



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio fotocatalítico de la generación de radicales carbamoilo y su aplicación a la síntesis de la conioimida

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Eduardo Zarza Acuña

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, Febrero de 2022.



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

Estudio fotocatalítico de la generación de radicales carbamoilo y su aplicación a la síntesis de la conioimida

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Eduardo Zarza Acuña

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Instituto de Química, UNAM



Ciudad de México, Febrero 2022

Este trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 1-2 del Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez. Con el apoyo de proyecto PAPIIT (DGPA, UNAM, No. IN208719).

Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, por la beca otorgada para financiar mis estudios de maestría (No. CVU: 786618).

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, por la oportunidad de formar parte de tu grupo de investigación. Gracias por la confianza, paciencia, motivación y todo el apoyo y el conocimiento con el que has enriquecido mi formación académica.

Se agradece el soporte espectroscópico y espectrométrico por parte de los técnicos R. Patiño-Maya, Ma. P. Orta-Pérez, E. García-Ríos, A. Peña, E. Huerta, R. Gaviño, Ma. C. García-González, B. Quiroz, I. Chávez and J. Pérez. A sí mismo agradezco a la Dra. Ana Luisa Silva Portillo el apoyo en la logística del laboratorio.

Se agradece a cada uno de los miembros del jurado, por sus valiosos comentarios para el enriquecimiento de este trabajo. Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Marcos Rodríguez Hernández, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Dr. Jesús Armando Luján Montelongo y al M. en C. Blas Flores Pérez (†).

Gracias a todos mis compañeros del laboratorio 1-2 y 2-3, entre ellos Norberto González, Cynthia Orta, Ricardo Gutiérrez, Pedro López, Yoarhy Amador, Daniela Fregoso; por su apoyo y consejos durante mi estancia en el laboratorio.

Gracias a mis padres y hermano por su apoyo para lograr este trabajo.

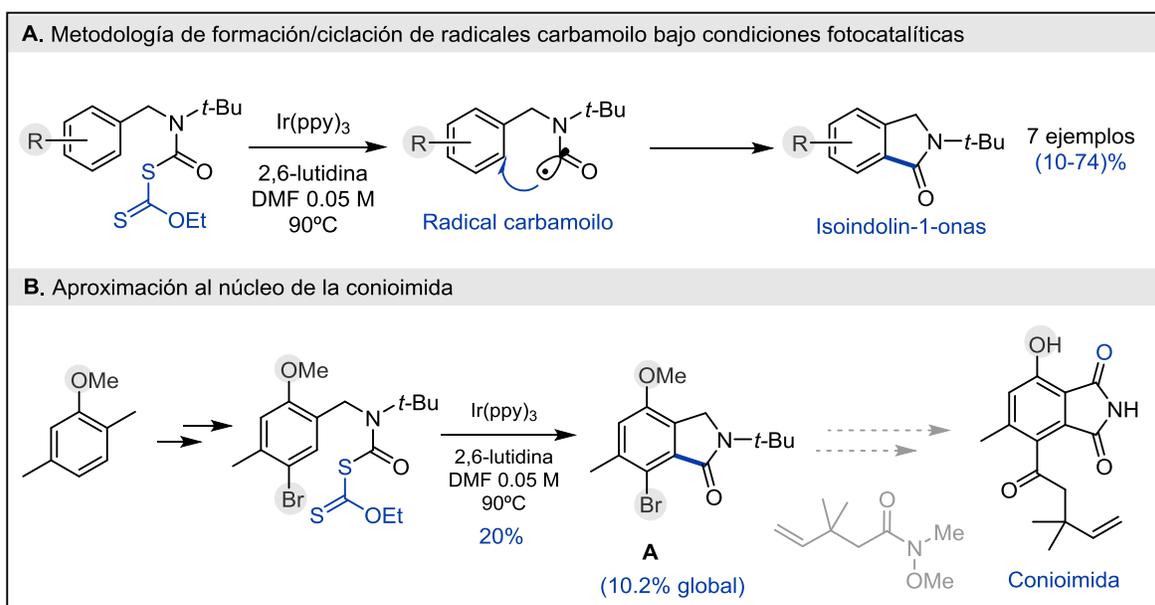
Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, al Instituto de Química y la Facultad de Química, por prestarme un lugar para crecer personalmente y contribuir a la generación de conocimiento.

Tabla de Contenido

1. Resumen.....	5
2. Introducción.....	6
3. Antecedentes.....	6
3.1 Generalidades de radicales libres.....	6
3.2 Radicales carbamoilo.....	8
3.3 Fotocatálisis.....	9
4. Planteamiento del problema.....	11
5. Objetivo.....	12
6. Resultados y discusión.....	12
6.1 Preparación de xantatos.....	12
6.2 Reacciones fotocatalíticas.....	13
6.3 Síntesis de la conioimida.....	17
7. Conclusiones.....	19
8. Sección experimental.....	19
9. Referencias.....	25

1. Resumen

En este trabajo se llevó a cabo un estudio preliminar para la búsqueda de condiciones fotocatalíticas para la generación de radicales carbamoilo, a partir de los correspondientes xantatos, y su subsecuente ciclación oxidativa sobre un sistema aromático. Se describe una metodología discreta para la obtención de isoindolin-1-onas, utilizando $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (2 mol %) como fotocatalizador, bajo irradiación con luz visible proveniente de una tira de LEDs azules, preparando siete compuestos con rendimientos moderados. El ciclo catalítico supone la reducción del grupo xantato por parte del complejo de iridio excitado, lo que induce la formación del radical carbamoilo, el cual se cicla sobre el sistema aromático. Finalmente, el ciclo catalítico se cierra cuando el complejo de iridio oxidado se reduce mediante la oxidación del radical intermediario, lo cual regenera la aromaticidad del sistema bencenoide. Como una aplicación de la metodología, se llevaron a cabo estudio hacia la síntesis total de la Conioimida, a partir del 2,5-dimetilanisol. Este estudio permitió obtener el intermediario **A** en un rendimiento global del 10.2%.



2. Introducción

El continuo desarrollo de nuevas metodologías para la formación de enlaces C-C es un objetivo persistente en la química orgánica. En este contexto, las reacciones mediadas por radicales libres se han convertido en una de las opciones más importantes para alcanzar dicha meta.¹ Anteriormente, en la mayoría de las ocasiones, la formación de estas especies involucraba el uso de agentes externos como iniciadores radicalarios, o bien agentes oxidantes o reductores, de tal modo que se obtenían subproductos no deseados que además resultaban ser tóxicos y de difícil manejo. En años recientes, se han venido desarrollando metodologías que ofrecen una alternativa práctica y más limpia para la generación y manipulación de las reacciones via radicales libres, las cuales permiten crear uno o varios enlaces C-C (reacciones en cascada), en una misma operación.^{1,2}

Si bien es cierto que se conoce desde hace mucho tiempo que la luz es capaz de fragmentar enlaces para la formación de radicales libres, el uso de luz de la región visible del espectro electromagnético no parecía una alternativa de gran utilidad, debido a la baja energía que posee dicha radiación. Sin embargo, en los años recientes el uso de un fotocatalizador ha permitido utilizar la luz visible como fuente de energía en muchas transformaciones químicas. De esta manera, el desarrollo de metodologías que permitan la generación de especies radicalarias de diferente naturaleza, utilizando luz visible como fuente de energía, representa una contribución importante en el avance de la química orgánica.^{2,6}

3. Antecedentes

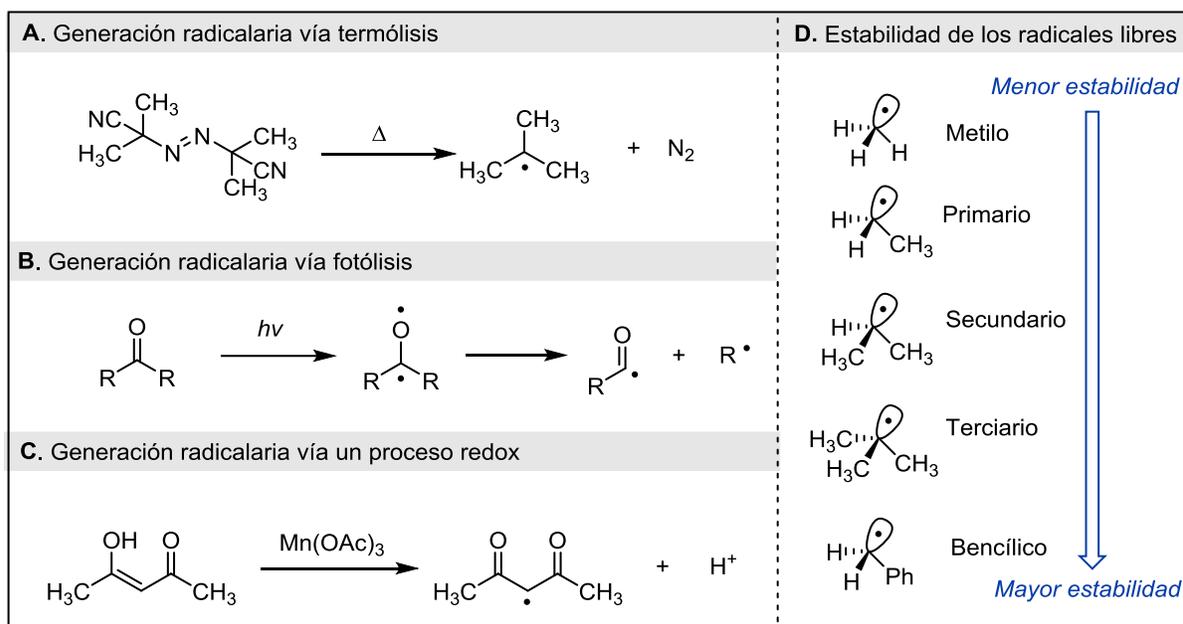
3.1 Generalidades de Radicales Libres

Los radicales libres son especies químicas cuya suma de espines electrónicos es diferente de cero, es decir, poseen al menos un electrón desapareado. Dado este hecho, y que los electrones tienden a coexistir apareados, los radicales libres son especies muy reactivas. A diferencia de las especies iónicas (cationes y aniones), los radicales libres son neutros (mismo número de protones que de electrones), por lo que son capaces de reaccionar entre sí; además no se solvatan, por lo que las reacciones no son afectadas considerablemente por la polaridad de los disolventes.⁴

Los radicales libres centrados en un átomo de carbono son los que han recibido mayor atención. Esto por la importancia que implica la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. No obstante, es posible generar radicales libres centrados en una variedad de átomos de la tabla periódica y todos ellos son útiles dentro de las metodologías existentes en la síntesis orgánica.

En principio, la formación de radicales libres puede llevarse a cabo prácticamente a partir de cualquier enlace covalente, siempre que se aplique la energía necesaria para romper dicho enlace de forma homolítica. Sin embargo, la ruptura de enlaces heteroátomo-heteroátomo, carbono-halógeno y carbono-heteroátomo son las opciones más recurrentes para generar de manera

eficiente radicales libres. Es posible generar radicales libres de forma térmica (por ejemplo, la fragmentación térmica del AIBN – termólisis – Esquema 1A); fotoquímica (por ejemplo, la generación del diradical de un grupo carbonilo por irradiación – fotólisis – Esquema 1B) o bien por procesos de óxido-reducción (por ejemplo la formación del radical malonato por oxidación con acetato de manganeso (III) – proceso redox – Esquema 1C).



Esquema 1. Formación y estabilidad de radicales.

Los radicales en general se pueden estabilizar por conjugación o mesomería y/o por hiperconjugación. Los efectos polares juegan un papel menos importante en la estabilización de los radicales libres, por ser neutros. Existen radicales de tipo σ en los cuales el electrón desapareado se encuentra ocupando un orbital híbrido con cierto carácter s. Adicionalmente, existen los radicales tipo π en los cuales el electrón desapareado se encuentra en un orbital p .⁴ Debido básicamente a los fenómenos de hiperconjugación en cada especie, el orden decreciente de estabilidad en los radicales libres alquilo es: $1^\circ < 2^\circ < 3^\circ < \text{bencilo}$.⁴ Evidentemente, el radical bencilo está más estabilizado por la mesomería con el anillo de benceno.

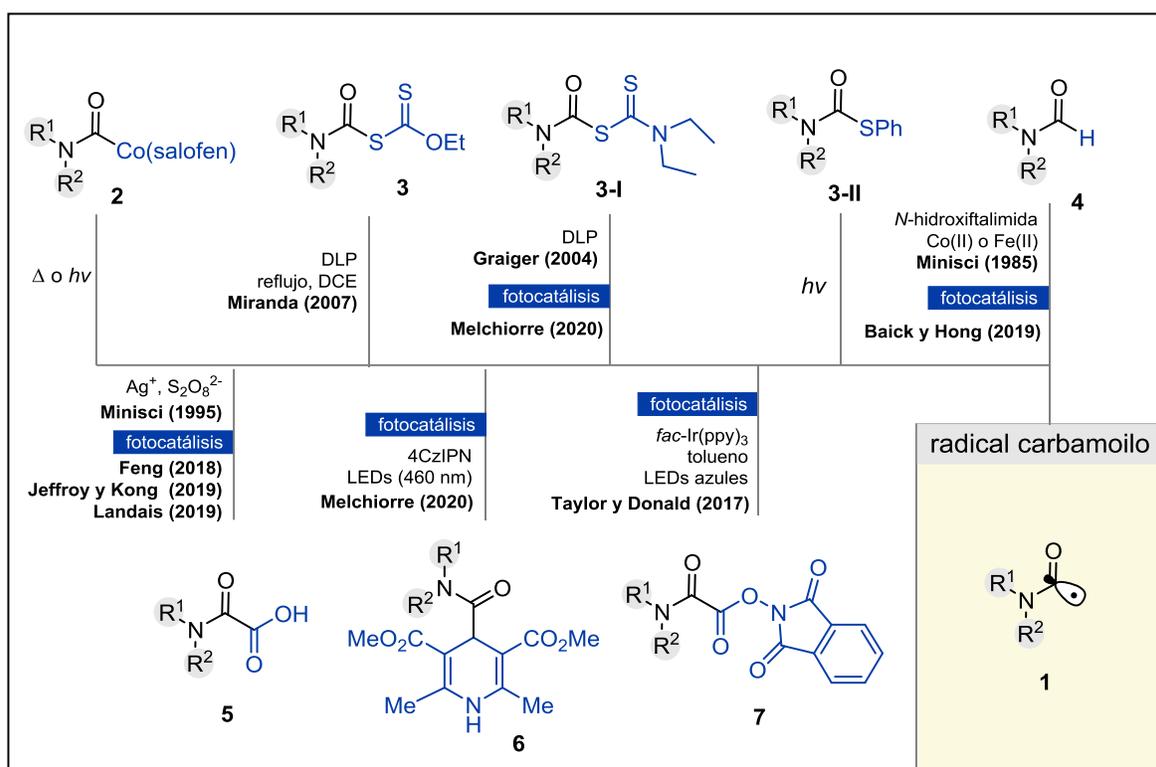
Los radicales libres pueden llevar a cabo reacciones de adición sobre sistemas π y sustitución sobre ciertas moléculas. Las reacciones de adición permiten generar nuevos enlaces C-C, esto cuando el radical se adiciona a una olefina o algún sistema aromático; mientras que las reacciones de sustitución mayormente permiten el intercambio de átomos o grupos.

Las reacciones vía radicales libres son una herramienta fundamental en el armario de un químico sintético, dado que los procesos radicalarios permiten construir moléculas que a veces resultan realmente difíciles de obtener a través de la química iónica tradicional. La adición de radicales libres a sistemas aromáticos es una transformación de mucho interés pues representa una alternativa a las reacciones aromáticas clásicas (S_EAr y S_NAr). Generalmente, estas reacciones radicalarias requieren de un agente oxidante para restaurar la aromaticidad, esto una vez que el radical se ha adicionado al sistema y formado el radical intermediario. De este modo, el desarrollo

de nuevas metodologías que eviten el uso de agentes oxidantes estequiométricos es de interés continuo en la química orgánica.⁴

3.2 Radicales carbamoilo

Los radicales libres llamados *carbamoilo 1* (Esquema 2), son una clase de radicales centrados en el átomo de carbono que soporta un grupo carbonilo adyacente a un átomo de nitrógeno. Estos se pueden considerar como los radicales libres derivados de la abstracción del átomo de hidrógeno de una formamida. Los radicales de este tipo son radicales σ , en los que el electrón desapareado está ubicado en el orbital sp^2 del átomo de carbono.



Esquema 2. Formación de radicales carbamoilo.

Los radicales carbamoilo se pueden generar a través de la ruptura homolítica del enlace C-X de los compuestos tipo amida $R_2N(C=O)X$, tales como los compuestos de cobaltosalofen de amidas¹⁰ **2**, derivados organosulfurados como carbamoil xantatos **3**^{9a,b} y/o carbamoil ditiocarbamatos **3-I**^{9c} utilizando de peróxidos orgánicos como iniciadores y oxidantes. También se pueden generar los derivados organosulfurados **3-II**^{9d} (Esquema 2). Otra opción para la formación de estos radicales, es bajo las condiciones de reacción de Minisci, en donde el radical carbamoilo se genera a partir de la abstracción del átomo de hidrógeno de la formamida **4**, que en este caso es usada como disolvente, en presencia de oxígeno, *N*-hidroxiftalimida y una cantidad catalítica de Co(II) o Fe(II).^{11a} Este mismo grupo de investigación, creó un método simple de preparación de isocianatos mediante la formación de radicales carbamoilo, los cuales

son oxidados para obtener los productos finales. Este método emplea la descarbonilación de ácidos oxámicos (**5**) para la formación de los radicales carbamoilo.^{11b}

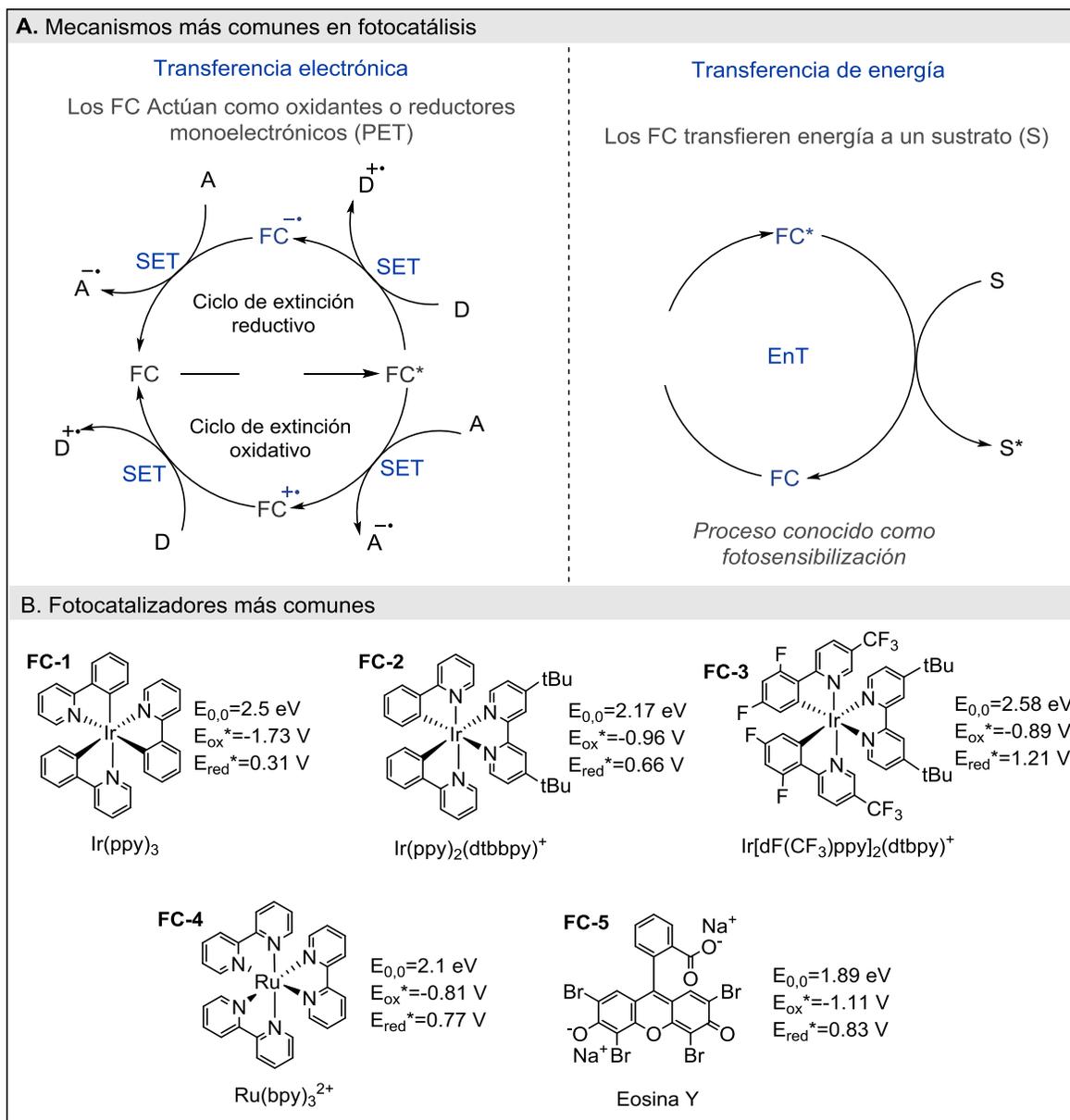
Recientemente, han surgido opciones para la formación de radicales carbamoilo usando fotocatalisis, permitiendo acceder a estas especies de manera más limpia y controlada. En este contexto, Baick y Hong describieron un método fotocatalítico para la generación de radicales carbamoilo a partir de las correspondientes formamidas (**4**) utilizando un fotocatalizador derivado de quinolinonas 3-fosfonadas, irradiando con LEDs azules.¹² Un método fotocatalítico a partir de ácidos oxámicos **5** fue recientemente informado por el grupo de Feng. Este método utiliza el fotocatalizador Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₃ y LEDs azules a 30 °C (Esquema 2).^{13a} Jeffroy y Kong describieron también que los ácidos oxámicos **5** y/o oxamatos de potasio se fragmentan al correspondiente radical carbamoilo, bajo condiciones de irradiación con LEDs azules en presencia del fotocatalizador tetrafluoroborato de 9-mesitil-3,6-di-*ter*-butil-10-fenilacridin-10-io y persulfato de potasio.^{13b} Similarmente, Landais y colaboradores describieron un método fotocatalítico a partir de los derivados oxámicos **5** utilizando el fotocatalizador 4CzIPN [1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobencen 2,4,5,6-tetrakis(9*H*-carbazol-9-il)isofталонitrilo].^{13c} Otro ejemplo es a través de la fragmentación y descarbonilación de *N*-hidroxiftalamido oxamidas **7** para la formación de 3,4-dihidroquinolin-2-onas (Esquema 2).¹⁴ El grupo de Melchiorre publicó un artículo referente a la generación de radicales carbamoilo bajo condiciones fotocatalíticas, a partir de 4-carbamoil-1,4-dihidropiridinas **6**.^{15a} El mismo año Konev y Wangelin describieron una metodología similar a partir de derivados similares de 4-carbamoil-1,4-dihidropiridinas (**6**).^{15b} Cabe destacar que durante la ejecución del presente trabajo el grupo de Melchiorre describió el uso de carbamoil ditiocarbamatos del tipo **3-I** generados *in-situ* catalíticamente a partir del correspondiente cloruro de carbamoilo, para la generación del correspondiente radical bajo condiciones fotocatalíticas.^{15c}

3.3 Fotocatálisis

El uso de luz de la región visible del espectro electromagnético para inducir una transformación química, en presencia de un catalizador es considerado como fotocatalisis. Actualmente, los fotocatalizadores más comunes son compuestos de coordinación principalmente con un centro metálico como Iridio o Rutenio, aunque los organofotocatalizadores están tomando cada vez mayor relevancia. En general, en estos procesos el fotocatalizador absorbe luz radiante para llegar a un estado excitado, el cual es el responsable de promover transformaciones químicas en los sustratos correspondientes⁵, a través de una transferencia monoeléctronica (SET) o de un fotón. La fotocatalisis ha emergido como una herramienta que permite generar radicales libres de una manera eficiente y práctica, pues se evita el uso de iniciadores radicalarios, oxidantes o reductores fuertes, así como luz UV de alta energía.⁷

Así, el fotocatalizador debe ser capaz de absorber luz visible para pasar a un estado excitado capaz de inducir una transferencia electrónica hacia el sustrato. Eso genera especies radical catiónicas o aniónicas que posteriormente forman radicales libres por fragmentaciones

heterolíticas. Otra alternativa es que el estado excitado transfiera energía (un fotón, ET) hacia el sustrato para desencadenar la fragmentación de ciertos enlaces y formar radicales libres.^{6,7}



Esquema 3. Mecanismos de reacción involucrados en la fotocatalisis y Fotocatalizadores de mayor uso y sus potenciales redox.

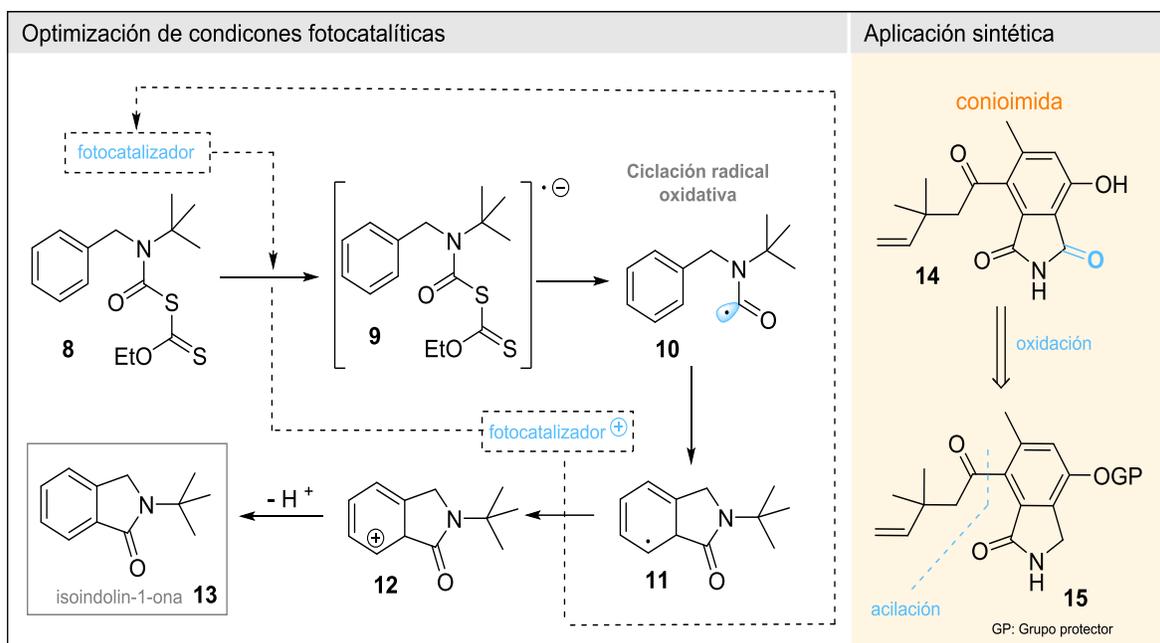
En el Esquema 3 se observa como sucede este tipo de catálisis. Al ser irradiado, el fotocatalizador (**FC**) alcanza un estado excitado (**FC***). Posteriormente, el FC-excitado es capaz de actuar como un agente oxidante o como un agente reductor, según sean las condiciones en las cuales se encuentre. Si se encuentra frente a un sustrato capaz de aceptar un electrón (**A**), el FC se oxidará y más tarde en el ciclo catalítico se reducirá al encontrarse con una especie donadora de electrones (**D**), para así regresar a su estado basal. De manera similar, si se encuentra frente a un

donador de electrones el FC se reducirá y eventualmente se oxidará para regresar a su estado basal.⁵

El fotocatalizador puede ejecutar un ciclo oxidante o un ciclo reductor, dependiendo de las condiciones a las que se exponga y a los sustratos. Para anticipar el éxito de un ciclo catalítico, principalmente se debe conocer si los potenciales de reducción u oxidación del FC empalman con los potenciales de los reactivos o sustratos con los que se desea llevar a cabo la transformación química.⁷ En el Esquema 3 se muestran los fotocatalizadores que más aplicaciones han encontrado actualmente, así como algunas de sus propiedades redox.⁷

4. Planteamiento del problema

Aunque ya es conocida la formación de radicales carbamoilo a partir de sus respectivos xantatos (**3**, Esquema 2),⁹ esta transformación involucra el uso de iniciadores radicalarios y oxidantes en cantidades estequiométricas (peróxido de dilauoilo, DLP), los cuales son peligrosos, además de generar residuos que suelen interferir en el proceso de purificación del producto de interés. En este sentido, es deseable desarrollar una metodología que permita la formación de estos radicales carbamoilo, de una manera más práctica y limpia. En este trabajo se planteó el estudio de la fragmentación fotocatalítica con luz visible de los xantatos derivados de *N*-ter-butilbencilamina **8**. Cabe mencionar que en estudios anteriores se había observado que el grupo *ter*-butilo es necesario para que el xantato sea estable; aunque este grupo a su vez puede ser removido en medio ácido después de la ciclación.⁹ Se plantea efectuar el ensayo tanto con fotocatalizadores de rutenio e iridio como con el organocatalizador eosina Y, para llevar a cabo la síntesis de las correspondientes isoidolin-1-onas (**13**). Se espera que el FC-excitado reduzca al xantato por una transferencia monoelectrónica para generar un radical anión **9**, el cual se fragmentará en el radical carbamoilo (**10**) y el anión xantogenato. El radical carbamoilo se ciclará sobre el sistema aromático para producir un radical conjugado **11**, que será oxidado **12** por la forma oxidada del fotocatalizador lo que permitirá regenerar el fotocatalizador y formar el producto esperado **13** (Esquema 4). El producto natural conioimida (**14**) posee una ftalimida en su núcleo central, la cual en principio podría ser preparada mediante la oxidación de la correspondiente isoindolin-1-ona (**15**) e introduciendo la cetona lateral a través de una acilación con el agente acilante adecuado. La síntesis de la conioimida se propuso como un objetivo asequible, una vez que se establezcan las condiciones óptimas para la generación fotocatalítica de radicales carbamoilo.



Esquema 4. Planteamiento general del proyecto.

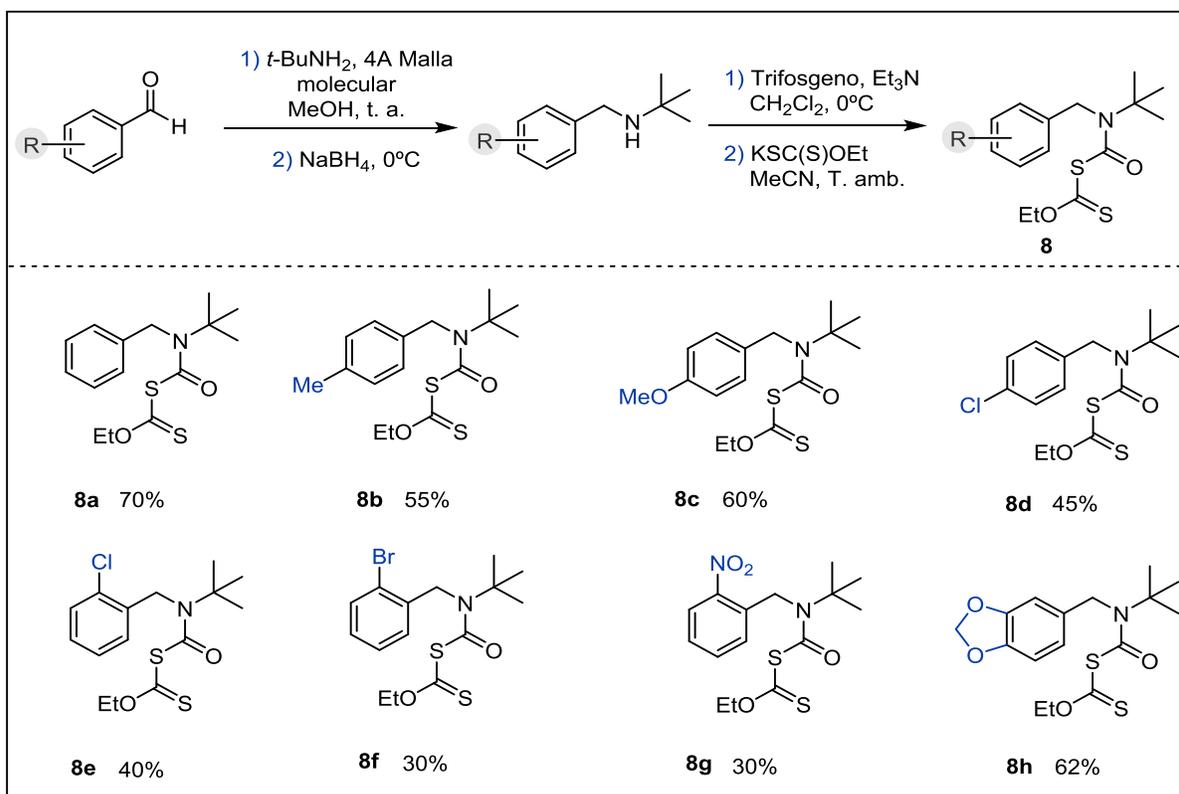
5. Objetivo

Optimizar las condiciones fotocatalíticas con luz visible para la síntesis de isoindolin-1-onas, a través de la generación de radicales carbamoilo y aplicar la metodología a la síntesis del producto natural conioimida.

6. Resultados y discusión

6.1 Preparación de xantatos

El trabajo comenzó con la preparación de los xantatos **8**, precursores del radical carbamoilo que se requería para este estudio. Esto se llevó a cabo reproduciendo la metodología reportada por nuestro grupo de investigación.^{9, 10} La estrategia inició con una aminación reductiva con *tert*-butilamina de los respectivos benzaldehídos. Posteriormente, se procedió a generar los cloruros de amidoilo utilizando trifosgeno en diclorometano. En seguida el disolvente se intercambiò por acetonitrilo y se agregó el *O*-etilxantogenato de potasio para llegar a los carbamoilxanthatos requeridos. El Esquema 5 muestra los productos (**8a-h**) obtenidos, así como sus rendimientos globales en las tres etapas.



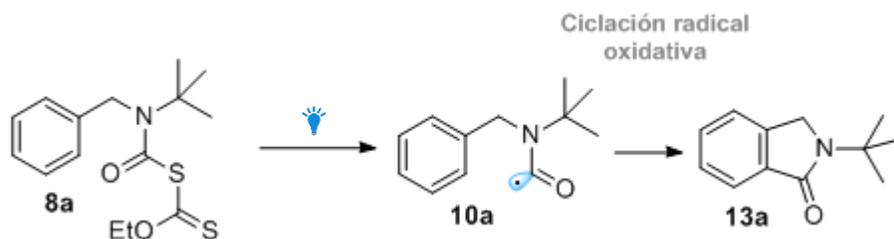
Esquema 5. Proceso de síntesis de xantatos y compuestos obtenidos.

6.2 Reacciones fotocatalíticas

El estudio para evaluar la formación del radical carbamoilo **10a**, bajo condiciones de fotocatalisis inició utilizando el xantato electrónicamente neutro **8a**, como modelo. En primer lugar, la reacción se ensayó en dimetilformamida y en acetonitrilo, disolventes utilizados normalmente en este tipo de reacciones (ver Tabla 1). Estos experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (experimentos 1 y 2), irradiando la solución con luz proveniente de LEDs azules, durante 18 horas, en ausencia de un fotocatalizador (FC). Esto último por la experiencia que habíamos tenido con otros xantatos alfa-carbonilo que son sensibles a la fragmentación fotocatalítica con luz LED.^{9, 10} En estos experimentos se observó la formación del producto aunque en un bajo rendimiento. Posteriormente, se llevó a cabo un experimento utilizando el fotocatalizador Ir(ppy)₃, con el cual se observó un ligero incremento en el rendimiento hasta 42% (experimento 3). Los fotocatalizadores Ru(bpy)₃Cl₂, y Eosina Y, no representaron ninguna ventaja en la eficiencia (experimentos 4 y 5). Posteriormente, se llevó a cabo la evaluación del efecto de la temperatura tomando como fotocatalizador al Ir(ppy)₃, que había dado los mejores resultados a temperatura ambiente. Como se puede ver en la Tabla 1, cuando la reacción se llevo cabo a 80 °C, en solo 4 horas el rendimiento de la reacción subió a 54% (experimento 7). A 0 °C la reacción no avanzó mucho y en un tiempo más prolongando el rendimiento disminuyó (experimentos 6, 8 y 9). En ausencia del FC a 80 °C, por 8 horas en DMF el rendimiento baja sensiblemente

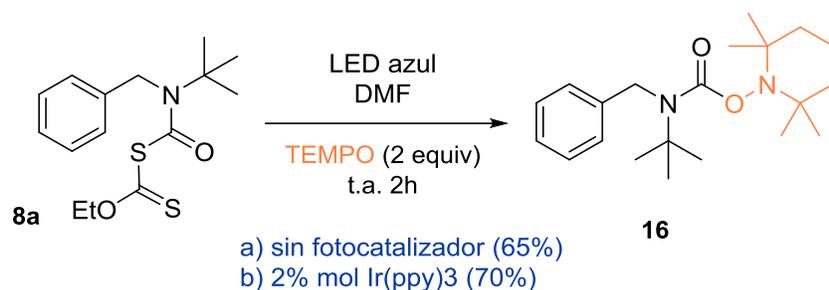
(experimento 10). Lo mismo sucede cuando la temperatura se aumenta a 120 °C (experimento 11).

Tabla 1. Fotólisis de xantato **8a**.



Exp.	Temp.	FC	Disolv.	Rend. 3a	Tiempo
1	t. a.	---	DMF	25 %	18 h
2	t. a.	---	MeCN	29 %	18 h
3	t. a.	Ir(ppy) ₃ (2%)	DMF	42 %	18 h
4	t. a.	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (2%)	DMF	28 %	18 h
5	t. a.	Eosin Y (20 %)	DMF	19 %	24 h
6	0 °C	Ir(ppy) ₃ (2%)	DMF	22 %	8 h
7	80 °C	Ir(ppy) ₃ (2%)	DMF	54 %	4 h
8	80 °C	Ir(ppy) ₃ (2%)	DMF	45 %	8 h
9	80 °C	Ir(ppy) ₃ (5%)	DMF	40 %	8 h
10	80 °C	---	DMF	36 %	8 h
11	120 °C	---	DMF	44 %	8 h

Con estos primeros experimentos se concluyó que la temperatura tiene una influencia determinante en la eficiencia de la reacción. Así mismo, aparentemente la DMF funciona mejor como disolvente, por lo que se decidió utilizarla en el resto de los experimentos. Por otro lado, el obtener el producto deseado (aunque en rendimiento bajo, experimento 1, 10 y 11) en ausencia de un fotocatalizador y con tan solo la irradiación de luz LED, permitió reconocer que el xantato es fotosensible a la radiación a la cual se está exponiendo. Así, surgió la idea de cuantificar la formación del radical carbamoilo tanto en presencia del fotocatalizador como en su ausencia. Para este fin, la reacción se llevó a cabo empleando el radical persistente TEMPO (esquema 6), esto con la finalidad de atrapar el radical carbamoilo (**10a**) y formar el producto de acoplamiento **16**. Al realizar estos experimentos se encontró con que el radical carbamoilo (**10a**) se genera con una eficiencia más o menos similar tanto en la presencia del fotocatalizador (70% de rendimiento) como en su ausencia (65% de rendimiento). De esta manera, se puede inferir que la fragmentación del carbamoil xantato no es dependiente del fotocatalizador y se lleva a cabo fotolíticamente, únicamente con la luz LED. Por lo tanto, podemos suponer entonces que la eficiencia del proceso global se ve disminuida en la etapa de la ciclación sobre el anillo de benceno y muy seguramente en el proceso de oxidación para la rearomatización del intermediario en la formación de la isoindolin-1-ona. En este sentido, aparentemente la ciclación se favorece con la temperatura y la oxidación con la presencia del fotocatalizador.



Esquema 6. Captura de radical carbamoilo.

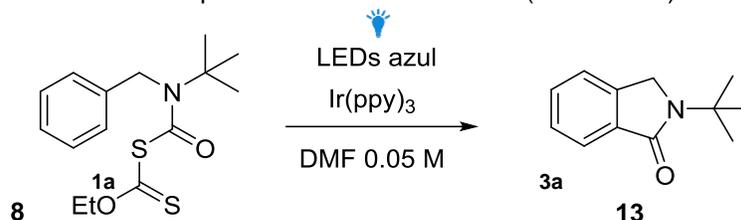
Como se ha mencionado el proceso de sustitución homolítica en un sistema aromático, es un proceso de adición oxidativa, por lo que con los datos recabados hasta ese momento, se pensó que la formación eficiente del producto (**13a**) necesitaría de la adición de agentes externos, tales como bases y/o agentes oxidantes (sustancias de sacrificio).

La búsqueda de las mejores condiciones de reacción para obtener **13a**, fue un proceso de escrutinio largo (ver Tabla 2). En los experimentos en donde se usó diisopropiletilamina (DIPEA, experimentos 1 a 5) o trietilamina (TEA, exp. 6 y 9), en combinación con bases inorgánicas como fosfato dibásico de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, se observó formación del producto, pero el rendimiento no alcanzó ni el 50 %. El uso de un agente oxidante como etilhexanoato de cobre, tampoco tuvo un impacto en el rendimiento de la reacción (exp. 8). Cuando se utilizaron 2.1 equivalentes de 2,6-lutidina, en presencia del FC el rendimiento no se vio afectado (exp. 11). Sin embargo, sorprendentemente cuando el experimento se llevó a cabo en ausencia del FC (exp. 10) el rendimiento aumentó hasta un 50% a 80 °C y cuando se elevó la temperatura 10 °C el rendimiento llegó hasta 64% en ausencia del FC y en presencia del FC (1% mol) el rendimiento fue prácticamente el mismo (experimentos 14 y 15). Es importante señalar que de alguna manera la 2,6-lutidina está ayudando a la ciclación y rearomatización del sistema, en el proceso de ciclación radical oxidativa. Es así como se tomaron las condiciones de los experimentos 14 y 15 como las óptimas, por lo que se procedió a llevar cabo la ciclación con los xantatos sintetizados anteriormente (esquema 5). Los resultados se muestran en el Esquema 7.

Como se puede observar, la formación de las isoindolin-1-onas se llevó a cabo en rendimientos de bajos a moderados. Este hecho podría justificarse al pensar en el mecanismo de reacción por el cual son obtenidos los productos de interés. Aunque se observó de manera temprana que la formación del radical (**10a**) era eficiente al ser únicamente irradiado, el proceso de adición no se comportó así, y sí se vio aparentemente beneficiado al hacer uso del fotocatalizador. Es notable que, al realizar los experimentos finales, aunque el rendimiento de (**13a**) usando el par de condiciones más eficientes fue casi idéntico, para los 3 ejemplos más en donde se preparó la misma isoindolino-1-ona el rendimiento ya no fue tan semejante. En este sentido, aunque es complicado definir qué proceso promueve la reacción química con la información que se tiene, es probable que la adición radicalaria se lleve a cabo tanto por una transferencia electrónica del FC al xantato, como por un posible complejo donador-aceptor entre los xantatos y la 2,6-

lutidina, pues se observa que la presencia de esta molécula permitió obtener los productos de interés. Quizás este complejo si se vea afectado grandemente por la distribución electrónica en el anillo de benceno, por lo que el rendimiento varia por el cambio de los sustituyentes.

Tabla 2. Optimización de condiciones (cotinuación).

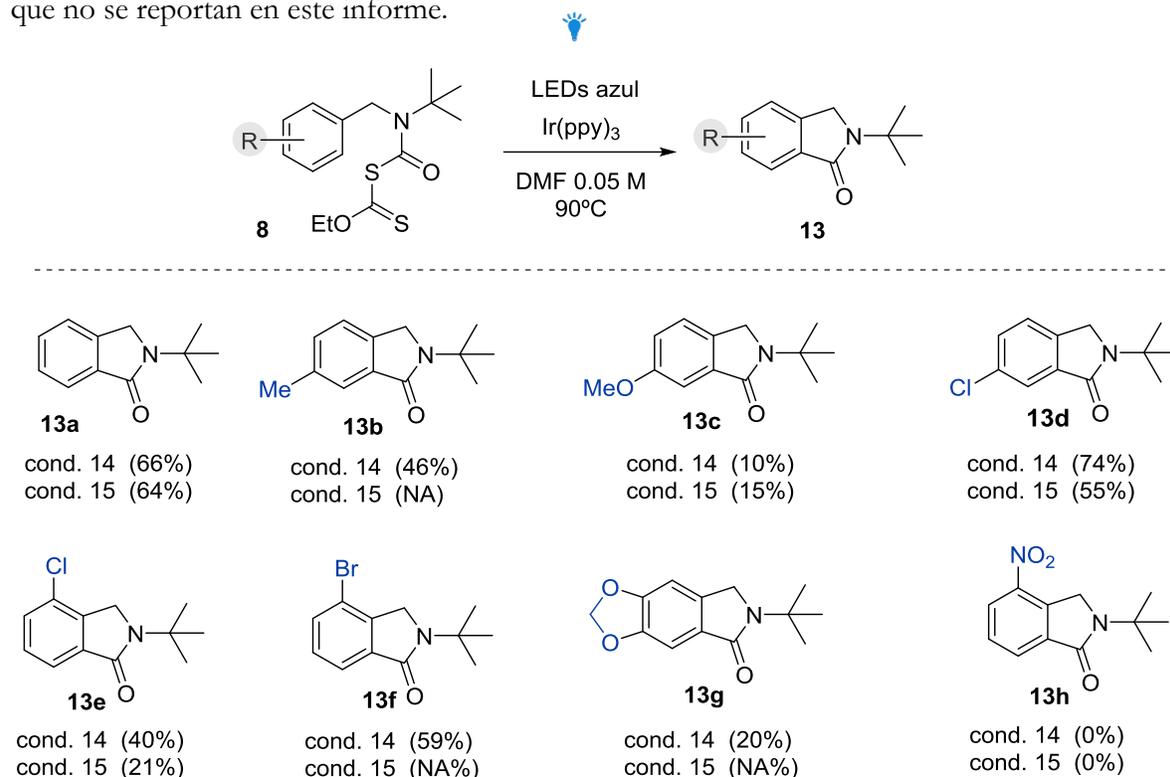


Exp.	Agente de sacrificio y/o base	Temp.	Rend. 13a
1	DIPEA (2 Equiv)	80	24 %
2	DIPEA (5 Equiv)	80	35 %
3	DIPEA (1 equiv) K ₂ HPO ₄ (1 Equiv)	80	31 %
4	DIPEA (1 Equiv) NaHCO ₃ (1 Equiv)	80	25 %
5	DIPEA (1 Equiv) K ₂ CO ₃ (1 Equiv)	80	42 %
6	TEA (1 Equiv) K ₂ CO ₃ (1 Equiv)	80	43 %
7	K ₂ CO ₃ (1.2 Equiv)	80	23 %
8	TEA (1 Equiv), Cu(II) ethilhexanoato	80	32%
9	TEA (1 Equiv), Cs ₂ CO ₃ (2 Equiv)	80	36 %
10	2,6-Lutidina (2.1 Equiv), sin FC	80	50 %
11	2,6-Lutidina (2.1 Equiv)	80	24 %
12	2,6-Lutidina, (2.1 Equiv), (0.1 M)	80	52 %
13	2,6-Lutidina, (1.2 Equiv)	80	41 %
14	2,6-Lutidina (3 Equiv), 1 mol % del FC	90	66 %*
15	2,6-Lutidina (3 Equiv), sin FC.	90	64 %*

En todos los experimentos se colocó 2.0 mol % de Ir(ppy)₃, excepto en las entradas 10, 14 y 15. Todos los experimentos se llevaron a cabo a una concentración 0.05M excepto en la entrada 12.

Para tratar tanto de elucidar lo que sucede exactamente, como para aumentar el rendimiento de la formación de las isoindolin-1-onas, es necesario realizar estudios adicionales sobre los xantatos precursores del radical carbamoilo. En primer lugar, se podría determinar la longitud de onda de máxima absorción de los xantatos, de manera que se puedan estudiar los cambios en función de los sustituyentes cuando son irradiados con luz visible. Se trataría de identificar la formación del complejo donador-aceptor entre los xantatos con la 2,6-lutidina, mediante la observación de un desplazamiento batocrómico cuando se irradia la mezcla de reacción con ambas sustancias. Resulta importante determinar exactamente el potencial de reducción de los xantatos para utilizar FCs más eficientes. Por otro lado, probablemente el proceso de oxidación del anillo aromático

no está siendo eficiente, por lo que se podrían buscar oxidantes más efectivos. Algunos de estos estudios fueron interrumpidos por la emergencia sanitaria y no fue posible concluirlos, por lo que no se reportan en este informe.

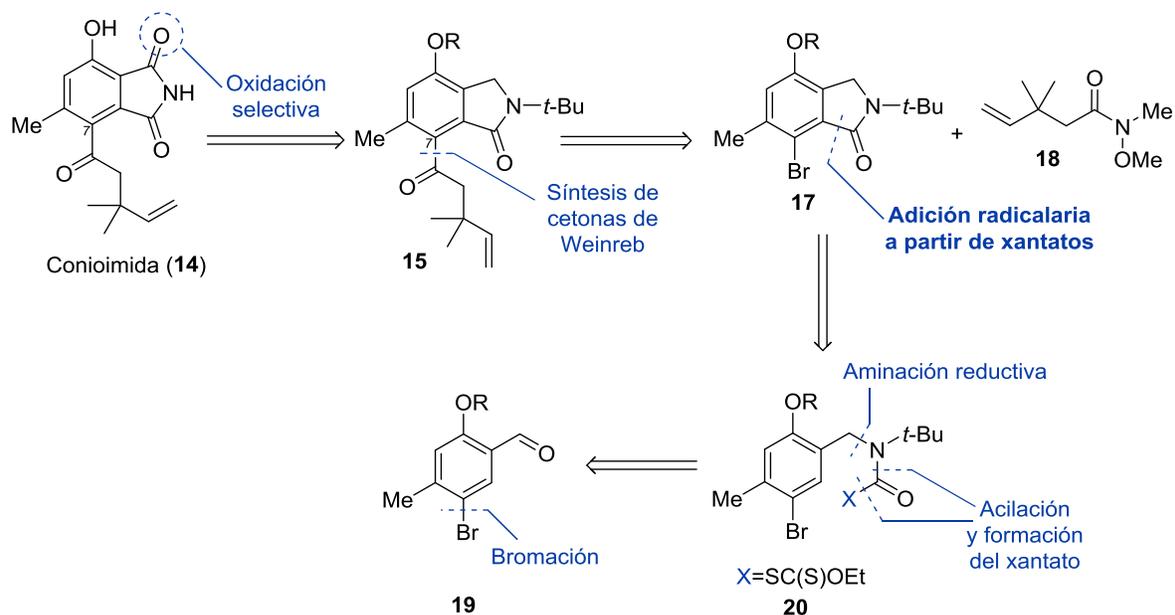


Esquema 7. Isonidolin-1-onas obtenidas

6.3 Síntesis de la conioimida

La conioimida (**14**) es un producto natural obtenido del cultivo del hongo *Coniothyrium cereale*, proveniente de algas marinas del mar Báltico, que posee actividad biológica inhibiendo la proteasa humana elastasa de neutrófilo, involucrada en diferentes enfermedades inflamatorias. Su primera descripción se remonta al año 2012, cuando se determinó su estructura por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear. Hasta la fecha, no se ha reportado alguna síntesis de dicha molécula.^{17, 18, 19} Se puede observar que la estructura de la conioimida es básicamente una ftalimida pentasustituida.

La retrosíntesis que se propuso en este trabajo podría partir del hecho de que es posible obtener la ftalimida después de oxidar la isoindolinona respectiva (**15**) (Esquema 8). Por otro lado, la cadena lateral de la posición 7 podría introducirse mediante una acilación aniónica utilizando un compuesto organometálico derivado de **17**, y la amida de Weinreb correspondiente a esta cadena (**18**). Por su parte, la isoindolinona podría prepararse a partir del bromosalicilaldehído **19** por aminación reductiva con *ter*-butilamina seguido por la acilación, formación del xantato **20** y ciclación radical oxidativa.

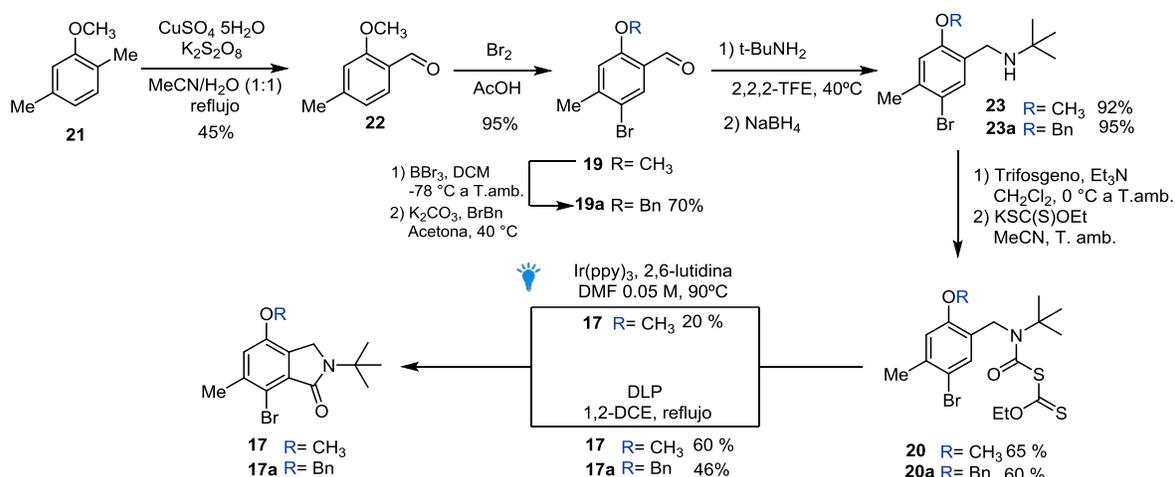


Esquema 8. Retrosíntesis para la conioimida.

De esta manera, la síntesis inició con la preparación del benzaldehído **22** (Esquema 9). Si bien se conocen distintos métodos para sintetizar dicho compuesto,²⁰ la oxidación selectiva del 2,5-dimetilanisol (**21**) con persulfato de potasio fue el que mejor resultados arrojó.²¹ Además, en esta ruta se aprovecha que el benzaldehído obtenido ya se encuentra protegido con un grupo metilo en el grupo hidroxilo, evitando así un paso posterior de protección.

Con el benzaldehído en mano, se procedió a llevar a cabo la bromación del anillo aromático en condiciones de sustitución electrofílica aromática, obteniéndose el compuesto deseado **19** en excelente rendimiento (95%). Posteriormente, se realizó la aminación reductiva con *tert*-butilamina en 2,2,2-trifluoroetanol²² seguido de un tratamiento con NaBH₄, para generar la benzilamina deseada **23** en 92 % de rendimiento.

Subsecuentemente, se llevó a cabo la formación del xantato **20**, precursor del radical carbamoilo. Para prepararlo se siguió la metodología ya conocida utilizando trifosgeno seguido del tratamiento con el xantogenato de potasio.^{9,10} Con el xantato obtenido, se procedió a realizar la ciclación intramolecular en presencia del FC, utilizando las condiciones descritas previamente. El rendimiento que se obtuvo del producto esperado (**17**) fue muy discreto, de 20%, de modo que se decidió llevar a cabo una prueba más de la ciclación pero ahora haciendo uso de un iniciador radicalario, DLP (como se había reportado anteriormente),¹⁰ obteniéndose un mejor resultado, 46 %. No obstante, este rendimiento seguía siendo bajo para nuestros propósitos.



Esquema 9. Síntesis de un intermediario en ruta hacia la conioimida

En este punto y por observaciones anteriores en nuestro grupo de investigación relacionadas con este tema, se decidió hacer una modificación en la estructura del xantato, cambiando el grupo protector del oxígeno fenólico. Para este fin se desmetilo al benzaldehído bromado (**19**) utilizando tribromuro de boro. Después de monitorear y observar el consumo de la materia prima, se detuvo la reacción, y se extrajo y se eliminó el disolvente. Sin mayor purificación el fenol se disolvió en acetona y se trató con carbonato de potasio, se añadió bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se agitó hasta observar el consumo total de la materia prima. Bajo estas condiciones el benzaldehído **19a** se obtuvo en un rendimiento del 70% después de su purificación.

Siguiendo el protocolo descrito anteriormente, se llevó a cabo la aminación reductiva del benzaldehído (**19a**) preparando el xantato respectivo (**20a**). Posteriormente, se realizó la ciclación intramolecular utilizando el iniciador radicalario DLP, obteniéndose el producto deseado (**17a**) en mejor rendimiento, 60%. Desafortunadamente, el trabajo tuvo que ser detenido en esta etapa, debido al cierre de las actividades en nuestro laboratorio a causa de la emergencia sanitaria.

El rendimiento de la adición intramolecular usando la forma tradicional para generar radicales libres es ligeramente mayor al obtenido usando fotocatalisis; es probable que el proceso de oxidación del anillo aromático sea el que este arrojando estos resultados pues el mismo DLP funciona como agente oxidante en la ciclación intramolecular. En conclusión, se debe llevar a cabo mayor experimentación para optimizar las condiciones fotocatalíticas.

7. Conclusiones

- El estudio realizado permitió determinar que es posible acceder a radicales carbamoilo de manera sencilla, limpia y eficiente mediante la radiación de los precursores carbamoilxantatos correspondientes, empleando luz visible de LEDs azules a temperatura ambiente.
- Los xantatos utilizados son compuestos de fácil preparación que permanecen estables mientras sean bien almacenados. Los mismos xantatos no se fragmentan térmicamente para formar radicales carbamoilo.
- Se consiguió realizar la adición intramolecular oxidativa del radical carbamoilo generado bajo condiciones de fotocatalisis para obtener isoindolin-1-onas. Se prepararon en total 7 de ellas en rendimientos moderados. La información obtenida limita la posibilidad de plantear un mecanismo de reacción, dado que es necesario tener una mayor cantidad de ejemplos con mayor diversidad electrónica en el anillo aromático. Se deberán hacer experimentos adicionales.
- Haciendo uso de la ciclación intramolecular desarrollada, se preparó un intermediario en ruta a las síntesis de la conioimida en un rendimiento global del 10.2%. Este primer acercamiento permite mejorar el planteamiento que se tiene para alcanzar su eventual síntesis total.

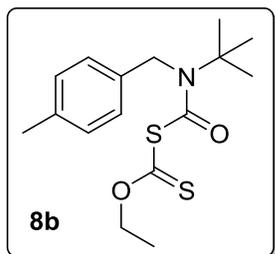
8. Sección experimental

8.1 Síntesis de xantatos

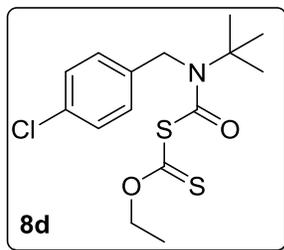
Todos los xantatos fueron preparados a partir de los correspondientes benzaldehídos, siguiendo el procedimiento general que a continuación se menciona.

En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra de agitación, se colocaron mallas moleculares en polvo de 4 Å, enseguida éstas fueron suspendidas en metanol seco, posteriormente se adicionó el benzaldehído correspondiente (1.0 equiv). De manera consecutiva se añadió la *ter*-butilamina (1.2 equiv) gota a gota. Todo el proceso se realizó a temperatura ambiente. Se permitió agitar la reacción por 1 hora. Al término de este período de tiempo, la mezcla de reacción se enfría con un baño de hielo, a 0 °C se añade, en una sola porción, borohidruro de sodio (1.2 equiv) y se permite agitar por 1 hora. Después de observar el consumo de materia prima mediante ccf, la suspensión se filtra sobre celita y el metanol se evapora, el crudo de reacción se disuelve en AcOEt y se lava con salmuera, las fases se separan y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para obtener la amina intermediaria correspondiente, la cual se usa sin mayor purificación.

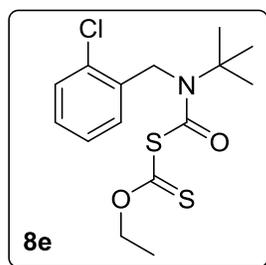
En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra de agitación, se adiciona trifosgeno (1.2 equiv), éste es colocado bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se disuelve en DCM seco, la solución incolora resultante se enfría con un baño de hielo, después de agitar por 10 minutos se añade una solución de la correspondiente amina (1.0 equiv) en DCM gota a gota; finalmente se agrega, gota a gota, trietilamina (2.1 equiv) observándose el desprendimiento de un gas, se agita por 15 minutos en el baño de hielo, terminado este tiempo se observa la formación de una suspensión. Después de éste período de tiempo el disolvente se evapora a presión reducida obteniendo un sólido el cual era utilizado sin mayor purificación. Dicho sólido se disuelve en MeCN seco, y se enfría con un baño de hielo, posteriormente se agrega en una porción la sal de etil xantogentao de potasio (0.95 equiv), la solución amarilla opaca resultante se agita a t. a. durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionan 10 mL de agua, las fases se separan y la fase acuosa se extraía con DCM, finalmente las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, filtran y evaporan a presión reducida, el crudo, un aceite amarillo, se purifica por cromatografía en columna utilizando siliga gel y una mezcla de Hex:AcOEt como eluyente.



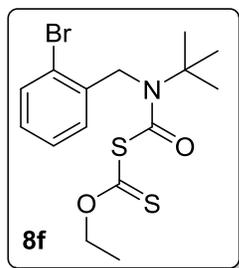
Se obtuvo un aceite amarillo en un rendimiento de 55 %. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.18 – 7.04 (m, 4H), 4.73 (s, 3H), 4.65 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.49 – 1.34 (m, 12H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 207.4, 160.1, 136.9, 135.1, 129.4, 125.8, 70.6, 60.7, 50.9, 28.3, 21.0, 13.6.



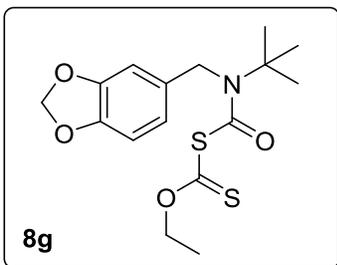
Se obtuvo un aceite amarillo en un rendimiento de 45 %. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.32 (d, 2H), 7.15 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.66 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 12H).



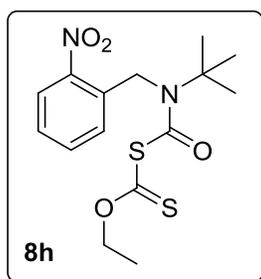
Se obtuvo un aceite amarillo en un rendimiento de 40 %. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.39 – 7.17 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.64 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 12H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 207.0, 160.7, 135.8, 131.6, 129.8, 128.6, 127.4, 127.2, 70.8, 60.8, 48.9, 28.3, 13.7.



Se obtuvo un aceite amarillo en un rendimiento de 30 %. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.53 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38 – 7.09 (m, 3H), 4.74 (s, 3H), 4.64 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 207.0, 160.7, 137.1, 133.0, 129.0, 127.8, 127.6, 121.5, 70.8, 60.8, 51.5, 28.3, 13.7.



Se obtuvo un aceite amarillo en un rendimiento de 62 %. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.79 – 6.59 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.64 (d, $J=7.1$ Hz, 4H), 1.54 – 1.36 (m, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 207.3, 160.1, 148.1, 146.9, 132.1, 119.0, 108.5, 106.4, 101.2, 70.7, 60.8, 50.9, 28.4, 13.6.



Se obtuvo un aceite amarillo en un rendimiento de 30 %. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J=7.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.63 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.43 (s, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 206.3, 160.9, 146.8, 134.7, 134.1, 128.4, 128.3, 125.7, 70.9, 60.9, 48.8, 28.2, 13.6.

8.2 Síntesis de isoindolin-1-onas

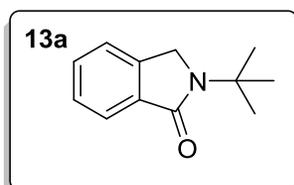
Para realizar los ejemplos de la metodología de síntesis de isoindol-1-onas se siguieron dos procedimientos distintos, los cuales a continuación se mencionan.

Procedimiento A

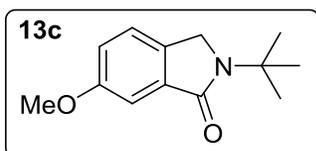
En un vial de 10 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se colocaba el xantato correspondiente 100 mg (1.0 equiv), enseguida se agregaba el FC (2 % mol) y esta mezcla se disuelve en DMF seca. La solución amarilla resultante se desgasifica con 3 ciclos consecutivos de congelamiento-expelación-descongelamiento (del inglés, freeze-pump-thaw). Posteriormente se añadió la 2,6-lutidina y la disolución bajo atmósfera de Argon se agita e irradia a una temperatura de 90 °C durante 6 horas. Se irradia con luz LED azul emitida de una tira comercial de LEDs. Concluido dicho tiempo, la disolución se transfiere a un embudo de separación, se agrega agua y AcOEt, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla de Hex:AcOEt para obtener los productos correspondientes.

Procedimiento B

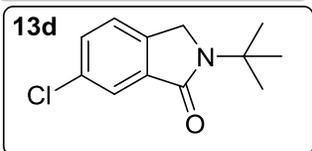
En un vial de 10 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se coloca el xantato correspondiente 100 mg (1.0 equiv) y se disuelve en DMF seca. La solución amarilla resultante se desgasifica con 3 ciclos consecutivos de congelamiento-expelación-descongelamiento (del inglés, freeze-pump-thaw). Posteriormente se añade la 2,6-lutidina y la disolución bajo atmósfera de Argón, se agita e irradia a una temperatura de 90 °C durante 6 horas. Se irradia con luz LED azul emitida de una tira comercial de LEDs. Concluido dicho tiempo, la disolución se transfiere a un embudo de separación, se agrega agua y AcOEt, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla de Hex:AcOEt para obtener los productos correspondientes.



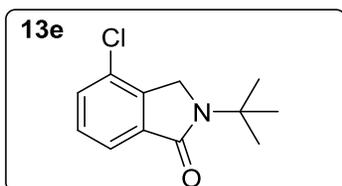
Se obtuvo un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.78 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 1.57 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 169.0, 140.8, 134.6, 131.0, 128.0, 123.3, 122.4, 54.5, 48.6, 28.2.



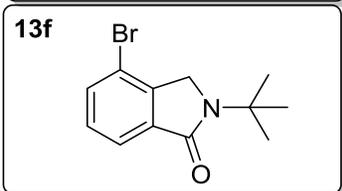
Se obtuvo un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.37 – 7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, *J*= 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168.9, 160.0, 135.9, 133.0, 123.3, 119.5, 105.8, 55.7, 54.5, 48.1, 28.1.



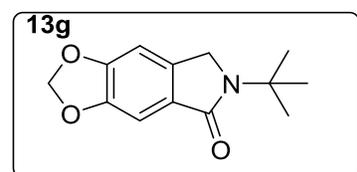
Se obtuvo un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.73 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.55 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 167.6, 138.9, 136.4, 134.2, 131.2, 123.8, 123.4, 54.7, 48.3, 28.1.



Se obtuvo un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.68 (dd, *J*= 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.57 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168.0, 138.9, 136.6, 131.0, 129.7, 128.9, 121.7, 54.8, 47.7, 28.1.

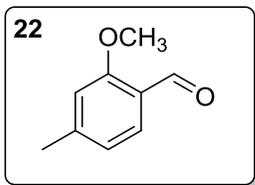


Se obtuvo un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.73 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.58 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168.0, 141.2, 136.6, 133.9, 129.9, 122.3, 117.4, 54.8, 49.3, 28.1.

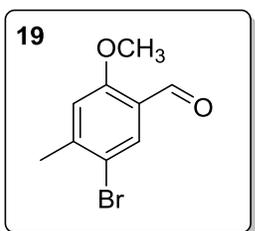


Se obtuvo un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.33 (d, *J*= 0.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

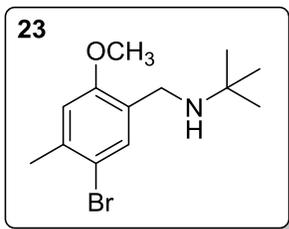
8.3 Síntesis de la conioimida



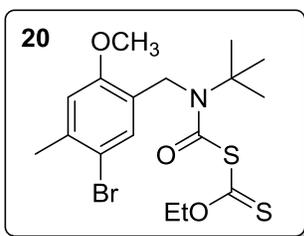
En un matraz de fondo redondo se coloca el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.0 equiv), se disuelve en 30 mL de una mezcla 1:1 de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, posteriormente se añade 2,5-dimetilanol (1.0 equiv) y enseguida $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (3.0 equiv) en una porción. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, después de monitorear la reacción por ccf, después de 2 h, se permite que la reacción alcance t. a. se filtra y se evapora a presión reducida la mayor cantidad posible de disolvente, a continuación se agregó DCM, las fases se separan y la fase acuosa se lavó en 2 ocasiones con DCM, las fases orgánicas se juntan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando un sistema 91:9 Hex/ AcOEt , obteniéndose un sólido amarillo pálido en 45 % de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 189.5, 161.9, 147.5, 128.6, 122.6, 121.7, 112.2, 55.6, 22.4.



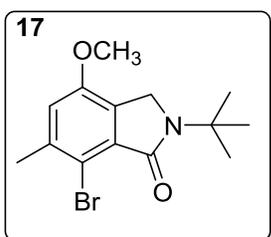
En un matraz de fondo redondo se adiciona el benzaldehído **22** (1.0 equiv) y se disuelve en 5 mL de ácido acético glacial a t.a. formando una solución lila, a la que se añade gota a gota bromo, formando una solución de color café la cual se permite agitar, después de 30 min de reacción y monitorearla por ccf, la reacción se detuvo adicionando una solución de NaHCO_3 hasta llegar a pH 7, posteriormente se agrega AcOEt , se separan las fases, la fase acuosa se extrae 2 ocasiones con AcOEt y después las fases orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco en 95 % de rendimiento, p.f. 100-102 °C. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 188.0, 160.6, 146.4, 131.5, 124.1, 116.0, 114.2, 55.9, 24.0.



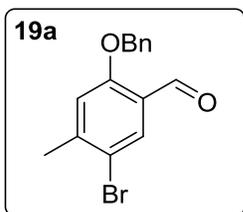
En un matraz de fondo redondo se colocó el benzaldehído **19** (1.0 equiv), se adicionan 4 mL de 2,2,2-TFE formando una solución de color lila, enseguida se agrega *ter*-butilamina (1.2 equiv) y se calienta a 40 °C, después de 30 min se adiciona NaBH_4 (1.5 equiv) a la misma temperatura, se monitorea la reacción por ccf y después de 5 min se observa el completo consumo de materia prima. La solución amarillenta se enfría a t. a. y se filtra a vacío, el disolvente se evapora a presión reducida y es recuperado, obteniéndose un aceite ligeramente pálido en 92 % de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.40 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 156.5, 137.0, 132.9, 131.3, 128.9, 115.1, 112.8, 50.7, 41.7, 29.0, 23.0.



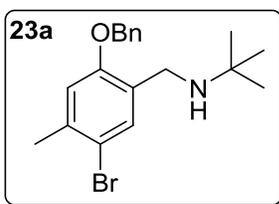
Para preparar esta molécula se siguió el procedimiento previamente descrito para la formación de xantatos. Se obtuvo un líquido amarillo en un rendimiento de 65%. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.27 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.48 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C RMN (70 MHz, Cloroformo-*d*) δ 207.7, 160.2, 155.0, 137.7, 130.3, 126.1, 115.3, 112.9, 70.8, 60.6, 55.6, 45.9, 28.3, 23.1, 13.7.



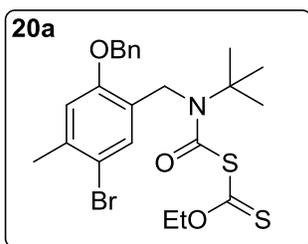
Para el primer experimento de ciclación intramolecular se utiliza el procedimiento A de formación de isoindolin-1-onas obteniendo un sólido blanco en un rendimiento de 20 %. Para el segundo experimento, el xantato se disuelve en 1,2-DCE y se desoxigena burbujeando argón por 10 minutos, al mismo tiempo en un vial se coloca DLP (1.2 equiv) y se disuelve en 1,2-DCE, también se desoxigenada esta solución de la misma manera que la anterior. La solución del xantato se calienta a reflujo y una vez iniciado éste se comienza a añadir la solución de DLP durante 4 h, después de este tiempo se mantiene a reflujo 2 h más. Terminado este lapso de tiempo, la solución naranja se concentra a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt 87:13, obteniéndose un sólido ligeramente amarillento en un rendimiento del 46 %. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.85 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.54 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 167.2, 153.0, 140.0, 132.5, 129.4, 114.8, 110.6, 55.7, 54.8, 44.5, 28.1, 23.1.



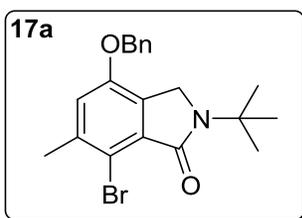
En un matraz de fondo redondo se agrega el benzaldehído **19** (1.0 equiv), bajo atm de Argón se disuelve en DCM secó, se enfría en un baño de hielo seco/acetona, después de 5 min se adiciona gota a gota BBr_3 , la solución de color café formada se agita 1.5 h a la misma temperatura del baño, transcurrido este tiempo se lleva a t.a. después de observar el consumo de materia prima mediante ccf, se añade gota a gota una solución saturada de NaHCO_3 , a continuación se separan las fases, la fase acuosa se lava con DCM en dos ocasiones, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un sólido ligeramente amarillo que se utiliza sin mayor purificación. El sólido obtenido se disuelve en 6 mL de acetona RA, a la solución amarilla generada se agrega K_2CO_3 (1.5 equiv), enseguida se añade bromuro de bencilo formándose una solución verdosa que se agita a t.a. por 2 h, posteriormente se calienta a 40 °C por 6 horas más, observando completo consumo de materia prima. La acetona se elimina y el crudo se disuelve en DCM, se lava con H_2O y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evapora a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt 95:5, obteniéndose un sólido blanco en un rendimiento de 70 % por ambos pasos. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.41 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 188.2, 160.0, 146.5, 135.8, 131.9, 128.9, 128.6, 127.4, 124.3, 116.7, 115.6, 70.9, 24.2.



Se siguió el procedimiento descrito para obtener el compuesto **23**. Obteniéndose un aceite transparente en un rendimiento de 95 %. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.52 – 7.29 (m, 6H), 6.81 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 155.9, 137.2, 136.8, 133.4, 129.2, 128.6, 128.2, 127.5, 115.6, 114.3, 70.4, 50.7, 42.1, 28.9, 23.1.



Se siguió el procedimiento descrito previamente para la preparación de xantatos. Obteniéndose un aceite amarillo en 60 % de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.43 – 7.37 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.80 – 4.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.51 – 1.43 (m, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 207.6, 160.3, 154.2, 137.7, 136.5, 130.5, 128.8, 128.4, 127.5, 126.7, 115.9, 114.4, 70.9, 70.5, 60.7, 45.8, 28.3, 23.2, 13.7.



El xantato **20** se disuelve en 1,2-DCE y se desoxigena burbujeando argón por 10 minutos, al mismo tiempo en un vial se coloca DLP (1.2 equiv) y se disuelve en 1,2-DCE, también es desoxigenada esta solución de la misma manera que la anterior. La solución del xantato se calienta a reflujo y una vez iniciado éste, se comienza a añadir la solución de DLP durante 4 h, después de este tiempo se mantiene a reflujo 2 h más. Terminado este lapso de tiempo, la solución naranja se concentra a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt 9:1; obteniéndose un sólido ligeramente amarillento en un rendimiento del 60 %. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.46 – 7.31 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

9. Referencias

- 1) Xiao-Ye Y., Jia-Rong C., Wen-Jing X., *Chem. Rev.* **2021**, 121, 506–561.
- 2) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363.
- 3) Peijun L., J. A. Terrett, J. R. Zbieg *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 2120-2130.
- 4) H. Togo. *Advanced free radicals reactions for organic synthesis*. 2004, Elsevier Science. ISBN 978-0-08-044374-4
- 5) C. Stephenson, T. Yoon, D. W. C. MacMillan, *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry* 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Print ISBN:9783527335602
- 6) Yoon, T., Ischay, M. & Du, J. *Nature Chem.* **2010**, 2, 527–532.
- 7) T. Koike, M. Akita. *Inorg. Chem. Front.* **2014**, 1, 562-576.
- 8) C. Raviola, S. Protti, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2019**, 21, 748-764.
- 9) a) Lopez-Valdez G., Olguin-Uribe S., Millan-Ortiz A., Gamez-Montano R., Miranda L.D. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2693-2701. b) Lopez-Valdez G., Olguin-Uribe S., Miranda L.D.

- Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8285-8289. c) Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3445. d) Sakamoto M., Fujita T., Watanabe S., Takahashi M., Nishio T., Iida I. *J. Org. Chem.*, 1995, 15, 4682-4683.
- 10) G. Bryon Gill, Gerald Pattenden, Stephen J. Reynolds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 1, 369-378.
- 11) a) F. Minisci, A. Citterio, E. Vismara, C. Giordano, *Tetrahedron*, **1985**, 19, 4157-4170. b) F. Minisci, F. Fontana, F. Coppa, and Y. M. Yan, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5430–5433.
- 12) Kim, I.; Kang, G.; Lee, K.; Park, B.; Kang, D.; Jung, H.; He, Y.-T.; Baik, M.-H.; Hong, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9239–9248.
- 13) a) Bai, Q.-F.; Jin, C.; He, J.-Y.; Feng, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2172–2175. b) Jouffroy, M. Kong, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 2217-2221. c) Jatoi, A. H.; Pawar, G. G.; Robert, F.; Landais, Y. *Chem. Commun.* **2018**, 55, 466–469.
- 14) a) Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 874–877. b) Wade F. Petersen, Richard J. K. Taylor & James R. Donald. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5831–5845.
- 15) a) Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5248–5253. b) Beato, E. de P.; Mazzarella, D.; Balletti, M.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 6312–6324. c) Cardinale, L.; Konev, M. O.; Wangelin, A. J. von. *Chem. European. J.* **2020**, 26, 8239–8243.
- 16) Loris Grossi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1248-1250.
- 17) John W. Blunt, Brent R. Copp, Robert A. Keyzers, Murray H. G. Munro, Michèle R. Prinsep *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 160-258.
- 18) Elsebai, Mahmoud Fahmi; Nazir, Mamona; Kehraus, Stefan; Egereva, Ekaterina; Koenig, Gabriele M.; Ioset, Karine Ndjoko; Marcourt, Laurence; Wolfender, Jean-Luc; Jeannerat, Damien; Guetschow, Michael. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 31, 6197-6203.
- 19) Mamona Nazir, Fayrouz El Maddah, Stefan Kehraus, Ekaterina Egereva, Jörn Piel, Alexander O. Brachmann and Gabriele M. König. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8071-8079.
- 20) Diem H. T. Phan, Byoungmoo Kim, and Vy M. Dong *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15608–15609.
- 21) Frank M. Hauser, Suzanne R. Ellenberger *Synthesis* **1987**, 8, 723-724.
- 22) Mahmood Tajbakhsh, Rahman Hosseinzadeha, Heshmatollah Alinezhada, Somayeh Ghaharia, Akbar Heydarib, Samad Khaksar. *Synthesis*, **2011**, 3, 490-496.