



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO.

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería.
Área Académica de Química.

EVALUACIÓN DEL TRIETILBORO COMO INICIADOR DE RADICALES LIBRES Y ÁCIDO DE LEWIS EN LA FORMACIÓN DE BIS(INDOLIL)METANOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN QUÍMICA

Presenta:

M. Q. Juan Pablo García Merinos

Asesor:

Dr. Heraclio López Ruiz

Pachuca de Soto., 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DIRECCIÓN

M. en C. Julio César Leines Medécigo

Director de Administración Escolar
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al pasante del Doctorado en Química, **Juan Pablo García Merinos**, quien presenta el trabajo “Evaluación del trietilboro como iniciador de radicales libres y ácido de Lewis en la formación de bis(indolil)metanos”, después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE: Dra. Susana Rojas Lima (AAQ)
SECRETARIO: Dr. Oscar Rodolfo Suarez Castillo (AAQ)
VOCAL: Dr. Heraclio López Ruiz (AAQ)
SUPLENTE: Dr. Alejandro Álvarez Hernández (AAQ)

Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE
“Amor, Orden y Progreso”

Mineral de la Reforma, Hgo., a 14 de noviembre de 2014

Dr. Orlando Ávila Pozos
Director del ICBI
avilap@uaeh.edu.mx



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

Ciudad Universitaria Carretera Pachuca – Tulancingo
Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184
Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.
Tel: (771)7172000 ext. 2230, 2231



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica (Lab. 7) del Área Académica de Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo bajo la dirección del Dr. Heraclio López Ruíz con financiamiento del proyecto CONACYT diseño y síntesis de moléculas orgánicas con potencial actividad en reacciones organometálicas asimétricas **CB2012-01/182415**. Así mismo con el apoyo de una beca con número de registro **186053** otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Los resultados de este trabajo fueron presentados en:

Juan Pablo García-Merinos, Heraclio Lopez-Ruiz, Susana Rojas-Lima, “Adición de xantatos vía radicales libres con trietilboro a sistemas heteroaromáticos” 8^{avo.} Taller Química-Cinvestav “Jóvenes en la Investigación” 8-10 de Noviembre 2006, México. D. F.

Juan Pablo García Merinos, Juan Pablo Hernández Pérez, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima, “Aplicaciones del Trietilboro en Síntesis Orgánica”. XLII Congreso Mexicano de Química, 22-26 de Septiembre 2007, Guadalajara, Jalisco.

Juan Pablo García-Merinos, Susana Rojas-Lima, Heraclio Lopez-Ruiz, “Síntesis y caracterización de bis-indoles con trietilboro”. XLIV Congreso Mexicano de Química. 26-30 de Septiembre 2009, Puebla, Pue.

Alejandro Corona Díaz, **J. Pablo García Merinos**, Yliana López, Heraclio López Ruíz, Susana Rojas Lima. “Síntesis y análisis por difracción de rayos-X de una nueva oxazolidinona”, 10^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales celebrada en Mérida Yucatán del 21 al 24 de mayo del 2014

El presente trabajo ha generado hasta el momento las siguientes publicaciones:

Juan Pablo García-Merinos, Juan Pablo Hernández-Pérez, Leonel Martínez-García, Susana Rojas-Lima, Heraclio López-Ruiz, Et₃B, an Efficient Mediator for Xanthate Transfer Based Radical Processes, *J. Mex. Chem. Soc.* 2007, 51(4), 209-212

J. Pablo García-Merinos, Heraclio López-Ruiz, Yliana López, Susana, Rojas-Lima., O-EthylS-{(S)-1-oxo-1-[(R)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl]propan-2-yl} carbonodithioate, *Acta Crystallographica E*, (2014) E70, o584–o585.

J. Pablo García-Merinos, Heraclio López-Ruiz, Yliana López, Susana, Rojas-Lima., Synthesis of bis(indolyl)methanes catalized by triethylborane (Enviado a la revista *Letters in Organic Chemistry*)

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

RESUMEN

ABSTRACT

ÍNDICE DE COMPUESTOS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	7
2.1. Importancia del trietilboro (TEB) como iniciador de radicales y mediador en síntesis orgánica.....	7
2.2. Química de los Xantatos.....	9
2.3. Alquilaciones catalíticas Friedel-Crafts (FC) de Indoles.....	12
2.4. Alquilación catalítica regioselectiva de índoles.....	14
2.5. Alquilación de índoles vía adición de Michael a enonas catalizadas en presencia de ácidos de Lewis.....	14
2.6. Otras variantes de alquilación de indoles en C-3.....	17
2.7 Alquilación de índoles catalizada en presencia de resinas ácidas.....	18
2.8. Síntesis de bis(indolil)metanos vía catálisis ácida.....	21
2.9. Síntesis de bis(indolil)metanos vía organocatalizadores.....	26
3. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo General.....	30
3.2. Objetivos Específicos.....	30
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
4.1 Síntesis de xantatos de oxazolidinonas tipo Evans.....	31
4.2 Adición de xantatos sobre derivados del pirrol.....	40
4.3 Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada con TEB.....	45
5. CONCLUSIONES	58
6. PARTE EXPERIMENTAL	62
6.1 Instrumentación y equipo.....	62
6.2 Procedimiento general para la preparación de xantatos.....	63
6.3 Preparación de 3-(2-cloropropanoil)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (1).....	63
6.4 Preparación de (4,4-dimetil-2-oxazolidin-3-il)-1-oxopropan-2-il) O-etil ditiocarbonato (2).....	64
6.5 Preparación de la (<i>R</i>)-3-(2-cloroacetil)-4-feniloxazolidin-2-ona (3).....	64

6.6 Preparación del (<i>R</i>) (2-oxo-2-(2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il) <i>O</i> -etil ditiocarbonato (4).....	65
6.7 Preparación de la mezcla diastereomérica 5a/5b	65
6.8 Preparación del <i>S</i> -((<i>R</i>)-1-oxo-1-((<i>R</i>)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propan-2-il) <i>O</i> -etil ditiocarbonato (6) y el <i>S</i> -((<i>S</i>)-1-oxo-1-((<i>R</i>)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propan-2-il) <i>O</i> -etil ditiocarbonato (7).....	66
6.9 Preparación del etil 2-(5-formil-1-metil-pirrol-2-il)acetato (8).....	67
6.10 Preparación del 2-(5-formil-1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo (9).....	68
6.11 Preparación del etil 2-(indolil)acetato (10).....	68
6.12 Procedimiento general para la síntesis de bis(indolil)metanos.....	69
6.13 Preparación del 3,3'-Bis(indolil)etano (11).....	69
6.14 Preparación del 3,3'-Bis(indolil)fenilmetano (12).....	70
6.15 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 2-propilmetano (13).....	71
6.16 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 2-(fenol) metano (14).....	71
6.17 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 2,2-dietil acetato (15).....	72
6.18 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 4-fluorofenilmetano (16).....	73
6.19 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 4-bromofenil metano (17).....	74
6.20 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 4-metoxifenil metano (18).....	75
7. BIBLIOGRAFÍA	76
8. APÉNDICE	82
8.1 Espectros de RMN.....	82
8.2 Datos cristalográficos de los compuestos 5a , 7 y 11	102

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Å	Ångström
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-azodi(isobutironitrilo)
BIEAs	Bis(indolil)etilaminas
BIMs	Bis(indolil)metanos
CAN	Nitrato amónico cérico
CC/U	Cloruro de colina y urea
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEB-M	Metóxido de dietilborano
DIM	Diindolilmetano
DLP	Peróxido de dilaurilo
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPP	Fosfato de difenilo
COSY	CORrelation SpectroscopY
CSA	Ácido canfor sulfónico
°C	Grados Celsius
D	Señal doble
Et	Etilo
EWG	Grupo electroatractor
FC	Friedel Crafts
g	Gramos
h	Hora
HETCOR	HETeronuclear CORrelation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
Me	Metilo
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
OEt	Etoxi
OMe	Metoxi
Ph	Fenilo
P.M.	Peso molecular
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
s	Señal simple
SSA	Sílica sulfúrica ácida
δ	Desplazamiento químico
T	Señal triple
t. a.	Temperatura ambiente
TEB	Trietilboro
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
TCT	2,4,6-Tricloro [1,3,5] Triazina

RESUMEN

Con el antecedente de que las oxazolidinonas de Evans son de las más utilizadas como auxiliares quirales en síntesis asimétrica, además de su importancia desde el punto de vista químico y biológico; en el presente trabajo se describe la síntesis de cuatro nuevos xantatos de oxazolidinonas de tipo Evans, así mediante una secuencia de dos pasos a partir de las oxazolidinonas **1**, **3**, **5** y utilizando metodologías previamente desarrolladas en nuestro grupo de trabajo, se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos los compuestos **2**, **4**, **6** y **7**. El análisis estructural por difracción de rayos-X del xantato de oxazolidinona **7** fue de gran utilidad para asignar e identificar de manera inequívoca los diastereómeros (*R,R*)-**6** y (*R,S*)-**7**; además el análisis de las interacciones intermoleculares CH-S y CH-O sugieren un acomodo de tipo dipolo-dipolo que finalmente podría reflejarse en una selectividad definida en reacciones de adición vía radicales libres a sistemas aromáticos.

Adicionalmente se describen los primeros resultados de la adición de los xantatos **95** y **97** al derivado de pirrol **96**, en presencia de Et₃B (TEB) como iniciador de radicales libres; los nuevos productos de la adición **8** y **9** se obtuvieron en rendimientos bajos, sin embargo, fue posible su aislamiento y caracterización estructural mediante RMN. La diferencia en rendimientos en cuanto al uso de los xantatos **95** y **97** sobre la adición al compuesto **96**, se explica en términos de la estabilidad del radical [EWG-CH₂][•], que es más estable cuando presenta un grupo éster vecinal comparado con el grupo ciano.

En la búsqueda por optimizar los rendimientos de las reacciones de adición de los xantatos a sistemas heteroaromáticos en presencia de TEB como fuente de radical, se encontró que el uso del indol bajo las condiciones de reacción del esquema 36 (Pág. 46), produce el derivado alquilado **10** y el Vibrindol A (**11**) en 18% y 32 % de rendimiento respectivamente. Con estos resultados los aldehídos **59**, **62**, **99-104** se hicieron reaccionar con el indol en presencia de TEB, a temperatura ambiente y veinte minutos de reacción, observando en todos los casos la formación regioselectiva de los bis(indolil)metanos **11-18**. Mediante esta nueva metodología se lograron sintetizar el Vibrindol A (**11**) en 48% y el bisindol **15** en 92%; este último es un intermediario fundamental en la síntesis de los bisindoles naturales Estreptindol (**74a**) y Arsindolin B (**74b**). Los resultados obtenidos en el

Esquema 43, permitieron sugerir que la formación de los bis(indolil)metanos procede vía el mecanismo de alquilación de Friedel-Crafts mostrado en el Esquema 41.

ABSTRACT

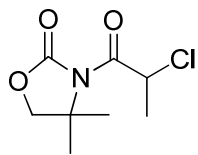
With the precedent of the Evans oxazolidinones are the most used as a chiral auxiliaries in asymmetric synthesis, in addition to their importance from the viewpoint of chemical and biological; this work describes the synthesis of four new xanthates *Evans oxazolidinone* through two-step starting from oxazolidinones **1**, **3**, **5**, and using a methodology previously developed in our *research group*, the products **2**, **4**, **6** and **7** were obtained in yields moderate to good. The structural analysis of xanthate oxazolidinone **7** by X-ray diffraction allowed us to confirm and identify unequivocally the diastereomers (*R*, *R*)-**6** and (*R*, *S*)-**7**; further analysis of intermolecular interactions CH-S and CH-O suggest an arrangement dipole-dipole the which could be reflected in a defined selectivity on addition reactions via free radicals to aromatic systems.

Additionally *we describe preliminary* results of the radical-oxidative addition of the xanthates **95** and **97** to pyrrole derivative **96**, using TEB as a free radical initiator; the new compounds **8** and **9** were obtained in low yields, however, the isolation and structural characterization by NMR are described. The difference in terms of yield respect to the addition of the xanthates **95** or **97** to pyrrole **96**, is explained by the formation of the radical [EWG-CH₂], the which is more stable when it has vicinal ester group compared with the cyano group.

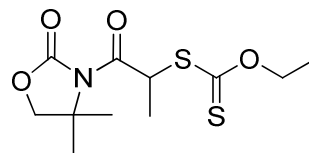
In our attempt to optimize the yields of the radical-oxidative addition of the xanthates to heteroaromatic systems with TEB as a free radical initiator we found that the use of indol (**25**) under conditions reaction shown in the Scheme 36 (Pag. 46), produces the alkylated derivative **10** and Vibrindol A (**11**) in 18% and 32% yield respectively. With these results the aldehydes **59**, **62**, **99-104** were treated with indole (**25**) in presence of the TEB, at room temperature and twenty minutes of the reaction, and in all cases were obtained regioselectively bis(indolyl)methanes **11-18**. It is worth noting that this work represents one of the first examples of a synthetic methodology for to obtain BIMs using TEB as a catalyst of the Friedel-Crafts alkylations. Vibrindole A (**11**) and bisindole **15**; were synthesized in 48% and 92% of yield using this methodology. The last one compound is a principal

intermediary in the synthesis of the natural bis(indolyl)methane Estreptindole (**74a**) and Arsindoline B (**74b**). The results obtained in the Scheme 43 allowed us to suggest that the reaction proceed via the Friedel-Craft mechanism shown in the Scheme 41.

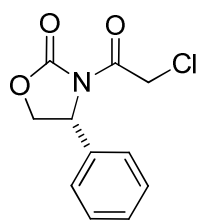
ÍNDICE DE COMPUESTOS.



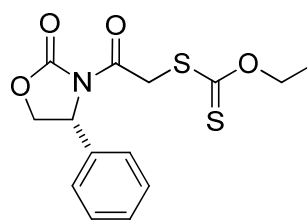
1



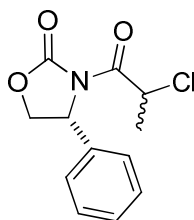
2



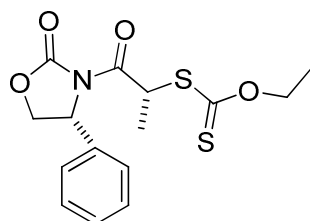
3



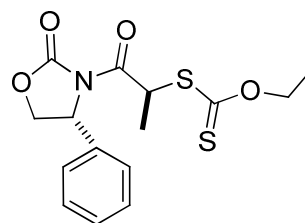
4



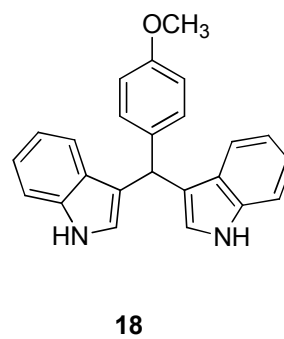
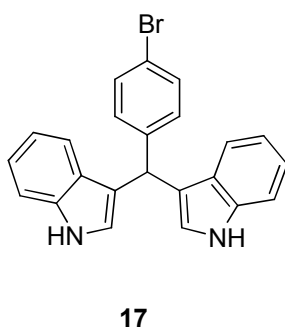
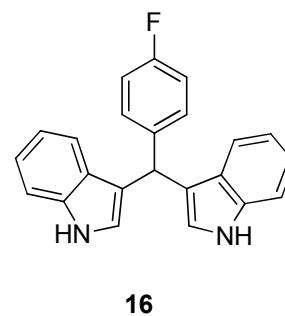
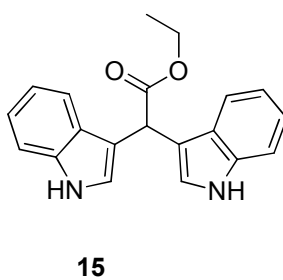
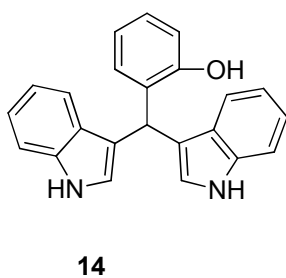
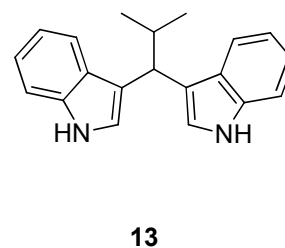
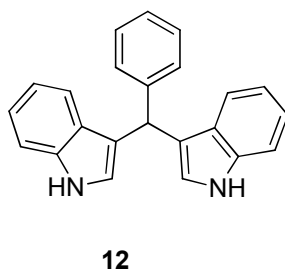
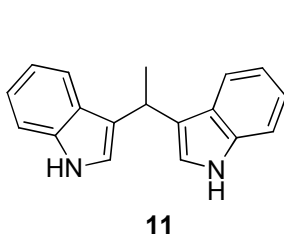
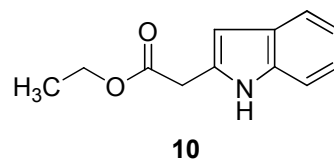
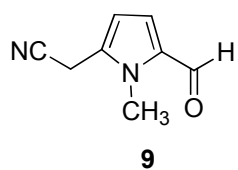
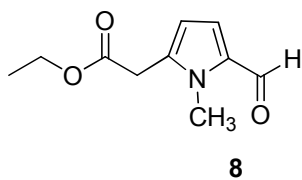
5



6



7



1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos representan una de las estructuras más importantes^{1,2} en química orgánica, debido a que la mayoría son utilizados como agroquímicos, herbicidas, productos naturales, sensores electrónicos y productos farmacéuticos. Se ha estimado que más del 50% de la literatura química publicada contiene estructuras heterocíclicas y el 70% de todas estas son productos farmacéuticos que están constituidas por subunidades heterocíclicas debido a que confieren una combinación favorable en las propiedades de los fármacos. Biciclos aromáticos heterocíclicos conteniendo átomos de nitrógeno, tales como las quinolinas, isoquinolinas e índoles están presentes en la mayoría de los compuestos orgánicos del campo medicinal y biológico.³⁻⁵ Alrededor de diez mil derivados de indol biológicamente activos han sido identificados a la fecha, de ellos, aproximadamente 200 son fármacos y algunos se encuentran en ensayos clínicos. Actualmente, la importancia del núcleo indol no solo se debe a que forma parte de sistemas biológicos y productos farmacéuticos, sino también constituye un fragmento relevante en la ciencia de los materiales, por lo que está considerada como una “*estructura privilegiada*”. Por lo tanto, la búsqueda de síntesis o metodologías eficaces para la síntesis de índoles o derivados funcionalizados representa un reto de gran relevancia.

El fragmento indol está presente en una gran cantidad de moléculas bioactivas, tales como etodolac,⁶ indometacina⁷ y reserpina⁸ usadas para el tratamiento de la inflamación, hipertensión y desórdenes psiquiátricos. Adicionalmente, se ha detectado que la presencia del esqueleto indol juega un papel vital en la determinación de la actividad anticancerígena del triprostatina A, un agente antimitótico usado en el tratamiento de múltiples medicamentos resistentes a tumores.⁹ Los índoles 3-alkilsustituídos son útiles en la síntesis total de algunos productos naturales, como la paraherquamida A,¹⁰ un agente antihelmíntico; indomicina¹¹ un nuevo antibiótico, entre otros (Figura 1).

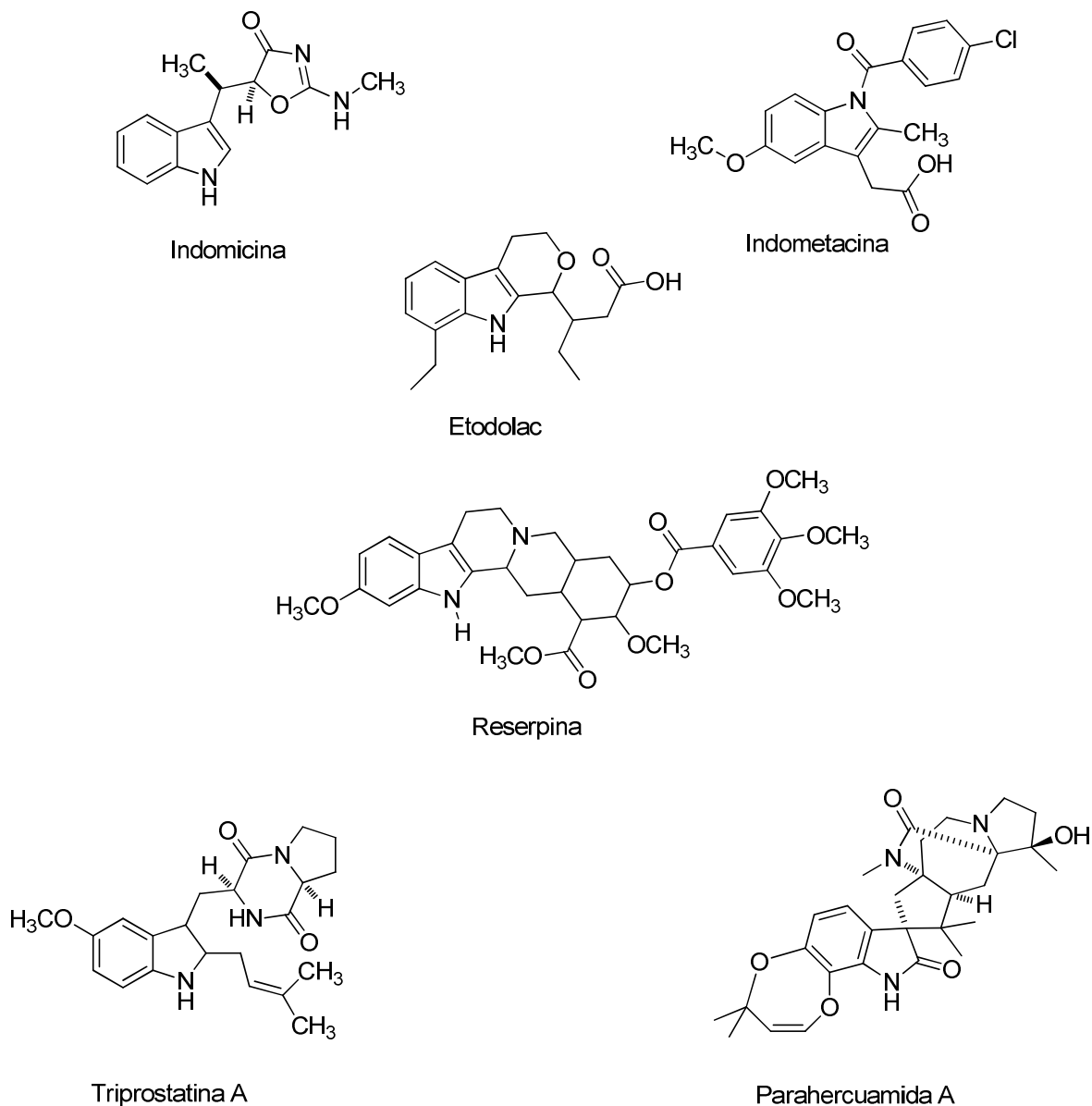


Figura 1. Derivados de indol biológicamente activos

Por otra parte, durante muchos años el aislamiento y síntesis de bis(indolil)metanos (BIMs) ha sido de gran interés en el área de química orgánica debido a la gran cantidad de aplicaciones como productos farmacéuticos, agroquímicos y muchas otras actividades biológicas benéficas, incluyendo anticancerígena, suplemento alimenticio, inhibidores de la topoisomerasa IIa, antibacteriales, antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios y actividad antimicrobiana.^{12,13} Además de sus aplicaciones biológicas, los BIMs han encontrado interesante aplicación como sensores colorimétricos particularmente para varios metales y

fluoruros. Este rango amplio de aplicaciones ha dado como resultado el desarrollo de diferentes métodos sintéticos para tener acceso a este tipo de compuestos.^{14,15} En la naturaleza algunos de los más importantes BIMs han sido encontrados en fuentes terrestres y marinas y algunos de estos han sido sintetizados de manera exitosa. Recientemente, se han descrito numerosas actividades de los BIMs como son en el tratamiento a base de quimioterapia contra el cáncer, inhibidores del proceso de proliferación de las células del cáncer de seno, cáncer de vejiga. En su forma oxidada los BIMs se utilizan en la fabricación de colorantes, así como sensores calorimétricos.¹⁶ Recientemente Gu y colaboradores aislaron dos nuevos indol alcaloides Arsindolina A y B (Figura 2) a partir de una cepa bacteriana CB101 de origen marino, identificada como *Aeromonas sp.*, este tipo de derivados bis(indolil)metanos presentan características estructurales prometedoras contra el cáncer. En los 90s, derivados de indol conteniendo bromo, tales como, 2,2-bis(6-bromo-3-indolil)etilamina fueron aislados a partir de Californian tunicate *Didemnum candidum*;¹⁷ a la fecha no hay reportes sobre pruebas de actividad biológica para este tipo de compuestos,¹⁸ pero si de otros derivados naturales con el fragmento bis(indolil)metano (BIM) con actividad anticancerígena como el vibrindole A, estreptindole ambos compuestos tienen en común la unidad bis(indolil)metano (Figura 2).¹⁹ BIM son bien conocidos por presentar actividad antiproliferativa, así como, inducir apoptosis contra una gran variedad de células cancerígenas,²⁰ además de que actualmente algunos se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer de próstata y de mama.²¹

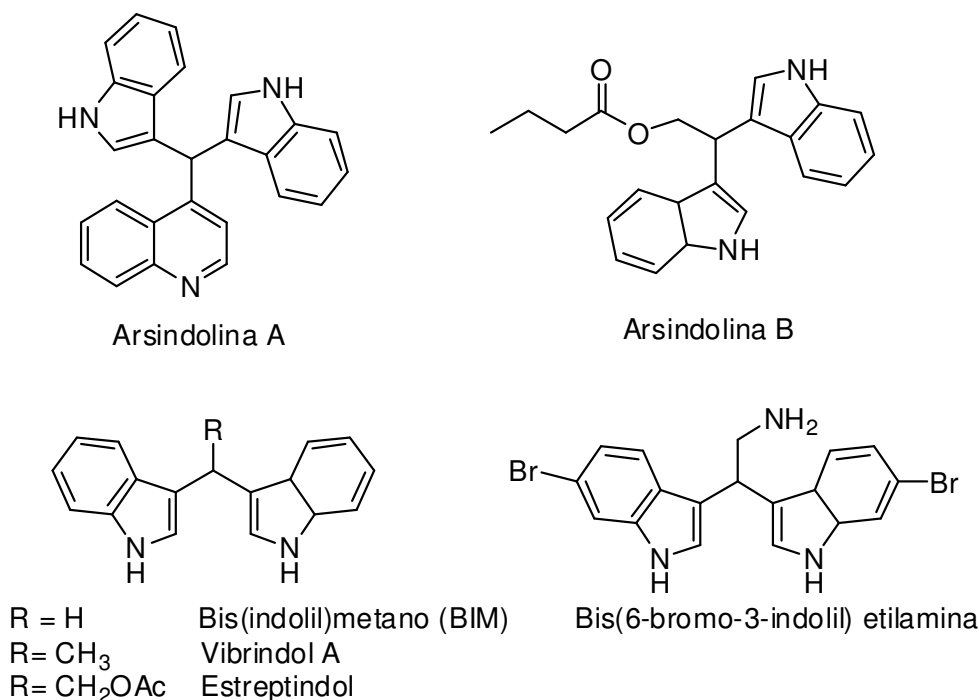


Figura 2. BIMs de origen natural.

El amplio rango de aplicaciones de los BIMs ha dado como resultado el desarrollo de varias opciones sintéticas para tener acceso a este tipo de compuestos. Existen diferentes métodos para la síntesis de BIMs,²²⁻³⁴ entre estas opciones, se encuentran el uso de ácidos de Lewis como el $\text{In}(\text{OTf})_3$,²³ $\text{Ln}(\text{OTf})_3$, sales de metales, ácidos de Brønsted, HCl ,²⁴ H_2SO_4 ,²⁵ CH_3COOH ,²⁶ KHSO_4 ,²⁷ NH_4Cl ,²² SiO_2 ²² soportada en ácidos de Lewis o ácidos de Brønsted, algunos otros catalizadores incluyendo Mont K10,²² CAN ,²⁸ I_2 ,²⁹ TCT ,²² resinas de intercambio iónico, zirconia soportada sobre catalizadores, sales fundidas³⁰ y eutécticas,³¹ incluso existen reportes utilizando ácidos de Lewis o Brønsted en disolventes eutécticos, organocatálisis,³² etc. Algunas de estas metodologías en solución con disolventes no tradicionales (incluyendo agua y líquidos iónicos a temperatura ambiente)³³ o libre de disolvente y otras utilizando fuentes de energía alternativas (microondas³⁴ o ultrasonidos³⁵). Sin embargo, metodologías en medio acuoso a la fecha son pocas. Por otra parte muchos de estos procedimientos presentan algunos inconvenientes como son, el requerimiento de cantidades estequiométricas del catalizador, tiempos de reacción largos, el uso de catalizadores caros, bajos rendimientos, condiciones de reacción drásticas, tratamiento del crudo de reacción complejos y el uso de reactivos tóxicos. En este contexto

algunos de estos inconvenientes, se han ido superando en cierta medida con algunos de los métodos verdes³⁶ recientemente reportados en condiciones libres de disolvente o mediante el uso de líquidos iónicos, como medio de reacción, sin embargo, la demanda del desarrollo de reacciones más eficientes continua siendo objeto de estudio por el importante impacto en el terreno ambiental y económico.

En relación a la química de los xantatos y sus derivados existe un creciente interés desde el punto de vista biológico ya que algunos de estos compuestos también presentan actividades anticancerígenas, antivirales y antifúngicas;^{37,38} derivados de estos compuestos tienen usos como aditivos para lubricantes,³⁷ aplicaciones en el área de materiales, por ejemplo, fotolitografía, grabación holográfica, dispositivos de memoria ópticos, celdas solares,^(39,40) además de que destacan por sus aplicaciones a nivel industrial, especialmente en la producción de celofán y polímeros relacionados con la celulosa, de igual forma son ampliamente utilizados en la minería para la extracción de ciertos minerales.⁽⁴¹⁾

Los xantatos son intermediarios versátiles en síntesis orgánica debido a que han demostrado ser una excelente herramienta para la adición intramolecular e intermolecular de radicales libres hacia dobles enlaces, sistemas aromáticos y heteroaromáticos, permitiendo la obtención de diversas estructuras policíclicas y heterocíclicas en reacciones en un solo paso o mediante procedimientos de adición-ciclización. Además de que el grupo ditiocarbonato presente en diferentes compuestos puede ser modificado ya sea por métodos iónicos o radicalarios, una de las ventajas de los xantatos es que a partir de estos; se pueden obtener fácilmente estructuras de moléculas más complejas vía la química de radicales de xantatos. En relación a los usos de estos compuestos en el área de radicales, estos pueden ser aplicados en reacciones de adiciones de radicales, ciclización de radicales, transformación de xantatos en otros grupos funcionales y aplicación en la síntesis de productos naturales (Figura 3).^{42,43}

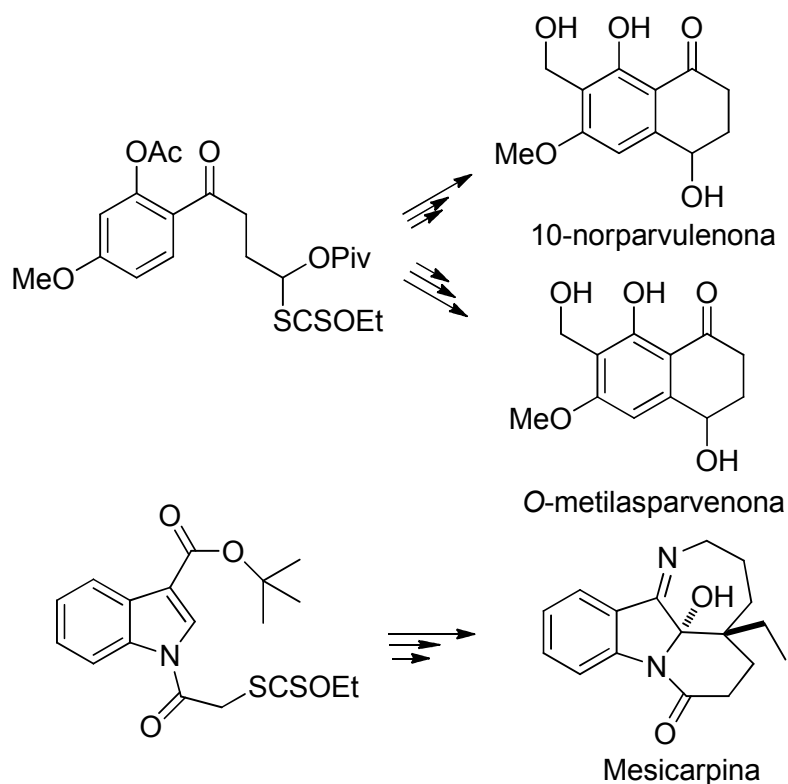


Figura 3. Aplicación de los xantatos en la síntesis de productos naturales.

Con base a lo anteriormente descrito la química de los xantatos e indoles goza de un estímulo constante para el desarrollo de nuevas rutas de obtención, y de igual forma continua ganando notoriedad en síntesis orgánica por la presencia de los fragmentos indol y ditiocarbonil en muchos productos farmacéuticos, agroquímicos y además por la aplicación de varios derivados de estos compuestos en la ciencia de los materiales; así pues, en este trabajo se describe la obtención de xantatos de oxazolidinonas, su análisis estructural y los primeros resultados en términos de su potencial aplicación en reacciones de alquilación de radicales libres a sistemas heteroaromáticos; adicionalmente se reporta una nueva metodología para la síntesis bis(indolil)metanos vía alquilación de Friedel-Crafts (FC) catalizada por el Et_3B .

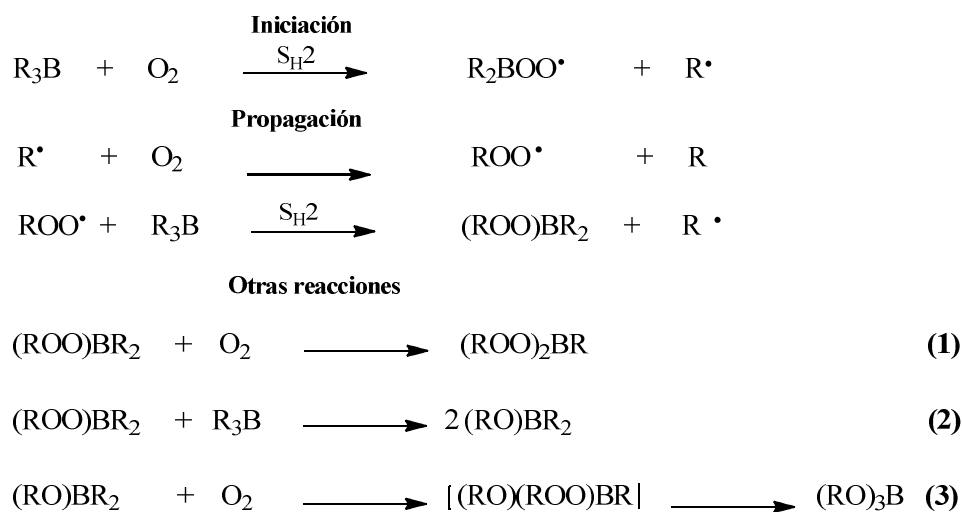
2. ANTECEDENTES

2.1. Importancia del trietilboro (TEB) como iniciador de radicales y mediador en síntesis orgánica

Diversas aplicaciones de derivados de organoboranos fueron desarrolladas a partir del extraordinario trabajo de H.C. Brown y colaboradores, y debido a la importancia de sus primeros trabajos en torno a los organoboranos Brown recibió el Premio Nóbel de Química en 1979.⁴⁴ A partir de este acontecimiento, la popularidad de los organoboranos en síntesis se ha incrementado enormemente. Actualmente existe una gran variedad de organoboranos y otros ácidos borónicos de estructura simple como el TEB y metóxido de dietilborano (DEB-M) que han gozado de un éxito comercial importante,⁴⁵ debido a su uso en la manufactura de varios ingredientes farmacéuticos activos. Como consecuencia de lo anterior, en la literatura abundan ejemplos del uso de estos compuestos en síntesis orgánica y farmacéutica. Las aplicaciones son variadas, y van desde reducción asimétrica, reacciones asimétricas catalíticas de acoplamiento cruzado, iniciadores de radicales libres; incluso empresas multifuncionales holandesas como AkzoNobel han establecido la manufactura a grande escala de alquilboranos de estructura simple como trimetilborano (TMB), DEB-M y TEB por mencionar algunos, y han estado produciendo cantidades comerciales de estos compuestos en Deer Park, Texas desde mediados de los 60's. Actualmente AkzoNobel es un líder en la manufactura de alquilboranos.⁴⁵

El uso y aprovechamiento de la química de los radicales en síntesis orgánica es relativamente reciente. Los alquilboranos fueron reconocidos por primera vez en los procesos radicalarios en 1967 y subsecuentemente, por varios autores a partir de entonces.⁴⁶ En los 80's la síntesis orgánica asistida vía radicales libres, experimentó un crecimiento considerable en cuanto a interés y popularidad. Uno de los principales centros de este interés fueron los alquil boranos, por lo que fueron descritas un gran número de metodologías novedosas y útiles. Uimoto y Oshima fueron los pioneros en la aplicación de los alquilboranos en presencia de oxígeno, TEB/O₂ en la química de radicales libres.

En la síntesis de radicales libres uno de los iniciadores más reconocidos son el 2,2'-azobisisobutironitrilo, comúnmente conocido como AIBN con derivados de estaño R_3SnH . El AIBN térmicamente inestable da lugar a radicales que a su vez generan radicales de alquilestaño a partir de hidruros de estaño, esta combinación aún se continúa utilizando. Por otra parte, la habilidad de los compuestos de organoboro de participar en reacciones de radicales libres está bien documentada en el área de la química.⁴⁶ Se conoce que la auto oxidación de organoboranos involucra los intermediarios radicales mostrados en el esquema 1.^{46,47} Esta reacción ha llevado al trietilboro como el iniciador de radicales universal, este puede ser utilizado bajo un rango amplio de condiciones de reacción (temperatura y disolvente);^{48,49} y como consecuencia el TEB en presencia de cantidades catalíticas de oxígeno ha reemplazado al AIBN en muchas aplicaciones.



Esquema 1. Mecanismo de la formación y propagación de radicales de TEB en presencia de oxígeno.

El radical etilo generado ha demostrado ser altamente eficiente en la producción de radicales de estaño a partir de hidruros de estaño. El reemplazo del AIBN por TEB/ O_2 es especialmente útil cuando los componentes de la reacción son térmicamente sensibles o cuando se requiere de un estereo-control durante las reacciones. Mientras que el AIBN requiere temperaturas elevadas de 80-110°C para reaccionar, sin embargo el TEB/ O_2

provee los radicales necesarios a temperatura ambiente o incluso bajas temperaturas lo cual es de gran utilidad en la síntesis asimétrica.

En años recientes, la química de radicales libres que no requiere el uso de compuestos de alquilestano, denominada química libre de estaño, se ha convertido en una de las más requeridas. No solo por lo caro de estos reactivos, sino además por las impurezas tóxicas que deben ser removidas de manera minuciosa en los productos finales, especialmente de los compuestos de interés farmacéutico o en aditivos de alimentos. En este sentido el TEB/O₂ se ha convertido en uno de los iniciadores de radicales preferidos.⁴⁵

2.2. Química de los Xantatos

Los Xantatos del vocablo griego “*xantos*” que significa amarillo, también conocidos como ditiocarbonatos, tienen la estructura general mostrada en la figura 4. A pesar de haber sido descritos en primera instancia por Zeise hace ya casi dos siglos,⁵⁰ la química de estos compuestos no recibió gran atención durante un periodo de tiempo largo. Una de las primeras aplicaciones de los Xantatos fue la eliminación de Chugaev,⁵¹ en la cual la descomposición del xantato de *S*-metilo produce una olefina, así como, metanotiol y oxisulfuro de carbono (Esquema 2). Esta reacción es de uso general para la deshidratación de alcoholes y raramente alcoholes terciarios, en sus correspondientes olefinas sin reordenamientos del esqueleto carbonado.

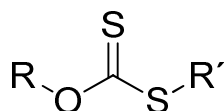
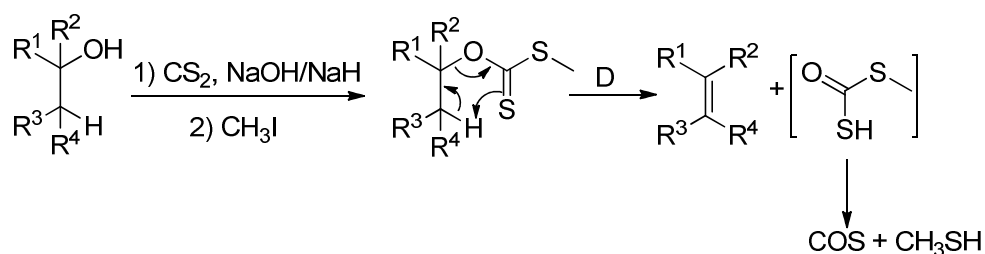
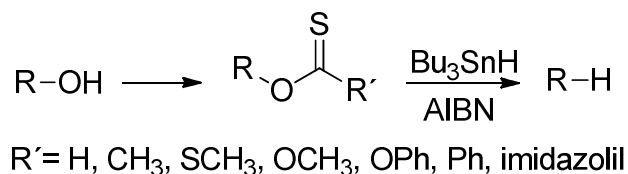


Figura 4. Estructura de xantatos.



Esquema 2. Eliminación de Chugaev.

Otras aplicaciones fueron reportadas en 1965, en las cuales los xantatos sirven como fotosensibilizantes en la polimerización de los monómeros de vinilo.⁵² Sin embargo, no fue hasta 1975 con el descubrimiento de la desoxigenación de Barton-McCombie,⁵³ que se reveló a los xantatos como poderosos intermediarios en la síntesis de radicales. Durante las pasadas dos décadas, la transferencia degenerativa de xantatos ha sido desarrollada y probada de manera efectiva en la formación de enlaces C-C, principalmente por el grupo de Zard y colaboradores.⁴²



Esquema 3. Desoxigenación de Barton-McCombie.

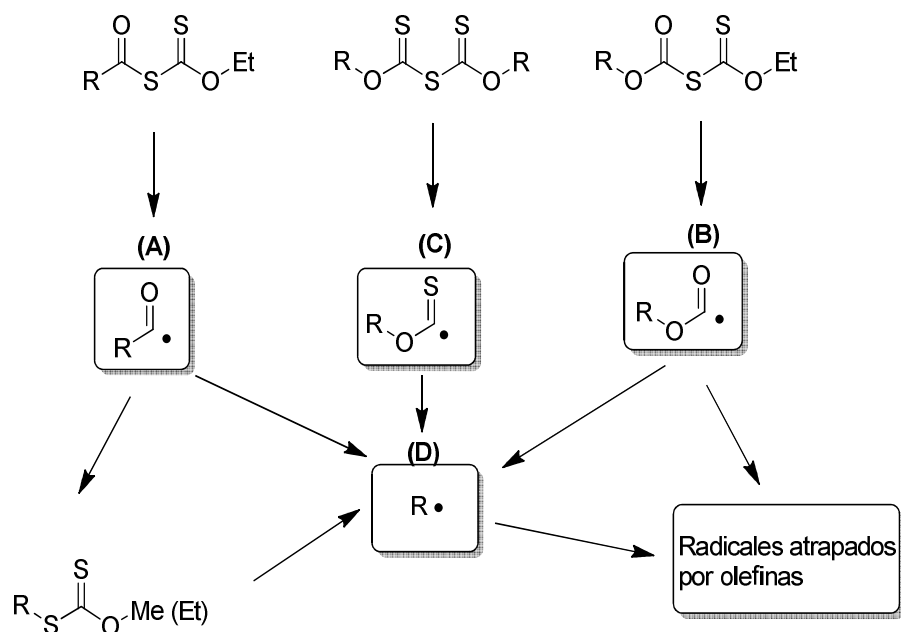
Actualmente la desoxigenación de Barton-McCombie representa una de las aplicaciones de xantatos más generales y de uso continuo especialmente en el área de carbohidratos y aminoglicósidos. Después de varios estudios mecanísticos relacionados con esta reacción, durante las pasadas dos décadas,⁵⁴⁻⁵⁶ esta estrategia se ha ido desarrollando sistemáticamente como una transferencia degenerativa de xantatos, y varias formaciones de enlaces C-C basadas en esta técnica han sido llevadas a cabo de manera exitosa.

La transferencia degenerativa de xantatos es un método eficiente y conveniente para formar radicales alquilo, acilo con largos tiempos de vida, permitiéndoles la facilidad de ser

adicionados a olefinas. Este procedimiento generalmente no puede ser llevado a cabo mediante la química de los hidruros de estaño, ya que la adición intermolecular es mucho más lenta que la abstracción de hidrógenos y esta gran diferencia en términos de velocidad no puede ser superada mediante el control de la concentración. Adicionalmente esta técnica se basa en el uso de reactivos simples, económicos y ambientalmente amigables en lugar de los reactivos tóxicos de organoestaño los cuales son bien conocidos por los problemas de purificación. Otras ventajas son la tolerancia a muchos grupos funcionales comúnmente utilizados, y que se requieren pequeños volúmenes de disolvente, así como, experimentos triviales, de tal manera que estructuras más complejas y altamente funcionalizadas pueden ser ensambladas de forma más limpia, rápida y bajo condiciones suaves de reacción.

Por lo anterior el uso de los xantatos actualmente se prefiere como una de las mejores opciones para disminuir los problemas que genera el trabajar con radicales libres, ya que favorecen los procesos vía radicales libres con el sustrato y disminuyen las reacciones colaterales.⁵⁶

Mediante el uso xantatos se pueden generar radicales acilo (**A**), aciloxi (**B**), tioaciloxi (**C**) y radicales alquilo (**D**).⁵⁶ A su vez, estos radicales pueden reaccionar vía intermolecular o intramolecular con olefinas o pueden descomponerse hasta un radical alquilo (**D**) (Esquema 4).



Esquema 4. Radicales acilo, aciloxi, tioaciloxi y alquilo generados a partir de xantatos.

Una ventaja que ofrecen los radicales generados a partir de xantatos es la de tener periodos de vida media largos,⁵⁶ y pueden reaccionar con sustratos de baja reactividad. Estos radicales se generan a partir de la ruptura homolítica del enlace C-S mediante un iniciador o por irradiación.

2.3. Alquilaciones catalíticas Friedel-Crafts (FC) de Indoles

Los procesos de alquilación FC constituyen uno de los pilares fundamentales en síntesis orgánica, además de ser una metodología que se caracteriza por permitir la obtención de diversas estructuras con grupos arilos polifuncionalizados vía la presencia de ácidos de Lewis convencionales como, $AlCl_3$, $TiCl_4$, BF_3 , y $SnCl_4$. Sin embargo, la mala regioselectividad, uso de una gran cantidad del ácido de Lewis (agotamiento del catalizador), reordenamientos intramoleculares no deseados, y preocupaciones ambientales representan algunos de los inconvenientes más relevantes en reacciones de alquilación FC clásicas.

De todos los sistemas aromáticos, los indoles⁵⁷ obtenidos mediante alquilaciones de FC juegan un papel debido a sus aplicaciones en diferentes áreas de investigación, tales

como, ciencia de los materiales,⁵⁸ agroquímicos⁵⁹ y farmacéuticos.⁶⁰ La magnitud de la literatura concerniente con la manipulación sintéticas del fragmento indoil, ha ido incrementando constantemente y una gran cantidad de interés se encuentra dirigido hacia el diseño y desarrollo de alquilaciones más eficientes y estereoselectivas de unidades de benzopirroles. Sin embargo, las características coordinadoras intrínsecas del sistema indolil y la predisposición natural hacia oligomerización en presencia de ácidos de Lewis fuertes y electrófilos orgánicos son algunas de las cuestiones fundamentales que deben ser abordadas con el fin de desarrollar estrategias suaves de reacción y más eficientes durante las alquilaciones en el fragmento indoil (Figura 5).

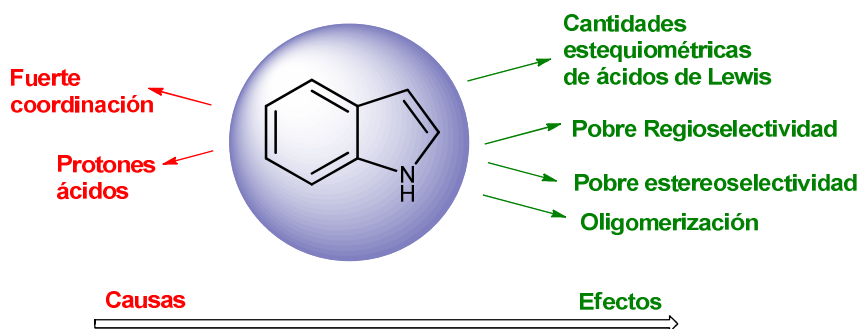
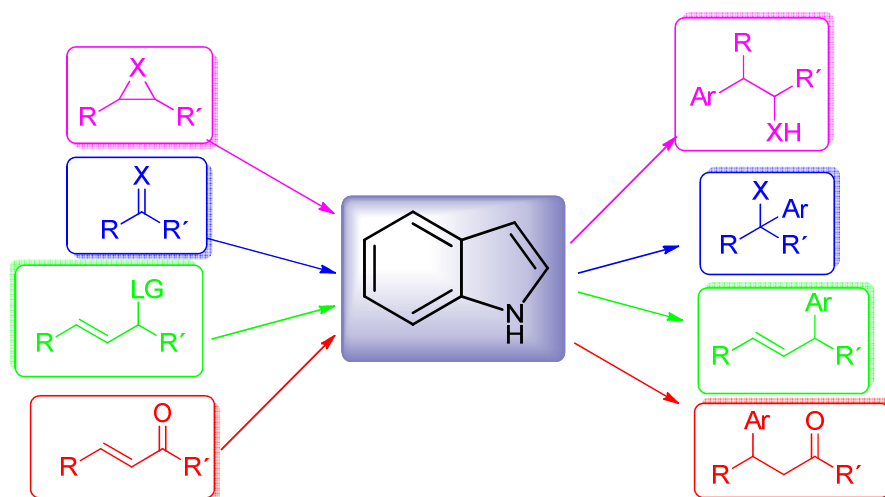


Figura 5. Causas y efectos que afectan las alquilaciones Friedel-Crafts de indoles.

De hecho, a menudo se requiere del uso de las tediosas y lentas manipulaciones de grupos funcionales (protección / activación) con el fin de lograr niveles satisfactorios de quimio y regioselectividad. De hecho en el año 2000 Bandini⁶¹ y colaboradores realizaron la primera búsqueda de alquilaciones de indoles catalizadas por ácidos de Lewis, y encontraron una marcada escasez⁶² de alquilaciones eficaces y procedimientos suaves de reacción, de tal forma que esta deficiencia abre nuevas perspectivas a investigar ésta área más a detalle. Por otra parte, la sustitución clásica FC de haluros de alquilo en compuestos carbonílicos o epóxidos, conduce a la formación de estereocentros bencílicos, abriendo nuevas áreas de investigación en catálisis asimétrica.

2.4. Alquilación catalítica regioselectiva de indoles

Existen muchas formas diferentes de llevar a cabo la alquilación de compuestos indol utilizando como herramienta principal las diferencias del electrófilo utilizado. Entre estas, la adición de 1,2 de arenos a compuestos carbonilo ($C = O$, $C = NR$); reacción tipo Michael entre arenos y enlaces carbono $C = C$ deficientes en electrones, así como la apertura de anillos cíclicos tensionados heterosustituídos (epóxidos, aziridinas), representan algunas de las reacciones más útiles y factibles. Otra metodología de gran importancia, es la sustitución alílica catalizada con metales de transición (reacción de Tsuji-Trost) la cual ha sido exitosamente aplicada a la síntesis de compuestos complejos polifuncionalizados⁶³ en numerosas etapas por lo cual constituye un método adecuado para la alquilación alílica de compuestos aromáticos (Figura 6).



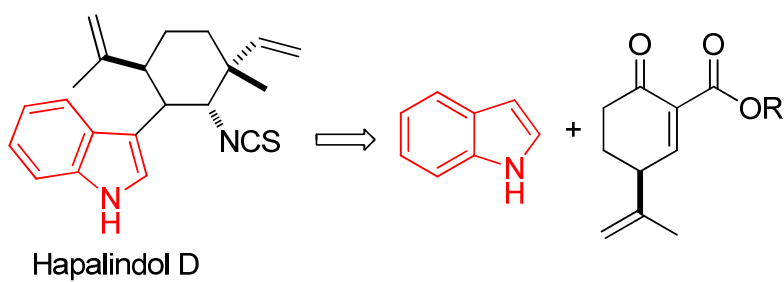
X = O, NR'', LG = Grupo saliente, Ar = Indol

Figura 6. Diferentes alquilaciones de Friedel-Crafts de indoles.

2.5. Alquilación de indoles vía adición de Michael a enonas catalizadas en presencia de ácidos de Lewis

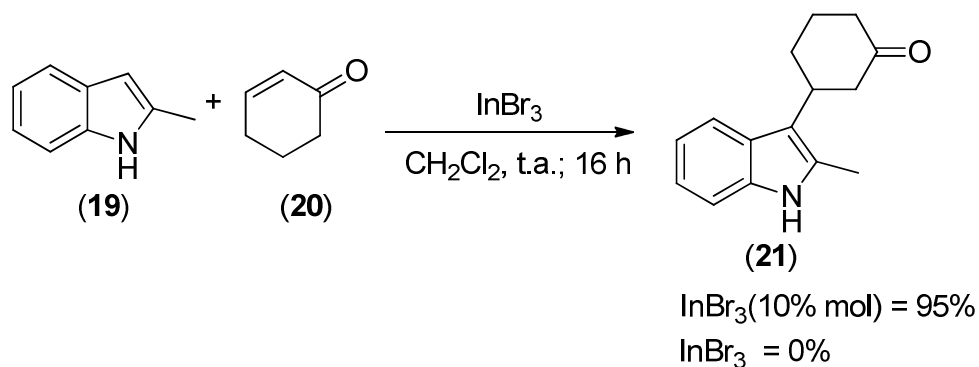
Al 2005⁶¹ apenas existían unas cuantas metodologías catalizadas con ácidos de Lewis entre ellas se destaca el reporte de Kobayashi⁶⁴ y colaboradores de un nuevo tipo de ácido de Lewis-surfactante tolerante al agua, dodecilsulfato de tris escandio $[Sc(DS)_3]$. En este

sentido, los primeros en explorar la adición catalítica 1,4-conjugada en enlaces C=C electro-deficientes fueron Kerr and Harrington⁶⁵ en 1996 mediante el uso de $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, ellos destacaron que esta metodología es de gran relevancia en la construcción de estructuras de tipo β -indolil cetonas, por su aplicación como intermediarios en la síntesis de alcaloides indoilo, tales como, hapalindoles (hapalindol D, Esquema 5).



Esquema 5. Análisis retrosintético del hepalindole D, propuesto por Kerr y colaboradores.

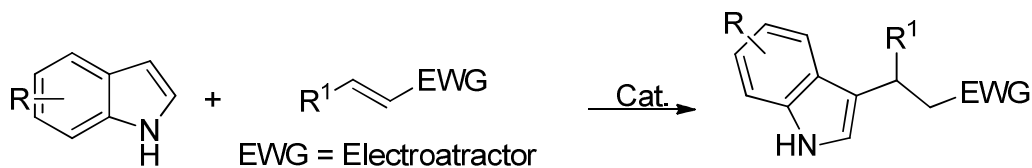
Los protocolos anteriores inspiraron a explorar el InBr_3 como catalizador en adiciones de indoles tipo Michael. El 2-metilindol (**19**) se adicionó a la 2-ciclohexen-1-ona (**20**) en diclorometano (DCM) (Esquema 6).⁶⁶ La reacción generó regioselectivamente el aducto **21**, en 95% de rendimiento después de 16 h de reacción. Cabe mencionar que esta metodología no se afecta de manera significativa con el uso de disolventes no anhidros, por ejemplo con DCM grado reactivo el rendimiento disminuye ligeramente al 85%. Sin embargo, cuando la reacción se realiza en (THF- H_2O) no procede y únicamente las materias primas son recuperadas.



Esquema 6. Alquilación regioselectiva catalizada en presencia de InBr_3 .

Otros procedimientos para la adición conjugada de índoles a enonas mediante catálisis con ácidos de Lewis se describen en la tabla 1.⁶⁷ Entre ellos se destaca la eficiencia de sales de Bismuto III [Bi(NO₃)₃, Bi(OTf)₃] como promotoras de la adición regioselectiva 1,4 de índoles a enlaces C=C electro-deficientes. La adición de diferentes índoles sustituidos se ha descrito con diferentes enonas. En particular Banik y colaboradores,^{67d} reportaron el uso versátil del Bi(NO₃)₃ (15 mol%) como ácido de Lewis. En este artículo los autores destacan algunas características de los índoles, por ejemplo, cuando se emplean arenos sustituidos en el C-3, la adición se lleva a cabo en el C-2 en bajos rendimientos.

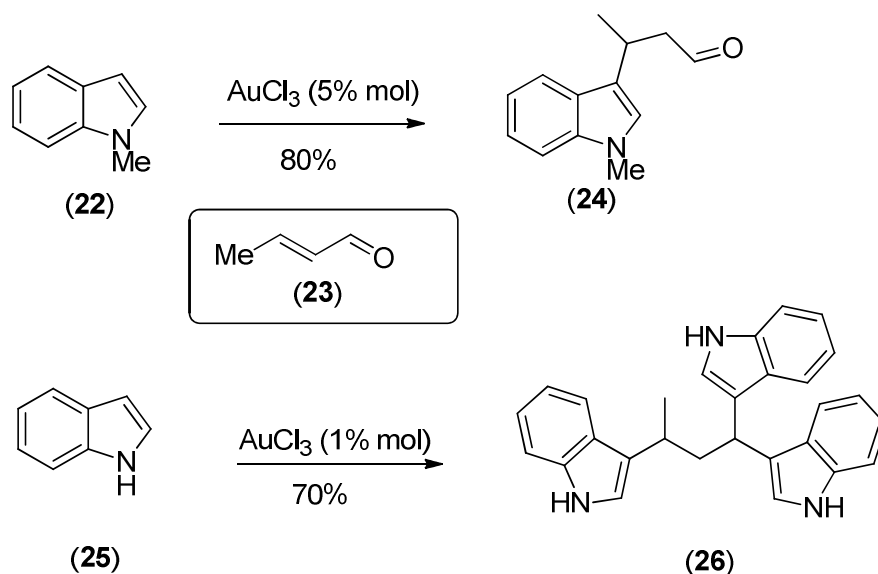
Tabla 1. Ácidos de Lewis catalizando la adición conjugada de índoles a enonas.



Experimento	Catalizador (%)	Rendimiento (%)
1	InCl ₃ (10%)	70-92
2	CAN (10%)	60-92
3	I ₂ (10%)	60-96
4	Bi(NO ₃) ₃ (15%)	56-85
5	Bi(OTf) ₃ (2-5%)	60-95
6	NaAuCl ₄ ·H ₂ O(5%)	60-95

Por otro lado, el Bi(OTf)₃ (2-5% mol) promueve alquilaciones de índoles tipo Michael con enonas y *p*-quinonas, lo cual ha sido descrito por tres grupos diferentes de la india.^{67e-g} Otras aproximaciones que involucran la formación de intermediarios reactivos de oro (III) ha sido descrita por el grupo de Arcadi.^{67h-i} Ellos investigaron la catálisis regioselectiva del Au(III), por ejemplo, (NaAuCl₄, AuCl₃) en adiciones 1,4-conjugadas de índoles con diferentes de aceptores tipo Michael y demostraron que mientras un exceso de la olefina propicia la formación exclusiva del aducto-1,4 **24**, el uso de un exceso del

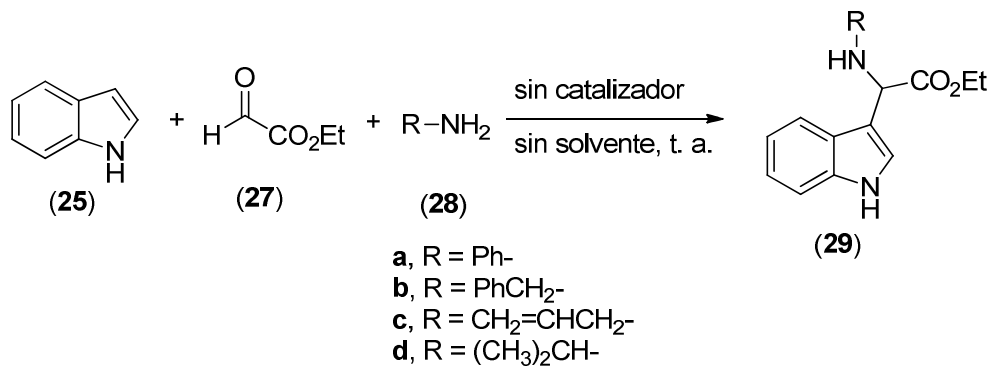
compuesto heteroaromático (por ejemplo, el indol **25**) conduce a la tris-adición favoreciendo la formación del producto **26** (Esquema 7).⁶⁸



Esquema 7. Cantidades estequiométricas marcan la diferencia sobre la catálisis del Au(III) en la alquilación de indoles con el crotonaldehído **23**.

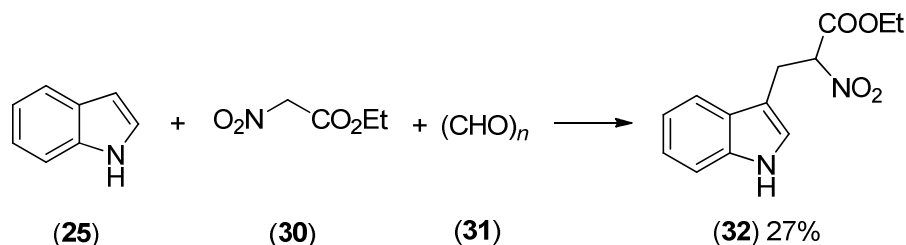
2.6. Otras variantes de alquilaciones de indoles en C-3

Wang⁶⁹ llevó a cabo una reacción de alquilación Friedel-Crafts de tres componentes a partir del indol (**25**), etil glioxilato (**27**) y aminas primarias **28**, sin el empleo de catalizadores ni solvente a temperatura ambiente, obteniendo derivados del (3-indolil)-glicina **29** con rendimientos del 61-93% (Esquema 8).



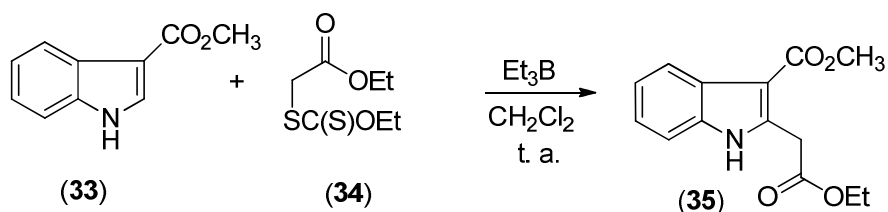
Esquema 8

Liu y colaboradores⁷⁰ reportaron una reacción “one-pot” eficiente a partir de indol, etil nitroacetato **30** y una solución acuosa de paraformaldehído **31** para la síntesis de análogos del triptofano, en presencia de ácido acético, donde la secuencia de reacciones es a través de una reacción de condensación nitroaldólica, seguida de una adición de Michael liberando una molécula de agua se obtiene el producto **32** con un 27 % de rendimiento (Esquema 9).



Esquema 9

Miranda y colaboradores⁷¹ describieron alquilaciones a sistemas heterocíclicos incluyendo pirroles e indoles **33** los cuales son descritos en el esquema 1, usando bases de xantatos como fuente de radicales y Et_3B como iniciador. Esta metodología proporciona una vía rápida para la síntesis del compuesto **35**. (Esquema 10)



Esquema 10

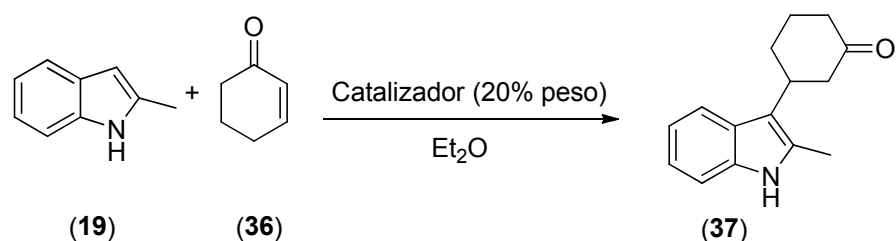
2.7 Alquilación de indoles catalizada en presencia de resinas ácidas

Sólidos ácidos, sólidos básicos, complejos organometálicos representan solo una pequeña parte de un sin número de estrategias utilizadas para llevar a cabo procesos prácticos y eficaces con catalizadores heterogéneos.⁷² Entre estas; alternativas catalíticas promovidas por ácidos de Lewis o Brønsted han recibido gran atención y se han convertido en una de las conexiones entre los requerimientos industriales y académicos. No requieren de

extracción o separaciones acuosas, la recuperación de las especies activas se realiza fácilmente, además de su utilidad semi-continua proporcionan a esta estrategia una importancia primordial en el funcionamiento de la química orgánica de manera limpia y eficiente.⁷³

Resinas comerciales de intercambio iónico tales como, Amberlita-15, 35, 36 y 40 empleadas al 20% en peso, producen el compuesto **37** en rendimientos del 61-76%. Por otra parte, mont-morillonita grado (F-13 y F-20) y Nafion-H® promueven la reacción FC con menor eficiencia (23-46%). Adicionalmente el incremento de la cantidad del catalizador (Amberlita-15 y 35) al 50% favorecen la reacción en rendimientos del 98% y 86% (Tabla 2).⁶¹

Tabla 2. Sólidos de ácidos de Lewis aplicados en alquilaciones de FC.



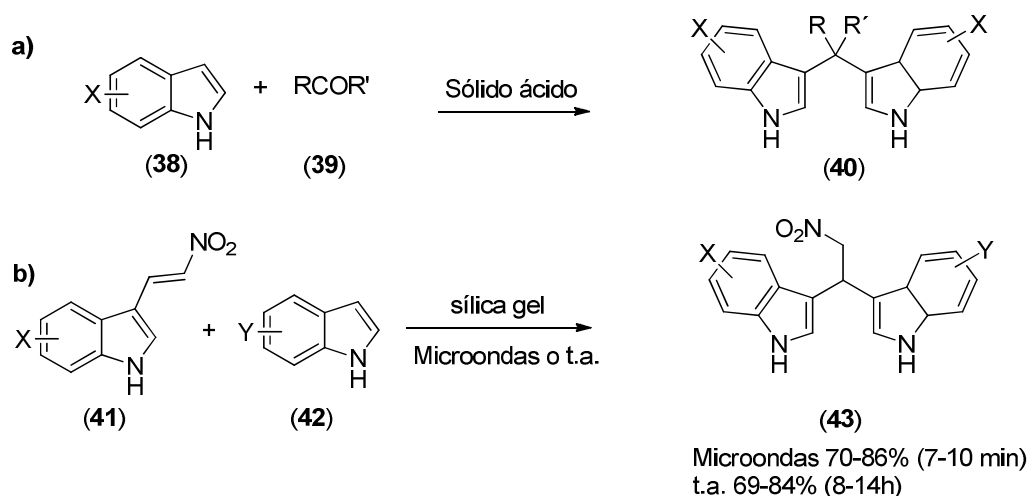
Experimento	Catalizador	Capacidad (equiv/Kg)	Rendimiento (%)
1	---	---	trazas
2	Grado F-13	0.4	23
3	Grado F-20X	0.2	35
4	Amberlyst-15 seca	4.7	62
5	Amberlyst-15 seca	4.7	98 ^a
6	Amberlyst-35húmeda	5.2	76
	Amberlyst-35húmeda	5.2	85 ^a
	Nafion-H®	5.0	46

^aLa carga del catalizador se incrementó al 50% en peso.

De los resultados anteriores se destaca que existe una tendencia de correlación entre la eficacia de la catálisis heterogénea y su capacidad (equivalentes/Kg, indicador de la acidez

del sólido ácido), con excepción del ensayo con Nafion-H® en el cual **37** se obtuvo en 46% lo cual se atribuyó en este caso a la formación del indolo oligomerizado.

Otras alquilaciones de indoles en sólido ácido se han reportado principalmente enfocadas a la adición-eliminación (Michael), reacciones de adición de indoles a carbonilos (Esquema 11a); adiciones 1,4 a compuestos α,β -insaturados son de las menos exploradas.

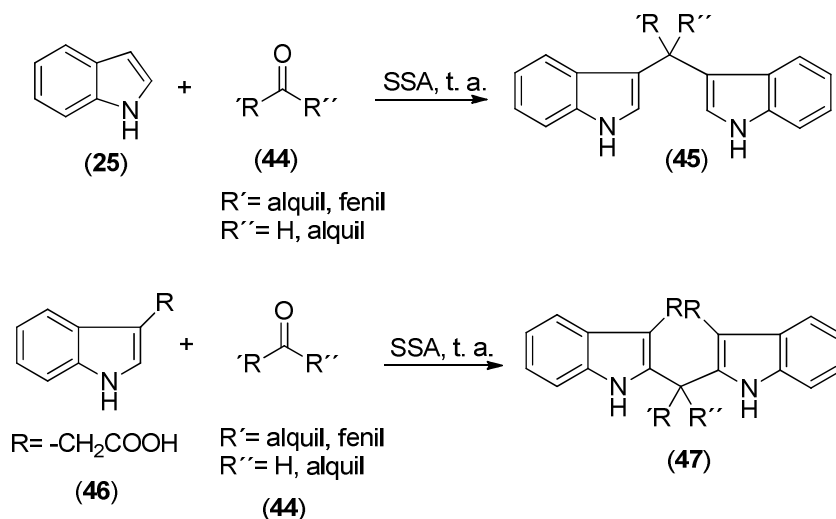


Esquema 11a y 11b

En este contexto, Chakrabarty⁷⁴ y colaboradores reportaron la reacción de Michael de indoles a 3-(2'-nitrovinil)indoles (**41**) en presencia de sílica gel ácida como promovedor de la reacción. En este reporte el efecto de la irradiación de microondas, acorta el tiempo de la reacción significativamente (horas contra minutos) (Esquema 11b). El 2,2-bis(indolil)nitroetano (**43**) representa un precursor interesante en la síntesis de productos naturales biológicamente importantes como los bis(indolil)etilaminas (BIEAs).

El uso de la sílica sulfúrica ácida (SSA)⁷⁵ se ha descrito como un catalizador sólido ácido que provee un método de preparación de BIEAs **45** y **47** en condiciones suaves, reutilizable y además eficiente debido a que los productos se obtienen en buenos rendimientos bajo condiciones libres de disolvente. Los BIEAs **45** y **47** se pueden obtener en tiempos de reacción que van desde 10 minutos hasta 6 horas dependiendo de las materias primas; en general los indoles reaccionan más rápidamente con los aldehídos en comparación con las

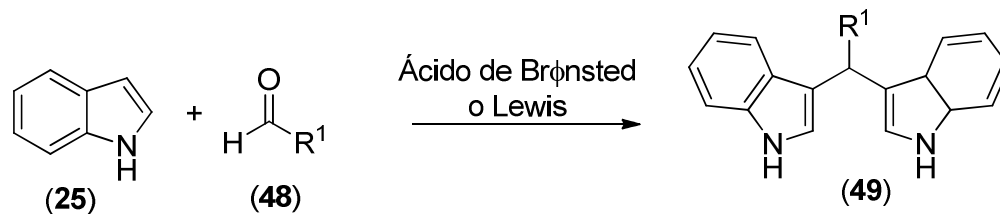
cetonas, además como es de esperarse los aldehídos ricos en electrones reaccionan más rápido que los que contienen grupos electro-aceptores. El catalizador se puede reutilizar hasta un ciclo de tres veces sin observar cambios de su actividad (Esquema 12).



Esquema 12

2.8. Síntesis de bis(indolil)metanos vía catálisis ácida

Una de las metodologías más comunes para la síntesis de bis(indolil)alcanos es utilizando de ácidos de Brønsted o de Lewis vía el tratamiento del aldehído apropiado con dos equivalentes del indol para generar el aducto correspondiente (Esquema 13). Anteriormente, estas reacciones generalmente requerían condiciones ácidas fuertes y elevadas temperaturas, con la finalidad de obtener el producto en rendimientos razonables en la mayoría de los casos.

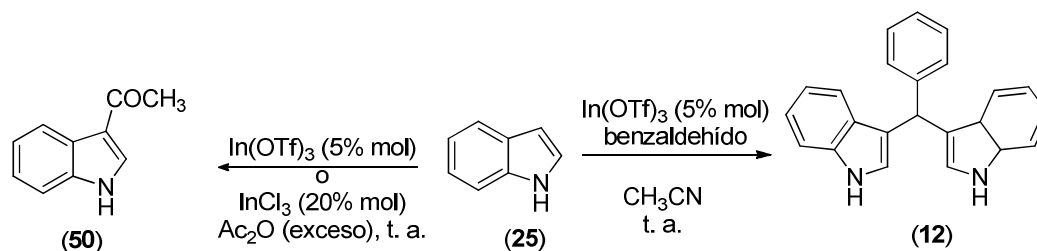


Esquema 13. Formación de bis(indolil)alcanos en medio ácido.

Por lo anterior diversos estudios se han desarrollado con la finalidad de mejorar el método tradicional, con el interés de obtener estos derivados de índoles en condiciones de

reacción, más accesibles y eficientes, a continuación se describen algunas variaciones del método para la obtención de estos compuestos.

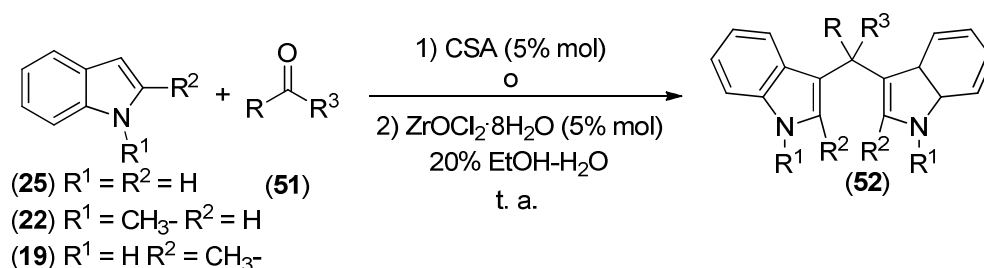
El cloruro de indio o triflato²³ de indio promueven la 3-acetilación de índoles en 25 minutos, en rendimientos del 54% o más según los sustituyentes utilizados en la posición uno o dos del indol; cuando el indol está sustituido en la posición 1 con el grupo SO₂Ph sobre el átomo de nitrógeno, el rendimiento de la acetilación se incrementa al 81% o 92% dependiendo del catalizador utilizado sin existir un gran cambio en los tiempos de reacción ya que estos oscilan entre 25 y 35 minutos (Esquema 14). Adicionalmente el triflato de indio cataliza la reacción con el benzaldehído para dar el bis(indolil)metano **12** en rendimientos del 71%, experimentos con el grupo NO₂ sobre el átomo de N de la posición uno o con los grupos OMe sobre el nitrógeno y OH en C-2, producen los bis(indolil)alcanos en rendimientos similares 76 u 86 % respectivamente de 25 a 30 minutos (Esquema 14).



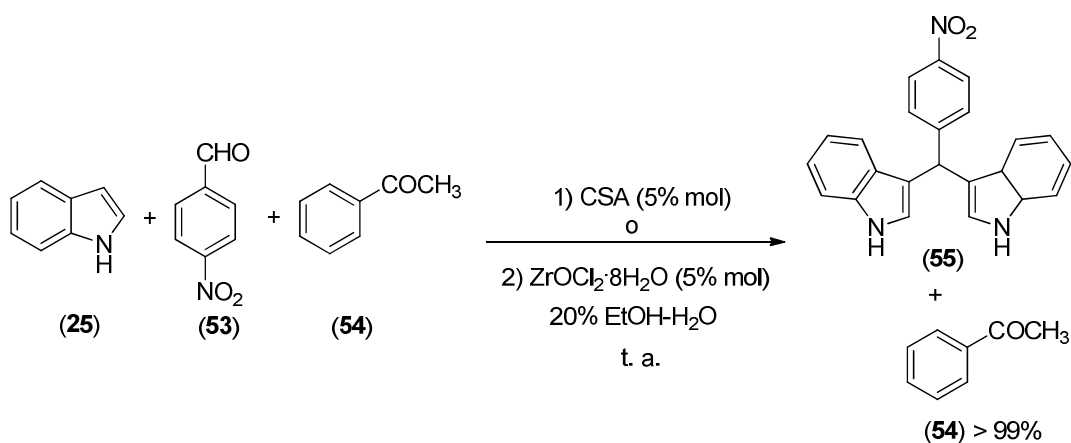
Esquema 14. Formación de 3-acetil-índoles y bis(índolil)metanos en medio ácido.

Síntesis de BIMs en presencia de catalizadores de ácidos de Brønsted como el ácido canfor sulfónico (CSA) o ácidos de Lewis de ZrOCl₂·8H₂O, constituyen una metodología ambientalmente amigable y desde el punto de vista económico sustentable, debido a que ambos reactivos pueden ser reciclados eficientemente hasta cuatro veces, sin alteración en los rendimientos de los productos de reacción.²² Esta metodología procede en buenos rendimientos utilizando aldehídos con grupos activadores o desactivadores y el indol **25**, 1-metil-indol (**22**) o 2-metil-indol (**19**), sin embargo, dependiendo de la naturaleza de los sustratos los tiempos de reacción pueden variar desde una hasta 12 horas (Esquema 15). Por

ejemplo la reacción del indol **25** con el *p*-NO₂C₆H₄CHO en presencia de CSA 5% mol o ZrOCl₂·8H₂O 5% mol en una mezcla de 20% etanol-agua se lleva a cabo en 1.5 h, mientras que el uso del *m*-OHC₆H₄CHO procede en 9.5 h. Estos catalizadores mostraron alta quimioselectividad, ya que la mezcla de *p*-nitrobenzaldehído y acetofenona con el indol en iguales proporciones de CSA o ZrOCl₂·8H₂O, producen los BIMs permaneciendo la acetofenona sin reaccionar (Esquema 16).



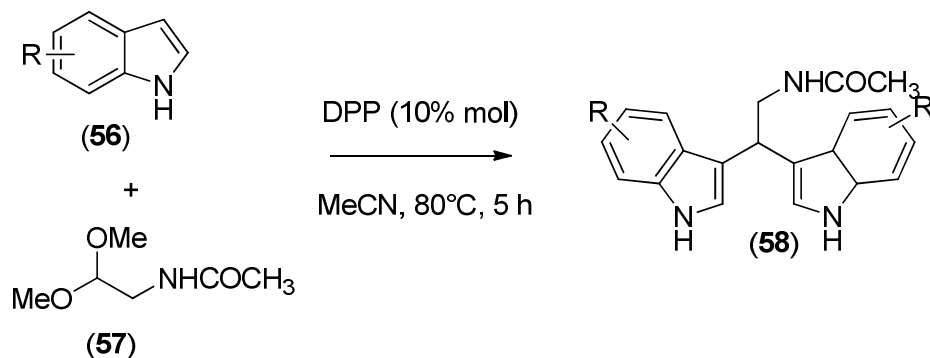
Esquema 15. Esquema general para la obtención de BIMs catalizadas con CSA o ZrOCl₂·8H₂O al 5% mol.



Esquema 16. CSA o ZrOCl₂·8H₂O catalizando quimioselectivamente la síntesis de BIMs.

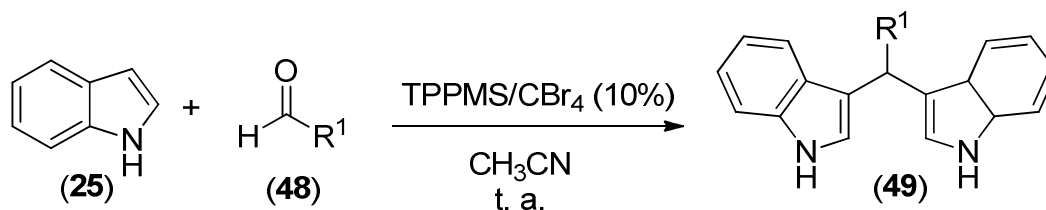
Recientemente Piersanti⁷⁶ y colaboradores reportaron la obtención de derivados de bis(indolil)etilamina mediante una doble indolización en presencia de un ácido de Brønsted; utilizaron el acetal **57** conteniendo un nitrógeno electrófilo con el fosfato de difenilo (DPP) como organocatalizador. Adicionalmente reportaron que cuando utilizan el DPP al 5% mol, se obtiene la *N*-[2,2-di(1*H*-indol-3-yl)] acetamida (**58**) en excelentes rendimientos, pero en tiempos largos de reacción, (72 h). Por lo anterior después de varios

experimentos para optimizar los tiempos de reacción, encontraron que con 10% mol del catalizador DPP en acetonitrilo obtienen mejores resultados en términos del tiempo de reacción (5 h). Además mencionan que en ausencia del catalizador la reacción no procede y la presencia de agua afecta drásticamente la reacción (Esquema 17).



Esquema 17

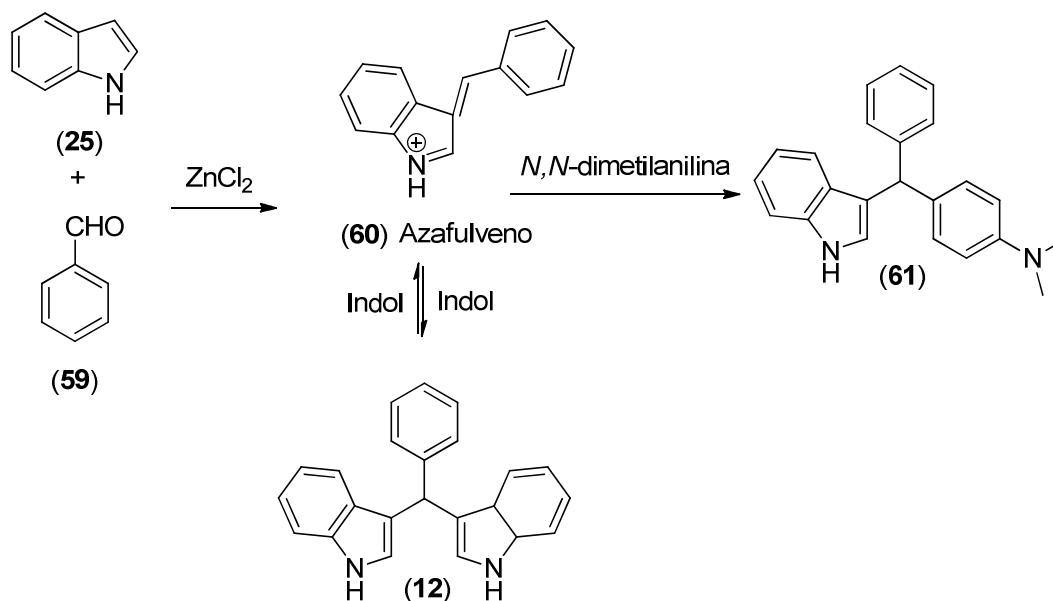
En el 2013 Huo³⁶ y colaboradores describieron una metodología verde para la obtención de BIAs vía alquilación de FC de indoles en presencia de la trifenilfosfina-*m*-sulfonato de sodio (TPPMS) y tetrabromuro de carbono, (Esquema 18). Los productos fueron obtenidos en 4 h y los rendimientos varían del 30 al 93 % de acuerdo al disolvente y porcentaje molar de los catalizadores utilizados. Una de las ventajas de este método consiste en que tanto el TPPMS y el CBr₄ pueden recuperarse fácilmente para ser reutilizados.



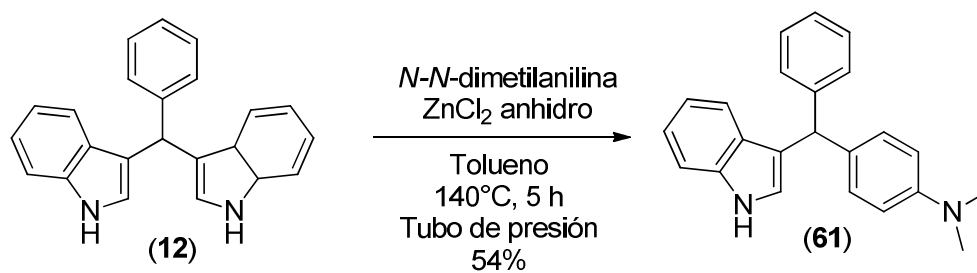
Esquema 18

En el 2014 Ganesan S.⁷⁷ demostró que el uso de ZnCl₂ o AlCl₃ (anhidro) promueve la síntesis “*one-pot*” de derivados de 3-arylmetil y diarylmetilindoles vía la formación *in situ* de un intermediario cinéticamente estable de tipo BIMs (12) (Esquema 19) el cual subsecuentemente se transforma mediante en tubo de presión, en el producto

termodinámicamente más estable 3-diarilmetilindol (**61**) en rendimientos variables del 54 al 71% de acuerdo al catalizador empleado (Esquema 20).



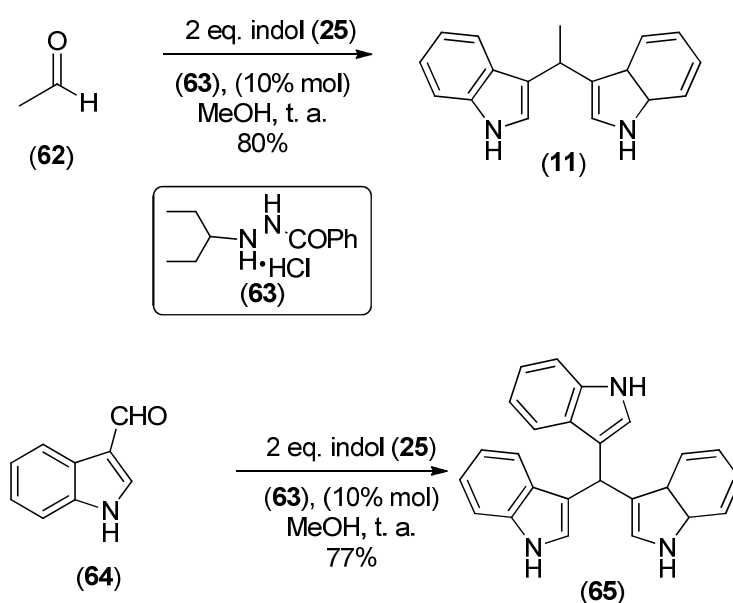
Esquema 19



Esquema 20

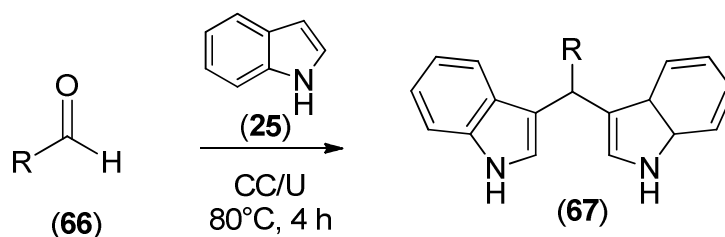
2.9. Síntesis de bis(indolil)metanos vía organocatalizadores

La síntesis de bis- y tris(indolil)alcanos **11**, **65** también se ha descrito mediante aminocatálisis,⁷⁸ este tipo de reacción procede en rendimientos del 42 al 84 % en disolventes como metanol, agua, DMSO, DMF y usando el catalizador **63** al 10% mol, las reacciones proceden en 24 horas; adicionalmente mencionan que el uso de una menor cantidad del aminocatalizador **63** al 1% mol conduce a la formación de los productos en tiempos de reacción largos, 32 horas (Esquema 21).



Esquema 21

La obtención de BIMs también ha sido descrita en condiciones de reacción suaves; mediante el uso de cloruro de colina y urea (CC/U) como solvente organocatalizador,⁷⁹ se reportan diferentes derivados de bis(indolil)metanos **67**, los cuales se obtienen después de un tiempo de 4 h a 80 °C (Esquema 22). La metodología solo procede en presencia de Urea ya que con el uso de otros disolventes como el glicerol, únicamente se recuperan las materias primas. La actividad de la Urea se explica en base a una posible interacción por puente de hidrógeno con el aldehído respectivo (Figura 7).



Esquema 22

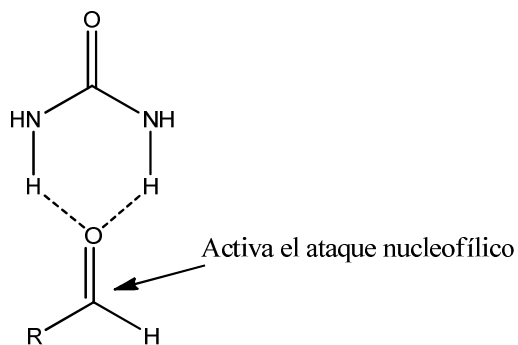
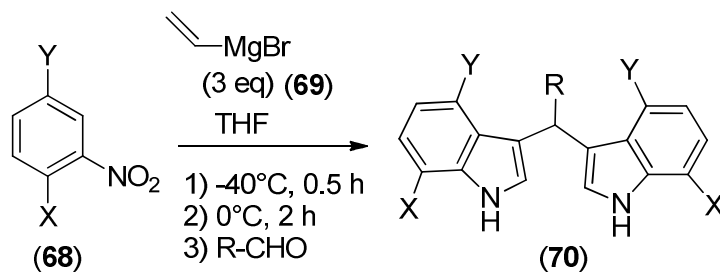


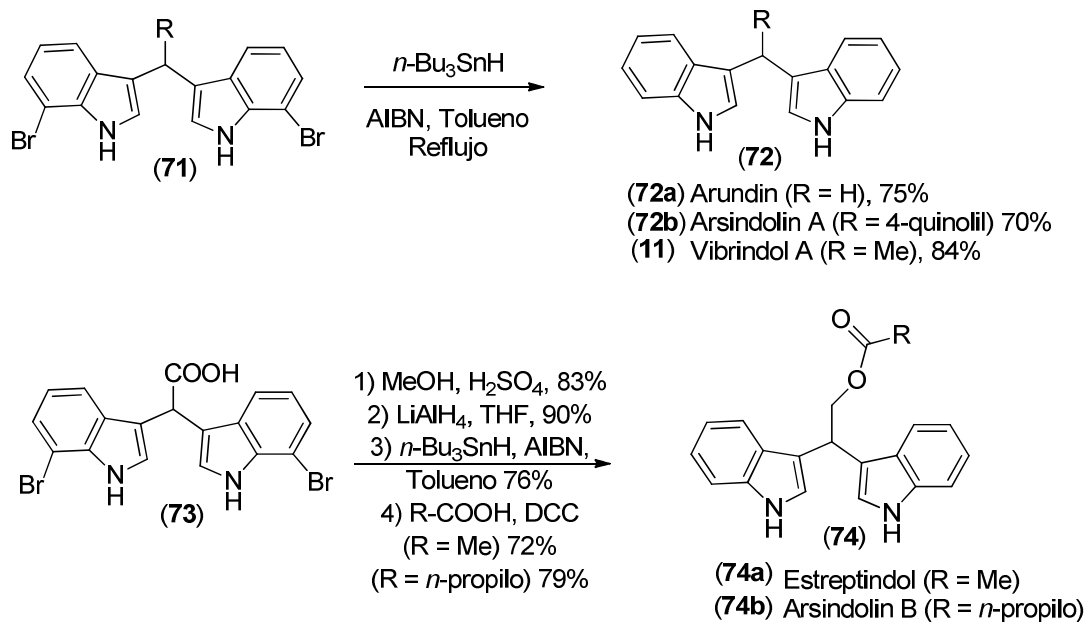
Figura 7

En relación a la síntesis de bis(indolil)metanos (Arundin (**72a**), Arsindolin A (**72b**), Vibrindol A (**11**), Estreptindol **74a** y Arsindolin B **74b**) en el 2013 Ishikura⁸⁰ y colaboradores reportaron una metodología de construcción tipo “*one-pot*”, la cual consistió en el tratamiento de derivados del nitrobenceno **68** vía la síntesis de Bartoli, en la que demuestran que el ácido utilizado para apagar la reacción, influye notablemente en el resultado (Esquema 23). Si la reacción se trata con HCl concentrado se producen los 3,3'-bis(indolil)metanos **70** en contraste a la formación de índoles 7-sustituidos mediante el tratamiento con el NH_4Cl .



Esquema 23

Esta metodología es de gran relevancia ya que el tratamiento reductivo de los diferentes derivados de bis(indolil)metanos (**71**) mediante el uso de *n*-Bu₃SnH en presencia de cantidades catalíticas de AIBN a reflujo en tolueno, produce los compuestos Arundin 75% (**72a**), Arsindolin A 70% (**72b**) Vibrindol A 84% (**11**), (Esquema 24).

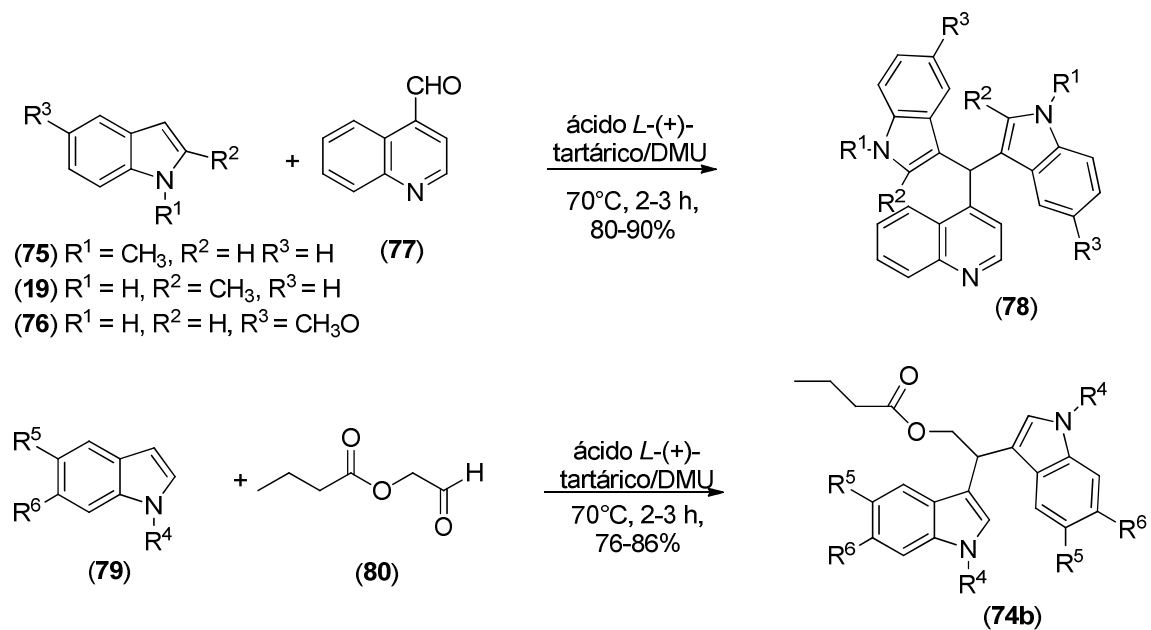


Esquema 24

Adicionalmente el uso del ácido glioxálico aplicado a su metodología favorece la formación del compuesto **73** en rendimiento del 55%, el cual representa un intermediario relevante ya que después de ser sometido a una esterificación, reducción, desbromación y acilación, produce el Estreptindol (**74a**) y Arsindolin B (**74b**), contribuyendo de esta manera con la primer síntesis para este tipo de estructuras.

Tres meses después al trabajo anterior; Nagarajan⁸¹ y colaboradores reportaron la síntesis de los BIMs Arsindolin A (**72b**) y Arsindolin B **74b**, sustentando la importancia de estos derivados, debido a su obtención a partir de una cepa bacteriana marina CB101 además del interés debido a su prometedora actividad anticancerígena. La obtención de estos bis(indolil)metanos la realizaron vía el uso de una mezcla del ácido *L*-(+)-tartárico y urea la cual funciona como catalizador y disolvente; aportando una metodología en condiciones suaves de reacción, no tóxica y ambientalmente amigable, debido a que la mezcla es

fácilmente biodegradable (Esquema 25). Esta reacción funcionó con los indoles **19**, **75** y **76** en rendimientos que van del 70 al 90%.



Esquema 25

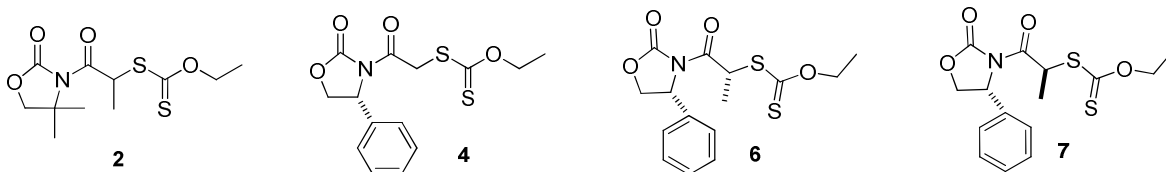
3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Contribuir al desarrollo de la Química Orgánica mediante la aportación de una nueva metodología que permita la transferencia de radicales libres utilizando como iniciador el trietilboro, además estudiar su empleo en la preparación de bis(indolil)metanos derivados de indol con diferentes aldehídos, vía reacción de Friedel-Crafts

3.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar y caracterizar los xantatos de oxazolidinonas tipo **2**, **4**, **6** y **7** utilizando la sal de *O*-etil ditiocarbonato de potasio con diferentes compuestos α -haloacilo.



- Estudiar la reactividad de los xantatos **2**, **4**, **6** y **7** para la generación de radicales libres en presencia de TEB como iniciador en reacciones de adición a sistemas heteroaromáticos.
- Desarrollar una nueva metodología para la alquilación de indoles en presencia de TEB y evaluar la regioselectividad mediante el análisis estructural de los productos obtenidos.
- Caracterizar por métodos espectroscópicos y de ser posible difracción de rayos-X de todos los compuestos obtenidos.

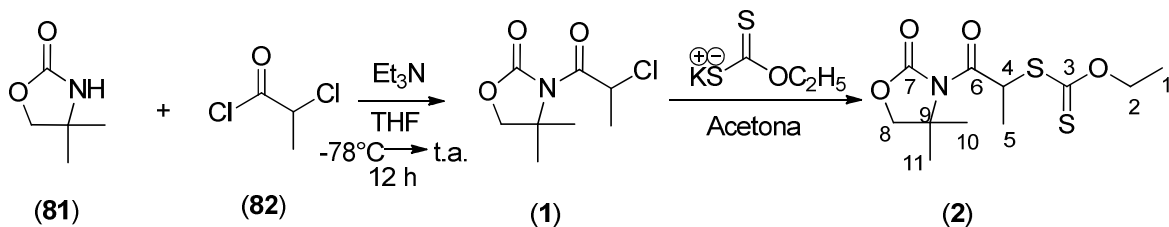
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de xantatos de oxazolidinonas tipo Evans

En un inicio del proyecto se planteó la posibilidad de generar una nueva metodología para la adición de radicales electrofílicos de xantatos a sistemas heteroaromáticos en presencia de TEB/O₂, por tal motivo en esta primera parte se llevó a cabo la síntesis de los xantatos **2**, **4**, **6** y **7**.

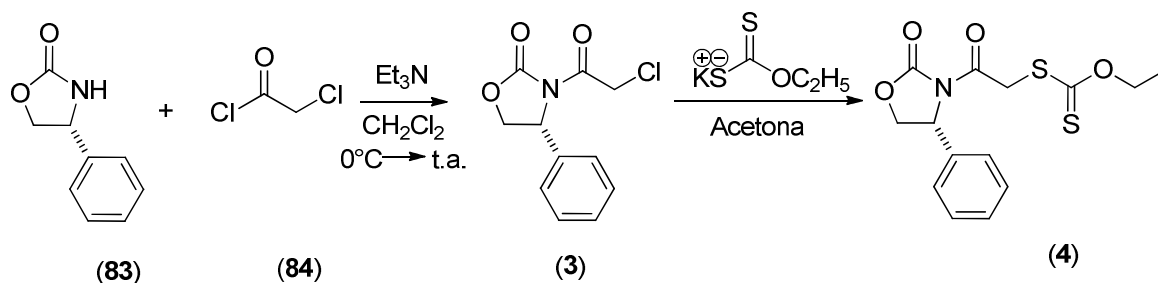
Existen tres métodos generales para la preparación de xantatos: (a) Reacción de una sal de xantato con un agente alquilante; (b) Reacción radical con bis-xantatos; y (c) reacciones de adición-transferencia radical de xantatos sobre olefinas; sin embargo, de las tres metodologías una de las más sencillas y económicas es la reacción de sales de xantatos con agentes alquilantes. Considerando lo anterior se inició con la preparación de las materias primas vía el método (a).

Para explorar la reactividad de los xantatos de oxazolidinonas tipo Evans en reacciones de adición de radicales a diferentes sistemas heteroaromáticos, se planteó como uno de los primeros objetivos sintéticos la preparación del (4,4-dimetil-2-oxazolidin-3-il)-1-oxopropan-2-il)-*O*-etil ditiocarbonato (**2**) mediante la metodología desarrollada en nuestro grupo de trabajo.⁸² En este sentido se inició con la síntesis de la 2-cloro-1-(piperidín-1-il) etanona (**1**); para ello la oxazolidinona **81** se hizo reaccionar con el cloruro de 2-cloropropionilo (**82**) en presencia de trietilamina y THF, posteriormente al compuesto **1**, se le adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico logrando obtener el compuesto **2**, en rendimiento del 43%.



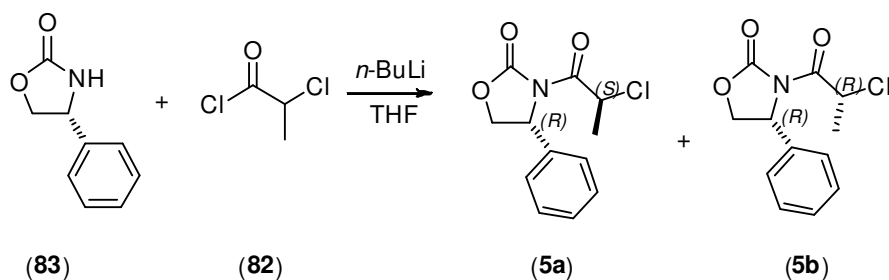
Esquema 26

Debido a que la oxazolidinona **2**, se obtuvo en rendimiento moderado se decidió explorar utilizando cloruro de cloroacetilo, pero ahora en presencia de la oxazolidinona **83**, para ello este compuesto se hizo reaccionar con el cloruro de cloroacetilo (**84**) en DCM y trietilamina, posteriormente al compuesto **3** se le adicionó el ácido *O*-etilxántico obteniendo el compuesto **4**, en 40% de rendimiento (Esquema 27).



Esquema 27

Una vez que se confirmó la obtención del producto **4** a partir de la *N*-acilación de la oxazolidinona **83** y posterior formación del xantato (Esquema 27); se decidió emplear la reacción de *N*-acilación de la oxazolidinona **83** con el cloruro de 2-cloropropionilo (**82**) en presencia de *n*-BuLi y THF, de tal forma que bajo estas condiciones de reacción se aisló el compuesto **5a** y **5b** como mezcla de diastereoisómeros en un rendimiento del 93% (Esquema 28).



Esquema 28

La estructura del compuesto (4*R*)-3-(2*S*-cloropropanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (**5a**) es un producto sólido que pudo ser recristalizado para su análisis por difracción de

rayos-X. En la figura 8 se muestra el diagrama ORTEP de este compuesto donde se aprecia el grupo N-(CO)-CHCl (Figura 8). La estructura del compuesto cristalizó en un sistema cristalino ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$.

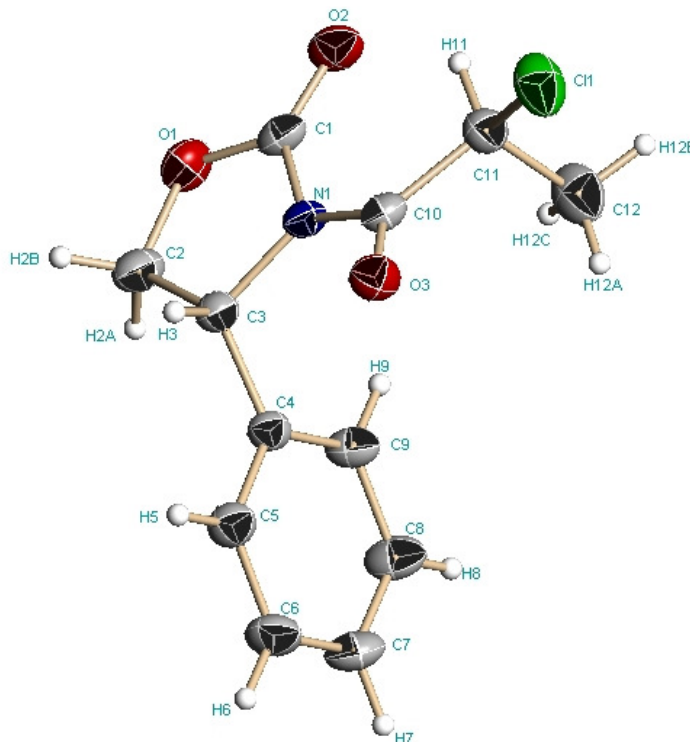
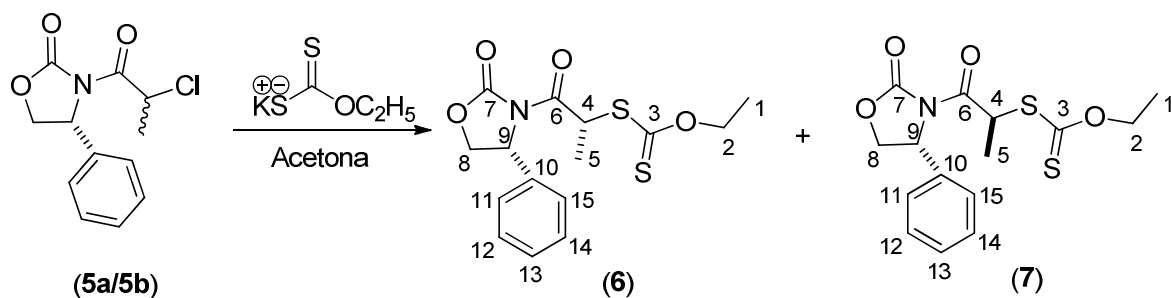


Figura 8. Estructura del (4*R*)-3-(2*S*-cloropropanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (**5a**).

Enseguida a la mezcla de los compuestos **5a/5b** se le adicionó la sal del potasio del ácido *O*-etilxántico, obteniendo los compuestos **6** y **7** en un 95% de rendimiento. La mezcla diastereomérica se purificó mediante cromatografía en columna, separando en una proporción de hexano:AcOEt (90:10) los compuestos **6** y **7** en rendimientos del 21% y 77 % respectivamente, el primero en forma de aceite incoloro y el segundo en forma de cristales incoloros (Esquema 29). Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **6** y **7** mostraron un patrón similar de las señales con diferencias de 0.1 y 0.2 ppm en el desplazamiento químico, el cambio más significativo se observó en los hidrógenos del metilo de la posición uno, los cuales mostraron una diferencia de 0.3 ppm (Figura 9 y 10).



Esquema 29

El espectro de RMN de ^1H del diastereoisómero **6** (Figura 9) mostró en RMN de ^1H una señal en 7.2 ppm para H-aromáticos, una señal cuádruple en 5.5 ppm con una $J = 7.3$ Hz para H-4, una señal doble de doble en 5.4 ppm con $J_{sin} = 3.2$ Hz, $J_{anti} = 8.6$ Hz para H-9, una señal triple en 4.7 ppm con $J = 8.8$ Hz para H-8a, una señal múltiple en 4.4 ppm para H-2, una señal doble de doble en 4.3 ppm con $J_{sin} = 3.2$ Hz, $J_{anti} = 8.6$ Hz para H-8b, una señal doble en 1.5 ppm con $J = 7.3$ Hz para H-5, una señal triple en 1.1 ppm con $J = 7.3$ Hz para H-1.

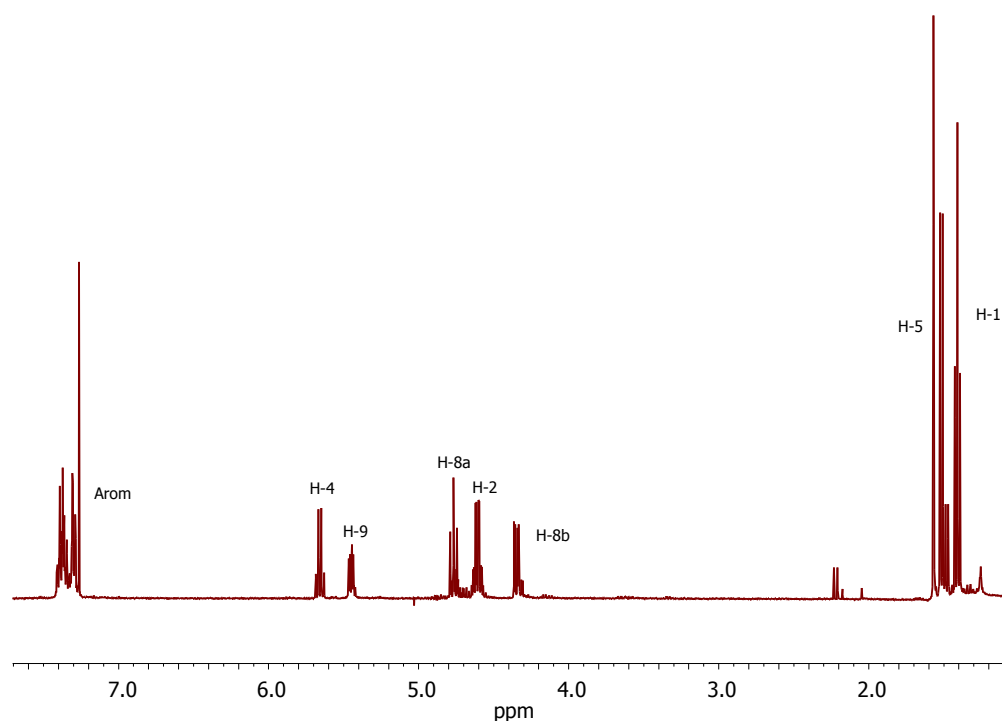


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **6**

El diastereoisómero **7** mostró en el espectro de RMN de ^1H (Figura 10) una señal en 7.2 ppm para H-aromáticos, una señal cuádruple en 5.6 ppm con $J = 7.3$ Hz para H-4, una señal doble de doble en 5.4 ppm con $J_{sin} = 3.2$ Hz, $J_{anti} = 8.6$ Hz para H-9, una señal triple en 4.7 ppm con $J_{anti} = 8.8$ Hz para H-8a, una señal múltiple en 4.6 ppm para H-2, una señal doble de doble en 4.3 ppm con $J_{sin} = 3.2$ Hz, $J_{anti} = 8.6$ Hz para H-8b, una señal doble en 1.4 ppm con $J = 7.3$ Hz para H-5, una señal triple en 1.4 ppm con $J = 7.3$ Hz para H-1.

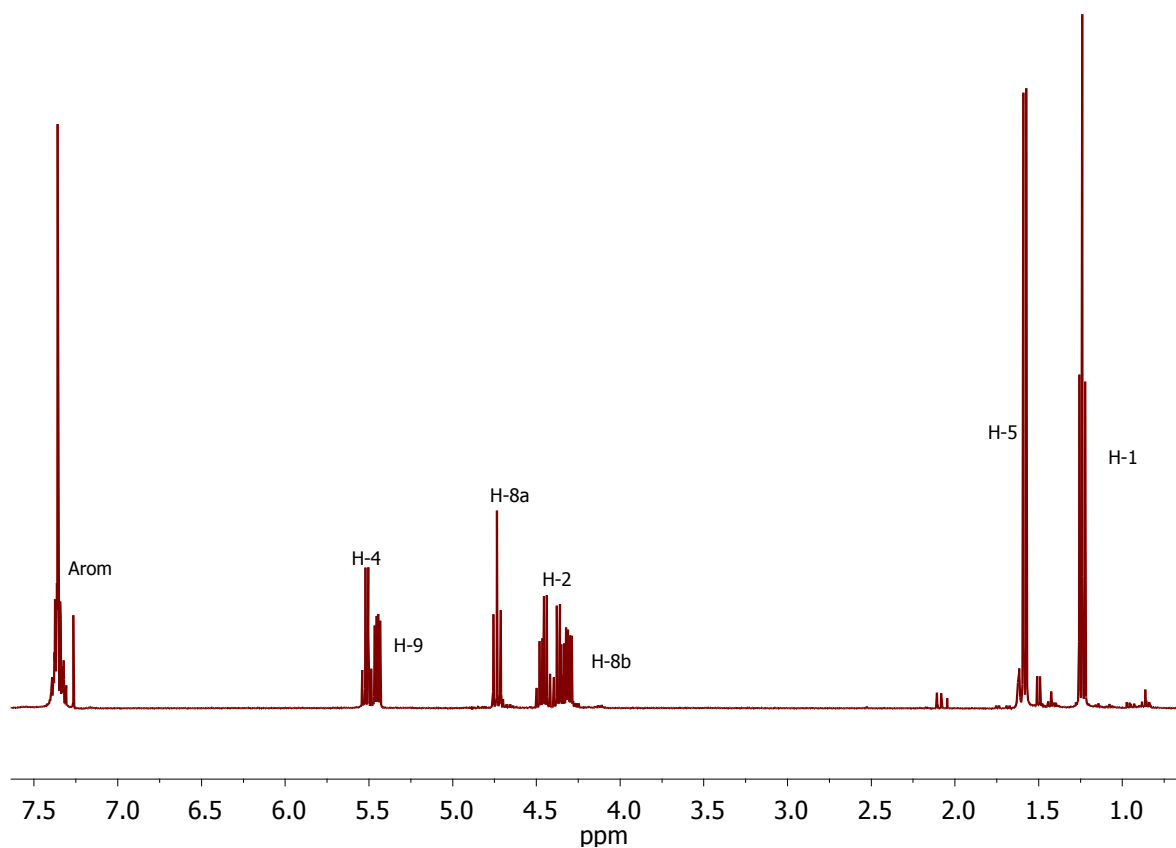


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **7**.

La estructura del compuesto *S*-((*S*)-1-oxo-1-((*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propan-2-il) *O*-etil ditiocarbonato (**7**) se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X. En la figura 11 se muestra el diagrama ORTEP del producto. La estructura cristalizó en un sistema cristalino monoclinico, con grupo espacial $P2_1$. En el diagrama se observa que el diastereoisómero cristalizado es el que presenta la orientación del efecto dipolo dipolo en el fragmento metino de la cadena xantato, por lo cual se puede pensar que al ser adicionada como fuente de radical a sistemas heteroaromáticos proporcionaría una

selectividad definida en los productos de estas reacciones vía radicales libres. Esta hipótesis también se confirmó mediante las interacciones intramoleculares de tipo C(4)H(4)–S(1) de 2.65 Å con ángulo de 114° y C(4)H(4)–O(3) de 2.34 Å con ángulo de 115° encontradas durante el proceso del análisis estructural.

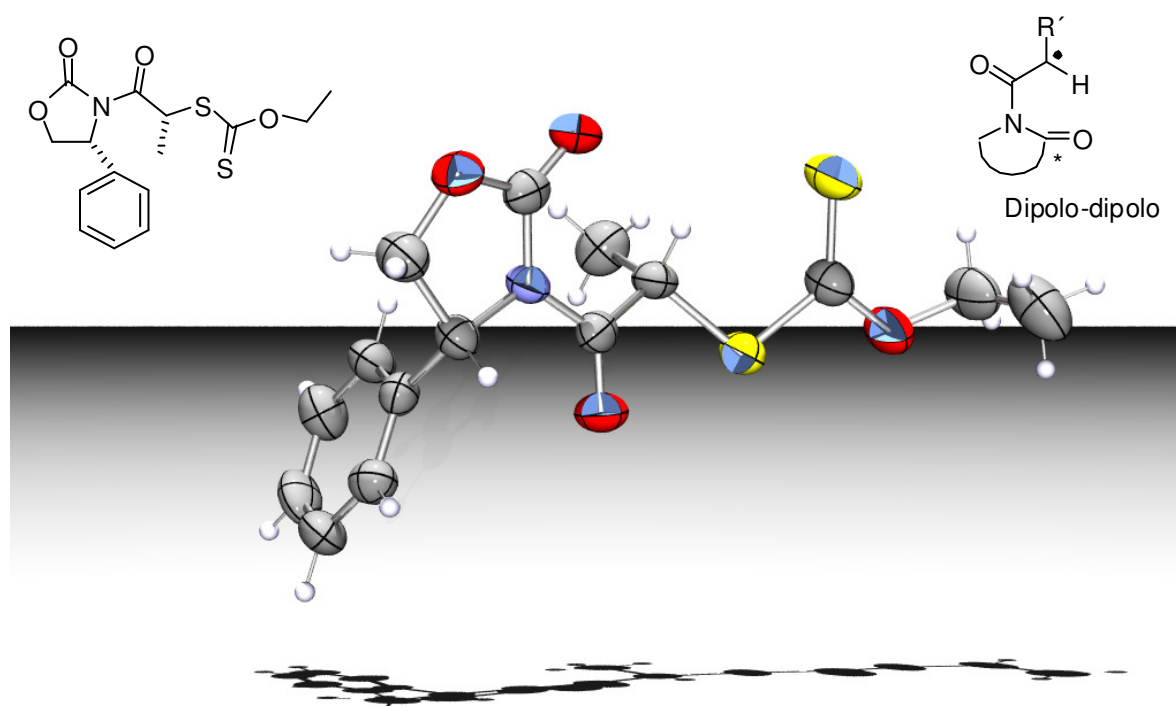


Figura 11. Estructura del compuesto *S*-((*S*)-1-oxo-1-((*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propan-2-il)-*O*-etil ditiocarbonato (**7**).

Adicionalmente se observó que el anillo de oxazolidinona **7** presenta una conformación torcida sobre el enlace C(8)-C(9). El estereocentro del anillo del fenilo se encuentra inclinado al plano principal de la oxazolidinona con un ángulo de 76.4 (3). El análisis del empaquetamiento de las moléculas en la red cristalina permite observar que las moléculas forman cadenas de tipo zig-zag a lo largo del eje [001] mediante interacciones de tipo CH– π (Figura 12).

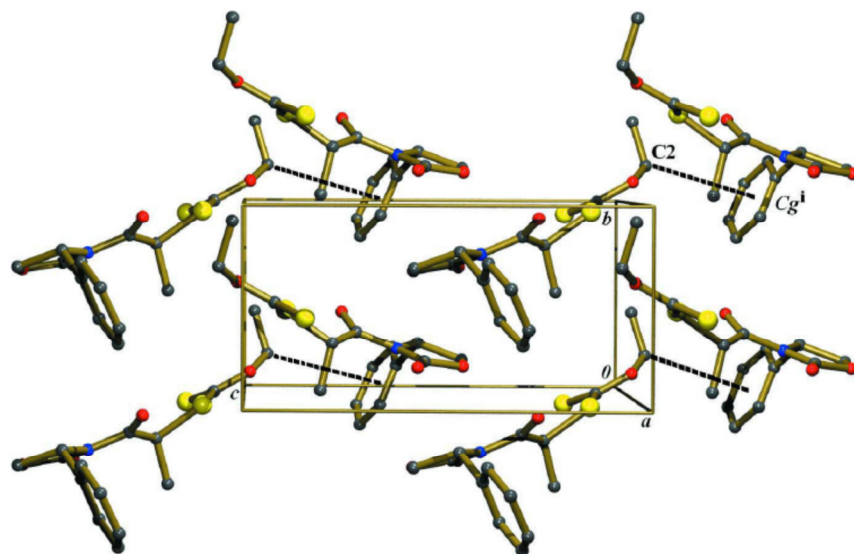


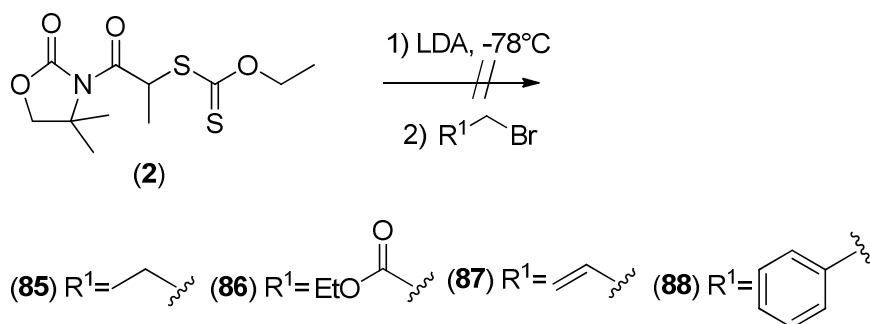
Figura 12. Empaquetamiento cristalino del compuesto (7), visto a lo largo del eje *a*.

Los parámetros de celda y los datos cristalográficos selectos se muestran en el anexo de rayos-X. Finalmente cabe destacar que el análisis estructural de esta oxazolidinona es un pilar fundamental para explicar selectividades en términos de mecanismos de reacción en reacciones posteriores en las que se pueda utilizar como inductor quiral.

Adicionalmente la obtención de cristales adecuados para difracción de rayos-X de **7** fue de gran utilidad para asignar e identificar de manera inequívoca los diastereómeros (*R,R*)-**6** y (*R,S*)-**7**; con estos resultados en puerta y sustentados en antecedentes de nuestro grupo de trabajo⁸² en los cuales hemos reportado estudios relacionados acerca de la adición de radicales electrofílicos a diferentes olefinas en presencia de TEB; se decidió llevar a cabo la reacción de adición del xantato de la oxazolidinona **2** sobre diferentes halogenuros de alquilo **85-88**.

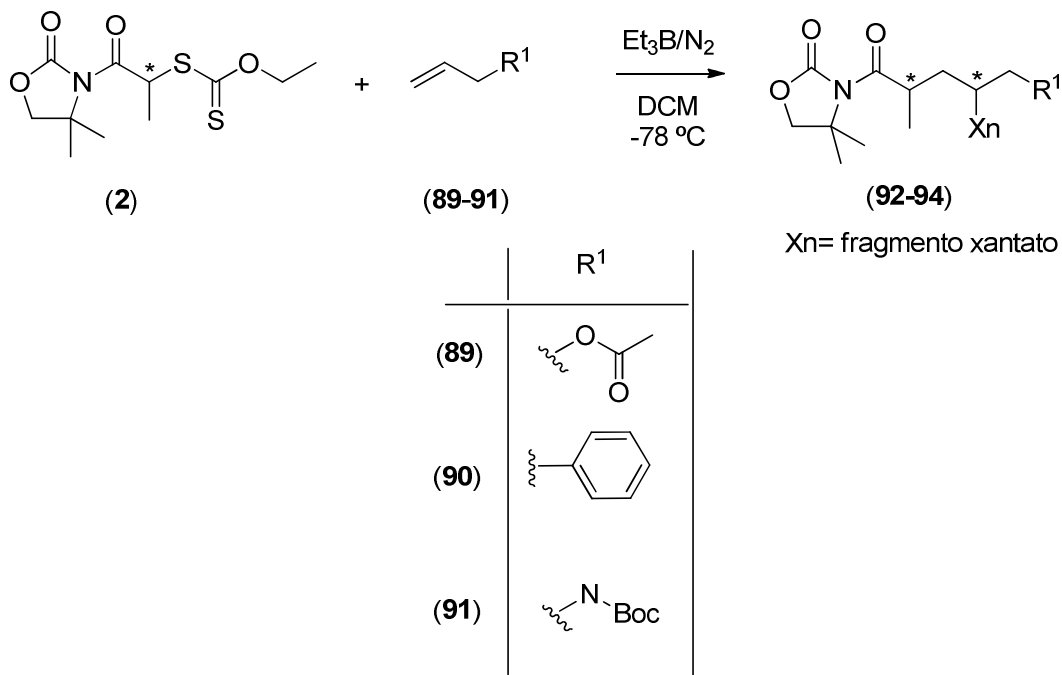
Por lo anterior el primer modelo consistió en la alquilación del xantato de oxazolidinona no quiral **2** empleando THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, enseguida se adicionó la base de litio y después de 30 minutos se agregó el halogenuro de alquilo (**85-88**), sin embargo, en estas condiciones de reacción se observó que se lleva a cabo la

hidrólisis del xantato de la oxazolidinona sin obtener el producto de alquilación. Esto puede ser debido al carácter sp^2 del nitrógeno de la oxazolidinona y la baja reactividad del enolato para llevar a cabo la alquilación por la presencia del grupo tiocarbonilo (Esquema 30).



Esquema 30

El segundo modelo a examinar fue determinar cómo actuarían las oxazolidinonas de Evans frente a diferentes sistemas olefínicos en condiciones que favorecen la formación de enlaces intermoleculares vía radicales libres. Para esto la oxazolidinona **2**, se trató con las olefinas **89-91** (Esquema 31), en presencia de trietilboro como iniciador de radicales libres en atmósfera de nitrógeno, utilizando como disolvente diclorometano a -78°C , observando la formación de una mezcla compleja de la materia prima **2** y los productos **92-94**, en relación diastereomérica (1:1:1:1) con el compuesto **2** (Figura 13).



Esquema 31

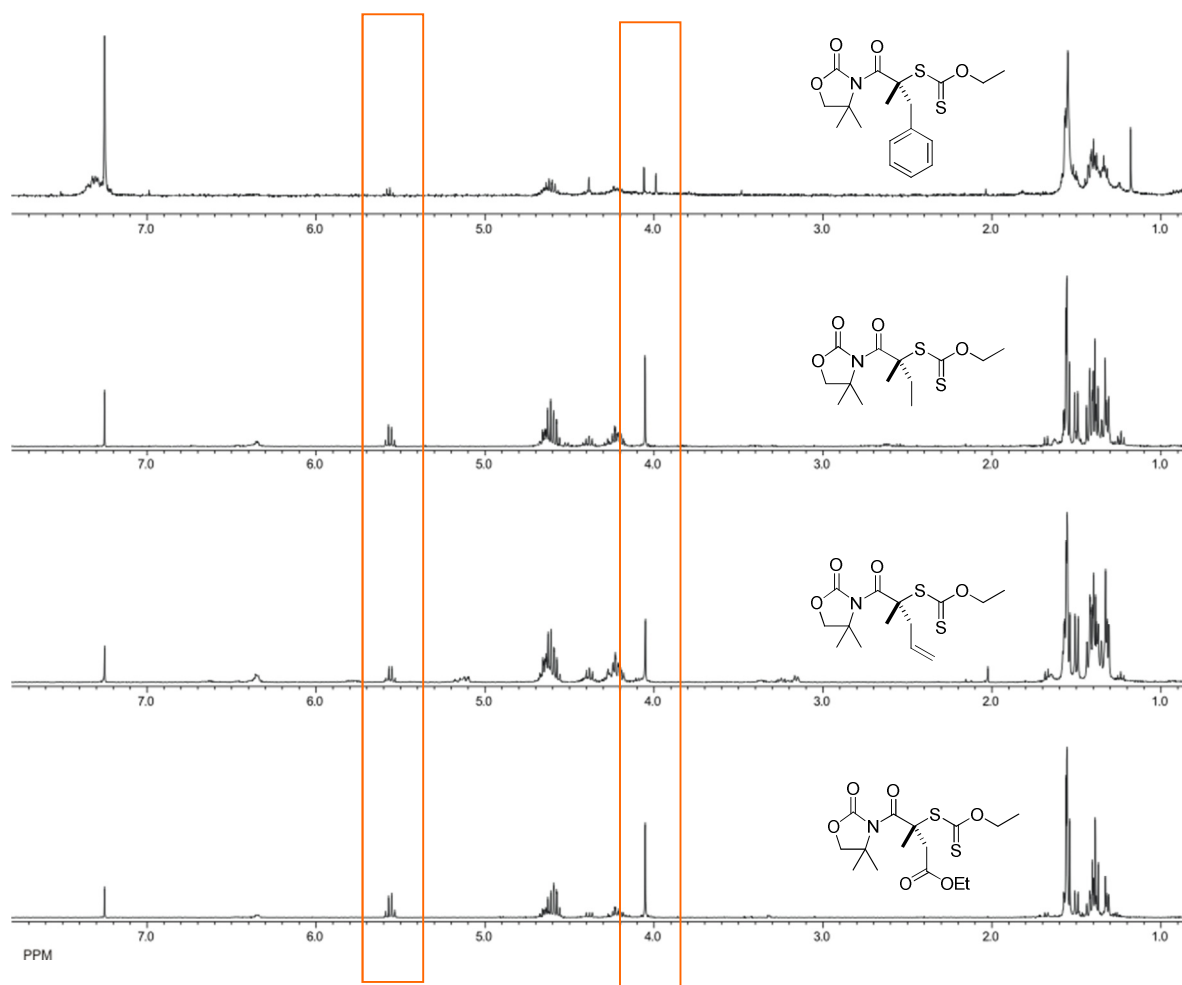
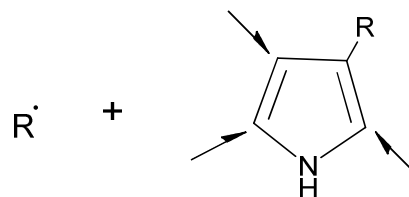


Figura 13. Comparación de los espectros de RMN de ¹H a 400 MHz de los crudos de reacción de las diferentes adiciones.

Con estos resultados podemos considerar que la adición de xantatos a olefinas si procede, sin embargo, debido a la formación de mezclas diastereoméricas complejas (Figura 13), se decidió continuar con la adición de xantatos con estructura más simples sobre sistemas heteroaromáticos.

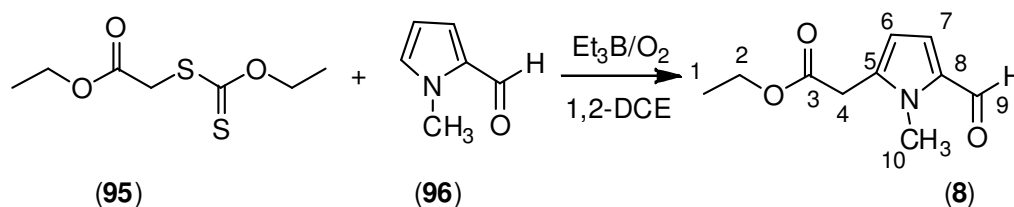
4.2 Adición de xantatos sobre derivados del pirrol

Continuando con las pruebas de adición de xantatos a sistemas heteroaromáticos, se decidió utilizar como modelo el xantato **95** y el 1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (**96**), ya que se tienen antecedentes,⁸³ que derivados del pirrol han funcionado como modelo en varias reacciones de alquilación regioselectivas de radicales libres con xantatos (Esquema 32).



Esquema 32

Por lo anterior el compuesto **95**, se preparó mediante la metodología previamente desarrollada en nuestro grupo de trabajo,⁸⁴ y enseguida se hizo reaccionar con el compuesto **96** a matraz abierto en presencia de 1,2-dicloroetano como disolvente; observando que la adición del xantato procede regioespecíficamente sobre el C-5 formando el producto **8** en 28% de rendimiento (Esquema 33), sin embargo, para evaluar la influencia del disolvente en el rendimiento químico, se procedió a realizar la reacción de la misma manera en presencia de otros disolventes (Tabla 3).



Esquema 33

De los resultados mostrados en la tabla 3, se observa que no hay gran diferencia en cuanto al uso agua o el 1,2-DCE. En este sentido y considerando que el Fe(III) ha sido exitosamente probado como cooxidante en presencia de procesos similares,⁷¹ se decidió utilizar como aditivo el $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ considerando que el Fe(II) puede ser fácilmente oxidado a Fe(III) por la acción de peróxidos de boro formados durante la autooxidación del

TEB. En la tabla 3 se observa que en presencia de la sal de hierro el rendimiento se incrementa alrededor del 10% en comparación con las pruebas anteriores.

Tabla 3.

Pruebas	Disolvente	Rendimiento (%)
1	1,2-DCE	28
2	H ₂ O	30
3	H ₂ O/ FeSO ₄ ·7H ₂ O	38

La obtención del compuesto **8** se confirmó mediante el análisis del espectro de RMN de ¹H (Figura 14), en el cual se observó una señal simple en 9.5 ppm para H-9, en 6.8 ppm una señal doble para H-6 con $J = 4$ Hz, en 6.1 ppm una señal doble para H-5 con una $J = 4$ Hz, en 4.1 ppm una señal cuádruple para H-2 con una $J = 7$ Hz, en 3.9 ppm una señal simple para H-10, en 3.6 ppm una señal simple para H-4, y en 1.2 ppm una señal triple para H-1 con una $J = 7$ Hz.

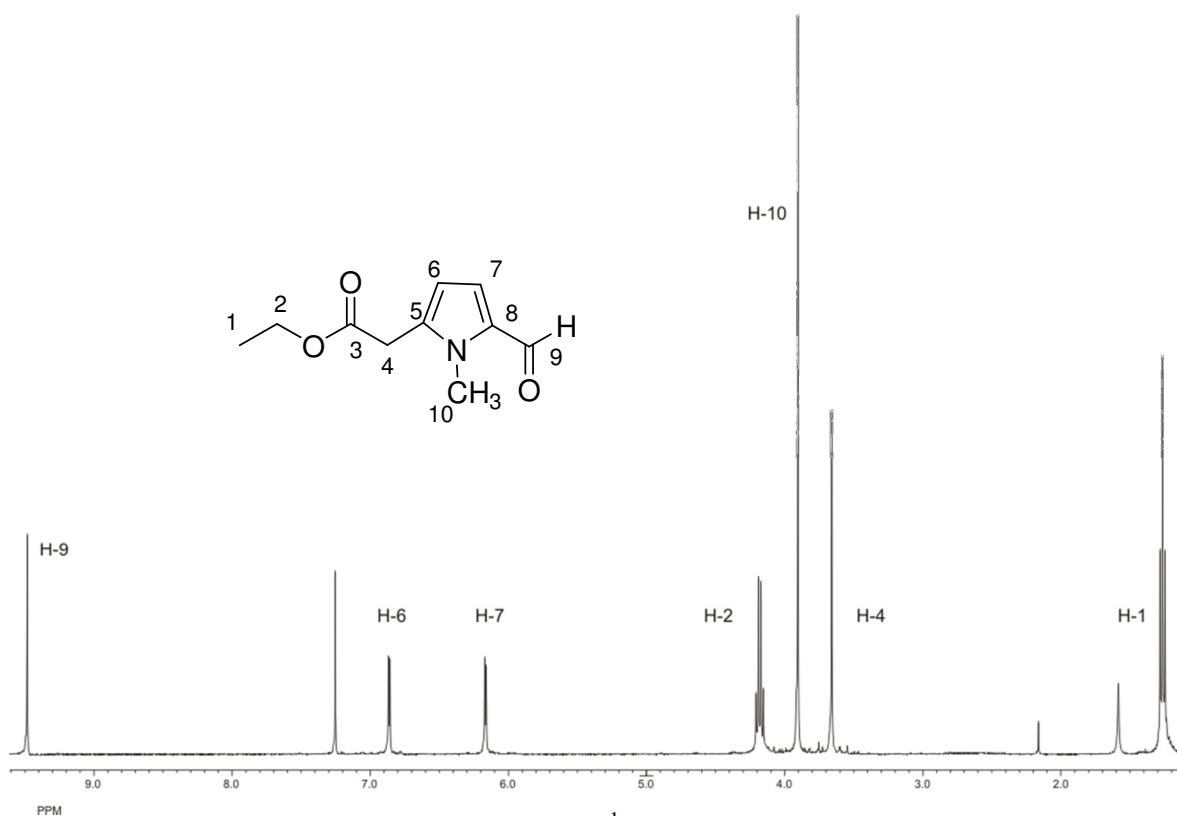
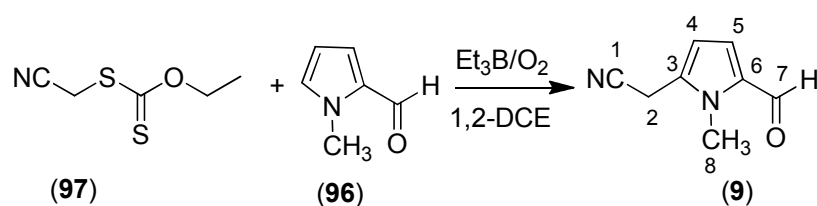


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ de **8**.

Debido a que la adición del xantato **95** procedió regioselectivamente sobre el compuesto **96**, aunque en bajos rendimientos, se decidió preparar el xantato **97**, mediante la metodología desarrollada en nuestro grupo de trabajo,⁸⁴ esto con la finalidad de explorar nuevamente la reacción utilizando un xantato con otro grupo electroattractor (CN) (Esquema 34); y estudiar su efecto en los rendimientos con un sistema heteroaromático diferente; en la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos de la adición y se aprecia que en lugar de incrementar los rendimientos del producto **9**, estos se abaten alrededor del 15%.



Esquema 34

Tabla 4

Pruebas	Disolvente	Rendimiento (%)
1	1,2-DCE	12
2	H ₂ O	14
3	H ₂ O/FeSO ₄ ·7H ₂ O	15

La obtención del compuesto **9**, se confirmó mediante el análisis de RMN de ¹H, en este se observó una señal simple en 9.5 ppm para H-7, en 6.8 ppm una señal doble para H-5 con una *J* = 4 Hz, en 6.3 ppm una señal doble para H-4 con una *J* = 4 Hz, en 3.9 ppm una señal simple para H-2 y en 3.7 ppm una señal simple para H-8 (Figura 15).

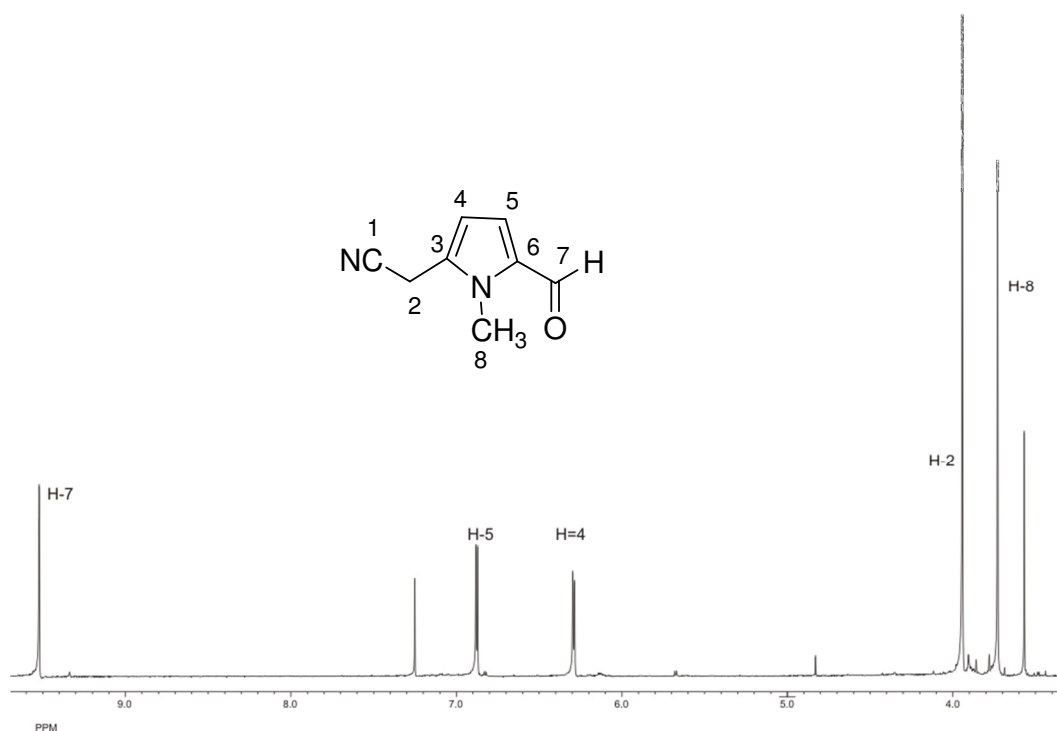


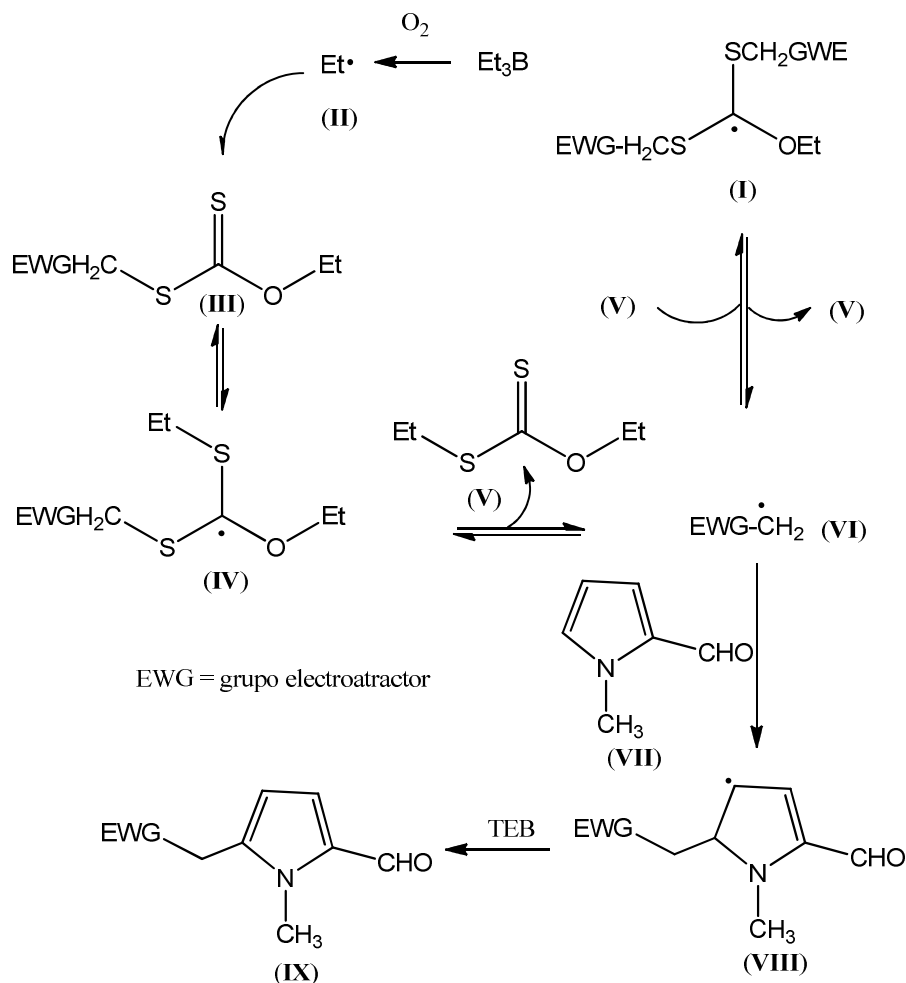
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **9**.

Adicionalmente la formación del compuesto **9** también se confirmó mediante el análisis del resultado de espectroscopía de RMN de ^{13}C ; de tal forma que se observaron las señales del carbono del grupo funcional aldehído en 179.9 ppm, además de las señales del anillo del pirrol de 133.3 ppm a 110.6 ppm, así como una señal en 115 ppm la cual fue determinante para confirmar que la adición del fragmento ciano se había llevado a cabo; las señales del grupo metileno y la del metilo *N*-sustituido se asignaron en 33.0 ppm y 15.0 ppm respectivamente. Por otra parte el espectro de infrarrojo del compuesto **9**, mostró una banda en 1488 cm^{-1} reafirmando nuevamente la presencia del grupo funcional (CN).

De lo anterior se observa que los mejores resultados de la adición fueron utilizando el xantato **95**, y a pesar de que el mejor rendimiento observado es bajo 38%, no difieren en mucho de otras condiciones convencionales reportadas para análogos del pirrol de los cuales reportan rendimientos del 35%-38%.⁸³ Aportando una metodología en condiciones de reacción más suaves a temperatura ambiente en comparación con las condiciones de

reflujo en 1,2-dicloroetano o ausencia de disolvente calentando a 80°C, previamente descritas.

El mecanismo de la química de radicales basada en adición de xantatos sobre sistemas heteromáticos, es bien conocido.^{56,85} Este mecanismo se basa en la posibilidad de que exista un exceso del xantato precursor para que haya una alta concentración de radical (IV), viéndose así favorecida la reversibilidad en la transferencia degenerativa hacia la formación de la especie radicalaria (I). La reversibilidad en el proceso de adición y eliminación entre las especies (I) y (VI), bien puede servir como un reservorio para el radical (VI), hasta que este se encuentre con un atrapador de radicales adecuado como es el caso del sistema aromático (VII) (Esquema 35).

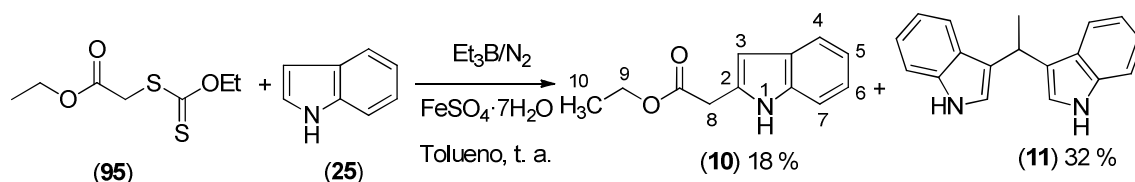


Esquema 35. Mecanismo de la adición del xantato al pirrol.

Por lo tanto, considerando el mecanismo anterior, los rendimientos bajos del compuesto **97** comparados con el uso del xantato **95**, pueden ser explicados en términos de la estabilidad del radical (**VI**) (Esquema 35), el cual es más estable por contener un grupo éster vecinal estabilizando más fácilmente por la resonancia del carbonilo del éster, quedando deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno en comparación a la estabilidad del radical cuando se tiene grupo (CN) vecinal.

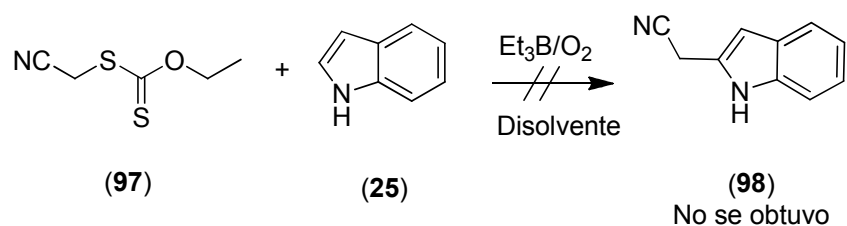
4.3 Síntesis de bis(indolil)metanos catalizada con TEB

Con los resultados poco prometedores observados en los esquemas **33** y **34**, nos preguntamos si el rendimiento de los productos obtenidos en este proceso de adición radical-oxidativo podría ser mejorado mediante el uso de otro sustrato heteroaromático; además se pensó que la presencia de oxígeno en las reacciones anteriores tal vez podría estar influyendo en un exceso de reacciones de polimerización, y debido a estos motivos se decidió llevar a cabo la reacción del xantato **95** con el indol **25**, adicionando TEB bajo atmósfera de nitrógeno y utilizando la sal de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como agente cooxidante (Esquema 36); la reacción se realizó en presencia de tolueno como disolvente a temperatura ambiente hasta observar el consumo total del xantato **95**. Al término de la reacción se observó mediante placa cromatográfica (TLC) la formación sorpresiva de dos productos, uno de ellos correspondiente al indol 2-sustituido **10**, que después de la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna se aisló en un 18 %, mientras que el segundo producto fue identificado como el bisindol **11** después de un análisis mediante espectroscopía de RMN en una y dos dimensiones. El derivado **11** se obtuvo en 32 % de rendimiento, posterior a la purificación del crudo.

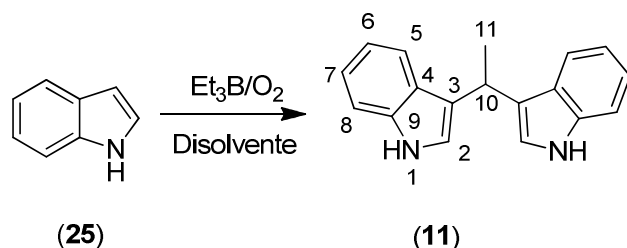


Esquema 36

Debido a los datos sorprendentes en relación a la obtención del bisindol en el esquema 36, se decidió hacer otra prueba adicionando el xantato **97** al indol (**25**) (Esquema 37); al término de la reacción (consumo total del xantato **97**) se observó mediante TLC la formación mayoritaria de un compuesto que revelaba a la luz ultravioleta; el análisis de la RMN de esta reacción no mostró las señales esperadas para el producto **98**, adicional a esto se encontró el mismo patrón de señales correspondientes al compuesto **11** previamente obtenido en el esquema 36. Con estos resultados en puerta se decidió realizar únicamente la reacción del indol (**25**) en presencia de trietilboro/ O_2 y diferentes disolventes (Esquema 38) como se muestra en la tabla 5, observando nuevamente en todos los casos la formación del bisindol **11**, en rendimientos del 18% al 39%, destacando que el mejor resultado se obtiene en presencia de H_2O como disolvente.



Esquema 37

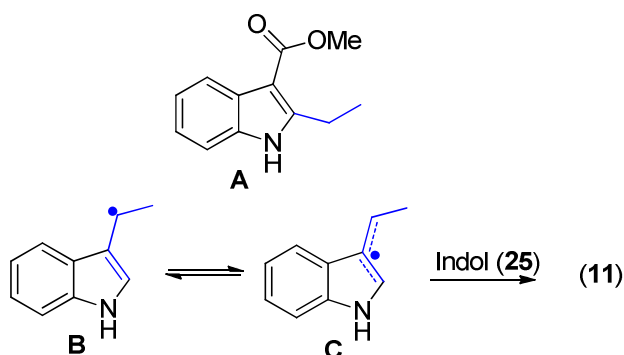


Esquema 38

Tabla 5. Rendimiento de la reacción con diferentes condiciones.

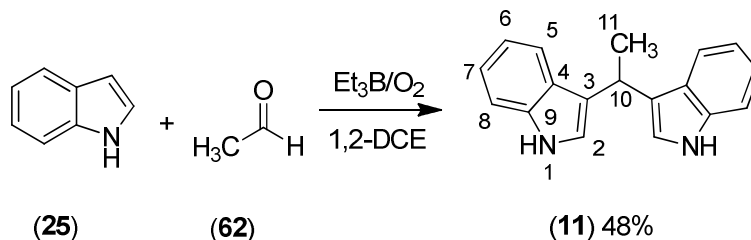
Disolvente	Oxidante	Rendimiento (%) Compuesto 11
1,2-DCE	---	18
1,2-DCE	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	29
H_2O	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	39

Otro punto a discutir es la formación del bisindol **11** (Esquema 36 y 38) se puede explicar vía adición en C-3 del radical acetaldehído al indol; a su vez, la formación de este radical se sugiere probablemente a partir del radical ROO \cdot que se genera durante el mecanismo de la formación y propagación de radicales del TEB en presencia de oxígeno (Esquema 1), o también en presencia del FeSO $_4$ como agente cooxidante. Sin embargo, Miranda⁷¹ y colaboradores en el 2006 describieron la obtención en trazas (5-6%) del indol **A** (Esquema 39) con el uso de TEB como mediador en reacciones de alquilación radicalaria a sustratos de indol y 3-metoxicarbonilindol (Esquema 10). Considerando estos resultados, también podríamos sugerir la posible formación de un intermediario radical del tipo **B** durante el proceso de reacción del indol con TEB, el cual por ser alílico pudiera estabilizarse mediante resonancia con la especie **C** y mediante la adición de una segunda molécula de indol (**25**) justificar la formación del bisindol (**11**).



Esquema 39

En base a las dos posibilidades mencionadas se decidió realizar otro experimento que consistió en hacer reaccionar el indol (**25**) con un equivalente del acetaldehído (**62**) en presencia de TEB/O $_2$ y 1,2-DCE a temperatura ambiente (Esquema 40). Fue muy gratificante ver que bajo esta metodología después de 20 minutos, se observó un ligero aumento en la obtención del compuesto (**11**) comparado con los descritos en la tabla 5.



Esquema 40

A manera de ejemplo se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **11**, observando una señal ancha en 7.9 ppm para H-1, en 7.5 ppm una señal doble para H-5, en 7.3 ppm una señal doble para H-8, en 7.2 ppm una señal triple para H-6, en 7.04 ppm una señal triple para H-7, en 6.9 ppm una señal doble para H-2, en 4.6 ppm una señal cuádruple para H-10 con $J = 7$ Hz y en 1.8 ppm una señal doble para H-11 con una $J = 7$ Hz.

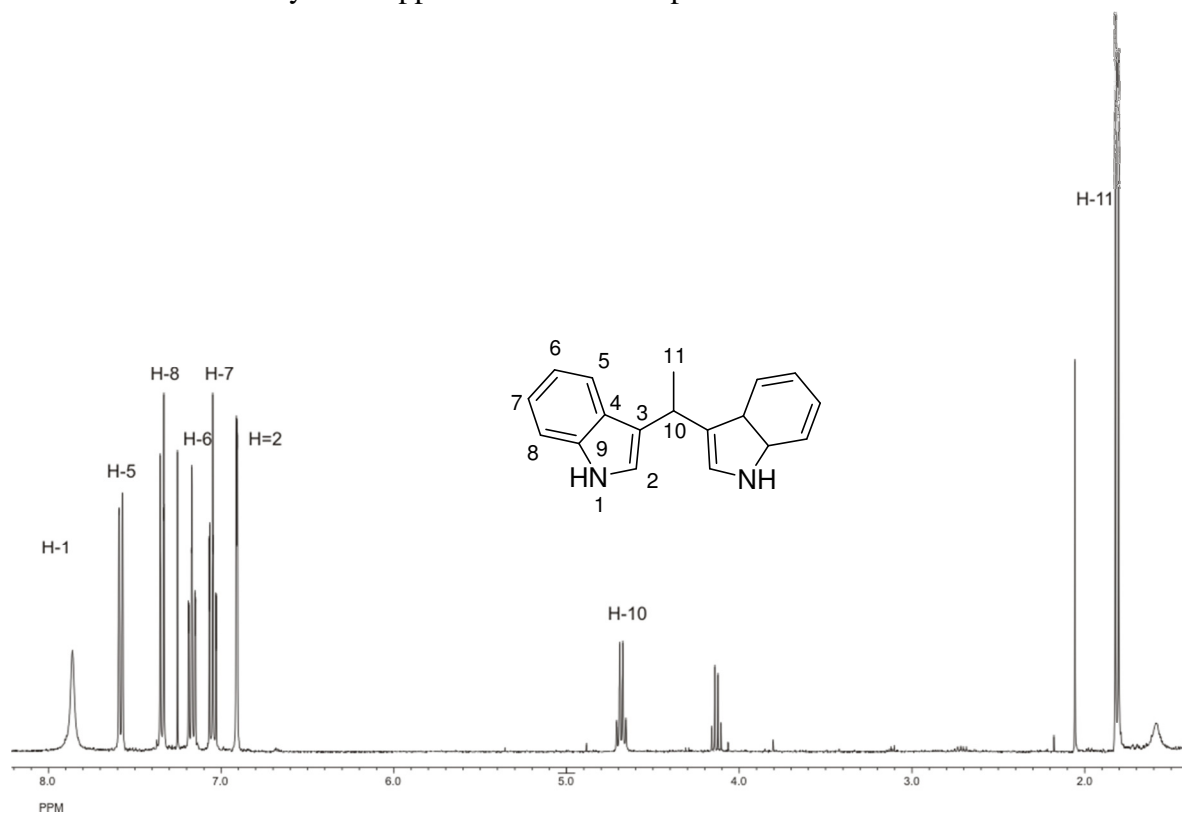


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **11**.

Para el bisindol (**11**) se lograron obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X confirmando la estructura de este compuesto. El ángulo diedro entre los anillos de cinco miembros etiquetados como N(2)→C(4) y N(1) →C(4a) es de 85.98(19) y para los dos anillos aromáticos de seis miembros C(3)→C(8) y C (3a) →C(8a) es de 89.33(16). De igual forma se puede observar en el diagrama ORTEP que un fragmento del indol se encuentra perpendicular al segundo sustituyente de indol, de tal forma que adopta una posición libre de tensión con respecto al segundo anillo en el estado sólido.

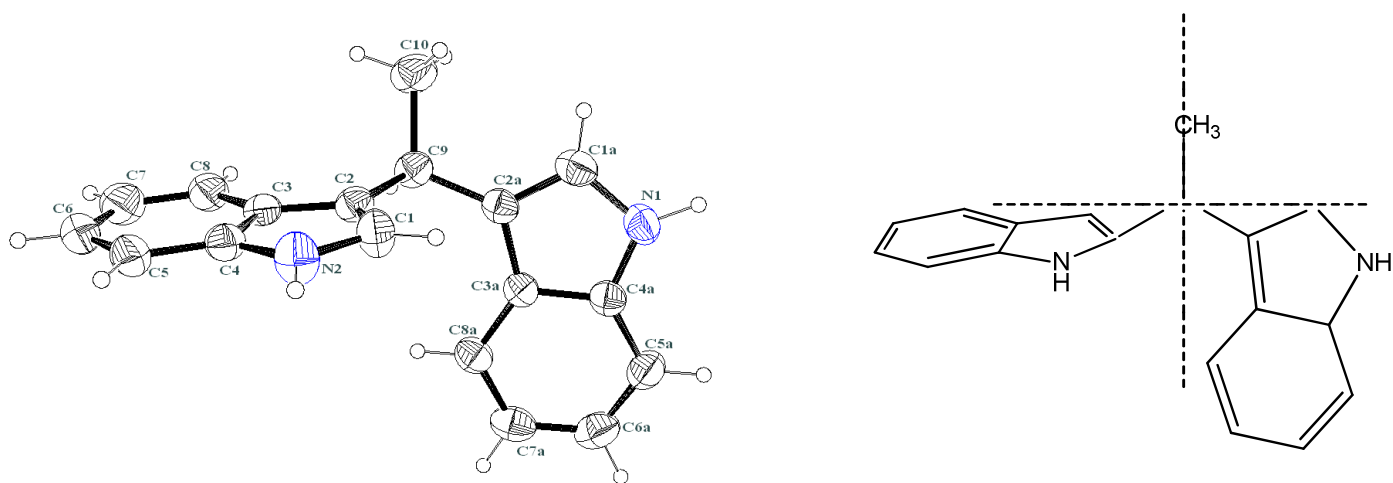


Figura 17. Diagrama ORTEP del bisindol (**11**) con las elipses al 30% de probabilidad.

Un análisis del empaquetamiento de las moléculas en la red cristalina en estado sólido permite observar que las moléculas presentan interacciones intermoleculares de tipo X-H \cdots π con distancias menores a 3 Å, etiquetadas como N(1)-H(1) \cdots Cg1 de 2.55(4) con ángulo de 17.37° y N(2)-H(2) \cdots Cg4 de 2.50(4) Å con ángulo de 16.10°, correspondientes a las interacciones del anillo de cinco miembros Cg1 = (N1-->C4A) y a las del anillo aromático Cg4 = (C3A-->C8A) respectivamente (Figura 18).

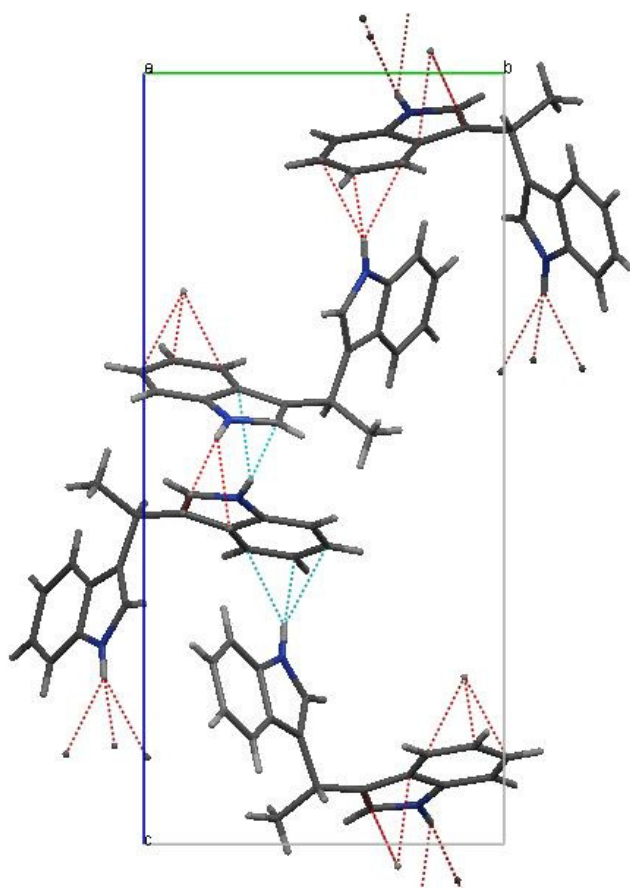
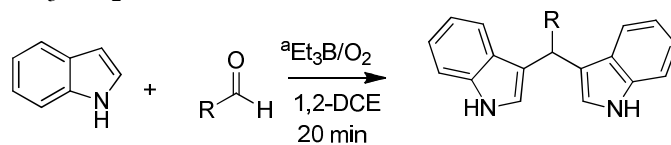


Figura 18

Con los datos obtenidos en el esquema 40, podemos sugerir que la reacción procede vía un mecanismo de Friedel-Craft, por lo tanto con este antecedente y considerando la importancia sobre la síntesis de los derivados de bis(indolil)metanos, además de que a la fecha no existen reportes del uso del TEB como catalizador en la obtención de estos compuestos; se procedió a efectuar algunos ensayos utilizando diferentes derivados de aldehído (Tabla 6).

Tabla 6. Et₃B/O₂ catalizando reacciones de Friedel-Crafts de indoles.



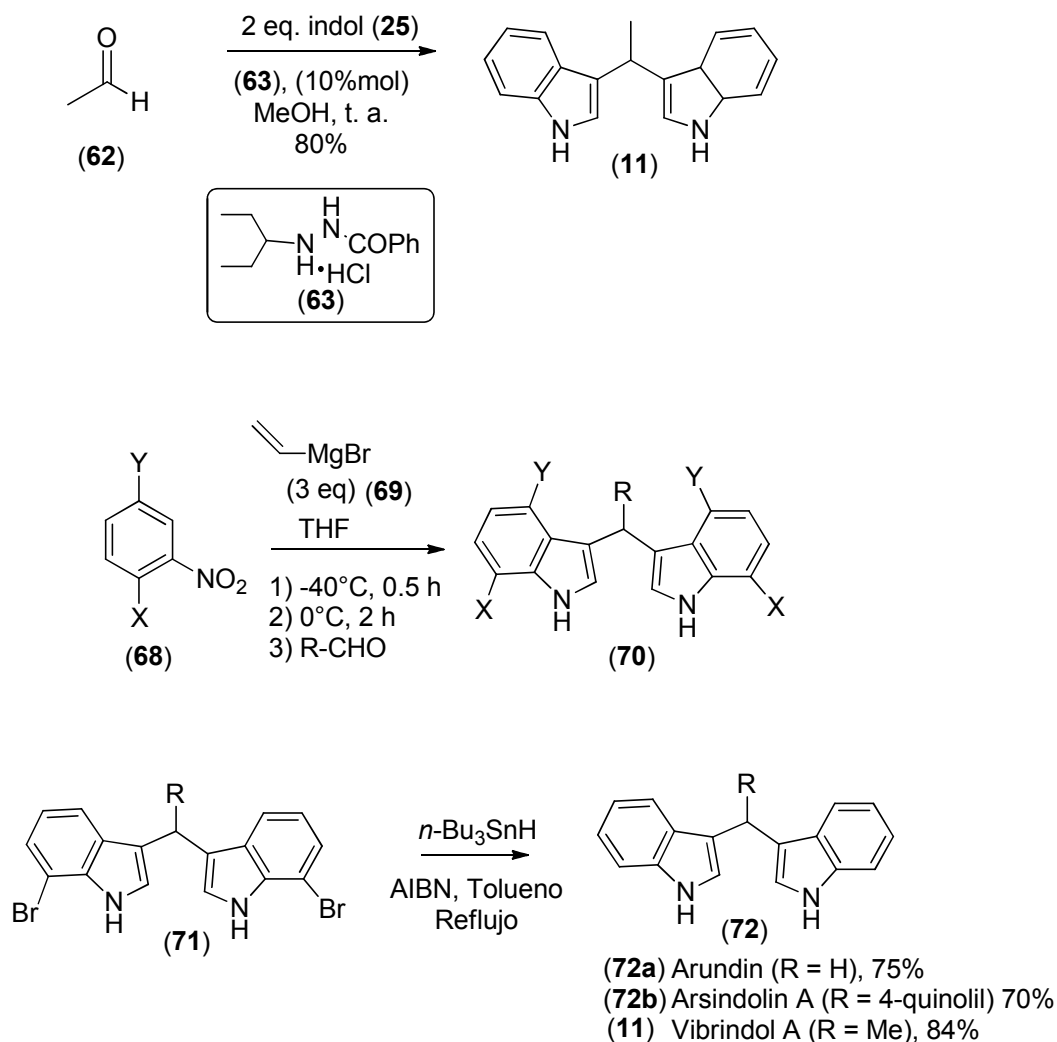
Experimento	Aldehído	Productos ^b	Rendimiento (%)
1	 (59)	12	32
2	 (99)	13	28
3	 (100)	14	12
4	 (101)	15	92
5	 (102)	16	52
6	 (103)	17	12
7	 (104)	18	10

^a En todos los casos se adicionaron (0.05 mL) de Et₃B. ^b Los rendimientos fueron determinados después de la purificación mediante cromatografía en columna en mezclas de hexano/acetato de etilo (70:30). ^c Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del aldehído y 2 equivalentes del indol en 1,2-DCE a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Los rendimientos observados en la tabla 6, son moderados y en algunos casos bajos con excepción del experimento 4. En presencia de grupos activantes débiles como los alquilo y arilo, la reacción de alquilación de Friedel-Crafts catalizada con TEB procede en rendimientos que van del 28% al 48 % (Esquema 40, Exp 1 y 2), así mismo, se observa una tendencia general en rendimientos bajos con el uso grupos electroattractores fuertes (Exp. 7) y electrodonadores débiles sustituidos en la posición *para* del benzaldehído (Exp. 3 y 6). Los mejores resultados en términos de rendimiento se encontraron de manera sorprendente cuando se usaron grupos electroattractores fuertes (Exp. 4 y 5), en este contexto, aunque el sustituyente fluor está considerado de naturaleza electroattractora débil, su diferencia en cuanto a electronegatividad es mayor comparada con el derivado de bromo sustituido en posición *para* del benzaldehído.

Los resultados obtenidos son interesantes ya que a la fecha no existen reportes acerca de la síntesis de bis(indolil)metanos en presencia de TEB como catalizador, por otra parte, aunque la mayoría de los bis(indolil)metanos se obtuvieron en rendimientos bajos, las pruebas experimentales permitieron desarrollar una nueva metodología en condiciones suaves de reacción y tiempos cortos para la síntesis del Vibrindol A (**11**) y el derivado fluorado **16** en rendimientos moderados 48% y 52% respectivamente.

Cabe mencionar que la síntesis del Vibrindol A (**11**) ha sido descrita vía aminocatálisis⁷⁸ y la síntesis de Bartoli⁸⁰ en rendimientos del 80% (Esquema 40a), sin embargo, la primer metodología requiere de tiempos largos de 24 a 32 horas dependiendo la cantidad de catalizador utilizado, mientras que la segunda involucra dos etapas y el uso de condiciones de reacción más complejas como son reactivos de Grignard y AIBN.



Esquema 40a.

Adicionalmente hay que destacar que mediante el desarrollo de esta metodología se logró obtener en un solo paso y muy buen rendimiento el bisindol **15**, intermediario de gran utilidad sintética, que mediante una posterior reducción, y esterificación podría dar lugar a la síntesis de los bis(indolil)metanos naturales Estreptindol (**74a**) y Arsindolin B (**74b**), en solo tres pasos partiendo del indol. La importancia de este resultado también está sustentada en que a la fecha solo existen dos reportes descritos para la síntesis del Arsindolin B (**74b**) (Esquema 24 y 25); destacando que la primera se describe en 5 pasos vía la síntesis de Bartoli y la segunda síntesis se reporta en un solo paso a partir del indol utilizando un catalizador orgánico, sin embargo, en rendimientos menores a los obtenidos con TEB y

utilizando condiciones de reacción más drásticas como son calentamiento y tiempos mayores.

En la tabla 7, se anexan algunos desplazamientos químicos de señales características de los bis(indolil)metanos sintetizados **11-18**. Una de las principales diferencias a destacar en términos de RMN, es el desplazamiento del carbono C-3' que por contener diferentes grupos funcionales se ve desplazado a mayor o menor frecuencia.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de RMN ^1H a 400 MHz relevantes para los compuestos **11-18**.

Compuesto	N-H (ppm)	C-2 (ppm)	C-3' (ppm)
11	7.9	6.9	4.6
12	7.7	6.5	5.9
13	7.8	7	4.2
14	7.8	6.6	5.9
15	8.3	7.1	5.4
16	7.9	6.6	5.8
17	7.7	5.5	5.8
18	7.8	6.2	6.5

La estructura del compuesto **12** también se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X. En la figura 18 se muestra el diagrama ORTEP de este compuesto.

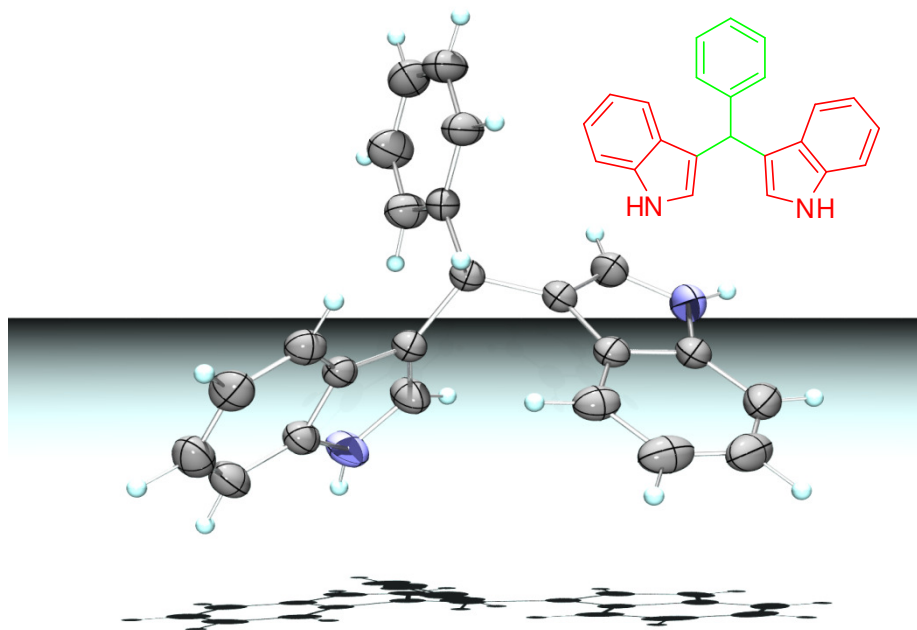
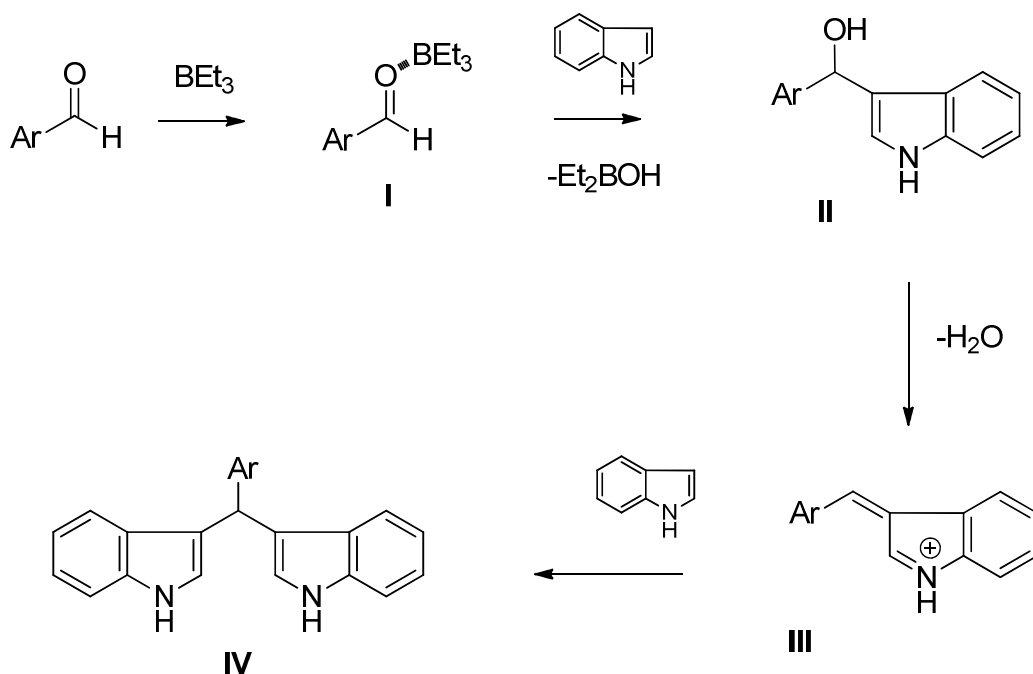


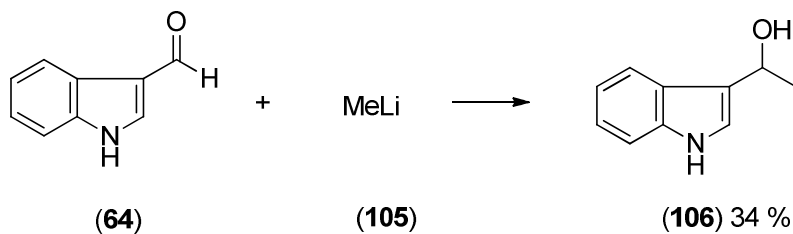
Figura 18

De acuerdo a la literatura,^{22,86} nosotros proponemos que el trietilboro cataliza la reacción como un ácido de Lewis suave. Primero, el trietilboro activa el grupo carbonilo del aldehído dando lugar al intermediario **I**, seguido del ataque del indol formando **II** que mediante la pérdida del dietilhidroxiborano y posterior eliminación de una molécula de agua genera el intermediario **III** (azafulbeno). La segunda molécula de indol es adicionado a **III** en el siguiente paso justificando la formación de los bis(indolil)metanos **IV** (Esquema 41).



Esquema 41. Mecanismo de la reacción Friedel-Craft.

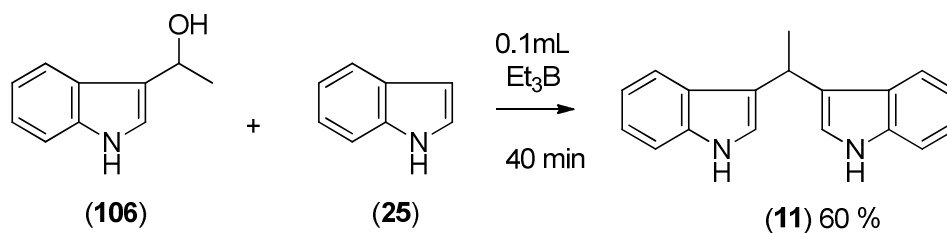
Para sustentar el mecanismo sugerido en el esquema 41, se realizaron las siguientes reacciones. Se hizo reaccionar el indol de 3-carboxaldehído (**64**) con el metil litio (**105**) para formar el alcohol (**106**) (Esquema 42). El compuesto **106** se obtuvo en forma de líquido amarillo con rendimiento del 34% y la estructura se confirmó mediante el análisis de RMN de hidrógeno.



Esquema 42. Obtención del alcohol **106**.

Posteriormente el alcohol **106** se hizo reaccionar con el indol (**25**) en presencia de 0.05mL de Et₃B a matraz abierto, sin embargo, después de 20 minutos, no se observó la

formación del bisindol **11** mediante TLC; enseguida se adicionaron 0.05mL de TEB obteniendo el producto **11** en 60% de rendimiento posterior a la purificación del crudo de reacción (Esquema 43).

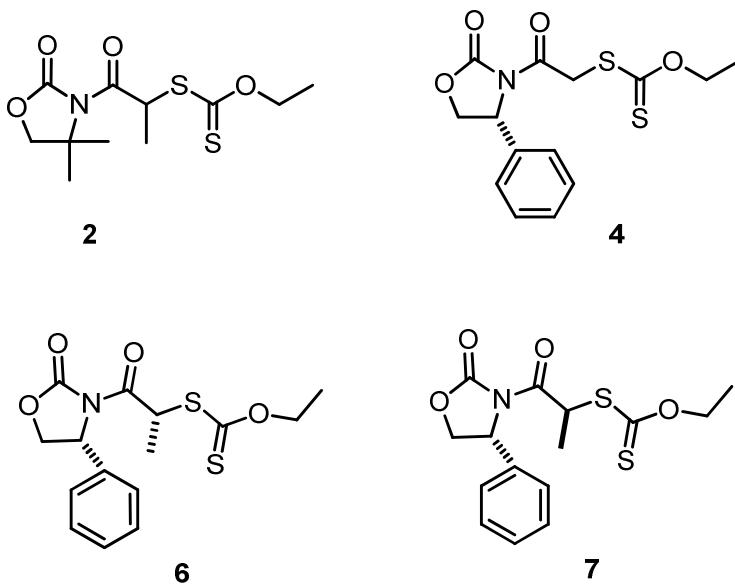


Esquema 43. Reacción del alcohol **106** con el indol **(25)**.

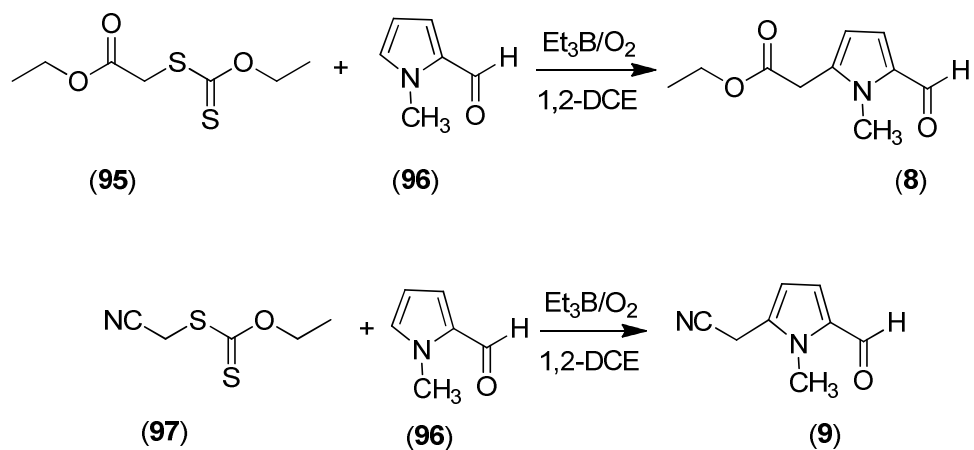
Con los resultados de estas reacciones se propone que los bis(indolil)metanos se obtienen vía el mecanismo de alquilación de Friedel-Craft, adicionalmente cabe mencionar que el TEB bajo estas condiciones de reacción además de actuar como ácido de Lewis dirige la alquilación regioselectiva del indol.

5. CONCLUSIONES

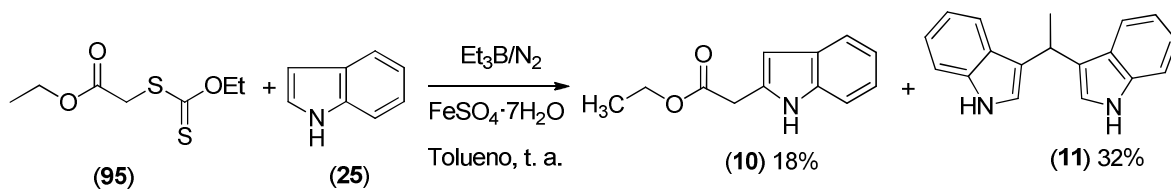
Se llevó a cabo la síntesis de los xantatos de oxazolidinonas **2**, **4**, **6** y **7** a partir de las reacciones de diferentes oxazolidinonas *N*-aciladas con el *O*-etiltditiocarbonato de potasio. La obtención de cristales adecuados para difracción de rayos-X del xantato **7** permitió llevar a cabo el análisis estructural de esta oxazolidinona, siendo de gran utilidad para asignar e identificar inequívocamente los diastereómeros (*R,R*)-**6** y (*R,S*)-**7**; además el análisis de las interacciones intermoleculares CH–S y CH–O sugieren un acomodo de tipo dipolo-dipolo en el grupo metino, haciendo de este compuesto un candidato potencial para inducir selectividad en reacciones de adición vía radicales libres a sistemas aromáticos.



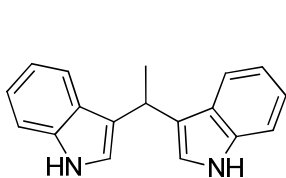
Se describieron los primeros resultados de la adición de los xantatos **95** y **97** al derivado de pirrol **96** en presencia de Et₃B como iniciador de radicales libres, y aunque los nuevos productos de la adición **8** y **9** se obtuvieron en bajos rendimientos, fue posible su aislamiento y caracterización estructural mediante RMN. La diferencia en rendimientos en cuanto al uso de los xantatos **95** y **97** sobre la adición al compuesto **96**, se explica en términos de la estabilidad del radical [EWG-CH₂], que es más estable cuando presenta un grupo éster vecinal comparado con el grupo ciano.



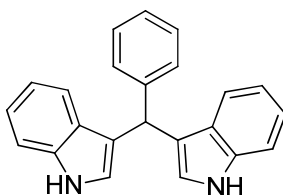
La reacción de adición del xantato **95** sobre el indol (**25**) en presencia de Et₃B como fuente de radical, produce el derivado alquilado **10** y el Vibrindol A (**11**) en 18% y 32% de rendimiento respectivamente.



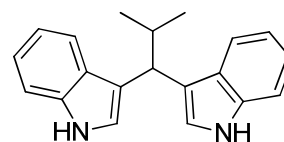
La reacción del indol (**25**) con los aldehídos **59**, **62**, **99-104** en DCM y presencia de TEB durante veinte minutos, produce regioselectivamente los bisindoles **11-18**, de esta manera se contribuyó con una nueva metodología en condiciones suaves de reacción y tiempos cortos para la síntesis del Vibrindol A (**11**) y el bisindol fluorado **16** en rendimientos moderados. Adicionalmente la obtención del compuesto **15** en buenos rendimientos, resultó de gran interés ya que es un precursor de los bisindoles naturales, Estreptindol (**74a**) y Arsindolin B (**74b**).



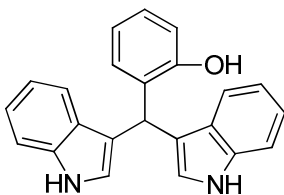
11



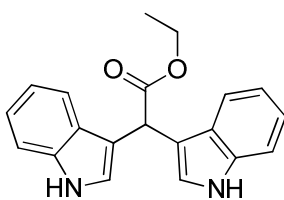
12



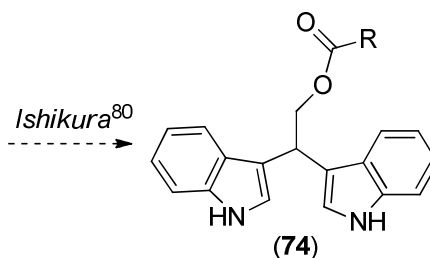
13



14

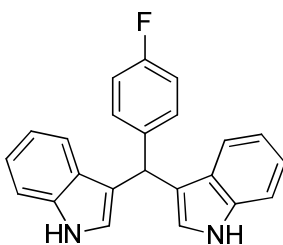


15

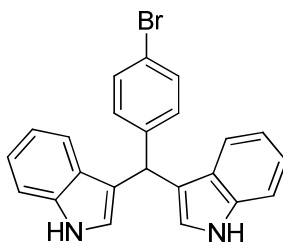


(**74**)

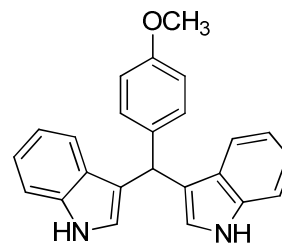
(**74a**) Estreptindol (R = Me)
 (**74b**) Arsindolin B (R = *n*-propilo)



16



17



18

La formación de los bis(indolil)metanos se propone vía un mecanismo de alquilación Friedel-Crafts. Las estructuras de los compuestos **11** y **12** también se confirmaron mediante el análisis por difracción de rayos-X

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentación y equipo

Los espectros de RMN en una y dos dimensiones ^1H , ^{13}C , COSY y HETCOR, se determinaron en un espectrómetro JEOL Eclipse +400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetil sulfoxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como disolventes y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están descritas en unidades de Hertz (Hz).

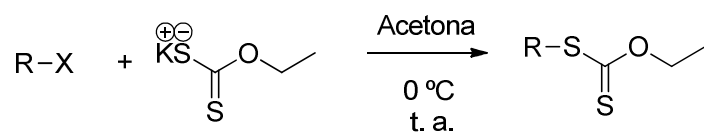
Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer TF-IR System 2000, en pastillas de KBr y CsI. Los valores se reportan en números de onda ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$) para los principales máximos de absorción.

Los datos de difracción de rayos-X (colección de reflexiones) fueron obtenidos en un difractómetro Bruker SMART CCD ($\lambda_{\text{MOK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$) con monocromador de grafito, $\omega/2\theta$ en el intervalo $2 < \theta < 25$. Para la solución de las estructuras se empleó el método directo SHELXS-86, el refinamiento de las estructuras cristalinas fue realizado mediante SHELXS-97.

Los disolventes y reactivos utilizados fueron grado reactivo y adquiridos de la casa comercial Sigma-Aldrich.

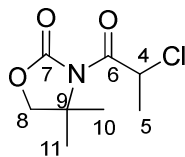
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas comerciales de sílica gel 60 F₂₅₄, espesor de capa 0.2 mm, empleando como revelador una lámpara de UV. La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Merk, tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 ASTM).

6.2 Procedimiento general para la preparación de xantatos



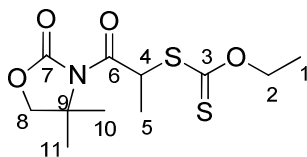
En un matraz balón de 50 mL provisto de un agitador magnético, baño de hielo (0°C), atmósfera de nitrógeno y 20 mL de acetona como disolvente, se agregó el compuesto halogenado y después se adicionó el *O*-etil ditiocarbonato de potasio. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con lo que se observó la formación del compuesto en un tiempo de 2 h. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt. Se obtuvieron rendimientos del 20 al 96 % de los productos como líquidos aceitosos de color amarillo con olor característico.

6.3 Preparación de 3-(2-cloropropanoil)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (1)



La oxazolidinona (**81**) 2.0 g fue disuelta en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura a -78°C se adicionaron 9.4 mL de *n*-BuLi, posteriormente se agregó gota a gota, 2.51 g del cloruro de 2-cloropropanilo (**82**) y se dejó en agitación durante 12 h. al término de este tiempo el crudo de reacción se lavó con NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 de la fase acuosa, se secó con sulfato de magnesio, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (90:10) obteniendo 3.7 g (93% de rendimiento) del compuesto **1**.

6.4 Preparación de (4,4-dimetil-2-oxazolidin-3-il)-1-oxopropan-2-il O-etil ditiocarbonato (2)

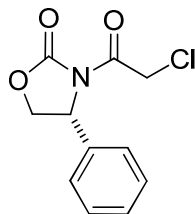


(2)

De acuerdo con el procedimiento general, se agregó 3.77 g (18.39 mmol) de oxazolidinona **1** y después se adicionaron 4.42 g (27.58 mmol) de *O*-etilditiocarbonato de potasio. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (90:10) obteniendo 2.3 g, (43.4% de rendimiento) del compuesto **2**.

El compuesto se obtuvo como un sólido blanco, RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃), δ: 5.4 (1H, q, *J* = 7.3 Hz, H-4), 4.5 (2H, q, *J* = 7 Hz, H-2), 4 (2H, s, H-8), 1.4 (2H, d, *J* = 2.2 Hz, H-5), 1.4 (6H, s, H-10 y 11), 1.3 (2H, t, *J* = 7 Hz, H-1).

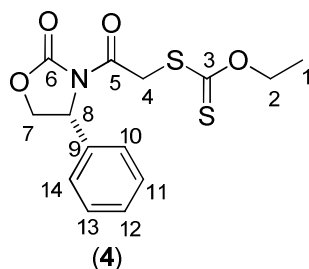
6.5 Preparación de la (*R*)-3-(2-cloroacetil)-4-feniloxazolidin-2-ona (3)



(3)

Se pesaron 0.4 g de la oxazolidinona (**83**), se adicionaron 0.61 mL de Et₃N (2.5 eq) en 5 mL de DCM, posteriormente se agregó gota a gota 0.27 g del cloruro de propionilo (**84**), enseguida la reacción se mantuvo a 0°C durante media hora y después de este tiempo, se secó y concentró a presión reducida para obtener el compuesto **3** 0.3 g, (51% de rendimiento).

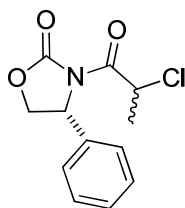
6.6 Preparación del (*R*) (2-oxo-2-(2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il) *O*-etil ditiocarbonato (**4**)



De acuerdo con el procedimiento general, se agregó 0.3 g (1.25 mmol) de la oxazolidinona **3** y después se adicionaron 0.42 g (2.51 mmol) de *O*-etilditiocarbonato de potasio. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (90:10) obteniendo 16 g el compuesto **4** (40 % de rendimiento).

El compuesto se obtuvo como un sólido blanco, RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.34 (5H, m, H-aromáticos), 5.43 (2H, dd, *J* = 7 Hz, H-8), 4.76 (1H, t, H-7a), 4.53 (1H, m, H-7b), 1.56 (2H, s, H-4), 1.3 (3H, t, H-1).

6.7 Preparación de la mezcla diastereomérica **5a/5b**



(5a/5b)

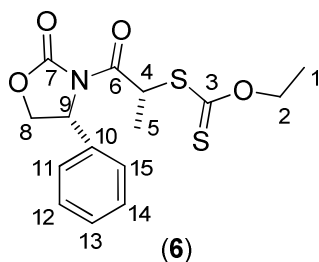
La oxazolidinona (**83**) 3.8 g (10.70 mmol) fue disuelta en 20 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura a -78 °C, se adicionaron 9.4 mL (12.95 mmol) de *n*-BuLi lentamente para después adicionar gota a gota 4.4 mL (10.79 mmol) del cloruro de 2-cloropropionilo (**82**) y se dejó en agitación durante 12 h, enseguida se lavó con NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ se secó y concentró a presión reducida obteniendo 4.8 g, (86.4% de rendimiento). El crudo se purificó mediante cromatografía en

columna usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (90:10) obteniendo el compuesto **5** de forma pura más su diastereoisómero en mezcla.

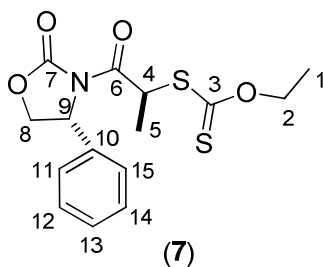
El compuesto **5** se obtuvo como un sólido blanco, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.4 (5H, m, H-aromáticos), 5.6 (2H, q, $J = 7$ Hz, H-2), 5.4 (1H, dd, $J = 7$ Hz, H-6), 4.7 (1H, m, H-5b), 4.3 (1H, m, H-5a), 1.3 (3H, t, H-1).

6.8 Preparación del *S*-((*R*)-1-oxo-1-((*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propan-2-il) *O*-etil ditiocarbonato (**6**) y el *S*-((*S*)-1-oxo-1-((*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propan-2-il) *O*-etil ditiocarbonato (**7**)

De acuerdo con el procedimiento general, se agregó 7.86 g (31.19 mmol) de oxazolidinona y después se adicionaron 12.5 g (46.78 mmol) de *O*-etilditiocarbonato de potasio. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (90:10) obteniendo 2.21 g de **6** y 8.10 g de **7** en 21% y 77 % respectivamente.

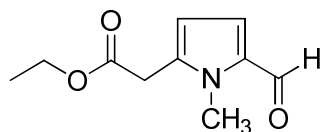


RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.2 (m, 5H, CH, arom), 5.5 (q, 1H, CH (H-4), $J = 7.3$ Hz), 5.4 (dd, CH (H-9), $J_{\text{sin}} = 3.2$ Hz, $J_{\text{anti}} = 8.6$ Hz), 4.7 (t, 1H (H-8a), CH_2 , $J_{\text{anti}} = 8.8$ Hz), 4.4 (m, 2H, CH_2 (H-2)), 4.3 (dd, 1H (H-8b), $J^1 = 3.2$ Hz, $J_{\text{anti}} = 8.6$ Hz), 1.5 (d, 3H, CH_3 (H-5), $J = 7.3$ Hz), 1.1 (t, 3H, CH_3 (H-1), $J = 7.3$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 213 (CS), 71.05 (CO), 153.53 (CO), 138.74 (C), 129.33 (CH), 128.93 (2CH), 125.90 (CH), 70.35 (2 CH_2), 58.03 (CH), 57.94 (CH), 47.20 (CH), 15.80 (CH_3), 13.60 (CH_3).



RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.2 (m, 5H, CH, arom), 5.6 (q, 1H, CH (H-4), $J = 7.3$ Hz), 5.4 (dd, CH (H-9), $J_{\text{sin}} = 3.2$ Hz, $J_{\text{anti}} = 8.6$ Hz), 4.7 (t, 1H (H-8a), CH_2 , $J = 8.8$ Hz), 4.6 (m, 2H, CH_2 (H-2)), 4.3 (dd, 1H (H-8 b), $J_{\text{sin}} = 3.2$ Hz, $J_{\text{anti}} = 8.6$ Hz), 1.4 (d, 3H, CH_3 (H-5), $J = 7.3$ Hz), 1.4 (t, 3H, CH_3 (H-1), $J = 7.3$ Hz); RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 213 (CS), 71.05 (CO), 153.53 (CO), 138.74 (C), 129.33 (CH), 128.93 (2CH), 125.90 (CH), 70.35 (2 CH_2), 58.03 (CH), 57.94 (CH), 47.20 (CH), 15.80 (CH_3), 13.60 (CH_3).

6.9 Preparación del etil 2-(5-formil-1-metil-pirrol-2-il) acetato (8)

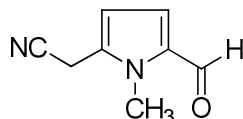


En un matraz balón de 10 mL provisto de agitación magnética se colocó 0.5 mL de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, después se agregaron 0.2 g (1 mmol) de xantato **95** y 0.2 mL (2 mmol) de metilpirrol 2 carboxaldehído (**96**), a esta solución se le adicionaron cantidades catalíticas de Et_3B cada 20 min. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observando la formación del compuesto (**8**). El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.052 g (28 % de rendimiento) de producto **8** como un líquido aceitoso.

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 9.4 (s, 1H), 6.8 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6.1 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4.1(q, 2H, $J = 7$ Hz), 3.9 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 179.4, 169, 136, 132.6, 124.3, 110.9, 61.6, 32.7, 32.6, 14.2

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3444 (C-H); 2924(C-H), 1730 (C=O); 1473 (C-N) 1202 (OCO); 1027 (C-H)

6.10 Preparación del 2-(5-formil-1-metil-pirrol-2-il)acetonitrilo (9)

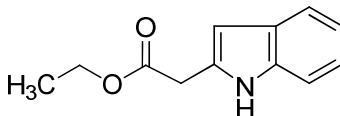


En un matraz balón de 10 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.5 mL de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ y después se agregaron 0.2 g (1.24 mmol) de xantato **97** y 0.27 mL (2.48 mmol) de metilpirrol 2 carboxaldehido (**96**), a esta solución se le adicionaron cantidades catalíticas de Et_3B cada 20 min. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observando la formación del compuesto (**9**). El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.022 g (12 % de rendimiento) de producto **9** como un líquido aceitoso.

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 9.52 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6.3 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3.9 (s, 2H), 3.7 (s, 3H) RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 179.9, 133.3, 130.6, 124, 115, 110.6, 32.7, 16.1

IR(ν , cm^{-1} KBr): 3245 (C-H); 2923(C-H), 1663 (C=O); 1488 (C-N) 1373 (OCO); 1038 (C-H)

6.11 Preparación del etil 2-(indolil)acetato (10)



10

En un matraz balón de 10 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 0.5 mL de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, después se agregaron 0.2 g (1.24 mmol) de xantato **95** y 0.27 mL

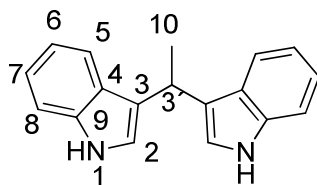
(2.48 mmol) de indol (**25**), a esta solución se le adicionaron cantidades catalíticas de Et₃B cada 20 min. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observando la formación de dos productos, el compuesto **10** y **11**. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.03 g (18 %) de producto **10** como un líquido aceitoso y 32% del compuesto **11**.

Etil 2-(indolil)acetato (**10**), líquido aceitoso; RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 8.69 (1H,s), 7.54 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.07 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.34 (1H,s), 4.20 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.82 (2H, s), 1.27 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ: 170.70, 136.38, 130.66, 128.26, 121.78, 120.18, 119.87, 110.86, 101.86, 61.47, 34.02, 14.24.

6.12 Procedimiento general para la síntesis de bis-indoles

En un matraz balón de 10 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 0.5 mL de ClCH₂CH₂Cl, después se agregaron, 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y 0.07 g (1.7 mmol) del aldehído correspondiente, a esta solución se le agregó 0.05 mL de Et₃B y se dejó durante 20 min. en agitación a matraz abierto. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observando la formación del compuesto. Los bis(indolil)metanos se purificaron mediante cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10).

6.13 Preparación del 3,3'-Bis(indolil)etano (**11**)



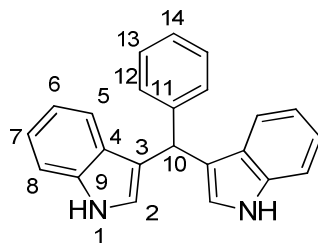
De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.07 g (1.7 mmol) de acetaldehído (**62**). El 3,3'-

Bis(indolil)etano (**11**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.21 g del producto **11** en 48 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un sólido color rojo, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.9 (1H, s, H-1), 7.5 (2H, m, H-5), 7.3 (2H, m, H-8), 7.2 (2H, m, H-6), 7.04 (2H, m, H-7), 6.9 (2H, s, H-2), 4.6 (1H, q, H-10, $J = 7$ Hz), 1.8 (3H, d, H-11, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 136.7 (C-4), 126.9 (C-9), 121.8 (C-6), 121.7 (C-3), 121.2(C-2), 119.8 (C-5), 119.0 (C-7), 111.1(C-8), 28.2 (C-3'), 21.8 (C-10).

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3420, 2918, 2849, 1639, 1458, 1374, 1242, 1155, 1112, 1036.

6.14 Preparación del 3,3'-Bis(indolil)fenilmetano (**12**)

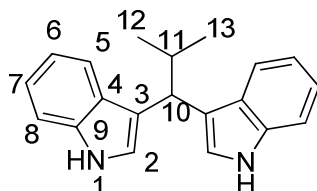


De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.36 g (1.7 mmol) del benzaldehído (**59**). El 3,3'-Bis(indolil)fenilmetano (**12**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.17 g del producto en 32 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un sólido color rojo, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.6 (1H, s, H-1), 7.4 (1H, d, H-5, $J = 8.0$ Hz), 7.3 (2H, d, H-11 y H-15, $J = 8.1$ Hz), 7.3 (2H, m, H-12 y H-14), 7.2 (1H, dt, H-13, $J = 1.5, 6.9$ Hz), 7.00 (1H, td, H-6, $J = 1.1, 8.0$ Hz), 6.5 (2H, dd, H-2, $J = 0.7, 2.2$ Hz), 5.9 (1H, s, H-10). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 144.1 (C-10), 136.7 (C-3), 128.8 (C-11), 128.37 (C-12), 127.1 (C-9), 126.2 (C-13), 123.7 (C-2), 122.0 (C-6), 120.0 (C-5), 119.7 (C-4), 119.3 (C-7), 111.2 (C-8), 40.3 (C-3').

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3392, 3090, 3020, 2913, 1616, 1593, 1455, 1419, 1335, 1217, 1091, 1006, 747.

6.15 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 2-propilmetano (13)

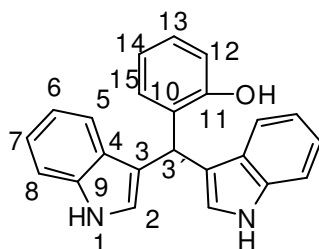


De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.46 mL (1.7 mmol) del isobutiraldehído (**99**). El 3,3'-Bis(indolil) 2-propilmetano (**13**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.13 g del producto en 28 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un líquido aceitoso color rojo, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.8 (1H, s, H-1), 7.6 (1H, d, H-5, $J = 7.7$ Hz), 7.2 (1H, d, H-8, $J = 8.0$ Hz), 7.1 (1H, t, H-6, $J = 6.7$ Hz), 7.0 (1H, t, H-7, $J = 8.0$ Hz), 4.2 (1H, d, H-10, $J = 8.4$ Hz), 2.6 (1H, m, H-11), 1.00 (2H, d, H-12 y H-13, $J = 6.6$ Hz). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 136.3 (C-3), 127.8 (C-9), 121.7 (C-7 y C-2), 119.7 (C-5 y C-4), 111.0 (C-6 y C-8), 41.1 (C-10), 32.9 (C-11), 21.9 (C-12 y C-13).

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3411, 1955, 2918, 2850, 1677, 1619, 1455, 1421, 1337, 1095, 1036, 742.

6.16 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 2-(fenol) metano (14)

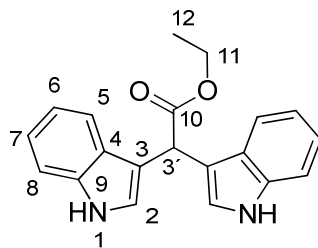


De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.35 mL (1.7 mmol) del salicilaldehído **100**. El 3,3'-Bis(indolil) 2-(fenol) metano (**14**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.06 g del producto en 12 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un líquido aceitoso color rojo, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.8 (1H, s, H-1), 7.4 (1H, d, H-5, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.3 (1H, d, H-8, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.2 (3H, m, H-12, H-13 y H-14), 7.04 (1H, dd, H-6 $J = 0.7, 7.3\text{ Hz}$), 6.88 (2H, td, H-7, H-15 $J = 0.7, 7.3\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, H-2, $J = 2.2\text{ Hz}$), 5.9 (1H, m, 3'), 5.48 (1H, m, OH). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ :154.5, (C-10), 136.9 (C-3), 130.1 (C-12), 129.2 (C-10), 128.1 (C-13), 126.8 (C-9), 123.8 (C-2), 122.4 (C-14), 120.9 (C-15), 120.0 (C-5), 119.9 (C-4), 119.6 (C-6), 117.1 (C-11), 116.6 (C-7), 111.4 (C-8), 35.9 (C-3').

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3382, 3226, 2918, 2849, 1735, 1664, 1619, 1459, 1376, 1268, 1195, 1108, 749.

6.17 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 2,2-dietil acetato (**15**)



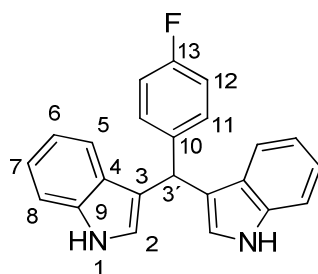
De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.67 mL (1.7 mmol) del glioxilato de etilo **15**. El 3,3'-Bis(indolil) 2,2-dietil acetato (**15**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.50 g del producto en 92 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un aceite color café, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 8.3 (1H, a, H-1), 7.7 (1H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$, H-5), 7.3 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-8), 7.2 (1H, t, $J =$

6.7 Hz, H-6), 7.1 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-7), 7.1 (1H, s, H-2), 5.42 (1H, s, H-3), 4.2 (1H, m, H-11a), 4.1 (1H, m, H-11b), 1.2 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-12). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 173.9 (C-10), 136.4 (C-3 y C-9), 126.7 (C-2), 123.6 (C-6), 122.1 (C-7), 119.6 (C-5), 113.5 (C-4), 111.4 (C-8), 61.32 (C-11), 40.7 (C-3'), 14.3 (C-12).

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3400, 2958, 2918, 2849, 1719, 1620, 1457, 1338, 1178, 1095, 1020, 743.

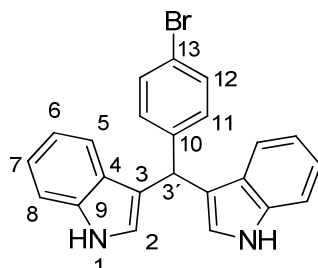
6.18 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 4-fluorofenilmetano (16)



De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.39 mL (1.7 mmol) del *p*-flurobenzaldehído **102**. El 3,3'-Bis(indolil) 4-fluorofenilmetano (**16**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.30 g del producto en 52 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un aceite color rojo, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.92 (1H, s, H-1), 7.35 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 7.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-8), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-11), 7.17 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-6), 7.00 (1H, t, $J = 7.32$ Hz, H-7), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-12), 6.64 (1H, s, H-2), 5.86 (1H, s, H-3') RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 159.59 (C-11), 139.74 (C-14), 136.76 (C-11), 130.11 (C-13), 126.98 (C-3), 123.60 (C-2), 122.1 (C-6), 119.91 (C-5), 119.61 (C-9), 119.37 (C-7), 115.37 (C-4), 114.92 (C-12), 111.13 (C-5), 39.51 (C-10).

6.19 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 4-bromofenil metano (17)

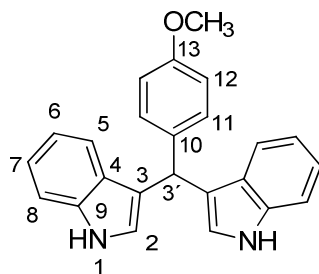


De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.31 g (1.7 mmol) del *p*-bromobenzaldehído **103**. El 3,3'-Bis(indolil) 4-bromofenil metano (**17**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.08 g del producto en 12 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un aceite color café, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.78 (1H, s, H-1), 7.39 (2H, m, H-5 y H-11), 7.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-8), 7.20 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-6), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-12), 6.56 (1H, s, H-2), 5.85 (1H, s, H-3'). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 143.22 (C-10), 136.79 (C-14), 131.41 (C-3), 130.59 (C-4), 126.98 (C-13), 123.70 (C-6), 123.01 (C-9), 122.19 (C-2), 120.02 (C-7), 119.90 (C-5), 119.48 (C-12), 119.16 (C-11), 111.25 (C-8), 39.81 (C-10).

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3417, 2918, 2849, 1618, 1482, 1455, 1414, 1199, 1033, 742, 541.

6.20 Preparación del 3,3'-Bis(indolil) 4-metoxifenil metano (18)



De acuerdo con el procedimiento general, se agregaron 0.2 g (3.4 mmol) de indol (**25**) y enseguida se agregaron 0.41 mL (1.7 mmol) del *p*-metoxibenzaldehído **104**. El 3,3'-Bis(indolil) 4-metoxifenil metano (**18**) se purificó usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo 0.06 g del producto en 10 % de rendimiento.

El compuesto se obtuvo como un aceite color café, RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 7.82 (1H, s, H-1), 7.43 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-8), 7.20 (1H, m, H-6), 7.09 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-7), 7.04 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-12), 6.9 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-11), 6.62 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2), 6.59 (1H, s, H-3') 3.77 (3H, s, H-14). RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3) δ : 158.03 (C-10), 136.81 (C-13), 136.39 (C-4), 129.67 (C-6), 123.59 (C-9), 121.94 (C-2), 120.13 (C-7), 120.04 (C-5), 119.24 (C-12), 113.66 (C-11), 111.08 (C-8), 55.28 (C-14), 39.43 (C-10).

IR (ν , cm^{-1} KBr): 3422, 2918, 2849, 1677, 1600, 1510, 1458, 1307, 1355, 1170, 1026, 751.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Joule, J. A. y Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science, Oxford, **2000**.
2. Eicher, T. Hauptmann, S. y Speicher A. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, 2^{ed}., **2003**.
3. a) Kaushik, N. K. Kaushik, N. Attri, P. Kumar, N. Kim, C. H. Verma, A. K. y Choi, E. H. *Molecules*, **2013**, 18, 6620. b) Ishikura, M. Abe, T. Choshi, T. Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, 30, 694. c) Schmidt, A. W. Reddy, K. R. y Knoelker, H. J. *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 3193.
4. a) Lindel, T. Marsch, N. y Adla, S. K. *Alkaloid Synthesis*, ed. Knolker, H. J. **2012**, 309, 67. b) Patil, S. A. Patil, R. y Miller, D. D. *Future Med. Chem.*, **2012**, 4, 2085. c) Patil, S. A. Patil, R. y Miller, D. D. *Curr. Med. Chem.*, **2011**, 18, 615.
5. a) Patil, S. A. Patil, R. y Miller, D. D. *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 2531. b) Katritzky, A. R. y Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **2003**. c) Joule, J. A. *Fused Five-Membered Heteroarenes with One Heteroatom*, in *Science of Synthesis*, ed. Thomas, E. J. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2000**, 361.
6. Demerson, C. A. Humber, L. G. Abraham, N. A. Schilling, G. Martel, R. R. Pace-Asciak, C. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1778.
7. Takahashi, H. Wakamatsu, S. Tabata, H. Oshitari, T. Harada, A. Inoue, K. Natsugari, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 760.
8. Chen, F-E. Huang, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4671.
9. Subramaniapillai, S. G. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 467.
10. Williams, R. M. Cao, J. Tsujishima, H. Cox, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12172.
11. Shue, Y-K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6447.
12. a) Safe, S. Papineni, S. Chintharlapalli, S. *Cancer Lett.* **2008**, 269, 326; b) York, M. Abdelrahim, M. Chintharlapalli, S. Lucero, S. D. Safe, S. *Clin. Cancer Res.* **2007**, 13, 6743. c) Mallik, A. K. Pala, R. Guhaa, C. Mallik, H. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 5, 321.
13. a) Gong, Y. Sohn, H. Xue, L. Firestone, G. L. Bjeldanes, L. F. *Cancer Res.* **2006**, 66, 4880; b) Wang, T. T. Y. Milner, M. J. Milner, J. A. Kim, Y. S. *J. Nutr.*

- Biochem.* **2006**, 17, 659. c) Staub, R. E. Feng, C. L. Onisko, B. Bailey, G. S. Firestone, G. L. Bjeldanes, L. F. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, 15, 101.
14. a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*, Academic: New York, NY, **1996**. b) Shiri, M. Olfigol, M. A. Kruger, H. G. Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2250. c) Saxton, J. E. *Chemistry Heterocyclic Compounds, Indoles*; Wiley: New York, NY, **1983**, Vol. 25.
15. a) Kam, T. S. *Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives*; Pergamon: Amsterdam, The Netherlands, **1999**. b) Bifulco, G. Bruno, I. Minale, L. Riccio, R. Calignano, A. Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1294. c) Garbe, T. R. Kobayashi, M. Shimizu, N. Takesue, N. Ozawa, M. Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 596.
16. a) Pal, C. Dey, S. Mahato, S. K. Vinayagam, J. Pradhan, P. K. Giri, V. S. Jaisankar, P. Hossain, T. Baruri, S. Raya, D. Biswas, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4924; b) Majer, J. R. *Tetrahedron* **1960**, 9, 111. c) Novak, T. J. Kramer, D. N. Klapper, H. Daasch, L. W. Murr, B. L. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 870.
17. a) Fahy, E. Potts, B. C. M. Faulkner, D. J. Smith, K. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 564.
18. a) Gul, W. Hamann, T. *Life Sci.* **2005**, 78, 442. b) Kochanowska-Karamyan, A. J. Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4489. c) Bifulco, G. Bruno, I. Riccio, R. Lavayre, J. Bourdy, G. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1254.
19. a) Shiri, M. Ali-Zolfigol, M. Kruger, H. G. Tanbakouchain, Z. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2250. b) Ryan, K. S. Drennan, C. L. *Chem. Biol.* **2009**, 16, 351.
20. a) Xue, L. Pestka, J. J. Maoxiang, L. Firestone, G. L. Bjeldanes, L. F. *J. Nutr. Biochem.* **2008**, 19, 336. b) Riby, J. E. Xue, L. Chatterji, U. Bjeldanes, E. L. Firestone, G. L. Bjeldanes, L. F. *Mol. Pharmacol.* **2006**, 69, 430. c) Safe, S. Papineni, S. Chintharlapalli, S. *Cancer Lett.* **2008**, 269, 326. d) Kandala, P. K. Wright, S. E. Srivastava, S. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 341, 24. e) Singh-Gupta, V. Banerjee, S. Yunker, C. K. Rakowski, J. T. Joiner, M. C. Konski, A. A. Sarkar, F. H. Hillman, G. G. *Cancer Lett.* **2012**, 318, 86.
21. Bhatnagar, N. Li, X. Chen, Y. Zhou, X. Garrett, S. H. Guo, B. *Cancer Prev. Res.* **2009**, 2, 581. DIM is currently undergoing several clinical trials for the

- prevention and treatment of human diseases in particular in cancer. For example, DIM is in phase II/III trial studies for determining its efficacy in patients with breast cancer; clinicaltrials.gov, identifier: NCT01391689.
22. Mishra, S. Ghosh, R. *Indian J. Chem.* **2011**, 50B, 1630.
 23. Nagarajan, R. Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1229.
 24. a) Kirkus, M. Tsai, M. H. Grazulevicius, J. V. Wu, C-C. Chi, L. C. Wong, K. T. *Synth. Met.* **2009**, 159, 729.
 25. Mason, M. R. Barnard, T. S. Segla, M. F. Xie, B. Kirschbaum, K. J. *Chem. Crystallogr.* **2003**, 33, 531.
 26. Uhle, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 102.
 27. Nagarajan, R. Perumal, P. T. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 288.
 28. Ramesh, C. Ravindranath, N. Das, B. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 72.
 29. Bandgar, B. P. Shaikh, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1959.
 30. Gupta, G. Chaudhari, G. Tomar, P. Gaikwad, Y. Azad, R. Pandya, G. Waghulde, G. Patil, K. *Eur. J. Chem.* **2012**, 3, 475.
 31. Azizi, N. Manocheri, Z. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 1495.
 32. Baghbanian, S. M. Babajani, Y. Tashakorain, H. Khaksar, S. Farhang, *M. C. R. Chimie* **2013**, 16, 129.
 33. a) Rad-Moghadam, K. Sharifi-Kiasaraie, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8816. b) Mulla, S. A. R. Sudalai, A. Pathan, M. Y. Siddique, S. A. Inamdar, S. M. Chavan, S. S. Reddy, R. S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 3525.
 34. a) Zahran, M. Abdin, Y. Salama, H. *ARKIVOC* **2009**, xi, 256. b) Das, B. Pal, R. Banerjee, J. Ramesh, C. Mahender, G. Venkateswarlu, K. *Indian J. Chem. B* **2005**, 44, 327.
 35. Sonar, S. S. Sadaphal, S. A. Kategaonkar, A. H. Pokalwar, R. U. Shinegate, B. B. Shingare, M. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 825.
 36. Huo, C. Sun, C. Wang, C. Jia, X. Chang. W. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, 1, 549.
 37. Sharma, P. Khajuria, D. N. y Sachar. R. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2014**, 6, 2061.
 38. Rezaei Behbehani, G. R. Mehreshiagh, M. Barzegar, L. Saboury. A. A. *J. Serb. Chem. Soc.* **2013**, 78, 255.

39. John, G. T. Alexander, L. T. *International Journal of Applied Science and Technology*. **2014**, 4, 218.
40. Garje, S. S. Vimal K. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 35.
41. Barnes, D.E. & Pohlandt-Watson, C. F. *Journal of Analytical Chemistry*. **1993**, 345, 26.
42. Vargas, A.C., Quiclet-Sire, A., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3717.
43. Biechy A., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2800.
44. Brown's H.C. Nobel Prize Lecture
(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1979/brown-bio.html) Fecha de consulta 29 de octubre de 2014.
45. AkzoNobel Functional Chemicals, *Technical Bulletin*. **2008**, 1.
46. Ollivier C. y Renaud, P. *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3415.
47. Renaud, P. Beauseigneur, A. Brecht-Forster, A. Becattini, B. Darmency, V. Kandhasamy, S. Montermini, F. Ollivier, C. Panchaud, P. Pozzi, D. Scanlan, E. M. Schaffner, A-P Weber. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 223.
48. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2547.
49. Yorimitsu, H. Oshima. K. *In Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, Renaud, P. Sibi M. P. (Eds.) p. 11, Wiley-VCH, Weinheim 2001.
50. a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 36, 1.
51. Depuy, C. H. King, R. W. *Chem. Rev.* **1960**, 60, 431.
52. Okawara, M. Nakai, T. Otsuji, Y. Imoto, E. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2025.
53. Barton, D. H. R. McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 1574.
54. Barker, P. J. Beckwith, A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 683.
55. Barton, D. H. R. Crich, D. Lobberding, A. Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 646.
56. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 673.
57. a) Sundberg, R. J. In *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1970**. b) Sundberg, R. J. In *Indoles*; Academic Press: San Diego, **1996**.
58. Lo, K. K-W. Tsang, K. H-K. Hui, W-K. Zhu, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2704.

59. Plimmer, J. R. Gammon, D. W. Ragsdale, N. N. *Encyclopedia of Agrochemicals*, Vol. 3; John Wiley & Sons: New York, **2003**.
60. Ramirez, A. Garcia-Rubio, S. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1891.
61. Bandini, M. Melloni, A. Tommasi, S. Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 8, 1199.
62. Yamamoto, H. *In Lewis Acids in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
63. Trost, B. M. Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
64. Manabe, K. Aoyama, N. Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 174.
65. Harrington, P. E. Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047.
66. Bandini, M. Cozzi, P. G. Giacomini, M. Melchiorre, P. Selva, S. Umani-Ronchi, *A. J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3700.
67. a) Yadav, J. S. Abraham, S. Reddy, B. V. S. Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165. b) Ji, S-J. *Synlett* **2003**, 2074. c) Wang, S-Y. Ji, S-J Loh, T-P *Synlett* **2003**, 2377. d) Srivastava, N. Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109. e) Alam, M. M. Varala, R. Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5115. f) Reddy, A. V. Ravinder, K. Goud, T. V. Krishnaiah, P. Raju, T. V. Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6257. g) Yadav, J. S. Reddy, B. V. S. Swamy, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9121. h) Arcadi, A. Bianchi, G. Chiarini, M. D'Anniballe, G. Marinelli, F. *Synlett* **2004**, 944. i) Alfonsi, M. Arcadi A. Bianchi, G. Marinelli F. Nardini A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2393.
68. Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1358.
69. Zhao, J. L. Liu, L. Zhang, H. B. Wu, Y. C. Wang, D. Chen, Y. J. *Synlett*, **2006**, 96.
70. Siu, Y. Liu, L. Zhao, J. L. Wang, D. Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3779.
71. Guerrero, M. A. Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2517.
72. a) Cainelli, G. Contento, M. Maniscalchi, F. Regnoli, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1980**, 2516. b) Tanabe, K. Holderich, W. F. *Appl. Catal. A* **1999**, 181, 399. c) Sheldon, R. A. van Bekkum, H. *In Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**.

73. a) Wilson, K. Clark, J. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 72, 1313. b) Corma, A. Garcia, H. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3837. c) Okuhara, T. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3641. d) Clark, J. H. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 791. e) Corma, A. Garcia, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307.
74. a) Chakrabarty, M. Basak, R. Ghosh, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 41, 3913. b) Chakrabarty, M. Basak, R. Ghosh, N. Harigaya, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1941.
75. Pore Uday, D. M. V. Desai, T. S. Thopate, P. P. Wadgaonkar, *ARKIVOC*, **2006** (xii), 75.
76. Mari, M. Tassoni, A. Lucarini, S. Fanelli, M. Piersanti, G. Spadoni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3822.
77. Ganesan, S. S. Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 694.
78. Gibbs, T.J.K. Tomkinson, N.C.O. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4043.
79. Handy, S.N. Westbrook, M. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 4969.
80. Abe T., Nakamura, S. Yanada, R. Choshi, T. Hibino, S. Ishikura, M. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 3622.
81. Jella, R. R. Nagarajan, R. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 10249.
82. García-Merinos, J. P. Hernández-Pérez, J. P. Martínez-García, L. Rojas-Lima, S. López-Ruiz, H. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, 51, 209.
83. Guadarrama-Morales, O. Méndez, F. Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4515.
84. García-Merinos, J. P. López-Ruiz, H. *Tesis de Maestría*, **2006**, UAEH.
85. a) Quiclet-Sire, B. Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002. b) Quiclet-Sire, B. Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* 2006, 264, 201. c) Zard, S. Z. *In Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. Sibi, M. Eds. Wiley VCH: Weinheim, **2001**, p 90. d) Quiclet-Sire, B. Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 645. f) Zard, S. Z. *Actual. Chim.* **1993**, 10.
86. Noland, W.E. Venkiteswaran, M.R. Richards, C.G. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4241.

8. APÉNDICE

8.1 Espectros de RMN

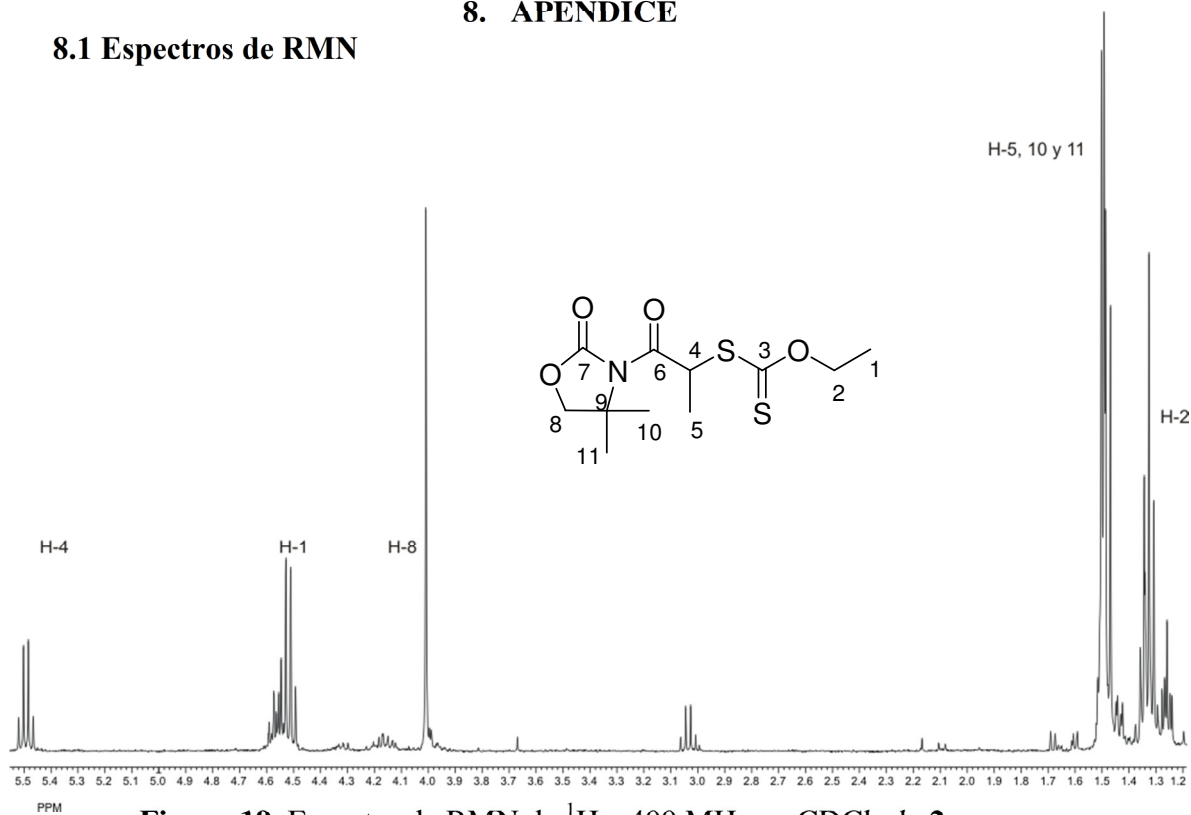


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **2**.

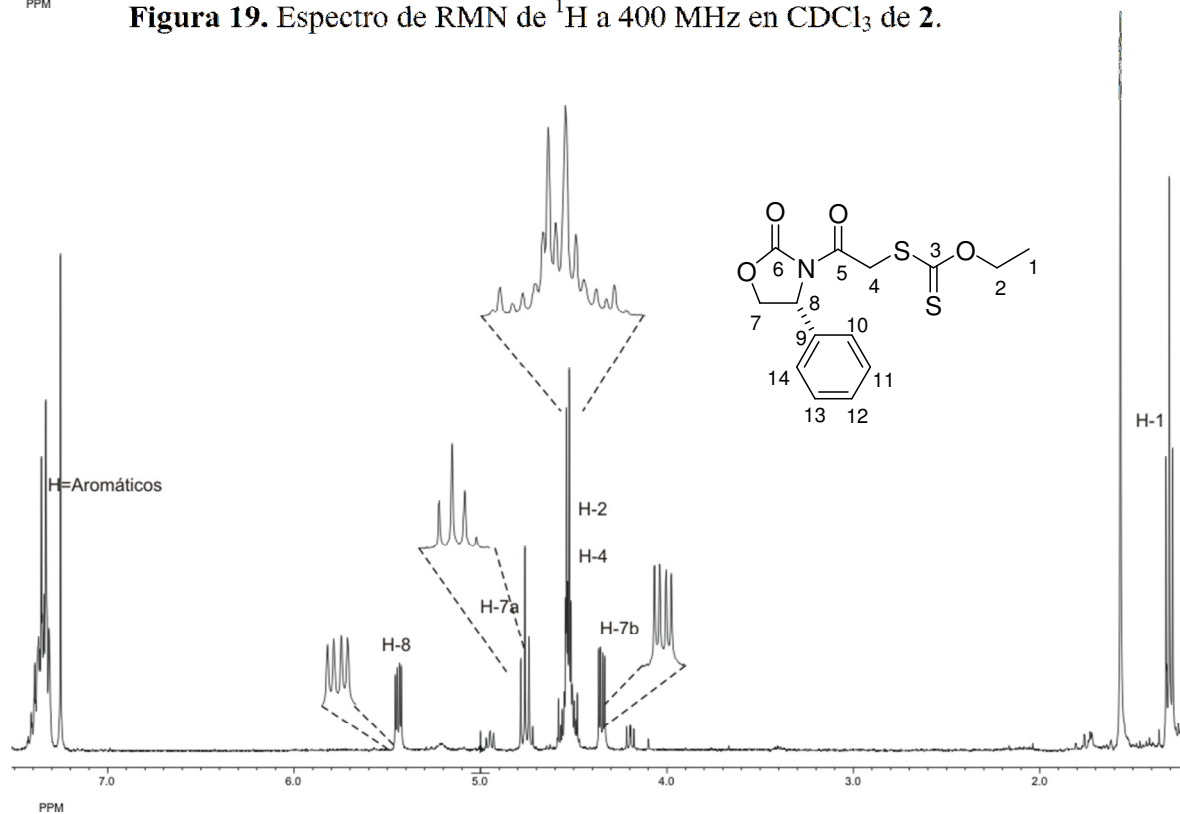


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **4**.

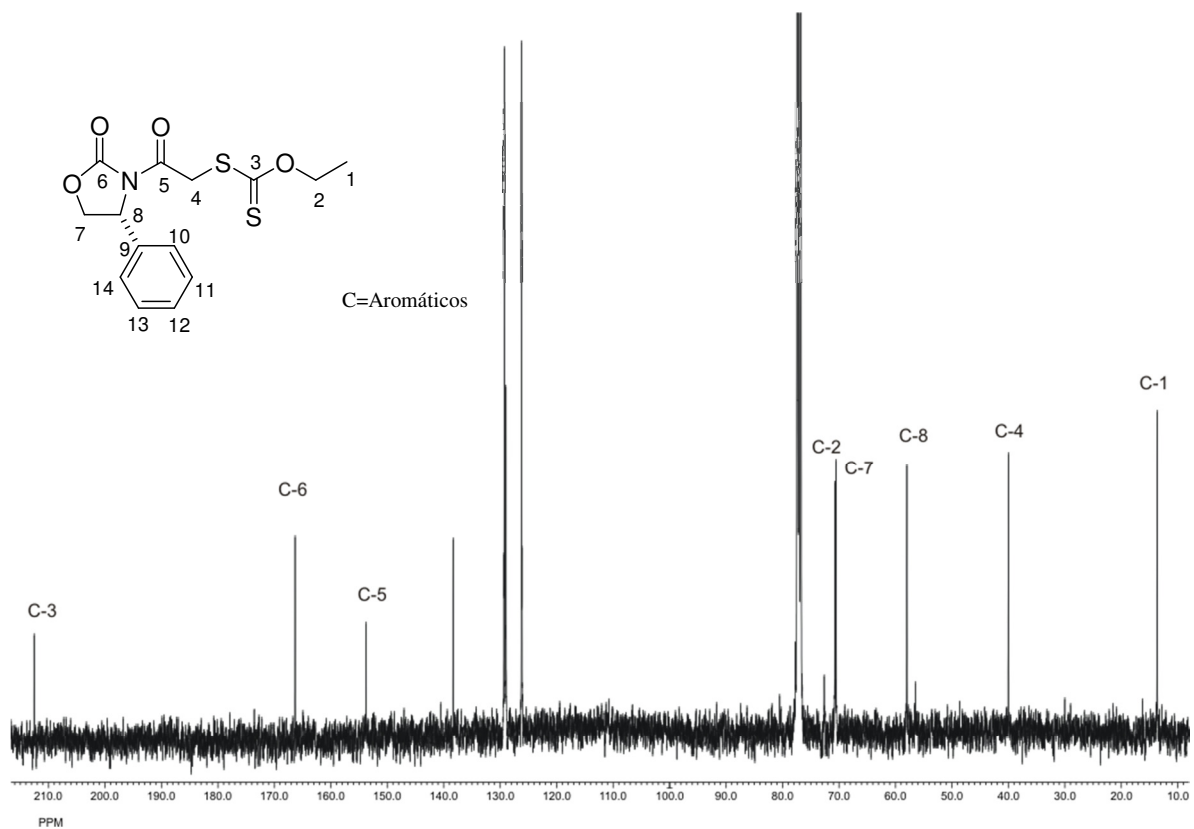


Figura 21. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz en CDCl₃ de **4**.

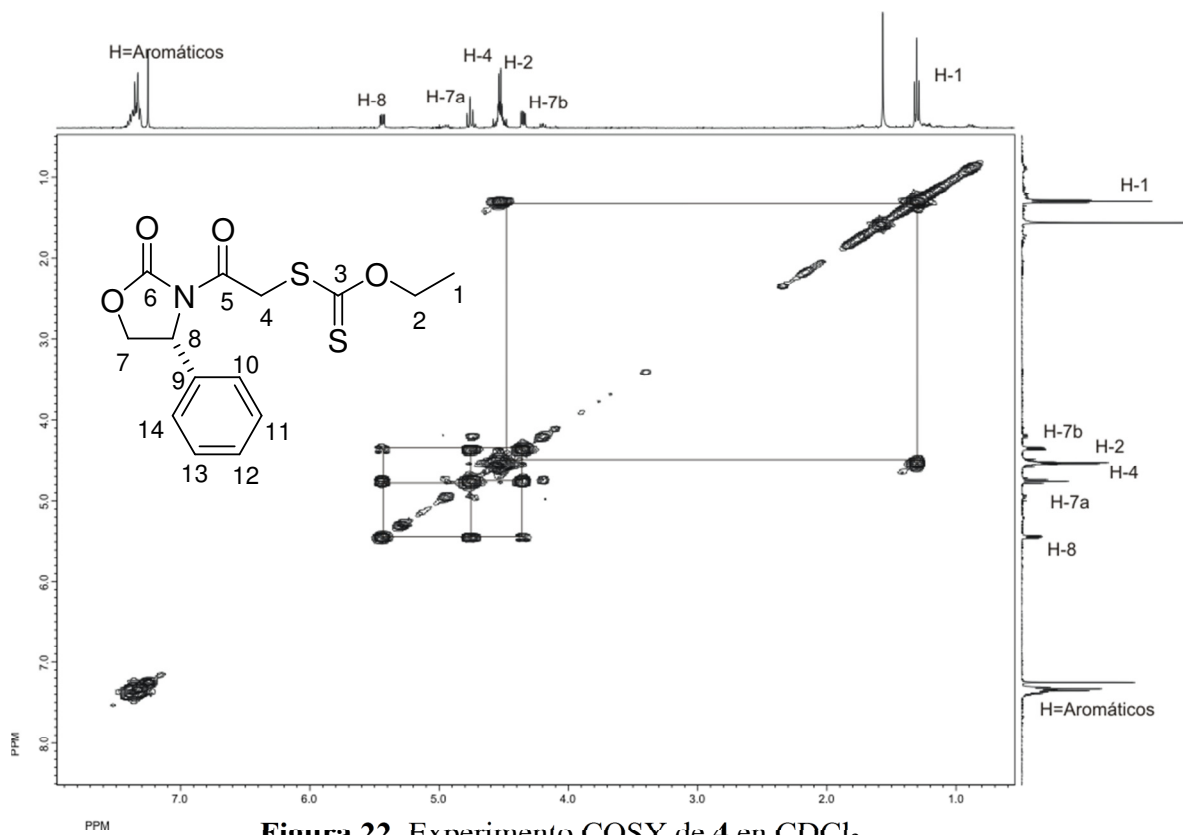


Figura 22. Experimento COSY de **4** en CDCl₃.

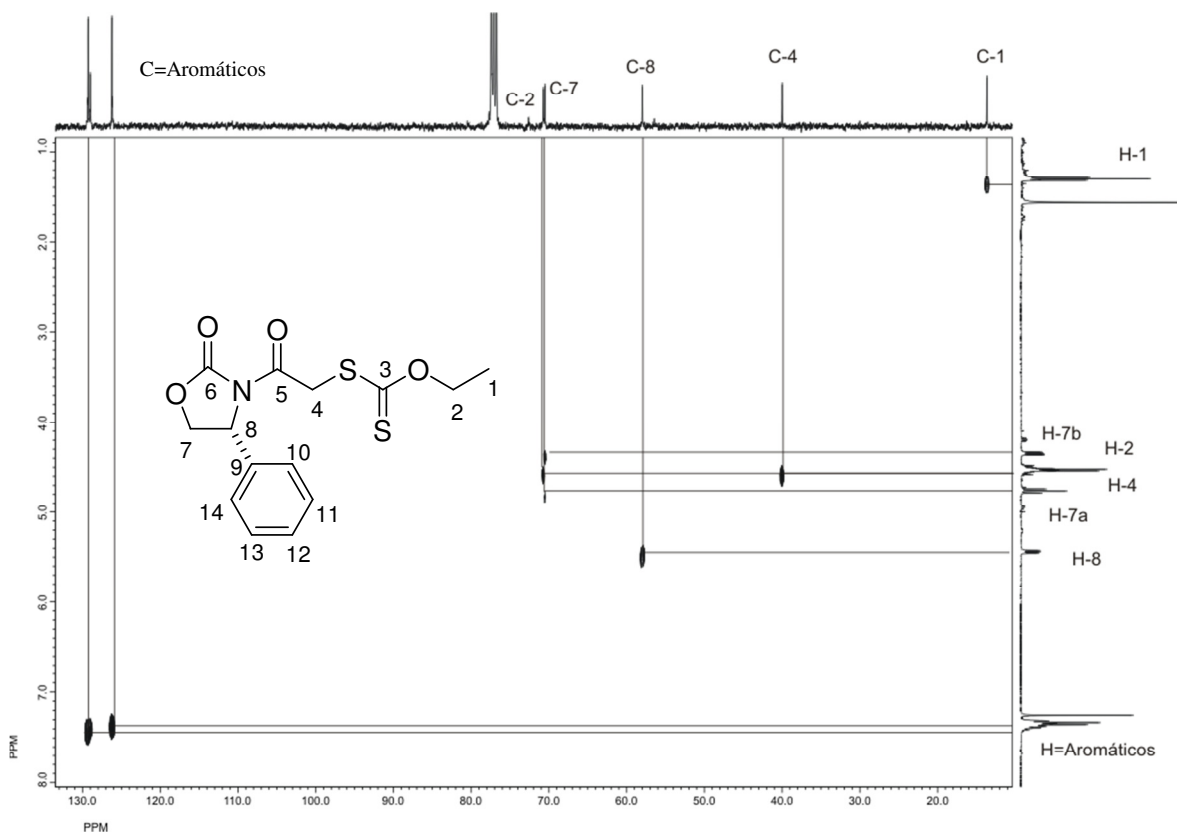


Figura 23. Experimento HETCOR de 4 en CDCl₃.

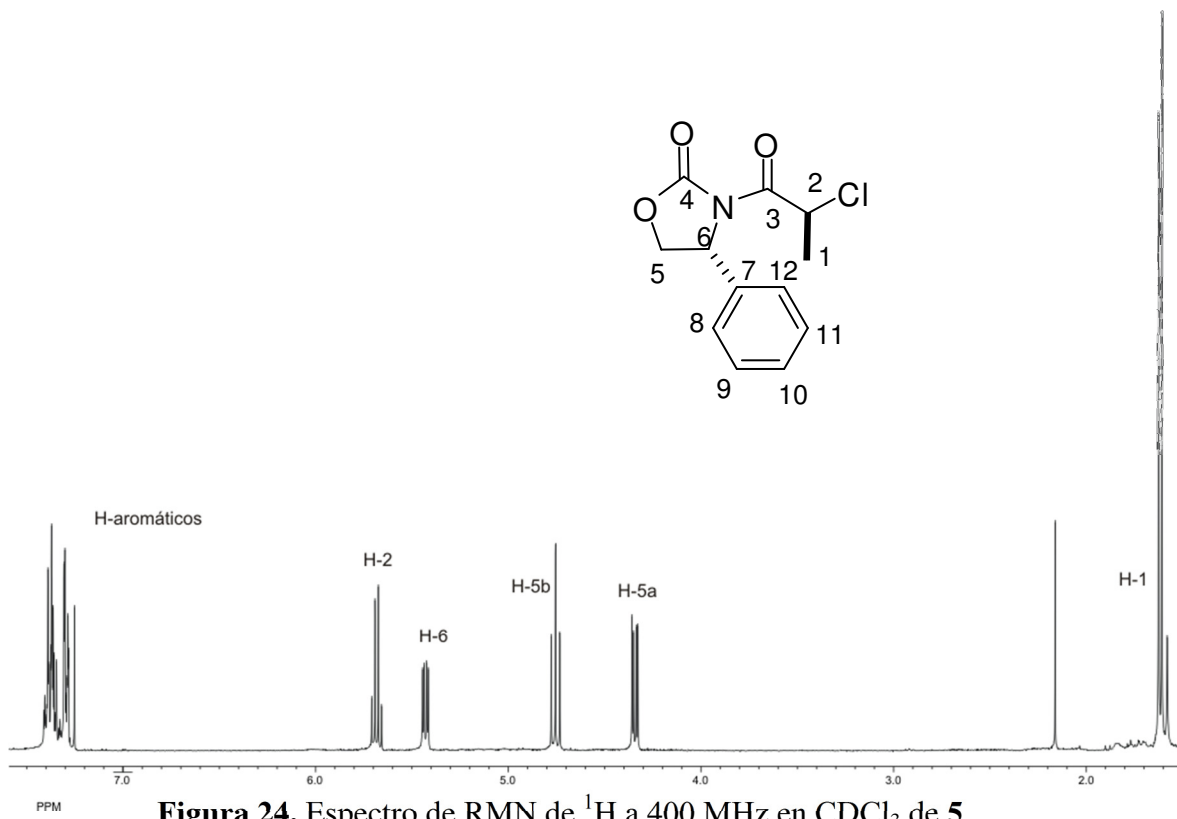


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ de 5.

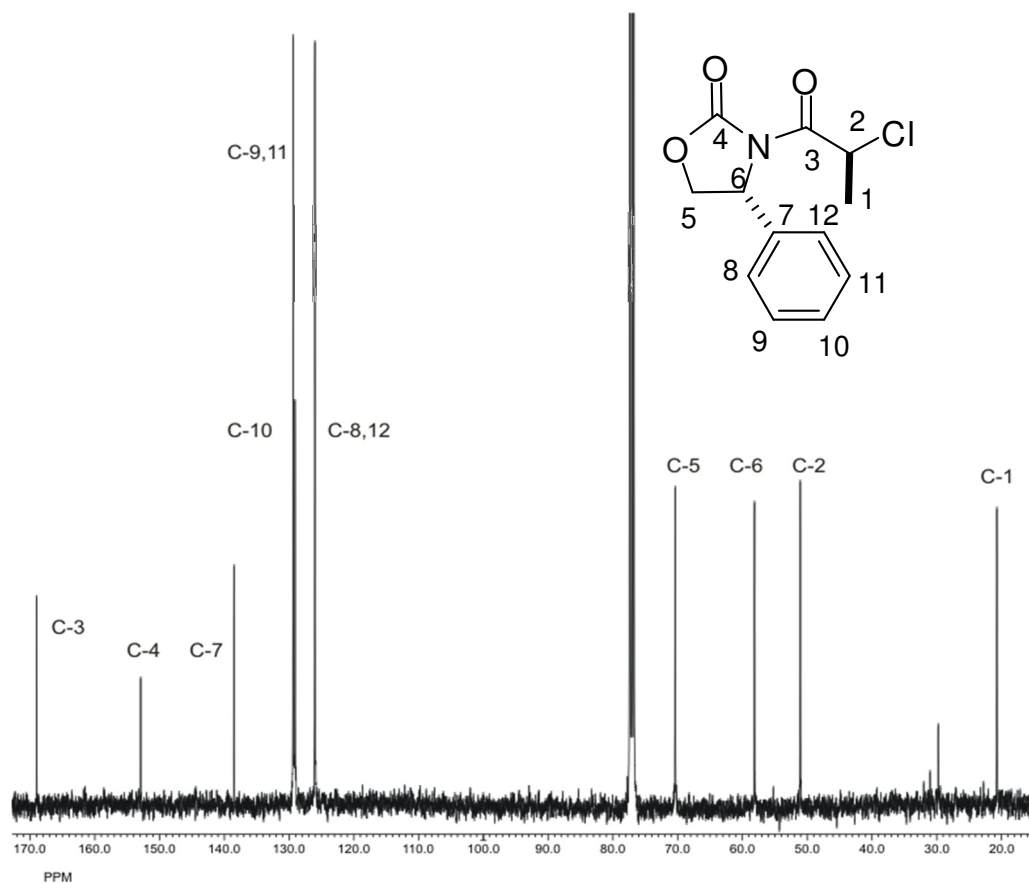


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **5**.

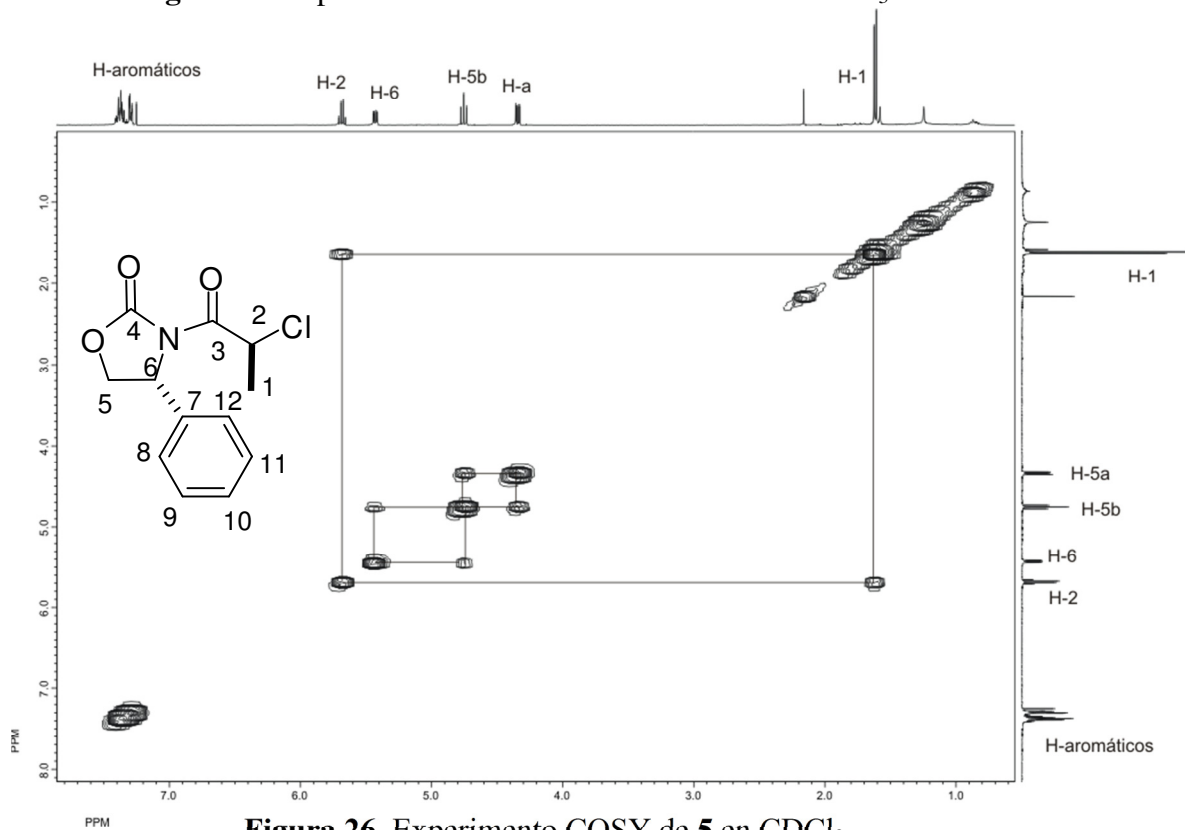


Figura 26. Experimento COSY de **5** en CDCl_3 .

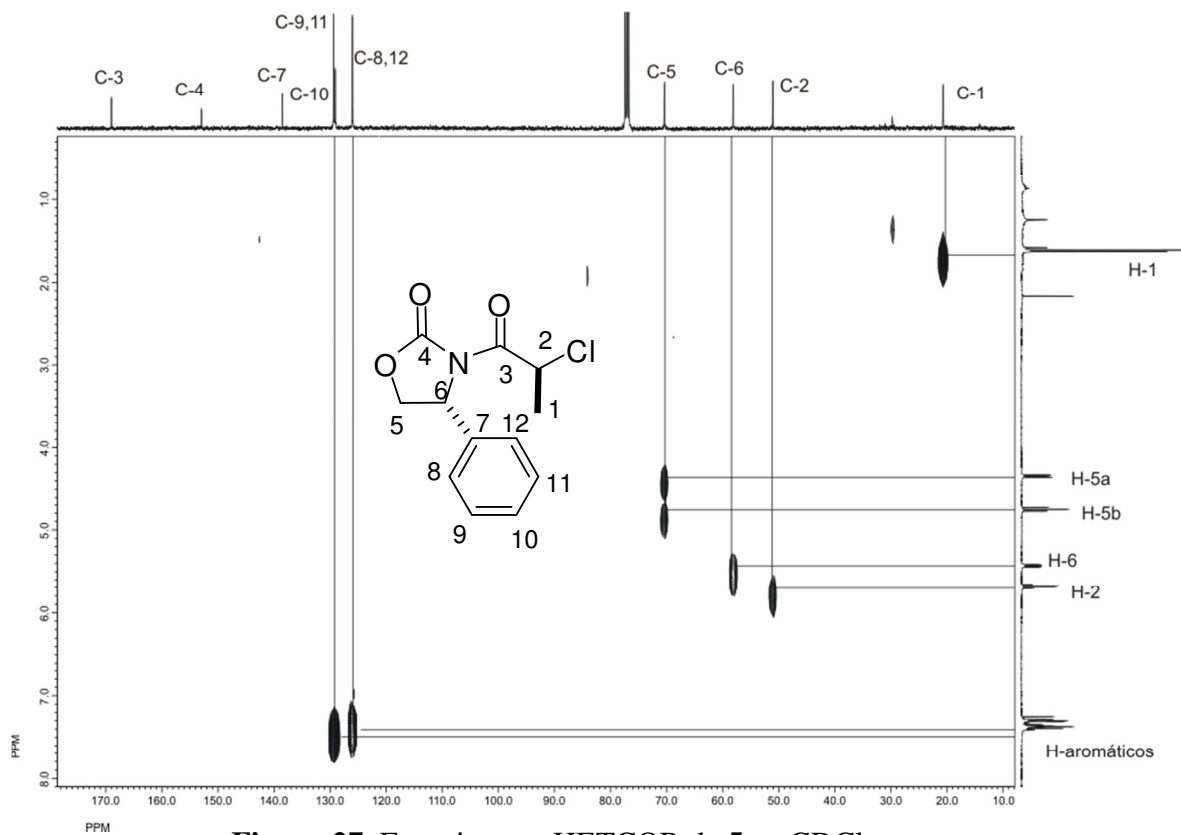


Figura 27. Experimento HETCOR de **5** en CDCl_3 .

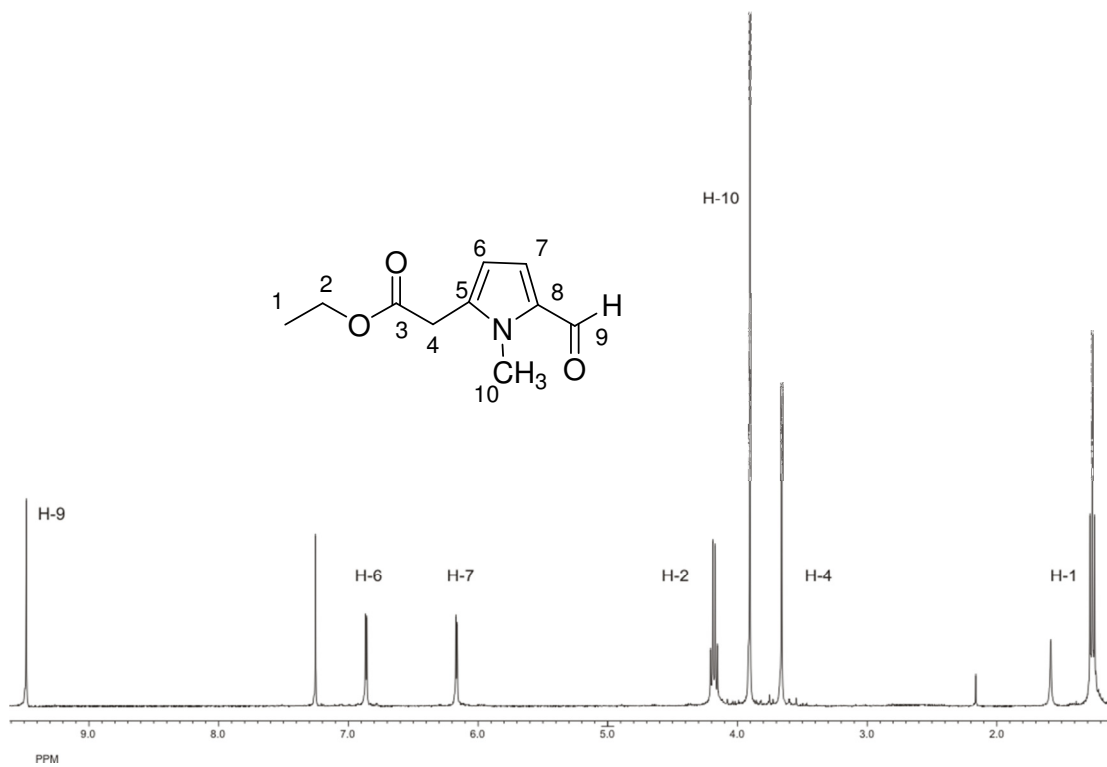


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **8**.

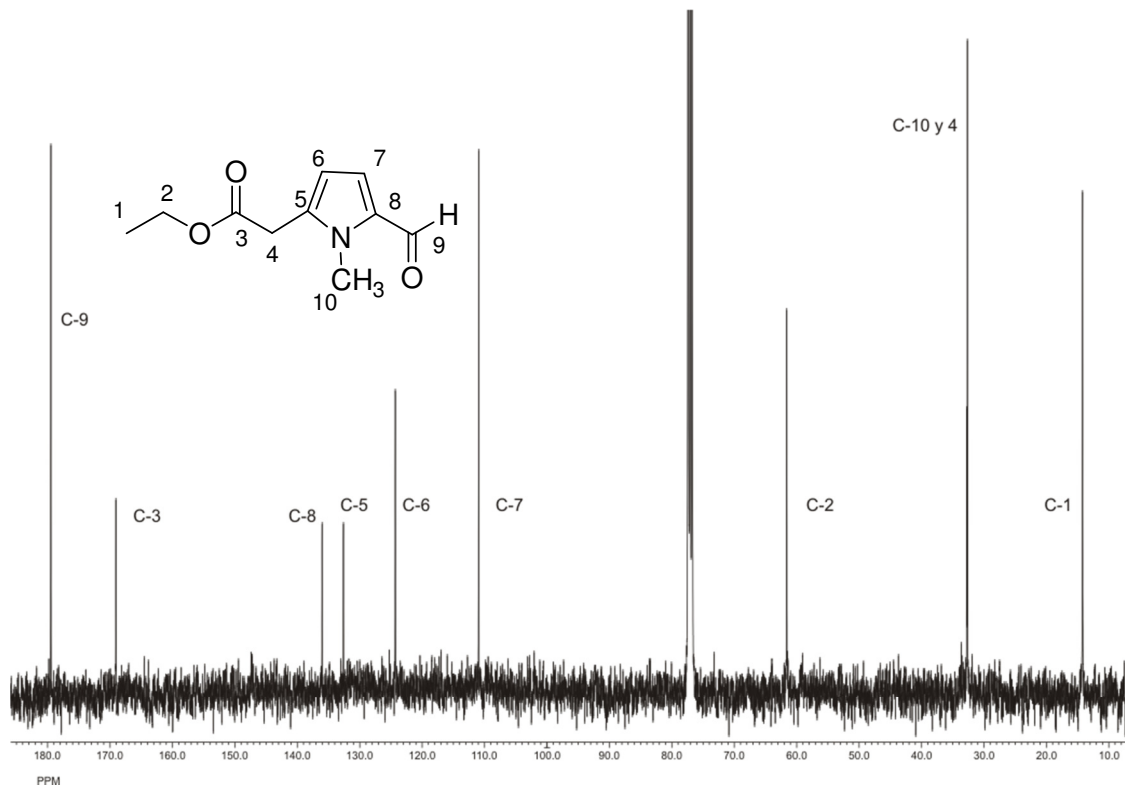


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz en CDCl₃ de **8**.

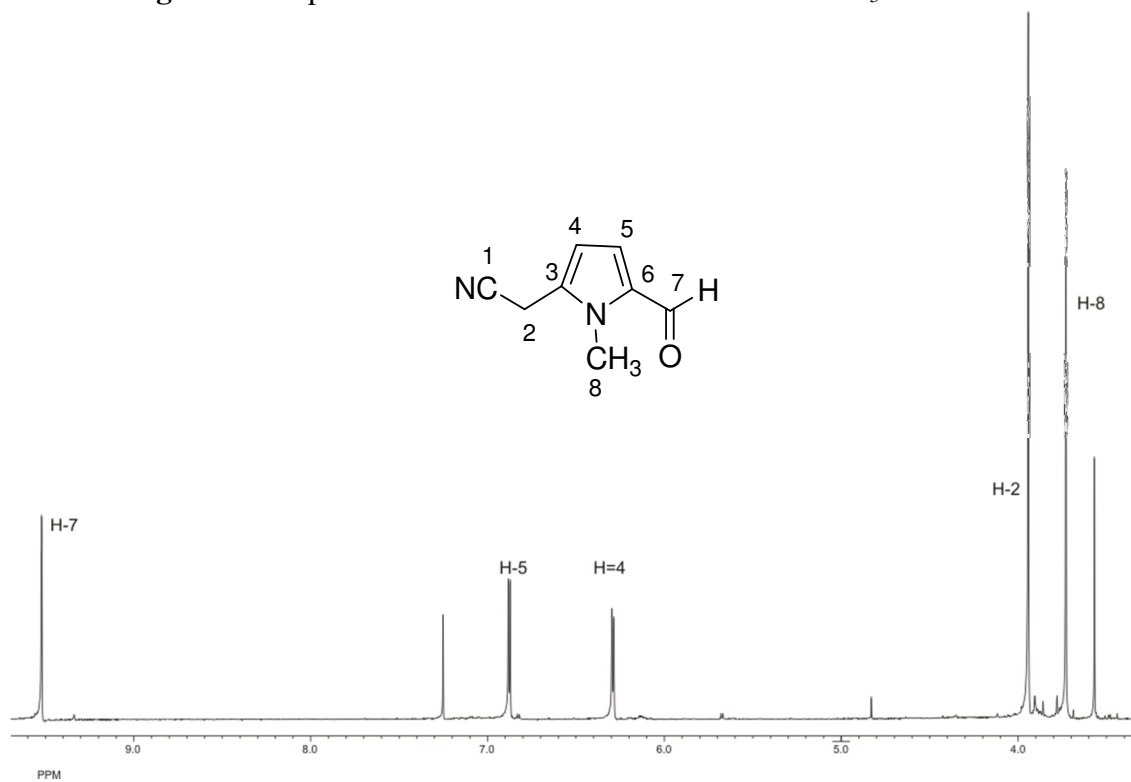


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ de **9**.

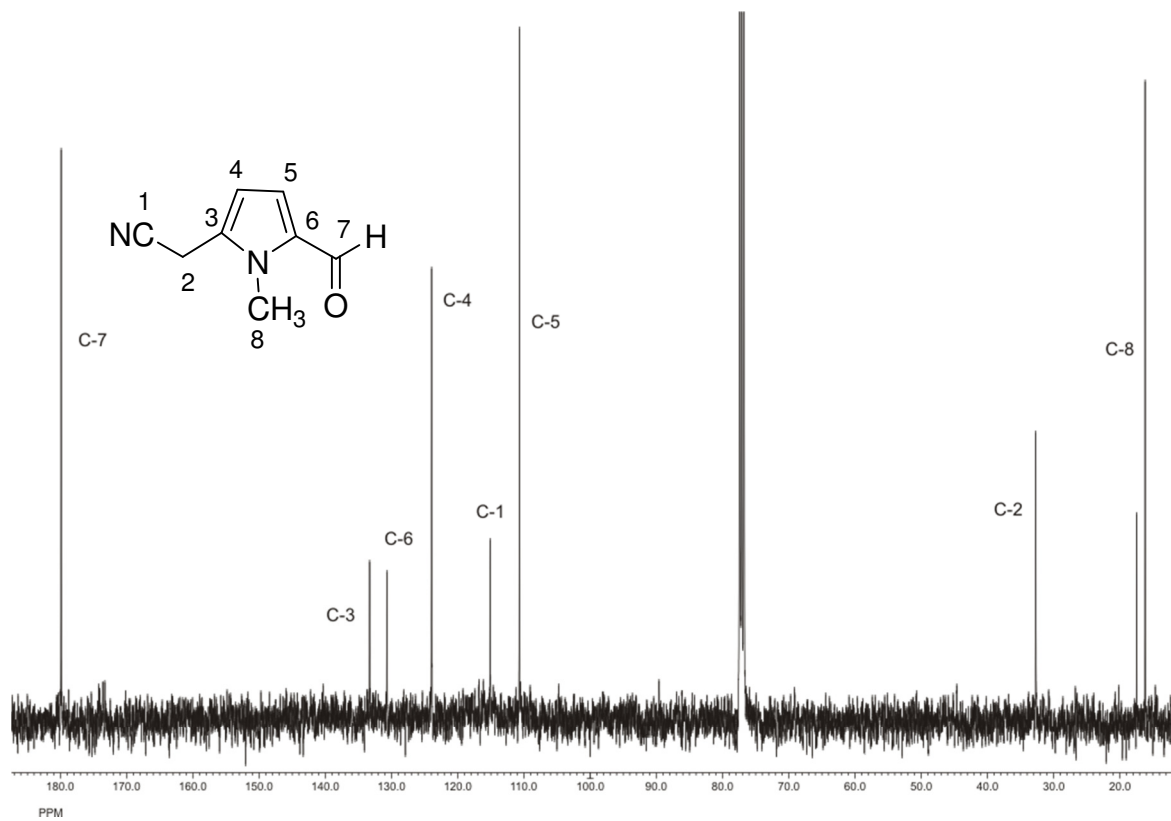


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **9**.

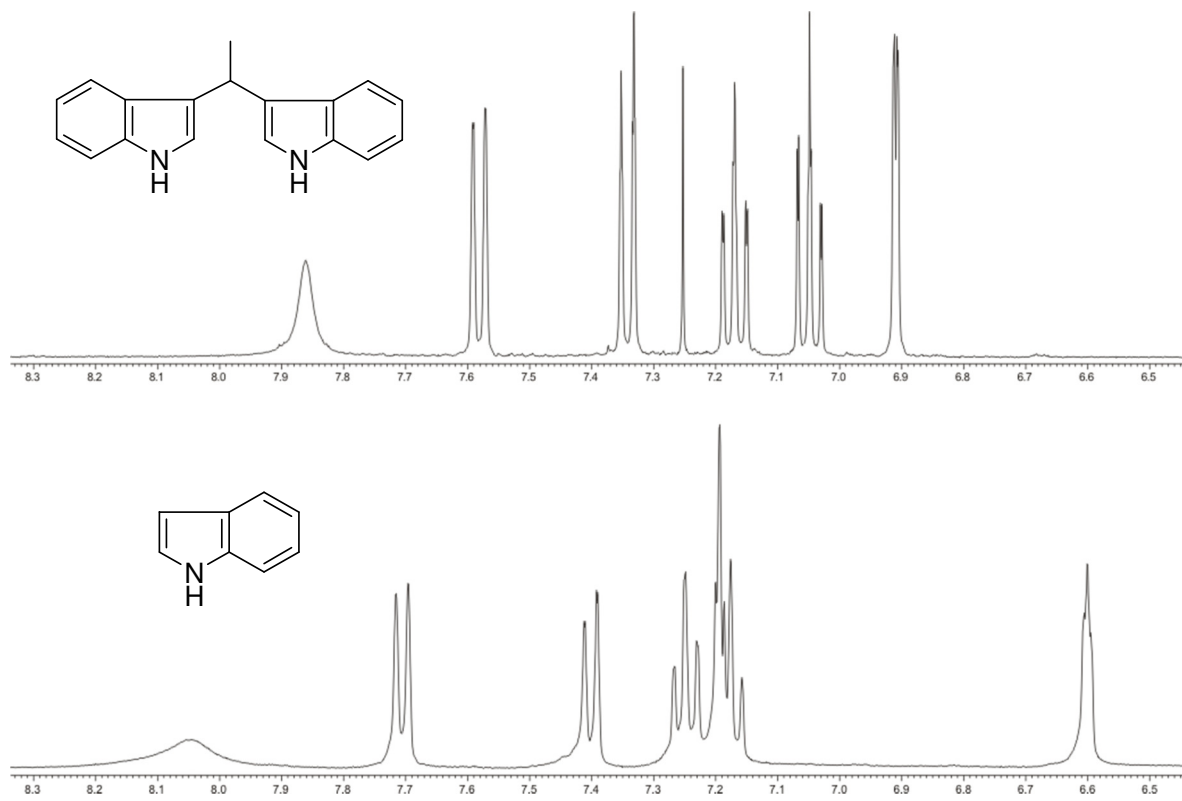


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃.

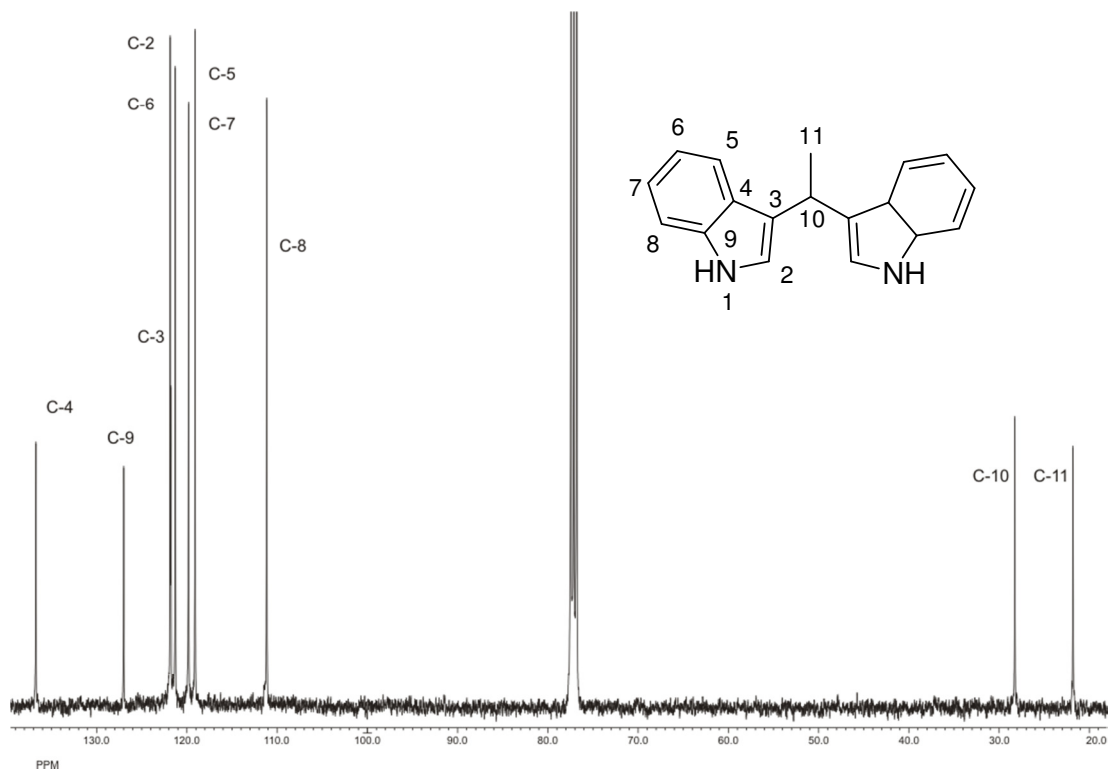


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de 11.

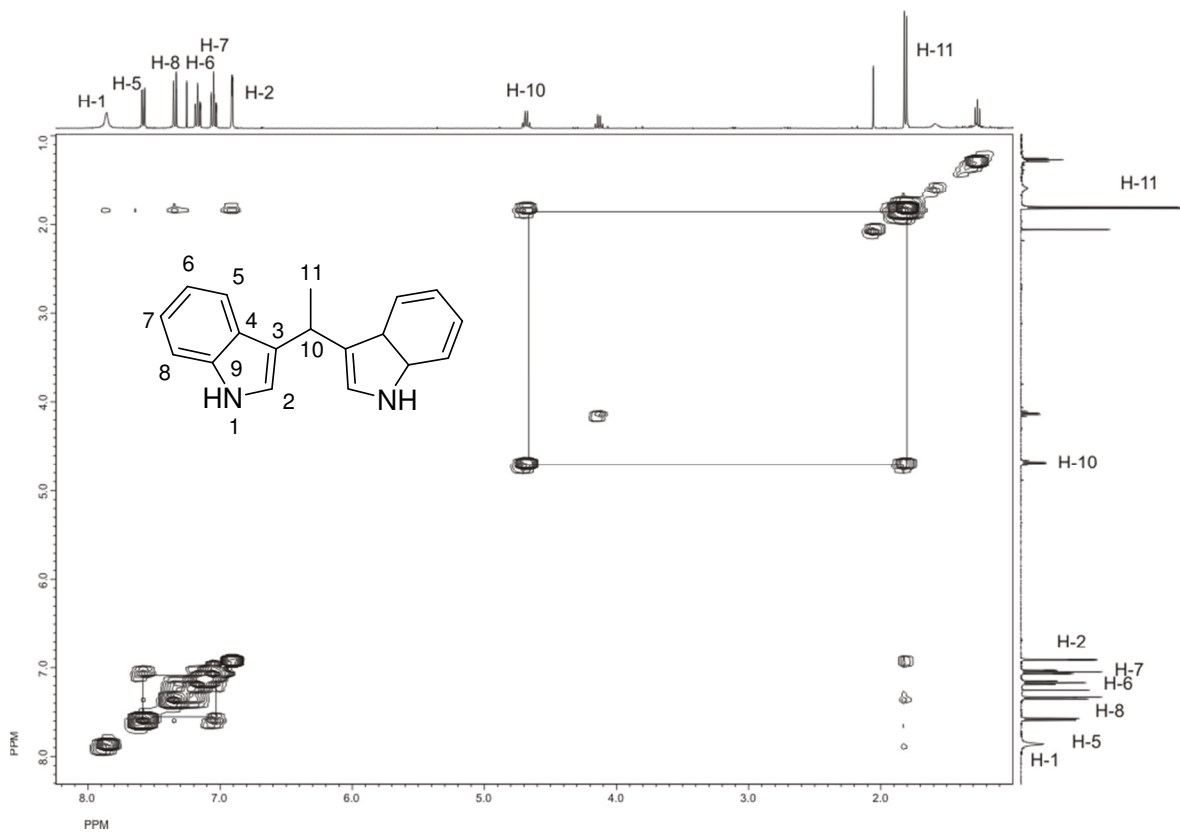


Figura 34. Experimento COSY de 11 en CDCl_3 .

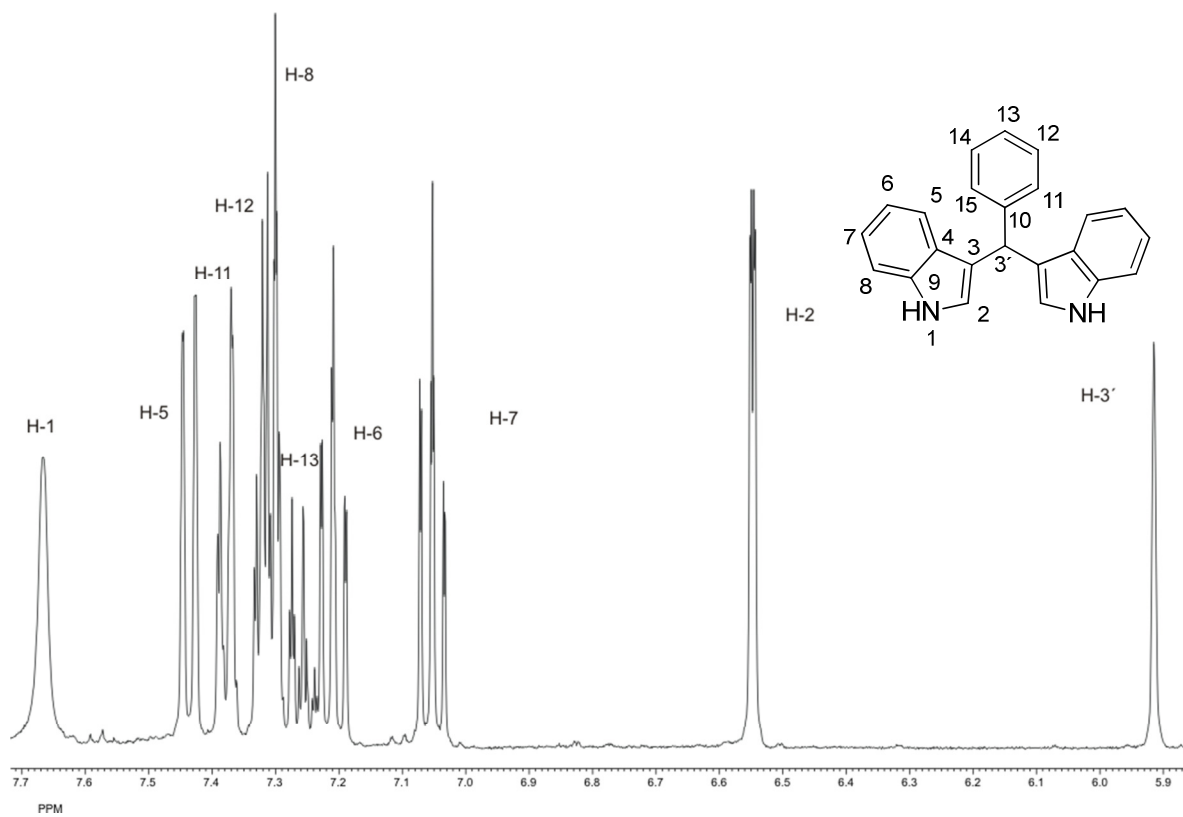


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **12**.

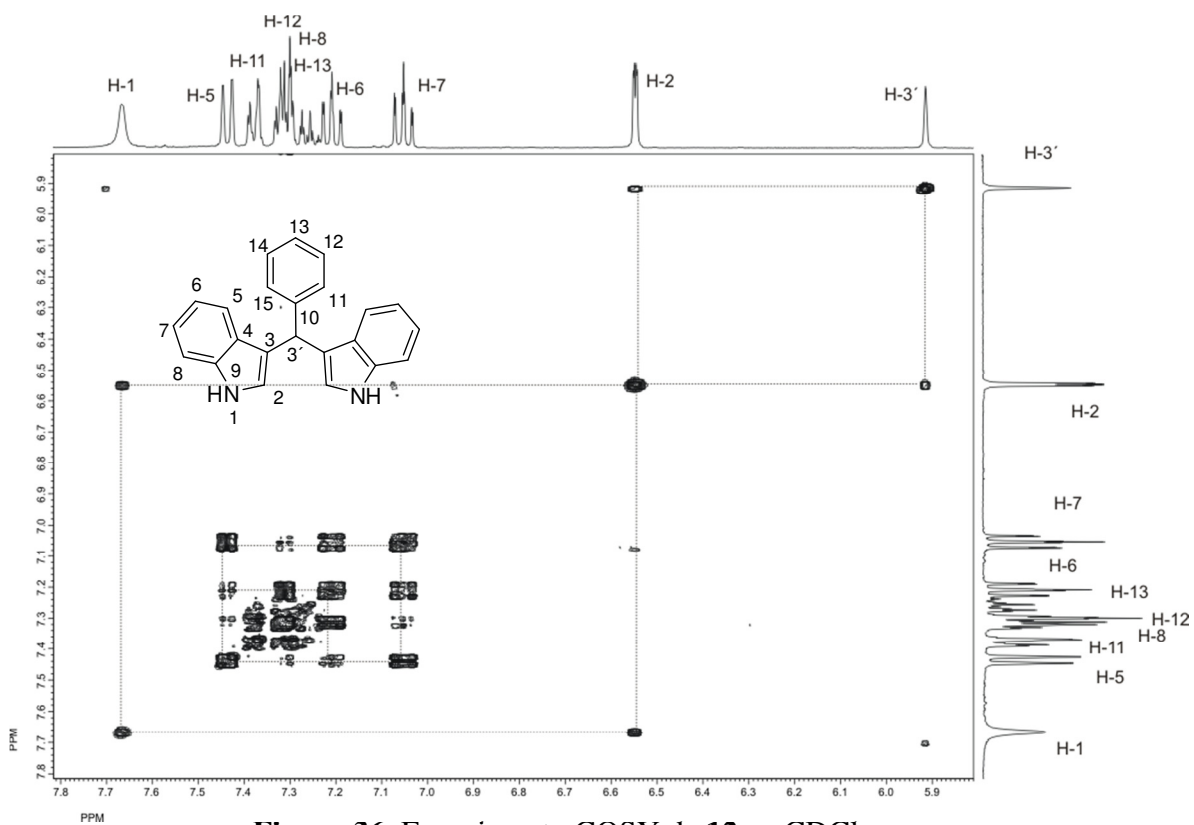


Figura 36. Experimento COSY de **12** en CDCl_3 .

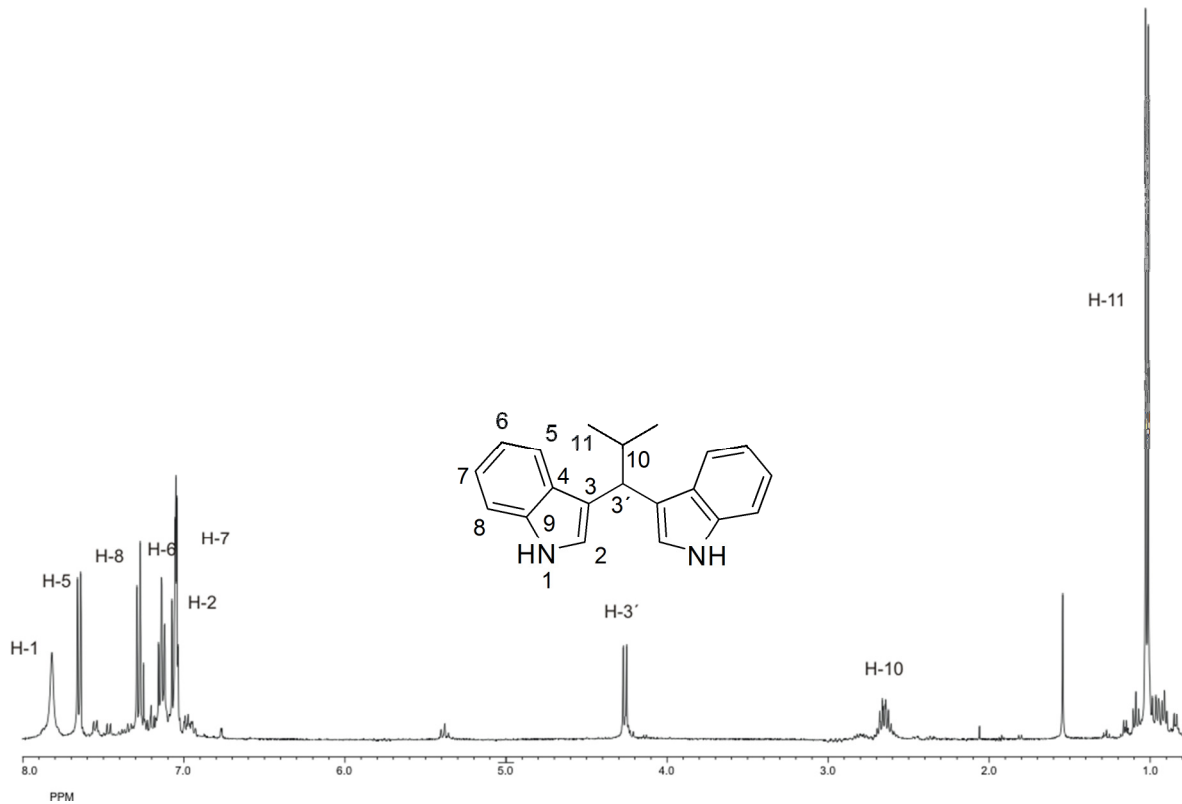


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **13**.

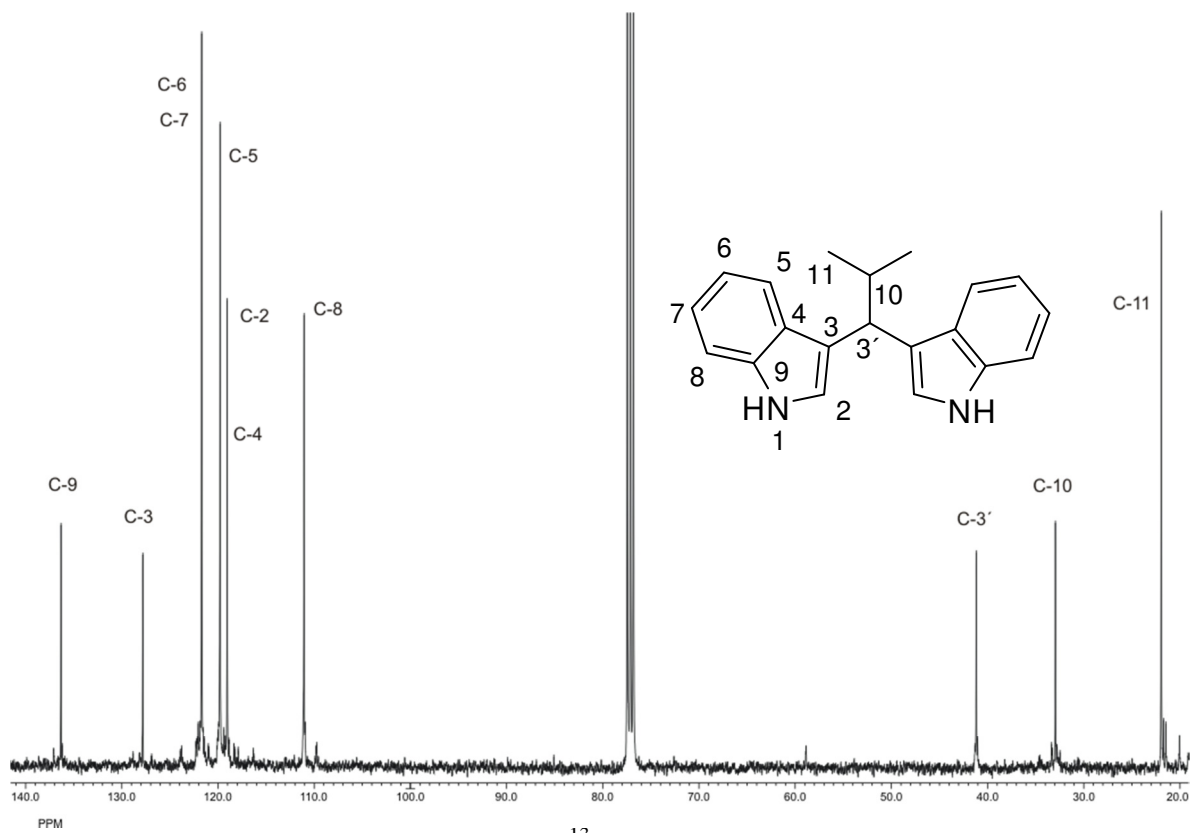


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **13**.

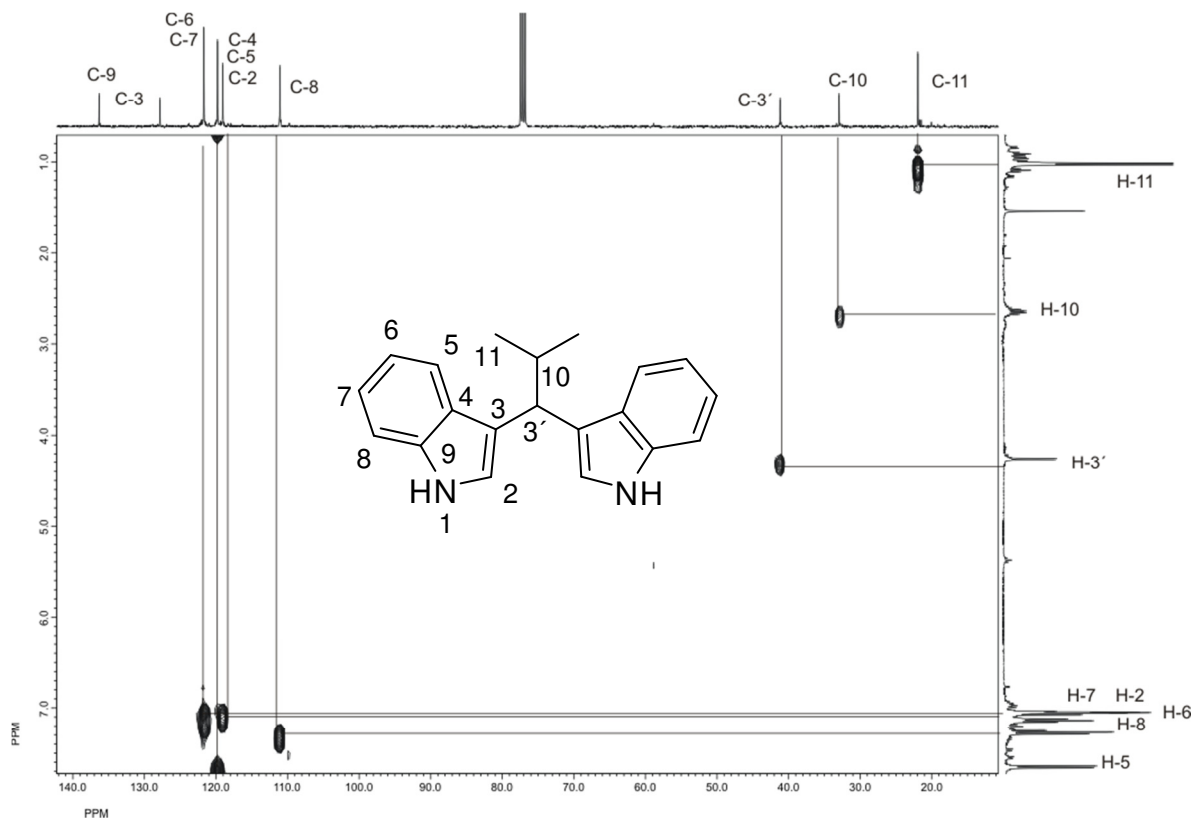


Figura 39. Experimento HETCOR de 13 en CDCl_3 .

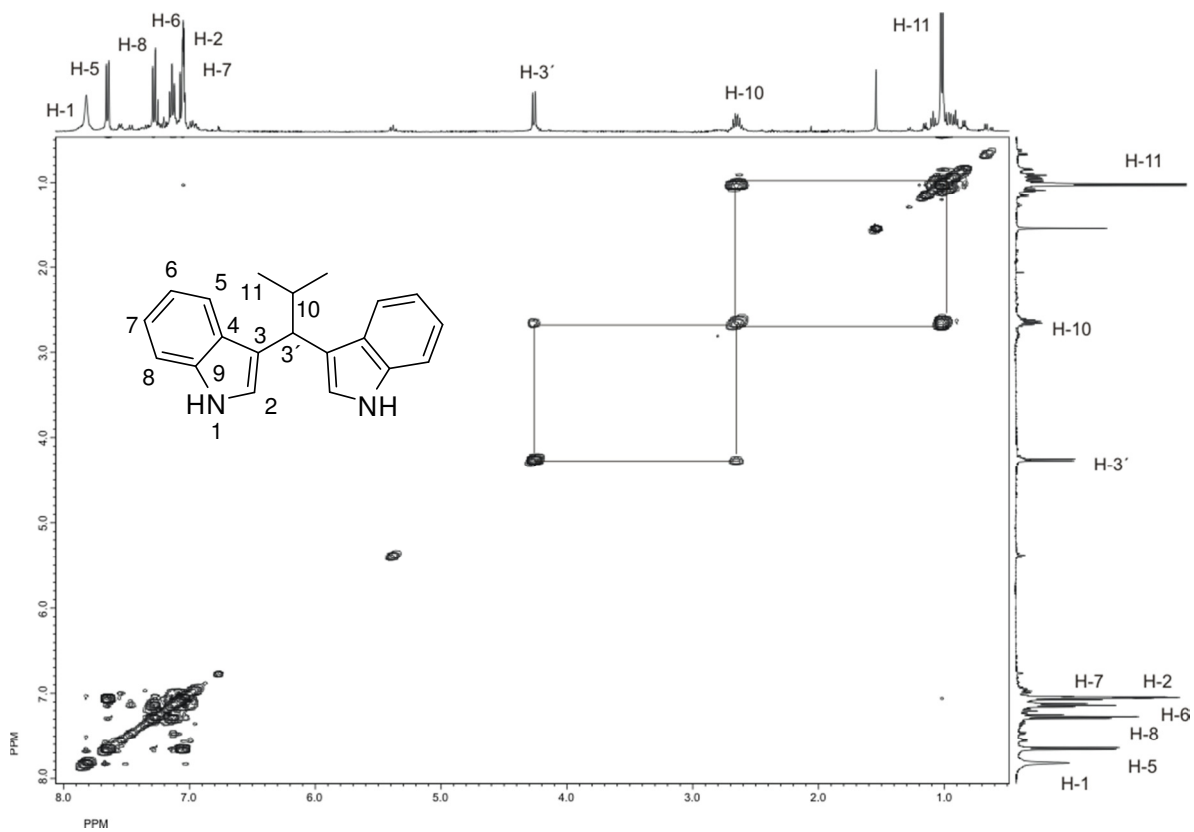


Figura 40. Experimento COSY de 13 en CDCl_3 .

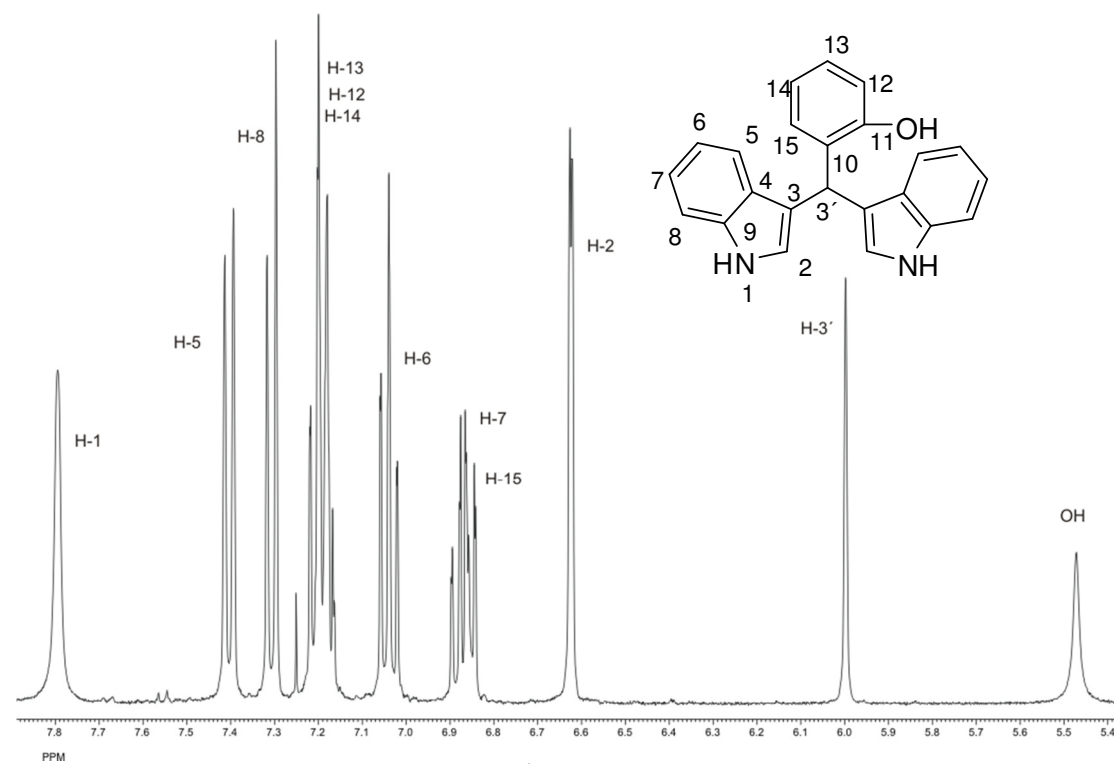


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **14**.

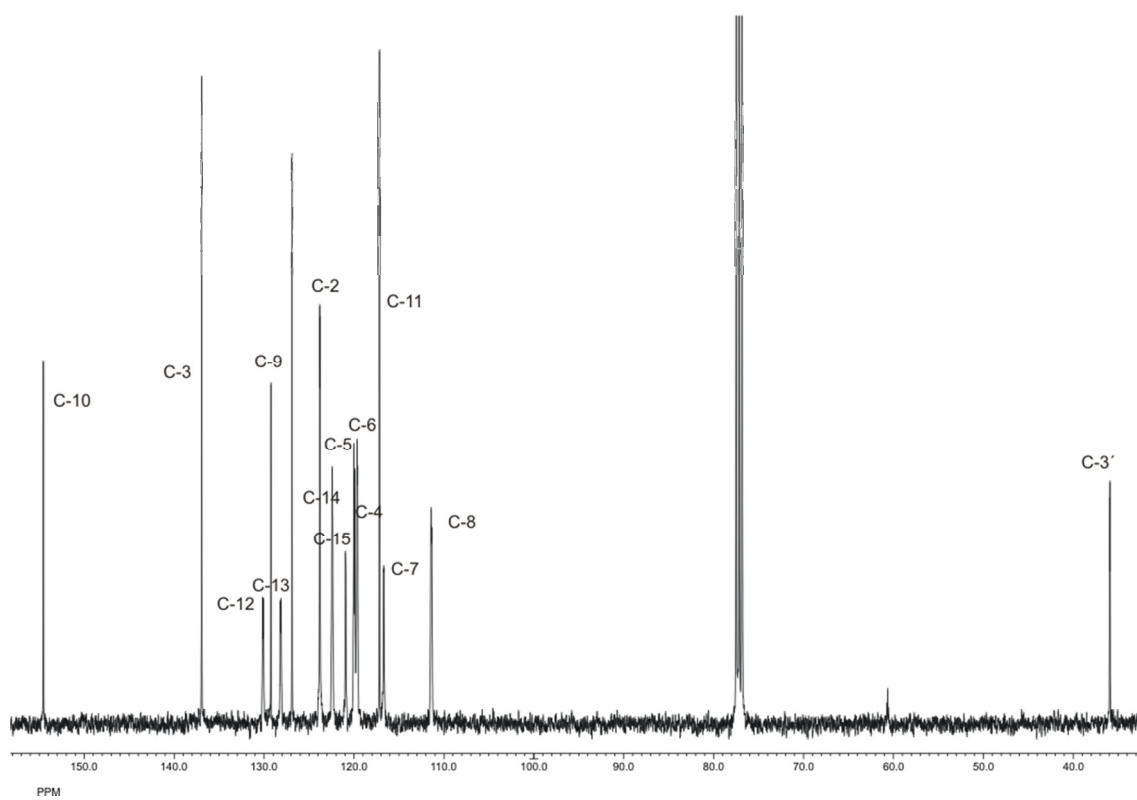


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **14**.

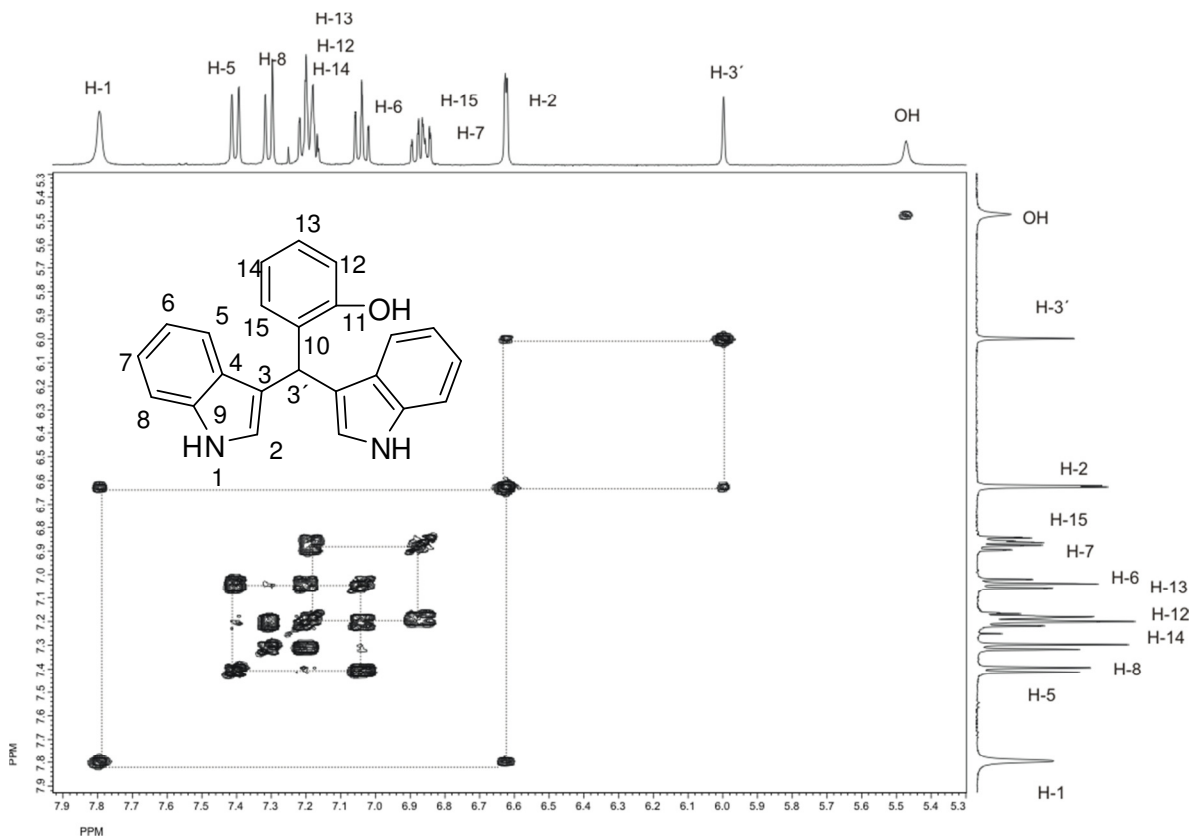


Figura 43. Experimento COSY de **14** en CDCl_3 .

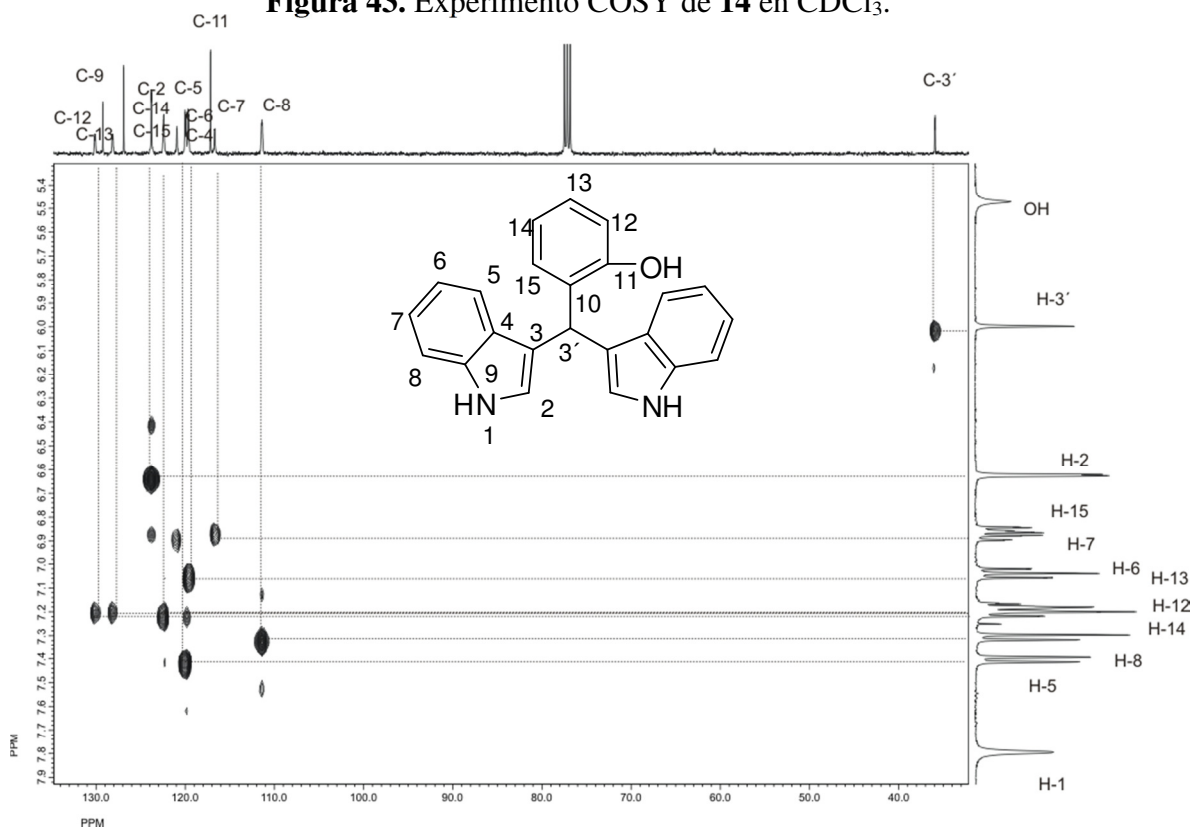
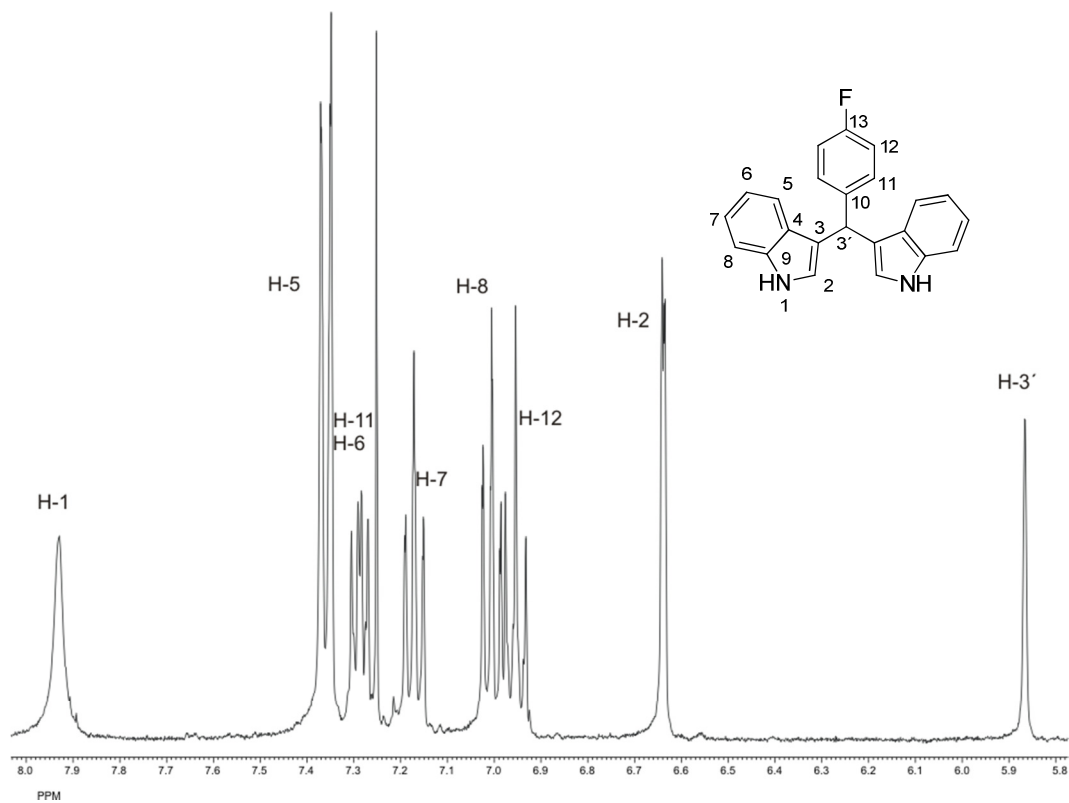
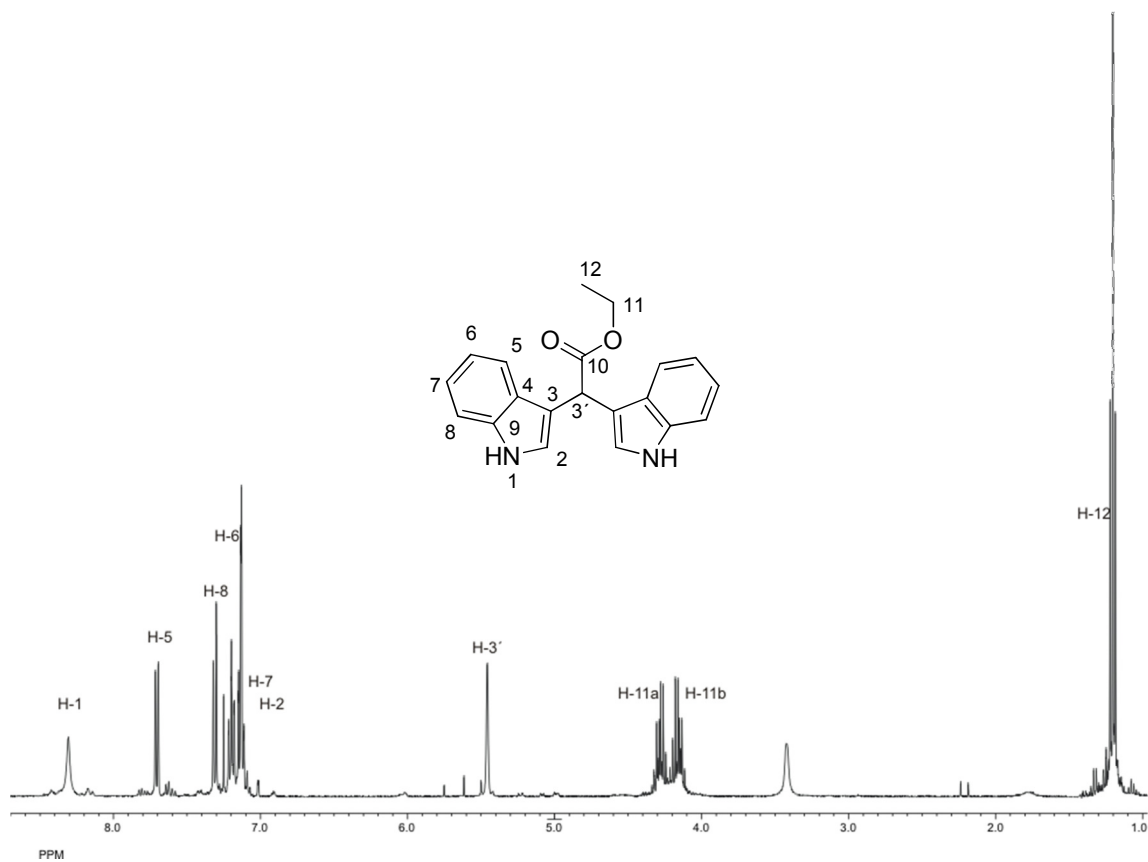


Figura 44. Experimento HETCOR de **14** en CDCl_3 .



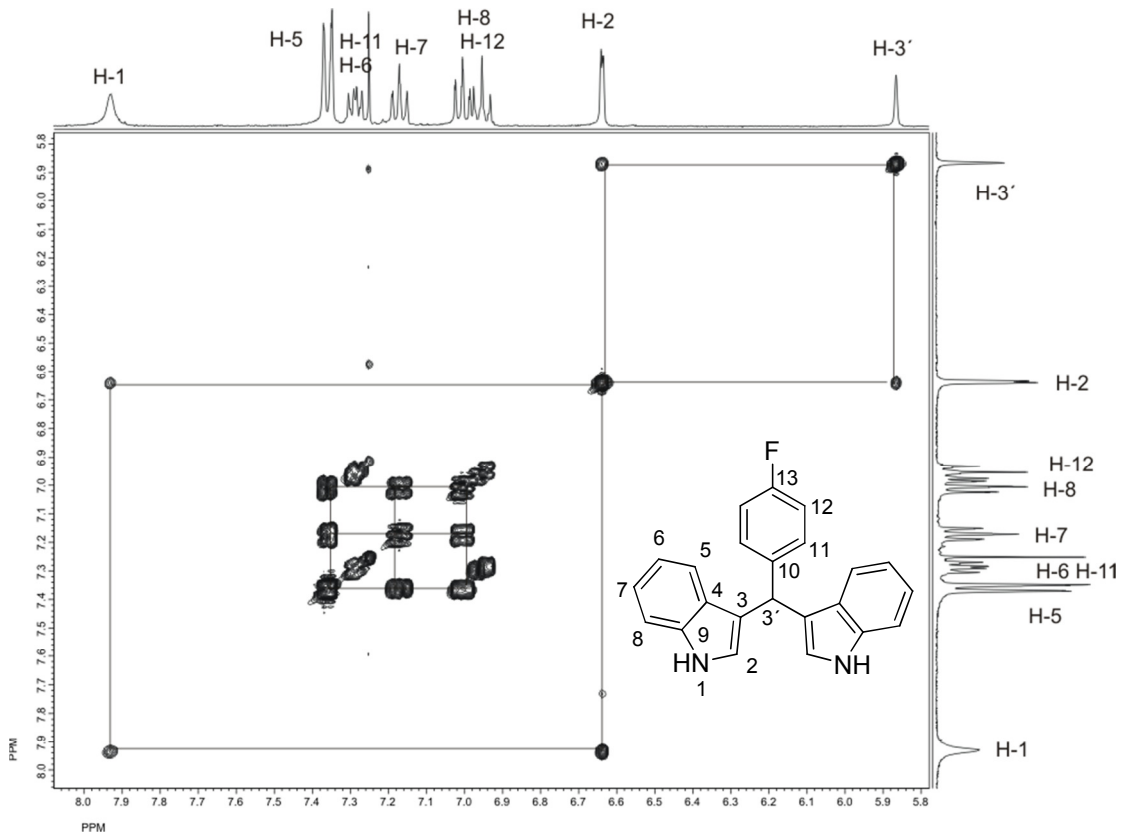


Figura 47. Experimento COSY de **16** en CDCl_3 .

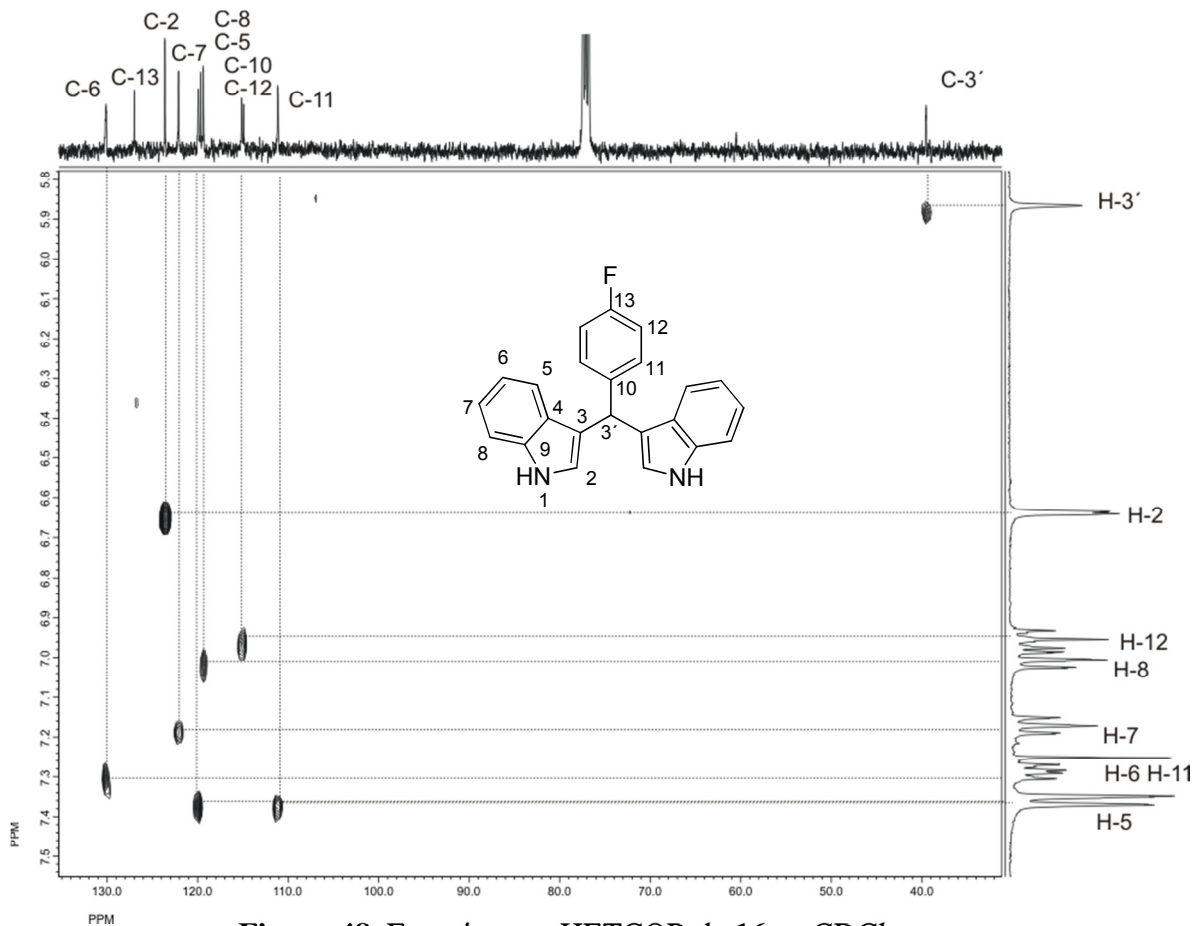


Figura 48. Experimento HETCOR de **16** en CDCl_3 .

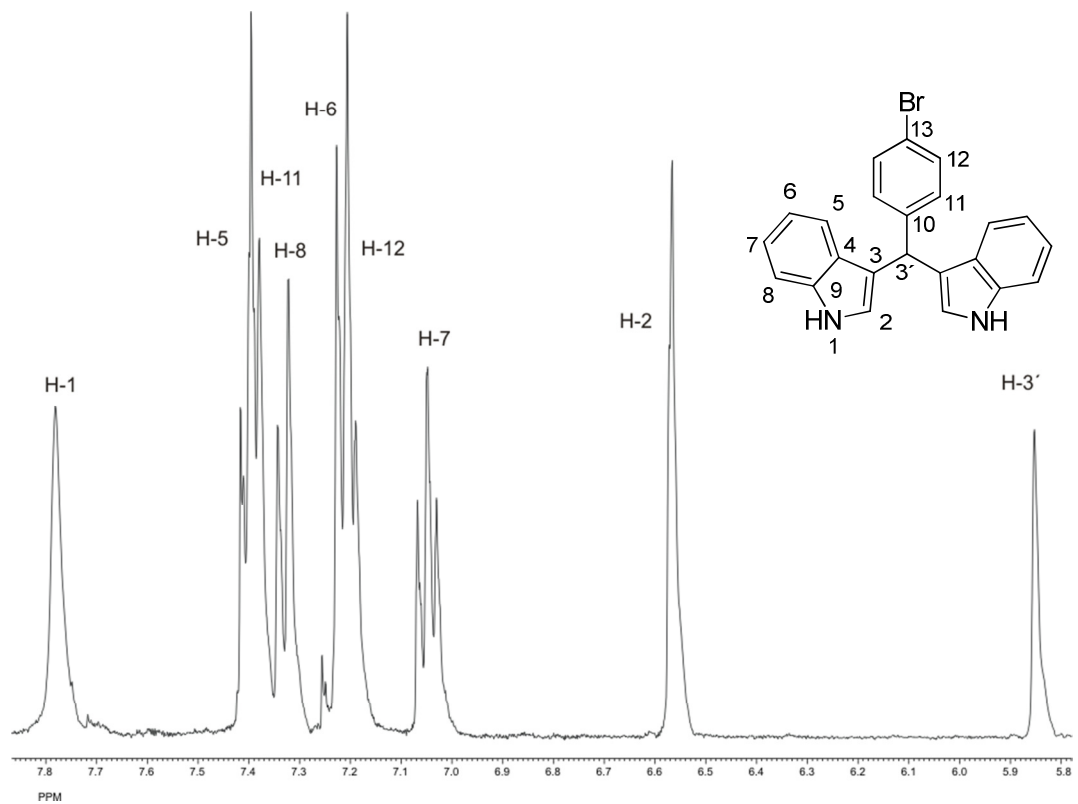


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de 17.

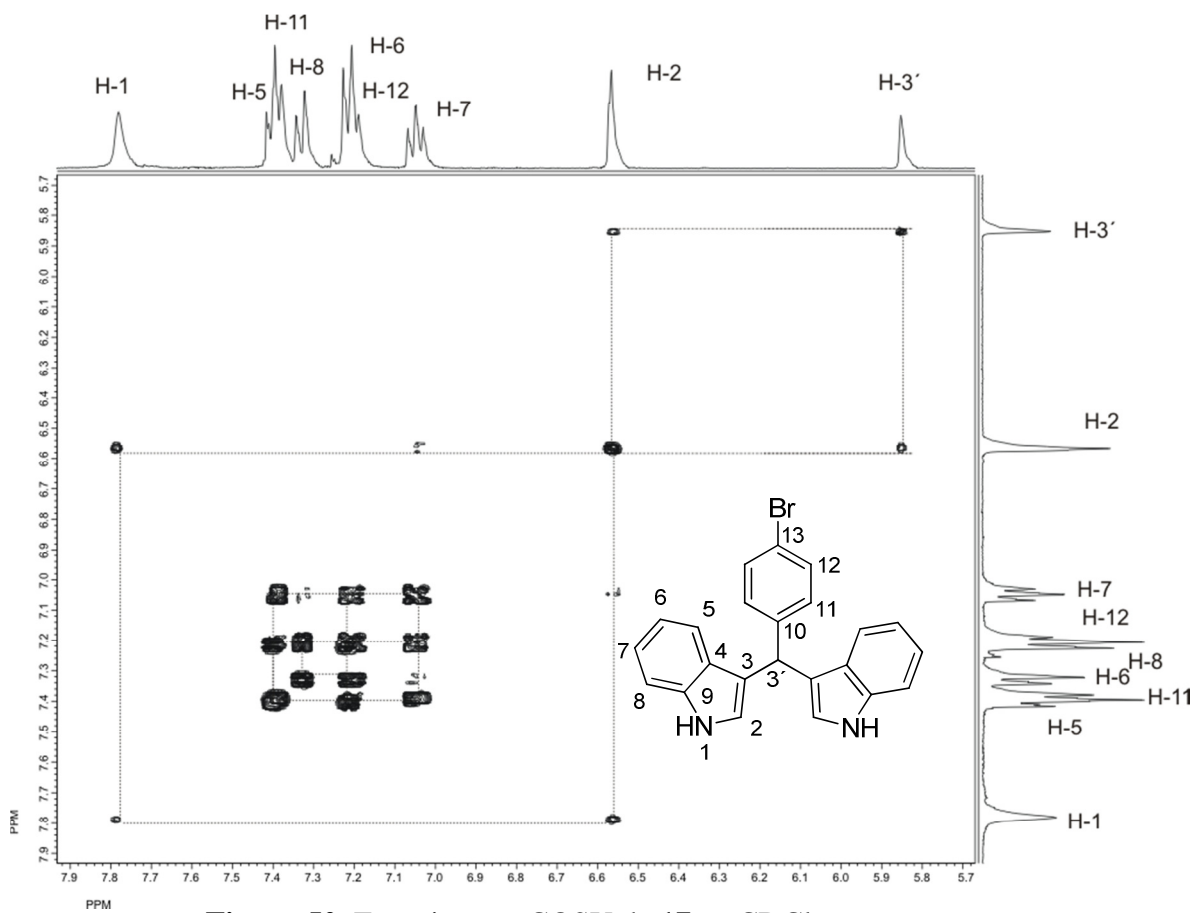


Figura 50. Experimento COSY de 17 en CDCl_3 .

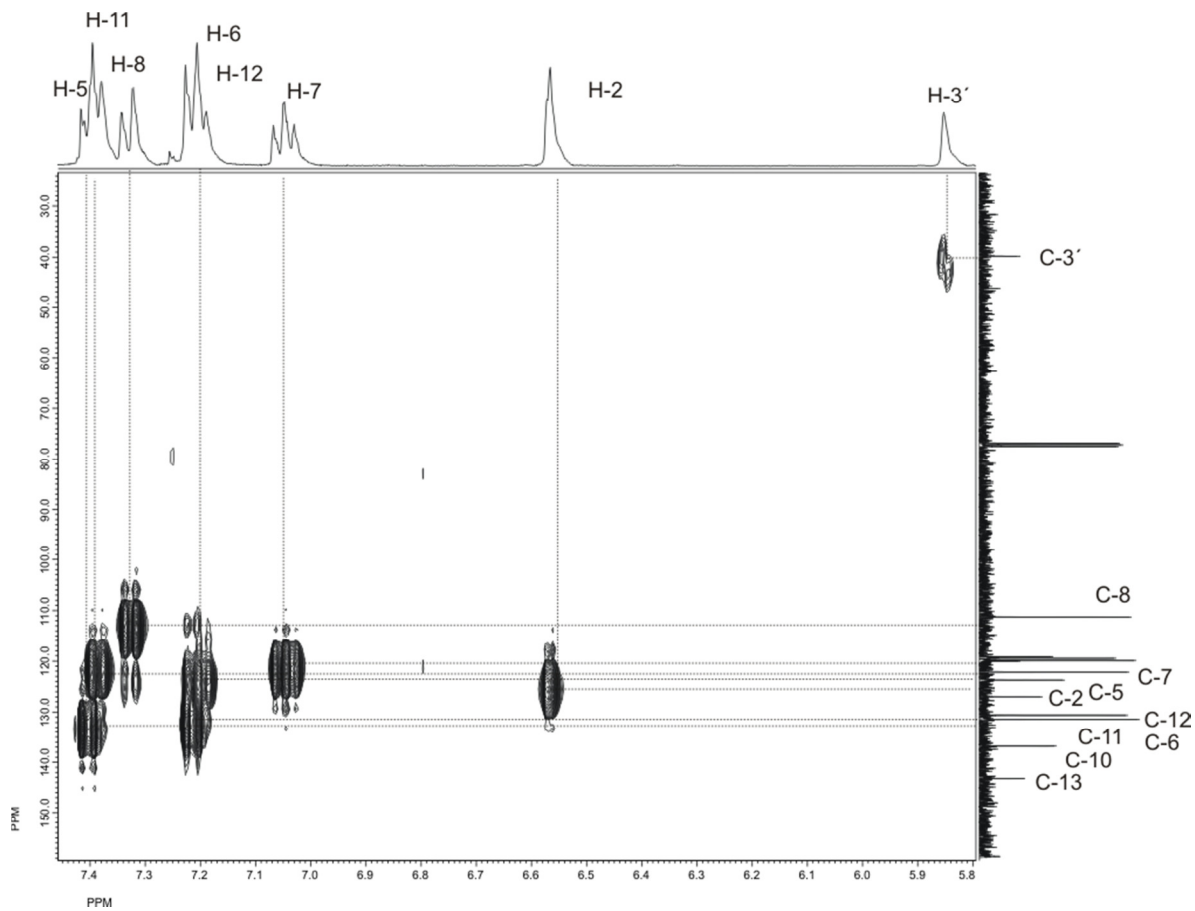


Figura 51. Experimento HETCOR de **17** en CDCl_3 .

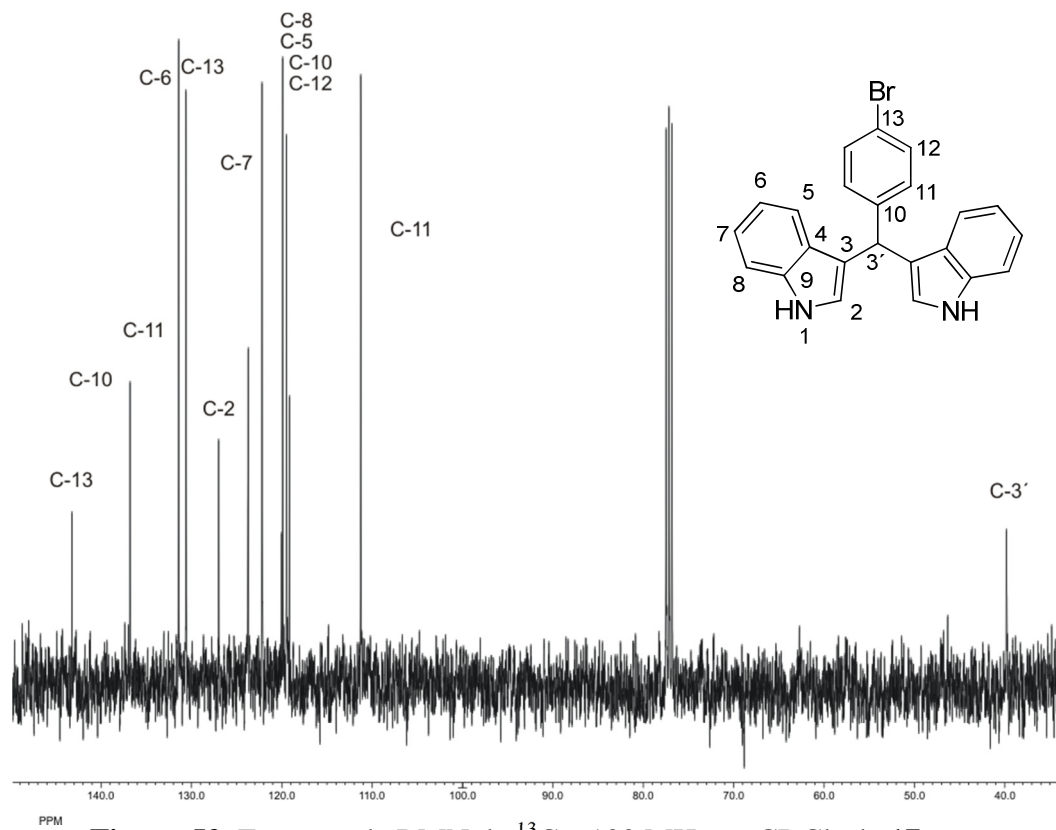


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **17**.

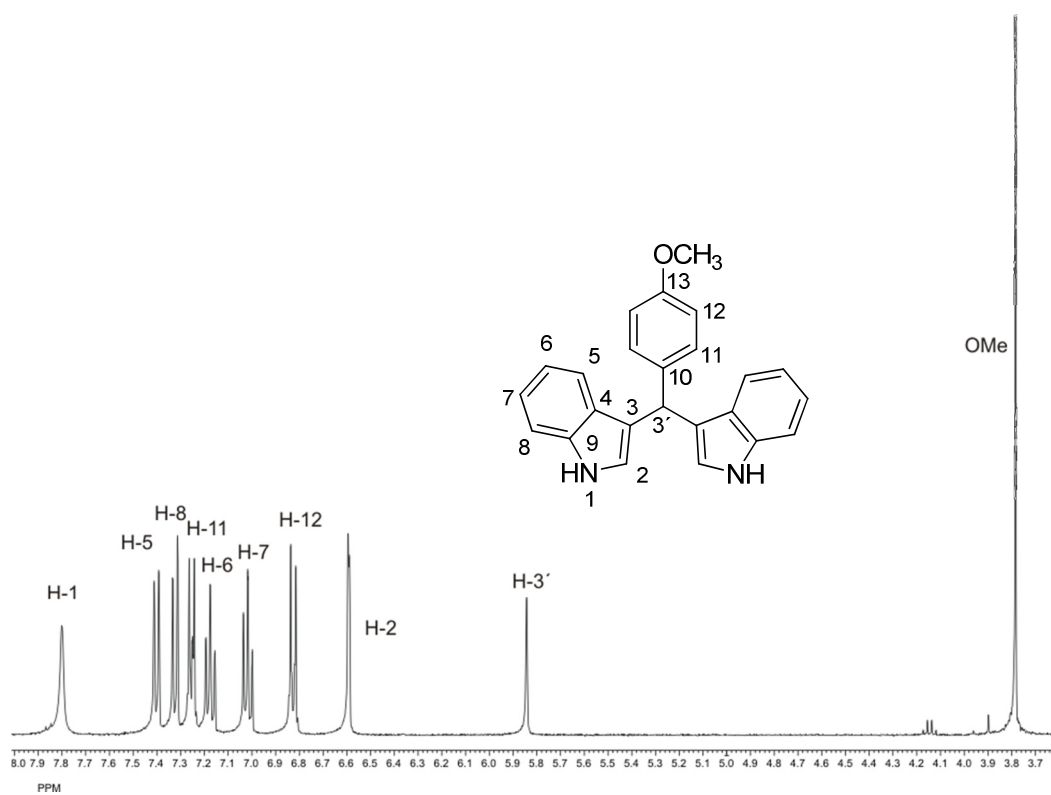


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **18**.

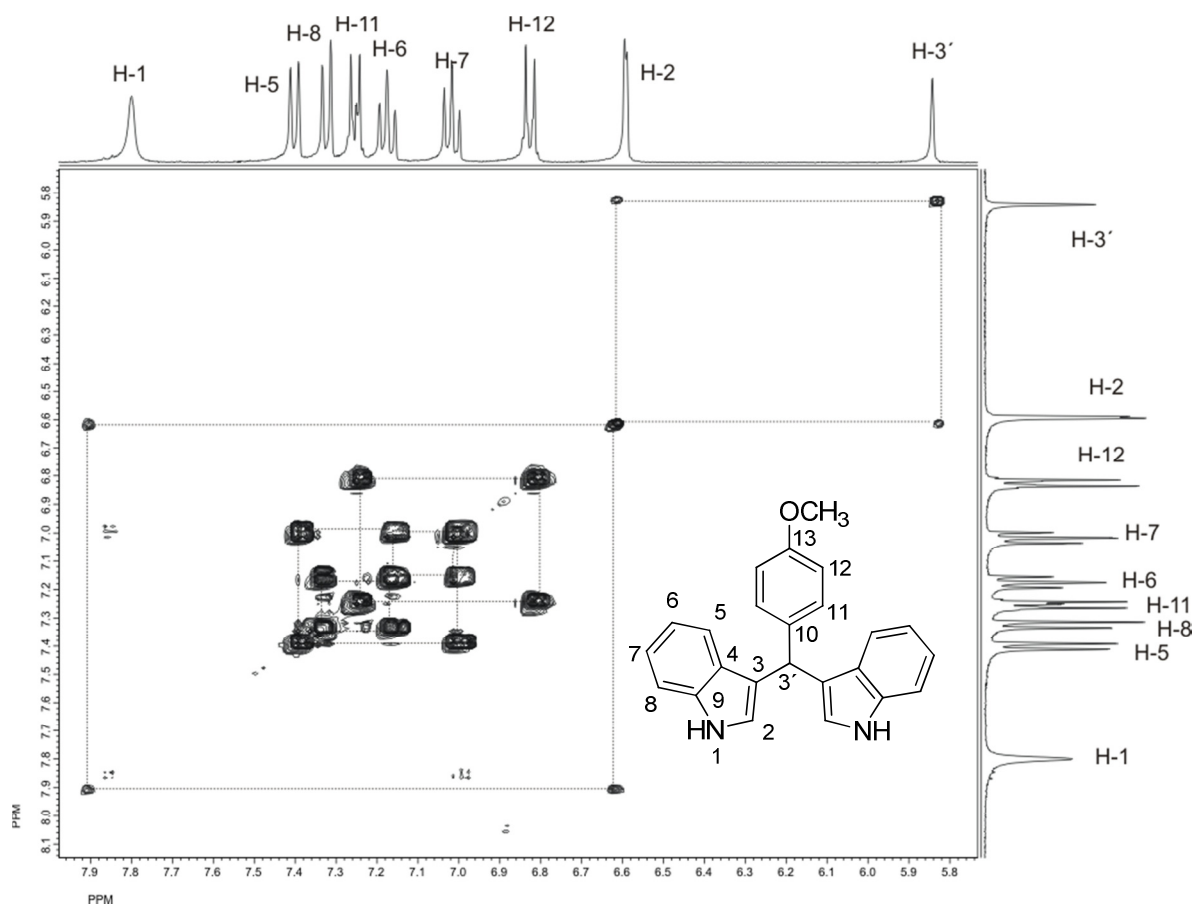


Figura 54. Experimento COSY de **18** en CDCl_3 .

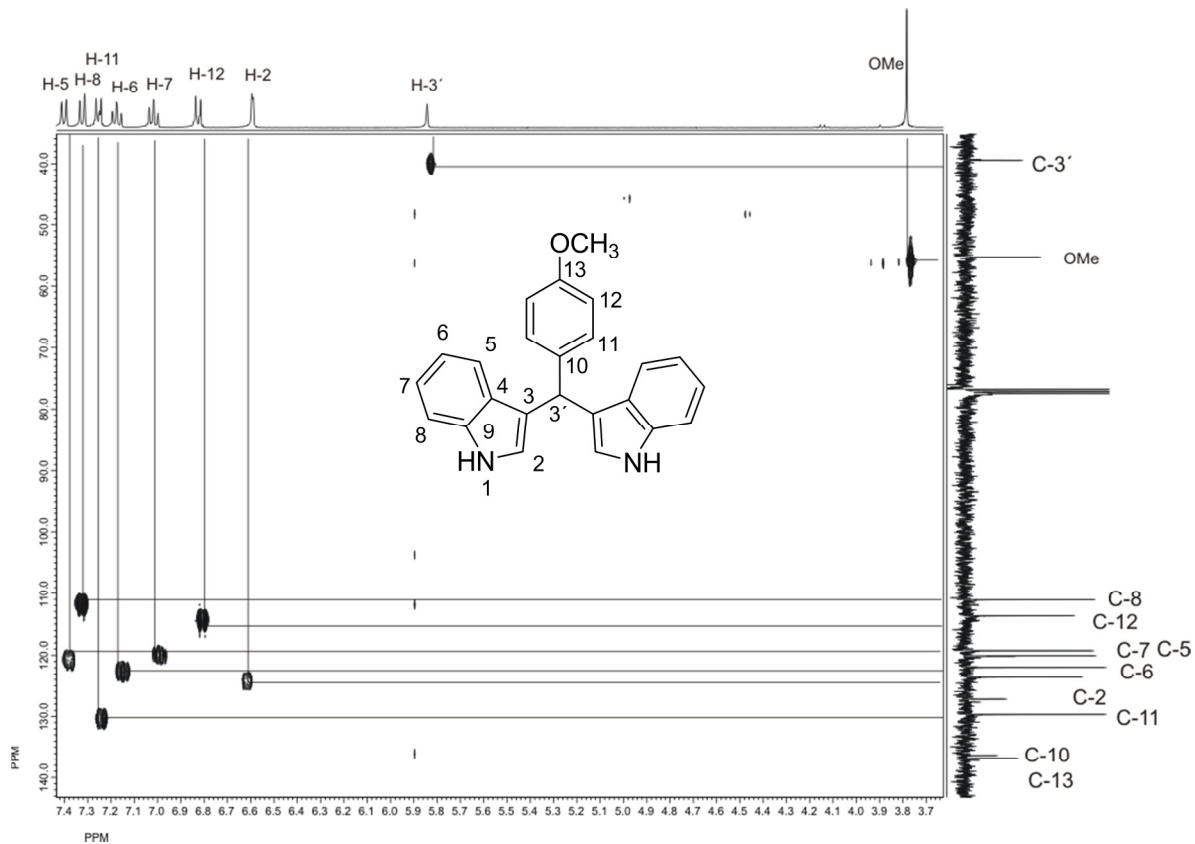


Figura 55. Experimento HETCOR de 18 en CDCl_3 .

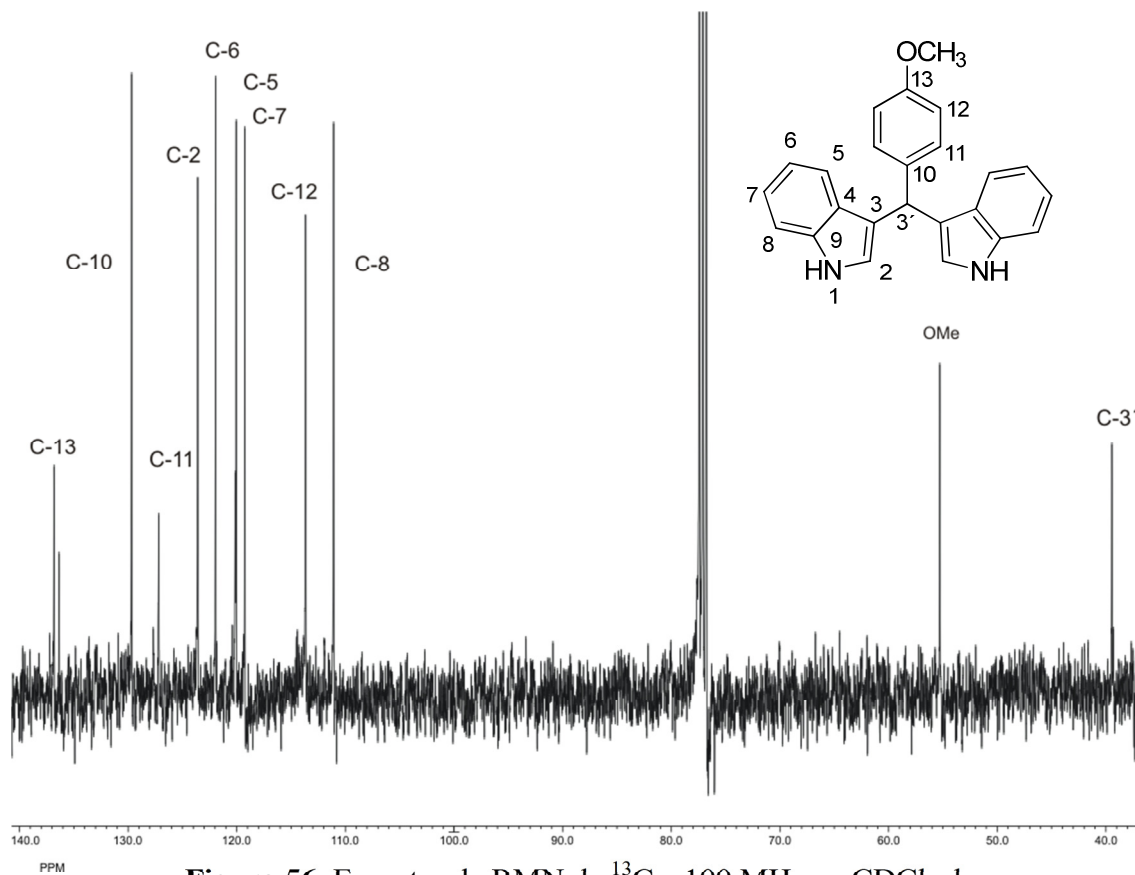


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de

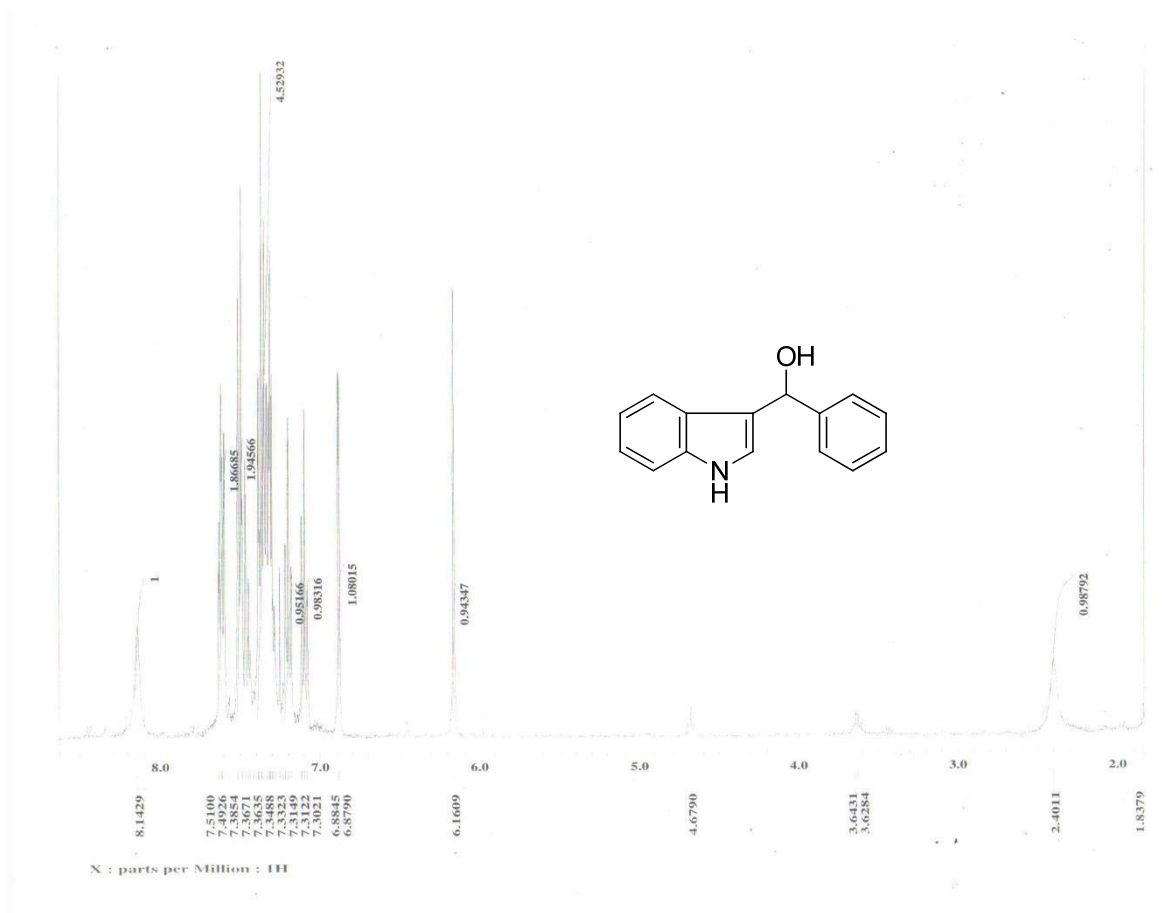


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la formación del alcohol.

8.2 Datos cristalográficos de los compuestos 5a, 7 y 11

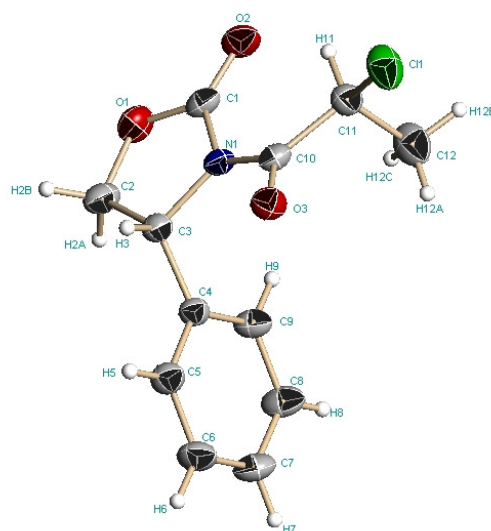


Figura 58. Estructura del (4*R*)-3-(2*S*-cloropropanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (5a).

Tabla 7. Datos cristalográficos de rayos X del compuesto **5a**.

Datos de cristal	
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₃
Peso molecular (g/mol)	253.68
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parámetros de celda	
a (Å)	5.5901 (8)
b (Å)	8.4754 (11)
c (Å)	25.4531 (34)
α	90°
β	90°
γ	90°
Volumen (Å ³)	1205.93 (3)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.397
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.31
F(000)	528.0
Tamaño del cristal (mm)	0.3 x 0.19 x 0.22
Datos de colección	
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura (K)	293(2)
Intervalos del ángulo Θ	1.60 - 25.01°.
Reflexiones colectadas/únicas	7277/2117
Datos/ restricciones/ parámetros	2117 / 0 / 155
Bondad de ajuste sobre F ²	0.642
Índices del R final	R = 0.0413
[I > 2sigma (I)]	Rw = 0.1057
Parámetro absoluto de estructura	0.05(14)
ρ mínima (eÅ ⁻³)	0.34
ρ máxima (eÅ ⁻³)	-0.31

Tabla 8. Distancias de enlace y ángulos de enlace del compuesto **5a**.

Cl(1)-C(11)	1.788(4)	C(12)-C(11)-Cl(1)	110.9(3)
O(3)-C(10)	1.201(4)	C(10)-C(11)-H(11)	109.3
N(1)-C(1)	1.395(5)	C(12)-C(11)-H(11)	109.3
N(1)-C(10)	1.399(5)	Cl(1)-C(11)-H(11)	109.3
N(1)-C(3)	1.472(4)	C(4)-C(9)-C(8)	120.4(4)
C(1)-O(2)	1.203(4)	C(4)-C(9)-H(9)	119.8
C(1)-O(1)	1.343(5)	C(8)-C(9)-H(9)	119.8
O(1)-C(2)	1.423(5)	C(4)-C(5)-C(6)	120.7(4)
C(4)-C(5)	1.373(5)	C(4)-C(5)-H(5)	119.7
C(4)-C(9)	1.390(5)	C(6)-C(5)-H(5)	119.7
C(4)-C(3)	1.519(5)	O(1)-C(2)-C(3)	107.1(3)
C(3)-C(2)	1.536(6)	O(1)-C(2)-H(2A)	110.3
C(3)-H(3)	0.9800	C(3)-C(2)-H(2A)	110.3
C(10)-C(11)	1.514(5)	O(1)-C(2)-H(2B)	110.3
C(8)-C(7)	1.368(6)	C(3)-C(2)-H(2B)	110.3
C(8)-C(9)	1.390(5)	H(2A)-C(2)-H(2B)	108.6
C(8)-H(8)	0.9300	C(7)-C(6)-C(5)	120.3(4)
C(11)-C(12)	1.512(6)	C(7)-C(6)-H(6)	119.8
C(11)-H(11)	0.9800	C(5)-C(6)-H(6)	119.8
C(9)-H(9)	0.9300	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(5)-C(6)	1.390(6)	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
C(5)-H(5)	0.9300	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(2)-H(2A)	0.9700	C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
C(2)-H(2B)	0.9700	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
C(6)-C(7)	1.367(7)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(6)-H(6)	0.9300	C(6)-C(7)-C(8)	119.8(4)
C(12)-H(12A)	0.9600	C(6)-C(7)-H(7)	120.1
C(12)-H(12B)	0.9600	C(8)-C(7)-H(7)	120.1
C(12)-H(12C)	0.9600		
C(7)-H(7)	0.9300		
C(1)-N(1)-C(10)	127.6(3)		
C(1)-N(1)-C(3)	111.6(3)		
C(10)-N(1)-C(3)	119.7(3)		
O(2)-C(1)-O(1)	122.7(4)		
O(2)-C(1)-N(1)	128.0(4)		
O(1)-C(1)-N(1)	109.2(3)		
C(1)-O(1)-C(2)	111.3(3)		
C(5)-C(4)-C(9)	118.6(3)		
C(5)-C(4)-C(3)	120.3(4)		
C(9)-C(4)-C(3)	121.0(3)		
N(1)-C(3)-C(2)	100.8(3)		
N(1)-C(3)-C(4)	112.7(3)		
C(2)-C(3)-C(4)	113.4(3)		
N(1)-C(3)-H(3)	109.9		
C(2)-C(3)-H(3)	109.9		
C(4)-C(3)-H(3)	109.9		
O(3)-C(10)-N(1)	119.6(3)		
O(3)-C(10)-C(11)	123.9(4)		
N(1)-C(10)-C(11)	116.0(3)		
C(7)-C(8)-C(9)	120.2(4)		
C(7)-C(8)-H(8)	119.9		
C(9)-C(8)-H(8)	119.9		
C(10)-C(11)-C(12)	108.3(3)		
C(10)-C(11)-Cl(1)	109.8(3)		

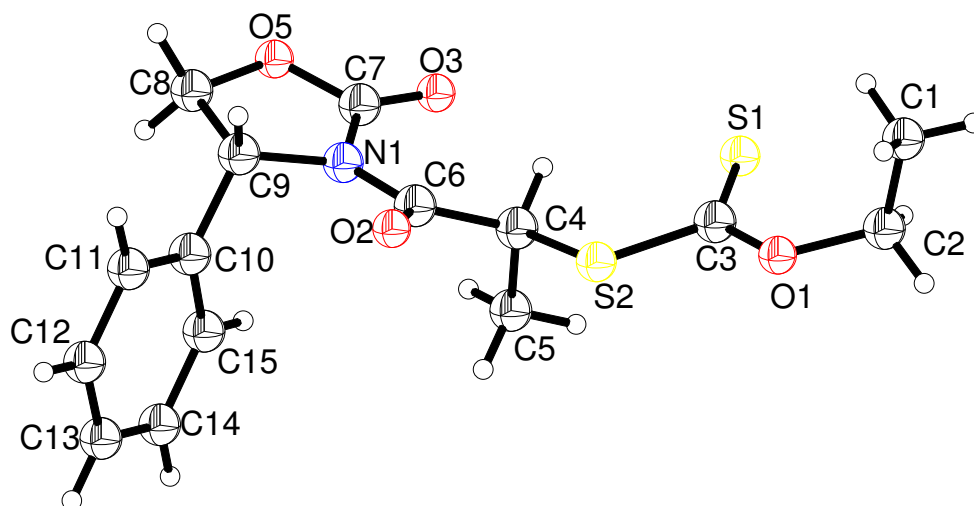


Figura 59. Estructura del *O*-Ethil*S*-{(*S*)-1-oxo-1-[(*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidinidin-3-il]propan-2-il} (7).

Tabla 9. Datos cristalográficos de rayos-X del compuesto 7.

Fórmula empírica	$C_{15}H_{17}NO_4S_2$
Peso molecular (g/mol)	339.42
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Parámetros de celda	
a (Å)	10.8558(15)
b (Å)	6.1867(9)
c (Å)	12.3057(17)
α	90°
β	94.911°
γ	90°
Volumen (Å ³)	823.4 (2)
Z	2
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.369
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.339
F(000)	356

Tamaño del cristal (mm)	0.2 x 0.17 x 0.16 mm
Datos de colección	
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura (K)	293(2)
Intervalos del ángulo Θ	1.66-25.97°.
Reflexiones colectadas/únicas	10191/3223
Datos/ restricciones/ parámetros	3223 / 1 / 301
Bondad de ajuste sobre F2	0.871
Índices del R final	R = 0.067
[I]>2sigma (I)	Rw = 0.191
Parámetro de Flack	0.08(18)
ρ mínima (eÅ ⁻³)	0.38
ρ máxima (eÅ ⁻³)	-0.35

Tabla 10. Distancias de enlace y ángulos de enlace del compuesto 7.

C(1)-C(6)	1.383(8)	C(3)-C(4)-C(5)	118.5(7)
C(1)-C(2)	1.395(9)	C(3)-C(4)-H(4)	120.7
C(1)-H(1)	0.9300	C(5)-C(4)-H(4)	120.7
C(2)-C(3)	1.367(10)	C(6)-C(5)-C(4)	121.3(6)
C(2)-H(2)	0.9300	C(6)-C(5)-H(5)	119.4
C(3)-C(4)	1.376(10)	C(4)-C(5)-H(5)	119.4
C(3)-H(3)	0.9300	C(5)-C(6)-C(1)	119.2(5)
C(4)-C(5)	1.399(9)	C(5)-C(6)-C(7)	121.4(5)
C(4)-H(4)	0.9300	C(1)-C(6)-C(7)	119.3(5)
C(5)-C(6)	1.381(9)	N(1)-C(7)-C(6)	112.7(5)
C(5)-H(5)	0.9300	N(1)-C(7)-C(8)	100.5(4)
C(6)-C(7)	1.507(8)	C(6)-C(7)-C(8)	113.9(5)
C(7)-N(1)	1.483(7)	N(1)-C(7)-H(7)	109.8
C(7)-C(8)	1.550(8)	C(6)-C(7)-H(7)	109.8
C(7)-H(7)	0.9800	C(8)-C(7)-H(7)	109.8
C(8)-O(1)	1.449(8)	O(1)-C(8)-C(7)	105.7(5)
C(8)-H(8A)	0.9700	O(1)-C(8)-H(8A)	110.6
C(8)-H(8B)	0.9700	C(7)-C(8)-H(8A)	110.6
C(9)-O(2)	1.198(8)	O(1)-C(8)-H(8B)	110.6
C(9)-O(1)	1.344(7)	C(7)-C(8)-H(8B)	110.6
C(9)-N(1)	1.382(7)	H(8A)-C(8)-H(8B)	108.7
C(10)-O(3)	1.201(7)	O(2)-C(9)-O(1)	122.3(5)
C(10)-N(1)	1.411(7)	O(2)-C(9)-N(1)	128.5(6)
C(10)-C(12)	1.511(8)	O(1)-C(9)-N(1)	109.3(5)
C(11)-C(12)	1.520(8)	O(3)-C(10)-N(1)	119.1(5)
C(11)-H(11A)	0.9600	O(3)-C(10)-C(12)	123.5(5)
C(11)-H(11B)	0.9600	N(1)-C(10)-C(12)	117.3(5)
C(11)-H(11C)	0.9600	C(12)-C(11)-H(11A)	109.5
C(12)-S(1)	1.811(6)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.5
C(12)-H(12)	0.9800	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(13)-O(4)	1.313(7)	C(12)-C(11)-H(11C)	109.5
C(13)-S(2)	1.642(6)	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
C(13)-S(1)	1.756(6)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(14)-O(4)	1.472(8)	C(10)-C(12)-C(11)	111.4(5)
C(14)-C(15)	1.475(13)	C(10)-C(12)-S(1)	106.1(4)
C(14)-H(14A)	0.9700	C(11)-C(12)-S(1)	112.3(5)
C(14)-H(14B)	0.9700	C(10)-C(12)-H(12)	109.0
C(15)-H(15A)	0.9600	C(11)-C(12)-H(12)	109.0
C(15)-H(15B)	0.9600	S(1)-C(12)-H(12)	109.0
C(15)-H(15C)	0.9600	O(4)-C(13)-S(2)	127.9(5)
C(6)-C(1)-C(2)	119.5(6)	O(4)-C(13)-S(1)	105.7(4)
C(6)-C(1)-H(1)	120.2	S(2)-C(13)-S(1)	126.4(4)
C(2)-C(1)-H(1)	120.2	O(4)-C(14)-C(15)	110.2(6)
C(3)-C(2)-C(1)	120.6(6)	O(4)-C(14)-H(14A)	109.6
C(3)-C(2)-H(2)	119.7	C(15)-C(14)-H(14A)	109.6
C(1)-C(2)-H(2)	119.7	O(4)-C(14)-H(14B)	109.6
C(2)-C(3)-C(4)	120.8(6)	C(15)-C(14)-H(14B)	109.6
C(2)-C(3)-H(3)	119.6	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.1
C(4)-C(3)-H(3)	119.6	C(14)-C(15)-H(15A)	109.5

C(14)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(14)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(9)-N(1)-C(10)	127.6(5)
C(9)-N(1)-C(7)	112.3(5)
C(10)-N(1)-C(7)	118.2(4)
C(9)-O(1)-C(8)	111.5(5)
C(13)-O(4)-C(14)	120.5(5)
C(13)-S(1)-C(12)	103.2(3)

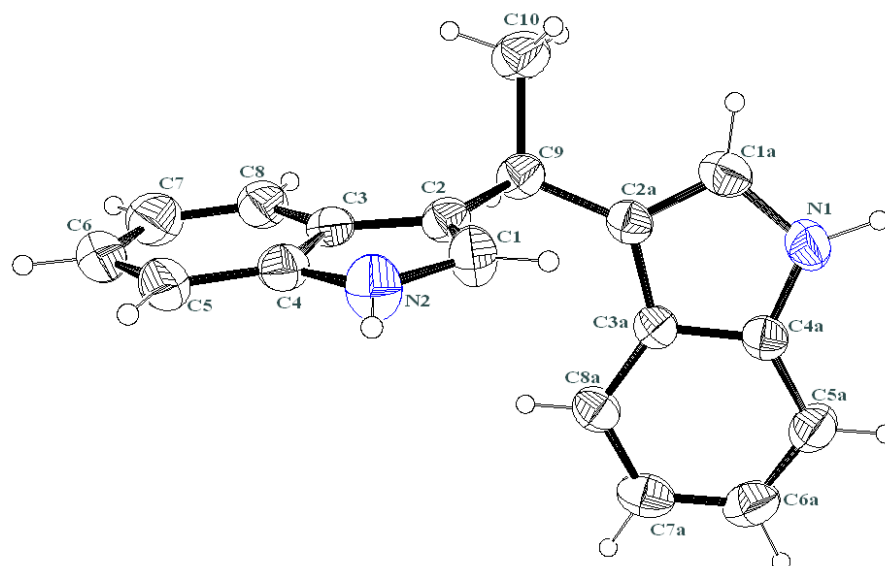


Figura 60. Estructura del 3,3'-Bis(indolil) etano (**11**).

Tabla 11. Datos cristalográficos de rayos-X del compuesto **11**.

Fórmula empírica	$C_{18}H_{16}N_2$
Peso molecular (g/mol)	260.33
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P_1
Parámetros de celda	
a (Å)	6.562
b (Å)	9.977
c (Å)	21.357

α	90°
β	90°
γ	90°
Volumen (Å ³)	1398.2
Z	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.237
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.073
F(000)	552
Tamaño del cristal (mm)	0.2 x 0.18 x 0.19
Datos de colección	
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura (K)	293(2)
Intervalos del ángulo Θ	1.91-27.07°.
Reflexiones colectadas/únicas	10165/1794
Datos/ restricciones/ parámetros	1794 / 0 / 190
Bondad de ajuste sobre F ²	0.976
Índices del R final	R = 0.0494
[I > 2 σ (I)]	R _w = 0.1302
Coefficiente de extinción	0.000(4)
ρ mínima (eÅ ⁻³)	0.183
ρ máxima (eÅ ⁻³)	-0.118

Tabla 12. Distancias de enlace y ángulos de enlace del compuesto **11**.

C(1)-C(2)	1.351(4)	C(4A)-N(1)	1.359(4)
C(1)-N(2)	1.382(4)	C(4A)-C(5A)	1.395(5)
C(1)-H(1)	0.9300	C(5)-C(6)	1.377(6)
C(1A)-C(2A)	1.369(5)	C(5)-H(5)	0.9300
C(1A)-N(1)	1.372(5)	C(5A)-C(6A)	1.354(5)
C(1A)-H(1A)	0.9300	C(5A)-H(5A)	0.9300
C(2)-C(3)	1.424(4)	C(6)-C(7)	1.412(6)
C(2)-C(9)	1.514(4)	C(6)-H(6)	0.9300
C(2A)-C(3A)	1.431(4)	C(6A)-C(7A)	1.387(6)
C(2A)-C(9)	1.497(4)	C(6A)-H(6A)	0.9300
C(3)-C(8)	1.392(5)	C(7)-C(8)	1.365(5)
C(3)-C(4)	1.422(4)	C(7)-H(7)	0.9300
C(3A)-C(4A)	1.397(4)	C(7A)-C(8A)	1.376(5)
C(3A)-C(8A)	1.404(5)	C(7A)-H(7A)	0.9300
C(4)-N(2)	1.361(4)	C(8)-H(8)	0.9300
C(4)-C(5)	1.395(5)	C(8A)-H(8A)	0.9300

C(9)-C(10)	1.519(4)
C(9)-H(9)	0.9800
C(10)-H(10A)	0.9600
C(10)-H(10B)	0.9600
C(10)-H(10C)	0.9600
N(1)-H(1)	0.95(4)
N(2)-H(2)	0.97(4)
C(2)-C(1)-N(2)	110.8(3)
C(2)-C(1)-H(1)	124.6
N(2)-C(1)-H(1)	124.6
C(2A)-C(1A)-N(1)	110.8(3)
C(2A)-C(1A)-H(1A)	124.6
N(1)-C(1A)-H(1A)	124.6
C(1)-C(2)-C(3)	106.3(3)
C(1)-C(2)-C(9)	127.3(3)
C(3)-C(2)-C(9)	126.3(3)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	104.7(3)
C(1A)-C(2A)-C(9)	129.4(3)
C(3A)-C(2A)-C(9)	125.9(3)
C(8)-C(3)-C(4)	118.9(3)
C(8)-C(3)-C(2)	133.8(3)
C(4)-C(3)-C(2)	107.3(3)
C(4A)-C(3A)-C(8A)	118.8(3)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	108.3(3)
C(8A)-C(3A)-C(2A)	132.8(3)
N(2)-C(4)-C(5)	130.4(3)
N(2)-C(4)-C(3)	107.2(3)
C(5)-C(4)-C(3)	122.4(3)
N(1)-C(4A)-C(5A)	130.5(3)
N(1)-C(4A)-C(3A)	107.5(3)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	122.0(3)
C(6)-C(5)-C(4)	117.2(3)
C(6)-C(5)-H(5)	121.4
C(4)-C(5)-H(5)	121.4
C(6A)-C(5A)-C(4A)	117.7(3)
C(6A)-C(5A)-H(5A)	121.2
C(4A)-C(5A)-H(5A)	121.2
C(5)-C(6)-C(7)	120.6(4)
C(5)-C(6)-H(6)	119.7
C(7)-C(6)-H(6)	119.7
C(5A)-C(6A)-C(7A)	121.8(3)
C(5A)-C(6A)-H(6A)	119.1
C(7A)-C(6A)-H(6A)	119.1
C(8)-C(7)-C(6)	122.3(4)
C(8)-C(7)-H(7)	118.8
C(6)-C(7)-H(7)	118.8
C(8A)-C(7A)-C(6A)	121.2(4)
C(8A)-C(7A)-H(7A)	119.4
C(6A)-C(7A)-H(7A)	119.4
C(7)-C(8)-C(3)	118.6(4)
C(7)-C(8)-H(8)	120.7

C(3)-C(8)-H(8)	120.7
C(7A)-C(8A)-C(3A)	118.4(4)
C(7A)-C(8A)-H(8A)	120.8
C(3A)-C(8A)-H(8A)	120.8
C(2A)-C(9)-C(2)	112.5(2)
C(2A)-C(9)-C(10)	112.9(3)
C(2)-C(9)-C(10)	110.7(2)
C(2A)-C(9)-H(9)	106.8
C(2)-C(9)-H(9)	106.8
C(10)-C(9)-H(9)	106.8
C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(4A)-N(1)-C(1A)	108.6(3)
C(4A)-N(1)-H(1)	129(3)
C(1A)-N(1)-H(1)	120(2)
C(4)-N(2)-C(1)	108.4(3)
C(4)-N(2)-H(2)	127(3)
C(1)-N(2)-H(2)	124(3)

Et₃B, an Efficient Mediator for Xanthate Transfer Based Radical Processes

Juan Pablo García-Merinos, Juan Pablo Hernández-Pérez, Leonel Martínez-García, Susana Rojas-Lima and Heraclio López-Ruiz*

Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, CP 42076. heraclio@uaeh.edu.mx

Recibido el 3 de agosto de 2007; aceptado el 7 de noviembre de 2007

Abstract. The triethylborane mediated intermolecular addition of diverse carbon radicals, derived from the corresponding xanthates, to allyl acetate (**10b**) and 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene (**10a**) was studied in various solvents. In most cases, the product yields in water at room temperature were as good as, or better than, those obtained using 1,2-dichloroethane as the solvent. In contrast, ethanol in most cases was not a useful solvent in which to conduct these reactions.

Key words. Xanthate, triethylborane, radical addition, olefins.

Resumen. El trietilborano fue utilizado como iniciador de la reacción de adición intermolecular de diversos radicales alquilo derivados de los correspondientes xantatos al acetato de alilo (**10b**) y al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (**10a**). La reacción fue estudiada en diversos disolventes; en la mayoría de los casos, los rendimientos obtenidos en agua a temperatura ambiente fueron mejores que cuando se utilizó 1,2-dicloroetano como disolvente. En contraste, el etanol no fue un disolvente útil para llevar a cabo estas reacciones.

Palabras clave: Xantato, trietilborano, adiciones radicalarias, olefinas.

Introduction

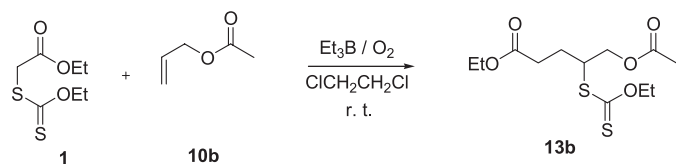
The interest in free radical reactions in organic synthesis has been increasing in recent years [1]. The use of triethylborane (Et₃B) as a radical initiator was reported first by Oshima in 1987 [2]. The main advantage of this reagent is its effectiveness at low temperature (-78 °C), which is especially important in the case of stereoselective radical reactions [3,4] or for thermally unstable reaction products. Zard *et al.* have demonstrated the efficiency of xanthate chemistry for the formation of C-C bonds in both the intra and intermolecular modes [1,5]. Because of the difficulty in removing the lauroyl peroxide derived decomposition products in these reactions, triethylborane has been examined as an alternative radical initiator [6-8]. Previous work has shown that the use of triethylborane often results in an increase in the diastereoselectivity of the free-radical addition to substituted allylsilanes [6d]. Recently, Miranda [7] reported an efficient intermolecular oxidative radical alkylation of various heterocyclic aromatic systems including pyrroles and indoles using xanthate based radical chemistry in the presence of iron (II) sulfate and triethylborane as the initiator in dichloromethane at room temperature. However, the use of water as the solvent in these types of reactions has not been reported for such processes using Et₃B. Water is a desirable reaction solvent for reasons of cost, safety, and environmental concerns, and the study of organic reactions in aqueous solvents has considerable precedent. [8] Most notably, certain pericyclic reactions such as Diels-Alder cycloadditions [9] and Claisen rearrangements [10] of hydrophobic compounds have been found to be accelerated in dilute aqueous solution.

In order to widen the scope of the xanthate based radical methodology it was of interest to study the reaction at room temperature using triethylborane as an initiator, and water as

the reaction solvent. This article describes the results of our work in this area using allyl acetate (**10b**) and 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene (**10a**) as radical acceptors.

Results and Discussion

The xanthates (**1-4**) used in this study were synthesized from the corresponding halo compounds using the method reported by Zard [5]. We first examined the reaction of the xanthate **1** with allyl acetate **10b** (Scheme 1) using a stoichiometric amount (0.30 equiv) of Et₃B in 1,2-dichloroethane as a solvent at room temperature. Adduct **13b** was obtained in 62 % yield (Table 1, entry 2). When this reaction was effected in water as the solvent at room temperature, **13b** was produced almost as efficiently (57 % yield). In contrast, when the reaction was conducted in ethanol solution, the yield of **13b** was greatly diminished (26 %). The triethylborane promoted addition of the radicals derived from xanthates **1-4** to **10a** and **10b** was examined in all three solvents. The results in Table 1 clearly show that the product yields in water at room temperature are as good or better, in all cases but one (**14b**, entry 4) than those obtained in 1,2-dichloroethane (room temperature), and both are significantly better than the reactions which were effected in alcohol solution. The formation of the ketonic products **16a** and **16b** (entries 7 and 8) was inefficient in all three solvents, because of the unexpected reduction of xanthate **4** to acetone. Nevertheless, **16a** and **16b** were obtained most efficiently in the reactions carried out in water. An analogous reduction of iodides has been reported by Oshima and co-workers [11], and by Danishefsky [12] in the total synthesis of UCS1025A and has very recently been exploited by Zard and co-workers [6d] in the radical additions of xanthates to vinyl epoxide.



Scheme 1

The radical addition sequence is summarized in Fig. 1 for the case of allyl acetate (**10b**) with xanthate **1**. The process begins with air oxidation of triethylborane (**17**) to release an ethyl radical (**18**). This radical reacts with xanthate (**1**) to provide intermediate **19**, which rapidly decomposes to triethyl dithiocarbonate **20** and substrate-derived alkyl radical

21. This species reacts with allyl acetate (**10b**) and substrate-derived alkyl radical **22** then reacts with xanthate **20** to provide the observed product (**13b**) and a stoichiometric amount of ethyl radical capable of propagating the radical chain. This mechanism is consistent with the experimental results and they are in agreement with the mechanism proposed by Wood [13].

In summary, we have demonstrated the use of a simple and efficient method for the xanthate transfer radical addition to both allyl acetate and 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene with a stoichiometric amount of triethylborane at room temperature in an open flask in water at room temperature. In most cases the product yields are as good or better than those obtained in 1,2-dichloroethane solution at reflux temperature.

Table 1. Radical additions of xanthates (**1-4**) to both olefins (**10a** and **10b**) with different solvents

Entry	Xanthates	Olefins	Product	Yields (%) ^a		
				DCE	H ₂ O	EtOH
1				62	72	39
2				62	57	26
3				40	32	41
4				60	29	34
5				63	80	60
6				42	67	44
7				17	30	27
8				19	30	13

Xn = SC(=S)OEt

^a Isolated yields obtained after silica gel column chromatography.

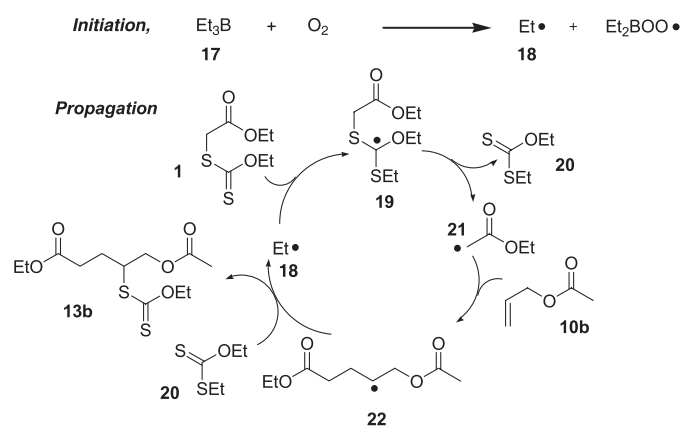


Fig. 1. Proposed Mechanism for Xanthate transfer radical addition.

Experimental

Column chromatography was carried out on Silica gel, grade 60 (70-230 mesh ASTM) or (230-400 mesh ASTM). ¹H NMR spectra were recorded on a Jeol Eclipse+400 spectrometer (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz). The spectra were recorded in CDCl₃ solution, using TMS as internal reference. IR were carried out with a Perkin Elmer TF-IR System 2000 as KBr pellets or CsI cuvettes. Mass spectra were recorded at 70 eV on a Hewlett-Packard 5989-A spectrometer. Elemental analyses: Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyser.

General procedure for the radical addition to allyl acetate and 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene 10b and 10a. (13a-b, 14a-b, 15a-b, 16a-16b) A solution of Xanthate 1-4 (1.0 mmol) was added to allyl acetate or 4-allyl-1,2-dimethoxy benzene (10a and 10b) (2.0 mmol) in the corresponding solvent (1,2-dichloroethane, H₂O or ethanol) (*ca.* 1 mL), in small portions every 10 min was added triethylborane (1.0 M in hexane, 0.3 equiv/2h) until almost complete consumption of the xanthate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica to give the corresponding product 13-16.

Ethyl 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(ethoxycarbonothioylthio) pentanoate (13a). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 6.78 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.59 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.95 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J = 6.2, 14.3$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 8.4, 14.0$ Hz), 2.46 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 214.1, 172.9, 148.8, 147.9, 130.9, 121.4, 112.4, 111.2, 70.0, 60.5, 55.9, 52.0, 40.9, 31.8, 28.0, 14.3, 13.8 ppm; IR (CsI): ν 2981 (C-H); 1732 (C=O); 1237 (OCO); 1049 (C=S) cm⁻¹; MS (70 eV): m/z 386 (M⁺); Anal. Calcd. for C₁₈H₂₆O₅S₂; C, 55.93; H, 6.78; Found C, 56.14 H, 6.82.

Ethyl 5-acetoxy-4-(ethoxycarbonothioylthio)pentanoate (13b). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 4.65 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J = 4.8, 11.4$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 6.2, 11.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.01 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.94 (1H, m), 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 212.7, 172.5, 170.5, 70.3, 65.5, 60.6, 48.8, 31.5, 26.0, 20.7, 14.2, 13.7 ppm; IR (KBr): $\bar{\nu}$ 2982 (C-H); 1740 (C=O); 1228 (OCO); 1049 (C=S) cm⁻¹; MS (70 eV): m/z 309 (M⁺); Anal. Calcd. for C₁₂H₂₀O₅S₂; C, 46.73; H, 6.54; Found C, 46.55; H, 6.68.

S-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-oxo-5-(piperidin-1-yl)pentan-2-yl-O-ethyl carbonodithioate (14a). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 6.82 (2H, d, $J = 12.8$ Hz), 6.78 (1H, s), 4.58 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.94 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.1 (1H, dd, $J = 6.2, 14.0$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 8.4, 14.0$ Hz), 2.50 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.47 (4H, m) 1.4 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 214.4, 170.1, 148.8, 147.8, 131.1, 121.5, 112.5, 111.1, 70.0, 56.0, 52.5, 46.6, 42.7, 41.2, 30.9, 28.4, 26.5, 25.6, 24.6, 13.9 ppm; IR (CsI) ν 2935 (C-H); 1635 (C=O); 1443 (C-N) 1261 (OCO); 1028 (C=S) cm⁻¹.

2-(ethoxycarbonothioylthio)-5-oxo-5-(piperidin-1-yl)pentylacetate (14b). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ 4.55 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 4.8, 11.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 6.4, 11.0$ Hz), 3.94 (1H, m), 3.47 (2H, dd, $J = 5.0, 9.5$ Hz), 3.30 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.41 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.0 (3H, s), 1.84 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.48 (4H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 213.4, 170.7, 169.8, 70.3, 65.8, 49.3, 46.6, 42.8, 30.3, 26.6, 26.6, 25.5, 24.5, 20.8, 13.8 ppm; IR (CsI): ν 2937 (C-H); 1740 (C=O); 1444 (C-N) 1235 (OCO); 1046 (C=S) cm⁻¹; MS (70 eV): m/z 298 (M⁺); Anal. Calcd. for C₁₅H₂₅O₄NS₂; C, 51.85; H, 7.25; Found C, 51.66; H, 7.25.

S-4-cyano-1-(3,4-dimethoxyphenyl)butan-2-yl-O-ethyl carbonodithioate (15a) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 6.7 (1H, m), 6.7 (2H, m), 4.6 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.9 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.8 (3H, s), 3.0 (1H, dd, $J = 6.2, 14.0$ Hz), 2.7 (1H, dd, $J = 8.4, 14.0$ Hz), 2.4 (2H, m), 2.0 (1H, m), 1.8 (1H, m), 1.3 (3H, t, $J = 7.1$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 212.9, 149.0, 148.1, 130.1, 121.3, 119.1, 112.2, 111.3, 70.4, 55.9, 51.1, 40.5, 28.9, 15.1, 13.8 ppm; IR (KBr): ν 2981 (C-H), 2248 (CN), 1743 (C=O), 1230 (OCO), 1049 (C=S) cm⁻¹; MS (70 eV): m/z 339 (M⁺).

4-cyano-2-(ethoxycarbonothioylthio)butyl acetate (15b). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 4.6 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.3 (1H, dd, $J = 4.6, 11.6$ Hz), 4.2 (1H, dd, $J = 6.2, 11.6$ Hz), 4.0 (2H, m), 2.5 (2H, m), 2.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 1.9 (1H, m), 1.4 (3H, t, $J = 7.1$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 211.6, 170.4, 118.7, 70.8, 65.1, 48.2, 27.2, 20.7, 15.1, 13.7 ppm; IR

(KBr): ν 2936 (C-H), 2247 (CN), 1750 (C=O), 1294 (OCO), 1043 (C=S) cm^{-1} ; MS (70 eV): m/z 261 (M⁺)

S-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-oxohexan-2-yl-O-ethyl carbonodithioate (16a). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 6.7 (1H, m), 6.7 (2H, m), 4.6 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.9 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.8 (3H, s), 3.0 (1H, dd, $J = 6.2, 14.0$ Hz), 2.7 (1H, dd, $J = 8.4, 14.0$ Hz), 2.4 (2H, m), 2.0 (1H, m), 1.8 (1H, m), 1.3 (3H, t, $J = 7.1$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 212.9, 207.7, 149.0, 148.1, 130.1, 121.3, 119.1, 112.2, 111.3, 70.4, 55.9, 51.1, 40.5, 28.9, 15.1, 13.8 ppm; IR (KBr): ν 2981 (C-H), 2248 (CN), 1743 (C=O), 1230 (OCO), 1049 (C=S) cm^{-1} ; MS (70 eV): m/z 356 (M⁺).

2-(ethoxycarbonothioylthio)-6-oxohexylacetate (16b). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Δ : 4.6 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.3 (1H, dd, $J = 4.7, 11.2$ Hz), 4.2 (1H, dd, $J = 6.4, 11.2$ Hz), 3.9 (1H, m), 2.6 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.0 (3H, s), 1.8 (1H, m), 1.4 (3H, t, $J = 7.1$ Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) Δ : 213, 207.3, 170.7, 70.4, 65.7, 48.9, 40.5, 30, 24.5, 20.9, 13.7 ppm; IR (KBr): ν 2935 (C-H), 1715 (C=O), 1252 (OCO), 1049 (C=S) cm^{-1} ; MS (70 eV): m/z 278 (M⁺).

Acknowledgements

We thank CONACyT (J49336-Q) and UAEH-PAI 2006-66B for financial support. Also we thank Dra. Rosa Santillán and Dr. Joseph M. Muchowski for helpful discussions.

References

1. a) Zard, Z. S. In: *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford Chemistry Masters: Oxford, **2003**. b) Renaud, P.; Sibi, M. P., in: *Radicals in Organic Synthesis*: Renaud, P., Sibi, M. P. Eds.; Wiley-VCH Weinheim, **2001**. 2.
2. Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547-2549.
3. Sibi, M. P.; Liu, P. R.; Ji, J. G.; Hajra, S.; Chen, J. X.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738-1745.
4. Isibashi, H.; Inomata, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1149-1152.
5. a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685. b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 139-145. c) Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 334-336.
6. a) Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *62*, 143-147. b) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434. c) Perchyonok, V. T.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5437-5438. d) Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 334-336. d) Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520-6523.
7. Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517-2520.
8. a) Li, C. -J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023-2035. b) Lindstrom, U. *M. Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.
9. Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164.
10. Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219-225.
11. Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 403-409.
12. Lambert, T. H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792-2793.
13. Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

O-Ethyl S-[(S)-1-oxo-1-[(R)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl]propan-2-yl]carbonodithioate

J. Pablo García-Merinos,^{a,b*} Heraclio López-Ruiz,^a Yliana López^b and Susana Rojas-Lima^a

^aÁrea Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Mineral de La Reforma, Hidalgo, CP 42076, Mexico, and ^bInstituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, CP 58000, Mexico
Correspondence e-mail: jpgarciam@gmail.com

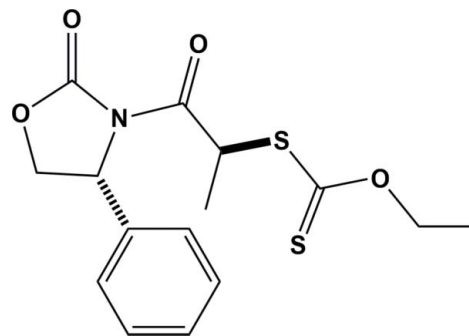
Received 18 March 2014; accepted 4 April 2014

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 293$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.009$ Å; R factor = 0.067; wR factor = 0.191; data-to-parameter ratio = 16.0.

In the title compound, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$, synthesized by addition of *O*-ethylxanthic acid potassium salt to a diastereomeric mixture of (4*R*)-3-(2-chloropropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one, the oxazolidinone ring has a twist conformation on the C—C bond. The phenyl ring is inclined to the mean plane of the oxazolidinone ring by $76.4(3)^\circ$. In the chain the methine H atom is involved in a C—H \cdots S and a C—H \cdots O intramolecular interaction. In the crystal, molecules are linked by C—H \cdots π interactions, forming chains along [001]. The *S* configuration at the C atom to which the xanthate group is attached was determined by comparison to the known *R* configuration of the C atom to which the phenyl group is attached.

Related literature

For the use of chiral oxazolidinones auxiliaries in asymmetric synthesis, see: Evans (1982); Ager *et al.* (1997). For the oral activity of oxazolidinones against multidrug-resistant Gram-positive bacteria, see: Müller & Schimz (1999). For our work on the synthesis of novel heterocyclic compounds, see for example: López-Ruiz *et al.* (2011). For the crystal structures of similar compounds, see: Bartczak *et al.* (2001); Kruszynski *et al.* (2001); Wouters *et al.* (1997). For the crystal structures of 3,4-disubstituted oxazolidinone derivatives, see: Marsh *et al.* (1992); Evain *et al.* (2002); Hwang *et al.* (2006). For standard bond lengths, see: Allen *et al.* (1987). For ring puckering analysis, see: Cremer & Pople (1975).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$
 $M_r = 339.42$
 Monoclinic, $P2_1$
 $a = 10.8558(15)$ Å
 $b = 6.1867(9)$ Å
 $c = 12.3057(17)$ Å
 $\beta = 94.911(4)^\circ$
 $V = 823.4(2)$ Å³
 $Z = 2$
 Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.34$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 $0.2 \times 0.17 \times 0.16$ mm

Data collection

Bruker SMART CCD diffractometer
 10191 measured reflections
 3223 independent reflections
 1681 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.152$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.067$
 $wR(F^2) = 0.191$
 $S = 0.87$
 3223 reflections
 201 parameters
 1 restraint
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.38$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.35$ e Å⁻³
 Absolute structure: Flack (1983),
 6968 Friedel pairs
 Absolute structure parameter:
 0.08 (18)

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg is the centroid of the C10–C15 phenyl ring.

<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H	H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>
C4—H4 \cdots S1	0.98	2.65	3.180 (9)	114
C4—H4 \cdots O3	0.98	2.34	2.895 (10)	115
C2—H2B \cdots <i>Cg</i> ⁱ	0.97	2.90	3.807 (8)	156

Symmetry code: (i) $-x + 1, y + \frac{1}{2}, -z + 2$.

Data collection: *SMART* (Bruker, 1999); cell refinement: *SAINT* (Bruker, 1999); data reduction: *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *PLATON* (Spek, 2009) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 2012) and *publCIF* (Westrip, 2010).

Financial support from CONACYT (project No. 183980) and CIC-UMSNH is gratefully acknowledged. JM is grateful to CONACYT for a scholarship (grant: 186053) to support his studies. YLC is grateful to CONACYT (project No. 183980) for providing a license to use the Cambridge Structural

Database. We are indebted to Dr Rosa Santillan and Marco A. Leyva-Ramírez (CINVESTAV-IPN) for helpful discussions.

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: SU2715).

References

- Ager, D. J., Prakash, I. & Schaad, D. R. (1997). *Aldrichim. Acta*, **30**, 3–12.
- Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G. & Taylor, R. (1987). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. S1–19.
- Bartczak, T. J., Kruszynski, R., Chilmonczyk, Z. & Cybulski, J. (2001). *Acta Cryst.* **E57**, o341–o343.
- Bruker (1999). *SMART* and *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Cremer, D. & Pople, J. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1354–1358.
- Evain, M., Pauvert, M., Collet, S. & Guingant, A. (2002). *Acta Cryst.* **E58**, o1121–o1122.
- Evans, D. A. (1982). *Aldrichim. Acta*, **15**, 23–32.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Hwang, I.-C., Jang, J. H., Kim, T. H. & Ha, K. (2006). *Acta Cryst.* **C62**, o196–o198.
- Kruszynski, R., Bartczak, T. J., Chilmonczyk, Z. & Cybulski, J. (2001). *Acta Cryst.* **E57**, o469–o471.
- López-Ruiz, H., Cortés-Hernández, M., Rojas-Lima, S. & Höpfl, H. (2011). *J. Mex. Chem. Soc.* **55**, 168–175.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Marsh, R. E., Schaefer, W. P., Kukkola, P. J. & Myers, A. G. (1992). *Acta Cryst.* **C48**, 1622–1624.
- Müller, M. & Schimz, K.-L. (1999). *Cell. Mol. Life Sci.* **56**, 280–285.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.
- Wouters, J., Ooms, F. & Durant, F. (1997). *Acta Cryst.* **C53**, 895–897.

supplementary materials

Acta Cryst. (2014). E70, o584–o585 [doi:10.1107/S1600536814007636]

O-Ethyl S-{(S)-1-oxo-1-[(R)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl]propan-2-yl} carbonodithioate

J. Pablo García-Merinos, Heraclio López-Ruiz, Yliana López and Susana Rojas-Lima

1. Comment

Oxazolidinones and their derivatives show interesting chemical and biological activities. The use of chiral oxazolidinones auxiliaries in asymmetric synthesis has found wide application in a variety of stereoselective reactions over the last two decades (Evans, 1982; Ager *et al.*, 1997). In addition oxazolidinones represent a novel class of synthetic antimicrobial agents, the most promising feature of these compounds is their oral activity against multidrug-resistant Gram-positive bacteria which have created tremendous therapeutic problems in recent years (Müller *et al.*, 1999). Based on this, and as part of our ongoing research program directed toward the synthesis of novel heterocyclic compounds (see for example: López-Ruiz *et al.*, 2011) we report herein on the use of (R)-4-phenyloxazolidin-2-one for the synthesis of the title xanthate-oxazolidinone derivative, which has potential applications as a chiral auxiliary in asymmetric reactions.

The title compound was obtained by addition of O-Ethylxanthic acid potassium salt to a diastereomeric mixture of (4R)-3-(2-Chloropropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one in acetone.

The absolute configuration of the newly created stereogenic carbon, C4, could be deduced from the relative configuration of carbon atom C9, see Fig. 1. The oxazolidinone ring has a twisted conformation on bond C9—C8 [puckering parameters (Cremer & Pople, 1975), $\varphi = 313 (4)^\circ$] similar to the twisted conformation on bond C6—C8 for the oxazolidinone ring in the 3-amino-2-oxazolidinone derivatives [$\varphi = 53.6174^\circ$ and $\varphi = 54.0837^\circ$] (Bartczak *et al.*, 2001; Kruszynski *et al.*, 2001) and the same conformation was observed for unsubstituted 2-oxazolidinone (Wouters *et al.*, 1997).

The bond angles around atom N1 in the oxazolidinone ring are in agreement with the observed tendencies for the bond angles in 3,4-disubstituted oxazolidinone derivatives (Marsh *et al.*, 1992; Evain *et al.*, 2002; Hwang *et al.*, 2006). The C9—N1, C7—N1 and C6—N1 bond distances, 1.483 (7), 1.382 (8) and 1.411 (8) Å, respectively, are slightly longer than the average values reported for $Csp^3-N(3)$ and $Csp^2-N(3)$ in γ -lactams [$C^*-N(-C^*)-C=O$ (*endo*) = 1.462 and $C^*-N(-C^*)-C=O$ = 1.347 Å respectively] (Allen *et al.*, 1987).

The C7=O3 bond length 1.198 (8) Å is slightly shorter than a $Csp^2=O(1)$ in γ -lactams [$C^*-N(-C^*)-C=O$ = 1.225 Å] and close to normal $Csp^2=O(1)$ in γ -lactones [$C^*-C(=O)-O-C^*$ = 1.201 Å]. The C8—O4 bond, 1.449 (8) is slightly shorter than the $Csp^3-O(2)$ [$C^*-O-C(=O)$ = 1.464 Å] in γ -lactones while C7—O4 bond 1.343 (7) Å is close to normal $Csp^2=O(2)$ in γ -lactones [$C^*-C(=O)-O-C^*$ = 1.350 Å]. Moreover the C4—S2 and C3=S1 bond distances are 1.811 (6) and 1.642 (7) Å respectively being slightly shorter than $Csp^3-S(2)$ and $Csp^2=S(1)$ [$C-CH-S-C$ = 1.819 and $(X)_2-C=S$ ($X = C, N, O, S$) = 1.671 Å, respectively].

In the crystal, molecules are linked via C-H $\cdots\pi$ interactions forming zigzag chains along [001]; (Table 1 and Fig. 2).

2. Experimental

For the preparation of the title compound, a solution of (4*R*)-4-phenyloxazolidin-2-one (10.70 mmol) in distilled THF (25 ml) was cooled to 195 K under a nitrogen atmosphere, and a solution of *n*-butyllithium in hexane (12.95 mmol) was added dropwise. After 2-chloropropanoyl chloride (10.79 mmol) was introduced dropwise and stirring was continued at 195 K for 6 h. Then the reaction mixture was diluted with saturated solution of NH_3SO_4 and extracted with dichloromethane (3×10 ml). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by chromatography column on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 9:1) gave the diastereomeric mixture of (4*R*)-3-(2-Chloropropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one in 98% yield. To a solution of this diastereomeric mixture (31.19 mmol) in acetone at 273 K was added the *O*-Ethylxanthic acid potassium salt (46.78 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 12 h. Then the reaction mixture was diluted with a saturated solution of NH_3SO_4 and extracted with dichloromethane (3×10 ml). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by chromatography column on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 9:1) gave the diastereomeric mixture of (4*R*)-3-((2*R*)-(2-*O*-Ethyl carbonodithioate) propanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one in a 77% of yield. Block-like colourless crystals of the title compound were obtained by slow evaporation of an hexane/ethyl acetate (9:1) solution. Spectroscopic data for the title compound are available in the archived CIF.

3. Refinement

The H atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms: C-H = 0.93 - 0.98 Å with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C-methyl})$ and $= 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ for other H atoms.

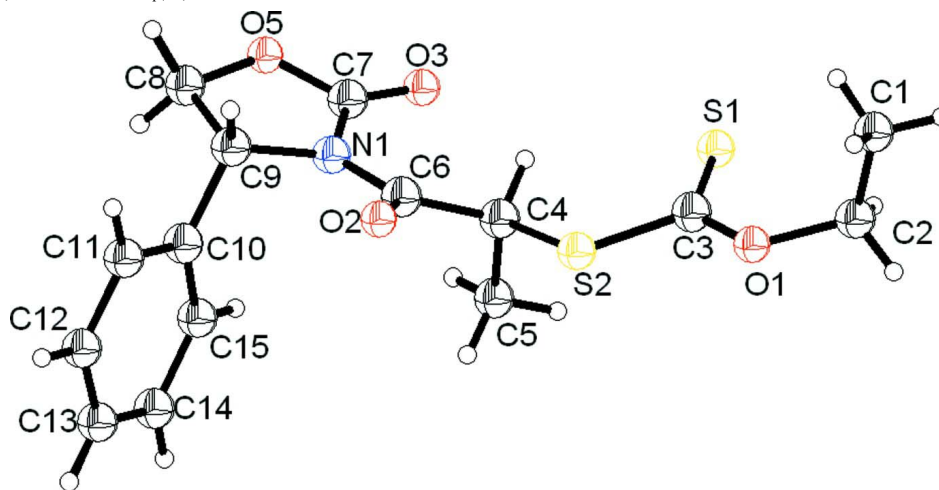


Figure 1

The molecular structure of the title molecule, with atom labelling. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

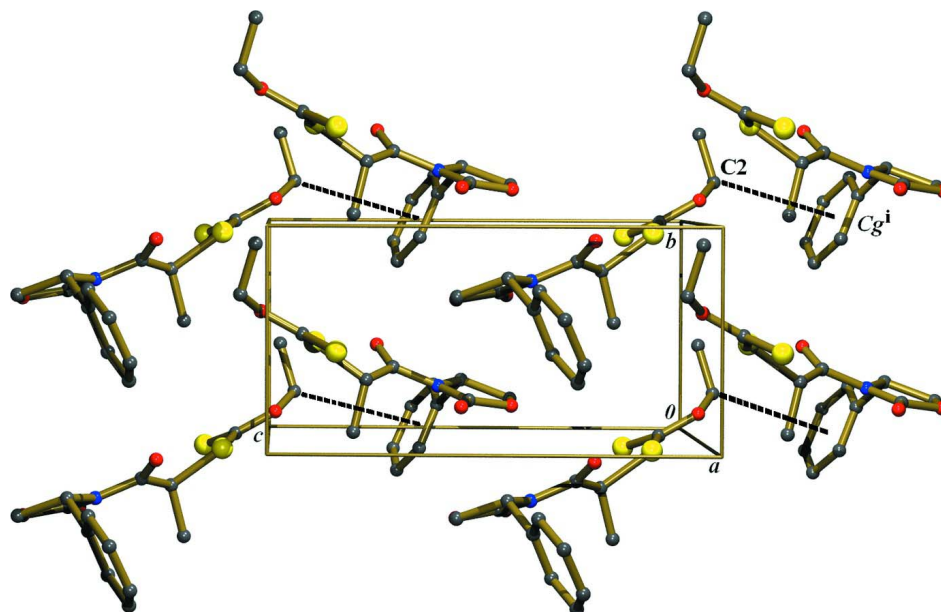


Figure 2

The crystal packing of the title compound, viewed along the *a* axis. The dashed lines indicate the C—H... π interactions (see Table 1 for details; H atoms not involved in these interactions have been omitted for clarity).

O-Ethyl S-{(S)-1-oxo-1-[(R)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl]propan-2-yl} carbonodithioate

Crystal data

$C_{15}H_{17}NO_4S_2$

$M_r = 339.42$

Monoclinic, $P2_1$

Hall symbol: P 2yb

$a = 10.8558$ (15) Å

$b = 6.1867$ (9) Å

$c = 12.3057$ (17) Å

$\beta = 94.911$ (4)°

$V = 823.4$ (2) Å³

$Z = 2$

$F(000) = 356$

$D_x = 1.369$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 1321 reflections

$\theta = 1.7$ – 26.0 °

$\mu = 0.34$ mm⁻¹

$T = 293$ K

Block, colourless

$0.2 \times 0.17 \times 0.16$ mm

Data collection

Bruker SMART CCD

diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

Graphite monochromator

φ and ω scans

10191 measured reflections

3223 independent reflections

1681 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0.152$

$\theta_{max} = 26.0$ °, $\theta_{min} = 1.7$ °

$h = -13 \rightarrow 13$

$k = -7 \rightarrow 7$

$l = -15 \rightarrow 15$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.067$

$wR(F^2) = 0.191$

$S = 0.87$

3223 reflections

201 parameters

1 restraint

Primary atom site location: structure-invariant

direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier

map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0945P)^2]$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

$$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.38 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.35 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Absolute structure: Flack (1983), 6968 Friedel pairs

Absolute structure parameter: 0.08 (18)

Special details

Experimental. Spectroscopic data for the title compound: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.2 (m, 5H, CH, arom), 5.6 (q, 1H, CH (H-4), $J = 7.3$ Hz), 5.4 (dd, CH (H-9), $J' = 3.2$ Hz, $J'' = 8.6$ Hz), 4.7 (t, 1H (H-8a), CH_2 , $J = 8.8$ Hz), 4.6 (m, 2H, CH_2 (H-2)), 4.3 (dd, 1H (H-8 b), $J' = 3.2$ Hz, $J'' = 8.6$ Hz), 1.4 (d, 3H, CH_3 (H-5), $J = 7.3$ Hz), 1.4 (t, 3H, CH_3 (H-1), $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 213 (CS), 171.05 (CO), 153.53 (CO), 138.74 (C), 129.33 (CH), 128.93 (2CH), 125.90 (CH), 70.35 (2 CH_2), 58.03 (CH), 57.94 (CH), 47.20 (CH), 15.80 (CH_3), 13.60 (CH_3).

Geometry. All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.8431 (7)	0.9153 (19)	1.0271 (7)	0.101 (3)
H1A	0.8415	0.9226	0.9491	0.151*
H1B	0.9209	0.9693	1.0591	0.151*
H1C	0.7772	1.0015	1.0513	0.151*
C2	0.8275 (6)	0.6889 (16)	1.0609 (6)	0.082 (2)
H2A	0.8932	0.6011	1.0354	0.098*
H2B	0.8328	0.6804	1.1399	0.098*
C3	0.6967 (6)	0.5034 (10)	0.9216 (5)	0.0560 (17)
C4	0.5331 (5)	0.2814 (10)	0.7734 (5)	0.0479 (15)
H4	0.6011	0.3210	0.7298	0.057*
C5	0.5440 (7)	0.0432 (10)	0.8030 (6)	0.069 (2)
H5A	0.4763	0.0023	0.8439	0.103*
H5B	0.6206	0.0185	0.8462	0.103*
H5C	0.5421	-0.0415	0.7375	0.103*
C6	0.4117 (6)	0.3295 (9)	0.7086 (5)	0.0459 (14)
C7	0.4827 (6)	0.1846 (9)	0.5343 (5)	0.0481 (15)
C8	0.2958 (6)	0.1740 (13)	0.4298 (5)	0.0613 (17)
H8A	0.2566	0.0348	0.4153	0.074*
H8B	0.2653	0.2748	0.3734	0.074*
C9	0.2687 (5)	0.2584 (10)	0.5439 (4)	0.0458 (14)
H9	0.2434	0.4104	0.5388	0.055*
C10	0.1727 (5)	0.1287 (9)	0.5970 (4)	0.0420 (14)
C11	0.0555 (5)	0.2134 (10)	0.6019 (5)	0.0516 (16)
H11	0.0357	0.3479	0.5715	0.062*
C12	-0.0328 (6)	0.0959 (11)	0.6529 (6)	0.0632 (19)
H12	-0.1116	0.1528	0.6567	0.076*

C13	-0.0047 (6)	-0.1024 (13)	0.6975 (5)	0.066 (2)
H13	-0.0641	-0.1776	0.7324	0.080*
C14	0.1105 (7)	-0.1919 (11)	0.6912 (6)	0.0673 (19)
H14	0.1292	-0.3279	0.7204	0.081*
C15	0.1990 (5)	-0.0740 (13)	0.6399 (5)	0.0583 (15)
H15	0.2770	-0.1332	0.6346	0.070*
N1	0.3934 (4)	0.2412 (7)	0.6027 (4)	0.0423 (11)
O1	0.7069 (4)	0.6056 (9)	1.0155 (4)	0.0770 (15)
O2	0.3286 (4)	0.4268 (9)	0.7448 (3)	0.0631 (11)
O3	0.5918 (4)	0.1651 (7)	0.5559 (4)	0.0566 (12)
O4	0.4291 (4)	0.1544 (7)	0.4330 (3)	0.0551 (11)
S1	0.80766 (14)	0.4339 (4)	0.84599 (14)	0.0760 (6)
S2	0.53803 (14)	0.4534 (3)	0.89279 (13)	0.0631 (5)

Atomic displacement parameters (Å²)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.068 (5)	0.143 (8)	0.091 (6)	-0.024 (6)	-0.002 (4)	0.019 (7)
C2	0.054 (4)	0.126 (8)	0.063 (4)	0.001 (4)	-0.010 (4)	-0.019 (5)
C3	0.049 (3)	0.072 (5)	0.046 (4)	0.001 (3)	0.002 (3)	0.003 (3)
C4	0.040 (3)	0.054 (4)	0.051 (3)	0.004 (3)	0.011 (3)	-0.003 (3)
C5	0.081 (5)	0.067 (5)	0.057 (4)	0.006 (4)	0.000 (4)	0.006 (3)
C6	0.048 (3)	0.043 (3)	0.048 (4)	-0.006 (3)	0.011 (3)	-0.002 (3)
C7	0.057 (4)	0.038 (3)	0.051 (4)	-0.003 (3)	0.016 (3)	0.002 (3)
C8	0.053 (4)	0.083 (5)	0.048 (4)	-0.002 (3)	0.005 (3)	-0.002 (4)
C9	0.041 (3)	0.050 (3)	0.046 (3)	-0.002 (3)	0.005 (3)	0.002 (3)
C10	0.045 (3)	0.039 (3)	0.042 (3)	-0.004 (3)	0.003 (3)	-0.003 (3)
C11	0.049 (4)	0.056 (4)	0.049 (4)	0.007 (3)	0.003 (3)	-0.002 (3)
C12	0.040 (3)	0.076 (5)	0.075 (5)	-0.007 (4)	0.010 (3)	-0.013 (4)
C13	0.056 (4)	0.085 (6)	0.060 (4)	-0.034 (4)	0.016 (3)	-0.003 (4)
C14	0.060 (4)	0.070 (5)	0.071 (4)	-0.009 (4)	0.000 (4)	0.007 (4)
C15	0.042 (3)	0.060 (4)	0.073 (4)	-0.001 (4)	0.010 (3)	-0.003 (4)
N1	0.034 (2)	0.050 (3)	0.044 (3)	0.000 (2)	0.009 (2)	0.000 (2)
O1	0.049 (3)	0.116 (4)	0.065 (3)	-0.009 (3)	0.003 (2)	-0.028 (3)
O2	0.047 (2)	0.088 (3)	0.055 (2)	0.014 (3)	0.0065 (19)	-0.019 (3)
O3	0.044 (3)	0.065 (3)	0.063 (3)	0.006 (2)	0.015 (2)	-0.006 (2)
O4	0.059 (3)	0.061 (3)	0.047 (3)	-0.001 (2)	0.017 (2)	-0.004 (2)
S1	0.0462 (9)	0.1207 (15)	0.0621 (10)	-0.0011 (13)	0.0095 (7)	-0.0115 (13)
S2	0.0438 (8)	0.0872 (12)	0.0585 (9)	-0.0036 (10)	0.0067 (7)	-0.0216 (10)

Geometric parameters (Å, °)

C1—C2	1.475 (13)	C7—O4	1.344 (7)
C1—H1A	0.9600	C7—N1	1.382 (7)
C1—H1B	0.9600	C8—O4	1.449 (8)
C1—H1C	0.9600	C8—C9	1.550 (8)
C2—O1	1.472 (8)	C8—H8A	0.9700
C2—H2A	0.9700	C8—H8B	0.9700
C2—H2B	0.9700	C9—N1	1.483 (7)
C3—O1	1.313 (7)	C9—C10	1.507 (8)

C3—S1	1.642 (6)	C9—H9	0.9800
C3—S2	1.756 (6)	C10—C15	1.381 (9)
C4—C6	1.511 (8)	C10—C11	1.383 (8)
C4—C5	1.520 (8)	C11—C12	1.395 (9)
C4—S2	1.811 (6)	C11—H11	0.9300
C4—H4	0.9800	C12—C13	1.367 (10)
C5—H5A	0.9600	C12—H12	0.9300
C5—H5B	0.9600	C13—C14	1.376 (10)
C5—H5C	0.9600	C13—H13	0.9300
C6—O2	1.201 (7)	C14—C15	1.399 (9)
C6—N1	1.411 (7)	C14—H14	0.9300
C7—O3	1.198 (8)	C15—H15	0.9300
C2—C1—H1A	109.5	C9—C8—H8A	110.6
C2—C1—H1B	109.5	O4—C8—H8B	110.6
H1A—C1—H1B	109.5	C9—C8—H8B	110.6
C2—C1—H1C	109.5	H8A—C8—H8B	108.7
H1A—C1—H1C	109.5	N1—C9—C10	112.7 (5)
H1B—C1—H1C	109.5	N1—C9—C8	100.5 (4)
O1—C2—C1	110.2 (6)	C10—C9—C8	113.9 (5)
O1—C2—H2A	109.6	N1—C9—H9	109.8
C1—C2—H2A	109.6	C10—C9—H9	109.8
O1—C2—H2B	109.6	C8—C9—H9	109.8
C1—C2—H2B	109.6	C15—C10—C11	119.2 (5)
H2A—C2—H2B	108.1	C15—C10—C9	121.4 (5)
O1—C3—S1	127.9 (5)	C11—C10—C9	119.3 (5)
O1—C3—S2	105.7 (4)	C10—C11—C12	119.5 (6)
S1—C3—S2	126.4 (4)	C10—C11—H11	120.2
C6—C4—C5	111.4 (5)	C12—C11—H11	120.2
C6—C4—S2	106.1 (4)	C13—C12—C11	120.6 (6)
C5—C4—S2	112.3 (5)	C13—C12—H12	119.7
C6—C4—H4	109.0	C11—C12—H12	119.7
C5—C4—H4	109.0	C12—C13—C14	120.8 (6)
S2—C4—H4	109.0	C12—C13—H13	119.6
C4—C5—H5A	109.5	C14—C13—H13	119.6
C4—C5—H5B	109.5	C13—C14—C15	118.5 (7)
H5A—C5—H5B	109.5	C13—C14—H14	120.7
C4—C5—H5C	109.5	C15—C14—H14	120.7
H5A—C5—H5C	109.5	C10—C15—C14	121.3 (6)
H5B—C5—H5C	109.5	C10—C15—H15	119.4
O2—C6—N1	119.1 (5)	C14—C15—H15	119.4
O2—C6—C4	123.5 (5)	C7—N1—C6	127.6 (5)
N1—C6—C4	117.3 (5)	C7—N1—C9	112.3 (5)
O3—C7—O4	122.3 (5)	C6—N1—C9	118.2 (4)
O3—C7—N1	128.5 (6)	C3—O1—C2	120.5 (5)
O4—C7—N1	109.3 (5)	C7—O4—C8	111.5 (5)
O4—C8—C9	105.7 (5)	C3—S2—C4	103.2 (3)
O4—C8—H8A	110.6		

C5—C4—C6—O2	108.2 (7)	O3—C7—N1—C9	177.2 (6)
S2—C4—C6—O2	-14.3 (7)	O4—C7—N1—C9	-1.9 (6)
C5—C4—C6—N1	-67.3 (7)	O2—C6—N1—C7	158.5 (6)
S2—C4—C6—N1	170.3 (4)	C4—C6—N1—C7	-25.8 (8)
O4—C8—C9—N1	-8.7 (6)	O2—C6—N1—C9	-4.6 (8)
O4—C8—C9—C10	-129.5 (5)	C4—C6—N1—C9	171.1 (5)
N1—C9—C10—C15	-40.0 (8)	C10—C9—N1—C7	128.3 (5)
C8—C9—C10—C15	73.6 (7)	C8—C9—N1—C7	6.7 (6)
N1—C9—C10—C11	140.7 (5)	C10—C9—N1—C6	-66.1 (6)
C8—C9—C10—C11	-105.7 (6)	C8—C9—N1—C6	172.3 (5)
C15—C10—C11—C12	1.9 (9)	S1—C3—O1—C2	5.3 (10)
C9—C10—C11—C12	-178.7 (5)	S2—C3—O1—C2	-175.1 (6)
C10—C11—C12—C13	-0.3 (10)	C1—C2—O1—C3	92.6 (8)
C11—C12—C13—C14	-1.2 (10)	O3—C7—O4—C8	176.3 (6)
C12—C13—C14—C15	1.1 (10)	N1—C7—O4—C8	-4.5 (6)
C11—C10—C15—C14	-2.0 (9)	C9—C8—O4—C7	8.6 (7)
C9—C10—C15—C14	178.6 (6)	O1—C3—S2—C4	-172.4 (5)
C13—C14—C15—C10	0.5 (10)	S1—C3—S2—C4	7.2 (5)
O3—C7—N1—C6	13.3 (10)	C6—C4—S2—C3	-149.4 (4)
O4—C7—N1—C6	-165.8 (5)	C5—C4—S2—C3	88.8 (5)

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

Cg is the centroid of the C10–C15 phenyl ring.

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C4—H4...S1	0.98	2.65	3.180 (9)	114
C4—H4...O3	0.98	2.34	2.895 (10)	115
C2—H2 <i>B</i> ...Cg ⁱ	0.97	2.90	3.807 (8)	156

Symmetry code: (i) $-x+1, y+1/2, -z+2$.