



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE ALCALOIDES
ESPIROCÍCLICOS Y PREPARACIÓN DE COMPUESTOS 1,4-
DICARBONÍLICOS MEDIANTE REACCIONES DE RADICALES
LIBRES.**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Eduardo Peralta Hernández

TUTOR

Dr. Alejandro Cordero Vargas,
Instituto de Química UNAM

Ciudad de México, Junio de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

H. Jurado asignado:

Presidente: Dra. Marta Eugenia Albores Velasco.

Vocal: Dr. Eduardo González Zamora.

Vocal: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

Vocal: Dr. Héctor García Ortega.

Secretario: Dr. Fernando León Cedeño.

Dr. Alejandro Cordero Vargas.
(Asesor)

M. en C. Eduardo Peralta Hernández
(Sustentante)

Agradecimientos

- A mi *Alma Mater*, la **Universidad Nacional Autónoma de México** y al **Instituto de Química** por abrirme sus puertas y facilitarme parte de su infraestructura y permitirme desarrollar este proyecto de Tesis Doctoral.
- A la **Dr. Alejandro Cordero Vargas** por su asesoría durante el desarrollo de este proyecto de Doctorado, por las enseñanzas adquiridas.
- A **CONACyT** por la beca otorgada No. 23553 por el financiamiento del proyecto No. 219925 y por último al proyecto DGAPA-UNAM No. IN202915.
- A los miembros del *H. Jurado* por sus comentarios, aportaciones para mejorar y enriquecer el contenido de este manuscrito.
- A los integrantes de mi comité tutor, el *Dr. Eugene Athanas Bratoeff†*, el *Dr. Fernando Sartillo Píscil* y al *Dr. Héctor Ortega García*, por sus valiosos aportes durante la realización del proyecto.
- Al programa y personal del **Posgrado en Ciencias Químicas UNAM**, que siempre estuvieron dispuestos a apoyarme.
- A los técnicos del **IQ-UNAM**, por su apoyo en los análisis espectroscópicos e infraestructura que permitió la culminación de este proyecto. En especial a *Angeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar* y la *Dra. Isabel Chávez Uribe* por su soporte técnico de RMN, al *Dr. Marcos Hernández Rodríguez* por su valiosa asesoría en la parte de Química asimétrica
- A mis compañeros del laboratorio 2-2 por los momentos agradables durante mi estancia.

Y especialmente a todos mis amigos los cuales hicieron que mi estancia en la **UNAM** a través de **FQ, IIM** e **IQ** fuera agradable y amena, gracias en particular a:

**Edgar Bonilla, Karla Salas, Saúl Teloxa, Norma Pérez
Jesús Valerio, Jessica Pineda, Ingrid Espinoza
Víctor Gracia-Medrano, Mónica Carrillo
Jorge Meza, Andrés Borja
Rosa María Chávez
Sandra Castañon, Cynthia Puga**

Y a los que se me escapan de la memoria muchas gracias por haber hecho muy divertidas las tardes, noches, mañanas y madrugadas pero sobre todo por siempre darme palabras de aliento para continuar y poder concluir esta etapa tan importante de mi vida...

Muchas gracias

DEDICATORIA

***A mi Familia, por el apoyo
brindado en este
arduo camino***

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-2 del Instituto de Química, del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas.

Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:

- Congreso Nacional de Química Orgánica 2012.
- Simposio Interno 2014 del Instituto de Química UNAM.
- Congreso de Estudiantes de posgrado en Ciencias Químicas “QuimiUNAM” 2015.
- Simposio Interno 2016 del Instituto de Química UNAM.

Además, parte de este proyecto fue publicado en:

- **Eduardo Peralta-Hernández**, Ever A. Ble-González , Víctor A. Gracia-Medrano-Bravo y Alejandro Cordero-Vargas; A practical free-radical approach to 1,4-dicarbonyl compounds, *Tetrahedron*, **2015**, 71 2234-2240.
- **Eduardo Peralta-Hernández** y Alejandro Cordero-Vargas; *Model studies toward the enantioselective synthesis of Perhydrohistrionicotoxin: A free-radical approach to the azaspirocyclic core*; *Synthesis* **2016**, 48, 4237–4245

Índice

	pag
Abreviaturas y acrónimos	1
Resumen	3
Abstract	5
CAPÍTULO 1.	
Aproximación sintética a la perhidrohistronicotoxina.	
1. Antecedentes	8
1.1 Introducción a la Síntesis Orgánica.	8
1.2 Química de radicales libres.	9
1.3 Orígenes de la reacción de transferencia de átomo.	10
1.4 Reacción de transferencia de átomo.	11
1.5 Trabajo previo ATRA.	13
1.6 Compuestos espirocíclicos.	15
1.7 Espirociclos: Estrategias de síntesis	16
1.8 <i>tert</i> -Butansulfinamidas	18
1.9 Perhidrohistronicotoxina	21
2. Propuesta de síntesis.	28
3. Objetivos.	29
4. Análisis retrosintético.	30
5. Discusión y resultados.	
5.1 Sustratos modelo.	31
5.2 Aproximación sintética a la (-)-pHTX.	36
6. Conclusiones	44

CAPÍTULO 2.

Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos empleando reacciones de transferencia de átomo (ATRA).

1. Antecedentes	46
1.1 Importancia de compuestos 1,4-dicarbonílicos.	46
1.2 Métodos iónicos de síntesis de 1,4-dicarbonílicos.	
1.2.1 Oxidación de furanos.	47
1.2.2 Reacción de iminas con equivalentes de α -halocarbonilos.	48
1.2.3 Acoplamiento de enonas mediante metales de transición.	48
1.2.4 Reacción de Stetter.	49
1.2.5 Reacción de enolatos con α -halocarbonilos.	50
1.3 Métodos radicalarios de síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos	51
2. Nuevo método para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos empleando reacciones ATRA.	55
3. Objetivos.	57
4. Discusión y resultados.	58
5. Conclusiones.	66
ANEXO I	
Consideraciones experimentales	67
ANEXO II	
Parte experimental: Capítulo I	69
Reacciones ATRA sobre carbamatos alílicos y homoalílicos.	72
Síntesis de sulfiniminas	76
Síntesis de propargil sulfinamidas	78
Síntesis de alquinos	80
Síntesis de alilaminas	84

ANEXO III	
Parte experimental: Capítulo II	93
Procedimientos generales de síntesis	94
ANEXO IV	
Información cristalográfica	111
Estructura y datos cristalográficos de refinamiento para 130	112
Vista de perspectiva de 130	113
ANEXO V	
Artículos Publicados de este trabajo	115

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Grupo acetilo
AlMe ₃	Trimetil aluminio
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
ATRA	Reacción de transferencia de átomo
Bn	Grupo bencilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
Cbz	Grupo protector benciloxicarbonilo
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
DBU	1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DLP	Peróxido de lauroilo (<i>Dilauroyl peroxide</i>)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et ₃ B	Trietil borano
9-NH ₂ - <i>epi</i> -Q	9-Amino <i>epi</i> -quinina
GP	Grupo protector
HTX	Histrionicotoxina
MeOH	Metanol
MOM-Cl	Clorometil metil éter
MOM	Grupo protector metoximetilo
LDA	Diisopropilamida de litio
pHTX	Perhidrohistrionicotoxina
RMN	Resonancia magnética nuclear
S _H 2	Sustitución homolítica bimolecular
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	Grupo protector <i>t</i> -butildimetilsililo
TBS-Cl	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo

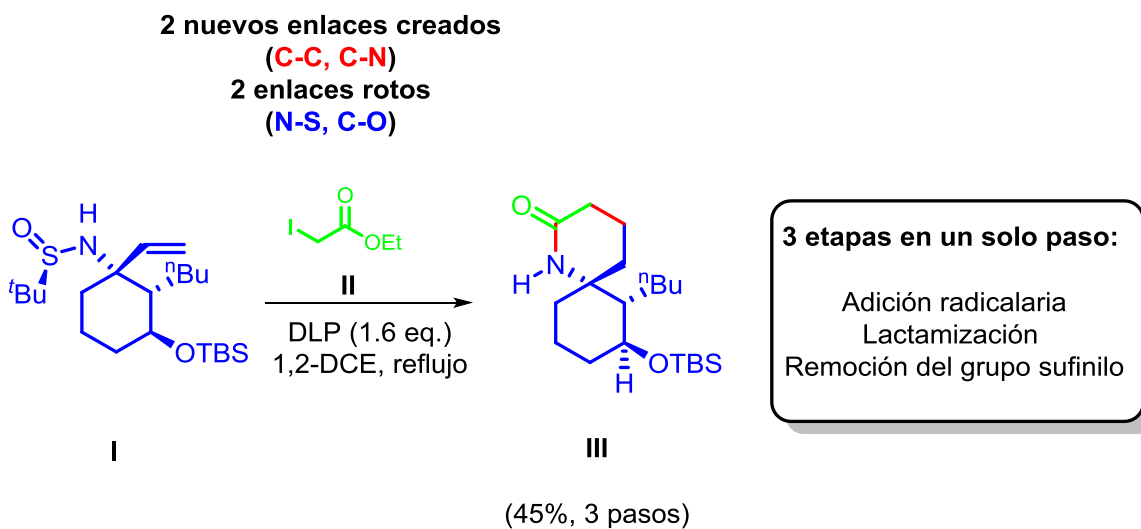
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético (<i>Trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Ti(OEt) ₄	Tetraetóxido de titanio
Et	Etilo
DCM	Diclorometano
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
Hz	Hercios

RESUMEN GENERAL

En este trabajo de tesis doctoral se presenta el desarrollo de dos proyectos independientes, por lo cual el manuscrito se encuentra dividido en dos capítulos:

En el primer capítulo, se describe el diseño y optimización de un protocolo que emplea reacciones de radicales libres para la construcción de sistemas aza-espirocíclicos enfocados hacia la síntesis del producto natural perhidrohistrionicotoxina (pHTX). La estrategia adoptada se basa en el uso de un derivado de una alilamina enantioméricamente enriquecida que posee un ciclohexano adecuadamente sustituido como aceptor de radicales (**I**). Una inesperada secuencia de una reacción de adición-reductiva de transferencia de átomo, seguida de una lactamización y posterior eliminación del auxiliar quiral y grupo protector del grupo amino, permitió la obtención en un solo paso de reacción de sistemas aza-espirocíclicos (**III**).

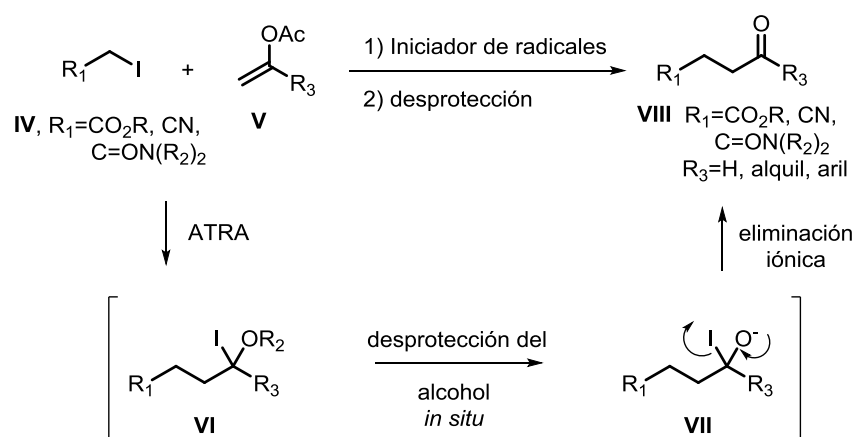
Esta metodología demostró ser útil ya que se aplicó para la síntesis de un análogo del alcaloide natural, (-)-perhidrohistrionicotoxina (**III**) (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de aza-espirociclos mediante reacción ATRA.

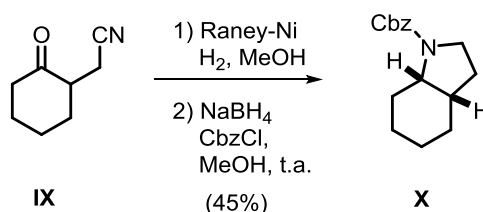
Por otro lado, en el capítulo 2 se describe una nueva secuencia radicalaria-iónica, práctica y sencilla para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos, basada en la adición de radicales electrofílicos sobre acetatos de vinilo (**V**). La adición de estos radicales, provenientes de precursores como α -yodo ésteres, α -yodonitrilos o α -yodoacetamidas comercialmente disponibles sobre diversos acetatos de enol (**V**), generó el aducto de transferencia de átomo **VI**. Esta halohidrina geminal (**VI**) es inestable y por lo tanto promueve la eliminación iónica del átomo de yodo para regenerar así el compuesto dicarbonílico **VIII**.

Este protocolo simple proporciona una amplia variedad de compuestos 1,4-dicarbonílicos (o equivalentes sintéticos), tales como cetoaldehídos, cetoésteres, cetonitrilos y formil nitrilos. Esta metodología permitió la síntesis de 15 ejemplos con buenos rendimientos (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante reacción ATRA.

Finalmente, la utilidad sintética de esta secuencia fue demostrada por la síntesis en tres etapas de un octahidroindol (**X**) a partir del cetonitrilo (**IX**). Creemos que este método podría convertirse en una herramienta para la síntesis de moléculas complejas (Esquema 3).



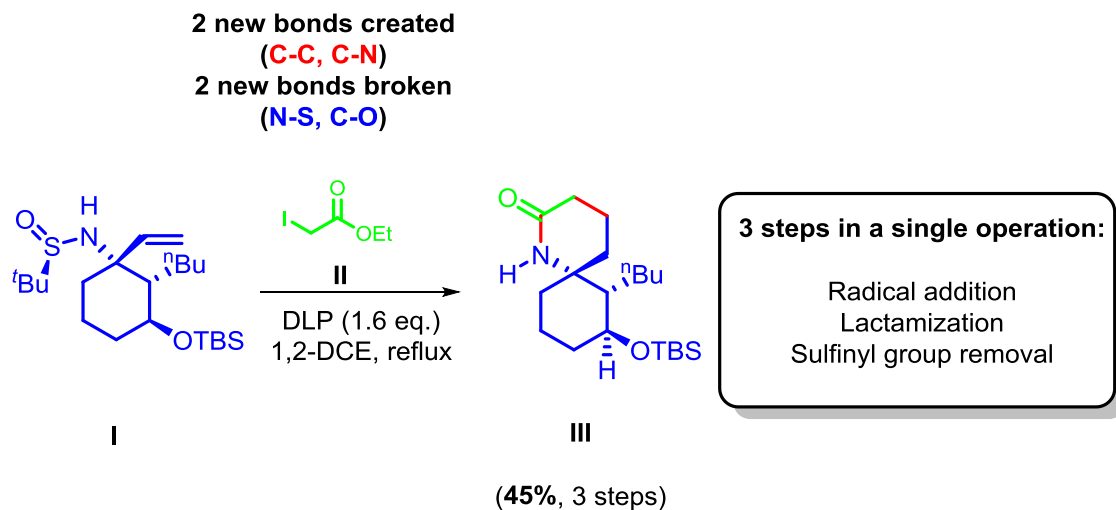
Esquema 3. Síntesis de octahidroindol.

ABSTRACT

This work presents the development of two independent projects, for which the manuscript is divided into two chapters:

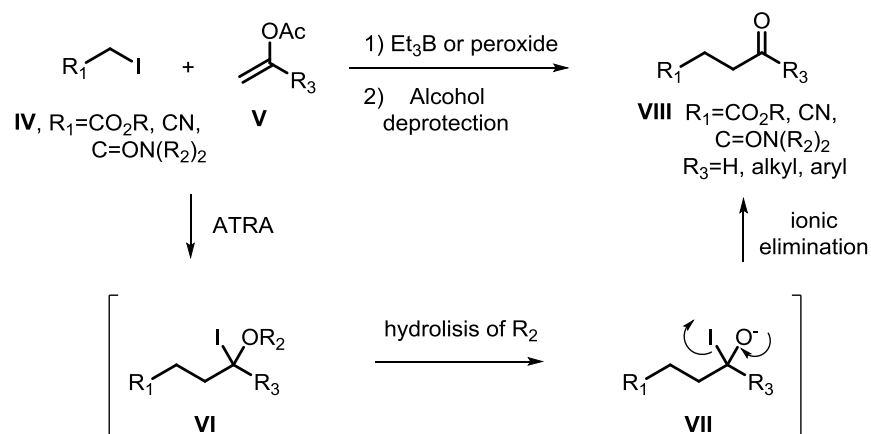
In the first chapter, a free-radical-based protocol for the construction of the azaspirocyclic core of the natural product (-)-perhydrohistrionicotoxin (pHTX) is described. The adopted strategy is based on the use of an enantiomerically pure allylamine bearing a properly substituted cyclohexane at the allylic position as a radical acceptor (**I**). An unexpected reductive atom transfer radical addition reaction, followed by lactamization and removal of the chiral auxiliary (*N*-protecting group) is achieved in a single manipulation.

This methodology proved to be useful as it was applied to an advanced intermediate for the synthesis of an analogue of the natural alkaloid, (-)-perhydrohistrionicotoxin (**III**) (Scheme 1).



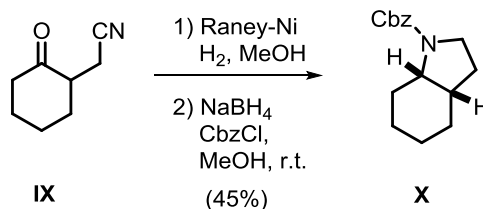
Scheme 1. Synthesis of aza-spirocycles by an ATRA reaction.

On the other hand, in Chapter 2, a new practical and simple radical/ionic sequence based on the addition of electrophilic radicals on vinyl acetates (**V**) is described. The addition of such radicals, derived from commercially available α -iodoesters, α -iodonitriles or α -iodoacetamides onto enol acetates (**V**) generated the atom transfer adduct, a geminal halohydrine acetate (**VI**) which is unstable and therefore promotes the ionic elimination of the transferred iodine to thus regenerate the carbonyl compound (**VIII**). This simple protocol provides a broad variety of 1,4-dicarbonyl compounds (or equivalents), such as ketoaldehydes, ketoesters, ketonitriles, and formyl nitriles. This methodology allowed the synthesis of 15 examples with good yields. (Scheme 2)



Scheme 2. Synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds by an ATRA reaction.

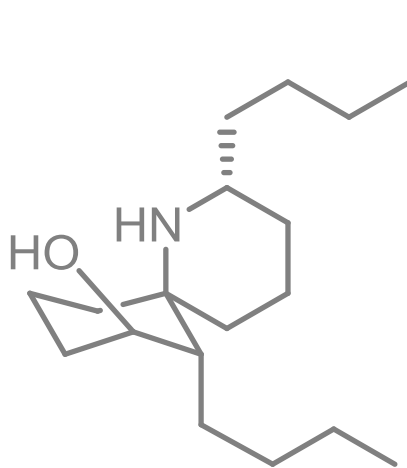
The synthetic utility of this sequence was showcased by the two-step synthesis of an octahydroindole (**X**) from a ketonitrile (**IX**). We believe that this method could become a convenient tool for the synthesis of complex molecules (Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of octahydroindole.

CAPÍTULO 1

Aproximación sintética a la Perhidrohistrionicotoxina (pHTX)



Antecedentes

1.1 INTRODUCCIÓN: SÍNTESIS ORGÁNICA

La síntesis orgánica es una ciencia exacta y un arte, cuyo nacimiento está marcado por la síntesis de la urea por Wöhler en 1828.¹ Esta disciplina ha sido motivada por el flujo constante de atractivas y desafiantes arquitecturas moleculares que provee la naturaleza, siendo esta última el motor que impulsa a los químicos orgánicos a construir estas moléculas. La síntesis orgánica se considera, en gran medida, la responsable de algunos de los descubrimientos más interesantes e importantes del siglo XX en química, biología y medicina, y continúa alimentando la extensa biblioteca de compuestos orgánicos ya existente con nuevos fármacos y con el desarrollo de novedosas metodologías.

El progresivo avance de la síntesis orgánica ha sido demostrado por los importantes logros obtenidos antes de la Segunda Guerra Mundial, así como en las épocas de Woodward y Corey y en la década de los 90's. Hoy en día, la síntesis total de productos naturales se asocia con la selección de moléculas objetivo, las cuales representen desafiantes retos sintéticos o que poseen importantes actividades biológicas, además del descubrimiento y la invención de nuevas estrategias sintéticas. Tales avances están destinados a llevar a la síntesis orgánica a nuevos umbrales.

Dentro de la síntesis orgánica, la estrategia clásica para la formación de enlaces C-C sigue siendo la reacción entre una especie nucleofílica con una electrofílica. Otras formas de construir este tipo de enlaces, en donde no intervengan especies iónicas se encuentran las reacciones pericíclicas, fotoquímicas y de radicales libres, siendo esta última una poderosa herramienta dentro de la formación de enlaces C-C².

¹ Wohler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.

² Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., "Classics in total synthesis; targets, strategies, methods." Primera edición, Wiley-VCH, **1995**, pp 381.

1.2 QUÍMICA DE RADICALES LIBRES

La química radicalaria en la síntesis orgánica ha avanzado de forma importante desde el descubrimiento del radical trifenilmetilo en 1900 por Gomberg³. Uno de los primeros descubrimientos fue la reacción de adición de Kharasch, en la que se añadieron directamente compuestos halogenados a sistemas olefínicos de una manera anti-Markovnikov en presencia de iniciadores de radicales.

Sin embargo, no fue hasta principios de los años ochenta que se descubrió todo el potencial de la química de radicales libres como herramienta para la síntesis compleja de moléculas y productos naturales, gracias a los trabajos pioneros de Giese⁴ (adición de radicales centrados en estaño a olefinas), Barton (reacción de descarboxilación⁵ y desoxigenación⁶) y Curran⁷ (reacciones radicalarias de transferencia de átomo de yodo). Los primeros ejemplos exitosos incluyeron la síntesis de productos naturales como las prostaglandinas⁸ **1** y el (±)-hirsuteno **2** (triquinanos)⁹, seguidos por muchos otros (Figura 1).

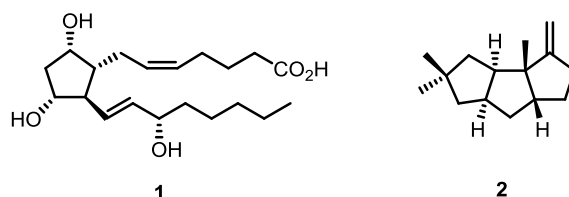


Figura 1. Productos naturales sintetizados vía radicales libres

Desde 1980, la química radicalaria dentro de la síntesis orgánica ha recorrido un largo camino debido a su predictibilidad, generalidad y variabilidad. En otras palabras, las reacciones radicales se pueden llevar a cabo bajo condiciones suaves, son tolerantes a muchos grupos funcionales, disolventes y pueden ser altamente estereoselectivas¹⁰.

³ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.

⁴ Giese, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 553.

⁵ Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939.

⁶ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1975**, 1574.

⁷ Curran, D. P.; Chen, M. H.; Spletzer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872.

⁸ Stork, G.; Sher P. M.; Chen H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384.

⁹ Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943.

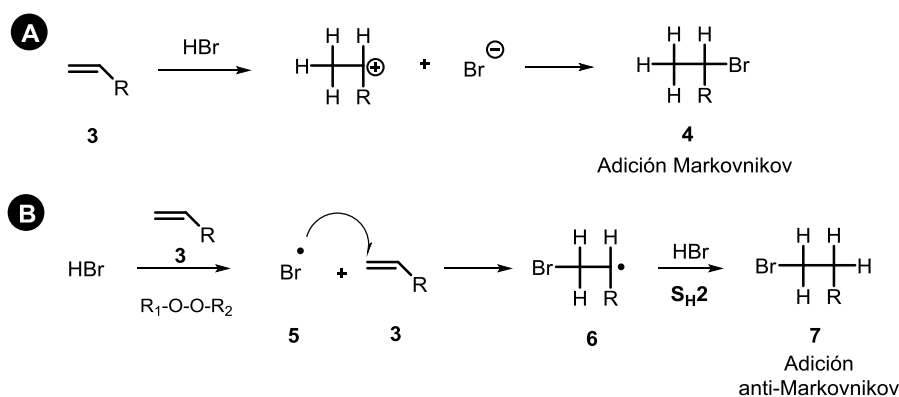
¹⁰ a) Curran, D. P.; Jasperse, C. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237, b) "Radicals in Organic Synthesis", Eds. P. Renaud, M. P. Sibi Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

Al igual que la mayoría de las metodologías actuales, este tipo de reacciones emplea la formación escalonada de los enlaces individuales en la molécula objetivo empleando diferentes estrategias. Sin embargo, las reacciones que permiten la síntesis de múltiples enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo en una sola manipulación tienen grandes ventajas con respecto a las primeras. Éste es el caso de la reacción de transferencia de átomo o ATRA (atom-transfer radical addition, por sus siglas en inglés) en la cual se profundizará, ya que ésta es de suma relevancia en este trabajo.

1.3 ORÍGENES DE LA REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO

El origen de la adición radicalaria de transferencia de átomo se remonta a 1937, cuando Kharasch y colaboradores descubrieron "*el efecto peróxido*" o adición anti-Markovnikov, que consiste en la adición de HBr sobre alquenos asimétricos en presencia de oxígeno molecular o peróxidos (Esquema 4).¹¹ En ese momento, estos hallazgos eran bastante inesperados debido al hecho conocido de que los haluros de hidrógeno reaccionan con los alquenos mediante una adición electrofílica, siguiendo la regla de Markovnikov.

Los trabajos posteriores mostraron que los peróxidos actúan como iniciadores de radicales libres en esta reacción, generando radicales bromo por escisión homolítica del enlace H-Br. La adición reversible de este radical (Br^\bullet) **5**, sobre el átomo de carbono menos sustituido y la consecuente ruptura del enlace π , genera el radical alquilo secundario más estable **6**. Finalmente, este último abstrae de manera irreversible un átomo de hidrógeno del HBr mediante una sustitución homolítica bimolecular ($\text{S}_{\text{H}2}$), dando lugar al producto de adición anti-Markovnikov **7**¹² (Esquema 4).



Esquema 4. Adiciones Markovnikov y anti-Markovnikov "efecto peróxido".

¹¹ Kharasch, M. S.; Engelman, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288.

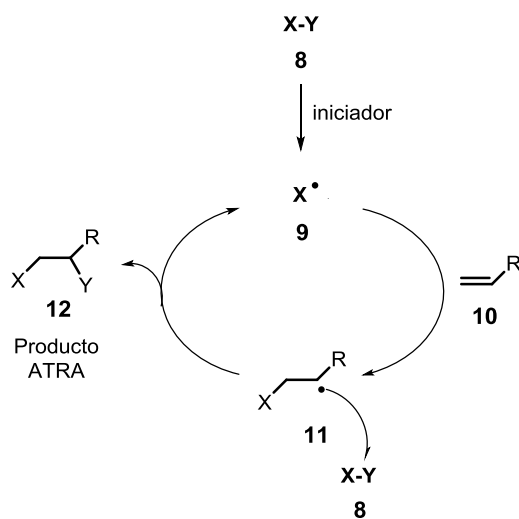
¹² Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2449

Después del descubrimiento del “Efecto peróxido”, fue reconocido que una gran variedad de sustratos como hidrocarburos, alcanos polihalogenados, alcoholes, éteres, aminas, aldehídos, cetonas, ácidos alifáticos, ésteres, compuestos de azufre, fósforo, silicio, estaño y germanio pueden usarse para ser adicionados vía radicales libres sobre alquenos¹².

1.4 REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO

Dentro de los descubrimientos reportados por Kharasch derivados del “efecto peróxido”, uno muy importante fue la formación de enlaces C-C, para lo cual propuso el mecanismo mostrado en el esquema 5, el cual hasta el momento sigue siendo el más aceptado. El proceso comienza con la fragmentación homolítica de un precursor radicalario **8**, mediante un proceso de iniciación (térmico o fotoquímico). El radical generado **9** se adiciona al aceptor radicalario (usualmente dobles ligaduras) **10**, obteniéndose con ello el radical **11** (propagador de la cadena), el cual reaccionará con una molécula del precursor radicalario **8**, transfiriendo de esta forma el átomo correspondiente, obteniendo así el producto de transferencia de átomo (ATRA) **12** y regenerando el radical **9**, el cual continúa el proceso en cadena.

Para que este tipo de reacciones sea exitoso y se propague la cadena, deben cumplirse varios factores. El primero de ellos es la estabilidad del radical inicial **9**, este debe ser más estable que el radical final **11**. A pesar de que **11** es un radical secundario y **9** es un radical primario, pero debido a que en la posición alfa posee un grupo electronegativo, esto le confiere una mayor estabilidad por resonancia con respecto a **11**. Sin embargo, este radical secundario menos estable y más reactivo eventualmente evolucionará a un radical más estable. Esto se logra abstrayendo un átomo de un enlace lábil como lo es el enlace C-Halógeno del precursor radicalario o materia prima. Es así como se regenera el radical más estable **9** junto con la formación de una molécula del producto de transferencia de átomo **12**. Este proceso se repite tantas veces como sea necesario, siempre y cuando se tenga el radical adecuado en el medio de reacción.



Esquema 5. Mecanismo de reacción ATRA.

El segundo de los factores o características que gobiernan la reacción ATRA es la naturaleza electrónica del radical formado y del sistema insaturado que esté involucrado en el proceso, mejor conocidos como *efectos polares*. Estos efectos obedecen al entorno químico que posee cada una de las especies que intervienen. De manera general, podemos predecir que los radicales de naturaleza electrofílica se adicionan más rápidamente sobre olefinas ricas en electrones; por el contrario, los radicales nucleofílicos lo hacen preferentemente sobre olefinas con una deficiencia electrónica. Los efectos polares son los que imperan en muchos procesos de tipo radicalario, incluida la reacción ATRA.

En la reacción ATRA se pueden transferir diversos halógenos (I, Br, Cl) o incluso grupos (SPh, SePh o ditiocarbonatos), lo que proporciona una gran versatilidad en cuanto a las condiciones de reacción y a los productos obtenidos. Algunas de las ventajas de la reacción ATRA en este aspecto son:

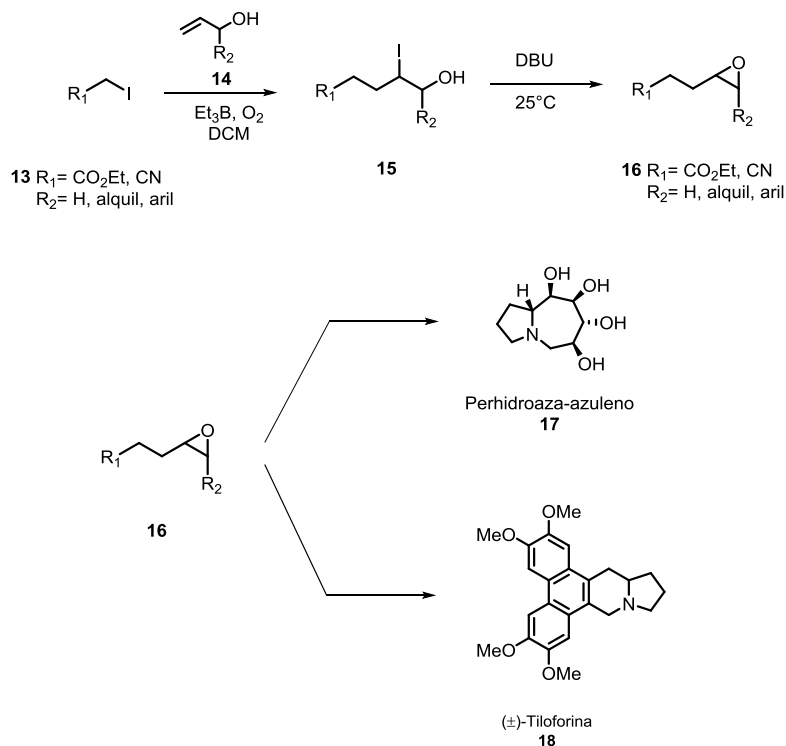
- El átomo o grupo transferido se encuentra presente en el producto de adición, lo que hace es este tipo de reacciones sean átomo-económicas.
- Son procesos de tipo *dominó*. Recordemos que este tipo de reacciones se caracterizan por “la generación de dos o más enlaces en las mismas condiciones de reacción, sin añadir reactivos o catalizadores adicionales y en donde la funcionalidad formada, será una consecuencia del paso anterior”¹³. Para el caso de las reacciones ATRA se forman dos enlaces: uno C-C y otro C-halógeno.
- La transferencia de átomo de yodo es la más rápida (I > Br > Cl), lo que conduce a un proceso eficiente de propagación de cadena. Además, la especificidad del sitio reactivo en los sustratos rara vez es un problema debido a que el enlace carbono-yodo o heteroátomo- yodo, es por lo general el enlace más lábil de la molécula.
- Gracias a que, en este tipo de reacciones, el átomo o grupo que se empleó para generar el radical original se encuentra presente en el producto final, éste tiene un alto valor sintético, ya que el átomo o grupo puede, entre otras cosas, ser reducido, eliminado, desplazado, convertido en nucleófilo (reactivos organometálicos) o servir como un nuevo precursor radicalario, ofreciendo de este modo un amplio portafolio de posteriores transformaciones.
- La amplia posibilidad de precursores halogenados comercialmente disponibles aunado a la gran gama de métodos sintéticos para su obtención.

En nuestro grupo de trabajo estamos particularmente interesados en este tipo de reacción ATRA ya que representa una poderosa herramienta sintética.

¹³ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

1.5 TRABAJO PREVIO : REACCIÓN ATRA.

En 2011, nuestro grupo reportó el desarrollo de una nueva secuencia iónico-radicalaria para la formación de epóxidos **16**, partiendo de divesos alcoholes alílicos **14** y precursores radicalarios como α -yodonitrilos y α -yodoésteres **13**, los cuales en presencia de trietilborano y oxígeno generaron las correspondientes halohidrininas **15** mediante un proceso radicalario de transferencia de átomo. Cuando estas halohidrininas fueron tratadas con una base (DBU, *one-pot*), se obtuvieron los epóxidos deseados en buenos rendimientos. Esta metodología fue aplicada exitosamente a la síntesis de intermediarios avanzados de los perhidroaza-azulenos **17**¹⁴ y de la (\pm)-tiloforina **18**¹⁵ (Esquema 6).



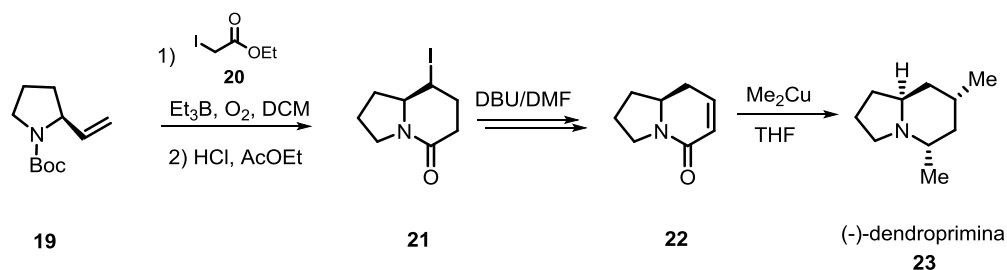
Esquema 6. Secuencia iónico-radicalaria para la síntesis de epóxidos.

Igualmente, mediante un proceso ATRA, fue posible sintetizar alcaloides indolizidínicos como la (-)-dendroprimina **23** (Esquema 7). Esto se logró al hacer reaccionar derivados de *L*-prolina **19** y α -yodoacetato de etilo **20**, produciendo el respectivo aducto ATRA que, al ser tratado en condiciones ácidas, permitió obtener la lactama funcionalizada con el átomo de yodo **21**.

¹⁴ Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899.

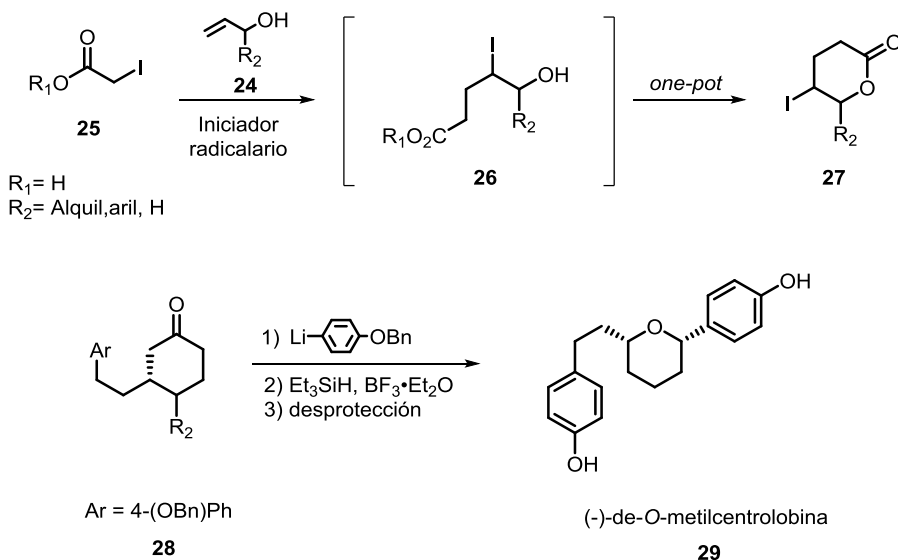
¹⁵ Blé-González, E. A.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, A. *Synlett* **2013**, *24*, 2073.

El compuesto **21** se sometió a una reacción de eliminación/isomerización para generar un aceptor de Michael **22**, que permitió la adición estereoselectiva de metilcuprato, obteniendo así el alcaloide **23**.¹⁶



Esquema 7. Síntesis de la (-)-dendroprimina **23**.

Recientemente, se informó que al hacer reaccionar un alcohol alílico **24** y un α -yodo ácido **25** en presencia de cantidades subestequiométricas de peróxido de lauroilo (DLP), se genera inicialmente el aducto ATRA **26**, que posteriormente lleva a cabo una reacción de lactonización promovida por el medio ácido, dando lugar directamente a las yodolactonas **27**. Este método de síntesis tolera diversas funcionalidades y grupos protectores como *N*-carbobenciloxi (*N*-Cbz), TBS, MOM, Piv e incluso grupos hidroxilo no protegidos. Permitiendo también obtener diversas estructuras interesantes, tales como bicíclo o espirociclos de diferentes tamaños de anillo, teniendo con ello la posibilidad de ser empleadas en futuras síntesis de moléculas de mayor complejidad. Esta estrategia fue aplicada a la síntesis total de la (-)-de-*O*-metilcentrolobina **29**¹⁷ (Esquema 8).



Esquema 8. Estrategia sintética para la obtención de la (-)-de-*O*-metilcentrolobina.

¹⁶ Chamorro-Morales, M.; Meza-González, J.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4892.

¹⁷ León-Rayó, David F.; Chamorro-Morales, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739.

1.6 COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS

Para los fines de este trabajo, se discutirá brevemente la importancia de los compuestos aza-espirocíclicos. Este tipo de estructura se encuentra presente en diversos productos naturales con arquitecturas moleculares complejas y representan retos sintéticos que inspiran a los profesionales de la química orgánica sintética, al desarrollo de nuevos métodos y estrategias sintéticas para la construcción de estos núcleos.

El sistema de anillo de 1-azaespiro [5.5] undecano **31**, junto con estructuras relacionadas tales como los sistemas de anillo 1-azaespiro [4.5] decano **30**, 1-azaespiro [4.4] nonano **32** y 6-azaespiro [4.5] decano **33**, representan retos estructurales que pueden. Genéricamente estas moléculas pueden ser denominadas, a pesar de las inexactitudes de la nomenclatura, como "1-azaespirociclos". Estos sistemas cíclicos incorporan dos anillos conectados por un carbono y contiene un átomo de nitrógeno adyacente a la fusión del sistema espirocíclico. (Figura 2).

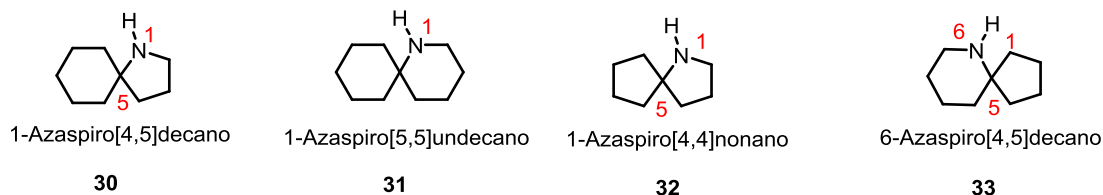


Figura 2. Estructuras base de diferentes 1-azaespirociclos.

Este sistema de anillos se observa en muchos productos naturales, como la histrionicotoxina **34**¹⁸ la (-)-perhidrohistrionicotoxina o (-)-pHTX **53** (mostrada posteriormente), la cefalotaxina **35**,¹⁹ los alcaloides tipo eritrina²⁰ (por ejemplo, la erisotramidina **36** y la cocculidina **37**), la haliclorina²¹ **38**²² y miembros de la familia cilíndrica tales como la lepadiformina²³ **39** y la cilíndrica A²⁴ **40** (Figura 3).

¹⁸ (a) Para mayor literatura consultar: a) Kotera, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 370. b) Carey, S. C.; Aratani, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5887. (c) Stork, G.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5875.

¹⁹ Jilal, M. M. A.; Hudlicky, T.; Reed, J. W. en *The Alkaloids*. Cordell, G. A., Ed.; Academic Press. San Diego, CA, **1998**; Vol. 51, pp 199.

²⁰ Para mayor literatura de alcaloides de eritrina consultar : Tsuda, Y.; Sano, T. en *The Alkaloids*. Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, **1996**; Vol. 48, pp 249.

²¹ (a) Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3867.

(b) Arimoto, H.; Hayakawa, I.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 861.

²² Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3871.

²³ (a) Biard, J. F.; Guyot, S.; Roussakis, C.; Verbist, J. F.; Vercauteren, J.; Weber, J. F.; Boukef, K. *Tetrahedron Lett.*

1994, 35, 2691. (b) Weinreb, S. M. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 59.

²⁴ Blackman, A. J.; Li, C.; Hockless, D. C. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8645.

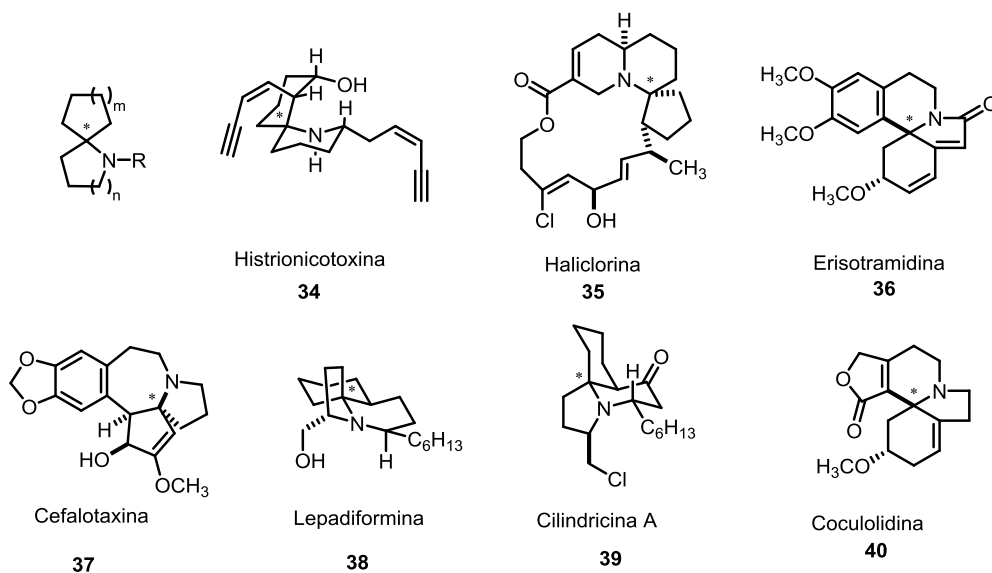


Figura 3. Productos naturales que contienen azaespirocícllos.

Derivado de las interesantes actividades que poseen cada uno de los productos antes mencionados y aunado al reto que implica la construcción de estas, diversas estrategias sintéticas se han desarrollado para la construcción de sistemas de anillos aza-espirocíclicos. A continuación mostraremos un panorama general de las estrategias desarrolladas recientemente hacia la construcción de 1-azaespirocíclicos.

1.7 ESPIROCICLOS: ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS.

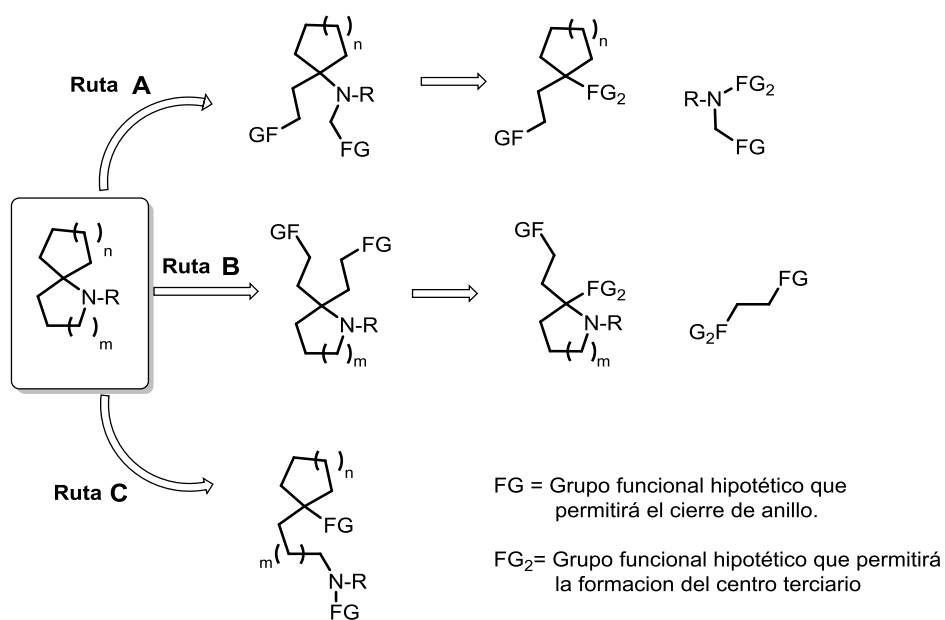
Al considerar alguna ruta para la construcción de compuestos 1-azaespirocíclicos, es necesario identificar dos desafíos sintéticos que estos presentan²⁶.

1. La construcción del carbono terciario unido al átomo de nitrógeno, que en última instancia se convertirá en el espirociclo. Este carbono es a menudo un centro estereogénico, por lo cual es necesario un control estereoquímico en su formación.
2. La forma de construcción o cierre de los anillos del compuesto espirocíclico. Podemos clasificar en tres posibilidades generales la construcción de anillo: ruta A, ruta B y ruta C (Esquema 9).

Un primer enfoque se muestra en la “ruta A” la cual consiste en la construcción del carbono terciario en una primera etapa, en la cual se incorpora el átomo de nitrógeno, para finalmente llevar a cabo el cierre de anillo que contiene el heteroátomo del sistema espirocíclico. Cabe señalar que en este caso ya se cuenta con el anillo carbocíclico (Esquema 9).

En la “ruta B”, como ya se mencionó, la primera etapa implica la formación del centro estereogénico, seguida por el cierre del carbociclo. Es importante señalar que, en esta estrategia, cuando se forma el carbono terciario, el átomo de nitrógeno ya forma parte en uno de los ciclos y es entonces que se construye el otro anillo carbocíclico (Esquema 9).

Un tercer enfoque “ruta C” se basa en combinar ambas estrategias, es decir, tanto la introducción del átomo de nitrógeno como el cierre del anillo que contiene al heteroátomo se consigue simultáneamente en la misma reacción (Esquema 9).²⁵



Esquema 9. Aproximaciones sintéticas para la construcción del sistema espiroanular.

Otra estrategia fue la desarrollada por Corey en donde incorpora un átomo de nitrógeno sobre el sistema espirocíclico. Este enfoque se retomará con mayor detalle posteriormente durante la explicación de la primera síntesis total de la perhidrohistriocotina.

²⁵ Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467.

De la explicación anterior, se determinó entonces que para escoger el tipo de enfoque sintético a utilizar en nuestra síntesis de 1-azaespirociclos, la solución más lógica sería transitar por la *ruta A* y dividir dicha estrategia en dos partes: la primera consistiría en la construcción del átomo de carbono terciario unido al nitrógeno, la cual precedería a la formación del espirociclo.

Con la formación completa del carbono quiral, el cierre del anillo heterocíclico puede ser ejecutado mediante la formación de enlaces C-C y C-N. Para el caso de la formación de enlaces C-C, se puede hacer uso del amplio portafolio de reacciones que generan este tipo de enlaces como: metátesis de cierre de ciclo (RCM por sus siglas en inglés), cicloadiciones, adiciones conjugadas, ciclaciones radicalarias o alquilaciones, entre otras. Por otra parte, la formación del enlace C-N puede ser un proceso relativamente sencillo, siendo ejemplos típicos de ésta, la aminación reductiva o reacciones de lactamización.

Dentro de los métodos empleados para generar el átomo de carbono terciario, podemos mencionar el reordenamiento de Curtius, las reacciones de adición conjugada usando aminas como nucleófilos o la adición de reactivos organometálicos (por ejemplo, reactivos de Grignard u organolitados) sobre iminas. A continuación, abordaremos este punto, haciendo referencia a las *terc*-butansulfinamidas de Ellman, las cuales fueron de gran importancia en este trabajo.

1.8 *TERC*-BUTANSULFINAMIDAS

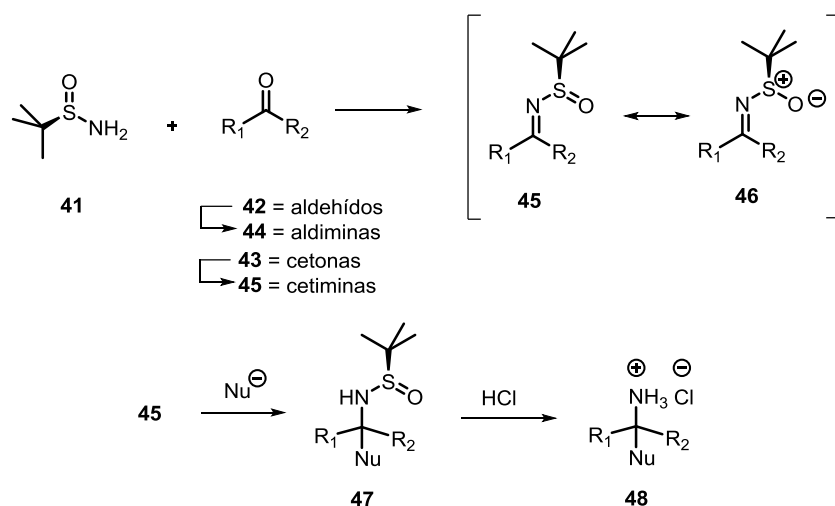
Como se mencionó antes, uno de los retos a vencer en la construcción de azaespirociclos involucra la formación del carbono terciario así como la estereoquímica de este centro. Para esto, se consideraron diferentes inductores quirales que podrían ser empleados en nuestra síntesis, dentro de los cuales sobresalieron las *terc*-butansulfinamidas.

Durante la última década, las aminas quirales como las *terc*-butansulfinamidas **41**, han atraído la atención por sus singulares propiedades y han sido utilizadas en muchas síntesis totales de productos naturales. Químicamente hablando, hay varias características distintivas de **41** que resultan atractivas para su uso en síntesis (Esquema 10).²⁶

1. La condensación directa de **41** con una amplia gama de aldehídos **42** y cetonas **43**, se produce con altos rendimientos bajo condiciones suaves de reacción para dar *N-terc*-butansulfinil aldiminas estables **44** y *N-terc*-butansulfinil cetiminas **45**, respectivamente, que son mucho menos lábiles o propensas a la tautomerización que la mayoría de los grupos *N*-alquilo, arilo, acilo o carbamoiliminas.

²⁶ Para mayor literatura consultar: Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

2. A pesar de su estabilidad, las *N-terc*-butansulfiniliminas **44** y **45** son significativamente más electrofílicas que las *N*-alquil o ariliminas típicas. Lo anterior puede ser explicado por la carga positiva sobre el azufre **46**. Esta electrofilicidad mejorada permite un alto rendimiento en las reacciones de adición de una amplia gama de nucleófilos orgánicos (magnesianos, litianos, zincatos, ceriats, boronatos, etc.) y nucleófilos centrados en heteroátomos (fósforo, boro, estaño y silicio), así como numerosos hidruros.²⁸
3. El grupo *terc*-butansulfinilo es quiral y tiene la capacidad de coordinarse a un centro metálico, dando como resultado altas diastereoselectividades en la adición de diferentes nucleófilos sobre las iminas **44** y **45**.
4. El grupo *terc*-butansulfinilo en los productos de adición **47** sirve como un grupo protector muy versátil, ya que presenta una gran estabilidad ante un amplio espectro de condiciones de reacción, incluyendo bases fuertes, nucleófilos y una variedad de procesos catalizados por metales de transición, tales como metátesis y acoplamientos cruzados mediados por paladio.
5. Convenientemente, la hidrólisis del grupo *N-terc*-butansulfinilo se puede realizar en altos rendimientos por simple tratamiento con metanol y ácido clorhídrico para obtener los correspondientes clorhidratos de amina **48**.



Esquema 10: Secuencia general para la obtención de aminas, a partir de *terc*-butansulfonamidas.

Las *N*-sulfinilimas se encuentran entre los sustratos más populares y eficientes reportados hasta la fecha, para la adición estereoselectiva de reactivos organometálicos sobre iminas quirales,²⁷ siendo un método altamente confiable para la obtención asimétrica de aminas quirales. Una vez que el grupo sulfinilo ha ejercido su efecto director, normalmente es eliminado para dejar al grupo amino libre y ser empleados en posteriores transformaciones. Esta metodología ha permitido concretar la síntesis de diversos alcaloides como el almorexant²⁸ **49**, la (-)-nakadomarina A²⁹ **50**, la estemaflina³⁰ **51** y el (-)-pinidinol³¹ **52**, entre otros (Figura 4).

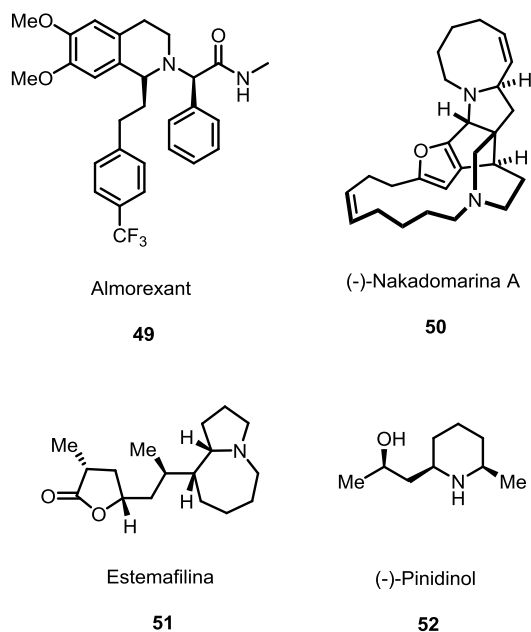


Figura 4. Productos naturales sintetizados empleando *terc*-butansulfinimidias.

²⁷ a) Lin, G; Xu, M.; Zhong, Y.; Sun, X. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831; b) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651; c) Ellman, J. A.; Owens, T.; Tang, T. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.

²⁸ Senkar-Reddy, N.; Subba Reddy, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3157.

²⁹ Bonazzi, S.; Cheng, B.; Wzorek, J.; Evans, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9338.

³⁰ Schulte, M.; Turlington, M.; Phatak, S.; Harp, J. Stauffer, S.; Lindsley, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11847.

³¹ Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sánchez, M.; Flores, S.; Barrio, P.; Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835.

1.7 PERHIDROHISTRIONICOTOXINA

En 1971, el Dr. Bernhard Witkop y sus colaboradores reportaron el aislamiento y caracterización de 200 mg de una mezcla de seis alcaloides de los extractos cutáneos de 1110 ranas *Dendrobates histrionicus*.³² Dentro de los compuestos aislados (alrededor de 20), se llegó al reconocimiento de tres sustancias de alta actividad biológica, entre ellos la (-)-histrionicotoxina **34** (Figura 5), y la (-)-perhidrohistrionicotoxina o (-)-pHTX **53**, alcaloides con un esqueleto que contiene una unidad de espirociclohexano que incluye una piperidina.

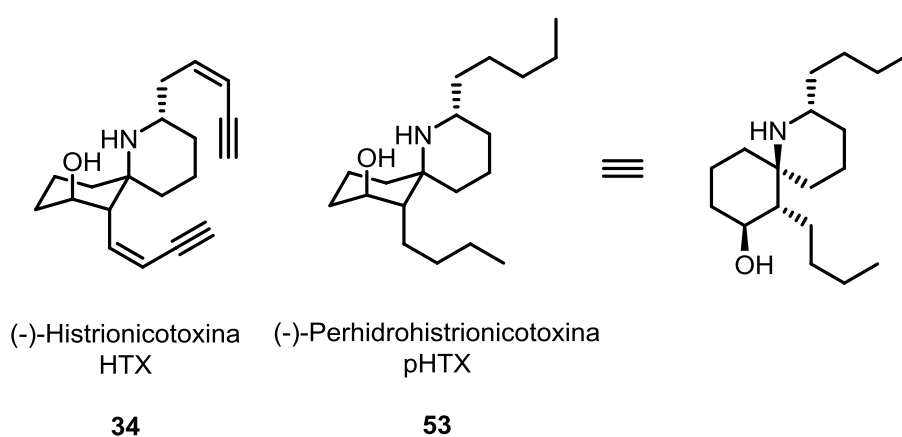


Figura 5. Estructuras de las histrionicotoxinas.

Esta familia de alcaloides ha atraído un particular interés. Tanto **34** como su derivado saturado, la (-)-perhidrohistrionicotoxina o (-)-pHTX **53**, son alcaloides igualmente bioactivos y han demostrado ser extraordinarias herramientas en neurociencias para el estudio de los mecanismos involucrados en la transmisión transináptica de los impulsos neuromusculares³³. Presentan efectos inusuales como inhibidores selectivos no competitivos de los receptores del sistema neuromuscular y ganglionar y de receptores nicotínicos neuronales centrales de la acetilcolina.³⁴

³² Daly, J. W.; Karle, I. L.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870.

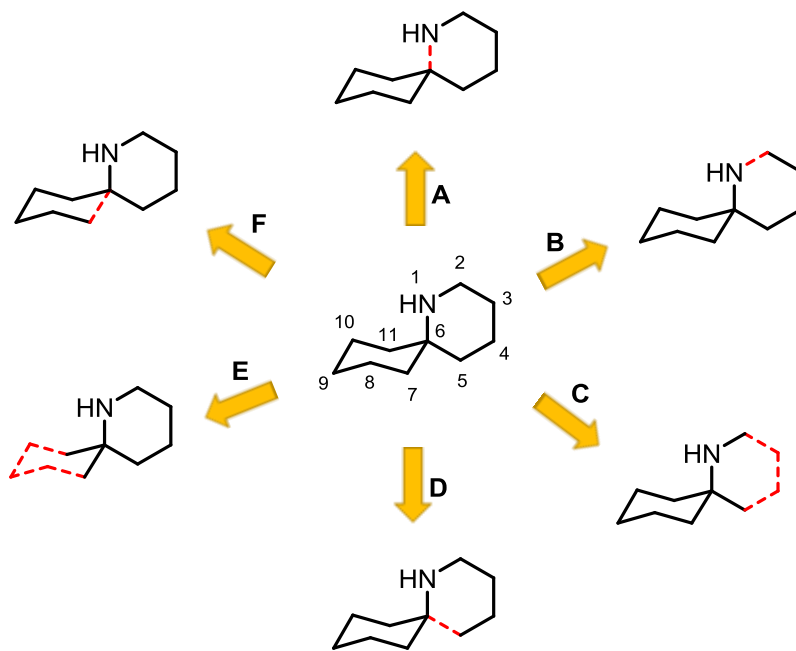
³³ Para reviews ver: a) Daly, J. W.; Spande, T. F. en *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Ed. Pelletier, S. W. Wiley, New York, **1986**; vol. 4, cap. 1, pp. 1-274; b) Daly, J. W., Garraffo, H. M., and Spande, T. F. en *The Alkaloids*. Codell, G. A., Ed. Academic Press, San Diego, **1993**, vol. 43, pp. 185.

³⁴ (a) Lapa, A. J.; Albuquerque, J.; Sarvey, J.; Daly, J. W.; Witkop, B. *Exp. Neurol.* **1975**, *47*, 558; (b) Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Maleque, M. A.; Albuquerque, E. X. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 252; (c) Spivak, C. E.; Maleque, M. A.; Oliveria, A. C.; Masukawa, M.; Tokuyama, J.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X. *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 351 (d) Gessner, W.; Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Albuquerque, E. X. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 49; (e) Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Edwards, J. A.; Waters, J. A.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 489.

La síntesis de la familia de las histrionicotoxinas ha llamado la atención no sólo por su interesante actividad biológica, sino también por su escasez a partir de fuentes naturales (aproximadamente > 180 µg por rana). Los intentos de criar las ranas en cautiverio con el fin de determinar una vía biosintética plausible han fracasado hasta la fecha. Esto debido a que las ranas cautivas no secretan estas toxinas, lo que sugiere que las ranas probablemente acumulen estos alcaloides de fuentes desconocidas de su dieta, tales como hormigas y ácaros.

Las propiedades neurofisiológicas únicas de la familia de las histrionicotoxinas, aunado al reto que involucra construir el esqueleto azaespirocíclico único con una cierta disposición espacial de grupos amino e hidroxilo, ha originado la necesidad de desarrollar estrategias y enfoques sintéticos hacia la construcción del núcleo del sistema de anillos de espiropiperidina. A continuación, se comentarán brevemente algunas de las estrategias más representativas.

Los enfoques sintéticos reportados se clasificarán de acuerdo con la última unión formada para la generación del núcleo de la espiropiperidina, con cualquier control tipo estereo o regioquímico. El primer conjunto de enfoques (Esquema 11, A-D) parte de un sistema carbocíclico funcionalizado, en donde el heterocíclico se une para formar el núcleo espirocíclico. El segundo conjunto de enfoques (E y F) comienzan con un sistema heterocíclico, y el anillo carbocíclico se une a continuación sobre éste, generando el núcleo espirocíclico (Esquema 11).

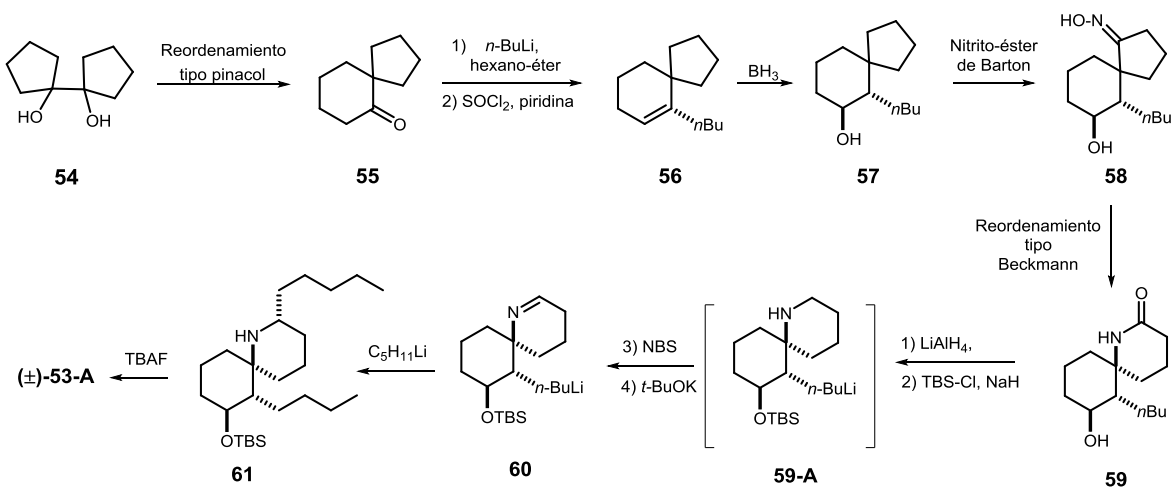


Esquema 11. Desconexión para la síntesis de espirociclos.

Dentro de las aproximaciones para la construcción del sistema aza-espirociclo, resalta el trabajo realizado por Corey *et al.*³⁶, el cual se encuentra dentro del enfoque A, pudiéndolo clasificar como formación del enlace **N₁-C₆**, el cual involucra la formación de oximas y su uso en la transposición de Beckmann. Dicha estrategia es de alto valor tanto sintético como informativo ya que fue la primera síntesis de la (±)-pHTX **53-A**, la cual será abordada a continuación.

La síntesis de Corey se basa en la preparación de la espirocetona **55** mediante un reordenamiento de tipo pinacol a partir de **54**, posteriormente **56** se obtuvo por la adición de *n*-BuLi, seguido de la deshidratación del alcohol correspondiente. Posteriores transformaciones permitieron llegar al alcohol **57**, el cual se sometió a una reacción de nitrito-ésteres de Barton la cual permitió funcionalizar una posición remota (a cinco enlaces de distancia) y al mismo tiempo dar lugar a la introducción del átomo de nitrógeno vía la oxima **58**, que fue la materia prima para la transposición de Beckmann clave de esta ruta **59**.

Para la obtención de la (±)-pHTX **53a** se realizó una secuencia de reacciones, la primera consistió en la reducción de la lactama **59**, seguido de la protección del grupo hidroxilo **59-a** y la posterior obtención de la *N*-Bromoamina a partir de la amina generada **59-a** empleando NBS, el siguiente paso fue una reacción de debrominación empleando *tert*-amilóxido de potasio, lo que permitió obtener la imina **60**, finalmente la adición de *n*-pentil litio sobre **60** permitió la introducción de la cadena lateral alquílica **61**, obteniendo así la (±)-pHTX **53-A**, después de una desprotección final del grupo TBS, en trece pasos (Esquema 12).

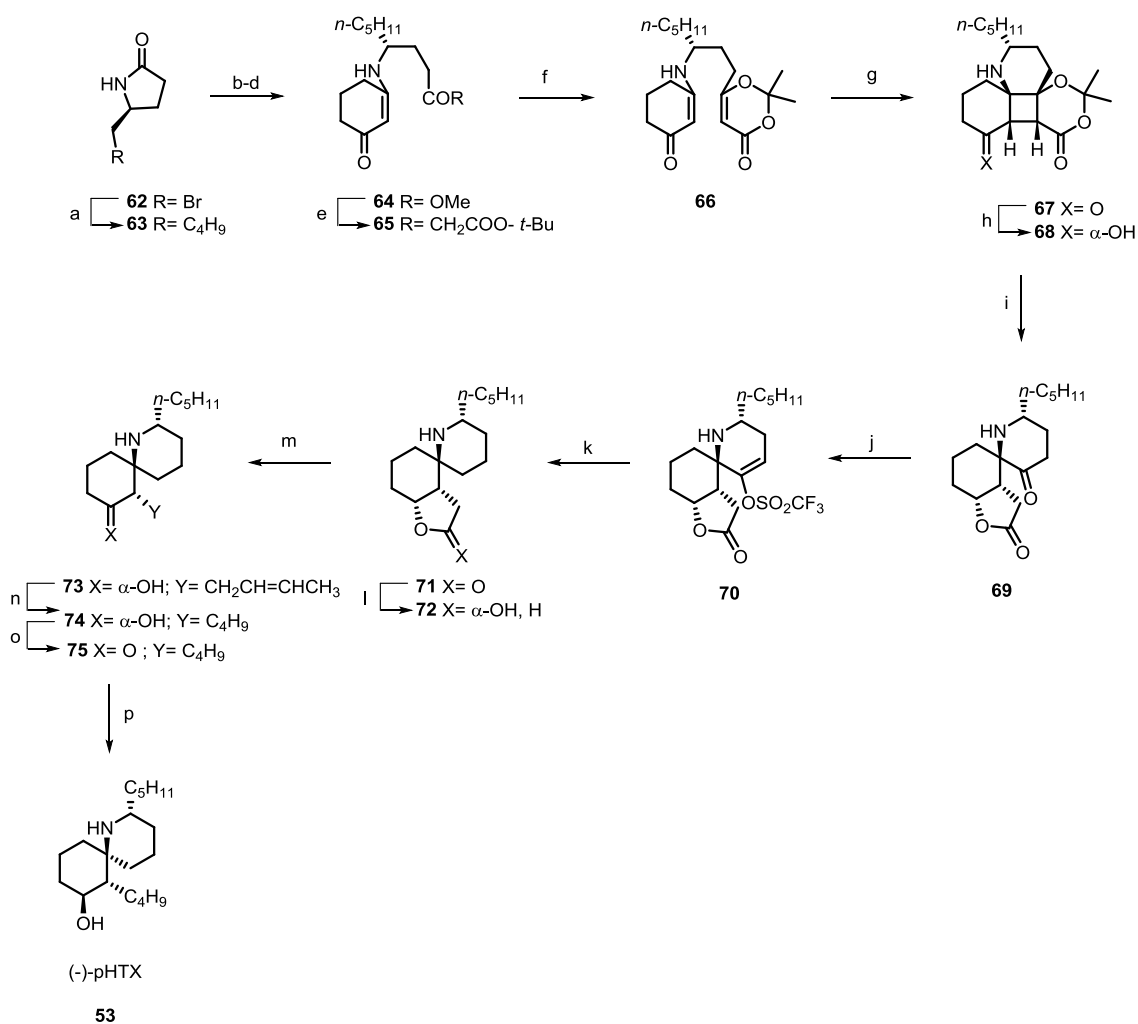


Esquema 12. Síntesis de (±)-pHTX **53-A** realizada por Corey.

Desde la primera síntesis total de la (±)-perhidrohistronicotoxina (pHTX)-**53-A** realizada por Corey³⁵ en 1975, los químicos orgánicos han seguido investigando diferentes enfoques hacia la construcción estereoselectiva de este esqueleto azaespiro [5.5] undecano. Numerosos esfuerzos han sido encaminados hacia la síntesis de este alcaloide. Sin embargo, sólo cuatro de ellos han abordado el reto de la síntesis asimétrica de dicho alcaloide, dos de las cuales serán abordadas brevemente a continuación.

³⁵ Corey, E. J., Arnett, J. F., Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430.

Dentro de las síntesis asimétricas realizadas, destacan la de Winkler³⁶, la cual emplea como fuente de quiralidad un derivado del ácido *L*-glutámico **62**. El paso clave de esta síntesis implica una reacción fotoquímica de cicloadición intramolecular [2+2] entre una amida vinílica y un compuesto α,β -insaturado contenidos en **66**. Una translactonización del alcohol **68** en medio básico permitió la apertura del ciclobutano y la consecuente formación del sistema azaespirocíclico **69**, que ya contiene el esqueleto base del producto final. La transformación de **67** en **53** procede en 16 etapas con un rendimiento global del 9% (Esquema 13).

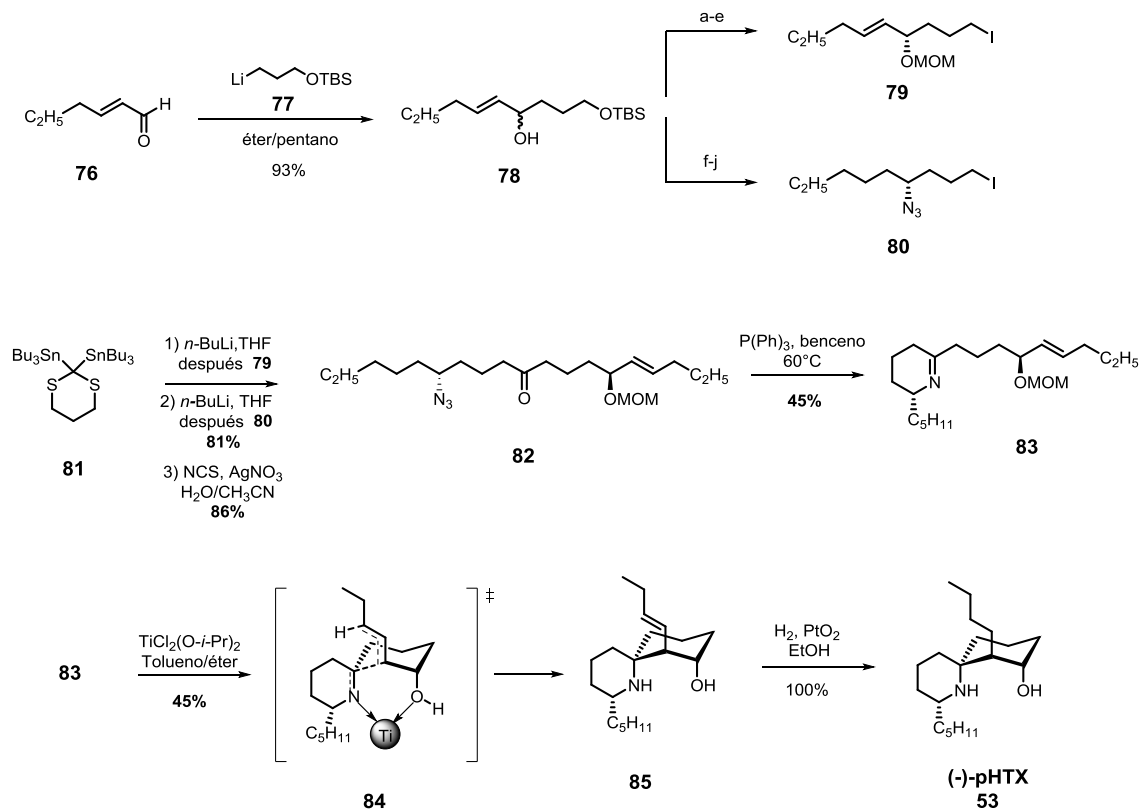


(a) *n*-Bu₂CuLi, éter; (b) HCl (6N) reflujo; (c) 1,3-ciclohexanediona, benceno, (d) MeOH, DCC, DMAP (cat); (e) LDA, *t*-butil acetato, THF; (f) acetona, ácido trifluoroacético (TFA), anhídrido trifluoroacético (TFAA); (g) luz; (h) NaBH₄, EtOH; (i) NaH, THF; (j) LDA, Tf₂NPh, THF; (k) H₂, PtO₂, EtOH; (l) (*i*-Bu)₂AlH, THF; (m) *n*-BuLi, (Ph)₃PCH₃Br, THF; (n) H₂, PtO₂, EtOH; (o) Dess-Martin periodinano, DCM; (p) LiAl(O-*t*-Bu)₃H, THF.

Esquema 13. Síntesis de Winkler.

³⁶ Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4852.

Por otro lado, en 1998, Tanner³⁷ y colaboradores informaron una síntesis total enantioselectiva convergente, del agente espirocíclico neurotóxico (-)-pHTX **53** empleando una reacción intramolecular de tipo imina-eno mediada por ácidos de Lewis como etapa clave (**83** a **85**, obteniéndose a **85** como un único diastereoisómero). El precursor **83** se preparó a partir de una cetona **82** enantioméricamente pura, la cual fue sintetizada mediante una reacción *one-pot* de tres componentes, con los electrófilos **79** y **80**. Los centros estereogénicos de **79** y **80** derivan a su vez de una resolución cinética de Sharpless, lo cual permitió el acceso a ambos electrófilos quirales, a partir de un precursor racémico común **78**, el cual fue obtenido a partir del aldehído **76** y del organolitado **77** (Esquema 14).

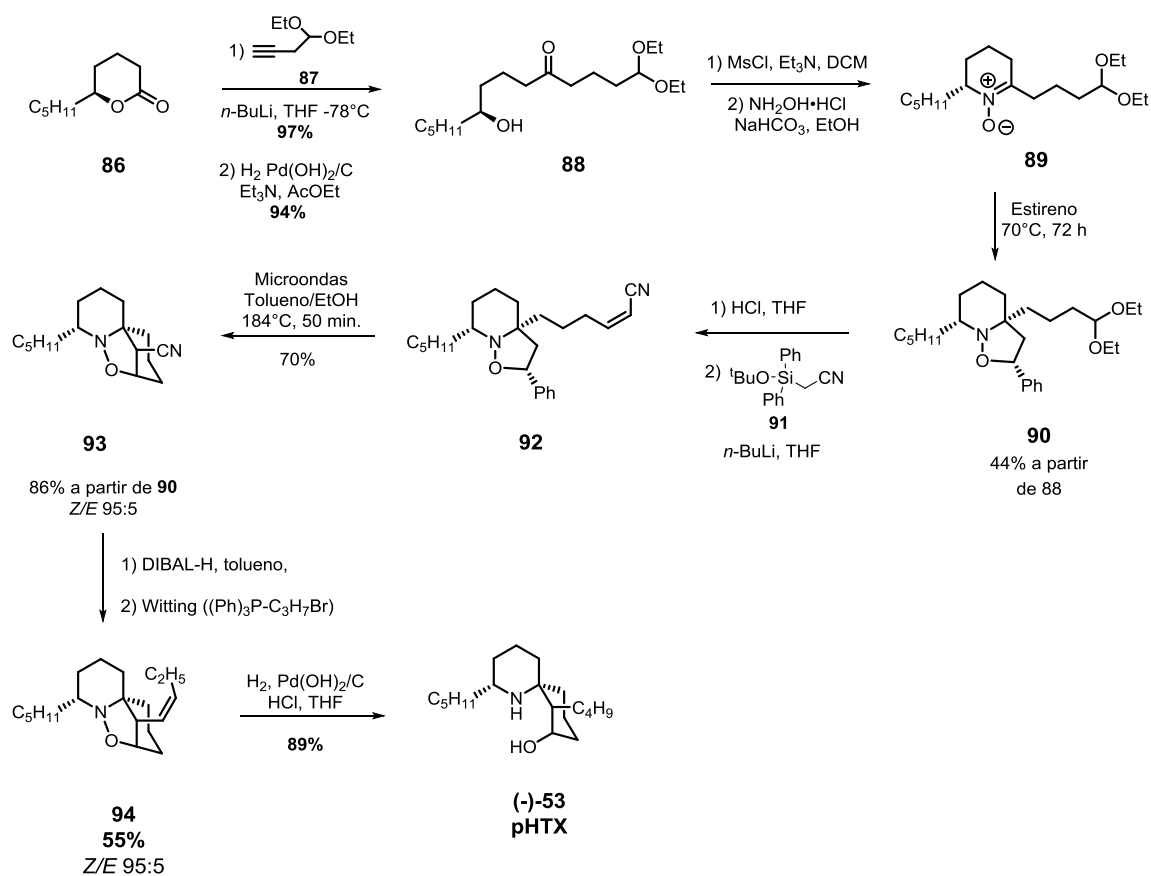


- (a) $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, (-)-DIPT, TBHP, malla molecular, DCM -20°C 40%; (b) MOMCl, (*i*-Pr)₂NEt, DCM 98%; (c) TBAF, AcOH, THF, 99%; (d) TsCl, DMAP, NEt₃, DCM, 93%; (e) NaI, acetona 99%; (f) $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, (+)-DIPT, TBHP, malla molecular, DCM -20°C 50%; (g) H₂, PtO₂, hexano 100%; (h) HN₃, P(Ph)₃, DEAD, THF después TBAF, AcOH, 98%; (i) TsCl, DMAP, NEt₃, DCM, 93%; (j) NaI, acetona 99%

Esquema 14. Síntesis de Tanner.

³⁷ Tanner, D.; Hagberg, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7907.

Por otro lado, en la síntesis de Ryan *et. al.*³⁸ los pasos clave son dos cicloadiciones 1,3-dipolares y una reacción de cicloreversión 1,3-dipolar.³⁹ La primera cicloadición se produce entre la nitrona **89** y estireno para formar el biciclo **90**, que es transformado en el cianoacrilato **92**. Este último lleva a cabo, en primer lugar, una cicloreversión 1,3-dipolar y posteriormente una cicloadición intramolecular para formar el compuesto tricíclico **93**, que contiene la estructura base del producto final (Esquema 15).

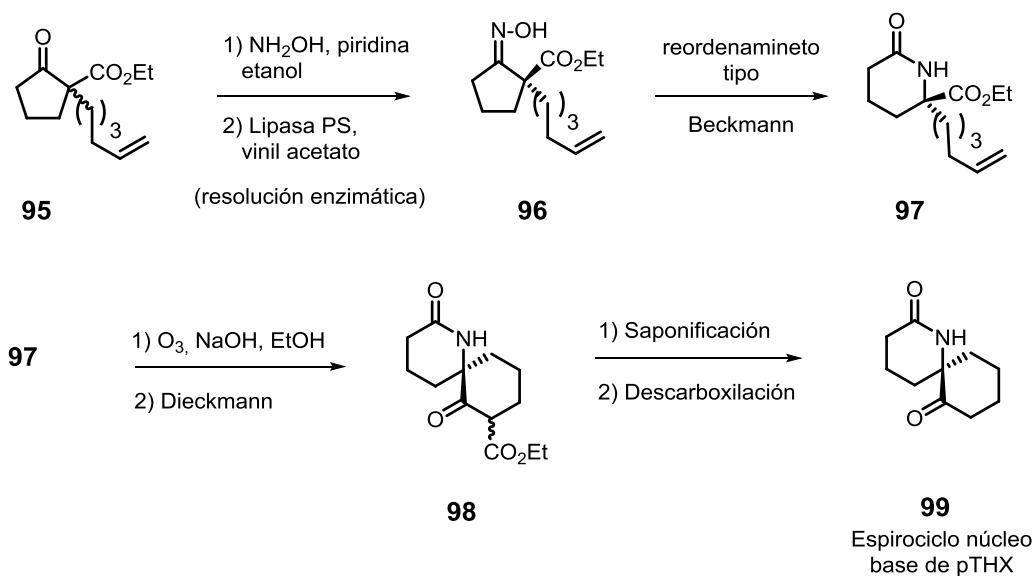


Esquema 15. Síntesis de Ryan.

³⁸ Brasholz, M.; Macdonald, J. M.; Saubern, S.; Ryan, J. H.; Holmes, A. B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11471.

³⁹ Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 721.

Por último, Westermann⁴⁰ empleó enzimas, específicamente lipasas, como agentes de resolución cinética, para obtener oximas enantioméricamente enriquecidas **96** con un carbono cuaternario estereogénico. Estas oximas **96** se utilizaron posteriormente en un reordenamiento de tipo Beckmann para preparar la lactama **97**, que mediante una ozonólisis en medio básico seguida de una ciclación de Dieckmann, dio lugar al β-ceto-éster **98**. Finalmente, la descarboxilación de **98** llevó al núcleo espirocíclico de **99**, el cual puede emplearse para la síntesis de la (-)-perhidrohistronicotoxina **53** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de Westermann.

Con base en lo antecedentes previamente descritos y a lo reportado en nuestro grupo de trabajo, en este capítulo expondremos la estrategia de síntesis enfocada a la obtención del alcaloide espirocíclico (-)-perhidrohistronicotoxina **53**, empleando como reacción clave un proceso radicalario de transferencia de átomo (ATRA).

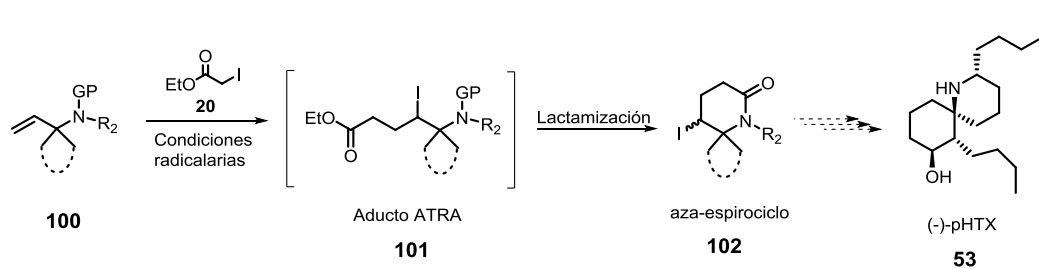
⁴⁰ Diedrichs, N.; Krelaus, R.; Gedrath, I.; Westermann, B. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 686.

2 PROPUESTA DE SÍNTESIS

Debido a la importancia biológica y el reto que representa la síntesis de alcaloides aza-espirocíclicos como la (-)-perhidrohistronicotoxina **53**, en el presente proyecto se propone una síntesis enantioselectiva de **53** empleando una reacción ATRA en la construcción de uno de los ciclos. Para esto, se planteó que una alilamina **100** podría servir como una trampa efectiva de radicales y que el aducto **101** podría llevar a cabo una reacción de lactamización entre el éster del precursor radicalario **56** y el grupo amino del aceptor. Se propuso también que, si en la posición alílica del aceptor se posicionara un ciclo, el producto final, después de la secuencia radicalaria-iónica, se obtendría una estructura azabicíclica **102**, que sería el esqueleto base del producto natural **53** (Esquema 17).

Además, se planteó que para la construcción estereoselectiva del carbono cuaternario de **100**, se podría emplear el inductor quiral de Ellman, lo que facilitaría la adición diastereoselectiva de un reactivo organometálico (p. ej. un organomagnesiano).

Esta estrategia, además de permitir el acceso a sistemas aza-espirocíclicos **102**, producirá estructuras que pueden ser funcionalizadas en diferentes posiciones o emplearse en futuras reacciones iónicas o radicalarias gracias al átomo de yodo presente en el compuesto **102**.



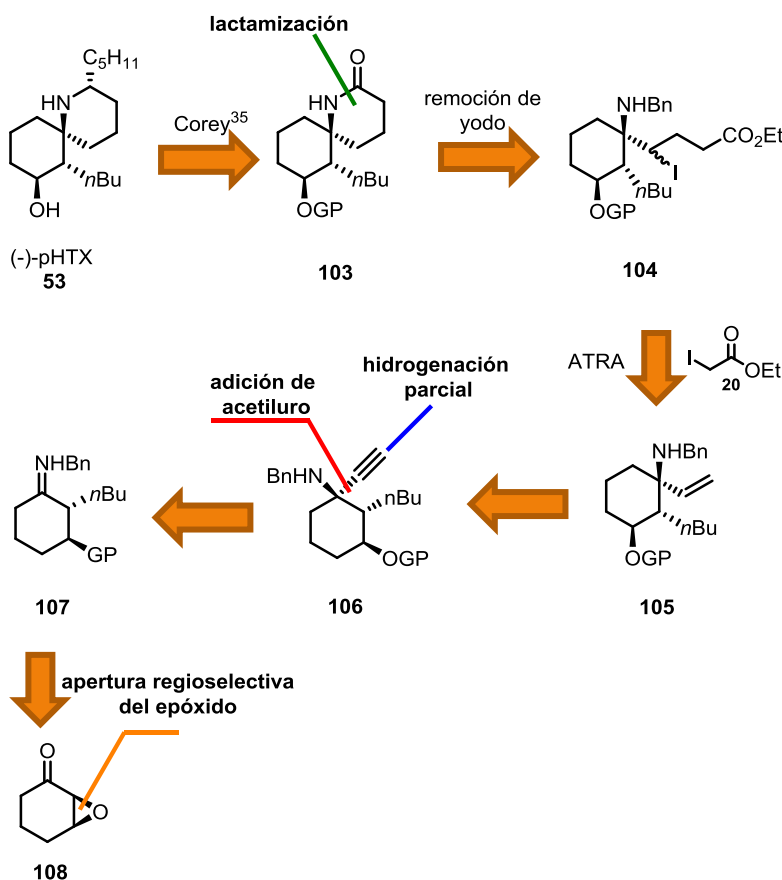
Esquema 17. Propuesta de síntesis de aza-espirocíclicos.

3 OBJETIVOS

- 1 Desarrollar una metodología sintética que permita obtener de forma fácil y accesible estructuras espirocíclicas, empleando reacciones radicalarias de transferencia de átomo.
- 2 Realizar la síntesis total enantioselectiva de la (-)-perhidrohistronicotoxina **53** o de un intermediario sintético avanzado para la obtención de ésta.

4 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

Como puede verse en el esquema 18, nuestro análisis retrosintético para **53** muestra que el producto final se obtendría a partir de **103**, de acuerdo con la síntesis original de Corey.³⁵ Por lo tanto, los pasos clave de nuestro enfoque sintético serían la reacción ATRA entre alilamina **105** y el yodoacetato de etilo **20** una posterior remoción del átomo de yodo de **104**, seguida de la lactamización entre la amina y el éster del aducto ATRA, obteniendo así el núcleo espirocíclico **103**. El aceptor radicalario **105** podría provenir de la adición de un acetiluro sobre la imina **107**, seguida de la hidrogenación parcial del alquino **106** y finalmente la imina **107** se obtendría mediante la apertura regioselectiva de la epoxicetona **108** con la estereoquímica adecuada (Esquema 18).



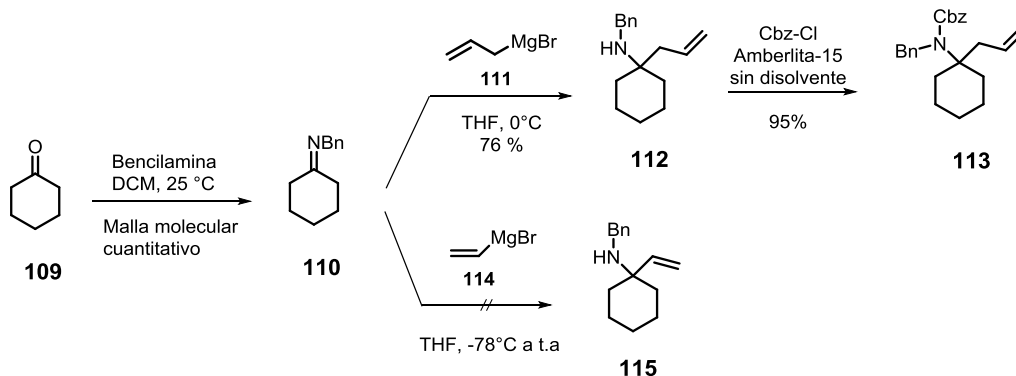
Esquema 18. Análisis retrosintético de **53**.

5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

5.1 SUSTRATOS MODELO

Antes de enfocarnos en la síntesis total del producto natural, decidimos probar la reacción radicalaria sobre sustratos modelo para explorar los alcances y limitantes de la etapa radicalaria. Teniendo en cuenta que en el análisis retrosintético propusimos adicionar un nucleófilo (acetiluro o equivalente sintético) sobre la imina correspondiente, se comenzó por preparar la imina **110** por condensación de la ciclohexanona **109** con bencilamina, obteniendo a **110** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 19).

Con el objetivo de evaluar si se podrían preparar biclos de diferentes tamaños, se decidió sintetizar a la homoalilamina **113**, por lo cual se adicionó bromuro de alilmagnesio **111** sobre la imina **110**, obteniendo a **112** en un 76 % de rendimiento, seguida de la correspondiente protección con Cbz-Cl, generando la *N*-Cbz homoalilamina **113** en 95% de rendimiento.



Esquema 19. Síntesis de la homoalilamina **113**.

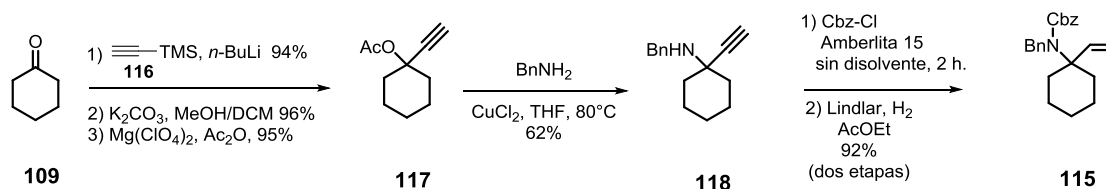
Para la obtención de **115**, originalmente se había propuesto una adición de bromuro de vinilmagnesio **114** sobre la imina **110**, sin embargo, el producto **115** no se observó, recuperando la ciclohexanona de partida **109**. Intentando obtener **115**, se modificaron las condiciones de reacción como: disolvente, relación estequiométrica, tiempos de reacción, nucleófilos etc., sin encontrar resultados satisfactorios. Una posible explicación a este resultado es la alta basicidad de los

alquinil o vinilorganometálicos⁴¹ (magnesianos, litiados), que al parecer impera sobre la nucleofilicidad, favoreciendo reacciones paralelas como la ácido-base con los protones en posición alfa a la imina **110**.

En busca de resolver el problema de la adición de reactivos organometálicos sobre **110**, se encontró en la literatura que Imamoto⁴² había reportado que los organoceriatos pueden experimentar adiciones sobre centros electrofílicos que poseen átomos de hidrógeno enolizables.

Esto debido a que este tipo de organoceriatos poseen un carácter más nucleofílico que básico.⁴³ Con base a esto, se preparó el ceriato requerido al hacer reaccionar el bromuro de vinil magnesio en presencia de CeCl₃ anhidro, generando el organoceriato deseado a -78 °C. Sin embargo, bajo estas condiciones no se observó la adición sobre la imina **110**. Desafortunadamente, la conocida inestabilidad del organoceriato a temperaturas mayores de -60 °C,⁴⁵ nos limitó para realizar experimentos a mayores temperaturas.

Debido a estos problemas, se buscó una ruta alterna para la preparación de **115**. Esta alternativa consistió en la adición del acetiluro de litio derivado de **116** sobre la ciclohexanona **109**, seguida de un ajuste de grupos funcionales permitió aislar el acetato propargílico **117**, el cual se hizo reaccionar con bencilamina y cloruro de cobre (I), de acuerdo a las condiciones reportadas por Bartoli⁴³ para obtener la amina propargílica **118**, que finalmente fue protegida con Cbz-Cl y el enlace triple parcialmente hidrogenado para generar la alilamina deseada **115** en buen rendimiento (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de la alilamina **115**.

Para la obtención de **115**, todos los pasos se llevaron a cabo sin ningún problema según los procedimientos descritos, con la excepción de la hidrogenación parcial. En los experimentos iniciales se utilizó el catalizador de Lindlar, obteniendo para nuestra sorpresa el producto de reducción total, obteniendo el alcano correspondiente. Para resolver este problema se pensó en proteger la amina empleando Cbz-Cl. Se procedió entonces a realizar la hidrogenación, pero dicha reacción no presentó ningún avance, es decir solo se observó materia prima. En la búsqueda de poder resolver este problema, se realizaron varios experimentos empleando Pd/C. Después de probar diversas condiciones de reacción, se encontró que el uso de 5% Pd/C y quinolina (20% mol) en acetato de etilo, bajo una atmósfera de H₂ a presión atmosférica y con un monitoreo cuidadoso

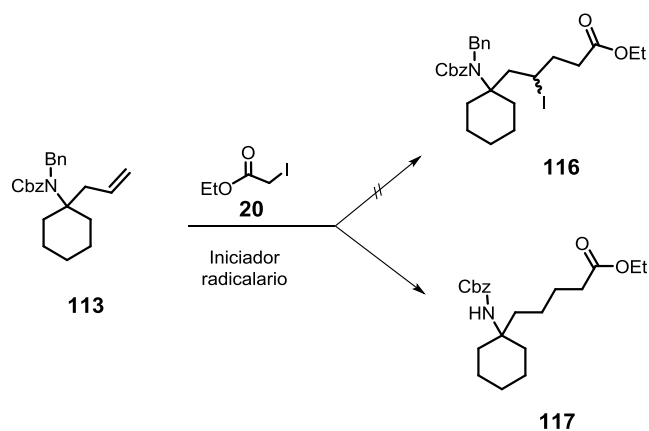
⁴¹ a) Bartoli, B.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6104.; b) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatamaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904; c) Panev, S.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1517.

⁴² Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763.

⁴³ Bartoli, G. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3319.

del curso de la reacción, permitió el aislamiento del carbamato **115** después de la correspondiente protección con Cbz-Cl, en un 92% de rendimiento para dos etapas.

Teniendo los aceptores **113** y **115** preparados, se procedió a probar inicialmente la reacción ATRA entre **113** y yodoacetato de etilo **20**. Como se muestra en el esquema 21, al tratar una mezcla de dichos compuestos bajo condiciones radicalarias, se esperaba obtener **116**, sin embargo, sorpresivamente el producto aislado fue **117**, producto de la adición radicalaria, reducción del átomo de yodo y desbencilación (Esquema 21). Con el propósito de aumentar el rendimiento del producto **117**, se emplearon diferentes iniciadores radicalarios, disolventes y temperaturas de reacción. Los resultados obtenidos de optimización se presentan en la tabla 1.



Esquema 21

Tabla 1. Resultados de la optimización de ATRA.

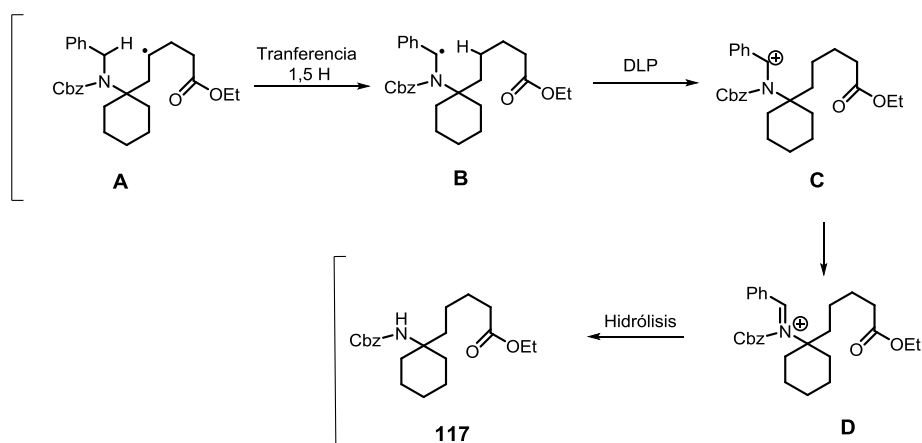
Exp.	Eq. precursor radicalario	Eq. olefina	Disolvente	Iniciador	% DLP c/adición	Rendimiento de 117 (%)
1*	1	2	DCM	Et ₃ B	-	20%
2*	1	2	H ₂ O/EtOH	Et ₃ B	-	Mezcla compleja
3	1	1	1,2-DCE	10	5 (60)	10
4	2	1	1,2-DCE	10	5 (60)	40
5	3	1	1,2-DCE	10	5 (60)	23
6	1	2	1,2-DCE	10	5 (60)	20
7	2	1	1,2-DCE	40	40 (160)	77

*Se utilizó Et₃B 1.0 M en THF como iniciador.

Como puede apreciarse, las reacciones se llevaron a cabo sobre el sustrato **113** tanto en medios orgánicos y acuosos (experimentos 1 y 2, respectivamente). Para el experimento 1, se empleó DCM y Et₃B logrando obtener a **117** en un rendimiento del 20%. Se decidió explorar otros medios de reacción, como el uso de una mezcla EtOH: H₂O, condiciones previamente utilizadas en nuestro grupo. Sin embargo, el resultado de este experimento fue una compleja mezcla de reacción sin poder identificar ningún compuesto de interés. Ante este panorama decidimos cambiar tanto el medio de reacción, como el iniciador radicalario. Para el experimento 3 se empleó 1,2-DCE y peróxido de dilauroílo o DLP; el resultado de este experimento fue la obtención de una mezcla compleja de productos, de la cual fue posible aislar el carbamato **117** en un 10 % de rendimiento.

En los experimentos 3-7, se varió la relación estequiométrica del precursor y el aceptor (experimentos 3, 4 y 5). Como puede apreciarse que el experimento que dio mejor resultado es en el que se emplearon 2 equivalentes del precursor por uno del aceptor (experimento 4), obteniéndose el producto **117** en 40% de rendimiento. Finalmente, se cambió la cantidad y el modo de adición del iniciador, realizando adiciones de 40 % en mol, hasta el consumo total de la materia prima (160 % en mol en total, experimento 7), obteniéndose para este caso un rendimiento del 77% para **117**, lo cual nos confirmó que reacción radicalaria ocurría, pero sin ser un proceso en cadena.

Este resultado fue sorprendente porque hasta donde sabemos no hay reportes de algún proceso ATRA-reductor en ausencia de un donador de hidrógenos. Aunque por el momento no estamos seguros del mecanismo exacto de esta reacción, un posible mecanismo podría implicar que el radical formado después de la adición (**A**) experimente una transferencia intramolecular 1,5 de hidrógeno a la posición bencílica (**B**), seguido de oxidación de este radical en una sal de iminio (**D**) y su posterior hidrólisis, generando el correspondiente compuesto **117** desbencilado⁴⁴ (Esquema 22).

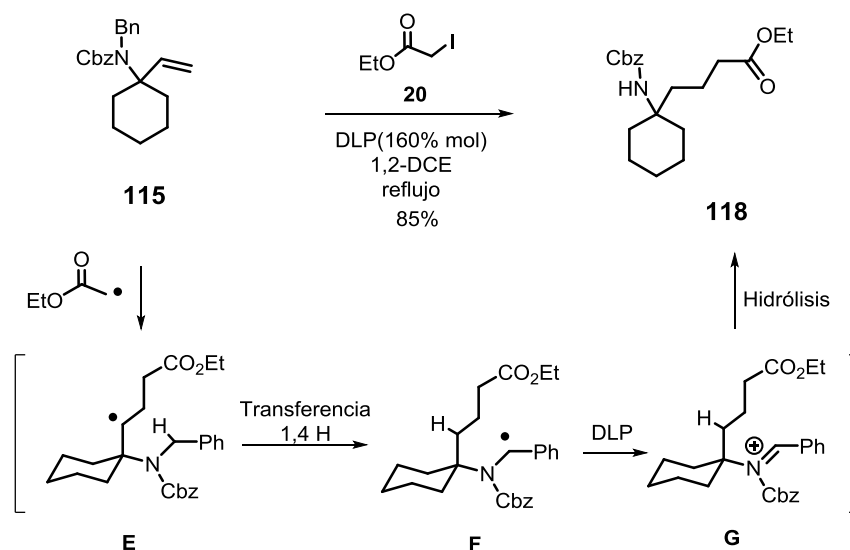


Esquema 22. Posible mecanismo de reacción ATRA reductora.

⁴⁴ (a) Yoshida, M.; Komatsuzaki, Y.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2083; (b) Imada, Y.; Yuassa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282.

Lejos de ser un problema, este resultado inesperado fue muy conveniente en vista de que el siguiente paso programado después de la adición radicalaria era la eliminación del átomo de yodo.

Con las condiciones de reacción optimizadas para la etapa ATRA, se procedió a aplicarlas a la alilamina **115**. Así, al tratar una solución de **115** y **20** en 1,2-dicloroetano a reflujo con 160% en mol (4 x 40 % mol) de DLP se obtuvo el compuesto **118** en 85% de rendimiento, como resultado de la reacción ATRA-reductora y la correspondiente desbencilación, en este último proceso puede explicarse mediante una transferencia 1,4 de hidrógeno a la posición bencílica y alfa al nitrógeno, generando así un radical (**F**), el cual es doblemente estabilizado (efecto captodativo), logrando con ello que esta inusual transferencia de hidrógeno se lleve a cabo. Posteriormente el radical (**F**) es oxidado por el DLP, obteniendo la sal de iminio (**G**), que finalmente esta última ser hidrolizada obteniendo a **118**. (Esquema 23).



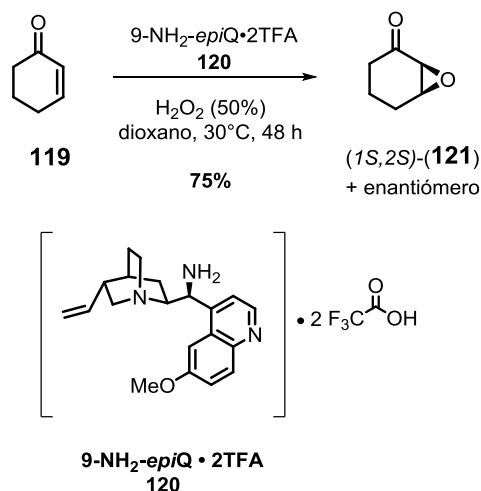
Esquema 23. Reacción ATRA sobre **115**.

Con los productos **117** y **118** preparados, el siguiente paso era la reacción de lactamización,⁴⁵ pero debido a que existe en la literatura un amplio catálogo de las condiciones disponibles para llevarla a cabo no se realizaron experimentos para la ciclación de los carbamatos **117** y **118**, sino que se decidió explorar el paso radical-reductor de un sistema más complejo, que eventualmente podría conducir al producto natural (-)-**53**.

⁴⁵(a) Mimura, M.; Hayashida, M.; Nomiyama, K.; Ikegami, S.; Iida, Y.; Tamura, M.; Hiyama, Y.; Ohishi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1971. (b) Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289. (c) Rapoport, H.; Chen, Y.; Mohareb, R. M.; Ahn, J. H.; Sim, T. B.; Ho, J. Z. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1153. (d) Tong, H. M.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Bénèche, M.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2437. (e) Almahli, H.; Hendra, F.; Troufflard, C.; Cavé, C.; Joseph, D.; Delarue-Cochin, S. *Chirality* **2011**, *23*, 265.

5.2 APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA (-)-PHTX

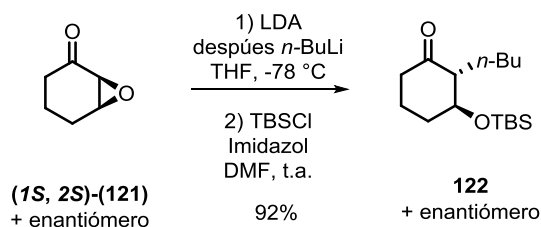
Se procedió a preparar la alilamina **105** (esquema 18) que contiene los grupos funcionales necesarios para completar la síntesis formal de la (-)-pHTX **53**. Para este fin, se partió de la ciclohexenona **119**, realizando una epoxidación enantioselectiva con H₂O₂ y la 9-amino *epi*-quinina **120**, según lo informado por List *et al.*⁴⁶ Lo anterior permitió obtener el epóxido (1*S*, 6*S*)-**121** con un rendimiento del 75% con un *ee* = 94%, reportado por List. Por desgracia, nosotros no pudimos realizar la determinación del *ee* en este punto, ya que el HPLC con el que se cuenta, no posee el detector necesario para su evaluación. Sin embargo, posteriormente nos percatamos que esta epoxidación no era tan eficiente como la reportó List (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de la epoxicetona **121**.

⁴⁶ Lifchits, O.; Mahlau, M.; Reisinger, C. M.; Lee, A.; Farès, C.; Polyak, I.; Gopakumar, G.; Thiel, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677

Una vez teniendo en mano a **121**, el paso siguiente fue la apertura regioselectiva del epóxido con LDA y *n*-BuLi,⁴⁷ permitiendo la obtención del alcohol correspondiente, que fue protegido inmediatamente como su éter de silicio con TBSCl, obteniendo a **122** con un 92% de rendimiento (Esquema 25).



Esquema 25. Apertura regioselectiva de **121**.

En el análisis retrosintético (Esquema 18) describimos que la adición del nucleófilo correspondiente sobre una imina adecuada daría lugar a la alilamina requerida. Sin embargo, previamente habíamos enfrentado algunos problemas durante la síntesis de la amina **115** ya que impera el carácter básico vs la nucleofilia de los aniones empleados.

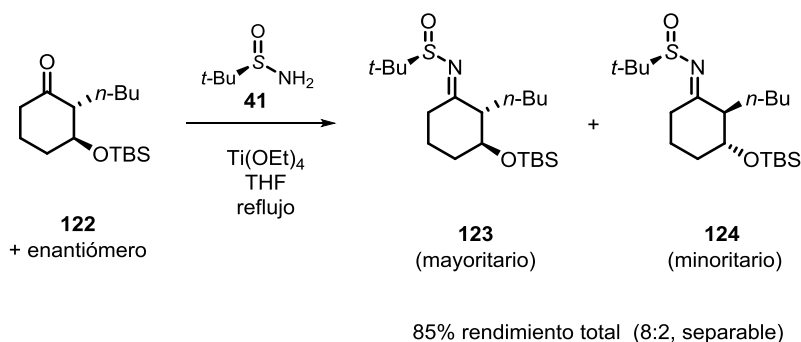
Con el fin de minimizar este efecto, se exploró el uso de las sulfinilimas de Ellman **41**⁴⁸ como electrófilos, ya que este tipo de inductores quirales presentan una serie de ventajas que fueron de ayuda en nuestra síntesis, como es el incremento de la electrofílicidad de las cetimas **123** y **124** comparadas con una imina convencional **110** y con ellos la minimización de reacciones colaterales (ácido-base), para dar lugar a los productos de adición de nucleófilos organometálicos.

Estos inductores presentan: tolerancia a diversas condiciones de reacción, control estereoquímico del centro quiral a formar y por último una fácil remoción en condiciones ácidas. Para la síntesis de **123** y **124** se hizo reaccionar la cetona **122** con (*R*)-*tert*-butansulfinimida **41** (comercialmente disponible).

⁴⁷ Wilson, M. S.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9601.

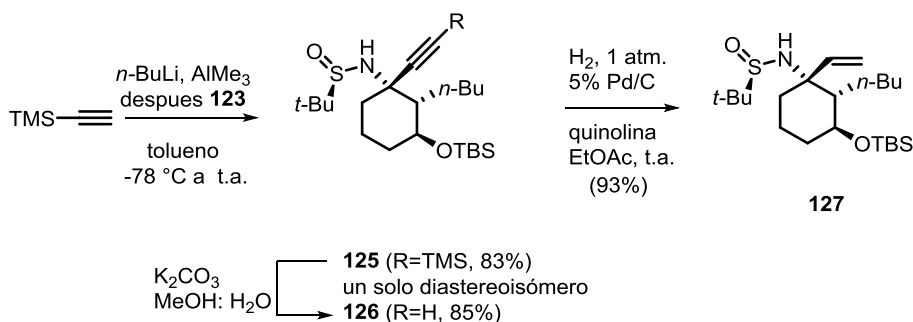
⁴⁸ (a) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600. (b) Ellman, J. A. *Pure. Appl. Chem.* **2003**, *75*, 39. (c) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.

Obteniéndose con ello una mezcla de las sulfínil cetiminas **123** y **124** en 85% de rendimiento combinado como una mezcla separable de diastereoisómeros en relación 8:2, que surge de la pequeña cantidad del enantiómero (1*R*,6*R*)-**124** formado durante la epoxidación enantioselectiva (Esquema 26).



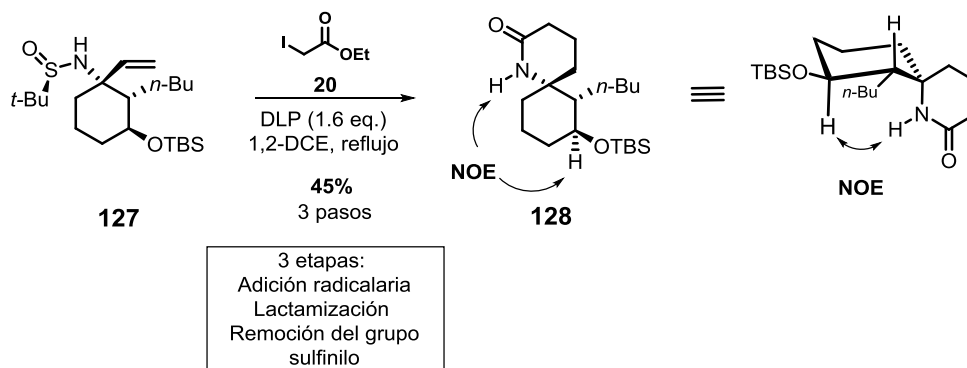
Esquema 26. Síntesis de la cetimina **123**.

Cuando la cetimina **123** fue tratada con TMS-acetiluro de litio y AlMe_3 , logramos obtener el compuesto **125** que contiene un residuo de TMS-propargilamina, en un rendimiento del 83% como un solo diastereoisómero (Esquema 27). En este punto, la estereoquímica del producto de adición no pudo ser establecida con firmeza, pero fue confirmada al final de la ruta mediante experimentos bidimensionales de RMN. La preparación de la amina propargílica **126** concluyó con la remoción del grupo TMS con carbonato de potasio, obteniendo el alquino correspondiente y la posterior hidrogenación parcial del compuesto insaturado **126** aplicando las condiciones previamente establecidas (5% Pd/C, quinolina, 48 h, 25° C), que permitieron aislar del aceptor **127** en 93% de rendimiento (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis del aceptor radicalario **127**.

Se procedió entonces a probar la adición radicalaria clave. En este punto, y en concordancia con los sustratos modelo, no esperábamos la formación del aducto ATRA sino el producto de adición reducido. Sin embargo, para nuestra sorpresa, cuando se hizo reaccionar la alilamina **127** en presencia de yodoacetato de etilo **20** a reflujo de 1,2-DCE, adicionando 1.6 equivalentes de DLP, se obtuvo como producto principal la espirolactama **128** en un rendimiento del 45%, resultado de tres transformaciones: la adición radicalaria reductiva, la eliminación del grupo sulfinilo y la lactamización (Esquema 28).

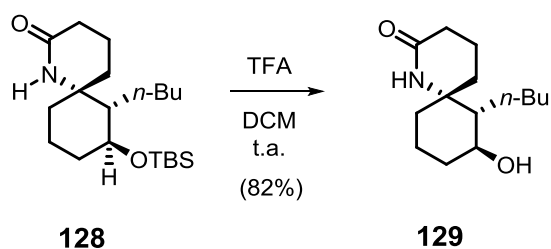


Esquema 28. Reacción ATRA sobre la alilamina **127**.

Este resultado inesperado fue grato ya que hasta donde sabemos, el grupo sulfinilo usualmente se remueve en condiciones ácidas fuertes (HCl/dioxano). Aunque en este punto no podemos proponer un mecanismo sólido para la eliminación del grupo sulfinilo en las condiciones mencionadas, una posible explicación de la hidrólisis del enlace *N-S* podría seguir un camino radicalario, esta posibilidad es viable ya que en la literatura se informó que es posible desproteger las *N*-Cbz aminas⁴⁹ bajo condiciones radicalarias y por último la ciclación de la amina con el éster, que conduciría a la obtención de la lactama **128**. Este último proceso puede ser favorecido por la presencia del ácido láurico o ácido yodhídrico generado *in-situ* en el medio de reacción, o en segundo caso tanto la hidrólisis del *N-S*, y la lactamización pueden ser promovidas por el medio ácido que se genera al final de la reacción ($\text{pK}_{\text{aH}_2} = -10$ Vs $\text{pK}_{\text{aHCl}} = -7$)

⁴⁹ Bennasar, M.L.; Roca, T.; Padullés, A. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 569.

La estructura y la estereoquímica de **128** fueron corroboradas y analizadas por experimentos uni y bi-dimensionales de RMN, observando una clara interacción NOE entre el protón del NH en (5.8 ppm) y el hidrógeno base oxígeno del CHOTBS (3.58 ppm). Adicionalmente, la desprotección del residuo TBS de **128** con ácido trifluoroacético (TFA), generó el alcohol conocido **129**, que fue reportado por Ibuka⁵⁰ como un intermediario avanzado en ruta hacia la síntesis del epímero *6R* de la (-)-perhidrohistriocotoxina (Esquema 28).

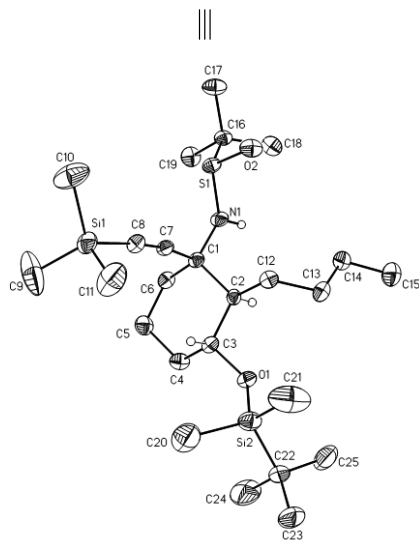
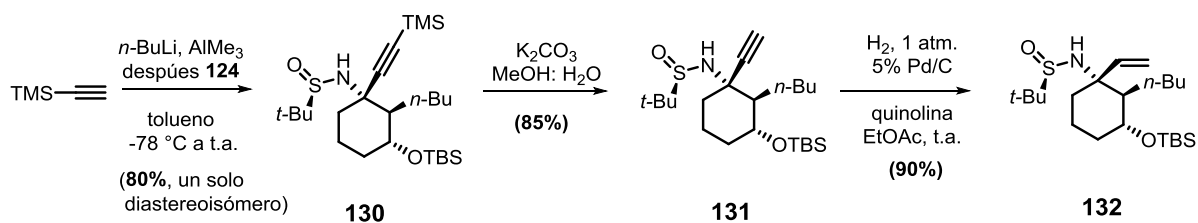


Esquema 28. Síntesis del alcohol **129**.

Desafortunadamente, el compuesto **129** no posee la estereoquímica correcta en la posición cuaternaria (carbono espirocíclico) y que por eso decidimos probar la misma secuencia con el diastereoisómero minoritario **124**, que nos llevaría a la síntesis del enantiómero no natural, es decir a la (+)-pHTX. Con este fin, el compuesto **124** fue sometido primero a la adición del acetiluro de litio, obteniendo la amina propargílica **130** como un solo diastereoisómero en un 80% de rendimiento (Esquema 29). Afortunadamente, el compuesto **130** permitió obtener cristales de buena calidad cristalográfica (ver parte experimental) y con ello se logró asignar inequívocamente su estereoquímica por difracción de rayos X.⁵¹ Después de aplicar las condiciones previamente establecidas de reducción parcial del triple enlace sobre **131**, fue posible sintetizar a **132** en un 90% de rendimiento (Esquema 29).

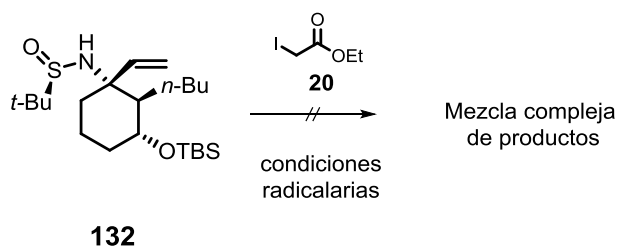
⁵⁰ Ibuka, T.; Minakata, H.; Mitsui, Y.; Hayashi, K.; Taga, T.; Inbushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2840

⁵¹ Número de registro del CCDC: 1474251 (www.ccdc.cam.ac.uk/getstructures)



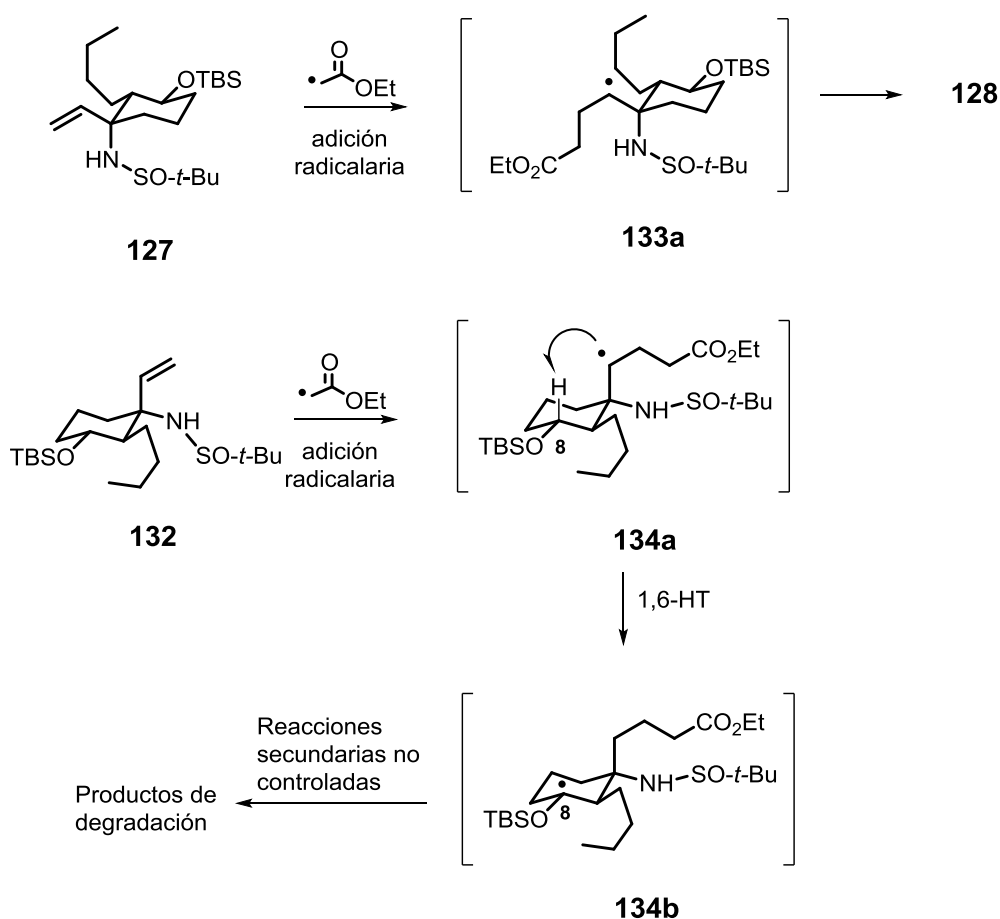
Esquema 29. Síntesis de la alilamina **132**.

Desafortunadamente, cuando **132** se sometió a las condiciones de reacción previamente utilizadas, sólo se observó una mezcla compleja de productos de degradación (Esquema 30). Se probaron diferentes condiciones de reacción, tales como disolventes (DCM, AcOEt, benceno, PhCl), temperaturas (77, 80 y 131 °C) e iniciadores radicalarios (peróxido de dicumilo, peróxido de benzoilo, trietilborano), sin embargo, siempre se obtuvo el mismo resultado y no se detectó ningún rastro de la espirolactama deseada.



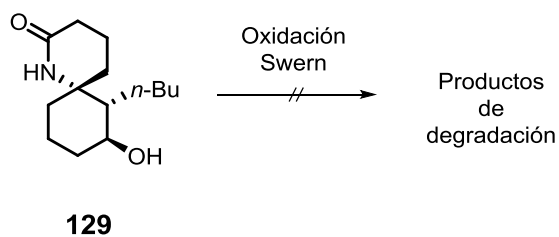
Esquema 30. Reacción ATRA sobre la alilamina **132**.

Las razones que podrían explicar este último experimento fallido no son del todo claras, pero probablemente las orientaciones adoptadas por el grupo vinilo en los diferentes diastereoisómeros está detrás de este problema. Como se muestra en el esquema 31, el grupo vinilo está situado ecuatorialmente en el compuesto **127**, dando lugar al radical **133a**, que se reduce a continuación para proporcionar la espirolactama **128** después de la lactamización y eliminación del grupo sulfinilo. En contraste, se espera que el grupo vinilo del aceptor **132** esté situado en una orientación axial, dando como resultado la generación del radical intermedio **134a**. Este último radical está orientado apropiadamente para sufrir una transferencia de 1,6-hidrógeno (1,6-HT) con el hidrógeno localizado axialmente en C-8 **134b**, el cual puede evolucionar en productos de degradación ya que experimentalmente la materia prima desaparece del seno de reacción y en su lugar se observa una mezcla compleja de reacción por CCF (Esquema 31).



Esquema 31. Posible explicación de la reactividad de los aceptores radicalarios.

Analizando la estructura de **128** la cual correspondería a la (+)-7,8-*epi*-pHTX, se tomó la decisión de intentar ajustar la estereoquímica de **128** hacia la (+)-pHTX. En la literatura se encontró un reporte de una metodología descrita previamente por Keck⁵², en donde se realizó el ajuste antes mencionado, el cual se basa en oxidar el alcohol mediante una reacción de Swern para posteriormente epimerizar en medio básico el grupo *n*-butilo presente en el C-7 y con ellos corregir la estereoquímica. Desafortunadamente los experimentos encaminados a este fin no tuvieron éxito, dando como resultado la degradación de la materia prima, aunado a la falta de materia prima para intentar algún otro experimento (Esquema 32).

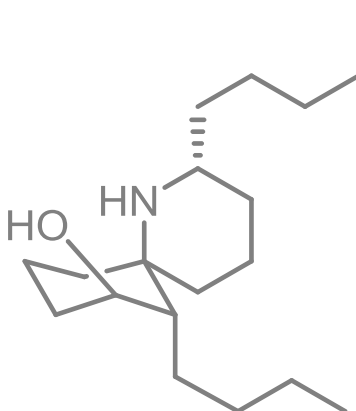


Esquema 32. Intento de epimerización de **129** mediante una oxidación de Swern.

⁵² Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3591.

6 CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología práctica encaminada hacia la síntesis de lactamas espirocíclicas basada en el uso de alilaminas y homoalilaminas como aceptores de radicales.
- Se demostró que las reacciones de tipo Kharasch son una buena opción para la construcción estereoselectiva de aza-espirociclos y que se pueden aplicar a la síntesis de alcaloides complejos.
- Esta metodología ha demostrado ser útil, ya que se aplicó en la síntesis de un intermedio avanzado para la síntesis de un análogo de alcaloide *6-epi-(-)-pHTX*.



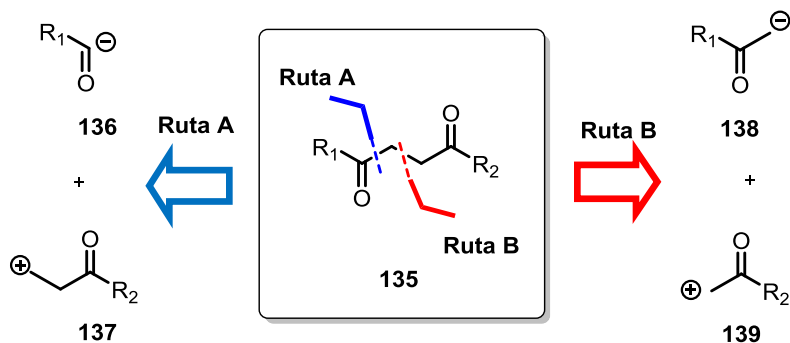
CAPÍTULO 2

Síntesis de compuestos
1,4-dicarbonílicos empleando
reacciones de transferencia
de átomo (ATRA).

Antecedentes

1.1 IMPORTANCIA DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONÍLICOS

Los compuestos 1,4-dicarbonilos **135** son estructuras muy útiles como bloques de construcción para moléculas biológicamente relevantes⁵³ y son precursores empleados en la síntesis de Paal-Knorr, permitiendo la síntesis de heteroarenos de cinco miembros⁵⁴. Debido a esto, se han desarrollado diversos métodos de síntesis para obtener este tipo de compuestos, siendo los razonamientos retrosintéticos más comunes: la reacción de un equivalente de anión acilo **136** con un catión de carboniletilo **137** (ruta A) o la reacción de un anión carbonilmetilo **138** con un catión de tipo **139** (ruta B) (Esquema 33).



Esquema 33. Retrosíntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

Aunque las estrategias mostradas en el esquema anterior parecen bastante lógicas y fáciles de llevar a cabo, la reacción entre un α -halocarbonilo (equivalente sintético de **139**) y un enolato (equivalente sintético de **138**) es bastante complicada, ya que es muy común que se obtenga el producto de auto-condensación, por lo que esta reacción casi nunca se emplea. En su lugar, se han desarrollado metodologías que proporcionan los compuestos deseados, pero también son rutas más largas y en algunos casos poco prácticas. A continuación, se mencionarán algunos de estos métodos.

⁵³ (a) Li, S.-H.; Wang, J.; Niu, X.-M.; Shen, Y.-H.; Zhang, H.-J.; Sun, H.-D.; Li, M.-L.; Tian, Q. E.; Lu, Y.; Cao, P.; Zheng, Q.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327. (b) Lu, P.; Mailyan, A.; Gu, Z.; Guptill, D. M.; Wang, H.; Davies, H. M. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17738. (c) Zheng, C.; Dubovyk, I.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17750.

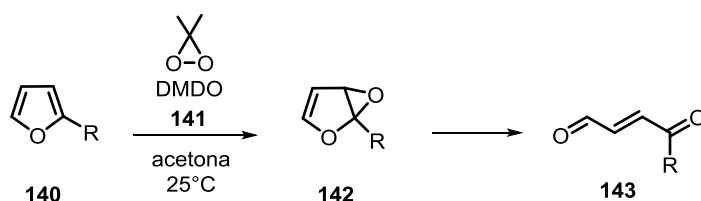
⁵⁴ (a) Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801. (b) Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924. (c) Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301. (d) Kaleta, Z.; Makowski, B. T.; Soos, T.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1625.

1.2 MÉTODOS IÓNICOS DE SÍNTESIS DE 1,4-DICARBONÍLICOS

Métodos iónicos como la oxidación de furanos,⁵⁵ la reacción de iminas con equivalentes de α -halocarbonilos,⁵⁶ adiciones de Michael de aniones acilo sobre enonas⁵⁷ (reacción de Stetter, la cual será retomada posteriormente) y el acoplamiento oxidativo de enonas con cloruros de acilo o alquinos mediado por metales de transición,⁵⁸ son herramientas poderosas y elegantes para alcanzar dicho propósito.

1.2.1 OXIDACIÓN DE FURANOS⁵⁵

Un método eficiente de preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos es la oxidación de furanos **140**. Estos anillos heterocíclicos poseen un carácter rico en electrones, lo que los convierte en sustratos sensibles a estas condiciones de reacción. Dentro de los agentes oxidantes que pueden ser utilizados en este tipo de reacciones se encuentra el oxígeno molecular, perácidos, derivados de cromo y el peróxido de hidrógeno. La oxidación de furanos empleando peróxido de hidrógeno es una reacción compleja ya que genera bajos rendimientos, una alternativa a esto es el uso del dimetildioxirano (DMDO) **141**, metodología desarrollada por Murray y colaboradores, quienes reportaron su uso con buenos rendimientos (mayores al 95%). Esta reacción se basa en la formación inicial del epóxido **142**, que posteriormente experimenta una apertura del anillo obteniéndose así el compuesto 1,4-dicarbonílico insaturado **143** (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de 1,4-dicarbonílicos por Murray.

⁵⁵ Murray, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1553.

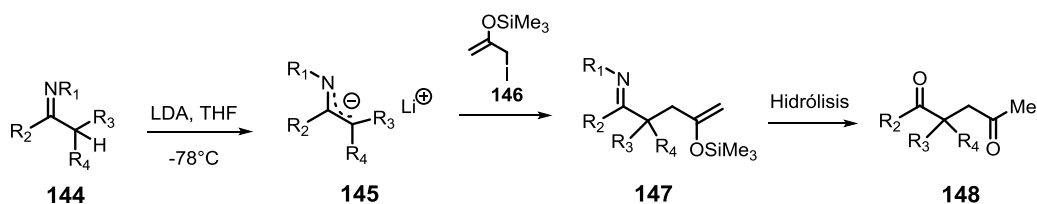
⁵⁶ Hosomi, A.; Shirahata, A.; Araki, Y.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4631.

⁵⁷ Yamashita, M.; Tashika, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 1257.

⁵⁸ (a) Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15852. (b) Chen, Y.; Park, S. H.; Lee, C. W.; Lee, C. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2000.

1.2.2 REACCIÓN DE IMINAS CON EQUIVALENTES DE HALOCARBONILOS.

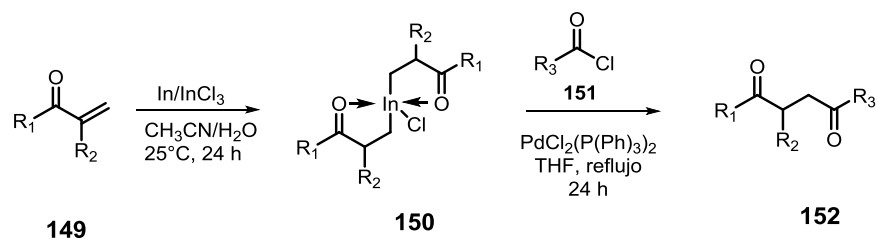
Por otro lado, Sakurai⁵⁶ y colaboradores llevaron a cabo la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos **148** mediante la formación de iminas **144**. El primer paso de esta metodología consiste en la formación de la metaloenamina **145** empleando LDA, para posteriormente llevar a cabo la alquilación con el halogenuro **146** (equivalente de un α -halocarbonilo), obteniéndose de esta forma la imina alquilada **147**, la cual se transforma en el compuesto 1,4-dicarbonílico **148**, vía la hidrólisis de los grupos trimetilsililo e imina (Esquema 35).



Esquema 35. Reacción de iminas con equivalentes de α -halocarbonilos.

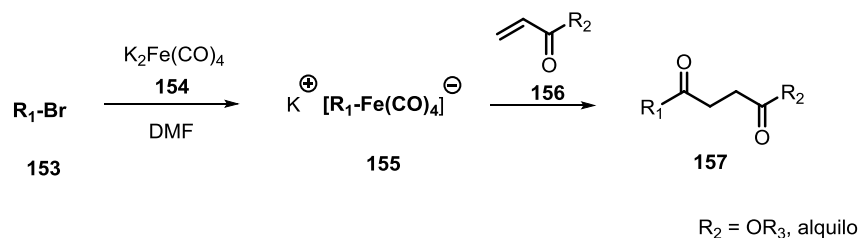
1.2.3 ACOPLAMIENTO DE ENONAS CON CLORUROS DE ACILO PROMOVIDAS POR METALES DE TRANSICIÓN.

Otra manera de obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos **152** es a través de homoenolatos de indio. Esta metodología fue desarrollada por Loh⁵⁸ y colaboradores en el año 2010. El primer paso de este método consiste en formar el homoenolato de indio **150** mediante una adición oxidativa de indio (III) a la enona **149**. Una vez formado, este complejo es sometido a un acoplamiento catalizado por paladio con cloruros de acilo, obteniendo de esta manera los compuestos 1,4-dicarbonílicos **152** (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis de 1,4-dicarbonílicos a través de homoenolatos de indio.

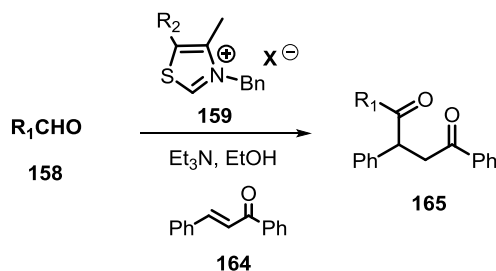
Por otro lado, Yamashita⁵⁷ *et. al* informaron que al hacer reaccionar tetracarbonilferrato de potasio **154** en presencia de bromoalcanos **153**, es posible obtener organotetracarbonilferratos de potasio **155**, los cuales, al hacerlos reaccionar con diferentes electrófilos, como alquilvinil cetonas y ésteres acrílicos **156**, permiten la obtención de diferentes compuestos carbonílicos como son cetonas y ésteres **157** (Esquema 37).



Esquema 37. Síntesis de 1,4-dicarbonilos empleando organotetracarbonilferratos.

1.2.4 REACCIÓN DE STETTER.

Retomando el esquema 33, la *Ruta A* indica que la generación del anión acilo **136** está limitada debido a dificultades asociadas con el control de su reactividad. Por consiguiente, una alternativa reportada implica a los intermedios de Breslow como equivalentes de aniones acilo **159**, los cuales se generan mediante una reacción *in situ* por la reacción entre aldehídos **158** y carbenos, generando con ello la inversión de la polaridad del aldehído (reacción umpolung), sustrato que se adiciona sobre compuestos α,β -insaturados como cetonas, ésteres, nitrilos o sulfonas **164**, permitiendo de esta forma acceder a compuestos 1,4-dicarbonílicos **165**. Esta transformación es mejor conocida como reacción de Stetter⁵⁹ (Esquema 38).

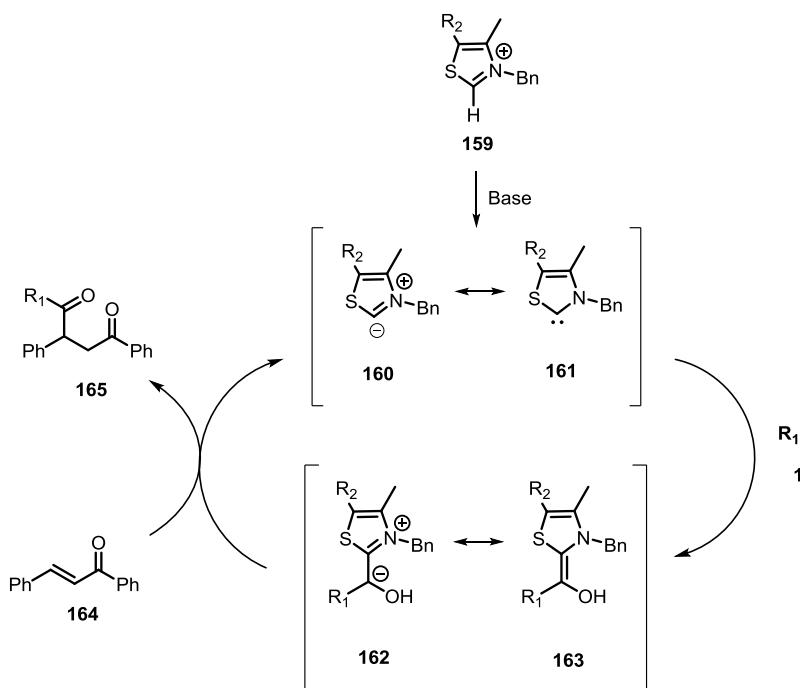


Esquema 38. Reacción de Stetter.

⁵⁹ (a) Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639. (b) Yetra, S. R.; Patra, A.; Biju, A. T. *Synthesis* **2015**, *47*, 1357, (c) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.

La reacción de Stetter es un ejemplo de inversión de la polaridad. Esto se logra mediante la activación de un aldehído con algún catalizador, como un ion cianuro o una sal de tiazolio **159**. Para el uso de cualquiera de los catalizadores, el mecanismo es muy similar; la única diferencia es que con las sales de tiazolio, el catalizador debe ser inicialmente desprotonado para formar la especie switeriónica (iluro **160** o carbeno **161**), a menudo representada como el carbeno *N*-heterocíclico (NHC).⁶⁰

La especie activa es el resultado de la combinación de dos formas de resonancia, en donde ambas representan el carácter nucleofílico en el carbono. El iluro de tiazolio **160** o el cianuro, se adiciona al aldehído **158**, formando una cianohidrina en el caso de CN, o la enolamina **163** o mejor conocido como el intermediario de Breslow en el caso de la sal de tiazolio. Posteriormente **162** ataca al aceptor de Michael **164** en una adición conjugada, generando así el compuesto 1,4-dicarbonílico **165** (Esquema 39).



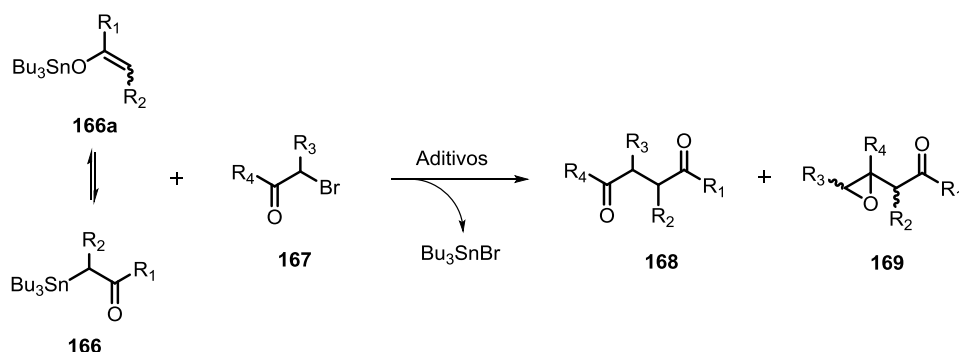
Esquema 39. Síntesis de 1,4-dicarbonilos mediado por carbenos *N*-heterocíclicos.

1.2.3 REACCIONES DE ENOLATOS CON HALOCARBONILOS.

La *Ruta B* (esquema 33) corresponde a la reacción de enolatos **138** con α -halocarbonilos **139**. Este sistema de reacción sufre intrínsecamente de problemas de quimioselectividad porque los α -halocarbonilos presentan dos sitios electrófilos: el grupo carbonilo y el enlace C-haluro.

⁶⁰ Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3511.

Una alternativa a este problema de quimioselectividad es el trabajo desarrollado por el grupo de Baba y colaboradores, los cuales informaron de la síntesis de 1,4-dicarbonilos **168** utilizando enolatos de estaño **166** y α -halocarbonilos **167**, a través de una reacción de sustitución,^{61a} empleando diferentes aditivos como hexametil fosforil triamida (HMPT) o TBAF (Esquema 40).



Esquema 40. Síntesis de 1,4-dicarbonilos empleando la metodología de Baba.

Sin embargo, la reacción de sustitución no es la única reacción que ocurre, dado que también se presenta la adición de enolatos de estaño, los cuales poseen una alta nucleofilicidad y se adicionan sobre los grupos carbonílicos presentes en sustratos del tipo **167**, obteniendo el oxirano **169** como un subproducto de reacción (reacción tipo Darzens). La reacción colateral antes mencionada se evitó controlando la reactividad de los enolatos de estaño empleando ligantes que forman enolatos de estaño de orden superior, los cuales presentan una baja reactividad hacia los grupos carbonilo⁶².

A pesar de lo anterior, la selectividad no era perfecta y al término de la reacción en los productos de reacción se encuentran presentes los compuestos deseados 1,4-dicarbonilos **168** acompañados de β -ceto oxiranos **169** en diferentes proporciones.

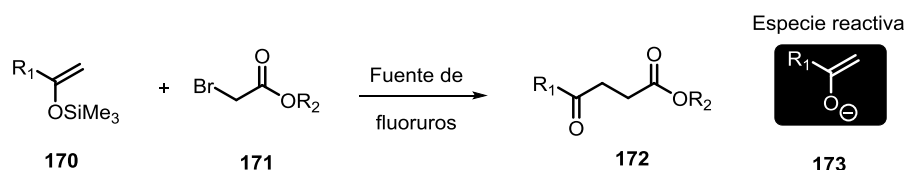
Por otro lado, el uso de éteres de enol de silicio como nucleófilos es prometedor en aras de proporcionar una alta quimioselectividad; sin embargo, estos compuestos son inertes a los halocarbonilos bajo condiciones térmicas en ausencia de aditivos. A continuación, se describen

⁶¹ (a) Yasuda, M.; Oh-Hata, T.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 859. (b) Yasuda, M.; Katoh, Y.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4386. (c) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440.

⁶² Yasuda, M.; Chiba, K.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7549.

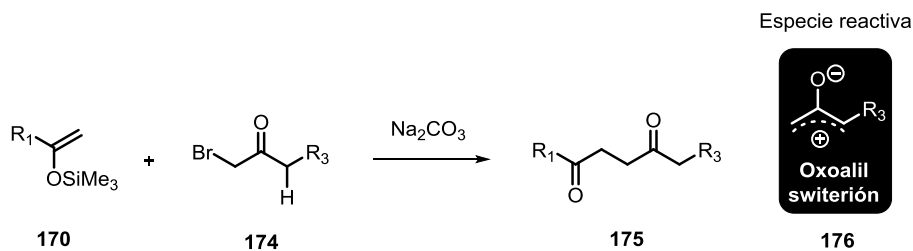
algunos trabajos realizados en esta área en donde se utilizan éteres de enol de silicio y α -halocarbonilos para la síntesis de 1,4-dicarbonilos.⁶³

En este contexto, Nakamura y Noyori hicieron reaccionar éteres de enol de silicio en presencia de aniones fluoruro frente a α -haloésteres. Los enolatos “desnudos” formados *in situ* por la adición de aniones fluoruro tienen una alta nucleofilicidad, promoviendo así la reacción de sustitución^{10a-b} (Esquema 41).



Esquema 41. Síntesis de 1,4-dicarbonilos empleando silil éteres de enol con α -halocarbonilos.

Recientemente, en 2015, el grupo de Tang^{12d} informó la reacción de éteres de enol de silicio con α -halocetonas en presencia de bases débiles para dar 1,4-dicarbonilos **175** (Esquema 42). Aunque en este método fueron empleadas α -halocetonas, una limitante de este método es el uso de sustratos alifáticos que contengan un hidrógeno en la posición alfa **174**, esto debido a la generación de un intermedio de tipo switerión oxoalilo **176** (Esquema 42).

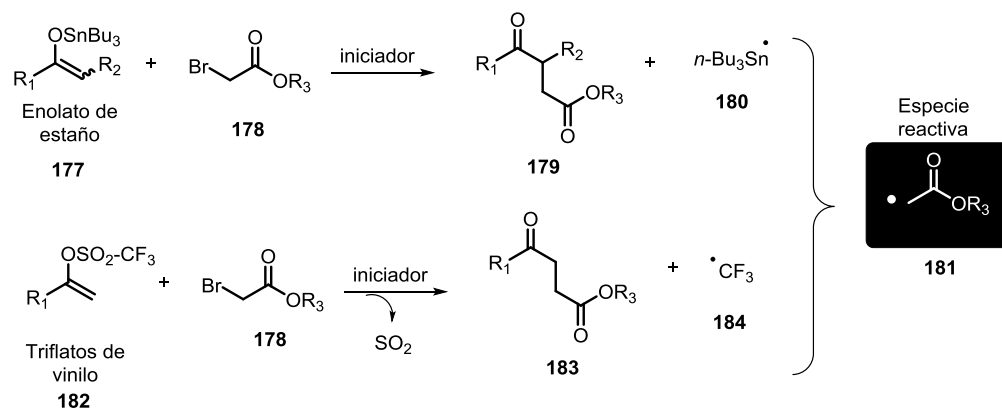


Esquema 42. Metodología reportada por Tang.

⁶³ (a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2085. (b) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1598. (c) Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1025. (d) Luo, J.; Jiang, Q.; Chen, H.; Tang, Q. *RSC Adv.* **2015**, 5, 67901. (e) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2763. (f) Arceo, E.; Montroni, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 12064. (g) Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2049.

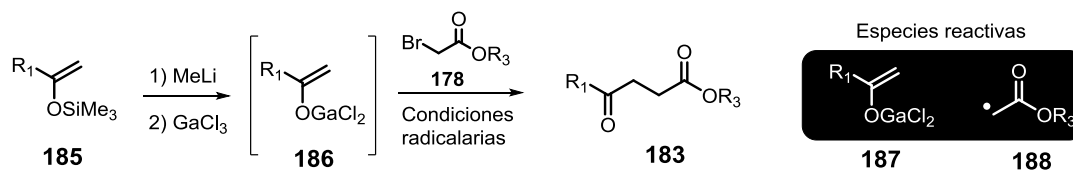
1.3 MÉTODOS RADICALARIOS DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS 1,4-DICARBONÍLICOS

En lo que respecta a enfoques radicalarios, este tipo de reacciones son una buena opción para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos. Bajo este esquema, se han empleado estanolatos⁶⁴ **177** y triflatos de vinilo⁶⁵ **182**, como aceptores radicalarios, los cuales en una secuencia de adición-fragmentación proporcionan los productos deseados y los radicales tributilestanilo **180** o trifluorometilo **184**, los cuales actúan como propagadores de la cadena (Esquema 43).



Esquema 43. Síntesis de 1,4-dicarbonilos empleando reacciones radicalarias.

Otros métodos disponibles son aquellos que emplean enolatos de silicio, desarrollados por Oshima y colaboradores,⁶⁶ reportados en 2002 y 2003. En un primer artículo, Oshima reportó el uso de enolatos de galio **186**, generados por el tratamiento de éteres de enol de silicio **185** y cloruro de galio en condiciones básicas, lo cual permitió el desarrollo de una reacción de alquilación de enolatos de galio a través de un proceso radicalario inducido por trietilborano. La adición de radicales a enolatos de silicio se ve limitada a radicales polihalogenados tales como radicales perfluoroalquilo o triclorometilo, pero la conversión de los enolatos de silicio en enolatos de galio mejora la reactividad del éter de enol hacia radicales alquilo electrofílicos sustituidos con carbonilos o nitrilos **178** (Esquema 44).



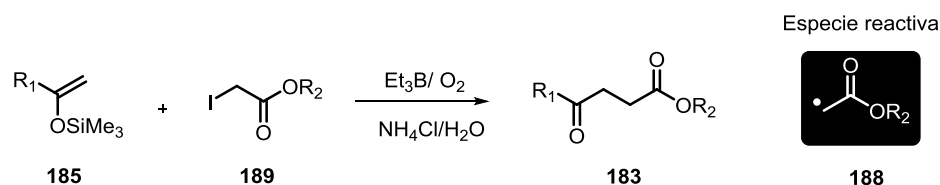
Esquema 44. Síntesis de 1,4-dicarbonilos con enolatos de Galio por Oshima.

⁶⁴ Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2591.

⁶⁵ Lee, J. Y.; Lim, K.-C.; Meng, X.; Kim, S. *Synlett* **2010**, 1647.

⁶⁶ Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2049.

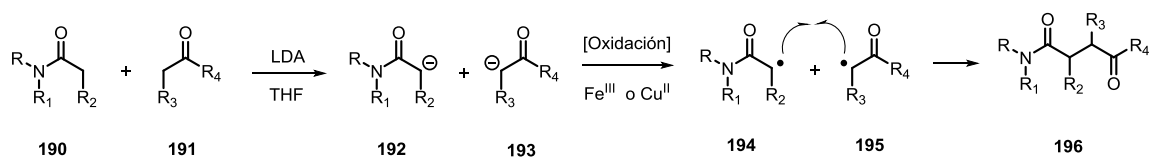
Posteriormente en 2003,⁶⁷ el mismo autor reportó una modificación de su método, al hacer reaccionar al éter de enol de silicio **185** con el halogenuro **189** utilizando una cantidad estequiométrica de trietilborano y cloruro de amonio en agua, para obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico deseado **183** (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis de 1,4-dicarbonilos por Oshima.

Los métodos radicalarios antes descritos son muy útiles y originales, sin embargo, la preparación de algunos aceptores requiere varias transformaciones previas (síntesis de éteres de enol o reacciones de transmetalación), empleando reactivos caros y tóxicos, o la metodología se limita a la utilización de estirenos⁶⁸ como el componente insaturado.

Por otro lado, un método que es muy importante mencionar es el desarrollado por Phil Baran,⁶⁹ el cual es un heteroacoplamiento oxidativo intermolecular. A diferencia de las anteriores, esta metodología no emplea reactivos tóxicos ni previamente funcionalizados, sin embargo, las materias primas empleadas deben soportar medios básicos fuertes. Este procedimiento se basa en la unión de 2 diferentes enolatos empleando LDA como base y un oxidante. El primer paso consiste en la formación de los enolatos **192** y **193** mediante el tratamiento de **190** y **191** en presencia de LDA. Posteriormente, el medio oxidante permite llevar a cabo la formación de los radicales **194** y **195**, los cuales se recombinan para formar el compuesto 1,4-dicarbonílico **196** (Esquema 46).



Esquema 46. Síntesis de 1,4-dicarbonilos desarrollada por Baran.

⁶⁷ Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 825.

⁶⁸ Rössle, M.; Werner, T.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6547.

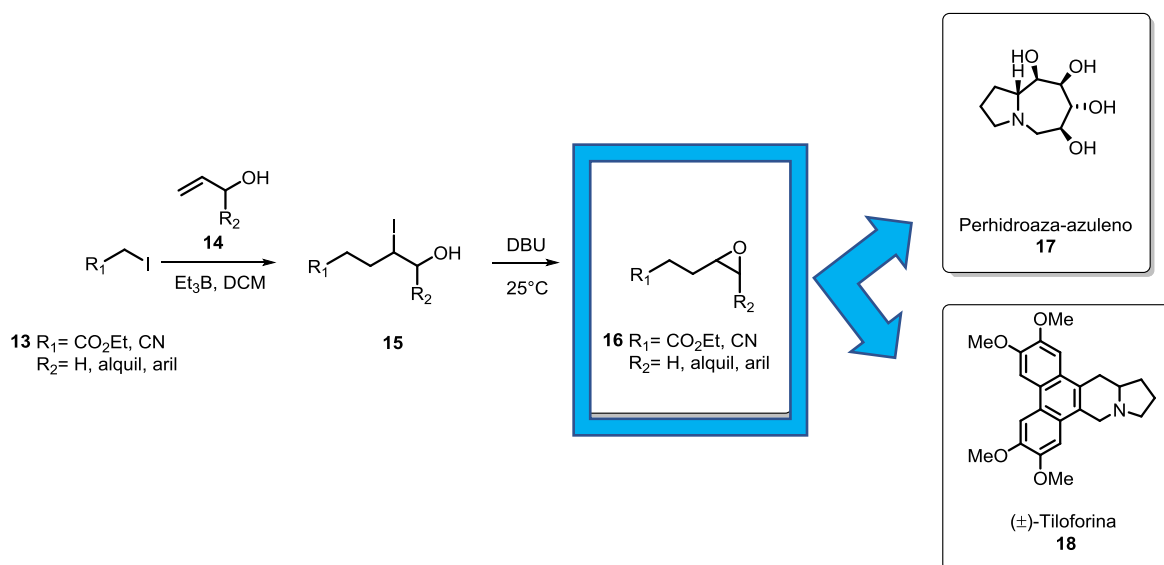
⁶⁹ (a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083; (b) DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546.

2. NUEVO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

1,4- DICARBONÍLICOS EMPLEANDO REACCIONES ATRA.

Como se mencionó anteriormente, la reacción de adición radicalaria de transferencia de átomo (ATRA)⁷⁰ a alquenos proporciona una clara demostración de la utilidad de los radicales en síntesis orgánica. Estas reacciones, iniciadas por Kharasch hace casi 70 años,⁷¹ han evolucionado en una poderosa herramienta para funcionalizar fácilmente sustratos insaturados. En este aspecto, las reacciones ATRA acopladas a reacciones iónicas han resultado ser muy versátiles para llevar a cabo la formación de epóxidos, y en este proyecto se propuso emplear una secuencia similar para la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

Hace algunos años, nuestro grupo informó una nueva secuencia iónico-radicalaria para la preparación de epóxidos **16** basada en el uso de alcoholes alílicos desprotegidos **14** mediante una reacción de transferencia de átomo (ATRA), seguida de un tratamiento básico de la yodohidrina vecinal o aducto ATRA **15** (Esquema 47).



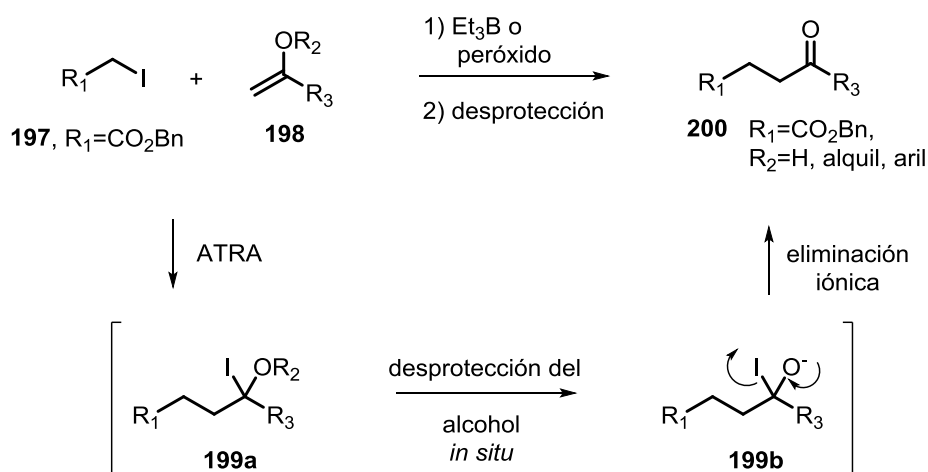
Esquema 47. Síntesis realizadas mediante reacciones ATRA.

⁷⁰ a) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Encyclopedia of Radicals*, Vol. 4, Wiley, Hoboken, **2012**, pp. 1851; b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 489; c) Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689.

⁷¹ Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.

Analizando la secuencia antes mostrada, en donde se hace uso de alcoholes alílicos, nos planteamos emplear, bajo el mismo principio (ATRA), el uso de equivalentes de alcohol vinílico para la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. En base a los argumentos antes mencionados, en esta parte del proyecto se describe el desarrollo de una secuencia radicalaria-iónica para la preparación de las estructuras mencionadas.

De esta manera, se anticipó que si se empleaba un equivalente de un alcohol vinílico como aceptor de radicales (en lugar de un alcohol alílico), el aducto de la reacción ATRA sería una yodohidrina geminal **199a**, la cual puede llevar a cabo una eliminación iónica del átomo de yodo y con ello la formación del nuevo centro carbonílico **200**. Evidentemente, el uso de un enolato como aceptor no sería deseable, ya que podría iniciar una serie de transformaciones iónicas no deseadas. Por lo tanto, el viniloxitrimetilsilano ($R_2 = \text{TMS}$) o los ésteres de enol ($R_2 = \text{Ac}$, $R_2 = \text{Piv}$) podrían servir como trampas eficaces de radicales, los cuales conducirían a la formación del aducto **199a** y eventualmente al compuesto 1,4-dicarbonílico deseado **200** mediante el proceso explicado (Esquema 48).



Esquema 48. Propuesta para la síntesis de 1,4-dicarbonílicos.

Esta parte del trabajo se realizó en colaboración con el estudiante de doctorado Ever A. Blé González, contribuyendo a este de forma equitativa y el M en C. Victor Alfonso Gracia-Medrano Bravo.

3 OBJETIVOS

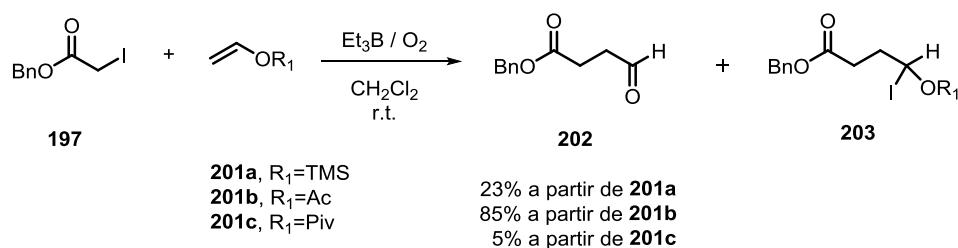
- Llevar a cabo la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos, empleando reacciones radicalarias de transferencia de átomo ATRA.
- Explorar los alcances y limitantes de la secuencia radicalaria-iónica para la preparación de compuestos dicarbonílicos.

**Síntesis de compuestos
1,4-dicarbonílicos mediante
reacciones de transferencia de
átomo (ATRA)**

4 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Como reacción modelo, se utilizó yodoacetato de bencilo **197** y viniloxitrimetilsilano **201a**, en las condiciones de reacción que se emplearon para la preparación de epóxidos, utilizando una cantidad sub-estequiométrica del sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 49).

En estas condiciones, el aducto ATRA esperado **203** se observó por CCF e incluso en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción. Sin embargo, después de la purificación por cromatografía en columna, se recuperó únicamente el compuesto 1,4-dicarbonílico **202**, aunque en un rendimiento moderado (23%). Con el objetivo de optimizar el rendimiento de la reacción, se probaron otros aceptores similares. Así, el uso del pivalato de vinilo **201c** disminuyó el rendimiento (5%), pero cuando se empleó acetato de vinilo **201b** como aceptor de radicales, el rendimiento mejoró a 85% (Esquema 49). Lo anterior resultó ser muy conveniente ya que el acetato de vinilo es un reactivo barato y estable. Además, en la literatura se encuentran numerosos métodos para la preparación de acetatos de vinilo sustituidos.



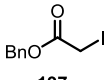
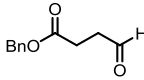
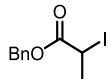
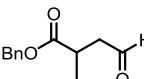

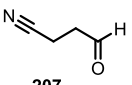
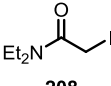
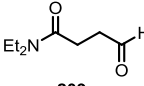
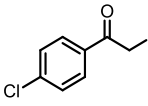
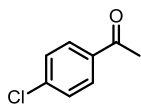
Esquema 49. Reacción ATRA modelo

A continuación, se analizó el alcance y los limitantes de la reacción, comenzando con el precursor radicalario. En la tabla 2 se observa que varios radicales nucleofílicos funcionan bien en esta reacción, como los yodoésteres primarios **197** y secundarios **204**, los ydonitrilos **206** o incluso las ydoamidas **208**, obteniendo los correspondientes aldehídos en buenos rendimientos. Desafortunadamente, la α -yodoacetofenona **210** (experimento 5) produjo el correspondiente cetoaldehído deseado en cantidades traza y el producto principal resultó ser la acetofenona **146**. Lo anterior es debido probablemente a una reacción iónica secundaria muy común de las α -yodocetonas, que tienden a reaccionar con el yoduro (I^-) presente en el medio para dar lugar a los correspondientes enolatos, generando la correspondiente acetofenona **211** como el único producto detectado.⁷²

⁷² Curran, D. P.; Guthrie, D.B.; Geib, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8437.

Con la excepción del último ejemplo, estos resultados fueron positivos y alentadores, ya que hasta donde tenemos conocimiento, el fragmento del acetaldehído no puede ser introducido por alquilación directa de un enolato o por ninguno de los métodos mencionados anteriormente. Además, se observa que una variedad importante de precursores de radicales tolera estas condiciones, lo cual puede permitir la preparación de intermedios avanzados en síntesis.

Tabla 2.

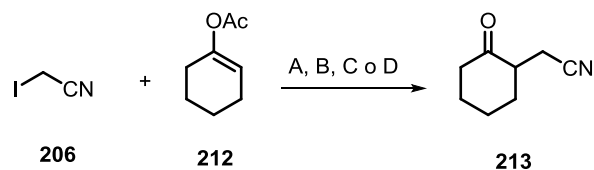
Exp.	Precursor	Condiciones	Producto	Rendimiento (%)
1	 197	A	 202	85*
2	 204	A	 205	60*
3	 206	A	 207	55*
4	 208	A	 209	70*
5	 210	A	 211	N. R.*

Condición A: 0.3% mol de Et₃B y 5mL de aire (O₂) se añadió cada 2 horas (0.9 mol% añadidos) en DCM a temperatura ambiente.
*Compuestos hechos por Eduardo Peralta Hernández y Víctor A. Gracia-Medrano B.

Posteriormente, se examinó el alcance de los aceptores radicalarios, en donde el primer ejemplo que se realizó fue al hacer reaccionar el acetato de enol **212**, derivado de ciclohexanona, con yodoacetoneitrilo. Sin embargo, cuando se hizo reaccionar una mezcla con relación molar 1: 2 de **206** y **212** con Et₃B, el compuesto dicarbonílico **213** se aisló con bajo rendimiento (14%, Tabla 3, experimento 1).

Con el fin de eludir este problema y proporcionar un método general, probamos otro iniciador de radicales. Por lo tanto, se empleó peróxido de lauroilo (DLP) como iniciador de radicales a reflujo de 1,2-dicloroetano (DCE), mejorando el rendimiento de **213** a 37% (experimento 2). Debido a que el yodoacetoneitrilo es un reactivo comercialmente disponible y **213** tiene que ser preparado, se invirtió la relación molar, utilizando un exceso de 2 a 1 del precursor radicalario, observando de nuevo un aumento del rendimiento a 46% (experimento 3). Por último, en condiciones más concentradas (0.2 M, experimento 4) la adición de 0.3% mol de DLP cada 1.5 horas en reflujo de DCE, permitió aislar **213** con un 72% de rendimiento. Cabe resaltar que el proceso de optimización mostrado en la tabla 3 fue realizado por Ever A. Blé.

Tabla 3. Optimización de las condiciones de reacción.



Exp.	206:212	Disolvente / concentración	Iniciador	Temperatura	Rendimiento 213* (%)
1	1 : 2	DCM / 0.1M	Et ₃ B ^A	t.a	14
2	1 : 2	DCE / 0.1M	DLP ^B	Reflujo	37
3	2 : 1	DCE / 0.1M	DLP ^B	Reflujo	46
4	2 : 1	DCE / 0.2M	DLP ^C	Reflujo	72

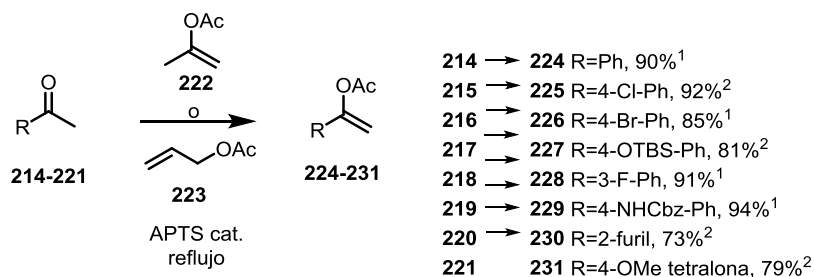
Condición A: 0.3% mol de Et₃B y 5mL de aire (O₂) adicionados cada 2 horas (0.9 mol% añadidos) en DCM a 25°C.

Condición B: 0.15% mol de DLP adicionados cada 1.5 horas (1.2 eq. añadidos) a una solución en reflujo de 1,2-dicloroetano (DCE, 0.1 M, 10 mL/mmol).

Condición C: 0.3% mol de DLP añadidos cada 1.5 horas (1.2 eq. totales añadidos) a una solución en reflujo de 1,2-dicloroetano (DCE, 0.2 M, 5 mL/mmol).

*Optimización hecha por Ever A. Blé.

Con las condiciones de reacción optimizadas, se procedió a evaluar diferentes aceptores. Se prepararon los acetatos de vinilo **224** a **231** en buenos rendimientos siguiendo la metodología descrita por König,⁷³ *et. al*, en donde se tratarán diferentes cetonas con acetato de isopropenilo **222** o acetato de alilo **223** y una cantidad catalítica de APTS a reflujo (Esquema 50).



¹ Compuestos sintetizado por Eduardo Peralta


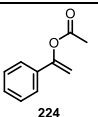
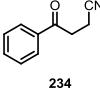


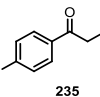


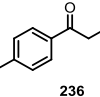


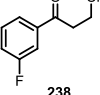


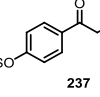


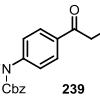


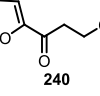


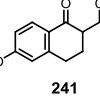




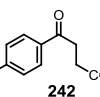


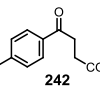
² Compuestos sintetizado por Ever Blé.

Esquema 50. Síntesis de acetatos de vinilo.

⁷³ König, B.; Hering, T.; Hari, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.

Con los acetatos de enol en mano (**224 a 231**), se procedió a probar la reacción ATRA. Como se observa en la tabla 4, el método desarrollado es útil ya que es posible emplear variados aceptores radicalarios.

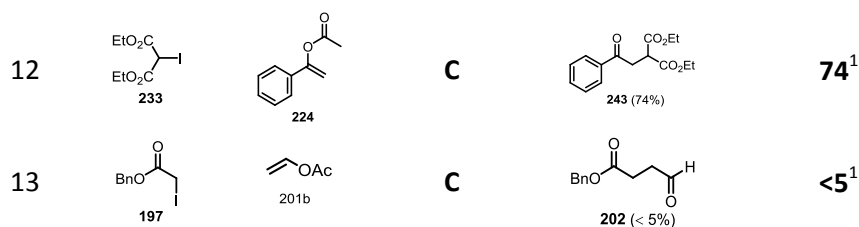
Tabla 4.

Exp.	Sustrato	Vinil acetato	Método	Producto	Rendimiento (%)
1	 206	 224	C	 234	63 ¹
2	 206	 225	C	 235	73 ¹
3	 206	 226	C	 236	70 ²
4	 206	 228	C	 238	83 ²
5	 206	 227	C	 237	66 ¹
6	 206	 229	C	 239	R= Ac, 58 ² R= H, 32 ²
7	 206	 230	C	 240	51 ¹
8	 206	 231	C	 241	59 ¹
9	 206	 231	D	N.R.	-
10	 20	 225	C	 242	62 ²
11	 232	 225	C	 242	39 ²

Condiciones C: 2 eq. del precursor, 1 eq. de acetato de enol, DLP (1,2 eq. añadió en porciones, 1,2-DCE (5 mL/mmol), reflujo.

Condiciones D: 2 eq. del precursor, 1 eq. de acetato de enol, 1,2-DCE (5 mL/mmol), reflujo

¹ Ejemplos hechos por Ever A. Blé G. ² Ejemplos hechos por Ever A. Blé G.



A partir de los acetatos de enol derivados **224** a **231** fue posible aislar los cetónitrilos deseados con buenos rendimientos (experimentos 1-8). Es importante remarcar que otros posibles precursores de radicales como el cloro (**158**, experimento 2) o bromo (**159**, experimento 3) presentes en el anillo aromático no afectan el curso de reacción radicalaria, obteniendo de esta forma los dicarbonilos deseados **235** y **236** con buenos rendimientos (73 y 70% respectivamente). Un sustituyente flúor también es compatible con esta metodología, aislando el compuesto **238** en 83% de rendimiento. Cabe señalar que las condiciones de reacción son suaves y neutras, lo que se demostró cuando grupos protectores sensibles al medio ácido tales como TBS **237** o *N*-Cbz **239** resistieron a las condiciones de reacción (experimentos 5 y 6). Para este último caso, sin embargo, se observó una sorprendente pérdida del grupo acilo del compuesto **239**. Otros sistemas aromáticos también son compatibles con nuestro método. Por ejemplo, el acetato de vinilo **230**, derivado de la furilmetil cetona, permitió aislar el compuesto dicarbonílico **240** en 51% de rendimiento (experimento 7).

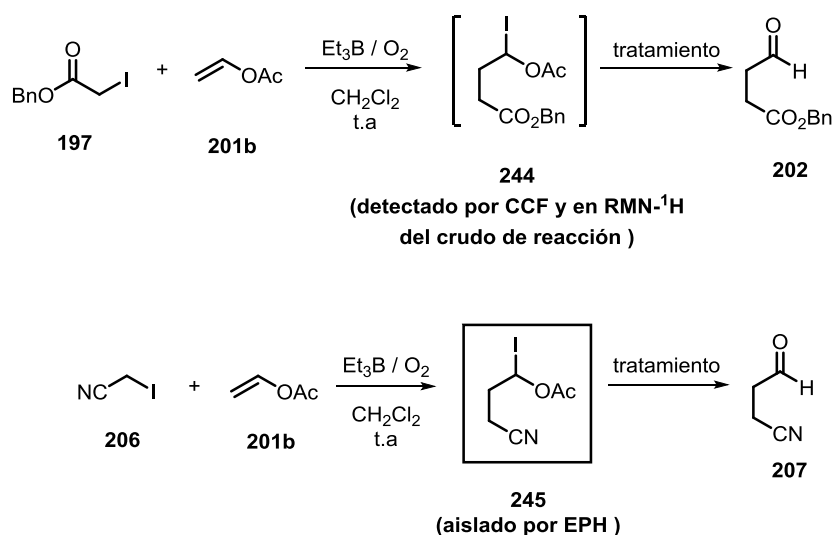
Los acetatos de enol trisustituídos **231** reaccionan bien con este método, como se demuestra con la síntesis del derivado de la tetralona **231** (experimento 8). Como se mostró antes, un yodoéster como **20** es un precursor eficaz de radicales y puede servir como punto de partida para preparar un cetoéster como **242** en un 62% de rendimiento (experimento 10). La reactividad de los ésteres derivados de yodo y bromo también fue comparada; en este sentido, el yodoacetato de etilo **20** funciona bien como precursor de radicales, pero, como se esperaba, el bromoacetato de etilo **232** proporcionó el compuesto **242** en menor rendimiento 39% (experimento 11), debido a la menor reactividad de compuestos bromados con respecto a sus análogos de yodo.

Como se muestra en la tabla 4, los radicales secundarios también pueden experimentar adiciones de radicales sobre olefinas. Así, el yodomalonato de dietilo **233**, se empleó como precursor radicalario y se adicionó sobre el alqueno **224**, logrando ser aislado un compuesto tricarbonílico **243** con un rendimiento del 74% (experimento 12). Estas condiciones de reacción (DLP/DCE/reflujo) se aplicaron a un ejemplo ensayado anteriormente, con el fin de verificar su generalidad. Desafortunadamente, cuando se hizo reaccionar el yodoacetato de bencilo **197** en presencia del acetato de vinilo **201b**, tratando a ambos reactivos bajo las condiciones de reacción C, se observó la formación en cantidad traza del aldehído deseado **202** acompañada de una compleja mezcla de reacción y materia prima (experimento 13).

Este último resultado lo atribuimos al bajo punto de ebullición de acetato de vinilo (72-73°C), ya que el disolvente empleado (1,2-DCE) tiene un punto de ebullición de 83°C. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que las condiciones A son la mejor opción para aceptores radicalarios con un bajo punto de ebullición y el método C para materiales de partida no volátiles. Por último, con el fin de verificar que el presente método es en realidad un proceso radicalario, llevamos a cabo un experimento de control o blanco sin ningún iniciador de radicales. Para esto se calentó una solución de **206** y **231** a reflujo de 1,2-DCE sin añadir DLP (condiciones D, experimento 9, tabla 4). Dicho experimento corroboró tras varias horas de reacción y la ausencia del producto esperado, la teoría de que el método descrito procede vía radicales libres.

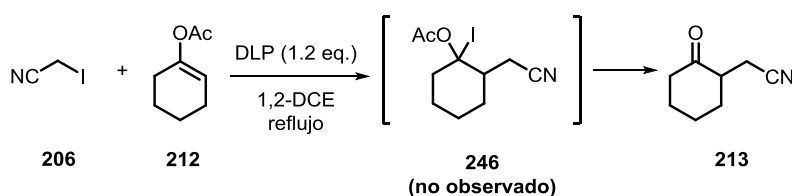
Cabe resaltar algunas diferencias entre los resultados obtenidos por los métodos A y C los cuales proporcionan evidencia adicional para proponer una ruta alternativa en la formación de los cetonitrilos. En primer lugar, cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente usando Et₃B como iniciador (ver tabla 2), se observó la presencia del aducto ATRA por TLC (desde el inicio de la reacción) y en el espectro RMN de ¹H del crudo de reacción, pero después de la purificación por cromatografía en gel de sílice, el único producto aislado era el compuesto dicarbonílico correspondiente (**202**, **205**, **207** y **209**), lo que hace suponer que esta reacción en cadena está operando y que el grupo acetato se hidroliza durante el aislamiento mediante cromatografía de gel de sílice.

Para el caso del compuesto **207**, el principal compuesto observado mediante la RMN de ¹H del crudo de reacción fue **245**, el cual es inestable, pero pudo aislarse en pequeña cantidad para fines de caracterización después de una cuidadosa destilación a baja temperatura (Esquema 51).



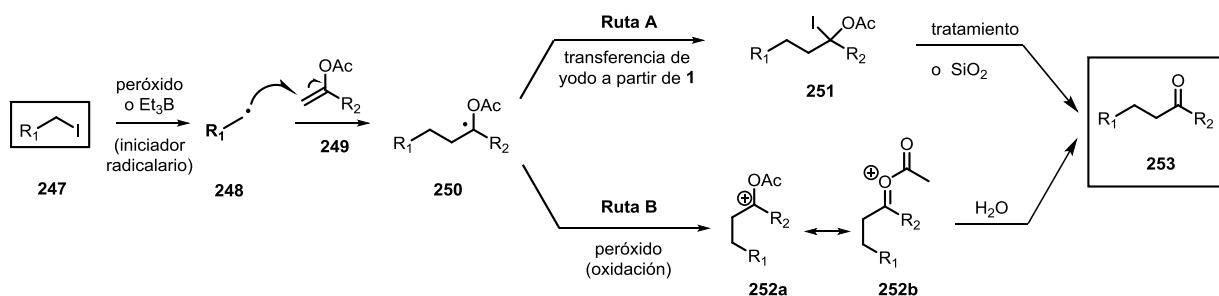
Esquema 51. Aductos ATRA observados empleando Et₃B a 25°C.

En contraste con la metodología A, fue sorprendente que cuando se llevó a cabo la reacción en 1,2-DCE a reflujo con DLP como iniciador (metodología C), ninguno de los aductos ATRA fue detectado ni por C ni en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción. También fue notable que, bajo estas condiciones, se requirió una mayor cantidad de iniciador de radicales para el total consumo de la materia prima (1.2 o 1.4 equivalentes de DLP frente a 0.9 de Et_3B), lo cual no concuerda con una reacción en cadena (Esquema 52).



Esquema 52. Obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico empleando DLP.

Basándonos en lo anterior, se propone que esta secuencia podría proceder a través de diferentes caminos dependiendo de las condiciones de reacción aplicadas (Esquema 53). Cualquiera que sea el iniciador, genera el radical **248**, que después se adiciona sobre la olefina **249**, generando así el radical **250** estabilizado. Bajo condiciones lo suficientemente no oxidantes (Et_3B) este radical puede realizar una transferencia de átomo de yodo (*ruta A*), produciendo el aducto ATRA esperado, cuyo grupo acetato se hidroliza fácilmente durante la cromatografía en gel de sílice. Por otro lado, cuando el peróxido está presente en el medio de reacción (DLP, *ruta B*), el radical **250** se oxida, generando el catión **252a**, rompiendo el mecanismo en cadena. Los intermediarios **252a** o **252b** finalmente son hidrolizados en el medio de reacción, produciendo el compuesto deseado **253** (Esquema 53).



Esquema 53

CONCLUSIONES

Se desarrolló una secuencia radicalaria- iónica práctica para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. En esta metodología es posible emplear una amplia gama de precursores radicalarios tanto primarios como secundarios, así como diversos aceptores de radicales. Los acetatos de enol mono, di y tri-sustituidos, son sustratos que pueden ser prepararse fácilmente de acuerdo con los protocolos informados en la literatura.

- Una serie de grupos funcionales, tales como halógenos, ciclos aromáticos y heteroaromáticos, así como grupos protectores sensibles como silanos y carbamatos toleran las condiciones de reacción.
- La metodología aquí informada proporciona una ruta de fácil acceso a una variedad de compuestos dicarbonílicos como cetoaldehídos, cetoésteres, cetodiésteres, cetonitrilos y formilnitrilos.
- El inconveniente más importante de nuestro método es que las yodocetonas no son precursores adecuados de radicales, lo que conlleva a la obtención de los productos de reducción correspondientes. Sin embargo, este método es una poderosa herramienta dirigida hacia la síntesis de moléculas complejas.

ANEXO I

CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES GENERALES

Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron en los equipos Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y Varian Unity Inova 500 MHz. La espectroscopia de RMN de ^{13}C se realizó en los aparatos mencionados a 75, 100 y 125 MHz en una disolución de cloroformo deuterado (CDCl_3) y con TMS como estándar interno (0 ppm). Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (δ/ppm). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de doble; t, señal triple; c, señal cuádruple; m, señal múltiple; sa, señal ancha.

Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hercios (Hz). Las asignaciones en los espectros de RMN de ^{13}C se realizaron mediante experimentos DEPT. En algunos casos, la asignación de señales se complementó con experimentos de dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC y NOESY).

La espectroscopia IR se realizó utilizando un espectrofotómetro Bruker ATR 400- 4000 Alpha-ST-IR. Todos los datos se expresan en (cm^{-1}).

Los espectros de masas de baja resolución (MS-FAB⁺ y MS-DART) se realizaron en un espectrómetro de masas JEOL SX 102a. Para los espectros de alta resolución (HRMS-DART) se utilizó un equipo JEOL DART AccuTOF. Los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga (m/z), seguido de la intensidad relativa con referencia a un pico de base del 100 %.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 343 (concentración en mg/mL), utilizando una lámpara de sodio (589 nm) en una celda de cuarzo con un diámetro de 1 dm^3 .

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina CCF, usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAMR SIL G/UV254) y el revelado se hizo con radiación ultravioleta y usando disoluciones de anisaldehído, vainillina, permanganato de potasio y en el caso de los aza-espirociclos se empleó ninhidrina (específico para aminas).

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice 60 (malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GmbH & Co.

Todos los procedimientos experimentales se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón usando técnicas estándares de Schlenk en su mayoría, usando disolventes secos y recién destilados, a menos que se indique lo contrario. Los disolventes THF, tolueno y éter

fueron secados por destilación bajo atmósfera de argón, usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. En el caso del CH_2Cl_2 y de la diisopropilamina, se destilaron bajo atmósfera de argón, usando CaH_2 como desecante. El AcOEt que se utilizó en la purificación de los compuestos se purificó mediante una destilación fraccionada en presencia de CaCl_2 anhidro. El hexano que se utilizó para la cromatografía en columna fue tratado previo a su uso, sobre una columna de tonsil y carbón activado y su posterior destilación fraccionada en presencia de KOH.

En el caso de reactivos organometálicos como el *n*-BuLi, se valorarán previamente para ser utilizados de acuerdo a los procedimientos indicados en la literatura⁷⁴.

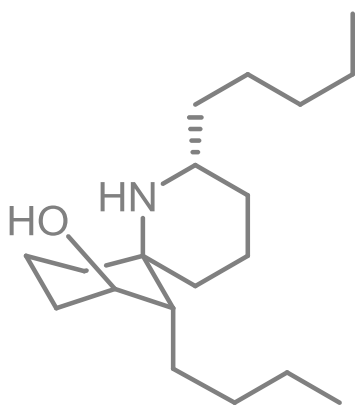
Todos los reactivos fueron adquiridos de las compañías Sigma-Aldrich, Fluka y Merck. Reactivos como la amberlita 15 se lavó con EtOH y el Pd/C se secó antes de ser utilizado, manteniéndolo dentro de una estufa a 120 °C.

⁷⁴ (a) Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165. (b) Ellison, R. A.; Griffin, R.; Kotsonis, F. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *36*, 209. (c) Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

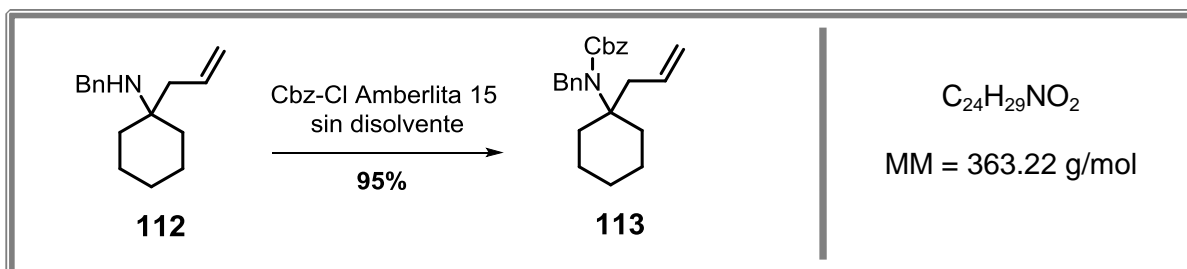
ANEXO II

PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO I.

Aproximación
sintética de la
Perhidrohistronicotoxina (pHTX)



Carbamato de (1-ailciclohexil)(bencil) bencilo (113).

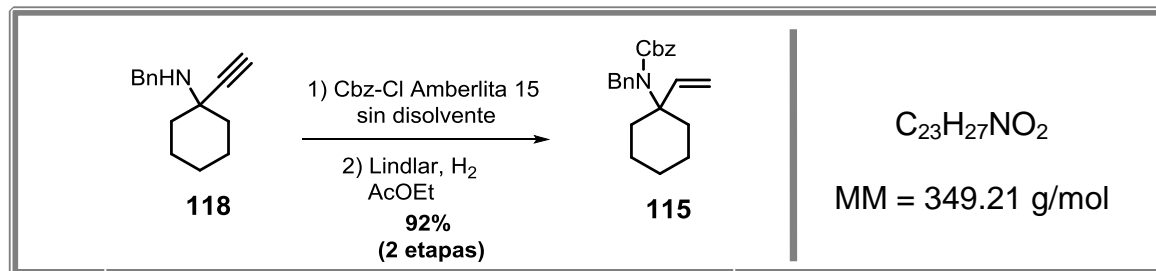


A un matraz de fondo redondo de 10 mL, se agregó cloroformiato de bencilo (1.16 mL, 1.39 g, 8.15 mmol) y Amberlita 15 (0.148 g, 0.02 g/mmol respecto a la amina), la mezcla se agitó por 5 minutos, y enseguida se le agregó la amina **112**⁷⁵ (1.7 g, 7.41 mmol). La reacción se agitó por 6 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante fue vertida sobre un embudo provisto con papel filtro, después se lavada con AcOEt y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando hexano–AcOEt (95:5 a 90:10), obteniendo a **113** en un 95 % de rendimiento como un aceite amarillo pálido.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.30–7.15 (m, 10 H), 5.80–5.66 (m, 1H), 5.09 (s, 2 H), 5.05–4.96 (m, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 2.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27–2.23 (m, 2 H), 1.67–1.32 (m, 7 H), 1.19–1.04 (m, 1 H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	156.2, 140.8, 136.9, 134.3, 128.2 (4 C), 127.7 (2 C), 127.6, 126.3, 126.2 (2 C), 117.7, 66.6, 62.3, 48.3, 37.2, 34.3 (2 C), 25.3, 22.6 (2 C).
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	3065, 3031, 2931, 2863, 1696, 1452, 1391, 1349, 1235, 1207, 1083, 1068, 912.
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₄ H ₃₀ NO ₂ : 364.22765; obtenido: 364.22715.

⁷⁵ (a) Prusov, E.; Maier, M. E *Tetrahedron* **2007**, 63, 10486. (b) Varlamov, A.; Kouznetsov, V.; Zubkov, F.; Chernysheva A.; Shurupova; O.; Vargas-Méndez, L.Y. Palma-Rodríguez, A.; Rivero-Castro J.; Rosas-Romero, J.A, *Synthesis* **2002**, 771.

Carbamato de bencil (1-vinilciclohexil) bencilo (115).



Una mezcla de cloroformiato de bencilo (0.74 mL, 0.88 g, 5.16 mmol) y Amberlita 15 (0.093 g, 0.02 g/mmol respecto a la amina), se agitó por 5 min y después se le agregó la propargilamina **12**⁷⁶ (1 g, 4.69 mmol). La reacción se agitó por 6 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró y lavó con AcOEt. El filtrado se concentró a presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en AcOEt (46 mL). A esta disolución se le agregó 5% Pd/C (0.05 g, 5% en peso) y quinolina (0.18 mL, 0.2 g, 20% en peso). El matraz se purgó a vacío por un par de minutos, posteriormente se le inyectó H₂, seguido de una agitación vigorosa. La reacción se monitoreó por CCF, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se eluyó con AcOEt. El disolvente se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando hexano–AcOEt (95:5 a 90:10), obteniendo a **13** en 92 % de rendimiento como un aceite incoloro para 2 etapas de reacción.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.28–7.20 (m, 10 H), 6.02 (dd, <i>J</i> = 17.7, 10.8 Hz, 1 H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 10.8, 1.1 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 17.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.2 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 2.12–1.89 (m, 4 H), 1.56–1.11 (m, 5 H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	156.3, 142.3, 140.7, 136.9, 128.4 (2 C), 128.3 (2 C), 127.9 (2 C), 127.8, 126.7 (2 C), 126.6, 114.4, 66.8, 62.7, 48.3, 34.9 (2 C), 25.6, 23.2 (2 C).
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	3064, 3031, 2931, 2860, 1697, 1239, 1219, 1199, 735, 695.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₃ H ₂₈ NO ₂ : 350.21200; obtenido: 350.21236.

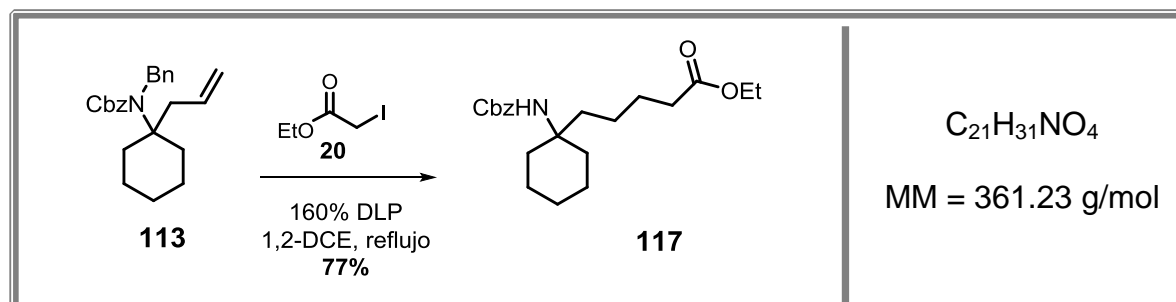
⁷⁶ (a) Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *Organic Letters*, **2007**, 9, 3319; (b) Masahiro, Y.; Yuki K.; Masataka I., *Organic Letters*, **2008**, 10, 2083.

Procedimiento General A.

Reacciones ATRA sobre carbamatos alílicos y homoalílicos

A un matraz se adicionó yodoacetato de etilo **20** (2 mmol) y el correspondiente aceptor radicalario (1 mmol) en 1,2-DCE (5 mL), el sistema fue provisto con un condensador y la mezcla de reacción se sometió a calentamiento a reflujo con flujo de argón por 15 min. Después, se adicionó peróxido de dilauroílo (DLP, 0.4 mol%) cada 1.5 h, hasta la desaparición de la olefina de partida (160% de DLP en total, monitoreado por CCF). Posteriormente, el disolvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice y se colocó un poco de alúmina básica en la parte superior de la columna para remover el exceso de ácido láurico formado durante la reacción.

5-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)ciclohexil)pentanoato de etilo (**117**).

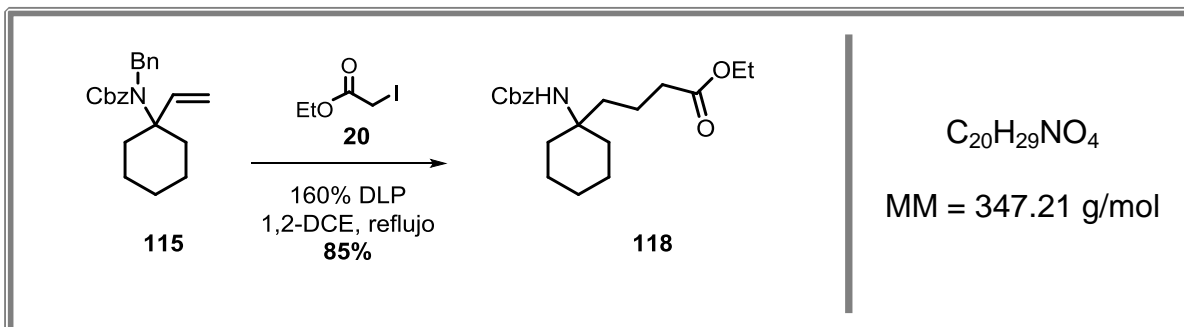


El compuesto **117** se sintetizó siguiendo el método general A, a partir del compuesto **113** (0.45 g, 1.24 mmol) y yodoacetato de etilo **20** (0.53 g, 2.47 mmol). El crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (y alúmina básica, como se indica en el procedimiento general) empleando hexano–AcOEt (85:15) como eluyente, obteniendo así el compuesto **117** en 77% de rendimiento como un sólido amarillo.

¹ H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.37–7.28 (s, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.74–1.31 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
¹³ C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	173.7, 154.4, 136.8, 128.5 (2 C), 127.9 (3 C), 66.1, 60.1, 54.7, 34.9, 34.3 (2 C), 25.7, 25.3 (2 C), 22.6, 21.6 (2 C), 14.2
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	3063, 3030, 2927, 2857, 1732, 1688, 1496, 1454, 1271, 754, 737, 698.

HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₁ H ₃₂ NO ₄ : 362.23313; obtenido: 362.23189.
Punto de fusión (°C)	35–38.

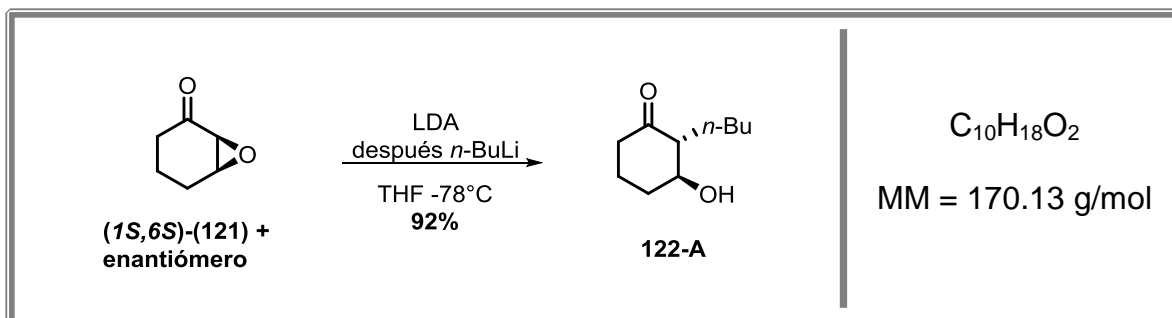
4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)ciclohexil) butanoato de etilo (118).



El compuesto **118**, se sintetizó siguiendo el método general A, a partir del compuesto **115** (0.51g, 1.46 mmol) y yodoacetato de etilo **20** (0.62 g, 2.91 mmol). El crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (y alúmina básica, como se indica en el procedimiento general) utilizando hexano–AcOEt (85:15) como fase móvil, obteniendo así al compuesto **118** en 85 % de rendimiento como un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.33–7.25 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.09 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.94–1.91 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 2H), 1.56–1.29 (m, 10H), 1.22 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
¹³C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	173.3, 154.1, 136.7, 128.2 (2 C), 127.64, 127.62 (2 C), 65.6, 59.9, 54.3, 34.5, 34.1, 25.5, 25.0, 22.3, 21.4 (2 C), 18.4, 13.9.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	3363, 2931, 2858, 1718, 1500, 1454, 1242, 1210, 1075, 1029, 969, 774, 737, 697, 473.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₀ H ₃₀ NO ₄ : 348.21748; obtenido: 348.21657.

(2R,3S)-2-Butil-3-hidroxiciclohexan-1-ona (122-A).



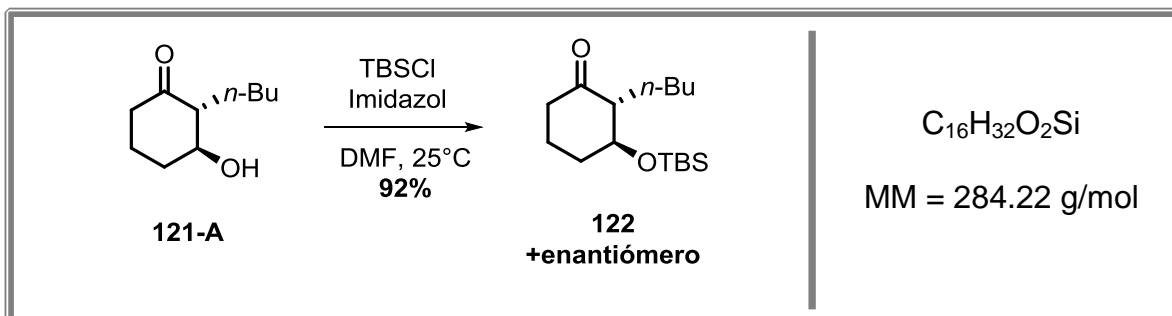
En un matraz bajo flujo de argón se adicionaron 36 mL de THF anhidro seguidos de 3.12 mL, 1.2 eq.) de diisopropilamina recién destilada. La solución se enfrió a 0°C, posteriormente se agregó gota a gota *n*-butil litio (9.1 mL, solución 2.5 M en hexano, 1.22 eq.) y se agitó por 20 min a 0°C. Transcurrido este tiempo, en otro matraz se preparó una solución del epóxido **(1S,6S)-121** (2.082 g, 18.58 mmol, 1 eq.) en 17 mL de THF anhidro y esta solución se transfirió vía cánula al matraz que contenía la LDA. La reacción se dejó en agitación por 30 min a -78°C, después se agregó 11.1 mL de *n*-butil litio (solución 2.5 M en hexano, 27.7 mmol, 1.5 eq) y la mezcla de reacción se mantuvo a -20°C por 2 h. Transcurrido este tiempo la reacción se desactivó con unas gotas de solución saturada de NH_4Cl y se realizó una extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash con gel de sílice (hexano–AcOEt, 9:1) para obtener a **122-A** como un aceite incoloro en 92%. Todos los datos espectroscópicos concuerdan por los reportados por Bäckvall *et. al*⁷⁷ en su versión racémica.

Este compuesto resultó ser inestable por lo que fue inmediatamente utilizado en la siguiente etapa de reacción.

¹H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	3.78 (td, $J = 7.8, 3.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.43–1.98 (m, 6 H), 1.81–1.54 (m, 4 H), 1.40–1.17 (m, 4 H), 0.89 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H).
¹³C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	211.4, 73.9, 59.3, 40.1, 32.0, 29.8, 26.5, 22.9, 20.9, 13.9.
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	3400, 2950, 1638, 1700.
$[\alpha]_{25}^D =$	+56.4 (c 1.0, CHCl ₃).

⁷⁷ Tanner, D.; Sellén, M.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3374.

(2*R*,3*S*)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]ciclohexan-1-ona (122**).**



A una disolución del alcohol **121-A**, (2.74 g, 16.01 mmol) en 17 mL de DMF a 0 °C, se le adicionó 2.93 g (19.44 mmol) de TBSCl, seguidos de imidazol (2.68 g, 39.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por un periodo de 3 h. La disolución se enfrió a 0 °C, se diluyó en éter dietílico, y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y filtró, por último la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, empleando hexano/ AcOEt (99:1) como eluyente, permitiendo de esta forma aislar a **122** en un 92 % de rendimiento, como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos son idénticos con los reportados por Padwa⁷⁸ en su versión racémica.

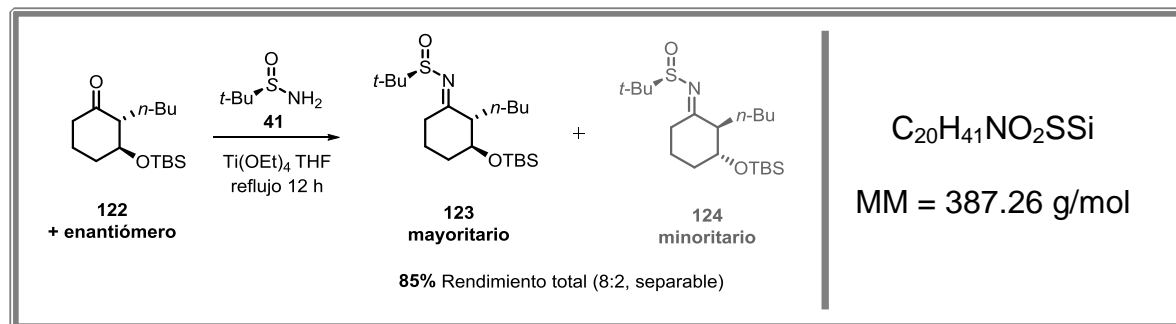
¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	3.79 (td, <i>J</i> = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 2.38–2.19 (m, 3H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.72–1.48 (m, 4H), 1.35–1.21 (m, 4H), 0.90–0.85 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	212.2, 74.4, 59.6, 39.8, 31.5, 29.8, 27.4, 25.7 (3 C), 22.8, 20.7, 17.9, 13.9, –4.5, –4.9.
$[\alpha]_{25}^D =$	+ 42.9 (c 1.1, CHCl ₃).

⁷⁸ Wilson, M. S.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9601.

Síntesis de las sulfiniminas **123** y **124**.

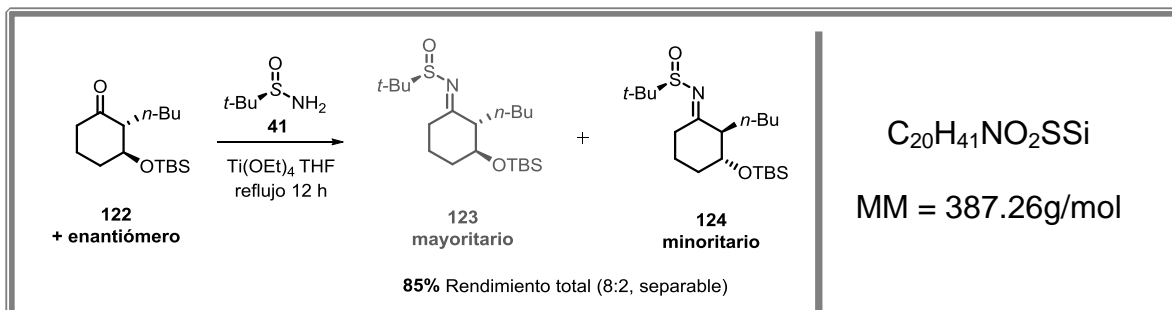
En un matraz bajo atmósfera de argón, se adicionaron 5 mL de THF anhidro, seguidos de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.44 mL, 0.478 g, 2.11 mmol) y (*R*)-*tert*-butansulfinamida (**41**) (0.134 g, 1.05 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación por 5 min, para posteriormente agregar la cetona **122**. La reacción se calentó enseguida a reflujo por 12 h. Pasado ese tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le adiciono unas gotas de solución saturada de NaHCO_3 y se agitó por 20 min. La suspensión resultante se filtró sobre celita y se lavó con AcOEt . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por columna flash con gel de sílice empleando como fase móvil hexano- AcOEt , (90:10) obteniendo de esta forma los compuestos **123** y **124** como aceites de color amarillo en un 85% de rendimiento combinado con una relación diastereoisomérica de 4:1.

(*R*)-*N*-{(2*S*,3*S*)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]ciclohexiliden)-2-metilpropan-2-sulfinilimina (**123**).



^1H RMN (δ , ppm) CDCl_3 , 300 MHz	3.79 (td, $J = 6.3, 2.4$ Hz, 1 H), 2.38–2.19 (m, 3 H), 2.07–1.94 (m, 2 H), 1.72–1.48 (m, 4 H), 1.35–1.21 (m, 4 H), 0.90–0.85 (m, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H).
^{13}C RMN (δ , ppm) CDCl_3 , 75 MHz	212.2, 74.4, 59.6, 39.8, 31.5, 29.8, 27.4, 25.7 (3 C), 22.8, 20.7, 17.9, 13.9, –4.5, –4.9.
IR (ν , cm^{-1} , ATR)	2953, 2929, 2858, 1716, 1622, 1461, 1388, 1361, 1253, 1184, 1138, 1073, 1017, 939, 881, 833, 812, 774, 665, 594.
HRMS (DART) m/z [$\text{M} + \text{H}$] ⁺	Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{SSi}$: 388.27055; obtenido: 388.27058.
$[\alpha]_{25}^D =$	+50.93 (c 1.23, CHCl_3).

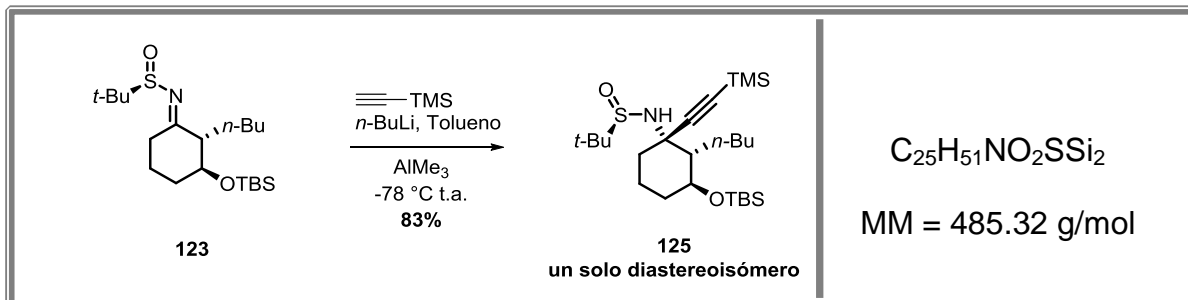
(R)-N-((2R,3R)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]ciclohexiliden)-2-metilpropan-2-sulfinilimina (124).



¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	3.89–3.85 (m, 1H), 2.83–2.64 (m, 2H), 2.42 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.99–1.84 (m, 2H), 1.71–1.49 (m, 4H), 1.32–1.21 (m, 4H), 1.23 (s, 9 H), 0.89–0.84 (m, 12 H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	189.1, 74.2, 57.2, 55.8, 31.8, 30.2, 29.7, 29.0, 25.7 (3 C), 22.7, 22.0 (3 C), 21.4, 18.0, 13.8, –4.7, –4.9.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	2953, 2929, 2858, 1617, 1461, 1361, 1253, 1074, 834, 774.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₀ H ₄₂ NO ₂ SSi: 388.27055; obtenido: 388.27022.
[α] ₂₅ ^D =	+23.2 (c 1.4, CHCl ₃).

Síntesis de Propargil sulfinamidas **125** y **130**.

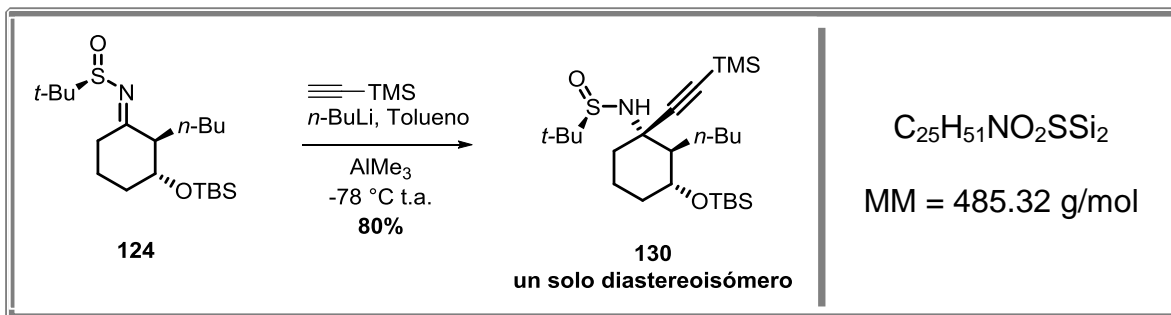
(R)-N-{(1S,2S,3S)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-[(trimetilsilil)etnil]ciclohexil}-2-metilpropan-2-sulfinaida (125**).**



Se preparó una disolución 0.85 M de trimetilsililacetileno (0.43 mL, 3.09 mmol, 3.0 eq) en tolueno seco (3.6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bajo flujo de argón, a la cual se adicionó lentamente *n*-butil litio (0.92 mL, 2.3 mmol, de solución 2.5 M en hexano, 2.2 eq). La solución resultante se agitó por 15 min y después se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Por otro lado, se preparó otra disolución 0.35 M de la *N*-sulfonil cetimina **123** (0.40 g, 1.03 mmol, 1.0 eq) en 3.0 mL de tolueno anhidro, en seguida se le adicionó $\text{Al}(\text{Me})_3$ (0.62 mL, 1.24 mmol de solución 2.0 M en tolueno, 1.2 eq); esta última disolución fue lentamente adicionada vía cánula a la solución del acetiluro previamente formado. La reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 h, después la solución se llevó a temperatura ambiente durante un periodo de 4 h, la agitación se prolongó por 12 h más a $25\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se monitoreo por CCF. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente en un baño de hielo-agua, seguido de la adición de solución saturada de NH_4Cl gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de gas generado. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y lavó con AcOEt , el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 para posteriormente ser filtrado y concentrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando hexano- AcOEt (90:10) como eluyente. Obteniendo de esta forma a **125** en un 83 % de rendimiento, como único diastereoisómero.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	3.50 (td, <i>J</i> = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.76–1.28 (m, 11H), 1.22 (s, 9H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.16 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	109.1, 87.9, 72.5, 57.7, 56.2, 54.1, 37.3, 36.0, 33.9, 29.4, 25.8 (3 C), 23.1, 22.8 (3 C), 19.2, 17.9, 14.1, –0.18 (3 C), –4.1, –4.7.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	2954, 2930, 2859, 2166, 1215, 1086, 1059, 834, 773, 760.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₅ H ₅₂ NO ₂ SSi ₂ : 486.32573; obtenido: 486.32038.
[α] ₂₅ ^D =	+ 21.4 (c 1.0, CHCl ₃).

(R)-N-{(1S,2R,3R)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-[(trimetilsilil)etinin]ciclohexil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (130**).**



Se preparó una disolución de trimetilsililacetileno (0.11 mL, 0.77 mmol, 3.0 eq) en tolueno seco (0.91 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo flujo de argón, a la cual se adicionó lentamente *n*-butil litio (0.23 mL, 0.56 mmol de solución 2.5 M en hexano, 2.2 eq). La disolución resultante se agitó por 15 min y después se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Por otro lado, se preparó otra solución de la *N*-sulfinil cetimina **124** (0.10 g, 0.26 mmol, 1.0 eq) en 0.73 mL de tolueno anhidro, seguido de la adición de $\text{Al}(\text{Me})_3$ (0.16 mL, 0.31 mmol de solución 2.0 M en tolueno, 1.2 eq); esta mezcla se adicionó lentamente vía cánula a la disolución del acetiluro previamente formado. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h, después la solución fue llevada a temperatura ambiente durante un periodo de 4 h y la agitación se prolongó por 12 h más a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se monitoreo por CCF. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente en un baño de hielo-agua, seguido de la adición de solución saturada de NH_4Cl gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y lavada con AcOEt , el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 , para posteriormente ser filtrado y concentrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando hexano- AcOEt (95:5) como eluyente, obteniendo de esta forma a **130** en un 80 % de rendimiento, como un único diastereoisómero.

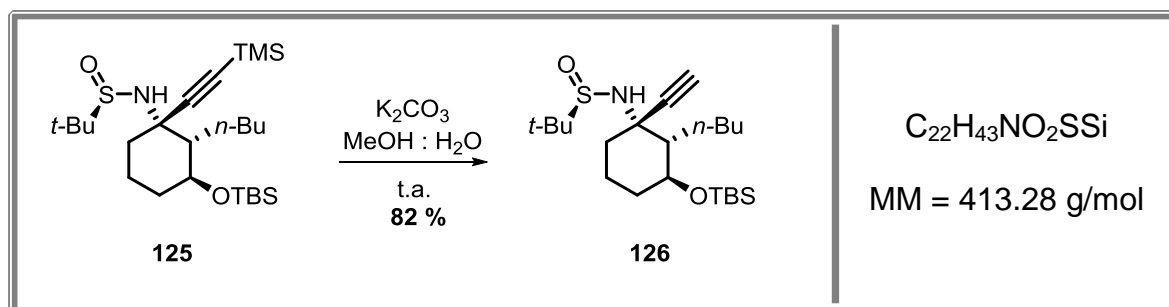
$^1\text{H RMN}$ (δ , ppm) CDCl_3 , 300 MHz	3.74 (br s, 1H), 3.68 (td, $J = 9.6, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 2.07–2.01 (m, 1H), 1.85–1.24 (m, 12H), 1.20 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).
$^{13}\text{C RMN}$ (δ , ppm) CDCl_3 , 75 MHz	106.5, 91.5, 74.3, 59.4, 56.0, 52.7, 39.9, 34.4, 32.9, 29.0, 25.9 (3 C), 23.4, 22.7 (3 C), 19.9, 18.1, 14.1, -0.1 (3 C), -4.1 , -4.6 .
IR (ν , cm^{-1} , ATR)	3291, 2953, 2934, 2858, 2163, 1250, 1060, 1040, 860, 833, 771.
HRMS (DART) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$	Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{SSi}_2$: 486.32573; obtenido: 486.32605.
$[\alpha]_{25}^D =$	+8.9 (c 1.0, CHCl_3).
Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$)	95-97.

Procedimiento General D

Síntesis de los alquinos **126** y **131**.

A una disolución del correspondiente TMS-derivado (1.0 mmol) disuelto en 10 mL de una mezcla MeOH-H₂O (1:1), se adicionó K₂CO₃ (5.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3h. Posteriormente, el MeOH se removió a presión reducida, la mezcla obtenida se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, para posteriormente ser filtrada y concentrada a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando hexano-AcOEt (95:5), obteniendo de esta forma el alquino deseado.

(*R*)-*N*-{(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-etinilciclohexil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (**126**).



El compuesto **126** se preparó a partir de **125** (0.22 g, 0.45 mmol) de acuerdo con lo descrito en el procedimiento general D, obteniendo de esta forma a **126** en un 82 % de rendimiento, como un aceite incoloro.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	3.55 (td, <i>J</i> = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.38–2.32 (m, 1H), 1.88–1.26 (m, 12 H), 1.23 (s, 9H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6 H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	87.1, 72.5, 72.1, 57.1, 56.3, 53.9, 36.8, 35.9, 33.6, 29.4, 25.8 (3 C), 23.0, 22.7 (3 C), 19.2, 18.0, 14.1, –4.1, –4.6.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	3291, 2953, 2934, 2858, 2163, 1250, 1060, 1040, 860, 833, 771.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₂ H ₄₄ NO ₂ SSi: 414.28620; obtenido: 414.28633.
[α] _D ²⁵ =	+28.4 (c 1.0, CHCl ₃).

Investigadores.1.fid
 Instituto de Química UNAM
 Dr. A. Cordero
 Clave: EPH-76-D1
 Solvent: CDCl₃
 RMN 1H
 Bruker Fourier 300 MHz (I)
 13-04-2016

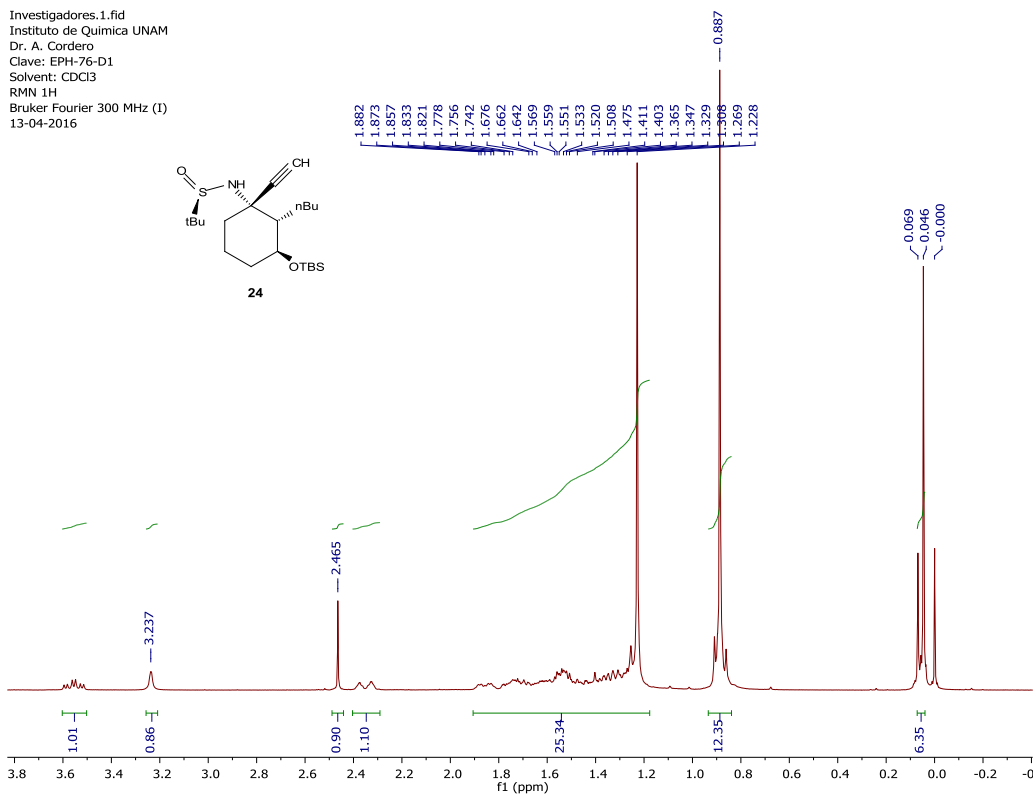


Fig. 6. Espectro RMN-¹H de 126.

Investigadores.2.fid
 Instituto de Química UNAM
 Dr. A. Cordero
 Clave: EPH 76-D1
 Solvent: CDCl₃
 13C
 Bruker Fourier 300 MHz (I)
 13-04-2016

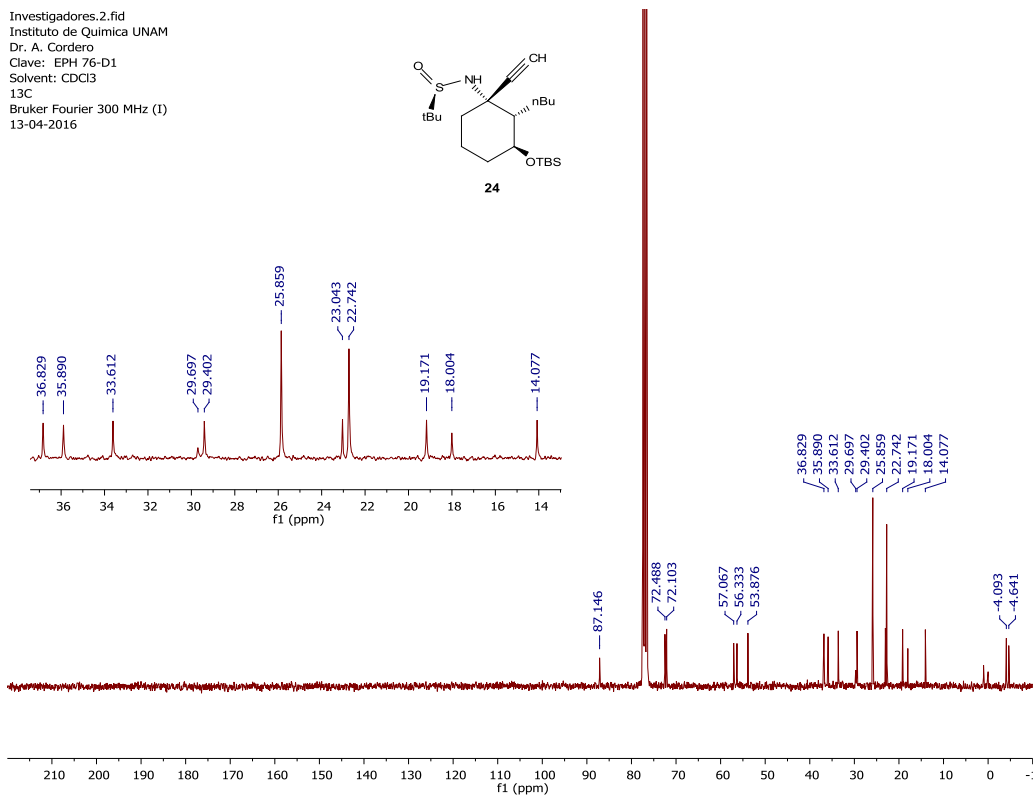
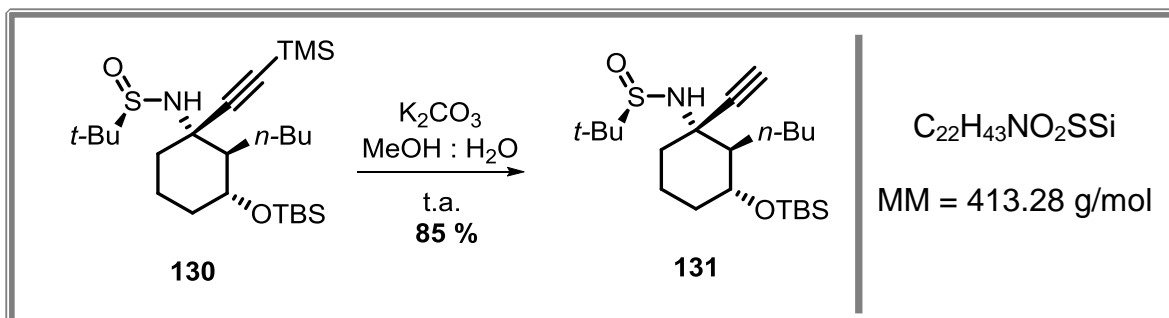


Fig. 7. Espectro RMN-¹³C de 126.

(R)-{(1S, 2R, 3R)-2-Butil-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-etinilciclohexil}-2-metilpropan-2-sulfonamida (131).



El compuesto **131** se preparó a partir de **130** (0.1 g, 0.20 mmol) de acuerdo con lo descrito en método general D, obteniendo de esta forma a **131** en un 85 % de rendimiento, como un sólido blanco.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	3.81 (br s, 1H), 3.65 (td, <i>J</i> = 9.3, 3.9 Hz, 1 H), 2.51 (s, 1H), 2.12–2.08 (m, 1H), 1.87–1.24 (m, 12H), 1.21 (s, 9H), 0.89 (br s, 12H), 0.08 (s, 6H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	84.6, 75.0, 74.0, 58.7, 55.9, 52.8, 39.5, 34.4, 33.3, 29.2, 25.9 (3 C), 23.3, 22.6 (3 C), 19.7, 18.0, 14.1, –4.1, –4.7.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	3290, 3219, 2954, 2927, 2855, 1460, 1364, 1253, 1062, 1040, 991, 831, 771.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₂ H ₄₄ NO ₂ SSi: 414.28620; obtenido: 414.28642.
[α] ₂₅ ^D =	+52.1 (c 1.0, CHCl ₃).
Punto de fusión (°C)	95–98.

UNAM, Instituto de Química
 Dr. A. Cordero
 Clave: EPH 81-D2
 CDCl₃
 RMN -1H

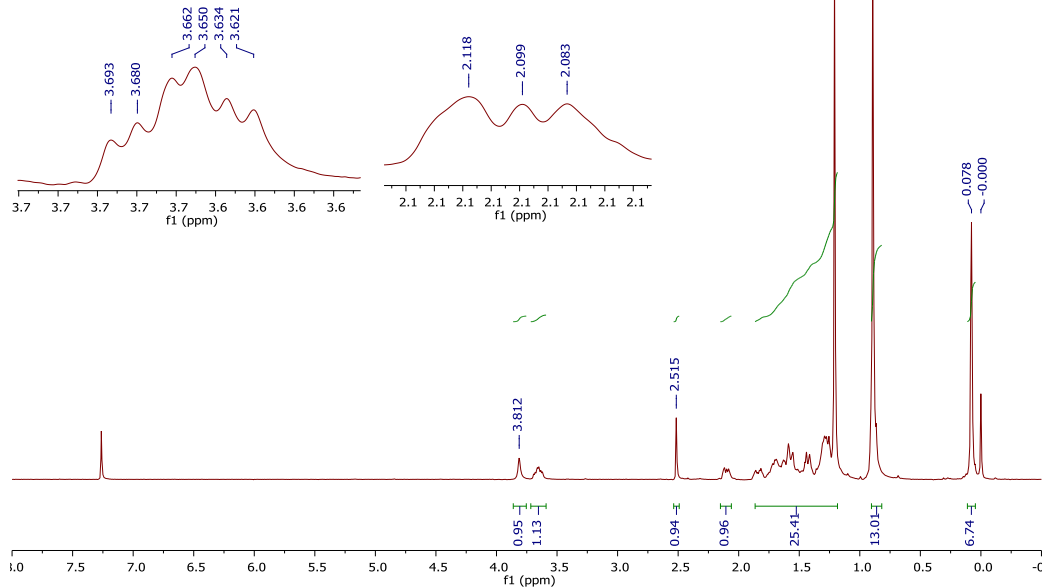
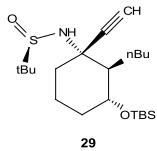


Fig. 8. Espectro RMN-¹H de 131.

UNAM, Instituto de Química
 Dr. A. Cordero
 Clave: EPH 81-D2
 CDCl₃
 RMN -13C

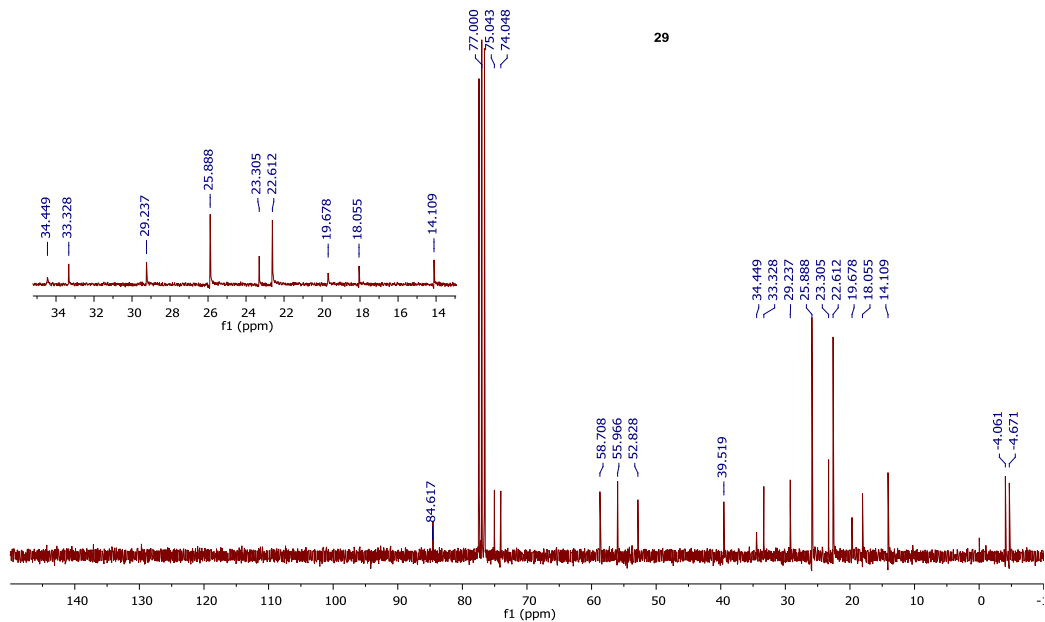
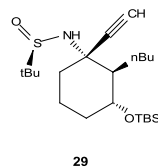


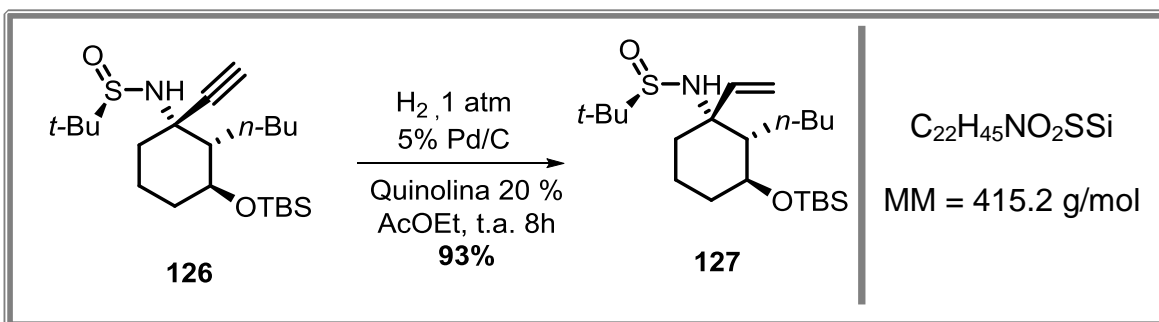
Fig. 9. Espectro RMN-¹³C de 131.

Procedimiento General E.

Síntesis de las alilaminas **127** y **132**.

A una disolución del correspondiente alquino terminal (1.0 mmol) en 10 mL de AcOEt, se le agregaron 5 % en peso de Pd/C (al 5%) y quinolina (20% en peso). El matraz se purgó a vacío por 5 min, posteriormente se le inyectó una corriente de H₂ y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente hasta que la materia prima se consumió totalmente (monitoreada por CCF). La mezcla de reacción se filtró sobre celita, para posteriormente ser lavada con AcOEt y finalmente se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice empleando hexano-AcOEt (85:15) como eluyente, lo cual permitió obtener la alilamina correspondiente.

(R)-N-{(1R,2S,3S)-2-Butil-3-[(*tert*-butildimetilsil)oxi]-1-vinilciclohexil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (127**).**



El compuesto **127** se preparó a partir del alquino **126** (0.22 g, 0.45 mmol) de acuerdo con lo descrito en método general E, obteniendo de esta forma a **127** en un 93% de rendimiento como un aceite incoloro.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	5.99 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i> = 17.0, 0.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, <i>J</i> = 11.0, 0.5 Hz, 1H), 3.66 (td, <i>J</i> = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.16–2.12 (m, 1H), 1.90–1.86 (m, 1H), 1.58–1.52 (m, 4H), 1.40–1.20 (m, 7H), 1.25 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	145.3, 114.1, 73.4, 64.5, 56.5, 53.4, 36.1, 34.1, 33.8, 28.1, 25.9 (3 C), 23.2, 23.0 (3 C), 19.9, 18.0, 14.0, –4.1, –4.6.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	2952, 2930, 2858, 1462, 1253, 1073, 832, 772.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₂ H ₄₆ NO ₂ SSi: 416.30185; obtenido: 416.30230.
[α] ₂₅ ^D =	+18.6 (c 1.0, CHCl ₃).

¹H
 UNAM Instituto de Química ICH
 Dr. A. Cordero/ Eduardo Peralta
 Clave : EPH-VinilSulfonil-D1
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: 1H
 Varian Inova 500 MHz (G)
 No. de Registro 196
 19-02-15

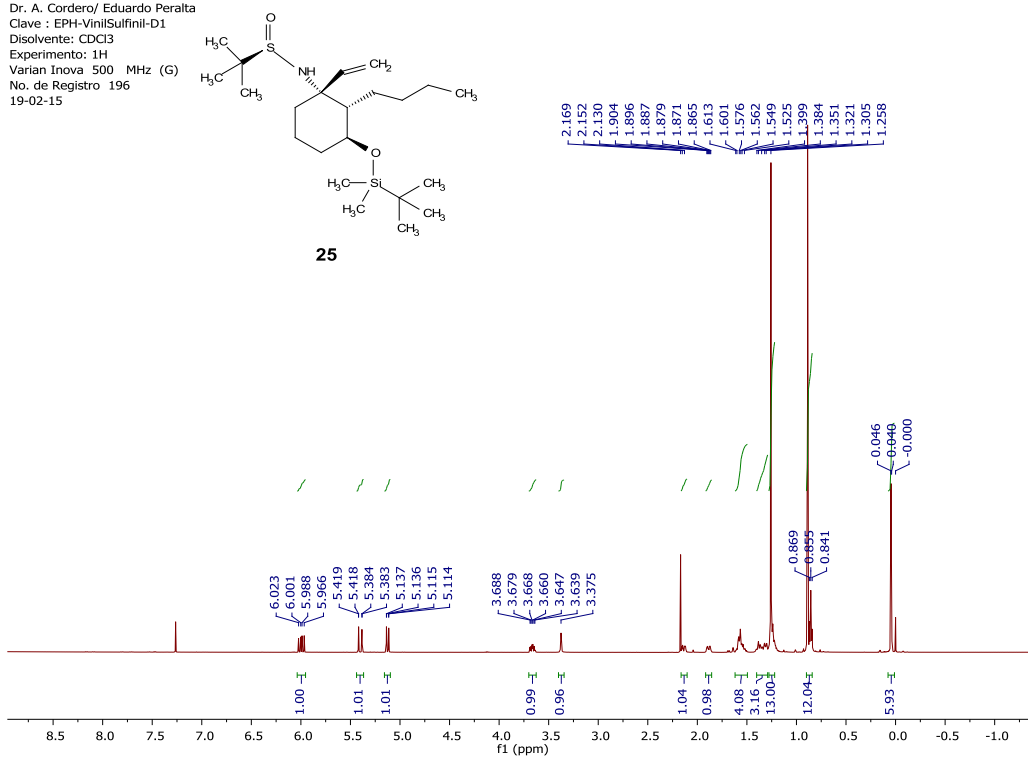


Fig. 10. Espectro RMN-¹H de 127

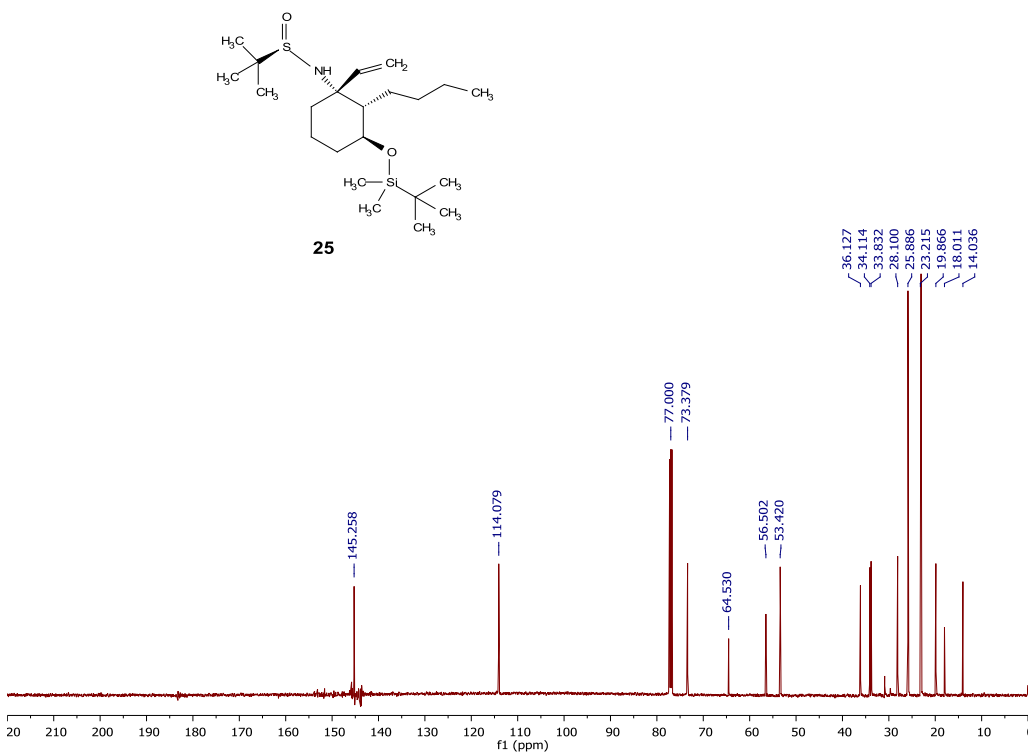
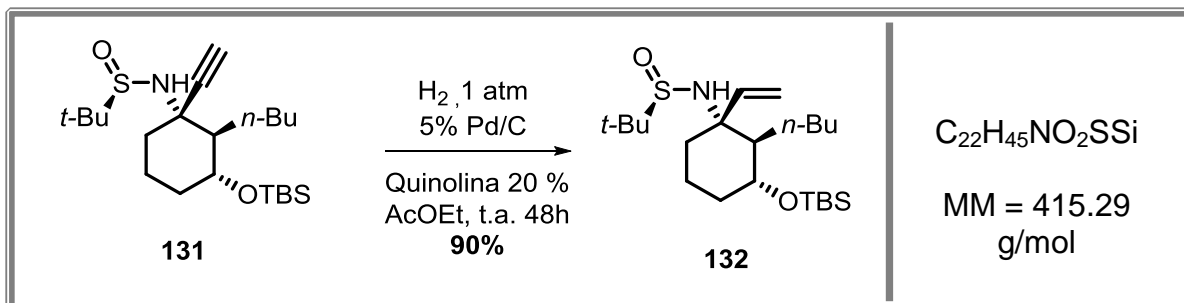


Fig. 11. Espectro RMN-¹³C de 127.

(R)-N-{(1R, 2R, 3R)-2-Butil-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-etinilciclohexil}-2-metilpropan-2-sulfonamida (132)



El compuesto **132** se sintetizó a partir de **131** (0.1 g, 0.20 mmol) de acuerdo con lo descrito en método general E, obteniendo de esta forma a **132** en un 90% de rendimiento, como un aceite incoloro.

¹H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	6.05 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.8, 0.6$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 17.4, 0.6$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.79–3.75 (m, 1H), 1.82–1.60 (m, 6H), 1.48–1.36 (m, 4H), 1.25–1.21 (m, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).
¹³C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	141.3, 115.8, 73.3, 62.3, 55.4, 50.9, 33.7, 32.4, 31.6, 28.7, 25.9 (3 C), 23.0, 22.9 (3 C), 18.3, 17.5, 13.9, –4.3, –4.8.
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	2928, 2857, 1463, 1362, 1254, 1070, 1004, 833, 773.
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₂ H ₄₆ NO ₂ SSi: 416.30185; obtenido: 416.30292.
$[\alpha]_{25}^D =$	+19.1 (c 1.1, CHCl ₃).

Investigadores.1.fid
 Instituto de Química UNAM
 Dr. A. Cordero
 Clave: EPH 82-D2
 Solvent: CDCl3
 RMN 1H
 Bruker Fourier 300 MHz (1)
 12-04-2016

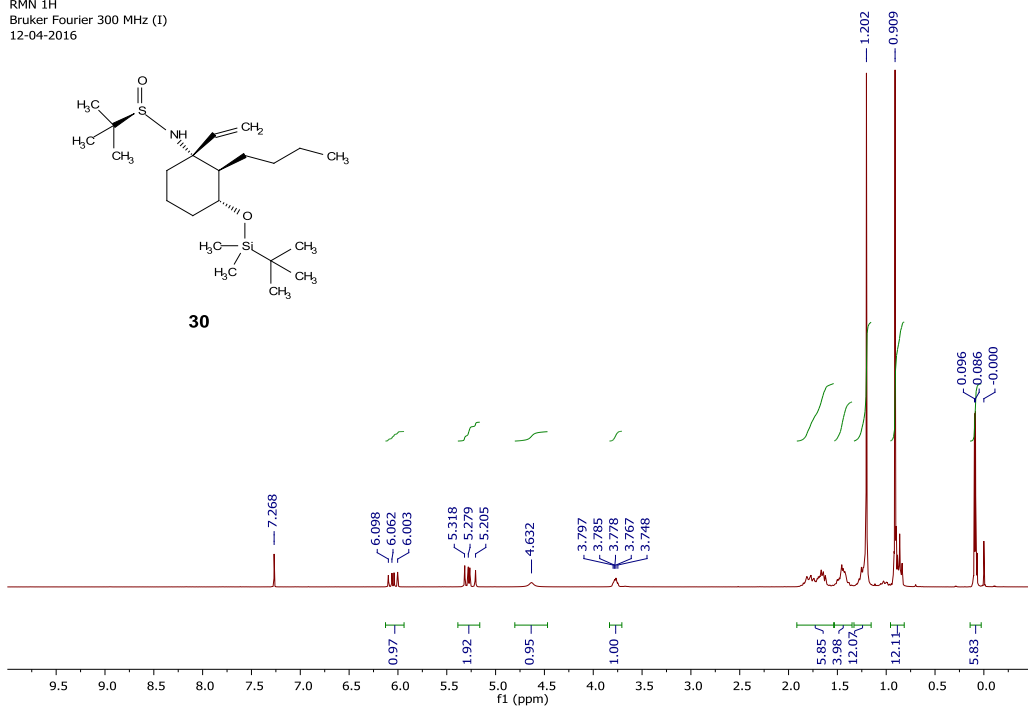


Fig. 12. Espectro RMN-¹H de 132

Investigadores.2.fid
 Instituto de Química UNAM
 Dr. Braulio R M
 Clave: JAL_36
 Solvent: DMSO
 13C
 Bruker Fourier 300 MHz (1)
 05-04-2016

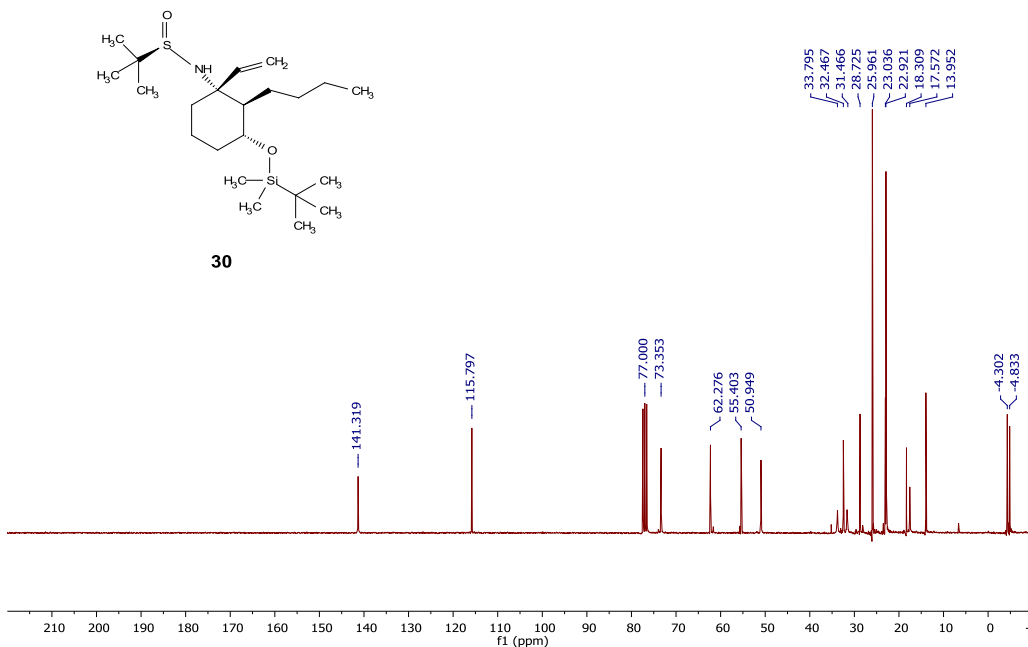
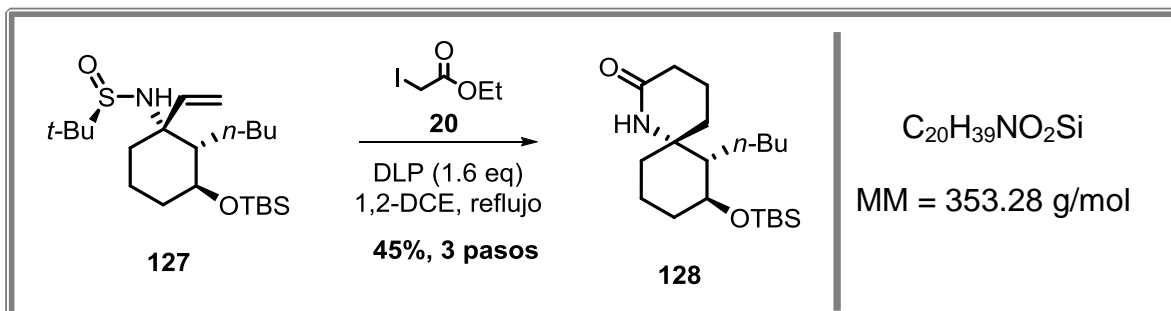


Fig. 13. Espectro RMN-¹³C de 132.

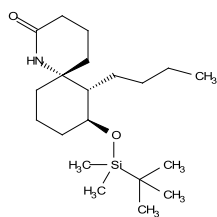
(6*R*,7*S*,8*S*)-7-Butil-8-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-azaspiro[5.5]undecan-2-ona (128**).**



El compuesto **128**, se sintetizó a partir de la alilamina **127** (0.04 g, 0.24 mmol) y yodoacetato de etilo **20** (0.103 g, 0.48 mmol) de acuerdo con lo descrito en método general A, obteniendo de esta forma a **128** en un 45% de rendimiento para tres etapas de reacción, su purificación se realizó mediante cromatografía flash en gel de sílice y alúmina básica, empleando hexano-AcOEt (90:10 a 65:35) como fase móvil, aislando el compuesto deseado como un aceite incoloro.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	6.05 (dd, <i>J</i> = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i> = 10.8, 0.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 17.4, 0.6 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.79–3.75 (m, 1H), 1.82–1.60 (m, 6H), 1.48–1.36 (m, 4H), 1.25–1.21 (m, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	141.3, 115.8, 73.3, 62.3, 55.4, 50.9, 33.7, 32.4, 31.6, 28.7, 25.9 (3 C), 23.0, 22.9 (3 C), 18.3, 17.5, 13.9, –4.3, –4.8.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	2928, 2857, 1463, 1362, 1254, 1070, 1004, 833, 773.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₀ H ₄₀ NO ₂ Si: 354.28283; obtenido: 354.28248.
[α] ₂₅ ^D =	+19.1 (c 1.1, CHCl ₃).

1H
 UNAM Instituto de Química ICH
 Dr. A. Cordero/ Eduardo Peralta
 Clave : EPH-PHTX-D1
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: 1H
 Varian Inova 500 MHz (G)
 No. de Registro 197
 9-12-15



26

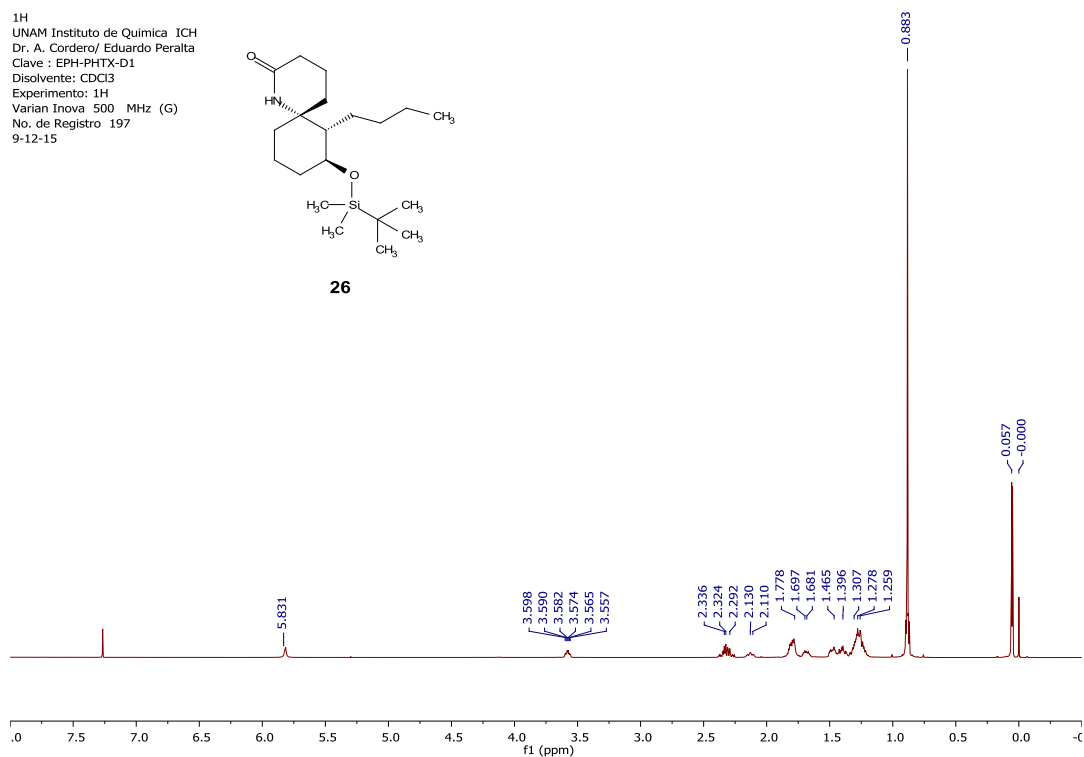
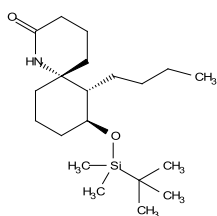


Fig. 14. Espectro RMN^{-1}H de 128.

13C
 UNAM Instituto de Química ICH
 Dr. A. Cordero/ Eduardo Peralta
 Clave : EPH-PHTX-D1
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: 13C
 Varian Inova 125 MHz (G)
 No. de Registro 197
 9-12-15



26

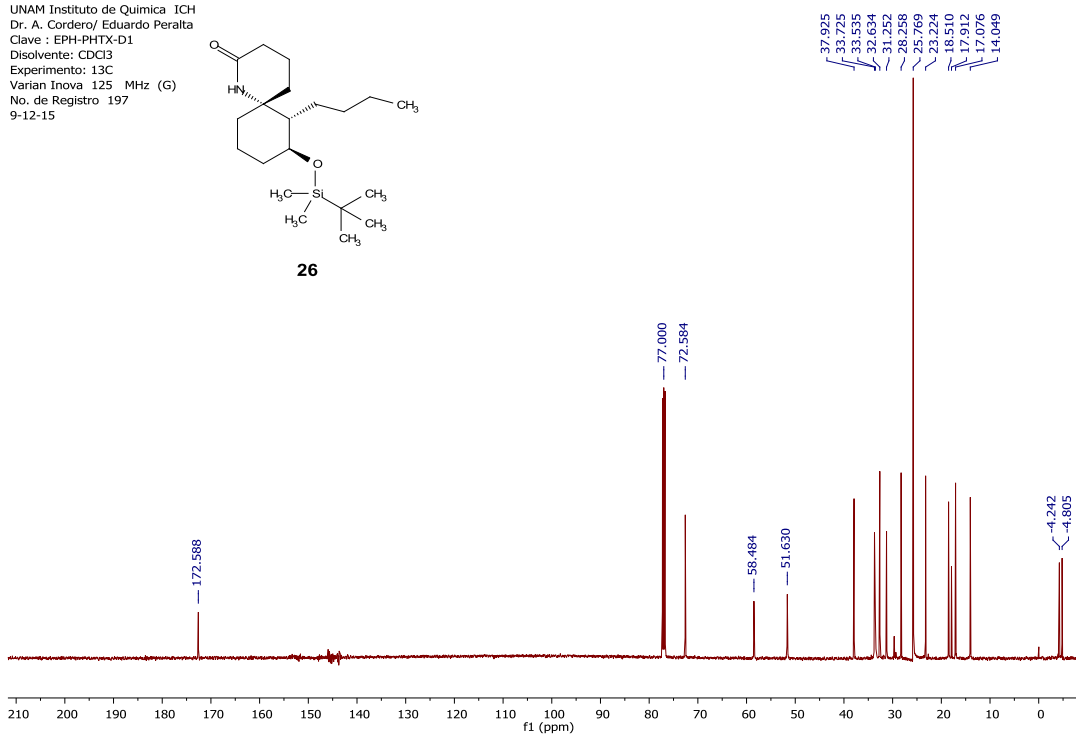


Fig. 15. Espectro RMN^{-13}C de 128.

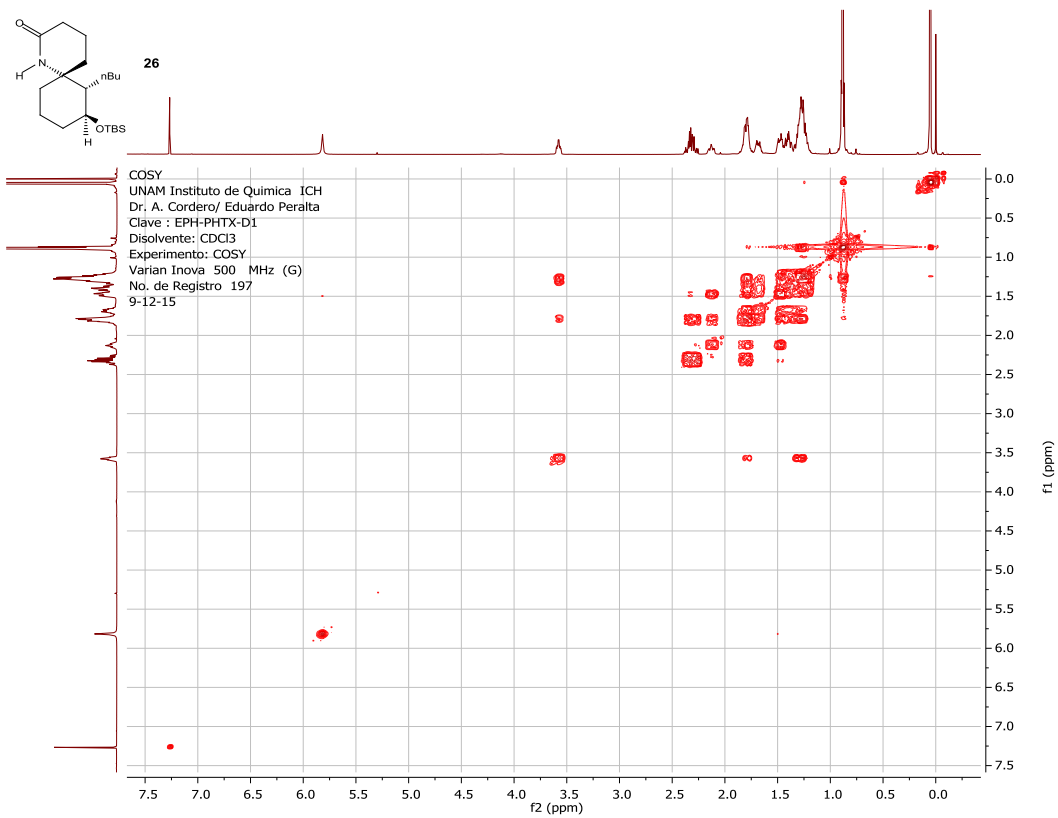


Fig. 16. Espectro COSY de 128.

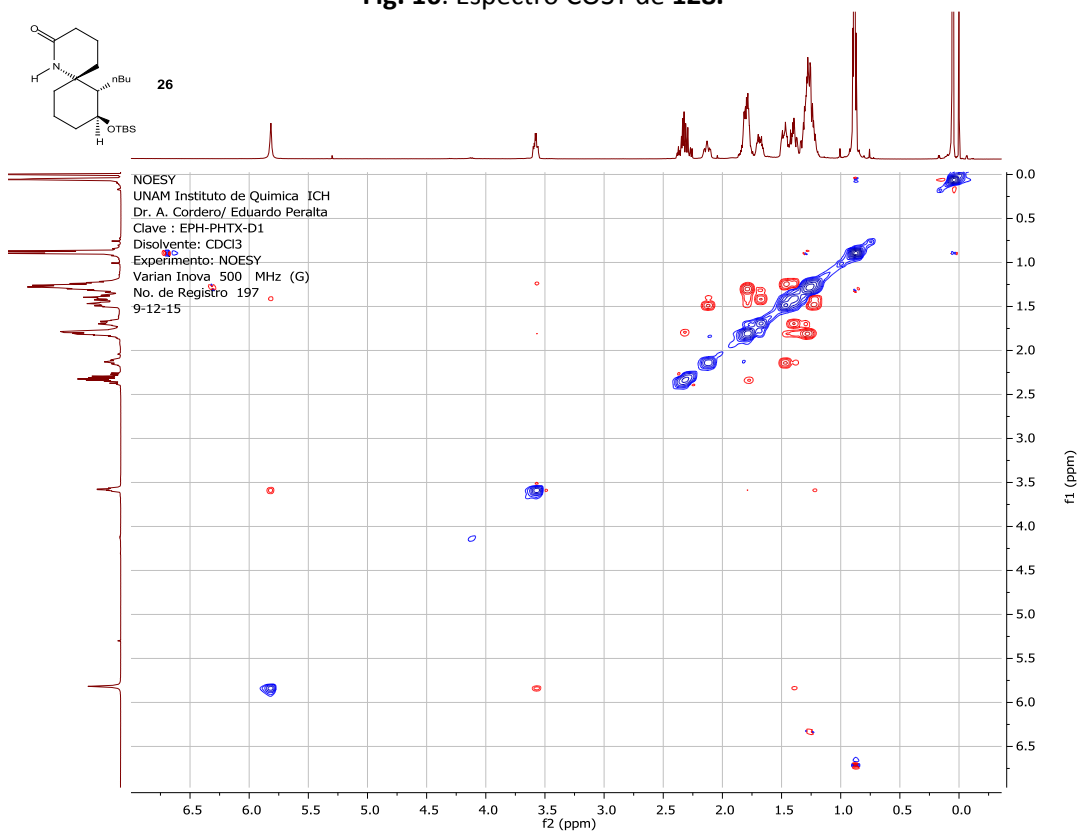
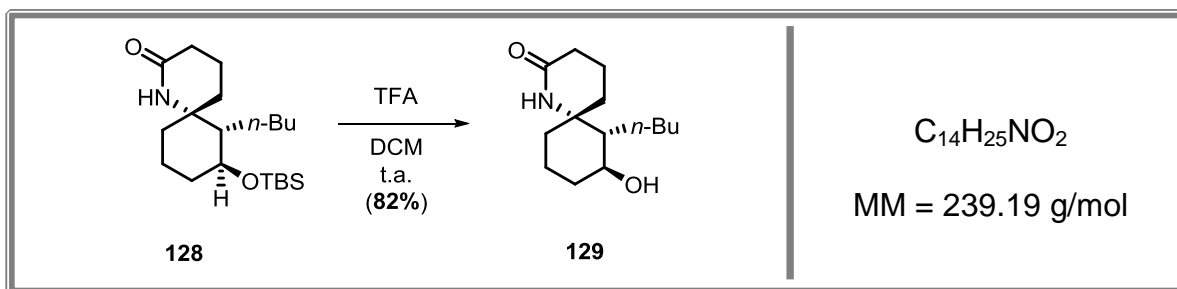


Fig. 17. Espectro NOESY de 128.

(6*R*,7*S*,8*S*)-7-Butil-8-hidroxi-1-azaspiro[5.5]undecan-2-ona (129).



A una disolución del compuesto **128** (0.012 g, 0.034 mmol) en 3 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, se adicionó TFA (0.05 mL, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se monitoreó por CCF hasta el consumo de la materia prima (aproximadamente 2 h); al término de este tiempo la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt (3x 15 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando hexano- AcOEt (7:3) como eluyente, obteniendo de esta forma el alcohol **129** como un aceite incoloro en un 82% de rendimiento. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados por Ibuka⁵¹.

^1H RMN (δ , ppm) CDCl_3 , 300 MHz	6.07 (br s, 1H), 3.53 (td, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1 H), 2.43–2.37 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 3H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.54–1.25 (m, 11H), 1.15 (ddd, $J = 9.7, 4.0, 3.5$ Hz, 1 H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).
^{13}C RMN (δ , ppm) CDCl_3 , 75 MHz	172.9, 72.2, 59.0, 52.4, 38.3, 34.7, 34.0, 32.7, 31.1, 28.3, 23.2, 18.9, 16.9, 14.0.
IR (ν , cm^{-1} , ATR)	2928, 2857, 1463, 1362, 1254, 1070, 1004, 833, 773.
HRMS (DART) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$	Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2$: 240.19635; obtenido: 240.19526.
$[\alpha]_{25}^D =$	+71.03 (c 0.39, CHCl_3).

1H
 UNAM Instituto de Quimica ICH
 Dr. A. Cordero/ Eduardo Peralta
 Clave : EPH-80
 Disolvente:CDCl3
 Experimento: 1H
 Varian Inova 500 MHz (G)
 No. de Registro 463
 25-04-16

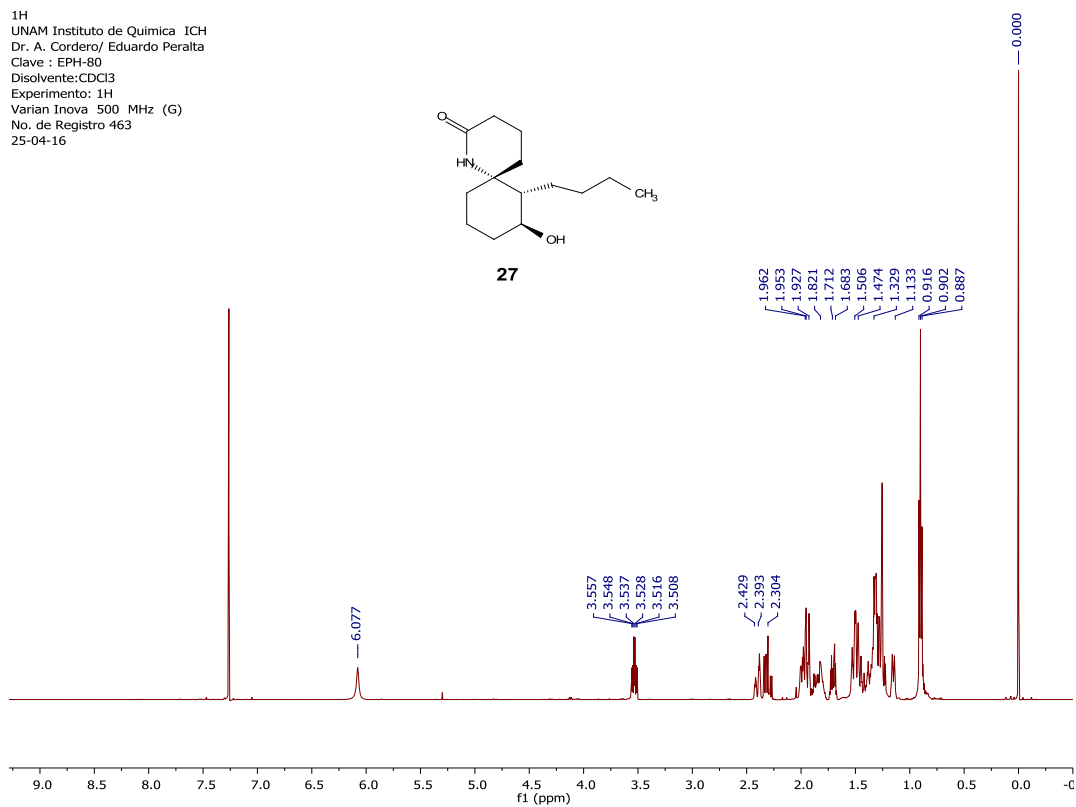


Fig. 18. Espectro RMN-¹H de 129

13C
 UNAM Instituto de Quimica ICH
 Dr. A. Cordero/ Eduardo Peralta
 Clave : EPH-80
 Disolvente:CDCl3
 Experimento: 13C
 Varian Inova 125 MHz (G)
 No. de Registro 463
 25-04-16

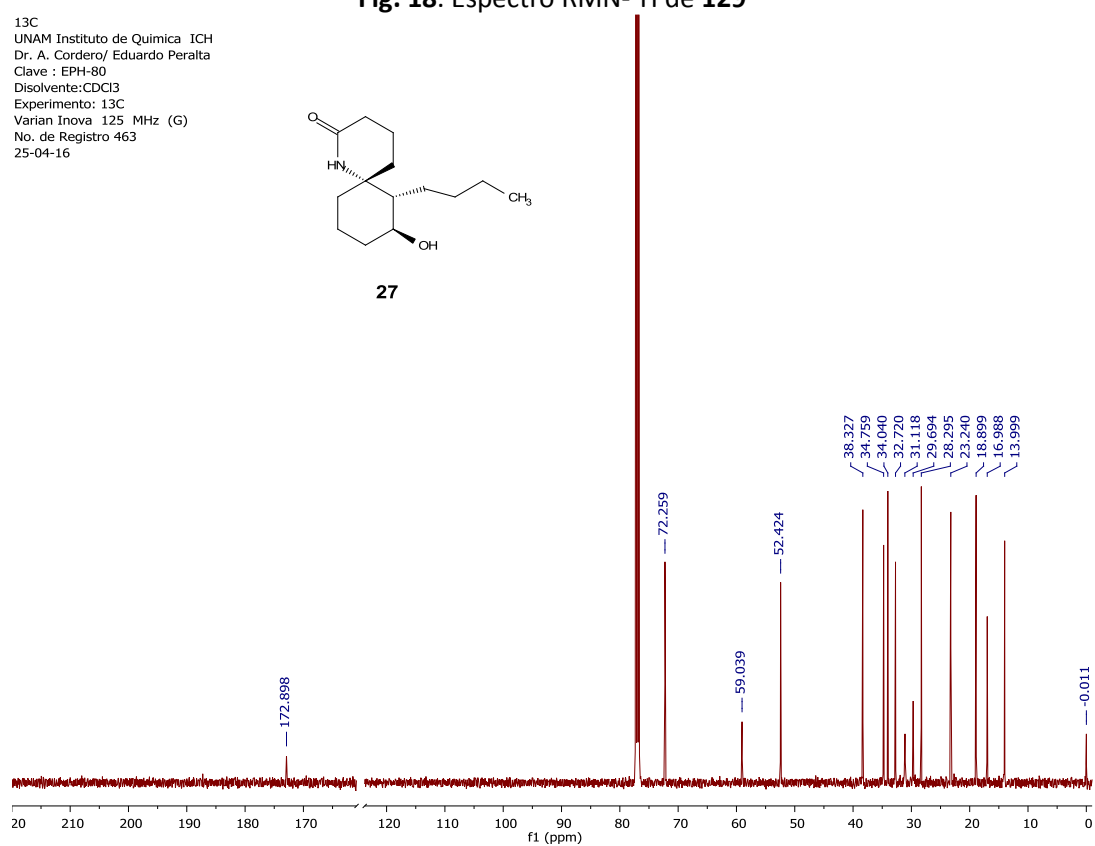


Fig. 19. Espectro RMN-¹³C de 129

ANEXO III

PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO II

Síntesis de compuestos
1,4-dicarbonílicos empleando
reacciones de transferencia de átomo
(ATRA).

Procedimientos Generales de síntesis.

Procedimiento general A.

Preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos (sistema Et₃B/O₂ como iniciador).

A una disolución del correspondiente precursor radicalario (compuesto α -yodo carbonílico, 1 mmol) y acetato de vinilo (2 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó Et₃B (0.3 mol % de una solución 1 M en hexano o en THF) seguido de un burbujeo de 5 mL de aire (O₂) a esta solución. Esta operación se realizó cada 2 h, hasta la desaparición de las materias primas (monitoreada por CCF). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice empleando hexano-AcOEt (9:1 – 8:2).

Procedimiento general B.

Preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos (DLP como iniciador).

Una disolución del compuesto α -yodo carbonílico (1 mmol) y del correspondiente acetato de enol (2 mmol) en 1,2-DCE (10 mL), se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón por 15 min. Transcurrido este tiempo, se adicionó 0.15 mol % de peróxido de dilauroílo (DLP). Esta operación se realizó cada 1.5 h, hasta la desaparición de toda la materia prima (monitoreada por CCF). El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice y una pequeña cantidad de alúmina en la parte superior de la columna.

Procedimiento general C.

Preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos (DLP concentrado).

Una disolución del correspondiente compuesto α -yodo carbonílico (1 mmol) y del apropiado acetato de enol (2 mmol) en 1,2-DCE (5 mL), se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón por 15 min. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 0.3 mol % de peróxido de dilauroílo (DLP). Esta operación se realizó cada 1.5 h, hasta la desaparición de toda la materia prima (monitoreada por CCF). El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo purificado por cromatografía flash en gel de sílice y una pequeña cantidad de alúmina en la parte superior de la columna.

Procedimiento general D.

Preparación de acetatos de enol.

Los acetatos de enol fueron preparados de acuerdo a la metodología reportada por König *et. al.*⁷⁹ Una disolución de la cetona correspondiente (1 mmol), acetato de isopropenilo (5 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0.07 mmol) se calentó a reflujo por un periodo de 6 a 48 h (monitoreada por CCF), posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, enseguida al crudo de reacción se le adicionó éter etílico, la fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 40 mL) y el disolvente se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de CH₂Cl₂ (0 al 50 % en hexano) o por destilación Kugelröhr.

⁷⁹ Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.

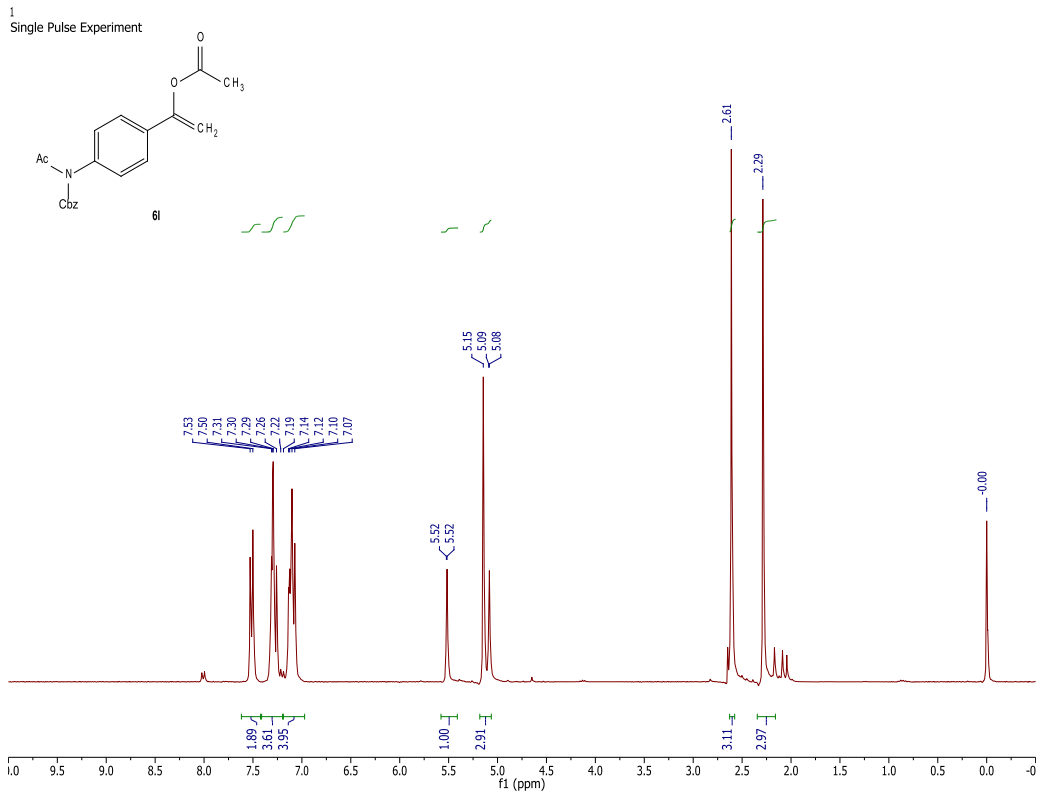


Fig. 20. Espectro RMN-¹H de 229

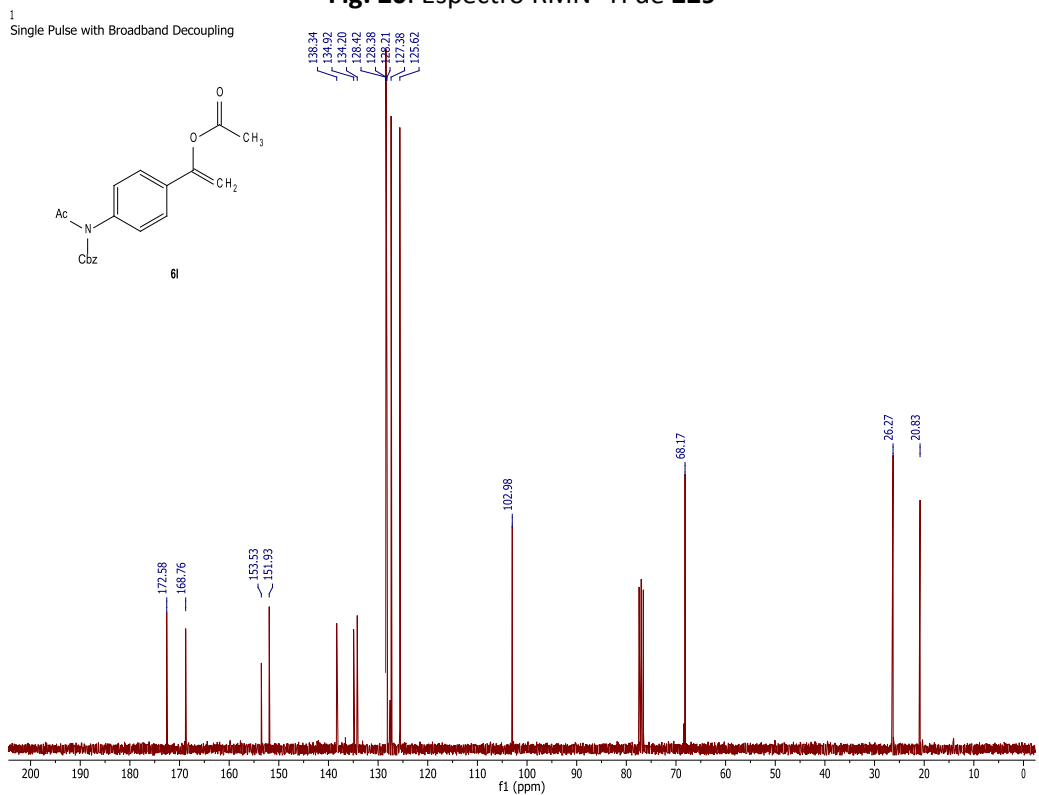
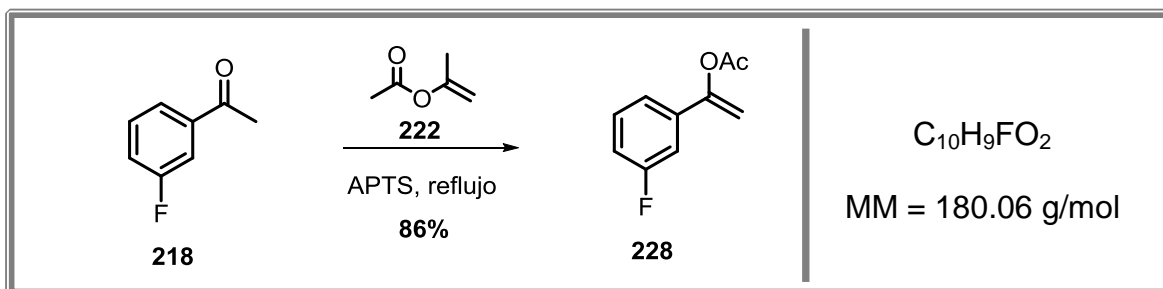


Fig. 21. Espectro RMN-¹³C de 229

Acetato de 1-(3'-Fluorofenil) vinilo (**228**).

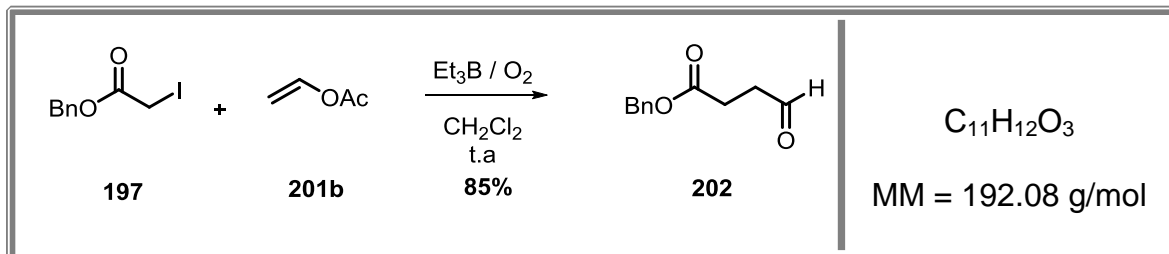


El compuesto **228** se preparó a partir de la cetona **218** (1.8 g, 13.03 mmol) y acetato de isopropenilo (70 mL), en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (0.091 g), de acuerdo al procedimiento experimental D. El producto se purificó por cromatografía en columna flash, empleando gel de sílice y una mezcla de hexano/DCM (1:1) como fase móvil, obteniendo un aceite naranja con un 86 % de rendimiento.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.25–7.37 (m, 2H), 7.14–7.22 (m, 1H), 6.99–7.08 (m, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	168.7, 162.7 (d, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 245.6 Hz), 151.6 (d, ⁴ <i>J</i> _{C-F} = 2.8 Hz), 136.5 (d, ³ <i>J</i> _{C-F} = 7.8 Hz), 130.0 (d, ³ <i>J</i> _{C-F} = 8.4 Hz), 120.4 (d, ⁴ <i>J</i> _{C-F} = 2.9 Hz), 115.6 (d, ² <i>J</i> _{C-F} = 21.3 Hz), 111.8 (d, ² <i>J</i> _{C-F} = 23.4 Hz), 103.1, 20.7.
	Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura. ⁸⁰

⁸⁰ Nuñez-Rico, J. L.; Etayo, P.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3025.

4-Oxobutanoato de bencilo (**202**).



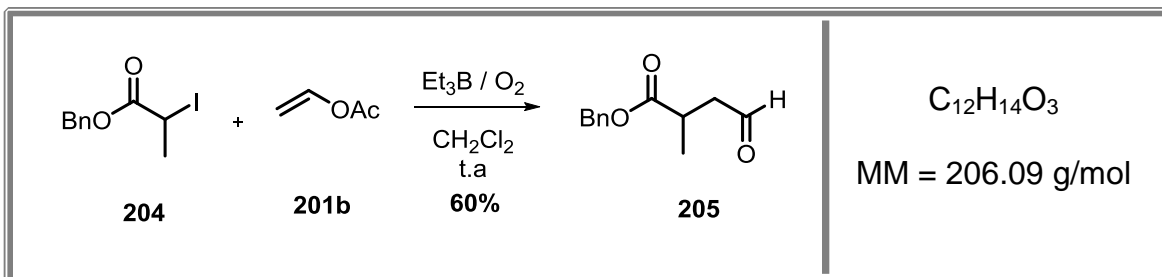
El compuesto **202** se preparó de acuerdo al procedimiento general A, a partir de yodoacetato de bencilo **197**⁸¹ (0.80 g, 2.9 mmol) y acetato de vinilo **201b** (0.53 mL, 5.8 mmol), permitiendo el aislamiento de compuesto deseado en 85% de rendimiento como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.⁸²

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	9.81 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	199.9, 172.1, 135.7, 128.6, 128.3, 128.2, 66.6, 38.5, 26.6.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	3026.12, 2927.80, 2674.98, 2570.97, 1724.94, 1690.62, 1388.09, 1246.19, 1212.74, 1170.50, 940.54, 731.72, 695.76.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₁₁ H ₁₃ O ₃ : 193.08647; obtenido: 193.08628.

⁸¹ Yasuda, M.; Kiyokawa, K.; Osaki, K.; Baba, A. *Organometallics*, **2009**, 28, 132.

⁸² Ghosez, L.; Yang, G.; Cagnon, J. R.; Le Bideau, F.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7591.

2-Metil-4-oxobutanoato de bencilo (205).

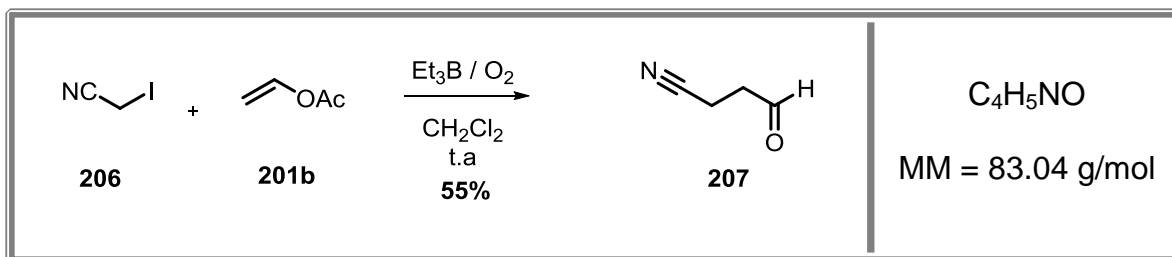


El compuesto **205** se preparó de acuerdo al procedimiento general **A**, a partir del yodopropionato de bencilo **204** (0.58 g, 1.93 mmol) y acetato de vinilo **201b** (0.37 mL, 4.0 mmol), permitiendo el aislamiento del compuesto **205** en 60% de rendimiento como un sólido de color blanco. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura⁸³.

¹ H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	9.75 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.04 (dddd, $J=14.8, 7.1, 7.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J=18.0, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=18.0, 5.5, 1.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).
¹³ C NMR (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	199.9, 174.9, 135.8, 128.5, 128.2, 128.0, 66.6, 46.8, 33.6, 17.0.
Punto de fusión (°C)	50-52.

⁸³ Hansen, D. B.; Starr, M.-L.; Tolstoy, N.; Joullie, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3623.

4-Oxobutanonitrilo (207).

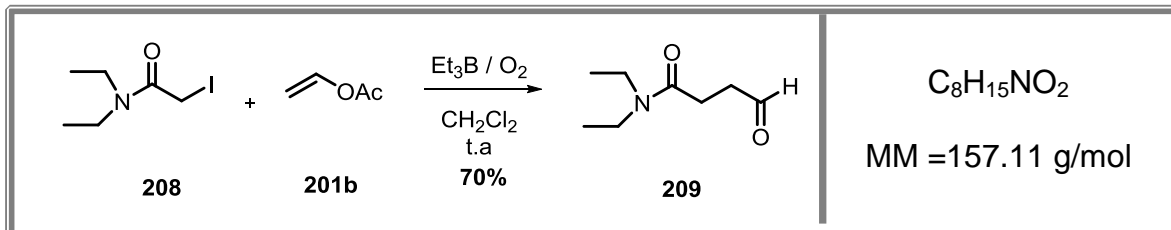


El compuesto **207** se preparó de acuerdo al procedimiento general A, a partir del yodoacetoneitrilo **206** (2.01 g, 12.04 mmol) y acetato de vinilo **201b** (2.22 ml, 24.08 mmol), permitiendo el aislamiento del compuesto de **207** en 55% de rendimiento como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.⁸⁴

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	9.80 (s, 1H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	196.9, 118.4, 38.9, 10.0.

⁸⁴ Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331.

***N,N*-Dietil-4-oxobutanamida (209).**

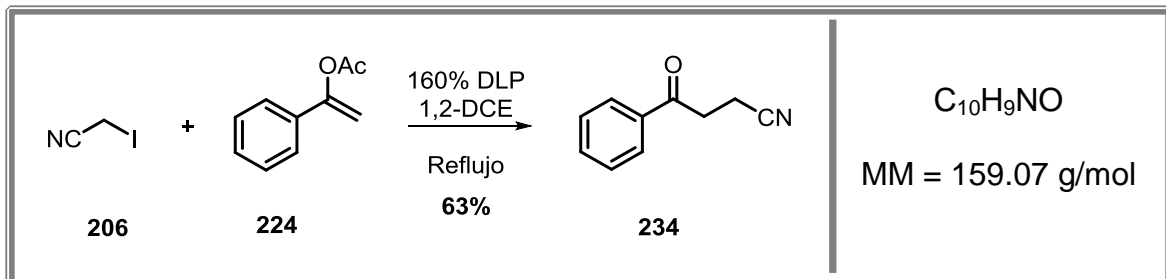


El compuesto **209** se preparó de acuerdo al procedimiento general A, a partir de la *N,N*-dietil yodoacetamida **208** y acetato de vinilo **201b**, permitiendo el aislamiento del compuesto deseado **209** en 70% de rendimiento como un aceite ligeramente amarillo. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.⁸⁵

¹H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	9.86 (s, 1H), 3.36 (qt, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
¹³C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	201.3, 170.1, 41.9, 40.3, 38.7, 25.6, 14.0, 12.9
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₈ H ₁₆ NO ₂ : 158.11810; obtenido: 158.11791.

⁸⁵ Cardani, S.; De Toma, C.; Gennari, C.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5557.

4-Oxo-4-fenil butanonitrilo (**234**).



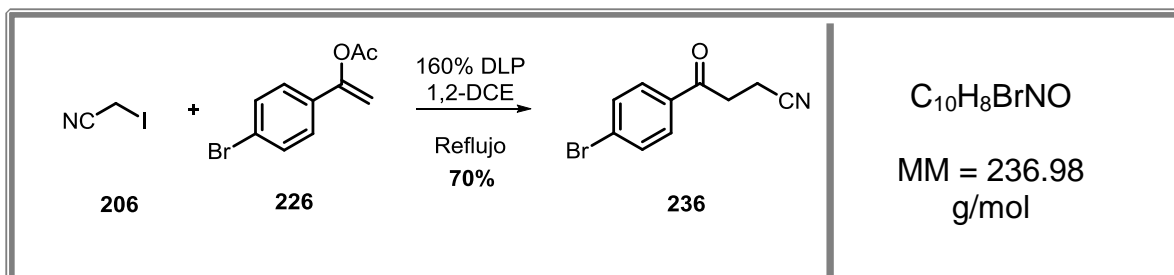
El compuesto **234** se preparó de acuerdo al procedimiento general C, a partir del yodoacetoneitrilo **206** (0.21g, 1.30 mmol) y el acetato de enol **224**⁸⁶ (0.42g, 2.60 mmol), lo que permitió el aislamiento de compuesto deseado **234** en 63% de rendimiento como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.⁸⁷

¹ H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.84-7.99 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 3.34 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.73 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H).
¹³ C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	195.6, 135.7, 133.9, 128.9, 128.1, 119.4, 34.3, 11.8.
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	2926.1, 2854.7, 2248.1, 1683.4, 1585.6, 1212.5, 812.8, 576.2,
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₁₀ H ₁₀ NO: 160.07624; obtenido: 160.07589.

⁸⁶ Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.

⁸⁷ Kamijo, S.; Amakoa, Y.; Inoue, M. *Synthesis* **2010**, 2475.

4-(4-Bromofenil)-4-oxobutanitrilo (236).



El compuesto **236** se preparó de acuerdo al procedimiento general C, a partir del yodoacetnitrilo **206** (0.21g, 1.30 mmol) y el acetato de enol **226**⁸¹ (0.62g, 2.6 mmol). Después de la purificación, se obtuvo el compuesto **236** en 70% de rendimiento como un sólido blanco.

¹H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).
¹³C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	194.3, 134.3, 132.2, 129.5, 129.2, 119.0, 34.2, 11.7.
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	2925.1, 2853.7, 2247.3, 1684.7, 1584.1, 1211.5, 812.8, 575.2, 495.8.
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₁₀ H ₉ BrNO: 237.98675; obtenido: 237.98599.
Punto de fusión (°C)	87-89.

1
Single Pulse Experiment

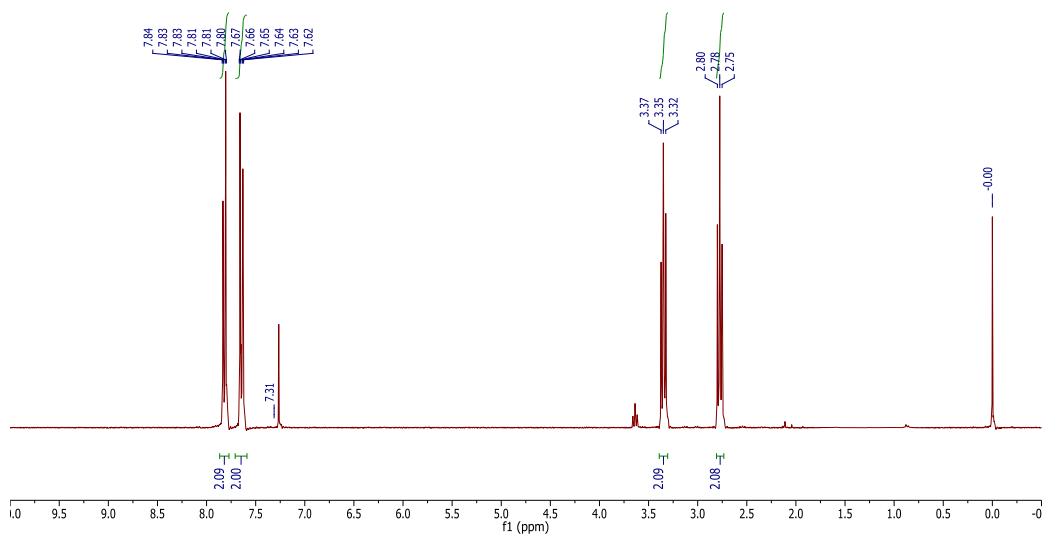
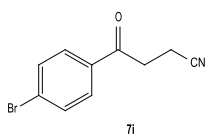


Fig. 22. Espectro RMN-¹H de 236

1
Single Pulse with Broadband Decoupling

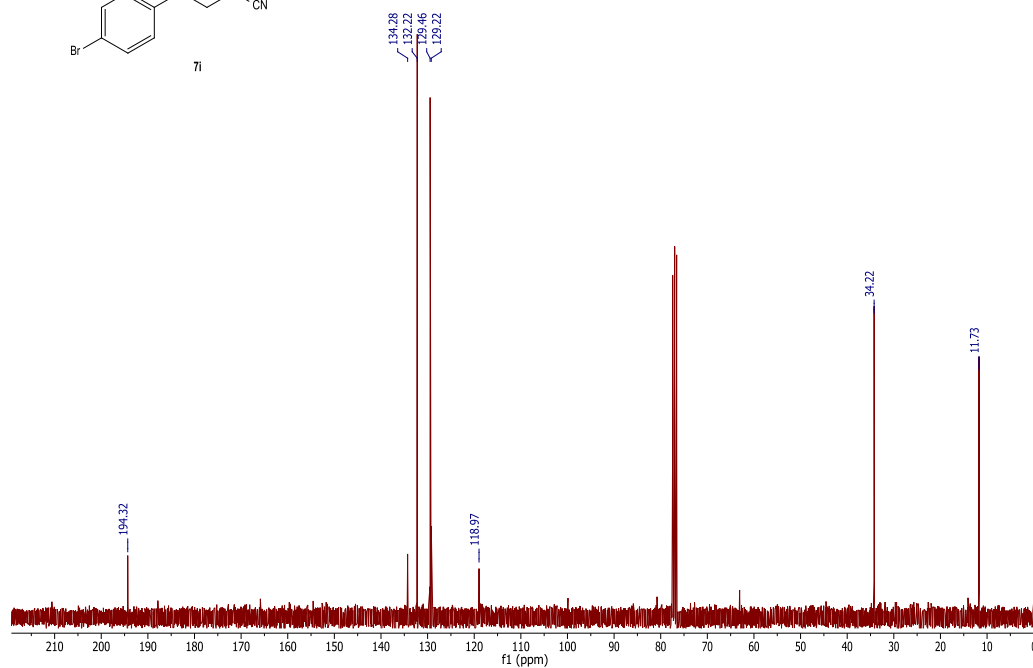
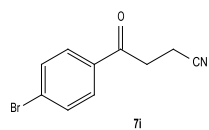
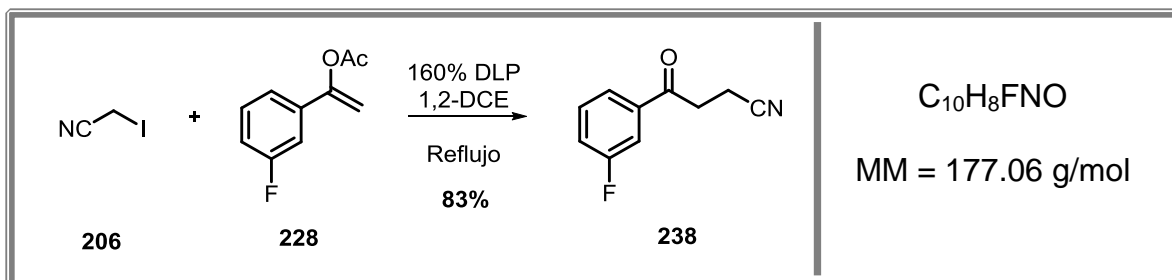


Fig. 23. Espectro RMN-¹³C de 236

4-(3-Fluorofenil)-4-oxobutanonitrilo (238).



El compuesto **238** se preparó de acuerdo al procedimiento general C, a partir del yodoacetoneitrilo **206** (0.33g, 1.98mmol) y el acetato de enol **228**⁸³ (0.71 g, 3.94 mmol), permitiendo de esta forma el aislamiento del compuesto deseado **238** en 83% de rendimiento como un sólido blanco.

¹ H RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.74 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (td, <i>J</i> = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.32 (dddd, <i>J</i> = 8.4, 8.4, 2.9, 1.0 Hz, 1H), 3.37 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).
¹³ C RMN (δ, ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	194.1 (d, ⁴ <i>J</i> _{C-F} 2.2 Hz), 162.9 (d, ¹ <i>J</i> _{C-F} 247.0 Hz), 137.6 (d, ³ <i>J</i> _{C-F} 6.2 Hz), 130.6 (d, ³ <i>J</i> _{C-F} 8.2 Hz), 123.8 (d, ⁴ <i>J</i> _{C-F} 3.0 Hz), 120.9 (d, ² <i>J</i> _{C-F} 21.2 Hz), 118.9, 114.8 (d, ² <i>J</i> _{C-F} 22.3 Hz), 34.4, 11.7.
IR (ν, cm ⁻¹ , ATR)	2961.1, 2930.3, 2854.1, 2249.3, 1684.8, 1585.9, 1487.0, 1442.4, 1352.1, 1155.1, 851.33, 788.2, 680.01.
HRMS (DART) <i>m/z</i> [M + H] ⁺	Calculado para C ₁₀ H ₉ FNO: 178.06682; obtenido: 178.06656.
Punto de fusión (°C)	39-40.

1
Single Pulse Experiment

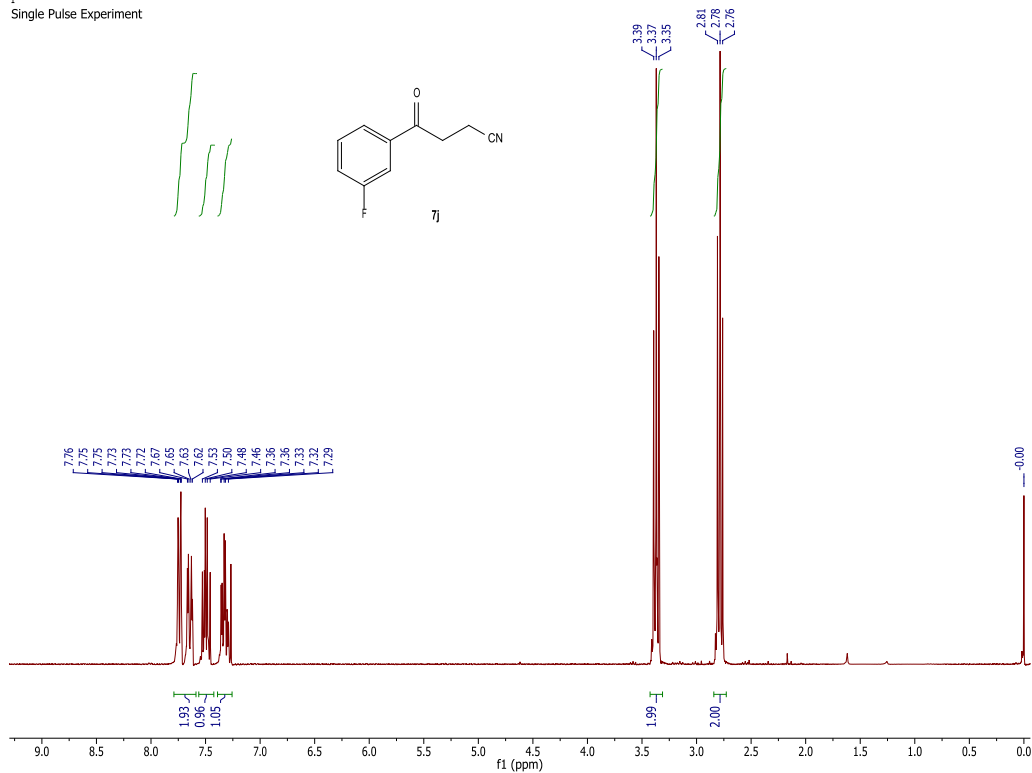


Fig. 24. Espectro RMN-¹H de 238

1
Single Pulse with Broadband Decoupling

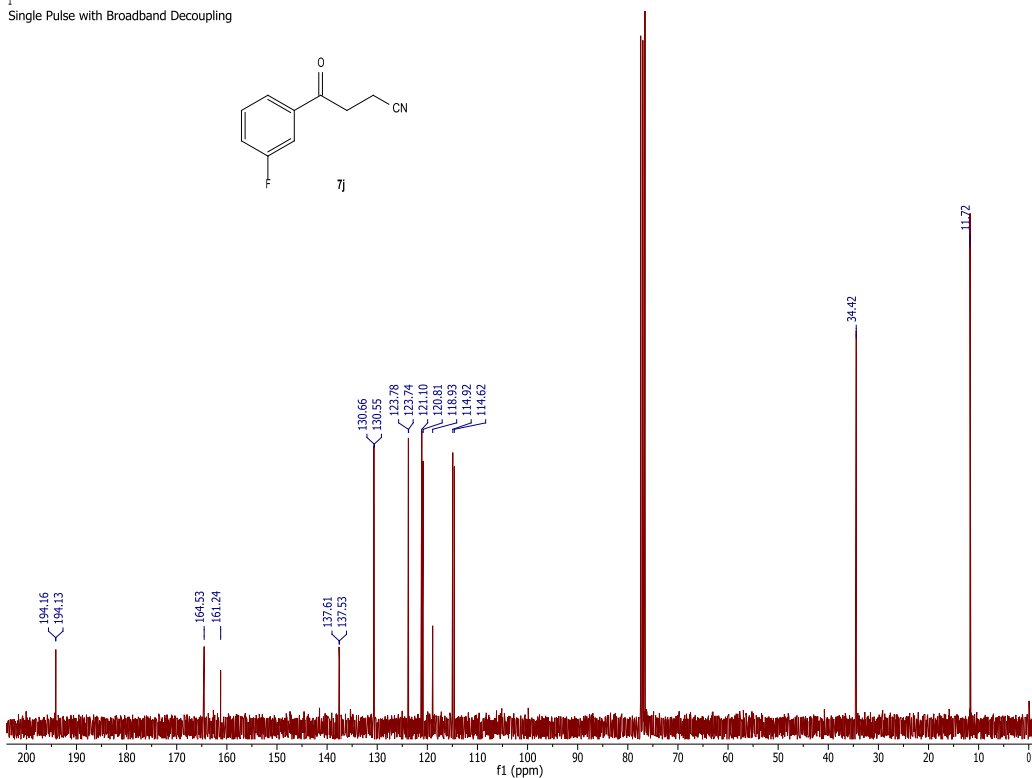
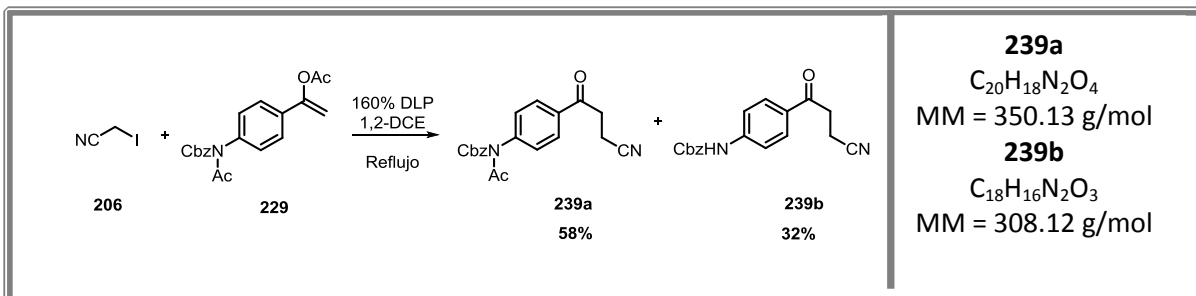


Fig. 25. Espectro RMN-¹³C de 238

Carbamato de *N*-acetil(4-(3-cianopropanoil)fenil) bencilo (239a) y carbamato de (4-(3-cianopropanoil)fenil) bencilo (239b).



Los compuestos **239a** y **239b**, se prepararon de acuerdo al procedimiento general C, a partir del yodoacetnitrilo **206** y el acetato de enol **229**. Después de su separación por cromatografía en columna flash, los productos **239a** (58%) y **239b** (32%) fueron aislados como un aceite amarillo y un sólido blanco, respectivamente.

Para **239a**.

¹H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).
¹³C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz	194.4, 172.6, 153.2, 142.9, 135.1, 134.7, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 127.8, 68.7, 34.4, 26.4, 11.8.
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	2927.6, 2853.0, 2248.4, 1735.8, 1709.0, 1683.8, 1673.5, 1601.7, 1256.5, 1212.7, 1175.2, 1097.7, 1062.4, 735.0, 696.5, 614.1.
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₄ : 351.13448; obtenido: 351.13446.

Para **239b**.

¹H RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 300 MHz	7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.01 (brs, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
¹³C RMN (δ , ppm) CDCl ₃ , 75 MHz.	193.9, 152.7, 142.9, 135.5, 130.5, 129.6, 128.7, 128.6, 128.4, 119.3, 117.8, 67.5, 33.9, 11.8.
IR (ν , cm ⁻¹ , ATR)	3332.6, 2962.7, 2939.7, 2247.9, 1732.2, 16663.6, 1584.9, 1525.3, 1410.0, 1204.3, 1183.2, 1047.12, 974.8, 855.5, 817.0, 694.8.
HRMS (DART) m/z [M + H] ⁺	Calculado para C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ : 309.12392; obtenido: 309.12283.

1
Single Pulse Experiment

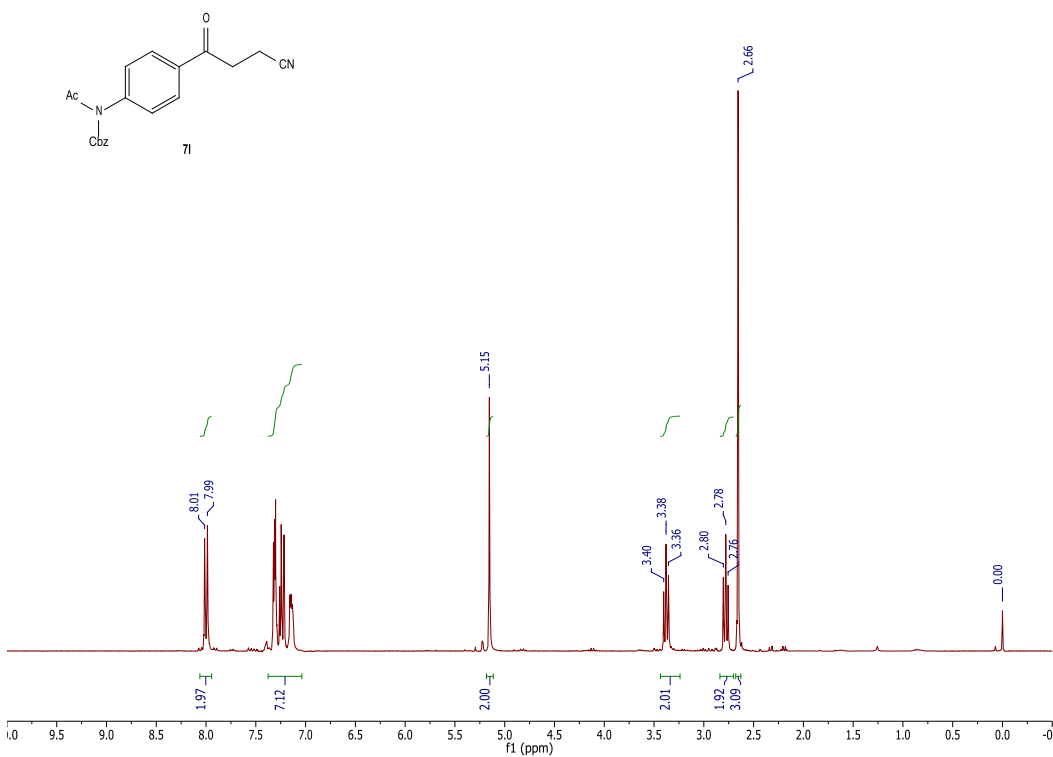


Fig. 26. Espectro RMN-¹H de 239a

1
Single Pulse with Broadband Decoupling

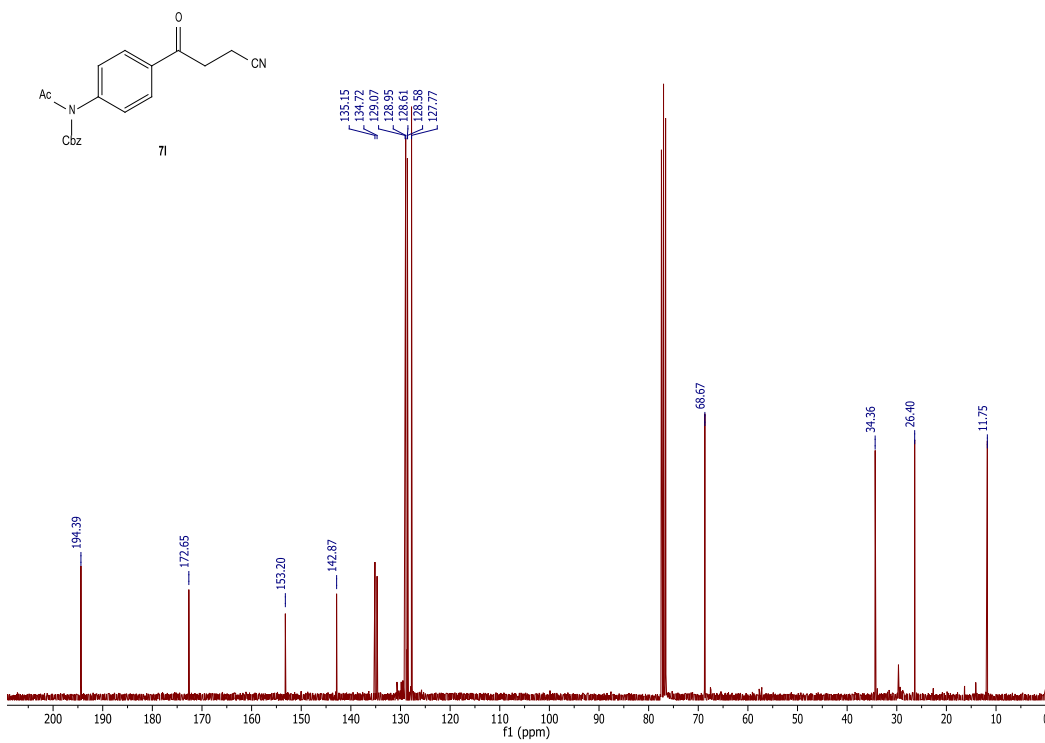


Fig. 27. Espectro RMN-¹³C de 239a

1
Single Pulse Experiment

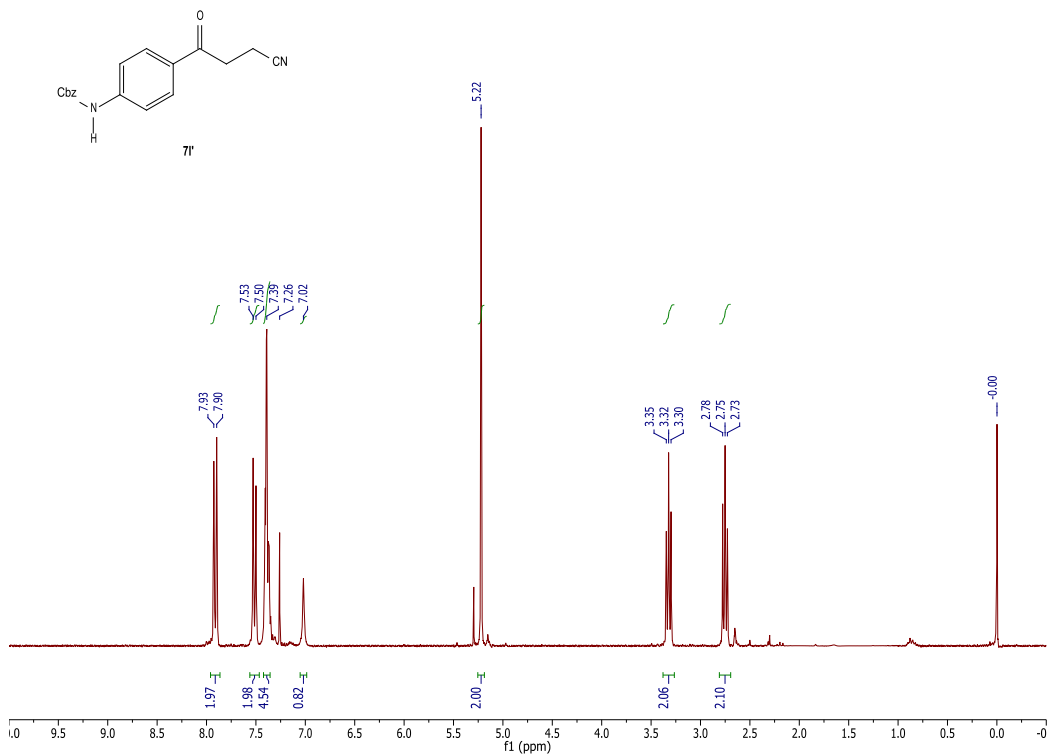


Fig. 28. Espectro RMN-¹H de 239b.

1
Single Pulse with Broadband Decoupling

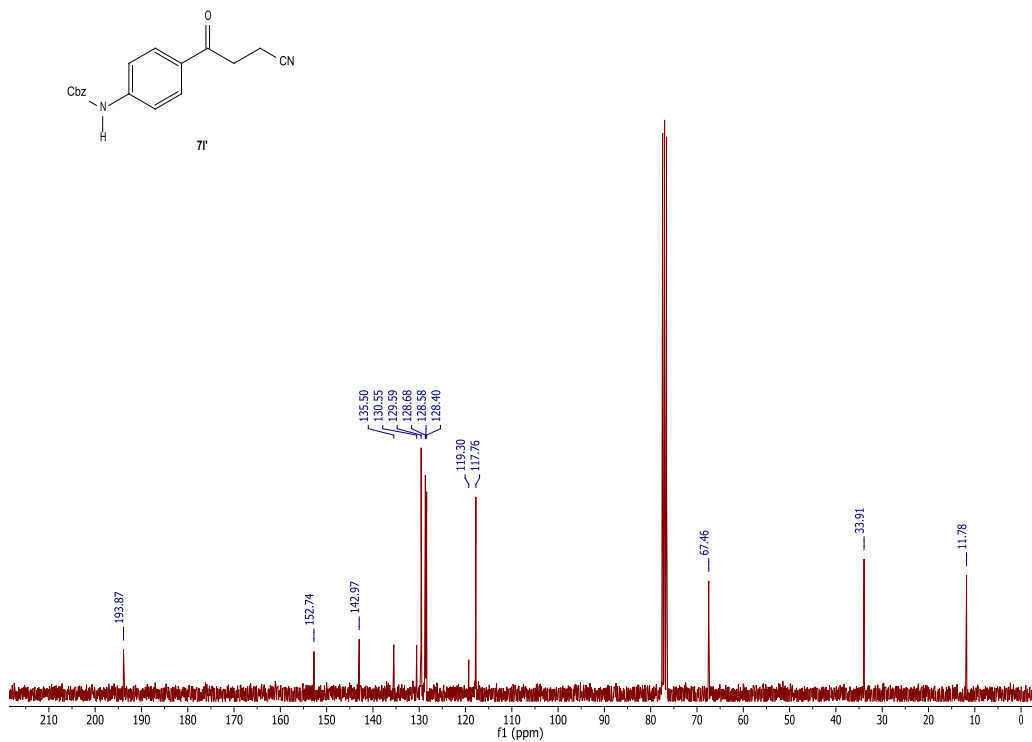


Fig. 29. Espectro RMN-¹³C de 239b.

ANEXO IV

DESCRIPCIÓN CRISTALOGRÁFICA

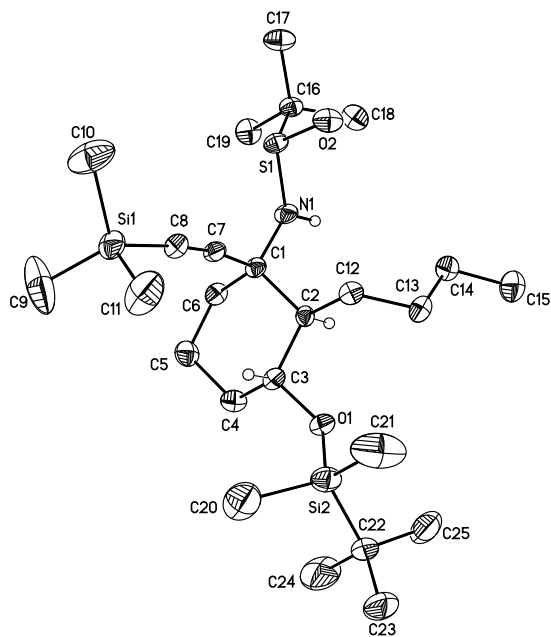


Tabla 1. Estructura y datos cristalográficos de refinamiento para **130**.

Fórmula	$C_{25}H_{51}NO_2SSi_2$	
Peso molecular (g/mol)	485.90	
Temperatura (K)	150(2)	
Longitud de onda (Å)	0.71073	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo especial	$P2_12_12_1$	
Dimensiones de la celda unitaria:	$a = 9.8306(11) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 10.9695(12) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 29.342(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen (Å ³)	3164.1(6)	
Z	4	
Densidad (calculada (g/cm ³))	1.020	
Coefficiente de absorción ($\mu \text{ mm}^{-1}$)	0.197	
F(000)	1072	
Tamaño del cristal (mm ³)	0.365 x 0.180 x 0.110	
Intervalo Θ (°)	1.982 a 25.442.	
Índices	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 12, -35 \leq l \leq 32$	
Reflecciones colectadas	16365	
Reflecciones independientes (R_{int})	5796 [0.1401]	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F^2	
No.de datos / restricciones / parámetros	5796 / 0 / 296	
Goodness-of-fit on F^2	1.002	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0588, wR2 = 0.1055$	
Índices R	$R1 = 0.0970, wR2 = 0.1226$	
Parámetro de estructura absoluta	0.07(9)	
Coefficiente de extinción	0.0028(10)	
Mayor diferencia Máx/Min (e.Å ⁻³)	0.296 y -0.333	

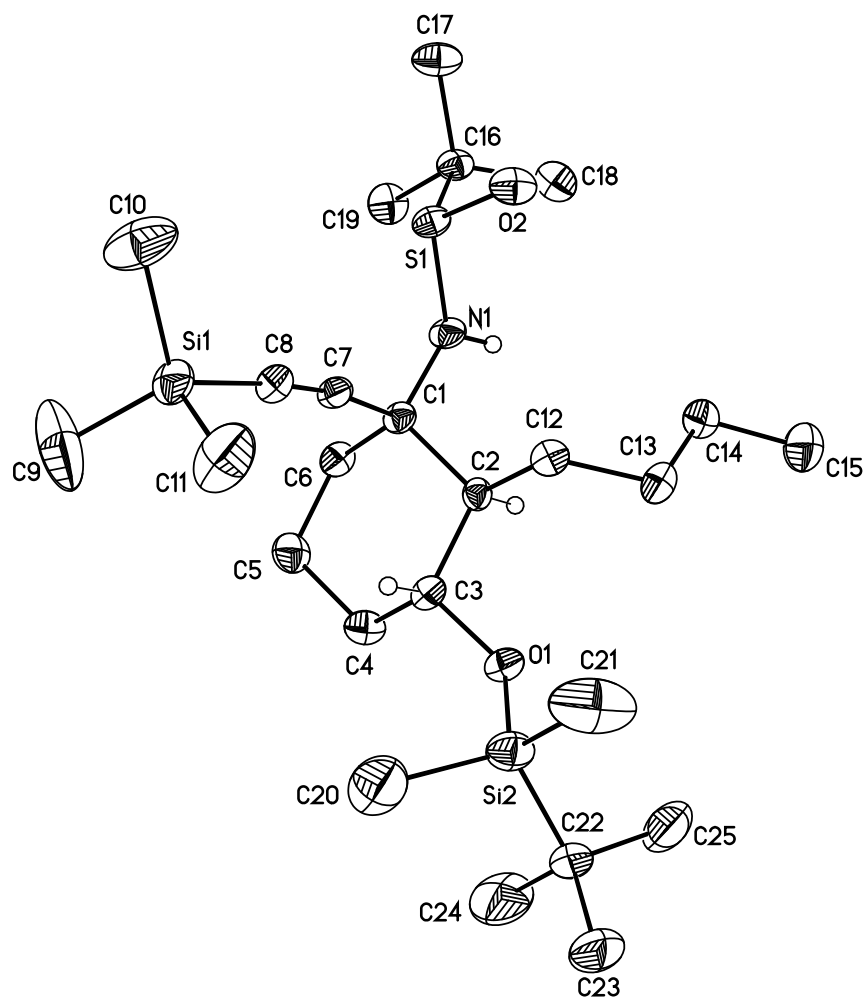


Figura 30. Vista de perspectiva de **130**.

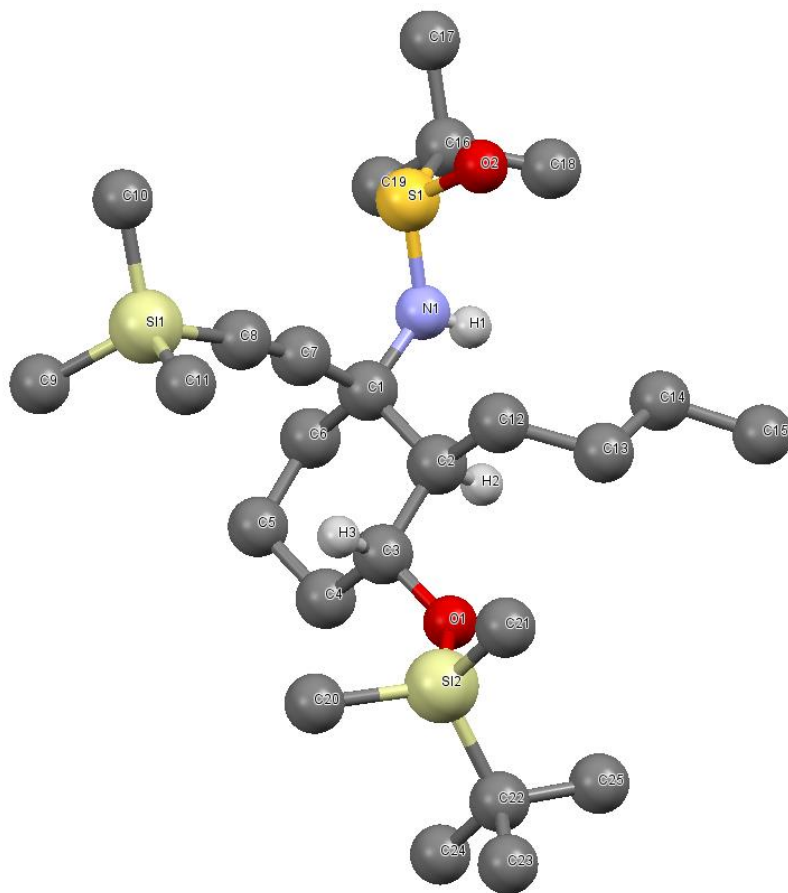


Figura 31. Vista de perspectiva de **130**.

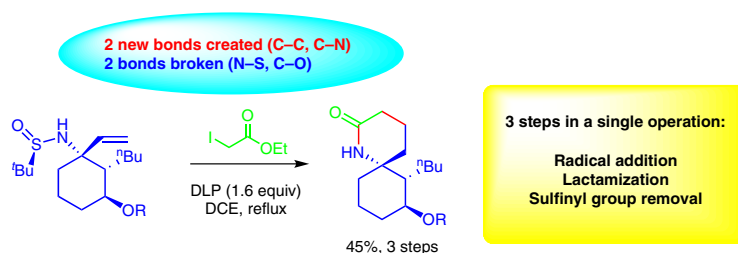
ANEXO V

PUBLICACIONES

Model Studies Toward the Enantioselective Synthesis of Perhydrohistrionicotoxin: A Free-Radical Approach to the Azaspirocyclic Core

Eduardo Peralta-Hernández
Alejandro Cordero-Vargas*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México, México
acordero@unam.mx



Received: 07.06.2016
Accepted after revision: 10.07.2016
Published online: 18.08.2016
DOI: 10.1055/s-0035-1562612; Art ID: ss-2016-m0416-op

Abstract A free-radical-based protocol for the construction of the azaspirocyclic core of the natural product perhydrohistrionicotoxin is described. The adopted strategy is based on the use of an enantiomerically pure allylamine bearing a properly substituted cyclohexane at the allylic position as a radical acceptor. An unexpected reductive atom transfer radical addition reaction, followed by lactamization and removal of the chiral auxiliary is achieved in a single manipulation.

Key words azaspirocyclic, atom transfer radical addition (ATRA), perhydrohistrionicotoxin, Ellman sulfanyl imines, reductive ATRA reaction

Azaspirocyclics are the key skeleton for a wide range of spirocyclic alkaloids. For example, the skin extracts of the neotropical frogs *Dendrobates histrionicus* have provided a number of spirocyclic alkaloids with interesting pharmacological properties.¹ Amongst these, the azaspirocyclic (–)-histrionicotoxin (**1**) is a potent noncompetitive acetylcholine antagonist. With three notable exceptions,² in which histrionicotoxin itself was synthesized, most efforts have been focused on the saturated analogues, (+)- and (–)-perhydrohistrionicotoxin (**2** and **3**, respectively),³ since these compounds display similar biological properties (Figure 1).

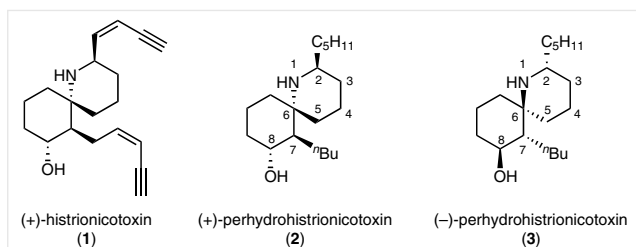


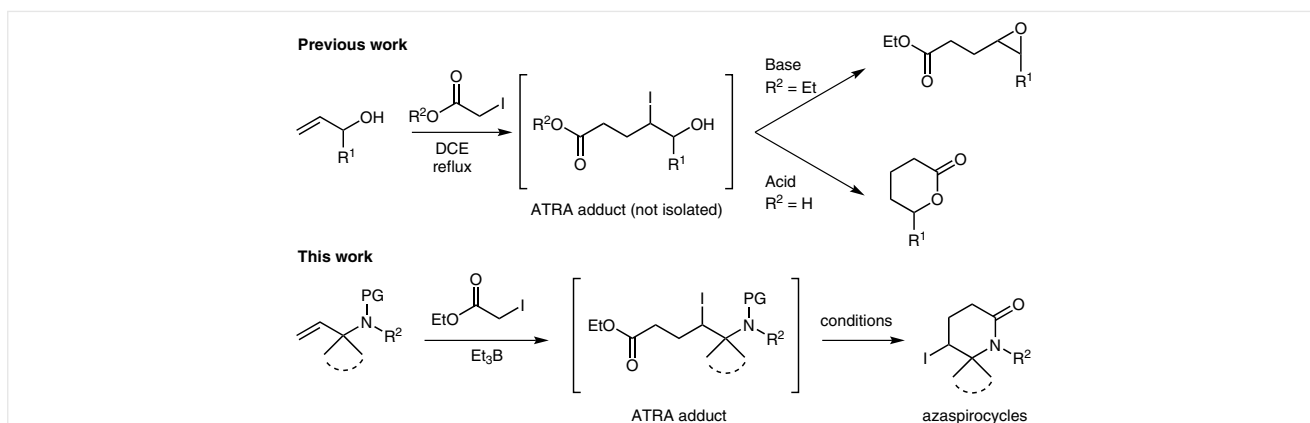
Figure 1 Histrionicotoxin (**1**) and (+)- and (–)-perhydrohistrionicotoxin (**2** and **3**)

The main problem for the synthesis of either compounds **1** or **2** is the assembly of the azaspirocyclic framework, and a variety of strategies have been developed to this end, which include a Beckmann rearrangement,⁴ a dipolar cycloaddition,⁵ an iodoamination,⁶ an intramolecular ene reaction,⁷ a palladium-catalyzed amination,⁸ and a ring contraction of heterocyclic enamines,⁹ amongst others.¹⁰ It is worth noting that amongst the achieved syntheses, only those reported by Winkler,¹¹ Tanner,¹² Westermann¹³ and Ryan¹⁴ are enantioselective routes. Thus, the search for new stereoselective routes leading to both enantiomers of the natural products is still of great interest.

In recent years, our group has reported on the synthetic applications of atom transfer radical reactions (ATRA or Kharasch reactions), in which the ATRA adduct is transformed in situ into a different functional group, such as an epoxide¹⁵ or a lactone,¹⁶ depending on the reaction conditions (Scheme 1). In the above-mentioned work, we employed a radical-ionic sequence with an unprotected allylic alcohol, allowing the ionic cyclization to be performed in one pot. On this basis, we reasoned that an allylamine could also serve as an effective radical trap and that the adduct could undergo a lactamization reaction. If a ring is present at the allylic position, this would lead to the azabicyclic framework of histrionicotoxin (**1**).

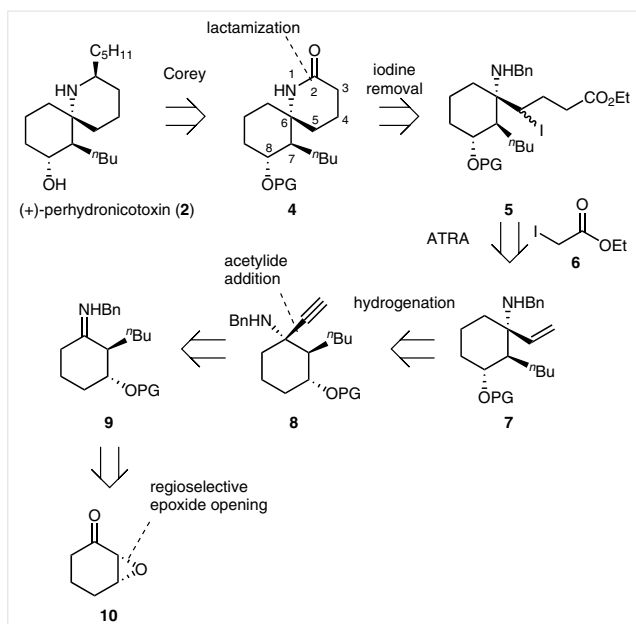
In this paper, we report the preparation of [5.5] spirocyclic lactams via ATRA adducts derived from allylamines bearing a cyclohexane ring at the allylic position. With the aim of showing the utility of this approach, we have constructed an advanced synthetic intermediate for the synthesis of (–)-6-*epi*-perhydrohistrionicotoxin.

As seen in Scheme 2, our originally planned retrosynthetic analysis for **2** shows that the final product would be obtained from **4** according to Corey's seminal synthesis.⁴ Thus, the key steps of our approach would be the ATRA reaction between allylamine **7** and ethyl iodoacetate (**6**), and



Scheme 1 Preparation of epoxides and lactams via ATRA adducts

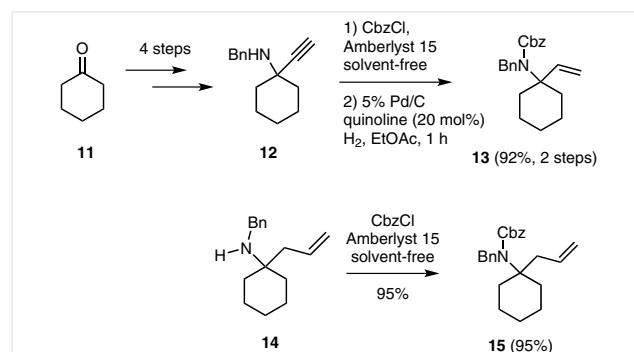
a subsequent reduction of the iodine atom and a lactamization between the amine and the ester residues of the reduced ATRA adduct. Acetylide addition onto imine **9** and partial hydrogenation of the alkyne moiety would furnish the above-mentioned radical acceptor **7**. Finally, the imine **9** could be synthesized by regioselective epoxide opening and imine formation from known oxirane **10**.



Scheme 2 Retrosynthesis of perhydrohistrionicotoxin (**2**)

Before embarking on the total synthesis of the natural product, we decided to attempt the key radical reaction on model substrates. To this end, allylamine **13** was prepared from known propargylamine **12**¹⁷ as depicted in Scheme 3. All the steps toward this end were carried out without any problems following literature procedures, with the exception of the partial hydrogenation. Initial attempts using Lindlar's catalyst led, to our surprise, to the corresponding

alkane. After some experimentation, it was found that the use of 5% Pd/C and quinoline (20 mol%) in ethyl acetate, with careful monitoring of the reaction course, allowed the isolation of allylamine **13** after protection as its benzyl carbamate. With the aim of verifying if the proposed route could also be useful for the synthesis of [5.6] azaspirocycles, homoallylamine **15** was prepared from known compound **14**¹⁸ by Cbz protection.



Scheme 3 Preparation of radical acceptors **13** and **15**

With acceptors **13** and **15** in hand, we proceeded to test the key radical addition. Initially, we assumed that the ATRA reaction on either **13** or **15** would furnish a radical adduct bearing an iodine atom (see Scheme 1), which would have to be reduced, for example, with Bu_3SnH . However, when we reacted carbamate **15** using the previously employed conditions (Et_3B , O_2 , CH_2Cl_2 , r.t.),¹⁵ we observed a complex mixture of products where the only isolated product was not the expected ATRA adduct **16**, but debenzylated carbamate **17** in 20% yield, along with a series of decomposition products (Table 1). Even though at this point we are not sure of the exact mechanism for this reductive ATRA reaction, a plausible mechanism might involve an intramolecular radical 1,5-hydrogen transfer, followed by oxidation of the resulting benzylic radical into an iminium salt and hydrolysis of the latter to produce the corresponding de-

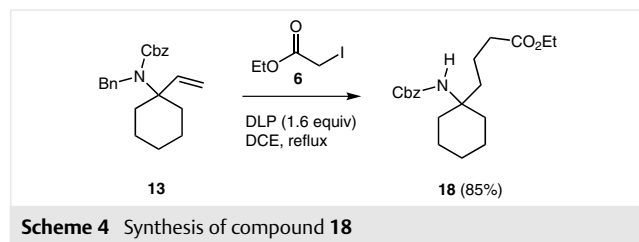
benzylated compound¹⁹ **17**. Far from a drawback, this unexpected result was quite convenient in view of the fact that the next intended step after the radical addition was the removal of the iodine atom. Thus, we tested different conditions in order to improve the yield of **17**.

Table 1 Optimization of the Conditions for the Key Radical Step

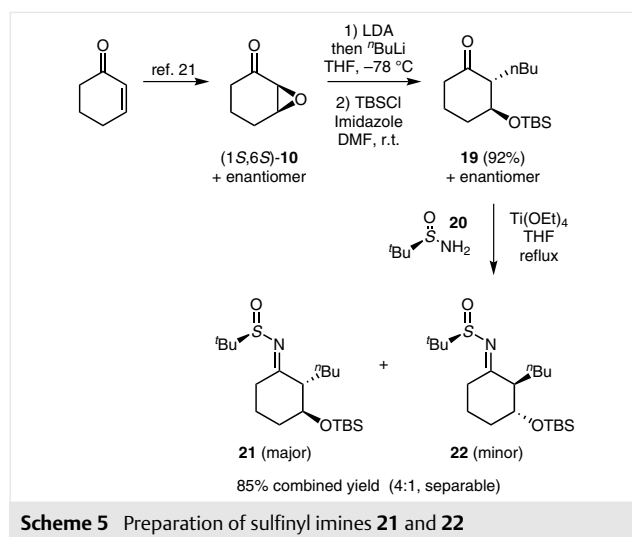
Entry	Radical initiator (mol%)	Solvent, temp	Yield of 16 (%)	Yield of 17 (%)
1	Et ₃ B, O ₂ (40)	CH ₂ Cl ₂ , r.t.	0	20
2	Et ₃ B, O ₂ (40)	H ₂ O–EtOH, r.t.	0	0
3	DLP (70)	DCE, reflux	0	40
4	DLP (160)	DCE, reflux	0	77

As seen in Table 1, the original conditions (Et₃B, O₂, CH₂Cl₂, r.t.) (Table 1, entry 1) led to a poor yield of **17** (20%). When the solvent was changed to H₂O–EtOH (Table 1, entry 2), a complex mixture of products was obtained, in which neither **16** nor **17** could be detected. We then decided to use a thermal initiator [70 mol% of lauroyl peroxide (DLP) added portionwise] in refluxing 1,2-dichloroethane (DCE) (Table 1, entry 3), which resulted in compound **17** being isolated in 40% yield. Since the latter was the major product of the reaction, the radical reaction could not be a chain process. Thus, by adding a stoichiometric amount of DLP (160 mol% added portionwise) (Table 1, entry 4), the yield of amine **17** increased to 77%.

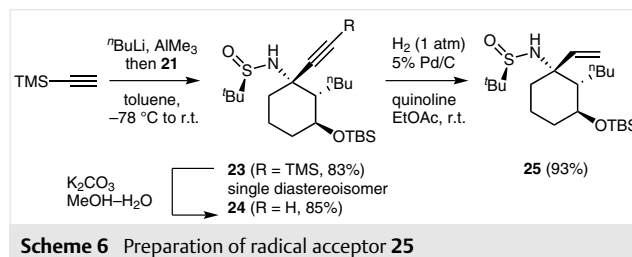
With the radical conditions established, we tested the same reaction on compound **13**. To our delight, when a solution of **13** and ethyl iodoacetate (**6**) in refluxing DCE was treated with DLP, carbamate **18** was obtained in 85% yield (Scheme 4). Once again, no trace of the ATRA adduct was observed. With a wide available catalog of conditions for lactamization,²⁰ we did not seek to cyclize carbamates **17** and **18**, but rather to explore the reductive radical step on a more complex system, which could eventually lead to the natural product **2**.

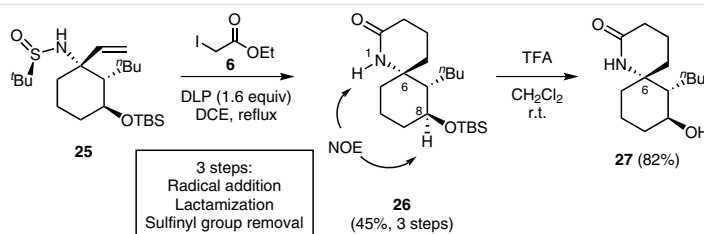


We proceeded to prepare an allylamine bearing the necessary functional groups to complete the formal synthesis of (–)-perhydrohistrionicotoxin (**3**). To this end, we started from known epoxide (1*S*,6*S*)-**10**, obtained from cyclohexenone in 75% yield following List's procedure.²¹ Regioselective opening of the epoxide with LDA and *n*-BuLi⁶ afforded an alcohol, which was immediately protected as its TBDMS ether (**19**) in 92% overall yield (Scheme 5). In order to obtain the requisite (*S*)-propargylamine, we explored the use of Ellman's sulfinyl imines²² as chiral auxiliaries. Thus, treatment of ketone **19** with (*R*)-*tert*-butanesulfinamide (**20**) afforded sulfinyl imines **21** and **22** in 85% combined yield as a separable 4:1 mixture of diastereoisomers, arising from the small amount of the (1*R*,6*R*)-**10** enantiomer formed during the enantioselective epoxidation.²³



When sulfinyl imine **21** was treated with TMS-acetylide, we were pleased to observe the formation of propargylamine **23** in 83% yield as a single diastereoisomer (Scheme 6). At this point, the stereochemistry of the addition product could not be firmly established, but it could be confirmed at the end of the route (*vide infra*). Removal of the TMS group under basic conditions and partial hydrogenation with 5% Pd/C and quinoline afforded acceptor **25** and set the scene for the key radical addition.



Scheme 7 Synthesis of spiro lactam **26**

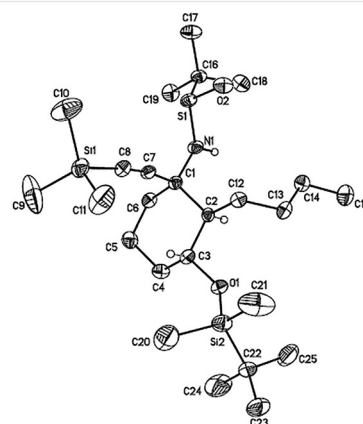
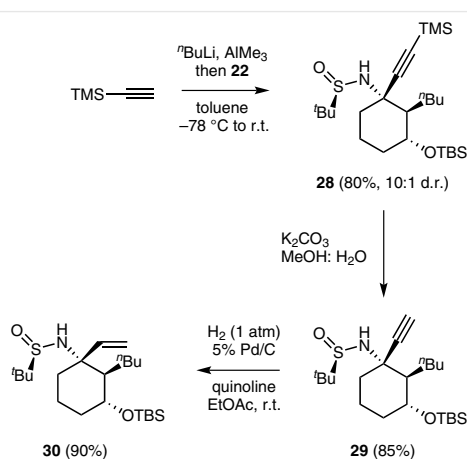
With allylamine **25** in hand, we proceeded to test the key radical addition. At this point, and in concordance with the model substrates, we were actually not expecting the ATRA adduct, but probably the reduced addition product. However, to our surprise, when a mixture of allylamine **25** and ethyl iodoacetate (**6**) in refluxing DCE was treated with 1.6 equivalents of DLP, the major product was spiro lactam **26** in 45% yield, resulting from the radical addition, lactamization and sulfinyl group removal (Scheme 7). The structure and stereochemistry of this product was established by 2D NMR experiments (see the supporting information), with the observation of a very clear interaction between the H-1 (NH, 5.82 ppm) and H-8 (CHOTBS, 3.58 ppm) protons. Additionally, TBS deprotection (TFA) of **26** rendered the known alcohol **27**, which had already been reported by Ibuka²⁴ as an advanced intermediate²⁵ *en route* to the 6R epimer of perhydrohistrionicotxin.

This unexpected result was quite outstanding since, to the best of our knowledge, the sulfinyl group is usually removed under strong acidic conditions (HCl). Although at this point we cannot provide a mechanism for the sulfinyl group removal under the mentioned conditions, it is possible that the lysis of the N–S group could follow a radical path, generating an amine that would cyclize and provide the final lactam compound. The latter process could be fa-

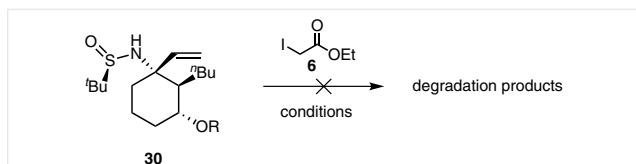
vored by the presence of the lauric acid generated from the peroxide. Further experiments toward establishing the radical or ionic nature of the sulfinyl group removal are currently under progress.

Since the methodology was shown to work on simple and complex substrates, we decided to test the same route for the minor stereoisomer **22**, which would allow us to complete the total synthesis of (+)-perhydrohistrionicotxin (**2**). To this end, compound **22** was first subjected to the acetylide addition, generating propargylamine **28** in 80% yield (Scheme 8). After applying the same reactions conditions as for diastereoisomer **23**, radical acceptor **30** was forged in 90% yield.

Fortunately, good quality crystals of the major diastereoisomer **28** could be obtained, and the stereochemistry was unambiguously established by X-ray diffraction²⁶ (Figure 2).

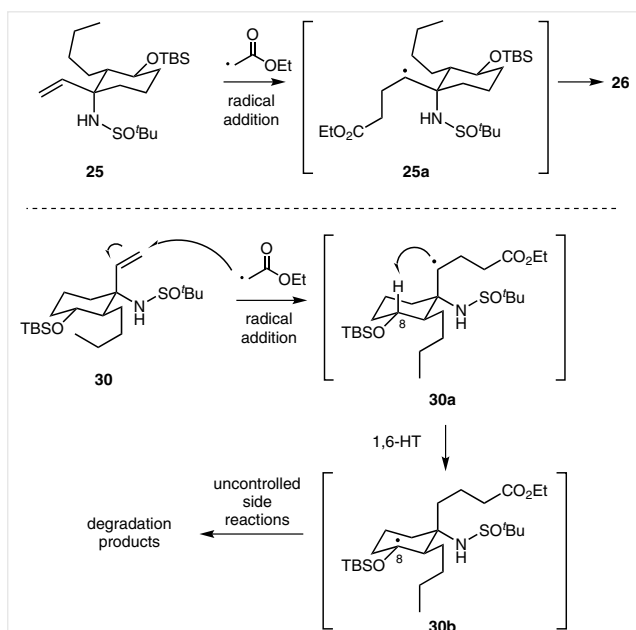
Figure 2 Crystal structure (ORTEP representation) of compound **28**Scheme 8 Preparation of radical acceptor **30**

Unfortunately, when **30** was subjected to the previously optimized reaction conditions, only a complex mixture of degradation products was observed (Scheme 9). Other reaction conditions were tested, such as different solvents (CH_2Cl_2 , EtOAc, benzene, PhCl), temperatures (77, 80 and 131 °C) and radical initiators (dicumyl peroxide, benzoyl peroxide, triethylborane). However, the same result was obtained in each case and no trace of the desired spiro lactam was detected.



Scheme 9 Attempted radical additions using acceptor **30**

The reasons for the latter failure are not clear, but probably the equatorial or axial orientation of the vinyl group is behind this problem. As shown in Scheme 10, the vinyl group is equatorially located on compound **25**, giving rise to radical **25a**, which is then reduced to provide spiro lactam **26** after lactamization and removal of the sulfinyl group. In contrast, the vinyl group in acceptor **30** is expected to be located in an axial orientation, resulting in the generation of intermediate **30a**. The latter radical is appropriately oriented to undergo a 1,6-hydrogen transfer (1,6-HT) with the axially located hydrogen on C-8 (perhydrohistrionicotoxin numbering), which can evolve along a non-conventional pathway. Further experiments are in progress in order to understand this effect and to apply this methodology to an enantioselective total synthesis of perhydrohistrionicotoxin (**2**).



Scheme 10 A plausible explanation for the different reactivities of **25** and **30** in the radical step

In summary, we have developed a practical entry to spirocyclic lactams based on the use of allylamines or homoallylamines as radical acceptors. Also, we have demonstrated that Kharasch-type reactions are a good choice for the stereoselective assembly of azaspirocycles and that they can be applied to the synthesis of complex alkaloids. This meth-

odology proved to be useful as it was applied to an advanced intermediate for the synthesis of an analogue of the natural alkaloid, (-)-perhydrohistrionicotoxin (**2**).

All operations were carried out under an inert atmosphere of argon gas. Anhydrous solvents were obtained by distillation under an inert atmosphere. Column chromatography was performed using Macherey-Nagel (70–230 mesh) silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. Specific rotations were measured on a Perkin Elmer 343 polarimeter, using a sodium lamp (589 nm) and a 1 dm³ quartz cell. IR spectroscopy was performed using a Bruker ATR 400–4000 Alpha-ST-IR-spectrophotometer. All data are expressed in wavenumbers (cm⁻¹). NMR spectra were measured with a JEOL Eclipse 300 (300 MHz), a Bruker Avance III (400 MHz) or a Varian, Unity Inova (500 MHz) spectrometer, using appropriate deuterated solvents. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to TMS. COSY, NOESY and HSQC experiments were carried out to confirm the assignments and relative stereochemistry of the products. The HRMS-DART spectra were obtained on a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC spectrometer and the signals are expressed in mass/charge units (m/z).

Benzyl Benzyl(1-vinylcyclohexyl)carbamate (**13**)

A mixture of benzyl chloroformate (0.74 mL, 0.88 g, 5.16 mmol) and Amberlyst 15 (93 mg, 20 mg/mmol) was stirred for 5 min, then propargylamine **12** (1 g, 4.69 mmol) was added. The solution was stirred for 6 h at r.t., then diluted with EtOAc and filtered through filter paper, washed with EtOAc, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in EtOAc (46 mL) and 5% Pd/C (0.05 g, 5 wt%) and quinoline (0.18 mL, 0.2 g, 20 wt%) were added. The flask was charged with H₂ and allowed to stir until the starting material had been consumed (monitored by TLC). The reaction mixture was filtered, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 95:5–90:10) to afford compound **13** in 92% yield (2 steps) as a colorless oil.

IR (ATR): 3064, 3031, 2931, 2860, 1697, 1239, 1219, 1199, 735, 695 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28–7.20 (m, 10 H), 6.02 (dd, J = 17.7, 10.8 Hz, 1 H), 5.15 (dd, J = 10.8, 1.1 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.08 (dd, J = 17.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.05 (dd, J = 16.9, 1.2 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 2.12–1.89 (m, 4 H), 1.56–1.11 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.3, 142.3, 140.7, 136.9, 128.4 (2 C), 128.3 (2 C), 127.9 (2 C), 127.8, 126.7 (2 C), 126.6, 114.4, 66.8, 62.7, 48.3, 34.9 (2 C), 25.6, 23.2 (2 C).

HRMS (DART): m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₈NO₂: 350.21200; found: 350.21236.

Benzyl (1-Allylcyclohexyl)(benzyl)carbamate (**15**)

A mixture of benzyl chloroformate (1.16 mL, 1.39 g, 8.15 mmol) and Amberlyst 15 (148 mg, 20 mg/mmol) was stirred for 5 min, then amine **14** (1.7 g, 7.41 mmol) was added. The mixture was stirred for 6 h at r.t., then diluted with EtOAc and filtered through filter paper, washed with EtOAc, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The resulting crude residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 95:5–90:10) to afford the pure *N*-benzyloxycarbonyl derivative **15** in 95% yield as a light yellow oil.

IR (ATR): 3065, 3031, 2931, 2863, 1696, 1452, 1391, 1349, 1235, 1207, 1083, 1068, 912 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.30–7.15 (m, 10 H), 5.80–5.66 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 5.05–4.96 (m, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 2.73 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.27–2.23 (m, 2 H), 1.67–1.32 (m, 7 H), 1.19–1.04 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.2, 140.8, 136.9, 134.3, 128.2 (4 C), 127.7 (2 C), 127.6, 126.3, 126.2 (2 C), 117.7, 66.6, 62.3, 48.3, 37.2, 34.3 (2 C), 25.3, 22.6 (2 C).

HRMS (DART): m/z [$M + H$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2$: 364.22765; found: 364.22715.

Reductive Kharasch Reactions with Allyl and Homoallyl Carbamates; General Procedure

A solution of ethyl iodoacetate (**6**) (2 mmol) and the corresponding radical acceptor (1 mmol) in DCE (5 mL) was refluxed under an argon atm for 15 min. Next, lauroyl peroxide (DLP) (0.4 mol%) was added every 1.5 h until the complete disappearance of the starting material (160% of DLP, monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel with a short pad of basic alumina on the top).

Ethyl 5-(1-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]cyclohexyl]pentanoate (17)

Prepared from compound **15** (0.45 g, 1.24 mmol) and ethyl iodoacetate (**6**) (0.53 g, 2.47 mmol) following the general method. Purification by flash column chromatography (hexane–EtOAc, 85:15) gave the title compound in 77% yield as a yellow solid; mp 35–38 °C.

IR (ATR): 3063, 3030, 2927, 2857, 1732, 1688, 1496, 1454, 1271, 754, 737, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.37–7.28 (s, 5 H), 5.05 (s, 2 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.95–1.91 (m, 1 H), 1.74–1.31 (m, 15 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.7, 154.4, 136.8, 128.5 (2 C), 127.9 (3 C), 66.1, 60.1, 54.7, 34.9, 34.3 (2 C), 25.7, 25.3 (2 C), 22.6, 21.6 (2 C), 14.2.

HRMS (DART): m/z [$M + H$] $^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 362.23313; found: 362.23189.

Ethyl 4-(1-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]cyclohexyl]butanoate (18)

Prepared from compound **13** (0.51 g, 1.46 mmol) and ethyl iodoacetate (**6**) (0.62 g, 2.91 mmol) following the general method. Purification by flash column chromatography (hexane–EtOAc, 85:15) gave the title compound in 85% yield as a pale yellow oil.

IR (ATR): 3363, 2931, 2858, 1718, 1500, 1454, 1242, 1210, 1075, 1029, 969, 774, 737, 697, 473 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.33–7.25 (m, 5 H), 5.02 (s, 2 H), 4.60 (br s, 1 H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.24 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.94–1.91 (m, 2 H), 1.74–1.65 (m, 2 H), 1.56–1.29 (m, 10 H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.3, 154.1, 136.7, 128.2 (2 C), 127.64, 127.62 (2 C), 65.6, 59.9, 54.3, 34.5, 34.1, 25.5, 25.0, 22.3, 21.4 (2 C), 18.4, 13.9.

HRMS (DART): m/z [$M + H$] $^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 348.21748; found: 348.21657.

(2R,3S)-2-Butyl-3-[[tert-Butyldimethylsilyloxy]cyclohexan-1-one (19)

According to Tanner's method,⁶ freshly distilled diisopropylamine (1.56 mL, 1.13 mmol) was dissolved under an argon atm in dry THF (15 mL) and the solution was cooled to 0 °C. *n*-Butyllithium (4.28 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 10.69 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 20 min at 0 °C before being cooled to –78 °C. A solution of (1S,6S)-**10** (1.0 g, 8.91 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 30 min at –78 °C before the addition of *n*-butyllithium (5.5 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 13.37 mmol). The reaction temperature was allowed to rise to –20 °C and then stirring was continued for a further 2 h. The reaction was quenched with an aq solution of NH_4Cl and the aq phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 9:1) to give the corresponding alcohol as a colorless oil (1.39 g, 92%), whose analytical and spectroscopic data fully matched those reported by Tanner (racemic). This compound was unstable and was thus immediately used for the next reaction.

$[\alpha]_D^{25}$ = +56.4 (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (ATR): 3400, 2950, 1638, 1700 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.78 (td, J = 7.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.43–1.98 (m, 6 H), 1.81–1.54 (m, 4 H), 1.40–1.17 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 211.4, 73.9, 59.3, 40.1, 32.0, 29.8, 26.5, 22.9, 20.9, 13.9.

To a solution of the above alcohol (2.74 g, 16.01 mmol) in DMF (17 mL) at 0 °C were added TBSCl (2.93 g, 19.44 mmol) followed by imidazole (2.68 g, 39.36 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to 25 °C over a period of 3 h. The solution was cooled to 0 °C and diluted with Et_2O . H_2O was added and the aq layer was separated and extracted with Et_2O . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (hexane–EtOAc, 99:1) to furnish the desired product **19** as a pale yellow oil in 92% yield. The analytical data were identical to those reported by Padwa⁵ (racemic).

Yield: 4.20 g (92%); pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{25}$ = +42.9 (c 1.1, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.79 (td, J = 6.3, 2.4 Hz, 1 H), 2.38–2.19 (m, 3 H), 2.07–1.94 (m, 2 H), 1.72–1.48 (m, 4 H), 1.35–1.21 (m, 4 H), 0.90–0.85 (m, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 212.2, 74.4, 59.6, 39.8, 31.5, 29.8, 27.4, 25.7 (3 C), 22.8, 20.7, 17.9, 13.9, –4.5, –4.9.

(R)-N-[(2S,3S)-2-Butyl-3-[[tert-butyldimethylsilyloxy]cyclohexylidene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (21) and (R)-N-[(2R,3R)-2-Butyl-3-[[tert-butyldimethylsilyloxy]cyclohexylidene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (22)

A solution of $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.44 mL, 0.478 g, 2.11 mmol), (*R*)-*tert*-butane-sulfinamide (**20**) (0.134 g, 1.05 mmol) and ketone **19** (0.30 g, 1.05 mmol) in dry THF (5 mL) under argon was heated to reflux. After the starting material had been completely consumed, the reaction mixture was allowed to cool to r.t. and an equal volume of sat. aq NaHCO_3 solution was added with vigorous stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of Celite, and the filter cake was washed with EtOAc. The filtrate was extracted with EtOAc, and the combined organic portions were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated.

Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 90:10) afforded compounds **21** and **22** as yellow oils in 85% combined yield (dr 4:1).

(R)-N-((2S,3S)-2-Butyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]cyclohexylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (21)

$[\alpha]_D^{25} = +50.93$ (c 1.23, CH₂Cl₂).

IR (ATR): 2953, 2929, 2858, 1716, 1622, 1461, 1388, 1361, 1253, 1184, 1138, 1073, 1017, 939, 881, 833, 812, 774, 665, 594 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.81–3.77 (m, 1 H), 3.08–2.99 (m, 1 H), 2.67 (ddd, *J* = 13.6, 8.9, 4.4 Hz, 1 H), 2.48–2.29 (m, 2 H), 2.02–1.71 (m, 4 H), 1.64–1.49 (m, 5 H), 1.25 (s, 9 H), 0.91–0.87 (m, 12 H), 0.06 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 187.2, 74.4, 57.3, 56.8, 31.1, 30.9, 29.6, 28.6, 25.8 (3 C), 22.7, 22.5 (3 C), 21.6, 18.1, 13.9, –4.8 (2 C).

HRMS (DART): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₄₂NO₂SSi: 388.27055; found: 388.27058.

(R)-N-((2R,3R)-2-Butyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]cyclohexylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (22)

$[\alpha]_D^{25} = +23.2$ (c 1.4, CH₂Cl₂).

IR (ATR): 2953, 2929, 2858, 1617, 1461, 1361, 1253, 1074, 834, 774 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.89–3.85 (m, 1 H), 2.83–2.64 (m, 2 H), 2.42 (dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1 H), 1.99–1.84 (m, 2 H), 1.71–1.49 (m, 4 H), 1.32–1.21 (m, 4 H), 1.23 (s, 9 H), 0.89–0.84 (m, 12 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.1, 74.2, 57.2, 55.8, 31.8, 30.2, 29.7, 29.0, 25.7 (3 C), 22.7, 22.0 (3 C), 21.4, 18.0, 13.8, –4.7, –4.9.

HRMS (DART): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₄₂NO₂SSi: 388.27055; found: 388.27022.

Propargyl Sulfonamides; General Procedure

To a solution of TMS-acetylene (1.0 mmol) in dry toluene (3 mL) at –78 °C was slowly added *n*-butyllithium (2.2 mmol of a 2.5 M solution in hexanes). The resulting solution was stirred for 15 min before a cold (–78 °C) solution of *N*-sulfinyl ketimine **21** or **22** (1.0 mmol) and Me₃Al (1.2 mmol) in anhydrous toluene (2.2 mL) was slowly added via cannula. Stirring was continued at –78 °C for 2 h, and then the solution was allowed to warm to r.t. over 4 h and stirred for a further 12 h at r.t. The mixture was cooled in an ice–water bath and sat. aq NH₄Cl solution was added dropwise until gas evolution ceased. The resulting mixture was filtered over Celite and washed with EtOAc. The filtrate was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography.

(R)-N-((1S,2S,3S)-2-Butyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-1-[(trimethylsilyl)ethynyl]cyclohexyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (23)

The title compound was prepared from *N*-sulfinyl ketimine **21** (0.20 g, 0.51 mmol) according to the general method, affording propargylamine **23** in 83% yield as a colorless oil (single diastereoisomer).

$[\alpha]_D^{25} = +21.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR (ATR): 2954, 2930, 2859, 2166, 1215, 1086, 1059, 834, 773, 760 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.50 (td, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1 H), 3.13 (br s, 1 H), 2.28–2.19 (m, 1 H), 1.89–1.80 (m, 1 H), 1.76–1.28 (m, 11 H), 1.22 (s, 9 H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.16 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.1, 87.9, 72.5, 57.7, 56.2, 54.1, 37.3, 36.0, 33.9, 29.4, 25.8 (3 C), 23.1, 22.8 (3 C), 19.2, 17.9, 14.1, –0.18 (3 C), –4.1, –4.7.

HRMS (DART): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₅₂NO₂SSi₂: 486.32573; found: 486.32038.

(R)-N-((1S,2R,3R)-2-Butyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-1-[(trimethylsilyl)ethynyl]cyclohexyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (28)

The title compound was prepared from *N*-sulfinyl ketimine **22** (0.1 g, 0.25 mmol) according to the general method, affording propargylamine **28** in 80% yield (dr 10:1) as a white solid; mp 95–97 °C. Only the major diastereoisomer is described.

$[\alpha]_D^{25} = +8.9$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR (ATR): 3291, 2953, 2934, 2858, 2163, 1250, 1060, 1040, 860, 833, 771 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (br s, 1 H), 3.68 (td, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1 H), 2.07–2.01 (m, 1 H), 1.85–1.24 (m, 12 H), 1.20 (s, 9 H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.18 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 106.5, 91.5, 74.3, 59.4, 56.0, 52.7, 39.9, 34.4, 32.9, 29.0, 25.9 (3 C), 23.4, 22.7 (3 C), 19.9, 18.1, 14.1, –0.1 (3 C), –4.1, –4.6.

HRMS (DART): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₅₂NO₂SSi₂: 486.32573; found: 486.32605.

Alkynes 24 and 29; General Procedure

To a stirred solution of the corresponding TMS derivative (1.0 mmol) in a 1:1 mixture of MeOH–H₂O (10 mL) was added K₂CO₃ (5.0 mmol) at r.t., and stirring was continued for 3 h at the same temperature. After removal of MeOH under reduced pressure, the mixture was diluted with H₂O and then extracted with EtOAc, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 95:5) to afford the desired alkyne.

(R)-N-((1S,2S,3S)-2-Butyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-1-ethynylcyclohexyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (24)

Prepared following the general method from compound **23** (0.22 g, 0.45 mmol). The product was obtained as a colorless oil in 82% (0.15 g) yield.

$[\alpha]_D^{25} = +28.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR (ATR): 3313, 3216, 2952, 2930, 2858, 1461, 1362, 1253, 1110, 1081, 832, 773 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.55 (td, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1 H), 3.23 (br s, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.38–2.32 (m, 1 H), 1.88–1.26 (m, 12 H), 1.23 (s, 9 H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 87.1, 72.5, 72.1, 57.1, 56.3, 53.9, 36.8, 35.9, 33.6, 29.4, 25.8 (3 C), 23.0, 22.7 (3 C), 19.2, 18.0, 14.1, –4.1, –4.6.

HRMS (DART): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₄₄NO₂SSi: 414.28620; found: 414.28633.

(R)-N-((1S,2R,3R)-2-Butyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-1-ethynylcyclohexyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (29)

Prepared following the general method from **28** (0.1 g, 0.20 mmol). The product was obtained as a white solid in 85% (0.72 g) yield; mp 95–98 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +52.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR (ATR): 3290, 3219, 2954, 2927, 2855, 1460, 1364, 1253, 1062, 1040, 991, 831, 771 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.81 (br s, 1 H), 3.65 (td, J = 9.3, 3.9 Hz, 1 H), 2.51 (s, 1 H), 2.12–2.08 (m, 1 H), 1.87–1.24 (m, 12 H), 1.21 (s, 9 H), 0.89 (br s, 12 H), 0.08 (s, 6 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 84.6, 75.0, 74.0, 58.7, 55.9, 52.8, 39.5, 34.4, 33.3, 29.2, 25.9 (3 C), 23.3, 22.6 (3 C), 19.7, 18.0, 14.1, –4.1, –4.7.

HRMS (DART): m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Si}$: 414.28620; found: 414.28663.

Allylamines **25** and **30**; General Procedure

The corresponding terminal alkyne was dissolved in EtOAc (10 mL) and 5% Pd/C (5 wt%) and quinoline (20 wt%) were added to the reaction mixture. The flask was charged with H_2 and the mixture allowed to stir at r.t. until the starting material had been consumed (monitored by TLC). The crude mixture was filtered, concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 85:15) to afford the desired alkene.

(*R*)-*N*-{[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Butyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-vinylcyclohexyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**25**}

Prepared from alkyne **24** (0.22 g, 0.45 mmol) following the general method. The product was obtained as a colorless oil in 93% yield.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +18.6 (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (ATR): 2952, 2930, 2858, 1462, 1253, 1073, 832, 772 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.99 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1 H), 5.40 (dd, J = 17.0, 0.5 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J = 11.0, 0.5 Hz, 1 H), 3.66 (td, J = 10.0, 4.5 Hz, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 2.16–2.12 (m, 1 H), 1.90–1.86 (m, 1 H), 1.58–1.52 (m, 4 H), 1.40–1.20 (m, 7 H), 1.25 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 145.3, 114.1, 73.4, 64.5, 56.5, 53.4, 36.1, 34.1, 33.8, 28.1, 25.9 (3 C), 23.2, 23.0 (3 C), 19.9, 18.0, 14.0, –4.1, –4.6.

HRMS (DART): m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{NO}_2\text{Si}$: 416.30185; found: 416.30230.

(*R*)-*N*-{[(1*R*,2*R*,3*R*)-2-Butyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-vinylcyclohexyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**30**}

Prepared from alkyne **29** (0.10 g, 0.20 mmol) following the general method. The product was obtained as a colorless oil in 90% yield.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +19.1 (c 1.1, CH_2Cl_2).

IR (ATR): 2928, 2857, 1463, 1362, 1254, 1070, 1004, 833, 773 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.05 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J = 10.8, 0.6 Hz, 1 H), 5.23 (dd, J = 17.4, 0.6 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 3.79–3.75 (m, 1 H), 1.82–1.60 (m, 6 H), 1.48–1.36 (m, 4 H), 1.25–1.21 (m, 3 H), 1.20 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 141.3, 115.8, 73.3, 62.3, 55.4, 50.9, 33.7, 32.4, 31.6, 28.7, 25.9 (3 C), 23.0, 22.9 (3 C), 18.3, 17.5, 13.9, –4.3, –4.8.

HRMS (DART): m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{NO}_2\text{Si}$: 416.30185; found: 416.30292.

(*6*R*,7*S*,8*S*)-7-Butyl-8-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-azaspiro[5.5]undecan-2-one (**26**)*

The title compound was prepared from allylamine **25** (0.04 g, 0.24 mmol) and ethyl iodoacetate (**6**) (0.103 g, 0.48 mmol) following the general method for the radical addition. Compound **26** was isolated in 45% yield (3 steps) as a colorless oil after purification by flash column chromatography.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +53.6 (c 1.4, CH_2Cl_2).

IR (ATR): 3204, 3071, 2951, 2931, 2856, 1651, 1404, 1061, 834 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.82 (br s, 1 H), 3.58 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.34–2.29 (m, 2 H), 2.16–2.10 (m, 1 H), 1.87–1.65 (m, 6 H), 1.50–1.19 (m, 10 H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 172.6, 72.6, 58.5, 51.6, 37.9, 33.7, 33.5, 32.6, 31.2, 28.2, 25.8 (3 C), 23.2, 18.5, 17.9, 17.1, 14.0, –4.2, –4.8.

HRMS (DART): m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{Si}$: 354.28283; found: 354.28248.

(*6*R*,7*S*,8*S*)-7-Butyl-8-hydroxy-1-azaspiro[5.5]undecan-2-one (**27**)*

To a solution of compound **26** (0.012 g, 0.034 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at r.t. was added TFA (0.05 mL, 0.07 mmol). The reaction was allowed to stir at r.t. for 2 h and then neutralized with sat. aq NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (hexane–EtOAc, 7:3) to afford the corresponding alcohol **27** as a clear oil in 82% yield. Spectroscopic data matched with those reported by Ibuka.²⁴

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +71.03 (c 0.39, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.07 (br s, 1 H), 3.53 (td, J = 10.0, 4.5 Hz, 1 H), 2.43–2.37 (m, 1 H), 2.34–2.27 (m, 1 H), 2.01–1.92 (m, 3 H), 1.91–1.78 (m, 2 H), 1.74–1.68 (m, 1 H), 1.54–1.25 (m, 11 H), 1.15 (ddd, J = 9.7, 4.0, 3.5 Hz, 1 H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 172.9, 72.2, 59.0, 52.4, 38.3, 34.7, 34.0, 32.7, 31.1, 28.3, 23.2, 18.9, 16.9, 14.0.

HRMS (DART): m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2$: 240.19635; found: 240.19526.

Acknowledgment

We wish to thank DGAPA-UNAM (project number IN202915) and CONACyT (project number 219925) for financial support. E. Peralta-Hernández thanks CONACyT for a graduate scholarship (grant number 23553). We also thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar and Isabel Chávez-Urbe for technical support (NMR) and Dr. Marcos Hernández-Rodríguez for kindly providing Ellman's sulfinamide.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1562612>.

References

- (1) (a) Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870. (b) Witkop, B.; Gössinger, E. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, **1983**, 139–251. (c) Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Maleque, M. A.; Albuquerque, E. X. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 252.
- (2) (a) Carey, S. C.; Aratani, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5887. (b) Karatholuvhu, M. S.; Sinclair, A.; Newton, A. F.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656. (c) Adachi; Kamei, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4446.
- (3) For a review of the synthetic strategies for the synthesis of the histrionicotoxin family of alkaloids, see: Sinclair, A.; Stockman, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 298.
- (4) Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430.
- (5) Wilson, M. S.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9601.
- (6) Tanner, D.; Sellén, M.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3374.
- (7) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3590.
- (8) Godleski, S. A.; Heacock, D. J.; Meinhart, J. D.; Van Wallendael, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2101.
- (9) Duhamel, P.; Kotera, M.; Monteil, T.; Marabout, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4419.
- (10) (a) Kim, D.; Shim, P. J.; Lee, J.; Park, C. W.; Hong, S. W.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4864. (b) Deyine, A.; Poirer, J.-M.; Duhamel, P. *Synlett* **2008**, 260. (c) Tanner, D.; Hagberg, L.; Poulsen, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1427. (d) Coote, S. C.; Moore, S. P.; O'Brien, P.; Withwood, A. C.; Gilday, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7852.
- (11) Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4852.
- (12) Tanner, D.; Hagberg, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7907.
- (13) Diedrichs, N.; Krelaus, R.; Gedrath, I.; Westermann, B. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 686.
- (14) Brasholz, M.; Macdonald, J. M.; Saubern, S.; Ryan, J. H.; Holmes, A. B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11471.
- (15) Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899.
- (16) León-Rayo, D. F.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739.
- (17) (a) Yoshida, M.; Komatsuzaki, Y.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2083. (b) Imada, Y.; Yuassa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282.
- (18) Prusov, E.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10486.
- (19) Although benzylamines are usually stable under these conditions, there are some reports of oxidative debenzylation with CAN or DDQ, where a free radical is presumably an intermediate, see: (a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3765. (b) Sampson, P. B.; Honek, J. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1395.
- (20) (a) Mimura, M.; Hayashida, M.; Nomiyama, K.; Ikegami, S.; Iida, Y.; Tamura, M.; Hiyama, Y.; Ohishi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1971. (b) Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289. (c) Rapoport, H.; Chen, Y.; Mohareb, R. M.; Ahn, J. H.; Sim, T. B.; Ho, J. Z. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1153. (d) Tong, H. M.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2437. (e) Almahli, H.; Hendra, F.; Troufflard, C.; Cavé, C.; Joseph, D.; Delarue-Cochin, S. *Chirality* **2011**, *23*, 265.
- (21) Lifchits, O.; Mahlau, M.; Reisinger, C. M.; Lee, A.; Farès, C.; Polyak, I.; Gopakumar, G.; Thiel, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677.
- (22) (a) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600. (b) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 39. (c) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.
- (23) Although List's original paper reported a 97:3 er in the epoxidation step (see ref. 21), we could only partially reproduce this result, since the indirect er was 4:1, measured on compounds **21** and **22**.
- (24) Ibuka, T.; Minakata, H.; Mitsui, Y.; Hayashi, K.; Taga, T.; Inbushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2840.
- (25) Although compound **27** was reported by Ibuka, the spectroscopic data were not fully described. However, the key signals described for the title compound in ref. 24 matched with our data.
- (26) CCDC 1474251 contains the supplementary crystallographic data for this paper. The data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/getstructures.



A practical free-radical approach to 1,4-dicarbonyl compounds



Eduardo Peralta-Hernández[†], Ever A. Blé-González[†], Víctor A. Gracia-Medrano-Bravo, Alejandro Cordero-Vargas^{*}

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 December 2014
Received in revised form 19 February 2015
Accepted 23 February 2015
Available online 26 February 2015

Dedicated to the memory of Professor Eugene A. Bratoeff

Keywords:

Free radicals
Radical-ionic sequence
Vinyl acetates
1,4-Dicarbonyl compounds
Octahydroindole

ABSTRACT

A practical radical/ionic sequence based on the addition of electrophilic radicals onto vinyl acetates, is described. The addition of such radicals, derived from commercially available iodoesters, iodonitriles or iodoacetamides onto enol acetates generates the atom transfer adduct—a geminal halohydrine acetate—which is unstable and therefore promotes the ionic elimination of the transferred iodine to thus regenerate the carbonyl compound. This simple protocol provides a broad variety of 1,4-dicarbonyl compounds (or equivalents), such as ketoaldehydes, ketoesters, ketonitriles, and formyl nitriles.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

1,4-Dicarbonyls are an important class of compounds in organic synthesis, as they are starting materials for the preparation of a broad range of heteroaromatic compounds like furans,¹ thiophenes,² pyrrols³ or piridazines.⁴ Although the rational disconnection for these important synthetic intermediates would render an enolate and an α -halocarbonyl compound, in practice, this is not a simple transformation, because side-reactions such as self-condensations can occur. In consequence, the simple enolate- α -halocarbonyl substitution is virtually never employed, and a number of methods have emerged to circumvent this problem. For example, ionic methods like the oxidation of furans,⁵ the reaction of imines with α -halocarbonyl equivalents,⁶ Michael additions of acyl anions onto enones,⁷ and transition metal mediated coupling of enones with acyl chlorides⁸ or alkynes⁹ are powerful and elegant methodologies to access the title compounds.

Free-radical reactions have been also employed for the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds. Stannyl enolates¹⁰ and vinyl triflates¹¹ have been used as radical acceptors in which an addition–fragmentation sequence provides the desired

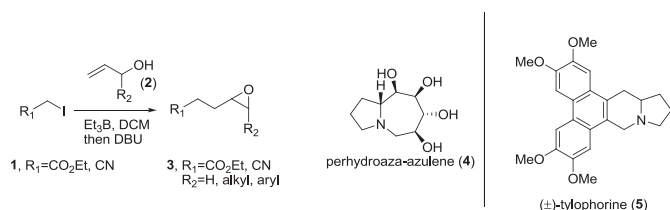
dicarbonyl structure and a tributylstannyl or a trifluoromethyl radical that propagates the radical chain. Other available radical methods employ alkenylsilanes¹² or styrenes¹³ as radical acceptors, providing the desired dicarbonyl compound after an oxidation step of the resulting radical. Although both chain and *non-chain* radical methods are very useful and original, in some cases the preparation of the radical acceptors requires expensive and toxic reagents or reactants, or the methodology is limited to the use of styrenes as the unsaturated component. A remarkable exception is the intermolecular oxidative enolate heterocoupling developed by Baran,¹⁴ which does not require exotic reagents or previous functionalization of the reactants, and it has emerged as an excellent method for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds as long as the starting materials tolerate the strong basic media.

Amongst the radical processes, atom transfer radical addition (ATRA or Kharasch reaction)¹⁵ is a powerful tool for the construction of advanced synthetic intermediates because it produces a compound in which a new C–C bond and a C–heteroatom bond are formed in the same reaction, allowing the product to be employed in further radical or ionic transformations. A few years ago, our group reported a new radical-ionic sequence for the preparation of epoxides¹⁶ based on the use of unprotected allylic alcohols for an ATRA reaction followed by basic treatment of the adduct. This sequence turned out to be very useful and could be

^{*} Corresponding author. Tel.: +52 55 56224450; fax: +52 55 56162217; e-mail address: acordero@unam.mx (A. Cordero-Vargas).

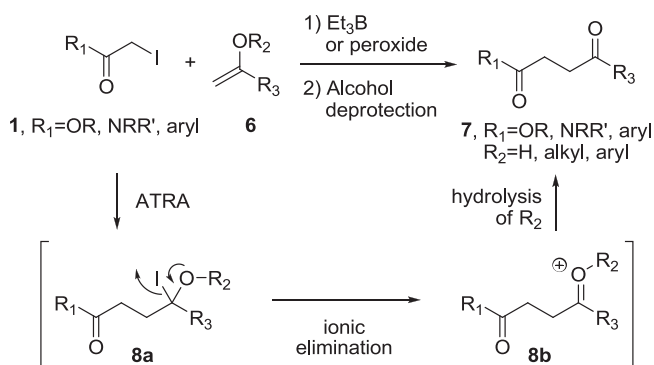
[†] Contributed equally to this work.

applied to the synthesis of complex alkaloids like perhydroaza-azulene (**4**)¹⁶ and tylophorine (**5**)¹⁷ (Scheme 1).



Scheme 1. Radical-ionic sequence for the preparation of epoxides.

On this basis, and due to the importance of 1,4-dicarbonyl compounds, herein we report a new radical-ionic sequence for the preparation of the mentioned structures based on the use of vinyl alcohol equivalents. We anticipated that if a vinyl alcohol would be used as radical acceptor instead of an allylic alcohol, the rather unstable ATRA adduct—a geminal iodohydrine—would afford the iodine elimination and regenerate the carbonylic group. Thus, we reasoned that an enol ester (**6**, R₂=Ac or Piv) or a vinyl-oxytrimethylsilane (**6**, R₂=TMS) could serve as effective radical traps¹⁸ leading to the ATRA adduct **8a**, which upon removal of the hydroxyl protective group would undergo an ionic elimination, affording the desired 1,4-dicarbonyl compound **7** (Scheme 2).

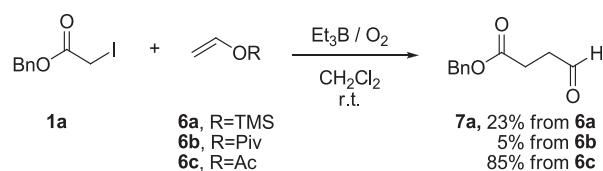


Scheme 2. Proposed radical-ionic sequence for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds.

2. Results and discussion

As a model reaction, we used benzyl iodoacetate **1a**¹⁹ and vinyloxytrimethylsilane (**6a**) in typical radical reaction conditions, using a substoichiometric amount of Et₃B/O₂ as radical initiator in dichloromethane at room temperature (Scheme 3). Under these conditions, the expected ATRA adduct was not obtained, but directly the 1,4-dicarbonyl compound **7a**, albeit in low yield (23%). Although TLC analysis and ¹H NMR of the crude material showed the presence of both **8a** and **7a**, only the latter was isolated after silica gel chromatography. Presumably, the ATRA adduct is formed but the TMS group hydrolyzes under the reaction conditions and purification, thus affording the desired dicarbonyl compound as the only isolable product. The use of vinyl pivalate (**6b**) decreased the yield, but when vinyl acetate (**6c**) was employed as the radical trap, the yield was improved to 85%. This improvement is probably due to the diminished steric bulk of the acetyl group compared to the pivaloyl or the trimethylsilyl groups, allowing a more effective iodine atom transfer.

The fact that vinyl acetate turned out to be the best acceptor for this sequence was quite convenient since it is an inexpensive and stable reagent. Besides, a number of methods for the preparation of



Scheme 3. Model reaction with different acceptors.

substituted vinyl acetates are available in the literature. We then examined the scope of the reaction with different radical precursors. As seen in Table 1, electrophilic radicals work well for this reaction. Thus, substituted iodoesters (**1b**,¹⁹ entry 2) are suitable reactants for this sequence, as well as iodonitriles (**1c**, entry 3) or even iodoamides (**1d**,¹⁶ entry 4) providing the corresponding aldehydes in good yields. On the contrary, and in according to previous results,¹⁶ iodoacetophenone **1e** (entry 5) afforded the desired ketoaldehyde only in trace amounts, and the main product turned out to be acetophenone **7e**. With the exception of the latter example, these results were quite encouraging, since, to the best of our knowledge, the acetaldehyde fragment cannot be introduced by direct alkylation of an enolate or by none of the above mentioned methods. This would allow us to prepare more complex and important synthetic intermediates.

Table 1
Scope of the radical precursors

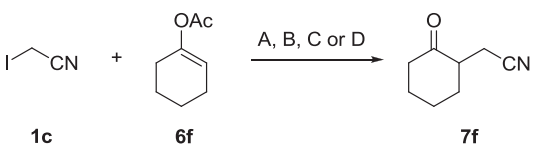
Entry	Precursor	Conditions	Product	Yield (%)
1		A		85
2		A		60
3		A		55
4		A		70
5		A		N.D.

Conditions A: 1 equiv of precursor (iodoester, iodoacetonitrile, iodoamide or iodoacetophenone), 2 equiv of vinyl acetate, Et₃B (0.6 equiv added portionwise, see Experimental section for details), O₂ (trace), CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), rt.

Next, we examined the scope of the radical acceptor. The first tested example was enol acetate **6f**,²⁰ derived from cyclohexanone. When we treated a 1:2 molar mixture of **1c** and **6f** with Et₃B, the dicarbonyl compound **7f** was isolated in poor yield (14%, entry 1, Table 2). In order to circumvent this problem and to provide a general method, we tested another radical initiator. Thus, when lauroyl peroxide (DLP) was employed as a radical initiator in refluxing 1,2-dichloroethane (DCE), the yield was improved to 37% (entry 2). As iodoacetonitrile is a commercially available reagent and **6f** has to be prepared, we inverted the molar relationship and used a 2-fold excess of the radical precursor (entry 3), observing again an increase

of the yield. Finally, under more concentrated conditions (0.2 M, entry 4) and adding 0.3 mol % portions of DLP every 1.5 h in refluxing DCE, we isolated **7f** in an acceptable 72% yield.

Table 2
Optimization of reaction conditions



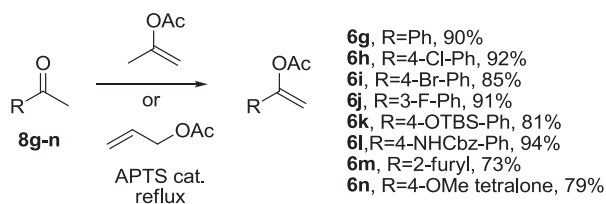
Entry	1c:6f	Solvent/concentration	Initiator	Temperature	Yield (%)
1	1:2	DCM/0.1 M	Et ₃ B ^a	rt	14
2	1:2	DCE/0.1 M	DLP ^b	Reflux	37
3	2:1	DCE/0.1 M	DLP ^b	Reflux	46
4	2:1	DCE/0.2 M	DLP ^c	Reflux	72

^a Conditions A: 0.3 mol % of Et₃B and a trace of O₂ were added every 2 h (0.9 mol % added) in dichloromethane at room temperature.

^b Conditions B: 0.15 mol % of DLP were added every 1.5 h (1.2 equiv added) to a refluxing solution of starting materials in 1,2-dichloroethane (DCE, 0.1M, 10 mL/mmol).

^c Conditions C: 0.3 mol % of DLP were added every 1.5 h (1.2 equiv added) to a refluxing solution of starting materials in 1,2-dichloroethane (DCE, 0.2 M, 5 mL/mmol).

With the new reaction conditions, we proceeded to perform the reaction over different acceptors in order to examine the scope and limitations of the method. The required vinyl acetates **6g–n** were synthesized in very good yields following literature procedures (Scheme 4).^{21–26}



Scheme 4. Preparation of enol acetates.

With the enol acetates in hand, we proceeded to test the ATRA reaction. As seen in Table 3, our procedure is useful with a broad range of acceptors. Acetophenone derived enol acetates **6g–6k** afforded the desired ketonitriles in good yields (entries 1–6). It is important to note that other possible radical precursors such as chlorine (**6h**, entry 2) or bromine (**6i**, entry 3) do not affect the reaction course and provide the desired dicarbonyls in good yields (73 and 70% yields, respectively). A fluoro substituent is also compatible with this methodology, as showcased by the preparation of compound **7j** in 83% yield (entry 4). Acid sensitive protective groups such as TBS (**6k**) or Cbz (**6l**) are resistant to the sequence (entries 5 and 6), as reaction conditions are smooth and neutral. For the latter, however, a loss of the *N*-acetate group was observed and a mixture of **7l** and **7l'** was obtained. Other aromatic systems are also compatible with our method. For example, 2-furylmethyl ketone derivative **6m** afforded the dicarbonyl compound **7m** in 51% yield (entry 7). Disubstituted enol acetates also react well with this method, as demonstrated by the synthesis of tetralone derivative **7n** (entry 8). As shown before, an iodoester like **1f** is also an effective source of radicals and can serve as the starting point to prepare ketoester **7o** (62%, entry 10). The reactivity of iodo and bromo derivatives was also compared. In this regard, ethyl iodoacetate (**1f**) works well as the radical source, but ethyl bromoacetate **1g** afforded the dicarbonyl compound **7o** in lower yield (39%, entry 11), due to the well known lower reactivity of bromo compounds

compared to their iodinated congeners. As shown in Table 1, secondary radicals can also undergo the radical addition. Following this precedent, ethyl iodomalonnate **1h** was employed as the radical precursor and added onto alkene **6f**, yielding a tricarbonyl compound (**7p**) in good yield (74%, entry 12). These reaction conditions (DLP/DCE/reflux) were applied to a previously tested example in order to verify their generality. Unfortunately, when benzyl iodoacetate **1a** and vinyl acetate **6c** were treated under conditions C, only a trace amount of the desired aldehyde (**7a**) was observed along with starting material and degradation products (entry 13). The latter result was attributed to the low boiling point of vinyl acetate (72–73 °C), which is probably not compatible with the boiling point of the solvent (83 °C). Thus, we concluded that condition A is the best choice for low boiling point substrates and method C for non-volatile starting materials. Finally, in order to verify that the present method is actually a radical process, we carried out a control experiment without any radical initiator. We heated a solution of **1c** and **6n** in refluxing 1,2-dichloroethane without adding DLP (conditions D, entry 9). Under these conditions, no product was observed after several hours of reaction, thus demonstrating that the method proceeds through a radical path.

In order to further illustrate the utility of this method, we anticipated that the reduction of the nitrile moiety in ketonitrile **7f** could render an interesting structure in organic synthesis. On this basis, when compound **7f** was treated with Raney-Ni under a H₂ atmosphere, and the crude aminoketone was submitted to typical reductive amination conditions, octahydroindole **9** was isolated in 45% as a single diastereoisomer (cis) under non optimized conditions (Scheme 5). The relative stereochemistry of compound **9** was confirmed by NOE experiments (see Supplementary data). Structures like **9** could serve as advanced synthetic intermediates in the synthesis of alkaloids.

Regarding the mechanism, the most logical pathway seems to be the one outlined on Scheme 1. However, some differences between the results obtained with methods A and C suggested different reaction paths. First, when the reaction was performed at room temperature using Et₃B as the initiator (conditions A), the presence of the ATRA adduct was observed by TLC and even characterized by the crude ¹H NMR spectrum, although after work-up and silica gel chromatography, only the corresponding dicarbonyl compound (**7a–d**) was isolated. This finding suggests that a chain reaction is operating and that the acetate moiety is hydrolyzed either during work-up or during silica gel chromatography. In the particular case of compound **7c**, the major compound observed on the crude ¹H NMR spectrum was the rather unstable **8c**, which could be isolated in small amount for characterization purposes after a careful low temperature distillation (Scheme 6).

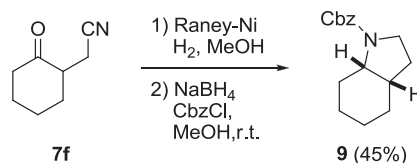
In contrast, when the reaction was carried out in refluxing DCE and with DLP as initiator, none of the ATRA adduct was detected neither in TLC nor by ¹H NMR crude spectrum. It was also noteworthy that under these conditions, a greater amount of radical initiator was needed for the complete consumption of the starting material (1.2 or 1.4 equiv of DLP vs 0.9 of Et₃B), which is not in accordance with a chain reaction mode (Scheme 7).

On the above basis, we propose that this sequence could proceed through different paths depending on the reaction conditions (Scheme 8). Whatever initiator is used, radical **II** is formed and after addition onto olefin **6**, the stabilized radical **III** is generated. Under non-oxidizing conditions (Et₃B), this radical is able to undergo an iodine atom transfer (path A), producing the expected ATRA adduct, whose acetate group is easily hydrolyzed during work-up or silica gel chromatography. On the other hand, when peroxide is present in the reaction media (DLP, path B) radical **III** can be oxidized into cation **IVa**, interrupting the radical chain mechanism. Intermediates **IVa** or **IVb** are finally hydrolyzed in the reaction media to afford compound **7**.

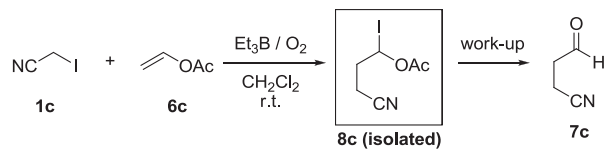
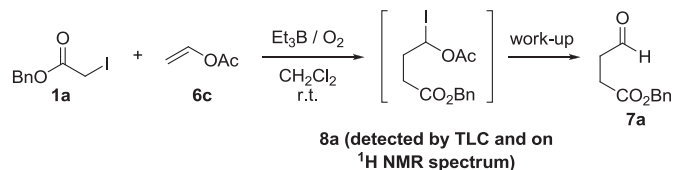
Table 3
Scope of the vinyl acetates as radical acceptors

Entry	Substrate	Vinyl acetate	Method	Product (% yield)
1	1c	6g	C	7g (63%)
2	1c	6h	C	7h (73%)
3	1c	6i	C	7i (70%)
4	1c	6j	C	7j (83%)
5	1c	6k	C	7k (66%)
6	1c	6l	C	7l , R=Ac (58%) 7l' , R=H, (32%)
7	1c	6m	C	7m (51%)
8	1c	6n	C	7n (59%)
9	1c	6n	D	N.R.
10	1f	6h	C	7o (62%)
11	1g	6h	C	7o (39%)
12	1h	6g	C	7p (74%)
13	1a	6c	C	7a (< 5%)

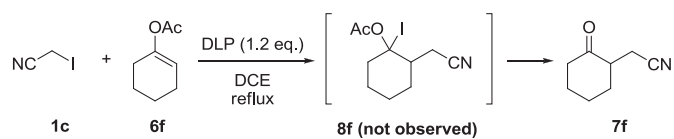
Conditions C: 2 equiv of precursor (iodoester, iodoacetonitrile, iodoamide or iodoacetophenone), 1 equiv of enol acetate, DLP (1.2 equiv added portionwise, see [Experimental section](#) for details), 1,2-DCE (5 mL/mmol), reflux. Conditions D: 2 equiv of precursor (iodoester, iodoacetonitrile, iodoamide or iodoacetophenone), 1 equiv of enol acetate, 1,2-DCE (5 mL/mmol), reflux.



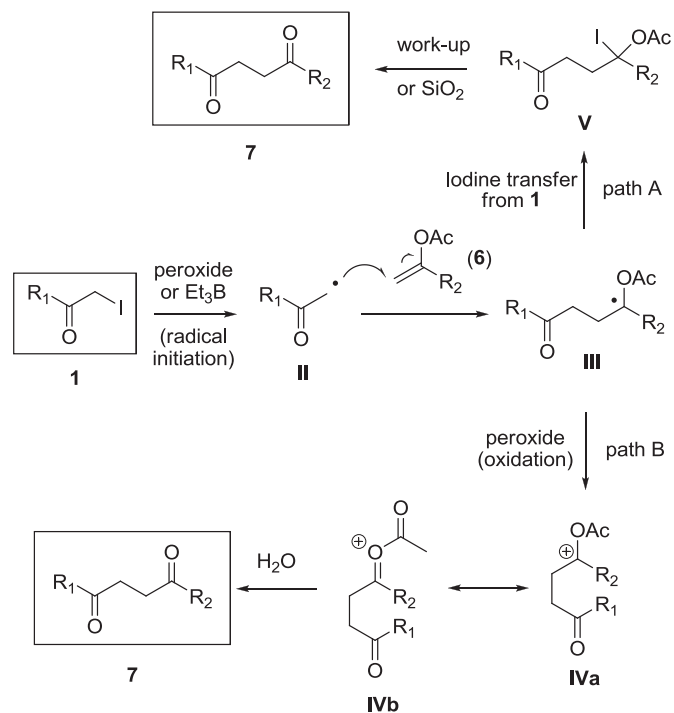
Scheme 5. Synthesis of an octahydroindole from kenotriple **7f**.



Scheme 6. ATRA adducts observed for reactions performed with Et₃B at rt.



Scheme 7. Direct generation of dicarbonyl compounds under DLP conditions.



Scheme 8. Possible paths for the formation of dicarbonyl compounds.

3. Conclusions and perspectives

In summary, we have developed a practical radical-ionic sequence for the preparation of 1,4-dicarbonyl compounds based on the use of enol acetates as acceptors and electrophilic radicals. The wide scope of the radical precursor goes from primary to secondary radicals. Mono-, di-, and tri-substituted enol acetates can be easily prepared according to reported methods. A series of functional groups, such as halogens, aromatic and heteroaromatic cycles, silane, and carbamate protective groups are well tolerated under our reaction conditions. Therefore, this methodology provides an easy entry to a variety of dicarbonyl compounds like ketoaldehydes, ketoesters, ketodiesteres, nitrileketones, and formylnitriles. The synthetic utility of this sequence was showcased by the three-step synthesis of an octahydroindol (**9**) from a ketonitrile (**7f**). We believe that this method could become a convenient tool for the synthesis of complex molecules. Synthetic applications of our methodology are currently under progress and we will report them in due time.

4. Experimental section

4.1. General considerations

All operations were carried out under an inert atmosphere of nitrogen or argon gas using standard Schlenk techniques. Anhydrous THF was obtained by distillation under an inert atmosphere over sodium and benzophenone. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All compounds were characterized by IR spectra, recorded on a Perkin–Elmer 283B or 1420 spectrophotometer, by means of film and KBr techniques, and all data are expressed in wave numbers (cm^{-1}). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with a JEOL Eclipse +300 and a Varian Gemini (200 MHz), using CDCl_3 as solvent. Chemical shifts are in parts per million (δ ppm), relative to TMS. The MS-FAB⁺ and MS-DART spectra were obtained on a JEOL SX 102A and a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, respectively, the values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z), followed by the relative intensity with reference to a 100% base peak.

4.2. General procedure for the preparation of enol acetates

Enol acetates were prepared according to literature procedures.²² To a mixture of the ketone (1 mmol) and 2-propenyl acetate (5 mol) was added *p*-toluenesulfonic acid (0.07 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and afterward cooled to room temperature. The solvent was evaporated in vacuo. Diethyl ether was added, and the organic layer was subsequently washed with H_2O (three times), dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting crude mixture was purified by column chromatography on SiO_2 (50% CH_2Cl_2 in hexane) or by Kugelrohr distillation.

4.2.1. 1-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)vinyl) acetate (6k**).** Compound **6k** was prepared from 4-*tert*-butyldimethylsilyloxyacetophenone²⁷ following the general procedure. Colorless oil, 81% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 4.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.75–6.86 (m, 2H), 7.29–7.38 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 4.3 (2C), 18.3, 21.1, 25.7 (3C), 100.4, 120.1, 126.3, 127.4, 152.8, 156.6, 169.20. MS (EI, 70 eV) m/z : 293.12 ($\text{M}+\text{H}^+$, 65), 251.12 (100). HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}_1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 293.15730, found 293.15768.

4.2.2. 1-(4-(*N*-((Benzyloxy)carbonyl)acetamido)phenyl)vinyl acetate (6l**).** The title compound was prepared from benzyl (4-

acetylphenyl)carbamate,²⁸ 2-propenyl acetate, and *p*-toluenesulfonic acid following the general procedure. The product was purified by column chromatography (silica gel, hexane/dichloromethane, 1:1), obtaining a white solid (mp 68–70 °C), 94% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 4H), 5.52 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 175.6, 168.7, 153.5, 151.9, 138.3, 134.9, 134.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.4, 125.6, 102.9, 68.2, 26.3, 20.8. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 354.13415, found: 354.13328.

4.3. General procedure for the preparation of dicarbonyl compounds (method A)

To a solution of the corresponding α -iodocarbonyl compound (1 mmol) and vinyl acetate (2 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) at room temperature was added Et_3B (0.3 mol % of a 1 M solution in hexanes or in THF) followed by air (3 mL bubbled into the solution). The operation was repeated every 2 h until complete disappearance of the starting material. When starting material was completely consumed, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified by flash column chromatography.

4.4. General procedure for the preparation of dicarbonyl compounds (method C)

A solution of the appropriate α -iodocarbonyl compound (2 mmol) and the corresponding enol acetate (1 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was refluxed under argon atmosphere for 15 min. Then, 0.3 mol % of lauroyl peroxide (DLP) was added every 1.5 h until complete disappearance of the starting material (monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel and a short pad of basic alumina).

4.4.1. 4-Oxo-butyric acid benzyl ester (7a**).** The title compound was prepared following method A from benzyl iodoacetate (**1a**)¹⁹ and vinyl acetate. Yellow oil, 85% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.81 (s, 1H), 7.39–7.32 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.81 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 199.9, 172.1, 135.7, 128.6, 128.3, 128.2, 66.6, 38.5, 26.6. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 193.08647, found: 193.08628. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.²⁹

4.4.2. Benzyl-2-methyl-4-oxobutanoate (7b**).** Synthesized by method A, from benzyl iodopropionate (**1b**)¹⁹ and vinyl acetate. White solid (mp 50–52 °C), 60% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.75 (s, 1H), 7.37–7.33 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.04 (dddd, $J=14.8, 7.1, 7.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J=18.0, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=18.0, 5.5, 1.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 199.9, 174.9, 135.8, 128.5, 128.2, 128.0, 66.6, 46.8, 33.6, 17.0. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁰

4.4.3. 4-Oxobutanenitrile (7c**).** Prepared by method A, colorless oil, 55% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.80 (s, 1H), 2.91 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 196.9, 118.4, 38.9, 10.0. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³¹

4.4.4. *N,N*-Diethyl-4-oxobutanamide (7d**).** The title compound was prepared following method A from *N,N*-diethyliodoacetamide (**1a**)¹⁶ and vinyl acetate. Light yellow oil (70% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.86 (s, 1H), 3.36 (qt, $J=6.8$ Hz, 4H), 2.83 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 201.3, 170.1, 41.9,

40.3, 38.7, 25.6, 14.0, 12.9. HRMS (DART) calcd for $C_8H_{16}NO_2$ $[M+H^+]$: 158.11810, found: 158.11791. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³²

4.4.5. *2-(2-Oxocyclohexyl)acetoneitrile (7f)*. This compound was synthesized by method C, from enol acetate **6f**²⁰ and iodoacetoneitrile **1c**. Colorless oil (72% yield). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.79–2.56 (m, 2H), 2.55–2.26 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.05–1.91 (m, 1H), 1.83–1.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 208.7, 118.6, 48.7, 41.6, 33.4, 27.6, 24.9, 17.9. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³³

4.4.6. *4-Oxo-4-phenylbutanenitrile (7g)*. Method C, compound obtained from enol acetate **6g**²² and iodoacetoneitrile **1c** as a white solid (mp 68–70 °C) in 63% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84–7.99 (m, 2H), 7.52–7.65 (m, 1H), 7.41–7.53 (m, 2H), 3.34 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 195.6, 135.7, 133.9, 128.9, 128.1, 119.4, 34.3, 11.8. MS (EI, 70 eV) m/z : 160.06 ($M+H^+$, 100). HRMS (DART) calcd for $C_{10}H_{10}NO$ $[M+H^+]$: 160.07624, found: 160.07589. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁴

4.4.7. *4-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutanenitrile (7h)*. Obtained by method C from enol acetate **6h**²³ and iodoacetoneitrile **1c**. Yield: 59%, white solid (mp 58–60 °C). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.95–7.83 (m, 2H), 7.53–7.40 (m, 2H), 3.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.3, 140.5, 134.0, 129.5, 129.3, 119.16, 34.3, 11.8. MS (EI, 70 eV) m/z : 194.01 ($M+H^+$, 100), 195.00 (M^+ , 10), 196.00 ($M+H^+$, 30). The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁵

4.4.8. *4-(4-Bromophenyl)-4-oxobutanenitrile (7i)*. The title compound was prepared from **6i**²² and iodoacetoneitrile **1c** following method C. White solid (mp 87–89 °C) 70% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.3, 134.3, 132.2, 129.5, 129.2, 119.0, 34.2, 11.7. HRMS (DART) calcd for $C_{10}H_9BrNO$ $[M+H^+]$: 237.98675, found: 237.98599.

4.4.9. *4-(3-Fluorophenyl)-4-oxobutanenitrile (7j)*. Synthesized by method C from compounds **6j**²⁴ and **1c**. White solid (mp 39–40 °C), 83% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.74 (ddd, $J=7.7, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J=9.2, 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 7.32 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.1 (d, $^4J_{C-F}=2.2$ Hz), 162.9 (d, $^1J_{C-F}=247.0$ Hz), 137.6 (d, $^3J_{C-F}=6.2$ Hz), 130.6 (d, $^3J_{C-F}=8.2$ Hz), 123.8 (d, $^4J_{C-F}=3.0$ Hz), 120.9 (d, $^2J_{C-F}=21.2$ Hz), 118.9, 114.8 (d, $^2J_{C-F}=22.3$ Hz), 34.4, 11.7. HRMS (DART) calcd for $C_{10}H_9FNO$ $[M+H^+]$: 178.06682, found: 178.06656.

4.4.10. *4-(4-((tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-4-oxobutanenitrile (7k)*. Reaction of enol acetate **6k** and iodoacetoneitrile **1c** under conditions C afforded a white solid (mp=52–54 °C) in 66% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.94–7.82 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.24 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.0, 161.1, 130.4, 129.3, 128.3, 119.5, 34.0, 25.6, 18.3, 11.9, 4.3. MS (EI, 70 eV) m/z : 290.11 ($M+H^+$, 100). HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{24}NO_2Si$ $[M+H^+]$ 290.15763, found 290.15686.

4.4.11. *Benzyl acetyl(4-(3-cyanopropanoyl)phenyl) carbamate (7l)*. Reaction of enol acetate **6l** and iodoacetoneitrile **1c** under conditions C afforded a mixture of compounds **7l** and **7l'**. Compound **7l**: yellow oil (58% yield). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.0 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32–7.29 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16–7.13 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78 (t,

$J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.4, 172.6, 153.2, 142.9, 135.1, 134.7, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 127.8, 68.7, 34.4, 26.4, 11.8. HRMS (DART) calcd for $C_{20}H_{19}N_2O_4$ $[M+H^+]$: 351.13448, found: 351.13446.

4.4.12. *Benzyl(4-(3-cyanopropanoyl)phenyl)carbamate (7l')*. White solid (mp 136–138 °C), 32% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.42–7.37 (m, 5H), 7.01 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 193.9, 152.7, 142.9, 135.5, 130.5, 129.6, 128.7, 128.6, 128.4, 119.3, 117.8, 67.5, 33.9, 11.8. HRMS (DART) calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_3$ $[M+H^+]$: 309.12392, found: 309.12283.

4.4.13. *4-Oxo-4-(2-furyl)-butyronitrile (7m)*. Method C, compound obtained from enol acetate **6m**²⁵ and iodoacetoneitrile **1c** as a yellow solid (mp 69–71 °C) in 51% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.59 (dd, $J=1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 184.6, 151.8, 147.0, 119.1, 117.7, 112.7, 33.9, 11.4. MS (EI, 70 eV) m/z : 150 ($M+H^+$, 100). HRMS calcd for $C_8H_8NO_2$ $[M+H^+]$: 150.05550, found: 150.05607. The analytical data are in accordance with those reported in the literature.³⁶

4.4.14. *2-(6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetoneitrile (7n)*. This compound was prepared according to method C, from 4-methoxy tetralone derivative **6n**²⁶ and acetoneitrile **1c**. Yellow solid (mp 80–82 °C), 59% yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (dd, $J=16.9, 4.3$ Hz, 3H), 2.81 (ddt, $J=13.0, 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=16.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.53–2.39 (m, 1H), 2.02 (qd, $J=13.1, 4.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 194.6, 164.1, 146.4, 130.2, 125.2, 118.8, 113.7, 112.7, 55.6, 44.2, 29.3, 28.9, 18.6. MS (EI, 70 eV) m/z : 216.08 ($M+H^+$, 100). HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}NO_2$ $[M+H^+]$ 216.10245, found 216.10332.

4.4.15. *Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-oxobutanoate (7o)*. The title compound was obtained as a yellow solid (mp=56–58 °C) in 62% yield from enol acetate **6h**²³ and ethyl iodoacetate **1f** following conditions C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.99–7.88 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 197.0, 172.8, 139.7, 134.9, 129.5, 129.5, 128.9, 60.7, 33.3, 28.2, 14.2. MS (EI, 70 eV) m/z : 241.02 ($M+H^+$, 100), 194.94 (20) HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}ClO_3$ $[M+H^+]$ 241.06315, found 241.06227.

4.4.16. *Diethyl 2-(2-oxo-2-phenylethyl)malonate (7p)*. Synthesized by method C, from enol acetate **6f**²¹ and diiodoethylmalonate **1h**.³⁷ Yield: 74%, colorless oil. 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.92–8.01 (m, 2H), 7.50–7.61 (m, 1H), 7.39–7.49 (m, 2H), 4.21 (qd, $J=7.1, 2.1$ Hz, 4H), 4.04 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 196.6, 169.1, 133.2, 133.6, 128.7, 128.2, 61.8, 47.3, 37.9, 14.1. MS (EI, 70 eV) m/z : 279.09 ($M+H^+$, 100), 233.05 (15), 117(20). HRMS (DART) calcd for $C_{15}H_{19}O_5$ $[M+H^+]$: 279.12325, found: 279.12317.

4.4.17. *3-Cyano-1-iodopropyl acetate (8c)*. The title compound was unstable and was isolated by Kugelrohr distillation in small amount for characterization purposes. Colorless oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.87 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.55–2.43 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 168.0, 117.8, 50.6, 36.9, 21.0, 15.9. HRMS (DART) calcd for $C_6H_9INO_2$ $[M+H^+]$: 253.96780, found: 253.96859.

4.4.18. *Benzyl octahydro-1H-indole-1-carboxylate (9)*. In a slight modification of Reissing method, to a solution of **7f** (0. g, 0.73 mmol) in dry methanol (2 mL) at 0 °C was added Raney-Ni

(0.8–0.85g, 300 wt %) and stirred for 1 d under a hydrogen atmosphere (1 atm). After filtration, the obtained mixture was cooled at 0 °C and NaBH₄ (0.16 g, 4.3 mmol) and CbzCl (0.18g, 1 mmol) were added to the reaction mixture and the suspension was stirred for 8 h at room temperature. When the reaction was completed, the solvent was removed by rotary evaporation, the reaction mixture was extracted with dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3×20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, and the solvent removed under reduced pressure. The product was purified by FC with hexane/ethyl acetate (95:5), affording a slightly purple solid in 45% yield. ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16–1.30 (m, 3H, CH₂CH₂), 1.40–1.48 (m, 1H, CH₂CH₂), 1.5–1.75 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.85–2.05 (m, 2H, CH₂CH), 2.20–2.35 (m, 1H, CHCH₂), 3.35–3.55 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.70–3.80 (m, 1H, CH₂CH), 5.10–5.15 (m, 2H, CH₂OCO), 7.25–7.35 (m, 5H, aryl–CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 21.10 (CH₂), 23.57 (CH₂), 26.32 (2CH₂), 29.61 (CH₂), 37.29 (CH), 45.27 (CH₂), 56.77 (CH), 66.44 (CH₂), 127.74 (aryl–CH), 127.77 (aryl–CH), 128.41 (aryl–CH), 137.48 (aryl–C_q), 154.82 (CO). IR: (CHCl₃, cm⁻¹): 1413, 1698, 2856, 2927. MS (EI, 70 eV) *m/z*: 260.14 (M+H⁺, 100). HRMS (DART) calcd for C₁₆H₂₂N₁O₂ (M+H⁺) 260.16505, found 260.16415.

Acknowledgements

We wish to thank DGAPA-UNAM (project number IN202915) and CONACYT (project number 219925) for financial support. E.P.-H. and E.A.B.-G. thank CONACYT for graduate scholarships (grants number 235553 and 227107, respectively). We thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Luis Velasco-Ibarra, and Francisco Javier Pérez-Flores for technical support (NMR and MS). We also wish to thank Dr. Susana Porcel, Dr. Fernando Sartillo, and Dr. Marcos Hernández for helpful discussions and corrections.

Supplementary data

Copies of NMR spectra for all new compounds. Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.077>.

References and notes

- (a) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392; (b) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *111*, 95.
- Mortensen, D. S.; Rodríguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, A. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838.
- (a) Bean, G. P. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Jones, R. A., Ed.; Wiley-VCH: 1990; 48, pp 105–294; (b) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411.
- Tisler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 211.
- (a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057; (b) Adger, B. M.; Barrett, C.; Brennan, J.; McKervey, A.; Murray, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1553; (c) Adam, W.; Ahrweiler, M.; Sauter, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 80; (d) Wahlen, J.; Moens, B.; De Vos, D. E.; Alsters, P. L.; Jacobs, P. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 333.
- Hosomi, A.; Shirahata, A.; Araki, Y.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4631.
- Yamashita, M.; Tashika, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1257.
- Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.
- Chen, Y.; Park, S. H.; Lee, C. W.; Lee, C. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2000.
- Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591.
- Lee, J. Y.; Lim, K.-C.; Meng, X.; Kim, S. *Synlett* **2010**, 1647.
- Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 825.
- Rössle, M.; Werner, T.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6547.
- (a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083; (b) DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546; (c) Csáky, A. G.; Plumet, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 313.
- Byers, J. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; pp 72–89.
- Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899.
- Blé-González, E. A.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, A. *Synlett* **2013**, 2073.
- Radical additions onto silyl enol ethers under reductive conditions has been reported by Keck for the preparation of 1,3-hydroxyamides Keck, G. E.; Grier, M. C. *Synlett* **1999**, 1657.
- Yasuda, M.; Kiyokawa, K.; Osaki, K.; Baba, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 132.
- Onishi, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2762.
- (a) Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634; (b) Gisch, N.; Pertenbreiter, F.; Balzarini, J.; Maier, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8115.
- Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.
- Panella, L.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4177.
- Núñez-Rico, J. L.; Etayo, P.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3025.
- Tang, W.; Liu, D.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 205.
- Buksha, S.; Coumbarides, G. S.; Dingjan, M.; Eames, J.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 337.
- Xing, X.; Ho, P.; Bourquin, G.; Yeh, L.-A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9961.
- Babu, K. S.; Rao, V. R. S.; Rao, R. R.; Babu, S. S.; Rao, J. M. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 393.
- Ghosez, L.; Yang, G.; Cagnon, J. R.; Le Bideau, F.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7591.
- Hansen, D. B.; Starr, M.-L.; Tolstoy, N.; Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3623.
- Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331.
- Cardani, S.; De Toma, C.; Gennari, C.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5557.
- Macleod, F.; Lang, S.; Murphy, J. A. *Synlett* **2010**, 529.
- Kamijo, S.; Amakoa, Y.; Inoue, M. *Synthesis* **2010**, 2475.
- Franz, S. E.; Watkins, R. R.; Wright, L. A.; Weaver, B. A.; Hartage, R. C.; Ghiviriga, I.; Gumina, G.; Feske, B. D. *Synthesis* **2013**, 2171.
- Yu, F.; Zhang, R.; Xie, C.; Yu, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9145.
- Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Madhavi, M. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4149.