



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

---

Síntesis y estudio de la reactividad de xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo en reacciones de transferencia de grupo y adiciones radical oxidativas

---

Tesis para obtener el título de: Químico Farmacéutico  
Biólogo

Presenta: Enrique Becerril Rodríguez

Director: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Jefe del Departamento de Química Orgánica  
Instituto de Química, UNAM.

Asesor de tesis: Dr. David Atahualpa Contreras Cruz

Profesor de Facultad de Estudios Superiores Zaragoza,  
UNAM.

Ciudad de México

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE  
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**DIRECCIÓN**

**JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN  
ESCOLAR  
PRESENTE.**

Comunico a usted que el alumno BECERRIL RODRÍGUEZ ENRIQUE,  
con número de cuenta 31108345-1 de la carrera de Q. F. B.,  
se le ha fijado el día 02 del mes de Diciembre de 2019 a las 15:00 hrs.,  
para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes  
profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

PRESIDENTE	DR. FRANCISCO OSCAR GUADARRAMA MORALES	
VOCAL*	DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ	
SECRETARIO	DR. DAVID ATAHUALPA CONTRERAS CRUZ	
SUPLENTE	DR. RODRIGO GONZÁLEZ OLVERA	
SUPLENTE	DR. MANUEL LÓPEZ ORTÍZ	

El título de la tesis que se presenta es: **Síntesis y estudio de la reactividad de xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo en reacciones de transferencia de grupo y adiciones radical oxidativas.**

Opción de titulación: **Tesis Experimental**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Ciudad de México, a **11** de **Noviembre** de **2019**.

**DR. VICENTE JESUS HERNÁNDEZ ABAD**  
**DIRECTOR**

**ZARAGOZA**  
**DIRECCIÓN**

RECIBI:

OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES  
Y DE GRADO

Vo.Bo.

DRA. RAQUEL RETANA UGALDE  
JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.

Jurado asignado:

Presidente Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales.

Vocal\* Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

Secretario Dr. David Atahualpa Contreras Cruz.

Suplente Dr. Rodrigo González Olvera.

Suplente Dr. Manuel López Ortíz.

Lugar donde se desarrolló el trabajo: Laboratorio 1-2 del departamento de Química Orgánica del Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Cto. Exterior S/N, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX.

Este trabajo fue presentado en el Simposio Interno 2019 del Instituto de Química de la UNAM.

**Director de tesis**

---

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

**Sustentante**

---

Enrique Becerril Rodríguez.

*“Vivir es enfrentar un problema tras otro. La forma en que lo encaras hace la diferencia”*

**Benjamin Franklin**

*A mi madre Alicia Becerril y a mi  
abuelo Enrique Becerril con todo mi  
amor.*

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi *alma mater* y mi segunda casa a lo largo de estos nueve años, porque en ella me he formado como profesionalista y ser humano, que siempre buscará superarse.

A mi madre Alicia Becerril quien ha sido un ejemplo de perseverancia y fuerza a lo largo de mi vida, además de siempre darme apoyo y aliento. ¡Gracias mamá!

A mi abuelo Enrique Becerril, quien siempre me ha cuidado desde pequeño y me ha tenido paciencia en diferentes etapas de mi vida. ¡Gracias papá!

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por permitirme ser parte de su equipo de investigación y por su confianza para realizar este trabajo.

Al M. en C. Pedro López por brindarme su amistad y compartirme su pasión por la química orgánica, además de todas sus enseñanzas en el laboratorio.

Al Dr. En C. David Atahualpa por confiarme y ayudarme a realizar el proyecto de tesis. Por sus valiosos comentarios y aportaciones a este trabajo

A los miembros del jurado: Dr. Manuel López Ortiz, Rodrigo González Olvera y el Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales, por sus valiosos comentarios y contribuciones a este trabajo.

A mis amigos de toda la vida: Luis Aguilar, Fidel Escalona, Yutzilt Vázquez e Iván Ortiz, por los buenos momentos y sonrisas compartidas.

A Virginia Rodríguez por brindarme su amistad, amor y apoyarme a lo largo de la carrera, gracias.

A Baruch González y Gisela Rangel, maravillosas personas que conocí durante la carrera y creyeron en mí, gracias.

A mis tíos Luis Hernández, Cristina Becerril y Luis Coria, por las valiosas pláticas y consejos.

A mis amigos del laboratorio: Alejandro Aguilera, Alberto Tapia, Mario Castañón, Fátima Soto y Yoarhy Amador.

A los técnicos académicos del Instituto de Química: Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña González y Carmen González García por el soporte técnico.

# Índice

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Radicales libres.....	3
Tipos de radicales.....	4
Geometría.....	6
Estabilidad de radicales.....	7
Formación de radicales y reacciones elementales.....	8
Iniciadores radicalarios.....	10
Reactividad de radicales.....	11
Adiciones intermoleculares de radicales a olefinas.....	12
Reacciones de transferencia de grupo.....	14
Adición de radicales a heterociclos.....	15
Ventajas del uso de radicales libres.....	18
Xantatos.....	19
Xantatos como fuente de radicales.....	20
Ventajas del uso de xantatos como fuente de radicales.....	22
Aplicaciones de xantatos en química orgánica.....	23
Preparación de xantatos.....	24
Xantatos terciarios.....	25
Reacción de Mitsunobu.....	26
Mecanismo de reacción.....	27
Malonatos como pronucleófilos.....	30
Fotocatálisis.....	32
Fotocatalizador.....	32
Mecanismos de fotocatalisis.....	34
Aplicaciones de fotocatalisis.....	35
Catálisis Dual (fotoredox-organocatálisis).....	36
Catálisis Dual (fotoredox-organometálica).....	38
Planteamiento del problema.....	40
Hipótesis.....	41
Objetivo General.....	41
Objetivos Particulares.....	41



Resultados y análisis .....	42
Conclusiones .....	55
Parte experimental .....	56
Disolventes y Materiales.....	56
Equipos.....	56
Síntesis de 2-(etoxicarboniltio)malonato de dietilo .....	57
Procedimiento general para la síntesis de xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo .....	57
Procedimiento general para las reacciones de transferencia de grupo xantato.....	59
Procedimiento general para las reacciones radical oxidativas .....	65
Anexo de espectroscopia .....	68
Bibliografía .....	88

## Abreviaturas

<b>t<sub>1/2</sub></b>	Tiempo de vida media
<b>μs</b>	Microsegundo
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>Hex</b>	Hexano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>AIBN</b>	Azobisisobutironitrilo
<b>S<sub>N</sub>2</b>	Sustitución nucleofílica bimolecular
<b>S<sub>H</sub>2</b>	Sustitución homolítica bimolecular
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de más baja energía
<b>LUMO</b>	Orbital molecular no ocupado de más alta energía
<b>SOMO</b>	Orbital molecular ocupado por un electrón
<b>R·</b>	Radical libre
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>CC</b>	Cromatografía por columna
<b>DCE</b>	1,2-dicloroetano
<b>DLP</b>	Peróxido de dilauroílo (por sus siglas en inglés)
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>eq.</b>	Equivalente
<b>g</b>	Gramo
<b>H</b>	Hora
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>M</b>	Molaridad

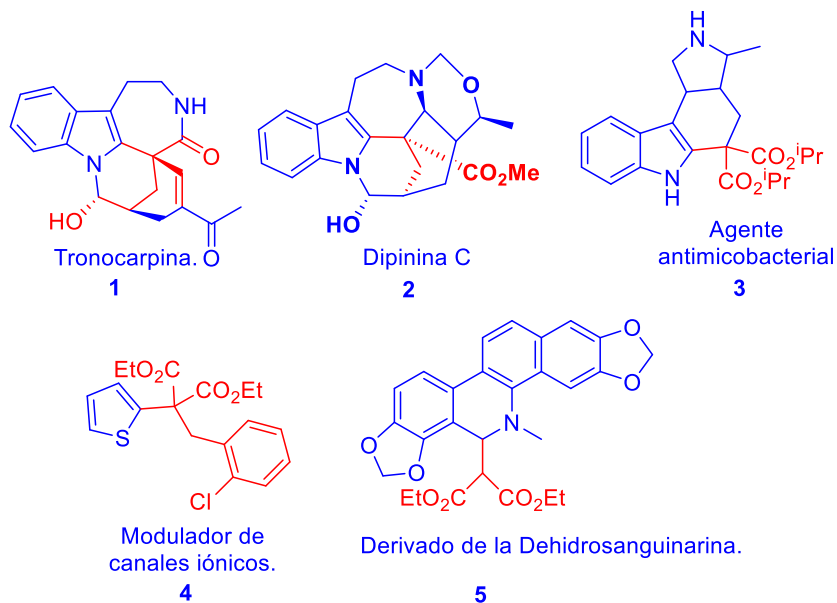
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Sulfato de Sodio
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>RMN-<sup>13</sup>C</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>Hz</b>	Hertz
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>IR</b>	Espectroscopía infrarrojo
<b>KBr</b>	Bromuro de Potasio

## Introducción

Dentro del marco de la química orgánica, uno de los objetivos más importantes es la formación de enlaces carbono-carbono, puesto que permiten la generación de moléculas complejas a partir de otras más simples. Durante los últimos años, numerosas metodologías han surgido para poder crear este tipo de enlaces, algunas de ellas, como: sustituciones nucleofílicas, condensaciones tipo Claisen o Michael, así como reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición. En este sentido, las adiciones de radicales centrados en el carbono sobre sistemas  $\pi$ , resultan ser una alternativa que ofrece excelente regioselectividad, tolerancia ante una gran variedad de grupos funcionales y precursores simples.<sup>1</sup> Por otro lado, la química de los xantatos ha sido explotada, debido a que estos compuestos resultan ser una buena fuente de radicales, además de proveer varias ventajas, tales como: la concentración en las que se pueden llevar a cabo las reacciones, bajo costo de materias primas precursoras, no representan un gran peligro de toxicidad, el aumento en el tiempo de vida del radical, entre otras.<sup>2</sup>

A pesar de que las adiciones de radicales sobre heteroarenos y dobles ligaduras inactivadas o activadas es común, la adición de radicales terciarios a partir de sus correspondientes xantatos no resulta ser tan convencional. Por otro lado, la adición de radicales terciarios derivados del malonato de dietilo sobre alquenos y heterociclos, ha sido poco estudiada bajo la química de xantatos. Esto se debe principalmente a que sintetizar los xantatos terciarios no es posible bajo condiciones clásicas de **S<sub>N</sub>2**. Sin embargo, en el grupo de investigación de Miranda este problema se ha resuelto, empleando la reacción de Mitsunobu con el 2-(etoxicarbonil)malonato de dietilo como pronucleófilo y alcoholes primarios.<sup>3</sup> Cabe resaltar que el esqueleto que provee el grupo malonilo y sus derivados, puede manipularse sintéticamente y servir como bloque de construcción para varios alcaloides indólicos de gran interés como lo son la tronocarpina (**1**),<sup>4</sup> y la dipinina C (**2**),<sup>5</sup> así como compuestos análogos al carbazol que presentan actividad antimicrobiana (**3**),<sup>6</sup> compuestos moduladores de canales iónicos de potasio-dependientes de calcio (**4**)<sup>7,8</sup> o productos funcionalizados de la dihidrosanguinarina

que resultan ser agentes anticancerígenos (inductores de apoptosis en células de cáncer de próstata) (5)<sup>9</sup> (Figura 1).



**Figura 1:** Moléculas que contienen el esqueleto del malonato.

Miranda y colaboradores han empleado los xantatos con diferentes condiciones que inicien las reacciones radicalarias para así lograr transferencias de grupo a dobles ligaduras y adiciones radical oxidativas sobre heterociclos, por ejemplo: el uso de hidruro de tributil estaño con azobisisobutironitrilo, un método que resulta altamente tóxico y que genera subproductos difíciles de separar; usando peróxidos como iniciadores y calentamiento común o microondas; y recientemente reportaron el uso de catálisis fotoredox para este tipo de reacciones.<sup>10-12</sup>

En el presente trabajo se reporta la síntesis de xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo a través de una reacción de Mitsunobu y su uso como precursores en dos nuevas metodologías dedicadas a la creación de centros cuaternarios a partir de reacciones de transferencia de grupo xantato sobre dobles ligaduras nucleofílicas, electrofílicas y no activadas, además de adiciones radical oxidativas sobre heteroarenos.

## Antecedentes

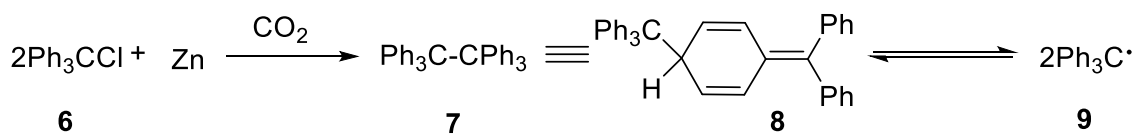
### Radicales libres

Un radical libre es aquel intermediario que posee un electrón no apareado (este electrón suele representarse con un punto **R<sup>•</sup>**). Este tipo de entidades químicas tienen la característica de ser poco estables y altamente reactivas, ya que buscan completar su octeto rápidamente. Es por ello que tienen un tiempo de vida media muy corto ( $t_{1/2} < 1\mu\text{s}$ ).<sup>13</sup>

Un radical generado a partir de un átomo de carbono tiene siete electrones de valencia y una carga formal de cero, por lo tanto, es neutro. Cabe resaltar que la definición de estos intermediarios aplica tanto a átomos como a compuestos con un electrón desapareado, incluyendo ciertas moléculas estables inorgánicas como NO, NO<sub>2</sub> y átomos de metales alcalinos.<sup>1</sup>

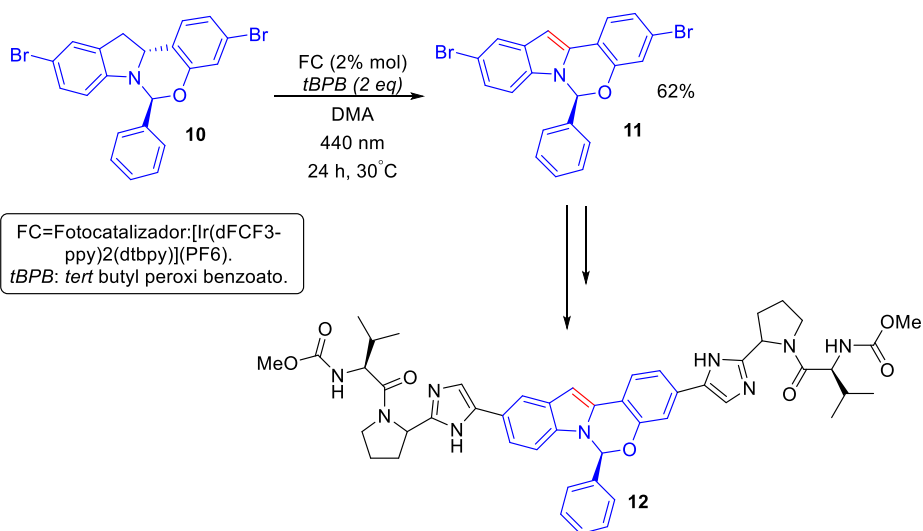
En tanto a su nomenclatura, la palabra radical se usa para denominar a un grupo sustituyente, por lo que el descubrimiento de sus formas “libres” llevó al uso de este adjetivo, aunque actualmente tanto “radical” como “radical libre” se usan indistintamente.

Este tipo de entidades siempre ha estado presente en la naturaleza, ya que son necesarios para reacciones tipo redox del metabolismo, están involucrados en los cambios provocados por la luz visible o ultravioleta en sistemas biológicos y en la química de la carcinogénesis. No obstante, fue hasta 1900, cuando el profesor de la Universidad de Michigan, Moses Gomberg, propuso la existencia de estos intermediarios reactivos. Lo anterior al intentar preparar hexafeniletano (**7**) a partir de cloruro de trifenilmetilo (**6**) y zinc, en atmósfera de CO<sub>2</sub> (**Esquema 1**). Después de evaporar el disolvente, obtuvo un sólido blanco que se oxidaba rápidamente con el aire y en presencia de halógenos, propiedades que no correspondían al hexafeniletano (**7**). Fue así como Gomberg descubrió la existencia de radicales libres e interpretó la coloración amarilla oscura de la mezcla bencénica como el equilibrio del hexafeniletano (**7**) con los radicales de trifenil metilo (**9**).<sup>1,14</sup>



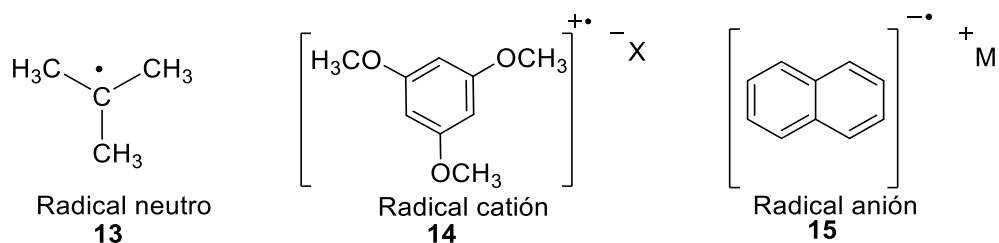
**Esquema 1:** Equilibrio entre el radical trifenil metilo y hexafeniletilo.

Décadas después, la química de los radicales se comenzó a utilizar dentro de la síntesis orgánica. Actualmente, el estudio de los radicales libres ha permitido encontrar su aplicación dentro de varias áreas de la química, por ejemplo: en procesos industriales de fabricación de fibras, plásticos o elastómeros a través de la polimerización; en técnicas analíticas es común convertir previamente los compuestos en su forma radicalaria para su cuantificación, como en el caso del antraceno que se puede convertir fácilmente en radicales catiónicos; también son utilizados tanto en empresas farmoquímicas como en agroquímicas. Gracias a su reactividad se puede llegar a la síntesis de ciertos productos, como “Elbasvir” (**12**) (**Esquema 2**), un medicamento que ayuda a disminuir la cantidad de virus de hepatitis C en el cuerpo. El paso clave dentro de la síntesis que se desarrolla en la industria, es la transferencia de átomo de hidrógeno, donde se genera un radical alfa al nitrógeno del intermediario y posteriormente a través de una oxidación el sistema se aromatiza obteniendo el producto **11**.<sup>15</sup>



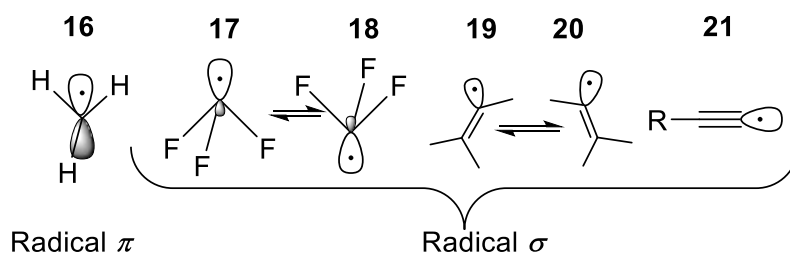
**Esquema 2:** Paso clave radicalario en la síntesis de “Elbasvir”.

Aunque se sabe que los radicales son especies neutras, también existen las especies radicalarias cargadas (**Figura 2**), producidas a partir de la adición o remoción de un electrón sobre una molécula neutra.<sup>10</sup>



**Figura 2:** Clasificación de radicales según la carga.

Los radicales se clasifican dependiendo el tipo de orbital que esté ocupando el electrón desapareado. En los radicales  $\pi$  el electrón desapareado se encuentran en un orbital  $p$  puro. El radical metilo y la mayoría de los radicales alifáticos y alicíclicos pertenecen a esta categoría (excepto los radicales de ciclopropanos y en cabeza de puente). Mientras que en los radicales  $\sigma$  el electrón desapareado se encuentra en orbitales híbridos  $s$  como  $sp^3$ ,  $sp^2$  o  $sp$ . Los radicales vinílicos o aromáticos, son característicos de esta última categoría (**Figura 3**).<sup>1,13</sup>

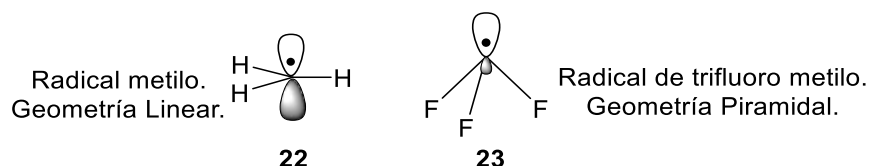


**Figura 3:** Clasificación de radicales según la ocupación del orbital.



## Geometría

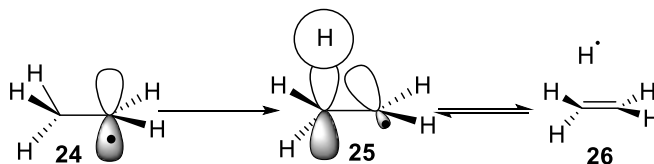
La geometría que adoptan los radicales es importante, ya que permite entender algunos fenómenos de estos intermediarios. Existen dos posibles estructuras geométricas de los radicales alquílicos: la piramidal y la lineal (**Figura 4**).



**Figura 4:** Principales geometrías en radicales.

La geometría lineal se presenta cuando se tiene un radical del tipo  $\pi$ , ya que en ese caso se tiene una hibridación  $sp^2$ , con una forma trigonal planar y un ángulo de enlace de  $120^\circ$ , características similares a las de un carbocatión, con la diferencia de que el orbital  $p$  está ocupado.

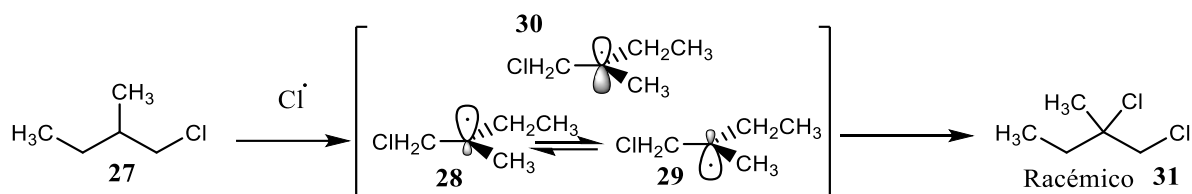
Como se comentó anteriormente, la mayoría de los radicales alifáticos se denominan radicales  $\pi$ . Sin embargo, el orbital donde se ubica el electrón no apareado tiende a adquirir un carácter parcial  $s$ , si tiene elementos electronegativos como sustituyentes o también por el incremento de la hiperconjugación entre el orbital  $p$  puro con un enlace sigma adyacente, por lo cual, la geometría del radical empieza a cambiar a piramidal. Este fenómeno es llamado “piramidización” (**Esquema 3**).<sup>1</sup>



**Esquema 3:** Fenómeno de piramidización.

Por otro lado, la geometría piramidal permite tener tanto formas rígidas como flexibles, estas últimas presentan una inversión de configuración muy rápida. Comúnmente, los radicales  $\sigma$  suelen tener este tipo de geometría, por lo que la

estereoquímica de sus precursores normalmente se pierde, a menos de que la molécula cuente con centros definidos que provocan la reacción en una determinada disposición espacial (**Esquema 4**).<sup>1</sup>

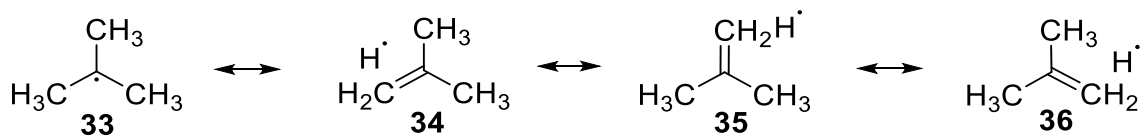


**Esquema 4:** Racemización en una reacción radicalaria.

## Estabilidad de radicales

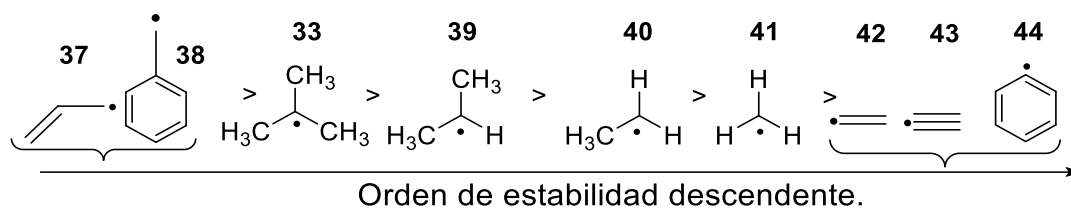
Cuando se habla de estabilidad de las especies químicas se adopta un enfoque relativo, puesto que se tiende a comparar a dos diferentes intermediarios entre sí. En el caso de los radicales, comúnmente tienen una vida media menor a un microsegundo, a diferencia de otros intermediarios reactivos. Por lo tanto, aquellos que logran persistir más de un microsegundo son considerados radicales estables. La estabilidad de los radicales depende de la naturaleza del átomo donde se encuentra centrado y de las propiedades electrónicas de los grupos adyacentes a éste.

Así como los carbocationes, los radicales centrados en un átomo de carbono tienden a incrementar su estabilidad mientras más sustituyentes alquílicos estén unidos a éste, debido a que la fuerza del enlace de C-H decrece si va de primario a terciario, además de los efectos de hiperconjugación y efectos electrodonadores que aportan las cadenas alquílicas. En otras palabras, un radical terciario será el más estable en comparación con uno metílico (**Esquema 5**).



**Esquema 5:** Hiperconjugación del radical *tert*-butilo.

Los grupos funcionales como nitrilos o carbonilos, hacen más débiles los enlaces C-H adyacentes, por lo tanto, los radicales alfa a grupos electroattractores, son más estables que los radicales alílicos **37** o bencílicos **38** (**Figura 5**).<sup>1,16</sup>



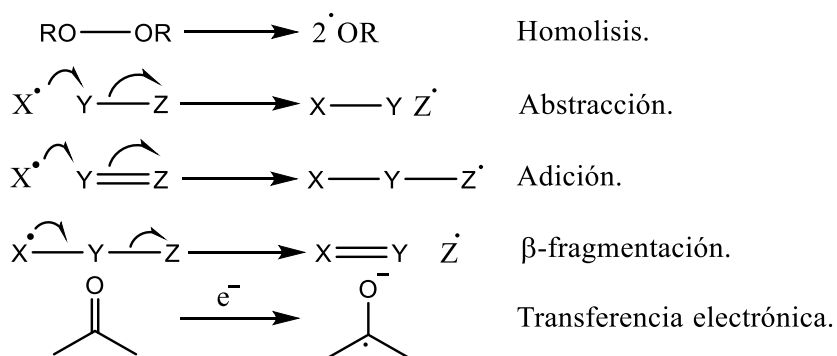
**Figura 5:** Orden de estabilidad en radicales.

El impedimento estérico también es un factor que se relaciona con varios radicales cuyos tiempos de vida media superan el promedio, ya que dificulta físicamente la interacción con otra molécula y a su vez la velocidad de reacción disminuye considerablemente.

### Formación de radicales y reacciones elementales

Desde el punto de vista de la química iónica, la ruptura de un enlace covalente deja como productos dos especies, una con carga formal negativa (nucleófilos) y otra con positiva (electrófilos), a este tipo de ruptura se le conoce como heterolítica. Por otro lado, para poder formar radicales, los cuales se consideran como especies neutras, se requiere que un enlace covalente experimente una ruptura homolítica, producida por termólisis o inducida por irradiación. Sin embargo, también es posible formar radicales a partir de otros radicales, por medio de la abstracción, eliminación y adición sobre dobles o triples enlaces. Es importante mencionar que todos estos procesos están involucrados en las etapas de iniciación, propagación y eliminación del mecanismo de reacción clásico de radicales.

Existen métodos aún más sencillos de generar radicales; como lo son las reducciones (ganancia de electrones) o a través del mecanismo de transferencia de un solo electrón, las cuales se dan en reducciones tipo Birch, reacciones electroquímicas o reacciones fotocatalíticas (**Esquema 6**).<sup>16</sup>



**Esquema 6:** Reacciones involucradas en la generación de radicales.

### Iniciación

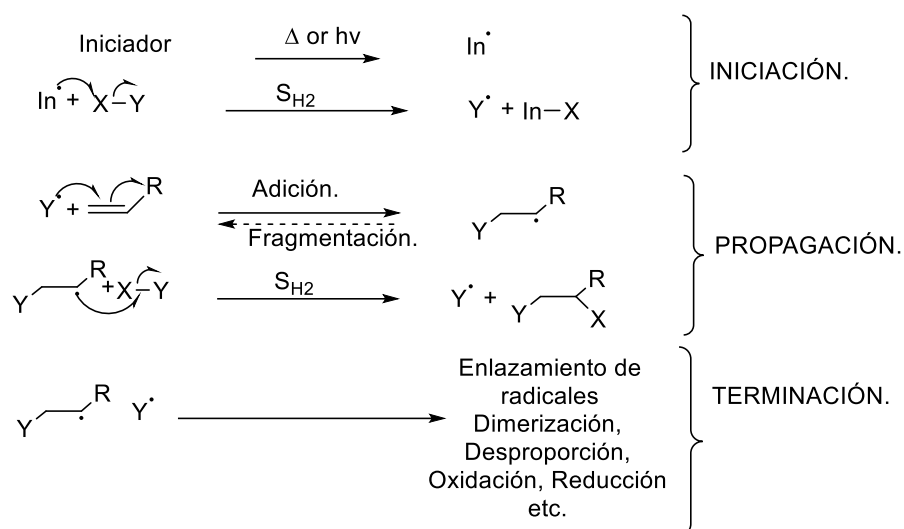
En esta etapa ocurre la primera ruptura homolítica de un enlace covalente mediante condiciones de termólisis, fotoquímicas o incluso por procesos redox (**Esquema 7**), generando la primera especie radical a la que comúnmente se le nombra como Iniciador y se representa como “*ln*”.

### Propagación

El radical formado en la etapa anterior da pie a nuevas reacciones. En esta etapa pueden llevarse a cabo reacciones como Sustitución Homolítica Bimolecular “*SH2*”, adición a dobles o triples enlaces, adiciones intramoleculares y transferencias intra o intermoleculares. Estas secuencias de reacciones pueden repetirse varias veces. Es importante notar que la última parte de la propagación, genera el mismo radical con el que comienza esta etapa (**Esquema 7**).<sup>1</sup>

### Terminación

En esta etapa también se pueden dar varias transformaciones, como las dimerizaciones o desproporciones de radicales (recombinaciones de radicales). También se pueden dar procesos redox que generen intermediarios catiónicos o aniónicos partiendo de radicales (**Esquema 7**).<sup>13</sup>

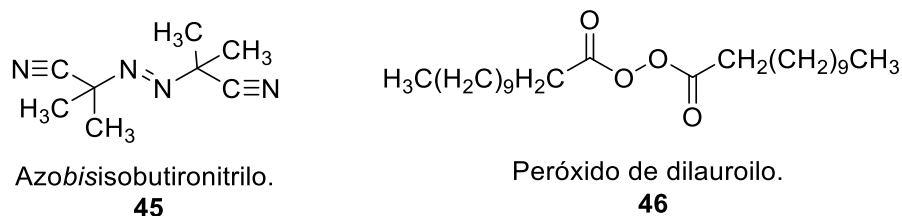


**Esquema 7:** Etapas de iniciación, propagación y terminación de una reacción radicalaria.

### Iniciadores radicalarios

Los iniciadores radicalarios son moléculas que cuentan con energías de enlace, inferiores a 40 kcal/mol, por lo cual son relativamente fáciles de disociar. Las cantidades ocupadas dentro de una reacción son normalmente subestequiométricas.

Los clásicos ejemplos de iniciadores radicalarios son los azocompuestos y los peróxidos. En el caso de los primeros, el azobisisobutironitrilo (**45**) a 70 °C genera nitrógeno y dos radicales 2-cianoprop-2-ilo. Por otro lado, las temperaturas requeridas para que el enlace oxígeno-oxígeno de los peróxidos comúnmente usados en este tipo de reacciones van de los 85 a los 130 °C. Un ejemplo de éstos es el peróxido de dilauroilo (**46**) (**Figura 6**).<sup>10,13</sup>



**Figura 6:** Iniciadores químicos.

## Reactividad de radicales

Mecanísticamente, en una reacción radicalaria podrían ocurrir varios eventos como la dimerización, desproporción, adiciones y transferencias inter o intramoleculares. Para poder comprender cómo es que alguno de estos procesos se favorece e incluso para explicar por qué algunas reacciones no se llevan a cabo, se debe de comprender la reactividad de los intermediarios radicalarios.

Las interacciones entre dos moléculas pueden ser expresadas como la combinación de atracciones y repulsiones en términos electrostáticos y de orbitales, además de los factores estéricos. En el caso de los radicales, al ser tan pequeño su potencial electrostático, los factores polares se verán más afectados por las interacciones entre orbitales. Estas tendencias pueden ser mejor analizadas desde un punto de vista de la Teoría de los Orbitales Moleculares de Frontera (OMF). Donde se describe que la mejor estabilización es dada gracias al solapamiento del orbital ocupado (el HOMO de un reactivo, *Highest Occupied Molecular Orbital*) con el orbital desocupado (LUMO, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, de otro reactivo), los cuales son equivalentes en energía.<sup>1</sup>

En el caso de los radicales, el orbital que contiene al electrón desapareado es llamado SOMO (*Singly Occupied Molecular Orbital*). Este orbital es especialmente estabilizado por efectos electro atractores o electro donadores de los sustituyentes adyacentes, es por ello que a los radicales se les considera especies “ambifílicas”. Los grupos electroattractores como carbonilos o nitrilos, tienen un orbital  $\pi^*$  energéticamente bajo. El solapamiento entre el SOMO y  $\pi^*$ , generará un par de nuevos orbitales, uno de ellos será un SOMO más estable, como se indica en la **Figura 7**. En el caso de aminas o éteres que representan grupos electrodonadores, los orbitales ocupados por pares no enlazantes  $n$  son de más alta energía. Su interacción con un SOMO dará como resultado una estabilización total del sistema, debido a que el par no enlazante ahora ocupa un nivel más bajo en energía, a pesar de que el nuevo SOMO haya incrementado su energía.<sup>17</sup>

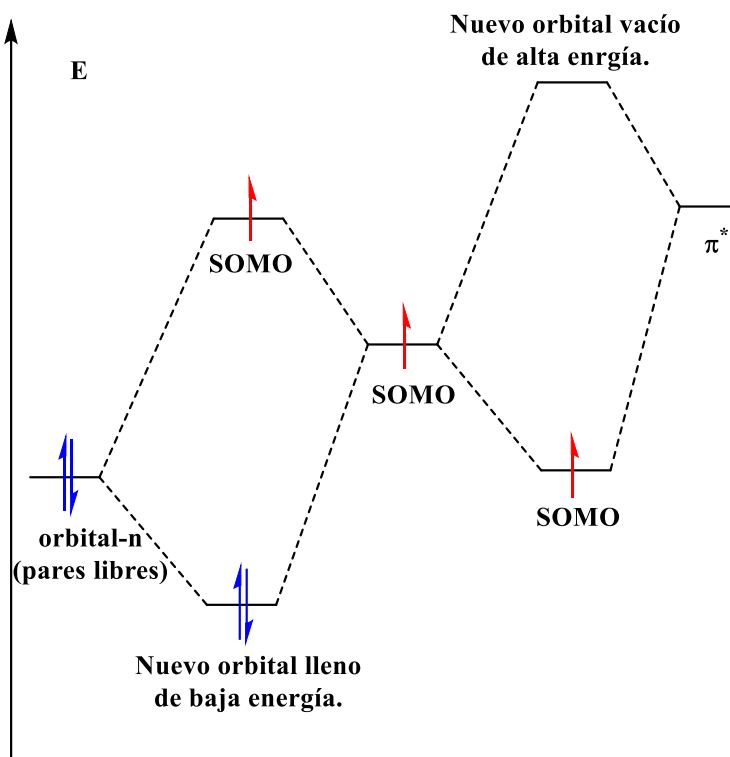
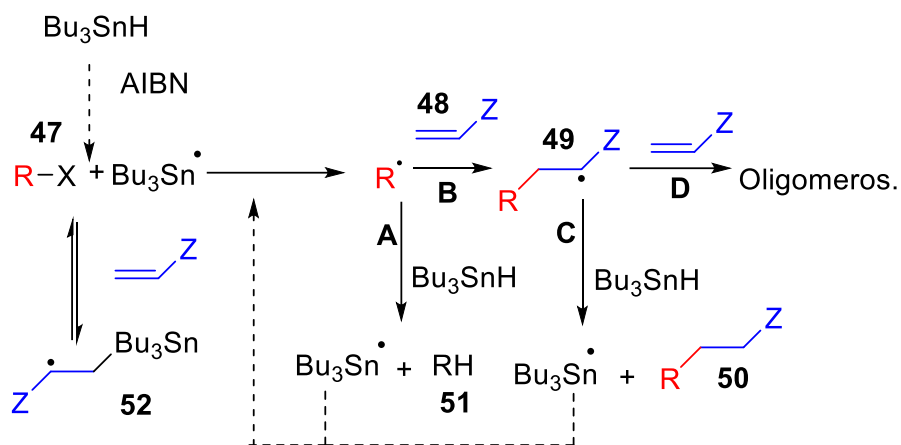


Figura 7: Diagrama de interacciones estabilizantes de SOMO.

## Adiciones intermoleculares de radicales a olefinas

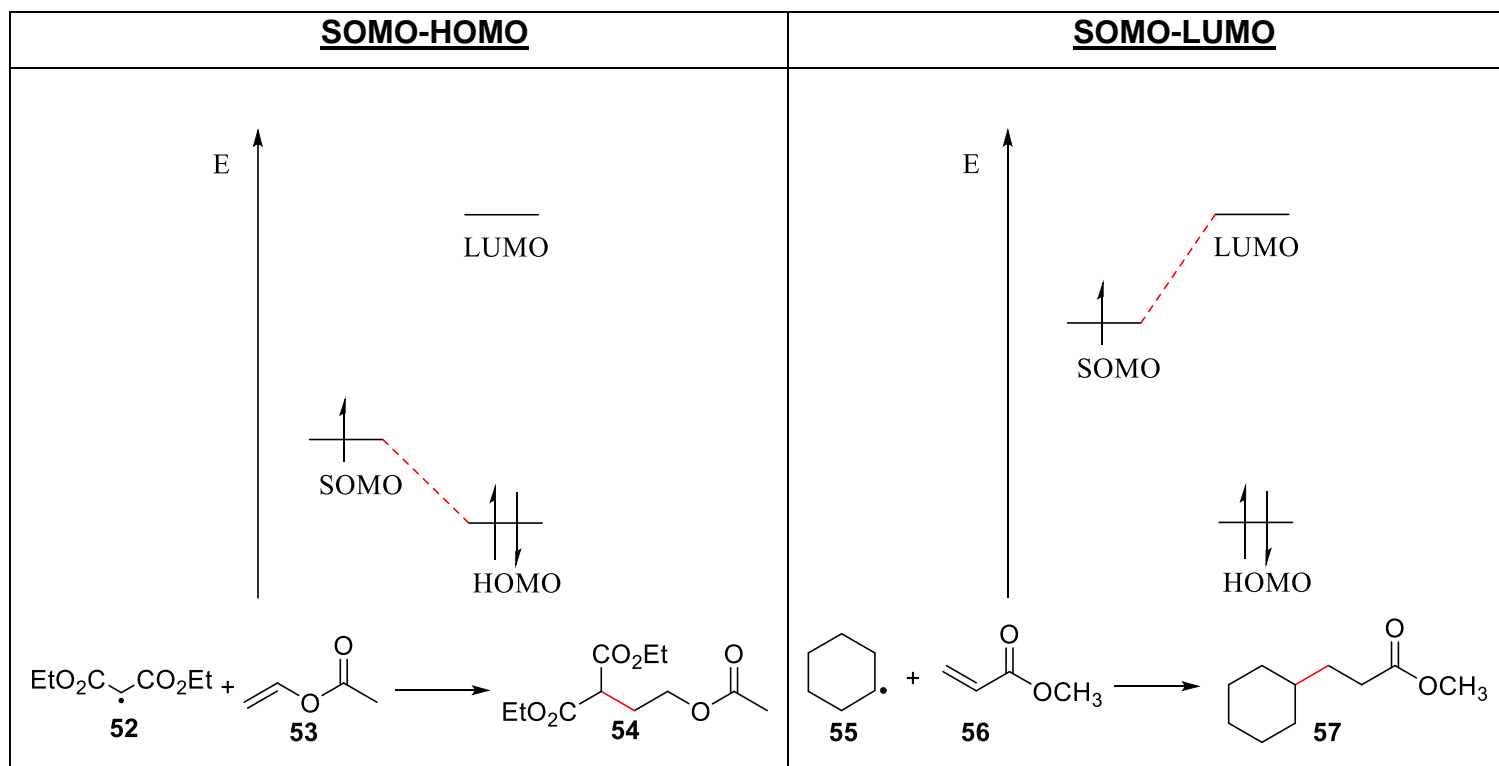
Las aplicaciones de los radicales dentro de la síntesis orgánica han sido numerosas y variadas, proporcionando metodologías novedosas para halogenaciones, deshalogenaciones, desoxigenaciones, reducciones, entre otras. Una de las aplicaciones con mayor importancia es el uso de estas especies para la formación de enlaces carbono-carbono. En este sentido, las interacciones entre dobles ligaduras y radicales centrados en carbono, como se muestra en el **Esquema 8**, son de las metodologías más usadas.



**Esquema 8:** Adición de radical a un doble enlace.

Durante varios años la química de los organoestanos se empleaba como una manera eficiente de llevar a cabo las reacciones radicalarias. Sin embargo, el medio de estas transformaciones resulta ser reductor para los radicales. Por otro lado, si se incrementa la concentración de la trampa radicalaria **48**, los productos de dimerización serán mayormente formados (**Ruta D, Esquema 7**). En este sentido, las propiedades ambifílicas de los radicales para ser nucleofílicos o electrofílicos, dadas según el nivel de energía del spin, ayudan a dirigir y favorecer interacciones radical-doble ligadura. Los grupos electrodonadores incrementan la energía de los orbitales, por lo que le confiere un carácter nucleofílico (reaccionan más rápido con alquenos electrofílicos), mientras que grupos electroattractores bajan la energía de los mismos, generando radicales electrofílicos (reaccionan más rápido con alquenos nucleofílicos). Desde el punto de vista de la diferencia de energía entre el SOMO de un radical y el LUMO u HOMO de la otra especie química, si se tiene un radical con un SOMO de alta energía, es decir un radical nucleofílico, éste preferirá tener una interacción SOMO-LUMO, debido a que son casi equivalentes energéticamente. En cambio, un radical electrofílico (SOMO de baja energía) optará por una interacción SOMO-HOMO (**Esquema 9**). Cabe resaltar que en el **Esquema 8** “Z” es un grupo electroattractor, entonces, el radical generado después de la adición será un radical electrofílico, por lo que será más fácil su reducción **50**, que una reacción de dimerización con el alqueno electrofílico.<sup>17</sup>





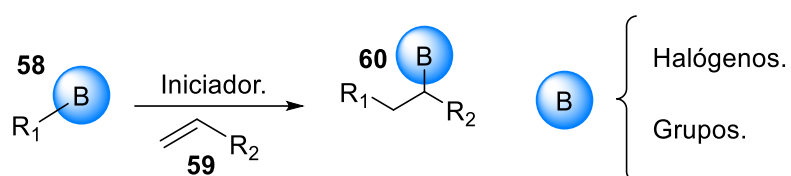
**Esquema 9:** Interacciones SOMO-HOMO y SOMO-LUMO (radical con olefina).

## Reacciones de transferencia de grupo

Ya sea reacciones de transferencia de átomo (*ATRA*) o reacciones de transferencia de grupo, están incluidas cuando se aborda el tema de adiciones de radicales a olefinas. Este tipo de transformaciones (*ATRA*) fueron descubiertas en 1937, cuando Kharash y colaboradores observaron que al agregar en pequeñas cantidades peróxido en adiciones de HBr a alquenos no simétricos, se obtenía mayoritariamente un producto Anti-Markonikov.<sup>18</sup>

Para llevar a cabo este tipo de reacciones, es importante que el enlace carbono-heteroátomo o grupo que se va a transferir, sea suficientemente débil para entrar en la etapa de iniciación. También es importante que exista un control termodinámico de adición de radicales, es decir que el radical que se busca adicionar sobre la doble ligadura, sea más estable que el que se genera después de la adición. Lo anterior, con el fin de evitar reacciones colaterales como las de polimerización.<sup>19</sup>

Las reacciones radicalarias bajo condiciones en las que se emplea el hidruro de tributil estaño, presentan un medio reductor para los radicales, generando comúnmente como producto mayoritario un producto de adición simple (estructura **50** de **Esquema 7**). En contraste, las reacciones de transferencia, ya sea de átomo o de grupo, permiten la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo (**Esquema 10**). Es decir, una reacción átomo-económica, en la que el producto se puede utilizar en posteriores transformaciones iónicas o radicalarias. Los átomos que normalmente se transfieren son los halógenos Cl, Br y I. También es posible transferir grupos fenilsulfuro, fenilselenio, ditiocarbonatos y feniltelurio.<sup>17,20</sup>

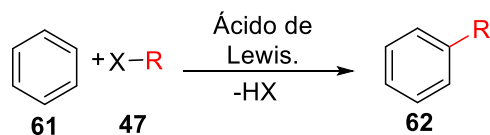


**Esquema 10:** Reacción general de transferencia de átomo o grupo.

## Adición de radicales a heterociclos

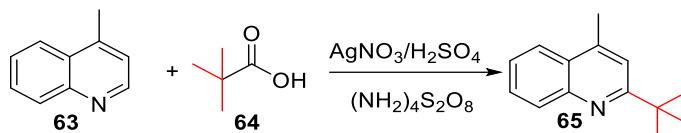
La generación de un enlace carbono-carbono sobre sistemas aromáticos es de especial importancia porque ayuda a la funcionalización de una variedad de moléculas con diversa complejidad estructural.

Existen varias metodologías para poder llevar a cabo este tipo de transformaciones. La más clásica es la reacción de Friedel-Crafts, esta reacción es una Sustitución Electrofílica Aromática (SEA), la cual es catalizada por un ácido de Lewis. A pesar de que esta reacción suele ser una buena vía para alquilar sistemas aromáticos, tiene la desventaja de poder sufrir un arreglo de Wagner-Meerwin. Es decir, una trasposición de hidruro y/o alquilo 1, 2 por el carbocatión intermediario (**Esquema 11**).<sup>21</sup>



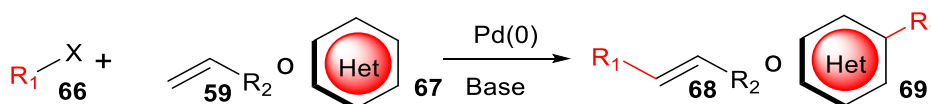
**Esquema 11:** Acilación de Friedel-Crafts.

Por otro lado, la reacción de Minisci a diferencia de la alquilación de Friedel-Crafts, no requiere de sistemas aromáticos ricos en electrones (**Esquema 12**). Por el contrario, un compuesto aromático deficiente en electrones reacciona favorablemente con un radical nucleofílico (SOMO de alta energía).



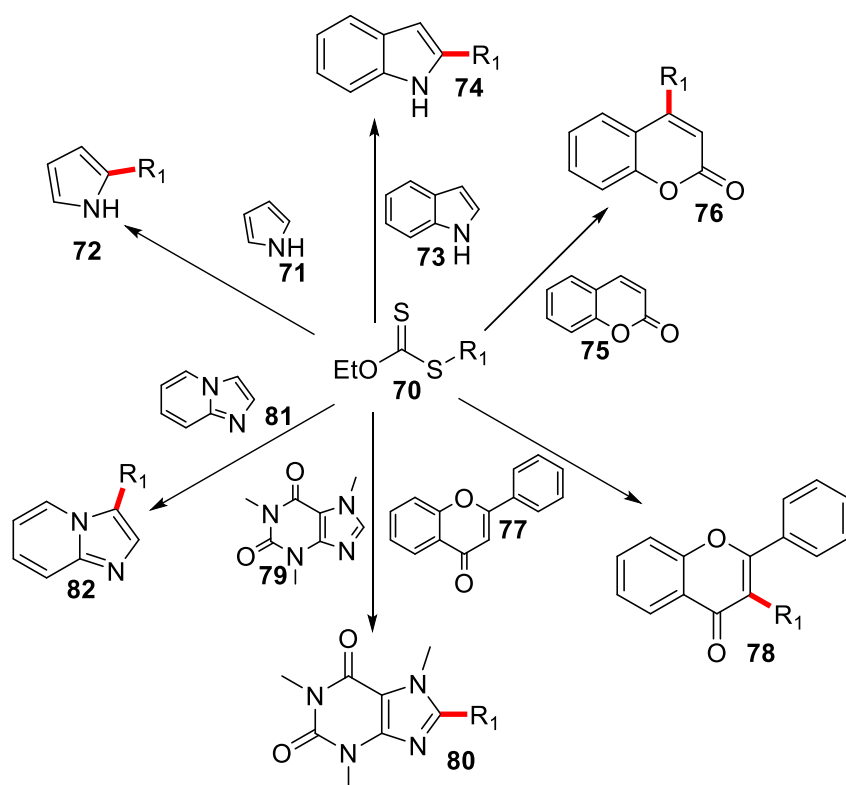
**Esquema 12:** Reacción de Minisci.

En la última década han surgido nuevas metodologías organometálicas para la creación de enlaces tanto  $\text{Csp}_2\text{-Csp}_2$  como  $\text{Csp}_2\text{-Csp}_3$ . La reacción de Heck, catalizada por metales en transición, ha resultado ser bastante versátil. Sin embargo, para poder hacer el acoplamiento es requerido un compuesto halogenado (**Esquema 13**).<sup>16</sup>



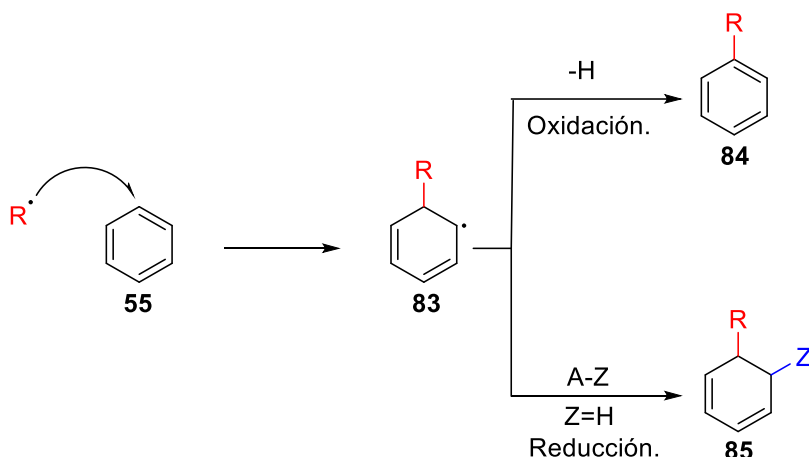
**Esquema 13:** Reacción de Heck.

Es común que al funcionalizar algún heteroareno a partir de la creación de un enlace C-C, se tenga que hacer a partir de la sustitución de átomos de carbono por algún heteroátomo, comúnmente halógenos, como en la reacción de Heck. Sin embargo, la funcionalización de un enlace carbono-hidrógeno es más destacable, puesto que las moléculas orgánicas están formadas por átomos de carbono con uno o más átomos de hidrógeno. Esto se puede lograr a través de adiciones radical oxidativas. Recientemente, Miranda y colaboradores han reportado este tipo de transformaciones, ya sea intermolecularmente o intramolecularmente a partir de los correspondientes xantatos en sistemas como pirroles **71**<sup>10</sup>, imidazopiridinas **81**, cafeína (**80**)<sup>22</sup> e indoles **73**<sup>12</sup>, también han logrado este proceso en dos plataformas (cumarinas **75** y flavonas **77**)<sup>23,24</sup> (**Esquema 14**).



**Esquema 14:** Adiciones radicalarias sobre diferentes heteroarenos utilizando xantatos.

Las adiciones sobre sistemas aromáticos a diferencia de la adición de radicales sobre dobles ligaduras, suelen ser más lentas debido a la aromaticidad. Una vez que el radical se logra adicionar, la aromaticidad del sistema se pierde, formando un radical intermediario que puede seguir dos mecanismos: el de oxidación, en donde se produce un carbocatión y posteriormente una desprotonación para regenerar la aromaticidad **84**. Por otro lado, el radical puede ser atrapado por otro reactivo **85** como se indica en el **Esquema 15**. Se conoce que termodinámicamente es favorecido el proceso de “re-aromatización”. Experimentalmente, este proceso es muy eficiente y se puede lograr bajo diferentes condiciones, por ejemplo: Fe(II)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o bien Mn(AcO)<sub>2</sub>/Cu(II).<sup>10,13</sup>



**Esquema 15:** Adición de radicales a sistemas aromáticos.

Cabe resaltar que no solo radicales alquilo se pueden adicionar sobre heteroareños o sistemas aromáticos, los radicales acilo también son eficientes para su uso en adición/ciclación en reacciones tándem.<sup>25</sup> En algunos casos los radicales electrofílicos, se suelen adicionar más rápido con sistemas aromáticos ricos en electrones, mientras que los nucleófilos más rápido en sistemas aromáticos pobres en electrones. Sin embargo, esta tendencia similar a la de las olefinas no siempre se cumple.

## Ventajas del uso de radicales libres

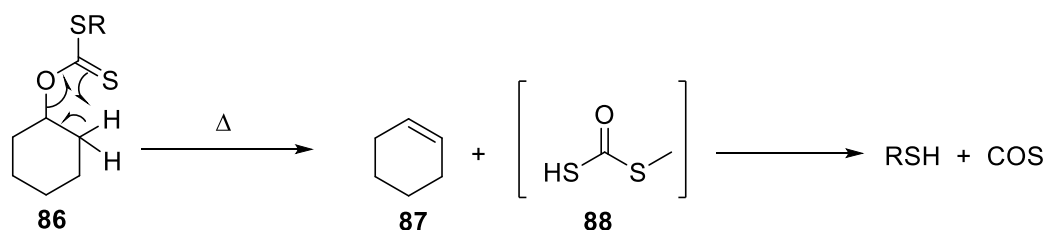
Como se ha comentado, desde hace algunos años se han investigado los alcances y utilidad de los radicales libres, ya que ofrecen una alternativa a las reacciones iónicas. Algunas ventajas importantes, son:

1. Al ser una especie neutra, los radicales pueden actuar en varios disolventes, sin el inconveniente de ser solvatados.
2. Tienen poca sensibilidad ante efectos estéricos, lo cual es una barrera menos para que dos moléculas puedan reaccionar.
3. Permiten reacciones intermoleculares, además de muy buenos resultados en reacciones intramoleculares, bajo ciertas condiciones.

4. Gracias a que genera intermediarios altamente reactivos puede llegar a dirigir reacciones en cascada.
5. A diferencia de los carbocationes, los radicales son menos propensos a reordenamientos.
6. Si es que se acomoda estratégicamente un halógeno, azufre o selenio, en una posición  $\beta$  a un radical, se puede provocar una fragmentación para eliminar esos átomos, similar a los carbaniones.
7. Las reacciones radicalarias son bastante tolerantes con otros grupos funcionales, es por ello que los alcoholes, grupos carbonilo o las aminas normalmente no se protegen. Esta es una gran ventaja, ya que ayuda a aumentar la eficiencia de una secuencia sintética.

## Xantatos

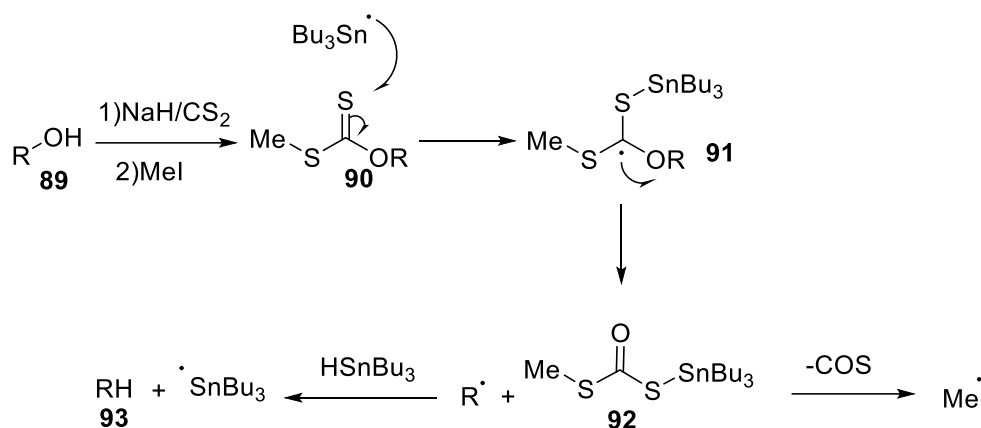
Los xantatos son moléculas derivadas del ácido xántico, mejor conocidos como ditiocarbonatos. Son empleados industrialmente como agentes de flotación, ayudando a adherir partículas de metales sobre burbujas de aire y manteniéndolas en una espuma estable en la superficie. Por otro lado, han resultado ser una herramienta bastante utilizada en la química orgánica. Un ejemplo es la eliminación de Chugaev (**Esquema 16**), la cual tiene buenos rendimientos preferentemente en alcoholes secundarios y terciarios.



**Esquema 16:** Eliminación de Chugaev.

En 1975 *Sir* Derek Barton aprovechó las inesperadas propiedades de los xantatos para el desarrollo de una reacción llamada desoxigenación de Barton-McCombie, que tuvo un fuerte impacto en la síntesis orgánica. Especialmente por ser un recurso que permitió la modificación de carbohidratos y ser una nueva fuente de radicales.

El potencial de esta reacción es debido a la gran afinidad del estaño con el azufre. Como se observa en el **Esquema 17**, el radical de estaño reacciona con el tiocarbonilo de un grupo xantato **90**, generando un aducto **91** que sufre una  $\beta$  escisión en el enlace C-O. Posteriormente, el radical R• logra reducirse al alcano **93** después de la abstracción de hidrógeno del hidruro de tributilestaño, mientras que el co-producto **92** elimina oxisulfuro de carbono, ya que es poco estable.<sup>26</sup>



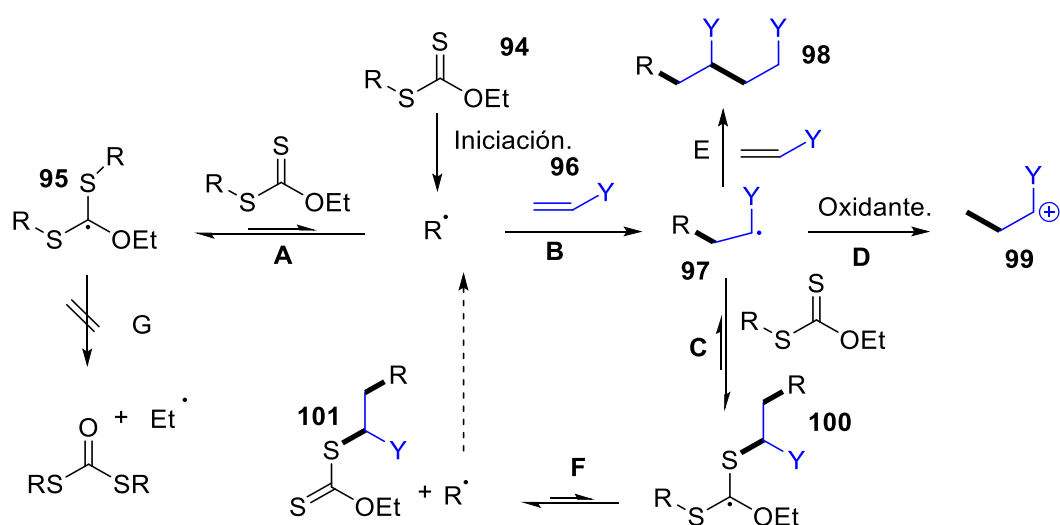
**Esquema 17:** Mecanismo de la desoxigenación de Barton-McCombie.

## Xantatos como fuente de radicales

Debido a la presencia de varias vías competitivas dentro de las reacciones radicalarias inter o intramoleculares, utilizar olefinas activadas ayuda a dirigir a las reacciones. Sin embargo, algunas reacciones, como las adiciones radicalarias intermoleculares a alquenos inactivados, requieren que se contemplen otros factores, ya que son cinéticamente lentas. El uso de xantatos como precursores, en principio alarga la vida útil de un radical, lo que permite más probabilidad de que reaccione el intermediario con la trampa radicalaria.<sup>17</sup>

En el **Esquema 18** se explica el mecanismo que siguen las reacciones radicalarias que ocupan xantatos. El proceso de iniciación se puede dar química o fotoquímicamente y seguido a éste, el radical generado (R•) puede seguir dos vías. La ruta **A** describe una adición de (R•) sobre el ditiocarbonato **94** de partida, donde el producto **95** prefiere la fragmentación  $\beta$  del enlace C-S sobre la del C-O, debido a que el radical etilo es menos estable termodinámicamente que (R•). Esto da pie a

que el proceso **A** tenga un equilibrio degenerado y que se vuelva a generar al radical ( $R^{\bullet}$ ) en vez de consumirlo, es por ello que esta metodología aumenta el tiempo de vida útil del radical. Este proceso no compite con la ruta **B** y lo mantiene en una baja concentración para evitar las reacciones de polimerización. En el medio de reacción el radical ( $R^{\bullet}$ ) también puede seguir la ruta **B**, en donde se adiciona sobre la doble ligadura **96** presente en alquenos o sistemas aromáticos. Como se puede observar en el **Esquema 18** el producto **97**, se puede dimerizar **98**, si la mezcla de reacción contiene exceso de la olefina. En la vía **D** se ilustra una adición radical oxidativa, generando un intermediario catiónico **99** por la oxidación del radical, después, es común que se recupere la doble ligadura a través de una eliminación. Esta vía procede normalmente cuando el radical es estabilizado por un grupo rico en electrones. La vía **C** ejemplifica la reacción de transferencia de xantato, en donde el radical resultante de la adición sobre la doble ligadura **96**, genera un enlace C-S con el xantato de partida **94**. Si se seleccionan bien los sustratos a reaccionar y el radical  $R^{\bullet}$  resulta ser más estable que el aducto que deja la vía **B**, el equilibrio de **F** se desplazará hacia la regeneración del radical ( $R^{\bullet}$ ).<sup>2,17</sup>



**Esquema 18:** Mecanismo de adición de radicales generados a partir de xantatos sobre alquenos.



## Ventajas del uso de xantatos como fuente de radicales

Este tipo de moléculas, ha sido empleado y analizado por numerosos grupos de investigación, debido a que prepararlos a partir de un halogenuro o tosilato con la sal de xantogenato de potasio a través de una **S<sub>N</sub>2**, es un proceso muy fácil, además de que el costo de la sal va de los 2 a 5 \$US/Kg, un precio muy accesible. Sin embargo, lo que realmente destaca en el empleo de xantatos, son las peculiaridades en su mecanismo de reacción a diferencia de otra fuente de radicales, como lo pueden ser los halogenuros.<sup>2</sup>

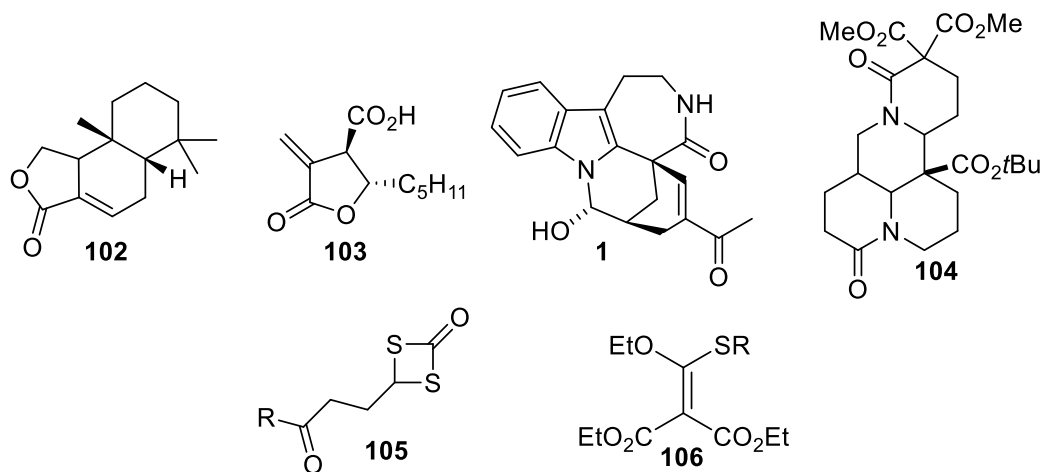
Este tipo de metodologías ofrece ventajas, cómo:

- Permite un almacenamiento reversible de los radicales en una forma no reactiva, incrementando el tiempo de vida de los radicales. Inclusive en medios concentrados, lo cual ayuda a que se lleven a cabo procesos que se ven cinéticamente desfavorecidos, como las adiciones radicalarias bimoléculares sobre olefinas inactivadas.
- El llamado equilibrio “degenerado”, además de que permite almacenar a R<sup>•</sup>, libera a otro radical similar. Provocando una presencia constante, pero en bajas concentraciones de R<sup>•</sup>, lo cual ayuda a disminuir reacciones no deseadas como las dimerizaciones o desproporciones.
- El proceso experimental es simple, muchas de estas reacciones no necesitan condiciones inertes o algún tipo de tratamiento después de que finaliza el tiempo de reacción, sólo evaporar el disolvente y purificar el crudo.
- Una gran variedad de disolventes polares, incluyendo agua, pueden ser usados.
- Las reacciones pueden darse en medios diluidos para favorecer reacciones intramoleculares, y también en medios concentrados (1-5 M) para reacciones intermoleculares. Inclusive, puede prescindirse del disolvente, ya que los mismos xantatos pueden funcionar como disolvente.
- La mayoría de reacciones tienen condiciones suaves de reacción, ya que el calentamiento que requiere el iniciador radicalario, solo es aplicado 20 min en el caso de transferencias de grupo xantato.

- Una gran variedad de grupos funcionales tolera a los ditiocarbonilos.
- El grupo xantato de un compuesto puede ser removido fácilmente con condiciones libres de metales pesados. Por otro lado, se puede aprovechar el ditiocarbonato para una segunda reacción radicalaria o ser empleado para construir otros bloques en donde se incluya el azufre.

## Aplicaciones de xantatos en química orgánica

Las características de los xantatos han sido aprovechadas por grupos de investigación para diferentes objetivos como la síntesis total o parcial de varias moléculas como la cinamolida (**102**) (una clase de terpeno originalmente extraído de *Cinnamosma fragans*),<sup>27</sup> metilenolactocina (**103**) (un tipo de antibiótico  $\alpha$ -metiliden- $\gamma$ -butirolactonas),<sup>27</sup> tronocarpina (**1**) (un alcaloide extraído de *Tabernaemontana corymbosa*),<sup>28,29</sup> matrina (**104**) (un alcaloide encontrado en *Sophora flavensces*),<sup>30,31</sup> entre otras. También son empleados para la síntesis de heterociclos como furanos, tiofenos y pirroles. De igual forma se puede sintetizar moléculas un tanto extrañas como las 1,3-ditioetanonas **105**<sup>32</sup> o monotioacetales de cetena **106**,<sup>33</sup> cuya química aún no ha sido investigada a fondo.

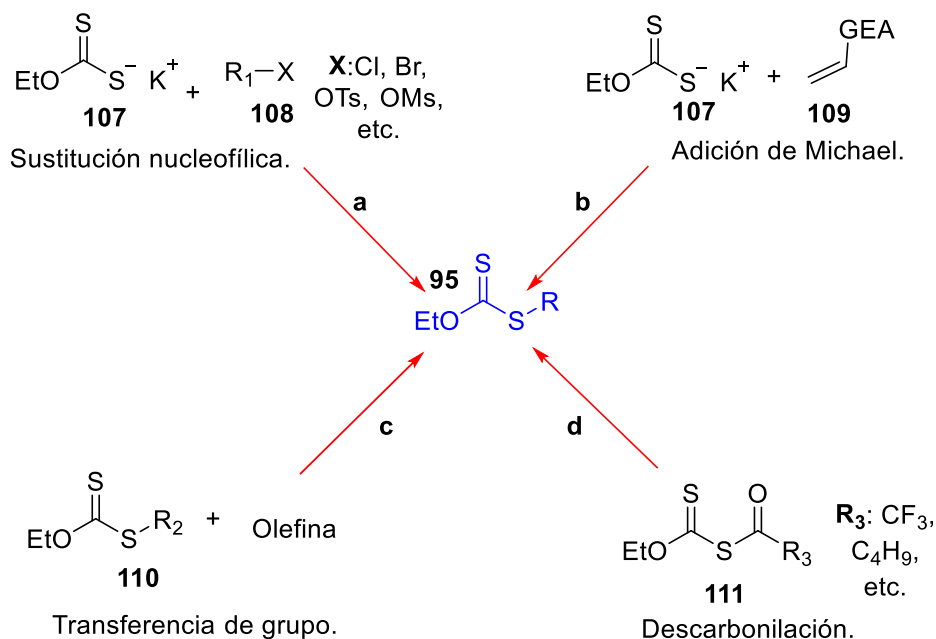


**Figura 8:** Aplicaciones de xantatos en química orgánica.

Se han creado metodologías donde a través de adiciones radical oxidativas se logra funcionalizar selectivamente moléculas (cumarinas, flavonas, imidazopiridinas, dimetiluracilo, derivados de indoles y pirroles) (**Esquema 14**) que presentan actividad biológica o que se llegan a usar como biomarcadores. Esto con la finalidad de mejorar sus características fisicoquímicas que ayuden a un mejor desempeño en la reacción. En este contexto, una de las más notables aplicaciones ha sido el uso de xantatos para la creación de rutas sintéticas de compuestos organofluorados. La importancia radica en que este tipo de compuestos poseen mejor lipofilidad y estabilidad metabólica, además de que el 30% de las moléculas empleadas como fármacos o agroquímicos tienen al menos un átomo de fluor. Por lo tanto, las adiciones de radicales a fluoroalquenos, las reacciones con xantatos sustituidos con  $CF_2X$ , incluso la adición del radical trifluorometilo sobre dobles ligaduras, resultan el uso de los xantatos dentro de la química orgánica.<sup>33</sup>

### **Preparación de xantatos**

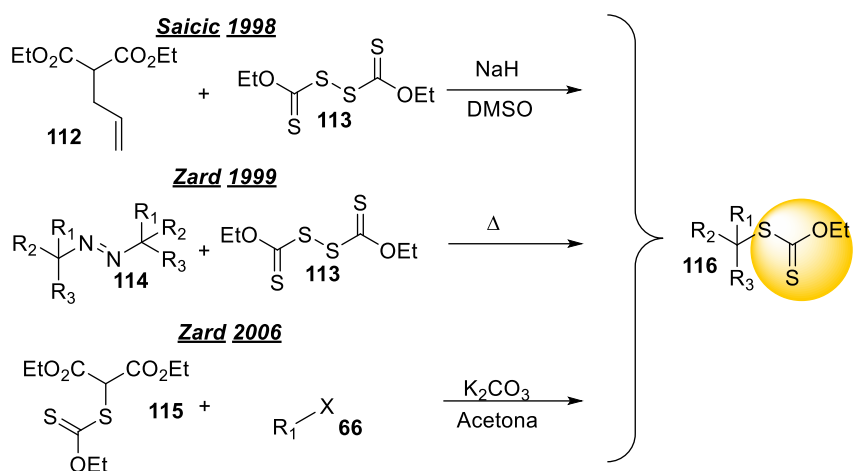
Existe una gran variedad estructural de xantatos, gracias a los distintos métodos de preparación que existen **Esquema 19**, por ejemplo: el método de sustitución nucleofílica **a** con el xantogenato de potasio (**107**); adiciones tipo Michael **b** con la misma sal, pero en un medio ácido para evitar la reversibilidad de la reacción; transferencia de grupo xantato es también una alternativa **c**; formación de intermediarios *S*- acil xantatos **111**, que a través de irradiación con lámpara de tungsteno, existe una reacción radicalaria de descarbonilación, que puede generar radicales más estables como es el caso de trifluoroetilo y *tert*-butilo **d**. Cabe resaltar que el grupo *O*-etilo del ditiocarbonilo se puede modificar por algún otro sustituyente si es requerido.<sup>17</sup>



**Esquema 19:** Preparación de xantatos.

## Xantatos terciarios

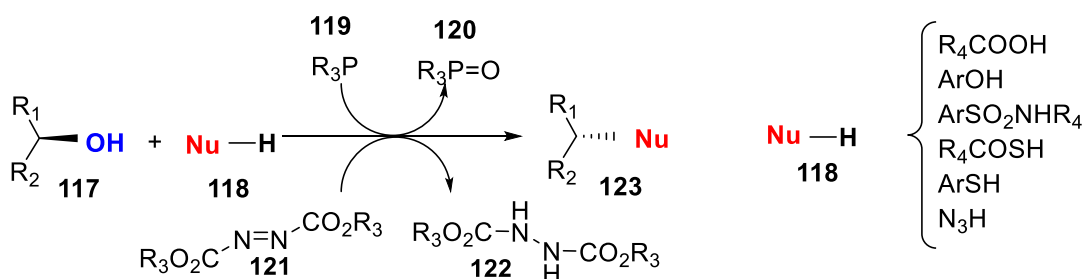
La preparación de xantatos primarios y secundarios, usualmente se lleva a cabo con una reacción de sustitución nucleofílica entre el halogenuro de alquilo con la sal potásica del ditiocarbonato de O-etilo. Este método no funciona con haluros de alquilo terciarios, debido al impedimento estérico. Otras metodologías se han desarrollado desde entonces para obtener este tipo de sustratos. En 1998 Saicic y colaboradores, reportaron la formación del enolato del 2-alilmalonato de dietilo (**112**) y su adición sobre uno de los átomos de azufre del *bis* (ditiocarbonato) de dietilo (**113**), para obtener el 2-alil-2-(etoxicarbonotioiltio) malonato de dietilo en un 50% de rendimiento.<sup>36</sup> Posteriormente, en 1999 y 2006 Zard presentó dos nuevas rutas, la primera a partir de un mecanismo tipo Barton-McCombie usando azocompuestos **114** que por termólisis generan nitrógeno molecular y radicales terciarios, los cuales se adicionan sobre uno de los átomos de azufre del *bis* (ditiocarbonato) de dietilo (**113**);<sup>37</sup> la segunda, resulta en una implementación del 2-(etoxicarbonotioiltio) malonato de dietilo (**115**) en una reacción tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  con un halogenuro de alquilo **66** (Esquema 20).<sup>33</sup>



**Esquema 20:** Preparación de xantatos terciarios.

## Reacción de Mitsunobu

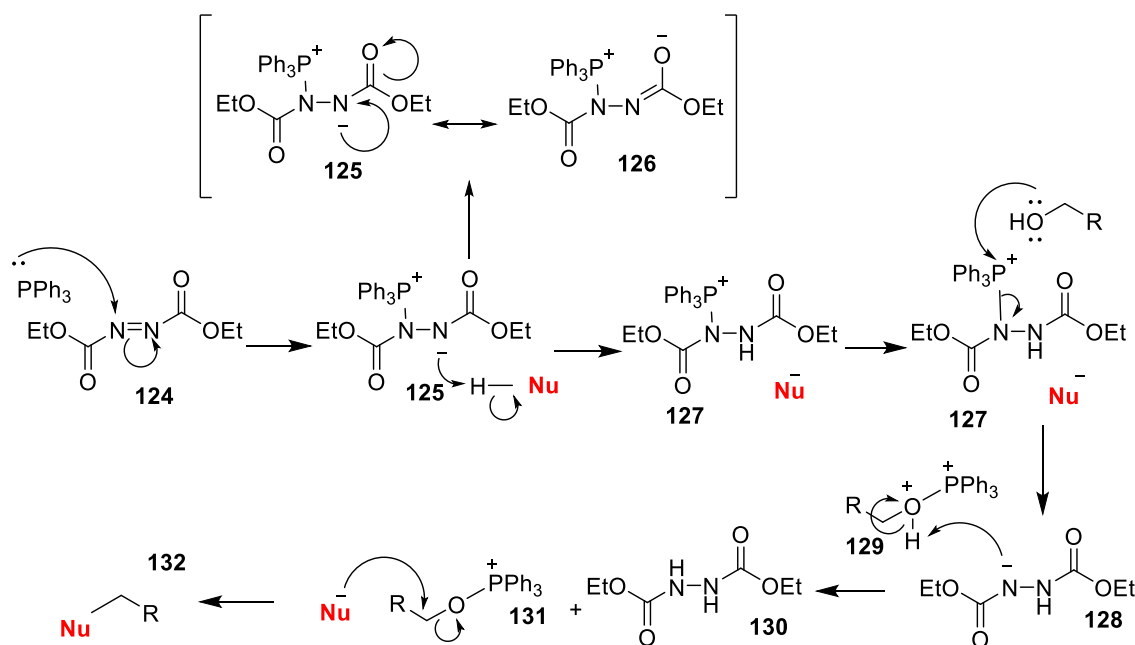
Esta reacción fue descubierta por Oyo Mitsunobu en 1967, quien reportó la inversión completa en la estereoquímica de un alcohol secundario. La reacción de Mitsunobu (**Esquema 21**) consiste en la sustitución deshidratante entre un alcohol primario o secundario (en algunos casos terciario) con un pronucleófilo **118**, el cual es controlado en la reacción por el dialquilazodicarboxilato **121** y una triarilfosfina **119**.<sup>38</sup> Algunas de sus aplicaciones son la síntesis de vinil aziridinas<sup>39</sup>, esterificaciones con alcoholes o tioles, síntesis enantioselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos<sup>40</sup> y síntesis de arilcromanos.<sup>41</sup>



**Esquema 21:** Reacción general de Mitsunobu.

## Mecanismo de reacción

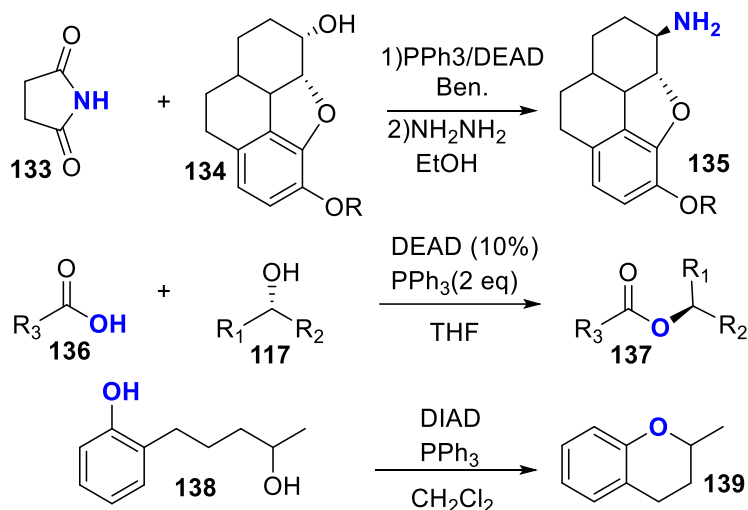
En la reacción de Mitsunobu es importante el carácter nucleofílico de las fosfinas y sus fuertes enlaces fósforo-oxígeno. La reacción comienza con un ataque de la trifenilfosfina sobre un enlace  $\pi$  débil nitrógeno-nitrógeno del azodicarboxilato **124**, dejando un anión que será estabilizado por uno de los grupos éster **125** y **126**. Posteriormente, el anión formado ayudará a remover el protón "ácido" del nucleófilo (**NuH**). En el siguiente paso, un par de electrones no enlazantes del oxígeno atacará al fósforo con una carga formal positiva y crearán a un segundo anión **128**, quien remueve el protón del intermediario **129** dando una especie altamente electrofílica **131**, así como la forma reducida del azodicarboxilato **130**. Finalmente, el óxido de fosfina es un buen grupo saliente, por lo que un mecanismo clásico de  $S_N2$  se dará entre el nucleófilo (**Nu**<sup>-</sup>) y la especie **131** (**Esquema 22**).<sup>16</sup>



**Esquema 22:** Mecanismo de reacción de la condensación de Mitsunobu.

La popularidad de esta reacción ha crecido gracias a las variaciones existentes para preparar una diversidad de moléculas a partir de alcoholes, reactivos que son naturalmente abundantes, baratos y con una enorme variedad estructural. Sin embargo, estos grupos funcionales no son buenos grupos salientes para usarse en reacciones típicas de sustitución. La reacción de Mitsunobu ofrece condiciones suaves, neutras y generalmente se desarrollan en una temperatura de 0°C, además de que se pueden usar una gran variedad de disolventes como THF, éter dietílico, diclorometano o tolueno. En algunos casos sí se requieren disolventes más polares, se pueden usar acetato de etilo o DMF.

Entre los atractivos de esta reacción resalta la gran variedad de pronucleófilos que se pueden emplear como: ácidos(tio) carboxílicos, tiofenoles, imidas y sulfonamidas que permitan la formación de enlaces C-O, C-S y C-N. Esta reacción también permite la formación de enlaces C-C. Sin embargo, para que esto pueda suceder el  $pK_a$  del pronucleófilo debe de ser de 11 o menor, ya que la especie de betaína que se forma entre la trifenilfosfina y el azodicarboxilato tiene un valor de  $pK_a$  que ronda las 13 unidades, lo que provoca la remoción del protón ácido del pronucleófilo, de otra manera el azodicarboxilato se alquilaría. En el **Esquema 23** se muestran algunos pronucleófilos. En el caso de la ftalimida (**133**), es usada para sintetizar aminas primarias **135**,<sup>38</sup> los ácidos **136** son empleados para la generación de ésteres con estereoquímica definida **137**,<sup>38</sup> mientras que los fenoles **138** mediante reacciones intramoleculares pueden formar esqueletos tipo cromanos (**139**) presentes en fármacos y productos naturales.<sup>41</sup>

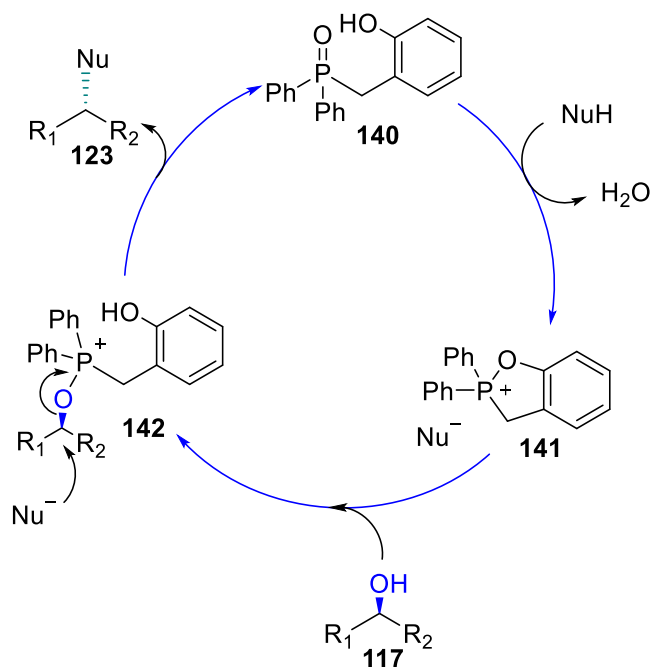


**Esquema 22:** Aplicaciones de la reacción de Mitsunobu.

Como se puede observar, la reacción de Mitsunobu es una potente herramienta sintética, sin embargo, esta no resulta ser del todo ideal, puesto que se necesitan agentes químicos adicionales para poder activar su mecanismo. Además de que emplea reactivos tóxicos (azocompuestos y fosfinas) en cantidades estequiométricas y en algunos casos complicadas purificaciones. Es por ello que desde hace algunos años varios grupos de investigación se han dado a la tarea de buscar vertientes de reacción que permitan una  $S_N2$  deshidratante, por ejemplo: a partir de alcoholes  $\pi$  activados, junto con catalizadores como ácidos de Brönsted o Lewis.<sup>42</sup> Sin embargo, en muchos casos el mecanismo de estas condiciones se daba por el carbocatión estabilizado que obviamente generaba una mezcla racémica. Mejores resultados se dieron bajo un mecanismo de sustitución llamado “préstamo de hidrógeno” que conlleva la oxidación del alcohol, seguida de la condensación con el nucleófilo y posteriormente la reducción para obtener el producto deseado con la estereoselectividad deseada.<sup>43</sup> Otra de las vertientes que se ha buscado es la catálisis de esta reacción, que pueda regenerar al azodicarboxilato con algún oxidante o reductores que puedan convertir el óxido de fosfina en la fosfina inicial. Empero el uso de los agentes oxidantes y reductores ayudan a regenerar los azodicarboxilatos y las fosfinas se deben de usar en cantidades estequiométricas.<sup>44</sup>



Recientemente Denton y colaboradores, lograron realizar el primer proceso catalítico redox neutro en la reacción de Mitsunobu. Esto gracias a la planeación y desarrollo de su catalizador de óxido de fosfina **140**, el cual contiene un grupo fenólico que habilita su función catalítica y la característica de que el fósforo (V) no cambia su estado de oxidación. El ciclo comienza con un paso de deshidratación, gracias a la acidez del protón del pronucleófilo y a la ciclación que realiza el grupo fenol en el átomo de fósforo. Después el ciclo **141** de cinco miembros sufrirá una apertura debido al ataque del alcohol y generará el par iónico nucleófilo-alcoxilfosfonio **142**, para que el nucleófilo haga la sustitución y así se regenere el catalizador. <sup>45,46</sup>



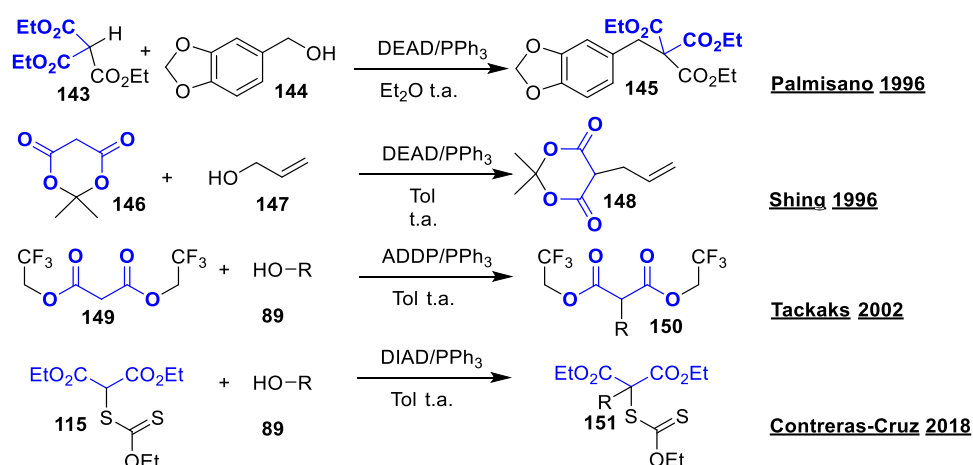
**Esquema 23:** Catálisis en la reacción de Mitsunobu.

## Malonatos como pronucleófilos

Es conocido que cualquier compuesto con un grupo funcional electroattractor, con al menos un enlace  $\pi$  adyacente a un carbono saturado, puede perder un átomo de hidrógeno y formar un enol en solución neutra o ácida, además pueden generar al ion enolato en una solución básica (a excepción de ácidos carboxílicos, amidas primarias y secundarias). Estos enoles y enolatos se comportan como nucleófilos,

una vez que el protón alfa es removido. Sin embargo, la acidez de estos es baja y depende de la estabilización del anión resultante. Los hidrógenos alfa de un aldehído, cetona y éster presentan un  $pK_a$  de 17, 20 y 22, respectivamente.

En el caso de los ésteres malónicos, es razonable que su valor de  $pK_a$  baje a 13.3, puesto que tiene dos carbonilos adyacentes. Sin embargo, la reacción de Mitsunobu requiere pronucleófilos, aún más ácidos. En 1996 el grupo de investigación de Shing empleó el ácido de Meldrum (**146**) (**Esquema 24**) como uno de los primeros nucleófilos en la condensación de Mitsunobu.<sup>47</sup> Esto para generar enlaces C-C, gracias a la acidez de sus protones, se llegó a demostrar su efectividad en monoalquilaciones y sobre todo en dialquilaciones con alcoholes primarios alílicos, así como en alcoholes metilarílicos. En ese mismo año, Palmisano y colaboradores describieron la utilidad de metantricarboxilato de trietilo (**143**) en condiciones clásicas de Mitsunobu.<sup>48</sup> Posteriormente, en 2002 Tackaks demostró que con el *bis*-malonato de 2,2,2-trifluoroetilo (**149**), se mejora la naturaleza electroattractora para convertir los malonatos en nucleófilos más efectivos en este tipo de condensaciones, sin obtener O-alkilaciones o dialquilaciones no deseadas.<sup>49</sup> En 2018, el grupo de investigación de Miranda comenzó a usar el 2-(etoxicarboniltio)malonato de dietilo (**115**) como pronucleófilo, junto con una gran variedad de alcoholes primarios en la reacción de Mitsunobu, generando buenos rendimientos en la formación de los xantatos terciarios.<sup>3</sup>

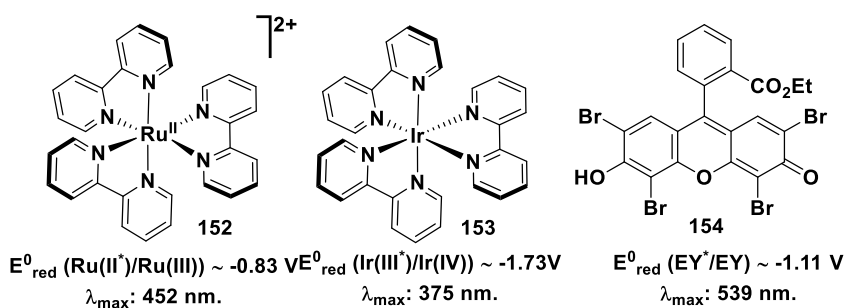


## Fotocatálisis

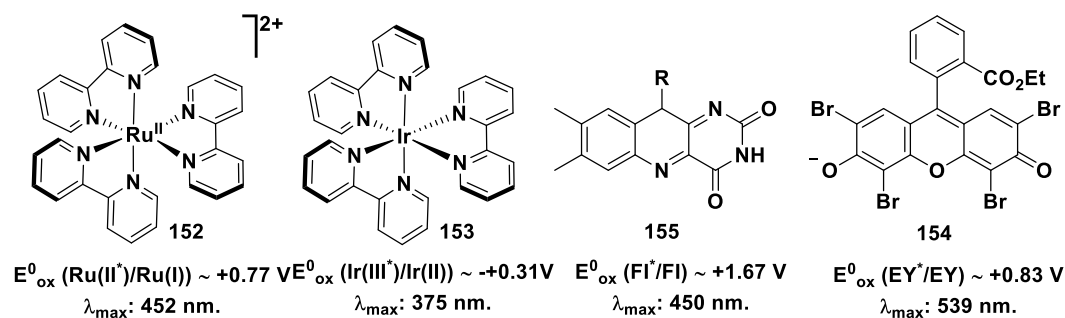
La catálisis es un concepto creado por Berzelius en 1836, quien describió que un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción y que puede recuperarse al final sin sufrir ningún tipo de modificación. Su función principal en el medio de reacción es proporcionar un mecanismo adicional con una energía de activación menor a la del mecanismo convencional, para que los sustratos puedan transformarse en productos finales. En este sentido la fotocatalisis se refiere a un proceso que requiere luz (fotones) como un suministro de energía, además de cantidades “catalíticas” de un fotocatalizador que acelere la formación de sustancias reactivas como radicales libres.<sup>50</sup>

## Fotocatalizador

Los fotocatalizadores son moléculas que entre otras características cuentan con varios sitios cromóforos que permiten la absorción de luz visible. Existe una gran variedad de fotocatalizadores; algunos son compuestos naturales como lo son la flavina (**155**) (**Figura 10**) y riboflavina, nucleótidos esenciales en el metabolismo de lípidos carbohidratos y proteínas; moléculas empleadas en el área clínica como colorantes para tinciones y pruebas ELISA, tal es el caso de la rodamina 6G y eosina-Y (**154**) (**Figura 9**), respectivamente; y recientemente, los más empleados son compuestos de coordinación de metales, normalmente  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ir}^{\text{III}}$  o  $\text{Ru}^{\text{II}}$  y ligantes hechos a partir de bipyridinas o fenilpiridinas.<sup>51</sup>

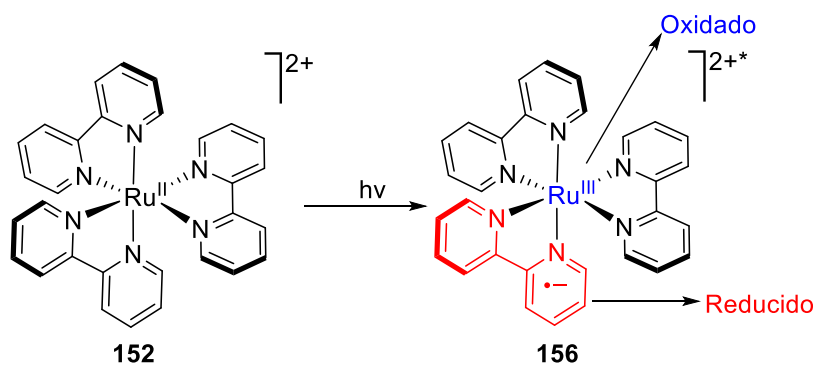


**Figura 9:** Ejemplos de fotocatalizadores empleados para foto-reducciones.



**Figura 11:** Ejemplos de fotocatalizadores empleados para foto-oxidaciones.

Hay distintos modos en los que estos compuestos pueden activar a un sistema o mejor dicho, en los que puede convertir la luz en energía química; por ejemplo: a través de la transferencia de energía, excitación organometálica, o las transferencias de átomos. En este sentido, la forma que más se ha indagado para llevar a cabo transformaciones sintéticas útiles es la llamada “catálisis fotoredox”.<sup>52</sup> En principio, los fotocatalizadores tienen la ventaja de absorber luz visible, a diferencia de la mayoría de moléculas orgánicas. Una vez que son irradiados, los fotones inducen al fotocatalizador a un estado excitado, en el cual hay una promoción de un electrón que se encontraba en un orbital del metal (orbital ocupado de baja energía) a otro orbital del ligante (orbital desocupado de alta energía). Visto de otra forma ocurre una oxidación “foto-inducida” del metal y simultáneamente una reducción del ligante. A este proceso se le nombra transferencia de energía del metal al ligante (**152**) y da pauta a un proceso exoergónico llamado “Transferencia monoeléctronica” hacia o de parte de algún sustrato para generar radicales (**Esquema 25**).<sup>53</sup>



**Esquema 25:** Transferencia fotoinducida de energía del metal al ligante en  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ .

Para garantizar que el fotocatalizador pase al estado excitado, este debería de poseer ciertas características ideales como: absorción en un amplio rango de longitudes de onda, asegurando que el sustrato no lo haga, el rendimiento de excitación debe ser tan alto como sea posible, el tiempo de vida del estado excitado debe ir de nanosegundos a microsegundos, tener un comportamiento redox reversible, fácil de sintetizar y modificar, para cambiar propiedades fotofísicas y físicas.

Una manera más fácil de predecir qué tan plausible es la reacción con un fotocatalizador, en vez de contemplar la cinética y termodinámica del sistema de interés, es observar los potenciales estándar redox que ofrecen cada uno de los fotocatalizadores, así como los reactivos involucrados, ya que como en el caso del  $\Delta G$ , el  $E^\circ$  puede vislumbrar hacia qué lado se desplaza la reacción redox.

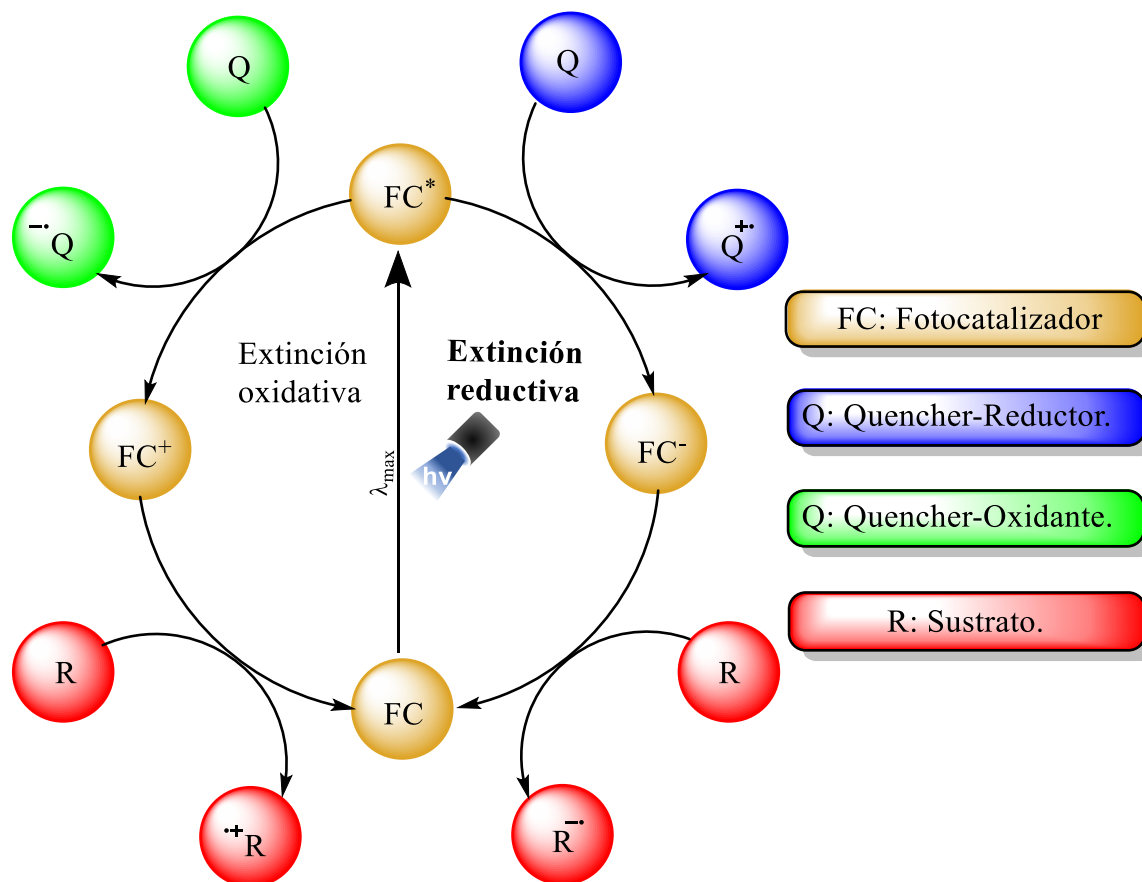
Es fácil notar que la presencia de grupos electroattractores en el ligando los hacen más fáciles de reducir, mientras que al metal lo hacen más difícil de oxidar. Por otro lado, si los sustituyentes en el ligando son electrodonadores, ocurre lo contrario.<sup>53,54</sup>

## Mecanismos de fotocatalisis

Como ya se ha mencionado, los catalizadores generan un mecanismo alterno de menor energía para que la reacción pueda acelerarse. En el caso de los fotocatalizadores, después de que se irradian con luz, llegan a un estado excitado y pueden existir tres escenarios: dos de ellos se explican en el **Esquema 26**. En el primer caso el fotocatalizador excitado ( $FC^*$ ), se encontrará con un reactivo de sacrificio electrodonador (típicamente aminas o ácido ascórbico) generando un radical catiónico del reactivo de sacrificio en cuestión, más el fotocatalizador en un estado reducido, el cual posteriormente puede transferir un electrón al sustrato R para regenerarse. El radical aniónico del sustrato podría participar en reacciones subsecuentes con otros reactivos. A este ciclo se le considera de “extinción reductiva”. De igual manera si el  $FC^*$  reacciona con un reactivo de sacrificio, pero de un carácter electroattractor (típicamente oxígeno o peroxodisulfato) generará un

radical aniónico más el fotocatalizador oxidado, que después reducirá al sustrato y regenerará la especie catalítica. Este proceso es llamado de “extinción oxidativa”.

Los ciclos fotocatalíticos que incluyen los pasos de oxidación y reducción sin algún tipo de reactivo de sacrificio son nombrados “redox neutros”.<sup>54</sup>



Esquema 26: Ciclos fotocatalíticos de extinción oxidativa y reductiva.

## Aplicaciones de la fotocatálisis

En años recientes la fotocatálisis ha resurgido y se ha convertido en una de las herramientas más usadas para la síntesis orgánica. En 1978, Kellogg mostró uno de los primeros usos en la reducción de iones de sulfonio en alcanos y tio-éteres, usando 1,4-dihidropiridinas *N*-sustituidas como agentes reductores y cantidades catalíticas de  $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ . En 1991, Okada y colaboradores propusieron el uso de  $[Ru(bpy)_3]Cl_2$  y *N*-(aciloxi) ftalamidas para generar radicales alquilo, los cuales, se lograron adicionar sobre aceptores tipo Michael, además de llevar a cabo su funcionalización con átomos de cloro, hidrógeno y selenio.<sup>52</sup>

En los inicios del siglo XXI se ha observado un incremento bastante notorio en el número de publicaciones que describen el empleo de la catálisis fotoredox. Lo anterior puede deberse a que este tipo de catálisis cuenta con grandes ventajas, como que el acceso a una amplia gama de complejos de metal-polipiridinas y colorantes, ahora es más fácil. Además de que las especies excitadas de estos fotocatalizadores pueden actuar como oxidantes y/o reductores fuertes simultáneamente. Lo cual es una característica bastante destacable sobre las propiedades electroquímicas de tales compuestos. Por otro lado, esta cualidad ha llevado a investigar la combinación de la catálisis fotoredox con un segundo modo de activación catalítica, debido a que se puede generar una interdependencia entre ciclos catalíticos a través de la modulación de los estados de oxidación en los intermediarios catalíticos, previniendo la generación de cantidades excesivas de especies reactivas.

Varios modos de activación han tenido éxito en su combinación con la catálisis fotoredox, como: organocatálisis, organometálica y catálisis con ácidos de Lewis.<sup>52,55</sup>

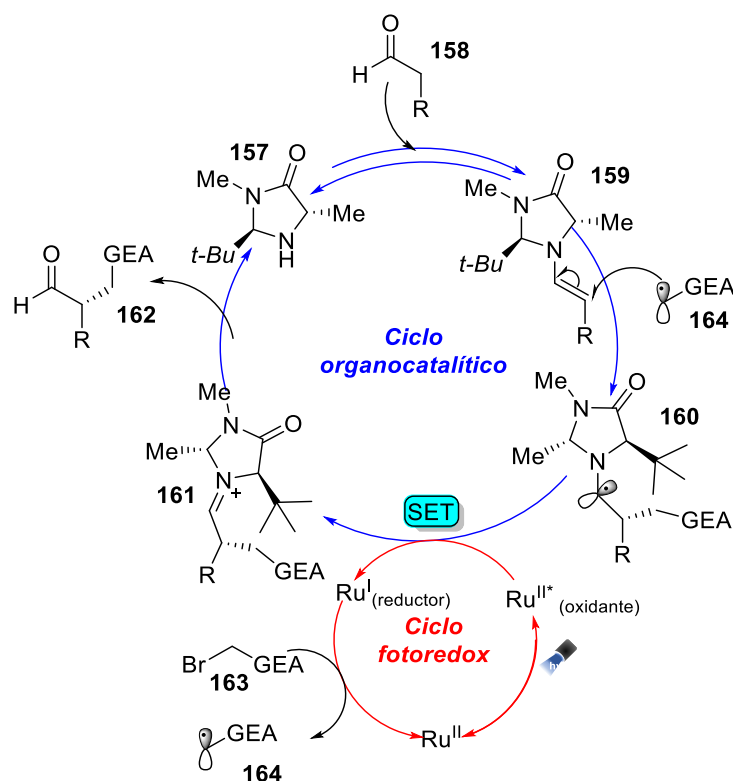
### **Catálisis Dual (fotoredox-organocatálisis)**

En 2008, el grupo de investigación de MacMillan logró utilizar dos sistemas catalíticos en una transformación sintética: la organocatálisis y la catálisis fotoredox. Por un lado, la organocatálisis facilita la formación de enlaces C-C, C-N y C-O con un gran enantioselectividad. Por otra parte, la catálisis fotoredox permite la formación de una gran variedad de radicales, con tan solo irradiar el sistema. Tal metodología permitió realizar  $\alpha$ -alquilaciones,  $\alpha$ -arilaciones y hasta  $\alpha$ -trifluoroalquilaciones en enantioselectivas.<sup>56</sup>

En el **Esquema 27** se explica cómo es que funciona esta catálisis dual. En el plano de la fotocatalisis, el  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  es irradiado por una variedad de longitudes de onda para generar al  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ , el cual actuará como un oxidante frente a un intermediario enamina **159** que fungirá el papel de reactivo de sacrificio y así obtener al potente reductor  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{1+}$ , quien realizará un proceso de transferencia

monoelectrónica al compuesto  $\alpha$ -carbonil halogenado **163**, regenerando a la especie catalítica y un radical electrodeficiente **164**.

Mientras tanto en el ciclo organocatalítico, la condensación entre el aldehído **158** y el catalizador imidazolidinona quiral **157** forma la enamina **159**, una doble ligadura rica en electrones. Como ya se ha mencionado, las interacciones SOMO de baja energía con HOMO son más favorables. En este caso hay una adición radicalaria de un radical electrofílico a una olefina activada, lo cual formará un radical rico en electrones (radical alfa a una amina) **160**, es decir una especie con una barrera de oxidación muy baja. Y es aquí donde convergen los dos ciclos catalíticos, a través de una transferencia monoelectrónica que arroja como productos al  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  y al ión iminio del organocatalizador **161**, el cual posteriormente se hidrolizará para generar al organocatalizador.



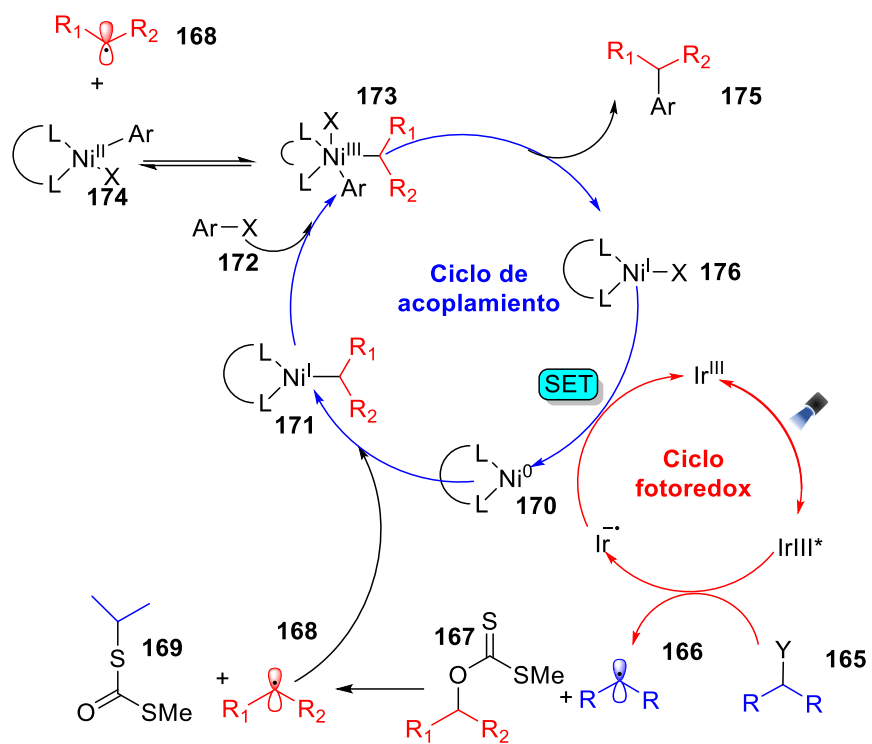
**Esquema 27:** Catálisis dual para la  $\alpha$ -alkilación enantioselectiva de aldehídos (catálisis fotoredox-organocatálisis).



## Catálisis Dual (fotoredox-organometálica)

En 2017, el grupo de investigación de Molander reportó el uso de xantatos de *O*-bencilo, preparados a partir de una gran gama de alcoholes, usándolos como radicales nucleófilos en acoplamientos  $Csp^3-Csp^2$  sobre catálisis dual Ni/fotoredox. En este trabajo se aprovecha que los compuestos trifluoroboranos generan radicales, a través de un ciclo fotocatalítico oxidativo. Estas dos características resultan importantes ya que los radicales precursores (alquilo) **166** logran adicionarse sobre el ditiocarbonilo **167** para poder iniciar la química radicalaria de xantatos y así generar los radicales que provienen de la estructura del alcohol **168**. Además, la catálisis fotoredox reemplaza a otras metodologías que emplean condiciones pirofóricas como el uso de  $Et_3B/O_2$  y su ciclo oxidativo empata exactamente con el mecanismo de acoplamiento con níquel.<sup>57</sup>

Como se ilustra en el **Esquema 28**, el ciclo fotocatalítico reductivo de iridio genera los radicales precursores **166**, provenientes de trifluoroboranos, los cuales se adicionan sobre los xantatos, provocando la fragmentación del enlace C-O. Este nuevo radical se adicionará sobre el  $Ni^0$  **170**, para que, posteriormente ocurra una adición oxidativa del halogenuro de arilo **172**, provocando una especie de  $Ni^{III}$  (**173**) que en equilibrio con otra especie de  $Ni^{II}$  **174** se realiza la adición del radical sobre el arilo y se da una eliminación reductiva. El proceso de transferencia monoeléctrica ayuda a que el fotocatalizador se reduzca y regeneré al  $Ni^0$ .



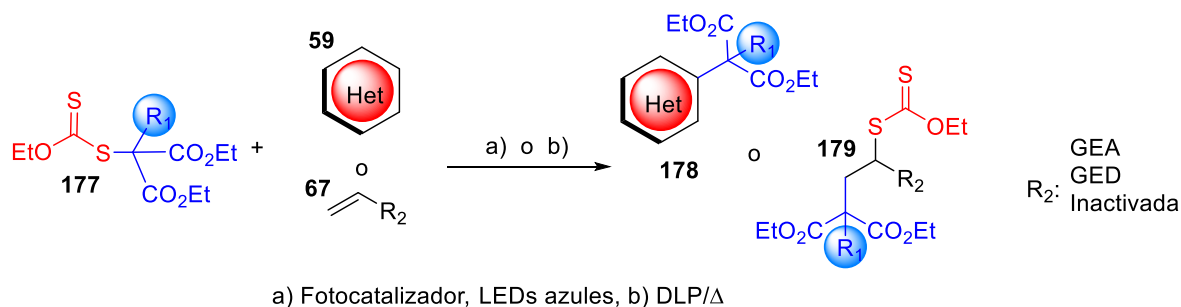
**Esquema 28:** Catálisis dual Ni/ fotoredox acoplamiento de  $Csp^3$ - $Csp^2$  (catálisis fotoredox-organometálica).

## Planteamiento del problema

El malonato de dialquilo es un sustrato ampliamente empleado dentro de la síntesis orgánica, debido a que muestra dos sitios susceptibles a reacciones de adición-eliminación, como son los carbonilos. Por otro lado, las funcionalizaciones de su C-2 resultan ser muy versátiles, gracias al  $pK_a$  de los protones. Recientemente, este grupo de moléculas se ha tratado de introducir de manera radicalaria dentro de varias plataformas, tanto para encontrar o mejorar alguna actividad biológica, hasta para que funcione como un bloque de construcción.

Es importante resaltar que tanto las reacciones de adición radical oxidativas, como de transferencia de grupo con radicales malonilterciarios, no han sido explorados sistemáticamente bajo la química de xantatos, debido a las pocas metodologías de síntesis reportadas. Es por ello que ahora que se cuenta con una metodología para preparar este tipo de precursores radicalarios se debe explorar las reacciones en las que comúnmente son utilizados.

En el presente trabajo se planteó la posibilidad de que los radicales malonilterciarios, puedan lograr adicionarse sobre sistemas  $\pi$  ricos en electrones, dadas sus características electrofílicas y así poder lograr una funcionalización C-H. Además, gracias a las ventajas que ofrece la química de xantatos, las reacciones de transferencia de grupo se podrían llevar a cabo con olefinas electrofílicas, nucleofílicas y no activadas.



**Esquema 29:** Reacciones generales de adición radical oxidativa y transferencia de grupo xantato con xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo

## **Hipótesis**

El empleo de xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo, generará radicales con características electrofílicas y aumentará el tiempo de vida media de estos para que reaccionen principalmente con sistemas  $\pi$  ricos en electrones, así como con alquenos desactivados, nucleofílicos o electrofílicos, en reacciones de adición radical oxidativa y transferencias de grupo xantato, bajo condiciones clásicas o fotocatalíticas.

## **Objetivo General**

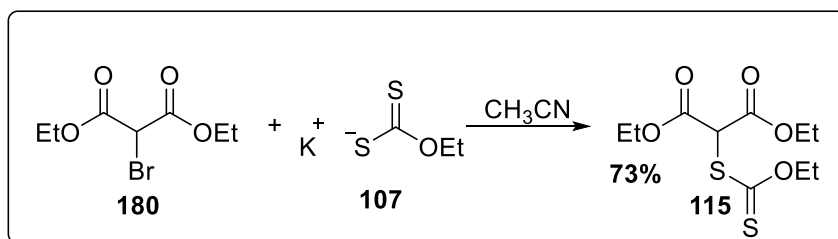
- Estudiar las reacciones de transferencias del grupo xantato en diferentes tipos de alquenos y adiciones radical oxidativas sobre heteroarenos, ocupando xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo.

## **Objetivos Particulares**

- Sintetizar mediante la reacción de Mitsunobu una variedad de xantatos terciarios a partir del 2-(etoxicarbonililtio) malonato de dietilo y alcoholes primarios (metanol, butanol, 4-penten-1-ol, alcohol bencílico, alcohol-2-cloro bencílico, 2-(feniltio) etanol, 3-penten-1-ol.
- Encontrar las condiciones experimentales óptimas variando el fotocatalizador o iniciador radicalario, disolventes, tiempos de reacción y cantidades estequiométricas, para llevar a cabo las reacciones de transferencia de grupo xantato y adiciones radical oxidativas.
- Ensayar las reacciones de transferencia de grupo xantato y adiciones radical oxidativas, con diferentes xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo.
- Probar diferentes tipos de dobles ligaduras en la transferencia de grupo xantato.
- Probar diferentes heteroarenos (indol, pirrol, cafeína, imidazopiridina, cumarina, dimetiluracilo) en reacciones radical oxidativas.
- Determinar mediante técnicas espectroscópicas (RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, IR) y espectrométricas (EM) la identidad de los productos obtenidos.

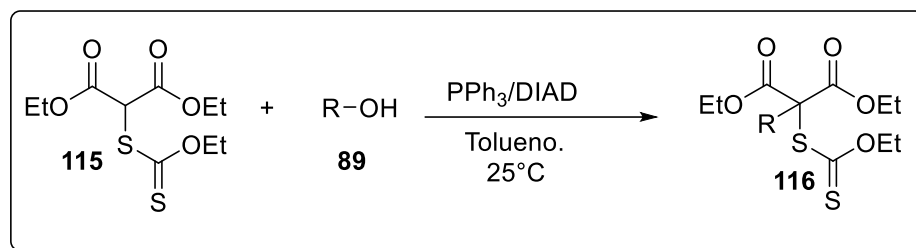
## Resultados y análisis

Como primera etapa del proyecto se sintetizó el 2-(etoxicarboniltio)malonato de dietilo (115), el cual fue obtenido con un 77% de rendimiento, bajo condiciones tipo  $S_N2$ , empleando 2-bromo malonato de dietilo (1 eq) (180) en un disolvente aprótico polar (acetonitrilo). Fue importante que antes y durante la adición del xantogenato de potasio (1.3 eq) (107), se mantuviera una temperatura de 0°C, ya que estas reacciones son comúnmente exotérmicas. También resulta importante no exceder por mucho el tiempo de reacción, para evitar la aparición de algunos subproductos.

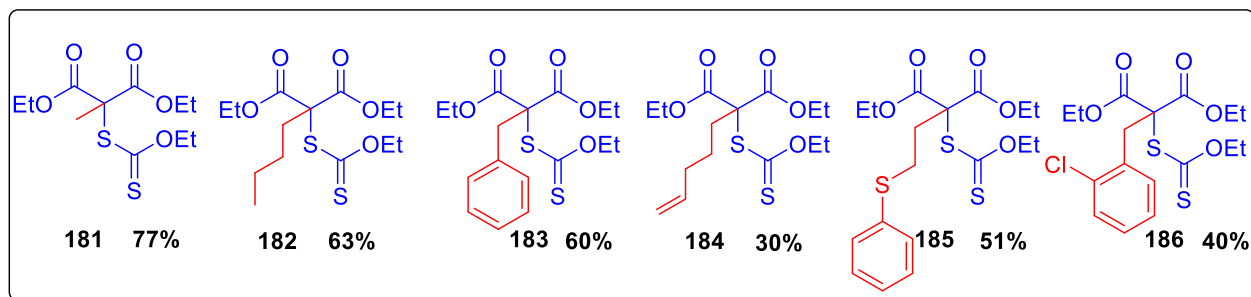


**Esquema 30:** Síntesis del 2-(etoxicarboniltio)malonato de dietilo (115).

Mediante una reacción de Mitsunobu, se logró sintetizar una variedad de xantatos terciarios para poder determinar su reactividad en adiciones radical oxidativas y reacciones de transferencia de grupo, variando la cadena del xantato. Se usó como pronucleófilo el 2-(etoxicarboniltio) malonato de dietilo (115) y los siguientes alcoholes: metanol, butanol, 4-penten-1-ol, alcohol bencílico, alcohol 2-cloro bencílico, 2-(feniltio) etanol y 3-penten-1-ol

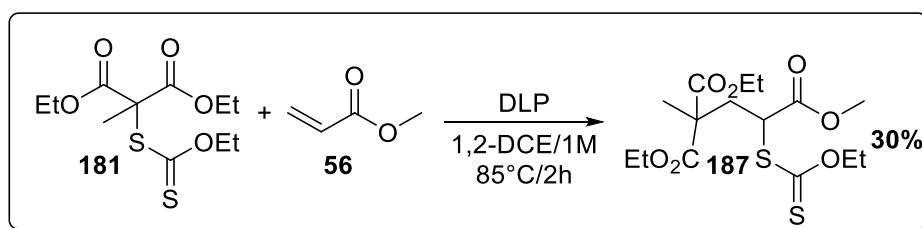


**Esquema 31:** Reacción de Mitsunobu empleada para la síntesis de xantatos terciarios.



**Figura 12:** Xantatos terciarios sintetizados.

Cómo segunda etapa del proyecto, se comenzaron a emplear algunas metodologías descritas en la literatura, destinadas a la transferencia de grupo xantato, esto para poder encontrar las condiciones más favorables.<sup>11,58</sup> Se decidió utilizar primeramente el 2-(etoxicarbonilthio)-2-metilmalonato de dietilo (**181**) debido a que es el xantato terciario con la cadena más sencilla, como trampa radicalaria se usó acrilato de metilo (**56**), DLP como iniciador radicalario y 1,2-dicloroetano como disolvente. La mezcla de reacción previamente desoxigenada a una concentración 1 M referente al xantato se sometió a un calentamiento de 85°C por dos horas. Pasado este tiempo, por cromatografía en capa fina se notó que el xantato terciario se había consumido y se llevó a cabo la formación de 3 nuevos productos, el producto de transferencia y dos posibles productos de dimerización, los cuales no fueron caracterizados. Solo se pudo obtener un 30 % del producto de transferencia **187**, sin embargo, fueron buenas noticias ya que se trató de la adición de un radical electrofílico sobre una doble ligadura electrofílica.



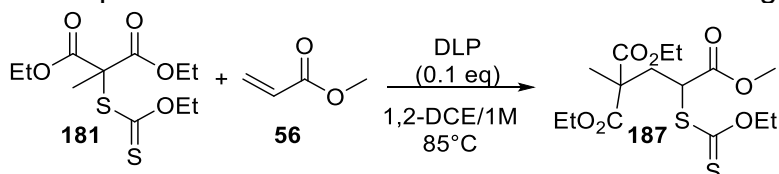
**Esquema 32:** Reacción de transferencia de grupo entre un xantato terciario y acrilato de metilo.

Con base en esta última observación se procedió a realizar un pequeño estudio de optimización (**Tabla 1**), probando otras dos metodologías para esta reacción piloto, una de ellas mediante la catálisis fotoredox, mientras que la otra ocupaba microondas con el fin de proporcionar la energía suficiente para la fragmentación

del DLP y así la reacción procediera. Con este último tipo de condiciones (**Exp 2<sup>b</sup>**) se notó un incremento en el rendimiento del producto. Los equivalentes de doble ligadura se incrementaron con la finalidad de que la constante de reacción de la adición aumentara, es decir que en el medio de reacción existiera más probabilidad de una interacción radical-doble ligadura. Sin embargo, los rendimientos del producto de transferencia fueron similares y una mayor aparición de subproductos se observó. El tiempo de reacción se comenzó a variar para evaluar en qué momento se consumía la materia prima, además, gracias a estos experimentos se notó que mientras más corto era el tiempo de reacción la formación de subproductos disminuía. El monitoreo por CCF reveló que la materia prima se había consumido en 15 min, sin embargo, la aparición de

otros productos permaneció y el rendimiento se mantuvo (**Tabla 1, Experimento 3**).

**Tabla 1:** Optimización de la reacción de transferencia de grupo.

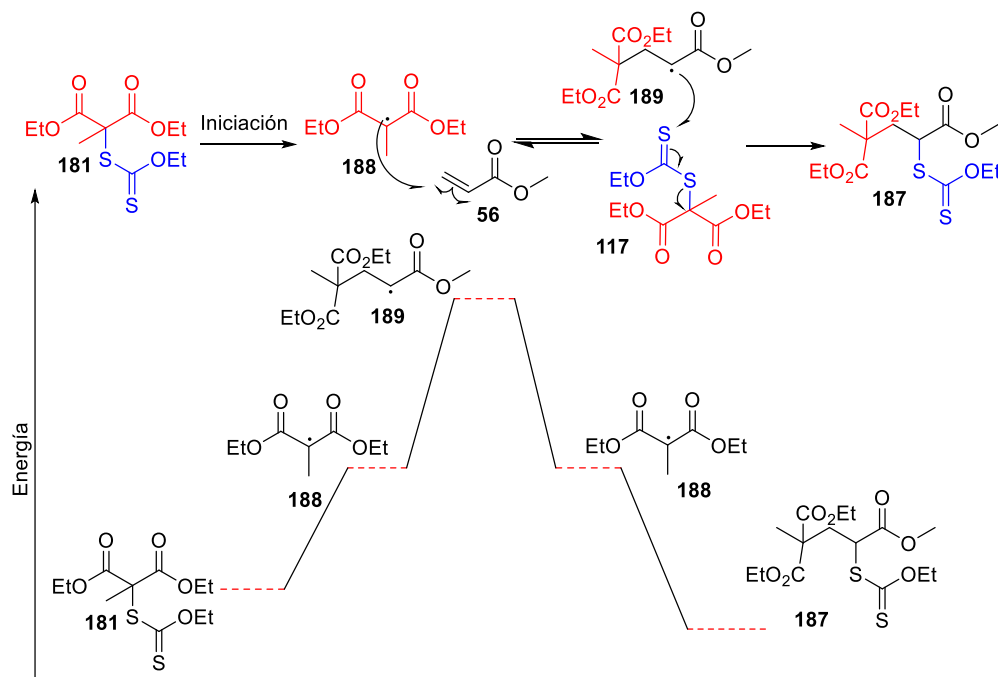


Exp.	Xan. (eq)	Acrilato de metilo (eq)	Tiempo (min)	Disolvente (0.1M)	Rend. (%)
1 <sup>a</sup>	1	2	120	1, 2-DCE	21%
2 <sup>b</sup>	1	2	25	1, 2-DCE	30%
3 <sup>b</sup>	1	2	15	1, 2-DCE	30%
4 <sup>b</sup>	1	3	15	1, 2-DCE	27%
5 <sup>b</sup>	1	4	15	1, 2-DCE	22%
6 <sup>c</sup>	1	2	15	1, 2-DCE	63%
7 <sup>d</sup>	1	2	120	1, 2-DCE	60%
8 <sup>e</sup>	1	3	18	1, 2-DCE	---

<sup>a</sup>: calentamiento en parrilla, 85 °C. <sup>b</sup>: irradiado por microondas, 85°C. <sup>c</sup>: irradiado por microondas, 85 °C, acrilato de metilo recién destilado. <sup>d</sup>: calentamiento en parrilla, 85 °C, acrilato de metilo recién destilado. <sup>e</sup>: fotocatalizador *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>, Luz azul (450-452 nm).

Un mejor rendimiento se obtuvo cuando se ocupó acrilato de metilo recién destilado, logrando un 60% (**Tabla 1, Experimento 6c**), esto quizás a que el tratamiento que se le da al acrilato antes de destilarlo, quite algunos de los ésteres de hidroquinona que contiene el reactivo y que fungen como antioxidantes. En este

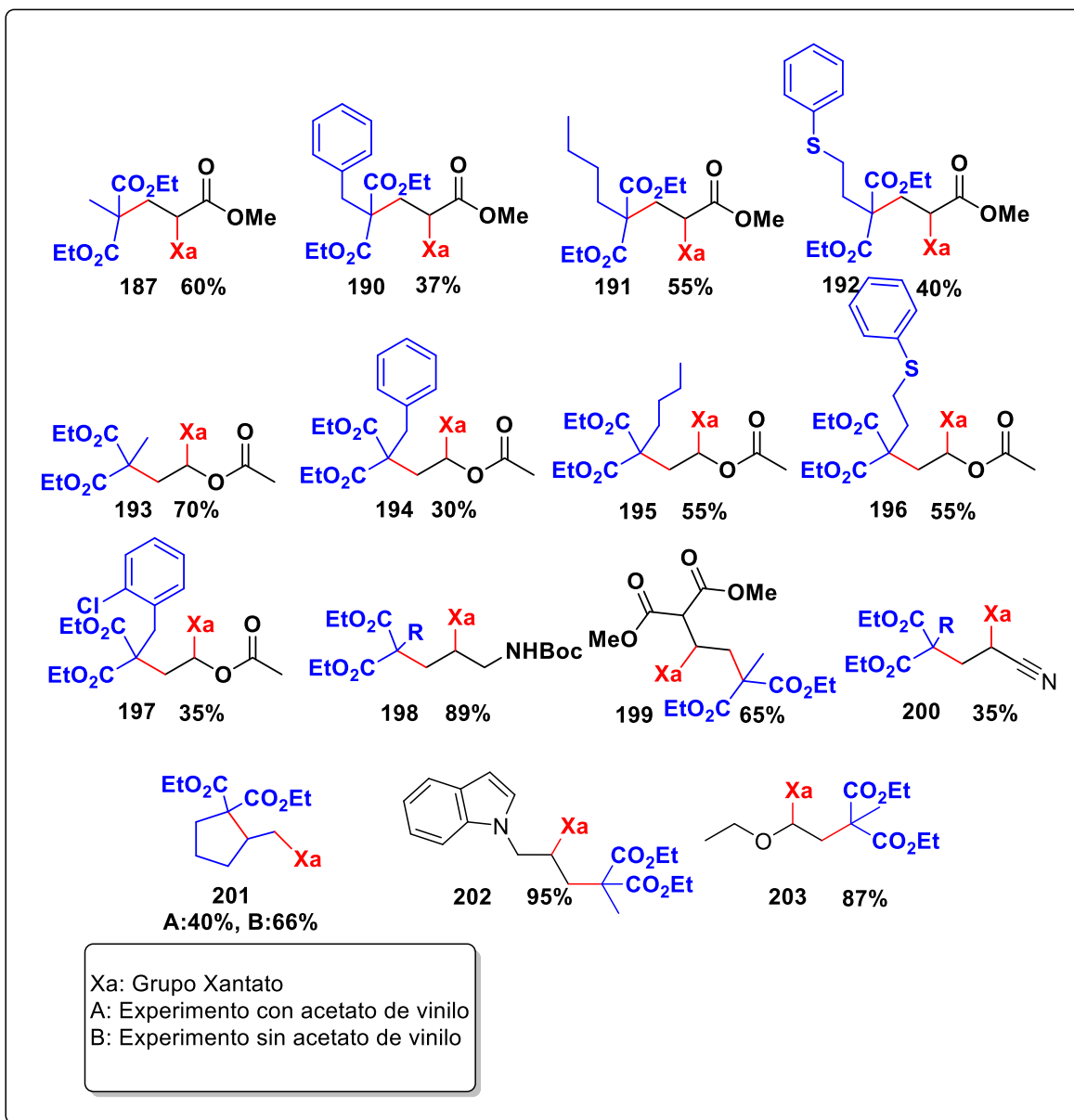
sentido un 60% resulta ser un rendimiento bastante notable, si se habla de una interacción radical con un SOMO de baja energía-LUMO. En el **Esquema 33** se ilustra el posible mecanismo y un estado de transición de la reacción que ayuda a explicar la fuerza motriz de la reacción para que se forme el producto de transferencia. El radical que se genera a partir del 2-(etoxicarbonil)tio-2-metilmalonato de dietilo (**188**) es un radical terciario, más estable que el radical **189** que se genera después de la adición sobre el acrilato de metilo, el cual es un radical secundario. Este radical reacciona con otra molécula de xantato para volver a generar al radical terciario y así poder estabilizar el sistema “energéticamente hablando”. Por otro lado, el radical **189**, también podría realizar la  $\beta$ -fragmentación y regenerar al radical terciario, como el equilibrio que se ilustra en el **Esquema 33**. Otro factor que se debe destacar la concentración en la que se lleva a cabo la reacción (1 M), lo cual favorece las interacciones intermoleculares y ayuda a que el radical **188** sea atrapado rápidamente por el xantato **117**, llevando a cabo la transferencia de grupo xantato.



**Esquema 33:** Mecanismo y estado de transición propuesto para las reacciones de transferencia de grupo.



Durante la búsqueda de condiciones se pudo observar que, tanto con calentamiento común como por irradiación con microondas, los rendimientos eran similares, siempre y cuando el acrilato estuviera recién destilado. La metodología por microondas ofrece un menor tiempo de reacción. Sin embargo, la mayoría de reacciones se llevaron a cabo sobre la parrilla de calentamiento. Con las condiciones optimizadas, se procedió a probar diferentes xantatos terciarios como lo son el **182**, **183** y **185**, con los cuales se pudo observar una diferencia en los rendimientos de los productos de transferencia que quizás se deba a cuestiones estéricas, a pesar de que, en la química radicalaria, este factor no es determinante.<sup>1,58,59</sup> Por otro lado, también se variaron las dobles ligaduras. Con el acrilonitrilo se logró obtener el producto de transferencia **200** en un 35%. Resultó interesante observar que al usar acetato de vinilo (doble ligadura nucleofílica), la interacción con el radical fue más favorable, arrojando mejores rendimientos. Esto debido a que existe primeramente una interacción entre un SOMO de baja energía y el HOMO del carbono terminal de la doble ligadura. El radical  $\alpha$  al oxígeno también resulta ser estable, pero es un SOMO de mayor energía por lo que una segunda interacción con el acetato de vinilo es menos probable y opta por realizar la transferencia de grupo. Otro ejemplo con olefinas activadas fue con el etil vinil éter, el cual dio un excelente rendimiento de **203** (87%).



**Figura 13:** Productos obtenidos de las reacciones de transferencia de grupo.

Se utilizaron alquenos activados y alquenos no activados, por ejemplo: la *N*-Boc alilamina, el alilmalonato de dimetilo y el *N*-alilindol los cuales funcionaron muy bien, al dar un 89% de **198**, 65% de **199** y 95% de **202** (**Figura 13**) de rendimiento, respectivamente. Cabe resaltar, que en la literatura se describe que las transferencias de grupo xantato con alquenos desactivados son eficientes, aunque los efectos polares no ayuden tanto. En principio los xantatos siempre mantienen

en el medio una concentración baja del radical y constante, permitiendo que aumente la constante de reacción de la adición ( $K_a$ ).<sup>17</sup> El compuesto **201** logró aislarse de la mezcla de reacción final en el que participaban el 2-(etoxicarboniltiltio)-2-(pent-4-enil) malonato de dietilo (**184**) y el acetato de vinilo. No se obtuvo un producto de transferencia sobre el acetato de vinilo, en vez de eso, se generó una ciclación intramolecular en un 40%, a pesar de que la concentración de la reacción debería mejorar las interacciones intermoleculares. Sin embargo, las reacciones intramoleculares siempre son más rápidas que las intermoleculares. Por otro lado, las constantes de velocidad de las ciclaciones *5-exo-trig* normalmente son más grandes que la *6-endo-trig*, es decir son el producto cinético, esto depende de también de los sustituyentes que se tengan en la doble ligadura o algunos heteroátomos que modifiquen ángulos de enlace y de esa manera la distancia para la interacción.<sup>60</sup> Otro experimento con esta misma materia prima **184** fue montado, pero esta vez sin la presencia de acetato de vinilo en el medio de reacción. El rendimiento aumento en un 26%, ya que, al estar en ausencia de una segunda trampa de radicales, la constante hacia la ciclación se terminó favoreciendo aún más.

Como la última etapa del proyecto se exploró la reacción de adición radical oxidativa con el fin de lograr funcionalizaciones C-H en diferentes heteroarenos. Trabajos previos de Miranda y Martínez, señalaban la adición radical oxidativa a partir del 2-(etoxicarboniltiltio)-2-metilmalonato de dietilo (**181**), sobre un par de núcleos de indol, bajo condiciones clásicas (calentamiento y adiciones constantes de DLP), con un rendimiento de 30%.<sup>28</sup> En 2017, Miranda también reportó la primera aplicación de catálisis fotoredox ocupando xantatos en reacciones de transferencia de grupo y adiciones radical oxidativas, por ello, las condiciones descritas también fueron utilizadas.<sup>12</sup>

A manera de prueba se hizo reaccionar el 2-(etoxicarboniltiltio)-2-metilmalonato de dietilo (**181**) y la *N*-Boc triptamina, con 2% de *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> en DMF (0.5 M). Se obtuvo el producto de adición en un 60% de rendimiento.

En el **Esquema 34** el ciclo que está dentro del recuadro rojo representa un ciclo neutro. Este mecanismo ha sido propuesto anteriormente en el grupo de

investigación, puesto que no se requirió de algún agente de sacrificio para lograr reacciones de transferencia o adiciones radical oxidativas.<sup>12</sup> El experimento con el cual se obtuvo el producto de adición **210-b (Figura 14)**, pudo haber seguido este proceso, el cual comienza cuando la irradiación de luz azul genera la transferencia de carga del metal al ligante en el *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>, llevando al fotocatalizador a un estado excitado. Este realizará el proceso de Transferencia monoeléctronica al xantato, generando un radical aniónico que posteriormente se fragmentará en el radical terciario electrodeficiente **205**. El radical se adicionará sobre el C-2 del indol, debido a que la energía del estado de transición está directamente relacionada con la estabilidad del intermediario radical formado, es decir, el radical bencílico **206** resulta ser más estable que el radical α al nitrógeno. Es importante mencionar que en este punto el proceso de adición podría ser reversible y generaría un equilibrio como el que se ilustra, ya que una beta fragmentación de **206** permitiría una rearomatización del sistema y de nuevo al radical terciario. Por otro lado, la oxidación del radical **206** puede ser llevada a cabo por la especie de Ir (IV) y así regresar al catalizador a su estado basal. El catión **207** sufrirá una rearomatización a través de una desprotonación para así obtener el producto de adición **208**.

Pensando en que las condiciones descritas previamente en la literatura eran las ideales para este tipo de funcionalizaciones,<sup>12</sup> se emplearon otros heteroareños como el indol, imidazopiridina y la cafeína. Sin embargo, en estos casos, los heterociclos se recuperaban y el xantato se consumía en el proceso. Con base en estos resultados se decidió indagar si el ciclo catalítico asociado a la transformación deseada involucraría un proceso de extinción reductiva en la desactivación (*quenching*) del fotocatalizador. En el campo de la fotocatalisis, es común el empleo de reactivos de sacrificio que comúnmente son aminas terciarias alifáticas, aromáticas<sup>61</sup> u organoboranos,<sup>62</sup> los cuales ayudan a que el fotocatalizador llegue a un potencial redox más bajo y así se logre llevar a cabo el proceso de transferencia monoeléctronica. También pueden promover la desprotonación y por consecuencia la rearomatización, independientemente de que entren en el ciclo o no. Para probar esa hipótesis, se usaron en experimentos diferentes la 4-metoxidifenilnilina (**Tabla 2-Exp 1**) y la 2,6-lutidina (**Tabla 2-Exp 2**), aminas que ya han sido reportadas en este tipo de reacciones.

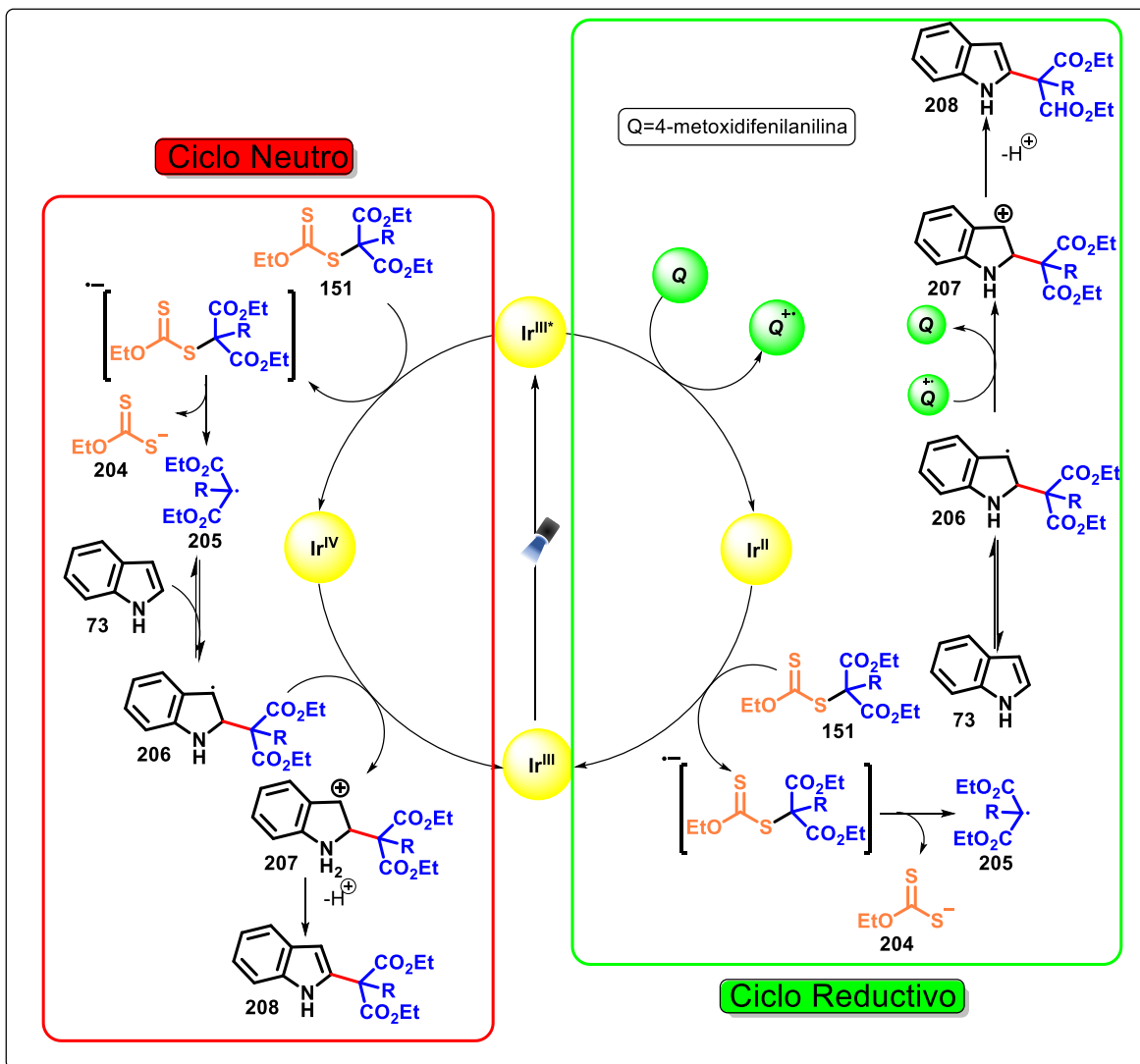
El producto de adición solo se pudo obtener con el uso de la primera amina, pudiendo sugerir una vía de extinción reductiva, como la que se describe en el recuadro verde del **Esquema 34**, donde una vez que el fotocatalizador se encuentra en un estado excitado será extinguido por la 4-metoxidifenilnilina, generando un radical catiónico y una especie de Ir (II) rica en electrones. Cabe resaltar que las aril aminas terciarias tienden a formar radicales catiónicos estables. Además grupos electrodonadores, como el metoxilo, les permiten una oxidación más fácil.<sup>63</sup> La especie de Ir (II) podría realizar el proceso de transferencia monoeléctronica, reduciendo al tiocarbonilo de la molécula de xantato **151**, regenerando al fotocatalizador y formando al radical terciario **205**. Después de la adición sobre el indol (**73**), la oxidación del radical **206** puede ser llevada a cabo por el radical catiónico de la 4-metoxidifenilnilina, a diferencia del ciclo neutro, o bien, puede ser oxidado por la especie excitada del fotocatalizador para reducir a este último y así continuar con otro ciclo.

Ensayos posteriores se montaron para poder llevar a cabo la optimización de las condiciones experimentales (**Tabla 2**). En el caso del experimento **3** se usó **Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>**, el cual fungiría como una base para desprotonar a **143**, generando al producto de adición y así demostrar si la 4-metoxidifenilnilina actuaba como un extintor reductivo o tenía el rol de una base. Los resultados de estos experimentos podrían sugerir que la arilamina actúa en el ciclo fotocatalítico reductivo. Cabe destacar que, aunque se realizaron algunas pruebas para poder saber si el ciclo es reductivo y apoyándonos en el cálculo del potencial redox a partir de los valores estándar que se encuentran en la literatura de *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> ( $E_{1/2}^{III*/II} = +0.31V$ )<sup>52</sup> y trifenilnilina (una especie similar al *quencher* usado) ( $E^{\circ}_{oxi} = 0.17V$ ),<sup>63</sup> lo cual nos dice que la reacción entre estos sí es espontánea, como lo muestra la **Ecuación 1**. Recordando que, si  $E^{\circ}_r > 0$ , la reacción será espontánea. Sin embargo, se deben de realizar otros experimentos analíticos para confirmar la vía de la reacción.

**Ecuación 1**

$$E^{\circ}_r = E^{\circ}_{red} - E^{\circ}_{ox}$$

$$E^{\circ}_r = 0.31 V - 0.17 V = 0.14 V$$

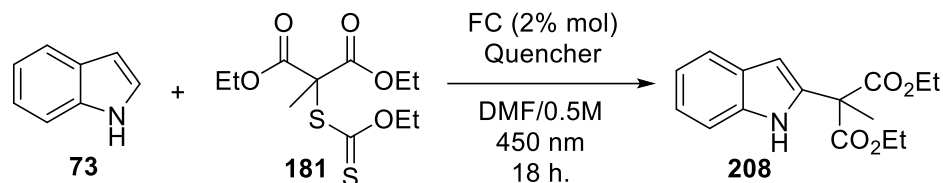


**Esquema 34:** Mecanismo propuesto para la adición radical oxidativa de los radicales malonil terciarios sobre el indol.

En otros ensayos se varió, el disolvente, extintores, y fotocatalizador, además de variar las cantidades estequiométricas de los reactivos (a excepción del fotocatalizador) con la finalidad de aumentar el rendimiento. El acetonitrilo (**Exp 11** y **12**) demostró no ser un disolvente óptimo para las reacciones, ya que solo procedieron en DMF y no hubo mejora en utilizar la DMF anhidra. Esto quizás se pueda deber a que la mezcla de reacción con DMF es homogénea, a diferencia del acetonitrilo, donde se notó que el fotocatalizador no se conseguía disolver. Al aumentar las cantidades estequiométricas de la trampa radicalaria (heterociclo)

(**Exp 6 y 7**) no se obtuvo un mejor rendimiento, tampoco al aumentar los equivalentes del precursor radicalario (xantato) (**Exp 4**).

**Tabla 2:** Optimización de condiciones para las reacciones de adición radical oxidativa.

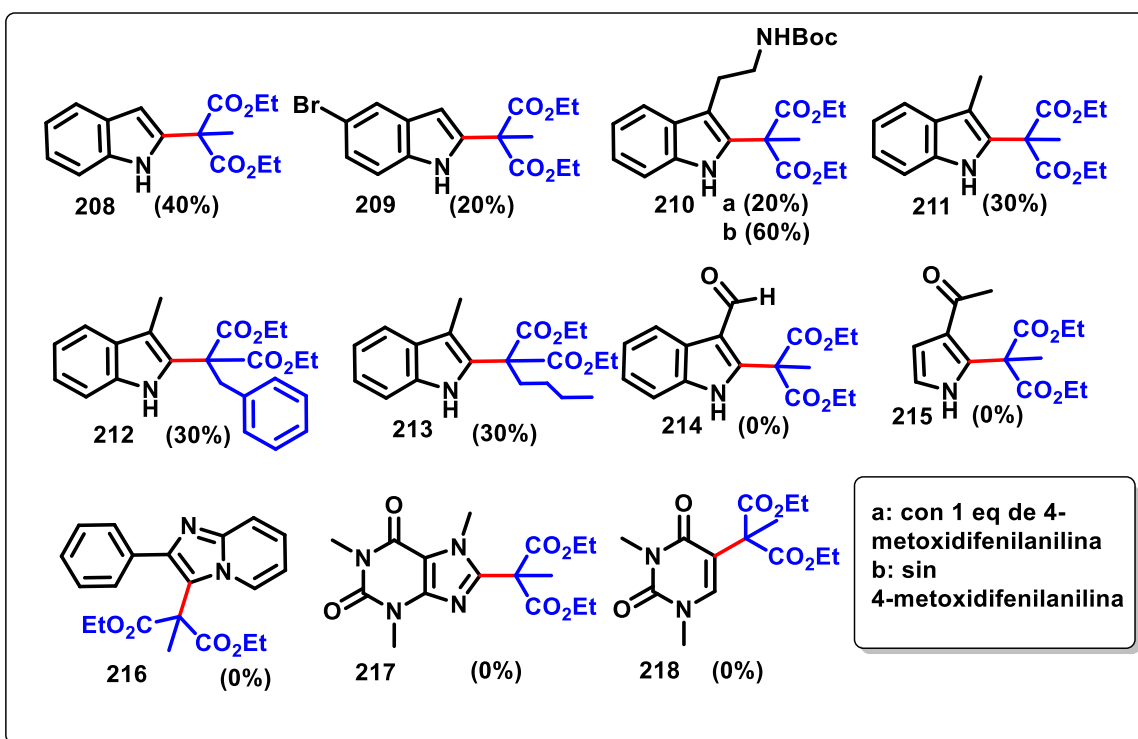


Exp	FC. (eq)	Xa (eq)	Indol (eq)	Qu (eq)	Dis (0.5 M)	Rend. (%)
1	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>a</b> (1)	DMF	40%
2	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>b</b> (1)	DMF	---
3	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>c</b> (1)	DMF	---
4	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	2	1	<b>a</b> (1)	DMF	29%
5	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	2	1	<b>a</b> (2)	DMF	34%
6	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	3	<b>a</b> (1)	DMF	26%
7	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	5	<b>a</b> (1)	DMF	33.16%
8	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>d</b> (1)	DMF	---
9	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>e</b> (1): (0.5)	DMF	Trazas.
10	Ru(BPY) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>a</b> (1)	DMF	---
11	Ru(BPY) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>a</b> (1)	CH <sub>3</sub> CN	---
12	Ir(ppy) <sub>3</sub> (0.02)	1	1	<b>a</b> (1)	CH <sub>3</sub> CN	---

**a:** 4-metoxi difenilalanina; **b:** 2, 6 lutidina; **c:** fosfato ácido de sodio

(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>); **d:** bis-catecol borato de litio; **e:** bis-catecol borato de litio: fosfato ácido de sodio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

En estos experimentos, aunque se observó que la mezcla de reacción era homogénea, se podría pensar que la concentración afecta, debido a que el paso de la luz dentro de la reacción tiende a disminuir, gracias a la cantidad de moléculas orgánicas en el medio (Ley de Lambert-Beer). Al probar con un fotocatalizador menos reductor (**Exp 10**) no se obtuvo producto de adición, lo cual señala que para la reducción del tiocarbonilo se requiere un potencial más reductor, quizás similar al que se señala en la literatura que es de -1.78 V vs SCE. Las condiciones óptimas se señalan en el **Experimento 1** de la **Tabla 2** con cantidades equimolares para xantato, indol y extintor, dos mol por ciento del fotocatalizador (*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>), y DMF 0.5 M por 18 horas.



**Figura 14:** Productos de adiciones radical oxidativas obtenidos y no obtenidos.

Una vez que se fijaron las condiciones óptimas se intentó lograr la funcionalización C-H en algunos núcleos de indol y otros heteroarenos. Los productos obtenidos y no obtenidos se muestran en la **Figura 14**. En el caso del 5-bromo-indol solo se pudo obtener un 20 % del producto **209**. Este producto podría participar en reacciones posteriores tipo Suzuki para poder generar moléculas más complejas. Con el escatol al igual que con la *N*-Boc triptamina se esperarían rendimientos mejores esto debido a que ambos generan un radical intermediario bencílico-secundario aún más estable que el radical indoílo (**206**). A pesar de ello, usando escatol los rendimientos fueron constantes a un 30%, obteniéndose los productos **211**, **212** y **213**. Cabe resaltar que este heterociclo, fue el único que se logró funcionalizar con distintos xantatos. Los rendimientos variables **210-a** y **210-b** con la *N*-Boc triptamina con y sin la 4-metoxidifenilalanina ponen en duda si el mecanismo es como se describe en el presente trabajo o quizás sigue un proceso “redox neutro”. Con los experimentos de 3-formilindol y 3-acetil-pirrol se demostró que aunque el indol y pirrol sean heterociclos ricos en electrones, la funcionalización en el carbono tres del indol con grupos electroattractores como el aldehído y cetona,



es desfavorable para el proceso de adición radicalaria con este tipo de xantatos, ya que a pesar de que el LUMO del carbono 2 del indol debiera de ser menos energético, el SOMO del radical malonil terciario es aún más bajo, provocando una diferencia energética significativa para que la adición no se realice.

Algunos heteroátomos como la imidazopiridina, cafeína y dimetiluracilo, se decidieron utilizar debido a las exitosas adiciones que se habían realizado dentro del grupo de investigación con otro tipo de xantatos.<sup>22</sup> Además los radicales y carbocationes intermediarios que podrían existir dentro de esta reacción, sí serían estables para que la reacción de funcionalización C-H procediera. Sin embargo, en ninguno de éstos heteroarenos se llevó a cabo la alquilación deseada.

## **Conclusiones**

- Se logró sintetizar 6 diferentes xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo, a través de la reacción de Mitsunobu.
- Se desarrollaron dos metodologías que involucran la creación de centros cuaternarios a través de reacciones de transferencia de grupo xantato y adiciones radical oxidativas.
- Los resultados de la metodología de transferencia de grupo van desde buenos hasta moderados, utilizando diferentes tipos de dobles ligaduras. Además, los productos de estas reacciones pueden fungir como intermediarios para otras reacciones radicalarias e incluso aprovecharse en reacciones iónicas.
- La segunda metodología permitió hacer la funcionalización C-H del carbono 2 de varios núcleos de indol a través de la catálisis fotoredox, en rendimientos moderados.
- Todos los productos finales fueron caracterizados por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, espectrometría de masas (DART<sup>+</sup>) e IR.

## **Parte experimental**

En esta sección se describe de manera general cuales fueron los materiales, disolventes y reactivos utilizados; se mencionan las características de los equipos empleados a lo largo del trabajo experimental, además de que se explica las metodologías empleadas para formar las diferentes materias primas y productos finales. Por último, se reporta la caracterización física y espectroscópica de los productos que se obtuvieron.

### **Disolventes y Materiales**

El tolueno utilizado para las reacciones de Mitsunobu fue secado con sodio y destilado antes de ser usado. Los matraces que se emplearon para dichas reacciones se dejaban una noche previa en la estufa para eliminar la mayor parte de humedad posible. Se utilizó hexano y AcOEt grado reactivo como fase móvil y sílica gel con un tamaño de partícula de 40-63  $\mu\text{m}$  para las columnas cromatográficas flash. Para obtener los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  se utilizó  $\text{CDCl}_3$  de la marca Sigma-Aldrich como disolvente. Se usaron cromatoplasmas con gel de sílice 60 Merck para monitorear las reacciones por cromatografía de capa fina.

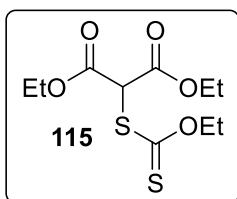
### **Equipos**

Los experimentos para obtener los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  se realizaron a temperatura ambiente en un espectrómetro marca JEOL®, modelo eclipse-300 MHz, Bruker® Avance III 400 MHz y Bruker® Fourier 300 MHz. Los espectros de masas de alta y baja resolución se obtuvieron con un equipo de marca JEOL®, modelo JMST100LC. Los espectros de IR se hicieron con pastillas de KBr en un espectrómetro FT-IR Bruker® Tensor 27. Las reacciones promovidas por microondas se realizaron en un equipo Biotage® Initiator+, mientras que las que necesitaban ser irradiadas, se realizaron en un fotoreactor LED de 30 W que emite luz azul de 450-452 nm (1536 lúmenes) y mantiene una temperatura constante de 28 °C.<sup>64</sup>

## Síntesis de 2-(etoxicarboniltio)malonato de dietilo

Una solución de 2-bromomalonato de dietilo (2.11 mL, 11.4 mmol) en acetonitrilo (1.3 mL/mmol) se enfrió a 0°C. Se añadieron 2 g (11.97 mmol) de la sal potásica del ditiocarbonato de O-etilo en una porción. La suspensión blanca-amarilla formada se agitó por 20 minutos a 0°C. Posteriormente, se dejó agitando la suspensión por 10 minutos a temperatura ambiente. El acetonitrilo se evaporó a presión reducida. Se diluyó el residuo con 20 mL de diclorometano y se lavó con 20 mL de agua destilada seguido de un lavado con 20 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después de concentrar en vacío, el residuo se impregnó en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna, con una fase móvil de hexano-acetato de etilo (98:2→95:5). Se obtuvieron 2.45 g (77%) del producto deseado como un aceite amarillo. El producto fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H.

### 2-(etoxicarboniltio)malonato de dietilo (115)



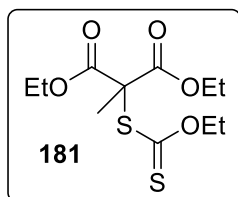
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  = 5.29 (s, 1H), 4.65 (c,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (c,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 1.43 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H)

## Procedimiento general para la síntesis de xantatos terciarios derivados del malonato de dietilo

El 2-(etoxicarboniltio) malonato de dietilo (1 eq) y la trifenilfosfina (1.1 eq) se colocaron en un matraz de fondo redondo seco (estuvo previamente en la estufa 3 horas) junto con una barra de agitación magnética. El matraz se purgó durante 2 minutos con un flujo de argón. Posteriormente, se añadió el alcohol (1.1 eq) y tolueno seco (2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que los sustratos se disolvieron. Después se agregó por goteo una disolución de DIAD (1.1 eq) en tolueno (0.5 mmol/mL) durante un lapso de 20 minutos y la mezcla se dejó agitar por 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina para saber si las materias primas se habían consumido, cuando eso

sucedió se evaporó el disolvente a presión reducida y posteriormente el crudo se absorbió en sílica gel, la purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo usando una fase móvil de hexano-acetato de etilo (98:2→9:1). Los productos se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C

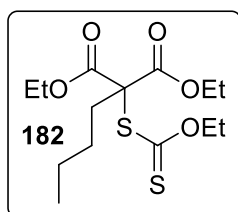
**2-(etoxicarboniltioiltio)-2-metilmalonato de dietilo (181)**



Aceite color amarillo. 77% de rendimiento **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 4.51 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.85 (s, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.3, 14.0, 23.0, 62.6, 62.8,

70.2, 167.7, 209.5.

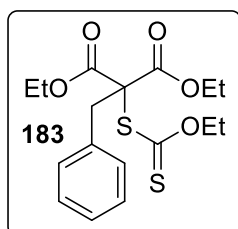
**2-butil-2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (182)**



Aceite color amarillo. 63% de rendimiento. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=4.57 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.26-2.31 (m, 2H), 1.31-1.43 (m, 7H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.3, 13.9, 14.1,

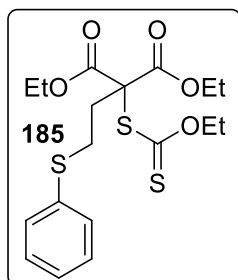
22.7, 27.1, 34.5, 62.6, 67.6, 70.2, 167.2, 209.8

**2-bencil-2-(etoxicarboniltioiltio) malonato de dietilo (183)**



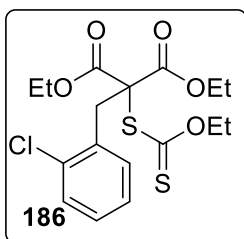
Aceite color amarillo. 60% de rendimiento **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 7.42 – 6.89 (m, 5H), 4.54 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 40.4, 62.8, 68.4, 70.3, 127.6, 128.2, 130.7, 134.8, 166.7, 209.5

**2-(etoxicarboniltioiltio)-2-(2-(feniltio) etil) malonato de dietilo (185)**



Aceite color amarillo. 47% de rendimiento. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 7.15-7.35 (m, 5H), 4.47 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.97-3.03 (m, 2H), 1.22-1.28 (m, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.1, 14.0, 28.9, 34.6, 63.0, 66.8, 70.4, 126.3, 129.2, 129.3, 135.4, 166.6, 208.7

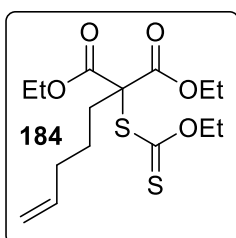
### 2-(2-cloro bencil)-2-(etoxicarboniltioiltio) malonato de dietilo (186)



133.01, 135.64, 166.57, 209.73.

Aceite color amarillo. 40% de rendimiento. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 7.46 – 7.04 (m, 4H), 4.64 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (c, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.29, 13.84, 36.58, 62.91, 67.63, 70.22, 126.45, 128.82, 129.70, 132.17,

### 2-(etoxicarboniltioiltio)-2-(pent-4-enil) malonato de dietilo (184)



δ = 13.3, 14.1, 24.2, 33.4, 34.2, 62.7, 67.4, 70.2, 115.4, 137.8, 167.1, 209.7

Aceite color amarillo. 30% de rendimiento. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 5.70 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 2H), 4.53 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 2.03 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

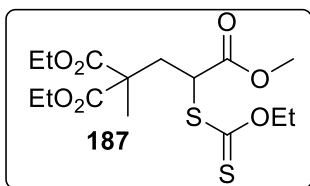
### Procedimiento general para las reacciones de transferencia de grupo xantato

Método a: En un vial de microondas equipado con una barra magnética, se pesó 1 (eq) del xantato y 0.1 (eq) de DLP. El vial se selló y purgó por un minuto con flujo de argón. Posteriormente se añadió el DCE (1M) y marcó con un plumón el nivel al que llegaba este volumen, se aplicó un volumen excedente para poder desoxigenar la mezcla de reacción, burbujeando argón por 30 minutos. La doble ligadura se añadió posteriormente con una jeringa. El vial se colocó en el aparato de microondas Biotage Initiator+, a una temperatura de 85°C y una absorción media de microondas, por 15 minutos. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina para saber si las materias primas se habían consumido, cuando eso sucedió se evaporó el disolvente a presión reducida y posteriormente el crudo se absorbió en gel de sílice, la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna. Los productos se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, DART+ e IR.

Método b: En un vial de microondas equipado con una barra magnética, se pesó 1 eq del xantato y 0.1 eq de DLP. El vial se selló y purgó por un minuto con flujo de argón. Posteriormente se añadió el DCE (1 M) y marcó con un plumón el nivel al que llegaba este volumen, se aplicó un volumen excedente para poder desoxigenar la mezcla de reacción, burbujeando argón por 30 minutos. La doble ligadura se añadió posteriormente con una jeringa. El vial se colocó en una parrilla de calentamiento y agitación a una temperatura de 85°C por 2 horas. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina para saber si las materias primas se habían consumido, cuando eso sucedió se evaporó el disolvente a presión reducida y posteriormente el crudo se absorbió en gel de sílice, la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna. Los productos se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, DART<sup>+</sup> e IR.

**1-((etoxicarboniltioil)tio) butan-1,3,3-tricarboxilato de 3,3-dietilo 1-metilo (187)**

**RMN- <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=4.63 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (dd, *J* = 7.9, 5.9 Hz,



1H), 4.23 – 4.10 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.74 (dd, *J* = 14.8, 7.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (c, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H). **RMN-**

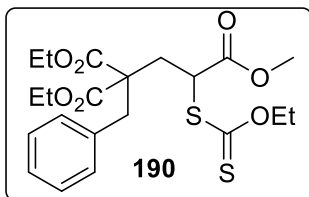
**<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=210.9, 171.2, 70.5, 61.7, 52.8, 47.9,

36.8, 19.8, 13.9, 13.6. **EMAR (DART)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>

381.10417, encontrado 381.10462. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2985.4, 2954.8, 1737.4, 1444,

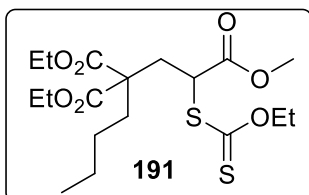
1383.2, 1233.8, 1111.1, 1047.9.

**1-((etoxicarboniltioil)tio)-4-fenilbutan-1,3,3-tricarboxilato de 3,3-dietilo 1-metilo (190)**



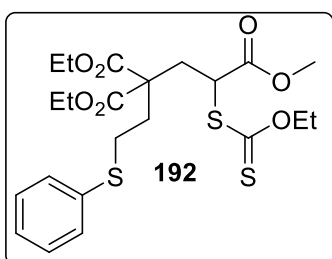
**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 7.24 (m, 5H), 4.64 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.42 – 3.21 (m, 2H), 2.61 (dd, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 – 1.18 (m, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ = 210.8, 171.3, 170.3, 135.4, 130.1, 128.5, 127.3, 70.6, 61.8, 57.9, 52.9, 47.7, 39.2, 33.9, 14, 13.7. **EMAR (DART)** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 457.13547, encontrado 457.13481. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2982.3, 1738.3, 1442.9, 1232.8, 1047.1, 703.1.

**1-((etoxicarboniltioil)tio) heptan-1,3,3- tricarboxilato de 3,3-dietilo 1-metilo (191)**



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 4.63 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 4.25 – 4.07 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 – 1.19 (m, 10H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 211.1, 171.2, 170.8, 70.6, 62.5, 61.6, 52.9, 47.8, 33.7, 32.2, 26.2, 22.9, 14.0, 13.7. **EMAR (DART)** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 423.15112, encontrado 423.15199. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2960, 2871.5, 1737.6, 1442.7, 1226.9, 1046.7.

**1-((etoxicarboniltioil)tio)-5-(feniltio) pentan-1,3,3- tricarboxilato de 3,3-dietilo 1-metilo (192)**

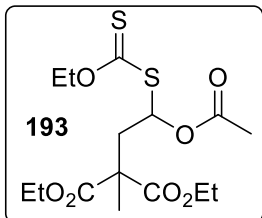


**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 7.58 – 7.29 (m, 5H), 5.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.44 (m, 2H), 4.17 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.43 – 2.18 (m, 4H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C

**EMAR (DART)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 503.12319, encontrado 503.12254. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2929.2, 2858.2, 1737, 1442, 1227.4, 1046.5.



**2-(2-acetoxi-2-(((etoxicarboniltioil)tio)etil)-2-metil malonato de dietilo (193)**

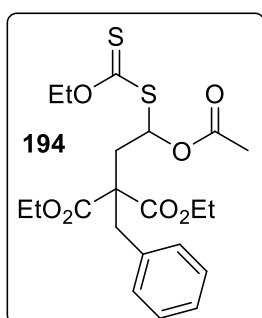


**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 6.69 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 4.63 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.30 – 4.04 (m, 4H), 2.73 (dd, *J* = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 14.9, 4.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 209.8, 171.4, 171.27, 168.8, 70.3,

61.8, 61.5, 52.3, 39.8, 20.7, 19.2, 14.1, 13.7. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2985.4, 2939.6, 1756.4, 1732.8, 1450.8, 1371.8, 1241, 1114.1, 1050.3, 1018.1.

**2-(2-acetoxi-2-(((etoxicarboniltioil)tio)etil)-2-bencil malonato de dietilo (194)**

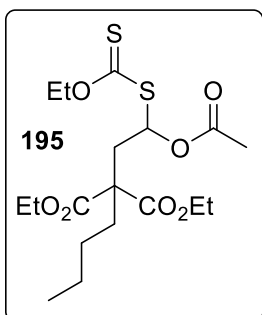


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.20 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.09 (m, 3H), 6.84 (dd, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 4.72 – 4.50 (m, 2H), 4.29 – 3.95 (m, 4H), 3.32 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.2, 10.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.2, 4.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 3H), 1.25 – 1.08 (m, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=

209.3, 170.4, 170.1, 168.8, 135.6, 130.1, 128.5, 127.3, 70.4,

61.8, 61.6, 57.4, 38.0, 36.9, 29.7, 20.9, 14.1, 13.8. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3031.1, 2982.8, 2935.3, 1733.8, 1449.4, 1369.4, 1224.5, 1045.6, 701.1.

**2-(2-acetoxi-2-(((etoxicarboniltioil)tio)etil)-2-butil malonato de dietilo (195)**

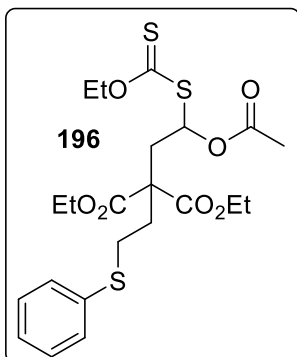


**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 6.65 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 4.65 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 – 4.04 (m, 4H), 2.80 – 2.56 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 10H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 209.8, 171.0, 170.7, 168.8, 70.3, 61.6, 61.4, 56.0, 36.8, 31.1, 26.1, 22.9, 20.7, 14.1, 13.9, 13.8. **IR**

(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2963.1, 2870.4, 1734.7, 1465.2, 1370.5, 1208.9, 1046.6.

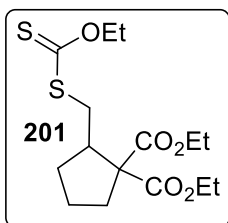
**2-(2-acetoxi-2-(((etoxicarboniltioil)tio)etil)-2-(2-(feniltio) etil) malonato de dietilo (196)**



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 – 7.14 (m, 5H), 6.61 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.24 – 4.06 (m, 4H), 3.03 – 2.78 (m, 2H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (m, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.60, 170.2, 170.00, 168.67, 135.7, 129.6, 129.0, 126.3, 70.4, 62.0, 61.7, 55.9, 37.7, 32, 28.6, 20.7, 14.0, 13.7. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2982.5, 2935.1, 1756.3,

1731.7, 1442.9, 1369.4, 1216.6, 1048.7, 741.6.

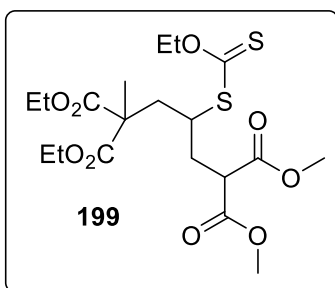
**2-(((etoxicarboniltioil)tio)metil)cyclopentan-1,1-dicarboxilato de dietilo (201)**



**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.64 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.33 – 4.11 (m, 4H), 3.54 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 1H), 2.19 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (dt, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =

214.62, 171.73, 170.85, 70.00, 63.33, 61.49, 45.33, 37.62, 34.61, 30.75, 22.50, 14.22, 13.86. **EMAR (DART)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 349.11434, encontrado 349.11491. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2981.1, 2938.3, 2875.3, 1728.3, 1262.7, 1222.9, 1050.5.

**3-((etoxicarboniltioil) tio) hexan-1,1,5,5-tetracarboxilato de 5,5-dietilo 1,1-dimetilo (199)**

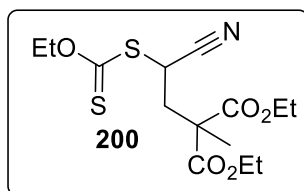


**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.62 (c, *J* = 7.1, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 4H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 3.62 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 2.49 – 2.30 (m, 3H), 2.16 (ddd, *J* = 14.7, 9.6, 5.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (c, *J* = 3.6 Hz, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 212.6, 171.8, 171.5, 169.37, 169, 70.2,

61.5, 53, 52.7, 49.2, 45.3, 39.5, 35.2, 19.5, 13.9, 13.7. **EMAR (DART)** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>S<sub>2</sub>O<sub>9</sub> [M + H]<sup>+</sup> 467.14095, encontrado 467.13941. **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3061,

2923, 2126, 1679, 1604, 1480, 1267, 764. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2985.3, 2955.8, 1735, 1440.5, 1223.8, 1112.5, 1049.8.

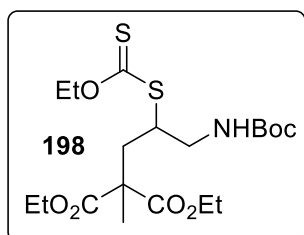
**2-(2-ciano-2-((etoxicarboniltioil) tio)etil)-2-metilmalonato de dietilo (200)**



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 4.72 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 4.25 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 2.65 (dd,  $J$  = 14.6, 9.3 Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J$  = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.48 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 208.2, 170.6, 118.0, 71.3, 62.1, 52.7, 37.3, 33.7, 20.3, 13.9, 13.7. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{S}_2\text{O}_5\text{N}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  348.09394, encontrado 348.09292. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2985, 2933.7, 2856.2, 1732.6, 1465, 1246.7, 1111.5, 1045.7.

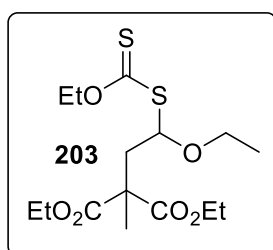
**2-(3-((tert-butoxicarbonil) amino)-2-((etoxicarboniltioil) tio) propil)-2-metilmalonato de dietilo (198)**



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.97 (s, 1H), 4.62 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (m,  $J$  = 7.0, 3.0 Hz, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.58 – 3.21 (m, 2H), 2.44 – 2.05 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 9H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  213.0, 171.8, 155.9, 79.4, 70.1, 61.7, 61.6, 52.9, 47.3, 45.0, 36.1,

28.3, 20.1, 13.9, 13.7. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{S}_2\text{O}_7\text{N}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  352.17767, encontrado 452.17587. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2981.1, 2938.3, 2875.3, 1728.3, 1448.2, 1262.7, 1222.9, 1050.5.

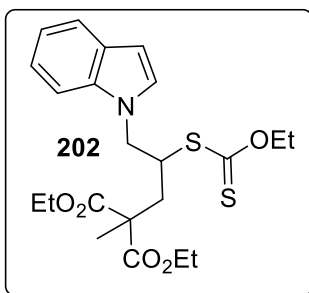
**2-(2-etoxi-2-((etoxicarboniltioil) tio) etil)-2-metilmalonato de dietilo (203)**



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 5.61 (dd,  $J$  = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (c  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.28 – 3.97 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 2.74 (dd,  $J$  = 14.5, 11.1 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J$  = 14.5, 2.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 1.11 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 213.5, 171.9, 171.3, 89.3, 69.7, 65.6, 61.4, 61.0, 52.3, 41.9, 19.5, 14.4, 13.9, 13.7. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{S}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367.12490, encontrado 367.12494

**2-(2-((etoxicarboniltioil) tio)-3-(indol-1-il) propil)-2-metil malonato de dietilo (202)**



**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 7.5-7.0 (m, 5H), 6.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.62 – 3.65 (m, 9H), 2.36 – 2.01 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 211.92, 171.45, 136.36, 128.51, 121.85, 120.98, 119.67, 109.61, 101.85, 70.32, 61.59, 52.79, 51.37, 45.79, 35.34, 19.79,

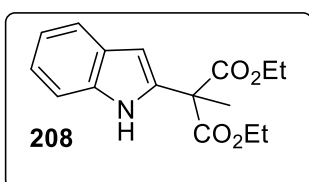
13.81, 13.55. **EMAR (DART)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>N<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup> 452.15654, encontrado 452.15633

### **Procedimiento general para las reacciones radical oxidativas**

- En un vial de microondas equipado con una barra de agitación se pesó el indol 1 eq y el xantato 2 eq. El vial se selló y purgó por un minuto con flujo de argón. Posteriormente se añadió el DCE (0.025 M) y marcó con un plumón el nivel al que llegaba este volumen, se aplicó un volumen excedente para poder desoxigenar la mezcla de reacción, burbujeando argón por 30 minutos. Al mismo tiempo en otro vial sellado en el que se pesó previamente DLP (2 eq), se le añadió el DCE (0.025 M). También se le aplicó el mismo método de purga y desoxigenación. El vial contenía el indol y el xantato se colocó en el microondas a una temperatura de 85°C, se le agregó (0.2 eq) DLP cada 15 minutos hasta que se completaran los 2 eq. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina para saber si las materias primas se habían consumido, cuando eso sucedió se evaporó el disolvente a presión reducida y posteriormente el crudo se absorbió en sílica gel, la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna. Los productos se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, DART<sup>+</sup> e IR.
- En un vial de equipado con una barra de agitación se pesó el indol (1eq), el xantato (1eq), la 4-metoxidifenilnilina (1eq), el *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>(0.02eq) y se le añadió DMF (0.5M). Posteriormente con ayuda de una línea de vacío y un baño de nitrógeno líquido (-190°C) se desoxigeno la mezcla de reacción. El vial se colocó en el fotoreactor con luz azul (450-452 nm) por un lapso de 18 a 22 horas. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina para

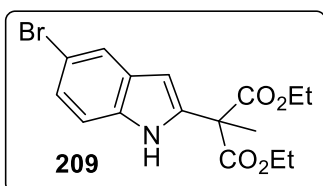
saber si las materias primas se habían consumido, cuando eso sucedió se evaporó el disolvente a presión reducida y posteriormente el crudo se absorbió en sílica gel, la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna. Los productos se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , DART $^+$  e IR.

### 2-(1H-indol-2-il)-2-metilmalonato de dietilo (208)



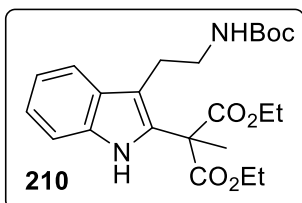
**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 9.08 (s, 1H), 7.47-7.04 (m, 4H), 6.46 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 4.24 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 170.5, 136.3, 134.9, 127.6, 122.3, 120.6, 119.9, 111.2, 101.5, 62.3, 21.3, 14.0. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367.12490, encontrado 367.12494. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 340.5, 2981.4, 2930.3, 2854.5, 1733.4, 1458.8, 1264.4, 1108.5, 1018.5, 746.3.

### 2-(5-bromo-1H-indol-2-il)-2-metilmalonato de dietilo (209)



**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 9.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 – 7.07 (m, 1H), 6.32 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 4.18 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 170.2, 136.2, 134.8, 129.2, 125.1, 123.0, 113.0, 112.5, 100.9, 62.4, 54.3, 21.2, 14.0. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Br}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  368.04975, encontrado 368.04965. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3380.8, 2985.4, 2932, 1739.5, 1714.1, 1464.6, 1262.3, 1168.1, 1112.5, 1017.8, 862.7, 800.

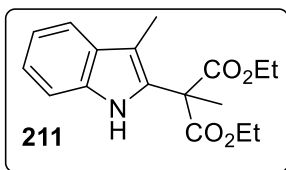
### 2-(3-(2-((tert-butoxicarbonil) amino) etil)-1H-indol-2-il)-2-metilmalonato de dietilo (210)



**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 9.68 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 4.61 (s,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.11 (m, 4H), 3.36 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 171.0, 155.9, 134.6, 130.9, 122.3, 119.6, 119.1, 111.2, 109.8, 79.1, 62.4, 54.1, 40.7, 28.5, 25.2, 24.2, 14.0. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  433.23386,

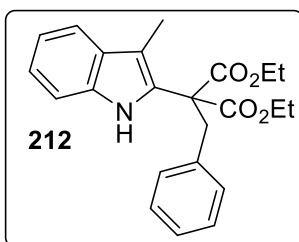
encontrado 433.23316. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3413.1, 2979.6, 2935.6, 1727.6, 1510.7, 1457.5, 1369, 1249.7, 1168.6, 1106.6, 1020.7, 744.3.

### **2-(3-metil-1H-indol-2-il)-2-metilmalonato de dietilo (211)**



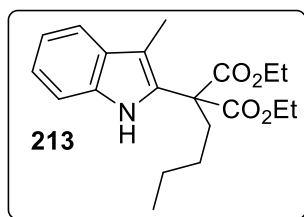
**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 9.60 (s, 1H), 7.53-7.09 (m, 4H), 4.27 (c,  $J$  = 13.1, 7.1 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 170.9, 134.3, 130.1, 129.2, 121.9, 119.1, 118.3, 111.0, 108.1, 62.1, 53.9, 23.5, 14.0, 8.9. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  304.15488, encontrado 304.15407. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3426.2, 3056.7, 2983.8, 2931.3, 2867.1, 1731.3, 1458.4, 1240.4, 1105.6, 1016.4, 745.3.

### **2-(3-metil-1H-indol-2-il)-2-bencilmalonato de dietilo (212)**



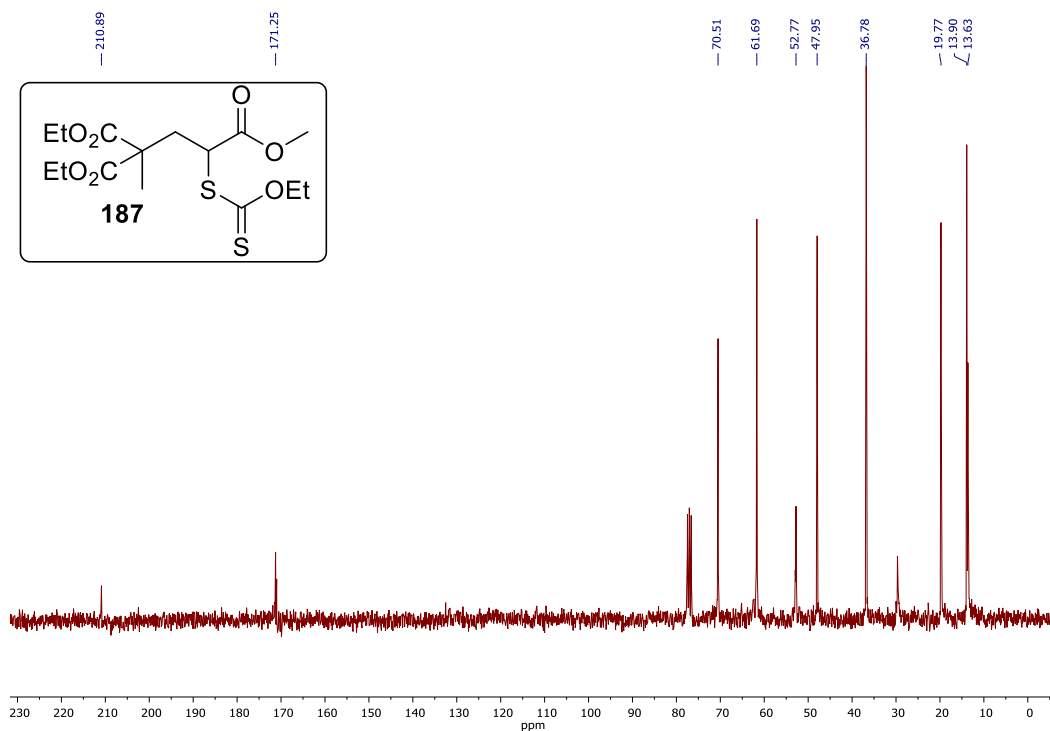
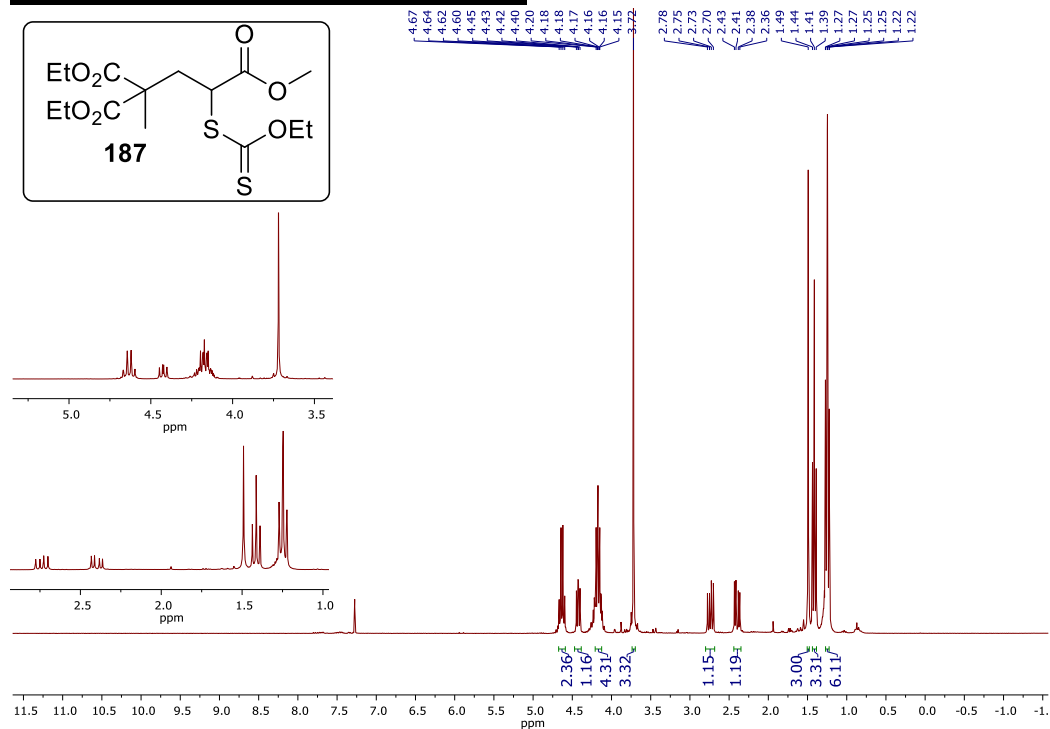
**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =  $\delta$  9.87 (s, 1H), 7.57-6.66 (m, 9H), 4.36 – 4.11 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.41 – 1.10 (m, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 169.6, 135.4, 134.2, 129.8, 128.9, 128.6, 128.1, 127.2, 119.0, 118.3, 111.2, 62.2, 61.6, 42.4, 14.2, 8.9. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  380.18618, encontrado 380.18525. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430.3, 2980.7, 2929.1, 2867.7, 1731.17, 1460.2, 1223.8, 1183.7, 1032.2, 744.4, 701.6.

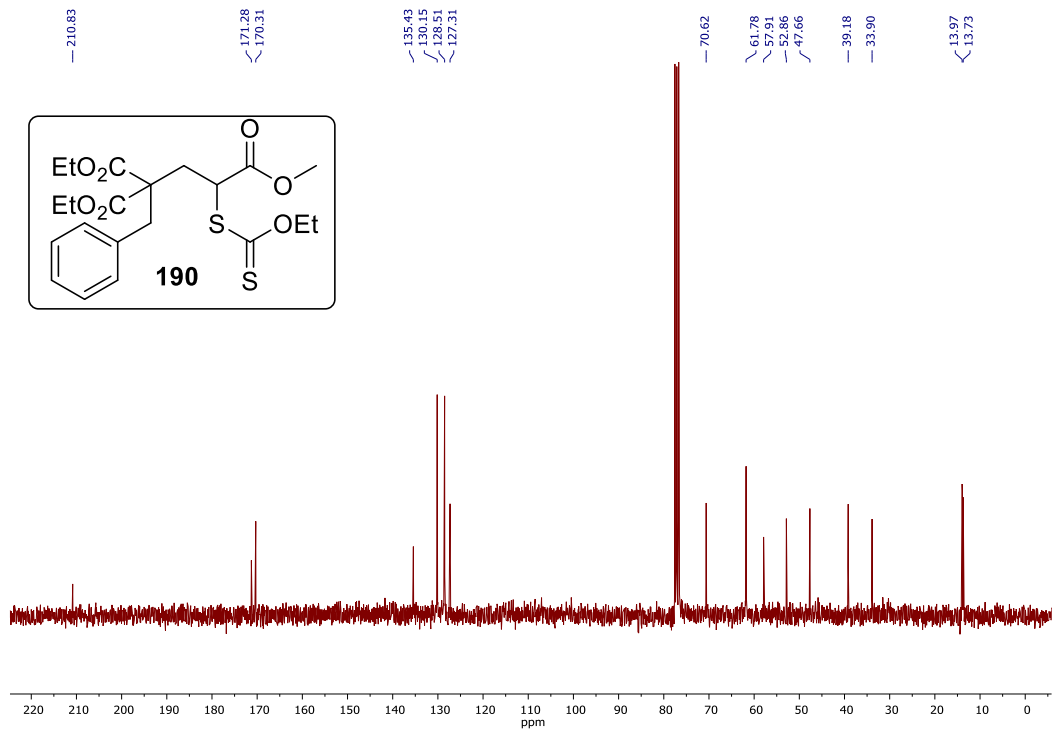
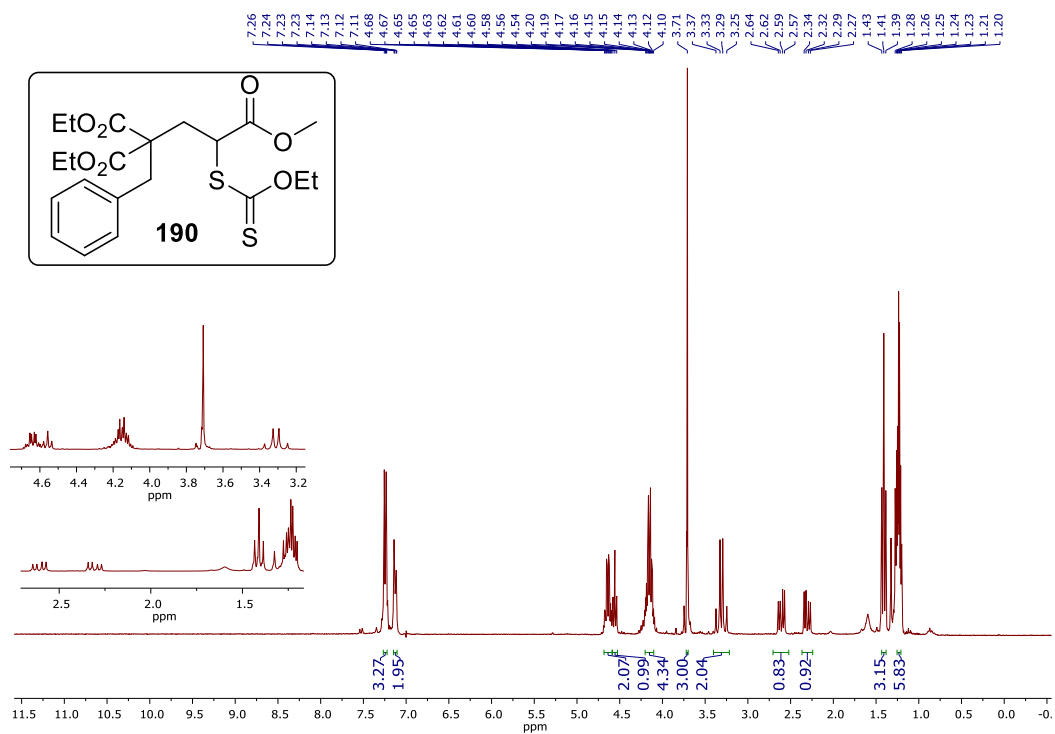
### **2-(3-metil-1H-indol-2-il)-2-butilmalonato de dietilo (213)**



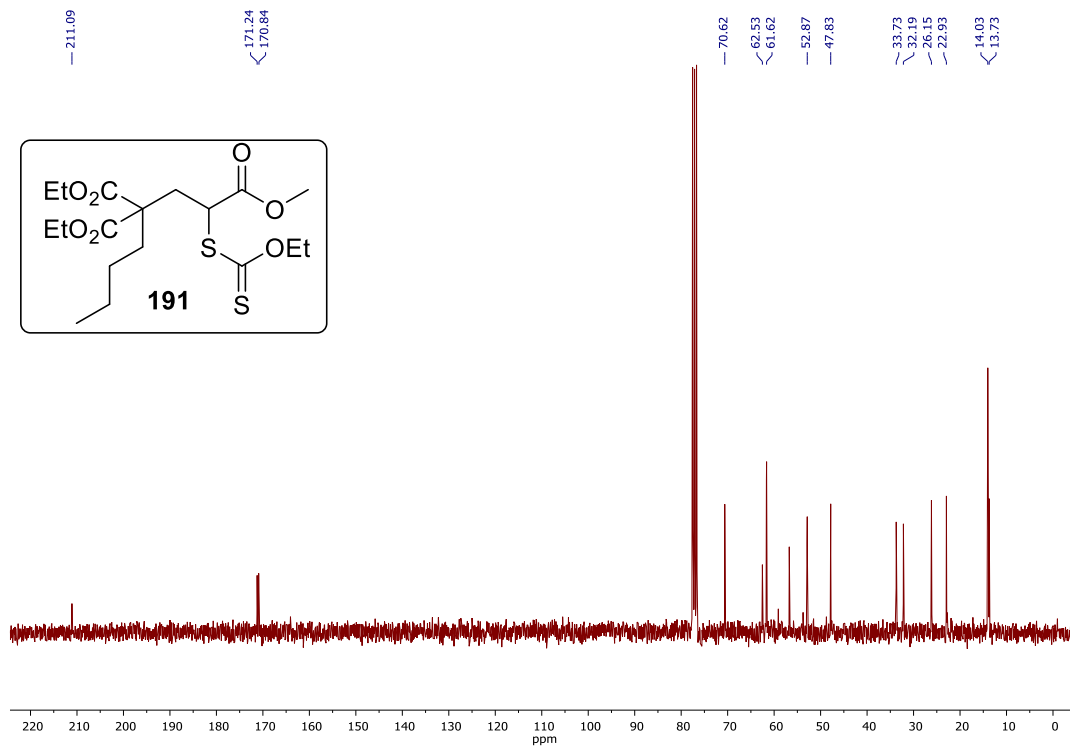
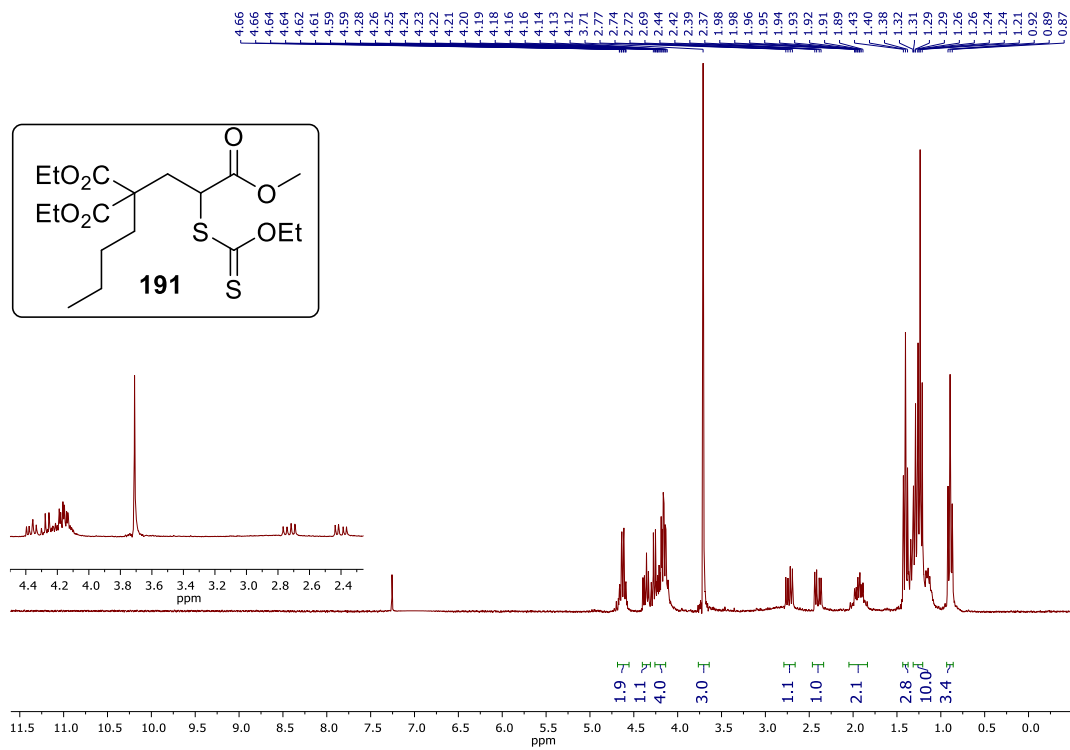
**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =  $\delta$  10.15 (s, 1H), 7.57 – 7.11 (m, 4 H), 4.27 (c,  $J$  = 13.9, 7.1 Hz, 4H), 2.47 – 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 10H), 0.82 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 170.3, 134.3, 129.0, 121.7, 119.0, 118.2, 111.1, 107.8, 62.0, 57.9, 36.1, 26.6, 22.7, 14.1, 13.8, 8.9. **EMAR (DART)** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  346.20183, encontrado 346.20106. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3429.4, 2960.8, 2930.8, 2868.8, 1726.8, 1462.1, 1199, 1154.7, 1025.5, 724.3

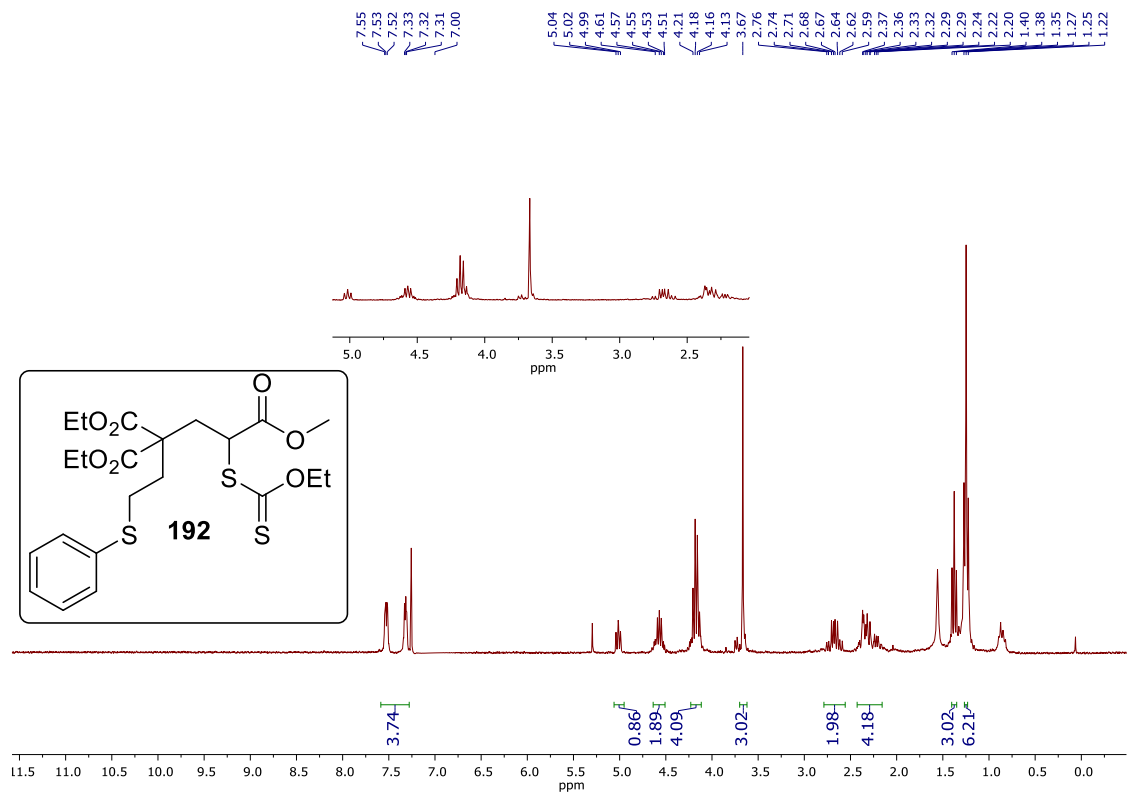
# Anexo de espectroscopia

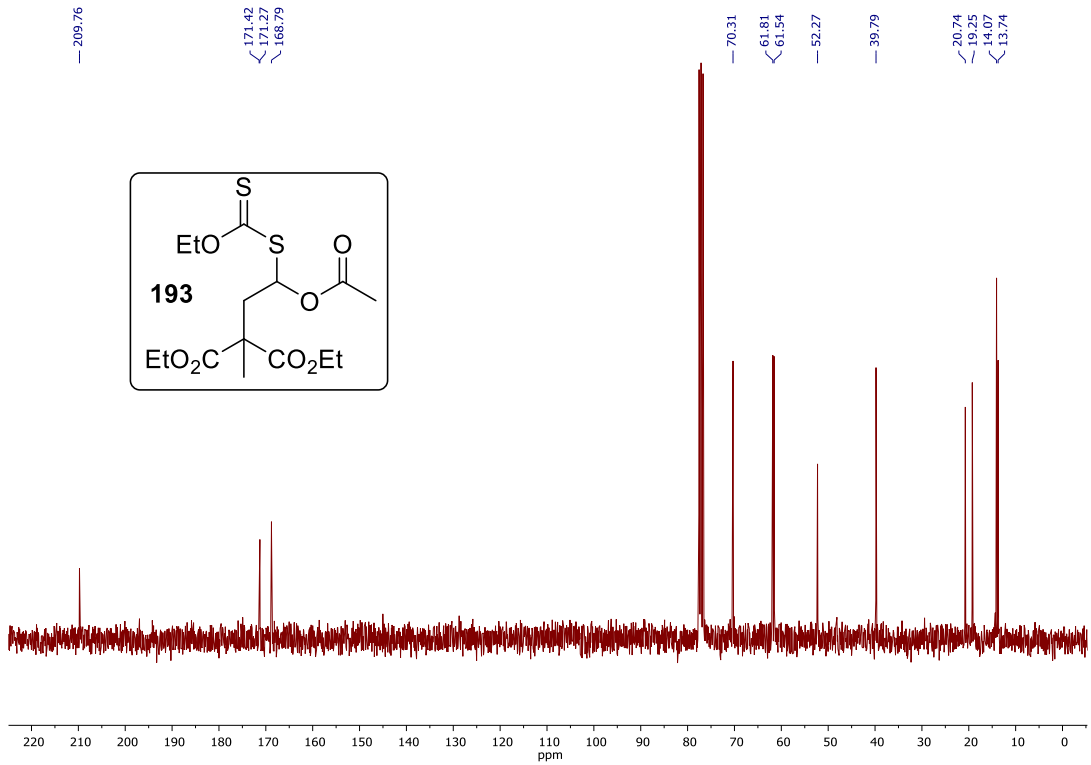
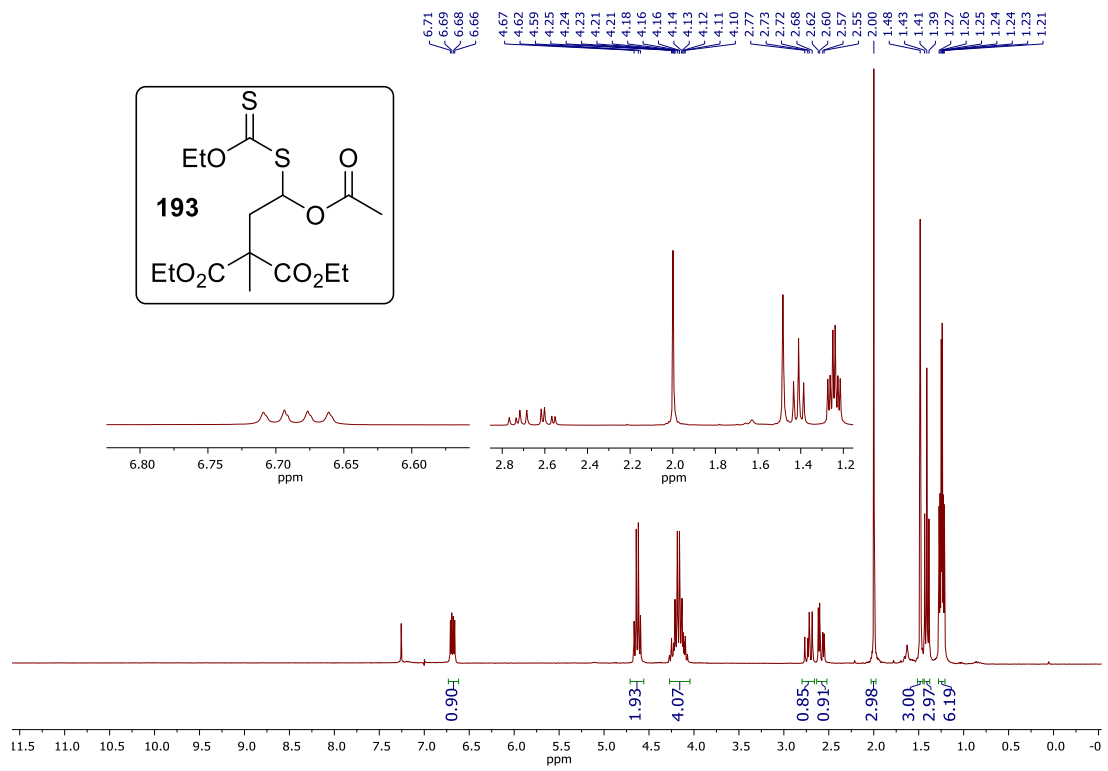


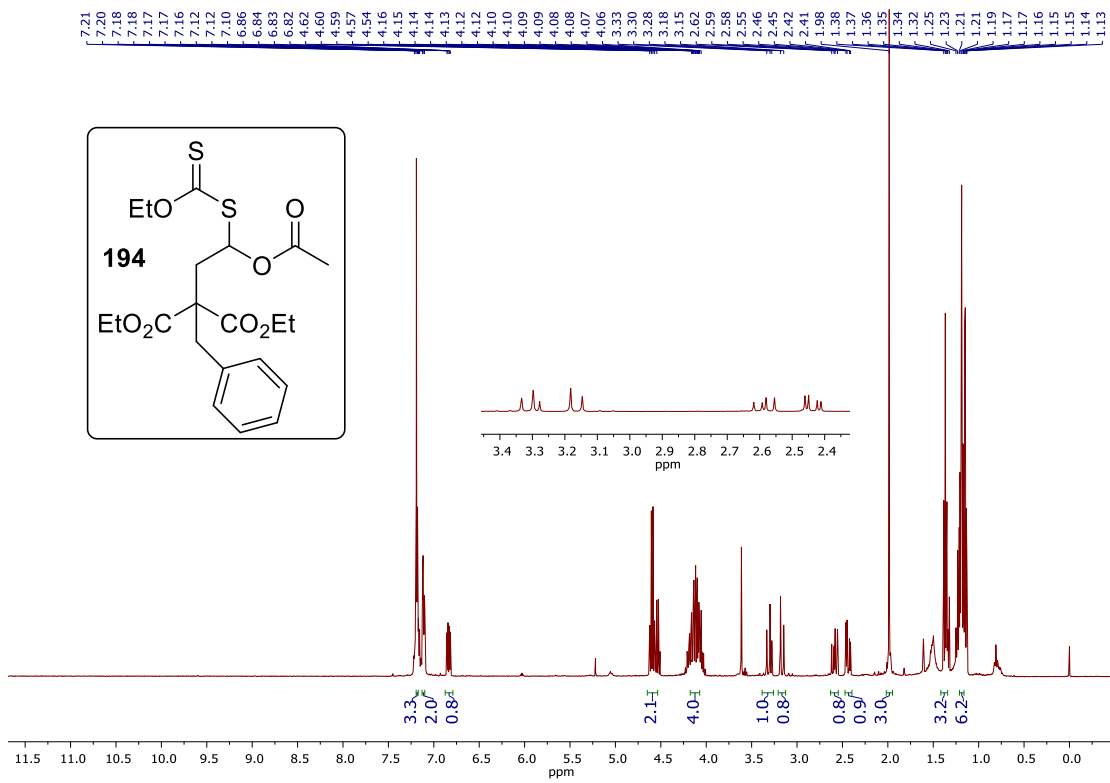












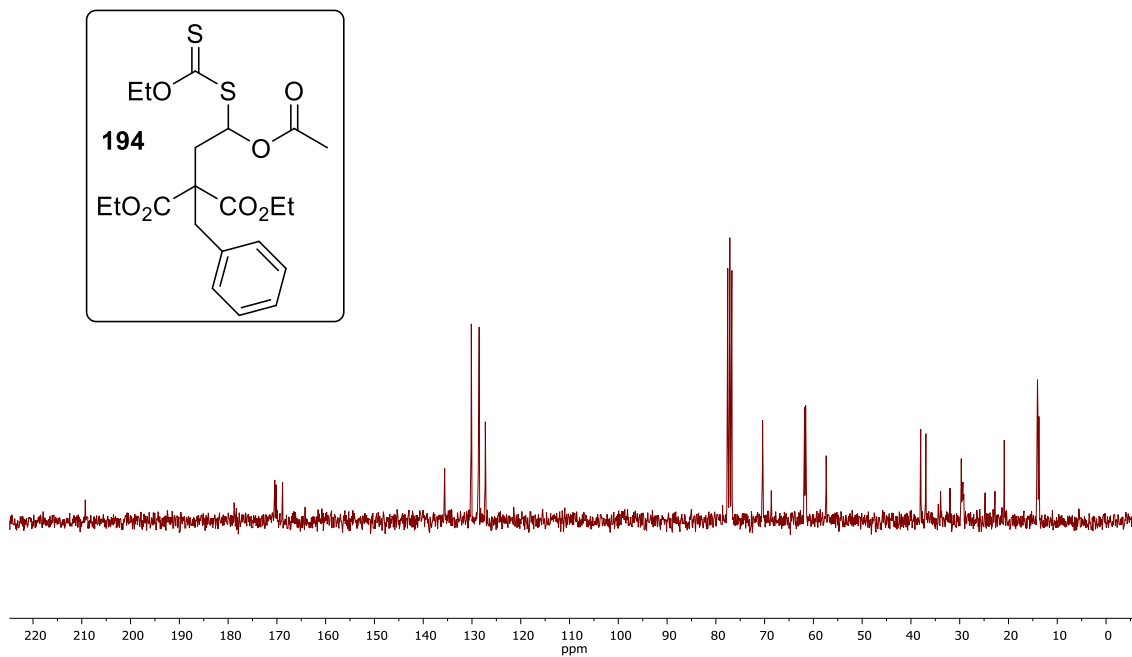
209.29

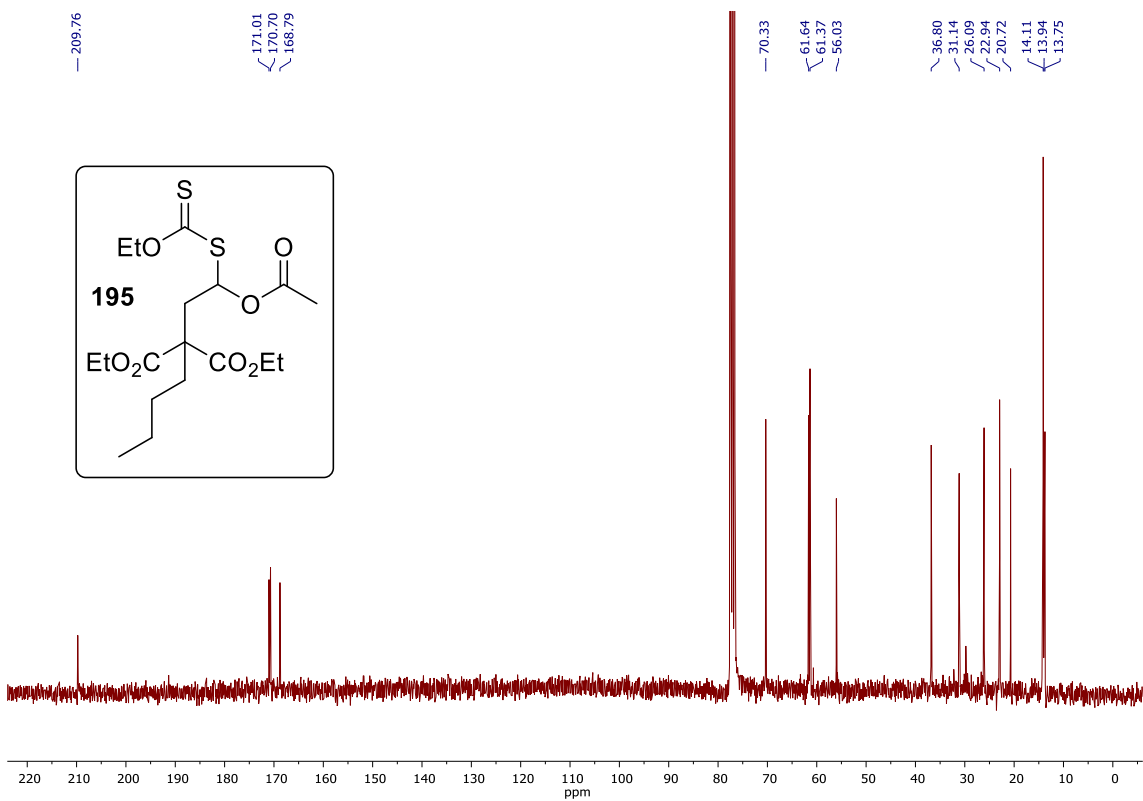
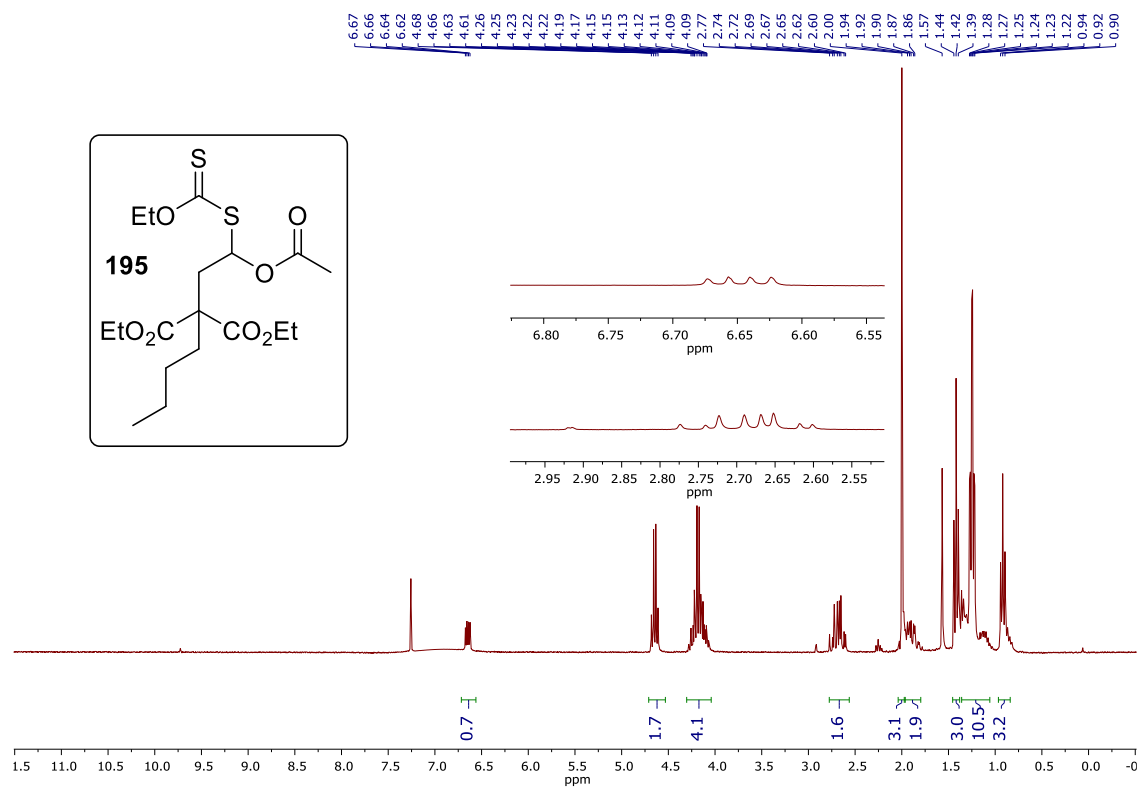
170.44  
170.15  
168.83

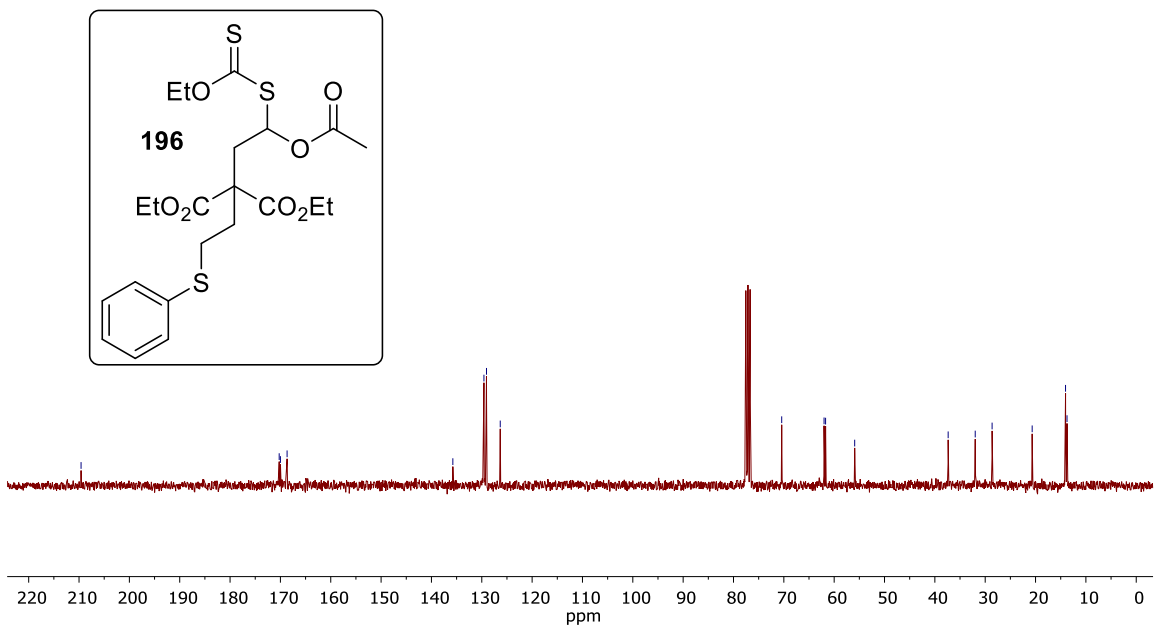
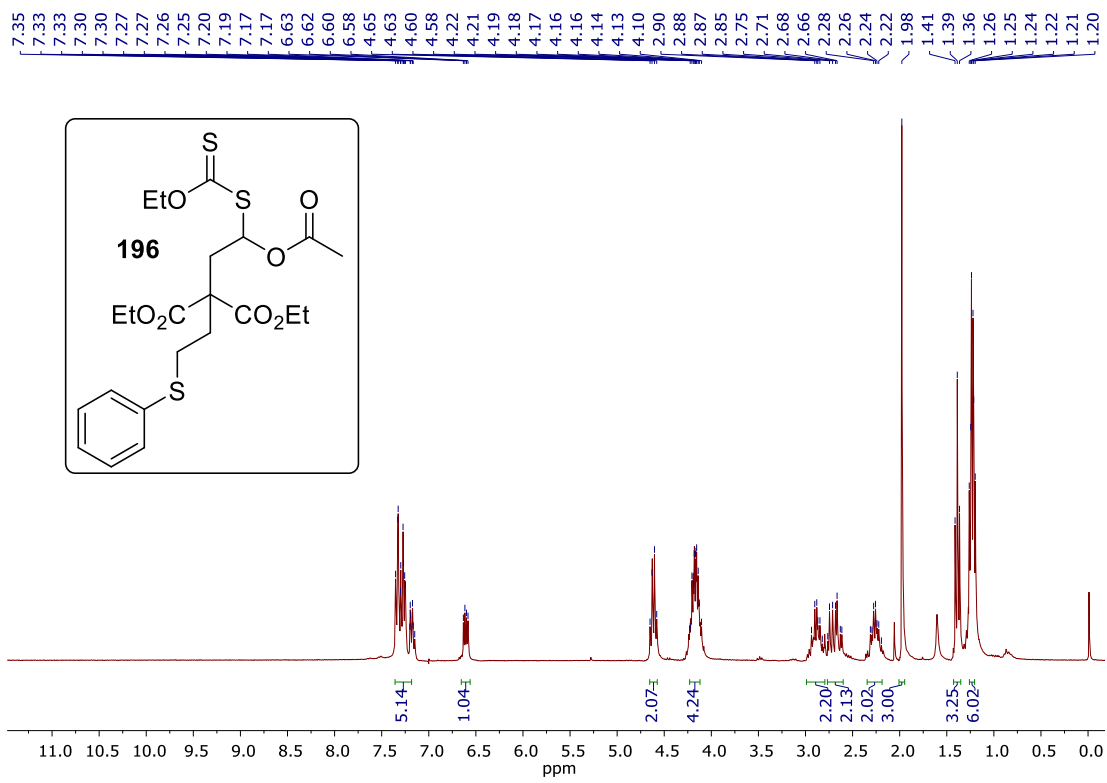
135.60  
130.13  
128.52  
127.26

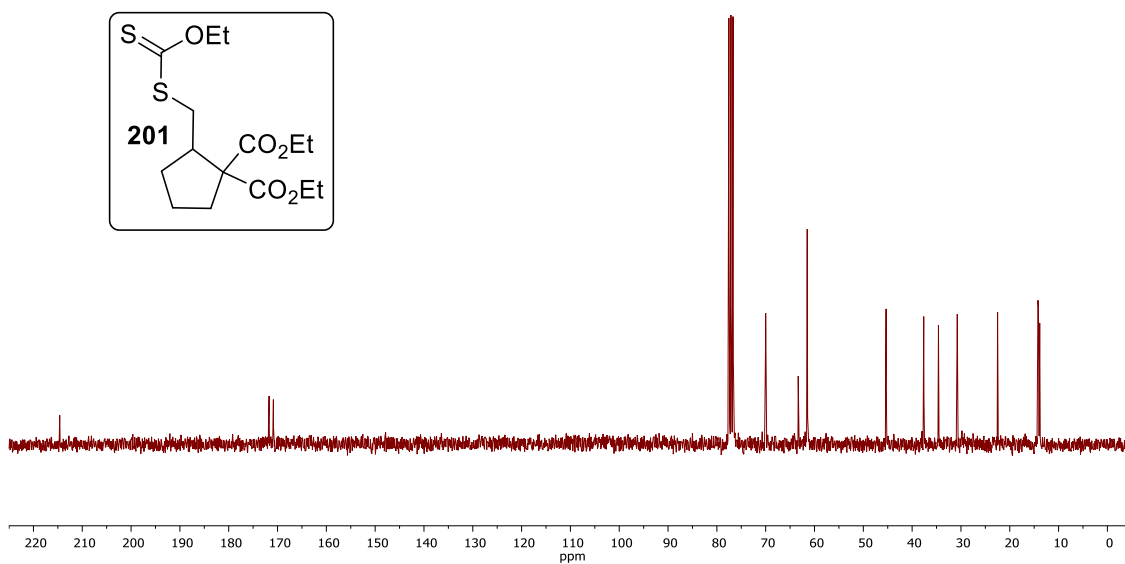
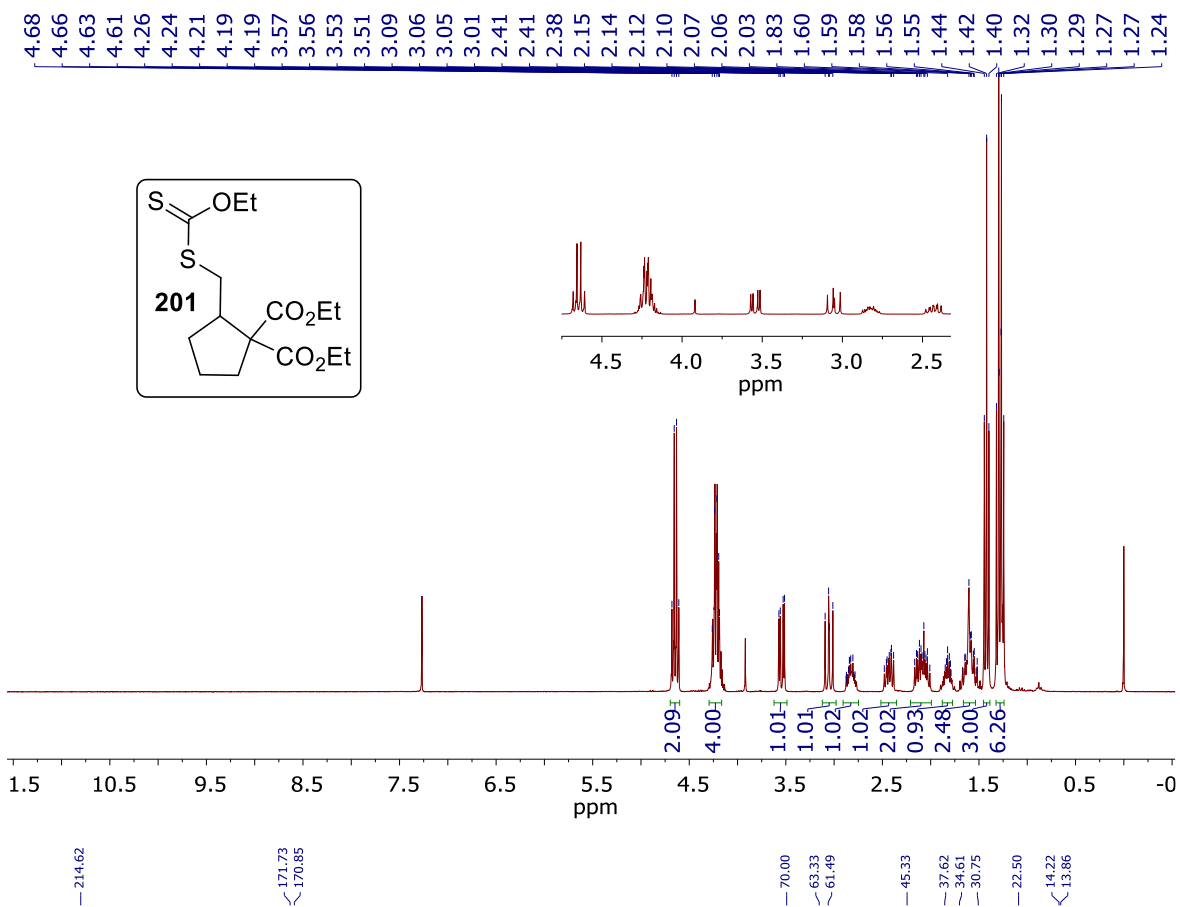
70.42  
68.63  
61.82  
61.59  
57.36

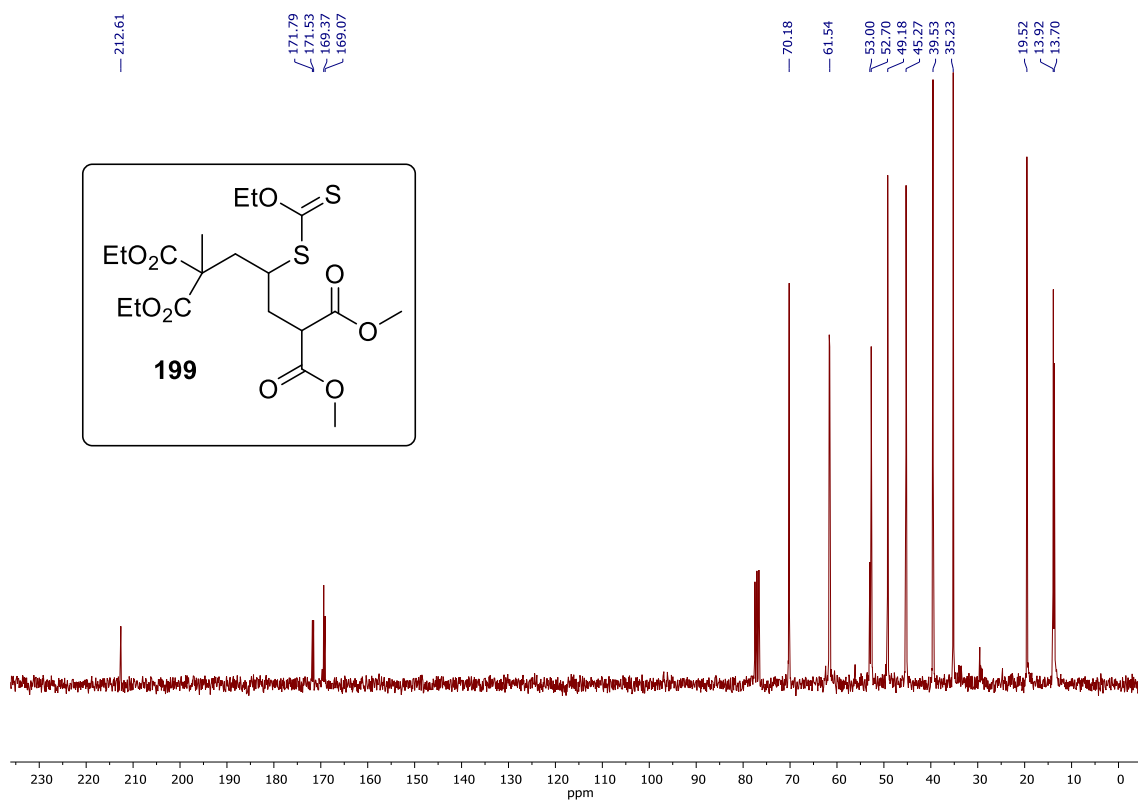
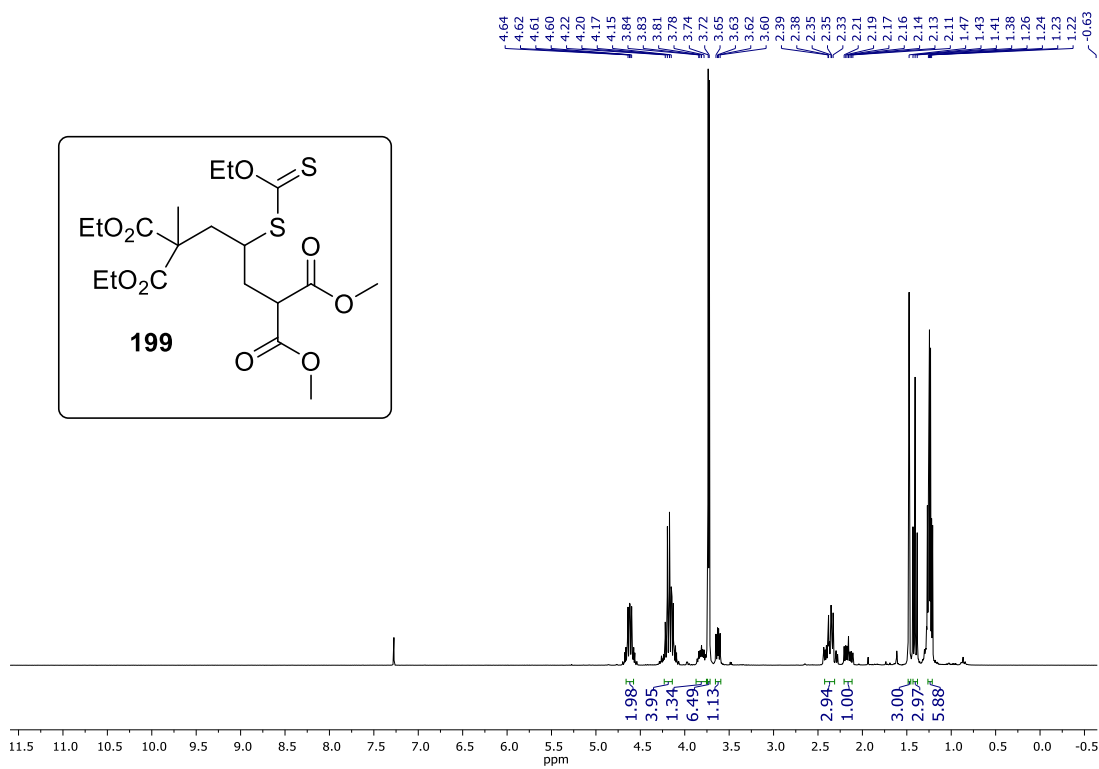
38.00  
36.94  
29.68  
20.87  
14.06  
13.76



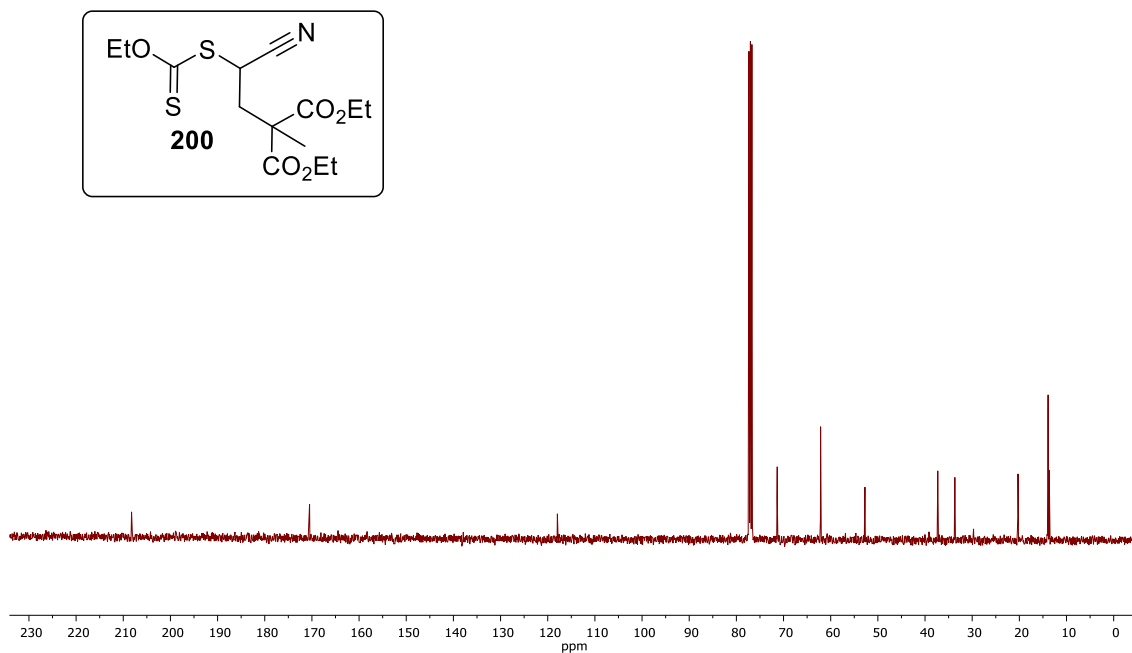
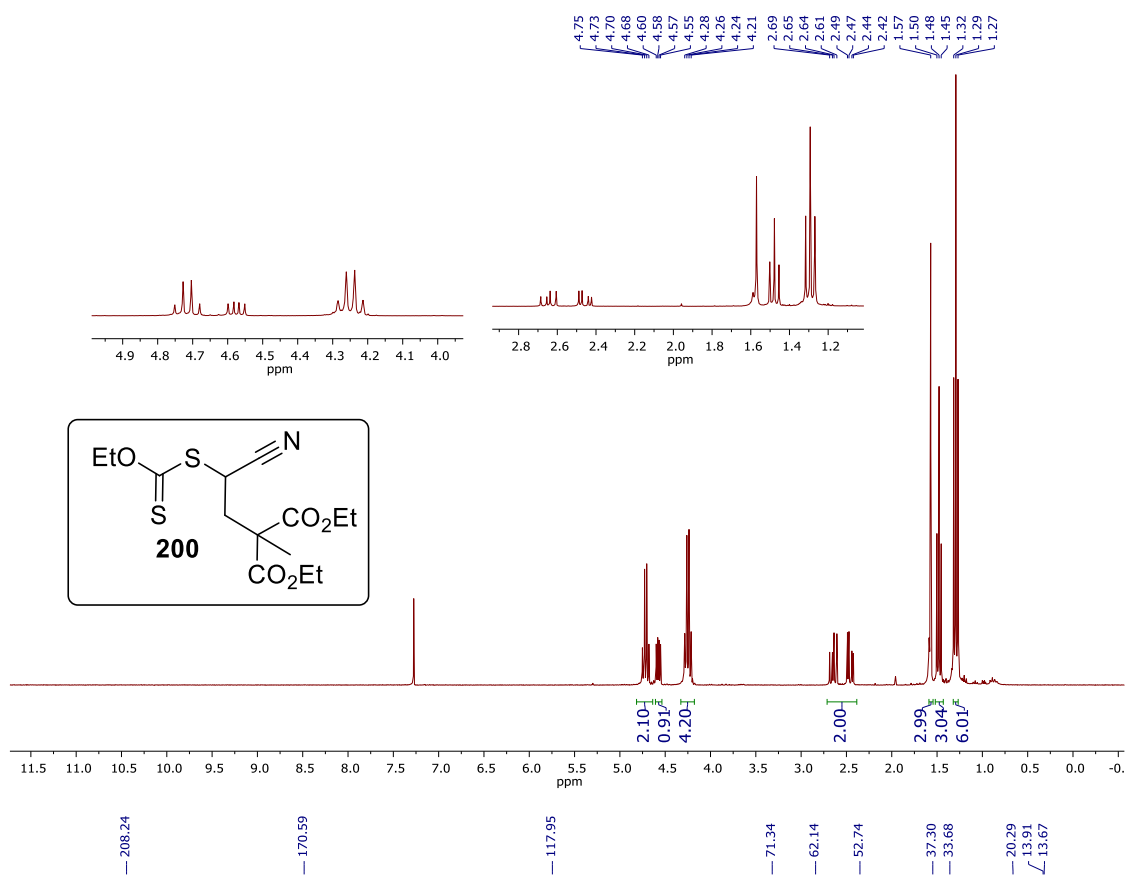


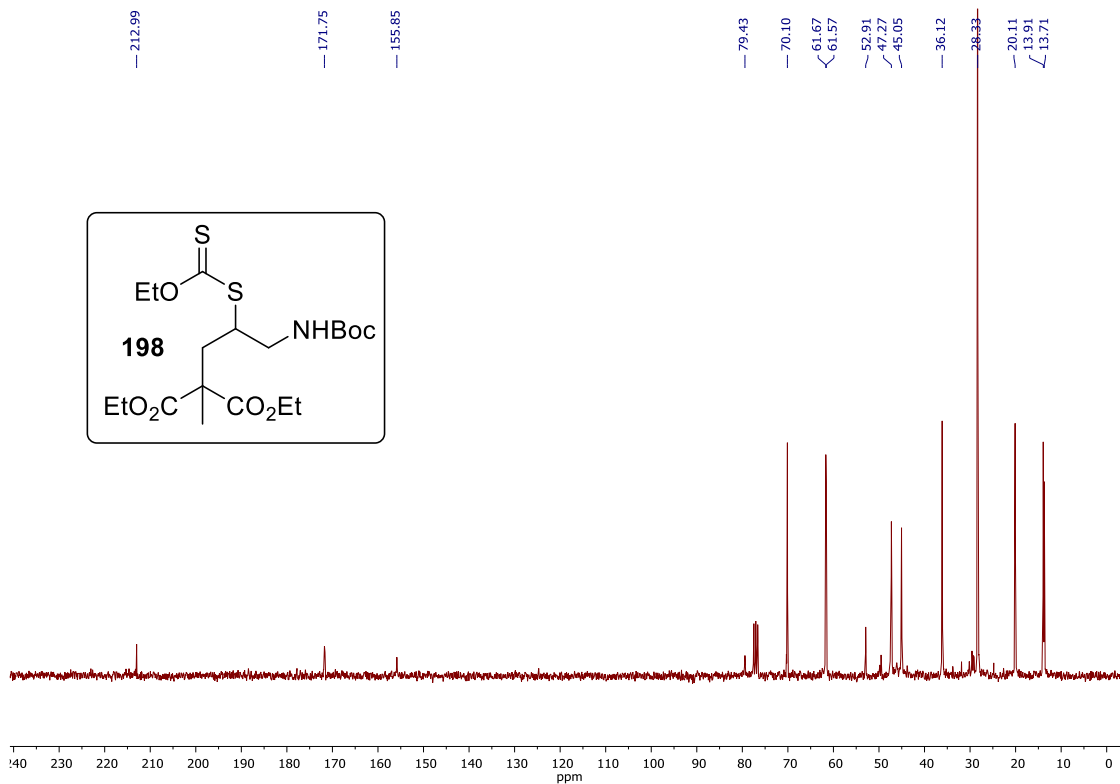
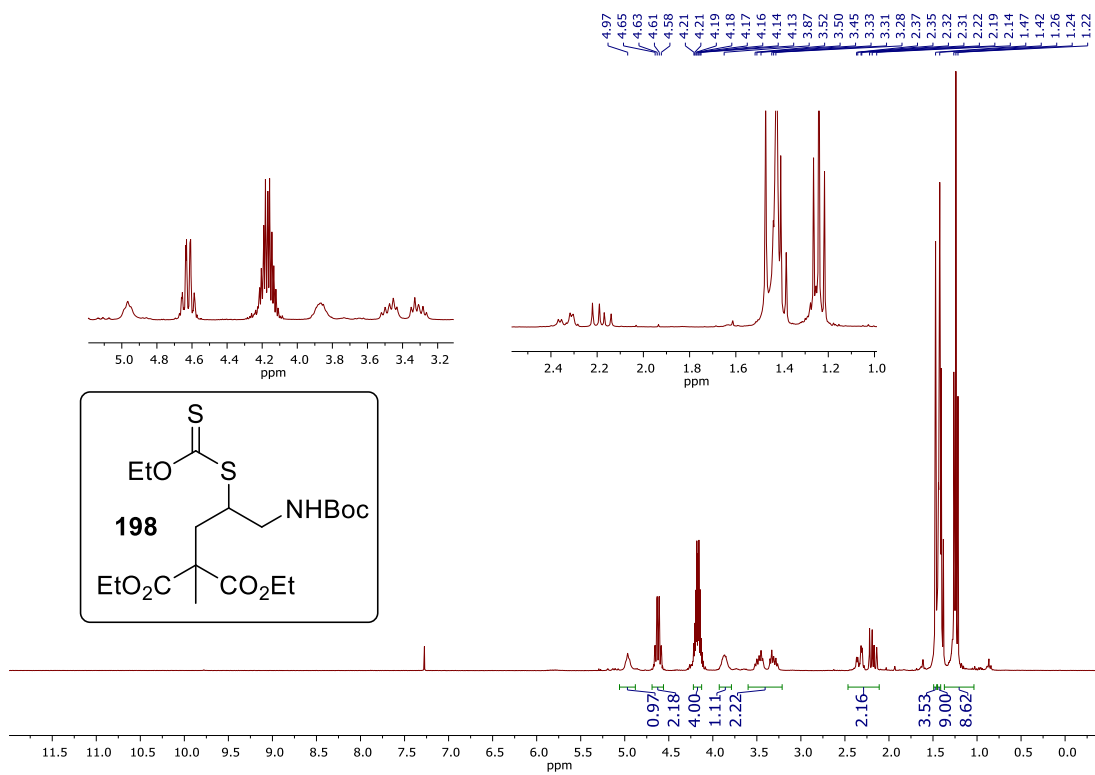


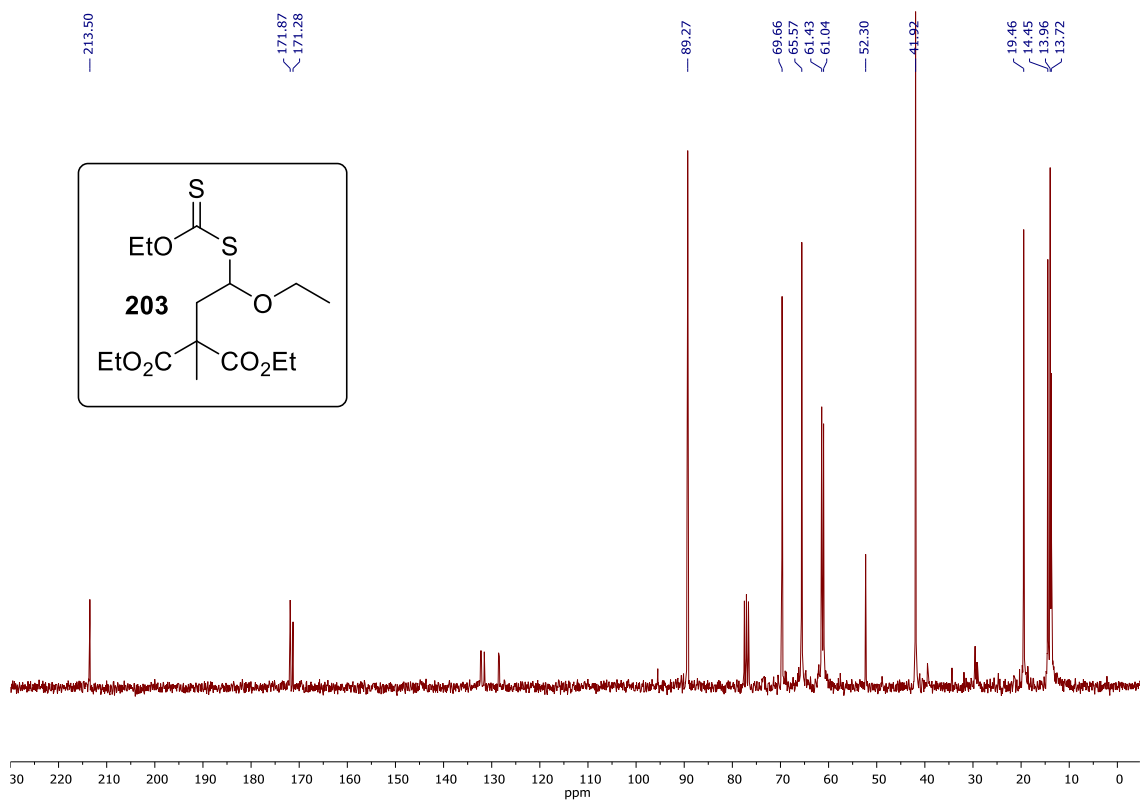
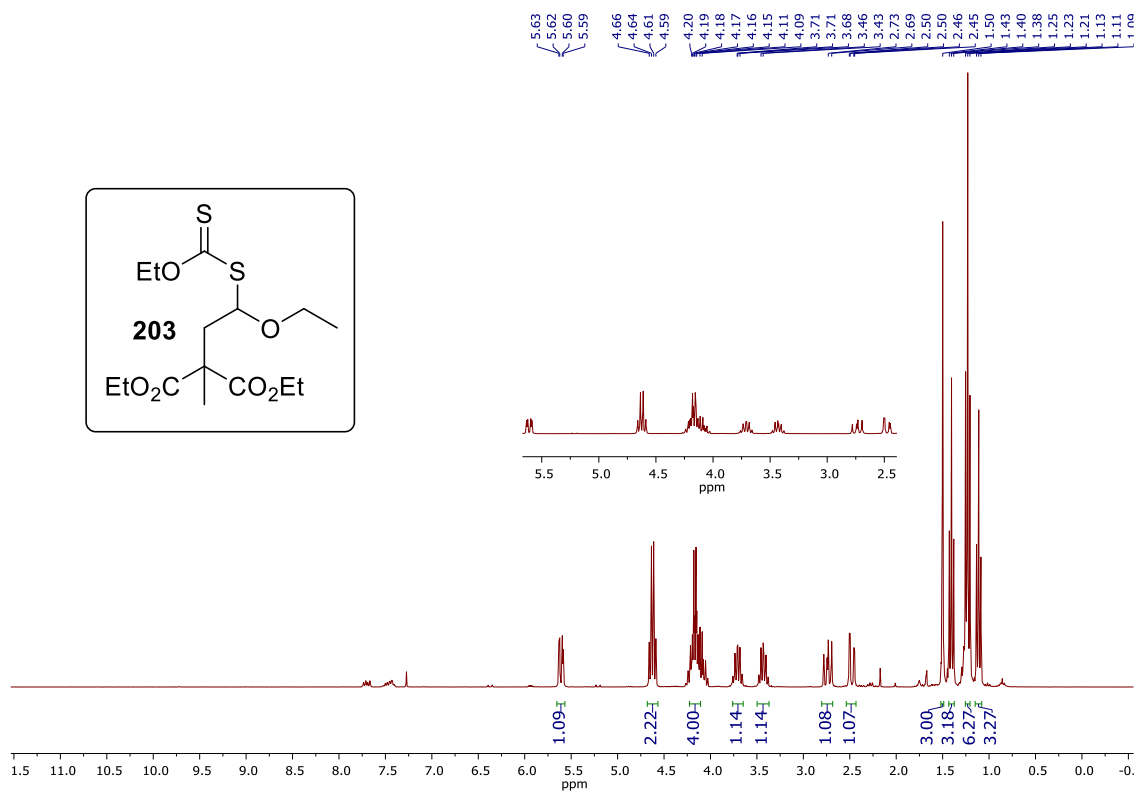


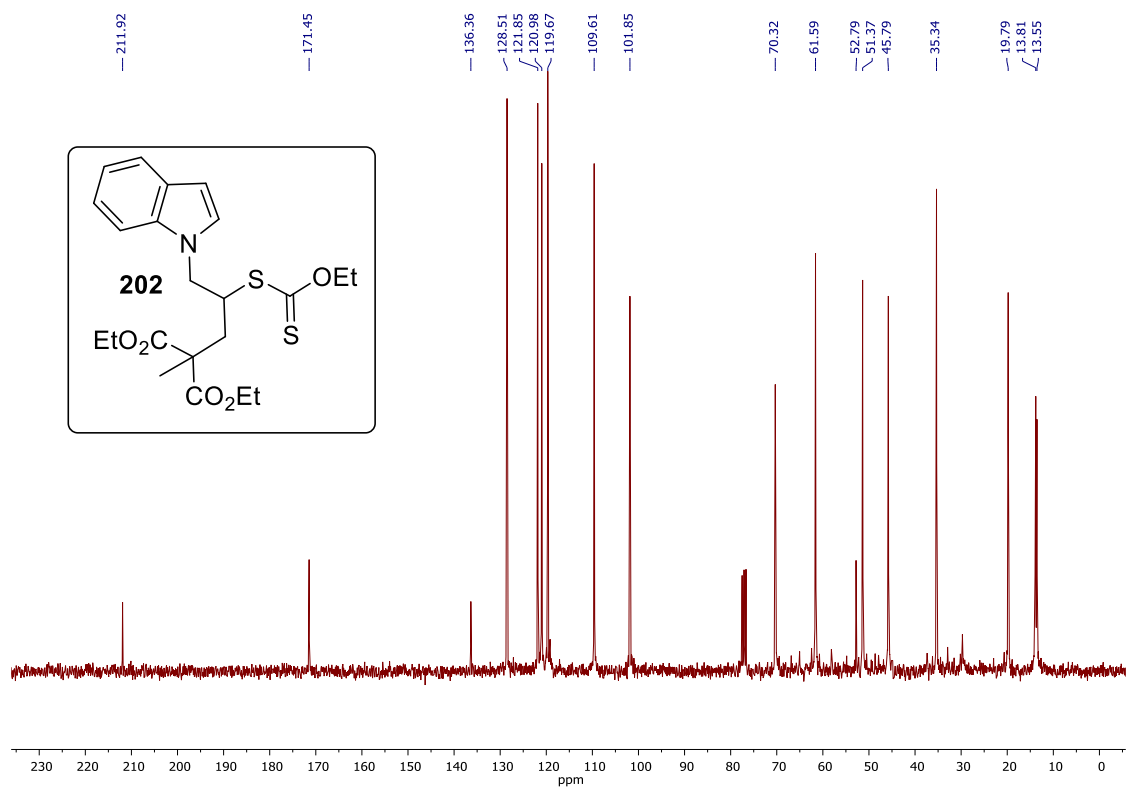
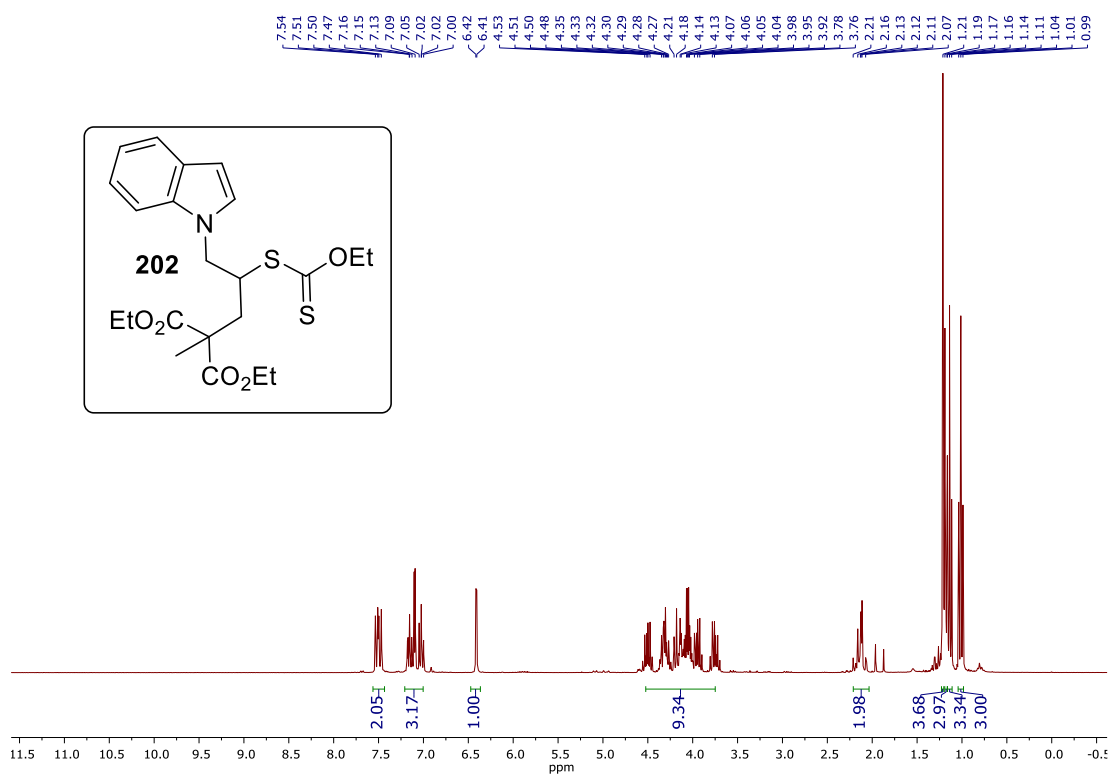


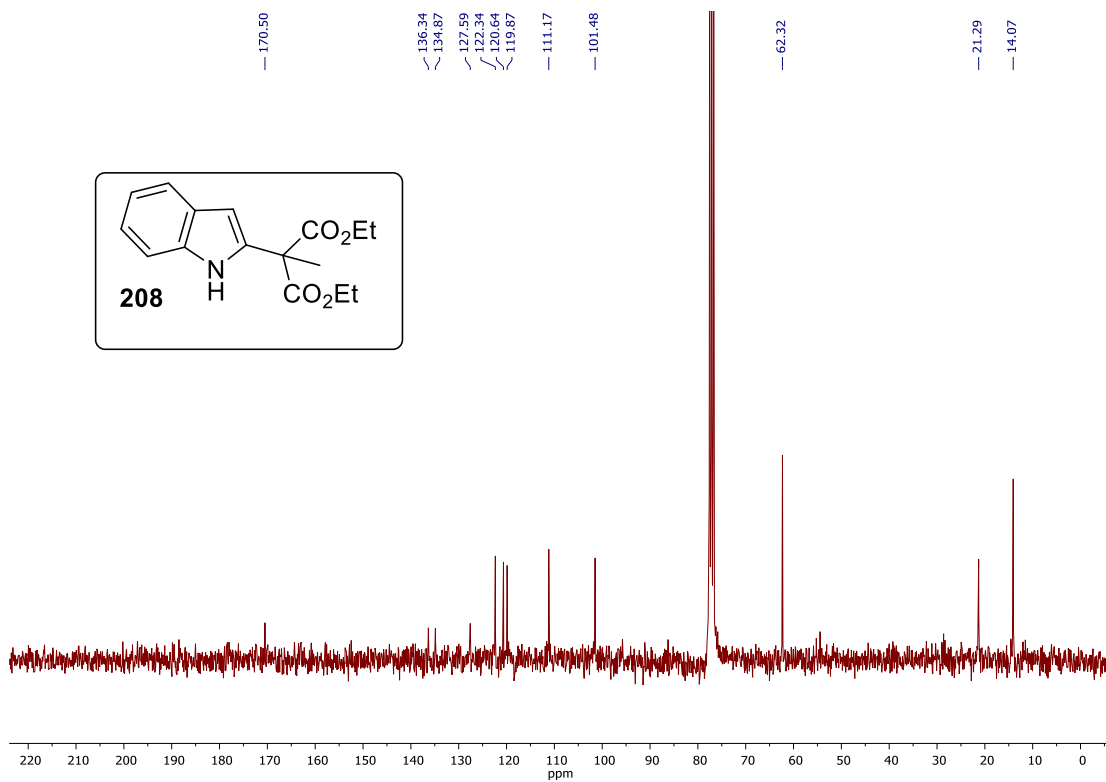
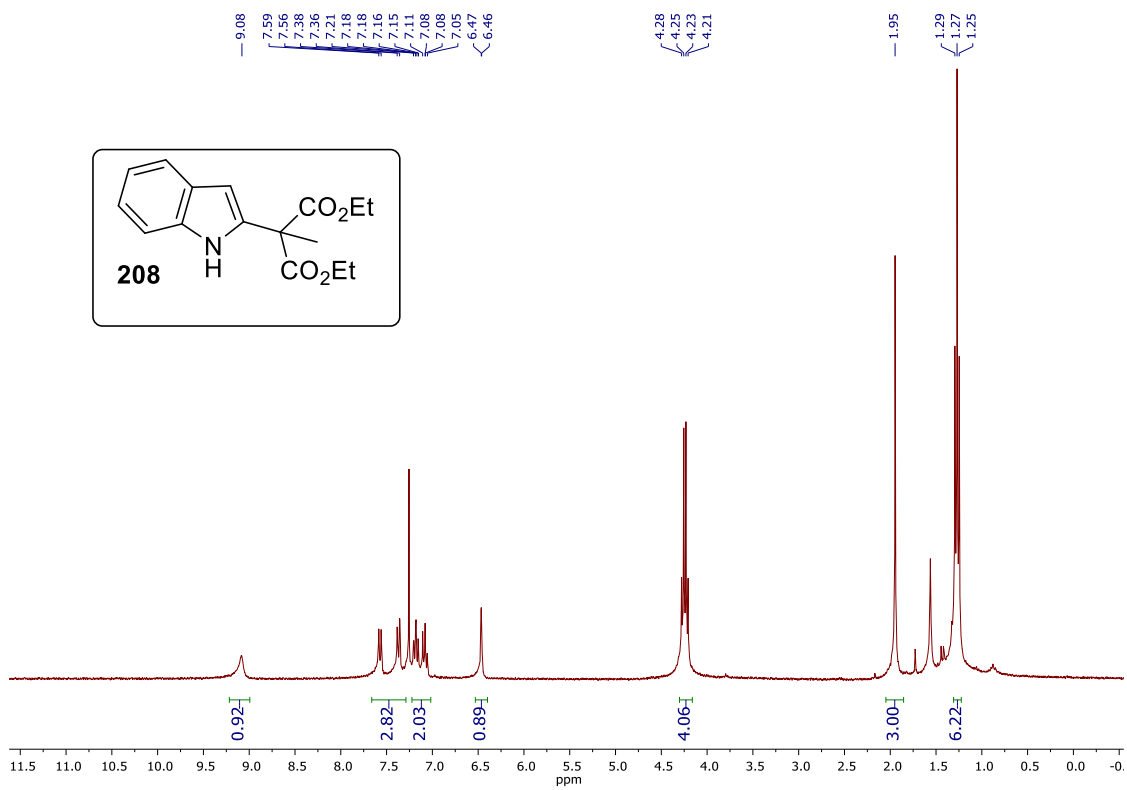


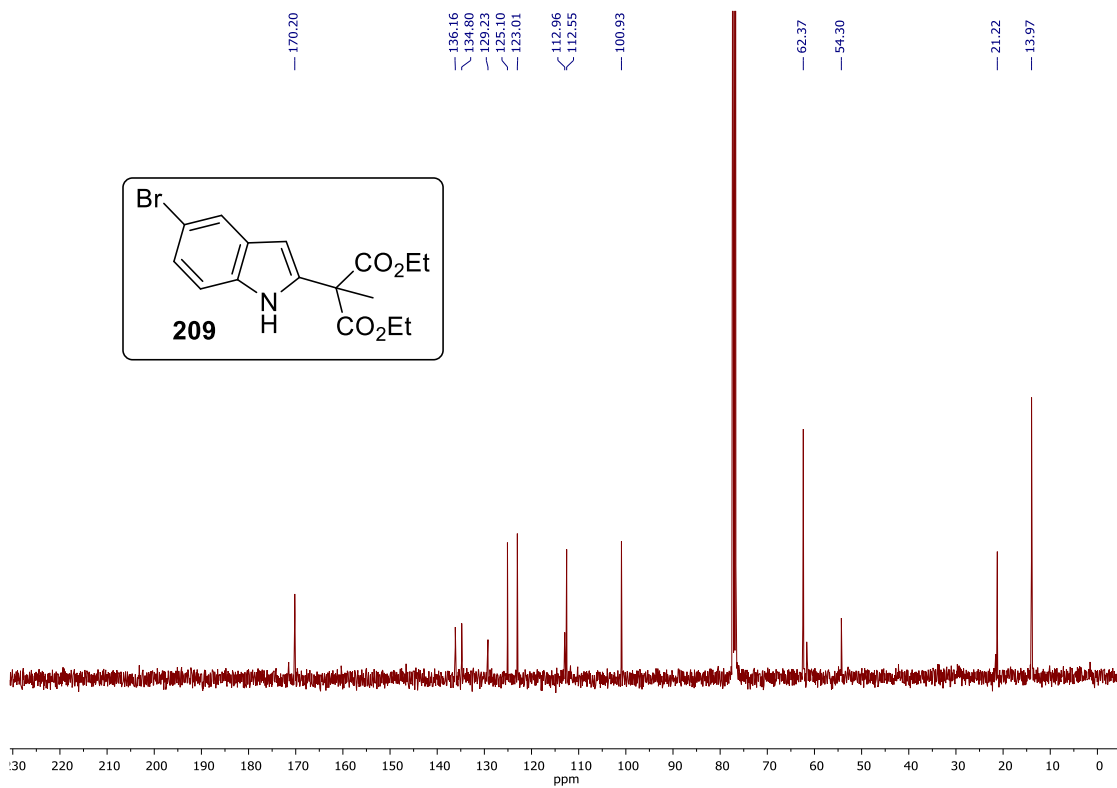
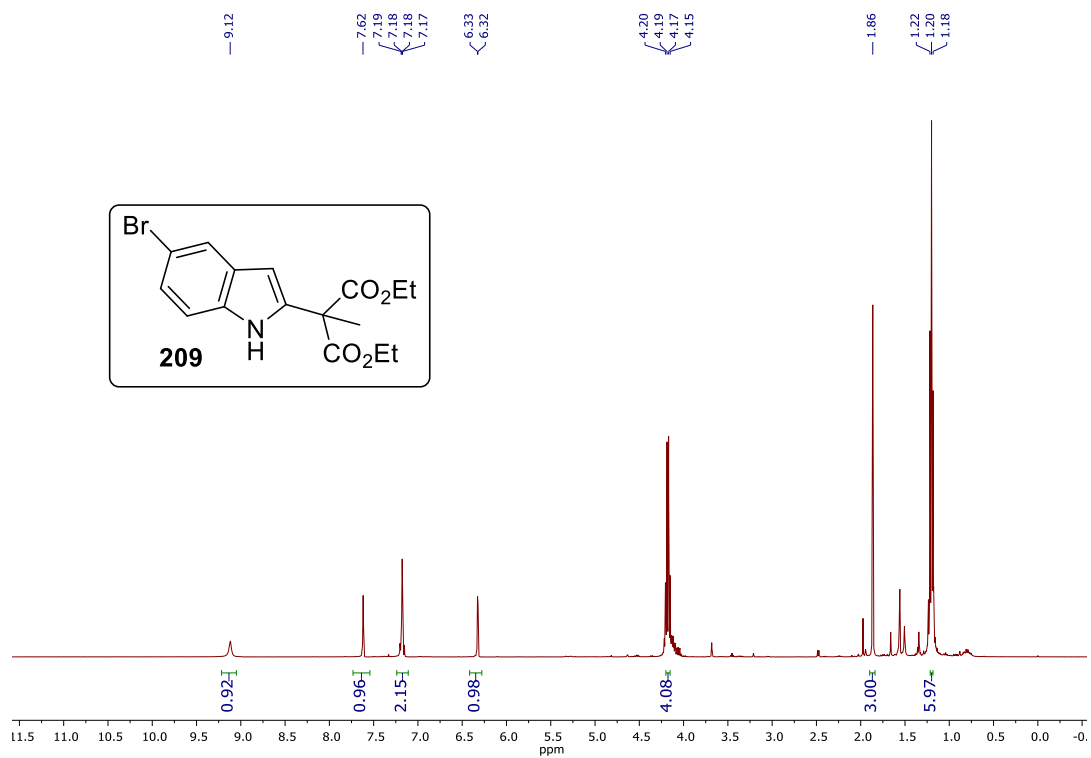


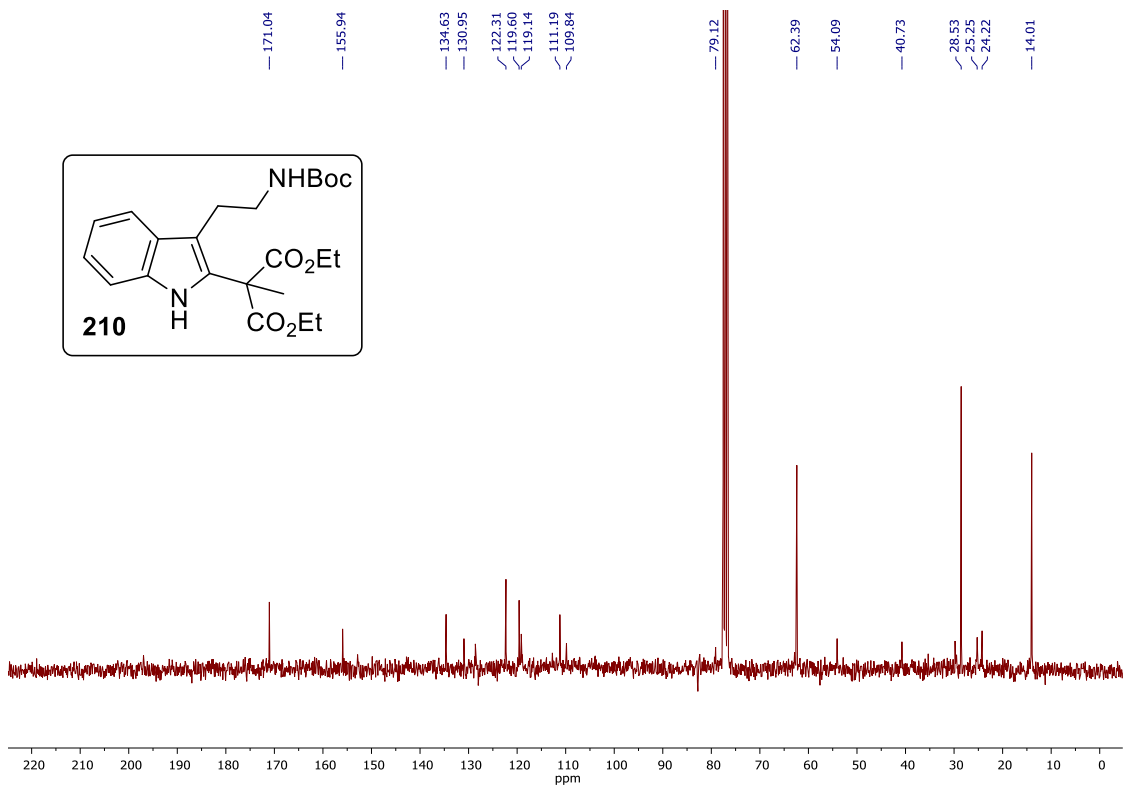
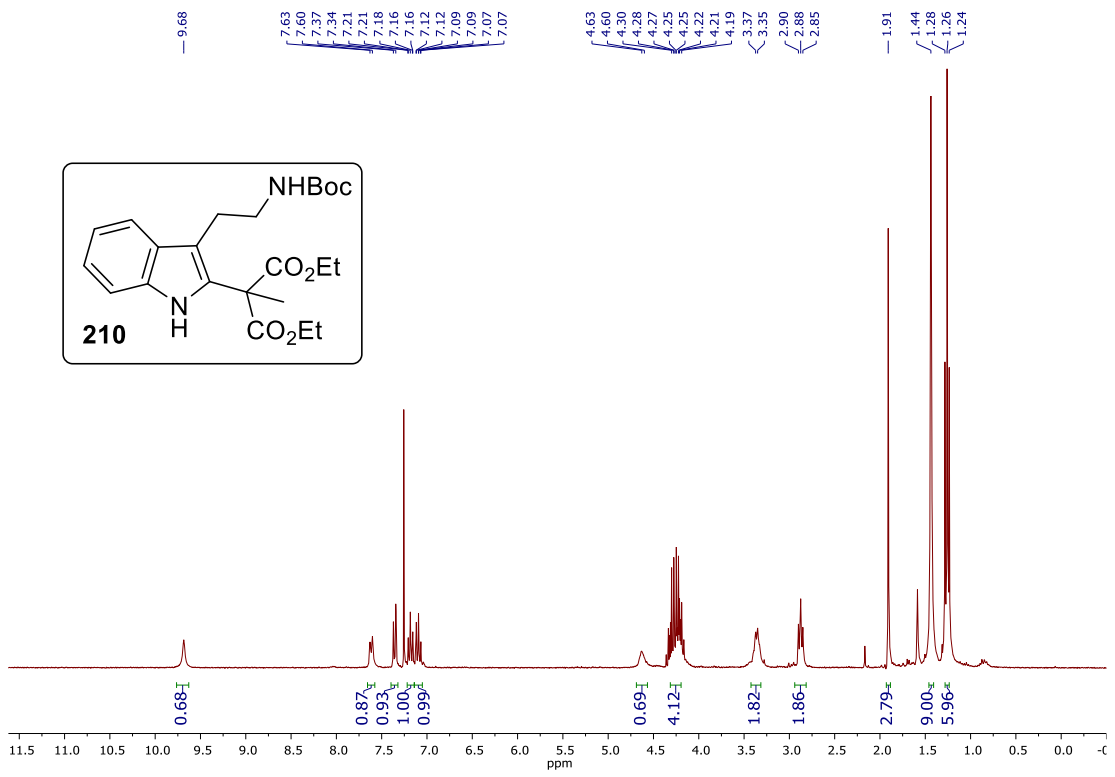


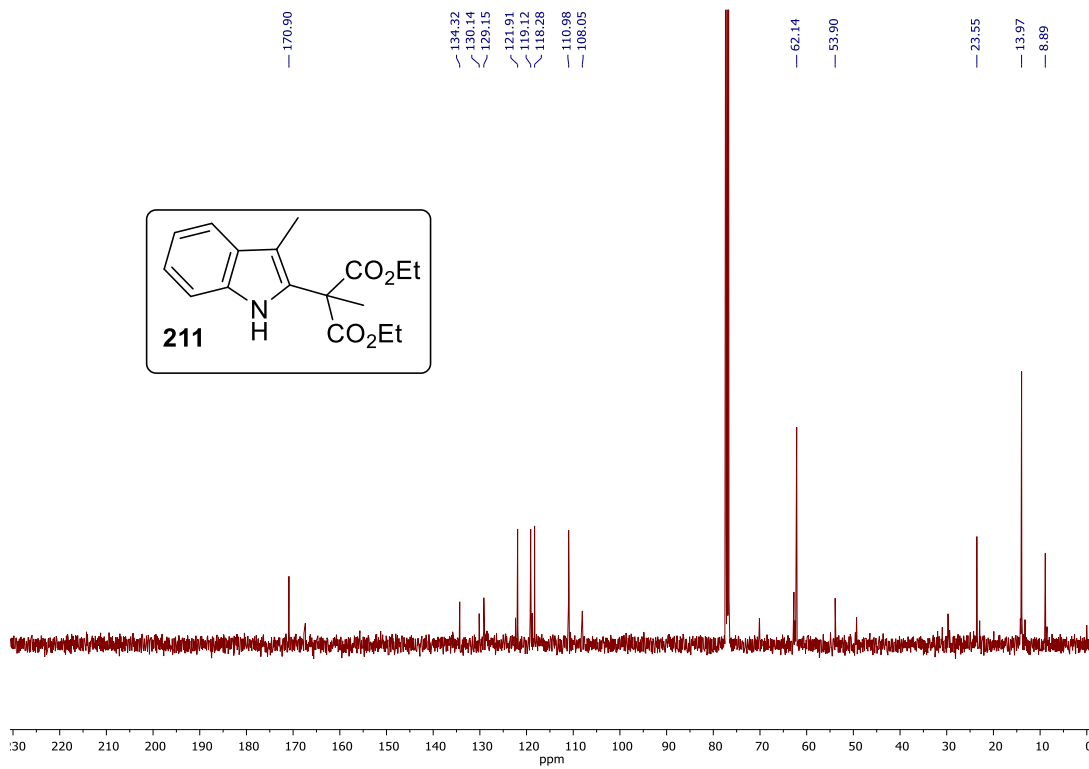
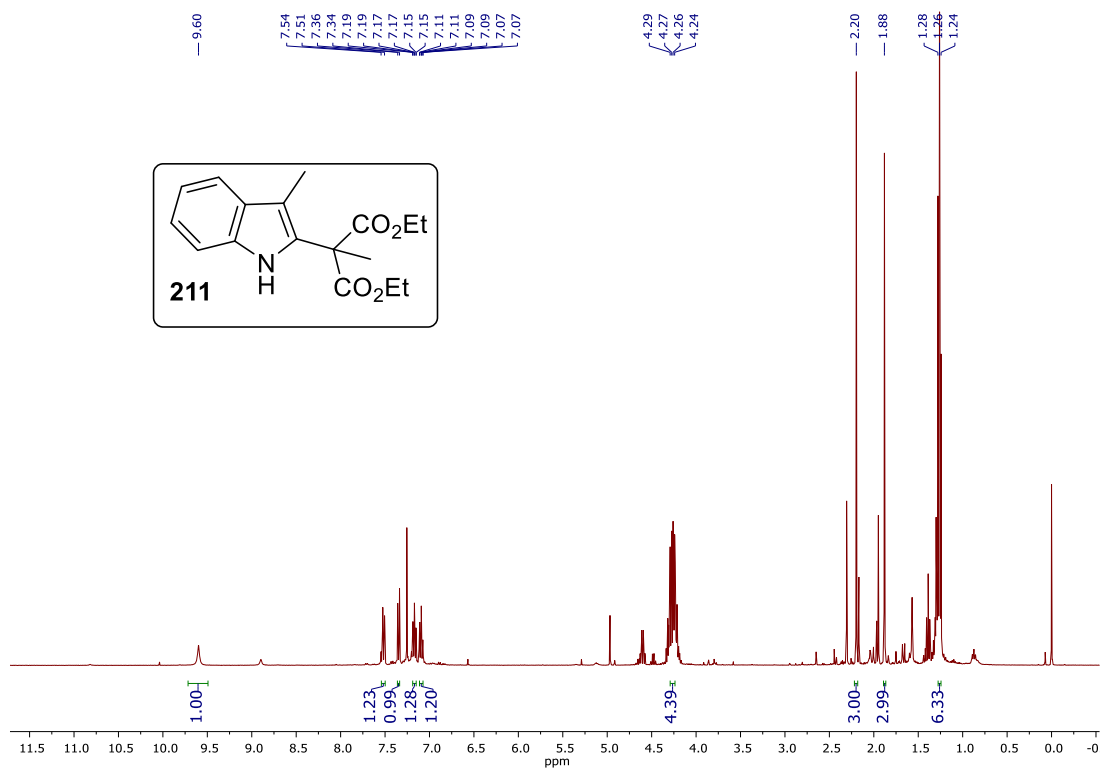




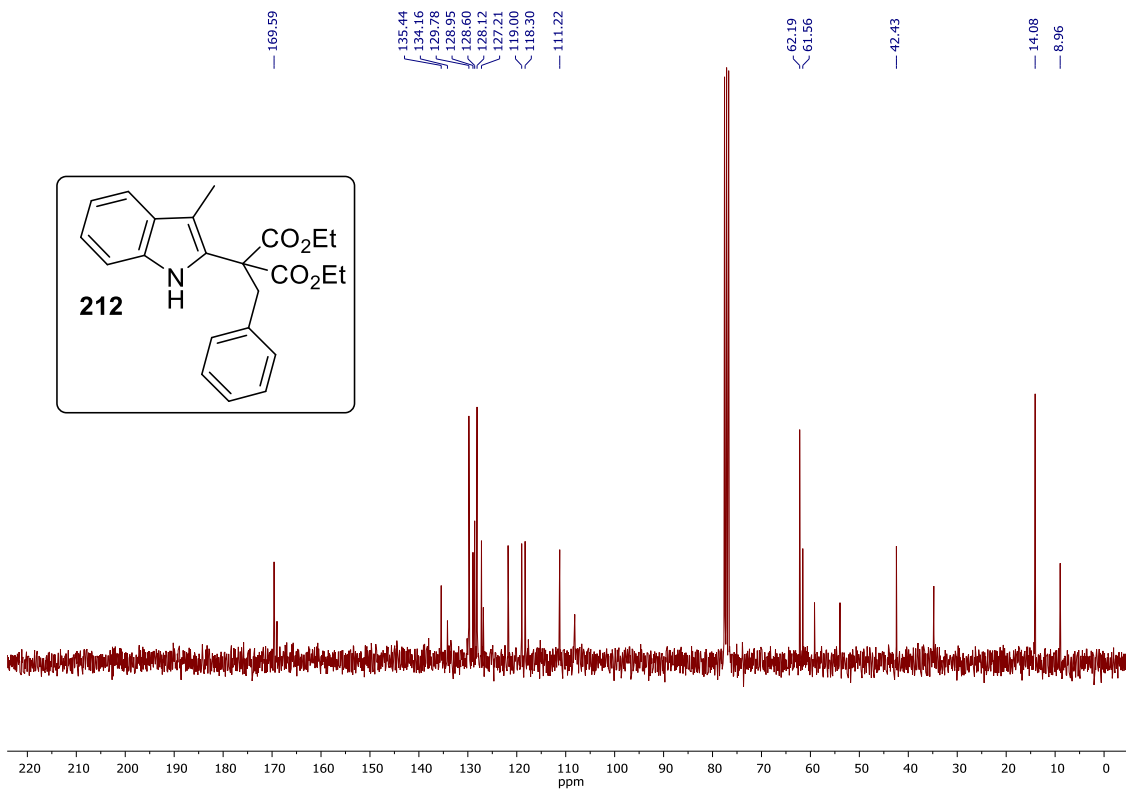
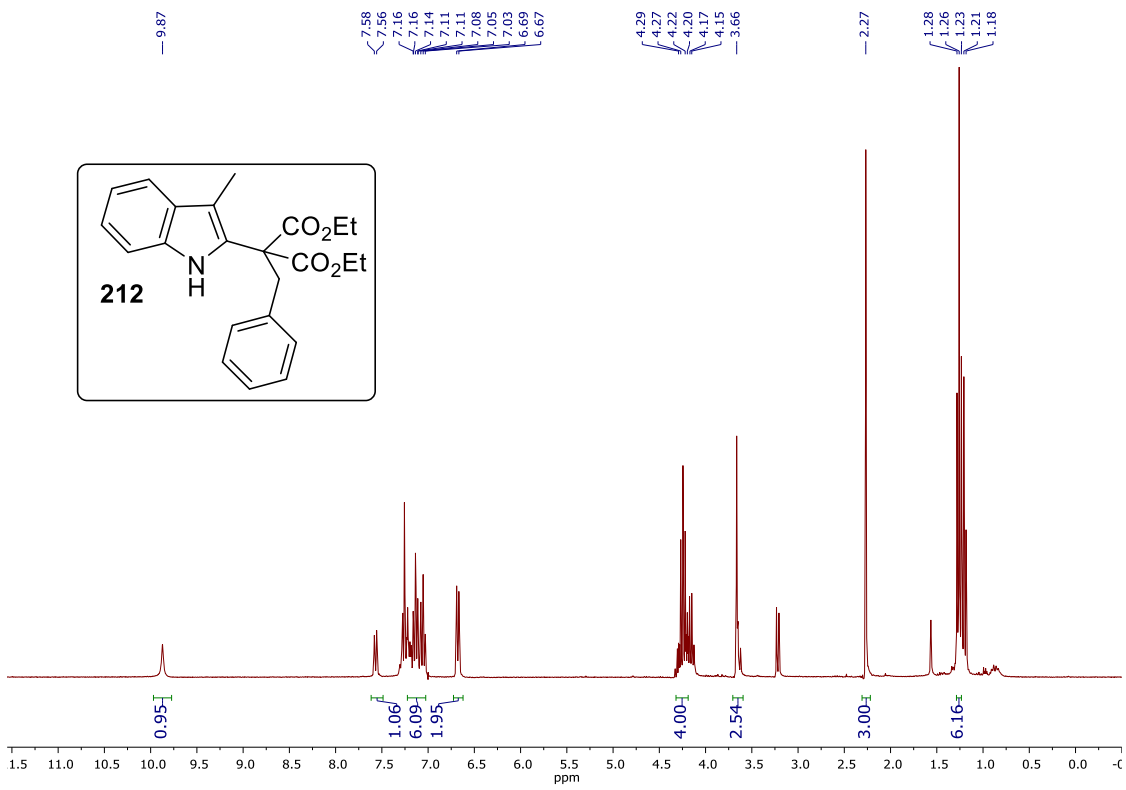


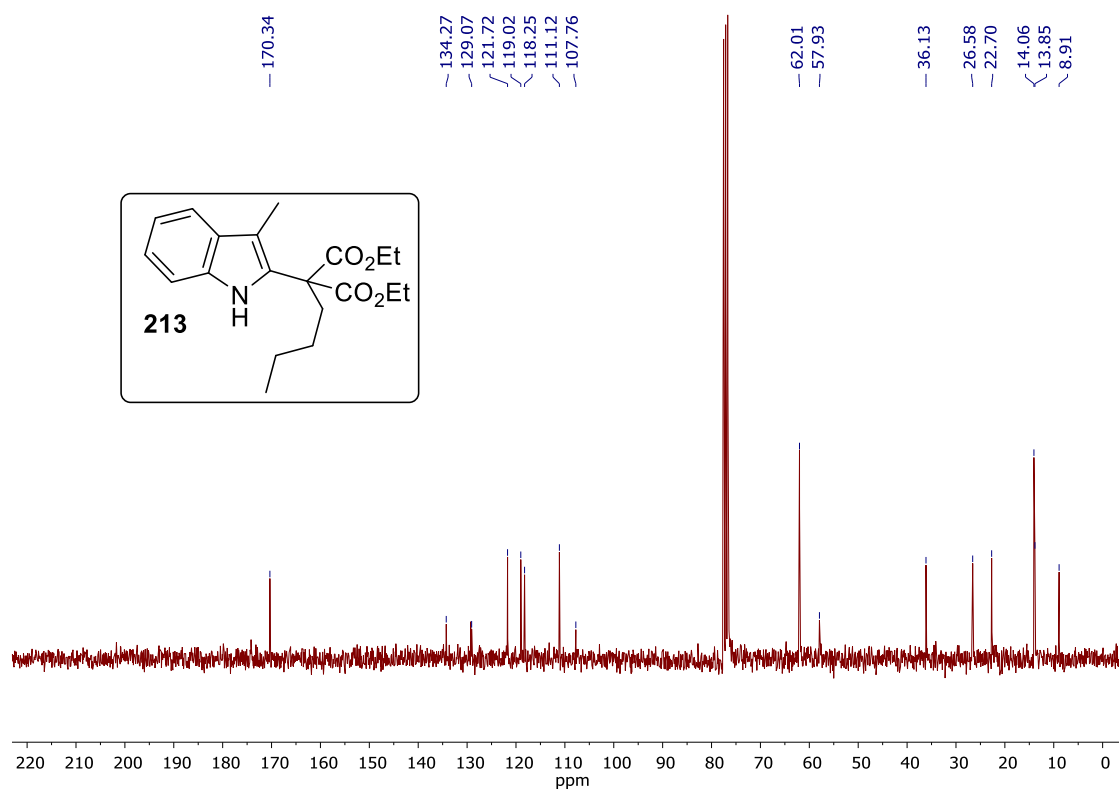
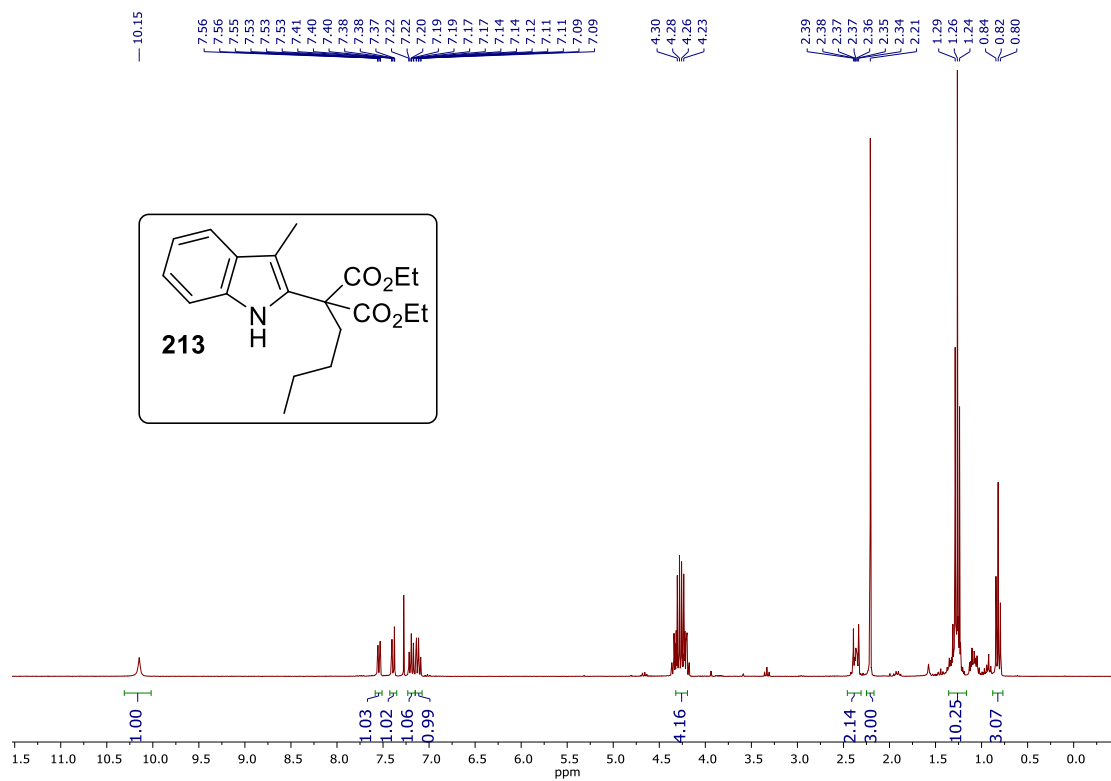












## **Bibliografía**

- (1) Maya Shankar Singh. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2014.
- (2) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. On the Strategic Impact of the Degenerative Transfer of Xanthates on Synthetic Planning. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57* (3–4), 202–217. <https://doi.org/10.1002/ijch.201600094>.
- (3) Contreras-Cruz, D. A. Síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones Ugi/Corey-Chaykovsky y un estudio sintético para la preparación del alcaloide tronocarpina. Tesis de doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química de la UNAM, Ciudad de México, 2018.
- (4) Kam, T.-S.; Sim, K.-M.; Lim, T.-M. Tronocarpine, a Novel Pentacyclic Indole Incorporating a Seven-Membered Lactam Moiety. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (15), 2733–2736. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00250-1).
- (5) Kooi-Mow Sim, T.-S. K. Dippinine C, a New Hexacyclic Chippine Derivative From a Malayan Tabernaemontana. *Heterocycles* **1999**, *51* (2), 345–348. <https://doi.org/10.3987/COM-98-8339>.
- (6) Mahboobi, S.; Kuhr, S.; Meindl, W. Antimycobakteriell wirksame Carbazolderivate. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, *327* (10), 611–617. <https://doi.org/10.1002/ardp.19943271003>.
- (7) Swift, E.; Williams, T.; Stephenson, C. Intermolecular Photocatalytic C–H Functionalization of Electron-Rich Heterocycles with Tertiary Alkyl Halides. *Synlett* **2016**, *27* (05), 754–758. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561320>.
- (8) Ledoux, J.; Werner, M. E.; Brayden, J. E.; Nelson, M. T. Calcium-Activated Potassium Channels and the Regulation of Vascular Tone. *Physiology* **2006**, *21* (1), 69–78. <https://doi.org/10.1152/physiol.00040.2005>.
- (9) Romo-Pérez, A.; Miranda, L. D.; Chávez-Blanco, A. D.; Dueñas-González, A.; Camacho-Corona, M. del R.; Acosta-Huerta, A.; García, A. Mild C( Sp 3 )–H Functionalization of Dihydrosanguinarine and Dihydrochelerythrine for Development of Highly Cytotoxic Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.021>.
- (10) Guadarrama-Morales, F. Adición oxidativa regioselectiva de radicales a pirroles e indoles. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química de la UNAM, Ciudad de México, 2012.
- (11) Flórez-López, E.; Gomez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D. Solvent Free Oxidative Radical Substitution Process. Synthesis of Pyrrole Fused Systems. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (46), 6000–6002. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.09.025>.
- (12) López-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; Miranda, L. D. Visible Light/Ir(III) Photocatalytic Initiation of Xanthate-Based Radical-Chain Reactions: Xanthate Group Transfer and Oxidative Addition to Aromatic Systems. *Tetrahedron* **2018**, *74* (38), 5494–5502. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.04.079>.
- (13) Tōgō, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, 1st ed.; Elsevier: Amsterdam : Boston, 2004.
- (14) Arbor, A. The Discovery of Organic Free Radicals by Moses Gomberg. 8.
- (15) Yayla, H. G.; Peng, F.; Mangion, I. K.; McLaughlin, M.; Campeau, L.-C.; Davies, I. W.; DiRocco, D. A.; Knowles, R. R. Discovery and Mechanistic Study of a Photocatalytic Indoline Dehydrogenation for the Synthesis of Elbasvir. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (3), 2066–2073. <https://doi.org/10.1039/C5SC03350K>.
- (16) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford ; New York, 2012.
- (17) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press, 2003.

- (18) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. The Peroxide Effect in the Addition of Reagents to Unsaturated Compounds. *J. Org. Chem.* **1937**, *02* (3), 288–302. <https://doi.org/10.1021/jo01226a011>.
- (19) Blé González, E. Reacciones Radicalarias de Transferencia de Átomo Aplicadas a La Síntesis de La (+)-Tiloforina y de Compuestos 1, 4 Dicarbonílicos. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química de la UNAM, Ciudad Universitaria, 2016.
- (20) Mukund P. Sibi, P. Renaud. *Radicals in Organic Synthesis.*, 1 st.; Wiley-VCH: Germany, 2001.
- (21) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2006.
- (22) Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D. Xanthate-Based Microwave-Assisted C-H Radical Functionalization of Caffeine, 1,3-Dimethyluracil, and Imidazo[1,2-a]Pyridines. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (13), 1326–1329. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.050>.
- (23) Miranda, L. D.; Icelo-Ávila, E.; Rentería-Gómez, Á.; Pila, M.; Marrero, J. G. A C-3-Selective Direct Alkylation of Coumarins by Using a Microwave-Assisted Xanthate-Based Radical Reaction: C-3-Selective Direct Alkylation of Coumarins. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (19), 4098–4101. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500322>.
- (24) Mijangos, M. V.; González-Marrero, J.; Miranda, L. D.; Vincent-Ruz, P.; Lujan-Montelongo, A.; Olivera-Díaz, D.; Bautista, E.; Ortega, A.; de la Luz Campos-González, M.; Gamez-Montaño, R. Microwave-Assisted C-3 Selective Oxidative Radical Alkylation of Flavones. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (15), 2946. <https://doi.org/10.1039/c2ob25249j>.
- (25) Olgún-Urbe, S.; Mijangos, M. V.; Amador-Sánchez, Y. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Miranda, L. D. Expedited Synthesis of Matrine Analogues through an Oxidative Cascade Addition/Double-Cyclization Radical Process: Expedited Synthesis of Matrine Analogues through an Oxidative Cascade Addition/Double-Cyclization Radical Process. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (17), 2481–2485. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700208>.
- (26) Zard, S. Z. On the Trail of Xanthates: Some New Chemistry from an Old Functional Group. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (7), 672–685. <https://doi.org/10.1002/anie.199706721>.
- (27) Forbes, J. E. New Radical Reactions of S-Alkoxy carbonyl Xanthates. Total Synthesis of (+)-Cinnamolide and (+)-Methylenolactocin. **1999**, *12*.
- (28) Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. Synthesis of Azepino[4,5-b]Indolones via an Intermolecular Radical Oxidative Substitution of N-Boc Tryptamine. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (7), 1388. <https://doi.org/10.1039/b821260k>.
- (29) Torres-Ochoa, R. O.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Martínez, R. Synthesis of the Pentacyclic Framework of the Alkaloid Tronocarpine: Synthesis of the Pentacyclic Framework of Tronocarpine. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (1), 48–52. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301388>.
- (30) Laurent Boiteu; Jean Bovin; Annie Liard; Béatrice Quiclet-Sire, and Samir Z. Zard. A Short Synthesis of (±)-Matrine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *8*, 4.
- (31) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Some Aspects of Radical Chemistry in the Assembly of Complex Molecular Architectures. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 557–576. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.61>.
- (32) Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. A New, Unexpected Synthesis of 1,3-Dithietanones. *Chem. Commun.* **2003**, No. 12, 1408. <https://doi.org/10.1039/b302434b>.
- (33) Fabre, S.; Vila, X.; Zard, S. Z. An Unexpected Synthesis of Ketene Monothioacetals. *Chem. Commun.* **2006**, No. 47, 4964. <https://doi.org/10.1039/b612336h>.

- (34) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. Efficient, Intermolecular, Oxidative Radical Alkylation of Heteroaromatic Systems under “Tin-Free” Conditions. *Chem Commun* **2003**, No. 18, 2316–2317. <https://doi.org/10.1039/B306966D>.
- (35) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. A Xanthate Transfer Radical Process for the Introduction of the Trifluoromethyl Group. *Org. Lett.* **2001**, 3 (7), 1069–1071. <https://doi.org/10.1021/ol0156446>.
- (36) Maslak V; Cekovic Ž, S. R. *Synlett* **1998**, 12, 1435–1437.
- (37) Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. A New Practical Synthesis of Tertiary S-Alkyl Dithiocarbonates and Related Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (2), 277–280. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02380-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02380-6).
- (38) Fletcher, S. The Mitsunobu Reaction in the 21<sup>st</sup> Century. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2 (6), 739–752. <https://doi.org/10.1039/C5QO00016E>.
- (39) Olofsson, B.; Wijtmans, R.; Somfai, P. Synthesis of N–H Vinylaziridines: A Comparative Study. *Tetrahedron* **2002**, 58 (30), 5979–5982. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00610-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00610-5).
- (40) Green, J. E.; Bender, D. M.; Jackson, S.; O’Donnell, M. J.; McCarthy, J. R. Mitsunobu Approach to the Synthesis of Optically Active  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acids. *Org. Lett.* **2009**, 11 (4), 807–810. <https://doi.org/10.1021/ol802325h>.
- (41) Orr, R.; Campeau, L.-C.; Chobanian, H.; McCabe Dunn, J.; Pio, B.; Plummer, C.; Nolting, A.; Ruck, R. A Modular Synthesis of 2-Alkyl- and 2-Arylchromans via a Three-Step Sequence. *Synthesis* **2016**, 49 (03), 657–666. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588075>.
- (42) Dryzhakov, M.; Richmond, E.; Moran, J. Recent Advances in Direct Catalytic Dehydrative Substitution of Alcohols. *Synthesis* **2016**, 48 (07), 935–959. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560396>.
- (43) Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. The Give and Take of Alcohol Activation. *Science* **2010**, 329 (5992), 635–636. <https://doi.org/10.1126/science.1191843>.
- (44) But, T. Y. S.; Toy, P. H. Organocatalytic Mitsunobu Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (30), 9636–9637. <https://doi.org/10.1021/ja063141v>.
- (45) Beddoe, R. H.; Andrews, K. G.; Magné, V.; Cuthbertson, J. D.; Saska, J.; Shannon-Little, A. L.; Shanahan, S. E.; Sneddon, H. F.; Denton, R. M. Redox-Neutral Organocatalytic Mitsunobu Reactions. *Science* **2019**, 365 (6456), 910–914. <https://doi.org/10.1126/science.aax3353>.
- (46) McNally, A. Mitsunobu Gets a Makeover. *Nat. Chem.* **2019**, 11 (11), 966–967. <https://doi.org/10.1038/s41557-019-0362-2>.
- (47) Tony. K. Shing.; Lian-Hai Li; Kesavaram Narkunan. Mitsunobu C-Alkylation of Meldrum Acid. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1617–1622.
- (48) Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Sisti, M.; Palmisano, G. Dehydrative Alkylation of Alcohols with Triethyl Methanetricarboxylate under Mitsunobu Conditions. *Tetrahedron* **1996**, 52 (40), 13007–13016. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00781-8](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00781-8).
- (49) Takacs, J. M.; Xu, Z.; Jiang, X.; Leonov, A. P.; Theriot, G. C. Carbon Nucleophiles in the Mitsunobu Reaction. Mono- and Dialkylation of Bis(2,2,2-Trifluoroethyl) Malonates. *Org. Lett.* **2002**, 4 (22), 3843–3845. <https://doi.org/10.1021/ol0266626>.
- (50) Castellan, G. W. *Fisicoquímica*, segunda edición.; Pearson Educación, 1998.
- (51) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (32), 10034–10072. <https://doi.org/10.1002/anie.201709766>.
- (52) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (16), 6898–6926. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.

- (53) Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. The Photophysics of Photoredox Catalysis: A Roadmap for Catalyst Design. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (21), 5803–5820. <https://doi.org/10.1039/C6CS00526H>.
- (54) *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Corey R. J. Stephenson., Teshik P. Yoon., David W. C. MacMillan, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2018.
- (55) Staveness, D.; Bosque, I.; Stephenson, C. R. J. Free Radical Chemistry Enabled by Visible Light-Induced Electron Transfer. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (10), 2295–2306. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00270>.
- (56) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* **2008**, *322* (5898), 77–80. <https://doi.org/10.1126/science.1161976>.
- (57) Vara, B. A.; Patel, N. R.; Molander, G. A. *O*-Benzyl Xanthate Esters under Ni/Photoredox Dual Catalysis: Selective Radical Generation and Csp<sup>3</sup>–Csp<sup>2</sup> Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2017**, *7* (6), 3955–3959. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00772>.
- (58) Jenkins, E. N.; Czaplyski, W. L.; Alexanian, E. J. A General Approach to Quaternary Center Construction from Couplings of Unactivated Alkenes and Acyl Xanthates. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2350–2353. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00882>.
- (59) Berkessel, A.; Gröger, H.; Mahrwald, R.; de Meijere, A.; Diederich, F.; Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Quaternary Stereocenters.*, 1st ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2005.
- (60) Curran, D. P.; Chang, C.-T. Atom Transfer Cyclization Reactions of *A*-Iodo Esters, Ketones, and Malonates: Examples of Selective 5-Exo, 6-Endo, 6-Exo, and 7-Endo Ring Closures. 18.
- (61) Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Visible Light-Mediated Intermolecular C–H Functionalization of Electron-Rich Heterocycles with Malonates. *Org. Lett.* **2010**, *12* (13), 3104–3107. <https://doi.org/10.1021/ol101146f>.
- (62) Sevrin, M. J.; Furst, L.; Nguyen, J. D.; Collins, J. L.; Stephenson, C. R. J. Lithium Bis-Catechol Borate as an Effective Reductive Quencher in Photoredox Catalysis. *Tetrahedron* **2018**, *74* (26), 3246–3252. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.04.053>.
- (63) Quinton, C.; Alain-Rizzo, V.; Dumas-Verdes, C.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Audebert, P. Redox-Controlled Fluorescence Modulation (Electrofluorochromism) in Triphenylamine Derivatives. *RSC Adv* **2014**, *4* (65), 34332–34342. <https://doi.org/10.1039/C4RA02675F>.
- (64) Contreras-Cruz, D. A.; Cantú-Reyes, M.; García-Sánchez, J. M.; Peña-Ortíz, D.; Sánchez-Carmona, M. A.; Miranda, L. D. Shedding Blue Light on the Undergraduate Laboratory: An Easy-to-Assemble LED Photoreactor for Aromatization of a 1,4-Dihydropyridine. *J. Chem. Educ.* **2019**, *96* (9), 2015–2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b01026>.