



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DEL NÚCLEO TRICÍCLICO PIRANO[2,3-e]ISOINDOLIN-3-ONA; COMO
ESTRUCTURA PRINCIPAL DE LAS STACHYBOTRINAS A, B Y C”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. RAÚL ARTURO GÓMEZ PRADO



TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ AÑO: 2010

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez y en colaboración con el Dr. Luis Demetrio Miranda, con el apoyo económico de la DGAPA UNAM (PAPIIT-IN2113407) y de la beca de Maestría otorgada por el CONACyT (Registro 216101)

Este trabajo fue presentado bajo el título de **“Síntesis del núcleo pirano-isoindolona; como estructura principal de las stachybotrinas A, B y C”** en los siguientes eventos científicos:

- Simposium Interno del Instituto de Química de la UNAM, llevado a cabo los días 23 y 24 de Abril de 2009 en México, D.F.
- 5ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada los días 28 y 29 de Mayo de 2009 en la ciudad de Zacatecas, Zac.

A mis padres Ing. Arturo Gómez Popoca y Evangelina Prado Silva
A mis hermanos, Amalia, David y Eoita
A mi sobrinito Esteban Tejocote Gómez[†]

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Roberto Martínez

Con especial y profundo agradecimiento por su apoyo incondicional e interés en cada aspecto de mis estudios de maestría, y sobre todo por su amistad brindada.

Al Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez

De forma muy especial por su colaboración y asesoría en el desarrollo de este proyecto de investigación, y por su amistad brindada.

A los integrantes del N. Jurado

Por enriquecer plenamente este trabajo con sus valiosos comentarios y sugerencias.

Se agradece al personal técnico–académico del Instituto de Química UNAM por las facilidades brindadas, de forma especial Ángeles Peña (RMN), Elizabeth Huerta (RMN), Erendida García (Análisis Elemental), Javier Pérez (EM), L. Velasco (EM) y Rocío Patiño (IR y RO).

Al personal administrativo del Posgrado en Ciencias Químicas y del Instituto de Química, UNAM.

A mis compañeros del laboratorio 2-11 por su amistad: Rubén Omar, Lizbeth Triana, Cristina, Carlos, Edgar, Salomón, Ismael y Ever.

A mis amigos del posgrado por su gran amistad: Liz Chávez, Angeles Cano, Ale, Ivann, Mario Alfredo, Héctor Zavala, Ricardo, Edwin, Simón, Miguel Angel, Armando Luján, Luis Paleo, Lucho y Marco Vinicio.

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y FÓRMULAS	i
RESUMEN	iv
INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	3
1.1 STACHYBOTRINAS	3
1.2 PRIMERA METODOLOGÍA PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL NÚCLEO TRICÍCLICO PIRANO-ISOINDOLONA	5
1.3 EPOXIDACIÓN DE OLEFINAS Y SU APERTURA	6
1.3.1 Epoxidación con perácidos	6
1.3.2 La apertura de epóxidos	7
1.4 RADICALES LIBRES	10
1.4.1 Generalidades	10
1.4.2 Generación de radicales libres	12
1.4.2.1 Homólisis térmica	14
1.4.2.2 Reacciones redox	15
1.4.2.3 Irradiación	16
1.5 REACCIONES RADICALARIAS A PARTIR DE XANTATOS	16
1.5.1 Reacción de Barton-McCombie	17
1.5.2 Una perspectiva diferente a la generación de radicales libres con xantatos	18
1.6 RADICALES CARBAMOÍLO	20

ÍNDICE

1.6.1	Generación de radicales carbamoilo	21
1.6.1.1	A partir de formamidas por acción de un radical <i>t</i> -butoxilo o metilo	21
1.6.1.2	A partir de compuestos de carbamoilcobalto	22
1.6.1.3	A partir de monoamidas del ácido oxálico	22
1.6.1.4	A partir de derivados <i>S</i> -(benzoformil) tiocarbamatos	23
1.6.1.5	A partir de derivados de <i>S</i> -4-pentenil carbamotionatos	23
1.6.2	Una metodología eficiente para generar isoindolonas en sistemas benzenoides vía radical carbamoilo	24
2.	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVO GENERAL	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3.	ANÁLISIS RETROSINTÉTICO Y METODOLOGÍA	27
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
4.1	SÍNTESIS DEL CROMAN-3-OL	29
4.1.1	Protección selectiva del 2,4-dihidroxibenzaldehído	29
4.1.2	Alquilación regioselectiva de 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído	30
4.1.3	Epoxidación-ciclación catalizada por ácido	33
4.2	FORMACIÓN DE LA ISOINDOLONA A PARTIR DEL CROMANO [92]	35
4.2.1	Preparación del xantato	36
4.2.2	Reacción radicalaria para formación de la isoindolona	38
4.2.3	Estudio sobre la remoción de los grupos protectores y <i>t</i> -butilo	39
5.	CONCLUSIONES	41

ÍNDICE

6. PARTE EXPERIMENTAL	42
6.1 DETALLES GENERALES	42
6.2 METODOLOGÍAS Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS	44
7. ANEXOS	52

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y FÓRMULAS

ACCN	1,1'-Azobisciclohexan-1-carbonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CHCl ₃	Cloroformo
D ₂ O	Agua deuterada
DCE	1,2-Dicloroetano
DLP	Peróxido de dilaurilo
DMF	Dimetilformamida
ED	Energía de disociación homolítica de enlace
EM	Espectrometría de masas
eq	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y FÓRMULAS

EtOH	Etanol
eV	Electronvolt
g	Gramo
HCHO	Formaldehído
HCOOH	Ácido fórmico
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
Kcal	Kilocaloría
KOH	Hidróxido de potasio (potasa)
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M ^{•+}	Ión molecular
MeOH	Metanol
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio (Sosa)
°C	Grados Celcius
p.f.	Punto de fusión

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y FÓRMULAS

pK _b	Constante de basicidad
Pφ ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
S _H 2	Sustitución homolítica bimolecular
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
TBME	<i>t</i> -Butilmetil éter
TFA	Ácido trifluoroacético
TFMSA	Ácido trifluorometansulfónico (ácido triflico)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló una nueva metodología para la obtención del núcleo tricíclico pirano[2,3-*e*]isoindolin-3-ona que es la estructura principal de las stachybotrinas A, B y C, alcaloides aromáticos que resaltan por su actividad antibacteriana y antifúngica.

El principal problema que se tiene para la síntesis del núcleo tricíclico de las stachybotrinas es la alquilación regioselectiva de núcleos fenólicos polisustituídos, por lo que se planteó una nueva ruta sintética, mediante la cual se le pudiera obtener a través de dos ciclaciones: una epoxidación-ciclación en medio ácido y una ciclación vía radical carbamoilo.

La síntesis comenzó con la protección selectiva del 2,4-dihidroxibenzaldehído en posición 4 como éter bencílico. Para resolver el problema de la polialquilación en el anillo aromático, se adaptó una metodología basada en la *orto*-alquilación por transposición catiónica, promovida por agentes de transferencia de cationes, como la bentonita. Aunque esta metodología no dio muy buenos rendimientos, el subproducto principal fue el intermediario *para*-protegido que se produjo por la hidrólisis del producto *O*-alquilado, lo que permitió utilizarlo nuevamente como materia prima para subsecuentes alquilaciones.

El intermediario fenólico 3-alquilado se sometió a una epoxidación-ciclación, con AMCPB en presencia de pequeñas cantidades de APTS, con lo que se obtuvo el cromán-3-ol en muy buenos rendimientos. En esta etapa se discutió la importancia del

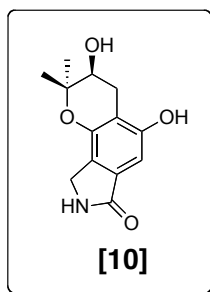
RESUMEN

medio ácido en la reacción proporcionado por el APTS, ya que en ausencia del mismo, se produjo el anillo de 5 miembros y no el de 6.

Para formar la isoindolona a partir del aldehído, se empleó una reacción de acilación radical-oxidativa sobre un anillo aromático, obteniendo el sistema tricíclico con un rendimiento global del 58% a partir del transpuesto. Se propuso la remoción del grupo *t*-butilo con TFMSA para una mejor aproximación al núcleo principal, sin embargo, bajo estas condiciones se desprotegieron los grupos hidroxilo.

INTRODUCCIÓN

De los compuestos bioactivos que se aislaron de diversas especies de género *Stachybotrys*, las stachybotrinas A, B y C tienen un núcleo pirano[2,3-*e*]isoindolin-3-ona (**10**) como estructura principal.



Núcleo pirano-isoindolona

Figura 1. Núcleo principal de las stachybotrinas

En el 2006 Honda y col.⁵ publicaron un ruta sintética para la síntesis del núcleo tricíclico. En ella, el anillo de isoindolona es construido por una condensación intramolecular derivada de una reacción de Mannich sobre compuestos fenólicos (lactamización) y el cromano por una *orto*-alquilación tipo Claisen con una posterior epoxidación-ciclación en medio ácido empleando como materia prima el 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de etilo.

En el presente trabajo, se propuso una nueva ruta sintética para la obtención del triciclo pirano-isoindolona. En esta nueva versión el cromano se construyó a partir de una epoxidación-ciclación con AMCPB en presencia de pequeñas cantidades de APTS, lo que favoreció la apertura del epóxido por el lado más sustituido y de esta forma se obtuvo en un sólo paso el cromano con el grupo hidroxilo en posición 3.

INTRODUCCIÓN

Ya que los xantatos y sus análogos demostraron ser una herramienta importante para llevar a cabo reacciones de radicales libres de tipo intra- e inter-moleculares sobre sistemas aromáticos sin la necesidad de que éstos se encuentren activados, se les consideró como una alternativa a las reacciones polares para la obtención de la isoindolona.

En una metodología descrita por Miranda y col,³² se introducen *N-t*-butilisoindolonas en sistemas bencenoides mediante una reacción de acilación radical-oxidativa con xantatos, partiendo de la *N-t*-butilbencilamina que se obtuvo del aldehído correspondiente mediante una aminación reductiva. La remoción del grupo *t*-butilo se llevó a cabo empleando ácido trifluorometansulfónico o bien ácido trifluoroacético, obteniendo las isoindolonas correspondientes en buenos rendimientos. Esta metodología demostró ser un eficiente generador de radicales carbamoilo a partir de xantatos utilizando reactivos de baja toxicidad y fácil manejo, en donde el peróxido de dilaurilo funciona al mismo tiempo como oxidante e iniciador.

1. ANTECEDENTES

1.1 STACHYBOTRINAS

A partir de que se publicaron los primeros reportes sobre las satrotoxinas y del inhibidor K-76 (aislados de *Stachybotrys sp.*) los compuestos bioactivos de diversas especies del género *Stachybotrys* han atraído la atención de algunos investigadores, tanto desde el punto de vista de su actividad biológica como de su posible síntesis. Recientemente, el aislamiento de las stachybotrinas **1-3** (staplabinas), las stachyflinas **4**, la stachybotrilactama **5**, las stachybocinas **6-8** (A-C) y un grupo de espirodihidrobenzofuranolactamas **9** ha reforzado el interés sobre estos compuestos, debido a su potencial aplicación como fármacos (Figura 2).¹

En especial, las stachybotrinas A y B son alcaloides aromáticos que resaltaron por su actividad antibacterial y antifúngica, en tanto que la stachybotrina C es el primer ejemplo de un metabolito microbiano que mostró un efecto protector en un modelo *in vitro anoxia* de un cultivo primario de neuronas corticales. Desde que este efecto protector sobre células neuronales dañadas fue descubierto, el compuesto **3** fue propuesto para prevenir lesiones por hipoxia neuronal, causada por isquemia, y mejorar algunos tipos de demencia.^{2a}

¹ Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C.; Kende, A. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7422.

² a) Xu, X.; de Guzmán, F. S.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6700. (b) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 635.

ANTECEDENTES

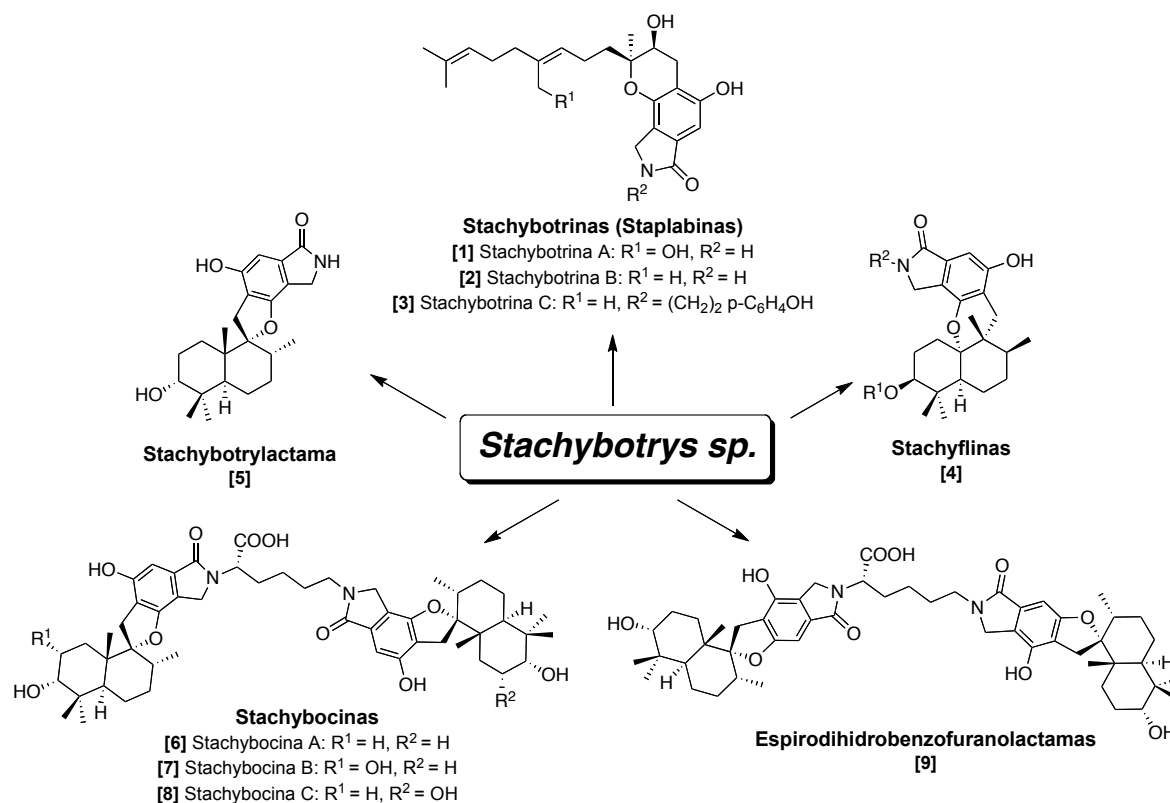


Figura 2. Compuestos Bioactivos aislados de la *Stachybotrys sp.*

Las stachybotrinas contienen como núcleo principal una pirano[2,3-e]isoindolin-3-ona (**10**) (Figura 3), en el cual el cromán-3-ol tiene dos centros esterogénicos, cuya configuración absoluta es 2S y 3S, y fue determinada mediante experimentos bidimensionales de RMN ¹H.^{2b y 3}

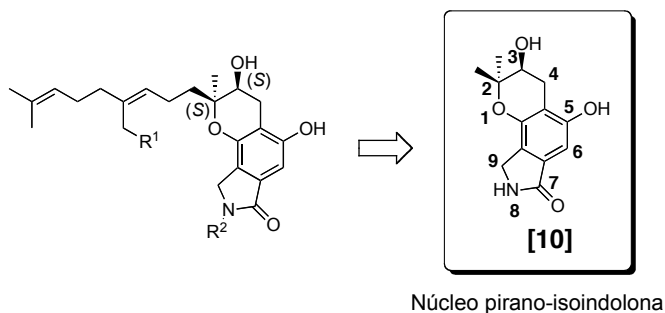


Figura 3. Núcleo pirano-isoindolona de las stachybotrinas A-C

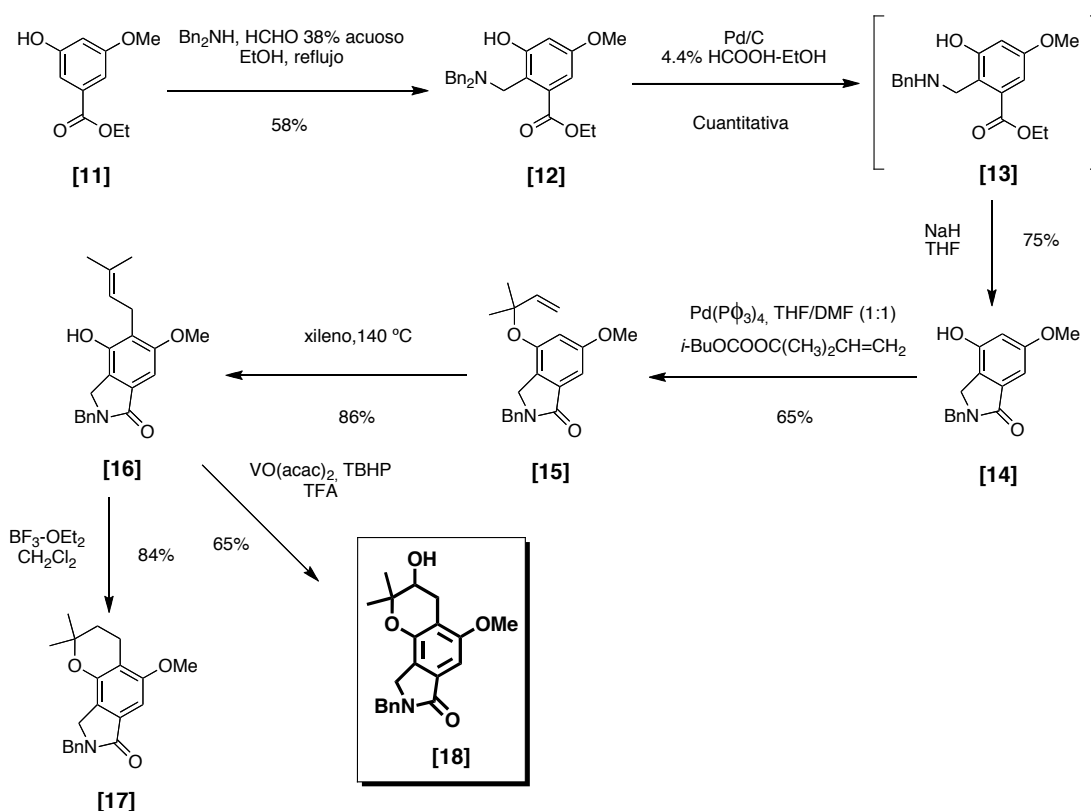
³ Nozawa, Y.; Ito, Y.; Sugawara, K.; Hanada, K.; Mizoue, K. *J. Antibiot.* **1997**, 641.

ANTECEDENTES

El principal problema en la síntesis estereoselectiva del sistema tricíclico está asociado a la formación de estos dos centros asimétricos, además de que la alquilación regioselectiva de núcleos fenólicos polisustituídos es complicada, y aunque se han desarrollado algunas metodologías que abordan este problema,⁴ la construcción del sistema tricíclico pirano-isoindolona sigue siendo un reto.

1.2 PRIMERA METODOLOGÍA PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL NÚCLEO TRICÍCLICO PIRANO-ISOINDOLONA

Recientemente, Honda y col.⁵ publicaron una ruta sintética para obtener el núcleo principal de las stachybotrinas (Esquema 1).



Esquema 1. Metodología reportada por Honda y col. para el núcleo pirano-isoindolona **18**

⁴ Hoarau, C.; Pettus, R. R. T. *Synlett* **2003**, 127.

⁵ Inoue, S.; Kim, K.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1974.

Como se puede observar en el Esquema 1, la isoindolona **14** fue construida por la condensación intramolecular de **13** (lactamización). Por su parte, **13** se generó por una reacción de Mannich sobre el 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de etilo (**11**), mientras que el croman-3-ol (**18**) fue obtenido por la *orto*-alquilación, tipo Claisen de **15** seguida de su epoxidación-ciclación en medio ácido, proporcionado por el TFA.

1.3 EPOXIDACIÓN DE OLEFINAS Y SU APERTURA

1.3.1 Epoxidación con perácidos

Las olefinas pueden ser epoxidadas por perácidos, como los ácidos peracético, perbenzoico, trifluoroperacético y 3,5-dinitroperoxibenzoico, aunque el ácido *m*-cloroperbenzoico⁶ (AMCPB) es empleado con mayor frecuencia (reacción de *Prilezhaev*) y es de gran utilidad, debido a que grupos como alquilos, arilos, hidroxilos, ésteres y otros grupos pueden estar presentes, aunque, las aminas libres son oxidadas. Las condiciones en general son suaves, los rendimientos altos⁷ y los grupos electrodonadores presentes en la olefina incrementan la velocidad de reacción, siendo particularmente rápida con olefinas tetra-alquiladas.

La reacción de *Prilezhaev* es estereoespecífica, ya que se observa en todos los casos una adición *syn* del oxígeno a la doble ligadura.⁸ Esta observación apoya la hipótesis de que la epoxidación de alquenos por perácidos es un proceso concertado, como fue propuesto por Bartlett en 1957 (Esquema 2).⁹

⁶ McDonald, R. N.; Steppel, R. N.; Dorsey, J. E. *Org. Synth.* **1970**, *50*, 15.

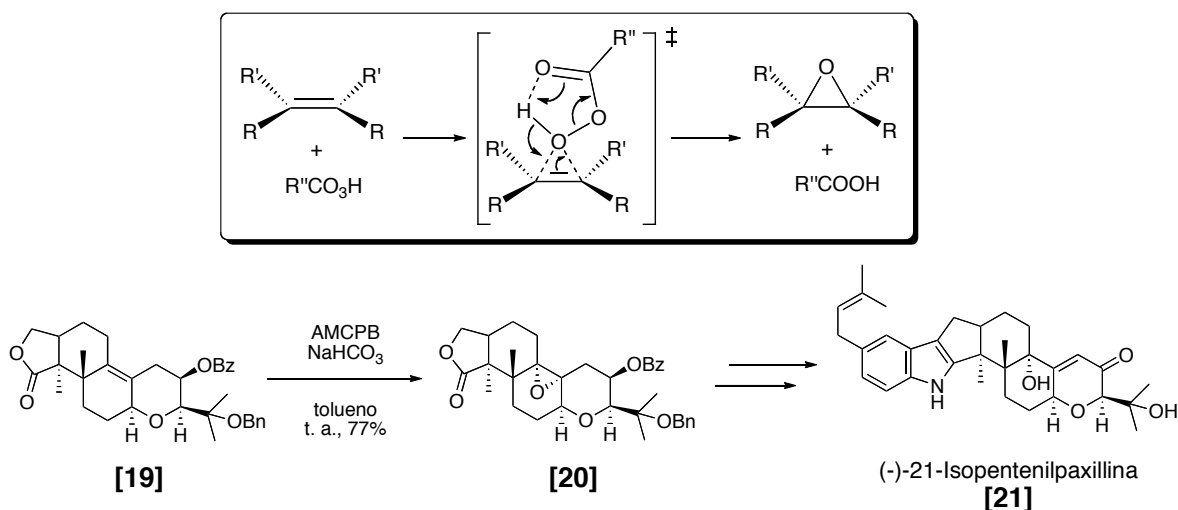
⁷ (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*, New York, Wiley, **1992**, p. 826. (b) Dryuk, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, *54*, 1674. (c) Dryuk, V. G.; Kartsev, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 183.

⁸ Dryuk, V. G. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2855.

⁹ Bartlett, P. D. *Rec. Chem. Prog.* **1957**, *18*, 111.

ANTECEDENTES

Por ejemplo, A. B. Smith y col.¹⁰ lograron la epoxidación diastereoselectiva de un doble enlace tetrasustituido de **19** con AMCPB, obteniendo al intermediario **20**, el cual fue clave para la síntesis total de la (-)-21-isopentenilpaxillina **[21]**. La epoxidación procedió exclusivamente por la cara- α , el lado menos impedido (Esquema 2).



Esquema 2. Mecanismo concertado para la epoxidación con perácidos

La estereoselectividad disminuye o desaparece en olefinas con un grupo hidroxilo en posición homoalílica o alílica, dando mayoritariamente o exclusivamente el producto en donde el oxígeno entrante está en posición *syn* respecto al grupo hidroxilo.⁷

1.3.2 La apertura de epóxidos

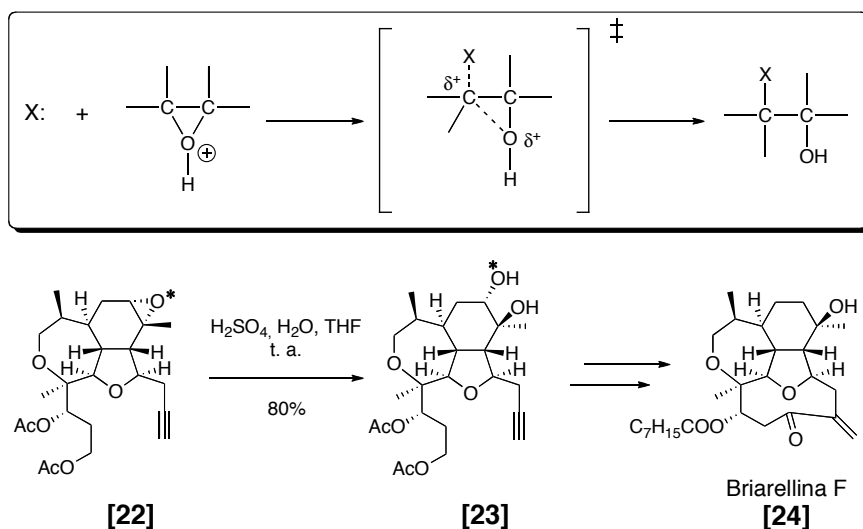
Los epóxidos son susceptibles a la apertura. En un epóxido asimétrico, los carbonos no son equivalentes, y el producto obtenido dependerá de si la reacción es catalizada por ácido o base. En principio, podría pensarse que ambas aperturas involucran diferentes mecanismos, pero la evidencia demuestra que ambas son de tipo

¹⁰ Smith, A. B.; Cui, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 587.

ANTECEDENTES

S_N2 : la apertura del enlace carbono-oxígeno y el ataque del nucleófilo ocurre en un solo paso.

En el estado de transición de muchas reacciones S_N2 , tanto la ruptura como la formación de los enlaces proceden al mismo tiempo, y por lo tanto, el carbono no adquiere un carácter positivo o negativo apreciable, lo que provoca que los factores estéricos determinen principalmente la reactividad. Por otra parte, en los epóxidos el enlace carbono-oxígeno es débil debido a la tensión angular y torsional en el anillo de tres miembros, y cuando la apertura es catalizada por ácido este enlace se debilita aún más por la protonación del oxígeno. En el estado de transición, la ruptura del enlace ha avanzado más allá de la formación del mismo, por lo que el carbono ha adquirido una carga positiva, por lo tanto, el ataque ocurrirá sobre el carbono que estabilice mejor la carga positiva,¹¹ como se observa en la preparación del intermediario **23**, clave en la síntesis total de la Briarellina F **[24]** (Esquema 3).¹²



Esquema 3. Apertura S_N2 de epóxidos catalizada por ácido

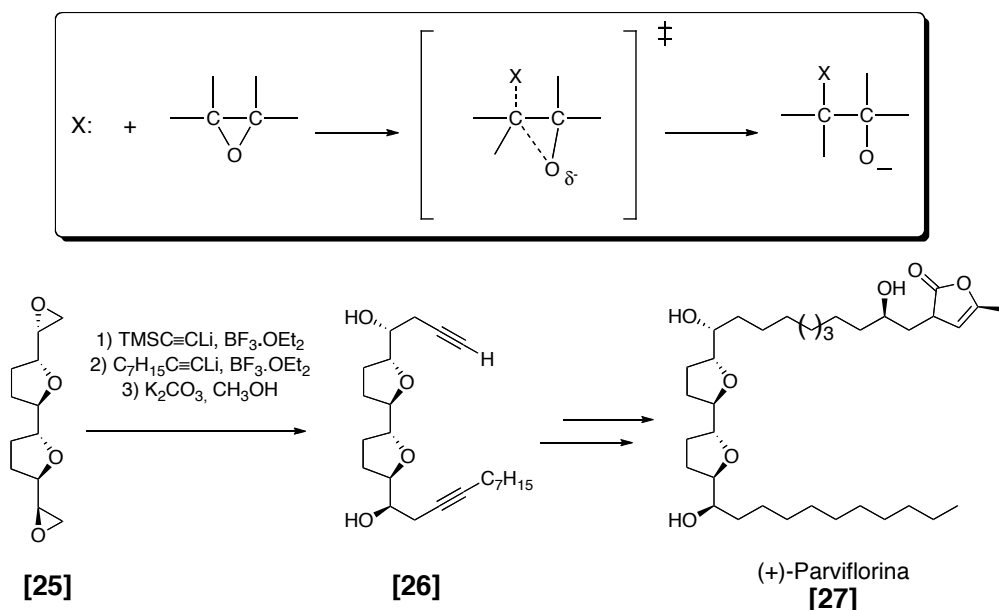
¹¹ Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química Orgánica*, Pearson, Madrid, **1998**, p. 707.

¹² Courminboeuf, O.; Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6650.

ANTECEDENTES

Sin embargo, hay algunos casos (por ejemplo, apertura de epóxidos sobre ciclohexanos fusionados) en los que la estabilidad pasa a segundo término, debido a que el factor estérico, tanto del nucleófilo como del sustrato, son determinantes en la orientación de la apertura.

En la apertura catalizada por base, el grupo saliente es malo y el nucleófilo es bueno, por lo que la ruptura y formación de enlaces están mejor equilibradas, y la reactividad es controlada en la forma usual, es decir, por factores estéricos. De esta manera el ataque del nucleófilo será sobre el carbono menos impedido.¹¹ Ejemplo de lo anterior es la preparación del intermediario **26** en una versión altamente eficiente para la síntesis de la (+)-parviflorina **[27]**.¹³



Esquema 4. Apertura S_N2 de epóxidos catalizada por base

¹³ Hoye, T. R.; Ye, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1801.

1.4 RADICALES LIBRES

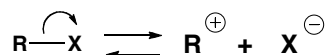
Las reacciones de radicales libres son actualmente una parte importante en el armario de herramientas de la síntesis orgánica. Estas reacciones representan desde hace algunos años, una alternativa real tanto para la manipulación de una amplia variedad de grupos funcionales, como para la construcción de enlaces carbono-carbono de tipo intra- e inter-molecular. En esta sección se muestra un panorama general de su naturaleza, métodos de generación y utilidad sintética, poniendo especial interés en los radicales libres de tipo carbamoilo, generados a partir de xantatos.

1.4.1 Generalidades

En las reacciones iónicas o polares, la ruptura y la formación de enlaces ocurre a través de procesos heterolíticos, pero en el caso de las reacciones radicalarias la ruptura y formación de enlaces procede a través de procesos homolíticos (Esquema 5). Se sabe que un carbanión es una especie tetraédrica que contiene un par de electrones en un orbital sp^3 -híbrido (**28**), mientras que, un carbocatión es una especie trigonal plana con hibridación sp^2 (**29**) y un orbital p vacío (Figura 3).

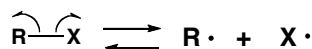
REACCIONES POLARES

Ruptura y Formación de Enlace Heterolítica



REACCIONES RADICALARIAS

Ruptura y Formación de Enlace Homolítica



Esquema 5. Reacciones polares y radicalarias

ANTECEDENTES

Para generar un enlace C-C mediante una reacción radicalaria se debe generar una especie denominada radical libre de carbono (**30**) que contiene un electrón no apareado, en un orbital que puede ser: piramidal (radical σ , en donde el electrón se encuentra en un orbital con cierto carácter s) o plano (radical π , en donde el electrón se localiza en un orbital p) (Figura 4). Los radicales alquilo son planos o cercanos a planos, cuando los grupos R son grandes. En este contexto, la especie radicalaria de tipo π es más estable que la tipo σ , debido a que en esta disposición las interacciones estéricas se minimizan.¹⁴ Además, la especie de tipo π puede ser estabilizada por efectos de hiperconjugación y resonancia, mientras que la σ presenta un efecto de hibridación, en donde el carácter parcial s que posee, lo vuelve menos estable que el π .¹⁵

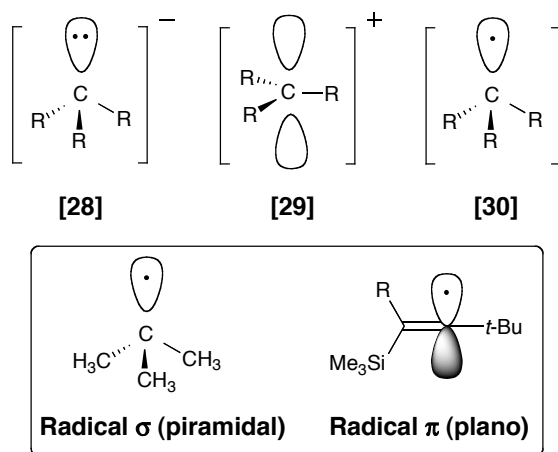


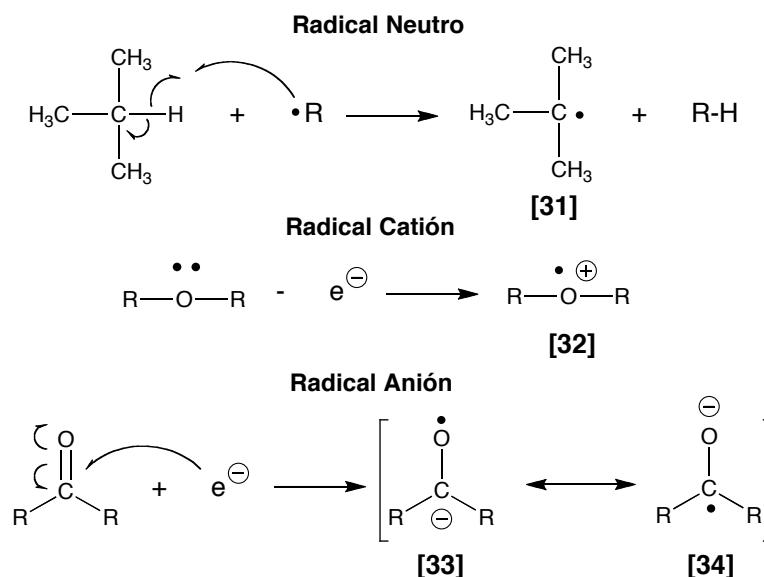
Figura 4. Carbanión, carbocatión y radical libre (hibridaciones)

¹⁴ Parsons, A. F. *An Introduction to Free Radical Chemistry*. Blackwell Science, Cambridge, **2000**, p. 14, 25, 188 y 203.

¹⁵ (a) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5046. (b) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Synthesis*, Wiley, Paris, **1995**, p. 35.

ANTECEDENTES

En general, hay dos clases de radicales libres (Esquema 6): neutros (**31**) y cargados. Los radicales cargados pueden ser un radical catión (**32**) o un radical anión (**33 y 34**).¹⁴



Esquema 6. Tipos de radicales libres

1.4.2 Generación de radicales libres

Los radicales libres se generan mediante métodos, como: homólisis (térmica ó irradiación), reacciones redox e irradiación (procesos fotoquímicos).¹⁶ Las reacciones radicalarias que generan biradicales pueden proceder mediante mecanismos de reacción en cadena, utilizando un iniciador con un enlace fácilmente escindible (como Cl₂, Br₂ o un peróxido RO-OR, Tabla 1),¹⁷ por lo tanto, la constante de equilibrio de dicho proceso dependerá de la fuerza relativa del enlace que se rompe y de la estabilidad de las especies formadas.

¹⁶ Huang, R. L.; Goh, S. H.; Ong, S. H. *The Chemistry of Free Radicals*. Edward Arnald, Londres, 1974, p. 52.

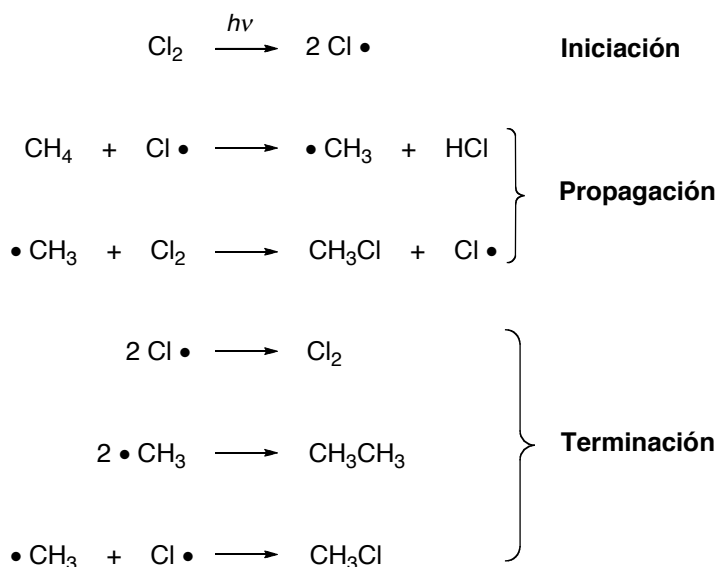
¹⁷ Wade, L. G. Jr. *Química Orgánica*, Madrid, Pearson, 2006, p. 134 y 1217.

ANTECEDENTES

Tabla 1. Energías de disociación homolítica de enlace (ED)

Enlace	O-O	Br-Br	Cl-Cl	CH ₃ -Br	CH ₃ -Cl	CH ₃ -CH ₃
ED (Kcal mol ⁻¹)	45	46	58	70	84	88

Una reacción de radicales libres procede en tres etapas: iniciación, propagación (reacción en cadena) y terminación (Esquema 7).¹⁸ Por ejemplo, la reacción de cloración del metano, es un proceso típico de la sustitución homolítica bimolecular (S_H2) para generar un halogenuro de alquilo.



Esquema 7. Reacción en cadena de la cloración del metano vía S_H2

La fuerza motriz de este proceso es la diferencia entre las energías de disociación de los reactivos y de los productos: $\Delta H_{\text{reacción}} = \sum ED_{\text{productos}} - \sum ED_{\text{reactivos}} = (162 - 187) \text{ Kcal mol}^{-1} = 25 \text{ Kcal mol}^{-1}$. Lo anterior implica que la reacción es exotérmica y por lo tanto los productos son más estables que los reactivos.

¹⁸ Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887.

1.4.2.1 Homólisis térmica

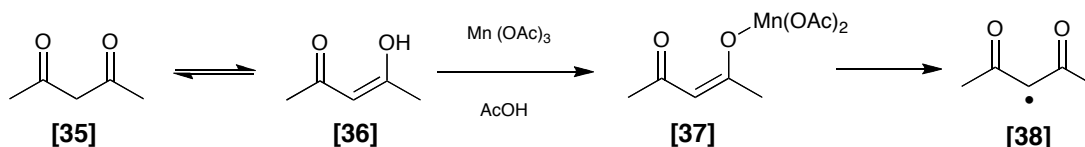
En el laboratorio, los radicales libres pueden generarse favorablemente bajo condiciones térmicas, en un intervalo de temperaturas de 50-150 °C, y se requieren iniciadores con fuerzas de enlace del orden de 25-35 Kcal mol⁻¹. Algunos grupos de compuestos que cumplen con estos requerimientos son los peróxidos, los peróxidos de diacilo y los *bisazo*-compuestos. La utilidad de cada iniciador está modulada por algunos factores, tales como: (a) la temperatura requerida para una adecuada velocidad de descomposición, (b) la eficiencia en la producción de radicales libres y (c) reactividad de los radicales libres generados.¹⁶

La energía de disociación (ED) del enlace O-O de los peróxidos y peróxidos de diacilo es de aproximadamente 36 Kcal mol⁻¹ y 30 Kcal mol⁻¹, respectivamente. Cuando los peróxidos son calentados se producen dos radicales alcoxilo (RO•), mientras que, los diacilperóxidos dan origen a dos radicales aciloxilo (RCO₂•). Los radicales aciloxilo son estabilizados por resonancia y los sustituyentes R tienen un pequeño efecto sobre la fuerza del enlace O-O, aunque normalmente sufren una descarboxilación (-CO₂) y generan radicales libres R•.

Por otra parte, la termólisis de los *bisazo* compuestos (R-N=N-R) conduce a la ruptura de dos enlaces carbono-nitrógeno y a la formación de una molécula de N₂. La velocidad de descomposición está determinada por los sustituyentes R, y los sustituyentes que estabilizan los productos radicalarios (R•) incrementan la velocidad de disociación de los enlaces C-N.¹⁴

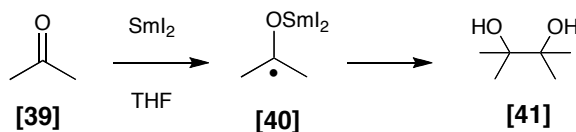
1.4.2.2 Reacciones redox

Algunos iones de metales de transición son agentes redox muy útiles. En condiciones oxidantes, el Mn^{+3} , Cu^{+2} y Fe^{+3} pueden oxidar un enol de tipo **36** vía un radical-catión (Esquema 8) para producir radicales centrados en carbono (**38**).^{19 y 20}



Esquema 8. Formación de un radical en condiciones oxidativas

La combinación del ión Fe^{3+} y peróxido de hidrógeno descubierta en 1894, permite generar radicales libres de forma indiscriminada. La reacción conocida como “sistema Fenton” fue la primera utilizada para generar radicales libres.^{16 y 21} Las condiciones de reacción son extremadamente fuertes y generalmente destruyen toda la materia orgánica, que se transforma en CO_2 , por lo que sus aplicaciones se limitan, prácticamente, al tratamiento de aguas residuales. Por otro lado, en condiciones reductoras los iones como Fe^{2+} , Cu^{1+} , Ti^{3+} y Sm^{2+} pueden donar un electrón para generar un radical centrado en carbono a través de un radical anión. Por ejemplo, la reacción de un compuesto carbonílico con SmI_2 genera el radical cetilo **40**, el cual dimeriza al diol **41** (Esquema 9).²²



Esquema 9. Formación de un radical en condiciones reductoras

¹⁹ (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339. (b) Iqbal, J.; Bathia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519.

²⁰ Citterio, A.; Sebastiano, R.; Nicilini, M.; Santi, R. *Synlett* **1990**, 42.

²¹ (a) Walling, C. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 125. (b) Cheves, W.; Ricard, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 363.

²² Girad, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

1.4.2.3 Irradiación

La ruptura fotoquímica de enlaces de moléculas orgánicas requieren magnitudes de energía por encima de 50-90 Kcal mol⁻¹. Dichas magnitudes de energía se encuentran entre las longitudes de onda de 200-500 nm (UV-Visible) y corresponden a 143.0-57.2 Kcal mol⁻¹, respectivamente. Se reconocen dos ventajas de la fotogeneración de radicales: (a) la reacción puede realizarse a bajas temperaturas y (b) la velocidad de producción de radicales puede ser controlada ajustando la intensidad de la luz. La principal desventaja de este método es que los productos de reacción sean fotosensibles.¹⁶

1.5 REACCIONES RADICALARIAS A PARTIR DE XANTATOS

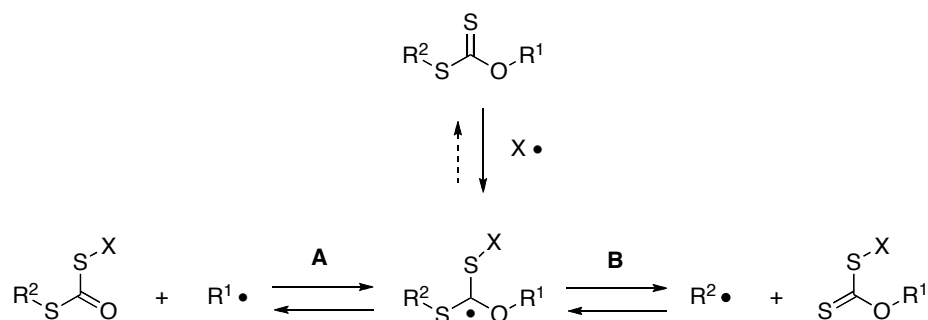
Recientemente, el uso de reacciones radicalarias en síntesis orgánica ha experimentado un notable crecimiento, debido a que cuando una reacción de radicales es concebida apropiadamente, el proceso ofrece varias ventajas con respecto a las reacciones polares, como por ejemplo la flexibilidad en las materias primas, condiciones suaves de reacción y selectividad en los productos deseados.

Los xantatos comenzaron a utilizarse en síntesis orgánica a mediados de la década de los setentas, siendo Barton y McCombie los pioneros en su uso.²³ La ruptura homolítica del enlace C-O de un xantato permite generar radicales libres R^{1•} a partir de alcoholes y su aplicación en la formación de enlaces C-C ha sido ampliamente utilizada desde la década de los ochentas (ruta A, Esquema 10). Recientemente, una nueva metodología para generar radicales libres, a partir de xantatos, fue descrita y

²³ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

ANTECEDENTES

consiste en producir radicales libres $R^2\bullet$, por la ruptura homolítica de un enlace C-S (ruta B, Esquema 10).²⁴



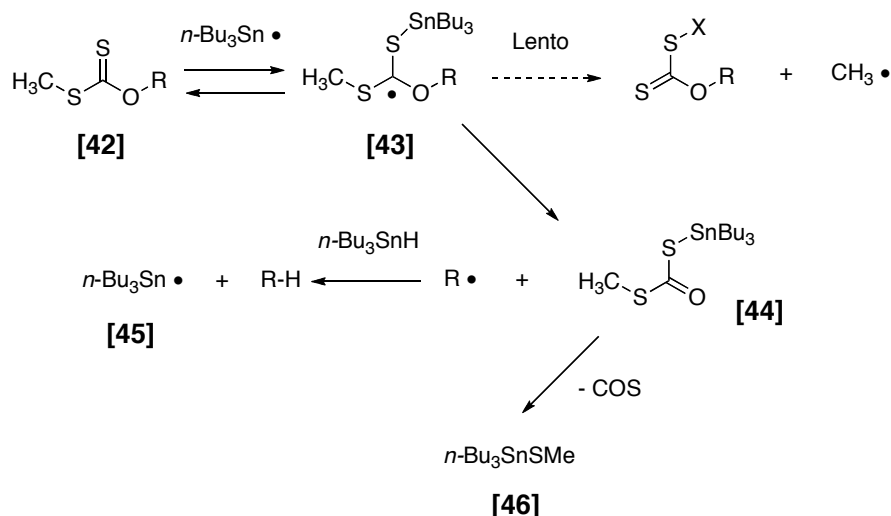
Esquema 10. Rutas para generar radicales libres a partir de xantatos

1.5.1 Reacción de Barton-McCombie

La reacción de desoxigenación de Barton-McCombie²⁰ permite la reducción de alcoholes primarios y secundarios, vía el xantato correspondiente. El mecanismo propuesto comienza con la adición, reversible, del radical estanilo al grupo tiocarbonilo del xantato **42**, generando el intermediario **43** el cual, mediante una β -fragmentación preferencial del enlace O-R produce, el radical $R\bullet$ y el ditiocarbonato de *S*-tributil estanilo (**44**). La sustracción del radical hidrógeno en el hidruro de tri *n*-butilestaño produce el alcano deseado y propaga la cadena de reacción regenerando el radical estanilo (Esquema 11).

²⁴ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002. (c) Zard, S. Z. in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, **2001**, p. 90.

ANTECEDENTES



Esquema 11. Mecanismo de desoxigenación Barton-McCombie

En la práctica, el proceso funciona mejor con xantatos derivados de alcoholes secundarios, ya que en la desoxigenación de alcoholes primarios se generan radicales de alta energía e inestables. Por su parte, los alcoholes terciarios generan xantatos muy inestables, que se descomponen fácilmente al alqueno correspondiente mediante la reacción de eliminación de Chugaev; sin embargo, esta reacción es lenta a temperatura ambiente por lo que algunas desoxigenaciones pueden llevarse a cabo eficientemente.²⁵

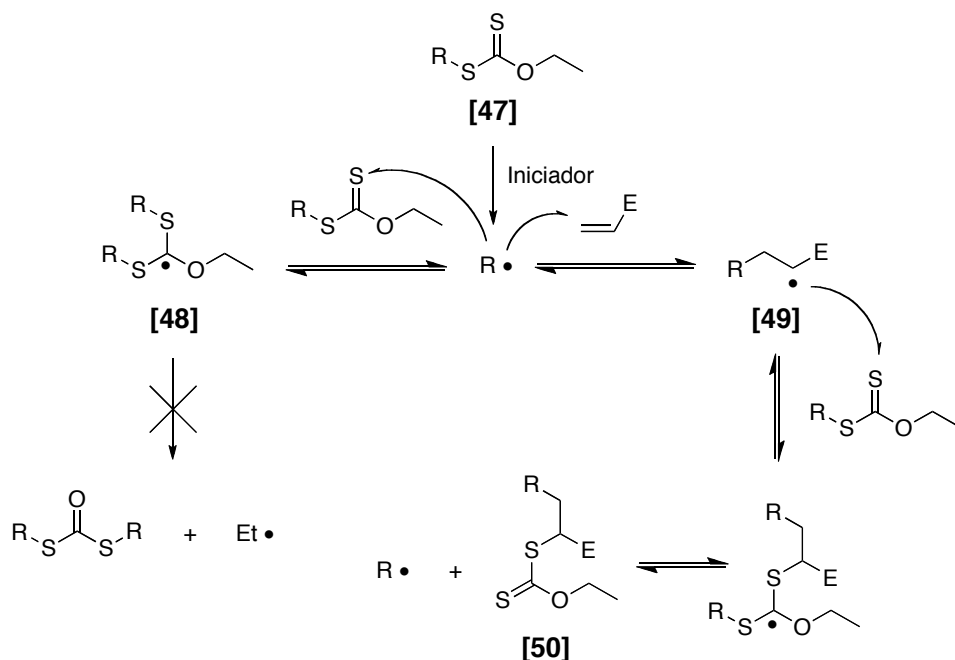
1.5.2 Una perspectiva diferente a la generación de radicales libres con xantatos

En la década pasada Zard^{24a} propuso un proceso radicalario mucho más general para la formación de enlaces C-C, aprovechando la facilidad para escindir enlaces C-S. El proceso se basa en la idea de evitar la ruptura del enlace C-O (favorecido en la reacción Barton-McCombie, Esquema 11) y favorecer la ruptura del enlace C-S. De

²⁵ Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.

ANTECEDENTES

acuerdo con el mecanismo ilustrado en el Esquema 12, una vez formado el radical $R\cdot$, éste reacciona rápidamente con el xantato de partida para generar el intermediario **48**, el cual no sufre la ruptura del enlace C-O debido a que generaría un radical etilo de alta energía, por lo cual se regenera el radical $R\cdot$ y le permite tener un tiempo de vida media más largo. Cuando el radical $R\cdot$ reacciona con una olefina genera el radical libre **49** que, mediante una reacción de adición-fragmentación sobre otra molécula del xantato de partida, conduce a la formación del xantato (**50**) y del radical $R\cdot$ (que propaga la reacción en cadena). Los xantatos producidos, son fuente de una variedad de nuevos radicales que pueden ser manipulados, no solo vía radicales libres, sino utilizando reacciones directamente relacionadas con la química de los compuestos azufrados.



Esquema 12. Mecanismo para la generación y captura de radicales a partir de xantatos

1.6 RADICALES CARBAMOÍLO

Los radicales acilo pueden agruparse en 3 clases principales: radicales alcanóilo **51**, radicales alcoxycarbonilo **52** y radicales carbamoílo **53** (Figura 5).

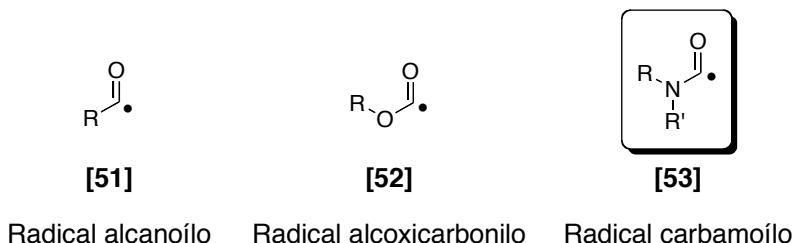


Figura 5. Clasificación de los radicales acilo

A diferencia de los radicales **51** y **52**, que se caracterizan por perder fácilmente CO y CO₂, respectivamente, generando los correspondientes radicales alquilo, el radical carbamoílo **53** es poco propenso a una α ó β -fragmentación. La α -fragmentación generaría un radical centrado en nitrógeno, de mayor energía que su precursor, el radical carbamoílo, en tanto que, la β -fragmentación implicaría la ruptura de un enlace fuerte C-N y la generación de un isocianato, que dependería de la estabilidad del radical R• formado.

Por estas razones, se puede decir que el radical carbamoílo es el mejor candidato de los tres para ser utilizado como agente acilante. Los radicales carbamoílo o aminoacilos ofrecen una manera rápida y eficiente de introducir un grupo funcional amídico en una molécula orgánica, a través de un proceso de adición radicalaria.

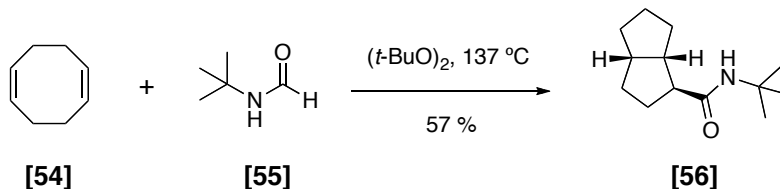
1.6.1 Generación de radicales carbamoilo

Esta ampliamente documentado que la generación de radicales alcanoilo **51**, así como la de radicales alcoxycarbonilo **52**, se da manera relativamente fácil. Sin embargo, hay pocas metodologías que puedan producir de manera simple radicales carbamoilo **53**.²⁶

Hasta la fecha se ha descrito que los radicales carbamoilo se pueden adicionar a dobles enlaces, sistemas aromáticos y éteres de oxima. Las metodologías descritas hasta hace cinco años no eran suficientemente eficientes y versátiles para pensar en su aplicación sintética, pero esto ha cambiado radicalmente como se muestra a continuación.

1.6.1.1 A partir de formamidas por acción de un radical *t*-butoxilo o metilo

En esta metodología la formación del radical carbamoilo depende de la formación del radical *t*-butoxilo o metilo. La gran reactividad de estos radicales les permite sustraer el átomo de hidrógeno del carbonilo de la formamida **55** para producir **56**, pero la principal desventaja de esta reacción es su pobre selectividad debido a la alta reactividad de los radicales formados (Esquema 13).²⁷



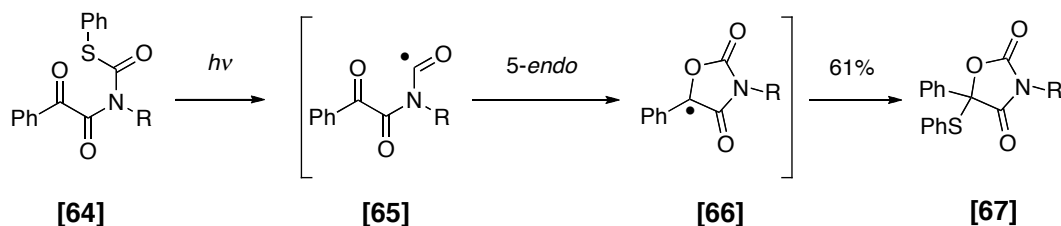
Esquema 13

²⁶ Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Kamatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, 1991.

²⁷ Fridman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1885.

1.6.1.4 A partir de derivados S-(benzofornil) tiocarbamatos

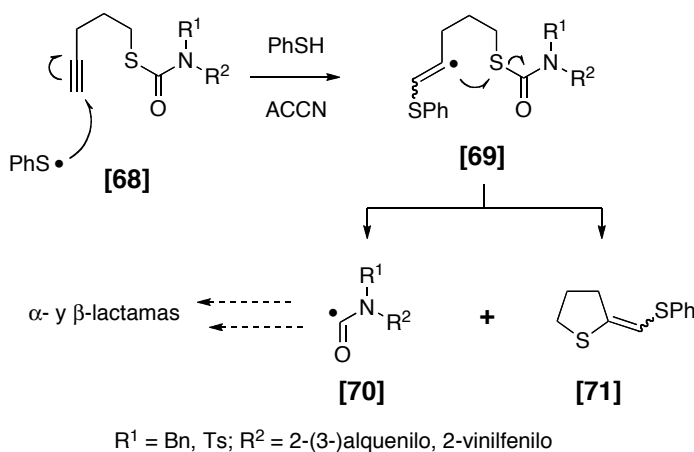
Sakamoto y col.³⁰ informaron que la irradiación del tiocarbamato **64** (R = *p*-tolilo), produce el radical carbamoilo **65**, que se cicla para generar **67** en buenos rendimientos (Esquema 16).



Esquema 16

1.6.1.5 A partir de derivados de S-4-pentenil carbamotionatos

Esta metodología desarrollada por Bernati y col.³¹ es muy eficiente y da origen a β - y γ -lactamas por ciclación (Esquema 17). La reacción se lleva a cabo formando el radical tiofenilo, el cual se adiciona al alquino terminal **68**. El nuevo radical vinílico formado **69**, se cicla para dar el subproducto **71** y el radical carbamoilo **70**.



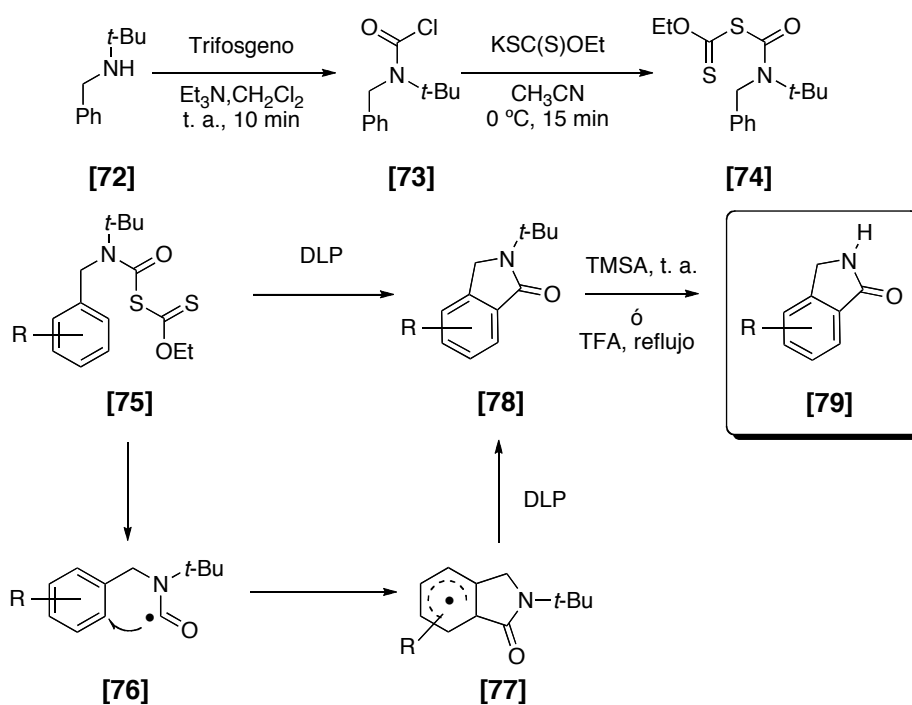
Esquema 17

³⁰ Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Nishio, T.; Iida, I.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4682.

³¹ Benati, L.; Bencivenni, G.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3192.

1.6.2 Una metodología eficiente para generar isoindolonas en sistemas bencenoides vía radical carbamoilo

Recientemente, Miranda y col.³² desarrollaron una metodología eficiente para generar radicales carbamoilo a partir xantatos de carbamoilo y consiste en acilar la *N*-*t*-butilbencilamina **72** con trifosgeno para producir el cloruro de carbamoilo **73**, el cual después de tratarlo con la sal de potasio del *O*-etilxantato, comercialmente disponible, produce el xantato de carbamoilo **74** (Esquema 18).



Esquema 18. Preparación y reacción radicalaria del carbamoilxantato

Cuando el xantato **74** se somete a las condiciones típicas de generación de radicales de Zard,^{24a} que consiste en adicionar 1.2 equivalentes de peróxido de dilaurilo (DLP), en pequeñas porciones, a una solución del xantato en 1,2-dicloroetano a reflujo, se produce la *N*-*t*-butilisoindolona **78** como único producto en buenos rendimientos. De

³² López-Valdez, G.; Olgún-Urbe, S.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8285.

ANTECEDENTES

esta manera, la generación del radical carbamoilo **76**, su ciclación a **77** y la oxidación del radical **77** a la *N-t*-butilisoindolona **78** con DLP toman lugar en un solo proceso con alta eficiencia.

En ensayos adicionales se observó que los rendimientos no se ven afectados significativamente por la naturaleza de los sustituyentes bencenoides. Finalmente, para hacer atractiva sintéticamente esta metodología, el grupo *t*-butilo se remueve bajo condiciones ácidas con buenos rendimientos (72-100%), ya sea con TMSA a temperatura ambiente o bien a reflujo con TFA.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

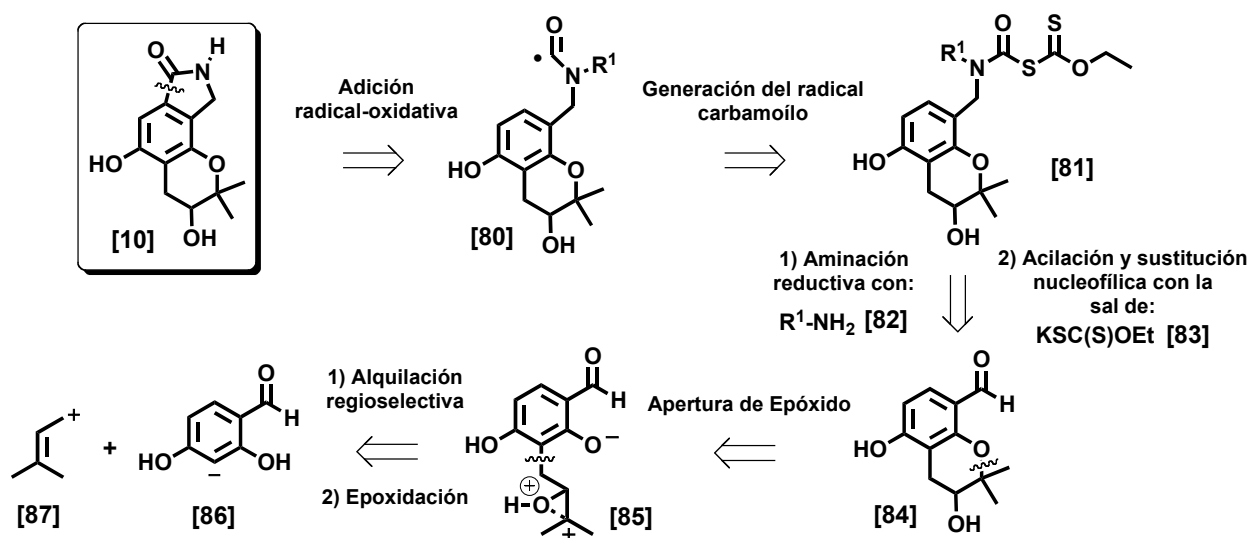
Desarrollar una metodología sintética eficiente para la construcción del núcleo tricíclico pirano[2,3-*e*]isoindolin-3-ona, empleando una reacción de adición intramolecular de radicales libres sobre sistemas aromáticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Preparar regioselectivamente el compuesto *meta*-alquilado **91** mediante una reacción de alquilación por transposición catiónica con bentonita sobre un intermediario *O*-alquilado.
- b) Obtener en un sólo paso el anillo de croman-3-ol **92** mediante una reacción de epoxidación-ciclación catalizada por ácido.
- c) Obtener la *N-t*-butilisoindolona **96**, mediante una reacción de ciclación intramolecular vía radical carbamoilo, a partir del xantato correspondiente.

3. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO Y METODOLOGÍA

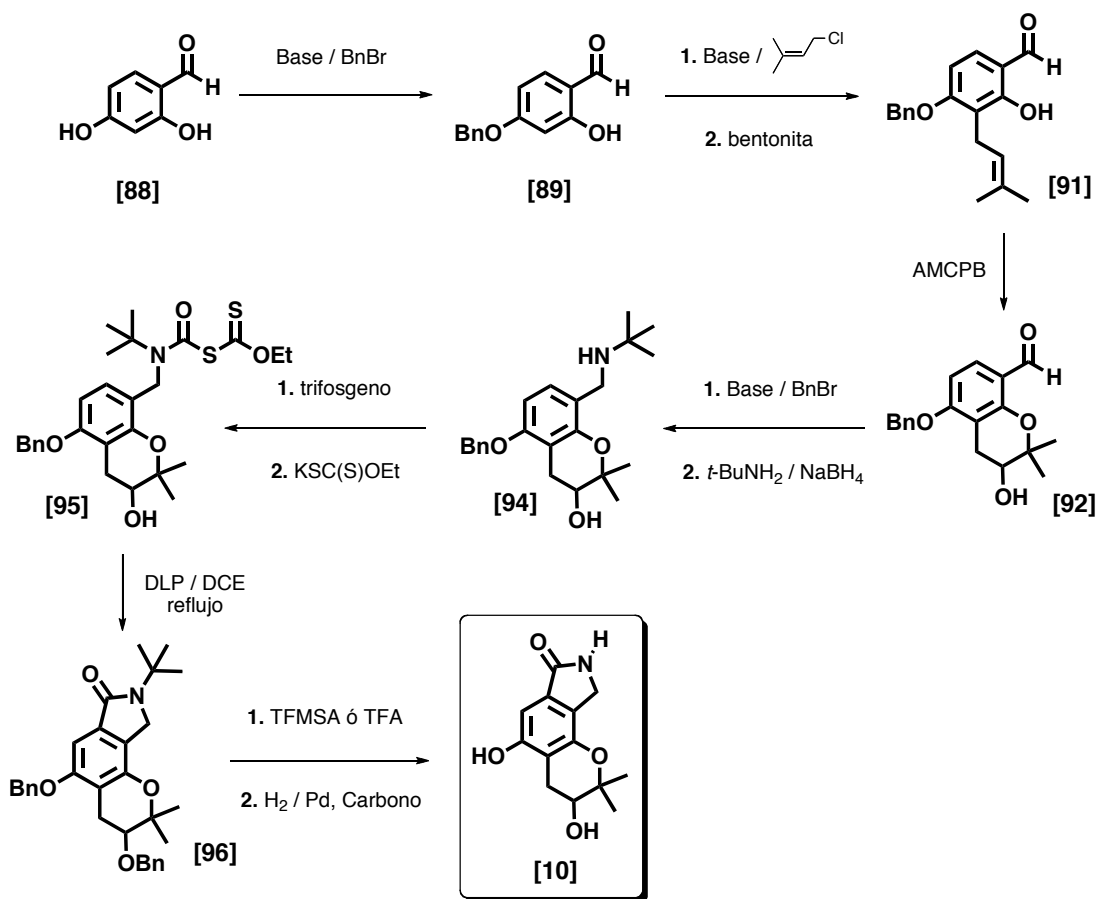
Para la obtención del núcleo tricíclico **10** se planteó el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 19. El núcleo **10** procede de una ciclación radical-oxidativa del sintón **80** sobre el núcleo aromático, cuyo radical se genera a partir del xantato **81**, que puede provenir de la aminación reductiva del aldehído **84** con **82**, seguida de su acilación y posterior sustitución nucleofílica con la sal del ácido xantático **83**. Por su parte, el núcleo de cromano **84** sería el producto de la apertura del epóxido **85** catalizada con ácido, mientras que **85** se obtendría mediante la alquilación regioselectiva de **86** con **87**.



Esquema 19. Análisis retrosintético para la obtención de **10**

La metodología para la obtención del tríciclo pirano[2,3-*e*]isoindolin-3-ona **10** se presenta en el Esquema 20. En ella se observa que la materia de partida es el 2,4-dihidroxibenzaldehído **88** (comercialmente disponible).

ANÁLISIS RETROSINTÉTICO Y METODOLOGÍA



Esquema 20. Metodología propuesta para la obtención de 10

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 SÍNTESIS DEL CROMAN-3-OL

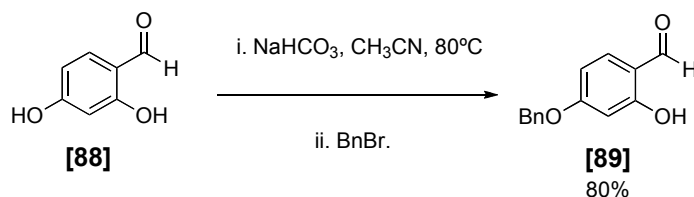
4.1.1 Protección selectiva del 2,4-dihidroxibenzaldehído

El análisis de las características funcionales de la materia de partida elegida **88**, mostró que no se podía alquilar regioselectivamente de manera directa, por lo cual se buscó la protección selectiva del grupo 4-hidroxi con un grupo protector que soportara condiciones de reacción ligeramente básicas y ácidas. El hecho de que el grupo 2-hidroxilo forma puente de hidrógeno con el grupo carbonilo del aldehído, implica que es menos susceptible de ser desprotonado por una base con respecto al de la posición 4, por lo que la protección selectiva no debería representar un problema. Sin embargo, como la reacción es competitiva, la relación de equivalentes de base con respecto a los productos formados es importante, por lo que no se recomienda agregar exceso de base para evitar, en lo posible, la formación del producto diprotegido ó en su defecto utilizar una base débil.

Después de revisar el amplio catálogo de grupos protectores para fenoles, se eligió finalmente el éter bencílico, ya que cumple puede soportar condiciones de reacción ligeramente ácidas y básicas, además de que se encontró en la literatura una metodología para obtener **89** por cristalización, lo que evitó el paso de purificación por columna. La metodología descrita por Dougerthy y col.¹ consiste en emplear una base débil como el bicarbonato de sodio ($pK_b = 7.63$) para generar el anión fenóxido y posteriormente, mediante una reacción de sustitución nucleofílica sobre el bromuro de

¹ Mendelson, W. L.; Holmes, M.; Dougerthy, J. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 593.

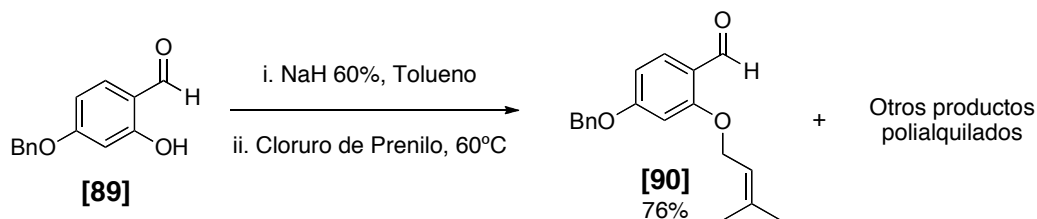
bencilo, obtener **89** con rendimientos moderados (80%). Cabe mencionar que prácticamente no hay subproductos, sino que se recupera materia prima que no reaccionó y que puede utilizarse nuevamente en otro lote de reacción.



Esquema 21. Protección selectiva de **88**

4.1.2 Alquilación regioselectiva de 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído

La segunda reacción es una de las etapas clave en la ruta sintética, y se consideró en principio una alquilación directa de **89** para observar su comportamiento (Esquema 22). Teóricamente, la posición 4 con respecto al aldehído, esta más activada por los oxígenos de las posiciones 2 y 4, lo que produciría la alquilación en 3, la O-alquilación ó ambas. Lo que se observó experimentalmente es el compuesto O-alquilado, como producto principal, lo que implicaría proteger al otro grupo hidroxilo para obtener el producto C-alquilado. Sin embargo, esto incrementaría los pasos en la ruta sintética, así que decidió buscar otras alternativas.

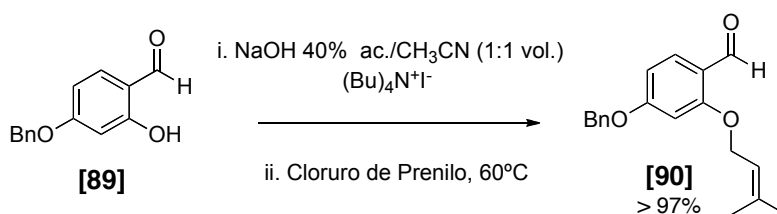


Esquema 22. Alquilación directa de **89**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al buscar otras metodologías⁴ como la *orto*-metalación directa y alquilación, intercambio metal-halógeno y acoplamiento con metales, los acoplamientos bencílicos, la *orto*-C-alquilación de fenóxidos y la prenilación tipo Friedel-Crafts se encontró que cada una de ellas requerían o de la protección de los grupos hidroxilo o tener un halógeno en la posición por alquilar, lo que contribuiría a que la ruta sintética tuviese más pasos de reacción, sin mencionar que los rendimientos reportados eran muy bajos (10-50%). Al final sólo se consideraron dos alternativas: la prenilación por *orto*-transposición tipo Claisen, y la *orto*-transposición catiónica con bentonitas.

Debido a que Honda y col.⁵ habían explorado y demostrado la eficiencia de la *orto*-alquilación por transposición tipo Claisen, se decidió explorar la poco conocida transposición catiónica, y tratar de mejorar los rendimientos para obtener el producto O-alquilado **90**. Con este propósito se diseñó un proceso de reacción en dos fases (agua:acetonitrilo) empleando al $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{I}^-$ como agente de transferencia de fase. Al principio se forma una emulsión rosada, que conforme se eleva la temperatura se aclara, logrando obtener **90** con un rendimiento prácticamente cuantitativo.



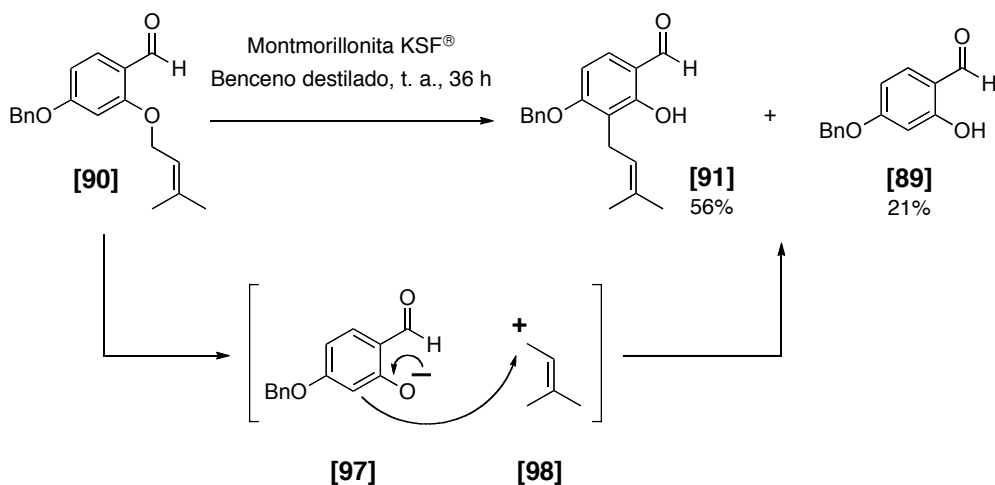
Esquema 23. O-alquilación en dos fases de **89**

Ahora bien, cuando el intermediario **90** se sometió a las condiciones descritas por Trost y col.², se aisló el producto transpuesto **91** y el subproducto **89** en 56% y 21% de rendimiento, respectivamente. Aunque los rendimientos no son muy buenos, al

² Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P.; Sylvian, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

compararlo con las otras alternativas la metodología resultó mucho más simple y fácil de realizar. Cabe mencionar que el subproducto **89** se puede reutilizar en la reacción de alquilación para la obtención del producto **90** (Esquema 24).



Esquema 24. Transposición catiónica promovida con montmorillonita

El mecanismo no es claro, pero se propone una disociación del compuesto **90** al correspondiente anión **97** y catión **98** promovido por la montmorillonita. El catión generado no es estable bajo condiciones normales, sin embargo puede ser estabilizado en el medio de reacción por la bentonita debido a que los iones formados son fijados en la superficie exterior o en espacios interiores de los cristales (lugar donde se lleva a cabo el intercambio catiónico). El subproducto principal **89** se generaría por un intercambio de protón del intermediario **97** con la bentonita, debido a que en su estructura cristalina hay grupos hidroxilo accesibles que pueden disociarse cediendo protones. En resumen la montmorillonita actúa como catalizador estabilizando y promoviendo la transposición del catión **98**, en donde su capacidad de intercambio dependerá principalmente de que tan eficientemente se forman y absorben los iones en el medio de reacción.

4.1.3 Epoxidación-ciclación catalizada por ácido

Dhar y Parmar³ reportaron que al hacer reaccionar compuestos fenólicos *orto*-prenilados con AMCPB, a temperatura ambiente, obtenían de manera directa el croman-3-ol con buenos rendimientos (70%). No obstante, al aplicar dicha metodología al compuesto **91**, se obtuvo el 2,3-dihidrobenzofurano **99** en 72% de rendimiento.



Esquema 25. Epoxidación-ciclación de **91**

Era claro entonces, que se requería de un medio ácido adicional para favorecer la apertura del epóxido intermediario por el lado más impedido. En una publicación de Shanon y col.⁴ informaron que la adición de APTS en pequeñas cantidades favorece la apertura adecuada del epóxido, para generar el anillo de 6 miembros. Con esto en mente se repitió la reacción de epoxidación-ciclación con 1.2 equivalentes de AMCPB en presencia de una pequeña cantidad de APTS (0.3 equivalentes). Con estas condiciones se identificó en el espectro de RMN ¹H (Figura 6), la mezcla de los productos **92** y **100** en una relación 6:4 aproximadamente (Esquema 26), determinada mediante un cálculo basado en las integrales correspondientes para los hidrógenos 11 y 11* (Figura 6).

³ (a) Suri, J. L.; Gupta, G. K.; Taneja, S. C.; Dhar, K. L. *Indian J. Chem.* **1980**, *19B*, 813. (b) Sharma, V. K.; Malhotra, Sunita; Parmar, V. S. *Indian J. Chem.* **1989**, *28B*, 547.

⁴ John, G. D.; Shannon, V. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2593.

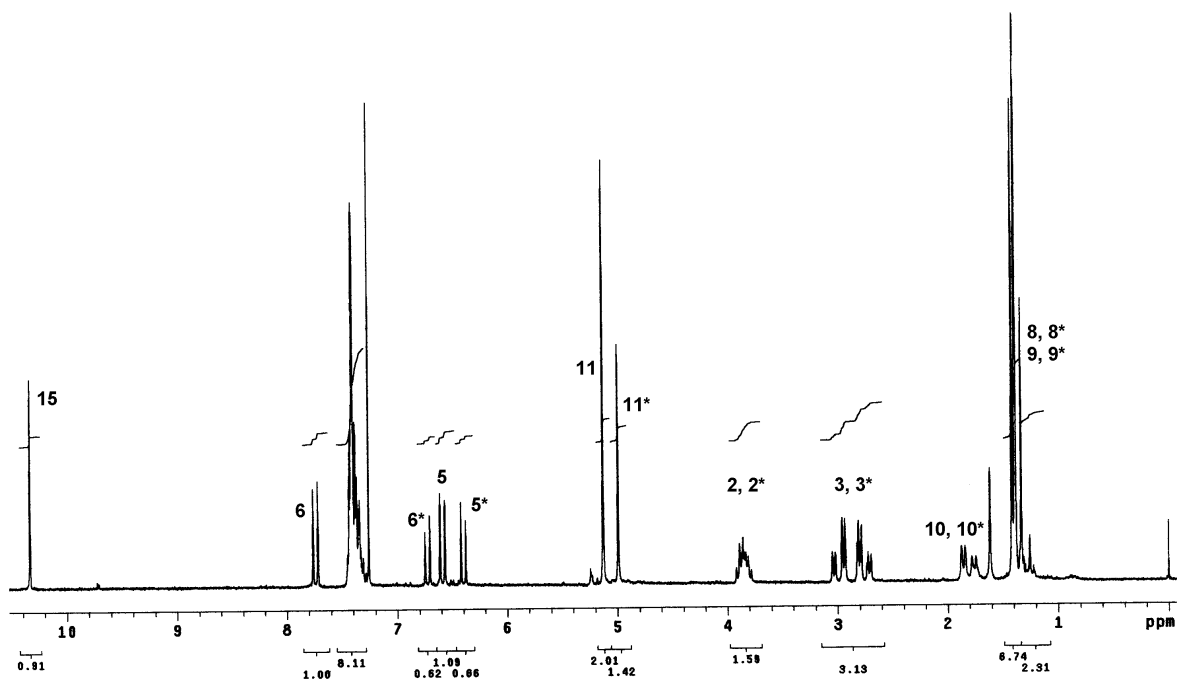
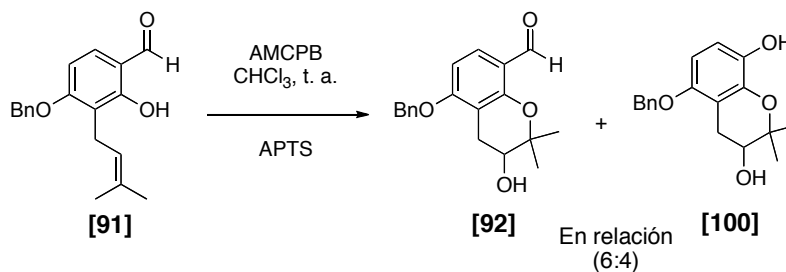


Figura 6. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de los productos **92** y **100**

El fenol **100** probablemente es generado por la hidrólisis del producto de una oxidación Baeyer-Villiger sobre el aldehído **92**,⁵ favorecida por el medio ácido y el exceso de AMCPB.

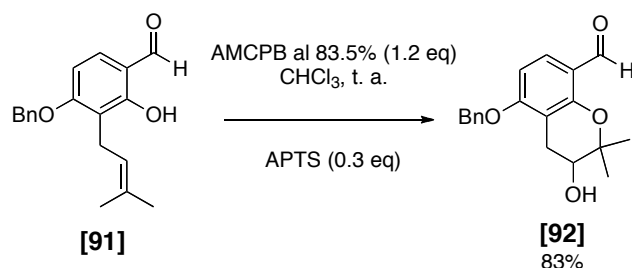


Esquema 26. Epoxidación-ciclación de **91** en presencia APTS

⁵ Kürti, L.; Czakó, L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, San Diego, **2005**, p. 28.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como hasta este punto no se había considerado la pureza del AMCPB, se adquirió un reactivo valorado con un 83.5% de pureza. Los cálculos estequiométricos se ajustaron a dicho porcentaje de pureza y se hicieron dos experimentos, uno con 1.2 y otro con 1.4 equivalentes de AMCPB al 83.5%. Los resultados mostraron que, efectivamente, la reacción de Baeyer-Villiger se ve favorecida con una relación ≥ 1.2 equivalentes de AMCPB con 83.5% de pureza (≈ 1 equivalente de AMCPB con 100% de pureza). Con este precedente, se procedió a repetir la reacción de epoxidación con 1.2 equivalentes de AMCPB y 0.3 equivalentes de APTS, obteniendo el producto **92** en 83% de rendimiento (Esquema 27).



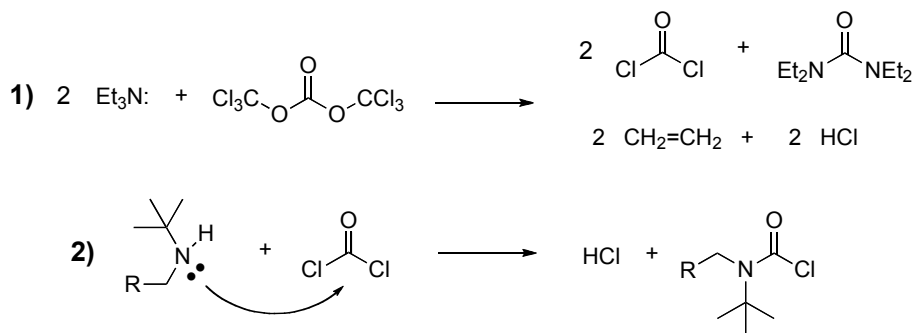
Esquema 27. Epoxidación-ciclación estandarizada para **91**

4.2 FORMACIÓN DE LA ISOINDOLONA A PARTIR DEL CROMANO [92]

Antes de preparar el xantato se consideró que la reacción de acilación implicaba la adición de un nucleófilo (amina) al fosgeno (generado *in situ* a partir de trifosgeno con Et₃N, Esquema 28) produciendo ácido clorhídrico y el correspondiente cloruro de acilo. Por lo cual los grupos nucleofílicos como los alcoholes o tioles pueden adicionarse y generar otro tipo de productos. Esto quiere decir que si en la materia prima tenemos además de nuestra *N-t*-butilamina, otros grupos nucleofílicos, éstos se deben proteger para evitar la formación de productos no deseados. Desde luego que

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

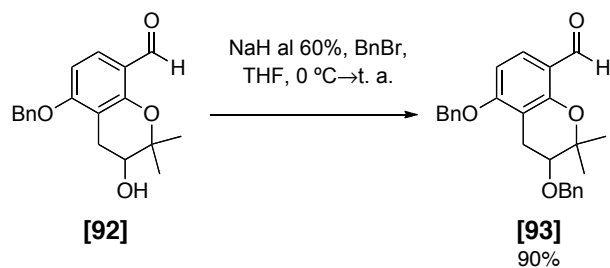
esto limitaba un poco la metodología, pero en la actualidad se dispone de una buena batería de grupos protectores que son tanto fáciles de introducir como de quitar, por lo que en principio no debía representar un gran problema.



Esquema 28. Acilación con trifosgeno

4.2.1 Preparación del xantato

Considerando lo expuesto en la sección anterior, primero se protegió el alcohol secundario⁶ de **92** con el éter bencílico. De esta manera se podrían remover, al final de la secuencia de reacciones, los dos grupos protectores en un solo paso. El producto diprotegido **93** se obtuvo con un 90% de rendimiento con las condiciones mostradas en el Esquema 29.

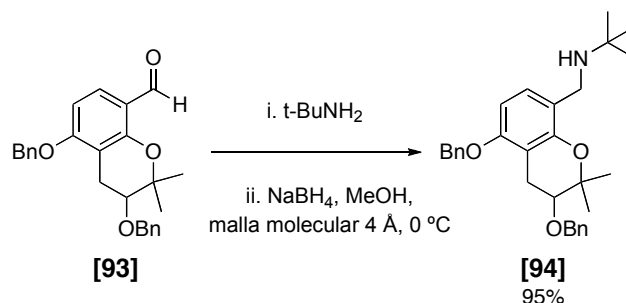


Esquema 29. Protección del alcohol secundario en **92** con bencilo

⁶ (a) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3535. (b) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529.

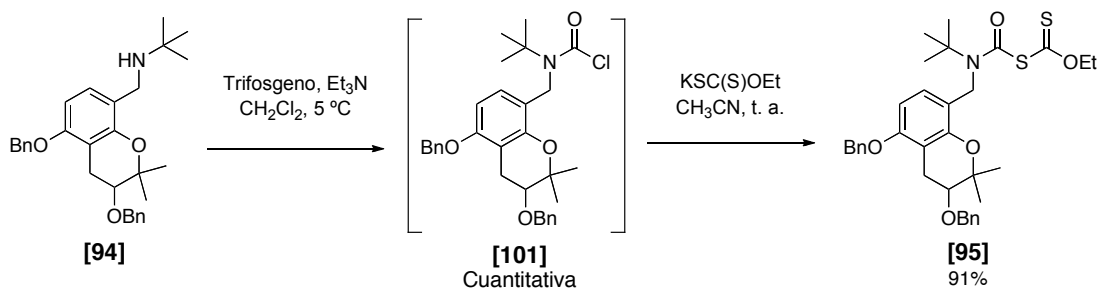
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, y de acuerdo con la metodología descrita por Borch y col.,⁷ se efectuó la aminación reductiva sobre el aldehído, llegando así a la *N*-*t*-butilbencilamina **94** en rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 30).



Esquema 30. Aminación reductiva de **93**

Finalmente, en una sola secuencia de reacciones que involucra primero la formación del intermediario *N*-acilado **101**, y después una sustitución nucleofílica con la sal de potasio del ácido *O*-etilxantático, se accedió al xantato **95**, en excelente rendimiento (Esquema 31).



Esquema 31. Preparación del xantato **95**

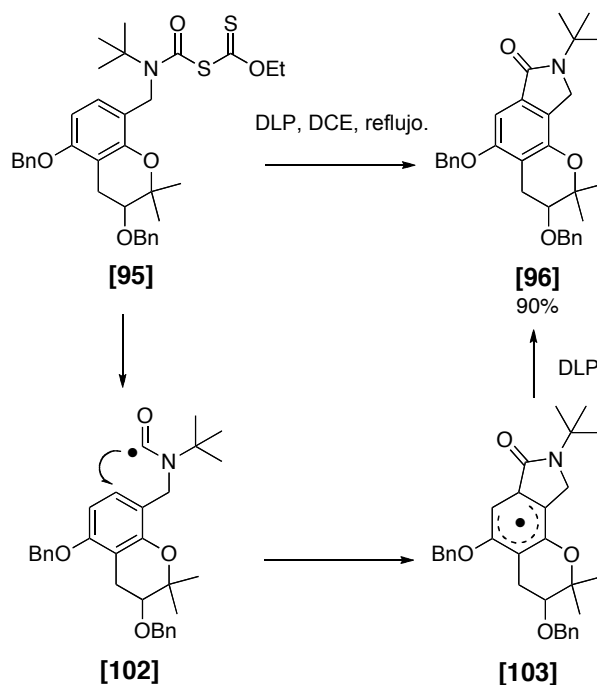
Cabe mencionar que el xantato **95** no se pudo caracterizar con espectrometría de masas por IE, aunque sí por RMN ¹H y ¹³C, por lo que se decidió probar con un método de ionización más suave como el FAB⁺, pero lo único que se logra observar es el ión correspondiente a la pérdida del xantato. El xantato **95** es particularmente

⁷ Borch, R. F.; Berstein, M. D.; Dupont-Durst, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.

inestable en disolución (más de 2 horas) por lo que se conservó todo el tiempo en refrigeración y bien tapado hasta su uso.

4.2.2 Reacción radicalaria para formación de la isoindolona

Cuando el xantato **95** es sometido a las condiciones de adición radical-oxidativa reportada por Miranda y col.,³² se logró obtener el tricíclico pirano-isoindolona (**96**) en muy buen rendimiento. El mecanismo mediante el cual ocurriría la adición intramolecular del radical carbamoilo se ilustra en el Esquema 32, y se observa que después de adicionarse sobre el sistema aromático se genera el intermediario radicalario **103** que posteriormente se oxida con otra molécula de DLP para recuperar la aromaticidad del sistema, en un proceso de alta eficiencia.



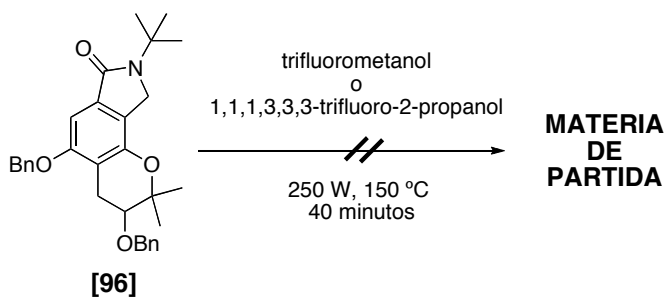
Esquema 32. Reacción radicalaria para la obtención de **96**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En general, esta metodología es simple y las condiciones de reacción son relativamente suaves, además de que solo se obtuvo un solo producto en excelentes rendimientos. Con un rendimiento global de 58% a partir del producto transpuesto **91** se demostró que la ruta sintética es eficiente para la construcción de este tipo de núcleos, cumpliendo así con el objetivo principal de este trabajo.

4.2.3 Estudio sobre la remoción de los grupos protectores y *t*-butilo

Como parte final del proyecto, se exploró la remoción del grupo protector bencilo y del *t*-butilo, para tener una mejor aproximación al núcleo principal. Miranda y col. realizan la remoción del grupo *t*-butilo en condiciones fuertemente ácidas⁸ (TFA ó TFMSA). Tratando de hacer estas condiciones más suaves, se diseñó una reacción en microondas con tubo sellado, empleando trifluorometanol ó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol como disolvente y reactivo a la vez (250 W, 150 °C), (Esquema 33).



Esquema 33. Intento de remoción del *t*-butilo en microondas

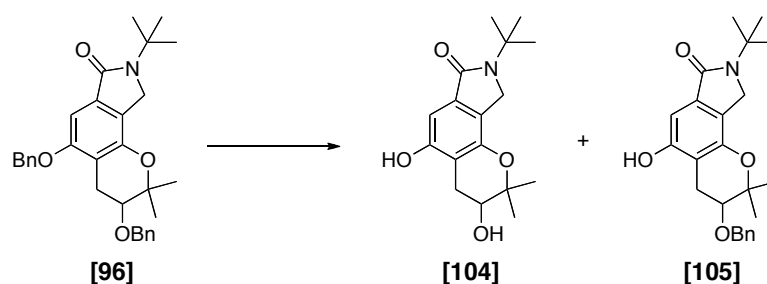
La reacción se siguió por CCF tomando muestras a los 20 y 40 minutos. Sin embargo, al no observar avance en la reacción se decidió agregar 3 gotas de TFA al tubo y se dejó por 40 minutos mas en microondas (250 W, 150 °C). Por CCF se observó la formación de los productos **104** y **105** (20% y 50% de rendimiento

⁸ Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Papageorgiou, G. *Synlett* **1990**, 621.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

respectivamente). Los productos identificados en el espectro de RMN ^1H fueron el di-desprotegido **104** y el mono-desprotegido **105**.

Con este resultado, se decidió repetir el procedimiento con TFMSA, pero se observó que la solución se enturbiaba a temperatura ambiente casi inmediatamente; cuando se tomó una placa a los 15 minutos se observó la formación de los productos **104** y **105**, pero siendo **104** el producto principal con 70% de rendimiento aislado (Esquema 34).



CONDICIONES DE REACCIÓN	RENDIMIENTO AISLADO	
	[104]	[105]
A. 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, TFA cat., 250 W, 150 °C, 40 minutos	22%	59%
B. 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, TFMSA cat., 15 minutos, t. a.	70%	18%

Esquema 34. Experimentos con TFA y TFMSA

Este resultado inesperado, indica que se puede lograr la remoción simultánea de los éteres bencílicos y el *t*-butilo, pero se requiere de más experimentos para encontrar las condiciones adecuadas. El producto **104** es la mejor aproximación al núcleo principal, con lo que se puede plantear una ruta sintética para la síntesis formal de las stachybotrinas A-C.

5. CONCLUSIONES

En el presente trabajo, se logró desarrollar una metodología para la obtención del núcleo tricíclico pirano[2,3-*e*]isoindolin-3-ona **96** mediante reacciones muy accesibles, con reactivos relativamente baratos y de baja toxicidad, obteniendo un rendimiento global de 58% a partir del producto transpuesto. En particular, destacó la reacción de adición intramolecular de radicales libres sobre sistemas aromáticos que demostró ser una poderosa herramienta sintética para formar isoindolonas en sistemas aromáticos polisustituidos.

También se logró la alquilación regioselectiva eficiente de sistemas fenólicos polisustituidos como el intermediario **91**, en pocos pasos, partiendo de una materia prima comercialmente disponible y sin la necesidad de proteger totalmente a los grupos hidroxilo como normalmente se requiere por otras metodologías. Además, se reconoció la importancia de un medio ácido en el proceso de epoxidación-ciclación con perácidos, lo que permite controlar la apertura del epóxido hacia el anillo de seis miembros, logrando obtener el croman-3-ol **92** en un sólo paso de reacción, con buen rendimiento.

La exploración inicial para la remoción del grupo *t*-butilo indica que se requieren realizar más experimentos, pero se dio un gran paso al obtener, bajo las mismas condiciones de remoción, la desprotección de los grupos hidroxilos (producto **104**). En este contexto, se tienen grandes expectativas sobre el desarrollo de una metodología para la remoción y desprotección del sistema tricíclico **96**, en un sólo paso de reacción.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 DETALLES GENERALES

El avance de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de gel sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄) y el revelado se hizo con radiación ultravioleta proveniente de una lámpara de UV. La purificación por cromatografía en columna fue realizada sobre gel de sílice (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C de 300 MHz se obtuvieron en un equipo Unity 300 Varian y un Eclipse Jeol (300 MHz para ¹H y 75.5 MHz para ¹³C), usando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos de RMN ¹H y ¹³C están referidos al TMS (0.0 ppm) y al CDCl₃ (77.0 ppm), respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresados en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s, señal simple; d, señal doble; t, señal triple; c, señal cuádruple; m, señal múltiple; sa, señal ancha; sd, señal simple dobleteada; tq, señal triple cuarteteada; dd, señal doble de doble.

Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, empleando las técnicas de disolución en CHCl₃, película en una celda de NaCl y pastilla de KBr. Los espectros de masas EM fueron registrados en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de impacto

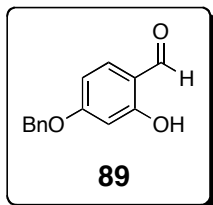
PARTE EXPERIMENTAL

electrónico (IE) a 70 eV y por la técnica de FAB⁺ en un espectrómetro JSM-SX102A para las muestras de alta resolución.

El disolvente tetrahidrofurano fue destilado bajo atmósfera inerte usando sodio metálico como agente secante y benzofenona como indicador. El diclorometano fue destilado de hidruro de calcio bajo atmósfera inerte. El resto de los disolventes fueron utilizados sin pretratamiento y/o destilación, ya que, eran grado reactivo. El hexano que se utilizó para la cromatografía en columna fue pretratado con una disolución acuosa de H₂SO₄ con permanganato de potasio y destilado en presencia de KOH.

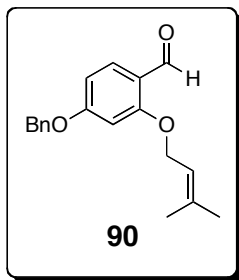
Los reactivos fueron adquiridos de Aldrich, Fluka y Merck, y usados sin purificación previa a su uso. Reactivos como el NaHCO₃ y la bentonita se secaron en la estufa a una temperatura de 70-80 °C.

6.2 METODOLOGÍAS Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS

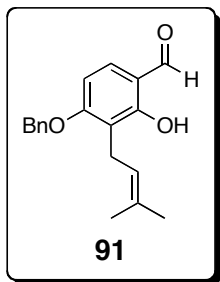


4-(Benciloxi)-2-hidroxi-benzaldehído [89]. A una disolución de 2,4-dihidroxi-benzaldehído (1 g, 7.24 mmol) en acetonitrilo (25 mL), se le agregaron NaHCO_3 (0.69 g, 8.25 mmol) y KI (0.12 g, 0.72 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se le adicionó BnBr (1.1 mL, 9.41 mmol).

La temperatura se elevó a reflujo y se mantuvo durante 3 h. El disolvente se removió a presión reducida y el crudo se extrajo con acetato de etilo, lavando con 50 mL de agua y 50 mL de HCl 2 M. La fase orgánica se lavó adicionalmente con una disolución de K_2CO_3 al 3% y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se removió a presión reducida, y el semisólido resultante se disolvió en 35 mL de TBME a 40-50 °C, se enfrió a 30 °C y se le adicionaron 50 mL de hexano. A continuación la solución se enfrió a 0 °C y se mantuvo en agitación por espacio de 5 h. El sólido formado se recuperó por filtración a vacío y se lavó con 50 mL de una mezcla fría de hexano:TBME (1:1 en volumen). El producto se obtuvo como un sólido rosado (1.32 g, 80%); p.f. : 76 °C; IR (pastilla KBr) ν , cm^{-1} : 2849, 1631, 1222, 760; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 5.11 (s, 2H), 6.51 (d, $J_m = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 9.71 (s, 1H), 11.48 (s, 1H, intercambia con D_2O); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 194.4, 165.8, 164.4, 135.6, 135.3, 128.7, 128.4, 127.5, 115.3, 108.9, 101.6, 70.3; EM (IE) m/z : 228 (M^+ , 21%), 91 (M_1^+ : $\text{M}^+ - 137$, 100%).



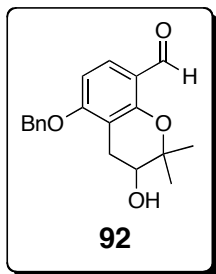
4-Benciloxi-2-(3-metilbut-2-eniloxi)benzaldehído [90]. A una disolución de **89** (1 g, 4.38 mmol) en 20 mL de tolueno y bajo agitación vigorosa se le adicionaron 20 mL de una solución al 40% de NaOH y $(\text{Bu})_4\text{N}^+ \text{I}^-$ (2.10 g, 5.69 mmol). Después de 20 minutos, a la emulsión formada se le adicionó cloruro de prenilo (0.64 mL, 5.69 mmol), se elevó la temperatura hasta 60 °C y se mantuvo bajo agitación por 5 h. Se dejó enfriar a t. a. y sin pretratamiento se extrajo con AcOEt, lavando posteriormente con 50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano:AcOEt (9:1) como eluyente, lo que permitió aislar el compuesto **90** puro como un sólido amarillo pálido (1.26 g, 97%); p.f. : 60 °C; IR (pastilla KBr) ν , cm^{-1} : 2931, 2858, 1666, 1598, 1260, 1183, 1005; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.74 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.48 (tq, $J = 6.6$ Hz, $J_{\text{cis, trans}} = 1.5$ Hz, -C-CH=C-, 1H), 6.53 (d, $J_m = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J_o = 8.7$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.81 (d, $J_o = 8.7$ Hz, 1H), 10.32 (s, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 188.5, 165.1, 163.0, 138.7, 135.9, 130.3, 128.7, 128.3, 127.5, 119.4, 118.7, 106.5, 99.8, 70.3, 65.4, 25.7, 18.3; EM (IE) m/z : 296 (M^+ , 4%), 274 (M_1^+ : $\text{M}^+ -22$, 24%), 228 (M_2^+ : $\text{M}_1^+ -46$, 60%), 91 (M_3^+ : $\text{M}_2^+ -137$, 100%), 69 (M_4^+ : $\text{M}_3^+ -22$, 51%), 41 (M_5^+ : $\text{M}_4^+ -28$, 21%); EMAR_{FAB} calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3$: [M+1] 297.1491. Encontrado: 297.1490.



4-(Benciloxi)-2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)benzaldehído [91]. A

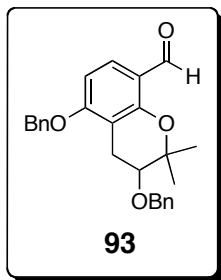
una disolución de **90** (1 g, 3.37 mmol) en benceno (6 mL) y bajo agitación vigorosa se le agregaron 2.5 equivalentes en peso de montmorillonita KSF® (2.50 g). La suspensión se agitó por 36 h y sin pretratamiento se filtró a vacío sobre celita. Se lavó adicionalmente

con 60 mL de AcOEt y se concentraron las aguas madres a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano:AcOEt:Et₃N (94:2:4) como eluyente, lo que permitió aislar el compuesto **91** puro como un sólido amarillento (0.56 g, 56%); p.f. : 62 °C; IR (pastilla KBr) ν , cm⁻¹: 2968, 2919, 1645, 1501, 1252, 1083, 734; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.67 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.23 (tq, $J = 8.4$ Hz, $J_{cis, trans} = 1.2$ Hz, -C-CH=C-, 1H), 6.60 (d, $J_o = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J_o = 8.7$, 1H), 7.34-7.41 (m, 5H), 9.70 (s, 1H), 11.46 (s, 1H, intercambia con D₂O); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 194.7, 163.1, 160.9, 136.2, 133.5, 132.1, 128.6, 128.1, 127.2, 121.6, 117.5, 115.7, 104.3, 70.3, 25.8, 21.6, 17.8; EM (IE) m/z : 296 (M⁺, 24%), 205 (M₁⁺: M⁺ -91, 92%), 91 (M₂⁺: M₁⁺ -114, 100%); EMAR_{FAB} calculado para C₁₉H₂₁O₃ : [M+1] 297.1491. Encontrado: 297.1490.



5-(Benciloxi)-3-hidroxi-2,2-dimetilcromano-8-carbaldehído [92].

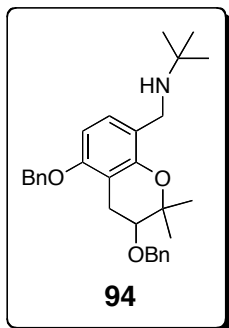
A una disolución de AMCPB al 83.5% de pureza (0.42 g, 2.03 mmol) y APTS (0.06 g, 0.34 mmol) en CHCl_3 (10 mL) a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se le adicionó rápidamente **91** (0.50 g, 1.68 mmol) disuelto en CHCl_3 (5 mL). Después de 20 minutos la mezcla se llevó a t.a. y se mantuvo en agitación por 2 h. Sin pretratamiento la mezcla se extrajo con 60 mL de CH_2Cl_2 , y se lavó disoluciones de NaHCO_3 al 5%, agua y salmuera (50 mL de c/u). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se removió a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano:AcOEt (7:3) como eluyente, lo que permitió aislar el compuesto **92** puro como un aceite claro (0.44 g, 83%), que se descompone a t. a.; IR (película) ν , cm^{-1} : 3432, 1667, 1595, 1285, 1265, 1091; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.38 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.82 (sa, 1H, intercambia con D_2O), 2.75 (dd, $J_{\text{ax-ax}} = 5.4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.7$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J_{\text{ax-eq, eq-eq}} = 5.4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.5$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J_{\text{ax-eq, eq-eq}} = 5.4$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 6.58 (d, $J_o = 8.1$ Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.73 (d, $J_o = 8.7$ Hz, 1H), 10.33 (sd, $J = 0.9$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 188.6, 162.3, 156.7, 136.2, 128.7, 128.2, 128.0, 127.2, 119.0, 108.6, 103.9, 77.8, 70.3, 68.8, 26.4, 24.8, 21.7; EM (IE) m/z : 312 (M^+ , 18%), 91 (M_1^+ : $\text{M}^+ -221$, 100%), 58 (M_2^+ : $\text{M}_1^+ -33$, 20%), 43 (M_3^+ : $\text{M}_2^+ -15$, 42%); EMAR_{FAB} calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 313.1440. Encontrado: 313.1440.



3,5-Bis(benciloxi)-2,2-dimetilcromano-8-carbaldehído [93]. A

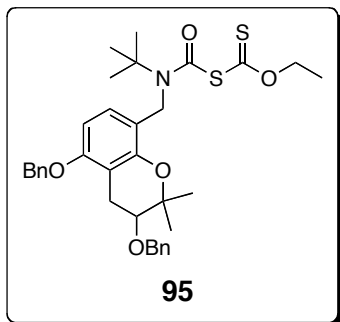
una disolución del cromano **92** (0.40 g, 1.28 mmol) en THF anhidro (5 mL) y bajo atmósfera inerte, se le agregó NaH al 60% (0.06 g, 1.53 mmol) y $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{I}^-$ (0.09 g, 0.26 mmol). Después de 15 minutos a la suspensión se le adicionó lentamente BnBr (0.18 mL, 1.53 mmol). Se

mantuvo en agitación por 2 h y se le adicionaron 5 mL de MeOH para detener la reacción. La reacción se extrajo con AcOEt (50 mL) y se lavó con agua y salmuera (50 mL de c/u), y finalmente la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se removió a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano:AcOEt (7:3) como eluyente, lo que permitió aislar el compuesto **93** puro como un aceite claro (0.48 g, 90%); IR (película) ν , cm^{-1} : 2863, 1674, 1596, 1284, 1095; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.35 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 2.70 (dd, $J_{\text{ax-ax}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, Hz, $J_{\text{ax-eq}}$, $\text{eq-eq} = 5.4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 17.4$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J_{\text{ax-eq}}$, $\text{eq-eq} = 5.4$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.56 (d, $J_o = 8.7$ Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 10H), 7.72 (d, $J_o = 8.4$ Hz, 1H), 10.32 (sd, $J = 0.9$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 188.8, 162.0, 156.9, 138.1, 136.3, 128.6, 128.3, 128.2, 127.7, 127.2, 118.9, 109.2, 103.6, 77.4, 75.3, 71.4, 70.2, 25.7, 22.8, 21.1; EM (IE) m/z : 402 (M^+ , 14%), 311 (M_1^+ : $\text{M}^+ - 91$, 24%), 91 (M_2^+ : $\text{M}_1^+ - 220$, 100%), 65 (M_3^+ : $\text{M}_2^+ - 26$, 13%); EMAR_{FAB} calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 403.1909. Encontrado: 403.1901.



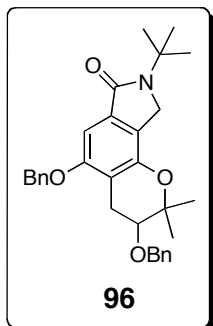
***N*-((3,5-Bis(benciloxi)-2,2-dimetilcromano-8-il)metil)-2,2-dimetilpropan-2-amina [94].**

A una disolución del aldehído **93** (0.40 g, 1 mmol) en MeOH absoluto (5 mL), se le adicionó *t*-BuNH₂ (0.21 mL, 2 mmol), 3 gotas de HCl 5M en MeOH y después se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se trató con NaBH₄ (0.03 g, 0.80 mmol) y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (50 mL), realizando posteriormente lavados con agua y salmuera (50 mL de c/u); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se removió a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano:AcOEt:Et₃N (50:49:1) como eluyente, lo que permitió aislar el compuesto **94** puro como un aceite amarillo (0.43 g, 95%); IR (película) ν , cm⁻¹: 2967, 2867, 1604, 1097; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.17 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.65 (sa, 1H, intercambia con D₂O), 2.61 (dd, J_{ax-ax} = 8.4 Hz, J_{gem} = 17.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J_{ax-eq} , $eq-eq$ = 5.7 Hz, J_{gem} = 17.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J_{ax-eq} , $eq-eq$ = 5.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J_{gem} = 11.4 Hz, 2H), 4.65 (dd, J_{gem} = 12.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.41 (d, J_o = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J_o = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 10H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 156.1, 151.5, 138.5, 137.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 127.2, 121.6, 109.3, 102.9, 76.4, 76.2, 71.3, 69.9, 50.6, 42.7, 29.0, 26.2, 23.3, 20.3; EM (IE) m/z : 458 (M⁺, 8%), 444 (M₁⁺: M⁺ -14, 27%), 387 (M₂⁺: M₁⁺ -57, 87%), 181 (M₃⁺: M₂⁺ -206, 14%), 91 (M₄⁺: M₃⁺ -90, 100%); EMAR_{FAB} calculado para C₃₀H₃₈NO₃ : [M +1] 460.2852. Encontrado: 460.2846.



***N*-((3,5-bis(benciloxi)-2,2-dimetilcromano-8-il)metil)-*N*-((*O*-etilxantato)carbonil)-2-metilpropan-2-amina [95].** A

una disolución de trifosgeno (0.19 g, 0.64 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a 0 °C se le adicionó la *N*-*t*-butilbencilamina **94** (0.42 g, 0.91 mmol), seguido por la adición gota a gota de Et₃N (0.43 mL, 3.09 mmol). La mezcla se agitó por 10 minutos a t. a. y el disolvente se removió bajo presión reducida. El crudo del cloruro de carbamoilo obtenido, se disolvió en 5 mL de acetonitrilo y se trató con la sal de potasio del ácido *O*-xantático (0.13 g, 0.82 mmol), y se agitó por 15 minutos a t. a. El acetonitrilo se removió a presión reducida y el crudo se extrajo con CH₂Cl₂ lavándolo con agua y salmuera (50 mL de c/u). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se removió a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano:AcOEt (92:8) como eluyente, lo que permitió aislar el compuesto **95** puro como un aceite amarillo (0.50 g, 91%); IR (Disolución CHCl₃) ν, cm⁻¹: 3012, 2985, 1681, 1605, 1242, 1099, 1040; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.26 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.63 (dd, *J*_{ax-ax} = 8.4 Hz, *J*_{gem} = 16.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J*_{ax-eq, eq-eq} = 5.4 Hz, *J*_{gem} = 17.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*_{ax-ax} = 8.2 Hz, *J*_{ax-eq, eq-eq} = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J*_{gem} = 12.0 Hz, 2H), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.48 (d, *J*_o = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*_o = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 208.1, 160.3, 156.3, 150.1, 138.4, 137.2, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 125.0, 118.6, 109.4, 102.7, 76.7, 76.2, 71.3, 70.4, 70.0, 60.4, 46.0, 28.2, 26.0, 23.2, 20.6, 13.6.



3,5-Bis(benciloxi)-8-*tert*-butil-2,2-dimetil-3,4,8,9-tetrahidropirano[2,3-*e*]isoindolin-7(2*H*)-ona [96]. El xantato **95**

(0.40 g, 0.66 mmol), se disolvió en DCE (10 mL) y se calentó a reflujo.

A la disolución se le adicionó DLP (0.31 g, 0.78 mmol) en porciones de 0.077 g/h hasta completar 4 h. La reacción se siguió por CCF, y

una vez que terminó, el disolvente fue removido a presión reducida. El

crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando un sistema

hexano:AcOEt (92:8) como eluyente y se aisló el compuesto **96** puro como un sólido

blanco (0.29 g, 90%); p.f. : 196 °C; IR (Disolución CHCl₃) ν , cm⁻¹: 3003, 2929, 1667,

1365; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 2.76

(dd, $J_{ax-ax} = 7.2$ Hz, $J_{gem} = 17.7$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J_{ax-eq, eq-eq} = 5.1$ Hz, $J_{gem} = 17.7$ Hz,

1H), 3.56 (dd, $J_{ax-eq, eq-eq} = 5.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J_{gem} = 17.1$ Hz, 2H), 4.65 (dd, $J_{gem} =$

12.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.27-7.45 (m, 10H); RMN ¹³C (75.5 MHz,

CDCl₃) δ /ppm: 169.2, 157.6, 148.3, 138.3, 137.0, 134.0, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8,

127.7, 127.3, 121.6, 112.4, 97.1, 76.9, 75.9, 71.4, 70.3, 54.4, 46.1, 28.1, 25.8, 23.4,

21.3; EM (IE) m/z : 485 (M⁺, 20%), 470 (M₁⁺: M⁺ -15, 38%), 91 (M₂⁺: M₁⁺ -379, 100%);

EMAR_{FAB} calculado para C₃₁H₃₆NO₄ : [M+1] 486.2644. Encontrado: 486.2647.

7. ANEXOS

ANEXOS

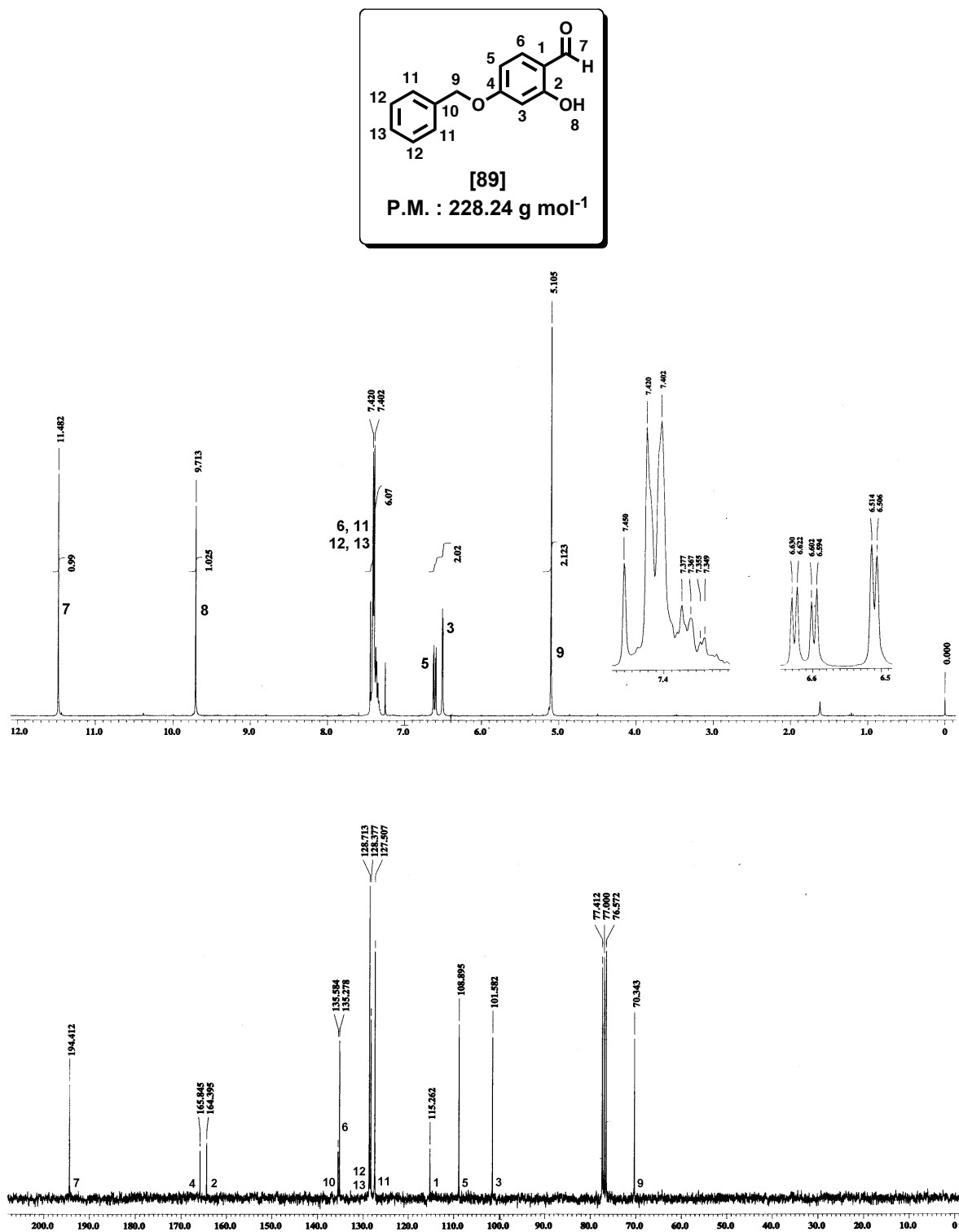


Figura 7. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 89

ANEXOS

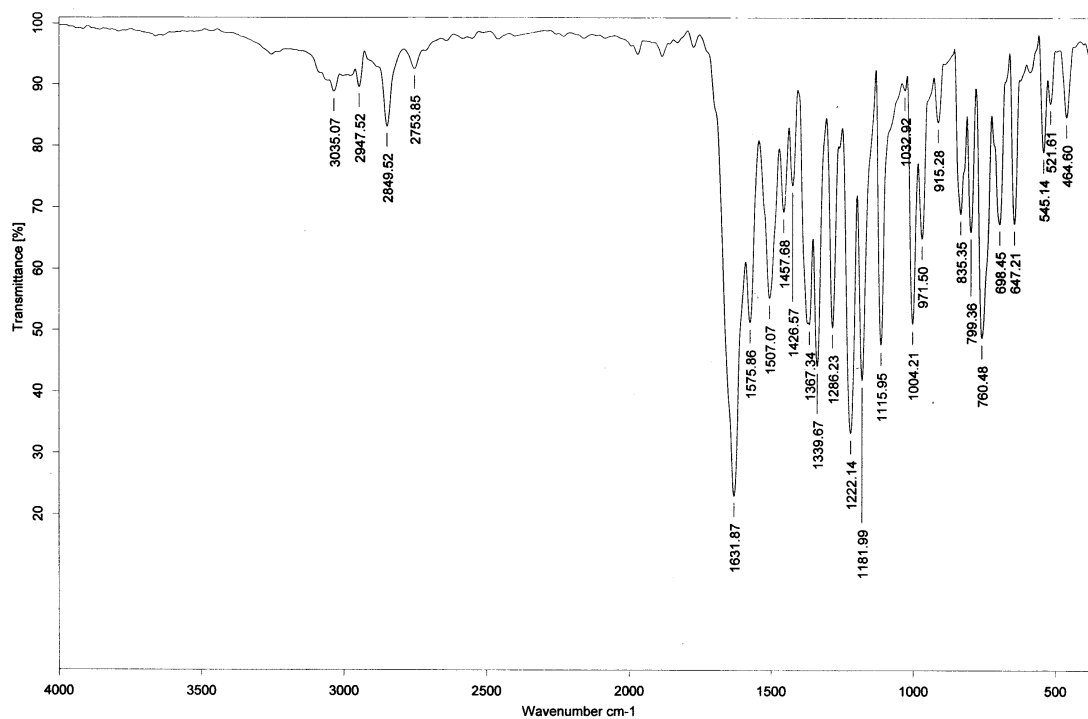


Figura 8. Espectro de IR del compuesto 89

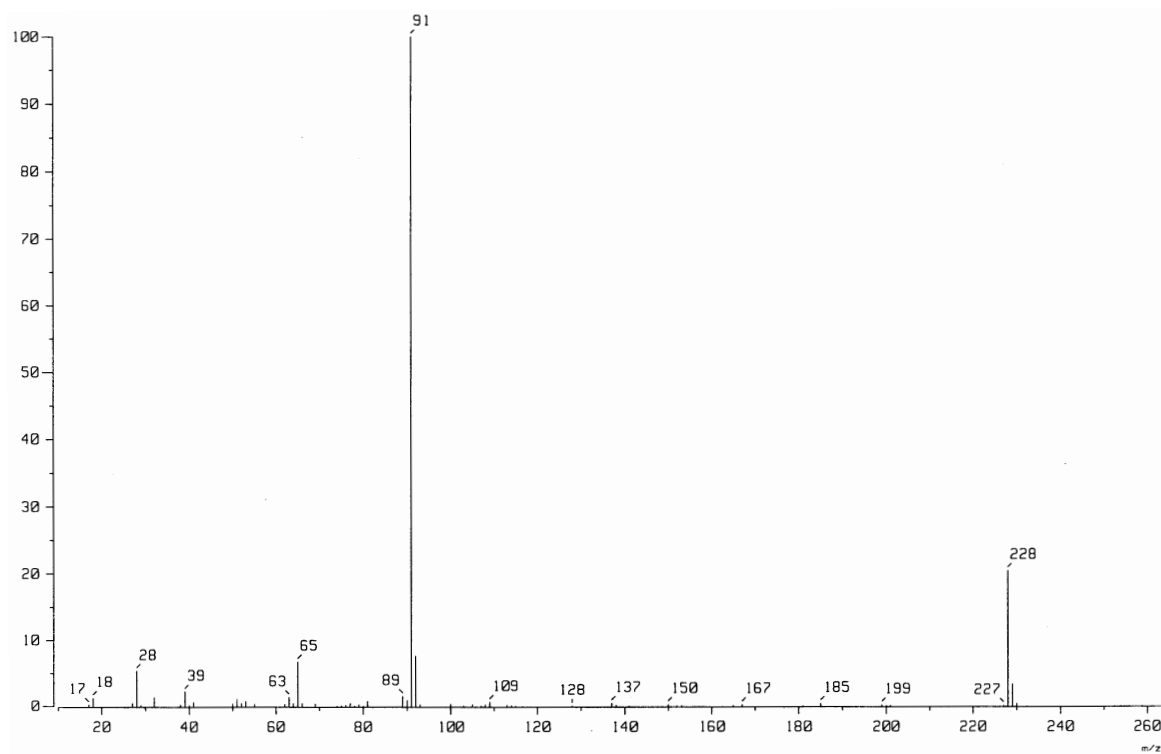


Figura 9. Espectro de masas del compuesto 89

ANEXOS

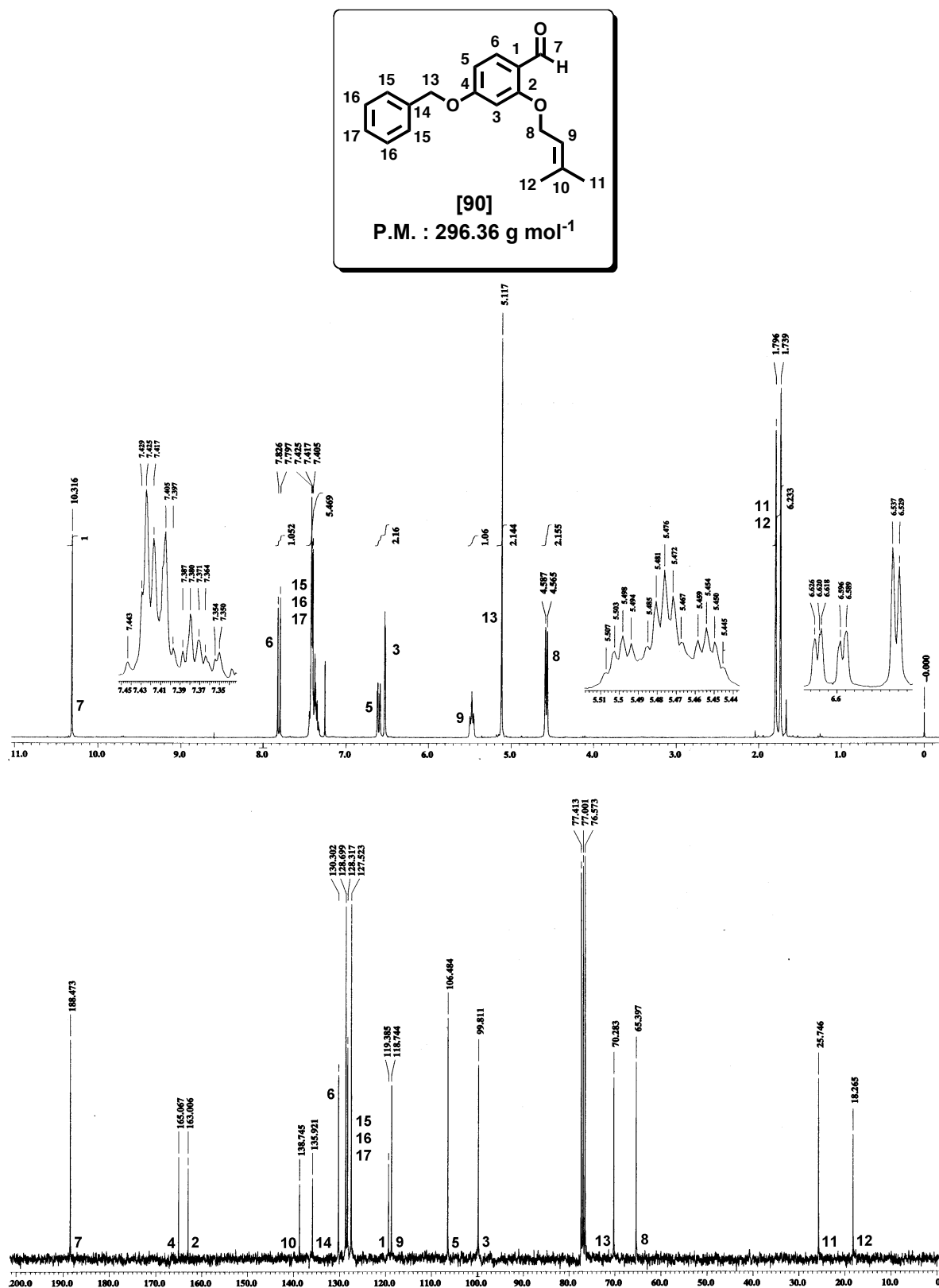


Figura 10. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 90

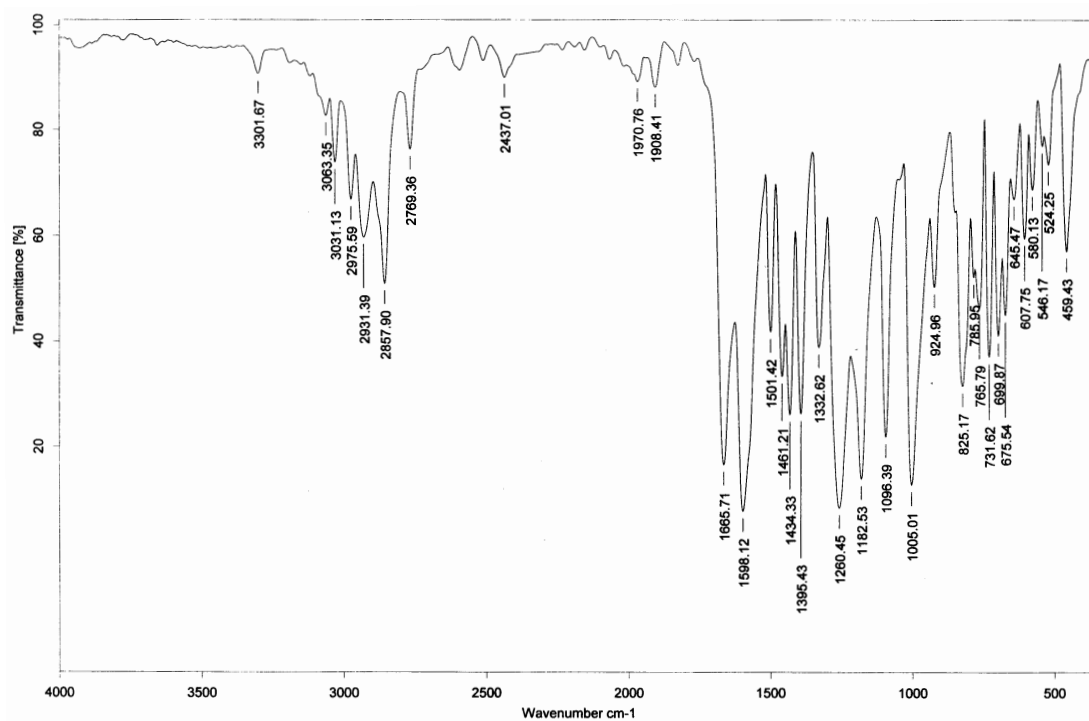


Figura 11. Espectro de IR del compuesto 90

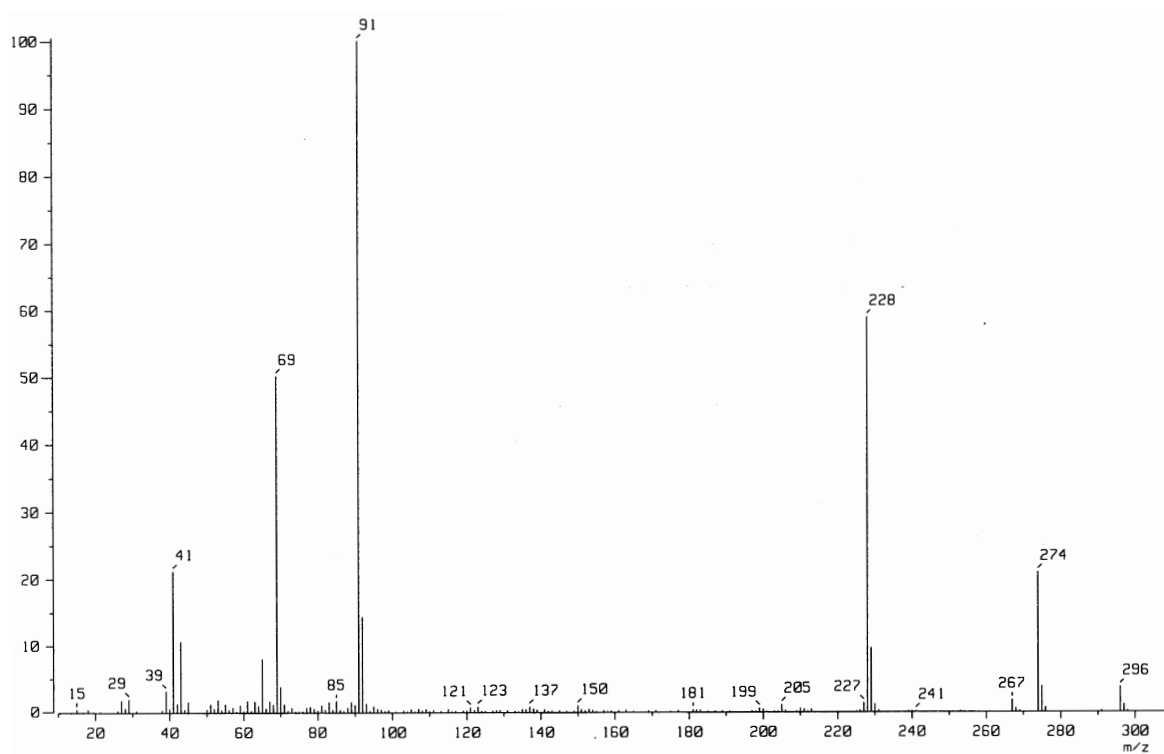


Figura 12. Espectro de masas del compuesto 90

ANEXOS

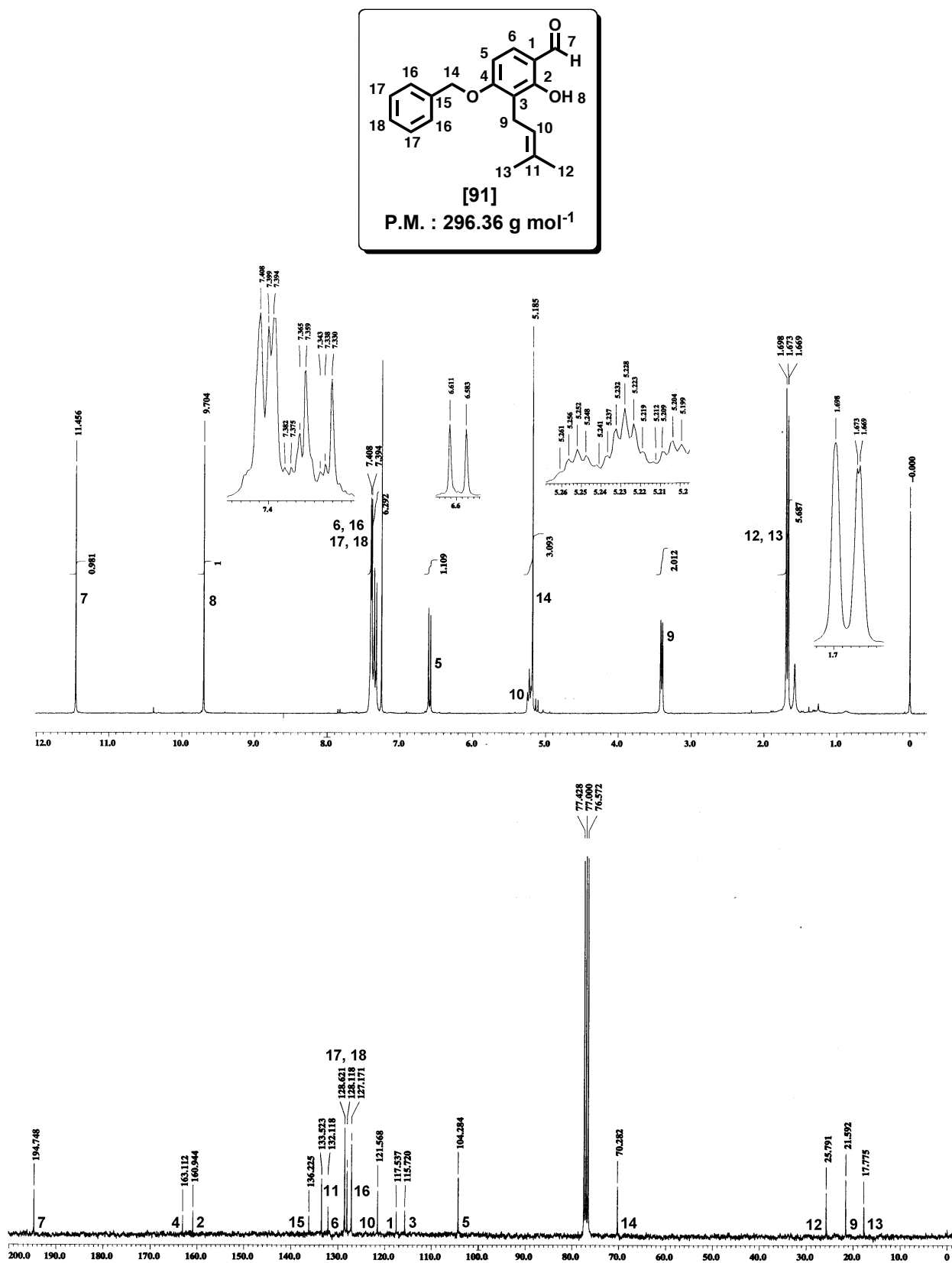


Figura 13. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 91

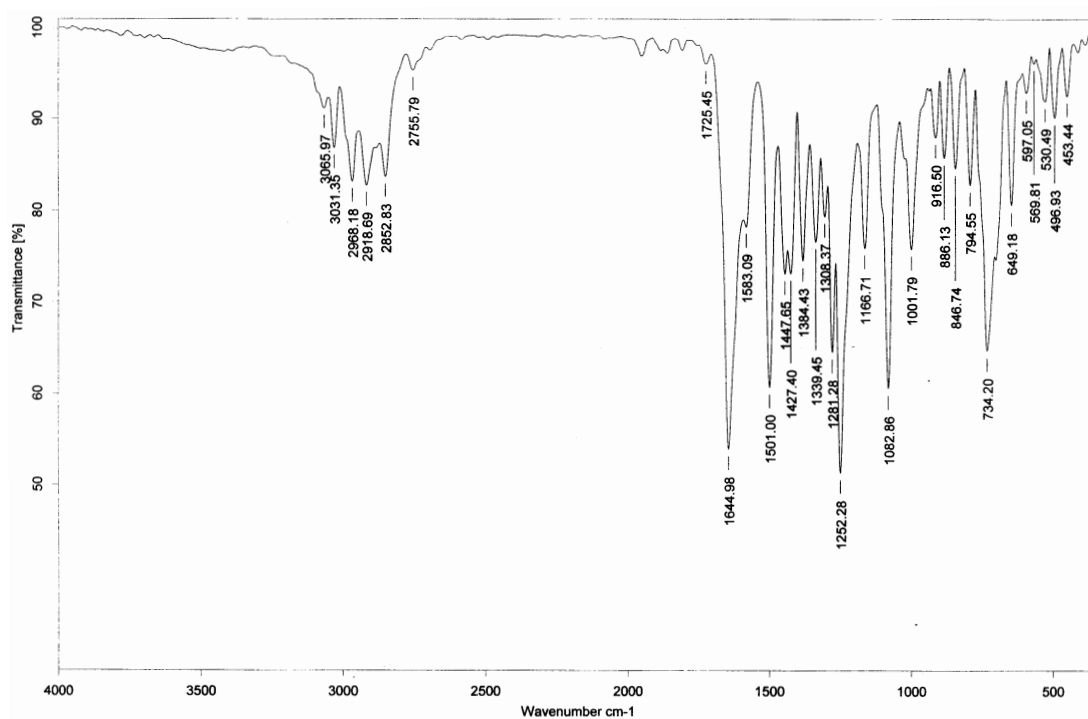


Figura 14. Espectro de IR del compuesto 91

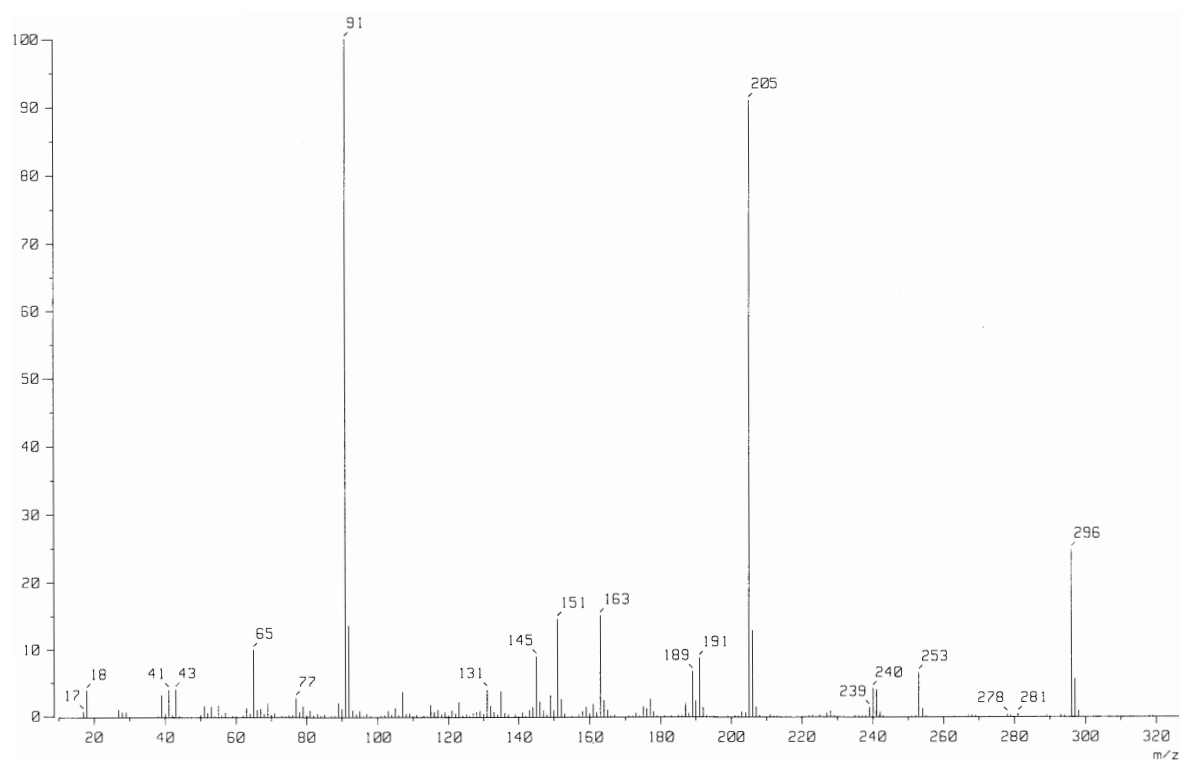


Figura 15. Espectro de masas del compuesto 91

ANEXOS

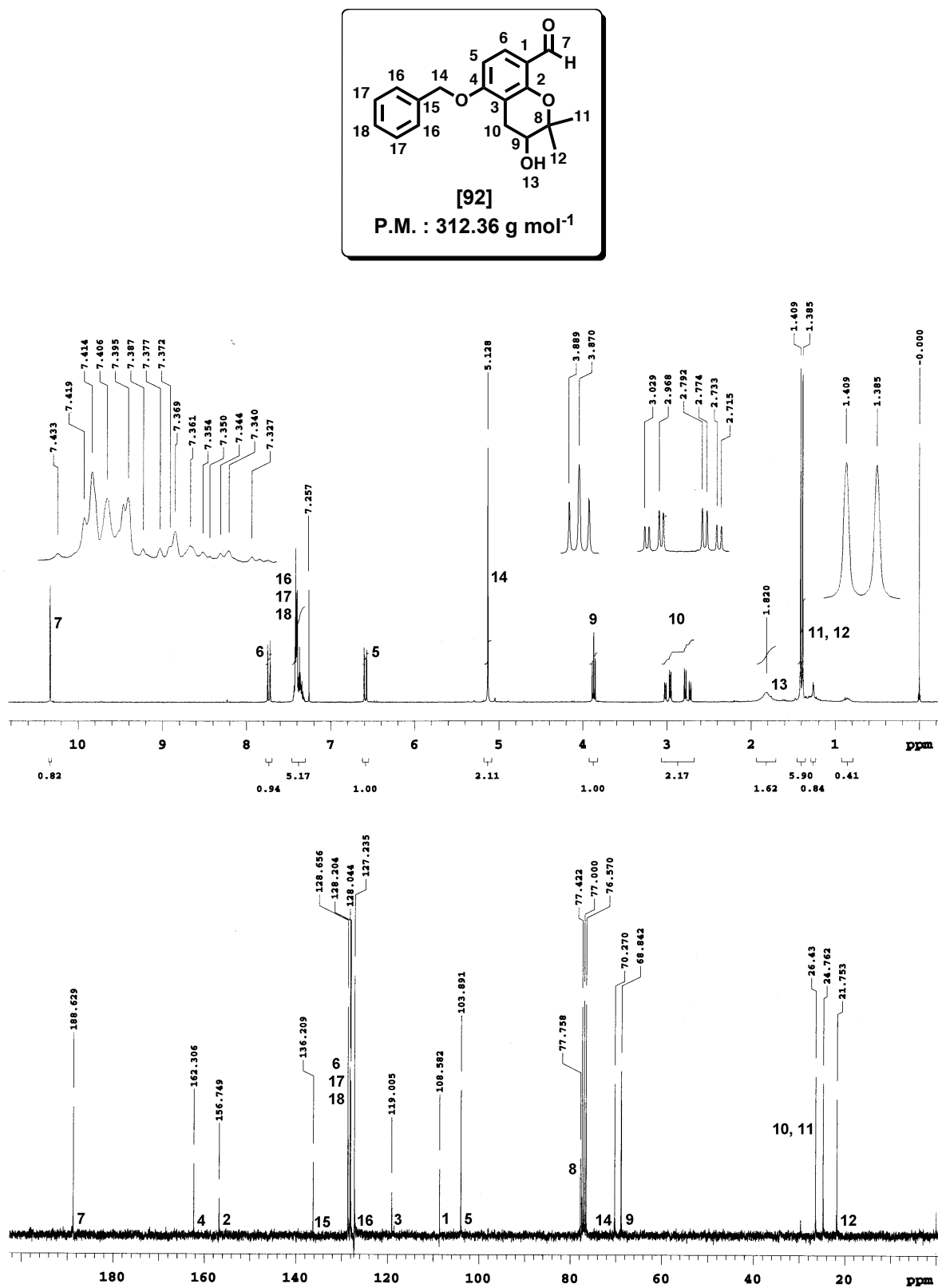


Figura 16. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 92

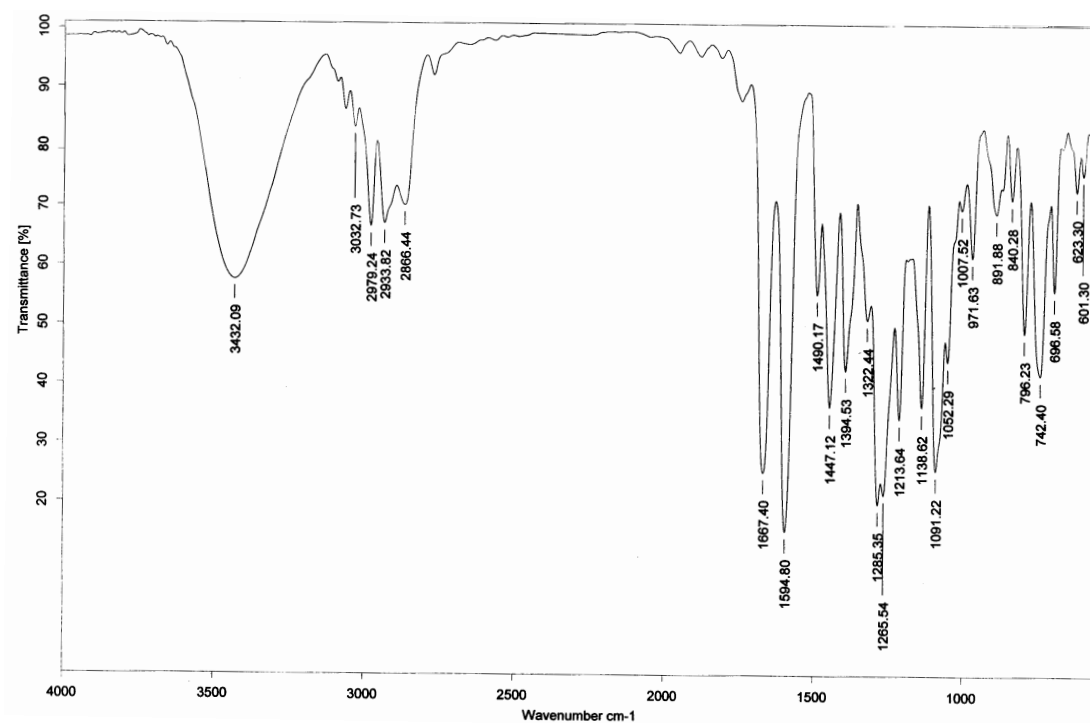


Figura 17. Espectro de IR del compuesto 92

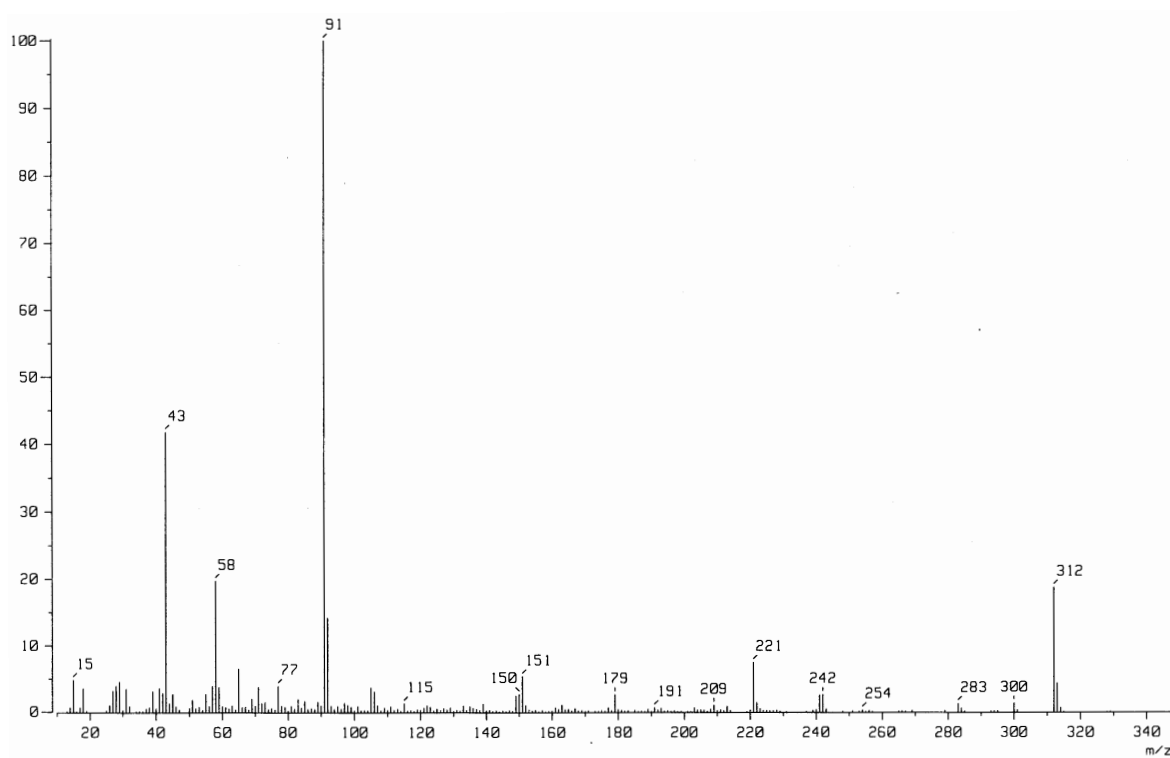


Figura 18. Espectro de masas del compuesto 92

ANEXOS

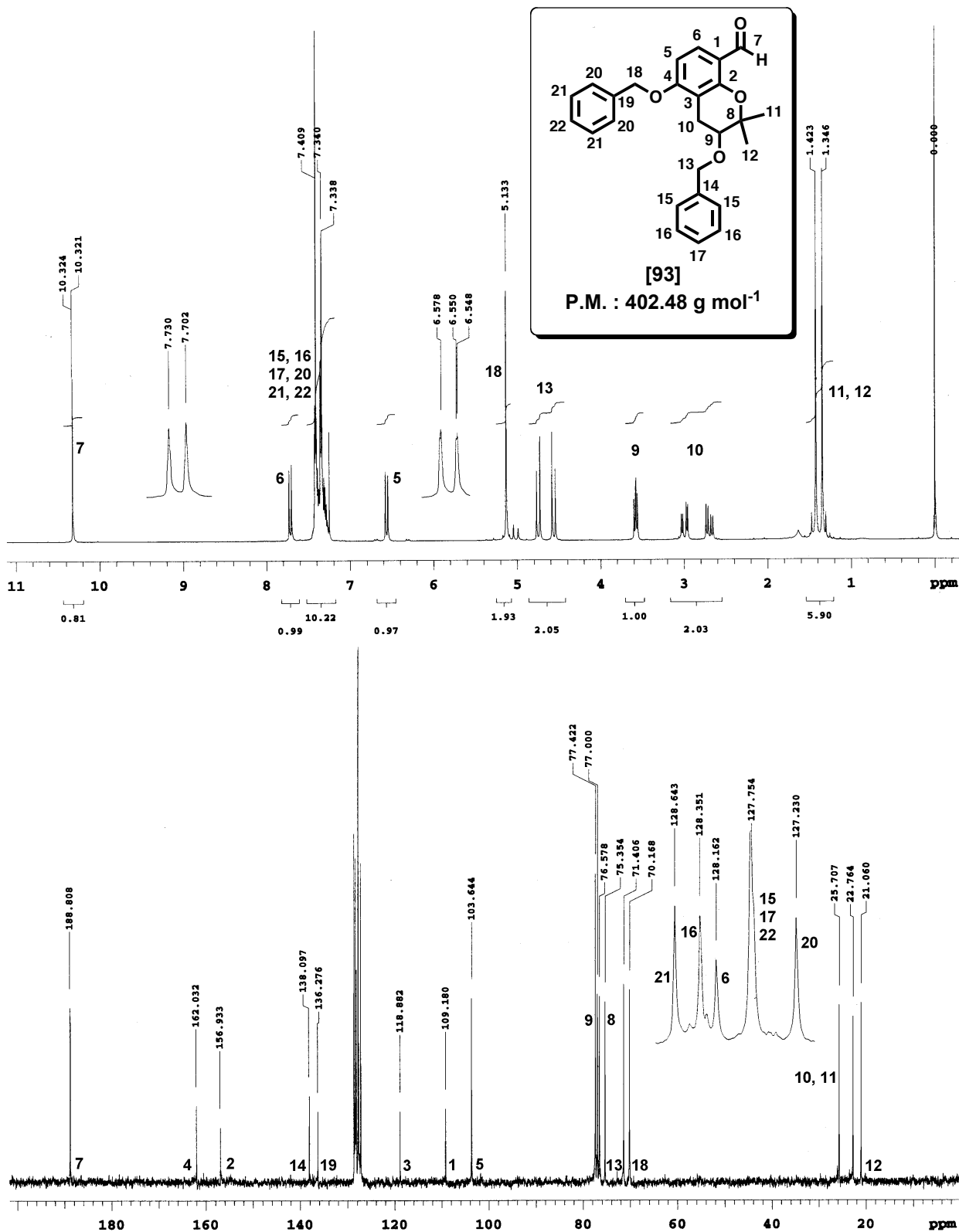


Figura 19. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 93

ANEXOS

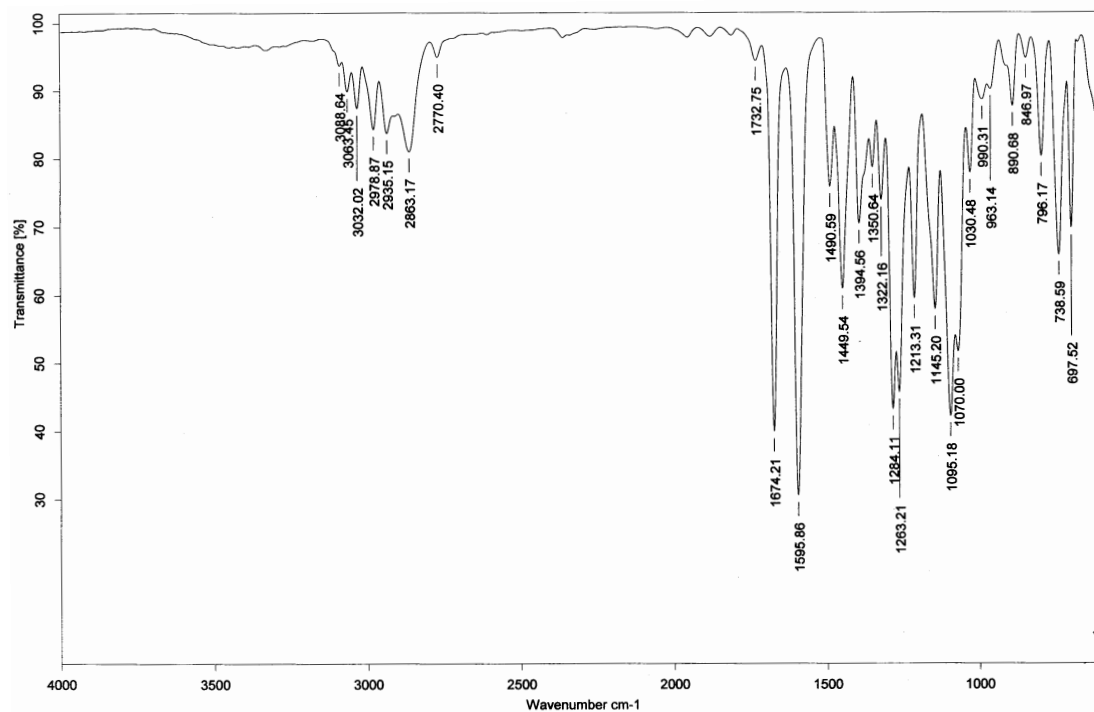


Figura 20. Espectro de IR del compuesto 93

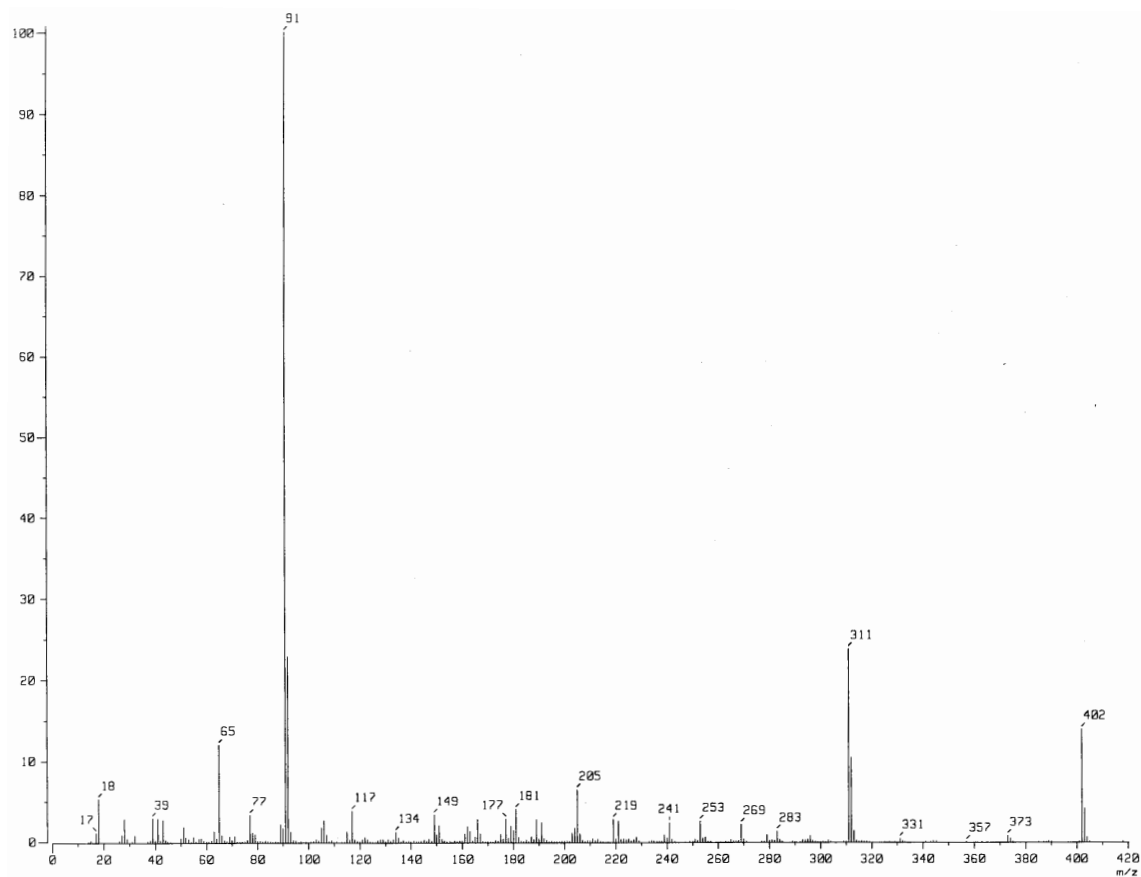


Figura 21. Espectro de masas del compuesto 93

ANEXOS

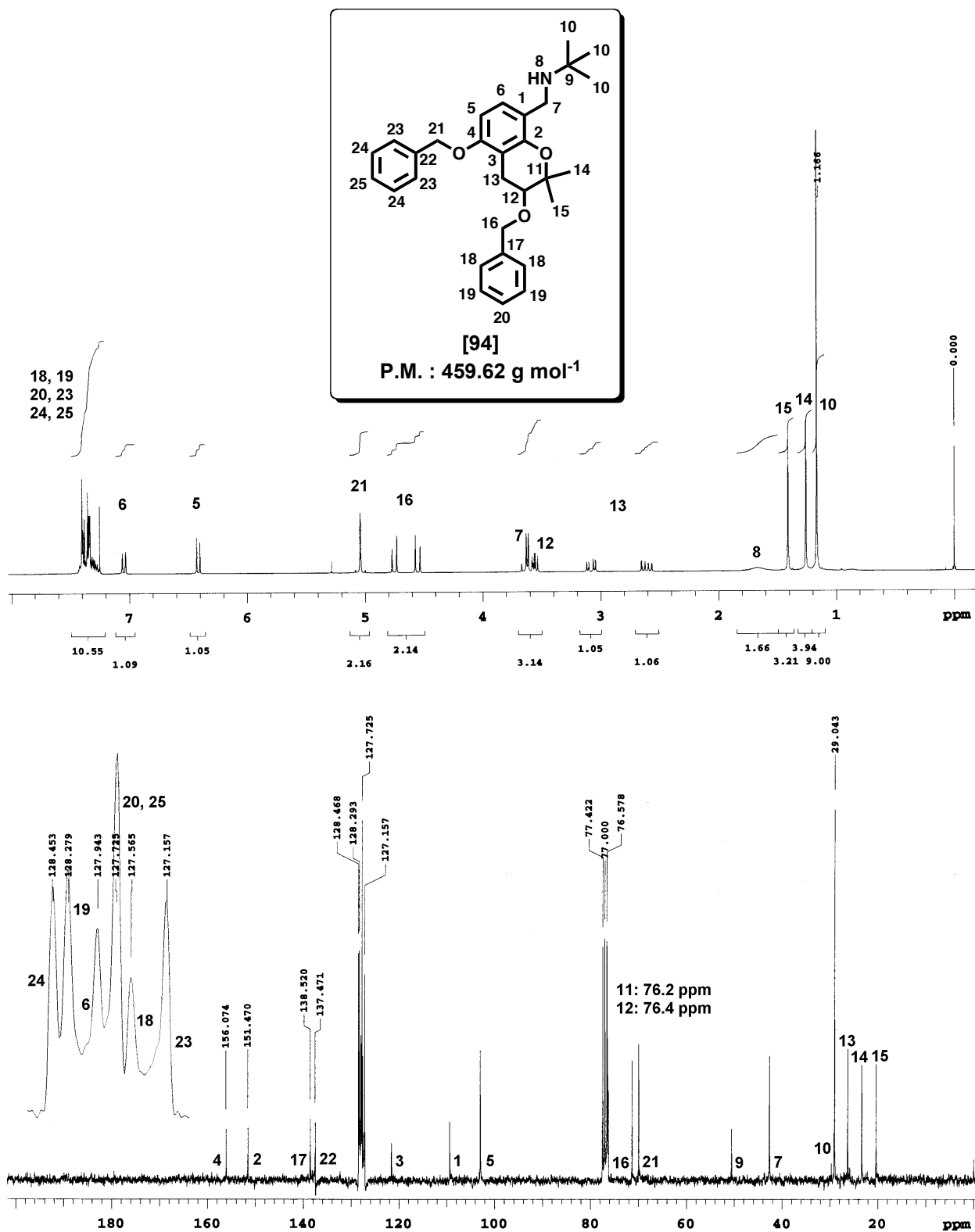


Figura 22. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 94

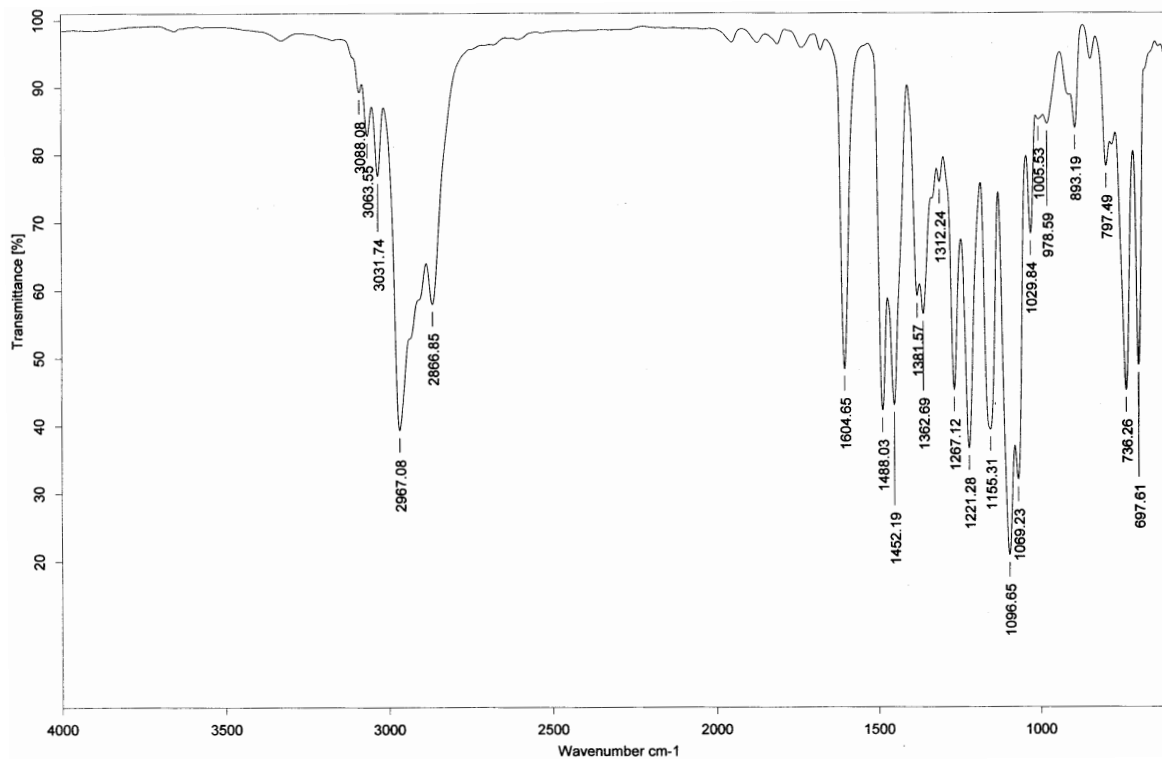


Figura 23. Espectro de IR del compuesto 94

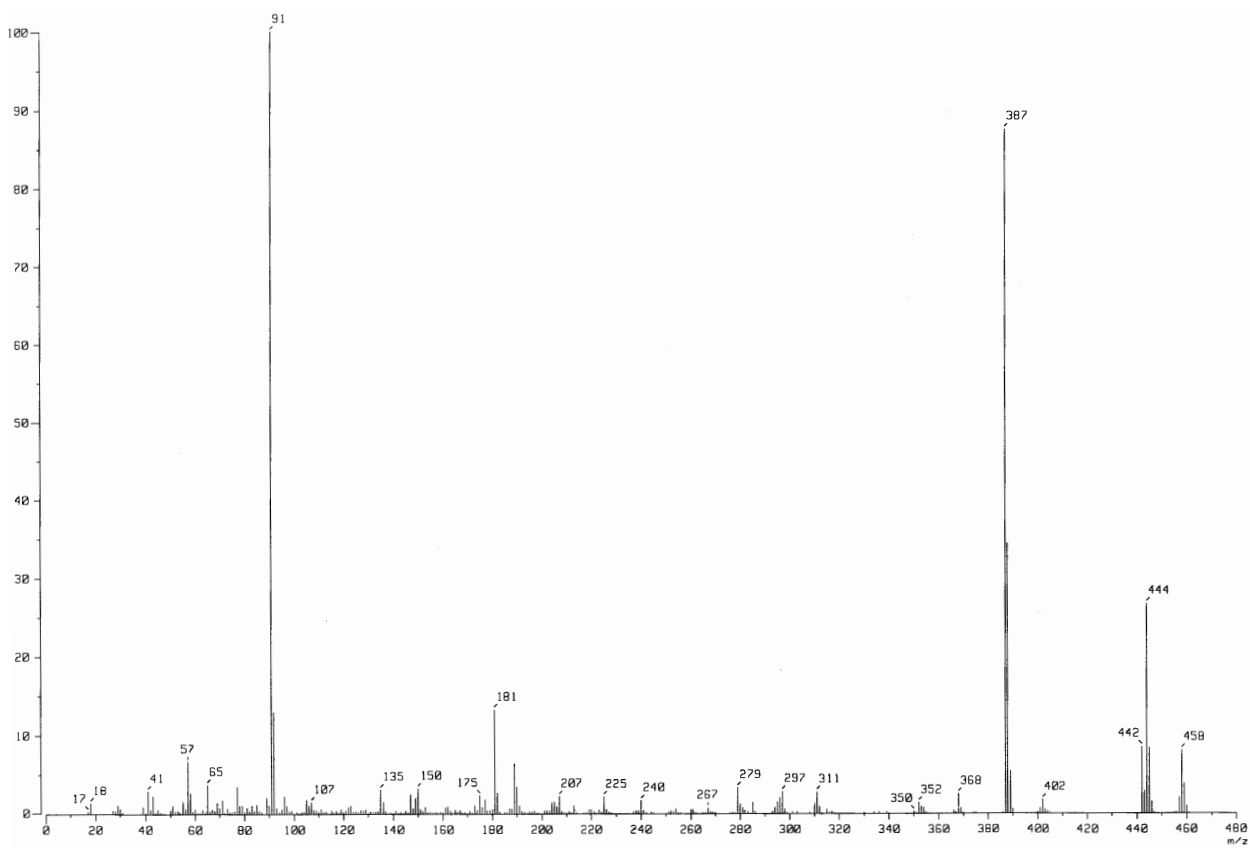


Figura 24. Espectro de masas del compuesto 94

ANEXOS

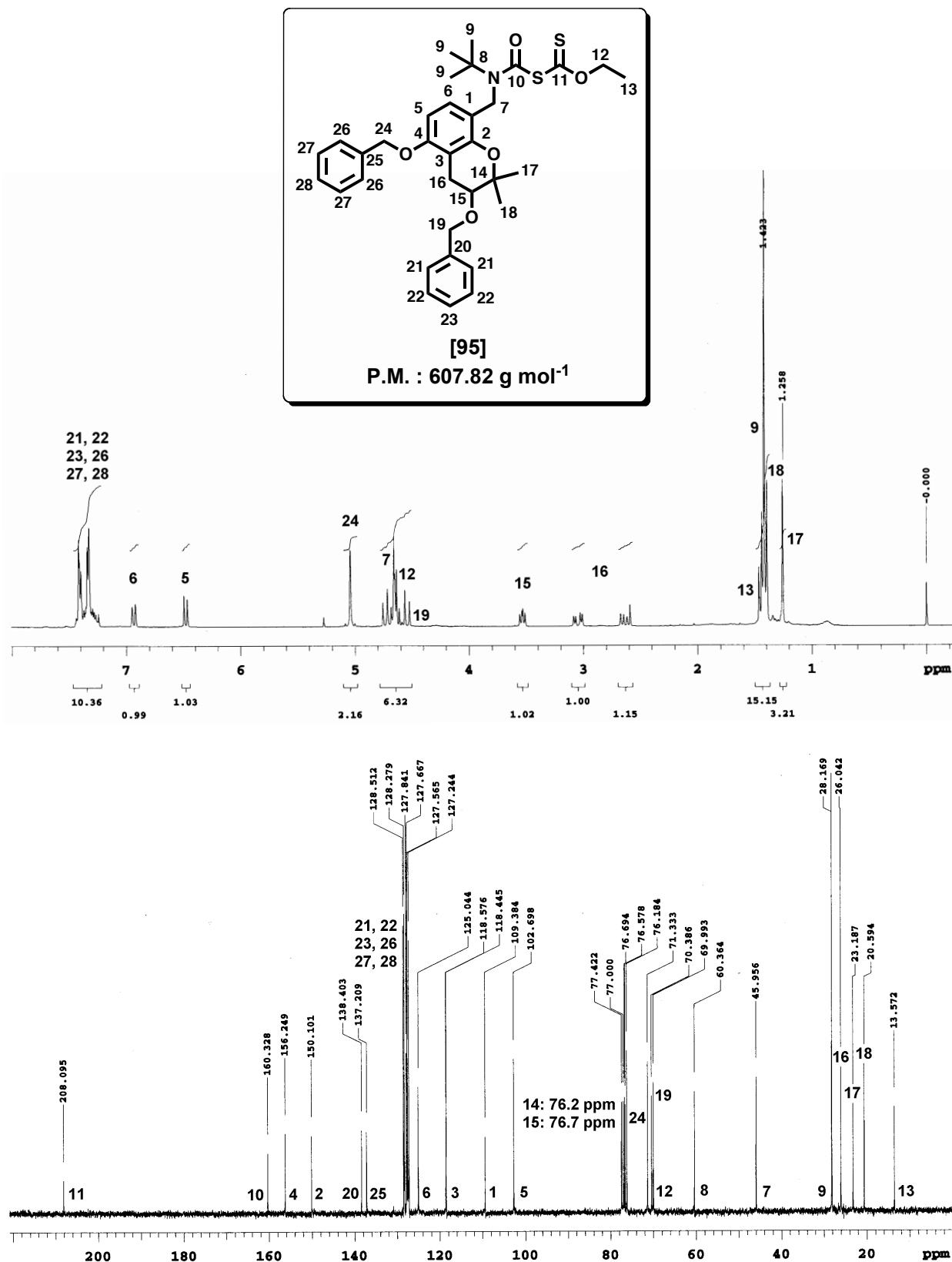


Figura 25. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 95

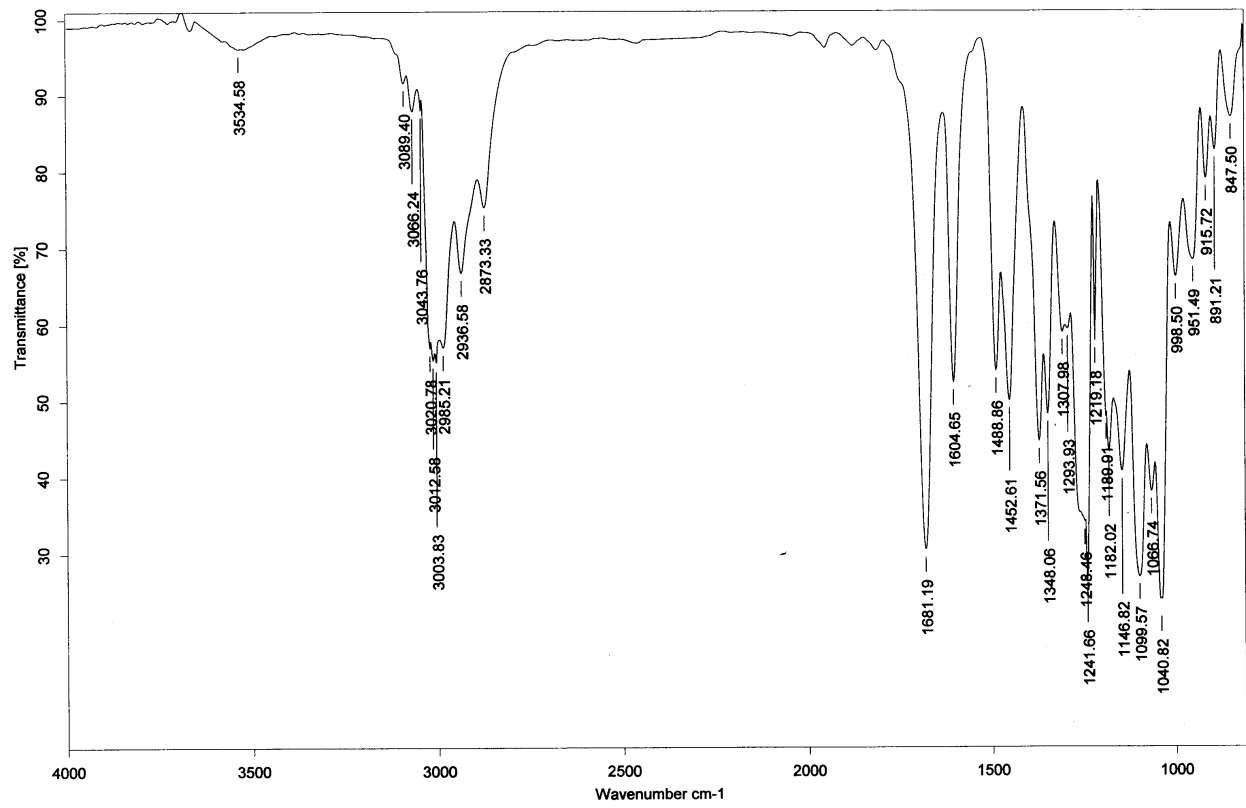


Figura 26. Espectro de IR del compuesto 95

ANEXOS

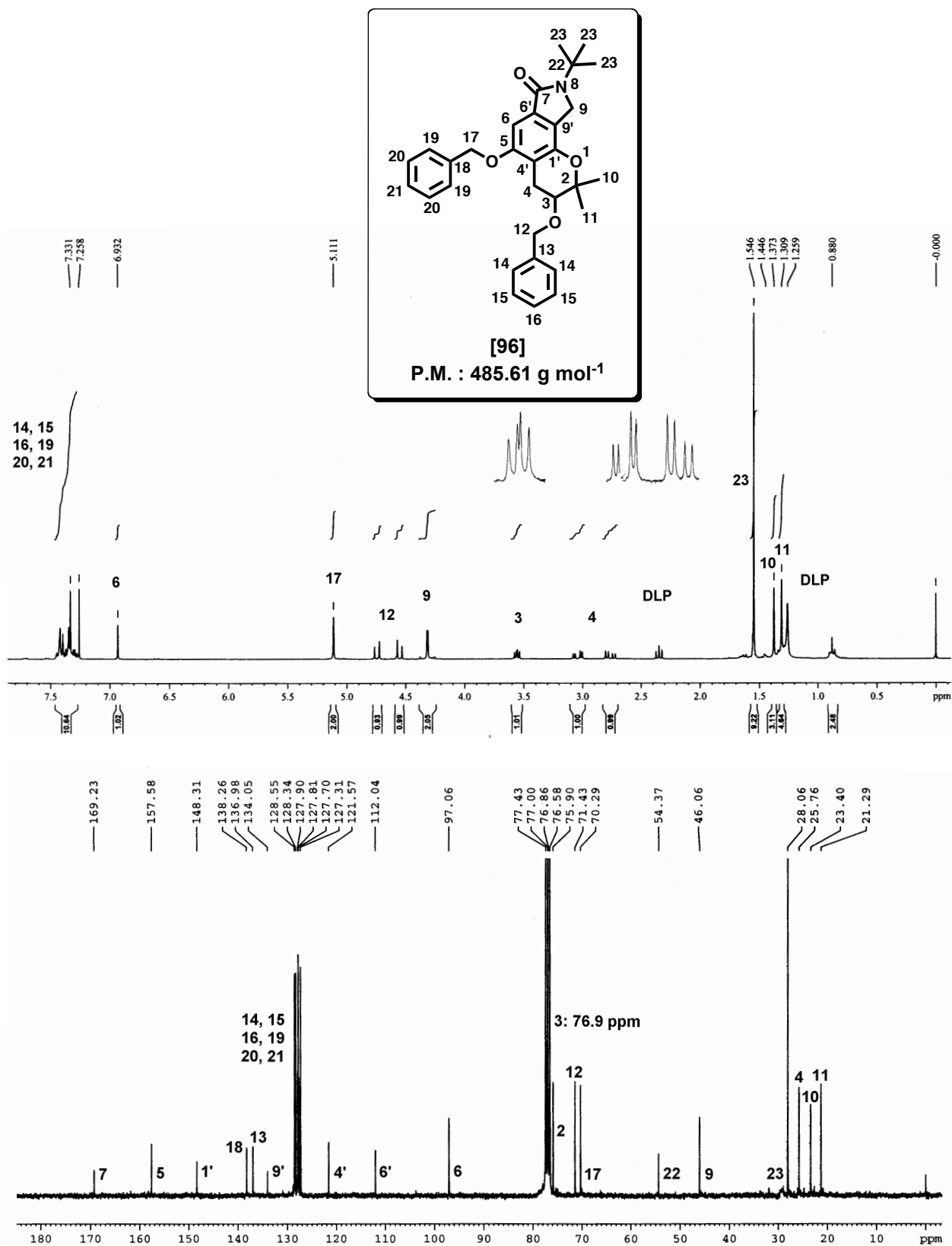


Figura 27. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 96

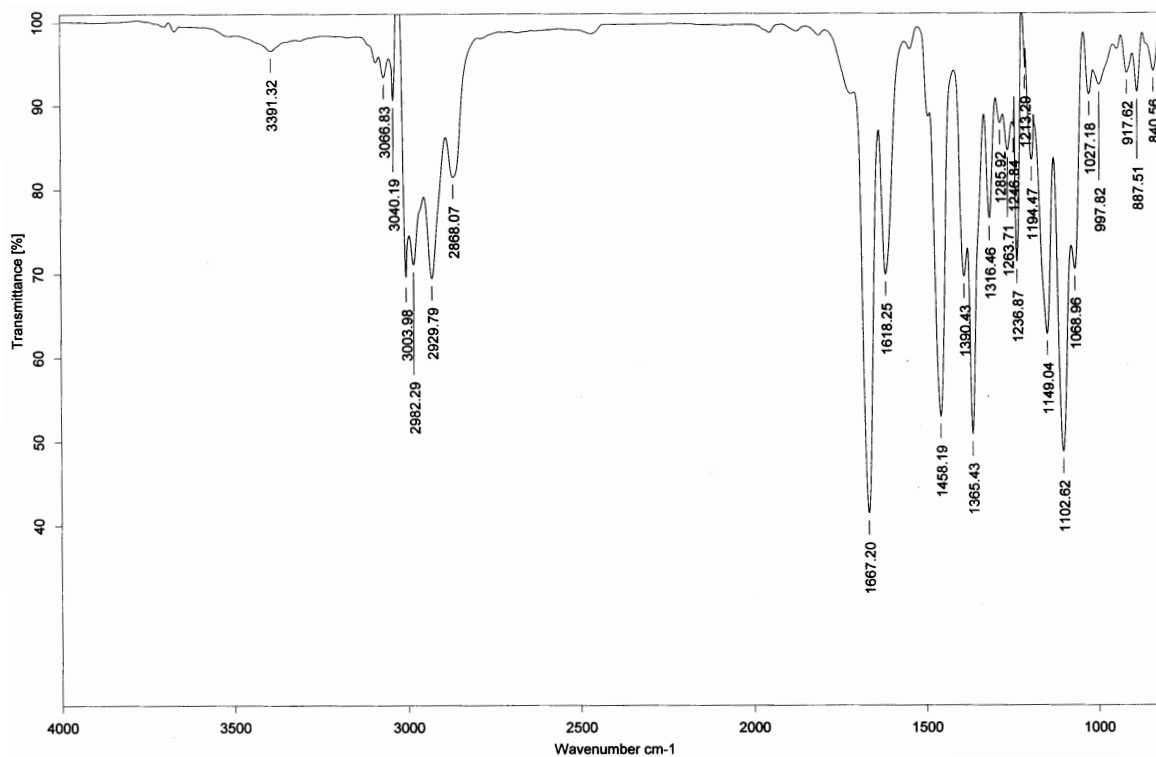


Figura 28. Espectro de IR del compuesto 96

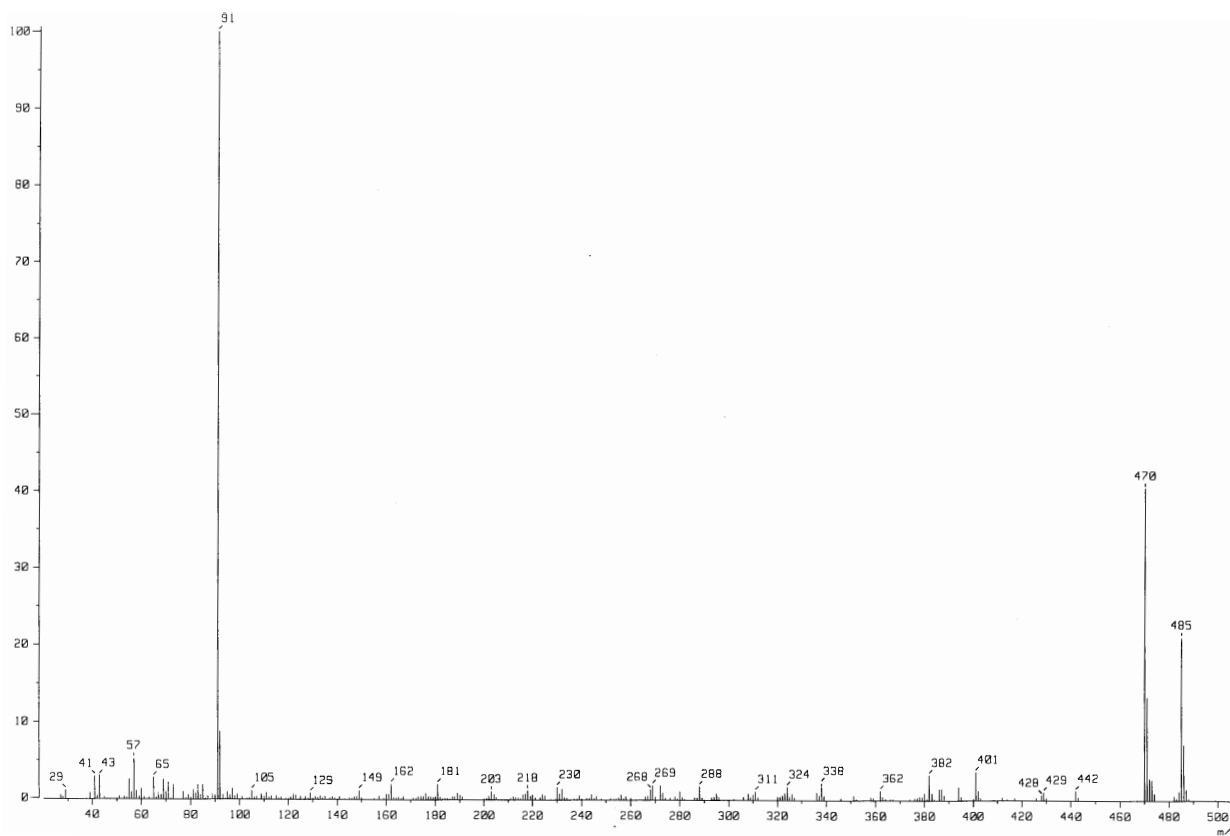


Figura 29. Espectro de masas del compuesto 96