



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Licenciatura en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Químicas e
Instituto de ciencias

“Una nueva aproximación a la Síntesis Total de la Meroquinina”

Tesis presentada para obtener el título de Licenciatura en Ciencias Químicas

Presenta: **Eduardo Rugerio Leon**

Directores:

Dra. Leticia Quintero Cortés

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Febrero 2016

Agradezco a los miembros de la comisión revisora por sus valiosos comentarios y sugerencias:

- Dra. Rosa Luisa Meza León
- Dra. Martha Sosa Rivadeneyra
- Dra. Verónica Vázquez Valdivia

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil y la Dra. Leticia Quintero Cortés, contando con la asesoría de la M. en C. Lilia Fuentes Morales.

Contando con el apoyo económico de:

VIEP-BUAP

Agradecimientos

A mis padres, Fabiola y Salvador, por darme la vida y por su gran e incondicional apoyo, confianza, cariño y amor que eh recibido de ellos a lo largo de mi vida.

A mis hermanas, Martha Susana y Victoria, las cuales fueron parte importante en mi crecimiento como hermano, hombre y ser humano, de las que siempre eh estado orgulloso.

A Lupita, quien me brindó su apoyo, confianza y amor. Gracias a ti eh crecido y madurado mucho, y eso te hace y te seguirá haciendo una de las personas más importantes y valiosas en mi vida.

A mis mentoras: Ana Luisa, Elsie, Dulce y Lili, las cuales a pesar de muchas cosas, me enseñaron el fascinante y hermoso mundo de la Química Orgánica.

A mis compañeros de laboratorio: Roy, Vicky, Miguel y Aarón, con los que pase grandes momentos y fueron un gran apoyo en mi trabajo.

A toda mi familia: tíos, primos, abuelitos y en especial a mi madrina Agustina, que desde el cielo fue mi ángel de la guarda a lo largo de mi vida académica.

A los doctores del laboratorio de Síntesis Orgánica: Dr. Silvano, Dra Leticia y el Dr Fernando, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo y aprender mucho.

MUCHISIMAS GRACIAS A TODOS

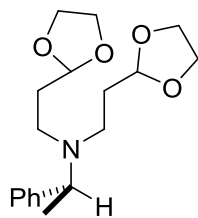
Índice

1. Abreviaturas	6
2. Índice de compuestos	7
3. Introducción	8
4. Antecedentes	11
4.1 Síntesis estereoespecífica de la Meroquinina.....	11
4.3 Síntesis enzimática de la Meroquinina metil éster a partir del secologanina	14
4.4 Síntesis de la Meroquinina de Funk	15
4.5 Síntesis de la Meroquinina empleando la poza quiral.	16
4.6 Reacciones de radicales libres.....	18
5. Objetivos	21
5.1 Objetivo General	21
5.2 Objetivos Particulares	21
6. Discusión de resultados.....	22
6.3 Formación del alcohol alílico 39	24
6.4 Reacción de Mitsunobu en la formación del cloruro de éster 40	25
6.5 Formación del bromuro de éster 41	28
6.6 Reacción de Finkelstein en la formación del yoduro de éster 42	30
6.8 Ciclación <i>6-endo-trig</i> radicalaria	32
6.9 Formación del compuesto 51 , mediante el reordenamiento Ireland-Claisen	36
7. Conclusión	38
8. Sección experimental	39
8.1 Generalidades	39
8.2 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (¹ H) y Carbono (¹³ C).....	47
9. Bibliografía	55

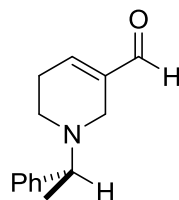
1. Abreviaturas

ABCN	1,1'-Azobis(ciclohexanecarbonitrilo)
AIBN	1,1'-Azobisisobutirnitrito
c	Cuádruple
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doble
DEAD	Dietil azodicarboxilato
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DIB	(Diacetoxiyodo)benceno
DIPA	Diisopropilamida
Equiv	Equivalente
h	Horas
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamiduro de litio
m	Múltiple
min	Minutos
MHz	Mega hertz
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Simple
t	Triple
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

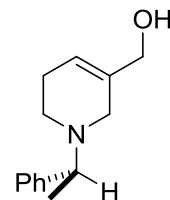
2. Índice de compuestos



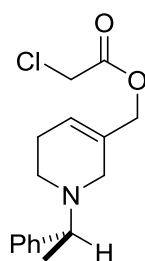
37



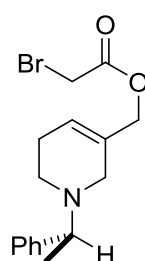
38



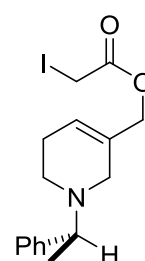
39



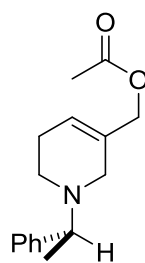
40



41



42



43

3. Introducción

Los alcaloides, que quiere decir sustancia análoga o parecida a los álcalis, son una serie de compuestos nitrogenados, básicos en su mayoría, de una constitución compleja y que proceden del reino vegetal. Se caracterizan por no intervenir en los procesos vitales del organismo que las produce y poseen una actividad fisiológica en otros organismos.¹

De todos los alcaloides conocidos, aquéllos extraídos de árboles del género *Cinchona* son los más usados comercialmente: anualmente se extraen aproximadamente 700 toneladas de alcaloides cinchona de la corteza del *Cinchona ledgeriana*.² Este extracto consiste de alrededor de 8 alcaloides naturales (**Figura 1**)³ pero los componentes más abundantes son la quinina (60-85%), la quinidina, la cinchonina y cinchonidina; que son utilizados en la industria farmacéutica y química.⁴ La quinina se ha utilizado para tratar la malaria que presenta resistencia contra otros medicamentos, también se usa como relajante muscular y más recientemente como saborizante amargo en algunas bebidas (agua tónica) y alimentos;⁵ por otro lado su diastereoisómero, la quinidina, se utiliza en el tratamiento de arritmias cardiacas.⁶

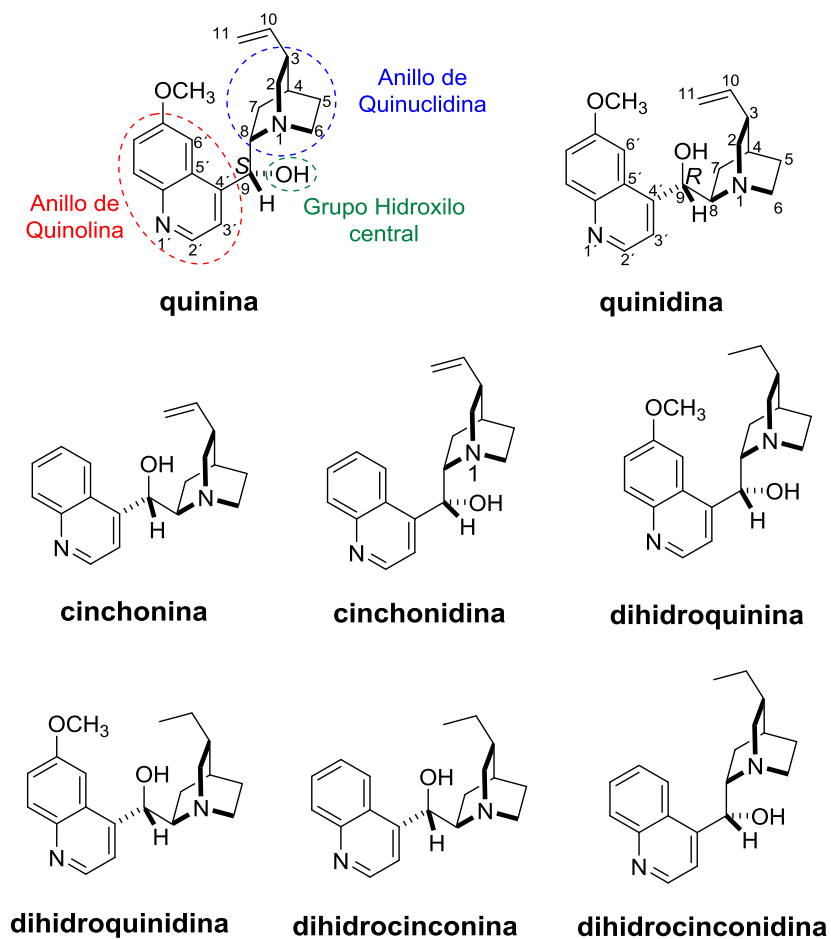


Figura 1. Estructura de los alcaloides de la Cinchona

Los alcaloides de la *cinchona* contienen en su estructura un grupo hidroxilo central en C9, así como los anillos de quinolina y de quinuclidina, y difieren en la configuración de los centros estereogénicos C8 y C9. Estos alcaloides y sus derivados han sido empleados como catalizadores en muchas reacciones que ofrecen diversos productos enantiopuros, los cuales han sido empleados como unidades estructurales claves en la síntesis de otros compuestos.⁴

El anillo de la quinuclidina con tres centros estereogénicos es el rasgo característico de los alcaloides de la Cinchona y la elaboración de este sistema de anillo es

la clave para su síntesis total exitosa. Este anillo de quinuclidina se construye generalmente a partir de la Meroquinina **1** o de la homomeroquinina **2** (**Figura 2**) que se obtienen por la degradación de la cinchonina.⁷⁻⁸

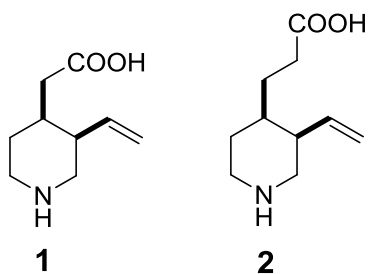


Figura 2. Meroquinina y homomeroquinina

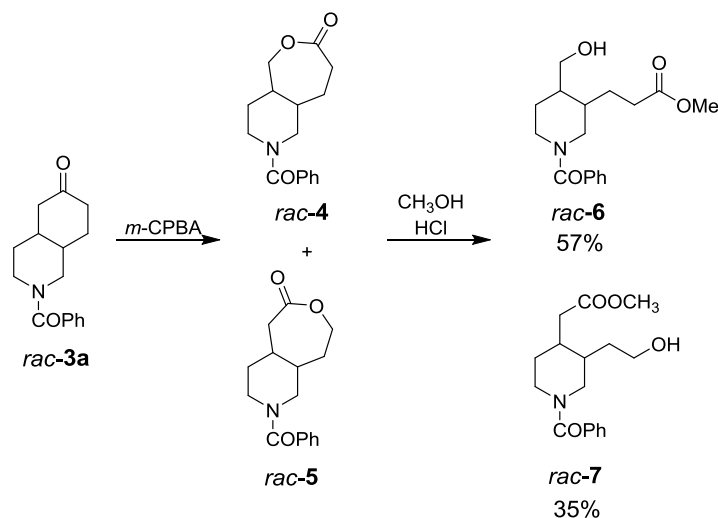
Es nuestro interés en este trabajo desarrollar una estrategia sintética para la obtención de la Meroquinina **1**.

4. Antecedentes

La Meroquinina **1** (ácido 3(*R*)-vinil-4(*S*)-piperidinacético) fue obtenida por primera vez por el Dr. Joseph Königs en el año de 1894 al tratar la quinina con ácido diluido.⁷ Tiene una estructura que consiste de un anillo de piperidina con un sustituyente vinilo en C3 y un carboximetilo en C4, guardando una relación *cis* entre ambos sustituyentes. Como ya se ha mencionado, la meroquinina es un sintón para la construcción del anillo de la quinuclidina de muchos alcaloides biológicamente activos de la Cinchona, como la Quinina y Quinidina. Debido a la importancia médica de la quinina y la quinidina se han propuesto y realizado diferentes estrategias sintéticas para la obtención de estos alcaloides y de algunos de sus derivados.

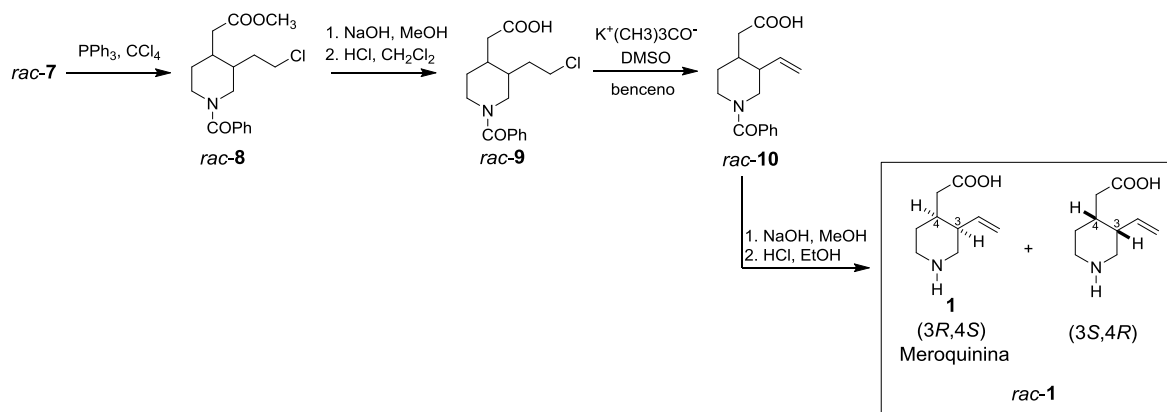
4.1 Síntesis estereoespecífica de la Meroquinina

A comienzos de la década de 1970 el grupo de trabajo liderado por Milan R. Uskokovic llevó a cabo la primera síntesis total de la Meroquinina por tres métodos diferentes.⁹ En el primer enfoque emplearon la mezcla racémica de *cis*-2-benzoiloctahidro-6(2*H*)-isoquinolona *rac*-**3** como materia prima porque posee la configuración relativa *cis* de los dos sustituyentes en C3 y C4 de la meroquinina. La oxidación de Baeyer-Villiger con ácido *m*-cloroperbenzóico generó las lactonas *rac*-**4** y *rac*-**5** como una mezcla inseparable de isómeros. Al tratar *rac*-**5** con ácido clorhídrico diluido en metanol, se obtuvieron los hidroxíesteres *rac*-**6** y *rac*-**7**; sin embargo, el hidroxíester *rac*-**7** se obtuvo en un rendimiento del 35% a partir de *rac*-**4** mientras que el *rac*-**6** se obtuvo del *rac*-**5** en un rendimiento del 57% (**Esquema 1**).



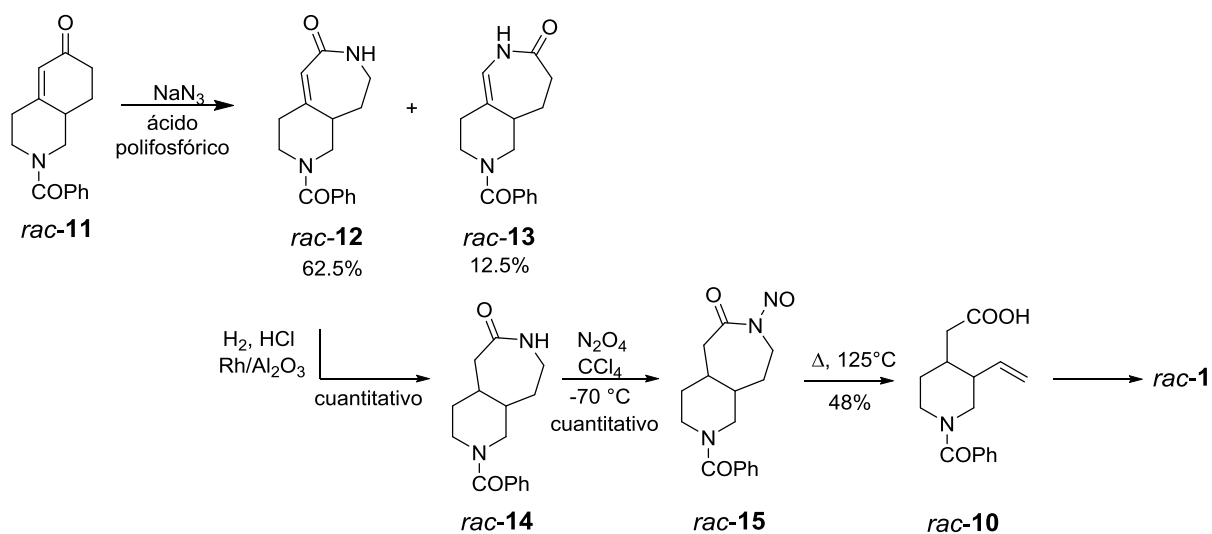
Esquema 1. Oxidación de Baeyer-Villegger

La mezcla racémica *rac-7* se convirtió en los análogos de cloro correspondientes *rac-8*, los cuales se transformaron en la mezcla de ácidos carboxílicos *rac-9* vía la hidrólisis básica con hidróxido de sodio. Al tratar los ácidos carboxílicos **9** con *tert*-butóxido de potasio en dimetil sulfóxido se generó la mezcla racémica de *N*-benzoilmeroquininas *rac-10*, la cual se hidrólizó para generar la Meroquinina *rac-1* (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención de la mezcla racémica Meroquinina

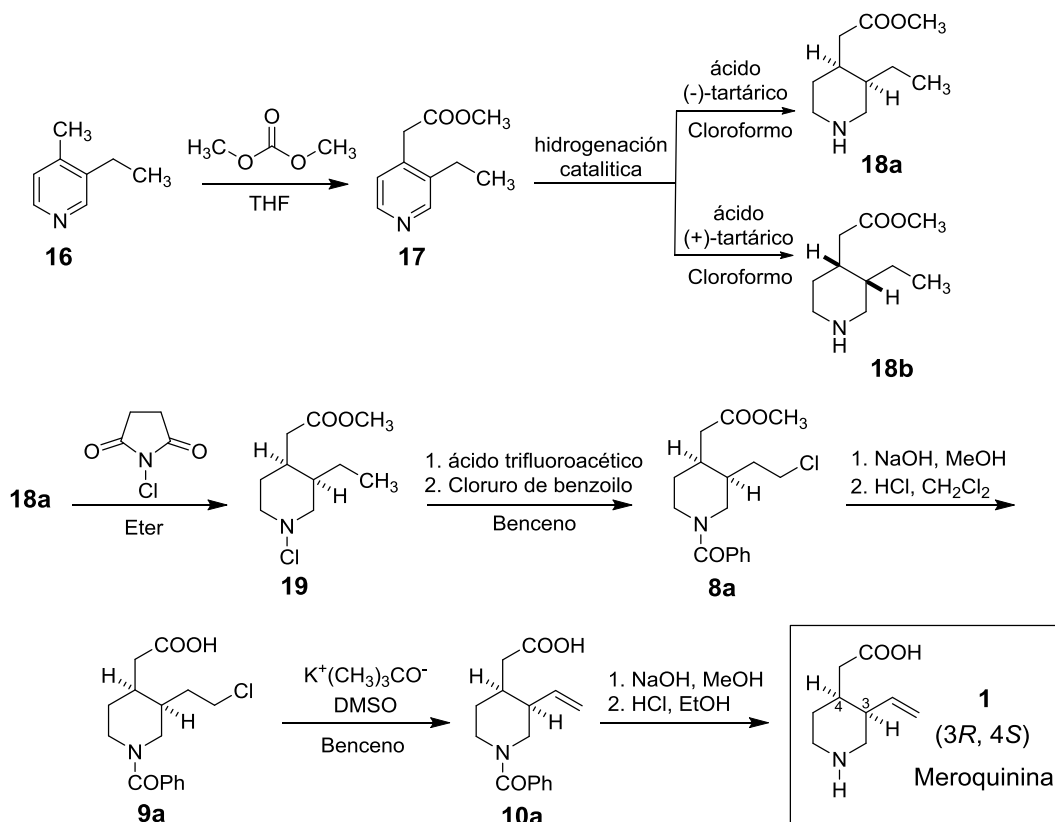
En vista de que la oxidación de Baeyer-Villiger produjo las lactonas con la regioselectividad opuesta, este grupo de trabajo decidió llevar a cabo un reordenamiento de Schmidt sobre la cetona α,β -insaturada **11**, empleando azida de sodio en ácido polifosfórico para así obtener las lactamas **12** y **13** en una relación 5:1, respectivamente.⁹ La hidrogenación de **12** sobre rodio en alúmina produjo exclusivamente la lactama *cis*-**14**. Finalmente, la fragmentación pirolítica de la *N*-nitrosolactama **15** derivada de **14** produjo la *N*-benzoilmeroquinina *rac*-**10** en un 48% de rendimiento (**Esquema 3**).



Esquema 3. Obtención de la mezcla racémica Meroquinina mediante un reordenamiento de Schmidt

El último enfoque de Uskokovic y colaboradores involucró la hidrogenación catalítica del acetato de metil 2-(3-etilpiridin-4-il) **17** proveniente de la carbometoxilación de la β -colidina **16**.⁹ Esta hidrogenación se llevó a cabo en ácido clorhídrico acuoso al 5% sobre platino, produciendo la mezcla racémica **18**, la cual se resolvió empleando ácido *D*-(-)-tartárico y ácido *L*-(+)-tartárico, produciendo los metil ésteres **18a** y **18b**. El compuesto

18a que posee la estereoquímica correcta se transformó eventualmente en la meroquinina **1** (Esquema 4).

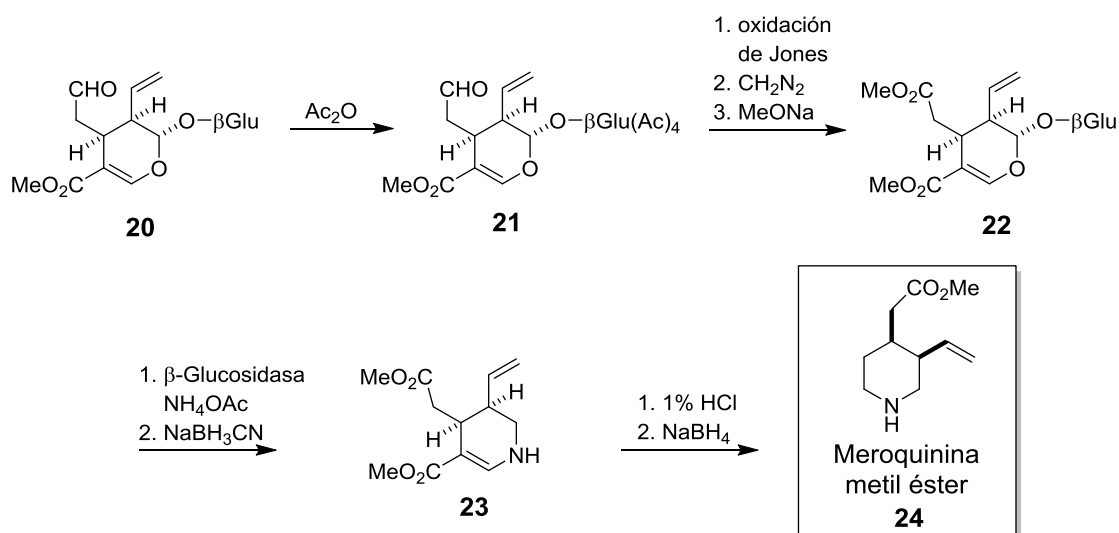


Esquema 4. Obtención estereoespecífica de la Meroquinina

4.3 Síntesis enzimática de la Meroquinina metil éster a partir del secologanina

La Meroquinina se sintetizó a partir de la β -collidina **16** en una larga secuencia de reacciones para convertir el grupo etilo en el grupo vinilo y además fue necesario resolver la mezcla racémica **18**. Brown y colaboradores propusieron una síntesis en la que estos problemas se evitaron usando el precursor natural de la quinuclidina: la secologanina **20**, ya que posee la estereoquímica correcta y cuenta con el grupo vinilo.¹⁰

La síntesis inició con la acetilación de **20** empleando anhídrido acético para la obtención del compuesto **21**. El tetra-acetato de secologanina **21** se convirtió en la metil secoxiloganina **22** mediante la oxidación de Jones, la esterificación con diazometano y la remoción de los grupos protectores *O*-acetilo del carbohidrato a través de una reacción de Zemplen. Enseguida se llevó a cabo la eliminación del azúcar con β -glucosidasa y una aminación reductiva con NaBH_3CN obteniendo el compuesto **23**. Finalmente se llevó a cabo la hidrólisis y descarboxilación para la obtención de la Meroquinina metil éster **24** (Esquema 5).

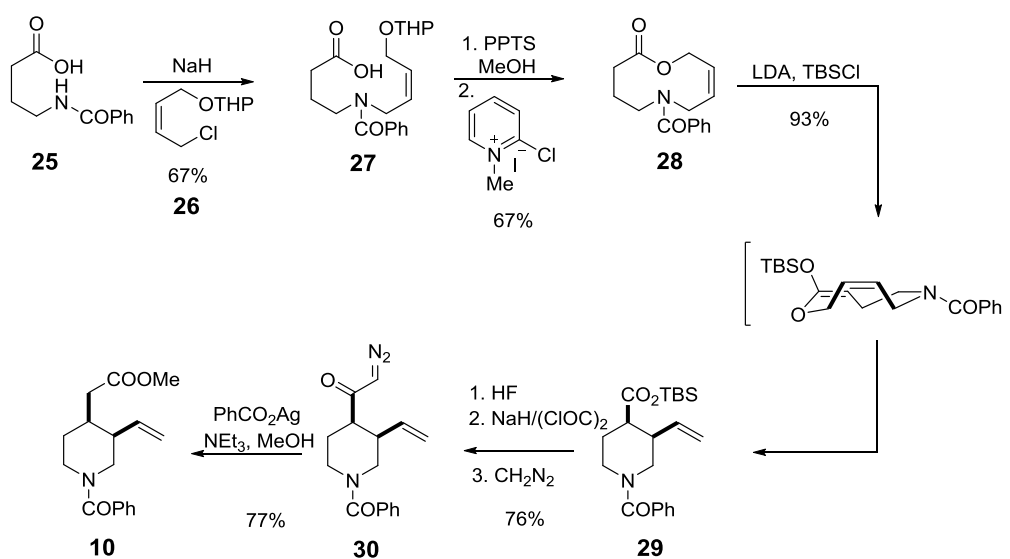


Esquema 5. Síntesis enzimática de la Meroquinina metil éster

4.4 Síntesis de la Meroquinina de Funk

En las síntesis previas de **10** la relación *cis* de los sustituyentes en C3 y C4 en el anillo piperidínico se establece a través de una hidrogenación catalítica. El enfoque sintético del grupo de trabajo de Funk involucra un reordenamiento de Claisen del silil éster derivado de la lactama **28** con la introducción simultánea del fragmento *cis*-3-vinil.¹¹

Para sintetizar la lactama **28** se trató el ácido *N*-benzoil-4-aminobutírico **25** con *cis*-1-cloro-2-buteno 4-tetrahidropiranyl éter **26** lo que produjo la alilamina **27**, la cual se desprotegió para así llevar a cabo la lactonización empleando el procedimiento de Mukaiyama. El reordenamiento de Claisen produjo **29** en un 93% de rendimiento, el cual se transformó eventualmente en la *N*-benzoilmeroquinina **10**. No se observaron trazas del isómero *trans*-3,4-disustituido (**Esquema 6**).



Esquema 6. Síntesis de Funk

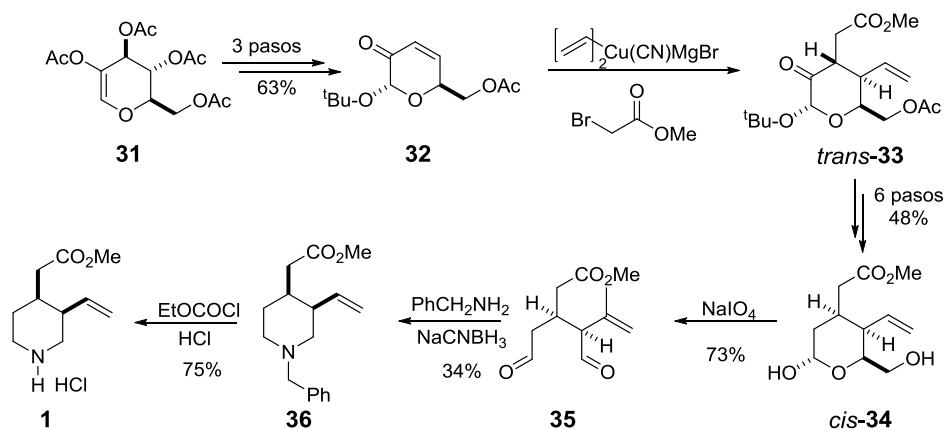
4.5 Síntesis de la Meroquinina empleando la poza quiral.

Hanessian concibió el glucal **31** derivado de la D-glucosa como materia prima para llevar a cabo la síntesis de la meroquinina ya que permitiría la introducción regio- y estereocontrolada de los sustituyentes en C3 y C4.¹² Uno de los atributos de emplear la poza quiral en síntesis orgánica es la utilización de intermediarios ópticamente puros tales

como aminoácidos, carbohidratos, hidroxí ácidos y terpenos; por lo que, las posibilidades de preparar moléculas ópticamente puras son excelentes.

El glucal **31** se convirtió en la cetona α,β -insaturada **32** en tres etapas en un rendimiento del 63% (**Esquema 7**). Para introducir los grupos vinilo y carboximetilo se llevó a cabo un acoplamiento de tres componentes entre la cetona α,β -insaturada **32**, el cianodivinilcuprato de bromomagnesio (nucleófilo) y el bromoacetato de metilo (electrófilo), generando casi exclusivamente al producto *trans*- α,β -disustituido **33**. La epimerización al isómero *cis* se llevó a cabo empleando trietilamina obteniéndose *cis*-**34** en un buen rendimiento.

Para formar el anillo piperidínico se llevó a cabo una aminación reductiva con bencilamina y el dialdehído **35** generado de la escisión oxidativa con peryodato de sodio del acetal **36**.



Esquema 7. Síntesis empleando la poza quiral

4.6 Reacciones de radicales libres

Los radicales libres son especies químicas con electrones no-apareados, se forman por la fisión homolítica de algún enlace químico de la molécula de un precursor apropiado. Esta fisión homolítica se representa por una flecha curva de media cabeza (fish-hook). En general son especies muy inestables y son considerados como intermediarios reactivos con una tendencia a formar nuevos enlaces covalentes.

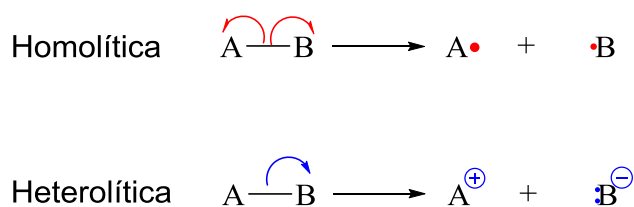
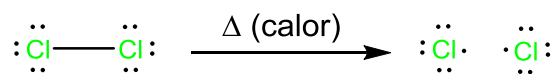


Figura 3. Fisión homolítica y heterolítica de un enlace covalente.

Los iniciadores de radicales libres son moléculas que contienen uno o varios enlaces débiles con una energía de disociación de enlace de $\sim 100\text{-}200 \text{ kJ mol}^{-1}$. Cuando la temperatura es suficientemente alta el iniciador se descompone con la homólisis del enlace más débil y produce radicales libres, los cuales inician reacciones en cadena o no-cadena.

La mayoría de las reacciones de radicales libres se llevan a cabo en cadena con una etapa de **iniciación**, en la que se generan los radicales libres; una etapa de **propagación** en la que los radicales libres son continuamente regenerados, y una etapa de **terminación**, en la que cesa la formación de radicales (**Figura 4**).¹³

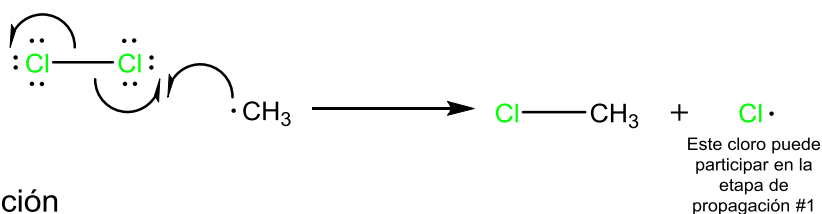
etapa de iniciación



etapa de propagación #1



etapa de propagación #2



etapa de terminación

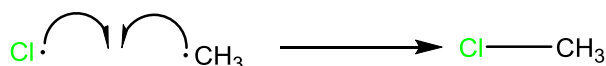


Figura 4. Etapas de las reacciones de radicales libres

Algunas de las aplicaciones más importantes de la química de los radicales libres en síntesis orgánica son las reacciones de ciclación para la construcción de compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros, principalmente. La selectividad de estas reacciones de radicales puede ser explicada por las Reglas de Baldwin, propuesta por Jack Baldwin en el año de 1976. Esta regla clasifica los tipos de ciclación dependiendo de:

- El número de átomos en el anillo formado,
- Si el enlace roto durante el cierre del anillo está dentro (*endo*) o afuera (*exo*), del anillo formado.
- La hibridación del carbono electrofílico es tetraédrico/ sp^3 (*tet*), trigonal/ sp^2 (*trig*), o digonal/ sp (*dig*)(Figura 5).

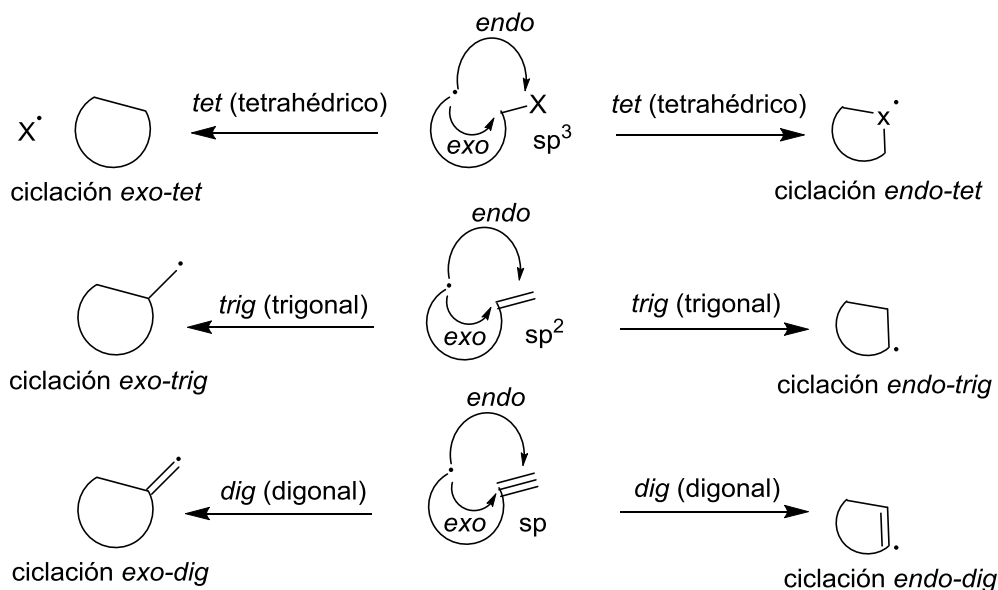


Figura 5. Modos de ciclación

En consecuencia una reacción de ciclación 5-*exo-trig* es aquella en la que se genera un anillo de cinco miembros, en la que el enlace que se rompe está fuera del anillo que se forma y que ocurre sobre un carbono con hibridación sp^2 .

La mayoría de las ciclaciones vía radicales libres, se produce a través de un control cinético, ya que los radicales por lo general son extremadamente inestables y reactivos.¹⁴ El reactivo que se utiliza para la formación de radicales libres es el hidruro de tributil estaño (Bu_3SnH), el cual si se utiliza en bajas concentraciones y tiempos de adición prolongados, genera el producto deseado en buenos rendimientos.

En el presente trabajo se explicará el papel importante que tiene este proceso para la síntesis total de la Meroquinina.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

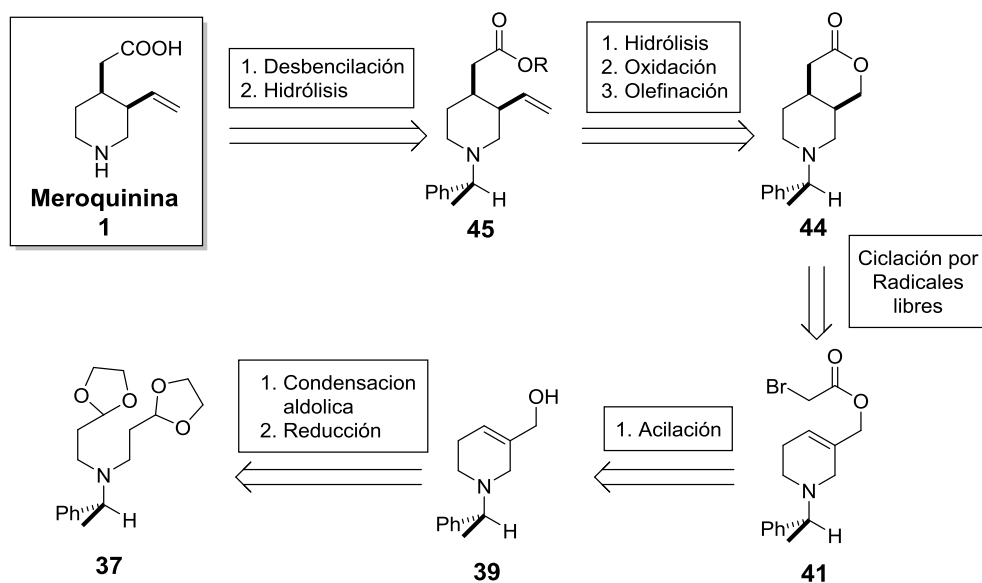
- Se propone una nueva aproximación a la síntesis total de la Meroquinina empleando la (*S*)- α -metilbencilamina, como precursor quiral y como fuente de nitrógeno.

5.2 Objetivos Particulares

- Obtención del anillo piperidínico.
- Aplicar la reacción de Mitsunobu, para la obtención de un α -bromo éster.
- Llevar a cabo la reacción de Finkelstein, para el intercambio de halógeno.
- Estudios en la ciclación por radicales libres para la obtención del compuesto **51**.

6. Discusión de resultados

Para llevar a cabo la síntesis de la Meroquinina, se diseñó el plan retrosintético que se describe en el **Esquema 8**; en el que el compuesto **1** provendría de la remoción del auxiliar quiral y la hidrólisis del éster **45**, el cual se obtendría mediante una hidrólisis, oxidación y olefinación de la lactona **44**. El compuesto **44** se prepararía a través de la reacción de ciclación *6-endo-trig* del α -bromoéster **41** que se presenta como la etapa clave en esta propuesta sintética. El compuesto **41** provendría de la *O*-bromoacetilación del alcohol alílico **39**, un sintón quiral sintetizado a partir de la condensación aldólica de la amina terciaria **37** derivada de la (*S*)-metilbencilamina.

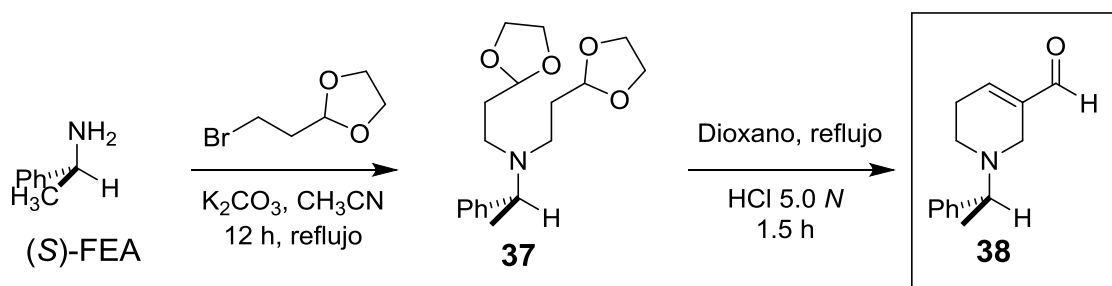


Esquema 8. Análisis retrosintético, para la obtención de la Meroquinina

La elección de la (*S*)-FEA como auxiliar quiral se debe principalmente a que incorpora el átomo de nitrógeno necesario para la formación del anillo piperidínico,

también porque es fácil de remover el grupo bencilo; y por último, la (S)-FEA es un compuesto asequible y de precio relativamente bajo.

Mediante una dialquilación de la (S)-FEA con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano en CH_3CN a reflujo durante un tiempo aproximado de 12 h se obtuvo la amina terciaria **37** en un rendimiento del 76%. Esta alquilación, ocurrió mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). Después se realizó una hidrólisis en medio ácido, la cual produjo el aldehído α,β -insaturado **38** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 9**).



Esquema 9. Obtención del anillo piperidínico **38**

El análisis del producto **38** se llevó a cabo utilizando RMN^{-1}H en donde se pudo observar una señal cuádruple en 3.5 ppm, la cual corresponde al hidrógeno bencílico perteneciente al auxiliar quiral (S)-FEA, una señal múltiple en 6.8 ppm, que corresponde al hidrógeno vinílico desprotegido por efecto del grupo carbonilo conjugado; y una señal simple en 9.4 ppm característica del aldehído (**Figura 6**). El aldehído **38** se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de purificar.

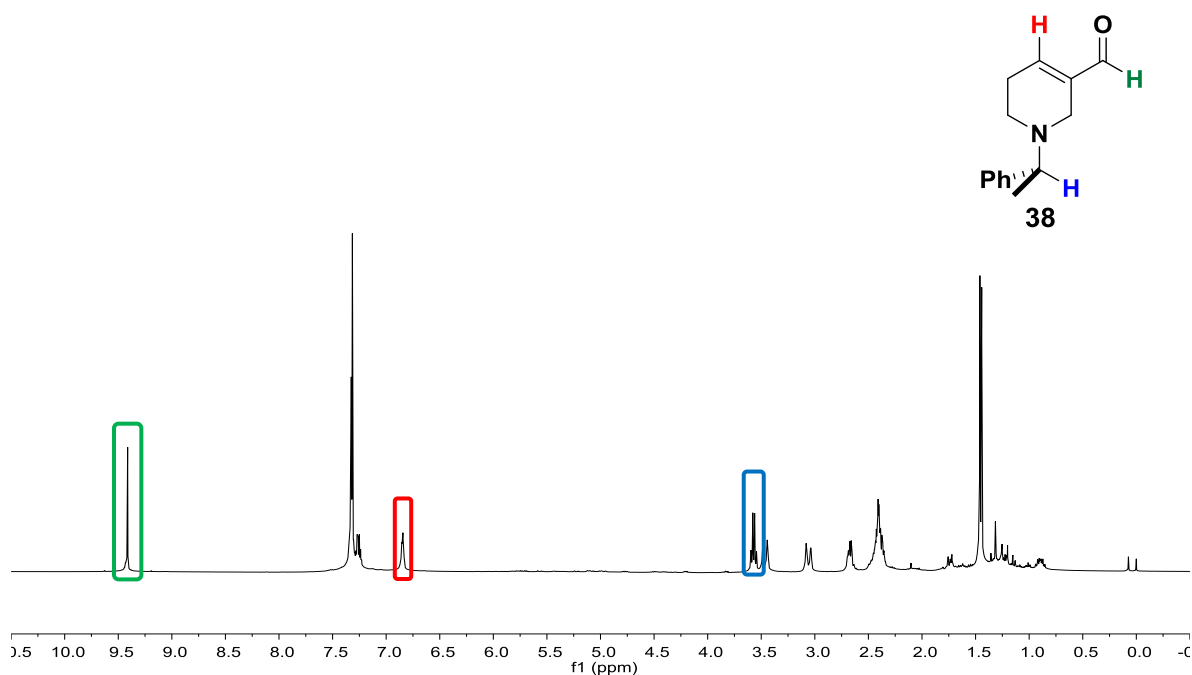
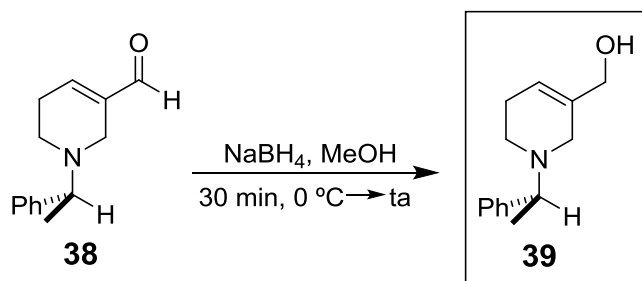


Figura 6. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **45**

6.3 Formación del alcohol alílico **39**



Esquema 10. Obtención del alcohol alílico **39**

Para preparar el alcohol alílico **39** se llevó a cabo la reducción del aldehído **38** con NaBH₄ en MeOH a 0 °C, obteniéndose al alcohol **39** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 10**). En RMN ¹H se observó la desaparición de la señal simple en 9.4 ppm, así

como el corrimiento de la señal múltiple del hidrógeno vinílico de 6.8 ppm a 5.7 ppm, lo cual confirmó que la reducción del grupo carbonilo se efectuó (**Figura 7**).

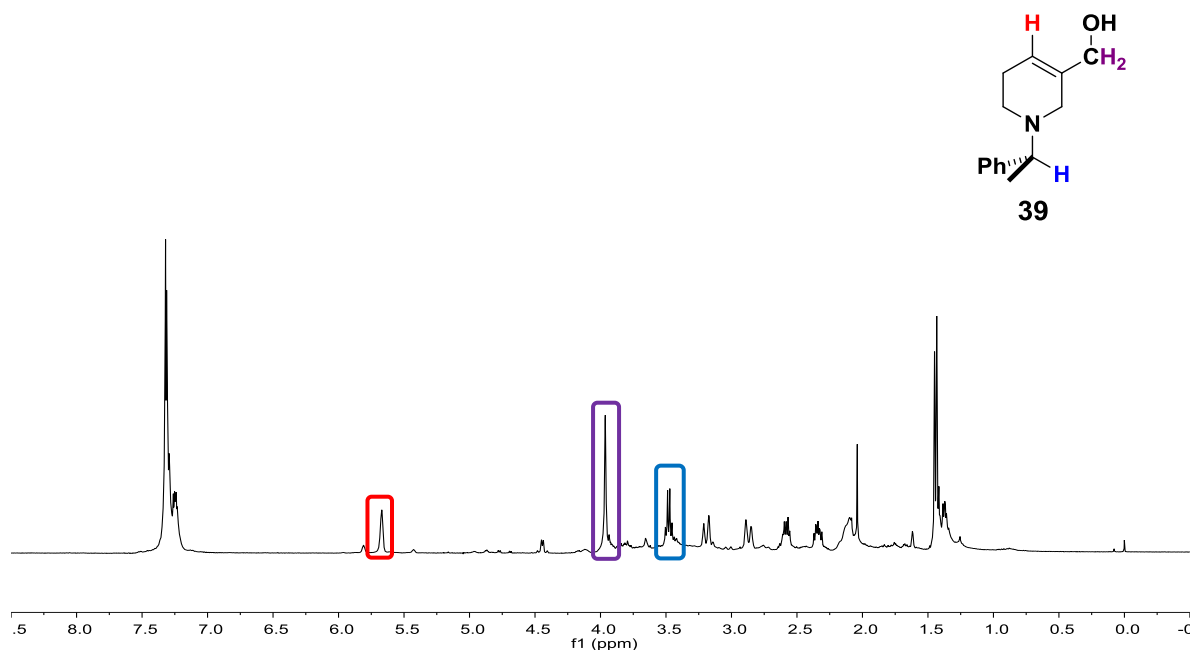
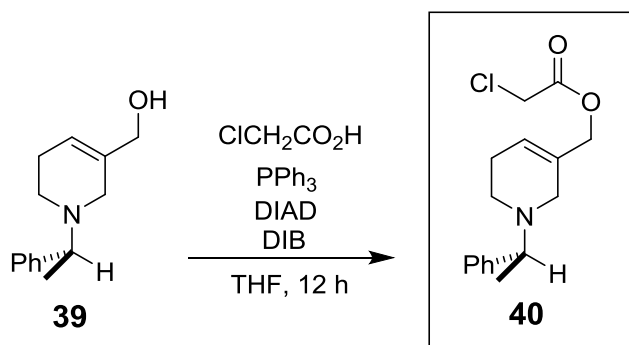


Figura 7. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **39**

6.4 Reacción de Mitsunobu en la formación del cloruro de éster **40**



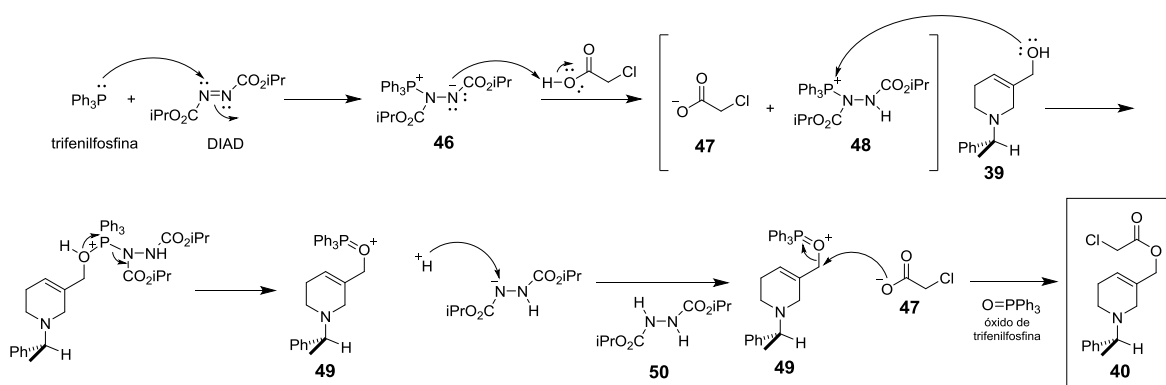
Esquema 11. Obtención del éster **40**

Debido a que la nucleofilia del nitrógeno terciario en el anillo piperidínico conduciría a la *N*-acetilación en lugar de la *O*-acetilación, se llevó a cabo una reacción de

Mitsunobu para acoplar el ácido α -cloroacético con el alcohol **30**, empleando PPh_3 y DIAD en THF. Después de 12 h de reacción, se obtuvo el producto **40**, en un rendimiento del 19% después de su purificación por columna cromatográfica.

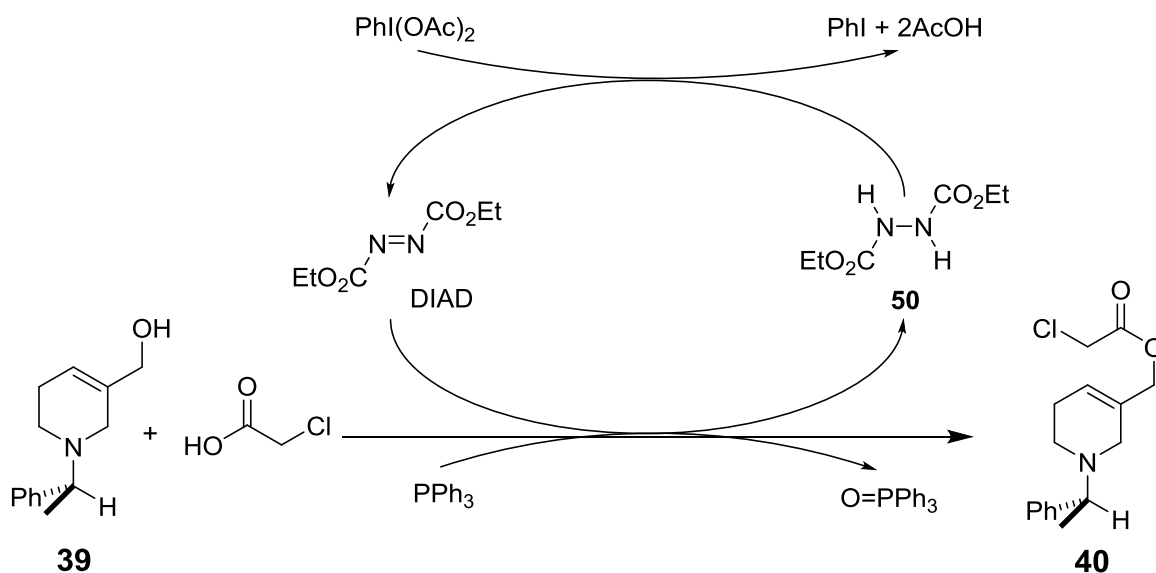
La reacción de Mitsunobu implica el acoplamiento deshidratante de un alcohol con un componente ácido para la formación de ésteres, éteres o imidas, utilizando un agente reductor (fosfina) y un reactivo oxidante (azo). El agente reductor más utilizado es la trifenilfosfina (PPh_3), mientras que los dos reactivos oxidantes más utilizados son el dietil azodicarboxilato (DEAD) y el diisopropil azodicarboxilato (DIAD).

La reacción comienza con el ataque de la PPh_3 sobre el diisopropil azodicarboxilato (DIAD), para la formación de la betaina **46**, el cual desprotona al ácido α -cloroacético, para la formación del par iónico **47 y 48**, formándose el derivado de la hidrazina **50** y el ion oxifosfonio **49**, que será atacado por el ion del ácido α -cloroacético **47**, donde se forma el éster **40** y el óxido de trifenilfosfina (Esquema 12).¹⁵⁻¹⁶



Esquema 12. Mecanismo de la reacción de Mitsunobu

El principal inconveniente de la reacción de Mitsunobu es que el producto deseado puede ser difícil de separar del exceso de reactivos (ácido cloroacético, trifetilfosfina, DIAD) y subproductos (óxido de trifetilfosfina y la hidrazina **50**).¹⁷ Con el propósito de facilitar la tarea de purificar decidimos emplear el método desarrollado por Toy y colaboradores, que consiste en el uso de un oxidante de yodo hipervalente (DIB) que regenera el compuesto azo, y por lo tanto este reactivo sólo se emplea en cantidades catalíticas.¹⁸ El beneficio de usar DIB, es que la cantidad de hidrazina derivada de la DIAD se reduce dramáticamente. Con la adición del DIB se obtuvo un rendimiento ligeramente mayor, siendo este de un 22% (**Esquema 13**).



Esquema 13. Ciclo catalítico de la Reacción de Mitsunobu

En el espectro de RMN ^1H se observó la aparición de la señal simple en 4.5 ppm, la cual pertenece a los hidrógenos del metileno que sostienen al halógeno, lo que indicó la formación del éster **40** (**Figura 8**).

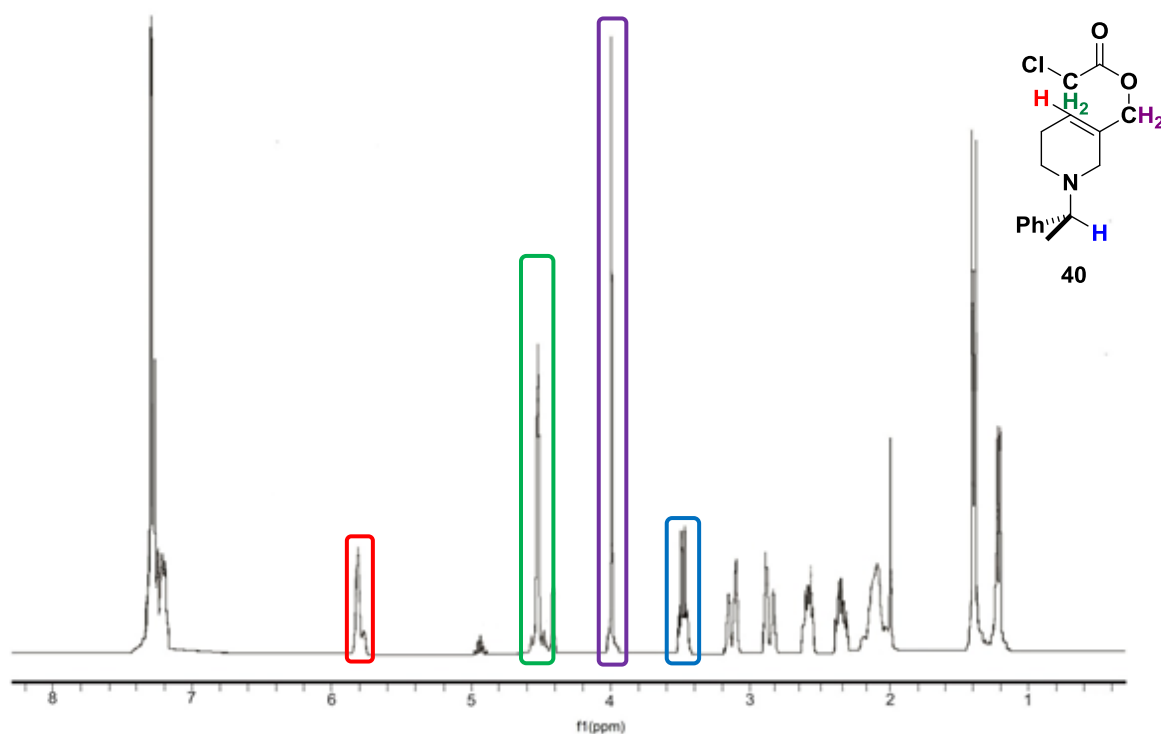
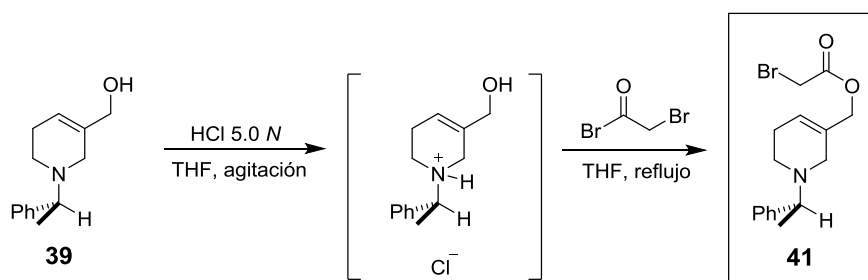


Figura 8. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **40**

6.5 Formación del bromuro de éster **41**



Esquema 14. Formación del Bromuro de éster **41**

Debido a los bajos rendimientos obtenidos de la reacción de Mitsunobu; en gran parte debido al difícil proceso de purificación, se decidió formar el α -bromoéster a través

de una reacción del tipo adición-eliminación sobre el bromuro de bromoacetilo. Para atenuar la nucleofilia del nitrógeno del anillo piperidínico, la amina **39** se convirtió en el clorhidrato correspondiente al tratarla con una solución acuosa 5N de ácido clorhídrico. La formación del clorhidrato impide que el par de electrones del nitrógeno ataquen nucleofílicamente al carbonilo del bromuro de acilo, permitiendo al oxígeno actuar como nucleófilo y dando lugar a la formación del bromoéster deseado **41** en un rendimiento del 41%, lo cual representó una mejora significativa comparada con la reacción de Mitsunobu (Esquema 14).

En el espectro de RMN ^1H , se observó una señal simple en 4.5 ppm correspondiente a los hidrógenos del metileno que sostiene el átomo de bromo (Figura 9).

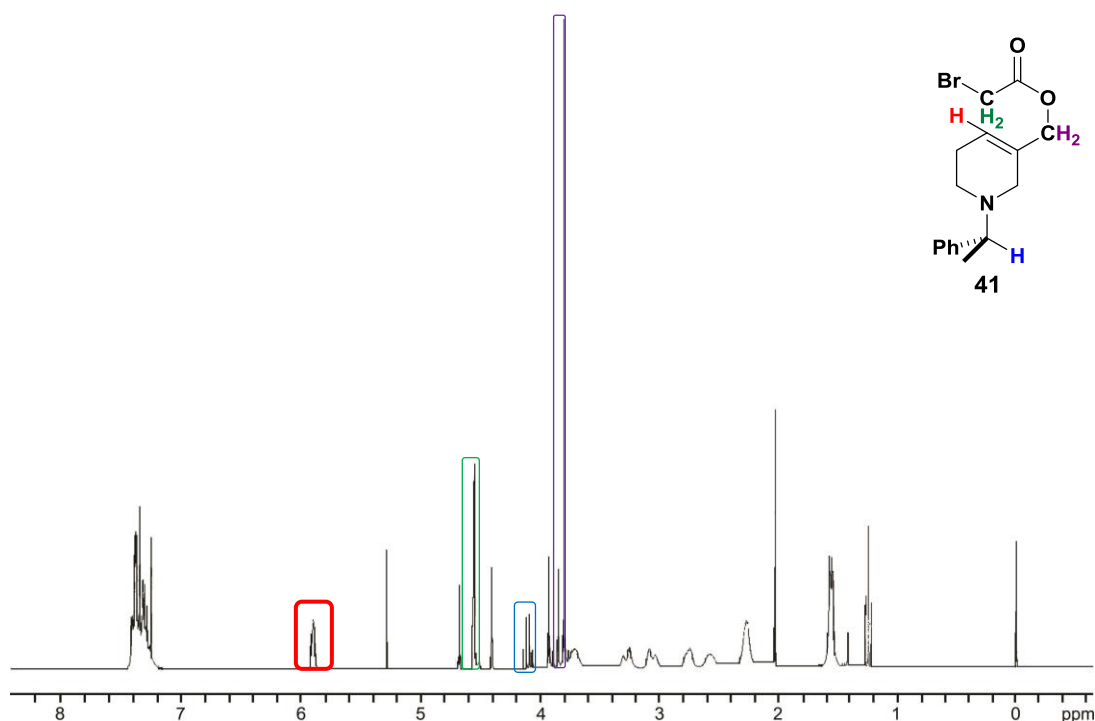
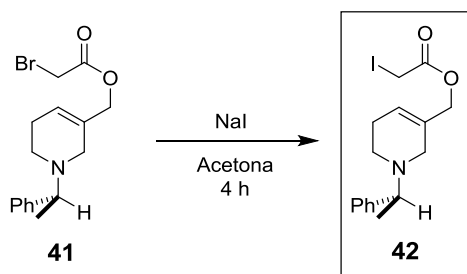


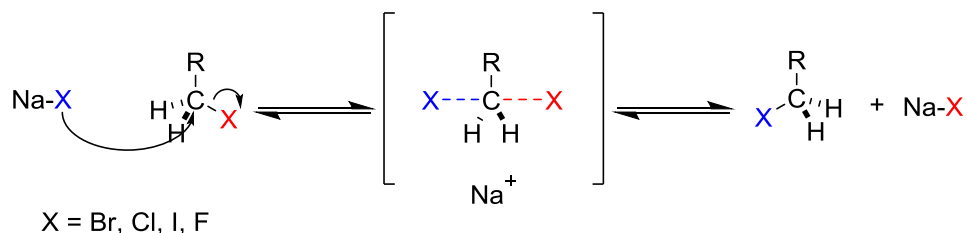
Figura 9. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **41**

6.6 Reacción de Finkelstein en la formación del yoduro de éster 42



Esquema 15. Formación del yoduro de éster 42

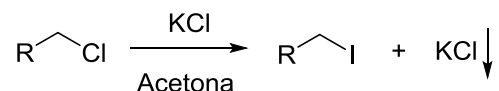
La reacción de Finkelstein, es un procedimiento sintético de sustitución tipo S_N2 , que tiene como finalidad el intercambio del halógeno en un haluro de alquilo mediante el uso de un haluro alcalino (Esquema 15).¹⁹



Esquema 16. Reacción de Finkelstein

Como se ve en el Esquema 15, la reacción es un proceso dinámico; la posición del equilibrio depende de la nucleofilia del anión y de la presencia de un buen grupo saliente. Por ejemplo, las reacciones con KF producen fluoroalcanos fácilmente ya que el ión fluoruro es un buen nucleófilo y un mal grupo saliente (debido a la estabilidad del enlace C-F). La posición del equilibrio también depende de la solubilidad de la sal metálica en el disolvente usado. Por ejemplo, la sustitución de bromo- y cloroalcanos con yoduro de

potasio (KI) en acetona produce el yodoalcano deseado ya que el cloruro de potasio (KCl) y el bromuro de potasio (KBr) son insolubles en acetona (**Esquema 16**).²⁰



Esquema 17. Sustitución del cloro por el yodo

Para la obtención del compuesto **42** aplicamos una reacción de Finkelstein, empleando yoduro de sodio (NaI) en acetona, y al cabo de 4 h se obtuvo el producto **42** en un rendimiento del 74% (**Esquema 15**).

El espectro de RMN ¹H es muy similar a los presentados anteriormente (**Figura 10**). La confirmación de que se había llevado a cabo la sustitución del átomo de bromo por yodo vino dada por la inspección del espectro de RMN ¹³C del compuesto **42**, en el que se observa la señal del carbono que sostiene el átomo de yodo en -6 ppm.

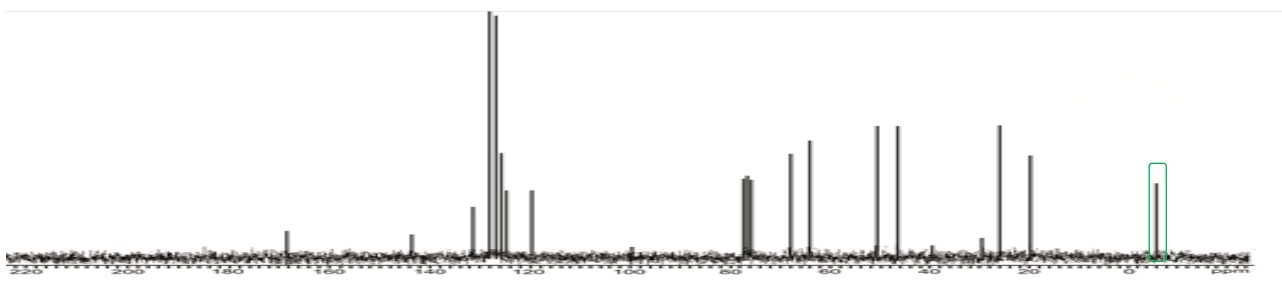


Figura 10. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 300 MHz) del compuesto **42**

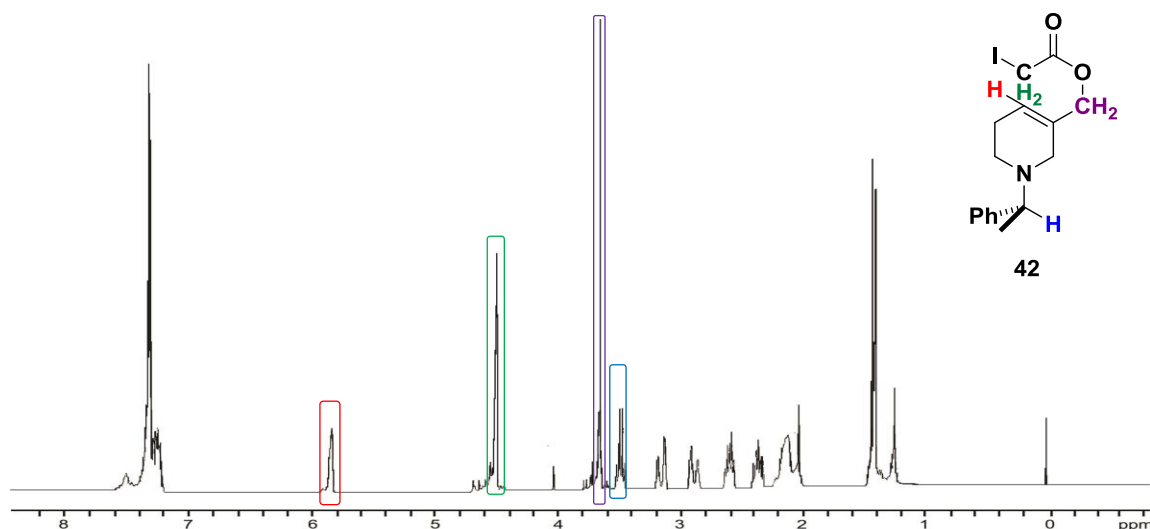
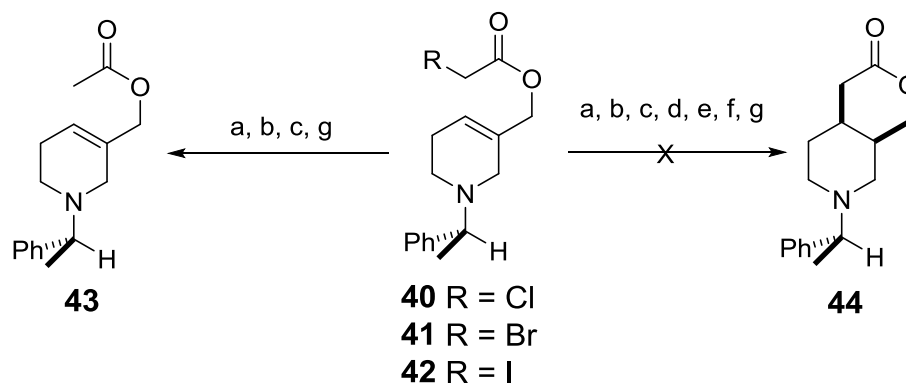


Figura 11. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 300 MHz) del compuesto **42**

6.8 Ciclación 6-endo-trig radicalaria



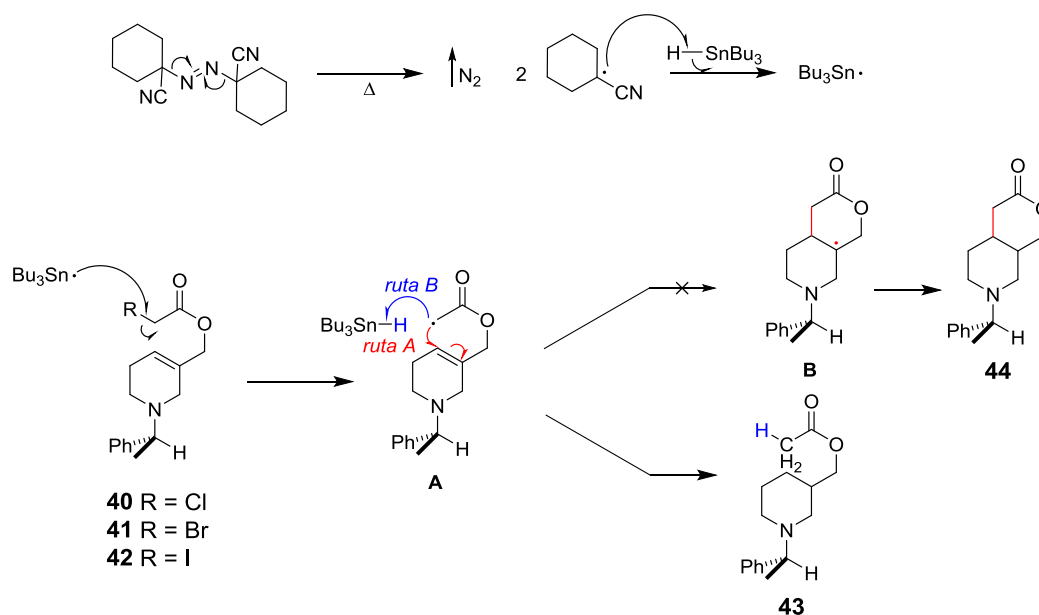
Esquema 18. Obtención del compuesto **44** mediante una reacción de radicales libres

La formación de la lactona **44** vía una reacción de ciclación radicalaria 6-endo-trig representa la reacción crucial en esta propuesta sintética. Los primeros ensayos realizados se llevaron a cabo en condiciones clásicas reductoras; esto es, usando ABCN como iniciador, *n*Bu₃SnH como propagador de radicales libres y en tolueno a reflujo (**Tabla 1**, experimentos 1, 2, 3 y 4).

Experimento	Iniciador	Propagador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Producto
40a	AIBN (1.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (1.5 equiv)	Tolueno	110	3	43
40b	AIBN (1.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (1.5 equiv)	Tolueno	110	5	43
40c	AIBN (1.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (1.5 equiv)	Tolueno	110	10	43
40d	BEt ₃ (3.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (2.7 equiv)	THF	ta	2	degradación
41e	BEt ₃ (3.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (2.7 equiv)	THF	ta	2	degradación
41f	BEt ₃ (3.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (2.7 equiv)	THF	ta	5	degradación
42g	BEt ₃ (3.0 equiv)	<i>n</i> Bu ₃ SnH (2.7 equiv)	THF	50	16	43

Tabla 1. Condiciones de reacción

La principal dificultad en la manipulación de la reacción de ciclación *6-endo-trig* está asociada con el hecho de que el radical **A** reacciona muy rápidamente para dar el producto de reducción prematura con hidruro de tributilestano, la solución es mantener la concentración del agente reductor (hidruro de tributil estaño) tan baja como sea operable, por lo que este reactivo se agregó diluido (0.008 M) gota a gota. En el primer ensayo realizado con el precursor **40** (Tabla 1, ensayo 1) el tiempo de adición fue de tres horas y el único producto observado fue el producto de reducción prematura **43** (**Esquema 19**). Debido a este resultado obtenido, se decidió prolongar aún más el tiempo de adición, y de esta forma favorecer el proceso intramolecular (ciclación *6-endo-trig*), por lo que se realizaron dos experimentos más en los que la adición del propagador de radicales libres se llevo a cabo entre 5 y 10 horas, observando el mismo resultado (Tabla 1, ensayos 2 y 3). En ninguno de los casos se observaron trazas de la lactona **44**.



Esquema 19. Mecanismo de reacción

El espectro de resonancia magnética nuclear del compuesto **43** mostró una señal simple que integra para 3 hidrógenos en aproximadamente 2 ppm, característica del acetato $\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}_3}$ (Figura 12).

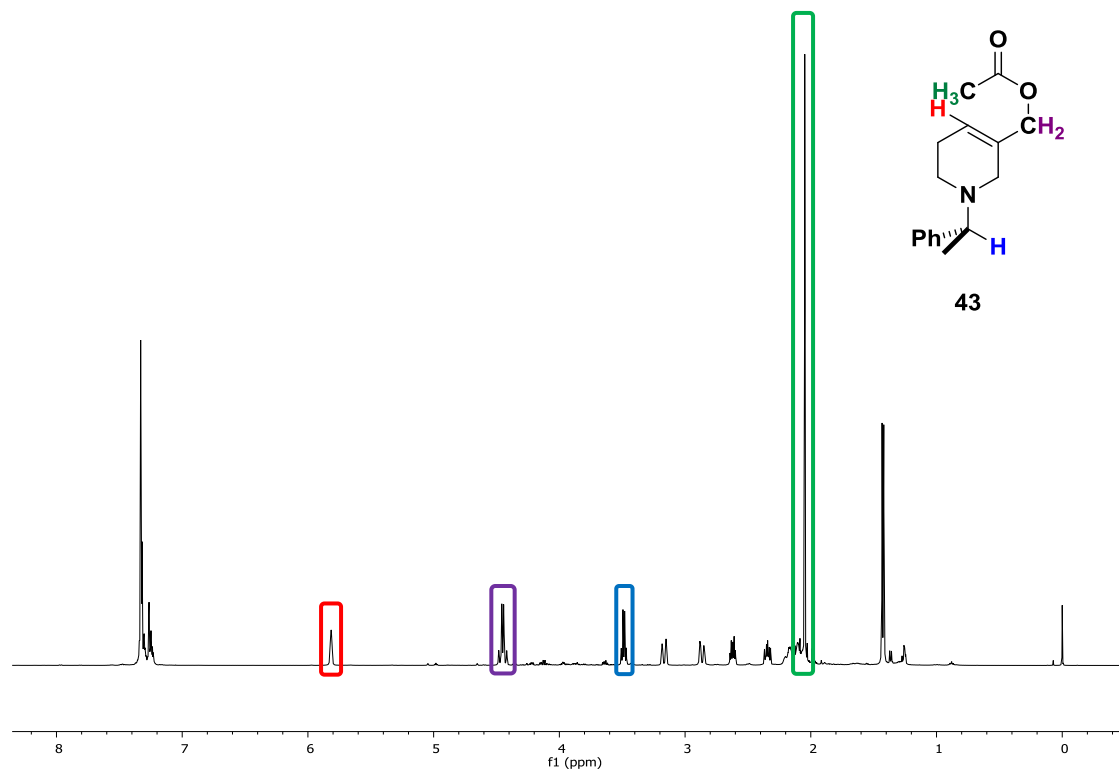


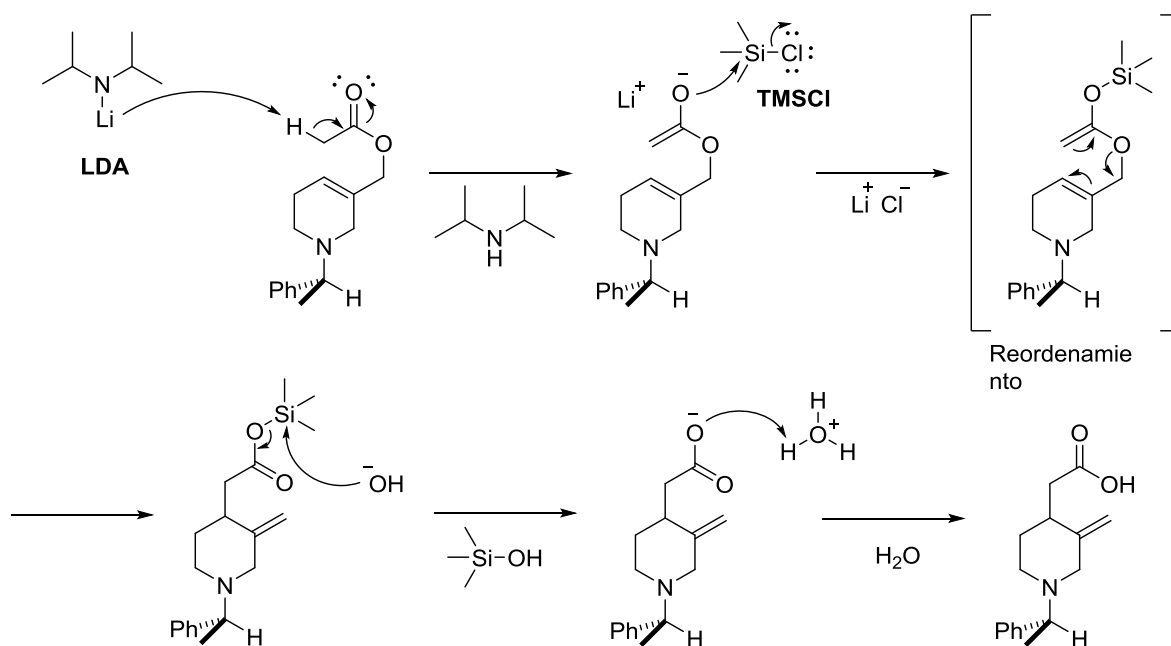
Figura 12. Espectro de RMN^{-1}H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **43**

Se decidió entonces emplear el sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ como iniciador de radicales libres, debido a que ofrece la gran ventaja de ser eficiente a bajas temperaturas (incluso a -78°C); hidruro de tributilestaño para propagar la cadena radicalaria; y THF anhidro-desgaseado como disolvente.

Para el caso del α -cloroéster sólo se observó la degradación de la materia prima, debido probablemente a que el precursor de radicales libres se encontraba contaminado con la hidrazina **50** derivada de la DIAD usada en la reacción de Mitsunobu (**Tabla 1**, ensayo 1). Se decidió emplear el precursor de radicales libres **41** porque la energía de disociación de enlace C-Br es mucho menor que aquélla del enlace C-Cl y se obtuvo el

alcohol **39** se trató con NaH y cloruro de acetilo y al cabo de 2 h se obtuvo el éster **43** en un rendimiento del 45%.

En el procedimiento se utilizó diisopropilamiduro de litio (LDA) y cloruro de trimetilsililo (TMSCl) en condiciones de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h (**Esquema 19**). Además, se decidió preparar la LDA, utilizando diisopropilamiduro (DIPA) y *n*-butillitio a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El propósito de utilizar la LDA, se debe a que es una base muy fuerte y sirve para la desprotonación de compuestos que presenten una acidez débil (alcoholes y compuestos carbonílicos) que poseen un carbono α con hidrógeno (**Esquema 20**).



Esquema 20. Reordenamiento Ireland-Claisen

Sin embargo, en ninguno de los ensayos realizado se obtuvo el compuesto deseado debido a que el LDA no logro formar el enolato, y el reordenamiento de Claisen no se llevó a cabo.

7. Conclusión

Se logró la obtención del anillo piperídico, mediante una eficiente metodología, la cual nos ofreció buenos resultados. Se pudo aplicar la reacción de Mitsunobu, obteniendo el compuesto **40**, aunque en bajos rendimientos. Se logró con éxito la obtención del compuesto bromo éster **40**, en buenos rendimientos, además que al aplicarle la reacción de Finkelstein, se obtuvieron buenos resultados.

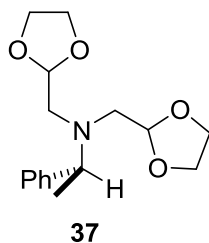
8. Sección experimental

8.1 Generalidades

Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándar.²¹ La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. El material de reacción se secó previamente en una estufa a 100 °C. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Varian de 300 MHz y Bruker de 500 MHz, en una disolución de CDCl_3 haciendo uso de TMS como referencia interna; de la marca Aldrich. Las constantes de acoplamiento se expresan como J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales en un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha.

Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589nm) y se expresan en grados. Las muestras de los diferentes compuestos se disolvieron en CHCl_3 y CH_2Cl_2 grado reactivo. Las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresa en g/100 mL. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina, utilizando placas comerciales de gel de sílice 60 marca Alugram y empleando una lámpara de luz ultravioleta marca Mineralight, modelo UVGL-25 (254-366 nm), así como molibdato de amonio, Dragendorff, *p*-anisaldehído y cámara de yodo para su revelado. Como eluyentes se emplearon diferentes mezclas de Hexano:AcOEt grado técnico, destilados al vacío.

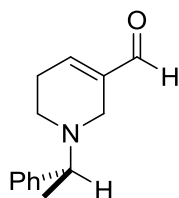
La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna empleando disolventes grado técnico, destilados al vacío.

(S)-N,N-bis(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-1-feniletan-1-amina

En un matraz de 250 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se prepara una disolución de K_2CO_3 (37.06 g, 268.196 mmol) en 35 mL de CH_3CN . A continuación se adiciona la (S)-(-)-1-feniletilamina (13.82 mL, 107.278 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (29.00 mL, 246.740 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 12 h. Al concluir, se lleva la reacción a temperatura ambiente, las sales que se forman se filtran con AcOEt y el disolvente se concentra a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo en cromatografía en columna, utilizando gel de sílice en un sistema 4:1 (Hexano/AcOEt). La apariencia del producto obtenido es de un líquido viscoso amarillo. Se obtiene un rendimiento del 76.26%.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.34 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.78 (td, $J = 7.6$, 4.8, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.82 (q, $J = 7.2$, 1H), 3.90 (m, 4H), 4.82 (t, $J = 5.2$, 2H), 7.28 (m, 5H).

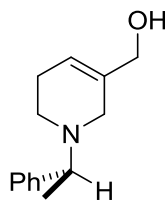
RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.6, 32.1, 45.0, 59.1, 64.5, 64.6, 103.3, 126.4, 127.5, 127.8, 143.9.

(S)-1-(1-Feniletil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbaldehído**38**

En un matraz de 250 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se prepara una disolución de **37** (24.00 g, 81.810 mmol) en 24 mL de 1,4-dioxano y 24 mL de HCl 5.0 N, la cual se lleva a reflujo durante 2.0 h. Al concluir la reacción, se adicionan 30 mL de H₂O y hojuelas de NaOH hasta alcanzar un pH básico (pH = 8). A la mezcla obtenida, se le aplican extracciones con AcOEt (3 x 25 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra al vacío. Se obtiene un rendimiento del 94.31%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (d, *J* = 6.8, 3H), 2.40 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 16.0, 1H), 3.46 (d, *J* = 16.0, 1H), 3.57 (q, *J* = 6.8, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 9.41 (s, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 19.6, 27.6, 46.5, 46.6, 64.4, 127.1, 127.5, 128.3, 140.3, 143.0, 148.9, 192.5.

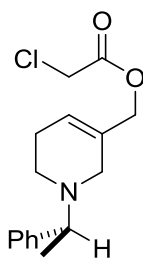
(S)-(1-(1-Feniletíl)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il) metanol**39**

En un matraz de 250 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se adiciona el compuesto **38** (16.60 g, 77.162 mmol) junto con 170 mL de MeOH. A continuación, se añade lentamente NaBH₄ (5.49 g, 154.405 mmol), se deja en agitación durante 30 minutos y posteriormente se concentra el exceso de disolvente. Se agregan 30 mL de agua destilada y se realizan extracciones con AcOEt (3 x 30 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra al vacío. La apariencia del producto es un líquido muy viscoso amarillo oscuro. Se obtiene un rendimiento del 94.33%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (d, *J* = 6.8, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.34 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 16, 1H), 3.49 (q, *J* = 6.8, 1H), 3.96 (s, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.31 (m, 5H).

RMN ¹³C (126 MHz CDCl₃) δ: 19.8, 25.7, 47.2, 50.5, 64.4, 65.0, 120.0, 126.9, 128.1, 136.5, 143.0.

Reacción de Mitsunobu para la obtención de

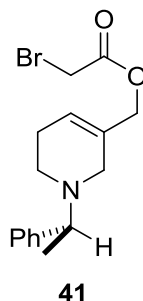
(S)-(1-(1-Feniletíl)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil 2-cloroacetato**40**

En un matraz de 100 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se prepara una disolución del compuesto **39** (0.10 g, 0.460 mmol), PPh₃ (1.21 g, 0.918 mmol), ClCH₂CO₂H (0.50 g, 0.503 mmol) y DIB (0.37 g, 1.148 mmol) en 4 mL de THF en agitación. A continuación el matraz de reacción se coloca en un baño de hielo y se agrega gota a gota el DIAD (0.009 mL, 0.044 mmol). Después de 12 h, a la mezcla de reacción se le adicionan 10 mL de éter etílico grado reactivo y se procede a realizar extracciones con una solución de bicarbonato de sodio (2 x 5 mL) y después con salmuera (1 x 5 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice, en un sistema 4:1 (Hexano-AcOEt). La apariencia del producto es de un líquido viscoso amarillento. Se obtiene un rendimiento del 22.22 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (d, *J* = 6.3, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.34 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 16, 1H), 3.49 (q, *J* = 6.8, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.31 (m, 5H).

RMN ¹³C. (75 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 21.7, 25.5, 25.6, 40.5, 46.2, 46.3, 50.4, 50.5, 64.1 68.0, 124.8, 126.0, 126.7, 127.3, 128.0, 130.7, 143.2, 166.8.

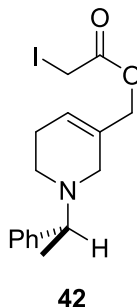
(S)-(1-(1-Feniletíl)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil 2-bromoacetato



En un matraz de 50 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se prepara una disolución del compuesto **39** (0.18 g, 0.828 mmol) en 8 mL de THF, se coloca en agitación y se adiciona gota a gota una solución de HCl 5N hasta alcanzar un pH = 4. Después de 0.5 h, se concentra el disolvente y se le agregan 8 mL de CH₂Cl₂. Se coloca la reacción en agitación y se adiciona gota a gota BrCH₂COBr (0.72 mL, 0.990 mmol). Después de 12 h se adiciona gota a gota una solución de NaHCO₃ hasta alcanzar un pH = 8. A La mezcla de reacción se le aplican extracciones con AcOEt (3 x 10 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice, en un sistema 4:1 (Hexano-AcOEt). La apariencia del compuesto es de un líquido viscoso poco amarillento. Se obtiene un rendimiento del 41.08%.

RMN ¹³C. (75 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 25.5, 25.6, 46.3, 50.3, 64.2, 68.1, 125.9, 126.8, 127.3, 128.0, 130.6, 143.0, 166.7.

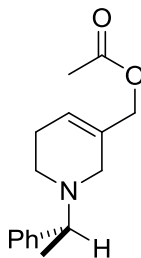
Reacción de Finkelstein, para la obtención de (S)-1-(1-feniletil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil 2-yodoacetato



En un matraz de 100 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se prepara una disolución del compuesto **41** (0.05 g, 0.153 mmol) y NaI (0.03 g, 0.260 mmol) disueltos en 2 mL de acetona. Se cubre el matraz perfectamente con papel aluminio y se coloca en agitación en un baño de hielo. Después de 4 h, a la mezcla de reacción se le aplican extracciones con AcOEt (3 x 5 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra al vacío. La apariencia del compuesto es de un líquido muy viscoso de color amarillento. Se obtiene un rendimiento del 74.51%.

RMN¹³C. (75 MHz, CDCl₃) δ 19.92, 25.98, 46.58, 50.74, 64.45, 68.28, 125.99, 126.92, 127.54, 128.20, 131.20, 143.60, 168.50.

Reacción de la acetilación para la obtención (S)-(1-(1-feniletil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil acetato



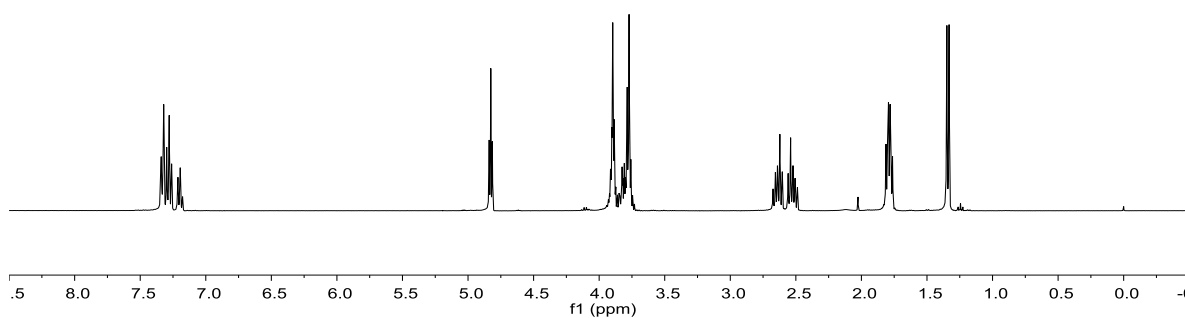
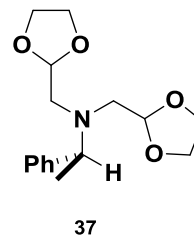
43

En un matraz de 50 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se prepara una disolución de **39** (0.50 g, 2.300 mmol) y NaH al 60% (0.36 g, 9.238 mmol) disueltos en 10 mL de THF. Se coloca la reacción a reflujo y después de 1 h se adiciona CH₃COCl (0.32 mL, 4.611 mmol). Después de 1 h, se adicionan 2 mL de una solución de NaHCO₃ y se le aplican extracciones con AcOEt (3 x 15 mL), se seca con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se procede a purificar por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice, en un sistema 4:1 (Hexano:AcOEt). La apariencia del producto es de un líquido poco viscoso, incoloro. Se obtiene un rendimiento del 45.90%.

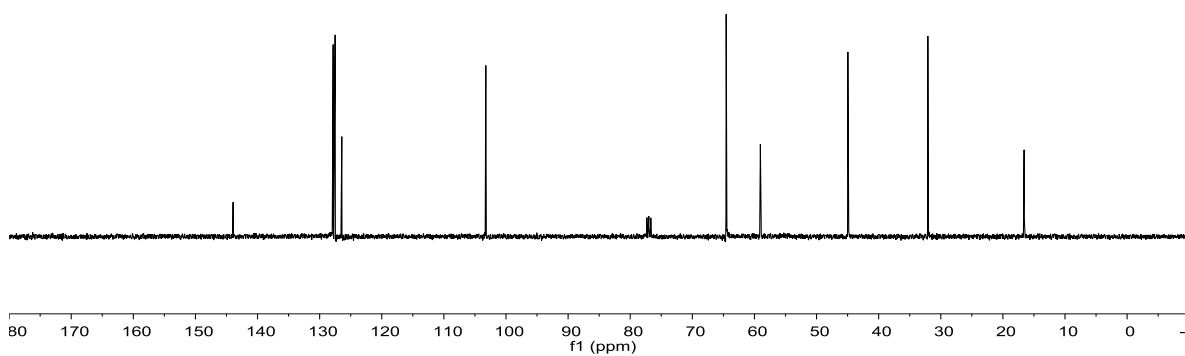
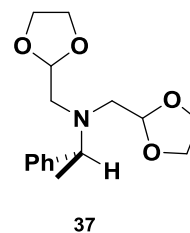
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (d, *J* = 7.0, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.34 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 16, 1H), 3.49 (q, *J* = 6.8, 1H), 4.47 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.31 (m, 5H).

RMN ¹³C. (126 MHz, CDCl₃) δ 20.05, 20.96, 25.97, 46.66, 50.95, 64.51, 66.88, 125.31, 126.93, 127.56, 128.24, 131.72, 143.75, 170.93.

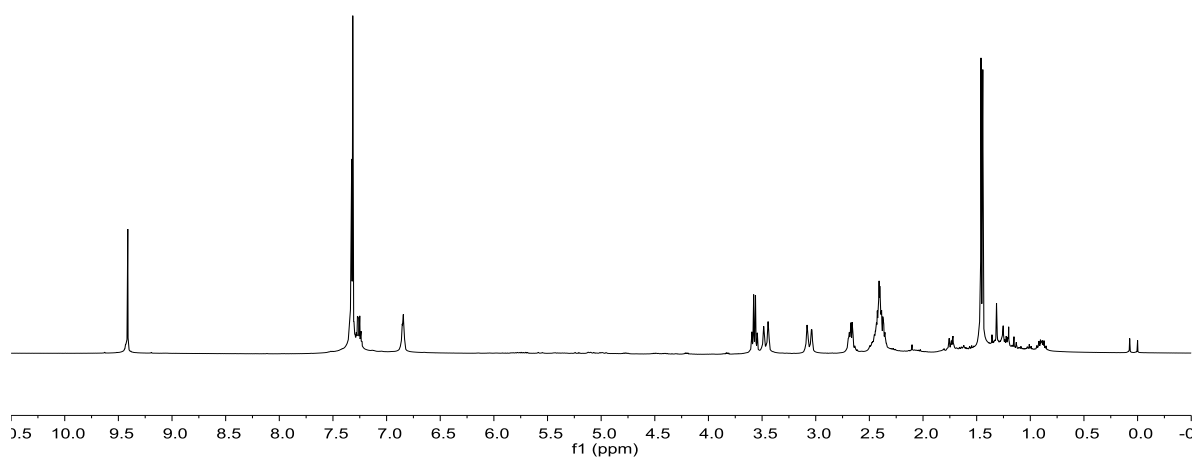
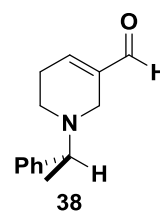
8.2 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (^1H) y Carbono (^{13}C)



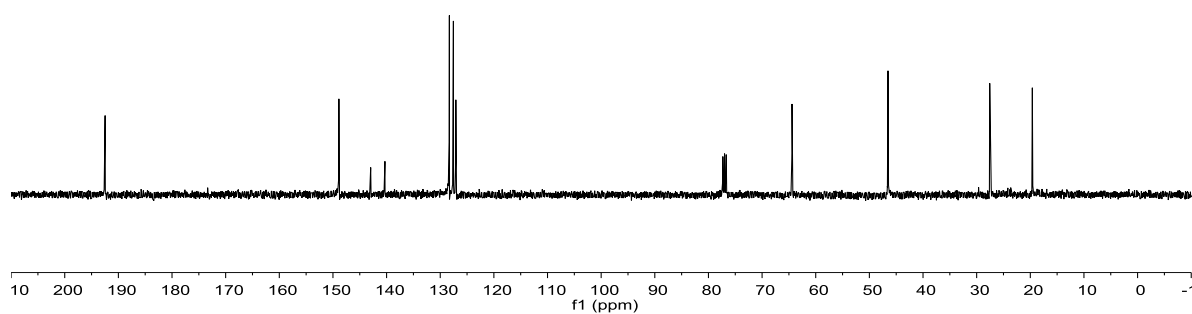
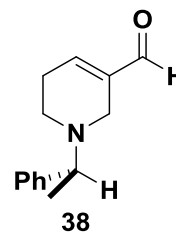
Espectro 1. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 37



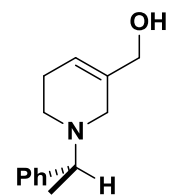
Espectro 2. $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3/TMS , 126 MHz) del compuesto 37



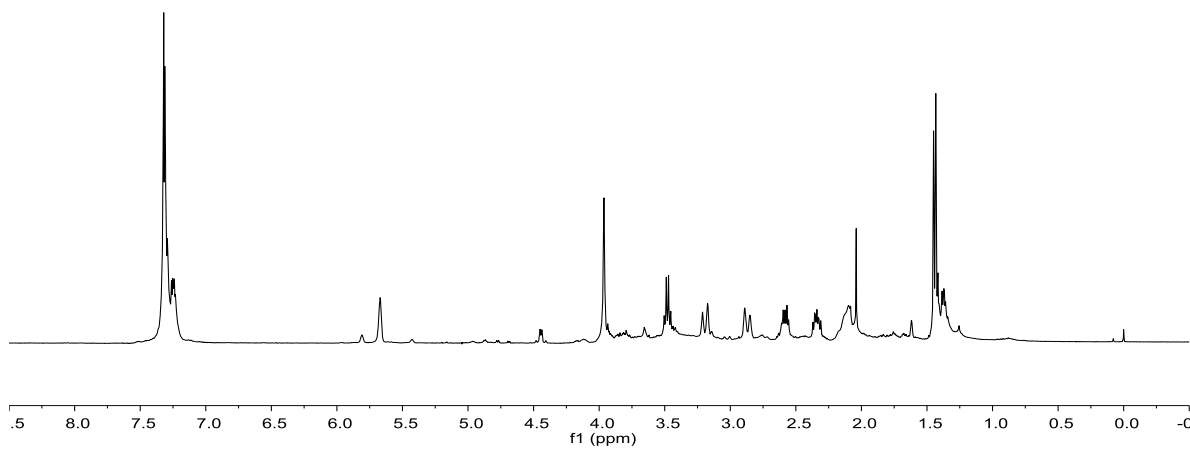
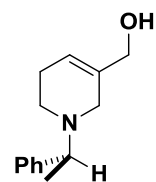
Espectro 3. RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **38**



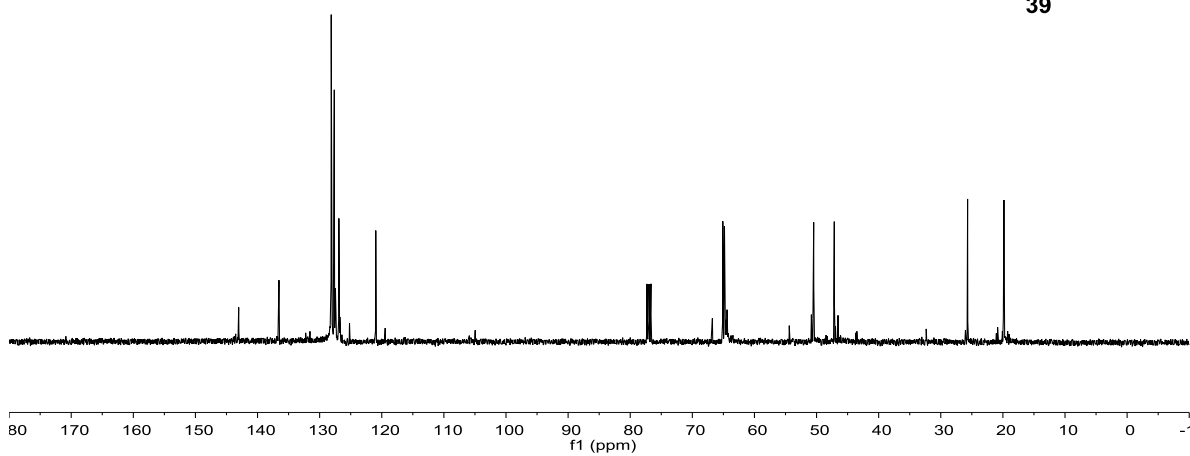
Espectro 4. RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto **38**

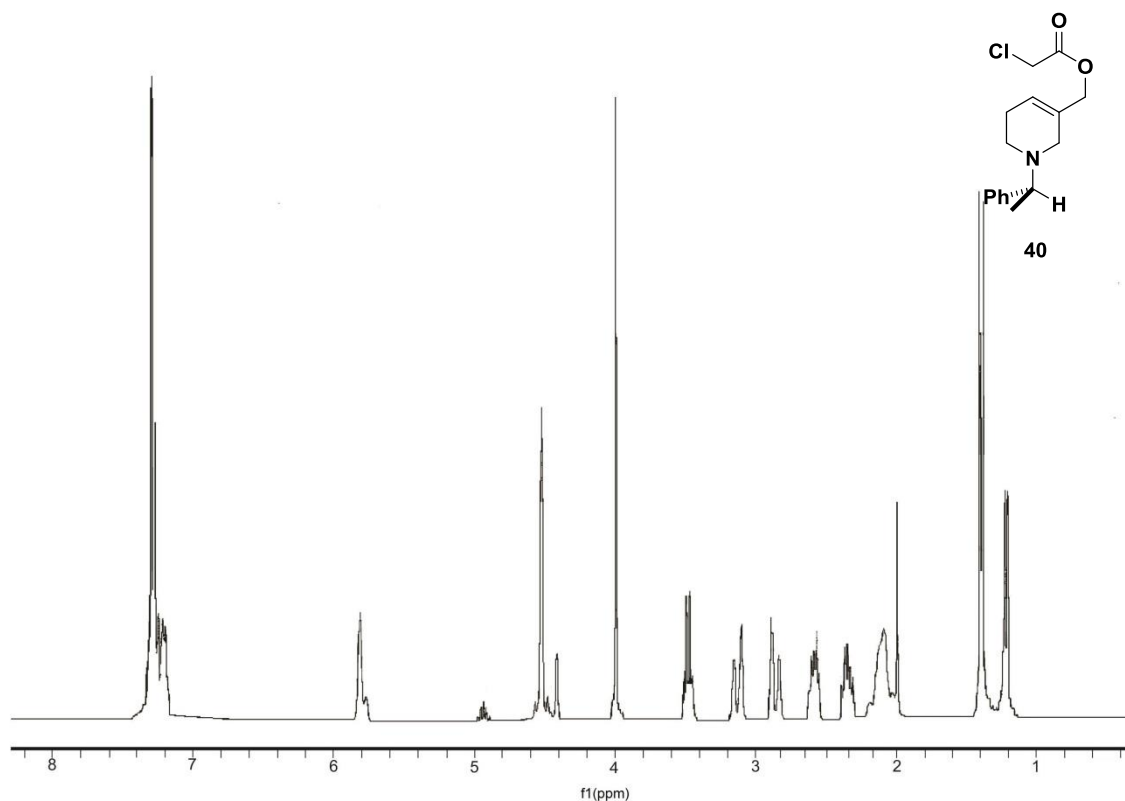


39

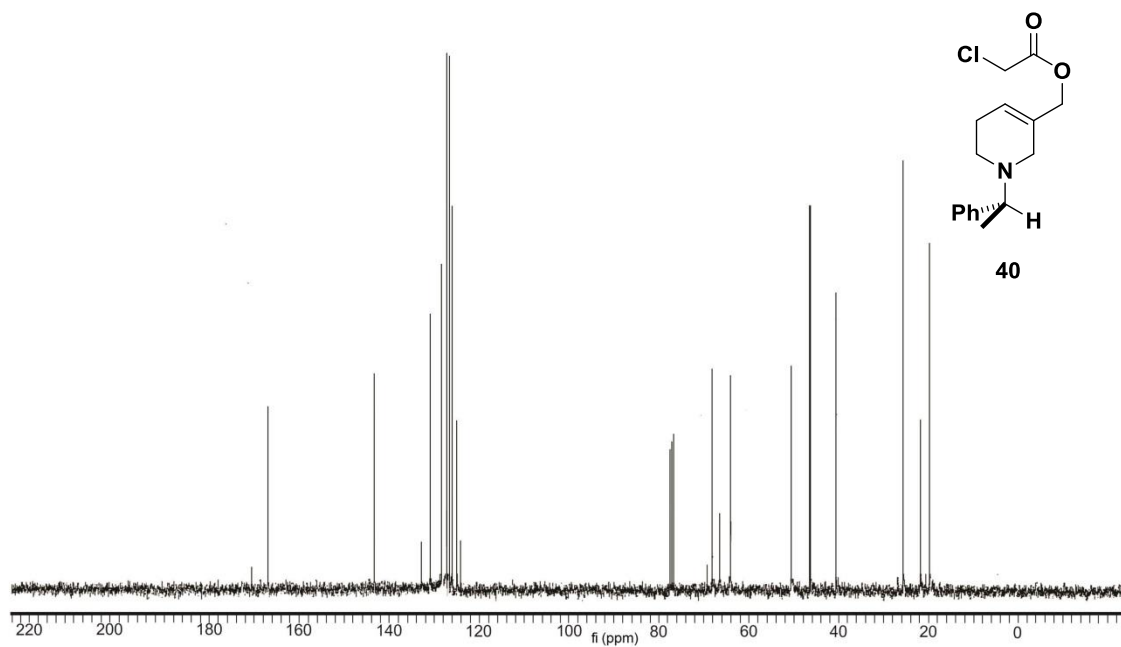
**Espectro 5.** RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **39**

39

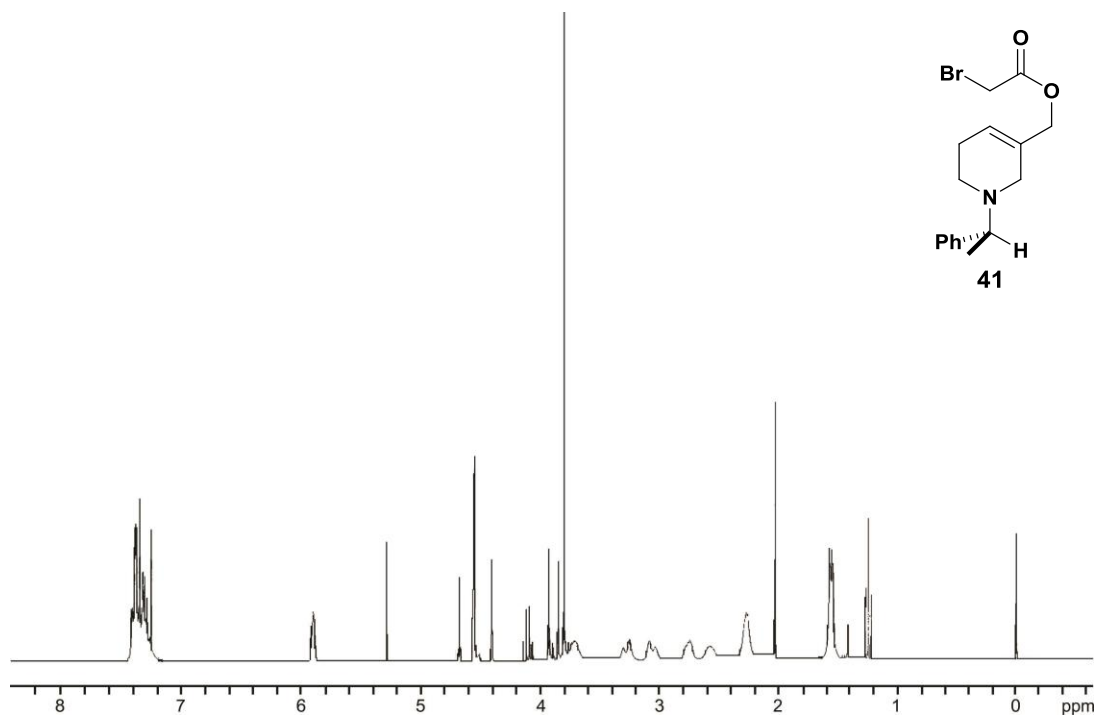
**Espectro 6.** RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **39**



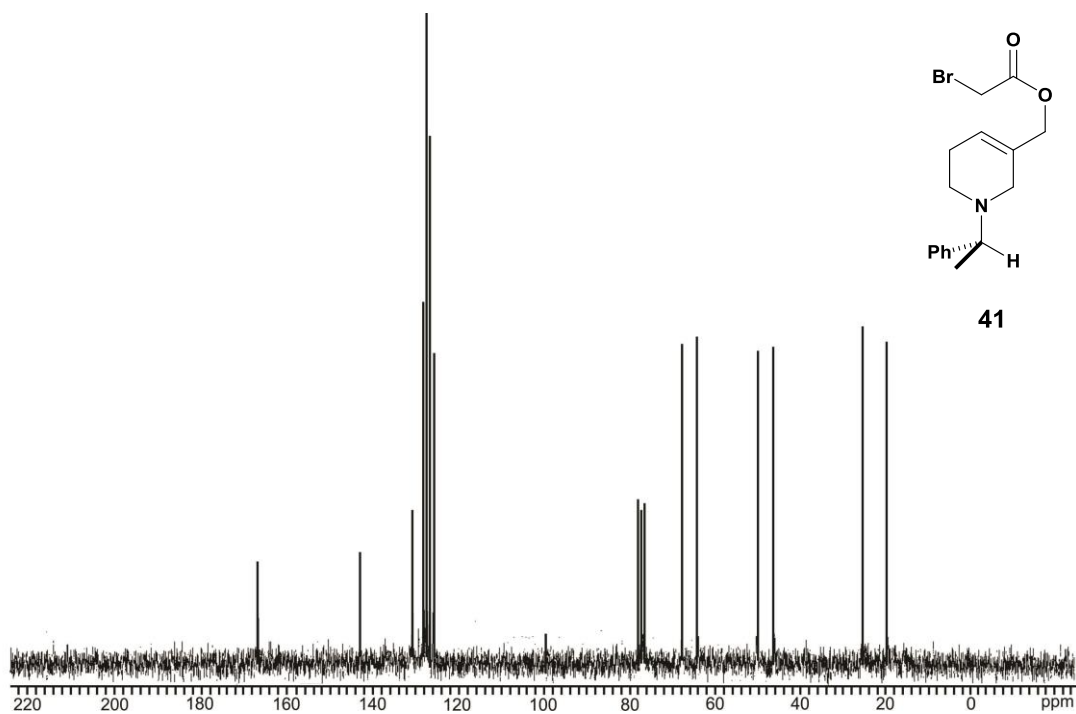
Espectro 7. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **40**



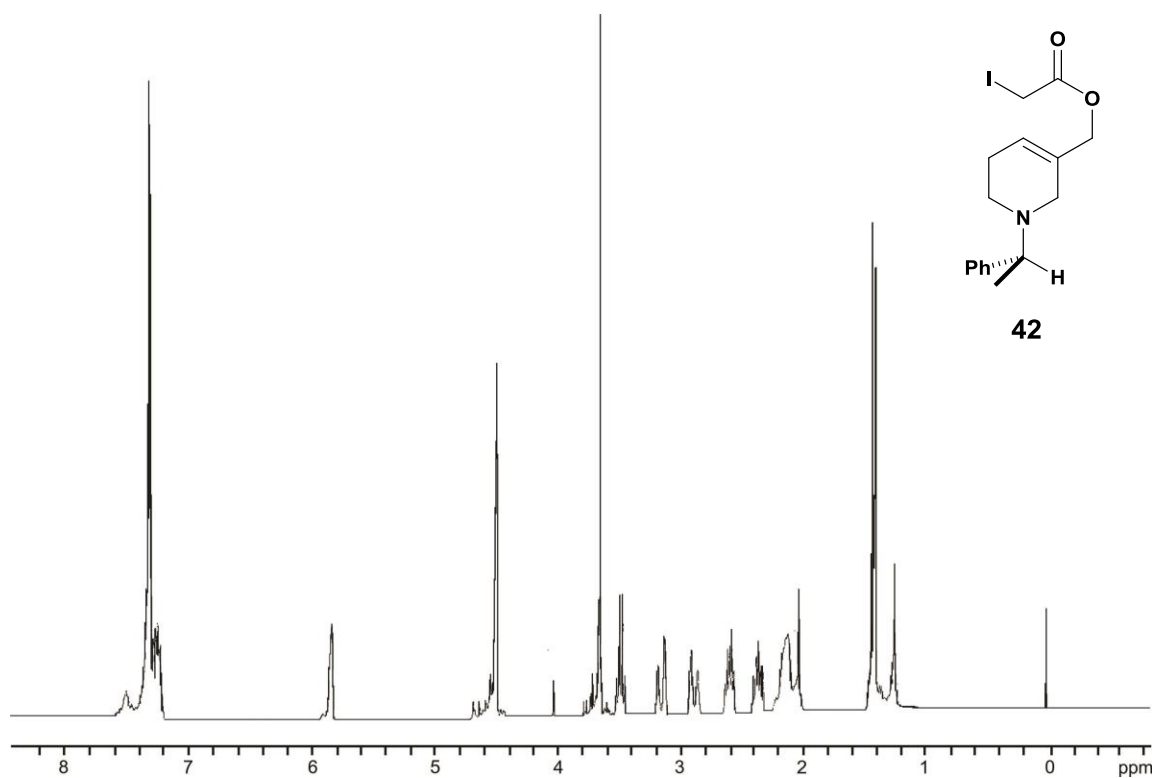
Espectro 8. $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **40**



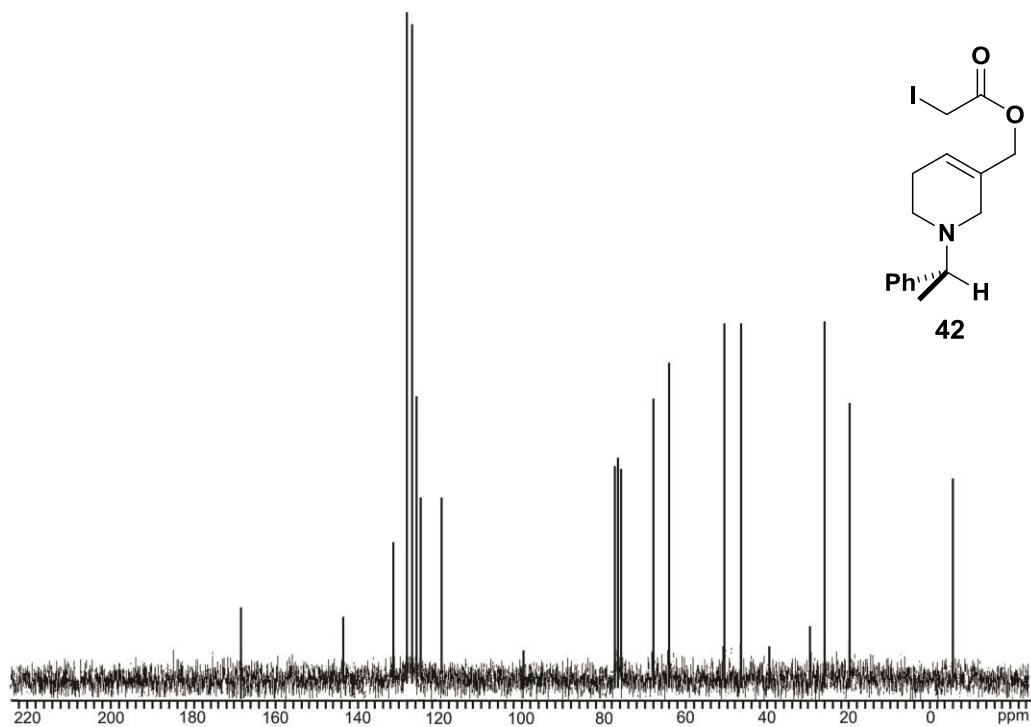
Espectro 9. RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **41**



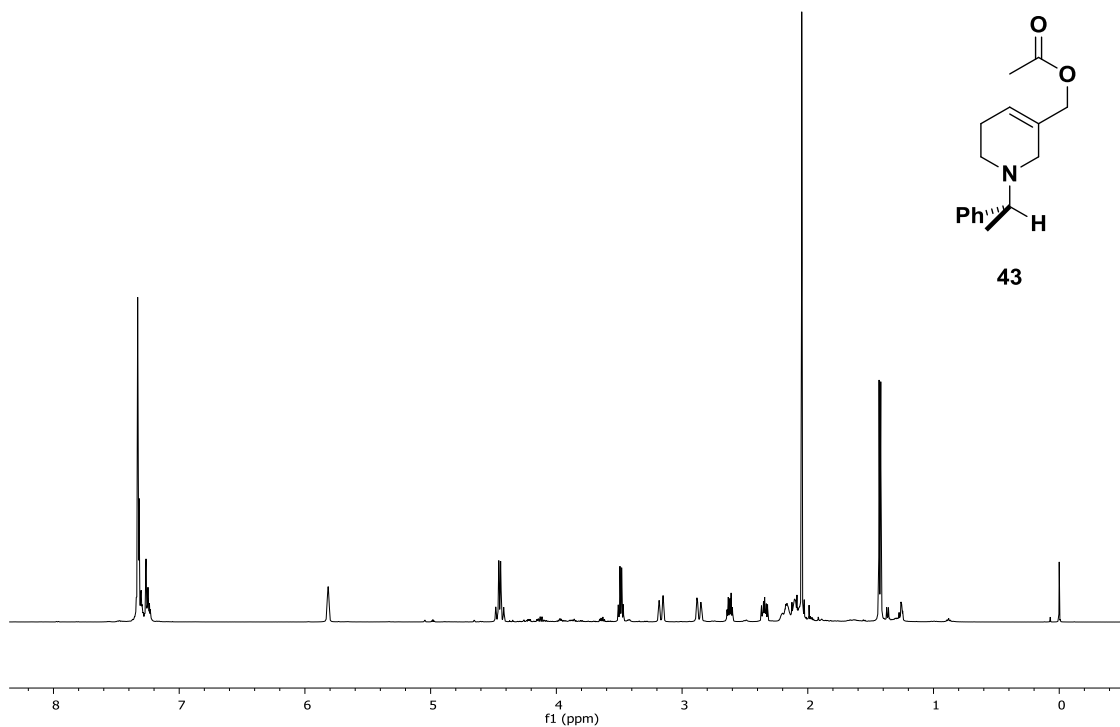
Espectro 10. RMN- ^{13}C (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **41**



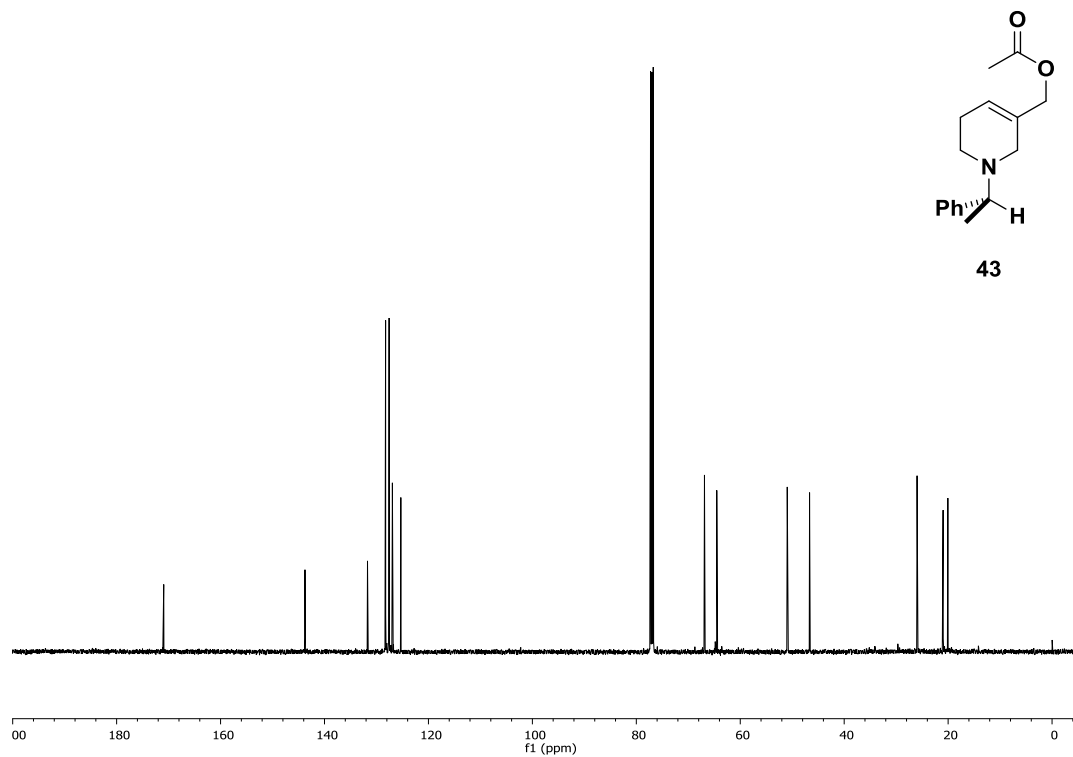
Espectro 11. RMN^{-1}H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto 42



Espectro 12. RMN^{-13}C (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto 42



Espectro 13. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **43**



Espectro 14. $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3/TMS , 126 MHz) del compuesto **43**

9. Bibliografía

1. Klages, F. Tratado de Química Orgánica, Editorial REVERTE **1968**, 573
2. Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis, Prof. Choong Eui Song, **2009**, pp 1.
3. Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725-1762.
4. Tsimachidis, D.; Česla, P.; Hájek, T.; Theodoridis, G.; Jandera, P. *J. Sep. Sci.* **2008**, *31*, 1130-1136.
5. Boratynski, P. J. *Molecular Diversity*, **2015**, *19*, 385-422.
6. Wilson, S. R.; Di Grandi, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4766-4772
7. a) W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 900-907; b) W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1501-1507.
8. Prostenik, M.; Prelog, V. *Helv. Chem. Acta*, **1943**, *26*, 1965
9. a) Uskokovic, R. M.; Henderson, T.; Reese, C.; Lee, H. L.; Grethe, G.; Gutzwiller, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 571-576; b) Uskokovic, M.; Reese, C.; Lee, H. L.; Grethe, G.; Gutzwiller, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5902-5904.
10. Brown, R. T.; Leonard, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 725-726.
11. Raymond L. Funk,* John D. Munger, Jr *J. Org. Chem.* 1984,49, **4319-4320**.
12. Hanessian, S.; Faucher, A-M.; Urger, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 231.
13. Parsons, A. F. *An Introduction to Free Radical Chemistry*, Blackwell Science, **2000**.
14. Togo, H. *Advance Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, Elsevier, **2004**.
15. Sunjic V.; Parnham, M. J. "Signposts to Chiral Drugs", **2011** Springer 38-40
16. Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, 739-752

17. Dandapani S¹, Curran DP., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3130 ± 3138
18. But, T. Y. S.; Toy, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9636-9637
19. Sorrel, T. N. *Organic Chemistry Second Edition*, University Science Books, **2006**,
20. Laue, T.; Plagens, A. *Named Organic Reactions Second Edition*, Ed. WILEY, **2005**,
112-113
21. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals Fourth Edition*,
Butterworth-Heinemann: Oxford **1996**.