



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

**ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DEL PIRROL Y ESTUDIO DE
UNA REACCION EN CASCADA PARA LA CONSTRUCCION DEL ESQUELETO
DEL ACIDO MARTINELICO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Quim. Edwin Flórez López



TUTOR: Dr. Luis D. Miranda G.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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); con número de becario 207599. Parte de este trabajo se presentó en el 44 Congreso Mexicano de Química, en la 5 Reunión de la Academia mexicana de Química Orgánica, en QUIMIUNAM 2010 y en el Simposio Interno 2010 del Instituto de Química y fue publicado un artículo: “Solvent free oxidative radical substitution process. Synthesis of pyrrole fused systems”. *Tetrahedron Letters*, 2010, 51 , 6000–6002.

A Dios, a mis padres, mis hermanas, sobrinos y amigos que me han apoyado en todo este tiempo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecerle muy especialmente a mi asesor, el Doctor Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, quién me brindo su apoyo incondicional y precisos aportes durante el desarrollo de este proyecto.

Agradezco a mi comité tutorial, los Doctores José Gustavo Avila Zarraga y Fernando Sartillo Piscil, quienes me ofrecieron un apoyo enorme y constante en el desarrollo del proyecto.

Quiero agradecer a mis sinodales por su buena voluntad y oportuna corrección de este trabajo. Agradezco al personal del Instituto de Química de la UNAM, especialmente a los técnicos académicos: Angeles Peña, Elizabeth Huerta, Javier Pérez, Luis Velazco, Isabel Chávez y Rocío Patiño por el soporte técnico ofrecido.

Agradezco también, al CONACyT por la beca otorgada durante el periodo de realización de este trabajo.

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

Un especial agradecimiento a mis compañeros del laboratorio 2-3 y compañeros del posgrado por el apoyo y amistad brindada durante mis estudios de doctorado.

INDICE

Abreviaturas	1
Resumen	3
Abstract	5
1. INTRODUCCION	7
2. ANTECEDENTES	8
2.1 ASPECTOS GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES	8
2.1.1 CASIFICACION DE LOS RADICALES LIBRES	8
2.1.1.1 Radicales con carga eléctrica.	8
2.1.1.2 Radicales σ y π .	9
2.1.1.3 Estabilidad de los radicales.	10
2.1.1.3.1 Estabilidad termodinámica.	10
2.1.1.3.2 Estabilidad cinética.	10
2.1.1.4 Reactividad de los radicales.	11
2.1.2 REACCION DE LOS RADICALES LIBRES	13
2.1.2.1 Adición intermolecular de radicales sobre dobles ligaduras.	15
2.1.2.2 Adición intramolecular de radicales sobre dobles ligaduras.	16
2.1.2.3 Adición de radicales sobre sistemas aromáticos.	18
2.2 XANTATOS COMO FUENTES DE RADICALES	19
2.2.1 Aplicación de xantatos como fuente de radicales libres.	24
2.2.2 Reacciones radical-oxidativas.	26
2.3 REACCIONES DE RADICALES LIBRES EN AUSENCIA DE DISOLVENTE	30

2.4 RADIACION DE MICROONDAS EN REACCIONES DE RADICALES LIBRES	31
2.5 PIRROLES EN COMPUESTOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS	34
2.6 ALCALOIDES MARTINÉLICOS.	36
3. ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DEL PIRROL	40
3.1 ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DE PIRROL EN AUSENCIA DE DISOLVENTE.	41
3.1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
3.1.2 OBJETIVOS	43
3.1.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSION DE RESULTADOS	44
3.1.4 CONCLUSIONES	55
3.2 ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DE PIRROL ASISTIDA POR MICROONDAS	56
3.2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	56
3.2.2 OBJETIVOS	58
3.2.3. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSION DE RESULTADOS	59
3.2.4 CONCLUSIONES	65
4. ESTUDIO DE UNA REACCIÓN EN CASCADA PARA LA CONSTRUCCION DEL ESQUELETO DEL ACIDO MARTINÉLICO	66
4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	67

4.2 OBJETIVOS	69
4.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSION DE RESULTADOS	70
4.4 CONCLUSIONES	85
5. PARTE EXPERIMENTAL	86
5.1 METODOLOGIA GENERAL	86
5.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS ESPECTROSCOPICOS	87
5.2.1 Compuestos referentes a la sección 3.1.3	87
5.2.1.1 Procedimiento general de las reacciones radical-oxidativas en condiciones de ausencia de disolvente.	94
5.2.1.2 Procedimiento general para la síntesis de los sistemas cíclicos fusionados de pirrol.	97
5.2.2 Compuestos referentes a la sección 3.2.3	102
5.2.2.1 Procedimiento general para las reacciones radical-oxidativas asistidas por microondas.	103
5.2.3 Compuestos referentes a la sección 4.3	107
6. REFERENCIAS	118
7. ANEXOS	124

ABREVIATURAS

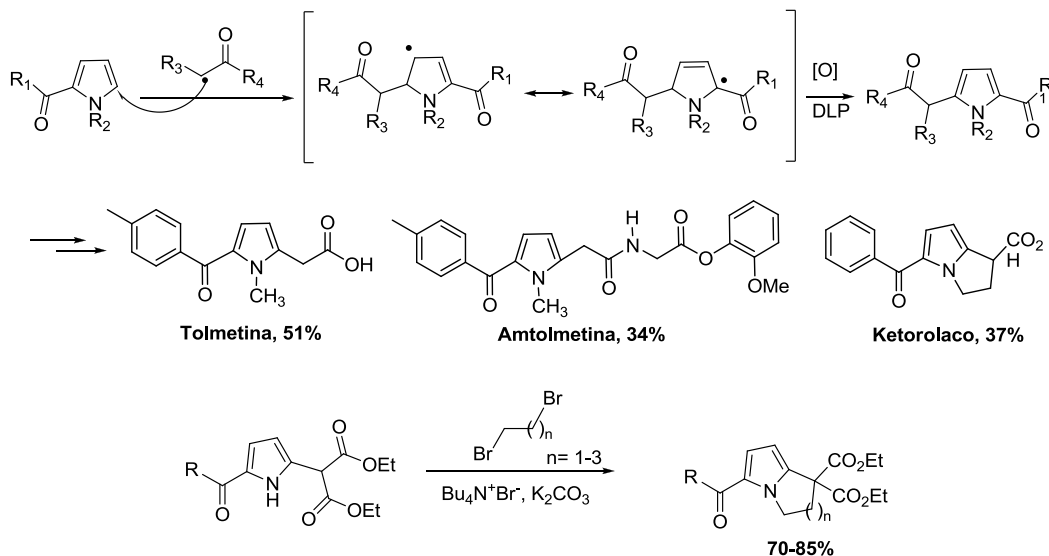
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-Azobis(isobutironitrilo)
CCD	Cromatografía de capa delgada
CCF	Cromatografía en columna flash
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Experimento de correlación ¹ H- ¹ H (Correlation Spectroscopy)
DBP	Peróxido de dibenzoilo
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DCP	Peróxido de dicumilo
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMF	Dimetilformamida
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masas
EPR	Resonancia paramagnética electrónica (Electron paramagnetic resonance)
FAB	Bombardeo con átomos acelerados (Fast-Atoms Bombardment)
Hz	Hertz

HOMO	Orbital Molecular Ocupado más alto (Highest Occupied Molecular Orbital)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
IE	Impacto Electrónico
IR	Espectroscopía de infrarojo
LUMO	Orbital Molecular desocupado más bajo (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MeOH	Metanol
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
ppm	partes por millón
APTS	Acido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SOMO	Orbital Molecular desocupado sencillo (Single Occupied Molecular Orbital)
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

RESUMEN

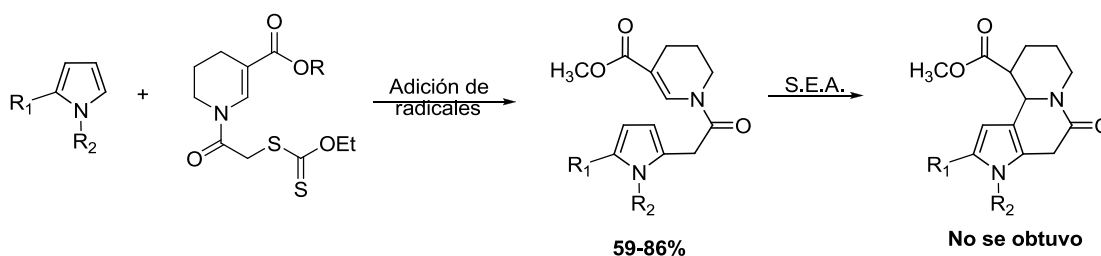
En el presente trabajo se generaron radicales centrados en carbono a partir de xantatos para ser adicionados a algunos sistemas aromáticos y a una enamina, para lo cual este escrito se dividió en dos partes: La primera parte describe *la adición de xantatos sobre derivados del pirrol asistida por microondas y en condiciones de ausencia de disolvente* y la segunda parte describe *el estudio de una reacción en cascada vía radicales para la construcción del sistema tricíclico de los alcaloides martinélicos*.

En primera instancia se optimizó una técnica para adicionar radicales generados de los xantatos derivados del bromoacetato de etilo y del bromomalonato de etilo sobre derivados del pirrol a través de una reacción radical-oxidativa en condiciones de ausencia de disolvente. Esta técnica resultó más eficiente comparada con las condiciones tradicionales de reflujo en dicloroetano. Con esta metodología se llevó a cabo la síntesis de tres analgésicos antiinflamatorios no esteroideos: la tolmetina, la amtolmetina y el ketorolaco. Aprovechando la efectividad de esta reacción, se logró sintetizar en dos etapas de reacción (primero la reacción radical-oxidativa en ausencia de disolvente seguida de una doble alquilación), una serie de nueve bicíclicos fusionados de pirrol, los cuales exhiben la estructura base de algunos compuestos biológicamente activos (Esquema A).



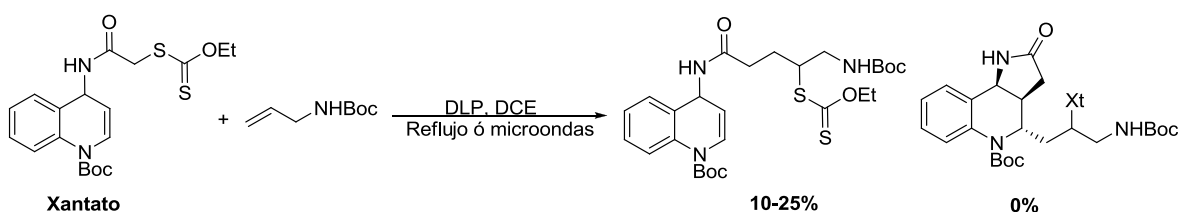
Esquema A. Reacción radical-oxidativa en condiciones de ausencia de disolvente y síntesis de los sistemas fusionados de pirrol

Adicionalmente, se realizó la adición de radicales generados de los xantatos derivados del nicotinato de metilo y del bromoacetato de etilo sobre una serie de sistemas derivados de pirrol mediante una reacción radical-oxidativa asistida por microondas. El uso de microondas generó un aumento del rendimiento y la disminución de tiempo de reacción. Esta metodología se quiso aplicar hacia la síntesis de un sistema tricíclico, mediante la posterior sustitución electrofílica aromática intramolecular. Desafortunadamente esta última reacción no funcionó (Esquema B).



Esquema B. Reacción radical-oxidativa asistida por microondas

Finalmente, se planteó la construcción del sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina, que exhiben los alcaloides martinélicos, mediante una reacción en secuencia vía radicales libres, para lo cual se sintetizó un xantato derivado de la dihidroquinolina mediante una secuencia sintética de nueve etapas de reacción. Con este xantato se realizó el estudio a través de una reacción en secuencia vía radicales libres hacia la construcción del sistema tricíclico presente en los alcaloides martinélicos. (Esquema C).

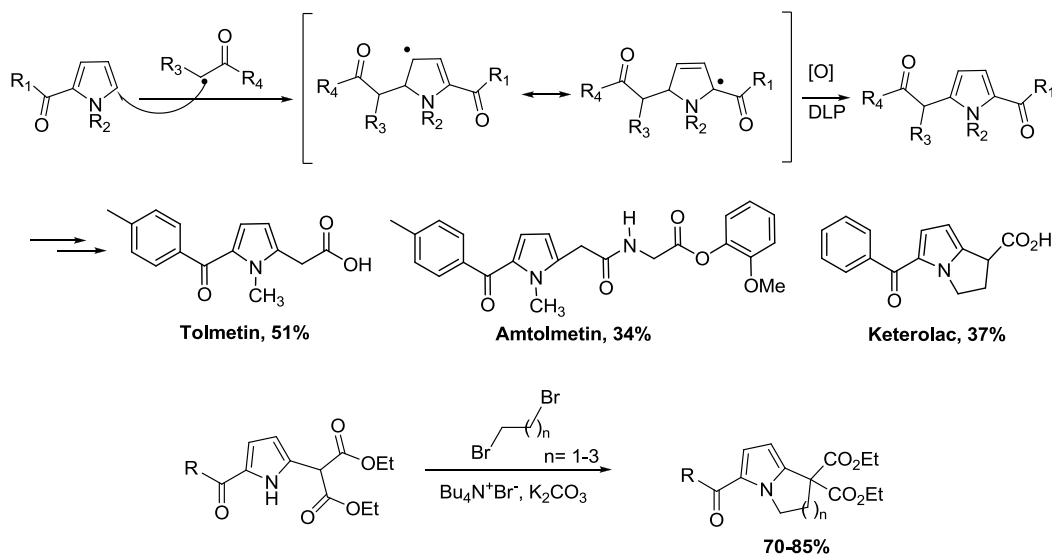


Esquema C. Síntesis del sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina que exhiben los alcaloides martinélicos mediante una reacción en secuencia vía radicales libres

ABSTRACT

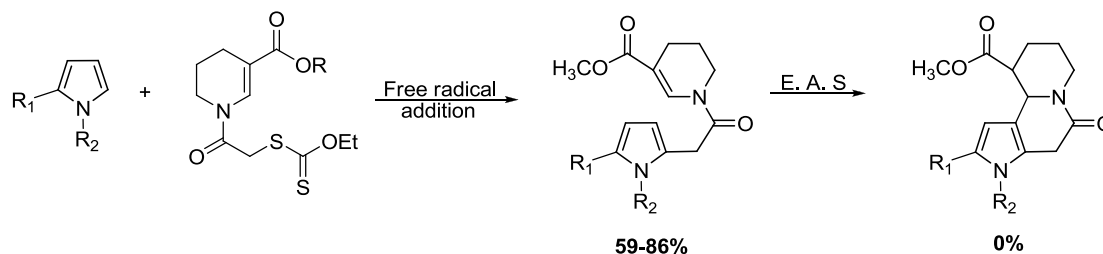
Owing to both the addition of xanthate-generated radicals, to some pyrrole derivatives and also to an enamine were studied in the present work, this manuscript has been divided in two parts: in the first part *the addition of xanthates to several pyrrole derivatives using microwave irradiations and under solvent-free conditions, is described*. In the second part *a study of a free radical cascade reaction for the construction of the martinelic alkaloid tricyclic system is described*.

In the first instance the optimization of a methodology to add radicals generated from the corresponding ethyl bromoacetate and bromomalonate xanthate derivatives, through a radical-oxidative reaction under solvent-free conditions, was carried out. This technique showed to be more efficient than under the classic dichloroethane reflux conditions. Synthesis of non-steroidal anti-inflammatory agents tolmetin and amtolmetin, and also the analgesic ketorolac were synthesized using this methodology. In addition a two-step protocol (A solvent-free radical-oxidative addition followed by a double alkylation) using the same methodology was developed to prepare nine pyrrole-fused bicycles that are the core of some pharmacological important natural alkaloids (Scheme A). It is worth noting that this work represents one of the first examples of a synthetic useful free radical reaction under solvent-free conditions.



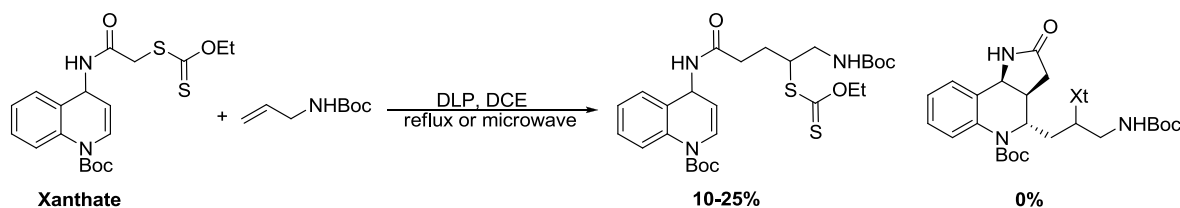
Scheme A. Solvent free oxidative radical substitution reactions and synthesis of pyrrole fused systems

Additionally, the radical microwave-assisted radical-oxidative addition of the xanthates derived from the methyl nicotinate and ethyl bromoacetate to the several pyrrole derivatives, were carried out. The use of microwave irradiation afforded improved yields in shorter reactions times. Several attempts were carried out to construct a tricyclic system through a consecutive electrophilic aromatic substitution to the double bond of the nicotinate, however this later reaction did not work (Scheme B).



Scheme B. Microwave-assisted oxidative radical substitution reaction

Finally, the construction of the pyrrolo[3,2-c]quinoline tricyclic system present in the martinelic alkaloids, was proposed using a free radical cascade process. To this end a xanthate derived from a properly substituted dihydroisoquinoline was prepared using a nine-step synthetic sequence. With this later xanthate in hand the cascade free radical reaction was carried out (Scheme C).



Schem C. Synthesis of the pyrrolo[3,2-c]quinoline tricyclic system present in the martinelic alkaloids through a free radical cascade process

1. INTRODUCCION

El diseño de novedosas metodologías sintéticas altamente eficientes para la formación de enlaces C-C, C-N y C-O, ha encontrado en los radicales libres una herramienta poderosa, especialmente para la construcción de anillos mono y policíclicos, para la síntesis de productos naturales y síntesis de diversos esqueletos carbonados que por otras metodologías eran difíciles de obtener. En las últimas décadas la química de los radicales libres le ha permitido al químico orgánico diseñar nuevas estrategias sintéticas. El empleo de estos intermediarios, en ocasiones es más adecuada dada la suavidad de las condiciones de reacción en las que se forman, a su poca reactividad frente a grupos funcionales polares presentes en el sustrato, además que proveen buena regioselectividad, y en ocasiones alta estereoselectividad.¹

De los varios métodos para generar radicales centrados en carbono, el método del hidruro metálico (hidruro de tri-n-butilestano), ha sido el más empleado;² sin embargo, en los últimos años la química de los xantatos y sus derivados ha emergido como una opción más atractiva para la generación de dichas entidades, debido a su menor toxicidad, ausencia de reducción prematura del radical generado y a que los materiales de partida son baratos y fácilmente accesibles. Los xantatos han demostrado ser una excelente herramienta para la adición intramolecular e intermolecular de radicales libres hacia doble ligaduras y sistemas aromáticos.³

Una de las aplicaciones más espectaculares de los radicales libres son las reacciones en secuencia o cascada donde se construyen más de un enlace en una sola etapa sintética.⁴ Mediante estos procesos se han construido moléculas con diversa complejidad estructural.⁵

En el presente trabajo se reporta la generación de radicales centrados en carbono a partir de xantatos para ser adicionados a algunos sistemas aromáticos y a una enamina, para lo cual este escrito se ha dividido en dos partes: La primera parte describe *la adición de xantatos sobre derivados del pirrol asistida por microondas y en condiciones de ausencia de disolvente* y la segunda parte describe *el estudio de una reacción en cascada vía radicales para la construcción del sistema tricíclico de los alcaloides martinélicos*.

ANTECEDENTES

2.1 ASPECTOS GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES.

A través de la historia, los radicales libres se habían convertido en el centro de muchas controversias debido al poco conocimiento que se tenía de ellos, pero gracias a los trabajos e investigaciones de algunos científicos, (Walling,⁶ Julia,⁷ Barton,⁸ Giese,⁹ Hart,¹⁰ Stork,¹¹ Curran,¹² entre otros.), se logró que la química de los radicales libres ya no fuera una caja negra y se pudieran efectuar reacciones perfectamente predecibles, cosa que en el pasado era casi imposible de pensar. A continuación se abordarán las generalidades de los radicales libres para que el entendimiento de este documento sea más ágil y sencillo.

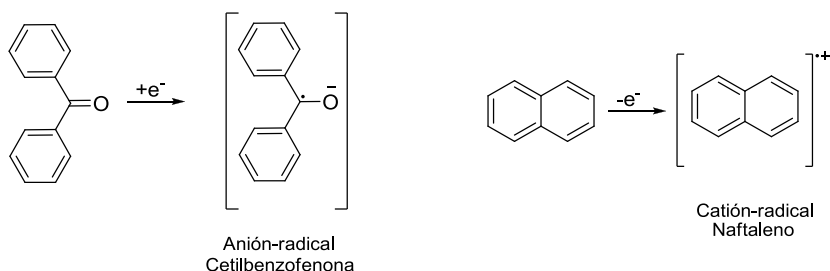
Para iniciar es necesario definir que es un radical libre, en la literatura se encuentran algunos conceptos que nos hablan de las características generales de estas especies. Con base en ello, un radical libre se puede definir como *una especie neutra muy reactiva, debido al electrón desapareado que posee y con un tiempo de vida media muy corta ($t_{1/2} < 1\mu s$).*

2.1.1 CLASIFICACION DE LOS RADICALES LIBRES.

Los radicales libres pueden estar centrados en diferentes elementos de la tabla periódica, como son los radicales libres centrados en átomos de oxígeno, azufre, fósforo, nitrógeno, silicio, estaño, entre otros, pero los más reconocidos y empleados en síntesis orgánica son los radicales centrados en carbono. Estos radicales suelen clasificarse de diferentes maneras dependiendo de su naturaleza eléctrica, del orbital donde se encuentra alojado el electrón desapareado, de su reactividad, de su geometría y de su estabilidad.

2.1.1.1 Radicales con carga eléctrica.^{13, 14}

Como ya se mencionó, una de las características de los radicales es su neutralidad eléctrica, es decir, no poseen cargas. Sin embargo, se pueden formar iones radicales por procesos de adición o remoción de un electrón sobre una molécula neutra; así, se puede formar un anión radical o un catión radical, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Radicales cargados eléctricamente.

2.1.1.2 Radicales σ y π .¹⁵⁻¹⁸

Resultados obtenidos por cálculos de EPR (del inglés: Electron Paramagnetic Resonance) son consistentes con una estructura plana para el radical metilo, esto nos lleva a concluir que la hibridación del átomo de carbono es sp^2 y el electr3n desapareado est3 alojado en un orbital p puro. Cuando los hidr3genos son remplazados por grupos electroattractores como el fluor, el radical cambia de una geometr3a trigonal planar a una geometr3a tetra3drica, aloj3ndose en este momento el electr3n desapareado en un orbital hibrido sp^3 . El car3cter parcial s del radical aumenta al aumentar el n3mero de grupos electronegativos unidos al centro radicalario. As3 mientras el electr3n que se encuentra desapareado en el radical metilo est3 alojado en un orbital p, el electr3n desapareado presente en el radical trifluorometilo lo est3 en un orbital sp^3 . Cuando el orbital que contiene al electr3n oscila entre el car3cter p y sp^3 se denomina al radical de tipo π . Los radicales alif3ticos y alic3clicos pertenecen a esta categor3a.

Se denomina un radical σ a aquel en el cual el electr3n desapareado se encuentra en un orbital sp^2 , sp o s ; este car3cter creciente s es el que incrementa su electrofilia, adem3s es de mayor energ3a a su an3logo de tipo π y por lo tanto m3s reactivo, en esta categor3a encontramos a los radicales vinilo, fenilo y acilo (Figura 1).

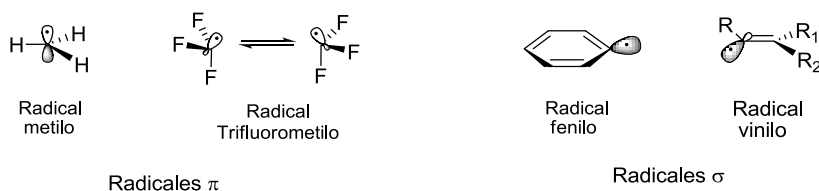


Figura 1. Geometr3a de los radicales libres.

Los radicales π sufren inversión con mucha rapidez, perdiendo cualquier información estereoquímica que se hubiera tenido en el centro donde se ha formado el radical, por ello la única forma de guardar esa estereoinformación es insertar o poseer otro centro estereoquímico en la molécula.

2.1.1.3 Estabilidad de los radicales.^{13, 15}

La estabilidad de los radicales libres no dependen de la manera como se forman (como erróneamente se había inferido hasta hace algunos años), pues un mismo radical se puede formar mediante procesos diferentes lo cual no modifica su estabilidad. En realidad, la estabilidad depende tanto de la naturaleza intrínseca del radical como del entorno que lo rodea. Es así como para entender la estabilidad de un radical libre se debe tener en cuenta dos factores, un factor termodinámico y un factor cinético.

2.1.1.3.1 Estabilidad termodinámica.

La estabilidad termodinámica de un radical está determinada por factores de hibridización del átomo que soporta el radical libre, y por factores de conjugación e hiperconjugación. Un radical libre es termodinámicamente estable cuando existe la posibilidad de que el electrón desapareado se pueda deslocalizar mediante el solapamiento de orbitales presentes en la molécula. Es así que se considera un radical estable a aquellos que tiene un tiempo de vida media mayor a 10^{-3} segundos ($t_{1/2} > 10^{-3}$ s) (Figura 2).

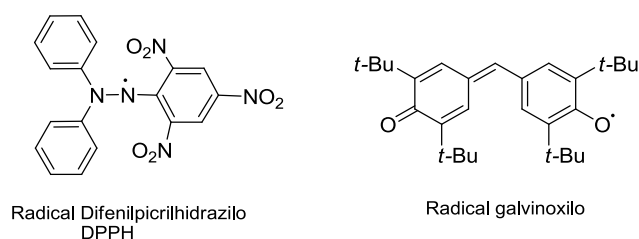


Figura 2. Radicales estabilizados por resonancia.

2.1.1.3.2 Estabilidad cinética.

La estabilidad cinética de un radical está determinada principalmente por factores estéricos. Cuando existe una gran demanda estérica alrededor del centro radicalario, su reactividad con un sustrato disminuye considerablemente. Estos radicales denominados como persistentes se

caracterizan por aumentar su vida media considerablemente, siendo capaces de ser almacenados por tiempos muy largos y además pueden ser observados por métodos espectroscópicos normales (Figura 3).

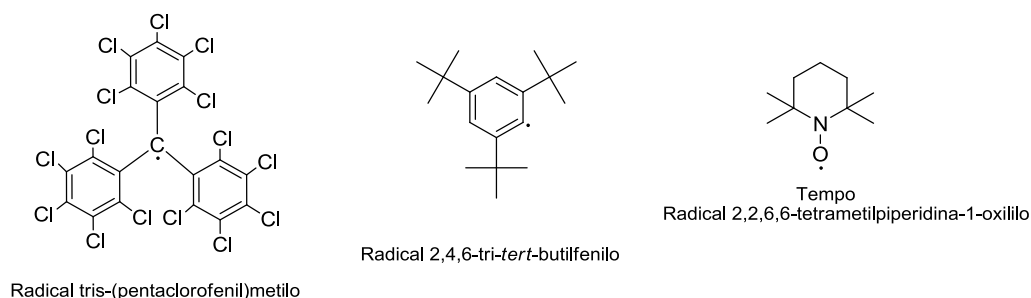


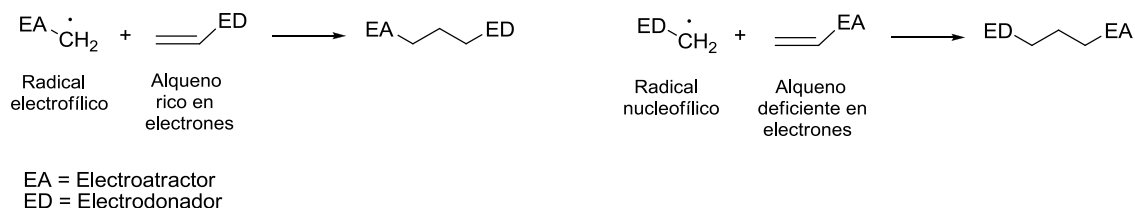
Figura 3. Radicales persistentes, estabilizados por impedimento estérico.

Existen radicales persistentes por resonancia y por impedimento estérico, siendo estas entidades especialmente estables, como es el caso del Tempo y del radical tris-(pentaclorofenil)metilo.

2.1.1.4 Reactividad de los radicales.^{17, 19, 20}

Los radicales libres se caracterizan por ser moléculas neutras, gracias a esto no se ven afectados por factores polares del disolvente y de los sustratos. Los radicales libres centrados en carbono poseen carácter electrofílico o nucleofílico, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes en el carbono radicalario.

Los radicales con carácter electrofílico son aquellos que están unidos a grupos electroattractores (carbonilos, nitrilos, nitro, etc.) y se adicionan rápida y eficientemente a una doble ligadura nucleofílica, mientras que los radicales nucleofílicos son aquellos que poseen grupos electrodonadores (aminas, alcoxilo, alquilos, etc.) y se adicionan rápidamente a una doble ligadura electrofílica (Esquema 2).



Esquema 2. Carácter electrofílico y nucleofílico de los radicales libres.

Esta interacción entre un radical libre y una doble ligadura también se puede explicar mediante la teoría de los orbitales moleculares frontera. Esta teoría nos dice que el electrón desapareado en un radical libre es de muy alta energía, en comparación de los electrones libres no enlazantes y enlazantes de la moléculas, en este caso las dobles ligaduras. El electrón desapareado del radical ocupa el orbital SOMO (del ingles: Single Occupied Molecular Orbital). En una reacción de adición, el SOMO del radical interacciona con el HOMO o el LUMO de la doble ligadura y la reactividad depende del nivel de energía del SOMO. Por ello un radical libre rico en densidad electrónica, es decir que tenga sustituyentes donadores de electrones, tiene un alto potencial de energía y se comporta como nucleófilo por lo que interactuará con el LUMO de la otra molécula. Por el contrario un radical que posea sustituyentes atractores de electrones tiene un bajo potencial energético y se comportará como un electrófilo por lo que interactuará con el orbital HOMO de la doble ligadura (Figura 4).

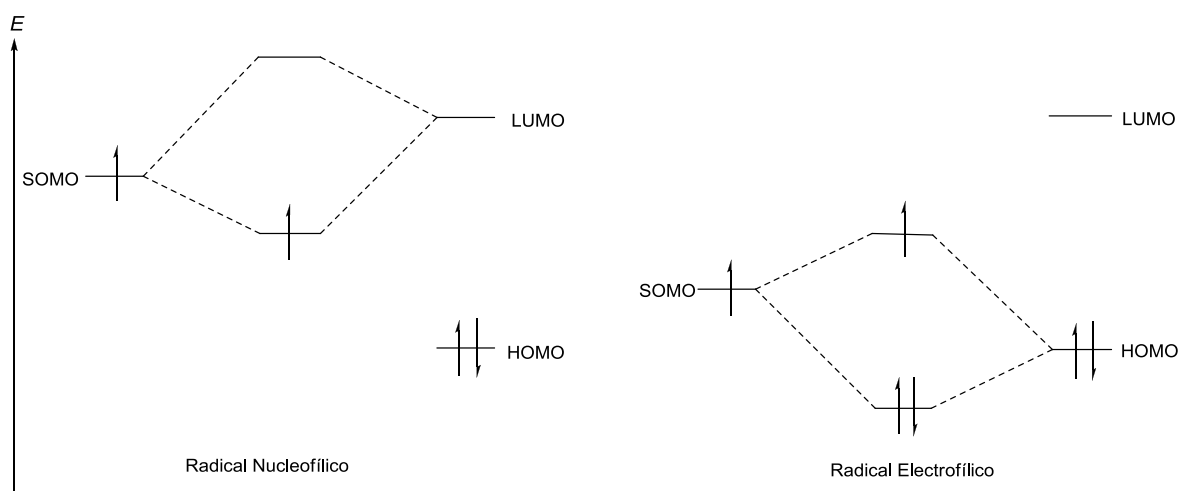


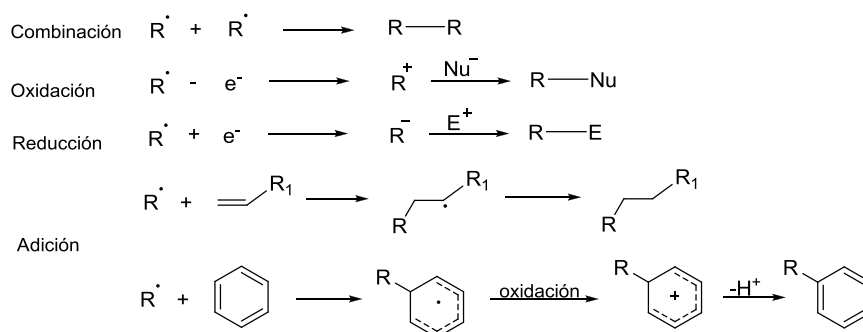
Figura 4. Interacciones SOMO-LUMO y SOMO-HOMO

Gracias a este carácter, electrofílico-nucleofílico que presentan los radicales libres centrados en carbono, es posible diseñar procesos sintéticos para construir moléculas, eligiendo correctamente la dupla radical-doble ligadura. En contraste, el comportamiento de los radicales libres frente a los sistemas aromáticos no está bien definido; se ha observado que es posible adicionar de manera eficiente radicales electrofílicos o nucleofílicos sobre sistemas deficientes y ricos en electrones.

2.1.2 REACCION DE LOS RADICALES LIBRES

La síntesis orgánica es dominada por transformaciones polares en las cuales un centro rico en electrones reacciona con un centro electrodeficiente; en contraste, los procesos homolíticos involucran radicales orgánicos los cuales no fueron explorados durante muchos años. La creencia general era que los radicales libres eran especies indisciplinadas en las reacciones y propensas a realizar reacciones colaterales como recombinación prematura radical-radical, o extracción de un átomo de hidrogeno del disolvente. En las últimas tres décadas, un profundo entendimiento de la cinética de las reacciones de radicales libres ha emergido, y con la apropiada orquestación de una serie de pasos elementales que involucran a estas especies, dio como resultado la aparición de un gran número de usos sintéticos de las reacciones de radicales libres de tal manera que ahora estos procesos se consideran complementarios a los procesos iónicos tradicionales.

Cuando un radical reacciona, puede formar productos no radicalarios más estables donde los electrones están apareados; la más simple de las reacciones involucra la combinación o acoplamiento de dos radicales (reacción poco probable debido a la vida media tan corta de los radicales y a la baja concentración de estos en el medio de reacción). Alternativamente, los radicales pueden perder un electrón para formar cationes (oxidación) o aceptar un electrón para formar aniones (reducción). Estos intermediarios iónicos pueden reaccionar después con nucleófilos o electrófilos para formar una nueva molécula. Tal vez las reacciones de mayor poder sintético en la química de radicales libres son las reacciones de adición a doble ligaduras y a sistemas aromáticos, donde el radical se adiciona a un sistema π para formar una nueva molécula (Esquema 3).^{18, 21}



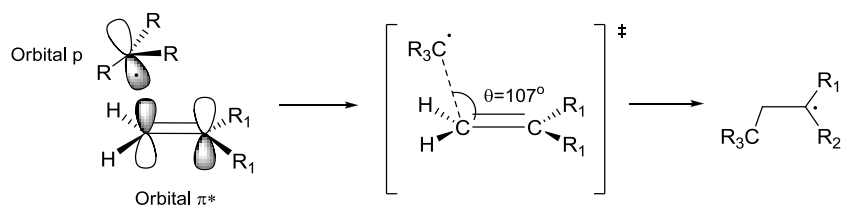
Esquema 3. Reacciones más comunes que exhiben los radicales libres

La mayoría de reacciones que se realizan vía radicales libres son procesos que transcurren mediante un mecanismo de reacción en cadena, y este mecanismo implica que por cada evento de iniciación se forma más de una molécula de producto. Estas reacciones en cadena constan de tres pasos: iniciación, propagación y terminación (Esquema 4).^{17, 21, 22}

En la etapa de iniciación, una molécula se fragmenta homolíticamente por acción del calor, al hacer incidir luz ultravioleta o mediante un proceso redox. Las moléculas que se emplean en esta etapa de iniciación se conocen como iniciadores y se caracterizan porque presentan energías de enlaces débiles, menores a 40 kcal/mol. Entre los iniciadores más usados están los azocompuestos, como el 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), el 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (V-70), entre otros. También se encuentran algunos peróxidos orgánicos como son el peróxido de dibenzoilo (DBP), el peróxido de dicumilo (DLP), entre otros. Normalmente se emplean cantidades catalíticas de los iniciadores.

En la etapa de propagación, se forma un radical reactivo (radical acarreador) a expensas del radical que se formó en la etapa de iniciación. En esta etapa pueden ocurrir una sucesión de reacciones elementales, como: adición, sustitución, transposición, etc, para formar el producto deseado y formarse de nuevo el radical acarreador. Esto permite que estos procesos se repitan hasta que todas las moléculas del sustrato se consuman.

En la etapa de terminación, como su nombre lo dice, finaliza la reacción en cadena, debido a que al existir menor concentración de sustrato en la reacción y mayor cantidad de producto, los radicales se aniquilan mediante reacciones de dimerización, desproporción, oxidación o reducción.



Esquema 5. Adición intramolecular de un radical libre a una doble ligadura.

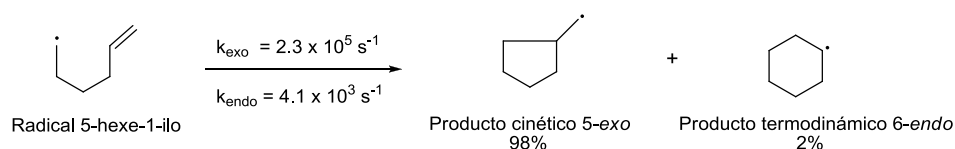
Como se mencionó anteriormente, existen dos tipos de radicales: los radicales de carácter electrofílico y los de carácter nucleofílico, la reactividad de estos radicales con olefinas dependen de la densidad y carácter electrónico de la olefina en la reacción de adición. Con base en esto, al escoger una doble ligadura deficiente en electrones (doble ligadura electrofílica) y hacerla reaccionar con un radical de carácter nucleofílico los rendimientos se verán incrementados debido a la disminución en la brecha energética entre los orbitales SOMO-LUMO (o SOMO- HOMO si se escoge la combinación opuesta de sustratos).

2.1.2.2 Adición intramolecular de radicales sobre dobles ligaduras.^{21, 23}

Las adiciones intramoleculares de radicales a alquenos son muy versátiles y eficientes en la construcción de productos cíclicos, principalmente de 5 y 6 miembros. Las ciclaciones son generalmente más rápidas que las adiciones intermoleculares y los radicales centrados en carbono pueden adicionarse a alquenos para formar un nuevo enlace σ carbono-carbono. Estas reacciones de ciclación son parcialmente basadas en las reglas de Baldwin, donde las ciclaciones *5-exo-trig* y *6-exo-trig* son los modos más típicos y populares para realizar estas transformaciones.

Las adiciones son regioselectivas y la adición del radical usualmente ocurre hacia la formación del anillo más pequeño en un proceso de ciclación *exo*. Este modo de ciclación guía a la formación de un radical localizado sobre un átomo que se encuentra afuera del ciclo; la ciclación alternativa *endo*, produce un radical localizado sobre un átomo dentro del ciclo. La ciclación *exo* generalmente produce un radical primario, mientras que la ciclación *endo* genera un radical secundario más estable. Debido a esta estabilidad se conoce como producto termodinámico al ciclo que se forma mediante una ciclación *endo*, mientras que la formación del radical primario es conocido como el producto cinético (Esquema 6). La preferencia

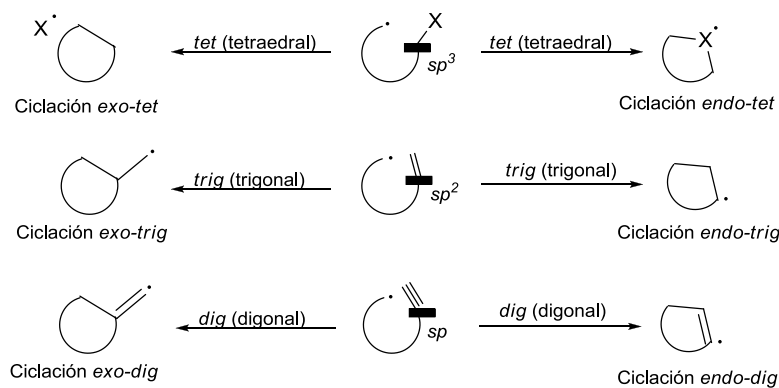
observada del producto cíclico menos estable (cinético) sobre el producto cíclico más estable (termodinámico), es sorprendente, sin embargo, se ha demostrado que el orbital p del radical puede solaparse de una manera muy eficiente con el orbital π^* en un estado de transición *exo*, favoreciéndose así la adición sobre el carbono interno de la doble ligadura. El estado de transición es muy similar al mostrado en el Esquema 6 para las adiciones intermoleculares.



Esquema 6. Productos cinéticos y termodinámicos de una ciclación.

Por lo expuesto en el párrafo anterior, se conoce que las reglas de Baldwin se guían por factores cinéticos. Las reglas de Baldwin son una serie de predicciones obtenidas de datos experimentales para realizar ciclaciones sobre dobles o triples ligaduras (Esquema 7). Estas reglas se basan en tres aspectos:

1. El tamaño del anillo: la formación de ciclos de diferente tamaño sigue la siguiente tendencia $5 > 6 > 3 > 7 > 4$.
2. El intermediario formado al cierre del anillo: como ya se mencionó anteriormente, cuando se lleva a cabo el cierre del anillo y el intermediario que se forma, ya sea radical, catión o anión, queda fuera del ciclo, se llama ciclación *exo*. En el caso que el intermediario quede dentro del anillo se le denomina ciclación *endo*.
3. Hibridación: el átomo que sufre el ataque se le asigna una nomenclatura dependiendo de la hibridación que este posea. Así, si la hibridación es sp se le denomina digonal (*dig*), sp^2 trigonal (*trig*) y sp^3 tetraédrica (*tet*).



Con base en datos experimentales y de análisis conformacional, Baldwin²⁴ enumeró una serie de reglas para intentar predecir el resultado de una ciclación, cuando existe más de un modo de cierre de anillo. A continuación se enlistan estas reglas (Tabla 1).

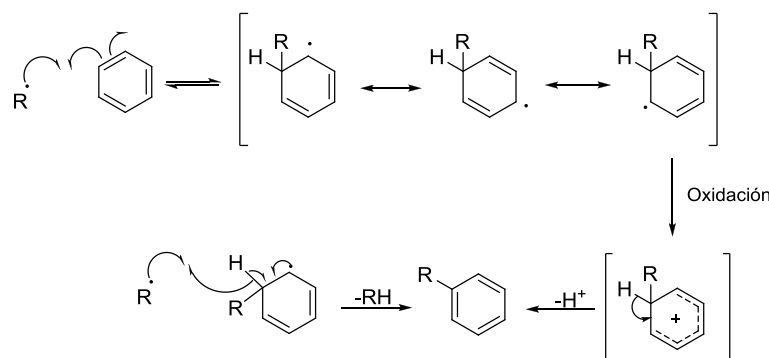
Tabla 1. Reglas de Baldwin

Tamaño del 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	No 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

2.1.2.3 Adición de radicales sobre sistemas aromáticos.²¹

La adición de radicales centrados en carbono a un compuesto aromático es más lenta que la adición a alquenos, esto debido a la aromaticidad del sistema π la cual es destruida en la adición del radical. Radicales reactivos como HO^\bullet ó Ph^\bullet se pueden adicionar a compuestos aromáticos, incluidos el benceno, para formar el radical ciclohexadienilo, el cual está estabilizado por resonancia. Este radical ciclohexadienilo puede reaccionar para regenerar el anillo aromático por expulsión del radical inicial (en una reacción reversible), o por una pérdida formal de un átomo de hidrógeno. Se cree que los radicales ciclohexadienilo no pueden perder un átomo de hidrógeno debido a la fuerza del enlace σ C-H y como consecuencia el radical H^\bullet no es buen grupo saliente. El átomo de hidrógeno puede ser extraído por otro radical o alternativamente el radical puede ser oxidado, por ejemplo

perdiendo un electrón, formando un catión el cual pueden entonces perder un protón (Esquema 8).



Esquema 8. Mecanismo de la adición de radicales sobre sistemas aromáticos.

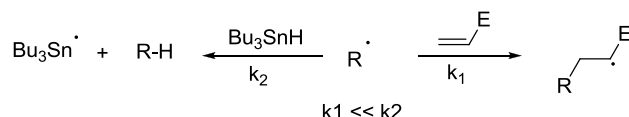
Esta es una reacción de sustitución, llamada sustitución homolítica aromática, donde un radical $R\cdot$ reemplaza a un átomo de hidrógeno sobre el anillo de benceno, siendo éste comparable a una sustitución electrofílica aromática. La velocidad de la adición depende de la naturaleza del radical y del anillo aromático. En algunos casos los radicales de carácter nucleofílico se adicionan más rápidamente a sistemas aromáticos que contienen grupos electroattractores, mientras que los radicales que poseen un carácter electrofílico se adicionan más rápidamente a anillos aromáticos que contienen grupos donadores de electrones.

La adición a bencenos monosustituídos son frecuentemente regioselectivas y los radicales prefieren generalmente su adición sobre las posiciones 2 y 4 del anillo. Esto puede ser explicado comparando la estabilidad de los radicales ciclohexadienilo formados. El ataque del radical a las posiciones 2 y 4 produce un radical intermediario más estable debido a que una de las formas canónicas, en la cual el radical se encuentra alojado en el carbono adyacente al grupo sustituyente y éste puede estabilizar dicho radical por conjugación. En contraste, cuando el radical se adiciona en la posición 3 produce un radical intermediario que no se puede deslocalizar sobre el carbono adyacente al grupo sustituyente y éste es por ende menos estable.

2.2 XANTATOS COMO FUENTES DE RADICALES.

Aún cuando algunos radicales son capaces de reaccionar con olefinas simples, la mayor parte del desarrollo y aplicaciones en esta área ha sido confinado a transformaciones intramoleculares o adiciones a olefinas activadas, con la notable excepción de alilaciones

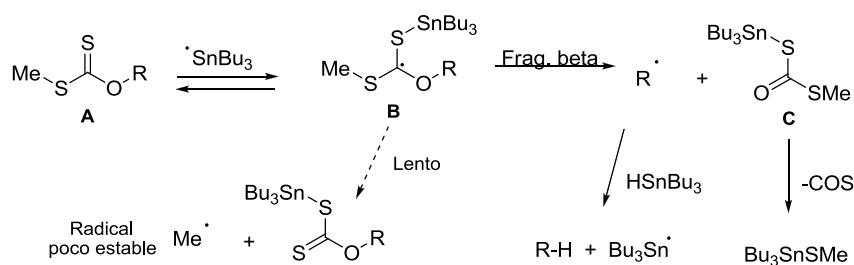
usando alilestananos y agentes análogos. Las adiciones intermoleculares a olefinas no activadas son muy lentas favoreciendo las reacciones colaterales con otros grupos funcionales presentes en las moléculas. Por ejemplo, las constantes de velocidad entre la adición intermolecular a una olefina desactivada y la extracción de hidrógeno a partir de un compuesto de estaño (hidruros de estaño o mercurio), generalmente difieren en un factor de 10^3 (Esquema 9).²⁵



Esquema 9. Adición de un radical a una doble ligadura vs. su reducción prematura.

Una solución simple a este problema en la química de radicales libres es basado en el intercambio radical degenerativo de derivados ditiocarbónicos.²⁶ La principal reacción colateral competitiva es eliminada y como consecuencia el radical intermediario adquiere un tiempo de vida más largo para adicionarse a olefinas desactivadas o más generalmente en procesos inter o intramoleculares.

Los xantatos (o ditiocarbonatos) y compuestos relacionados tiocarbónicos, hacen su entrada a la química de los radicales libres a principio de los años setentas, y los primeros trabajos realizados de este tipo fueron hechos por Barton y McCombie (Esquema 10).²⁷

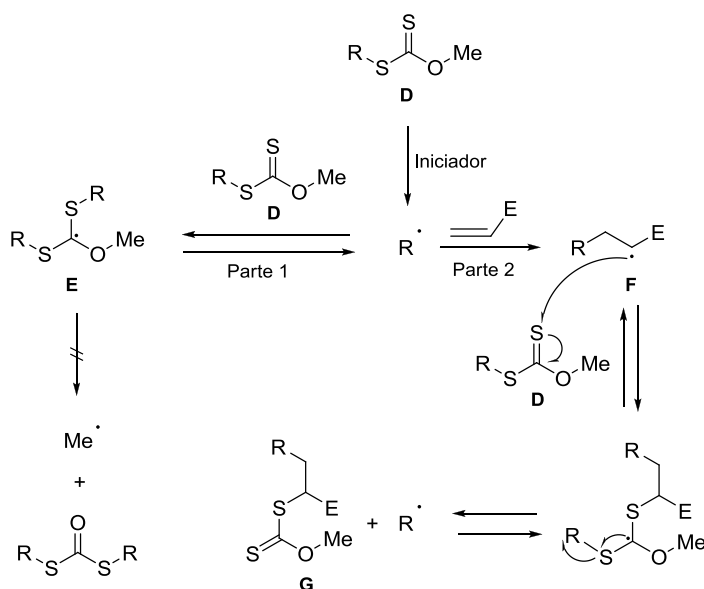


Esquema 10. Mecanismo de la reacción de desoxigenación Barton-McCombie

El mecanismo de la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie es mostrado en el esquema 10. El radical tributilestanilo se adiciona rápida y reversiblemente al grupo tiocarbónico del xantato, para generar un intermediario **B**, el cual sufre una fragmentación beta irreversible, para formar el radical R^\cdot y el ditiocarbonato de S-tributilestanilo **C**. La

En el esquema 11 se ilustra la aplicación sintética de la transferencia degenerativa del grupo xantato. A partir de un alcohol y mediante el empleo de hidruro de sodio, disulfuro de carbono y un yoduro de etilo o metilo, generalmente, se forma un xantato. Una vez que se forma el xantato, un radical proveniente de un iniciador, se adiciona al azufre tiocarbonílico para formar un radical intermediario el cual tiene dos opciones de sufrir una β -fragmentación. Si el radical intermediario forma el radical $R_2\cdot$ (Parte A), dicho proceso es irreversible y la reacción se terminaría en este punto, mientras que si el radical intermediario se fragmenta para formar el radical $R_1\cdot$ (Parte B), se llegará a un proceso reversible debido a que el producto tiocarbonílico que se forma puede de nuevo reaccionar con el radical $R_1\cdot$ y forzar que el equilibrio se desplace hacia la izquierda hasta que todo el xantato proveniente del alcohol se haya consumido.

Considerando estos factores, Zard propuso aprovechar la relativa facilidad de la ruptura del enlace C-S en xantatos, para convertir este proceso en un método más general para los procesos radicalarios en cadena (Esquema 12).²⁶



Esquema 12. Mecanismo para la generación y captura de radicales a partir de xantatos.

Este mecanismo representa básicamente el comportamiento de un xantato, en este caso el xantato **D**, que no puede llevar a cabo el rompimiento del enlace C-O de modo similar a como se realiza en la reacción de Barton-McCombie. Después de un proceso de iniciación

fotoquímico o térmico se genera un radical $R\cdot$, el cual tiene dos opciones para reaccionar: a) la adición a un xantato inicial (Parte 1), ó b) la adición a un atrapador de radicales colocado en el medio, como puede ser una olefina (Parte 2). La posibilidad de que el radical se adicione sobre un xantato permite la formación del aducto **E**, del cual una fragmentación beta del enlace C-O es muy desfavorable ya que se formaría un radical metilo que en principio es termodinámicamente menos estable que el radical $R\cdot$. Por otro lado, la ruptura de cualquiera de los enlaces C-S permite la formación del radical $R\cdot$ y el xantato inicial **D**. Esto mismo aplica si el grupo metilo unido al oxígeno es remplazado por un grupo que produzca un radical con una estabilidad menor, comparada con la estabilidad del radical $R\cdot$ (en la mayoría de los casos un sustituyente primario sobre el oxígeno es suficiente). En otras palabras, la reacción del radical $R\cdot$ con el xantato **D**, es degenerada. Por lo tanto este paso no consume $R\cdot$ y así no compite con el atrapador de radicales olefínico (esto es, la parte 1 no compite con la parte 2). Este punto es el corazón de todo el sistema ya que el radical $R\cdot$ no es consumido por su precursor, lo que hace que su tiempo de vida media sea más largo. Esto permite que el radical $R\cdot$ sea capturado por atrapadores de radicales poco reactivos que normalmente no podían ser empleados bajo otro tipo de condiciones, por ejemplo con hidruros de estaño o mercurio. Esta propiedad también es compartida por el proceso de transferencia de átomo o la reacción de Kharasch (transferencia de átomo de bromo o yodo).^{5a, 5b} Así, la captura de $R\cdot$ permite la formación del intermediario **F**, el cual puede reaccionar con el xantato inicial **D** para producir después de dos pasos reversibles el xantato **G**. En este proceso se crea un nuevo enlace C-C y uno C-S.

El empleo de esta tecnología para generar radicales libres, ofrece ciertas ventajas, dentro de las cuales podemos mencionar:

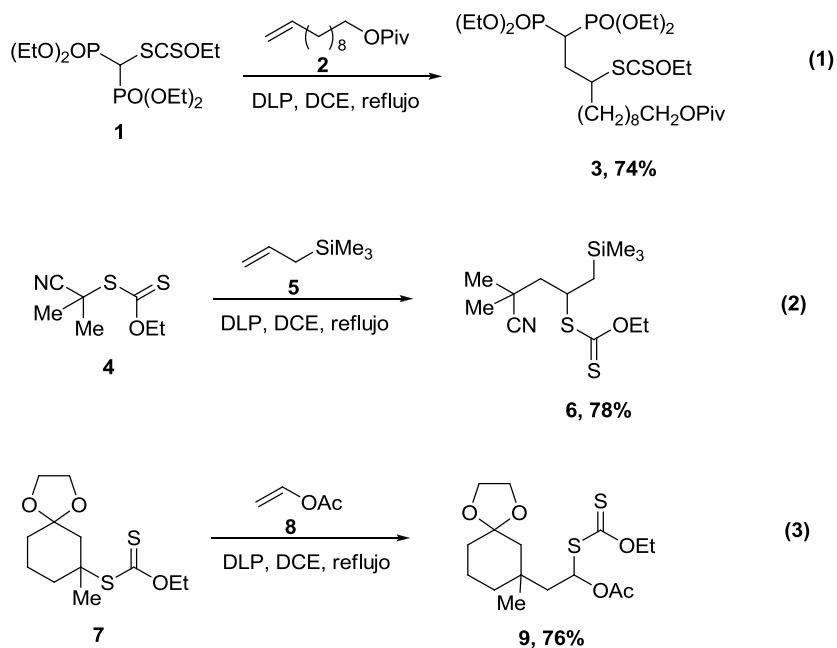
1. Ausencia de metales pesados o tóxicos en el proceso.
2. Los materiales de partida son baratos y fácilmente accesibles, por ejemplo el *O*-etil-S-alquilxantato, puede ser obtenido mediante un desplazamiento nucleofílico de un halogenuro de alquilo, un tosilato, un metilsulfonato, etc, con la sal xántica de potasio la cual es comercial.

3. El producto final es un xantato el cual puede ser empleado como fuente de nuevos radicales, que pueden ser manipulados no solo vía radicales libres, si no utilizando reacciones directamente relacionadas con la química iónica del azufre.

Sin embargo, desde un ángulo diferente, el hecho de la reversibilidad en la transferencia del grupo xantato, al mismo tiempo constituye una limitante, ya que implica que al menos dos pasos de propagación (**F** a **G**) estén en equilibrio. Esta observación debe ser recordada constantemente cuando se diseñan secuencias sintéticas que utilizan este procedimiento.

2.2.1 Aplicación de xantatos como fuente de radicales libres.

La eficiencia de este sistema para generar y capturar radicales ha sido ampliamente demostrado con una variedad de combinaciones de xantatos y atrapadores olefínicos inter e intramoleculares. Los procedimientos experimentales son verdaderamente simples. En el siguiente esquema se muestran algunos ejemplos de adiciones intermoleculares de radicales generados por xantatos sobre olefinas (Esquema 13).

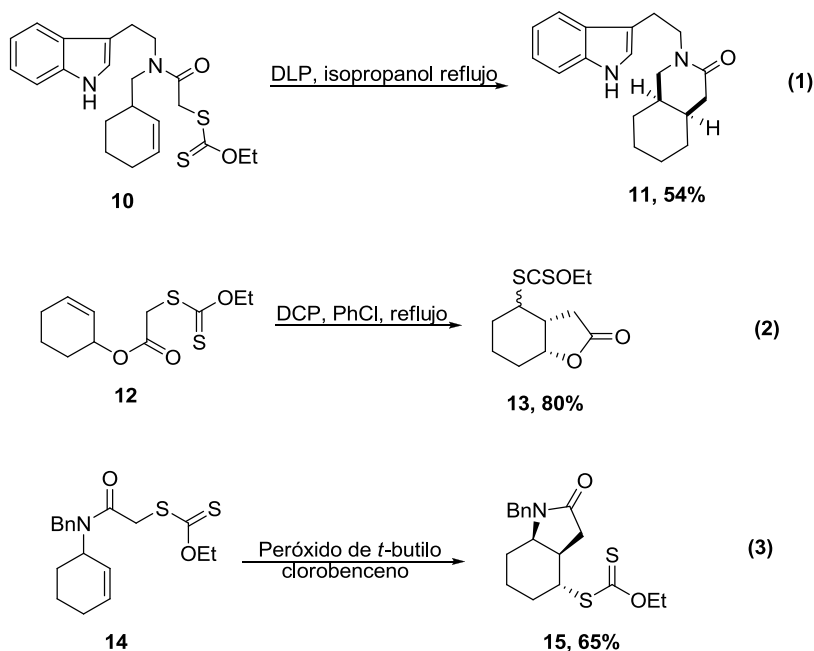


Esquema 13.

En la Ecuación (1) del esquema anterior se muestra la adición del xantato bisfosfonato **1** a la olefina **2** para obtener de una manera eficiente el 10-undecenilpivalato (**3**). En la Ecuación (2),

el xantato terciario **4** fue adicionado de manera exitosa al aliltrimetilsilano **5** obteniendo el producto **6** en muy buen rendimiento y en la Ecuación (3) se muestra una adición intermolecular del xantato **7** sobre el alilacetato para obtener un centro cuaternario en el producto **9** de una manera efectiva.²⁹

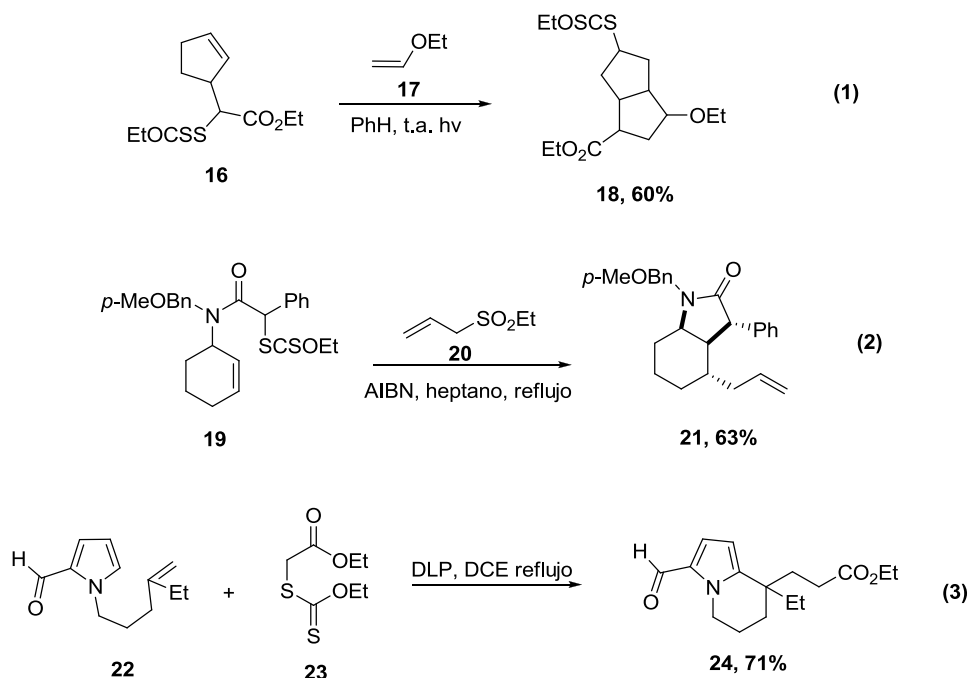
En el Esquema 14 se ilustran algunas aplicaciones de esta metodología en la adición intramolecular de radicales generados de xantatos a olefinas.



Esquema 14.

En la Ecuación (1) del Esquema 14, se observa la adición intramolecular de un xantato sobre una doble ligadura como el paso clave para la síntesis del (\pm)-aloyohimbano, en donde la ciclación *6-exo-trig* es seguida por la reducción a través de una extracción de un átomo de hidrógeno proveniente del isopropanol. En la Ecuación (2) se observa el empleo de peróxido de dicumilo en clorobenceno a reflujo para realizar una adición intramolecular para construir el bicyclo **13** en buen rendimiento. En la Ecuación (3) se observa la adición intramolecular del xantato **14** para obtener una β -lactama.³⁰

En el Esquema 15 se observa una serie de reacciones tandem o dominó, donde se emplean xantatos para generar el radical inicial.



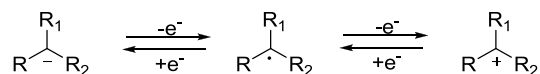
Esquema 15.

En la Ecuación (1), se muestra una anillación empleando el xantato **16**, el cual se adiciona sobre la olefina **17** formando un radical α al grupo $-\text{OEt}$, que a su vez se adiciona sobre la doble ligadura endocíclica, para finalmente generar el producto bicíclico **18** con muy buenos resultados, si tenemos en cuenta que en el mismo evento de reacción se formaron dos enlaces C-C. En la Ecuación (2), a partir del xantato **19** y empleando AIBN como iniciador, se construye la lactona **21** con una fusión *cis* de los anillos de 5 y 6 miembros, seguido de la alilación. Como consecuencia del atrapamiento del radical que se forma por parte del alilsulfonato **20**, todo en un solo paso de reacción y con un muy buen rendimientos. En la Ecuación (3) se adiciona el radical generado del xantato **23** a la doble ligadura **22** formando un radical terciario el cual en el mismo evento de reacción se adiciona al sistema aromático para formar el compuesto **24** que es un intermediario clave en la síntesis del (\pm)-desetilrazinal.³¹

2.2.2 Reacciones radical-oxidativas.

Como se mencionó anteriormente, existen tres maneras de formar radicales: por homólisis térmica, por homólisis fotoquímica o por transferencia de electrones (procesos redox). El proceso redox consiste en remover un electrón desde una especie rica en electrones,

representada por un anión; o por adición de un electrón a una entidad deficiente en electrones, en este caso representado por un catión (Esquema 16).

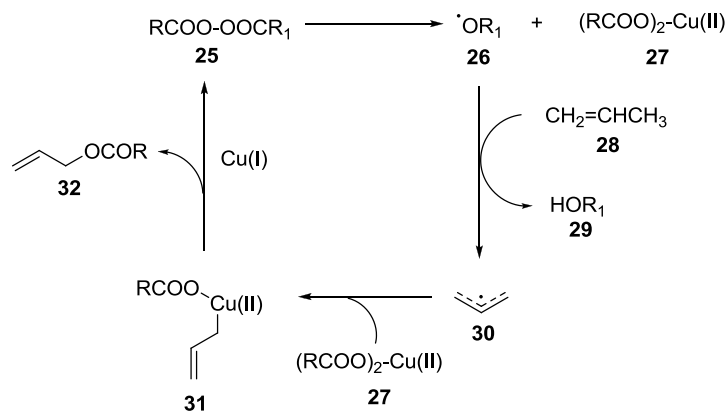


Esquema 16. Generación de radicales por transferencia de electrones (proceso redox).

Como se observa en Esquema 16 estos procesos pueden ser reversibles, es decir un radical se puede oxidar a un catión o reducir a un anión, respectivamente, según las condiciones de reacción. Estos procesos redox son extremadamente importantes en química de radicales y su impacto en química orgánica ha quedado plasmado en un número importante de aplicaciones sintéticas desarrolladas en los últimos años.

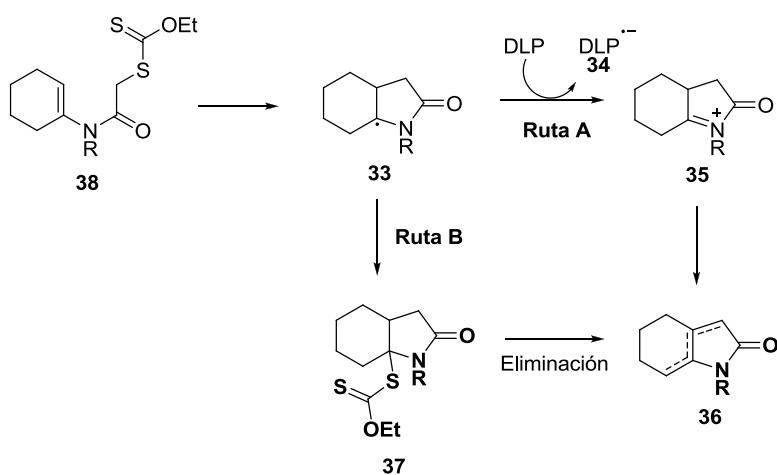
La transferencia de electrones es llevada a cabo empleando varios metales de transición y sales metálicas o con ciertas sustancias orgánicas. Este proceso, además puede ser inducido electroquímica o fotoquímicamente. En la mayoría de casos las reacciones redox ocurren para generar una especie radical, la cual sufre todas las reacciones típicas de los radicales libres. Existen también algunos casos en los cuales un proceso redox interviene para terminar la secuencia radicalaria mediante la conversión del radical a una especie iónica, así si se oxida un radical quitándole un electrón se formara un catión y si se reduce un radical adicionando un electrón se formara un anión.³²

La reacción de Karasch-Sosnovsky es una de las reacciones radical-oxidativa más antiguas. En esta reacción se usan peróxidos orgánicos **25** y sales de Cu(I) como agentes generadores y oxidantes de radicales libres (Esquema 17).³³ En el primer paso de la reacción, el peróxido orgánico **25** reacciona con la sal de cobre generando el acetato de Cu(II) **27** más el radical alcoxilo **26**. Este radical **26** extrae un hidrógeno de la posición alílica del alqueno **28**, generando el radical conjugado **30**, el cual produce el cuprato **31** por reacción con el acetato de cobre. Finalmente, a través de un proceso de eliminación-reducción, este cuprato genera el producto **32** más la sal de Cu(I) que reinicia el ciclo.



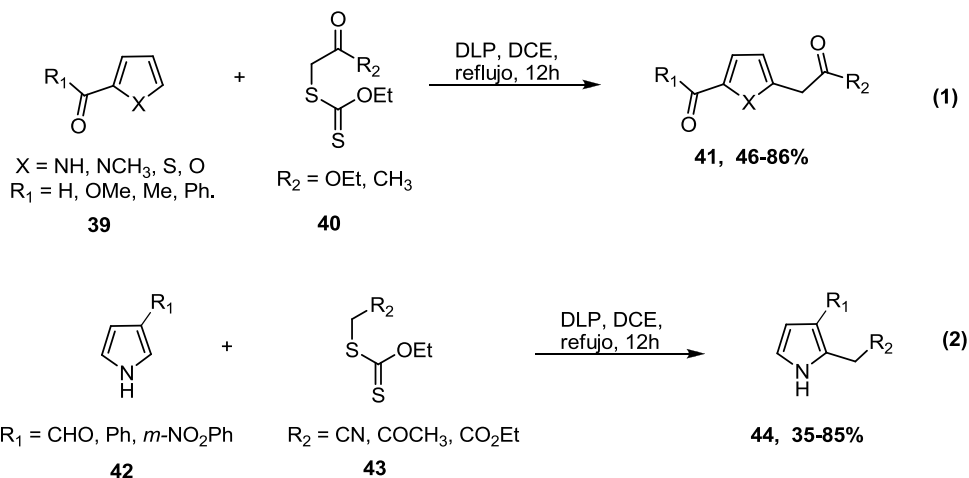
Esquema 17

Zard y colaboradores describen la reacción de una serie de enamidas del tipo **38**, usando peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador, lo cual dio como resultado los productos de ciclación-oxidación **36**. El autor propone un par de mecanismos por medio de los cuales es posible explicar los productos de oxidación (Esquema 18). En la ruta **A**, el radical libre centrado en carbono α -nitrogeno **33**, es oxidado por acción del peróxido de dilaurilo formando el catión estabilizado **35**, originando las olefinas **36**; mientras que en la ruta **B**, el autor propone una transferencia del grupo xantato para producir el intermediario **37**, el cual mediante una eliminación térmica del xantato produce las olefinas **36**.³⁴



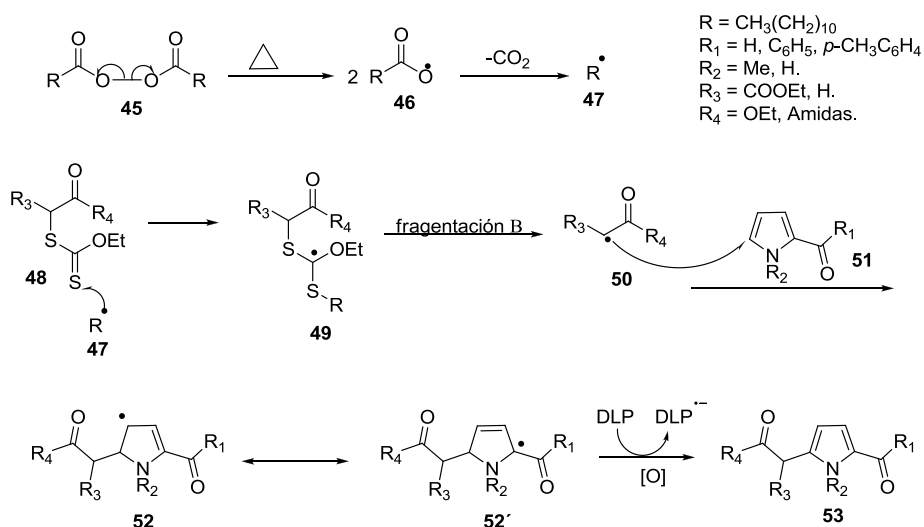
Esquema 18

Miranda y colaboradores han trabajado en la adición de xantatos sobre sistemas aromáticos mediante una reacción radical-oxidativa para obtener preferentemente el anillo aromático sustituido en la posición α al heteroátomo (Esquema 19).³⁵



Esquema 19

En la Ecuación (1) se observa la adición de xantatos de tipo **40**, sobre derivados aromáticos **39**, obteniendo preferentemente la alquilación de los sistemas aromáticos en la posición 5. En la Ecuación (2) se observa la regioselectividad de la adición radical-oxidativa de xantatos sobre derivados de pirrol **42**, prefiriendo la adición de los radicales generados de los xantatos **43** en la posición 2.



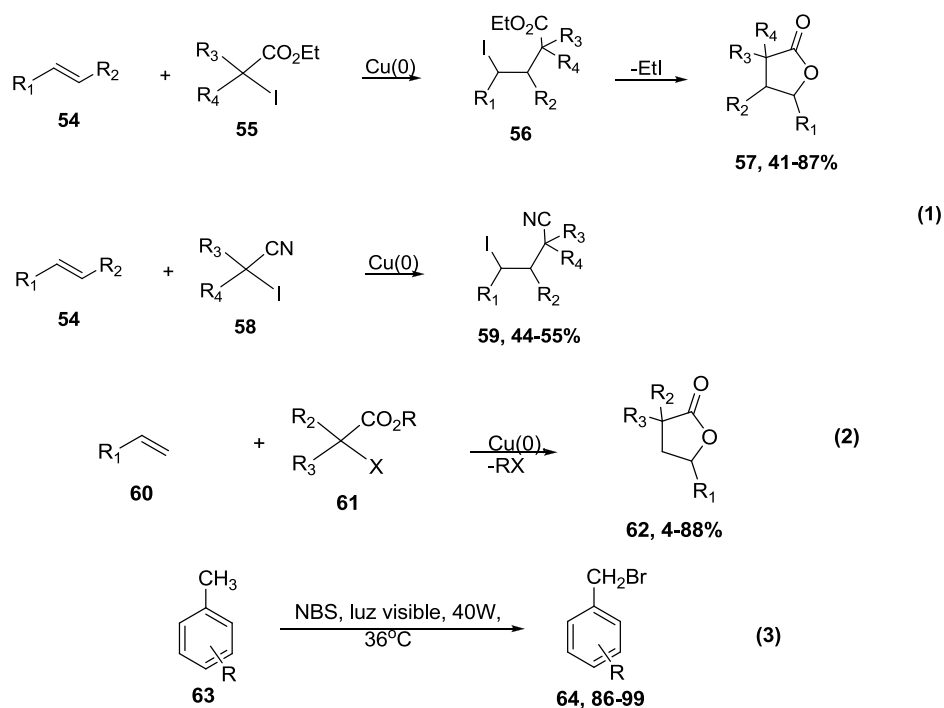
Esquema 20

En el Esquema 20 se describe el mecanismo de la adición radical-oxidativa de xantatos sobre sistemas aromáticos.^{35a} Una vez que se forma el radical undecilo **47** a partir de la fragmentación térmica del DLP **45**, este radical se adiciona al azufre tiocarbonílico del xantato **48**, formándose así el radical intermediario **49**, el cual mediante una fragmentación beta forma el radical alfa al grupo carbonilo **50**. Este radical se adiciona al sistema aromático **51**, formando el radical **52** que posteriormente se oxida por acción de otra molécula de DLP para permitir la rearomatización por pérdida de un protón y así generar los productos alquilados **53**.

2.3 REACCIONES DE RADICALES LIBRES EN AUSENCIA DE DISOLVENTE.

Hasta la fecha, en la literatura se encuentran pocos trabajos donde se lleva a cabo una reacción vía radicales libres en ausencia de disolvente sintéticamente útil.³⁶ En contraste, se pueden encontrar un gran número de trabajos acerca de polimerización radicalaria en ausencia de disolvente proporcionándonos esta metodología un campo muy amplio aún por explorar.

En el Esquema 21 se muestran los únicos trabajos que hasta la fecha se han realizado de reacciones de radicales libres en ausencia de disolvente.



Esquema 21

En la Ecuación (1) Metzger y colaboradores ^{36a} reportaron la adición de radicales libres en ausencia de disolvente, a partir de los 2-yodoalcanoatos de alquilo **55** y 2-yodoalcanonitrilos **58**, a dobles ligaduras disustituidas **54**. Estas reacciones fueron iniciadas por una transferencia de un electrón utilizando cobre metálico. De esta manera, se prepararon las respectivas γ -lactonas y 4-yodoalcanonitrilos en rendimientos buenos.

El mismo Metzger ^{36b} en la Ecuación (2), describió una metodología muy similar a la presentada en la Ecuación (1), pero en este caso adicionando los radicales generados a partir de 2-haloalcanoatos de alquilo **61** a dobles ligaduras terminales **60**, obteniendo las γ -butirolactonas **62** en rendimientos muy similares a los observados en su anterior trabajo.

En el otro trabajo de este tipo reportado hasta la fecha (Ecuación 3), Jereb ^{36c} describió la funcionalización *Wohl-Ziegler* de algunas moléculas. En este caso se hicieron reaccionar algunos derivados de tolueno (**63**), con NBS utilizando luz visible y en ausencia de disolvente. De esta reacción se aislaron los productos bromuros bencílicos **64** con buenos rendimientos. En este trabajo el autor señala algunos aspectos importantes: 1. la reactividad del tolueno depende de los sustituyentes, los grupos electrodonadores facilitan la reacción, mientras que los grupos electroattractores disminuyen la reactividad; 2. Las reacciones son regioselectivas, por ejemplo cuando se hace reaccionar el anisol se obtiene preferentemente el compuesto monobromado.

2.4 RADIACION DE MICROONDAS EN REACCIONES DE RADICALES LIBRES.

Las microondas son una poderosa y confiable fuente de energía que puede ser adaptada a muchas aplicaciones. El entendimiento de su teoría básica provee al químico orgánico de las herramientas necesarias para que sea viable y efectiva la aplicación de este tipo de radiación en una ruta sintética.

Las microondas son una forma de energía electromagnética en un rango de frecuencias que va de 0.3-300 GHz (corresponde a longitudes de onda $\lambda = 1\text{mm}-1\text{m}$). La región de microondas en el espectro electromagnético se encuentra entre la región del infrarrojo y las frecuencias de radio. El mayor uso de las microondas se da en la transmisión de información (telecomunicaciones) o para la transmisión de energía. Todos los aparatos de microondas domésticos y los reactores empleados para síntesis química operan a una frecuencia de 2.45

GHz ($\lambda = 12.25$ cm). En esta región de energía electromagnética solamente la rotación de las moléculas se ve afectada, no la estructura molecular.

La química de las microondas esta basada en el calentamiento eficiente de materiales por efectos de “calentamiento dieléctrico de microondas”. El calentamiento dieléctrico de microondas es dependiente de la habilidad de un material en específico (disolvente o sustrato) para absorber energía de microondas y convertirlo en calor. Las microondas son ondas electromagnéticas las cuales consisten en un campo magnético y uno eléctrico que se mueven a través del espacio en forma perpendicular.

La componente eléctrica del campo electromagnético es el que causa el calentamiento por dos mecanismos principales: polarización dipolar y conducción iónica. La interacción del campo eléctrico con la matriz es conocido como el mecanismo de polarización dipolar; para que una sustancia o cuerpo sea capaz de generar calentamiento cuando se irradia con microondas éste debe poseer un momento dipolar. Cuando exponemos una muestra a frecuencias de microondas, los dipolos de esa muestra se alinean en sentido paralelo al campo eléctrico aplicado. Como el campo eléctrico oscila, el campo del dipolo intenta alinearse por sí mismo con el campo eléctrico aplicado y en el proceso la energía en forma de calor es transferido a través de la fricción de las moléculas, produciendo así la energía necesaria para que las moléculas puedan llevar a cabo una reacción química.³⁷

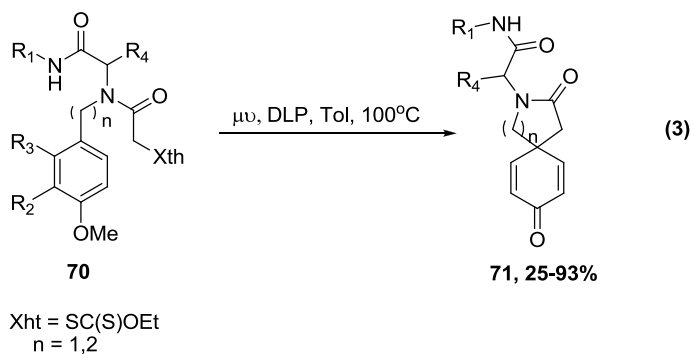
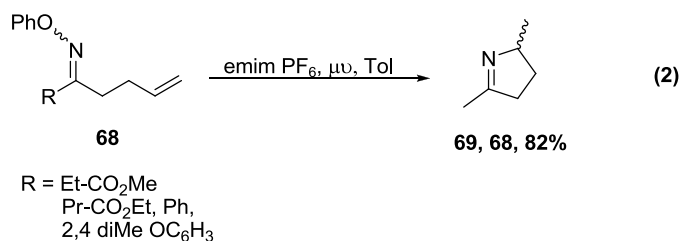
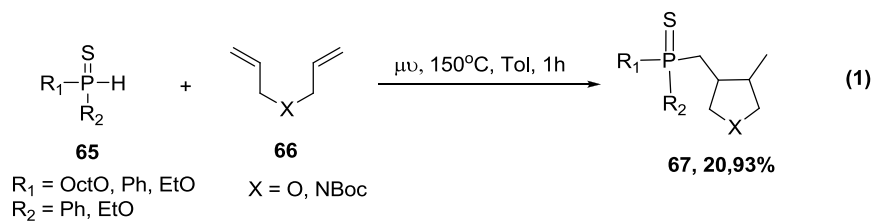
Tradicionalmente, la síntesis química ha hecho uso de una fuente externa de calor. El calentamiento es dirigido hacia la sustancia, pasando primero por las paredes del recipiente, de allí al disolvente y finalmente a los reactantes. Este es un método lento e ineficiente para transferir energía a un sistema debido a que depende de la conductividad térmica de varios materiales que deben ser penetrados. El calentamiento externo, además impide el control adecuado de la temperatura al interior de la reacción. El calentamiento por microondas es un proceso muy diferente, puesto que el calentamiento se proporciona desde las propias moléculas y a partir de allí se transfiere a la reacción sin ningún tipo de pérdidas o disipación de calor.

La síntesis orgánica asistida por microondas se ha convertido en las últimas tres décadas en una herramienta que los químicos orgánicos han adoptado para llevar a cabo transformaciones

sintéticas con gran eficacia, reflejadas en un aumento de los rendimientos y disminución en los tiempos de reacción. Como consecuencia de esto, existen muchos trabajos de reacciones que pueden ser mejoradas con la energía de microondas, dentro de estos trabajos se encuentran reacciones de cicloadición, reacciones organometálicas, formación de heterociclos, de oxidación, de condensación, entre muchas otras.³⁸

A pesar de ello, la química de radicales asistida por microondas aun no ha sido muy explotada.

³⁹ En el esquema 22 se muestran algunos trabajos de este tipo.



Esquema 22

Parsons^{39d} estudió la reactividad de algunos hidruros de fósforo (**65**), en reacciones de adición radicalaria, asistida por microondas, sobre los dienos **66**, para obtener una serie de pirrolidinas y tetrahidrofuranos (**67**), los cuales más adelante fueron empleados en una reacción tipo Horner-Wadsworth-Emmons (Ecuación 1). En la Ecuación (2), se observa un

trabajo de Walton^{39e} en donde mediante la irradiación con microondas de una serie de éteres de *O*-feniloximas **68**, produjeron los correspondientes radicales iminilo que se ciclaron sobre dobles ligaduras de una forma *5-exo-trig* para finalmente generar una serie de derivados de hidropirroles (**69**). Estos productos fueron posteriormente convertidos a pirroles y piridinas con relativa facilidad. En la Ecuación (3) Gámez-Montaña^{39g} muestra un protocolo eficiente para la preparación de espirolactamas **71** de cinco y seis miembros mediante una espirociclización radicalaria asistida por microondas a partir de los xantatos **70**.

2.5. PIRROLES EN COMPUESTOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS.

El primer trabajo de aislamiento del pirrol fue realizado a finales del siglo XIX por Runge y Anderson, y desde entonces las propiedades físicas y químicas de derivados de este tipo de compuesto heterocíclico, han sido sujeto de una intensa investigación en diversos campos de la ciencia, principalmente la química y la biología.⁴⁰

En la naturaleza existe un gran número de compuestos con actividad biológica que contiene al núcleo del pirrol en su estructura.⁴¹ Esta característica ha inspirado a muchos químicos sintéticos a llevar a cabo la síntesis de algunos de estos productos.⁴²

Existe un gran número de compuestos de origen natural que contienen el anillo del pirrol en su estructura (Figura 5), entre los que podemos mencionar por ejemplo el 2-acetilpirrol **72** el cual posee propiedades hepatoprotécticas y la pirrolostatina **73**, la cual inhibe la peroxidación de lípidos en el cerebro. Existen también productos de origen fúngico entre los cuales se encuentran el metabolito **74** aislado de la esponja mediterránea *Axinella damicornis*, y el rumbrin **75**, producido del hongo *Axarthron umbrinum*, el cual previene la peroxidación de lípidos en la membrana y además es empleado en el tratamiento de la istemia miocárdica y cerebral. De igual manera se encuentran productos naturales extraídos de plantas, como son una serie de alcaloides tropanólicos extraídos de la corteza de la *Erythroxylum vacciniifolium*, por ejemplo el metilpirrol **76** y el hidroxibutirato **77**. De otras fuentes marinas también se han aislado algunos productos naturales que presentan el pirrol en su estructura, entre algunos de ellos se encuentran el micalenitrilo **78**, el cual ha mostrado actividad para inhibir algunas líneas celulares cancerígenas, y la axinelamina A **79**, la cual fue extraída de la esponja marina caribeña *Axinella*. En la Figura 5 se muestran solo algunos ejemplos de productos naturales

que exhiben el anillo de pirrol en su estructura, pero en la literatura se cuenta con un número muy amplio de reportes.

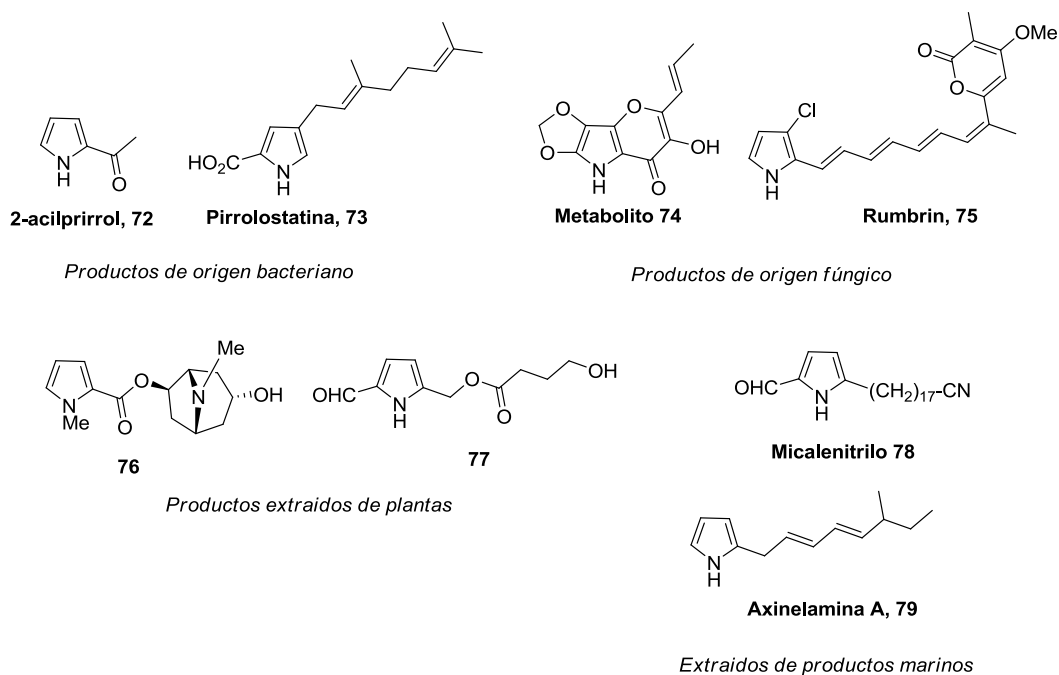


Figura 5. Productos de origen natural.

Aparte de los productos de origen natural que exhiben el anillo pirrólico en su estructura, existen otra clase de compuestos biológicamente activos de origen sintético, los cuales en su mayoría se caracterizan por poseer propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (Figura 6).

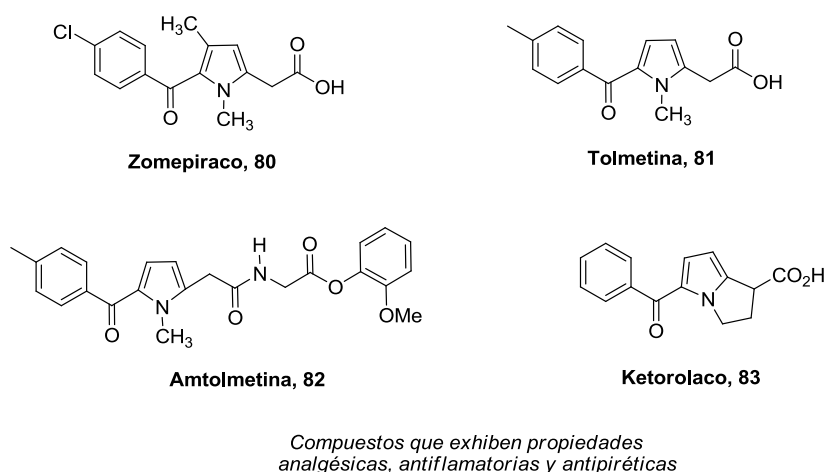


Figura 6. Productos de origen sintético.

El zomepiraco **80** y la tolmetina **81**, se encuentran en el grupo de los derivados de los ácido 5-acilpirrol-2-acético que han sido preparados y patentados por sus propiedades como analgésicos y antiinflamatorios. La amtolmetina **82**, presenta actividad antiinflamatoria y es usado frecuentemente para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide y para disminuir el dolor post-operatorio. El ketorolaco **83** es una droga antiinflamatoria con actividad analgésica y antipirética con una eficacia comparable a la de la morfina.

2.6. ALCALOIDES MARTINÉLICOS.

Los alcaloides martinélicos, como el ácido martinélico **84** y la martinelida **85**, fueron aislados de la planta *Martinella Iquitosensis*, originaria de América del Sur, por Whiterup y colaboradores en los laboratorios Merk.⁴³

Extractos de la planta *Martinella Iquitosensis*, han sido empleados por diferentes grupos etnolingüísticos de 8 países de América del Sur, como medicamento para el tratamiento de ojos inflamados y conjuntivitis. Este uso médico podría ser atribuido en gran parte a la presencia de los dos alcaloides martinélicos, los cuales han presentado, (en particular la martinelida **85**), actividad antibiótica moderada contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como afinidad por receptores muscarínicos, histaminérgicos y α -adrenérgicos. Además estos alcaloides han sido los primeros productos naturales no peptídicos que poseen potente actividad antagonista hacia los receptores bradikinina (BK) B1 y B2.⁴³

Ambos compuestos, el ácido martinélico **84** y la martinelida **85**, contienen un sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina, el cual no había sido observado antes en algún producto natural, además de dos fragmentos de cadenas guanidínicas (Figura 7). Esta estructura inusual ha sido tema de interés para algunos bioquímicos y en especial para los químicos orgánicos sintéticos que han explorado su síntesis total.

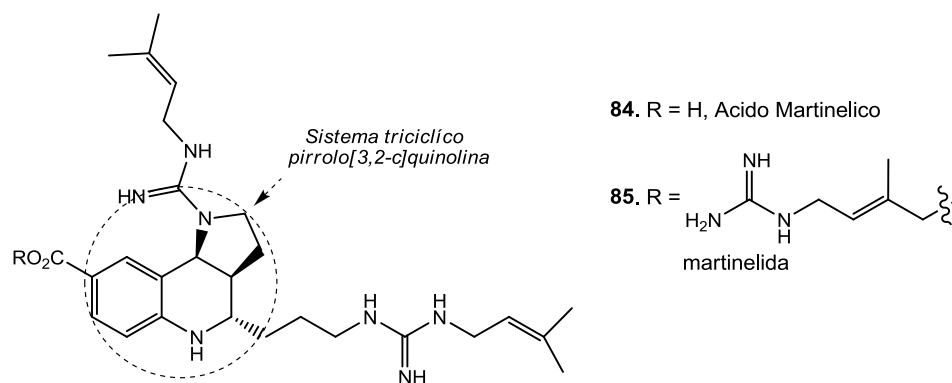
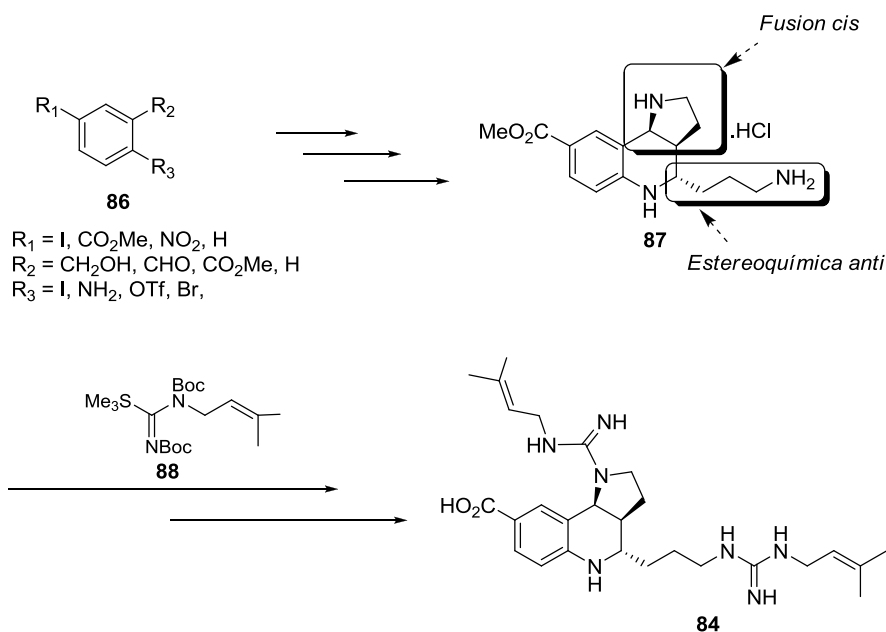


Figura 7. Alcaloides martinélicos.

Hasta la fecha, se han realizado siete síntesis totales del ácido martinélico, dos de la martinelida, y más de 10 acercamientos sintéticos hacia estos dos alcaloides martinélicos.⁴⁴⁻⁵² En todos estos trabajos se han utilizado diversas metodologías para la construcción del sistema tricíclico, el cual presenta una fusión *cis*, nunca antes vista en algún producto natural.

Hasta el momento, la mayoría de trabajos que conducen a la síntesis de estos dos alcaloides, se caracterizan por partir de un anillo bencénico funcionalizado **86** y mediante una serie de reacciones, que involucran diversas secuencias sintéticas, llegar a la triamina tricíclica **87**, para posteriormente efectuar la guanilación mediante la condensación de las aminas alifáticas con el derivado de la guanidina **88** (Esquema 23).

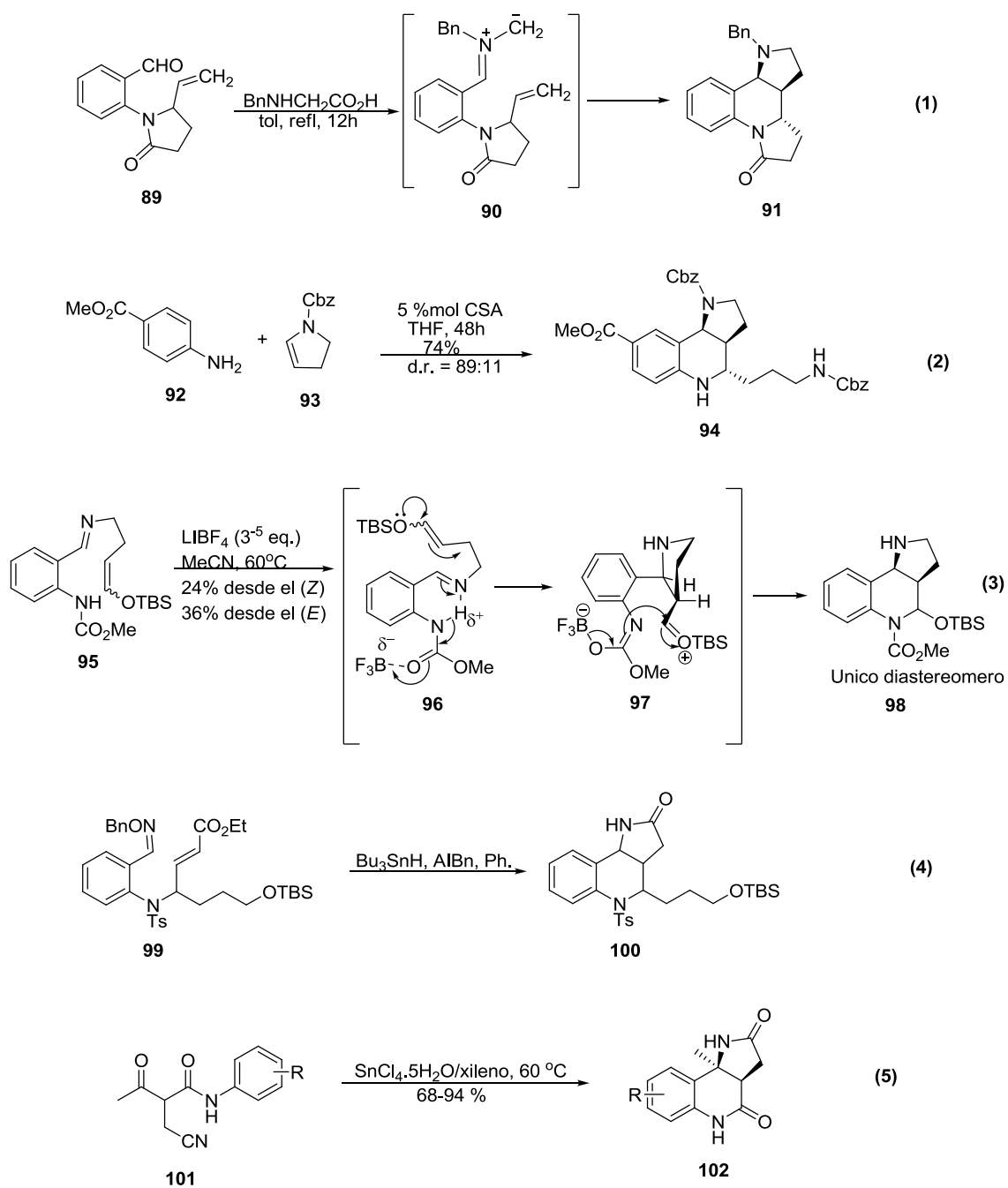
Vale la pena mencionar que aunque todos los autores llevan el mismo esquema general de síntesis, dos de ellos varían en algunos aspectos, por ejemplo Batey⁴⁷ no forma el clorohidrato de la triamina, sino que forma una sal de ácido acético; y Snider⁴⁶ una vez que obtiene el clorohidrato de la triamina efectúa una cianuración sobre las aminas alifáticas, que le permite funcionalizar ese segmento para formar la cadena guanidínica.



Esquema 23

Si se observa el verdadero reto sintético radica en la síntesis estereoselectiva del sistema tricíclico **87**, y en ese aspecto cada uno de los autores ha implementado diferentes formas de obtenerlo de una manera eficiente.

En las síntesis formales y totales del ácido martinélico (Esquema 24), se observan diversos tipos de reacciones entre las cuales se destacan: cicloadiciones intramolecular-estereoselectivas [3+2] de un iluro de azometino y un alqueno (Ecuación 1)^{46,50}; una reacción hetero Diels-Alder catalizada por un ácido prótico (Ecuación 2)⁴⁷; una cicloadición Mukaiyama-Mannich, con la subsecuente formación de la amina (Ecuación 3)⁴⁹; una reacción RACE, “reacción de adición de radicales, seguida de una ciclación y posterior eliminación” (Ecuación 4)^{51, 52d,52h}; un proceso de doble anulación, que involucra inicialmente la hidrólisis de un nitrilo, para su posterior anulación (Ecuación 5)⁵²ⁱ; y una reacción dominó de eliminación-rearreglo-adición de una N-indanilmetoxiamina para obtener en un solo paso el sistema tricíclico^{52j}, entre otras que se encuentran en la literatura.^{44,48,52} El empleo de estas reacciones tuvo como objetivo principal, llevar a cabo la síntesis del sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina de manera estereoselectiva para obtener la fusión *cis* y proporcionar la estereoquímica anti que los alcaloides martinélicos exhiben en su estructura (Esquema 24).



Esquema 24

Algunas de las secuencias sintéticas que involucran el empleo de estas reacciones como paso clave para la síntesis del ácido martinélico, proporcionan el segmento de 3 carbonos con la estereoquímica deseada anti, mientras que otras solamente suministran la funcionalidad del carbono α al nitrógeno aromático.

3. ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DEL PIRROL

En la primera parte del proyecto de investigación se exploró la posibilidad de llevar a cabo las adiciones de xantatos sobre derivados del pirrol de una manera más eficiente para disminuir tanto los tiempos de reacción como para aumentar los rendimientos obtenidos y posteriormente aplicar esta metodología en la síntesis de compuestos biológicamente activos. Para eso se ha querido explorar dos modificaciones en la forma que se han venido realizando estas reacciones: la primera es llevar a cabo la reacción en ausencia de disolvente y la segunda es emplear radiación de microondas como fuente de calentamiento.

3.1 ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DE PIRROL EN AUSENCIA DE DISOLVENTE.

3.1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

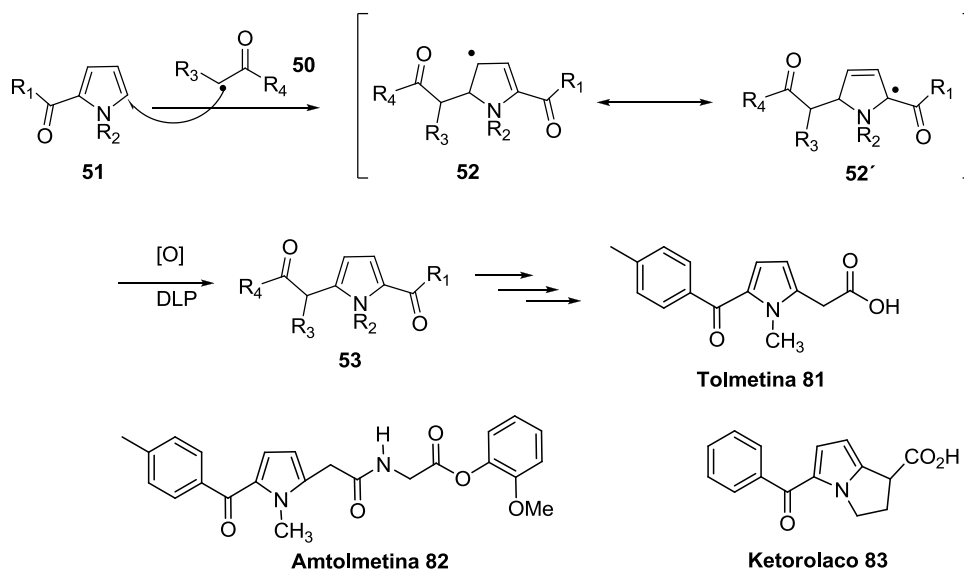
Hasta la fecha, en la literatura se encuentran pocos trabajos donde se lleve a cabo una reacción de radicales libres en ausencia de disolvente en síntesis orgánica,³⁶ proporcionando esto un campo muy amplio aun por explorar.

Anteriormente, se había observado que se podía llevar a cabo la alquilación intermolecular eficientemente de compuestos heteroaromáticos mediante una reacción radical-oxidativa empleando xantatos como fuente de radicales.^{35a} En este contexto, se racionalizó que esta metodología podría ser usada para acceder de una manera eficiente a una serie de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. También se observó que la adición radical-oxidativa es altamente regioselectiva en 3-aril y 3-formilpirroles ya que da mayoritariamente los productos de pirrol 2,3-disustituídos.^{35b}

Con base en esto, se planteó la posibilidad de sintetizar tres analgésicos no esteroideos como son la tolmetina **81**, la amometina **82** y el ketorolaco **83**, empleando una reacción radical-oxidativa en ausencia de disolvente, como etapa clave de la síntesis (Esquema 25).

De forma similar a como se ilustró en el Esquema 20, el radical **50** se forma a partir de un xantato mediante el uso de peróxido de dilaurilo (DLP), dicho radical se adiciona al sistema

aromático **51** para obtener el radical **52**, el cual posteriormente se oxida por acción de otra molécula de DLP y se rearomatiza por abstracción de un protón para obtener el sistema aromático **53**. Después por una serie de transformaciones se pretenden obtener los tres analgésicos no esteroideos **81**, **82** y **83**.



$R_1 = p\text{-tol, Ph.}$
 $R_2 = \text{Me, H.}$
 $R_3 = \text{CO}_2\text{Et, H.}$
 $R_4 = \text{OEt.}$

Esquema 25

3.1.2. OBJETIVOS

3.1.2.1 Objetivo general.

Realizar la síntesis de la tolmetina **81**, la amtolmetina **82** y el ketorolaco **83**, utilizando como etapa clave una adición intermolecular de xantatos sobre derivados de pirrol.

3.1.2.2 Objetivos específicos.

1. Sintetizar los derivados heteroaromáticos del tipo **51** para que actúen como aceptores de radicales en las reacciones radical-oxidativas.
2. Optimizar una técnica para llevar a cabo la adición de radicales generados a partir de xantatos, sobre el benzoilpirrol y el *p*-toluilpirrol en condiciones de ausencia de disolvente.
3. Realizar de una manera eficiente la síntesis del biciclo 1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol presente en el ketorolaco **83**, y extender la técnica a la preparación de una serie de biciclos fusionados derivados del pirrol.

3.1.3. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSION DE RESULTADOS.

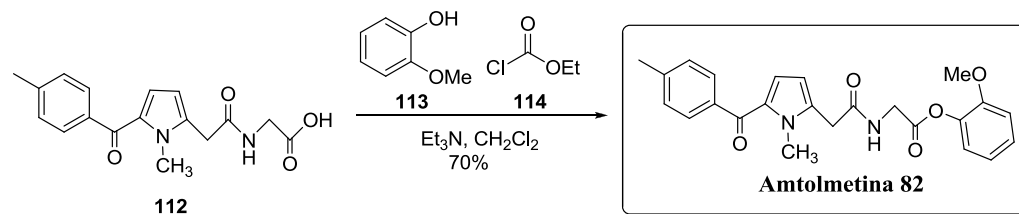
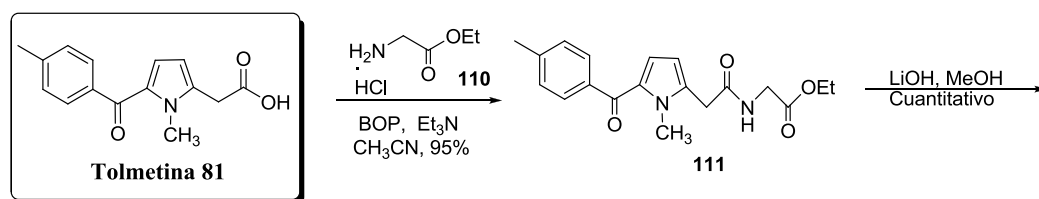
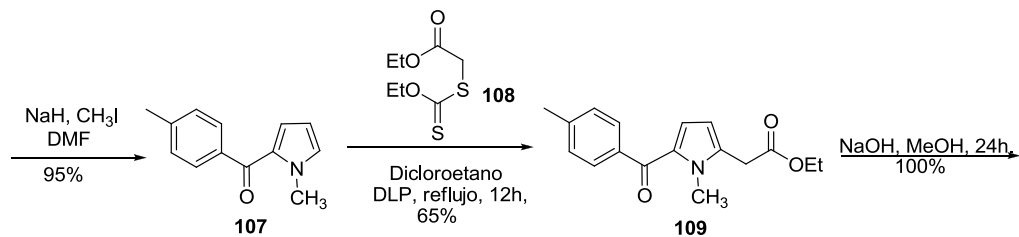
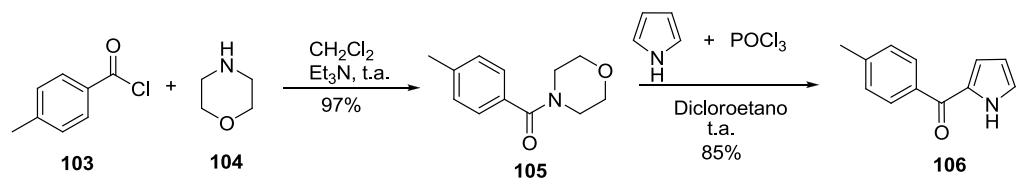
En esta primera parte se planteó como objetivo fundamental llevar a cabo la síntesis de una serie de analgésicos no esteroideos, que contienen un anillo de pirrol en su estructura, mediante una reacción radical-oxidativa. Inicialmente, para cumplir con tal propósito se sintetizaron los precursores heteroaromáticos, los cuales funcionaron como aceptores de radicales.

El primer objetivo sintético fue la amtolmetina **82**, para lo cual se sintetizó el pirrol disustituido **107** (Esquema 26). Con este fin, se llevó a cabo la benzoilación tipo Vilsmeier-Haack del pirrol, con la *N*-benzoil morfolina **105** obteniéndose el *p*-toluidilpirrol **106** en un 85% de rendimiento, seguido de su alquilación con yoduro de metilo e hidruro de sodio en DMF, reacción que proporcionó el producto en un rendimiento del 95%.

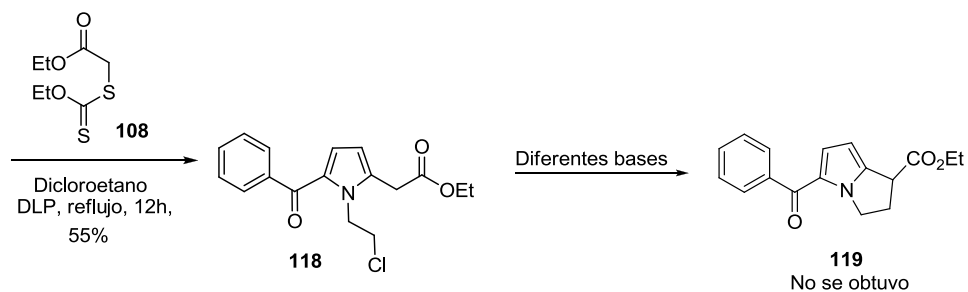
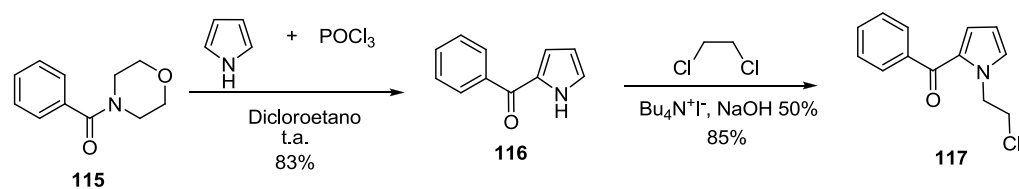
Ya con el sistema aromático **107** en las manos, se procedió a llevar a cabo la adición del xantato **108** en las condiciones clásicas de una reacción radical-oxidativa; esto es a reflujo de DCE seco y desgasificado, y la adición de DLP se realizó por un lapso de 10 horas adicionando 0.15 equiv. cada hora. Esta reacción dio un rendimiento del 65% del producto alquilado **109**. Finalmente, la tolmetina **81** se obtuvo con un rendimiento global del 66% después de la hidrólisis del éster. Una vez obtenida la tolmetina **81**, se efectuó el acoplamiento con el clorohidrato del éster de la glicina **110** y se obtuvo la amida **111** en un 95% de rendimiento. La hidrólisis del éster empleando hidróxido de litio en metanol se llevó a cabo de manera cuantitativa. Finalmente, el acoplamiento del ácido **112** con el guayacol **113**, empleando cloroformiato de etilo generó la amtolmetina **82**. De esta manera la síntesis de **82** se llevó a cabo en cinco etapas de reacción a partir del pirrol **107** en un 44% de rendimiento global.

Vale la pena mencionar que cada uno de los pasos de esta secuencia sintética se llevaron a cabo varias veces hasta optimizar cada una de las etapas (Esquema 26).

La primera estrategia planteada para la síntesis del ketorolaco se muestra en el Esquema 27, la cual se inició con la obtención del benzoilpirrol **117** a partir de la *N*-benzoilmorfolina **115**.



Esquema 26



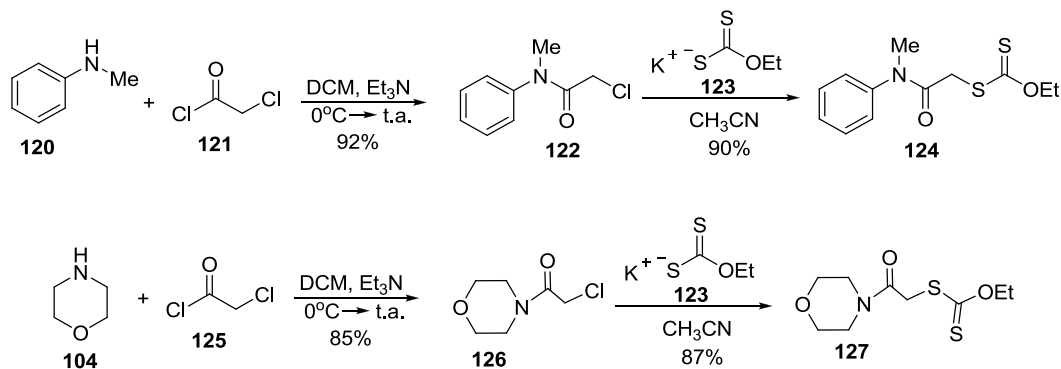
Esquema 27

Como se observa en el Esquema 27, la metodología sintética para obtener el sistema aromático **117** fue muy similar a la mostrada en el Esquema 26. En la benzoilación Vilsmeier-Haack del pirrol con la *N*-benzoilmorfolina **115** se obtuvo el benzoilpirrol **116** en 83% de rendimiento, seguido de la *N*-alquilación empleando dicloroetano como agente alquilante y disolvente, una solución de hidróxido de sodio al 50% como base y el yoduro de tetrabutilamonio empleado como agente de transferencia de fase, para obtener el producto **117** con un rendimiento del 85%.

Con el sistema aromático **117**, se efectuó la adición del xantato **108** sobre el sistema aromático siguiendo el mismo procedimiento que se empleó para la síntesis de la antolmetina **81**, y se obtuvo el producto **118** de la reacción radical-oxidativa en un rendimiento del 55%.

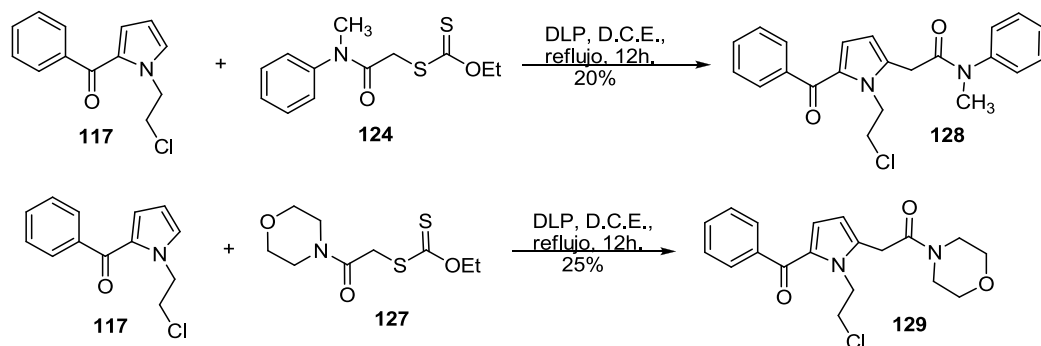
Una vez que se obtuvo el éster **118** se realizaron varias pruebas para efectuar la ciclación y obtener el éster del ketorolaco **119** empleando diferentes bases tales como hidruro de sodio, *tert*-butoxido de potasio e hidróxido de sodio. Sin embargo todas estas pruebas fueron infructuosas y se observaba el material de partida sin reaccionar, y en ninguno de los caso se logró obtener el producto ciclado.

Al no obtener resultados satisfactorios en la formación del biciclo deseado se sintetizó el xantato **124** derivado de una anilina y el xantato **127** derivado de una amida, esperando que los sistemas aromáticos obtenidos a partir de la adición de estos xantatos, fueran viables para llevar a cabo la ciclación. Los xantatos **124** y **127** se obtuvieron de una manera eficiente a partir de las aminas secundarias correspondientes, seguidos de una *N*-acilación y posterior formación del xantato (Esquema 28).



Esquema 28

En el esquema 29 se muestra la adición radical-oxidativa de los xantatos **124** y **127** sobre el sistema aromático **117**. Como se observa esta adición no arrojó buenos rendimientos, utilizando las condiciones tradicionales de reflujo en dicloroetano a 12 h de reacción.

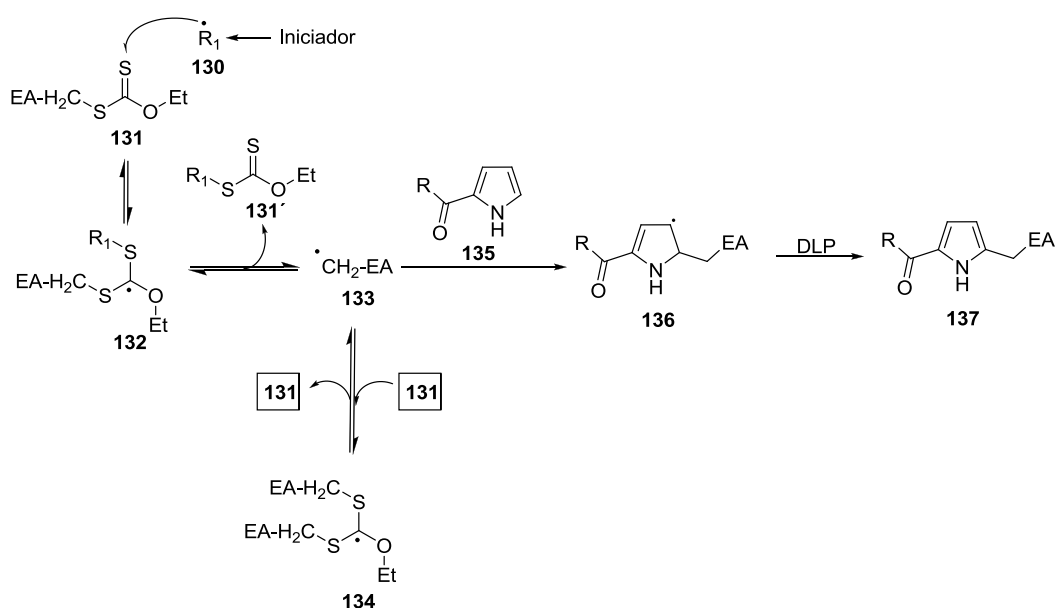


Esquema 29

Con los resultados poco prometedores observados en el esquema 29, nos preguntamos si el rendimiento del producto obtenido en este proceso de adición radical-oxidativo podría ser mejorado mediante la realización de las reacciones en condiciones de ausencia de disolvente. En el mecanismo de la adición radical-oxidativa de xantatos sobre sistemas aromáticos presentado en el esquema 20, el radical **130** derivado de la fragmentación térmica de un iniciador adecuado, en este caso DLP, reacciona con el grupo tiocarbónico del xantato **131** para producir el intermediario radicalario clave **132**, el cual evoluciona al radical deseado **133** mediante una fragmentación beta reversible. Este radical se adiciona al sistema aromático **135**, formando el radical intermediario **136**, que por acción de otra molécula de DLP se rearomatiza para formar el producto alquilado **137**.

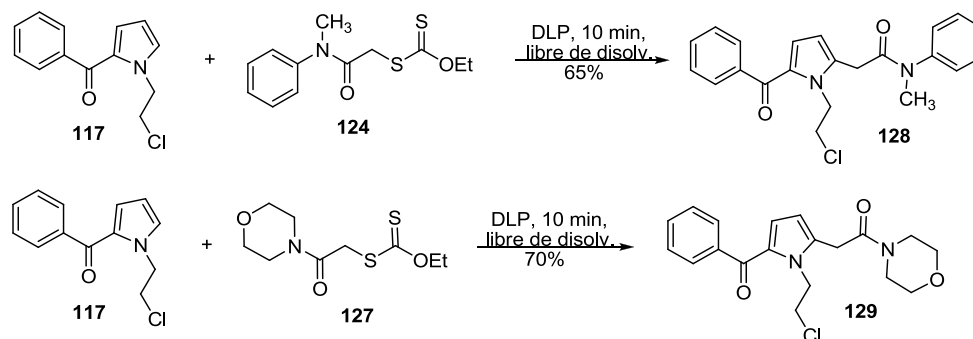
La polimerización vía radicales libres en condiciones de ausencia de disolvente es bien documentada, pero a excepción de algunos ejemplos, el uso de esta metodología en síntesis orgánica ha sido poco explotada. De hecho, el concepto de reacciones de radicales libres en ausencia de disolvente podría parecer contrario a nuestra intuición, ya que una alta concentración de radicales en el medio podría favorecer reacciones colaterales no deseadas como son la dimerización o una reacción de combinación. No obstante, dado el mecanismo de adición de xantatos sobre sistemas aromáticos mostrado en el Esquema 30, este hecho podría permitir que la reacción se efectuó de una manera exitosa. El mecanismo se basa en la posibilidad de que exista un exceso del xantato precursor para que haya una alta concentración

de radical **131**, viéndose así favorecida la reversibilidad en la transferencia degenerativa hacia la formación de la especie radicalaria **134**. La reversibilidad en el proceso de adición y eliminación entre las especies **133** y **134**, bien podría servir como un reservorio para el radical **133**, hasta que éste se encuentre con un atrapador de radicales adecuado como es el caso del sistema aromático **135**.



Esquema 30

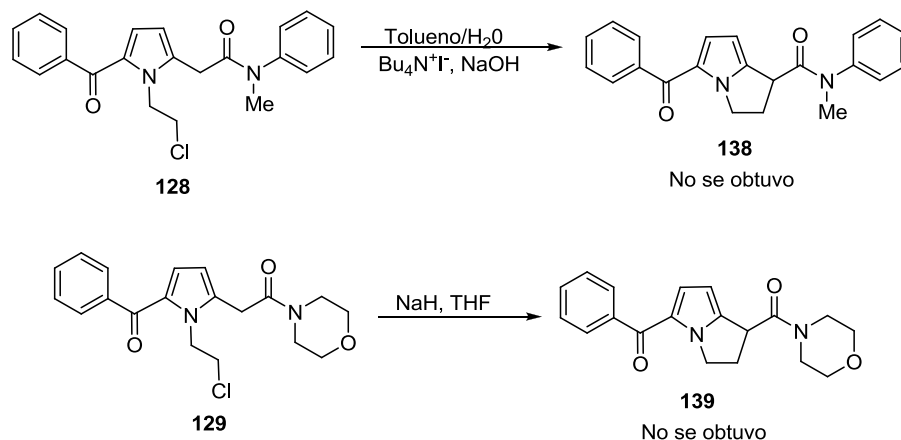
Fue muy gratificante ver que bajo las condiciones de ausencia de disolvente, se observó un aumento en los rendimientos de las reacciones de adición de los xantatos **124** y **127** (Esquema 31).



Esquema 31

Esta reacción se efectuó adicionando 2.0 equiv. del xantato, 1.0 equiv. del sistema aromático, en un matraz bola y calentando la reacción a 80 °C. Cada minuto se agregaron 0.2 equiv. de DLP y la reacción fue procediendo hasta que a los diez minutos de iniciada y terminando de adicionar el DLP se observó que el sistema aromático se había consumido y se notó la aparición de un nuevo producto por CCD. En los primeros experimentos se observó que si el DLP se colocaba en una sola porción, se generaba una reacción muy vigorosa pero aun así el producto de adición se obtenía en muy buen rendimiento. Adicionando el peróxido en porciones la reacción se puede controlar sin problemas e incluso la reacción se autocalienta en cada una de las adiciones.

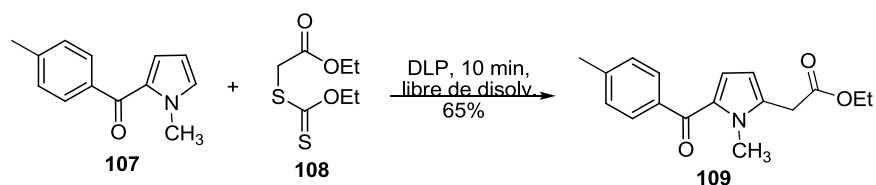
Con la síntesis de los sistemas **128** y **129** optimizadas, se procedió a efectuar algunos ensayos de ciclación sobre estos sustratos. Sin embargo, de forma similar a lo ocurrido con el éster **118**, la ciclación sobre estas dos amidas no arrojó resultados satisfactorios, observándose el material de partida sin reaccionar. (Esquema 32).



Esquema 32

Es de esperar que una base no muy fuerte pueda extraer el protón ácido que presenta tanto el éster **118** como las amidas **128** y **129** para que la ciclación se efectuó mediante la α alquilación intramolecular, pero como se observó en los ensayos realizados, los productos deseados no se obtuvieron. Quizás este inconveniente se hubiera podido solucionar empleado una base mas específica hacia la formación de enolatos como es el diisobutilamido de litio (LDA) pero con la posibilidad que se pudiera llevar a cabo también la eliminación del cloro como reacción colateral.

Ya optimizadas las condiciones de reacción para la adición del xantato **124** y **127** sobre el benzoilpirrol **117** en condiciones de ausencia de disolvente, se extrapolaron al pirrol **107** y a el xantato **108** para preparar el pirrol alquilado **109** precursor de la tolmetina y de la amtolmetina (Esquema 33).

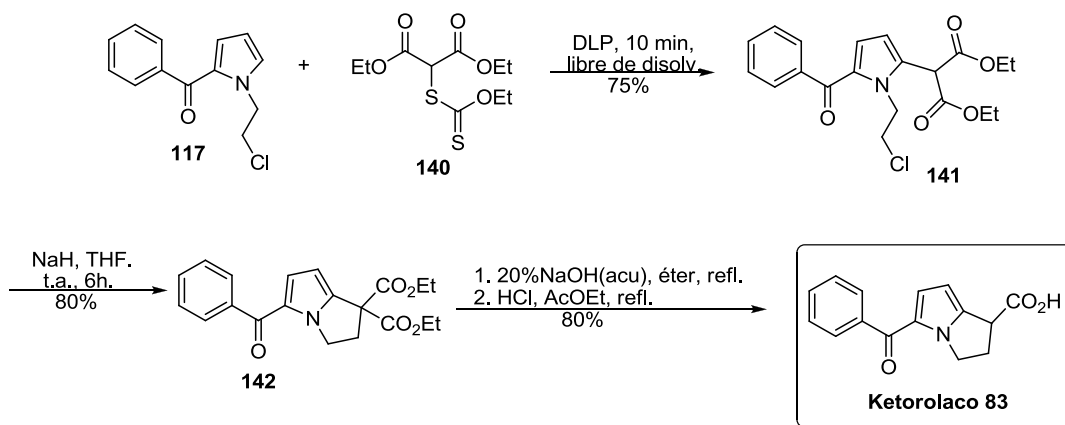


Esquema 33

En esta transformación, se observa que a pesar de que el rendimiento obtenido bajo estas condiciones de reacción, es igual al obtenido bajo las condiciones convencionales de reflujo, (Esquema 26), sí se observa una disminución importante en los tiempos de reacción, haciendo más eficiente la síntesis de la tolmetina **81** y de la amtolmetina **82** con esta modificación.

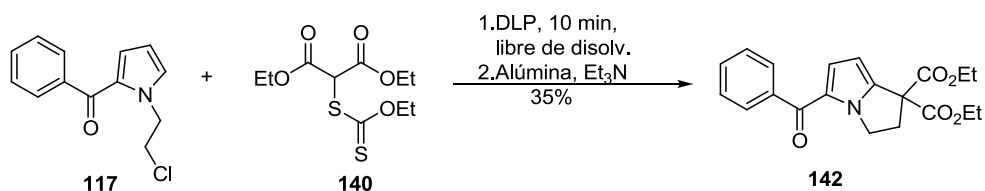
Al no haber obtenido buenos resultados en la ciclación, para obtener el sistema pirrolo-pirrolidina a partir de amidas **128** y **129** (Esquema 32) y del éster **118** (Esquema 27), se pensó en la preparación del xantato derivado del malonato de dimetilo **140** que proporciona un hidrógeno más ácido hacia la α -alquilación intramolecular. Este xantato se preparó partiendo del bromo malonato de etilo y el xantanoato etílico de potasio, ambos comercialmente disponibles.

Ya con el xantato derivado del malonato **140** se procedió a efectuar la adición sobre el benzoilpirrol **117**, reacción que procedió de forma eficiente en un 75% de rendimiento bajo las condiciones de ausencia de disolvente. Como se esperaba la ciclación del pirrol-malonato procedió en un 85% de rendimiento. Finalmente la descarboxilación y posterior hidrólisis del éster proporciono el ketorolaco (**83**) en un 80% de rendimiento (Esquema 34).



Esquema 34

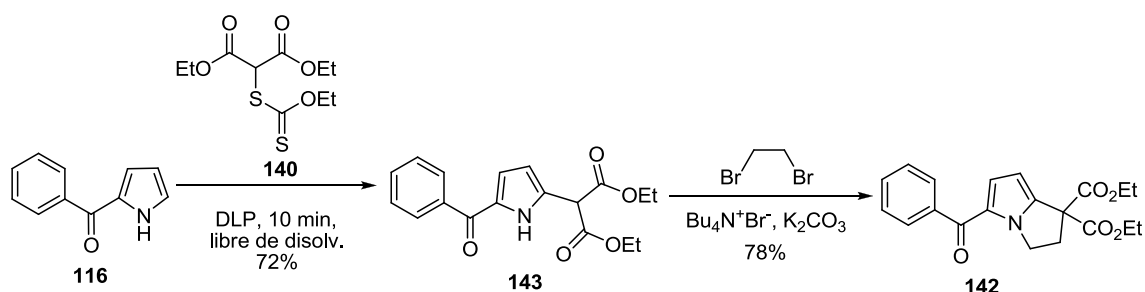
En busca de realizar una síntesis más eficiente del Ketorolaco **81**, se observó que el crudo de reacción de la adición del xantato **140** sobre el sistema aromático **117**, efectuaba la ciclación en presencia de alúmina básica, por lo que ese crudo se dejó en agitación sobre alúmina básica con unas gotas de trietilamina, observando 5 h más tarde la formación total del producto ciclado **142**, con un rendimiento del 35%, sin tener que aislar el producto de la adición sobre el anillo del pirrol **141** (Esquema 35).



Esquema 35

Con la inquietud de realizar una síntesis más corta y eficiente del Ketorolaco **81**, se pensó en llevar a cabo la adición del xantato **140** sobre el benzoilpirrol **116**, en condiciones de ausencia de disolvente, reacción que generó el producto **143** en un rendimiento del 72%. De allí se efectuó la síntesis en un solo paso del bicyclo 1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol **142**, sistema base del ketorolaco, empleando dicloroetano como agente alquilante en un rendimiento del 35%. Esta doble ciclación había sido explorada por Muchowski y colaboradores;⁵³ sin embargo, sus materias primas habían sido obtenidas en un número mayor de pasos. Con este rendimiento tan bajo, se optó por emplear dibromoetano para tratar de mejorar el rendimiento. Efectivamente bajo estas condiciones se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del

78%, (Esquema 36). Como se puede apreciar esta estrategia lleva un paso menos que la que se describe en el esquema 34.



Esquema 36

En este punto de la investigación se han logrado cumplir los objetivos planteados en un inicio, los cuales eran llevar a cabo la adición de xantatos sobre los sistemas aromáticos respectivos en condiciones de ausencia de disolvente mediante una reacción radical-oxidativa para obtener los tres analgésicos no esteroideos: la tolmetina **81**, la amtolmetina **82** y el ketorolaco **83**.

En la obtención del ketorolaco **81**, se logró efectuar la síntesis del bicyclo 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol **142** en un solo paso a partir del diéster **143**, abriendo la posibilidad de sintetizar una serie de bicyclos fusionados derivados de pirrol de 5, 6 y 7 miembros, los cuales representan un esqueleto carbonado que algunos productos naturales exhiben en su estructura ^{40d,e,g-k} tales como la poligotina A **144**, la poligotina B **145**, la dehidrotuberoestemonina **146**, entre otros (Figura 8).

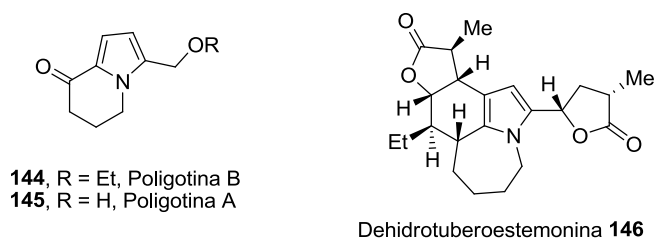
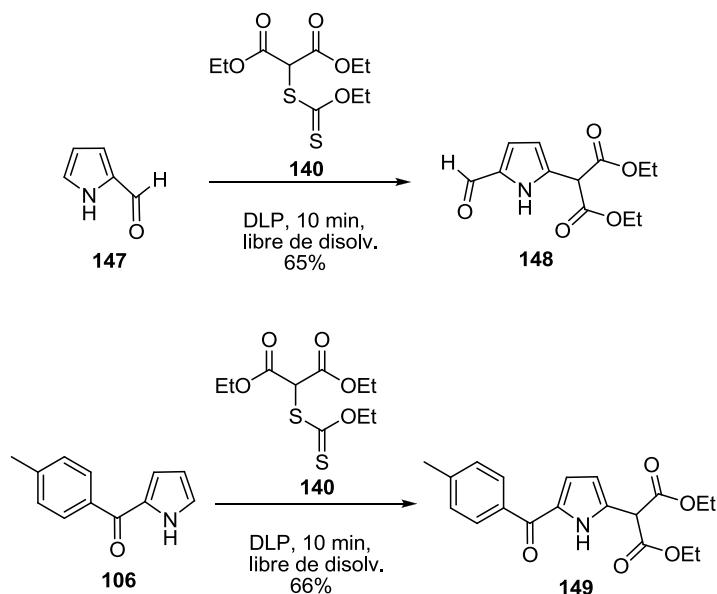


Figura 8. Productos naturales que exhiben anillos fusionados de pirrol.

Para conseguir mayor diversidad estructural, se llevó a cabo la adición del xantato **140** sobre el 2-formilpirrol **147** y el benzoilpirrol **92**, obteniéndose buenos resultados (Esquema 37).

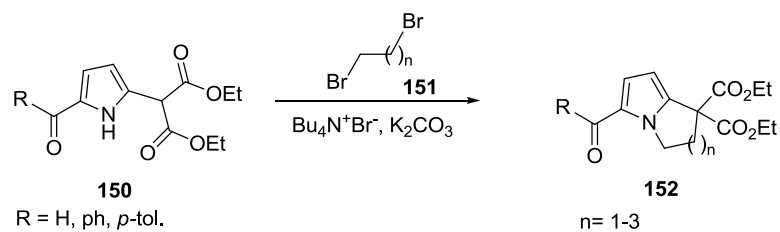


Esquema 37

Ya optimizadas las condiciones de la reacción radical-oxidativa en ausencia de disolvente para la obtención de los sistemas **148** y **149**, se procedió a sintetizar los bicíclicos deseados de 5, 6 y 7 miembros respectivamente. En la Tabla 2 se observan los resultados de la síntesis de los 9 bicíclicos fusionados del pirrol (**153-160**), con muy buenos rendimientos que oscilan entre el 75-85%. El uso de 1,2-dibromoetano genera los sistemas fusionados 5-5 miembros, mientras que el uso del 1,3-dibromopropano generó el sistema bicíclico 5-6 miembros. El bicíclico 5-7 miembros se preparó simplemente por el uso correspondiente del 1,4-dibromobutano.

Como se observa en la Tabla 2, estos tres sistemas bicíclicos se obtuvieron de manera eficiente en solo dos etapas de reacción a partir de los pirroles sustituidos. Más aun estos productos pueden servir como intermediarios sintéticos, tomando ventaja de la funcionalidad que poseen, es decir, con la manipulación adecuada del grupo carbonílico sobre el sistema de pirrol y del del grupo malonato.

Tabla 2. Síntesis de los sistemas bicíclicos



Sistema aromático	Agente alquilante	Producto	% de Rend.
 148			153 n = 1 78
			154 n = 2 78
			155 n = 3 77
 143			142 n = 1 77
			156 n = 2 85
			157 n = 3 70
 149			158 n = 1 85
			159 n = 2 81
			160 n = 3 75

3.1.4 CONCLUSIONES

1. Se logró llevar a cabo la adición del xantato **108** sobre los derivados del pirrol **107** y **117** mediante una reacción radical-oxidativa en condiciones de ausencia de disolvente, de una manera más eficiente comparada con las condiciones tradicionales de reflujo en dicloroetano. Este trabajo representa uno de los primeros reportes de una reacción radical en ausencia de disolvente
2. Mediante esta metodología, se lograron sintetizar tres analgésicos antiinflamatorios: la tolmetina **81**, la amtolmetina **82** y el ketorolaco **83** de una manera eficiente con porcentajes de rendimientos globales de 51%, 34% y 37%, respectivamente.
3. Se lograron sintetizar en dos etapas de reacción y a partir de derivados del 2-acilpirrol (**116**, **147** y **106**), una serie de 9 biciclos fusionados (**153-160**) de una manera eficiente con porcentajes de rendimientos que oscilan del 70-85%; empleando en primera instancia una reacción radical-oxidativa en ausencia de disolventes, seguido de una doble alquilación.

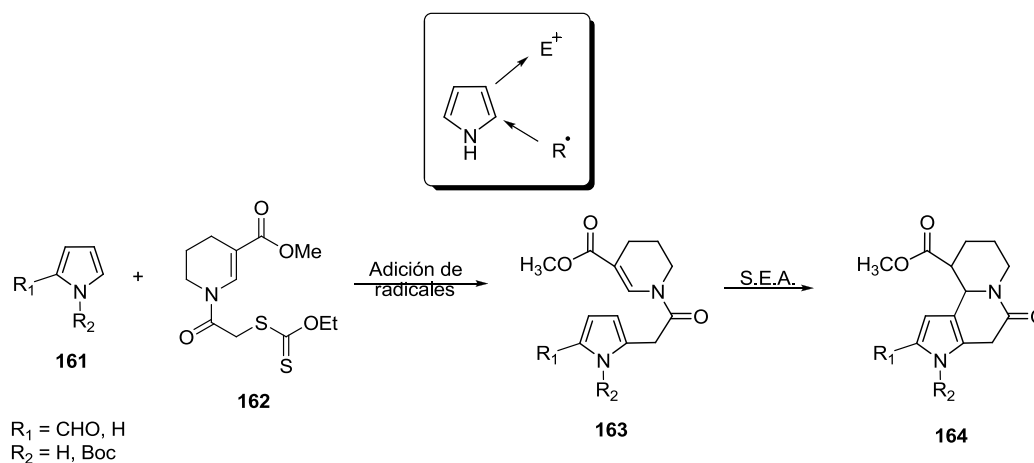
3.2 ADICION DE XANTATOS SOBRE DERIVADOS DE PIRROL ASISTIDA POR MICROONDAS.

3.2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, la química asistida por microondas se ha convertido en una herramienta que los químicos orgánicos han adoptado para llevar a cabo sus transformaciones sintéticas con mayor eficacia, reflejadas en un aumento de los rendimientos y disminución en los tiempos de reacción; como consecuencia de esto existen muchos trabajos de una multitud de reacciones que pueden ser mejoradas utilizando la energía de microondas.³⁸ A pesar de ello, la química de radicales libres asistida por microondas aun no ha sido muy explotada.³⁹

Es bien conocido que la reactividad de los pirroles y su análogo heterociclo de cinco miembros, como el tiofeno, sufren sustitución electrofílica aromática preferentemente en la posición α y solo en casos muy particulares se da la sustitución electrofílica en la posición β , como por ejemplo cuando la posición α está bloqueada.

Como se mencionó anteriormente, al interior de nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología en la cual se efectúa la alquilación de una serie de sistemas aromáticos mediante una reacción radical-oxidativa, para obtener el producto alquilado preferentemente en la posición C-2 (Esquema 38).³⁵



Esquema 38

Aprovechando este carácter dual de los pirroles, en la cual pueden aceptar un radical en la posición 2 y después un electrófilo en la posición 3, se vislumbra la posibilidad de sintetizar una serie de compuestos tricíclicos derivados del pirrol en dos pasos de reacción (Esquema 38).

3.2.2. OBJETIVOS

3.2.2.1 Objetivo general.

Realizar la síntesis de una serie de compuestos tricíclicos derivados del pirrol de tipo **161**, mediante la adición intermolecular del xantato **162** asistida por radiación de microondas, seguido de una sustitución electrofílica aromática de compuestos de tipo **163**.

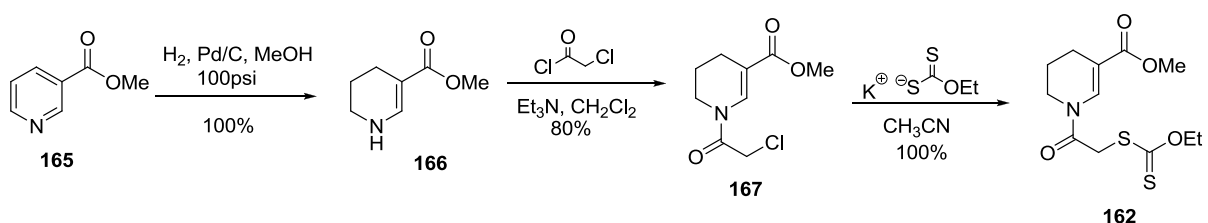
3.2.2.2 Objetivos específicos.

1. Llevar a cabo la síntesis del xantato **162**.
2. Efectuar la adición del radical generado del xantato **162** a una serie de derivados del pirrol, mediante una reacción radical-oxidativa asistida por microondas.
3. Obtener finalmente los sistemas tricíclicos de tipo **164**, mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular.

3.2.3. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSION DE RESULTADOS.

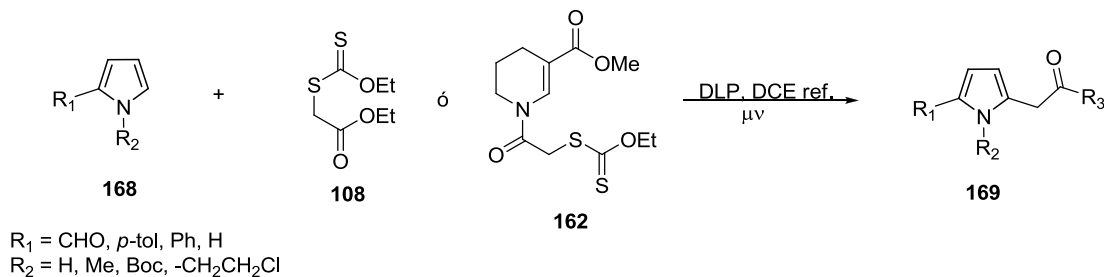
En esta parte del proyecto de investigación se tiene como propósito fundamental realizar una reacción radical-oxidativa mediada por microondas sobre la posición α del pirrol, seguida de una sustitución electrofílica aromática intramolecular del producto alquilado para obtener el sistema tricíclico mostrado anteriormente.

Con la inquietud de realizar las reacciones radical-oxidativas mediadas por microondas, se llevó a cabo la síntesis del xantato **162** a partir del nicotinato de metilo con muy buenos rendimientos en cada uno de los pasos de la secuencia de reacción que se muestran en el Esquema 39. Primero se realizó la hidrogenación parcial del nicotinato de metilo **165** obteniendo el producto α,β -insaturado **166** de manera cuantitativa. De allí se realizó la *N*-acilación empleando cloruro de cloroacetilo para obtener el cloruro **167** con un rendimiento del 80% y finalmente se obtuvo el xantato **162** con un rendimiento global del 93%.



Esquema 39

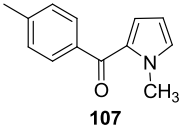
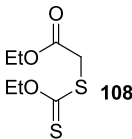
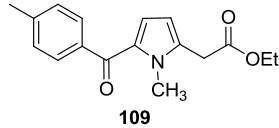
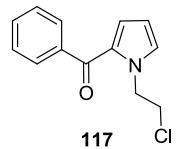
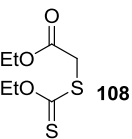
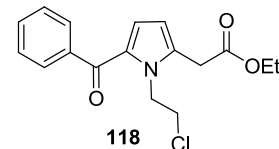
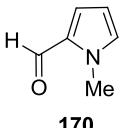
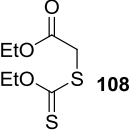
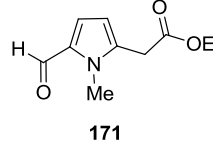
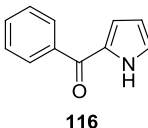
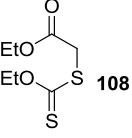
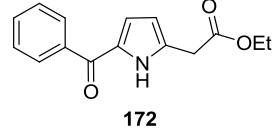
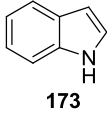
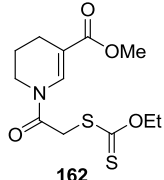
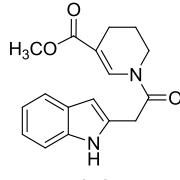
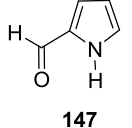
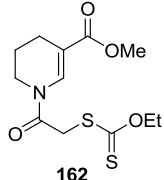
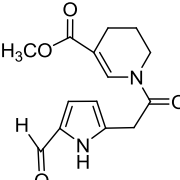
Con el xantato **162** en las manos, se procedió a ensayar la adición de este xantato y del xantato **108** sobre una serie de derivados del pirrol asistida por radiación de microondas (Esquema 40).

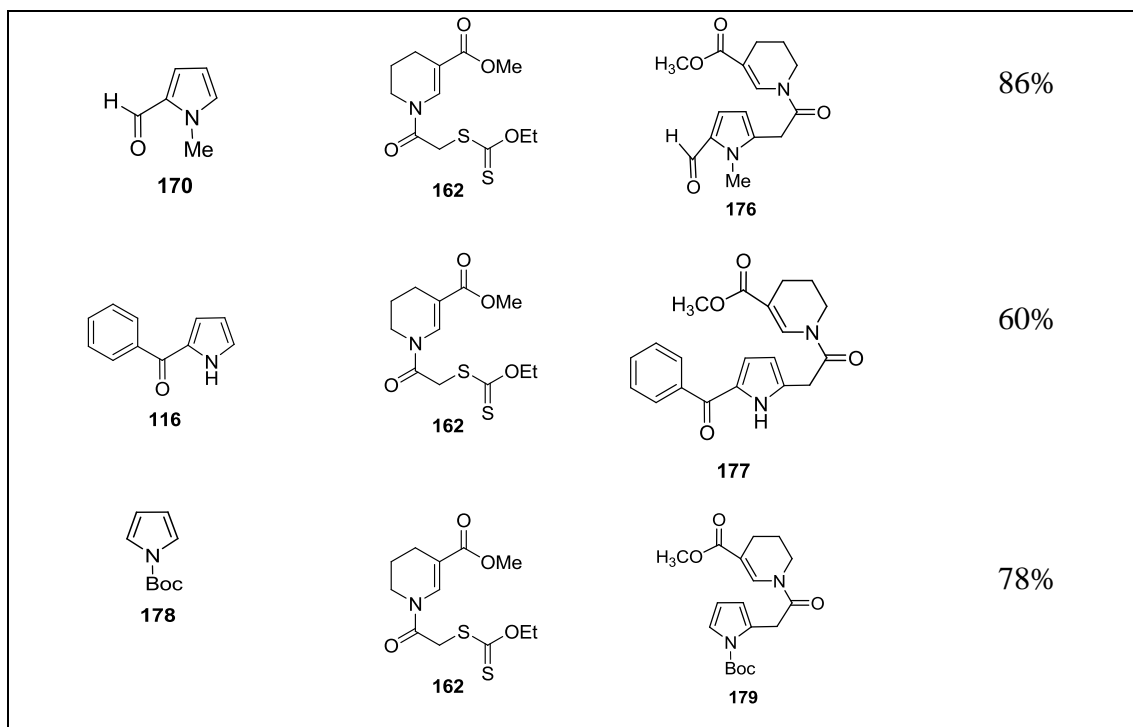


Esquema 40

En la Tabla 3, se muestran los productos obtenidos de la reacción radical-oxidativa de los xantatos **162** y **108** sobre derivados del pirrol de tipo **168** e indol asistida por microondas, observando resultados que van de aceptables a buenos.

Tabla 3. Reacción radical-oxidativa asistida por radiación de microondas.

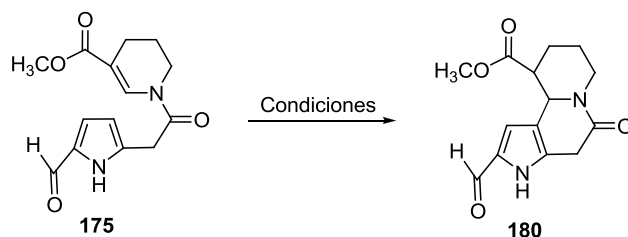
Sustrato	Xantato	Producto	Rendimiento
 107	 108	 109	85%
 117	 108	 118	76%
 170	 108	 171	75%
 116	 108	 172	72%
 173	 162	 174	76%
 147	 162	 175	59%



Los xantatos fueron empleados como el reactivo limitante y se utilizaron 1.5 equiv. de DLP. El DLP se adicionó en 6 porciones cada 10 minutos y la reacción tardó 1 h en completarse; la potencia empleada fue de 250 W y la temperatura de 80 °C. Es de llamar la atención que la adición del xantato **108** sobre los sistemas aromáticos **107** y **117** da mejores rendimientos cuando se utiliza microondas que cuando la reacción se realiza bajo las condiciones normales de dicloroetano a reflujo. En condiciones tradicionales de 12 h a reflujo se obtienen los productos **109** y **118** en rendimientos de 65% y 55% respectivamente, mientras que cuando la reacción se llevó a cabo asistida por microondas los rendimientos subieron a 85 y 76% en tan solo 1 h de reacción. Sin duda alguna el calentamiento uniforme que proporcionan las microondas eficiente el proceso de adición, viéndose esto reflejado en una disminución de los tiempos de reacción y un aumento en el porcentaje de rendimiento.

Una vez que se obtuvo el pirrol alquilado **175**, se realizaron algunos ensayos para efectuar la ciclación catalizada por ácido para obtener el sistema policíclico **180**, el cual ofrece un esqueleto carbonado que algunos productos naturales exhiben en su estructura⁵⁴ (Tabla 4).

Tabla 4. Condiciones para efectuar la ciclación del compuesto **175**.



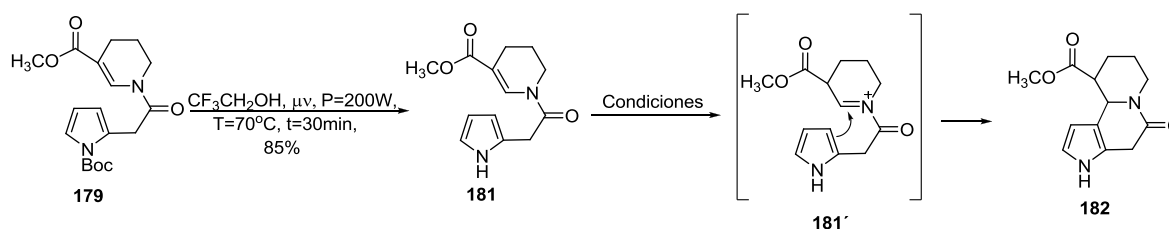
Exp.	Condiciones empleadas	Producto 180
1	$[(CF_3SO_2N)_2PPh_3]Au$, MeOH, t.a.	No se observó
2	$[(CF_3SO_2N)_2PPh_3]Au$, CH_2Cl_2 , t.a.	No se observó
3	$AuCl_3$, MeOH, μv .	No se observó
4	PTSA 5%, C_6H_6 reflujo.	No se observó
5	PTSA 10%, C_6H_6 reflujo.	No se observó
6	PTSA 15%, C_6H_6 reflujo.	No se observó
7	PTSA 20%, C_6H_6 reflujo.	No se observó

Como se observa en la Tabla 4, los ensayos de ciclación se efectuaron, empleando algunos ácidos de Lewis de Au (I) y Au (III) que se tenían disponibles en el laboratorio, llevándose a cabo las reacciones en metanol a t.a. (Exp 1), en DCM a t.a. (Exp. 2) y MeOH en microondas (Exp. 3), sin obtener el producto ciclado deseado. En vista de que la reacción no procedió con estos ácidos se realizaron otros ensayos de ciclación empleado ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) como ácido de Brønsted a diferentes concentraciones en benceno a reflujo (Exp. 5-7), pero desafortunadamente la ciclación en este caso, al igual que el anterior, no se efectuó.

Al no obtener resultados satisfactorios en la formación del producto tricíclico **180**, se optó por sintetizar un intermediario que no tuviera un grupo electroattractor, para aumentar así la capacidad aceptora del sistema aromático sobre el catión iminio que en principio se forma. En este punto de la investigación se efectuó la adición del xantato **162** sobre el *N*-Boc-pirrol, obteniendo el producto **179** en 78% de rendimiento (Tabla 4).

El siguiente paso fue realizar la desprotección del producto alquilado del *N*-Boc-pirrol **179**, empleando trifluoroetanol y calentamiento con microondas, obteniendo 85% de rendimiento del producto desprotegido **181**. De allí se llevaron a cabo algunos ensayos de ciclación empleando ácido acético, y ácido trifluoroacético, sin obtener de nuevo el producto deseado (Esquema 34 Tabla 5).

Tabla 5. Condiciones para efectuar la ciclación del compuesto **181**



Exp.	Condiciones empleadas	Producto 182
1	DCM, ácido fórmico, t.a.	No se observó
2	DCM, ácido fórmico, reflujo	No se observó
3	DCM, TFA, reflujo	No se observó
4	179 , DCM, TFA, reflujo	No se observó

Como se observa en la Tabla 5, la ciclación del compuesto **181** empleando dos ácidos de Brönsted no se efectuó (Exp. 1-3). También se intentó llevar a cabo la desprotección y consecutiva ciclación en un solo paso de reacción del compuesto **179**, pero se encontró con el mismo inconveniente, no se obtenía el producto ciclado. En esta parte del trabajo se mostró la eficiencia de la reacción radical-oxidativa asistida por microondas de los xantatos **162** y **108** sobre algunos derivados del pirrol, reflejándose esto en la disminución de los tiempos de reacción y aumento en los rendimientos como efectivamente ocurrió con los productos alquilados **109** y **118**. Desafortunadamente, no se logró efectuar la ciclación de los sistemas pirrólicos **175** y **181** para obtener finalmente los productos tricíclicos deseados **180** y **182**.

Una alternativa para llevar a cabo esta ciclación sería empleando una base para efectuar el cierre del anillo mediante una adición de Michael del pirrol sobre el sistema α,β -insaturado, en lugar de realizar una sustitución electrofílica aromática mediante la formación de un ion

iminio empleando un ácido, como en un principio se había planteado. Esta idea queda como una perspectiva de este trabajo.

3.2.4 CONCLUSIONES

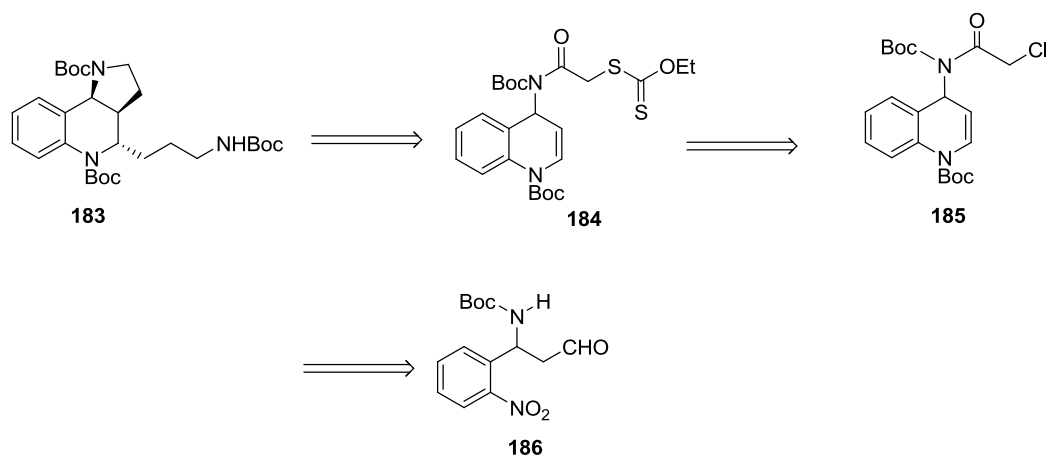
1. Se sintetizó un xantato derivado del nicotinato de metilo de una manera eficiente en tres etapas de reacción con un rendimiento global del 93%.
2. Se efectuó la adición de los xantatos **108** y **162** sobre una serie de derivados de pirrol mediante una reacción radical-oxidativa asistida por radiación de microwaves, de una manera más eficiente comparada con las condiciones tradicionales de reacción. La mayor eficiencia se reflejó en la disminución del tiempo de reacción y un aumento en los porcentajes de rendimientos. Para uno de los productos (**118**) se aumentó el rendimiento de 55% a 76% disminuyendo el tiempo de reacción de 12 h a 1 h, y para otro producto (**109**) se aumentó el rendimiento de 65% a 85 % disminuyendo el tiempo de reacción de 12 h a 1 h.
3. No se logró realizar la sustitución electrofílica aromática intramolecular en los pirroles **175** y **181** para formar los sistemas tricíclicos **180** y **182** respectivamente, pero se cree que si se realiza la adición conjugada de Michael en lugar de la sustitución electrofílica aromática, la ciclación se pudiera llevar a cabo.

**4. ESTUDIO DE UNA REACCION EN CASCADA PARA LA CONSTRUCCION DEL
ESQUELETO DEL ACIDO MARTINELICO.**

La segunda parte del proyecto se centró en la posibilidad de sintetizar el sistema pirrolo[3,2-c]quinolina, sistema base de los alcaloides martinélicos **84** y **85**, utilizando una reacción en cascada vía radicales libres.

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Esquema 41 se presenta el análisis retrosintético que se diseñó para la síntesis del sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina **183** presente en los alcaloides martinélicos, a partir del xantato **184** empleando una reacción en secuencia vía radicales libres. El xantato **184** se planeó obtener mediante una *N*-acilación y posterior condensación con la sal del xantato a partir de la dihidroquinolina **185**, la cual se prepararía a partir del β -aminoaldehído **186**.



Esquema 41

Como se puede observar, el sistema tricíclico **183** de los alcaloides martinélicos tiene una fusión *cis* del anillo pirrolo[3,2-c]quinolina y un segmento de 3 carbonos α al nitrógeno aromático en un arreglo *trans* a la fusión.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 Objetivo general.

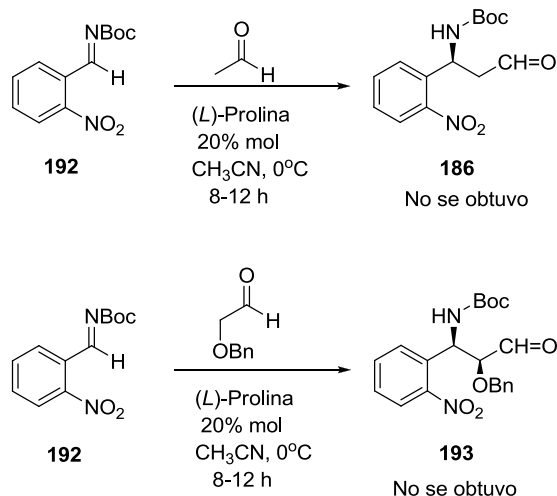
Realizar la síntesis de un sistema modelo que contiene el sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina presente en los alcaloides martinélicos, utilizando una reacción en cascada vía radicales libres.

4.2.2 Objetivos específicos.

1. Sintetizar el β -aminoaldehído **186** de manera eficiente.
2. Sintetizar el xantato **184**, el cual es el intermediario clave para efectuar la reacción en cascada vía radicales libres.
3. Llevar a cabo la reacción de ciclación vía radicales libres a partir del xantato **184**, para obtener la fusión *cis* del sistema tricíclico pirrolo[3,2-c]quinolina.

4.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Para iniciar la síntesis del xantato **184**, se planteó la síntesis del β -aminoaldehído **186** empleando una reacción organocatalítica utilizando las condiciones de List, en la cual se empleó la *N*-Boc-imina **192**, acetaldehído y prolina como catalizador e inductor quiral ⁵⁶ (Esquema 43).

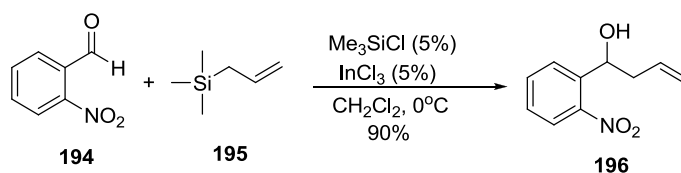


Esquema 43

List mostró en su trabajo que la condensación enantioselectiva de una serie de *N*-Boc-iminas sobre acetaldehído se efectuaba de manera exitosa. ^{56e} Con estos antecedentes, se intentó explorar este proceso para la obtención del β -aminoaldehído **186** en un solo paso y de manera enantioselectiva. Se esperaba que la reacción transcurriera sin ningún inconveniente, pues el grupo nitro en la posición *ortho* a la imina del anillo aromático aumenta el carácter electrofílico del carbono imínico y para la adición de la enamina que se forma de la condensación de la *L*-prolina con el acetaldehído. Desafortunadamente, la reacción organocatalítica no procedió a pesar de que se realizó varias veces y se cambiaron algunas condiciones de reacción como: porcentaje de la prolina, concentración, temperatura y tiempo de reacción; en todos los ensayos el material de partida quedó intacto y no se observó algún producto. Se cree que el grupo nitro en esta posición interfiere de algún modo para que la reacción no proceda, puesto que existe un ejemplo en el trabajo de List en donde el grupo nitro está en posición *meta*, a

pesar de que el producto de condensación en este ejemplo se obtiene en bajo rendimiento la reacción sí se efectúa.

Al no obtener resultados satisfactorios de la reacción organocatalítica, se replanteó la manera de obtener el β -aminoaldehído **186** y se se decidió llevar a cabo una alilación ⁵⁷ sobre el aldehído **194** para obtener el alcohol homoalílico **196** y así poder iniciar la síntesis de un sistema análogo al β -aminoaldehído **186** (Esquema 44).



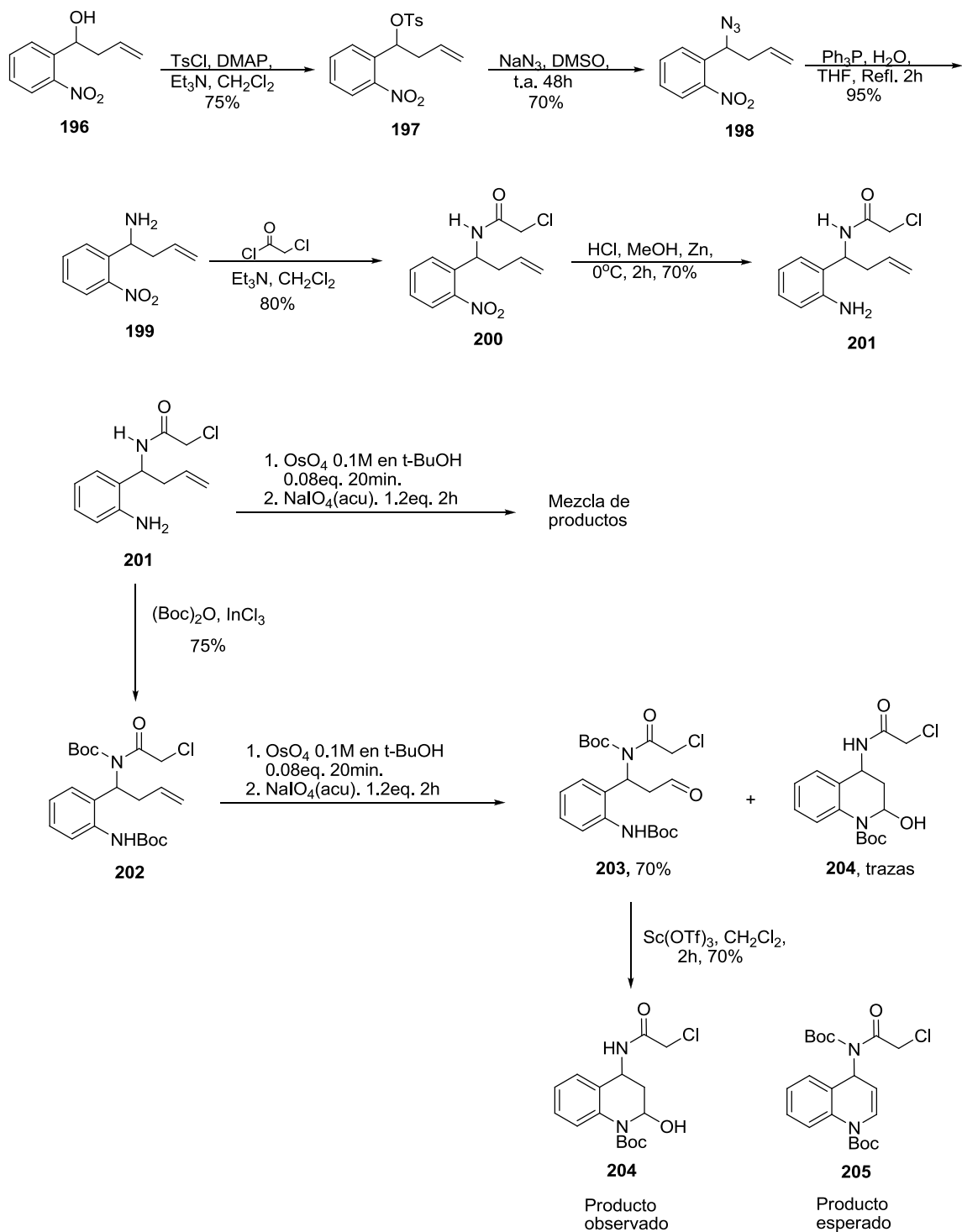
Esquema 44

En el Esquema 44 se observa que la reacción de alilación que se llevó a cabo de forma exitosa partiendo del 2-nitrobenzaldehído **194** y empleando como agente alilante 1.2 eq. de aliltrimetilsilano **195**, 5% de cloruro de trimetilsilicio y 5% de tricloruro de indio como catalizadores. Bajo estas condiciones y después de 2 h de reacción, el alcohol homoalílico **196** se formó en 90% de rendimiento.

En el Esquema 45 se describe la secuencia sintética que se utilizó para obtener el β -aminoaldehído **186** y el xantato **184**.

Una vez que se logró optimizar la reacción de alilación, el alcohol **196** se sometió a una tosilación, empleando cloruro de tosilo, dimetilaminopiridina, trietilamina y DCM como disolvente, obteniendo el tosilato **197** en un 75% de rendimiento. Posteriormente con el crudo de la reacción se llevó a cabo la sustitución nucleofílica del tosilato empleando azida de sodio y DMSO como disolvente. La azida **198** se obtuvo en un 70% de rendimiento después de ensayar con diferentes condiciones de reacción. Una vez que se optimizó la preparación de la azida, el siguiente paso fue llevar a cabo su reducción empleando la reacción de Staudinger, en donde se empleó trifenilfosfina para formar el iminofosforano y por la posterior hidrólisis se obtuvo la amina **199**, en un 95% de rendimiento. Al tener en las manos la amina **199**, se llevó a cabo la *N*-acilación empleando cloruro de cloroacetilo, trietilamina y DCM como disolvente, obteniendo así la amina *N*-acilada **200** con un rendimiento del 80%. Una vez que se realizó la

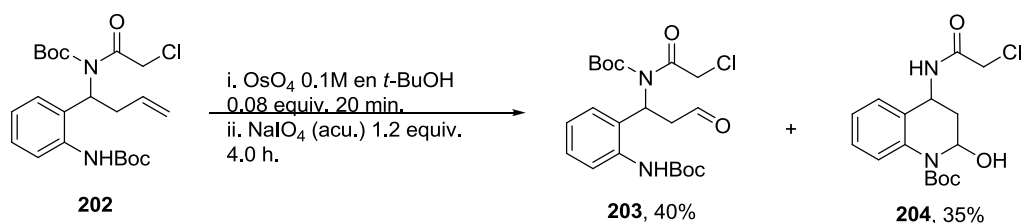
N-acilación de la homoalilamina **199**, se efectuaron algunos ensayos para reducir el grupo nitro aromático presente en el compuesto **200**. En un inicio se efectuó la reducción del grupo nitro empleando cloruro de acilo, metanol y Zn a una temperatura de -50 °C, obteniendo la amina tan solo en un 16% de rendimiento. Debido al rendimiento tan bajo, se optó por adicionar directamente el ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y no formarlo *in situ*. Se realizaron diferentes ensayos variando concentración, temperatura, tiempo de reacción y equivalentes de los sustratos, obteniendo los mejores resultados cuando se emplearon 4.0 equiv. de HCl al 36%, 5.0 equiv. de Zn, a una temperatura de 0 °C y 2h de reacción, obteniendo el producto reducido **201** en un rendimiento del 70%. Una vez que se logró la optimización de la reducción del grupo nitro, se efectuó la deshomologación oxidativa de la doble ligadura para obtener el aldehído, pero se observó por cromatografía de capa delgada la aparición de 3 nuevos productos y al purificarlos y caracterizarlos por ¹H RMN no se logró identificar el producto deseado, por lo tanto se optó por proteger la amina aromática. La protección de la amina aromática **201** se llevó a cabo empleando dicarbonato de *tert*-butilo y tricloruro de indio, obteniendo el alqueno **202** diprotegido en un rendimiento del 75%. Con el alqueno **202** en las manos, se realizó la transformación al aldehído, empleando una solución 0.1M de tetraóxido de osmio en *tert*-butanol para obtener el diol correspondiente y una solución acuosa de peryodato de sodio, para generar el aldehído **203** en un 70% de rendimiento, y trazas de otro compuesto que más adelante nos daríamos cuenta que en realidad era el hemiaminal **204**. El siguiente paso de la secuencia sintética fue llevar a cabo la ciclación intramolecular del aldehído **203** a la enamina **205** correspondiente. Al inicio, el aldehído **203** se trató con ácido fórmico en DCM a reflujo, pero no se observó alguna transformación y se recuperó el material de partida. Al no tener éxito, se optó por emplear un ácido de Lewis como el triflato de yterbio; sin embargo, después de 10h a reflujo en DCM aún se observaba material de partida junto con la formación sorpresiva del hemiaminal **204**. Cuando se cambió el ácido de Lewis a triflato de escandio, se observó el consumo total del producto de partida y la obtención del hemiaminal **204** en un 70 % de rendimiento (Esquema 45).



Esquema 45

En la reacción que se somete el alqueno **202** a la ruptura oxidativa de la doble ligadura para obtener el aldehído **203**, siempre se había detectado por cromatografía de capa delgada (CCD)

la formación de un producto adicional al aldehído, en una proporción muy pequeña, razón por la cual nunca se había tomado el trabajo de aislarlo y caracterizarlo. En una de las tantas veces que se estaba realizando dicha reacción, se notó que este nuevo producto se estaba formando en una cantidad mucho mayor, esto debido a que la reacción se dejó por un tiempo más largo de lo normal. Generalmente, la formación del diol toma un tiempo de 20 min. y la oxidación de dicho diol al aldehído se tarda aproximadamente 2.0 h.. Esta vez se dejó la última reacción por un espacio de 3.0 h aproximadamente y cuando se monitoreó la reacción por CCD se detectó la formación de este nuevo producto, en una concentración mucho mayor a lo que se había detectado anteriormente. Al caracterizar el nuevo producto se observó que era el hemiaminal **204** que se estaba formando, logrando los mejores rendimientos del hemiaminal cuando se dejó este último paso de reacción por 4.0 h (Esquema 46).



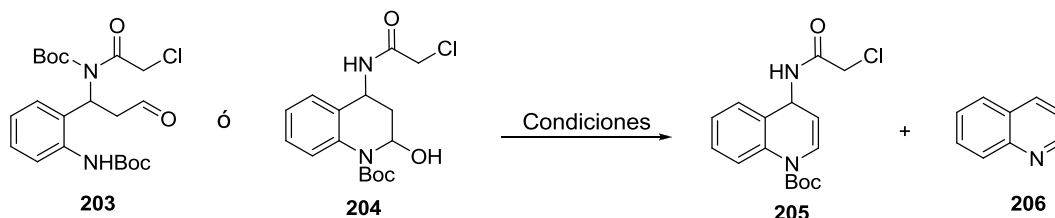
Esquema 46

En busca de encontrar las condiciones óptimas para obtener la enamina **205** a partir del aldehído **203** o del hemiaminal **204**, se realizaron algunos experimentos (Tabla 6).

Inicialmente se llevó a cabo la ciclación del aminoaldehído **203** empleando etearato de trifluoruro de boro como ácido de Lewis, pero no se observó la formación del producto esperado **205** y en lugar de ello se formó la quinolina **206** (Exp. 1). Posteriormente, se realizaron algunos experimentos empleando el reactivo de Burgues como agente deshidratante. En un principio se sometió el aminoaldehído **203** a reflujo en DCM en presencia de triflato de escandio para obtener el hemiaminal **204**, de allí a las 2 horas de reacción se adicionaron 2 equivalentes del reactivo de Burgues, la mezcla de reacción se dejó en reflujo por 5 h pero al finalizar este tiempo no se observó la formación de la enamina esperada **205** y al contrario se obtuvo el hemiaminal **204** (Exp. 2). Posteriormente se probó efectuar la deshidratación del hemiaminal **204** empleando el reactivo de Burgues en benceno a reflujo, la mezcla de reacción se dejó por 5 horas, pero al cabo de este tiempo no se encontró

formación de la enamina **205** y se recuperó el material de partida (Exp. 3). Se probó efectuar la deshidratación del hemiaminal **204** empleando el reactivo de Burgues en benceno a reflujo en una trampa de Dean-Stark, la mezcla de reacción se dejó por 6 h, y el mayor rendimiento que se logró obtener fue del 20% según ^1H RMN que se tomó del crudo de reacción (Exp. 4).

Tabla 6. Ensayos para la formación de la enamina **205**



Exp.	Compuesto	Condiciones	% Producto 205
1	203	$\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, DCM, Refl.	0
2	203	1. $\text{Sc}(\text{Tf})_3$, DCM 2. Reactivo de Burgues	0
3	204	Reactivo de Burgues, Benceno refl.	0
4	204	Reactivo de Burgues, Benceno refl., trampa de Dean-Stark	20
5	204	20 eq. HCO_2H , DCM (0.05M) refl.	50
6	204	20 eq. HCO_2H , tolueno, trampa de Dean-Stark	65

Se cree que una posible causa por lo que la deshidratación no se lleva a cabo eficientemente, es por la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del carbamato y el hidrógeno del alcohol, formando esta interacción un ciclo de 6 miembros que quizás es el responsable de la estabilidad del hemiaminal (Figura 9).

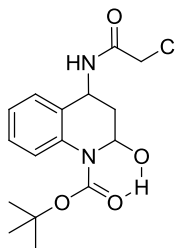


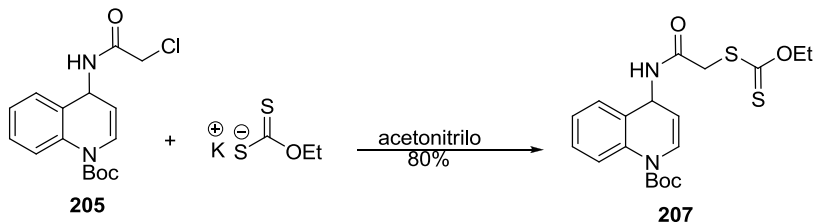
Figura 9. Interacción intramolecular de un puente de hidrógeno del hemiaminal **204**

En el proceso de purificación del hemiaminal **204** en una placa preparativa ocurrió algo inesperado, apareció un producto menos polar al hemiaminal en una cantidad apreciable, con el mismo r.f. que se había observado en el producto del experimento 4 de la tabla 6. Este producto se aisló y se caracterizó, obteniendo por primera vez de una forma pura la enamina **205**.

El siguiente paso fue enfocarse en la obtención de dicha enamina de una manera eficiente, por lo que en un principio se optó por dejar el hemiaminal **204** en sílice gel bajo agitación por un periodo de 24 h. Bajo estas condiciones la reacción fue muy lenta, por lo que el próximo experimento fue someter el hemiaminal a condiciones más ácidas. De esta manera se empleó ácido fórmico en DCM a temperatura ambiente, sin embargo, nuevamente la reacción fue muy lenta y nunca llegó a completarse.

Al observarse que en esta mezcla de reacción aún quedaba material de partida se llevó a reflujo y al cabo de 3.0 h se observó la formación de la enamina **205** en mejores rendimientos, llegando a un rendimiento máximo del 50% (Exp. 5, Tabla 6). Cabe resaltar que los mejores rendimientos de la primera reacción fueron obtenidos a escala de 100-200 mg y cuando se quiso aumentar la cantidad se observó la formación del aldehído y la materia prima no se consumía por completo. Esto era de esperarse que ocurriera, pues el agua que se elimina en presencia de ácido reacciona de nuevo con la enamina, para formar el aldehído. Para evitar la reversibilidad de la reacción, esta se realizó empleando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua y poder escalar esta reacción a cantidades más grandes. Con estas condiciones la reacción se puede llevar a cabo a escala de hasta 1.0g (Exp. 6, Tabla 6).

Una vez que se obtuvo la enamina **205** y se caracterizó, el siguiente paso fue formar el xantato **207** el cual no presentó ningún inconveniente y se obtuvo en un 80% de rendimiento (Esquema 47).



Esquema 47

En la figura 10 se presenta el espectro de ^1H -RMN del xantato **207**, en el cual se observa la señal del hidrógeno vinílico H_a con un desplazamiento químico en la región aromática $\delta = 7.20$ ppm, esta señal aparece como un doble dobleteado con una $J_{ab} = 8.1$ Hz acoplándose con el otro hidrógeno vinílico H_b . La señal del hidrógeno vinílico H_b , se encuentra en $\delta = 5.22$ ppm, mostrando un doble de doble con una constante de acoplamiento $J_{bc} = 8.1$ Hz y $J_{cb} = 8.7$ Hz reflejando el acoplamiento con el hidrógeno alílico H_c . La señal del hidrógeno alílico H_c se encuentra en $\delta = 5.77$ ppm, como un doble de doble con una constante de acoplamiento $J_c = 8.7$ Hz. La señal del hidrógeno de la amida se encuentra en $\delta = 6.46$ ppm y muestra una constante de acoplamiento $J_{\text{NHc}} = 8.7$ Hz. Adicionalmente, en el espectro COSY, el cual muestra la interacción hidrógeno-hidrógeno a tres enlaces de distancia, se observan la interacción de los hidrógenos H_a - H_b , H_b - H_c y H_c -NH (Figura 10).

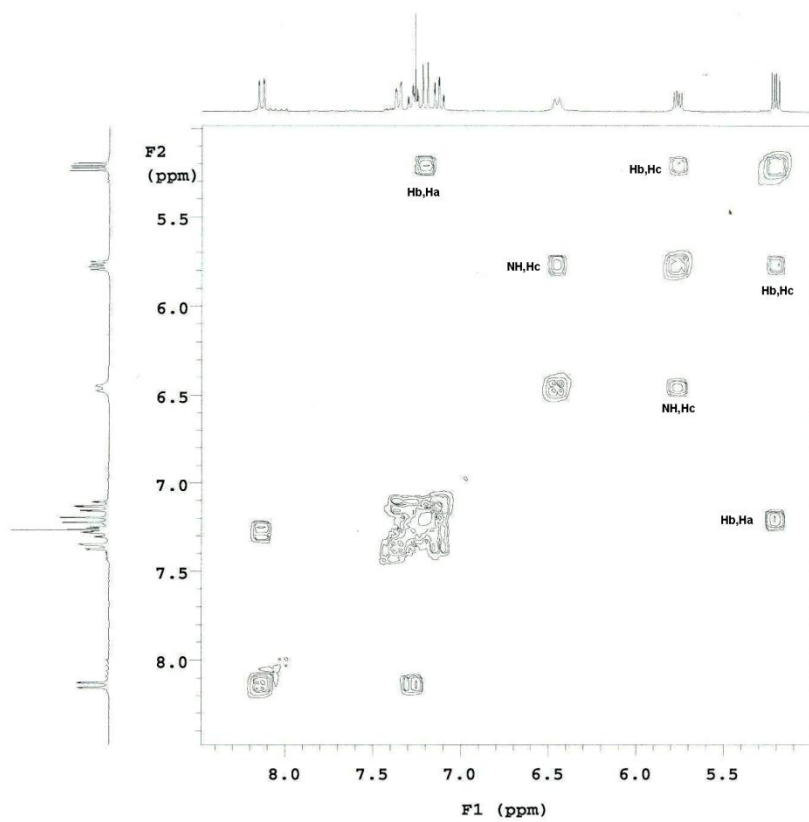
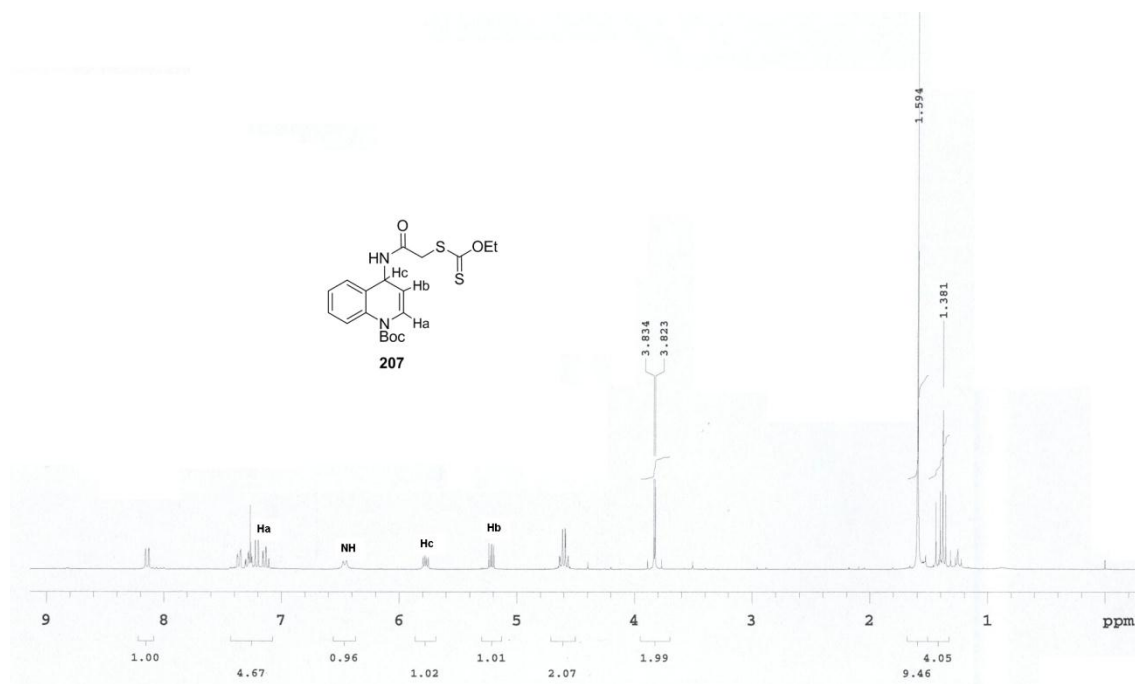
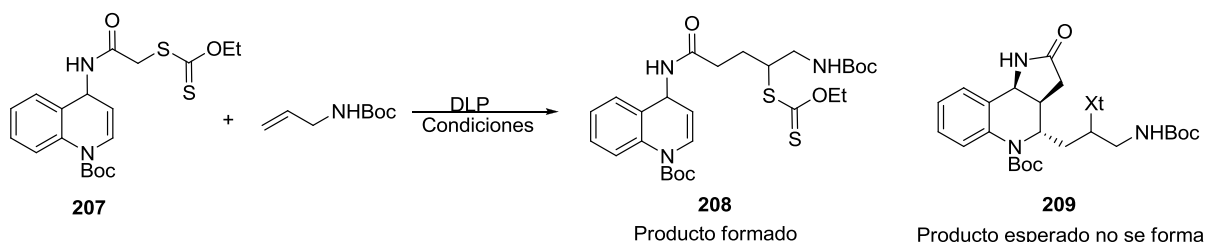


Figura 10. ^1H -RMN y COSY del xantato **207**

Ya con el xantato **207** en las manos y habiendo superado uno de los inconvenientes más grandes que se había presentado en el desarrollo de este proyecto, empezamos a hacer algunos ensayos de las reacciones de radicales libres.

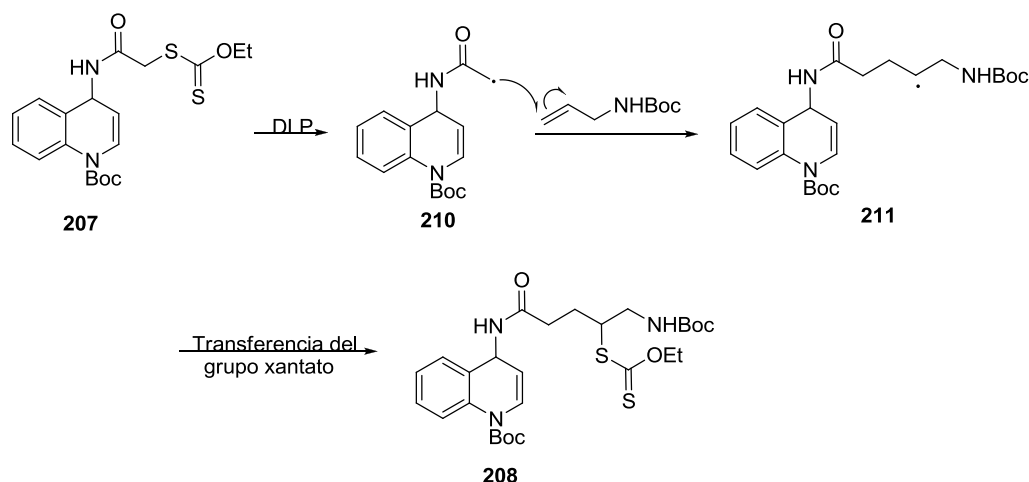
La reacción de radicales libres se montó en una escala de 25 mg empleando 1.0 eq. del xantato **207**, 1.2 equiv. de *N*-Boc-alilamina y 0.5 equiv. de DLP en 2.0 mL de dicloroetano desgasificado; el DLP se adicionó en porciones de 0.1 equiv. cada 1.0 h hasta que se completó la adición, al término de este tiempo (5.0 h en total) aun se notaba xantato sin reaccionar y se observó la formación de un producto en una cantidad muy pequeña, por lo que se realizaron 5 adiciones más de 0.1 equiv. de DLP cada una para observar si la cantidad del nuevo producto aumentaba. Al cabo de 10 h de reacción no se observó mayor avance de la reacción por lo que la reacción se detuvo y se procedió a aislar y caracterizar el nuevo producto por ¹H-RMN, evidenciando la formación de un producto de transferencia del xantato y no el producto esperado **209**. Esta misma reacción se realizó dos veces más cambiando algunas condiciones de reacción e incluso asistida por microondas, formándose en todos los casos el producto **208** (Tabla 7).

Tabla 7. Condiciones para la reacción en cascada vía radicales libres.



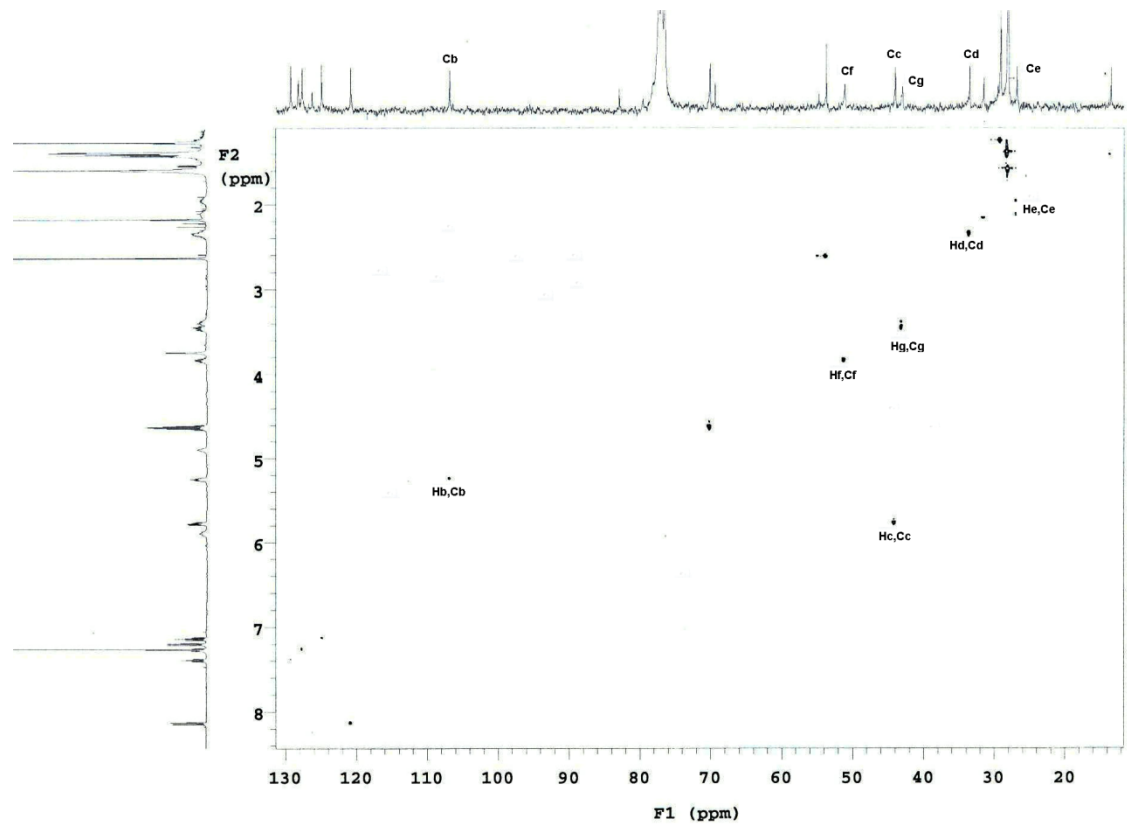
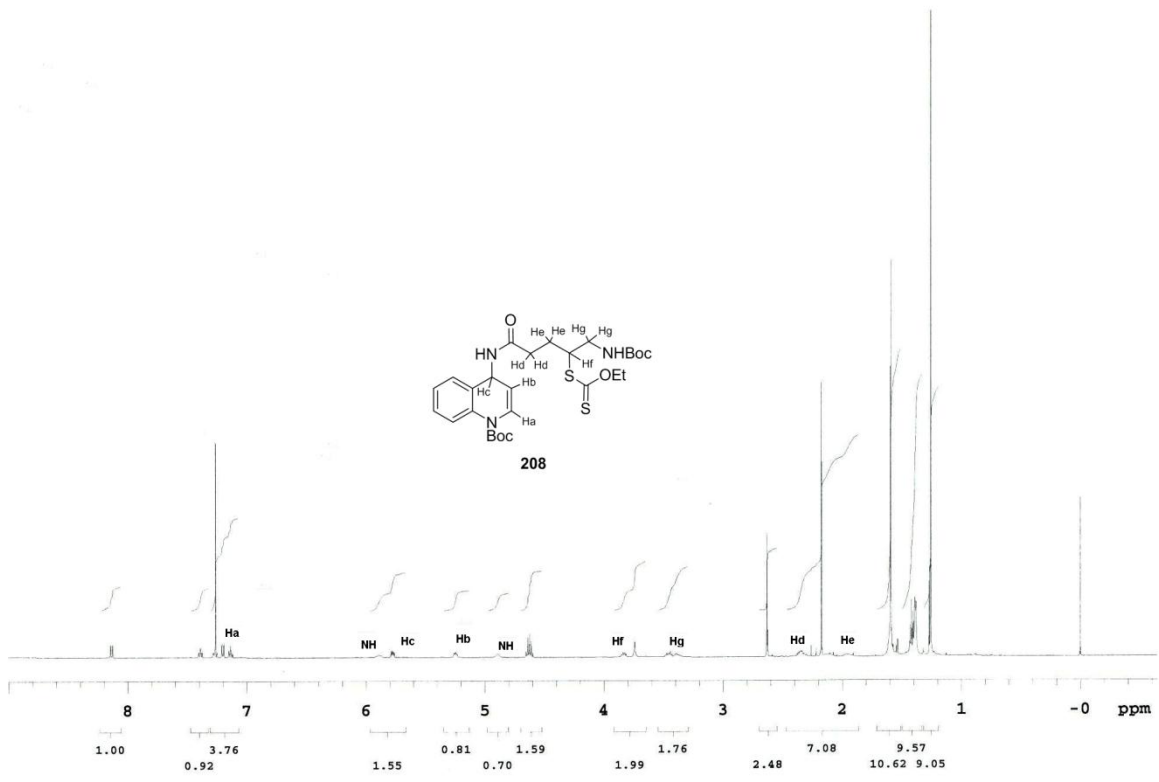
Exp.	Xantato 207	<i>N</i> -Boc-alilamina	Condiciones	% Rendimien. 208
1	1.0	1.2	1.0eq. DLP, DCE reflujo. 12h	10
2	1.0	2.0	1.0eq. DLP, DCE reflujo. 12h	25
3	1.0	1.2	1.0eq. DLP, Tol. μ v. 2.0h	25

En el espectro $^1\text{H-RMN}$ se observa un grupo de señales que han llevado a pensar que el producto formado es el producto de adición intermolecular sobre la *N*-Boc-alilamina **208** y no el producto de adición intramolecular **209** (Esquema 48).



Esquema 48

En la figura 11 se muestra el espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **208** que se obtuvo de la reacción en secuencia vía radicales libres. En el espectro se ve el patrón típico de la enamina que se observó en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del xantato **207**, en la cual se observan los hidrógenos vinílicos H_a y H_b y el hidrógeno alílico H_c , esto llevó a la conclusión de que la reacción de adición intramolecular vía radicales libres sobre la doble ligadura enamínica que se planteó en un principio (Esquema 42) no se llevó a cabo. En contraste, se observan señales típicas del producto de la reacción de adición del radical α al grupo carbonilo sobre la *N*-Boc-alilamina y posterior transferencia del grupo xantato (Esquema 48). En esta reacción se observa algo bastante extraño, puesto que se conoce que una reacción de adición intramolecular es mucho más rápida que una reacción de adición intermolecular, por lo menos 10^3 órdenes de magnitud. En el esquema 48 se observa que la reacción en secuencia que esperábamos no procedió sino que se pudo ver favorecida la adición del radical que se formó alfa al grupo carbonilo sobre la *N*-Boc-alilamina y no sobre la doble ligadura de la enamina para formar el producto **209**.



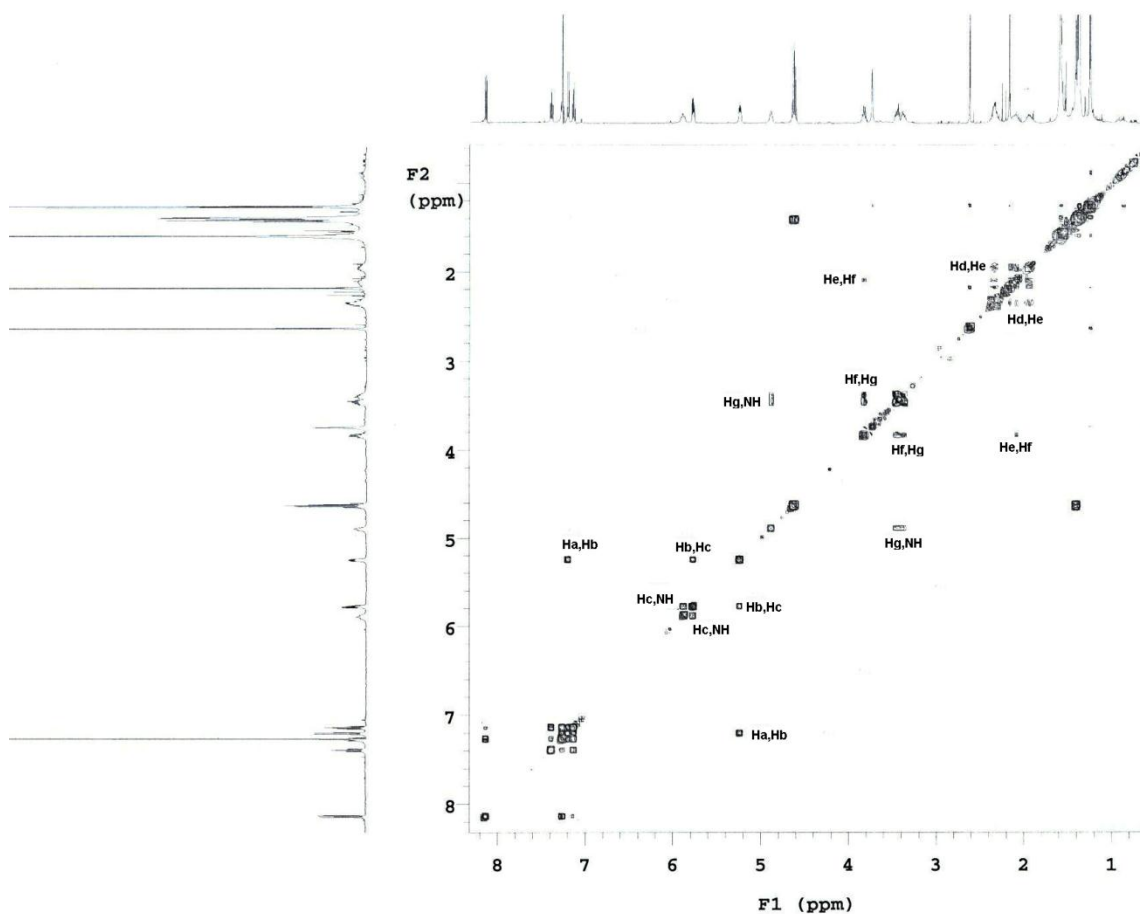
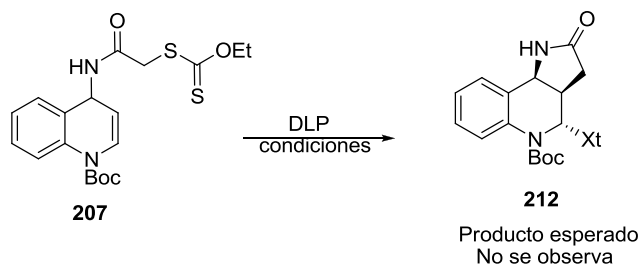


Figura 11. ^1H -RMN, HSQC y COSY del producto **208**

En el espectro de ^1H -RMN del producto **208**, se observan las señales de los hidrógenos $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, del grupo xantato en las regiones de $\delta = 4.63$ ppm y $\delta = 1.42$ ppm con la multiplicidad característica de un xantato secundario. Además se observa un multiplete en $\delta = 2.35$ ppm correspondiente a los dos hidrógenos H_d α al grupo carbonílico, un multiplete en $\delta = 1.91$ - 2.14 ppm correspondientes a los dos hidrógenos diastereotópicos H_e y H_e' β al grupo carbonílico. También se puede ver otro multiplete en $\delta = 3.82$ ppm que pertenece al hidrógeno H_f α al grupo xantato y un último multiplete en $\delta = 3.37$ - 3.48 ppm correspondientes a los dos hidrógenos diastereotópicos H_g y H_g' . Estas señales se corroboraron con el espectro bidimensional HSQC, el cual presenta la interacción a un enlace de distancia entre los átomos de carbono e hidrógeno y con el espectro COSY que muestra las interacciones hidrógeno-hidrógeno a tres enlaces de distancia (Figura 11).

Al observar que se estaba viendo favorecida la adición intermolecular sobre la adición intramolecular, se optó por hacer la reacción en ausencia de *N*-Boc-alilamina para observar qué tan efectiva podía ser esta última adición (Tabla 8).

Tabla 8. Condiciones para la adición intramolecular del xantato **207**

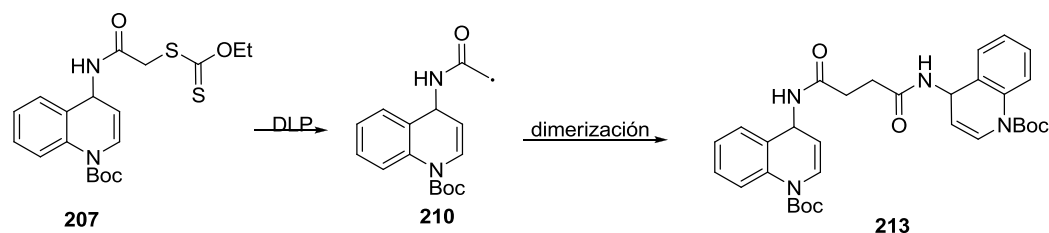


Exp.	Xantato 207	Condiciones	% Rend. Producto esperado 212
1	1.0	0.8eq. DLP, DCE reflujo. 10h	0
2	1.0	1.0eq. DLP, DCE. μ v. 2.0h	0

La reacción se efectuó a una escala de 25mg del xantato **207**, las adiciones de DLP en el experimento 1 se realizaron cada hora hasta completar 0.8 equiv. A medida de que la reacción transcurría se observó la aparición de un producto más polar al material de partida. Al término de la reacción aún se notaba material de partida sin reaccionar por lo que se dejó dos horas adicionales a reflujo, sin consumirse la totalidad del xantato **207**.

La reacción se repitió pero en este caso asistida por microondas (Exp. 2). Se hicieron 6 adiciones de DLP en el transcurso de 1h hasta completar 1.0 equiv. Al terminar este tiempo se monitoreó la reacción por CCD y se observó la formación de un producto con el mismo rf al producto obtenido en el experimento 1, pero aún se notaba xantato sin reaccionar. La reacción se dejó una hora más expuesta a radiación por microondas sin adición de DLP, al término de este tiempo no se observó cambio en la reacción por lo que optó por purificar el producto obtenido y caracterizarlo por $^1\text{H-RMN}$.

En un principio se pensó que el producto obtenido era el producto de dimerización **213** que se podría formara del intermediario radicalario alfa al grupo carbonilo **210** (Esquema 49).



Esquema 49

Según el espectro de $^1\text{H-RMN}$ no se observan las señales que se esperarían del producto tricíclico **212** de la adición intramolecular, en contraste aún se sigue observando el patrón de señales para los hidrógenos vinílicos H_a y H_b y el hidrógeno alílico H_c del material de partida, pero ya sin las señales de los hidrógenos CH_2CH_3 del grupo xantato, aspecto que nos llevó a pensar en un inicio que este producto pudiera tratarse del producto de dimerización **213**. Pero con un análisis más detallado de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ se observa que el producto formado no es el dimero que se creía en un principio, además por espectrometría de masas de impacto electrónico y FAB, no se observa el ion molecular. Desafortunadamente no se pudo asignar una estructura al producto obtenido de la reacción de adición intramolecular del xantato **207** en ausencia de *N*-Boc-alilamina.

En resumen, después de sortear algunos problemas sintéticos en la obtención del xantato **207**, se realizaron algunas reacciones en cascada vía radicales libres hacia la síntesis del sistema tricíclico que exhiben los alcaloides martinélicos. En las Tablas 7 y 8 se mostraron las dos tipos de reacciones que se efectuaron para dicha reacción, sin encontrar los productos deseados.

En la primera reacción se propone la formación del producto de adición intermolecular, sobre el producto de adición intramolecular y en la segunda reacción no se tiene certeza de que tipo de producto se está formando. Con estas observaciones se nota que la reacción bajo estas condiciones no procede de la forma que se esperaba. Se cree que se necesita un grupo anclado a la amida del xantato **207** (puede ser un grupo *t*-butilcarbamato o bencilo) para que favorezca la configuración deseada *syn* y de esta manera se pueda llevar a cabo la adición sobre la doble ligadura enamídica como lo ha mostrado Stork en ciclaciones relacionadas⁵⁵.

4.4. CONCLUSIONES

1. Después de sortear algunos problemas sintéticos se logró obtener un xantato útil (**207**) para ensayar una reacción en cascada vía radicales libres hacia la síntesis del sistema tricíclico presente en los alcaloides martinélicos.
2. En la reacción en cascada vía radicales libres se cree que la reacción de adición intermolecular del xantato **207** sobre la *N*-Boc-alilamina se ve favorecida por encima de la adición intramolecular sobre la doble ligadura enamínica, obteniendo en la reacción el posible producto **208** con un rendimiento máximo del 25%.
3. En la reacción de radicales libres que se efectuó en ausencia de la *N*-Boc-alilamina, se observa la formación de un producto diferente al esperado sin poder aun asignar una estructura, evidenciando este hecho la necesidad de fijar la configuración deseada *syn* del radical que se forma para que éste se adicione sobre la doble ligadura enamínica. Se espera que la adición se logre si se coloca un sustituyente sobre el nitrógeno de la amida.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. METODOLOGIA GENERAL

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina (CCD), en cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄) y el revelado se hizo con luz ultravioleta utilizando una lámpara de UV Mineral Ligth. Se usaron también como reveladores ácido fosfomolibdico y vainillina.

Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía flash por columna (CCF) utilizando gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón de 200 MHz se obtuvieron en un espectro Varian Gemini FT 200^a (200MHz) y los espectros de Resonancia magnética Nuclear se obtuvieron a 75 MHz para ¹³C en un equipo Bruker AC 300; se uso cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. También se utilizó un equipo Varian Unity/Inova-500 NB (500MHz ¹H y 125MHz para ¹³C). 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

td = señal triple dobleteada

dt = señal doble tripleteada

qd = señal cuadruple dobleteada

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 CH₃Cl en celdas de NaCl y sobre pastilla de KBr.

Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Joel JEMAX5050HA 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.

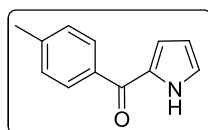
Los puntos de fusión fueron medidos por un aparato Fisher-Jones y no fueron corregidos.

Todos los reactivos químicos fueron adquiridos de Aldrich y la mayoría fueron empleados sin purificación adicional.

5.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS ESPECTROSCOPICOS

5.2.1 Compuestos referentes a la sección 3.1.3

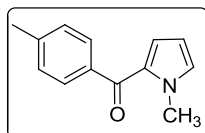
(4-metilbenzoil)pirrol (106)



En un matraz de 50mL se colocaron 1.0g (4.88mmol) de *N*-(4-metilbenzoil)morfina **105** y 1,57g (0.95mL, 10.24mmol) de oxicloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó por 6 horas a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le adicionó lentamente una solución de pirrol 0.32g (0.36mL, 4.88mmol) en 29mL de DCM seco, la solución se dejó en agitación por 14 horas. Después de este tiempo la reacción se detuvo adicionando 20mL de una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 10%), obteniéndose 0.76g (85%) del producto **106** como un sólido café p.f. = 110-111 °C. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 10.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28

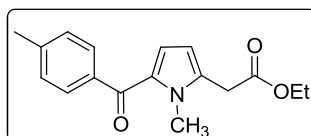
(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.36-6.31 (m, 1H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 184.7, 142.5, 135.7, 131.3, 129.1, 129.0, 125.1, 119.1, 110.9, 21.5. IR (KBr) cm^{-1} v: 3003, 1603, 1422, 1130, 751. EM (IE) m/z 185 (M^+ , 100%).

N-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol (107)



En un matraz de 50mL se colocaron 0.085g (3.5mmol) de NaH y 12.5 mL de DMF seca. La mezcla se agitó a 0° C, bajo atmósfera de argón, durante 10 min. Posteriormente se adicionaron 0.500g (2.7mmol) de (4-metilbenzoil)pirrol **106**, la solución se dejó en las mismas condiciones por 20 minutos. Después de este tiempo, se adicionó 0.43g (0.185mL, 3.0mmol) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se dejó en agitación por una hora adicional. Al cabo de este tiempo la reacción se detuvo adicionando 15mL de salmuera. El producto se extrajo con AcOEt (3x75mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 10%), obteniéndose 0.600g (95%) del producto **107**. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.90 (dt, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 186.1, 142.0, 137.2, 131.2, 130.7, 129.4, 128.8, 122.4, 108.0, 37.2, 21.5. IR (KBr) cm^{-1} v: 3101, 2922, 1631, 1407, 1251, 913, 746. EM (IE) m/z 199 (M^+ , 100%).

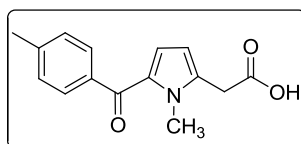
4-Acetato de [*N*-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol]etilo (109)



En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante, se colocaron 0.087g (0.42mmol) del xantato **108**, 0.125 g (0.63mmol) de *N*-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol **107**, en 2.5mL de DCM desgasificado bajo atmósfera de argón y en agitación magnética. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 12 horas, la adición de DLP se realizó por un lapso de 10 horas

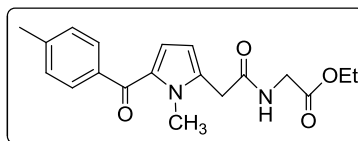
adicionando 0.15 equiv. cada hora hasta completar una adición total 0.251g (0.63mmol). Al cabo de este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 10%) obteniéndose 0.077g (65%) del producto **109** como un sólido blanco p.f. = 67-68 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 185.8, 169.3, 141.8, 137.4, 134.6, 131.4, 129.4, 128.6, 122.2, 109.4, 61.4, 33.1, 33.0, 21.5, 14.1. **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3111, 2991, 2939, 2912, 1740, 1617, 1482, 1456, 1375, 1266, 1177, 880, 752; **EM** (IE) m/z 285 (M^+ , 40%). **Análisis elemental** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (285.34) calculado. C(71.56), H(6.71), N(4.91), O(16.82). encontrado. C(71.01), H(6.60), N(4.90), O(17.49).

4-Acido-[N-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol]acético (81)



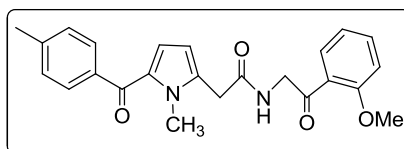
En un matraz de 25mL equipado con un refrigerante se adicionaron 0.114g (0.4mmol) del éster **109**, 10.0mL de metanol e hidróxido de sodio 0.008g (0.2mmol) en 4.0mL de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas. El metanol fue removido al vacío, se adicionaron 10mL de salmuera y se extrajo con AcOEt. La fase acuosa se acidificó con HCl y el producto fue extraído con AcOEt (3x 25mL). El disolvente fue removido al vacío obteniéndose 0.102 g (100%) del producto **81** como un sólido blanco p.f. =153-154°C (lit. ⁵⁸ 155-157 °C). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.71 (d, $J = 7.81$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.18$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 186.1, 174.0, 142.0, 137.2, 133.7, 131.6, 129.5, 128.7, 122.3, 109.7, 33.2, 32.4, 21.5, **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3032, 2958, 2742, 1732, 1601, 1485, 1453, 1376, 1263, 1174, 886, 749; **EM** (IE) m/z 285 (M^+ , 70%).

2-Acetato de [2-(1-Metil-5-(4-metilbenzoi)pirro)acetamido]etilo (111)



En un matraz de 25mL se disolvieron 0.048g (0.350mmol) del clorohidrato del éster de glicina **110**, 0.054g (0.526mmol) de bicarbonato de sodio en 10mL de acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se adicionó a la mezcla de reacción 0.100g (0.350mmol) de tolmetina **81**, 0.154g (0.350mmol) de BOP y 0.70g (0.096mL, 0.700mmol) de trietilamina. La solución resultante se dejó en agitación bajo atmósfera de argón por 30 minutos. La reacción se detuvo adicionando 20mL de salmuera y la fase orgánica se extrajo con AcOEt (3x20mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de HCl 2N (20mL), agua (20mL) y una solución de bicarbonato de sodio al 5% (20mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 50%), obteniéndose 0.114g (95%) del producto **111** como un sólido blanco p.f. = 124-125 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 3.9, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 186.0, 169.5, 168.8, 142.1, 137.1, 134.6, 132.0, 129.4, 128.7, 122.3, 109.8, 61.6, 41.5, 34.8, 33.1, 21.5, 14.08. IR (KBr) cm⁻¹ v: 3284, 3079, 2943, 1750, 1644, 1456, 1217, 854, 746. EM (IE) m/z 342 (M⁺, 30%).

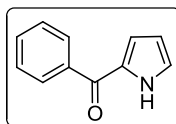
***N*-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetil]-2-(1-metil-5-(4-metilbenzoi)pirrol]acetamida (82)**



En un matraz de 25mL se disolvieron 0.050g (0.166mmol) del ácido **112**, 0.022g (0.03mL, 0.199mmol) de cloroformiato de etilo **114** y 0.021g (0.04mL, 0.199mmol) de trietilamina en 7.0mL de DCM anhidro. La mezcla de reacción de mantuvo a -10°C bajo atmósfera de argón y en agitación magnética por 30 minutos. Después de este tiempo, a la solución se le agregaron 0.025g (0.03mL, 0.199mmol) de guayacol **113**. La solución resultante se dejó a temperatura

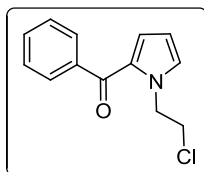
ambiente por 5 horas en agitación magnética y bajo atmósfera de argón. Al completarse la reacción, el disolvente se removió al vacío, el sólido resultante se disolvió en AcOEt (50mL) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (20mL) y una solución de bicarbonato de sodio (20mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y anhidro el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 30%), obteniéndose 0.047g (70%) del producto **82** como un sólido blanco p.f. = 110-112 °C (lit. ⁵⁹ 117-120 °C). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.04 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 185.9, 168.7, 167.9, 150.8, 142.1, 139.2, 137.1, 134.5, 132.0, 129.4, 128.7, 127.3, 122.6, 122.2, 120.8, 112.5, 109.8, 55.8, 41.2, 34.9, 33.1, 21.5. **IR** (KBr) cm⁻¹ v: 3276, 3077, 2949, 1775, 1653, 1458, 1262, 1171, 1024, 746.

2-Benzoilpirrol (116)



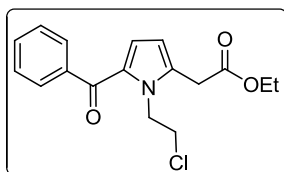
En un matraz de 100mL se colocaron 1.5g (7.84mmol) de *N*-Benzoilmorfolidina **115** y 2.52g (1.53mL, 16.46mmol) de oxicluro de fósforo, la mezcla de reacción se dejó por 6 horas en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le adicionó lentamente una solución de pirrol 0.53g (0.54mL, 7.84mmol) en 46mL de DCM anhidro, la solución se dejó en agitación por 14 horas. Después de este tiempo la reacción se detuvo adicionando 30mL de una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x150mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 10%), obteniéndose 1.12g (83%) del producto **116** como un sólido café p.f. = 67-69 °C. **¹H RMN** (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 10.14 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.62-7.44 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.36-6.32 (m, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 185.0, 138.5, 131.9, 131.2, 129.0, 128.3, 125.5, 119.7, 111.0, 21.5. **IR** (KBr) cm⁻¹ v: 3282, 1625, 1400, 1140, 1047, 892, 743, 693. **EM** (IE) m/z 171 (M⁺, 100%).

N-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol (**117**)



En un matraz de 50mL se colocaron 0.500g (2.92mmol) de 2-Benzoilpirrol **116**, 1.08g (2.92mmol) de yoduro de tetrabutilamonio, 5.0mL de una solución de hidróxido de sodio al 50% y 10mL de DCE. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente en agitación magnética durante 4 horas. Al cabo de este tiempo la reacción se detuvo adicionando 15mL de salmuera. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x75mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 10%), obteniéndose 0.580g (85%) del producto **117** como un sólido blanco p.f. = 52-53 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.78 (dt, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 2H), 7.57-7.42 (m, 3H), 7.07 (dd, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J*₁ = 4.2 Hz, *J*₂ = 3.95 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J*₁ = 4.2 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.8, 2H), 3.93 (t, *J* = 5.8 Hz 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 186.2, 139.8, 132.2, 131.5, 129.5, 129.1, 128.1, 124.1, 108.4, 51.3, 44.5. IR (KBr) cm⁻¹ v: 3142, 3055, 2961, 1616, 1405, 1253, 1040, 870, 758, 701. EM (IE) m/z 233 (M⁺, 30%).

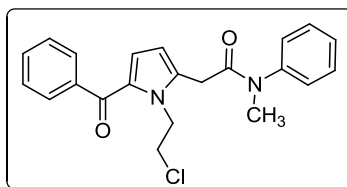
2-Acetato de [*N*-(2-cloroetil)2-benzoilpirrol]etilo (**118**)



En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante, se colocaron 0.060g (0.29mmol) del xantato **108**, 0.100 g (0.43mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, en 2.0mL de DCE anhidro y desgasificado bajo atmósfera de argón y en agitación magnética. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 12 horas, la adición de DLP se realizó por un lapso de 10 horas adicionando 0.15 eq. cada hora hasta completar una adición total 0.171g (0.43mmol). Al cabo de este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente fue removido al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 10%) obteniéndose 0.075g (55%)

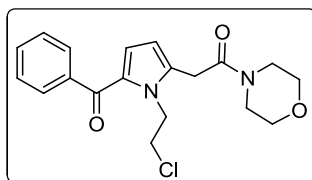
del producto **118** como un sólido café p.f. = 48-50 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.55-7.41 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 185.9, 169.4, 140.0, 135.6, 131.3, 130.3, 129.1, 128.0, 124.0, 110.3, 61.5, 47.2, 44.0, 33.1, 14.1. **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3452, 2967, 2934, 1733, 1619, 1262, 1191, 726; **EM** (IE) m/z 319 (M^+ , 40%).

2-[5-Benzoil-N-(2-cloroetil)pirrol]-N-metil-N-fenilacetamida (128)



En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante, se colocaron 0.073g (0.29mmol) del xantato **124**, 0.100 g (0.43mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, en 2.0mL de DCE anhidro y desgasificado bajo atmósfera de argón y en agitación magnética. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 12 horas, la adición de DLP se realizó por un lapso de 10 horas adicionando 0.15 equiv. cada hora hasta completar la adición total 0.171g (0.43mmol). Al cabo de este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente fue removido al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 30%) obteniéndose 0.033g (20%) del producto **128** como un aceite rojo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 6H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 185.7, 168.7, 143.5, 140.2, 137.2, 131.3, 130.1, 129.1, 128.4, 128.0, 127.4, 124.1, 110.1, 47.3, 44.0, 37.7, 33.0. **IR** (película) cm^{-1} v: 3424, 3060, 2926, 2854, 1723, 1659, 1623, 1494, 1383, 1286, 876, 701. **EM** (IE) m/z 380 (M^+ , 20%).

2-[5-Benzoil-N-(2-cloroetil)pirrol]-N-morfolinacetamida (129)



En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante, se colocaron 0.071g (0.29mmol) del xantato **127**, 0.100 g (0.43mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, en 2.0mL de DCM desgacificado bajo atmósfera de argón y en agitación magnética. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 12 horas, la adición de DLP se realizó por un lapso de 10 horas adicionando 0.15 equiv. cada hora hasta completar la adición total 0.171g (0.43mmol). Al cabo de este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente fue removido al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 70%) obteniéndose 0.039g (25%) del producto **129** como un aceite café. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.75 (d, *J* = 7.81 Hz, 2H), 7.54-7.40 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 185.9, 167.4, 140.0, 136.5, 131.4, 129.6, 129.1, 128.5, 128.0, 124.1, 109.6, 66.8, 63.7, 44.7, 43.2, 32.7. IR (película) cm⁻¹ v: 3406, 2924, 2856, 1720, 1645, 1455, 1271, 1114, 716. EM (IE) m/z 360 (M⁺, 30%).

5.2.1.1 Procedimiento general de las reacciones radical-oxidativas en condiciones de ausencia de disolvente.

En un matraz de 50mL equipado con un refrigerante se colocaron 1.00 equiv. del compuesto derivado de pirrol y 2.00 equiv. de xantato. La adición de 2.00 equiv. de DLP se realizó en porciones en un periodo de 10 minutos (0.2 equiv./min), mientras la mezcla de reacción fue calentada a 100°C. Cuando la reacción terminó, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y el crudo fue purificado por CCF sobre sílica gel usando AcOEt/hexano como eluente.

2-[5-Benzoil-N-(2-cloroetil)pirrol]-N-metil-N-fenilacetamida (128)

Se emplearon 0.117g (0.5mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, 0.253g (1.00mmol) del xantato **124** y 0.398g (1.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.123g (65%) del producto **128**.

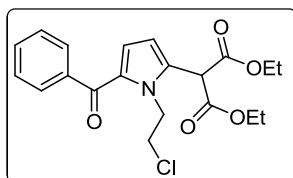
2-[5-Benzoil-N-(2-cloroetil)pirrol]-N-morfolinacetamida (129)

Se emplearon 0.117g (0.5mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, 0.249g (1.00mmol) del xantato **127** y 0.398g (1.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.126g (70%) del producto **129**.

4-Acetato de [*N*-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol]etilo (109)

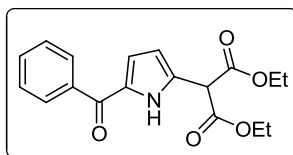
Se emplearon 0.099g (0.5mmol) de *N*-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol **107**, 0.208g (1.00mmol) del xantato **108** y 0.398g (1.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.092g (65%) del producto **109**.

2-Malonato de [5-benzoil-*N*-(2-cloroetil)pirrol]dietilo (141)



Se emplearon 0.117g (0.5mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, 0.280g (1.00mmol) del xantato **140** y 0.398g (1.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.147g (75%) del producto **141** como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47-7.26 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.92 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 186.2, 166.4, 139.8, 133.6, 131.5, 131.4, 130.7, 129.2, 128.9, 128.1, 124.6, 123.8, 110.7, 104.7, 62.4, 50.3, 47.1, 43.7, 13.9. **IR** (película) cm^{-1} v: 3421, 2982, 2933, 1736, 1627, 1471, 1261, 1027, 702; **EM** (IE) m/z 391 (M^+ , 35%).

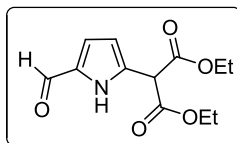
2-Malonato de (5-benzoilpirrol)dietilo (143)



Se emplearon 0.171g (1.00mmol) de 2-Benzoilpirrol **116**, 0.560g (2.00mmol) del xantato **140** y 0.797g (2.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.237g (72%) del producto **143** como un aceite naranja. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 10.24 (s, 1H), 7.89 (dt, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 2H), 7.59-7.45 (m, 3H), 6.81 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.27 (qd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 4H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 184.5, 166.4, 138.2, 131.8, 131.6, 129.4, 128.9, 128.3, 119.3, 111.4, 62.5, 51.3, 14.0. **IR** (película) cm^{-1} v: 3263, 2982, 2934, 2851, 1738, 1611, 1482, 1233,

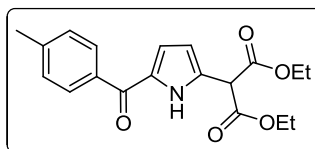
1138, 1003, 881, 729. **EM HRMS FAB** ($M + 1$, m/z) calculado para $C_{18}H_{19}O_5N_1$: 330.1341, encontrado: 330.1340; (IE) m/z 329 (M^+ , 50%).

2-Malonato de (5-Formilpirrol)dietilo (148)



Se emplearon 0.095g (1.00mmol) de 2-Formilpirrol **147**, 0.560g (2.00mmol) del xantato **140** y 0.797g (2.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.176g (65%) del producto **148** como un aceite naranja. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 10.15 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 6.90 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz 1H,), 6.30 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz 1H), 4.79 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 179.0, 166.3, 133.3, 130.3, 120.6, 111.7, 62.6, 51.1, 13.9, **IR** (película) cm^{-1} v: 3257, 2983, 2932, 1738, 1653, 1489, 1424, 1299, 1250, 1186, 1134, 773; **EM** (IE) m/z 253 (M^+ , 50%). **Análisis elemental** $C_{12}H_{15}O_5N$ (253.25) calculado: C(56.91), H(5.97), N(5.53), O(31.51); encontrado: C(57.41), H(6.01), N(4.95), O(31.63).

2-Malonato de [5-(4-metilbenzoil)pirrol]dietilo (149)

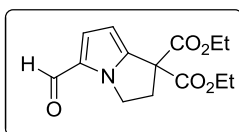


Se emplearon 0.185g (1.00mmol) (4-metilbenzoil)pirrol **106**, 0.560g (2.00mmol) del xantato **140** y 0.797g (2.00mmol) de DLP. Se obtuvieron 0.227g (66%) del producto **149** como un sólido amarillo con p.f. = 73-75 °C. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 10.26 (s, 1H), 7.26 (d, $J_1 = 7.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.25 (qd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 1.2$, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 184.2, 166.5, 142.4, 135.6, 131.8, 129.1, 129.0, 118.7, 111.3, 62.5, 51.3, 21.6, 14.0. **IR** (sol. $CHCl_3$) cm^{-1} v: 3426, 2989, 2932, 2857, 1735, 1617, 1480, 1241, 1180, 1030, 885. **EM** (IE) m/z 343 (M^+ , 40%). **HRMS FAB** ($M + 1$, m/z) calculado para $C_{19}H_{21}O_5N_1$: 344.1498, encontrado: 344.1510.

5.2.1.2. Procedimiento general para la síntesis de los sistemas cíclicos fusionados de pirrol.

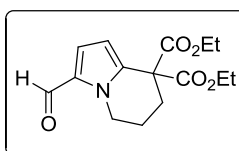
En un matraz de 50mL equipado con un refrigerante se colocaron 1.00 equiv. de bromuro de tetrabutilamonio, 50 equiv. de carbonato de potasio y 1.00 equiv. del diéster **143**, **148** ó **149** en 1,2-dibromoetano, 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano (0.05M). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente por 2 h a 80 °C. Después de este tiempo la mezcla fue filtrada y el compuesto dibromado se removió al vacío. El crudo de la reacción fue purificado por CCF sobre sílica gel empleando AcOEt/hexano como eluyente.

1,1-Dicarboxilato de (5-Formil-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol)dietilo (153)



Se emplearon 0.051g (0.2mmol) del diéster **148**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,2-dibromoetano. Se obtuvieron 0.048g (78%) del producto **153** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9,50 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 179.0, 168.3, 141.5, 128.8, 125.6, 105.7, 62.4, 58.7, 46.2, 36.2, 14.0. IR (película) cm⁻¹ v: 2983, 2792, 1737, 1661, 1467, 1263, 1218, 1097, 1015, 769. EM HRMS FAB (*M* + 1, *m/z*) calculado para C₁₄H₁₇O₅N₁: 280.1185, encontrado: 280.1177. (IE) *m/z* 279 (*M*⁺, 25%).

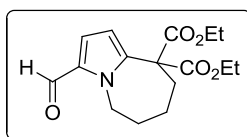
1,1-Dicarboxilato de (6-Formil-2,3-dihidro-4H-piperidino[1,2-a]pirrol)dietilo (154)



Se emplearon 0.051g (0.2mmol) del diéster **148**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,3-dibromopropano. Se obtuvieron 0.046g (78%) del producto **154** como un aceite naranja. ¹H RMN (300 MHz,

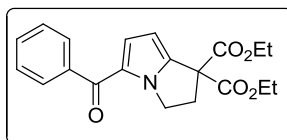
CDCl₃) δ/ppm: 9,51 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4,25 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 179.4, 169.2, 134.0, 131.6, 123.7, 111.4, 62.3, 55.7, 45.3, 27.6, 19.8, 14.0. **IR** (película) cm⁻¹ v: 2981, 2792, 1733, 1663, 1443, 1254, 1184, 1090, 1020, 786. **EM HRMS FAB** (*M* + 1, *m/z*) calculado para C₁₅H₁₉O₅N₁: 294.1341, encontrado: 294.1338. (IE) *m/z* 293 (*M*⁺, 25%).

1,1-Dicarboxilato de (7-Formil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-azepino[1,2-a]pirrol)dietilo (155)



Se emplearon 0.051g (0.2mmol) del diéster **148**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,4-dibromobutano. Se obtuvieron 0.048g (77%) del producto **155** como sólido naranja p.f. = 57-59 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9,47 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,32 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 179.9, 169.2, 141.4, 132.2, 124.4, 110.9, 62.2, 60.8, 46.4, 34.1, 27.8, 26.4, 14.0. **IR** (sol CHCl₃) cm⁻¹ v: 2987, 2938, 2854, 1732, 1660, 1484, 1240, 1193, 1042, 860. **EM** (IE) *m/z* 307 (*M*⁺, 40%). **Análisis elemental** C₁₆H₂₁O₅N (307.34) calculado: C(62.53), H(6.89), N(4.56), O(26.03); encontrado: C(62.81), H(7.04), N(4.47), O(25.68).

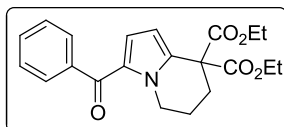
1,1-Dicarboxilato de (5-Benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol)dietilo (142)



Se emplearon 0.066g (0.2mmol) del diéster **143**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,2-dibromoetano. Se obtuvieron 0.055g (77%) del producto **142** como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,91 (dt, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 2H), 7,62-7,44 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4,27 (qd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, 4H), 3,15

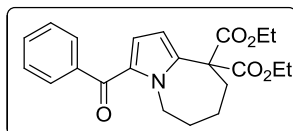
(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.23 (td, $J_1 = 76.9$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 185.2, 168.6, 140.6, 139.0, 131.5, 128.9, 128.2, 127.3, 124.6, 104.7, 62.4, 58.9, 47.0, 36.2, 14.0. **IR** (película) cm^{-1} v: 2982, 2933, 1737, 1626, 1463, 1257, 1097, 1018, 888. **EM** (IE) m/z 355 (M^+ , 25%). HRMS FAB ($\text{M} + 1$, m/z) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_1$: 356.1498, encontrado: 356.1505.

1,1-Dicarboxilato de (6-Benzoil-2,3-dihidro-4H-piperidino[1,2-a]pirrol) dietilo (156)



Se emplearon 0.066g (0.2mmol) del diéster **143**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,3-dibromopropano. Se obtuvieron 0.063g (85%) del producto **156** como aceite naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.91 (dt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 2H), 7.62-7.44 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 186.2, 169.8, 140.1, 132.9, 131.2, 130.1, 129.1, 128.0, 122.6, 110.4, 62.2, 55.9, 45.9, 29.7, 27.6, 20.2, 14.0. **IR** (película) cm^{-1} v: 2980, 2928, 1733, 1628, 1463, 1252, 1169, 1113, 880. **EM** (IE) m/z 369 (M^+ , 20%). **Análisis elemental** $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (369.41) calculado: C(68.28), H(6.28), N(3.79), O(21.66); encontrado: C(67.23), H(6.61), N(3.61), O(22.55).

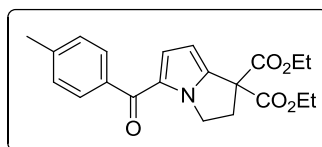
1,1-Dicarboxilato de (7-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-azepino[1,2-a]pirrol) dietilo (157)



Se emplearon 0.066g (0.2mmol) del diéster **143**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,4-dibromobutano. Se obtuvieron 0.054g (70%) del producto **157** como un sólido amarillo p.f. = 109-110 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.91 (dt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 2H), 7.62-7.44 (m, 3H), 6.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.37

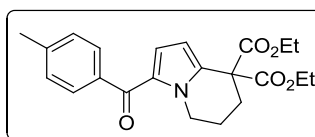
(m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 186.4, 169.6, 140.0, 131.8, 131.5, 129.5, 127.9, 122.1, 109.3, 62.1, 60.9, 46.8, 34.2, 29.7, 27.9, 26.4, 14.0. IR (sol CHCl_3) cm^{-1} v: 2979, 2935, 1735, 1629, 1472, 1248, 1025, 881, 702. EM (IE) m/z 383 (M^+ , 35%). HRMS FAB ($\text{M} + 1$, m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_1$: 384.1811, encontrado: 384.1810.

1,1-Dicarboxilato de (5-(4-metilbenzoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol)diétilo (158)



Se emplearon 0.068g (0.2mmol) del diéster **149**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,2-dibromoetano. Se obtuvieron 0.062g (85%) del producto **158** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 185.0, 168.6, 142.0, 140.4, 136.4, 129.1, 128.8, 127.5, 124.2, 104.6, 62.3, 59.0, 47.0, 36.3, 21.5, 14.0. IR (película) cm^{-1} v: 2982, 2930, 1737, 1625, 1434, 1258, 1097, 1017, 891, 749;. EM (IE) m/z 369 (M^+ , 20%). HRMS FAB ($\text{M} + 1$, m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_1$: 370.1653, encontrado: 370.1654.

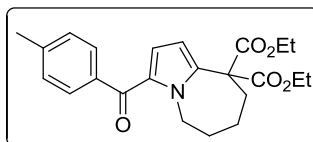
1,1-Dicarboxilato de (6-(4-metilbenzoil)-2,3-dihidro-4H-piperidino[1,2-a]pirrol)diétilo (159)



Se emplearon 0.068g (0.2mmol) del diéster **149**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,3-dibromopropano. Se obtuvieron 0.062g (81%) del producto **159** como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.49-2.42 (m, 5H), δ 2.08-2.00 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 185.8,

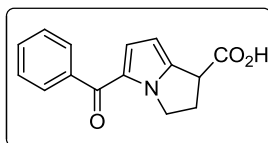
169.6, 141.8, 137.3, 132.5, 130.3, 129.4, 128.7, 122.2, 101.2, 62.2, 55.9, 45.9, 27.6, 21.5, 20.2, 14.0. **IR** (película) cm^{-1} v: 2980, 2927, 1734, 1626, 1484, 1251, 1168, 1083, 1020, 884, 750. **EM** (IE) m/z 383 (M^+ , 20%) HRMS FAB ($M + 1$, m/z) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_1$: 384.1811, encontrado: 384.1810.

1,1-Dicarboxilato de (7-(4-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-azepino[1,2-a]pirrol) dietilo
(160)



Se emplearon 0.068g (0.2mmol) del diéster **149**, 0.064g (0.2mmol) bromuro de tetrabutilamonio, 1.38g (10.0mmol) de carbonato de potasio y 4mL de 1,4-dibromobutano. Se obtuvieron 0.059g (75%) del producto **160** como sólido amarillo p.f. = 124-126 °C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.35 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 186.2, 169.6, 142.1, 139.8, 137.3, 132.0, 129.7, 128.6, 121.6, 109.2, 62.1, 60.9, 46.8, 34.2, 29.7, 28.0, 26.4, 21.5, 14.0. **IR** (sol. CHCl_3) cm^{-1} v: 3001, 2935, 1731, 1622, 1476, 1251, 1220, 1168, 1114, 1022, 885. **EM** (IE) m/z 397 (M^+ , 30%). **Análisis elemental** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (397.46) calculado: C(69.50), H(6.85), N(3.52), O(20.13); encontrado: C(67.83), H(6.73), N(3.31), O(22.13).

1-Acido(5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol)carboxílico (83)

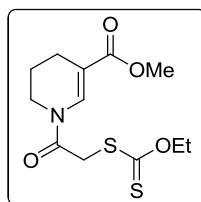


En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante se colocaron 0.072g (0.2mmol) del diéster **142**, 2.4mL de éter y 1.2mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20%. La mezcla de reacción fue agitada magnéticamente y llevada a reflujo por 24 h. Después de este tiempo la fase acuosa se lavó con éter (3x5ml) y se acidificó con ácido clorhídrico

concentrado. La fase orgánica fue extraída con AcOEt (3x5mL). Los extractos fueron calentados a 70°C por 4 h y después el disolvente se removió al vacío para obtener 0.041g (80%) del ketorolaco **83** como un sólido blanco p.f. = 155-157 °C (lit. ⁶⁰ 158 °C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H) 4.63-4.41 (m, 2H), 4.12 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H), 3.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.99-2.76 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 142.5, 139.2, 131.4, 128.9, 128.1, 125.1, 103.3, 47.6, 45.7, 31.1, 29.7, 8.6. IR (sol. CHCl₃) cm⁻¹ v: 3397, 2925, 2854, 2491, 1731, 1619, 1465, 1270, 1177, 890, 724; EM (IE) m/z 255 (M⁺, 60%).

5.2.2. Compuestos referentes a la sección 3.2.3

N-(Acetil-2-xantato de etilo)-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (**162**)



En un matraz de 100mL se colocaron 2.00g (9.19mmol) del cloruro **167**, 1.77g (10.11mmol) de xantogenato potásico de etilo y 60.0mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente por 2 h. Al terminar este tiempo, el disolvente se removió al vacío, los residuos se disolvieron en 100mL de AcOEt y se lavaron con salmuera (3x100). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el crudo de reacción se purificó por CCF sobre sílica gel empleando AcOEt/hexano 10%. Se obtuvieron 2.79g (100%) del producto **162** como un sólido blanco con p.f. = 37-39 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.93 (s, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 212.8, 167.5, 165.6, 134.4, 111.0, 70.9, 51.6, 41.3, 38.8, 21.4, 20.4, 13.8. IR (KBr) cm⁻¹ v: 3095, 2951, 1706, 1684, 1396, 1259, 1171, 1048. EM (IE) m/z 303 (M⁺, 5%; M + 1, 10%).

5.2.2.1. Procedimiento general para las reacciones radical-oxidativas asistidas por microondas.

En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante se disolvieron 1.5 equiv. del compuesto derivado de pirrol e indol, 1.00 equiv. de xantato en DCE desgacificado (0.25M). La adición de 1.5 equiv. de DLP se realizó en 6 porciones en un periodo de 60 min (0.25 equiv./10min), mientras la mezcla de reacción fue irradiada con microondas a una temperatura de 80 °C y una potencia de 250 W. Cuando la reacción terminó, la solución resultante fue llevada a temperatura ambiente, el disolvente se removió al vacío y el crudo fue purificado por CCF sobre sílica gel usando AcOEt/hexano como eluente.

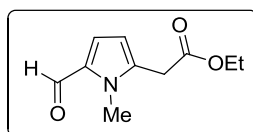
4-Acetato de [N-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol]etilo (109)

Se emplearon 0.125g (0.63mmol) de *N*-Metil-2-(4-metilbenzoil)pirrol **107**, 0.087g (0.42mmol) del xantato **108** y 0.250g (0.63mmol) de DLP en 2.5mL de DCE. Se obtuvieron 0.101g (85%) del producto **109**.

2-Acetato de [N-(2-Cloroetil)2-benzoilpirrol]etilo (118)

Se emplearon 0.125g (0.53mmol) de *N*-(2-Cloroetil)-2-benzoilpirrol **117**, 0.074g (0.36mmol) del xantato **108** y 0.212g (0.53mmol) de DLP en 2.0mL de DCE. Se obtuvieron 0.086g (76%) del producto **118**.

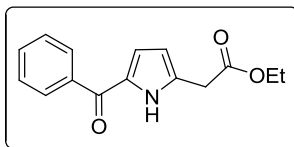
2-Acetato de(5-Formil-1-metilpirrol)etilo (171)



Se emplearon 0.125g (0.123mL, 1.15mmol) de *N*-Metil-2-formilpirrol **170**, 0.159g (0.76mmol) del xantato **108** y 0.456g (1.15mmol) de DLP en 4.5mL de DCE. Se obtuvieron 0.112g (75%) del producto **171** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.49 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 179.4,

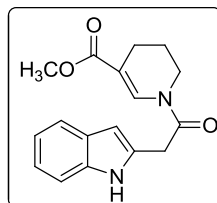
169.0, 135.9, 132.5, 124.2, 110.9, 61.5, 32.7, 32.6, 14.1. **IR** (película) cm^{-1} v: 2928, 2854, 1737, 1661, 1489, 1370, 1191, 1032, 782. **EM** (IE) m/z 195 (M^+ , 85%).

2-Acetato de(5-Benzoilpirrol)etilo (172)



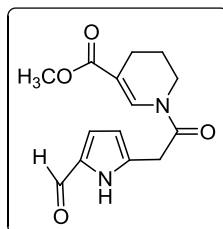
Se emplearon 0.125g (0.73mmol) de 2-Benzoilpirrol **116**, 0.102g (0.49mmol) del xantato **108** y 0.300g (0.73mmol) de DLP en 3.0mL de DCE. Se obtuvieron 0.091g (72%) del producto **172** como un sólido blanco 115-116 °C. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 9.96 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.58-7.44 (m, 3H), 6.80 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 184.4, 169.6, 138.4, 132.1, 131.7, 131.0, 128.9, 128.3, 120.2, 110.7, 61.5, 33.5, 14.2. **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3285, 2988, 2921, 1737, 1605, 1391, 1190, 1050, 771. **EM** (IE) m/z 257 (M^+ , 70%).

N-(Acetil-2-indol)-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (174)



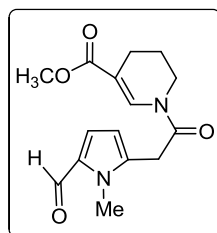
Se emplearon 0.075g (0.64mmol) de indol **173**, 0.129g (0.43mmol) del xantato **162** y 0.255g (0.64mmol) de DLP en 2.5mL de DCE. Se obtuvieron 0.096g (76%) del producto **174** como un aceite rojo. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 9.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.5 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.84 (dt, $J_1 = 6.2$, Hz, $J_2 = 6.0$, Hz 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168.8, 167.5, 136.4, 134.7, 133.2, 130.3, 128.2, 121.9, 120.2, 119.2, 110.9, 102.0, 51.7, 40.8, 33.1, 21.3, 20.3. **IR** (película) cm^{-1} v: 3341, 2926, 2854, 1704, 1626, 1393, 1206, 1171, 750. **EM** (IE) m/z 298 (M^+ , 55%).

N-[Acetil-2-(5-formil)pirrol]-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (**175**)



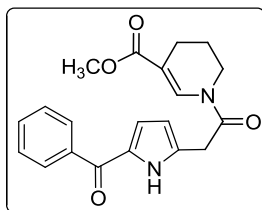
Se emplearon 0.063g (0.66mmol) de 2-Formilpirrol **147**, 0.133g (0.44mmol) del xantato **162** y 0.262g (0.66mmol) de DLP en 2.6mL de DCE. Se obtuvieron 0.071g (59%) del producto **175** como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 10.56 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 6.92 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz 1H), 6.21 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.85 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 178.7, 167.8, 167.5, 134.4, 133.2, 132.8, 121.9, 111.1, 110.7, 51.7, 40.9, 32.3, 21.3, 20.3. **IR** (película) cm^{-1} v: 3466, 2930, 1707, 1629, 1389, 1230, 1190, 732. **EM** (IE) m/z 276 (M^+ , 100%).

N-[Acetil-2-(5-formil-*N*-metil)pirrol]-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (**176**)



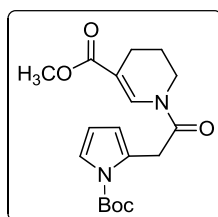
Se emplearon 0.050g (0.049mL, 0.46mmol) de *N*-Metil-2-formilpirrol **170**, 0.093g (0.31mmol) del xantato **162** y 0.182g (0.46mmol) de DLP en 1.8mL de DCE. Se obtuvieron 0.077g (86%) del producto **176** como un sólido naranja p.f. = 64-67 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 10.38 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 6.92 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz 1H), 6.22 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.86 (dt, $J_1 = 6.2$, Hz, $J_2 = 6.0$, Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 178.7, 167.8, 167.6, 134.3, 132.9, 132.8, 121.7, 111.1, 110.9, 51.7, 40.9, 32.2, 21.3, 20.3. **IR** (sol CHCl_3) cm^{-1} v: 3270, 2923, 2852, 1632, 1391, 1261, 1170, 758. **EM** (IE) m/z 290 (M^+ , 40%).

N-[Acetil-2-(5-benzoil)pirrol]-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (**177**)



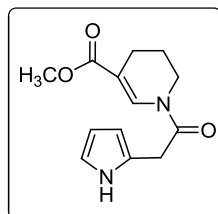
Se emplearon 0.100g (0.58mmol) de 2-benzoilpirrol **116**, 0.120g (0.39mmol) del xantato **162** y 0.232 (0.58mmol) de DLP en 2.3mL de DCE. Se obtuvieron 0.148g (60%) del producto **177** como un sólido amarillo p.f. = 170-173 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 10.08 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.58-7.44 (m, 3H), 6.81 (dd, *J*₁ = 3.9 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz 1H), 6.20 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (dt, *J*₁ = 5.9, Hz, *J*₂ = 6.2, Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 184.3, 167.8, 138.3, 134.4, 131.7, 131.4, 131.3, 128.9, 128.3, 119.8, 110.8, 51.7, 40.9, 32.4, 29.7, 21.3, 20.3. IR (KBr) cm⁻¹ v: 3265, 2926, 2854, 1708, 1685, 1600, 1382, 1288, 1191, 1092, 727. EM (IE) m/z 352 (M⁺, 60%).

N-[Acetil-2-(*N*-tert-butylcarboxilato)pirrol]-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (**179**)



Se emplearon 0.82g (0.8mL, 0.49mmol) de *N*-Boc-pirrol **178**, 0.100g (0.33mmol) del xantato **162** y 0.196 (0.49mmol) de DLP en 2.0mL de DCE. Se obtuvieron 0.090g (78%) del producto **179** como un sólido blanco p.f. = 48-50 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.95 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.13 (t, *J* = 3.4, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H). 1.54 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.0, 167.8, 149.3, 135.1, 127.0, 121.9, 114.2, 110.1, 83.7, 51.5, 40.7, 34.3, 29.6, 28.0, 21.4, 20.5. IR (KBr) cm⁻¹ v: 3459, 3367, 3107, 2974, 2927, 1739, 1683, 1639, 1341, 1133, 725. EM (IE) m/z 348 (M⁺, 15%).

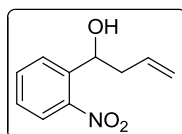
N-(Acetil-2-pirrol)-3-formiato de metilo-1,4,5,6-tetrahidropiridina (**181**)



En un tubo para reacciones presurizadas, se disolvieron 0.050g (0.144mmol) del compuesto derivado de pirrol **179** en 1.44 mL de 2,2,2-trifluoroetanol (0.1M). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 30 min a una temperatura de 80 °C y una potencia de 200 W. Al cabo de este tiempo, el disolvente se removió al vacío y el crudo de reacción se purificó por CCF sobre sílica gel empleando AcOEt/hexano 40%. Se obtuvieron 0.031g (85%) del producto **181** como un sólido blanco p.f. = 122-123 °C . ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.75 (dd, *J*₁ = 4.2, Hz, *J*₂ = 3.92, Hz, 1H), 6.14 (q, *J* = 3.0, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 3.94-3.74 (m, 7H), 2.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.83 (dt, *J*₁ = 5.9, Hz, *J*₂ = 6.0, Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.6, 167.6, 135.0, 123.1, 118.2, 108.5, 107.6, 100.0, 51.8, 40.8, 32.4, 21.4, 20.5. IR (KBr) cm⁻¹ v: 3310, 2957, 2929, 1711, 1679, 1627, 1390, 1260, 1193, 1101, 725. EM (IE) m/z 248 (M⁺, 60%).

5.2.3 Compuestos referentes a la sección 4.3

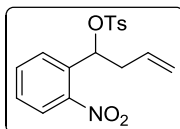
1-(2-Nitrofenil)3-buten-1-ol (**196**)



En un matraz de 250mL se colocaron 0.158g (0.70mmol) de tricloruro de indio, 0.077g (0.070mmol) de cloruro de trimetilsilicio y 2.44g (21.3mmol) de aliltrimetilsilano **195** en 30mL de DCM anhidro. La disolución se dejó a 0°C por 10 min en agitación magnética y bajo atmósfera de argón. En estas mismas condiciones se agregaron 2.0g (14.2mmol) de 2-nitrobenzaldehído **194** y la mezcla de reacción resultante se dejó por 2h más. Después de este tiempo, se adicionaron 15mL de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (100mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂

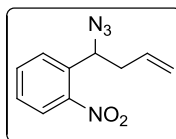
(3x100mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 10%), obteniéndose 2.48g (90%) del producto **196** como un sólido blanco p.f. = 52-53. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.97-5.83 (m, 1H), 5.32 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 8.4$, 1H), 5.24-5.17 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H) 2.48-2.37 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 139.2, 134.0, 133.4, 128.1, 124.4, 119.1, 68.4, 42.9. **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3300, 2942, 1522, 1337, 1056, 936, 741, 694. **MS** (EI) m/z 193 (M^+ , 0%), 179 (5%), 152 (100%), 104(60%). FAB+ ($\text{M} + 1$, 20%).

1-(2-Nitrofenil)3-butenil 4-metilbencenosulfonato (197)



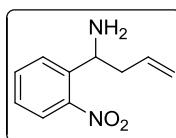
En un matraz de 250mL se disolvieron 2.0g (12.26mmol) del alcohol **196** en 40.0mL de DCM seco en agitación magnética bajo atmósfera de argón. A esta disolución se le agregaron 3.14g (4.3mL, 31.06mmol) de trietilamina y 0.13g (1.04mmol) de dimetilaminopiridina. La disolución se colocó en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 2.34g (12.4mmol) de cloruro de tosilo. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente en agitación magnética bajo atmósfera de argón por 12 h. La mezcla de reacción se detuvo adicionando salmuera (100mL) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se removió al vacío obteniéndose 2.96g (75%) del producto **197**. El producto no se purificó y el crudo de reacción se empleó en la próxima etapa de reacción. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 4H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.08 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 7.5$, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H) 2.30 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 145.0, 139.2, 135.0, 134.0, 133.6, 133.0, 131.4, 129.7, 128.9, 128.1, 124.4, 119.4, 68.4, 41.2, 21.6. **IR** (película) cm^{-1} v: 3304, 2970, 1524, 1361, 1340, 1181, 901, 661, 550. **EM** (IE) m/z 347 (M^+ , 0%), 306 (60%), 155 (100%), 91(60%).

1-(1-Azido-3-butenil)-2-nitrobenzono (198)



En una matraz de 100mL se disolvieron 1.0g (2.91mmol) del crudo de reacción del producto tosulado **197**, en 30.0mL de DMSO. A la mezcla de reacción se adicionaron 0.77g (11.65mmol) de azida de sodio. La disolución resultante se dejó en agitación magnética bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente por 48 h. Al cabo de este tiempo la reacción se detuvo adicionando salmuera (300mL) y el producto se extrajo con AcOEt (2x100mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 5%), obteniéndose 0.44g (70%) del producto **198** como un aceite amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 5.90-5.77 (m, 1H), 5.32 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 8.1$, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 2.69-2.46 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 148.1, 135.1, 133.6, 132.8, 128.8, 128.7, 124.7, 119.1, 60.6, 41.0. **IR** (película) cm^{-1} v: 3436, 2942, 2103, 1528, 1352, 1254, 924, 786. **EM** (IE) m/z 218 (M+, 5%), 191 (10%), 176 (50%), 146 (100%), 91 (100%), 41 (90%).

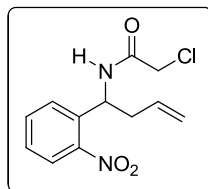
1-(2-nitrofenil)3-buten-1-amina (199)



En un matraz de 50mL equipado con un refrigerante se colocaron 1.0g (4.58mmol) de la azida **198**, 10mL de THF, 3.6g (13.74mmol) de trifenilfosfina y 1.14g (1.14mL, 68.7mmol) de agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética y se llevó a temperatura de reflujo por 2h. Al cabo de este tiempo, la disolución resultante se llevó a temperatura ambiente y se agregó salmuera (15mL). La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH = 1, la solución se lavó con AcOEt (3x15mL) y a la fase acuosa se le agregó una solución de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH = 8, el producto se extrajo con AcOEt (3x20mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se

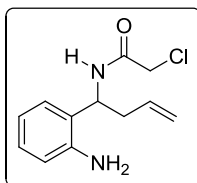
removió al vacío obteniéndose 0.84g (95%) del producto **199** como un acetite amarillo. El producto no se purificó y el crudo de reacción se empleó en la próxima etapa de reacción. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.52 (dd, *J*₁ = 13.2 Hz, *J*₂ = 8.4, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 147.5, 136.0, 133.7, 132.7, 128.0, 127.3, 124.5, 118.8, 48.2, 41.0. **IR** (película) cm⁻¹ v: 3377, 3311, 3075, 2921, 2859, 1524, 1351, 920, 747. **EM** (IE) m/z 192 (M⁺, 5%), 193 (M+1, 10%), 151 (100%), 176 (50%), 104 (40%).

2-Cloro-N-[1-(2-nitrofenil)3-butenil]acetamida (200)



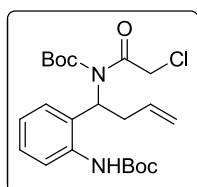
En un matraz de 250mL se colocaron 0.73g (0.54mL, 6.8mmol) de cloruro de cloroacetilo y 56mL de DCM seco. La solución se llevó a 0°C en agitación magnética bajo atmósfera de argón por 10 min. Bajo estas condiciones se agregaron 1.1g (5.6mmol) del crudo de reacción del producto **199** y 0.70g (0.96mL, 6.8mmol) de trietilamina gota a gota. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó por 2 h adicionales. El disolvente se removió al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt (100mL) y se filtró. El filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (100mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 40%), obteniéndose 1.1g (70%) del producto **200** como un sólido amarillo p.f. = 80-82 °C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47- 7.41 (m, 1H), 5.81-5.67 (m, 1H), 5.53 (dt, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 7.5, 1H) 5.24-5.17 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.79-2.56 (m, 2H), **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 165.3, 148.6, 136.4, 133.4, 133.0, 129.0, 128.4, 125.3, 119.5, 50.2, 42.6, 39.3. **IR** (KBr) cm⁻¹ v: 3349, 3081, 2960, 1650, 1529, 1346, 1262, 921, 782. **EM** (IE) m/z 269 (M⁺, 5%), 227 (30%), 151 (100%), 134 (90%).

N-[1-(2-Aminofenil)3-butenil]-2-cloroacetamida (**201**)



En un matraz de 50mL se colocaron 14mL de MeOH anhidro y 0.230 g (5.58mmol) de HCl al 36%. La solución se llevó a -76°C y se mantuvo en agitación magnética bajo atmósfera de argón. Después de 10 min se adicionaron 0.500g (1.86mmol) del nitrocompuesto **200** disueltos en 4mL de MeOH y 0.608g (9.30mmol) de Zn en polvo. La mezcla de reacción se dejó bajo estas mismas condiciones por 2 h adicionales. Al terminar este tiempo, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (100mL), y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío obteniéndose 0.310g (70%) del producto **201**. El producto no se purificó y el crudo de reacción se empleó en la próxima etapa de reacción. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 9.76 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.79-5.66 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 2.64 (t, $J = 10.5$, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.4, 136.2, 133.9, 132.0, 128.4, 125.6, 124.8, 124.5, 118.2, 48.2, 40.0, 39.3. IR (película) cm^{-1} v: 3286, 3071, 2968, 2928, 1662, 1537, 1440, 1241, 921, 764.

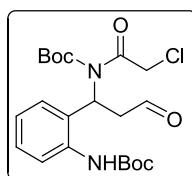
N,N'-Di-*tert*-butilcarbamato-*N*-[1-(2-aminofenil)3-butenil]-2-cloroacetamida (**202**)



En una matraz de 25mL se colocaron 0.320g (1.34mmol) del crudo de reacción del producto **201**, 0.88g (4.02 mmol) de di-*tert*-butildicarbonato y 0.006g (0.027mmol) de tricloruro de indio en ausencia de disolvente. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a una temperatura de 35°C por 12 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se le adicionó AcOEt (5mL). La mezcla de reacción se lavó con salmuera (20mL)

y el producto se extrajo con AcOEt (3x20mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 20%), obteniéndose 0.440g (75%) del producto **202** como un aceite blanco viscoso. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.49-7.30 (m, 5H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.36 (dt, $J_1 = 14.7$, $J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.48 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 165.1, 154.5, 152.3, 140.2, 138.2, 134.1, 130.0, 129.5, 128.6, 125.8, 124.4, 118.7, 118.2, 85.3, 83.7, 51.0, 42.7, 39.8, 28.0, 27.7. **IR** (sol CHCl_3) cm^{-1} v: 3307, 3076, 2981, 2935, 1786, 1730, 1666, 1370, 1247, 1153, 1099, 761. **EM** (IE) m/z 439 (M^+ , 0%), 436 (10%), 335 (30%), 282 (100%), 105 (70%).

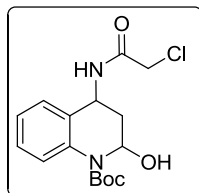
***N,N'*-Di-*tert*-butil 1-(2-aminofenil)-3-oxopropil(2-cloroacetil)carbamato (203)**



En un matraz de 25mL se colocaron 0.300g (0.683mmol) del alqueno **202**, 0.160g (1.37mmol) del *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina, 0.55mL (0.055mmol) de una solución 1M de tetraóxido de osmio en *tert*-butanol y 8mL de una mezcla (acetona:agua, 10:1). La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente por 20 min. Después de este tiempo se adicionaron 0.160g (0.752mmol) de peryodato de sodio disueltos en 2mL de agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h. Al pasar este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celita, el producto se extrajo con AcOEt (3x50mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 30%), obteniéndose 0.211g (70%) del producto **203** como un sólido blanco p.f. = 68-70 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 9.73 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.52-7.34 (m, 4H), 5.82 (dt, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 3.23 (ddd, $J_1 = 17$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 2.1$, 1H), 3.07 (ddd, $J_1 = 17$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, $J_3 = 1.7$, 1H), 1.54 (1s, 9H), 1.50 (1s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 199.9, 165.5, 154.4, 152.4, 138.8, 138.2, 130.2, 129.2, 129.0, 128.9, 85.7, 84.2, 48.5, 46.9, , 28.0,

27.7. **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3310, 2981, 2935, 1785, 1725, 1672, 1370, 1247, 1152, 1098, 758. **EM** (IE) m/z 439 (M^+ , 0%), 221 (10%), 145 (70%), 57 (100%).

N-tert-Butilcarboxilato-4-(2-cloroacetamido)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (204)



Método 1.

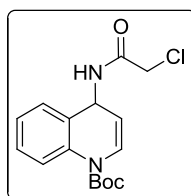
En un matraz de 25mL se colocaron 0.520g (1.18mmol) del aldehído **203**, 0.116g (0.24mmol) de triflato de escandio y 12.0mL de DCM seco. La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética, bajo atmósfera de argón a temperatura de reflujo por 6 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se lavó con salmuera (50mL) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x500mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 50%), obteniéndose 0.281g (70%) del producto **204** como un sólido blanco p.f. = 123-125 °C.

Método 2.

En un matraz de 25mL se colocaron 0.600g (1.37mmol) del alqueno **202**, 0.320g (2.74mmol) del *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina, 1.1mL (0.11mmol) de una solución 1M de tetraóxido de osmio en *tert*-butanol y 16mL de una mezcla (acetona:agua, 10:1). La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente por 20 min. Después de este tiempo se adicionaron 0.320g (1.50mmol) de peryodato de sodio disueltos en 4mL de agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 4 h. Al pasar este tiempo la disolución resultante se filtró sobre celita, el producto se extrajo con AcOEt (3x100mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 50%), obteniéndose 0.163g (35%) del producto **204**.

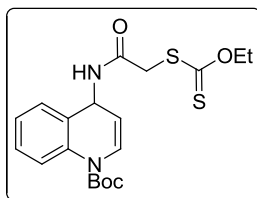
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.86 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 5.72 (dd, $J_1 = 3.3$, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.00 y 3.95 (mezcla de rotámeros, 2H), 2.28 (ddd, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 6.0$, $J_3 = 2.1$, 1H), 2.10 (dt, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 6.3$, 1H), 1.49 (1s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 165.3, 154.0, 138.9, 137.6, 129.8, 129.2, 128.8, 128.0, 90.4, 83.8, 46.4, 46.5, 28.0. **IR** (KBr) cm^{-1} v: 3402, 3318, 2979, 2935, 1786, 1671, 1532, 1335, 1250, 1161, 737. **EM** (IE) m/z 340 (M^+ , 5%), 231 (30%), 130 (40%), 57 (100%).

N-tert-Butilcarboxilato-4-(2-cloroacetamido)1,4-dihidroquinolina (205)



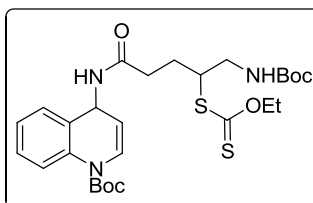
En un matraz de 25mL equipado con una trampa de Dean-Stark se colocaron 0.200g (0.58mmol) del hemiaminal **204**, 0.540g (0.44mL, 11.87mmol) de HCl al 36% y 12mL de tolueno seco. La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética bajo atmósfera de argón, a temperatura de reflujo durante 4h. Después de este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente, el disolvente se removió al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt (50mL) y la solución resultante se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (100mL). El producto se extrajo con AcOEt (3x50mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió al vacío. El producto obtenido se purificó por CCF sobre sílica gel empleado (AcOEt/hexano 30%), obteniéndose 0.123g (30%) del producto **205** como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.16 (td, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J_1 = 7.2$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.60 (1s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 164.9, 129.3, 128.8, 128.1, 125.3, 125.0, 121.0, 105.8, 83.3, 44.9, 42.5, 28.2. **IR** (sol. CHCl_3) cm^{-1} v: 3409, 2983, 2931, 2856, 1720, 1667, 1514, 1337, 1237, 1144, 1022, 851. **EM** (IE) m/z 322 (M^+ , 5%), 231 (20%), 221 (20%), 129 (40%), 57 (100%).

N-tert-Butilcarboxilato-4-(2-acetil-xantato de etilo)1,4-dihidroquinolina (207)



En un matraz de 25mL se colocaron 0.200g (0.62mmol) del cloruro **205**, 0.120g (0.74mmol) de xantogenato potásico de etilo y 12.5mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente por dos horas. Al terminar este tiempo, el disolvente se removió al vacío, los residuos se disolvieron en 50mL de AcOEt y se lavaron con salmuera (3x50). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el crudo de reacción se purificó por CCF sobre sílica gel empleando AcOEt/hexano 30%. Se obtuvieron 0.202g (80%) del producto **207** como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (td, *J*₁ = 7.5, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*₁ = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.2, 2H), 3.83 y 3.82 (mezcla de rotámeros, 2H), 1.60 (1s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.2, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 212.5, 165.8, 151.1, 135.7, 129.2, 128.3, 127.8, 125.7, 124.9, 120.8, 106.4, 83.1, 71.0, 44.8, 39.2, 28.2, 13.7. IR (sol. CHCl₃) cm⁻¹ v: 3394, 3015, 3000, 2933, 1718, 1667, 1494, 1338, 1237, 1143, 1049, 851. EM (IE) m/z 408 (M⁺, 0%), 287 (35%), 231 (100%), 187 (60%), 57 (90%).

N-tert-Butilcarboxilato-4-[(4-xantato de etilo)-5-(tert-butilcarbamatopentamido)]1,4-dihidroquinolina (208)



Método 1.

En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante, se colocaron 0.025g (0.061mmol) del xantato **207**, 0.012g (0.073mmol) de *N*-Boc-alilamina, en 1.0mL de DCM desgasificado bajo

atmósfera de argón y en agitación magnética. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 5 horas, la adición de DLP se realizó por un lapso de 5 horas adicionando 0.1 equiv. cada hora hasta completar la adición total 0.012g (0.31mmol). Al cabo de este tiempo se observó que aun quedaba materia prima en el seno de la reacción, por lo que se optó por adicionar 0.012g (0.31mmol) mas de DLP por un lapso de 5 horas, adicionando 0.1 equiv. cada hora. Al completarse este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente fue removido al vacio. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 40%) obteniéndose 0.003g (10%) del producto **208** como un aceite translucido.

Método 2.

En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante, se colocaron 0.025g (0.061mmol) del xantato **207**, 0.019g (0.122mmol) de *N*-Boc-alilamina, en 1.0mL de DCM desgasificado bajo atmósfera de argón y en agitación magnética. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 12 horas, la adición de DLP se realizó por un lapso de 10 horas adicionando 0.1 eq. cada hora hasta completar la adición total 0.024g (0.61mmol). Al completarse este tiempo la reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente fue removido al vacio. El producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 40%) obteniéndose 0.006g (20%) del producto **208** como un aceite translucido.

Método 3.

En un matraz de 10mL equipado con un refrigerante se disolvieron 0.025g (0.061mmol) del del xantato **207**, 0.012g (0.073mmol) de *N*-Boc-alilamina, en 1.0mL de tolueno desgasificado. La adición de 0.024g (0.61mmol) de DLP se realizó en 6 porciones en un periodo de 60 minutos (0.16 equiv./10min), mientras la mezcla de reacción fue irradiada con microondas a una temperatura de 100°C y una potencia de 250 W. Al observar que aun quedaba materia prima en la reacción se dejó por otra hora bajo estas mismas condiciones. Al cabo de 2 horas de reacción, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente, el disolvente se removió al vacío y el producto fue purificado por CCF (AcOEt/hexano 40%) obteniéndose 0.008g (25%) del producto **208** como un aceite translucido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.13 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (tt, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H),

5.90 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.63 (q, $J = 7.0$, 2H), 3.85-5.81 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.59 (1s, 9H), 1.39 (t, $J = 7.2$, 3H), 1.26 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 210.7, 170.9, 151.1, 135.8, 129.3, 128.2, 127.7, 126.3, 124.9, 120.8, 118.5, 106.9, 83.0, 79.7, 70.2, 53.9, 51.3, 44.2, 43.2, 33.7, 29.3, 28.3, 27.1, 13.7. **IR** (sol. CHCl_3) cm^{-1} v: 3429, 2986, 2932, 1709, 1666, 1503, 1336, 1237, 1163, 1055, 854. **EM** (IE) m/z 565 (M^+ , 0%), 464 (5%), 326 (30%), 91 (100%).

6. REFERENCIAS

1. a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of radical reaction*. VCH Publishers, Weinheim, **1996**. b) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic synthesis*. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**, Vol 1, Vol 2.
2. Neuman, W. P. *Synthesis* **1987**, 665-683.
3. a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672-685. b) Quiclet-Sire, B; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002 – 6016.
4. a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136. b) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. *J. Chem. Rev.* **1996**, 96, 195-206.
5. a) Curran, D. P. *Synthesis*. **1988**, 417-439. b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 498-513. c) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 177-194. d) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*. VCH Publishers, Weinheim. **1996**, pp. 381-420. e) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2224 – 2248. f) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3215–3229. g) Briggs, M. E.; Qacemi, M. E.; Kalai, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6017–6020. h) Staplesab, M. K.; Schiesser, C. H. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 565–567. i) Heng, R.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 3296–3298.
6. a) Walling, C.; Cooley, J. H.; Ponaras, A. A.; Racah, E. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5361-5363. b) Walling, C. *Chem. Educ.* **1986**, 63, 99-102.
7. Julia, M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 386-392.
8. a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574-1585. b) Barret, A. G.; Prokopiou, P. A.; Barton, D. H. R. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 1175. c) Barton, D. H. R.; Dowlashahi, H. A.; Motherwell, W. B.; Villemin, D. J. *Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1980**, 732-733.
9. a) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 125-136. b) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753-754
10. Hart, D. J. *Science*. **1984**, 223, 883-887
11. a) Stork, G.; Mook, R.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3741-3742. b) Stork, G.; Kahn, M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1985**, 107, 500-501.

12. a) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448-1449. b) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863-5864. c) Curran, D. P.; Sisko, J.; Yeske, P.; Liu, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1153-1159.
13. Parsons, A. F. *An Introduction to Free Radical Chemistry*. Blackwell Science Ltd., Oxford, **2000**, pp. 14-42.
14. Perkins, M. J. *Radical Chemistry: The Fundamentals*. Oxford University Press, Oxford, **2000**, pp.1-91.
15. Nonhebel, D.C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry*. Cambridge University Press, London, **1974**. pp. 10-127
16. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba J. *Free Radicals in Organic Chemistry*. John Wiley and Sons, Masson, **1995**, pp. 3-100.
17. Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. Oxford University Press, Oxford, **2003**, pp. 1-30.
18. Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reaction*. VCH Publishers, Weinheim, **1996**, pp. 1-20.
19. Alfassi, Z. B. *General Aspects of the Chemistry of Radicals*. John Wiley and Sons, U.K., **1999**, pp. 409.
20. c) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. John Wiley and Sons, **1976**, pp. 182-207
21. Ref. 13, pp. 44-95.
22. Ref. 16, pp. 105-124.
23. Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier Ltd., Oxford, **2004**, pp 1-123.
24. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**. 734-736.
25. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201-236
26. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 612-685.
27. Barton, D. H. R.; McCombie S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574-1585
28. Ref 1b, pp. 90-93
29. a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 387-389 b) Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277-280 c) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett.* **2003**, 382-386

30. a) Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org Lett.* **2001**, *3*, 3125-3127 b) Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811-813 c) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565-2568.
31. a) Maslak, V.; Ekvovic, Z.; Saii, R. N. *Synlett* **1998**, 1435-1437. b) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2864-2866. c) Paleo, E.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 361-362.
32. Ref. 17, pp. 193-244.
33. Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 845-866
34. Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1135-1138
35. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317. b) Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515-4518.
36. a) Metzger, J. O.; Mahler, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902-904. (b Metzger, J. O.; Mahler, R.; Francke, G. *Lieb. Ann. Recl.* **1997**, *11*, 2303-2313. c) Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. *Helv. Chim. Acta*, **2009**, *92*, 555-566.
37. a) Hayes, L. B.; *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of light*”, CEM Publishing, Matthews, **2002**, pp. 7-27. b) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley VCH, Weinheim, **2009**, pp. 1-44.
38. a) Ref 37a, pp. 95-156. b) Ref 37b, pp. 203-289. c) Van der Eycken, E.; Kape, C. O. *Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles*, Springer-Verlag, Berlin, **2006**, Vol 1.
39. a) Wetter, C.; Studer, A. *Chem. Commun.* **2004**, 174-175. b) Zhang, W. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 145. c) Schulte, B.; Studer, A. *Synthesis* **2006**, 2129-2138. d) Jessop, C. M.; Parsons, A. F.; Routledge, A.; Irvine, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1547-1554. e) Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 4041-4043. f) Bull, J. A.; Hutchings, M. G.; Quayle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1869-1872. g) Gámez-Montaña, R.; Ibarra-Rivera, T.; El Kaïm, L.; Miranda, L. D. *Synthesis*, **2010**, *8*, 1285-1290.
40. Jones, A. *Heterocyclic compounds, pyrrols*, John Wiley and Sons. Inc.: New York, **1990**; Vol 48 parte 1, pp 1-8.

41. a) Jones, A. *Heterocyclic Compounds, Pyrrols*, John Wiley and Sons. Inc.: New York, **1990**; Vol 48 parte 2, pp 1-12, 301-315. b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 2, pp 207–257; c) Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier Ltd, Oxford, **2008**; Vol. 3, pp 353–388; d) Tanis S. P.; Ragonlb J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 819-827. e) Lin W.-H.; Ye Y.; Xu R.-S. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 571-576. f) Sobenina, L. N.; Demenev, A. P.; Mikhaleva, A. L. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2481-2506. g) Sun, L. R.; Wang, S. X.; Li, X. J. *Asian Nat. Prod. Res.* **2005**, 7, 127; h) Dinsmore, A.; Mandy, K.; Michael, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1032-1037. i) Jiang R. W.; Hon P. M.; Zhou Y.; Chan Y. M.; Xu Y. T.; Xu H. X.; Greger H.; Shaw P. C.; But P. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 749-754. j) Frankowski K. J.; Golden J. E.; Zeng Y.; Lei Y.; Aubé J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6018-6024. k) Xin Z.; Pak Ho H. L.; Na L.; Yang Y.; Li Z.; Zhong Z.; Ge L. *Planta Med*, **2009**, 75, 575-580.
42. Muchowski, J. M. *Advances in Medicinal Chemistry*; Jai Press Inc., **1992**; Vol. 1. p 109. b) Wilkerson, W. W.; Galbraith, W.; Gans-Brangs, K.; Grubb, M.; Hewes, W. E.; Jaffee, B.; Kenney, J. P.; Kerr, J.; Wong, N. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 988-998. c) Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci D.; and Pujol, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 4876–4890. d) Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Supino, S.; Forli, S.; Rovini, M.; Cappelli, A.; Manetti, F.; Botta, M.; Sautebin, L.; Rossi, A.; Pergola, C.; Ghelardini, C.; Vivoli, E.; Makovec, F.; Anzellotti, P.; Patrignani, P.; Anzini, M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5403-5411. e) Anzini, M.; Rovini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S.; Manetti, F.; Botta, M.; Sautebin, L.; Rossi, A.; Pergola, C.; Ghelardini, C.; Norcini, M.; Giordani, A.; Makovec, F.; Anzellotti, P.; Patrignani, P.; and Biava, M. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4476–4481.
43. Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Vargas, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682-6685.
44. Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. *Org. Lett*, **2001**, 3(14), 2189-2191.
45. a) Gurjar, M. K.; Pal, S.; Rao, A. V. R. *Heterocycles* **1997**, 45, 231-234. b) Ho, T. C. T.; Jones, K. *Tetrahedron* **1997**, 53(24), 8287-8294. c) Kim, S. S.; Cheon, H. G.; Kang, S.

- K.; Yum, E. K.; Choi, J. K. *Heterocycles* **1998**, *48*(2), 221-226. d) Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215-1218. e) Lovely, C. J. Mahmud, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2079-2082. f) Snider, B. B.; Ahn, Y.; Foxman, B. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3339-3342. g) Batey, R. A.; Simoncic, P. D.; Lin, D.; Smyj, R. P.; Lough, A. J. *Chem. Commun.* **1999**, 651-652. h) Frank, K. E.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 655-666. i) Nieman, J. A.; Ennis, M. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*(10), 1395-1397. j) Nyerges, M.; Fejes, I.; Toke, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7951-7954. k) Snider, B. B.; O'Hare, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2455-2458. l) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6417-6419. m) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Potts, D.; Stevenson, P. J. and Thompson, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5615-5624.
46. Snider, B. B.; Ahn, Y.; O'Hare, S. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*(26), 4217-4220.
47. Powell, D. A.; Batey R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*(17), 2913-2916.
48. Ma D.; Xia C.; Jiang, J.; Zhang, J.; Tang, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 442-451.
49. Ikeda, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 504-506.
50. Lovely, C. J.; Badarinarayana, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2607-2610.
51. Shirai, A.; Miyata, O.; Thohnai, N.; Miyata, M.; Procter, D. J.; Sucunsa, D.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4464-4475.
52. a) Nyerges, M.; Fejes, I.; Töke, E. *Synthesis*, **2002**, *13*, 1823-1828. b) He, Y.; Mahmud, H.; Wayland, B. R.; Rasika Dias, H.V.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1171-1174. c) He, J.; Moningka, R.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1251-1254. d) Miyata, O.; Shirai, A.; Yoshino, S.; Takeda Y.; Sugiura, M.; Naito, T. *Synlett* **2006**, *6*, 893-896. e) He, Y.; Mahmud, H.; Moningka, R.; Lovely, C. J.; Rasika Dias, H. V. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 8755-8769. f) Yee, P.; Masse, C. E.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*(18), 3999-4002. g) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 3977-3984. h) Miyata, O.; Yoshino, S.; Shirai, A.; Nakabayashi, T.; Takeda, Y.; Kiguchi, T.; Fukumoto, D.; Ueda, M.; Naito T. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10092-10117. i) Zhang, Z.; Zhang, Q.; Yan Z.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9808-9810. j) Ueda M.; Kawai S.; Hayashi M.; Naito T.; Miyata O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 914-921.
53. Artis, D. R.; Cho, I. S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 1838-1842

54. Stoit, A. R.; Pandit, U. K. *Tetrahedron*, **1989**, 45(3), 849-54.
55. Stork, G.; Mah R. *Heterocycles*. **1989**, 28(2), 723-727.
56. a) List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337. b) Pojarliev, W. T.; Martin H. J.; List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827-833. c) Pojarliev, W. T.; Martin H. J.; List B. *Synlett* **2003**, 1903-1905. d) Yang J. W.; Stadler M.; List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 609-611. e) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature*, **2008**, 452(7186), 453-455.
57. Onishi, Y.; Ito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8227-8235.
58. Artico M.; Coreli, F.; Massa S.; Stefancich, G. J. *Heterocycle Chem.*, **1982**, 19, 1493-1495.
59. Baglioni, A. U.S. Patent, 4,578,481, **1986**.
60. Franco, F.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1682.

7. ANEXO

PUBLICACION REALIZADA DURANTE LA TESIS



Solvent free oxidative radical substitution process. Synthesis of pyrrole fused systems

Edwin Flórez-López, Liliana B. Gomez-Pérez, 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 13 August 2010

Revised 7 September 2010

Accepted 8 September 2010

Available online 21 September 2010

ABSTRACT

A xanthate-based, solvent free, homolytic substitution on selected substituted pyrrole systems is described. Additionally, a practical entry for the rapid construction of pyrrole fused systems using this solventless radical addition followed by a double nucleophilic alkylation sequence, is also reported.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Pyrrole fused cyclic systems are broadly distributed in nature.¹ These motifs are part of the framework of a number of natural and synthetic molecules, some of which display antitumor and anti-HIV activity, as well as antibacterial, analgesic, and anti-inflammatory properties.² Ketorolac, **1** a five-membered pyrrole fused system for example, is a prescription synthetic medicine approved for the short-term treatment of moderate to severe pain (Fig. 1).³ Poligotin B (**2**) and pilogotin A (**3**) are examples of a six-membered pyrrole fused systems which were isolated from the extracts of *Poliganotum sibircum*.⁴ A seven-membered pyrrole fused systems is found in the natural product dehydrotuberoestemonine **4** that was isolated from *Esteromona tuberosa*.⁵ Thus, the development of practical protocols that provide rapid access to pyrrole fused systems is of great synthetic significance.

Intermolecular oxidative homolytic substitution of aromatic heterocyclic systems is a synthetically important C–C bond formation process, which often gives access to molecular scaffolds which can be difficult to construct by other methods.⁶

We have previously shown that certain substituted pyrrole derivatives could be alkylated in synthetically useful yields via a xanthate-based homolytic oxidative substitution process.⁷ Conditions typical of this process involve the slow addition of dilauroyl peroxide (used as both the initiator and oxidant) to a boiling, 1,2-dichloroethane solution of the xanthate and the substituted pyrrole derivatives.^{6a} We wondered if the product yields in these oxidative radical substitution processes could be improved by conducting the reactions under solvent free conditions. In the mechanism of xanthate-based radical chemistry depicted in Scheme 1, the radical **6** derived from the thermal fragmentation of a suitable initiator reacts with the thiocarbonyl group to afford the key intermediate radical **7a** that evolves to the desired radical **8** by a reversible β -fragmentation.⁸ Solvent free radical polymerization reactions are now well documented,⁹ but except for some scattered examples, the use of such methodology in free radical based

organic synthesis is less known.¹⁰ Indeed, the concept of solvent free radical reactions³ might appear to be counterintuitive since a high radical concentration could well favor undesired fast radical dimerization and/or combination reactions. Nevertheless, given the mechanism of xanthate-based radical reactions, (Scheme 1),

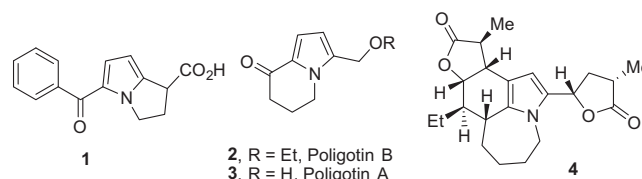
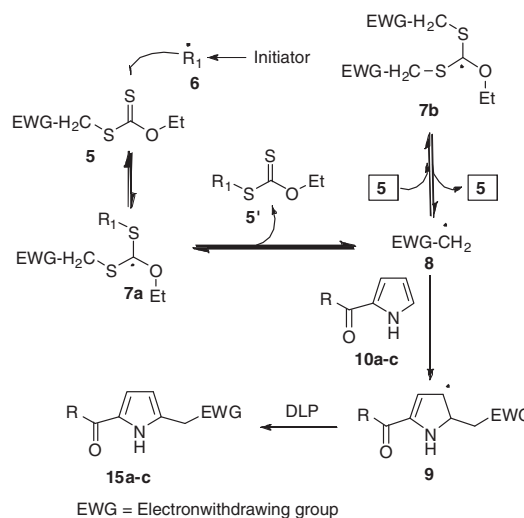


Figure 1.



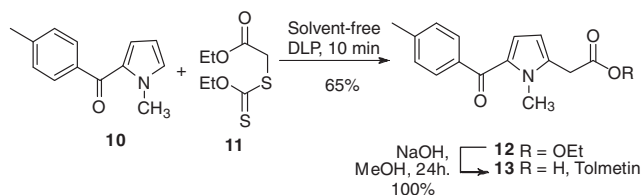
Scheme 1. Mechanism for the xanthate-based radical chemistry.⁸

* 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).

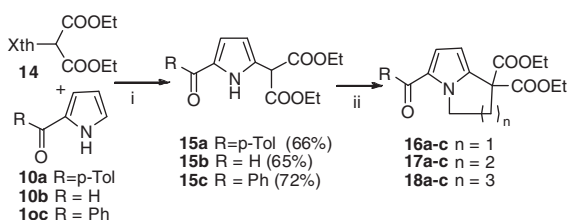
an excess of the xanthate radical precursor **5** should favor the reversible degenerate formation of the stabilized radical species **7b**.⁸ This addition/elimination process between the species **8** and **7a** could well serve as a relatively long lived reservoir of the radical **8**, until the latter has encountered a suitable radical trap, for example, a substituted pyrrole such as **10a–c** (Scheme 1).⁸ Indeed, Zard and co-workers have reported that high substrate concentrations (ca. 0.25 mol) are associated with improved product yields in xanthate-based radical reactions.⁸ Building up on this effect we hypothesized that the xanthate-based technology might be used in oxidative homolytic substitutions under solvent free conditions for selected substrates, specifically if an excess of a liquid starting xanthate is used (Scheme 1).

To test our hypothesis we chose the reaction between the 2-*p*-toluoylpyrrole derivative **10** and the liquid xanthate **11** to afford the ethyl ester of the non-steroidal antiinflammatory agent tolmetin (**12**, Scheme 2). After considerable experimentation, it was found that the optimal conditions involved the use of 2.0 equiv of the xanthate and 2.0 equiv of DLP. Interestingly the excess of the liquid xanthate served as the solvent for the solid pyrrole substrate resulting in the formation of a homogeneous medium. Thus, the solid DLP (mp 55 °C) was added portionwise at the end of each minute, during a 10-min period, to the reaction mixture that was maintained at 100 °C (CAUTION if the DLP is added in one portion a violent reaction is observed). After each addition of DLP, gas evolution (CO₂), accompanied by a slight rise in the temperature, was observed. Indeed, in some cases, if the size and timing of the DLP additions were carefully adjusted, the reaction temperature (100 °C) could be maintained without external heating. Under the optimized conditions the expected product **12** was obtained in a yield similar to that observed under typical solution conditions (65% in refluxing dichloroethane, addition of DLP for 8 h). Hydrolysis of **12** under standard conditions afforded the non-steroidal antiinflammatory agent tolmetin¹¹ **13** in quantitative yield (65% overall yield from **10**).

We then turned our attention to the use of this process to construct pyrrole fused systems using the disubstituted pyrrole derivatives obtained from the solvent free direct alkylation of selected substituted pyrroles with malonyl xanthate derivative **14**. Thus the solvent free radical alkylation reactions proceeded in generally good yields when 2-*p*-toluoyl, 2-formyl, and 2-benzoyl pyrroles were used as the radical acceptor (**15a–c** Scheme 3). Then, the corresponding five-, six-, and seven-membered pyrrole fused systems



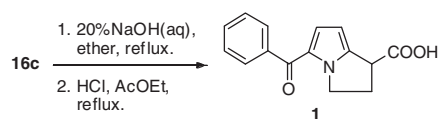
Scheme 2. Synthesis of tolmetin (**13**).



Scheme 3. Reagents and conditions: (i) DLP, solvent free conditions, 10 min; (ii) K₂CO₃, NBu₄Br, 2 h, **19a–c**, see Table 1.

Table 1
Annulation process of adducts **15a–c**

Entry	Reagent	Product	Yield (%)
1	19a	16a R = <i>p</i> -tol (85) 16b R = H (78) 16c R = Ph (77)	
2	19b	17a R = <i>p</i> -tol (81) 17b R = H (78) 17c R = Ph (85)	
3	19c	18a R = <i>p</i> -tol (75) 18b R = H (77) 18c R = Ph (70)	



Scheme 4. Synthesis of ketorolac (**1**).

16–18 were then efficiently constructed when adducts of the free radical process **15a–c** simply were submitted to a double alkylation process with a suitable α,ω -dibromoalkyl compound **19a–c** under basic phase-transfer conditions (Table 1).¹² It is noteworthy that all of these strategically substituted pyrrole fused systems represent valuable synthetic intermediates in the construction of pharmacologically important natural or synthetic targets. Along this line, the potent analgesic ketorolac **1** was obtained by the hydrolysis/decarboxylation process of **16c** in good yields as described previously (Scheme 4).^{12a} Thus the synthesis of this latter product was accomplished in three steps from readily available 2-benzoylpyrrole in 44% overall yield.

The unprecedented xanthate-based homolytic solvent free substitution of selected pyrrole derivatives described in the present Letter, demonstrates that the high selectivity of a free radical process even under putatively high radical concentration conditions. Additionally, the radical addition/double alkylation sequence featured in this Letter represents a practical entry for the rapid construction of pyrrole fused systems.

Acknowledgments

Financial support from the DGAPA, UNAM (project PAPIIT-IN213407) is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta and E. García-Ríos, L. Velasco, and J. Pérez for technical support. EFL is a CONACYT graduate scholarship holder.

Supplementary data

Supplementary data (experimental procedures and ¹H and ¹³C NMR spectra for all new compounds) associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2010.09.025.

References and notes

- (a) For reviews on pyrrole, see: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Sundberg, R. J., Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 2, pp 119–206; (b) Sobenina, L. N.; Demenev, A. P.; Mikhaleva, A. L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2481.
- d'Ischia, M.; Napolitano, A.; Pezzella, A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J., Eds.; Elsevier, 2008; Vol. 3, pp 353–588.
- Muchowski, J. M. In *Advances in Medicinal Chemistry*; Jai Press Inc., 1992; Vol. 1, p 109.

4. (a) Sun, L.-R.; Wang, S.-X.; Li, X. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2005**, *7*, 127; (b) Dinsmore, A.; Mandy, K.; Michael, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1032.
5. (a) Tanis, S. P.; Raggonlb, J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 819; (b) Jiang, R. W.; Hon, P. M.; Zhou, Y.; Chan, Y. M.; Xu, Y. T.; Xu, H. X.; Greger, H.; Shaw, P. C.; But, P. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 749; (c) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018; (d) Zhou, X.; Leung, P. H. H.; Li, N.; Ye, Y.; Zhang, L.; Zuo, Z.; Lin, G. *Planta Med.* **2009**, *75*, 575; (e) Lin, W.-H.; Ye, Y.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571.
6. For a review see: (a) Bowman, W. R.; Storey, J. M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 1803; (b) Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2747. and references therein.
7. (a) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316; (b) Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517; (c) Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515; (d) Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388; See also: (e) Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104.
8. (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002; (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201; (c) Zard, S. Z. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley VCH: Weinheim, 2001; p 90; (d) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 672; (e) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 645; (f) Zard, S. Z. *Actual. Chim.* **1993**, 10.
9. Odell, P. G.; Listigovers, N. A.; Quinlan, M. H.; Georges, M. K. *ACS Symp. Ser.* **1998**, *713*, 80.
10. (a) Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 555; (b) Metzger, J. O.; Mahler, R.; Francke, G. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, *11*, 2303; (c) Metzger, J. O.; Mahler, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902–904.
11. Carson, J. R.; McKinstry, D. N.; Wong, S. J. *Med. Chem.* **1971**, *14*, 646.
12. (a) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838; (b) Schloemer, G. C.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5230.