



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

77/001  
1/1/2006

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

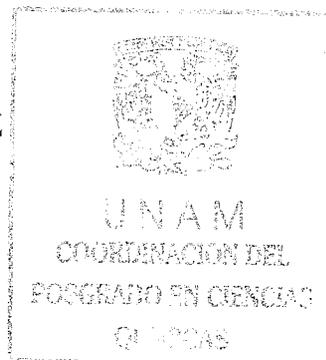
**SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS 3- SUBSTITUIDAS  
MEDIANTE LA REACCIÓN DE HECK**

**INFORME DE TRABAJO  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. FABIOLA BECERRIL JIMÉNEZ**



**Ciencias  
Químicas**

**QUÍMICA  
D.E.P.G.**

**TUTOR: DR. ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ**

**AÑO: 2006**



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.

# Índice

Introducción

Antecedentes

Objetivos

Estrategia Sintética

Resultados y Discusión

Conclusiones

Anexos

# SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS 3- SUBSTITUIDAS MEDIANTE LA REACCIÓN DE HECK

## INTRODUCCIÓN

Las isoquinolinas son un grupo importante de compuestos heterocíclicos cuya estructura está presente con frecuencia en productos de origen natural que han mostrado actividades biológicas muy variadas y algunos son usados como fármacos. La preparación de isoquinolin-3-carboxilatos de alquilo ha sido atractiva, ya que estas moléculas pueden ser usadas para la síntesis de estructuras heterocíclicas más elaboradas, tales como los antibióticos antitumorales de la familia de las tetrahydroisoquinolinas, como la bioxalomicina.<sup>1</sup>

Por otro lado, el uso de compuestos de organopaladio se ha vuelto una herramienta esencial para los químicos orgánicos sintéticos y su uso para la síntesis de compuestos heterocíclicos está ampliamente documentado.<sup>2</sup> En este trabajo, se desarrolló un procedimiento para la preparación de isoquinolonas en un solo paso mediante el uso de reacciones de acoplamiento de Heck. Una vez obtenidas las isoquinolonas, estas pueden ser convertidas a isoquinolinas fácilmente mediante procedimientos conocidos.

---

<sup>1</sup> a) Scott J.D.; Williams R.M.; *Chem.Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. b) Bernan, V.S.; Montenegro, D.A.; Korshalla, J.D.; Maiese, W.M.; Steiberg, D.A.; Greenstein, M.J. *Antibiot.* **1994**, *47*, 1417-1424. c) Xiang Z.; Luo T.; Lu K.; Cui J.; Shi X.; Fathi R.; Chen J.; Yang Z.; *Org.Lett.* **2004**, *18*, 3155-3158.

<sup>2</sup> a) Li Jie Jack; Gribble Gordon W.; *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon, 2002; Volume 20, 4-18. b) Nakamura; Yamamoto; *Chem.Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198.

## ANTECEDENTES

### 1. Importancia de los compuestos heterocíclicos

Un compuesto heterocíclico es aquél que posee una estructura cíclica con al menos dos diferentes clases de átomos en el anillo. Debido a la importancia de estos compuestos en varios aspectos de la vida cotidiana de las sociedades, el disponer de un mayor número de procedimientos que permitan su preparación, se ha convertido en un área muy activa en química orgánica.

Entre la gran variedad de posibles rutas sintéticas para la obtención de compuestos heterocíclicos, las reacciones catalizadas con un metal de transición son de las metodologías más atractivas debido a que con este tipo de reacciones se pueden construir moléculas complejas de una manera eficiente usando condiciones suaves de reacción.<sup>3</sup>

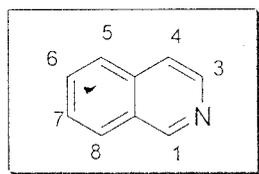
### 2. Isoquinolinas

La isoquinolina (1, Figura 1) es un compuesto heterocíclico muy importante debido a que su estructura está presente en una gran cantidad de productos de origen natural y farmacéuticos. Frecuentemente, la isoquinolina se presenta en su forma de tetrahidroisoquinolina,<sup>4</sup> tal como la emetina (2) la cual es de gran importancia medicinal como amebicida. Las tetrahidroisoquinolinas pueden ser potentes agentes citotóxicos que muestran actividad antitumoral, actividad antimicrobiana y otras propiedades biológicas dependiendo de su estructura.

<sup>3</sup> Nakamura, Yamamoto; *Chem.Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198.

<sup>4</sup> *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, Ed. Manke, R.H.F. Academic Press, 1960.





Isoquinolina 1

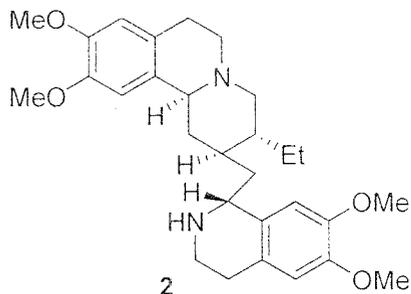


Figura 1

La narciclasina (3, Figura 2) es un agente antitumoral muy poderoso que inhibe la síntesis de la proteína eucariótica a nivel ribosomal. El compuesto 4 es una molécula utilizada para el desarrollo de inhibidores de la topoisomerasa I, y el compuesto 5 fue identificado como inhibidor de la Lck cinasa.<sup>5</sup>

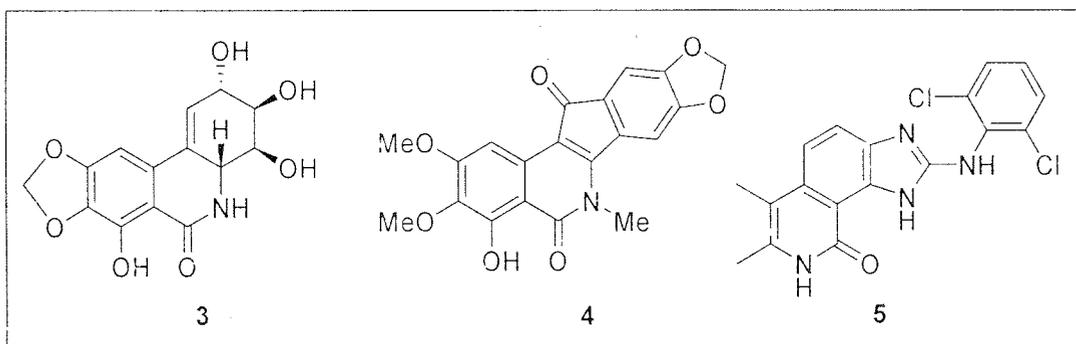


Figura 2

### 3. Síntesis de isoquinolinas

La amplia gama de propiedades mostradas por muchos derivados de isoquinolina han estimulado el desarrollo de un gran número de métodos de síntesis, dando acceso a una gran variedad de isoquinolinas naturales y hechas por el hombre. Tres rutas sintéticas importantes son la síntesis de Bischler-Napieralski, Pictet-Spengler y Pomeranz-Fritsch.<sup>6</sup>

#### *Síntesis de Bischler-Napieralski*<sup>7</sup>

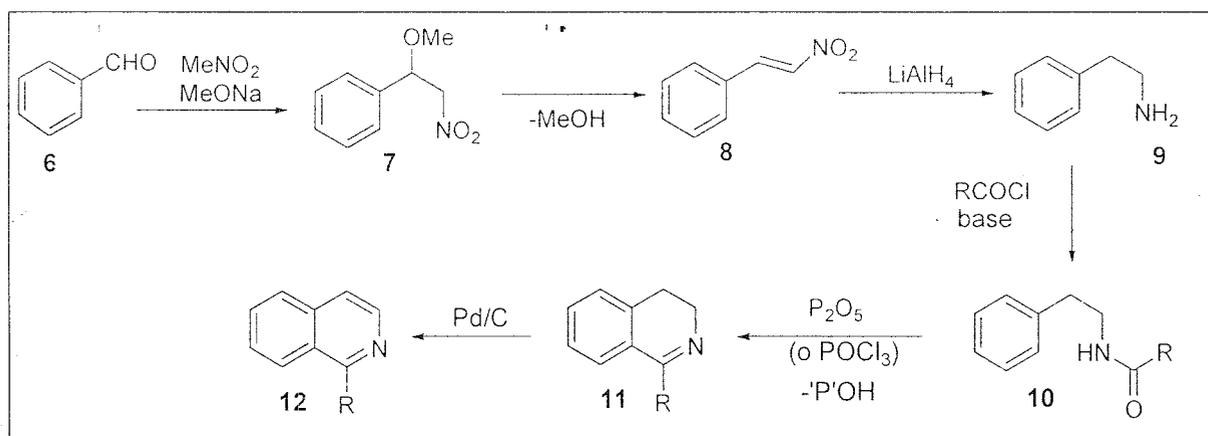
Este método es muy usado para la construcción de 3,4-dihidroisoquinolinas 1-substituidas, las cuales podrían ser oxidadas con facilidad a isoquinolinas (Esquema 1). El

<sup>5</sup> Xiang Z.;Luo T.;Lu K.;Cui J.;Shi X.;Fatni R.;Chen J.;Yang Z.; *Org.Lett.* **2004**, *18*, 3155 - 3158.

<sup>6</sup> Sainsbury M.; *Heterocyclic Chemistry*; Wiley-Interscience; Great Britain, 2002; 42-57.

<sup>7</sup> Whaley M.W.;Govindanchari T.R. *Org.React.* **1951**, *6*, 74.

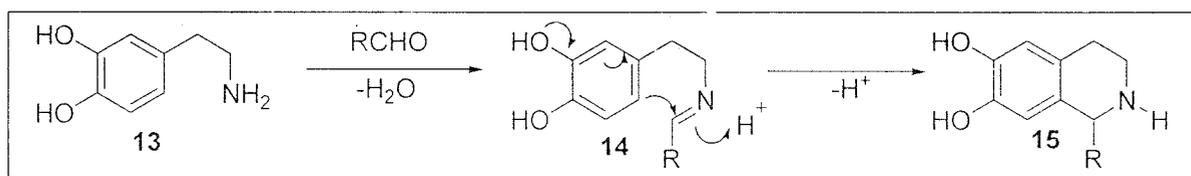
material de partida es una  $\beta$ -feniletilamina, la cual se hace reaccionar con un cloruro de acilo y una base para obtener la correspondiente amida, que después es ciclada para formar una 3,4-dihidroisoquinolina bajo tratamiento con pentóxido de fósforo u oxocloruro de fósforo.



Esquema 1

### Síntesis de Pictet-Spengler<sup>8</sup>

La síntesis de Pictet-Spengler es una metodología muy usada para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (Esquema 2), que consiste en la condensación entre una  $\beta$ -feniletilamina y un aldehído.



Esquema 2

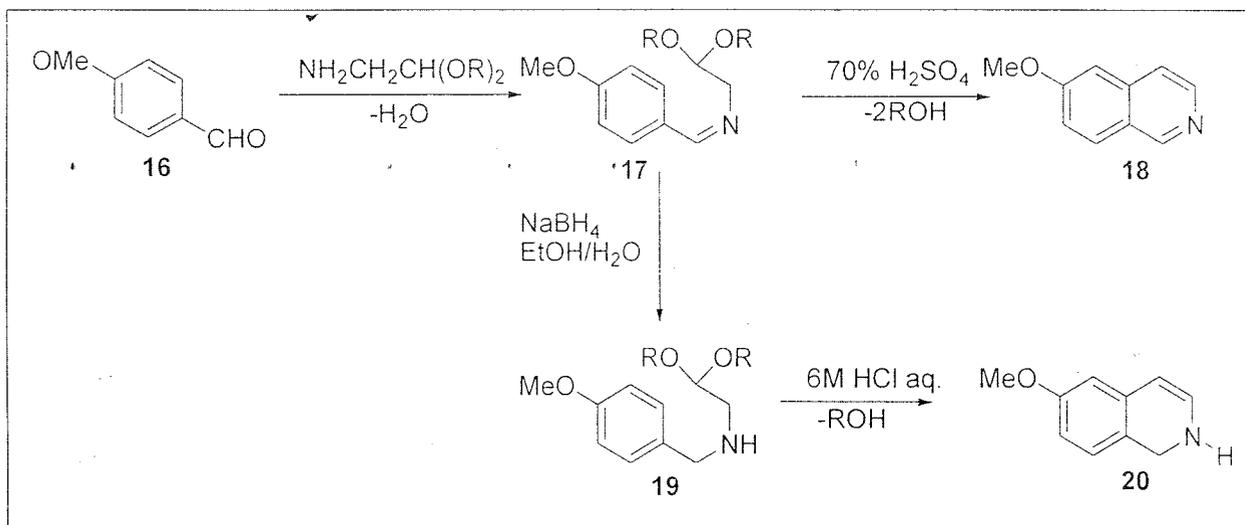
### Síntesis de Pomeranz-Fritsch<sup>9</sup>

El material de partida es un aldehído aromático y un amino dialquil acetal, los cuales forman una imina. Este último compuesto es ciclado directamente bajo condiciones severas y ácidas para obtener la isoquinolina (Esquema 3). Una limitación de esta síntesis es la posible hidrólisis de la imina **17** bajo las condiciones de reacción, por lo que se ha

<sup>8</sup> Whaley M.W.; Govindanchari T.R. *Org.React.* **1951**, 6, 151.

<sup>9</sup> Gensler W.J. *Org.React.* **1951**, 6, 191.

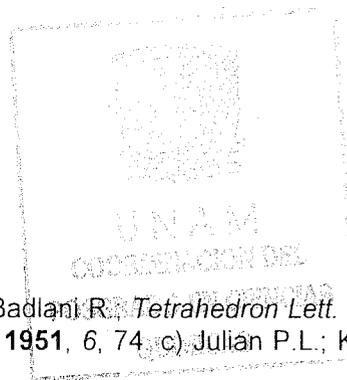
desarrollado una modificación a la síntesis original que consiste en reducir la imina (17 a 19, Esquema 3) para evitar la hidrólisis.

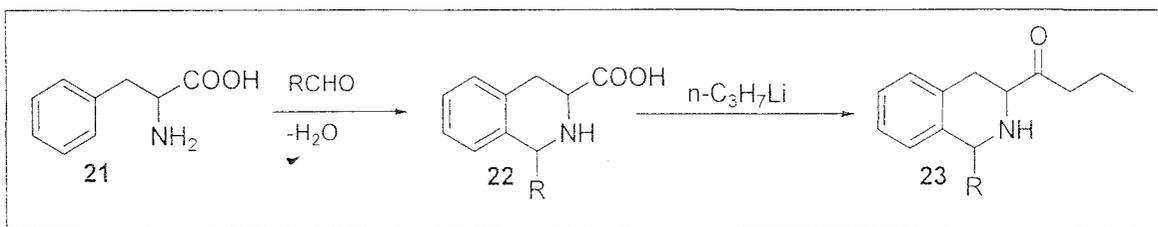


#### 4. Isoquinolinas 3-acil sustituidas

El método reportado más empleado para la síntesis de isoquinolin-3-carboxilatos hace uso de la reacción de Pictet-Spengler,<sup>10</sup> la cual involucra un ataque electrofílico sobre un anillo de benceno y se facilita con grupos electrodonadores en el anillo aromático, sin embargo, las condiciones ácidas o condiciones deshidratantes necesarias para formar el anillo de isoquinolina son una desventaja (Esquema 4). Con el fin de superar estas limitaciones, se han desarrollado métodos que no dependan de ataques electrofílicos sobre un anillo aromático.

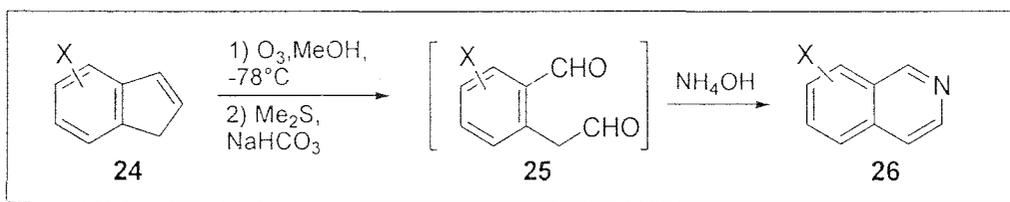
<sup>10</sup> a) Hiebl J.; Kollmann H.; Levinson S.H.; Offen P.; Shetzline S.; Badlan R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7935-7938. b) Whaley M.W.; Govindanchari T.R. *Org. React.* **1951**, 6, 74. c) Julian P.L.; Karpel W.J.; Magnani A.; Meyer E.W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 180.





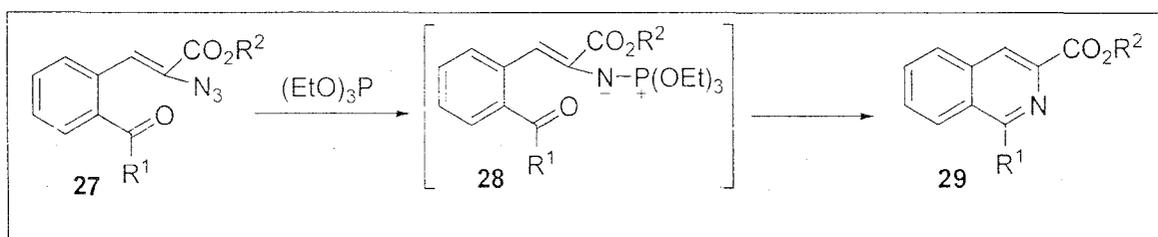
Esquema 4

Otro de los métodos reportados en la literatura es la ozonólisis de derivados de indeno 24 para producir derivados de homoftalaldehído 25, los cuales mediante el tratamiento con amoníaco acuoso producen las isoquinolinas deseadas (Esquema 5); sin embargo, este método es un poco limitado debido a la disponibilidad del indeno.<sup>11</sup>



Esquema 5

Otro método se basa en una reacción intramolecular aza-Wittig, pero es limitado debido a la cantidad de pasos necesarios para preparar los azidocinamatos 27 a partir de 1,2-dicarboxaldehídos y la dificultad de manejar los azido compuestos en gran escala (Esquema 6).<sup>12</sup>

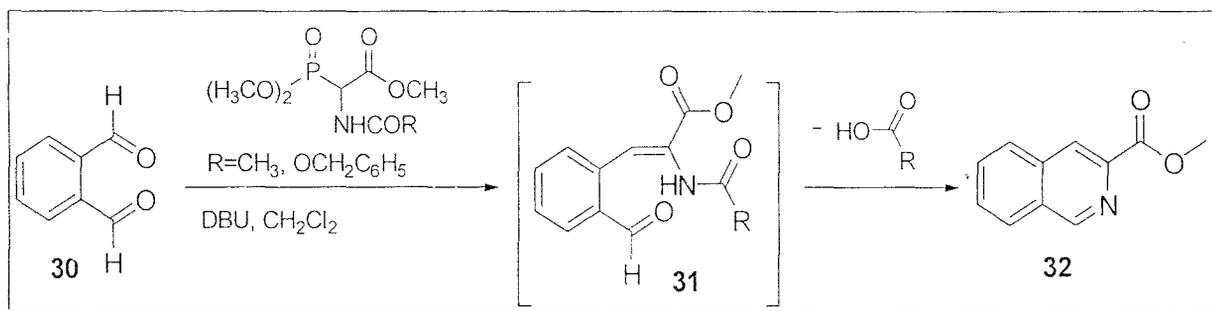


Esquema 6

<sup>11</sup> a) Miller, R.B.; Frincke, J.M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5312-5315. b) Hiebl J.; Kollmann H.; Levinson S.H.; Offen P.; Shetzline S.; Badlani R.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7935-7938.

<sup>12</sup> a) Hickey, D.M.B.; MacKenzie, A.R.; Moody, C.J.; Rees, C.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 921-926. b) Hickey, D.M.B.; MacKenzie, A.R.; Moody, C.J.; Rees, C.W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 776-777. c) Hiebl J.; Kollmann H.; Levinson S.H.; Offen P.; Shetzline S.; Badlani R.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7935-7938.

Un método más reciente para la obtención de isoquinolin-3-carboxilatos es a partir de 1,2-dialdehídos aromáticos **30** y derivados de glicina protegidos (Esquema 7).<sup>13</sup> Se sugiere que se lleva a cabo una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en solo uno de los grupos aldehído debido al impedimento estérico y posteriormente se lleva a cabo una heterociclación a partir de la *Z*-enamida obtenida **31** y el otro grupo aldehído para formar la isoquinolina **32** (Esquema 7).



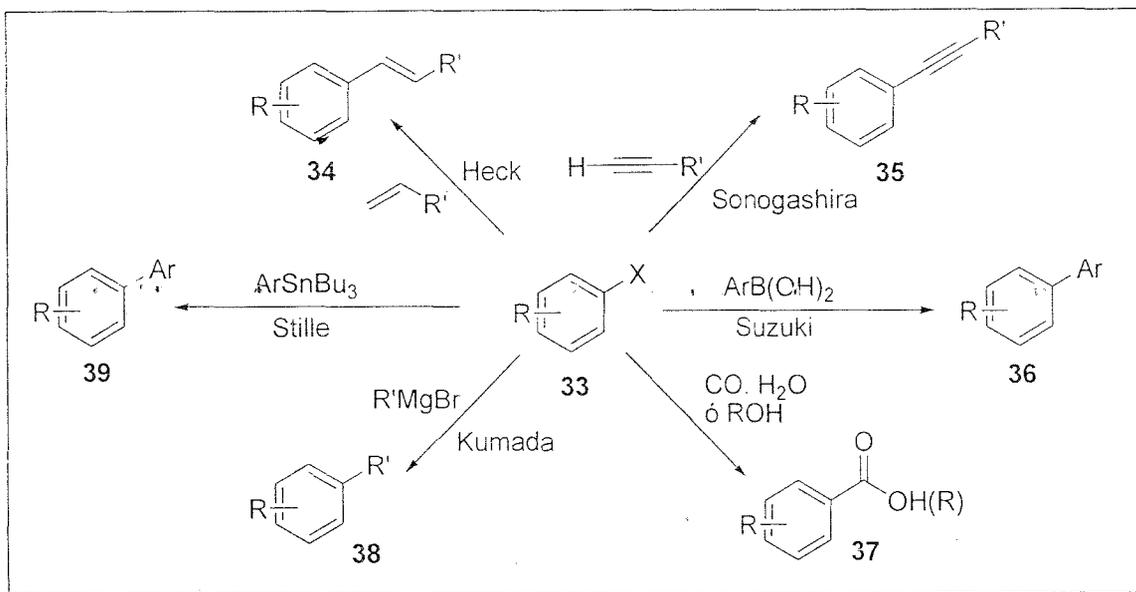
Esquema 7

## 5. Reacciones de acoplamiento mediadas por paladio (Pd)

Las reacciones de acoplamiento de halogenuros de arilo y vinilo para formar enlaces C-C, han llegado a ser unas de las herramientas más utilizadas y más poderosas en síntesis orgánica. Entre la gran cantidad de compuestos con metales de transición, los complejos de paladio ocupan un lugar importante en los métodos modernos de síntesis, algunas de las reacciones más importantes se encuentran representadas en el Esquema 8. Dependiendo de las condiciones de reacción, los halogenuros de arilo pueden ser transformados en ácidos carboxílicos, ésteres o amidas en un proceso de carbonilación. La olefinación de halogenuros de arilo (Reacción de Heck), produce olefinas funcionalizadas. En la reacción de Suzuki, se obtienen derivados bifenilo y en la reacción de Sonogashira se obtienen alquinos fenilados.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Hiebl J.; Kollmann H.; Levinson S.H.; Offen P.; Shetzline S.; Badlani R.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7935-7938.

<sup>14</sup> Trzeciak A.M.; Ziolkowski J.J.; *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308-2322.



Esquema 8

### Reacción de Heck

El acoplamiento de organohalogenuros (o triflatos) con olefinas utilizando paladio como catalizador fue descubierto por Richard F. Heck en los 60's y desde entonces ha sido un tema de gran interés. El acoplamiento entre un halogenuro de arilo, heterocíclico, bencílico o vinílico y una olefina, típicamente se lleva a cabo utilizando una fuente de paladio, un ligante, una base y generalmente un disolvente polar aprótico tal como DMF o acetonitrilo. Algunos de los ligantes más efectivos en la reacción de Heck son fosfinas monodentadas y bidentadas, así como derivados de la 1,10-fenantrolina.

La presencia de una base es necesaria para transformar  $L_2Pd(H)X$  en el complejo de partida  $L_2Pd(0)$  y cerrar así el ciclo catalítico. Las bases típicas son trialkilaminas ( $Et_3N$ ,  $iPr_2NEt$ , etc.) o sales inorgánicas ( $AcONa$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  etc.); sin embargo también se han obtenido buenos resultados usando una esponja de protones o sales de  $Tl(I)$  o  $Ag(I)$ .<sup>15</sup>

<sup>15</sup> W. Cabri; I. Candian; *Acc.Chem.Res.* 1995, 28, 2-7.

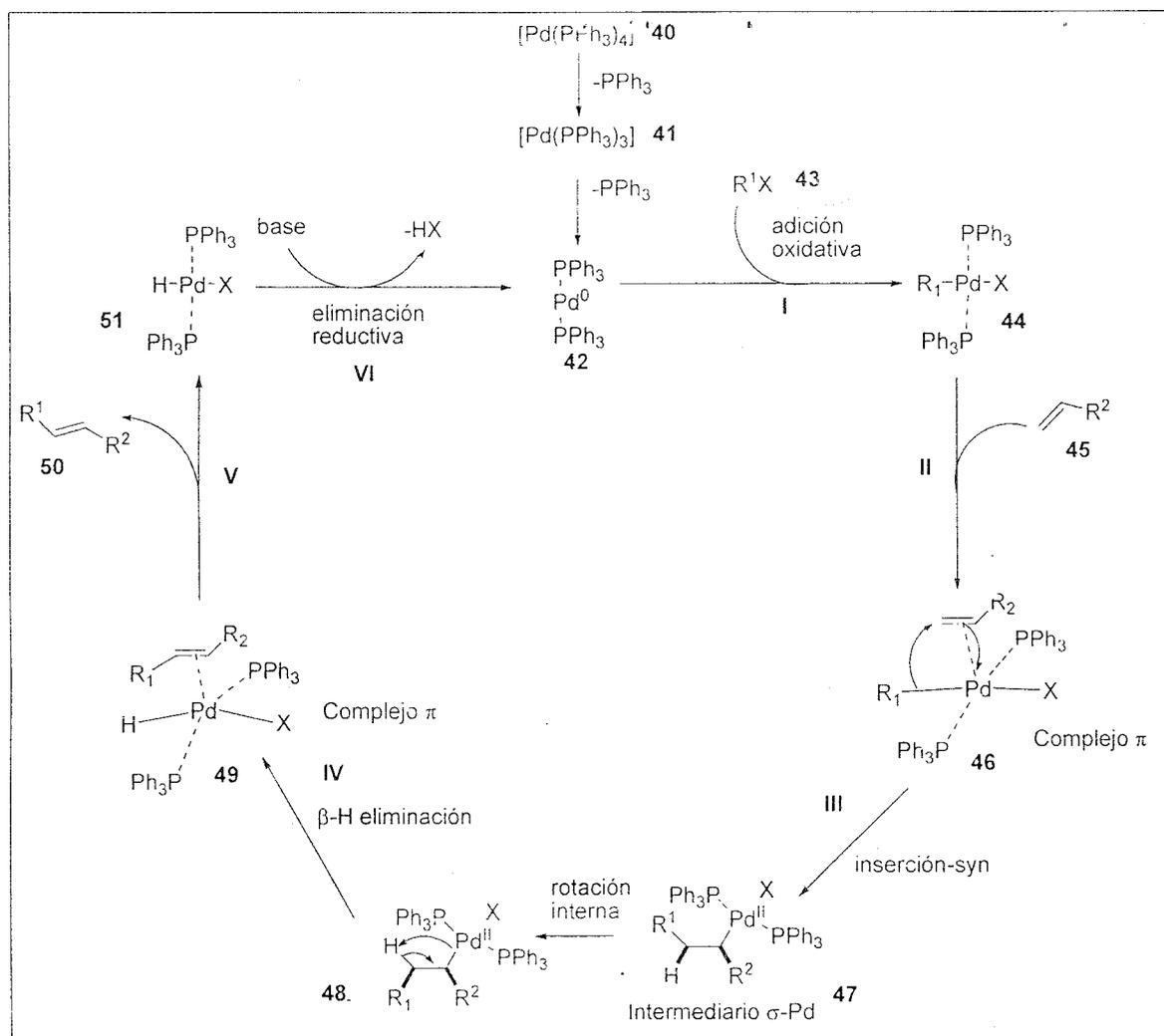
Una elección cuidadosa de sustratos y el uso de buenas condiciones de reacción permite que se lleven a cabo reacciones consecutivas en una sola operación y como resultado, este tipo de reacciones abre la puerta a una gran variedad de rutas elegantes y convergentes para sintetizar moléculas estructuralmente complejas. Una de las ventajas de esta reacción es su excelente selectividad para obtener olefinas *trans*.

### Mecanismo de la reacción de Heck

El ciclo catalítico más aceptado es aquel en donde se asume que especies de Pd(0) (14-electrones) coordinadas con ligantes débilmente donadores de electrones (e.g. fosfinas terciarias) son el complejo catalítico activo el cual generalmente es formado *in situ*. Como ejemplo, el tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (**40**, Esquema 9) se encuentra en solución en forma del complejo tris(trifenilfosfina)paladio (0) (**41**) y después de la pérdida endergónica de una segunda molécula de trifenilfosfina, se genera la especie catalíticamente activa (bis(trifenilfosfina) paladio (0)) (**42**). Sin embargo, las sales de paladio (II) como acetato de paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), las cuales son reducidas en el medio de reacción, son comúnmente las más usadas.

En el primer paso del ciclo catalítico (I, Esquema 9) se lleva a cabo una adición oxidativa del haloalqueno o haloareno **43** al complejo bis(trifenilfosfina) paladio (0) (**42**), generando un complejo de paladio (II) **44**. En el siguiente paso (II), la molécula de alqueno **45** se coordina formando el complejo  $\pi$  **46**, en donde ambos ligantes adoptan la orientación *cis* necesaria para la inserción del alqueno en el enlace  $\sigma$ -alquencil o  $\sigma$ -aril paladio. Posteriormente, en el paso III el alqueno se inserta en el enlace  $\sigma$ -alquencil o  $\sigma$ -aril paladio para originar un complejo  $\sigma$ -alquil paladio mediante un estado de transición de cuatro centros para producir **47**. Después de la adición *cis* del alqueno, se lleva a cabo una  $\beta$ -eliminación de H (paso IV), la cual solo puede ocurrir después de una rotación interna, ya que es esencial una orientación *syn* de un hidrógeno  $\beta$  para que se lleve a

cabo la eliminación. Una vez que se llevó a cabo la  $\beta$ -eliminación, se forma de nuevo un complejo  $\pi$  **49** a partir del cual se libera la olefina y se forma el hidruro de paladio **51** (paso V). Por último, en el paso VI, el catalizador **42** es regenerado después de la eliminación reductiva de HX en la presencia de una base.<sup>16</sup>



Esquema 9

Recientemente, Amatore y Jutand han obtenido evidencias experimentales de la existencia de una versión aniónica del ciclo catalítico de la reacción de Heck.<sup>17</sup> El ciclo es similar al discutido anteriormente, excepto que especies aniónicas pentacoordinadas de

<sup>16</sup> a) Meijere A.; Meyer F.E.; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411. b) W. Cabri; I. Candian; *Acc.Chem.Res.* **1995**, *28*, 2-7. c) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/heck-reaction.shtml> (revisado en Mayo 2006)

<sup>17</sup> a) Phan Nam T.S.; Van Der Sluys M.; Jones C.W.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679. b) Beletskaya I.; Cheprakov A.; *Chem. Rev.* **2000**, *8*, 3009-3066.

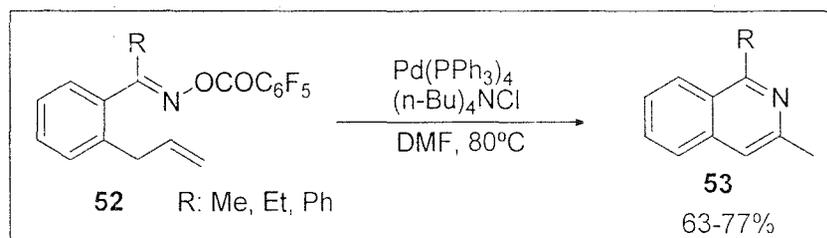
Pd(II) se proponen como intermediarios importantes. En la práctica, se cree que las reacciones de Heck a altas temperaturas siguen el ciclo mecanístico de Amatore/Jutand.

Como consecuencia de la estabilidad de algunos complejos paladacilo en la reacción de Heck, Shaw ha propuesto un nuevo ciclo catalítico que involucra a especies de Pd(II)-Pd(IV).<sup>18</sup>

La reacción de Heck es atractiva desde el punto de vista sintético debido a que su alta quimioselectividad y condiciones suaves de reacción están asociadas con la baja toxicidad y costo de los reactivos.

## 6. Síntesis de isoquinolinas a partir de la Reacción de Heck

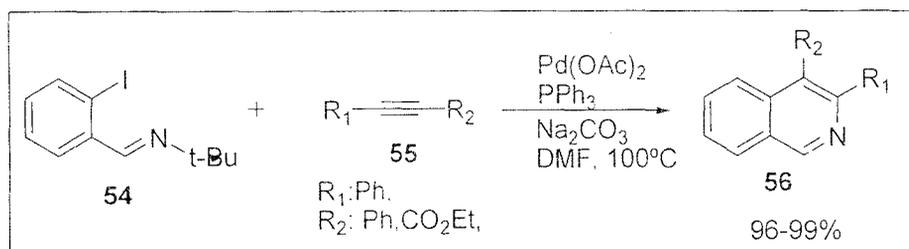
Narasaka y colaboradores<sup>19</sup> han reportado la reacción amino-Heck, la cual procede a través de la ruptura de un enlace N-O de derivados de oxima. Mediante este método, se han sintetizado varios tipos de heterociclos de nitrógeno como pirroles, piridinas e isoquinolinas (Esquema 10).



Larock y colaboradores<sup>19</sup> reportaron la reacción entre una yodo imina **54** y un acetileno **55** (Esquema 11), usando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador para la obtención de isoquinolinas con rendimientos del 96-99%.

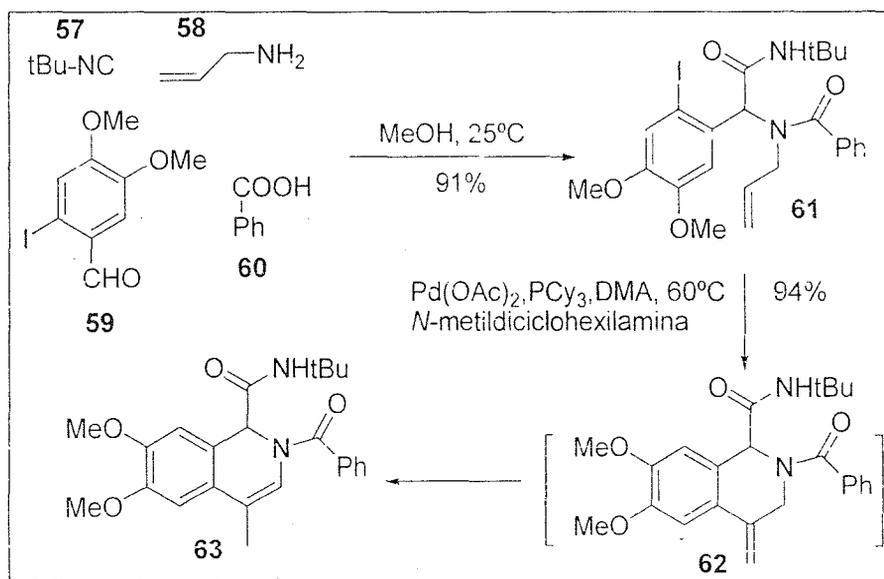
<sup>18</sup> a) Phan Nam T.S.; Van Der Sluys M.; Jones C.W.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609-679. b) Beletskaya I.; Cheprakov A.; *Chem. Rev.* **2000**, 8, 3009-3066.

<sup>19</sup> Nakamura; Yamamoto; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127-2198.



Esquema 11

Finalmente, Xiang y colaboradores<sup>20</sup> reportaron la síntesis de isoquinolinas empleando la reacción de Ugi y una reacción intramolecular de Heck. En la reacción de Ugi se requiere de una amina **58**, un aldehído **59**, un ácido carboxílico **60** y un isocianato **57**, los cuales reaccionan para obtener diversas  $\alpha$ -acilamino amidas **61**, las cuales reaccionan posteriormente mediante una reacción de Heck intramolecular y una isomerización del doble enlace para obtener la isoquinolina (Esquema 12).



Esquema 12

Una vez realizada una extensa investigación bibliográfica sobre la síntesis de isoquinolinas 3-acil substituidas a partir de materias primas fácilmente accesibles, se observó que hasta el momento no existe algún método sencillo reportado para su

<sup>20</sup> Xiang Z.; Luo T.; Lu K.; Cui J.; Shi X.; Fathi R.; Chen J.; Yang Z.; *Org. Lett.* **2004**, *18*, 3155-3158.

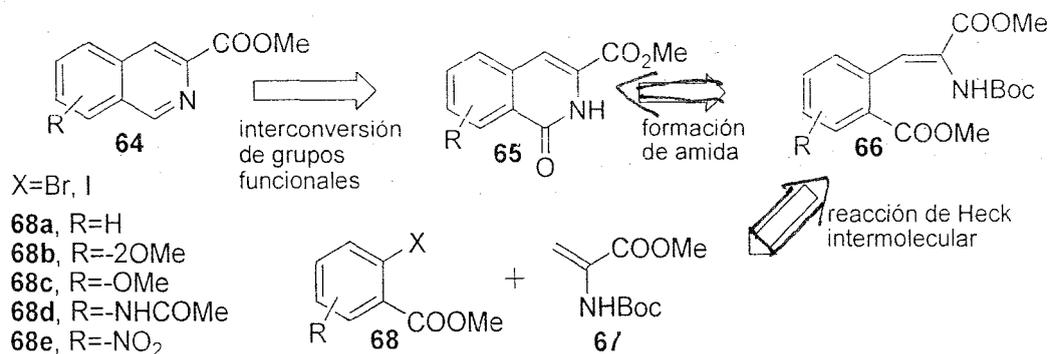
obtención; por este motivo y teniendo presentes las limitaciones de los procedimientos reportados en la literatura, se decidió proponer el uso de la reacción de Heck como un método sencillo para la síntesis de isoquinolinas 3-substituidas. Este tipo de isoquinolinas pueden ser usadas para la síntesis de moléculas más complejas, las cuales a su vez pueden ser útiles para la obtención de fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades.

## OBJETIVOS

- Realizar la síntesis de isoquinolinas 3-substituidas mediante el uso de la reacción de Heck.
- Optimizar la reacción de Heck usando diferentes condiciones de reacción.

## ESTRATEGIA SINTÉTICA

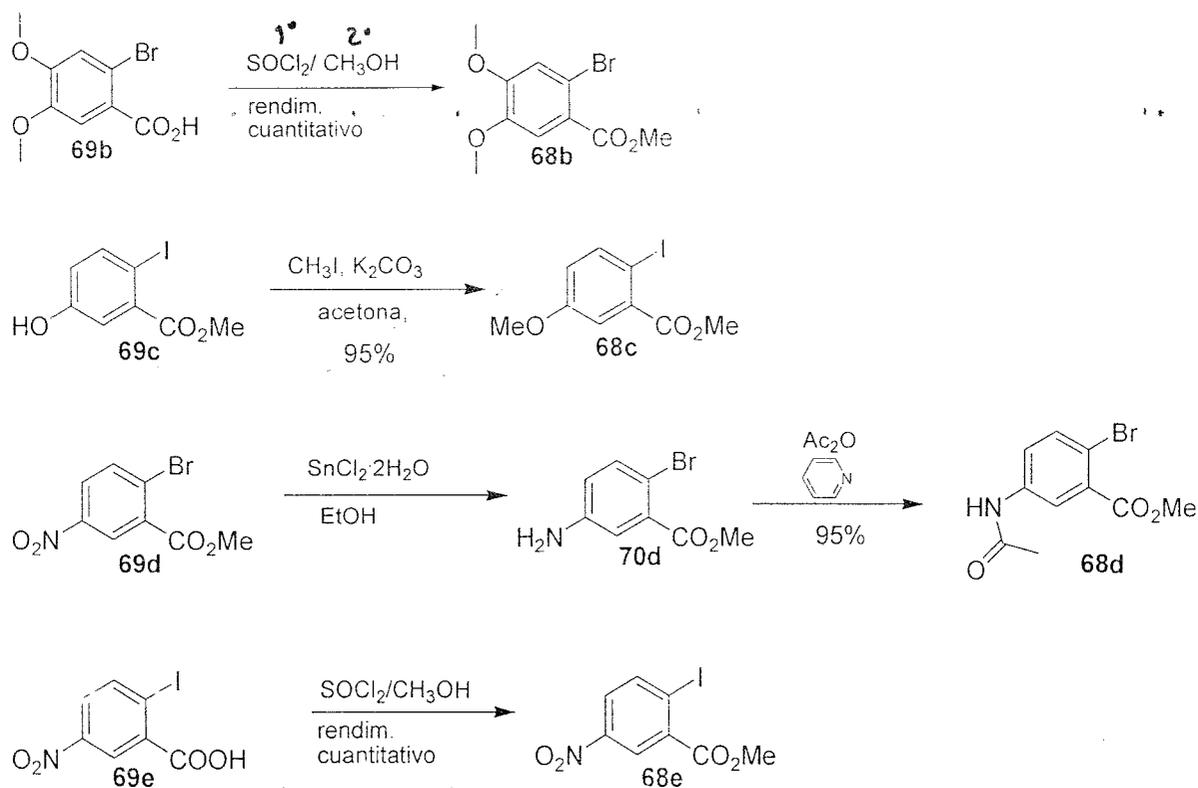
Se planeó llevar a cabo un acoplamiento de Heck entre un orto-halogenuro benzoato de metilo sustituido **68** y la deshidroalanina protegida con el grupo Boc **67**. Posteriormente, se esperaba la formación de una amida mediante un ataque nucleofílico intramolecular del nitrógeno al carbonilo del éster **66** para obtener la isoquinolona **65** (Esquema 13).



Esquema 13

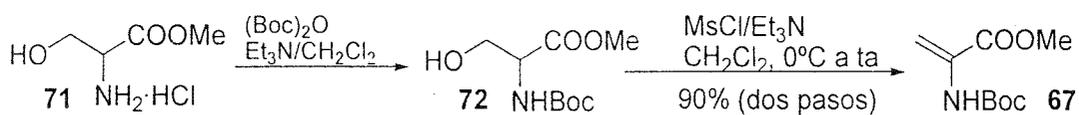
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis de las materias primas que aparecen en el Esquema 14 para llevar a cabo las reacciones de Heck.



Esquema 14

Un intermediario importante en nuestra estrategia es la deshidroalanina (**67**); para su obtención, se partió de HCl·SerOMe (**71**) la cual fue transformada en Boc-SerOCH<sub>3</sub> (**72**) para posteriormente someterse a una reacción de eliminación, vía el mesilato correspondiente, y producir **67** en 90% de rendimiento (Esquema 15).

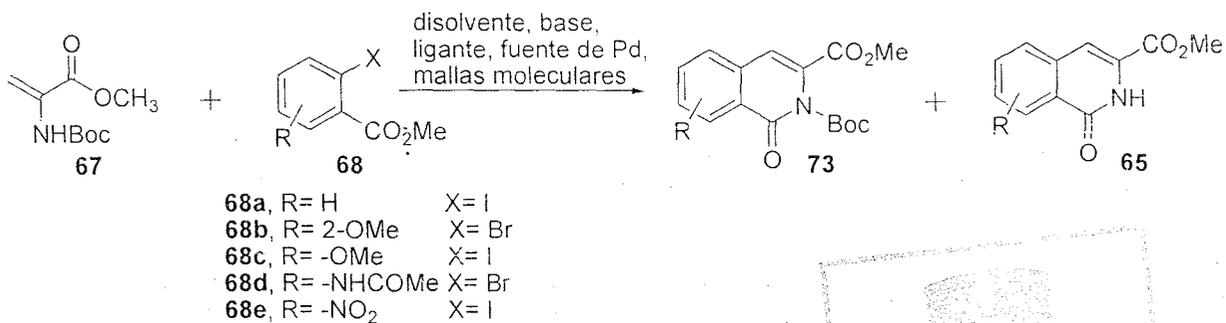


Esquema 15

## Reacciones de Heck

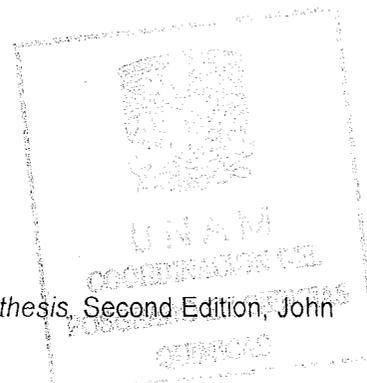
Las isoquinolonas se obtuvieron como se muestra en el Esquema 16; las reacciones de Heck se llevaron a cabo mezclando un exceso de deshidroalanina (**67**) (preparada en ese momento), el halogenuro de arilo, la base, el ligante y mallas moleculares 4A° en el disolvente orgánico, seleccionado. La mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 10 min, posteriormente se adicionó la fuente de paladio y la mezcla se calentó a 110-120°C durante 24-48h (dependiendo del experimento). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. El filtrado se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El crudo de la reacción se purificó mediante una columna cromatográfica y los productos obtenidos se caracterizaron mediante espectroscopia de IR, RMN y espectrometría de masas.

Una vez que la reacción se llevó a cabo, dos diferentes productos fueron obtenidos; uno corresponde a la isoquinolona *N*-Boc protegida **73** en menor cantidad y el otro a la isoquinolona sin el grupo Boc **65** en mayor cantidad; en este último caso, el grupo Boc fue removido térmicamente durante el proceso de reacción (Esquema 16).<sup>21</sup>

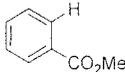


Esquema 16

<sup>21</sup> Greene T.W.; Wuts Peter G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley and Sons, USA, 1991.



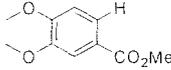
Una vez que la isoquinolona fue obtenida mediante la reacción de Heck, se realizaron algunos experimentos para incrementar los rendimientos, en los cuales se probaron distintas condiciones de reacción, los resultados obtenidos para los experimentos se muestran en las siguientes tablas.

Exp	Sustrato	Catalizador	Ligante	Disolvente y Temperatura	Base	Producto
1	68a	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	DMF (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
2	68a	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Xileno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	8%; 68a
3	68a	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	1,2-dicloro etano	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
4	68a	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Tolueno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	10%; 68a

**Tabla 1.** Experimentos realizados usando 68a y diferentes disolventes.

Con los resultados obtenidos en la Tabla 1, se observa que para poder obtener la isoquinolona, es necesario utilizar mallas moleculares, ya que cuando estas no se utilizan, el complejo de paladio formado después de la adición oxidativa del halogenuro de arilo en el ciclo catalítico de la reacción de Heck aparentemente ya no se compleja con la olefina y como resultado se obtiene el benzoato de metilo (materia prima reducida) (experimento 1).

Aunque los disolventes más usados para llevar a cabo la reacción de Heck son DMF y acetonitrilo, en nuestro sistema la isoquinolona se obtuvo utilizando tolueno y xilenos como disolventes. Además, se comprobó que si el halógeno del sustrato es yodo, no es necesario el uso de ligante para que la reacción de Heck se lleve a cabo.

Exp	Sustrato	Catalizador	Ligante	Disolvente y Temperatura	Base	Producto
5	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Tolueno (110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	 H CO <sub>2</sub> Me
6	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno (110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	37%; <b>73b</b> : <b>65b</b> , 1:1.8
7	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Xileno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	50%; <b>73b</b> : <b>65b</b> , 1:2 (se observa O=PPh <sub>3</sub> )
8	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	DMF/H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
9	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Acetonitrilo (100°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares, ClN(Bu) <sub>4</sub> )	19%; <b>65b</b> (se observa O=PPh <sub>3</sub> )
10	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Xileno (140°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	12%; <b>65b</b>
11	68b	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Xileno (110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	12%; <b>65b</b>
12	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Dimetil etil eter	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	8%; <b>65b</b>
13	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DABCO	Acetonitrilo (90°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	25%; <b>73b</b> : <b>65b</b> , 1:1
14	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno (110°C)	N-metil morfolina (mallas moleculares)	22%; <b>73b</b>
15	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Acetonitrilo (90°C)	N-metil morfolina (mallas moleculares)	23%; <b>65b</b> (se observa O=PPh <sub>3</sub> )
16	68b	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Tolueno (110-120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares y BrN(Bu) <sub>4</sub> )	17%; <b>73b</b> : <b>65b</b> , 1:1.4

**Tabla 2.** Experimentos realizados con **68b** modificando en algunos casos el disolvente, la fuente de paladio, el ligante y la base utilizada.

De acuerdo al experimento 5 (Tabla 2) se observa que es necesario el uso de mallas moleculares para evitar la obtención de materia prima reducida. Para este sustrato **68b**, el uso de DMF tampoco dio buenos resultados (experimento 8) y los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando tolueno, xilenos o acetonitrilo como disolventes

(experimentos 6, 7, 13 y 15); el acetato de paladio es la mejor fuente de paladio para este sistema y el ligante que mejor funcionó fue la trifenil fosfina; aunque uno de los problemas a los que nos enfrentamos fue que al usar la trifenil fosfina, el producto obtenido está mezclado con oxido de la trifenil fosfina(O=PPh<sub>3</sub>) lo que complicó su purificación. Así, una de las alternativas que se probó fue el uso de otro tipo de ligantes tales como DABCO, y P(t-Bu)<sub>3</sub> (experimentos 10-13) o el uso de bromuro de tetrabutil amonio (condiciones de Jeffery)<sup>22</sup> y sin utilizar ligante (experimento 16); sin embargo, los rendimientos no fueron mejorados, es decir, la isoquinolona **65b** se obtuvo aunque los rendimientos no fueron mejores que los obtenidos cuando se usó trifenil fosfina.

La base que mejor funcionó fue el carbonato de potasio aunque también fue posible obtener el producto con *N*-metil morfolina (experimentos 14 y 15).

Exp	Sustrato	Catalizador	Ligante	Disolvente y Temperatura	Base	Producto
17	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno(110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	50%; <b>65c</b> (se observa O=PPh <sub>3</sub> )
18	68c	PdCl <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno(110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
19	68c	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno(110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
20	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno(110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	16%; <b>65c</b>
21	68c	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno(110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	48%; <b>73c:65c</b> ,1:3 (se observa O=PPh <sub>3</sub> )
22	68c	*Cat Pd (0.1eq)	---	Tolueno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	37%; <b>73c:65c</b> , 1:1.8
23	68c	*Cat Pd (0.05eq)	---	Benceno (70°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	20%; <b>73c:65c</b> , 1:1
24	68c	*Cat Pd (0.05eq)	---	Tolueno (110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	12%; <b>73c:65c</b> , 3:1

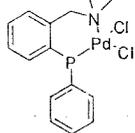
**Tabla 3.** Experimentos realizados con **68c**, modificando la fuente de paladio, ligante, disolvente y base.

<sup>22</sup> Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 30, 10113-10130.

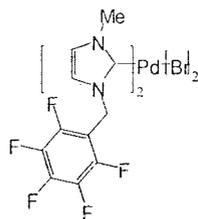
Exp	Sustrato	Catalizador	Ligante	Disolvente y Temperatura	Base	Producto
25	68c	Cat Pd (MePd)	---	Tolueno (110-120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
26	68c	Cat Pd (bis5FPd)	---	Tolueno (110-120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
27	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Xileno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	21%; 65c
28	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Tolueno (110°C)	Di-isopropil etil amina (mallas moleculares)	Se obtiene O=PPh <sub>3</sub>
29	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DABCO	DMF (110°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	21%; 65c
30	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DABCO	DMF (110-120°C)	DABCO	6%; 65c
31	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	imidazol	DMF (110-120°C)	Imidazol	No reaccionó
32	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Tolueno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	68%; 73c:65c, 1:1
33	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Xileno (140°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	28%; 73c:65c, 2.5:1
34	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Benceno (70°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	39%; 73c:65c, 3:1
35	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Tolueno (110-120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares y BrN(Bu) <sub>4</sub> )	31%; 65c
36	68c	Pd(OAc) <sub>2</sub>	---	Clorobenceno (130°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares y BrN(Bu) <sub>4</sub> )	66%; 65c

**Tabla 3 (Continuación).** Experimentos realizados con **68c**, modificando la fuente de paladio, ligante, disolvente y base.

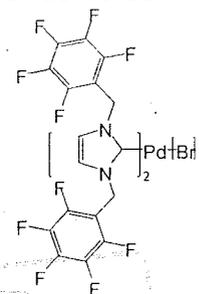
\*Cat Pd



Cat Pd (MePd)



Cat Pd (bis5FPd)



Nota: Catalizadores proporcionados por el Dr. David Morales, Instituto de Química, UNAM

Con el sustrato **68d** (Tabla 3) se probaron diferentes fuentes de paladio (experimentos 17-26) obteniendo los mejores resultados con acetato de paladio y el

tetraquis trifenilfosfina de paladio(0). Para este sustrato, las mejores condiciones fueron acetato de paladio, carbonato de potasio, tolueno a 120°C y como el sustrato contiene yodo, no es necesario el uso de ligantes para poder obtener la isoquinolona, lo cual evita que el producto se obtenga mezclado con óxido de la trifenil fosfina (O=PPh<sub>3</sub>), como sucede cuando se utiliza como ligante trifenil fosfina.

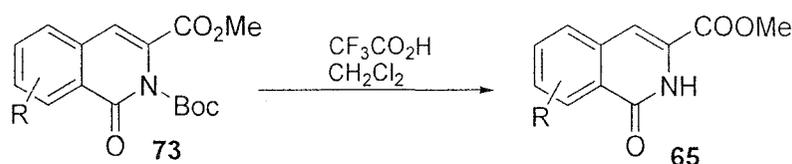
En el experimento 36 se observa que es necesario tener un intervalo de temperatura adecuado para obtener altos rendimientos (120-130°C) tal como se observa cuando se utiliza tolueno ó clorobenceno.

Exp	Sustrato	Catalizador	Ligante	Disolvente y Temperatura	Base	Producto
37	68d	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Xileno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
38	68e	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Xileno (120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	No reaccionó
39	68a	*Cat Pd (0.05eq)	---	Tolueno (110-120°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mallas moleculares)	7%, 73e

**Tabla 4.** Reacciones de Heck modificando ligante, disolvente y base utilizada.

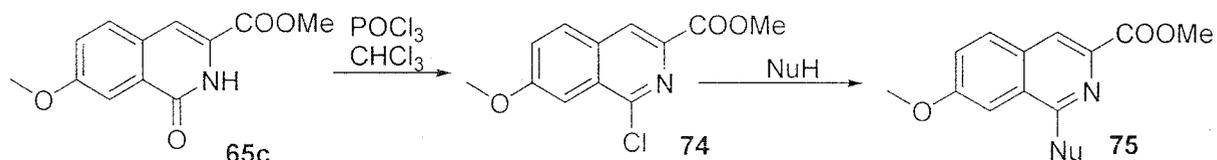
En la Tabla 4 se observan los resultados obtenidos con los sustratos **68d** y **68e**. De nuevo los mejores resultados se obtienen con tolueno a 120°C, sin ligante y carbonato de potasio como base. Para el caso de **68e** el producto se obtuvo usando como fuente de paladio el \*Cat Pd.

El grupo Boc presente en **73** puede ser removido fácilmente con ácido trifluoroacético (CF<sub>3</sub>COOH), tal como se muestra en el Esquema 17.



**Esquema 17**

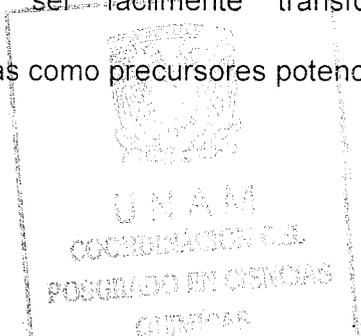
La versatilidad de nuestra metodología está ejemplificada en el Esquema 18, donde la isoquinolona **65c**, obtenida a través de la reacción de Heck, es transformada en 1-cloro isoquinolina **74**, la cual puede experimentar una gran variedad de reacciones de sustitución nucleofílica obteniendo nuevos compuestos que pueden ser usados para la síntesis de productos naturales tal como alcaloides.



Esquema 18

## CONCLUSIONES

- Utilizando la reacción de Heck, se obtuvo el núcleo de isoquinolona con rendimientos de 2-68% en un solo paso.
- Aunque los disolventes más usados para llevar a cabo la reacción de Heck son DMF y acetonitrilo, en nuestro sistema los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando tolueno y xilenos como disolventes.
- De las bases utilizadas, la que mejor funcionó fue  $K_2CO_3$ .
- El  $Pd(OAc)_2$  resultó ser la mejor fuente de paladio.
- Bajo las condiciones de reacción utilizadas, se obtienen mejores rendimientos cuando se usan sustratos con grupos electrodonadores como sustituyentes que cuando se tienen grupos electroattractores o no hay sustituyentes en el anillo aromático.
- Las isoquinolonas obtenidas pueden ser fácilmente transformadas en isoquinolinas, las cuales pueden ser usadas como precursores potenciales durante la síntesis de productos naturales.



**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**

**Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado**

**P r e s e n t e**

Me es grato informarle que la alumna **FABIOLA BECERRIL JIMENEZ**, con número de cuenta 96287101, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, vía **Examen General de Conocimientos** quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **"Síntesis de isoquinolinas 3-substituidas mediante la reacción de Heck"**, ante el siguiente jurado:

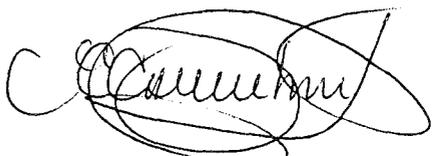
Presidente	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
Primer Vocal	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Segundo Vocal	Dr. Mario Fernández Zertuche	UAEMorelos
Tercer Vocal	Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo	ENCB, IPN
Secretario	Dr. Benjamín Ortiz Mendoza	Instituto de Química, UNAM
Primer Suplente	Dr. David Morales Morales	Instituto de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cd. Universitaria, D.F. a 06 de junio de 2006.

**A t e n t a m e n t e.**



**DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS**  
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Interesado  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química



# Universidad Nacional Autónoma de México

## Secretaría General

### Dirección General de Administración Escolar

### Unidad de Administración del Posgrado



## HISTORIA ACADÉMICA

Nombre del Alumno **BECERRIL JIMENEZ FABIOLA**

Clave

**5 - 4005**

Número de Cuenta **96287101**

Posgrado **MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS**

Período	Plantel	Asignatura	Nombre Asignatura	Grupo	Calif.	No. Folio
2005-1	5	9902	INGLES TRADUCCION	0001	AC	0
2005-1	5	60060	PRINCIPIOS DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA	0001	10	12398661
2005-1	5	60065	TERMODINAMICA QUIMICA I	0001	10	12398668
2005-1	5	60150	INTRODUCCION A LA ESTEREOQUIMICA	0001	9	12398696
2005-1	5	60155	REACCIONES ELECTROFILICAS Y DE ELIMINACION	0001	10	12398699
2005-1	5	60160	REACCIONES NUCLEOFILICAS	0002	10	12398705
2005-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (QUIMICA HETEROCICLICA)	T009	10	12398709
2005-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (ESTADISTICA)	T157	10	12398729
2005-1	5	60170	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5
2005-2	5	60096	METODOS ESPECTROSCOPICOS I (ESPECTROSCOPIAS DE MASAS)	0001	10	12401810
2005-2	5	60134	SINTESIS DE FARMACOS	0001	10	12401821
2005-2	5	60149	INDUCCION ASIMETRICA	0001	10	12401826
2005-2	5	60163	TEMAS SELECTOS (SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS DE SINTESIS ORGANICA)	T173	10	12401852
2005-2	5	60169	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5
2006-1	5	60162	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	0001	10	12505810
2006-1	5	60166	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5
2006-2	5	60166	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5

**Biól. Francisco Javier Incera Ugalde**  
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

**Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas**  
Coordinador del Programa de Posgrado de Ciencias  
Químicas