



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Reacciones de adición y ciclación vía radicales libres en la síntesis de alcaloides pirrólicos e indólicos derivados de la aspidoespermidina

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. Ehecatl Luis David Paleo González

TUTOR:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Instituto de Química – UNAM

COMITÉ TUTOR:

Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas - IPN

Dr. Norberto Farfán García

Facultad de Química - UNAM

MÉXICO, D.F. DICIEMBRE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este trabajo de investigación se realizó en los laboratorios 2-3 y 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT); con numero de becario 208275.

Parte de este trabajo se presentó en las reuniones académicas de QUIMIUNAM 2009 y QUIMIUNAM 2010, así como en el Simposio Interno 2010 del Instituto de Química de la UNAM. De la misma forma, parte de esta investigación se publicó en el artículo: "Synthesis of (\pm)-desethylrhazinal using a tandem radical addition-cyclization process" en la revista *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2011, 9, 361-362.

A Elena, Valeria, Quetzalli y Madi.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de forma especial a mi asesor, el Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, ya que gracias a sus comentarios, guía, paciencia y consejos, fue posible el desarrollo y término de este trabajo.

Agradezco a los integrantes de mi comité tutor, los doctores Norberto Farfán García y Luis Gerardo Zepeda Vallejo, ya que gracias a su tiempo y observaciones constantes, el presente trabajo llegó a buen fin.

Agradezco a los miembros del jurado por la revisión y oportuna corrección que realizaron de este trabajo, así como el tiempo y comprensión que dedicaron al que suscribe.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico que me otorgó durante el periodo de realización de este trabajo.

Agradezco al Dr. Jesús Armando Luján Montelongo por el apoyo que recibí de su parte durante la parte final de este trabajo. De la misma manera, agradezco al Dr. José Antonio Morales Serna y al M. en C. Miguel Ángel Jaime Vasconcelos por las observaciones y apoyo a lo largo de estos últimos meses.

Agradezco al personal del Instituto de Química de la UNAM, en especial a Eréndira García, Angeles Peña, Elizabeth Huerta, Rubén Gaviño e Isabel Chávez por el soporte técnico ofrecido.

Agradezco a todos mis compañeros de los laboratorios 2-3 y 1-2 por el apoyo y amistad brindada a lo largo de este tiempo.

Índice

Introducción	1
Capítulo 1: Los radicales libres	2
1.1 Una perspectiva histórica	3
1.1.1 El descubrimiento	3
1.1.2 El mecanismo en cadena	5
1.1.3 Los reactivos de estaño	6
1.1.4 La reacción de Barton–McCombie	7
1.2 Propiedades generales de los radicales libres	9
1.2.1 Tipos de radicales	10
1.2.2 Generación de radicales	11
1.2.2.1 Termólisis de peróxidos o compuestos azo	11
1.2.2.2 Condiciones oxidantes	13
1.2.2.2 Condiciones reductoras	14
1.2.2 Efectos del disolvente	14
1.3 Los xantatos en las reacciones de radicales libres	14
1.4 Adición de radicales a sistema aromáticos	24
1.5 Regioselectividad en los sistemas de pirrol	38
Capítulo 2: Síntesis del (±)-Rhazinal	43
2.1 Introducción al género <i>Kopsia</i>	44
2.2 Alcaloides derivados de Aspidospermidina	47
2.3 El rhazinal	51
2.4 Aproximaciones y síntesis previas del rhazinal	52
2.5 Objetivos	59
2.6 Discusión de resultados	61
2.7 Conclusiones	82
Capítulo 3: Síntesis del (±)-Rhazinilam	83

3.1 El rhazinilam	84
3.1.1 Orígenes biosintéticos, semi-síntesis y su elucidación estructural	84
3.1.2 Actividad biológica del rhazinilam y sus análogos	87
3.2 Síntesis previas	96
3.3 Objetivos	110
3.4 Discusión de resultados	112
3.5 Conclusiones	120
Capítulo 4: Parte experimental	121
4.1 Metodología general	122
4.2 Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos	124
Capítulo 5: Referencias	142
Anexo	153

Acrónimos

Ac	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-Azo-bis(isobutironitrilo)
Bn	Bencilo
Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
C _c	Concentración Crítica
CCF	Cromatografía en capa fina
Cy	Ciclohexilo
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diispropil-etil-amina
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimetilamino)-piridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetil- <i>N,N'</i> -propilene urea
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESR	Resonancia de Espín Electrónico
Et	Etilo
FAB	Bombardeo con átomos acelerados (Fast-Atoms Bombardment)
FT-IR	Infrarrojo de Transformada de Fourier

(Fourier Transform Infrared Spectroscopy)

GDP	Guanosin-5'-difosfato
GEA	Grupo Electro-atractor
GED	Grupo Electro-donador
GTP	Guanosin-5'-trifosfato
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio
HMPA	Hexametilfosforamida
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HOMO	Orbital Molecular Ocupado más alto (Highest Occupied Molecular Orbital)
Hz	Hertz
h ν	Luz
Im-H	Líquido iónico
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LUMO	Orbital Molecular desocupado más bajo (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MOM	Metoximetilo
Ms	Metansulfonato (Mesilato)
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
<i>neo</i> -Pn	<i>neo</i> -pentilo
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
PDC	Peróxido de dicumilo

Ph	Fenilo
PyBOP	Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
Pyr	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
SOMO	Orbital Molecular desocupado sencillo (Single Occupied Molecular Orbital)
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>t</i> -Butil-difenilsililo
TBS	<i>t</i> -Butil-dimetilsililo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Tf	Triflurometilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TMS	Tetrametilsilano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonato (Tosilato)
TTMS	Tris-(trimetilsilil)-silano
$\mu\nu$	Microondas

Resumen

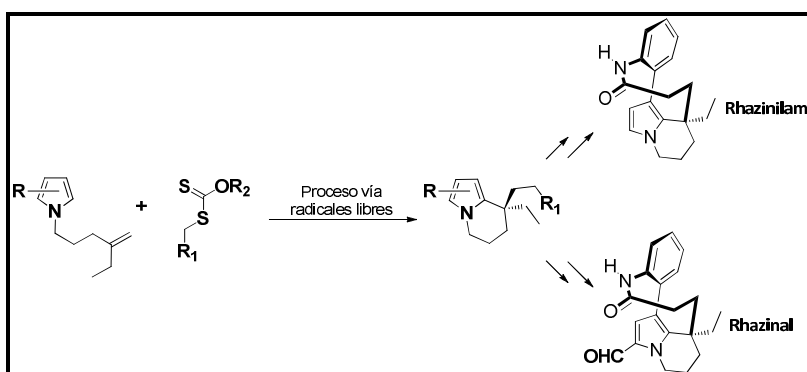
En la actualidad, los radicales libres son intermediarios reactivos que son muy versátiles para planear metodologías de síntesis o proponer un análisis retrosintético de un producto natural.

Una gran ventaja en los procesos vía radicales libres es que no están sujetos a influencias importantes del disolvente y, dependiendo de la identidad de los grupos a los que éste se encuentre unido, el radical puede tener un carácter electrofílico o nucleofílico.

Dentro del amplio espectro de la reactividad de los radicales libres, la reacción de adición a sistemas aromáticos ha sido muy estudiada en años recientes. En una primera etapa, este proceso involucra la adición de un radical al sistema aromático y la ruptura de la aromaticidad del sistema. Posteriormente, el radical generado se oxida para regenerar la aromatización del sistema. Este proceso se denomina como un proceso de adición oxidativa y constituye una gran alternativa a las reacciones de Friedel–Crafts, asociadas a la obtención de subproductos de reacción no deseados.

En la actualidad, la síntesis de moléculas pequeñas con actividad biológica es un área de investigación que goza de gran desarrollo e interés. Entre estos compuestos, los alcaloides aislados de plantas del género *Kopsia*, en particular aquellos derivados de la aspidosmermidina, poseen actividad biológica importante contra diversas líneas celulares, muy similar a aquella exhibida por compuestos que se emplean en la actualidad en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, por lo que su síntesis ha sido objeto de estudio de varios grupos de investigación

Debido a lo anterior, en el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de derivados de la familia de alcaloides de aspidospermidina empleando como paso clave la adición oxidativa de radicales libres centrados en carbono, generados a partir de xantatos, sobre sistemas heteroaromáticos. Haciendo uso de su gran efectividad y alta regioselectividad en la adición oxidativa a núcleos de pirrol, se utilizó un proceso de adición – ciclación oxidativa vía radicales para construir el sistema de indolizidina presente en los alcaloides Rhazinal y Rhazinilam.



Empleando esta estrategia, fue posible acceder a compuestos derivados de estos compuestos naturales en una ruta con menor número de pasos, respecto de las secuencias sintéticas descritas en la literatura, y en buenos rendimientos.

Abstract

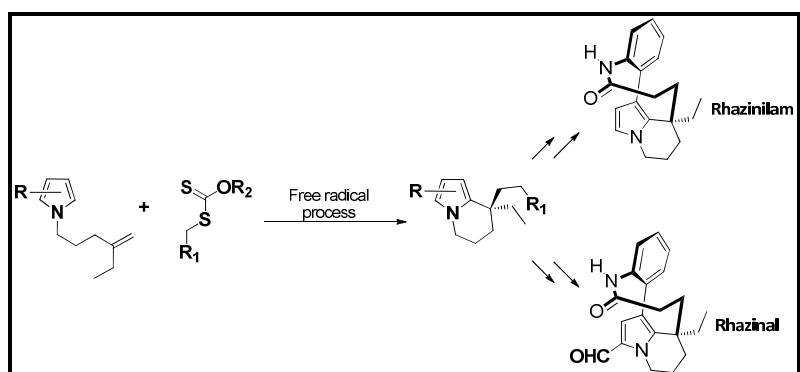
Today, free radicals are very versatile reactive intermediates used in planning synthetic methodologies or proposing a natural product retrosynthetic analysis.

A great advantage in the free radical processes is that they aren't subject to significant solvent influences and, depending on the groups to which they're bonded, the radicals can have a more electrophilic or nucleophilic character.

Within the broad spectrum of reactivity of the free radicals, the addition reaction to aromatic systems has been widely studied in recent years. In a first step, this process involves adding a radical into the aromatic nucleus and losing the aromaticity of the system. Subsequently, the generated radical is oxidized to regenerate the aromatic compound. This process is named as an oxidative addition process and is a suitable alternative to the Friedel–Crafts reactions, commonly associated with unwanted reaction byproducts.

Furthermore, the synthesis of small molecules with biological activity is, currently, an area of great interest in the research and development field. Among these compounds, alkaloids isolated from plants of the *Kopsia* genus, particularly those derived from aspidosmermidine, possess significant activity against some cell lines, similar to that exhibited by compounds currently used in the treatment of various types of cancer, so their synthesis has been studied by several research groups.

Due to this, in the present work we carried out the synthesis of some aspidospermidine alkaloid derivatives using, as key step, an oxidative addition of carbon-centered free radicals generated from xanthates on heteroaromatic systems. Using its great effectiveness and high regioselectivity in the oxidative addition to pyrrole nuclei, we used a free radical oxidative addition–cyclization process to construct the indolizidine system present in the Rhazinal and Rhazinilam alkaloids.



Using this strategy, it was possible to obtain advanced intermediates in the synthesis of these natural compounds in good yields and in fewer steps with respect to previous reported synthetic strategies.

Introducción

En los últimos años, la química de radicales libres se ha convertido en una pieza fundamental en el desarrollo de la química orgánica¹. Este hecho se debe en cierta medida al crecimiento en las aplicaciones sintéticas de las llamadas reacciones en cadena, en las cuales, los radicales libres operan de manera muy eficiente en una gran cantidad de sustratos y bajo una gran variedad de condiciones de reacción. Los procesos radicalarios no son afectados por el ambiente molecular, la polaridad de los disolventes y, además, permiten manipular diferentes sustratos en la presencia de grupos funcionales que en otros ambientes tendrían que ser protegidos. Los radicales libres han encontrado aplicaciones muy exitosas en la construcción de moléculas complejas; especialmente en la construcción de sistemas cíclicos de 5 y 6 miembros.

De esta manera, Las reacciones radicalarias han demostrado ser muy eficientes en procesos de formación de enlaces carbono-carbono y en reacciones tipo tándem o dominó, ya que mediante una operación simple, se construyen varios enlaces². Lo anterior es de gran importancia debido a las tendencias actuales que se gestan en los centros de investigación química a nivel industrial y académica y que están dirigidas al desarrollo de nuevos procesos con altos requerimientos en los campos económico y ambiental. Esos requisitos han sido cumplidos mediante el uso de procesos tándem para la formación de moléculas complejas, los cuales generan estructuras que sirven como pilares para la producción de productos naturales y sintéticos que poseen interés biológico, industrial y farmacológico.

Capítulo 1

Los radicales libres

1.1. Una perspectiva histórica

1.1.1. El descubrimiento

El inicio de la química de radicales libres como la conocemos en la actualidad se puede trazar a partir del descubrimiento del radical trifenilmetano, realizado por Moses Gomberg en el año de 1900. El objetivo principal del trabajo de Gomberg consistía inicialmente en la síntesis del hexafeniletano (**I-1**) mediante la reacción de un halogenuro de trifenilmetilo (**I-2**) con plata en benceno³.

Al llevar a cabo el proceso con varios metales, Gomberg pudo determinar que el zinc proporcionaba los mejores resultados al obtener un compuesto incoloro cuyo análisis arrojó una fórmula molecular de $C_{38}H_{30}O_2$, en lugar del hexafeniletano (**I-1**) cuya fórmula es $C_{38}H_{30}$. De esta manera, el resultado obtenido mostró que, de alguna manera, una molécula de oxígeno había sido incorporada al producto.

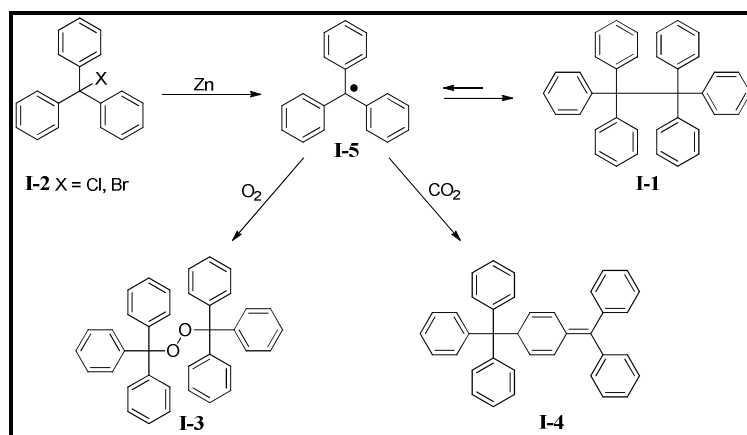
Este resultado motivó a que Gomberg realizara experimentos en una atmósfera de CO_2 , con el objetivo de eliminar al oxígeno como variable. En este nuevo experimento, él observó una diferencia notable en el producto pues, aunque aisló de nuevo un sólido incoloro (**I-4**), el análisis mostró que a éste le correspondía una fórmula $C_{38}H_{30}$, por lo que lo asignó como el esperado hexafeniletano (**I-1**).

Al continuar con sus experimentos, Gomberg observó que al disolver este nuevo compuesto en benceno, se generaba una solución amarilla que rápidamente se decoloraba en presencia de oxígeno y originaba el compuesto (**I-3**) obtenido con anterioridad.

Debido a sus observaciones, Gomberg concluyó que la única manera de explicar estas transformaciones era mediante la generación de un radical libre trifenilmetilo (**I-5**) (Esquema I-1). Cerca de 70 años después, el compuesto que Gomberg creyó que era el hexafeniletano (**I-1**) fue identificado como el dímero (**I-4**). Curiosamente, hasta la fecha el dímero (**I-1**), no ha podido ser aislado.

Capítulo 1 Los radicales libres

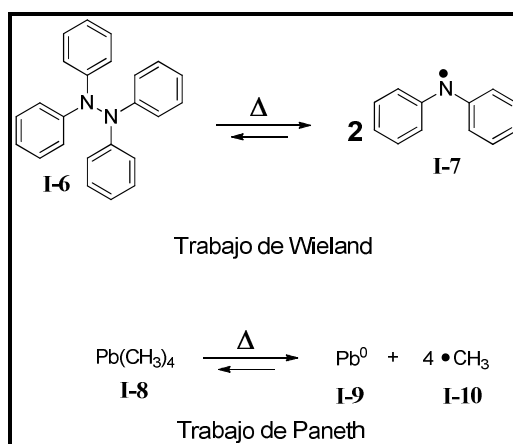
Durante el experimento, el compuesto (**I-4**) permanecía en equilibrio en solución con el radical trifenilmetilo (**I-5**) que posee un color amarillo. Este radical, reacciona rápidamente con el oxígeno para generar el peróxido incoloro (**I-3**).



Esquema I-1

A pesar del gran aporte experimental hecho por Gomberg y de que la comunidad científica reconocía la existencia de los radicales libres³, estas especies permanecieron largo tiempo como simples curiosidades. Su existencia en diversos procesos químicos fue siempre una causa de controversia, dado que los estudios mecanísticos eran capaces de explicar dichas transformaciones, utilizando también los conceptos de la química iónica.

Para el año de 1930, gracias a los trabajos de Wieland y Paneth⁴, la importancia y el reconocimiento de los procesos por medio de radicales libres aumentó (**Esquema I-2**).



Esquema I-2

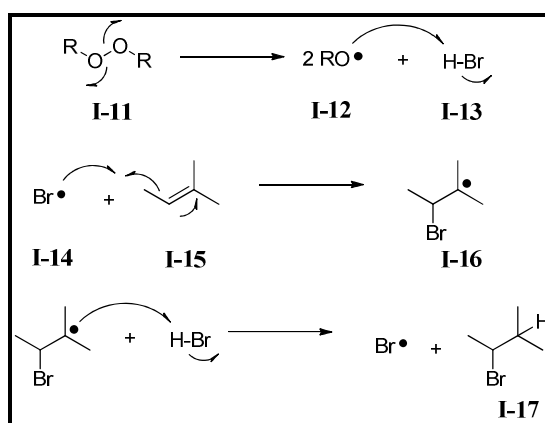
1.1.2. El mecanismo en cadena

En el año de 1933, gracias a los trabajos de Morris Kharasch y Frank Mayo, los radicales libres finalmente cobraron importancia y comenzaron a ser considerados con seriedad como intermediarios en algunos procesos orgánicos útiles. Kharasch y Mayo⁵ estudiaban la adición de hidrácidos a olefinas cuando descubrieron lo que denominaron el “efecto peróxido” en la adición anti-Markovnikov.

Hasta inicios de la década de 1930, los experimentos de la adición de bromuro de hidrógeno a diversas olefinas eran confusos. En algunas publicaciones se daba cuenta que los productos seguían siempre la regla de Markovnikov; en otras, que los productos obtenidos eran contrarios a la regla y, aún en otros, que solo era posible obtener una mezcla de ambos. También existían informes en los que se mencionaba que el producto obtenido dependía de la presencia o ausencia de agua, o de la luz, o de ciertos halogenuros metálicos. Se decía que el producto obtenido dependía del disolvente empleado o de la naturaleza de la superficie del recipiente de reacción.

El trabajo de Kharasch y Mayo estaba centrado en la adición de bromuro de hidrógeno (**I-13**) a distintas olefinas (**I-15**); y fue ahí que mediante estos experimentos dieron respuesta a la controversia al descubrir que la orientación de dicha adición estaba determinada exclusivamente por la presencia o ausencia de peróxidos en el medio de reacción. Estos peróxidos orgánicos son compuestos que se encuentran como impurezas de muchas sustancias orgánicas en cantidades muy pequeñas y son formadas, de manera paulatina, por la acción del oxígeno.

Kharasch y Mayo indicaron que, si se excluyen con cuidado los peróxidos del sistema de reacción o si se agregan ciertos inhibidores como la hidroquinona, la adición del HBr a las olefinas sigue la regla de Markovnikov. Por el contrario, si se agregan o no se excluyen los peróxidos del sistema de reacción, el HBr se adiciona a los alquenos en la forma exactamente opuesta (**Esquema I-3**).



Esquema I-3

Estos hechos experimentales fueron denominados como el “efecto peróxido” en la adición de bromuro de hidrógeno a olefinas. Además, la segunda gran aportación de Kharasch y Mayo fue la propuesta de un mecanismo en cadena vía radicales libres para explicar estos hechos.

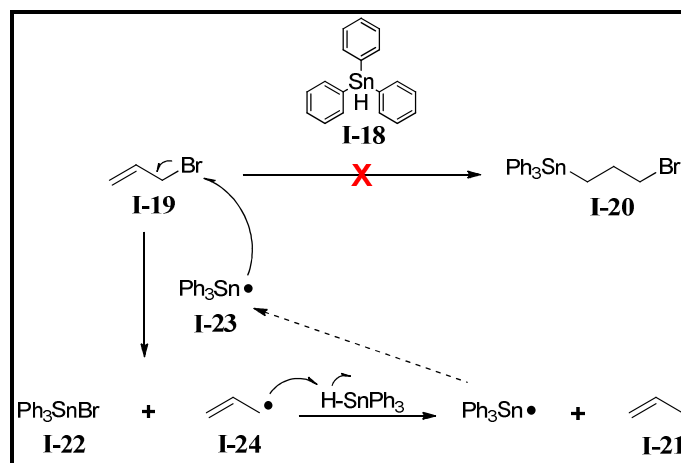
De esta manera, el descubrimiento del efecto peróxido fue clave en la aceptación de un mecanismo radical para un gran número de procesos en solución, como la polimerización de alquenos para la preparación de nuevos materiales plásticos. De la misma manera, estos primeros intentos en la química de los radicales libres no solo encontraron eco en aplicaciones industriales, pues de manera paulatina fueron encontrando lugar en campos académicos como la síntesis de moléculas complejas y el desarrollo de nuevas metodologías como la reacción de bromación alílica con *N*-bromosuccinimida, conocida como reacción de Wohl-Ziegler⁶.

1.1.3. Los reactivos de estaño

Con la finalidad de preparar compuestos de organoestaño, en el año de 1957, el grupo de van der Kerk utilizó una reacción tipo Kharasch⁷. Estos compuestos gozaban de gran importancia, ya que podían utilizarse como insecticidas y para la preparación de recubrimientos en los cascos de los barcos.

Durante sus experimentos, van der Kerk adicionó el hidruro de trifenilestaño (**I-18**) al enlace doble del bromuro de alilo (**I-19**) con la finalidad de obtener el correspondiente

compuesto de organoestaño (**I-20**) (Esquema I-4). Sin embargo, al llevar a cabo los análisis correspondientes, se dio cuenta que el producto mayoritario de esta reacción era el propeno (**I-21**) y el bromuro de trifenilestaño (**I-22**). A partir de estos resultados, el grupo de van der Kerk descubrió la habilidad de los compuestos de trialquil y triarilestaño para llevar a cabo la reducción de halogenuros de alquilo en condiciones muy suaves.



Esquema I-4

El hallazgo de van der Kerk fue de gran importancia debido a que permitió esclarecer y comprender de mejor manera el mecanismo de reacción en cadena vía radicales, en procesos sintéticos como los de Kharasch y Wohl-Ziegler. A partir de estos resultados, una gran variedad de estudios se llevaron a cabo para comprobar que una especie radicalaria estaba involucrada en el proceso⁸.

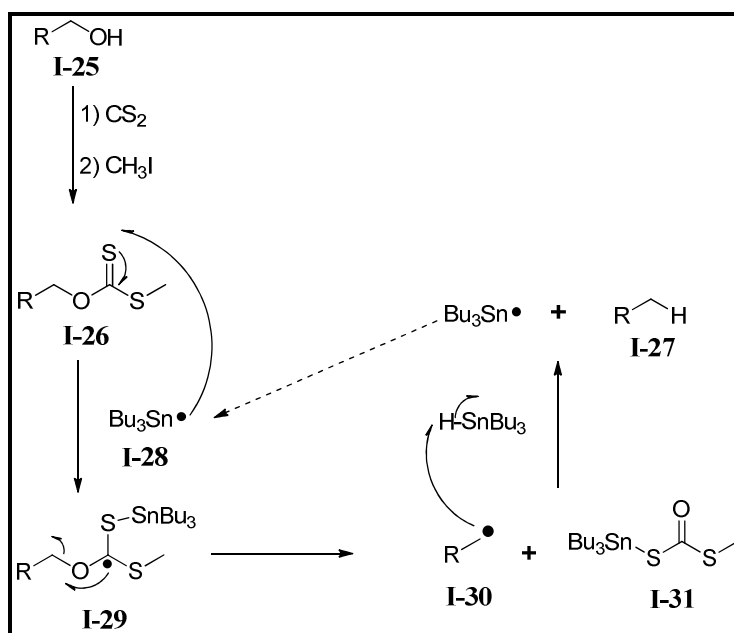
1.1.4. La reacción de Barton – McCombie

Con la consolidación de la química de los reactivos de estaño para llevar a cabo procesos de radicales libres bajo condiciones suaves, muchos grupos de investigación comenzaron a buscar nuevas metodologías sintéticas, dado que aún en este tiempo la síntesis orgánica continuaba sin utilizar procesos radicalarios en moléculas de alta complejidad.

En 1975 Derek H. Barton y Stuart McCombie⁹ desarrollaron una metodología sintética que utilizaba la química del estaño para llevar a cabo una reacción de desoxigenación de alcoholes. Esta reacción fue bien recibida por la comunidad científica debido a su ingenio

y elegancia, además de que se podía aplicar a moléculas con una alta complejidad estructural.

En este proceso, el alcohol (**I-25**) es transformado en un derivado tiocarbonílico, generalmente un xantato (**I-26**). Debido a que el átomo de azufre es un buen aceptor de radicales, se aprovecha la ruptura β del enlace C-O que pertenecía al alcohol para generar un nuevo radical que puede ser reducido por el hidruro de estaño y con ello generar el producto desoxigenado (**I-27**), o puede ser atrapado por una olefina para generar nuevas funcionalidades (**Esquema I-5**).



Esquema I-5

La gran ventaja de esta metodología es que el xantato de un alcohol se puede preparar de manera sencilla, la reacción procede en un solo paso y las condiciones del proceso son muy suaves. Debido a que las reacciones de desoxigenación de alcoholes conocidas hasta ese momento implicaban condiciones extremas de reacción, la reacción de Barton–McCombie encontró una gran cantidad de aplicaciones en la síntesis de productos naturales y moléculas complejas.

La reacción de Barton–McCombie abrió todo un abanico de posibilidades a los químicos sintéticos respecto de los procesos de radicales libres, pues mostró que éstos no eran

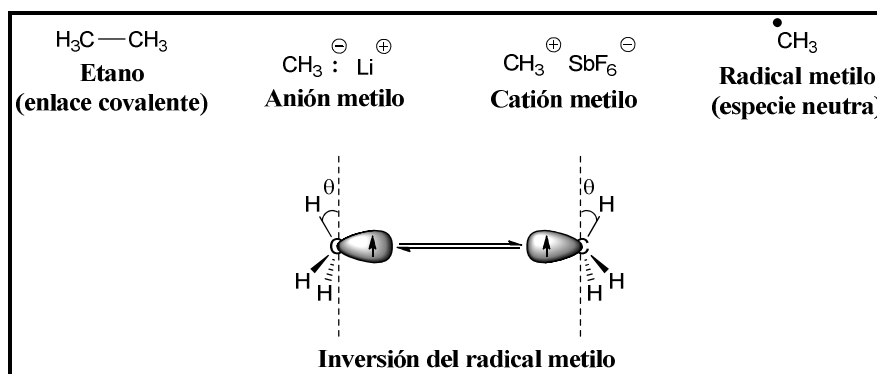
especies reactivas incontrolables y que los procesos asociados a ellos podían llevarse a cabo con una gran selectividad.

1.2. Propiedades generales de los radicales libres

De manera general, podemos definir a un radical como una especie que posee uno o más electrones desapareados localizados sobre elementos no-metálicos, especialmente átomos de carbono. La presencia de un electrón desapareado en un átomo para formar un radical (especie paramagnética) incide drásticamente en su comportamiento y reactividad intrínseca¹⁰. De manera general sabemos que las moléculas contienen pares de electrones de enlace y pares de electrones libres (par de electrones de no enlace o par de electrones no compartido). Cada par de electrones, de enlace o no enlace, existe o se conserva junto en un espacio definido (un orbital). Por otra parte, a una molécula que tiene un electrón solitario (no apareado) en un orbital, se le conoce como un radical libre (con frecuencia llamado simplemente “radical”). De acuerdo al principio de exclusión de Pauli, cualquier par de electrones que ocupen el mismo orbital, deben tener spin opuesto $+ \frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$, así que el momento magnético total es cero (molécula diamagnética) para cualquier especie en la cual todos los electrones están apareados. Sin embargo, en un radical donde un electrón está desapareado, existe un momento magnético neto, por lo que se dice que es una especie paramagnética.

En el **esquema I-6** se muestran tres intermediarios reactivos: el anión, el catión y el radical metilo. El etano, es un compuesto muy estable, formado por dos grupos metilo unidos por un enlace covalente. Comparativamente, el catión metilo y el anión metilo se mantienen unidos a un contra-ión, mediante interacciones electrostáticas entre cargas puntuales y, en principio, se podría decir que no son inestables. Sin embargo, el radical metilo es una especie inestable y reactiva, debido a que el átomo de carbono tiene su octeto incompleto. Por otra parte, el átomo de carbono en el catión metilo adopta una hibridación sp^2 , con una geometría trigonal plana, el átomo de carbono en el anión metilo, adopta una hibridación sp^3 , con una geometría tetraédrica; sin embargo, el átomo de carbono en el radical metilo adopta una estructura intermedia entre catión metilo y el

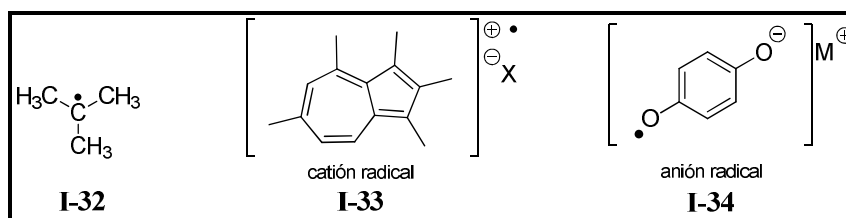
anión metilo y su inversión piramidal ocurre rápidamente ($\theta \approx 10^\circ$), como se muestra en la **Esquema I-6**¹¹. De lo anterior, se puede decir que los radicales son especies únicas y raras, que pueden existir solo en condiciones especiales.



Esquema I-6

1.2.1. Tipos de radicales

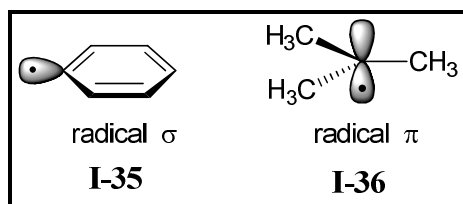
La mayoría de los radicales son inestables y, por consecuencia, presentan una elevada reactividad. Una manera de clasificar a estas especies es en radicales neutros y en radicales cargados como se observa en **esquema I-7** con los casos del radical neutro (**I-32**), el catión radical (**I-33**)¹², y el anión radical (**I-34**)¹³.



Esquema I-7

Además, de acuerdo a la hibridación que presenta el átomo que posee el electrón desapareado, los radicales libres pueden clasificarse en radicales σ y en radicales π . A diferencia del radical metilo, cuyo electrón desapareado está en un orbital p vacío del átomo de carbono, en el **esquema I-8** se presentan dos ejemplos distintos: el radical fenilo (**I-35**) y el radical *t*-butilo (**I-36**). Cuando el electrón no apareado se encuentran en uno de los orbitales híbridos (σ) del carbono, como en **I-35**, se le denomina como radical σ .

Por analogía, como en **I-36**, un electrón no apareado que se localiza en un orbital híbrido π de un átomo de carbono, se denomina como radical π . Normalmente, los radicales π , son estabilizados por el efecto de hiperconjugación¹⁴ o por el efecto de resonancia. Sin embargo, los radicales σ , son muy reactivos, debido a que no tienen algún efecto que los estabilice.



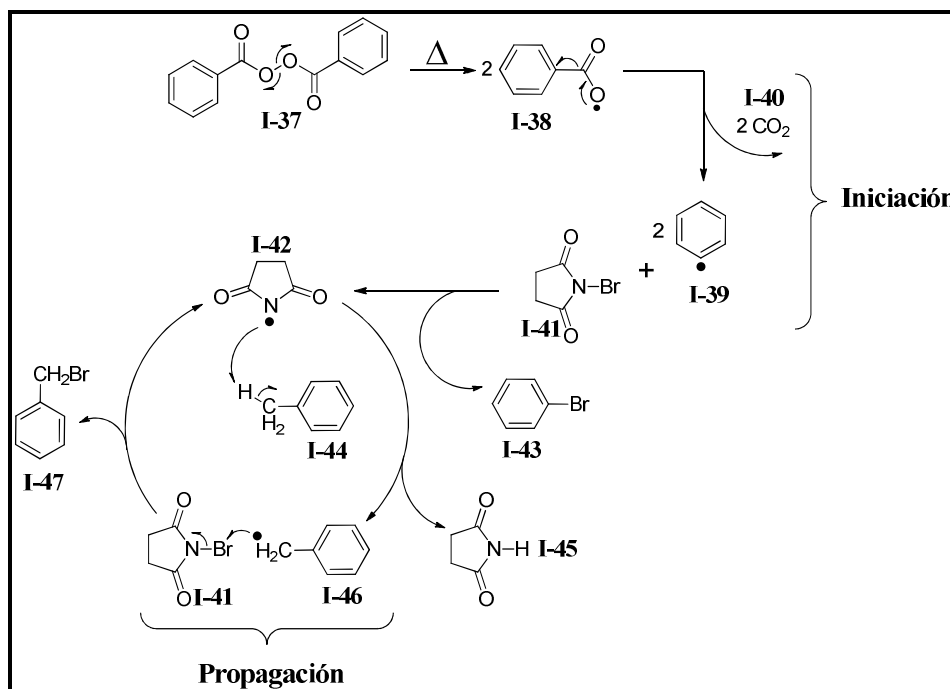
Esquema I-8

1.2.2. Generación de radicales

1.2.2.1. Termólisis de peróxidos o compuestos azo

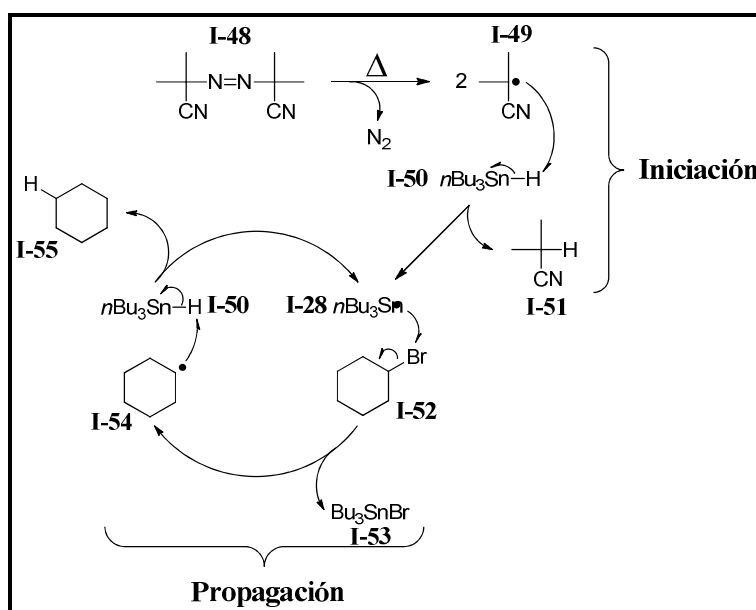
La formación de radicales centrados en oxígeno o carbono a partir de la fragmentación térmica de peróxidos¹⁵ o compuestos azo es conocida desde hace tiempo. Estos compuestos se utilizan como iniciadores de radicales libres debido a que poseen enlaces débiles que se descomponen de forma homolítica con calentamiento moderado.

Por ejemplo, una solución de tolueno en CCl_4 y *N*-bromosuccinimida (NBS), en presencia de cantidades catalíticas de peróxido de benzoilo produce bromuro de bencilo en buen rendimiento. Esta reacción es conocida como la reacción de Wohl-Ziegler¹⁶ y, como se muestra en la **Esquema I-9**, el proceso se inicia con la fragmentación térmica del peróxido (**I-37**) para generar un radical fenilo (**I-39**), el cual abstrae un átomo de bromo de la NBS para producir el radical (**I-42**). El radical (**I-42**) abstrae un átomo de hidrógeno del tolueno y genera el radical bencilo (**I-46**), que a su vez abstrae un átomo de bromo de la NBS, generando el producto esperado (**I-47**) y regenerando el radical (**I-42**) que entra a un nuevo ciclo.



Esquema I-9

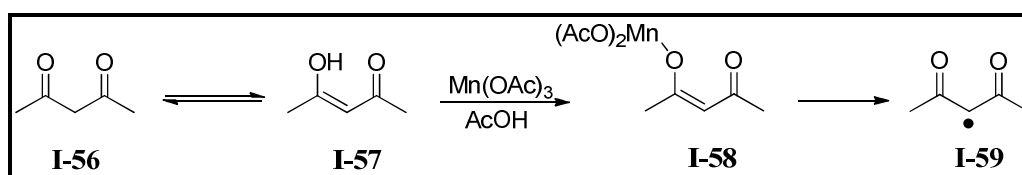
En el **Esquema I-10** se ilustra el empleo de uno de los sistemas más populares en reacciones de radicales libres en síntesis orgánica¹⁷, el sistema $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$. En este caso, la reacción involucra el tratamiento de una mezcla de bromuro de ciclohexilo y Bu_3SnH en presencia de cantidades catalíticas de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en benceno a reflujo para generar ciclohexano en buenos rendimientos. El proceso se inicia con la fragmentación térmica del AIBN (**I-48**) para generar un radical isobutironitrilo (**I-49**), el cual abstrae un átomo de hidrógeno del Bu_3SnH (**I-50**) para producir el radical estañilo (**I-28**). Este radical (**I-28**), abstrae el átomo de bromo del correspondiente compuesto (**I-52**) para generar el radical ciclohexilo (**I-54**) que abstrae un átomo de hidrógeno del Bu_3SnH , generando el producto esperado (**I-55**) y regenerando el radical (**I-28**) que entra a un nuevo ciclo.



Esquema I-10

1.2.2.2. Condiciones oxidantes

Oxidantes de un solo electrón, tales como Mn^{3+} , Cu^{2+} , y Fe^{3+} , pueden oxidar un enolato para producir radicales centrados en el átomo de carbono¹⁸ (Esquema I-11).

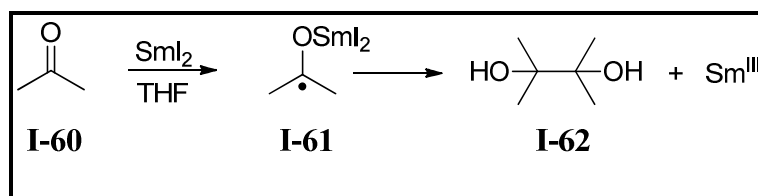


Esquema I-11

Por otro lado, la combinación de una sal de Fe^{2+} con peróxido de hidrógeno es una manera de generar radicales libres indiscriminadamente y es conocido como el sistema de Fenton¹⁹. El primer paso de esta reacción es la transferencia de un electrón al peróxido de hidrógeno para producir el radical hidroxilo HO^\bullet , extremadamente reactivo y el anión hidróxido HO^- . Una vez formado el radical HO^\bullet , éste abstrae un átomo de hidrógeno del sustrato orgánico generando un radical centrado en carbono más agua. Estas condiciones son extremadamente fuertes y generalmente destruyen toda la materia orgánica, llevándola en algunos casos hasta la formación de CO_2 y H_2O .

1.2.2.3. Condiciones reductoras

Reductores de un solo electrón tales como el Fe^{2+} , Cu^+ , Ti^{3+} , y Sm^{2+} pueden donar un electrón para generar un radical centrado en el átomo de carbono²⁰, como se muestra en el Esquema I-12.



Esquema I-12

1.2.3. Efecto del disolvente

Los radicales libres son formalmente neutros (no se solvatan), por lo tanto, el efecto del disolvente es mucho más pequeño respecto de las reacciones iónicas. La fuerza motriz en un gran número de reacciones radicales, es la diferencia en las energías de disociación de enlace entre las materias primas y los productos. Debido a esto, los enlaces π de los grupos carbonilo, y los enlaces N-H y O-H de los grupos amino e hidroxilo, que tienen energías de disociación grandes, generalmente no son afectados en una reacción de radicales. Esto sugiere que sustratos que contengan estos grupos funcionales pueden ser usados en reacciones radicales, sin la necesidad de usar grupos protectores²¹.

1.3. Los xantatos en las reacciones de radicales libres

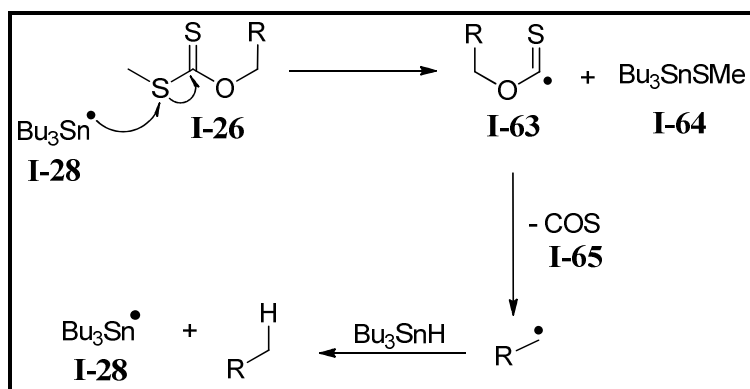
Como se ha mencionado hasta ahora, el uso de reacciones de radicales libres en síntesis orgánica, ha experimentado un extraordinario desarrollo en años recientes.

Cuando una reacción de radicales libres es concebida apropiadamente, el proceso ofrece de manera constante un gran número de las propiedades deseadas para el químico sintético, entre las más sobresalientes están: la flexibilidad en las materias primas, los procesos de reacción llevados a cabo en condiciones suaves y la selectividad en los productos obtenidos. Sin embargo, hasta hace algunos años, la cantidad de metodologías

sintéticas útiles basadas en radicales eran todavía limitadas y la mayor parte había caído en el uso de los reactivos de estaño²².

La reacción de Barton-McCombie fue el punto de partida para que los *O*-alquil-*S*-metil xantatos secundarios, clasificados ahora bajo el nombre más sistemático, pero menos evocativo de ditiocarbonatos o carbonoditioatos, se volvieran materias primas populares para llevar a cabo procesos sintéticos mediante radicales.

Una década después de la publicación de la metodología de Barton y McCombie, el mecanismo de reacción fue cuestionado por Beckwith y Barker²³, quienes observaron una señal de ESR (Resonancia de Espín Electrónico) correspondiente al radical alcoxitiocarbonilo (**I-63**) hasta ese momento desconocido, cuando un xantato fue irradiado en la presencia de hexabutildiestano.



Esquema I-13

A pesar de que estas condiciones no eran las normalmente usadas para la desoxigenación, este descubrimiento puso a la vista la posibilidad de una ruta alternativa (**Esquema I-13**) al mecanismo propuesto por Barton y McCombie, en la cual el radical estaño reacciona con el átomo de azufre, en lugar del grupo tiocarbonilo. El alcoxitiocarbonilo (**I-63**) producido por un proceso S_H2 fue sugerido para perder oxisulfuro de carbono (**I-65**) y genera el radical R• que finalmente se reduce con el reactivo de estaño.

Las observaciones de Beckwith y Barker fueron el punto de partida para realizar un estudio más detallado y sistemático en el grupo del profesor Barton²⁴, que culminó con

Capítulo 1 Los radicales libres

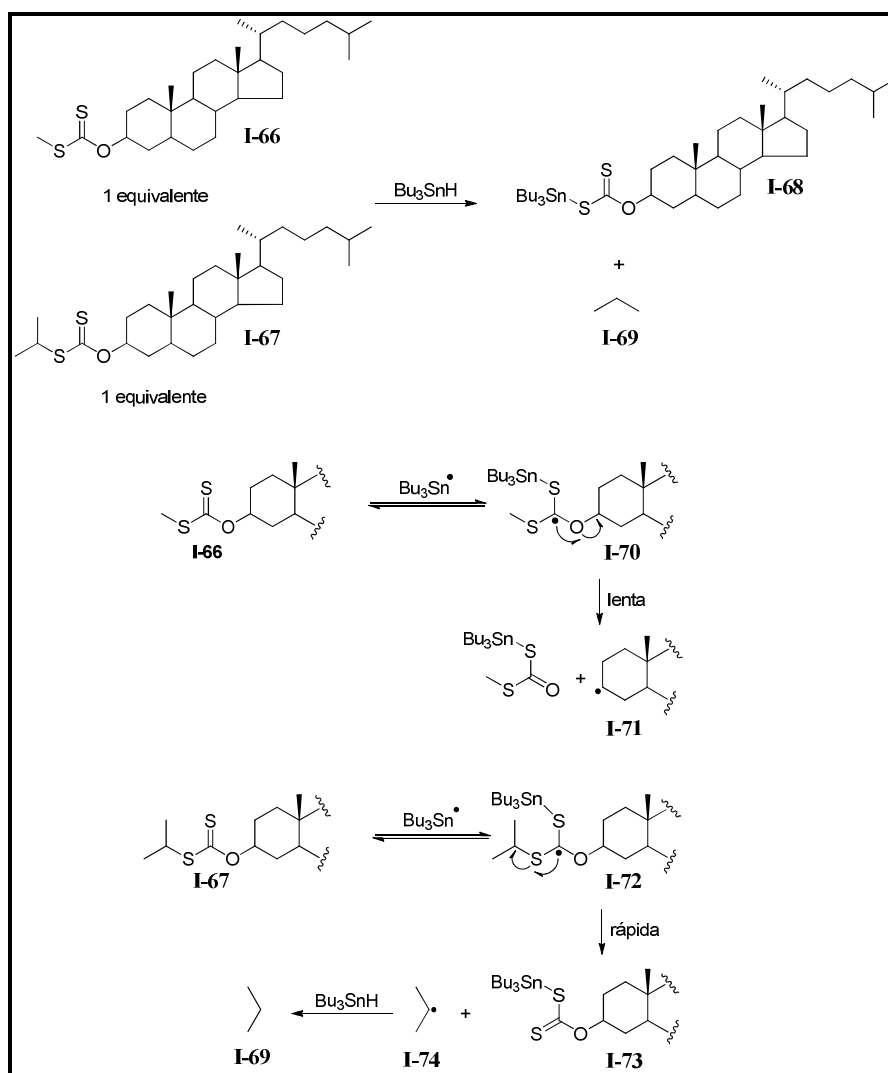
una versión que contenía algunas modificaciones al mecanismo original. La reacción de adición sobre el grupo tiocarbonilo, en lugar del otro átomo de azufre, fue elegantemente confirmado por un experimento de captura diseñado por Bachi y Bosch²⁵.

En estos estudios, el experimento clave realizado por Barton fue cuando una mezcla equimolar de los S-metil y S-2-propilxantatos derivados del colestanol (**I-66** y **I-67**) se puso a competir por un equivalente molar del reactivo de estaño (**Esquema I-14**); si el ataque ocurriera en el átomo de azufre, la demanda estérica debería alentar la reacción del derivado de metilo. Por otro lado, si el grupo tiocarbonilo fuera el centro de reacción, poca diferencia debería ser observada en la rapidez de la reacción.

De forma inesperada, el resultado de este experimento no fue ninguna de las dos posibilidades. En los resultados, se observó que (**I-67**) reaccionó mucho más rápido que (**I-66**), el cual fue recuperado casi sin cambio, y el producto no fue colestano, como se anticipó del producto de reacción Barton-McCombie, sino el propano (**I-69**).

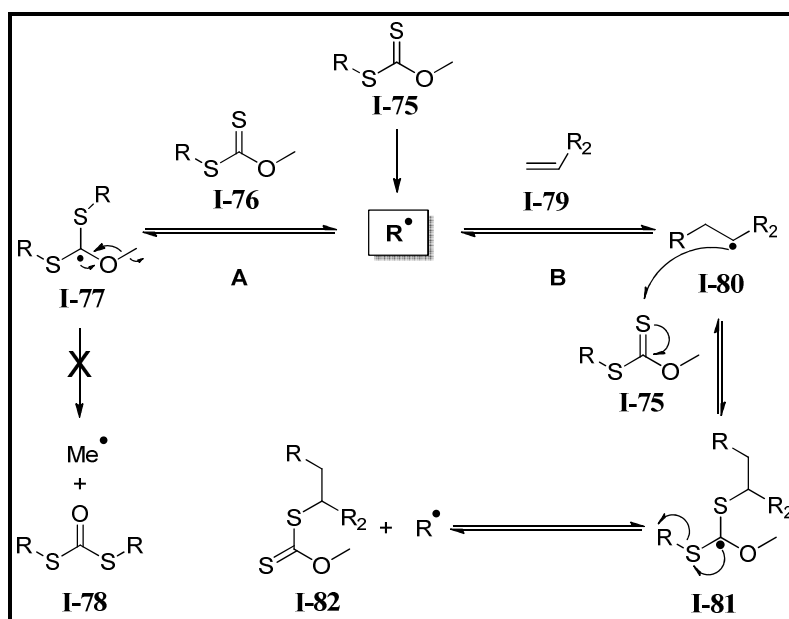
De estos resultados experimentales, fue posible establecer dos conclusiones (**Esquema I-14**):

- a) La adición del radical estanilo al grupo tiocarbonilo es rápida y reversible
- b) El paso que determina la rapidez de reacción es la β -fragmentación de los enlaces C-O ó C-S, siendo este último el modo preferido (de manera cinética) cuando los radicales de estabilidad similar son producidos (En este caso, tanto el radical colestanilo (**I-71**) como el radical isopropilo (**I-74**) son secundarios).



Esquema I-14

Con base en el mecanismo de Barton y McCombie, el profesor Samir Z. Zard unos años más tarde, propuso una reacción utilizando los mismos xantatos, en donde se hacía uso de la fragmentación del enlace C-S que claramente tenía una menor energía de disociación que la C-O utilizada en la desoxigenación. Con esta modificación, la química radicalaria utilizando xantatos se extendió a un grupo de procesos más amplio y general. El mecanismo de dicha reacción se muestra en el **Esquema I-15**²⁶.



Esquema I-15

El proceso se basa en el hecho de que un xantato de tipo (**I-75**) no podría permitir la ruptura del enlace C-O del mismo modo que en la reacción de Barton-McCombie. Después de un proceso de iniciación químico o fotoquímico, se genera un radical **R•**, el cual tiene dos opciones de reacción:

- La ruta **A** en la cual la adición se lleva a cabo sobre otra molécula del xantato inicial.
- La ruta **B** donde ocurre la adición a una molécula que sirve como aceptor de radicales y que es colocada en el medio, como una olefina.

La posibilidad **A** permite la formación del compuesto de adición (**I-77**) en la que una β -fragmentación del enlace C-O es, desde el punto de vista energético, desfavorable ya que este produciría un radical metilo, que es termodinámicamente menos estable que el correspondiente radical **R•**.

Por otro lado, la ruptura de cualquiera de los enlace C-S permite la formación del radical **R•** y el xantato inicial (**I-75**). Este comportamiento aplicará de la misma manera si el grupo metilo unido al oxígeno es reemplazado por cualquier grupo, cuya estabilidad de su correspondiente radical sea preferentemente menor que la del radical **R•** (En la mayoría

de las aplicaciones un sustituyente primario sobre el oxígeno es suficiente). Además, debido a que la opción **A** no consume al radical R•, por lo tanto, no compite con la trampa de radicales, en este caso, una olefina, (esto es, el paso **A** no compite con el paso **B**, ya que es reversible).

El punto anterior es la clave de todo el sistema, ya que el radical R• no es irreversiblemente consumido por su precursor; como consecuencia, su tiempo de vida media se vuelve más largo, permitiendo que el radical R• sea capturado por moléculas capaces de atrapar radicales poco reactivos y que normalmente no podrían ser empleados bajo otro tipo de condiciones.

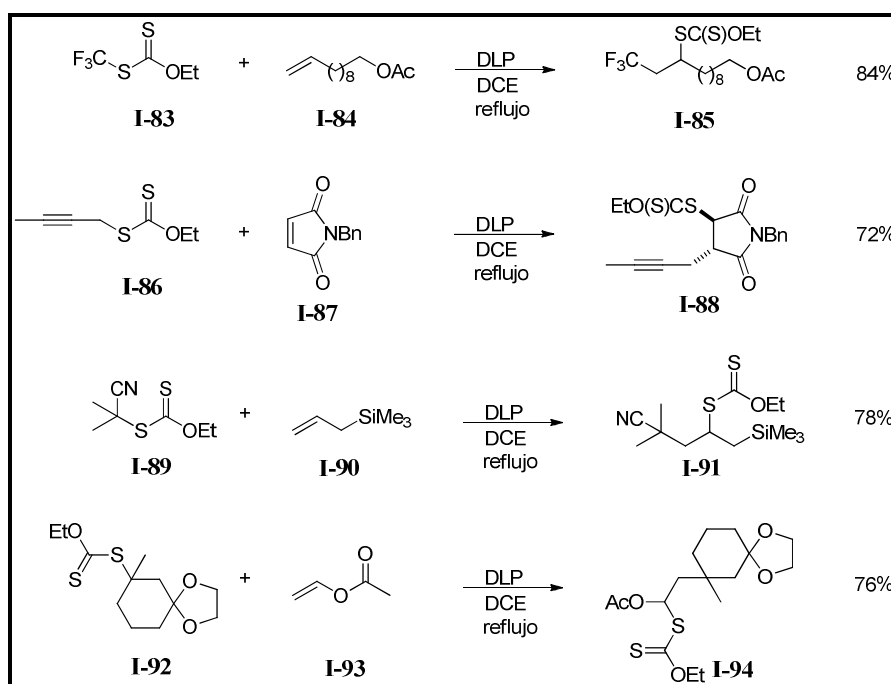
Esta propiedad también es compartida por el así llamado proceso de transferencia de átomo o reacción de Kharasch (Transferencia de átomo de bromo o yodo)²⁷. Así, la captura del radical R• permite la producción del radical (**I-80**) el cual puede reaccionar con el xantato inicial (**I-75**) para producir un nuevo radical (**I-81**). Después de un paso reversible, el radical (**I-81**) puede sufrir una β -fragmentación para generar un nuevo xantato (**I-82**) y regenerar el radical R• que puede volver a incorporarse al mecanismo en cadena. El balance que se puede hacer en este proceso es que crea un nuevo enlace carbono – carbono y un nuevo enlace carbono – azufre, con la ventaja de que los xantatos producidos, pueden ser utilizados para la generación de nuevos radicales que pueden ser manipulados en distintos procesos sintéticos. Por otro lado, los xantatos obtenidos pueden emplearse en transformaciones utilizando el amplio espectro de reacciones relacionadas con la química iónica de los compuestos con azufre.

Es importante considerar que ningún metal pesado o tóxico está involucrado en el proceso y que las materias primas para estos procesos son normalmente económicas y de fácil disponibilidad (por ejemplo, los *O*-etil-*S*-alquil xantatos pueden ser producidos por desplazamientos nucleofílicos sobre halogenuros de alquilo, tosيلات, mesilatos, etc. con el *O*-etilxantato de potasio disponible comercialmente).

Como ya se mencionó, el producto de reacción final también es un xantato, el cual puede ser empleado como materia prima en reacciones subsecuentes. Sin embargo, visto desde

un ángulo diferente, este hecho al mismo tiempo constituye una limitante, ya que la reversibilidad en la transferencia del grupo xantato implica que al menos dos pasos de propagación (**I-80** ↔ **I-81**) estén en un equilibrio, que normalmente es dirigido hacia $R\bullet$ solo si éste es más estable que el compuesto (**I-75**), lo cual debe tenerse presente siempre que se diseñe una secuencia sintética.

La eficiencia de este sistema para generar y capturar radicales ha sido ampliamente demostrada con una variedad de combinaciones de xantatos y aceptores de radicales olefínicos de manera inter e intramoleculares. Los procedimientos experimentales son verdaderamente simples. En la **Esquema I-16** se muestran algunos ejemplos de adiciones intermoleculares de radicales generados por xantatos sobre dobles ligaduras²⁸.

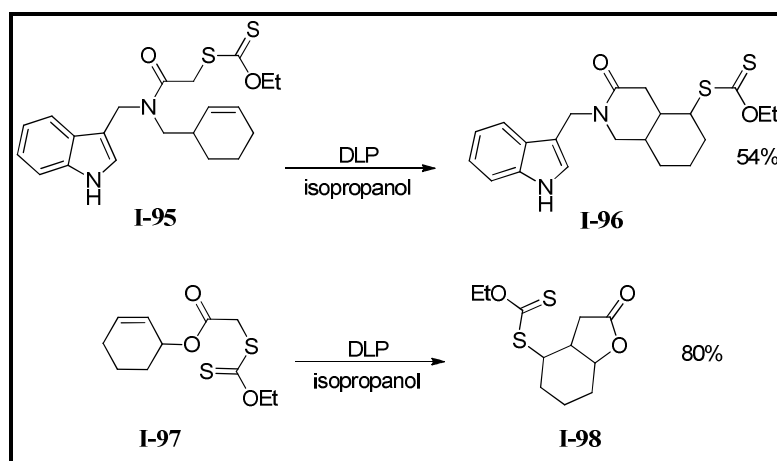


Esquema I-16

Así, los xantatos (**I-83**) y (**I-86**) pueden ser utilizados como precursores para generar los correspondientes radicales trifluorometilo y propargilo que se adicionan a dobles enlaces cíclicos o lineales para producir los correspondientes xantatos (**I-85**) y (**I-88**).

Un ejemplo del potencial de la metodología se muestra cuando el xantato terciario (**I-89**) genera el correspondiente radical terciario que se adiciona de manera eficiente sobre el aliltrimetilsilano (**I-90**) obteniéndose el producto (**I-91**) en buen rendimiento. De forma similar, la adición intermolecular del radical derivado del xantato (**I-92**) sobre el acetato de alilo produce eficientemente el centro cuaternario del producto (**I-94**).

De la misma manera, esta metodología es muy versátil en las reacciones de adición de radicales libres, pero de manera intramolecular para formar sistemas cíclicos de distintos tamaños y tipos. En la **Esquema I-17** se muestran algunos ejemplos de reacciones intramoleculares de radicales derivados de xantatos²⁹.

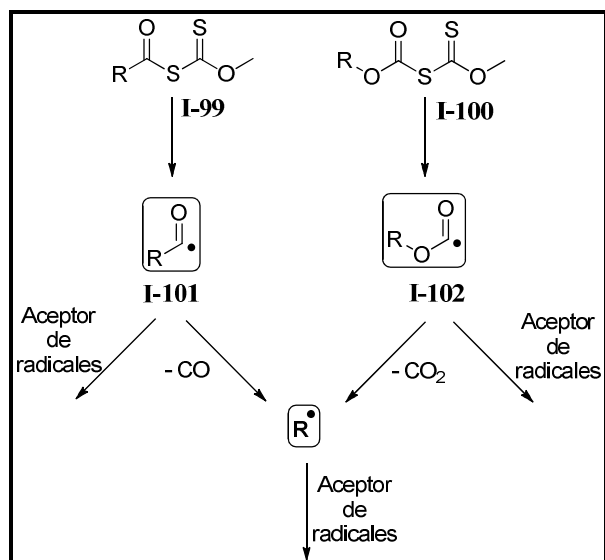


Esquema I-17

En el **esquema I-17**, se observa la ciclación del xantato (**I-95**) sobre la doble ligadura del ciclohexeno, como el paso clave en la síntesis del (\pm)-aloyohimbano. En este caso la ciclación *6-exo-trig* fue seguida por la reducción del radical a través de una extracción de un átomo de hidrógeno del isopropanol utilizado como disolvente. En el caso del xantato (**I-97**), se empleó peróxido de dicumilo para llevar a cabo una reacción de adición intramolecular para la construcción del compuesto bicyclico (**I-98**) en buen rendimiento.

Como se ha mencionado, los xantatos se pueden utilizar para generar diferentes tipos de radicales libres. Otro ejemplo es el empleo de los correspondientes *S*-acilxantatos (**I-99**) y

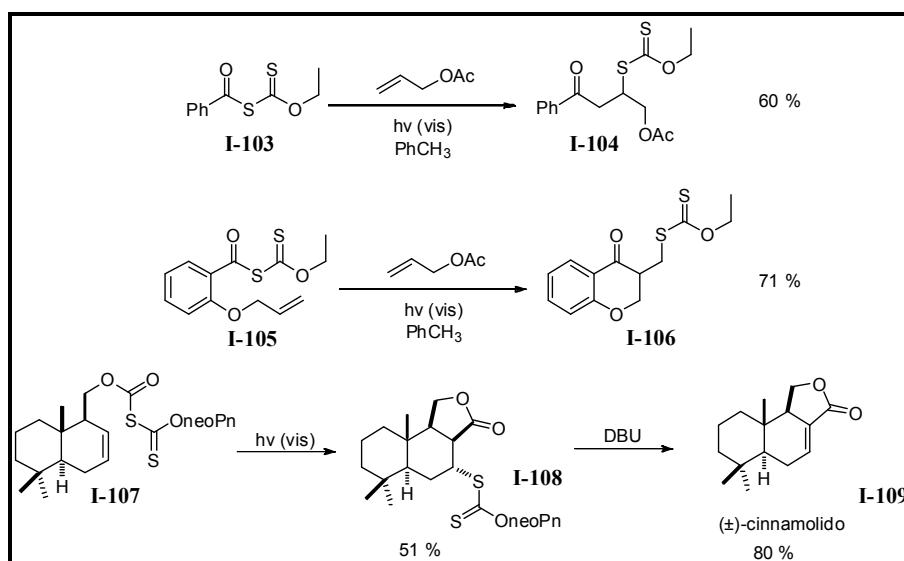
S-alcoxicarbonilxantatos (**I-100**) para la generación de los radicales acilo (**I-101**) y alcoxycarbonilo (**I-102**) que se muestra en el **esquema I-18**.



Esquema I-18

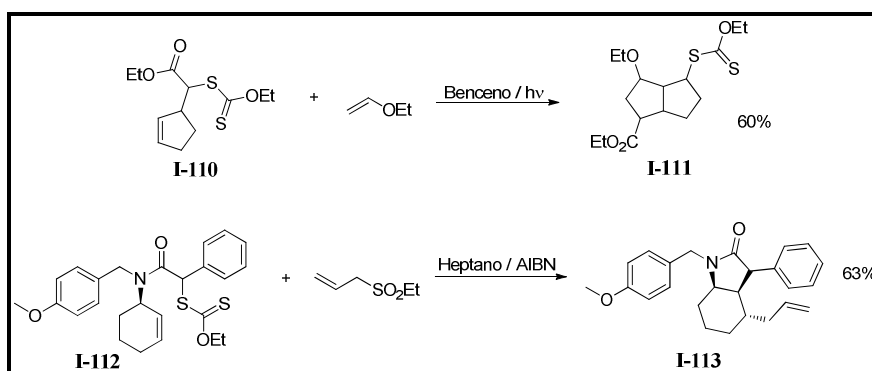
Los radicales (**I-101**) y (**I-102**), pueden reaccionar con aceptores de radicales para generar nuevos enlaces carbono-carbono o para producir radicales alquilo ($\text{R}\cdot$) a través de una fragmentación. Entonces para el intermediario (**I-101**) se esperaría una α -fragmentación acompañada de la pérdida de CO , mientras que para el intermediario (**I-102**) se esperaría una β -fragmentación acompañada de la pérdida de CO_2 .

En el **Esquema I-19** se muestran algunos ejemplos del uso de la química de estos xantatos para obtener radicales acilo, así como su utilidad para acceder de manera simple a precursores de compuestos carbonílicos α , β -insaturados a partir de (**I-103**) y (**I-105**), o para generar radicales alcoxycarbonilo como una estrategia sintética en la síntesis total del producto natural (\pm)-cinnamólido³⁰ (**I-109**).



Esquema I-19

Un campo donde la síntesis de radicales y la química de xantatos, ha encontrado un nicho de desarrollo notable, es en el de las reacciones en cascada, tándem o dominó. Estas reacciones han servido para la construcción de compuestos con estructuras complejas en uno o muy pocos pasos de reacción. Como se observa en el **esquema I-20**, mediante una buena planificación, los radicales derivados de xantatos se pueden emplear en la preparación de diversos compuestos que poseen una rica gama estructural.



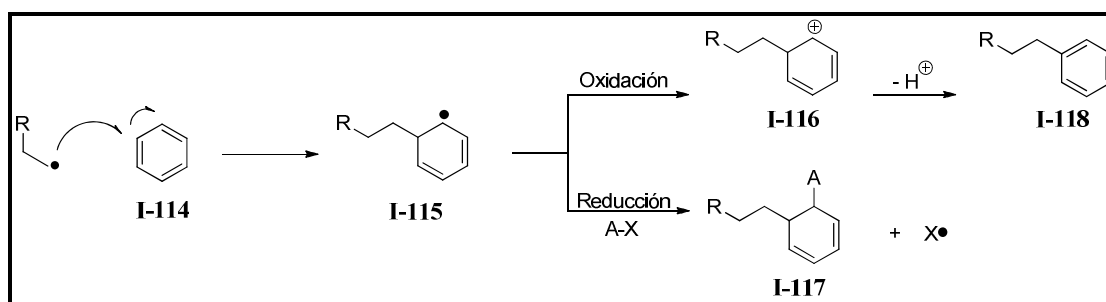
Esquema I-20

Por ejemplo, si el radical derivado del xantato (**I-110**) se adiciona sobre la doble ligadura del etoxietano, da lugar a la formación del radical α al grupo $-OEt$, que a su vez, se adicionará sobre la doble ligadura endocíclica, para generar el producto bicíclico (**I-111**) en

buen rendimiento tomando en cuenta que en el proceso de reacción se formaron dos enlaces carbono-carbono. Por otro lado, utilizando AIBN como iniciador, se puede generar el radical derivado del xantato (**I-112**) que se cicla para construir una lactama que posee una fusión *cis* de los anillos de 5 y 6 miembros. El radical generado, en dicha ciclación es atrapado por el sulfonato de alilo, para generar el correspondiente compuesto alilado (**I-113**), todo en un solo paso de reacción y con buen rendimiento³¹.

1.4. Adición de radicales a sistemas aromáticos

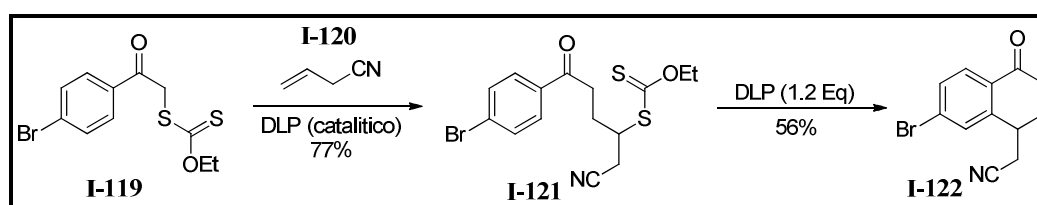
La adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos es un proceso muy importante que ha atraído la atención de un número significativo de investigadores alrededor del mundo.^{1c, 32} La aplicación más importante de estos procesos es la construcción de enlaces carbono-carbono, lo cual permite que estas reacciones se puedan utilizar en la síntesis de una gran diversidad de moléculas de complejidad variada. Desde el punto de vista mecanístico (**Esquema I-21**), cuando un radical libre ($R\bullet$) se adiciona sobre un sistema aromático (**I-114**), se genera un radical intermediario (**I-115**), el cual puede sufrir dos tipos de reacciones: la oxidación para formar el catión (**I-116**) (seguida de la pérdida de un protón), regenerando el sistema aromático y produciendo el compuesto de sustitución (**I-118**), o bien, el radical (**I-115**) puede ser atrapado por otro reactivo (A-X) y generar el compuesto de adición simple (**I-117**). El proceso oxidativo es interesante, ya que puede verse como una reacción análoga a una alquilación de Friedel-Crafts, con la gran diferencia que los radicales libres tienen las ventajas de no sufrir transposiciones y que no son susceptibles a los efectos del disolvente. Estas características hacen que, tales procesos tengan un mayor potencial sintético.



Esquema I-21

En la práctica, el proceso de adición-oxidación (**I-115**→**I-118**) ha resultado ser muy eficiente bajo una variedad de condiciones de reacción. Contrariamente, el proceso de adición simple ha encontrado aplicabilidad bajo condiciones muy específicas y solo se encuentran descritos en la literatura pocos ejemplos³³. La pérdida de la aromaticidad en el producto (**I-117**) puede ser la causa de la ineficiencia de estas reacciones. Por el contrario, la re-aromatización de (**I-115**→**I-118**) es un proceso que se encuentra muy favorecido desde el punto de vista termodinámico y se puede llevar a cabo usando oxidantes débiles. Estas reacciones, se han efectuado usando sistemas oxidantes como el Fe(II)/H₂O₂,³²ⁱ Mn(AcO)₃/Cu(II)³⁴ o peróxidos orgánicos, entre otros.

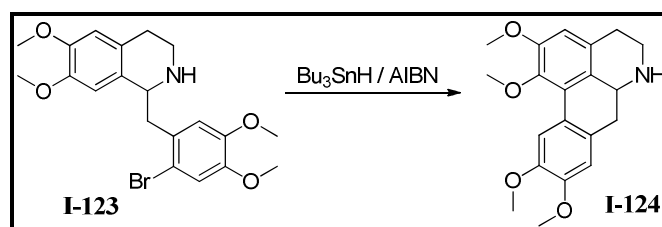
En el **Esquema I-22** se ejemplifica la reacción de adición de los radicales generados a partir del xantato (**I-119**) y DLP en cantidades catalíticas. En primer lugar, el radical se adiciona al doble enlace (**I-120**) para generar el compuesto de transferencia de xantato (**I-121**). En una reacción subsecuente, mediante el empleo de cantidades estequiométricas de DLP, se lleva a cabo la ciclación sobre al sistema aromático, que en presencia del peróxido se re-aromatiza y genera la tetralona (**I-122**)³⁵.



Esquema I-22

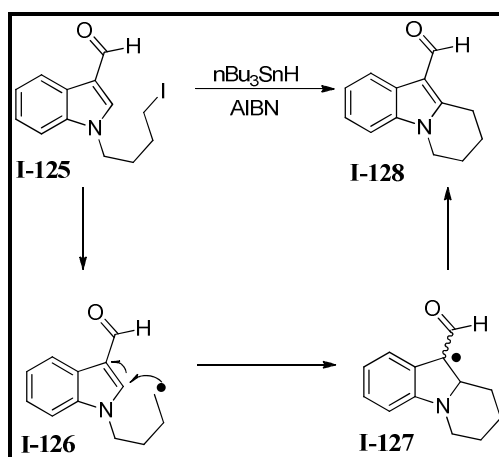
Estas reacciones son muy útiles, sobretodo porque son una alternativa para las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, por ejemplo la reacción de Heck³⁶, Stille³⁷ y Suzuki-Miyaura³⁸, con la ventaja que no se requiere que el anillo aromático se encuentre prefuncionalizado.

En el **Esquema I-23** se muestra que cuando la tetrahidroisoquinolina (**I-123**) se somete a una ciclación vía radicales libres, empleando el sistema clásico de hidruro de tributilestaño y el azaisobutironitrilo ($n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$) y da lugar a la formación del compuesto (**I-124**) en un proceso que formalmente es oxidativo. Esto en la síntesis de alcaloides de la familia de la Aporfina.



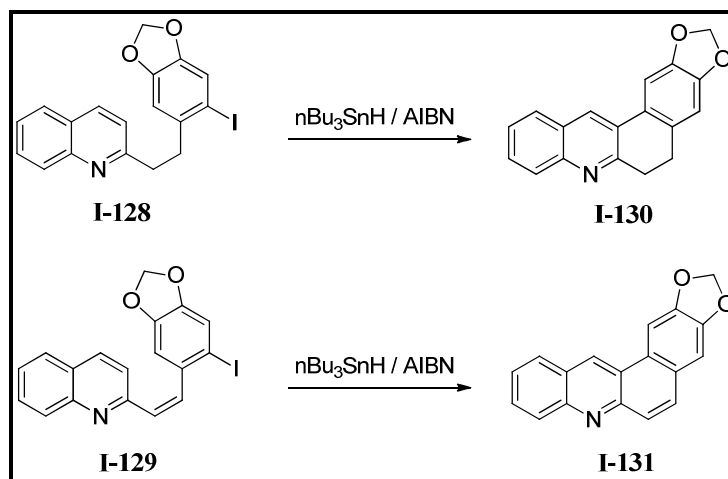
Esquema I-23

El grupo del profesor Moody^{32g}, también encontró que la adición intramolecular oxidativa, de radicales alquilo sobre indoles-3-sustituídos, es eficiente bajo condiciones que formalmente son reductivas, como es el caso de las reacciones que se llevan a cabo utilizando el sistema $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ (**Esquema I-24**). En esta reacción el radical alquilo (**I-126**) generado a partir del correspondiente yoduro (**I-125**) se adiciona sobre el sistema aromático produciendo un nuevo radical (**I-127**), el cual se transforma en el producto (**I-128**) mediante un mecanismo de rearomatización que no ha sido comprendido del todo³⁹. De manera general, se ha observado que cuando se utilizan cantidades estequiométricas de AIBN, los rendimientos de este proceso sintético son mejores. Los resultados experimentales sugieren que, de alguna manera, el AIBN podría ser responsable de la etapa de oxidación³³.



Esquema I-24

La quinolina 2-sustituida (**I-129**) que se observa en el **Esquema I-25**, forma un radical arilo, el cual se adiciona en la posición 3 para generar el compuesto tetracíclico (**I-131**). Interesantemente, si la reacción se lleva a cabo con el derivado parcialmente hidrogenado de (**I-128**), bajo las mismas condiciones se obtuvo también la adición del radical arilo con mejor rendimiento, para generar la quinolina correspondiente (**I-130**)⁴⁰.

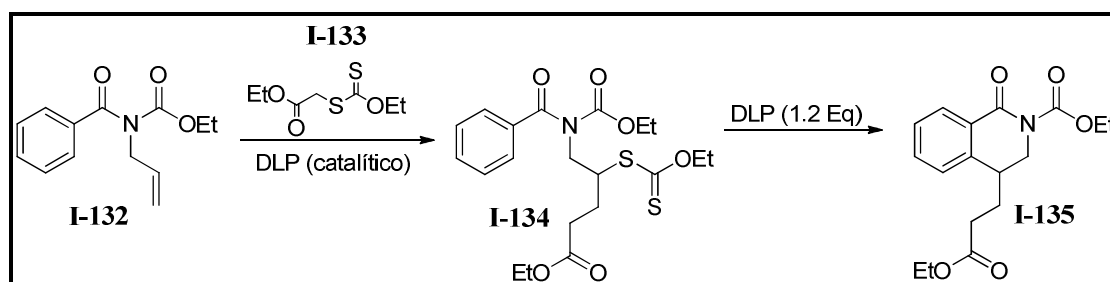


Esquema I-25

En los últimos años, Zard y sus colaboradores⁴¹ han construido sistemas fusionados mediante reacciones del tipo intramolecular sobre sistemas aromáticos, explotando las reacciones de radicales basadas en el uso de xantatos como precursores de estos intermediarios. De esta manera, se han construido anillos de cinco, seis y siete miembros,

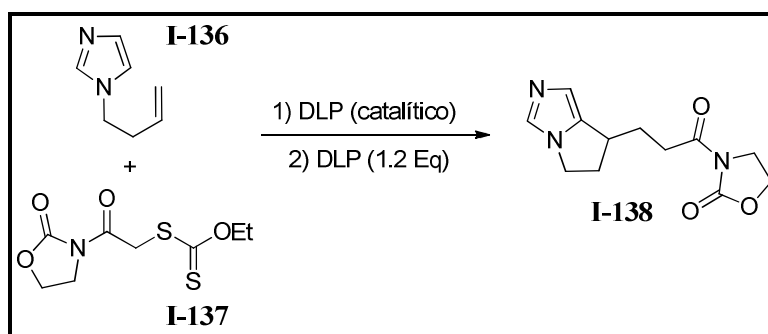
fusionados a sistemas homo- y heteroaromáticos. Estas reacciones tienen la ventaja de realizarse bajo condiciones libres de estaño, lo cual previene la reducción prematura que surge cuando se utilizan los hidruros de trialquilestaño. Como ya se mencionó anteriormente, los radicales generados utilizando estas condiciones, tienen un tiempo relativo de vida media más largo, debido a la naturaleza de las condiciones de reacción, las cuales no ofrecen reacciones competitivas que consuman a los radicales ya formados.

El grupo del profesor Zard⁴¹ llevó a cabo la reacción de adición de radicales a sistemas aromáticos, usando xantatos como fuente de radicales bajo condiciones oxidativas usando peróxido de dilauroilo. En el ejemplo del **Esquema I-26**, se muestra cómo se pueden sintetizar tetrahidroisoquinolonas sustituidas (**I-135**) a partir de las correspondientes alilbenzimidazas (**I-132**). Cuando estos compuestos se hacen reaccionar con un xantato como (**I-133**), se genera el correspondiente producto de transferencia del xantato (**I-134**) que, en presencia de cantidades estequiométricas del peróxido, genera las correspondientes tetrahidroisoquinolonas. Este método de síntesis es una alternativa a las reacciones para obtener isoquinolinonas y está dirigida hacia la síntesis de productos naturales con actividad antitumoral, tal como la pancratistatina.



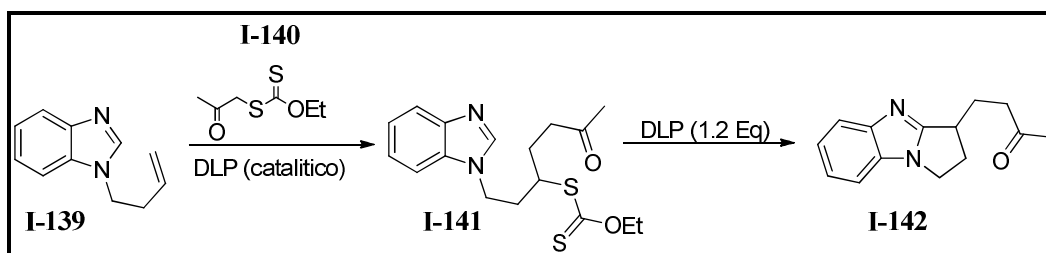
Esquema I-26

Se ha descrito también la adición del xantato (**I-137**)⁴² al imidazol sustituido (**I-136**) tal como se muestra en el **Esquema I-27**. En este proceso, se logró la adición del radical correspondiente sobre el sistema aromático en dos etapas, pasando por el xantato de transferencia para posteriormente, generar el sistema bicíclico (**I-138**).



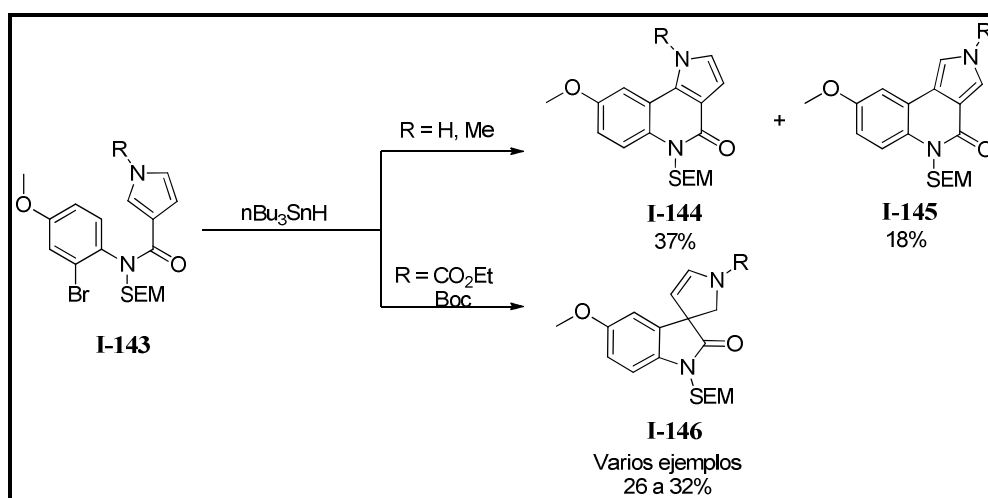
Esquema I-27

El mismo tipo de procedimiento se realizó con el benzimidazol (**I-139**) y el xantato (**I-140**), como se ve en el **Esquema I-28**. Esta reacción generó el intermediario (**I-141**), que después de tratarlo con cantidades estequiométricas del peróxido, se cicló para formar el benzimidazol (**I-142**).



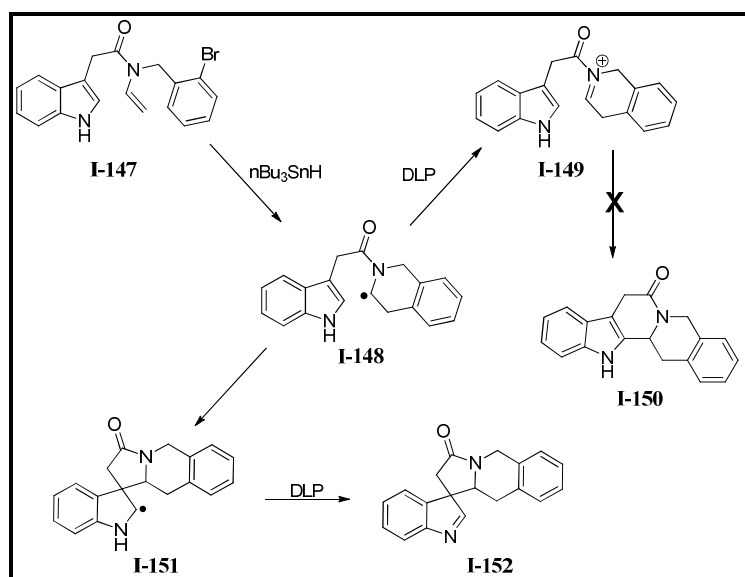
Esquema I-28

Cuando Escolano y colaboradores⁴³ intentaron llevar a cabo la ciclación del radical aromático derivado del bromuro (**I-143**) sobre el sistema pirrólico, se percataron que la naturaleza del sustituyente en el nitrógeno del pirrol tiene influencia sobre la preferencia en el proceso de ciclación. En el **Esquema I-29** se puede observar que la amida (**I-143**) reacciona en presencia de hidruro de tributilestaño y genera los siguientes productos: cuando el nitrógeno está sustituido con un hidrógeno se aíslan los compuestos (**I-144**) y (**I-145**), mientras que, si se tiene un grupo metilo, se aísla solamente (**I-145**). Por el contrario, si se tiene un grupo electroattractor en la posición 1, se obtiene solamente el compuesto espiro (**I-146**).



Esquema I-29

De manera similar, Miranda y Zuleta-Prada⁴⁴ aislaron los correspondientes espiro compuestos al estudiar la síntesis de derivados de alcaloides yohimbanos mediante un proceso tándem que involucraba una ciclación *6-endo* vía radicales libres seguida de una reacción de Pictet-Spengler empleando un sistema mixto peróxido/ $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$. (Esquema I-30).



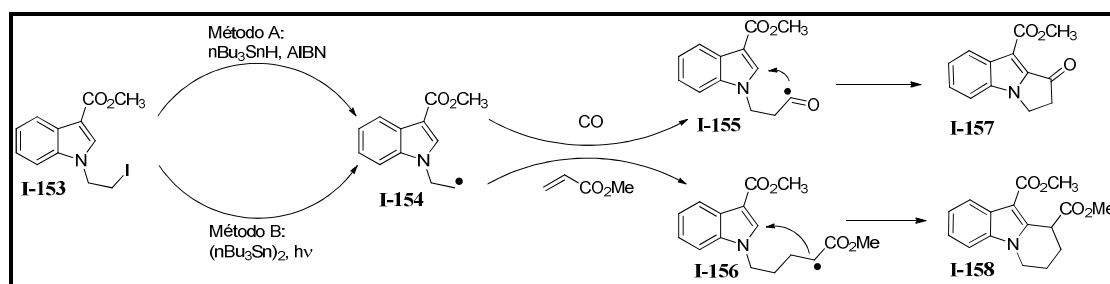
Esquema I-30

Para ello, se prepararon las correspondientes enamidas (I-147) que se hicieron reaccionar con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ o *tris*-trimetilsililsilano (TTMS) con el objetivo de generar el radical (I-148).

Este radical, en presencia del peróxido, se oxidaría al correspondiente ion iminio para, mediante una reacción de Pictet-Spengler, generar el correspondiente esqueleto derivado de yohimbano (**I-150**). Sin embargo, en todos los experimentos realizados, los productos mayoritarios fueron los espiro compuestos (**I-152**), formados a partir de la correspondiente formación del radical (**I-151**) y su posterior oxidación en presencia del peróxido.

Por otra parte, Miranda y colaboradores⁴⁵ han estudiado ampliamente la adición de radicales a sistema heterocíclicos. Este grupo ha demostrado que no solo los radicales alquilo se pueden adicionar sobre sistemas aromáticos, sino que también el radical acilo, de carácter nucleofílico (**I-155**), reacciona eficientemente para producir las cetonas correspondientes (**I-157**) como se observa en el **Esquema I-31**. Además, han estudiado la adición de radicales electrofílicos en procesos de adición intramolecular⁴⁶.

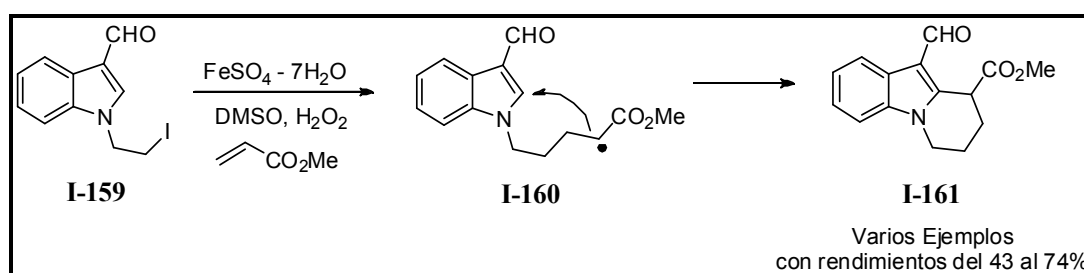
En esos casos, se formó un radical alquilo (**I-154**), el cual se adiciona ya sea a una molécula de monóxido de carbono o al doble enlace del acrilato de metilo, generando los radicales intermediarios (**I-155**) y (**I-156**), respectivamente. Éstos se ciclan sobre el sistema aromático para finalmente generar los compuestos ciclados (**I-157**) y (**I-158**).



Esquema I-31

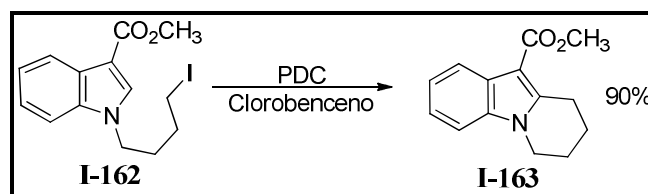
En ambos casos, se lleva a cabo un proceso de adición oxidativa, que es la etapa clave en el proceso de reacción. En esta misma línea de investigación, esta secuencia de carbonilación seguida de ciclación fue extendida a 2-metilsulfonilpirroles, esta metodología resultó en la sustitución del grupo sulfona por el radical acilo⁴⁷.

Tratando de expandir la metodología, Miranda y colaboradores⁴⁸ llevaron a cabo la reacción descrita con anterioridad, empleando las condiciones oxidantes tipo Fenton, bajo las cuales es fácil generar un radical metilo utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO). En el **Esquema I-32** se puede ver que, partiendo del yodoindol (I-159) y acrilato de metilo, se forma el radical intermediario (I-160) que reacciona de forma intramolecular generando el producto de ciclación que se oxida para formar la benzoindolizidina sustituida (I-161).



Esquema I-32

También exploraron el uso de otro agente oxidante que pudiera utilizarse como iniciador, el peróxido de cumilo (PDC)⁴⁹, con excelentes resultados. En el **Esquema I-33** se observa que la reacción del *N*-(3-yodobutil)-2-indolilcarboxilato de metilo (I-162) genera el correspondiente compuesto tricíclico (I-163) en buen rendimiento.



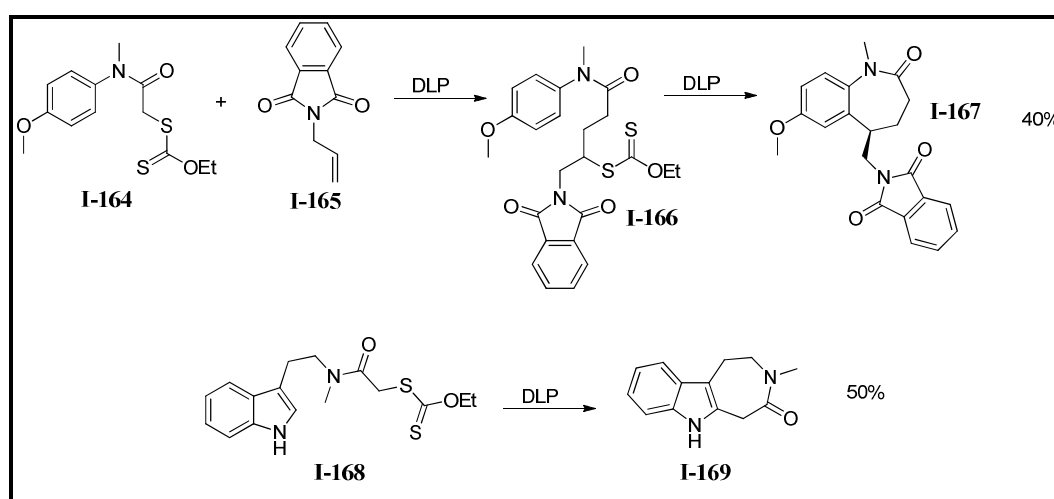
Esquema I-33

Desde hace tiempo se conocía que se podía llevar a cabo una reacción de sustitución radical oxidativa directa, de forma intermolecular, en la posición 2 del sistema del indol, aunque dicho proceso era etiquetado como una metodología poco eficiente, por lo que había sido empleada muy poco en el campo de la síntesis. De hecho, la mayoría de los métodos de preparación de índoles 2-sustituidos se basan en la construcción del núcleo completo del indol, en reacciones intramoleculares que involucran pre-sustitución en la

posición C-2 del anillo de indol o en acoplamientos carbono-carbono mediante catalizadores de paladio y ligantes especializados.

En este contexto, en los últimos años se ha observado que la sustitución directa en la posición 2 del sistema de indol mediante un proceso radicalario puede tener un valor sintético muy alto.

Zard y colaboradores^{41b} emplearon una adición radical oxidativa tanto en anillos de benceno como en la posición 2 del sistema de indol, para generar anillos de benzazepinona en rendimientos moderados, como se observa en el **Esquema I-34**.

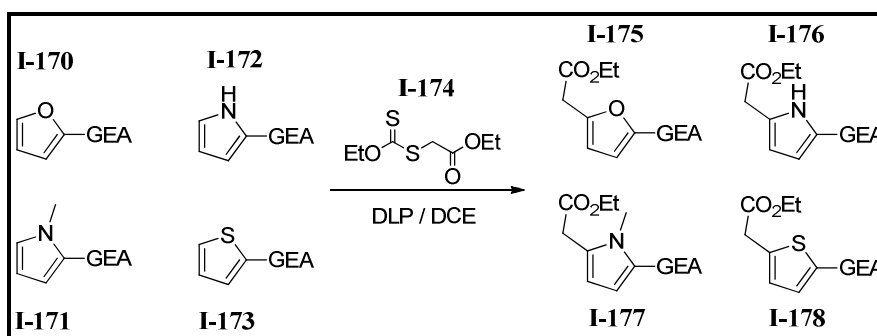


Esquema I-34

Es importante señalar que hasta hace muy poco tiempo la mayoría de las reacciones de adición sobre sistemas aromáticos que habían sido descritas, eran procesos intramoleculares y del proceso intermolecular había información muy escasa⁵⁰. Más aún, los procesos intermoleculares descritos, tienen una aplicación limitada ya que utilizan cantidades excesivas del compuesto aromático.

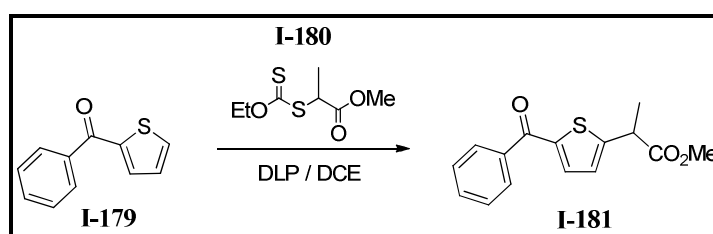
Recientemente, Miranda y colaboradores describieron una metodología eficiente para realizar alquilaciones intermoleculares vía radicales libres sobre sistemas heteroaromáticos. Esta reacción se basa en el uso de xantatos del tipo de (I-174), como precursores de los radicales⁵¹ como se observa en el **Esquema I-35**. Los sistemas

heterocíclicos que se probaron para la adición intermolecular fueron pirroles, furanos y tiofenos2-sustituídos (**I-170** a **I-173**). En estos casos la regioquímica de la adición fue en la posición 5. Posteriormente, se demostró que estas reacciones también pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente utilizando trietilborano como iniciador⁵².



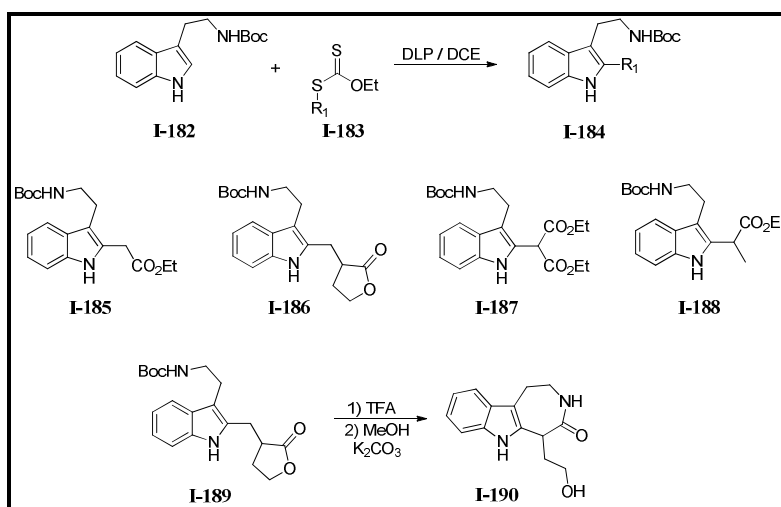
Esquema I-35

Para probar el potencial de esta metodología, se tomó en cuenta a los compuestos 2- arilpropiónicos, pues constituyen una familia de anti-inflamatorios muy importante⁵³. Un ejemplo es el éster metílico del ácido tiaprofénico (**I-181**) (Esquema I-36), el cual se sintetizó fácilmente y en buen rendimiento con la estrategia mencionada, partiendo del 2-benzoiltiofeno (**I-179**) y el xantato (**I-180**).



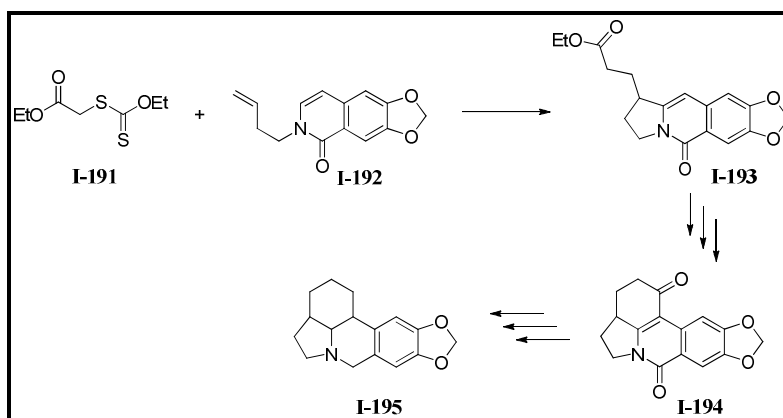
Esquema I-36

Miranda y colaboradores⁵⁴ también expandieron la metodología para optimizar la adición oxidativa de radicales derivados de xantatos a la posición 2 del sistema aromático de indol, pero de forma intermolecular. En este trabajo se realizaron un buen número de experimentos para mostrar que esta metodología de adición oxidativa es de gran utilidad sintética, así que la utilizaron en la síntesis de azepino [4,5-*b*]indolonas (**I-190**)(Esquema I-37).



Esquema I-37

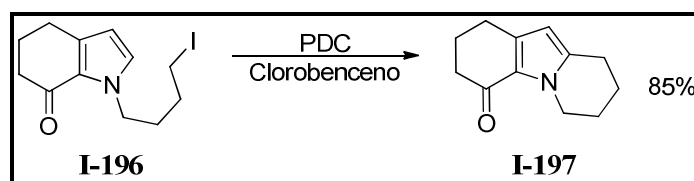
Este tipo de procesos ha sido empleado en la síntesis de otros sistemas heterocíclicos relacionados con la finalidad de obtener diversos productos naturales, como es el caso de los alcaloides licoranos. La síntesis formal del (\pm)- γ -Licorano (I-195) mostrada en el Esquema I-38 y que fue descrita por Osornio y Miranda⁵⁵ constituye un ejemplo de las aplicaciones de este tipo de reacciones radicalarias en cascada hacia sistemas heteroaromáticos.



Esquema I-38

Los pirroles son otro de los sistemas aromáticos por excelencia que se encuentran formando parte de un gran número de moléculas con importancia biológica e industrial.

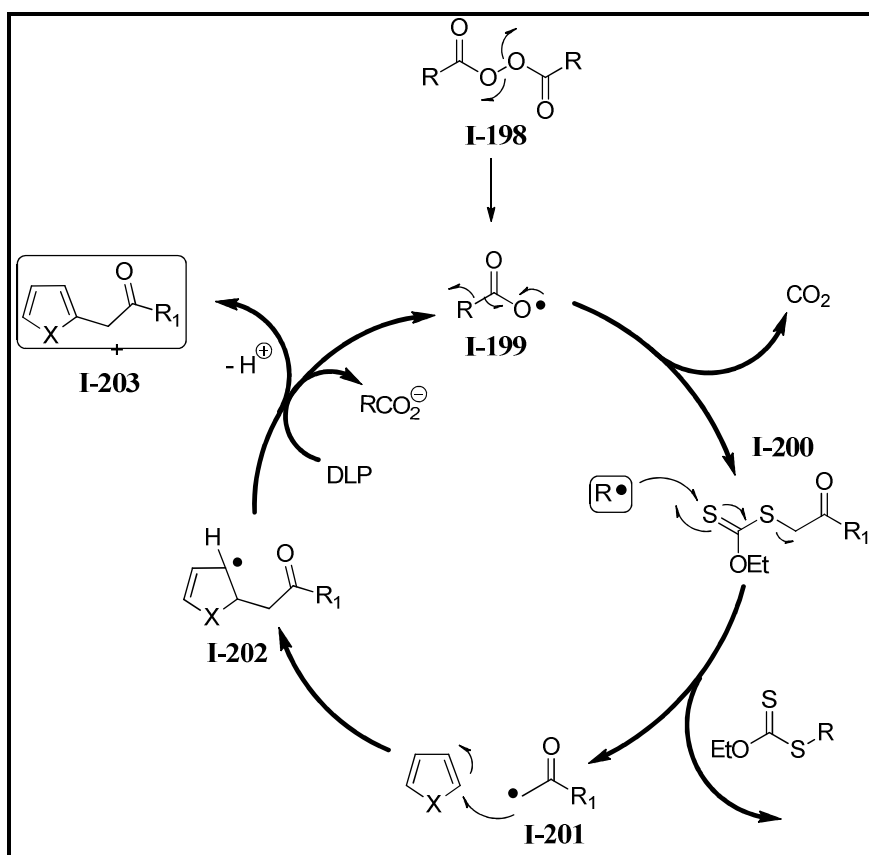
De la misma forma que con el indol, en el **Esquema I-39** se muestra la ciclación del *N*-yodobutilpirrol (**I-196**) bajo las condiciones ya mencionadas de peróxido de cumilo en diclorobenceno⁴⁹, de esta reacción se aisló el pirrol ciclado (**I-197**), producto de la adición selectiva en la posición 5 con buen rendimiento.



Esquema I-39

El mecanismo mediante el cual ocurren las reacciones de adición sobre sistemas heteroaromáticos, utilizando los xantatos, se describe en el **Esquema I-40**. La reacción se inicia con la fragmentación térmica del peróxido correspondiente (**I-198**) (de forma común, el peróxido de dilauroilo), que por descarboxilación forma un radical alquilo primario ($R\bullet$), el cual reacciona con el azufre del tiocarbonilo (**I-200**) para posteriormente, llevar a cabo una β -fragmentación. El radical (**I-201**) resultante se adiciona al sistema heteroaromático para generar el radical conjugado (**I-202**). Una vez que se ha generado el intermediario (**I-202**) ocurre una transferencia simple de electrones entre dicho radical y el peróxido (la oxidación del radical). El carbocatión generado durante la oxidación experimenta la pérdida de un protón para regenerar la aromaticidad del sistema y generar el compuesto de adición oxidativa (**I-203**).

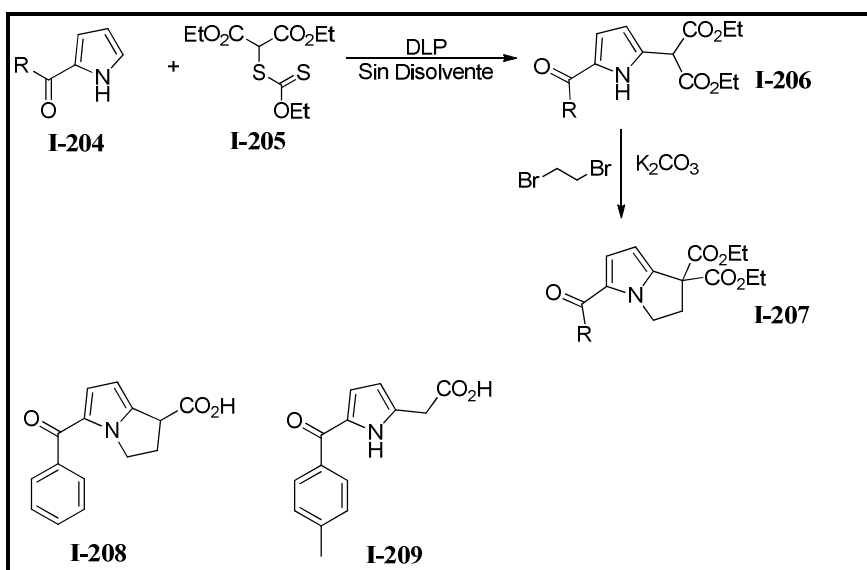
Como producto del proceso de transferencia, el peróxido se rompe generando el correspondiente carboxilato y un nuevo radical (**I-199**) que, mediante una descarboxilación, regenera el radical de partida que vuelve a entrar a la cadena. Debido a lo anterior, en estas reacciones generalmente se utiliza, por lo menos un equivalente del iniciador.



Esquema I-40

Dentro de este contexto, la capacidad oxidante de los peróxidos se ha demostrado en la ciclación de radicales sobre enamidas⁵⁶ y sobre algunos sistemas aromáticos y heteroaromáticos⁴⁹ usaron diferentes peróxidos orgánicos como iniciadores y como oxidantes al mismo tiempo.

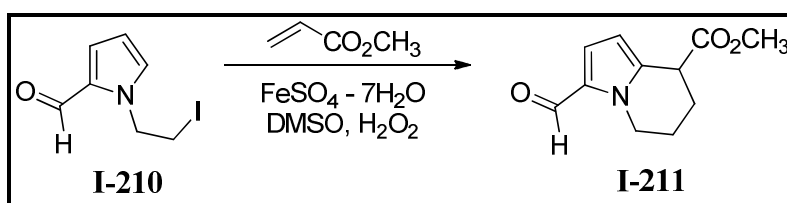
En el **Esquema I-41** se muestra cómo esta metodología ha mostrado su gran versatilidad en varias ocasiones y en la síntesis de moléculas de interés. Inclusive ha sido llevada a cabo en ausencia de disolvente en la síntesis de los agentes anti-inflamatorios Ketorolaco (**I-208**) y Tolmetina (**I-209**)⁵⁷, así como otras moléculas fusionadas.



Esquema I-41

1.5. Regioselectividad en sistemas de pirrol.

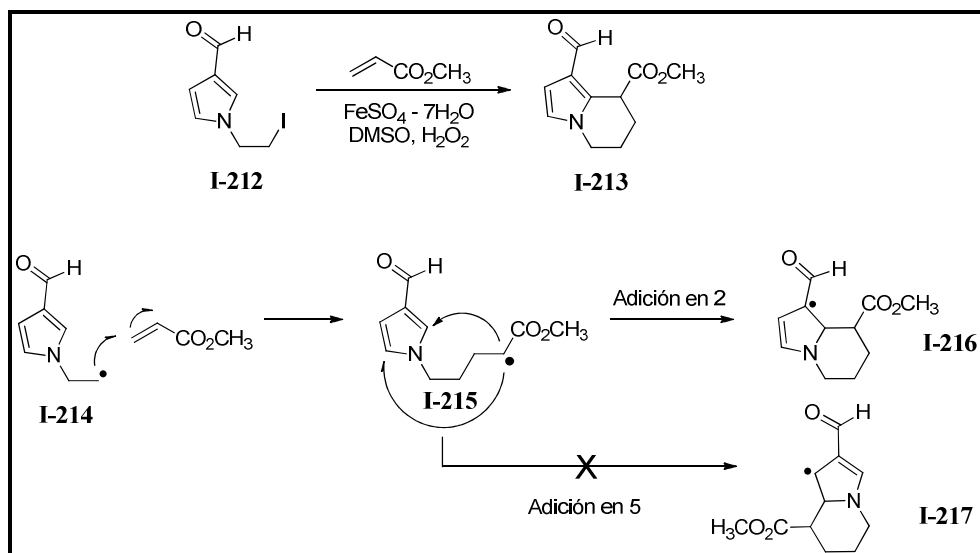
En trabajos relacionados con lo que se ha mencionado con anterioridad se había observado que la reacción de *N*-(2-yodoetil)-2-formilpirrol (**I-210**) (Esquema I-42) y acrilato de metilo bajo condiciones oxidativas⁴⁸, generaba el compuesto (**I-211**), en el que se ve una regioquímica de adición en la posición 5. Esto no es sorprendente, ya que por un lado la cadena alquílica está anclada en el nitrógeno del pirrol y por otro es la única posición libre en el sistema.



Esquema I-42

Con el objetivo de conocer profundamente este proceso, el siguiente paso fue el estudio de este tipo de ciclaciones, pero con isómeros sustituidos en la posición 3. En el caso del *N*-(2-yodoetil)-3-formilpirrol (**I-212**) (Esquema I-43) se tienen dos posiciones probables de adición, la posición C-2 y la posición C-5. El resultado fue que el radical electrófilo intermediario (**I-215**) reacciona generando el producto de ciclación regioselectiva en la

posición 2 (**I-216**) y así generar el correspondiente biciclo(**I-213**) después de la oxidación. El producto de la ciclación a la posición 5 (**I-217**) no se observan o aísla.



Esquema I-43

Muchowski y colaboradores³²ⁱ ya habían demostrado que la adición de un radical nucleófilo en la posición 2 de pirroles 3-sustituidos con un grupo acilo, ya sea acetilo (**I-218**) o carboximetilo (**I-219**), es particularmente favorable debido al alto coeficiente LUMO en esa posición. Sin embargo, fue evidente mediante cálculos de orbitales moleculares de frontera, que el sistema tiene coeficientes HOMO muy semejantes para C-2 y C-5 (**Tabla I-1**). Era de esperarse que el radical electrófilo se adicionara indistintamente en cualquiera de las posiciones de coeficientes HOMO similares, sorprendentemente se aisló el producto de adición en C-2 como producto único.

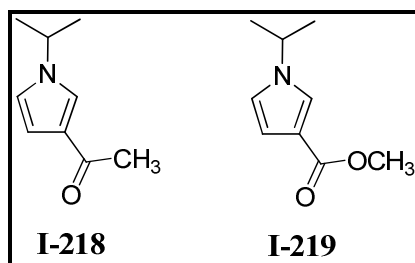
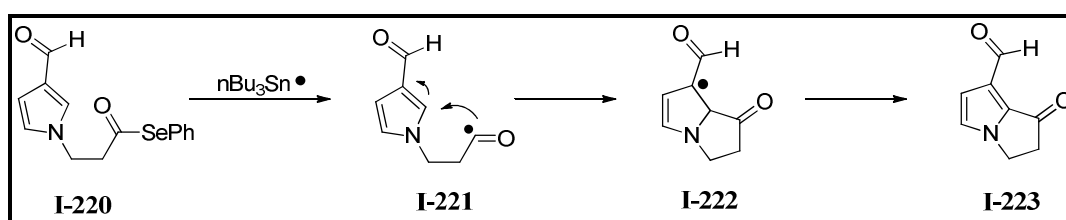


Tabla I-1

Compuesto	Posición	Coeficiente	Coeficiente
		LUMO	HOMO
I-218	2	0.3383	0.3329
	4	0.0164	0.1305
	5	0.2810	0.3820
I-219	2	0.3907	0.3204
	4	0.0127	0.1400
	5	0.0366	0.3753

Allin y colaboradores⁵⁸, estudiaron la ciclación intramolecular del radical acilo nucleófilo **I-221** sobre el 3-formilpirrol (**Esquema I-44**). En este caso se observó nuevamente la adición selectiva en la posición 2 para obtener el pirrol fusionado (**I-223**).

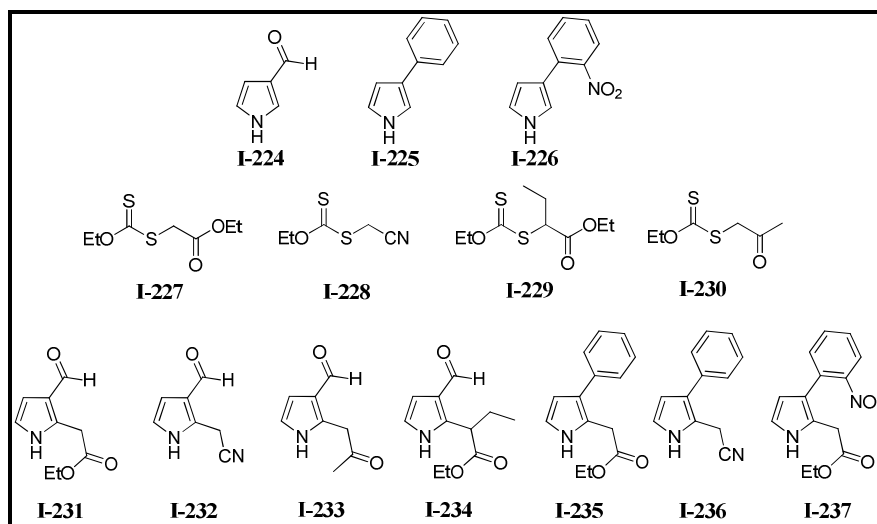


Esquema I-44

En estos dos casos, un criterio de estabilidad para explicar la selectividad en la generación del producto, podría ser la estabilidad que confiere el grupo acilo en la posición C-3 a los radicales intermedios (**I-221**) y (**I-222**), en contraste con el radical tipo **I-217** (**Esquemas I-43y I-44**).

Es importante hacer notar que en esos trabajos se realizaron reacciones intramoleculares, en los cuales el radical se encuentra anclado por la cadena en el nitrógeno. Esto hace pensar que el sistema está predeterminado para mostrar la regioquímica observada debido a las restricciones conformacionales del sustrato.

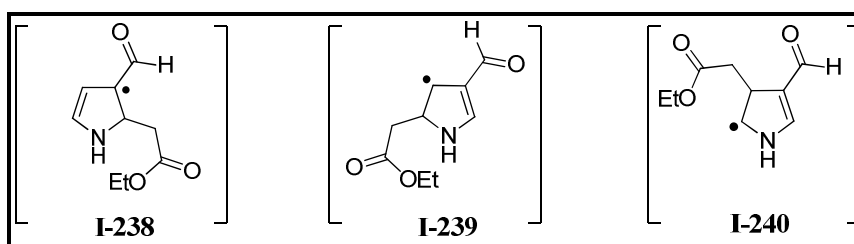
Con base en lo anterior, el grupo de Miranda y colaboradores se dio a la tarea de investigar más detalladamente la regioquímica de la adición radical sobre sistemas pirrólicos 3-sustituídos (**I-224**, **I-225** y **I-226**), pero de manera intermolecular⁵⁹, esto empleando la química de adiciones oxidativas de radicales libres, derivados de xantatos (**I-227-I-237**, Esquema I-45).



Esquema I-45

En todos los experimentos llevados a cabo se observó que la adición procedía con una alta regioselectividad a la posición C-2, sin importar la naturaleza del sustituyente en la posición C-3 o el impedimento estérico presente (**I-237**). Como ya se mencionó arriba, según los cálculos elaborados por Muchowski y colaboradores³²ⁱ, la adición de radicales a la posición C-2 del pirrol está favorecida. Sin embargo, con base en que los coeficientes del HOMO en las posiciones C-2 y C-5, es muy similar, se debería haber observado una mezcla de los productos de ambas adiciones, considerando las interacciones SOMO / HOMO en los sustratos presentados en el Esquema I-46.

Debido a estas observaciones, se puede intuir que la regioquímica de la adición de un radical, sobre un pirrol 3-sustituído no se puede explicar únicamente con base al análisis de los orbitales moleculares de frontera, sino que deben existir otros efectos que gobiernen dicha ciclación. Para tener una comprensión más detallada se dibujaron los intermediarios que se forman en la adiciones sobre los distintos carbonos (Esquema I-46).



Esquema I-46

De estas estructuras, el intermediario (**I-238**) muestra una alta estabilidad debido a que es un radical de tipo alílico y se encuentra en la posición α a un grupo carbonilo, por lo que posee una mayor cantidad de estructuras resonantes para estabilizarse que los correspondientes intermediarios (**I-239**) y (**I-240**). Además, en cálculos computacionales realizados, el intermediario (**I-238**) resultó ser más estable por 5.5 kcal que (**I-239**) y 8 kcal que (**I-240**)⁶⁰.

Lejos ha quedado la vieja idea de que los radicales libres son especies químicas incontrolables, que resultan inútiles en el campo de la síntesis orgánica. En la actualidad, los radicales y las reacciones que les involucran forman parte del arsenal de los químicos sintéticos alrededor del mundo, pues proveen metodologías robustas, confiables, eficientes y que son capaces de una gran selectividad en una amplia variedad de procesos.

Además, las reacciones que involucran a los radicales libres se muestran en la actualidad como una herramienta muy eficiente y capaz de competir con procesos de formación de enlaces carbono – carbono mediados por metales de transición y que gozan de mucha popularidad.

Capítulo 2

Síntesis del (±)-Rhazinal

2.1. Introducción al género *Kopsia*

La familia Apocynaceae incluye una gran variedad de árboles, arbustos, hierbas y plantas empleadas para ornato. Los ejemplares de esta familia están distribuidos a lo largo de las zonas tropicales y subtropicales de los cinco continentes con algunos casos en las zonas templadas de América del Norte y el Mediterráneo⁶¹.

En la actualidad, esta familia está integrada con alrededor de 1500 especies divididas en 424 géneros. Aunque están plenamente identificadas, son dos las características emblemáticas de los ejemplares de esta familia: a) sus frutos que son bayas en forma de cápsula y b) sus flores blancas radiales y en racimos (**Figura II-1**).



quebracho-blanco) Flores características en los ejemplares de la familia Apocynaceae. En la imagen, la planta tailandesa *Wrightia antidysenterica*. (© Creative

Figura II-1



Kopsia arborea (© M. L. Chaters)

Figura II-2

En 1823, Blume publicó el primer trabajo acerca de un nuevo género al que denominó como *Kopsia* en honor del botánico danés J. Kops. El trabajo de Blume contenía información acerca de una especie, *Kopsia arborea*. (**Figura II-2**).

Varios estudios botánicos han sido llevados a cabo de forma detallada, para la revisión y comprensión de este género. El más reciente de éstos, es el realizado por Middleton en el cual se han reconocido 24 especies⁶².

Las plantas que constituyen a este género se encuentran distribuidas desde el sureste de China y Burma hasta el norte de Australia y las Islas Vanuatu. A pesar de su gran distribución, la mayor diversidad

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

de ejemplares del género se encuentra en la parte peninsular de Malasia y en Sarawak (Parte malaya de la Isla de Borneo).

Todas las especies de *Kopsia* son arbustos y árboles pequeños y, debido a su apariencia y flores blancas distintivas, un número creciente de ellas se cultivan para su empleo en jardines, arreglos ornamentales y elementos en diseño de interiores⁶³.

Aunque la clasificación realizada por Middleton es la más aceptada en la actualidad, existen intentos por completarla mediante una amplia variedad de estudios dirigidos a la revisión parcial de los ejemplares, así como estudios de las relaciones quimiotaxonómicas entre éstos⁶⁴.

En el año de 1890, M. Greshoff aisló el primer alcaloide de un ejemplar de *Kopsia* al que denominó como kopsina (**1**), aunque tuvieron que pasar casi sesenta años para que la estructura de esta sustancia fuera resuelta después de intensos estudios de degradación y de espectrometría de masas⁶⁵.

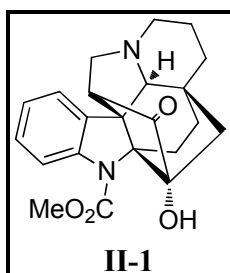
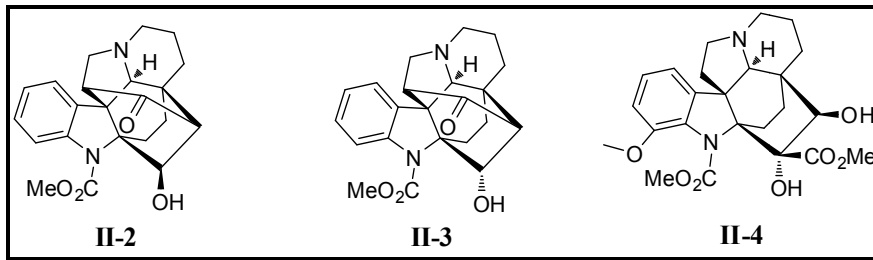


Figura II-3

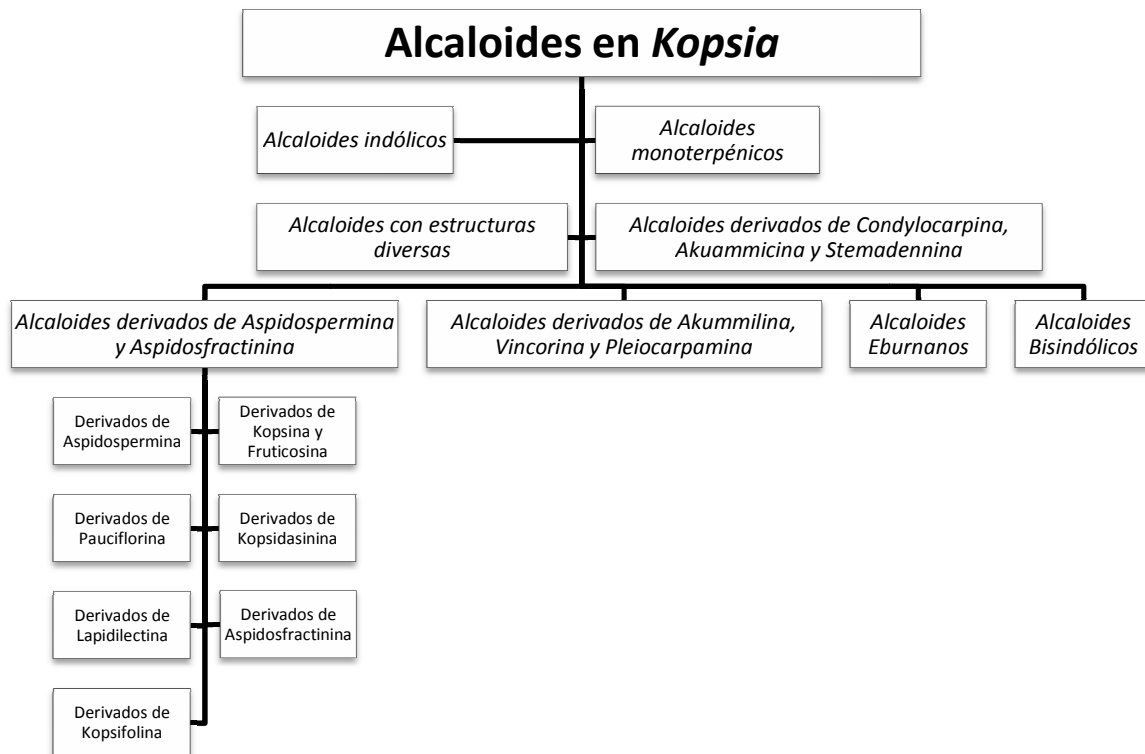
Posteriormente, la confirmación total de la estructura de este alcaloide provino de análisis de la estructura de rayos X⁶⁶ y por correlación química con otras sustancias⁶⁷. A la par de estos estudios, se comenzaron a obtener alcaloides de otros ejemplares del género como se muestra en el **Esquema II-1** con los casos de la fruticosina (**II-2**) y fruticosamina (**II-3**), aisladas de *Kopsia furticosa*⁶⁸, y la kopsingina (**II-4**) aislada de *Kopsia singaporensis*.⁶⁹



Esquema II-1

De forma reciente, las plantas de este género han probado ser una gran fuente de alcaloides que poseen estructuras moleculares fascinantes y muy poco usuales. Además, muchas de estas moléculas poseen actividades biológicas muy interesantes que han sido objeto de numerosos trabajos de investigación⁶³.

Para su estudio, este tipo de alcaloides se organizan en diversos grupos, como se muestra en el **Esquema II-2**.



Esquema II-2

2.2. Alcaloides derivados de *Aspidosperma*.

Los alcaloides de este tipo fueron aislados, por primera vez, de una especie del género *Aspidosperma* distribuida en el continente americano denominada “Quebracho blanco”. Los quebrachos son árboles originarios particularmente de América del Sur. Estos árboles poseen unos 20 metros de altura, con troncos que aproximadamente van de 85 a 130 centímetros de diámetro, con copas abiertas, hojas pequeñas y opuestas, y pequeñas flores blancas con tonos amarillos y verdes.

Su nombre deriva de la contracción de las palabras “*quiebra hachas*”, ya que su madera es muy dura y pesada, con un peso específico de 1300 N/m^3 y una densidad relativa de 0.88 g/cm^3 . La madera de estos árboles es de color castaño oscuro con vetas suaves y homogéneas, que debido a su extrema resistencia a la intemperie, humedad, agua, y contacto con la tierra, es muy utilizado para la fabricación de durmientes de ferrocarril, cercas, estructuras de puentes, columnas, pisos, herramientas o muebles, por mencionar algunos usos. También son muy empleados como combustible debido a su elevado poder calórico y baja generación de chispas y cenizas.

Existen dos tipos distintos de quebrachos, que pertenecen a familias y géneros distintos:

- Quebrachos colorados: son árboles pertenecientes a la familia Anacardiaceae y al género *Schinopsis*. Se encuentran distribuidos a lo largo de Argentina, Chile, Paraguay y el sur de Bolivia. (Figura II-4)



Quebracho blanco
(*Aspidosperma*)
Figura II-5



Quebracho colorado
(*Schinopsis lorentzii*)

Figura II-4

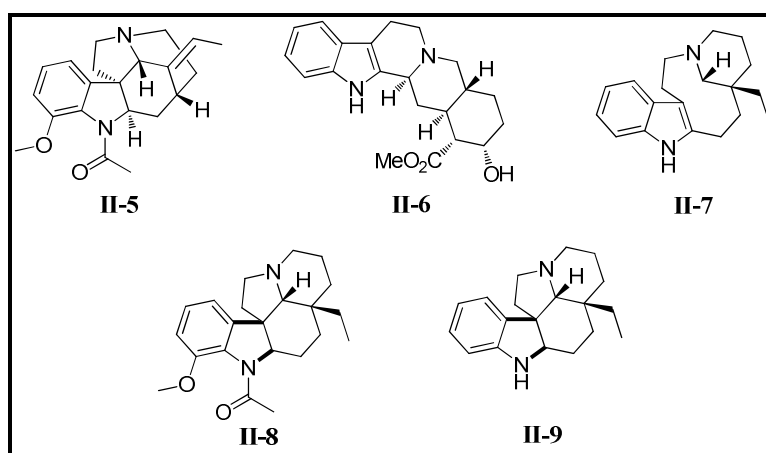
- Quebracho blanco: es un árbol perteneciente a la familia Apocynaceae y al género *Aspidosperma*. Se encuentran distribuidos

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

en el norte de Argentina y Uruguay, al sureste de Paraguay y Bolivia, así como al sur de Brasil(Figura II-5).

El quebracho blanco es un árbol que además de su uso en la industria maderera, tiene un uso extendido y diverso en la medicina tradicional en un gran número de pueblos sudamericanos. De estos árboles se utilizan las hojas, semillas, flores, raíces, frutos y corteza, para preparar diversos remedios que, de manera comprobada, ayudan a combatir diversos males respiratorios, la fiebre y la malaria. Además, algunas comunidades lo emplean como antiséptico y analgésico⁷⁰.

Es importante mencionar que la composición de este árbol, de manera general, es rica en una gran variedad de alcaloides⁷¹. Sin embargo, es la corteza la que contiene la mayor cantidad y variedad de alcaloides, entre los que destacan compuestos como la Aspidoespermatina (II-5), Quebrachina o Yohimbina (II-6), Quebrachamina (II-7) y, los más abundantes, la Aspidoespermina (II-8) y Aspidoespermidina (II-9)⁷².



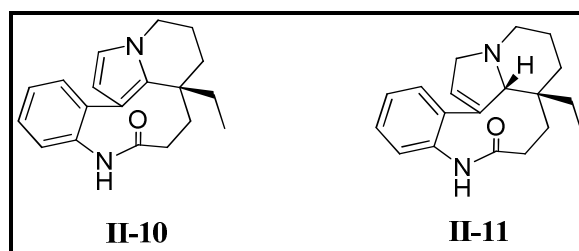
Esquema II-3

Un gran número de alcaloides derivados de la aspidoespermina y aspidoespermidina han sido encontrados y caracterizados en ejemplares de los géneros de la familia Apocynaceae, pero destacan aquellos encontrados en ejemplares de los géneros *Aspidoesperma*, *Leuconotis* y *Kopsia*, pues ha sido en éstos donde se ha encontrado la mayor variedad y diversidad estructural⁶³.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

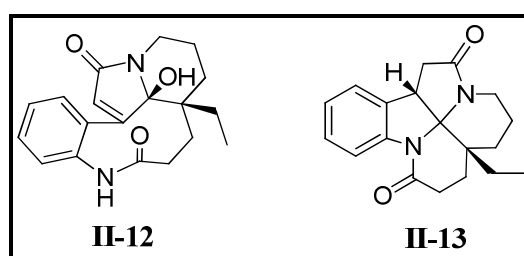
Dentro del género *Kopsia*, los alcaloides derivados de aspidospermina son los que se encuentran con mayor frecuencia en los estudios fitoquímicos de los ejemplares. De ellos, son los alcaloides del grupo derivado del rhazinilam–leuconolam los de mayor distribución⁷³.

El rhazinilam (**II-10**) es una molécula derivada del precursor natural 5,21-dihidrorhazinilam (**II-11**) como un artefacto generado durante los procedimientos de aislamiento y purificación de metabolitos. Fue aislado por primera vez en 1965 de un ejemplar de *Melodinus australis*⁷⁴ y, posteriormente, de la planta hindú *Rhazia stricta*⁷⁵.



Esquema II-4

A partir de entonces, el rhazinilam, el 5,21-dihidrorhazinilam, así como los compuestos relacionados, leuconolam (**II-12**) y leuconoxina (**II-13**), han sido encontrados con frecuencia en ejemplares del género *Kopsia* y *Leuconotis*.

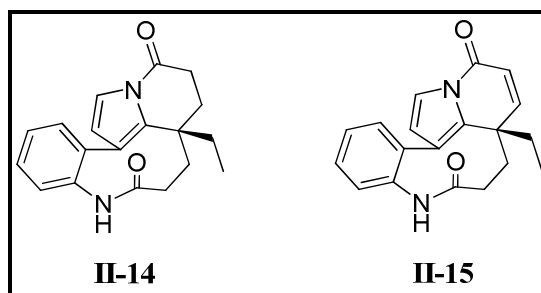


Esquema II-5

Otros estudios fitoquímicos posteriores llevaron al aislamiento y caracterización de algunos alcaloides cuya estructura se encuentra estrechamente relacionada con este grupo. Por ejemplo, la rhazinicina (**II-14**) es un oxo-derivado del rhazinilam, aislado de especies de *Kopsia dasyrachis* del norte de Borneo⁷⁶⁷⁷ y de ejemplares de *Kopsia arborea*⁷⁸. Los estudios de espectrometría de masas fueron consistentes con los patrones

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

de fragmentación anteriormente vistos en los alcaloides de esta familia y los estudios espectroscópicos confirmaron la presencia de la segunda lactama en la estructura. La rhazinicina (**II-14**) y el 3-oxo-14,15-dihidrorhazinilam (**II-15**), previamente aislados de cultivos celulares de *Aspidosperma quebracho-blanco*⁷², representan nuevos ejemplos de oxidación del esqueleto de los alcaloides derivados del rhazinilam.

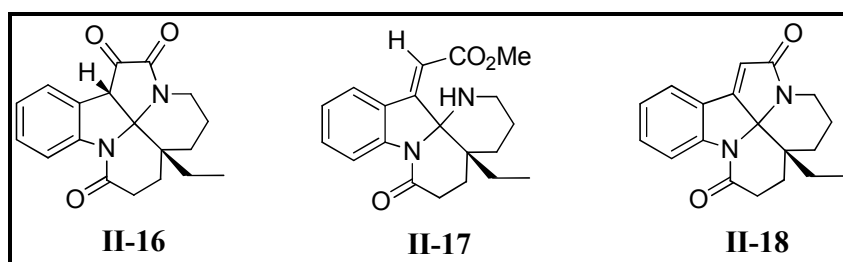


Esquema II-6

Algunos otros alcaloides de este grupo y que derivan de la leuconoxina, fueron aislados de *Leuconotis eugenefolia*⁷⁹ y más recientemente, de varios ejemplares de *Kopsia*. Existe una amplia discusión acerca de su pertenencia en este grupo; sin embargo, debido a que derivan de la leuconoxina y ésta a su vez del leuconolam, existe consenso de mantenerlos en esta categoría⁸⁰.

La 6-oxoleuconoxina (**II-16**) fue aislada de *Kopsia graffithii*⁸⁰ y fue caracterizada después de intensos estudios espectroscópicos y una comparación cuidadosa con los patrones de fragmentación y espectroscopia de la leuconoxina.

La arboloscina (**II-17**) ha sido aislada como parte de los extractos obtenidos de la corteza de varios ejemplares de *Kopsia*, siendo especialmente abundante en la corteza de *Kopsia arborea*⁸¹. Su estructura fue asignada después de varios estudios de correlación heteronuclear y de NOE. Además, se ha propuesto que es un metabolito generado a partir del leuconolam y que es precursor de alcaloides como la leuconoxina y la deshidroleuconoxina (**II-18**), que fue aislada de los extractos de ejemplares de *Kopsia*.

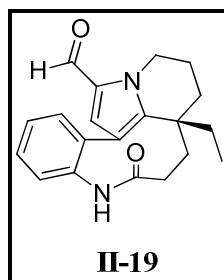


Esquema II-7

En estudios preliminares, la arboloscina y algunos derivados han mostrado actividad citotóxica moderada hacia líneas celulares KB, por lo que existen perspectivas para un estudio más amplio de relaciones estructura – actividad para estas moléculas.

2.3. El rhazinal

El rhazinal (II-19) es un alcaloide estructuralmente relacionado a la aspidospermina y que se encuentra en la categoría de los derivados del rhazinilam–leuconolam. Este compuesto fue originalmente aislado de extractos obtenidos de la corteza de varios ejemplares de *Kopsia teoi*⁸². Posteriormente, este alcaloide fue aislado de varios ejemplares de *Kopsia singaporensis* y algunas otras plantas de *Kopsia*⁸³.



Esquema II-8

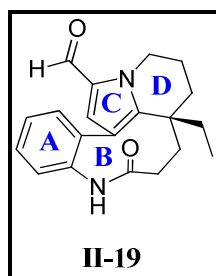
En estudios de elucidación estructural, la fórmula molecular del rhazinal mostró una diferencia de 28 unidades de masa respecto del rhazinilam. Este cambio hizo pensar en la sustitución de un átomo de hidrógeno (H) del rhazinilam por un grupo formilo (CHO) en el rhazinal. Diversos estudios espectroscópicos mostraban una gran similitud del compuesto con el rhazinilam, por lo que la estructura fue confirmada después de realizar estudios exhaustivos de Resonancia Magnética Nuclear⁷⁶.

El rhazinal constituye el primer ejemplo de un alcaloide de la categoría rhazinilam – leuconolam, que se encuentra naturalmente y que incluye en su estructura básica un átomo de carbono más, en la forma de un grupo formilo. Debido a ello, y de manera análoga al rhazinilam, este compuesto y algunos derivados semisintéticos, fueron objeto de estudios para determinar su actividad hacia la tubulina⁸⁴.

Al igual que en el caso del rhazinilam, el rhazinal y la rhazinicina mostraron propiedades citotóxicas importantes hacia células KB resistentes y sensibles a la vincristina⁸⁵; además, se evaluaron sus propiedades de unión a la tubulina, aunque los resultados mostraron que éstas fueron inferiores a las del rhazinilam⁸⁶.

2.4. Aproximaciones y síntesis previas del rhazinal

La estructura del rhazinal se caracteriza por la presencia de cuatro sistemas cíclicos: el anillo **A** de fenilo; el anillo **B** constituido por una lactama de nueve miembros; el anillo de pirrol **C** y un anillo de piperidina **D**.

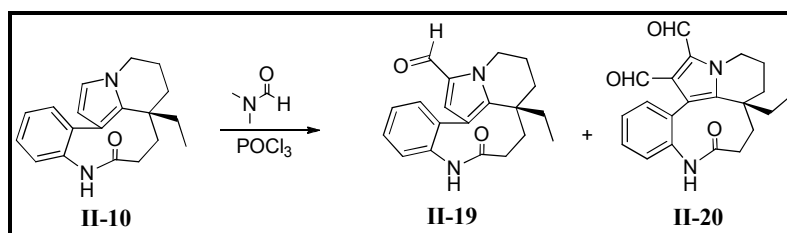


Esquema II-9

Desde el punto de vista sintético esta molécula ofrece algunos retos importantes, como son la preparación del sistema cíclico de lactama de 9 átomos, la incorporación del centro cuaternario y la generación del sistema biarílico.

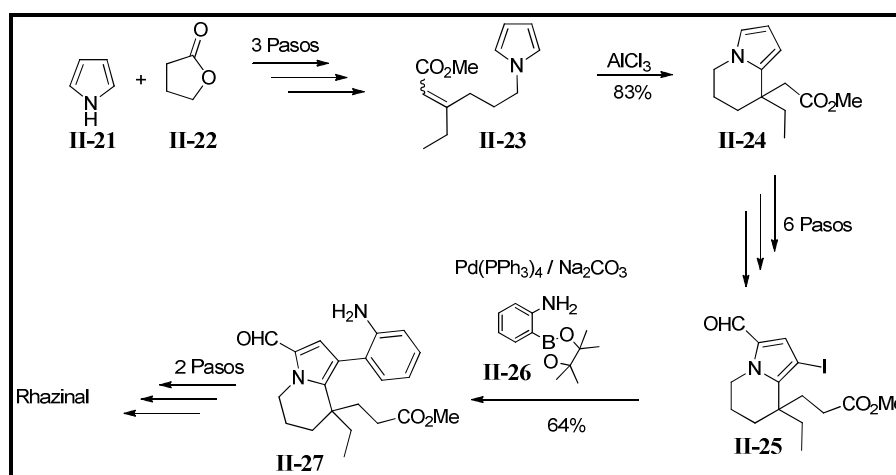
El rhazinal ha sido objeto de algunas síntesis totales exitosas. De ellas, la forma más simple para preparar este compuesto fue llevada a cabo mediante una reacción de Vilsmeier-Haack sobre el rhazinilam. Sévenet y colaboradores llevaron a cabo dicha transformación para obtener al rhazinal así como al 5,6-diformilrhazinilam (II-20)⁸⁴. (Esquema II-10).⁸⁴

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal



Esquema II-10

Banwell y su grupo ⁸⁷ publicaron dos síntesis totales de esta molécula. En el primer caso, su trabajo estuvo basado en una estrategia para construir el núcleo de indolizidina (**II-24**) formado por los anillos **C** y **D**, mediante una adición intramolecular de Michael (**Esquema II-11**). En esta estrategia, inicialmente se preparó el acrilato (**II-23**), lo cual se llevó a cabo a partir de pirrol (**II-21**) y la γ -butirolactona (**II-22**), en tres pasos de reacción.



Esquema II-11

Una vez obtenido el acrilato (**II-23**), éste se trató con un exceso de cloruro de aluminio a temperatura ambiente, para que mediante una reacción de Michael intramolecular, generara la indolizidina (**II-24**) en un 83% de rendimiento. Posteriormente, en 6 pasos de reacción, se llevó a cabo la homologación de la cadena en el grupo éster, la introducción del grupo formilo y la halogenación selectiva del anillo de pirrol, para obtener al compuesto (**II-25**).

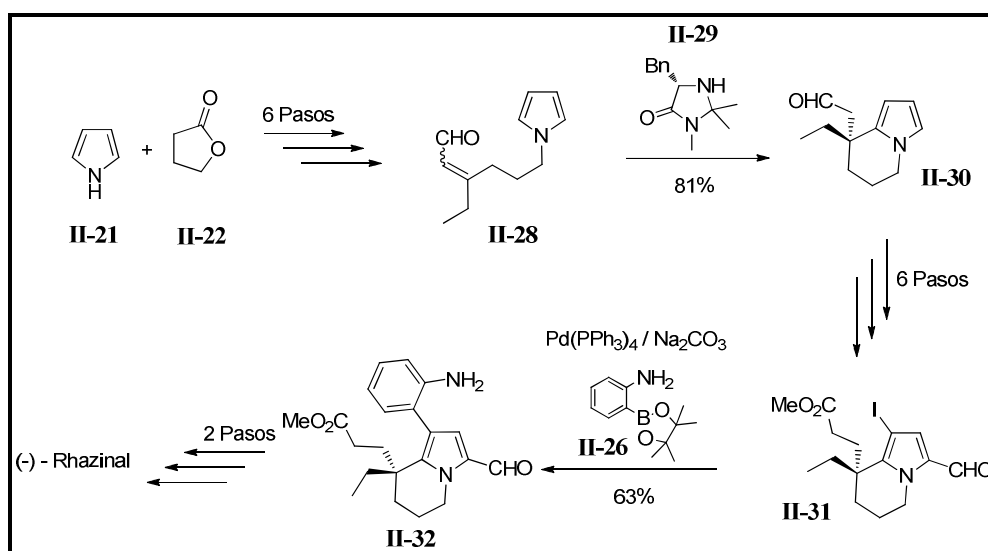
La siguiente transformación clave en este esquema sintético fue el empleo de un acoplamiento intramolecular de Suzuki entre el yoduro (**II-25**) y el ácido borónico (**II-26**)

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

para generar el enlace entre arilos presente en el compuesto (**II-27**). La hidrólisis del éster de metilo seguido de un acoplamiento utilizando DCC, dio lugar a la formación del anillo **B** de macrolactama, presente en el rhazinal.

A pesar de constituir un esfuerzo notable, la ruta diseñada por Banwell y su grupo posee algunos problemas, como son: el gran número de pasos de reacción y el cambio constante en los estados de oxidación en cada compuesto, solo para obtener a los intermediarios clave de la síntesis.

En un intento por hacer más eficiente su metodología, Banwell y su grupo⁸⁸ emplearon una versión organocatalítica de la adición conjugada tipo Michael, con el propósito de llevar a cabo la síntesis enantioselectiva del (-) – Rhazinal (**Esquema II-12**).



Esquema II-12

La primera etapa de esta estrategia fue la obtención de la acroleína (**II-28**) en 6 pasos de reacción a partir de pirrol (**II-21**) y γ -butirolactona (**II-22**).

Con el compuesto (**II-28**) disponible, el primer paso clave en la ruta de síntesis fue hacerlo reaccionar en las condiciones típicas con el organocatalizador de MacMillan (**II-29**) para obtener el compuesto (**II-30**) en un 81% de rendimiento y con un 86% e.e. De manera similar a la secuencia seguida para preparar al compuesto racémico, 6 pasos de reacción

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

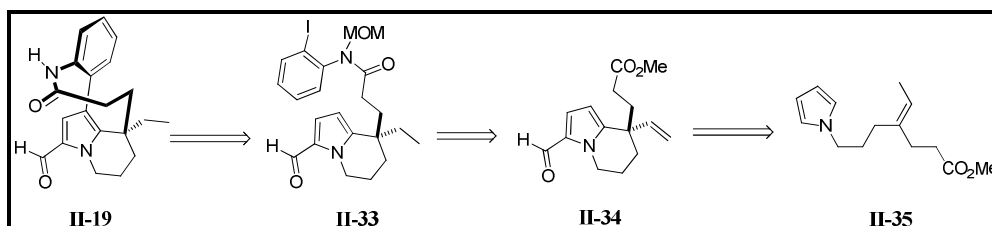
fueron necesarios para llevar a cabo la homologación de la cadena del éster, la introducción del grupo formilo y la halogenación selectiva del anillo de pirrol para obtener al compuesto (II-31).

De igual manera que en la síntesis anterior, el segundo paso clave del proceso fue el acoplamiento de Suzuki para generar el compuesto biarílico (II-32). Como últimos pasos, se hidrolizó el éster de metilo, seguido de un acoplamiento utilizando el sistema EDCI/DMAP, para generar la macrolactama y completar la síntesis del (-) - rhazinal.

Al igual que en la secuencia sintética publicada inicialmente y a pesar de la elegancia en la construcción del sistema de anillos C-D, esta nueva ruta aumenta pasos de reacción y conserva los cambios constante en los estados de oxidación en cada compuesto.

Basándose en su trabajo sobre la síntesis de la Frondosina B⁸⁹, un compuesto natural biarílico, empleando una estrategia de acoplamiento mediada por paladio, Trauner y su grupo se dieron a la tarea de sintetizar el rhazinilam y el rhazinal.

En su estrategia, Trauner & Bowie pensaron que la formación del anillo B podía llevarse a cabo en una etapa tardía de la secuencia sintética, mediante una reacción de acoplamiento con paladio a partir del compuesto (II-33) (Esquema II-13).

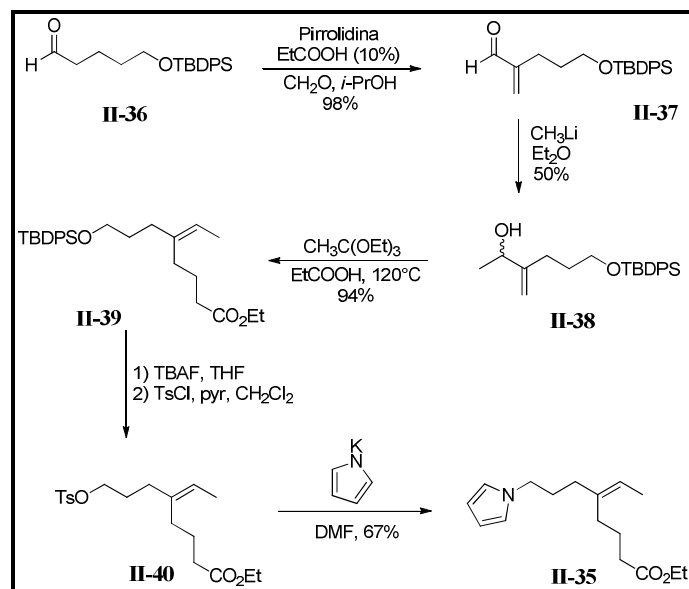


Esquema II-13

La amida (II-33) se obtendría a partir del alqueno (II-34) mediante la formación del enlace carbono–nitrógeno y la reducción del doble enlace carbono–carbono. Así, el alqueno (II-34) se obtendría utilizando una reacción tipo Heck del pirrol (II-35) seguido de la formilación⁹⁰.

De esta manera, la primera etapa fue la preparación del pirrol (II-35), la cual inició con la

metilación del aldehído (**II-36**)⁹¹, seguido de una reducción de la acroleína (**II-37**) para generar al alcohol alílico (**II-38**) (Esquema II-14).

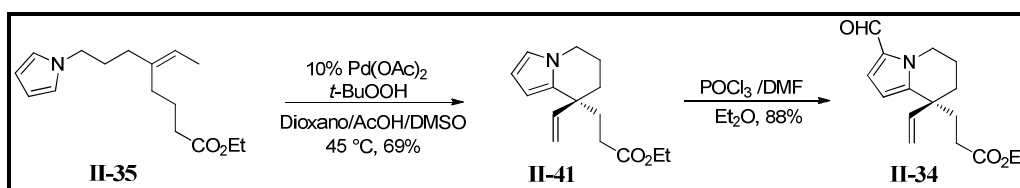


Esquema II-14

Una vez que se obtiene el compuesto (**II-38**), se le hace reaccionar con ortoacetato de etilo a 120 °C en catálisis ácida para, mediante una transposición [3,3], generar al correspondiente éster (**II-39**) que se somete a la correspondiente desprotección y formación del tosilato (**II-40**). Sobre este compuesto se llevó a cabo una sustitución nucleofílica con el anión derivado del pirrol para generar el compuesto clave (**II-35**).

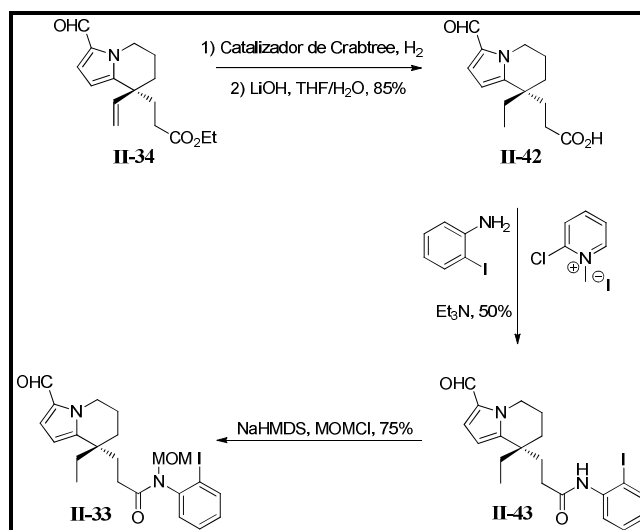
Uno de los pasos determinantes en esta secuencia fue la construcción del sistema de indolizidina (**II-41**) mediante una reacción de Heck en condiciones oxidantes. Para esto se hizo reaccionar el pirrol (**II-34**) con acetato de paladio en presencia de peróxido de *tert*-butilo en medio ácido. Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de formilación de Vilsmeier – Haack para generar el correspondiente compuesto (**II-34**) (Esquema II-15).

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal



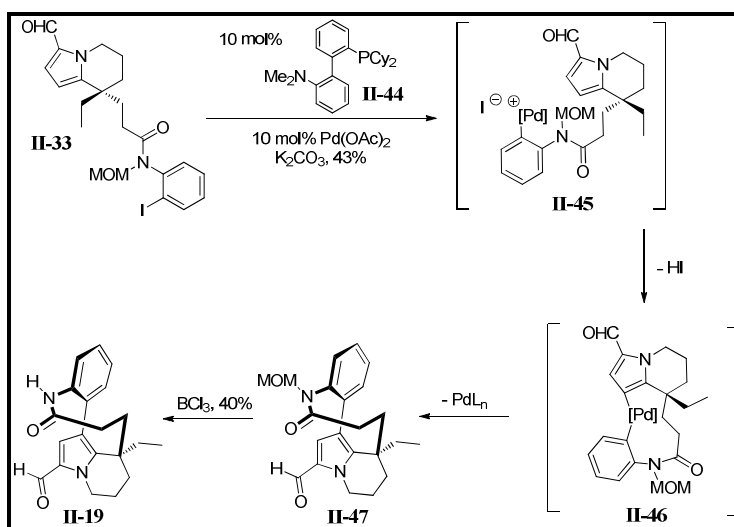
Esquema II-15

A la indolizidina (**II-34**) se le sometió a una hidrogenación empleando el catalizador de Crabtree para reducir el enlace doble al grupo etilo, característico de esta familia de alcaloides. Además se hidrolizó el éster al correspondiente ácido carboxílico (**II-42**), el cual se hizo reaccionar con la 2-yodoanilina bajo las condiciones de Mukaiyama, para generar la amida (**II-43**) que se protege con el grupo MOM (**II-33**) (Esquema II-16).



Esquema II-1647

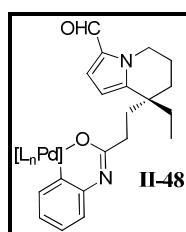
Finalmente, la amida protegida (**II-33**) se calentó con acetato de paladio y el ligante de Buchwald “DavePhos” (**II-44**) en presencia de una base para obtener el compuesto cíclico (**II-47**) que posteriormente es tratado con un exceso de BCl₃ a baja temperatura para obtener al (±)-Rhazinal.



Esquema II-17

La elegancia de la estrategia de Trauner y Bowie radica en explotar el potencial de los acoplamientos carbono – carbono para resolver dos retos sintéticos en la molécula, como son la generación del anillo **B** de lactama y el sistema de indolizidina de los anillos **C** y **D**. Sin embargo, esta propuesta sufre de algunas desventajas: es una secuencia lineal de 13 pasos, además de que en los pasos clave solo fue posible obtener los productos deseados, en rendimientos de modestos a regulares.

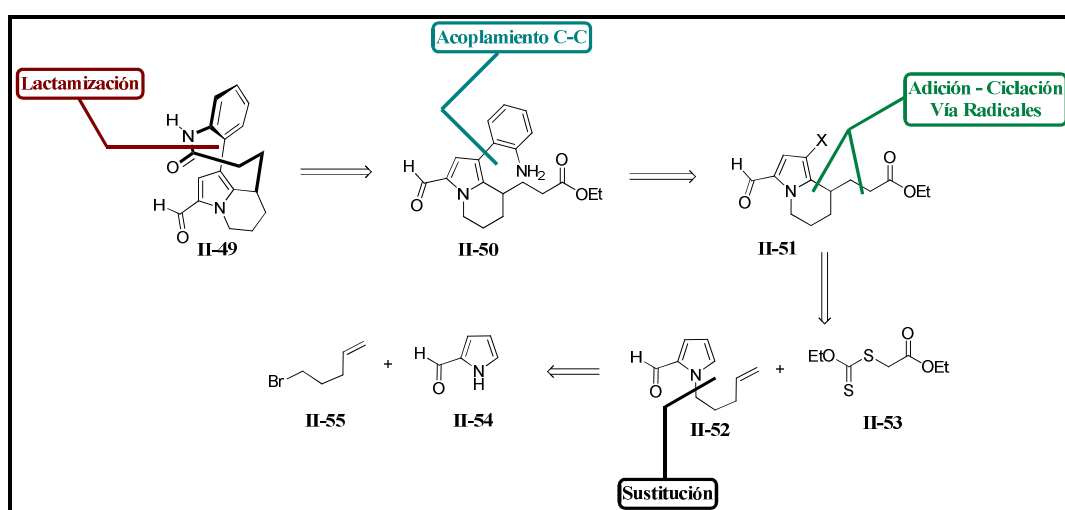
Además, la protección en la amida (**II-33**) es necesaria para poder llevar a cabo la ciclación mediada por paladio y obtener el compuesto (**II-47**). Los autores, en un trabajo previo⁹², habían realizado una serie de experimentos en los que observaron que dicha protección es importante para evitar la formación del complejo (**II-48**), que solo conduce al producto de deshalogenación (**Esquema II-18**).



Esquema II-18

2.5. Objetivos

Con base en los antecedentes descritos y considerando el alto potencial sintético que presentan las reacciones de radicales libres, el objetivo de este trabajo es la síntesis de un modelo, el (±)-desetilrhazinal (**II-49**), donde el paso clave de la ruta sintética sea la construcción del sistema de indolizidina (anillos **C** y **D** del producto natural), mediante un proceso tándem de adición – ciclación vía radicales libres, de acuerdo al **esquema retrosintético II-19**:



Esquema II-19

Partiendo de materias primas simples y comerciales como (**II-54**) y (**II-55**), se puede obtener de manera rápida y sencilla el pirrol (**II-52**), el cual, aprovechando la química de xantatos desarrollada por el grupo de S.Z. Zard, generaría la indolizidina (**II-51**), en un proceso de adición-ciclación vía radicales libres. Después de llevar a cabo la halogenación y acoplamiento carbono-carbono para obtener al compuesto (**II-50**), éste ya cuenta con las funcionalidades necesarias para completar la síntesis del compuesto modelo.

Posteriormente, una vez probada la metodología, se empleará la misma secuencia sintética para acceder al (±)-rhazinal con las siguientes ventajas respecto de los trabajos previamente publicados:

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

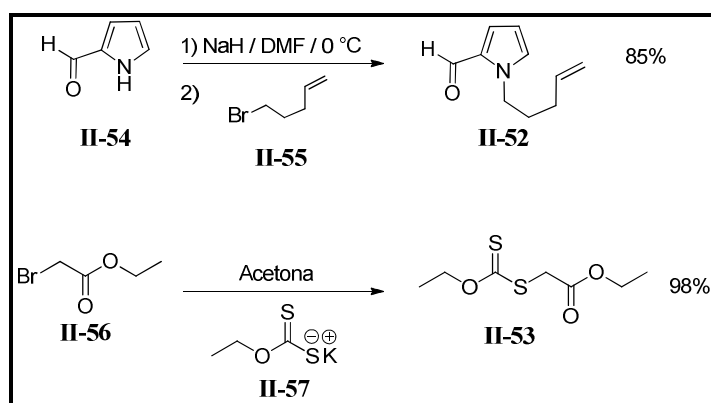
- Un menor número de pasos de reacción
- El uso de una metodología en cascada vías radicales libres para generar varios enlaces carbono – carbono en un solo paso de reacción.
- Posibilidad de extrapolación de la metodología a otros alcaloides relacionados.

2.6. Discusión de Resultados

Nuestra ruta sintética hacia el (±)-desetilrhazinal (**II-49**) comenzó con la preparación del pirrol (**II-51**) mostrado en el **esquema II-19** en la página 60.

Uno de los objetivos de esta estrategia sintética fue el empleo de materias primas de bajo costo y de fácil disponibilidad. En este caso, los compuestos iniciales se prepararon utilizando el pirrol-2-carboxaldehído (**II-54**) y el 5-bromo-1-penteno (**II-55**) los cuales, mediante una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) en DMF a 0 °C, generó el correspondiente pirrol (**II-52**) en 85% de rendimiento.

De la misma manera, el xantato (**II-53**) se preparó, en rendimientos cuantitativos, al hacer reaccionar el 2-bromoacetato de etilo (**II-56**) con la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**II-57**) en acetona a temperatura ambiente (**Esquema II-20**).



Esquema II-20

Con la disponibilidad de los compuestos (**II-52**) y (**II-53**) y tomando como base el esquema retrosintético planteado, fue el momento de explorar la etapa clave de nuestra propuesta sintética, que involucraba un proceso tándem de adición-ciclación oxidativa aromática vía radicales libres para la generación del compuesto (**II-66**).

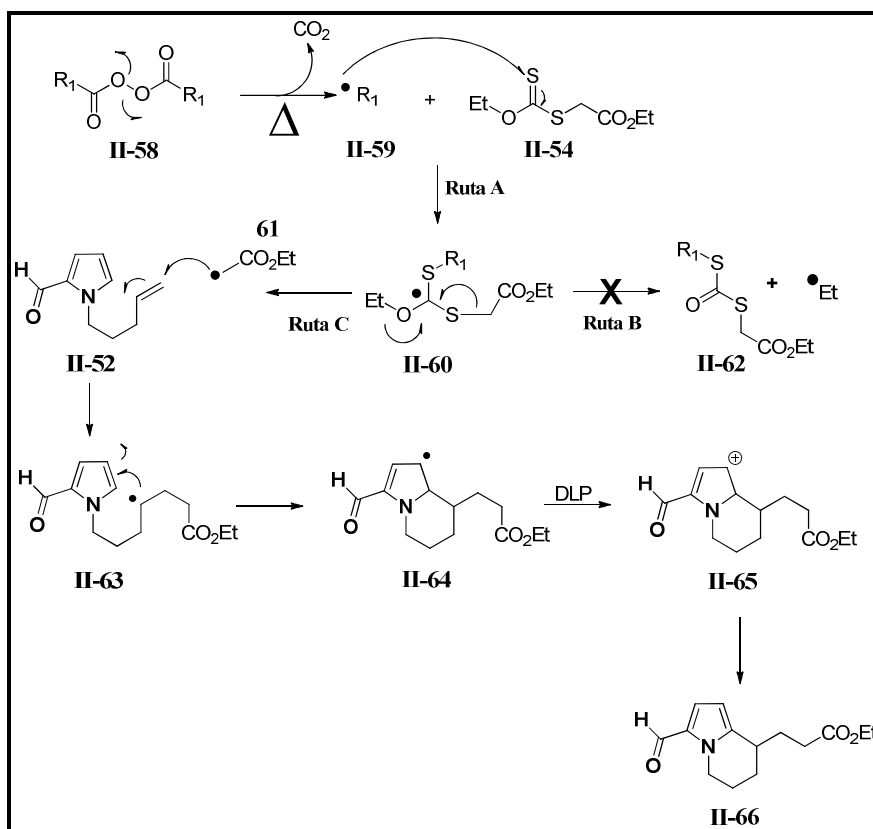
La elección de los xantatos se debe a que, éstos y sus análogos, han demostrado ser herramientas muy importantes para llevar a cabo reacciones de radicales libres de tipo *intra*- e *inter*-molecular con gran eficiencia⁹³.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

Estos intermediarios tienen una gran versatilidad ya que efectúan adiciones a enlaces dobles y a sistemas aromáticos sin la necesidad de que éstos se encuentren activados, reaccionan en condiciones que toleran una gama muy amplia de grupos funcionales, no se ven influenciados por la polaridad del disolvente, entre otras ventajas.

Una forma de llevar a cabo estas reacciones es adicionar a la mezcla de reacción (xantato–sustrato) un peróxido orgánico, que realiza una doble función en el proceso esto es, como iniciador y como oxidante, en este caso en la rearomatización. De esta doble función es que proviene el nombre de reacciones de sustitución radical-oxidativa^{52, 94}.

De esta manera, proponemos que el radical (II-59) generado por la ruptura homolítica del peróxido (II-58), reacciona con el xantato (II-54) generando un nuevo radical (II-60) de acuerdo al mecanismo aceptado para este tipo de procesos (Esquema II-21).



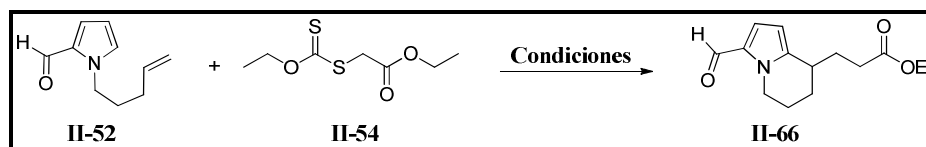
Esquema II-21

El radical (II-60) puede seguir, en principio, tres rutas de reacción:

- Ruta A: una β -fragmentación de manera reversible para regenerar el radical (II-59) y al xantato de partida, por lo que se establece un equilibrio. Debido a esta fragmentación el radical libre aumenta su vida media en la mezcla de reacción.
- Ruta B: una β -fragmentación para generar el nuevo xantato (II-62) y un radical etilo. Debido a que el radical etilo es de tipo primario, posee una energía mayor, debida a lo cual, su formación no está favorecida.
- Ruta C: una β -fragmentación para generar un nuevo xantato y el radical (II-61). En esta ruta se genera el radical que deseamos y que será capaz de adicionarse al doble enlace del pirrol (II-52). Es importante mencionar que se espera que la adición del radical sobre la doble ligadura sea más rápida que sobre el sistema aromático, por la mayor energía necesaria para este último proceso.

Una vez que se ha formado el radical secundario (II-63) el reto es que este radical se adicione al sistema aromático del pirrol de manera que se genere un nuevo radical (II-64). Una vez que se forma el radical (II-64), en presencia de un exceso de peróxido, éste se oxidará para generar el correspondiente catión (II-65), que por pérdida de un protón regenerará la aromaticidad formando la indolizidina (II-66) que necesitamos para continuar la síntesis propuesta (Esquema II-19).

En la **tabla II-1** se muestra un resumen de las condiciones que se ensayaron para la optimización del rendimiento en la reacción de radicales libres.



Esquema II-22

Tabla II-1

Experimento	Disolvente	Peróxido (Equivalentes)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento
1	DCE	DLP (1.3)	5	48%
2	Tolueno	DLP (1.3)	5	56%
3	DCE	DLP (1.3)	5	60%
4	Tolueno	DLP (1.3)	5	53%
5	DCE	DLP (1.8)	5	51%
6	DCE	DLP (1.3)	7	69%
7	Tolueno	DLP (1.3)	7	61%
8	DCE	DLP (1.3)	9	46%
9	DCE (μ v)	DLP (1.3)	1	0
10	Tolueno (μ v)	DLP (1.3)	1	0
11	Clorobenceno (μ v)	DCP (1.3)	1	0

El experimento número 1 se llevó a cabo en las condiciones consideradas estándar para una reacción vía radicales libres generados a partir de xantatos. En este caso, se disolvió el peróxido de dilauroilo (DLP) en dicloroetano y se añadió a una solución del pirrol (**II-52**) y el xantato (**II-53**) en dicloroetano a reflujo. La adición del peróxido se realizó mediante inyección con ayuda de una bomba de adición lenta a lo largo de cinco horas. En este caso, se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 48%.

Considerando que el DLP tiene una vida media de una hora a 82 °C, se trató de optimizar el proceso de adición – ciclación tándem mediante el cambio del disolvente por tolueno, ya que éste posee un punto de ebullición mayor, lo que permite un mayor control sobre la temperatura de calentamiento y eso podría ayudar a mejorar la fragmentación del peróxido y asegurar un buen tiempo de vida media para el radical libre formado. Bajo estas condiciones de reacción, en el experimento número 2, fue posible obtener al producto deseado en un 56%.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

Tratando de optimizar la reacción, se decidió cambiar la manera en que se adicionó el peróxido. En el experimento 3, se regresó al uso de dicloroetano como disolvente, pero se fraccionó la cantidad de peróxido para adicionarlo en porciones cada hora, durante el tiempo que duró el proceso. Al emplear este método, la reacción fue más eficiente, logrando obtener el producto deseado en un 60%. Siguiendo el mismo razonamiento que en el experimento 2, se cambió el disolvente a tolueno con el fin de controlar mejor la temperatura, sin embargo, el rendimiento de la reacción permaneció casi sin cambios respecto del uso de la bomba de adición lenta.

En el experimento 5 se aumentó la cantidad de peróxido con el objetivo de, al aumentar la cantidad de oxidante, favorecer la oxidación del último radical libre y con ello, la rearomatización del sistema heteroaromático. En este caso, se observa una disminución en el rendimiento que puede estar asociada a productos de oxidación del pirrol.

En los esfuerzos por optimizar el proceso, se decidió aumentar el tiempo de reacción. Se eligió adicionar el peróxido en porciones, pues de esa forma se mejoró el rendimiento en el experimento 3. En este caso, se observó un incremento en el rendimiento del producto al emplear tolueno o dicloroetano, sin embargo, fue en este último donde el proceso fue más eficiente.

Al observar un aumento en el rendimiento, en función del aumento del tiempo de reacción, en el experimento 8 se realizó la adición utilizando dicloroetano como disolvente, durante nueve horas con la esperanza de obtener una mayor cantidad del compuesto deseado; sin embargo, el rendimiento de reacción disminuye de manera importante, posiblemente asociado al aumento en los productos de oxidación del pirrol al aumentar el tiempo de reacción.

Establecidas las condiciones de reacción, decidimos experimentar empleando como fuente de calentamiento un reactor de microondas con la finalidad de que el calentamiento fuera homogéneo y constante, además de disminuir el tiempo de reacción.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

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 2.45GHz ($\lambda = 12.25\text{ cm}$). En esta región de energía electromagnética solamente la rotación de las moléculas se ve afectada, no la estructura molecular.

La química de las microondas está 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.

En el caso de los experimentos 9 y 10, sólo se pudo recuperar gran parte de la materia prima después de una hora de reacción, observando algunos productos en cromatografía en capa fina (CCF) que no correspondían al producto deseado. Al repetir el procedimiento, pero en un tiempo de reacción de dos horas, se observan resultados similares, con un ligero aumento en la cantidad de productos en CCF.

Por último, para aprovechar la capacidad de calentamiento de las microondas, empleamos el sistema de reacción de peróxido de dicumilo en clorobenceno para tratar de obtener el compuesto de adición – ciclación, pero después de una hora, sólo se obtienen productos de descomposición sin la recuperación de la materia prima.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

Para el caso del producto de adición-ciclación, la espectrometría de masas muestra un ion molecular en 250 m/z correspondiente, de acuerdo al análisis de alta resolución, para una fórmula $C_{14}H_{20}NO_3$, la cual está de acuerdo con el ión M+1 del compuesto **II-66**.

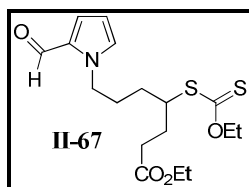
En el espectro de RMN- 1H , se observa una señal simple, correspondiente al protón del aldehído, a un desplazamiento químico de 9.42 ppm. Dos señales múltiples en 6.89 y 6.11 ppm, que integran para un protón cada una corresponden a los átomos de hidrógeno del anillo de pirrol. En 4.5 ppm se observa una señal que integra para 2 protones correspondiente al metileno del grupo etilo del éster.

Los protones del metileno unido al átomo de nitrógeno del pirrol aparecen como señales múltiples en 2.9 y 4.1 ppm que integran para un protón cada una. Las señales que se observan en un rango de 1.47-2.41 ppm, y que en su conjunto integran para nueve protones, corresponden al anillo de piperidina (5H) y a la cadena lateral que contiene al éster de etilo (4H). Finalmente, en 1.26 ppm, se observa una señal triple que integra para tres protones y que corresponde al grupo metilo del éster.

En el espectro de RMN- ^{13}C , las señales en 178.4 y 173.1 ppm corresponden a los átomos de carbono de los grupos carbonilos del aldehído y el éster respectivamente. Las señales que aparecen en 143.33, 130.89, 124.3 y 107.3 ppm corresponden a los cuatro átomos de carbono del sistema aromático de pirrol. Las ocho señales restantes que se encuentran en 60.35, 45.47, 33.7, 31.32, 29.55, 25.11, 21.47 y 14.02 ppm corresponden a los átomos de carbono presentes en la cadena lateral que contiene al éster, al anillo de piperidina y al grupo etilo del éster.

Es importante mencionar que en todos los experimentos realizados y cuyos resultados se resumen en la **Tabla II-1**, el producto de la primera adición y posterior transferencia del xantato **II-67 (Esquema II-23)**, que es común en este tipo de procesos, no se observa o aísla en el medio de reacción.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

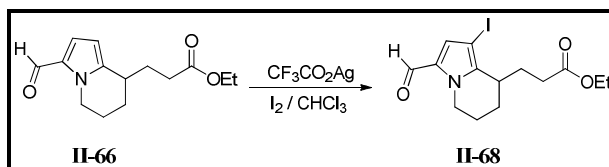


Esquema II-23

Con el compuesto de adición–ciclación tándem disponible, los siguientes pasos de reacción estuvieron encaminados a la construcción de los dos anillos restantes que se encuentran presentes en el esqueleto estructural del producto natural.

Debido a que el compuesto (**II-66**) cuenta con una estructura similar a varias de las indolizidinas descritas en los trabajos correspondientes a las síntesis previas del compuesto natural, se decidió seguir una estrategia de síntesis similar, donde el primer paso a seguir es la preparación del sistema biarílico.

Para ello, se realizó la reacción de halogenación regioselectiva del compuesto (**II-66**), que se muestra en el **Esquema II-24**, empleando yodo en presencia de trifluoroacetato de plata de acuerdo a lo publicado⁹⁵.

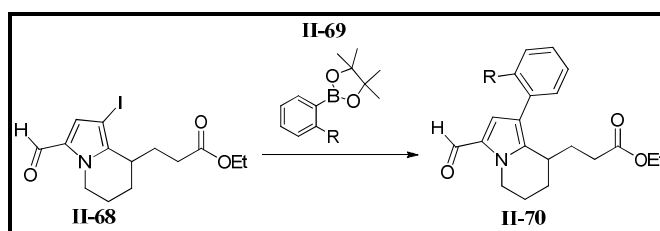


Esquema 48

En este caso, la adición de yodo disuelto en cloroformo debe hacerse lentamente y a 0 °C para evitar la formación del producto de doble halogenación y, así, obtener al producto (**II-68**) en un 83% de rendimiento.

Una vez formado el compuesto (**II-68**), el siguiente paso clave en nuestra ruta de síntesis consistió en la formación del enlace carbono–carbono biarílico mediante un acoplamiento de tipo Suzuki. Para ello se probaron varias condiciones de reacción:

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal



Esquema II--25

Tabla II-2

Experimento	R	Catalizador	Disolvente	Base	Rendimiento (%)
1	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/H ₂ O/MeOH	Na ₂ CO ₃	0
2	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/H ₂ O/MeOH	Na ₂ CO ₃	0
3	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄	DMF/H ₂ O	Na ₂ CO ₃	0
4	NH ₂	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/DMF/H ₂ O	Na ₂ CO ₃	0
5	NHBoc	Pd(PPh ₃) ₄	DMF/H ₂ O	Na ₂ CO ₃	0
6	NHBoc	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/H ₂ O/MeOH	Na ₂ CO ₃	0
7	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/DMF	Na ₂ CO ₃	0
8	NHBoc	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/DMF	Et ₃ N	0
9	NHBoc	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/MeOH	Na ₂ CO ₃	75% (Mezcla)
10	NHBoc	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/EtOH	Na ₂ CO ₃	0
11	NHBoc	Pd(PPh ₃) ₄	Tolueno/MeOH	K ₃ PO ₄	78% (Mezcla)
12	NHBoc	Pd ₂ (dba) ₃ / SPhos	THF/H ₂ O	K ₃ PO ₄	87%

Para la generación del compuesto (II-70), debido a las semejanzas estructurales, decidimos explorar las condiciones publicadas por Banwell y colaboradores⁸⁷⁻⁸⁸ en su síntesis previa del (±)-Rhazinal.

En los experimentos 1 y 2, se reprodujeron las condiciones referidas por el equipo de Banwell. En el primer caso, se emplearon 1.65 equivalentes del derivado del ácido fenilborónico, 4% en mol del catalizador y 2.5 equivalentes de la base, mientras que en el segundo caso se empleó un exceso de la base, 5 equivalentes. En ambos casos, la mezcla

Capítulo 2 Síntesis del (\pm)-Rhazinal

de reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas y fue seguida por CCF. Al terminar el tiempo y realizar la purificación, no se observó la formación de algún producto y se recuperaron las materias primas.

Al observar que después de varios intentos no era posible obtener el compuesto deseado, se procedió a realizar cambios en las condiciones de reacción. En el primer intento se trató de favorecer la solubilidad del catalizador y la base por lo que se decidió el cambio de tolueno por *N,N*-dimetilformamida como disolvente (experimento 3) conservando las condiciones de reacción restantes, sin embargo, nuevamente solo se recuperó la materia prima.

Pensando que quizá el catalizador fuera el problema, se utilizó un mayor porcentaje de éste. En el experimento 4 se agregó 15% en mol del catalizador, la mezcla fue calentada a 90 °C durante 3 horas y seguida por CCF, sin observar cambios en la composición de la mezcla. Debido a lo anterior, decidimos prolongar el tiempo de reacción a 5 horas, después de las cuales se observó una mezcla compleja de productos de reacción.

Debido a que existe la posibilidad de que el átomo de nitrógeno de la amina del derivado (**II-69**), se coordine con el centro metálico durante el proceso catalítico, y que dicha coordinación podría conducir a productos no deseados, se pensó en la alternativa de utilizar el derivado *N*-Boc protegido del compuesto (**II-69**), el cual además es comercial.

En los experimentos 5 y 6 se empleó un 5% en mol del catalizador, utilizando el ácido borónico (**II-69**) diferentes disolventes de reacción. De igual manera que en los casos anteriores, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y fue seguida mediante CCF hasta observar cambios. En el caso del experimento 5, después de 3 horas se obtiene una mezcla compleja de productos de reacción, mientras que en el experimento 6 sólo se recuperó a la materia prima.

Para evitar la presencia del grupo amino, se pensó en el uso del ácido 2-nitro fenilborónico (experimento 7) pensando que se podría reducirlo a la correspondiente amina una vez realizado el acoplamiento. Sin embargo, al igual que en algunos de los

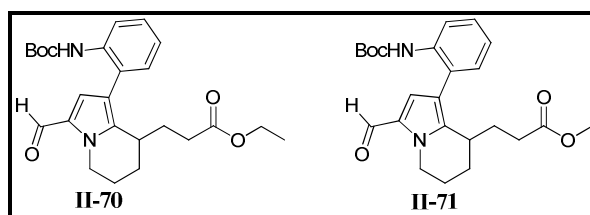
Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

experimentos anteriores, sólo se obtuvo una mezcla compleja de productos que no incluía al compuesto (II-68).

Debido a los resultados obtenidos hasta este punto del proyecto, se eligió ensayar con sistemas catalíticos distintos que se encuentran publicados, así como emplear disolventes anhidros y desoxigenados. En nuestro primer intento (experimento 8) con estos cambios, mantuvimos las condiciones de reacción empleadas, pero la base fue sustituida por Et₃N, que podría fácilmente ser disuelta en el medio de reacción. Sin embargo, nuevamente sólo fue posible recuperar a las materias primas.

En el experimento 9 decidimos cambiar el orden de adición de los reactivos y se decidió emplear disolventes destilados y desoxigenados. Se disolvió al compuesto (II-68) y a 5% en mol del catalizador, en tolueno destilado y desoxigenado. A esa mezcla se le agregó una solución, desoxigenada, en concentración 2M de la base (Na₂CO₃) y, posteriormente, el derivado de ácido borónico disuelto en metanol destilado y desoxigenado.

La mezcla se calentó a 80 °C durante 8 horas para, posterior a la purificación obtener al producto deseado en un 75% de rendimiento, aunque como una mezcla del éster de etilo (II-70) y del éster de metilo (II-71) generado por transesterificación con el metanol utilizado (Esquema II-26).



Esquema II-26

Con el objeto de optimizar estas condiciones de reacción, se agregó el compuesto (II-69) disuelto en etanol destilado y desoxigenado, evitando así la posible formación del éster de metilo. Sin embargo, y por una razón no muy clara para nosotros, después de algunos intentos, bajo estas condiciones de reacción no fue posible obtener al compuesto (II-70) (experimento 10).

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

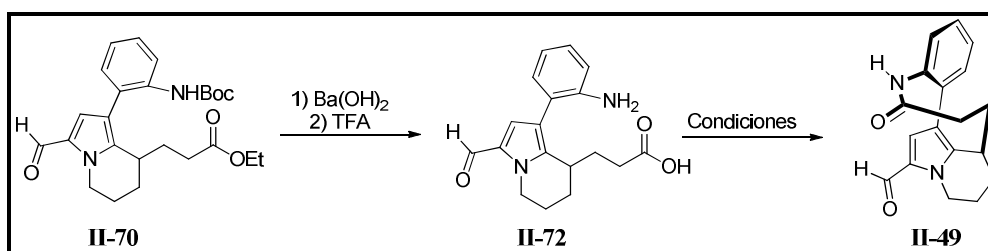
Con los resultados anteriores, se decidió optimizar las condiciones de reacción exitosas. Para esto se probaron algunas bases distintas, siendo el fosfato de potasio (experimento 11) la que proporcionó un incremento en el rendimiento del producto de reacción, aunque éste siguió obteniéndose como la mezcla de esteres de etilo y metilo. A pesar de los intentos de transesterificar la mezcla haciéndola reaccionar en etanol anhidro, éstos solo condujeron a una disminución en el rendimiento del producto biarílico.

Debido a estos inconvenientes, se decidió cambiar el sistema catalítico. Empleando las metodologías desarrolladas por el grupo de investigación de Buchwald⁹⁶, se cambió a un sistema mixto, empleando el *tris*(dibencilideneacetato) de dipaladio ($\text{Pd}_2[\text{dba}]_3$) como catalizador y el 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos) como ligante. La elección de este sistema catalítico se debe a que ha mostrado una gran versatilidad en la formación de enlaces carbono-carbono que no están muy activados, son pobres en electrones o están impedidos estéricamente; además, es un sistema que posee una mayor estabilidad en presencia del aire y la humedad.

Una vez elegido el sistema, en un matraz se colocó al compuesto (**II-68**), 4% en mol del catalizador, 8% en mol del ligante, la base y el derivado de ácido borónico. A la mezcla de todos los sólidos se le agregó THF destilado y desoxigenado hasta disolución de los compuestos orgánicos. Posteriormente, se añadió agua destilada y desoxigenada dejando agitar durante 1 hora a temperatura ambiente.

La mezcla se calentó a 40 °C durante 36 horas y fue seguida por CCF para, posterior a la purificación, obtener el producto de acoplamiento (**II-70**) en 87% de rendimiento. Intentos posteriores por optimizar el rendimiento no fueron fructíferos.

Una vez obtenido el producto de acoplamiento, las últimas etapas de reacción fueron dirigidas a la eliminación de los grupos protectores y a la construcción de la macrolactama para, así, obtener al esqueleto del producto natural presente en el desetilrhazinal. (**Esquema II-27**).

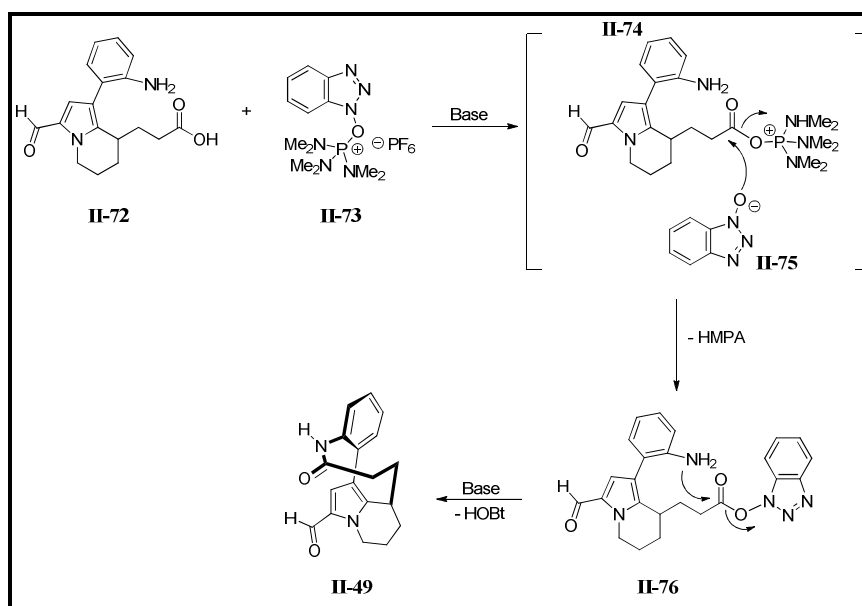


Esquema II-27

El primer paso en esta secuencia consistió en la desprotección del ácido carboxílico mediante la hidrólisis del éster. Esta reacción se realizó empleando hidróxido de bario ($\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) ya que es soluble en metanol y permite realizar la hidrólisis en condiciones muy suaves. Una vez que se obtiene el ácido, se retira el grupo *N*-Boc utilizando TFA y así, generar el correspondiente compuesto (**II-72**).

Debido a que (**II-72**) es un aminoácido, la formación de la macrolactama se puede llevar a cabo utilizando la gran variedad de agentes de acoplamiento de aminoácidos que se encuentra en la literatura⁹⁷. Cabe mencionar que se probaron las condiciones empleadas en las síntesis anteriores y solo se observaron rendimientos pobres de reacción por lo que se decidió buscar condiciones más eficientes.

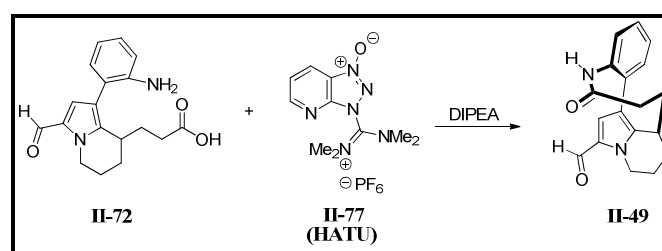
En primer lugar, exploramos el empleo de una sal de fosfonio para generar la amida correspondiente. En las reacciones de acoplamiento de aminoácidos convencionales, las sales de fosfonio solo reaccionan con el extremo ácido del péptido, por lo que se necesita al menos un equivalente de alguna base. La ventaja de estos compuestos es que no necesitan de un agente deshidratante como las carbodiimidas y no reaccionan con el extremo amino, de modo que sólo hace falta usar un equivalente del compuesto. Sin embargo, muchos de ellos generan fosforamidas como subproductos que son difíciles de remover de la mezcla de reacción (**Esquema II-28**).



Esquema 49

La reacción se llevó a cabo empleando DIPEA como base y el reactivo BOP (**II-73**) como agente de acoplamiento, los reactivos se disolvieron en un exceso de CH_3CN seco. Mediante una bomba de adición lenta, se inyectó una solución del aminoácido en CH_3CN seco a lo largo de 7 horas. Al terminar la inyección, se dejó agitar la mezcla durante una hora más y posteriormente se purificó sin lograr obtener el compuesto de lactamización.

Debido al resultado, se decidió cambiar el agente de acoplamiento. Con base en publicaciones de su uso en la construcción de anillos de lactamas y lactonas de 9 a 13 átomos, se eligió al HATU (**II-77**) para llevar a cabo el acoplamiento (**Esquema II-29**).



Esquema II-29

En el nuevo proceso, se agrega la base (DIPEA) y el HATU (**II-77**) en una mezcla 1:1 de DMF y CH_2Cl_2 anhidros. El aminoácido se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro y mediante el uso de una

Capítulo 2 Síntesis del (\pm)-Rhazinal

bomba de adición lenta, se inyectó durante 12 horas a la solución de DIPEA – HATU. Al terminar la inyección, la mezcla se dejó agitar durante 4 horas más.

Después del proceso de purificación, se logró aislar al compuesto (**II-49**) en un 29% de rendimiento.

En este caso, la espectrometría de masas muestra un ion molecular en 295 m/z correspondiente, de acuerdo al análisis de alta resolución, para una fórmula $C_{18}H_{19}N_2O_2$, la cual está de acuerdo con el ión M+1 del desetilrhazinal.

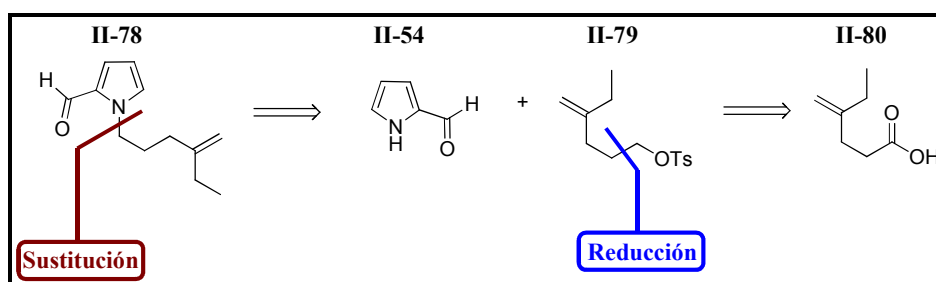
En el espectro de RMN- 1H , se observa una señal simple, correspondiente al protón del aldehído, a un desplazamiento químico de 9.43 ppm. Dos señales múltiples entre 7.2 y 7.48 ppm, que en su conjunto integran para cuatro protones, corresponden a los átomos de hidrógeno unidos al anillo aromático **A**. Una señal simple ancha en 6.92 ppm corresponde al protón del grupo amida mientras que una señal simple en 6.63 ppm con una integral de uno corresponde al protón del anillo de pirrol.

Los protones del metileno unido al átomo de nitrógeno del pirrol aparecen como señales múltiples en 3.98 y 4.78 ppm que integran para un protón cada una. Con una integral de uno, se observa una señal múltiple en 2.74 ppm que corresponde al protón del grupo CH unido al carbono C-5 del pirrol. Finalmente, las señales que se observan en un rango de 1.66-2.38 ppm y que en su conjunto integran para ocho protones, corresponden a los grupo metileno de la molécula, dos de ellos en el anillo de piperidina y dos en la lactama de nueve átomos.

En el espectro de RMN- ^{13}C , las señales en 178.9 y 176.6 ppm corresponden a los átomos de carbono de los grupos carbonilos del aldehído y la amida respectivamente. Las señales que aparecen en 139.99, 137.68, 136.69, 131.88, 130.97, 129.25, 128.18, 127.86, 124.05, y 120.49 ppm corresponden a los diez átomos de carbono de los sistemas aromáticos de pirrol y benceno. Las seis señales restantes que se encuentran a campo alto en 45.96, 33.53, 32.44, 32.06, 29.69 y 27.04 ppm corresponden a los átomos de carbono presentes en la lactama de nueve átomos y el anillo de piperidina.

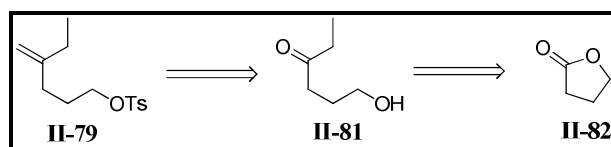
De esta manera, fue posible acceder al análogo desetilado del producto natural, en una ruta sintética de 7 pasos a partir de materiales comerciales, en un rendimiento global aproximado de 12%. El paso clave de esta síntesis fue la preparación del sistema indolizidínico mediante una metodología de adición-ciclación tándem vía radicales libres que, además, proporcionó las funcionalidades necesarias para la construcción del producto final.

Gracias al éxito de nuestra estrategia, el siguiente paso fue la síntesis del producto natural empleando la misma metodología y análisis retrosintético planteados. El primer paso fue la preparación de la olefina que incluyera el grupo etilo que funcionaría como el aceptor del radical libre. Para ello, fue necesario preparar el compuesto (**II-79**) con el sustituyente etilo presente en los productos naturales para *N*-alquilar al pirrol-2-carboxaldehído (**Esquema II-30**).



Esquema 50

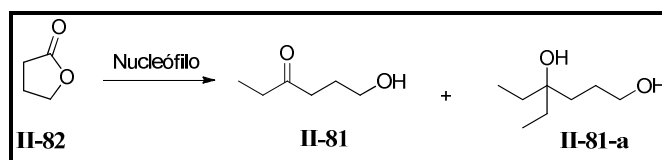
En el **esquema II-31**, se muestra la primera opción que se contempló para la preparación de dicho intermediario (**II-79**). En este caso, se planeó la síntesis del derivado (**II-79**) a partir de la correspondiente hidroxicetona (**II-81**) que se obtendría a partir de la γ -butirolactona (**II-82**).



Esquema II-31

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

De esta manera, la γ -butirolactona se hizo reaccionar con el anión de etilo como nucleófilo en THF para tratar de obtener al compuesto (**II-81**) que sería sometido a una reacción de Wittig. Los resultados se muestran en la **tabla II-3**.



Esquema II-32

Tabla II-3

Experimento	γ -butirolactona	Nucleófilo	Temperatura	Cetona (II-81): Alcohol 3º (II-81-a)
1	2 eq	EtMgBr	-78°C	1:4
2	4 eq	EtMgBr	-78°C	1:4
3	6 eq	EtMgBr	-78°C	1:4
4	4 eq	EtMgBr	-40°C	1:5
5	4 eq	EtMgBr	-30°C	0:1
6	2 eq	Et ₂ Zn	-78°C	1:5
7	4 eq	Et ₂ Zn	-78°C	1:5
8	4 eq	Et ₂ Zn	-40°C	0:1

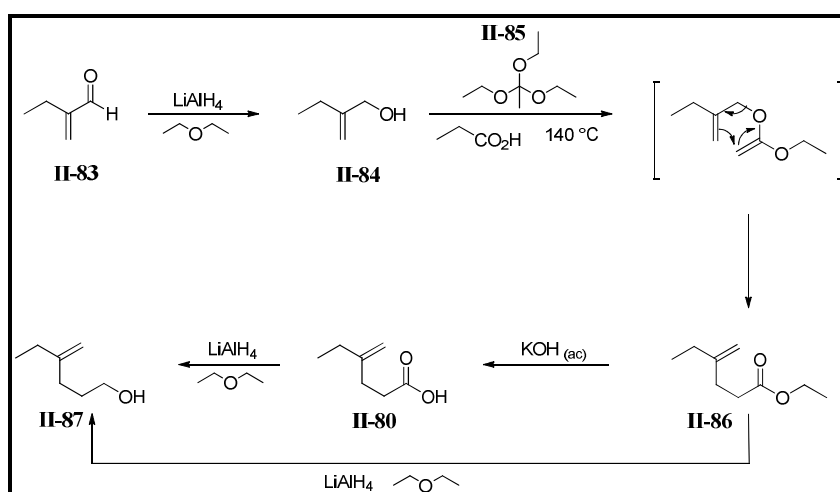
El empleo del bromuro de etilmagnesio o de dietilzinc como fuente del nucleófilo conduce a la formación de la hidroxiketona deseada, pero solo como un producto secundario ya que el producto mayoritario es el alcohol terciario correspondiente. Cabe destacar que, a pesar de los esfuerzos que se realizaron, no fue posible separar a la cetona de la mezcla de reacción.

Debido a que esta ruta resultó infructuosa, se optó por la preparación del ácido carboxílico (**II-80**), de acuerdo con el **Esquema II-33**, para preparar el intermediario (**II-79**).

Este compuesto ha sido empleado con anterioridad en la síntesis de otro compuesto natural por lo que se pensó en sintetizar dicho ácido de acuerdo a lo descrito⁹⁸, a partir de

una reacción de transposición de alcoholes alílicos en presencia de un ortoéster, es decir, una reacción del tipo Johnson – Claisen⁹⁹.

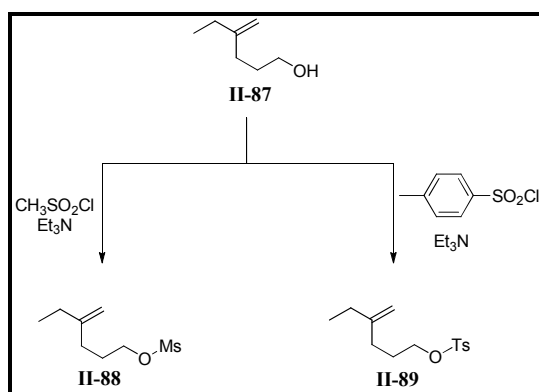
Para esto, se empleó el 2-metilen-1-butanol (**II-84**) que se puede obtener con facilidad a partir de la reducción de la 2-etilacroleína (**II-83**) disponible comercialmente. Este compuesto se colocó en presencia de ortoacetato de etilo (**II-85**) y cantidades catalíticas de ácido propanoico a 140°C hasta su conversión total en el correspondiente éster de etilo (**II-86**) (Esquema II-33).



Esquema 51

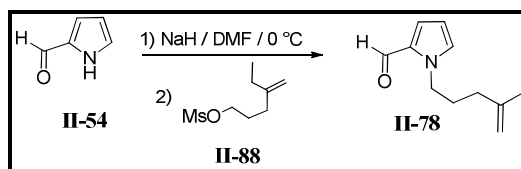
Con este compuesto se podía explorar la reducción directa para obtener el alcohol (**II-87**) o la hidrólisis para generar el ácido carboxílico (**II-80**) que podía, a su vez, reducirse al mismo alcohol. En ambos casos la reacción procedió de acuerdo a lo planeado y se obtuvo el compuesto necesario para la siguiente etapa sintética.

De esta manera el alcohol (**II-87**) se hizo reaccionar con el cloruro de metansulfonilo para generar el correspondiente mesilato (**II-88**) en 83% rendimiento; sin embargo, este compuesto presenta cierta sensibilidad al aire por lo que también se preparó el correspondiente *p*-toluensulfonato (**II-89**) que es más estable y menos volátil, y que fue obtenido en 79% de rendimiento (Esquema II-34).



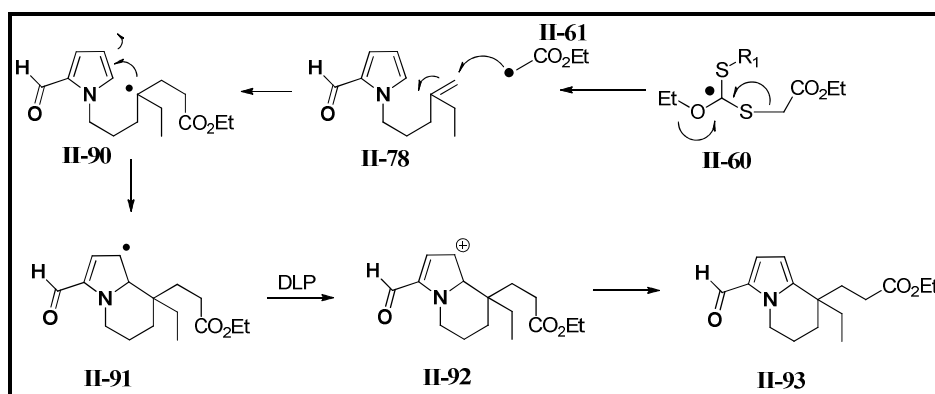
Esquema II-34

Con los compuestos (II-88) y (II-89) ahora disponibles, se procedió a realizar la *N*-alquilación sobre el pirrol-2-carboxaldehído. De la misma forma que con su análogo sin etilo, una solución de (II-54) se agregó a una suspensión del hidruro de sodio en DMF. Después de 1 hora, se agregó el mesilato (II-88) y se dejó agitar durante 2 horas para obtener, posterior a la purificación, el pirrol (II-78) en un 89% de rendimiento (Esquema II-35).



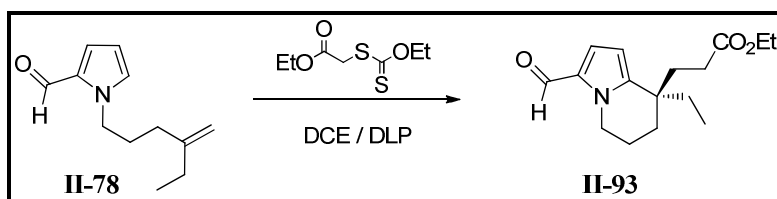
Esquema II-35

Una vez obtenido el compuesto (II-78), fue el momento de explorar la etapa clave de nuestra propuesta sintética, es decir, el proceso tándem vía radicales libres para la generación del compuesto (II-82) a través de una sustitución radical-oxidativa aromática del compuesto (II-78). (Esquema II-36).



Esquema II-36

El gran reto en este proceso es que, una vez que se adiciona el radical (II-61) se forma un radical terciario (II-90) en lugar de uno secundario comparado con el análogo sin el grupo etilo. El paso clave será la adición de ese radical al anillo heteroaromático, que es rico en electrones, para formar el correspondiente radical (II-91) el cual conducirá a la formación del producto deseado (II-93) a través de la oxidación del radical por acción del DLP.



Esquema II-37

Para nuestra satisfacción, al aplicar las condiciones optimizadas para el modelo del desetilrhazinal, en la adición–ciclación del compuesto (II-78), se aisló el correspondiente compuesto bicíclico (II-93) en un 71% de rendimiento. En este caso, la espectrometría de masas muestra un ion molecular en 278 m/z correspondiente, de acuerdo al análisis de alta resolución, para una fórmula $C_{16}H_{24}NO_3$, la cual está de acuerdo con el ión M+1 del compuesto II-93.

En el espectro de RMN- 1H , se observa una señal simple, correspondiente al protón del aldehído, a un desplazamiento químico de 9.4 ppm. Dos señales múltiples en 6.89 y 6.04 ppm, que integran para un protón cada una corresponden a los átomos de hidrógeno del

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

anillo de pirrol. En 4.13 ppm se observa una señal que integra para 2 protones correspondiente al metileno del grupo etilo del éster.

Los protones del metileno unido al átomo de nitrógeno del pirrol aparecen como una señal múltiple en 3.2 y 4.3 ppm que integran para un protón cada una. Las señales que se observan en un rango de 1.67-2.2 ppm, que en su conjunto integran para diez protones, corresponden al anillo de piperidina (4H), a la cadena lateral que contiene al éster de etilo (4H) y al metileno del grupo etilo unido al carbono cuaternario (2H). Finalmente, en 1.22 y 0.8 ppm, se observan dos señales triple que integran para tres protones cada una. Éstas corresponden al grupo metilo del éster y al grupo metilo del la cadena unida al centro cuaternario respectivamente.

En el espectro de RMN-¹³C, las señales en 178.4 y 173.5 ppm corresponden a los átomos de carbono de los grupos carbonilos del aldehído y el éster respectivamente. Las señales que aparecen en 144.02, 130.79, 124.59 y 107.59 ppm corresponden a los cuatro átomos de carbono del sistema aromático de pirrol. Las diez señales restantes que se encuentran, en 60.46, 45.4, 38.13, 34.81, 33.26, 29.8, 26.69, 19.6, 14.16 y 8.53. ppm, corresponden a los átomos de carbono presentes en la cadena lateral que contiene al éster, al anillo de piperidina y al grupo etilo del éster.

Al contrario del derivado sin etilo, en este caso fue interesante notar que las condiciones del disolvente empleado influyen en el proceso de ciclación, ya que, en todos los experimentos realizados, si éste no se encontraba anhidro solo se observa la generación de productos de descomposición y la recuperación de un poco de materia prima.

Además, es importante señalar que el rendimiento de la reacción de adición-ciclación tándem no fue modificado a pesar de que el radical libre que se cicla es terciario. De la misma manera que con el análogo sin etilo, en todos los experimentos realizados, no se observó el producto de adición transferencia del xantato.

Capítulo 2 Síntesis del (±)-Rhazinal

La síntesis del compuesto (**II-93**) es importante debido a que la preparación del compuesto natural (±)-rhazinal ha sido descrita por el grupo de Banwell a partir del compuesto análogo que contiene al éster de metilo.

2.7 Conclusiones

- Se logró implementar una metodología de adición–ciclación tándem de un radical con carácter nucleofílico, hacia un sistema heteroaromático, de manera eficiente sin importar si es secundario o terciario.
- Se empleó con éxito, la metodología antes mencionada en la síntesis del compuesto (±)-desetilrhazinal. Esta estrategia sintética tué las ventajas, sobre las estrategias publicadas, de acceder al compuesto objetivo en pocos pasos de reacción y a partir de materias primas sencillas y de fácil disponibilidad.
- Se empleó la metodología antes mencionada en la preparación del compuesto (**II-93**), el cual constituye un intermediario avanzado en la síntesis del compuesto (±)-rhazinal y cuyo análogo éster metílico está publicado. De igual manera, la metodología presentada tiene las ventajas de emplear pocos pasos de reacción a partir de materias primas sencillas y de alta disponibilidad.

Capítulo 3

Síntesis del

(±)-

Rhazinilam

3.1 El (-)-Rhazinilam

3.1.1 Orígenes biosintéticos, semi-síntesis y su elucidación estructural.

El (-)-Rhazinilam, es un producto natural que fue aislado por primera vez de un ejemplar de *Melodinus australis* en 1965¹⁰⁰. Algún tiempo después, se le encontró en otros ejemplares de la familia Apocynaceae recolectados en distintos lugares del sureste de Asia y Sudamérica¹⁰¹ como son: *Rhazya stricta*, *Aspidosperma quebracho-blanco*, *Leuconotis eugenifolia*, *Kopsia singaporensis* y *Kopsia teoi*.

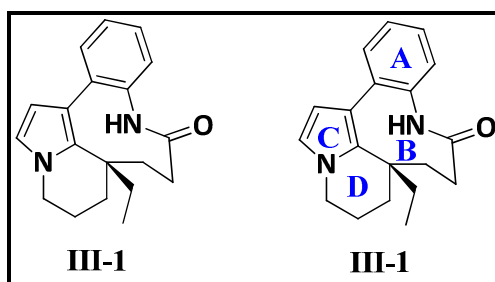
De manera más reciente, el (-)-rhazinilam fue aislado de un cultivo de células híbridas modificadas genéticamente a partir de dos miembros de la misma familia: *Rauvolfia serpentine* and *Rhazya stricta*.

La estructura de (-)-rhazinilam (III-1) se estableció inicialmente a través del análisis espectroscópico y algunos estudios de degradación química. Tiempo después¹⁰², dicha estructura fue confirmada mediante técnicas de cristalografía de rayos X¹⁰³. Este compuesto se caracteriza por la presencia de cuatro anillos: el anillo aromático **A**; el anillo **B** constituido por una lactama de nueve miembros; el anillo de pirrol **C** y un anillo de piperidina **D** (Esquema III-1).



Arriba: *Kopsia Singaporensis*.
Abajo: *Rhazya stricta*

Figura III-1



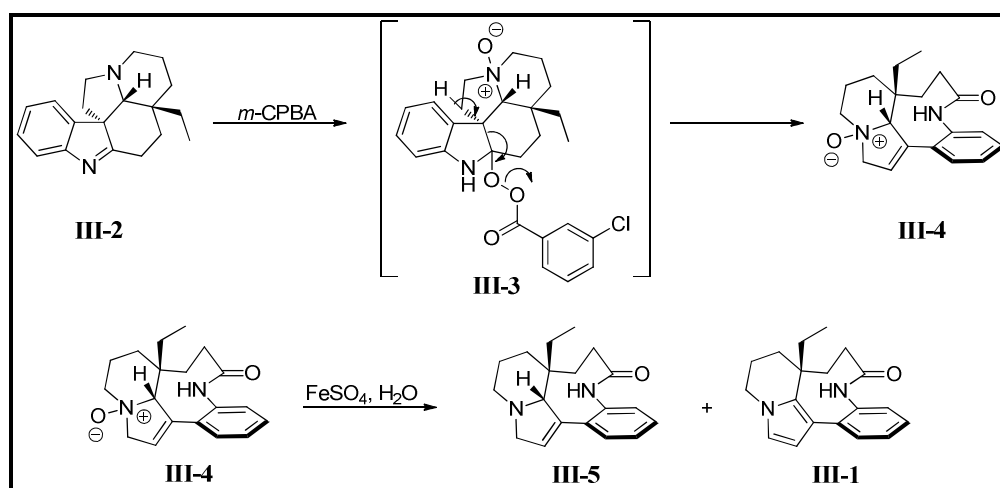
Esquema III-1

Fue a través de los análisis de rayos X, que fue posible determinar que el ángulo diedro entre los anillos de C y A del (-)-rhazinilam es, aproximadamente, de 90°, el enlace C-N de la lactama posee una conformación *cis* y adopta una conformación de media silla-bote. Esta

molécula tiene dos elementos estereogénicos: el átomo de carbono cuaternario y el eje de quiralidad definido entre los sistemas aromáticos del pirrol y el anillo aromático **A**.

Mediante el análisis de rayos X no fue posible determinar la configuración absoluta, sin embargo, se estableció a través de la semi-síntesis de un alcaloide derivado de la misma familia *Aspidosperma*, la (+)-1,2-dideshidroaspidospermidina¹⁰⁴(**III-2**). Con base en lo anterior, el (-)-rhazinilam se considera un artefacto generado debido al procedimiento de aislamiento empleado en el trabajo realizado durante la extracción de la planta de origen.

Cuando el alcaloide indólico de origen natural (+)-1,2-dideshidroaspidospermidina (**III-2**) fue sometido de manera sistemática a una oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), seguido de una reducción del intermediario (**III-4**) con sulfato ferroso, para generar el (-)-rhazinilam (**III-1**) en un 30% de rendimiento (**Esquema III-2**).



Esquema 52

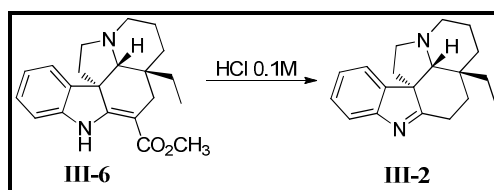
El mecanismo de esta conversión fue propuesto por Smith y posteriormente confirmado por Baudoin^{84, 105}. La secuencia de reacción comienza con la ruptura oxidativa del enlace entre los carbonos C2 – C3 en la indolina (**III-2**) para generar el anillo de nueve átomos, en el compuesto (**III-4**) en un 65% de rendimiento. Cuando el compuesto (**III-4**) se hizo reaccionar con Fe (II), y se reduce para generar una mezcla 9:1 del rhazinilam (**III-1**) y el 5,21-dihidrorhazinilam (**III-5**). El compuesto (**III-5**), después de exponerse unos días al aire, generó espontáneamente rhazinilam.

La lenta conversión de (**III-5**) → (**III-1**) sugiere que la formación del rhazinilam a partir del compuesto (**III-4**) ocurre mediante una transformación tipo Polonovski. De hecho, se ha

encontrado que al someter al compuesto (III-4) a las condiciones estándar de la reacción de Polonovski ($\text{Et}_3\text{N} - \text{Ac}_2\text{O}$), se obtiene el (-)-rhazinilam (III-1) en un 81% de rendimiento.

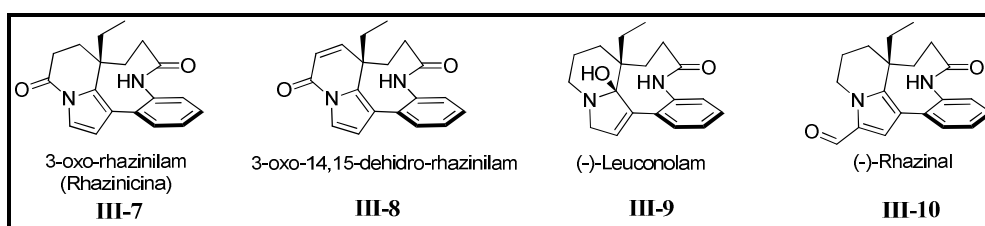
Estas observaciones llevaron a la conclusión de que en la planta, el precursor biogénico directo de (III-1) es el 5,21-dihidrorhazinilam (III-5). Sin embargo, dado que la (+)-1,2-dideshidroaspidospermidina (III-2) nunca se ha encontrado de forma simultánea *in vivo* con los alcaloides (III-1) o (III-5), la pregunta que permanece sin respuesta es si (III-2) es el precursor biogénico directo del compuesto (III-5).

Además, debido a que la estructura y configuración del alcaloide vincaformina (III-6) ha sido determinada sin ambigüedad, y que a partir de éste se puede obtener el compuesto (III-2) mediante la hidrólisis/descarboxilación ácida del grupo éster (Esquema III-3). La semi-síntesis mostrada arrojó las primeras evidencias acerca de la configuración absoluta del (-)-rhazinilam (III-1).



Esquema III-3

De manera similar, otros alcaloides que poseen el mismo sistema tetracíclico que el rhazinilam han sido aislados. Se propone que éstos provienen del 5,21-dihidrorhazinilam (III-5) a través de diversas rutas biogénicas oxidativas (Esquema III-4).



Esquema III-4

De igual manera que el rhazinilam, algunos de estos compuestos han atraído el interés de la comunidad científica debido a sus propiedades citotóxicas¹⁰⁶. Algunos de ellos han sido sometidos a estudios de relaciones estructura-actividad (SAR) debido a las similitudes en la propiedades citotóxicas que presentan con el rhazinilam.

3.1.2 Actividad biológica del rhazinilam y sus análogos

El cáncer es una clase de enfermedad en la cual un grupo de células muestra las siguientes características:

- Crecimiento sin control (crecimiento y división más allá de los límites normales).
- Invasión (intrusión y destrucción de los tejidos adyacentes).
- Metástasis (diseminación a otras partes del cuerpo mediante la sangre o el sistema linfático)

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en 2008 causó 7,6 millones de defunciones (aproximadamente un 13% del total) y los que más muertes causan cada año son el cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon y mama¹⁰⁷.

Este padecimiento puede ser tratado de diversas formas, entre las que se encuentran la cirugía, la quimioterapia, la terapia de radiación, inmunoterapia, terapias fotodinámicas, terapias de anticuerpo, entre otras. La elección del tratamiento depende de la colocación y grado del tumor¹⁰⁸, así como la etapa en la que se encuentra la enfermedad y el estado general del paciente.

La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con medicamentos o drogas que pueden destruir las células cancerosas. El término “quimioterapia”, se refiere al empleo de compuestos citotóxicos que afectan, de forma rápida y general, la división celular y que contrasta con la llamada terapia sobre objetivo. Este tipo de compuestos interfieren con la división celular de distintas maneras, siendo las principales:

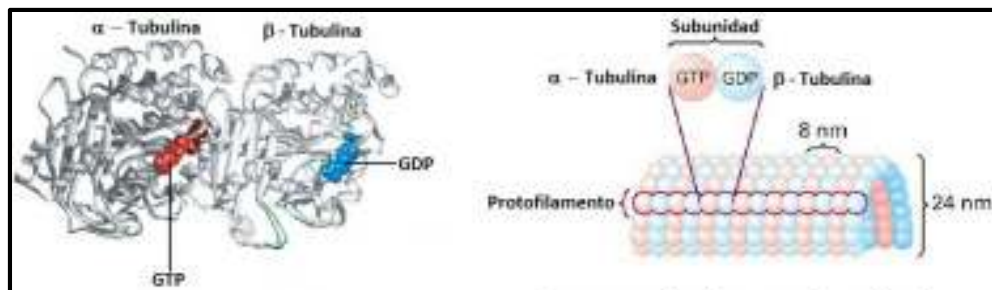
- Interrupción de la duplicación del ADN
- Separación de los cromosomas formados (mitosis)

La gran mayoría de los objetivos de la quimioterapia son las células que se dividen rápidamente, aunque este tipo de tratamiento no suele ser específico para las células cancerosas. Un poco de especificidad en estos tratamientos puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, capacidad que las células normales si poseen. Debido a lo anterior, la quimioterapia puede dañar el tejido

sano, en especial aquellos tejidos que poseen una alta tasa de división celular (por ejemplo: el cabello), aunque, de manera posterior al tratamiento, estas células pueden repararse.

Los mecanismos de división celular normalmente son facilitados por la formación del aparato de huso mitótico, el cual está construido por una ordenada y compleja red de estructuras, llamadas microtúbulos, pertenecientes al citoesqueleto y que conducen a los cromosomas durante el proceso de reproducción celular.

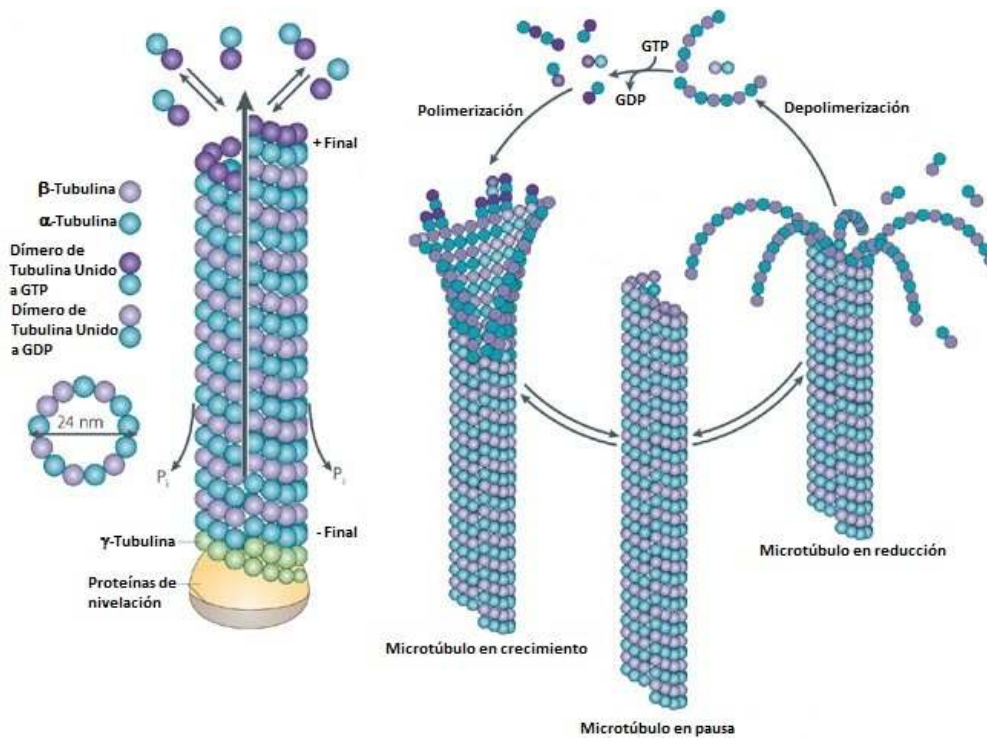
Estos microtúbulos se encuentran a todo lo largo del citoplasma y están constituidos por polímeros de una proteína globular llamada tubulina, formada por la dimerización reversible de unidades de las proteínas α y β -tubulina (**Esquema III-5**)¹⁰⁹.



Esquema III-5

Durante los procesos de mitosis y meiosis, la función del huso mitótico es llevar a cabo el enlace de los cromosomas a través de sus centrómeros durante la profase, ubicarlos a lo largo del ecuador celular durante la metafase y desplazarlos hacia los polos de la célula en la anafase. Debido a lo anterior, es necesario que a lo largo de este proceso se lleve a cabo una interconversión dinámica de la tubulina y los microtúbulos¹¹⁰.

Durante el proceso de polimerización, las unidades de tubulina se unen a una molécula de GTP que desempeña la función de proporcionar estabilidad estructural a la α -tubulina, pero es hidrolizado a GDP en la β -tubulina. Este proceso de hidrólisis (**Esquema III-6**) es el responsable de la adición de nuevos dímeros, por lo que la unión a uno u otro nucleótido es la que determina la velocidad de polimerización o despolimerización asociadas a la formación y crecimiento del microtúbulo¹¹¹. Estas características proporcionan una inestabilidad dinámica en los microtúbulos, la cual consiste en que, en una misma célula, algunos microtúbulos están crecimiento mientras que otros están reducción.

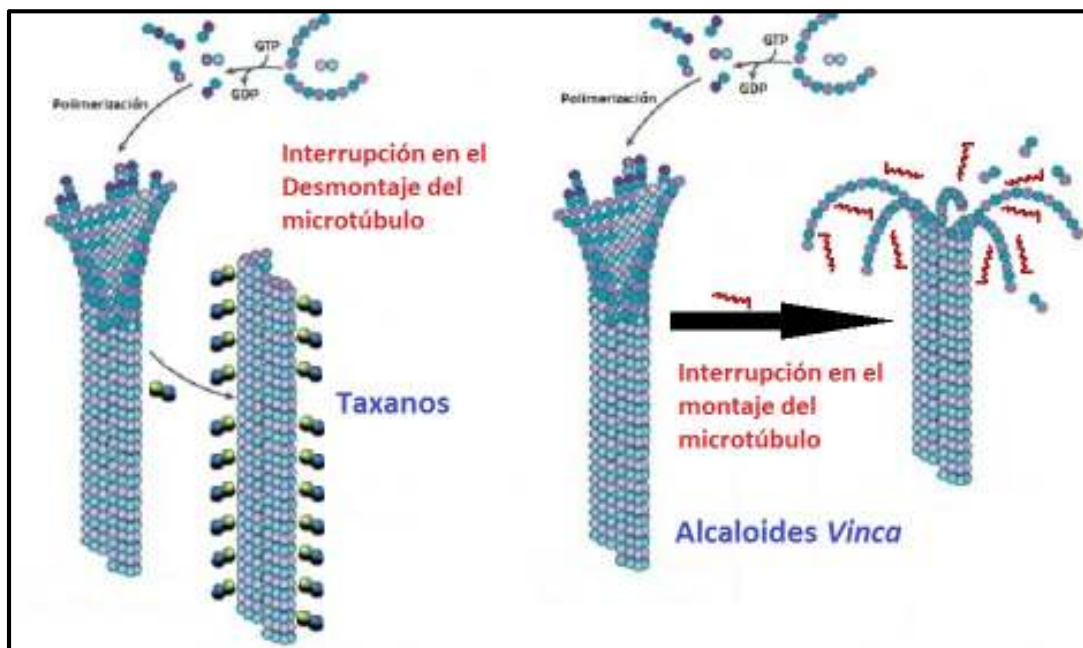


Esquema III-6

Sin embargo, en el proceso de polimerización de la tubulina la adición de nuevos monómeros, depende de la concentración de dimeros de α y β -tubulina en la solución. Si la concentración es mayor a un parámetro conocido como concentración crítica (C_c) el microtúbulo crece, pero si es menor a dicho valor, el microtúbulo se reduce.

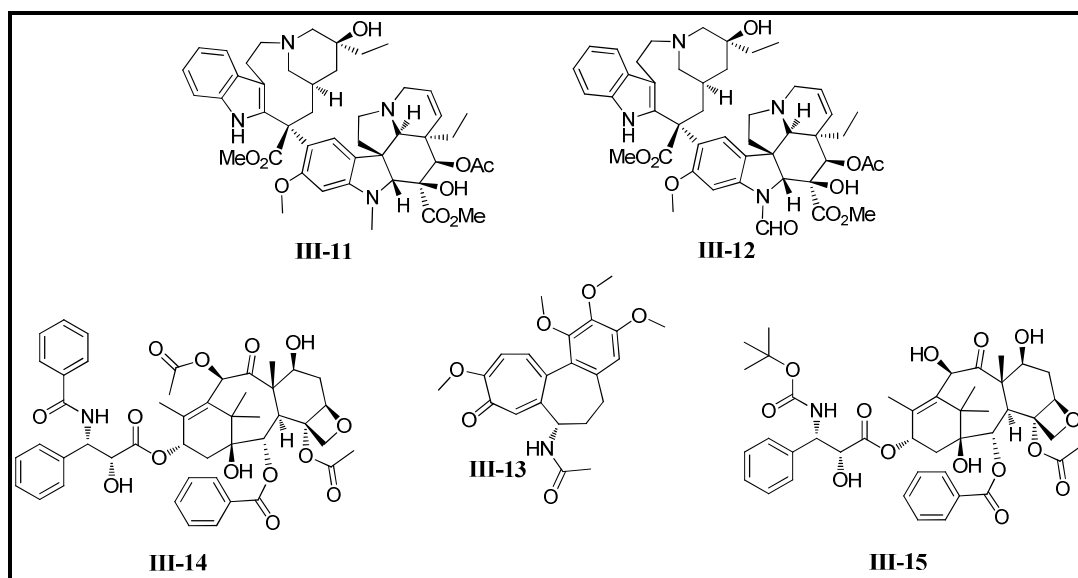
Además, debido a las variaciones en la C_c , el microtúbulo, puede crecer por los dos extremos o solo por uno, dependiendo de la concentración de dimeros de α y β -tubulina.

Como consecuencia, todas las moléculas capaces de unirse a la tubulina, modular su estado de activación y de este modo interferir con la dinámica microtubular a concentraciones menores a la C_c , conducen a la interrupción del ciclo celular y, por ende, a la muerte celular o apoptosis. (Esquema III-7)



Esquema III-7

Así, las moléculas pequeñas que son capaces de interrumpir el montaje (como la vinblastina (III-11), vincristina (III-12) o colchicina (III-13)) o desmontaje (como el paclitaxel (III-14) y el docetaxel (III-15)) de la red de microtúbulos, han mostrado una capacidad notable para suprimir la proliferación de células (Esquema III-8).



Esquema III-8

Muchas de estas moléculas son de origen natural o derivadas de éstas y, en efecto, algunas de ellas han sido empleadas con mucho éxito en el tratamiento de diversas clases de cánceres.

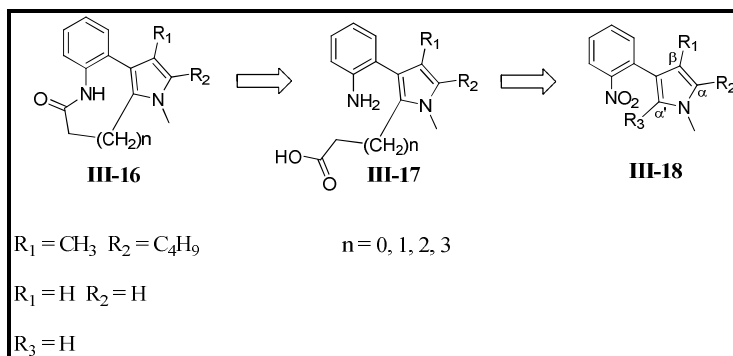
El descubrimiento de las propiedades de unión a la tubulina que posee el rhazinilam fue hecho a través de varios estudios dirigidos que involucraron a extractos de algunas plantas provenientes de Malasia y fueron realizados por el grupo del profesor Poitier. De hecho, este grupo de investigación estableció que el (-)-rhazinilam imita el efecto de varias de las moléculas mostradas en el **Esquema III-8**:

- Es capaz de inducir el montaje irreversible de la tubulina, de la misma manera que los compuestos de la familia de alcaloides *Vinca*.
- Inhibe el desmantelamiento de la red de microtúbulos de la misma manera que los compuestos taxoides¹¹².
- Induce la formación de ensamblajes defectuosos en las estructuras de tubulina, de la misma manera que lo hace el paclitaxel¹⁰⁵.

Como consecuencia de sus propiedades de unión a la tubulina, el (-)-rhazinilam ha mostrado citotoxicidad moderada hacia las líneas celulares KB, con valores IC₅₀ dentro del rango de 7μM^{84, 105}.

Debido a la forma en que el (-)-rhazinilam interacciona con la tubulina, se han realizado varios estudios SAR tratando de encontrar compuestos análogos que posean propiedades farmacológicas más importantes. Esos análogos se han preparado por semi-síntesis a partir del (-)-rhazinilam mismo o mediante síntesis totales de cada uno de ellos. Así, algunas rutas semi-sintéticas que se han empleado para preparar cantidades útiles del (-)-rhazinilam, también se han utilizado en la elaboración de su enantiómero, (+)-rhazinilam, utilizado como materia prima de partida al alcaloide (-)-tabersonina¹⁰⁵. De manera significativa, el (+)-rhazinilam falló en las pruebas de inhibición de la polimerización de la tubulina debido a su incapacidad de unirse a la proteína.

El grupo de Thal fue el primero en conducir estudios SAR¹⁰¹ mediante la síntesis total de análogos de fenil-pirrol¹¹³. Para estudiar el papel que tiene el anillo de lactama en el rhazinilam, ellos sintetizaron varios compuestos de fenil-pirrol no quirales para formar lactamas de varios tamaños (**Esquema III-9**):



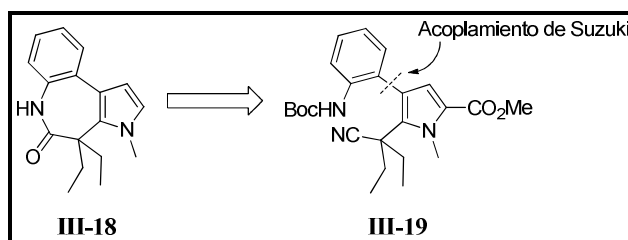
Esquema III-9

Los compuestos biarílicos (**III-18**) fueron preparados utilizando las metodologías descritas por Barton-Zard¹¹⁴ o Gupton¹¹⁵. La funcionalización de las posiciones **R₃** del pirrol y la ciclación, condujeron a la obtención de varias lactamas tricíclicas (**III-16**).

Como estudio de control, todos los compuestos del tipo de (**III-18**) fueron probados y demostraron ser inactivos sobre la tubulina. Los análogos tricíclicos, incluyendo a aquellos que poseían una lactama de 9 átomos como el rhazinilam, mostraron tener 200 veces menos actividad comparada con éste.

Estos resultados fueron importantes pues proporcionaron las primeras evidencias acerca de los componentes esenciales para la interacción con la tubulina, en este caso, la sustitución en el carbono C-20 y el anillo de lactama. A raíz de estos estudios se supo que la presencia de sustituyentes voluminosos en el carbono C-20 induce al anillo de lactama a una conformación rígida de bote – silla que forma parte de la especie activa durante el proceso de asociación – enlace con la tubulina.

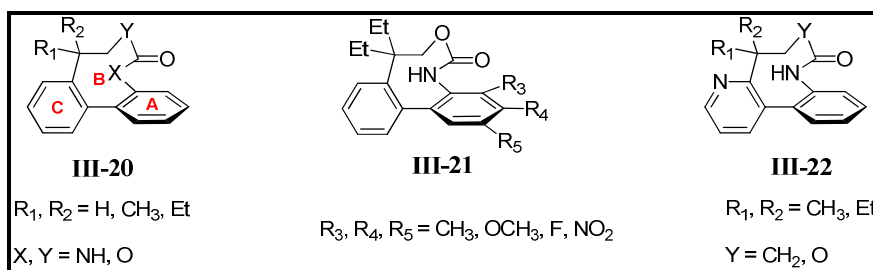
Para comprobar lo anterior, se estudió una lactama (**III-18**) no quiral de 7 átomos que mostró ser inactiva hacia el desmontaje, inducido por frío, de la estructura de los microtúbulos (**Esquema III-10**).



Esquema III-10

Adicionalmente, el compuesto (**III-18**) mostró una inhibición moderada de la polimerización de tubulina con un valor de IC₅₀ de 27 μM, lo cual es muy bajo respecto de la citotoxicidad exhibida por el rhazinilam hacia las células cancerosas del tipo KB (IC₅₀ = 7μM).

Estudios posteriores estuvieron enfocados en reemplazar al anillo de pirrol **C** del rhazinilam por otros sistemas aromáticos. En primer lugar, se prepararon varios compuestos racémicos, del tipo bifenilo, con la estructura general (**III-20**) empleando una estrategia similar a la empleada en la síntesis del compuesto (**III-18**) que involucra la construcción del sistema bifenilo mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura o de Stille, seguido de la ciclación para formar el compuesto deseado¹⁰¹ (**Esquema III-11**).



Esquema III-11

Algunos compuestos como (**III-20-A**), que poseían la estructura más cercana al rhazinilam, pero sin el anillo **D**, fueron menos activos que el producto natural. La disminución en el tamaño y la cantidad de sustituyentes alquilo R₁ y R₂ (experimentos 2 y 3 en la **tabla III-1** y **Esquema III-12**) muestran una disminución dramática en la actividad hacia la tubulina, fortaleciendo las observaciones realizadas por el grupo de investigación del profesor Thal.

El cambio de la lactama por una lactona (experimento 4) o por urea (experimento 5) probaron ser completamente infructuosos, sin embargo, el cambio por un carbamato (experimento 6) fue un caso interesante. El compuesto (**III-20-F**) fue casi tan potente como el rhazinilam hacia la inhibición de ambos, montaje y desmontaje de la red de microtúbulos y al mismo tiempo, fue menos citotóxico hacia las líneas celulares KB y MCF-7. Este experimento mostró que, aunque importante, la presencia del anillo de ciclohexano fusionado con el anillo **C** del rhazinilam no es esencial (experimento 7).

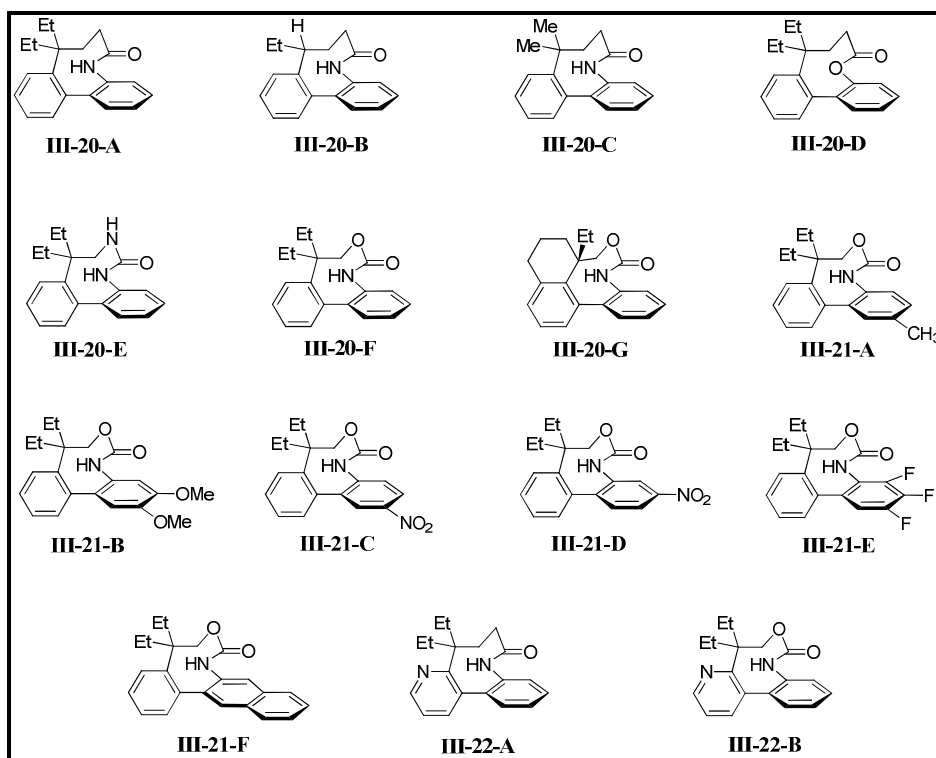
Los siguientes intentos fueron dirigidos hacia la optimización de la estructura presente en el compuesto (**III-20-F**). Con este propósito, se propuso una secuencia sintética basada en una reacción de borilación – acoplamiento de Suzuki, en una etapa¹¹². Los compuestos biarílicos

racémicos del tipo (III-21) con sustituyentes diversos en el anillo **A** se prepararon mediante un procedimiento directo, a partir de las correspondientes anilinas sustituidas. Sin embargo, todos estos compuestos (experimentos 8 a 12) fueron menos activos hacia la tubulina, que el correspondiente compuesto (III-20-F), por lo que estos resultados apuntaron hacia una influencia negativa en el incremento estérico en el anillo aromático **A**. Además, aunque el compuesto (III-21-F) resultó ser más citotóxico que el (-)-rhazinilam y fue el más activo de todos los compuestos análogos de (III-20-F) hacia las líneas celulares MCF-7 (experimento 13), su efecto sobre la tubulina no pudo ser determinado.

Algunos análogos que contienen un sistema de fenil-piridina fueron sintetizados por el grupo del profesor Rocca¹¹⁶. Sin embargo, éstos mostraron ser menos activos que sus contrapartes sin piridina, probablemente debido a la basicidad de ésta (experimentos 14 y 15).

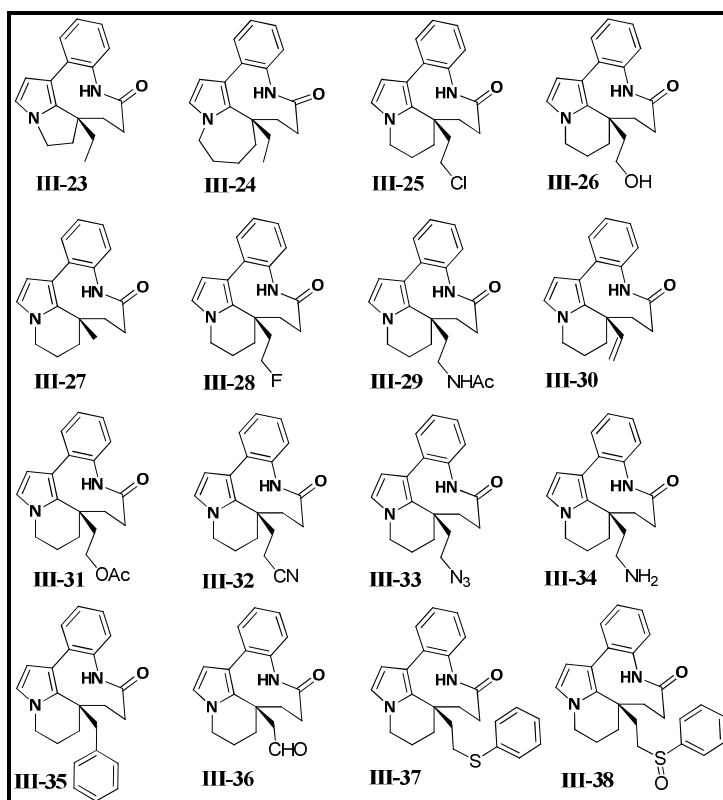
Tabla III-1

Experimento	Compuesto	IMD	IMA	CT-KB	CT-MCF-7
1	III-20-A	1/8		1/11	
2	III-20-B	1/21		inactivo	
3	III-20-C	1/17		1/26	
4	III-20-D	inactivo		1/11	
5	III-20-E	1/15		1/40	
6	III-20-F	1	1	1/2	1/1.5
7	III-20-G	1/3		1/10	
8	III-21-A	inactivo	1/24	1/5	1/4
9	III-21-B	inactivo	1/28	<1/30	1/5
10	III-21-C	1/55	1/15	1/18	1/1.6
11	III-21-D	1/17	1/1.8	1/6	1/2
12	III-21-E	1/5	1/11	1/7	1/2
13	III-21-F			1/9	1/3
14	III-22-A	1/10			
15	III-22-B	1/6		1/8	



Esquema III-12

Recientemente¹¹⁷, se preparó una serie de análogos para conocer los efectos que sobre la actividad tenía un cambio en el tamaño del anillo **D** (**III-23** y **III-24**), así como en los sustituyentes de la cadena lateral (**Esquema III-13**). Dentro de este estudio se estableció que el anillo de 6 miembros tiene el tamaño óptimo para un máximo en la actividad, además, se determinó que el tamaño e identidad de la cadena lateral tiene efectos impredecibles sobre la actividad en análogos como (**III-37**) que fue potente como el (-)-rhazinilam.



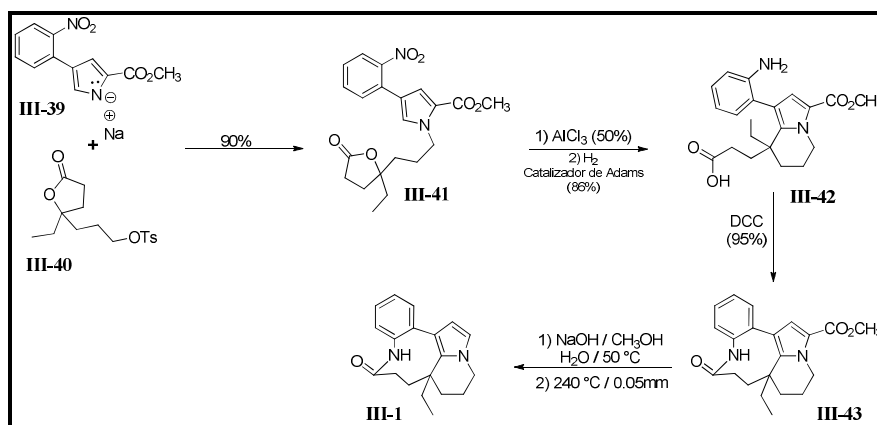
Esquema III-13

3.2 Síntesis previas

Desde su extracción en 1965, ocho síntesis totales del rhazinilam han sido reportadas: tres de ellas han sido del producto racémico y cuatro del producto natural o enantiómero (-). Más allá de cualquier objetivo médico, el propósito de esos estudios ha sido vencer el reto sintético que suponen los elementos estructurales de este compuesto:

- El eje de quiralidad entre los anillos de arilo **A – C**.
- El centro cuaternario C-20.
- El sistema de indolizidina formado por los anillos **C – D**.
- La lactama de nueve átomos

La primera síntesis total del compuesto racémico fue reportada por G. F. Smith y colaboradores en 1973¹⁰⁴. El paso clave de esta estrategia fue la *N* – alquilación de la sal de sodio del 2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)pirrol (**III-39**) utilizando el tosilato derivado de la 5-etil-5-(3-hidroxiopropil)-dihidrofura-2(3*H*)-ona (**III-40**), para con ello generar el compuesto (**III-41**) en un 90% de rendimiento (**Esquema III-14**).

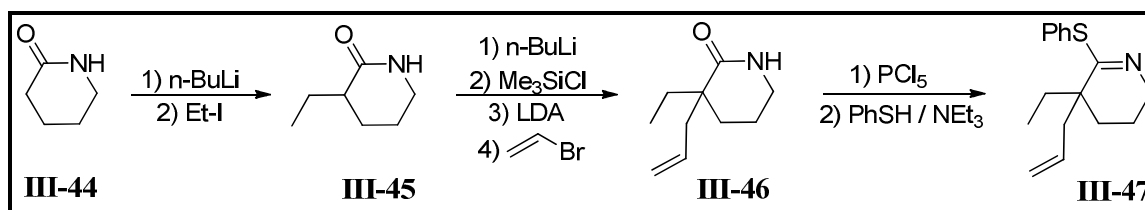


Esquema III-14

Este intermediario, que posee todos los átomos de carbono necesarios en la molécula objetivo además de un átomo de carbono extra en el éster de metilo unido al núcleo de pirrol, fue tratado con cloruro de aluminio en nitrometano para generar el sistema de indolizidina en 50%. Posteriormente, se llevó a cabo la reducción del grupo nitro en el anillo de benceno utilizando el catalizador de Adams, para generar la anilina (**III-42**) en 86%. La lactamización del compuesto (**III-42**) se efectuó con DCC a temperatura ambiente para generar el compuesto (±)-(**III-43**) en 95% de rendimiento.

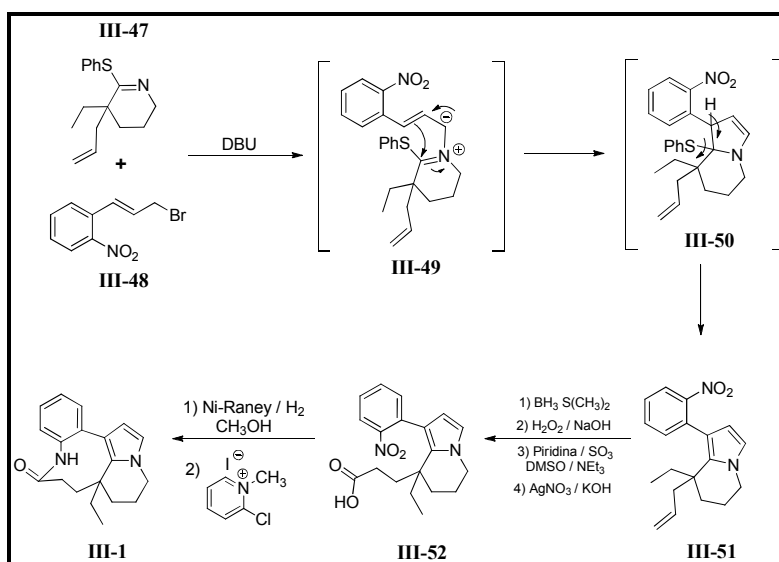
La síntesis fue completada vía un procedimiento en dos etapas: la hidrólisis del éster para generar el correspondiente ácido carboxílico y, entonces, la descarboxilación inducida térmicamente para generar el (±)-rhazinilam en 86% al final de las dos etapas. La identidad del producto racémico fue establecida mediante comparación de los espectros de IR, UV, RMN de 100 MHz y masas, así como por el comportamiento en TLC, respecto del producto natural aislado.

En 2001, una síntesis del producto racémico fue reportada por Philip Magnus y Trevor Rainey¹¹⁸. La secuencia inició a partir de la doble alquilación en la posición α de la piperidona para obtener el la piperidina (**III-46**), el cual se emplea para preparar el correspondiente tiofenil iminoéter (**III-47**). (Esquema III-15).



Esquema III-15

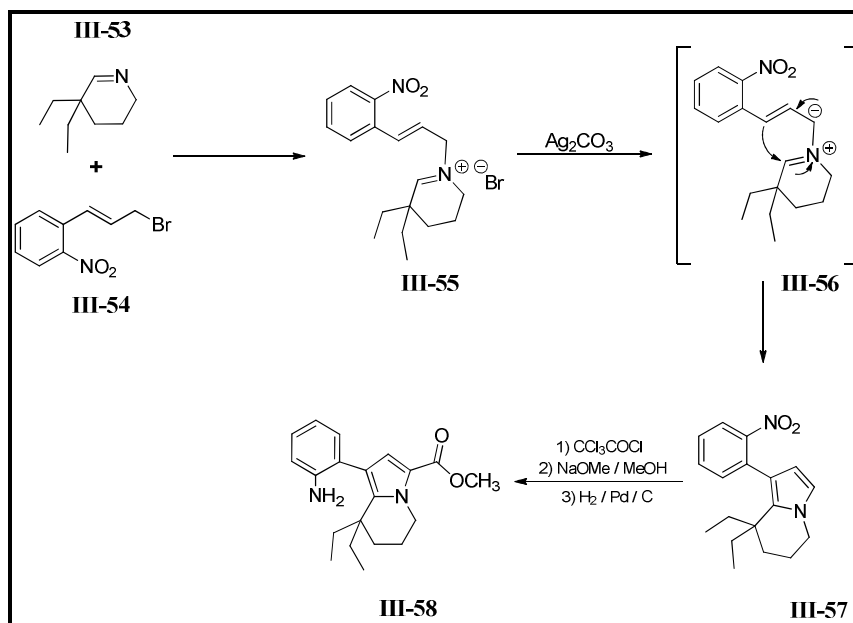
La *N*-alquilación del compuesto (III-47) con el halogenuro (III-48) produce, después de un tratamiento con base, el iluro (III-49) que, en las mismas condiciones de reacción, sufre una transformación tipo Grigg¹¹⁹ para generar el intermediario(III-50). Éste, de forma consecutiva, experimenta una eliminación de tiofenol para generar el pirrol (III-51) en un 71% a partir de la imina (III-47). (Esquema III-16)



Esquema III-16

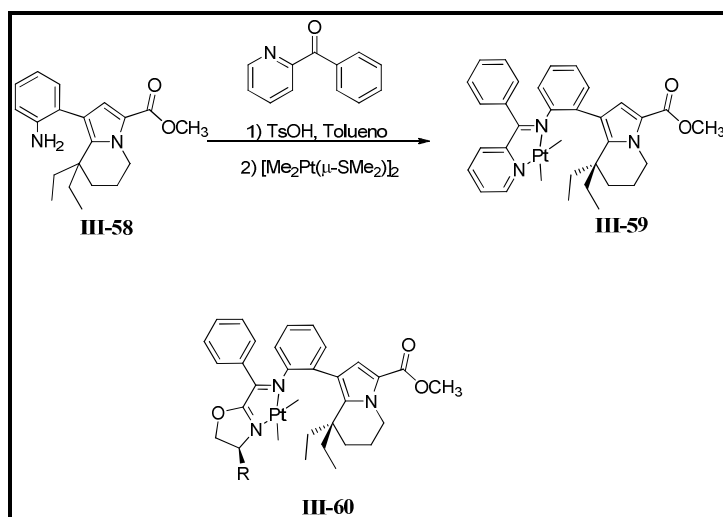
El pirrol (III-51) ya contiene todos los átomos de carbono necesarios en la molécula final, por lo que los siguientes pasos en la secuencia sintética involucran cambios en algunos grupos funcionales. Este compuesto fue transformado en el alcohol mediante un procedimiento estándar de hidroborcación seguido de la respectiva oxidación. La posterior generación del ácido carboxílico mediante la oxidación con nitrato de plata en medio básico procedió sin complicaciones para generar el compuesto (III-52). Finalmente, la reducción del grupo nitro empleando níquel Raney, seguido de una lactamización utilizando el reactivo de Mukaiyama generó el (±)-rhazinilam (III-1).

El grupo del profesor Sames reportó dos síntesis totales de este compuesto, la primera de ellas en el año 2000 estuvo dirigida hacia el producto racémico¹²⁰, mientras que en el 2002, publicó una modificación de su metodología que constituyó la primera síntesis asimétrica¹²¹ del compuesto natural (-)-rhazinilam. Ambas secuencias sintéticas proceden a través del intermediario no quiral (**III-58**) que contiene los anillos **A**, **B** y **C** del producto natural (**Esquema III-17**).



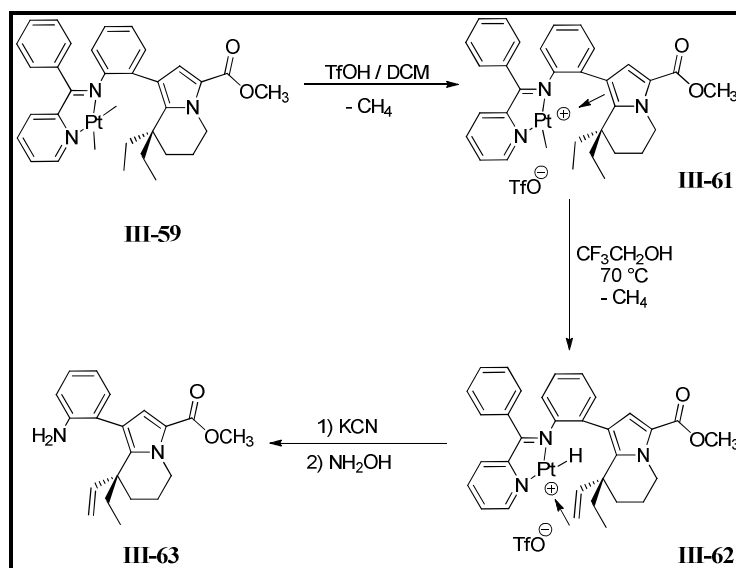
Esquema III-17

El compuesto (**III-58**) fue sintetizado, de manera eficiente, a partir de la sal de iminio (**III-55**) que se obtiene fácilmente a partir de la imina¹²² (**III-53**) y el 1-(3-bromoprop-1-enil)-2-nitrobeneno (**III-54**). Al calentar la sal de iminio (**III-55**) en presencia de carbonato de plata, se lleva a cabo la ciclación y posterior aromatización del sistema para generar el correspondiente pirrol (**III-57**) en 71% de rendimiento. Por último, el éster de metilo fue instalado en la molécula como una protección temporal de la posición C-5 y estabilizar el sistema de pirrol que demostró ser inestable. La reducción del grupo nitro fue el paso final para generar la amina (**III-58**). Para completar la síntesis, fue necesaria la condensación de la anilina (**III-58**) con la piridofenona para generar la correspondiente base de Schiff (**Esquema III-18**).



Esquema III-18

El estereocontrol en la versión asimétrica de la síntesis total es proveído por la formación de una base de Schiff a partir de una cetona enantioméricamente pura como auxiliar quiral (Compuesto III-60 en el Esquema III-18). La coordinación de la imina resultante con el reactivo de dimetil platino $[\text{Me}_2\text{Pt}(\mu\text{-SMe}_2)_2]$ produce el compuesto de coordinación (III-59) en un 29% de rendimiento, después de dos pasos. La adición de ácido tríflico al complejo de platino conduce a la rápida formación del intermediario (III-61) con la consecuente pérdida de metano. (Esquema III-19).

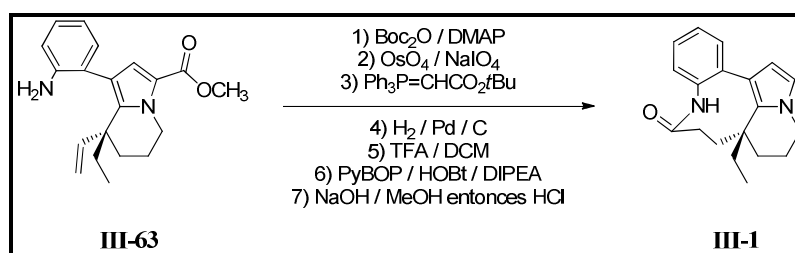


Esquema III-19

La termólisis de (III-61) genera el complejo de platino con la doble ligadura (III-62) en una mezcla de diastereoisómeros. La remoción del núcleo metálico fue llevada a cabo mediante

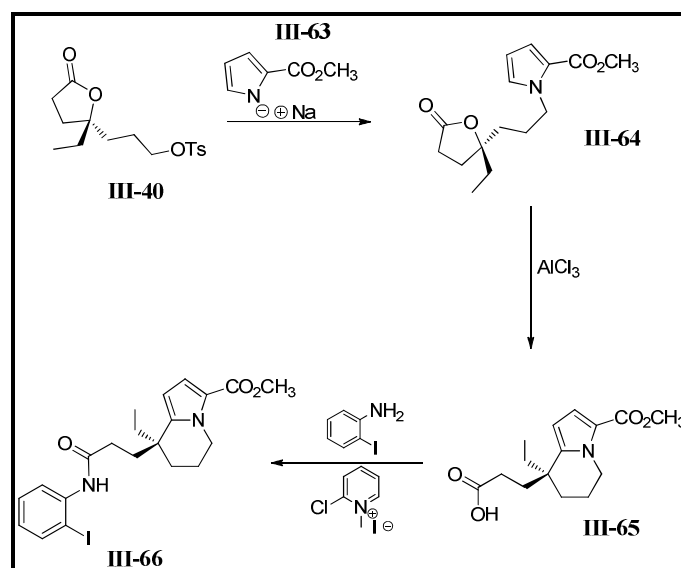
el tratamiento del compuesto (**III-62**) con cianuro de potasio acuoso, seguido de la hidrólisis de la base de Schiff intermediaria, utilizando hidroxilamina, para generar (**III-63**).

Para completar la síntesis total del (-)-rhazinilam, se realizó la transformación de la doble ligadura en un aldehído, seguido de una reacción de Horner–Emmons, una hidrogenación catalítica y finalmente la formación de la macrolactama para completar el sistema tetracíclico del compuesto natural. El paso final fue la hidrólisis–descarboxilación. (**Esquema III-20**).



Esquema III-20

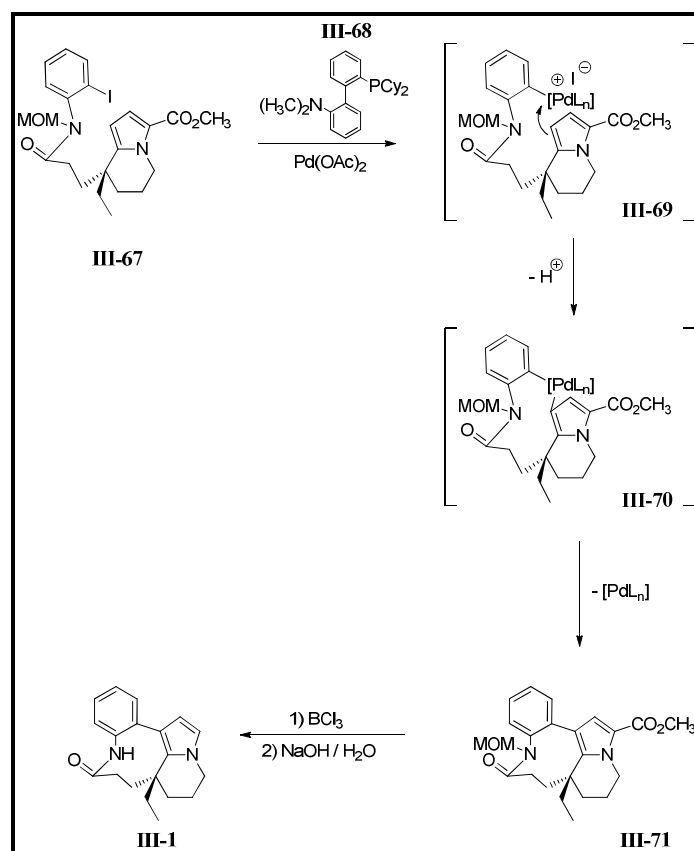
En el 2005, Trauner y colaboradores publicaron la síntesis total del (±)-rhazinilam¹²³. Este grupo de investigación usó una reacción de Heck intramolecular como etapa clave en su ruta de síntesis. Los compuestos de partida fueron los mismos que en la síntesis reportada por el grupo de Smith¹⁰⁴ (**Esquema III-21**).



Esquema III-21

El tosilato derivado de la 5-etil-5-(3-hidroxipropil)-dihidrofura-2(3H)-ona (**III-40**) fue rápidamente desplazado nucleofílicamente por la sal de sodio del carboximetilpirrol (**III-63**),

para generar el compuesto (**III-64**) en 94% de rendimiento. En una forma similar a la segunda transformación realizada por Smith, el compuesto (**III-64**) fue sometido a una alquilación intramolecular de Friedel-Crafts utilizando cloruro de aluminio para generar la indolizidina (**III-65**) en un 55% de rendimiento, que ya contiene el centro cuaternario necesario en el producto natural. Posteriormente, se realizó el acoplamiento del ácido carboxílico con la 2-yodoanilina utilizando el reactivo de Mukaiyama para generar el compuesto (**III-66**).

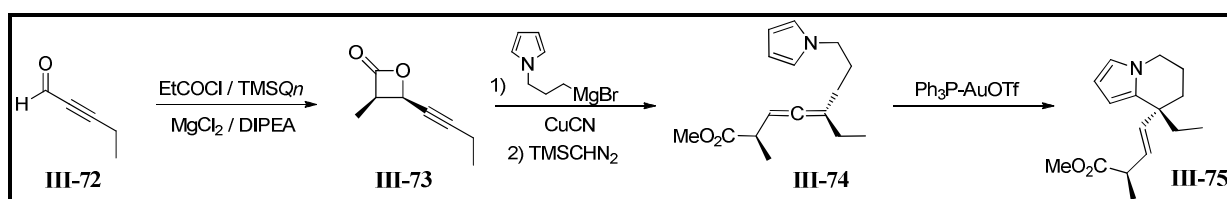


Esquema III-22

En el **Esquema III-22** se muestran las etapas finales de la secuencia de síntesis. Previa protección de la amida con el grupo MOM, el compuesto (**III-67**) se calienta con 10% en mol del ligante de Buckwald “DavePhos” (**III-68**) y acetato de paladio en la presencia de una base para producir el anillo de lactama de nueve átomos (**III-71**) en 47% de rendimiento. Los pasos finales de la síntesis incluyen la desprotección de la metoximetilamida con un gran exceso de tricloruro de boro a baja temperatura y la hidrólisis–descaboxilación del éster en la posición C-5 del pirrol para producir al (±)-rhazinilam en 51% después de los tres pasos de reacción.

En 2006, el grupo de investigación del profesor Nelson¹²⁴ describió una síntesis total enantioselectiva del (-)-rhazinilam. Su estrategia estuvo basada en la aplicación exitosa de una adición de alenos a un sistema aromático de pirrol catalizada con Au (I). Los alenos ofrecen la gran ventaja de poseer un potencial enorme para transferir su quiralidad axial en los procesos de formación de enlaces.

La secuencia de síntesis comenzó con la preparación de la β-lactona 3,4-*cis*-disustituida (**III-73**) a partir de cloruro de propanoilo y 2-pentinal, en 76% de rendimiento y con 99% de exceso enantiomérico (**Esquema III-23**).



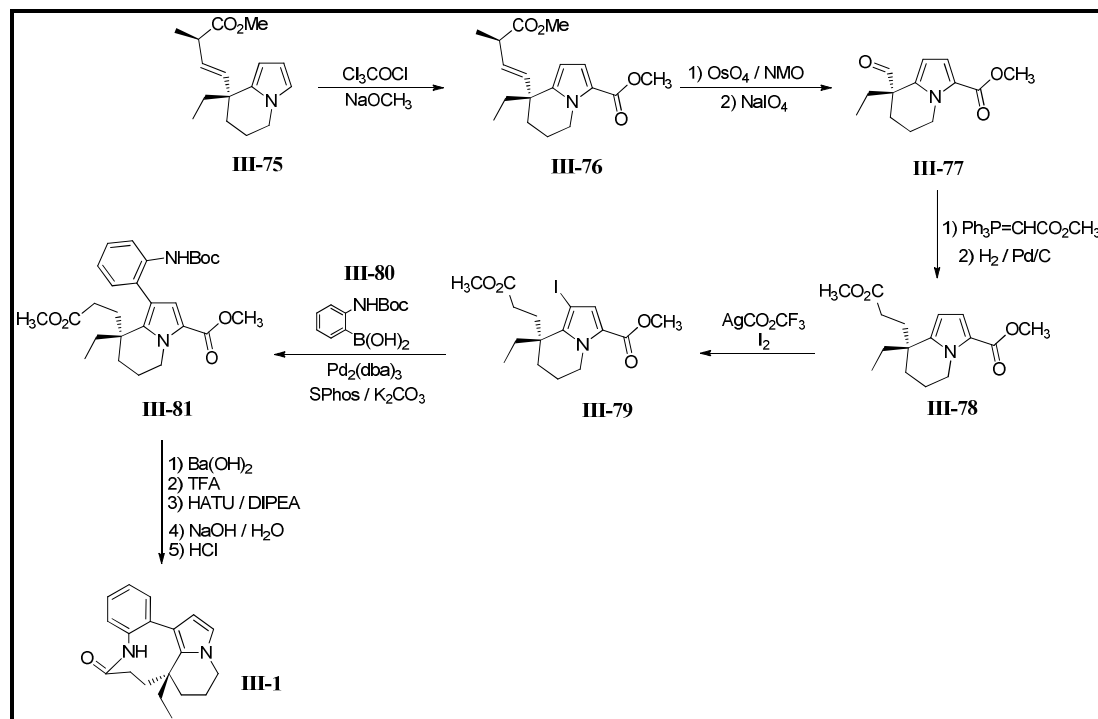
Esquema III-23

La apertura del anillo de lactona con el bromuro de (3-(1*H*-pirrol-1-il)propil)magnesio generó el aleno (**III-74**) como un solo diastereoisómero. Posteriormente, para asegurar que el grupo metilo del estereocentro en posición α al éster, no tuviera influencia en el proceso de ciclación, se empleó un sistema catalítico Ph₃P–AuOTf que generó a la indolizidina correspondiente (**III-75**) en 92% de rendimiento y con casi una completa transmisión de la quiralidad del aleno (94% ed).

Después de completar la construcción de la indolizidina y la instalación del centro cuaternario, el reto para completar la síntesis fue la introducción de la anilina necesaria para formar la lactama (**Esquema III-24**). El primer paso en esa dirección fue la protección, mediante carboxilación (**III-76**) de la posición C-5 en el pirrol para evitar las dificultades asociadas a la oxidación del sistema heterocíclico.

Después de llevar a cabo la ruptura oxidativa de la doble ligadura, se llevó a cabo la homologación de la cadena mediante una reacción de Horner–Wittig y una hidrogenación catalítica, para obtener el correspondiente éster (**III-78**). La construcción del sistema biarílico procedió, previa halogenación selectiva del anillo de pirrol (89%), mediante un acoplamiento de Suzuki–Miyaura entre el yoduro (**III-79**) y el éster del ácido 2-((*t*-

butoxicarbonil)amino)fenilborónico (**III-80**) empleando el ligante de Buchwald “SPhos”¹²⁵ y el Pd₂dba₃ como catalizador, para generar el biarilo (**III-81**) en 86% de rendimiento (**Esquema III-24**).



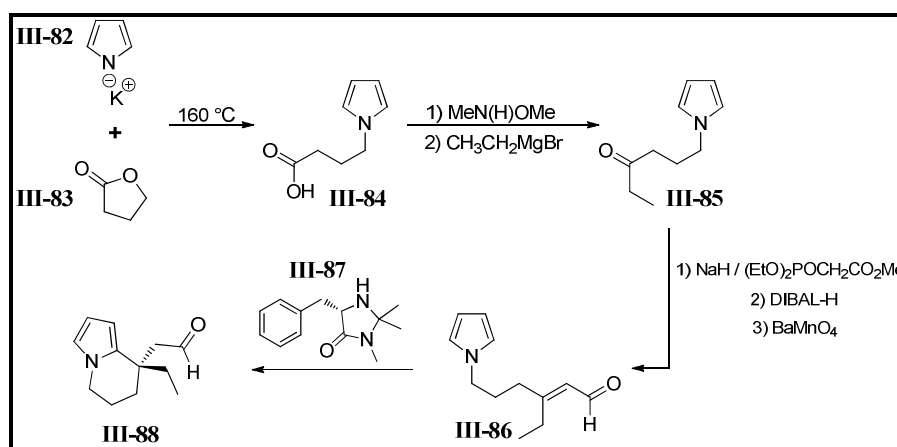
Esquema III-24

Para finalizar la síntesis, se realizó una hidrólisis selectiva del éster y la desprotección de la anilina para generar, en buen rendimiento, el aminoácido correspondiente que, en las condiciones normales de formación de enlaces peptídicos con el sistema HATU / DIPEA, forma la lactama y el correspondiente 10-(carbometoxi)-rhazinilam en 74% de rendimiento, después de los tres pasos de reacción. La descarboxilación del pirrol provee del (-)-rhazinilam en 96% de rendimiento y 94% de exceso enantiomérico (**Esquema III-24**).

En 2006, el grupo del profesor Banwell¹²⁶ reportó la síntesis total del (-)-rhazinilam donde el paso clave de reacción fue una reacción de adición tipo Michael intramolecular utilizando un catalizador de MacMillan de primera generación, el trifluoroacetato de la (5S)-2,2,3-trimetil-5-fenilmetil-4-imidazolidinona (**III-87**) (**Esquema III-25**).

La reacción entre la sal de potasio del pirrol y la γ -butirolactona genera, después del trabajo de la mezcla de reacción, al ácido (**III-84**), que es transformado de manera eficiente en la

correspondiente amida. Ésta es tratada con el bromuro de etilmagnesio para producir la etil cetona (**III-85**) en 95% de rendimiento.



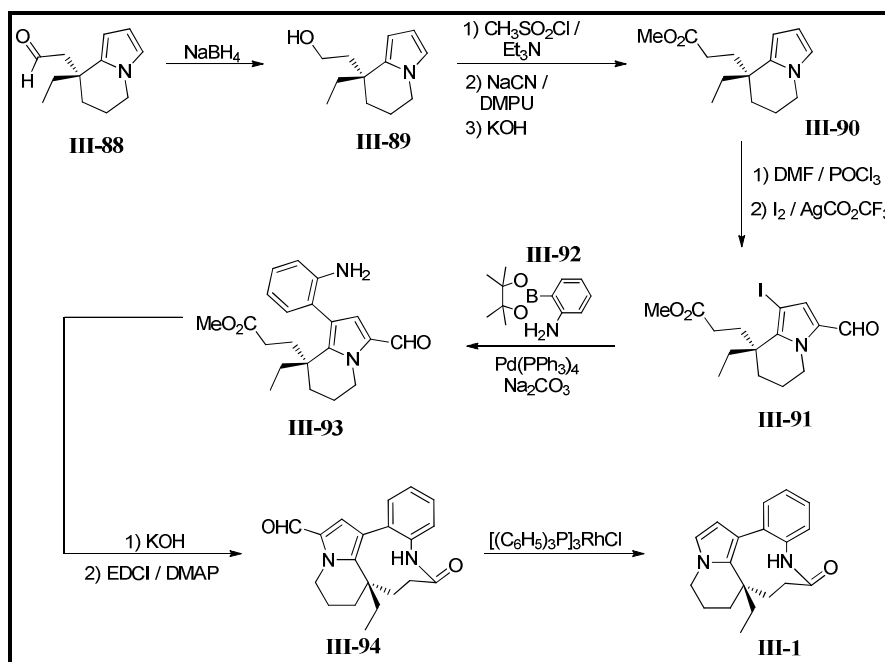
Esquema III-25

El aldehído (**III-86**), necesario para el paso clave de la secuencia de síntesis, fue sintetizado mediante una reacción de Horner–Wadsworth–Emmons sobre la cetona (**III-85**) para generar el correspondiente éster α,β -insaturado, que es inmediatamente reducido al alcohol alílico utilizando DIBAL-H. La mezcla del alcohol es sometida a tratamiento con manganato de bario para obtener el correspondiente aldehído α,β -insaturado (**III-86**).

El paso clave fue realizar la adición de Michael de forma intramolecular empleando un organocatalizador de MacMillan. La pureza enantiomérica del producto de ciclación fue establecida a través de su reducción con borohidruro de sodio para generar el correspondiente alcohol (**III-89**) en 84% de rendimiento y 74% de exceso enantiomérico. (Esquema III-26).

El tosilato derivado del alcohol (**III-89**) fue sometido a reacción con cianuro de sodio en DMPU generando el nitrilo que fue convertido en el correspondiente ácido carboxílico con tratamiento con KOH, al cual se le agrega metanol y DCC para generar el correspondiente éster de metilo (**III-90**) en 63% de rendimiento.

El compuesto (**III-90**) se hizo reaccionar bajo las condiciones de Vilsmeier–Hack para llevar a cabo la correspondiente formilación en la posición C-5 del anillo de pirrol para, una vez obtenido el aldehído, realizar la halogenación electrofílica con yodo y trifluoroacetato de plata y obtener así el correspondiente yoduro (**III-91**).

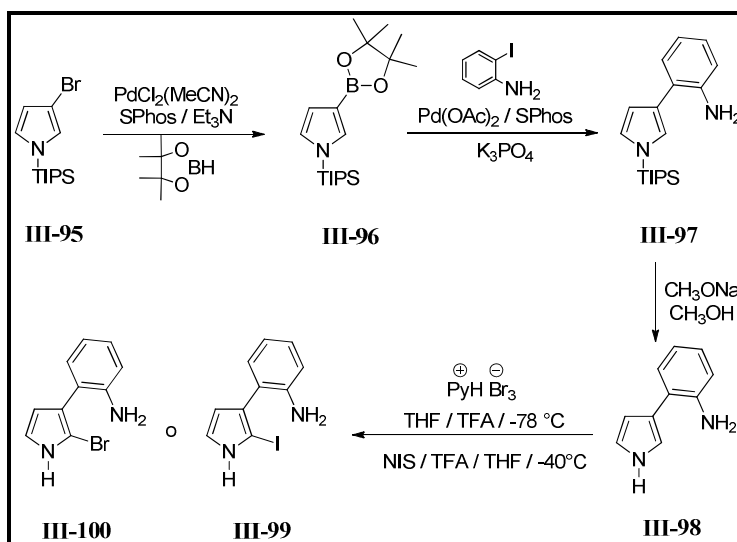


Esquema III-26

El siguiente paso fue la formación del enlace biarilo mediante un acoplamiento de Suzuki–Miyaura entre (**III-91**) y el éster de pinacol derivado del ácido 2-aminofenilborónico (**III-92**), el cual generó el pirrol (**III-93**) en un 64% de rendimiento. El siguiente paso fue un protocolo de lactamización en dos etapas que involucró la hidrólisis del éster de metilo y el posterior acoplamiento del ácido y la amina con EDCI–DMAP para formar al (-)-rhazinal en 68% de rendimiento. Para finalizar, se realizó una reacción de descarbonilación en presencia de un catalizador de rodio para obtener el (-)-rhazinilam.

En 2010, Zakarian y Gu¹²⁷ reportaron la síntesis total del (-)-rhazinilam utilizando una reacción de Heck transanular, como paso clave. En esta etapa, se construyen los anillos de lactama y piperidina en un solo paso y se induce la formación enantioselectiva del centro cuaternario en la posición C-20, empleando la gran variedad de ligantes quirales y catalizadores con paladio existentes.

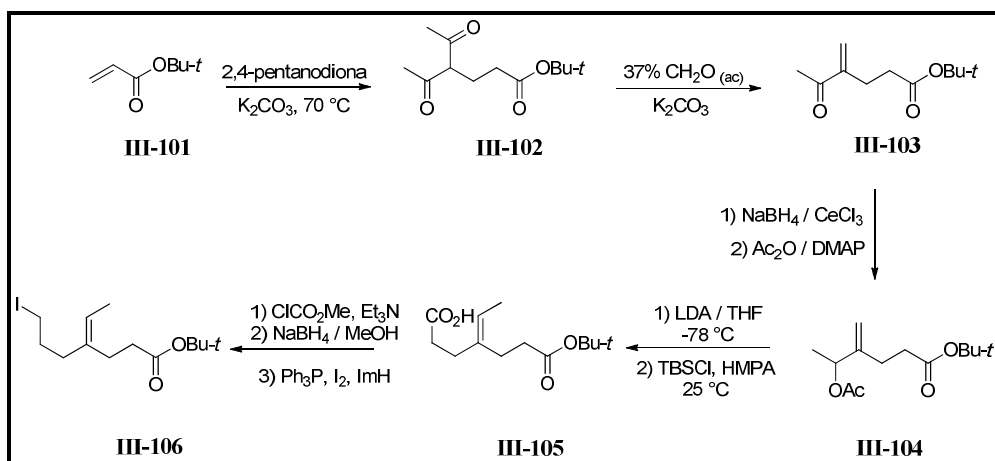
Esta propuesta de síntesis comenzó con la preparación del sistema biarilo que se muestra en el **Esquema III-27**. El 3-bromo-1-triisopropilsilil-pirrol (**III-95**) se sometió a una reacción de borilación de Miyaura en presencia del ligante de Buchwald “SPhos”, el pinacol borano y el $\text{PdCl}_2[\text{CH}_3\text{CN}]_2$ para generar el correspondiente pirrol (**III-96**) en 66% de rendimiento.



Esquema III-27

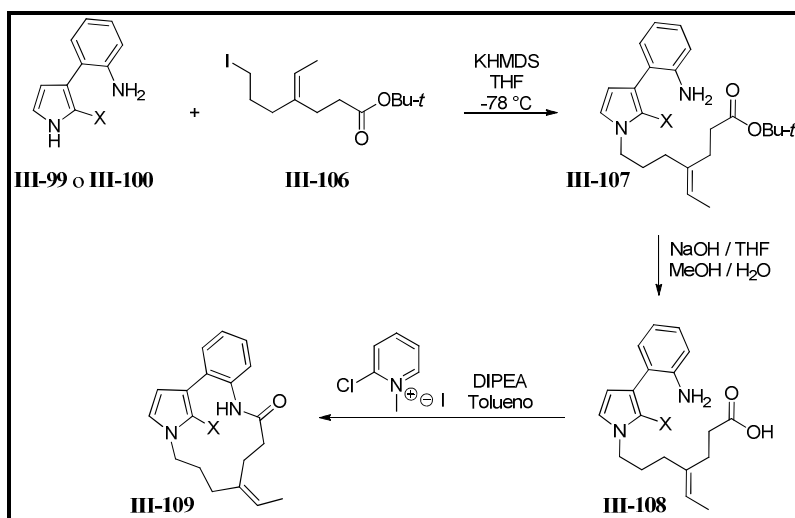
El acoplamiento de Suzuki entre (III-96) y la 2-yodoanilina produce el correspondiente sistema biarílico (III-97) que, después de quitar el grupo TIPS, genera el pirrol (III-98) en 81% de rendimiento. Para finalizar, se realizó la halogenación selectiva de la posición C-2 del pirrol para obtener los compuestos (III-99) ó (III-100).

La segunda etapa de la ruta de síntesis fue la preparación del compuesto (III-106) como se ilustra en el Esquema III-28. La adición tipo Michael de la 2,4-pentanodiona al acrilato de terbutilo (III-101) genera al compuesto (III-102) que, mediante la exposición a una solución de formaldehído, produce la cetona α,β -insaturada (III-102) en 77% después de los dos pasos de reacción. El compuesto (III-103) fue sometido a una reducción de Luche y a la posterior protección del alcohol, para generar el compuesto (III-104), el cual se generó (III-105) en 71% después de la transposición de Ireland–Claisen. El paso final en esta etapa es la reducción selectiva del ácido carboxílico y posterior sustitución con yodo para generar al compuesto (III-106) en un 77% de rendimiento, después de los tres pasos de reacción (Esquema III-28).



Esquema III-28

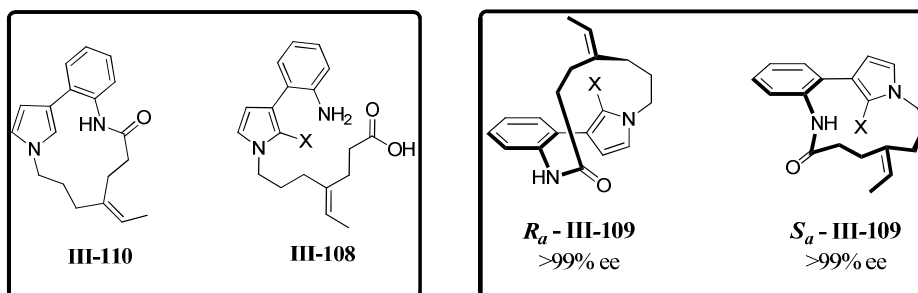
Con los dos sustratos necesarios disponibles, se procedió a uno de los pasos claves de la ruta sintética, la construcción del macrociclo necesario para llevar a cabo la reacción de Heck transanular (**Esquema III-29**).



Esquema III-29

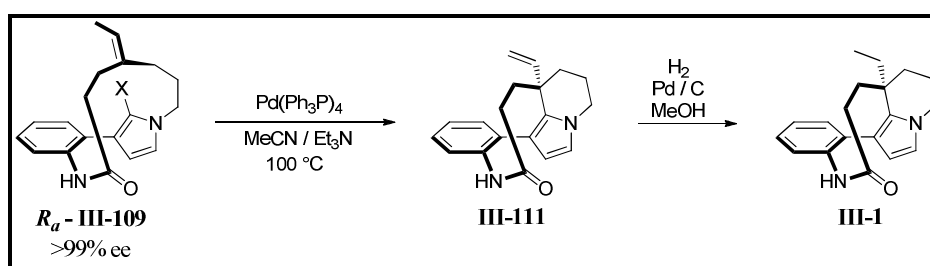
Los pirroles (**III-99**) ó (**III-100**) se hicieron reaccionar con KHMDS en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para generar el correspondiente anión que, una vez adicionado el compuesto (**III-106**), generó los pirroles *N*-sustituidos (**III-107**) en 88% de rendimiento. La hidrólisis del éster de *tert*-butilo dio lugar a los aminoácidos (**III-108**) y la posterior lactamización empleando el reactivo de Mukaiyama generaron los macrociclos (**III-109**) en un 55% después de los dos pasos de reacción.

Zakarian y Gu observaron que, en el espectro de RMN del compuesto (III-109), los hidrógenos en posición α al nitrógeno del anillo de pirrol no eran químicamente equivalentes y, por lo tanto, eran diastereotópicos. Establecieron que el único elemento de quiralidad debería ser de tipo axial (**Esquema III-30**) ya que los espectros de las materias primas (III-108) y de la macrolactama sin sustitución en el pirrol (III-110) mostraban la equivalencia química de los mismos átomos de hidrógeno.



Esquema III-30

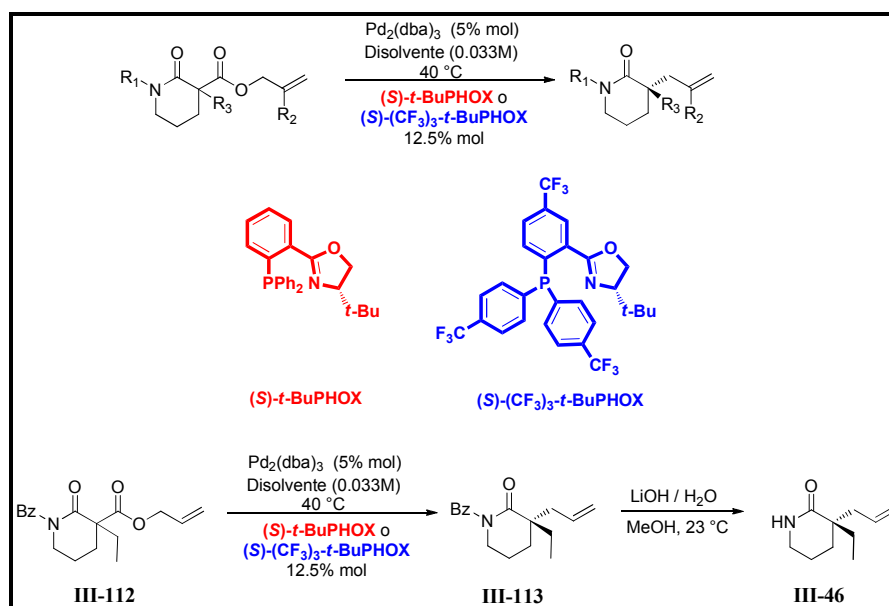
Después de tratar, de manera infructuosa, de inducir la quiralidad en la macrolactamización, se separaron los productos por medio de columna preparativa quiral en HPLC, confirmando la existencia del elemento quiral en el compuesto (III-109). Con los productos enantioenriquecidos, se probó la ciclación intramolecular para generar el tetraciclo presente en el producto natural (**Esquema III-31**). La reacción con $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, en acetonitrilo y con trietilamina como base, generó el correspondiente compuesto de acoplamiento (III-111) en un 60% de rendimiento, pero con la transmisión completa de la quiralidad axial (99% ee). La posterior reducción del doble enlace generó al compuesto (-)-rhazinilam.



Esquema III-31

En 2012, el grupo del profesor Stoltz¹²⁸ publicó una estrategia para obtener, de manera enantioselectiva, uno de los precursores utilizados por el grupo de Magnus¹¹⁸ en la síntesis del rhazinilam. Stoltz y colaboradores propusieron una metodología para la alquilación

alílica de lactamas de manera selectiva, empleando una reacción de descarboxilación catalizada por paladio (**Esquema III-32**).

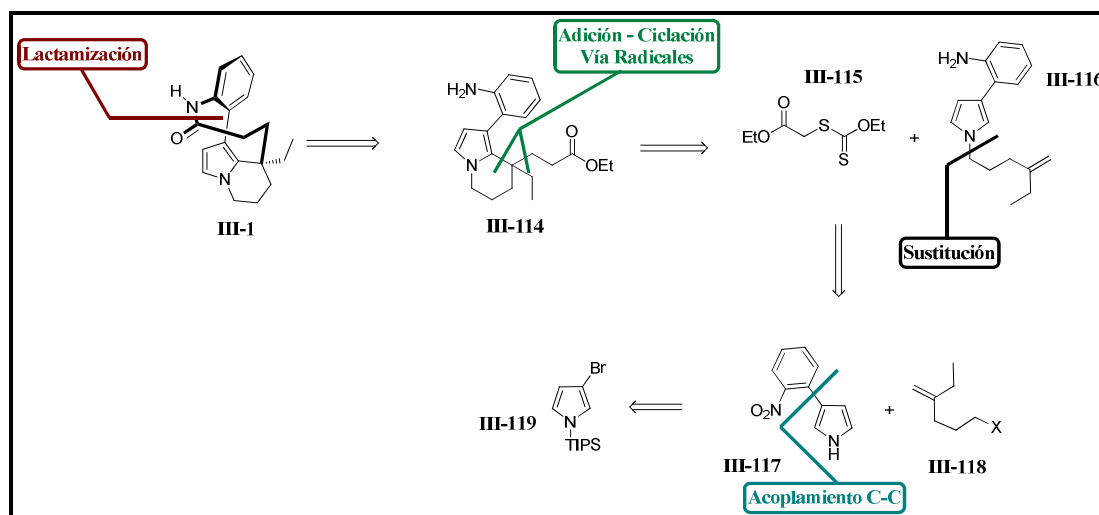


Esquema III-32

En este caso, la descarboxilación catalítica del compuesto (**III-112**) en las condiciones descritas por Stoltz generó el enantiómero necesario de la correspondiente lactama (**III-113**) en 97% de rendimiento y 99% ee. Una vez que es retirado el grupo protector, se obtiene la lactama (**III-46**), que es la materia prima de partida en la síntesis del (±)-rhazinilam publicada por Magnus, en 96% con completo control del centro estereogénico.

3.3 Objetivo

Con base en los antecedentes anteriores y considerando el alto potencial mostrado por los procesos sintéticos vía radicales libres; el objetivo de esta parte del trabajo fue la síntesis del (±)-rhazinilam (**III-1**) empleando la estrategia desarrollada para la síntesis del (±)-rhazinal y donde el paso clave de la ruta sintética fuera la construcción del sistema de indolizidina, compuesto por los anillos **C** y **D**, mediante un proceso tándem de adición–ciclación vía radicales libres sobre un núcleo de pirrol de acuerdo al siguiente esquema retrosintético del **Esquema III-33**.



Esquema III-33

Partiendo de materias primas simples como *N*-TIPS-3-bromopirrol (**III-119**) se puede obtener el pirrol (**III-117**) a través de procedimientos que se encuentran publicados. Además, el alqueno (**III-118**) es el mismo que se empleó en la síntesis del (±)-rhazinal expuesta en el capítulo anterior del presente trabajo.

Mediante la reacción de *N*-alquilación entre (**III-117**) y (**III-118**), se puede obtener de manera rápida y sencilla el pirrol (**III-116**), el cual haciendo uso de la regioselectividad en C-2 (en lugar de C-5) de las adiciones de radicales libres sobre pirroles 3-sustituidos observada por el grupo de Miranda¹²⁹, generaría la indolizidina (**III-114**) a través de una adición–ciclación tándem. Como se puede apreciar, este compuesto cuenta ya con las funcionalidades necesarias para completar la síntesis del producto natural.

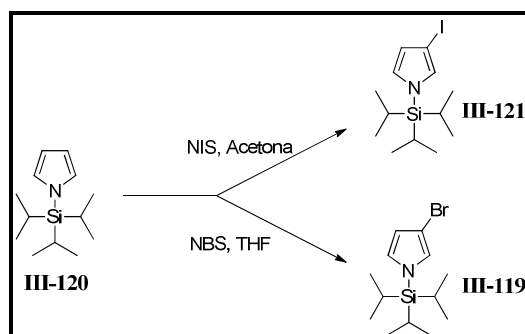
Las ventajas que proponemos con esta metodología, respecto de los trabajos previamente publicados, son las siguientes:

- Un menor número de pasos de reacción
- Alto potencial de las metodologías vía radicales libres para generar varios enlaces carbono – carbono en un solo paso de reacción y de forma regioselectiva.

3.4 Discusión de resultados

Como uno de los objetivos de nuestra metodología fue el empleo de materias de fácil acceso, nuestra ruta sintética hacia el (±)-rhazinilam (**III-1**) comenzó con la preparación del correspondiente pirrol (**III-117**).

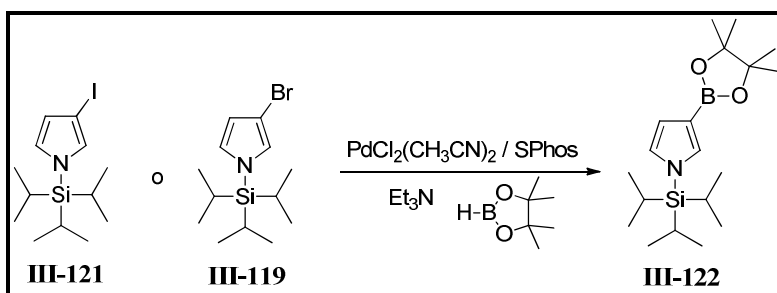
La construcción de dicho compuesto inició partiendo del 1-(trisisopropilsilil)pirrol (**III-120**), que es un compuesto comercial, y que fue utilizado para sintetizar los correspondientes 3-halo-pirroles (**III-119**) y (**III-121**) de acuerdo a lo previamente publicado por Muchowski y colaboradores¹³⁰, como se ve en el **Esquema III-34**.



Esquema III-34

En estas reacciones observamos algunas dificultades. Por ejemplo, las variaciones de temperatura conducían a la obtención de los productos dihalogenados en las posiciones C-3 y C-4, además de que es posible obtener en pequeñas cantidades al producto de sustitución también en la posición C-2. Otro inconveniente fue su purificación, ya que los productos halogenados y la materia prima eluyen casi al mismo tiempo y por consiguiente, no era posible una separación cromatográfica 100% eficiente. Una alternativa fue seguir el proceso por cromatografía de gases – masas hasta observar la desaparición completa del pirrol (**III-120**) y la formación exclusiva del producto que se deseaba.

Para evitar estos problemas, optamos por trabajar desde un inicio con el compuesto (**III-119**) que también es comercial. A partir de este compuesto se realizó una borilación de Miyaura como se muestra en el **Esquema III-35**, para obtener el correspondiente derivado de pinacol borano (**III-122**) en 78% de rendimiento.

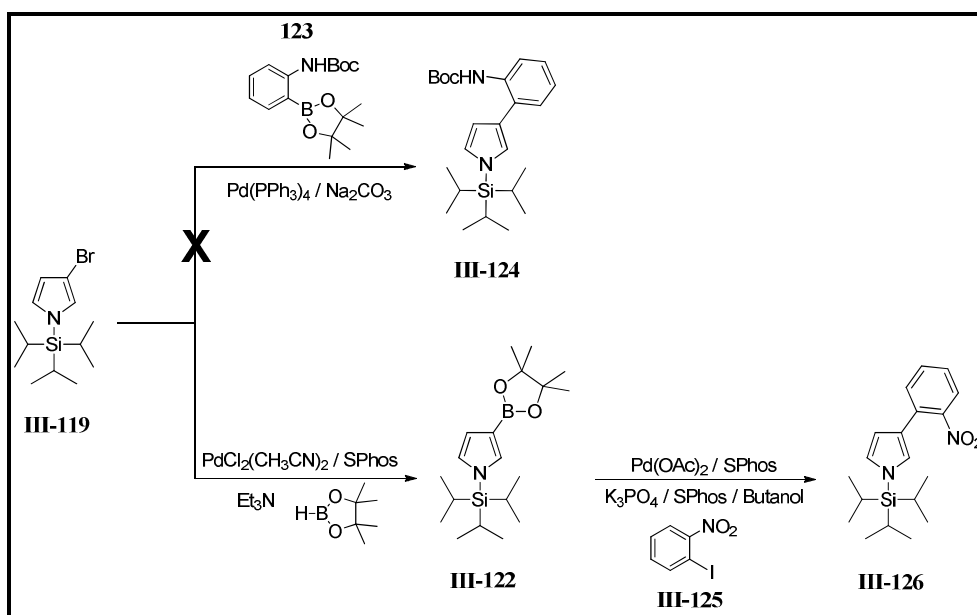


Esquema III-35

Intentos realizados posteriormente, para tratar de optimizar la obtención del compuesto (III-122) fueron infructuosos, sin embargo, los resultados publicados respaldan el hecho de que esta reacción no es tan eficiente.

La siguiente etapa en nuestra estrategia fue la obtención del enlace biarilo que se encuentra en el compuesto (III-117). Como se observa en el Esquema III-36, para evitar un paso más de reacción, se intentó llevar a cabo el acoplamiento de Suzuki de forma directa entre el 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (III-119) y el correspondiente derivado de ácido fenilborónico (III-123).

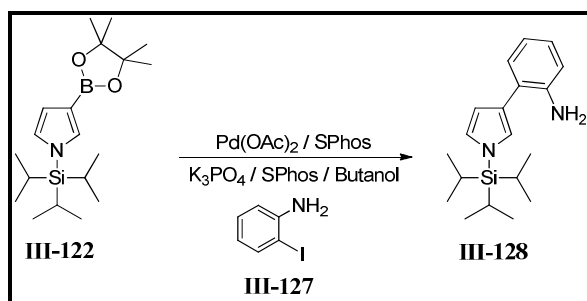
Aunque se probaron distintas cantidades de catalizador y distintas bases, el seguimiento de reacción mostró la formación de mezclas complejas de productos, de los cuales no fue posible aislar ninguno de ellos (III-124).



Esquema III-36

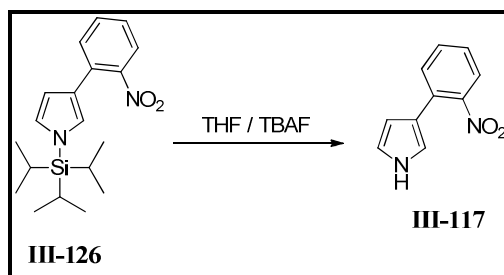
Debido a los resultados, decidimos preparar el sistema biarílico (**III-117**) tomando como base al compuesto (**III-122**), ya que una vez preparado este compuesto, se pudo realizar el correspondiente acoplamiento de Suzuki con el 2-yodonitrobenceno, para generar el correspondiente producto (**III-126**) en 90% de rendimiento una vez optimizado el proceso.

Como se observa en el **Esquema III-37**, en esta etapa podíamos optar por realizar el acoplamiento con la 2-yodoanilina (**III-127**) para generar el compuesto biarílico (**III-128**) y con ello ahorrar pasos de reacción. Sin embargo, el átomo de nitrógeno de la anilina desprotegido podría causar problemas en el proceso de adición-ciclación vía radicales libres.



Esquema III-37

La eliminación del grupo triisopropilsililo en el nitrógeno del compuesto (**III-126**) se realizó de acuerdo a lo descrito (**Esquema III-38**). A pesar de ensayar esta reacción modificando las condiciones en varios intentos, no fue posible obtener el producto, en rendimientos mayores al 70% (**III-117**).

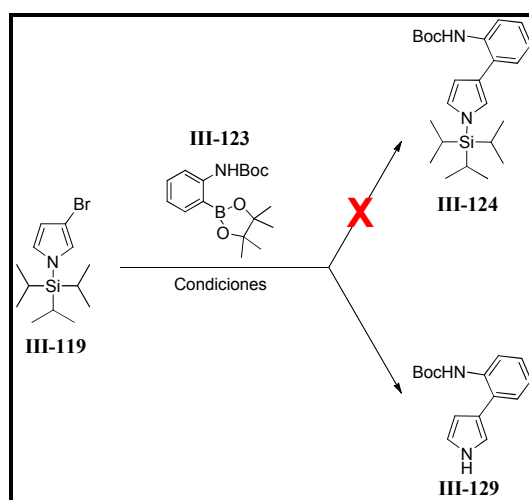


Esquema III-38

Debido a que la obtención del producto (**III-117**) procede con un rendimiento global menor al 50% a partir del 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (**III-119**), se exploró nuevamente la obtención del compuesto (**III-124**) haciendo modificaciones en el sistema catalítico y en las condiciones de reacción.

Como se mencionó en el capítulo anterior, las microondas son una fuente de energía poderosa y confiable, que puede ser utilizada en una gran diversidad de aplicaciones. Las microondas han encontrado en las reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición un importante nicho para su aplicación. Existen una gran cantidad de publicaciones sobre este tema, en donde se ha demostrado una notable disminución de los tiempos de reacción y al calentamiento homogéneo de la mezcla de reactivos¹³¹.

Con esto en mente decidimos estudiar el acoplamiento entre los compuestos (III-119) y (III-123) utilizando las microondas como fuente de calentamiento (**Esquema III-39**).



Esquema III-39

Tabla III-2

	Catalizador	Ligante	Base	Temperatura (Potencia 300W)	Disolvente	Agente de transferencia de fase	Tiempo de reacción	Rendimiento Un (129)
1	Pd(PPh ₃) ₄	-	Na ₂ CO ₃	60 °C	THF	-	30 min	0
2	Pd(PPh ₃) ₄	-	Na ₂ CO ₃	75 °C	THF	-	60 min	0
3	Pd(PPh ₃) ₄	-	K ₂ CO ₃	75 °C	THF-H ₂ O	-	60 min	0
4	Pd(PPh ₃) ₄	-	K ₂ CO ₃	100 °C	THF-H ₂ O	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	20 min	4%
5	Pd(OAc) ₂	SPhos	K ₂ CO ₃	75 °C	THF-H ₂ O	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60 min	13.5%
6	Pd(OAc) ₂	SPhos	K ₃ PO ₄	100 °C	THF-H ₂ O	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60 min	22.2 %
7	Pd ₂ (dba) ₃	SPhos	K ₃ PO ₄	75 °C	THF-H ₂ O	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60 min	34.9 %

Los resultados de la **Tabla III-2** muestran que cuando se utilizan las condiciones previamente exploradas, pero usando calentamiento por microondas, en un tubo cerrado, el resultado fue el mismo (experimento 1) que en la primera ocasión que se trató de realizar el acoplamiento entre estas sustancias, es decir, se obtuvo una mezcla compleja de reacción.

En los experimentos 2 y 3 se aumentó la temperatura, se cambió la base y aumentó el tiempo de reacción aunque sin éxito, a pesar de agregar un codisolvente (THF – H₂O 3:1) para ayudar a la disolución de la base en el medio de reacción.

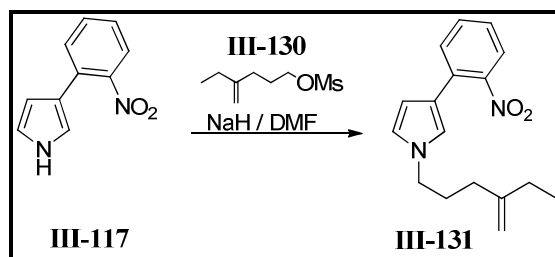
En el experimento 4 se optó por un incremento en la temperatura y agregando un agente de transferencia de fase, como el bromuro de tetrabutilamonio (*n*-Bu₄NBr). De manera interesante, la mezcla de reacción fue menos compleja y se recuperó una buena cantidad de los compuestos de partida, aunque fue posible aislar al producto de acoplamiento y desprotección (**III-129**) en aproximadamente 4% de rendimiento.

Este hallazgo fue de gran importancia debido a que, en un solo paso de reacción, es posible obtener un intermediario avanzado que es necesario en nuestra secuencia de síntesis, sin la necesidad del cambio en algunos grupos funcionales.

Con el fin de optimizar el proceso, en el experimento 5, decidimos explorar un nuevo sistema catalítico empleando acetato de paladio y el ligante de Buchwald “SPhos”, aumentando el rendimiento del producto (**III-129**) a 13.5%. Un nuevo experimento con el cambio de la base a fosfato de potasio y el aumento en la temperatura, condujeron a un 22% de rendimiento. En el experimento 7, un cambio en el catalizador condujo nuevamente a un incremento en el rendimiento del producto a casi el 35%. Esta reacción significa un paso importante en este plan sintético, por lo que actualmente continúa en estudio para su optimización.

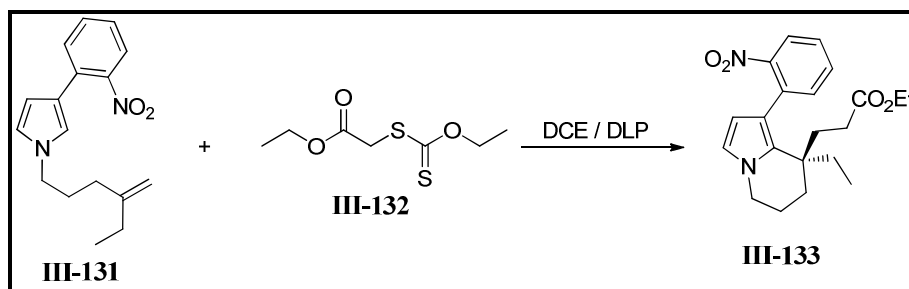
De igual manera que en el capítulo anterior, con el compuesto (**III-117**) disponible y una vez que se preparó el mesilato correspondiente (**III-130**) para la síntesis del des-etilrhazinal, se realizó la *N*-alquilación sobre el derivado de pirrol (**III-117**). De la misma manera que con sus análogos preparados en el capítulo anterior, una solución de (**III-117**) se agregó a una suspensión del hidruro de sodio en DMF. Después de 1 hora, se agregó el mesilato (**III-130**) y

se dejó agitar durante 2 horas para obtener, posterior a la purificación, el pirrol disustituido (**III-131**) en 86% de rendimiento (**Esquema III-40**).



Esquema III-40

Como se muestra en el **Esquema III-41**, una vez que la molécula aceptora de radicales libres (**III-131**) estuvo disponible, fue el momento de explorar el paso clave de nuestra propuesta sintética, que consistía en la reacción de adición–ciclación tándem vía radicales.



Esquema III-41

Tabla III-3

Experimento	Peróxido	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1.3eq DLP	DCE (reflujo)	7	0
2	1.3eq DLP	DCE (reflujo)	5	0
3	1.3eq DLP	Tolueno (90°C)	5	0
4	2.0eq DLP	DCE (reflujo)	5	0
5	2.0eq DLP	DCE (reflujo)	4	55

Los resultados observados en la **Tabla III-3** muestran que al emplear las condiciones utilizadas en la síntesis del (±)-desetilrhazinal, no fue posible obtener el compuesto de adición – ciclación (experimento 1). Después de repetir el experimento en varias ocasiones, en el experimento 2 se optó por disminuir el tiempo de adición para evitar la posible descomposición del producto, sin embargo, el resultado seguía siendo el mismo. Al cambiar

el disolvente por tolueno en el experimento 3, se perseguía un mejor control de la temperatura de fragmentación del peróxido, sin embargo no pudo obtenerse el compuesto de adición–ciclación.

En el experimento 4 tratamos de utilizar una mayor cantidad de peróxido para garantizar la oxidación de las especies que conducen a la aromatización del sistema y se empleó un disolvente anhidro recién destilado, aunque sin éxito.

Debido a los resultados, replanteamos la estrategia de adición y recurrimos a las condiciones descritas en la literatura para algunas de estas reacciones de generación de radicales a partir de xantatos.

Para ello el pirrol (**III-131**) se disolvió en DCE recién destilado, anhidro y desoxigenado. A la mezcla anterior, se le añade una solución del peróxido en el disolvente anhidro y desoxigenado; dicha adición se realizó con ayuda de una bomba de inyección, en un tiempo corto, con el objetivo de no abrir el sistema al momento de agregar el iniciador.

De esta manera fue posible obtener al compuesto de adición–ciclación en un 55% de rendimiento y, al igual que en el caso del desetilrhazinal, no se observó o aisló a los correspondientes compuestos de adición y transferencia del xantato. En este caso, es importante el ocupar el disolvente recién destilado y anhidro pues, al emplear disolvente en otras condiciones, el rendimiento del proceso radicalario cae de manera dramática, posiblemente asociado a alguna impureza en el DCE o a la presencia de humedad en el disolvente.

Es importante hacer hincapié que, de acuerdo a lo esperado, solo se obtuvo el compuesto de adición–ciclación a la posición C-2 del anillo de pirrol y, en ningún caso, se detectó o aisló al compuesto de adición a la posición C-5.

Una vez obtenido el compuesto (**III-133**), éste constituye un intermediario avanzado en la síntesis del (±)-Rhazinilam, además que su análogo éster de metilo ha sido publicado como parte de los estudios correspondientes a la síntesis previa de este compuesto o alguno de los miembros de esta familia de alcaloides. Actualmente se está trabajando en la síntesis de su derivado éster metílico para completar así una síntesis formal de este producto natural.

Al igual que en los casos discutidos en el capítulo anterior, esta metodología de adición–ciclación tándem permitió acceder al compuesto (**III-133**) a partir de materias primas simples y fácilmente disponibles, y de manera adicional, emplear pocos pasos de reacción.

Además, se debe resaltar que en el caso particular de estos intermediarios, la química de radicales constituye una herramienta muy útil, pues permite explotar el gran potencial que posee en la formación de enlaces carbono–carbono, así como la regioselectividad de su adición a este tipo de sustratos heteroaromáticos, lo cual a diferencia de otras síntesis, permite no usar grupos protectores de la posición C-5 del pirrol.

3.5 Conclusiones

- Al igual que en el capítulo anterior, se empleó una metodología de adición–ciclación tándem de radicales libre para llevar a cabo la preparación del compuesto derivado de pirrol (**III-133**). Dicha reacción de adición–ciclación ocurre en rendimientos moderados pero con un gran control en la regioselectividad del proceso y sin la obtención de los productos de adición–transferencia del xantato correspondiente.
- El compuesto (**III-133**) constituye un intermediario avanzado en la síntesis del compuesto (±)-rhazinilam y cuyo análogo éster metílico está publicado. De igual manera, la metodología presentada tiene las ventajas de emplear pocos pasos de reacción a partir de materias primas sencillas y de alta disponibilidad.
- De manera adicional, la obtención del compuesto (**III-129**) a partir del 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (**III-119**) se perfila como una forma de hacer más eficiente nuestra estrategia de síntesis mediante un nuevo proceso tándem de acoplamiento–desprotección. Este proceso utiliza el gran potencial de los acoplamientos mediados por metales de transición en la formación de enlaces carbono–carbono por lo que merece de un mayor estudio para su optimización.

Capítulo 4

Parte

Experimental

4.1 Metodología general

El seguimiento de los procesos reactivos se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando placas de gel de sílice 60 Macherey-Nagel (ALUGRAM® SIL G/UV254). Como reveladores se emplearon una lámpara de UV, vapores de yodo, una solución de ácido fosfomolibdico y una solución de vainillina.

La separación y purificación de las muestras se realizó mediante cromatografía flash por columna (CC) utilizando gel de sílice 60 Macherey-Nagel (0.040-0.063mm., malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón de 200 MHz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini FT 200 (200MHz). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón a 300 MHz (75 MHz para ^{13}C) se obtuvieron a en un equipo Bruker AC 300 con el uso cloroformo deuterado (CDCl_3) Aldrich® como disolvente. Las constantes de acoplamiento (J) están reportadas en Hertz (Hz) y el desplazamiento químico (δ) está reportado en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS) que fue utilizado como referencia interna.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna740, Perkin-Elmer 337 y Bruker tensor 37 FT-IR, usando la técnica de disolución en CHCl_3 en celdas de NaCl y en pastilla de KBr.

Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol-JEMAX5050HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico, (IE) a 70 eV y por la técnica FAB+ en un espectrofotómetro Jeol-JMS-SX102A para las muestras de alta resolución.

En las reacciones llevadas a cabo bajo condiciones de microondas se utilizó un reactor CEM-Discover® BenchMate.

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo en material de vidrio, seco y bajo atmósfera de argón empleando las técnicas más comunes para la manipulación de reactivos y disolventes.

El diclorometano (CH_2Cl_2), el 1,2-dicloroetano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), el acetonitrilo (CH_3CN) y la trietilamina (Et_3N) fueron destilados bajo atmósfera de argón después de ser tratados con hidruro de calcio (CaH_2).

El tolueno, el éter etílico y el THF fueron destilados bajo atmósfera de argón utilizando sodio como agente desecante y benzofenona como indicador. La DMF fue tratada con sulfato de calcio (CaSO_4) anhidro y destilada a presión reducida sobre malla molecular de 4 Å.

Los disolventes se desoxigenaron empleando las siguientes metodologías:

- Se empleó un baño de ultrasonido mientras se hizo pasar una corriente constante de argón a través del disolvente durante 20 minutos.
- El disolvente o mezcla de reacción en particular se congeló empleando un baño de hielo seco – metanol. Una vez congelado, se conecta a una bomba de vacío y se evacúa y satura de argón en varias ocasiones. El procedimiento anterior se repite en tres ocasiones para asegurar una buena desoxigenación del sistema.

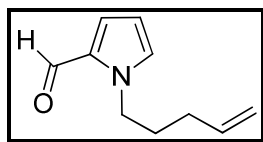
El carbonato de sodio (Na_2CO_3) y el fosfato de potasio (K_3PO_4) fueron utilizados después de permanecer, al menos, 24 horas en una estufa a 120 °C.

El resto de los reactivos químicos fueron adquiridos directamente con Sigma-Aldrich® y fueron empleados sin ningún procedimiento de purificación adicional.

4.2 Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos

1-(Pent-4-en-1-il)-1H-pirrol-2-carboxaldehído

(Compuesto II-52)



A una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% (0.684 g, 17.35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 0 °C, se le agregó una solución, en DMF, del pirrol-2-carboxaldehído (0.75 g, 7.89mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió, lentamente, el 5-bromopent-1-eno (1.29 g, 8.68mmol). Terminada la adición, se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 30 minutos.

Al finalizar el tiempo, se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio (NH₄Cl) y, a la mezcla resultante, se le extrajo por triplicado con acetato de etilo (AcOEt). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de forma consecutiva con soluciones saturadas de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y cloruro de sodio (NaCl). Al finalizar el proceso, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida.

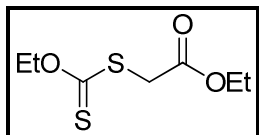
La mezcla se purificó empleando cromatografía flash (CC) sobre sílica gel empleando un sistema de elución hexano-acetato de etilo 6:1 para obtener al producto como un líquido viscoso de color amarillo en 85% de rendimiento(2.4 g, 14.74 mmol).

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃): 2.13 – 1.78 (4H, m), 4.38 – 4.25 (2H, m), 5.12 – 4.94 (2H, m), 5.79 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.2, 6.5$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 3.8, 2.7$ Hz), 6.98 – 6.86 (2H, m), 9.53 (1H, d, $J = 0.9$ Hz). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃): 179.19, 137.42, 131.27, 124.79, 115.38, 109.45, 77.42, 77.00, 76.58, 48.44, 30.45, 30.30. **IR** (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} : 3077, 2928, 2854, 2805, 2767, 1664 (CO), 1405, 1322, 763, 747. **EM** (IE, m/z) 163 (M⁺22%), 146 (10), 134

(100), 108 (32), 97 (30), 81 (42), 41 (30), 28 (12). **EMAR** (FAB⁺, m/z) Calculado para: C₁₀H₁₃NO (M⁺) 163.0997, Encontrado: 163.0990.

2-((Etoxitiocarbonil)tio)acetato de etilo

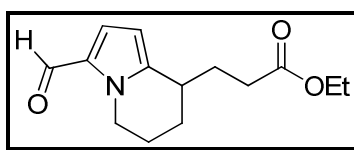
(Compuesto II-53)



En un matraz se colocó el 2-bromoacetato de etilo (1.5g, 8.98 mmol) y el *O*-etiloditiocarbonato de potasio (1.45g, 9.06mmol) y se le agregó acetonitrilo (50 mL). La mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas, después de las cuales se evaporó el disolvente y la mezcla se sometió a purificación por cromatografía en columna. Se obtuvo al compuesto deseado como un líquido de color amarillo (1.79g, 8.6 mmol) en 96% de rendimiento. Las señales en los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C concuerdan con la estructura del xantato deseado de acuerdo a lo publicado¹³².

3-(3-Formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo

(Compuesto II-66)



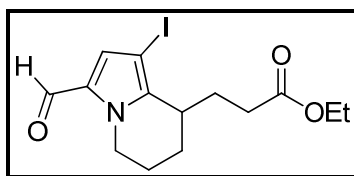
En un matraz de bola, se colocó el 1-(pent-4-enil)pirrol-2-carboxaldehído (0.65 g, 3.98 mmol) y el xantato derivado del 2-bromoacetato de etilo (0.99 g, 4.77 mmol). El matraz se tapó con un septum y se le inyectó 1,2-dicloroetano destilado y desoxigenado. Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar la temperatura de ebullición del disolvente. Se adicionó el DLP (2.06 g, 5.18 mmol) en 7 porciones en igual número de horas hasta observar la desaparición de la materia prima en cromatografía en capa fina.

La mezcla se concentró a presión reducida y purificó mediante cromatografía flash en columna con alúmina (Al_2O_3) básica como fase estacionaria y un sistema de elución de hexano–acetato de etilo 4:1 para obtener el compuesto deseado (0.683 g, 2.74 mmol) en 69% de rendimiento en forma de un líquido viscoso de color café.

RMN- ^1H δ (300 MHz, CDCl_3) 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.47 (1H, m), 1.8-2.36 (6H, m), 2.41 (2H, m), 2.9 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.54 (2H, m), 6.11 (1H, m), 6.89 (1H, m), 9.42 (1H, s). **RMN- ^{13}C** δ (75 MHz, CDCl_3) 178.44, 173.08, 143.33, 130.89, 124.3, 107.35, 107.35, 60.35, 45.47, 33.7, 31.32, 29.55, 25.11, 21.47, 14.02. **IR** (CHCl_3 cm^{-1}) ν_{max} : 2977, 2933, 2862, 1732 (CO), 1658 (CO), 1489, 1321, 1177, 1037, 784. **EM** (IE, m/z) 249 (M^+ , 70%), 220 (15), 176 (25), 161 (100), 148 (95), 134 (20), 120 (22), 118 (15), 83 (10), 55 (11), 41 (18). **EMAR** (FAB $^+$, m/z) Calculado para: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (M+1) 250.1443, Encontrado: 250.1448.

3-(3-Formil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo

(Compuesto II-68)



A una solución del 3-(3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo (0.5 g, 2 mmol) en cloroformo a 0 °C, se le agregó el trifluoroacetato de plata (0.49 g, 2.21 mmol) y el yodo disuelto en cloroformo (0.56 g, 2.21 mmol), bajo agitación constante. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 16 horas. Al término de ese tiempo, se le agregó a la mezcla 5 mL de una solución de tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) al 20% m/v reacción y se extrajo por triplicado con acetato de etilo.

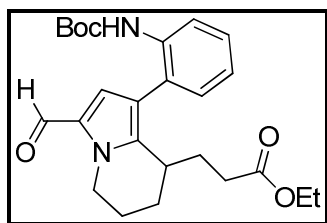
Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de forma consecutiva con soluciones saturadas de NaHCO_3 y NaCl . Al finalizar el proceso, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (CC) sobre sílica gel empleando un sistema de elución hexano-acetato

de etilo 4:1 para obtener al producto como un líquido viscoso de color amarillo en 83% de rendimiento (0.62 g, 1.66 mmol).

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 1.27 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.72-2.24 (6H, m), 4.45 (2H, m), 2.93 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.66 (1H, m), 7.02 (1H, s), 9.41 (1H, s). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 178.08, 172.88, 143.32, 132.64, 130.76, 62.53, 60.54, 46.18, 32.63, 32.29, 29.67, 28.15, 22.73, 18.31, 14.25. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) ν_{\max} : 2947, 2866, 2789, 1731 (CO), 1660 (CO), 1468, 1396, 1312, 1171, 1036, 871, 660. **EM** (IE, m/z) 375 (M⁺, 15%), 302 (20), 287 (25), 274 (75), 248 (100), 220 (10), 174 (55), 146 (22), 118 (20), 97 (15), 85 (18), 57 (30), 43 (15). **EMAR** (FAB⁺, m/z) Calculado para: C₁₄H₁₉NO₃l (M+1) 376.0410, Encontrado: 376.0413.

3-(1-(2-((*t*-Butoxicarbonil)amino)fenil)-3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo

(Compuesto II-70)



Procedimiento 1

En un matraz bola seco se colocó el 3-(3-formil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo (0.07g, 0.19 mmol) y 4% en mol de Pd(PPh₃)₄ (0.085 g, 0.008 mmol). Al matraz se le hizo vacío y, posteriormente, se le llenó con argón para adicionar tolueno anhidro y desoxigenado. Bajo agitación, se le agregó 1 mL de una solución 1 M de Na₂CO₃ previamente desoxigenada y el (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *t*-butilo (0.095 g, 0.3 mmol) disuelto en metanol anhidro previamente desoxigenado. La mezcla se calentó a 80 °C y se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina.

Después de 8 horas, se adicionó una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo por triplicado con AcOEt . Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de forma consecutiva con soluciones saturadas de NaHCO_3 y NaCl . Al finalizar el proceso, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

La mezcla se purificó por cromatografía flash (CC) sobre sílica gel empleando un sistema de elución hexano-acetato de etilo 4:1 para obtener una mezcla de los correspondientes esteres de etilo y metilo en 75% de rendimiento

Procedimiento 2

En un matraz de bola se colocó el 3-(3-formil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo (0.55 g, 1.47 mmol), el (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *t*-butilo (0.71 g, 2.2 mmol), el Pd_2dba_3 (0.068 g, 0.07 mmol), el ligante SPhos (0.054 g, 0.13 mmol) y el K_3PO_4 (1.25 g, 5.87 mmol), después el matraz fue sellado y purgado con argón y vacío en tres ocasiones. A la mezcla de sólidos se les agregó, por inyección, una mezcla THF-agua (3:1) previamente desoxigenada, como disolvente. La mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente y, después, se calentó a 40 °C durante 36 horas dándole seguimiento mediante cromatografía en capa fina.

Al terminar, se le adicionó una solución saturada de NH_4Cl y, a la mezcla resultante, se le extrajo por triplicado con AcOEt . Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de forma consecutiva con soluciones saturadas de NaHCO_3 y NaCl . Al finalizar el proceso, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó presión reducida.

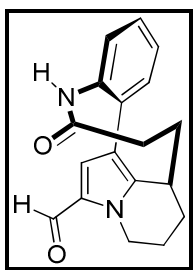
La mezcla fue purificada empleando cromatografía flash (CC) sobre sílica gel empleando un sistema de elución hexano-acetato de etilo 4:1 para obtener al compuesto deseado como un aceite de color amarillo pálido en 87% de rendimiento (0.554 g, 1.26 mmol).

RMN- ^1H δ (300 MHz, CDCl_3) 1.15 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (9H, s), 1.55-1.76 (3H), 1.92 (1H, m), 2.01-2.14 (3H), 3.05 (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.48 (1H, bs), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, dt, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.51 (1H, s). **RMN- ^{13}C** δ (75 MHz, CDCl_3) 178.81, 172.72, 152.72, 140.9, 136.3,

131.01, 130.42, 128.45, 124.95, 124.27, 122.81, 119.4, 118.58, 80.53, 60.32, 45.99, 32.05, 31.46, 28.57, 28.31, 24.24, 19.73, 14.07. **IR** (CHCl_3 cm^{-1}) ν_{max} : 3227 (NH), 3105, 2979, 2940, 1722 (CO), 1653 (CO), 1526, 1446, 1308, 1237, 1156, 756. **EM** (IE, m/z) 440 (M^+ , 30%), 384 (100), 339 (40), 297 (31), 253 (90), 237 (47), 211 (43), 209 (20), 181 (15), 57 (75), 41 (20), 28 (18). **EMAR** (FAB^+ , m/z) Calculado para: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+1$) 441.2389, Encontrado: 441.2394.

Desetilrhazinal

(Compuesto II-49)



A una solución del 3-(1-(2-((t-butoxicarbonil)amino)fenil)-3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-8-il)propanoato de etilo (0.15 g, 0.34 mmol) en metanol se le agregó hidróxido de bario ($\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) (2.16 g, 6.82 mmol). La mezcla resultante se mantuvo con agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Al terminar, se le agregó una solución de HCl 1N hasta que la mezcla alcanzó un $\text{pH}=2$ y se extrajo por triplicado con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 anhidro; se filtró evaporó el disolvente. La mezcla resultante fue utilizada sin purificación en el siguiente paso de reacción previo análisis del espectro de RMN^{-1}H para confirmar la hidrólisis del éster.

La mezcla de reacción anterior se disolvió en CH_2Cl_2 , se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (6 mL) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó la mezcla hasta eliminar todos los compuestos volátiles obteniendo un residuo aceitoso de color rojo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

El residuo anterior se secó al vacío, disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL) e inyectó, mediante ayuda de una bomba de adición lenta y durante 12 horas, a una solución del hexafluorofosfato de O-

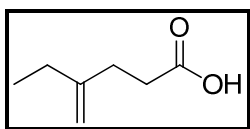
(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (0.39 g, 1.023 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.191 mL, 1.36 mmol) en 100 mL de DMF y 50 mL de CH₂Cl₂anhidros y mantenidos bajo atmósfera de argón.

Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 4 horas más para, posteriormente, extraerla por triplicado, con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron, de forma consecutiva, con soluciones de HCl al 10%, NaHCO₃ al 10% y NaCl saturado. Al finalizar el proceso, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano–AcOEt 1:1 hasta alcanzar el 100% de AcOEt, para obtener al producto como un sólido de color amarillo pálido en 29% de rendimiento (0.03 g, 0.099 mmol).

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 2.02 – 1.66 (4H, m), 2.38 – 2.09 (4H, m), 2.74 (1H, m), 3.98 (1H, ddd, *J* = 14.2, 12.0, 2.1 Hz), 4.78 (1H, dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz), 6.63 (1H, s), 6.92 (1H, bs), 7.2-7.48 (4H), 9.43 (1H, s). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 178.89, 176.62, 139.99, 137.68, 136.69, 131.88, 130.97, 129.25, 128.18, 127.86, 124.05, 120.49, 45.96, 33.53, 32.44, 32.06, 29.69, 27.04. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) *v*_{max}: 3207 (NH), 2976, 1718 (CO), 1661 (CO), 1442, 1248, 1031, 758. **EM** (IE, *m/z*) 294 (M⁺, 100%), 265 (25), 251 (40), 237 (85), 223 (45), 209 (31), 181 (30), 168 (15), 154 (18), 72 (22), 57 (25), 28 (45). **EMAR** (FAB⁺, *m/z*) Calculado para: C₁₈H₁₉N₂O₂ (M+1) 295.1447, Encontrado 295.1436.

Ácido 4-etilpent-4-enoico

(Compuesto II-80)



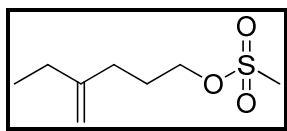
En un matraz de dos bocas con agitador magnético se colocó un embudo de adición con brazo lateral y, sobre éste, un refrigerante en posición de reflujo. Por la segunda boca del matraz se le agregó el 2-etil-propenol (1 equivalente), ortoacetato de etilo (2.5 equivalentes) y ácido propanoico (10% en mol). La mezcla se calentó a 135 °C, empleando

un baño de aceite, hasta que no se colectó más etanol en el embudo de adición. Una vez ocurrido lo anterior, se dejó que la temperatura de la mezcla disminuyera a 80 °C y se reintegró el etanol a la mezcla agregando, de nueva cuenta, ácido propanoico y repitiendo el proceso durante 8 horas.

Terminado el tiempo de reacción, se agregó agua a la mezcla y se dejó agitar durante 1 hora. Se agregó KOH (40 eq) y se dejó agitar la mezcla durante la noche. Al terminar el tiempo, se agregó HCl 1M hasta que el pH de la solución cambió a 2. La mezcla se extrajo por triplicado con AcOEt y las fases orgánicas se extrajeron de forma consecutiva con soluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl. Para finalizar, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró para purificar el compuesto mediante destilación a presión reducida (98 °C, 5 mmHg) para obtener un líquido incoloro en 80% de rendimiento y cuya espectroscopia coincide plenamente con lo descrito¹³³.

Metansulfonato de 4-etilpent-4-enilo

(Compuesto II-88)



En un matraz con agitador magnético se añadió LiAlH₄ (2 equivalentes) y éter etílico anhidro. La mezcla se purgó con argón y se llevó a 0 °C durante 20 minutos; transcurrido el tiempo, se le inyectó el ácido 4-etil-4-pentenoico (1 equivalente) disuelto en éter anhidro y se dejó agitación durante 60 minutos. Terminado el tiempo se añadió, de forma lenta y en frío, sílice y acetato de etilo hasta no observar la evolución de gas. La mezcla se filtró por una columna de sílice y se evaporó el disolvente para obtener un líquido amarillo claro que se empleó sin purificación para el siguiente paso.

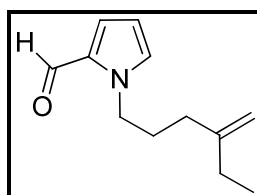
En un matraz con agitador magnético se colocó el alcohol obtenido en el paso anterior y se le añadió CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó trietilamina (2.5 equivalentes) destilada y cloruro de metansulfonilo (2.5 equivalentes) destilado. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se dejó en agitación

durante 6 horas. Al término del tiempo, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo, de forma consecutiva, con soluciones de HCl al 10%, Na₂CO₃ al 10% y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna empleando una mezcla hexano–AcOEt 10:1 para obtener el compuesto deseado como un aceite color amarillo en un 83% de rendimiento.

RMN-¹H δ (200 MHz, CDCl₃) 1.05 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.8 – 2.2 (6H, m), 3.015 (3H, s), 4.21 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 4.73 (2H, m). **RMN-¹³C** δ (50 MHz, CDCl₃) 149.4, 108.3, 68.1, 37.61, 32.6, 30.7, 29.0, 12.3. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) *v*_{max}: 2968, 1649, 1439, 1415, 1292, 892. **EM** (IE, *m/z*) 192 (M⁺, 100%), 163 (15), 137 (24), 97 (75), 69 (18), 55 (12), 29 (9).

1-(4-Metilenehexil)-1*H*-pirrol-2-carboxaldehído

(Compuesto II-78)



A una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% (0.46 g, 11.46mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 0 °C, se le agregó una solución, en DMF, del pirrol-2-carboxaldehído (0.545 g, 5.73mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se le añadió, lentamente, una solución en DMF del metansulfonato de 4-etilpent-4-enilo (1.21 g, 6.3 mmol). Terminada la adición, se permitió que la mezcla llegara a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 30 minutos.

Al finalizar el tiempo, se le adicionó una solución saturada de cloruro de amonio (NH₄Cl) y, a la mezcla resultante, se le extrajo por triplicado con acetato de etilo (AcOEt). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de forma consecutiva con soluciones saturadas de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y cloruro de sodio (NaCl). Al finalizar el proceso, la fase

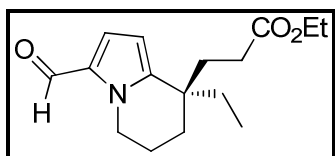
orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida.

La mezcla fue purificada empleando cromatografía flash (CC) sobre sílica gel empleando un sistema de elución hexano-acetato de etilo 6:1 para obtener al producto como un líquido viscoso de color amarillo en 89% de rendimiento (0.97 g, 5.1 mmol).

RMN- ^1H δ (300 MHz, CDCl_3): 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.65-1.85 (2H, m), 1.9-2.1 (4H, m), 4.3 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.73 (2H, m), 6.22 (1H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 9.53 (1H, d, $J = 0.9$ Hz). **RMN- ^{13}C** δ (75 MHz, CDCl_3): 179.22, 150.09, 131.31, 124.81, 109.45, 108.3, 48.75, 32.88, 29.69, 29.24, 28.67, 12.28. **IR** (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} : 2965, 2931, 1662 (CO), 1481, 1405, 1369, 1241, 1074, 894. **EM** (IE, m/z) 191 (M^+ , 18%), 162 (25), 149 (45), 111 (25), 71 (62), 57 (100), 55 (70), 43 (60), 29 (25). **EMAR** (FAB^+ , m/z) Calculado para: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ (M^+) 191.1317, Encontrado: 191.1332.

3-(8-Etil-3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo

(Compuesto II-93)



En un matraz de bola, se colocó el 1-(4-metilenehexil)-1H-pirrol-2-carboxaldehído (0.65 g, 3.98 mmol) y el 2-(etoxicarbonotioilto)acetato de etilo (0.24 g, 1.15 mmol). El matraz se tapó con un septum y se le inyectó 1,2-dicloroetano destilado y desoxigenado. Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar la temperatura de ebullición del disolvente. Se le adicionó el DLP (0.54 g, 1.36 mmol) en 7 porciones en igual número de horas hasta observar la desaparición de la materia prima en cromatografía en capa fina.

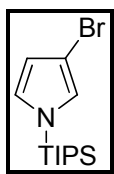
La mezcla se concentró a presión reducida y purificó mediante cromatografía flash en columna con alúmina básica como fase estacionaria y un sistema de elución de hexano –

acetato de etilo 4:1 para obtener el compuesto deseado (0.205 g, 0.74 mmol) en 71% de rendimiento en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.67 (4H, m), 1.96-2.2 (6H, m), 3.19 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.34 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 4.2 Hz), 9.4 (1H, s). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 178.45, 173.51, 144.02, 130.79, 124.59, 107.59, 60.46, 45.4, 38.13, 34.81, 33.26, 29.8, 26.69, 19.6, 14.16, 8.53. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) ν_{\max} : 935, 2872, 1733 (CO), 1658 (CO), 1487, 1440, 1322, 1176, 1040, 783. **EM** (IE, m/z) 277 (M⁺, 28%), 248 (40), 204 (15), 176 (100), 146 (28), 132 (18), 118 (12), 80 (10), 29 (18). **EMAR** (FAB⁺, m/z) Calculado para: C₁₆H₂₄NO₃ (M+1) 278.1750, Encontrado: 278.1761.

3-Bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol

(Compuesto III-119)

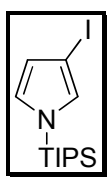


En un matraz con agitador magnético se agregó 1-triisopropilsilil-pirrol (1-TIPS-pirrol) (1 equivalente) y THF, la mezcla se colocó en un baño a temperatura de -78 °C. Cuando el sistema se encontró a la temperatura deseada, se le agregó la *N*-bromosuccinimida (1 equivalente) y el sistema se cerró y purgó con argón. La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora, para posteriormente, continuar la agitación durante 2 horas más a temperatura ambiente.

Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente y la mezcla resultante se separó mediante cromatografía flash en columna utilizando alúmina neutra y hexano como eluyente, para obtener el 3-bromo-1-TIPS-pirrol en 80% de rendimiento. La espectroscopia del compuesto preparado concuerda con lo publicado¹³⁴.

3-Yodo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol

(Compuesto III-121)

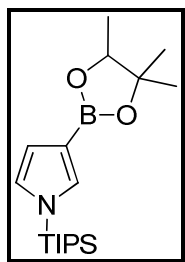


A una solución de 1-triisopropilsilil-pirrol (1-TIPS-pirrol) (1 equivalente) en acetona, se agregó *N*-iodosuccinimida (1 equivalente) bajo agitación constante. El sistema se cerró, purgó con argón y se cubrió con papel aluminio para protegerlo de la luz; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas.

Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente y la mezcla resultante se separó mediante cromatografía flash en columna empleando alúmina neutra y hexano como eluyente, para obtener el 3-yodo-1-TIPS-pirrol en 65% de rendimiento. La espectroscopia del compuesto preparado concuerda con lo publicado¹³⁴.

1-(Triisopropilsilil)-3-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol

(Compuesto III-122)



En un matraz con agitador magnético se colocó el $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (3% en mol) y el ligante SPhos (9% en mol). El sistema se selló con un refrigerante, fue purgado con argón y vacío en

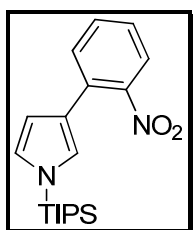
tres ocasiones y, finalmente, se le agregó tolueno anhidro y desoxigenado mediante una jeringa. A la mezcla anterior, se le agregó trietilamina destilada (2.5 equivalentes), el pinacol borano (1.5 equivalentes) y el 3-halo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol disuelto en tolueno anhidro y desoxigenado (1 equivalente).

La reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas, después de las cuales, se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un poco de sílice empleando acetato de etilo como eluyente. La mezcla se concentró a presión reducida y purificó mediante cromatografía flash en columna empleando hexano–AcOEt 20:1, obteniendo un líquido viscoso de color amarillo en 83% de rendimiento.

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 1.09 (18H, d, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (12H, s), 1.46(3H, sept, $J = 7$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.1$ Hz). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 133.6, 124.8, 115.5, 82.6, 24.8, 17.7. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) ν_{max} : 2948, 2869, 1742, 1545, 1380, 1170, 1144, 970, 689. **EM** (IE, m/z) 349 (M⁺, 95%), 306 (30), 224 (90), 180 (25), 118 (27), 83 (70), 59, (18). **EMAR** (FAB⁺, m/z) Calculado para: C₁₈H₃₅BNO₂Si (M+1) 350.2688 Encontrado: 350.2694.

3-(2-Nitrofenil)-1-(triisopropilsilil)pirrol

(Compuesto III-126)



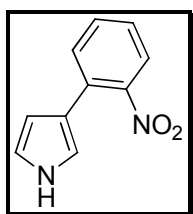
En un matraz bola se agregó el 1-(triisopropilsilil)-3-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (1.1 equivalentes), el 2-yodonitrobenceno (1 equivalente), el Pd(OAc)₂ (5% en mol), el ligante SPhos (10% en mol) y el K₃PO₄ (2 equivalentes); el matraz fue sellado, purgado con argón y vacío en tres ocasiones. Una vez que a la mezcla anterior se le agregó *n*-butanol y agua (2.5:1), previamente desoxigenados, ésta se calentó a 40 °C durante 24 horas bajo agitación constante y el seguimiento de la mezcla se realizó mediante CCF.

Al terminar el tiempo de reacción, la mezcla se filtró a través de sílice empleando AcOEt como eluyente. El disolvente utilizado se destiló a presión reducida y la mezcla resultante se purificó utilizando cromatografía flash en columna empleando una mezcla hexano–AcOEt 10:1, después de la cual se obtiene un líquido color amarillo en un 91% de rendimiento.

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 1.12 (18H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.42(3H, sept, $J = 7.4$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 2.80, 1.50$ Hz), 6.93-6.91 (1H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 7.58(1H, dt, $J = 7.80, 7.59, 1.33$ Hz), 7.66 (2H, ddd, $J = 4.82, 3.23, 1.05$ Hz). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 149.1, 131.2, 130.7, 129.8, 125.9, 125.06, 123.1, 122.8, 120.7, 17.7, 11.5. **EM** (IE, m/z) 344 (M^+ , 90), 301 (40), 251 (30), 197 (25), 155 (70), 115 (85), 103 (65), 75 (90), 59 (99), 18 (80). **EMAR** (FAB⁺, m/z) Calculado para: C₁₉H₂₈N₂O₂Si (M^+) 344.1920, Encontrado: 344.1922.

3-(2-Nitrofenil)-1H-pirrol

(Compuesto III-117)



En un matraz con agitador magnético se colocó el 3-(2-nitrofenil)-1-(trisisopropilsilil)pirrol (1 equivalente) y éste fue purgado con argón y vacío en tres ocasiones. Se le inyectó THF anhidro (6 mL/mmol de pirrol) y una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (TBAF) (2.5 equivalentes). La solución se agitó durante 4 horas, a temperatura ambiente, envuelta en papel aluminio para protegerla de la luz.

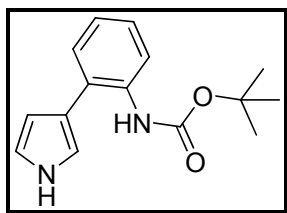
Terminado el tiempo de reacción, se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo por triplicado con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron, de manera consecutiva, con soluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl. Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄anhidro, filtró y concentró al vacío para obtener una mezcla que se purificó mediante cromatografía flash en columna empleando una mezcla hexano–AcOEt 10:1 para

obtener al compuesto deseado como un líquido de color amarillo en un 75% de rendimiento.

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 6.3 – 6.33 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz), 6.93-6.95 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.45-7.61 (3H, m), 8.4 (1H, s). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 149.2, 131.4, 130.9, 129.7, 126.3, 123.2, 118.9, 116.7, 108.3. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) ν_{\max} : 3420, 3135, 3066, 2927, 2856, 1522, 1364, 1079, 852, 746, 706. **EM** (IE, m/z) 188 (M⁺, 50), 161 (100), 132 (25), 115 (60), 104 (50), 77 (30), 63 (25), 28 (35).

(2-(Pirrol-3-il)fenil)carbamato de *t*-butilo

(Compuesto III-129)



En un tubo para reactor de microondas con agitador magnético se agregó el 3-bromo-1-triisopropilsililpirrol (1.1 equivalentes), el (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *t*-butilo (2.2 equivalentes), el Pd₂dba₃ (4% en mol), el ligante SPhos (9% en mol), el K₃PO₄ (4 equivalentes) y el *n*-Bu₄NBr (4 equivalentes). El tubo fue sellado y purgado con argón y vacío en tres ocasiones. A la mezcla de sólidos se le añadió, por inyección, una mezcla THF-agua (3:1), previamente desoxigenada, como disolvente.

El tubo se fijó dentro del reactor de microondas y se establecieron los parámetros del experimento:

- Potencia: 300W
- Tiempo de preparación (Run time): 5 minutos
- Temperatura: 75 °C
- Tiempo de reacción (Hold time): 60 minutos.

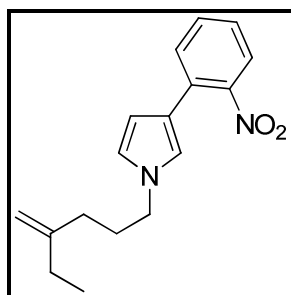
Al terminar el tiempo de reacción, la mezcla se filtró a través de sílice empleando AcOEt como eluyente. El disolvente utilizado se destiló a presión reducida y la mezcla resultante se

purificó utilizando cromatografía flash en columna empleando una mezcla hexano–AcOEt 10:1, después de la cual se obtiene un líquido color amarillo en un 34% de rendimiento.

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 1.51 (9H, s), 6.35-6.38 (1H, s), 6.89-6.92 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.21-7.3 (2H, m), 8.06-8.1 (1H, m), 8.54 (2H, s). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 154.9, 138.3, 128.8, 127.7, 126.5, 125.1, 123.9, 122.1, 121.2, 114.8, 107.6, 81.4, 27.7, 27.2, 26.6. **IR** (CHCl₃ cm⁻¹) ν_{\max} : 3480, 3407, 2931, 2853, 1722, 1514, 1448, 1246, 1160, 1022, 914. **EM** (IE, m/z) 258 (M⁺, 45), 202 (100), 158 (80), 130 (25), 57 (50), 41 (15), 28 (15). **EMAR** (FAB⁺, m/z) Calculado para: C₁₅H₁₈N₂O₂ (M⁺) 258.1366, Encontrado 258.1366.

1-(4-Etilpent-4-enil)-3-(2-nitrofenil)-pirrol

(Compuesto III-131)



A una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% (0.06 g, 1.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 0 °C, se le agregó una solución, en DMF, del 1-(4-etilpent-4-enil)-3-(2-nitrofenil)-pirrol (0.12 g, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió, lentamente, una solución en DMF del metansulfonato de 4-etilpent-4-enilo (0.14 g, 0.73 mmol). Terminada la adición, se permitió que la mezcla llegara a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 30 minutos.

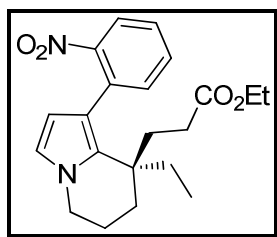
Al finalizar el tiempo, se le adicionó una solución saturada de cloruro de amonio (NH₄Cl) y, a la mezcla resultante, se le extrajo por triplicado con acetato de etilo (AcOEt). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de forma consecutiva con soluciones saturadas de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio. Al finalizar el proceso, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

La mezcla fue purificada empleando cromatografía flash (CC) sobre sílica gel empleando un sistema de elución hexano-acetato de etilo 8:1 para obtener al producto como un líquido viscoso de color amarillo en 88% de rendimiento (0.34 g, 1.23 mmol).

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.65-1.85 (2H, m), 1.9-2.1 (4H, m), 4.26 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.67 (2H, m), 6.3 – 6.41 (1H, m), 6.8 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.47-7.67 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 8.2 Hz). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 148.7, 146.8, 133.1, 132.1, 129.0, 127.7, 125.4, 114.2, 110.6, 109.1, 50.7, 35.9, 30.9, 24.5, 12.9.

3-(8-Etil-1-(2-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-il)propanoato de etilo

(Compuesto III-133)



En un matraz de bola, se colocó el 1-(4-etilpent-4-enil)-3-(2-nitrofenil)-pirrol (0.077 g, 0.273 mmol) y el 2-(etoxicarbonotioiltio)acetato de etilo (0.074 g, 0.355 mmol). El matraz se tapó con un septum y se le inyectó 1,2-dicloroetano destilado y desoxigenado. Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar la temperatura de ebullición del disolvente. Utilizando una bomba de inyección, se adicionó una solución de DLP (0.218 g, 0.546 mmol) en 1,2-dicloroetano durante 6 horas hasta observar la desaparición de la materia prima en cromatografía en capa fina.

La mezcla se concentró a presión reducida y purificó mediante cromatografía flash en columna con alúmina básica como fase estacionaria y un sistema de elución de hexano-acetato de etilo 6:1 para obtener el compuesto deseado en 55% de rendimiento (0.055 g, 0.15 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-¹H δ (300 MHz, CDCl₃) 0.76 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.5-2.0 (8H, m), 2.22 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.9 (2H, m), 4.07 (2H, q, J = 7 Hz), 6.02 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.54 (1H, d,

$J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.34-7.56 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$). **RMN-¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 174.6, 149.1, 132.9, 130.1, 128.5, 127.4, 125.8, 124.6, 121.4, 119.9, 109.5, 61.3, 49.3, 44.1, 34.8, 30.1, 26.8, 25.3, 21.5, 15.7, 10.2.

Capítulo 5

Referencias

1. (a) Giese, B., *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon - Carbon Bonds*. Pergamon Press: Oxford, 1986;(b) Motherwell, W. B.; Crich, D., *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*. Academic Press: San Diego, 1992;(c) Renaud, P.; Sibi, M., *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1 & 2.
2. (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH: Weinheim 1996; (b) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M., *Domino reactions in organic synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim 2006.
3. (a) Gomberg, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *20*, 757; (b) Gomberg, M., *Chem. Rev.* **1924**, *1*, 91.
4. (a) Wieland, H., *Ann. Chim.* **1911**, *381*, 200; (b) M.S., P.; Hofeditz, W., *Ber.* **1929**, *27*, 1335.
5. (a) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R., *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288; (b) Kharasch, M. S., *Chem. Rev.* **1940**, *27*, 351.
6. (a) Wohl, A., *Ber.* **1919**, *52B*, 51; (b) Ziegler, K. G.; Schenck, E. W.; Krockow, A.; Siebert, A.; Wenz, H., *Liebigs. Ann.* **1942**, *551*, 1.
7. van der Kerk, G. J. G.; Noltes, J. G.; Luijten, J. G. A., *J. Appl. Chem.* **1957**, *7*, 356.
8. Kuivila, H. G., *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 290.
9. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 1574.
10. Orchin, M.; Macomber, R. S.; Pinhas, A. R.; Marshall, R. W., *The vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons: New Jersey, 2005.
11. Lineberger, W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2556.
12. Gerson, F.; Scholz, M.; Hansen, H. J.; Uebellhart, P. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 215.

13. Meijere, A.; Gerson, F.; Schreiner, P. R.; Merstetter, P.; Schüngel, F. M., *Chem. Commun.* **1999**, 2189.
14. Paddon, M. N.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5047.
15. (a) Chateaneuf, J.; Luszyk, J.; Ingold, K. U., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *10*, 2877;(b) Matsuyama, K.; Sugiura, T.; Minoshima, Y., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5520;(c) Ryzkhov, L. R., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2801.
16. Djerassi, C., *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 271.
17. Newman, W. P., *Synthesis* **1987**, 665.
18. (a) Sneider, B. B., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339; (b) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K., *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519; (c) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicilini, M.; Santi, R. *Synlett* **1990**, 42.
19. (a) Walling, C., *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 125; (b) Cheves, W.; Richard, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 363.
20. Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
21. Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B., *Stereochemistry of radical reactions*. Wiley: New York, 1996.
22. Zard, S. Z., *Radical reactions in organic synthesis*. Oxford University Press: Oxford, 2003; p 33.
23. Beckwith, A. L.; Barker, P. J., *Chem. Commun.* **1984**, 683.
24. (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z., *Chem. Commun.* **1985**, 646; (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329.
25. (a) Bachi, M. D.; Bosch, E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1988**, 1517; (b) Bachi, M. D.; Bosch, E., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6803.
26. Delduc, P.; Taihan, C.; Zard, S. Z., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 308.

27. Curran, D. P., *Synthesis* **1988**, 417.
28. (a) Betran, F.; Pevere, B.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069; (b) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565; (c) Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 277; (d) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z., *Synlett* **2003**, 382.
29. (a) Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125; (b) Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z., *Synlett* **2002**, 811.
30. Saicic, R. N.; Zard, S. Z., *Chem. Commun.* **1996**, 1631.
31. (a) Maslak, V.; Ekovic, Z.; Saii, R. N., *Synlett* **1998**, 1435; (b) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*.
32. (a) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4077; (b) Suzuki, F.; Kuroda, K., *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 811; (c) Antonio, Y.; de la Cruz, E.; Galeazzi, E.; Guzman, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lustig, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M., *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15; (d) Tim, C. T.; Jones, K.; Wilkinson, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6743; (e) Dobbs, P. A.; Jones, K.; Veal, K. T., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 8287; (f) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 7937; (g) Moody, C. J.; Norton, C. L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2639; (h) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111; (i) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.
33. Allin, S. M.; W.R.S., B.; Bowman, W. R.; Mclanally, T., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4191.
34. (a) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Riberio, A. A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7213; (b) Zoretic, P. A.; Zhang, Y.; Fang, H.; Riberio, A. A.; Dubay, G., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1162.
35. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.
36. Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Thomas, S.; Kan, T.; Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.

37. Lesback, A. D.; Link, J. T.; L.E., O.; Stearns, B. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
38. Lin, S.; Danishefski, S. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 512.
39. Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J.; Storey, J. M. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 95.
40. Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2907.
41. (a) Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672; (b) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 732; (c) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719; (d) Cholleton, N.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295; (e) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
42. Zard, S. Z.; Gagos, F., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345.
43. Escolano, C.; Jones, K., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1453.
44. Zuleta-Prada, H.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5336.
45. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; E., A.; Muchowski, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153.
46. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10811.
47. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Álvarez-García, A.; Muchowski, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3035.
48. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M., *ARKIVOC* **2002**, *xii*, 15.
49. Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Osornio, Y. M.; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D., *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 4001.
50. (a) Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817; (b) Baciocchi, E.; Muraglia, E., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3799; (c) Cho, I. S.; Muchowski, J. M., *Synthesis*

- 1991**, 567; (d) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M., *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838; (e) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.
51. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D., *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
52. Guerrero, M. A.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517.
53. (a) Shen, T. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *6*, 460; (b) Lednicer, D.; Metscher, L. A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*. Wiley: New York, 1980; Vol. 1; (c) Hino, K.; Nakamura, H.; Nagai, Y.; H., U.; Nishimura, H., *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 222; (d) Giordano, C.; Castaldi, G.; Uggeri, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 413; (e) Rieu, J. P.; Boucherle, A.; Course, H.; Mounzin, G., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095.
54. Reyes-Gutierrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martinez, R.; Miranda, L. D., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388.
55. Osornio, Y.; Miranda, L. D., *Rev. Soc. Quim. Mex.* **2004**, *48*, 288.
56. Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 4953.
57. Flores-López, E.; Gómez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *51*, 6000.
58. Allin, S. M.; Barton, W. R.; Bowman, W. R.; McInally, T., *Tetrahedron* **2001**, *42*, 7887.
59. Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515.
60. Iuga, C.; Uribe, S. O.; Miranda, L. D.; Vivier-Bunge, A., *Int. J. Quantum. Chem.* **2010**, *110*, 697.
61. Endress, M. E.; Bruyns, P. V., *Botanical Reviews* **2000**, *66*, 1.
62. Middleton, D. J., *Harvard Papers in Botany* **2004**, *9*, 89.
63. Kam, T.-S.; Lim, K.-H., *The Alkaloids* **2008**, *66*, 1.

64. Sévenet, T.; Allorge, L.; Awang, K.; David, B.; Hadi, A. H. A.; Kan-Fan, C.; Quirion, J. C.; Remy, F.; Schaller, H.; Teo, L. E., *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *41*, 147.
65. Battacharya, A.; Chatterjee, A.; Bose, P. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3370.
66. Govindachari, R. P.; Pai, B. R.; Rajappa, S.; Viswanathan, N.; Kump, W. G.; Nagarajan, K.; Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 572.
67. Craven, B. M.; Gilbert, B.; Paes Lemme, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 955.
68. Battersby, A. R.; Byrne, J. C.; Gregory, H.; Popli, S., *J. Chem. Soc.* **1967**, 813.
69. Thomas, D. W.; Biemann, K.; Kiang, A. K.; Amarasingham, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3235.
70. Kress, H., *Practical Herbs. Yrtit ja yrttiterapia*: Helsinki, 2011.
71. Ewing, A. J., *J. Chem. Soc. Trans.* **1914**, *105*, 2738.
72. Aimi, N.; Uchida, N.; Ohya, N.; Hosokawa, H.; Takayama, S.; Sakai, S.; Mendoza, L. A.; Polz, L.; Stockigt, J., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4949.
73. Kam, T. S., *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. S.W. Pelletier: Amsterdam, 1999; Vol. 14.
74. Linde, H. H. A., *Helv. Chim. Acta.* **1965**, *48*, 1822.
75. (a) Banerji, A.; Majumder, P. L.; Chatterjee, A., *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1491; (b) De Silva, K. T.; Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N., *Tetrahedron Lett.* **1972**, 913.
76. Kam, T. S.; Subramaniam, G., *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *11*, 131.
77. Kam, T. S.; Subramaniam, G.; Chen, W., *Phytochemistry* **1999**, *51*, 159.
78. Kam, T. S.; Lim, K. H.; Hiraku, O.; Komiyama, K.; Koyano, T.; Hayashi, M., *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1302.
79. Abe, Y.; Yamauchi, T., *Phytochemistry* **1994**, *35*, 169.

80. Kam, T. S.; Lim, S. H.; Sim, K. M.; Abdullah, Z.; Hiraku, O.; Hayasi, M.; Komiyama, K., *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1380.
81. Kam, T. S.; Lim, K. H., *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 31.
82. Kam, T. S.; Tee, Y. M.; Subramaniam, G., *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *12*, 307.
83. Kam, T. S.; Subramaniam, G.; Hiraku, O.; Koyano, T.; Komiyama, K., *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1783.
84. David, B.; Sévenet, T.; Thoison, O.; Awang, K.; Pais, M.; Wright, M.; Guenard, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2155.
85. Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guenard, D.; Gueritte, F., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395.
86. Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F., *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333.
87. Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Jolliffe, K. A.; Smith, J. A.; Hamel, E.; Verdier-Pinard, P., *Org. Biomol. Chem* **2003**, *1*, 296.
88. Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Willis, A. C., *ARKIVOC* **2006**, *iii*, 163.
89. Trauner, D.; Hughes, C. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569.
90. Trauner, D.; Bowie, A. L., *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1581.
91. Kim, D.; Freeman, F., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1727.
92. Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207.
93. (a) Quiclet-Sire, B. Z., S.Z., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002; (b) Zard, S. Z., Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors. In *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P.; Sibi, M., Eds. Wiley VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, p 90.
94. Osornio, Y. M.; Cruz-Almamza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D., *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

95. Wilson, C. V.; Janssen, D. E., *Organic Syntheses* **1956**, 36, 46.
96. (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338; (b) Martin, R.; Buchwald, S. L., *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461.
97. El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557.
98. Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2137.
99. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brockson, T. J.; Tsung-Tee, L.; Faulkner, J.; Petersen, M. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
100. Linde, H. H. A., *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 1822.
101. Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F., *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, 1, 333.
102. De Silva, K. T.; Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 913.
103. Abraham, D. J.; Rosenstein, R. D.; Lyon, R. L.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 909.
104. Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 5179.
105. Dupont, C.; Guénard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2961.
106. Kam, T. S.; Subramaniam, G., *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 11, 131.
107. OMS Cáncer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html> (acceso: 28 de Agosto 2012).
108. MedicineNet Definition of Tumor grade. <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=22501> (acceso: 30 de agosto 2012).

109. Kavallaris, M., *Nature Reviews Cancer* **2010**, *10*, 197.
110. Conde, C.; Cáceres, A., *Nature Reviews Neuroscience* **2009**, *10*, 319.
111. Weisenberg, R. C.; Deery, W. J.; Dickinson, P. J., *Biochemistry* **1976**, *15*, 4248-.
112. Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guenard, D.; Gueritte, F., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395.
113. Alazard, J. P.; Millet-Paillusson, C.; Boye, O.; Guenard, D.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Thal, C., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 251.
114. Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587.
115. Gupton, J. T.; Krolikowski, D. A.; Yu, R.-H.; Riesinger, S. W.; Sikorski, J. A., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4735.
116. Pasquinet, E.; Rocca, P.; Richalot, S.; Gueritte, F.; Guenard, D.; Godard, A.; Marsais, F.; Queguiner, G., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2654.
117. Edler, M. C.; Yang, G.; Jung, M. K.; Bai, R.; Bornmann, W. G.; Hamel, E., *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2009**, *487*, 98.
118. Magnus, P.; Rainey, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8647.
119. Grigg, R.; Myers, P.; Somasunderam, A.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9735.
120. Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6321.
121. Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900.
122. Liebowitz, S. M.; Belair, E. J.; Witiak, D. T.; Lednicer, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, *21*, 439.
123. Bowie Jr, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207.
124. Liu, Z.; Wasmuth, A. S.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352.

125. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
126. (a) Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Willis, A. C., *ARKIVOC* **2006**, *3*, 163; (b) Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Jolliffe, K. A.; Smith, J. A.; Hamel, E.; Verdier-Pinard, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 296; (c) Banwell, M.; Smith, J. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2011.
127. Gu, Z.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4224.
128. Behenna, D. C.; Liu, Y.; Yurino, T.; Kim, T.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. *M. Nature Chemistry* **2012**, *4*, 130.
129. Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515.
130. Alvarez, A.; Guzman, A.; Ruiz, A.; Velarde, E.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653.
131. (a) Harrison, P.; Morris, J.; Marder, T. B.; Steel, P. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3586; (b) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321; (c) Polshettiwar, V.; Varma, R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *41*, 629; (d) Henderson, L.; Knight, D. W.; Rutkowski, P.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4654; (e) Sajith, A. M.; Muralidharan, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1036; (f) Hadebe, S. W.; Sithebe, S.; Robinson, R. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4277.
132. Anderson, H. J.; Nagy, M., *Can. J. Chem* **1972**, *50*, 1961.
133. Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137.
134. Alvarez, A.; Guzman, A.; Ruiz, A.; Velarde, E.; Muchowski, J., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*.

Anexo

Synthesis of (\pm)-desethylrhazinal using a tandem radical addition-cyclization process†

Ehecatl Paleo, Yazmin M. Osornio and Luis D. Miranda*

Received 13th August 2010, Accepted 1st October 2010

DOI: 10.1039/c0ob00572j

The indolizidine ring system present in (\pm)-rhazinal, was assembled using a xanthate-based sequential intermolecular radical addition-cyclization process. The novel (\pm)-desethylrhazinal was prepared in seven steps in approximately 12% overall yield from 2-formylpyrrole, using this strategy.

The alkaloid (\pm)-rhazinal (**1**) is a tetracyclic pyrrole fused system which was isolated from the stem extracts of a Malayan *Kopsia* species in 1998 by Kam and coworkers (Fig. 1).¹ (\pm)-Rhazinal has also been prepared by Vilsmeier–Haack formylation of the closely related (\pm)-rhazinilam alkaloid (**2**), isolated from *Melodinus australis*, *Rhazya stricta* (Apocynaceae) and the Malaysian plant *Kopsia singapurensis* (Ridley).²

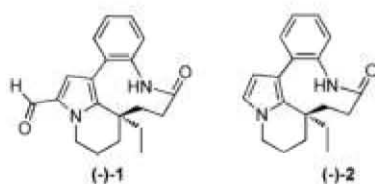


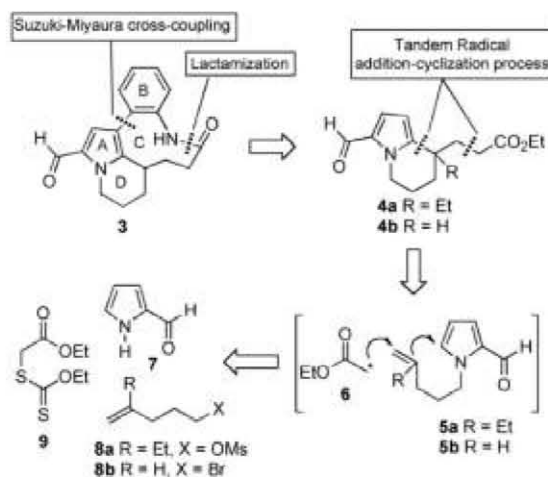
Fig. 1 Antitumor alkaloids rhazinilam and rhazinal.

Similar to taxol and vincristine, rhazinilam have been reported to disrupt the tubulin and microtubule polymerization dynamics required for the normal mitotic division of cells.³ Unfortunately, it was inactive in human clinical trials.^{3a} Nevertheless, these compounds have been considered as important leads in the quest to find a new generation of anticancer agents, and have recently attracted considerable attention both in the biological and synthetic communities. The first total synthesis of rhazinal described by Banwell and coworkers in 2003, was based on the use of the pyrrole system as the donor in an intramolecular Michael-type addition process to construct the indolizidine ring system of the alkaloid.⁴ In 2009 Trauner and Bowie reported a concise synthesis of (\pm)-rhazinal using an oxidative Heck cyclization to construct the nine-membered lactam and a palladium-catalyzed direct coupling to assemble the indolizidine ring system.⁵

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México, D.F. 04510, México. E-mail: lmiranda@servidor.unam.mx; Tel: +52 (55) 5622 4440

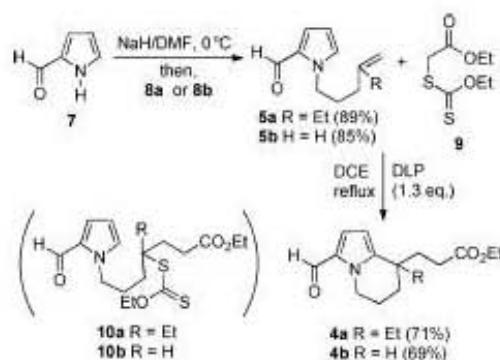
† Electronic supplementary information (ESI) available: General experimental procedures, characterization data and NMR spectra. See DOI: 10.1039/c0ob00572j

In connection with our interest of developing new syntheses of polycyclic compounds with an embedded heterocyclic system *via* tandem radical addition-cyclization processes,⁶ we were interested in using a sequential intermolecular radical addition-oxidative cyclization process (Scheme 1), to construct the A-B indolizidine ring system of rhazinal **1**. The proposed tandem carbon-carbon bond forming process would provide all the necessary functional groups for the construction of the nine-member lactam by the corresponding coupling process. At this stage, we recognized that the desethyl congener **5b**, could be readily prepared from commercially available 5-bromopentene (**8b**) and 2-formylpyrrole (**7**), giving access to the novel (\pm)-desethylrhazinal **3** congener. Thus, to examine the feasibility of the cascade radical process we focused on the synthesis of **3** and **4a**. The complete approach to the synthesis of **3** entails the tandem radical process to secure the indolizidine ring system **3**, a Suzuki-Miyaura cross coupling reaction to create the C-C bond of the biaryl system and a macrolactamization reaction (Scheme 1). It has been previously demonstrated that the xanthate-based radical chemistry developed by Zard, *et al.*, afforded satisfactory results in related tandem processes, therefore we elected to use the readily available xanthate **9** as the source of the radical **6**.^{6a,7}



Scheme 1 Retrosynthetic analysis of rhazinal.

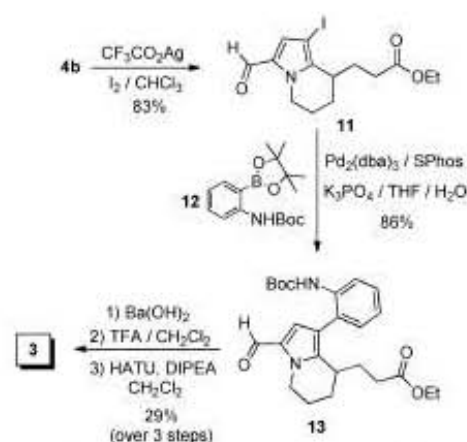
The required mesylate **8a** was prepared as reported previously.⁴⁴ *N*-Alkylation of the 2-formylpyrrole (**7**) with the mesylate **8a** and 5-bromopentene (**8b**) afforded **5a** and **5b** respectively, in good yields (Scheme 2). With these substrates in hand, we were in a position to realize the radical process. To our delight, exposure of a refluxing solution of the corresponding pyrrole **5** and xanthate **9**⁷ in 1,2-dichloroethane (DCE) under typical radical-forming conditions, *i.e.*, portionwise (7 h) addition of 1.3 eq of dilauroyl peroxide (DLP) to a refluxing solution, led to the formation of pyrrole **4a** and **4b** as the major products in 71% and 69% yield, respectively. Interestingly, addition of a tertiary (reaction of **5a**) or a secondary (reaction of **5b**) radical onto the pyrrole nucleus did not significantly affect the outcome of the reaction. Noteworthy, xanthate derivatives **10a–b** that would come from the normal addition/xanthate-transfer mechanism, frequently observed in related processes, was not detected in the reaction media.⁷ Thus, this two-step synthetic sequence gave access to **4a** (Scheme 2). It is worth mentioning that the methyl-ester congener has been transformed into the (±)-rhazinal **1** previously.⁴⁴



Scheme 2 Preparation of indolizidines **4a** and **4b** via a tandem addition/cyclization process.

To complete the synthesis of **3**, pyrrole **4b** was regioselectively iodinated to afford **11**. Then, the Suzuki-Miyaura cross coupling of **11** with the *N*-Boc-aniline boronic ester **12** occurred using Buchwald SPhos ligand and yielded the 3-aryl pyrrole **13**. Finally, ester saponification followed by the removal of the *N*-Boc protecting group afforded the corresponding amino acid which, without further purification, was submitted to the construction of the nine-member lactam to deliver the (±)-desethylrhazinal **3** in 29% yield over three steps (Scheme 3).

In conclusion, we have achieved the synthesis of (±) desethylrhazinal using a tandem radical addition-cyclization process, in seven steps and approximately 12% overall yield, and a practical short protocol to construct an advanced intermediate in the synthesis of (±)-rhazinal **1**, both from 2-formylpyrrole. We are currently studying the feasibility of this synthetic strategy for the synthesis of (±)-rhazinal, (±)-rhazinilam and other members of the *Kopsia* alkaloid family.



Scheme 3 Synthesis of (±)-desethylrhazinal.

Acknowledgements

Financial support from the CONACYT (No. 82643) is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta E. García-Ríos, L. Velasco, and J. Pérez for technical support.

References

- 1 T.-S. Kam, Y.-M. Tee and G. Subramanian, *Nat. Prod. Lett.*, 1998, **12**, 307.
- 2 (a) H. H. A. Linde, *Helv. Chim. Acta*, 1965, **48**, 1822; (b) A. Banerji, P. L. Majumder and A. Chatterjee, *Phytochemistry*, 1970, **9**, 1491; (c) T. S. Kam and K. H. Lim, *The alkaloids*, 2008, **66**, 1–110.
- 3 (a) B. David, T. Sévenet, O. Thoison, K. Awang, M. Pals, M. Wright and D. Guénard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, **7**, 2155; (b) O. Baudoin, F. Claveau, S. Thoret, A. Herrbach, D. Guénard and F. Guéritte, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, **10**, 3395; (c) O. Baudoin, D. Guénard and F. Guéritte, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2004, **1**, 333.
- 4 (a) M. G. Banwell, A. J. Edwards, K. A. Jolliffe, J. A. Smith, E. Hamel and P. Verdier-Pinard, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 296–305; (b) M. G. Banwell, D. A. S. Beck and A. C. Willis, *ARKIVOC*, 2006, **iii**, 163–174.
- 5 D. Trauner and A. L. Bowie, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 1581–1586.
- 6 (a) Y. M. Osornio and L. D. Miranda, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 2004, **48**, 288–292; (b) L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza and M. Pavón, *ARKIVOC*, 2002, (xii), 15–22; (c) L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, M. Pavón, Y. Romero and J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 10181; (d) L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, A. Alvarez-García and J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3035; (e) L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, M. Pavón, E. Alva and J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7153.
- 7 (a) A. Biechy and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2800–2803; (b) F. Lebraux, B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2844–2847; (c) M. El Qacemi, L. Ricard and S. Z. Zard, *Chem. Commun.*, 2006, 4422–4424; (d) E. Bacqué, M. El Qacemi and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3671–3674; (e) F. Gagosz and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4345–4348; (f) Y. M. Osornio and L. D. Miranda, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 2004, **48**, 288–292; (g) E. W. Tate and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 4683–4686; See also 6a.