



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA PARA LA GENERACIÓN DE RADICALES  
CARBAMOÍLO A PARTIR DE XANTATOS DE CARBAMOÍLO

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Luis Germán López Valdez



TUTOR: Dr. Luis Demetrio Miranda G. Noviembre de 2007



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.

*A la vida, a mi esposa e hijo, a mis padres, amigos y todas aquellas personas que de alguna manera me han apoyado y han creído en mi.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer especialmente al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez. El significado de su apoyo, en el desarrollo de este trabajo está muy por encima de lo que pueda expresar.

Expreso mi gratitud a los técnicos académicos del Instituto de Química de la UNAM; Maricruz López, Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Nieves Zavala, Rocío Patiño, Javier Pérez, Luis Velasco, por el soporte técnico ofrecido.

Doy gracias también, al (CONACyT) y a la (DEGEP) por las becas otorgadas durante el periodo en que se realizó el presente trabajo.

A mis compañeros del laboratorio 2-3 y compañeros del posgrado que hicieron de mi estancia en el instituto una experiencia inolvidable.

**Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT); proyecto No. J-42673-Q, así como de la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP).**

**Y se presentó en el Eighth Tetrahedron Symposium “Challenges in Organic Chemistry” 50th Anniversary Meeting. Realizado en Berlín Alemania del 26 al 29 de Junio del 2007.**

# ÍNDICE

	Pág.
<b>ABREVIATURAS</b>	1
<b>RESUMEN</b>	3
<b>ABSTACT</b>	5
<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>1. ANTECEDENTES</b>	9
1.1 ASPECTOS GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES	9
1.2 LOS RADICALES LIBRES	9
1.3 TIPOS DE RADICALES	10
1.4 GENERACIÓN DE RADICALES	11
1.4.1 A partir de una termólisis de peróxidos o compuestos  azo	11
1.4.2 Condiciones oxidantes	13
1.4.3 Condiciones reductoras	14
1.4.4 Efecto del disolvente	14
1.5 REACCIONES DE RADICALES LIBRES	15
1.5.1 Reacciones de adición y sustitución de radicales libres	15

1.5.2 Reacciones de $\beta$ -fragmentación	17
1.6 ORIENTACIÓN EN LA ADICIÓN DE RADICALES	18
1.7 REGLAS DE BALDWIN	20
1.8 REACCIONES RADICALARIAS DE XANTATOS	24
1.9 UN NUEVO SISTEMA DE GENERACION DE RADICALES	28
1.9.1 Aplicaciones sintéticas	31
1.10 GENERACIÓN DE RADICALES CARBAMOÍLO	35
1.10.1 A partir de formamidas por acción de un radical <i>t</i> -butoxilo o metilo.	36
1.10.2 A partir de compuestos de carbamoílcobalto.	36
1.10.3 A partir de monoamidas del ácido oxálico.	37
1.10.4 A partir de derivados S-fenil N-(benzoilformil) tiocarbamatos.	37
1.10.5 A partir de derivados de S-4-pentínil carbamotioatos.	38
1.10.6 A partir de oximoxalamidas.	38
1.10.7 A partir de amidociclohexadienilos.	39
1.11 ADICIÓN DE RADICALES LIBRES SOBRE SISTEMAS AROMÁTICOS	41
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>48</b>
2.1 ALCANCES DE LA METODOLOGÍA	49

2.1.1 Reacciones intramoleculares	52
2.1.2 Síntesis de lactamas	53
2.1.3 Síntesis de sistemas aromáticos fusionados	53
<b>3. OBJETIVOS</b>	54
<b>4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	55
4.1 SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS ( <i>t</i> -BUTILAMINAS SECUNDARIAS)	59
4.2 SÍNTESIS DE XANTATOS	61
4.3 REACCIONES DE CICLACIÓN OXIDATIVA VIA RADICALES	66
4.4 CICLOS DE 6 MIEMBROS	72
4.5 REACCIONES DE CICLACIÓN OXIDATIVA VIA RADICALES CON LOS DERIVADOS HETEROAROMÁTICOS	73
4.6 SÍNTESIS DE XANTATOS DERIVADOS DE ALQUENIL AMINAS	76
4.7 REACCIONES DE CICLACIÓN CON TRANSFERENCIA DEL GRUPO XANTATO (PROCESO EN CADENA)	78
4.8 REACCIONES DE DESPROTECCIÓN	79
<b>5. APLICACIONES SINTÉTICAS</b>	86
5.1 SÍNTESIS DE LA FITOTOXINA CICHORINA	86
5.2 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO	88
5.3 SÍNTESIS DE LA 4-HIDROXIISOINDOLIN-1-ONA	90



5.4 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO	91
<b>6. <math>\alpha</math>-AMINONITRILOS</b>	93
<b>7. CONCLUSIONES</b>	95
<b>8. PARTE EXPERIMENTAL</b>	97
8.1 Procedimiento general para la preparación de los xantatos de carbamoilo (230c, 257, 258, 259, 269, 261, 262, 263, 264, 265).	99
8.2 Procedimiento general para la síntesis de las isoindolin-1-onas (283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294).	105
8.3 Procedimiento general para la preparación de los xantatos de carbamoilo 320a y 320b.	113
8.4 Procedimientos generales para la síntesis de la <i>N-t</i> -butil lactamas.	114
8.5 Procedimientos generales para la síntesis de isoindolin-1-onas (322, 323, 326, 327, 328, 329).	116
8.6 Proceso de síntesis de la cichorina.	120
8.7 Proceso de síntesis de la 4-hidroxiisoindolin-1-ona.	123
<b>ANEXO. Publicación realizada de la tesis</b>	127

---

## ABREVIATURAS

ACCN	1,1'-azo-bis-ciclohexan-1-carbonitrile
AIBN	Azo-bis-isobutironitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
APTS	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
°C	Grados Celsius
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMF	Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\delta$	Desplazamiento químico
EM	Espectro de masas
Eq.	Equivalente
Hz	Hertz
h.	Horas
IR	Infrarrojo
IE	Impacto electrónico
g	Gramos
LAH	Hidruro doble de aluminio y litio
M <sup>+</sup>	Ión molecular
mL	Mililitros
mol	Mol
Mmol	Milimoles
MHz	Megahertz

$m/z$	Relación masa/carga
NBS	N-bromosuccinimida
Np	Neopentilo
RMN $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de Protones
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
THF	Tetrahidrofurano
t. a.	Temperatura ambiente
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsilil
$\text{S}_{\text{H}2}$	Sustitución homolítica bimolecular
Salofen	<i>o</i> -fenilenbis(salicilideniminato)
ppm	Partes por millón
<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tri <i>n</i> -butilestaño
Xtto	O-etilxantato

---

## RESUMEN

En el presente trabajo, se muestra la primera metodología documentada para obtener xantatos de carbamoilo derivados de *t*-butilbencilaminas, los cuales han funcionado como una fuente excelente de radicales carbamoilo. De hecho se demostró que estos xantatos son fuentes de radicales libres carbamoilo cuando se calientan en la presencia de un iniciador de radicales libres, como es el peróxido de dilauroilo (DLP). Se ha probado que esta metodología, es una excelente herramienta para la formación de enlaces C-C, herramienta básica en síntesis orgánica, con la cual se realizaron reacciones de acilación radical-oxidativa sobre sistemas aromáticos, pudiendo acceder de manera sencilla a una variedad de isoindolinonas en excelentes rendimientos, independientemente de la naturaleza electrónica del sustituyente presente en el anillo aromático. Debido a que las isoindolinonas obtenidas contienen al grupo *t*-butilo en el átomo de nitrógeno, se ha desarrollado una metodología para la remoción de éste. Dicha metodología consiste en tratar a las isoindolinonas bajo condiciones de ácido trifluoroacético a reflujo, o bien con ácido tríflico a t. a., obteniéndose los productos de desprotección en rendimientos cuantitativos en la mayoría de los casos.

Con el uso de estas dos metodologías, se ha podido acceder de manera simple y eficiente a la síntesis total, y hasta donde sabemos a la más corta informada hasta el momento de la fitotoxina cichorina. De igual manera, en este trabajo también se describe la primera síntesis total del producto natural 4-hidroxiisoindolin-1-ona. Dichos productos naturales son de destacada importancia por su uso como antiinflamatorios, en el tratamiento inhibitorio de diferentes cepas del virus del VIH, así como en el tratamiento de enfermedades de plantas comercialmente importantes.

Se comprobó que utilizando esta metodología, en principio también se podría acceder a los derivados de isoquinolinonas, especialmente si las fenetil *t*-butilaminas de las cuales derivan estuvieran sustituidas en el anillo aromático.

Además, se ha demostrado que la metodología tiene una generalidad importante ya que se pudieron obtener xantatos de carbamoílo derivados de alquenil *t*-butilaminas, a partir de los cuales se sintetizaron lactamas de 5 y 6 miembros, utilizando las condiciones de fragmentación térmica del DLP ó en presencia de cantidades catalíticas de Et<sub>3</sub>B, aire a t. a.

También se pudo iniciar el estudio de la reactividad de los radicales carbamoílo con derivados de pirrol, furano y tiofeno, observándose por lo menos para el caso del pirrol, una transposición de tipo Smiles. Se pudo obtener evidencia del mecanismo de esta transformación, cuando se atrapó a uno de los radicales intermediarios utilizando el sistema *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN.

Finalmente, se demostró que utilizando el  $\alpha$ -aminonitrilo derivado de la acetona correspondiente a la 3,4-dimetoxifenetilamina, se podría reemplazar al grupo *t*-butilo y por lo tanto se podrían utilizar como materia prima para la obtención del xantato de carbamoílo, el cual genera el radical carbamoílo y se ciclan de manera eficiente al sistema aromático, obteniéndose la isoquinolinona correspondiente.

---

## ABSTRACT

It has been found that carbamoylxanthates derived from secondary *t*-butyl amines are stable compounds which work as efficient sources of carbamoyl radicals. These compounds can be efficiently transformed into 2-*t*-butylisoindolin-1-ones via an oxidative radical cyclization process. The carbamoylxanthates derived from *N-t*-butylamino olefins underwent the expected cyclization/xanthate-transfer process to afford the corresponding pyrrolidones and piperidones under thermally induced DLP fragmentation conditions and in the presence of catalytic Et<sub>3</sub>B in air, at room temperature. It has been proven that this methodology is an excellent tool for the formation of C-C bonds, a very important goal in organic synthesis. Since the isoindolinones prepared by this method contains a *t*-butyl group on the nitrogen atom and it was mandatory to have an efficient process to remove this group. In our work we found that the *t*-Bu group can be removed in excellent yields by stirring the *t*-butylisoindolinones in neat triflic acid at room temperature or in refluxing trifluoroacetic acid. By using these two processes, it was possible to carryout the shortest total synthesis of the cichorine fitotoxine was performed; witch is used in treatment of diseases of commercially important plants. In addition, the first total synthesis of the natural product 4-hidroxyisoindolin-1-one was also carried out. It has been found that this natural product has pharmacological importance as anti-inflammatory agents and in the inhibiting treatment of different strains of the HIV virus.

In principle, the aforementioned methodology, would also be useful to prepare isoquinolinone derivatives, when the carbamoyl xanthate derived from the corresponding phenetyl-*t*-butylamine, is used.

Carbamoyl xanthates derived from some heterocyclic derivatives, were also prepared. However, under the typical free radical conditions furan and thiophene derivatives underwent decomposition. In contrast, the pyrrole derivative afforded a very interesting Smiles-type

rearrangement. Evidence for the mechanism of this transformation could be obtained, when one of the intermediate radicals was trapped in a *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN conditions.

Finally, we explore the possibility of replacement the *t*-butyl group by using an  $\alpha$ -aminonitrile derived from acetone. However, only low yields of the corresponding carbamoyl xanthate was obtained. It seems that this group does not confer enough stability to the xanthate, as the *t*-butyl group does.

---

# INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años, el desarrollo de metodologías sintéticas basadas en la química de radicales se han convertido en herramientas verdaderamente útiles en síntesis orgánica sobre todo en las reacciones que involucran la formación de enlaces C-C. Sin embargo, la necesidad de utilizar diazoderivados como el azo-bis-isobutironitrilo (AIBN) como iniciador de radicales, normalmente va acompañado con el uso de un promotor de radicales como el hidruro de tri *n*-butilestano ( $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ), que es la combinación normalmente usada en reacciones de radicales libres. El uso de este reactivo representa un obstáculo en el desarrollo de metodologías convenientes o de interés sintético, ya que los hidruros de estaño donan con mucha facilidad su átomo de hidrógeno, por lo que a menudo los productos de reducción prematura no deseados representan un problema. Por otra parte, la alta toxicidad de este compuesto y la dificultad para separarlo del medio de reacción, lo hace indeseable en las reacciones químicas. Por lo tanto, serán bienvenidas en el armario de herramientas para la síntesis orgánica, nuevas metodologías sintéticas vía radicales, que evadan el uso de compuestos de estaño.

Se ha demostrado que los xantatos y compuestos relacionados son herramientas poderosas para generar radicales alquilo. La adición de radicales sobre olefinas ha abierto diversos caminos para la síntesis, puesto que una gran diversidad de grupos funcionales pueden ser soportados bajo las condiciones en las cuales se generan los radicales, también se ha demostrado que el uso de xantatos como fuente de radicales libres es una técnica simple y eficiente para la creación de enlaces C-C utilizando alquenos no activados. Así mismo se ha descrito el uso de este tipo de reacciones sobre sistemas aromáticos. El mecanismo involucrado, requiere de vencer la energía de resonancia del sistema aromático con una posterior oxidación, reducción o dimerización del radical generado.



En el presente trabajo, se describe una metodología eficiente de generación de radicales carbamoilo a partir de xantatos y la ciclización-oxidativa sobre sistemas aromáticos usando reactivos de baja toxicidad y de fácil manejo, como es el peróxido de dilauroilo, que funciona al mismo tiempo como oxidante e iniciador. Dicha metodología ha sido empleada como paso clave en la síntesis de dos productos naturales.

---

# 1. ANTECEDENTES

## 1.1 ASPECTOS GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES

### 1.2 LOS RADICALES LIBRES <sup>1</sup>

Generalmente, los átomos en las moléculas contienen pares de electrones de enlace y pares de electrones libres (par de electrones no enlazante ó par de electrones no compartido). Cada par de electrones, enlazante o no-enlazante, existe o se conserva junto en un espacio definido, llamado orbital. Por otra parte, a una molécula que tiene un átomo con un electrón solitario en un orbital (no apareado) se le conoce como un radical libre (con frecuencia llamado simplemente "radical"). De acuerdo al principio de exclusión de Pauli, dos electrones que ocupen el mismo orbital, deben tener spines opuestos  $+ \frac{1}{2}$  y  $-\frac{1}{2}$ . Por lo tanto el momento magnético total para cualquier especie en la cual todos los electrones están apareados es cero. Sin embargo, en un radical donde un electrón está desapareado, existe un momento magnético neto, por lo que es una especie paramagnética.

En la Figura 1 se muestran tres intermediarios reactivos: el anión, el catión y el radical metilo. Tanto el catión metilo como el anión metilo se mantienen unidos a un contra-ion mediante un enlace iónico y en principio se podría decir que no son inestables. Sin embargo, el radical metilo es una especie extremadamente inestable y reactiva, debido a que su octeto electrónico del carbono se encuentra incompleto. El átomo de carbono en el catión metilo adopta una hibridación  $sp^2$  con una geometría trigonal plana. El átomo de carbono en el anión metilo, adopta una hibridación  $sp^3$ , con una geometría tetraédrica. Sin embargo, el átomo de carbono en el radical metilo adopta una estructura intermedia entre catión metilo y el anión metilo y su inversión piramidal ocurre

---

(1) Isaacs, N. S. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1974, pp. 294–374.

rápidamente ( $\theta \approx 10^\circ$ ), como se muestra en la Figura 1.<sup>2</sup> De lo anterior, se puede decir que los radicales son especies únicas y raras, que pueden existir solo en condiciones especiales y tiempos muy cortos.

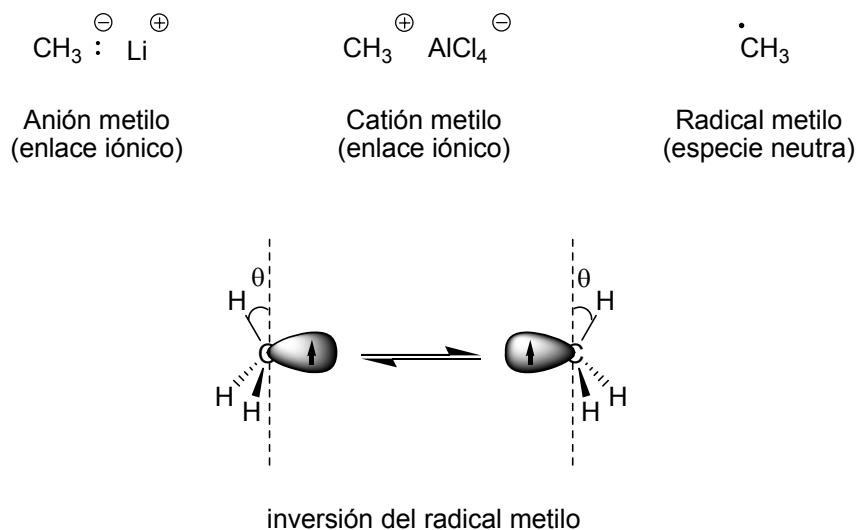


Figura 1

### 1.3 TIPOS DE RADICALES

La mayoría de los radicales son muy inestables y por consecuencia muy reactivos. Hay dos clases de radicales (Figura 2): los radicales neutros **1** y los radicales cargados. Los radicales cargados pueden ser un radical catión **2**<sup>3</sup> o un radical anión **3**<sup>4</sup>.

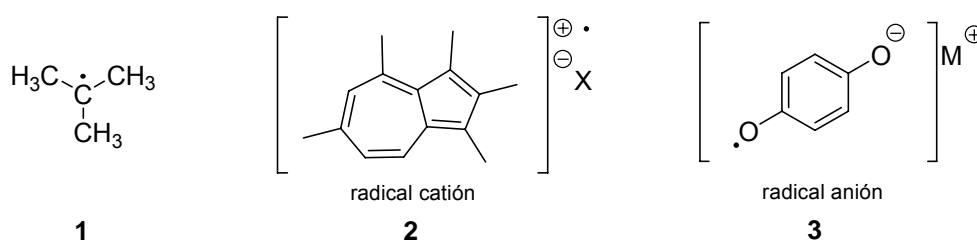


Figura 2

(2) Ellison, G. B.; Engelking, P. C.; Lineberger, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2556-2558.

(3) Gerson, F.; Scholz, M.; Hansen, H.-J.; Uebelhart, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, 215-220.

(4) Meijere, A.; Gerson, F.; Schreiner, P. R.; Merstetter, P.; Schüngel, F. -M. *Chem. Commun.* **1999**, 2189-2190.

Por otro lado, dependiendo del orbital en el que se encuentre el electrón libre podemos hablar de radicales  $\sigma$  y radicales  $\pi$ . En la Figura 3 se presentan los ejemplos, del radical fenilo (radical  $\sigma$ ) **4** y el radical *t*-butilo (radical  $\pi$ ) **5**. Por lo tanto, un electrón no apareado en un orbital híbrido se le conoce como radical  $\sigma$  y por analogía, un electrón localizado en un orbital  $\pi$  se le conoce como un radical  $\pi$ . Normalmente, los radicales  $\pi$  son estabilizados por efectos de hiperconjugación<sup>5</sup> o resonancia. , lo que significa que, los radicales  $\sigma$ , sean más reactivos, debido a que no tienen algún efecto que los estabilice (Figura 3).

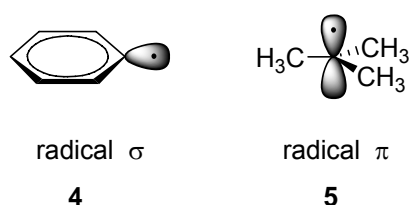


Figura 3

## 1.4 GENERACIÓN DE RADICALES

### 1.4.1 A partir de una termólisis de peróxidos o compuestos azo

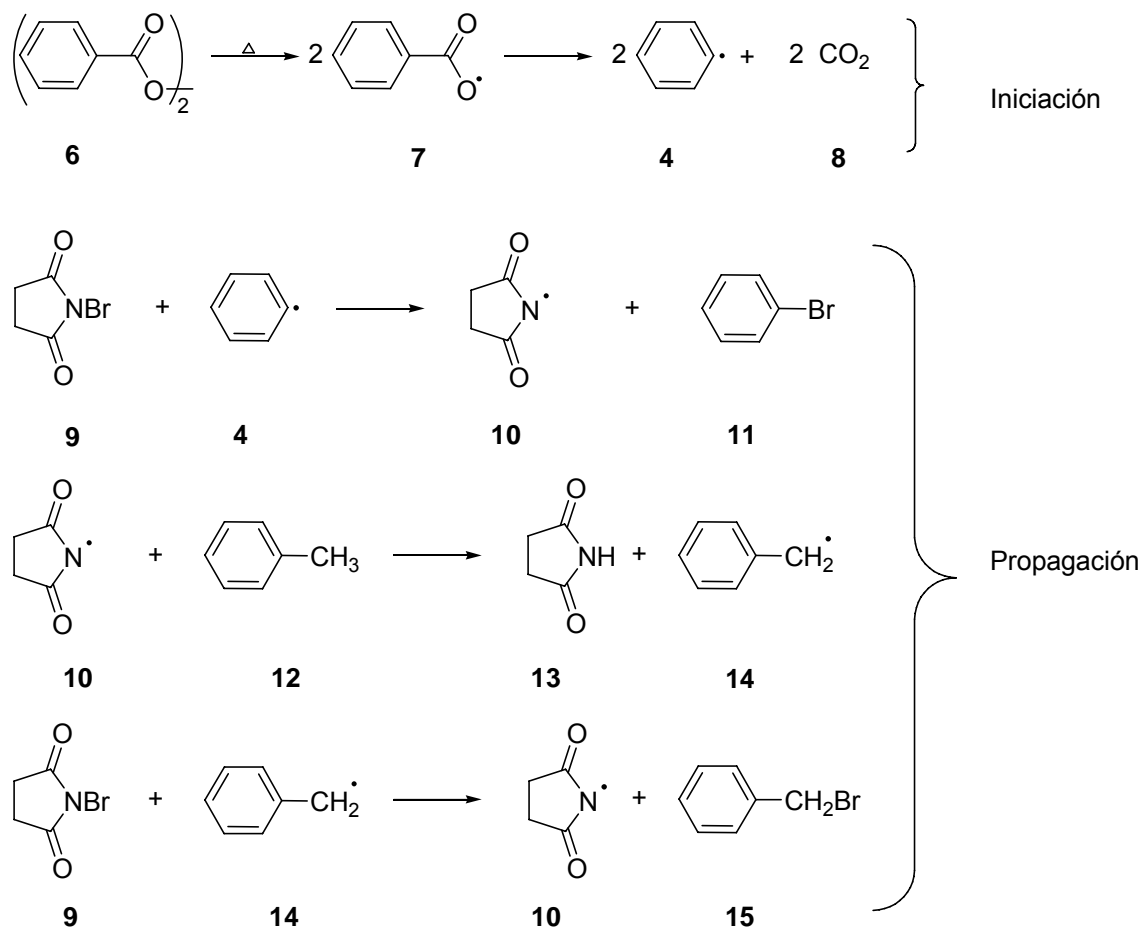
Es bien conocido que se pueden generar radicales centrados en oxígeno nitrógeno o carbono a partir de la fragmentación térmica de peróxidos<sup>6</sup> compuestos azo y bromoimidias. Por esta razón, estos compuestos generalmente se utilizan como iniciadores en reacciones de radicales libres. Por ejemplo, una disolución de tolueno en  $\text{CCl}_4$  y NBS, en presencia de cantidades catalíticas de peróxido de benzoílo produce bromuro de bencilo en buen rendimiento. Esta reacción es conocida como la reacción de Wohl-Ziegler<sup>7</sup> y se muestra en el Esquema 1, el proceso se inicia con la fragmentación térmica del peróxido **6** que genera un radical fenilo **4**, el cual sustrae un átomo de bromo de la NBS para producir el radical centrado en nitrógeno **10**. El radical **10** sustrae un átomo de hidrógeno del tolueno y genera

(5) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5046-5049.

(6) (a) Chateaneuf, J.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2877-2885. (b) 2886-2893. (c) Matsuyama, K.; Sugiura, T.; Minoshima, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5520-5525. (d) Ryzhkov, L. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2801-2808.

(7) Djerassi, C. *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 271-314.

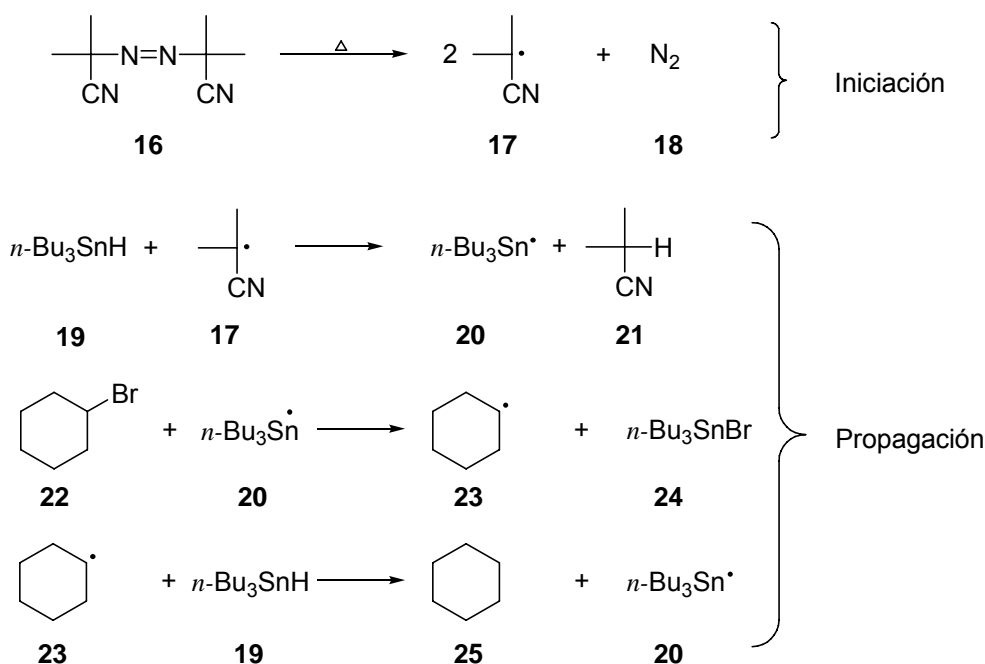
el radical bencilo **12**, que a su vez sustrae un átomo de bromo de la NBS, generando el producto esperado **15** y regenerando el radical **10**, que inicia un nuevo ciclo.



El tratamiento de una mezcla de bromuro de ciclohexilo y *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en presencia de cantidades catalíticas de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en benceno a reflujo, produce ciclohexano en buenos rendimientos. El sistema *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN es el sistema más común para llevar a cabo reacciones de radicales libres en síntesis orgánica<sup>8</sup> y como se muestra en el Esquema 2, el proceso se inicia con la fragmentación térmica del AIBN **16** para generar un radical isobutironitrilo **17**, el cual sustrae un átomo de hidrógeno del *n*-Bu<sub>3</sub>SnH **19**, generando el radical estanilo **20**. Este radical **20** sustrae el átomo de bromo del bromociclohexano generando el radical ciclohexilo **23**, que sustrae un átomo de hidrógeno del *n*-Bu<sub>3</sub>SnH,

(8) Newman, W. P. *Synthesis* **1987**, 665-683.

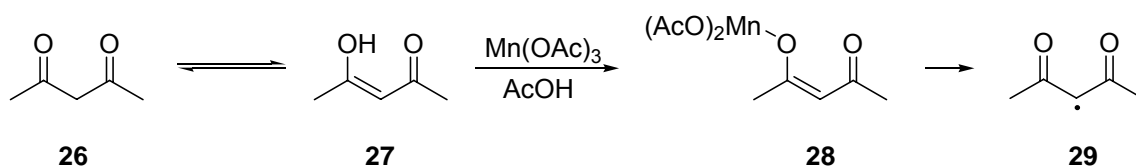
generando el producto esperado **25** y regenerando el radical **20** que inicia un nuevo ciclo.



Esquema 2

### 1.4.2 Condiciones oxidantes

Oxidantes de un solo electrón tales como  $Mn^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ , y  $Fe^{3+}$  pueden oxidar un enol de tipo **27** para producir radicales centrados en carbono como **29** (Esquema 3).<sup>9, 10, 11.</sup>



Esquema 3

Por otro lado, la combinación de una sal de  $Fe^{2+}$  con peróxido de hidrógeno, es una manera de generar radicales libres indiscriminadamente, conocida como el sistema de Fenton.<sup>12</sup> El primer paso de esta reacción es la transferencia de un electrón al peróxido de

(9) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-363.

(10) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519-564.

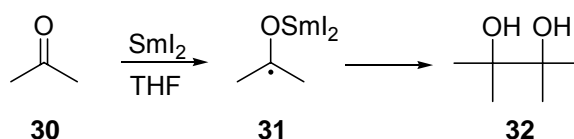
(11) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicilini, M.; Santi, R. *Synlett* **1990**, 42-43.

(12) (a) Walling, C. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 125-131. (b) Cheves, W.; Richard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 363-367.

hidrógeno que induce su fragmentación y genera el radical hidroxilo ( $\text{HO}^\bullet$ ), el cual es extremadamente reactivo. Una vez formado el radical  $\text{HO}^\bullet$ , éste sustrae un átomo de hidrógeno del sustrato orgánico generando un radical centrado en carbono que se oxida en la presencia de oxígeno. Estas condiciones son extremadamente fuertes y generalmente destruyen toda la materia orgánica, llevándola en algunos casos hasta la formación de  $\text{CO}_2$ .

### 1.4.3 Condiciones reductoras

Por otro lado, reductores de un solo electrón tales como  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{1+}$ ,  $\text{Ti}^{3+}$ , y  $\text{Sm}^{2+}$  pueden donar un electrón para generar un radical centrado en carbono. Por ejemplo, la reacción de un compuesto carbonílico con  $\text{SmI}_2$  genera el radical cetilo **31**<sup>13</sup> el cual se dimeriza al diol **32** (Esquema 4).



Esquema 4

### 1.4.4 Efecto del disolvente

Los radicales libres son formalmente neutros y por lo tanto, el efecto del disolvente es mucho menos significativo que en las reacciones iónicas. La fuerza motriz en un gran número de reacciones de radicales, es la diferencia en las energías de disociación de enlace entre las materias primas y los productos. Debido a esto, los enlaces  $\pi$  de los grupos carbonilo, y los enlaces N-H y O-H de los grupos amino e hidróxilo, que tienen energías de disociación fuertes, generalmente no son afectados en una reacción radicalaria. Esto sugiere que sustratos que contengan estos grupos funcionales pueden ser usados en reacciones radicalarias sin la necesidad de usar grupos protectores.<sup>14</sup>

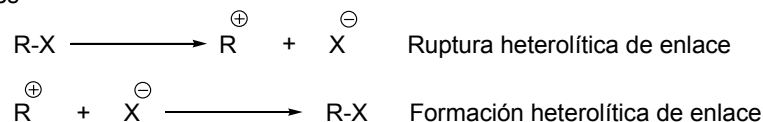
(13) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.

(14) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*, Wiley, **1996**, pp. 3-4.

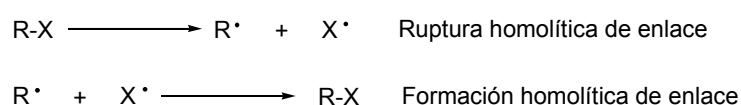
## 1.5 REACCIONES DE RADICALES LIBRES

En las reacciones iónicas, la ruptura y formación de enlaces ocurre a través de procesos heterolíticos, mientras que en las reacciones de radicales, la ruptura y formación de enlaces sucede a través de procesos homolíticos (Esquema 5).

Reacciones polares



Reacciones radicales

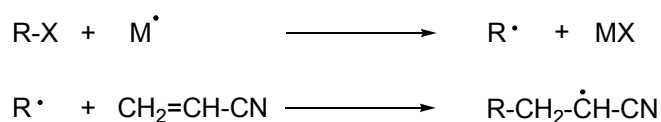


Esquema 5

### 1.5.1 Reacciones de adición y sustitución de radicales libres

Entre las reacciones más importantes que experimentan los radicales libres se encuentran las reacciones de adición y de sustitución. Un ejemplo clásico de adición se observa cuando un radical reacciona con una olefina, para producir un nuevo radical centrado en carbono, el cual puede oxidarse, reducirse,<sup>15</sup> o entrar a un ciclo de propagación,<sup>16</sup> dependiendo de las condiciones bajo las cuales se haya generado (Esquema 6).

Reacción de adición intermolecular de radicales (formación de enlace C-C)



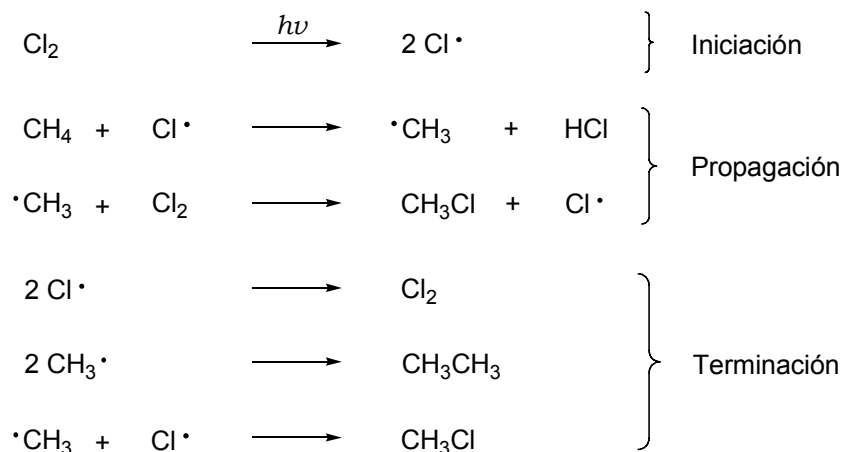
Esquema 6

(15) Khudyakov, I. V.; Kuz'min, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 22.

(16) (a) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707-2709. (b) Bagal, S. K.; de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 147-150.



Por otra parte, la reacción de halogenación del metano es un proceso típico de sustitución y produce halogenuros de alquilo. La reacción de cloración procede a través de un proceso en cadena que involucra los pasos de: iniciación, propagación y terminación (Esquema 7).<sup>17</sup>



Esquema 7

La fuerza motriz de este proceso es la diferencia en el calor de formación de los productos y los reactivos y más particularmente, la diferencia entre las energías de disociación de enlace de las materias primas y de los productos. Así, las energías de disociación de enlace Cl-Cl y CH<sub>3</sub>-H son 58 Kcal/mol y 104 Kcal/mol, respectivamente (162 Kcal/mol en total para reactivos), mientras que para H-Cl y CH<sub>3</sub>-Cl son 103 Kcal/mol y 84 Kcal/mol, respectivamente (187 Kcal/mol en total para productos). Por lo tanto, los productos son 25 Kcal/mol más estables que las materias primas (reacción exotérmica).

La formación

de cloruro de metilo en este proceso, es una reacción de sustitución. Es decir, un átomo de hidrógeno del metano, es sustituido por un átomo de cloro. Este tipo de reacciones son conocidas como sustitución homolítica bimolecular (S<sub>H</sub>2).

(17) Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887-3900.

Cuando se usa bromo o yodo en lugar de cloro, el proceso en cadena no procede de manera eficiente. Las energías de disociación de los enlaces Br-Br y I-I son 46 y 36 Kcal/mol en materias primas y las de CH<sub>3</sub>-Br, CH<sub>3</sub>-I, H-Br, y H-I en el producto son 70, 56, 88 y 71 Kcal/mol, respectivamente. De esta manera, la diferencia en las energías de disociación de enlace entre materias primas y productos tienden a ser más pequeñas. Especialmente la yodación no procede en lo absoluto. Es claro que la diferencia en energía de disociación de enlace entre las materias primas y los productos, es la fuerza motriz de esta reacción.

### 1.5.2 Reacciones de $\beta$ -fragmentación

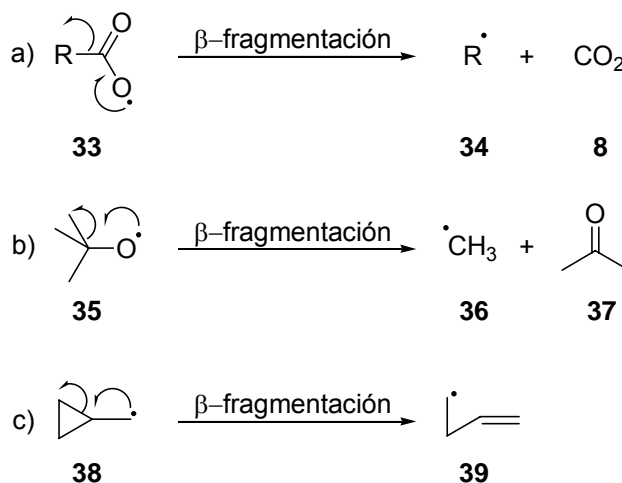
Una reacción típica de  $\beta$ -fragmentación es la descarboxilación de un radical carboxilo (RCO<sub>2</sub>•, radical centrado en oxígeno) para formar un radical alquilo R• y CO<sub>2</sub>. Este proceso ocurre en el paso de descarboxilación en una oxidación electrolítica de Kolbe<sup>18</sup> y en la reacción de Hunsdiecker<sup>19</sup> (Ecuación a, Esquema 8). La fuerza motriz de esta  $\beta$ -fragmentación es la formación de una molécula estable como es el CO<sub>2</sub>, y la formación de un radical alquilo más estable (centrado en carbono) que el radical centrado en oxígeno. Los radicales alcóxido, especialmente los radicales *t*-butoxilo, experimentan una  $\beta$ -fragmentación para generar cetonas y radicales alquilo. Por ejemplo, el radical *t*-butoxilo produce espontáneamente el radical metilo y acetona, a través de una  $\beta$ -fragmentación (Ecuación b, Esquema 8). Generalmente, las  $\beta$ -fragmentaciones no ocurren en reacciones de radicales alquilo; excepto en el caso de radicales centrados en carbono vecinos a sistemas tensionados, tales como el radical metilciclopropilo y el radical metilciclobutilo, que experimentan  $\beta$ -fragmentación para producir los radicales de cadena abierta 3-buten-1-ilo<sup>20</sup>

(18) Thiessen, G. W.; Miller, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 770.

(19) Kuang, C.; Yang, Q.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synthesis* **2005**, 1319-1325.

(20) Newcomb, M.; Seung-Yong, C.; Horner, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1225-1231.

y 4-buten-1-ilo<sup>21</sup> respectivamente (Ecuación c, Esquema 8). En este caso, la liberación de la tensión angular en el anillo pequeño, es la fuerza directriz responsable de la  $\beta$ -fragmentación.



Esquema 8

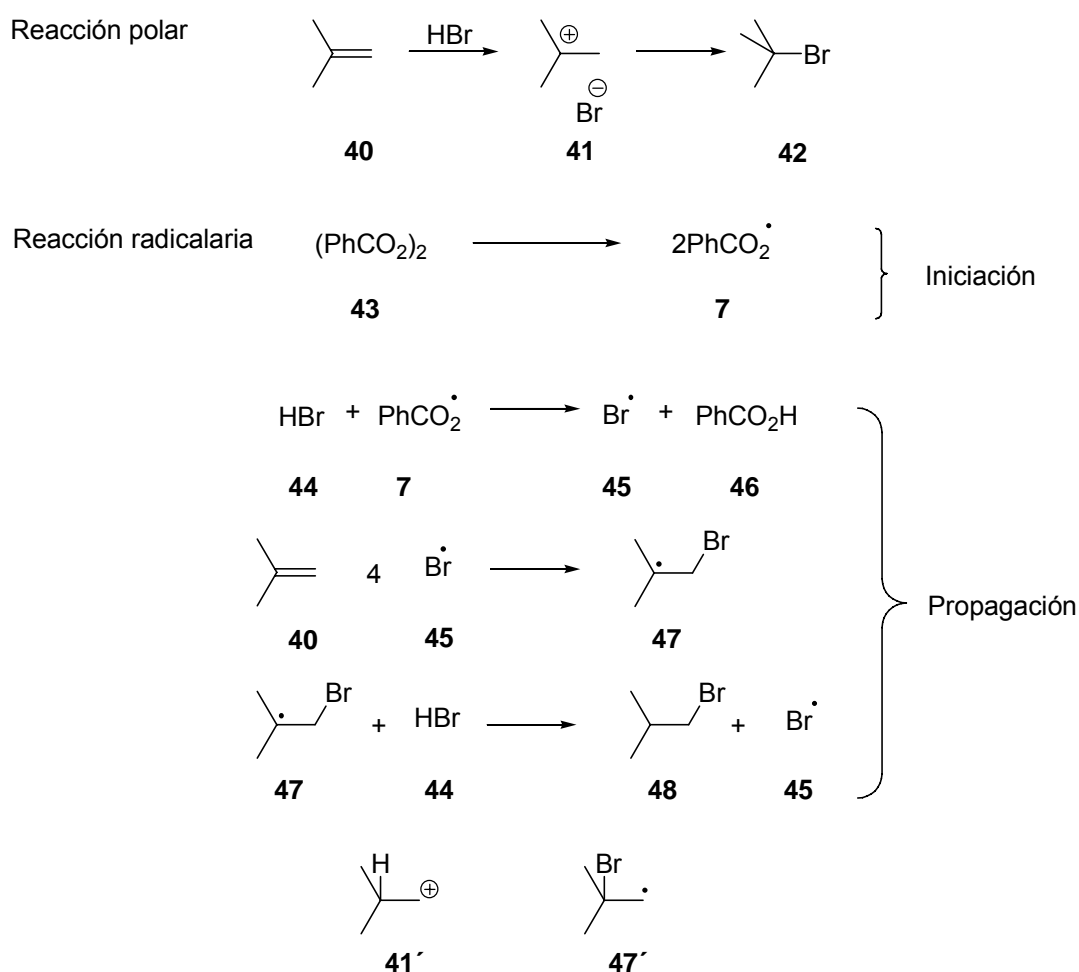
## 1.6 ORIENTACIÓN EN LA ADICIÓN DE RADICALES <sup>22</sup>

En el Esquema 9 se muestra la reacción de adición de H-Br a *i*-butileno tanto en condiciones iónicas como vía radicales. Como se puede observar, la orientación en los productos de adición es opuesta para ambos procesos. En la reacción polar, un protón del HBr se adiciona al carbono terminal  $\text{sp}^2$  del *i*-butileno, para formar el carbocatión más estable **41**, el cual reacciona con el ión bromuro para formar bromuro de *t*-butilo **42**. Como se puede observar, el protón del HBr se adiciona al átomo de carbono menos sustituido del alqueno. Se dice que este resultado obedece la regla de Markovnikov. En la reacción radicalaria, el átomo de hidrógeno del HBr es sustraído inicialmente por un iniciador  $\text{PhCO}_2^\cdot$  o  $\text{Ph}^\cdot$ , derivado de la fragmentación del peróxido. El átomo de bromo formado (**45**), tiende a adicionarse al carbono terminal del *i*-butileno para generar el radical más estable **47**, el cual reacciona con otra molécula de HBr, para producir bromuro de *i*-butilo y un átomo de bromo **45**. Este átomo

(21) Walton, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1989**, 173-177.

(22) Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 143-151.

de bromo nuevamente se adiciona al carbono terminal de otra molécula de *i*-buteno, ocurriendo así la propagación de la cadena. En la adición radicalaria el factor estérico también influye para que el radical se adicione en el átomo de carbono menos sustituido. Así, en la reacción de radicales se obtiene el producto de adición anti-Markovnikov. Es evidente que el producto de adición es diferente en una reacción polar y en una radicalaria. Sin embargo, es importante señalar el hecho de que las dos reacciones producen los intermediarios más estables **41** y **47** y no los intermediarios alternativos **41'** y **47'**, los cuales producirían los productos de la adición inversa (Esquema 9).



Esquema 9

Por qué los intermediarios **41** y **47** son más estables que **41'** y **47'**? Esto se puede explicar por el efecto de hiperconjugación. La hiperconjugación es un tipo de resonancia que

se deriva del traslape del orbital vacío p del catión y el enlace  $\sigma$  C-H del grupo vecino **41** (Figura 4), o bien de la interacción entre el orbital semilleno del radical y el enlace  $\sigma$  C-H del grupo vecino (**5**). Así, la hiperconjugación es la interacción de los orbitales  $p_\pi$  y el enlace  $\sigma$  C-H y es conocida como la interacción orbital  $\sigma$ - $p_\pi$  (Figura 4). En el Esquema 10 se muestran las cuatro formas canónicas que representan el efecto de hiperconjugación en el catión y en el radical *t*-butilo.

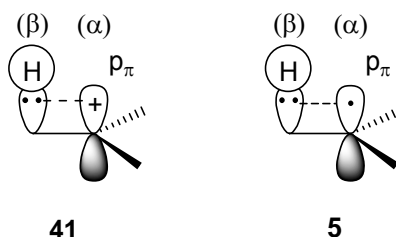
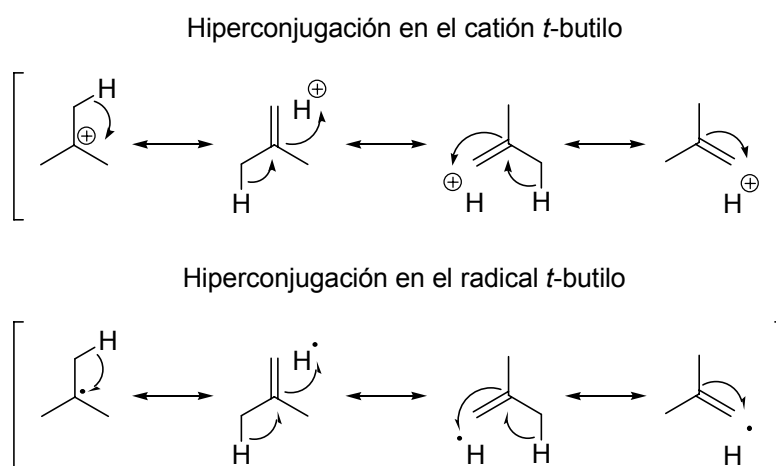


Figura 4. Interacción  $\sigma$ - $p_\pi$  de orbitales en hiperconjugación



Esquema 10

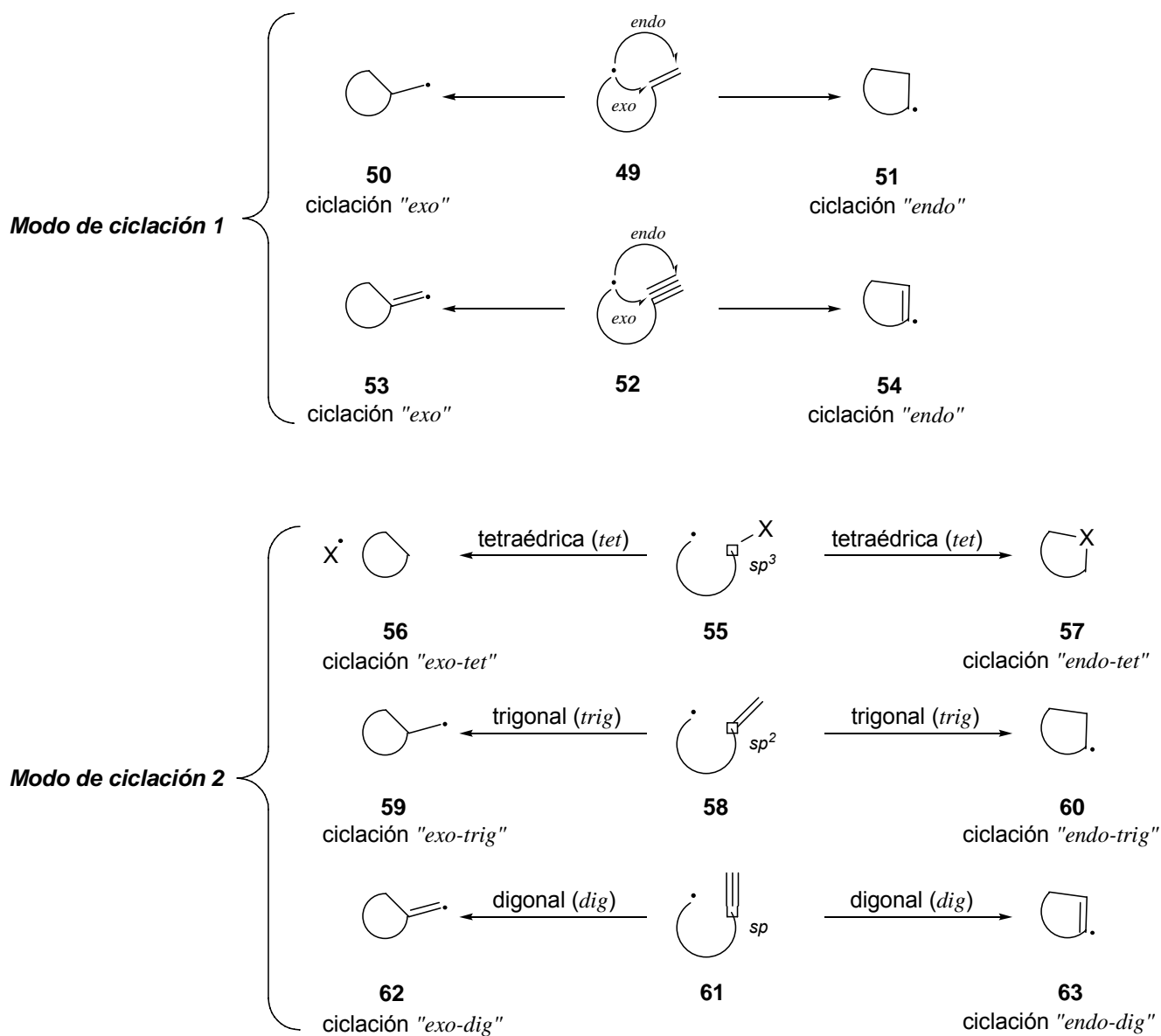
## 1.7 REGLAS DE BALDWIN

La ciclación es una reacción típica de los radicales libres. La ciclación radicalaria ha sido usada como una prueba indirecta para estudiar los mecanismos de reacción de radicales y como una metodología eficiente para la preparación de compuestos cíclicos.

Las reglas

experimentales que predicen las ciclaciones son conocidas como las reglas de Baldwin.<sup>23</sup>

Existen dos maneras de ciclación, *exo* y *endo*; además, hay tres tipos de hibridación en el átomo de carbono aceptor del radical:  $sp^3$  (tetraédrico: *tet*),  $sp^2$  (trigonal: *trig*) y  $sp$  (digonal: *dig*). Los modos de ciclación y clases de hibridación en un aceptor de radicales se muestran en el Esquema 11.



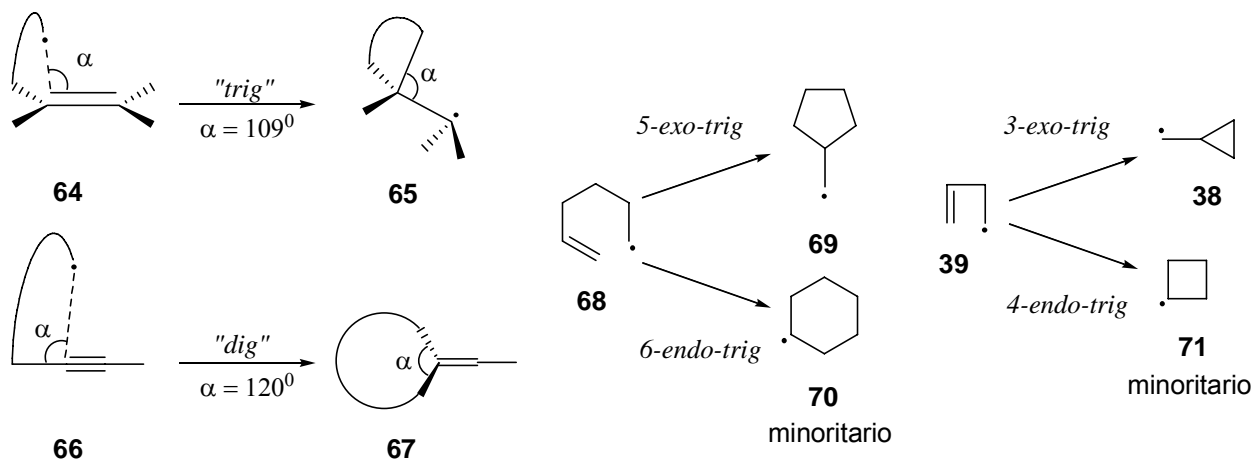
Esquema 11

(23) Baldwin, J. E. *J. S. C. Chem. Comm.* **1976.** 734-736.

Se dice que una reacción es “*exo*”, cuando la ciclación ocurre en el átomo de carbono interno del enlace insaturado C-C. Por otro lado, una reacción se clasifica como “*endo*”, cuando la ciclación ocurre en el átomo de carbono externo del enlace insaturado C-C (Esquema 12). Además, es “*tet*” ( $109.5^\circ$ ) cuando el átomo donde ocurre la reacción tiene hibridación  $sp^3$ ; es “*trig*” ( $120^\circ$ ) cuando el átomo donde ocurre la reacción tiene hibridación  $sp^2$  y es *dig* ( $180^\circ$ ) cuando el átomo donde ocurre la reacción tiene hibridación  $sp$ . Por ejemplo, basado en la clasificación anterior, hay dos formas de ciclación del radical 5-hexen-1-ilo, “*exo-trig*” y “*endo-trig*”, ya sea que se forme un radical cíclico de 5 miembros (radical metilciclopentilo) a través de una ciclación *5-exo-trig* **69**; o bien, como una ciclación *6-endo-trig* **70**, en donde se forma el radical ciclohexilo (Esquema 12). Según las reglas de Baldwin la ciclación *5-exo-trig* es más favorecida que la *6-endo-trig* aun y cuando el radical metilciclopentilo es un radical alquilo primario, mientras que el radical ciclohexilo es un radical alquilo secundario. Esto significa que, la ciclación del radical 5-hexen-1-ilo procede mediante control cinético, que es el caso de la mayoría de las reacciones de radicales ya que estos son extremadamente inestables y por lo tanto muy reactivos. De acuerdo con la teoría de interacción de orbitales, el ángulo de aproximación preferido de un radical centrado en carbono a un enlace insaturado C-C, depende de la hibridación de éste último. De esta manera, el ángulo de aproximación para una reacción sobre un doble enlace C-C **64** es  $\alpha \approx 109^\circ$  (Esquema 12)<sup>24</sup> y cuando la reacción es sobre un triple enlace, el ángulo de aproximación preferido es  $\alpha \approx 120^\circ$  **66**. Por ejemplo, el radical 5-hexen-1-ilo **68** genera mayoritariamente el radical metilciclopentilo **69** a través de una ciclación *5-exo-trig* y no el radical ciclohexilo **70** debido al ángulo de aproximación (Esquema 12). El mismo razonamiento se aplica para el radical 3-buten-1-ilo **39** que produce mayoritariamente el radical metilciclopropilo **38** (Esquema 12).

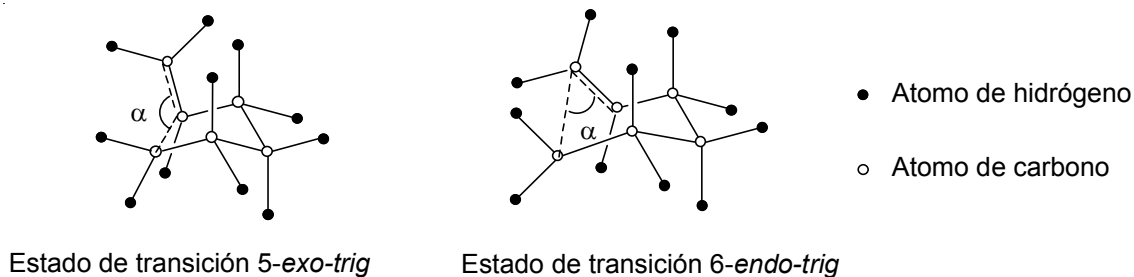
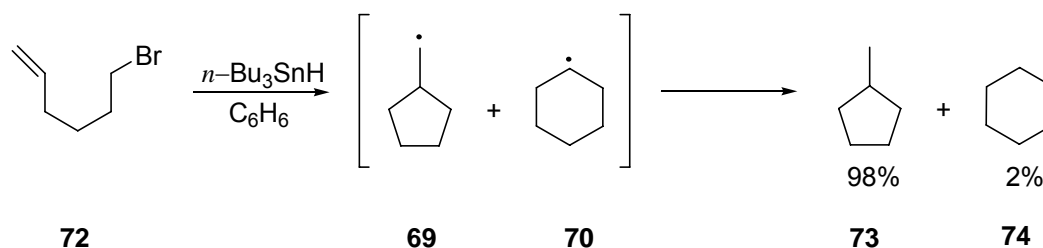
---

(24) Beckwith, A. L. J.; Schieser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.



Esquema 12

En la práctica, cuando se hizo reaccionar el 1-bromo-5-hexeno en un sistema  $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ , en benceno a reflujo, se obtuvo una mezcla de metilciclopentano y ciclohexano en una relación 98:2. Los estados de transición de las ciclaciones *5-exo-trig* y *6-endo-trig*, se muestran en el Esquema 13. Cuando se comparan estos dos estados de transición, el ángulo de aproximación de la ciclación *5-exo-trig* es más cercano a  $\alpha \approx 109^\circ$  que de la manera *6-endo-trig*.

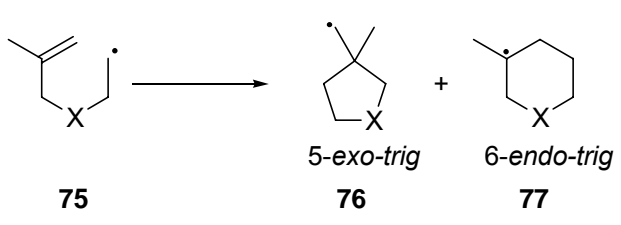


Esquema 13



Es importante señalar que la introducción de heteroátomos a la cadena alquílica puede cambiar la regioselectividad de la ciclación radicalaria. El cambio en la regioselectividad, depende del cambio de longitud de enlace y el ángulo formado por los heteroátomos.<sup>25</sup> En cualquier caso, el ángulo de aproximación preferido al doble enlace C-C, para el radical centrado en carbono, siempre es  $\alpha \approx 109^\circ$ . Por ejemplo, la relación *exo/endo* en la ciclación del radical **75**, mostrada en la Tabla 1, indica un cambio dramático en la relación *exo/endo* para X = CH<sub>2</sub>, O y NTs.

Tabla 1 Regioselectividad para el cierre de anillo del radical **75**

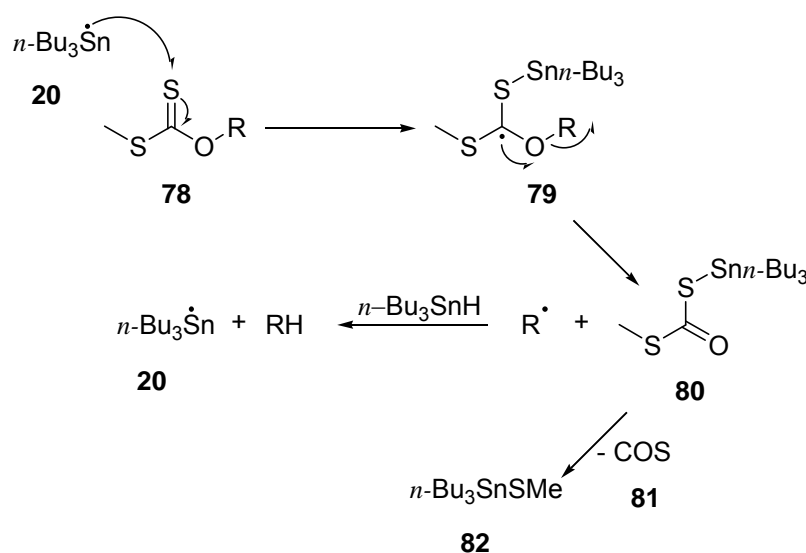
			X	<i>exo</i> : <i>endo</i>
 <p><b>75</b> → <b>76</b> + <b>77</b></p>	5- <i>exo-trig</i>	6- <i>endo-trig</i>	CH <sub>2</sub>	40 : 60
			O	98 : 2
			NTs	100 : 0

## 1.8 REACCIONES RADICALARIAS DE XANTATOS

El uso de reacciones de radicales libres en síntesis orgánica, ha experimentado un extraordinario desarrollo en años recientes. Cuando una reacción de radicales libres es concebida apropiadamente, el proceso ofrece constantemente muchas de las propiedades deseadas para el químico sintético, por ejemplo flexibilidad en las materias primas, suavidad en las condiciones de reacción y selectividad en los productos obtenidos. Sin embargo, hasta hace algunos años, la cantidad de metodologías sintéticas útiles basadas en radicales eran todavía limitadas y la mayor parte había caído en el uso de los estanos. Por ejemplo, los O-alkil-S-metil xantatos secundarios, clasificados ahora bajo el nombre más sistemático,

(25) Zard, S. Z. *Radical Reaction in Organic Synthesis*, Oxford, 2003, pp. 33, 90-108.

pero menos evocativo de ditiocarbonatos (carbonoditioatos) reaccionan con hidruro de tri *n*-butilestaño para dar el correspondiente alcano (reacción de Barton-McCombie).<sup>26</sup> Esta reacción fue concebida en base al razonamiento mecanístico mostrado en el Esquema 14, siendo la bien conocida afinidad del estaño por el azufre el paso clave. De esta manera, la reacción del radical estanilo con el átomo de azufre de grupo tiocarbonilo del xantato **78**, genera el aducto intermediario **79**, el cual mediante una  $\beta$ -fragmentación preferencial del enlace C-O produce el radical R $\cdot$ . La sustracción del átomo de hidrógeno del hidruro de tri *n*-butilestaño, produce el alcano deseado y propaga la cadena. El subproducto inestable **80** produce oxisulfuro de carbono más estable. En la práctica, el proceso funciona mejor con xantatos derivados de alcoholes secundarios ya que la desoxigenación de alcoholes primarios usualmente requiere temperaturas de reacción mayores y los rendimientos no siempre son muy buenos, mientras que los xantatos de alcoholes terciarios son especialmente propensos a la reacción de eliminación de Chugaev, y por lo tanto difíciles de controlar.<sup>27</sup>

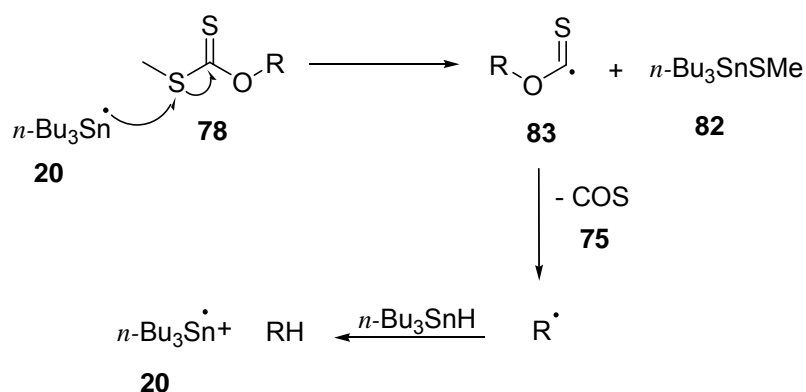


Esquema 14. Mecanismo original de Barton-McCombie

(26) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.

(27) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733-2736.

Aproximadamente una década después de su primera publicación, el mecanismo propuesto por Barton y McCombie fue cuestionado por Beckwith y Barker,<sup>28</sup> quienes al irradiar un xantato en presencia de hexabutildiestano observaron una señal de ESR (electron spin resonance) correspondiente al radical alcoxitiocarbonilo **83**, hasta ese momento desconocido. A pesar de que estas condiciones no eran las normalmente usadas para la desoxigenación, este descubrimiento puso a la vista la posibilidad de un mecanismo alternativo (Esquema 15), en la cual el radical estanilo reacciona con el átomo de azufre del sulfuro, en lugar del grupo tiocarbonilo. El alcoxitiocarbonilo **83** producido por un proceso S<sub>H</sub>2 fue sugerido para perder óxido de carbono y generar el radical R•, que finalmente se reduce con el estanano.



Esquema 15. Mecanismo de Beckwith-Barker

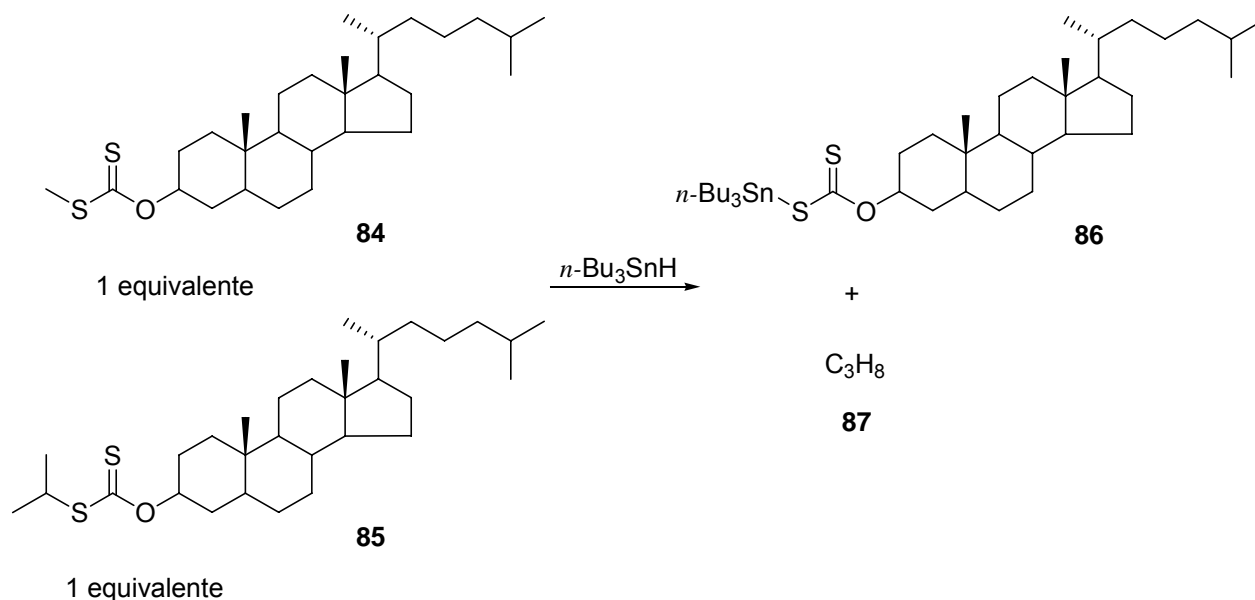
La observación de Beckwith y Barker fue la punta de lanza de un estudio más sistemático en el grupo de Barton, que culminó con una versión ligeramente modificada del mecanismo original.<sup>29</sup> La reacción sobre el grupo tiocarbonilo, en lugar del átomo de azufre el sulfuro, fue elegantemente confirmado por un experimento de captura diseñado por Bachi y Bosch.<sup>30</sup>

(28) Beckwith, A. L. J.; Barker, P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 683-684.

(29) (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 646-647. (b) *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.

(30) (a) Bachi, M. D.; Bosch, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 1517-1519. (b) Bachi, M. D.; Bosch, E.; Denenmark, D.; Girsh, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6803-6810. (c) Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5805-5806.

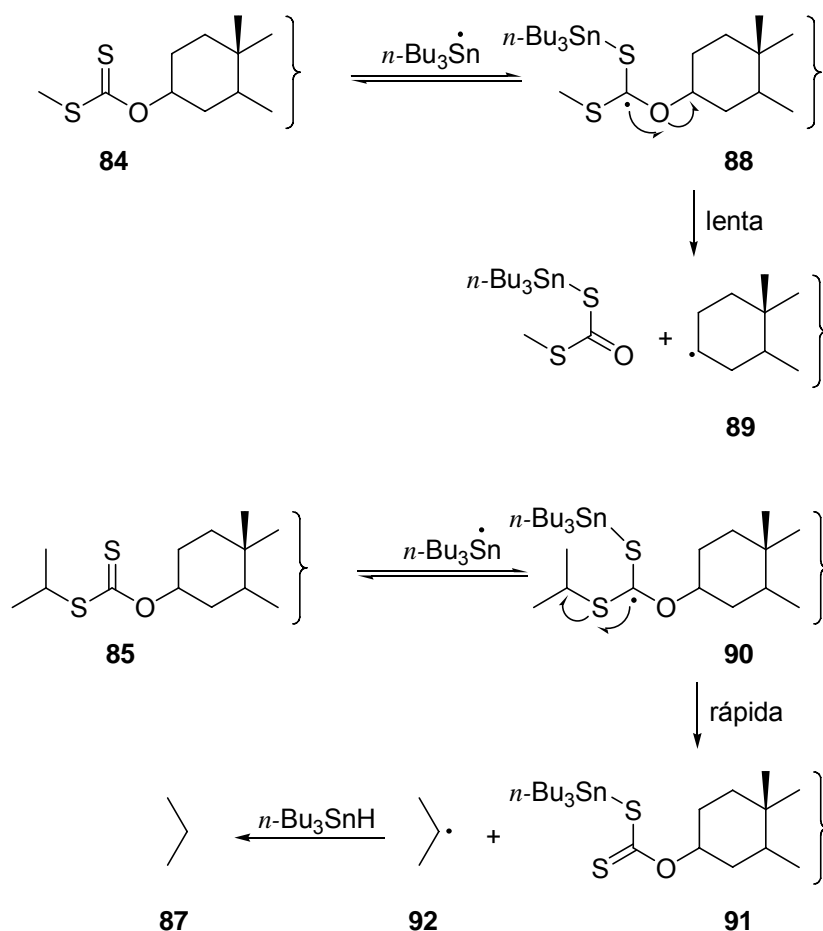
En retrospectiva, uno de los experimentos clave en el estudio de Barton, fue cuando una mezcla equimolar de los S-metil y S-2-propil xantatos, derivados del colestanol (**84** y **85**), se pusieron a reaccionar con un equivalente molar de estanoano (Esquema 16). Si el ataque ocurriera en el átomo de azufre del sulfuro, la demanda estérica debería inducir la reacción del derivado de metilo. Por otro lado, si el grupo tiocarbonilo fuera el centro de reacción, debería ser observada poca diferencia en la rapidez de la reacción. Inesperadamente, el resultado de este experimento no fue ninguna de las dos posibilidades. En el experimento, se observó que **85** reaccionó mucho más rápido que **84**, el cual fue recuperado casi sin cambio, y el producto no fue colestano, como se anticipó de la reacción de Barton-McCombie, si no el propano **87**.



**Esquema 16.** El experimento clave de competición

De estas observaciones se pudieron obtener dos conclusiones (Esquema 17): a) la adición del radical estanilo al grupo tiocarbonilo es rápida y reversible, y b) el paso determinante de la rapidez de la reacción es la  $\beta$ -fragmentación de los enlaces C-O o C-S, siendo éste último el modo preferido (al menos cinéticamente) cuando al producir radicales

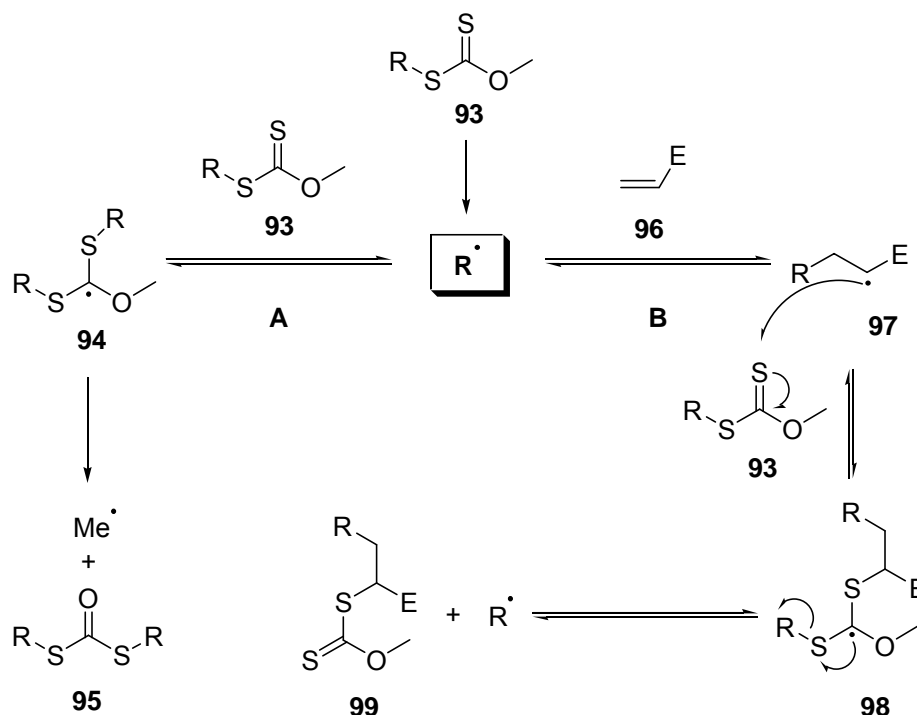
de estabilidad similar (en este caso, tanto el radical colestanilo **89** como el radical isopropilo **92** son secundarios). El mecanismo completo para estas reacciones se muestra en el Esquema 17.



Esquema 17. Razonamiento mecanístico para el experimento de competencia.

## 1.9 UN NUEVO SISTEMA DE GENERACION DE RADICALES

Más recientemente, Zard<sup>63</sup> propuso hacer uso de la relativa facilidad de ruptura del enlace C-S en los xantatos, lo cual deriva en un proceso radicalario en cadena mucho más general. La diversidad y el potencial de este proceso alternativo se muestran en el Esquema 18.



**Esquema 18.** Mecanismo de reacción para la generación y captura de radicales a partir de xantatos.

El proceso se basa en el hecho de que un xantato de tipo **93** no podría permitir la ruptura del enlace C-O del modo Barton-McCombie. Después de un proceso de iniciación químico o fotoquímico, se genera un radical  $R^\bullet$ , el cual tiene dos opciones de reacción: a) la adición a un xantato inicial (**A**), ó b) la adición a un atrapador de radicales colocado en el medio, tal como una olefina (**B**). La posibilidad **A** permite la formación del aducto **94**, del cual una  $\beta$ -fragmentación del enlace C-O es muy desfavorable, ya que este produciría un radical metilo, que en principio es termodinámicamente menos estable que  $R^\bullet$ . Por otro lado, la ruptura de cualquiera de los enlaces C-S permite la formación de  $R^\bullet$  y el xantato inicial **93**. Esto mismo aplica si el grupo metilo del oxígeno es remplazado por otro grupo, con una estabilidad de su correspondiente radical, menor que la de  $R^\bullet$  (en la mayoría de los casos un sustituyente primario sobre el oxígeno es suficiente). Por lo tanto este paso no consume  $R^\bullet$ , y así, no compite con el atrapador de radicales olefínico, (esto es, el paso **A** no compite con el paso **B**). Este punto es el corazón de todo el sistema, ya que  $R^\bullet$  no es irreversiblemente

consumido por su precursor, lo que hace que su tiempo de vida sea mas largo. Esto permite que el radical  $R^\bullet$  sea capturado por atrapadores de radicales poco reactivos, que normalmente no podrían ser empleados bajo otro tipo de condiciones (por ejemplo, hidruros de mercurio y estaño). Esta propiedad también es compartida por el así llamado proceso de transferencia de átomo o reacción de Kharasch (transferencia de átomo de bromo o yodo).<sup>31</sup> Así, la captura de  $R^\bullet$  permite la producción del radical **97** el cual puede reaccionar con el xantato inicial **93**, para producir, después de dos pasos reversibles, otro xantato **99**. En este proceso se crean un nuevo enlace C-C y un nuevo enlace C-S. De hecho, los xantatos producidos, son fuente de una variedad de nuevos radicales, que pueden ser manipulados no solo vía radicales libres, sino utilizando reacciones directamente relacionadas con la química de los compuestos azufrados.

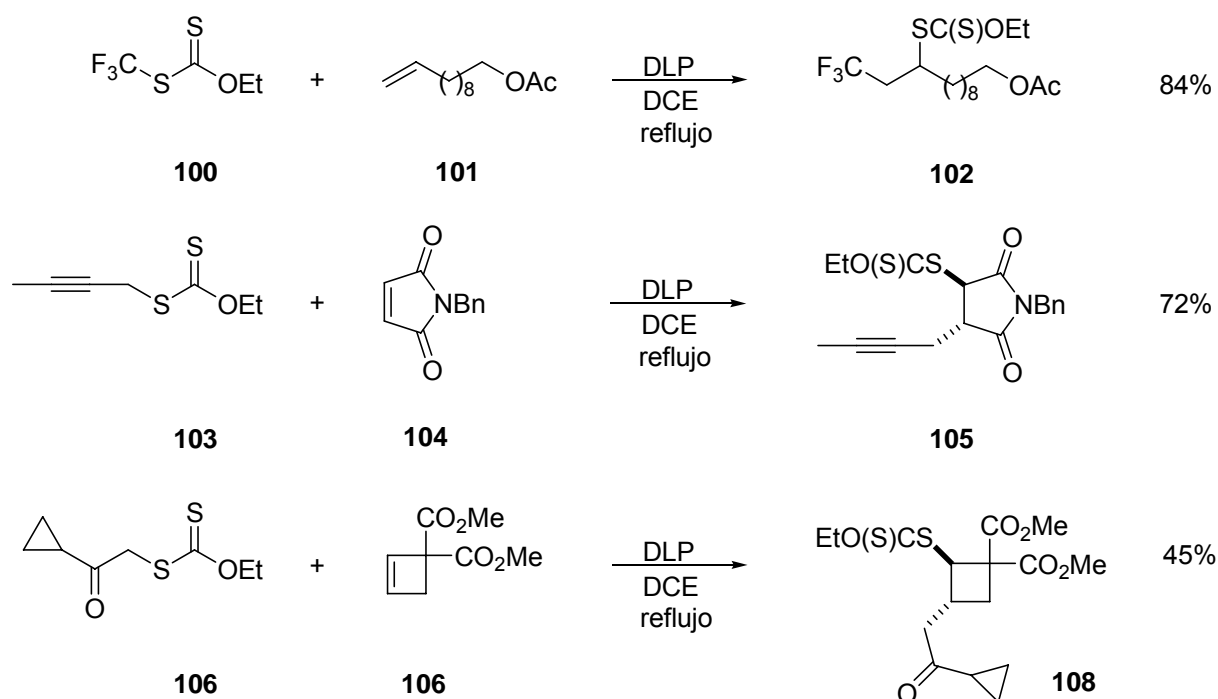
En este punto, se pueden hacer varios comentarios acerca de este sistema. Ningún metal pesado o tóxico está involucrado en el proceso y las materias primas son normalmente baratas y fácilmente disponibles (por ejemplo, los O-etil-S-alquil xantatos pueden ser producidos por desplazamientos nucleofílicos sobre halogenuros de alquilo, tosilatos, mesilatos, etc. con la sal de potasio del ácido O-etilxántico comercial). Además, el producto final también es un xantato, el cual puede ser empleado como materia prima para otra secuencia radical ó ser modificado posteriormente por el uso de la química del azufre. Sin embargo, visto desde un ángulo diferente, este hecho al mismo tiempo constituye una limitante, ya que la reversibilidad en la transferencia del grupo xantato, implica que al menos dos pasos de propagación (**97**  $\rightleftharpoons$  **98**) estén en equilibrio. Este equilibrio es dirigido hacia  $R^\bullet$  solo si éste es más estable que el aducto **97**. Este punto tiene que ser recordado constantemente cuando se diseñan secuencias sintéticas que utilizan éste procedimiento.

---

(31) (a) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417-439. (b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 489-513.

### 1.9.1 Aplicaciones sintéticas

Se ha probado que los xantatos son útiles para realizar diversas transformaciones radicalarias. En el Esquema 19 se muestran tres ejemplos de reacciones utilizando olefina como atrapadores de radicales libres. Así, los precursores **100**, **103**, **106**, generan los radicales trifluorometilo,<sup>32</sup> propargilo<sup>33</sup> o acetilciclopropilo,<sup>34</sup> que se adicionan a olefinas cíclicas o lineales y generan los correspondientes xantatos **102**, **105**, **108**.



Esquema 19

En otros ejemplos se han usado como atrapadores de radicales libres olefinas que poseen el grupo funcional sulfonilo, las cuales pueden conducir a la formación de productos

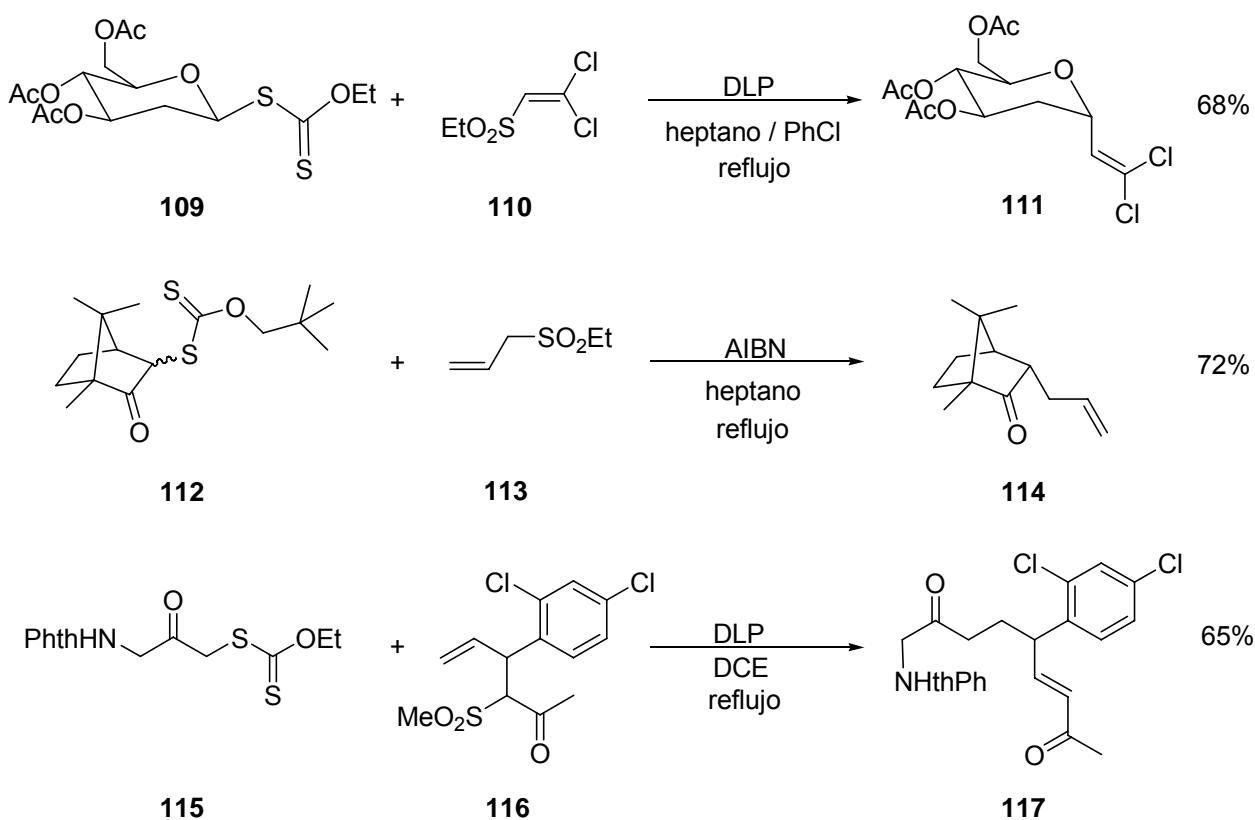
(32) Betran, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069-1071.

(33) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565-2468.

(34) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815-9818.



de vinilación<sup>35</sup> **111**, alilación<sup>36</sup> **114** u homoalilación<sup>37</sup> **117**, dependiendo de la posición del grupo SO<sub>2</sub>R sobre la olefina (Esquema 20).



Esquema 20

Como se mencionó anteriormente, se pueden generar varios tipos de radicales haciendo uso de la química de los xantatos. Por ejemplo, a partir de los correspondientes S-acilxantatos **118**<sup>38</sup> y S-alcoxicarbonilxantatos **119** se pueden producir radicales acilo **120** y alcoxicarbonilo **121** (Esquema 21). Estos pueden reaccionar con atrapadores de radicales y generar nuevos enlaces C-C ó pueden producir otros radicales de tipo R<sup>•</sup> a través de fragmentaciones. En consecuencia, para **120** se esperaría una  $\alpha$ -fragmentación

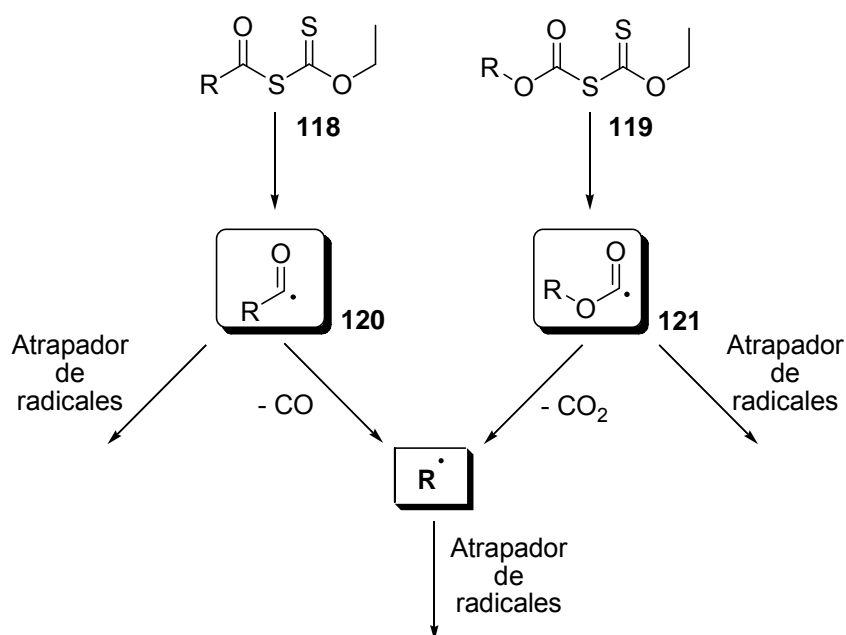
(35) Betran, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1943-1946.

(36) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2864-2866.

(37) Ouvre, G.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 1627-1630.

(38) Barton, D. H. R.; George, M. V.; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967-1974.

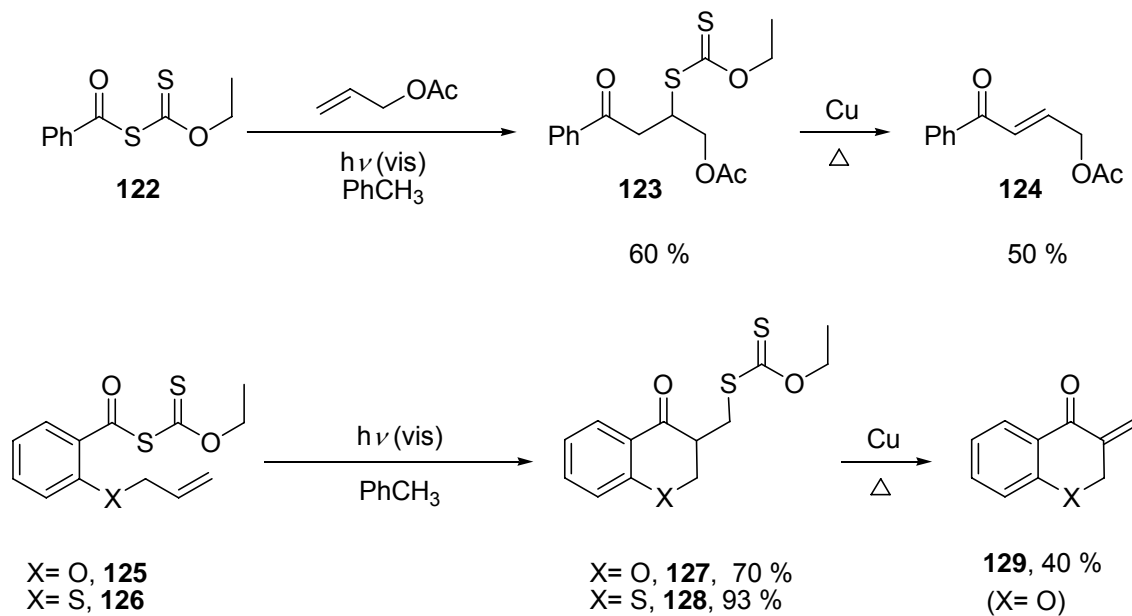
acompañada de la pérdida de CO. Por otro lado, para **121** se esperaría una  $\beta$ -fragmentación acompañada de la pérdida de CO<sub>2</sub>.



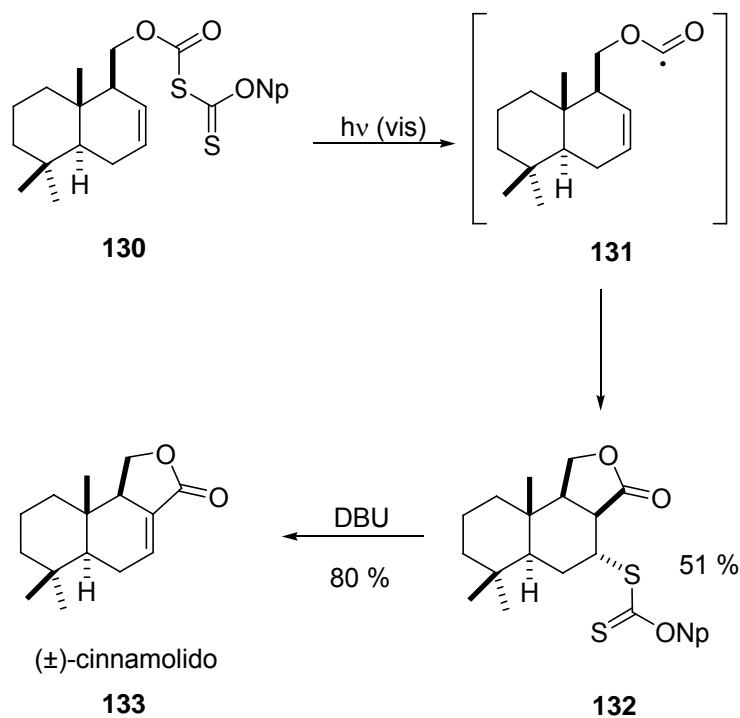
**Esquema 21.** Diversidad de reacciones para la generación y captura de radicales de acilo y alcoxycarbonilo

En el Esquema 22 se pueden apreciar algunos ejemplos del uso de la química de xantatos para obtener radicales acilo y su utilidad para acceder de manera simple a compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados **124**, **129**. Por su parte en el Esquema 23 se puede observar la generación de radicales alcoxycarbonilo como una estrategia sintética para la síntesis total del producto natural ( $\pm$ )-cinnamólido **133**.<sup>39</sup>

(39) Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 1631-1632.



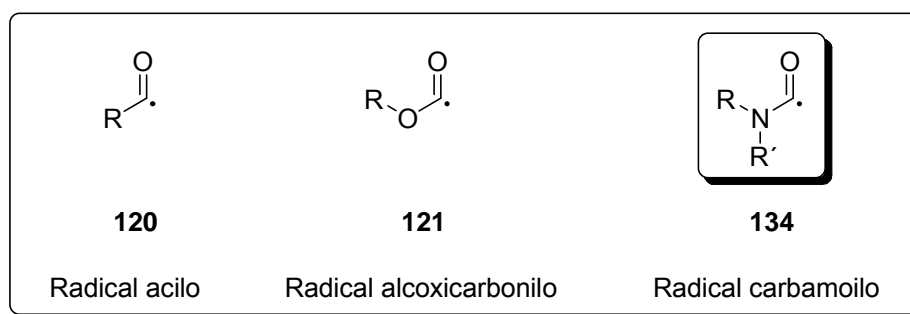
Esquema 22



Esquema 23

## 1.10 GENERACIÓN DE RADICALES CARBAMOÍLO

Está ampliamente documentado que la generación de radicales acilo **120**, así como radicales alcoxycarbonilo **121**, pueden obtenerse de manera relativamente fácil. Sin embargo, hasta la fecha hay muy pocas descripciones de metodologías que puedan producir de manera simple radicales carbamoílo **134**<sup>40</sup> (Figura 5). Es importante señalar que a diferencia de los radicales **120** y **121**, el radical carbamoílo **134** es poco propenso a una  $\alpha$  ó  $\beta$ -fragmentación. La  $\alpha$ -fragmentación generaría un radical centrado en nitrógeno, de mayor energía que su progenitor, el radical carbamoílo y por otro lado, la  $\beta$ -fragmentación implicaría la ruptura de un enlace fuerte C-N y la generación de un isocianato, dicha formación dependería de la estabilidad del radical R• formado. Por estas razones se puede decir que el radical carbamoílo es el mejor candidato de entre los tres para usarlo en transformaciones sintéticamente útiles.

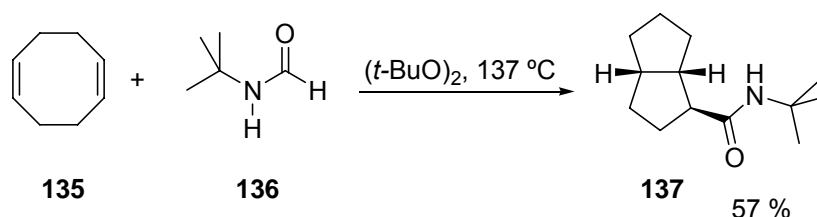


**Figura 5.** Clasificación de radicales acilo

Las metodologías descritas hasta hace unos cinco años, no eran lo suficientemente eficientes y versátiles para pensar en aplicaciones sintéticas de los radicales carbamoílo como se puede notar en los cuatro primeros métodos que se describen a continuación. Sin embargo, los últimos tres métodos ya se pueden considerar eficientes y con aplicabilidad sintética.

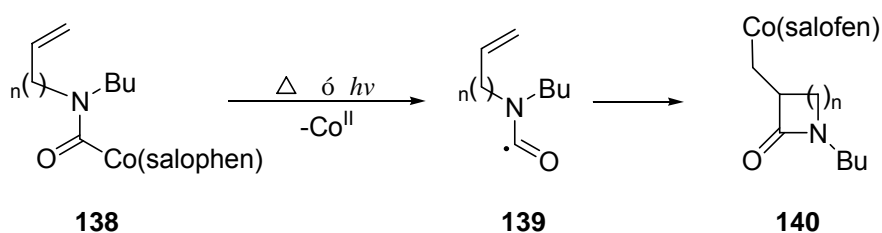
(40) Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Kamatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2069.

**1.10.1 A partir de formamidas por acción de un radical *t*-butoxilo o metilo.** En esta metodología, la posibilidad de formar un radical carbamoilo depende de la formación del radical *t*-butoxilo o metilo altamente reactivos, los cuales puede sustraer de manera relativamente simple el átomo de hidrógeno del carbono carbonílico de la formamida **136**. Sin embargo, debido a la alta reactividad de los radicales iniciales, éste método ofrece poca selectividad (una gran desventaja) ya que en el sustrato podrían existir otros átomos de hidrógeno susceptibles a este tipo de reacción<sup>41</sup> (Esquema 24).



Esquema 24

**1.10.2 A partir de compuestos de carbamoilcobalto.** Esta metodología es potencialmente útil como Pattenden y colaboradores<sup>42</sup> demostraron. Los radicales carbamoilo del tipo **139** son generados cuando se calienta o se irradia una disolución de complejos de carbamoilo de salofencobalto **138**, aprovechando la susceptibilidad del enlace Co-C a la ruptura homolítica. Así, con esta reacción pudieron obtener diferentes lactamas **140** con rendimientos moderados (Esquema 25). Sin embargo, es sorprendente que no se haya explorado esta metodología de manera más sistemática.

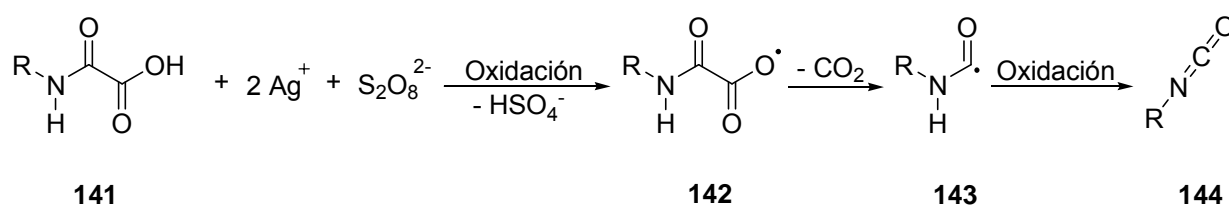


Esquema 25

(41) Fridma, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1885-1886.

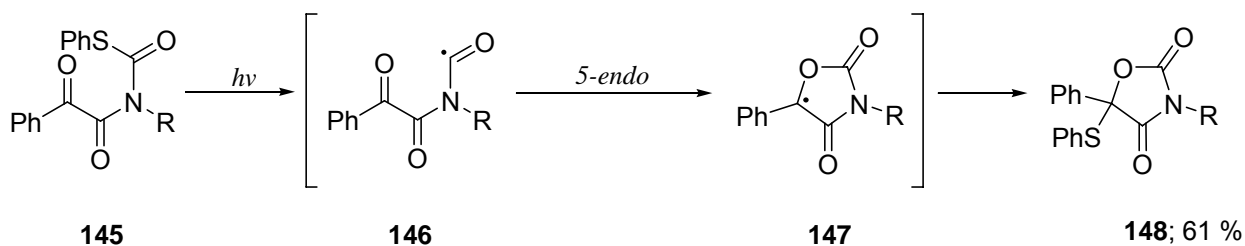
(42) Gill, G. B.; Pattenden, G.; Reynolds, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3229-3232.

**1.10.3 A partir de monoamidas del ácido oxálico.** Minisci y colaboradores<sup>43</sup> publicaron una metodología para la síntesis de isocyanatos tipo **144**, vía la oxidación de un radical carbamoilo **143**, el cual a su vez proviene de la descarboxilación de una monoamida de ácido oxálico **141** en presencia de una sal de plata (Esquema 26). La gran desventaja de esta metodología, es que bajo estas condiciones, la oxidación del radical es difícil de controlar.



Esquema 26

**1.10.4 A partir de derivados S-fenil N-(benzoilformil) tiocarbamatos.** Sakamoto y colaboradores,<sup>44</sup> mostraron que la irradiación del tiocarbamato **145** (R = *p*-tolil), produce **148** en buenos rendimientos. Sin embargo, nuevamente el potencial sintético de esta metodología que podría ser muy amplio, tampoco ha sido explorado sistemáticamente. En el Esquema 27 se puede observar el mecanismo probable para la formación de **148**, el cual involucra la ciclación del radical carbamoilo **146**.

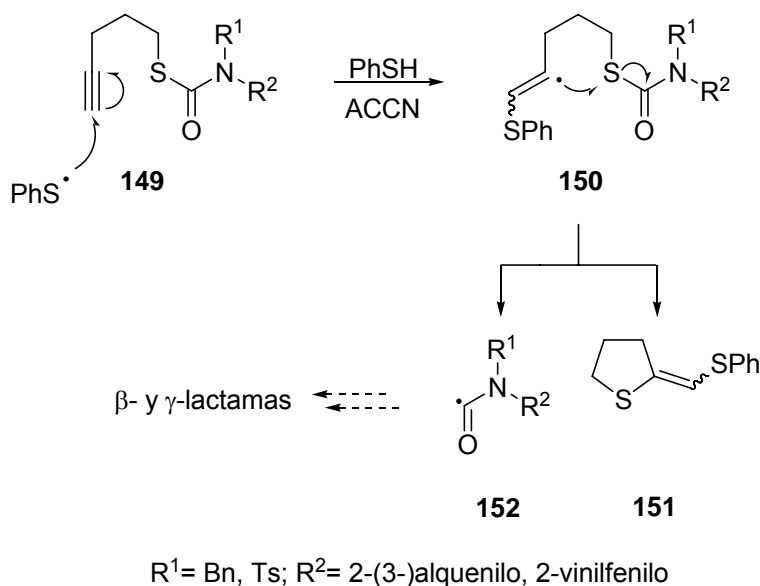


Esquema 27

(43) (a) Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157-4170. (b) Minisci, F. *Synthesis* **1973**, 1-24. (c) Minisci, F.; Fontana, F.; Coppa, F.; Yan, Y. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5430-5433.

(44) Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Nishio, T.; Iida, I.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4682-4683.

**1.10.5 A partir de derivados de S-4-pentilil carbamatoatos.** En este caso, la metodología para producir radicales carbamoílo de tipo **152** desarrollada por Benati y colaboradores<sup>45</sup> es muy eficiente, y dan origen a  $\beta$ - y  $\gamma$ -lactamas por ciclación (Esquema 28). La reacción se lleva a cabo formando el radical tiofenilo el cual se adiciona al alquino terminal **149**. El nuevo radical vinílico formado **150**, se cicla para producir el subproducto **151** y el radical carbamoílo **152**.

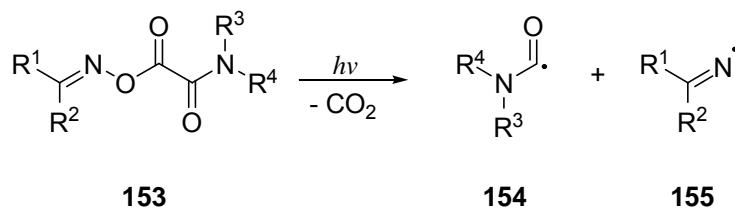


28

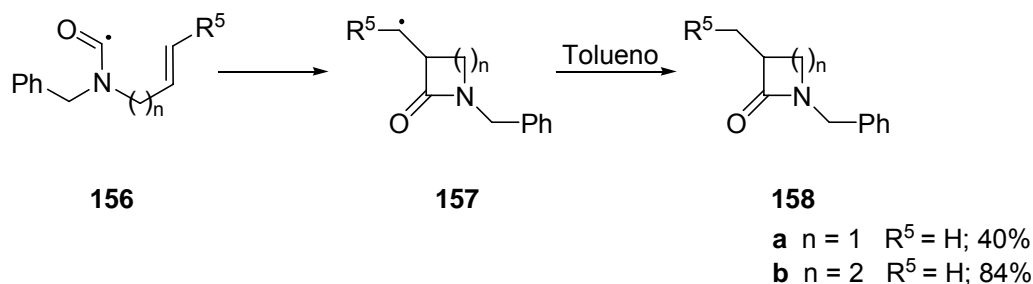
**1.10.6 A partir de oximoxalamidas.** Walton y colaboradores<sup>46</sup> han informado que la fotólisis de las oximoxalamidas de tipo **153** generan de manera eficiente radicales carbamoílo **154** (Esquema 29). De igual manera, la ciclación del radical carbamoílo sobre un doble enlace, bajo estas condiciones produjo las lactamas **158a** y **158b** de 4 y 5 miembros de una manera eficiente (Esquema 30).

(45) Benati, L.; Bencivenni, G.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3192-3197.

(46) Walton, J. C.; Scanlan, E. M. *Chem. Commun.* **2002**, 2086-2087.

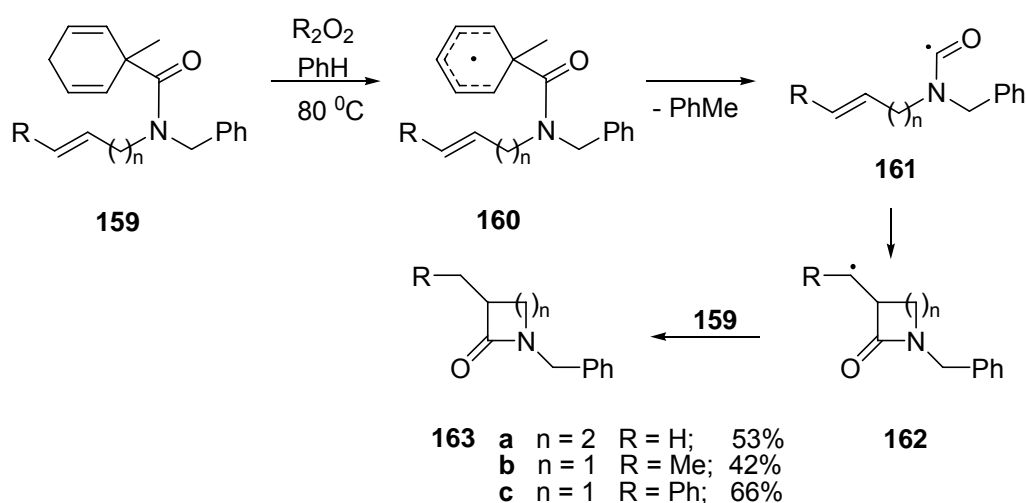


Esquema 29



Esquema 30

**1.10.7 A partir de amidociclohexadienilos.** Otra metodología desarrollada por el grupo de Walton y colaboradores<sup>47</sup> está basada en la idea de generar radicales carbamoilo **161**, a partir de análogos de los amidociclohexadienilos de tipo **159**. La aromatización del ciclohexadieno para formar tolueno durante la fragmentación del enlace C-C, es la fuerza motriz que induce la generación del radical **161**. De igual manera se demostró que la ciclación de estos radicales es eficiente y genera los correspondientes productos cíclicos **163** (Esquema 31).



Esquema 31

(47) Walton, J. C. Studer, A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 794-802.



En la síntesis de la (-) stefacidina B **164** realizada por Myers y colaboradores,<sup>48</sup> (Figura 6) se puede observar el potencial sintético real de los radicales carbamoilo. En este caso se empleó la metodología desarrollada por Walton,<sup>47</sup> como etapa clave en la construcción del anillo de piperazindiona espirocíclica **167** (Esquema 32). Como se puede notar en la ciclación *6-exo* del radical carbamoilo **166**, no solo genera el sistema espirocíclico fusionado y altamente funcionalizado, sino también induce la  $\beta$ -fragmentación del sulfuro de fenilo colocado estratégicamente (Esquema 32).

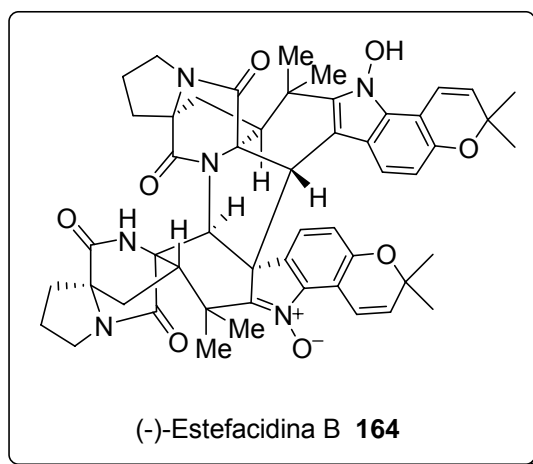
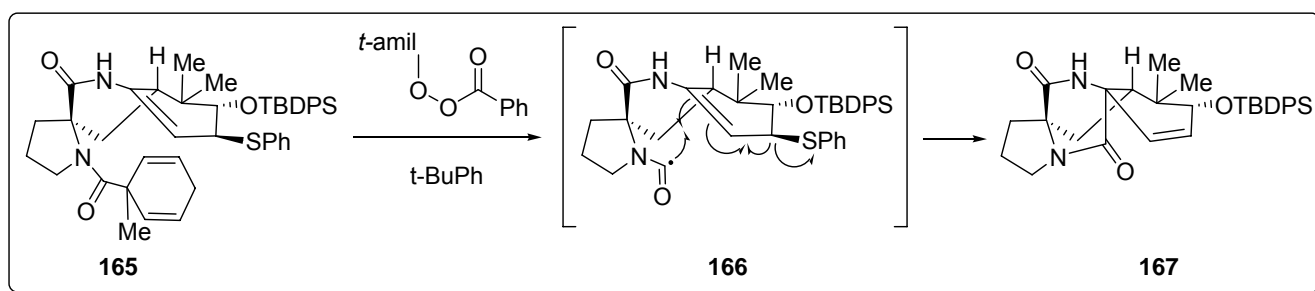


Figura 6



Esquema 32

(48) Herzon, S. B. Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5342-5344.

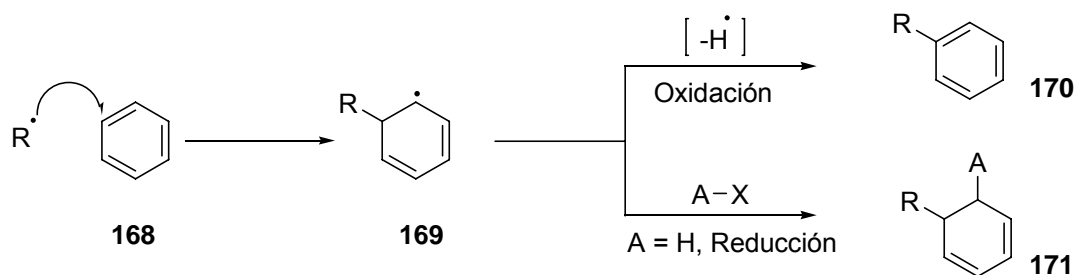
En todas las metodologías previamente citadas, se puede observar que la adición de radicales carbamoilo sobre olefinas ha sido estudiada ampliamente, pudiéndose obtener lactamas de diferentes tamaños, de manera eficiente y en algunos casos bajo condiciones suaves.

## 1.11 ADICIÓN DE RADICALES LIBRES SOBRE SISTEMAS AROMÁTICOS

La adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos es un proceso muy importante y ha atraído la atención de un número significativo de investigadores alrededor del mundo.<sup>49</sup> La aplicación mas importante de estos procesos es la construcción de enlaces carbono-carbono, lo cual permite que estas reacciones se puedan utilizar para la preparación de una gran cantidad de moléculas de complejidad variada.<sup>49</sup> Desde el punto de vista mecanístico (Esquema 33), cuando un radical libre R<sup>•</sup> se adiciona sobre un sistema aromático **168**, genera un radical intermediario **169**, el cual puede sufrir dos tipos de reacciones: una oxidación (pérdida de un átomo de hidrógeno) regenerando el sistema aromático y produciendo el compuesto de sustitución **170**; o bien, puede ser atrapado por otro reactivo (A-X) y producir el compuesto de adición simple **171**. El proceso oxidativo es interesante, ya que puede verse como una reacción análoga a una alquilación de Friedel-Crafts. A diferencia de los carbocationes en la versión iónica, los radicales libres tienen la ventaja de no sufrir transposiciones, debido a lo cual, tales procesos tienen un potencial sintético mayor.

---

(49) (a) Studer, A. in *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. and Sibi, M. P. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**; Vol. 2, p. 62-76. (b) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4077-4088. (c) Suzuki, F.; Kuroda, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 811-813. (d) Antonio, Y.; de la Cruz, E.; Galeazzi, E.; Guzman, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lustig, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15-22. (e) Tim, C. T.; Jones, K.; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6743-6744. (f) Osaki, S.; Mitoh, H.; Ohmori, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2020. (g) Dobbs, P. A.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8287-8294. (h) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7937-7940. (i) Ziegler, F. E.; Belema, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1083-1094. (j) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2639-2643. (k) Harrowen, D.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875-5876. (l) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111-8128. (m) Marco-Contelles, J.; Rodríguez-Fernández, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 381-384. (n) Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 2991-2999. (o) Artis, D. R.; Cho, I. -S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456-2466.

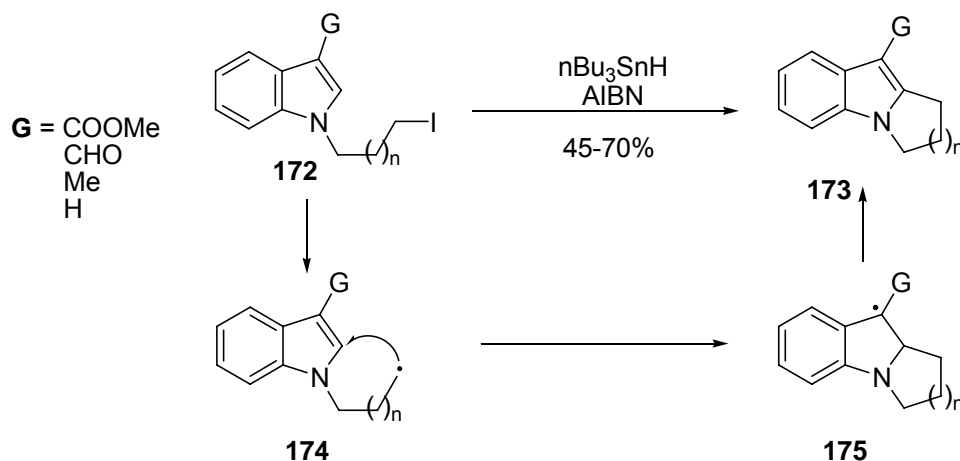


Esquema 33

En la práctica el proceso de adición/oxidación (**169**→**170**) ha resultado ser muy eficiente bajo una variedad de condiciones de reacción.<sup>49</sup> Contrariamente, el proceso de adición simple ha encontrado aplicabilidad bajo condiciones muy específicas y pocos ejemplos han sido descritos en la literatura.<sup>49i, 50</sup> La pérdida del sistema aromático en el producto **171** puede ser la causa de la ineficiencia de estas reacciones. Por el contrario, la rearomatización de **169** (**169**→**170**), es un proceso termodinámicamente muy favorecido y puede ser llevado a cabo utilizando oxidantes débiles. Estas reacciones, se han efectuado usando sistemas oxidativos tales como  $Fe(II)/H_2O_2$ ,<sup>49o</sup> y  $Mn(AcO)_3/Cu(II)$ , entre otros. Este mismo proceso resultó eficiente aún bajo condiciones que formalmente son reductoras, siendo el caso de las reacciones que se han llevado a cabo utilizando hidruro de tri *n*-butilestaño y azo-bis-isobutironitrilo (*n*- $Bu_3SnH/AIBN$ ). Moody y colaboradores<sup>49j</sup> por ejemplo, encontraron que la adición intramolecular de radicales alquilo sobre indoles sustituidos es eficiente bajo estas condiciones (Esquema 34). En esta reacción el radical alquilo **174** generado a partir del yoduro **172**, se adiciona sobre el sistema aromático produciendo un nuevo radical **175**, el cual se transforma al producto mediante una rearomatización que no ha sido explicada. De manera general, se ha observado que cuando se utilizan cantidades estequiométricas de  $AIBN$ , los rendimientos de reacción son mejores. Esto ha sugerido que de alguna manera este reactivo podría ser responsable de la etapa de oxidación.<sup>51</sup>

(50) Ziegler, F. E.; Harran, P. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2768-2773.

(51) Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; Bowman, W. R.; McNally, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4191-4193.



Esquema 34

Utilizando estas condiciones de reacción, también se ha demostrado que no solo los radicales alquilo se pueden adicionar sobre sistemas aromáticos, sino también los radicales acilo reaccionan eficientemente y generan las cetonas correspondientes (Esquema 35).<sup>52</sup> De igual manera se estudió la adición de radicales electrofílicos sobre sistemas aromáticos en procesos tandem de adición/ciclación.<sup>53</sup> En estos dos casos se genera un radical alquilo **177** el cual se adiciona ya sea a una molécula de CO ó al enlace doble del acrilato, generando un nuevo radical (Esquema 35). En el caso del monóxido de carbono se genera un radical acilo **178**, que se adiciona sobre el sistema aromático y genera la cetona **179**. En el caso del acrilato se genera un radical alfa al grupo carbonilo **180** (electrofílico), que también reacciona con el sistema aromático produciendo **181** (Esquema 35). En esta misma línea, el proceso de carbonilación/ciclación fue extendido a 2-metilsulfonilpirroles, reacción que resultó en la sustitución de la sulfona por el radical acilo.<sup>54</sup> Zard y colaboradores<sup>55, 56</sup> han construido sistemas fusionados mediante reacciones intramoleculares de radicales libres sobre sistemas aromáticos, explotando las

(52) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva, E.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153-7157.

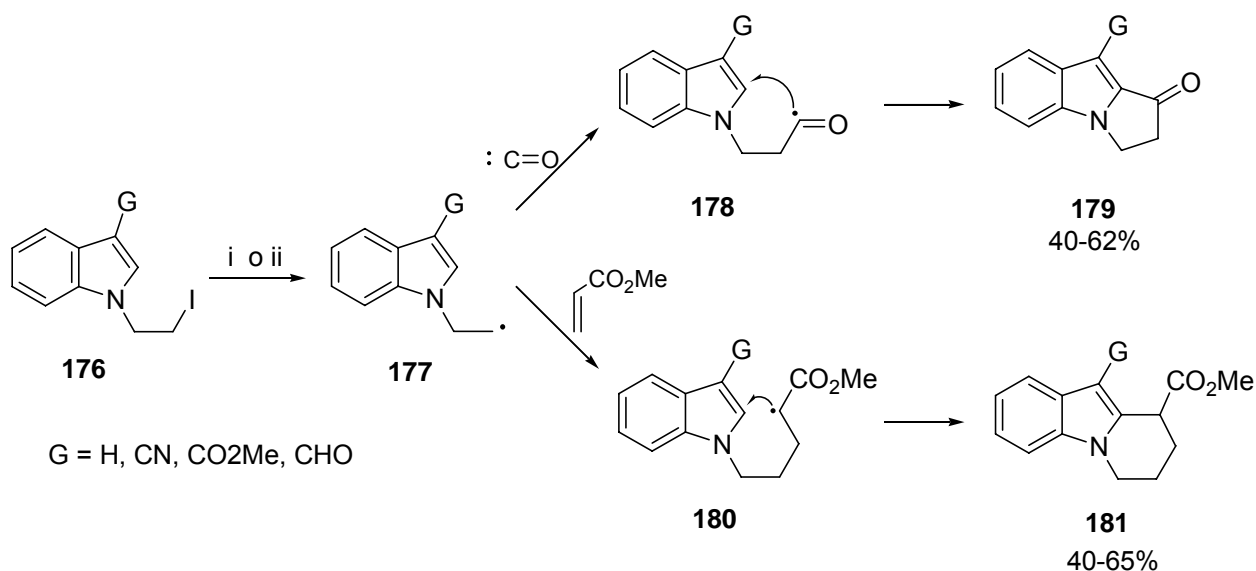
(53) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10181-10184.

(54) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Alvarez-García, A.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3035-3038.

(55) Ver referencias 25 y 63.

(56) (a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Organic Lett.* **2002**, *4*, 4345-4348. (b) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731-733. (c) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719-1722. (d) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759-1762. (e) Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295-7298. (f) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533-2536.

reacciones basadas en el uso de xantatos como precursores de radicales. De esta manera, se han construido anillos de cinco, seis y siete miembros fusionados a sistemas homoaromáticos y heteroaromáticos.<sup>55</sup> Estas reacciones no solo se realizan bajo condiciones libres de estaño, sino que también previenen la reducción prematura que surge cuando se utilizan los hidruros de estaño. Como ya se mencionó anteriormente, los radicales generados bajo estas condiciones tienen un tiempo de vida media más largo, debido a que la naturaleza de las condiciones de reacción no ofrece reacciones competitivas que consuman a los radicales ya formados.



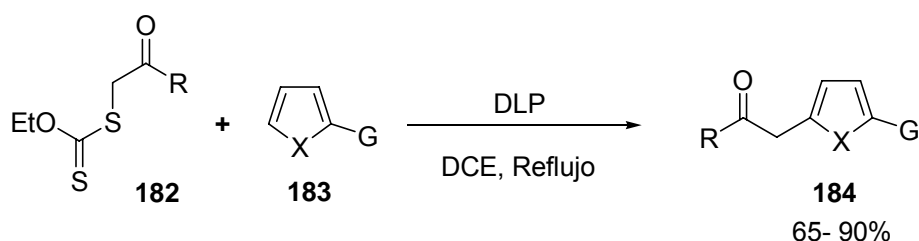
**Condiciones:** i)  $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ , CO, 80 atm, ii)  $(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2$ , acrilato de metilo, hv.

### Esquema 35

Es importante señalar que, debido a la presencia del peróxido, las condiciones son oxidantes, por lo que se considera que la etapa de rearomatización sucede por la acción del mismo peróxido orgánico.<sup>56</sup> Por lo tanto, en estas reacciones generalmente se utiliza al menos un equivalente del iniciador. Dentro de este contexto, se estudió recientemente el

uso de varios peróxidos orgánicos como iniciadores y como oxidantes para la ciclación de radicales sobre enamidas<sup>57</sup> y sobre algunos sistemas aromáticos y heteroaromáticos.<sup>58</sup>

Es importante señalar que hasta hace muy poco tiempo la mayoría de las reacciones que habían sido descritas eran procesos intramoleculares y del proceso intermolecular había información muy escasa.<sup>59</sup> Más aún, los procesos intermoleculares descritos no tienen una aplicación amplia ya que utilizan grandes cantidades del compuesto aromático.<sup>59b</sup> Sin embargo, recientemente se publicó una metodología eficiente para realizar alquilaciones intermoleculares vía radicales libres sobre sistemas heteroaromáticos.<sup>60</sup> Esta reacción se basa en el uso de xantatos **182** como precursores de los radicales.<sup>60</sup> Heterociclos tales como pirroles, furanos, tiofenos e indoles fueron incluidos en el estudio (Esquema 36). Posteriormente también se demostró que estas reacciones pueden llevarse a cabo a t. a. utilizando trietilborano como iniciador.<sup>61</sup>



X = S, O, NH, NMe  
 R = OEt, Me  
 G = CO<sub>2</sub>Me, CPh

Esquema 36

(57) Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953-4958.

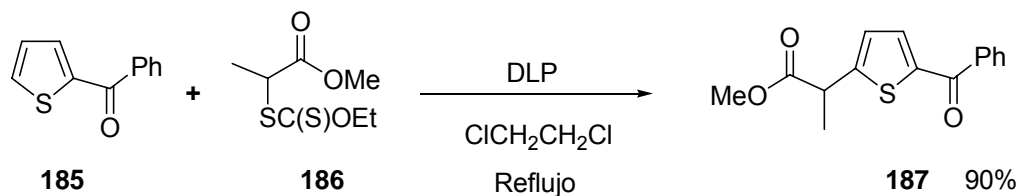
(58) Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Osornio, Y. M.; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001-4004.

(59) (a) Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817-6820. (b) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3799-3800. (c) Cho, I. S.; Muchowski, J. M. *Synthesis* **1991**, 567-568. (d) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838-1842. (e) ver referencia 49o

(60) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317.

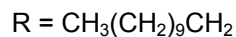
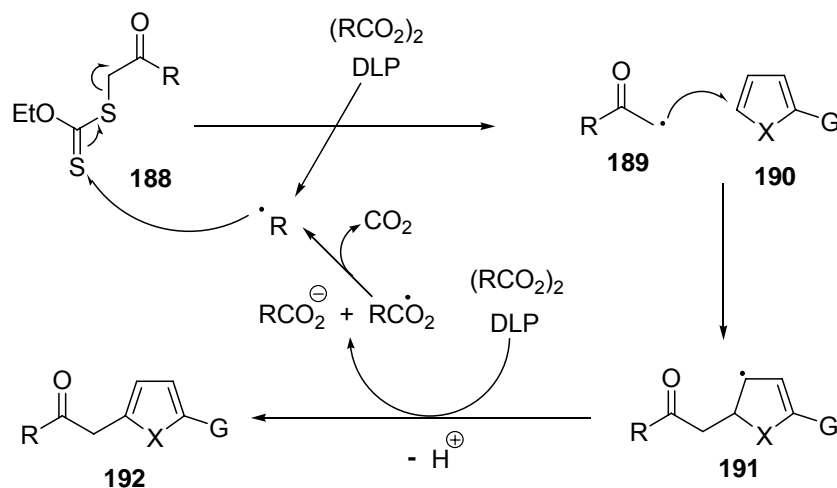
(61) Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517-2520.

Los compuestos 2-arylpropiónicos constituyen una familia de antiinflamatorios no esteroidales muy importantes que son utilizados comúnmente.<sup>62</sup> La síntesis del éster metílico del ácido tiaprofénico **187**, se lleva a cabo fácilmente y en buen rendimiento, a partir del 2-benzoiltiofeno **185** comercialmente disponible (Esquema 37).<sup>61</sup>



Esquema 37

Esta síntesis sencilla revela el amplio potencial sintético que tiene esta reacción. El mecanismo que se propone para esta reacción se muestra en el Esquema 38.



Esquema 38

(62) (a) Shen, T. Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 460-472. (b) Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; Wiley: New York, **1977**; Vol. 1, pp 85-92, 267-277. *ibid.* **1980**; Vol. 2, pp 63-83. (c) Hino, K.; Nakamura, H.; Nagai, Y.; Uno, H.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 222-226. (d) Giordano, C.; Castaldi, G.; Uggeri, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 413-419. (e) Rieu, J. P.; Boucherle, A.; Course, H.; Mounzin, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095-4131. (f) The Merck Index, 11th ed.; Merck: Rahway, NJ, **1989**.

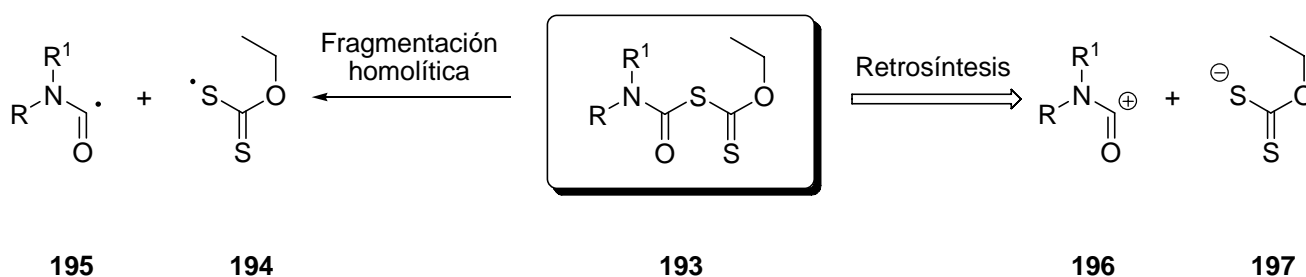
La reacción se inicia con la fragmentación térmica del peróxido de dilauroílo que por descarboxilación genera dos radicales alquilo primarios, los cuales reaccionan con el azufre del tiocarbonilo **188**. Esta reacción genera un radical estabilizado **189** que se adiciona sobre el sistema aromático **190** y genera el radical conjugado **191**. Una transferencia simple de electrones entre el radical **191** y el peróxido, conduce a la oxidación del radical y la reducción del peróxido. La fragmentación del peróxido reducido genera un carboxilato y un radical carboxilo que por pérdida de CO<sub>2</sub> regenera el radical inicial R<sup>•</sup>,<sup>59</sup> mientras que la pérdida de un protón produce el compuesto **192**.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este proyecto se planteó el desarrollo de una nueva metodología para la generación de radicales carbamoilo, basada en la química de xantatos. Zard y colaboradores<sup>1</sup> han demostrado que los xantatos generan radicales de manera eficiente cuando se calientan en presencia de peróxido de dilauroilo. Este método, surgió como una alternativa muy atractiva para la generación de radicales, ya que se evita el uso del sistema (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN) común para la generación de radicales en síntesis orgánica. En la química de los xantatos, no hay riesgo de reducción prematura de los radicales formados ya que no se encuentra presente un donador de hidrógeno (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH). El uso de compuestos de estaño, normalmente es indeseable debido a su alta toxicidad aumentada por su difícil eliminación. Con el uso de los xantatos es posible obtener al producto como un nuevo xantato, útil para transformaciones posteriores.

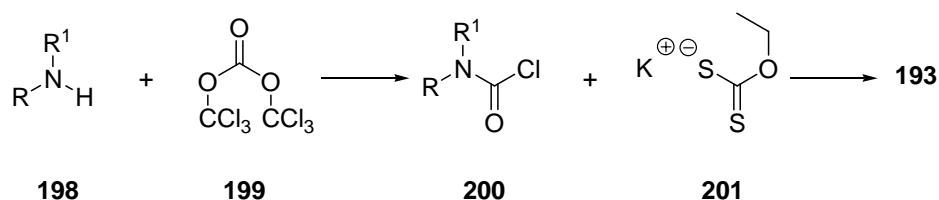
Inicialmente se planteó el desarrollo de una metodología para la obtención de un xantato de tipo **193** que pudiera generar radicales carbamoilo por la fragmentación homolítica de éste. Evidentemente, **193** puede ser generado por la reacción, de los sintones **196** y **197** (Esquema 39).



**Esquema 39.** Análisis retrosintético de **193**

<sup>(1)</sup> Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685.

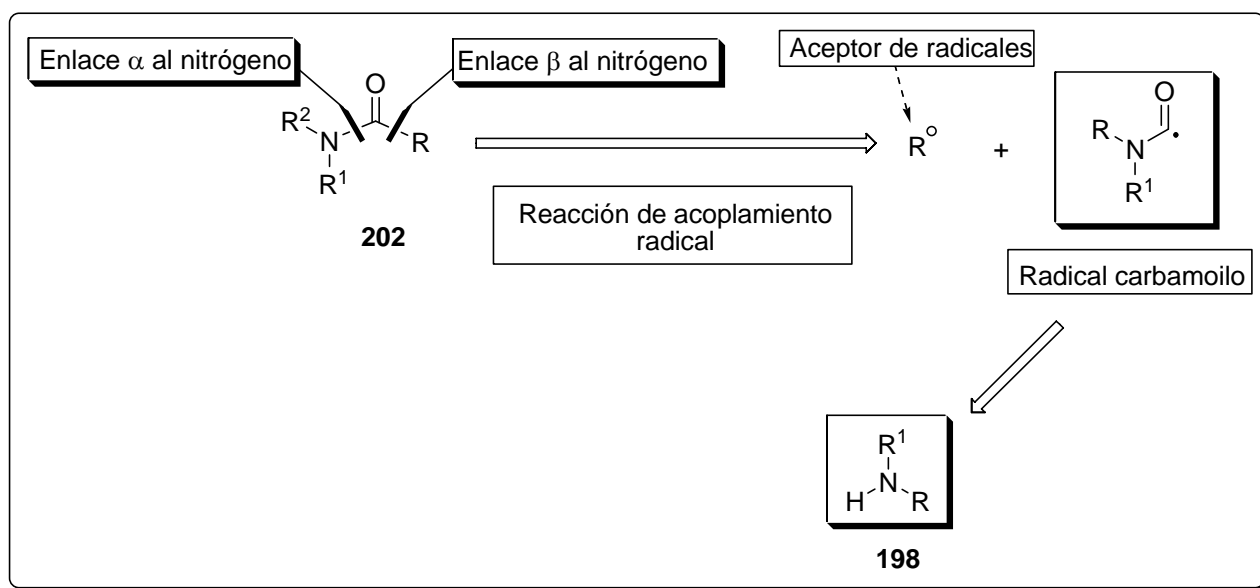
De esta manera el xantato de carbamoilo **193** puede ser obtenido de la reacción de un cloruro de carbamoilo con la sal de potasio del ácido O-etilxántico **201**. El cloruro de carbamoilo **200** puede ser obtenido a su vez de la reacción de una amina con trifosgeno **199** (Esquema 40).



Esquema 40

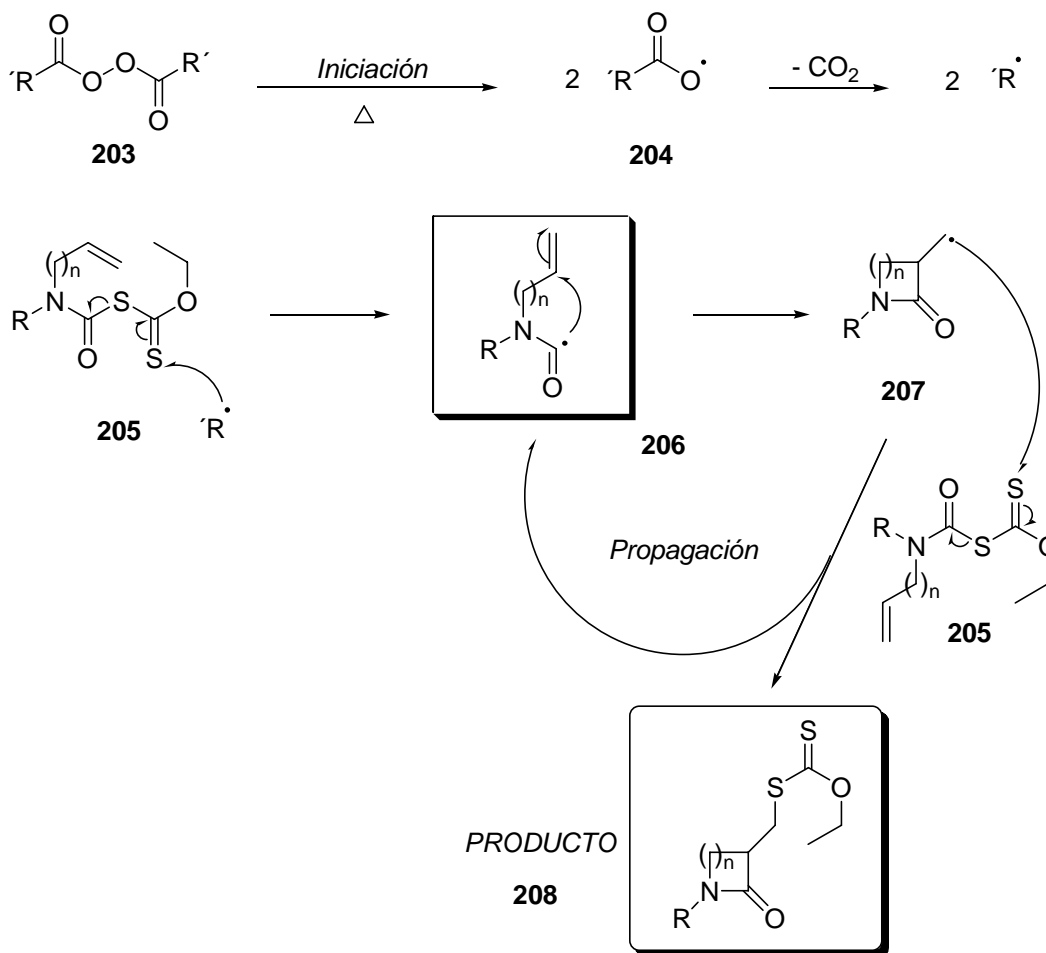
## 2.1 ALCANCES DE LA METODOLOGÍA

La posibilidad de generar radicales carbamoilo a partir de xantatos, ofrece una herramienta importante para la construcción de enlaces C-C, y tendría un uso muy variado, sobre todo teniendo en cuenta la gran cantidad de productos naturales que contienen al grupo funcional amida. Esta metodología ofrece una alternativa novedosa e interesante en la síntesis de este grupo funcional. La forma más clásica de sintetizar amidas es a través del acoplamiento de una amina con un derivado de ácido carboxílico (formación del enlace  $\alpha$  al nitrógeno), (Esquema 41). En contraste, una manera de visualizar una reacción de acoplamiento radicalario, podría ser a través de la introducción del carbonilo entre el grupo R y la amina del grupo amida. Por lo tanto una aproximación retrosintética de una amida, podría iniciar con la desconexión del enlace  $\beta$  al nitrógeno y no  $\alpha$ , como comúnmente se hace, lo cual muchas veces podría simplificar la síntesis de los precursores sintéticos (Esquema 41).



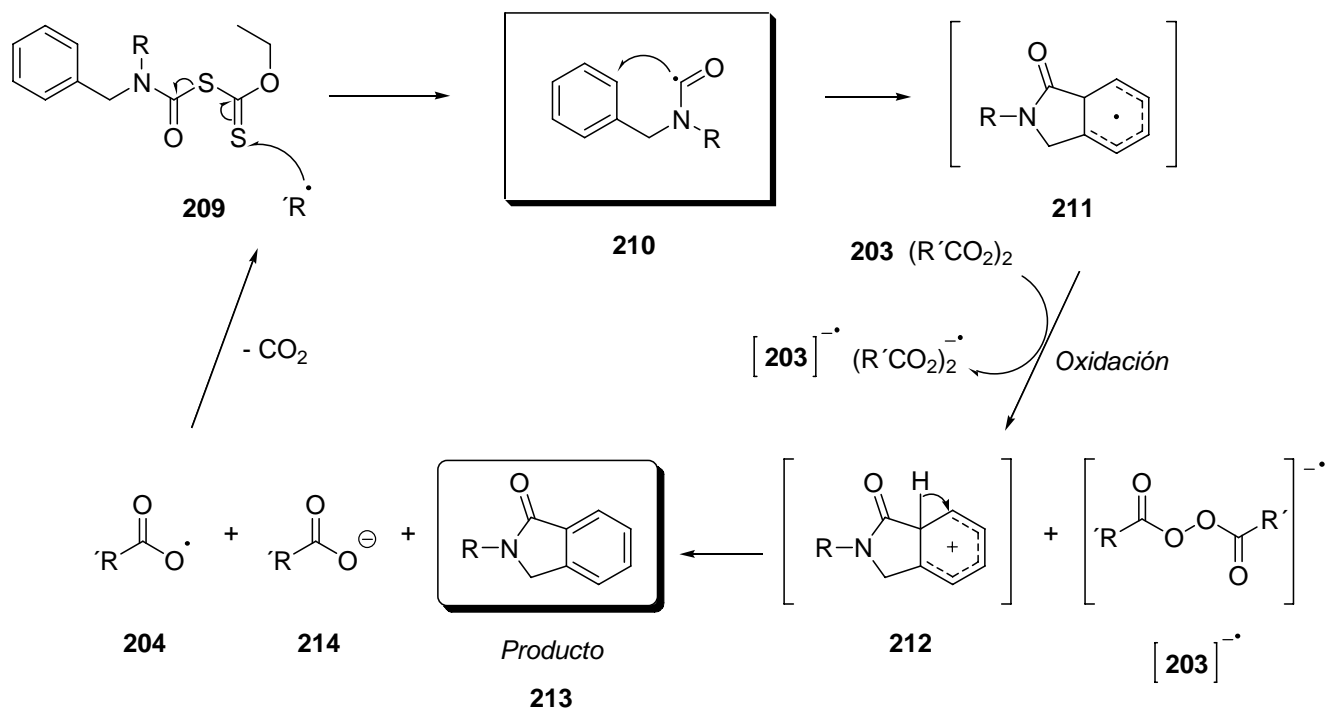
Esquema 41

Como ya se ha mencionado, los radicales carbamoilo podrían adicionarse a enlaces dobles o a sistemas aromáticos, a través de mecanismos diferentes para cada caso (Esquemas 42 y 43). El mecanismo que se propone para la adición de un radical carbamoilo generado de un xantato a un enlace doble, obedece a un sistema en cadena. Es decir, la cantidad de iniciador necesaria para que esta reacción se lleve a cabo es catalítica, seguida por un proceso en cadena. Como podemos observar, la fragmentación térmica del peróxido **203**, genera radicales alquilo primarios por pérdida de CO<sub>2</sub>. Este radical alquilo primario reacciona con el xantato **205** para producir el radical carbamoilo deseado **206**. Si existe una olefina en la cadena, se producirá el radical alquilo **207** por ciclación mientras que si el radical **207** reacciona con otra molécula del xantato **205**, producirá un nuevo radical carbamoilo y el producto como un nuevo xantato **208** (Esquema 42).



Esquema 42

Un mecanismo completamente diferente se esperaría para una reacción del radical carbamoilo con un sistema aromático (Esquema 43), en el cual se observaría una reacción de adición del radical **210**, sobre el sistema aromático (ciclación), seguida de una oxidación del radical producido **211**, para regenerar la aromaticidad del sistema a través de la pérdida de un protón del catión **212**. Esta secuencia, es probablemente la más importante y la que finalmente marcará la diferencia entre la reacción del mismo radical con diferentes aceptores de radicales. Previamente Minisci y colaboradores<sup>43c</sup> habían observado la adición oxidativa en un anillo aromático; sin embargo, es importante destacar que el resultado fue fortuito, y por lo tanto, no estudiado de manera sistemática.



Esquema 43

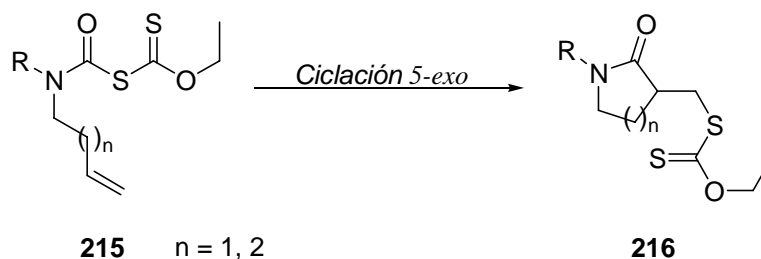
Como se explicó anteriormente, el radical anión **203** generado por la oxidación del radical **211** se fragmenta en un carboxilato **214** y un radical carboxilo **204**, que pierde una molécula de  $CO_2$  regenerando el radical primario  $R^•$ . Este proceso muestra claramente que en el paso de oxidación se consume una molécula de peróxido, lo cual repetido en cada ciclo, hace necesario el uso de al menos un equivalente molar del peróxido **203** (el uso del peróxido para este proceso, no es catalítico).

La posibilidad de que esta metodología sea eficiente, abre una brecha para usarla como una herramienta novedosa en la síntesis de lactamas o amidas.

### 2.1.1 Reacciones intramoleculares

Si un enlace doble se encuentra dentro de la misma molécula, el radical se adicionará sobre ella para generar lactamas (Esquema 44). Se proponen ciclaciones de tipo *exo* de acuerdo a las reglas de Baldwin.<sup>13</sup>

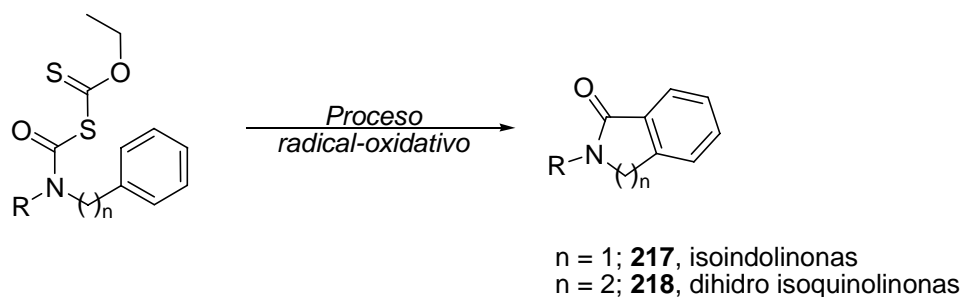
## 2.1.2 Síntesis de lactamas



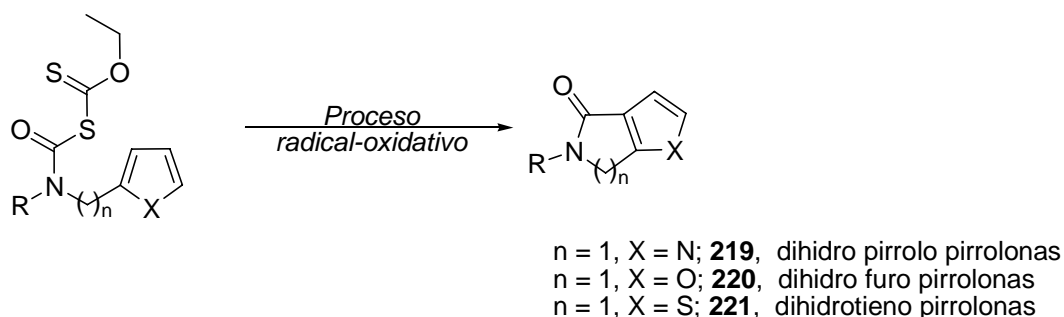
Esquema 44. Ciclación “*exo*” con transferencia de grupo.

## 2.1.3 Síntesis de sistemas aromáticos fusionados

Existe la posibilidad de que haya una reacción de tipo radical-oxidativa cuando se encuentre presente un sistema aromático dentro de la molécula, el cual pueda actuar como aceptor de radicales de esta manera se pueden obtener diferentes sistemas aromáticos y heteroaromáticos fusionados (Esquemas 45 y 46).



Esquema 45. Ciclación radical-oxidativa sobre sistemas aromáticos.



Esquema 46. Ciclación radical-oxidativa sobre sistemas heteroaromáticos.

---

### **3. OBJETIVOS**

En este trabajo se ha planteado como primer objetivo desarrollar una metodología sintéticamente útil para la preparación de xantatos de carbamoilo.

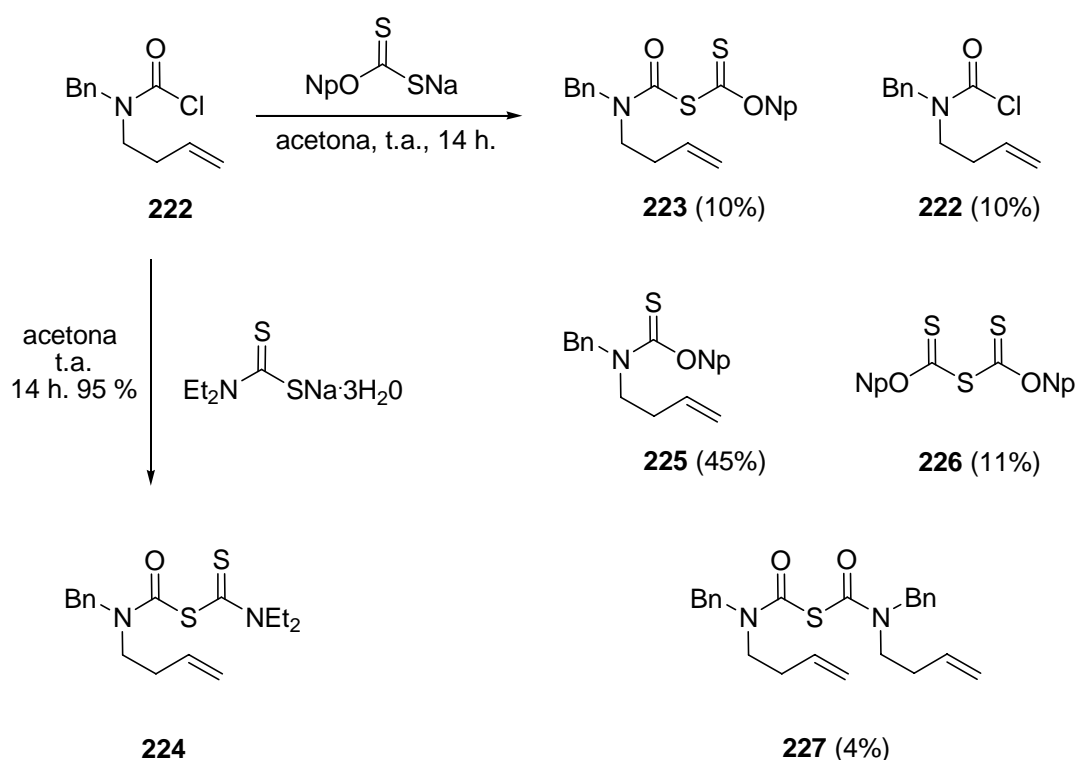
Como segundo objetivo, se propone evaluar a los xantatos de carbamoilo como posibles fuentes de radicales carbamoilo.

El tercer objetivo es evaluar la reactividad de los radicales carbamoilo con diferentes aceptores de radicales, como son olefinas y sistemas aromáticos.

El cuarto y ultimo objetivo es evaluar la utilidad de la metodología como herramienta sintética, al aplicarla en la síntesis de al menos un producto natural.

## 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Grainger e Innocenti<sup>1</sup> informaron que no es posible obtener xantatos de carbamoilo **223** en buenos rendimientos. Ellos encontraron que solo se obtiene una mezcla de materia prima **222**, los derivados (**225**, **226**, **227**) y trazas del xantato deseado **223**, cuando se hace reaccionar un cloruro de carbamoilo y la sal de un xantato (Esquema 47). Estos autores resolvieron el problema cambiando la sal del xantato por el *N,N*-dietil ditiocarbamato de sodio, lo cual resultó en la preparación de los *N,N*-dietil ditiocarbamatos de carbamoilo **224**, en buenos rendimientos (Esquema 47).



Esquema 47

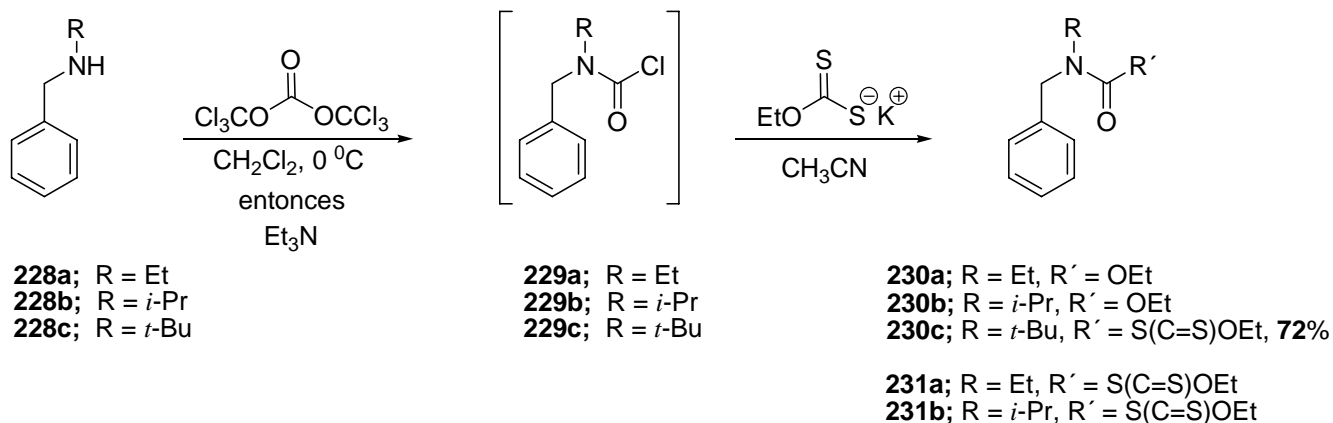
En este estudio se demostró que estos ditiocarbamatos generan de manera eficiente radicales carbamoilo, los cuales se ciclan sobre enlaces dobles, generando los productos de transferencia del grupo ditiocarbamato. Esta metodología demostró ser una manera simple de sintetizar lactamas de diferentes tamaños.

<sup>(1)</sup> Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3445-3448.



Es importante comentar que el trabajo publicado por Grainger cubrió en parte uno de los objetivos iniciales del presente trabajo, que era el desarrollo de una metodología para generar radicales carbamoilo a partir de xantatos. Sin embargo, a raíz de este trabajo surgió la pregunta ¿es realmente imposible obtener *O*-etilxantatos de carbamoilo?. De igual manera, en la investigación publicada por estos autores, solo se hace referencia a la adición del radical carbamoilo sobre enlaces dobles, pero no se describe sobre la adición de estos radicales a sistemas aromáticos, uno de los principales objetivos del presente trabajo.

Cuando decidimos encaminarnos en el desarrollo de este proyecto, de manera fortuita, y a la par del trabajo desarrollado por Grainger e Innocenti, nosotros descubrimos que se podían obtener xantatos de carbamoilo de manera eficiente, pero con la característica estructural de que uno de los sustituyentes de la amina secundaria que da origen al xantato deseado, forzosamente tenía que ser un grupo *t*-butilo. Esta observación, aunada a las obtenidas por el grupo de Grainger, dio origen al desarrollo de un pequeño estudio sistemático; cuyos resultados son resumidos en el Esquema 48. Como se había planteado, el cloruro de carbamoilo se preparó por la reacción de la correspondiente bencilamina, el trifosgeno en presencia de trietilamina y sin aislar, este cloruro se hizo reaccionar con la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico comercialmente disponibles. Estas condiciones se utilizaron para los casos en los cuales el grupo sustituyente (R) de la amina era: etilo (**228a**), *i*-propilo (**228b**), y *t*-butilo (**228c**), observándose una importante relación con la demanda estérica sobre el átomo de nitrógeno. Así, los casos de la reacciones con las bencilaminas **228a** y **228b**, no hubo la formación del xantato y solo se pudo observar la formación de los carbamatos **230a** y **230b**. En contraste, el xantato de carbamoilo **230c** se aisló en un 72% de rendimiento bajo condiciones idénticas, a partir de la *t*-butilbencilamina **228c**. Estos resultados, dan una idea clara de que la presencia del grupo *t*-butilo es indispensable para la estabilidad de este tipo de xantatos.



Esquema 48

La estructura de este xantato sólido se pudo establecer de forma inequívoca por el análisis de difracción de Rayos X (Figura 7). La presencia del grupo etoxilo en los carbamatos **230a** y **230b**, hace suponer que **231a** y **231b** en realidad sí se forman, pero se descomponen inmediatamente perdiendo una molécula de CS<sub>2</sub>. Lo que sí se puede afirmar es que, según nuestro conocimiento esta es la primera reacción descrita, que genera xantatos de carbamoilo en rendimientos sintéticamente útiles.

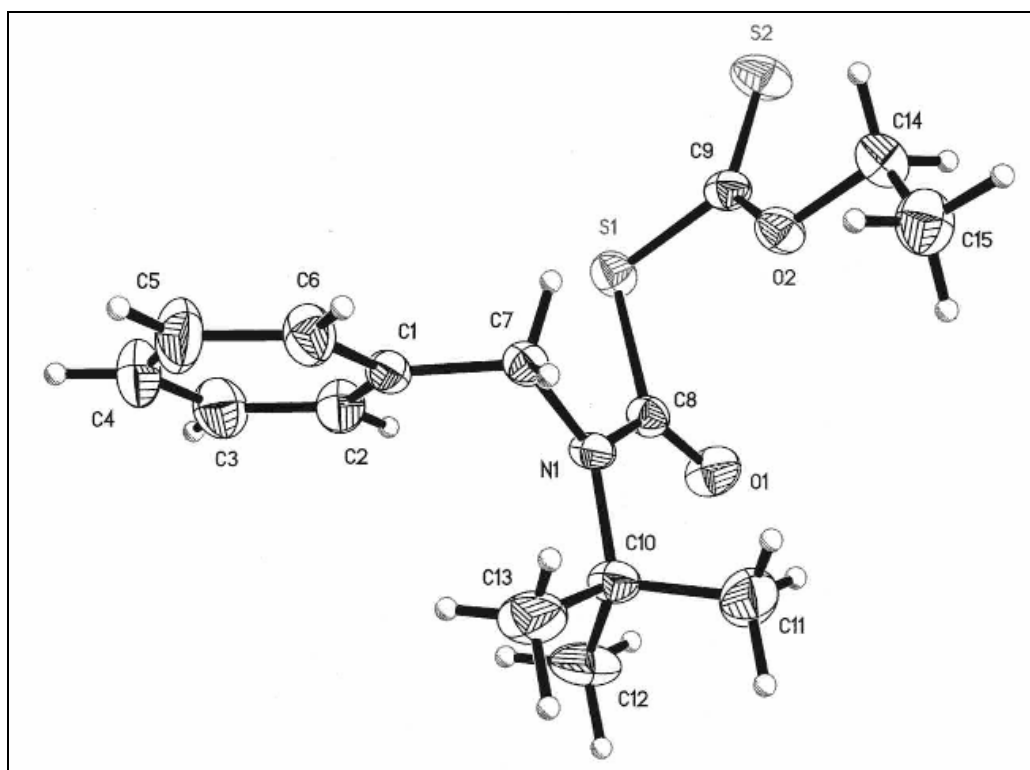
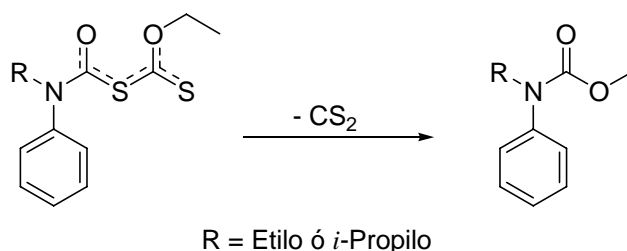


Figura 7

Aunque es un hecho que la presencia del grupo *t*-butilo hace estables a los xantatos de carbamoilo, la verdadera razón por la que ocurre este fenómeno (estérico ó electrónico) no es completamente clara y serán necesarios estudios teórico-experimentales adicionales para develar el efecto real de este grupo. Una explicación para la estabilidad de estos xantatos podría ser la siguiente: la presencia del grupo *t*-butilo ancla a la molécula en una conformación, en la cual no exista la posibilidad de un estado de transición adecuado para la pérdida de CS<sub>2</sub> y/o COS. Es probable que la presencia de un grupo voluminoso de lugar a energías de rotación entre los enlaces, mucho mayores que las que se encuentran en los derivados con grupos menos voluminosos, haciendo al derivado del *t*-butilo una molécula rígida. En la estructura cristalina se puede observar que el sistema tipo anhídrido mixto no está conjugado en una conformación plana (Esquema 49), por el contrario los grupos carbonilo y tiocarbonilo se encuentran alejados en una posición cuasiortogonal. Aún así, probablemente el C8 (estructura de rayos X) está protegido estéricamente por el grupo *t*-butilo, de tal forma que el oxígeno O2 no puede acercarse a él lo suficiente.



**Esquema 49**

Como se puede observar en el Figura 8, para una reacción intramolecular, se propone un estado de transición de cuatro miembros **232** (de por si difícil de alcanzar) y sumado al volumen estérico de un grupo *t*-butilo, éste lo haría aún más difícil. En resumen, se puede decir que el grupo *t*-butilo puede influir de dos maneras complementarias sobre la estabilidad de estos compuestos: a) Haciendo más rígida la estructura molecular por el impedimento

rotacional que se supone, y b) Ejerciendo impedimento estérico sobre el carbono del grupo carbonilo vecino al átomo de nitrógeno.

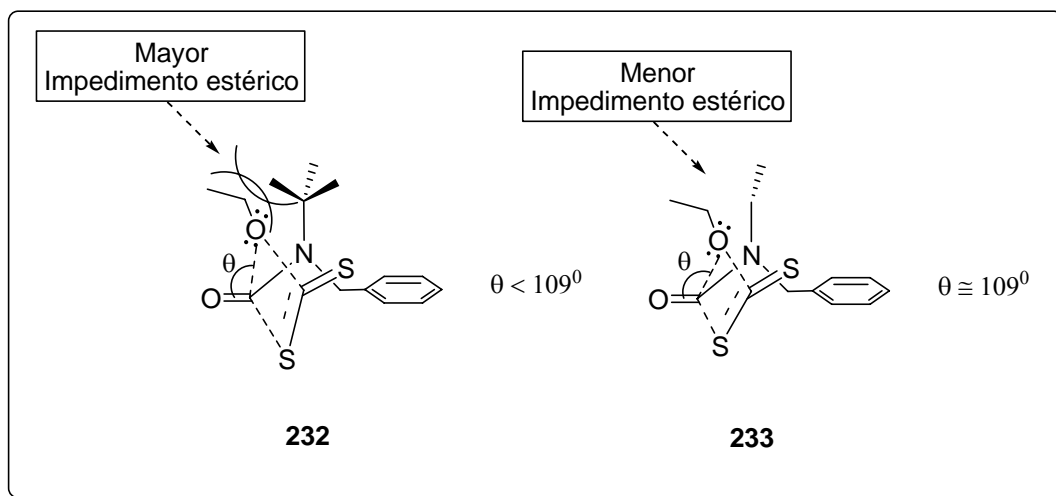
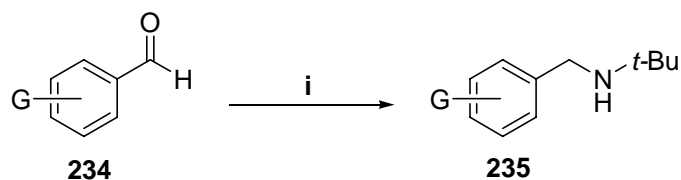


Figura 8

Otra posibilidad para la pérdida de  $\text{CS}_2$  y/o  $\text{COS}$ , es que la reacción sea producida por un proceso intermolecular. En este caso, el impedimento estérico sobre el carbono del grupo carbonilo sería la razón de la estabilidad del xantato de carbamoilo.

#### 4.1 SINTESIS DE MATERIAS PRIMAS (*t*-BUTILAMINAS SECUNDARIAS)

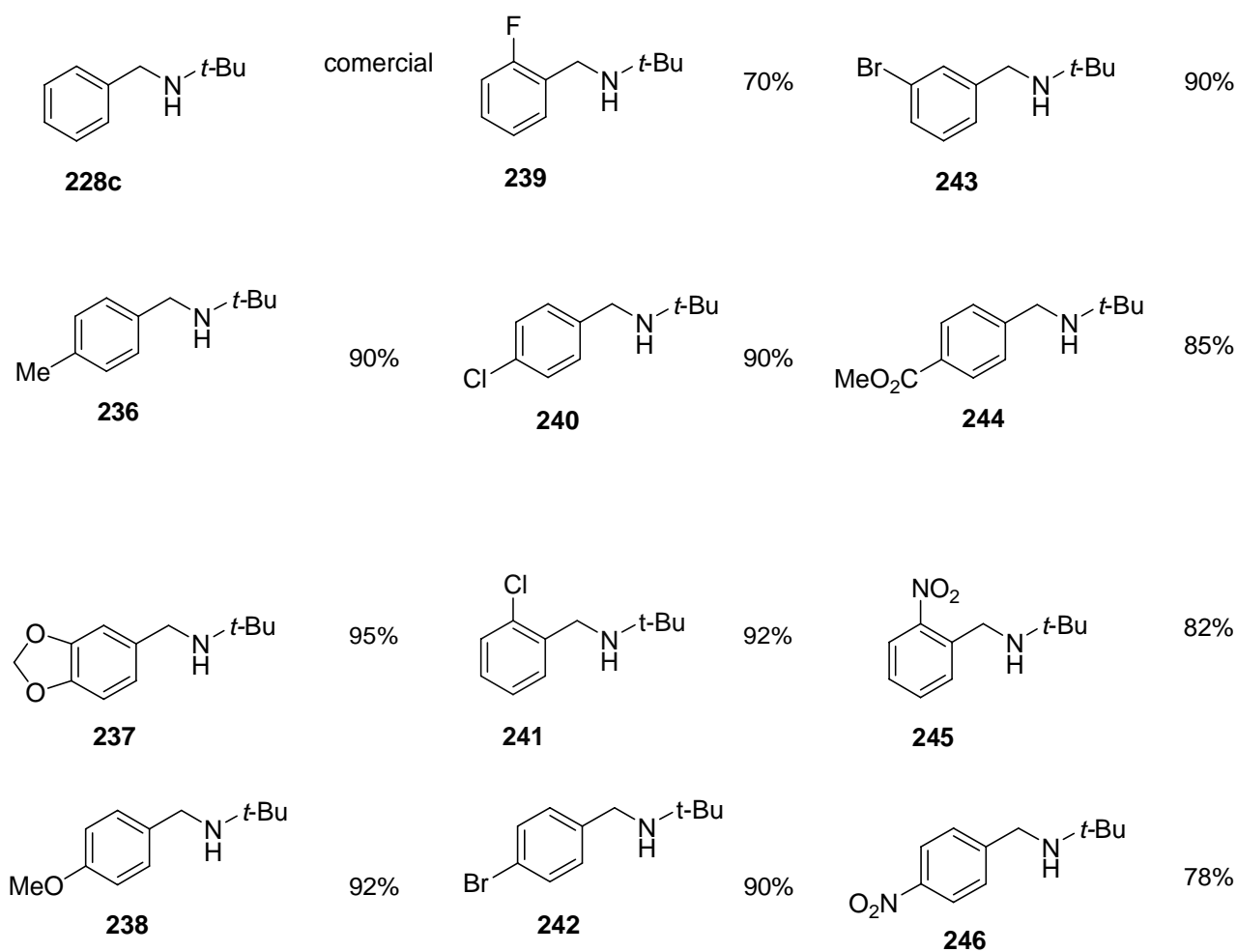
Una vez que se encontró que los xantatos de carbamoilo se pueden obtener en rendimientos sintéticamente útiles, se procedió a probar su capacidad para generar radicales carbamoilo y su adición sobre un sistema aromático. Para esto, se sintetizaron una serie de derivados de *N-t*-butil-*N*-bencil aminas, que contenían sustituyentes de diferente naturaleza (electro-donadores y electro-atractores) en el anillo aromático (Esquema 50). Estas aminas fueron obtenidas utilizando la reacción de aminación reductora, a partir de los correspondientes benzaldehídos **234** y la *t*-butilamina. En la Tabla 2 se presentan las *t*-butilbencilaminas que se prepararon, con los rendimientos obtenidos.



Condiciones: i) Metanol, malla molecular, *t*-butilamina (2.0 eq.), 12 h, t.a.; después NaBH<sub>4</sub> (1.0 eq.).

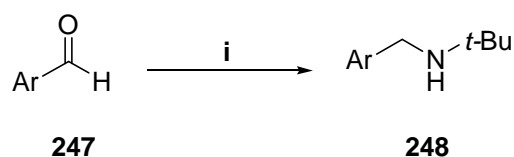
**Esquema 50.** Procedimiento estándar para la síntesis de *t*-butilbencilaminas

**Tabla 2.** Síntesis de *t*-butilbencilaminas



La necesidad de explorar el alcance de esta metodología en la síntesis de xantatos nos llevó también a sintetizar *t*-butilaminas derivadas de compuestos heteroaromáticos

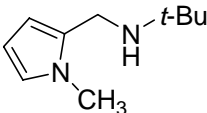
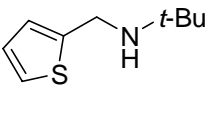
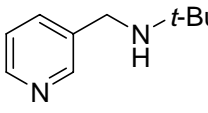
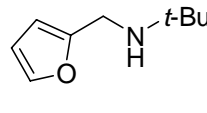
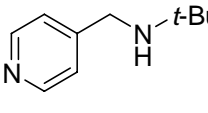
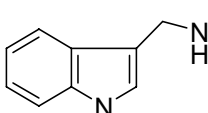
(Esquema 51). Al igual que antes, estas aminas fueron preparadas por una reacción de aminación reductiva y los resultados están resumidos en la Tabla 3.



Condiciones: i) Metanol, malla molecular, *t*-butilamina 2.0 eq., 12 h, t.a., después NaBH<sub>4</sub> 1.0 eq.

**Esquema 51.** Procedimiento estándar para la síntesis de otros derivados heteroaromáticos de *t*-butilaminas

**Tabla 3.** Síntesis de derivados heteroaromáticos de *t*-butilaminas

 <p><b>249</b></p>	60%	 <p><b>251</b></p>	45%	 <p><b>253</b></p>	82%
 <p><b>250</b></p>	50%	 <p><b>252</b></p>	88%	 <p><b>254</b></p>	85%

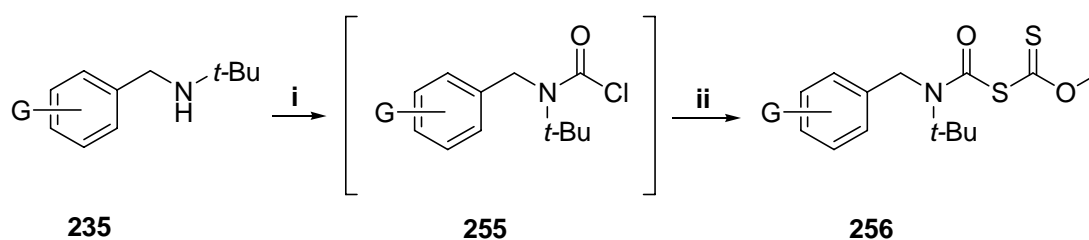
Con esta serie de 18 *t*-butilaminas (Tabla 2 y 3) en las manos, se procedió entonces a la preparación de sus correspondientes xantatos, optimizando las condiciones usadas para la *t*-butilbencilamina **228c** (Esquema 48).

## 4.2 SÍNTESIS DE XANTATOS

Después de hacer un buen número de experimentos para encontrar las condiciones óptimas de preparación del xantato, se llegó al siguiente procedimiento: a una solución de trifosgeno (0.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C, se adicionó la *t*-butilbencilamina correspondiente (1.0 mmol), seguida de la adición gota a gota de Et<sub>3</sub>N (3.4 mmol). La mezcla se agito por 10

minutos a t. a., el disolvente se removió del seno de la reacción bajo presión reducida, obteniéndose el cloruro de carbamoilo correspondiente, el cual fue usado inmediatamente en la siguiente etapa, sin ningún tratamiento adicional.

A una solución del cloruro de carbamoilo crudo en acetonitrilo, se le adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.95 eq.) y la reacción se agito por 15 minutos a t. a. Después del trabajo usual se obtuvieron los diferentes xantatos (Esquema 52). Cabe señalar que las reacciones de preparación del cloruro de carbamoilo y el tratamiento del mismo con la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico se hacen en menos de 1 h. Los xantatos se obtienen casi como único producto, por lo que mediante una percolación usando gel de sílice como adsorbente, se pueden purificar rápidamente.

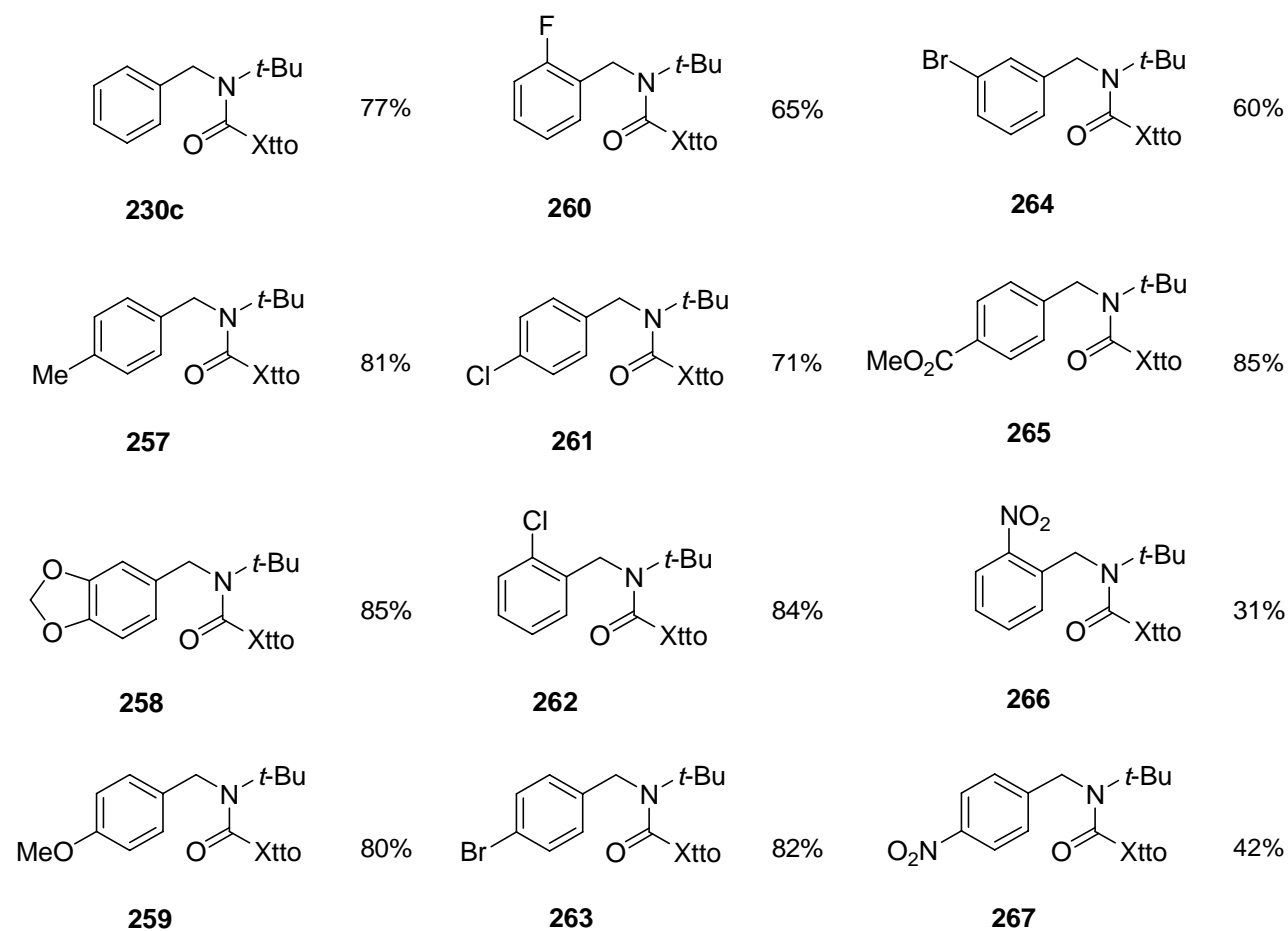


Condiciones: i) Trifosgeno (0.7 eq.), Et<sub>3</sub>N (3.4 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min.  
 ii) KSC(S)OEt (0.95 eq.), CH<sub>3</sub>CN, 15 min, t.a.

**Esquema 52.** Procedimiento estándar para la síntesis de xantatos

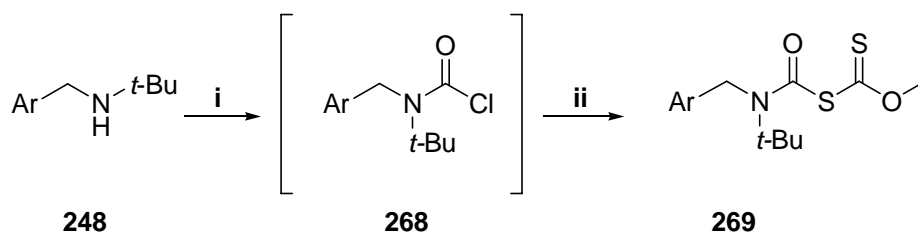
En la Tabla 4 se presentan los resultados obtenidos de la síntesis de los xantatos derivados de las *t*-butilbencilaminas. Como se puede observar, en la mayoría de los casos se obtuvieron los xantatos correspondientes en buenos rendimientos. Sin embargo, por alguna desconocida, los derivados nitrados solo generan rendimientos bajos de los xantatos.

**Tabla 4.** Síntesis de xantatos.



Xtto = SC(S)OEt

Este mismo procedimiento se aplicó a los derivados heteroaromáticos de las *t*-butilaminas (Esquema 53).



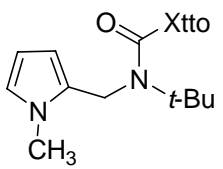
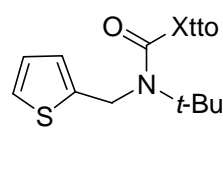
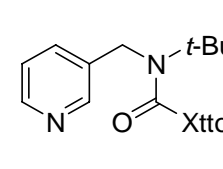
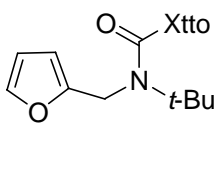
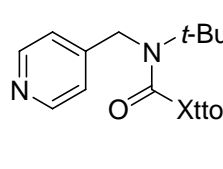
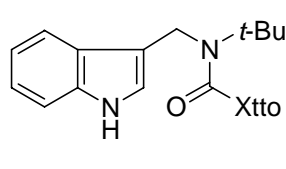
Condiciones: i) Trifosgeno (0.7 eq.), Et<sub>3</sub>N (3.4 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min.  
 ii) KSC(S)OEt (0.95 eq.), CH<sub>3</sub>CN, 15 min, t.a.

**Esquema 53.** Procedimiento estándar para la síntesis de xantatos

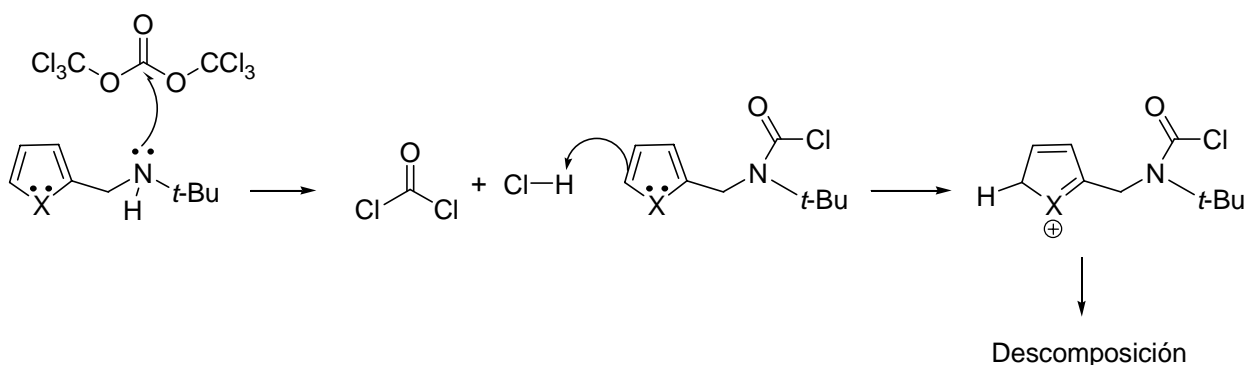


En la Tabla 5 se presentan los resultados obtenidos en la preparación de los xantatos derivados de 6 *t*-butilaminas heteroaromáticas.

**Tabla 5.** Síntesis de xantatos derivados de aminas heteroaromáticas.

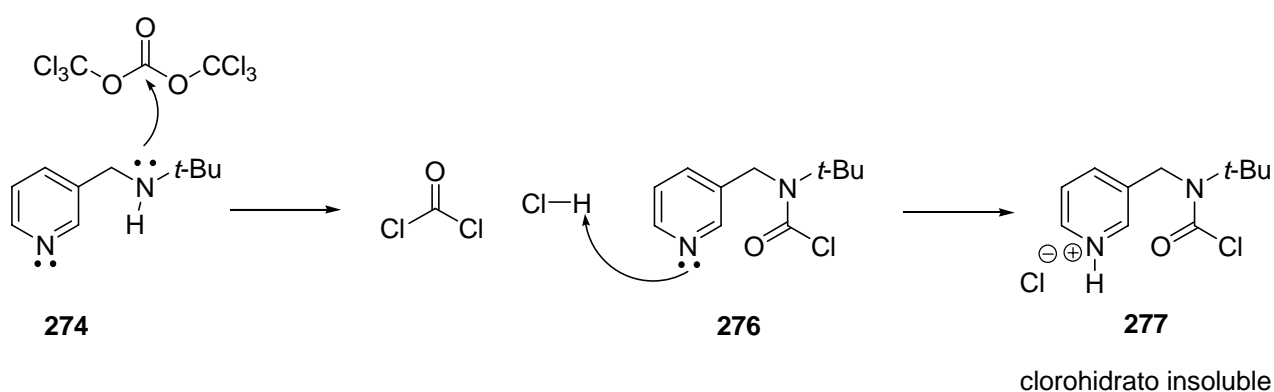
 <p><b>270</b></p>	 <p><b>272</b></p>	 <p><b>274</b></p>
 <p><b>271</b></p>	 <p><b>273</b></p>	 <p><b>275</b></p>

El bajo rendimiento observado (45%, 47% y 55%) para el caso de los derivados heteroaromáticos de pirrol, furano y tefeno (**270**, **271** y **272**), probablemente fue debido a que estos son susceptibles al medio ácido generado por el uso del trifosgeno en la obtención del cloruro de carbamoilo (Esquema 54). Además, los xantatos resultantes demostraron ser menos estables que sus análogos bencénicos.



**Esquema 54**

Para el caso de los derivados de piridina **273** y **274**, el medio ácido probablemente también fue la razón por la cual no se pudo obtener el xantato. En este caso, los dos sitios que se comportan como base en la misma molécula, podrían reaccionar con el medio ácido, formando los correspondientes clorhidratos, probablemente insolubles en el medio de reacción (Esquema 55). Incluso, se podría pensar que el átomo de nitrógeno del anillo de piridina podría reaccionar con el cloruro de carbamoilo de otra molécula, formando oligómeros insolubles **278** (Figura 9).



Esquema 55

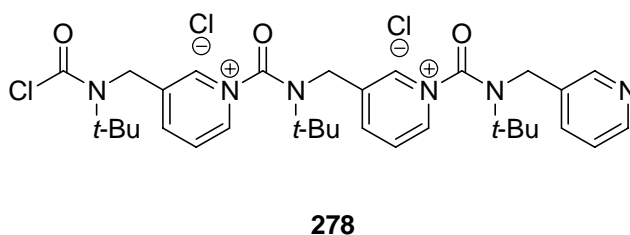
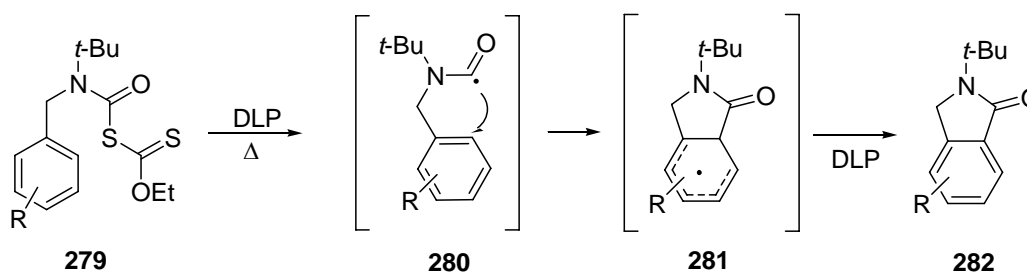


Figura 9

### 4.3 REACCIONES DE CICLACIÓN OXIDATIVA VIA RADICALES

Con el antecedente de la generación de radicales carbamoilo derivados de ditiocarbamatos informada por Grainger,<sup>64</sup> se tuvo la certeza que era posible la generación de este mismo tipo de radicales a partir de los O-etil xantatos preparados. Sin embargo, a diferencia de lo descrito anteriormente, la ciclación de estos sustratos tendría que obedecer a un mecanismo radical-oxidativo, pensando en la ciclación del radical carbamoilo sobre el sistema aromático; proceso que hasta ahora no había sido estudiado sistemáticamente. En el Esquema 56, se observa la reacción general esperada y en la Tabla 6 los resultados de cada ejemplo.

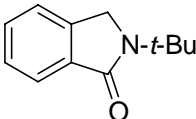
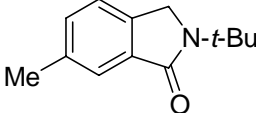
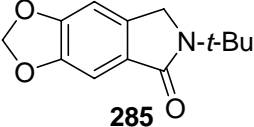
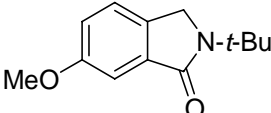
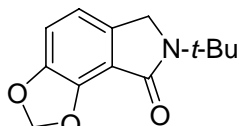
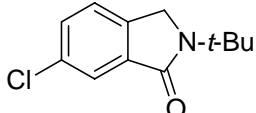
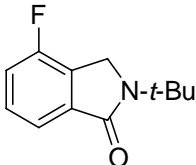
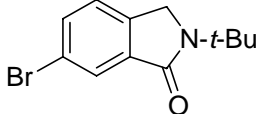
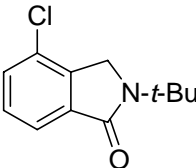
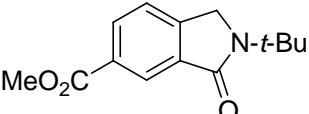
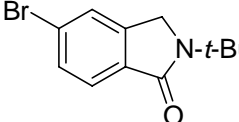
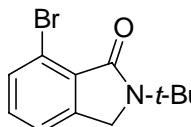


Esquema 56

Así, cuando los xantatos de carbamoilo fueron sometidos a las condiciones típicas de Zard<sup>1</sup> (una solución del sustrato en 1,2-dicloroetano a reflujo, y adición de porciones de DLP hasta completar 1.2 eq.), se aislaron las isoindolinonas de tipo **282** como el único producto en la mayoría de los casos y en buenos rendimientos. Basados en estas observaciones se puede decir que la generación del radical carbamoilo **280**, su ciclación sobre el anillo aromático **281** y su consecuente oxidación con DLP a **282**, son procesos que se llevan a cabo con alta eficiencia bajo estas condiciones. El mecanismo que explica la oxidación de **281** por acción del peróxido ha sido descrito anteriormente y se puede observar en el Esquema 43, pág. 52.

<sup>(1)</sup> Cordero-Vargas, A.; Martín, I. P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3018-3025.

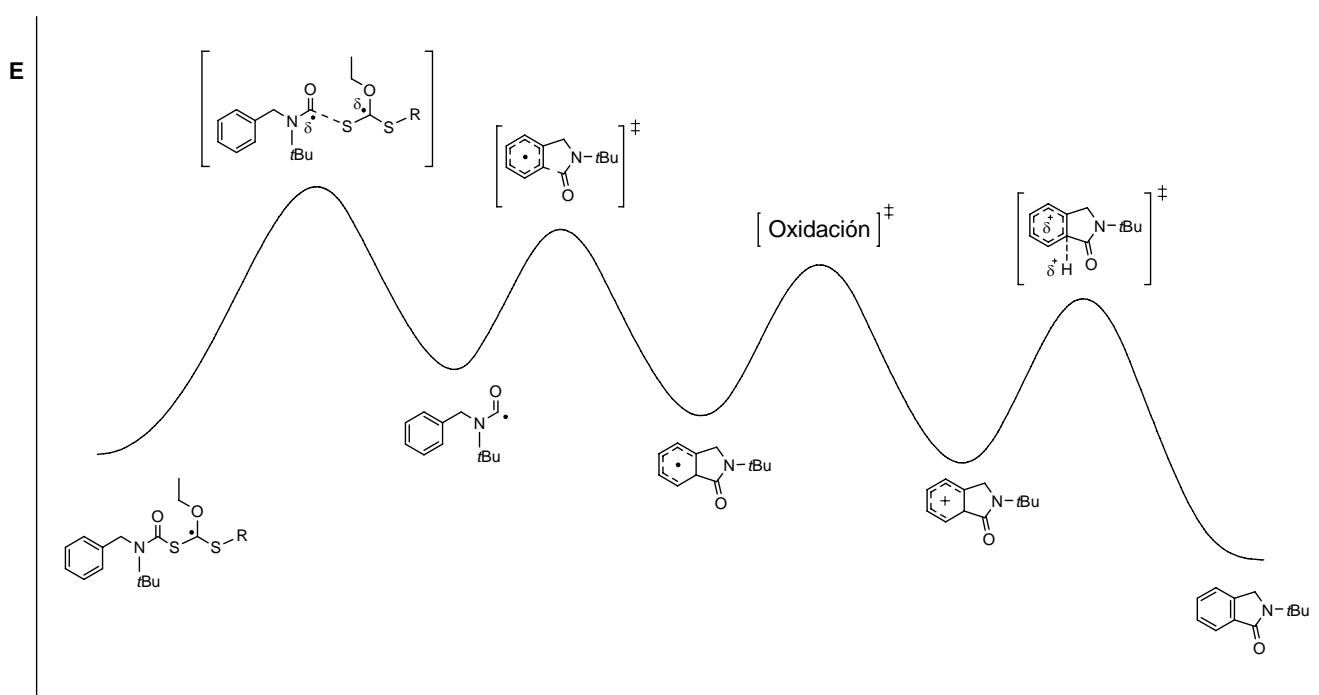
**Tabla 6.** Síntesis de *N-t*-butilisoindolinonas vía la ciclación de radicales carbamoilo

 <b>283</b>	72%	 <b>284</b>	77%
 <b>285</b>	80%	 <b>287</b>	72%
 <b>286</b>		 <b>289</b>	86%
 <b>288</b>	90%	 <b>291</b>	92%
 <b>290</b>	85%	 <b>294</b>	91%
 <b>292</b>	82%		
 <b>293</b>			

El hecho de obtener buenos resultados en la reacción de ciclación, se puede explicar por el siguiente razonamiento: la ciclación del radical carbamoilo procede a través de un estado de transición favorable de 5 miembros, lo cual disminuye la energía de activación del sistema. Tal razón hace que la ciclación se vea favorecida y probablemente es la responsable de la eficiencia de esta transformación.

En el Esquema 57 se muestra un diagrama de energía hipotético en donde se intenta explicar que la etapa con mayor energía de activación, sería la ruptura del enlace C-S, es decir la formación del radical carbamoilo. Por consecuencia, una vez formado éste, se supone que las siguientes etapas deben transcurrir relativamente más fácil. Es muy importante señalar que en cada caso las *N-t*-butilisoindolinonas, fueron obtenidas en buenos rendimientos, independientemente de la naturaleza del sustituyente en el anillo aromático. Químicamente se puede decir que esta reacción es una acilación intramolecular hacia el sistema aromático; pero, a diferencia de una acilación iónica, esta no depende de manera determinante de la naturaleza electrónica del sistema aromático y por consecuencia de la electronegatividad de los sustituyentes presentes. Desde el punto de vista sintético, es importante esta transformación ya que se genera un enlace C-C y el sistema de la isoindolinona, situación que a veces no es fácil de obtener mediante otras metodologías. Otra ventaja sintética importante, es el hecho de que en la reacción se sustituye un átomo de hidrógeno del sistema aromático por el grupo carbamoilo, lo cual significa que no es necesario tener un grupo funcional en esta posición, haciendo más fácil la obtención de las materias primas. De manera interesante, cuando se hicieron reaccionar los xantatos de carbamoilo **266** y **267** (Tabla 4) con grupos nitro sobre el anillo aromático, bajo las mismas condiciones, se observó solo la formación de mezclas inseparables, sin algún producto aparentemente mayoritario. Esto se puede atribuir a varios fenómenos: a) Que el grupo NO<sub>2</sub> reaccione bajo estas condiciones, reflejándose en la descomposición del sustrato, b) Que el

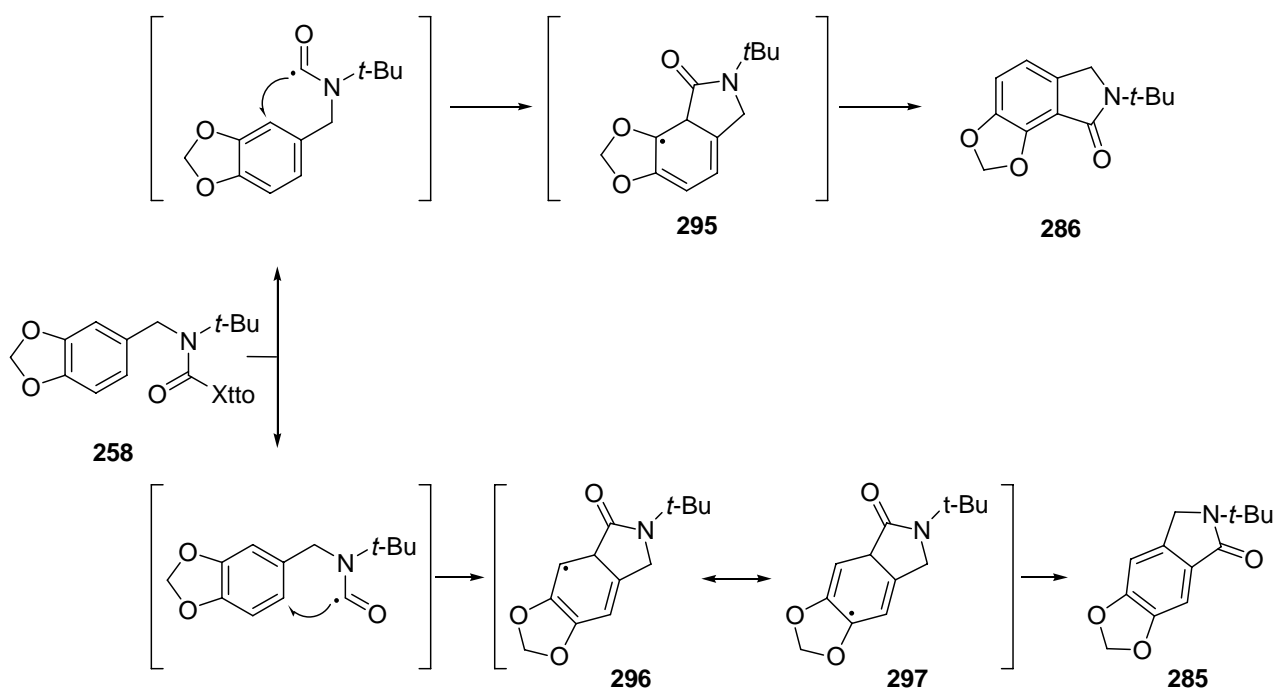
radical carbamoilo una vez formado no se pueda adicionar al sistema aromático, lo cual es contradictorio con lo observado para el ejemplon del éster **265** (Tabla 4) el cual también es un grupo electro-atractor y c) Que una vez formado el radical carbamoilo se cicle y que el radical conjugado no sea fácilmente oxidado por el peróxido, debido a los grupos electro-atractores. En realidad la causa real del fracaso de estas dos reacciones no es muy claro, sobre todo considerando que la adición radical-oxidativa de radicales alquilo sobre sistemas aromáticos con el grupo NO<sub>2</sub> ya se había observado anteriormente.<sup>58</sup>

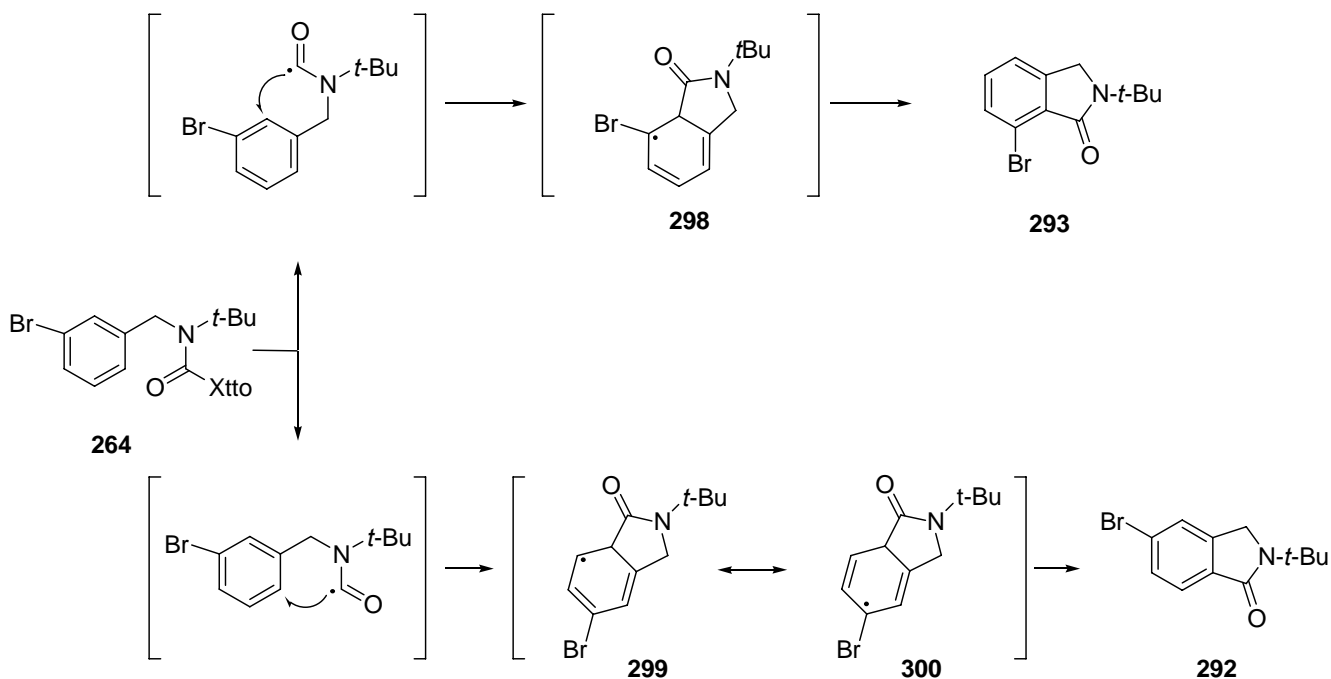


Esquema 57

Otro resultado interesante es que el xantato **258** (Tabla 4), dio una mezcla de isoindolinonas, de las cuales, el producto derivado de la ciclación en C-2 **286** fue ligeramente favorecido (5.5:4.5) sobre el derivado del ataque en C-6 **285** (Tabla 6). Similarmente, el compuesto **264** (Tabla 4), dio una mezcla de productos derivados de la ciclación en una relación (6:4) en C-2 para **293** y en C-6 para **292** (Tabla 6). El mecanismo propuesto para cada una de estas transformaciones se muestra en los Esquemas 58 y 59, donde en cada caso la ciclación sobre el C-2, produce un radical centrado en carbono, enlazado a un

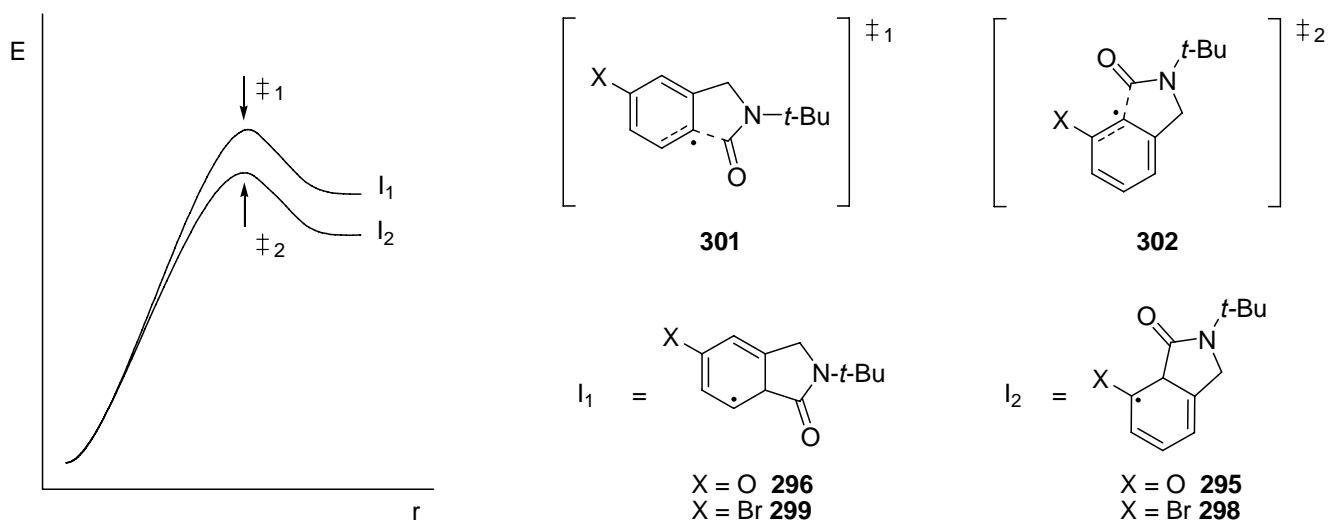
heteroátomo (**O** ó **Br**) (**295** y **298**). Sin embargo, la ciclación en el C-6 también produce radicales centrados en carbono y enlazado a un heteroátomo (**O** ó **Br**), como indican las formas canónicas **297** y **300** (Esquemas 58, 59). Por lo tanto la ciclación en C-2 ó en C-6 produce radicales que pueden ser estabilizados por conjugación con el sistema  $\pi$  y dicha conjugación sería similar para los dos casos. Además **295**, **297**, **298** y **300**, gozan de una estabilidad adicional, la cual es proporcionada por el traslape de orbitales entre el radical y los pares electrónicos del heteroátomo. No obstante, las ciclaciones en C-2 que producen los radicales **295** y **298**, podrían ser los que se forman más rápidamente ya que en estos dos casos el heteroátomo se encuentra en posición orto al carbono donde se lleva a cabo la ciclación, a diferencia de **297** y **300** que tienen al heteroátomo en posición meta. Si el razonamiento anterior es cierto, se podría pensar que la ciclación se ve favorecida, sobre C-2, debido a que los estados de transición **302** que dan origen a los intermediarios **295** y **298** son los primeros en vencer la energía de activación que favorece la formación de **286** y **293** (Esquema 60).





Esquema 59

Es probable que la diferencia de energías entre los dos estados de transición ( $\ddagger_1$  y  $\ddagger_2$ ) sea muy pequeña, razón por la cual la regioselectividad de esta reacción es muy baja aunque favorable para los intermediarios 295 y 298 (Esquema 60), que dan origen a los dos productos mayoritarios de estas reacciones (286 y 293).



Esquema 60



No obstante los buenos rendimientos en la ciclación de los radicales carbamoilo sobre el sistema aromático, independientemente de la naturaleza del sustituyente también podemos apreciar una clara tendencia en cuanto a la eficiencia de la ciclación. Un análisis más detallado indica que los sustratos con el anillo aromático deficiente de electrones (**288-294**) (Tabla 6) son los que dieron un mejor rendimiento, comparados con aquellos que tienen grupos electrodonadores, al igual que el ejemplo sencillo sin sustituyentes. Estos resultados coinciden con una naturaleza nucleofílica del radical carbamoilo.<sup>1</sup>

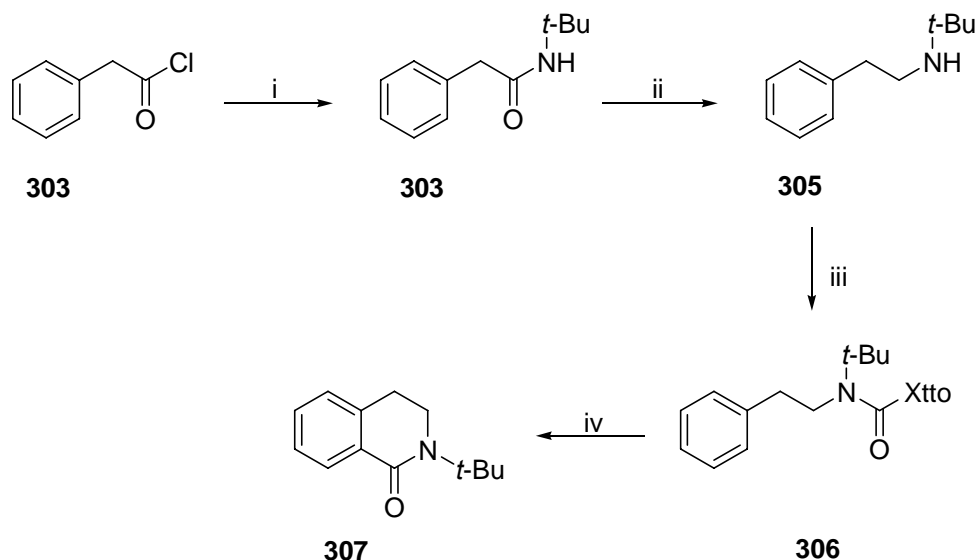
### 4.4 CICLOS DE 6 MIEMBROS

La probabilidad de sintetizar los derivados análogos de 6 miembros, siempre representó un punto muy importante en este proyecto, ya que de funcionar, esta metodología cobraría mayor importancia. En este caso, los experimentos se tendrían que realizar haciendo uso de la fenetil *t*-butilamina y sus derivados como materias primas.

La primera prueba realizada fue con el sustrato más simple, la fenetil *t*-butilamina la cual se preparó (Esquema 61) del cloruro de ácido **303** mediante la formación de la amida **304**, la cual fue reducida con hidruro doble de aluminio y litio (LAN) obteniéndose la *t*-butilamina deseada **305**. Con la *t*-butilamina **305**, se pudo sintetizar el xantato de carbamoilo **306** el cual se sometió a las condiciones de obtención de radicales ya descritas (DLP en 1,2-dicloroetano a reflujo) (Esquema 61).

---

<sup>(1)</sup> (a) Minisci, F.; Citterio, A. *Adv. Free-Radical Chem.* **1980**, *6*, 65-153., b) Fujiwara, S.; Shimizu, Y.; Shin-ike, T.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2085-2088.



Condiciones: i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.1 eq.), *t*-butilamina (1.1 eq.), 80%, ii) LAH (1.2 eq.), THF anhidro, reflujo 12 h., 30%, iii) a) Trifosgeno (0.7 eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 min. b)  $\text{KSC}(\text{S})\text{OEt}$  (0.85 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 10 min, t. a. 40%, iv) 1,2-dicloroetano, DLP (1.2 eq.), reflujo, 3.5 h, 22%.

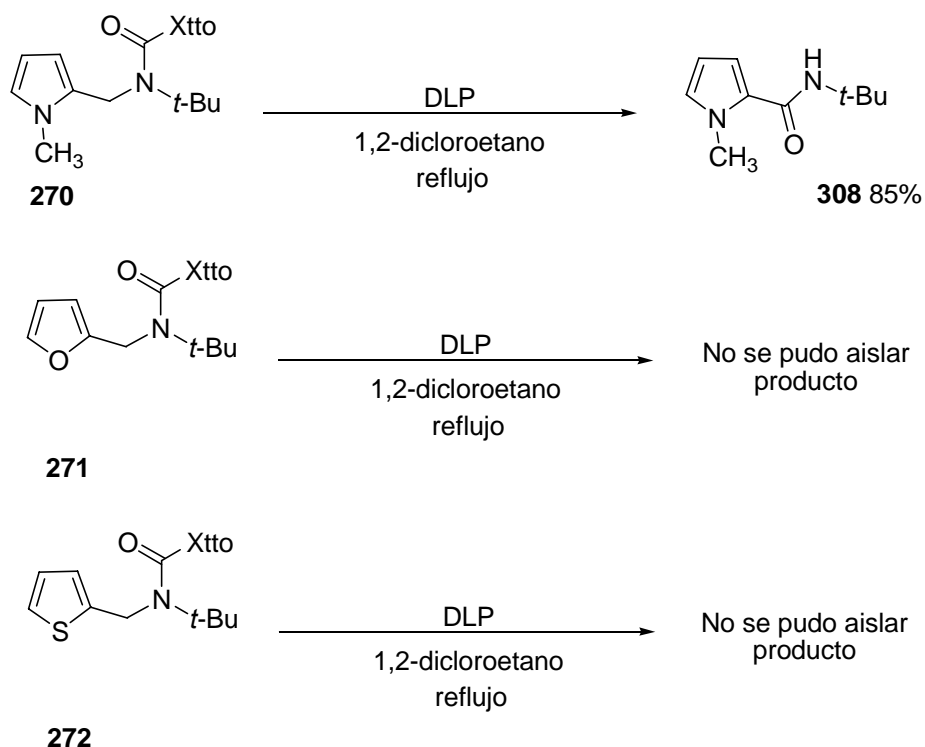
Esquema 61

A pesar de que el rendimiento de la ciclación para obtener la dihidroisoquinolinona **307**, no es muy bueno (22%), es de esperar que la presencia de grupos funcionales electroattractores deban incrementar los rendimientos de los productos de ciclación oxidativa. Sin embargo, éste estudio ha quedado pendiente por el momento.

#### 4.5 REACCIONES DE CICLACIÓN OXIDATIVA VIA RADICALES CON LOS DERIVADOS HETEROAROMÁTICOS

A pesar de los excelentes resultados obtenidos en la ciclación con los derivados bencénicos sustituidos, en el caso de los derivados heteroaromáticos solo se observó producto de reacción en el caso del pirrol **270**, del cual se aisló la *t*-butilamida **308** en un 85 % de rendimiento. Por su parte, los xantato **271** y **272** produjeron mezclas complejas de las cuales no se pudo aislar ningún producto (Tabla 7).

**Tabla 7.** Ciclación radical-oxidativa sobre derivados heteroaromáticos



Es importante mencionar que hace falta realizar más experimentación con los derivados del furano **271** y el tiofeno **272** (Tabla 7), y así poder determinar que es lo que está sucediendo con estos derivados. Sin embargo, no es extraño que se comporten diferente, ya que a pesar de que las reacciones de estos heterociclos sugieren que estos guardan un cierto carácter aromático, existe una amplia variación en sus propiedades químicas. Por esta razón, la extrapolación de la observación de lo obtenido con el derivado del pirrol, no necesariamente es válida para predecir el comportamiento de los derivados de furano ó tiofeno.

Como ya se mencionó, cuando el xantato **270** fue sometido a la reacción con DLP a reflujo de 1,2-dicloroetano, se obtuvo el producto **308** en un 85% de rendimiento. Este resultado anómalo aparentemente obedece a una transposición de tipo Smiles (Esquema

62).<sup>1</sup> Esta transposición debe llevarse a cabo por el ataque del radical carbamoílo en la posición *ipso* (C-2 del pirrol), para producir el radical intermediario **310**, que a su vez genera el radical **311** termodinámicamente más estable. Es probable que la geometría del radical **309**, no permita la ciclación sobre el carbono 3 del pirrol, pero sí sobre el carbono 2, generando el radical  $\beta$ -lactámico **310**. Posiblemente también estén funcionando las reglas de Baldwin y se esté prefiriendo la ciclación *4-exo-trig* sobre la *5-endo-trig*. En realidad, la formación de  $\beta$ -lactamas por adición de un radical carbamoílo a un doble enlace ha sido descrito.<sup>46, 47, 64</sup> Por otro lado, la formación de  $\gamma$ -lactamas (anillo de cinco) por un ataque *ipso* de un radical alquilo a un anillo de furano, fue descrito recientemente por Zard y colaboradores.<sup>2</sup>

#### Esquema 62

Para tener evidencias que soportaran el mecanismo de la transposición de tipo Smiles en **270** (Esquema 62), se diseñó un experimento cuyo objetivo consistía en atrapar alguno de los radicales intermediarios. Para esto se pensó en realizar la reacción utilizando el sistema *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN. Estas condiciones, reductoras por naturaleza, podrían reducir

<sup>(1)</sup> Bacque, E.; Qacemi, M. E.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3817-3820.

<sup>(2)</sup> Guindeuil, S.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 665-667.

algunos de los radicales intermediarios y dar evidencias de su generación durante el proceso. Así, cuando la reacción se llevo a cabo, se obtuvieron dos productos, la *t*-butilformamida **313** y la metil *t*-butilpirrolamida **314** (Esquema 63). Evidentemente, la obtención de la amida **313** (producto mayoritario) se deriva de la reducción del radical carbamoílo **309**. De igual manera, la producción de **314**, forzosamente, tendría que venir de la reducción del radical **311** intermediario de la transposición tipo Smiles. En conclusión, este experimento es una evidencia del mecanismo propuesto para la generación de la amida **308** a partir del xantato de carbamoílo **270**.

### Esquema 63

## 4.6 SÍNTESIS DE XANTATOS DERIVADOS DE ALQUENIL AMINAS

La necesidad de probar la metodología en la síntesis de lactamas a través de la ciclación del radical carbamoílo sobre enlaces dobles, nos llevó a sintetizar las *t*-butilaminas

**317a** y **317b** (Esquema 64). Estos experimentos servirían solamente para compararlos con los descritos anteriormente por Grainger<sup>64</sup> quien utilizó ditiocarbamatos.

Estas *t*-butilaminas fueron preparadas directamente por la *N*-alquilación de la *t*-butilamina con los correspondientes bromuros de alqueno. A pesar de los rendimientos moderados con que ocurren estas reacciones, las alquenilaminas **317a** y **317b**, se obtuvieron en cantidad suficiente para continuar con nuestro estudio. Como se esperaba, en estos experimentos también se obtuvieron trazas de los productos de dialquilación **318a** y **318b** y probablemente las sales cuaternarias que no se identificaron.

### Esquema 64

Utilizando el procedimiento descrito anteriormente, se prepararon los xantatos **320a** y **320b** en buenos rendimientos (Esquema 65), lo que demuestra que éste procedimiento cuenta con una generalidad importante para preparar xantatos de carbamoilo a partir de *t*-butilaminas secundarias.

### Esquema 65

## 4.7 REACCIONES DE CICLACIÓN CON TRANSFERENCIA DEL GRUPO XANTATO (PROCESO EN CADENA)

Una vez obtenidos los xantatos de carbamoilo **320a** y **320b**, estos se hicieron reaccionar bajo condiciones de formación de radicales libres. Sin embargo debido a que estas reacciones proceden por un mecanismo de transferencia del grupo xantato, sin oxidación del radical inicial formado, solo fue necesario agregar una cantidad catalítica del iniciador para que la reacción se llevara a cabo (Esquema 66). Así, utilizando cantidades catalíticas de DLP se obtuvieron las lactamas de 5 y 6 miembros **321a** y **321b** en 76% y 63% de rendimiento (Tabla 8). Cabe hacer mención, que estos resultados son comparables con los descritos por Grainger, utilizando ditiocarbamatos.<sup>64</sup>

### Esquema 66

Para explorar un poco más el alcance de esta reacción, se decidió realizar la misma transformación, pero ahora utilizando trietilboro como iniciador. Puesto que es conocido que este reactivo puede iniciar reacciones de radicales libres a t. a., a una solución de los xantatos de carbamoilo **320a** y **320b** en diclorometano, se le adicionaron cantidades catalíticas de trietilboro, a t. a. Después de 3 h. de reacción la materia prima se consumió y se pudieron aislar las lactamas **321a** y **321b** en buenos rendimientos (Tabla 8). Cabe señalar que la reacción se llevó a cabo en un matraz abierto, sin necesidad de secar disolventes o colocar alguna atmósfera especial debido a que en realidad el oxígeno es quien inicia la reacción, produciendo radicales etilo a partir de la descomposición oxidativa del Et<sub>3</sub>B.<sup>3</sup>

<sup>(3)</sup> Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis* Vol. 1, Wiley, 2001, pp. 11.

**Tabla 8.** Síntesis de lactamas

Condiciones	n	Producto	%
1,2-dicloroetano, DLP, reflujo, 1.0 h.	1	321a	76
Diclorometano, Et <sub>3</sub> B, t. a. 3.0 h., t. a.	1	321a	63
1,2-dicloroetano, DLP, reflujo, 1.0 h.	2	321b	62
Diclorometano, Et <sub>3</sub> B, t. a. 3.0 h., t. a.	2	321b	56

Con estos experimento se corroboró que la metodología es eficiente para la síntesis de lactamas, haciendo uso tanto de la descomposición térmica de un peróxido como el DLP, como a t. a. utilizando Et<sub>3</sub>B.

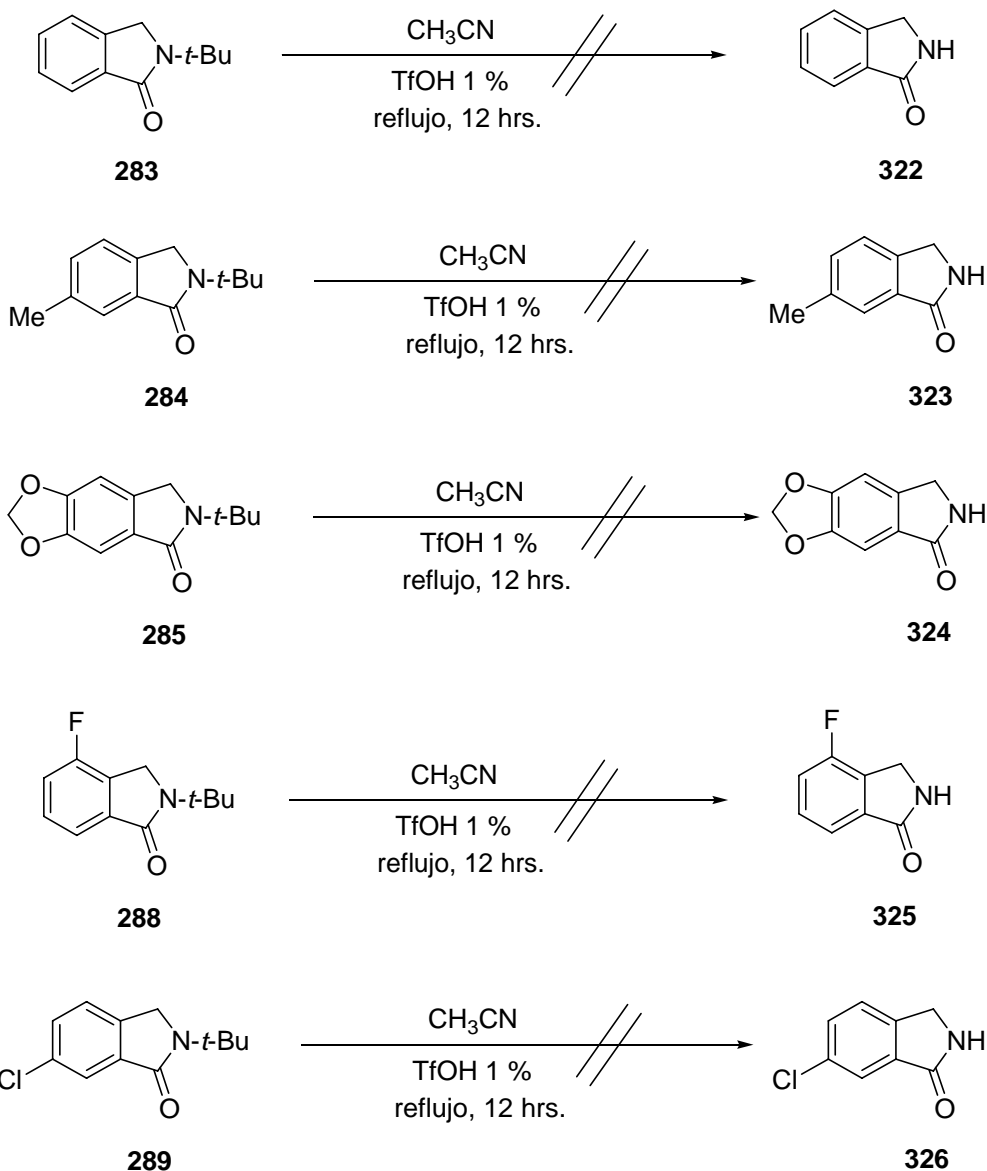
#### 4.8 REACCIONES DE DESPROTECCIÓN

La presencia del grupo *t*-butilo en los productos obtenidos, en principio, limitaría bastante el alcance de la metodología desarrollada ya que solo se podrían obtener *N-t*-butil isoindolinonas o *N-t*-butil lactamas. Sin embargo, es bien conocido que el grupo *t*-butilo puede ser removido de manera eficiente usando medios ácidos y así Papageorgiou y colaboradores,<sup>4</sup> descubrieron una metodología de desprotección del grupo *N-t*-butilo de carbamatos en estas condiciones. Inicialmente se intentó realizar la eliminación del grupo *t*-butilo utilizando las condiciones descritas en esta publicación (CH<sub>3</sub>CN, TfOH 1%). Sin embargo, como se puede observar en la Tabla 9, ninguno de los sustratos utilizados bajo estas condiciones mostró ser afectado y simplemente se recuperaron las materias primas sin ningún cambio.

<sup>(4)</sup> Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Papageorgiou, G. *Synlett* **1990**, 621-623.



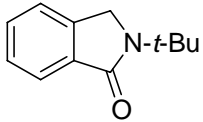
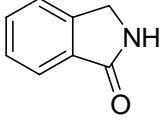
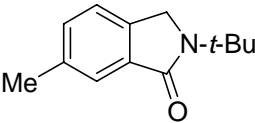
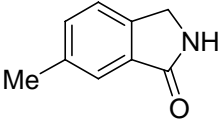
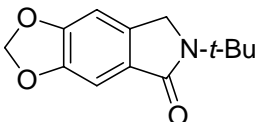
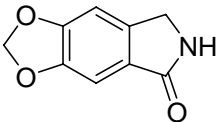
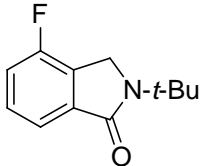
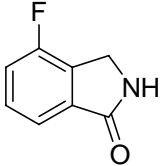
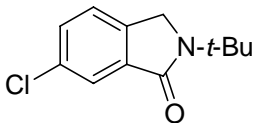
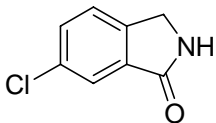
**Tabla 9.** Pruebas de desprotección del grupo *t*-butilo



La falta de resultados positivos, abrieron la necesidad de mayor experimentación e inicialmente se repitieron las reacciones anteriores, usando tolueno como disolvente a reflujo, pero tampoco se observó reacción alguna. Posteriormente las mismas materias primas se hicieron reaccionar bajo condiciones de irradiación con microondas y los resultados se muestran en la Tabla 10. Como se puede observar, bajo estas condiciones se logró obtener

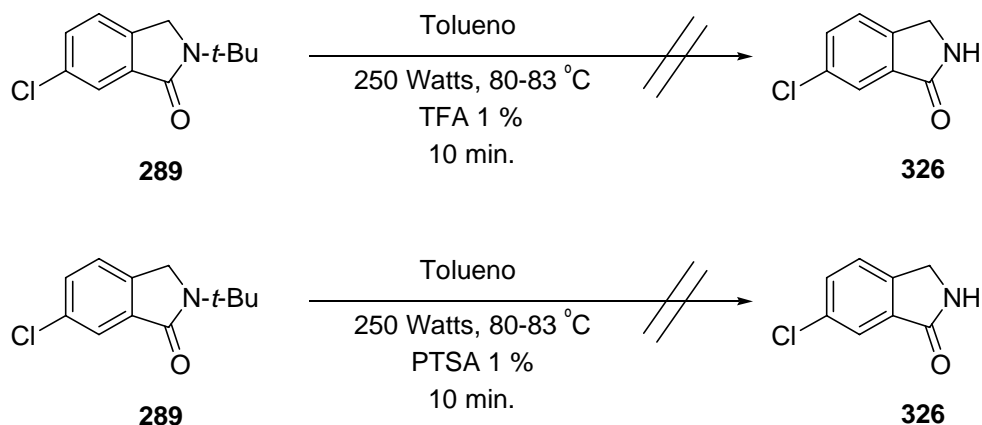
los productos sin el grupo *t*-butilo, aunque en rendimientos moderados para los primeros tres ejemplos. No obstante, para los derivados de fluor y cloro, la reacción no procedió. Fue evidente que estos resultados no eran satisfactorios y demeritaban el proceso de la ciclación precedente.

**Tabla 10.** Pruebas de desprotección del grupo *t*-butilo

 <p><b>283</b></p>	<p>Tolueno</p> <p>250 Watts, 80-83 °C</p> <p>TfOH 1 %</p> <p>10 min.</p>	 <p><b>322</b></p>	56 %
 <p><b>284</b></p>	<p>Tolueno</p> <p>250 Watts, 80-83 °C</p> <p>TfOH 1 %</p> <p>10 min.</p>	 <p><b>323</b></p>	57 %
 <p><b>285</b></p>	<p>Tolueno</p> <p>250 Watts, 80-83 °C</p> <p>TfOH 1 %</p> <p>10 min.</p>	 <p><b>324</b></p>	42 %
 <p><b>288</b></p>	<p>Tolueno</p> <p>250 Watts, 80-83 °C</p> <p>TfOH 1 %</p> <p>10 min.</p>	 <p><b>325</b></p>	No procedió
 <p><b>289</b></p>	<p>Tolueno</p> <p>250 Watts, 80-83 °C</p> <p>TfOH 1 %</p> <p>10 min.</p>	 <p><b>326</b></p>	No procedió

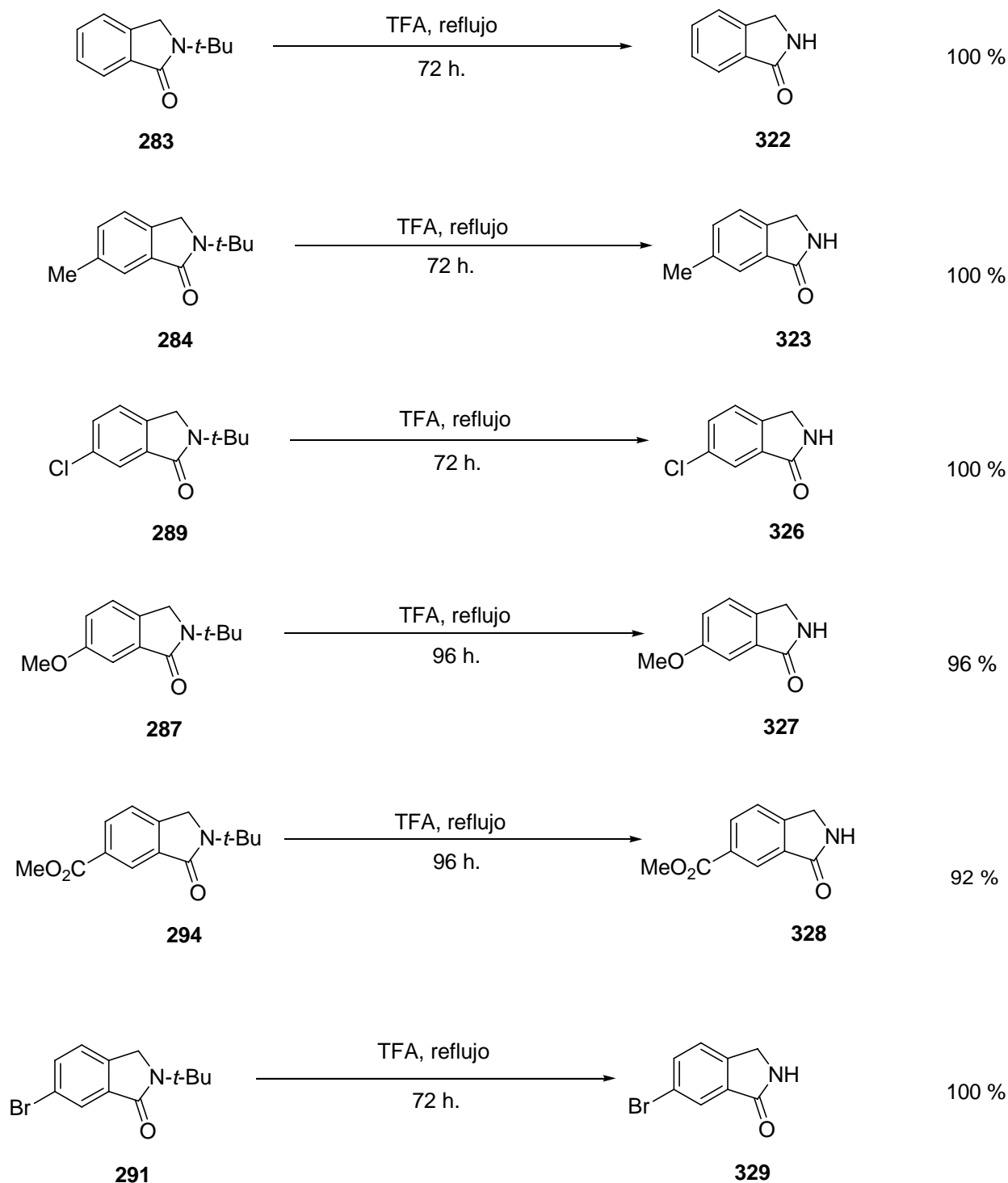
Ya que los resultados no fueron los deseados, se realizaron nuevos experimentos de irradiación con microondas utilizando ahora soluciones de ácido *p*-toluensulfónico ó trifluoroacético, sin resultados aceptables (Tabla 11).

**Tabla 11.** Pruebas de desprotección del grupo *t*-butilo con (TFA y APTS)



Después de una serie de pruebas, finalmente se observó que la exposición prolongada de los sustratos en ácido trifluoroacético neto (sin disolvente) a reflujo, generaba excelentes rendimientos de los productos desprotegidos (Tabla 12). Como se puede notar, a pesar de que los tiempos de reacción son largos, los rendimientos fueron cuantitativos en casi todos los casos. Por esta razón se considera que este es el mejor procedimiento para llevar a cabo la remoción del grupo *t*-butilo de estas isoindolinonas. Es importante señalar que la metodología funciona independientemente de la naturaleza electrónica de los grupos funcionales presentes en el anillo aromático. En principio, se podría pensar que este factor afectaría el rendimiento, ya que el carbonilo de la amida esta conjugado con el sistema aromático.

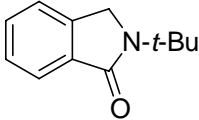
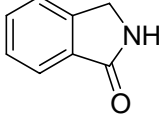
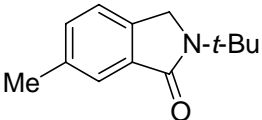
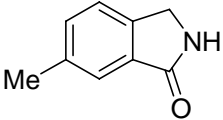
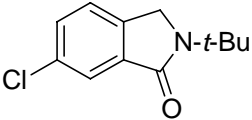
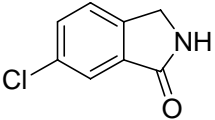
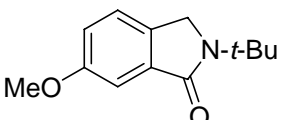
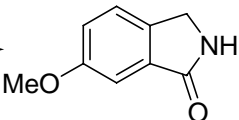
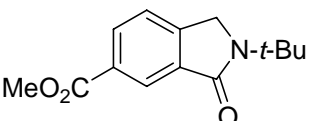
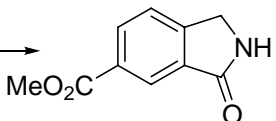
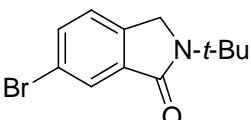
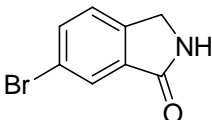
Tabla 12. Metodología de desprotección



Cuando se utilizó un ácido más fuerte como el ácido trifluoroacético, (como reactivo y disolvente), también se obtuvieron buenos resultados en casi todos los sustratos.

No obstante, para los derivados con metoxilo y éster metílico **66** y **73**, los rendimientos bajan considerablemente (Tabla 13).

**Tabla 13.** Metodología de desprotección

 <p><b>283</b></p>	$\xrightarrow[\text{t.a., 30 minutos}]{\text{TfOH}}$	 <p><b>322</b></p>	100 %
 <p><b>284</b></p>	$\xrightarrow[\text{t.a., 30 minutos}]{\text{TfOH}}$	 <p><b>323</b></p>	100 %
 <p><b>289</b></p>	$\xrightarrow[70\text{ }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{TfOH}}$	 <p><b>326</b></p>	100 %
 <p><b>287</b></p>	$\xrightarrow[\text{t.a., 30 minutos}]{\text{TfOH}}$	 <p><b>327</b></p>	75 %
 <p><b>294</b></p>	$\xrightarrow[50\text{ }^\circ\text{C, 3 h}]{\text{TfOH}}$	 <p><b>328</b></p>	42 %
 <p><b>291</b></p>	$\xrightarrow[70\text{ }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{TfOH}}$	 <p><b>329</b></p>	100 %

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

---

El bajo rendimiento observado en los productos **327** (75%) y **328** (42%), probablemente se deba a la hidrólisis ácida del grupo OMe para **287** o del CO<sub>2</sub>Me para **294**, que al formar el fenol y el ácido correspondiente, serían solubilizados en el agua por la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, empleada durante el proceso de extracción. Es importante señalar que cuando se utiliza ácido trifluoroacético, debido a su punto de ebullición relativamente bajo (78 °C), se puede evaporar fácilmente a presión reducida y el residuo orgánico ser purificado directamente por cromatografía en columna. Esta simplificación en el trabajo de reacción nos permite sugerir su uso como primera opción entre estos dos métodos de desprotección.

Estos excelentes resultados, abrieron el camino para aplicar la metodología radicalaria y de desprotección en la síntesis total de dos productos naturales relacionados.

## 5. APLICACIONES SINTÉTICAS

La cichorina<sup>1</sup> **330**, la zinnimidina<sup>71</sup> **331** y la 4-hidroxiisoindolin-1-ona<sup>2</sup> **332**, son alcaloides extraídos de fuentes naturales. Las tres moléculas comparten la característica de poseer un anillo de isoindolinona como esqueleto base, con el sistema aromático sustituido (Figura 10). Estas dos características aunadas a su actividad farmacológica, hizo de estos alcaloides, candidatos atractivos para ser sintetizados mediante una ciclación de radicales carbamoílo generados a partir de los xantatos correspondientes.

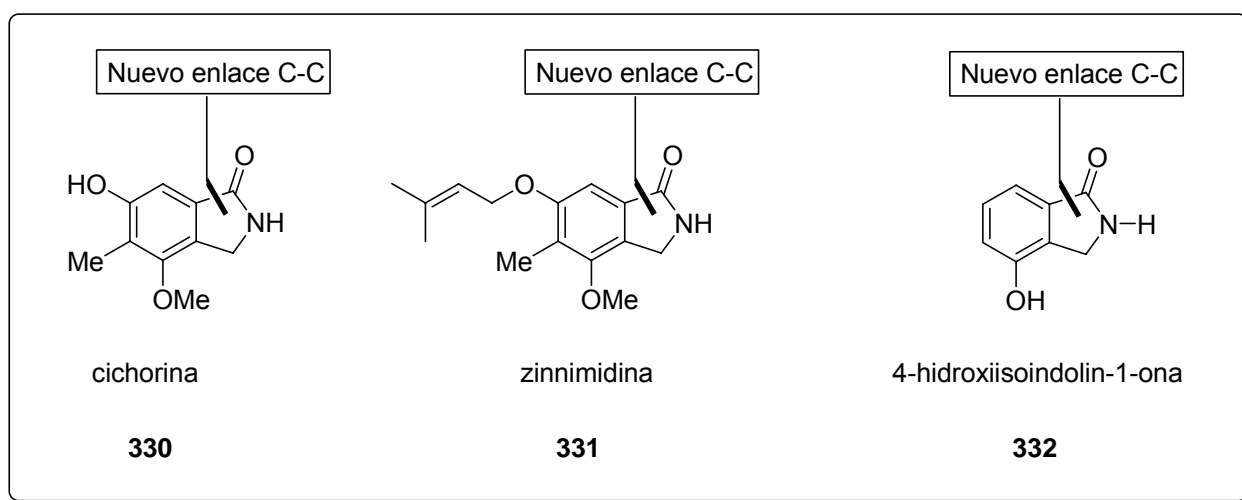


Figura 10

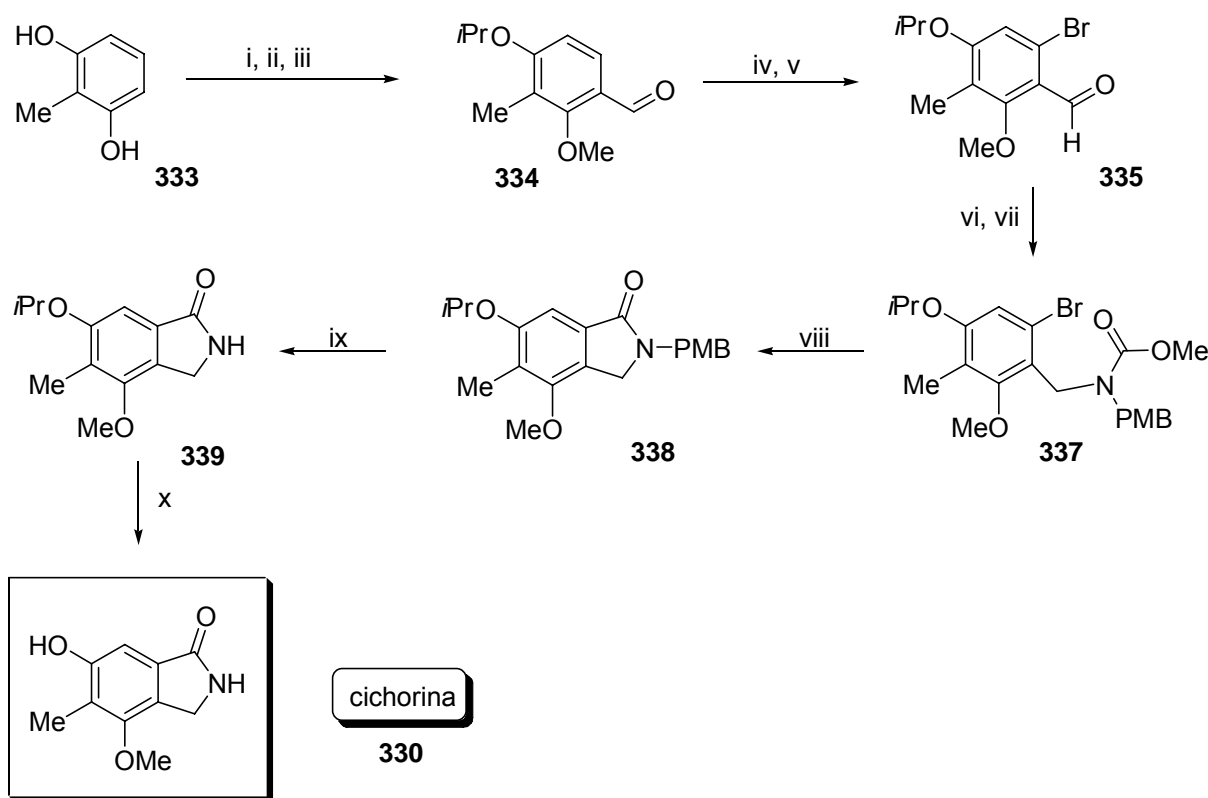
### 5.1 SÍNTESIS DE LA FITOTOXINA CICHORINA

La cichorina **330** y la zinnimidina **331**, son dos moléculas representativas de las fitotoxinas derivadas de isoindolinonas, que fueron aisladas de cultivos líquidos inmóviles de una variedad de hongos fitopatogénicos del género *Alternaria*. El interés reciente de la comunidad científica por esta clase de isoindol-1-onas, se debe principalmente a su actividad como fungicida, en enfermedades de plantas comercialmente importantes, a saber, la necrosis de las extremidades y los márgenes de los especímenes infectados.

(1) Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Lebrun, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2305-2309.

(2) Nakatani, T.; Nishimura, E.; Noda, N. *J. Nat. Med.* **2006**, *60*, 261-263.

La cichorina **330** se ha aislado como un componente de menor importancia del filtrado de un cultivo de *Aspergillus silvaticus*. Se encontró que esta molécula es altamente activa en la enfermedad presente en centaurea, maíz, avena y frijol de soya. La zinnimidina **331** se ha producido en hongos del genero *Alternaria porri* (Ellis) Ciferi, el hongo causante de la enfermedad del punto negro en puerros y cebollas. Finalmente, estos metabolitos fungicidas se han aislado del hongo parásito *Alternaria cichorii*, que causa destrozos en las hojas de la planta *Centaurea rusa*. La síntesis total de la cichorina **330**, se describió previamente por Couture y colaboradores.<sup>71</sup> Esta síntesis involucra reacciones de protección regioselectiva, formilación electrofílica, bromación electrofílica, aminación reductiva y acilación. La ruta sintética seguida por estos investigadores se muestra en el Esquema 67.



Condiciones: i) POCl<sub>3</sub>, DMF, 20 °C 12 h. 84%; ii) *i*-PrI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, reflujo, 12 h. 82%; iii) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 40 °C, 12 h. 57%; iv) *N,N*-dimetiletilenediamina, tolueno, reflujo, 3 h. 66%; v) *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, Ar, -30 °C, luego 20 °C, 6 h, luego -30 °C, (BrCl<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>, después 20 °C, 12 h, luego HCl 10%, 20 °C, 30 min. 62%; vi) *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, tolueno, reflujo, 3 h, después NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 20 °C, 2 h. 85%; vii) ClCOOMe, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 20 °C, 3 h. 96%; viii) *t*-BuLi, THF, -100 °C, Ar, 30 min. 55%; ix) TFA, anisol, reflujo, 48 h. 82%; x) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2 h. 78%.

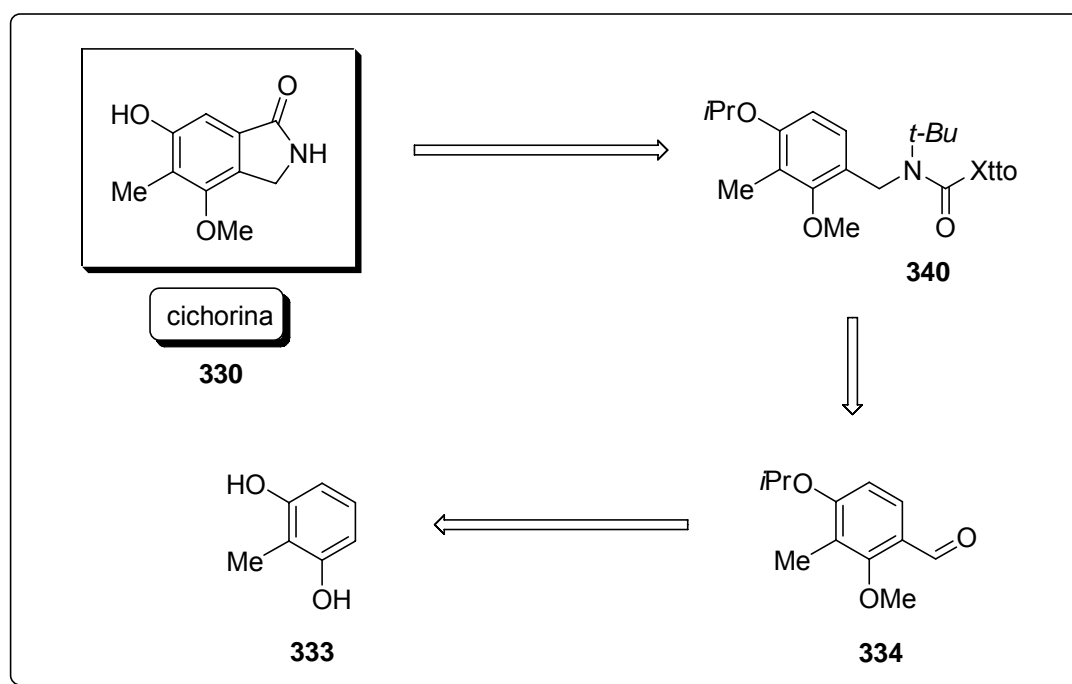
Esquema 67



Como podemos observar, en esta primera síntesis de la cichorina, se ocupan 7 pasos de reacción partiendo del aldehído **334**. La construcción de la isoindolinona se realizó mediante la formación del carbanión aromático proveniente del bromuro y su ciclación sobre el carbamato.

Nosotros consideramos que este mismo producto se podría obtener utilizando la química de radicales libres de una manera más simple, sin la necesidad de utilizar operaciones sintéticas que requieran condiciones especiales, como las que usualmente se requieren en la química de carbaniones (bajas temperaturas y bases muy fuertes).

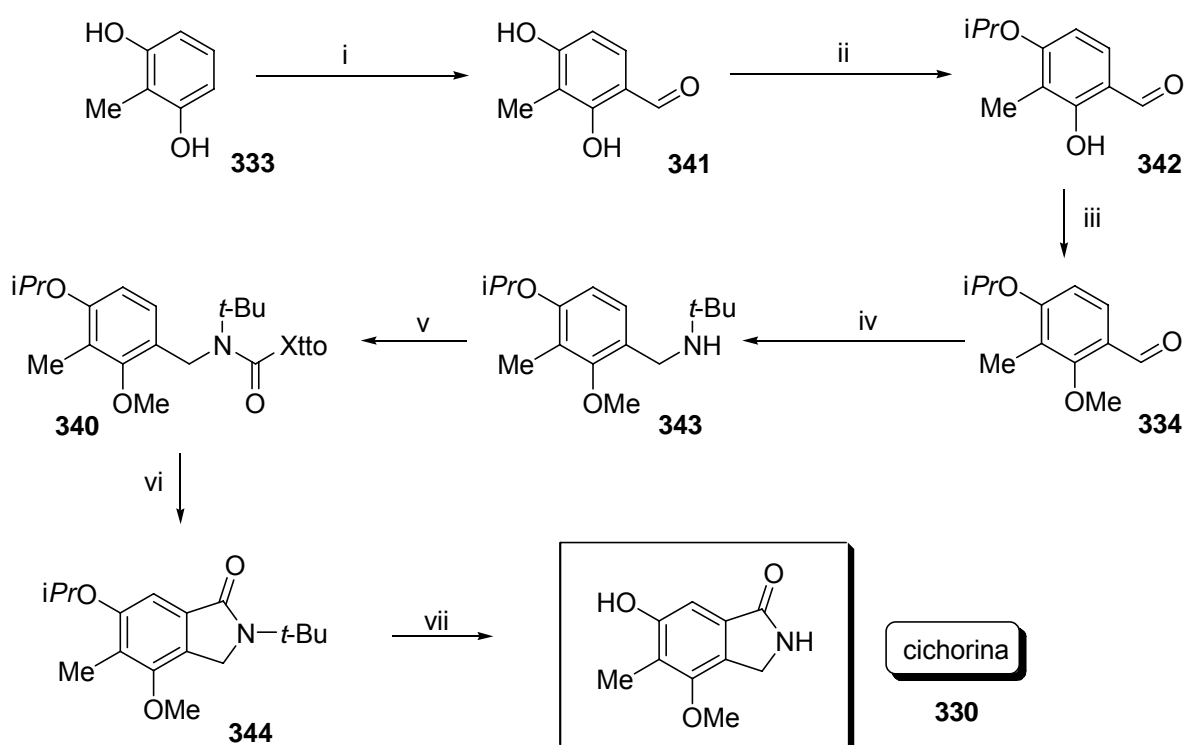
## 5.2 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO



Esquema 68

El paso clave en nuestro análisis retrosintético de esta molécula fue la ciclación radicalaria del xantato de carbamoilo **340** (Esquema 68). Como se muestra en el Esquema 68, el xantato **340** podría ser preparado a partir del benzaldehído **334**, el cual a su vez provendría del derivado del resorcinol **333** accesible comercialmente. De esta manera, la

síntesis se inició con la preparación del intermediario **334**, el cual se preparó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito.<sup>71</sup> Así, el 2-metil resorcinol **333** se hizo reaccionar bajo las condiciones de formilación de Vilsmeier-Haack, para introducir al grupo formilo **341**, seguida de dos protecciones regioselectivas de los grupos OH del resorcinol (Esquema 69). Con **334**, se pudo preparar la *t*-butilamina **343** en buenos rendimientos, vía una aminación reductora con *t*-butilamina. El xantato **340**, se preparó usando la metodología descrita en este trabajo en un 84% de rendimiento. La reacción de radicales se comportó como se esperaba, lográndose obtener la *t*-butil-isoindolinona **344** en un 70 % de rendimiento. Finalmente, la remoción del grupo *t*-butilo utilizando TFA a reflujo, sorprendentemente fue acompañada de la desprotección del grupo *i*-propilo, accediendo en un solo paso a la cichorina (Esquema 69).



Condiciones: **i**) DMF/POCl<sub>3</sub>, DMF., 30 min. 85%. **ii**) 2-iodopropano (2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.), acetona, reflujo, 83%. **iii**) DMF, MeI (4.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 eq.), 50 °C, 3 h., 94%. **iv**) *t*-butilamina (4.0 eq.), MeOH anhidro, Malla 4 A, 12 h. entonces, NaBH<sub>4</sub> (1.2 eq.), 85%, **v**) a) Trifosgeno (0.7 eq.), Et<sub>3</sub>N (3.4 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min. b) KSC(S)OEt (0.85 eq.), CH<sub>3</sub>CN, 15 min, t. a. 84%. **vi**) DLP (1.2 eq.), 1,2-dicloroetano, reflujo, 3.5 h. 70%. **vii**) TFA, neto, reflujo. 96 h. 78%.

Esquema 69

La transformación de la cichorina en la zinnimidina se puede realizar mediante la reacción de prenilación, con el bromuro de prenilo de acuerdo al procedimiento descrito por Couture.<sup>71</sup>

Es importante mencionar que los pasos ii y iii de la síntesis de Couture y colaboradores, fueron mejorados bajo las condiciones que se usaron en éste trabajo. Por otro lado, la síntesis de Couture y colaboradores incluye 7 etapas de reacción, con un rendimiento global de 11.74 % a partir de **334**.<sup>71</sup> Mientras que la nuestra sólo tomó 4 pasos partiendo de **334** con un rendimiento global de 38.98 %.

Cabe mencionar que la remoción simultánea de los dos grupos *i*-propilo y *t*-butilo en **344** también se pueden llevar a cabo utilizando TfOH neto, a t. a.; aunque la cichorina solo se obtuvo en un 55 % de rendimiento.

### 5.3 SÍNTESIS DE LA 4-HIDROXIISOINDOLIN-1-ONA

Una síntesis más simple, pero no menos significativa, es la del producto natural 4-hidroxiisoindolin-1-ona, el cual fue aislado de la hormiga león, por el grupo de Takafumi y Nakatani.<sup>72</sup>

Los cuerpos secos de las hormigas león (la larva de la especie *Mirmeleontidae*) han sido usados en la medicina tradicional china como prescripción para el tratamiento de la malaria y las convulsiones de la niñez. Además se ha informado que este producto natural se encuentra entre otros que han mostrado tener actividad inhibitoria contra cepas del virus del VIH del tipo agresivo, mutante simple y doble.<sup>3</sup> Por otra parte, también se ha encontrado

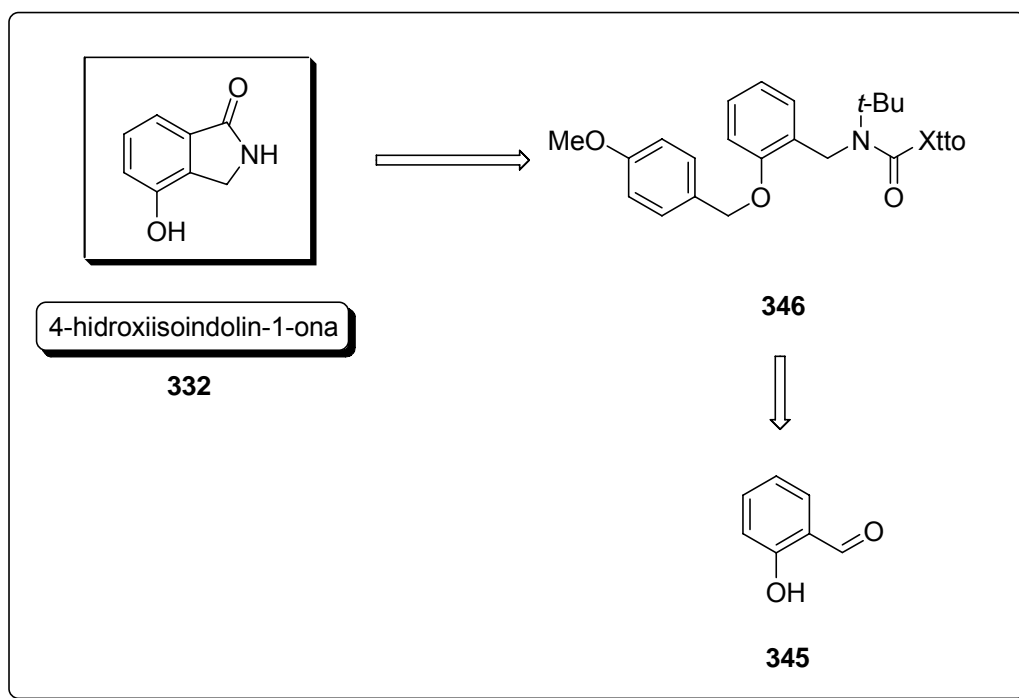
---

(3) Preparation of 5,11-dihydro-8-(2-hydroxyethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. C. Yoakim, E. Malenfant, B. Thavonekham, W. Ogilvie, R. Deziel U.S. Pat. Appl. Publ. **2004**, US 2004106791.

que tiene propiedades como agente anti-inflamatorio y en lesiones relacionadas con arterias bloqueadas.<sup>4</sup>

Nuevamente, nuestro análisis retrosintético para esta molécula, muestra como etapa clave, una ciclación radical del xantato **346** donde la síntesis iniciaría a partir del salicilaldehído comercial **345** (Esquema 70).

## 5.4 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

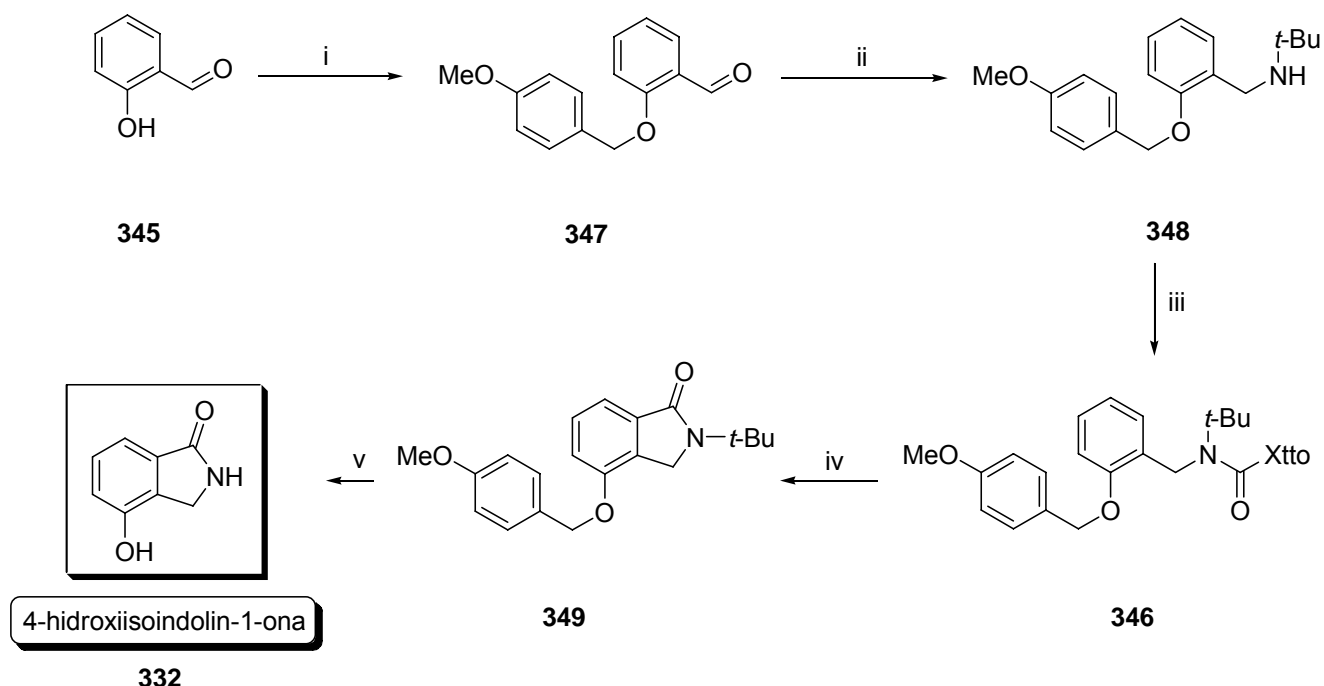


Esquema 70

El primer paso en la síntesis de esta molécula fue la protección del grupo OH del salicilaldehído con bromuro de *p*-metoxi bencilo, el cual se eligió como grupo protector, debido a que se sabe que se puede remover de manera simple, bajo condiciones ácidas; quizás de una manera más fácil que el grupo *i*-propilo utilizado en la síntesis de la cichorina.

(4) Preparation of nucleosides and isoindolinone derivatives as anti-inflammatory agents: P. Japtap, G. Southan, A. Salzman, C. Szabo, S. Ram, PCT Int. Appl., **2001**, WO 2001077075.

La aminación reductora con *t*-butilamina dio lugar a la obtención de la *t*-butilbencilamina **127** en un 86% de rendimiento. La formación del xantato **346** y su ciclación bajo las condiciones típicas, generó la *t*-butil-isoindolinona **349** que como se esperaba, cuando se sometió a condiciones ácidas, usando TFA como reactivo y disolvente, formó el producto natural 4-hidroxiisoindolin-1-ona en un rendimiento del 92 % (Esquema 71 El rendimiento global de esta síntesis a partir del salicilaldehído, es del 42% y hasta donde sabemos, es la primera síntesis descrita para este producto natural.



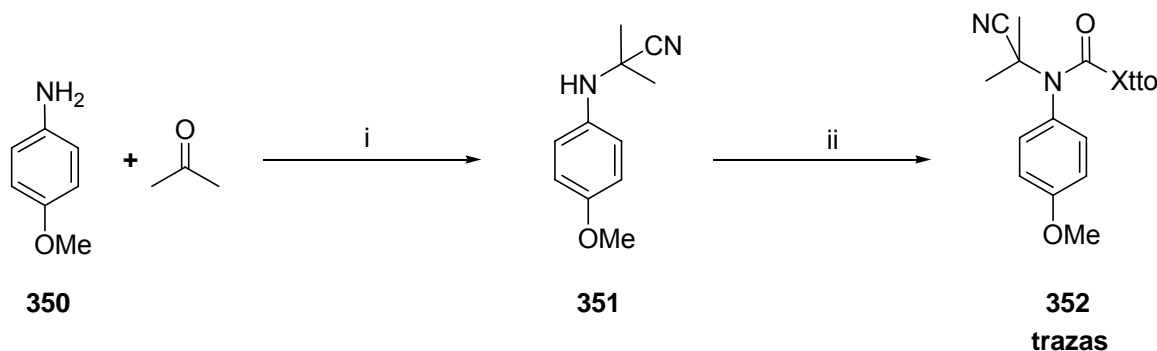
Condiciones: i) bromuro de *p*-metoxi bencilo (2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.), acetona, reflujo, 12h. 91%. ii) *t*-butilamina (4.0 eq), MeOH anhidro, Malla 4 A, 12 h. entonces, NaBH<sub>4</sub> (1.2 eq.), 86%, iii) Trifosgeno (0.7 eq.), Et<sub>3</sub>N (3.4 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min. b) KSC(S)OEt (0.85 eq.), CH<sub>3</sub>CN, 15 min, t. a. 75%. iv) DLP (1.2 eq.), 1,2-dicloroetano, reflujo, 3.5 h. 78%. v) TFA neto, reflujo 48 h 92%.

Esquema 71

Con lo anterior se comprueba la utilidad de esta metodología como herramienta sintética, para la síntesis de dos productos naturales de manera eficiente (la cichorina y la 4- hidroxiisoindolin-1-ona).

## 6. $\alpha$ -AMINONITRILOS

Finalmente, con el objetivo de buscar alternativas que evitaran la necesidad de la presencia del grupo *t*-butilo en el átomo de nitrógeno, se pensó en buscar un grupo que supliera la demanda estérica de éste, pero que fuera también fácil de remover. Con este objetivo se eligió a los  $\alpha$ -aminonitrilos derivados de la acetona (**351**). En principio este grupo es voluminoso y ofrece también la posibilidad de su eliminación, probablemente bajo condiciones más suaves que los derivados *N-t*-butilo. El primer modelo que se preparó fue el  $\alpha$ -aminonitrilo de la *p*-anisidina **351**, cuyo xantato permitiría estudiar las reacciones de adición intermolecular del radical carbamoilo. Desafortunadamente, cuando se hizo reaccionar del aminonitrilo **351** bajo las condiciones antes descritas, solo se pudo obtener trazas del xantato de carbamoilo **352** (Esquema 72).

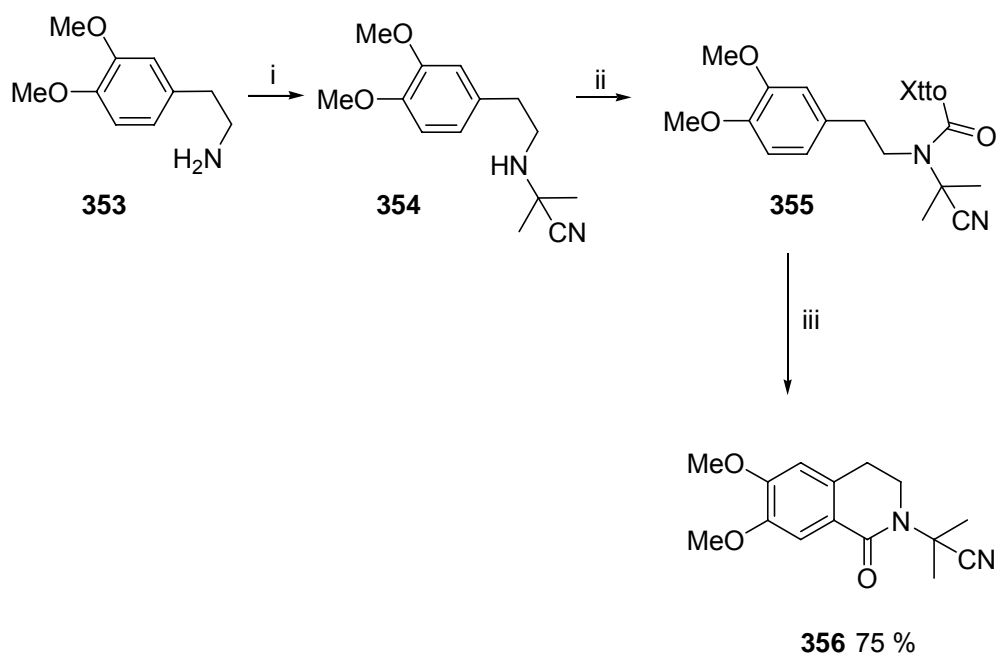


Condiciones: i) **120**, acetona anhidra (2.0 eq.),  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  (2.0 eq.),  $\text{ZnI}_2$  (0.02 eq), refujo 12 h cuntitativo ii) **121**, Trifosgeno (0.7 eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 10 min. b)  $\text{KSC(S)OEt}$  (0.85 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 15 min, t. a.  $\approx$  5%.

### Esquema 72

Pensando en que quizás la anilina fuera la causa del fracaso de este experimento, se decidió explorar la misma estrategia con una amina alquímica como **353**. En principio el xantato del  $\alpha$ -aminonitrilo derivado de **353** permitiría preparar isoquinolinonas, vía reacciones radical-oxidativas, similares a las descritas anteriormente. Aunque en este caso, el mejor

rendimiento que se logró obtener del xantato **355** fue menor al 10%, pero se pudo reunir una cantidad suficiente para probar la estabilidad de éste a las condiciones de formación de radicales normalmente usadas. Las reacciones de obtención de **355** así como el resultado de la ciclación se muestran en el Esquema 73. El producto de ciclación **356** (ciclo de 6 miembros), se obtuvo en buen rendimiento (75%), lo que demuestra que es posible obtener dihidroisoquinolinonas en buenos rendimientos utilizando la reacción de ciclación de un radical carbamoilo con el sustituyente dimetilacetoniitrilo. Es de particular importancia mencionar que la ciclación fue regioespecífica ya que solo se ha observado el producto de ciclación **356**.



Condiciones: i) acetona anhidra (2.0 eq.),  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  (2.0 eq.),  $\text{ZnI}_2$  (0.02 eq.), reflujo 12 h. cuantitativo ii) Trifosgeno (0.7 eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min. b)  $\text{KSC(S)OEt}$  (0.85 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 15 min, t. a. > 10% , iii) DLP (1.2 eq.), 1,2-dicloroetano, reflujo, 3.5 h. 75 %.

**Esquema 73**

En principio, si se puede optimizar el proceso de obtención de los xantatos derivados de  $\alpha$ -aminonitrilos ó bien de *t*-butilfenetilaminas, se podría disponer de un método conveniente para obtener dihidroisoquinolinonas y una diversidad de productos relacionados.

Antes de la realización de este trabajo, la reactividad del radical carbamoílo sobre sistemas aromáticos no se había estudiado del todo y hay poca evidencia experimental que nos ayude a explicar todos los fenómenos que aquí se han observado. Sin embargo, con el presente trabajo, se sientan las bases para trabajos futuros que exploren más detalladamente la reactividad del radical carbamoílo.



---

## 7. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología eficiente para la obtención de xantato de carbamoilo. Se encontró que estos compuestos son estables solo si en el átomo de nitrógeno se encuentra presente el grupo *t*-butilo.
- Dichos xantatos, generan de manera eficiente radicales carbamoilo en condiciones térmicas y utilizando DLP como iniciador.
- Los radicales carbamoilo se ciclan eficientemente sobre anillos bencénicos vía un mecanismo radical-oxidativo para generar las correspondientes *t*-butilisoindolinonas en buenos rendimientos.
- Generan las correspondientes  $\gamma$ -lactamas y  $\delta$ -lactamas a través de las ciclaciones *5-exo-trig* y *6-exo-trig* vía un mecanismo en cadena, observándose la transferencia del grupo xantato.
- Se demostró que además del DLP, también se puede utilizar Et<sub>3</sub>B como iniciador para generar los correspondientes radicales carbamoilo pero a t. a.
- Se desarrollo una metodología para remover el grupo *t*-butilo de las isoindolinonas obtenidas. Esto hace que la presente metodología sea una herramienta muy útil en síntesis orgánica.
- La utilidad de la metodología ha quedado demostrado en la síntesis de los productos naturales cichorina y 4-hidroxiisoindolin-1-ona.
- Se describe la síntesis más corta y eficiente de la la fototoxina cichorina, obteniéndose en un rendimiento global de 38.98%.
- De igual forma, se describe la primera síntesis de producto natural 4-hidroxiisoindolin-1-ona con un rendimiento global de 42%.

---

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

El avance de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM<sup>R</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>) y el revelado se hizo con radiación ultravioleta proveniente de una lámpara de UV Mineral Light.

La purificación por cromatografía en columna fue realizada sobre gel de sílice (0.040-0.063 mm., malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón y de Carbono 13 de 200 MHz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini FT 200A (200 MHz). También se determinaron espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C usando un equipo Broker AC 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C), usando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), acetona deuterada (acetona-d<sub>6</sub>) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN están referidos al tetrametilsilano (0.0 ppm) y al CDCl<sub>3</sub> (77.0 ppm), respectivamente. El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

c = señal cuádruple

m = señal múltiple

dd = señal doble de doble

dt = señal doble tripleteada

td = señal triple pobleteada

Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, usando las siguientes técnicas: disolución en  $\text{CHCl}_3$ , en celdas de NaCl, película en celdas de NaCl ó en pastilla con celdas de KBr.

Los espectros de masas EM fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y por la técnica de  $\text{FAB}^+$  en un espectrofotómetro JSM-SX102A para las muestras de alta resolución.

Los disolventes tetrahidrofurano, benceno, tolueno, fueron destilados bajo atmósfera inerte de argón usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. El diclorometano y el acetonitrilo fueron destilados de hidruro de calcio bajo atmósfera de argón.

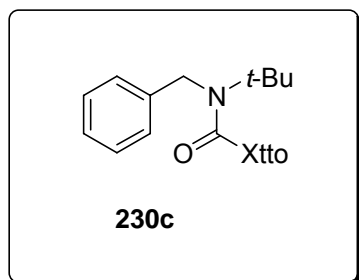
Todos los reactivos fueron adquiridos de Aldrich, Fluka y Merck, y usados sin purificación previa a su uso.

## 8.1 Procedimiento general para la preparación de los xantatos de carbamoilo (230c, 257, 258, 259, 269, 261, 262, 263, 264, 265).

A una solución de trifosgeno (0.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) a 0 °C se adicionó la *t*-butilbencilamina correspondiente (1.0 mmol), seguido por la adición gota a gota de  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4 mmol). La mezcla se agitó por 10 minutos a t. a. El disolvente se removió del seno de la reacción bajo presión reducida, obteniéndose el crudo del cloruro de carbamoilo correspondiente, el cual fue usado en el siguiente paso de reacción, sin ningún tratamiento adicional.

Una solución del crudo del cloruro de carbamoilo, en acetonitrilo (5.0 mL) se trató con la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico, (0.95 mmol). La reacción se agitó por 15 min. a t. a. El acetonitrilo fue removió a presión reducida, el residuo se suspendió en agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se removió bajo presión reducida. El xantato de carbamoilo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con el sistema (Hexano/ $\text{EtOAc}$ , 98:2) obteniéndose el xantato puro.

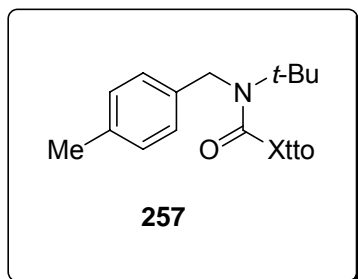
### Xantato (230c)



Se hizo reaccionar la *N*-(*t*-butil)-bencilamina **228c** (0.24g, 1.51 mmol), trifosgeno (0.31g, 1.05 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.71 mL, 5.13 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.22g, 1.43 mmol). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.36 g, 77%); IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2983, 2967, 2933, 1679.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm : 1.44 (s, 9H), 1.46 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 4.66 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 207.3, 160.2, 138.2, 128.7,

127.3, 125.8, 70.6, 60.7, 51.1, 28.3, 13.5.; EMAR<sub>FAB</sub> Calculada para: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: [M+1] 312.1092. Encontrada: 312.1091.

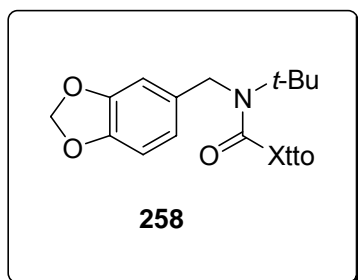
### Xantato (257)



Se hizo reaccionar la *t*-butil-(4-metil-bencil)-amina **236** (0.2g, 1.12mmol), trifosgeno (0.23g, 0.79 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.54 mL, 3.8 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.171g, 1.07mmol). El producto se obtuvo

como un aceite amarillo (0.3 g, 81%); IR (película) λ, cm<sup>-1</sup>: 2978, 2927, 1691.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 1.42 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.65 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); <sup>13</sup> C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 207.3, 160.1, 136.9, 135.1, 129.3, 125.7, 70.5, 60.6, 50.8, 28.3, 20.9, 13.5.; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>NS<sub>2</sub> :[M+1] 326.1248, Encontrado: 326.1247.

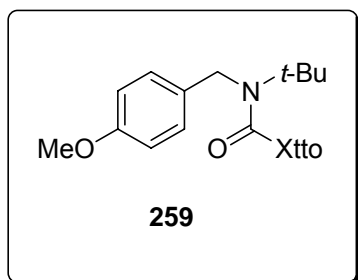
### Xantato (258)



Se hizo reaccionar la benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-*t*-butil-amina **237** (0.1g, 0.48 mmol), trifosgeno (0.10g, 0.33 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.22 mL, 1.64 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.07 g, 0.45 mmol). El

producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.14 g, 85%); IR (película) λ, cm<sup>-1</sup>: 2978, 2929, 1690.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 1.44 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.66 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.62-6.80 (m, 3H); <sup>13</sup> C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 207.2, 160.1, 148.1, 146.8, 132.0, 118.9, 108.4, 106.4, 101.1, 70.3, 60.7, 50.8, 28.3, 13.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> : [M+1] 356.0990. Encontrado: 356.0995.

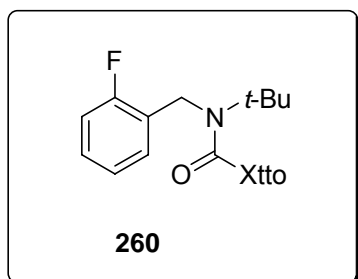
**Xantato (259)**



Se hizo reaccionar la *t*-butil-(4-metoxi-bencil)-amina **238** (0.2g, 1.03 mmol), trifosgeno (0.21g, 0.72 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.49 mL, 3.52 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido O-etilxántico (0.15 g, 0.98 mmol). El

producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.28 g, 80%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2978, 2934, 1690.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H) 4.66 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup> C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 207.3, 160.0, 158.8, 130.0, 127.0, 114.0, 70.5, 60.5, 55.2, 50.4, 28.3, 13.5; EMAR<sub>Cl</sub> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>:[M<sup>+</sup>] 341.1119. Encontrado: 341.1111.

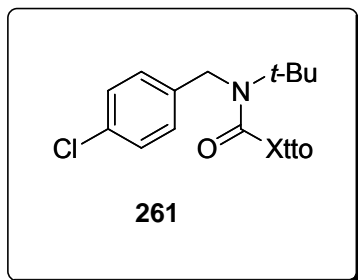
**Xantato (260)**



Se hizo reaccionar la *t*-butil-(2-fluoro-bencil)-amina **239** (0.1g, 0.55 mmol), trifosgeno (0.11g, 0.38 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.26 mL, 1.87 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se le adicionó la sal de potasio del ácido O-etilxántico (0.08 g, 0.52 mmol). El producto

se obtuvo como un aceite amarillo (0.11 g, 65%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2978, 2935, 1738, 1694.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.44 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.66 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.00-7.29 (m, 4H), <sup>13</sup> C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 206.9, 161.7, 160.3, 156.8, 128.9, 128.8, 127.6, 127.5, 125.5, 125.3, 124.3, 124.2, 115.5, 115.1, 70.6, 60.6, 44.8, 44.6, 28.1, 13.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:[M+1] 330.0998. Encontrado: 330.0997.

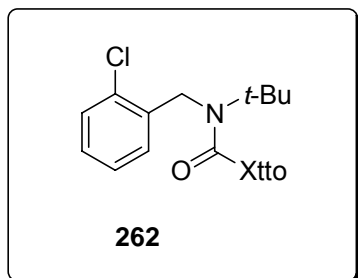
**Xantato (261)**



Se hizo reaccionar la *t*-butil-(4-cloro-bencil)-amina **240** (0.2g, 1.01mmol), trifosgeno (0.21g, 0.70 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.47 mL, 3.4 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.15g, 0.96 mmol). El producto se obtuvo

como un aceite amarillo (0.24 g, 71%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2979, 2933, 1692.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.65 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 206.6, 160.0, 136.7, 132.9, 128.7, 127.1, 70.6, 60.6, 50.3, 28.2, 13.4; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>NCIS<sub>2</sub>: [M+1] 346.0702. Encontrado: 346.0704.

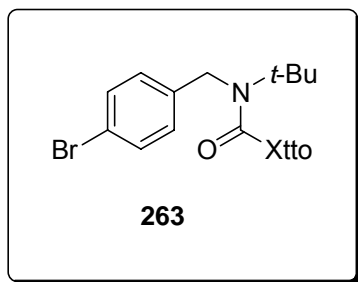
**Xantato (262)**



Se hizo reaccionar la *t*-butil-(2-cloro-bencil)-amina **241** (0.1g, 0.50 mmol), trifosgeno (0.10g, 0.35 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.23 mL, 1.72 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.07 g, 0.47 mmol). El

producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.14 g, 84%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2979, 2935, 1738, 1695.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.45 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.66 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 206.8, 160.6, 135.5, 131.4, 129.6, 128.5, 127.2, 127.0, 70.6, 60.7, 48.7, 28.1, 13.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: [M+1] 346.0702. Encontrado: 346.0710.

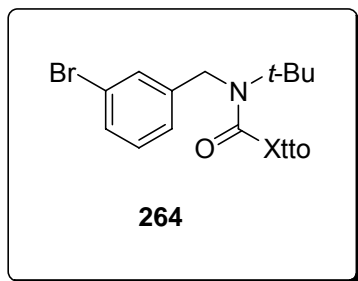
**Xantato (263)**



Se hizo reaccionar la *t*-butil-(4-bromo-bencil)-amina **242** (0.2g, 0.82 mmol), trifosgeno (0.17g, 0.57 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2.77 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido O-etilxántico (0.12 g, 0.78 mmol). El

producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.26 g, 82%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2976, 2932, 1692.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.63 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 206.7, 160.2, 137.3, 131.8, 127.5, 121.1, 70.7, 60.7, 50.4, 28.3, 13.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>NBrS<sub>2</sub> :[M+1] 390.0197, Encontrado: 390.0196.

**Xantato (264)**

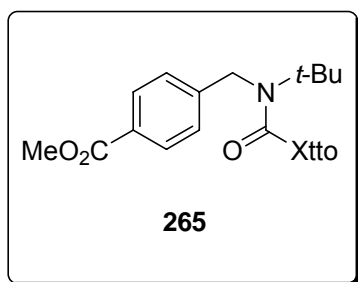


Se hizo reaccionar la *t*-butil-(3-bromo-bencil)-amina **243** (0.1g 0.41 mmol), trifosgeno (0.08g, 0.28 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.19 mL, 1.38 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido O-etilxántico (0.06 g, 0.39 mmol). El

producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.09 g, 60%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2979, 2933, 1734, 1692.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.66 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.12-7.42 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 206.6, 159.9, 140.6, 130.3, 130.2, 128.7, 124.3, 122.8, 70.2, 60.7, 50.4, 28.2, 13.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> :[M+1] 390.0197. Encontrado: 390.0199.



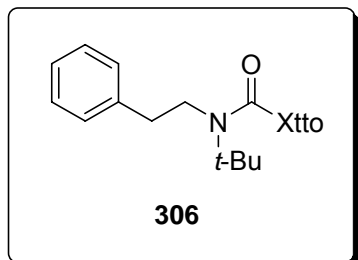
**Xantato (265)**



Se hizo reaccionar el 4-(*t*-butilamino)metil benzoato de metilo **244** (0.3g, 1.35 mmol), trifosgeno (0.28g, 0.95 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.64 mL, 4.61 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.20 g, 1.28 mmol). El

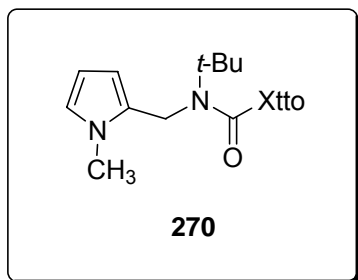
producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.42 g, 85%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2980, 2955, 2930, 1723, 1694.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H) 4.66 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 206.7, 166.5, 160.1, 143.5, 130.0, 129.2, 125.7, 70.6, 60.7, 52.0, 50.8, 28.2, 13.4; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> : [M+1] 370.1147. Encontrado: 370.1150.

**Xantato (306)**



Se hizo reaccionar la *N*-(*t*-butil)-fenetilamina **305** (0.2g, 1.12 mmol), trifosgeno (0.23g, 0.79 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.53 mL, 3.84 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del

ácido *O*-etilxántico (0.15, 0.96 mmol). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.37 g, 40%); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.88 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.65 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.18-7.31 (m, 5H).

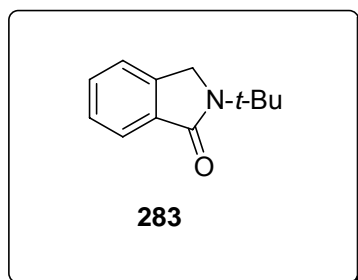
**Xantato (270)**

Se hizo reaccionar 2-metil-*N*-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)propan-2-amina **249** (0.3g, 1.80 mmol), trifosgeno (0.37 g, 1.26 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.85 mL, 6.14 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico

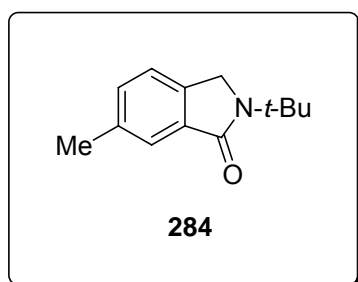
(0.27 g, 1.71 mmol). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.28 g, 51%); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2978, 2935, 1690.; El producto fue inestable en solución de CDCl<sub>3</sub>, por lo tanto su espectro de RMN fue realizado en acetona-d<sub>6</sub> <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.42 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 3.57 (s, 3H) 4.62 (c, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 3.4 Hz, 2.8, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.2, 1H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm: 209.7, 159.6, 130.3, 123.0, 107.6, 107.4, 71.3, 60.8, 45.1, 33.7, 28.2, 13.7; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: [M+1] 315.1201. Encontrado: 315.1182.

## 8.2 Procedimiento general para la síntesis de las isoindolin-1-onas (**283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294**).

Se disolvió 1.0 mmol del xantato correspondiente en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo por 5 minutos con una corriente de argón para remover el oxígeno presente en el disolvente. Después se adicionaron 1.2 eq. de peróxido de dilauroílo (DLP) en porciones de (0.3 eq./h.). Una vez que se completó la adición del peróxido la solución se enfrió y el 1,2-dicloroetano se removió bajo presión reducida. Para poder precipitar los subproductos derivados del DLP, el crudo de reacción se suspendió en acetonitrilo (10 mL). se filtró y evaporo el acetonitrilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando como sistema de elución (Hexano/EtOAc, 90:10), obteniéndose la correspondiente isoindolin-1-ona.

**Isoindolin-1-ona (283)**

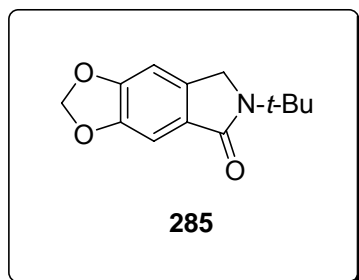
El xantato **230c** (0.24g, 0.79 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.37g, 0.92 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.10 g, 72%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3013, 2956, 2923, 2854, 1660.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.57 (s, 9H), 4.45 (s, 2H), 7.37-7.54 (m, 3H), 7.78 (dt,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.8, 140.6, 134.4, 130.8, 127.7, 123.0, 122.2, 54.2, 48.4, 27.9; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$ : [M+1] 190.1232. Encontrado: 190.1236.

**Isoindolin-1-ona (284)**

El xantato **257** (0.2g, 0.61 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.29g, 0.73 mmol), en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.10 g, 77%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3010, 2970, 2918, 2869, 1671.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.56 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.29-7.30 (señal ancha, 2H), 7.58 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169.0, 137.9, 137.7, 134.5, 131.8, 123.3, 122.0, 54.3, 48.2, 27.9, 21.3; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$ : [M+1] 204.1383. Encontrado: 204.1388.

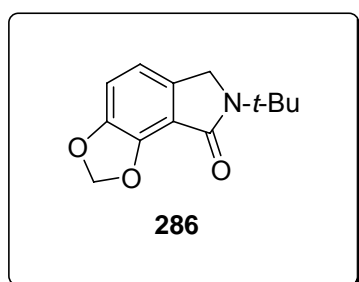
Las isoindolinonas **285** y **286** se purificaron usando una placa preparativa de gel de sílice de 2000  $\mu\text{m}$ , eluyendo con el sistema (Hexano/EtOAc, 95:5) obteniéndose los productos puros.

### Isoindolin-1-ona (**285**)



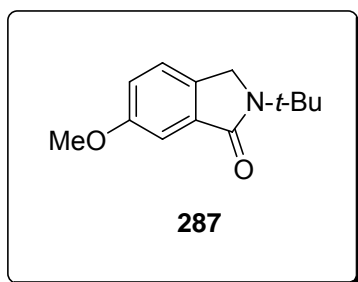
El xantato **258** (0.082g, 0.23 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.11g, 0.27 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.023 g, 44%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3069, 2974, 2911, 2871.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.54 (s, 9H), 4.33 (d,  $J = 0.6$  Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.80 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.5, 150.8, 147.9, 135.8, 128.3, 102.9, 102.5, 101.6, 54.3, 48.1, 28.0; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : [M+1] 234.1125. Encontrado: 134.1144.

### Isoindolin-1-ona (**286**)



El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.019g, 36%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2913, 2789.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.54 (s, 9H), 4.41 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.80 (dt,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.3, 148.0, 142.8, 134.0, 117.1, 114.6, 110.6, 102.4, 54.4, 48.6, 27.8; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : [M+1] 234.1125, Encontrado: 134.1144.

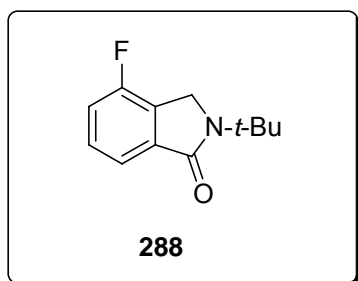
**Isoindolin-1-ona (287)**



El xantato **259** (0.15g, 0.43 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.21g, 0.52 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.065 g, 72%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3065, 2963,

2923, 2855, 1679;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.56 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.06 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 6.0, 0.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 159.8, 135.7, 132.8, 123.1, 119.4, 105.7, 55.5, 54.3, 48.0, 29.6, 27.9; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}+1]$  220.1332. Encontrado: 220.1338.

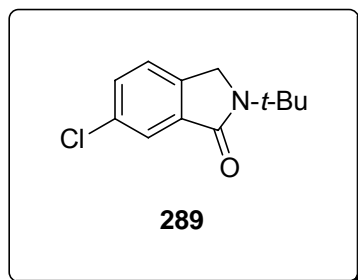
**Isoindolin-1-ona (288)**



El xantato **260** (0.4g, 1.21 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.58g, 1.45 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.22 g, 90%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3072, 2970,

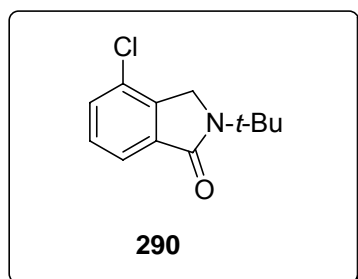
2924, 2868, 1676;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.57 (s, 9H), 4.50 (s, 2H), 7.17 (td,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 1H), 7.59 (dt,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 159.7, 154.8, 130.0, 129.9, 126.8, 126.4, 119.1, 119.0, 117.6, 117.2, 54.6, 45.2, 27.9; EMAR<sub>Cl</sub> Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}$ :  $[\text{M}+1]$  207.1059. Encontrado: 207.1044

**Isoindolin-1-ona (289)**



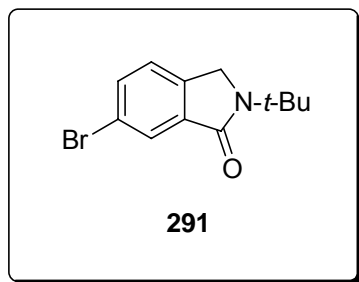
El xantato **261** (0.17g, 0.49 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.23g, 0.58 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.093 g, 86%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3065, 2982, 2958, 2869, 1672.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.56 (s, 9H), 4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.0, 0.6$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H) 7.74 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 167.4, 138.7, 136.2, 134.1, 131.0, 123.6, 123.3, 54.6, 48.1, 27.9;  $\text{EMAR}_{\text{Cl}}$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ :  $[\text{M}^+]$  223.0764. Encontrado: 223.0781.

**Isoindolin-1-ona (290)**



El xantato **262** (0.17g, 0.49 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.23g, 0.58 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.93 g, 85%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2962, 2923, 2869, 1673.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.58 (s, 9H), 4.43 (s, 2H), 7.39 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H) 7.68 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 167.7, 138.6, 136.3, 130.7, 129.4, 128.6, 121.5, 54.6, 47.5, 27.9;  $\text{EMAR}_{\text{Cl}}$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}$ :  $[\text{M}+1]$  224.0837. Encontrado: 224.0855.

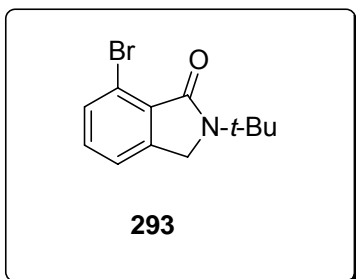
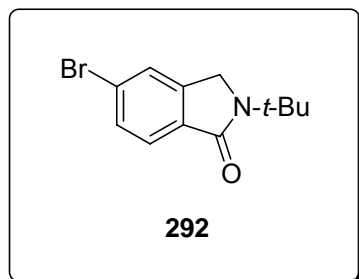
**Isoindolin-1-ona (291)**



El xantato **263** (0.19g, 0.49 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.23g, 0.58 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.12 g, 92%); IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061, 2980, 1671.;

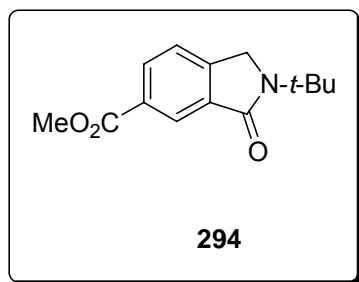
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.56 (s, 9H), 4.41 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.4, 0.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H) 7.90 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 167.3, 139.2, 136.5, 133.8, 126.3, 123.9, 121.9, 54.6, 48.1, 27.9;  $\text{EMAR}_{\text{Cl}}$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ :  $[\text{M}^+]$  268.0332. Encontrado: 268.0283.

**Isoindolin-1-onas (292 y 293)**

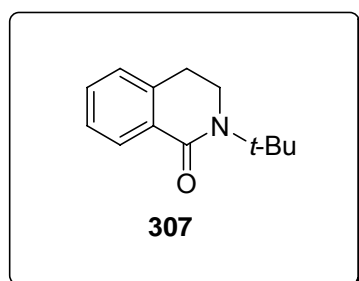


El xantato **264** (0.116g, 0.29 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.14g, 0.35 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora

hasta completar los 1.2 eq. La mezcla inseparable de productos se obtuvo como un aceite (0.079g, 82%). Fueron analizados como mezcla. IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3069, 2970, 2925, 2856, 1683.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.562 (s, 9H), 1.569 (s, 9H), 4.404 (s, 2H), 4.435 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 3 H), 7.52-7.67 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 143.3, 142.3, 132.8, 131.7, 131.2, 125.6, 125.4, 124.5, 121.5, 118.2, 54.6, 54.5, 47.9, 47.1, 27.9;  $\text{EMAR}_{\text{Cl}}$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ :  $[\text{M}+1]$  268.0332. Encontrado: 268.0354

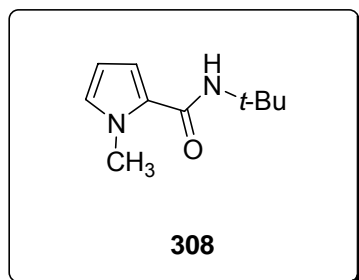
**Isoindolin-1-ona (294)**

El xantato **265** (0.14g, 0.38 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.18g, 0.45 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.85 g, 91%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2972, 2931, 1725, 1666.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.58 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.48 (dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.1, 166.5, 145.1, 132.1, 130.3, 124.7, 122.5, 54.5, 52.2, 48.5, 27.9; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ :  $[\text{M}+1]$  248.1281. Encontrado: 248.1287.

**N-*t*-butil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-ona (307)**

El xantato **306** (0.18g, 0.579 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.27g, 0.69 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.025 g, 22%);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.55 (s, 9H), 2.91 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.12-7.42 (m, 3H), 8.07 (dd,  $J = 7.2, 2.2$  Hz, 1H).

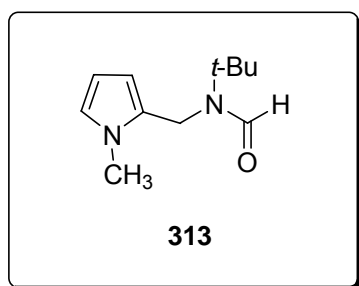


***N*-*t*-butil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (308)**

El xantato **270** (0.03g, 0.095 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.045g, 0.114 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.015 g, 85%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3392,

3101, 2998, 2966, 2929, 1637.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.42 (s, 9H), 3.91, (s, 3H), 6.045 (dd,  $J = 4.0, 2.6$  Hz, 1H), 6.432 (dd,  $J = 4.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.671 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H).;  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 161.6, 127.4, 126.8, 110.7, 106.7, 51.1, 36.6, 29.0; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ :  $[\text{M}+1]$  180.1263. Encontrado: 180.1282.

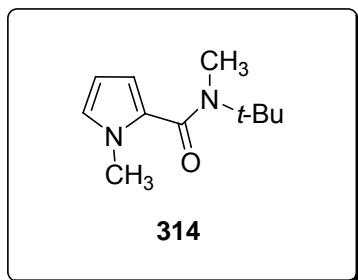
Los pirroles **313** y **314** se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con el sistema (Hexano/EtOAc, 90:10) obteniéndose los productos puros.

**Pirrol (313)**

A una solución del Xantato **270** (0.4g, 1.27 mmol) y AIBN (0.062 g, 0.37 mmol) en benceno (10 mL) a reflujo, se adicionó lentamente (3h)  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (0.37 mL, 1.39 mmol) con una jeringa utilizando una bomba de adición. El producto se obtuvo como un aceite rojo.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm:

1.33 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.99-6.02 (m, 2H), 6.53-6.55 (m, 1H), 8.54 (s, 8.54).

**Pirrol (314)**

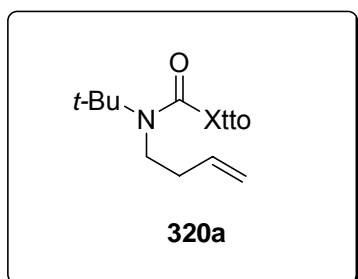


El producto se obtuvo como un aceite rojo.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.47 (s, 9H), 3.51 (s, 3H), 4.51 (s, 3H), 6.02-6.11 (m, 2H), 6.55-6.57 (m, 1H).

**8.3 Procedimiento general para la preparación de los xantatos de carbamoilo 320a y 320b.**

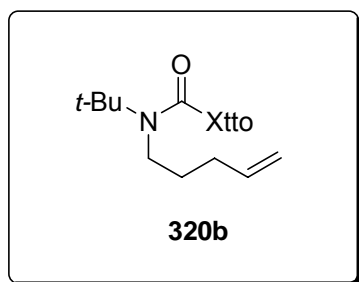
El procedimiento empleado para la obtención de los xantatos **320a** y **320b** fue igual al empleado para obtener los xantatos **230c** y **257-265**.

**Xantato (320a)**



Se hizo reaccionar **317a** (0.2g, 1.57mmol), trifosgeno (0.08g, 0.27 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.74 mL, 5.34 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.24g, 1.49mmol). El producto se obtuvo como un aceite amarillo

(0.3 g, 81%); IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3078, 2978, 2934, 1738, 1687, 1641.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.30-2.38 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 4.65 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.07-5.14 (m, 2H), 5.66-5.80 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 13.47, 28.51, 36.08, 46.60, 59.80, 70.54, 117.56, 133.62, 158.81, 207.42; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}_2$  [M+1]: 276.1086. Encontrado: 276.1066.

**Xantato (320b)**

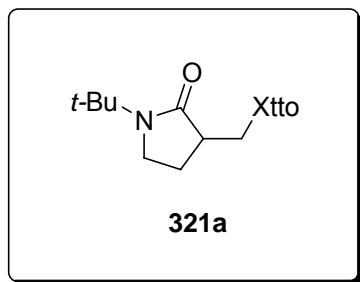
Se hizo reaccionar **317b** (0.20g, 1.41 mmol), trifosgeno (0.29g, 0.99 mmol,) y Et<sub>3</sub>N (0.67 mL, 4.82 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C. El disolvente fue sustituido por acetonitrilo (5 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido O-etilxántico (0.21g, 1.33mmol). El producto se obtuvo como un aceite

amarillo (0.25 g, 63 %); IR (película)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 3077, 2979, 2935, 1739, 1689, 1642.; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.58-1.74 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 2H), 4.63 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.95-5.08 (m, 2H), 5.66-5.86 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 13.50, 28.50, 30.89, 44.35, 46.86, 59.80, 70.54, 115.62, 136.82, 158.75, 207.48; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 290.1243. Encontrado: 290.1253.

**8.4 Procedimientos generales para la síntesis de la N-t-butil lactamas.****Método A**

Se disolvió 1.0 mmol del xantato correspondiente en 1,2-dicloroetano (10 mL), y se calentó a reflujo por 5 minutos bajo una corriente de argón para remover el oxígeno presente en el disolvente. Se adicionaron 0.3 mmol de DLP, después de 1.0 h., la solución se enfrió y el 1,2-dicloroetano se evaporó bajo presión reducida. Para poder precipitar los subproductos derivados del DLP, el crudo de reacción se suspendió en acetonitrilo (10 mL), se evaporó filtró el acetonitrilo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna, usando como sistema de elución (Hexano/EtOAc, 90:10) obteniéndose la correspondiente lactama.

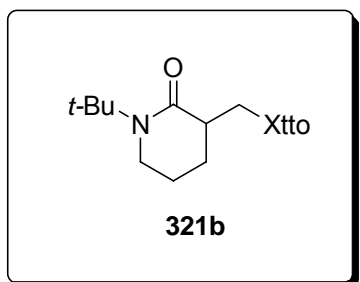
**Lactama (321a)**



Una mezcla del xantato **320a** (0.07g, 0.25 mmol), y DLP (0.03g, 0.07 mmol) en 1,2-dicloroetano (5.0 mL) se calentó a reflujo por 1.0 h. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.053 g, 75%); IR (película) 2975, 2931, 2873, 1681;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm:1.39 (s, 9H), 1.42 (t,

$J = 7.8$  Hz 3H), 1.57-1.82 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 1H), 3.17-3.50 (m, 4H), 3.61-3.70 (dd,  $J = 13.6, 4.6$  Hz, 1H), 4.65 (c,  $J = 7.8$  Hz 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm:13.7, 24.0, 27.5, 36.9, 42.9, 43.5, 54.1, 70.0, 174.3, 214.5;  $\text{EMAR}_{\text{FAB}}$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}_2$ :  $[\text{M}+1]$  276.1086. Encontrado: 276.1092.

**Lactama (321b)**



Una mezcla del xantato **320b** (0.057g, 0.19 mmol)), y DLP (0.023g, 0.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (5.0 mL) se calentó a reflujo por 1.0 h. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.035 g, 62%); IR (película) 2955, 2927, 2863, 1717, 1639;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm:1.42 (s, 9H), 1.44 (t,  $J$

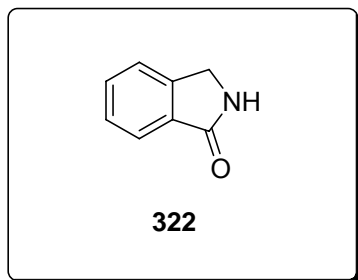
$= 7.2$ , Hz, 3H), 1.65-2.06 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.31 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.36-3.43 (dd,  $J = 13.5, 6.6$  Hz, 1H), 3.63-3.69 (dd,  $J = 13.5, 5.4$  Hz, 1H), 4.64 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 13.7, 23.0, 25.2, 28.3, 29.6, 37.9, 43.2, 43.6, 57.5, 69.8, 171.8, 215.6;  $\text{EMAR}_{\text{FAB}}$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ :  $[\text{M}+1]$  290.1243. Encontrado: 290.1253.

**Método B**

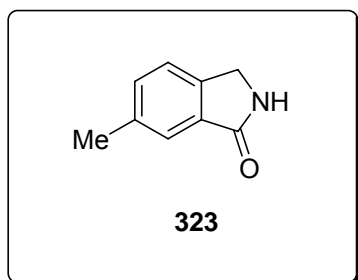
Se disolvió 1.0 mmol del xantato correspondiente en diclorometano y se adicionó 0.3 mmol de Et<sub>3</sub>B en porciones de 0.1 mmol cada 50 min. Después de 3.0 h. Se evaporó el diclorometano bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, usando como sistema de elución (Hexano/EtOAc, 90:10) obteniéndose la lactama correspondiente **321a** en 63% y **321b** en 56% de rendimiento respectivamente.

**8.5 Procedimientos generales para la síntesis de isoindolin-1-onas (322, 323, 326, 327, 328, 329).****Método A**

La isoindolinona correspondiente (1.0mmol) se disolvió ácido triflúrico neto (23 mmol) y se agitó por intervalos de tiempo que oscilaron entre 0.5 - 2.5 h. y en algunos caso fue necesario calentar la solución. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc, 50:50) para producir las isoindolin-1-onas correspondientes.

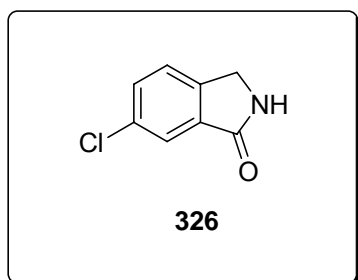
**Isoindolin-1-ona (322)**

Una mezcla de la Isoindolin-1-ona **283** (0.04g, 0.211 mmol), y ácido triflico (0.53 mL, 28 mmol) se agitó a t. a. por 30 min. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.028g, 100%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3481, 3209, 3080, 3024, 2928, 2862 1682.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 4.47 (s, 2H), 7.45 (señal ancha, 1H, N-H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.88 (d,  $J = 8.1$ , Hz, 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 171.8, 132.1, 131.8, 143.6, 131.8, 128.0, 123.8, 123.1, 45.6; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$ : [M+1] 134.0606. Encontrado: 134.0609.

**Isoindolin-1-ona (323)**

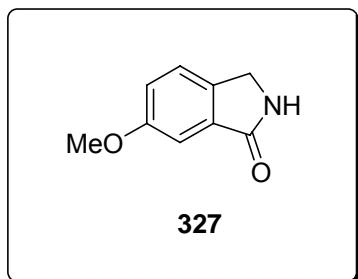
Una mezcla de la Isoindolin-1-ona **284** (0.05g, 0.246 mmol), y ácido triflico (0.60 mL, 28 mmol) se agitó a t. a. por 30 min. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.036g, 100%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3452, 3207, 3080, 3024, 2927, 2862 1682.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 2.44 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.33-7.66 (m, 2H), 7.92 (señal ancha, 1H, N-H), 7.88 (d,  $J = 8.1$ , Hz, 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 172.3, 140.9, 137.9, 132.7, 132.2, 123.8, 122.8, 45.5, 21.2; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}$ : [M+1] 148.0762. Encontrado: 148.0763.

### Isoindolin-1-ona (326)

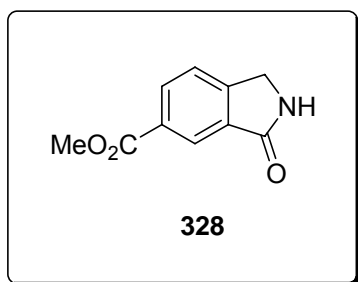


Una mezcla de la Isoindolin-1-ona **289** (0.05g, 0.246 mmol), y ácido trifílico (0.60 mL, 28 mmol) se agitó por 24 horas a 50 °C. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.041g, 100%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3201, 3078, 2929, 2862 1684.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ /ppm: 4.36 (s, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 8.71 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ /ppm: 168.5, 142.7, 134.6, 132.6, 131.2, 125.6, 122.4, 44.7; MS  $m/z$  (%):  $[\text{M}+2]$  169 (19.0),  $[\text{M}^+]$  167 (60.0), 139 (26.0), 132 (100.0).

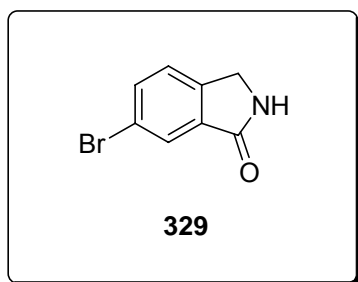
### Isoindolin-1-ona (327)



Una mezcla de la Isoindolin-1-ona **287** (0.031g, 0.141 mmol), y ácido trifílico (0.35 mL, 28 mmol) se agitó a t. a. por 2.5 h. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.017g, 74%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3328, 3215, 3085, 3018, 2932, 2864, 1681.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 3.85 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J = 8.4, 2.34$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.34$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 171.8, 160.0, 135.7, 123.9, 120.4, 106.3, 55.6, 45.3, 29.6; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}+1]$  164.0712. Encontrado: 164.0713.

**Isoindolin-1-ona (328)**

Una mezcla de la Isoindolin-1-ona **294** (0.04g, 0.161mmol), y ácido triflico (0.35 mL, 28 mmol) se agitó a t. a. por 2.5 h. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.012 g, 42%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 3217, 3084, 2932, 2859, 1726, 1684.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ /ppm: 3.87 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.7$ , Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.75 (s, 1H),  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ /ppm: 168.9, 165.8, 149.9, 131.9, 131.6, 128.6, 124.4, 123.4, 52.4, 45.2; MS m/z (%): [ $\text{M}^+$ ] 191 (48.0%), [ $\text{M}-15$ ] 176 (11.0%), 160 (34.0%), 132 (100.0%).

**Isoindolin-1-ona (329)**

Una mezcla de la Isoindolin-1-ona **291** (0.025g, 0.093 mmol), y ácido triflico (0.60 mL, 28 mmol) fue agitada por 24 horas a 50 °C. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.019g, 100%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3201, 3079, 2959, 2928, 2863 1684.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ /ppm: 4.33 (s, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H) 8.70 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ /ppm: 168.4, 143.2, 134.9, 131.7, 126.0, 125.4, 120.8, 44.8; MS m/z (%): [ $\text{M}+2$ ] 213 (65.0%), [ $\text{M}^+$ ] 211 (63.0%), 167 (30.0%), 132 (100.0%).

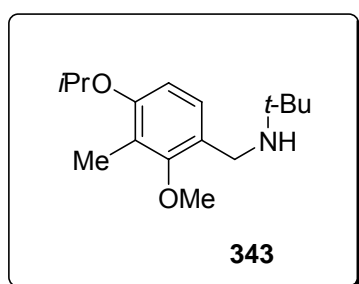


**Método B**

La isondolinona correspondiente fue disuelta en ácido trifluoroacético neto (5 mL) y se calentó a reflujo durante tiempos de reacción de 72-96 h. El ácido trifluoroacético se removió a bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc, 50:50) para producir las isoindolin-1-onas correspondientes

**Tabla 14. Resultados de desprotección Método B**

Isoindolin-1-ona	Tiempo (horas)	(%)
<b>322</b>	72	<b>100</b>
<b>323</b>	72	<b>100</b>
<b>326</b>	72	<b>100</b>
<b>327</b>	96	<b>96</b>
<b>328</b>	96	<b>92</b>
<b>329</b>	72	<b>100</b>

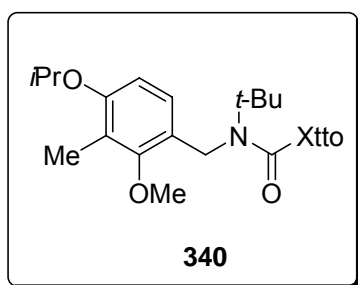
**8.6 Proceso de síntesis de la cichorina.****Síntesis de la *t*-butilbencilamina (343)**

Se adicionó *t*-butilamina (0.74 mL, 14.7 mmol) a una solución del aldehído **334** (1.53g, 7.35 mmol) en metanol anhidro (10 mL), malla molecular y se agitó por 12 h. a t. a. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se trató con NaBH<sub>4</sub> (0.42g, 11.0mmol) y se agitó por 30 min. La mezcla de

reacción se filtró sobre una capa de celita, el disolvente se removió bajo presión reducida, el residuo orgánico se suspendió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se removió bajo presión reducida para dar el crudo de la *t*-butilbencilamina **343**. El

residuo se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc, 50:50) obteniéndose 1.64g de **343** puro (85%); IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3316, 2970, 2870, 2743, 1601.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.18 (s, 9H), 1.30 (d,  $J=6.0$  Hz, 6H), 1.76 (N-H), 2.13 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 6.60 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 157.6, 156.3, 127.2, 125.8, 121.0, 109.4, 70.5, 60.8, 50.7, 42.1, 28.9, 22.2, 9.3;  $\text{EMAR}_{\text{FAB}}$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}+1]$  266.2120. Encontrado: 266.2124

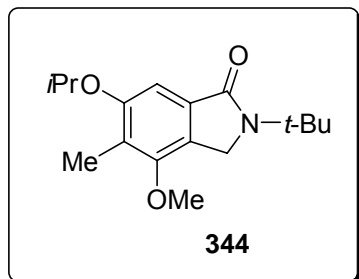
### Síntesis del xantato (340)



Se adicionó la *t*-butilbencilamina **343** (0.5g, 1.88 mmol) a una solución a 0 °C de trifosgeno (0.39g, 1.32 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) y después se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.89 mL, 6.41 mmol) gota a gota. La reacción se agitó por 10 min. a t. a. y el disolvente se removió bajo presión reducida para dar el crudo del cloruro de carbamoilo. Se preparó una solución del crudo del cloruro de carbamoilo en acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.27g, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15 min. a t. a. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se trató con agua destilada y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se removió bajo presión reducida para dar el crudo del xantato de carbamoilo el cual se purificó por cromatografía en columna, (Hexano/EtOAc, 98:2) para dar el xantato puro (0.65g, 84%); IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3369, 2977, 2934, 1692, 1601.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.33 (d,  $J=6.0$  Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.46 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.66 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 207.6, 160.3, 156.5, 155.6, 123.9, 122.7, 120.9,

108.7, 70.5, 70.4, 60.5, 60.2, 45.9, 28.2, 22.2, 13.5, 9.1; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: [M+1] 414.1773. Encontrado: 414.1770.

### Síntesis de la Isoindolin-1-ona (344)

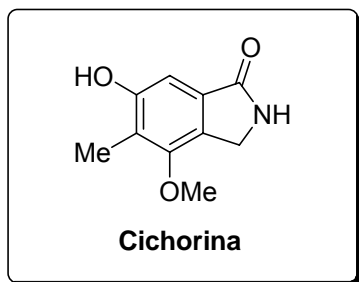


El xantato **340** (0.61g, 1.47 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) se calentó a reflujo. Se adicionó el DLP el (0.70 g, 1.77 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.30 g, 70%); IR (disolución)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 3207,

2976, 2930, 2872, 1673, 1619; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.56 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.02 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 168.9, 157.5, 153.3, 133.5, 123.4, 123.0, 102.0, 70.6, 59.7, 54.2, 46.4, 27.9, 22.0, 9.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>: [M+1] 292.1913. Encontrado: 292.1905.

### Cichorina

#### Método A



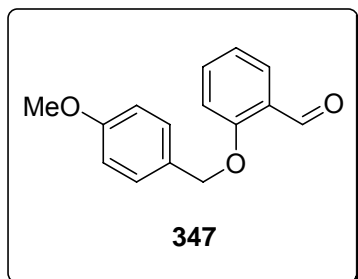
La isoindolinona **344** (0.047g, 0.16 mmol) se trató con ácido triflico neto (0.328 mL, 3.71 mmol) y se agitó a t. a. por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. El combinado orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se removió bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna usando Hexano/EtOAc, 50:50 como eluyente para producir la **Cichorina** (0.018g, 55%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm: 2.04 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm: 9.29, 43.18, 58.87, 103.05, 119.15, 123.19, 132.07, 153.67, 156.55, 170.03.

Cuando se utilizó el **Método B**, se obtuvo la **Cichorona** en un **78 %** de rendimiento.

## 8.7 Proceso de síntesis de la 4-hidroxiisoindolin-1-ona.

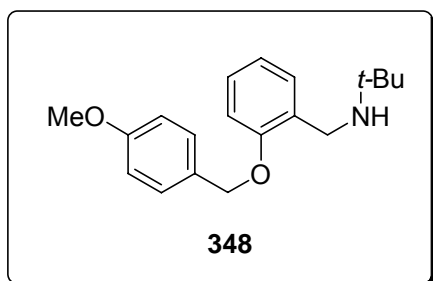
### Síntesis del benzaldehído (347)



Una mezcla del salicilaldehído **345** (1.0g, 8.19 mmol), bromuro de *p*-metoxibencilo (1.41 mL, 9.80 mmol),  $K_2CO_3$  (1.13g, 8.18mmol) en acetona (10mL) se puso a reflujo, durante 12 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y se filtró sobre una capa de celita, el disolvente se removió bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna empleando Hexano/EtOAc/Acetona, 80:10 :10 como eluyente para producir **347** (1.81g, 91%): IR (película)  $\lambda$ ,  $cm^{-1}$ : 3007, 2958, 2873, 2763, 1687, 1596.;  $^1H$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ /ppm: 3.80 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.96 (d,  $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (t,  $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (td,  $J$ = 7.2, 2.0, Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$ = 7.8, 1.8, Hz, 2H);  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz, Acetona- $d_6$ ) 55,51, 71.00, 114.69, 114.76, 121.60,126.09, 128.41, 129.37, 130.26, 136.75, 160.64, 162.08, 189.45; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para  $C_{15}H_{15}O_3^+$ : [M+1] 243.1021. Encontrado: 243.1023.

### Síntesis de la *t*-butilbencilamina (348)



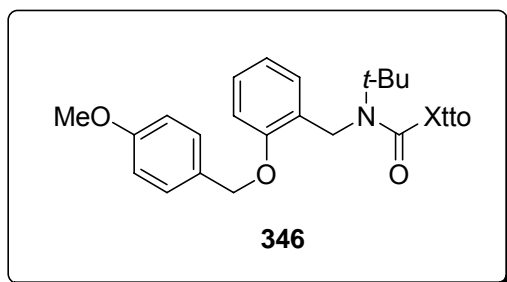
Se adicionó *t*-butilamina (1.22 mL, 11.62 mmol) a una solución del aldehído **347** (1.41g, 5.82 mmol) en metanol anhidro (10 mL), malla molecular y se agitó por 12 h. a t. a. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se trató con  $NaBH_4$  (0.33g, 8.72 mmol) y se agitó por 30

min. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de celita, el disolvente se removió bajo presión reducida, el residuo orgánico se suspendió en agua y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ .

La fase

orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna empleando Hexano/EtOAc, 50:50, para producir **348** (1.5 g, 86%): IR (película)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3065, 2961, 2836, 1610, 1587, 1619.;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.09 (s, 9H), 3.72 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.88-6.93 (m, 4H), 7.19 (td,  $J$ = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$ = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 159.3, 156.8, 130.1, 129.7, 129.1, 129.0, 127.9, 120.9, 113.8, 111.6, 69.8, 55.2, 42.9, 28.9;  $\text{EMAR}_{\text{FAB}}$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}+1]$  300.1964. Encontrado: 300.1966.

### Síntesis del xantato (346)

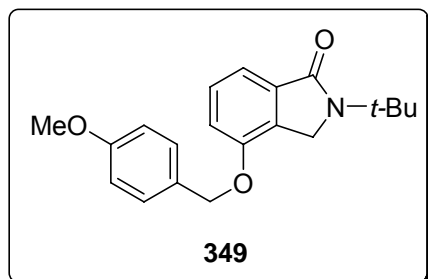


Se adicionó la *t*-butilbencilamina **348** (1.0g, 3.34 mmol) a una solución a 0 °C de trifosgeno (0.39g, 1.32 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y entonces se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.57 mL, 11.28 mmol) gota a gota. La reacción se agitó por 10 min. a t. a. El disolvente

se removió bajo presión reducida para dar el crudo del cloruro de carbamoilo, el cual se disolvió en acetonitrilo (5.0 mL) y se adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico (0.45 g, 2.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15 min. a t. a., el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se trató con agua destilada y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente se removió bajo presión reducida para dar el crudo del xantato de carbamoilo el cual se purificó por cromatografía en columna usando Hexano/EtOAc 98:2 como eluyente obteniéndose el xantato **346** puro (1.12g, 75%); IR (KBr)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 2930, 2877, 2838, 1685.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.43 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (c, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.91-7.00 (m, 4H), 7.18-7.35 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 207.7, 160.4, 159.5, 155.0, 129.1, 128.8, 128.1, 126.7, 120.9, 120.7, 114.0, 111.6,

70.5, 69.8, 60.4, 55.2, 46.1, 28.1, 13.5; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: [M+1] 448.1616. Encontrado: 448.1610.

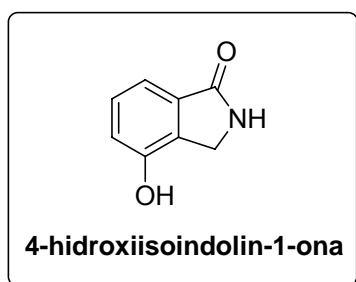
### Síntesis de Isoindolin-1-ona (349)



El xantato **346** (1.05 g, 2.34 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.10 g, 2.76 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. La reacción se trabajó como se indica en el método general de la pág. 105. El

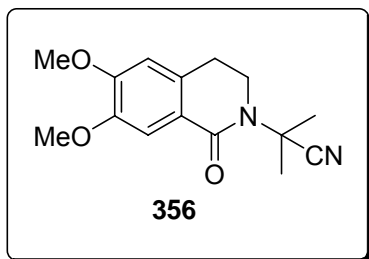
producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.58, 78%); IR (disolución)  $\lambda$ , cm<sup>-1</sup>: 2968, 2929, 2868, 1725, 1681.; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1.54 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91-7.04 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 168.7, 159.6, 153.5, 136.2, 129.3, 129.2, 128.4, 115.4, 114.0, 113.0, 69.9, 55.2, 54.3, 46.3, 28.0; EMAR<sub>FAB</sub> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: [M+1] 326.1756. Encontrado: 326.1766.

### 4-hidroxiisoindolin-1-ona



La isoindolinona **349** (0.123 g, 0.37 mmol), se disolvió en ácido trifluoroacético neto (5 mL) y se calentó a reflujo durante 72 h. El ácido trifluoroacético fue removido a bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando Hexano/EtOAc, 50:50 como eluyente obteniéndose

la 4-hidroxiisoindolin-1-ona (0.82 g, 92%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm: 4.34 (s, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm: 174.0, 154.1, 134.8, 131.5, 130.5, 119.0, 115.3, 44.6.

**Isoquinolinona (356)**

El xantato **355** (0.023g, 0.05 mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 mL) y se calentó a reflujo. Se adicionó DLP (0.027g, 0.067 mmol) en porciones de 0.3 eq. cada hora hasta completar los 1.2 eq. El producto se obtuvo como un sólido color naranja (0.011, 75%); IR (disolución)  $\lambda$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2993, 2926, 2854, 2238, 1696.;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 1.85 (s, 6H), 2.98 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.63 (s, 1H).

## **ANEXO**

### **Publicación realizada de la tesis**



## Carbamoyl radicals from carbamoylxanthates: a facile entry into isoindolin-1-ones

Germán López-Valdez, Simón Olguín-Urbe and Luis D. Miranda\*

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacan, México D.F. 04510, Mexico*

Received 20 February 2007; revised 20 September 2007; accepted 22 September 2007  
Available online 26 September 2007

**Abstract**—It has been found that carbamoylxanthates derived from secondary *t*-butyl amines are stable compounds which function as efficient sources of carbamoyl radicals. The carbamoylxanthates derived from *t*-butylbenzylamines can be efficiently transformed into 2-*t*-butylisoindolin-1-ones via an oxidative radical cyclization process. The carbamoylxanthates derived from *N*-*t*-butylamino olefins underwent the expected cyclization/xanthate-transfer process to afford the corresponding pyrrolidones and piperidones under thermally induced DLP fragmentation conditions and in the presence of catalytic Et<sub>3</sub>B in air, at room temperature.  
© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Acyl radicals can be grouped into three major classes: alkanoyl radicals **1**, alkoxy carbonyl radicals **2**, and carbamoyl radicals **3** (Fig. 1).<sup>1</sup> Alkanoyl radicals easily lose carbon monoxide to produce an alkyl radical, nevertheless this class of radicals is by far the most extensively studied, and has been used for synthetic purposes.<sup>1</sup> Alkoxy carbonyl radicals also ought to be prone to fragmentation (loss of carbon dioxide), but these species have received little attention. Carbamoyl radicals **3**, which should be comparatively long lived species, since decarbonylation would afford high energy aminyl radicals, have been considerably less studied than have alkanoyl radicals **1**. Presumably, the paucity of convenient methods of generating **3** has been a factor contributing to this situation. Nevertheless, carbamoyl radical additions to double bonds,<sup>2</sup> aromatic systems,<sup>3</sup> and oxime ethers<sup>4</sup> have been reported. The synthetic potential of these radicals has been recently illustrated in the synthesis of the complex natural product stephacidin B.<sup>5</sup>

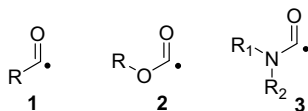
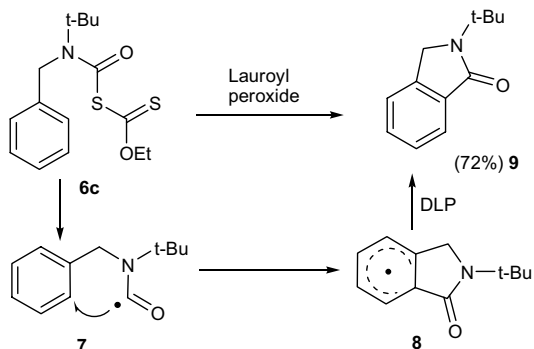
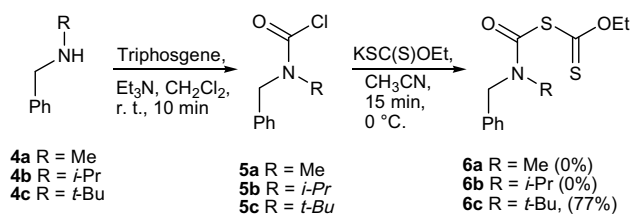


Figure 1. Acyl radicals.

In connection with our studies on the addition of alkyl and acyl radicals to aromatic and heteroaromatic systems,<sup>6</sup> it became of interest to examine the feasibility of effecting oxidative cyclization of carbamoyl radicals onto aromatic systems. Given the versatility of alkyl radical generation from dithiocarbonates, developed by Zard et al.<sup>7</sup> we entertained the possibility of using the related carbamoyl xanthates (carbamoyldithiocarbonates) as carbamoyl radical sources.<sup>8</sup> We fully recognized that such species might have stability problems and could lose carbon oxysulfide to generate thio-carbamates.<sup>2g</sup> Indeed, Grainger and Innocenti<sup>2g</sup> recently encountered this problem and resorted to the use of the more stable carbamoyldithiocarbamates as carbamoyl radical sources. Our endeavors in this area commenced with the reaction of the carbamoyl chlorides **5a–c** (Scheme 1) with potassium ethyl xanthate (0.9 equiv; see Ref. 7c for rationalization) in acetonitrile at room temperature. Whereas carbamoyl xanthates **6a** and **6b** were very unstable and rapidly decomposed to complex mixtures, the *N*-*t*-butyl substituted congener **6c** was isolated as a remarkably stable, crystalline compound, the structure of which was verified by X-ray crystallography (Fig. 2).<sup>9</sup> Indeed, **6c** remained unchanged after two hours in chlorobenzene at reflux temperature. When **6c** was, however, submitted to one of the typical Zard radical generation conditions, that is, portionwise addition of 1.2 equiv of lauroyl peroxide to a refluxing solution in 1,2-dichloroethane, isoindolinone **9** was isolated as the only product in good yield

\* Corresponding author. Tel.: +52 55 56 22 44 40; fax: +52 55 56 16 22 17; e-mail: [lmiranda@servidor.unam.mx](mailto:lmiranda@servidor.unam.mx)



Scheme 1. Preparation and radical reaction of carbamoyl xanthate **6c**.

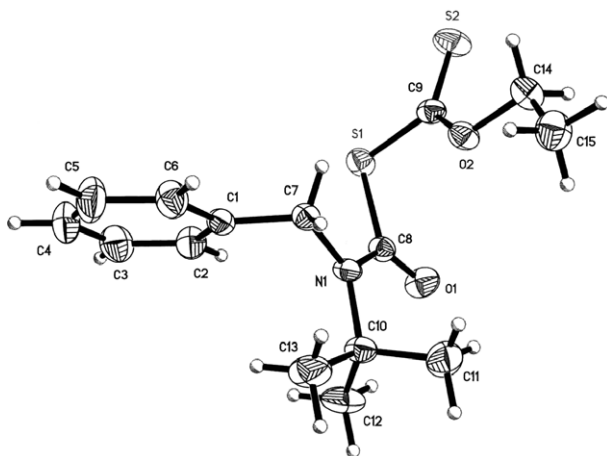


Figure 2. Computer generated perspective drawing of **6c**.

(Scheme 1).<sup>10</sup> Thus, the generation of carbamoyl radical **7**, its cyclization to **8**, and the dilauroyl peroxide (DLP) mediated oxidation<sup>6a,b</sup> of radical **8** to isoindolinone **9** all must take place with high efficiency.

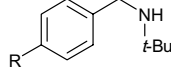
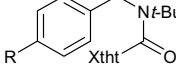
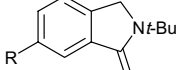
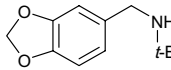
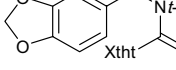
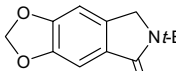
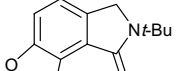
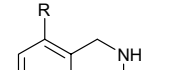
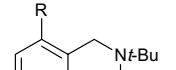
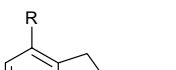
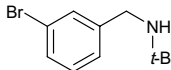
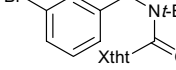
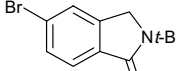
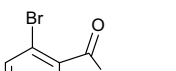
On the basis of this observation, several ring substituted *t*-butylbenzylamines were converted into the corresponding stable and isolable carbamoyl xanthates, which were then subjected to the above carbamoyl radical generation conditions. In every case the ring substituted *N-t*-butylisoindolinone was obtained in excellent yield (Table 1, entry 1), independent of the nature of the benzenoid substituent(s). Interestingly, 3,4-methylenedioxy compound **26** and 3-bromo compound **36** gave mixtures of isoindolinones in which the products derived from cyclization at C-6, the less hindered position (**27** and **37**, respectively), were only slightly favored over those derived from attack at C-2 (**28** and **38**, respectively). The data in Table 1 convincingly show that a variety of structurally diverse isoindolinones, a relatively rare class of compounds, are now readily available.

Furthermore, we realized that the *N*-unsubstituted congeners ought to be accessible by the removal of the *t*-butyl group in acidic media. One of the reported<sup>11</sup> conditions (catalytic trifluoromethanesulfonic acid; TFMSA) failed, however, to effect this transformation. Nevertheless, after some experimentation it was found that the removal of the *N-t*-butyl moiety from compounds **9** and **20–24** was accomplished simply by stirring solutions thereof in neat TFMSA at room temperature or neat trifluoroacetic acid (TFA) at reflux temperature. The trifluoroacetic acid procedure gave NH isoindolones **39–44** in excellent yields (Table 2) including compounds **43** and **44**, which were obtained somewhat less efficiently by the TFMSA procedure. It is worth pointing out that the NH isoindolinones are potential isoindole precursors whose utility in Diels–Alder reactions is well established.<sup>12</sup> In addition, many isoindolinone derivatives possess a variety of significant biological activities, including antidopaminergic and protein kinase inhibiting activities.<sup>13</sup>

How does the *N-t*-butyl group confer such notable stability upon the carbamoyl xanthates? This stability may be a consequence of conformational effects (fixed conformation and a high NCO rotational barrier) or steric hindrance in the vicinity of the NCO moiety, but at the present time we have no convincing data in this regard. Why do the *N-t*-butylcarbamoyl radicals derived from the above carbamoylxanthates undergo such efficient oxidative cyclization, which with one exception<sup>3f</sup> has not been observed before, even in substrates where it might have been expected to occur?<sup>2c,g</sup> In all of the previously reported substrates the carbamoyl radical could select between intramolecular addition to a double bond or to the *ortho* sites of a benzenoid nucleus. Radical addition to a double bond is generally a lower energy process and is expected to be favored over addition to an aromatic system. We are currently studying the synthetic consequences of, and the mechanistic questions which have been raised by the results described above.

To further explore the potential utility of the *t*-butylcarbamoylxanthates, we examined the possibility of intramolecular addition of the derived carbamoyl radicals to a double bond. We were pleased to observe that the *N-t*-butylamino olefins **45** and **46** gave the thermally stable carbamoylxanthates **47** and **48**, respectively (Scheme 2). These compounds underwent the expected cyclization/xanthate-transfer process to afford the corresponding pyrrolidone **49** and piperidone **50** under thermally induced DLP fragmentation conditions. The  $\gamma$ -lactam **49** was obtained in slightly lower yield (76%) than that observed with the related dithiocarbamate reported before (80%).<sup>2g</sup> The reaction of xanthate **68** under the same conditions, afforded piperidone **50** in 62%, as the only product (Scheme 2). In contrast, in the similar reported experiment (using a related dithiocarbamate), a mixture (8.4:1) of the piperidone derivative and a seven-membered lactam (formed by a 7-*endo* cyclization), was obtained in 65% yield.<sup>2g</sup> In addition, products **49** and **50** could also be generated at room temperature from xanthates **47** and **48**, albeit

**Table 1.** Synthesis of 2-*t*-butylisoindolin-1-ones from *t*-butylbenzylamines

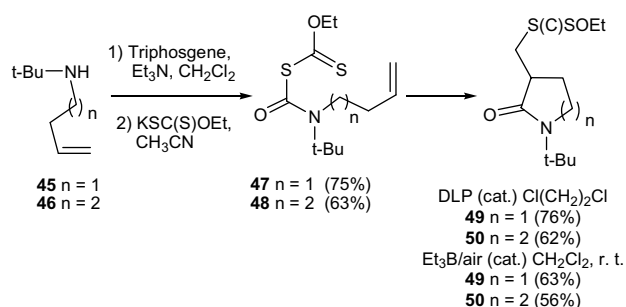
Entry	Amine	Xanthate <sup>a</sup>	Product
1	 <b>10</b> R = Me <b>11</b> R = Cl <b>12</b> R = Br <b>13</b> R = OMe <b>14</b> R = COOMe	 <b>15</b> R = Me (81%) <b>16</b> R = Cl (71%) <b>17</b> R = Br (82%) <b>18</b> R = OMe (80%) <b>19</b> R = COOMe (85%)	 <b>20</b> R = Me (77%) <b>21</b> R = Cl (86%) <b>22</b> R = Br (92%) <b>23</b> R = OMe (72%) <b>24</b> R = COOMe (91%)
2	 <b>25</b>	 <b>26</b> (85%)	 <b>27</b> (44%)   <b>28</b> (36%)
3	 <b>29</b> R = Cl <b>30</b> R = F	 <b>31</b> R = Cl (84%) <b>32</b> R = F (65%)	 <b>33</b> R = Cl (85%) <b>34</b> R = F (90%)
4	 <b>35</b>	 <b>36</b> (60%)	 <b>37</b> (49%)   <b>38</b> (33%)

<sup>a</sup> Xtht = SC(S)OEt.**Table 2.** Removal of the *t*-butyl group

Subst.	R	Prod.	Cond. A		Cond. B	
			Time (h)	Yield	Time (h)	Yield
1	<b>9</b> H	<b>39</b>	0.5	98	72	100
2	<b>20</b> Me	<b>40</b>	0.5	97	72	100
3	<b>21</b> Cl	<b>41</b>	24	100	72	100
4	<b>22</b> Br	<b>42</b>	24	100	72	100
5	<b>23</b> OMe	<b>43</b>	3	74	96	96
6	<b>24</b> CO <sub>2</sub> Me	<b>44</b>	0.5	42	96	95

Conditions: (A) neat TFMSA, rt; (B) neat TFA, reflux.

in somewhat lower yields, by means of catalytic triethyl borane in an aerial atmosphere.

**Scheme 2.** Cyclization of carbamoyl radicals onto C–C double bonds.<sup>2g</sup>

In summary, we have demonstrated that carbamoyl-xanthates derived from secondary *t*-butyl-amines are stable compounds that serve as efficient sources of carbamoyl radicals both by thermally induced DLP

fragmentation and at room temperature in the presence of catalytic  $\text{Et}_3\text{B}$  in air. Carbamoylxanthates derived from *t*-butyl-benzylamines are transformed into 2-*t*-butylisoindolin-1-ones by oxidative radical cyclization of the derived carbamoyl radical onto the benzenoid system, a process scarcely exploited so far.

### Acknowledgments

We thank CONACYT (J42673Q) for financial support and Dr. Joseph M. Muchowski for many helpful discussions. We also thank R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, H. Rios, N. Zavala, E. Huerta and A. Peña, for technical support and Dr. A. Toscano for X-ray crystallography. S.O.-U in a sabbatical leave from Universidad Autónoma Metropolitana.

### References and notes

- Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991.
- (a) Gill, G. B.; Pattenden, G.; Reynolds, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3229; (b) Gill, G. B.; Pattenden, G.; Reynolds, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 369; (c) Bella, A. F.; Jackson, L. V.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1839; (d) Bella, A. F.; Jackson, L. V.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 421; (e) Scanlan, E. M.; Slawin, A. M. Z.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 716; (f) Ribby, J. H.; Danca, D. M.; Horner, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8413; (g) Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3445.
- (a) Minisci, F.; Recupero, F.; Punta, C.; Gambarotti, C.; Antonietti, F.; Fontana, F.; Gian, F. *Chem. Commun.* **2002**, 2496; (b) Biyouki, M. A. A.; Smith, R. A. J.; Bedford, J. J.; Leader, J. P. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3817; (c) Nagata, K.; Itoh, T.; Okada, M.; Takahashi, O. A. *Heterocycles* **1991**, *32*, 2015; (d) Leardini, R.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 3164; (e) Minisci, F.; Gardini, G. P.; Galli, R.; Bertini, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *1*, 15; (f) Minisci, F.; Fontana, F.; Coppa, F.; Yan, Y. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5430.
- DiLabio, G. A.; Scanlan, E. M.; Walton, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 155.
- Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342.
- (a) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316; (b) Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Osornio, Y. M.; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001; (c) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva, E.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153.
- (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201; (b) Zard, S. Z. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley VCH: Weinheim, 2001; p 90; (c) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 672.
- For generation of alkoxy carbonyl radical from *S*-acylxanthates see: Forbes, J. E.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3791.
- General procedure for the preparation of carbamoylxanthates. To a stirred solution of triphosgene (0.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL), at 5 °C the corresponding *t*-butylbenzylamine (1.0 mmol) was added, followed by dropwise addition of  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4 mmol). The mixture was stirred for 10 min at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude carbamoyl chloride. This compound was used in the next step without further purification. A solution of the crude carbamoyl chloride in acetonitrile (5.0 mL) was treated with the *O*-ethylxanthic acid, potassium salt (0.95 mmol). The reaction was stirred for 15 min, at room temperature, quenched with water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed under reduced pressure. The carbamoylxanthate was purified by a silica gel column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 98:2) to afford the pure xanthate. *Selected spectral data.* Compound (**6c**): A yellow oil; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 2983, 2967, 2933, 1679;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 4.66 (q, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.18–7.40 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.3, 160.2, 138.2, 128.7, 127.3, 125.8, 70.6, 60.7, 51.1, 28.3, 13.5.; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}_2$ : [M+1] 312.1092, found: 312.1091. Compound (**15**): A yellow oil, IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 2978, 2927, 1691;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 (s, 9H), 1.45 (t, 3H), 4.65 (c, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.3, 160.1, 136.9, 135.1, 129.3, 125.7, 70.5, 60.6, 50.8, 28.3, 20.9, 13.5.; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}_2$ : [M+1] 326.1248, found: 326.1247. Compound (**16**): A yellow oil; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 2979, 2933, 1692;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.45 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.65 (c, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.6, 160.0, 136.7, 132.9, 128.7, 127.1, 70.6, 60.6, 50.3, 28.2, 13.4; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NClS}_2$ : [M+1] 346.0702, found: 346.0704. Compound (**17**): A yellow oil; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 2976, 2932, 1692;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 4.63 (c, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.7, 160.2, 137.3, 131.8, 127.5, 121.1, 70.7, 60.7, 50.4, 28.3, 13.5; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NBrS}_2$ : [M+1] 390.0197, found: 390.0196. Compound (**18**): IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 2978, 2934, 1690;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.45 (t, 3H), 3.79 (s, 3H) 4.66 (c, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.3, 160.0, 158.8, 130.0, 127.0, 114.0, 70.5, 60.5, 55.2, 50.4, 28.3, 13.5; HRMS (CI+) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2$ : [M+] 341.1119, found: 341.1111. Compound (**19**): A yellow oil; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 2980, 2955, 2930, 1723, 1694;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 3.92 (s, 3H) 4.66 (c, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.7, 166.5, 160.1, 143.5, 130.0, 129.2, 125.7, 70.6, 60.7, 52.0, 50.8, 28.2, 13.4; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}_2$ : [M+1] 370.1147, found: 370.1150.
- General procedure for the synthesis of isoindolin-1-ones. A deaerated solution of the corresponding xanthate (1.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 mL) was heated at reflux, and 1.2 mmol of dilauroyl peroxide was added portionwise (0.3 mmol/h). After completion (4 h) the solution was cooled and the 1,2-dichloroethane evaporated under reduced pressure. In order to precipitate the by-products derived from DLP, the reaction crude was suspended in acetonitrile (10 mL). The residue was purified by a silica gel column chromatography (Hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to afford the corresponding isoindolin-1-one. *Selected spectral data.* Compound (**9**): A yellowish solid; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  v: 3013, 2956, 2923, 2854, 1660;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.57 (s, 9H), 4.45 (s, 2H),

7.37–7.54 (m, 3H), 7.78 (dt,  $J=6.8, 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.8, 140.6, 134.4, 130.8, 127.7, 123.0, 122.2, 54.2, 48.4, 27.9; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$ :  $[\text{M}+1]$  190.1232, found: 190.1236. Compound (**20**): A yellowish solid; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$ : 3010, 2970, 2918, 2869, 1671;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.29 (2H), 7.58 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.0, 137.9, 137.7, 134.5, 131.8, 123.3, 122.0, 54.3, 48.2, 27.9, 21.3; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$ :  $[\text{M}+1]$  204.1383, found: 204.1388. Compound (**21**): A yellowish solid; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$ : 3065, 2982, 2958, 2869, 1672;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (s, 9H), 4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J=8.0, 0.6$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H) 7.74 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.4, 138.7, 136.2, 134.1, 131.0, 123.6, 123.3, 54.6, 48.1, 27.9; HRMS (CI+) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ :  $[\text{M}+]$  223.0764, found: 223.0781. Compound (**22**): A yellowish solid; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$ : 3061, 2980, 1671;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (s, 9H), 4.41 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J=7.4, 0.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H) 7.90 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.3, 139.2, 136.5, 133.8, 126.3, 123.9, 121.9, 54.6, 48.1, 27.9; HRMS (CI+) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ :  $[\text{M}+1]$  268.0332, found: 268.0283. Compound (**23**): A yellowish solid; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$ : 3065, 2963, 2923, 2855, 1679;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.06 (dd,  $J=8.2, 2.4$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J=6.0,$

0.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.8, 135.7, 132.8, 123.1, 119.4, 105.7, 55.5, 54.3, 48.0, 29.6, 27.9; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}+1]$  220.1332, found: 220.1338. Compound (**24**): A yellowish solid; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$ : 2972, 2931, 1725, 1666;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.58 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.48 (dd,  $J=7.8, 0.6$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J=8.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J=0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.1, 166.5, 145.1, 132.1, 130.3, 124.7, 122.5, 54.5, 52.2, 48.5, 27.9; HRMS (FAB+) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ :  $[\text{M}+1]$  248.1281, found: 248.1287.

11. Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Papageorgiou, G. *Synlett* **1990**, 621.
12. For reviews in the field see: (a) Donohoe, T. J. *Sci. Synth.* **2001**, 10, 653; (b) Bonnett, R.; North, S. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, 29, 341.
13. (a) Bellioti, T. R.; Wustrow, D. J. U.S. Patent 6,087,364, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 89548; (b) Hudkins, R. L.; Reddy, D.; Singh, J.; Stripathy, R.; Underiner, T. L. PCT Int. Appl., WO 0047583, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 177158; (c) Duggan, M. E.; Hartman, G. D.; Hoffman, W. F. PCT Int. Appl., WO 9737655, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 331749; (d) Sugimoto, H.; Tsuchiya, Y.; Sugumi, H.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Iimura, Y.; Sasaki, A.; Araki, S.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4542; (e) Wrobel, J.; Dietrich, A.; Woolson, S. A.; Millen, J.; McCaleb, M.; Harrison, M. C.; Hohman, T. C.; Sredy, J.; Sullivan, D. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4613.