



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES RADICALARIAS A PARTIR DE XANTATOS Y UN
ACOPLAMIENTO ENTRE DIAZOÉSTERES Y ÁCIDOS BORÓNICOS AMBOS
MEDIADOS POR LUZ VISIBLE

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. PEDRO LÓPEZ MENDOZA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., SEPTIEMBRE, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**REACCIONES RADICALARIAS A PARTIR DE XANTATOS Y UN
ACOPLAMIENTO ENTRE DIAZOÉSTERES Y ÁCIDOS BORÓNICOS
AMBOS MEDIADOS POR LUZ VISIBLE**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. PEDRO LÓPEZ MENDOZA

**DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2020

“Sería muy poco el atractivo que nos ofrece el conocimiento si no hubiera que vencer tantos obstáculos, tanto pudor, para alcanzarlo.”

Friedrich Nietzsche

“Todo me sirve, nada se pierde, yo lo transformo.”

Gustavo Cerati

Jurado Asignado

Presidente	Dr. Jaime Escalante García	UAEM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química. UNAM
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM

Este trabajo se desarrolló en los laboratorios 1-2 y 2-3 del Instituto de Química de la UNAM. Con el financiamiento de los proyectos PAPIIT-DGAPA IN210516 y PAPIIT-DGAPA IN208719.

M. en C. Pedro López Mendoza
Sustentante

Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez
Asesor

Agradecimientos

A mi *alma mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México, mi casa desde hace 15 años y el lugar donde me he formado como científico y ser humano.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, por financiar mis estudios de Doctorado (No. Becario: 308233, No. CVU: 592003).

A mi asesor, Dr. Luis D. Miranda. Gracias Luis, por todo el apoyo que me has brindado dentro y fuera del laboratorio, por confiar en mí y motivarme a ser un mejor científico.

A los miembros de mi comité tutor, Dra. Susana Porcel García y Dr. Héctor García Ortega, por sus valiosas aportaciones durante el desarrollo de este proyecto.

A los miembros de mi jurado, Dr. Jaime Escalante García, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. José Gustavo Ávila Zárraga, Dr. Héctor García Ortega y Dr. Alejandro Cordero Vargas. Por sus valiosos comentarios que, sin duda, enriquecieron de forma significativa este trabajo.

Al personal del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por todo el apoyo administrativo. Dr. Luis Emilio Orgaz Baqué, Q.F.B. Josefina Tenopala García, Ana María Nuñez, L. A. Mary Cruz Salazar García, Ana Valeria Barrientos González y Lic. Jesús Gumaro Viacobo Flores.

A Los técnicos académicos del Instituto de Química. Dra. Ma. del Carmen García González, Q. Ma. de los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Q.F.B. Ma. del Rocío Patiño Maya, Ing. Gladys Cortés Romero y Dra. Ana Luisa Silva Portillo por la capacitación y el soporte técnico brindado. Al Dr. Arturo Jiménez Sánchez por los estudios de extinción de luminiscencia y a la M. en C. Lizbeth Rodríguez por los experimentos de UV-Visible.

A mis colaboradores, John Eduard Díaz Velandia, Enrique Becerril Rodríguez y Fernando García Aguayo.

A Ingrid Astrid Espinosa López, por todo el amor que me has brindado, por apoyarme y alentarme a perseguir mis sueños. Gracias por ser mi cómplice todo este tiempo y enseñarme a ser una mejor persona, te amo.

A mi madre, Margarita Mendoza Domínguez. Porque con tu ejemplo me has enseñado a nunca rendirme y seguir adelante a pesar de las adversidades. Te amo mamá.

A mis hermanos Alfredo López Mendoza y David López Mendoza, ustedes han contribuido significativamente para que hoy este en donde estoy.

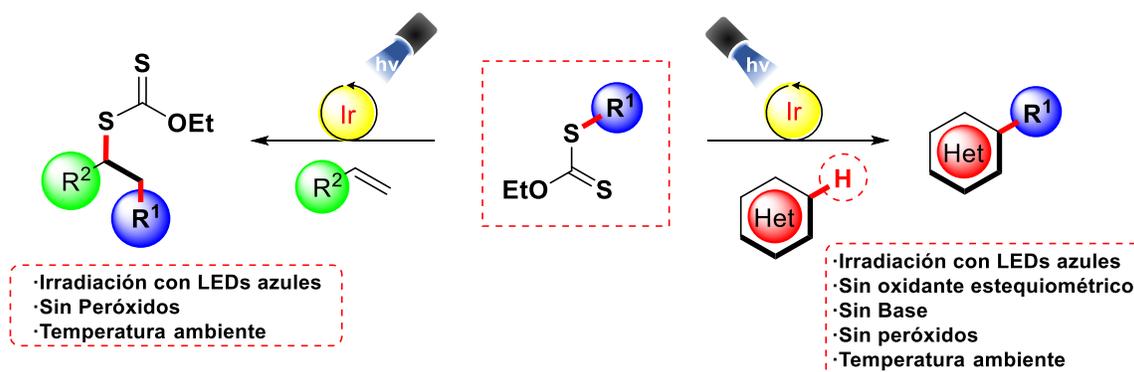
A Lulú López y Germán Espinosa, gracias por ayudarme y tratarme como a un hijo.

A mis compañeros del laboratorio 1-2 y 2-3 del Instituto de Química. David Contreras Cruz, Marco Vinicio Mijangos Linares, Jazmín García Ramírez, Fernando García Aguayo, Adriana Romo Pérez, Yoarhy Amador Sánchez, Lilia Fuentes, Enrique Becerril Rodríguez, Eduardo Hernández, Ricardo Gutiérrez, Cynthia Orta Sotelo, Mario Castañón, Edson García, Norberto González, Howard Díaz Salazar, Josué Vázquez Chávez, Karen Ruiz, Ángel Ramírez Trinidad y Andrés Aguilar Granda.

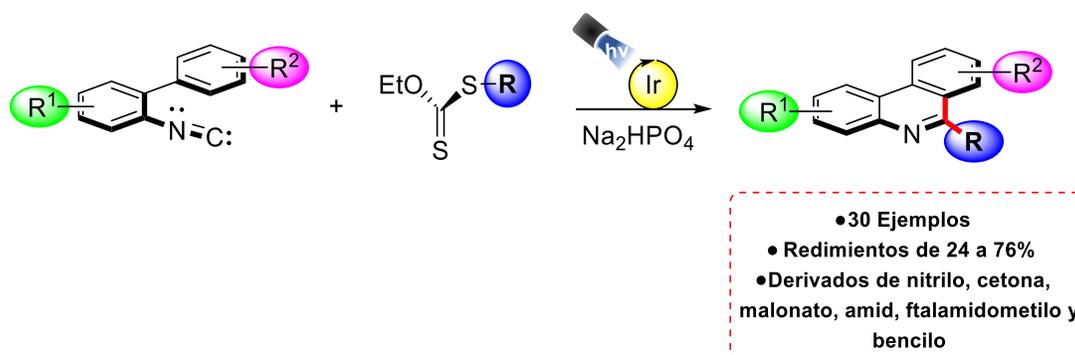
Al personal administrativo y de base del Instituto de Química por facilitar nuestra labor científica.

Resumen

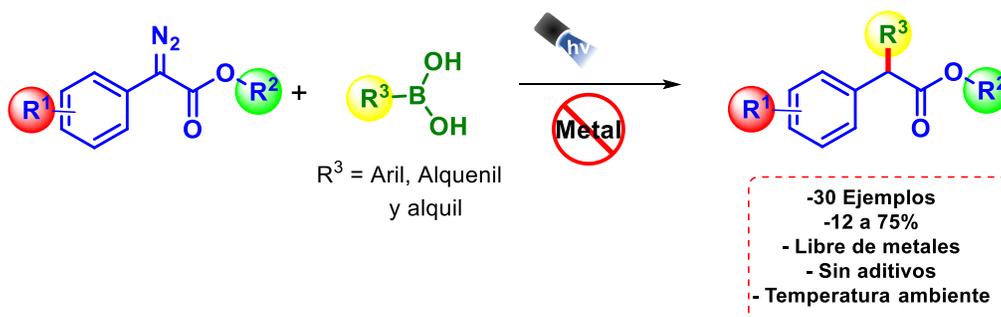
1) En este trabajo se describe un método para la generación de radicales electrofílicos a partir de *O*-etil *S*-alquil xantatos, bajo catálisis fotoredox, utilizando *fac*-Ir(ppy)₃ como fotocatalizador e irradiación con LEDs azules. El protocolo puede ser utilizado en reacciones de transferencia de grupo xantato intermolecular y en adiciones radical oxidativas sobre varios sistemas heteroaromáticos. El proceso no requiere de alta temperatura y en la adición radical oxidativa sobre sistemas aromáticos el paso de oxidación es parte del ciclo catalítico, por lo tanto, no se requiere un oxidante como DLP en cantidades estequiométricas.



2) Además, se describe una reacción fotocatalítica en cascada de adición/ciclación sobre 2-biarilisonitrilos. Esta reacción permite la obtención de 6-alkilfenantridinas de manera práctica y modular. Se pueden usar xantatos derivados de nitrilos, cetonas aromáticas y alifáticas, malonatos, amidas, así como derivados de ftalamidometilo y bencilo, para obtener fenantridinas 6-alkiladas con una amplia diversidad de sustituyentes. La reacción procede bajo condiciones suaves y sin el empleo de un oxidante en cantidades estequiométricas. Se sintetizaron 30 fenantridinas en rendimientos que van de 24 a 76%.

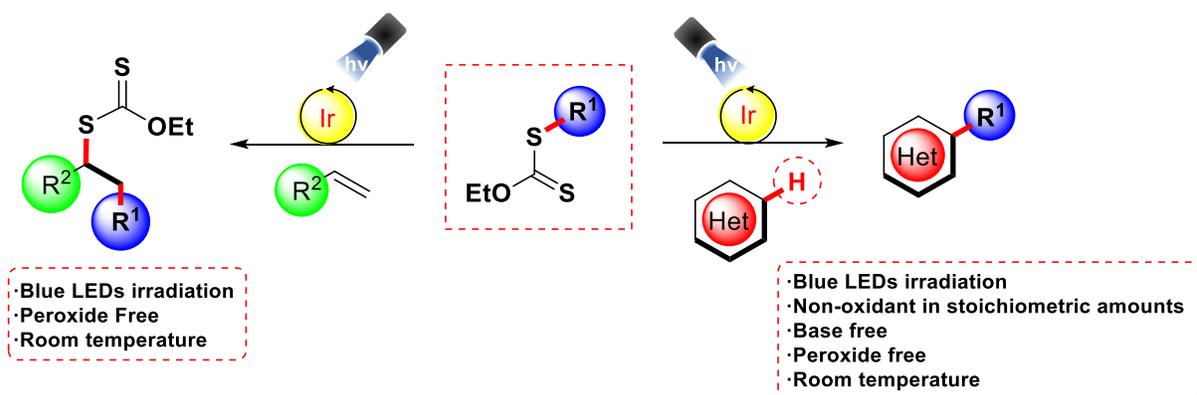


3) Finalmente, se reporta un acoplamiento mediado por luz visible entre α -arildiazoacetatos y ácidos borónicos. El acoplamiento procede bajo condiciones suaves de reacción, a temperatura ambiente, sin metales de transición y sin el uso de aditivos. Funciona para una amplia gama de α -diazooésteres y ácidos borónicos arílicos, alquénílicos y alquílicos. Se sintetizaron 30 productos con rendimientos que van de 12 a 75%.

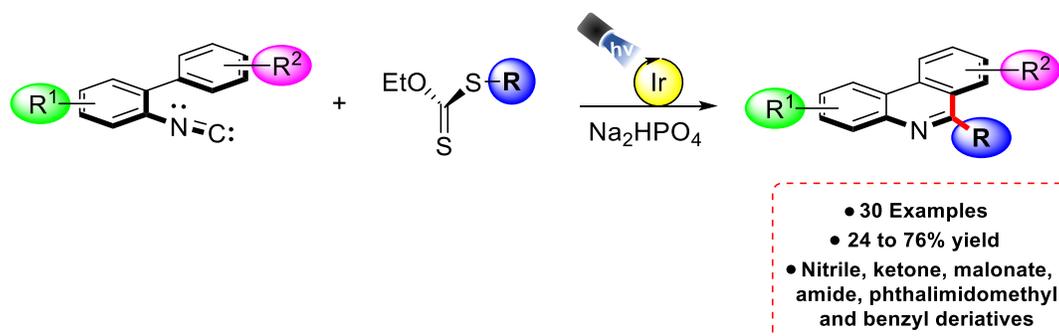


Abstract

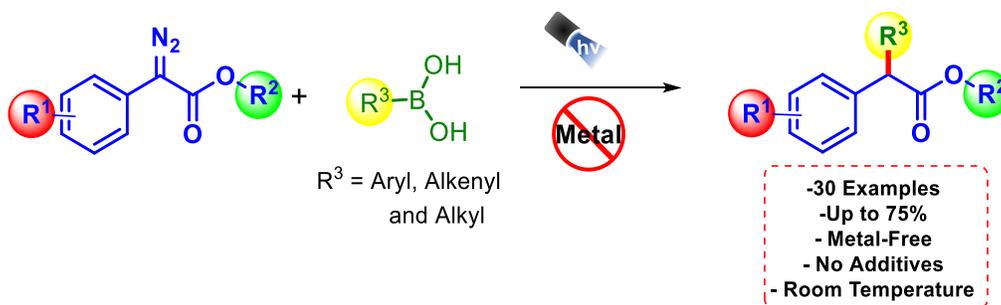
1) A method to generate electrophilic radicals from *O*-ethyl *S*-alkyl xanthates under photoredox catalysis, using *fac*-Ir(ppy)₃ and blue LEDs irradiation is described. The protocol can be used in classical xanthate-based inter-molecular group transfer reactions and oxidative radical addition to various heteroaromatic systems. The process does not require high temperature and in the case of the oxidative addition to aromatic systems, the oxidation process is part of the catalytic cycle, thus avoiding the use of a stoichiometric oxidant such as DLP.



2) Next, photocatalytic xanthate-based radical addition/cyclization reaction cascade toward 2-biaryl isonitriles is described as a practical and modular approach to 6-alkylated phenanthridines. Xanthates derived from nitriles, aromatic and aliphatic ketones, malonates, amides, as well as phthalimidomethyl and benzyl derivatives were used to obtain 6-substituted phenanthridines with broad structural diversity. The reaction proceeds under mild conditions without a stoichiometric amount of oxidant. Thirty novel phenanthridine scaffolds were synthesized with yields ranging from 24 to 76%



3) Finally, a visible-light metal-free coupling of α -diazoesters and boronic acids is described. The reaction proceeded under mild conditions, without additives and is operationally simple. The coupling works with a variety of α -diazoesters and aryl, alkenyl and alkyl boronic acids. Thirty coupling products were synthesized with yields ranging from 12 to 75% yield.



Publicaciones

1. **López-Mendoza, P**; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; Miranda, L. D. *Visible light/Ir(III) photocatalytic initiation of xanthate-based radical-chain reactions: Xanthate group transfer and oxidative addition to aromatic systems*, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 5494-5502.
2. **López-Mendoza, P.**; Miranda, L. D. *Photocatalytic xanthate-based radical addition/cyclization reaction sequence toward 2-biphenyl isocyanides: synthesis of 6-alkylated phenanthridines*. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3487-3491.

Presentaciones

1. 46th National Organic Chemistry Symposium (ACS Division of Organic Chemistry), Indiana University-Bloomington, IN, **Junio 2019**. Presentación de cartel: **López-Mendoza, P** and Miranda, L. D. *Photocatalytic xanthate-based radical addition/cyclization to biphenyl isocyanides: synthesis of 6-alkylated phenanthridines*.
2. Simposio Interno del Instituto de Química, UNAM, Ciudad de México, México, **Junio, 2018**. Presentación de cartel: **López-Mendoza, P**; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E. and Miranda, L. D. *Generación de radicales libres a partir de xantatos utilizando luz visible e Ir(III): reacción de transferencia de grupo xantato y adición radical oxidativa sobre sistemas heteroaromáticos*.

Símbolos y Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Grupo arilo
Bn	Grupo bencilo
BQ	Benzoquinona
c	Señal cuádruple en RMN
c.a.	Alrededor de
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CHCl₃	Cloroformo
cm⁻¹	Centímetros recíprocos
d	Señal doble en RMN
DART	Análisis directo en tiempo real (<i>Direct Analysis in Real Time</i>)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DCP	Peróxido de dicumilo (<i>Dicumyl Peroxide</i>)
DIPEA	Diisopropiletilamina
DLP	Peróxido de dilaurilo (<i>Dilauroyl Peroxide</i>)
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ECS	Electrodo de Calomel Saturado
EMAR	<i>Espectrometría de Masas de Alta Resolución</i>
E_{ox}	Potencial de Oxidación
E_{red}	Potencial de reducción
FC	<i>Fotocatalizador</i>
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
h	Hora(s)
Hex	Hexano
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
hν	Radiación electromagnética
Hz	Hercios
ISC	Cruce intersistema (<i>Inter system crossing</i>)

IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K_q	Constante de extinción
LEDs	Diodos emisores de luz (<i>Light-Emitting Diodes</i>)
LUMO	Orbital molecular no ocupado de menor energía (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
m	Señal múltiple en RMN
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Mega hercios
mL	Mililitros
mM	Milimolar
m/z	Relación masa-carga
nm	Nanómetros
ns	Nanosegundo
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple en RMN
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple en RMN
SET	Transferencia monoelectrónica (<i>Single Electron Transfer</i>)
SOMO	Orbital molecular ocupado por un electrón (<i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>)
t	Señal triple en RMN
t_{1/2}	Tiempo de vida media
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Grupo tosilo
UV	Ultravioleta
V	Voltios
VC	Voltamperometría Cíclica
W	Watts
°C	Grados Celsius
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico
λ	<i>Longitud de onda</i>
λ_{max}	<i>Longitud de onda de máxima absorción</i>
τ	<i>Tiempo de vida media del estado excitado</i>

Contenido

Capítulo 1. Reacciones radicalarias a partir de xantatos mediadas por luz viable

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1 Radicales en síntesis orgánica	3
2.1.1 Definición, estructura y estabilidad de los radicales	4
2.1.2 Generación de radicales	8
2.1.3 Características de las reacciones radicalarias	11
2.1.4 Reactividad de los radicales	12
2.2 Uso de los xantatos en síntesis orgánica.....	15
2.2.1 Desoxigenación de Barton-McCombie.....	15
2.2.2 Reacción de transferencia de grupo xantato	18
2.2.3 Aplicaciones sintéticas de la química de radicales basada en xantatos ...	20
2.3 Catálisis fotoredox	25
2.3.1 Visión general sobre la catálisis fotoredox	25
2.3.2 Mecanismo general en la catálisis fotoredox	26
2.3.4 Propiedades fotoquímicas, fotofísicas y termodinámicas de los fotocatalizadores.....	27
2.3.5 Desarrollo de la catálisis fotoredox	31
2.3.6 Activación de xantatos y tiocarbamatos por medio de catálisis fotoredox	34
2.4 Adición radicalaria a isonitrilos.....	37

2.4.1 Síntesis de fenantridinas mediante la adición radicalaria a isonitrilos	40
3. Planteamiento del problema	43
4. Hipótesis	44
5. Objetivos.....	46
6. Metodología	47
7. Resultados y discusión	48
7.1 Estudio inicial para la activación de xantatos mediante fotocátalisis	48
7.2 Optimización de las condiciones de reacción para la transferencia degenerada de grupo xantato mediante fotocátalisis	49
7.3 Síntesis de productos de transferencia de grupo xantato	53
7.4 Adición radicalaria sobre sistemas heteroaromáticos	55
7.5 Adición radicalaria a 2-biarilisonitrilos	59
7.5.1 Optimización de las condiciones de reacción	60
7.5.2 Síntesis de 6-alkilfenantridinas	63
8. Conclusiones	70
9. Sección experimental.....	72
9.1 Información General	72
9.2 Síntesis de las materias primas	73
9.2.1 Síntesis de los xantatos	73
9.2.2 Datos analíticos de los xantatos	76

9.2.3 Síntesis de los isonitrilos.....	80
9.2.3.1 Obtención de las aminas.....	80
9.2.3.2 Datos analíticos de las aminas	83
9.2.3.3 Síntesis de los isonitrilos.....	89
9.2.3.4 Datos analíticos de los isonitrilos.....	90
9.3 Reacción de transferencia de grupo xantato	96
9.3.1 Procedimiento general I: reacción de transferencia de grupo xantato	96
9.3.2 Datos analíticos de los productos de transferencia de grupo xantato.....	96
9.4 Reacción de adición radicalaria sobre sistemas aromáticos.....	101
9.4.1 Procedimiento general J: adición radical oxidativa sobre sistemas aromáticos.	101
9.5 Adición radicalaria sobre 2-biarilisonitrilos	109
9.5.1 Procedimiento general K: adición radicalaria sobre 2-biarilisonitrilos	109
9.5.2 Datos analíticos de las fenantridinas	110
9.6 Determinación de los potenciales redox de los xantatos	125
Capítulo 2: Acoplamiento entre α -diazooésteres y ácidos borónicos mediado por luz visible	127
1. Introducción	127
2. Antecedentes.....	129
2.1 Estructura y estabilidad de los diazocompuestos	129
2.2 Reactividad de los diazocompuestos.....	131

2.3 Activación de diazocompuestos con luz visible	132
2.4 Reacciones entre diazocompuestos y compuestos de boro	137
2.4.1 Reacción entre diazocompuestos y organoboranos: Reacción de Hooz	137
2.4.2 Reacción entre diazocompuestos y ácidos borónicos y sus derivados ..	141
2.4.2.1 Reacciones catalizadas por metales de transición	141
2.4.2.2 Reacciones no catalizadas por metales de transición	145
3. Planteamiento del problema	149
4. Hipótesis	151
5. Objetivo.....	153
6. Metodología	154
7. Resultados y discusión	155
8. Conclusiones	167
9. Sección Experimental	168
9.1 Información general	168
9.2 Síntesis de las materias primas	169
9.2.1 Procedimiento general A: síntesis de los α -diazooésteres	169
9.2.2 Datos analíticos de los α -diazooésteres	170
9.3 Síntesis de los productos.....	176
9.3.1 Procedimiento general B: reacción de acoplamiento entre α - arildiazoacetatos y ácidos borónicos	176

9.3.2 Datos analíticos de los productos	177
10. Anexo: Publicaciones	190

Capítulo 1. Reacciones radicalarias a partir de xantatos mediadas por luz visible

1. Introducción

En 1912 el químico Italiano Giacomo Ciamician¹ escribió un artículo muy inspirador titulado “*The photochemistry of the future*”, en el que incitaba a sus colegas de la época a imaginar una industria química en la cual se pudiera sintetizar cualquier sustancia química de la misma forma en que las plantas lo hacen, es decir, utilizando la luz solar como principal fuente de energía. Uno de los principales inconvenientes de la visión de Ciamician es que la mayoría de los compuestos orgánicos solo absorben en el ultravioleta (UV), el menor componente del espectro de la radiación solar que alcanza la superficie de la tierra. Esto ha motivado a los químicos orgánicos a desarrollar sistemas de reacción que utilicen luz visible como principal fuente de energía. El descubrimiento de que algunas sustancias coloridas (complejos de metales de transición y colorantes orgánicos) tienen la capacidad de absorber y transferir la energía de la luz visible hacia sustratos orgánicos por medio de procesos de transferencia monoeléctronica para generar intermediarios de capa abierta, llevó al surgimiento de lo que hoy se conoce como catálisis fotoredox. Esta forma de generar intermediarios reactivos ha abierto la posibilidad de activar una gran cantidad de grupos funcionales y de diseñar nuevas reacciones químicas que no son posibles llevar a cabo por medio de procesos térmicos. Actualmente la catálisis fotoredox es una de las áreas de investigación de mayor interés dentro de la síntesis orgánica y se ha aplicado exitosamente en la síntesis de productos naturales y en la funcionalización en etapas avanzadas de moléculas con interés farmacéutico. Además, ha traído consigo un gran desarrollo en otras áreas como la química de radicales y la fotoquímica. Si bien aún estamos lejos de cumplir los deseos de Giacomo Ciamician, en la última década ha habido un gran progreso

¹ Ciamician, G. *Science*, **1912**, 36, 385-394.

gracias a un mayor conocimiento y dominio, no solo de la catálisis fotoredox, si no de diversos procesos fotoquímicos mediados por luz visible.

2. Antecedentes

2.1 Radicales en síntesis orgánica

Los radicales se conoce desde que Gomberg² reportó en 1900 la formación del radical trifenilmetilo a partir de cloruro de trifenilmetilo y plata. Sin embargo, durante varias décadas la existencia de estas especies permaneció como mera curiosidad y la investigación en este campo se limitó a la obtención de radicales análogos al reportado por Gomberg.³ Durante mucho tiempo se ignoró la participación de radicales como intermediarios y no se les veía utilidad en síntesis orgánica debido a su alta reactividad y a la idea errónea de que por esta razón sus reacciones eran poco selectivas. En la década de 1930, Karash⁴ y Mayo⁵ reportaron la adición de bromuro de hidrógeno sobre distintos alquenos. Kharasch y colaboradores propusieron la participación de intermediarios radicalarios después de observar que la adición no seguía la regla de Markovnikov. Esta propuesta no fue aceptada fácilmente por la comunidad científica, ya que en aquel entonces la teoría electrónica alrededor de las reacciones químicas se explicaba a partir de procesos iónicos. No obstante, el reconocimiento de la participación de radicales en el proceso reportado por Kharasch tuvo consecuencias extraordinarias en síntesis orgánica. Por un lado, se abrió un nuevo campo en la investigación y muchos químicos se interesaron por desarrollar procesos radicalarios en cadena⁶ y, por otro lado, se amplió la visión en la que se veía la teoría química.⁷

En la década de 1980 la investigación en la química de radicales tuvo un desarrollo muy importante que permitió conocer parámetros cinéticos y termodinámicos, y contar con modelos para predecir y explicar la estereoselectividad. Estos estudios

² Gomberg, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757-771.

³ Koelsch, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4439-4441.

⁴ Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2468-2496.

⁵ a) Mayo, F. R.; Walling, C. *Chem. Rev.* **1940**, 27, 351-412. b) Mayo, F. R. *J. Chem. Ed.* **1986**, 63, 97-99.

⁶ Algunos ejemplos representativos: a) Ziegler, K.; Spath, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 551, 80. b) van der Kerk, G. J. M.; Noltes, J. G.; Luijten, J. G. A. *J. Appl. Chem.* **1957**, 7, 356-365. c) Julia, M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 386-392. d) Walling, C.; Cooley, J. H.; Ponaras, A. A.; Racah, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5361-5363.

⁷ a) Huang, R. L., Goh, S. H., Ong, S. H., (1974). *The Chemistry of Free Radicals* (pp. 1-5). Londres, Gran Bretaña. Edward Arnold. b) Zard, S. Z., (2003). *Radical Reactions in Organic Synthesis* (pp.1-5). Nueva York, Estados Unidos. Oxford.

sentaron las bases para implementar una enorme cantidad de procesos radicalarios en síntesis orgánica de manera exitosa. Aunque hace muchos años los radicales eran considerados como intermediarios altamente reactivos y poco selectivos, actualmente son vistos como intermediarios sintéticos muy valiosos, altamente funcionales y selectivos, que son explotados ampliamente en la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo.⁸ Con el advenimiento de la catálisis fotoredox la química de los radicales ha crecido considerablemente en la última década, ampliando el abanico de reacciones radicalarias, el cual incluye ciclaciones, adiciones intermoleculares, sustituciones homolíticas (aromáticas) y funcionalizaciones C-H.⁹

2.1.1 Definición, estructura y estabilidad de los radicales

Es común encontrar en los libros de texto que un radical o radical libre se define como una especie neutra con un electrón desapareado, o bien, que un radical centrado en un átomo de carbono es un intermediario reactivo que tiene solo siete electrones de valencia sobre el átomo de carbono y una carga formal de cero.¹⁰ Sin embargo, estas definiciones no incluyen a las especies radicalarias cargadas conocidas como radicales aniónicos y radicales catiónicos, por lo que es necesaria una definición más amplia que incluya a este tipo de intermediarios. Entonces, un radical se puede definir como un átomo, ion o molécula que posee un electrón de valencia desapareado o una capa electrónica de valencia abierta. De esta manera, en un radical la suma de los espines electrónicos es diferente de cero.

A partir de estudios de resonancia paramagnética electrónica y de cálculos semiempíricos se ha determinado que los radicales pueden adquirir una estructura plana, en donde el electrón desapareado se encuentra en un orbital p puro, o bien, una

⁸ Stacey, F. W., Harris Jr., J. F. (1963). *Formation of Carbon-Hetero Atom Bonds by Free Radical Chain Additions to Carbon-Carbon Multiple Bonds* en *Organic Reactions*. (pp. 91-149), Vol. 13, John Wiley and Sons.

⁹ Stephenson, C. R. J., Yoon, T. P., MacMillan, D. W. C. (2018). *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry* (p. 25). Weinheim, Alemania. Wiley-VCH.

¹⁰ Singh, M. S. (2014). *Reactive Intermediates in Organic Chemistry: Structure, Mechanism and Reactions*. (p. 101). Weinheim, Alemania. Wiley-VCH.

estructura piramidal, en donde el electrón desapareado se localiza en un orbital híbrido. La mayoría de los radicales alquilo acíclicos y cíclicos simples poseen una geometría plana,¹¹ a excepción del radical ciclopropilo¹² y los radicales centrados en carbonos cabeza de puente¹³, los cuales adoptan una geometría piramidal debido a la tensión angular. Los radicales que contienen sustituyentes de tipo π -donador, σ -aceptor (p. ej. halógenos) tienden a piramidalizar a medida que se aumenta el número de sustituyentes de esta clase.¹⁴ Por ejemplo, el radical trifluorometilo exhibe una geometría piramidal, que entre otras cosas se debe a la repulsión entre el electrón desapareado y los pares de electrones del átomo de flúor. Los radicales que contienen al electrón desapareado en un orbital p puro se denominan radicales π , mientras que los que contienen al electrón desapareado en un orbital con carácter s , es decir, en orbitales sp^3 , sp^2 o sp , son conocidos como radicales σ (Figura 1). Por lo tanto, la mayoría de los radicales alquilo pertenecen a los de tipo π , mientras que los radicales aromáticos, vinílicos, alquinílicos y acilo pertenecen a los de tipo σ . Debido a que los radicales de tipo π son planos y los de tipo σ tienen una barrera de inversión generalmente baja, la información estereoquímica contenida en el carbono que soporta al electrón desapareado se pierde al formarse este intermediario. Sin embargo, la presencia de un centro estereogénico adyacente al centro radicalario o en el aceptor puede inducir estereoselectividad en una reacción radicalaria. Así mismo, la estereoselectividad se puede controlar por el propio sustrato en reacciones de ciclación y adiciones intermoleculares de radicales cíclicos y acíclicos¹⁵.

¹¹ Symons, M. C. R. *Nature*, **1969**, 222, 1123-1124.

¹² Walborsky, H. M. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1625-1651.

¹³ Walton, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 105-112.

¹⁴ Fossey, J., Lefort, D., Sorba, J., (1995). *Free Radicals in Organic Chemistry* (pp. 22-23). París, Francia. John Willey & Sons.

¹⁵ Curran, D. P., Porter, N. A., Giese, B. (1996). *Stereochemistry of Radical Reactions*. Weinheim, Alemania. VCH.

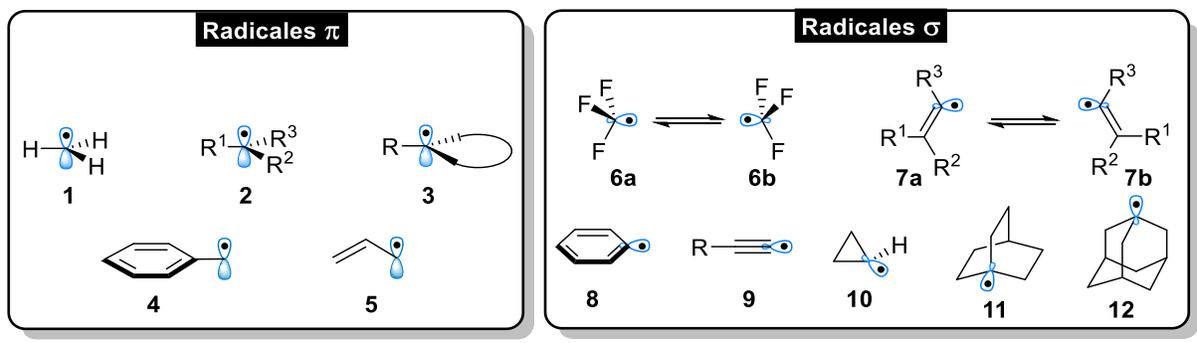


Figura 1. Estructura de los radicales

Para hablar de la estabilidad de los radicales es necesario distinguir entre estabilidad termodinámica y cinética. La estabilidad termodinámica de un sistema químico se puede determinar a partir de su energía total, mientras que la estabilidad cinética de una especie química se puede establecer a partir de su tiempo de vida media bajo condiciones experimentales dadas.¹⁶ La estabilidad termodinámica relativa de un radical puede aumentar dependiendo de los sustituyentes adyacentes al centro radicalario. Debido a que en los radicales los efectos inductivos son despreciables, los radicales alquilo son estabilizadas por hiperconjugación, por lo que su estabilidad aumenta a medida que éste se encuentra más sustituido, es decir, terciario > secundario > primario > metilo (Figura 2). La presencia de sustituyentes capaces de deslocalizar al electrón desapareado a lo largo de un sistema π aumenta su estabilidad, razón por lo que los radicales bencilo y alilo son más estables que los terciarios. Grupos electroattractores como nitrilos y carbonilo también pueden deslocalizar la densidad electrónica a lo largo de un sistema π . Al igual que los grupos electroattractores, un grupo electrodonador adyacente al centro radicalario aumenta su estabilidad (Figura 2). Este aumento en la estabilidad se puede explicar en función de la interacción entre los orbitales SOMO del radical y HOMO del grupo donador de electrones.¹⁷ Los radicales que presentan algún efecto que aumenta su estabilidad termodinámica son conocidos como radicales

¹⁶ Leroy, G.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **1981**, *85*, 133-152.

¹⁷ Existen dos electrones en el orbital de más baja energía y solo un electrón en el orbital de más alta energía, por lo tanto, el efecto neto es de estabilización. Ver: Fleming, I. (1976). *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* (pp. 77-78). Londres, Gran Bretaña. Wiley.

estabilizados. Al no tener completo su octeto, los radicales se pueden considerar como especies electrodeficientes, por lo tanto, los radicales centrados en carbonos con cierto carácter s son menos estables debido a la mayor electronegatividad de estos orbitales. Por esta razón, los radicales fenilo, vinilo y alquenilo presentan una estabilidad menor en comparación con los radicales alquilo (Figura 2). En general, un radical centrado en un heteroátomo es de mayor energía que uno centrado en carbono.

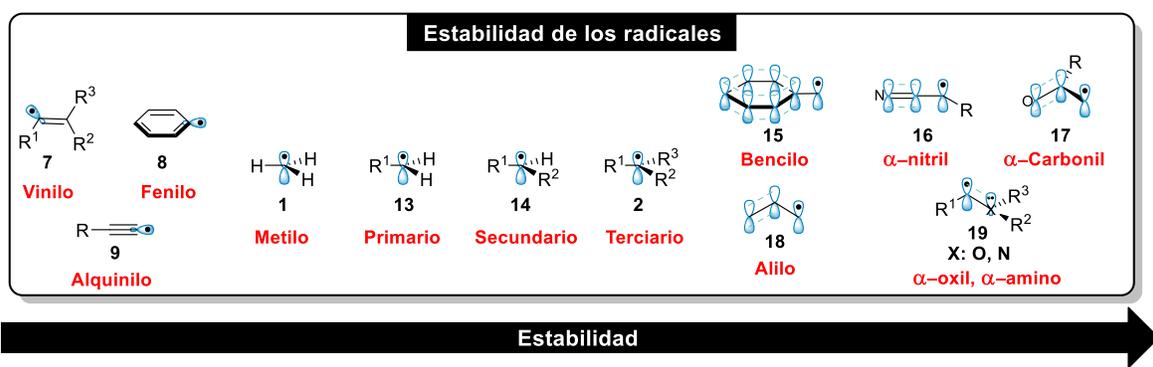


Figura 2. Estabilidad de los radicales

Desde el punto de vista cinético, la mayoría de los radicales son transientes, es decir, tienen un tiempo de vida media menor que 10^{-3} s.¹⁸ Sin embargo, el aumento en el efecto estérico alrededor del centro radicalario puede disminuir la velocidad a la cual reaccionan (incluso en reacciones de dimerización), aumentando así su tiempo de vida media. Los radicales con una estabilidad cinética alta son conocidos como radicales persistentes, con tiempos de vida media mayores que 10^{-3} s.¹⁹

¹⁸ Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13-19.

¹⁹ Leifert, D.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 74-108.

2.1.2 Generación de radicales

Los métodos para la generación de radicales se pueden dividir en dos categorías; rupturas homolíticas y procesos redox.

- Homólisis

La homólisis se define como la ruptura de un enlace de tal forma que cada uno de los fragmentos moleculares unidos por este enlace retiene cada uno de los electrones para generar dos radicales.²⁰ Este proceso puede ser promovido bajo condiciones térmicas o fotoquímicas.

- ✓ Homólisis térmica

La mayoría de los enlaces presentes en compuestos orgánicos tienen una energía de disociación²¹ entre 50-100 kcal mol⁻¹, por lo que su ruptura homolítica requiere de una temperatura muy alta que es difícil de alcanzar mediante los métodos convencionales de calentamiento disponibles en un laboratorio. La generación de radicales en condiciones no drásticas requiere de enlaces cuya energía de disociación²² se encuentre entre 25-35 kcal mol⁻¹. Esto permite que las rupturas se pueden llevar a cabo en un rango práctico de temperatura entre 50-150 °C. Los peróxidos orgánicos y azocompuestos tienen una energía de disociación de enlace que cumple con esta condición y, por lo tanto, son utilizados comúnmente como iniciadores de radicales. Por ejemplo, el 2,2'-azobisisobutironitrilo **20a** (AIBN), un iniciador ampliamente utilizado, presenta una energía de disociación del enlace C-N de 31 kcal mol⁻¹, el cual se fragmenta a partir de 60 °C para generar el radical isobutironitrilo. El tiempo de vida media del AIBN a 60 °C es de aproximadamente 17 h y de 1 h a 80 °C. Por otro lado, el peróxido de benzoilo **22a**, otro iniciador frecuentemente utilizado, tiene una energía de disociación del enlace O-O de 30

²⁰ IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

²¹ Kerr, J. A. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 465-500.

²² Huang, R. L., Goh, S. H., Ong, S. H., (1974). *The Chemistry of Free Radicals* (pp. 52-56). Londres, Gran Bretaña. Edward Arnold.

kcal mol^{-1} . Este enlace se fragmenta a partir de $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ para generar dos radicales. Los dos radicales peróxido que después de una descarboxilación dan lugar a la formación de radicales fenilo. A esta temperatura, **22a** tiene un tiempo de vida media de aproximadamente 1 h. Además de la ruptura de enlaces débiles C-N y O-O, la formación de productos gaseos estables como N_2 , en el caso de AIBN y CO_2 , en el caso del peróxido de benzoilo, favorece la ruptura homolítica de estos compuestos. Otros iniciadores de este tipo utilizados comúnmente y que se encuentran disponibles comercialmente son: 1,1'-azobis(ciclohexilcarbonitrilo) **20b**, 2,2'-azobis-(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) **20c**, diclorohidrato de (2,2'-azobis-(2-metilpropionamidina) **20d**, peróxido de dilauroilo **22b**, peróxido de dicumilo **22c**, y peróxido de diterbutilo **22d**, cuya estructura y propiedades se muestran en la figura 3²³.

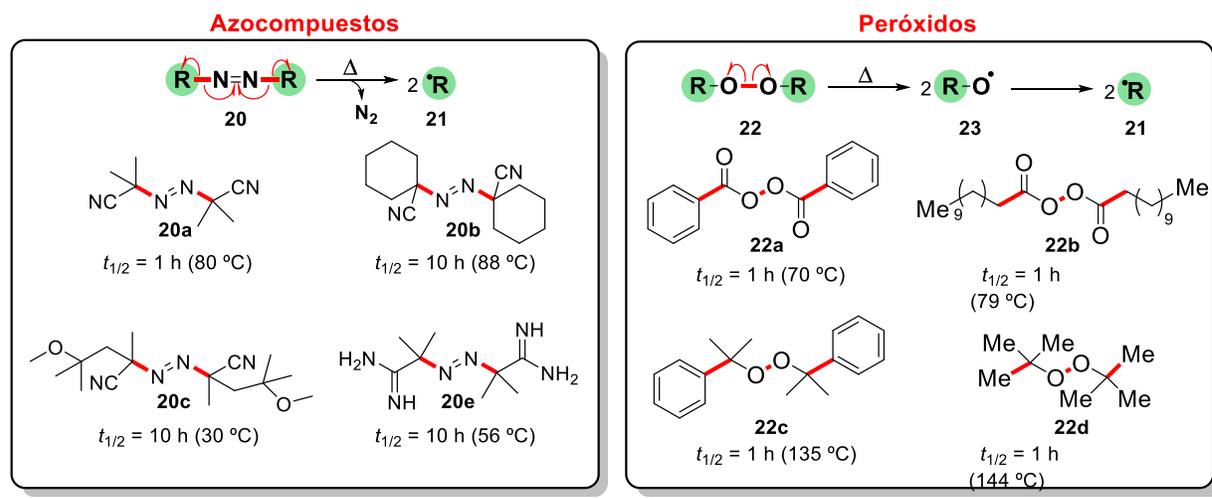


Figura 3. Estructura de algunos iniciadores térmicos usados comúnmente.^{21,22}

- Homólisis fotoquímica

La ruptura homolítica también puede ser promovida por irradiación. La región del espectro electromagnético que se encuentra entre 200-500 nm, correspondiente a

²³ Applications: Free Radical Initiators. Thermal initiators: Decomposition Rate and Half-Life de Sigma-Aldrich.

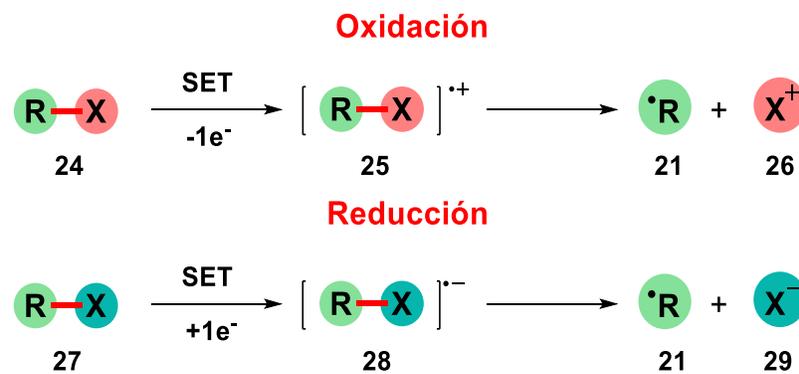
la región del UV y visible, tiene una energía entre 143-57 kcal mol⁻¹. Esta energía es suficiente para romper algunos enlaces presentes en compuestos orgánicos.²⁴ La generación fotoquímica de radicales tiene algunas ventajas con respecto a la termólisis. Por ejemplo, las reacciones se pueden realizar a cualquier temperatura, además, la intensidad y longitud de onda de la luz se puede modular, por lo que es posible controlar la velocidad de la producción de los radicales. La principal desventaja con el uso de energía UV es que se pueden producir reacciones secundarias por la presencia de grupos funcionales sensibles a este tipo de radiación.

- Procesos Redox

Es posible generar radicales libres por medio de la oxidación o reducción de moléculas orgánicas neutras o cargadas. Estos procesos transcurren por medio de transferencias monoeléctricas (SET, por sus siglas en inglés, *Single Electron Trasfer*) entre el oxidante o reductor y el sustrato. Esta transferencia genera un ion radical que se fragmenta para generar el radical y el respectivo ion (Esquema 1). Generalmente se utilizan complejos de metales de transición como oxidantes y reductores. Los compuestos utilizados más a menudo como oxidantes son el Mn(OAc)₃ y el (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆], mientras que los reductores más comunes son el Sml₂ y el [Cp₂TiCl]²⁵. Un método muy utilizado actualmente para la generación de radicales implica el uso de fotocatalizadores. Estas sustancias absorben la energía proveniente de la luz visible para alcanzar un estado excitado que puede actuar como oxidante o reductor, dependiendo del sustrato con el que reacciona.

²⁴ Turro, N. J., (1967) *Molecular Photochemistry* (p. 5). Nueva York, Estados Unidos, Benjamin.

²⁵ Renaud, P., Sibi, M. P., (2001). *Radicals in Organic Synthesis* (p. 2-3, 7-9). Weinheim, Alemania, Wiley VCH.



Esquema 1. Generación de radicales mediante procesos redox.

2.1.3 Características de las reacciones radicalarias²⁶

Los radicales son especies que reaccionan entre ellos y con cualquier otro radical presente en el medio a una velocidad controlada por la difusión (10^9 - $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$)²⁷. Sin embargo, estas reacciones generalmente no deseadas se pueden evitar controlando las condiciones de reacción. Por ello, es necesario conocer los factores que gobiernan a las reacciones radicalarias.

La naturaleza neutra de los radicales permite que sus reacciones posean características que las diferencian significativamente de las reacciones iónicas y que incluso, presenten algunas ventajas con respecto a estos procesos. Por ejemplo, los radicales se encuentran ligeramente solvatados en solución debido a la falta de interacciones dipolares con el disolvente.²⁸ Como consecuencia, la dependencia de la velocidad de reacción con respecto a la naturaleza del disolvente no es significativa. No obstante, es necesario considerar que los radicales pueden reaccionar con los disolventes abstrayendo átomos de hidrógeno, por lo que es necesario usar disolventes que sean inertes ante este tipo de reacciones. Ya que los radicales son especies neutras, no poseen un contra ion; esto, sumado a la ligera capa de solvatación, se traduce en un reducido efecto estérico alrededor del centro radicalario. Adicionalmente, la mayoría de las reacciones radicalarias proceden a

²⁶ Zard, S. Z., (2003). *Radical Reactions in Organic Synthesis* (pp.8-9). Nueva York, Estados Unidos. Oxford.

²⁷ Zard, S. Z., (2003). *Radical Reactions in Organic Synthesis* (p. 6). Nueva York, Estados Unidos. Oxford.

²⁸ Esto no aplica para los radicales aniónicos y los radicales catiónicos, que son especies cargadas y presentan interacciones electrostáticas.

través de un estado de transición temprano, en donde la longitud de los nuevos enlaces formados es larga. Por esta razón, la construcción de centros densamente sustituidos y de centros cuaternarios generalmente es más sencilla mediante reacciones de radicales que mediante procesos iónicos. A diferencia de las reacciones que implican la formación de carbocationes, las reacciones radicalarias no presentan reordenamientos de tipo Wagner-Meerwein, aunque sí es posible observar transferencias de átomos de hidrógeno. Sin embargo, al igual que los reordenamientos, estas transferencias pueden explotarse con fines sintéticos interesantes. Una característica importante que presentan las reacciones de radicales es que por lo general toleran la presencia de grupos funcionales polares como grupos carbonilo, -OH y -NH₂, por lo que se evita su protección disminuyendo así el número de pasos en una secuencia sintética. Además, este tipo de reacciones se realizan generalmente bajo condiciones suaves que no requieren medios extremadamente ácidos o básicos.

2.1.4 Reactividad de los radicales^{29,30}

Debido a que los radicales son especies neutras y a que en la mayoría de las reacciones radicalarias reaccionan con moléculas no cargadas, las interacciones electrostáticas son usualmente débiles en este tipo de reacciones. En su lugar, son las interacciones entre los orbitales fronterales que juegan un papel fundamental en la reactividad de las especies involucradas³¹. Así, la reactividad de los radicales puede entenderse a un nivel cualitativo observando la diferencia de energía entre el orbital SOMO (del inglés, *Singly Occupied Molecular Orbital*) del radical y los orbitales HOMO (del inglés, *Highest Occupied Molecular Orbital*) y LUMO (del inglés, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) del aceptor. Por lo general, un orbital

²⁹ Zard, S. Z., (2003). *Radical Reactions in Organic Synthesis* (pp. 9-12, 27-30). Nueva York, Estados Unidos. Oxford.

³⁰ Fleming, I., (2009). *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions* (pp. 275-295). Reino Unido, John Wiley & Sons Ltd.

³¹ Algunos textos se refieren a estas interacciones como efectos polares, sin embargo, textos especializados en orbitales moleculares mencionan que este término es vago y anticuado.

SOMO se encuentra en un nivel energético entre los orbitales HOMO y LUMO, por lo que se espera que las interacciones SOMO-HOMO y SOMO-LUMO conduzcan hacia una disminución en la energía (Figura 4). En el primer caso (Figura 4a), hay dos electrones en el orbital de menor energía, mientras que solo uno se encuentra en el orbital de mayor energía, por lo que hay una disminución en la energía total y el efecto es estabilizante. En el segundo caso (Figura 4b), existe solo un electrón en el orbital de menor energía, por lo que la energía total del sistema disminuye.

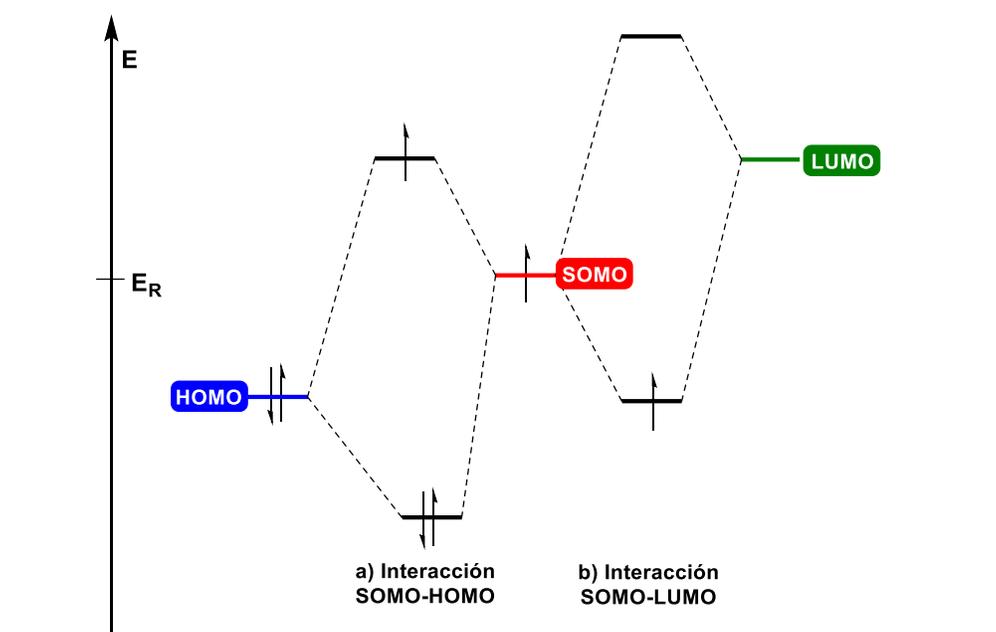


Figura 4. Diagrama simplificado de las interacciones SOMO-HOMO y SOMO-LUMO.

Los radicales son especies ambifílicas que pueden ser estabilizados de la misma forma por grupos electrodonadores y electroattractores. Esto permite que tengan un patrón de reactividad más amplio con respecto a otros intermediarios reactivos. En principio, estas especies pueden reaccionar con sustratos ricos y pobres en electrones. Para conocer la reactividad de un radical, es necesario considerar cualitativamente la energía del orbital SOMO, que se modifica en función del carácter electrónico de los sustituyentes adyacentes al centro radicalario (Figura 5). La presencia de un grupo electroattractor produce una disminución en la energía del

orbital SOMO. Como consecuencia, la diferencia energética entre los orbitales SOMO del radical y HOMO del aceptor es menor con respecto a la diferencia energética entre los orbitales SOMO y LUMO (Figura 5a). Por ende, la interacción SOMO-HOMO es más significativa y el radical reaccionará más rápido con dobles ligaduras ricas en densidad electrónica, por lo que se considera que el radical tiene carácter electrofílico. Mientras más nucleofílica sea la doble ligadura, es decir, mientras más aumente la energía del HOMO, más favorable será la interacción entre estos orbitales. Por otro lado, si en centro radicalaria contiene un grupo electrodonador adyacente, el orbital SOMO aumenta en energía (Figura 5b). En este caso, la diferencia energética entre los orbitales SOMO y LUMO es menor a la diferencia energética entre los orbitales SOMO y HOMO, por lo que la interacción SOMO-LUMO será mayor. Este radical reaccionará más rápido con dobles ligaduras electrodeficientes, por lo que se considera que el radical tiene carácter nucleofílico. Mientras más electrofílica sea la doble ligadura, es decir, mientras más disminuya la energía del LUMO, más favorable será la interacción entre orbitales. En la figura 5c se muestran ejemplos de radicales con carácter nucleofílico y electrofílico³². Es importante mencionar que la presencia de un grupo u otro no afecta la estabilidad termodinámica del radical, solo modifica su reactividad.

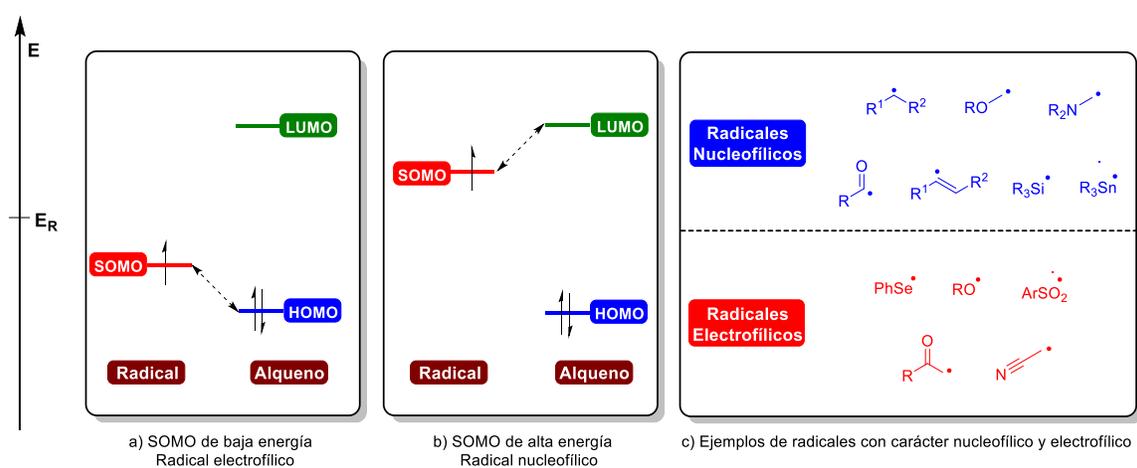


Figura 5. a) Interacción de un orbital SOMO de baja energía con el orbital HOMO. b) Interacción de un SOMO de alta energía con el orbital LUMO. c) Reactividad de distintos radicales.

³² Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055.

Este análisis cualitativo ayuda a predecir la reactividad de un radical y permite diseñar de manera racional una reacción. Sin embargo, es necesario precisar que para tener un análisis completo se deben considerar otros factores que influyen en la velocidad de una reacción radicalaria, por ejemplo, el impedimento estérico y la estabilidad de los radicales intermediarios. Generalmente, el camino que siguen las reacciones radicalarias se encuentra dirigido por la estabilidad de los radicales que se generan.³³ Por otro lado, el impedimento estérico alrededor del aceptor puede generar un fuerte efecto retardante, provocando que la adición se realice por el sitio menos impedido, anulando incluso el efecto de la interacción entre orbitales.³⁴

2.2 Uso de los xantatos en síntesis orgánica

2.2.1 Desoxigenación de Barton-McCombie

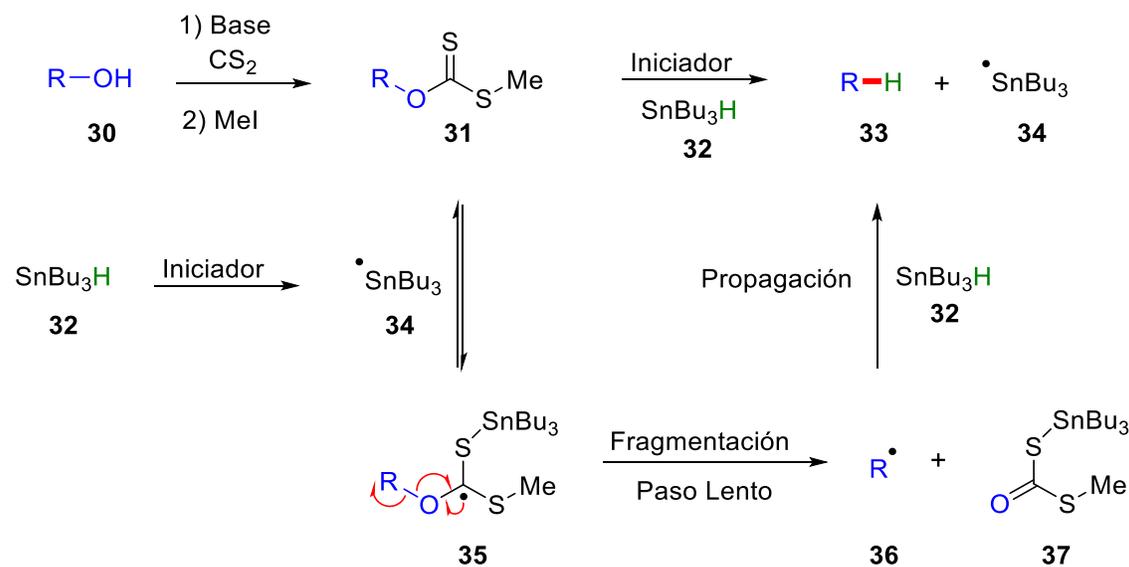
La química radicalaria de los xantatos se remonta a la década de 1970, cuando Sir Derek H. R. Barton y Stuart W. McCombie³⁵ reportaron un método para reducir alcoholes alifáticos a los respectivos alcanos. El proceso implica la formación de un O-alkil S-metil ditiocarbonato **31** a partir del alcohol **30**, seguido de una reacción radicalaria en cadena mediada por hidruro de *n*-tributil estaño. El mecanismo de la reacción mostrado en el esquema 2 inicia con la formación del radical $\cdot\text{SnBu}_3$ (**34**) por acción de un iniciador (generalmente AIBN; ver Figura 3). Posteriormente, **34** se adiciona reversiblemente sobre el azufre del grupo tiocarbonilo para generar un nuevo radical **35**. Este último se fragmenta para generar **36**, quien abstrae un átomo de hidrógeno del hidruro de *n*-tributilestaño para formar el alcano **33** y $\cdot\text{SnBu}_3$ para propagar la cadena radicalaria. El diseño racional del ditiocarbonato permite dirigir la fragmentación en el sentido deseado, es decir, la presencia del grupo metilo

³³ Huang, R. L., Goh, S. H., Ong, S. H., (1974). *The Chemistry of Free Radicals* (pp. 103-105). Londres, Gran Bretaña. Edward Arnold.

³⁴ Para algunos ejemplos ver: Zard 2003, p. 29-30

³⁵ a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. b) Barrett, A. G. M.; Prokopiou, P. A.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1175-1175. c) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743-745. d) Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Motherwell, R. S. H.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019-2022.

favorece la ruptura homolítica del enlace C-O, ya que se genera un radical más estable que el radical metilo, producto de la ruptura homolítica del enlace C-S.

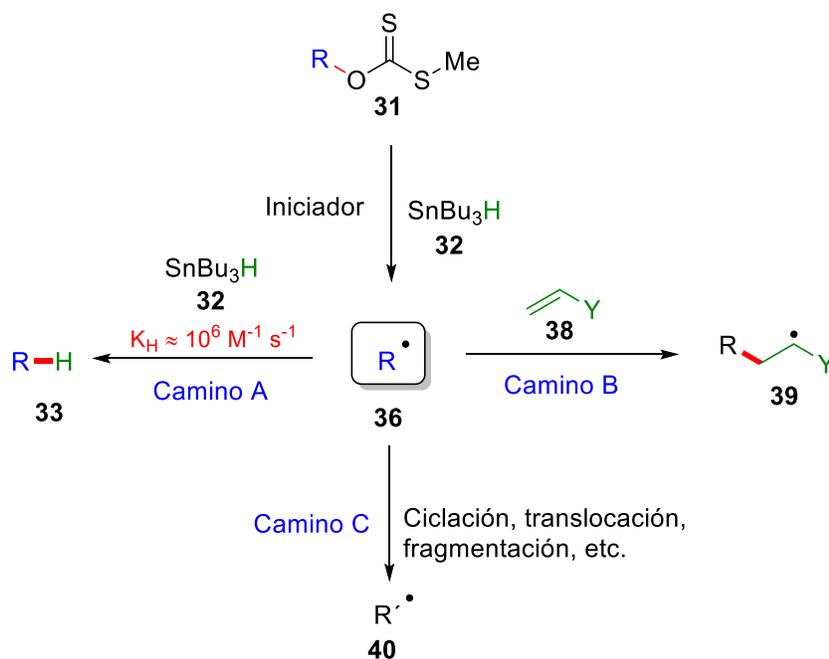


Esquema 2. Reacción de desoxigenación de Barton-McCombie.

Debido a la tolerancia hacia algunos grupos funcionales y a las condiciones relativamente suaves que se emplean, esta reacción se emplea a menudo en la desoxigenación de intermediarios avanzados para la síntesis total de productos naturales.³⁶ Se han desarrollado algunas variaciones a la desoxigenación de Barton-McCombie utilizando distintos compuestos tiocarbónicos como tiocarbamatos, así mismo, se han utilizado distintas fuentes de átomos de hidrógeno como el hidruro de tris(trimetilsilil)silano. Este reactivo elimina los riesgos toxicológicos asociados al uso de compuestos de estaño, además, tiene una menor capacidad donadora que permite su empleo en procesos intermoleculares, los cuales se discutirán más adelante.

³⁶ a) Singh, V.; Prathap, S.; Porinchu, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4011-4017. b) Pettus, T. R. R.; Inoue, M.; Chen, X.-T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6160-6168. c) Yang, J.; Zhang, X.-M.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Li, Z.; Wang, X.-C.; Wang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 132, 8549-8553.

Es lógico pensar que además de reducirse, la especie **36** podría ser capturada por un aceptor de manera intra e intermolecular. Sin embargo, estas adiciones no resultan triviales, ya que existen diferentes procesos en competencia y es necesario un control estricto de las condiciones de reacción para que se lleven a cabo. De acuerdo con el esquema 3, existen tres posibles caminos que puede seguir el radical **36** (R^\bullet) una vez formado.³⁷ En primer lugar, R^\bullet puede ser reducido por el hidruro de *n*-tributilestano (camino A). Además, **36** puede ser atrapado en presencia de un aceptor para generar el intermediario **39** (camino B). Finalmente, R^\bullet puede transformarse en un nuevo radical R' por medio de varios procesos intramoleculares como ciclación, fragmentación o transposición de hidrógeno (camino C).



Esquema 3. Reacciones en competencia presentes en la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie.

³⁷ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 202–217.

Los caminos B y C deben ser lo suficientemente rápidos para competir con la reducción prematura, cuya constante relativa es de $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Si se considera la competencia entre el camino A y C, una alta dilución favorece que la reacción siga el camino C, ya que al ser un proceso unimolecular no es sensible a la dilución. Por otro lado, considerando la competencia entre los caminos A y B, un cambio en la concentración afecta de manera similar a ambos procesos, ya que los dos son bimoleculares. En este caso, es necesario diseñar reacciones que compitan con la abstracción de hidrógeno, considerando los efectos polares entre ambos reactantes. Estas reacciones se limitan a las adiciones tipo Giese, en donde un radical nucleofílico se adiciona a una doble ligadura electrodeficiente. Debido a las restricciones que presentan las adiciones intermoleculares, la mayoría de las aplicaciones sintéticas relacionadas con la desoxigenación de Barton-McCombie corresponden a procesos intramoleculares.

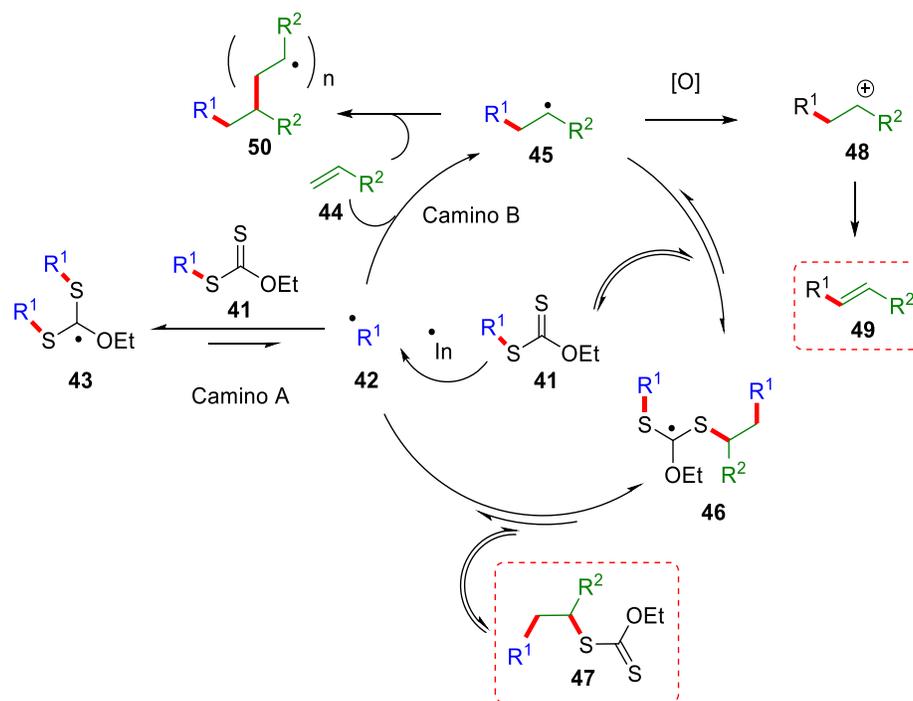
2.2.2 Reacción de transferencia de grupo xantato

Durante un estudio mecanístico de la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie, Zard³⁸ y colaboradores descubrieron una nueva reacción radicalaria basado en la ruptura homolítica del enlace C-S de un xantato. Este proceso, conocido como transferencia de grupo xantato, posee ciertas características que lo convierten en un sistema radicalario eficiente para la formación de enlaces C-C por medio de adiciones intra e intermoleculares.³⁹ Esta eficiencia se puede explicar en función del mecanismo mostrado en el esquema 4, el cual inicia con la formación del radical **42** a partir del xantato **41** por acción de un iniciador. Una vez generado, **42** puede adicionarse reversiblemente a una segunda molécula de xantato **41** para producir el aducto **43** (Esquema 4, camino A). La fragmentación del aducto **43** genera nuevamente el radical **42** y el xantato **41**, es decir, el proceso es reversible. Como consecuencia de este proceso degenerado, el tiempo de vida media formal

³⁸ a) Zard, S. Z.; *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 663-668. b) Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 308-310.

³⁹ a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672-685. b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 519-551.

del radical **41** aumenta, permitiendo que se lleven a cabo reacciones con una cinética lenta, por ejemplo, adiciones intermoleculares sobre dobles ligaduras no activadas, compuestos homo y heteroaromáticos (Esquema 4, camino B). Otra característica importante del mecanismo es que el equilibrio entre las especies reactivas **42** y **45** con los xantatos **41** y **47**, mantiene una concentración baja de estas especies reactivas, evitando terminaciones radical-radical. Por lo tanto, las reacciones con xantatos se pueden llevar a cabo en medios concentrados o libres de disolvente, lo cual tiene implicaciones importantes a nivel industrial. Por otro lado, si el aceptor posee la suficiente densidad electrónica, el radical **45** puede ser oxidado y generar el carbocatión **48**. Si se trata de un sistema aromático, este camino genera un producto de adición radical oxidativa **49**. Para que esto suceda es necesaria la presencia de un oxidante en cantidades estequiométricas.



Esquema 4. Mecanismo de la transferencia de grupo xantato.

Comúnmente, una cadena radicalaria a partir de xantatos es iniciada usando peróxidos orgánicos, por ejemplo, peróxido de dilauroilo (DLP) y peróxido de

dicumilo (DCP), que se fragmentan a alta temperatura (80 y 130 °C, respectivamente). Una alternativa al uso de peróxidos es el trietilborano, que en presencia de oxígeno genera el radical etilo que inicia la cadena radicalaria. Este método de iniciación puede ser utilizado a temperatura ambiente o a baja temperatura, incluso a -78 °C. No obstante, este compuesto es pirofórico y además es necesario controlar la cantidad de oxígeno suministrada al sistema, por lo que generalmente las reacciones que se llevan a cabo con este indicador son poco reproducibles.

2.2.3 Aplicaciones sintéticas de la química de radicales basada en xantatos

La relativa facilidad con la cual se pueden formar enlaces C-C por medio de la adición a dobles ligaduras activadas y no activadas,⁴⁰ así como a sistemas (hetero)aromáticos⁴¹ de forma intra e intermolecular, ha permitido que la química de xantatos desarrollada por Zard sea utilizada en la síntesis total de productos naturales⁴² y en el desarrollo de metodologías para la construcción y funcionalización de compuestos heterocíclicos.⁴³ Por ejemplo, en 1998 Zard y colaboradores⁴⁴ reportaron la síntesis total de la (±)-matrina **54** (Esquema 5), utilizando una reacción radicalaria en cascada como paso clave. A partir del xantato **51** y el alqueno **52** se obtiene el esqueleto completo de la (±)-matrina en un solo paso de reacción con la concomitante formación de 3 enlaces C-C y 5 centros estereogénicos contiguos. La estrategia ideada por Zard y colaboradores presenta una eficiencia razonable que se debe principalmente al inherente tiempo de vida media formal que tienen las especies radicalarias, producto del proceso de

⁴⁰ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 557-576. c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002-6016. c) Lebreux, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2844-2847.

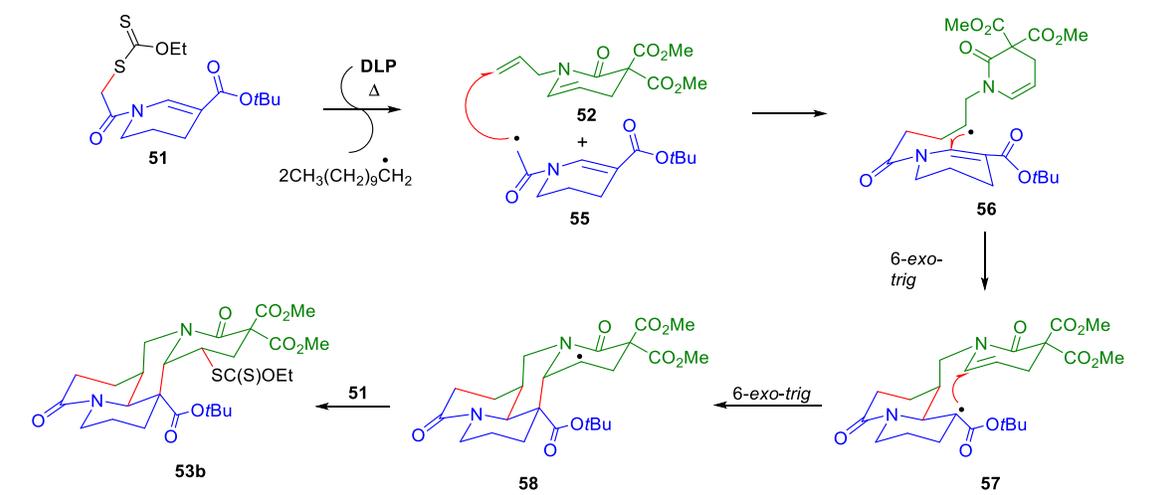
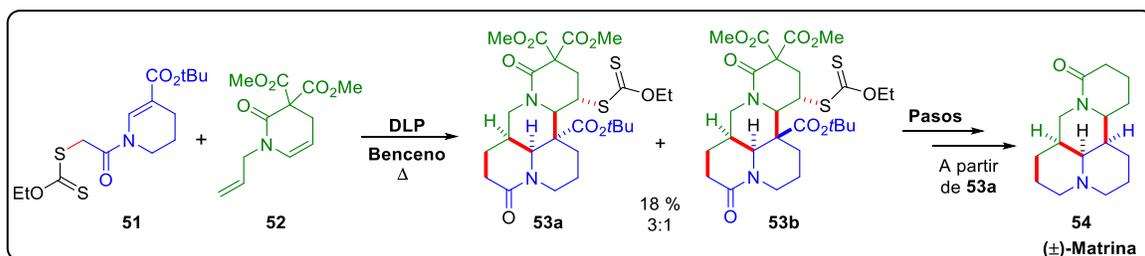
⁴¹ a) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317. b) Revil-Baudard, V. L.; Vors, J.-P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3531-3535.

⁴² a) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135-1138. b) Paleo, E.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 361-362.

⁴³ Qacemi, M. E.; Petit, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5707-5719.

⁴⁴ Boiteau L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1128-1131.

transferencia de grupo xantato. Esto permite que se lleve a cabo una adición intermolecular sobre un alqueno no activado y dos ciclaciones 6-exo-trig.

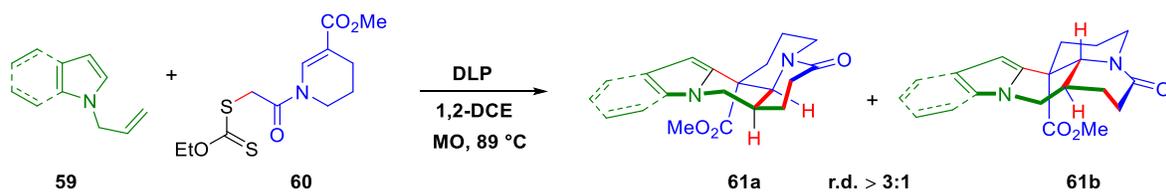


Esquema 5. Síntesis de la (+/-)-Matrina reportada por Zard.

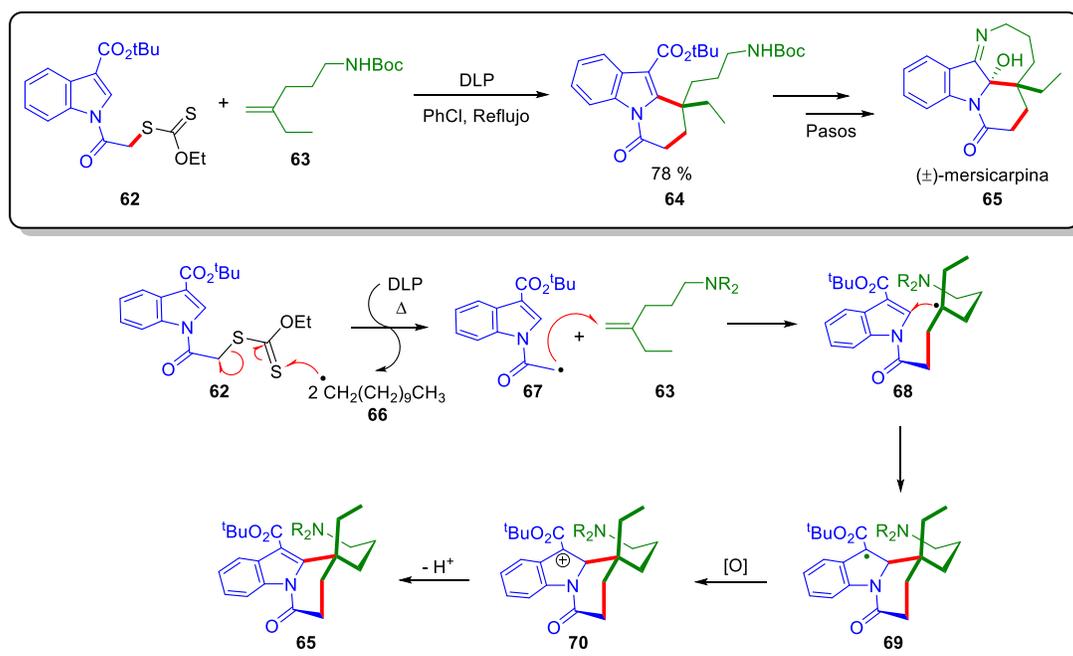
Si siguiendo la estrategia de Zard, Miranda y colaboradores⁴⁵ reportaron la síntesis de análogos de la (+/-)-matrina utilizando derivados de alilindol y alilpirrol (Esquema 6). A diferencia de la síntesis de la (+/-)-matrina, en donde se obtiene el producto de transferencia de grupo xantato, en el trabajo publicado por Miranda el último paso de la cascada radicalaria corresponde a una adición radical oxidativa sobre el sistema aromático, formando los derivados de indolo y pirrolomatrina **61a** y **61b**. En

⁴⁵ Olguín-Urbe, S.; Mijangos, M. V.; Amador-Sánchez, Y. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Miranda, L. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2481–2485.

2009, Zard⁴⁶ reportó la síntesis formal de la (\pm)-mersicarpina, utilizando un proceso en cascada a partir del xantato **62** y el alqueno **63** (Esquema 7). La reacción involucra la adición intermolecular sobre el alqueno, seguida de una ciclación sobre un anillo de indol para obtener el triciclo **64** en buen rendimiento. Tras una serie de pasos, los autores llegan al mismo intermediario reportado por Kerr⁴⁷ para la síntesis de la (\pm)-mersicarpina para lograr una síntesis formal.



Esquema 6. Síntesis de análogos de la (\pm)-Matrina.

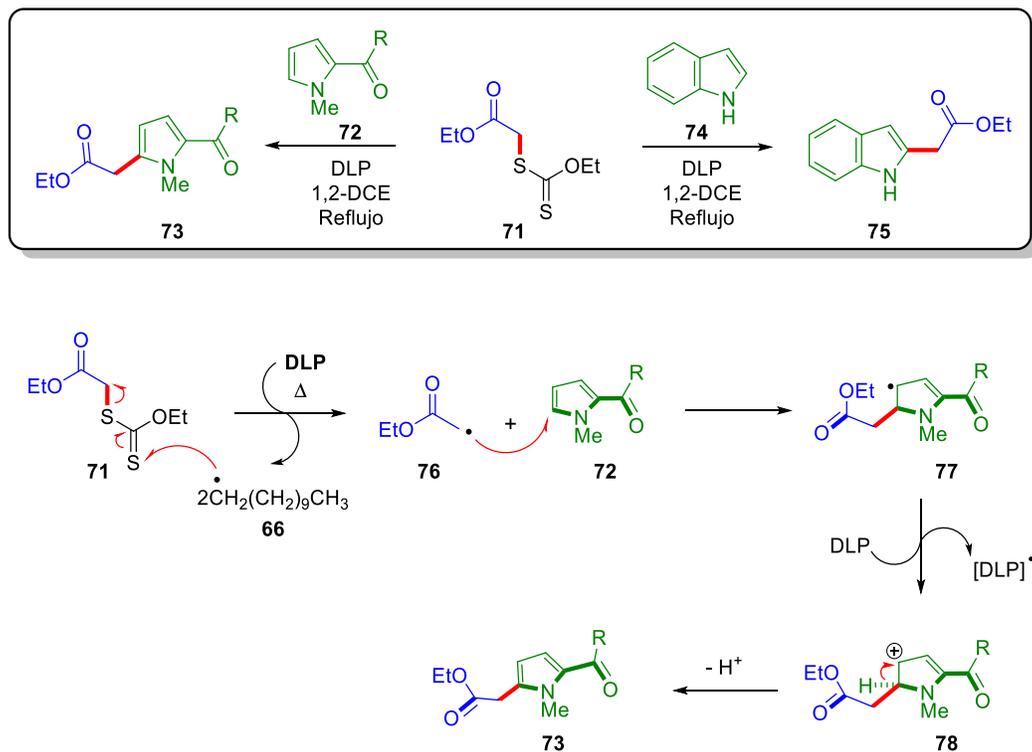


Esquema 7. Síntesis formal de la (\pm)-mersicarpina reportada por Zard.

⁴⁶ Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2800-2803.

⁴⁷ Magolan, J.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437-1440.

La química de radicales libres basada en xantatos también se ha utilizado para la construcción y funcionalización de sistemas homo y heteroaromáticos. En 2003, el grupo de Miranda⁴⁸ reportó por primera vez la alquilación intermolecular de sistemas heteroaromáticos utilizando xantatos como precursores radicalarios (Esquema 8). La adición sobre 2-acilpirroles procede de manera regioselectiva, ya que se obtiene exclusivamente el producto sustituido en el C-5. En ese mismo trabajo, se extendió el alcance con la alquilación de derivados de indol, tiofeno y furano. Vale la pena señalar que, en el caso del indol la adición también es regioselectiva, obteniéndose el producto sustituido en posición C-2.

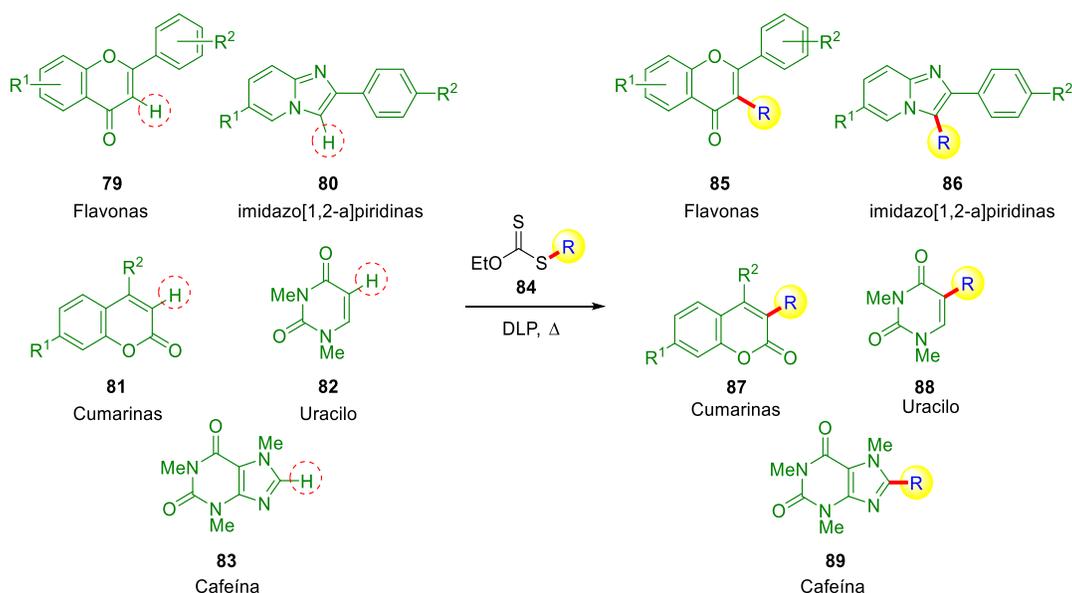


Esquema 8. Reacción de alquilación intermolecular de 2-acilpirroles.

De acuerdo con el mecanismo mostrado en el esquema 8, el radical **76** generado a partir del xantato **71**, se adiciona sobre el anillo de pirrol, generando el nuevo radical

⁴⁸ a) Osornio, Y.M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317.
 b) Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L.D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4525-4518.

77. Posteriormente, este radical es oxidado por el DLP mediante una transferencia monoeléctronica formando el carbocatión **78**. Finalmente, la desprotonación del intermediario **78** provoca la rearomatización del anillo, formando el producto de adición radical oxidativa **73**. Es importante mencionar que, en el caso de las reacciones de transferencia de grupo xantato, el DLP es utilizado como iniciador de la cadena radicalaria, por lo tanto, técnicamente sólo se requiere una cantidad subestequiométrica del mismo. En la reacción de adición radical oxidativa, el DLP sirve como iniciador y como oxidante, por lo que es necesario utilizar cantidades estequiométricas de este reactivo. El grupo de Miranda ha explotado esta reacción de alquilación radical oxidativa en la funcionalización regioselectiva de distintos sistemas (hetero)aromáticos como flavonas,⁴⁹ cumarinas,⁵⁰ imidazo[1,2-a]piridinas,⁵¹ uracilo⁴⁹, cafeína,⁴⁹ entre otros (Esquema 9).



Esquema 9. Funcionalización de sistemas aromáticos mediante la adición radical oxidativa.

⁴⁹ Mijangos, M. V.; González-Marrero, J.; Miranda, L. D.; Vincent-Ruz, P.; Lujan-Montelongo, A.; Olivera-Díaz, D.; Bautista, E.; Ortega, A.; Campos-González, M.; Gámez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2946-2949.

⁵⁰ Miranda, L. D.; Icelo-Ávila, E.; Rentería-Gómez, A.; Pila, M.; Marrero, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4098-4101.

⁵¹ Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* 1326-1329.

2.3 Catálisis fotoredox

2.3.1 Visión general sobre la catálisis fotoredox

La catálisis fotoredox aprovecha la energía proveniente de la luz visible para transformarla en energía química por medio de sustancias llamadas fotocatalizadores o fotosensibilizadores. Al absorber la energía proveniente de la región del visible, los fotocatalizadores alcanzan un estado excitado que participa en procesos de transferencia monolectrónica (SET) con moléculas orgánicas⁵², que dependiendo del sustrato inducen la formación de radicales, radicales aniónicos o radicales catiónicos, dependiendo del sustrato. Estas especies son intermediarios reactivos bastante útiles en síntesis orgánica que promueven una infinidad de reacciones químicas. Debido a que la gran mayoría de moléculas orgánicas no absorben en la región del visible, el fotocatalizador es excitado selectivamente, evitando que se lleven a cabo reacciones fotoquímicas colaterales no deseadas por parte de los sustratos orgánicos. Esto permite que las reacciones fotocatalíticas mediadas por luz visible sean predecibles y fáciles de controlar en comparación con otros procesos fotoquímicos (por ejemplo, la activación con luz ultravioleta).⁵³ Generalmente, las sustancias utilizadas como fotocatalizadores son complejos polipiridínicos de Ir o Ru, así como colorantes orgánicos. En su mayoría estos catalizadores se encuentran disponibles comercialmente, además, son estables al aire y a la humedad por lo que no requieren almacenamiento y manipulación especial. Las principales fuentes de energía utilizadas son lámparas fluorescentes compactas (LFC) y dispositivos LED (del inglés, *Light Emitting Diode*) que son fáciles de montar en un laboratorio, energéticamente eficientes y económicas.

⁵² Es importante mencionar que el estado excitado del fotocatalizador también puede participar en procesos de transferencia de energía con los sustratos y promover varias reacciones químicas. Este proceso se conoce como fotocatalisis por transferencia de energía. Para mayor información ver: Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190-7202.

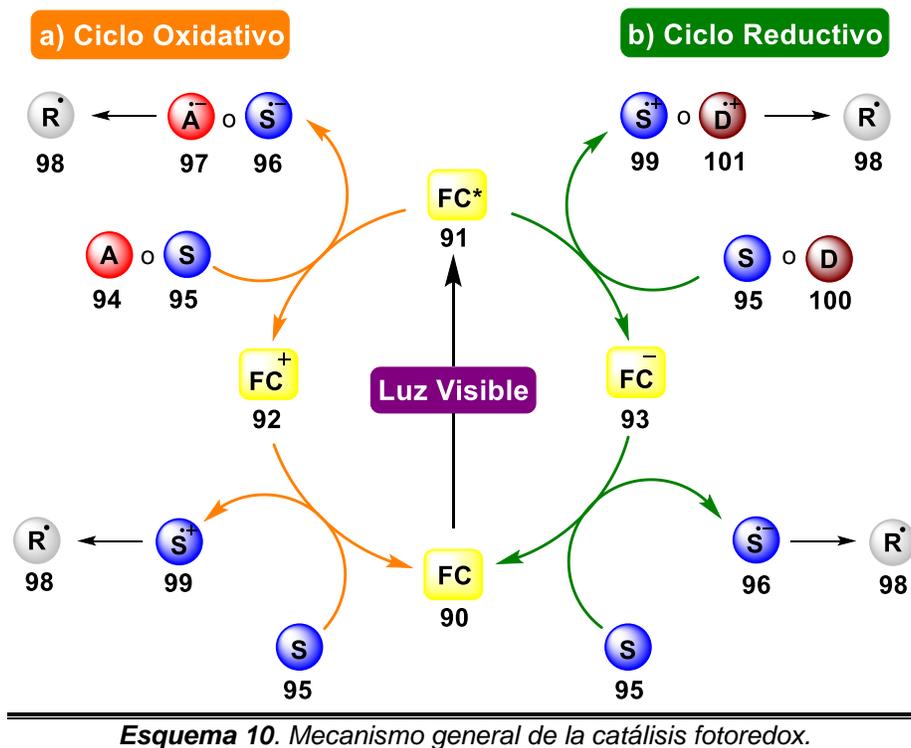
⁵³ a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363. b) Shaw, S. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926. c) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034-10072. c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.

2.3.2 Mecanismo general en la catálisis fotoredox

En el esquema 10 se muestra un mecanismo general para las reacciones fotocatalíticas, donde se ilustran los diferentes caminos que se pueden seguir dependiendo de la naturaleza de los sustratos.⁵⁴ El primer paso en cualquier reacción fotocatalítica corresponde a la absorción de un fotón por parte del fotocatalizador **90** para generar el estado excitado **91** (FC*). Este estado excitado del fotocatalizador puede actuar como reductor u oxidante, dependiendo del sustrato con el cual interaccione. En el primer caso, **91** es oxidado por el sustrato mediante una transferencia monoeléctrica, generando el radical anión **96** (S⁻) y la especie oxidada del fotocatalizador **92** (Esquema 10a). Este camino es conocido como ciclo oxidativo ya que el estado excitado del fotocatalizador es oxidado (Del inglés, *Oxidative quenching*). Entre otras transformaciones,⁵⁵ S⁻ puede fragmentarse para formar la especie reactiva **98** (R[•]) que da lugar a una infinidad de reacciones químicas. Finalmente, la especie **92** (FC⁺) es reducida por algún intermediario para regenerar el fotocatalizador **90** e iniciar un nuevo ciclo catalítico. En el segundo camino, el estado excitado del fotocatalizador **91** es reducido por el sustrato, generando el radical catiónico **99** (S⁺) y la especie reducida del fotocatalizador **93** (Esquema 10b). Este camino es conocido como ciclo reductivo ya que el estado excitado del fotocatalizador es reducido (del inglés, *reductive quenching*). De forma similar, S⁺ se puede fragmentar para generar la especie reactiva R[•]. Finalmente, la especie **93** (FC⁻) es oxidada por algún intermediario para regenerar el fotocatalizador **90** e iniciar un nuevo ciclo catalítico. Adicionalmente, existen procesos en los cuales es necesario el uso de reactivos de sacrificio aceptores **94** (A) o donadores **100** (D) de electrones. Estos reactivos interaccionan con el estado excitado del fotocatalizador para oxidarlo o reducirlo, respectivamente, antes de que el catalizador reaccione con el sustrato. Es importante mencionar que los procesos que no requieren del uso de reactivos de sacrificio **A** o **D** se conocen como procesos redox neutros.

⁵⁴ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034-10072.

⁵⁵ Este radical aniónico también puede sufrir reacciones de cicloadición.

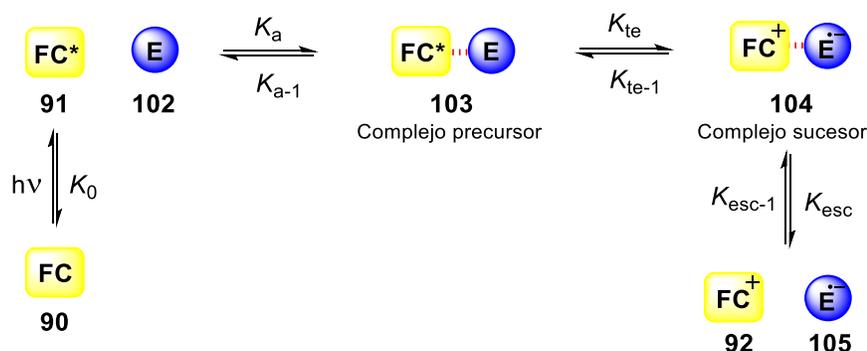


2.3.4 Propiedades fotoquímicas, fotofísicas y termodinámicas de los fotocatalizadores⁵⁶

Tal como se muestra en el esquema 10, en cualquiera de los ciclos existen al menos dos procesos de transferencia monoeléctrica, es decir, una transferencia electrónica para extinguir el estado excitado y una segunda transferencia electrónica para regenerar el estado basal del fotocatalizador. Analizando con mayor detalle el ciclo oxidativo (Esquema 10a), es posible dibujar el mecanismo del esquema 11. Como ya se ha visto, el primer paso es la excitación del fotocatalizador por la absorción de un fotón. Es necesario tener en cuenta que este proceso es reversible, por lo que el fotocatalizador puede recobrar su estado basal mediante un proceso radiativo y/o no radiativo. Para que el estado excitado reaccione con el extintor **102** (E) (del inglés, *quencher*), ambos deben difundir el uno hacia el otro

⁵⁶ Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803-5820.

para formar el complejo precursor **103**. En este caso, el extintor del estado excitado puede ser el sustrato **95** (S) o el aceptor **94** (A) (ver Esquema 10). Una vez formado el complejo precursor, la reacción de transferencia electrónica sucede, generándose el complejo sucesor **104**. Hay que tomar en cuenta que en este punto también es posible que se lleve a cabo una transferencia de energía (fotocatálisis por transferencia de energía). Finalmente, cada uno de los productos de extinción oxidativa difunden uno del otro. Si los productos no pueden escapar de la jaula del disolvente lo suficientemente rápido puede ocurrir la reacción reversible.



Esquema 11. Esquema simplificado un proceso general de extinción del estado excitado.

Con base en los procesos mostrados en el esquema 11 es posible mencionar algunas características que deben poseer los fotocatalizadores utilizados en procesos fotoredox. En primer lugar, estos deben de absorber en un rango de longitud de onda en el cual las demás especies presentes en la reacción no absorban. Aunque no es estrictamente necesario, el rango de absorción debe de ser amplio, lo que permite que el fotocatalizador sea más versátil. En la catálisis fotoredox se aprovechan las propiedades del estado excitado, por lo tanto, es deseable que el rendimiento cuántico de la formación del estado excitado del fotocatalizador sea lo más alto posible. Adicionalmente, éste debe persistir el tiempo suficiente para que se difunda hacia el sustrato, forme el complejo precursor y suceda la transferencia electrónica. Esto significa que es forzoso que K_a y K_{te} sean mayores a K_0 . Las reacciones de transferencia electrónica deben de estar

termodinámicamente favorecidas; por lo tanto, el estado excitado y el estado basal deben de tener los potenciales redox precisos para que esto ocurra. Conjuntamente, es necesario considerar los potenciales de los sustratos e intermediarios que participan en la reacción. Es importante que los fotocatalizadores tengan un comportamiento fotofísico y electroquímico reversible. Esto permite que el fotocatalizador persista a lo largo de múltiples ciclos catalíticos. En el plano ideal, las propiedades del estado excitado deben de ser fácilmente modulables mediante modificaciones estructurales de los fotocatalizadores con el fin de tener catalizadores más versátiles.

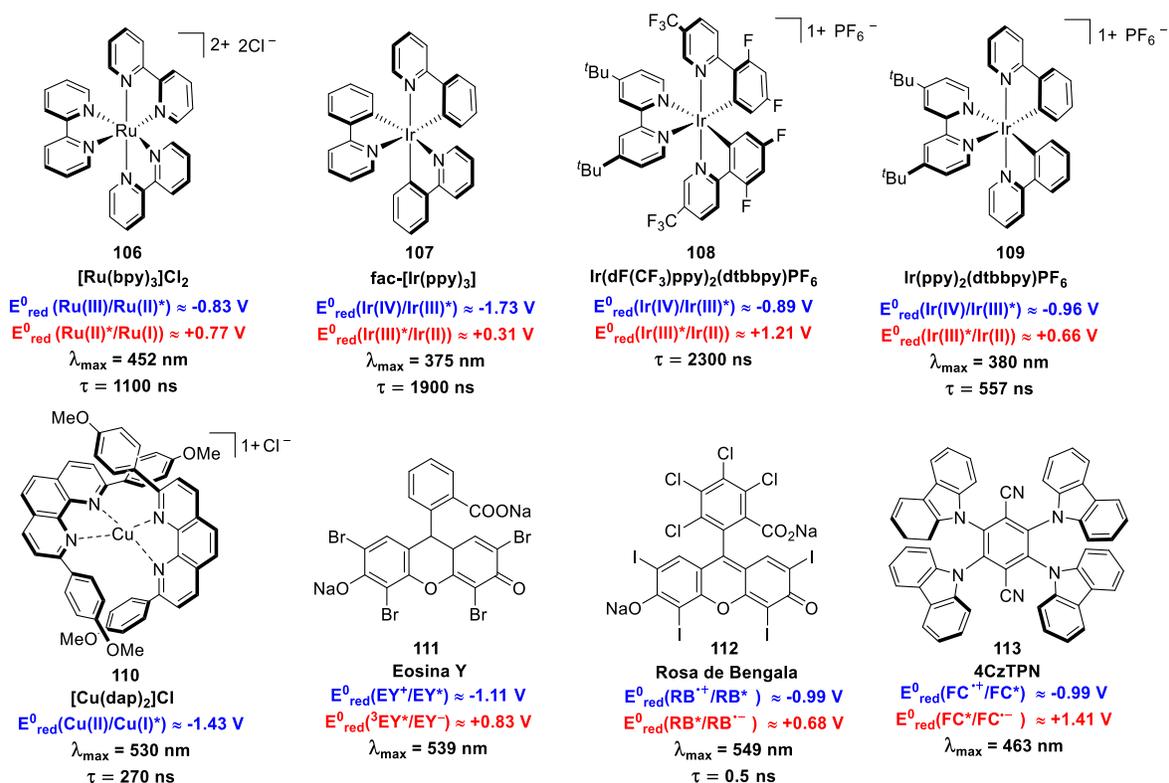
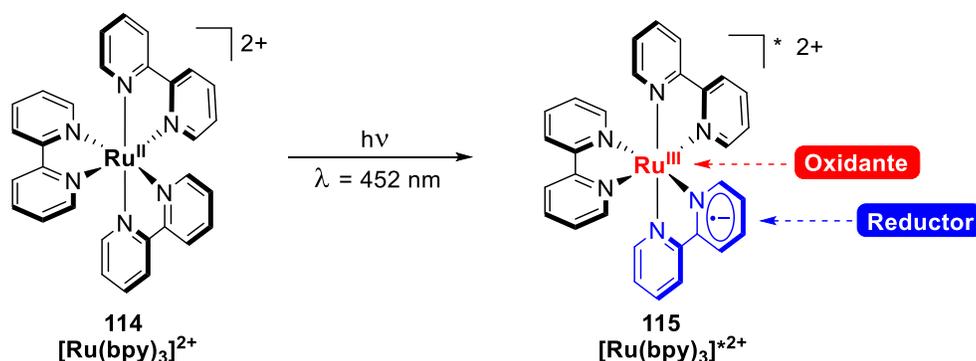


Figura 6. Estructura y propiedades de algunos fotocatalizadores utilizados comúnmente⁵⁷.

⁵⁷ a) Paria, S.; Reiser, O. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2477-2483. b) Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873-877. c) Sharma, S.; Sharma, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4384-4405. d) Ravelli, D.; Fagnoni, M. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169-171.

En la figura 6 se muestran las estructuras y propiedades de los fotocatalizadores más utilizados en fotocatalisis mediada por luz visible, los cuales cumplen con las características antes mencionadas. Los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para los complejos metálicos mostrados en la figura 6 corresponden a la longitud de onda a la cual se da la transferencia de carga desde el ligante hacia el metal MLCT (del inglés, *metal-to-ligand charge transfer*). Esto significa que durante la formación del estado excitado se promueve un electrón desde un orbital del metal hacia un orbital del ligante. Este proceso se muestra en el esquema 12, ejemplificado con la formación del estado excitado de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2^*$ **115**, sin embargo, puede extrapolarse a los demás complejos metálicos polipiridinicos. Esta nueva distribución en la densidad electrónica produce una separación de cargas dentro de la propia molécula del fotocatalizador que mejora las propiedades redox del estado excitado con respecto a las del estado basal. Esta distribución electrónica en estado excitado permite que este se comporte como oxidante y un reductor al mismo tiempo; esto sucede porque el centro metálico actúa como oxidante, mientras que el ligante opera como reductor.

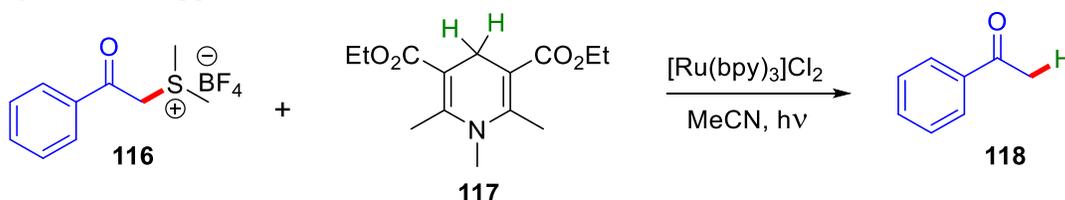


Esquema 12. Representación cualitativa de la transferencia de carga desde el metal hacia el ligante.

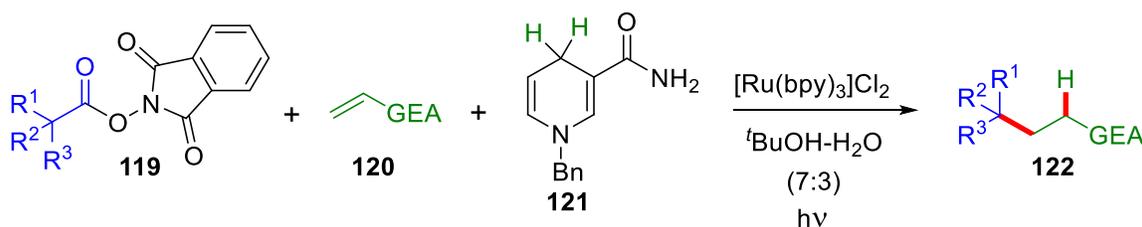
2.3.5 Desarrollo de la catálisis fotoredox

El empleo de la catálisis fotoredox con fines sintéticos se conoce desde hace aproximadamente cuarenta años. En 1978, Kellogg y colaboradores⁵⁸ reportaron la reducción de sales de sulfonio **116** a los respectivos alcanos **118** utilizando $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ como fotocatalizador y 1,4-dihidropiridinas *N*-sustituidas como agentes reductores, irradiando con una lámpara fluorescente de neón (Esquema 13a). Aunque en aquel entonces los autores no tenían claro el mecanismo de la reacción, sugirieron que esta procedía mediante una transferencia monoeléctrica promovida por la luz desde el complejo de Ru hacia el sustrato.

• a) 1978, Kellogg



• b) 1991, Okada



Esquema 13. Primeros trabajos realizados con catálisis fotoredox.

En 1991, Okada y colaboradores⁵⁹ reportaron un método fotocatalítico para generar radicales alquilo a partir de *N*-(aciloxi)ftalimidas, utilizando $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ como fotocatalizador y 1-bencil-1,4-dihidronicotinamida (BNAH) como reactivo de sacrificio, irradiando con una lámpara de xenón ($\lambda > 460 \text{ nm}$, 500 W) (Esquema 13b). En este trabajo, los autores explicaron de forma más clara el mecanismo de

⁵⁸ Hedstrand, D. M.; Kruijzinga, W. M.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255-1258.

⁵⁹ Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401-9402.

reacción, proponiendo la excitación del fotocatalizador seguido de algunos procesos de transferencia monoeléctrica y fragmentación para generar las especies radicalarias. Los radicales alquilo producidos mediante este proceso fueron capturados por dobles ligaduras electrodeficientes dando el producto de adición tipo Giese.

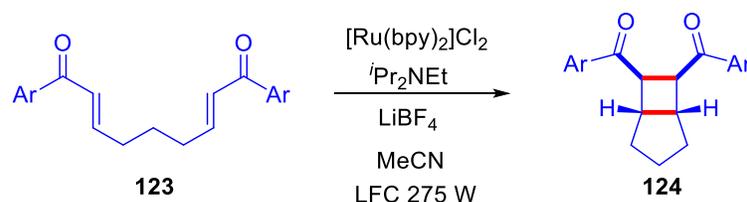
Durante más de una década la investigación en fotocatalisis con luz visible fue escasa probablemente por la falta de fuentes de energía eficientes, sin embargo, a finales de la década de 2000 tuvo un importante resurgimiento gracias a los trabajos reportados de manera independiente por los grupos de Yoon, MacMillan y Stephenson. En 2008, Yoon y colaboradores⁶⁰ reportaron una reacción de cicloadición formal [2+2] de enonas catalizada por $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, utilizando $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ como reactivo de sacrificio, irradiando con una lámpara fluorescente compacta (LFC) de luz blanca (Esquema 14a). El grupo de MacMillan⁶¹ desarrolló un proceso para la α -alquilación enantioselectiva de aldehídos por medio de fotocatalisis (Esquema 14b). Los autores acoplaron un segundo ciclo catalítico para generar enaminas utilizando un organocatalizador quiral. De esta manera, las especies radicalaria electrofílicas generadas en el ciclo fotoredox se adicionan enantioselectivamente sobre la enamina. Poco después, Stephenson y colaboradores⁶² publicaron un protocolo de deshalogenación reductiva de halogenuros bencílicos y α -acil halogenuros por medio de fotocatalisis (Esquema 14c). Esta reacción procede con $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ como fotocatalizador en presencia de diisopropiletilamina (DIPEA) como reactivo de sacrificio y donador de átomos de hidrógeno, y ácido fórmico como aditivo. Esta reacción representa una alternativa amigable con el medio ambiente al uso de hidruro de n-tributilestaño.

⁶⁰ Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.

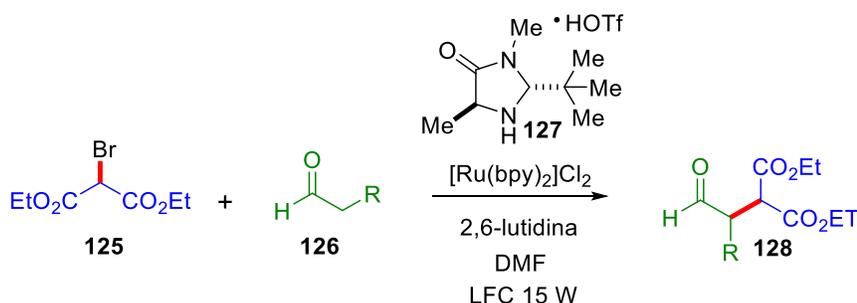
⁶¹ Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.

⁶² Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.

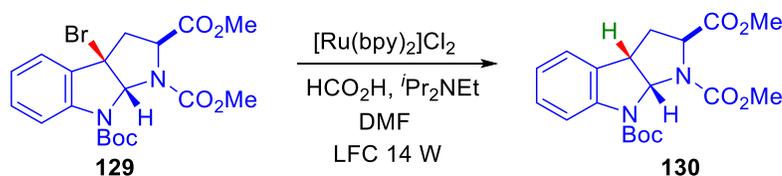
• a) 2008, Yoon



• b) 2008, MacMillan



• c) 2009, Stephenson


Esquema 14. Resurgimiento de la catálisis fotoredox.

Estos tres trabajos sentaron las bases del resurgimiento de la fotocatalisis que actualmente es una de las áreas de investigación de mayor interés dentro de la síntesis orgánica principalmente por la relativa facilidad con que se pueden activar moléculas orgánicas pequeñas de forma selectiva bajo condiciones de reacción comparativamente suaves. Este modo de activación ha hecho posible el acceso a nuevos patrones de reactividad, permitiendo realizar procesos que bajo condiciones térmicas no eran posibles. Por ende, se han desarrollado numerosas metodologías, muchas de las cuales han sido aplicadas en la síntesis total de productos naturales⁶³ y en la obtención de moléculas con interés farmacéutico.⁶⁴ Así mismo, se han reportado las variantes fotocatalíticas de muchas transformaciones ya existentes,⁶⁵

⁶³ Nicholls, T. P.; Leonori, D.; Bissembe, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1248-1254.

⁶⁴ Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1134-1147.

⁶⁵ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034-10072.

ampliando el abanico de reacciones disponibles para los químicos sintéticos. Una característica interesante de la catálisis fotoredox es que se puede acoplar con un segundo ciclo catalítico mediado por un metal de transición o por un organocatalizador.⁶⁶ Este proceso, conocido como catálisis dual, expande de manera significativa las transformaciones que se pueden realizar. El avance tecnológico también ha jugado un papel importante en el crecimiento acelerado de la fotocatalisis con luz visible, ya que en la actualidad se encuentran disponibles en el mercado una gran cantidad de dispositivos LED de alta intensidad luminosa, en diferentes colores y con un rango de longitud de onda estrecho, lo que los hace una fuente de energía accesible, eficiente y totalmente modulable. Al mismo tiempo, el desarrollo en la química de flujo y la construcción de reactores acoplados con un sistema LED ha permitido resolver algunos problemas asociados a la síntesis a gran escala.⁶⁷

2.3.6 Activación de xantatos y tiocarbamatos por medio de catálisis fotoredox

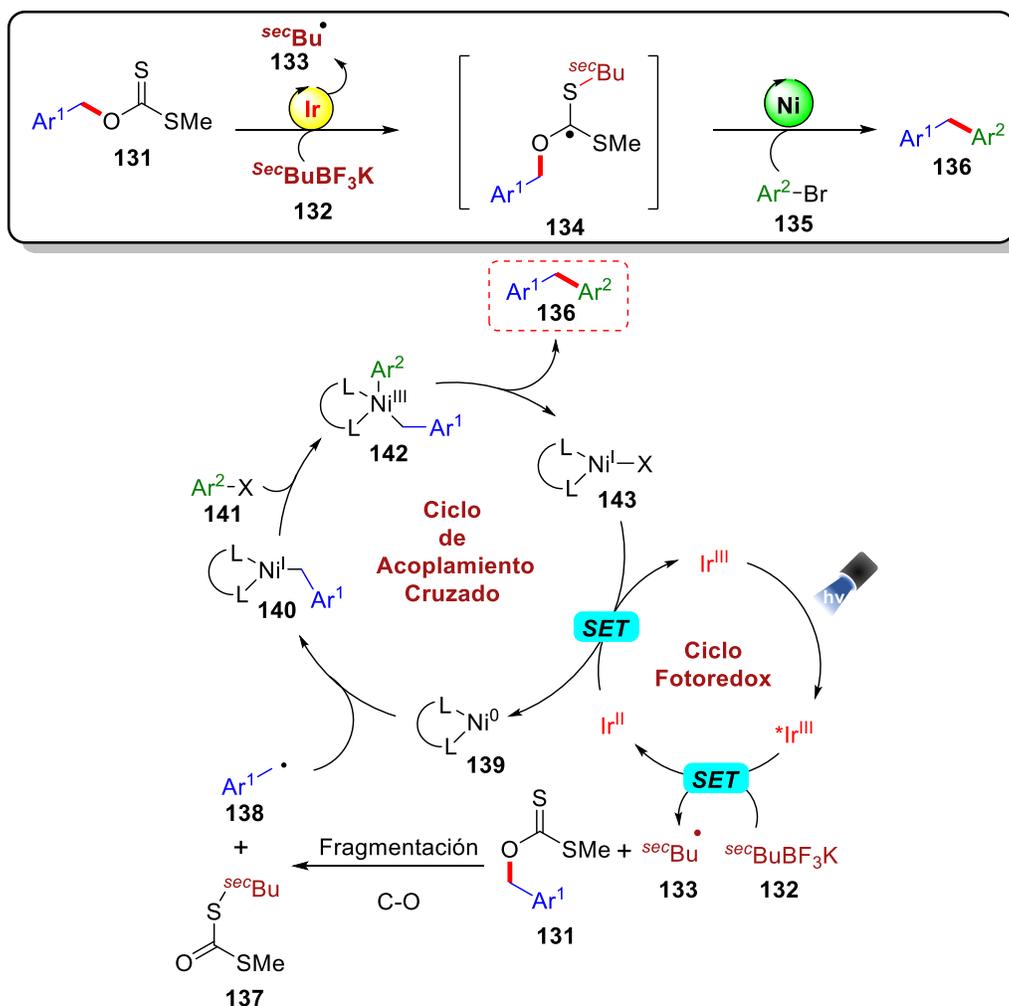
Como se vio en la sección 2.2, los xantatos (ditiocarbonatos) son una fuente extraordinaria de radicales utilizados en diversas transformaciones químicas y algunos grupos de investigación se han interesado en la activación de ditiocarbonatos y tiocarbamatos por medio de fotocatalisis con luz visible. Por ejemplo, en 2017 Molander⁶⁸ reportó la activación de *O*-bencil xantatos, utilizando *fac*-Ir(ppy)₃ como fotocatalizador, *sec*-butil trifluoroborato de potasio como activante y LEDs de color azul como fuente de energía (Esquema 15). En este trabajo, se acopló el ciclo fotocatalítico con un segundo ciclo mediado por níquel para realizar reacciones de acoplamiento cruzado. Las especies radicalarias generadas por medio de la fotocatalisis sirven como pronucleófilos que se acoplan con halogenuros

⁶⁶ Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035-10074.

⁶⁷ König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979-1981.

⁶⁸ Vara, B. A.; Patel, N. R.; Molander, G. A. *ACS. Catal.* **2017**, *7*, 3955-3959.

de arilo en el ciclo catalítico mediado por níquel. Esta reacción permite la formación de enlaces $C_{sp^3}-C_{sp^2}$ bajo condiciones suaves de reacción.



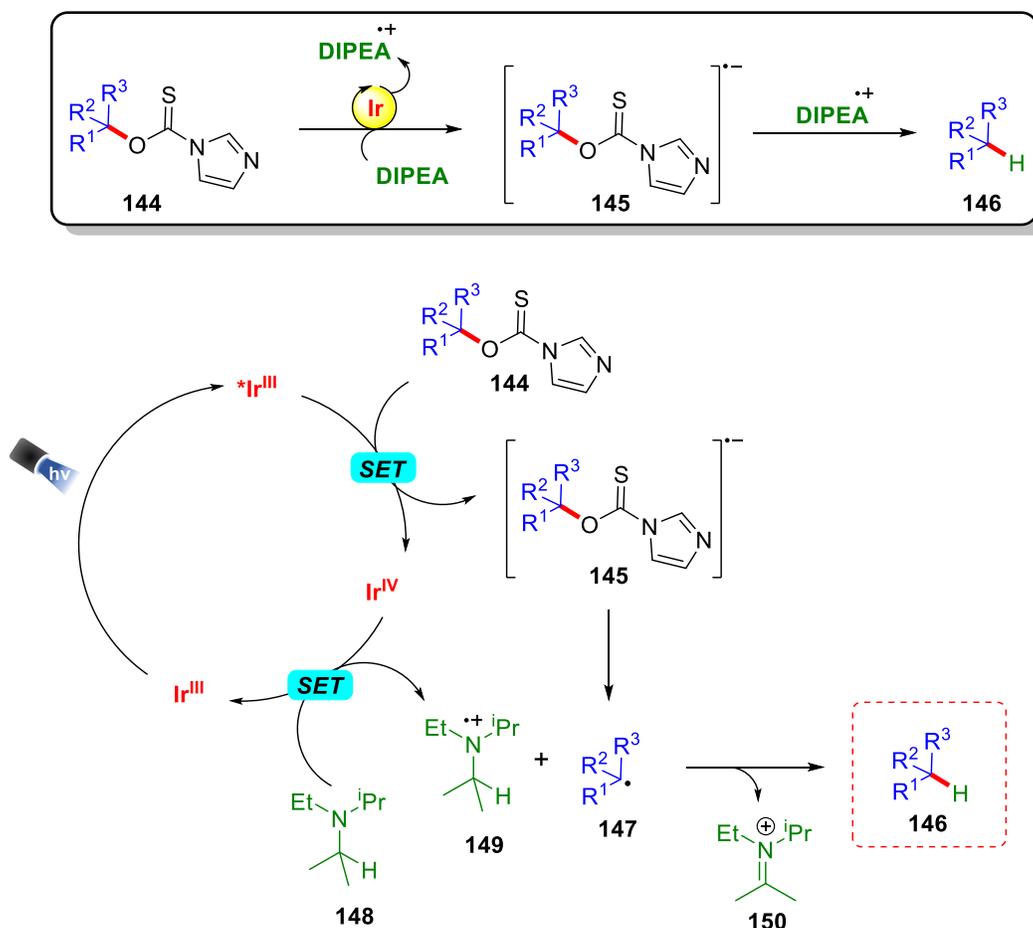
Esquema 15. Activación de O-bencil xantatos por medio de fotocatalisis reportada por Molander.

El primer paso del mecanismo mostrado en el esquema 15 es la excitación del fotocatalizador para formar la especie excitada de Ir(III)*. Posteriormente, se lleva a cabo una transferencia monoeléctrica del estado excitado hacia el tetrafluoroborato de sec-butilo para generar el radical $secBu^\bullet$ **133**, que se adiciona sobre el azufre del xantato para promover la ruptura del enlace C-O y generar el radical bencílico **138**. Nótese que la activación del xantato no se realiza

directamente en el ciclo fotoredox, sino que es el tetrafluoroborato de *sec*-butilo el que se activa en el ciclo fotoredox y actúa como iniciador para activar el xantato. Posteriormente, el radical bencílico **138** es capturado por la especie de Ni(0) **139**, generándose la especie de Ni(I) **140**. Posteriormente, procede la adición oxidativa del halogenuro de arilo, formándose la especie de Ni(III) **142**. A continuación, una eliminación reductiva genera el producto de acoplamiento **136** y una nueva especie de Ni(I) **143**. Finalmente, el intermediario **143** es reducido por la especie de Ir(II), generada en el ciclo fotocatalítico, para regenerar ambos catalizadores.

Por su parte, Ollivier y colaboradores⁶⁹ reportaron una reacción de desoxigenación de alcoholes secundarios y terciarios análoga a la reacción de Barton-McCombie (Esquema 16). Esta reacción procede bajo condiciones fotocatalíticas, con *fac*-Ir(ppy)₃ como fotocatalizador y tiocarbamatos como precursores. El agente reductor en esta reacción es la DIPEA, que además actúa como reactivo de sacrificio reductor. Los autores realizaron un estudio mecanístico con experimentos de extinción de la luminiscencia y de voltamperometría cíclica, a partir de los cuales propusieron el mecanismo mostrado en el esquema 16. El primer paso corresponde a la formación del estado excitado del fotocatalizador, que es extinguido oxidativamente (ciclo oxidativo) por el tiocarbamato para generar el anión radical **145** y la especie de Ir(IV). Esta última especie es reducida por la DIPEA mediante una transferencia monoeléctronica, regenerando el fotocatalizador y formando el catión radical **149**. Por su parte, el anión radical **145** se fragmenta para generar el radical **147**. Este último abstrae un átomo de hidrógeno del catión radical **149** para formar el producto de desoxigenación **146**. La principal ventaja de esta metodología reportada por Ollivier es que, a diferencia de las condiciones clásicas de Barton-McCombie, se evita el uso de reactivos de estaño para realizar la desoxigenación.

⁶⁹ Chenneberg, L., Baralle, A.; Daniel, M.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2756-2762.



Esquema 16. Reacción de desoxigenación de Barton-McCombie bajo condiciones fotocatalíticas.

2.4 Adición radicalaria a isonitrilos

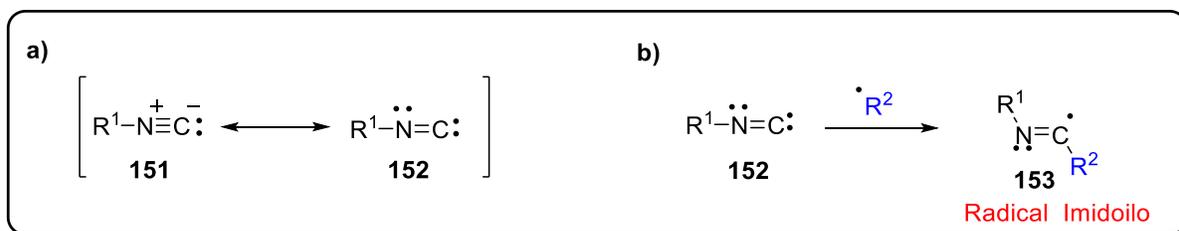
Los isonitrilos son una clase de compuestos orgánicos muy interesantes que contienen en su estructura un carbono formalmente divalente. Esta característica estructural les confiere una reactividad muy versátil, por ejemplo, pueden reaccionar como carbenos,⁷⁰ nucleófilos,⁷¹ electrófilos⁷² y, al ser isoelectrónicos con el monóxido de carbono, son utilizados en reacciones de inserción catalizadas por

⁷⁰ a) Naruyoshi, O.; Haruo, M.; Takeo, K.; Takeo, T. *bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2287-2293. b) Ciganek, E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 862-864.

⁷¹ a) Zeeh, B. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1753-1760. b) Zeeh, B. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1876-1882. c) Zeeh, B. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 678-685. d) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

⁷² a) Ito, Y.; Kobayashi, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3532-3534. b) Wojciechowski, K.; Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4793-4794. c) Orita, A.; Fukudome, M.; Ohe, K.; Murai, S. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 477-481.

metales de transición.⁷³ Además, los isonitrilos pueden funcionar como aceptores de radicales libres y sufrir reacciones en cascada.⁷⁴ Una característica de las adiciones radicalarias sobre isonitrilos es que este grupo es un aceptor/donador *geminal*, esto significa que se genera un nuevo radical en el mismo átomo de carbono en donde se realiza la primera adición. Este tipo de adiciones son conocidas como adiciones α ,⁷⁵ y tienen la característica de que se forman dos enlaces en el mismo átomo de carbono, por lo que a menudo se les refiere en la literatura como inserciones radicalarias de isonitrilos o inserciones somofílicas de isonitrilos. La estructura del grupo isonitrilo es un híbrido entre las formas resonantes **151** y **152** (Esquema 17a). A partir de la estructura resonante **151** se puede explicar el carácter nucleofílico y la geometría lineal entre los enlaces C-N-C de estos compuestos. En términos de adiciones radicalarias, es a partir de la estructura carbenoide **152** que se puede explicar la formación del radical imidoilo **153** después de una adición radicalaria (Esquema 17b).



Esquema 17. a) Estructuras resonantes de un isonitrilo. b) Formación de un radical isonitrilo mediante la adición radicalaria sobre un isonitrilo.

Los radicales imidoilo **153** son intermediarios clave en la síntesis de *N*-heterociclos ya que pueden sufrir reacciones en cascadas si se encuentra algún sistema insaturado en los sustratos.⁷⁶ Curran y colaboradores realizaron los primeros estudios sobre adición radicalaria a isonitrilos enfocados en la síntesis de *N*-

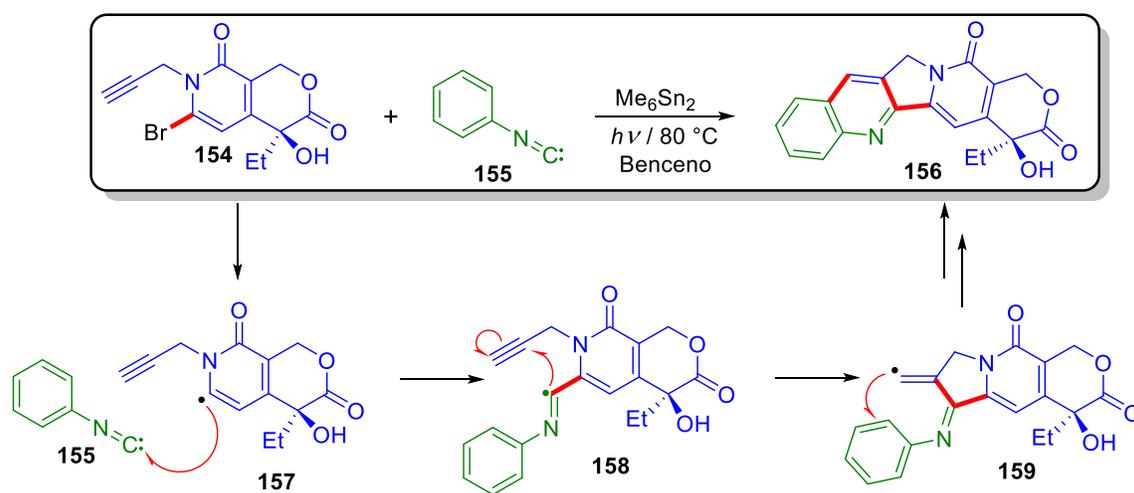
⁷³ Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B.; Orru, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7084-7097

⁷⁴ Renaud, P. and Sibi, M. P (2008). *Radicals in Organic Synthesis*. (pp. 44-61). Weinheim, Alemania, WILEY-VCH.

⁷⁵ Las adiciones radicalarias sobre un isonitrilo también se les conoce como adiciones 1,1.

⁷⁶ Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3505-3521.

heterociclos. Uno de sus trabajos más destacados se orientó hacia la síntesis de la captotecina,⁷⁷ un producto natural con actividad anticancerígena. El paso clave de la síntesis consistió en una reacción radicalaria en cascada que inicia con la adición del radical **157** hacia el isonitrilo **155** usando como fuente de radicales el bromuro **154** (Esquema 18). Con el diseño adecuado de las materias primas es posible la obtención de varios heterociclos nitrogenados como quinoxalinas,⁷⁸ quinolinas,⁷⁹ isoquinolinas,⁸⁰ indoles⁸¹, fenantridinas,⁸² entre otros.



Esquema 18. Adición radicalaria en cascada reportada por Curran.

⁷⁷ a) Curran, D. P.; Ko, S.-B.; Josien, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2683–2684. b) Curran, D.P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863–5864. c) Curran, D.P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127–2132.

⁷⁸ a) Camaggi, C.M.; Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5587–5598. b) Sun, X.; Li, J.; Ni, Y.; Ren, D.; Hu, Z.; Yu, S. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1317–1325.

⁷⁹ a) Janza, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1875–1878. b) Mitamura, T.; Iwata, K.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3422–3424.

⁸⁰ a) Cheng, Y.; Yuan, X.; Jiang, H.; Wang, R.; Ma, J.; Zhang, Y.; Yu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2859–2866. b) Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6164–6167.

⁸¹ a) Rainier, J. D.; Kennedy, A. R.; Chase, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6325–6327. b) Mitamura, T.; Iwata, K.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3880–3887. c) Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1216–1219. Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127–3128. d) Tokuyama, H.; Kaburagi, Y.; Chen, X.; Fukuyama, T. *Synthesis*, **2000**, 429–434. e) Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8571–8587.

⁸² a) Zhang, B.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C.G.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795. b) Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zheng, M.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13289–13292.

2.4.1 Síntesis de fenantridinas mediante la adición radicalaria a isonitrilos

El núcleo de fenantridina se encuentra presente en diversos productos naturales⁸³ y moléculas con actividad biológica⁸⁴ que han presentado una variedad de propiedades farmacológicas como actividad antitumoral,⁸⁵ antituberculosis,⁸⁶ antifúngica⁸⁷ y antibacteriana.⁸⁸ Debido a estas propiedades, en los últimos años se han desarrollado varias estrategias para la síntesis de fenantridinas utilizando reacciones de cicloadición,⁸⁹ reacciones catalizadas por Pd⁹⁰ y reacciones radicalarias en cascada.⁹¹ Desde que fue reportado por Chatani y colaboradores,⁹² la adición/ciclación sobre 2-biarilisonitrilos es una de las estrategias más comunes para obtener fenantridinas sustituidas en la posición C-6. En la mayoría de los casos, las especies radicalarias son generadas a alta temperatura usando peróxidos orgánicos y/o metales de transición⁹³ como mediadores. Por lo tanto, se ha dedicado mucho esfuerzo en la búsqueda de precursores versátiles y eficientes que generen radicales bajo condiciones suaves de reacción en la síntesis de fenantridinas. En este sentido, la catálisis fotoredox ha emergido como una

⁸³ a) Bashir, A.-H. O.; Toshio, M.; Shin, A.; Hisashi, M.; Masayuki, Y. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1119-1124. b) Achkar, I. W.; Mraiche, F.; Mohammad, R. M.; Uddin, S. *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 933-950.

⁸⁴ a) Bouquet, J.; Rivaud, M.; Chevalley, S.; Deharo, E.; Jullian, V.; Valentin, A. *Malaria Journal* **2012**, *11*, 1-8. b) Morohashi, K.; Yoshino, A.; Yoshimori, A.; Saito, S.; Tanuma, S.; Sakaguchi, K.; Sugawara, F. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 37-46.

⁸⁵ Nakanishi, T.; Masuda, A.; Suwa, M.; Akiyama, Y.; Hoshino-Abe, N.; Suzuki, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2321-2323.

⁸⁶ Ishikawa, T. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 61-72.

⁸⁷ Menga, F.; Zuo, G.; Hao, X.; Wang, G.; Xiao, H.; Zhang, J.; Xua, G. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *125*, 494-496.

⁸⁸ Kelley, P.C.; Kaul, M.; Pilch, D. S.; LaVoie, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7080-7083.

⁸⁹ a) Sripada, L.; Teske, J. A.; Deiters, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 263-265. b) R. Yanada, K. Hashimoto, R. Tokizane, Y. Miwa, H. Minami, K. Yanada, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5135-5138.

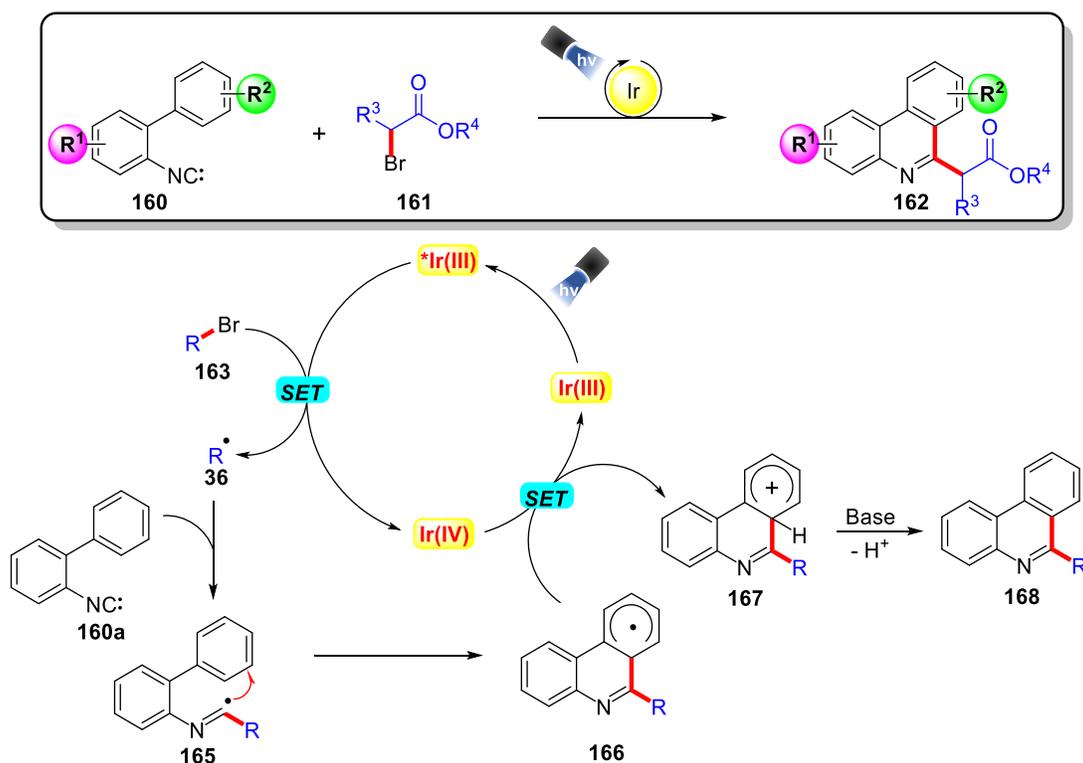
⁹⁰ a) Maestri, G.; Lacôte, E.; Ollivier, C.; Larraufie, M.-H.; Derat, É.; Malacria, M.; Fensterbank, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5692-5695. b) Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 572-577. c) Peng, J.; Chen, T.; Chen, C.; Li, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9507-9513. d) Bao, X.; Yao, W.; Zhu, Q.; Xu, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *33*, 7443-7450.

⁹¹ a) Zhang, B.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C.G.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792-10795. b) Wang, Q.; Dong, X.; Xiao, T.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4846-4849. c) Huang, J.; He, Y.; Zhu, Q.; Xia, Z.; Lei, J.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 254-257. d) Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Wang, Q.; Zhang, P.; Mao, Z. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2418-2421. e) Lu, S.; Gong, Y.; Zhou, D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9336-9341. f) Zhou, X.; Wang, P.; Zhang, L.; Chen, P.; Ma, M.; Song, N.; Ren, S.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 588-603. g) Wang, L.; Xiong, W.; Peng, Y.; Ding, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8837-8844.

⁹² Tobisu, M.; Koh, K.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11363-11366.

⁹³ Leifert, D.; Daniliuc, C. G.; Studer, A.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6286-6289. b) Wang, L.; Sha, W.; Dai, Q.; Feng, X.; Wu, W.; Peng, H.; Chen, B.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2088-2091. c) Zhu, Z.Q.; Wang, T. T.; Bai, P.; Huang, Z.Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5839-5842. d) Sha, W.; Yu, J.T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9179-9181. g) Guo, W.S.; Dou, Q.; Hou, J.; Wen, L.R.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7015-7022.

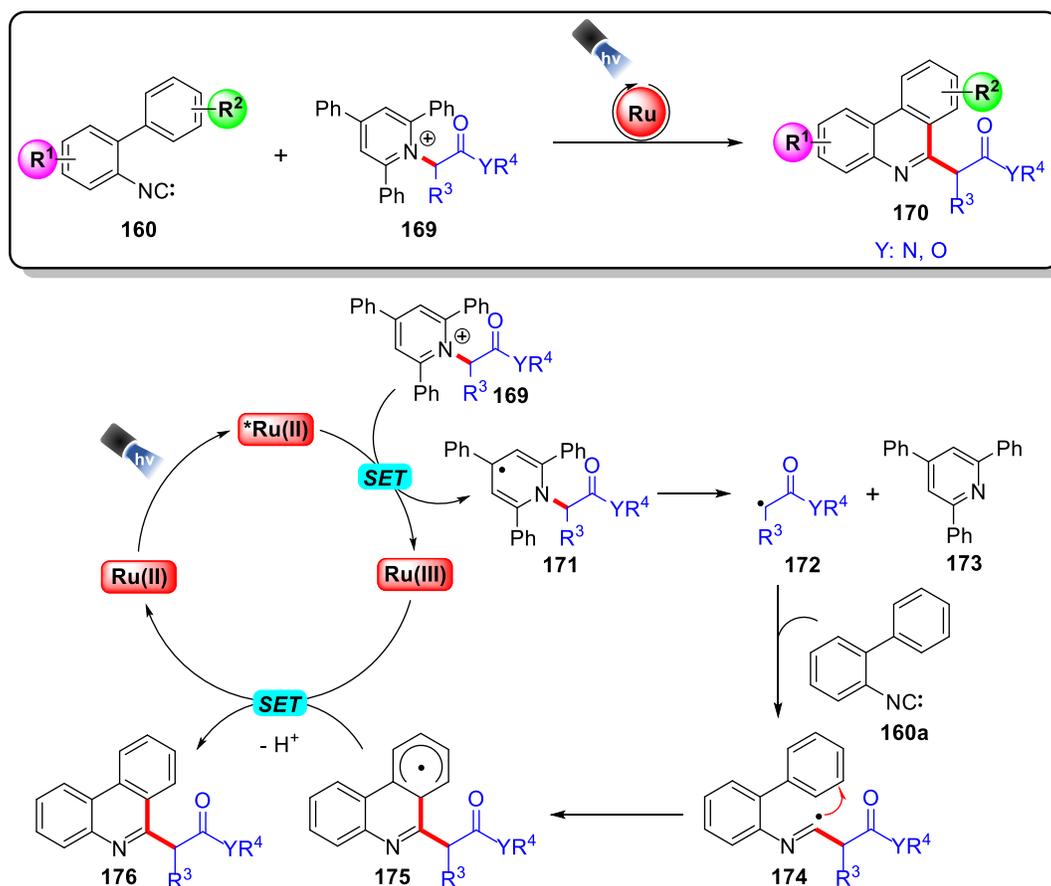
herramienta poderosa para generar radicales selectivamente bajo condiciones suaves de reacción con luz visible como fuente de energía. En este contexto, Yu y colaboradores⁹⁴ reportaron el primer ejemplo para la síntesis de fenantridinas 6-alquiladas, utilizando condiciones fotocatalíticas con α -bromoésteres como fuente de radicales y *fac*-Ir(ppy)₃ como fotocatalizador (Esquema 19). El mecanismo propuesto por Yu y colaboradores inicia con la reducción del α -bromoéster **163** mediante una transferencia monoeléctrica (ciclo oxidativo). Posteriormente, el radical **36** se adiciona sobre el isonitrilo para formar el radical imidoilo **165** que se cicla sobre el anillo aromático. El radical ciclohexadienilo **166** formado en el paso anterior es oxidado al correspondiente catión **167** por la especie de Ir(IV) para regenerar el fotocatalizador. Finalmente, una abstracción de protón asistida por la base genera la fenantridina **168** sustituida en posición C-6.



Esquema 19. Síntesis de 6-alquilfenantridinas mediante fotocatalisis a partir de α -bromoésteres.

⁹⁴ Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zheng, M.; Zhang, Y.; Yu, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13289-13292.

Recientemente, Lui y colaboradores⁹⁵ reportaron la síntesis de 6-alkil fenantridinas usando sales de Katritzky derivadas de aminoácidos como fuente de radicales libres y [Ru(bpy)₃]Cl₂ como fotocatalizador en presencia de K₂CO₃ (Esquema 20). De acuerdo con los autores, el estado excitado del fotocatalizador *Ru(II) es extinguido oxidativamente por la sal de Katritzky para generar el intermediario **171**, que se fragmenta para formar el radical **172** y el derivado de piridina **173**. Posteriormente, **172** se adiciona al isonitrilo para generar el radical imidoilo **174** que se cicla sobre el anillo aromático. Finalmente, una transferencia monoeléctronica regenera el fotocatalizador y una abstracción de protón da lugar a la formación del producto **176**.



Esquema 20. Síntesis de 6-alkilfenantridinas mediante fotocatalisis a partir de sales de Katritzky.

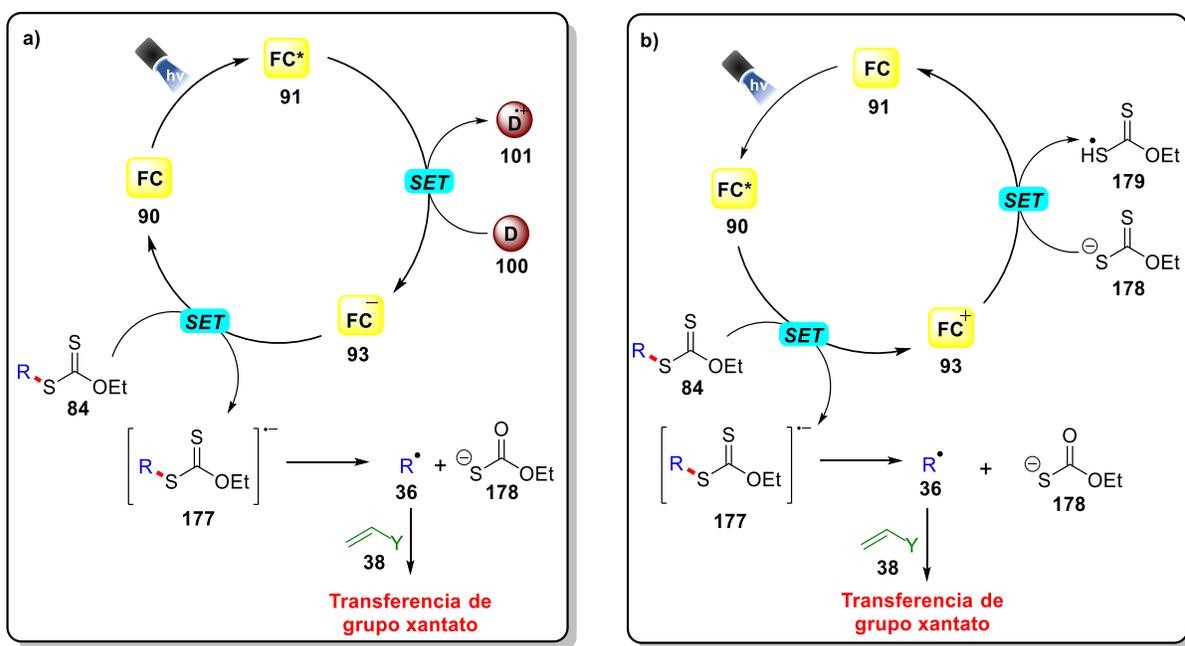
⁹⁵ Zhu, Z.-F.; Zhang, M.-M.; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1531-1534.

3. Planteamiento del problema

Comúnmente, una cadena radicalaria a partir de xantatos es iniciada usando peróxidos orgánicos como peróxido de dilauroilo y peróxido de dicumilo, los cuales, requieren de alta temperatura para fragmentarse y generan subproductos que en la mayoría de los casos son difíciles de remover de los productos de la reacción. Por lo que su eliminación consume tiempo y esfuerzo en el laboratorio, inconveniente que se acentúa cuando se trabaja a gran escala. Como alternativa al uso peróxidos, se puede utilizar el sistema trietilborano/O₂, que puede iniciar el proceso radicalario a temperatura ambiente o incluso menor. Desafortunadamente, es muy común que se requieran varios equivalentes de este reactivo, además, es necesario controlar la cantidad de oxígeno suministrado al sistema para que la reacción proceda satisfactoriamente. Por esta razón, las reacciones con este método de iniciación generalmente son poco reproducibles. Una alternativa útil para sortear estos inconvenientes podría ser la catálisis fotoredox, que permite generar especies radicalarias a temperatura ambiente, bajo condiciones de reacción suaves y reproducibles, utilizando cantidades de catalizador estrictamente catalíticas. Además, la aplicación de esta estrategia en adiciones sobre sistemas heteroaromáticos eliminaría la necesidad de utilizar un oxidante en cantidades estequiométricas (DLP). Esta aproximación permitiría expandir las aplicaciones de la química de radicales libres basada en xantatos y sería particularmente útil en aquellos casos en que los sustratos son sensibles a la temperatura o a la naturaleza del iniciador.

4. Hipótesis

Los xantatos de tipo S-alquil O-etil pueden ser reducidos bajo condiciones fotocatalíticas para generar radicales alquilo. Este proceso puede ocurrir mediante dos mecanismos. En el primero, la presencia de un reactivo de sacrificio donador de electrones **100** puede reducir al estado excitado del fotocatalizador (ciclo reductivo) (Esquema 21a). Posteriormente, la especie reducida del fotocatalizador **93** reduce al xantato para formar el anión radical **177**, el cual se fragmenta para generar el radical **36** y en anión xantogenato **178**. Entonces, el radical **36** puede adicionarse sobre un doble enlace para obtener el producto de transferencia de grupo xantato. En esta propuesta, el fotocatalizador es regenerado durante el proceso de reducción del xantato (**93** → **90**, esquema 21a).



Esquema 21. Hipótesis que explica la reducción de xantatos de tipo S-alquil O-etil para generar radicales alquilo mediante fotocatalisis.

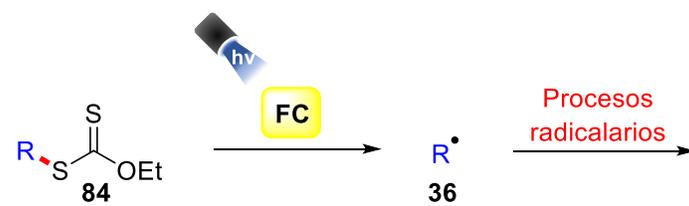
El segundo mecanismo corresponde a un proceso redox neutro en donde el estado excitado del fotocatalizador es oxidado (ciclo oxidativo) para generar el anión radical **177**, que se fragmenta para formar el radical **36** y el anión xantogenato **178**

(Esquema 21b). Del mismo modo, el radical **36** se puede adicionar sobre una doble ligadura para producir el producto de transferencia de grupo xantato. En este caso el fotocatalizador, que participa como iniciador inteligente⁹⁶, puede ser regenerado por medio de una transferencia monoelectrónica desde el anión xantogenato **178**.

⁹⁶ El término iniciación inteligente fue acuñado por Curran y Studer para describir la catálisis de iniciación. Un iniciador inteligente se puede interpretar como un compuesto redox activo (p. ej. un fotocatalizador) capaz de iniciar un proceso en cascada mediante una transferencia monoelectrónica y que además puede ser regenerado por algún intermediario formado durante la cadena. Este tipo de catálisis es particularmente útil en procesos en cadena poco eficientes. Para más información consultar: Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58-102.

5. Objetivos

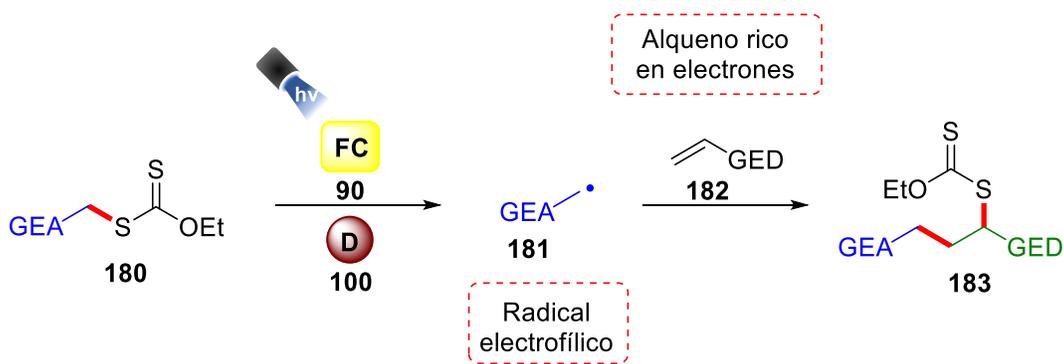
Desarrollar un sistema fotocatalítico para generar radicales alquilo a partir de xantatos y aprovechar estos intermediarios en distintos procesos radicalarios.



Esquema 22. Representación gráfica del objetivo.

6. Metodología

Para evaluar la reacción de transferencia de grupo se utilizará un xantato de tipo S-alquil O-etilo que dé lugar a la formación de un radical electrofílico. Por lo tanto, se usará un alqueno rico en electrones para favorecer las interacciones entre orbitales moleculares (SOMO del radical y HOMO del alqueno). Antes de comenzar con el estudio de la reacción es necesario conocer los potenciales redox de algunos xantatos con el fin de elegir racionalmente los fotocatalizadores que se evaluarán. Conociendo estos parámetros termodinámicos se procederá a evaluar distintos fotocatalizadores y reactivos de sacrificio.



Esquema 23. Estrategia para la activación de xantatos y obtener el producto de transferencia de grupo xantato.

Después de encontrar las mejores condiciones para la reacción de transferencia de grupo xantato, se procederá a evaluar el alcance de esta metodología en diferentes procesos radicalarios. Por ejemplo, adiciones radical oxidativas sobre sistemas heteroaromáticos y procesos en cascada utilizando isonitrilos como aceptores.

7. Resultados y discusión

7.1 Estudio inicial para la activación de xantatos mediante fotocátalisis

Basados en los trabajos realizados por Molander y Ollivier nos cuestionamos sobre la posibilidad de reducir *S*-alquil *O*-etil xantatos por medio de fotocátalisis para iniciar una reacción de transferencia de grupo xantato. En primera instancia, se procedió a realizar un estudio de voltamperometría cíclica (VC) con algunos xantatos para determinar sus potenciales redox (Figura 7). Comparando estos valores con los fotocatalizadores de la figura 6 podemos concluir que únicamente el estado excitado de *fac*-Ir(ppy)₃ es capaz de reducir a los xantatos **184a** y **184b**, que tienen un valor ligeramente mayor al potencial del estado excitado de este fotocatalizador ($E_{\text{red}} [\text{Ir(IV)/Ir(III)}^*] = -1.73 \text{ V vs ECS}$) y, por lo tanto, su oxidación se encuentra termodinámicamente favorecida. Por su parte, el xantato **184c** presenta un potencial de reducción ligeramente menor al del estado excitado *fac*-Ir(ppy)₃* y en principio, no es un buen sustrato para realizar la reacción de transferencia de grupo xantato. No obstante, es importante precisar que por convención los valores para los potenciales de reducción son reportados como un pico de potencial y los procesos de transferencia electrónica ocurren en un rango de potencial de varios cientos de milivolts, permitiendo que se lleven a cabo procesos que de acuerdo con los valores reportados no serían posibles⁹⁷.

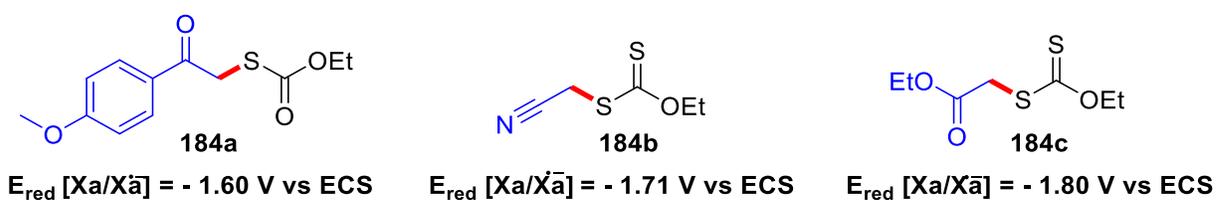


Figura 7. Potenciales de reducción de algunos xantatos.

⁹⁷ Staveness, D.; Bosque, I.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295-2306.

7.2 Optimización de las condiciones de reacción para la transferencia degenerada de grupo xantato mediante fotocatalisis

Considerando los experimentos de VC, se inició explorando la reacción de transferencia de grupo xantato intermolecular entre el xantato **184a** y acetato de vinilo **185a**, utilizando *fac*-Ir(ppy)₃ como fotocatalizador ($E_{\text{red}}[\text{Ir(IV)/Ir(III)}] = -1.73 \text{ V}$ vs. ECS). Con la intención de favorecer la reducción del xantato se usó lutidina como reactivo de sacrificio.⁹⁸ La reacción se realizó en acetonitrilo, irradiando con un fotoreactor de LEDs azules construido por nuestro grupo de trabajo equipado con un ventilador para mantener la temperatura *c.a.* 25 °C (Tabla 1, exp.1). Bajo las condiciones mencionadas se obtuvo el producto de transferencia de grupo xantato **186a** en 25% de rendimiento. La formación de este compuesto se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN ¹H del compuesto **186a** de la figura 8 se observan las señales correspondientes a el grupo etilo del xantato (**m** y **n**). Además, los singuletes de los metilos **a** y **k** en 3.87 y 2.07 ppm, respectivamente. El protón **i** se observa en 6.74 ppm. El desplazamiento químico de este hidrógeno hacia frecuencias altas obedece al efecto inductivo ejercido por el grupo acetilo y xantogenato. Adicionalmente, los hidrógenos **g** y **h** se observan como multipletes en 3.09 y 2.38 ppm, respectivamente. Finalmente, los hidrógenos **c** *orto* al grupo metoxilo tienen un desplazamiento químico de 6.93 ppm, mientras que los que se encuentran *orto* al carbonilo (**d**) presentan un desplazamiento químico de 7.93 ppm. Con respecto al espectro de RMN ¹³C, se puede observar la señal del carbono del grupo tiocarbonilo **l** en 210.0 ppm, así como las señales de la cetona **f** y el éster **j** en 196.4 y 169.4 ppm, respectivamente. La señal que corresponde al carbono **i** se encuentra en 80.3 ppm. En total, la molécula presenta 14 carbonos diferentes y todos ellos se pueden observar en el espectro de RMN ¹³C.

⁹⁸ Swift, E.C.; Williams, T. M.; Stephenson, C. R. J. *Synlett* **2016**, 27, 754-758.

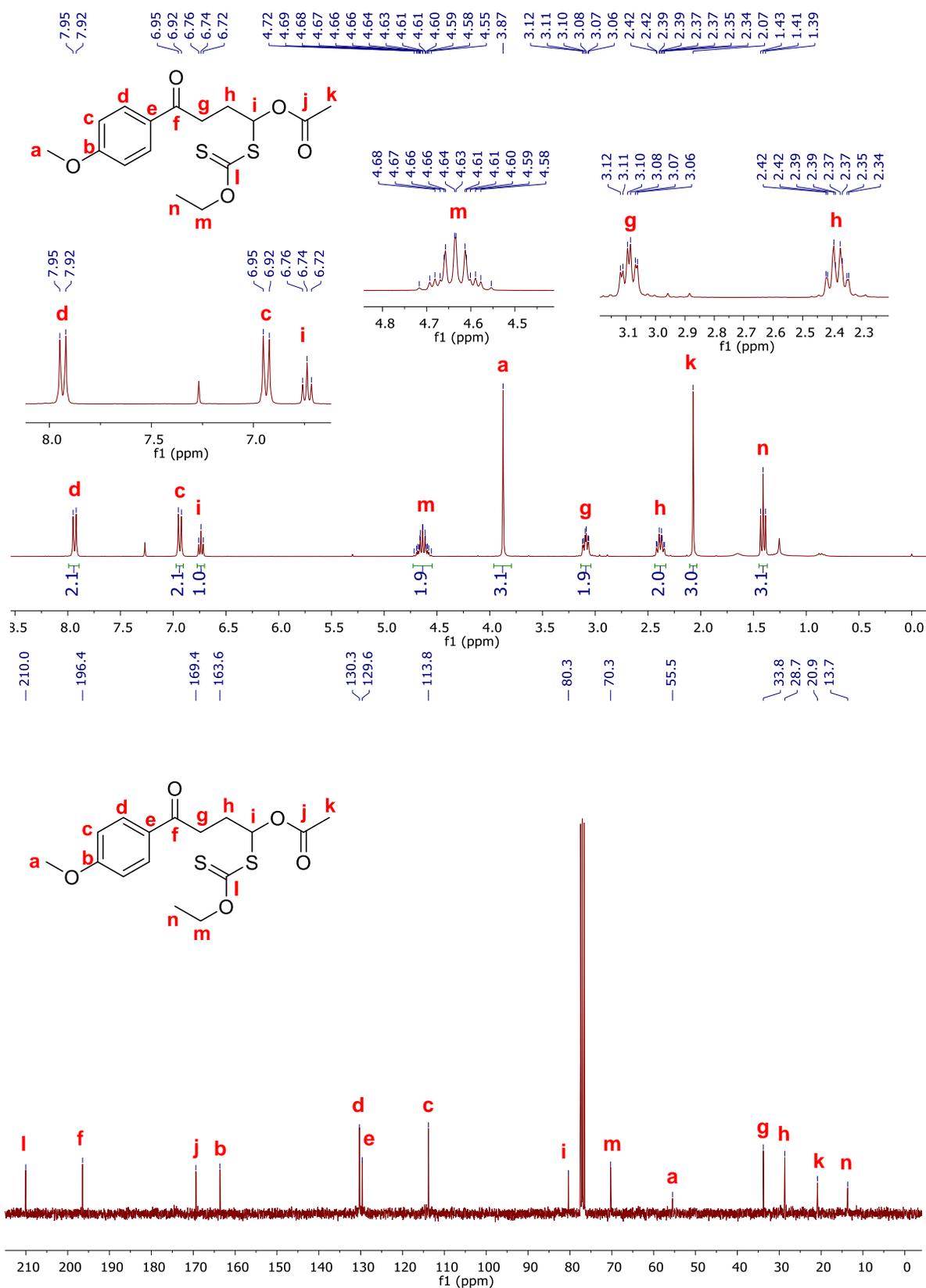


Figura 8. Espectro de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 186a.

Después de caracterizar el compuesto **186a**, se procedió a evaluar distintos parámetros para mejorar la eficiencia de la reacción iniciando con el ajuste del porcentaje en mol del catalizador, obteniendo resultados similares en cada uno de los experimentos (Tabla 1, exp. 2-3). Por lo tanto, se decidió utilizar una carga de 2% mol del fotocatalizador para los siguientes experimentos. Cuando se utilizó $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ ($E_{\text{red}} [\text{Ru}(\text{III})/\text{Ru}(\text{II})^*] = -0.86 \text{ V vs. ECS}$) en combinación con 2,6-lutidina, la reacción no procedió (Tabla 1, exp. 4). Al cambiar el disolvente a DMF, el rendimiento de la reacción aumentó, probablemente debido a una mayor solubilidad del catalizador en este disolvente (Tabla 1, exp. 5). Con estas mismas condiciones, se utilizó como fotocatalizador $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ ($E_{\text{red}} [\text{Ir}(\text{IV})/\text{Ir}(\text{III})^*] = -0.96 \text{ V vs ECS}$), obteniéndose un rendimiento ligeramente menor (Tabla 1, exp. 6) comparado con *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$. Posteriormente se probaron otros reactivos de sacrificio (Tabla 1, exp. 7-9). Cuando se utilizó trietilamina no se obtuvo el producto de transferencia de grupo xantato **186a**, solo se observó descomposición de las materias primas (Tabla 1, exp. 7), mientras que con DIPEA únicamente se observó la formación del producto de reducción del xantato (Tabla 1, exp. 8). También se utilizó biscatecolborato de litio, un reactivo de sacrificio introducido recientemente por Corey Stephenson.⁹⁹ Con este reactivo se obtuvo **186a** en 50% de rendimiento (Tabla 1, exp. 9). El siguiente experimento consistió en llevar a cabo la reacción en ausencia de algún reactivo de sacrificio, obteniéndose un rendimiento mayor (Tabla 1, exp. 10), descartando la necesidad de este tipo de reactivos. De hecho, es probable que exista una competencia entre el reactivo de sacrificio y el xantato durante el proceso de transferencia monoeléctrica, que tiene como consecuencia una disminución en la efectividad de la reacción. Con este resultado podemos decir que es el mecanismo del esquema 21b el que probablemente opera (ver hipótesis). A continuación, se evaluó la relación estequiométrica de los reactivos. Al realizar la reacción con 2.0 equivalentes de xantato **184a** y 1.0 equivalente de alqueno **185a**, el rendimiento de la reacción aumentó considerablemente (Tabla 1, exp. 11). En la reacción de transferencia de grupo xantato se forman diferentes intermediarios (ver

⁹⁹ Sevrin, M. J.; Furst, L.; Nguyen, J. D.; Collins III, J. L. Stephenson, C. R. J. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 3246-3252.

Esquema 4), las especies **43** y **46** son radicales ricos en electrones que pueden funcionar como especies donadores de electrones¹⁰⁰ y reducir la especie de Ir(IV) a Ir(III) para regenerar el fotocatalizador. Aparentemente, este proceso consume una fracción del xantato y por esta razón, al aumentar el número de equivalentes de este reactivo la reacción se ve favorecida.

Tabla 1. Optimización de la reacción de transferencia de grupo xantato

Exp.	Equiv. 184a	Equiv. 185a	Catalizador (% mol)	Reactivo de Sacrificio	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento ^a (%)
1 ^b	1.0	3.0	107 (1%)	Lutidina	MeCN	12	25
2	1.0	3.0	107 (2%)	Lutidina	MeCN	12	29
3	1.0	3.0	107 (5%)	Lutidina	MeCN	12	30
4	1.0	3.0	106 (2%)	Lutidina	MeCN	12	Sin reacción
5	1.0	3.0	107 (2%)	Lutidina	DMF	12	55
6	1.0	3.0	109 (2%)	Lutidina	DMF	12	51
7	1.0	3.0	107 (2%)	NEt ₃	DMF	4	0
8	1.0	3.0	107 (2%)	DIPEA	DMF	12	0
9	1.0	3.0	107 (2%)	LiB(Cat) ₂	DMF	12	50
10	1.0	3.0	107 (2%)	-	DMF	8	57
11	2.0	1.0	107 (1%)	-	DMF	8	70
12	2.0	1.0	-	-	DMF	24	25
13 ^c	2.0	1.0	107 (1%)	-	DMF	48	Sin Reacción

^aProducto aislado. ^bCondiciones de reacción: **184a** (0.1 mmol), **185a** (0.3 mmol), **fac-Ir(ppy)₃** (0.001 mmol), **Lutidina** (0.12 mmol), en **MeCN** (0.4 mL) e irradiación con LEDs azules (12 W) por 12 h. ^cReacción en la oscuridad.

¹⁰⁰ Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1237-1253.

Finalmente, se realizaron algunos experimentos de control para determinar la participación de todos los componentes de la reacción. Primero, se realizó la reacción en ausencia de fotocatalizador, pero con irradiación, obteniéndose el producto de transferencia de grupo xantato **186a** en 25% de rendimiento (Tabla 1, exp.12). Este resultado nos indica que se inicia una cadena radicalaria, probablemente a partir de la ruptura homolítica del enlace C-S,¹⁰¹ sin embargo, esta cadena radicalaria no es lo suficientemente eficiente y requiere de la asistencia del catalizador para iniciarse. Al realizar la reacción sin irradiación,¹⁰² pero con fotocatalizador, esta no procedió incluso después de 48 h de agitación (Tabla 1, exp. 13). En resumen, las condiciones óptimas de reacción son: 2.0 equivalentes de xantato, 1.0 equivalentes de alqueno, 1% mol de *fac*-Ir(ppy)₃, en DMF (0.25 M con respecto al alqueno) e irradiación con LEDs azules (12 W).

7.3 Síntesis de productos de transferencia de grupo xantato

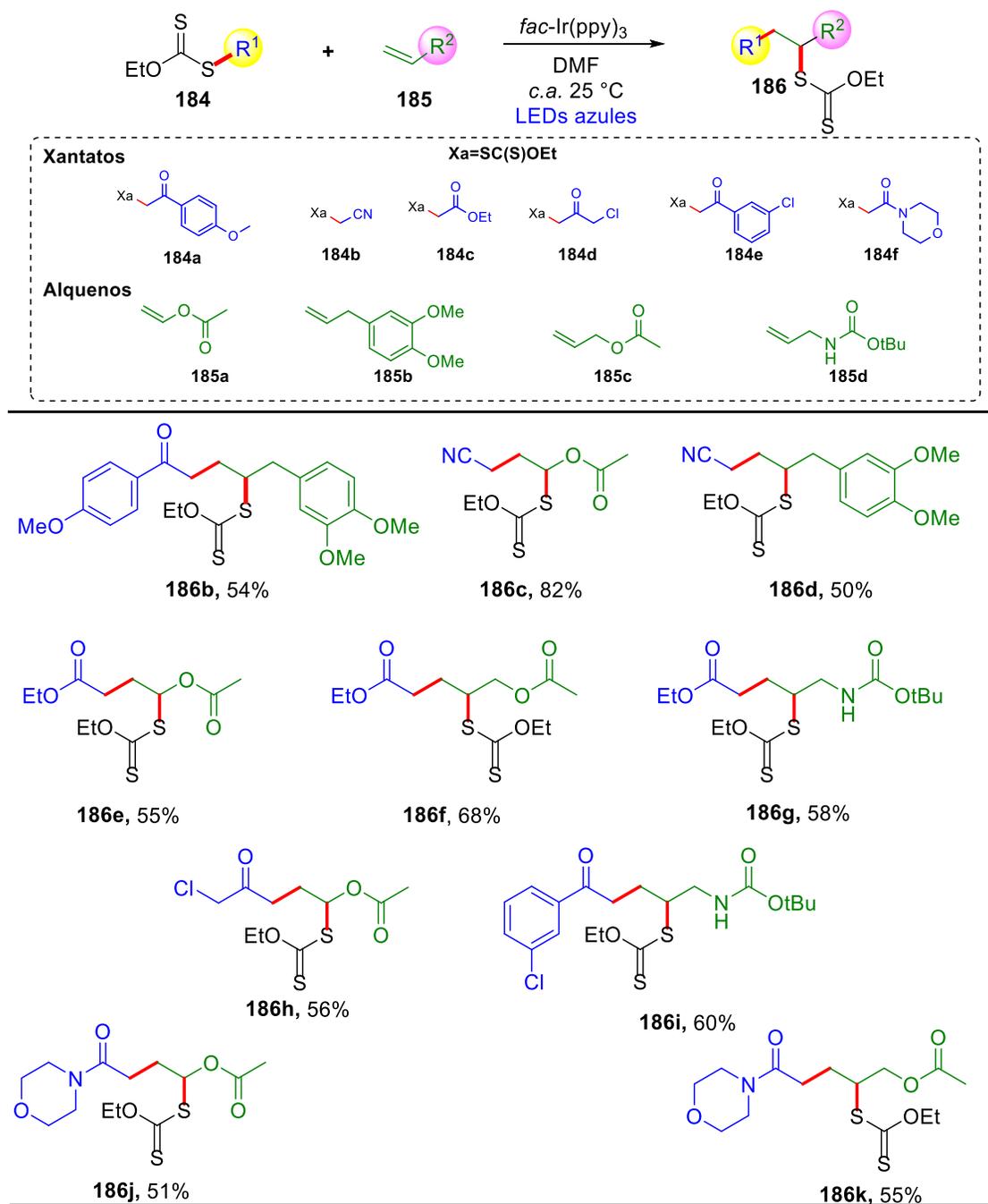
Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción, se procedió con la obtención de varios productos de transferencia intermolecular de grupo xantato usando distintos varios sustratos, y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2. En primer lugar, se utilizó el xantato **184a** en combinación con el alqueno no activado **185b**, obteniéndose el producto **186b** en 54% de rendimiento. Después, se usó el xantato derivado del acetonitrilo **184b** para realizar adiciones sobre un alqueno activado y un alqueno no activado, es decir, acetato de vinilo **185a** y 4-alil-1,2-dimetoxibenceno **185b**, respectivamente. Se obtuvieron los correspondientes productos de transferencia de grupo xantato **186c** y **186d** en 82 y 50% de rendimiento, respectivamente. De acuerdo con el potencial de reducción determinado para el xantato **184c**, la reducción de éste por parte del fotocatalizador no se encuentra termodinámicamente favorecida; sin embargo, al realizar la

¹⁰¹ Veetil, A. T.; Solomek, T.; Ngoy, B. P.; Pavlíková, N.; Heger, D.; Klán, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8232-8242.

¹⁰² La reacción se llevó a cabo en la oscuridad.

reacción de transferencia sobre acetato de vinilo, se obtuvo el producto de transferencia **186e** en 55% de rendimiento.

Tabla 2. Reacción de transferencia de grupo xantato.



Condiciones de reacción: **184** (0.2 mmol, 2.0 equiv), **185** (0.1 mmol, 1.0 equiv), *fac*-Ir(*ppy*)₃ (0.002 mmol) en DMF (0.4 mL, 0.25 M con respecto al alqueno) bajo irradiación con LEDs azul (12 W) por 8-12 h.

El xantato **184c** también se utilizó para realizar la reacción de transferencia sobre acetato de alilo **185c** y alilamina protegida con Boc **185d**, obteniéndose los productos de transferencia **186f** y **186g** en rendimientos moderados. Posteriormente, se utilizaron xantatos derivados de cetonas y amidas con diferentes alquenos como aceptores, obteniendo rendimientos moderados (**186h-k**). Es importante mencionar que algunos de los productos obtenidos han sido utilizados como sustratos en algunas reacciones iónicas y radicalarias. Por ejemplo, el producto **186h** es el equivalente sintético de un 1,4-cetoaldehído utilizado en la síntesis de varios heterociclos.¹⁰³ Además, se ha reportado que los productos del tipo **186g** y **186i** sirven como materias primas para la obtención de tiazolidini-2-onas.¹⁰⁴ Adicionalmente, productos del tipo **186i** pueden ser utilizados en la síntesis de tetralonas por medio de una adición radical oxidativa sobre el sistema aromático.¹⁰⁵ Cabe destacar que los rendimientos para los compuestos **186c** (83 %),¹⁰⁶ **186f** (74 %)¹⁰⁷ y **186h** (52 %),¹⁰⁸ sintetizados anteriormente mediante el método tradicional (DLP y calentamiento), son comparables a los obtenidos a partir de nuestro proceso fotocatalítico.

7.4 Adición radicalaria sobre sistemas heteroaromáticos

Después de estudiar la reacción de transferencia de grupo xantato se procedió a evaluar la eficiencia del sistema fotocatalítico en reacciones de adición radical oxidativa sobre sistemas heteroaromáticos (Tabla 3). Este tipo de adiciones permite la funcionalización regioselectiva del enlace C-H de sistemas aromáticos y heteroaromáticos y se ha estudiado ampliamente con xantatos como precursores de radicales. Se inició explorando la adición sobre el anillo de indol **187a** utilizando

¹⁰³ Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Synlett*. **2003**, 75-78.

¹⁰⁴ Huang, Z.; Xu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10272-10278.

¹⁰⁵ Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 903-906.

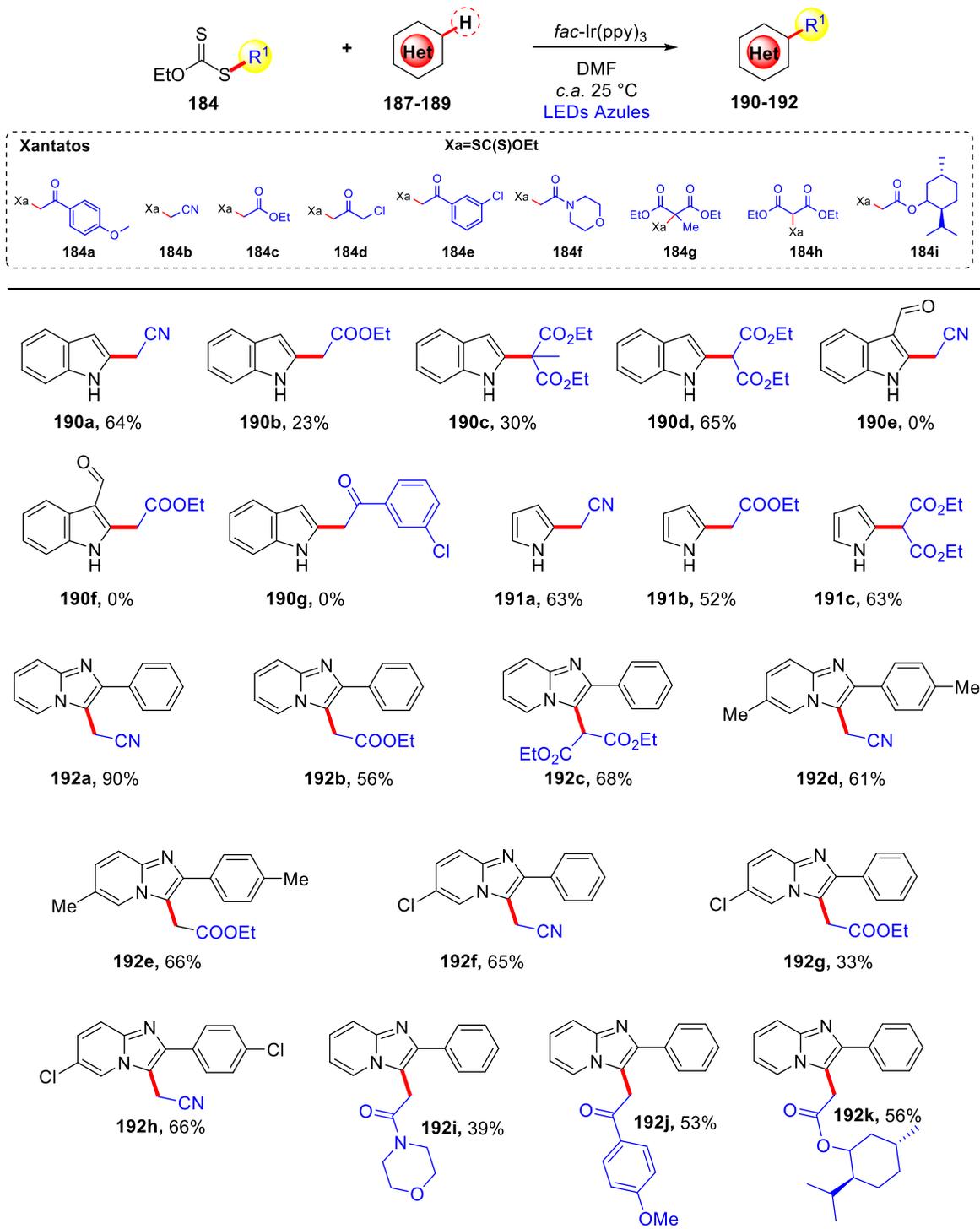
¹⁰⁶ Huang, Q.; Qin, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5804-5817.

¹⁰⁷ Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496-6497.

¹⁰⁸ de Greef, M.; Zard S. Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1773-1776.

los xantatos **184b** y **184c** como precursores, obteniéndose los productos **190a** y **190b** en 64 y 23%, respectivamente.

Tabla 3. Adición radical oxidativa sobre sistemas aromáticos.



Condiciones de reacción: **184** (0.2 mmol, 2.0 equiv), **187-189** (0.1 mmol, 1.0 equiv), **fac-Ir(ppy)₃**, (0.002 mmol) en DMF (0.4 mL, 0.25 M con respecto al heterociclo) bajo irradiación con LEDs azules (12 W) por 12 h.

El empleo de xantatos derivados de malonato dio como resultado la formación de los productos **190c** y **190d**. El xantato **184g** permitió la formación de un carbono cuaternario. Este tipo de centros se encuentran presentes en alcaloides indólicos bioactivos, como el ácido actinofílico, la undolifolina y la tronocarpina. De hecho, este tipo de adiciones se han utilizado en estudios sintéticos para estos alcaloides.¹⁰⁹ Es importante mencionar que únicamente se observó el producto de la adición en posición C-2 del indol. Esta selectividad concuerda con lo reportado previamente.¹¹⁰ Por otro lado, cuando se utilizó 1H-indol-3-carbaldehído **187b** como aceptor, la reacción no procedió y se recuperó la materia prima. Cuando se realizó la reacción de adición radical oxidativa sobre pirrol utilizando distintos xantatos, se obtuvieron los productos **191a-c** en rendimientos moderados. Debido a la importancia del núcleo de indol y pirrol, que se encuentran presentes en una gran variedad de alcaloides y moléculas bioactivas, es importante contar con nuevos métodos para su funcionalización, y esta metodología representa una alternativa a los métodos existentes. Recientemente, el grupo de investigación de Miranda¹¹¹ reportó la adición radical oxidativa sobre el sistema de 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina, utilizando xantatos como fuente de radicales y DLP como iniciador y oxidante. Así mismo, Sun y colaboradores¹¹² reportaron la adición radicalaria sobre este mismo sistema utilizando bromoacetónitrilo como precursor bajo condiciones fotocatalíticas en presencia de NaHCO₃. Para comparar nuestro procedimiento, se realizaron adiciones sobre distintas 2-fenilimidazo[1,2-a]piridinas usando varios xantatos. Este sistema resultó ser bastante robusto y permitió la adición radicalaria a partir de xantatos derivados de amidas, cetonas y ésteres de mentol, además de los que se habían utilizado anteriormente. Los rendimientos obtenidos para este núcleo van de moderados a buenos (**192a-k**) y en algunos casos los rendimientos son comparables a los reportados previamente.

¹⁰⁹ a) Torres-Ochoa, R. O.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Martínez, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 48–52. b) Contreras-Cruz, D. A.; Castañon-García, M.; Becerril-Rodríguez, E.; Miranda, L. D. *Synthesis* **2019**, 51, A–G

¹¹⁰ a) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317. b) E. Baciocchi, E. Muraglia and G. Sleiter, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6817-6820.

¹¹¹ Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58 1326-1329.

¹¹² Chang, Q.; Liu, Z.; Liu, P.; Yu, L.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5391-5397.

Para tener más información que nos ayudara a plantear el probable mecanismo de la reacción de adición sobre sistemas aromáticos, se procedió a realizar un estudio de extinción de la luminiscencia de $fac-Ir(ppy)_3^*$. A una disolución 0.0398 mM de $fac-Ir(ppy)_3$ en DMF se adicionó **184a** para obtener una concentración final de 0.059, 0.079, 0.118, 0.156, 0.195 y 0.252 mM del xantato. Entonces, se obtuvieron los respectivos espectros de emisión excitando a 385 nm. De acuerdo con la figura 9, se observa un decremento en la intensidad de emisión a medida que aumenta la concentración del xantato **184a**. Además, la gráfica de la relación de intensidad de luminiscencia (I_0/I) en función de la concentración de xantato mostró una tendencia lineal, que es consistente con la ecuación de Stern-Volmer. Estos resultados sugieren una transferencia de energía o una transferencia electrónica entre $fac-Ir(ppy)_3^*$ y **184a** con una $k_q = 2.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.^{56,69}

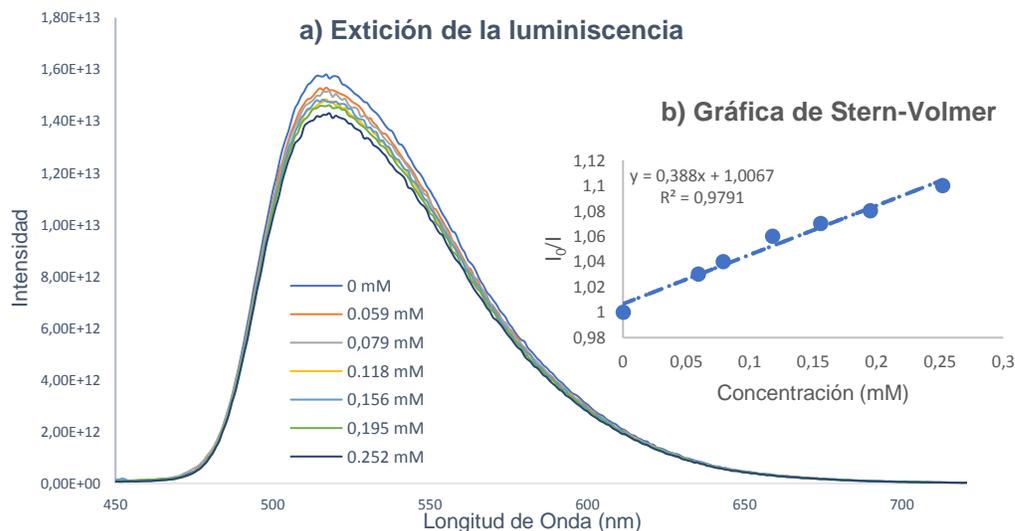
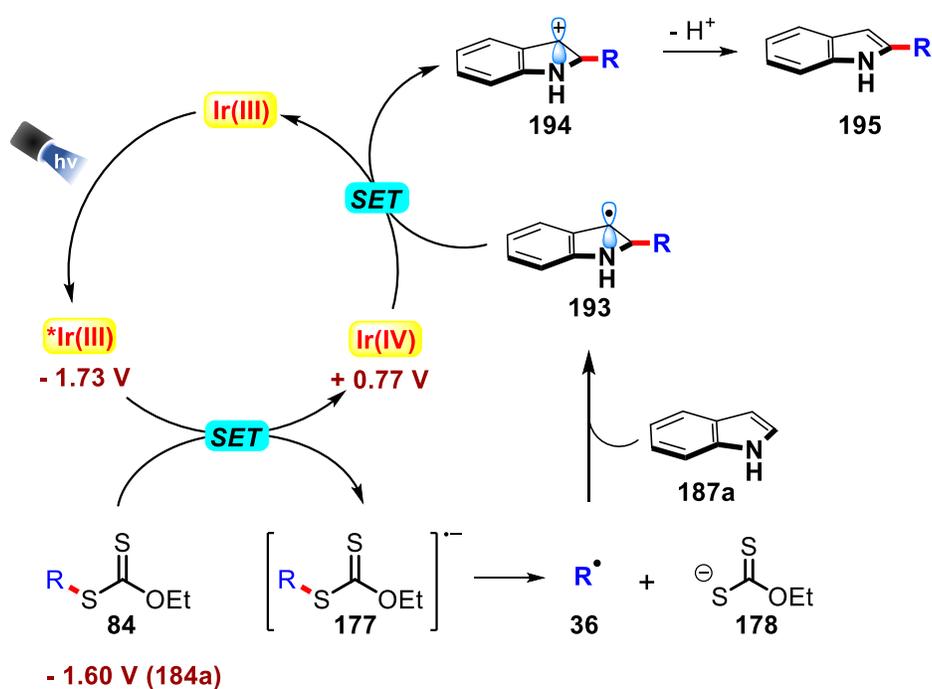


Figura 9. Experimentos de extinción de la luminiscencia. a) Extinción de la luminiscencia. b) Gráfica de Stern-Volmer.

Basados en nuestras observaciones experimentales y en reportes previos, se propone el mecanismo mostrado en el esquema 24 para la adición sobre sistemas aromáticos, ejemplificada con la adición sobre indol **187a**. El mecanismo inicia con

la excitación del fotocatalizador; a continuación, se lleva a cabo una transferencia monoeléctrica desde el estado excitado del fotocatalizador $^*Ir(III)$ hacia el xantato **84** para formar el radical aniónico **177** (ciclo oxidativo). Este intermediario se fragmenta para generar el radical **36** y el anión xantogenato **178**. Posteriormente, el radical se adiciona sobre el sistema aromático para formar un nuevo radical bencílico **193**, que después es oxidado por la especie de $Ir(IV)$ para regenerar la especie de $Ir(III)$ y formar el carbocatión **194**. Finalmente, una abstracción de protón da lugar a la formación del producto **195**.



Esquema 24. Mecanismo de reacción propuesto para la adición sobre sistemas aromáticos.

7.5 Adición radicalaria a 2-biarilisonitrilos

Después de realizar un estudio sobre las reacciones clásicas de los xantatos nos interesamos en la adición radicalaria a isonitrilos, particularmente sobre 2-biarilisonitrilos, ya que este tipo de sustratos han demostrado ser una plataforma robusta utilizada para demostrar la utilidad de alguna metodología que involucra la generación de radicales.

7.5.1 Optimización de las condiciones de reacción

En esta parte del proyecto se inició estudiando la reacción entre el isonitrilo **160a** y el xantato **184b** bajo las condiciones previamente optimizadas (Tabla 4, exp. 1). Cabe mencionar que para estos experimentos se utilizó un nuevo reactor diseñado en nuestro laboratorio.¹¹³ Con estas condiciones se obtuvo el producto **196a** en 27% de rendimiento, y su formación se determinó mediante RMN ¹H y ¹³C (Figura 10). En el espectro de ¹H RMN se puede observar una señal simple en 4.40 ppm que corresponde a los hidrógenos de la posición **b**. Además, en la zona de hidrógenos aromáticos la suma de las integrales da un total de 8 hidrógenos (**e-h, k-n**). Adicionalmente, en esta zona se puede observar un patrón que corresponde a dos anillos de benceno *o*-disustituídos. Por otra parte, en el espectro de ¹³C se puede ver la señal en 26.1 ppm del carbono **b** y la señal del nitrilo **a** en 116.6 ppm. Además, en la zona de carbonos aromáticos se puede observar 5 carbonos cuaternarios (**c, d, i, j y o**) y 8 carbonos C-H (**e, f, g, h, k, l, m y n**). Finalmente, para confirmar la obtención del compuesto **196a** se obtuvieron las masas de alta resolución y el espectro de IR (ver sección experimental). Después de caracterizar la fenantridina **196a** se procedió a optimizar las condiciones de reacción. Se inició variando la relación estequiométrica entre los sustratos, observándose un aumento en el rendimiento al invertir la relación estequiométrica entre el isonitrilo **160a** y el xantato **184b** (Tabla 4, exp. 2). Por otro lado, cuando se utilizaron ambos reactivos en cantidades equimolares (Tabla 4, exp. 3), el rendimiento fue menor al del experimento anterior. La adición de una base al sistema se tradujo en un aumento en el rendimiento (Tabla 4, exp. 4) ya que ésta asiste en la abstracción del protón en el último paso del mecanismo (ver esquema 19 y 20). Cuando se utilizaron otros disolventes como DMSO y MeCN no se obtuvieron mejores resultados que con DMF (Tabla 4, exp. 5 y 6). Como era de esperarse, con el uso de otros fotocatalizadores como [Ru(bpy)₃]Cl₂ y [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, que poseen un menor potencial de reducción, la reacción no se favoreció (Tabla 4, exp. 7 y 8).

¹¹³ Contreras-Cruz, D. A.; Cantú-Reyes, M.; García-Sánchez, J. M.; Peña-Ortiz, D.; Sánchez-Carmona, M. A.; Miranda, L. D. *J. Chem. Educ.* **2019**, *96*, 2015-2020.

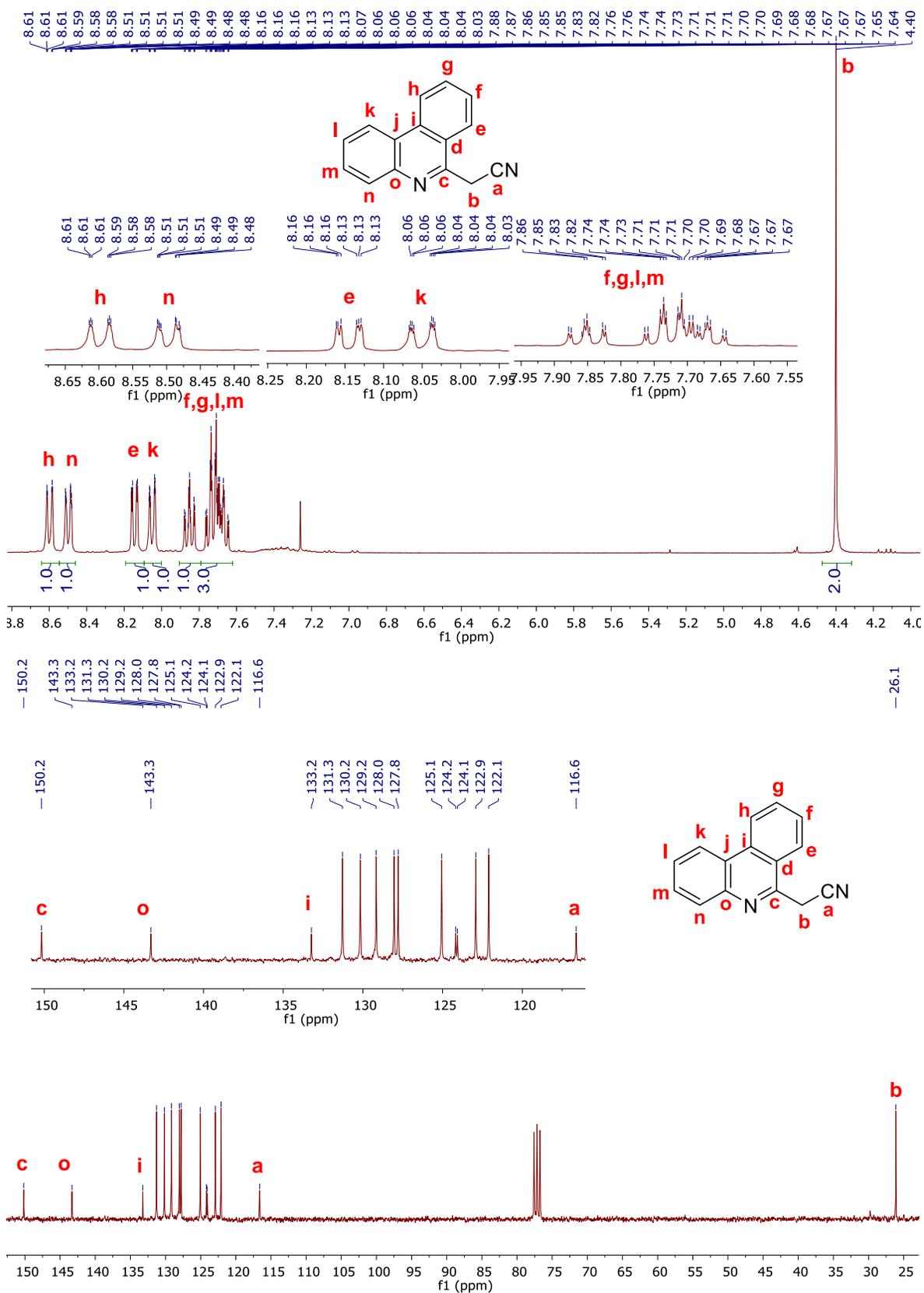
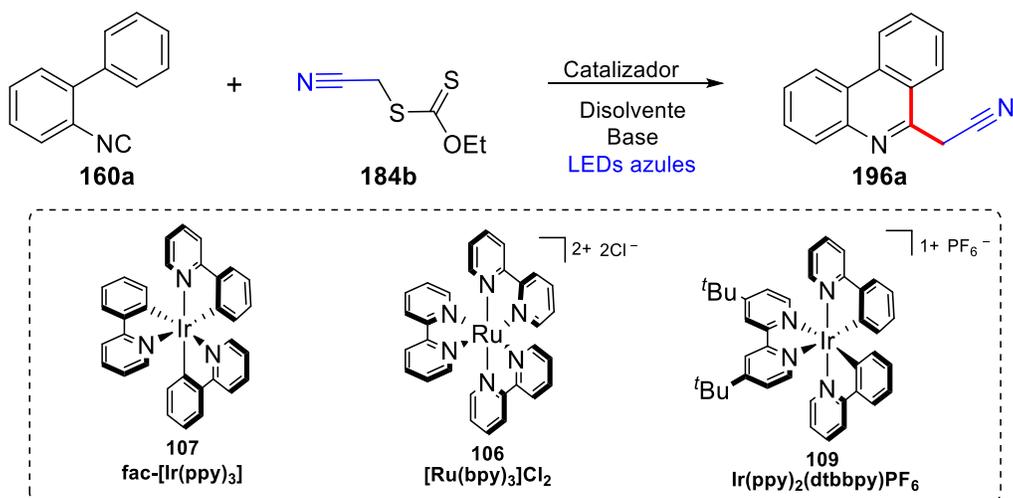


Figura 10. Espectro de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 196a.

Tabla 4. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de 6-alkilfenantridinas.


Exp	Equiv. 160a	Equiv. 184b	Fotocatalizador ^a	Base	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento ^b (%)
1^c	1.0	2.0	107	-	DMF	30	27
2	2.0	1.0	107	-	DMF	30	57
3	1.0	1.0	107	-	DMF	30	31
4	2.0	1.0	107	Na₂HPO₄	DMF	12	75
5	2.0	1.0	107	Na ₂ HPO ₄	DMSO	12	31
6	2.0	1.0	107	Na ₂ HPO ₄	MeCN	12	42
7	2.0	1.0	106	Na ₂ HPO ₄	DMF	12	42
8	2.0	1.0	109	Na ₂ HPO ₄	DMF	12	27
9	2.0	1.0	107	K ₃ PO ₄	DMF	12	22
10	2.0	1.0	107	Na ₂ CO ₃	DMF	12	24
11	2.0	1.0	107	NaHCO ₃	DMF	12	55
12	2.0	1.0	107	2,6-lutidina	DMF	12	72
13^d	2.0	1.0	107	Na ₂ HPO ₄	DMF	48	No hay reacción
14	2.0	1.0	-	Na ₂ HPO ₄	DMF	48	33

^aEn todos los casos se utilizaron 2% mol. ^bProducto aislado. ^cCondiciones de reacción: **160a** (0.2 mmol), **184b** (0.4 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.008 mmol), **DMF** (0.8 mL, 0.25 M con respecto al xantato), e irradiación con LEDs azules (24 W) c.a. 30 °C. ^dReacción en la oscuridad.

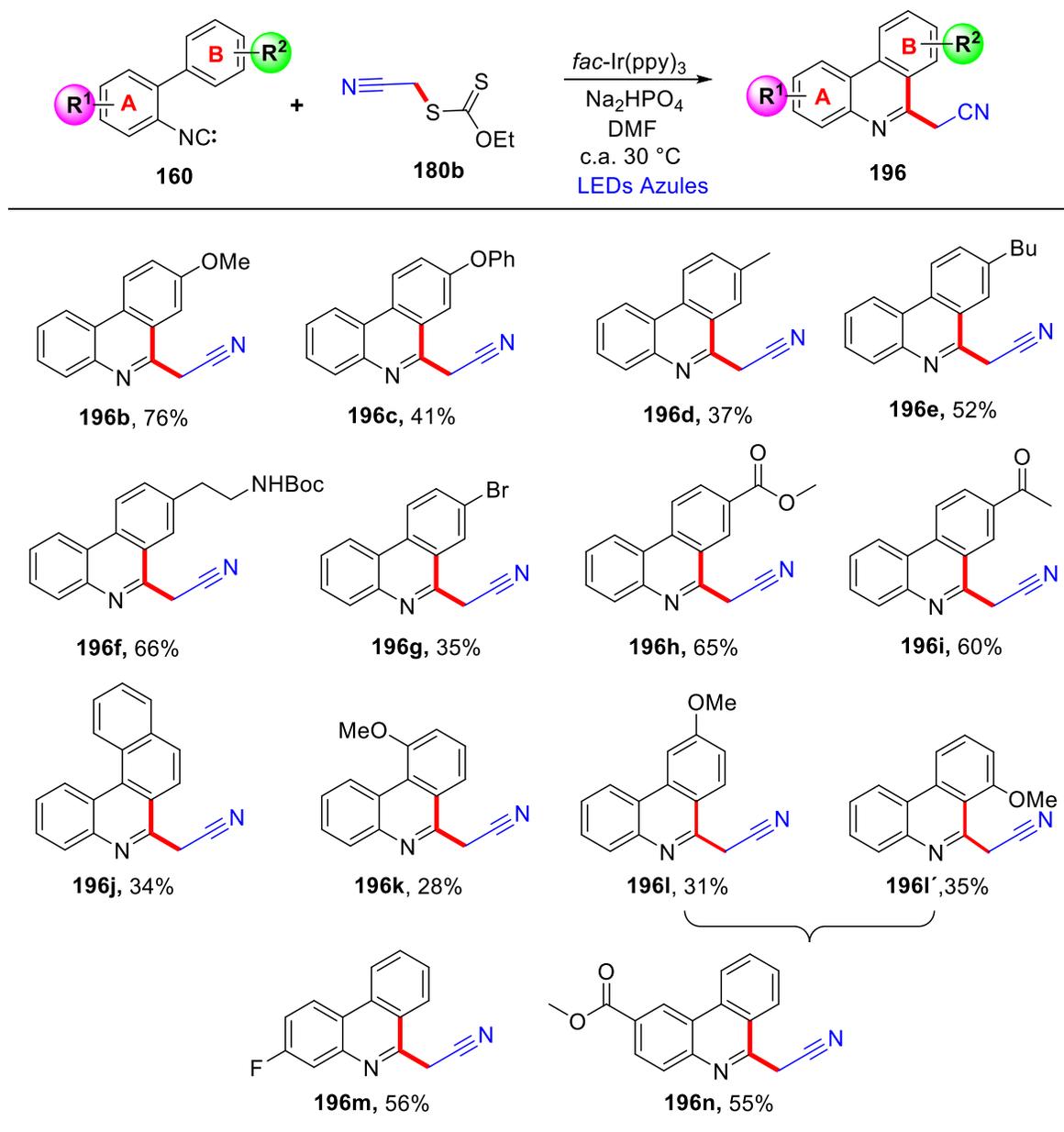
A continuación, se utilizaron distintas bases, tanto inorgánicas como orgánicas (Tabla 4, exp. 9-12). Al utilizar lutidina (Tabla 4, exp. 12), la reacción procedió de igual manera que cuando se utilizó Na_2HPO_4 ; sin embargo, se decidió utilizar ésta última por tener un menor costo. Finalmente, se realizaron dos experimentos de control para comprobar la necesidad del fotocatalizador y la irradiación. Al llevar a cabo la reacción en la oscuridad esta no procedió. Por otra parte, en ausencia del catalizador, pero con irradiación, se pudo aislar el producto **196a** en solo 33% de rendimiento después de 48 h de reacción. En resumen, las condiciones óptimas de reacción son las siguientes: 1.0 equivalentes de xantato, 2.0 equivalentes de isonitrilo, 1.2 equivalentes de Na_2HPO_4 , 2% mol de *fac*-Ir(ppy)₃, en DMF (0.25 M con respecto al xantato) e irradiación con LEDs azules (24 W).

7.5.2 Síntesis de 6-alkilfenantridinas

Después de encontrar las condiciones óptimas se procedió a la síntesis de 6-alkilfenantridinas con diferentes sustituyentes en ambos anillos aromáticos. Para esto, fue necesario sintetizar una serie de 2-biarilisonitrilos **160b-n** (ver sección experimental). Como se observa en la tabla 5, los rendimientos obtenidos en la síntesis de las 6-alkilfenantridinas (**196b-n**) van de moderados a buenos (28-75%). De acuerdo con los resultados se puede decir que la reacción no es sensible a los efectos electrónicos de los sustituyentes presentes en anillo B del isonitrilo, ya que no se observa una tendencia general al cambiar de un grupo electrodonador a un grupo electroattractor. Por ejemplo, cuando se encuentra presente un grupo metoxilo (grupo electrodonador) en el anillo B, se obtuvo el producto **196b** en buen rendimiento (76%). Sin embargo, cuando el grupo metoxilo es remplazado por el grupo fenoxilo, la correspondiente fenantridina **196c** se obtuvo en un rendimiento moderado (41%). Por otro lado, cuando grupos electroattractores como metoxicarbonilo y acetilo se encuentran presentes en el anillo B, los productos **196h** y **196i** se obtuvieron en buenos rendimientos (65 y 60%, respectivamente). Estos resultados se pueden explicar en función de los intermediarios de la reacción, es decir, el radical imidoilo tiene un carácter nucleofílico, por lo que reacciona más

rápido con sistemas aromáticos electrodeficientes. Por otra parte, después de la adición sobre el sistema aromático, el radical ciclohexadienilo tiene que oxidarse al correspondiente carbocatión (ver esquemas 19 y 20). Esta oxidación se encuentra

Tabla 5. Síntesis de fenantridinas utilizando distintos 2-biarilisonitrilos.

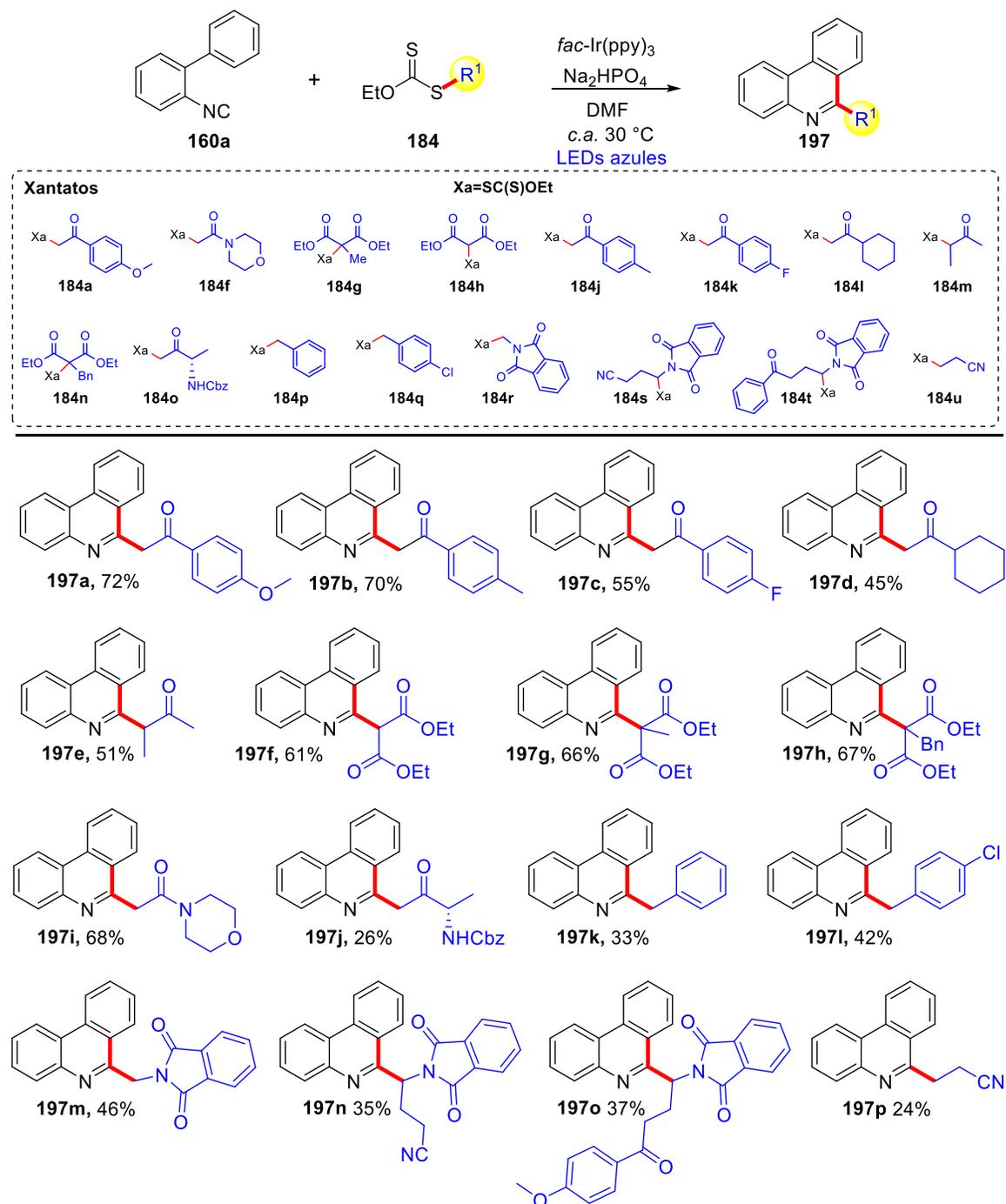


Condiciones de reacción: **160** (0.40 mmol, 2.0 equiv), **184b** (0.20 mmol, 1.0 equiv), $fac\text{-Ir(ppy)}_3$ (0.004 mmol), Na_2HPO_4 (0.24 mmol, 1.2 equiv.), DMF (0.8 mL, 0.25 M con respecto al xantato) c.a. 30 °C e irradiación con LEDs azules (24 W) de 8 a 12h.

más favorecida con grupos electrodonadores que con grupos electroattractores. Estos dos efectos se equilibran y por lo tanto no se observa una tendencia general en cuanto a la naturaleza electrónica del sustituyente en el anillo aromático B. La fenantridina **196g** que contiene un halógeno se obtuvo en 35 % de rendimiento. Aunque el rendimiento de este producto fue moderado, la presencia del átomo de bromo permite funcionalizaciones posteriores mediante reacciones de acoplamiento cruzado. Adicionalmente, se sintetizaron fenantridinas con grupos alquilo (**196d** y **196e**), grupos amino protegidos con Boc (**196f**) así como con anillos aromáticos fusionados en el anillo B (**196j**). Posteriormente, se estudió el efecto de la posición del sustituyente en el anillo B del isonitrilo. Por lo que se sintetizaron los isonitrilos **160k** y **160l** que contienen un grupo metoxilo en posición *orto* y *meta* en relación con el anillo A. Cuando se utilizó el isonitrilo **160k**, la correspondiente fenantridina **196k** se obtuvo en 28% de rendimiento, mostrando que la reacción es sensible a los efectos estéricos alrededor del anillo B del isonitrilo. Por otra parte, con el isonitrilo **160l** se obtuvo la mezcla de regioisómeros **196l** y **196l'** en 31 y 35%, respectivamente. Finalmente, se obtuvieron fenantridinas con grupos electroattractores en el anillo A, obteniendo buenos rendimientos (**160m** y **160n**).

Para demostrar el alcance de la metodología con respecto a los xantatos, se utilizó el isonitrilo **160a** como sustrato modelo y diferentes xantatos. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 6. Se inició con la adición radicalaria usando xantatos derivados de cetonas aromáticas y alifáticas, obteniendo las correspondientes fenantridinas **197a-e** en rendimientos que van de moderados a buenos (**197a**, 72%; **197b**, 70%; **197c**, 55%, **197d**, 45%; **197e**, 51%). Posteriormente, se probaron los xantatos derivados de dietilmalonato **184h**, **184g** y **184n**, para dar lugar a la formación de los productos **197f**, **197g** y **197h** en buenos rendimientos. En el caso de los xantatos **184g** y **184n** fue posible la formación de un desafiante centro cuaternario. También se obtuvo el compuesto **197i** en 68% de rendimiento empleando un xantato derivado de amida. Además, se utilizó el xantato derivado de alanina **184o**, obteniendo **197j** en 26%. Aunque el rendimiento fue bajo, hasta donde sabemos este es el primer ejemplo en el cual se utilizan xantatos derivados de aminoácidos en reacciones de adición radicalaria de cualquier tipo.

Tabla 6. Síntesis de fenantridinas utilizando distintos xantatos.



Condiciones de reacción: 160a (0.40 mmol, 2.0 equiv), 184 (0.20 mmol, 1.0 equiv), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.004 mmol), Na₂HPO₄ (0.24 mmol, 1.2 equiv), DMF (0.8 mL) a 30 °C e irradiación con LEDs azules (24 W) de 8 a 12h.

Recientemente, Ding y colaboradores¹¹⁴ reportaron la adición de radicales bencílicos sobre 2-biarilisonitrilos, utilizando $\text{Fe}(\text{acac})_3$ como mediador y peróxido de di *tert*-butilo como oxidante a una temperatura de 130 °C. Aunque no es muy común la formación de radicales bencílicos a partir de xantatos utilizando DLP como iniciador, se decidió explorar la formación de este tipo de radicales mediante nuestro sistema fotocatalítico. Para esto, se emplearon los xantatos **184p** y **184q**, obteniéndose las correspondientes fenantridinas **197k** y **197l** en 33 y 42%, respectivamente. Si bien los productos de adición de radicales bencílicos se obtuvieron en rendimientos moderados, las condiciones de reacción empleadas en nuestra metodología son más suaves en comparación con las reportadas por Ding, además, estos resultados sirven como un punto de partida para la explotación de radicales bencílicos generados a partir de xantatos. A continuación, se probó el xantato **184r**, el cual permite la introducción de un grupo metilnamino enmascarado. Con este xantato se obtuvo el producto **197m** en 46% de rendimiento. Posteriormente, se usaron los xantatos **184s** y **184t** con una complejidad estructural mayor, obteniéndose las respectivas fenantridinas **197n** y **197o** en rendimientos moderados. Finalmente, se decidió emplear el xantato **184u** para generar un radical primario. Con este xantato se obtuvo la fenantridina **197p** en 24% de rendimiento. Una de las principales ventajas de esta metodología con respecto a las reportadas previamente es la diversidad estructural del precursor radicalario. En la gran mayoría de estas metodologías se genera solo un tipo de radicales, mientras que con el uso de xantatos es posible generar radicales derivados de cetonas, esterres, amidas, aminoácidos, etc.

De la misma forma que en la sección anterior, se procedió a realizar un estudio de extinción de la luminiscencia de $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3^*$, esta vez en presencia del xantato **184b**. A una disolución 0.0398 mM de $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ en DMF, se adicionó **184b** para obtener una concentración final de 0.039, 0.059, 0.079, 0.156, 0.195, 0.252, 0.308

¹¹⁴ Wang, L.; Xiong, W.; Peng, Y.; Ding, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8837-8844.

y 0.383 mM de **184b**. Se obtuvieron los respectivos espectros de emisión excitando a 385 nm y se observó un máximo de emisión a 517 nm.

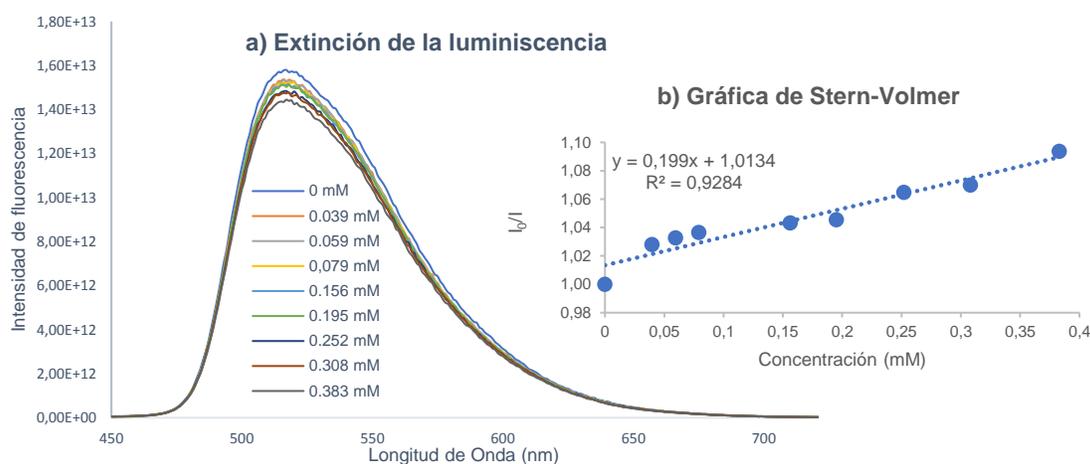
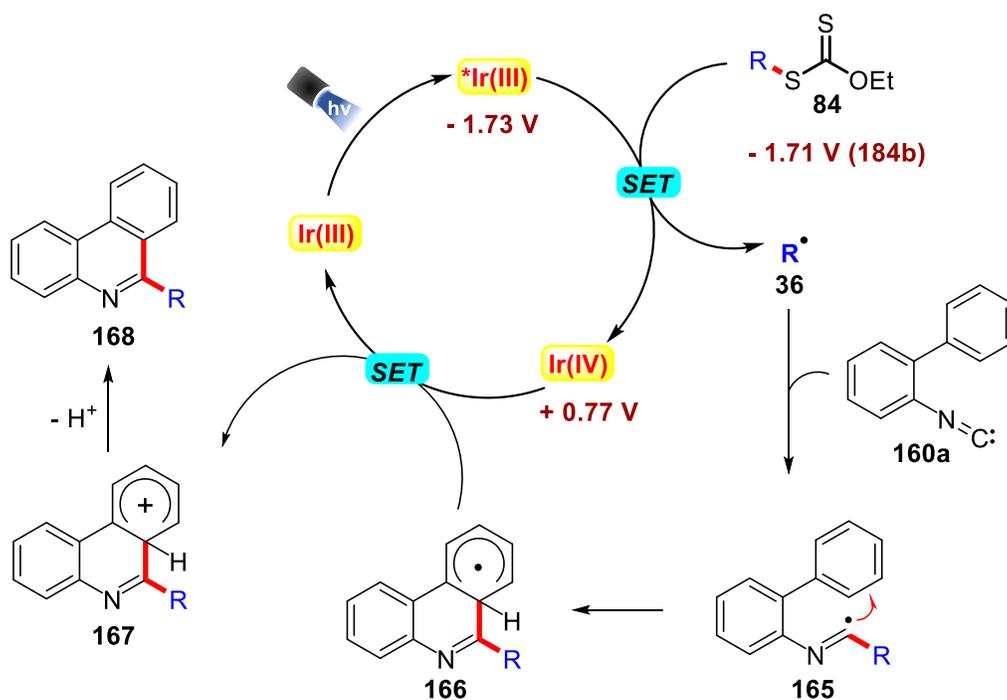


Figura 11. Experimentos de extinción de la luminiscencia. a) Extinción de la luminiscencia. b) Gráfica de Stern-Volmer.

En la gráfica de extinción de la luminiscencia (Fig. 11a) se observa un decremento en la intensidad de emisión a medida que aumenta la concentración del xantato. Además, la gráfica de la relación de intensidad de luminiscencia (I_0/I) a 517 nm en función de la concentración de xantato mostró una tendencia lineal, la cual es consistente con la ecuación de Stern-Volmer. Los resultados anteriores sugieren una transferencia de energía o una transferencia electrónica entre $fac\text{-Ir(ppy)}_3^*$ y **184b**, con una $k_q = 1.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.^{56,69}

Basados en nuestras observaciones experimentales y en algunos reportes previos se propone el mecanismo del esquema 25. Al ser irradiado, el fotocatalizador alcanza el estado excitado $fac\text{-Ir(ppy)}_3^*$. A continuación, ocurre una transferencia monoeléctronica desde el estado excitado Ir(ppy)_3^* hacia el xantato **84** para generar el radical **36** (ciclo oxidativo). Este radical **36** se adiciona sobre el isonitrilo para formar el radical imidoilo **165**, el cual cicla sobre el anillo aromático para obtener el radical ciclohexadienilo **166**, que posteriormente es oxidado por la especie de Ir(IV)

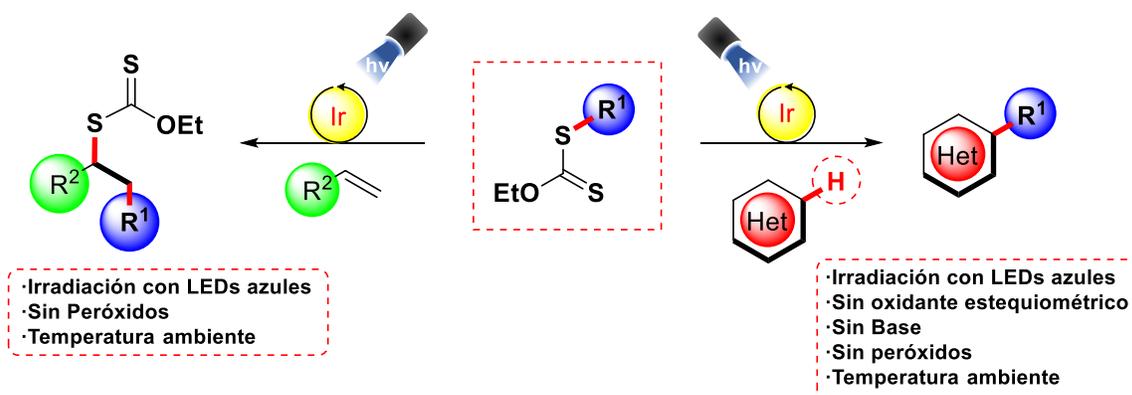
para regenerar el catalizador y formar **167**. Finalmente, una abstracción de protón asistida por la base da lugar a la formación de la fenantridina **168**.



Esquema 25. Mecanismo para la formación de fenantridinas.

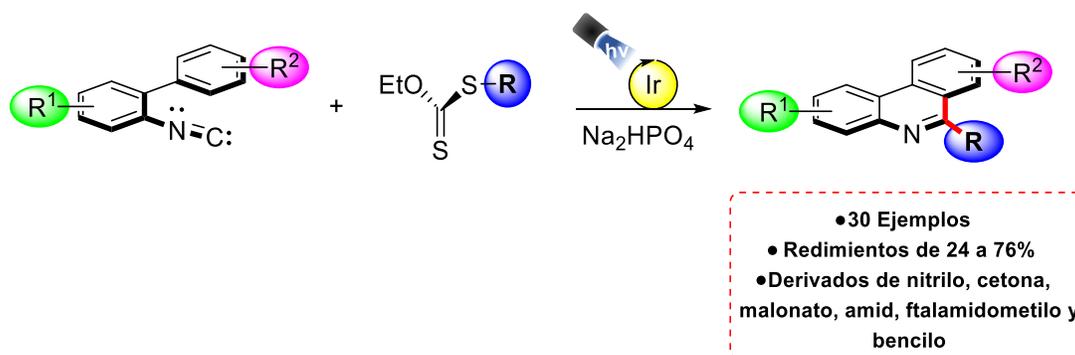
8. Conclusiones

1) Se desarrolló un sistema fotocatalítico para la generación de radicales a partir de O-etil S-alkil xantatos, utilizando *fac*-Ir(ppy)₃ y LEDs azules. Este protocolo puede ser utilizado en reacciones de transferencia de grupo xantato y en adiciones radical oxidativas sobre varios sistemas heterocíclicos bajo condiciones redox neutras. Una de las ventajas en las reacciones de adición radical oxidativa, comparada con el método clásico (DLP y calentamiento), es que no se requiere el uso de un oxidante en cantidades estequiométricas ya que el paso de oxidación es parte del ciclo catalítico. Además, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Creemos que este nuevo método de iniciación puede expandir las aplicaciones de la química de radicales basada en xantatos y sobre todo puede ser de utilidad en aquellos casos en los que los sustratos son sensibles a la naturaleza del iniciador y a la temperatura.



2) Se amplió el alcance de este nuevo modo de activación de xantatos al desarrollar un método para la síntesis de 6-alkilfenantridinas por medio de la adición radicalaria/ciclación sobre 2-biarilisonitrilos. Se sintetizaron 30 fenantridinas 6-sustituidas en rendimientos que van de 24 a 76%, utilizando xantatos derivados de cetonas aromáticas y alifáticas, malonatos, amidas, aminoácidos, así como derivados de bencilo y ftalamidamidometilo. Aunque existen varias metodologías

para la síntesis de fenatridina por medio de la adición radicalaria/ciclación sobre 2-biarilisonitrilos, la mayoría de estas son limitadas en cuanto a los grupos funcionales presentes en los radicales que se adicionan. Ha quedado demostrado que con el uso de xantatos como precursores radicalarios se obtienen 6-alkilfenatridinas con una amplia diversidad de sustituyentes.



9. Sección experimental

9.1 Información General

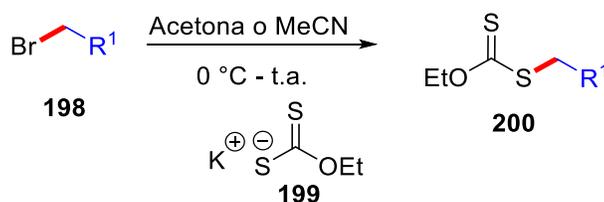
Los disolventes (DMF, MeCN y DMSO) fueron comprados de Tecsiquim y utilizados sin ninguna purificación adicional. La trietilamina y la 2,6-lutidina fueron comprados de Sigma-Aldrich y utilizados sin ninguna purificación adicional. Las bases Na_2HPO_4 , K_3PO_4 , Na_2CO_3 y NaHCO_3 fueron comprados de Tecsiquim y utilizados sin ninguna purificación adicional. El biscatecolborato de litio se tomó de nuestro propio almacén de reactivos sintetizados. Los catalizadores ($\text{Ir}(\text{ppy})_3$, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) fueron comprados de Sigma-Aldrich y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios comprados de Merck. La visualización de la cromatografía en capa fina se realizó utilizando una lámpara de UV (254 nm) y/o revelador de vainillina. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en los equipos Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Fourier 300 MHz y Bruker Avance III 400 MHz utilizando CDCl_3 como disolvente a menos que se especifique otro disolvente. El desplazamiento químico se encuentra reportado en partes por millón (ppm) utilizando como referencia la señal de tetrametilsilano ($\delta = 0.0$ para ^1H y ^{13}C) o la señal de CDCl_3 ($\delta = 7.26$ para ^1H y $\delta = 77.16$ para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento están reportadas en Hertz (Hz). Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol JMS-T100CL. Los experimentos de extinción de la luminiscencia fueron realizados en un espectrómetro FS5 de Edinburgh Instruments. Los espectros de IR fueron determinados en un espectrómetro Bruker Tensor 27. Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de LEDs de 24 W equipado con un ventilador para mantener la temperatura entre 25 – 30 °C.

9.2 Síntesis de las materias primas

9.2.1 Síntesis de los xantatos

Los xantatos **184b**, **184h**, **184p** y **184r** se sintetizaron a partir de los correspondientes bromuros, siguiendo el procedimiento general **A**. Los xantatos **184a**, **184i** y **184o** fueron sintetizados a partir de las correspondientes α -diazocetonas siguiendo el procedimiento general **B**. El xantato **184f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general **C**. El xantato **184g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general **D**. Los xantatos **184c**, **184d**, **184e**, **184i**, **184j**, **184k**, **184m**, **184q**, **184s**, **184t** y **184u**. se obtuvieron de nuestro propio almacén.

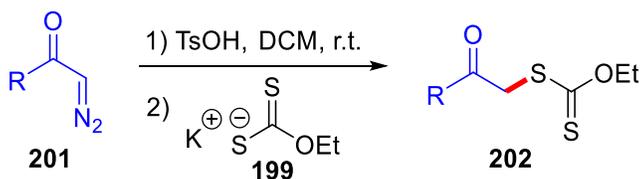
Procedimiento General A¹¹⁵



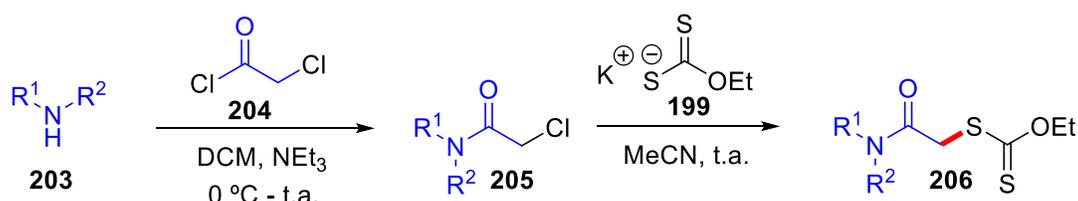
Esquema 26. Procedimiento general A para la síntesis de xantatos.

En un matraz de bola se adicionó el correspondiente bromuro **198** (1.0 equiv) y se disolvió en acetona o MeCN ([**198**] = 0.5 M). Se colocó un baño de hielo y posteriormente se adicionó etil xantogenato de potasio **199** (1.5 equiv) en una sola porción. Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por CCF y cuando el bromuro se consumió por completo se evaporó el disolvente y el crudo se disolvió en AcOEt. Se adicionó la misma porción de agua para eliminar las sales y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó en columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla Hex:AcOEt como eluyente.

¹¹⁵ Liautard, V.; Frederic. R.; Landais, Y. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2658–2661.

Procedimiento General B

Esquema 27. Procedimiento general B para la síntesis de xantatos.

En un matraz de bola se adicionó la correspondiente α -diazocetona **201** (1.0 equiv) y se disolvió en DCM anhidro ($[\mathbf{201}] = 0.25 \text{ M}$). A continuación, se adicionó *p*-TsOH lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la α -diazocetona se consumió por completo (de acuerdo con CCF). Finalmente, se adicionó etil xantogenato de potasio **199** (2.0 equiv) y se agitó la reacción por 4 h a temperatura ambiente. Entonces, se adicionó agua para disolver las sales. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó en columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla Hex:AcOEt como eluyente.

Procedimiento General C¹¹⁶

Esquema 28. Procedimiento general C para la síntesis de xantatos.

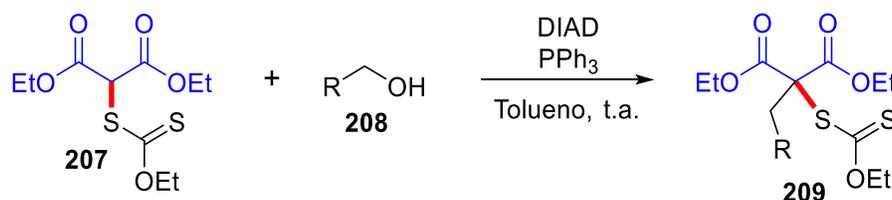
En un matraz de bola se adicionó la correspondiente amina **203** (1.0 equiv) y trietilamina (2.0 equiv). Se disolvieron en DCM anhidro ($[\mathbf{203}] = 0.5 \text{ M}$) y se colocó un baño de hielo. A continuación, se adicionó gota a gota el cloruro de cloroacetilo

¹¹⁶ Miranda, L. D.; Icelo-Ávila, E.; Rentería-Gómez, Á.; Pila, M.; Marrero, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4098–4101

204 (1.2 equiv). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Se evaporó el disolvente y el crudo se disolvió en AcOEt. Se agregó agua para disolver las sales. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La amida **205** obtenida se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

La amida **205** obtenida en el paso anterior se disolvió en MeCN ($[\mathbf{205}] = 0.5 \text{ M}$) y se adicionó etil xantogenato de potasio **199** (1.2 equiv) y se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se disolvió en AcOEt. Se agregó agua para disolver las sales. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó en columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla Hex:AcOEt como eluyente.

Procedimiento General D¹¹⁷



Esquema 29. Procedimiento general D para la síntesis de xantatos.

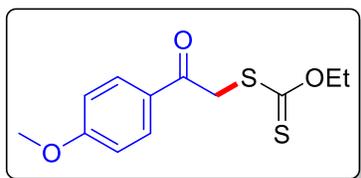
En un matraz de bola se adicionaron dietil 2-((etoxicarbonotioil)tio)malonato **207** (1.0 equiv), trifenilfosfina (1.1 equiv) y el correspondiente alcohol **208** (1.1 equiv). Se disolvieron en tolueno ($[\mathbf{207}] = 2 \text{ M}$) y se adicionó DIAD gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió por completo el xantato de partida (de acuerdo con CCF). Se evaporó el disolvente y el crudo se purificó en

¹¹⁷ Contreras-Cruz, D. A. (2018). Síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones de Ugi/Corey-Chaykovsky y un estudio sintético para la preparación del alcaloide tronocarpina. (Tesis de Doctorado). Obtenida de: <http://132.248.9.195/ptd2018/junio/0775838/Index.html>

columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla Hex:AcOEt como eluyente.

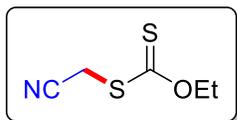
9.2.2 Datos analíticos de los xantatos

Carbonoditioato de O-etil S-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilo) 184a:



Siguiendo el procedimiento general **B**, **184a** se obtuvo como un sólido blanco (95% rendimiento, 237.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.60 – 4.67 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 213.6, 190.9, 164.1, 130.9, 128.9, 114.1, 70.7, 55.6, 43.4, 13.8. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹¹⁸

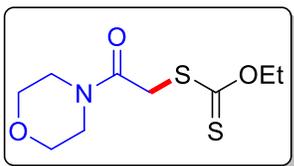
Carbonoditioato de S-(cianometil) O-etilo 184b:



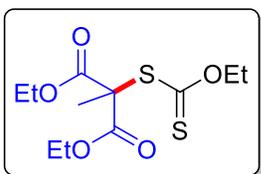
Siguiendo el procedimiento general **A**, **184b** se obtuvo como un aceite incoloro (90% rendimiento, 900.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 209.0, 115.4, 71.6, 21.3, 13.7. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹¹⁹

¹¹⁸ Guignard, R. F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12185-12187.

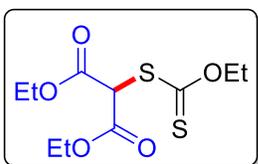
¹¹⁹ Liautard, V.; Frederic, R.; Landais, Y. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2658-2661.

Carbonoditioato de O-etil S-(2-morfolino-2-oxoetil) 184f:

Seguendo el procedimiento general **C**, **184f** se obtuvo como un sólido blanco (75% rendimiento, 376.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.59 (m, 8H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.5, 165.2, 70.6, 66.5, 53.5, 46.5, 42.5, 39.0, 13.7. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁰

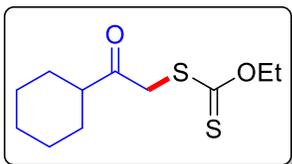
2-((Etoxicarbonotioil)tio)-2-metilmalonato de dietilo 184g:

Seguendo el procedimiento general **D**, **184g** se obtuvo como un aceite incoloro (80% rendimiento, 398.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ = 4.58 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ = 209.5, 167.7, 70.2, 62.8, 62.6, 23.0, 14.0, 13.3. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹¹⁷

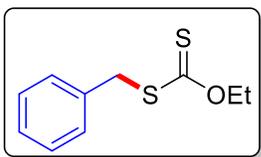
2-((Etoxicarbonotioil)tio)malonato de dietilo 184h:

Seguendo el procedimiento general **A**, **184h** se obtuvo como un aceite incoloro (60% rendimiento, 598.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.27 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.65 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H). Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹¹⁸

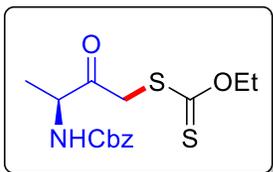
¹²⁰ Lilienkampf, A.; Karkola, S.; Alho-Richmond, S.; Koskimies, P.; Johansson, N.; Huhtinen, K.; Vihko, K.; Wahala, K. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6660-6671.

Carbonoditioato de S-(2-ciclohexil-2-oxoetil) O-etilo 184l:

Seguendo el procedimiento general **B**, **184l** se obtuvo como un sólido amarillo (72% rendimiento, 180.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.82 – 1.94 (m, 2H), 1.70 – 1.83 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.10 – 1.49 (m, 8H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 213.5, 205.8, 70.7, 49.8, 44.5, 28.5, 25.7, 25.5, 13.8. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²¹

Carbonoditioato de S-bencil O-etilo 184p:

Seguendo el procedimiento general **A**, **184p** se obtuvo como un aceite incoloro (95% rendimiento, 236.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.19 (m, 5H), 4.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²²

Carbamato de (S)-(4-((etoxicarbonotioil)tio)-3-oxobutan-2-ilo) 184o:

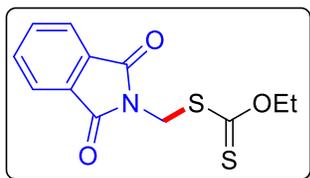
Seguendo el procedimiento general **B**, **184o** se obtuvo como un sólido blanco (60% rendimiento 123.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 5H), 5.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 – 4.65 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 1.38 – 1.45 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.0, 202.1, 155.7, 136.2, 128.6, 128.3, 128.2, 71.1, 67.1, 55.1, 43.0, 17.7, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₂₀NO₄S₂ [M + H]⁺ 342.08337,

¹²¹ Gheorghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1653-1656.

¹²² Kakaei, S.; Chen, N.; Xu, J.; *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 302-309.

encontrado: 342.08369. IR (ATR, cm^{-1}): 3323, 3282, 3063, 2978, 2954, 2904, 1727, 1685, 1528, 1447, 1219, 1049.

Carbonoditioato de S-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil) O-etilo 184r:

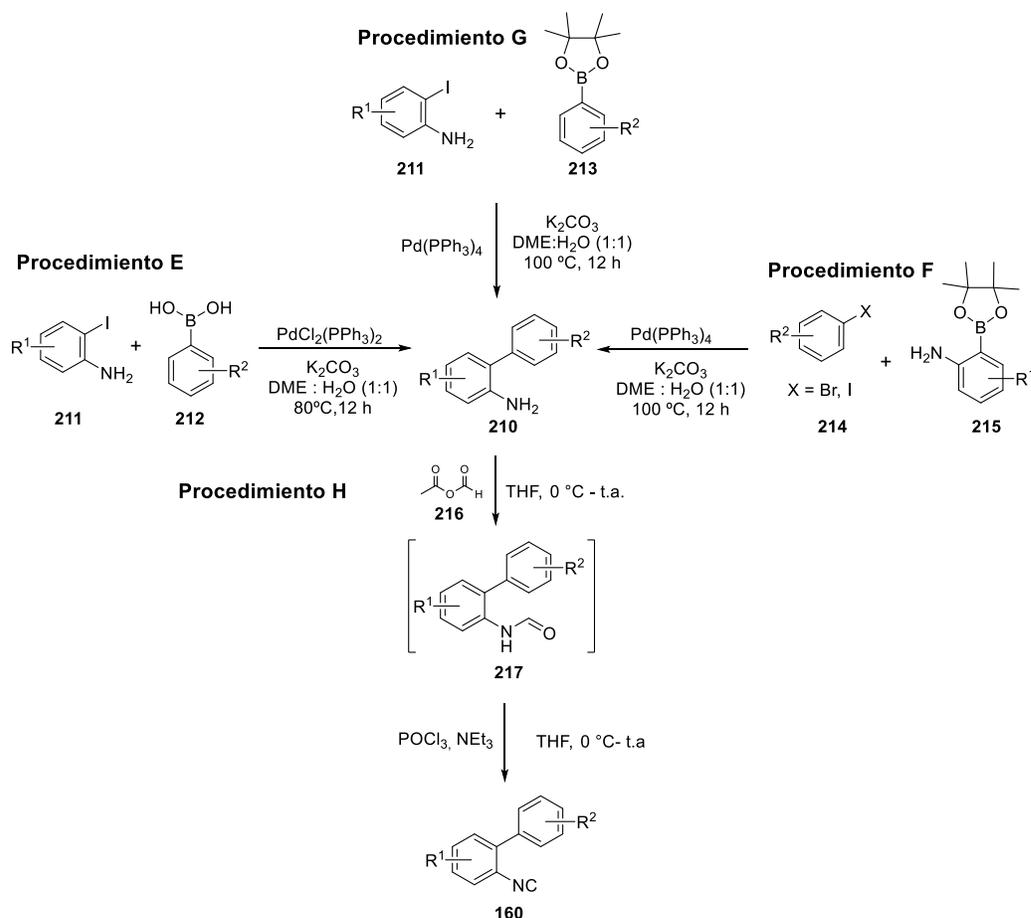


Seguendo el procedimiento general **A**, **184r** se obtuvo como un sólido blanco (91% rendimiento, 226.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.67 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 210.3, 166.7, 134.5, 131.9, 123.7, 70.6, 41.3, 13.8. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²³

¹²³ Anthore, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3058-3061.

9.2.3 Síntesis de los isonitrilos

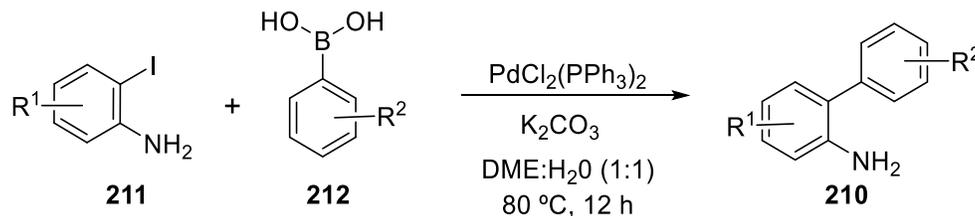
Los isonitrilos se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema:



Esquema 30. Esquema general para la síntesis de los isonitrilos.

9.2.3.1 Obtención de las aminas

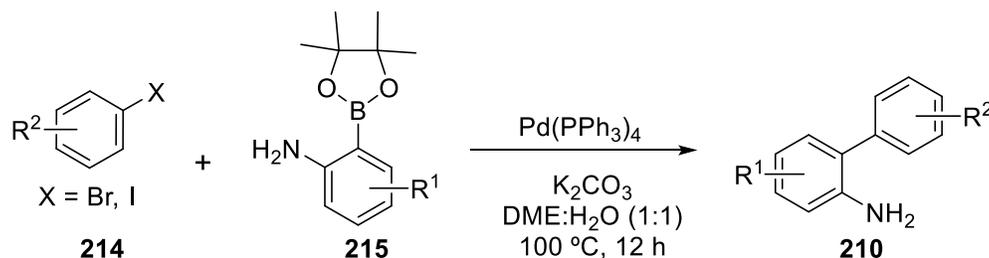
Las aminas **210a**, **210b**, **210e**, **210g**, **210j**, **210m**, **210n** fueron sintetizadas de acuerdo con el procedimiento E. Las aminas **210d**, **210h**, **210k** y **210l** fueron sintetizadas de acuerdo con el procedimiento F. Las aminas **210c**, **210f** and **210i** fueron sintetizadas de acuerdo con el procedimiento G.

Procedimiento General E¹²⁴


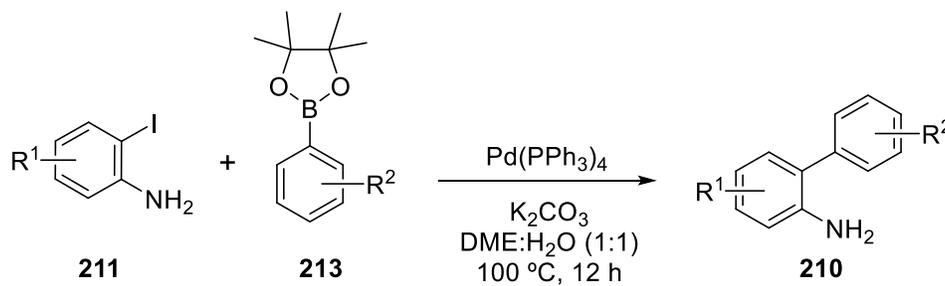
Esquema 31. Procedimiento general E para la síntesis de las aminas.

En un matraz de bola con dos bocas, conectado a un condensador, se adicionó el derivado de 2-yodoanilina **211** (1.0 equiv) y el correspondiente ácido fenilborónico **212** (1.2 equiv). El matraz fue evacuado y saturado con atmósfera de argón 3 veces. Posteriormente, se adicionó 1,2-dimetoxietano (DME) y una disolución acuosa 2M de K_2CO_3 (4.0 equiv) con ayuda de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se adicionó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.02 equiv) manteniendo un flujo de argón. Entonces, la reacción se agitó y calentó a 80 °C por 12 h. Una vez concluida la reacción (de acuerdo con CCF), se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na_2SO_4 . Se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó por medio de una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente.

¹²⁴ Tobisu, M.; Koh, K.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 11363-1136.

Procedimiento general F¹²⁵

Esquema 32. Procedimiento general F para la síntesis de las aminas.

En un matraz de bola con dos bocas, conectado a un condensador, se adicionó el correspondiente halogenuro **214** (1.0 equiv), el éster borónico **215** (1.2 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (0.02 equiv). El matraz fue evacuado y saturado con atmósfera de argón 3 veces. Posteriormente, se adicionó 1,2-dimetoxietano (DME) y una disolución acuosa 2M de K₂CO₃ (4.5 equiv) con ayuda de una jeringa. La reacción se agitó y calentó a 100 °C por 12 h. Una vez concluida la reacción (de acuerdo con CCF), se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄. Se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó por medio de una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente.

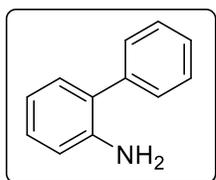
Procedimiento general G¹²⁵

Esquema 33. Procedimiento general F para la síntesis de las aminas.

¹²⁵ Chatterjee, T.; Roh, G. B.; Shoaib, M. A.; Suhl, C. H.; Kim, J. S.; Cho, C. G.; Cho, E. J. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1906-1909.

En un matraz de bola con dos bocas, conectado a un condensador, se adicionó el derivado de 2-yodoanilina **211** (1.0 equiv), el éster borónico **213** (1.2 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 equiv). El matraz fue evacuado y saturado con atmósfera de argón 3 veces. Posteriormente, se adicionó 1,2-dimetoxietano (DME) y una disolución acuosa 2M de K_2CO_3 (4.0 equiv) con ayuda de una jeringa. La reacción se agitó y calentó a 100 °C por 12 h. Una vez concluida la reacción (de acuerdo con CCF), la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na_2SO_4 . Se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó por medio de una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente.

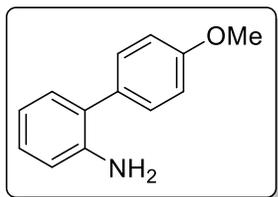
9.2.3.2 Datos analíticos de las aminas

2-Fenilaminina **210a**:

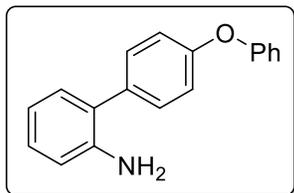


Siguiendo el procedimiento general **E**, **210a** se obtuvo como un sólido blanco (88% rendimiento, 446.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.44 (m, 4H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.89 – 6.74 (m, 2H), 3.61 (br, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 139.6, 130.6, 129.2, 128.9, 128.6, 127.8, 127.3, 118.8, 115.8. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁶

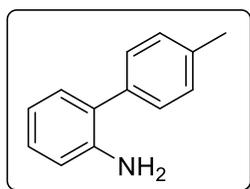
¹²⁶ Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2743-2747.

2-(4-Metoxifenil)anilina 210b:


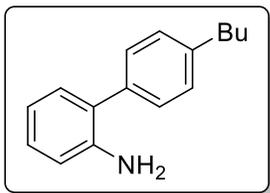
Siguiendo el procedimiento general **E**, **210b** se obtuvo como un aceite amarillo (90% rendimiento, 448.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 – 6.73 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (br, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 143.8, 131.9, 130.6, 130.3, 128.3, 127.5, 118.8, 115.7, 114.3, 55.4. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

2-(4-Fenoxifenil)anilina 210c:


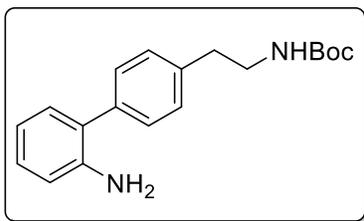
Siguiendo el procedimiento general **G**, **210c** se obtuvo como un sólido amarillo (60% rendimiento, 227.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.30 (m, 4H), 7.34 – 6.98 (m, 7H), 6.92 – 6.69 (m, 2H), 3.80 (br, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 156.7, 143.7, 134.4, 130.6, 129.9, 128.5, 127.1, 123.6, 119.3, 119.0, 118.8, 115.7.

2-(4-Metilfenil)anilina 210d:


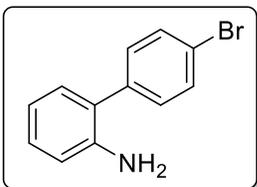
Siguiendo el procedimiento general **F**, **210d** se obtuvo como un aceite anaranjado (83% rendimiento, 206.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.94 (tdd, *J* = 7.4, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 136.8, 136.6, 130.5, 129.5, 129.0, 128.3, 127.6, 118.6, 115.6, 21.2. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

2-(4-Butilfenil)anilina 210e:


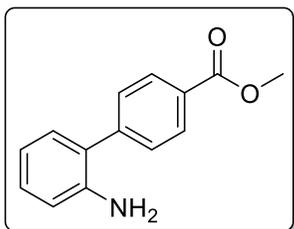
Siguiendo el procedimiento general **F**, **210e** se obtuvo como un sólido amarillo (80% rendimiento, 558.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 3.72 (br, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.79 – 1.25 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 142.0, 136.8, 130.6, 129.0, 128.9, 128.4, 127.8, 118.7, 115.6, 35.5, 33.8, 22.6, 14.1.

(2-(2'-Amino-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo 210f:


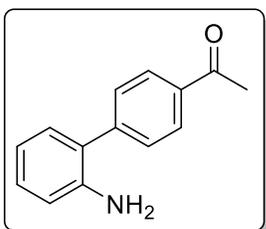
Siguiendo el procedimiento general **G**, **210f** se obtuvo como un aceite anaranjado (82% rendimiento, 281.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.94 – 6.78 (m, 2H), 4.94 (br, 1H), 3.86 (br, 2H), 3.48 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 143.6, 137.9, 137.5, 130.3, 129.2, 128.3, 127.2, 118.5, 115.5, 79.1, 41.7, 35.9, 28.4.

2-(4-Bromofenil)anilina 210g:


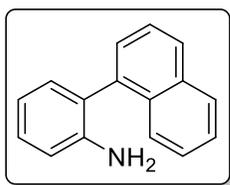
Siguiendo el procedimiento general **E**, **210g** se obtuvo como un sólido blanco (70% rendimiento, 347.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.07 (m, 2H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 3.74 (br, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 138.5, 132.0, 130.9, 130.4, 128.9, 126.3, 121.3, 118.9, 115.8. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

2'-Amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo 210h:


Siguiendo el procedimiento general **F**, **210h** se obtuvo como un sólido café (65% rendimiento, 200.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.73 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (br, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 144.5, 143.5, 130.3, 130.1, 129.2, 129.1, 128.8, 126.3, 118.7, 115.9, 52.1. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁷

1-(2'-Amino-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona 210i:


Siguiendo el procedimiento general **G**, **210i** se obtuvo como un sólido café (63% rendimiento, 216.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.90 – 6.73 (m, 2H), 3.82 (br, 1H), 2.64 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 197.8, 144.7, 143.5, 135.7, 130.2, 129.2 (2C), 129.0, 128.9, 118.7, 115.9, 26.6. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁸

2-(Naftalen-1-il)anilina 210j:


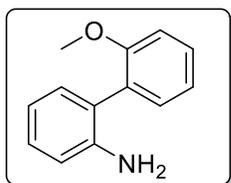
Siguiendo el procedimiento general **E**, **210j** se obtuvo como un sólido amarillo (95% rendimiento, 645.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (ddd, *J* = 9.5, 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.58

¹²⁷ Parisien-Collette, S.; Cruché, C.; Abel-Snape, X.; Collins, S. K. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4798-4803.

¹²⁸ Ullah, E.; McNulty, J.; Robertson, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2127–2131.

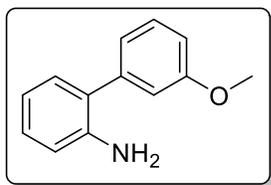
– 7.36 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.45 (br, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 137.1, 133.9, 131.8, 131.3, 128.9, 128.5, 128.1, 127.7, 126.4, 126.2, 126.0, 126.0, 118.5, 115.4. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁹

2-(2-Metoxifenil)anilina **210k**:



Siguiendo el procedimiento general **F**, **210k** se obtuvo como un sólido amarillo (74% rendimiento, 223.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 144.4, 131.7, 131.0, 128.9, 128.4, 128.2, 124.9, 121.0, 118.3, 115.6, 111.2, 55.6. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹³⁰

2-(3-Metoxifenil)anilina **210l**:



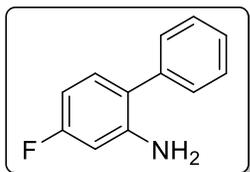
Siguiendo el procedimiento general **F**, **210l** se obtuvo como un aceite café (76% rendimiento, 227.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 ppm (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.91 (ddd, $J = 8.3, 2.6, 0.9$, 1H), 6.83 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.1, 143.6, 141.1, 130.4, 129.9, 128.7, 127.6, 121.5,$

¹²⁹ Chatterjee, T.; Roh, G. B.; Shoaib, M. A.; Suhl, C. H.; Kim, J. S.; Cho, C. G.; Cho, E. J. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1906-1909.

¹³⁰ Willig, F.; Lang, J.; Hans, A. C.; Ringenberg, M. R.; Pfeffer, D.; Frey, W.; Peters, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12029-12043.

118.7, 115.7, 114.6, 113.0, 55.4. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹³¹

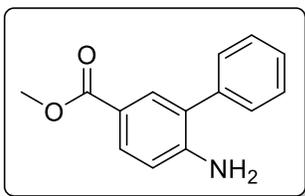
2-Fenil-5-fluoroanilina **210m**:



Siguiendo el procedimiento general **E**, **210m** se obtuvo como un aceite café (83% rendimiento, 509.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.29 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.61 – 6.44 (m, 2H), 3.86 (br, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (d, ¹*J*_{C-F} = 243.5 Hz), 145.2 (d, ³*J*_{C-F} = 10.6 Hz), 138.8, 131.7 (d, ³*J*_{C-F} = 9.8 Hz), 129.3, 129.0, 127.4, 123.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.2 Hz), 105.2 (d, ²*J*_{C-F} = 21.2 Hz), 102.1 (d, ²*J*_{C-F} = 24.5 Hz). Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

6-Amino-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo **210n**:



Siguiendo el procedimiento general **E**, **210n** se obtuvo como un aceite anaranjado (96% rendimiento, 959.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 4H), 6.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.22 (br, 1H), 3.85 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 148.2, 138.5, 132.5, 130.6, 129.1 (2C), 127.7, 126.5, 119.8, 114.5, 51.7. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹³²

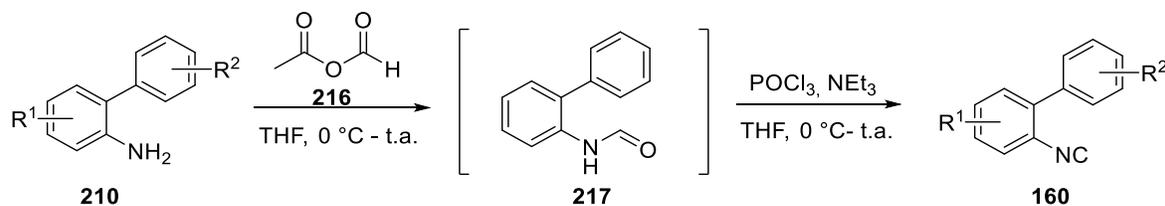
¹³¹ Elbert, S. M.; Wagner, P.; Kanagasundaram, T.; Rominger, F.; Mastalerz, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 935-945.

¹³² Kayser-Bricker, K. J.; Glenn, M. P.; Lee, S. H.; Sebti, S. M.; Cheng, J. Q.; Hamilton, A. D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 1764-1771.

9.2.3.3 Síntesis de los isonitrilos

Todos los isonitrilos fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento general **H**. Los datos analíticos de los isonitrilos **160a**, **160b**, **160d**, **160g**, **160h**, **160i**, **160k**, **160l** y **160m** concuerdan con lo reportados en la literatura.

Procedimiento general **H**¹²⁴



Esquema 34. Procedimiento general *H* para la síntesis de isonitrilos.

En un matraz seco de una boca, se adicionó la correspondiente amina **210** (1.0 equiv). Posteriormente, el matraz fue purgado y saturado con atmósfera de argón 3 veces. Se adicionó THF anhidro y la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. A continuación, se adicionó anhídrido acético fórmico (5.0 equiv) gota a gota con ayuda de una jeringa. La reacción se agitó por 1 h a 0 °C y entonces se retiró el baño de hielo. Cuando se consumió la amina (de acuerdo con CCF), se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ hasta neutralizar. Se realizó una extracción con ACOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄. Se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La formamida obtenida **217** fue utilizada en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

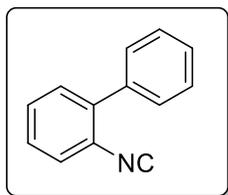
Nota: El anhídrido acético fórmico fue preparado al momento, calentando una mezcla de anhídrido acético (5.0 equiv) y ácido fórmico (5.1 equiv) a 50 °C por 2 h.

En un matraz de bola se colocó la formamida **217** (1.0 equiv). Posteriormente, el matraz fue evacuado y saturado con atmósfera de argón 3 veces. La formamida **217** se disolvió en THF anhidro y se adicionó trietilamina con una jeringa (5.0 equiv). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Finalmente, se adicionó POCl₃ gota a gota en un lapso de 30 minutos. La reacción se agito 1 h a 0 °C.

Transcurrido este tiempo, se retiró el baño de hielo y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se continuó la agitación hasta que la formamida se consumió por completo (de acuerdo con CCF). La reacción se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 y se realizó una extracción con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na_2SO_4 . Se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó en una columna cromatográfica con sílica gel, utilizando una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente.

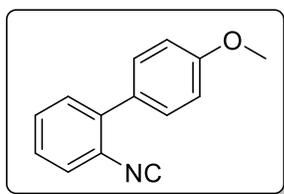
9.2.3.4 Datos analíticos de los isonitrilos

2-Isociano-1,1'-bifenilo 160a:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160a** se obtuvo como un aceite verde (76% rendimiento, 362.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.24 (m, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 138.9, 137.1, 130.7, 129.6, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 124.7. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 180.08132, encontrado 180.08175. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3062, 2926, 2121, 1476, 1433. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

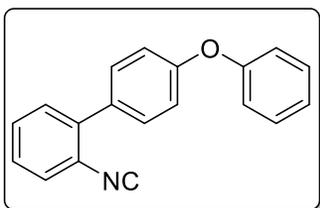
2-Isociano-4'-metoxi-1,1'-bifenilo 160b:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160b** se obtuvo como un sólido café (80% rendimiento, 418.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.28 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 159.8, 138.6, 130.6, 130.3, 129.6, 129.4, 128.0, 127.8, 124.5, 114.1, 55.4. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}$

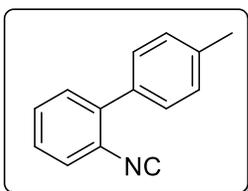
$[M + H]^+$ 210.09189, encontrado 210.09126. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

2-Isociano-4'-fenoxi-1,1'-bifenilo 160c:



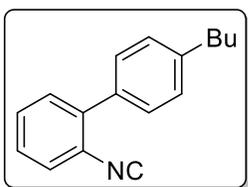
Siguiendo el procedimiento general **H**, **160c** se obtuvo como un aceite verde (85% rendimiento, 186.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.33 (m, 8H), 7.22 – 7.08 (m, 5H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 157.8, 156.6, 138.2, 131.7, 130.5, 130.0, 129.6, 128.1, 127.9, 123.9, 119.6, 118.4. **EMAR** (DART): calculado para C₁₉H₁₄NO $[M + H]^+$ 272.10754, encontrado 272.10809. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3060, 2924, 2853, 2122, 1586, 1511, 1479, 1233, 850, 760.

2-Isociano-4'-metil-1,1'-bifenilo 160d:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160d** se obtuvo como un aceite verde (97% rendimiento, 193.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.41 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 138.9, 138.3, 134.1, 130.6, 129.6, 129.3, 128.9, 127.9, 127.9, 124.6, 21.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₄H₁₂N $[M + H]^+$ 194.09697, encontrado 194.09709. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3063, 3028, 2921, 2120, 1479, 820, 760. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

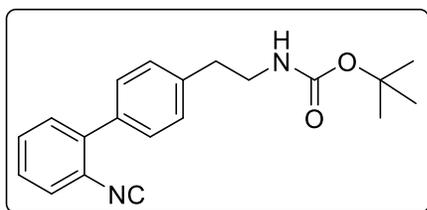
4'-Butil-2-isociano-1,1'-bifenilo 160e:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160e** se obtuvo como un aceite verde (83% rendimiento, 505.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.41 (m, 5H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.33 (d, *J* =

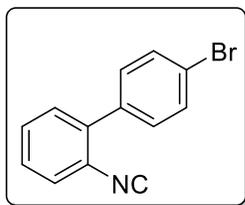
9.0 Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 2H), 1.53 – 1.33 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 143.3, 138.9, 134.3, 130.6, 129.6, 128.9, 128.7, 127.9 (2C), 124.6, 35.5, 33.6, 22.5, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 236.14392, encontrado 236.14293. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3063, 3027, 2957, 2929, 2859, 2120, 1480, 760.

(2-(2'-Isociano-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo 160f:

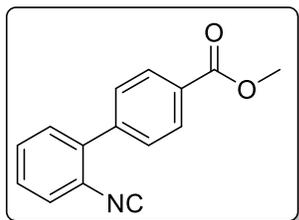


Siguiendo el procedimiento general **H**, **160f** se obtuvo como un aceite café (40% rendimiento, 115.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (301 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.34 (m, 6H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.69 (br, 1H), 3.45 – 4.39 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 156.0, 139.4, 138.6, 135.1, 130.6, 129.6, 129.2, 129.1, 128.1, 127.9, 124.5, 79.3, 41.7, 36.1, 28.5. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.17595, encontrado 323.17551. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3333, 2975, 2930, 2871, 1694, 1518, 1447, 1276, 1250, 1169, 757.

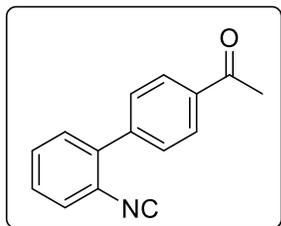
4'-Bromo-2-isociano-1,1'-bifenilo 160g:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160g** se obtuvo como un sólido blanco (85% rendimiento, 570.4 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 – 7.33 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 137.7, 136.0, 131.9, 130.7, 130.4, 129.8, 128.7, 128.0, 124.5, 122.9. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9^{79}\text{BrN}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 257.99184, encontrado 257.99162. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3056, 2127, 1472, 1390, 1071, 1002, 824, 764. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

2'-Isociano-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo 160h:

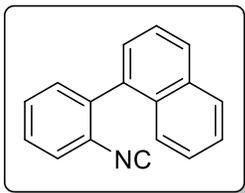
Siguiendo el procedimiento general **H**, **160h** se obtuvo como un sólido blanco (79% rendimiento, 167.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 – 7.31 (m, 4H), 3.94 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 166.7, 141.5, 137.8, 130.5, 130.1, 129.9, 129.8, 129.1, 128.9, 128.0, 124.6, 52.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₁₂NO₂ [M + H]⁺ 238.08680, encontrado 238.08546. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2952, 2126, 1716, 1427, 1291, 1189, 1111, 761. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹³³

1-(2'-Isociano-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona 160i:

Siguiendo el procedimiento general **H**, **160i** se obtuvo como un sólido blanco (80% rendimiento, 159.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 – 7.28 (m, 4H), 2.64 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 197.6, 167.2, 141.6, 137.6, 136.7, 130.4, 129.8, 129.3, 129.0, 128.6, 128.0, 124.4, 26.8. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₁₂NO [M + H]⁺ 222.09189, encontrado 222.09112. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3061, 2923, 2126, 1679, 1604, 1480, 1267, 764. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura¹³⁴

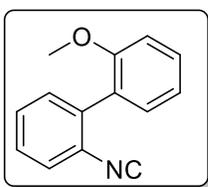
¹³³ Wang, W.; Guo, Y.; Sun, K.; Wang, S.; Zhang, S.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 14588-14599.

¹³⁴ Wan, W.; Xu, X.; Chen, Y.; Jiang, H.; Wang, Y.; Deng, H.; Hao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3145-3151.

1-(2-Isocianofenil)naftaleno 160j:

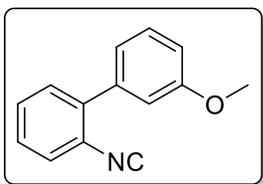
Siguiendo el procedimiento general **H**, **160j** se obtuvo como un sólido verde (80% rendimiento, 495.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.68 – 7.40 (m, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 138.1, 134.9, 133.7, 131.9, 131.4, 129.2, 129.1, 128.6, 128.6, 127.5, 127.3, 126.6, 126.2, 125.3 (2C), 121.4. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₂N [M + H]⁺ 230.09697, encontrado 230.09638. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3056, 2125, 1509, 1486, 1437, 1392, 807, 777, 763.

2-Isociano-2'-metoxi-1,1'-bifenilo 160k:

Siguiendo el procedimiento general **H**, **160k** se obtuvo como un aceite verde (76% rendimiento, 176.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.33 (m, 5H), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 156.6, 136.5, 131.1, 130.7, 130.1, 129.1, 128.0, 126.8, 126.2, 120.6, 111.1, 55.4. **EMAR** (DART): calculado para C₁₄H₁₂NO [M + H]⁺ 210.09189, encontrado 210.09183. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3059, 3002, 2938, 2838, 2129, 1501, 1478, 1424, 1280, 1255, 1233, 1181, 1160, 1126, 1100, 1051, 1017, 756. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

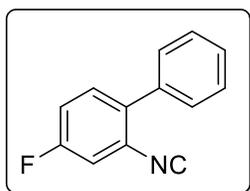
2-isociano-3'-metoxy-1,1'-biphenyl 160l:

Siguiendo el procedimiento general **H**, **160l** se obtuvo como un aceite verde (78% rendimiento, 181.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.29 (m, 5H), 7.19 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.8,

159.6, 138.7, 138.3, 130.5, 129.6, 129.5, 128.2, 127.8, 124.5, 121.4, 114.6, 114.1, 55.3. **EMAR** (DART): calculado para $C_{14}H_{12}NO$ $[M + H]^+$ 210.09189, encontrado 210.09172. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3065, 3002, 2958, 2937, 2835, 2121, 1601, 1585, 1474, 1216, 1042, 1021, 761, 698. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

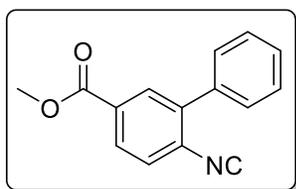
4-Fluoro-2-isociano-1,1'-bifenilo 160m:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160m** se obtuvo como un sólido verde (85% rendimiento, 445.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.36 (m, 6H), 7.29 – 7.13 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 161. (d, $^1J_{C-F} = 249.6$ Hz), 136.1, 135.3 (d, $^4J_{C-F} = 3.7$ Hz), 132.1 (d, $^3J_{C-F} = 8.7$ Hz), 129.0, 128.7, 128.5, 125.3, 117.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.0$ Hz), 115.0 (d, $^2J_{C-F} = 25.4$ Hz). **EMAR** (DART): calculado para $C_{13}H_9FN$ $[M + H]^+$ 198.07190, encontrado 198.07190. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3068, 2124, 1607, 1508, 1479, 1267, 1141, 948, 865, 839, 770, 700. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.¹²⁴

6-Isociano-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo 160n:



Siguiendo el procedimiento general **H**, **160n** se obtuvo como un sólido blanco (80% rendimiento, 790.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (dd, $J = 1.9, 0.5$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 6H), 3.94 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 165.6, 140.8, 139.1, 136.1, 132.0, 131.1, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.1, 52.7. **EMAR** (DART): calculado para $C_{15}H_{12}NO_2$ $[M + H]^+$ 238.08680, encontrado 238.08603. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3080, 3047, 2952, 2120, 1725, 1429, 1313, 1282, 1244, 1126, 1106, 766.

9.3 Reacción de transferencia de grupo xantato

9.3.1 Procedimiento general I: reacción de transferencia de grupo xantato

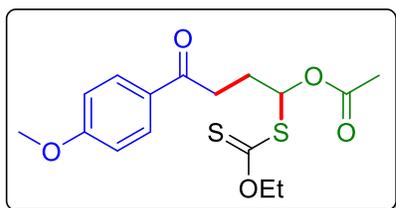


Esquema 35. Procedimiento general I para la reacción de transferencia de grupo xantato.

En un vial de 4.0 mL equipado con una barra de agitación magnética, se adicionaron consecutivamente el correspondiente xantato **184** (0.2 mmol, 2.0 equiv), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.002 mmol) y DMF (0.4 mL, [**185**] = 0.25 M). La disolución resultante fue desgasificada con tres ciclos consecutivos de “congelamiento-evacuación-descongelamiento (del inglés, *freeze-pump-thaw*). Después se adicionó el alqueno correspondiente **185** (0.1 mmol, 1.0 equiv) y la disolución fue saturada con atmósfera de argón. Finalmente, la mezcla de reacción fue agitada e irradiada en un reactor de LEDs (12 W) a 25 °C durante 12 h. Después de este tiempo, el disolvente fue evaporado al vacío y el crudo resultante se purificó en una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt para obtener el correspondiente producto de transferencia de grupo xantato **186**.

9.3.2 Datos analíticos de los productos de transferencia de grupo xantato

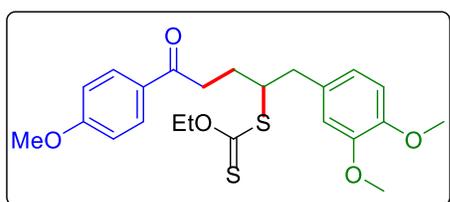
Acetato de 1-((etoxicarbonotioil)tio)-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutilo **186a**:



Siguiendo el procedimiento general I, **186a** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (70% rendimiento, 24.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H**

(300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (m, 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.55 – 4.74 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (td, $J = 7.1$ Hz, 2.3 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.43 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 210.0, 196.4, 169.4, 163.6, 130.3, 129.6, 113.8, 80.3, 70.3, 55.5, 33.8, 28.7, 20.9, 13.7. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 357.08304, encontrado 357.08364. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3064, 2921, 2852, 2186, 1736, 1714, 1591, 1486, 1460, 1245, 1220, 762.

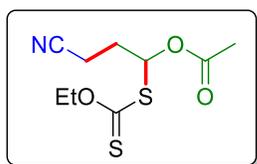
Carbonoditioato de S-(1-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentan-2-il) O-etilo 186b:



Seguendo el procedimiento general **I**, **186b** se obtuvo como un sólido café (54% rendimiento, 23.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente .

p.f .40 - 42°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.80 – 6.79 (m, 2H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.19 – 2.97 (m, 4H), 2.86 (dd, $J = 13.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.19 – 2.17 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 214.2, 197.7, 163.5, 148.8, 147.8, 131.0, 130.3, 129.8, 121.4, 113.7, 112.4, 111.1, 69.9, 55.9, 55.5, 52.3, 41.2, 35.7, 29.7, 27.4, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 449.14564, encontrado 449.14524.

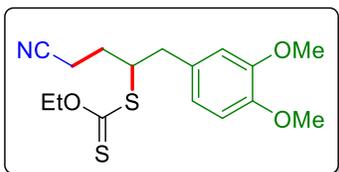
Acetato de 3-ciano-1-((etoxicarbonotioil)tio)propilo 186c:



Seguendo el procedimiento general **I**, **186c** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (82% rendimiento, 19.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 169.2, 118.2, 79.0, 70.6, 30.4, 20.8, 13.9, 13.7.

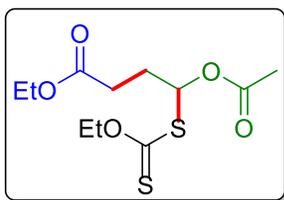
EMAR (DART): calculado para $C_9H_{14}NO_3S_2$ $[M + H]^+$ 248.04151, encontrado 248.04165.

Carbonoditioato de S-(4-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)butan-2-il) O-etilo 186d:



Siguiendo el procedimiento general **I**, **186d** se obtuvo como un aceite café (50% rendimiento, 16.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 – 6.70 (m, 3H), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 14.1$, 6.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 14.1$, 8.5 Hz, 1H), 2.62 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 212.9, 149.0, 148.1, 130.0, 121.3, 119.0, 112.2, 111.2, 70.4, 55.9, 51.1, 40.6, 28.9, 15.2, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para $C_{16}H_{22}NO_3S_2$ $[M + H]^+$ 340.10411, encontrado 340.10400.

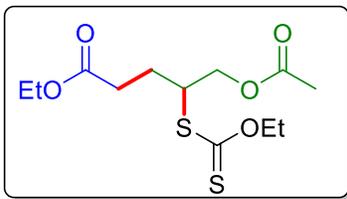
4-Acetoxi-4-((etoxicarbonotioil)tio)butanoato de etilo 186e:



Siguiendo el procedimiento general **I**, **186e** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (55% rendimiento, 16.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.64 (dtt, $J = 10.7$, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.45 (d, 2H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 210.0, 172.1, 169.4, 80.0, 70.4, 60.9, 30.3, 29.5, 21.0, 14.3, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para $C_{11}H_{19}O_5S_2$ $[M + H]^+$ 295.06739, encontrado 295.06884.

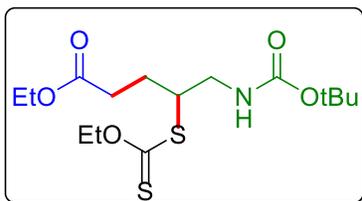
5-Acetoxi-4-((etoxicarbonotioil)tio)pentanoato de etilo 186f:

Siguiendo el procedimiento general **I**, **186f** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (68% rendimiento, 20.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna



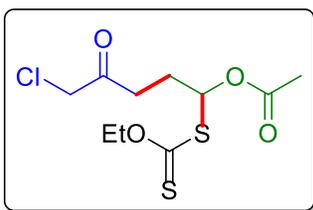
cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.26 (qd, $J = 11.4, 5.5$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.04 – 2.23(m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 – 1.83 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 212.9, 172.7, 170.8, 70.4, 65.65, 60.73, 48.9, 31.6, 26.0, 20.9, 14.3, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309.08304, encontrado 309.08326.

4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-4-((etoxycarbonylthio)thio)butanoato de etilo **186g**:



Seguendo el procedimiento general **I**, **186g** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (58% rendimiento, 21.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 4.85 (br, 1H), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (dq, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 3.58 – 3.28 (m, 2H), 2.63 – 2.34 (m, 2H), 2.23 – 1.80 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 12H), 1.25 (t, 7.2 Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 213.4, 172.9, 156.0, 79.7, 70.4, 60.7, 51.4, 43.8, 31.7, 28.5, 26.7, 14.3, 13.9. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 366.14089, encontrado 366.14042.

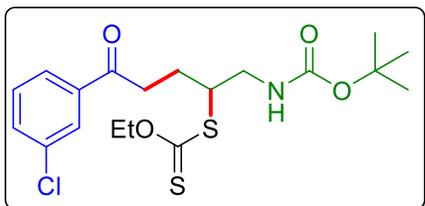
Acetato de 5-cloro-1-((etoxycarbonylthio)thio)-4-oxopentilo **186h**:



Seguendo el procedimiento general **I**, **186h** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (56% rendimiento, 16.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 – 4.48 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.89 – 2.66 (m, 2H), 2.45 – 2.17 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz,

CDCl₃) δ 209.8, 201.0, 169.6, 80.0, 70.5, 48.2, 35.4, 28.0, 21.0, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para C₁₀H₁₆ClO₄S₂ [M + H]⁺ 299.01785, encontrado 299.01866.

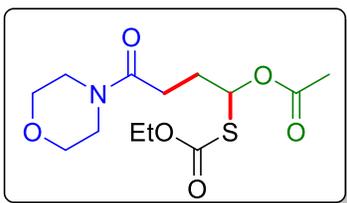
(5-(3-clorofenil)-2-((etoxicarbonotioil)tio)-5-oxopentil)carbamato de *tert*-butilo 186i:



Siguiendo el procedimiento general **I**, **186i** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (60% rendimiento, 25.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como

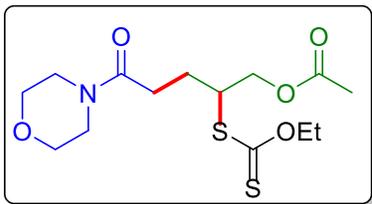
eluyente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H). 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 – 4.02 (m, 1H), 3.55 (dt, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 2.26 (dq, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 213.2, 197.7, 155.9, 138.2, 135.0, 133.1, 129.9, 128.1, 126.2, 79.6, 70.3, 51.3, 43.8, 35.8, 28.4, 25.5, 13.7. **EMAR** (DART): calculado para C₁₉H₂₇ClNO₄S₂ [M + H]⁺ 432.10700, encontrado 432.10631.

Acetato de 1-((etoxicarbonotioil)tio)-4-morfolino-4-oxobutilo 186j:

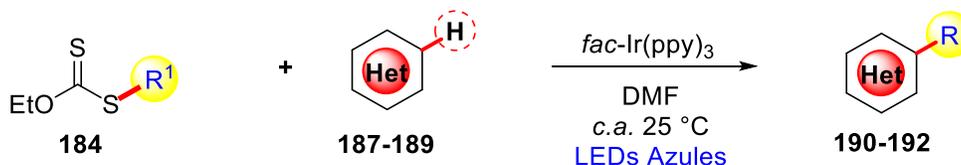


Siguiendo el procedimiento general **I**, **186j** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (51% rendimiento, 17.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de

Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.70 – 4.59 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 169.8, 169.5, 80.5, 70.5, 67.0, 66.7, 46.0, 42.2, 39.2, 28.9, 21.0, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para C₁₃H₂₂N₁₆O₅S₂ [M + H]⁺ 336.09327, encontrado 336.09394.

Acetato de 2-((etoxicarbonotioil)tio)-5-morfolino-5-oxopentilo 186k:


Siguiendo el procedimiento general I, **186k** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (51% rendimiento, 19.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 – 4.23 (m, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.45 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.57 – 2.40 (m, 2H), 2.25 (dddd, *J* = 14.5, 9.0, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.92 (dddd, *J* = 14.4, 10.0, 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 213.2, 170.8, 170.4, 70.5, 67.0, 66.7, 65.8, 49.4, 46.0, 42.2, 30.2, 26.2, 20.9, 13.9. **EMAR (DART):** calculado para C₁₄H₂₄NO₅S₂ [M + H]⁺ 350.10959, encontrado 350.10949.

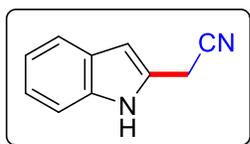
9.4 Reacción de adición radicalaria sobre sistemas aromáticos
9.4.1 Procedimiento general J: adición radical oxidativa sobre sistemas aromáticos.


Esquema 36. Procedimiento general J para la adición sobre sistemas aromáticos.

En un vial de 4.0 mL equipado con una barra de agitación magnética, se adicionaron consecutivamente el correspondiente xantato **184** (0.2 mmol, 2.0 equiv), el heterociclo **187-189** (0.1 mmol, 1.0 equiv), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.002 mmol) y DMF (0.4 mL, [**184**] = 0.25 M). La disolución resultante fue desgasificada con tres ciclos consecutivos de “congelamiento-evacuación-descongelamiento (del inglés,

freeze-pump-thaw) y saturada con atmósfera de argón. Finalmente, la mezcla de reacción fue agitada e irradiada en un reactor de LEDs (12 W) a 25 °C durante 12 h. Después de este tiempo, el disolvente fue evaporado al vacío y el crudo resultante se purificó en una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente para obtener el correspondiente producto **190-192**.

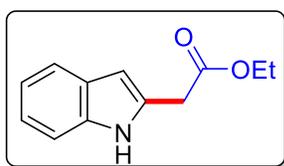
2-(1H-Indol-2-il)acetonitrilo **190a**:



Seguendo el procedimiento general **J**, **190a** se obtuvo como un sólido café (64% rendimiento, 9.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente . p.f. 96-98 °C.

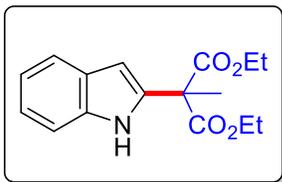
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.0, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (dq, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 1.0, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7, 128.3, 125.9, 122.9, 120.7, 120.7, 116.4, 111.1, 103.0, 17.8. **EMAR** (DART): calculado para C₁₀H₉N₂ [M + H]⁺ 157.07657, encontrado 157.07688.

2-(1H-indol-2-il)acetato de etilo **190b**:

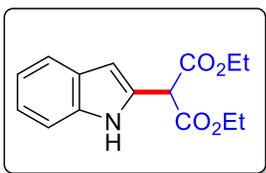


Seguendo el procedimiento general **J**, **190b** se obtuvo como un sólido café (23% rendimiento, 4.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente . p. f. 28-31 °C.

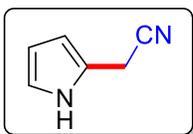
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 136.6, 130.7, 128.5, 121.9, 120.3, 120.0, 110.9, 102.0, 61.5, 34.1, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₂H₁₄NO₂ [M + H]⁺ 204.10245, encontrado 204.10221.

2-(1H-Indol-2-il)-2-metilmalonato de dietilo 190c:


Siguiendo el procedimiento general **J**, **190c** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (30% rendimiento, 8.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 1.0, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 z, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 136.4, 134.9, 127.7, 122.4, 120.7, 119.9, 111.2, 101.5, 62.4, 54.5, 21.4, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₂₀NO₄ [M + H]⁺ 290.13923, encontrado 290.13982.

2-(1H-Indol-2-il)malonato de dietilo 190d:


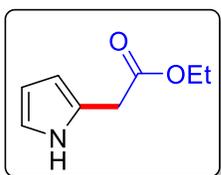
Siguiendo el procedimiento general **J**, **190d** se obtuvo como un aceite café (65% rendimiento, 17.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 136.7, 128.8, 127.8, 122.5, 120.7, 120.1, 111.3, 103.4, 62.5, 51.8, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₁₈NO₄ [M + H]⁺ 276.12358, encontrado 276.12307.

2-(1H-Pirrol-2-il)acetonitrilo 191a:


Siguiendo el procedimiento general **J**, **191a** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (63% rendimiento, 6.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br, 1H), 6.78 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.19 – 6.16 (m, 1H), 6.14 (tdt,

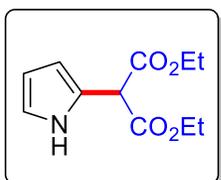
$J = 2.6, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 118.8, 118.6, 116.9, 109.3, 108.3, 16.9. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 107.06092, encontrado 107.06091.

2-(1H-Pirrol-2-il)acetato de etilo **191b**:



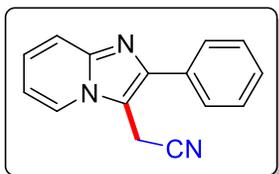
Siguiendo el procedimiento general **J**, **191b** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (52% rendimiento, 8.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 6.76 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.14 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.02 (dddt, $J = 3.3, 2.4, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 0.8$, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 123.5, 117.8, 108.4, 107.4, 61.2, 33.4, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 154.08680, encontrado 154.08699.

2-(1H-Pirrol-2-il)malonato de dietilo **191c**:



Siguiendo el procedimiento general **J**, **191c** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (63% rendimiento, 14.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (br, 1H), 6.92 – 6.71 (m, 1H), 6.25 – 5.99 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.22 (qd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 4H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 121.7, 118.9, 108.7, 108.4, 62.2, 51.2, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 226.10793, encontrado 226.10757.

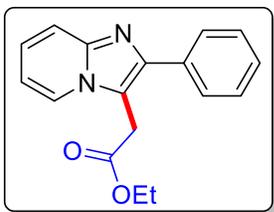
2-(2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetonitrilo **192a**:



Siguiendo el procedimiento general **J**, **192a** se obtuvo como un aceite café (90% rendimiento, 20.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H),

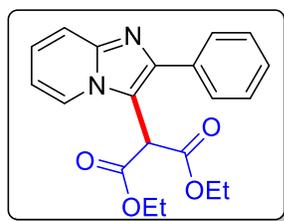
7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.34 (ddd, $J = 9.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 145.2, 133.2, 129.1, 128.7, 125.5, 123.0, 118.1, 115.1, 113.5, 107.9, 14.0. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 234.10312, encontrado 234.10395.

2-(2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo **192b**:

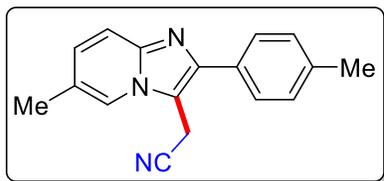


Siguiendo el procedimiento general **J**, **192b** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (56% rendimiento, 15.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 145.1, 144.7, 134.1, 128.8, 128.1, 124.7, 123.9, 117.8, 113.1, 112.6, 61.8, 31.0, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.12900, encontrado 281.12914.

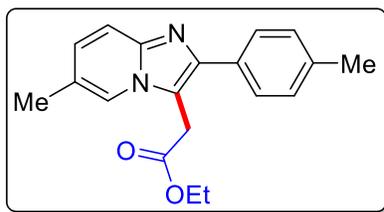
2-(2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)malonato de dietilo **192c**:



Siguiendo el procedimiento general **J**, **192c** se obtuvo como un sólido café (68% rendimiento, 23.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p. f. 165 - 168 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.85 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.26 (qd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 4H), 1.28 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 146.5, 145.9, 133.9, 129.2, 128.8, 128.4, 126.4, 125.3, 117.7, 112.1, 112.0, 62.6, 49.3, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 353.15013, encontrado 353.14971.

2-(6-Metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acetonitrilo 192d:

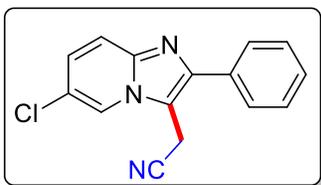
Siguiendo el procedimiento general **J**, **192d** se obtuvo como un sólido café (61% rendimiento, 15.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. p f. 160 - 163 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8, 2H), 7.17 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.42 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 144.9, 144.5, 138.5, 130.3, 129.8, 128.7, 123.4, 120.7, 117.3, 117.3, 115.2, 107.3, 21.4, 18.6, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₆N₃ [M + H]⁺ 262.13442, encontrado 262.13377.

2-(6-Metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acetato de etilo 192e:

Siguiendo el procedimiento general **J**, **192e** se obtuvo como un sólido café (66% rendimiento, 19.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. p .f. 95 - 100 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dt, *J* = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 144.4, 144.1, 137.8, 129.5, 128.6, 127.8, 126.1, 122.2, 121.5, 116.9, 112.6, 61.7, 31.0, 21.4, 18.6, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₉H₂₁N₂O₂ [M + H]⁺ 309.16030, encontrado 309.15950.

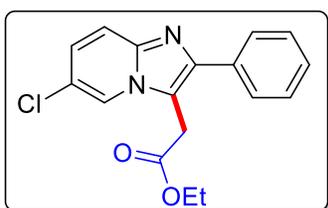
2-(6-Cloro-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acetonitrilo 192f:

Siguiendo el procedimiento general **J**, **192f** se obtuvo como un sólido café (65% rendimiento, 17.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna



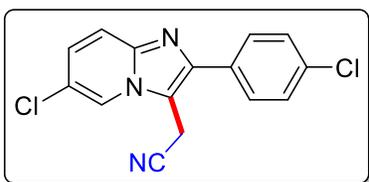
cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente . p. f. 140 - 144 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 146.3, 144.0, 132.8, 129.2, 129.0, 128.7, 127.0, 121.9, 121.0, 118.6, 114.7, 108.6, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₁₁ClN₃ [M + H]⁺, 268.06415 encontrado 268.06472.

2-(6-Cloro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo 192g:



Siguiendo el procedimiento general **J**, **192g** se obtuvo como un sólido café (33% rendimiento, 10.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente . p. f. 105 - 108 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 145.8, 143.6, 133.7, 128.9, 128.7, 128.4, 126.1, 121.9, 120.9, 118.1, 113.8, 62.0, 31.0, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₆ClN₃O₂ [M + H]⁺ 315.09003, encontrado 315.09028.

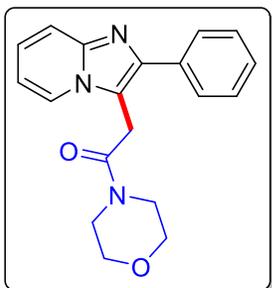
2-(6-Cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetonitrilo 192h:



Siguiendo el procedimiento general **J**, **192h** se obtuvo como un sólido café (66% rendimiento, 19.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. p. f. 165 - 168 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 144.0, 135.1, 131.2, 129.7, 129.3, 127.1, 122.1, 120.8, 118.5,

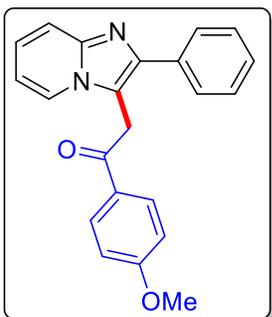
114.3, 108.5, 13.9. **EMAR** (DART): calculado para $C_{15}H_{10}Cl_2N_3$ $[M + H]^+$ 302.02518, encontrado 302.02525.

1-Morfolino-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona 192i:



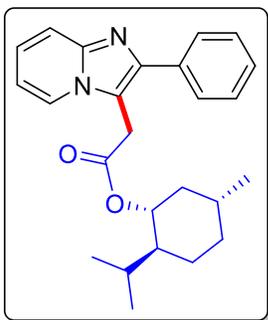
Seguindo el procedimiento general **J**, **192i** se obtuvo como un aceite café (39% rendimiento, 12.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (5:5) como eluyente. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (dt, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 – 7.62 (m, 3H), 7.39 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.14 – 7.18 (m, 1H), 6.80 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.21 – 3.27 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.73, 145.2, 143.3, 134.3, 128.8, 128.6, 128.1, 124.8, 117.4, 113.8, 112.5, 66.8, 66.4, 46.4, 42.4, 29.9. **EMAR** (DART): calculado para $C_{19}H_{20}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 322.1555, encontrado 322.1553.

1-(4-metoxifenil)-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona 192j:



Seguindo el procedimiento general **J**, **192j** se obtuvo como un aceite café (53% rendimiento, 18.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (6:4) como eluyente. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 – 7.91 (m, 3H), 7.68 – 7.64 (m, 3H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.19 (ddd, $J = 9.1, 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80 (td, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.68 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 193.4, 164.2, 145.3, 144.8, 134.7, 131.0, 128.8, 128.8, 128.0, 124.5, 124.1, 117.7, 114.1, 112.4, 55.7, 34.6. **EMAR** (DART): calculado para $C_{22}H_{19}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 343.14465, encontrado 343.14429.

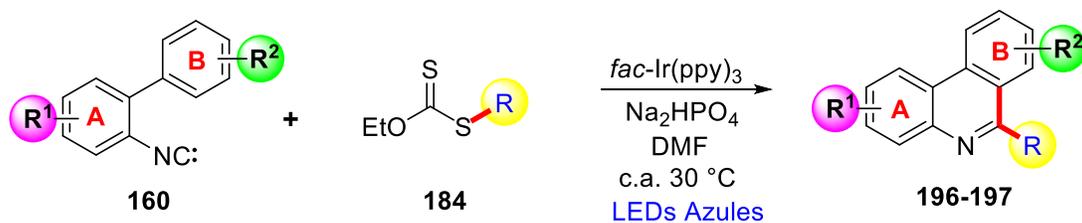
2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de (1R,2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexilo **192k**:



Siguiendo el procedimiento general **J**, **192k** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (56% rendimiento, 21.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (7:3) como eluyente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.68 (dt, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.87 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 2.00 (dtd, *J* = 12.0, 3.6, 1.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 1.09 – 0.91 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 – 0.81 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 145.1, 144.7, 134.2, 128.8, 128.0, 126.3, 124.6, 123.8, 117.7, 113.4, 112.5, 76.0, 47.2, 40.9, 34.2, 31.5, 31.3, 26.4, 23.4, 22.1, 20.8, 16.3. **EMAR** (DART): calculado para C₂₅H₃₁N₂O₂ [M + H]⁺ 391.23855, encontrado 391.23825.

9.5 Adición radicalaria sobre 2-biarilisonitrilos

9.5.1 Procedimiento general K: adición radicalaria sobre 2-biarilisonitrilos



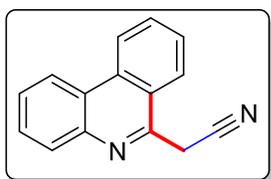
Esquema 37. Procedimiento general K para la adición sobre 2-biarilisonitrilos.

En un vial de 4.0 mL equipado con una de agitación magnética, se adicionaron consecutivamente el correspondiente isonitrilo **160** (0.4 mmol, 2.0 equiv), el xantato

184 (0.2 mmol, 1.0 equiv), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.004 mmol), Na₂HPO₄ (0.24 mmol, 1.2 equiv) y DMF (0.8 mL, 0.25 M). La disolución resultante fue desgasificada con tres ciclos consecutivos de “congelamiento-evacuación-descongelamiento (del inglés, *freeze-pump-thaw*). Finalmente, la mezcla de reacción fue agitada e irradiada en un reactor de LEDs (24 W) *c.a.* 30 °C hasta que el xantato se consumiera completamente. Después, se adicionó agua y se extrajo con ACOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron, secaron con Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente fue evaporado al vacío y el crudo resultante se purificó en una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt para obtener la correspondiente fenantridina **196** o **197**.

9.5.2 Datos analíticos de las fenantridinas

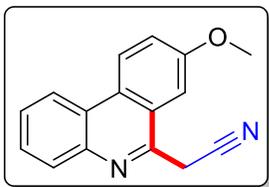
(Fenantridin-6-il)acetonitrilo **196a**:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196a** se obtuvo como un sólido café (75% rendimiento, 31.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p. f. 110 – 112 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (dt, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 3H), 4.40 (s, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 150.2, 143.3, 133.2, 131.3, 130.2, 129.2, 128.0, 127.8, 125.1, 124.2, 124.1, 122.9, 122.1, 116.6, 26.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₁₁N₂ [M + H]⁺ 219.09222, encontrado 219.09276. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3066, 2945, 2921, 2255, 1609, 1583, 1529, 1486, 1447, 1366, 785, 720.

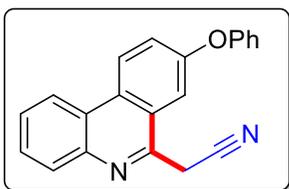
2-(8-Metoxifenantridin-6-il)acetonitrilo **196b**:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **196b** se obtuvo como un sólido café (70% rendimiento, 34.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna



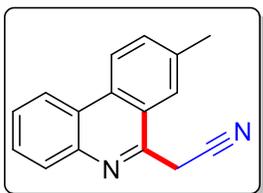
cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente . p. f. 128 - 130. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 149.2, 142.6, 130.1, 128.2, 127.9, 127.7, 125.5, 124.7, 124.4, 121.8, 121.7, 116.6, 105.3, 55.8, 26.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₃N₂O [M + H]⁺ 249.10279, encontrado 249.10216. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3062, 2922, 2848, 2256, 1615, 1581, 1533, 1486, 1460, 1378, 1220, 1034, 831, 748.

2-(8-Fenoxifenantridin-6-il)acetonitrilo 196c:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196c** se obtuvo como un sólido rojo (41% rendimiento, 25.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente . p. f. 35 - 37 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 7.81 – 7.63 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 4.31 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 156.2, 149.4, 142.9, 130.3, 130.3, 129.0, 128.7, 128.0, 125.4, 125.1, 124.6, 124.1, 123.5, 121.8, 119.6, 116.3, 112.0, 26.2. **EMAR** (DART): calculado para C₂₁H₁₅N₂O [M + H]⁺ 311.11844, encontrado 311.11833. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3064, 2921, 2852, 2186, 1736, 1714, 1591, 1486, 1460, 1245, 1220, 762.

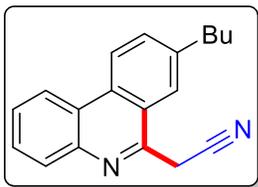
2-(8-Metilfenantridin-6-il)acetonitrilo 196d:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196d** se obtuvo como un sólido café (37% rendimiento, 16.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p. f. 112 - 113 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 – 8.47 (m, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 143.1, 138.3, 133.2, 131.3, 130.1, 128.8,

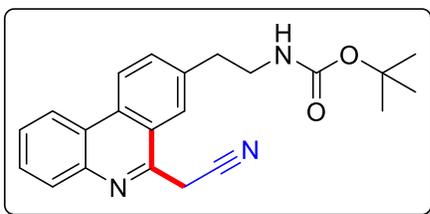
127.8, 124.6, 124.4, 122.9, 122.0, 116.7, 26.2, 22.0. **EMAR** (DART): calculado para $C_{16}H_{13}N_2$ $[M + H]^+$ 233.10787, encontrado 233.10774. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3063, 2922, 2853, 2253, 1752, 1657, 1622, 1580, 1483, 1460, 1369, 1341, 763.

2-(8-Butilfenantridin-6-il)acetonitrilo 196e:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196e** se obtuvo como un aceite rojo (52% rendimiento, 28.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 7.7$, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.32 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.0, 143.2, 143.1, 132.8, 132.4, 131.4, 128.7, 127.7, 124.4, 124.0, 122.9, 122.0, 116.7, 36.0, 33.7, 26.2, 22.5, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para $C_{19}H_{19}N_2$ $[M + H]^+$ 275.15482, encontrado 275.15554. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2956, 2928, 2859, 2253, 1755, 1622, 1579, 1483, 1461, 1372, 1343, 763.

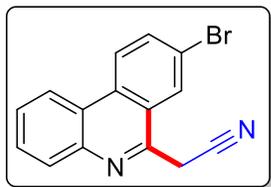
(2-(6-(cianometil)fenantridin-8-il)etil)carbamato de *tert*-butilo 196f:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196f** se obtuvo como un aceite café (66% rendimiento, 47.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.35 (m, 2H), 8.18 – 8.05 (m, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 1H), 7.79 – 7.52 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.61 (br, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.76 – 3.23 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 150.0, 148.8, 143.2, 142.7, 139.8, 139.4, 132.9, 132.5, 130.5, 130.4, 130.2, 129.4, 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 127.9, 124.8, 124.4, 124.2, 123.9, 123.9, 123.6, 123.3, 122.1, 122.1, 117.2, 116.7, 79.7, 41.8, 41.7, 36.8, 36.7, 36.2, 32.5, 28.5, 28.5, 26.2, 19.8. **EMAR** (DART): calculado para $C_{22}H_{24}N_3O_2$

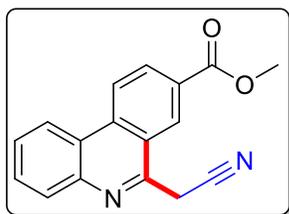
$[M + H]^+$ 362.18685, encontrado 362.18571. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3363, 2875, 2929, 2856, 2252, 1702, 1517, 1366, 1250, 1169, 764.

2-(8-Bromofenantridin-6-il)acetonitrilo **196g**:

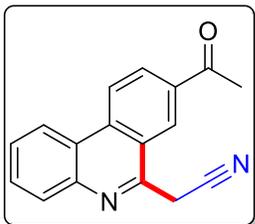


Siguiendo el procedimiento general **K**, **196g** se obtuvo como un sólido café (35% rendimiento, 20.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente p.f. 180 – 182 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 – 8.46 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 143.3, 134.6, 132.1, 130.5, 129.7, 128.4, 127.6, 125.4, 124.9, 123.7, 122.2, 122.0, 116.2, 26.1. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_2$ $[M + H]^+$ 299.00069, encontrado 299.00116. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3078, 3057, 3033, 2923, 2851, 2253, 1579, 1520, 1476, 1413, 1363, 1195, 1090, 1002, 830, 761.

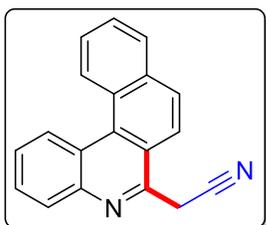
6-(Cianometil)fenantridina-8-carboxilato de metilo **196h**:



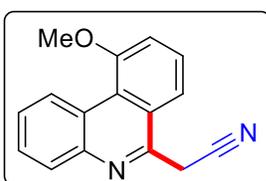
Siguiendo el procedimiento general **K**, **196h** se obtuvo como un sólido amarillo (65% rendimiento, 35.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p.f. 208 - 210 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 150.7, 144.2, 136.3, 131.1, 130.6, 130.4, 129.5, 128.3, 127.3, 127.2, 123.4, 122.8, 122.7, 116.3, 52.8, 26.2. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[M + H]^+$ 277.09770, encontrado 277.09798. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3074, 3007, 2952, 2924, 2852, 2254, 1714, 1614, 1581, 1439, 1375, 1309, 1269, 1113, 754.

2-(8-Acetilfenantridin-6-il)acetonitrilo 196i:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **196i** se obtuvo como un sólido café (60% rendimiento, 29.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.80 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 197.0, 150.9, 144.2, 136.4, 136.0, 130.6, 130.5, 130.0, 128.4, 125.9, 123.8, 123.7, 123.6, 122.8, 116.3, 27.0, 26.3. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₃N₂O [M + H]⁺ 261.10279, encontrado 261.10231.

2-(Benzo[k]fenantridin-6-il)acetonitrilo 196j:

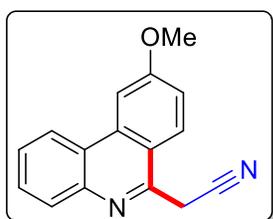
Siguiendo el procedimiento general **K**, **196j** se obtuvo como un sólido café (34% rendimiento, 18.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p.f. 57 – 60 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.21 – 9.09 (m, 1H), 9.07 – 8.97 (m, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 1H), 8.17 – 8.03 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.68 (m, 4H), 7.26 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 145.4, 134.9, 132.8, 130.1, 129.5, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 127.5, 127.5, 127.3, 124.6, 123.0, 121.1, 116.8, 26.6. **EMAR** (DART): calculado para C₁₉H₁₃N₂ [M + H]⁺ 269.10787, encontrado 269.10760. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3957, 2923, 2852, 2193, 1694, 1615, 1479, 1389, 1233, 771, 755.

2-(10-Metoxifenantridin-6-il)acetonitrilo 196k:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **196k** se obtuvo como un sólido café (28% rendimiento, 13.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica,

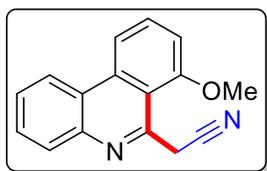
utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p. f. 150 – 153 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.57 (m, 4H), 7.40 (dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 149.9, 129.6, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 126.2, 124.2, 123.9, 117.4, 116.6, 112.6, 56.1, 26.5. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₃N₂O [M + H]⁺ 249.10279, encontrado 249.10190. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2925, 2854, 1699, 1650, 1455, 1234, 1264, 1028, 764, 717.

2-(9-Metoxifenantridin-6-il)acetonitrilo 196I:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196I** se obtuvo como un aceite café (31% rendimiento, 15.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 149.7, 135.7, 130.0, 129.4, 127.4, 127.2, 124.2, 122.2, 119.1, 118.4, 116.7, 103.7, 55.8, 26.0. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₃N₂O [M + H]⁺ 249.10279, encontrado 249.10198. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2923, 2853, 2254, 1699, 1616, 1521, 1506, 1459, 1379, 1235, 1021, 762.

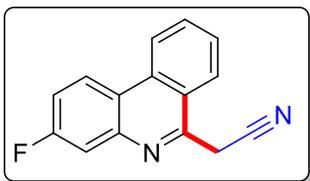
2-(7-Metoxifenantridin-6-il)acetonitrilo 196I':



Siguiendo el procedimiento general **K**, **196I'** se obtuvo como un sólido café (35% rendimiento, 17.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p. f. 154 – 157 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 – 7.61 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 149.4, 143.2, 136.0, 131.9, 129.8, 129.4, 127.7, 123.6, 122.6, 117.9, 116.1,

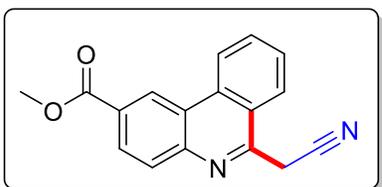
115.0, 108.5, 56.0, 31.8. **EMAR** (DART): calculado para $C_{16}H_{13}N_2O$ $[M + H]^+$ 249.10279, encontrado 249.10282. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2959, 2928, 2852, 2251, 1067, 1582, 1458, 1270, 1254, 1094, 1012, 749.

2-(3-Fluorofenantridin-6-il)acetonitrilo 196m:



Seguendo el procedimiento general **K**, **196m** se obtuvo como un sólido café (56% rendimiento, 26.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p.f. 145 – 148 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (tdd, $J = 9.0, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9 (d, $^1J_{C-F} = 249.3$ Hz), 151.6, 144.6 (d, $^3J_{C-F} = 14.1$ Hz), 133.1, 131.8, 129.0, 128.0, 125.3, 124.1 (d, $^3J_{C-F} = 9.5$ Hz), 123.7, 122.8, 121.0, 117.0 (d, $^2J_{C-F} = 23.8$ Hz), 116.4, 114.8 (d, $^2J_{C-F} = 20.7$ Hz), 26.2. **EMAR** (DART): calculado para $C_{15}H_{10}FN_2$ $[M + H]^+$ 237.08280, encontrado 237.08282. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3071, 2926, 2853, 2254, 1616, 1584, 1485, 1461, 1407, 1372, 1204, 1154, 974, 848, 820, 762.

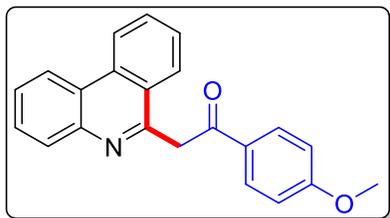
6-(Cianometil)fenantridina-2-carboxilato de metilo 196n:



Seguendo el procedimiento general **K**, **196n** se obtuvo como un sólido café (57% rendimiento, 31.4 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p.f. 147 – 150 °C. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.97 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8, 152.6, 145.6, 133.4, 132.0, 130.4, 129.2, 129.0, 128.7, 125.3, 124.8, 124.3, 123.8, 123.2, 116.3, 52.6, 26.3. **EMAR** (DART): calculado para

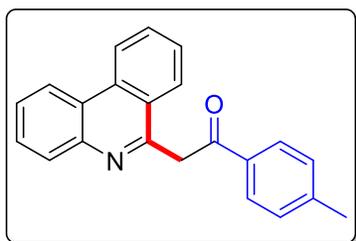
$C_{17}H_{13}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 277.09770, encontrado 277.09688. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2951, 2923, 2851, 2192, 1716, 1642, 1614, 1594, 1294, 1269, 1246, 1110, 764.

1-(4-Metoxifenil)-2-(fenantridin-6-il)etan-1-ona 197a:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **197a** se obtuvo como un sólido amarillo (72% rendimiento, 47.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p.f. 135 – 138 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 15.75 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186.5, 161.8, 152.4, 134.9, 133.4, 132.2, 132.1, 131.9, 129.9, 129.5, 128.8, 128.0, 127.2, 125.1, 124.6, 123.3, 122.6, 122.5, 122.1, 120.1, 118.0, 114.2, 113.6, 84.8, 55.4. Observado como enol. **EMAR** (DART): calculado para $C_{22}H_{18}NO_2$ $[M + H]^+$ 328.13375, encontrado 328.13239. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3069, 2955, 2926, 2840, 1594, 1552, 1507, 1345, 1249, 1217, 1172, 757.

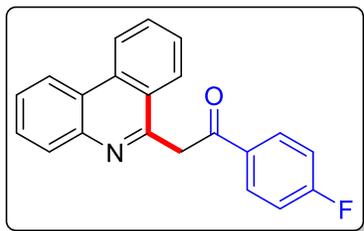
2-(Fenantridin-6-il)-1-(*p*-tolil)etan-1-ona 197b:



Siguiendo el procedimiento general **K**, **197b** se obtuvo como un sólido café (70% rendimiento, 43.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. p.f. 105 – 108 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 3H), 2.43 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 187.1, 152.7, 141.2, 138.1, 134.9, 132.3, 132.1, 130.0, 129.2, 128.2, 127.1, 125.3, 124.6, 123.6, 122.8, 122.6, 120.3, 118.2, 85.2, 21.6. **EMAR** (DART):

calculado para $C_{22}H_{18}NO$ $[M + H]^+$ 312.13884, encontrado 312.13861. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2923, 2854, 1599, 1554, 1346, 1204, 1180.

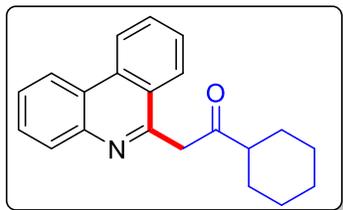
1-(4-Fuorofenil)-2-(fenantridin-6-il)etan-1-ona **197c**:



Seguendo el procedimiento general **K**, **197c** se obtuvo como un sólido amarillo (55% rendimiento, 34.4 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p.f. 93 – 95 °C. **RMN**

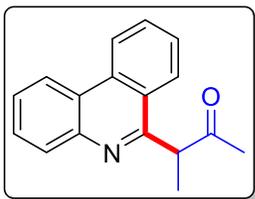
1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.78 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 6.72 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 185.75, 164.55 (d, $J = 250.6$ Hz), 152.96, 137.04, 134.69, 132.20, 130.04, 129.23 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.23, 125.26, 124.41, 123.78, 122.78, 122.63, 120.41, 118.24, 115.39 (d, $J = 21.6$ Hz), 98.35, 85.00. **EMAR** (DART): calculado para $C_{21}H_{15}FNO$ $[M + H]^+$ 316.11377, encontrado 316.11341. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2924, 2854, 1596, 1348, 1213, 1153.

1-Ciclohexil-2-(fenantridin-6-il)etan-1-ona **197d**:

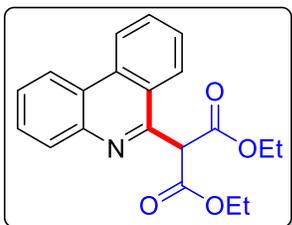


Seguendo el procedimiento general **K**, **197d** se obtuvo como un aceite rojo (45% rendimiento, 27.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 15.30 (s,

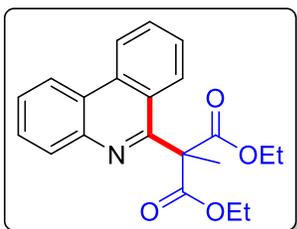
aH), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2), 7.71 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.41 (tt, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.08 – 1.26 (m, 10H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.2, 152.1, 135.1, 132.3, 131.9, 129.9, 128.1, 125.2, 124.5, 123.2, 122.7, 122.6, 120.0, 117.9, 86.7, 77.6, 50.8, 30.5, 26.4, 26.3. Observado como enol. **EMAR** (DART): calculado para $C_{21}H_{22}NO$ $[M + H]^+$ 304.17014, encontrado 304.17042. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2926, 2852, 1703, 1601, 1552, 1442, 1337, 1216, 1154, 1111, 750.

3-(Fenantridin-6-il)butan-2-ona 197e:

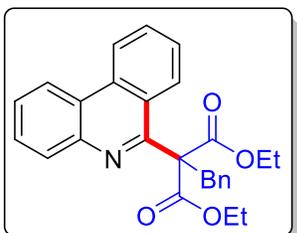
Seguendo el procedimiento general **K**, **197e** se obtuvo como un sólido café (51% rendimiento, 25.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p. f. 73 – 75 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.55 (m, 3H), 4.73 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 208.2, 160.1, 133.5, 130.8, 130.3, 128.9, 127.8, 127.2, 125.9, 125.0, 123.8, 122.9, 122.0, 53.7, 28.4, 16.0. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₆NO [M + H]⁺ 250.12319, encontrado 250.12279. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2975, 2930, 1710, 1612, 1578, 1356, 1175, 1004, 757, 725.

2-(Fenantridin-6-il)malonato de dietilo 197f:

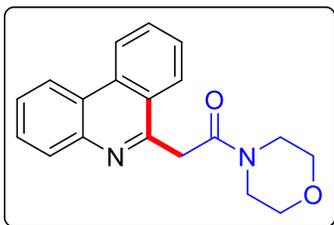
Seguendo el procedimiento general **K**, **197f** se obtuvo como un sólido anaranjado (61% rendimiento, 41.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p.f. 103 – 105 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 4.33 (qq, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 153.7, 143.5, 133.4, 130.8, 130.7, 128.8, 127.7, 127.5, 125.4, 125.2, 124.2, 122.8, 122.0, 62.2, 59.6, 14.2. **EMAR** (DART): calculado para C₂₀H₂₀NO₄ [M + H]⁺ 338.13923, encontrado 338.13909. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3069, 2983, 2931, 1751, 1446, 1368, 1319, 1198, 1146, 1032.

2-Metil-2-(fenantridin-6-il)malonato de dietilo 197g:

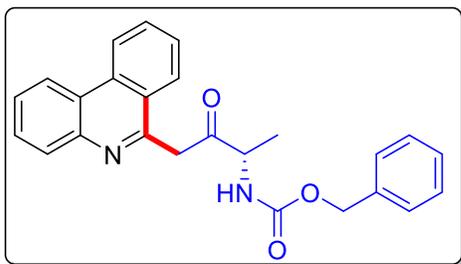
Siguiendo el procedimiento general **K**, **197g** se obtuvo como un sólido amarillo (66% rendimiento, 46.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p.f. 88 - 91 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 – 8.63 (m, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.4, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 3H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 158.6, 142.8, 133.9, 130.6, 130.1, 128.7, 127.4, 126.8, 126.8, 124.0, 124.0, 122.9, 121.9, 63.8, 62.0, 22.2, 14.1. **EMAR** (DART): calculado para C₂₁H₂₂NO₄ [M + H]⁺ 352.15488, encontrado 352.15442. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2982, 2929, 2853, 1729, 1577, 1461, 1253, 1111, 1019, 999, 765.

2-Bencil-2-(fenantridin-6-il)malonato de dietilo 197h:

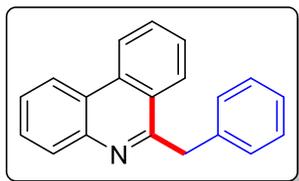
Siguiendo el procedimiento general **K**, **197h** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (67% rendimiento, 57.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.63 (m, 3H), 7.51 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 156.2, 142.8, 137.3, 133.5, 131.0, 130.6, 130.0, 128.7, 127.8, 127.5, 127.1, 126.7, 126.6, 125.3, 124.1, 122.5, 122.0, 67.6, 61.8, 41.4, 13.9. **EMAR** (DART): calculado para C₂₇H₂₆NO₄ [M + H]⁺ 428.18618, encontrado 428.18746. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2984, 2958, 2937, 2903, 1768, 1579, 1490, 1458, 1264, 1168, 1147, 1080, 1043, 750.

1-Morfolino-2-(fenantridin-6-il)etan-1-ona 197i:

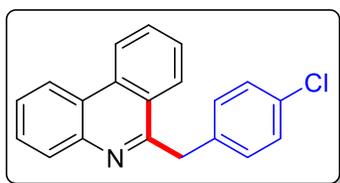
Siguiendo el procedimiento general **K**, **197i** se obtuvo como un aceite anaranjado (68% rendimiento, 41.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (3:7) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.62 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.01 – 3.49 (m, 8H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 156.0, 143.6, 133.2, 130.9, 129.9, 128.8, 127.9, 127.2, 126.8, 125.8, 124.0, 122.5, 122.2, 67.0, 66.9, 47.1, 43.0, 42.6. **EMAR** (DART): calculado para C₁₉H₁₉N₂O₂ [M + H]⁺ 307.14465, encontrado 307.14456. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3070, 2960, 2922, 2854, 1645, 1440, 1230, 1114, 756.

(S)-(3-oxo-4-(Fenantridin-6-il)butan-2-il)carbamato de bencilo197j:

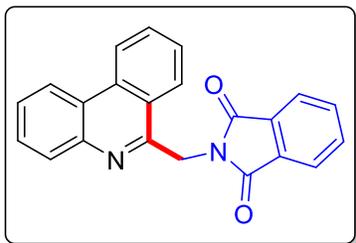
Siguiendo el procedimiento general **K**, **197j** se obtuvo como un sólido amarillo (26% rendimiento, 20.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p.f. 47 - 50 °C . **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 14.96 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 7H), 6.12 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.54 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 156.0, 153.0, 136.9, 134.6, 132.4, 130.1, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 125.5, 124.1, 123.9, 122.8, 122.7, 120.3, 118.0, 85.2, 66.7, 54.3, 20.7. **EMAR** (DART): calculado para C₂₅H₂₃N₂O₃ [M + H]⁺ 399.17087, encontrado 399.17072. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3403, 3325, 3062, 3032, 2925, 2854, 1716, 1600, 1553, 1513, 1453, 1353, 1217, 1059, 1043, 751.

6-Bencilfenantridina 197k:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **197k** se obtuvo como un sólido amarillo (33% rendimiento, 17.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p.f. 84 - 86 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 2H), 7.60 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 3H), 4.70 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 139.2, 133.5, 130.6, 129.9, 128.9, 128.7, 127.5, 127.3, 126.9, 126.5, 125.5, 124.1, 122.6, 122.1, 43.1. **EMAR** (DART): calculado para C₂₀H₁₆N [M + H]⁺ 270.12827, encontrado 270.12883. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3062, 3028, 2924, 2853, 1694, 1607, 1580, 1521, 1489, 1450, 1361, 757, 727, 701.

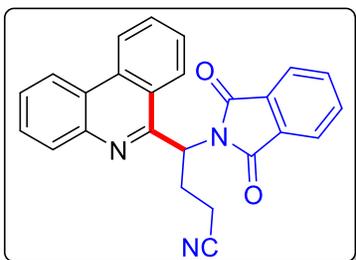
6-(4-Clorobencil)fenantridina 197l:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **197l** se obtuvo como un sólido amarillo (42% rendimiento, 25.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p. f. 120 – 122 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 4.73 (s, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 137.6, 133.5, 132.3, 130.8, 130.1, 129.8, 129.0, 128.8, 127.6, 127.1, 127.0, 125.3, 124.1, 122.7, 122.1, 42.3. **EMAR** (DART): calculado para C₂₀H₁₅ClN [M + H]⁺ 304.08930, encontrado 304.08901. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2961, 2923, 2852, 1575, 1487, 1088, 1015, 848, 807, 761, 728.

2-(Fenantridin-6-ilmetil)isoindolina-1,3-diona 197m:


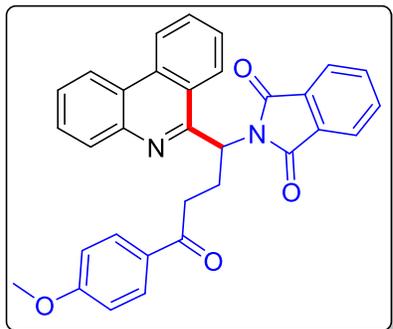
Siguiendo el procedimiento general **K**, **197m** se obtuvo como un sólido amarillo (46% rendimiento, 31.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p.f. > 200 °C. **RMN ¹H**

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.88 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 4H), 7.58 (tt, *J* = 5.7, 4.7 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, SC) δ 168.9, 152.6, 134.1, 133.2, 132.8, 130.8, 130.6, 128.6, 127.7, 127.0, 124.7, 124.3, 124.1, 123.6, 122.9, 122.0, 41.5. **EMAR** (DART): calculado para C₂₂H₁₅N₂O₂ [M + H]⁺ 339.11335, encontrado 339.11313. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3072, 2922, 2852, 1765, 1713, 1425, 1399, 1114, 749, 717.

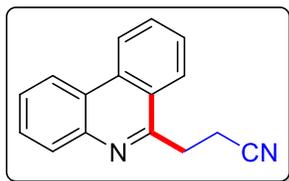
4-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)-4-(fenantridin-6-il)butanonitrilo 197n:


Siguiendo el procedimiento general **K**, **197n** se obtuvo como un sólido café (35% rendimiento, 27.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p. f. 195 – 198 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.02 (m, 2H), 7.86 – 7.52 (m, 8H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.77 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 154.1, 143.0, 134.4, 133.5, 131.8, 130.8, 130.7, 128.9, 128.0, 127.7, 124.4, 124.2, 124.1, 123.7, 123.1, 122.1, 119.4, 52.1, 26.9, 15.2. **EMAR** (DART): calculado para C₂₅H₁₈N₃O₂ [M + H]⁺ 392.13990, encontrado 392.13999. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2960, 2939, 2244, 1775, 1711, 1611, 1580, 1373, 1126, 882, 759, 726.

2-(4-(4-Metoxifenil)-4-oxo-1-(fenantridin-6-il)butil)isoindolina-1,3-diona 197o:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **197o** se obtuvo como un sólido café (37% rendimiento, 36.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. p. f. 193 – 195 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.93 – 7.81 (m, 3H), 7.81 – 7.63 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 3.32 – 3.07 (m, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 198.2, 168.9, 163.6, 156.4, 134.1, 133.6, 132.2, 130.8, 130.6, 130.4, 130.1, 128.8, 128.0, 127.4, 125.6, 124.3, 124.2, 123.8, 123.5, 122.8, 122.0, 113.8, 55.6, 54.0, 35.7, 25.7. **EMAR** (DART): calculado para C₃₂H₂₅N₂O₄ [M + H]⁺ 501.18143, encontrado 501.18221. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2925, 2853, 1775, 1713, 1674, 1599, 1381, 1259, 1170, 1085, 762, 721.

3-(Fenantridin-6-il)propanonitrilo 197p:

Siguiendo el procedimiento general **K**, **197p** se obtuvo como un sólido café (24% rendimiento, 11.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. p. f. 115 – 117 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 2H), 7.88 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 133.0, 131.0, 129.9, 129.0, 127.2, 125.2, 125.0, 123.9, 122.8, 122.1, 120.4, 30.4, 14.7. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₃N₂ [M + H]⁺ 233.10787, encontrado 233.10676. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2924, 2853, 2241, 1735, 1613, 1584, 1306, 1241, 1034, 1008, 773, 745, 722.

9.6 Determinación de los potenciales redox de los xantatos

Los potenciales de reducción se determinaron mediante voltamperometría cíclica utilizando las siguientes condiciones de trabajo bajo atmósfera de nitrógeno:

Electrodo de trabajo:	Carbon vitreo
Contra electrodo:	Alambre de Platino
Electrodo de referencia:	Calomel saturado
Estándar:	Hexafluorofosfato de ferrocenio
Velocidad de barrido:	100 mVs ⁻¹
Disolvente:	Acetonitrilo (HPLC)
Electrolito:	Hexafluorofosfato de tetrabutilmonio
Concentración del analito:	10 mM

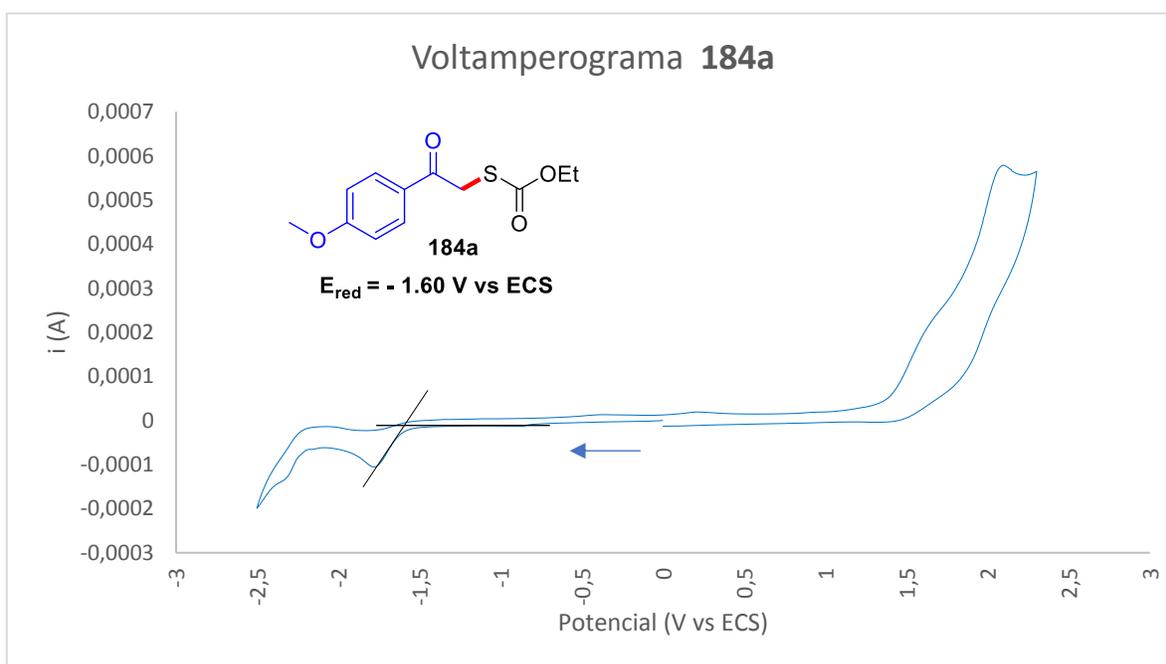


Figura 12. Voltamperograma cíclico del xantatos **184a** realizado en MeCN bajo atmósfera de nitrógeno.

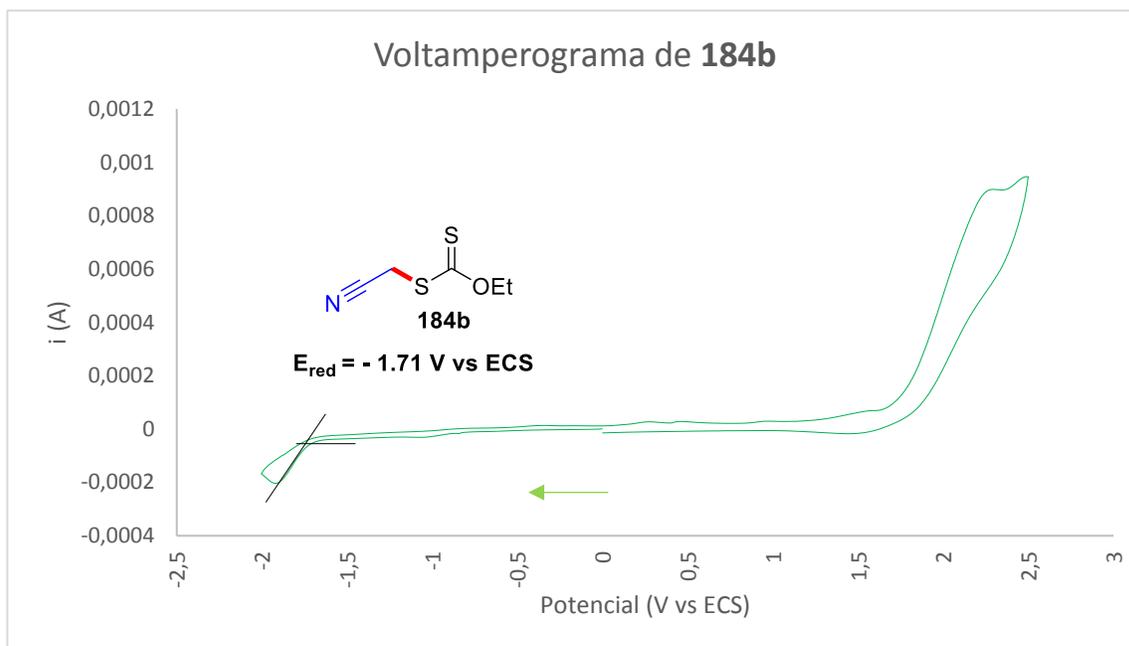


Figura 13. Voltamperograma cíclico del xantato **184b**, realizado en MeCN bajo atmósfera de nitrógeno.

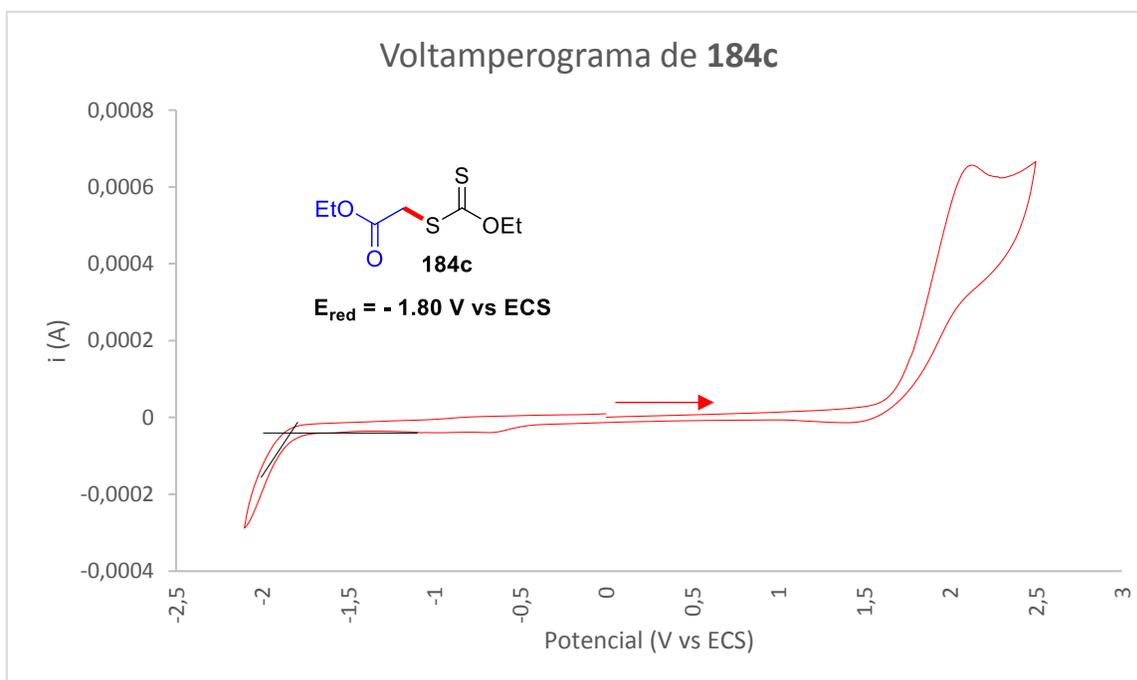


Figura 14. Voltamperograma cíclico del xantato **184c**, realizado en MeCN bajo atmósfera de nitrógeno.

Capítulo 2: Acoplamiento entre α -diazoésteres y ácidos borónicos mediado por luz visible

1. Introducción

Las reacciones fotoquímicas son impulsadas por la absorción de un fotón, el cual provee la energía suficiente para promover a uno de los sustratos hacia un estado excitado para lograr la reactividad deseada. Este tipo de reacciones generalmente proceden bajo condiciones suaves y a temperatura ambiente. El fotón puede considerarse como un reactivo ideal desde el punto de vista de la *química verde*, ya que, a diferencia de muchos reactivos químicos convencionales, la luz no es tóxica, no genera residuos, es segura y se puede obtener de fuentes renovables.¹ Sin embargo, como la mayoría de las moléculas orgánicas absorben en el ultravioleta (UV), gran parte de los procesos fotoquímicos orgánicos emplean este tipo de radiación de alta energía para promover una reacción. El uso de UV representa algunos retos desde el punto de vista práctico y químico, lo que ha limitado la aplicación generalizada de procesos fotoquímico a escala industrial a pesar de los beneficios de utilizar fotones como reactivos². Con el advenimiento de la fotocatalisis, en años recientes se ha despertado un interés por desarrollar procesos fotoquímicos inducidos por luz visible, que tienen algunas ventajas obvias con respecto a la radiación UV, tales como equipos fácilmente accesibles y económicos además de una mayor selectividad en las reacciones.

Los diazocompuestos son una familia de compuestos orgánicos coloridos y muy versátiles, utilizados ampliamente en síntesis orgánica como bloques de construcción para la síntesis de productos naturales y moléculas orgánicas

¹ Albini, A.; Fagnoni, M. *Green Chem.* **2004**, 6, 1-6.

² Existen ejemplos notables de síntesis de productos naturales que usan una reacción fotoquímica como paso clave. Sin embargo, en su conjunto la fotoquímica orgánica sigue siendo un área explotada por una pequeña comunidad más que como parte del repertorio común de la comunidad sintética.

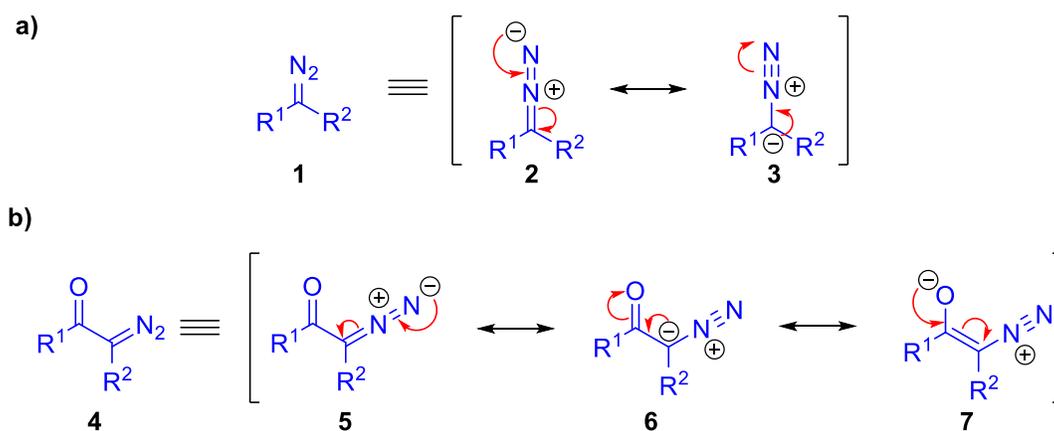
complejas con propiedades útiles.³ Estos compuestos son utilizados principalmente para generar carbenos o complejos metal-carbeno, bajo condiciones térmicas, fotoquímicas o catalizadas por metales de transición, los cuales pueden promover una gran variedad de transformaciones sintéticamente útiles. Aunque los métodos catalíticos para la formación de carbenoides son por mucho los más utilizados, recientemente la activación fotoquímica ha tenido un resurgimiento importante a partir de que se descubrió que algunos tipos de diazocompuestos pueden generar carbenos al ser activados por luz de color azul. Comúnmente, la fotólisis de diazocompuestos se llevaba a cabo bajo irradiación con luz UV. La fotólisis de diazocompuestos con luz visible ha abierto la posibilidad de reevaluar varias reacciones catalizadas por metales de transición y llevarlas a cabo bajo condiciones más sustentables y económicas.

³ a) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3061–3071. b) Padwa, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3072-3081.

2. Antecedentes

2.1 Estructura y estabilidad de los diazocompuestos

Los diazocompuestos son un grupo de moléculas orgánicas que contienen en su estructura dos átomos de nitrógeno unidos entre sí, y uno de los átomos de nitrógeno se encuentra enlazado a un átomo de carbono.



Esquema 1. a) Estructura de un diazocompuesto. b) Aumento de la estabilidad de un diazocompuesto por la presencia de un grupo electrotractor.

La fórmula general para este tipo de compuestos es $R_2C=N_2$ y su estructura es un híbrido entre las formas resonantes **2** y **3**, en donde el átomo de nitrógeno central soporta una carga formal positiva, mientras que la carga negativa está deslocalizada entre el átomo de nitrógeno del extremo y el átomo de carbono unido al grupo diazo (Esquema 1a). La presencia de sustituyentes como carbonilo, nitrilo, nitro, fosfonilo, sulfonilo, etc., capaces de deslocalizar la carga negativa, aumenta la estabilidad de un diazocompuesto (Esquema 1b).

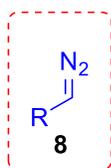
Los diazocompuestos se pueden clasificar en dos categorías; no estabilizados y estabilizados (Figura 1). Los diazoalcanos (diazocompuestos no estabilizados) se consideran altamente reactivos y potencialmente explosivos, por lo que se trata de evitar su uso en una secuencia sintética. Por ejemplo, se encuentra documentado

que el diazometano, el diazoalcano más simple, descompone violentamente al entrar en contacto con puntas metálicas, superficies filosas y con el material de vidrio esmerilado.⁴ Por estas razones, debe ser preparado al momento de usarse con ayuda de un equipo de vidrio especial conocido como Diazald Kit[®]. A pesar de los riesgos asociados a su preparación manipulación, el diazometano es utilizado por mucho tiempo como precursor para otros diazocompuestos. Actualmente, existen métodos para generar diazometano utilizando sistemas de flujo continuo, lo que permite disminuir riesgos en su síntesis a escalas de gramos.⁵ Por otro lado, los diazocompuestos estabilizados se pueden dividir en tres subcategorías; aceptor, aceptor/donador y aceptor/aceptor, dependiendo de los sustituyentes adyacentes al grupo diazo (Figura 1b). Los grupos aceptores más frecuentes son los grupos carbonilo, nitrilo, nitro, fosfonilo y sufonilo, mientras que los grupos donadores más comunes son los grupos vinilo, arilo y heteroarilo. Evidentemente, la reactividad del diazocompuesto, así como de su correspondiente carbeno o complejo metal-carbeno dependen en gran medida de estos grupos. Generalmente, un carbenoide posee un carácter electrofílico, por lo que la presencia de un grupo aceptor aumenta su reactividad (electrofilicidad), mientras que con un grupo donador se produce el efecto contrario. En general, los diazocompuestos de tipo aceptor/donador presentan una reactividad atenuada debida a la presencia de ambos grupos, razón por lo que tienden a ser más selectivos son más selectivos.⁶

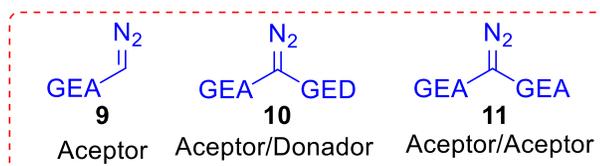
⁴ a) de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, 4, 250. b) Regitz, M., Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis Academic Press, Orlando, 1986.*

⁵ Lehmann, H. *Green Chem.* **2017**, 19, 1449-1453.

⁶ Davies, H. M. K.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3061-3071.

a) Diazocompuestos no estabilizados


R: alquilo, arilo

b) Diazocompuestos estabilizados

 GEA: Grupo Electro Aceptor (CO₂R, COR, CONR₂, CN, PO(OR)₂, SO₂R, NO₂, CF₃)

GED: Grupo Electro Donador (Alilo, arilo, heteroarilo)

Figura 1. Clasificación de los diazocompuestos de acuerdo con su estabilidad.

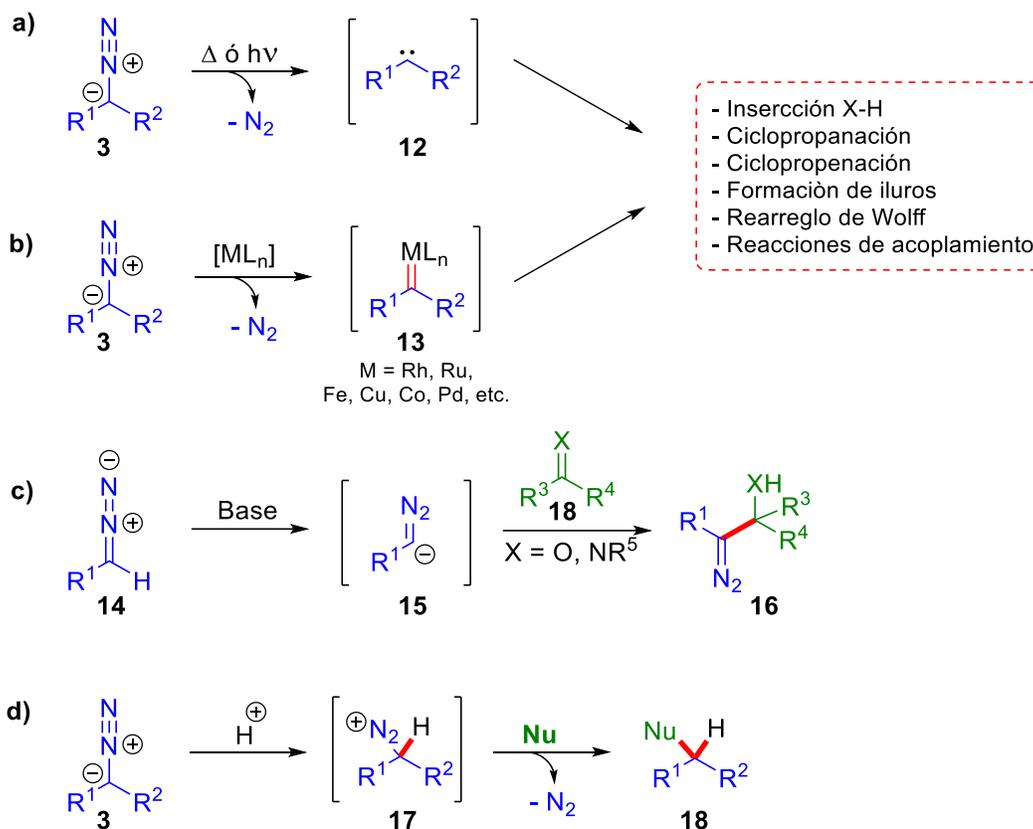
2.2 Reactividad de los diazocompuestos

Los diazocompuestos presentan un amplio rango de reactividades, su descomposición térmica, fotoquímica (con luz UV o visible) o catalizada por metales de transición conduce a la formación del correspondiente carbeno en estado singulete o singulete (Esquema 2a), o de un complejo metal-carbeno (Esquema 2b). Estas especies son intermediarios clave en reacciones de inserción X-H (X: C, Si, N, O y S), ciclopropanación de alquenos, ciclopropanación de alquinos, en la formación de iluros, en el rearrreglo de Wolff y en reacciones de acoplamiento.⁷ Adicionalmente, los diazocompuestos terminales pueden ser desprotonados por una base fuerte y formar el anión **15**, que puede realizar ataques nucleofílicos sobre aldehídos o iminas electrodeficientes. La principal característica de este tipo de adiciones es que se mantiene la funcionalidad diazo, por lo que se pueden realizar reacciones posteriores con este grupo funcional (Esquema 2c).⁸ Aunque los diazocompuestos son inestables en presencia de ácidos de Brønsted o Lewis, su descomposición en medio ácido puede ser aprovechada con fines sintéticos. La protonación de un diazocompuesto en el carbono que contiene al grupo diazo

⁷ a) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605. b) Zhang, Y.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1993, 1015-1026. c) Zhao, X.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162-10173. d) Xiao, Q.; Zhang, Y. A. N.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236-247. e) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; Mckerverey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.

⁸ Zhang, Y.; Wang, J.; *Chem. Commun.* **2009**, 5350-5361.

genera un ión diazonio **17** altamente reactivo que puede sufrir una sustitución nucleofílica liberando nitrógeno (Esquema 2d).⁹



Esquema 2. Patrón de reactividad de los diazocompuestos.

2.3 Activación de diazocompuestos con luz visible

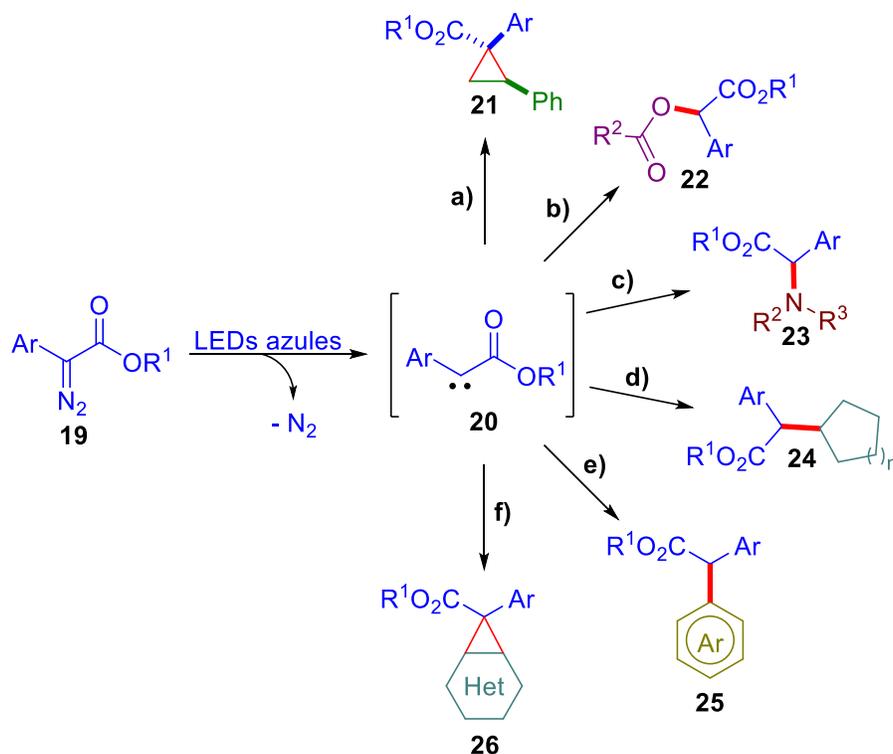
La activación fotoquímica de diazocompuestos se conoce desde hace muchos años, y generalmente se requiere de luz ultravioleta para formar el correspondiente carbeno. Esta especie es altamente reactiva, lo cual dificulta el control las reacciones y en la mayoría de los casos se tiene una baja selectividad; por lo que este tipo de activaciones son aplicadas principalmente a procesos intramoleculares. Uno del inconveniente asociado al uso de radiación ultravioleta es que otros grupos

⁹ Candeias, N. R.; Paterna, R.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2937–2981.

funcionales también pueden ser activados, induciendo procesos colaterales que disminuyen la eficiencia de las reacciones. Además, esta forma de suministrar energía requiere de lámparas especializadas de xenón o mercurio, generalmente costosas, de alto consumo energético y difíciles de montar en un laboratorio. Por estas razones, las aplicaciones sintéticas modernas de la generación fotoquímica de carbenos a partir de diazocompuestos ha sido limitada en comparación con los métodos catalizados por metales de transición. No obstante, el desarrollo y mayor conocimiento de los procesos fotoquímicos, así como el acceso a nuevas fuentes de energía luminosa eficientes, modulables y prácticas, ha despertado el interés de la comunidad sintética sobre la activación fotoquímica de diazocompuestos, particularmente, utilizando luz visible como fuente de energía.

En 2018, Huw Davies y colaboradores¹⁰ reportaron que los diazocompuestos de tipo donador/aceptor absorben en la región visible (400-500 nm) y que al ser irradiados con LEDs de color azul generan el correspondiente carbeno. En este trabajo seminal, los autores demostraron la utilidad del proceso fotoquímico aplicándolo en algunas de las reacciones clásicas de diazocompuestos. Por ejemplo, los carbenos generados fueron atrapados por estireno para generar el correspondiente ciclopropano en buenos rendimientos y alta estereoselectividad (10:1 a 20:1) (Esquema 3a). Además, cuando se usaron ácidos carboxílicos (Esquema 3b) y aminas primarias o secundarias (Esquema 3c) para atrapar el carbeno, se formó el producto de inserción O-H y N-H, respectivamente. Así mismo, el carbeno generado con luz visible puede sufrir reacciones de inserción C-H en presencia de alcanos cíclicos, aunque en este caso fue necesario usar como disolvente el correspondiente alcano (Esquema 3d). Adicionalmente, los autores evaluaron la reactividad del carbeno frente a sistemas aromáticos. Con sistemas ricos en electrones como *N*-metilindol, *N*-metilpirrol y 3,4,5-trimetoxibenceno se generó el producto de inserción C-H (Esquema 3e), mientras que con sistemas aromáticos electrodeficientes como *N*-Boc indol, *N*-Boc pirrol y benzofurano ocurrió la reacción de ciclopropanación (Esquema 3f).

¹⁰ Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5112–5118.



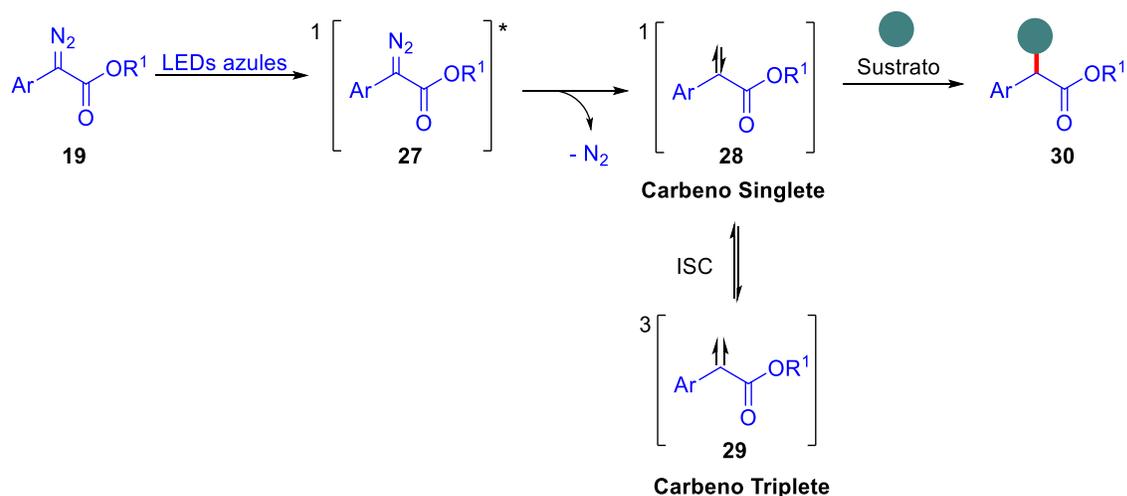
Esquema 3. Activación de α -aril α -diazoacetatos con LEDs azul.

Davies y colaboradores propusieron que la fotoexcitación del diazocompuesto genera un estado excitado singlete que promueve la pérdida de nitrógeno para generar un carbeno singlete, el cual, puede reaccionar inmediatamente con los sustratos para formar el producto correspondiente, o bien, sufrir un cruce intersistema (ISC, del inglés *Inter System Crossing*) para generar un carbeno tripleto dependiendo de la diferencia energética entre ambos estados (Esquema 4). A partir del trabajo de Davies, varios grupos de investigación han explorado la activación con luz visible de diazocompuestos de tipo aceptor/donador, utilizando como modelo transformaciones conocidas comúnmente catalizadas por metales de transición¹¹. Por ejemplo, Zhou y colaboradores¹² reportaron un acoplamiento

¹¹ a) He, F.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 4881–4884. b) Li, F.; He, F.; Koenigs, R. M. *Synthesis*. **2019**, 51, 4348–4358. c) Zhang, X.; Wang, Y. *Synthesis*. **2019**, 51, 889–898. d) Jana, S.; Koenigs, R. M. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 683–686. e) Yang, Z.; Guo, Y.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6703–6706. f) Yang, J.; Wang, J.; Huang, H.; Qin, G.; Jiang, Y.; Xiao, T. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2654. g) Chauhan, J.; Ravva, M. K.; Gremaud, L.; Sen, S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4537–4541. h) He, F.; Li, F.; Koenigs, R. M. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 1240–1246.

¹² Xiao, T.; Mei, M.; He, Y.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8865–8868.

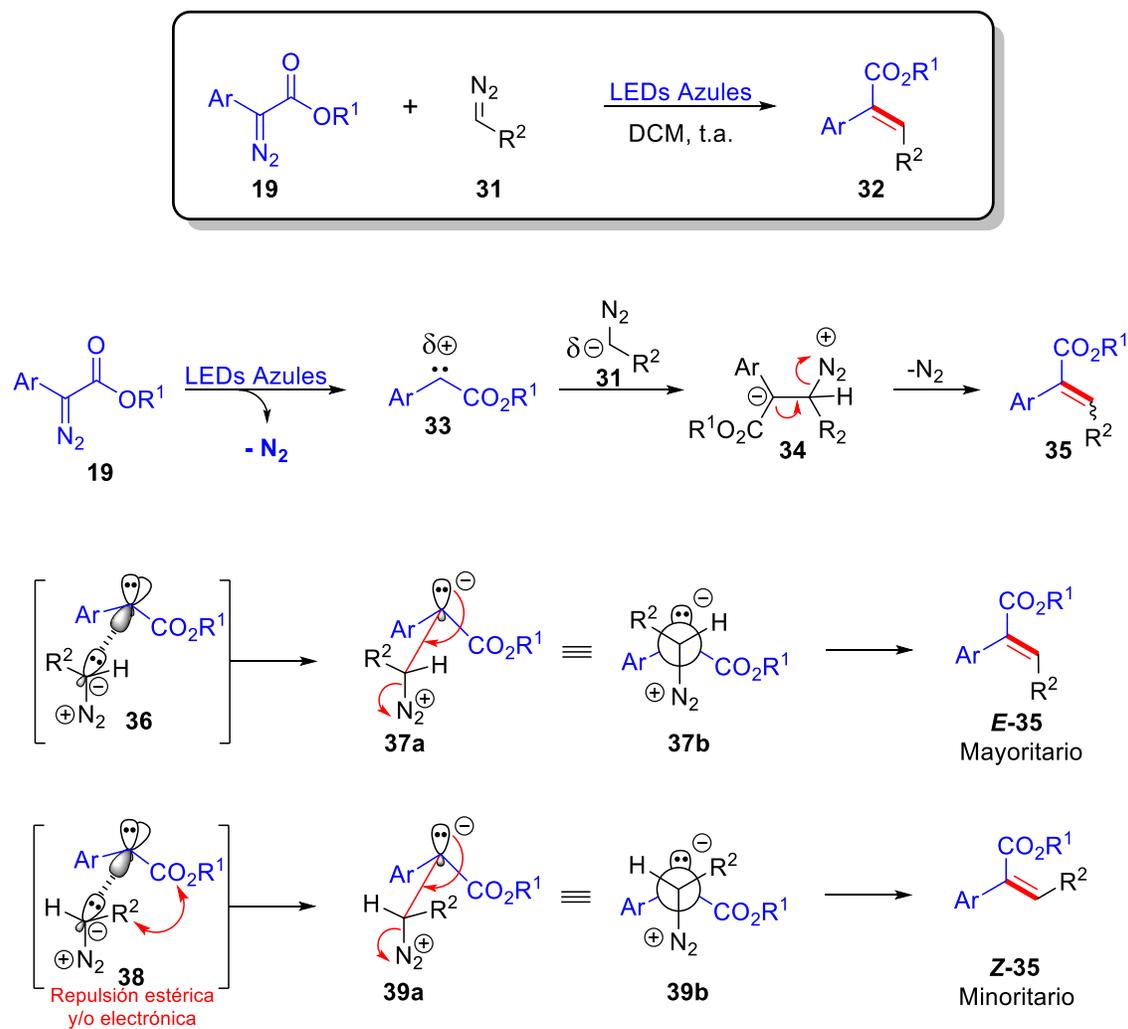
cruzado mediado por luz visible entre dos distintos tipos de diazocompuestos para la formación estereoselectiva de alquenos trisustituídos (Esquema 5). Esta reacción de acoplamiento toma ventaja de que los α -arildiazoacetatos (aceptor/donador) absorben en la región del visible, mientras que algunos diazocompuestos de tipo aceptor no absorben en esta región y, por lo tanto, los primeros pueden ser activados selectivamente al ser irradiados con LEDs azules.



Esquema 4. Fotoexcitación de α -arildiazoacetatos para la formación de carbenos.

El mecanismo propuesto para esta reacción de acoplamiento inicia con la excitación del α -arildiazoacetato, liberación de nitrógeno y formación del carbeno singlete. Posteriormente, el carbeno experimenta un ataque nucleofílico por parte del segundo diazocompuesto para formar el intermediario **34**. Finalmente, la eliminación de nitrógeno forma el alqueno **35**. De acuerdo con los cálculos teóricos presentados, el intermediario **37a** se forma a través del estado de transición de menor energía **36** (menor repulsión estérica). Además, los cálculos de coordenada intrínseca de reacción indicaron que no existe una barrera energética para la pérdida de nitrógeno (**34** \rightarrow **35**), por lo que se especula que la formación del enlace C-C de **37** y la pérdida de nitrógeno suceden simultáneamente. Por lo tanto, la

estereoselectividad esta dictada por la barrera energética menor del estado de transición **36** que da lugar a la formación de alqueno **E-35**.

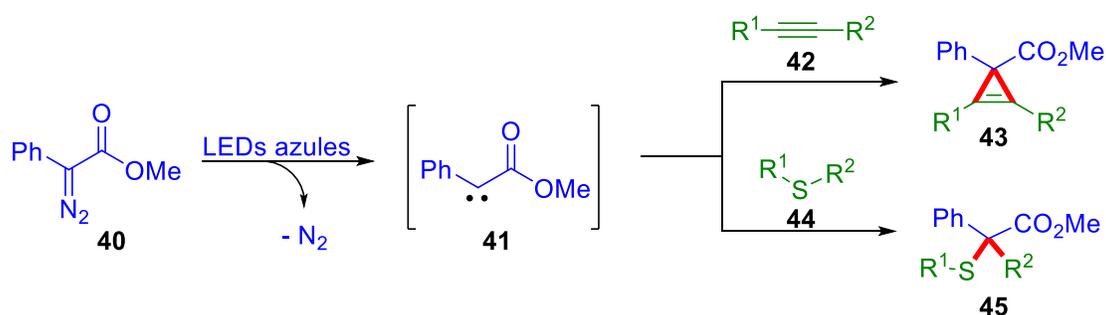


Esquema 5. Acoplamiento entre α -arildiazoacetatos y compuestos diazocarbonílicos mediado por luz visible.

En 2018, Koenigs y colaboradores¹³ reportaron una reacción de ciclopropenación de derivados de fenilacetileno mediada por luz visible usando α -arildiazoacetatos como fuente de carbeno (Esquema 6). En la mayoría de los casos los

¹³ Hommelsheim, R.; Guo, Y.; Yang, Z.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1203-1207.

correspondientes ciclopropenos son obtenidos en buenos rendimientos. Adicionalmente, en esta publicación se reportó la versión mediada por luz visible de un rearrreglo de Doyle–Kirmse que procede vía la formación de un iluro de azufre, formado por la reacción entre el carbeno y el sulfuro. Este último estudio es relevante desde el punto de vista mecanístico, ya que existe cierto debate de si el rearrreglo se lleva a cabo a partir del iluro libre o del complejo metal carbeno. Este estudio soporta la idea de que el iluro libre es la especie intermediaria.



Esquema 6. Reacción de ciclopropenación y rearrreglo de Doyle-Kirmse mediado por luz visible.

2.4 Reacciones entre diazocompuestos y compuestos de boro

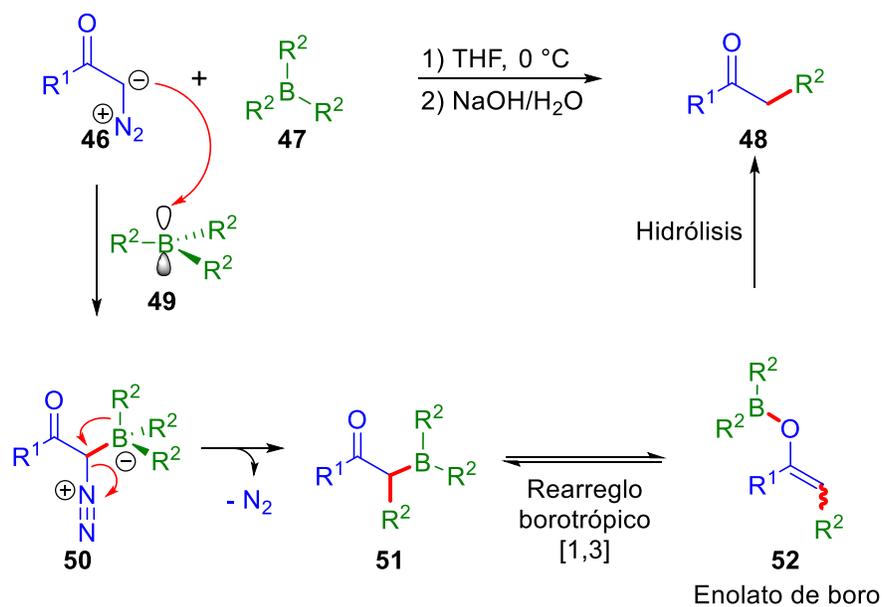
2.4.1 Reacción entre diazocompuestos y organoboranos: Reacción de Hooz

En 1968, John Hooz¹⁴ y colaboradores reportaron la reacción entre α -diazocetonas y trialquilboranos para la obtención de cetonas homologadas (Esquema 7). Esta reacción permite la α -alquilación de un grupo carbonilo bajo condiciones excepcionalmente suaves. De acuerdo con estudios realizados por Pasto y colaboradores,¹⁵ el mecanismo inicia con el ataque nucleofílico de la α -diazocetona **46** sobre el átomo de boro del trialquilborano **49** para formar el *zwitterión* **50**. A continuación, sucede una migración 1,2 de uno de los grupos alquilo del borano con la consecuente pérdida de nitrógeno para generar el intermediario **51**. La especie **51** se encuentra en equilibrio con el enolato de boro **52**, cuya formación fue

¹⁴ Linke, S. Hooz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936-5937.

¹⁵ Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *3*, 215-218.

determinada a partir de los espectros de RMN ^1H , ^{11}B e IR del crudo de reacción. Finalmente, el enolato de boro es hidrolizado para formar la cetona **48**.



Esquema 7. Reacción entre α -diazocetonas y trialquilboranos.

En el primer trabajo reportado por Hooz solo se utilizaron α -diazocetonas y trialquilboranos, obteniéndose bajos rendimientos con grupos R^2 voluminosos. Sin embargo, en publicaciones posteriores Hooz reportó el uso de diazoacetato de etilo,¹⁶ diazoacetoneitrilo¹⁴ y diazoacetaldehído¹⁷ para la homologación de ésteres, nitrilos y aldehídos, respectivamente. Como se puede observar en el esquema 7, solo uno de los sustituyentes del borano termina en el producto final, perdiéndose los otros dos. Por esta razón, Hooz y Brown exploraron el uso de dialquilcloroboranos¹⁸ y alquildicloroboranos.¹⁹ Este tipo de boranos tienen la ventaja de tener un menor impedimento estérico y de ser más electrofílicos por la

¹⁶ Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6891-6892.

¹⁷ Hooz, J.; Morrison, G. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 868-870.

¹⁸ Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3662-3664.

¹⁹ a) Hooz, J.; Bridson, J. N.; Calzada, J. C.; Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2574-2576. b) Brown H. C.; Salunkhe A. M. *Synlett* **1991**, 684-686.

presencia del átomo de cloro, lo que permite incluso la arilación y alquenilación. Sin embargo, el principal inconveniente de estos boranos es la formación de subproductos resultantes de la migración 1,2 del átomo de cloro.

Como es de esperarse, el enolato de boro **52** puede ser atrapado por varios electrófilos, por lo que este intermediario de la reacción de Hooz ha sido explotado en la formación de enlaces C-C y C-Halógeno. Por ejemplo, se ha reportado el uso de electrófilos como iminas²⁰ (**53**), halogenuros de alquilo²¹ (**55**), cloruros de ácido²² (**57**), la sal de Eschenmoser²³ (**59**), donadores de iones halonio²⁴ (**61** y **62**), aldehídos²⁵ (**64**), cetonas²⁶ (**66**) y nitrilos²⁷ (**68**), permitiendo la obtención de compuestos carbonílicos difuncionalizados en posición α . A diferencia de otros métodos para la funcionalización de compuestos carbonílicos, este método es completamente regioselectivo, evita la polifuncionalización y lo más importante es que no requiere de bases fuertes (Esquema 8). A pesar de que la reacción de Hooz ha demostrado tener algunas aplicaciones útiles, su uso en síntesis orgánica no se ha extendido debido a que presenta algunas limitaciones con respecto al uso de boranos. Por ejemplo, su disponibilidad comercial es limitada, son sensibles a la humedad e inestables bajo condiciones ambientales normales, por lo que es necesario prepararlos *in situ*. Además, sólo uno de los tres grupos sustituyentes se aprovecha, lo que implica una baja economía atómica. Por estas razones, en años recientes se han buscado alternativas al uso de boranos en reacciones análogas a la reportada por Hooz, y han sido los ácidos borónicos quienes han ganado

²⁰ a) Luan, Y.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2510-2513. b) Luan, Y.; Yu, J.; Zhang, X.; Schaus, S. E.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4694-4698.

²¹ Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1790-1792.

²² García, C. M. A. (2010). Síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos empleando un proceso de multicomponentes entre un halogenuro de ácido, un compuesto diazocarbonílico y un trialkylborano (Tesis de Maestría). Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, México, D. F.

²³ Hooz, J.; Bridson, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 602-603.

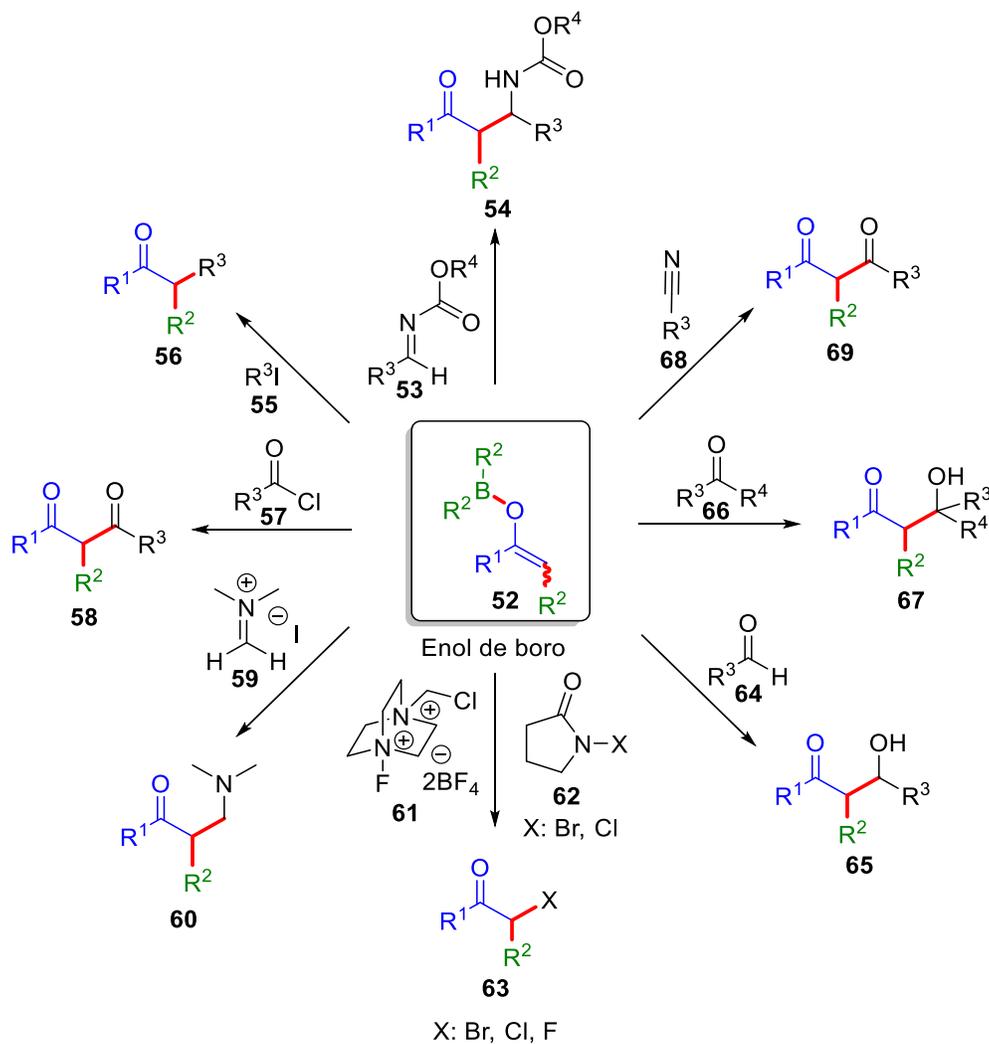
²⁴ a) Hooz, J.; Bridson, J.N. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2387-2390. b) López, M. P. (2016). Síntesis de α -fluorocetonas mediante un proceso tipo Hooz. (Tesis de maestría). Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM. Ciudad de México.

²⁵ a) Inomata, K.; Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807-1810. b) Muraki, M.; Inomata, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3200-3204

²⁶ Hooz, J.; Oudenes, J.; Roberts, J. L.; Benderly, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1347-1349.

²⁷ Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 189-194.

popularidad debido a su mayor disponibilidad comercial y estabilidad al aire y a la humedad.



Esquema 8. Aplicaciones sintéticas de la reacción de Hooz.

2.4.2 Reacción entre diazocompuestos y ácidos borónicos y sus derivados

2.4.2.1 Reacciones catalizadas por metales de transición

En 2001, Van Vranken y colaboradores²⁸ describieron la formación de complejos metal-carbeno de paladio y su participación como intermediarios clave en reacciones de acoplamiento cruzado. En este contexto, Wang y colaboradores²⁹ reportaron en 2008 un acoplamiento oxidativo catalizado por paladio entre compuestos α -diazocarbonílicos y ácidos arilborónicos, para la obtención de compuestos carbonílicos α -aril- α,β -insaturados (Esquema 9a). El intermediario clave de esta transformación es el complejo metal-carbeno de paladio, formado a partir del compuesto α -diazocarbonílico y el complejo de paladio. Los tiempos de reacción son cortos y se utiliza $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como precursor catalítico, además de benzoquinona como oxidante e $i\text{Pr}_2\text{NH}$ como base. Este protocolo funciona con diferentes α -diazooésteres y α -diazocetonas que dan lugar a la formación de alquenos di, tri y tetrasustituídos. El mecanismo propuesto para esta reacción se muestra en el esquema 9 y comienza con la oxidación de la especie de Pd(0) a Pd(II) por la benzoquinona. Posteriormente, una transmetalación con el ácido borónico **75** genera el intermediario **76**. A continuación, la reacción entre el complejo de paladio **76** y el compuesto α -diazocarbonílico **77** da lugar a la formación del complejo metal-carbeno **78**. Entonces, se da una inserción migratoria del carbeno en el enlace C-Pd para generar el intermediario **79**. Finalmente, una β -eliminación de hidruro genera el compuesto carbonílico α -aril α,β -insaturados **81**. Poco tiempo después, Yu y colaboradores³⁰ reportaron una reacción análoga a la de Wang, utilizando oxígeno como oxidante. Además, el grupo de Wang³¹ extendió el alcance de su metodología utilizando compuestos α -diazocarbonílicos cíclicos y ácidos

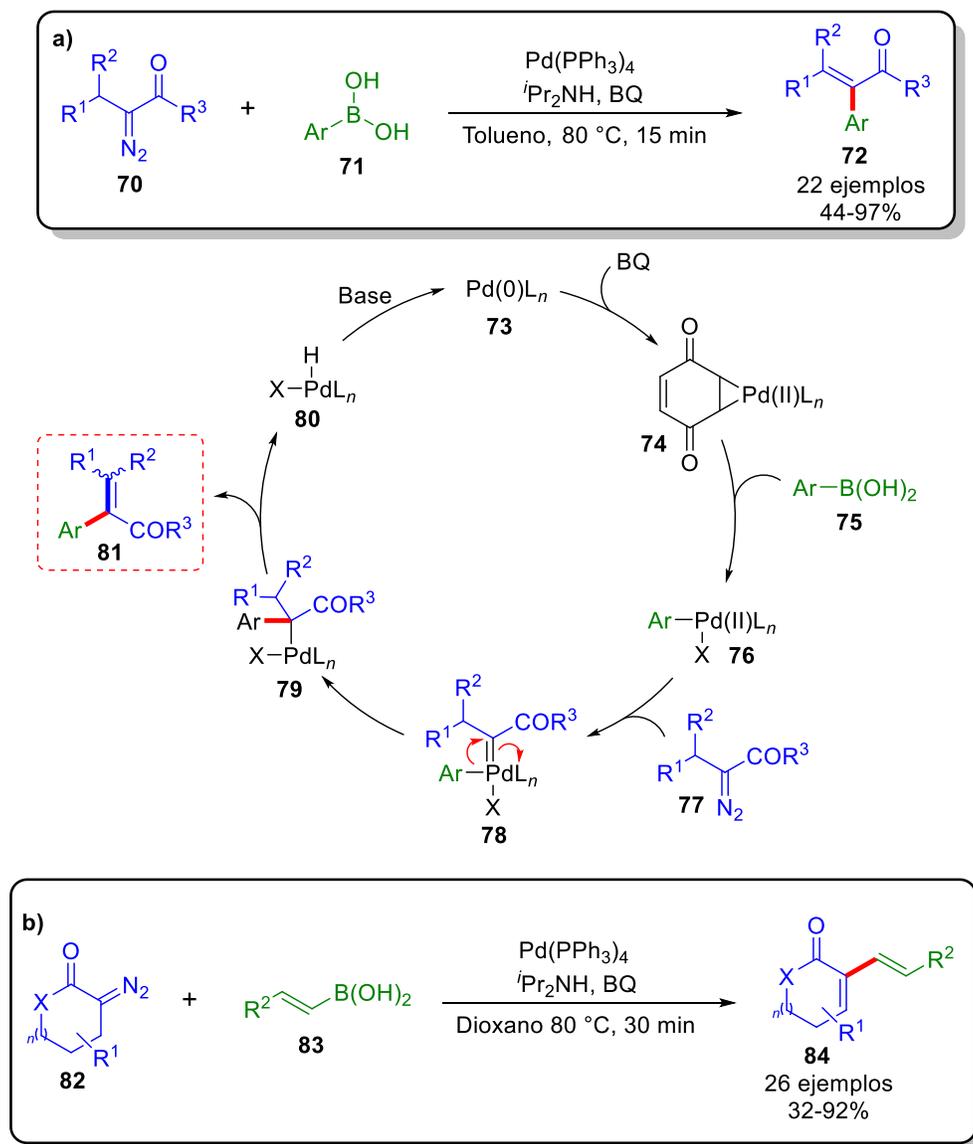
²⁸ a) Greenman, K. L.; Carter, D. S.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5219-5225. b) Greenman, K. L.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6438-6441. c) Devine, S.K.J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2047-2049.

²⁹ Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566-1567.

³⁰ Tsoi, Y.-T.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4506-4509.

³¹ Xia, Y.; Xia, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7711-7717.

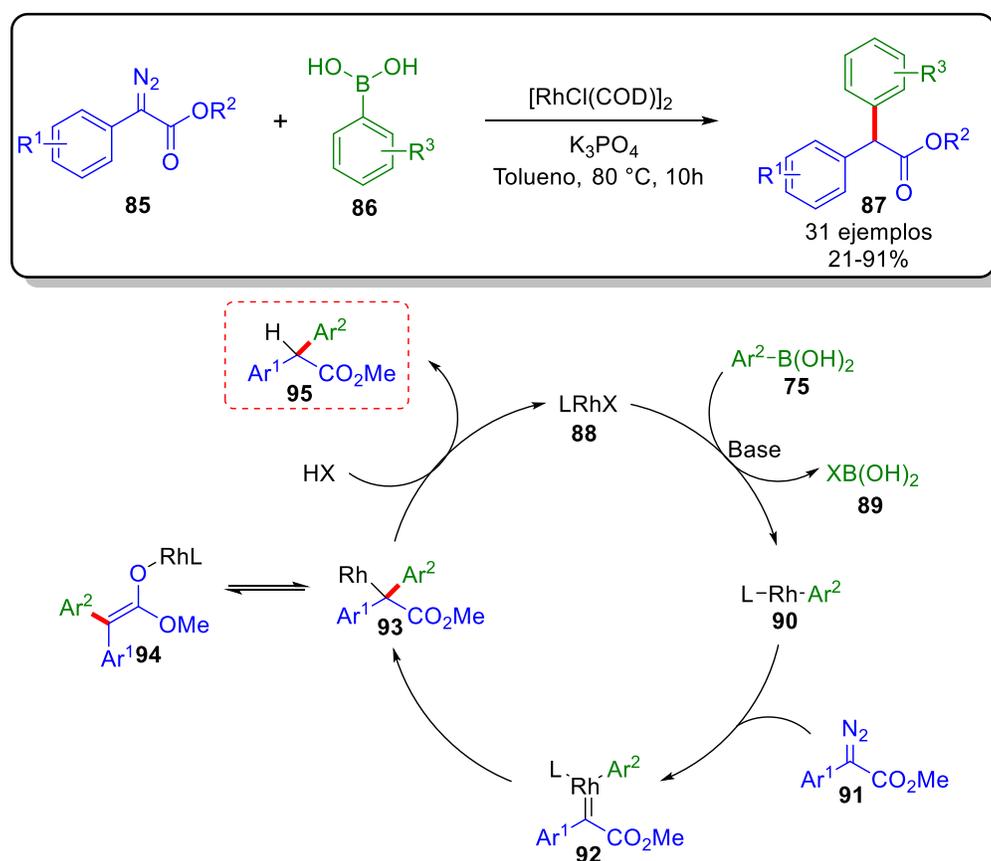
vinilborónicos (Esquema 9b), que permitió la obtención de 1,3-dienos con una estructura cíclica.



Esquema 9. Acoplamiento oxidativo catalizado por Pd entre compuestos α -diazocarbonílicos y ácidos aril y vinil borónicos.

La formación de carbenos de Rh a partir de diazocompuestos se ha explotado ampliamente en síntesis orgánica a lo largo de muchos años y sus aplicaciones son

innumerables³². Los carbenoides de Rh en combinación con ácidos borónicos pueden sufrir una inserción migratoria y dar lugar a la formación de productos de acoplamiento cruzado. En 2015, Anbarasan y colaboradores³³ reportaron el acoplamiento catalizado por Rh entre α -arildiazoacetatos y ácidos arilborónicos (Esquema 10). Este acoplamiento permitió la obtención de una gran variedad de biarilacetatos, motivo estructural presente en algunos fármacos y moléculas con actividad biológica como la cherilina³⁴ y la diclorofensina³⁵.



Esquema 10. Acoplamiento catalizado por Rh entre α -aril α -diazoacetatos y aril borónicos.

³² DeAngelis, A.; Panish, R.; Fox, J. M.; *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 115–127.

³³ Ghorai, J.; Anbarasan, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3455–3461.

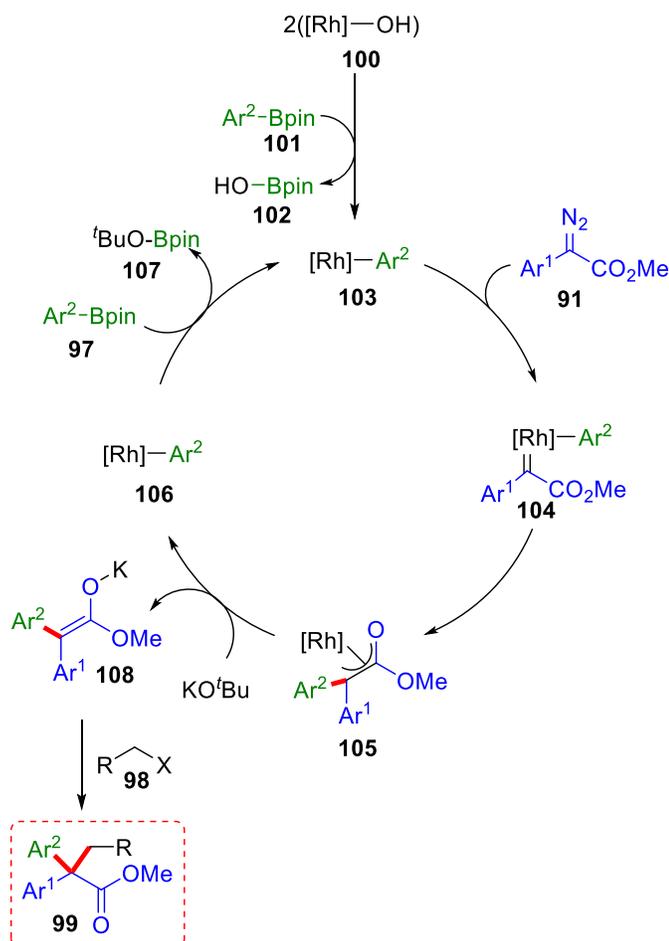
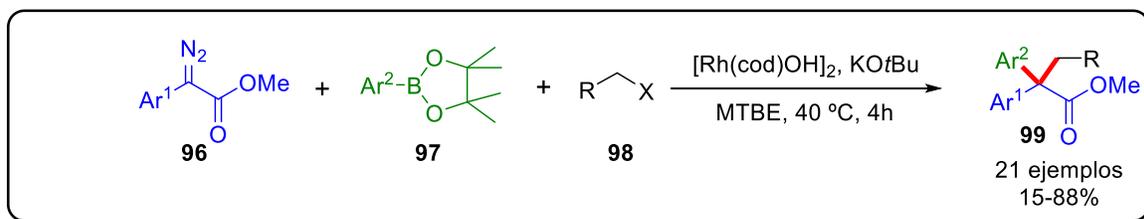
³⁴ Manolov, S.; Nikolova, S.; Ghate, M.; Ivanov, I. *Indian J. Chem. B.* **2015**, 1301–1320.

³⁵ Luethi, D.; Hoener, M. C.; Liechti, M. E. *Eur. J. Pharmacol.* **2018**, *819*, 242–247.

El mecanismo propuesto para esta transformación se encuentra dibujado en el esquema 10. Primero, una transmetalación asistida por la base forma el complejo de arilrodio **90**. Después, este complejo reacciona con el α -diazoéster **91** para generar el complejo metal-carbeno **92**. Una inserción migratoria del carbeno produce el intermediario **93**, que se encuentra en equilibrio con el enolato de rodio **94**. Finalmente, la protodesmetalación regenera el catalizador **88** y da lugar a la formación del producto de acoplamiento **95**.

Uno de los trabajos más destacados en este campo fue reportado por Yu y colaboradores,³⁶ quienes reportaron un acoplamiento catalizado por Rh entre α -arildiazoacetatos y ésteres borónicos derivados de pinacol, adicionando un halogenuro de alquilo como tercer componente para obtener ésteres trisustituídos en posición α (Esquema 11). La reacción procede utilizando $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ como catalizador en metil *ter*-butil éter a 40 °C y $t\text{BuOK}$ como base. El mecanismo propuesto para esta reacción inicia con una transmetalación para formar la especie de arilrodio(I) **103**. En principio, este complejo reacciona con el α -arildiazoacetato **91** para formar el complejo metal-carbeno de rodio **104**. Una inserción migratoria del carbeno en el enlace C-Rh genera la especie oxa- π -alilrodio **105**, el intermediario clave de esta transformación. A diferencia de las reacciones catalizadas por Pd, en donde en este paso se da una β -eliminación de hidruro de forma espontánea, en el caso del rodio la especie oxa- π -alilrodio puede intercambiar el metal para formar el enolato de potasio **108**. Finalmente, la alquilación del enolato da lugar a la formación del éster **99** trisustituído en posición α .

³⁶ Tsoi, Y.-T.; Zhou, Z.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5370–5373.



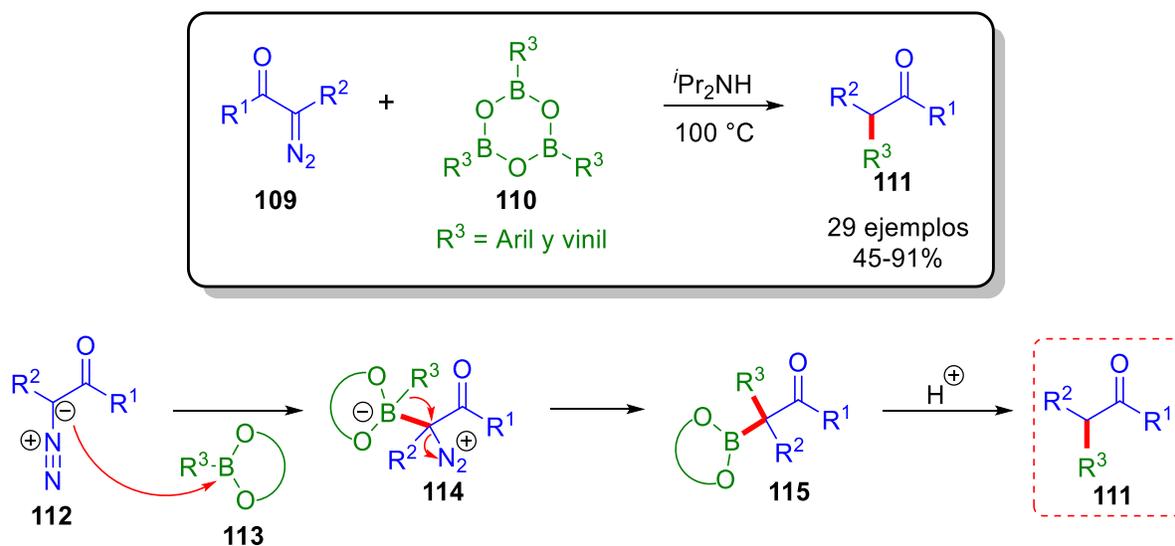
Esquema 11. Reacción de tres componentes catalizada por Rh.

2.4.2.2 Reacciones no catalizadas por metales de transición

En 2009, Wang y colaboradores³⁷ reportaron un proceso análogo a la reacción de Hooz utilizando compuestos α -diazocarbonílicos y boroxinas para la obtención de compuestos α -aril y α -vinil carbonílicos (Esquema 12). Las boroxinas son obtenidas a partir del correspondiente ácido borónico mediante la remoción azeotrópica de

³⁷ Peng, C.; Zhang, W.; Yan, G.; Wang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667-1670.

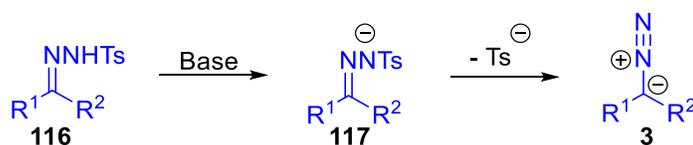
agua. Debido al menor carácter electrofílico de las boroxinas con respecto a un trialkilborano, es necesario calentar la mezcla de reacción a una temperatura entre 80 y 100 °C para que la reacción proceda. Además, se requiere la presencia de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ para neutralizar las especies derivadas de ácido borónico que se forman en el transcurso de la reacción y así evitar la descomposición del diazocompuesto.³⁸ Esta metodología sirve como una alternativa libre de metal a las reacciones de α -arilación y α -vinilación de compuestos carbonílicos catalizadas por Pd, desarrolladas principalmente por Buchwald y Hartwig. La principal ventaja de este proceso es que funciona con varios tipos de diazocompuestos, por ejemplo, α -diazooésteres, α -diazocetonas y α -diazooamidas. Es importante mencionar que cuando los autores usaron el ácido borónico la reacción fue más lenta y el rendimiento menor en comparación con la boroxina. Además, cuando la reacción de arilación se realizó utilizando el éster borónico derivado del pinacol, ésta no procedió, ya que por lo general un éster borónico es menos electrofílico que un ácido borónico debido al efecto resonante de los grupos alcóxido, el cual supera al efecto inductivo.



Esquema 12. Reacción de arilación y alquenylation de compuestos α -diazocarbonílicos.

³⁸ Los diazocompuestos se descomponen en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted.

En 2001, Aggarwal y colaboradores³⁹ reportaron un método para la generación *in situ* de derivados de fenildiazometano a partir de sales de tosilhidrazona basados en la reacción de Bamford-Stevens (Esquema 13). El diazocompuesto es formado lentamente al calentar *c.a.* 100 °C una suspensión de la sal de tosilhidrazona en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Esta forma de generar compuestos diazo evita los riesgos asociados a la síntesis, aislamiento y almacenamiento de los diazoalcanos, por lo que su uso se ha popularizado⁴⁰.



Esquema 13. Formación *In situ* de diazoalcanos a partir de tosilhidrazonas y una base.

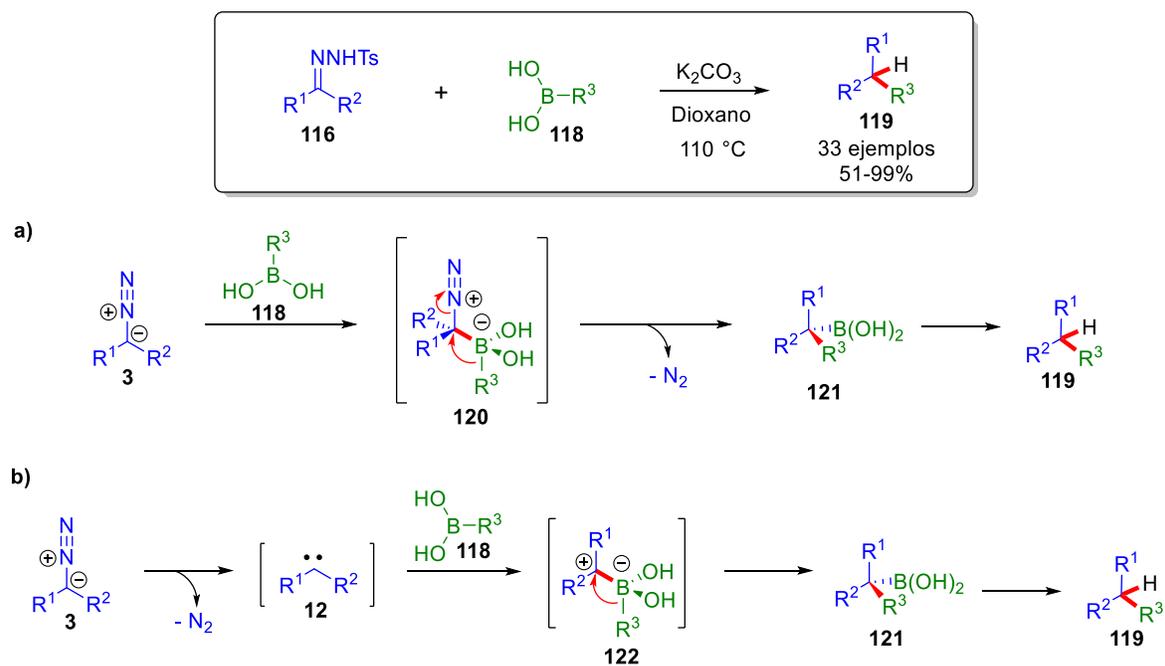
En 2009, Barluenga y colaboradores⁴¹ reportaron un acoplamiento libre de metal entre ácidos borónicos y diazoalcanos generados *in situ* a partir de la correspondiente tosilhidrazona (Esquema 14). Esta metodología funciona para una gran variedad de tosilhidrazonas derivadas principalmente de aldehídos, y en algunos casos de cetonas, presentando además una alta tolerancia hacia varios grupos funcionales. Gran parte de los ácidos borónicos utilizados fueron aromáticos y en algunos casos alquenílicos y alifáticos, aunque con los alquenílicos se obtienen regioisómeros por la migración borotrópica [1,3] en el intermediario **121** y con los alifáticos se obtienen bajos rendimientos. Es importante resaltar que el producto se puede obtener directamente del aldehído o cetona si se genera la tosilhidrazona y en una secuencia *one-pot* se realiza la reacción de acoplamiento. Formalmente, este proceso se puede ver como un acoplamiento reductivo entre un compuesto carbonílico y un ácido borónico. Los autores demostraron que el calentamiento es

³⁹ a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430-1333. b) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479–1492.

⁴⁰ Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236-247.

⁴¹ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494-499.

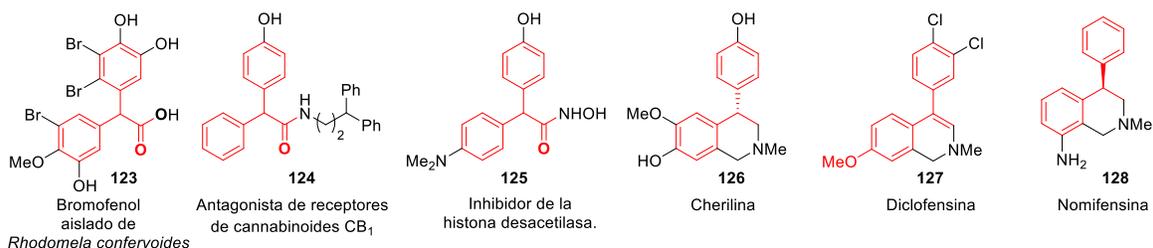
necesario solamente para la formación del diazocompuesto a partir de la tosilhidrazona, ya que el acoplamiento procede si el fenildiazometano y el ácido fenilborónico se agitan a temperatura ambiente. Barluenga y colaboradores propusieron dos posibles mecanismos para esta transformación. En el primero de ellos, el diazocompuesto realiza un ataque nucleofílico sobre el ácido borónico para formar un intermediario **120** (Esquema 14a). Posteriormente, ocurre una migración 1,2 del sustituyente del ácido borónico, generando el intermediario **121**. Finalmente, una protodesboronación da lugar a la formación del producto final **119**. En la segunda propuesta del mecanismo (Esquema 14b), el diazocompuesto se disocia térmicamente para liberar nitrógeno y producir el carbeno **12**. Este carbeno reacciona con el ácido borónico para formar la especie *zwitteriónica* **122**. A continuación, se da una migración 1,2 para formar el mismo intermediario **121** del mecanismo anterior, que da lugar a la formación del producto **119**.



Esquema 14. Acoplamiento entre ácidos borónicos y diazoalcanos generados *in situ*.

3. Planteamiento del problema

Los métodos que involucran la reacción entre un diazocompuesto y un compuesto de boro mencionados en la sección 2.4 son estrategias sintéticas valiosas que permiten la construcción de enlaces Csp^3-Csp^3 y Csp^3-Csp^2 . Sin embargo, en mayor o menor medida estas metodologías sufren algunos inconvenientes que limitan sus aplicaciones a gran escala, por ejemplo, sustratos sensibles al aire y a la humedad, baja economía atómica, alta temperatura, aditivos en exceso o catalizadores de metales de transición preciosos caros. Por lo tanto, es altamente deseable un método alternativo que permita llevar a cabo este tipo de reacciones bajo condiciones suaves de reacción, a temperatura ambiente, con una fuente de energía eficiente y de forma más económica que permita ser aplicado a gran escala. Por otra parte, α,α -diarilacetatos son compuestos presentes en productos naturales⁴² y sustancias bioactivas con un amplio rango de propiedades biológicas⁴³. Adicionalmente, el motivo estructural 1,1-biarilo, es un farmacóforo⁴⁴ encontrado en algunos fármacos⁴⁵ como diclofensina, nomifensina y cherilina.



Esquema 15. Moléculas con actividad biológica que presentan en su estructura un derivado de diarilmetino.

⁴² Zhao, J.; Fan, X.; Wang, S.; Li, S.; Shang, S.; Yang, Y.; Xu, N.; Lu, Y. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1032–1035.

⁴³a) Nakagawa, Y.; Takano, I.; Yaguchi, K.; Yasuda, K. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 2389–2396. b) Urbani, P.; Grazia, M.; Ramunno, A.; Bisogno, T.; Saturnino, C.; Di, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7510–7515. c) Autore, G.; Caruso, A.; Marzocco, S.; Nicolaus, B.; Palladino, C.; Pinto, A.; Popolo, A.; Sinicropi, M. S.; Tommonaro, G.; Saturnino, C. *Molecules* **2010**, *15*, 2028–2038.

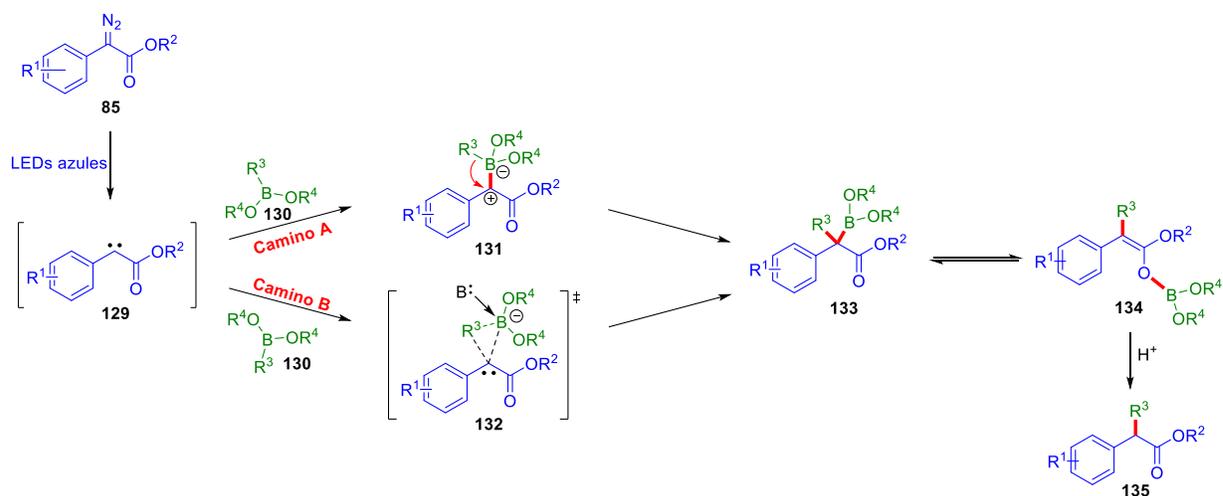
⁴⁴ Chem, M.; Ameen, D.; Snape, T. J. *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4*, 893–907.

⁴⁵ a) Ka, S.; Masi, M.; Merindol, N.; Di, R.; Plourde, M. B.; Seck, M.; Górecki, M.; Pescitelli, G.; Desgagne-penix, I.; Evidente, A. *Phytochemistry* **2020**, *175*, 112390. b) Luethi, D.; Hoener, M. C.; Liechti, M. E. *Eur. J. Pharmacol.* **2018**, *819*, 242–247. c) Kunstmann, R.; Gerhards, H.; Kruse, H.; Leven, M.; Paulus, E. F.; Schacht, U.; Schmitt, K.; Wittf, P. U. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 798–804.

Dadas las propiedades biológicas de estos derivados de diarilmetino, es importante contar con métodos que nos permitan acceder a estas moléculas de una manera práctica, económica y sustentable.

4. Hipótesis

En este se propone la formación de un carbeno bajo condiciones fotoquímicas a partir de α -arildiazoacetatos (diazocompuesto aceptor/donador) de acuerdo con lo reportado por Davies (ver Esquema 4).¹⁰ El correspondiente carbeno **129** podría reaccionar con un derivado de ácido borónico siguiendo los caminos A o B (Esquema 16). Basados en el hecho de que los carbenos singlete son especies ambifílicas que pueden reaccionar como nucleófilos o electrófilos,⁴⁶ en el camino A el carbeno **129** podría adicionarse sobre el orbital vacío del átomo de boro para formar la especie **131**, tal como Barluenga y colaboradores propusieron en su reacción de acoplamiento reductivo (ver Esquema 14).⁴¹ Posteriormente, la migración 1,2 del grupo R^3 dará lugar a la formación del intermediario **133**. Finalmente, un mecanismo análogo al de la reacción de Hooz da como resultado la formación del producto **135** (ver Esquema 7).^{14,15}



Esquema 16. Hipótesis que explica los probables mecanismos para la reacción de acoplamiento entre α -arildiazoacetatos y ácidos borónicos.

⁴⁶ Singh, M. S. (2014) Carbenes in Reactive Intermediates in Organic Chemistry. Wiley-VCH. Weinheim. Alemania. pp. 153-195.

El camino B se propone una inserción C-B concertada mediante un estado de transición de tipo **132** que da lugar a la formación del mismo intermediario **133**. Este tipo de inserción podría estar favorecida con un fragmento B(sp³) rico en electrones como el del correspondiente boronato.

5. Objetivo

Desarrollar una reacción de acoplamiento mediada por luz visible entre α -arildiazoacetatos y derivados de ácidos borónicos.

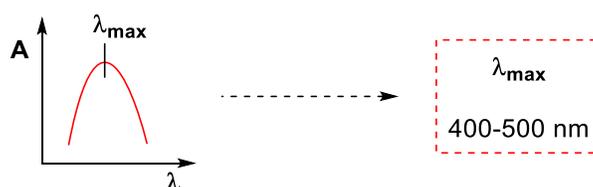


Esquema 17. Representación gráfica del objetivo.

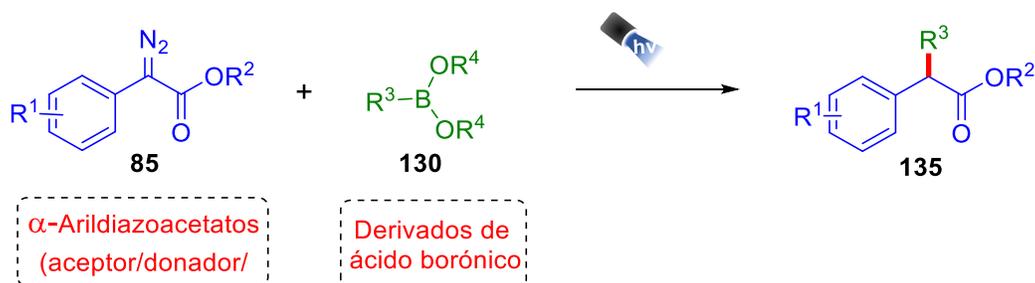
6. Metodología

Para estudiar la reacción de acoplamiento entre α -arildiazoacetatos y derivados de ácidos borónicos, primero se obtendrán los espectros de absorción de algunos α -arildiazoacetatos (donador/aceptor). Se espera que estos absorban en la región entre 400 y 500 nm. De acuerdo con los máximos de absorción se elegirá la fuente luminosa adecuada y un sustrato modelo (α -arildiazoacetato) para evaluar su reactividad frente a varios derivados de ácidos borónicos. Después de determinar el mejor derivado de ácido borónico, se procederá a optimizar las condiciones de reacción. Finalmente, se evaluará el alcance de la metodología utilizando distintos α -arildiazoacetatos y derivados de ácidos borónicos.

a) Obtención de los espectros de absorción



b) Evaluación de las condiciones de reacción



Esquema 18. Metodología para desarrollar una reacción de acoplamiento mediada por luz visible entre α -arildiazoacetatos y derivados de ácidos borónicos.

7. Resultados y discusión

Se inició obteniendo el espectro de absorción UV-visible de algunos α -arildiazoacetatos. Tal como se muestra en la figura 2, los diazoésteres analizados (**85a**, **85b**, **85d** y **85g**) absorben en la región que va de 370 a 510 nm, mientras que el ácido fenilborónico **136a** no absorbe en esta región. De acuerdo con las especificaciones de los LEDs de color azul del reactor usado en nuestro laboratorio⁴⁷, éstos emiten en un rango que va de 450 a 452 nm, por lo que los α -arildiazoacetatos analizados pueden ser activados selectivamente por esta fuente de energía luminosa. Considerando el máximo de absorción a 450 nm, se decidió utilizar el compuesto **85a** como reactivo modelo.

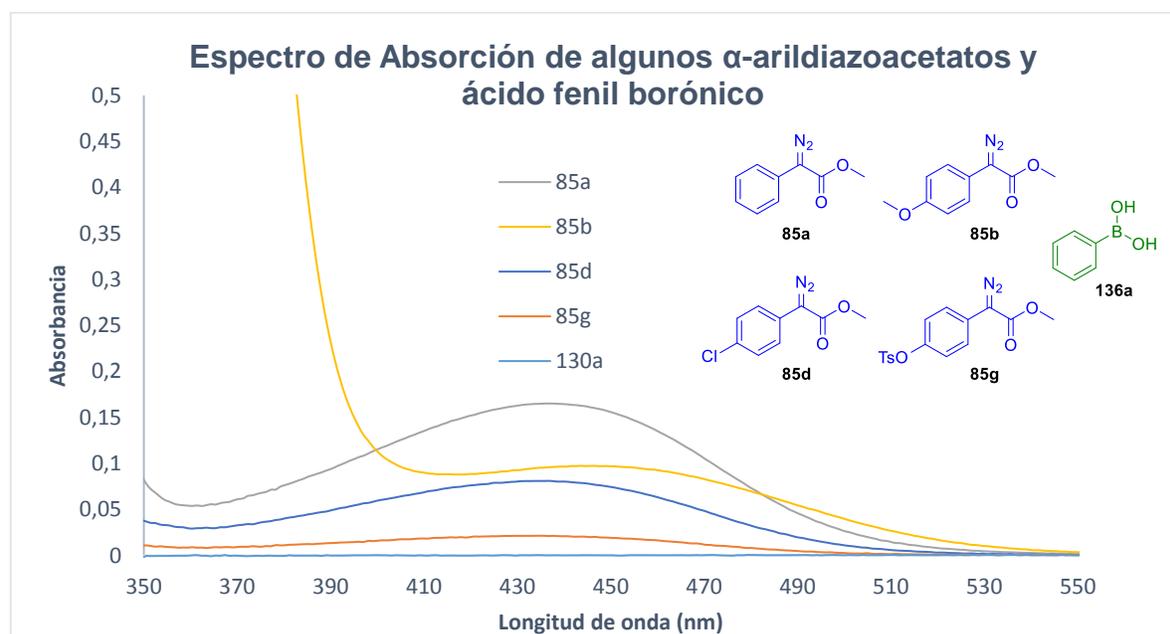
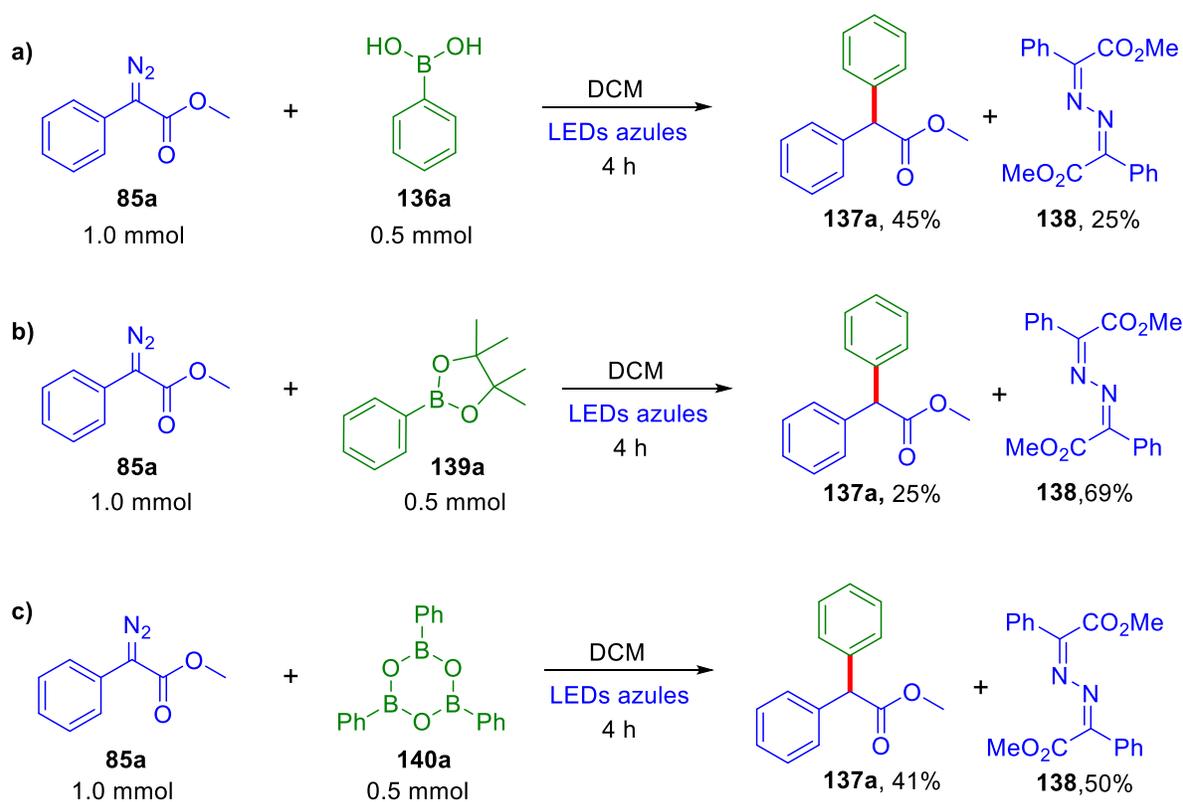


Figura 2. Espectros de absorción de algunos α -arildiazoacetatos y ácido fenilborónico

Una vez determinados los espectros de absorción de algunos α -arildiazoacetatos, se procedió a evaluar la reacción entre 2-diazo-2-fenilacetato de metilo **85a** con

⁴⁷ Contreras-Cruz, D. A.; Cantú-Reyes, M.; García-Sánchez, J. M.; Peña-Ortiz, D.; Sánchez-Carmona, M.A.; Miranda, L. D. *J. Chem. Educ.* **2019**, *96*, 2015-2020.

ácido fenilborónico **136a** (Esquema 19a), el éster borónico **139a** (Esquema 19b) y la fenil boroxina **140a** (Esquema 19c), bajo irradiación con LEDs de color azul en DCM. En cada caso, después de 4 horas de reacción se obtuvo el producto **137a** (Esquema 19). Con el ácido fenilborónico **136a**, el producto **137a** se obtuvo en un rendimiento de 45%, mientras que con el éster borónico **139a** el rendimiento fue de 25% y con la fenilboroxina **140a** de 41%. Es importante mencionar que además del producto esperado, en cada caso se observó la formación de la azina **138** en diferente rendimiento.



Esquema 19. Acoplamiento mediado por luz visible entre fenildiazoacetato con distintos derivados de ácido fenilborónico.

En la figura 3 se muestran los espectros de RMN ^1H Y ^{13}C del compuesto **137a**. En el espectro de ^1H se observan dos singuletes, uno en 5.06 y el otro en 3.76 ppm, que corresponden a los hidrógenos **c** y **a**, respectivamente.

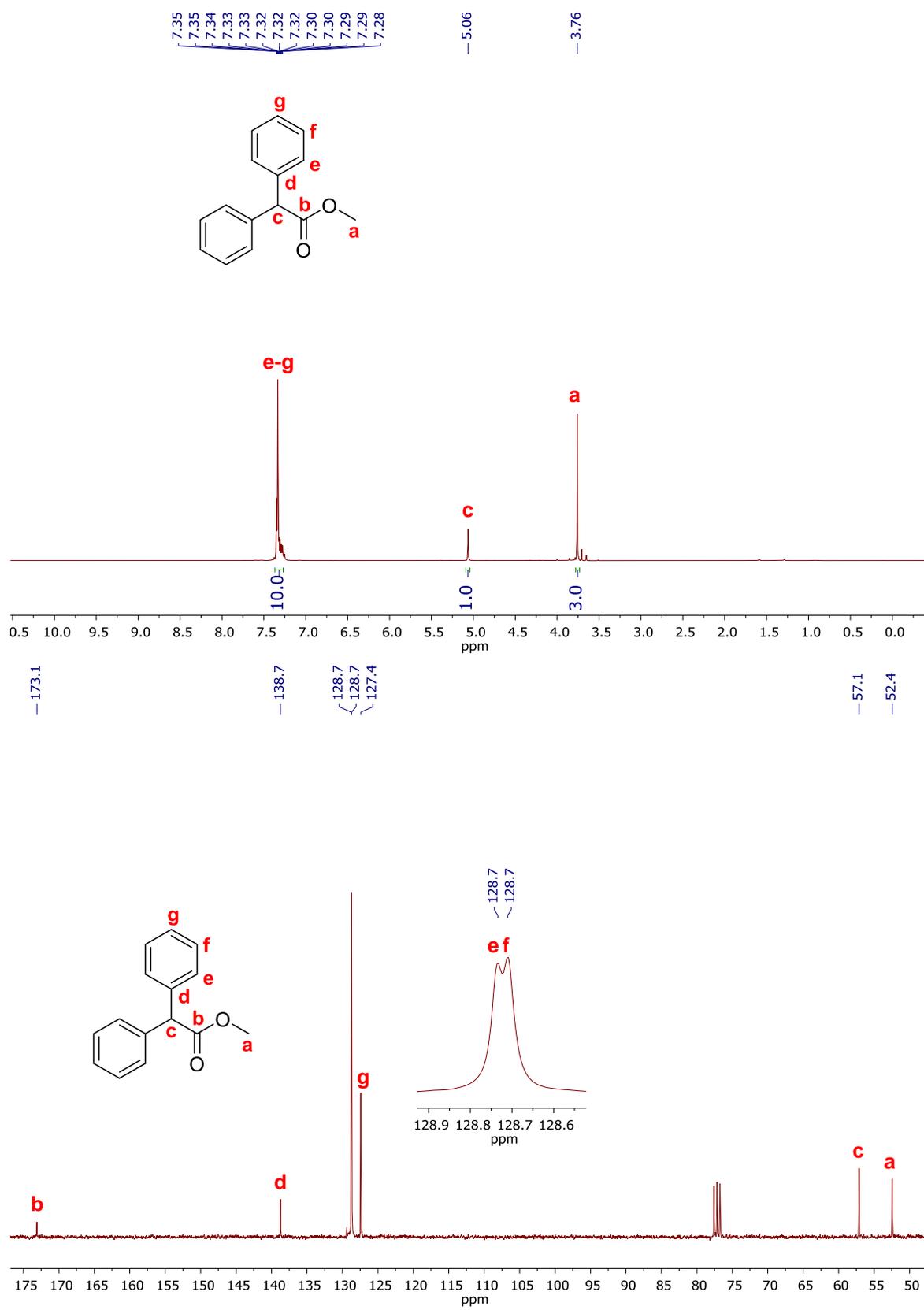


Figura 3. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 131a.

Además, en la región que va de 7.28 a 7.35 ppm se observa un multiplete que integra para 10 hidrógenos (**e-g**). Por otro lado, en el espectro de ^{13}C se observa el carbono del éster **b** en 173.1 ppm, el carbono **c** en 57.1 ppm y carbono del metilo **a** en 52.4 ppm. Además, se observan 4 carbonos en la región aromática, que corresponden a los carbonos **d-g**.

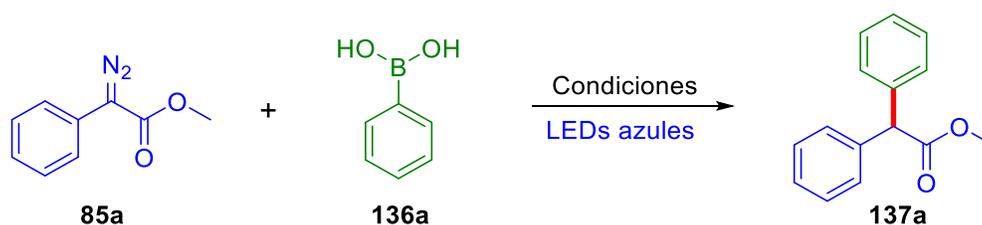
Con los resultados del esquema 19 se procedió a evaluar distintas condiciones para optimizar la reacción. Aunque el rendimiento fue similar cuando se utilizaron **136a** y **140a**, nos inclinamos por utilizar el ácido borónico, ya que son comerciales y las boroxinas deben ser sintetizadas a partir del correspondiente ácido, lo que implica una disminución en el balance de masa y una menor economía atómica. Además, en la reacción con el ácido fenilborónico **136a**, se obtuvo en menor cantidad el subproducto **138**. Entonces, se evaluó la relación estequiométrica (Tabla 1 Exp, 1-3) y fue necesario un exceso del diazoéster para que la reacción fuera más eficiente (Tabla 1, Exp 1). Por otro lado, el aumento en la concentración no tuvo un efecto positivo en la reacción (Tabla 1, Exp. 4). Es muy común que en las reacciones que implican la formación de un complejo metal carbeno, el diazocompuesto tenga que ser adicionado lentamente a la mezcla de reacción con el fin de controlar la reactividad del carbenoide. Por lo tanto, se procedió a adicionar el compuesto **85a** en un lapso de 3 h utilizando una bomba de adición. Con este cambio, se observó un aumento en el rendimiento (Tabla 1, Exp.5). Después, se evaluó el uso de algún aditivo, particularmente una base orgánica o inorgánica (Tabla 1, Exp.6-8) con la finalidad de formar el complejo boronato y generar un fragmento $\text{B}(\text{sp}^3)$ rico en electrones que pudiera funcionar mejor como nucleófilo.⁴⁸ Sin embargo, el uso de este tipo de aditivos no fue benéfico para la reacción (Exp. 6-8). Entonces, se procedió a aumentar nuevamente el tiempo de adición a 5 y 8 h (Tabla 1, Exp. 9 y 10), observando un aumento en el rendimiento proporcional al tiempo de adición, además de una disminución en la formación de la azina **138**. En el trabajo reportado por Davies,⁴⁹ se realizó un estudio sobre la reactividad del carbeno generado

⁴⁸ Lima, F.; Sharma, U. K.; Grunenber, L.; Saha, D.; Johannsen, S.; Sedelmeier, J.; Van der Eycken, E. V.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15136 -15140.

⁴⁹ Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5112–5118.

fotokuímicamente frente a distintos disolventes. Basados en esto se probaron algunos disolventes que se esperaba fueran inertes frente al carbeno (Tabla 1, Exp. 11-13), sin embargo, ninguno de ellos resultó ser más efectivo que DCM. Con los resultados de la tabla 1, las mejores condiciones se resumen a continuación: 2.0 equiv de 2-diazo-2-fenilacetato de metilo **85a**, 1.0 equiv de ácido fenilborónico **136a**, en DCM (0.1 M, con respecto al ácido borónico), irradiando con LEDs de color azul y adicionando el α -arildiazoacetato durante 8 h con una bomba de adición.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción.

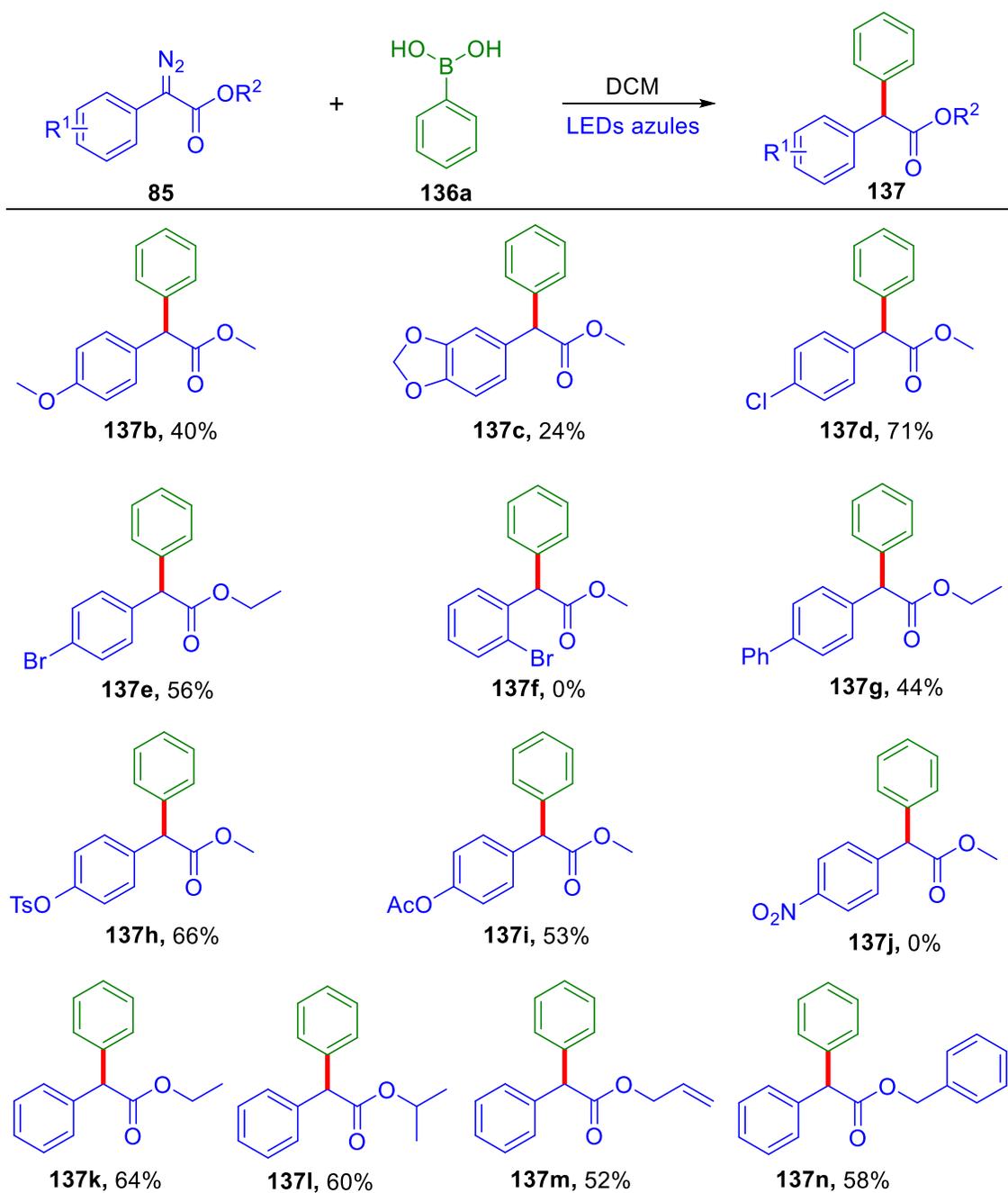


Exp.	Equiv 85a	Equiv 136a	Disolvente	Aditivo	Tiempo de adición (h)	Rendimiento (%) ^a
1 ^b	2.0	1.0	DCM	-	-	45
2	1.0	2.0	DCM	-	-	40
3	1.0	1.0	DCM	-	-	42
4 ^c	2.0	1.0	DCM	-	-	40
5	2.0	1.0	DCM	-	3	66
6	2.0	1.0	DCM	DMAP	3	Trazas
7	2.0	1.0	DCM	Cs ₂ CO ₃	3	30
8	2.0	1.0	DCM	Na ₂ CO _{3ac}	3	0
9	2.0	1.0	DCM	-	5	70
10	2.0	1.0	DCM	-	8	77
11	2.0	1.0	1,2-DCE	-	8	69
12	2.0	1.0	CHCl ₃	-	8	65
13	2.0	1.0	Tolueno	-	8	70

^aProducto Aislado. ^bCondiciones de reacción: 1.0 mmol de **85a**, 0.5 mmol de **136a** en DCM (0.1 M con respecto al ácido borónico), e irradiando con LEDs de color azul. ^c1.0 M.

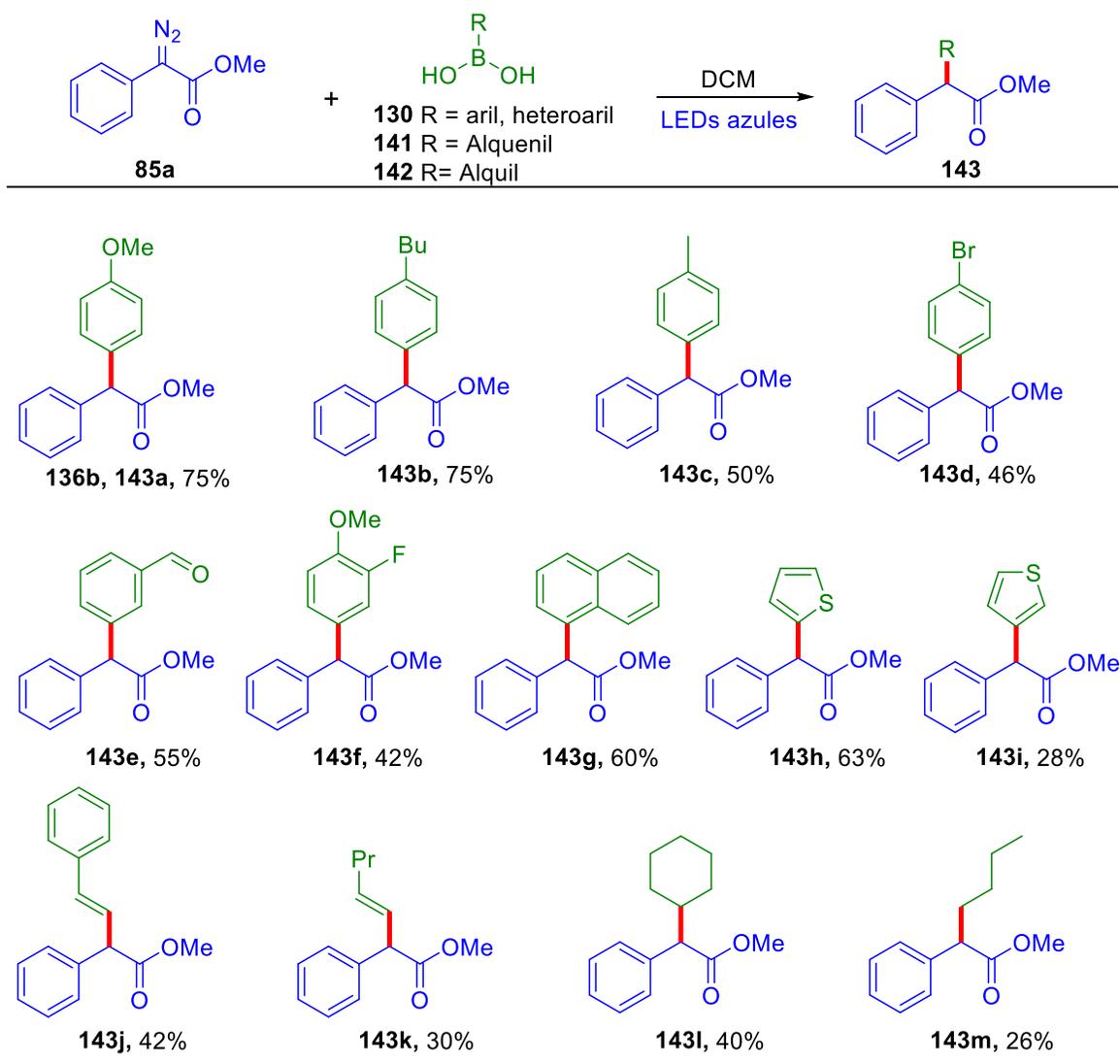
Con las condiciones óptimas de reacción se procedió a evaluar el alcance de la metodología con respecto al α -arildiazoacetatos **85** usando ácido fenilborónico **136a** como sustrato modelo (Tabla 2). Se inició evaluando la naturaleza electrónica del sustituyente en posición *para* en el anillo aromático del α -arildiazoacetato. De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 2, cuando se encuentra un grupo electrodonador en el sistema aromático como el grupo metoxilo o el grupo benzo[1,3]dioxolano se obtienen bajos rendimientos (**137b**, 40% y **137c**, 24%). Por otro lado, la reacción es más eficiente cuando en el sistema aromático se encuentra un grupo electroattractor moderado como tosilo o acetilo (**137h**, 66% y **137i**, 53%). Así mismo, cuando el sustituyente es un halógeno, los cuales presentan ambos efectos (electroattractor por inducción y electrodonador por conjugación), la reacción de acoplamiento resultó ser más eficiente (**137d**, 71% y **137e**, 56%). Es importante notar que la presencia de estos grupos permite realizar funcionalizaciones posteriores a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición. Por otra parte, cuando se utilizó α -arildiazoacetato con un grupo nitro fuertemente electroattractor como el grupo nitro, la reacción no procedió y solo se observó la descomposición del α -diazoéster (**137j**, 0%). Este resultado concuerda con algunos reportes previos realizados por Koenigs⁵⁰. Adicionalmente, la reacción mostró ser altamente sensible a efectos estéricos, ya que cuando se utilizó 2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato de metilo **85f** no se obtuvo el correspondiente producto **137f**. Finalmente, se evaluó la presencia de grupos más voluminosos en el éster, es decir, se usaron los derivados de etilo, alilo, bencilo e isopropilo. Los rendimientos obtenidos para los compuestos **137k**, **137l**, **137m** y **137n** (64, 52, 58 y 60 %, respectivamente) fueron menores comparados con el compuesto **137a**, indicando que la reacción es ligeramente sensible a los efectos estéricos en el éster.

⁵⁰ Li, F.; He, F.; Koenigs, R. M. *Synthesis*, **2019**, *51*, 4348-4358.

Tabla 2. Acoplamiento mediado por luz visible entre α -aril α -diazoacetatos y ácido fenilborónico.


Condiciones de reacción: **85** (1.0 mmol, 2.0 equiv), **136a** (0.5 mmol, 1.0 equiv), en DCM (0.1 M con respecto al ácido borónico), irradiando con LEDs de color azul y adicionando **85** durante 8 h con una bomba de adición.

Después de demostrar la generalidad de la reacción en función del α -arildiazoacetato, se procedió a evaluar el alcance de la metodología con respecto a los ácidos borónicos. Para esto se utilizó 2-diazo-2-fenilacetato de metilo **85a** como sustrato modelo (Tabla 3) y ácidos arilborónicos, alquenilborónicos y alquilborónicos. Se inició evaluando el efecto de los sustituyentes usando distintos ácidos fenilborónicos. Por ejemplo, con un grupo metoxilo en posición *para* el correspondiente producto **143a** se obtuvo en buen rendimiento (75%). Es importante mencionar que este compuesto se había sintetizado usando 2-diazo-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo **85b** y ácido fenilborónico **136a** en un rendimiento de 40% (Tabla 2, **137b**), sin embargo, como la metodología es completamente modular, es posible intercambiar los grupos funcionales en los sustratos para obtener mayores rendimientos. Cuando los sustituyentes fueron grupos alquilo como butilo y metilo, los productos **143b** y **143c** se obtuvieron en 75% y 50%, respectivamente. Por otro lado, con un bromo como sustituyente el producto **143d** se obtuvo en un rendimiento moderado (46 %). Por su parte, la presencia de un grupo formilo en posición *meta* dio como resultado la formación del compuesto **143e** en 55%. Finalmente, cuando se utilizó un ácido borónico con un grupo electroattractor y un grupo electrorepulsor, el compuesto **143f** se obtuvo en un rendimiento moderado. Además de sustratos derivados del ácido fenilborónico, también se utilizaron los ácidos naftalen-1-ilborónico, tiofen-2-ilborónico y tiofen-3-ilborónico, obteniéndose los correspondientes productos **143g**, **143h** y **143i**. Adicionalmente, se utilizaron ácidos alquenilborónicos, obteniendo los productos **143j** y **143k** en rendimientos de 42 y 30%, respectivamente. Es importante mencionar que en ambos casos se obtuvieron pequeñas cantidades del compuesto α,β -insaturado (< 10%). Finalmente, se usaron ácidos borónicos alifáticos, obteniendo rendimientos bajos y moderados (**143l** y **143m**). Sin embargo, este es el primer ejemplo en donde se acoplan este tipo de ácidos borónicos con α -arildiazoacetatos, ya que trabajos reportados por Wang, Anbarasan y Yu no se usaron ácidos borónicos de este tipo. Como se puede ver en la tabla 3, la reacción tolera la presencia de halógenos y aldehídos en el anillo aromático del ácido borónico, grupos con los cuales se puede realizar funcionalizaciones posteriores.

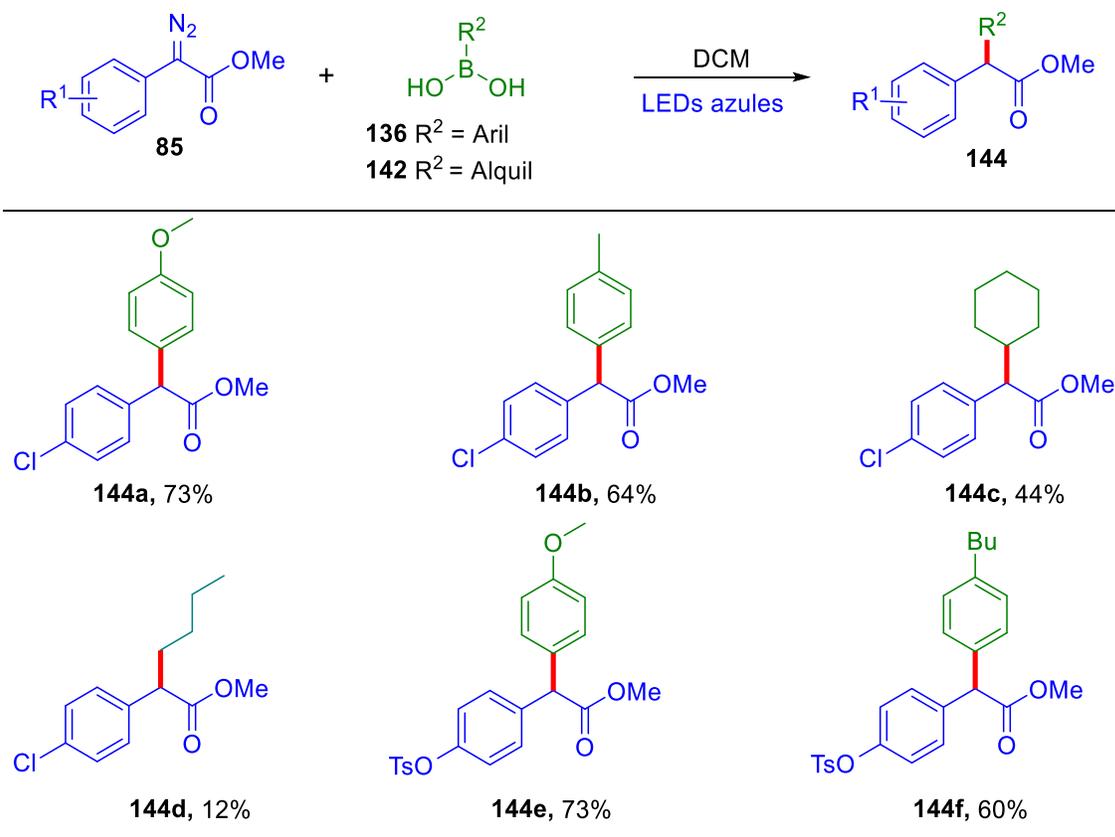
Tabla 3. Acoplamiento mediado por luz visible entre fenildiazoacetato y distintos ácidos borónicos.


Condiciones de reacción: **85a** (1.0 mmol, 2.0 equiv), **136, 141 o 142** (0.5 mmol, 1.0 equiv), en DCM (0.1 M, con respecto al ácido borónico), irradiando con LEDs de color azul y adicionando **85a** durante 8 h con una bomba de adición.

Finalmente, para demostrar que la metodología es completamente modular, se procedió a la síntesis de varios compuestos realizando diferentes combinaciones de sustratos (Tabla 4). En los casos en donde un grupo electroatractor se encuentra en el anillo aromático del α -arildiazoacetato y un grupo electrodonador en el sistema aromático del ácido borónico, los productos se obtuvieron en buenos rendimientos, (**144a**, 73%; **144b**, 64%; **144e**, 73%; **144f**, 60%). Estos resultados concuerdan con

los mostrados en las tablas 2 y 3. Adicionalmente, se realizaron otras combinaciones usando ácidos borónicos alquílicos y como era de esperarse, los rendimientos fueron menores en comparación con los ácidos borónicos arílicos (**144c**, 44% y **144d**, 12%).

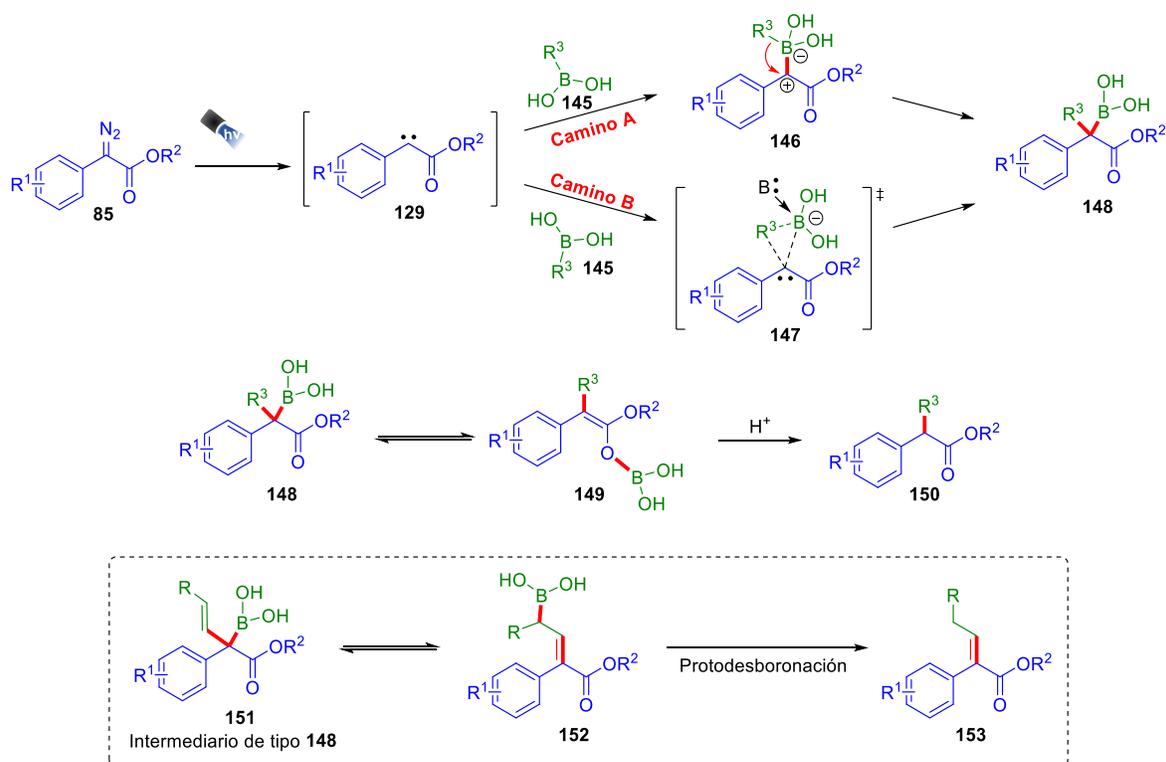
Tabla 4. Acoplamiento modular entre α -arildiazoacetatos y ácidos borónicos mediado por luz visible.



Condiciones de reacción: **85** (1.0 mmol, 2.0 equiv), **136** o **142** (0.5 mmol, 1.0 equiv), en DCM (0.1 M, con respecto al ácido borónico), irradiando con LEDs de color azul y adicionando **85** durante 8 h con una bomba de adición.

En el esquema 20 se plantean los dos posibles mecanismos para esta transformación: en el primero de ellos se propone una interacción entre el par de electrones del carbeno singlete y el orbital *p* del ácido borónico (Camino A)⁴¹ para formar en intermediario **146**. Posteriormente, una migración 1,2 del grupo R³ da lugar a la formación del intermediario **148**. Por otro lado, en el camino B se propone

una inserción C-B concertada mediante un estado de transición de tipo **147**. Esta inserción da lugar a la formación del mismo intermediario **148** del camino A. Finalmente, un mecanismo análogo al de la reacción de Hooz^{14,15} da como resultado la formación del producto **150** en ambos caminos.



Esquema 20. Probable mecanismo de reacción.

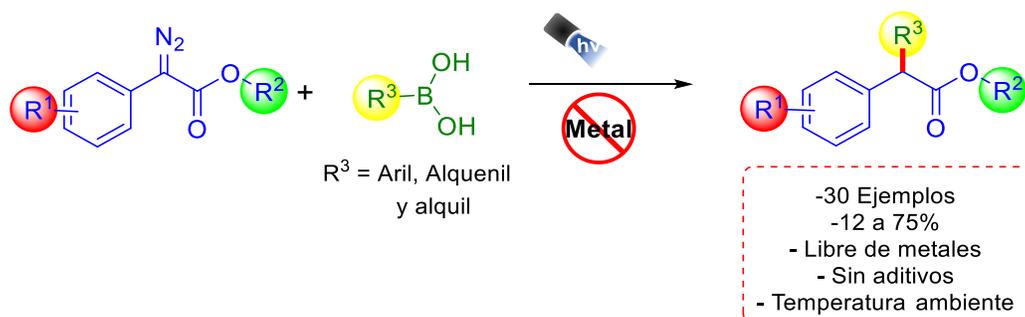
La reacción de inserción C-B concertada debería de verse favorecida con un fragmento B(sp³) rico en electrones. Sin embargo, cuando se utilizó DMAP (Tabla 1, Exp. 9) para formar el complejo boronato la reacción no procedió. Esto sugiere que es necesario que el orbital *p* del átomo de boro esté vacante para que el carbeno ataque. Con respecto al camino A, se esperaría que la presencia de un grupo electrodonador en el anillo aromático del α -arildiazoacetato estabilizara el intermediario **146** por conjugación. Sin embargo, esa misma deslocalización electrónica podría impedir la migración del grupo R³ del ácido borónico, razón por

la cual se observan menores rendimientos cuando se encuentran grupos electrodonadores en el anillo aromático del α -arildiazoacetato. Por otro lado, la obtención del compuesto α,β -insaturado cuando se usaron ácidos borónicos alquenílicos se puede explicar por la formación del intermediario **153**, que genera a partir de **151** por medio de una migración borotrópica [1,3] (Esquema 20). Esto puede ser una evidencia de la formación del intermediario **148**, no obstante, no se puede descartar la formación del compuesto α,β -insaturado mediante una isomerización simple. De acuerdo con las observaciones experimentales creemos que el mecanismo que opera en esta reacción es el descrito en el camino A, aunque aún es necesario tener más información para soportar dicho mecanismo.

8. Conclusiones

1) Se desarrolló una reacción de acoplamiento mediada por luz visible entre α -arildiazoacetatos y ácidos borónicos. Se sintetizaron 33 ejemplos en rendimientos que van de 12 a 75%. La reacción funciona con ácidos aril, alquenil y alquilborónicos. Los mejores resultados se obtienen cuando se usan ácidos arilborónicos. Aunque los rendimientos son bajos al utilizar ácidos alquilborónicos, el acoplamiento entre éstos y α -arildiazoacetatos no se había reportado previamente.

2) Las principales ventajas de esta reacción con respecto a los reportes previos son que la reacción procede a temperatura ambiente, sin aditivos y libre de catalizadores de metales de transición, utilizando luz visible como única fuente de energía.



9. Sección Experimental

9.1 Información general

Los disolventes (DCM, 1,2-DCE, CHCl_3 y tolueno) fueron comprados en Tecsiquim, se secaron de acuerdo con los métodos reportados en la literatura⁵¹ y se destilaron antes de ser utilizados. El K_2CO_3 y el Na_2CO_3 fueron comprados de Tecsiquim y se usaron sin ninguna purificación adicional. El Cs_2CO_3 y la DMAP se compraron de Sigma-Aldrich y se usaron sin ninguna purificación adicional. Los ácidos borónicos se compraron de Sigma-Aldrich y se usaron tal como fueron recibidos. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios comprados de Merk. La visualización de la cromatografía en capa fina se realizó utilizando una lámpara de UV (254 nm) y/o revelador de ácido fosfomolibdico. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en los equipos Jeol Eclipse 300 MHz y Bruker Fourer 300 MHz utilizando CDCl_3 como disolvente a menos que se especifique otro. El desplazamiento químico se encuentra reportado en partes por millón (ppm) utilizando como referencia la señal de tetrametilsilano ($\delta = 0.0$ para ^1H y ^{13}C) o la señal de CDCl_3 ($\delta = 7.26$ para ^1H y $\delta = 77.16$ para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento están reportadas en Hertz (Hz). Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol JMS-T100CL. Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de LEDs de 24 W equipado con un ventilador para mantener la temperatura entre 25 - 30°C.⁵²

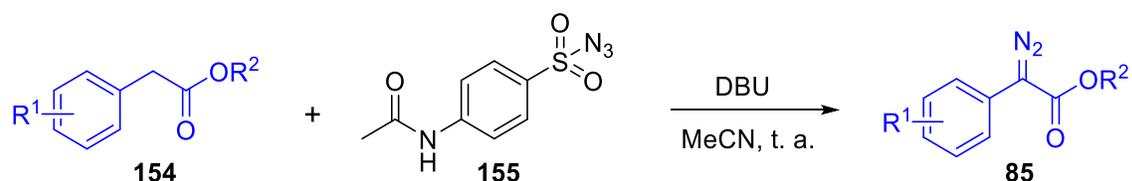
⁵¹ Armarego, W. L. F., Chai, C. L. L., (2013). Purification of Laboratory Chemicals. Séptima edición. Oxford, Reino Unido. Elsevier.

⁵² D. A. Contreras-Cruz, M. Cantú-Reyes, J. M. García-Sánchez, D. Peña-Ortíz, M. A. Sánchez-Carmona, L. D. Miranda, *J. Chem. Educ.* 2019, **96**, 2015-2020.

9.2 Síntesis de las materias primas

9.2.1 Procedimiento general A: síntesis de los α -diazoésteres

Los α -diazoésteres se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema:⁵³



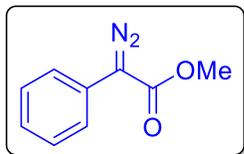
Esquema 21. Procedimiento general A para la obtención de los α -diazoacetatos

En un matraz de bola secado en la estufa y equipado con una barra de agitación magnética se disolvieron en MeCN anhidro ([**154**] = 0.6 M) el correspondiente éster **154** (1.0 equiv) y la *p*-acetamidobencensulfonilazida **155** (*p*-ABSA) (1.2 equiv). Posteriormente, se adicionó la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (1.2 equiv) gota a gota con ayuda de una jeringa. La reacción se agitó durante toda la noche bajo atmósfera de argón. Una vez consumido el éster, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el crudo en DCM. Entonces, se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó en una columna cromatográfica con sílica gel utilizando una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente para obtener el correspondiente α -diazoéster **85**.

⁵³ Keipour, H.; Jalba, A.; Delage-Laurin, L.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3000-3010.

9.2.2 Datos analíticos de los α -diazoésteres

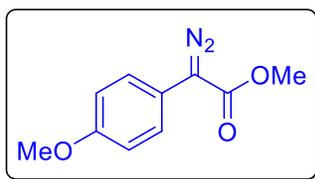
2-diazo-2-fenilacetato de metilo (**85a**):



Seguendo el procedimiento general **A**, **85a** se obtuvo como un aceite anaranjado (80% rendimiento, 939.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 129.0, 125.9, 125.6, 124.0, 52.0. La señal que corresponde al carbono unido a N_2 no se observó. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2954, 2089, 1706, 1598, 1576, 1489, 1435, 1352, 1250, 1193, 1155, 1051, 1025, 756. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵³

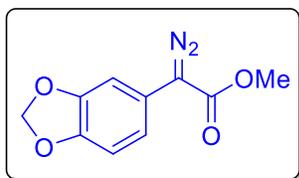
2-Diazo-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (**85b**):



Seguendo el procedimiento general **A**, **85b** se obtuvo como un aceite rojo (90% rendimiento, 1050.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de

Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 157.9, 125.7, 116.7, 114.4, 62.2, 55.1, 51.7. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3005, 2958, 2838, 2089, 1699, 1608, 1513, 1440, 1354, 1295, 1254, 1190, 1156, 1031, 837, 607. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵³

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-diazoacetato de metilo **85c**:

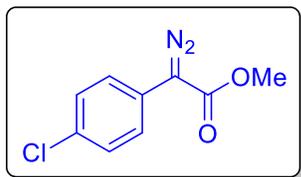


Seguendo el procedimiento general **A**, **85c** se obtuvo como un sólido anaranjado (75% rendimiento, 331.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como

eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 148.3, 146.0, 118.5,

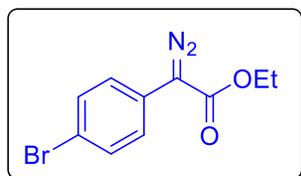
117.7, 108.7, 105.6, 101.3, 62.9, 51.9. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3003, 2961, 2916, 2856, 2087, 1707, 1503, 1443, 1331, 1248, 1110, 1036, 929. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.³⁶

2-(4-clorofenil)-2-diazoacetato de metilo **85d**:



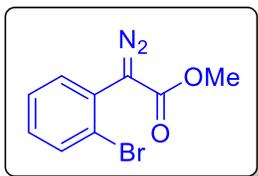
Siguiendo el procedimiento general **A**, **85d** se obtuvo como un sólido anaranjado (85% rendimiento, 912.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 131.6, 129.2, 125.1, 124.2, 52.2. La señal que corresponde al carbono unido a N_2 no se observó. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2954, 2095, 1699, 1495, 1438, 1280, 1196, 1162, 1095, 1044, 834. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵³

2-(4-bromofenil)-2-diazoacetato de etilo **85e**:

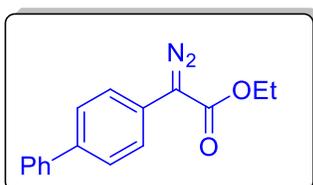


Siguiendo el procedimiento general **A**, **85e** se obtuvo como un sólido amarillo (94% rendimiento, 520.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 132.1, 125.4, 125.0, 119.4, 61.3, 14.6. La señal que corresponde al carbono unido a N_2 no se observó. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2986, 2932, 2911, 2095, 1696, 1467, 1389, 1370, 1337, 1274, 1239, 1169, 1076, 1045, 824, 812. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵⁴

⁵⁴ Ye, F.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11625-11628.

2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato de metilo 85f:

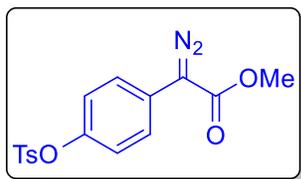
Siguiendo el procedimiento general **A**, **85f** se obtuvo como un sólido amarillo (92% rendimiento, 1054.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 133.4, 133.0, 130.2, 127.8, 125.8, 124.5, 52.3. La señal que corresponde al carbono unido a N₂ no se observó. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2953, 2099, 1705, 1476, 1435, 1289, 1244, 1194, 1158, 1067, 1025. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵⁵

2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-diazoacetato de etilo 85g:

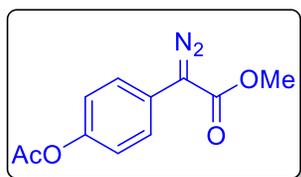
Siguiendo el procedimiento general **A**, **85g** se obtuvo como un sólido amarillo (67% rendimiento, 193.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 Hz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.56 (m, 6H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 140.3, 138.4, 128.8, 127.5, 127.3, 126.8, 124.5, 124.2, 63.3, 61.0, 14.5. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2981, 2931, 2088, 1699, 1487, 1370, 1339, 1241, 1165, 1048, 760. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵⁶

⁵⁵ Santi, M.; Ould, D. M. C.; Wenz, J.; Soltani, Y.; Melen, R. L.; Wirt, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7861-7865.

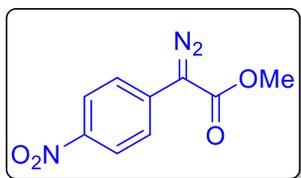
⁵⁶ Green, S. P.; Wheelhouse, K. M.; Payne, A. D.; Hallett, J. P.; Miller, P. W.; Bull, J. A. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 67-84.

2-diazo-2-(4-(tosiloxi)fenil)acetato de metilo 85h:

Seguendo el procedimiento general **A**, **85h** se obtuvo como un sólido amarillo (88% rendimiento, 1845.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 147.4, 145.6, 132.3, 129.9, 128.6, 124.9, 123.1, 63.1, 52.2, 21.8. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2956, 2927, 2095, 1710, 1595, 1500, 1374, 1352, 1241, 1185, 1152, 1092, 1046, 865, 842, 737, 670, 571, 548, 504. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵⁷

2-(4-acetoxifenil)-2-diazoacetato de metilo 85i:

Seguendo el procedimiento general **A**, **85i** se obtuvo como un sólido amarillo (10% rendimiento, 74.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 165.6, 148.8, 125.2, 123.2, 122.3, 52.2, 21.2. La señal que corresponde al carbono unido a N₂ no se observó. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2957, 2923, 2854, 2090, 1760, 1730, 1507, 1433, 1369, 1203, 1015, 912. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵⁸

2-diazo-2-(4-nitrofenil)acetato de metilo 85j:

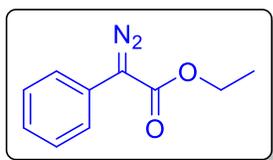
Seguendo el procedimiento general **A**, **85j** se obtuvo como un sólido amarillo (80% rendimiento, 901.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como

⁵⁷ Tao, J.; Tran, R.; Murphy, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16312-16315.

⁵⁸ Fisher, T. J.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5316-5319.

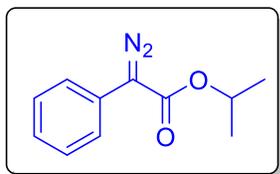
eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 145.1, 134.0, 124.4, 123.2, 64.9 52.5. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3117, 2961, 2097, 1712, 1593, 1509, 1440, 1332, 1260, 1195, 1157, 1040, 853, 752. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁵⁹

2-diazo-2-fenilacetato de etilo **85k**:



Siguiendo el procedimiento general **A**, **85k** se obtuvo como un aceite anaranjado (40% rendimiento, 94.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 129.0, 125.8, 125.7, 124.0, 61.0, 14.5. La señal que corresponde al carbono unido a N₂ no se observó. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2982, 2933, 2086, 1705, 1489, 1371, 1340, 1248, 1168, 1155, 1050, 1028, 756. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁶⁰

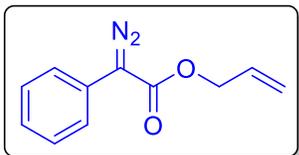
2-diazo-2-fenilacetato de isopropilo **85l**:



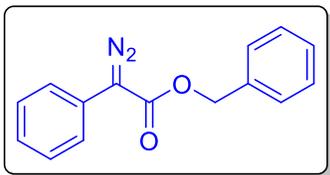
Siguiendo el procedimiento general **A**, **85l** se obtuvo como un aceite anaranjado (69% rendimiento, 882.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.18 (ddt, *J* = 7.8, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.21 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 138.3, 129.0, 125.9, 125.8, 124.1, 68.8, 68.3, 22.2. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2982, 2936, 2086, 1701, 1499, 1366, 1249, 1165, 1197, 1009, 756. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁶⁰

⁵⁹ Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 604-607.

⁶⁰ Thurow, S.; Fernandes, A. A. G.; Quevedo-Acosta, Y.; de Oliveira, M. F.; de Oliveira, M. G.; Jurberg, I, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6909-6913.

2-diazo-2-fenilacetato de alilo 85m:

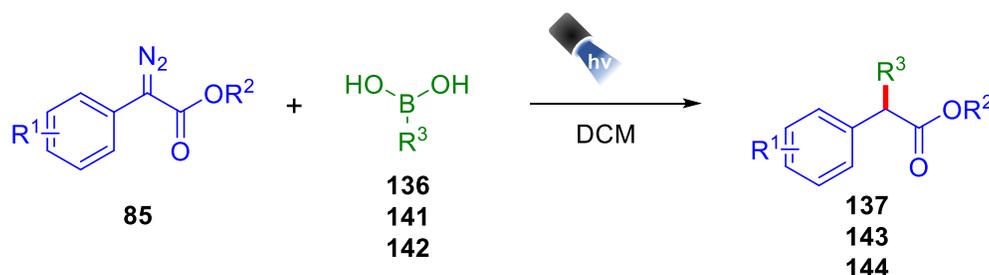
Siguiendo el procedimiento general **A**, **85m** se obtuvo como un aceite anaranjado (95% rendimiento, 474.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.37 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (dq, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.78 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 132.2, 129.1, 126.0, 125.5, 124.1, 118.5, 65.5. La señal que corresponde al carbono unido a N₂ no se observó. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3028, 2944, 2088, 1705, 1498, 1371, 13338, 1247, 1156, 1018, 756. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁶⁰

2-diazo-2-fenilacetato de bencilo 85n:

Siguiendo el procedimiento general **A**, **85n** se obtuvo como un sólido anaranjado (74% rendimiento, 369.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 7H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 5.32 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 136.0, 129.1, 128.8, 128.5, 128.3, 126.0, 125.6, 124.2, 66.6. La señal que corresponde al carbono unido a N₂ no se observó. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3061, 3031, 2969, 2089, 1696, 1596, 1497, 1451, 1380, 1344, 1247, 1157, 1015, 756, 694. Los datos analíticos coinciden con los reportados en la literatura.⁶⁰

9.3 Síntesis de los productos

9.3.1 Procedimiento general B: reacción de acoplamiento entre α -arildiazoacetatos y ácidos borónicos

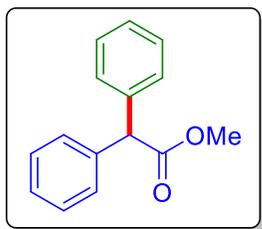


Esquema 22. Procedimiento general para la reacción de acoplamiento.

En un vial de 10 mL, secado en la estufa, equipado con una barra de agitación magnética y conectado a una línea doble de vacío, se adicionó en correspondiente ácido borónico **136**, **141** o **142** (0.5 mmol, 1.0 equiv). Posteriormente, se purgó 3 veces mediante la técnica Schlenk y finalmente se saturó con argón, se selló el vial y se adicionaron 4.0 mL de DCM. Por otro lado, el α -diazoéster **85** (1.0 mmol, 2.0 equiv) se colocó en un vial de 10 mL conectado a la línea de vacío y se purgó 3 veces mediante la misma técnica. Finalmente, se disolvió en 1.0 mL de DCM. Se colocó el vial con el ácido borónico en el reactor de LEDs y se adicionó el α -arildiazoacetato disuelto en 1 mL de DCM (1 M) con ayuda de una jeringa durante 8 h, utilizando una bomba de adición. Una vez consumido el α -arildiazoacetato se evaporó el disolvente y el crudo se purificó en una columna cromatográfica con sílica gel utilizando una mezcla Hex:AcOEt como eluyente para obtener el correspondiente producto **137**, **143** o **144**.

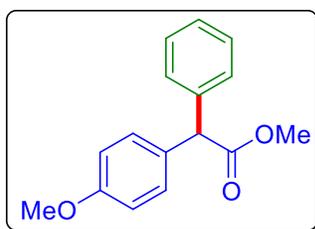
9.3.2 Datos analíticos de los productos

2,2-Difenilacetato de metilo **137a**:



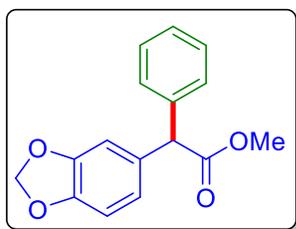
Siguiendo el procedimiento general **B**, **137a** se obtuvo como un sólido blanco (77% rendimiento, 87.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 6.96 (m, 10H), 5.06 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 138.73, 128.71, 128.7, 131.4, 57.1, 52.4. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 227.10720, encontrado 227.10742. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3028, 2945, 1726, 1492, 1452, 1431, 1360, 1313, 1281, 1196, 1156, 747, 702.

2-(4-Metoxifenil)-2-fenilacetato de metilo **137b**:



Siguiendo el procedimiento general **B**, **137b** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (40% rendimiento, 51.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$, 2H), 5.01 (s, H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 158.9, 139.1, 130.9, 129.8, 128.7, 128.6, 127.3, 114.1, 56.3, 55.3, 52.4. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 257.1177, encontrado 257.11702. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2952, 1737, 1610, 1512, 1251, 1153, 1033.

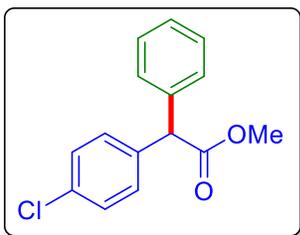
2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-fenilacetato de metilo **137c**:



Siguiendo el procedimiento general **B**, **137c** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (24% rendimiento, 32.4 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.03 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.74 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 148.0, 147.0, 138.8, 132.5,

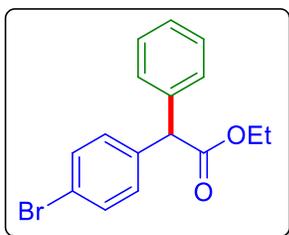
128.8, 128.5, 127.5, 122.0, 109.3, 108.3, 101.2, 56.7, 52.5. **EMAR** (DART): calculado para $C_{16}H_{15}O_4$ $[M + H]^+$ 271.09703, encontrado 271.09704. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2924, 2856, 1737, 1493, 1248, 1157, 1038.

2-(4-Clorofenil)-2-fenilacetato de metilo **137d**:

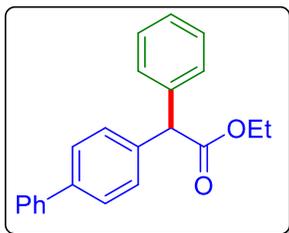


Siguiendo el procedimiento general **B**, **137d** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (71% rendimiento, 92.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.12 (m, 9H), 5.03 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 138.3, 137.2, 133.3, 130.1, 128.9, 128.8, 128.5, 127.6, 56.4, 52.5. **EMAR** (DART): calculado para $C_{15}H_{14}^{35}ClO_2$ $[M + H]^+$ 261.06823, encontrado 261.06729. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3029, 2951, 1738, 1491, 1435, 1198, 1154, 1091, 1011, 753, 702.

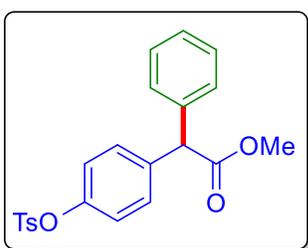
2-(4-Bromofenil)-2-fenilacetato de etilo **137e**:



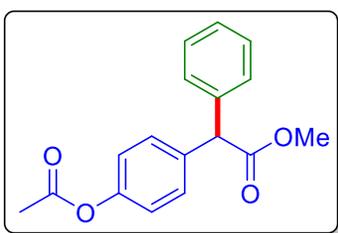
Siguiendo el procedimiento general **B**, **137e** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (56% rendimiento, 89.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2, 138.4, 137.9, 131.8, 130.5, 128.8, 128.6, 127.6, 121.4, 61.5, 56.6, 14.2. **EMAR** (DART): calculado para $C_{16}H_{16}^{79}BrO_2$ $[M + H]^+$ 319.03337, encontrado 319.03531. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3063, 3029, 2980, 2930, 1734, 1489, 1453, 1301, 1190, 1152, 1027, 1013, 749, 700.

2-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-fenilacetato de etilo 137g:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **137g** se obtuvo como un sólido blanco (44% rendimiento, 68.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **p. f.** 73-75 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.52 – 7.28 (m, 10H), 5.10 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 140.8, 140.3, 138.8, 138.0, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 127.4, 127.2, 61.4, 56.9, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para C₂₂H₂₁O₂ [M + H]⁺ 317.15415, encontrado 317.15498. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3030, 2982, 2958, 2929, 1725, 1486, 1451, 1193, 1165, 1027, 759, 722, 697.

2-Fenil-2-(4-(tosiloxi)fenil)acetato de metilo 137h:


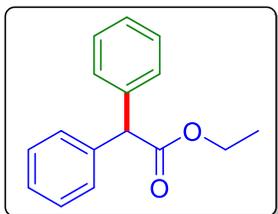
Siguiendo el procedimiento general **B**, **137h** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (66% rendimiento, 130.8 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.17 (m, 9H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 148.8, 145.5, 138.1, 137.6, 132.5, 129.9, 129.8, 128.8, 128.5, 128.5, 127.6, 122.4, 56.3, 52.5, 21.7. **EMAR** (DART): calculado para C₂₂H₂₁O₅S [M + H]⁺ 397.11097, encontrado 397.11135. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3062, 3027, 2953, 2923, 1737, 1598, 1499, 1443, 1374, 1182, 1153, 1093, 1013, 867, 718, 552.

2-(4-Acetoxifenil)-2-fenilacetato de metilo 137i:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **137i** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (53% rendimiento, 75.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz,

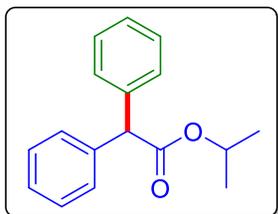
CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 7H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 169.5, 149.9, 138.5, 136.2, 129.8, 128.8, 128.6, 127.5, 121.8, 56.5, 52.5, 21.2. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 285.11268, encontrado 285.11224. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2953, 2925, 1764, 1738, 1506, 1200, 1157, 1013, 913.

2,2-Difenilacetato de etilo 137k:

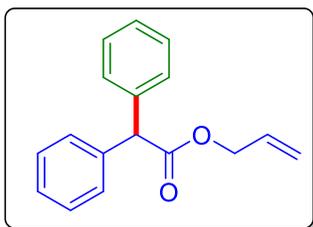


Siguiendo el procedimiento general **B**, **137k** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (64% rendimiento, 38.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 – 6.66 (m, 10H), 5.02 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 138.9, 128.7 (2C), 127.3, 61.3, 57.2, 14.3. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 241.12285, encontrado 241.12262. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2958, 2928, 2856, 1735, 1601, 1495, 1452, 1368, 1305, 1264, 1189, 1150, 1027.

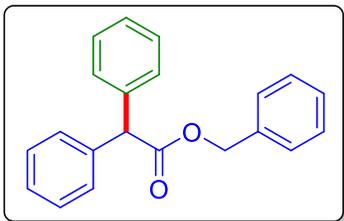
2,2-Difenilacetato de isopropilo 137l:



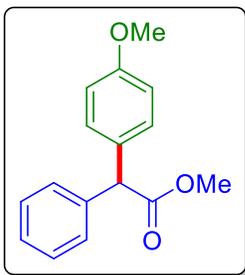
Siguiendo el procedimiento general **B**, **137l** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (60% rendimiento, 76.2 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 6.56 (m, 10H), 5.11 (septet, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 139.0, 128.7, 128.6, 127.2, 68.7, 57.4, 21.8. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 255.13850, encontrado 255.13880. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3063, 3030, 2981, 2933, 1730, 1495, 1455, 1190, 1159, 1105, 700.

2,2-Difenilacetato de alilo 137m:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **137m** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (52% rendimiento, 65.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.14 (m, 10H), 6.02 – 5.82 (m, 1H), 5.34 – 5.17 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 2H) **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 138.7, 132.0, 128.7, 127.4, 118.6, 65.8, 57.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₇O₂ [M + H]⁺ 253.12285, encontrado 253.12216. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3030, 2930, 1736, 1645, 1599, 1495, 1452, 1447, 989, 743, 700.

2,2-Difenilacetato de bencilo 137n:


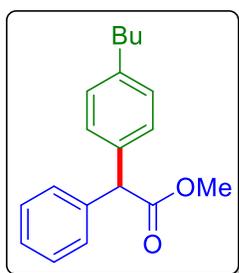
Siguiendo el procedimiento general **B**, **137n** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (58% rendimiento, 87.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.09 (m, 15H), 5.25 (s, 2H), 5.15 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 138.7, 135.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 127.4, 67.0, 57.1. **EMAR** (DART): calculado para C₂₁H₁₉O₂ [M + H]⁺ 303.13850, encontrado 303.13770. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3062, 3031, 2952, 1736, 1599, 1495, 1453, 1304, 1276, 1219, 1185, 1146, 1002, 978, 743, 699.

2-(4-Metoxifenil)-2-fenilacetato de metilo 143a:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143a** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (75% rendimiento, 96.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.80 (s, 3H),

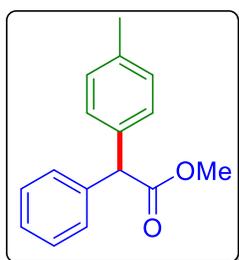
3.76 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 158.9, 139.1, 130.8, 129.8, 128.7, 128.5, 127.3, 114.1, 56.2, 55.3, 52.3. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 257.11777, encontrado 257.11742. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2952, 2840, 1736, 1609, 1511, 1457, 1251, 1181, 1153, 1033, 1008.

2-(4-Butilfenil)-2-fenilacetato de metilo 143b:

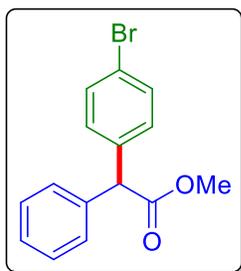


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143b** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (75% rendimiento, 105.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.29 (m, 5H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.62 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.39 (h, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 142.0, 138.9, 135.9, 128.75, 128.66 (2C), 128.5, 127.3, 56.8, 52.3, 35.3, 33.6, 22.5, 14.0. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 283.16980, encontrado 283.16944. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3027, 2854, 2928, 2868, 1739, 1054, 1455, 1196, 1152, 1010, 729, 699.

2-Fenil-2-(*p*-tolil)acetato de metilo 143c:

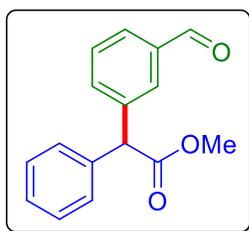


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143c** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (50% rendimiento, 60.0 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.29 (m, 5H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 138.9, 137.1, 135.8, 129.4, 128.7, 128.6, 128.6, 127.3, 56.7, 52.4, 21.1. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 241.12285, encontrado 241.12255. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3027, 2951, 2923, 2856, 1738, 1512, 1437, 1194, 1153, 1010, 731, 699.

2-(4-Bromofenil)-2-fenilacetato de metilo 143d:


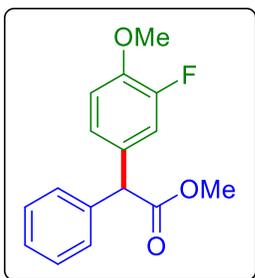
Siguiendo el procedimiento general **B**, **143d** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (46% rendimiento, 70.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 138.2, 137.8, 131.8, 130.5, 128.9, 128.6, 127.7, 121.6, 56.5, 52.6. **EMAR** (DART): calculado para C₁₅H₁₄⁷⁹BrO₂ [M + H]⁺ 305.01772, encontrado 305.01769. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2951, 2924, 1738, 1490, 1197, 1154, 1009, 746, 702.

2-(3-Formilfenil)-2-fenilacetato de metilo 143e:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143e** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (55% rendimiento, 60.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.11 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 192.2, 172.6, 140.0, 138.0, 136.8, 134.9, 130.1, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 127.8, 56.7, 52.7. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₅O₃ [M + H]⁺ 255.10212, encontrado 255.10156. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2952, 2922, 2848, 1736, 1700, 1594, 1494, 1445, 1159, 1012.

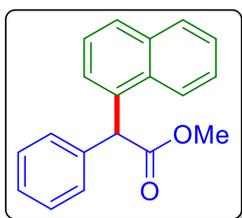
2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-fenilacetato de metilo 143f:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143f** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (42% rendimiento, 57.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) como eluyente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.20 (m, 5H), 7.09 (dd, *J* =

12.3, 2.2 Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 152.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz), 146.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10.9$ Hz), 138.4, 131.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.1$ Hz), 128.8, 128.5, 127.5, 124.4 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 116.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19.3$ Hz), 113.3, 56.3, 56.0, 52.5. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.10835, encontrado 275.10825. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2953, 2843, 1738, 1516, 1436, 1275, 1222, 1195, 1160, 1027, 730, 699.

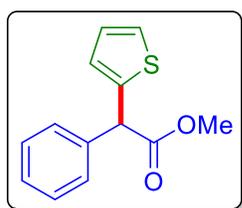
2-(Naftalen-1-il)-2-fenilacetato de metilo 143g:



Seguendo el procedimiento general **B**, **143g** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (60% rendimiento, 82.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

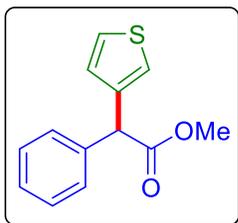
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.38 – 7.28 (m, 6H), 5.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 138.1, 134.6, 134.1, 131.8, 129.1 (2C), 128.8, 128.4, 127.6, 126.7, 126.4, 125.9, 125.5, 123.3, 53.7, 52.6. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.10835, encontrado 275.10825. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3059, 3029, 2950, 2850, 1738, 1599, 1494, 1452, 1435, 1195, 1159, 1006, 781, 728, 699.

2-Fenil-2-(tiofen-2-il)acetato de metilo 143h:

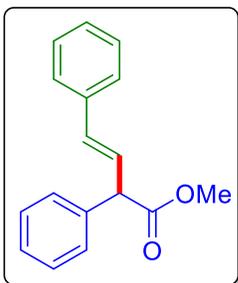


Seguendo el procedimiento general **B**, **143h** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (63% rendimiento, 73.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente.

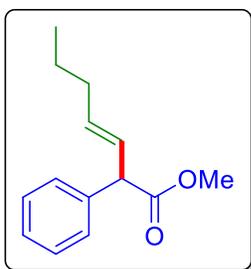
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.28 (m, 6H), 7.06 – 6.82 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 141.1, 138.6, 128.9, 128.3, 127.8, 126.7, 126.4, 125.4, 52.7, 52.4. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233.06362, encontrado 233.06387. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2949, 2926, 1730, 1494, 1434, 1257, 1213, 1160, 699.

2-Fenil-2-(tiofen-3-il)acetato de metilo 143i:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143i** se obtuvo como un sólido amarillo pálido (28% rendimiento, 32.3 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **p. f.** 70-71 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.27 (m, 6H), 7.18 (ddd, *J* = 3.0, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 5.0, 1.4, 0.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 138.8, 138.5, 135.2, 128.8, 128.5, 128.1, 127.6, 125.9, 122.9, 52.7, 52.5. **EMAR** (DART): calculado para C₁₃H₁₃O₂S [M + H]⁺ 233.06362, encontrado 233.06304. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3103, 3063, 3029, 2949, 2926, 2854, 1732, 1495, 1453, 1434, 1351, 1323, 1257, 1192, 1161, 1002, 780, 704.

(E)-2,4-Difenilbut-3-enoato de metilo 143j:


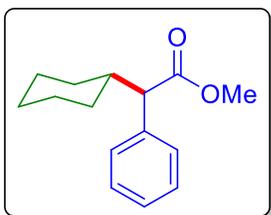
Siguiendo el procedimiento general **B**, **143j** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (42% rendimiento, 52.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (98:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.18 (m, 10H), 6.60 (dd, *J* = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 138.4, 136.8, 132.7, 129.0, 128.7, 128.1, 127.9, 127.6, 127.3, 126.6, 55.1, 52.5. **EMAR** (DART): calculado para C₁₇H₁₇O₂ [M + H]⁺ 253.12285, encontrado 253.12227. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2953, 2926, 1737, 1494, 1452, 1435, 1266, 1156, 966, 745, 697.

(E)-2-fenilhept-3-enoato de metilo 143k:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143k** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (30% rendimiento, 32.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (98:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.08 (m, 5H), 5.84 (dd, *J* = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 5.57 (dt, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 4.29

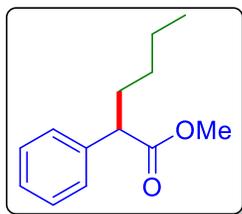
(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.40 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 139.0, 133.9, 128.8, 128.0, 127.5, 127.3, 54.9, 52.2, 34.6, 22.3, 13.8. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 219.13850, encontrado 219.13529. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2957, 2928, 2867, 1737, 1492, 1438, 1203, 1156, 697.

2-Ciclohexil-2-fenilacetato de metilo 143l:

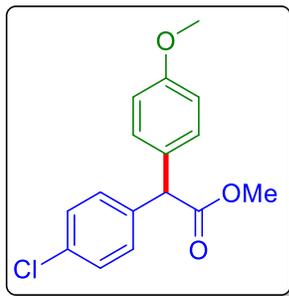


Siguiendo el procedimiento general **B**, **143l** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (40% rendimiento, 46.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.01 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.01 (qt, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.84 – 1.54 (m, 4H), 1.36 – 1.23 (m, 2H), 1.20 – 0.94 (m, 3H), 0.73 (qd, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 138.0, 128.7, 128.6, 127.3, 58.9, 51.8, 41.2, 32.1, 30.6, 26.4, 26.1, 26.1. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 233.15415, encontrado 233.15336. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2927, 2852, 1736, 1450, 1192, 1157, 1009, 732, 700.

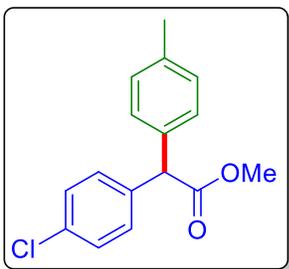
2-Fenilhexanoato de metilo 143m:



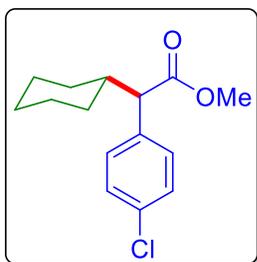
Siguiendo el procedimiento general **B**, **143m** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (26% rendimiento, 26.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 6.79 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.06 (dddd, $J = 15.0, 9.3, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.76 (dddd, $J = 13.2, 8.8, 7.3, 5.9$ Hz, 1H), 1.45 – 1.08 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 139.4, 128.7, 128.0, 127.3, 52.0, 51.8, 33.4, 29.9, 22.6, 14.0. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 207.13850, encontrado 207.13882. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3030, 2954, 2863, 1737, 1493, 1457, 1256, 1222, 1195, 1162, 733, 699.

2-(4-Clorofenil)-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo 144a:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **144a** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (73% rendimiento, 106.1 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.14 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 159.0, 137.6, 133.2, 130.4, 130.0, 129.7, 128.8, 114.2, 55.4, 52.5. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₆³⁵ClO₃ [M + H]⁺ 291.07880, encontrado 291.07807. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3001, 2952, 2840, 1737, 1610, 1512, 1251, 1179, 1154, 1091, 1034, 1011, 819.

2-(4-Clorofenil)-2-(*p*-tolil)acetato de metilo 144b:


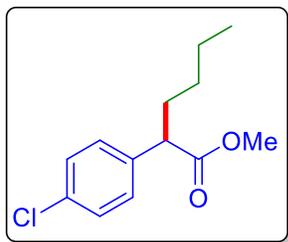
Siguiendo el procedimiento general **B**, **144b** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (64% rendimiento, 87.9 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.24 – 7.12 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 137.5, 137.3, 135.3, 133.3, 130.1, 129.6, 128.8, 128.4, 56.0, 52.5, 21.1. **EMAR** (DART): calculado para C₁₆H₁₆ClO₂ [M + H]⁺ 275.08388, encontrado 453.17260. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2952, 2924, 1739, 1513, 1490, 1197, 1154, 1091, 1012, 758, 550, 502.

2-(4-clorofenil)-2-ciclohexilacetato de metilo 144c:


Siguiendo el procedimiento general **B**, **144c** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (44% rendimiento, 58.5 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.96 (qt, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 1.87 – 1.67 (m,

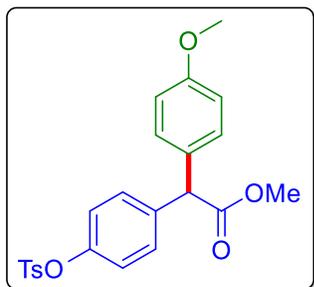
2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.41 – 1.18 (m, 3H), 1.16 – 0.97(m, 2H), 0.72 (qd, $J = 12.3$, 3.5 Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 136.5, 133.2, 130.1, 128.7, 58.2, 52.0, 41.3, 32.0, 30.5, 26.3, 26.1, 26.0. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 267.11518, encontrado 267.11471. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2928, 2852, 1737, 1491, 1446, 1158, 1014, 828.

2-(4-Clorofenil)hexanoato de metilo 144d:

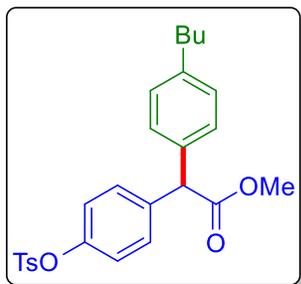


Siguiendo el procedimiento general **B**, **144d** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (12% rendimiento, 14.4 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.20 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 1H), 1.45 – 1.07 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 137.8, 133.1, 128.8, 128.8, 52.1, 51.1, 33.3, 29.8, 22.5, 14.0. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2956, 2926, 2856, 1739, 1491, 1462, 1437, 1162, 1093, 1014, 826, 763.

2-(4-Metoxifenil)-2-(4-(tosiloxi)fenil)acetato de metilo 144e:



Siguiendo el procedimiento general **B**, **144e** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (73% rendimiento, 155.6 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 159.0, 148.7, 145.5, 138.0, 132.5, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 128.5, 114.2, 55.5, 52.5, 21.8. **EMAR** (DART): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6^{32}\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 427.12153, encontrado 427.12177. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2954, 2924, 2851, 1737, 1605, 1507, 1461, 1440, 1374, 1252, 1198, 1180, 1153, 868573, 552.

2-(4-Butilfenil)-2-(4-(tosiloxi)fenil)acetato de metilo 144f:

Siguiendo el procedimiento general **B**, **144f** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (60% rendimiento, 135.7 mg) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizado sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (8:2) como eluyente. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.34 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 148.8, 145.5, 142.4, 137.9, 135.3, 132.6, 130.0, 129.9, 128.9, 128.6, 128.4, 122.5, 56.0, 52.5, 35.3, 33.6, 22.5, 21.8, 14.0. **EMAR** (DART): calculado para C₂₆H₂₉O₅³²S [M + H]⁺ 453.17357, encontrado 453.17260. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2955, 2929, 2857, 1738, 1597, 1501, 1376, 1199, 1178, 1152, 1093, 1018, 868, 660, 552.

10. Anexo: Publicaciones



Visible light/Ir(III) photocatalytic initiation of xanthate-based radical-chain reactions: Xanthate group transfer and oxidative addition to aromatic systems

Pedro López-Mendoza ^{a,1}, John E. Díaz ^{b,1}, Alix E. Loaiza ^b, Luis D. Miranda ^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, Mexico

^b Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Cra. 7 No.40-62, Edificio Carlos Ortiz, Bogotá, 110231561, Colombia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2018

Received in revised form

23 April 2018

Accepted 24 April 2018

Available online 27 April 2018

Keywords:

Xanthate

Photoredox catalysis

Blue LEDs

Xanthate group transfer

Oxidative addition

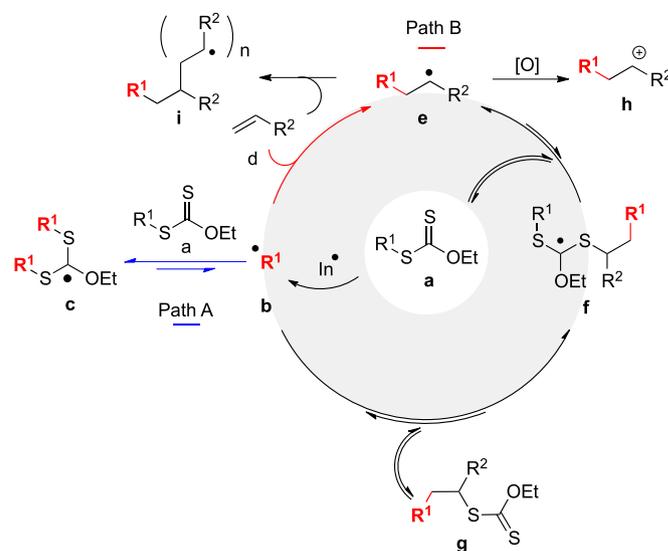
ABSTRACT

A photocatalyzed redox generation of radicals from *O*-ethyl xanthates to generate electrophilic radicals under photoredox catalysis, using Ir(ppy)₃ and blue LEDs irradiation is described. The protocol can be used in classical xanthate-based inter- and intra-molecular group transfer reactions and oxidative radical addition to several heteroaromatic systems. The process does not require high temperature and reactions are cleaner compared with the traditional peroxide initiation. In the oxidative addition to aromatic systems, the oxidation process is part of the catalytic cycle and does not require a stoichiometric oxidant such as DLP which is particularly difficult to separate from the product.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Since its inception by Sir Derek Barton [1] and further extended by Zard [2], xanthate-based radical chemistry has become an important tool in organic synthesis. Because of the ease by which new carbon-carbon bonds are generated *via* radical addition to both activated and simple alkenes [3] as well as by oxidative addition to aromatic systems [3], these protocols have been applied elegantly in the total synthesis of natural products [4] and in the development of new synthetic methodologies for the construction of molecules with a vast range of complexity [4]. Over the last three decades, Zard and co-workers have provided many different functionalized xanthates which, in turn, have generated free radicals, useful for various synthetic purposes. The main features of the reaction mechanism in the xanthate transfer process are: 1) once the radical **b** is generated from xanthate **a**, (by the action of an initiator In[•], Scheme 1), the fast and degenerate reversible addition/fragmentation process between the radical **b** and its xanthate precursor (path A), extends the lifetime of radical **b**, allowing it to be captured



Scheme 1. Mechanism for xanthate radical process.

* Corresponding author.

E-mail address: lmiranda@unam.mx (L.D. Miranda).

¹ These authors contributed equally to this work.

even by unactivated alkenes and homo and heteroaromatic systems (**d**) in inter- and intra-molecular processes, giving a new radical **e** (path B). 2) The equilibrium between the reactive radical species and the xanthates (**a** and **g**) maintains a low concentration of the reactive species (**b** and **e**), allowing the reactions to progress in a quite concentrated medium (even under solvent-free conditions). Interestingly, depending on the conditions and combination of xanthate and alkene, a polymerization process may (RAFT/MADIX polymerization process) or may not occur.

Under standard conditions however, the radical **e** is trapped by the xanthate **a** to finally afford the expected transfer-xanthate **g**. 3) Product **g** is itself a new xanthate, which may function as a substrate in other radical or ionic processes. Thus, several complex transformations can occur that take advantage of the rich sulfur-based chemistry. In some specific cases (*e. g.*, in the addition to an aromatic system), the presence of an oxidant (*e. g.*, peroxide itself) in the reaction media might induce the conversion of the radical **e** into the corresponding cation **h**, which might undergo a proton elimination to regenerate the olefinic system.

The xanthate-based radical chain process is commonly initiated using organic peroxides such as dilauroyl peroxide (DLP) and dicumyl peroxide (DCP). However, these peroxides require high temperatures to be fragmented and byproducts can be difficult to eliminate from the product, especially when DLP is used. As an alternative, triethylborane can initiate the radical chain process at room temperature. Unfortunately, several equivalents of this reagent are usually required, with poor reproducibility of results. Photoredox catalysis has re-emerged as a powerful strategy to construct C–C and/or C–X bonds under mild conditions by the activation of simple substrates. Several novel methodologies and applications in total synthesis have been reported in the last decade, showing the versatility of this chemistry [5].

Recently, several research groups have developed photoredox catalytic systems to generate radical species from dithiocarbonates (xanthates) and thiocarbamates. Ollivier and co-workers reported a photocatalytic Barton–McCombie deoxygenation process of secondary and tertiary alcohols using Ir(ppy)₃, in the presence of DIPEA as the sacrificial electron donor, under blue LED irradiation (Scheme 2, a) [6a]. Molander and co-workers developed a reductive cross-coupling reaction using Ni/Ir-based photoredox dual catalysis. In this case, the radical species were generated from the corresponding *O*-benzyl xanthates, also under blue LEDs irradiation (Scheme 2, b) [6b].

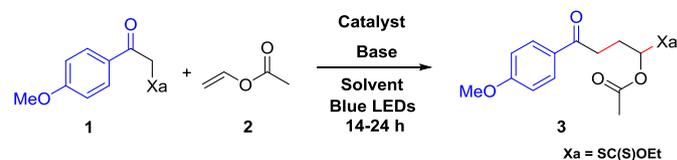
Based on these reports, we wondered if the radical initiation process *via* reduction of *O*-ethyl xanthates under photoredox

catalysis would be useful for intra- and intermolecular radical additions to alkenes and oxidative addition to heteroaromatic systems.

2. Results and discussion

We first investigated the xanthate group transfer reaction between xanthate **1** and vinyl acetate **2** (Table 1). The reaction was performed using Ir(ppy)₃ (1 mol%) and 2,6-lutidine as a sacrificial electron donor in acetonitrile, under blue LED light (entry 1). Gratifyingly, under these conditions, the xanthate transfer product was obtained in 25% yield. An increase in the catalyst loading to 2 mol% resulted in a slightly higher yield; however, the use of 5 mol% did not improve the yield (entry 3). Thus, 2 mol% was selected as the optimum. When the less reducing Ru(bpy)₃ was tested as a photocatalyst, the reaction did not proceed (entry 4). Substituting DMF for acetonitrile resulted in an improved yield (entry 5) and this solvent was selected for subsequent reactions. Under the same conditions, the use of [Ir(dtbbpy)(ppy)]PF₆ gave a slightly lower yield (entry 6). The use of triethylamine resulted only in decomposition of the starting material (entry 7). Surprisingly, when the reaction was performed without lutidine, **3** was isolated in higher yield (entry 8). This result suggested that the base does not play a determinant role in the xanthate group transfer process. Apparently, the efficient radical chain process, once initiated, persists long enough to afford an improved product yield without the need to regenerate the organometallic initiator by the action of the base. Another possible explanation for this observation is that the electron rich radical species **c** and **f** (Scheme 1) reduce Ir(IV) *via* a SET process to regenerate the initiator [7] consuming a portion of the substrate. Increasing the stoichiometric ratio between xanthate **1** and vinyl acetate **2** resulted in a better yield (entry 9). Using vinyl acetate as a solvent favored polymerization of the alkene. Interestingly, when the reaction was carried out without Ir(ppy)₃, product **3** was obtained in 25% yield (entry 10). This result clearly indicates that the reaction starts only with the blue LEDs

Table 1
Optimization of the xanthate transfer reaction conditions under photoredox catalysis.^a



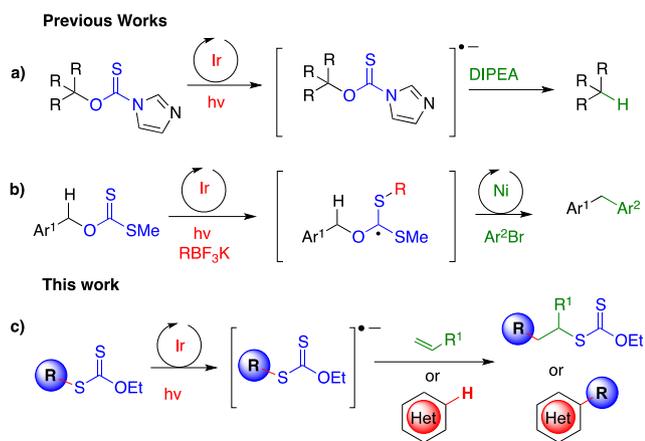
entry	catalyst	base	solvent	Yield ^b (%)
1	Ir(ppy) ₃ (1%)	Lutidine	MeCN	25
2	Ir(ppy) ₃ (2%)	Lutidine	MeCN	29
3	Ir(ppy) ₃ (5%)	Lutidine	MeCN	30
4	Ru(bpy) ₃ (2%)	Lutidine	MeCN	n.r
5	Ir(ppy) ₃ (2%)	Lutidine	DMF	55
6	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂]PF ₆ (2%)	Lutidine	DMF	51
7	Ir(ppy) ₃ (2%)	NEt ₃	DMF	0
8	Ir(ppy) ₃ (2%)	–	DMF	57
9 ^c	Ir(ppy) ₃ (2%)	–	DMF	70
10 ^c	–	–	DMF	25
11 ^{c,d}	Ir(ppy) ₃ (2%)	–	DMF	n.r

^a **Reaction conditions:** **1** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), **2** (0.3 mmol, 3.0 equiv.), **catalyst**, **base** (0.11 mmol, 1.1 equiv.), **solvent** (0.4 mL, 0.25 M).

^b Isolated yield.

^c These reactions were performed using **1** (0.2 mmol, 2.0 equiv) and **2** (0.1 mmol, 1.0 equiv.).

^d Reaction performed without blue LEDs irradiation.

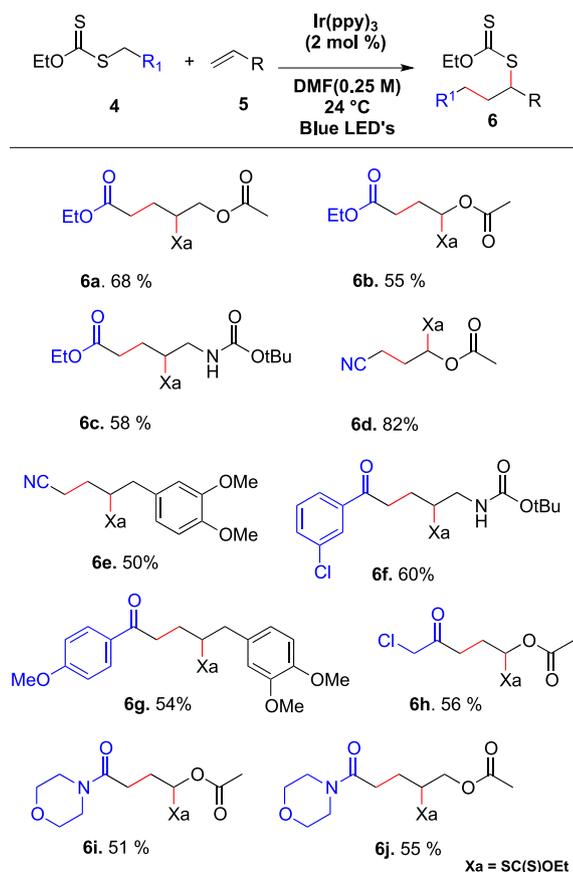


Scheme 2. Photoredox catalysis generation of radicals from thiocarbamates.

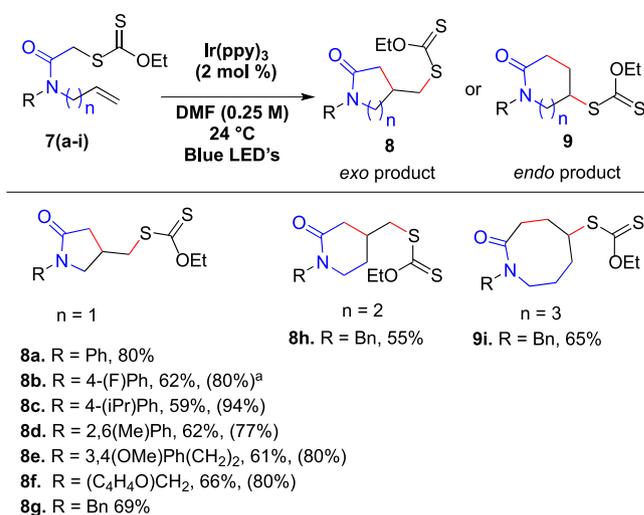
irradiation, presumably *via* homolytic C–S scission [8]. Nevertheless, under these conditions the chain reaction is only moderately efficient and therefore catalyst assistance is required. Finally, the reaction did not proceed in the absence of irradiation (entry 11).

With the optimal conditions in hand, we proceeded to explore the scope of the radical initiation protocol (Scheme 3). The addition of the xanthate derived from ethyl acetate as compared to allyl acetate, vinyl acetate, or Boc-protected allyl amine was evaluated. Then, the corresponding xanthate transfer products **6a–c** were obtained in moderate yields. When we tested the xanthate derived from acetonitrile, the product **6d** was obtained in good yield with vinyl acetate as the radical acceptor and the product **6e** was obtained in moderate yield when the simple alkene 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene was utilized. Additionally, xanthates derived from ketones and amides were tested with various alkenes, giving rise the corresponding products **6f–j** in moderate yield. Importantly, the synthesized compounds may serve as substrates for several ionic and radical transformations. For example, xanthate **6h** is a synthetic equivalent of a 1,4-ketoaldehyde [9], useful for the synthesis of several heteroaromatic systems. On the other hand, substrate **6f** may be utilized for the synthesis of tetralones by ring-closure onto the aromatic ring [10] as well as for the synthesis of thiazolidine-2-ones [11]. Vinyl acetate derivatives have been used in the synthesis of α,β -unsaturated trifluoromethylketones [12]. It should be emphasized that some of the products were obtained in yields comparable to those reported by Zard [13] (67% for compound **6d**) and Renaud [14] (74% for compound **6a**), using the classical peroxide initiation.

Then, we explored intramolecular reactions using substrates **7a–**



Scheme 3. Intermolecular additions of electrophilic radicals to alkenes.

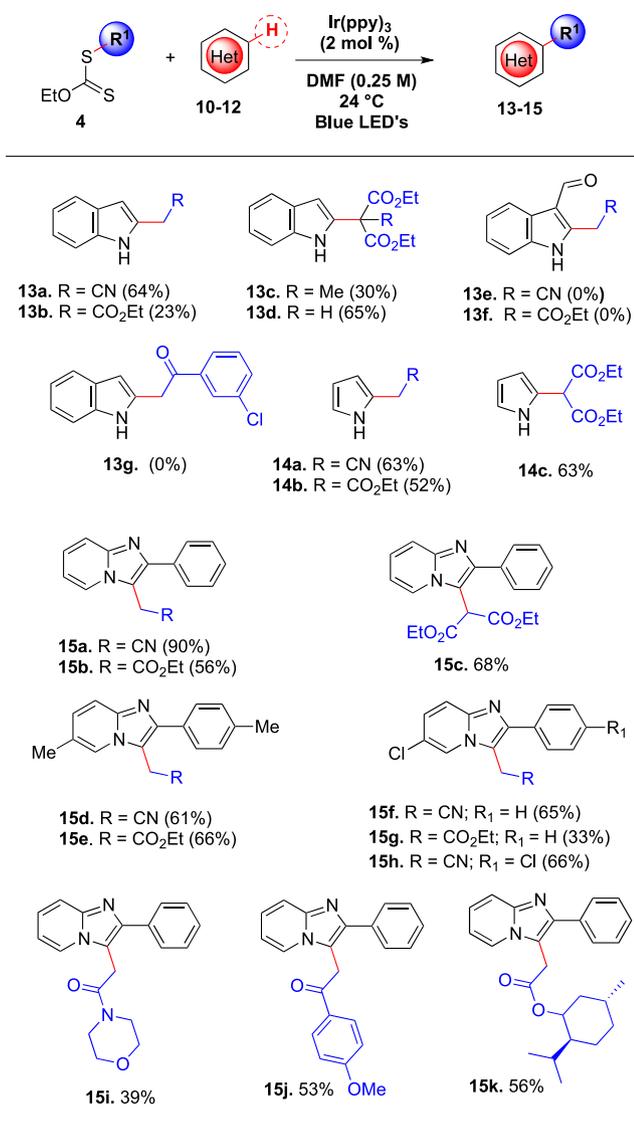


Scheme 4. Xanthate group transfer in intramolecular reaction.

i (Scheme 4). When $n = 1$ (**7a–g**), the substrates underwent a 5-*exo* radical cyclization, giving rise to pyrrolidones **8a–g**. When $n = 2$ (**7h**), a 6-*exo* radical cyclization was observed, affording piperidone **8h** (Scheme 4). In addition, when $n = 3$ (**7i**), the reaction provided aza-ciclooctanone **9i**, *via* an 8-*endo* cyclization. The results obtained in this intramolecular radical addition are comparable to those reported for analogous substrates using the DLP initiation methodology [15]. It is important to point out that most of the reactions reach a stage in which the process stops, thus precluding full consumption of starting material. Thus, the calculated yields of heterocycles **8b–f** (up to 94%) are based on recovered starting material show the potential of this protocol.

To extend the scope of the photoredox initiation protocol, the more challenging direct intermolecular oxidative alkylation of heteroaromatic systems, was further explored (Scheme 5). It is worth mentioning that such a process permits the regioselective installation of an alkyl group onto heteroaromatic systems through a direct C–H bond functionalization (Minisci type reaction) [16]. Furthermore, the protocol might be utilized for construction of synthetically useful intermediates or for late stage functionalization of pharmaceutically important molecules [17]. Indeed, the use of photocatalytic conditions for the intermolecular alkylation of heteroaromatics has been recently described [18]. In those studies, only bromomalonates and bromoacetonitrile were employed for the radical addition onto selected heteroaromatic systems [18].

Satisfactorily, when the radical addition of xanthates derived from acetonitrile, ethyl acetate and malonate were effected on indole and pyrrole, products **13a–d** and **14a–c** were obtained in moderate yields. However, when indole-3-carboxaldehyde was used as the radical acceptor, the expected products (**13e, f**) were not obtained under apparent inhibition of the process, and most of the starting materials were recovered. Similarly, the product **13g** was not observed when the *m*-chlorophenacyl xanthate precursor was employed. Recently, we and others reported the radical addition to imidazole[1,2-*a*]pyridine under DLP-initiation conditions [19]. Likewise, Sun and co-workers [18a] reported a cyanomethylation of this heterocyclic system using bromoacetonitrile under photoredox catalysis in the presence of NaHCO_3 as a base. Interestingly, when the radical addition to this aromatic system using xanthates derived from ketones and amides was carried out, moderate

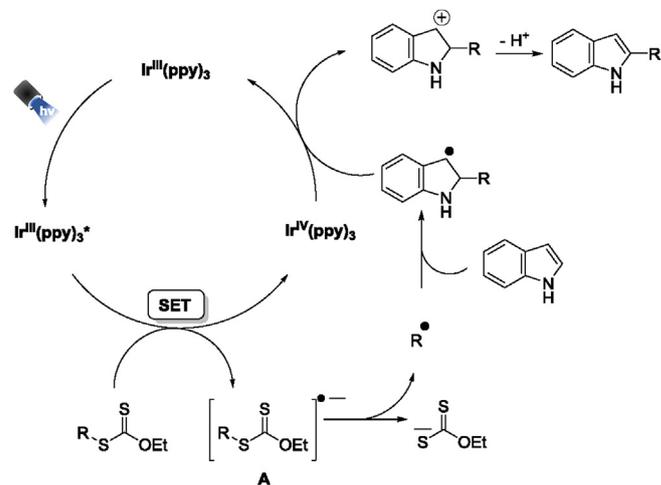


Scheme 5. Oxidative addition to heterocyclic systems.

product yields were obtained in the absence of a base (**15a-k**). Most of the experiments were conducted in 0.1 mmol scale. However, similar yields were observed when the experiment for the obtention of the product **15a** was scaled up to 1 g.

To gain insight into the reaction mechanism, the reduction potential of xanthate **1** was determined by cyclic voltammetry [20] (see supporting information). The value obtained for this xanthate was -1.60 V (SCE), which is in principle, suitable to be reduced to the radical anion **A** by the action of the Ir(ppy)₃ {E_{1/2} [Ir(ppy)₃]^{+/•}/Ir(ppy)₃^{*}} = -1.73 V (SCE)}^{5b}.

Thus, based on our experimental observations and previous reports [6,18], we propose that the mechanism of the oxidative addition starts with a single electron transfer (SET) from the Ir(III) excited-state to the xanthate, giving rise to a radical-anion **A**, which undergoes a cleavage to generate a new radical and a xanthogenate anion (Scheme 6). The new carbon-centered radical adds to the aromatic ring, resulting in a new radical which is oxidized by Ir(IV) to regenerate the catalyst. Finally, proton abstraction regenerates the aromatic system to generate the final product.



Scheme 6. Proposal mechanism for the oxidative addition.

3. Conclusions

In conclusion, we have developed a new radical initiation system from *O*-ethyl xanthates to generate electrophilic radicals under photoredox catalysis, using Ir(ppy)₃ and blue light. The protocol can be used in classical xanthate-based radical reactions such as xanthate group transfer and oxidative radical addition to aromatic rings under redox-neutral conditions. The process does not require high temperature and reactions are cleaner compared with the traditional peroxide initiation. In the oxidative addition to aromatic systems, the oxidation process is part of the catalytic cycle and does not require a stoichiometric oxidant such as DLP which is particularly difficult to separate from the product. Furthermore, the presence of a base is not necessary as in the photocatalytic processes previously reported [18]. We believe that this novel photocatalytic initiation process offers the opportunity to expand the applications of the xanthate-based radical chemistry, especially those cases when the nature of the initiator and the temperature might cause difficulties.

4. Experimental section

4.1. General

Solvents (DMF and MeCN) were purchased from Sigma-Aldrich and were used without further purification. Triethylamine and 2,6-lutidine were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Catalysts [Ir(ppy)₃, Ru(bpy)₃ and [Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆] were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Melting points were determined on a Fisher apparatus and are not corrected. All reactions were performed under an argon atmosphere. Reaction progress was monitored by analytical thin layer chromatography using GF silicagel plates purchased from Merck. Visualization was achieved by short-wave UV light (254 nm) and/or staining with vanillin. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Jeol Eclipse-300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz and Bruker Fourier-300 MHz model spectrometers using CDCl₃ as solvent. Chemical shifts are reported as parts per million downfield from an internal tetramethylsilane standard ($\delta = 0.0$ for ¹H) or from solvent reference (CDCl₃ $\delta = 7.26$ for ¹H, $\delta = 77.16$ for ¹³C). NMR coupling constants are reported in hertz (Hz). Low- and high-resolution DART+ mass spectra were obtained on Jeol JMS-T100LC spectrometer. The reactions were

carried out in a handmade reactor equipped with four 3 W LEDs and a fan.

4.2. General procedure for the xanthate transfer group reaction and oxidative addition to aromatic systems

In a 4.0 mL glass vial equipped with a stirring bar, were added the corresponding xanthate (0.2 mmol, 2.0 equiv.), the radical acceptor (0.1 mmol, 1.0 equiv.) (alkene 2 or 5; or heterocycle 10–12), Ir(ppy)₃ (0.002 mmol, 0.02 equiv.) and DMF (0.4 mL, [0.25 M]). Next, the resulting solution was degassed by three consecutive freeze–pump–thaw cycles and placed under argon atmosphere. Finally, the reaction mixture was stirred and irradiated in a Blue LEDs reactor (12 W) at 24 °C during 12–14 h. After that, the mixture was concentrated *in vacuo* and the product was purified by flash column chromatography on silica gel.

4.2.1. 1-((ethoxycarbonothioyl)thio)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl acetate 3

Following the general procedure, **3** was obtained as a pale yellow oil (24.9 mg, 70% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (m, 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8, 2H), 6.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.55–4.74 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (td, *J* = 7.1 Hz, 2.3 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.34–2.43 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 210.0, 196.4, 169.4, 163.6, 130.3, 129.6, 113.8, 80.3, 70.3, 55.5, 33.8, 28.7, 20.9, 13.7. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₆H₂₁O₅S₂: 357.08304, found: 357.08364.

4.2.2. Ethyl 5-acetoxy-4-((ethoxycarbonothioyl)thio)pentanoate 6a

Following the general procedure, **6a** was obtained as a yellow pale oil (20.9 mg, 68% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (qd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07–3.92 (m, 1H), 2.04–2.23 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02–1.83 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 212.9, 172.7, 170.8, 70.4, 65.65, 60.73, 48.9, 31.6, 26.0, 20.9, 14.3, 13.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₂H₂₁O₅S₂: 309.08304, found: 309.08326.

4.2.3. Ethyl 4-acetoxy-4-((ethoxycarbonothioyl)thio)butanoate 6b

Following the general procedure, **6b** was obtained as a pale yellow oil (16.18 mg, 55% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 95:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 10.7, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (d, 2H), 2.35–2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 210.0, 172.1, 169.4, 80.0, 70.4, 60.9, 30.3, 29.5, 21.0, 14.3, 13.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₁H₁₉O₅S₂: 295.06739, found: 295.06884.

4.2.4. Ethyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((ethoxycarbonothioyl)thio)butanoate 6c

Following the general procedure, **6c** was obtained as a yellow pale oil (21.1 mg, 58% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 8:2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (br, 1H), 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (dq, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 3.58–3.28 (m, 2H), 2.63–2.34 (m, 2H), 2.23–1.80 (m, 2H), 1.51–1.37 (m, 12H), 1.25 (t, 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 213.4, 172.9, 156.0, 79.7, 70.4, 60.7, 51.4, 43.8, 31.7, 28.5, 26.7, 14.3, 13.9. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₅H₂₈NO₅S₂: 366.14089, found: 366.14042.

4.2.5. 3-Cyano-1-((ethoxycarbonothioyl)thio)propyl acetate 6d

Following the general procedure, **6d** was obtained as a yellow pale oil (19.95 mg, 82% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 95:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62–2.47 (m, 1H), 2.45–2.26 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.9, 169.2, 118.2, 79.0, 70.6, 30.4, 20.8, 13.9, 13.7. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₉H₁₄NO₃S₂: 248.04151, found: 248.04165.

4.2.6. S-(4-cyano-1-(3,4-dimethoxyphenyl)butan-2-yl) O-ethyl carbonodithioate 6e

Following the general procedure, **6e** was obtained as a brown oil (16.9 mg, 50% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87–6.70 (m, 3H), 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 14.1, 8.5 Hz, 1H), 2.62–2.30 (m, 2H), 2.25–2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 212.9, 149.0, 148.1, 130.0, 121.3, 119.0, 112.2, 111.2, 70.4, 55.9, 51.1, 40.6, 28.9, 15.2, 13.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₆H₂₂NO₃S₂: 340.10411, found: 340.10400.

4.2.7. tert-butyl (5-(3-chlorophenyl)-2-((ethoxycarbonothioyl)thio)-5-oxopentyl)carbamate 6f

Following the general procedure, **6f** was obtained as a yellow pale oil (25.9 mg, 60% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88–4.02 (m, 1H), 3.55 (dt, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 3.23–3.11 (m, 2H), 2.26 (dq, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.09–1.94 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 213.2, 197.7, 155.9, 138.2, 135.0, 133.1, 129.9, 128.1, 126.2, 79.6, 70.3, 51.3, 43.8, 35.8, 28.4, 25.5, 13.7. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₉H₂₇ClNO₄S₂: 432.10700, found: 432.10631.

4.2.8. S-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-5-oxopentan-2-yl) O-ethyl carbonodithioate 6g

Following the general procedure, **6g** was obtained as a brown solid (24.19 mg, 54% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). m.p. 40–42 °C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.80–6.79 (m, 2H), 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.19–2.97 (m, 4H), 2.86 (dd, *J* = 13.9, 8.3 Hz, 1H), 2.19–2.17 (m, 1H), 1.99–1.86 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 214.2, 197.7, 163.5, 148.8, 147.8, 131.0, 130.3, 129.8, 121.4, 113.7, 112.4, 111.1, 69.9, 55.9, 55.5, 52.3, 41.2, 35.7, 29.7, 27.4, 13.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₂₃H₂₉O₅S₂: 449.14564, found: 449.14524.

4.2.9. 5-Chloro-1-((ethoxycarbonothioyl)thio)-4-oxopentyl acetate 6h

Following the general procedure, **6h** was obtained as a yellow pale oil (16.6 mg, 56% yield) after purification *via* flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 8:2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.74–4.48 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.89–2.66 (m, 2H), 2.45–2.17 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209.8, 201.0, 169.6, 80.0, 70.5, 48.2, 35.4, 28.0, 21.0, 13.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₀H₁₆ClO₄S₂: 299.01785, found: 299.01866.

4.2.10. 1-((ethoxycarbonothioyl)thio)-4-morpholino-4-oxobutyl acetate **6i**

Following the general procedure, **6i** was obtained as a yellow pale oil (17.0 mg, 51% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.70–4.59 (m, 2H), 3.70–3.65 (m, 4H), 3.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.50–2.40 (m, 2H), 2.36–2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 169.8, 169.5, 80.5, 70.5, 67.0, 66.7, 46.0, 42.2, 39.2, 28.9, 21.0, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₃H₂₂N₁₆O₅S₂: 336.09327, found: 336.09394.

4.2.11. 2-((ethoxycarbonothioyl)thio)-5-morpholino-5-oxopentyl acetate **6j**

Following the general procedure, **6j** was obtained as a yellow pale oil (19.1 mg, 55% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37–4.23 (m, 2H), 4.07–3.97 (m, 1H), 3.69–3.64 (m, 4H), 3.64–3.59 (m, 1H), 3.45 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.57–2.40 (m, 2H), 2.25 (dddd, *J* = 14.5, 9.0, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.92 (dddd, *J* = 14.4, 10.0, 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 213.2, 170.8, 170.4, 70.5, 67.0, 66.7, 65.8, 49.4, 46.0, 42.2, 30.2, 26.2, 20.9, 13.9. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₄H₂₄N₁₆O₅S₂: 350.10959, found: 350.10949.

4.2.12. O-ethyl S-((5-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)methyl) carbonodithioate **8a**

Following the general procedure, **8a** was obtained as a pale yellow oil (23.6 mg, 80% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31–7.43 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.21–3.48 (m, 2H), 2.72–3.02 (m, 2H), 2.47 (dd, *J* = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.7, 172.4, 139.0, 128.9, 124.7, 120.0, 70.5, 53.2, 39.5, 38.6, 30.8, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₄H₁₈N₂O₂S₂: 296.07790, found: 296.07803.

4.2.13. O-ethyl S-((1-(4-fluorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl) carbonodithioate **8b**

Following the general procedure, **8b** was obtained as a pale yellow oil (19.4 mg, 62% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.69 (m, 2H), 6.97–7.16 (m, 2H), 4.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.22–3.47 (m, 2H), 2.69–3.00 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.7, 172.4, 159.6 (d, *J* = 324 Hz), 135.1, 121.8 (d, *J* = 8.1 Hz), 115.6 (d, *J* = 22.5 Hz), 70.5, 53.4, 50.9, 39.5, 38.3, 30.8, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₄H₁₇FNO₂S₂: 314.06847, found: 314.06874.

4.2.14. O-ethyl S-((1-(4-isopropylphenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl) carbonodithioate **8c**

Following the general procedure, **8c** was obtained as a pale yellow oil (19.9 mg, 59% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 3.25–3.41 (m, 2H), 2.74–2.93 (m, 3H), 2.45 (dd, *J* = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.8, 172.3, 145.5, 136.7, 126.8, 120.2, 70.5, 53.4, 39.6, 38.5, 33.6, 30.8, 24.0, 23.9, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₇H₂₄N₂O₂S₂: 338.12485, found: 338.12516.

4.2.15. S-((1-(2,6-dimethylphenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl) O-ethyl carbonodithioate **8d**

Following the general procedure, **8d** was obtained as a pale yellow oil (18.1 mg, 62% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (m, 3H), 4.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.30–3.52 (m, 3H), 2.99 (hept, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.9, 8.7 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 16.9, 6.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.8, 172.6, 135.9, 135.3, 128.7, 128.4, 70.5, 53.4, 39.9, 36.8, 32.0, 18.0, 17.8, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₆H₂₂N₂O₂S₂: 324.10920, found: 324.10869.

4.2.16. S-((1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl) O-ethyl carbonodithioate **8e**

Following the general procedure, **8e** was obtained as a pale yellow oil (23.4 mg, 61% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.70–6.83 (m, 3H), 4.65 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.31–3.62 (m, 3H), 3.20 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 2.95–3.12 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.48–2.77 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 16.3, 5.6 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.1, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.9, 173.2, 149.0, 147.7, 130.9, 120.6, 111.8, 111.3, 70.4, 55.9, 52.2, 43.7, 39.8, 37.1, 33.2, 30.9, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₈H₂₆N₂O₄S₂: 384.13032, found: 384.12926.

4.2.17. O-ethyl S-((1-(furan-2-ylmethyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl) carbonodithioate **8f**

Following the general procedure, **8f** was obtained as a pale yellow oil (19.8 mg, 66% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.26–6.23 (m, 1H), 4.65 (q, *J* = 7.2, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 3.32–3.14 (m, 2H), 3.11 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 2.75–2.70 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 16.8, 8.7 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 16.8, 6.4 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 213.9, 173.0, 149.8, 142.5, 110.4, 108.5, 70.4, 51.6, 39.8, 39.2, 36.9, 30.8, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₃H₁₈N₂O₃S₂: 300.07281, found: 300.07276.

4.2.18. S-((1-benzyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl) O-ethyl carbonodithioate **8g**

Following the general procedure, **8g** was obtained as a pale yellow oil (21.4 mg, 69% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 8:2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16–7.37 (m, 5H), 4.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.30–4.52 (m, 2H), 3.39 (dd, *J* = 10.0, 7.8 Hz, 1H), 3.06–3.30 (m, 2H), 3.00 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 2.54–2.82 (m, 2H), 2.26 (dd, *J* = 16.8, 6.4 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.9, 173.3, 136.3, 128.9, 128.3, 127.8, 70.5, 51.4, 46.7, 39.9, 37.1, 30.8, 13.9. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₅H₂₀N₂O₂S₂: 310.09355, found: 310.09332.

4.2.19. S-((1-benzyl-2-oxopiperidin-4-yl)methyl) O-ethyl carbonodithioate **8h**

Following the general procedure, **8h** was obtained as a pale yellow oil (17.8 mg, 55% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 8:2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.35 (m, 5H), 4.55–4.76 (m, 3H), 4.49 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.13–3.31 (m, 3H), 3.09 (dd, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 2.67–2.81 (m, 1H), 2.07–2.32 (m, 2H), 1.97–2.06 (m, 1H), 1.47–1.65 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 214.3, 168.5, 137.0, 128.6, 128.1, 127.4, 70.3, 50.0, 46.0, 40.7, 38.0, 32.8, 28.3, 13.8. **HRMS** (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: C₁₆H₂₂N₂O₂S₂: 324.10919, found: 324.10955.

4.2.20. *S*-(1-benzyl-2-oxoazocan-5-yl) *O*-ethyl carbonodithioate **9i**

Following the general procedure, **9i** was obtained as a pale yellow oil (21.9 mg, 65% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 8:2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14–7.45 (m, 5H), 4.46–4.78 (m, 4H), 3.62–3.85 (m, 1H), 3.33–3.58 (m, 2H), 2.73–2.82 (m, 1H), 2.58–2.67 (m, 1H), 2.26–2.47 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 1.70–1.89 (m, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 213.7, 173.7, 137.5, 128.6, 128.3, 127.5, 69.8, 48.4, 48.2, 46.3, 33.8, 32.4, 31.8, 28.0, 13.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₇H₂₄NO₂S₂: 338.12484, found: 338.12386.

4.2.21. 2-(1*H*-indol-2-yl)acetonitrile **13a**

Following the general procedure, **13a** was obtained as a brown solid (9.9 mg, 64% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). m.p. 96–98 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.0, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (dq, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 1.0, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7, 128.3, 125.9, 122.9, 120.7, 120.7, 116.4, 111.1, 103.0, 17.8. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for: C₁₀H₉N₂: 157.07657, found: 157.07688.

4.2.22. Ethyl 2-(1*H*-indol-2-yl)acetate **13b**

Following the general procedure, **13b** was obtained as a brown solid (4.7 mg, 23% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). m.p. 28–31 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 136.6, 130.7, 128.5, 121.9, 120.3, 120.0, 110.9, 102.0, 61.5, 34.1, 14.3. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for: C₁₂H₁₄NO₂: 204.10245, found: 204.10221.

4.2.23. Diethyl 2-(1*H*-indol-2-yl)-2-methylmalonate **13c**

Following the general procedure, **13c** was obtained as a yellow pale solid (8.6 mg, 30% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 1.0, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 136.4, 134.9, 127.7, 122.4, 120.7, 119.9, 111.2, 101.5, 62.4, 54.5, 21.4, 14.1. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for: C₁₆H₂₀NO₄: 290.13923, found: 290.13982.

4.2.24. Diethyl 2-(1*H*-indol-2-yl)malonate **13d**

Following the general procedure, **13d** was obtained as a brown oil (17.8 mg, 65% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 95:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.33–4.18 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 136.7, 128.8, 127.8, 122.5, 120.7, 120.1, 111.3, 103.4, 62.5, 51.8, 14.1. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₅H₁₈NO₄: 276.12358, found: 276.12307.

4.2.25. 2-(1*H*-pyrrol-2-yl)acetonitrile **14a**

Following the general procedure, **14a** was obtained as a yellow pale oil (6.3 mg, 63% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br, 1H), 6.78 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.19–6.16 (m, 1H), 6.14 (tdt, *J* = 2.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 118.8, 118.6, 116.9,

109.3, 108.3, 16.9. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₆H₇N₂: 107.06092, found: 107.06091.

4.2.26. Ethyl 2-(1*H*-pyrrol-2-yl)acetate **14b**

Following the general procedure, **14b** was obtained as a yellow pale oil (8.0 mg, 52% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 95:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 6.76 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.02 (dddt, *J* = 3.3, 2.4, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 0.8, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 123.5, 117.8, 108.4, 107.4, 61.2, 33.4, 14.3. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₈H₁₂NO₂: 154.08680, found: 154.08699.

4.2.27. Diethyl 2-(1*H*-pyrrol-2-yl)malonate **14c**

Following the general procedure, **14c** was obtained as a yellow pale oil (14.1 mg, 63% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 95:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (br, 1H), 6.92–6.71 (m, 1H), 6.25–5.99 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.22 (qd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 121.7, 118.9, 108.7, 108.4, 62.2, 51.2, 14.1. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₁H₁₆NO₄: 226.10793, found: 226.10757.

4.2.28. 2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetonitrile **15a**

Following the general procedure, **15a** was obtained as a brown oil (20.9 mg, 90% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 6.9, 1H), 7.74–7.66 (m, 3H), 7.57–7.48 (m, 2H), 7.48–7.40 (m, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 145.2, 133.2, 129.1, 128.7, 125.5, 123.0, 118.1, 115.1, 113.5, 107.9, 14.0. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₅H₁₂N₃: 234.10312, found: 234.10395.

4.2.29. Ethyl 2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetate **15b**

Following the general procedure, **15b** was obtained as a yellow pale oil (15.6 mg, 56% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7, 2H), 7.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37–7.28 (m, 1H), 7.22–7.12 (m, 1H), 6.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 145.1, 144.7, 134.1, 128.8, 128.1, 124.7, 123.9, 117.8, 113.1, 112.6, 61.8, 31.0, 14.3. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₁₇H₁₇N₂O₂: 281.12900, found: 281.12914.

4.2.30. Diethyl 2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)malonate **15c**

Following the general procedure, **15c** was obtained as a brown solid (23.9 mg, 68% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 8:2). m.p. 165–168 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31–7.23 (m, 1H), 6.85 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.26 (qd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 4H), 1.28 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 146.5, 145.9, 133.9, 129.2, 128.8, 128.4, 126.4, 125.3, 117.7, 112.1, 112.0, 62.6, 49.3, 14.1. HRMS (DART⁺) (*m/z*) [M + H]⁺: calc. for C₂₀H₂₁N₂O₄: 353.15013, found: 353.14971.

4.2.31. 2-(6-Methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetonitrile **15d**

Following the general procedure, **15d** was obtained as a brown solid (15.9 mg, 61% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). m.p. 160–163 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.58 (d,

$J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.8$, 2H), 7.17 (dd, $J = 9.3$, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.42 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.9, 144.5, 138.5, 130.3, 129.8, 128.7, 123.4, 120.7, 117.3, 117.3, 115.2, 107.3, 21.4, 18.6, 14.1. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3$: 262.13442, found: 262.13377.

4.2.32. Ethyl 2-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetate **15e**

Following the general procedure, **15e** was obtained as a brown solid (19.9 mg, 66% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). m.p. 95–100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dt, $J = 2.0$, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 9.2$, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 144.4, 144.1, 137.8, 129.5, 128.6, 127.8, 126.1, 122.2, 121.5, 116.9, 112.6, 61.7, 31.0, 21.4, 18.6, 14.3. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 309.16030, found: 309.15950.

4.2.33. 2-(6-Chloro-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetonitrile **15f**

Following the general procedure, **15f** was obtained as a brown solid (17.3 mg, 65% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). m.p. 140–144 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $J = 2.0$, 0.9 Hz, 1H), 7.71–7.65 (m, 3H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.5$, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 144.0, 132.8, 129.2, 129.0, 128.7, 127.0, 121.9, 121.0, 118.6, 114.7, 108.6, 14.1. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ 268.06415, found: 268.06472.

4.2.34. Ethyl 2-(6-chloro-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetate **15g**

Following the general procedure, **15g** was obtained as a brown solid (10.3 mg, 33% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 9:1). m.p. 105–108 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (dd, $J = 1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.84–7.78 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 9.5$, 0.9 Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.5$, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 145.8, 143.6, 133.7, 128.9, 128.7, 128.4, 126.1, 121.9, 120.9, 118.1, 113.8, 62.0, 31.0, 14.3. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 315.09003, found: 315.09028.

4.2.35. 2-(6-Chloro-2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetonitrile **15h**

Following the general procedure, **15h** was obtained as a brown solid (19.9 mg, 66% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). m.p. 165–168 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $J = 1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.6$, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.6$, 1.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 144.0, 135.1, 131.2, 129.7, 129.3, 127.1, 122.1, 120.8, 118.5, 114.3, 108.5, 13.9. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$: 302.02518, found: 302.02525.

4.2.36. 1-Morpholino-2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethan-1-one **15i**

Following the general procedure, **15i** was obtained as a brown oil (12.5 mg, 39% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 5:5). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dt, $J = 6.9$, 1.2 Hz, 1H), 7.56–7.62 (m, 3H), 7.39–7.44 (m, 2H), 7.31–7.36 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 6.80 (td, $J = 6.8$, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.21–3.27 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 5.6$, 3.7 Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.73, 145.2, 143.3, 134.3,

128.8, 128.6, 128.1, 124.8, 117.4, 113.8, 112.5, 66.8, 66.4, 46.4, 42.4, 29.9. **HRMS** (ESI) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$: 322.1555, found: 322.1553.

4.2.37. 1-(4-methoxyphenyl)-2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethanone **15j**

Following the general procedure, **15j** was obtained as brown oil (18.2 mg, 53% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.91 (m, 3H), 7.68–7.64 (m, 3H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.42–7.33 (m, 1H), 7.19 (ddd, $J = 9.1$, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80 (td, $J = 6.8$, 1.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.68 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.4, 164.2, 145.3, 144.8, 134.7, 131.0, 128.8, 128.8, 128.0, 124.5, 124.1, 117.7, 114.1, 112.4, 55.7, 34.6. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 343.14465, found: 343.14429.

4.2.38. (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetate **15k**

Following the general procedure, **15k** was obtained as a yellow pale oil (21.8 mg, 56% yield) after purification via flash column chromatography using silica gel (Hex:AcOEt; 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (dt, $J = 7.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 2H), 7.68 (dt, $J = 9.0$, 1.1 Hz, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 6.87 (td, $J = 6.8$, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (td, $J = 10.9$, 4.5 Hz, 1H), 4.11–3.98 (m, 2H), 2.00 (dtd, $J = 12.0$, 3.6, 1.8 Hz, 1H), 1.73–1.59 (m, 2H), 1.52–1.42 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H), 1.09–0.91 (m, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87–0.81 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 145.1, 144.7, 134.2, 128.8, 128.0, 126.3, 124.6, 123.8, 117.7, 113.4, 112.5, 76.0, 47.2, 40.9, 34.2, 31.5, 31.3, 26.4, 23.4, 22.1, 20.8, 16.3. **HRMS** (DART+) (m/z) [$M + H$] $^+$: calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$: 391.23855, found: 391.23825.

Acknowledgments

Financial support from PAPIIT-DGAPA (project IN210516) is gratefully acknowledged. P. L.-M. thanks CONACYT for PhD scholarship (No. 308233). J.E.D thanks to COLCIENCIAS for the financial support through the project 120365843351. We also thank R. Patiño, H. Ríos, A. Peña, E. Huerta, I. Chavez, R. Gaviño, Ma. C. García-González, L. Velasco and J. Pérez for technical support. This paper is dedicated to the memory of Sir D. H. R. Barton.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.04.079>.

References

- [1] D.H.R. Barton, S.W. McCombie, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 (1975) 1574–1585.
- [2] P. Delduc, C. Tailhan, S.Z. Zard, Chem. Commun. 4 (1988) 308–310.
- [3] For recent reviews on xanthate-based radical chemistry, see: (a) B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, Isr. J. Chem. 57 (2017) 202–217; (b) B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, Synlett 27 (2016) 680–701; (c) B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, Beilstein. J. Org. Chem. 9 (2013) 557–576; (d) S.Z. Zard, Xanthates and related derivatives as radical precursors, in: Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, Wiley, Chichester, 2012; (e) B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, Chem. Eur. J. 12 (2006) 6002–6016.
- [4] Selected examples: (a) Y.M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L.D. Miranda, Chem. Commun. (2003) 2316–2317; (b) P.E. Reyes-Gutierrez, R.O. Torres-Ochoa, R. Martinez, L.D. Miranda, Org. Biomol. Chem. 7 (2009) 1388–1396; (c) M.A. Guerrero, L.D. Miranda, Tetrahedron Lett. 47 (2006) 2517–2520; (d) L.D. Miranda, E. Icelo-Ávila, Á. Rentería-Gómez, M. Pila, J.G. Marrero, Eur. J. Org. Chem. (2015) 4098–4101. Selected examples:

- (f) N.R. Saicic, S.Z. Zard, *Chem. Commun.* 14 (1996) 1631–1632;
(f) L. Boiteau, J. Boivin, A. Liard, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 (1998) 1128–1131;
(g) L.D. Miranda, S.Z. Zard, *Org. Lett.* 4 (2002) 1135–1138.
- [5] (a) J.M.R. Narayanam, C.R.J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 102–113;
(b) M.H. Shaw, J. Twilton, D.W.C. MacMillan, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 6898–6926.
- [6] (a) L. Chenneberg, A. Baralle, M. Daniel, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Adv. Synth. Catal.* 356 (2014) 2756–2762;
(b) B.A. Vara, N.R. Patel, G.A. Molander, *ACS. Catal.* 7 (2017) 3955–3959;
(c) Q. Chang, Z. Liu, P. Liu, L. Yu, P. Sun, *J. Org. Chem.* 82 (2017) 5391–5397;
(d) L. Furst, B.S. Matsuura, J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.* 12 (2010) 3104–3107.
- [7] L. Debien, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* 48 (2015) 1237–1253.
- [8] A. Tazhe Veetil, T. Šolomek, B.P. Ngoy, N. Pavlíková, D. Heger, P. Klán, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 8232–8242.
- [9] B. Quiclet-Sire, L. Quintero, g. Sanchez-Jimenez, S.Z. Zard, *Synlett.* (2003) 75–78.
- [10] B. Quiclet-Sire, B. Sortais, S.Z. Zard, *Synlett* (2002) 903–906.
- [11] Z. Huang, J. Xu, *Tetrahedron* 69 (2013) 10272–10278.
- [12] L. Anthore, S.Z. Zard, *Org. Lett.* 17 (2015) 3058–3061.
- [13] L. Debien, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Org. Lett.* 13 (2011) 5676–5679.
- [14] C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 6496–6497.
- [15] L. El Kaïm, L. Grimaud, L.D. Miranda, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 8259–8261.
- [16] For a review see: M. Rueping, B.J. Nachtsheim Beilstein. *J. Org. Chem.* (2010). 6, 1, and references cited therein.
- [17] (a) A.G. O'Brien, A. Maruyama, Y. Inokuma, M. Fujita, P.S. Baran, D.G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53 (44) (2014) 11868;
(b) J. Gui, Q. Zhou, C.-M. Pan, et al., *J. Am. Chem. Soc.* 136 (13) (2014) 4853.
- [18] (a) Q. Chang, Z. Liu, P. Liu, L. Yu, P. Sun, *J. Org. Chem.* 82 (2017) 5391–5397;
(b) L. Furst, B.S. Matsuura, J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.* 12 (2010) 3104–3107. See also;
(c) J. Jin, D.W.C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 1565–1569;
(d) J. Xu, C. Fu, S. Shanmugam, C.J. Hawker, G. Moad, C. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 56 (2017) 8376–8383.
- [19] (a) V.M. Pérez, D. Fregoso-López, L.D. Miranda, *Tetrahedron Lett.* 58 (2017) 1326–1329;
(b) S. Wang, X. Huang, Z. Ge, X. Wang, R. Li, *RSC. Adv.* 6 (2016) 63532–63535.
- [20] The redox potentials were determined by cyclic voltammetry using a glassy-carbon electrode in a 10mM solution of [(n-Bu)₄N]PF₆, as supporting electrolyte, in degassed HPLC grade acetonitrile; using Fc⁺/Fc as internal standard under nitrogen atmosphere. Scan rate: 100 mVs⁻¹, saturated calomel electrode used as reference electrode and platinum as counter electrode.



Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 3487

Received 21st January 2020,
Accepted 21st April 2020

DOI: 10.1039/d0ob00136h

rsc.li/obc

Photocatalytic xanthate-based radical addition/cyclization reaction sequence toward 2-biphenyl isocyanides: synthesis of 6-alkylated phenanthridines†

Pedro López-Mendoza  and Luis D. Miranda *

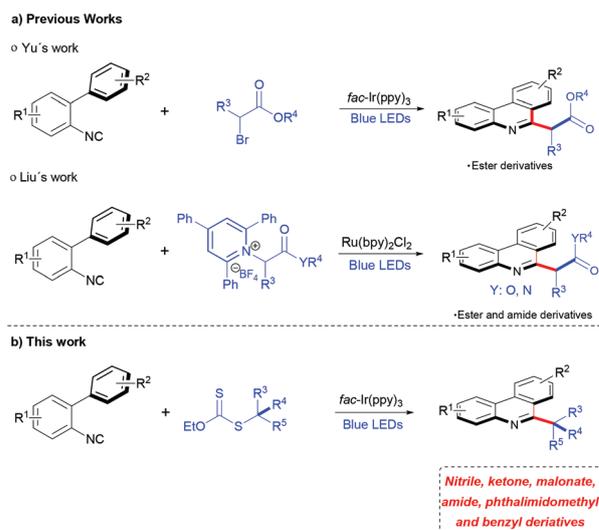
A photocatalytic xanthate-based radical addition/cyclization reaction cascade toward 2-biphenylisocyanides is described as a practical and modular approach to 6-alkylated phenanthridines. The use of xanthates as radical precursors allowed the synthesis of diversely 6-substituted phenanthridines. Electrophilic radicals derived from nitriles, aromatic and aliphatic ketones, malonates, and amide derivatives, as well as radicals derived from phthalimidomethyl and benzylic derivatives were successfully introduced. The reaction proceeds under mild conditions without a stoichiometric amount of oxidant. Thirty novel phenanthridine scaffolds were synthesized with yields ranging from 24 to 76%.

Introduction

Phenanthridines are an important class of nitrogen-containing heterocycles found in several natural products¹ and bioactive molecules,² which display a wide range of pharmacological properties, including antitumor,³ antituberculosis,⁴ antifungal⁵ and antibacterial⁶ activities. Due to these properties, various strategies for the synthesis of phenanthridines have been developed in recent years, including cycloaddition reactions,⁷ Pd-catalyzed strategies⁸ and radical cyclization approaches.⁹ Since the first report by Chatani,¹⁰ the radical cascade addition/cyclization reaction sequence toward 2-biphenyl isocyanides, also called somophilic isocyanide insertion, is one of the most common strategies to obtain 6-substituted phenanthridines.^{9,11} In these latter processes, radical species have been generated using organic peroxides and/or transition metals at high temperature.¹¹ Therefore, the search for versatile and efficient radical precursors that react under mild conditions with broad scope is an important undertaking. Photoredox catalysis has emerged as a powerful tool to gene-

rate radical species under mild reaction conditions, using visible light as the energy source.¹² Yu¹³ *et al.* reported the first example for the synthesis of 6-alkylated phenanthridines under visible-light photoredox catalysis, with α -bromoesters as radical precursors and with *fac*-Ir(ppy)₃ as photocatalyst (Scheme 1a). More recently, Liu¹⁴ and co-workers reported the preparation of 6-alkylated phenanthridines with amino acid-derived Katritzky salts as radical precursors employing visible-light photoredox catalysis with a Ru(II) complex as photocatalyst (Scheme 1a).

We have recently shown that xanthates can be activated with *fac*-Ir(ppy)₃ and blue LEDs to generate electrophilic alkyl radical species that undergo xanthate-based inter- and intramolecular group transfer processes and homolytic oxidative addition to provide several functionalized heteroaromatic systems.¹⁵ This reaction demonstrates several advantages, among them the lack of the use of a radical initiator (typically



Scheme 1 Radical addition to biphenyl isocyanides under visible-light photoredox catalysis.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, Mexico.

E-mail: lmiranda@unam.mx

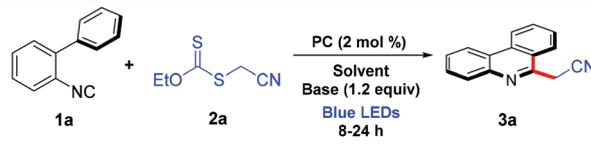
†Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/d0ob00136h

dilauroyl peroxide) and therefore, the reaction does not depend on temperature. Additionally, in the case of homolytic oxidative addition, the need for a stoichiometric quantity of oxidant is avoided. It is important to note that under classical conditions, the alkyl radical formed from the initiator might be responsible for side products with a direct impact on the yield and purity of the reaction. To expand the utility of this new activation of xanthates, we selected 2-biphenyl isocyanides as radical acceptors, which has been demonstrated to be a robust platform in cascade reactions (Scheme 1b). To the best of our knowledge, the synthesis of 6-substituted phenanthridines using xanthates as radical precursors has not yet been reported. Compared with previously reported approaches,^{9,11,13} the main advantage of using xanthates as radical precursors in the synthesis of 6-substituted phenanthridines, is the variety of alkyl moieties that could be introduced based on the numerous xanthate derivatives that might be obtained, as already reported mainly by the group of Zard¹⁶ (Scheme 1b). We have also previously demonstrated¹⁵ that under photocatalytic redox neutral conditions, not only xanthates derived from esters could be activated but also nitrile, ketone, amide and malonate derivatives, demonstrating the versatility of xanthates as radical precursors. Thus, in this manuscript, we report our observations of a xanthate-based radical induced addition/cyclization cascade to 2-biphenyl isocyanides under visible-light photoredox catalysis to obtain a small library of diversely substituted 6-alkylated phenanthridines.

Results and discussion

We first examined the reaction between 2-isocyano-1,1'-biphenyl **1a** and xanthate **2a** with *fac*-Ir(ppy)₃ (−1.73 V vs. SCE)¹⁷ as photocatalyst under blue LEDs irradiation¹⁸ (Table 1, entry 1). Gratifyingly, phenanthridine **3a** was obtained after 18 h, although in moderate yield. Motivated by this result, we proceeded to explore several other reaction conditions. When we evaluated the ratio between isocyanide and xanthate, the best result was obtained with 2.0 equiv. of isocyanide and 1.0 equiv. of xanthate (see ESI†). We found that the use of a base such as Na₂HPO₄ increased the yield and reduced the reaction time (Table 1, entry 2). Among the solvents tested, DMF gave the best results (Table 1, entries 2–4). We also probed less reductant photocatalysts such as [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]₂PF₆ (−0.96 V vs. SCE)¹⁷ and Ru(bpy)₃ (−0.86 V vs. SCE).¹⁷ As we expected, they proved to be less effective (Table 1, entries 5 and 6). Other bases such as K₃PO₄, Na₂CO₃, NaHCO₃ and 2,6-lutidine were evaluated (Table 1, entries 7–10). Only with 2,6-lutidine did the reaction work well (Table 1, entry 10), even with an efficiency comparable with Na₂HPO₄. Finally, control experiments were performed to demonstrate the necessity of all components of the reaction. As we expected, when the reaction was performed without irradiation, the reaction did not proceed, even after 24 h of reaction (Table 1, entry 11). When the reaction was performed without catalyst, but under the blue-LED irradiation, the product was obtained, although in modest yield after 24 h

Table 1 Optimization of reaction conditions

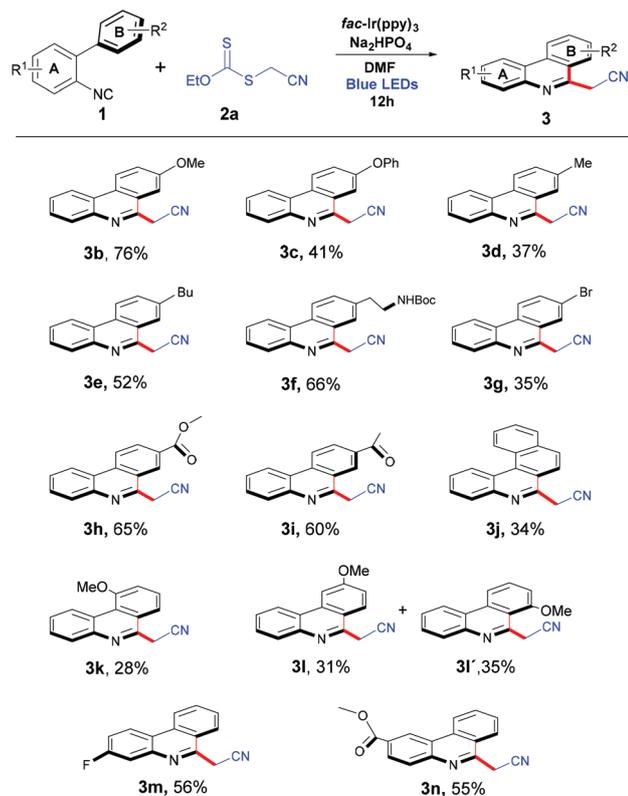


Entry	PC	Base	Solvent	Yield ^a (%)
1 ^b	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	—	DMF	31
2 ^c	<i>fac</i>-Ir(ppy)₃	Na ₂ HPO ₄	DMF	75
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ HPO ₄	DMSO	31
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ HPO ₄	MeCN	42
5	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	Na ₂ HPO ₄	DMF	42
6	Ir[(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	Na ₂ HPO ₄	DMF	27
7	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₃ PO ₄	DMF	22
8	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ CO ₃	DMF	24
9	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMF	55
10	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	2,6-Lutidine	DMF	72
11 ^d	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ HPO ₄	DMF	NR
12	—	Na ₂ HPO ₄	DMF	33
13	—	—	DMF	Traces

^a Isolated yield. ^b Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), PC (0.004 mmol, 0.02 equiv.), DMF (0.8 mL) at 30 °C, under blue LEDs irradiation (24 W). ^c Reaction conditions: **1a** (0.4 mmol, 2.0 equiv.), **2a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), catalyst (0.004 mmol, 0.02 equiv.), base (0.24 mmol, 1.2 equiv.), DMF (0.8 mL) at 30 °C, under blue LEDs irradiation (24 W). ^d Reaction in the dark.

of exposure (Table 1, entry 12). This fact, according to our previous observation,¹⁵ that xanthate derivatives produce radical species, directly under blue LEDs irradiation, presumably *via* homolytic C–S scission.¹⁹ The oxidation process in this later experiment might be a consequence of the presence of a trace amount of oxygen and/or a disproportionation process. Finally, in the absence of base and catalyst but with irradiation, only traces of **3a** were detected after 48 h of reaction (Table 1, entry 13).

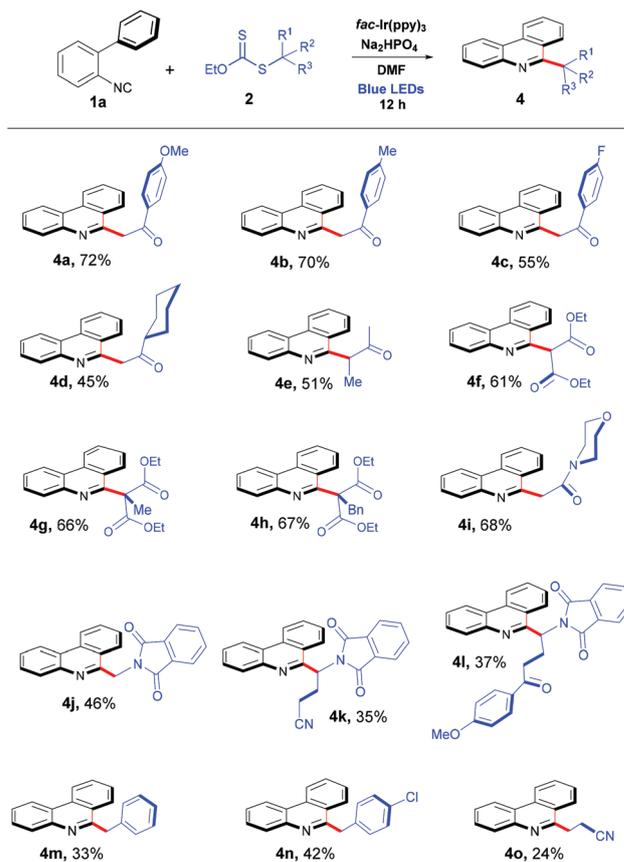
With the optimal conditions in hand, we proceed to evaluate the scope and limitations of the protocol. A variety of readily accessible 2-biphenyl isocyanides with different substituents in both aromatic rings (A and B) were examined. When the radical derived from xanthate **2a** was added to various isocyanides, yields ranging from 34% to 76% were obtained. According to the results shown in Scheme 2, the electronic effect exerted by a *para* substituent on phenyl ring B was not significant. For example, when an electron-donating methoxy group was found in the ring B, the product **3b** was obtained in 76% yield. However, when the methoxy group was replaced by a phenoxy group, the compound **3c** was obtained in only moderate yield (41%). On the other hand, when an electron-withdrawing group such as a methoxycarbonyl or an acetyl group was present in phenyl ring B, the corresponding phenanthridines **3h** and **3i**, were obtained in good yields. When the substituent was a halogen, the corresponding product was obtained in 35% yield. Although phenanthridine **3g** was obtained in moderate yield, the presence of a halogen allows to carry out further functionalizations *via* cross-coupling reactions. We also synthesized phenanthridines with an alkyl



Scheme 2 Scope of isocyanides. Reaction conditions: **1** (0.40 mmol, 2.0 equiv.), **2a** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.004 mmol, 0.02 equiv.), Na₂HPO₄ (0.24 mmol, 1.2 equiv.), DMF (0.8 mL) at 30 °C, under blue LEDs irradiation (24 W).

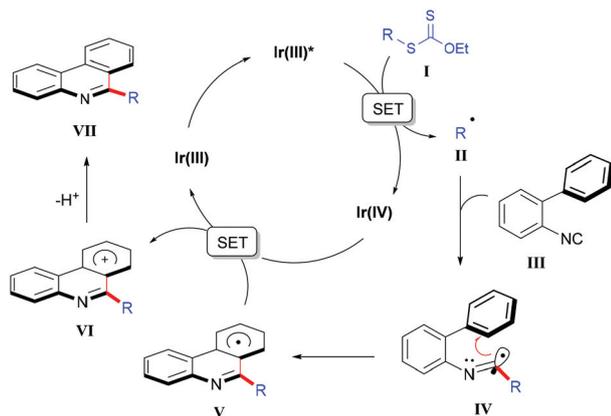
chain (**3e**), a Boc-protected amino group (**3f**), and with fused-phenyl rings (**3j**) with moderate and good yields. Furthermore, we evaluated the position of the substituent on ring B. With an isocyanide bearing a methoxy group on the *ortho* position, the corresponding phenanthridine **3k** was obtained in a low 28% yield. This result suggests that the *ortho* methoxy group might impose certain conformational restriction in the biphenyl junction in the radical cyclization event. On the other hand, when the substituent is in *meta* position, as expected a mixture of regioisomers **3l** and **3l'** was generated in 1 : 1.1 ratio. Finally, we proceeded to synthesize phenanthridines with electron-withdrawing substituents on phenyl ring A, obtaining the corresponding products **3k** and **3l**, in good yields.

Next, we turn our attention to demonstrate the substrate scope with respect to the xanthate derivative. For this purpose, we use 2-biphenyl isocyanide **1** as a model substrate in combination with xanthates with different functionalities. The results are summarized in Scheme 3. We initiated with the addition of radicals derived from different substituted acetophenones, obtaining the corresponding products **4a–4c** in moderate to good yields. Xanthates derived from aliphatic ketones (primary and secondary) were less efficient, and the phenanthridines **4d** and **4e** were obtained in moderate yields. Malonate-derived xanthate were also used as radical precursors and afforded the phenanthridine **4f** in 61% yield. Furthermore,



Scheme 3 Scope of xanthates. Reaction conditions: **1a** (0.40 mmol, 2.0 equiv.), **2** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.004 mmol, 0.02 equiv.), Na₂HPO₄ (0.24 mmol, 1.2 equiv.), DMF (0.8 mL) at 30 °C, under blue LEDs irradiation (24 W).

the addition of tertiary radicals derived from alkylated diethylmalonate xanthates gave the corresponding products **4g** and **4h** in good yields, allowing the formation of a challenging all-carbon quaternary center. We also were able to synthesize phenanthridine **4i**, in which an amide group was introduced. *S*-phthalimidomethyl xanthates has been used in the synthesis of amines²⁰ as well as transfer agents in RAFT/MADIX controlled radical polymerization.²¹ Thus, the use of this kind of xanthate derivatives afforded the expected phenanthridines **4j–4l**, bearing a masked methyleneamine group were obtained in moderate yields. These particular cases correspond to the addition of primary and secondary alpha-nitrogen radicals that have not been previously described. Benzyl xanthate derivatives were also tested, and the products **4m** and **4n** were obtained in 33 and 42% yield, respectively. Interestingly, we have found that the use of the 3-propionitrile derived xanthate afforded the expected phenanthridine **4o**, though only in 24% yield. Correspondingly, 3-propionitrile moiety was introduced *via* a non-stabilized primary alkyl radical. Thus, the highly diversified 6-alkylated phenanthridine derivatives displayed in Scheme 3, clearly demonstrates the potential of the use of xanthates as radical precursors in the photoredox somophilic isocyanide insertion.



Scheme 4 Proposed mechanism.

To gain further insights into the reaction mechanism, a fluorescence quenching experiment using xanthate **2a** was carried out. As we expected, a decrease in fluorescence was observed as the concentration of **2a** increased. The Stern–Volmer plot showed a linear variation, demonstrating that the excited state of the photocatalyst $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3^*$ could be effectively quenched by **2a**, with a quenching rate constant of $k_q = 1.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (for details see ESI†). Based on our experimental observation and previous reports,^{13–15,22} we proposed a reaction mechanism, as summarized in Scheme 4. First, the excited state $\text{Ir}(\text{III})^*$ is oxidatively quenched by **I** to generate the alkyl radical specie **II** and $\text{Ir}(\text{IV})$. Radical **II** adds to isocyanide **III** to produce the imidoyl radical **IV**, which in turn, cyclizes to the aromatic ring forming a cyclohexadienyl radical **V**. Oxidation of radical **V** by $\text{Ir}(\text{IV})$ regenerates $\text{Ir}(\text{III})$ and gives the cationic intermediate **VI**. Finally, proton abstraction assisted by the base yields 6-alkylated phenanthridine **VII**.

Conclusions

In summary, a new protocol for the synthesis of 6-alkylated phenanthridines using xanthates as radical precursors under visible-light photoredox catalysis is described. We have demonstrated that the use of xanthate-based radical chemistry broadly expands the scope and streamlines the synthesis of 6-alkylated phenanthridine derivatives through the photoredox neutral somophilic isocyanide insertion. Electrophilic radicals derived from nitriles, aromatic and aliphatic ketones, malonates, and amide derivatives, as well as radicals derived from phthalimidomethyl and benzylic derivatives, were successfully introduced. The reaction proceeds under mild conditions without a stoichiometric amount of oxidant. Thirty novel phenanthridine scaffolds were synthesized with yields ranging from 24 to 76%.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

Financial support from PAPIIT-DGAPA (project IN208719) is gratefully acknowledged. P. L.-M. thanks CONACYT for Ph.D. scholarship (No. 308233). We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta, I. Chavez, H. Ríos, R. Gaviño, B. Quiroz, Ma. C. García-González, L. Velasco, J. Pérez and A. Jiménez-Sánchez for technical support.

References

- (a) I. W. Achkar, F. Mraiche, R. M. Mohammad and S. Uddin, *Future Med. Chem.*, 2017, **9**, 933–950; (b) T. Nakanishi, M. Suzuki, A. Saimoto and T. Kabasawa, *J. Nat. Prod.*, 1999, **62**, 864–867; (c) A.-H. O. Bashir, M. Toshio, A. Shin, M. Hisashi and Y. Masayuki, *J. Nat. Prod.*, 2004, **67**, 1119–1124.
- (a) J. Bouquet, M. Rivaud, S. Chevalley, E. Deharo, V. Jullian and A. Valentin, *Malar. J.*, 2012, **11**, 1–8; (b) K. Morohashi, A. Yoshino, A. Yoshimori, S. Saito, S. Tanuma, K. Sakaguchi and F. Sugawara, *Biochem. Pharmacol.*, 2005, **70**, 37–46.
- T. Nakanishi, A. Masuda, M. Suwa, Y. Akiyama, N. Hoshino-Abe and M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 2321–2323.
- T. Ishikawa, *Med. Res. Rev.*, 2001, **21**, 61–72.
- F. Meng, G. Zuo, X. Hao, G. Wang, H. Xiao, J. Zhang and G. Xu, *J. Ethnopharmacol.*, 2009, **125**, 494–496.
- A. Parhi, C. Kelley, M. Kaul, D. S. Pilch and E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 7080–7083.
- For selected examples see: (a) L. Sripada, J. A. Teske and A. Deiters, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 263–265; (b) R. Yanada, K. Hashimoto, R. Tokizane, Y. Miwa, H. Minami and K. Yanada, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5135–5138.
- For selected examples see: (a) G. Maestri, E. Lacôte, C. Ollivier, M.-H. Larraufie, É. Derat, M. Malacria and L. Fensterbank, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 5692–5695; (b) T. Gerfaud, L. Neuville and J. Zhu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 572–577; (c) J. Peng, T. Chen, C. Chen and B. Li, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 9507; (d) X. Bao, W. Yao, Q. Zhu and Y. Xu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 7443–7450.
- For selected examples see: (a) B. Zhang, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 10792–10795; (b) Y. Cheng, H. Jiang, Y. Zhang and S. Yu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 5520; (c) Q. Wang, X. Dong, T. Xiao and L. Zhou, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4846–4849; (d) T. H. Zhu, S. Y. Wang, Y. Q. Tao, T. Q. Wei and S. Ji, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1260–1263; (e) J. Huang, Y. He, Q. Zhu, Z. Xia, J. Lei and J. Zhao, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2546–2549; (f) T. Xiao, L. Li, G. Lin, Q. Wang, P. Zhang and Z. W. Mao, *Green Chem.*, 2014, **16**, 2418–2421; (g) J. Liu, C. Fan, H. Yin, C. Qin, G. Zhang, X. Zhang, H. Yi and A. Lei, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 2145–2147; (h) S. Lu, Y. Gong and D. Zhou, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 9336–9341;

- (i) X. Zhou, P. Wang, L. Zhang, P. Chen, M. Ma, N. Song, S. Ren and M. Li, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 588–603;
- (j) L. Wang, W. Xiong, Y. Peng and Q. Ding, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 8837–8844.
- 10 M. Tobisu, K. Koh, T. Furukawa and N. Chatani, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 11363–11366.
- 11 For selected examples see: (a) D. Leifert, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 6286–6289; (b) B. Zhang, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 250–253; (c) L. Wang, W. Sha, W. Q. Dai, X. Feng, W. Wu, H. Peng, B. Chen and J. Cheng, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2088–2091; (d) Z. Q. Zhu, T. T. Wang, P. Bai and Z. Z. Huang, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 5839–5842; (e) J. J. Cao, T. H. Zhu, S. Y. Wang, Z. Y. Gu, X. Wang and S. J. Ji, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6439–6442; (f) W. Sha, J. T. Yu, Y. Jiang, H. Yang and J. Cheng, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 9179–9181; (g) Y. Xu, Y. Chen, W. Li, Q. Xie and L. Shao, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 8426–8435; (h) W. S. Guo, Q. Dou, J. Hou, L. R. Wen and M. Li, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 7015–7022; (i) W.-Q. Shi, S. Liu, C.-Z. Wang, Y. Huang, F.-L. Qing and X.-H. Xu, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 15236–15244.
- 12 For some reviews see: (a) J. M. R. Narayanam and C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 102–113; (b) J. W. Tucker and C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 1617–1622; (c) T. P. Nicholls, D. Leonori and A. C. Bissember, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, **33**, 1248–1254; (d) M. H. Shaw, J. Twilton and D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6898–6926; (e) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser and B. König, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 10034–10072.
- 13 H. Jiang, Y. Cheng, R. Wang, M. Zheng, Y. Zhang and S. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 13289–13292.
- 14 Z. F. Zhu, M. M. Zhang and F. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 1531–1534.
- 15 P. López-Mendoza, J. E. Díaz, A. E. Loaiza and L. D. Miranda, *Tetrahedron*, 2018, **74**, 5494–5502.
- 16 For recent reviews on xanthate-based radical chemistry, see: (a) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Isr. J. Chem.*, 2017, **57**, 202–217; (b) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Synlett*, 2016, **27**, 680–701; (c) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 557–576.
- 17 S. Paria and O. Reiser, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 2477–2483.
- 18 D. A. Contreras-Cruz, M. Cantú-Reyes, J. M. García-Sánchez, D. Peña-Ortíz, M. A. Sánchez-Carmona and L. D. Miranda, *J. Chem. Educ.*, 2019, **96**, 2015–2020.
- 19 A. T. Veetil, T. Solomek, B. P. Ngoy, N. Pavlíková, D. Heger and P. Klán, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 8232–8242.
- 20 B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3279–3282.
- 21 A. Postma, T. P. Davis, R. A. Evans, G. Li, G. Moad and M. S. O'Shea, *Macromolecules*, 2006, **39**, 5293–5306.
- 22 A. Kaga, X. Wu, J. Yi, J. Lim, H. Hayashi, Y. Lu, E. K. L. Yeow and S. Chiba, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2018, **14**, 3047–3058.