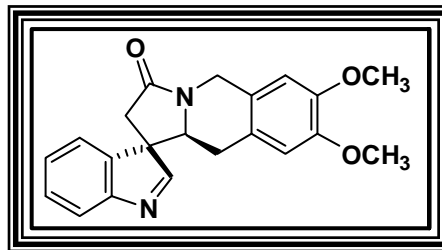


7.2.10. COMPUESTOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES DE CICLACIÓN TÁNDEM RADICAL OXIDATIVA DE LA SECCIÓN 5.3.2

Procedimiento general.

(3R)-7',8'-Dimetoxi-4',5',10',10a'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,1'-ciclopentano[b]isoquinolin-3'-ona] (217b)

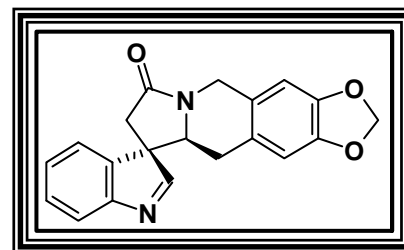
En un matraz de 25 ml se colocaron 0.15 g (0.36 mmol) de N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)-N-vinilacetamida (**208b**), 0.03 g (0.35 mmol) de Na₂CO₃ en 5 mL de tolueno desaereado. A esta solución se agregó lentamente gota a gota (bomba de adición) una solución



de n-Bu₃SnH (0.15 g, 0.52 mmol) (0.1 mmol/mL) y 0.27 g (0.72 mmol) de peróxido de dilauroilo, en 5 mL de tolueno desaereado a 95 °C durante 5 horas. Al término de la reacción la mezcla se enfrió y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. A esta mezcla se le adicionaron 5 mL de solución al 10% de KF y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), obteniéndose 0.049 g (40%), como un aceite amarillo. **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8.26 (s, 1 H), 7.71-7.69 (d, J=7.50 Hz, 1 H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 7.34-7.31 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.97-4.94 (d, J=17 Hz, 1 H), 4.43-4.40 (d, J=17 Hz, 1 H), 4.05-4.04 (dd, J=4.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.91-2.75 (m, 3 H), 2.53-2.49 (dd, J=4.0, 3.5, 15, 15.5 Hz, 1 H). **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ: 172.9, 171.6, 154.6, 148.4, 148.0, 139.6, 129.1, 127.3, 124.1, 122.9, 121.6, 121.3, 121.6, 109.2, 60.3, 59.9, 56.0, 55.9, 42.9, 36.4, 31.3. **IR (película) cm⁻¹**: 3342, 3010, 2925, 2854, 1684, 1516, 1462, 1264, 1107, 753; **EM (IE) m/z**: (%) 348(M⁺, 100); **HRMS**: Calculado para C₂₁H₂₀N₂O₃: 349.1552; observado: 349.1542.

(3R)-1,3-Metilendioxibencen-5,6,9a,10-tetrahidroespiro[3H-indol-9,3'-ciclopentano[b]isoquinolin-7-ona (217a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), obteniéndose 0.049 g (40%) como un aceite amarillo. **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8.24 (s, 1 H), 7.70-7.69 (d, J=7.50 Hz, 1 H), 7.45-7.42 (m, 3 H), 7.34-7.31 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 4.93-4.90

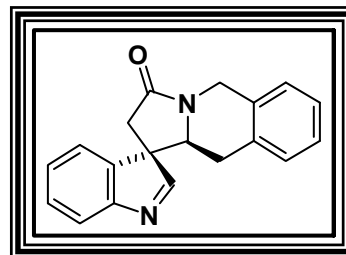


(d, J=17 Hz, 1 H), 4.40-4.37 (d, J=17 Hz, 1 H), 4.03-4.01 (dd, J=4.0, 11.5 Hz, 1 H), 2.87-2.75 (m, 3 H), 2.49-2.45 (dd, J=4.0, 4.0 Hz, 1 H); **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ: 172.7, 171.5, 154.7, 147.1, 146.7, 139.1, 129.1, 127.3, 125.2, 124.1, 121.7, 121.3, 108.7, 106.4, 101.5, 60.1, 59.1,

43.2, 36.4, 31.7; **IR (película) cm^{-1}** : 3323, 3054, 2923, 2849, 1688, 1484, 1239, 1037; **EM (IE) m/z** : (%) 332 (M^+ , 20); **HRMS**: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 333.1239: observado : 333.1235.

4,5,10',10a'-tetraihidroespiro[3H-indol-3,31-ciclopentano[b]isoquinolin-3'-ona (217c)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), obteniéndose 0.049 g (30%) como un aceite amarillo. **^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ** : ppm 8.26 (s, 1 H), 7.76-7.0 (m, 8 H), 5.05-4.99 (s, 1 H), 4.59-4.49 (d, 1 H), 4.09-4.04 (dd, $J=3.6$, 3.96 Hz, 1 H), 2.98-2.72 (m, 3 H), 2.62-2.56 (dd, $J=3.9$, 3.6 Hz, 1 H.); **^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ** : 172.7,



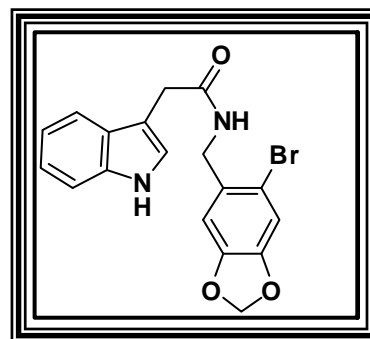
171.6, 154.6, 139.3, 132.1, 131.0, 129.1, 129.0, 127.3, 127.2, 127.0, 126.7, 121.6, 121.3, 60.1, 59.9, 43.2, 36.4, 31.7; **IR (película) cm^{-1}** : 3340, 3026, 2927, 2855, 1687, 1478, 1243, 1039.; **EM (IE) m/z** : (%) 288 (M^+ , 70). **HRMS**: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 289.1341: observado: 289.1343.

Subproductos

N-((6-Bromo-1,3-metilendioxi-bencen-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida (209a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), obteniéndose como un aceite amarillo:

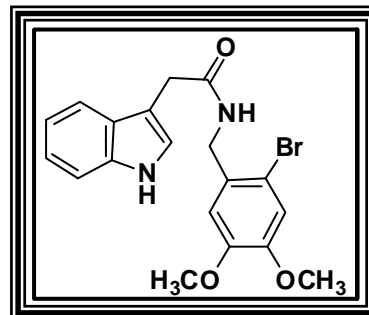
RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1 H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.41-7.38 (s, 1 H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.84 (s, 2H)



N-(2-Bromo-4,5-dimetoxibencil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida (209b)

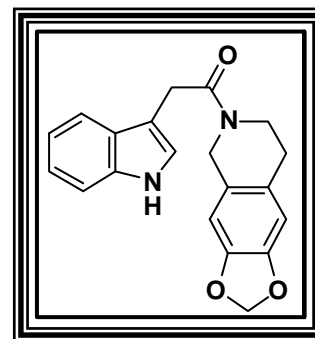
El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), obteniéndose como un aceite amarillo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (s, 1 H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.41-7.37 (s, 1 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.78 (s, 2H) 3.68 (s, 3H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 171.4, 148.7, 148.3, 136.3, 129.2, 126.9, 123.6, 122.7, 120.1, 118.6, 115.2, 113.3, 112.5, 111.3, 109.0, 56.1, 55.9, 43.4, 33.4.



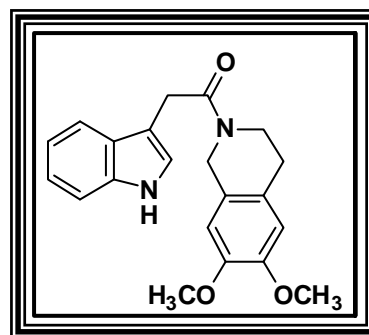
N-((1H-Indol-3-yl)acetil)-1,3-dimetilendioxi-5,6,7,8-tetrahidro[4,5-g]isoquinolina (214a)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 2:8), **RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 8.37-8.30 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1 H), 7.24-7.02 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.51-6.36 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (dd, *J*=5.8, 6.2 Hz, 1 H); 3.64 (dd, *J*=5.8, 6.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=5.8, 6.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J*=5.8, 6.2 Hz, 1H)



N-((1H-Indol-3-yl)acetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (214b)

El producto fue purificado por cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose como un aceite amarillo claro. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 8.12-8.04 (m, 1 H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.50-6.32 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.88-3.82 (dd, *J*=5.4, 6.3 Hz, 1 H); 3.70-3.75 (dd, *J*=5.7, 6.0 Hz, 1H), 2.81-2.77 (dd, *J*=5.7, 6.0 Hz, 1H), 2.63-2.59 (dd, *J*=5.4, 6.3 Hz, 1H) **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 170.5, 147.7, 147.5, 136.1,



130.1, 125.6, 125.2, 122.3, 122.1, 119.8, 119.6, 111.2, 111.0, 109.3, 109.2, 55.9, 55.8, 47.6, 43.4, 42.9, 29.6.

8. REFERENCIAS

1. (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, **1992**. (d) Curran, D.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH Publishers, Weinheim, **1996**. (e) Curran, D. P. *Synthesis.* **1988**, 417, 489. (f). Renaud, P.; Sibi, M. *Radicals in Organic Synthesis*. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 1, 2.
2. (a) Yet, L. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9349.
3. (a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206. (b) Ryu, I.; Sonoda, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177-194. (c) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3215-3229. (d). McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224-2248. (c) **Tietze, L. F., Brasche, G.**; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
4. Lavoisier, A. L. "*Traité Élémentaire de Chimie*", Cuchet: Paris, **1789**; 2 vol. (traducción en inglés: Kerr, R. *Elements of Chemistry*; William Creech: Edimburgo, **1970**).
5. Davy, H. *Philosophical Transactions of the Royal Society*: **1811**, *101*, 155-162
6. Berzeliuz, J. J.; Potin, M. M. *Gilbert's Ann.* **1810**, *6*, 247.
7. Gay-Lussac, J. L. *Ann. Chim.* **1815**, *95*, 172.
8. Bunsen, R. *Liebigs Ann.* **1842**, *42*, 27.
9. Kolbe, H. *Ann. Chim.* **1849**, *69*, 257.
10. Frankland, E. *Ann. Chim.* **1849**, *71*, 171.
11. Cannizzaro, S. *Liebigs Ann.* **1853**, *88*, 129-130.
12. Faraday, M. *Experimental Researches in Chemistry and Physics*. London: Richard Taylor and William Francis. **1859**, 33-53.
13. Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *20*, 757-771.
14. Gomberg, M. *Chem. Rev.* **1924**, *1*, 91-97.
15. Wieland, H. *Ann. Chim.* **1911**, *381*, 200.
16. Paneth, F.; Hofeditz, W. *Ber.* **1929**, *62B*, 1335.
17. (a) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288. (b) Mayo, F. R.; Kharasch, M. S. *Chem. Rev.* **1940**, *27*, 351.

18. Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 241.
19. (a) Wohl, A. *Ber.* **1919**, *52B*, 51-63. (b) Ziegler, K. G.; Schenck, E. W.; Krockow, A.; Siebert, A.; Wenz, H. *Liebigs Ann.* **1942**, *551*: 1-79.
20. van der Kerk, G. J. G.; Noltes, J. G.; Luijten, J. G. A. *J Appl Chem.* 1957, **7**, 356-365.
21. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574-1585.
22. (a) Walling, C. *J. Chem. Educ.* 1986, **63**, 99-102. (b) Walling, C.; Cooley, J. H.; Ponaras, A. A.; Racah, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5361-5363.
23. Julia, M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 386-392.
24. (a) Barton, D. H. R.; Serebryako, E. P. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 309. (b) Barton, D. H. R.; Dowlatshahi, H. A.; Motherwell, W. B.; Villemin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 732-733. (c) Barrett, A. G.; Prokopiou, P. A.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1175.
25. (a) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 125. (b) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753.
26. Hart, D. J. *Science.* **1984**, *223*, 883.
27. (a) Stork, G.; Mook, R.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741-3742. (b) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500-501.
28. (a) Curran, D. P.; Sisko, J.; Yeske, P.; Liu, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1153. (b) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448. (c) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Totleben, M. J., *Synlett* **1990**, 773. (d) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863.
29. (a) Pryor, W. A. *Free Radicals*, McGraw-Hill, **1966**. (b) Nonhebel, D. C.; Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Radicals*. Cambridge University Press, **1979**. (c) Kochi, J. K. *Free Radicals*. Wiley, NY, **1973**, Vols. 1 and 2. (d) Parsons, A. F. *An introduction to free radical chemistry*. Blackwell Publishing, Oxford, **2000**. (e) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier, Amsterdam, **2004**. (f) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, **1995**. (g) Alfassi, Z. B. *General Aspects of the Chemistry of Radicals*. John Wiley & Sons, Paris, **1999**.
30. Orchin, M.; Macomber, R. S.; Pinhas, A. R.; Marshall, R. W. *The vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, New Jersey, **2005**.
31. Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13-19.
32. Fenton, H. J. *J. Chem. Soc., Trans* **1894**, 899-911.

33. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. John Wiley & Sons, Londres, **1976**.
34. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
35. Burgi, H. B.; Dunitz, J. M.; Lehn, G. W. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1563- 1572.
36. Westheimer, F. H. *Morris Selig Kharasch. A Biographical Memoir*. National Academy of Sciences. **1960**.
37. Denisov, E. T.; Denisova, T. G.; Pokidova T. S. *Handbook of Free Radical Initiators*. John Wiley & Sons, New Jersey **2003**.
38. Neumann, W. P.; *Synthesis* **1987**, 665.
39. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564.
40. Muchowski, J. M.; Cho, I. S.; Jaime-Figueroa, S.; Artis, R. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.
41. Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 8995.
42. Clark, A. J.; Dell, C. P.; Ellard, J. M.; Hunt, N. A.; McDonagh, J. P. *Tetrahedron Letters*. **1999**,*40*, 8619-8623.
43. (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339. (b) Nikishin, G. I.; Vinogradov, M. G.; Il'ina, G. P. *Synthesis* **1972**, 372.
44. Chikaoka, S.; Toyao, A.; Ogasawara, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 312-318.
45. Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135.
46. Guerrero M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4953.
47. Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2991-2999.
48. Kuivila, H. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*,299-305.
49. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
50. Studer, A. *Synthesis*, **2002**, *7*, 835-849.
51. Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron*. **1981**, *37*, 3073-3100.
52. Rashatasakhon, P.; Ozdemir, A. D.; Willis, J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 917-920.
53. Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Kogure, M.; Tamura, O. *Chem. Commun.* **2000**, 1527.
54. (a) Ishibashi, H.; Ohata, K.; Nihara, M.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 547. (b) Taniguchi, T.; Yonei, D.; Sasaki, M.; Ishibashi, H. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 2634-2641.

55. (a) Pictet, A.; Spengler T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030. (b) Bondzic, B. P.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4059–4063. (c) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1797-1842.
56. van Tamelen, E. E.; Weber, J.; Schiemenz, G. P.; Baker, W. *Bioorganic Chem*, **1976**, *5*, 283.
57. (a) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751. (b) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *Tetrahedron* **1963**. *19*, 247-28.
58. (a) Leuckart, R. *Ber.* **1885**, *18*, 2341. (b) Wallach, O. *Ann.* **1892**, *272*, 99.
59. King, F. D. *J. Hetrocyclic Chem.* **2007**, *44*, 1459.
60. Jackson, A. H.; Smith, P. *Tetrahedron.* **1969**, *25*, 4843.
61. Maryanoff, B. E.; Zhang, H-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628.
62. (a) Fritz, H.; Pfaender, P. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 989. (b) Robinson, R.; Suginone, K. *J. Chem. Soc.* 1932, **298**.
63. Ozlu, Y.; Cladingboel, D. E.; Parsons, P. J. *Synlett* **1993**, 357–358.
64. Patro, B.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3599-3601.
65. (a) Manske, R. H. *Chem. Rev.*, **1942**, *30*, 145-158. (b) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370 (c) Pedrosa, R.; Andrés C.; Iglesias J. M.; Obeso, M. A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4005-4014.
66. (a) Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Sato, T.; Takeuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1725-28. (b) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 2399-2407. (c) Ishibashi, H.; Fuke, Y.; Yamashita, T.; Ikeda, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1996**, *7*, 2531-2538. (d) Ikeda, M.; Ohtami, S.; Okada, M.; Minakuchi, E.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Heterocycles* **1998**, *47*, 181-186. (e) Ishibashi, H.; Higuchi, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 75-78. (f) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Yamamoto, T.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1763-1768. (g) Goodall, K.; Parson, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3257-3259. (h) Goodall, K.; Parson, A. F. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6739-6758. (i) Goodall, K.; Parson, A. F. *Tetraedron Lett.* **1997**, *38*, 491-494. (j) Sato, T.; Chono, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1115-1120. (k) Ikeda, M.; Hamada, M.; Yamashita, T.; Ikegami, F.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Synlett* **1998**, 1246-1248. (l) Ikeda, M.; Hamada, M.; Yamashita, T.; Matsui, K.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc.*,

- Perkin Trans. 1* **1999**, 1949. (m) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Synthesis* **1998**, 1803-1806. (n) Ishibashi, H.; So, T. S.; Okochi, K.; Sato, T.; Nakamura, N.; Nakatani, H.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 95- 102.
67. Manske, R. H. F.; Asford, W. R. *The Alkaloids, Chemistry and Physiology* **1954**; *4*, 77. (b) Jeffs, P. W. *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*. Academic Press, New York, **1967**; *9*, 41. (c) Bhakuni, D. S.; Jain, S. *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Academic Press, New York, **1986**; *28*, 95.
68. Kaoudi, T.; Miranda, L.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3125-3127.
69. Brown, R. T. *The Chemistry of Heterocyclic Compound. In The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E., Ed.; Vol 25; Wiley: New York, 1983; pp 147-199. parte 4.
70. Merlini, L.; Mondelli, R.; Nasini, G.; Hesse, M. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3129.
71. Peube-Locou, N.; Plat, M. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 199.
72. Mao, L.; Xin, L.; Dequan, Y. *Planta Med.* **1984**, 459.
73. (a) van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5006; (b) van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem.* **1969**, *91*, 7315-7333; (c) Stork, G.; Guthikonda, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5109-5110; (d) Wenkert, E.; Halls, T. D. J.; Kunesch, G.; Orito, K.; Stephens, R. L.; Temple, W. A.; Yadav, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5370; (e) Naito, T.; Tada, Y.; Nishiguchi, Y.; Ninomiya, I. *Heterocycles* **1982**, *18*, 213; (f) Martin, S. F.; Rüeger, H.; Williamson, S. A.; Grzejszczak, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124; (g) Meyers, A. I.; Miller, D. B.; White, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4778; (h) Cobas, A.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6765; (i) Naito, T.; Kuroda, E.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2216; (j) Aube, J.; Gosh, S.; Tanol, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9009; (k) Padwa, A.; Beall, L. S.; Heidelbaugh, T. M.; Liu, B.; Sheehan, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2684; (l) Tanaka, M.; Toyofuku, E.; Demizu, Y.; Yoshida, O.; Nakazawa, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2271; (m) Chang, M. Y.; Chen, C. Y.; Chung, W. S.; Tasi, M. R.; Wang, Y. S.; Chang, N. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 585; (n) Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745.
74. Shinohara, T.; Takeda, A.; Toda, J.; Ueda, Y.; Kohno M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 918-927.
75. Scriven, E. F.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 298-360.
76. Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.

77. Chugaev, L. *Ber.* **1899**, 32, 3332.
78. Sewald, N.; Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; Chaper 2.1.
79. (a) Chatgililoglu, C.; Giese, B.; Kopping, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188. (b) Chatgililoglu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2310-2320.
80. Ibarra-Rivera, T. R; Gámez-Montano R.; Miranda, L. D., *Chem. Commun.*, **2007**, 3485.
81. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. Pergamon Press, Oxford, **1980**.

8. ANEXO

PUBLICACIÓN REALIZADA DURANTE LA TESIS



Synthesis of spiroindolenine derivatives by a tandem radical-oxidation process

Holber Zuleta-Prada, Luis D. Miranda*

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 June 2009

Revised 2 July 2009

Accepted 2 July 2009

Available online 10 July 2009

ABSTRACT

In the present work, a novel stereoselective radical cyclization/oxidation/spirocyclization cascade process using a mixture of *n*-Bu₃SnH/dilauroyl peroxide is described. The proposed mechanism for this later process combines a 6-*endo* cyclization of an aryl radical onto an enamide double bond, and a consecutive oxidative-ionic spirocyclization at C-3 of an indole nucleus. All processes led to the construction of new spiroindolenine derivatives in a one-step synthesis starting from relatively simple starting materials. The organic peroxide appears to act as the initiator and the oxidant.

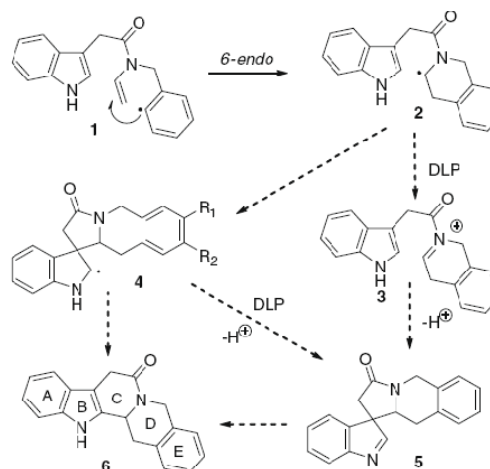
© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Indole alkaloids have been the object of numerous studies due to their structural diversity and significant biological and pharmacological activities.¹ The pentacyclic system common to several natural product families, such as yohimbane^{2–5} and its isomers, which possesses an aromatic E-ring **6** (Scheme 1), has been the subject of several synthetic approaches by different methodologies.⁶ During the course of our ongoing studies on the radical-oxidative addition to heteroaromatic systems, we recently embarked on an investigation of the radical cascade process depicted in Scheme 1. Ishibashi has previously used a 6-*endo* cyclization for the synthesis of a variety of fused heterocyclic systems,⁷ and we envisioned that a similar process might afford radical **2** from the initial radical **1**. Earlier, we showed that a radical alpha to a nitrogen atom could be oxidized under tin hydride-mediated conditions.⁸ Thus, the use of a mixture of *n*-Bu₃SnH/dilauroyl peroxide (DLP) suggested the possible combination of this 6-*endo* radical cyclization with a Pictet–Spengler type ring closure of the acyliminium ion **3**, which would be derived from oxidation of the intermediate radical **2**.⁹ Based on the pioneering work of van Tamelen et al.^{6a,b,10} on related acyliminium ion cyclizations (e.g., **3**), kinetic cyclization could take place at C-3 of the indole system, affording the indolenine **5**, which could undergo a Wagner–Meerwein rearrangement to the pentacyclic, thermodynamic product **6**.^{11,12}

The direct cyclization of radical **2** to radical **4** is also possible, but the mismatched polarity resulting from the nucleophilic nature of both the radical and the aromatic system is likely to disfavor this reaction pathway. Regardless of whether this latter process occurred, the outcome of the overall reaction would be the same, with the DLP serving to oxidize the radical **4** to the indolenine **5** in a pathway similar to that reported previously.⁸ Our initial results of such a process are described herein.

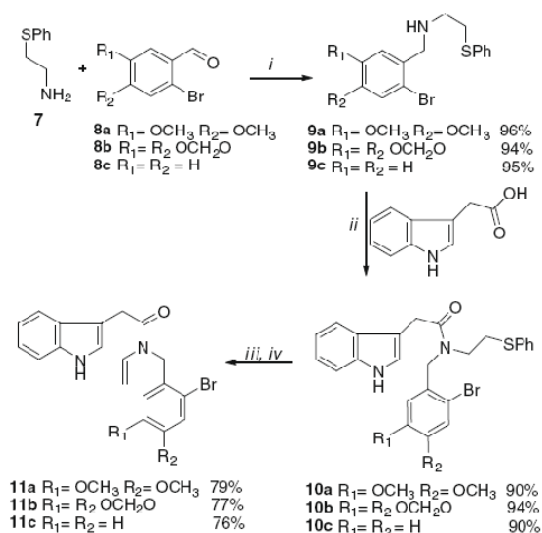
The enamides **11a–b** necessary for the tandem reaction process were prepared in four steps (Scheme 2) from the corresponding *o*-bromoaldehydes **8a–c**. The amines **9a–c** were synthesized by reductive amination of 2-thiophenylethylamine **7**¹³ and aldehydes **8a–c**. Acylation of amines **9a–c** with 3-indolacetic acid provided the amides **10a–c**, which were sequentially oxidized to the sulfoxides and then subjected to thermolysis in refluxing xylene to give the enamides **11a–b** (Scheme 2).

Optimization of the conditions for the radical reaction was examined using enamide **11a**. Using a syringe pump, a solution of *n*-Bu₃SnH and DLP in benzene or toluene was slowly added to a refluxing solution of **11a**. In the first experiment using 1.3 equiv



Scheme 1. Radical-oxidative process.

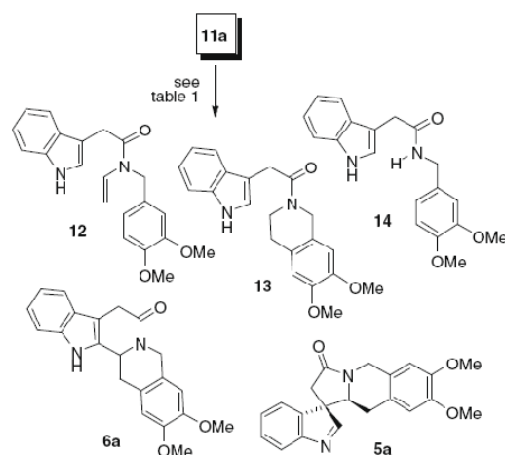
* Corresponding author. Tel.: +52 55 56 22 44 40; fax: +52 55 56 16 22 17.
E-mail address: lmiranda@unam.mx (L.D. Miranda).



Scheme 2. Reagents and conditions: (i) MeOH, 8 h, rt, then NaBH₄, 1 equiv, 12 h, rt; (ii) DCC, CH₂Cl₂, rt, 3 h; (iii) MCPBA, 1.5 equiv CH₂Cl₂, rt, 3 h; (iv) NaHCO₃, 1 equiv, 120 h, xylene, reflux.

of *n*-Bu₃SnH and 1.5 equiv of DLP in benzene at reflux temperature, **12**, the compound of premature reduction, was obtained as the major product (Table 1, entry 1, Scheme 3), accompanied by a minor amount (5%) of **13**, another product of premature reduction (Scheme 3), as well as starting material (~20%). Interestingly, the desired pentacyclic product **6a** was not observed in the reaction mixture, but the indolenine **5a** was isolated as a single diastereoisomer (18%). In an attempt to minimize premature reduction of the intermediate radicals, and thus improve the yield of **5a**, the reaction was carried out using [(CH₃)₃Si]₃SiH as the propagating agent, but the reaction profile did not change (entry 2). Prolonging the addition time of the *n*-Bu₃SnH/DLP solution and the utilization of 2 equiv of DLP both served to favor the production of **5a** (entries 3 and 4). Finally, compound **5a** was produced most efficiently when toluene was used as the solvent (entries 4 and 6).¹⁴ Further increases in both reaction time and DLP neither reduced the formation of **12** and **13**, nor increased the production of **5a**. Dibenzoyl peroxide and dicumyl peroxide were also examined. Although the desired product was isolated, these peroxides proved to be less efficient than DLP in the production of **5a** (entries 7 and 8).

A significant amount of the product **14**, which comes from the hydrolysis of the enamide moiety in the starting material, was



Scheme 3. Tandem radical-oxidation process.

formed in all the experiments. This product was formed presumably as a consequence of the lauric acid produced from the peroxide during the oxidation process. Attempts to avoid this side product by the addition of Na₂CO₃ to the reaction mixture, did not improve the yields. We also searched for the dimers and/or trimers of the indolenine **5a** by HPLC/MS analysis of the crude reaction mixture, but they were not present. To gain insights into the reaction mechanism, the process was carried out using a catalytic amount of ACN (1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) as the initiator (entry 9). Interestingly, the major product formed in this experiment was the tetrahydroisoquinoline **13**, and no trace of the product which would be formed by reduction of the radical **4** was observed. The lack of this latter product suggests that the cyclization of the radical **2** to the spiro-radical **4** is slower than formation of iminium ion **5** in the presence of excess of DLP or reduction to **13** in the presence of Bu₃SnH, when a catalytic amount of ACN is used. These results are not conclusive, however, and more experiments must be performed to firmly establish the actual mechanistic pathway.

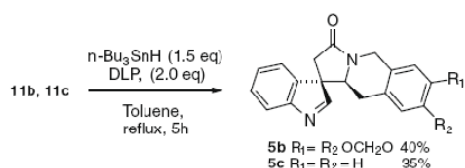
Under the optimized conditions (entry 4),¹⁴ acyl enamides **11b** and **11c** also afforded the corresponding indolenines **5b** and **5c** as the major products (Scheme 4).

The structure of **5a** was confirmed by its NMR spectral features. The ¹H NMR spectrum of compound **5a** showed a signal at δ 8.26 ppm (singlet 1H), and two groups of signals at δ 4.05–4.02 ppm and δ 2.9–2.49, typical for an A₂X system for protons at 10' and 10a'. The ¹³C NMR spectrum exhibits the signals at δ

Table 1
Optimization of product yield

Entry	Conditions ^a	t (h)	Yield (%)			
			5a	12	13	14
1	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.3 equiv) DLP, (1.5 equiv), benzene, reflux	3	18	25	5	5
2	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5 equiv) DLP, (1.5 equiv), benzene, reflux	3	20	20	nd	15
3	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 equiv) DLP, (2.0 equiv), benzene, reflux	5	25	nd	11	16
4	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 equiv) DLP, (2.0 equiv), toluene, reflux	5	40	15	10	12
5	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5 equiv) DLP, (2.0 equiv), benzene, reflux	5	32	nd	12	15
6	[(CH ₃) ₃ Si] ₃ SiH (1.5 equiv) DLP, (2.0 equiv), toluene, reflux	5	37	10	10	14
7	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 equiv) DBP, (2.0 equiv), toluene, 95 °C	5	20	nd	nd	nd
8	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 equiv) DCP, (2.0 equiv), chlorobenzene	5	24	nd	nd	nd
9	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 equiv) ACCN (0.5 equiv), toluene	5	Traces	23	28	

^a Concentration: 0.1 mmol/mL for both the starting material and the added solution of *n*-Bu₃SnH/DLP.



Scheme 4. Spirocyclization of 11b and 11c.

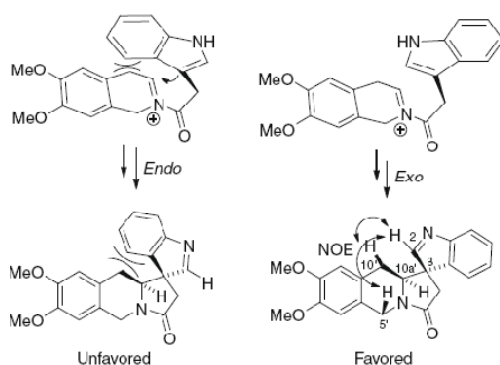


Figure 1. Stereoselectivity in the spirocyclization process.

172.9 ppm (C-2) and δ 59.9 ppm (C-3), assigned to a C-imine and C-spiro quaternary carbon, respectively, values confirmed by a distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiment. The heteronuclear single quantum correlation (HSQC) experiment showed the correlation C-H 172.9–8.26 ppm and established the occurrence of the C–H imine. The stereochemistry of 5a was supported by a NOESY experiment which confirmed the correlation between protons C-2 and one of the C-10' protons and the C-5' proton (Fig. 1). The high diastereoselectivity of the process can be rationalized on the basis of the endo/exo models in the cyclization process as depicted in Figure 1. It is likely that there is a strong steric repulsion between the hydroisoquinoline ring and the aromatic ring of the indole nucleus in the endo model. In contrast, these stereoelectronic interactions are alleviated in the exo model, facilitating the formation of 5a. In a previous study of related systems, the mixture of the two possible diastereoisomers was observed. Apparently, the presence of the fused benzene ring in the piperidine moiety (isoquinoline moiety) is responsible for the repulsive interactions in the present system.

Finally, several reaction conditions, such as *p*-toluenesulfonic acid or $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ in refluxing toluene, or trifluoromethanesulfonic acid in hot dioxane (100 °C)¹¹ all failed to transform the spirocyclic system 5a into the corresponding pentacyclic system 6a. Initially, no reaction was observed and only decomposition of the starting material occurred after longer reaction times (5 h).

In summary, in the present work, we report a novel, stereoselective, tandem *6-endo* radical cyclization–oxidation–ionic spirocyclization process, using a *n*-Bu₃SnH/DLP mixture, which has given access to new spiroindolenines. The organic peroxide acts as both the initiator and the oxidant.

Acknowledgments

We thank CONACYT (J42673Q, 82643) for generous financial support and Dr. Joseph M. Muchowski for many helpful discus-

sions. We also thank H. Rios, R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, N. Zavala, E. Hernandez, I. Chavez, and A. Peña for technical support.

References and notes

- (a) Cordell, G. A. *Introduction to Alkaloids*. In *A Biogenetic Approach*; Wiley Interscience: New York, 1981. pp 574–832; (b) *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1981; Vol. XX.
- Brown, R. T. *The Chemistry of Heterocyclic Compound*. In *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E., Ed.; Vol 25; Wiley: New York, 1983; pp 147–199. part 4.
- Merlini, L.; Mondelli, R.; Nasini, G.; Hesse, M. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3129.
- Peube-locou, N.; Plat, M. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 199.
- Mao, L.; Xin, L.; Dequan, Y. *Planta Med.* **1984**, *459*.
- For representative synthesis to yohimbanes and derivatives see: (a) van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5006; (b) van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7315–7333; (c) Stork, G.; Guthikonda, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5109–5110; (d) Wenkert, E.; Halls, T. D. J.; Kunesch, G.; Orito, K.; Stephens, R. L.; Temple, W. A.; Zidov, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5370; (e) Naito, T.; Tada, Y.; Nishiguchi, Y.; Ninomiya, I. *Heterocycles* **1982**, *18*, 213; (f) Martin, S. F.; Rueger, W.; Williamson, S. A.; Grzeszczak, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124; (g) Meyers, A. I.; Miller, D. B.; White, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4778; (h) Cobas, A.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6765; (i) Naito, T.; Kuroda, E.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2216; (j) Aube, J.; Gosh, S.; Tanol, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9009; (k) Padwa, A.; Beall, L. S.; Heidelbaugh, T. M.; Liu, B.; Sheehan, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2684; (l) Tanaka, M.; Toyofuku, E.; Demizu, Y.; Yoshida, O.; Nakazawa, K.; Sakai, K.; Suemure, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2271; (m) Chang, M. Y.; Chen, C. Y.; Chung, W. S.; Tasi, M. R.; Wang, Y. S.; Chang, N. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 585; (n) Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745.
- (a) Ishibashi, H.; Inomata, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1149; (b) Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Kogure, M.; Tamura, O. *Chem. Commun.* **2000**, 1527; (c) Ohba, M.; Kubo, H.; Ishibashi, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7751; (d) Ishibashi, H.; Ishita, A.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 473; (e) Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1922; (f) Taniguchi, T.; Iwasaki, K.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4389; (g) Taniguchi, T.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 197; (h) Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4129.
- (a) Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953; (b) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135; See also: (c) Friestad, K. K.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 819; For a related oxidative spirocyclization using DLP see: (d) Guindeuil, S.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 665.
- For reviews in the area of radical ionic processes: (a) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford, 2003. p 193; (b) Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *15*, 3044; (c) Murphy, J. A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 298; Selected recent publications: (d) Korapala, C. S.; Qin, J.; Friestad, K. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4243; (e) Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4261; (f) Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6190; (g) Denes, F.; Cutri, S.; Perez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6006; (h) Maruyama, T.; Suga, S.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6519; (i) Maruyama, T.; Mizuno, Y.; Shimizu, I.; Suga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1902.
- Van Tamelen, E. E.; Weber, J.; Schiemenz, G. P.; Baker, W. *Biorg. Chem.* **1976**, *5*, 283.
- Wenkert, E.; Orito, K.; Simmons, D. P.; Kunesch, N.; Ardisson, J.; Poisson, J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3719.
- King, F. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1459.
- Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.
- General procedure*. 7,8-dimethoxy-10',10'-dihydro-2'H-spiro[indole-3,1'-pyrrolo[1,2-b]isoquinolin-3'(5'H)-one (5a): To a deaerated solution of enamide 11a (0.15 g, 0.35 mmol) and Na₂CO₃ (0.03 g, 0.35 mmol) in 5 mL of toluene at 95 °C, a solution of *n*-Bu₃SnH (0.15 g, 0.52 mmol) (0.1 mmol/mL) and 0.27 g (0.72 mmol) of dilauroyl peroxide in toluene (5 mL), was added dropwise (syringe pump) over 5 h. The reaction mixture was then cooled and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was stirred with an 8% solution of KF in water (10 mL) over night. Then, saturated solution of NaHCO₃ was added (250 mL) and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (Hexanes–EtOAc) to give 5a (0.049 g, 40% yield) as yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.5, 15 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.91–2.75 (m, 3H), 2.51 (dd, *J* = 4.0, 15.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172.9, 171.5, 154.6, 148.4, 148.0, 139.6, 129.1, 127.3, 124.1, 122.9, 121.6, 121.3, 111.6, 109.2, 60.3, 59.9, 56.0, 55.9, 42.9, 36.4, 31.3. IR (film): 3342, 3010, 2925, 2854, 1684, 1516, 1462, 1264, 1107, 753. MS (EI) *m/z* = 348 (100%). HRMS calcd for C₂₁H₂₄O₃N₂: 349.1552. Found 349.1542.
- 9a,10-Dihydro-511-spiro[1,2]dioxolo[4,5-g]pyrrolo[1,2-b]isoquinoline-9,7-indol-7(8H)-one (5b)* (40% yield) as yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.24

(s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 4.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.87–2.75 (m, 3H), 2.47 (dd, $J = 4.0, 15$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.7, 171.5, 154.7, 147.1, 146.7, 139.1, 129.1, 127.3, 125.2, 124.1, 121.7, 121.3, 108.7, 106.4, 101.5, 60.1, 59.1, 43.2, 36.4, 31.7. IR (film): 3323, 3054, 2923, 2849, 1688, 1484, 1239, 1037. MS (EI) $m/z = 332$ (20%). HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$: 333.1239. Found 333.1241.
10',10\alpha'-Dihydro-2'*H*-spiro[indole-3,1'-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin]-3'(5'*H*)-one

(5c) (30% yield) as yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 15$ Hz, 1H), 7.23–7.15 (m, 3H), 7.04–7.01 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 4.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.96–2.77 (m, 3H), 2.59 (dd, $J = 4.0, 15$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.7, 171.6, 154.6, 139.3, 132.1, 131.0, 129.1, 129.0, 127.3, 127.2, 127.0, 126.7, 121.6, 121.3, 60.1, 59.9, 43.2, 36.4, 31.7. IR (film): 3340, 3026, 2927, 2855, 1687, 1478, 1243, 1039. MS (EI) $m/z = 288$ (70%). HRMS calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ON}_2$: 289.1341. Found 289.1343.