



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE ISOINDOLONAS UTILIZANDO REACCIONES
DE ACOPLAMIENTO TÁNDEM MEDIADAS POR PALADIO”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ

ASESOR

DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad Universitaria, CDMX, julio 2018



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.

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 207 de la Coordinación de Posgrados de la Facultad de Química, bajo la dirección del Dr. J. Alfredo Vázquez Martínez, a quien estoy agradecido por todo el apoyo recibido durante la realización de este trabajo.

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por darme la gran oportunidad de ser parte de ella. Así como al programa de **Posgrado de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas**, y sobre todo a la **Facultad de Química**, por permitirme realizar este trabajo de investigación, el aprendizaje y la experiencia, pero sobre todo formar parte de ella.

A mis padres **Carmen Pilar Pérez Díaz**, **Jacinto Mendoza Zetina** y hermano **Juan Francisco Mendoza Pérez**, por creer en mí y recibir todo su apoyo de manera extraordinaria.

Al **Dr. Alfredo Vázquez Martínez**, por ser mi tutor en la elaboración del presente trabajo, asimismo por sus consejos, enseñanzas y su apoyo incondicional.

Al **Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel** quien formo parte del comité tutor del presente proyecto de investigación con sus contribuciones para el desarrollo de este trabajo y aportando grandes enseñanzas en mi formación profesional.

Al **Consejo Nacional de la Ciencia y la Tecnología CONACYT** por la beca otorgada durante el presente trabajo de Doctorado. (**Número de becario 185491**).

A los miembros del jurado: **Dr. José Norberto Farfán García**, **Dr. Roberto Martínez**, **Dr. Moisés Romero Ortega**, **Dr. José Guillermo Penieres Carrillo** y **Dr. Luis Ángel Polindara García** por todas sus valiosas aportaciones y comentarios que ayudaron a mejorar la escritura de este trabajo.

A cada una de las personas que me han acompañado durante este periodo, **primos, tíos, sobrinos y amigos**; saben que los aprecio y quiero, también me externaron su confianza, su apoyo, tiempo y sobre todo esa amistad que se ha ido forjando cada día más.

A **Josefina Tenopala**, por el apoyo recibido durante mi estancia en este Posgrado.

Al personal de la USAI **Q. Marisela Gutiérrez Franco**, **M. en C. Rosa Isela del Villar**, **Q. Georgina Duarte** y a la **Q.F.B. Margarita Guzmán** por la realización de los experimentos de espectroscopia y espectrometría.

Participación en congresos y reuniones

1. QUIMIUNAM 2009, presentación oral, Posgrado en Ciencias Químicas. Cd. Universitaria, Cd. De México.
2. 45° Congreso Mexicano de Química, Rivera Maya, QR, septiembre 2010.

Parte del trabajo realizado en esta tesis se describe en la siguiente publicación:

- Mendoza-Pérez E., Vázquez A., Microwave-assisted synthesis of isoindolinones via Pd-mediated tandem coupling reactions, *Heterocycl. Commun.* **2018**, **24**, 129-133.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	I
Resumen	III
Abstract	IV
1 Introducción	1
2 Antecedentes	2
2.1 Reacciones Tándem	2
2.2 Reacción de Heck	6
2.3 Reacción de Suzuki	11
2.4 Reacción tándem Heck-Suzuki	15
2.5 Síntesis de la lennoxamina	21
3 Planteamiento del problema	26
4 Objetivos	27
5 Estrategia sintética	28
6 Resultados y discusión	31
7 Conclusiones	60
8 Parte experimental	61
8.1 Métodos generales	61
8.2 Datos espectroscópicos y equipos	61
8.3 Materiales y reactivos	62
8.4 Procedimientos experimentales	63
9 Publicación	

LISTA DE ABREVIATURAS

AIBN	Azobisisobutironitrilo
Base de Hüning	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
(<i>R</i>)-BINAP	(<i>R</i>)-(+)-(1'1'-binaftalen-2'2'-diil)-bis(difenilfosfina)
(<i>R</i>)-tol-BINAP	(<i>R</i>)-(+)-2'2'-bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino-1'1'-binaftil
Bn	Bencilo
(Boc) ₂ O	Di-carbonato de di- <i>ter</i> -butilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CoA	Coenzima A
d	Señal doble
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EMIE	Espectrometría de masas impacto electrónico
eq	Equivalentes
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHMDS	Hexametildisilazuro de potasio
LiHMDS	Hexametildisilazuro de litio
NaHMDS	Hexametildisilazuro de sodio
MHz	Megahertz
MOMCl	Metil clorometil éter
MsCl	Cloruro de mesilo
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidina
Pd(dba) ₂	Bisdibencilidenacetona de paladio (0)

PdEncat™	Catalizador de paladio encapsulado
1,3-PDO	1,3-Propanodiol
PivOH	Ácido piválico
PMP	<i>p</i> -Metoxibenciléter
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
TBS-Cl	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsilano
TBDPS-Cl	Cloruro de <i>ter</i> -butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil-1,2-etilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
Tritón B	Hidróxido de benciltrimetilamonio
V-40	1,1'-Azodi(hexahidrobencitrilo)
δ	Desplazamiento químico

RESUMEN

La síntesis orgánica es una actividad científica sumamente importante, principalmente por su estrecha relación con otras áreas del conocimiento como la biología, la medicina y la ciencia de materiales. El aislamiento de nuevos compuestos de origen natural con arreglos estructurales complejos, la aparición de nuevas enfermedades y la necesidad de contar con nuevos materiales para satisfacer las demandas impuestas por el desarrollo tecnológico de las sociedades actuales, estimulan constantemente la creatividad del químico orgánico para desarrollar metodologías de síntesis novedosas y eficientes que puedan usarse para satisfacer algunas de las necesidades mencionadas anteriormente.

Buena parte de los esfuerzos recientes en síntesis orgánica, han estado dirigidos hacia la investigación y el uso de procesos catalíticos empleando ya sea enzimas, compuestos orgánicos simples (organocatálisis) o metales de transición. Dentro de estos últimos procesos, destaca la formación de enlaces C-C empleando catalizadores de paladio y como ejemplos se pueden mencionar las reacciones de acoplamiento de Stille, Heck, Suzuki y Sonogashira, particularmente cuando se llevan a cabo de una manera consecutiva.

En este trabajo se presenta una metodología novedosa para la obtención de los compuestos heterocíclicos derivados de isoindolonas mediante reacciones tándem Heck-Suzuki. Adicionalmente, se presentan los avances en la aplicación de esta metodología para la síntesis de la lennoxamina, compuesto que potencialmente presenta una actividad como antihipertensivo, antileucémico y antiviral, entre algunas otras.

ABSTRACT

Organic synthesis is a scientific activity of paramount importance due to its close relation with other scientific disciplines such as biology, medicine, and material science. The isolation of new compounds from natural sources showing complex molecular structures, the emergence of new diseases, and the need for new materials to satisfy the requirements imposed for the technological progress of modern societies, elicit the creativity of the synthetic organic chemist. Novel and efficient synthetic methodologies are continually developed to meet some of the needs before mentioned.

Part of the recent efforts in organic synthesis has been directed to the investigation and use of catalytic processes using enzymes, single organic compounds (organocatalysis) or transition metals to construct complex molecules. Among the last processes to form C-C bonds, is worth to mention the use of palladium as the catalyst. Some examples of these transformations include Stille, Heck, Suzuki and Sonogashira reactions, particularly when than are performed sequentially.

In the present work, a new methodology to obtain isoindolone derivative compounds through a tandem Heck-Suzuki reaction is presented. Additionally, the progress on the implementation of the developed methodology for the synthesis of lennoxamine, a natural alkaloid showing potential antihypertensive, antileukemic and antiviral activities is discussed.

1 INTRODUCCIÓN

Desde el siglo pasado, las isoindolobenzapinas han tenido una gran importancia para la síntesis orgánica, debido a que muestran actividades biológicas interesantes. Por ello, se han desarrollado diversas rutas de síntesis para la construcción de estos anillos tetracíclicos, como las reacciones tipo tándem.

En este trabajo se investigó la síntesis de isoindolonas partiendo de reactivos comerciales—haluros de alquilo o arilo—empleando primero una reacción de Heck. Con el objetivo de construir diferentes estructuras que contienen el núcleo de isoindolonas y obtener posteriormente derivados con un posible uso como intermediarios en la síntesis de compuestos con actividad biológica, también se utilizaron dos derivados de alquinos para esta síntesis, con diferentes condiciones de reacción, teniendo rendimientos moderados de los productos esperados.

La investigación fundamental en este trabajo, consistió en el uso de la reacción tándem Heck-Suzuki, con la cual se obtuvieron 8 diferentes isoindolonas. Se encontraron las condiciones óptimas para la síntesis de estos compuestos, los cuales tienen un carbono cuaternario en su estructura. También se intentó llevar a cabo la formación de un compuesto espiro. Desafortunadamente, no se tuvo éxito en los intentos realizados, por lo que es necesario continuar investigando esta transformación ya que permitiría obtener de una manera sencilla el producto natural lennoxamina, cuya estructura es un reto sintético porque contiene un núcleo de isoindolobenzapina.

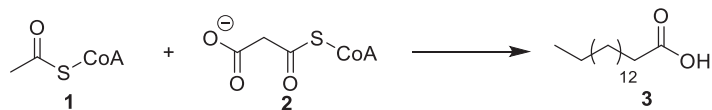
En el presente trabajo se propone una ruta de síntesis para la lennoxamina, empleando la reacción modelo tándem Heck-Suzuki para la obtención de isoindolonas, y se presentan los avances de las reacciones llevadas a cabo para alcanzar este objetivo.

2 ANTECEDENTES

2.1 Reacciones Tándem.

Como parte de la evolución de la síntesis orgánica, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas metodologías sintéticas, dentro de las cuales sobresalen las reacciones dominó o tándem y las “one pot”. En estos procedimientos, dos o más reacciones ocurren de manera consecutiva, sin la necesidad de aislar los productos de las reacciones individuales. Por su eficiencia, estas reacciones se han convertido en una herramienta poderosa para los químicos sintéticos en sus esfuerzos para obtener compuestos estructuralmente complejos en el menor número de operaciones posibles y de manera¹ eficiente, incorporando algunos de los doce principios de la química verde.

Un ejemplo de reacción tándem tomado de la naturaleza se muestra en el Esquema 1, que corresponde a la biosíntesis del ácido palmítico² en la cual se involucran 7 equivalentes del malonil-CoA (**2**) y se une al acetil-CoA (**1**). Debido a que intervienen diversas reacciones enzimáticas durante este proceso, no se puede comparar con una síntesis de laboratorio.

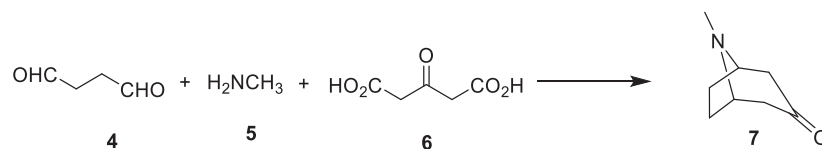


Esquema 1. Reacción tándem para la síntesis de ácido palmítico.

Tomando este modelo, una de las primeras reacciones tándem reportada, fue la reacción de Mannich² para la preparación de la tropinona (**7**). En esta aproximación, en donde un dialdehído **4**, una cetona con hidrógenos α activos **6** y una amina secundaria **5** interaccionan entre sí para generar la tropinona (**7**), un compuesto de mayor complejidad estructural que los reactivos de partida (Esquema 2).

¹ Anastas P.T., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 2000, p 135.

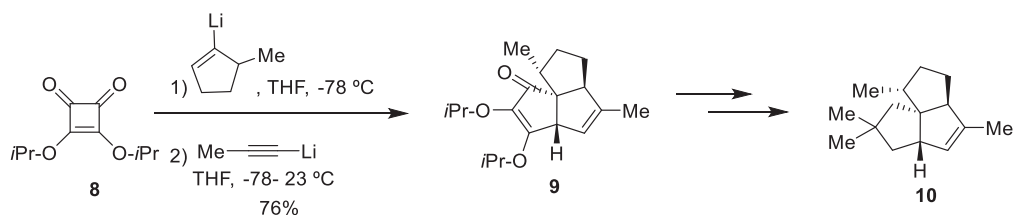
² Tietze L.F., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 115-136.



Esquema 2. Ejemplo del uso de la reacción de Mannich.

De manera general, las reacciones tándem se pueden clasificar en 5 grupos: a) nucleofílicas, b) electrofílicas, c) radicalarias, d) pericíclicas y e) catalizadas con metales de transición.

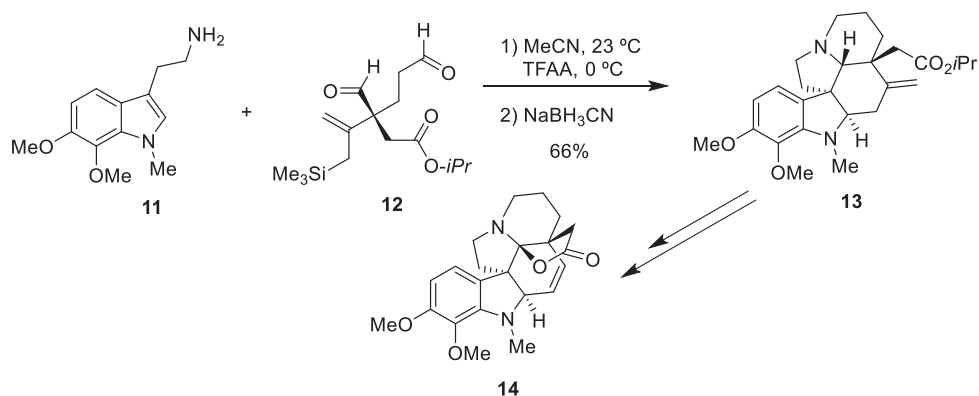
Un ejemplo de una reacción tándem nucleofílica, se puede encontrar en la síntesis del pentaleneno³ (**10**). Partiendo de la ciclobutendiona **8**, a través de una serie de reacciones consecutivas, se forma el compuesto tricíclico **9** con un rendimiento del 76%; partiendo de este compuesto, se obtiene el pentaleneno (**10**).



Esquema 3. Ejemplo de una reacción tándem nucleofílica.

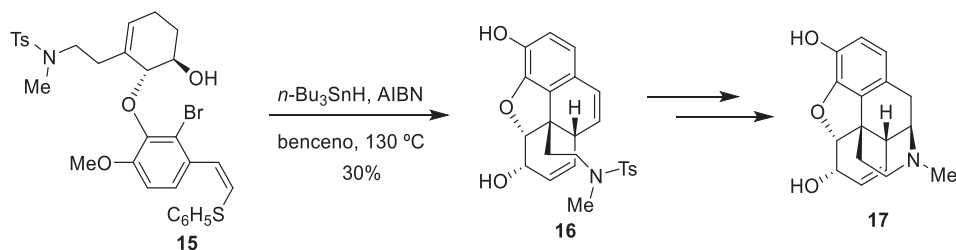
Para la síntesis de la aspidofitina (**14**) se usó una reacción en cascada tipo electrofílica, partiendo del indol **11**, para obtener el indol tricíclico **13** con un rendimiento del 66%. Mediante una secuencia de reacciones posterior, se logró obtener la aspidofitina³ (**14**) (Esquema 4).

³ Nicolaou K.C., Edmonds D.J., Bulger P.G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7134-7186.



Esquema 4. Ejemplo de una reacción electrofílica en cascada para la síntesis de la aspidofitina (14).

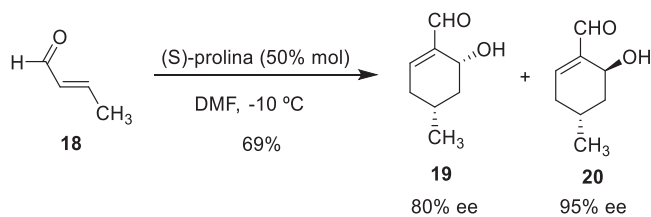
Un ejemplo de reacción tándem vía radicales, lo constituye la síntesis de la (-)-morfina (17) a partir del alcohol 15 que, a través de la amina 16, conduce a la (-)-morfina³ 17.



Esquema 5. Ejemplo de la reacción tándem vía radicales para la síntesis de la (-)-morfina.

Una de las síntesis para ciclohexanocarbaldehídos se muestra en el Esquema 6 y consiste en una reacción en cascada de tipo pericíclica [3+3], empleando el crotonaldehído (18) en presencia de (*S*)-prolina⁴ que forma dos productos estereoisoméricos con buen *ee* y con un rendimiento del 69%.

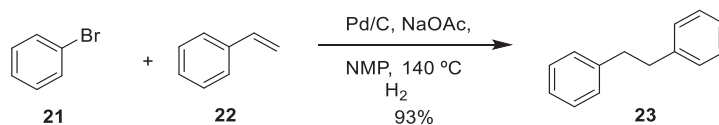
⁴ Enders D., Grondal C., Hüttl M.R.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1570-1581.



Esquema 6. Ejemplo de una reacción tándem pericíclica.

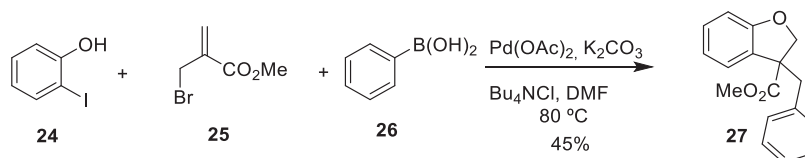
Las reacciones de acoplamiento con metales de transición, como es la reacción de Heck, han sido empleadas en los últimos años para la formación de enlaces C-C. Este tipo de metodologías son atractivas para la síntesis orgánica.

Un ejemplo más de una reacción tándem que usa metales de transición, es la reacción entre el bromobenceno (**21**) y estireno (**22**) (reacción de Heck) seguida de una hidrogenación utilizando Pd/C como catalizador⁵ para obtener el difeniletano (**23**) en 93% de rendimiento (Esquema 7).



Esquema 7. Ejemplo de una reacción tándem catalizada por Pd.

Otra estrategia para este tipo de transformaciones es un acoplamiento tipo Heck-Suzuki⁵ que se llevó a cabo entre 2-yodofenol (**24**), metil-2-(bromometil)acrilato (**25**) y el ácido fenilborónico (**26**) con Pd(OAc)₂ en DMF como disolvente, K₂CO₃ y Bu₄NCl, para la generación de hidrobenzofuranos **27** con un rendimiento del 45% (Esquema 8).



Esquema 8. Ejemplo de una reacción tándem Heck-Suzuki.

⁵ Shindoh N., Takemoto Y., Takau K., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 12168–12179.

2.2 Reacción de Heck

En las últimas décadas, se han desarrollado procesos catalíticos para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica, ya sea empleando enzimas, compuestos orgánicos simples o metales de transición. Dentro de la catálisis con metales de transición, podemos encontrar las reacciones de acoplamiento de Stille,⁶ Heck,⁷ Suzuki⁸ y Sonogashira,⁹ en las cuales se emplean catalizadores con base en paladio.

La reacción de Heck consiste en el acoplamiento mediado por paladio entre haluros o triflatos de arilo con olefinas. El ciclo catalítico involucra una adición oxidativa del halogenuro **II** generando el intermediario **III**, que a través de una adición *syn* con el alqueno **IV** forma **V**. Una β -eliminación de **V**, forma por un lado el producto deseado **VI** y por otro el compuesto de paladio **VII**. Finalmente, se lleva a cabo una eliminación reductiva para recuperar el catalizador **I**. Experimentalmente, la reacción se lleva a cabo calentando una mezcla del haluro o triflato, el alqueno, en presencia de una cantidad catalítica de una fuente de paladio (e.g. Pd(OAc)₂) y un exceso de una amina terciaria o alguna base inorgánica, en disolventes polares, como acetonitrilo (CH₃CN) o dimetilformamida (DMF)¹⁰ (Esquema 9).

La base es necesaria para neutralizar el ácido que se forma durante la etapa de la eliminación reductiva, y regenerar de esta manera el catalizador de paladio. Adicionalmente, se requiere de ligantes como trifenilfosfina (P(C₆H₅)₃), para facilitar la adición oxidativa, y para prevenir la precipitación de paladio metálico en el medio de reacción.

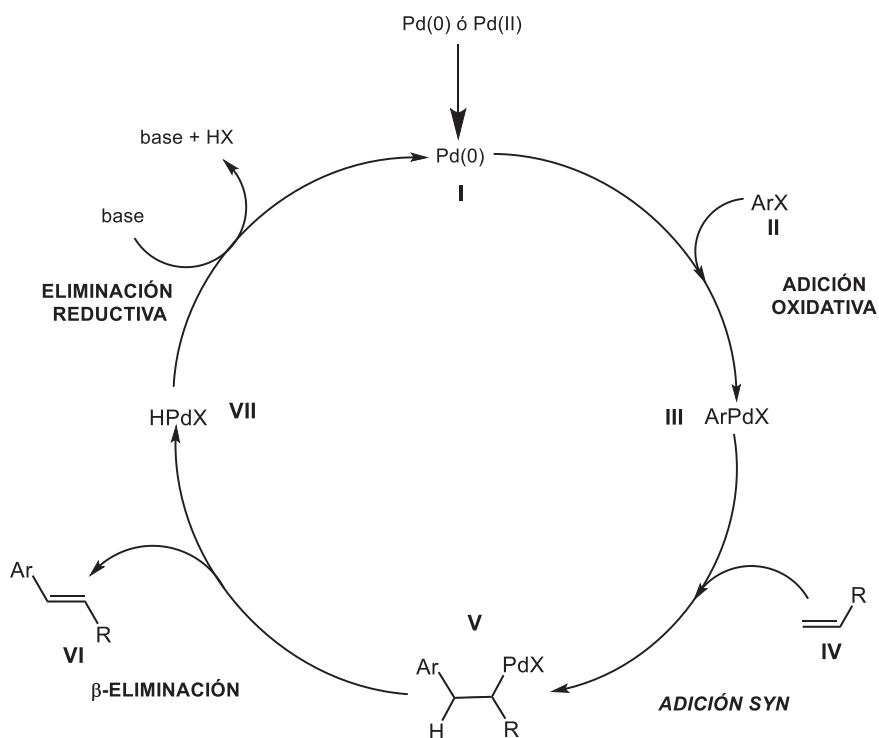
⁶ Milstein D., Stille J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4992-4998.

⁷ Heck R. F., *Org. React.*, **1982**, *27*, 345-390.

⁸ Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.

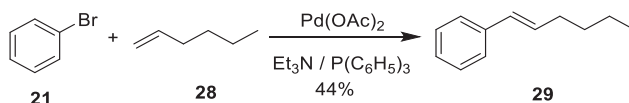
⁹ Sonogashira K., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *50*, 4467-4470.

¹⁰ Dounay A.B., Overman L.E., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945-2963.



Esquema 9. Ciclo catalítico de la reacción de Heck.

Uno de los primeros ejemplos de esta reacción fue descrita en 1974 por Heck,¹¹ al hacer reaccionar bromobenceno (**21**) con 1-hexeno (**28**), usando Pd(OAc)₂ como catalizador, P(C₆H₅)₃ como ligante y como base Et₃N, a una temperatura de 100 °C, para obtener el producto oléfinico **29** con un 44% de rendimiento (Esquema 10).

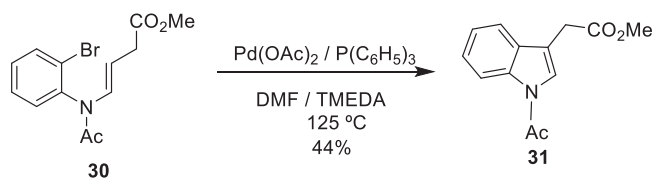


Esquema 10. Ejemplo de la reacción de Heck.

El grupo de Ban¹² reportó la síntesis del indol **31** mediante una reacción de Heck, a partir del sustrato **30**, obteniendo un 44% de rendimiento del producto **31**, mostrado en el Esquema 11.

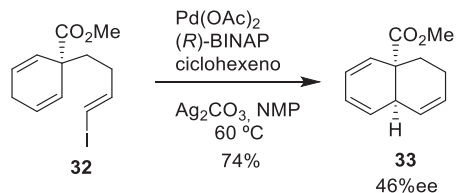
¹¹ Dieck H. A., Heck R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1133-1136.

¹² Mori M., Ban K., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *12*, 1037-1040.



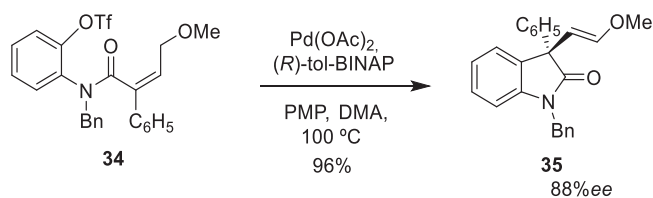
Esquema 11. Uso de la reacción de Heck en la síntesis de indoles 3-sustituídos.

En 1989, Shibasaki y Overman¹⁰ publicaron de manera independiente el primer ejemplo de una versión estereoselectiva de la reacción de Heck para la formación de la dihidronaftaleno **33** con un rendimiento del 74% y un exceso enantiomérico (*ee*) de 46%, a partir del yoduro de vinilo **32** y utilizando como ligante quiral (*R*)-BINAP (Esquema 12).



Esquema 12. Ejemplo de una Reacción de Heck estereoselectiva.

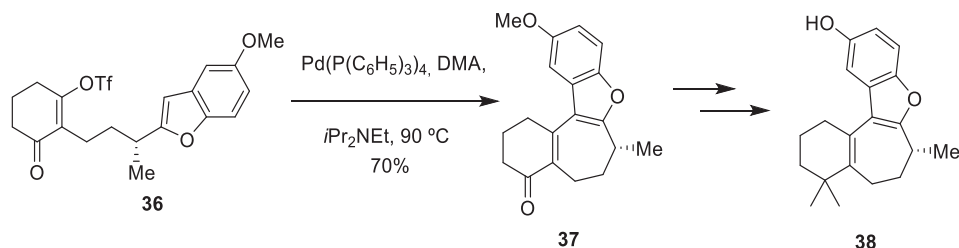
Otro ejemplo de síntesis estereoselectiva es la que se muestra en el Esquema 13 para la preparación de deshidroindol¹⁰ **35** que involucra una reacción de Heck. Usando Pd(OAc)₂, (*R*)-tol-BINAP, PMP y dimetilacetamida como disolvente, se pudo obtener el compuesto **35** con un rendimiento del 96% y con un *ee* del 88%.



Esquema 13. Obtención de deshidroindoles mediante una reacción de Heck asimétrica.

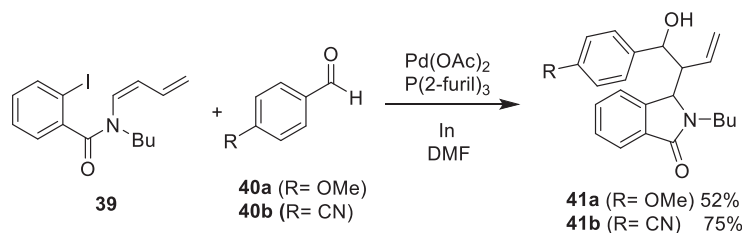
Un ejemplo adicional de una reacción tándem mediada por paladio, se presenta en la síntesis de la frondosina A¹³ (**38**). En este ejemplo, se llevó a cabo una ciclación intramolecular, a partir del triflato **36** empleando Pd(P(C₆H₅)₃)₄, DMA y *i*Pr₂Net. Esta metodología permitió obtener el intermediario avanzado **37** en la ruta hacia la síntesis de la frondosina A (**38**) en forma estereoselectiva con un rendimiento del 70%.

¹³ Hughes C.C., Trauner D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1569-1572.



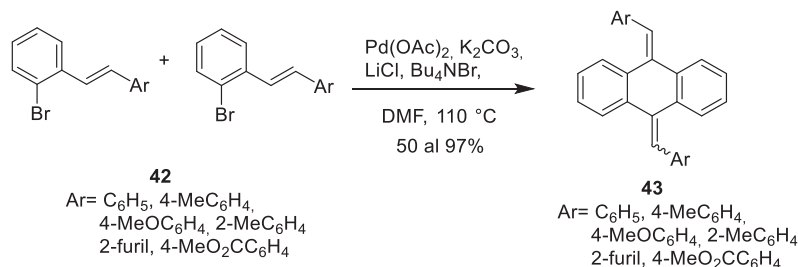
Esquema 14. Síntesis de la frondosina A mediante una reacción tándem mediada por Pd.

Cooper publicó una reacción tipo tándem que involucra una reacción de ciclación mediada por paladio y una reacción de alilación tipo Barbier, a partir del dieno **39**, aldehídos del tipo **40**, bajo las condiciones de reacción mostradas en el Esquema 15, para obtener isoindolonas¹⁴ **41**, en rendimientos moderados.



Esquema 15. Síntesis de isoindolonas empleando reacciones tándem mediadas por Pd.

El uso de condiciones libres de ligante y con catalizadores de transferencia de fase resulta ser un método interesante para la síntesis de antracenos **43** mediante una reacción de Heck modificada empleando las condiciones de Jeffery. Partiendo de *trans*-*o*-bromoestilbenos¹⁵ **42**, Bu₄NBr, LiCl, K₂CO₃, DMF y Pd(OAc)₂, se obtuvieron los antracenos **43** en rendimientos entre 50 y 97%, dependiendo del tipo de sustrato usado (Esquema 16).



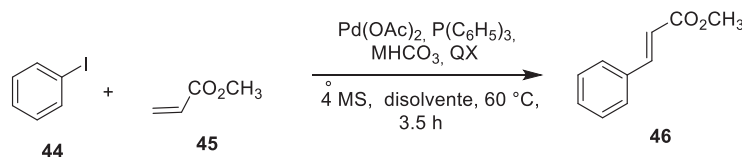
Esquema 16. Síntesis de antracenos empleando una reacción Heck inter e intra-molecular.

¹⁴ Nakamura I., Yamamoto Y., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198.

¹⁵ Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-3066.

Una modificación de las condiciones originales de la reacción de Heck fue el procedimiento reportado por Jeffery,¹⁶ que utiliza sales cuaternarias de amonio, así como Pd(OAc)₂, P(C₆H₅)₃, NaHCO₃ y/o KHCO₃, mallas moleculares y CH₃CN o DMF como disolvente para la síntesis del cinamato de metilo (**46**) (Tabla 1).

Tabla 1. Uso de las condiciones de Jeffrey para la síntesis de cinamato de metilo (**46**).



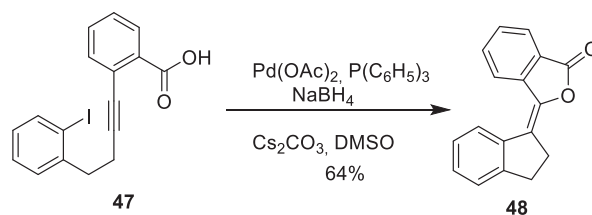
Entrada	Base	Disolvente	QX	Mallas moleculares	46 (%)
1	NaHCO ₃	CH ₃ CN	-	no	10
2	NaHCO ₃	CH ₃ CN	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	no	70
3	NaHCO ₃	CH ₃ CN	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	si	99
4	KHCO ₃	CH ₃ CN	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄	si	99
5	KHCO ₃	CH ₃ CN	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	si	67
6	NaHCO ₃	DMF	-	si	16
7	NaHCO ₃	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	si	99
8	KHCO ₃	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄	si	93
9	KHCO ₃	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	si	80

Como se puede observar en los resultados de la tabla anterior, en ausencia de las sales de *n*-Bu₄NCX se lleva a cabo la reacción de acoplamiento, aunque se obtienen rendimientos bajos (entradas 1 y 6). Los mejores rendimientos (99%) se obtienen cuando se usa acetonitrilo como disolvente y las sales de *n*-Bu₄NHSO₄ y *n*-Bu₄NCl, como aditivo (entradas 3, 4 y 7).

En 2001, el grupo de Bouyssi *et al*¹⁷ reportaron la síntesis del compuesto **48**, empleado en la síntesis total de la frederamicina A, a través de una reacción tipo Heck catalizada por paladio, para obtener **48** con un rendimiento del 64% (Esquema 17).

¹⁶ Jeffery T., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113-10130.

¹⁷ Bouyssi D., Balme G., *Synlett*, **2001**, 1191-1193.



Esquema 17. Obtención del precursor **47** para la síntesis de la fredericamicina A (**48**).

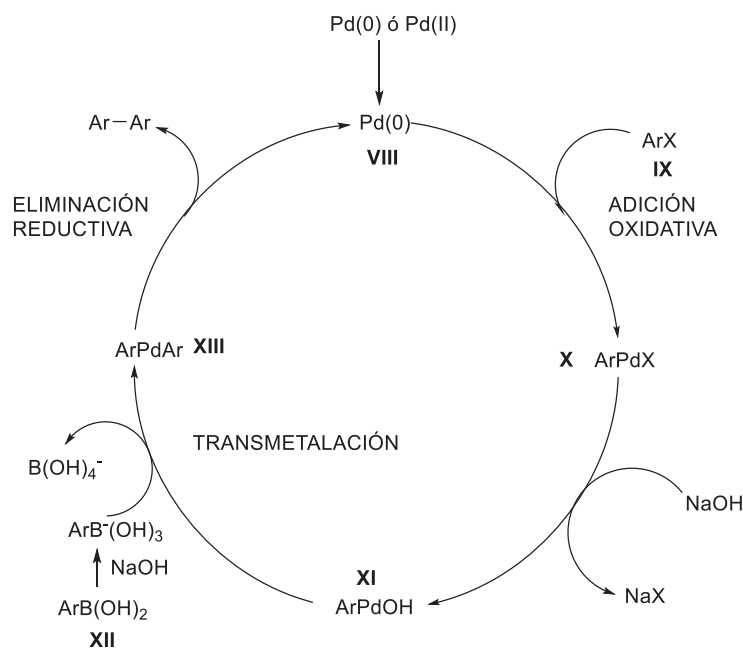
2.3 Reacción de Suzuki

La reacción de Suzuki¹⁸ es una metodología utilizada para la formación de enlaces C-C, principalmente para la preparación de biarilos. Esta reacción fue descubierta en 1979 por Suzuki y colaboradores.¹⁹ En su versión original, los ácidos aril o vinilborónicos son acoplados con haluros de arilo o vinilo empleado Pd (0) para formar poliolefinas, estirenos o bifenilos. Recientemente, los ácidos se han cambiado por ésteres borónicos y además del empleo de haluros, se ha introducido el uso de triflatos. Esta reacción tiene ventajas importantes debido a la estabilidad, facilidad de preparación y baja toxicidad de los ácidos borónicos, comparados con otros sustratos como los derivados de estaño empleados en la reacción de acoplamiento de Stille.

El ciclo catalítico de la reacción de Suzuki,¹⁸ es muy similar al de la reacción de Heck. Comienza con una adición oxidativa del Pd (0) sobre el haluro **IX**. Posteriormente, se sustituye el haluro por ion hidróxido **XI**. El ácido borónico es activado *in situ* para facilitar la reacción de transmetalación; la cual va seguida de la eliminación reductiva para obtener el producto de acoplamiento por un lado y la regeneración del catalizador **VIII** (Esquema 18).

¹⁸ Vlaar T., Ruijter E., Orru R.V.A., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 809-841.

¹⁹ Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedrom Lett.*, **1979**, 20, 3437-3440.



Esquema 18. Ciclo catalítico para la reacción de Suzuki.

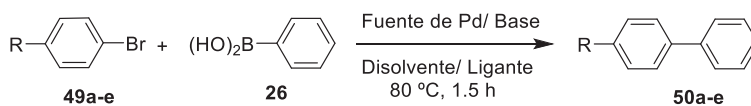
En 1998, el grupo de Staszak,²⁰ reportó la síntesis de [1,1'-bifenil]-4-carbaldehídos con rendimientos del 86%, utilizando Pd(OAc)₂, P(C₆H₅)₃ como ligante, Na₂CO₃ como base y alcohol *iso*-propílico/agua 5:1 como disolvente.

Más adelante, en 2009, se informó otra ruta de síntesis para biarilos²¹ **50** (partiendo de diferentes bromuros de arilo **49a-e**, con ácido fenilborónico **26**, en dioxano, Cs₂CO₃, y dicloro(1,5-ciclooctadieno) de paladio (II) o añadiendo Pd-diaminofosfina formada *in situ*).

²⁰ Huff B., Koenig T., Mitchell D., Staszak M., *Org. Synth*, **1998**, 75, 53.

²¹ Aydemir M., Baysal A., Öztürk G., Gümgüm B., *Appl. Organometal. Chem.*, **2009**, 23, 108-113.

Tabla 2. Rendimientos de la síntesis de biarilos sintetizados por Staszak y Aydemir.

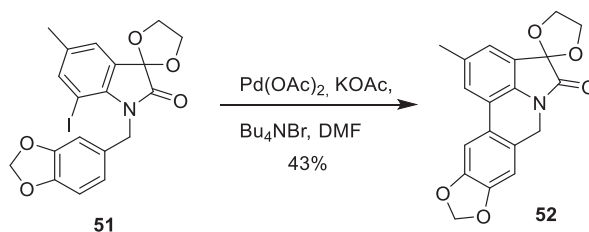


Entrada	R	Fuente de Pd/Ligante	Base	50 a-e (%)
49a	COCH ₃	Pd(COD)Cl ₂ / L	Cs ₂ CO ₃	75
49b ^{ref 18}	CHO	Pd(OAc) ₂ / P(C ₆ H ₅) ₃	Na ₂ CO ₃	86
49c	H	Pd(COD)Cl ₂ / L	Cs ₂ CO ₃	63
49d	OCH ₃	Pd(COD)Cl ₂ / L	Cs ₂ CO ₃	48
49e	CH ₃	Pd(COD)Cl ₂ / L	Cs ₂ CO ₃	44

L= Pd-diaminofosfina

Como se puede observar en la Tabla 2, se obtiene un mayor rendimiento cuando se utiliza el Pd(OAc)₂ en lugar de Pd(COD)Cl₂. Por otro lado, se observa una disminución del rendimiento de la reacción, cuando se tienen grupos electrodonadores como el metoxilo o el metilo.

Las reacciones del tipo Suzuki se han empleado sin la necesidad de tener un ácido borónico para llevarse a cabo. Al hacer reaccionar directamente el enlace C-H,²² como en la síntesis de alcaloides del tipo *Amaryllidaceae*, se obtienen los productos como **52**, en un rendimiento del 43%.



Esquema 19. Activación de enlaces C-H mediante reacciones tipo Suzuki.

²² Torres J.C., Pinto A.C., Garden S.J., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9889-9900.

Un ejemplo adicional, reportado en 2009, involucra una reacción tándem Suzuki para la síntesis de isoquinolonas²³ **54**. En este caso, el alquino **53** se transformó en la isoquinolona **54** al utilizar Pd(OAc)₂, CsF y P(C₆H₅)₃ en THF, con rendimientos de buenos a moderados (Tabla 3).

Tabla 3. Rendimientos de la síntesis de diferentes isoquinolinas.

Reaction scheme: Alkyne **53** (with substituents MeO, OMe, I, and R) reacts with 4-MeO-C₆H₄-B(OH)₂, CsF, Pd(OAc)₂, and P(C₆H₅)₃ in THF to form isoquinolone **54** (with substituents MeO, OMe, and R).

Entrada	X	Producto	Tiempo/ 54 (%)
1	H		6 h, 29
2			10 h, 84
3	Bn		1 h, 84
4	Me		3.5 h, 92

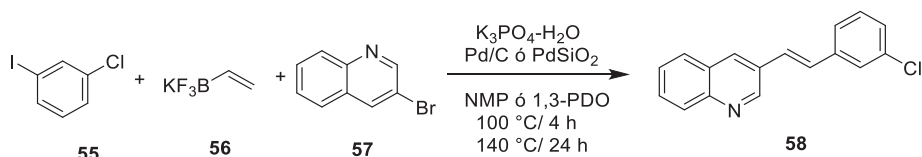
²³ Arthuis M., Pontikis R., Florent J.C., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2234-2237.

2.4 Reacción tándem Heck-Suzuki

Como se ha mencionado anteriormente, las reacciones de acoplamiento Heck y Suzuki se han convertido en una herramienta imprescindible en la síntesis orgánica. Por ello, es importante investigar nuevas alternativas para su uso; como por ejemplo, utilizar ambas reacciones de manera secuencial para obtener compuestos orgánicos con estructuras químicas variadas e interesantes que puedan ser utilizadas en la preparación de diversos productos químicos.

La síntesis de estilbenos, como **58**, es un ejemplo del uso una secuencia de reacciones Heck-Suzuki entre 3-bromoquinolina (**57**), 3-cloroyodobenceno (**55**) y viniltrifluoroborato de potasio (**56**), utilizando $K_3PO_4 \cdot H_2O$ como base, *N*-metil-2-pirrolidinona o el 1,3-propanodiol como disolvente y como fuente de paladio Pd/C ó Pd/SiO₂.²⁴ Bajo estas condiciones, la estilbenquinolina **58** se obtuvo en rendimientos que van del 43 al 80% (Tabla 4).

Tabla 4. Rendimientos de estilbenquinolina mediante una reacción tándem Heck-Suzuki.

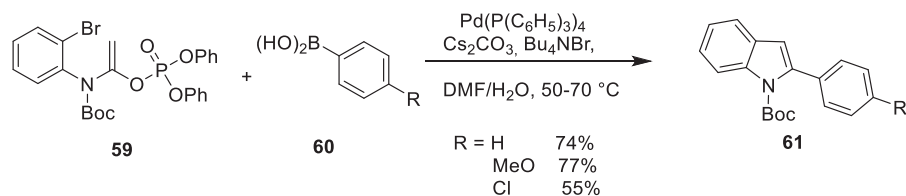


Experimento	Catalizador de Pd	Disolvente	58 (%)
1	Pd/C	NMP	43
2	Pd/C	NMP	58
3	PD/C	1,3-PDO	62
4	Pd/SiO ₂	NMP	80
5	Pd/SiO ₂	1,3-PDO	61

Esta estrategia también se ha usado para la síntesis de índoles²⁵ **61** en buenos rendimientos (55-77%), partiendo de fosfatos de enol **59** y diferentes ácidos arilborónicos **60** (Esquema 20).

²⁴ Joucla L., Cusati G., Pinel C., Djakovith L., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1993-2001.

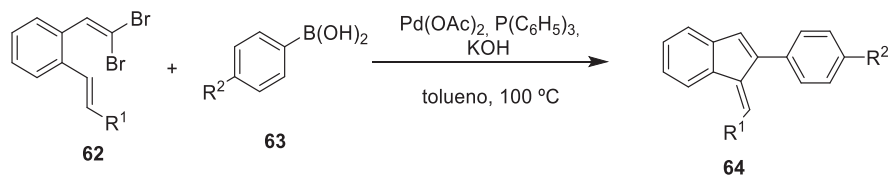
²⁵ Fuwa H., Sasaki M., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 212-221.



Esquema 20. Síntesis de indoles **61**, mediante una reacción tándem Heck-Suzuki.

Un método eficiente para la obtención de indenos²⁶ **64** utiliza una reacción tándem Heck-Suzuki, 1-(2,2-dibromovinil)-2-alquenilbenceno (**62**) y diferentes ácidos arilborónicos **63** como sustratos, 2.5% mol de Pd(OAc)₂, 5% mol de P(C₆H₅)₃ y 3 eq. de KOH, para obtener derivados de indeno **64** en rendimientos entre el 71 y 98% (Tabla 5).

Tabla 5. Formación de indenos **64** mediante una reacción tandem Heck-Suzuki.



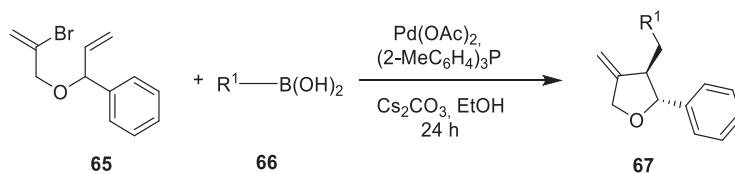
Entrada	R ¹	R ²	64 (%)
1	COOEt	Me	81
2	COOEt	MeO	71
3	COOMe	F	77
4	COO ⁿ Bu	Me	90
5	COO ^t Bu	Me	71
6	CN	Me	98

En 2009, el grupo de Richrath²⁷ reportó la síntesis de 4-metilentetrahidrofuranos **67** a partir de éteres del tipo **65** y diferentes ácidos borónicos **66**, en presencia de Pd(OAc)₂, (2-MeC₆H₄)₃P, Cs₂CO₃ y EtOH a 25 °C. Bajo estas condiciones, se obtuvieron los productos esperados con rendimientos del 28 al 61%, dependiendo del tipo de sustituyente, como se muestra en la Tabla 6.

²⁶ Ye S., Wu J., *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 670-675.

²⁷ Braun M., Richrath B., *Synlett*, **2009**, *6*, 968-972.

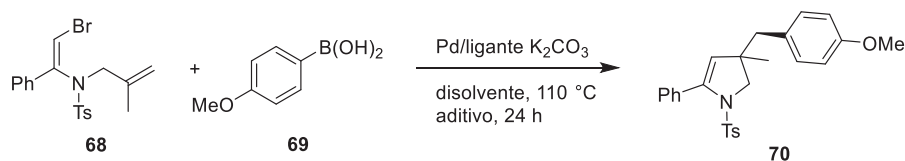
Tabla 6. Síntesis de 4-metilentetrahidrofuranos **67**.



Entrada	R ¹	67 (%)	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>)
1	C ₆ H ₅	61	98:2
2	4-MeSC ₆ H ₄	52	83:17
3	4-ClC ₆ H ₄	51	97:3
4	(<i>E</i>)- <i>n</i> -HexCH=CH ₂	32	96:4
5	<i>i</i> -Pr	31	98:2

Empleando las reacciones tándem Heck-Suzuki, se pueden preparar 2,3-dihidropirroles **70**,²⁸ a partir de los sustratos: *N*-[2-bromo-1-fenilvinil]-4-metil-*N*-(2-metilprop-2-en-1-il)bencensulfoamidas **68** y ácido *p*-metoxifenilborónico (**69**). Bajos las condiciones de reacción que aparecen en la Tabla 7, y ácido piválico como aditivo, se obtuvieron rendimientos que van del 29 al 66%.

Tabla 7. Condiciones de reacción para la síntesis de 2,3-dihidropirroles **70**.

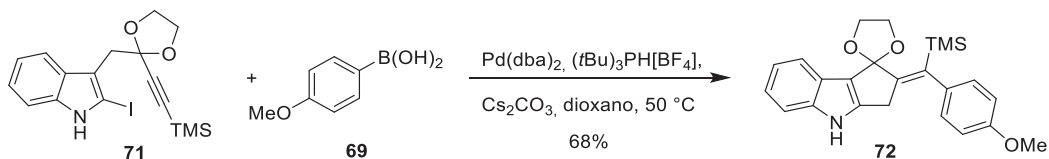


Experimento	Catalizador	Aditivo	70 (%)
1	Pd(OAc) ₂	-	29
2	Pd(OAc) ₂	PivOH	60
3 ^a	Pd(OAc) ₂	PivOH	66
4 ^a	PdCl ₂	PivOH	52
5 ^a	Pd ₂ (dba) ₃	PivOH	51

^a se utilizó 1.5 eq. de 4-MeOC₆H₄B(OH)₂.

²⁸ Peng J., Zhao Y., Zhou J., Ding Y., Chen C., *Synthesis*, **2014**, 46, 2051-2056.

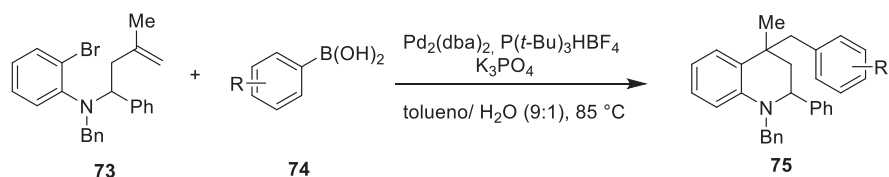
Para la síntesis de la escitonemina,²⁹ fue necesario preparar el indol **71** mediante una reacción tándem Heck-Suzuki entre el alquino **71** y el ácido *p*-metoxifenilborónico (**69**), Pd(dba)₂, (*t*-Bu)₃PH[BF₄], Cs₂CO₃ en solución de dioxano a 50 °C, con un rendimiento del 68% (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del intermediario **72**, clave en la síntesis de escitonemina.

Una metodología reportada en 2012 por Wilson,³⁰ fue para la síntesis de tetrahidroquinolinas **75** mediante una reacción Heck-Suzuki. Partiendo del alqueno **73** y diversos ácidos arilborónicos **74**, se obtuvieron las correspondientes tetrahidroquinolinas **75** (Tabla 8).

Tabla 8. Síntesis de tetrahidroquinolinas **75** mediante una reacción tándem Heck-Suzuki.



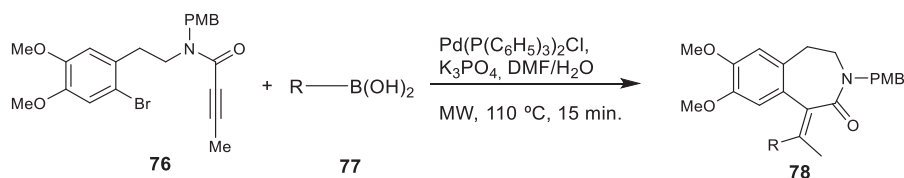
Entrada	Ácido arilborónico	75 (%)
1	3-MeO	93
2	3-CF ₃	58
3	4- <i>ter</i> -Bu	88
4	2-MeO	72

²⁹ Ekebergh A., Karlsson I., Mete R., Pan Y., Börje A., Martensson. J., *Org. Lett.*, **2011**, *16*, 4458-4461.

³⁰ Wilson J.E., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2308-2311.

En otro ejemplo de reacciones mediadas por Pd, en 2015 Eycken³¹ reportó la síntesis de benzodiazepinonas **78** a partir de la propargilamida **76** y una variedad de ácidos arilborónicos **77**. De esta forma, se lograron obtener los compuestos de estructura general **78** en rendimientos del 34 al 60%.

Tabla 9. Síntesis de benzodiazepinas **78** mediante reacciones tándem mediadas por Pd.



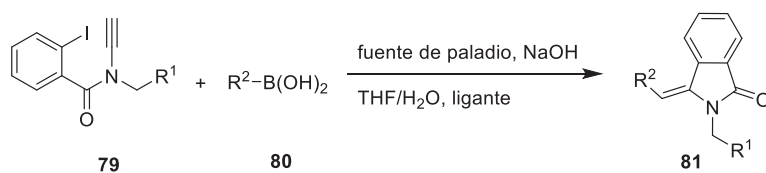
Entrada	R	78 (%)
1	C ₆ H ₅	51
2	3-MeO ₂ C-C ₆ H ₄	34
3	3-Cl-C ₆ H ₄	48
4	4-MeO ₂ C-C ₆ H ₄	53
5	Piridina	60

Otra metodología que hace uso de reacciones tándem Heck-Suzuki, fue utilizada para la síntesis de isoindolonas. De esta manera, las propargilamidas³² **79** se hacen reaccionar con los correspondientes ácidos arilborónicos **80**, obteniendo isoindolonas del tipo **81** con rendimientos de buenos a moderados (Tabla 10).

³¹ Peshkov A. A., Peshkov V. A., Pereshivko O.P., Van Hecke K., Kumar R., Van der Eycken E.V., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 6598-6608.

³² Couty S., Liégault B., Meyer C., Cossy J., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2511-2515.

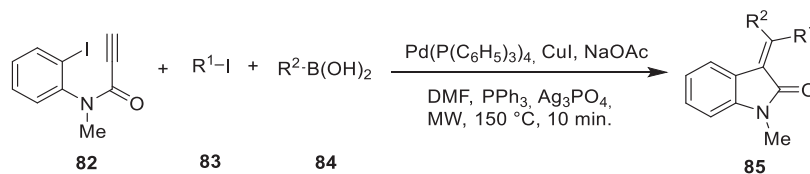
Tabla 10. Síntesis de isoindolonas **81** usando reacciones tándem Heck-Suzuki.



Entrada	R ¹	R ²	Fuente de Pd	81 (%)
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Pd(dba) ₂	59
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Pd(OAc) ₂	70
3	2-Br C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Pd(OAc) ₂	51
4	CH ₂ CH=CH ₂	2-MeO- C ₆ H ₅	Pd(OAc) ₂	67
5	CH ₂ CH=CH ₂	C ₆ H ₅	Pd(OAc) ₂	52
6	CH ₂ CH=CH ₂	3,4-Cl-C ₆ H ₅	Pd(OAc) ₂	68

En 2015, el grupo de trabajo de Seo reportó la síntesis de oxoindoles **85**, partiendo de propiolamida **82**, yodoarilos **83** y un ácido arilborónico **84** a través de una reacción tándem tipo Sonogashira-Heck-Suzuki³³ (Tabla 11).

Tabla 11. Preparación de oxoindoles mediante una secuencia Sonogashira-Heck-Suzuki.



Entrada	R ¹	R ²	85 (%)	E/Z
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	75	-
2	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	75	-
3	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	72	-
4	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	85	8:1
5	C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄	89	9.5:1
6	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	80	1.2:1
7	4-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	88	1:4

³³ Park S., Shin K.J., Seo J.H., *Synlett*, **2015**, 26, 2296-2300.

Como se puede ver, en la mayoría de los casos los rendimientos de este tipo de acoplamiento son bastante buenos y, dependiendo de los grupos electrodonadores o electroattractores, se ve el incremento del rendimiento. Cuando existe un grupo electroattractor en el ácido arilborónico, se observa un incremento del rendimiento; sin embargo, la combinación del yodoarilbenceno y el ácido arilborónico con un sustituyente electroattractor en ambos compuestos, disminuye el rendimiento de la reacción.

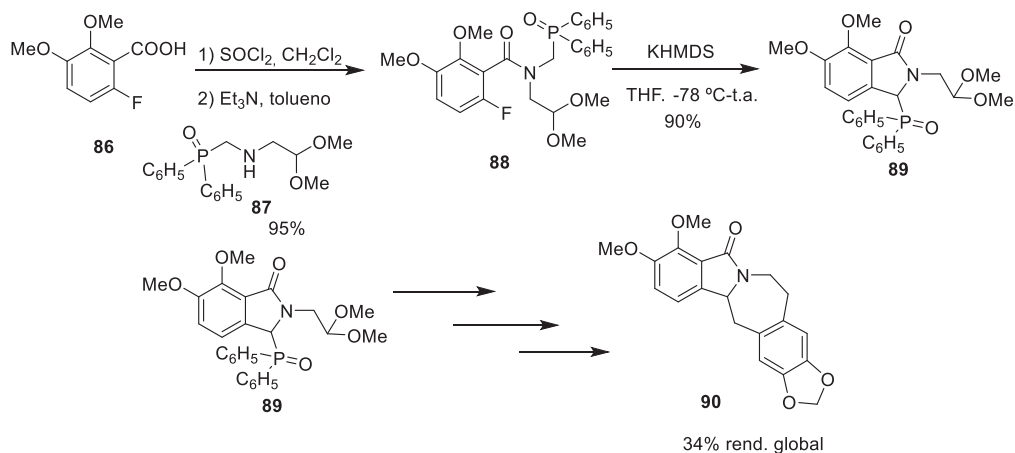
2.5 Síntesis de lennoxamina

La lennoxamina (**90**), es una isoindolobenzazepina aislada de la planta chilena *Berberis darwinni*, la cual ha despertado un gran interés en las últimas décadas. Los núcleos de benzazepina e isoindolona, son parte estructural de compuestos bio-activos que han sido estudiados como posibles agentes antihipertensivos, antileucémicos y antivirales, entre otros.

Para la síntesis de la lennoxamina, se han planteado varias rutas de síntesis. Por ejemplo, en el 2000 Hoarau³⁴ utilizó una estrategia convergente y a partir del 4-fluoroveratrol, logró obtener la lennoxamina (**90**) en 9 pasos, con un rendimiento del 34%. El paso clave en esta transformación fue la reacción entre el derivado de ácido benzoico **86** y la amina fosforilada **87**.

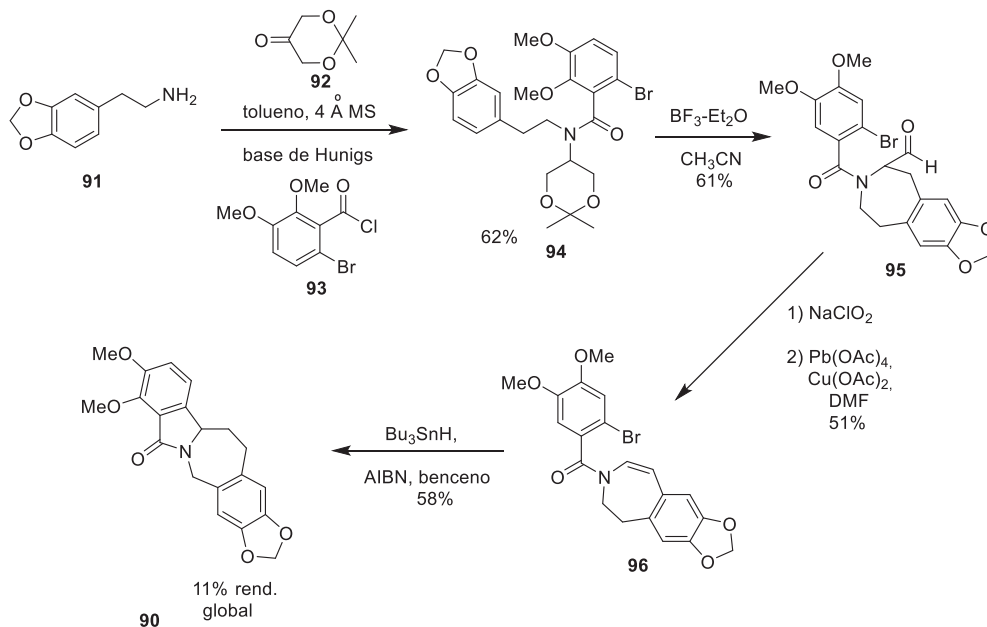
Posteriormente, la *o*-fluorobenzamida fosforilada (**88**) se hizo reaccionar con hexametildisilazuro de potasio (KHMDs). El carbanión resultante experimentó una ciclación regioselectiva para formar la isoindolonona fosforilada **89** en un 90% rendimiento (Esquema 22).

³⁴ Couture a., Deniau E., Grandelaudon P., Hoarau C., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1491-1499.



Esquema 22. Síntesis de la lennoxamina (90) a partir de *o*-fluorobenzamidas.

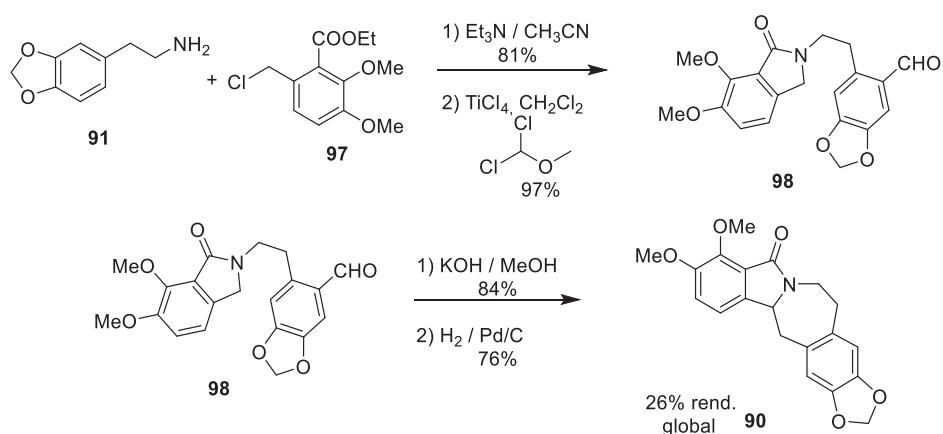
En 2001, Funk³⁵ publicó otra ruta sintética para la lennoxamina, partiendo de la amina **91**. La reacción de la amina **91** con la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**92**) y cloruro de 6-bromo-2,3-dimetoxibenzoilo (**93**), en presencia de la base de Hünig, y mallas moleculares en solución de tolueno por 18 horas a temperatura ambiente, permitió la obtención de la amida **94**. Un paso importante en esta estrategia es la reacción de ciclación vía radicales libres con AIBN y *n*-Bu₃SnH, benceno a temperatura de reflujo por 12 horas. El rendimiento global para el compuesto deseado fue del 11% (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de lennoxoxamina (90) a partir de la amina **91**.

³⁵ Fuchs J.R., Funk R.L., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3923-3925.

En 2004, Ruchirawat *et. Al.*³⁶ publicaron una síntesis de la lennoxamina (**90**) usando una secuencia sintética de 7 pasos a partir de la amina **91**. La reacción de este compuesto con 6-(clorometil)-2,3-dimetoxibenzoato de etilo (**97**), con Et₃N en CH₃CN, permitió obtener la isoindolona **98** con un rendimiento del 74%. Posteriormente, se llevó a cabo una formilación de la isoindolona con el diclorometilmetil éter, en presencia de tetracloruro de titanio y en solución de diclorometano. Una vez que se obtuvo el aldehído respectivo, se llevó a cabo una reacción de ciclación con KOH en metanol, seguida de una reducción con H₂ y Pd/C, lo que permitió obtener la lennoxamina (**90**) con un rendimiento global del 26%.

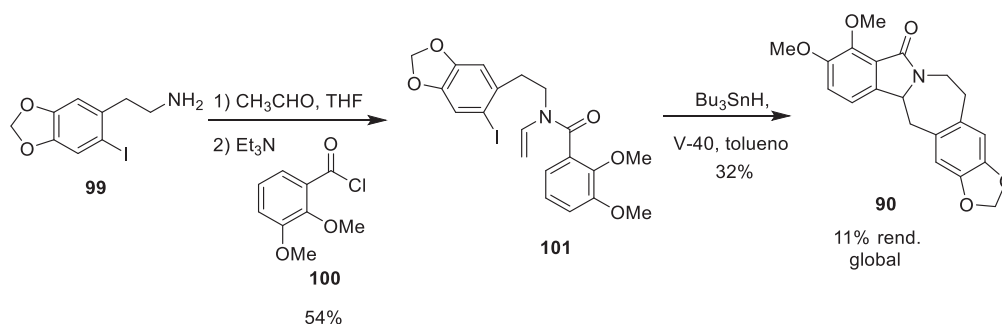


Esquema 24. Síntesis de lennoxamina (**90**) a partir de la amina **91**.

Otra síntesis para la lennoxamina (**90**), a partir de yodo-amina **99** fue reportada por Ishibashi³⁷ en 2005. Mediante una secuencia de 3 pasos, obtuvo la lennoxamina (**90**) en un rendimiento global del 11%. Para esto, se trató la yodo-amina **99** con acetaldehído en THF en presencia de mallas moleculares a 10 °C produciendo la enamina correspondiente, la cual reacciona con el cloruro de 2,3-dimetoxibenzoilo en presencia de Et₃N para formar la amida **101** en un rendimiento del 54%. Finalmente, este intermediario se trató con Bu₃SnH, para obtener la lennoxamina (**90**) mediante una reacción radicalaria en cascada (Esquema 25).

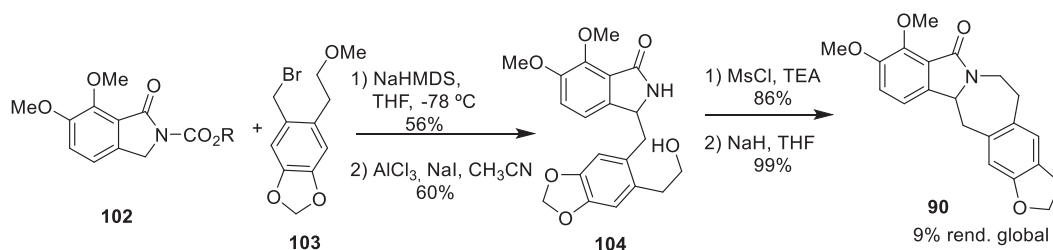
³⁶Sahakitoichan P., Ruchirawat S., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4169-4172.

³⁷Taniguchi T., Iwasaki K., Uchiyama M., Tamura O., Ishibashi H., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4389-4390.



Esquema 25. Síntesis de lennoxamina (90) a partir de yodo-amina 99.

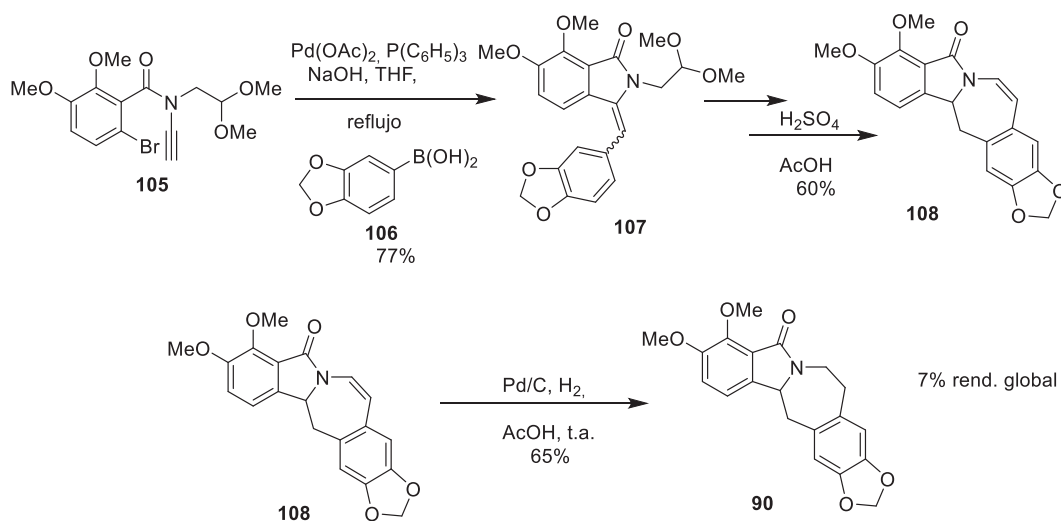
En el 2005, se reportó otra síntesis para la lennoxamina (90) descrita por Zhang.³⁸ Mediante una estrategia convergente y partiendo del ácido 2,3-dimetoxibenzoico y el 6-bromopiperonal obteniéndola en un rendimiento global del 9%. A partir del ácido 2,3-dimetoxibenzoico se obtiene la isoindolona 102 con un rendimiento del 29%. Mientras que, a partir del 6-bromopiperonal se preparó bromuro de bencilo 103 en 69%. Estos dos sustratos se hicieron reaccionar mediante una alquilación con NaHMDS a -78 °C seguido de una reacción de desmetilación selectiva utilizando AlCl₃/NaI y acetonitrilo, para generar el alcohol 104. Finalmente se llevó a cabo una reacción de mesilación y una ciclación con NaH en THF como disolvente para proporcionar la lennoxamina (90) (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de convergente de la lennoxamina (90).

³⁸ Comins D., Schilling s., Zhang Y., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 95-98.

Otra síntesis descrita para la obtención de la lennoxamina (**90**) en 8 pasos con un rendimiento global de 7%, fue reportada en 2006 por Cossy.³⁹ Esta estrategia empleó como reacción fundamental un proceso tándem Heck-Suzuki. El intermediario **105** requerido fue preparado a partir del ácido 2,3-dimetoxibenzoico mediante una reacción de bromación, seguida de la formación de una amida y una reacción de alquilación. La reacción tándem se llevó a cabo entre este último compuesto **105** y el ácido arilborónico **106**, el cual mediante las transformaciones subsiguientes permitió la formación de la lennoxamina (**90**).



Esquema 27. Síntesis de la lennoxamina (**90**) mediante una reacción tándem Heck-Suzuki.

³⁹ Couty S., Mayer C., Cossy J., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 767-769.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El alcaloide lennoxamina (**90**), contiene en su estructura 5 anillos fusionados y además posee cierta actividad como antihipertensivo, antiviral y antileucémico. Estas características estructurales y la actividad biológica mostrada, lo hacen un objetivo interesante para los químicos sintéticos.

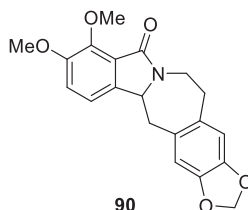
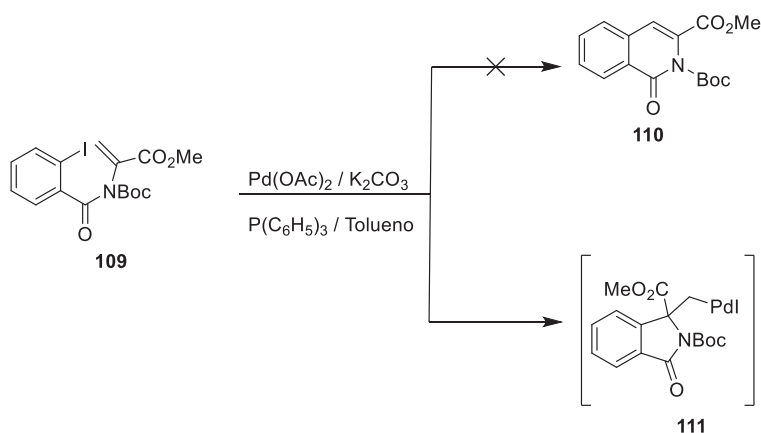


Figura 1. Estructura del producto natural lennoxamina.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, se intentó la síntesis de isoquinolinas del tipo **110**, a partir del derivado de deshidroalanina **109** mediante una reacción de Heck intramolecular. De acuerdo a nuestro modelo, se esperaba obtener el producto *6-endo-trig*. Desafortunadamente, esta reacción no procedió como se deseaba, y después de mucha experimentación logramos identificar el intermediario **111**, el cual proviene de un proceso *5-exo-trig* (Esquema 28).



*Esquema 28. Intentos para obtener isoindolonas **110** a partir de una reacción de Heck.*

Una vez confirmada la estructura de **111**, y después de analizar la estructura de la lennoxamina, concluimos que la formación de este intermediario podía ser explotada para obtener **90** mediante reacciones secuenciales mediadas por paladio haciendo los ajustes necesarios en términos de los sustituyentes en cada uno de los anillos de benceno.

4 OBJETIVOS

Objetivo general

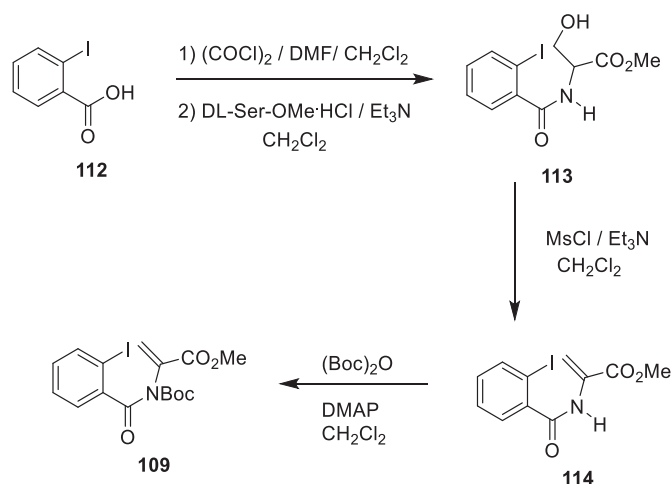
Desarrollar una metodología de síntesis para la obtención de isoindolonas mediante reacciones de acoplamiento consecutivas mediadas por paladio.

Objetivos particulares

- Emplear diversos sustratos para llevar a cabo reacciones tándem Heck-Suzuki.
- Usar la metodología desarrollada para la síntesis de la lennoxamina.
- Caracterizar los intermediarios y productos mediante una combinación de técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

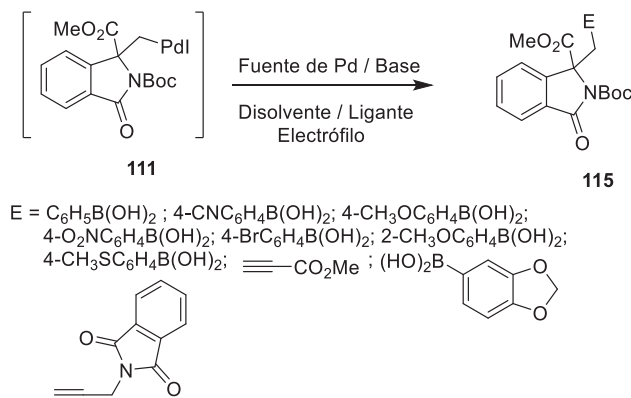
5. ESTRATEGIA SINTÉTICA

El origen de la metodología propuesta para la síntesis de isoindolonas, es una extensión del trabajo realizado en nuestro grupo de investigación, dirigido a la síntesis de isoquinolinas mediante acoplamientos mediados por Pd, la cual ha sido discutida brevemente al final de la sección anterior. La síntesis de la enamina **109**, usada en los intentos para obtener las isoquinolonas, se llevó a cabo mediante las reacciones que se muestran en el Esquema 30. Primero se preparó el cloruro del ácido *o*-yodobenzoico, seguido de una reacción de acoplamiento utilizando el DL-Ser-OMe, para obtener la amida **113**. Posteriormente, se realizó una eliminación para la formación del alqueno **114**. Finalmente, la protección de la amida en **114** permitió la obtención de **109** (Esquema 29).



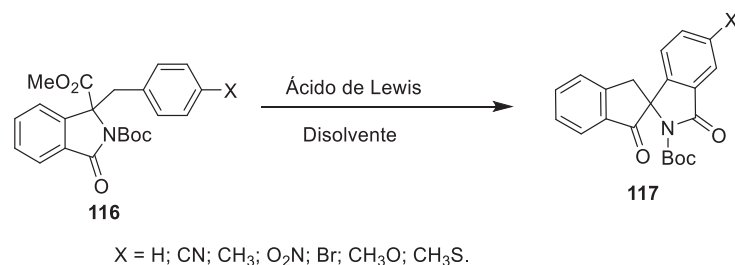
Esquema 29. Síntesis del derivado de deshidroalanina **109**.

Una vez obtenido el compuesto **109**, se procedió a obtener el intermediario **111** para hacerlo reaccionar con diferentes electrófilos como se muestra en el Esquema 30.



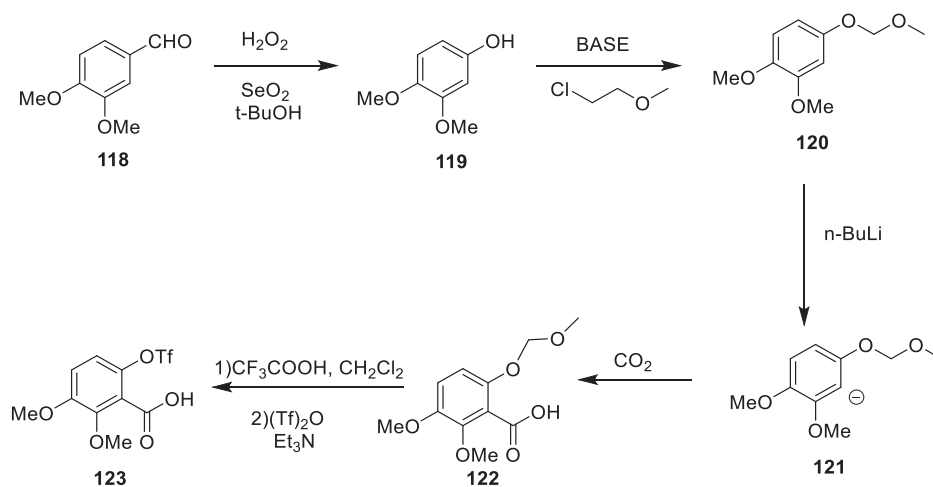
Esquema 30. Reacción tándem tipo Heck con diferentes electrófilos.

Para la culminación de esta parte del proyecto, se intentó obtener compuestos de tipo espiro mediante una reacción de ciclación con ácidos de Lewis (Esquema 31).



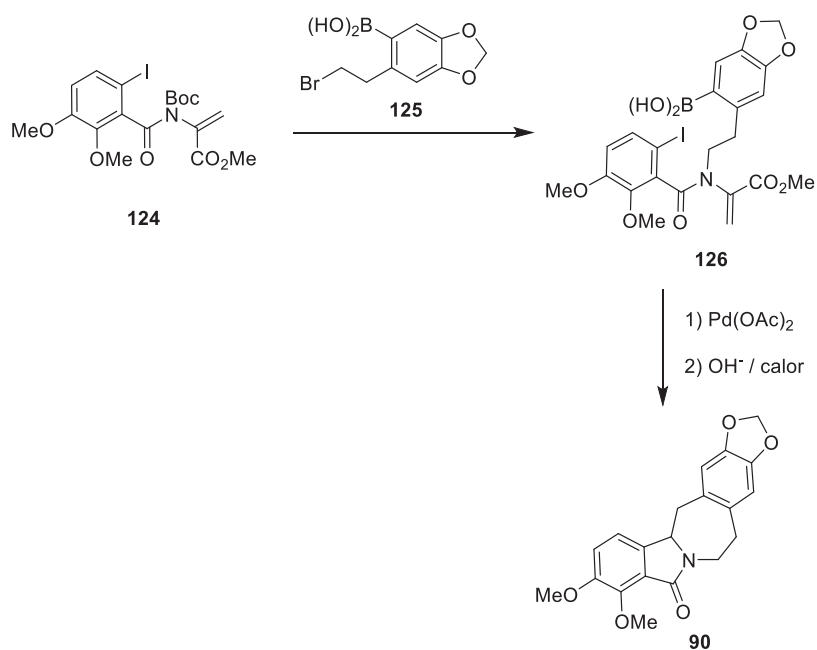
Esquema 31. Reacción de acilación intramolecular para la obtención de compuestos de tipo espiro **117**.

Con los objetivos planteados, y para demostrar la eficiencia de esta alternativa de síntesis de isoindolonas, se pensó en la siguiente ruta sintética para la lennoxamina (**90**). Partiendo de la vainillina se metilará el OH libre. Posteriormente, la oxidación de Bayer-Villiger permitirá obtener **119**. A continuación, la protección del alcohol, seguida de una *o*-metalación y la reacción con CO₂, generará el ácido carboxílico correspondiente **122**. Una vez teniendo el ácido **122** se llevará a cabo una desprotección y formación del triflato **123** (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis del intermediario **123** proyectado en la ruta sintética hacia lennoxamina (**90**).

Teniendo el ácido carboxílico **123**, se realizará una secuencia de reacciones similar a las mostradas en el Esquema 30, para obtener el intermediario **124** y hacerlo reaccionar con **125** y poder obtener el ácido borónico **126**. Para culminar este trabajo, se propone la síntesis de la lennoxamina (**90**), realizando una *N*-alquilación para obtener el intermediario necesario para efectuar una reacción *tándem* Heck-Suzuki para la síntesis de la lennoxamina (Esquema 33).

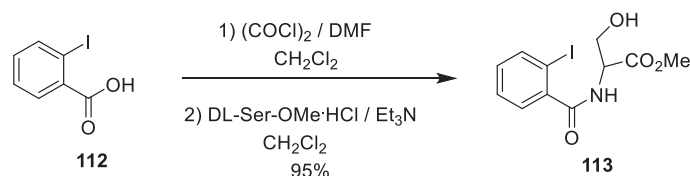


Esquema 33. Ruta de síntesis para la obtención de la lennoxamina (**90**) mediante una reacción *tándem* Heck-Suzuki.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

De acuerdo con los objetivos planteados, se llevó a cabo la preparación de las materias primas necesarias para comenzar la ruta sintética propuesta para las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd, a partir de los ácidos *o*-yodobenzoico y 2,3-dimetoxibenzoico.

Para llevar a cabo la reacción de acoplamiento entre el éster metílico de la serina racémica y el ácido *o*-yodobenzoico, fue necesario preparar el cloruro de ácido correspondiente. Estas reacciones procedieron con un rendimiento global del 95%, debido a que no se aisló el cloruro de ácido formado, e inmediatamente se hizo reaccionar con el clorhidrato de la serina racémica en presencia de Et₃N (Esquema 34).



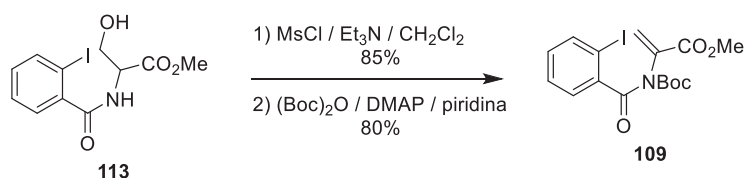
Esquema 34. Formación de la yodoamida **113**.

A partir de la yodoamida **113**, se realizó una reacción de deshidratación para obtener el alqueno requerido. La reacción de eliminación se llevó a cabo formando el mesilato (MsCl, Et₃N), utilizando como disolvente CH₂Cl₂ en un rendimiento del 85%.⁴⁰ Una vez caracterizado el alqueno, se procedió a realizar una protección del grupo amida con (Boc)₂O en presencia de DMAP como catalizador, utilizando como disolvente piridina,⁴¹ teniendo un rendimiento del producto *N*-Protegido del 80%. Cabe mencionar que cuando esta reacción se realizó usando diclorometano y acetonitrilo⁴² como disolventes, se obtuvieron rendimientos del producto **109** del 54% y 17% respectivamente (Esquema 35).

⁴⁰ Okumura K., Ito A. Saito H., Nakamura Y., Shin C., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 2309-2316.

⁴¹ Carpino L.A., Mansour E. M.E., El-Faham A., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4162-4164.

⁴² Basel Y., Hassner A., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6368-6380.



Esquema 35. Formación del alqueno **109** y protección del grupo amida.

Otra de las materias primas requeridas fue el compuesto **126**. Debido a la disponibilidad de la vainillina **128**, se partió de este compuesto, para lo cual se llevó a cabo una reacción de metilación con CH₃I, (Na₂CO₃) y DMF como disolvente a 60 °C, observando el producto deseado con un rendimiento del 83% (Figura 2).

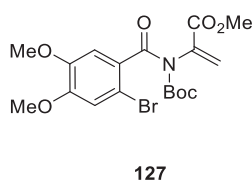
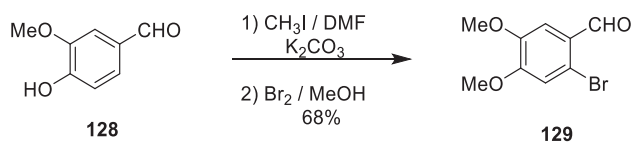


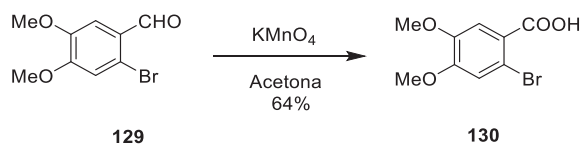
Figura 2. 2-(2bromo-N-(ter-butoxicarbonil)-4,5-dimetoxibenzamida)acrilato de metilo (**127**).

Inicialmente, se llevó a cabo la metilación y bromación de la vainillina **128** utilizando bromo y metanol como disolvente hasta el bromobenzaldehído **129** con un 68% de rendimiento. Tanto el producto de la metilación, como el de bromación, fueron identificados por RMN ¹H (Esquema 36).



Esquema 36. Reacción de metilación y bromación de la vainillina.

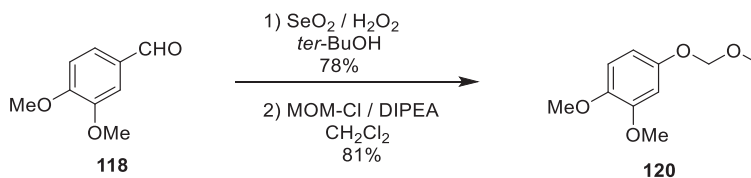
Una vez obtenido el aldehído *o*-bromado **129**, se llevó a cabo una reacción de oxidación utilizando como agente oxidante KMnO₄ y acetona como disolvente, logrando obtener el ácido carboxílico correspondiente con un rendimiento del 64% (Esquema 37).



Esquema 37. Oxidación del *o*-bromoaldehído **129**.

La finalidad de llevar a cabo las reacciones ejemplificadas en los Esquemas 36 y 37, fue contar con una alternativa para la metodología propuesta en la estrategia sintética original, en caso de que no proceda la síntesis propuesta en un inicio para el intermediario **123** empleado para la síntesis total de la lennoxamina (**90**). Por otra parte, en el Esquema 32 (página 29) se muestra la preparación del intermediario *5-exo.trig* **111**, necesario para la reacción tándem Heck-Suzuki.

En primer lugar, se realizó una reacción de oxidación de Baeyer-Villiger,⁴³ utilizando como catalizador dióxido de selenio, peróxido de hidrógeno como oxidante y *ter*-butanol como disolvente. Esta metodología permitió obtener el 3,4-dimetoxifenol con un rendimiento del 78%. Posteriormente, se llevó a cabo la protección del grupo OH utilizando MOM-Cl (DIPEA, CH₂Cl₂). El producto 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benceno se obtuvo con un rendimiento del 81%. Tanto el fenol producto de la oxidación, y el compuesto **120** fueron caracterizados por RMN ¹H.

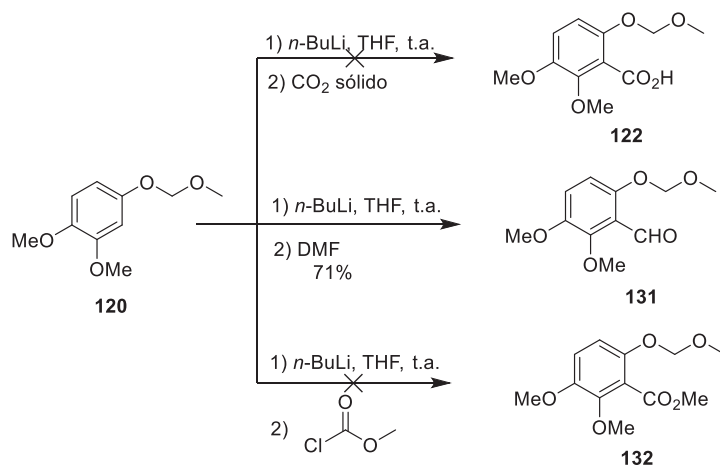


Esquema 38. Oxidación de Baeyer-Villiger y protección del fenol.

Una vez que se caracterizó el producto **120**, se realizó una reacción de *o*-metalación con *n*-BuLi, seguida de un tratamiento con DMF⁴⁴ como electrófilo a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, se obtuvo el aldehído deseado con un rendimiento del 71%. Cabe señalar que en esta reacción también se intentó atrapar el producto metalado con CO₂ y ClCO₂Me como electrófilos. En ambos casos solamente se recuperó materia prima sin reaccionar (Esquema 39).

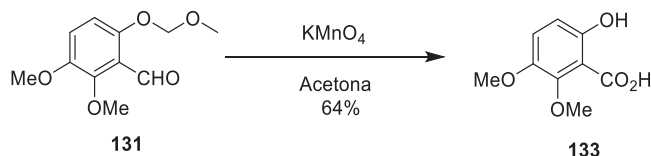
⁴³ Guzmán J.A., Mendoza V., García E., Garibay C.F., Olivares L.Z., Maldonado L.A., *Synthetic Comm.*, **1995**, 2121-2133.

⁴⁴ Andrus M., Hicken E., Meredith E., Simmons B., Cannon J., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3859-3862.



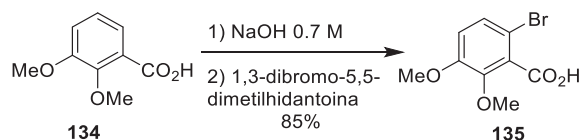
Esquema 39. Reacción de orto-metalación del compuesto **120** con $n\text{-BuLi}$.

Debido a las dificultades para obtener el ácido carboxílico **122** de manera directa, se usó DMF como electrófilo para obtener el aldehído y esto obligó a realizar una reacción de oxidación extra del aldehído al ácido carboxílico requerido. Esta transformación se llevó a cabo usando KMnO_4 como agente oxidante (acetona, reflujo) para obtener el ácido 6-hidroxi-2,3-dimetoxibenzoico con un rendimiento del 64% (Esquema 40).



Esquema 40. Reacción de oxidación de para obtener el alcohol **133**.

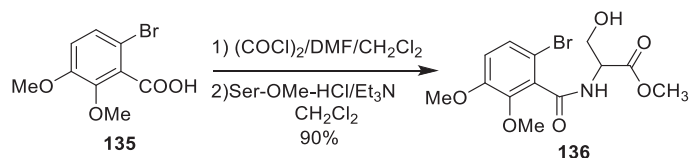
Se siguió un procedimiento⁴⁵ para la preparación del ácido 6-bromo-2,3-dimetoxibenzoico mediante una reacción de bromación con NaOH 0.7 M y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, el cual permitió obtener el compuesto bromado **135** con un rendimiento del 85% (Esquema 41).



Esquema 41. Reacción de bromación del ácido carboxílico **134**.

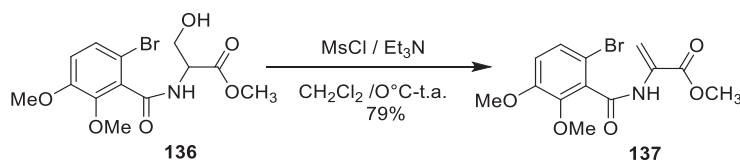
⁴⁵ Auerbach J., Weissman S. A., Blacklock T. J., Angeles M. R., Hoogsteen K., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 931-934.

El ácido carboxílico **135** se transformó en el cloruro correspondiente y posteriormente se acopló con el éster metílico de la serina para generar la amida **136**. Esta reacción procedió con un rendimiento del 90% como se muestra en el Esquema 42.



*Esquema 42. Reacción de acoplamiento para la obtención de la amida **136**.*

Continuando con la ruta de síntesis propuesta, se llevó a cabo la reacción de deshidratación del compuesto **136** (Et₃N, MsCl, CH₂Cl₂, 0 °C) para obtener el alqueno **137** con un rendimiento del 79% (Esquema 43).



*Esquema 43. Formación del alqueno **137**.*

Una vez que se obtuvo este fragmento para la preparación de la lennoxamina (**90**), se continuó con la síntesis del compuesto bromado **125** necesario para llevar a cabo la secuencia de reacciones consecutivas mediadas por paladio (Figura 3).

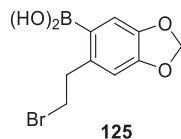
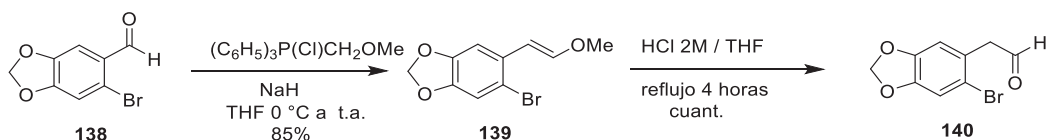


Figura 3. Sustrato requerido para la síntesis de la lennoxamina.

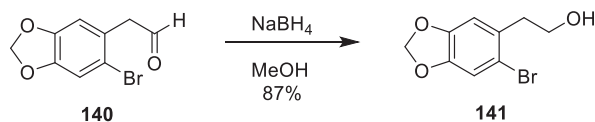
En primer lugar, el aldehído **138** se homologó al éter de enol **139** mediante una reacción de Wittig,⁴³ al tratarlo con cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfina (NaH, THF) con un rendimiento del 85%. El compuesto **139** se transformó en el aldehído **140** luego de la hidrólisis con HCl 2M en THF a reflujo por 4 horas⁴⁶ obteniéndose el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

⁴⁶ Stanislawski P.C., Willis A.C., Banwell M.G., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2143-2146.



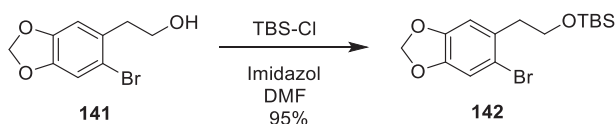
Esquema 44. Reacción de homologación del aldehído **138**.

Una vez caracterizado el aldehído **140** por RMN ^1H y ^{13}C , se redujo con NaBH_4 hasta el alcohol **141** con un rendimiento del 87% como se muestra en el Esquema 47.



Esquema 45. Reacción de reducción de **140** para la formación del alcohol **141**.

Para poder llevar a cabo la reacción de formación del ácido borónico que se requiere para la síntesis de la lennoxamina (**90**), fue necesario realizar la protección del alcohol **141** como éter de silicio. Para ello, se seleccionó TBSCl (imidazol, DMF), y el alcohol protegido **142** se obtuvo con un rendimiento del 95% (Esquema 46).



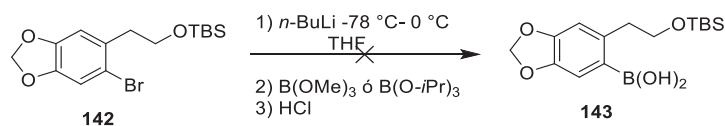
Esquema 46. Protección del alcohol **141** con TBSCl.

Después de confirmar la formación del compuesto **142**, se intentó la formación del ácido borónico mediante el intercambio metal-halógeno. De esta manera, el compuesto bromado **142** se trató con $n\text{-BuLi}$ a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, en THF como disolvente, seguido de la adición lenta de borato de triisopropilo o borato de trimetilo^{47,48,49} y aumento gradual de la temperatura hasta alcanzar $0\text{ }^\circ\text{C}$. Al monitorear el curso de las reacciones por CCF, en ambos casos no procedió la reacción y solo se observó materia prima (Esquema 47).

⁴⁷ Brown, H. C., Cole, T. E., *Organometallics*, **1983**, 2, 1316-1319.

⁴⁸ Brown H. C., Bhat, N. G., Srebnik, M., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2631-2634.

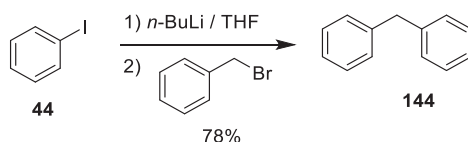
⁴⁹ Brown, H. C., Rangaishenvi, M. V., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7113-7114.



Esquema 47. Síntesis de ácidos borónicos mediante una orto-metalación.

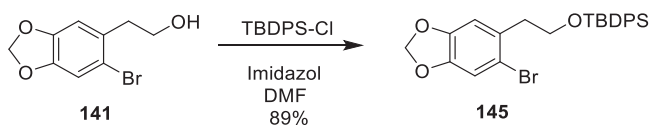
Con estos resultados no satisfactorios, se investigó el efecto de algunos cambios en las condiciones de reacción, que incluyeron la forma de adición de los reactivos, sustituir *n*-BuLi por *t*-BuLi y el uso de borato de triisopropilo o trimetilo.⁵⁰

Sin embargo, en todos los experimentos realizados, solo se recuperó la materia prima sin reaccionar. Para comprobar que el *n*-BuLi funcionaba adecuadamente, el yodobenceno (**44**) se hizo reaccionar con *n*-BuLi, seguido de la adición de BnBr y se obtuvo difenilmetano con un rendimiento del 78% (Esquema 48).



Esquema 48. Reacción de metalación de yodobenceno y reacción con BnBr.

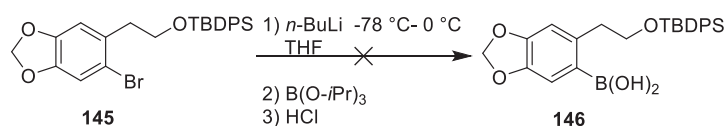
Una vez que se comprobó que el *n*-BuLi funcionaba adecuadamente, se decidió cambiar el grupo protector TBS por *ter*-butildifenilsilano. La introducción del grupo protector se llevó a cabo como se muestra en el Esquema 49 para obtener el alcohol protegido **145** en un rendimiento del 89%.



Esquema 49. Protección de alcohol **141** con TBDPS-Cl.

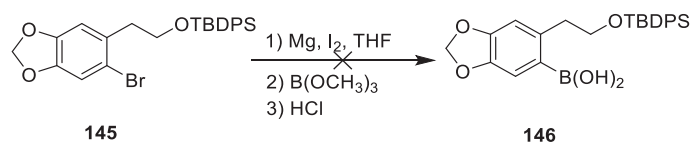
⁵⁰ Fujikawa N., Ohta T., Yamaguchi T., Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 594-604.

Las reacciones descritas anteriormente, para el alcohol protegido con TBS, se llevaron a cabo con el compuesto bromado **145**. A una solución del alcohol **145** en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le agregó *n*-BuLi lentamente seguido de la adición de borato de triisopropilo.^{46,47,48} Después de agitar la reacción a temperatura ambiente por 12 horas, solamente se observó la materia prima sin reaccionar. El cambio en el orden de adición de los reactivos no tuvo ningún éxito, puesto que nuevamente se recuperó la materia prima sin reaccionar (Esquema 50).



Esquema 50. Intentos para obtener el ácido arilborónico 146.

Como no se pudo obtener la síntesis el ácido borónico necesario **146**, se optó por realizar la síntesis a partir de una reacción de Grignard.⁵¹ Así, se llevó a cabo la reacción con Mg en THF y I_2 para poder activar el Mg, seguido de la adición del compuesto bromado **145**. La mezcla resultante se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 hora; se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó lentamente el borato de metilo. Sin embargo, nuevamente se recuperó la materia prima sin reaccionar y el compuesto reducido de **145** (Esquema 51).

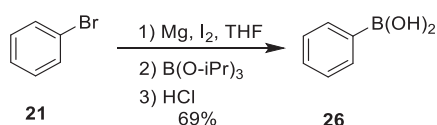


Esquema 51. Reacción de Grignard para la obtención de ácidos borónicos.

⁵¹ Wallace D. J., Chen C., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6987-6990.

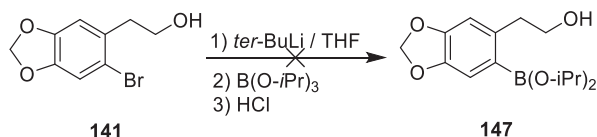
Para comprobar que funciona la reacción de formación del ácido borónico, se llevó a cabo la reacción de formación del ácido fenilborónico **26**, utilizando, Mg / I₂ en THF bajo condiciones anhidras. Una solución de bromobenceno (**21**) en THF, se adicionó lentamente a temperatura ambiente al Mg; después de terminar la adición, se llevó a -78 °C y se agregó el borato de triisopropilo lentamente. La reacción se dejó por 40 minutos a esa temperatura y posteriormente se dejó alcanzar 0 °C, manteniendo la agitación durante 1 hora. La mezcla resultante se acidificó con HCl 2N para obtener el ácido fenilborónico con un rendimiento del 69%, como se muestra en el Esquema 52.

Con este resultado se comprueba que la reacción si funciona adecuadamente, y el borato de triisopropilo está en buenas condiciones.



Esquema 52. Reacción de Grignard para la formación del ácido fenilborónico.

No obstante, para nuestro sustrato no funciona este procedimiento, probablemente debido al impedimento estérico resultado de la presencia del grupo protector. Se realizó un último intento para la formación del ácido borónico, a partir de una solución del alcohol **141** en THF,⁵² empleando *ter*-BuLi (1.5 eq.) a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno por 3 horas. A esta temperatura, se adicionó el borato de triisopropilo lentamente y se agitó la mezcla de reacción por 30 minutos más a esa temperatura, y a 0 °C por 30 minutos. Al monitorear el curso de la reacción, se observó solamente materia prima sin reaccionar (Esquema 53).

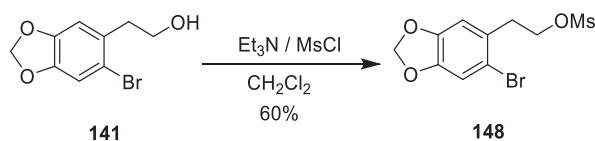


*Esquema 53. Intento para obtener el ácido borónico **147** a partir de organolitios.*

⁵² Park Y.H., Ahn H.R., Canturk B., Jeon S.I., Lee S., Kang H., Molander G.A., Ham J., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1215-1218.

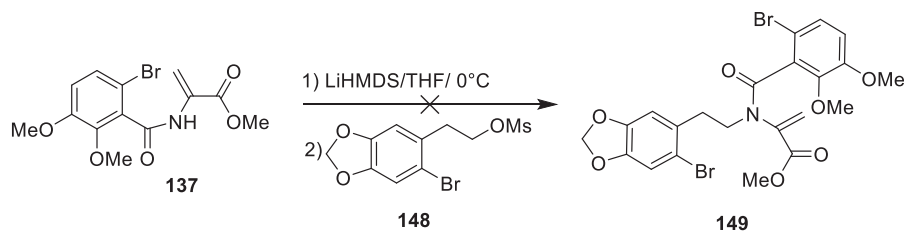
Con esta reacción se terminó la parte experimental para la formación del intermediario **125** (Figura 3, pág. 35) hacia la síntesis total de la lennoxamina (**90**). Por ello, se intentó llevar a cabo la síntesis del intermediario **126**, aprovechando que se tiene bien identificado el producto **141**.

Se realizó la protección del alcohol con cloruro de mesilo, en presencia de una base como la trietilamina y diclorometano, obteniendo el alcohol protegido **148** con un rendimiento del 60% (Esquema 54).



*Esquema 54. Reacción de protección del alcohol **141**.*

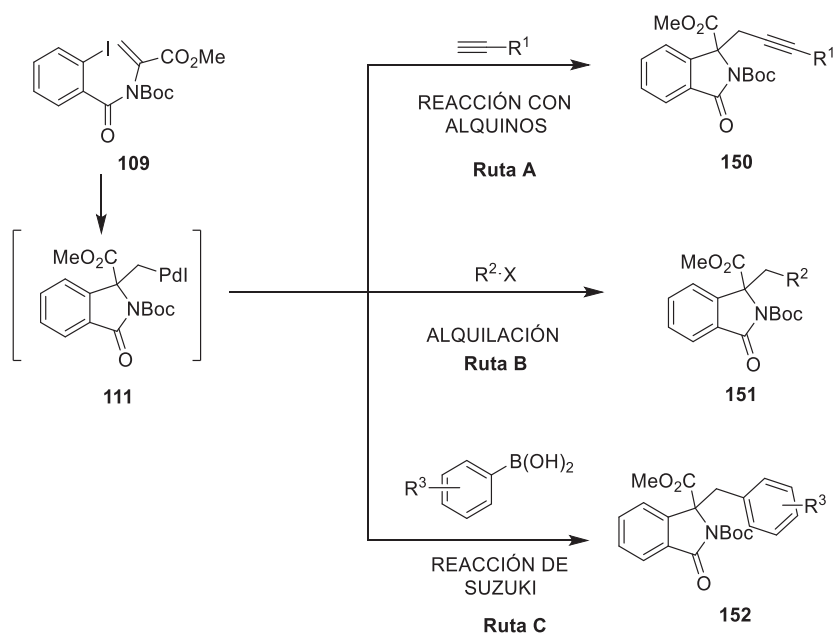
Teniendo identificado el alcohol protegido **148** por RMN ^1H y ^{13}C , se intentó una reacción de acoplamiento con el compuesto **137** utilizando como base LiHMDS (THF) para llegar al intermediario del tipo **126** clave en la síntesis de la lennoxamina (**90**), no obstante, no se obtuvo el compuesto **149**.



*Esquema 55. Reacción de N-alkilación de la bromoamida **137**.*

Debido a los problemas sintéticos presentados en esta ruta, no se logró comprobar el alcance de la reacción de acoplamiento tandem Heck-Suzuki, como tema principal para este trabajo, cuyo objetivo fue contar con una metodología más sencilla y eficiente para la obtención de la lennoxamina (**90**).

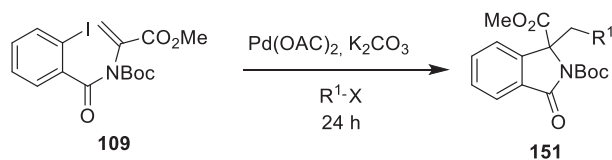
En la síntesis de nuestra reacción modelo tándem Heck-Suzuki, esperábamos que cuando **109** fuera sometido a una reacción de Heck intramolecular, predominara el producto *5-exo-trig* **111**, y debido a la ausencia de hidrógenos β no ocurre la eliminación correspondiente, por lo que planeamos emplear este intermediario en siguientes reacciones de acoplamiento consecutivas, mediante interacción con electrófilos como son los alquinos, halogenuros de alquilo y por último ácidos borónicos (Esquema 56).



Esquema 56. Reacciones de acoplamiento consecutivas mediadas por Pd con diferentes electrófilos.

Como parte de las reacciones propuestas en el esquema anterior y con la experiencia previa en la formación del compuesto *5-exo-trig* **111**, procedimos a realizar la alquilación de **111** con el yoduro de metilo (Entradas 1-4) y el acoplamiento con yodobenceno (Entrada 5) bajo las diferentes condiciones de reacción mostradas en la Tabla 11.

Tabla 11. Reacción del intermediario **111** con CH₃I y C₆H₅I.



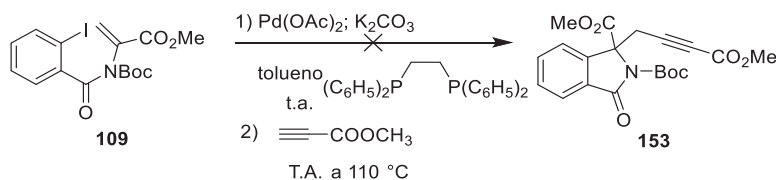
Entrada	R ¹	Ligante	Disolvente	T (°C)
1	CH ₃	-	tolueno	t. a. a 65
2	CH ₃	P(C ₆ H ₅) ₃	tolueno	t. a. a 70
3	CH ₃	P(C ₆ H ₅) ₃	THF	t. a. a 110
4	CH ₃	(C ₆ H ₅) ₂ P-CH ₂ -CH ₂ -P(C ₆ H ₅) ₂	THF	t. a. a 70
5	C ₆ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ P-CH ₂ -CH ₂ -P(C ₆ H ₅) ₂	THF	t. a. a 70
6	4-NO-C ₆ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ P-CH ₂ -CH ₂ -P(C ₆ H ₅) ₂	THF	t. a. a 70

Se emplearon 2 eq de K₂CO₃, 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq. de 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 0.1 eq de Pd(OAc)₂.

En todos los casos, se observó por CCF una mezcla compleja difícil de purificar, así como parte de materia prima sin reaccionar. Aun con los cambios que se realizaron de ligante y disolvente, no se logró obtener el producto deseado.

También se efectuó el cambio de sustrato, debido a que posiblemente el yodometano es muy volátil y no reaccionara con el intermediario 5-*exo* **111**. Sin embargo, al usar yodobenceno no hubo cambio alguno en cuanto el proceder de la reacción. Por este motivo, se decidió cambiar el yodobenceno por el 4-yodonitrobenceno pero tampoco se obtuvo el resultado deseado.

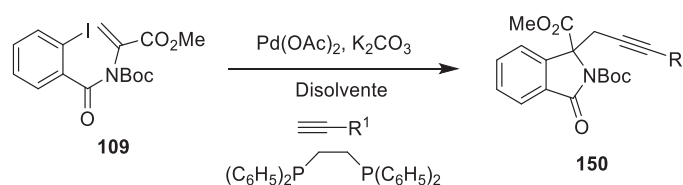
Continuando con la evaluación de otros electrófilos, se realizó la reacción con los alquinos disponibles en el laboratorio, como son el propiolato de metilo y el *N*-propargilftalimida. La primera reacción que se realizó para la síntesis de Heck se muestra en el Esquema 57.



Esquema 57. Reacción de Heck entre el alqueno **109** y el propiolato de metilo.

En primer lugar, se hizo reaccionar el alqueno **109**, $P(C_6H_5)_3$ y Na_2CO_3 en tolueno a $110\text{ }^\circ C$ y después se adicionó el $Pd(OAc)_2$. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla resultante por 30 min. a esa temperatura. Se agregó el propiolato de metilo y se dejó reaccionando por 17 horas a reflujo. Después de este tiempo, se recuperó materia prima y un producto de reacción no identificado. Por esta razón, y debido a la diversidad de condiciones que se describen en la literatura para llevar a cabo este tipo de acoplamientos, en la Tabla 12, se muestran las condiciones de reacción evaluadas para nuestra reacción modelo (Esquema 57).

Tabla 12. Condiciones de reacción investigadas para la reacción de Heck modelo.



Entrada	R ¹	Disolvente	T (°C)	150 (%)
1	COOCH ₃	THF	t.a. a 70	23%
2	COOCH ₃	THF / 4 MS	t.a. a 70	35%
3		THF / 4 MS	t.a. a 70	35%

Se emplearon 2 eq. de K_2CO_3 , 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq. de 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 0.1 eq. de $Pd(OAc)_2$. * trifenilfosfina como ligante.

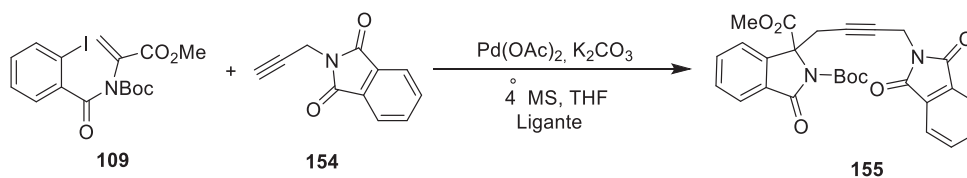
Como se puede observar en tabla anterior, la reacción modelo tiene un buen potencial, aunque los rendimientos son moderados. Por ello, se observó que las mallas moleculares tienen un efecto como se muestra en las Entrada 1 y 2, y este puede ser debido a que la poca humedad que exista en la reacción cumple con su función y se ve reflejado como ya lo mencioné en el rendimiento de la reacción modelo.

Con la necesidad de incrementar el rendimiento en esta transformación se buscaron algunas alternativas del uso de ligantes.^{53,54} Teniendo un disolvente adecuado para que proceda la reacción, se optó evaluar 4 tipos de fosfinas, siendo $P(C_6H_5)_3$, $P(o-CH_3C_6H_5)_3$, 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 1,3-bis(difenilfosfino)propano obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 13.

⁵³ Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-3066.

⁵⁴ Phan N.T.S., Van Der Sluys M., Jones C.W., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 609-679.

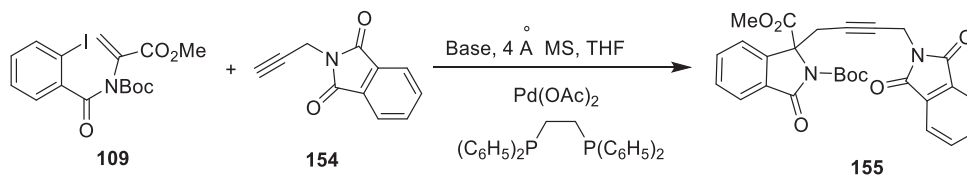
Tabla 13. Influencia del ligante en el rendimiento de la reacción de Heck modelo.



Entrada	Ligante	T (°C)	155 (%)
1	P(C ₆ H ₅) ₃	t. a. a 70	-
2	P(<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₅) ₃	t. a. a 70	13
3	(C ₆ H ₅) ₂ P(CH ₂) ₂ P(C ₆ H ₅) ₂	t. a. a 70	35
4	(C ₆ H ₅) ₂ P(CH ₂) ₃ P(C ₆ H ₅) ₂	t. a. a 70	29

Se emplearon 2 eq. de K₂CO₃, THF como disolvente, 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq. de ligante y 0.1 eq. de Pd(OAc)₂.

Debido a los resultados desfavorables en cuanto al uso de diversos ligantes y disolventes, se procedió a la modificación de la base. Se mantiene la *N*-propargilftalimida **154** como sustrato, THF, 1,2-bis(difenilfosfino)etano y el Pd(OAc)₂ como reacción modelo (Esquema 58).



Esquema 58. Reacción de Heck entre el alqueno 109 y N-propargilftalimida (154).

Las bases que se utilizaron fueron desde sales inorgánicas como carbonato de potasio y cesio, así como las bases orgánicas trietilamina y 4-metilmorfolina. A continuación, se muestran los resultados obtenidos para esta reacción (Tabla 14).

No obstante, no se observa un incremento en el rendimiento de la reacción con el cambio de bases y además al usar bases orgánicas los rendimientos decaen de un 35% con K₂CO₃ a 13 y 18% con trietilamina y 4-metilmorfolina, respectivamente.

Tabla 14. Obtención de isoindolonas mediante la reacción de Heck con *N*-propargilftalimida

Entrada	Base	155 (%)
1	K ₂ CO ₃	35
2	Cs ₂ CO ₃	25
3	4-metilmorfolina	13
4	Et ₃ N	18

Se emplearon 2 eq. de base, 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq. de 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 0.1 eq. de Pd(OAc)₂.

Como no se tuvo éxito al cambiar la base, en cuanto los rendimientos del producto deseado, se pensó en usar otros disolventes apróticos como acetonitrilo, trietilamina, dioxano y tolueno. Para tratar de optimizar los rendimientos, se realizaron experimentos teniendo fijo la *N*-propargilftalimida **154**, la fuente de paladio, la base (K₂CO₃) y el ligante (1,2-bis(difenilfosfino)etano), calentando a temperatura de reflujo y bajo condiciones anhidras para obtener los resultados mostrados en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados obtenidos con diversos disolventes en la reacción de Heck con *N*-propargilftalimida

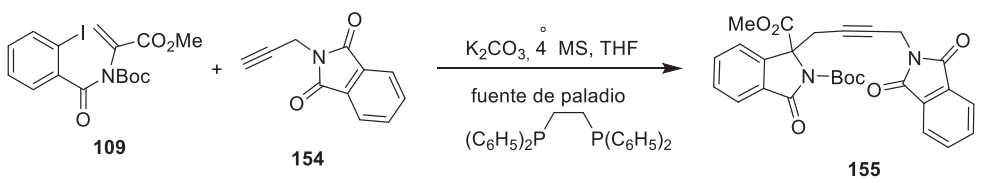
Entrada	Disolventes	155 (%)
1	THF	35
2	TOLUENO	Materia prima
3	DIOXANO	11
4	CH ₃ CN	5
5	Et ₃ N	Materia prima

Se emplearon 2 eq. de K₂CO₃, 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq. de 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 0.1 eq. de Pd(OAc)₂.

Como no se observa un incremento en el rendimiento de la reacción (Tabla 16), aun cuando se aumenta la temperatura de la reacción, se cambió la fuente de paladio como otra alternativa para la síntesis de la isoindolona **155**.

Para esto se utilizaron las siguientes fuentes de paladio PdEnCatTM,^{55, 56} Pd(P(C₆H₅)₃)₄ y el Pd(OAc)₂ utilizando THF como disolvente, K₂CO₃ como base y la 1,2-bis(difenilfosfino)etano como ligante. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Resultados obtenidos con diversos catalizadores en la reacción de Heck con *N*-propargilftalimida.



Entrada	Paladio	155 (%)
1*	PdEnCat TM	-
2	Pd(P(C ₆ H ₅) ₃) ₄	-
3	Pd(OAc) ₂	35

Se emplearon 2 eq. de K₂CO₃, 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq. de 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 0.1 eq. de fuente de paladio. *Aislamiento de un producto de reacción de tipo Sonogashira con estructura del tipo 156.

En este caso no se observó una mejoría en cuanto al incremento del rendimiento como se muestra en la Tabla 17. En el caso del PdEnCatTM, se obtuvo un producto 156, siendo identificado por RMN ¹H y por espectrometría de masas FAB⁺ (Figura 4).

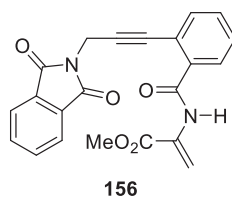


Figura 4. Producto de reacción tipo Sonogashira.

En el caso del espectro de RMN ¹H para 156 se observó: una señal simple con un desplazamiento químico de 3.81 ppm correspondientes al grupo metilo del éster (C1). En 4.82 ppm se observó una señal simple correspondiente a los hidrógenos α al N (C8), a 5.97 y 6.80 ppm las señales atribuibles a los hidrógenos del alqueno (C2) (Figura 5).

⁵⁵ Broadwater S.J., McQuade D.T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2131-2134.

⁵⁶ Ramarao C., Ley S.V., Smith S.C., Shirley I.M., DeAlmeida N., *Chem. Commun.*, **2002**, 1132-1133.

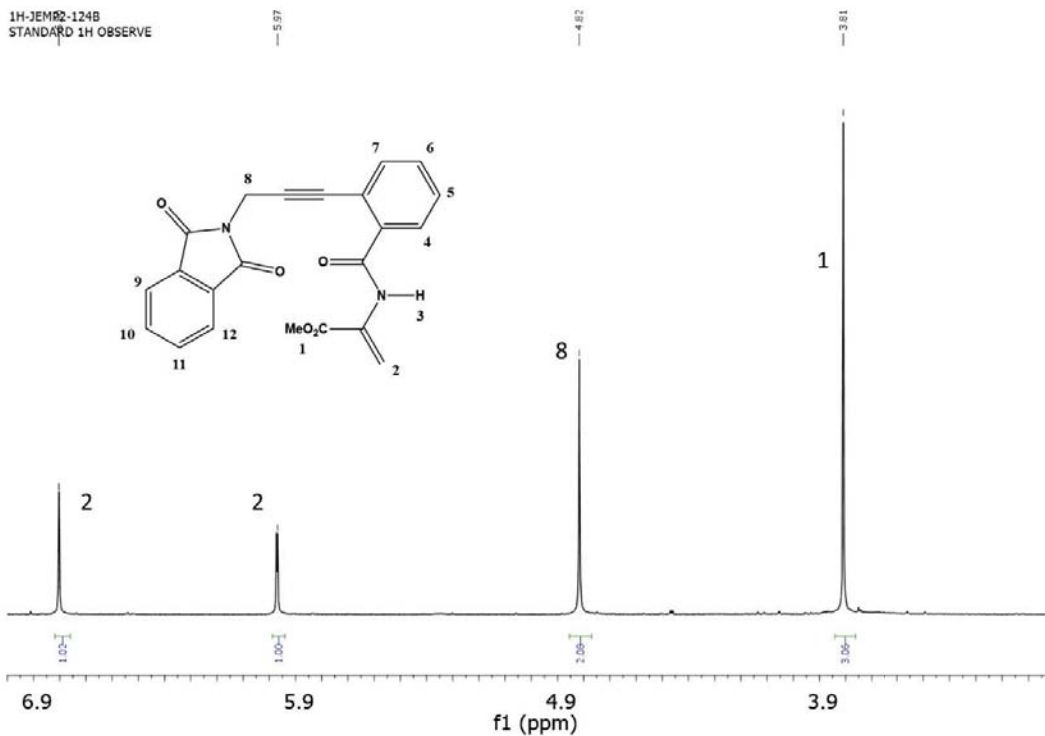


Figura 5 . Ampliación del espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de δ 3 a 7 ppm.

El espectro de RMN ^1H con ampliación de 7 a 10 ppm, se observan las siguientes señales: en 7.41-7.44 ppm una señal triple con una constante de acoplamiento $J = 3$ y 9 Hz, correspondientes a los hidrógenos *o* y *p*-Ar-enlace triple (C5 y C7). En 7.53-7.56 ppm multiplete que corresponde al hidrógeno *m*-Ar-enlace triple (C6).

En 7.73-7.76 ppm una señal doble de dobles con una constante de $J = 3$ y 6 Hz correspondientes a los hidrógenos *o*-Ar-CO-N (C9 y C12); en 7.87-7.90 ppm un doble de dobles con una constante de $J = 3$ y 6 Hz, correspondiente a los hidrógenos *m*-Ar-CO-N (C10 y C11); en 8.01-8.04 ppm otro doble de dobles con una constante con $J = 3$ y 9 Hz correspondiente al hidrógeno *o*-Ar-CO-NH (C4). Finalmente, se observa una señal simple en 9.62 ppm, correspondiente al hidrógeno de la amida NH (N3) (Figura 6).

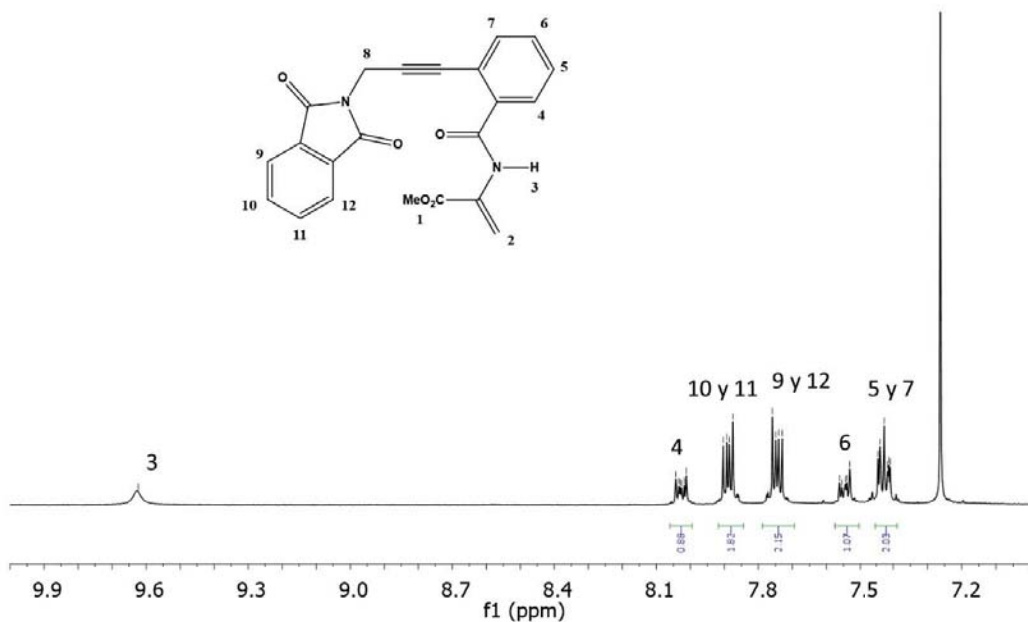


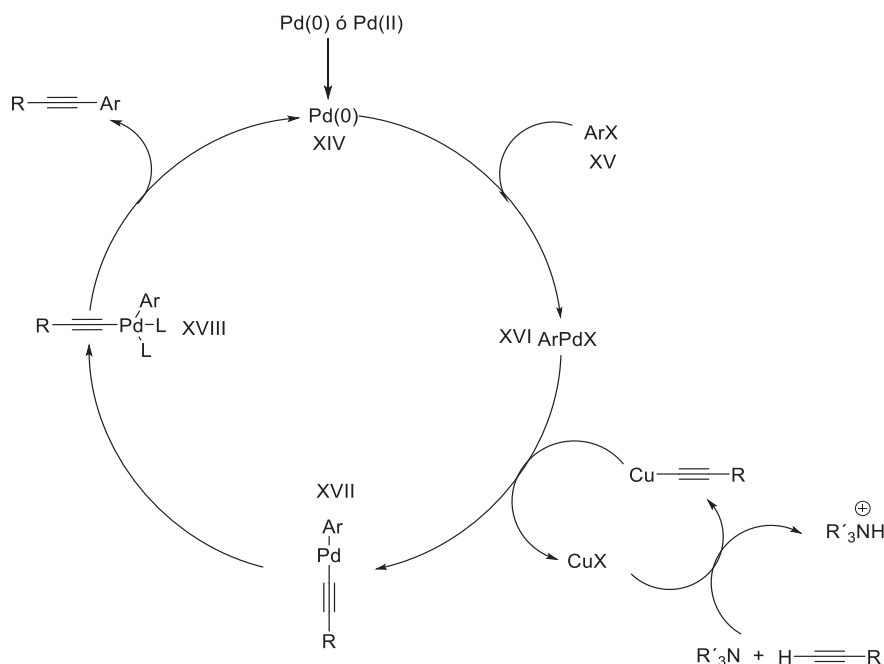
Figura 6. Expansion del espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de δ 7 a 10 ppm.

La estructura propuesta para este compuesto **156**, se confirmó con la técnica de espectrometría de masa (FAB^+) mostrando el ion molecular en 388 m/z .

En el Esquema 59 se muestra el ciclo catalítico para la reacción de Sonogashira, la cual también utiliza CuI . La formación de **156** se podría explicar mediante una reacción tipo Sonogashira,^{57,58} libre de CuI .

⁵⁷ Saha D., Chatterjee T., Mukherjee M., Ranu B.C., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9379-9383.

⁵⁸ Yin L., Liebscher J., *Chem. Rev.*, **2007**, *100*, 133-173.



Esquema 59. Ciclo catalítico de reacción de Sonogashira.

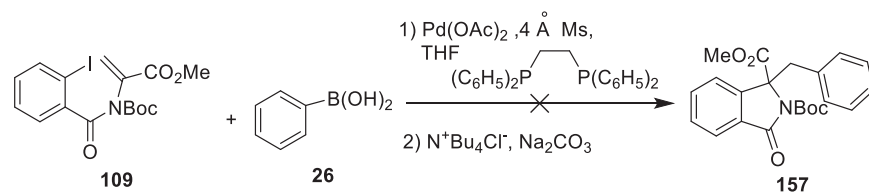
En la reacción utilizando PdEnCat,TM no hay necesidad de utilizar CuI como catalizador, obteniendo el producto de acoplamiento con un 8% de rendimiento. Probablemente, esta reacción sigue el ciclo catalítico tipo de Sonogashira, sin la necesidad de llevar a cabo una transmetalación del alquino y éste es insertado al Pd como una adición *syn*, experimentando posteriormente una isomerización y finalmente una eliminación reductiva.

Después de realizar las dos primeras partes de las reacciones modelo de acoplamiento *tándem* Heck, y teniendo buenos resultados de esta reacción cuando utilizamos *N*-propargilftalimida (35% de rendimiento), se utilizaron las condiciones de reacción óptimas: 2 eq de K₂CO₃, 33.5 mg de mallas moleculares, 0.2 eq de 1,2-bis(difenilfosfino)etano y 0.1 eq de Pd(OAc)₂. Con estos resultados, se dio paso a la reacción modelo *tándem* Heck-Suzuki.

La primera reacción que se llevó a cabo, utilizó como disolvente THF, mallas moleculares, *n*Bu₄NCl^{59, 60} como aditivo, K₂CO₃ como base, el ligante fue 1,2-bis(difenilfosfino)etano y Pd(OAc)₂; todo bajo atmósfera inerte y a temperatura de reflujo por 27 horas. Desafortunadamente, solo se obtiene materia prima (Esquema 60).

⁵⁹ Prechtl M.H.G., Scholten J.D., Dupont J., *Molecules*, **2010**, *15*, 3441-3461.

⁶⁰ Jeffery T., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *52*, 10113 -10130.

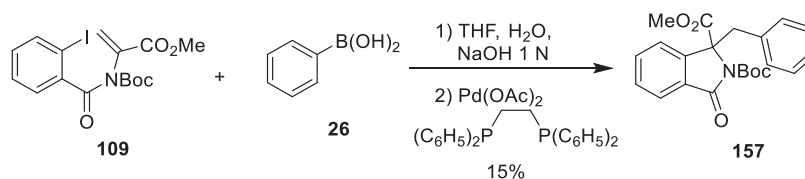


Esquema 60. Reacción de Heck-Suzuki entre el sustrato 109 y al ácido fenilborónico 26.

Se modificaron algunas condiciones de reacción, como el orden de adición de los reactivos; sin embargo, no se observó alguna diferencia. Otro cambio fue eliminar la adición de Bu_4NCl a la mezcla de reacción. De igual manera, solo se observó materia prima sin reaccionar. El siguiente cambio fue el uso de las bases inorgánicas Na_2CO_3 y Cs_2CO_3 . Nuevamente, solo se obtuvo materia prima sin reaccionar.

Suzuki⁶¹ reportó el uso de NaOEt como base para incrementar el rendimiento de la reacción. Por otro lado, también el grupo de Felpin y colaboradores⁶² reportaron el uso de agua como disolvente y NaOH como base, por lo que se pensó en realizar esta metodología de reacción con una mezcla de disolventes $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1.

Por este motivo, se disolvió el alqueno en THF , se colocó el ácido fenilborónico y el NaOH 1N, bajo atmósfera de nitrógeno; después de 15 minutos, se adicionó el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$. Una vez terminada la adición del ligante, se calentó la reacción a temperatura de reflujo por 18 horas. En esta reacción se observaron 2 compuestos diferentes a las materias primas, siendo uno de ellos el producto deseado con un rendimiento del 15%. Con la finalidad de aumentar el rendimiento, se optó por utilizar como disolvente tolueno (un disolvente de mayor punto de ebullición) obteniendo **157** en un 45% (Esquema 61).



Esquema 61. Reacción de Heck-Suzuki entre el ácido fenilborónico 26 y el alqueno 109.

⁶¹ Suzuki A., *Chem. Comm.*, **2005**, 4759-4763.

⁶² Lamblim M., Nassar-Hardy L., Hierso J.C., Fouquet E., Felpin F.X., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 33-79.

En el espectro de RMN ^1H y ^{13}C se observaron las siguientes señales para identificar la isoindolona **157**.

Tabla 18. Señales de RMN ^1H y ^{13}C para el compuesto **157**.

Núm. de carbono	^1H δ ppm	Señal	J Hz	^{13}C δ ppm
1				133.7
2	7.65-7.70	m		133.4
3	7.65-7.70	m		133.4
4	7.65-7.70	m		127.0
5	7.46-7.48	dd	6	124.9
6				130.3
7				165.8
	1.64	s		27.9 (CH ₃); 71.1 (C(CH ₃) ₄); 149.5 (C=O)
8				
9				83.7
10				170.1
11	3.71	s		40.0
	3.69-3.74	dd	15	
12	3.97-4.01	dd	12	52.9
13				142.7
14	6.59-6.62	dd	9	127.8
15	6.98-7.01	m		129.6
16	6.98-7.01	m		121.8
17	6.98-7.01	m		129.6
18	6.59-6.62	dd	9	127.8

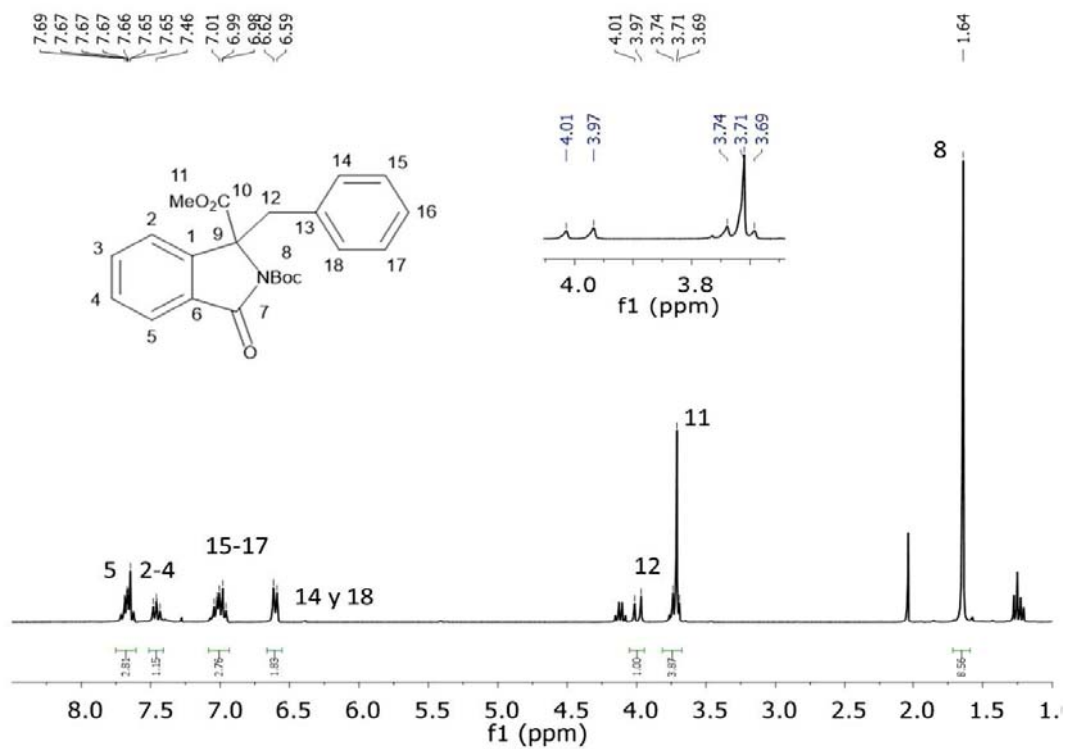


Figura 7. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) para el producto Heck-Suzuki 157.

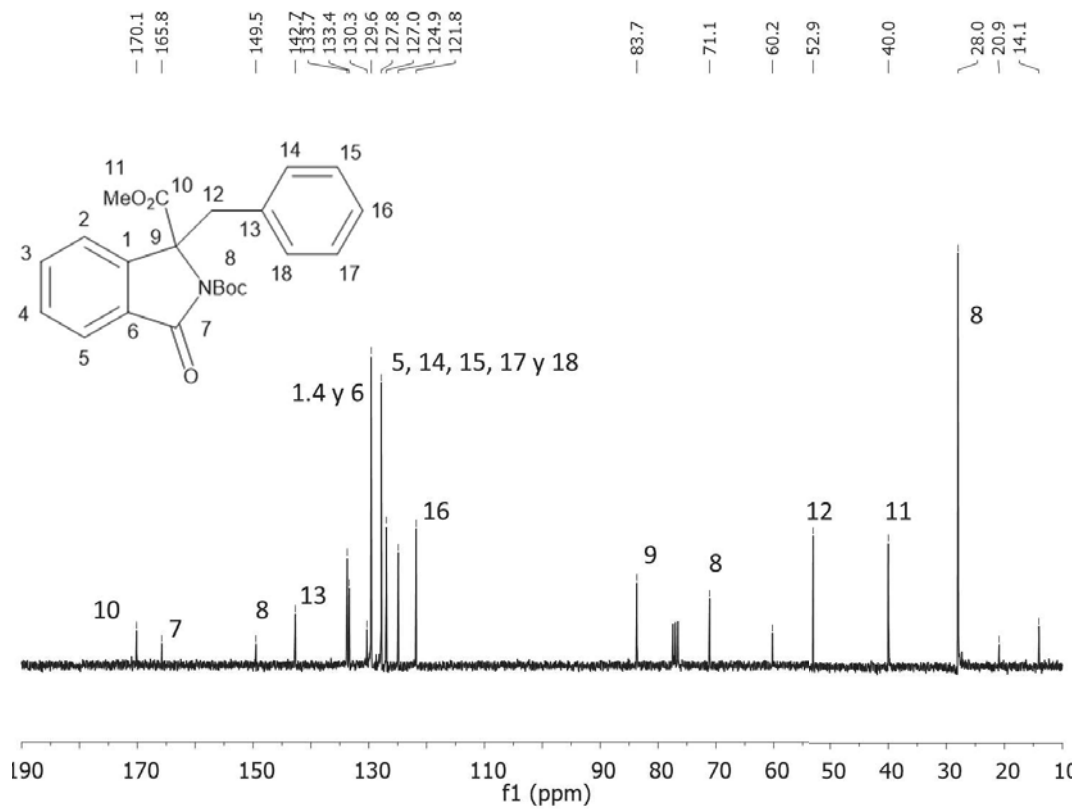


Figura 8. Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) para el producto Heck-Suzuki 157.

En la búsqueda de las condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento tándem Heck-Suzuki, se encontró en la literatura el uso de tritón B⁶³ como base en la reacción de Suzuki. El tritón B funciona como una base que posee propiedades de agente de transferencia de fase y mejora la solubilidad de los ácidos borónicos en agua. Por esta razón se decidió realizar esta reacción con tritón B en lugar del NaOH. Desafortunadamente, no se observó incremento del rendimiento al usar esta base.

Una metodología publicada por Pinel⁶⁴ hace uso de irradiación de microondas para algunas reacciones. El principal beneficio con este tipo de calentamiento, es que se disminuye considerablemente el tiempo de reacción. Debido a los resultados anteriores, se realizó el experimento utilizando este método de calentamiento a una temperatura de 100 °C y 100 W⁶⁵ de potencia del reactor de microondas CEM Discover Synthesis SystemTM (CEM Corp., Matthews, NC) por dos ciclos de 20 minutos cada uno de ellos, obteniendo un rendimiento del 49% del compuesto **157**.

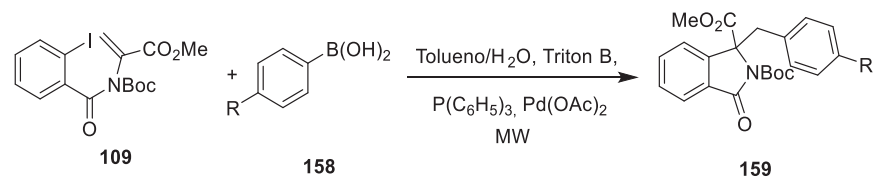
A continuación, se realizó la evaluación del alcance de la metodología empleando el uso de diversos ácidos borónicos con diferentes sustituyentes como el: ácido 4-nitrofenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico y 4-metilfenilborónico. Realizando una comparación entre el método de calentamiento convencional (método A) y el uso de irradiación con microondas (método B) (Tabla 19).

⁶³ Bahmanyar S., Borer B.C., Kim Y.M., Kurtz D.M., Yu S., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1011-1014.

⁶⁴ Joucla L., Cusati G., Pinel C., Djakovitch, L., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1993-2001.

⁶⁵ Dallinger D., Kappe O., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563-2591.

Tabla 19. Síntesis de isoindolonas 3-sustituidas utilizando calentamiento por irradiación con microondas.



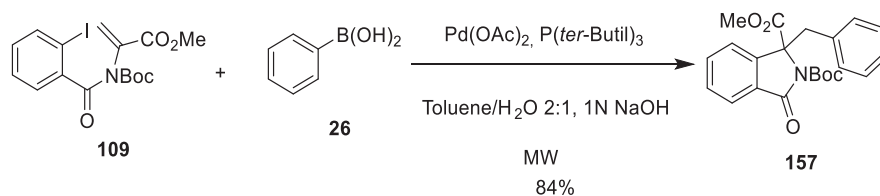
Entrada	R	Tiempo de reacción (h) Método A	Método A (%)	Método B (%)
1	-H	21	45	49*
2	-CH ₃	26	25	30*
3	-OCH ₃	27	20	22*
4	-NO ₂	35	5	7*

Se empleó una proporción de los disolventes 2:1 tolueno/agua, 1.5 eq. de tritón B al 40 %, 0.4 eq. de fosfina y 0.2 eq. de Pd(OAc)₂. Método A: Calentamiento convencional, método B: irradiación de microondas * 40 minutos de calentamiento en MW.

Como se puede observar en la tabla anterior, no existe un cambio significativo entre los rendimientos de los métodos A (calentamiento convencional) y B (el calentamiento vía microondas). Entre los métodos A y B, hay una gran disminución en este tiempo de reacción y por ello un ahorro de energía utilizada. Por lo anterior, pensamos que el uso de microondas podría ser un método atractivo para la síntesis de isoindolonas sustituidas.

Es conocido que la tri-*ter*-butilfosfina⁶⁶ puede actuar como un buen ligante para las reacciones de acoplamiento carbono-carbono (Heck). Por ello, se realizó la síntesis del compuesto **157**, ahora con este ligante. Primero se disolvió el alqueno en tolueno, se adicionó el ácido fenilborónico y NaOH 1N, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se adicionó el Pd(OAc)₂ y tri-*ter*-butilfosfina. Una vez terminada la adición del ligante, se calentó la reacción a 100 °C y 100 W de potencia en el reactor de MW por dos ciclos de 20 minutos, observándose la formación del producto deseado **157** en rendimiento del 84%.

⁶⁶ Shaughnessy K.H., Kim P., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2123-2132.



*Esquema 62. Síntesis de la isoindolona, a partir de la enamida **109** y el ácido fenilborónico **26**.*

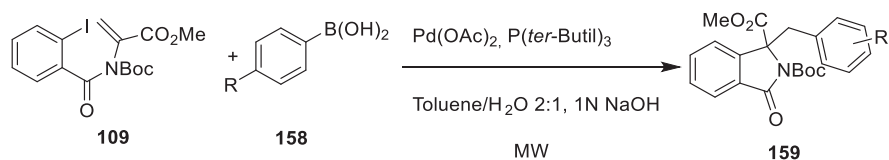
Este resultado sugiere que las variables de la reacción son determinantes, tales como los disolventes empleados (THF/H₂O por tolueno/H₂O) fundamentalmente por que la reacción se lleva a cabo a una temperatura mayor (mayor energía). Otro factor importante es la base que se utiliza. Como se observó en las primeras reacciones, las bases tradicionales, o mayormente usadas en este tipo de reacciones, no funcionaron adecuadamente y por ello la necesidad de utilizar el tritón B o el NaOH.

Otro de los factores importantes para que la reacción procediera de una manera eficiente fueron los ligantes utilizados. Como se observó en las primeras reacciones para la formación de la isoindolona, las fosfinas contenían en su estructura un anillo aromático (P(C₆H₅)₃, bis(difenilfosfino)etano). Finalmente, al usar tri-*ter*-butilfosfina, posiblemente ocurrió una mejor estabilización del complejo Pd-ligante, lo cual facilitó la adición oxidativa, la adición *syn* y la β-eliminación para formar nuestro compuesto de interés.

Por otro lado, vale la pena comentar que el uso de agua como disolvente no es común para la reacción de Heck. De hecho, algunos procedimientos recomiendan el uso de mallas moleculares para asegurar la ausencia de agua. Afortunadamente, en nuestro caso la combinación tolueno/agua resultó una buena alternativa y se pudieron obtener los compuestos mostrados en la Tabla 19.

Para desarrollar y generalizar esta metodología de síntesis de isoindolonas sustituidas, con base en estas condiciones de reacción encontradas, se llevaron a cabo los experimentos con irradiación de microondas (método B) y el método convencional de calentamiento (método A) para los siguientes ácidos borónicos: 4-nitrofenilborónico, 4-bromofenilborónico, 4-metoxifenilborónico, 4-tiometilfenilborónico, 4-cianofenilborónico, 2-metoxifenilborónico y 3,4-metilendioxfenilborónico. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Síntesis de isoindolonas *o*- y *p*-sustituidas.



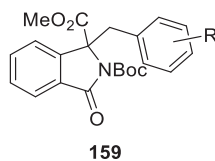
Entrada	R	159 a-h %	
		Método A	Método B
1	-H	45	84
2	- <i>p</i> -OCH ₃	37	59
3	- <i>o</i> -OCH ₃	34	54
4	- <i>p</i> -CN	19	25
5	- <i>p</i> -SCH ₃	7	13
6	- <i>p</i> -NO ₂	7	12
7	- <i>p</i> -Br	0	10
8		24	36

El método A se realizó con calentamiento convencional a 100 °C entre 18 a 36 horas, para el método B se utilizó MW a 100 °C.

De acuerdo a los resultados obtenidos, existe un mayor incremento del rendimiento con el uso de irradiación de microondas, que con el calentamiento convencional; en algunos casos alcanzando casi el doble del rendimiento. Por otro lado, se observa que cuando se utilizó el ácido 4-bromofenilborónico por el método A, la reacción no ocurre, a pesar de emplear calentamiento a temperatura de reflujo durante 36 horas de reacción. Otra tendencia que se observó fue la presencia de un grupo electroattractor en el anillo, causa reducción del rendimiento respecto a cuando hay un grupo electrodonador. Además, se observó que si el sustituyente del ácido borónico es voluminoso, el rendimiento tiende a disminuir.

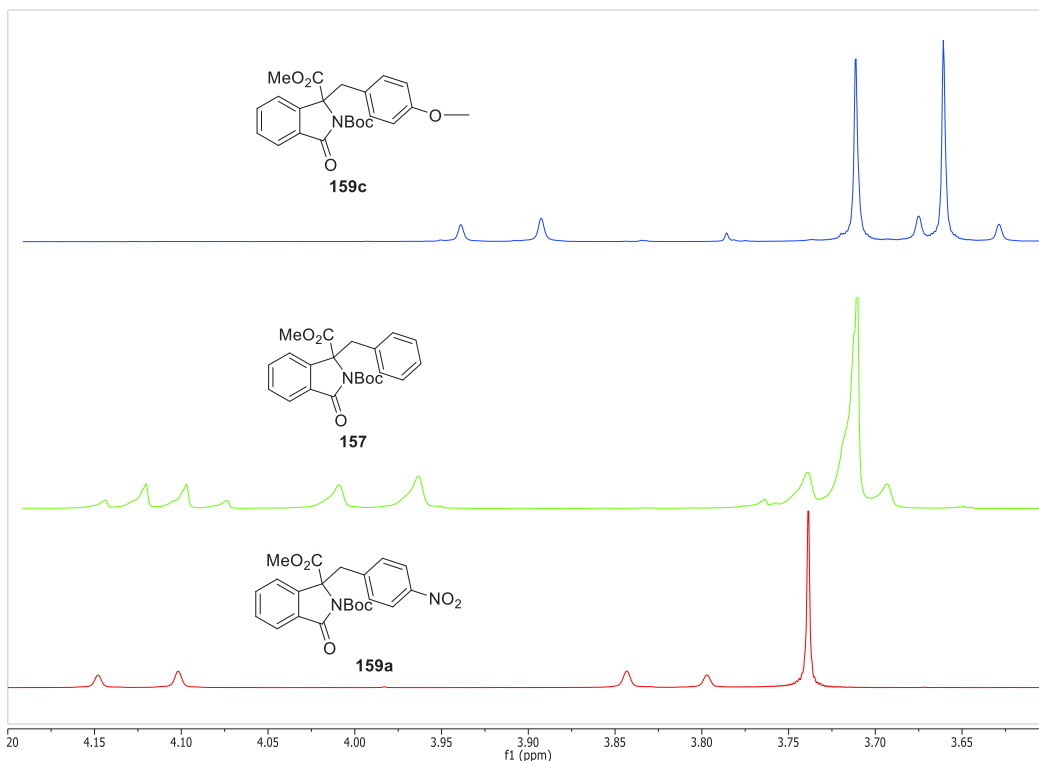
Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por IR, EM y RMN ¹H y ¹³C. Se observaron datos interesantes en el análisis espectroscópico; por ejemplo, en el espectro de RMN ¹H, la señal que corresponde al grupo metileno y el metilo del éster de las moléculas **159** tienen un desplazamiento químico diferente como se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Desplazamientos químicos del metileno y metilo.



R	δH		J (Hz)	δH
	-CH ₂ -C ₆ H ₅ ppm	-CH ₂ -C ₆ H ₅ ppm		
-H	3.69-3.74	3.97-4.01	15, 12	3.71
- <i>p</i> -OCH ₃	3.63-3.67	3.90-3.94	12	3.71
- <i>o</i> -OCH ₃	3.90-3.94	4.01-4.05	12	3.73
-CN	3.75-3.79	4.05-4.08	12, 9	3.73
-SCH ₃	3.74-3.78	3.96-4.00	12	3.81
-NO ₂	3.80-3.84	4.10-4.15	12, 15	3.74
-Br	3.68-3.73	3.97-4.01	15, 12	3.75
	3.60-3.65	3.88-3.93	15	3.71

Con los valores de desplazamiento químico del grupo metileno y teniendo como una referencia el desplazamiento del grupo metilo, se observa que hay un desplazamiento de estas señales cuando en el anillo aromático posee grupos electroattractores a un mayor desplazamiento con respecto al ácido fenilborónico. Esto puede ser provocado por el efecto de desprotección del anillo.



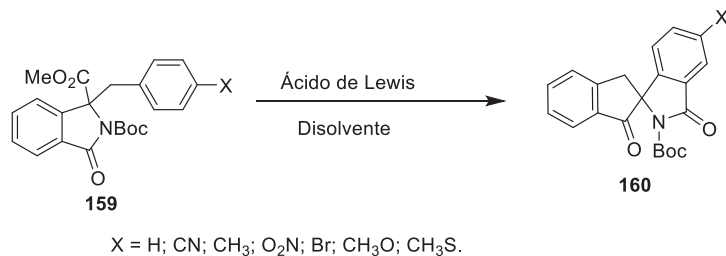
*Figura 9 . Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para metilos y metilenos de los ésteres **157** y **159**.*

En la serie de espectros que se muestra en la Figura 9, se pueden observar claramente estos desplazamientos de los metilenos. Cuando existe un grupo electroattractor (rojo, NO_2) estos tienen mayor desplazamiento químico que cuando tenemos un grupo electrodonador (azul, OCH_3) con respecto al anillo aromático sin sustituyente (verde, H).

De esta manera, se desarrolló una metodología eficiente para obtener isoindolonas sustituidas que hace uso de una reacción tándem Heck-Suzuki en buenos rendimientos. Los tiempos de reacción disminuyeron significativamente mediante el uso de MW respecto al calentamiento convencional. además de que se obtuvieron los productos deseados 159 con buenos rendimientos.

Aprovechando la estructura química de las isoindolonas obtenidas, se planteó la posibilidad de llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular de algunos de los productos descritos anteriormente, para la formación de un sistema biciclo que contiene un átomo de carbono espiro, y que generalmente, no son sencillos de obtener mediante los métodos de síntesis convencionales.

Para llevar a cabo las reacciones de ciclación se utilizaron algunos ácidos de Lewis, tales como el tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, ácido polifosfórico, reactivo de Eaton y ácido *para*-toluensulfónico (Esquema 64).



Esquema 63. Reacción de acilación intramolecular del compuesto 159.

La reacción anterior no procedió. Simplemente se observó la materia prima sin el grupo protector en todos los casos. Se cree que una posibilidad para que no proceda la reacción es debido a que los anillos se encuentren demasiado alejados para que logran interaccionar adecuadamente. Por ello, se realizó el experimento cuando en el sustrato se tiene un grupo metoxi, como sustituyente en el anillo aromático, puesto que es un grupo electrodonador que debería promover la reacción de acilación. Empero, tampoco se tuvo éxito con este sustrato y por ello no realizamos las demás reacciones para no perder las materias primas que se tienen.

7 CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología para la formación de isondolonas mediante una reacción tándem mediada por paladio.
- La metodología para obtener isoindolonas consiste en el acoplamiento entre el acrilato de 2-(2-yodobenzamido)metilo con diversos ácidos arilborónicos, alquinos, haluros de arilo y alquilo.
- Se obtienen 7 nuevas isoindolonas, a través de la reacción de acoplamiento tándem Heck-Suzuki.
- Los tiempos de reacción para la síntesis de isoindolonas, se acortaron con ayuda de irradiación MW, comparado con el método convencional de calentamiento.
- No se logró completar la síntesis de la lennoxamina de acuerdo con la estrategia propuesta. Sin embargo, se han logrado preparar algunos intermediarios para completar la síntesis de la lennoxamina en trabajo futuro.
- La metodología desarrollada puede emplearse, para la síntesis de productos naturales que llevan el núcleo de isoindolona.
- Todos los intermediarios y productos fueron caracterizados satisfactoriamente mediante las técnicas de espectroscópicas convencionales en química orgánica, como IR, RMN ^1H , ^{13}C y EM.

8 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Métodos generales.

Los disolventes se destilaron antes de ser usados. Et₃N, MeCN, CH₂Cl₂ y DMF fueron destilados sobre CaH₂. Los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de N₂ de la siguiente manera: THF y tolueno se secaron sobre el cetilo de sodio de la benzofenona; MeOH y EtOH se destilaron usando pequeñas cantidades de sodio metálico. Todos los experimentos que involucraron compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados previamente en una estufa, provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de N₂, cuando fue necesario. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron: hielo-agua (0 °C) y CO_{2(s)}/acetona (-78 °C). Concentración se refiere a remover los compuestos volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana marca Büchi.

Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) fueron realizados en placas de vidrio (2 x 5 cm) recubiertas con sílica gel SIL G-50 UV₂₅₄ (0.25 mm). Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254 nm) o mediante inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento. Las cromatografías en columnas (CC) se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard⁶⁷ utilizando sílica gel (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel. Todas las mezclas de disolventes usados como eluyentes se reportan como disoluciones v/v.

8.2 Datos espectroscópicos y equipos.

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL SMX-102a o en un espectrómetro Hawlett Packard 5989A. La ionización por impacto electrónico (IE), se llevó a cabo a 70 eV, la ionización química a 50 eV en amoniaco como el gas reactivo y el bombardero con átomos rápidos (FAB en inglés) en modo de ión positivo en una matriz de alcohol nitrobenílico.

⁶⁷ Leonard J.; Procter G., "Advanced Practical Organic Chemistry", Second edition, Blackie Academic & Professional, Gran Bretaña, **1995**, 204.

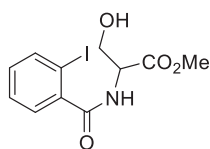
Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en espectrómetro marca Perkin Elmer modelo 1605 utilizando KBr o en un espectrómetro Perkin Elmer FT-IR con la técnica ATR ($\nu \text{ cm}^{-1}$). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN, ^1H , ^{13}C , HSQC, COSY y HMBC) se realizaron en los equipos Varian Unity Inova 300, Varian MR-400 y VNMRS-400 en soluciones de CDCl_3 , utilizando en todos los casos TMS como referencia interna en RMN ^1H . Para RMN ^{13}C , se usó la señal central del triple en $\delta=77.0$. Los desplazamientos químicos (δ) y las constantes de acoplamiento (J) fueron determinadas en Hz asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad está indicada por uno o más de los siguientes acrónimos: señales s (simple), d (doble), t (triple), c (cuadruple), q (quíntuple), m (múltiple). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz. Las señales de RMN ^1H fueron asignadas con base al desplazamiento químico, multiplicidad y consistencia con una serie de estructuras similares. Los puntos de fusión fueron determinados usando un aparato electrotérmico Mel-Temp®.

8.3 Materiales y reactivos

Todos los reactivos empleados en esta tesis fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich SA de CV y se usaron directamente, a menos que se indique otra cosa. El *n*-BuLi fue titulado previo a su uso, usando ácido difenilacético.

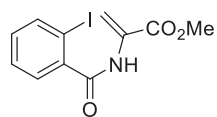
8.4 Procedimientos experimentales.

Síntesis de 3-Hidroxi-2-(2-Yodobenzamido)propanoato de metilo 113.



A una suspensión en agitación de ácido *o*-yodobenzoico (10 g, 40.32 mmol) en diclorometano seco (200 mL) a 0 °C, se le adicionaron 4 gotas de DMF, seguido de la adición lenta de cloruro de oxalilo (4.2 mL, 44.35 mmol). Al cabo de 3 horas, se diluyó la mezcla de reacción con hexano (120 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en diclorometano seco (80 mL) y se adicionó lentamente a una mezcla del éster metílico de la serina (6.27 g, 40.32 mmol) y trietilamina (12.4 mL, 88.70 mmol) en diclorometano seco (120 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. a 0 °C, y posteriormente a temperatura ambiente por 3 horas. Una vez finalizado ese tiempo, la reacción se diluyó con una mezcla de hex/AcOEt 1:1 (100 mL) y se lavó con (3X50 mL) de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo 13.37 g de un sólido color crema (95%) con punto de fusión de 63 °C. IR: ν_{\max} 2978, 2946, 2882, 1914, 1750, 1534, 1479, 1444, 1330, 1172, 1036, 851, 764 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,80 (s, 3H, O-CH₃), 4.05-4.06 (m, 2H, HO-CH₂), 4.79-4.81 (m, 1H, N-CH), 7.04 (s, 1H, N-H) 7.07-7.12 (ddd, *J* = 0.9, 1.8, 9.6 Hz, 1H, Ar-H) 7.34-7.39 (ddd, *J* = 0.3, 1.2, 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.44-7.46 (dd, *J* = 1.8, 9.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.84-7.86 (dd, *J* = 1,2, 6 Hz, 1H, Ar-H). RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 45.7, 52.7, 55.0, 92.5, 128.1, 128.4, 131.3, 139.8, 141.0, 169.3, 170.5. ESI⁺ (QTOF): *m/z* 330 [M-18]⁺.

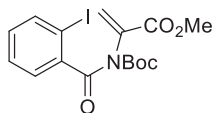
Síntesis de 2-(2-Yodobenzamido)acrilato de metilo 114.



En un matraz bola de fondo redondo de 500 mL, provisto de agitación magnética, se colocó la amida (10 g, 28.64 mmol) y se adicionó diclorometano seco (190 mL) y se agregó trietilamina (8.78 mL, 63.00 mmol) a 0 °C. Se adicionó lentamente MsCl (2.43 mL, 31.50 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a 0 °C por 60 min. Transcurrido este tiempo, se dejó llegar a temperatura ambiente y se continuó la agitación por 90 min más; la reacción se diluyó con una mezcla de hex/AcOEt 1:1 y se lavó con agua (3X50 mL), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 8.06 g de un sólido de color amarillo (85%) con pf de 75 °C. IR: ν_{\max} 3331, 3057, 2953, 1963, 1832, 1711, 1665, 1630, 1517, 1441, 1338, 1210, 1179, 1014, 913, 753 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

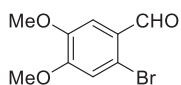
δ = 3.87 (s, 3H, -O-CH₃), 6.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H, C=C-H), 6.81 (d, J = 1,4 Hz, 1H, C=C-H), 7.12-7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.39-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.89-7.92 (ddd, J = 0.6, 1.2, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (s, 1H, N-H). RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 53.1, 92.2, 109.8, 128.2, 130.8, 131.6, 140.1, 141.4, 164.3, 167.6. MS (EI), calculado C₁₁H₁₁INO₃ [M + H]⁺ 331.9783, encontrado 331.9795.

Síntesis de 2-[N-(*ter*-Butoxicarbonil)-2-Yodobenzamido]acrilato de metilo 109.



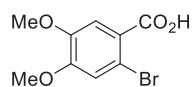
En un matraz bola de fondo redondo de 250 mL provisto de agitación magnética, se colocó el alqueno **114** (10 g, 30.30 mmol), (Boc)₂O (7.91 g, 36.24 mmol) y piridina (155 mL). Se adicionó lentamente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0.3702 g, 3.03 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 22 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, la reacción se diluyó con AcOEt (100 mL), se lavó la mezcla con ácido cítrico al 10% (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna, obteniendo 10.45 g de un sólido color amarillo (80%) con punto de fusión de 46 °C. IR: ν_{max} 3236, 3077, 2963, 1835, 1743, 1647, 1630, 1431, 1348, 1227, 1169, 935, 767 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 3.84 (s, 3H, CO₂-CH₃), 6.04 (d, J = 0.6 Hz, 1H, C=C-H), 6.61 (d, J = 0.6 Hz, 1H, C=C-H), 7.11-7.12 (m, 1H, Ar-H), 7.40-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.82-7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H). RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 27.3, 52.6, 84.4, 91.7, 100.2, 126.9, 127.5, 127.8, 134.8, 139.2, 143.0, 151.4, 163.4, 170.9. MS (EI), calculado C₁₆H₁₉INO₅ [M + H]⁺ 432.0307, encontrado 432.0320.

Síntesis de 2-Bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído 129.



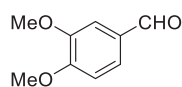
A una solución del aldehído **128** (3 g, 18.18 mmol) en metanol (90 mL), se añadió Br₂ (1 mL, 19.5 mmol). La mezcla resultante se agitó por 22 horas a temperatura ambiente, se evaporó el metanol sin llegar a sequedad y se adicionó diclorometano (50 mL); se lavó con Na₂S₂O₃ al 10% (2 X 50 mL) y posteriormente con NaCl (2 X 50 mL), y se secó con Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por recristalización con CH₂Cl₂, obteniendo 3.03 g de un sólido blanco con un rendimiento del 68%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 10.19 (s, 1H).

Síntesis de ácido 2-Bromo-4,5-dimetoxibenzoico 130.



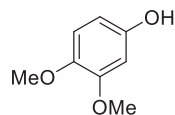
A una solución del aldehído **129** (3 g, 12.24 mmol) en acetona (120 mL), se le adicionaron 120 mL de una solución acuosa de KMnO_4 (2.90 g, 18.36 mmol), gota a gota por un lapso de 20 min. con agitación constante. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo por una hora. Posteriormente, se filtró el MnO_2 y se lavó con NaOH al 5% (50 mL). El filtrado se extrajo con AcOEt y se adicionó HCl 1N hasta pH neutro para obtener 2.05 g de un sólido de color blanco (64%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).

Síntesis de 3,4-Dimetoxibenzaldehído 118.



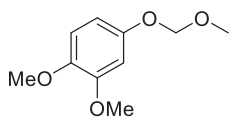
A una mezcla de vainillina (**128**) (10 g, 65.8 mmol), K_2CO_3 y DMF (12 mL), se adicionó CH_3I (6.2 mL, 98.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 17 horas en un baño de aceite con agitación constante. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H_2O (200 mL). El producto se extrajo con una mezcla de hexano/AcOEt 1:1. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2 X 30 mL y posteriormente con NaCl (1 X 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente obteniendo 9.07 g del producto metilado (sólido amarillo) con un 83%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.99-7.02 (dd, J = 9 Hz, 1H), 7.35-7.39 (dd, J = 3, 6 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, J = 3, 6 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

Síntesis de 3,4-Dimetoxifenol 119.



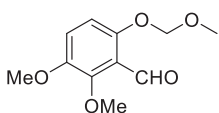
En un matraz bola de 25 mL, se colocó **118** (3 g, 18.07 mmol), SeO_2 (42.51 mg, 0.3836 mmol) y *t*-butanol (7.5 mL); se adicionó lentamente H_2O_2 al 30% a una temperatura de 0 °C, posteriormente la mezcla de reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente con agitación constante. Transcurrido este tiempo, se removió el disolvente, y el residuo se re-disolvió en metanol (25 mL) y se le adicionó una solución de K_2CO_3 /agua (1.23 g/ 12 mL) y se continuó la agitación toda la noche. El producto de reacción se extrajo con éter 2 x 30 mL. Los extractos orgánicos se lavarón con NaCl saturada y se secarón con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente obteniendo 2.17 g de un sólido crema (78%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 6.34-6.38 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6.48-6.47 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H).

Síntesis de 1,2-Dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno **120**.



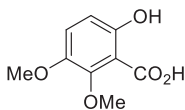
En un matraz bola de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó el fenol **119** (4 g, 25.97 mmol), la diisopropiletilamina (9 mL, 51.94 mmol) y se disolvió en CH₂Cl₂ (44 mL), a 0 °C. A continuación, se adicionó el clorometil metil éter (5.9 mL, 77.91 mL). Una vez terminada la adición, se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 16 horas, formando una suspensión de color naranja. Se removió el disolvente al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente hexano/AcOEt (7:3 y 1:1), obteniendo 4.17 g de un aceite amarillo (81%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 3.46 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.55-6.59 (dd, *J* = 3, 9 Hz, 1H), 6.62-6.63 (dd, *J* = 3, 9 Hz, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ= 55.3, 55.4, 55.8, 94.7, 101.6, 106.4, 111.5, 143.9, 149.3, 151.3.

Síntesis de 2,3-Dimetoxi-6-(metoximetoxi)benzaldehído **131**.



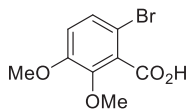
Bajo agitación magnética a una solución del compuesto **120** (1.5 g, 7.57 mmol), en THF anhidro (28.5 mL), bajo atmósfera de N₂ y agitación constante a temperatura ambiente, se adicionó lentamente *n*-BuLi 2.5 M (3.6 mL, 9.00 mmol). Una vez terminada la adición, se continuó la agitación por 30 min. y posteriormente se adicionó lentamente DMF (2.3 mL, 30.30 mmol), continuando la agitación por 3 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó HCl al 5% (9 mL) y la mezcla se agitó por 10 min. adicionales. La mezcla resultante se extrajo con éter (4X30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente hexano/ AcOEt (7:3), para obtener 1.21 g de producto como un aceite amarillo, con un rendimiento de 71%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 3.36 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.79-6.82 (dd, *J* = 6,9, 1H), 7.11-7.14 (dd, *J* = 6, 9 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H).

Síntesis de Ácido 6-hidroxi-2,3-dimetoxibenzoico 133



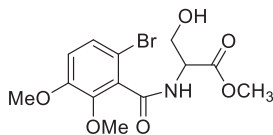
A una solución del aldehído **131** (0.5 g, 2.21 mmol) en acetona (22 mL), se adicionaron 22 mL de KMnO_4 (0.52 g, 3.31 mmol), gota a gota por un lapso de 15 min. con agitación constante a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo por una hora. Posteriormente, se filtró el MnO_2 y se lavó (con NaOH al 5% (5 mL) y agua caliente (10 mL, 50 °C aproximadamente)). La fase acuosa se extrajo con éter y se adicionó a la fase acuosa HCl 1N hasta pH neutro para obtener 0.28 g de un sólido de color blanco (64%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.87 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.78-6.81 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H), 7.16-7.19 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H), 11.3 (s, 1H).

Síntesis de Ácido 6-bromo-2,3-dimetoxibenzoico 135.



A una mezcla del ácido carboxílico **134** (5 g, 27.47 mmol) y NaOH (4.3 mL, 0.7 M) se adicionó lentamente (30 min.) 1,3-dibromo-3,5-dimetilhidantoina (4.32 g, 15 mmol) en un período de 30 min. manteniéndolo la temperatura a 0 °C con agitación constante. Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se agitó por 22 h a temperatura ambiente. Posteriormente se acidificó a pH 2 con HCl 2M, se extrajo el producto con éter (3X15 mL), a la fase orgánica se lavó con 50 mL de H_2O , y posteriormente con NaCl (50 mL) y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó el disolvente, obteniéndose un sólido amarillo-blanco con pf de 113 °C (6.09 g, 85%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.69 (COOH).

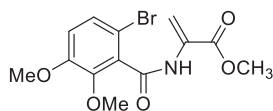
Síntesis de *N*-(6-bromo-2,3-dimetoxibenzoil)serinato de metilo 136.



El ácido **135** (4.82 g, 18.40 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL), se adicionaron dos gotas de DMF, seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (2 mL, 20.2 mmol) a 0 °C. Terminada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (100 mL) y se secó con Na_2SO_4 , se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en diclorometano secó (50 mL) y se adicionó lentamente a una mezcla del éster metílico de la serina (2.86 g, 18.39 mmol) con trietilamina (5.7 mL, 40.47 mmol) en diclorometano secó (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó 30 min. a 0 °C, y posteriormente a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez finalizado ese lapso de tiempo, la reacción se diluyó con una mezcla

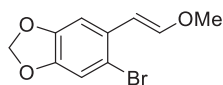
de hex/AcOEt 1:1 (100 mL) y se lavó con agua (3X50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (5.99 g, 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 3.63 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.05 y 3.00 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, NH).

Síntesis de 2-(6-bromo-2,3-dimetoxibenzamido)acrilato de metilo 137.



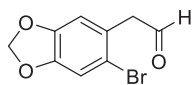
En un matraz bola de fondo redondo se colocó el alcohol **136** (5.0 g, 14.40 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) y trietilamina (4.4 mL, 31.68 mmol) a 0 °C. Se adicionó lentamente MsCl (1.3 mL, 15.84 mmol). Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó por 30 min a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con hexano/acetato de etilo 1:1 (100 mL) y se lavó con (3X50 mL) de agua, se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillo (3.92 g, 79%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.03 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H, NH).

Síntesis de 4-Bromo-5-(2-metoxivinil)benzo[d][1,3]dioxol 139.



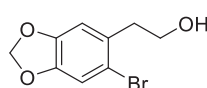
A una suspensión de cloruro de metoximetiltrifenilfosfina (1.79 g, 5.23 mmol) en THF anhidro (10 mL) con agitación magnética y bajo atmósfera de N₂, se adicionó NaH (261.9mg, 10.91 mmol) a 0 °C. Después de 30 min se adicionó lentamente una solución del aldehído **138** (1 g, 4.36 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Una vez terminado este tiempo, se adicionó una solución saturada de NH₄Cl (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con éter (3X15 mL), se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con NaCl (1X10 mL), se secaron sobre NaSO₄ y se concentró a presión reducida, obteniendo un aceite color naranja-amarillo viscoso, el cual se purificó por cromatografía en columna (sílica, hexano-acetato de etilo 9:1) obteniendo 1.14 g de producto como un aceite amarillo (85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 3.75 (s, 3H), 5.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ= 56.5, 101.5, 103.9, 109.7, 112.4, 113.4, 128.6, 146.1, 147.0, 148.0.

Síntesis de 2-(2-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-1-il)acetaldehído 140.



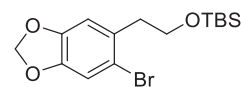
En un matraz bola de fondo redondo se colocó el éter de enol **139** (0.9524 g, 3.70 mmol), una solución acuosa de HCl 2M (1.4 mL) y THF (8.7 mL). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo por 4 horas con agitación constante, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter etílico (3 X 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavarón con agua (10 mL) y NaHCO₃ (1 X 30 mL), solución saturada). Se secó con NaSO₄ anhidro, se concentró a presión reducida obteniendo 0.89 g de un aceite color amarillo con un rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 3.76 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 9.71 (CHO).

Síntesis de 2-(2-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-1-il)etanol 141.



A una solución del aldehído **140** (0.9 g, 3.70 mmol) en MeOH (20 mL) se adicionó NaBH₄ (78.19 mg, 2.05 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por cuatro horas. Seguido de la con una solución saturada de NH₄OH (30 mL). La mezcla se extrajo con éter (3X50 mL), se combinaron los extractos y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido blanco el cual se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 8:2) para obtener 0.78 g del producto como sólido blanco (87 %) con pf de 93-94 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 2.13 (s, 1H), 2.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.98 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ= 39.3, 62.3, 101.8, 110.8, 112.9, 114.2, 130.9, 147.2, 147.5.

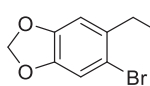
Síntesis de 2-(2-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-1-il)etoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano 142.



En un matraz bola de fondo plano se colocó el alcohol **141** (0.7887 g, 3.21 mmol) y también se colocó el TBS-Cl (0.5837 g, 3.85 mmol) e imidazol (0.4802 g, 7.06 mmol) en DMF (1.8 mL) con agitación constante, a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno. Se agitó por 4 horas y se diluyó la mezcla de reacción con una mezcla hexano-acetato de etilo 1:1 (50 mL), se lavó con agua (60 mL) y con una solución saturada de NaHCO₃ (60 mL), posteriormente con una solución saturada de NaCl (60 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄; se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite de color amarillo. Se purificó por cromatografía en columna (sílica, a gradiente, hexano/acetato

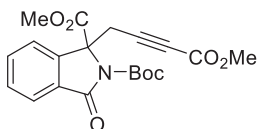
de etilo 8:2 a 7:3) obteniendo 0.98 g de un producto como aceite viscoso amarillo (95 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 2.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.97 (s, 1H).

Síntesis de 2-(2-bromobenzo[d][1,3]dioxol-1-il)etoxi(*ter*-butil)difenilsilano 145.



En un matraz bola de fondo plano de 5 mL se colocó el alcohol **141** (152.8 mg, 0.62 mmol) en CH₂Cl₂ (2.7 mL), se agregó el TBDPS-Cl (191.54 μL, 0.74 mmol) e imidazol (106.02 mg, 1.56 mmol) y DMF (0.3 mL) a temperatura ambiente, agitación constante y atmósfera de nitrógeno. Se agitó por 4 horas y se diluyó la mezcla de reacción con una mezcla hexano-acetato de etilo 1:1 (20 mL), se lavó con agua (30 mL) y con una solución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y posteriormente con una solución saturada de NaCl (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica, a gradiente, hexano/acetato de etilo 8:2 a 7:3) obteniendo 0.26 g de un producto como aceite viscoso amarillo con un rendimiento del 89%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 1.03 (s, 9H). 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.60 (m, 5H).

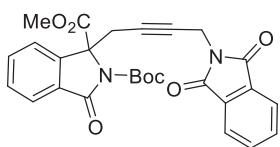
Síntesis de 2-Boc-1-(4-metoxi-4-oxobut-2-ino)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de metilo 153.



El alqueno **109** (100 mg, 0.23 mmol) se disolvió en THF 2 mL; K₂CO₃ (47.68 mg, 0.345 mmol), se adicionaron mallas moleculares (40 mg), se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos y bajó atmósfera de nitrógeno. Se adicionó el Pd(OAc)₂ (5.16 mg, 0.023 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (18.32 mg, 0.046 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 15 min., luego se adicionó el propiolato de metilo (40 μL, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Por el método convencional a temperatura de reflujo se calentó por 36 horas; mientras que por MW se llevó a reflujo (110 °C) por 15 min. con un equipo de microondas (100 W) por dos ciclos, adicionando entre cada ciclo una porción más de 1,3-bis(difenilfosfino)propano (21 μL, 0.092 mmol), y acetato de paladio (24.13 mg, 0.092 mmol). La reacción se dejó enfriar a t.a., se filtró sobre celita y se extrajo el producto con acetato de etilo (3x10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavarón con agua se secarón con Na₂SO₄ y se evaporó el

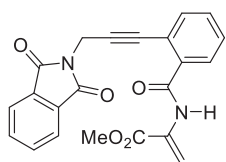
disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel y hexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente, obteniendo por el método convencional 25.83 mg (33%) y por MW 59.7 mg (67%) de un aceite color amarillo. IR: ν_{\max} 3442, 2981, 2931, 2443, 1805, 1769, 1749, 1731, 1645, 1475, 1369, 1334, 1312, 1256, 1154, 1101, 1060, 934, 767 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.59 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.57 (d, J = 18 Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.76 (d, J = 18 Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 7.48 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (ddd, J = 3.0, 6.0, 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.7 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.96 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H, Ar-H). MS (EI), calculado $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 389.1318, encontrado 389.1301.

Síntesis de 2-Boc-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-2-ino-3-oxoisindolina-1-carboxilato de metilo 155.



El alqueno **109** (100 mg, 0.23 mmol) se disolvió en THF (2 mL); carbonato de potasio (47.68 mg, 0.345 mmol), se adicionaron mallas moleculares (40 mg), se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se adicionó la fuente de paladio (5%), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (18.97 mg, 0.046 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 15 min. se adicionó el N-propargilftalimida (85.18 mg, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y posteriormente se llevó la reacción a temperatura de reflujo por 36 horas. La reacción se enfrió a t.a., se filtró sobre celita para eliminar Pd^0 y se extrajo el producto con acetato de etilo (3x10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel y hexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente, obteniéndose un aceite incoloro 8.98 mg, (8%) con $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ y 39.32 mg, (35%) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. IR (film): ν_{\max} 3442, 2981, 2931, 2443, 1805, 1769, 1749, 1731, 1645, 1475, 1369, 1334, 1312, 1256, 1154, 1101, 1060, 934, 767 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.32-3.37 (d, J = 15 Hz, 1H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$), 3.53-3.59 (d, J = 18 Hz, 1H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$), 3.64 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.36-7.41 (m, 2H, *m*-Ar-CO-NBoc), 7.55-7.60 (ddd, J = 3, 6 y 9, 1H, *m*-Ar-C- CH_2), 7.72-7.75 (m, 3H, *o*-Ar-CO-NBoc, *m*-Ar-CO-NBoc), 7.83-7.88 (m, 2H, *o*-Ar-CO-NBoc). FAB⁺: 488 $[\text{M}]^+$, 231 $[\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5]^+$, 76 $[\text{C}_6\text{H}_4]^+$.

2-(2-(3-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)propino)benzamido)acrilato de metilo 156.

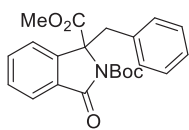


Cuando se utilizó el PdEnCat™ se obtiene el producto **156**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 9H, CO₂C-(CH₃)₃), 4.82 (s, 2H, N-CH₂-C≡C), 5.57 (s, 1H, NH-C=C-CO₂CH₃), 6.80 (s, 1H, NH-C=C-CO₂CH₃), 7.41-7.44 (dd, 2H, *J* = 3 y 9 Hz, *m*-Ar-CO-NH), 7.53-7.56 (dd, *J* = 6 y 9 Hz, 1H, *p*-Ar-CO-NH), 7.73-7.76 (dd, 2H, *J* = 3 y 6 Hz, *o*-Ar-CO-NCH₂), 7.87-7.90 (dd, *J* = 9 Hz, 2H, *m*-Ar-CO-NCH₂), 8.01-8.04 (dd, 1H, *J* = 3 y 9 Hz, *o*-Ar-CO-NH). FAB⁺: 388 [M]⁺, 328 [C₁₈H₁₈NO₅]⁺, 231[C₁₃H₁₃NO₃]⁺, 130 [C₈H₄NO]⁺, 76 [C₆H₄]⁺.

Procedimiento general para los compuestos 157, 159a-159g.

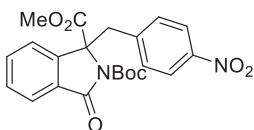
El alqueno **109** (200 mg, 0.46 mmol) se disolvió en tolueno (4 mL); se adicionó el ácido fenilborónico respectivo (0.92mmol), NaOH 1 N (0.7mL, 0.69mmol) y finalmente H₂O (2 mL), se agitó por 15 min. a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó la tri-*ter*-butilfosfina (21 μL, 0.092 mmol), Se agitó por 5 min. y se adicionó el Pd(OAc)₂ (10.10 mg, 0.045 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos más y posteriormente se llevó a temperatura de reflujo por 24 horas con calentamiento convencional, o a (100°C) por 20 min. con un equipo de microondas (100W) por dos ciclos adicionando entre cada ciclo una porción más de tri-*ter*-butilfosfina (21 μL, 0.092 mmol) y acetato de paladio (10.10 mg, 0.045 mmol). La reacción se dejó enfriar a t.a., se filtró sobre celita y se extrajo el producto con acetato de etilo (3x10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo 7:3 como eluyente, obteniéndose el producto **157** como un aceite incoloro 147.7 mg con un rendimiento del 84%.

Síntesis de 1-Bencil-2-Boc-3-oxoisindolina-1-carboxilato de metilo 157.



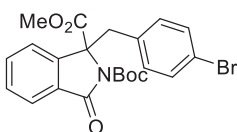
Se obtiene un sólido blanco con pf de 109 °C con un rendimiento del 45% o 84% por calentamiento convencional o microondas respectivamente del producto **157**. IR: ν_{\max} 3483, 3407, 3062, 2981, 2953, 1784, 1742, 1709, 1604, 1455, 1369, 1306, 1243, 1144, 1092, 937, 748 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.71 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 3.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.99 (d, J = 14.1 Hz, 1H, Ar- CH_2), 6.60 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H), 6.98-7.01 (m, 3H, Ar-H), 7.43-7.48 (m, 1H, Ar-H), 7.62-7.71 (m, 3H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 27.9, 39.9, 52.9, 71.0, 83.6, 121.8, 124.9, 126.9, 127.8, 129.5, 130.3, 133.3, 133.7, 142.6, 149.5, 165.7, 170.1. MS (EI), calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 382.1655, encontrado 382.1654.

Síntesis de 2-Boc-1-(4-nitrobencil)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de Metilo 159a.



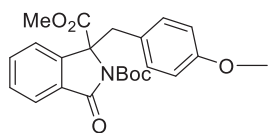
Por calentamiento convencional se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 7% o por MW el 22% del producto **159a**. IR: ν_{\max} 3484, 2956, 2923, 2853, 1783, 1744, 1712, 1608, 1523, 1510, 1466, 1370, 1347, 1253, 1144, 1092, 938, 759 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.65 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.82 (d, J = 12 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.12 (d, J = 15 Hz, 1H, Ar- CH_2), 6.78 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H), 7.50-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.77 (m, 3H, Ar-H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 28.0, 39.8, 53.3, 70.6, 84.3, 121.8, 123.1, 125.4, 130.2, 130.3, 130.5, 134.2, 141.4, 142.1, 147.0, 165.3, 169.7. MS (EI), calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 427.4506, encontrado 427.1502.

Síntesis de 2-Boc-1-(4-bromobencil)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de Metilo 159b.



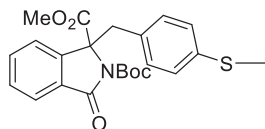
Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 20% por MW del producto **159b** IR: ν_{\max} 2985, 2945, 2872, 1786, 1756, 1721, 1611, 1532, 1517, 1470, 1377, 1351, 1253, 1149, 1099, 943, 760 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.99 (d, J = 12 Hz, 1H, Ar- CH_2), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.49-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.76 (m, 3H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 27.3, 52.6, 84.3, 91.7, 126.9, 127.5, 127.8, 130.7, 134.9, 139.2, 143.1, 163.3, 170.7. MS (EI), calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 460.0760, encontrado 460.0758.

Síntesis de 2-Boc-1-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de Metilo **159c**.



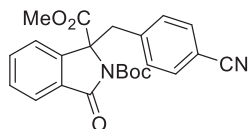
Se obtiene un sólido blanco con pf 129 °C, por calentamiento convencional se obtiene un rendimiento del 37% o por MW el 69% del producto **159c**. IR: ν_{\max} 3476, 2979, 2954, 2838, 2254, 1782, 1741, 1712, 1611, 1513, 1369, 1328, 1306, 1298, 1244, 1143, 936, 733 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.71 (s, 3H, O- CH_3), 3.92 (d, J = 14.4 Hz, 1H, Ar- CH_2), 6.48-6.51 (m, 4H, Ar-H), 7.44-7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.60-7.71 (m, 3H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 28.1, 39.3, 52.9, 54.9, 71.3, 83.7, 113.4, 121.8, 125.0, 125.4, 129.6, 130.5, 130.6, 133.7, 142.9, 149.6, 158.5, 165.9, 170.3. MS (EI), calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 412.1761, encontrado 412.1741.

Síntesis de 2-Boc-1-(4-tiometilbencil)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de Metilo **159d**.



Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 13% por MW del producto **159d**. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 3.74-3.78 (d, J = 12 Hz, 1H, C- CH_2 -Ar), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.96-4.00 (d, J = 12 Hz, 1H, C- CH_2 -Ar), 7.06-7.12 (m, 1H, *o*-Ar-CO-NBoc), 7.29-7.50 (m, 5H, *o* y *m*-Ar- CH_2 , *o*-Ar-C-NBoc), 7.82-7.85 (dd, J = 9, 1H, *p*-Ar-CO-NBoc), 8.10-8.13 (dd, J = 9, *o*-Ar-CO-NBoc). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 26.3, 27.7, 52.6, 55.9, 71.3, 92.1, 126.6, 127.5, 130.3, 136.1, 139.3, 141.4, 143.7, 143.8, 151.4, 169.4.

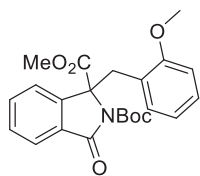
Síntesis de 2-Boc-1-(4-cianobencil)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de Metilo **159e**.



Se obtiene un sólido blanco con pf 139 °C, por calentamiento convencional un rendimiento del 29% o por MW el 35% del producto **159e**. IR: ν_{\max} 3484, 2956, 2923, 2853, 2229, 1783, 1744, 1712, 1608, 1510, 1466, 1370, 1306, 1253, 1144, 1092, 938, 759 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (s, 9H, C(CH_3)₃), 3.73 (s, 3H, O- CH_3), 3.77 (d, J = 12 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.06 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar- CH_2), 6.72 (d, J = 6 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (dd, J = 0,3, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (d, J = 6 Hz, 1H, Ar-H), 7.49-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.64 (dd J = 0.6, 5.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.69-7.74 (m, 2H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 28.0, 40.1, 53.3, 70.6, 84.2, 111.2, 118.4, 121.7, 125.4, 130.2, 130.3, 130.4, 134.1, 139.4,

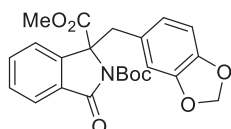
142.1, 149.8, 165.4, 169.8. MS (EI), calculado $C_{23}H_{22}N_2O_7$ $[M + H]^+$ 407.1608, encontrado 407.1610.

Síntesis de 2-Boc-1-(2-metoxibencil)-3-oxoisindolina-1-carboxilato de Metilo **159f**.



Se obtiene un sólido blanco con pf 123 °C, por calentamiento convencional se un rendimiento del 34% o por MW el 64% del producto **159f**. IR: ν_{\max} 3473, 2989, 2944, 2829, 2248, 1779, 1743, 1711, 1609, 1514, 1364, 1325, 1304, 1292, 1240, 934, 737 cm^{-1} . RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.50 (s, 3H, -OCH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.87 (d, J = 14.1 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H, Ar-CH₂), 6.54-6.59 (m, 2H, Ar-H), 6.66 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.96-7.02 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 1H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.3, 33.8, 53.0, 54.9, 71.7, 83.6, 110.2, 120.0, 122.1, 122.7, 124.7, 128.5, 129.3, 130.3, 132.3, 132.9, 143.0, 149.4, 157.7, 166.5, 170.7. MS (EI), calculado $C_{22}H_{25}NO_6$ $[M + H]^+$ 412.1761, encontrado 412.1762.

Síntesis de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-Boc-3-oxoisindolina-1-carboxilato de metilo **159g**.



Por calentamiento convencional se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 24% o por MW el 66% del producto **159g**. IR: ν_{\max} 3456, 3055, 2991, 2952, 2903, 2789, 1750, 1732, 1706, 1603, 1499, 1491, 1442, 1370, 1304, 1248, 1156, 1095, 932, 749 cm^{-1} . RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.63 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 3.63 (d, J = 12 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.90 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 5.80 (d, J = 2.7 Hz, 2H, O-CH₂-O), 6.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.06 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (td, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.67-7.74 (m, 2H, Ar-H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.1, 39.9, 53.0, 71.2, 83.8, 100.8, 107.8, 109.8, 121.8, 123.0, 125.1, 127.0, 129.8, 130.5, 133.9, 142.9, 146.6, 149.7, 165.9, 170.2. MS (EI), calculado $C_{23}H_{23}NO_7$ $[M + H]^+$ 426.1554, encontrado 426.1556.

Preliminary Communication

Eduardo Mendoza-Pérez and Alfredo Vázquez*

Microwave-assisted synthesis of isoindolinones via Pd-mediated tandem coupling reactions

<https://doi.org/10.1515/hc-2018-0029>

Received February 26, 2018; accepted March 25, 2018; previously published online April 30, 2018

Abstract: Palladium (Pd) coupling reactions have become an indispensable tool in modern synthetic organic chemistry. A simple procedure to obtain isoindolinones **7** bearing a quaternary C-atom, featuring a Pd-mediated tandem process, is presented. Readily available iodoamidoacrylate **3** and boronic acids **6** are used as the starting materials.

Keywords: heterocyclic compounds; isoindolinones; palladium tandem reactions.

The use of palladium (Pd) to catalyze the formation of C-C bonds has matured to become an indispensable tool in modern synthetic organic chemistry [1]. Using Pd chemistry, simple organic molecules and structurally complex targets, such as natural products, have been constructed. Undoubtedly, heterocyclic chemistry has benefited from the growing repertoire of transformations that can be accomplished using Pd chemistry [2]. Besides its reproducibility and the use of sub-stoichiometric amounts of catalyst, a pursued feature of Pd chemistry is the possibility of performing tandem reactions, allowing the generation of complexity from simple and readily available starting materials, ideally in a one-pot operation [3].

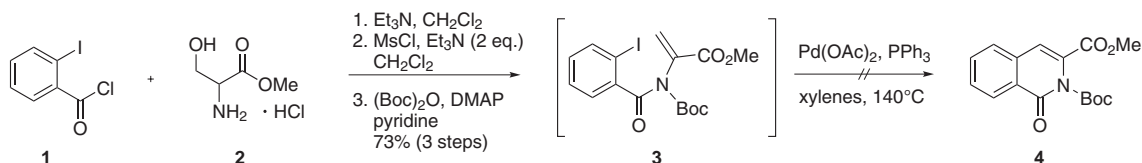
Isoindolinones are present in pharmaceuticals and natural products, such as compounds isolated from the endophytic fungus *Emericella* sp. showing antiviral activity against influenza A virus [4]. These heterocyclic motifs have also been used for the synthesis of several bioactive alkaloids, such as lennoxamine which is an isoindolobenzazepine isolated from the Chilean plant *Berberis darwinii* [5, 6]. Several approaches have evolved

over the years to synthesize isoindolinones. In 1996, Campbell reported the preparation of isoindolinones using a directed *ortho*-metallation [7]. A closely related strategy has afforded 2,3-dihydroisoindolinones in excellent yields [8]. 3,3-Diallylisoindolinones have been synthesized via an indium-mediated Barbier-type allylation reaction of *ortho*-cyanobenzoates in good yields [9]. The diallylisoindolinones thus obtained have been transformed into spiroisoindolinones via a ring closing metathesis. Isoindolinones have also been prepared via a Pd-catalyzed intramolecular aminocarbonylation of 2-iodobenzylamine to give 1-isoindolinone, a basic skeleton of an atypical antipsychotic agent [10]. Starting from a furan, an intramolecular Diels-Alder approach has been used to construct the isoindolinone ring of a drug indicated for schizophrenia [11]. Isoindolinones bearing a quaternary carbon have been prepared by Rovis et al. [12] by coupling of *O*-pivaloyl-substituted benzohydroxamic acids with diazo compounds. In a closely related process, isoindolinones have been constructed by a Rh(III)-catalyzed oxidative [4+1] cycloaddition of benzohydroxamic acids and α -diazoesters [13] and by Rh(III)-catalyzed one-pot reaction of benzamides, ketones and hydrazines [14]. An asymmetric version of this process has been recently developed by Cramer [15]. A Pd-catalyzed C-H activation/annulation approach has been employed for the fast and convenient synthesis of hydroxyisoindolones [16]. Single isoindolinones have been used for the preparation of structurally elaborated spirocyclic isoindoles using a metathesis strategy [17]. Spiroisoindolinones have also been prepared by a regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of 3-methylene-*N*-substituted isoindolones [18]. Herein, we report a simple and efficient procedure to obtain isoindolones using a Pd-mediated tandem protocol [19]. Originally, we aimed to obtain isoquinolones using an intramolecular *6-endo-trig* Heck reaction on the substituted methyl acrylate **3** (Scheme 1).

N-Boc-protected methyl 2-(2-iodobenzamido)acrylate **3** was easily obtained starting with condensation of DL-serine methyl ester hydrochloride (**2**) with acid chloride **1**. The intermediate product was subjected to elimination in the presence of MsCl and Et₃N and a subsequent *N*-Boc protection to afford **3** in 73% yield over three steps

*Corresponding author: Alfredo Vázquez, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, CDMX, Mexico, e-mail: joseavm@unam.mx

Eduardo Mendoza-Pérez: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, CDMX, Mexico



Scheme 1

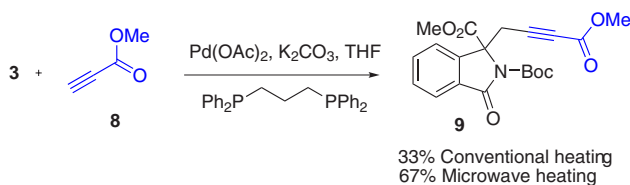
(Scheme 1). With compound **3** in hand, an intramolecular Heck reaction was attempted. Unfortunately, all the attempted experiments to obtain isoquinolone **4** from **3** had failed (Scheme 1). A thin-layer chromatography (TLC) analysis showed the formation of a complex mixture that could not be resolved.

It was envisioned that the intermediate product **5** is generated during the Heck reaction as discussed above (Scheme 2). According to Baldwin's rules, the formation of isoindolinone **5** is allowed via a 5-*exo-trig* process [20, 21]. To substantiate this hypothesis, an experiment to trap intermediate **5** by heating a mixture of *N*-Boc-protected substrate **3**, phenylboronic acid (**6a**), Pd(OAc)₂, and Ph₃P in a mixture of tetrahydrofuran (THF)/1N NaOH was designed. We were delighted to observe the formation of isoindolinone **7a** via a Suzuki coupling, albeit in low yield of 15%. Suzuki couplings are performed using a two-phase solvent system of aqueous NaOH and an organic solvent [22]. When toluene was used instead of THF, the yield of **7a** increased to 45%. Attempts to further increase the yield, included the use of triton B (benzyltrimethylammonium hydroxide) instead of aqueous NaOH in a 2:1 mixture of toluene and water at 100°C and the use of P(*t*-Bu)₃ as the ligand [23]. Under these conditions, compound **7a** was obtained in 40% yield.

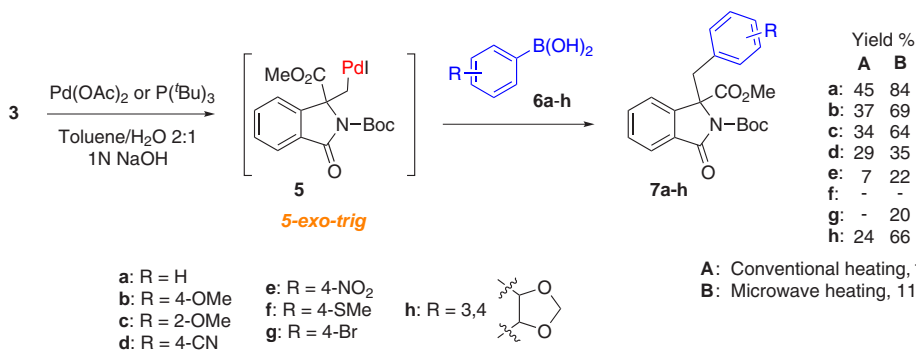
Preparation of additional isoindolinones **7** in the system of toluene and aqueous NaOH is shown in Scheme 2. These products were obtained by the reaction of **3** with various boronic acids substituted with an electron-donating or electron-withdrawing group using two sources of

heating (A: oil bath, B: microwave oven). As can be seen, for the successful reactions, the yields of products **7** are invariably greater under microwave-induced heating and the reaction times are greatly reduced. The optimized conditions are 110°C, 100 W, 15 min. However, product **7f** could not be obtained under either condition, and the conventional heating failed to produce **7g**.

To investigate the scope of the tandem process, it was decided to study the use of methyl propiolate **8** (Scheme 3). In the initial experiment, a mixture of *N*-Boc-protected compound **3** and alkyne **8** was heated in THF at reflux temperature either under conventional heating (Method A: reflux, 36 h) or microwave irradiation (Method B: 100 W, 110°C, 15 min, sealed vial), in the presence of Pd(OAc)₂, P(Ph)₃ and K₂CO₃. After monitoring the course of the reaction for an extended period, in both cases only the unreacted starting material was recovered. However, when tris(*o*-tolyl)phosphine was used instead of P(Ph)₃ under microwave irradiation, desired product **9** was obtained in 43% yield. A switch to a bidentate ligand, [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane



Scheme 3



Scheme 2

or 1,3-bis(diphenylphosphino)propane], had a positive effect on the outcome and resulted in the increase of the yield to 67%. The effect of the base was also explored. The use of Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3 did not have any effect on the yield. The use of either 4-methylmorpholine or triethylamine resulted in a decrease in the yield to 33% compared with the use of K_2CO_3 . The use of other solvents commonly employed in this type of coupling including toluene, dioxane and acetonitrile resulted in diminished yields to 0%, 31% and 25%, respectively. Thus, under the optimized conditions, this reaction is conducted in THF in the presence of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane and K_2CO_3 at 110°C in a sealed vial under microwave heating (Scheme 3).

In summary, a new Pd-mediated one-pot tandem synthetic procedure for isoindolinones bearing a quaternary C-atom was developed. This synthetic protocol is amenable to the synthesis of more complex organic structures. Further applications of our proposed protocol for the synthesis of natural products are currently underway, and the results will be published in due course.

Experimental

All reactions were monitored using TLC on 25-mm silica gel 60 F254 plates, using ultraviolet (UV) light (254 and 366 nm) for detection. Proton nuclear magnetic resonance ^1H NMR (300 MHz) and carbon-13 nuclear magnetic resonance ^{13}C NMR (75 MHz) spectra were determined in CDCl_3 on a Varian Unity Inova 300 instrument. Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin Elmer Fourier-transform infrared FT-IR spectrophotometer equipped with attenuated total reflectance (ATR). Mass spectra (70 eV) were recorded on a JEOL SMX-102a or a Hewlett Packard 5989A mass spectrometer. Microwave heating was carried out using a CEM Discover 300 microwave oven.

Methyl ester of *N*-(2-iodobenzoyl)serine

Oxalyl chloride (400 μL , 4.40 mmol) was added dropwise to a mixture of 2-iodobenzoic acid (1 g, 4.03 mmol) and a drops of DMF in dichloromethane (20 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at ambient temperature for 30 min and then concentrated *in vacuo*. The resultant crude acid chloride **1** was dissolved in dichloromethane (10 mL) and the solution was slowly added to a mixture of hydrochloride of methyl ester of serine (**2**, 0.63 g, 4.01 mmol) and triethylamine (1.2 mL, 8.95 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. Then, the mixture was stirred at 0°C for 30 min and 40 min at ambient temperature and diluted with hexanes/ethyl acetate (1:1, 60 mL). The diluted solution was washed successively with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to provide 1.34 g (95%) of the desired product; mp 63°C ; IR: ν_{max} 2978, 2946, 2882, 1914, 1750, 1534, 1479, 1444, 1330, 1172, 1036, 851, 764 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4.05–4.06

(m, 2H, HOCH_2), 4.79–4.81 (m, 1H, NCH), 7.04 (s, 1H, N-H) 7.07–7.12 (ddd, $J=1$ Hz, 2 Hz and 9 Hz, 1H, Ar-H), 7.34–7.39 (ddd, $J=0.3$ Hz, 1 Hz and 9 Hz, 1H, ArH), 7.44–7.46 (dd, $J=2$ Hz and 9 Hz, 1H, ArH), 7.84–7.86 (dd, $J=1$ Hz and 6 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR: δ 45.7, 52.7, 55.0, 92.5, 128.1, 128.4, 131.3, 139.8, 141.0, 169.3, 170.5; ESI-QTOF: m/z 330, $[\text{M}-18]^+$.

Methyl 2-(2-iodobenzamido)acrylate

Triethylamine (0.9 mL, 3.16 mmol) was added to a solution of methyl ester of *N*-(2-iodobenzoyl)serine (see above, 1 g, 2.86 mmol) in dichloromethane (28 mL) at 0°C , followed by a dropwise addition of MsCl (0.24 mL, 3.15 mmol). The mixture was stirred for 45 min at 0°C and then for 50 min at ambient temperature, diluted with hexanes/ethyl acetate (1:1, 30 mL), washed with saturated NaHCO_3 (3×20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was fractionated using silica gel column chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate, gradient from 9:1 to 8:2, to give the desired product as a yellow solid; yield 0.86 g (91%); mp 75°C ; IR: ν_{max} 3331, 3057, 2953, 1963, 1832, 1711, 1665, 1630, 1517, 1441, 1338, 1210, 1179, 1014, 913, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 3,87(s, 3H, OCH_3), 6.04 (d, $J=1$ Hz, 1H, C=CH), 6.81 (d, $J=1$ Hz, 1H, C=CH), 7.12–7.18 (m, 1H, Ar), 7.39–7.47 (m, 2H, Ar), 7.89–7.92 (ddd, $J=0.6$ Hz, 1 Hz and 8 Hz, 1H, Ar), 8.08 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR: δ 53.1, 92.2, 109.8, 128.2, 130.8, 131.6, 140.1, 141.4, 164.3, 167.6. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{INO}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 331.9783. Found: m/z 331.9795.

Methyl 2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodobenzamido]acrylate (**3**)

$(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.79 g, 3.6 mmol) was added to a mixture of methyl 2-(2-iodobenzamido)acrylate (see above, 1 g, 3.0 mmol) and DMAP (0.037 g, 0.3 mmol) in pyridine (22 mL), and the resultant mixture was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 22 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate, gradient from 9:1 to 8:2, to give the desired product **3** as a yellow solid; yield 1.11 g (85%); mp 46°C ; IR: ν_{max} 3236, 3077, 2963, 1835, 1743, 1647, 1630, 1431, 1348, 1227, 1169, 935, 767 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.04 (d, $J=0.6$ Hz, 1H, C=CH), 6.61 (d, $J=0.6$ Hz, 1H, C=CH), 7.11–7.12 (m, 1H, ArH), 7.40–7.42 (m, 2H, ArH), 7.82–7.86 (d, $J=8$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR: δ 27.3, 52.6, 84.4, 91.7, 100.2, 126.9, 127.5, 127.8, 134.8, 139.2, 143.0, 151.4, 163.4, 170.9. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{INO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 432.0307. Found: m/z 432.0320.

General procedure for compounds **7a-e** and **7g, h**

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.046 mmol) was added to a mixture of **3** (0.46 mmol), boronic acid **6a-h** (0.69 mmol), 1N NaOH (0.9 mL), $\text{P}(\text{tert-Bu})_3$ (0.092 mmol), toluene (2 mL) and H_2O (1 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture was heated for 24 h in an oil bath at 110°C or for 15 min at 110°C in a microwave oven (100 W). After cooling, the mixture was filtered through celite and the filtrate was extracted with ethyl acetate (3×30 mL). The organic extracts were combined, washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure.

Methyl 1-benzyl-2-Boc-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7a) This compound was obtained from boronic acid **6a**; white solid; yield 45% or 84% by conventional or microwave heating, respectively; mp 109°C; IR: ν_{\max} 3483, 3407, 3062, 2981, 2953, 1784, 1742, 1709, 1604, 1455, 1369, 1306, 1243, 1144, 1092, 937, 748 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.64 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.72 (d, $J=14$ Hz, 1H, ArCH_2), 3.99 (d, $J=14$ Hz, 1H, ArCH_2), 6.60 (d, $J=9$ Hz, 2H, Ar), 6.98–7.01 (m, 3H, Ar), 7.43–7.48 (m, 1H, Ar), 7.62–7.71 (m, 3H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$: δ 27.9, 39.9, 52.9, 71.0, 83.6, 121.8, 124.9, 126.9, 127.8, 129.5, 130.3, 133.3, 133.7, 142.6, 149.5, 165.7, 170.1. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 382.1655. Found: m/z 382.1654.

Methyl 2-Boc-1-(4-methoxybenzyl)-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7b) This compound was obtained from boronic acid **6b**; white solid; yield 37% or 69% by conventional or microwave heating, respectively; mp 129°C; IR: ν_{\max} 3476, 2979, 2954, 2838, 2254, 1782, 1741, 1712, 1611, 1513, 1369, 1328, 1306, 1298, 1244, 1143, 936, 733 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.64 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.65 (d, $J=14$ Hz, 1H, Ar-CH_2), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (d, $J=14$ Hz, 1H, ArCH_2), 6.48–6.51 (m, 4H, Ar), 7.44–7.49 (m, 1H, Ar), 7.60–7.71 (m, 3H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$: δ 28.1, 39.3, 52.9, 54.9, 71.3, 83.7, 113.4, 121.8, 125.0, 125.4, 129.6, 130.5, 130.6, 133.7, 142.9, 149.6, 158.5, 165.9, 170.3. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 412.1761. Found: m/z 412.1741.

Methyl 2-Boc-(1-(2-methoxybenzyl)-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7c) This compound was obtained from boronic acid **6c**; white solid, yield 34% or 64% by conventional or microwave heating, respectively; mp 123°C; IR: ν_{\max} 3473, 2989, 2944, 2829, 2248, 1779, 1743, 1711, 1609, 1514, 1364, 1325, 1304, 1292, 1240, 934, 737 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ 1.62 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.87 (d, $J=14$ Hz, 1H, ArCH_2), 3.97 (d, $J=14$ Hz, 1H, ArCH_2), 6.54–6.59 (m, 2H, Ar), 6.66 (dd, $J=2$ Hz and 8 Hz, 1H, Ar), 6.96–7.02 (m, 1H, Ar), 7.33–7.39 (m, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$: δ 28.3, 33.8, 53.0, 54.9, 71.7, 83.6, 110.2, 120.0, 122.1, 122.7, 124.7, 128.5, 129.3, 130.3, 132.3, 132.9, 143.0, 149.4, 157.7, 166.5, 170.7. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 412.1761. Found: m/z 412.1762.

Methyl 2-Boc-1-(4-cyanobenzyl)-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7d) This compound was obtained from boronic acid **6d**; white solid; yield 29% or 35% by conventional or microwave heating, respectively; mp 139°C; IR: ν_{\max} 3484, 2956, 2923, 2853, 2229, 1783, 1744, 1712, 1608, 1510, 1466, 1370, 1306, 1253, 1144, 1092, 938, 759 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.64 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (d, $J=12$ Hz, 1H, ArCH_2), 4.06 (d, $J=9$ Hz, 1H, ArCH_2), 6.72 (d, $J=6$ Hz, 2H, Ar), 7.29 (dd, $J=0.3$ Hz and 8 Hz, 1H, Ar), 7.31 (d, $J=6$ Hz, 1H, Ar), 7.49–7.56 (m, 1H, Ar), 7.64 (dd, $J=0.6$ Hz and 6 Hz, 2H, Ar), 7.69–7.74 (m, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$: δ 28.0, 40.1, 53.3, 70.6, 84.2, 111.2, 118.4, 121.7, 125.4, 130.2, 130.3, 130.4, 134.1, 139.4, 142.1, 149.8, 165.4, 169.8. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 407.1608. Found: m/z 407.1610.

Methyl 2-Boc-1-(4-nitrobenzyl)-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7e) This compound was obtained from boronic acid **6e**; yellow oil; yield 7% or 22% by conventional or microwave heating, respectively; IR: ν_{\max} 3484, 2956, 2923, 2853, 1783, 1744, 1712, 1608, 1523, 1510, 1466, 1370, 1347, 1253, 1144, 1092, 938, 759 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.65 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.82 (d, $J=12$ Hz, 1H, ArCH_2), 4.12 (d, $J=15$ Hz, 1H, ArCH_2), 6.78 (d, $J=9$ Hz, 2H, Ar), 7.50–7.55 (m, 1H, Ar), 7.65–7.77 (m, 3H, Ar), 7.87 (d, $J=9$ Hz, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$: δ 28.0, 39.8, 53.3, 70.6, 84.3, 121.8, 123.1, 125.4, 130.2, 130.3, 130.5, 134.2, 141.4,

142.1, 147.0, 165.3, 169.7. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 427.4506. Found: m/z 427.1502.

Methyl 2-Boc-1-(4-bromobenzyl)-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7g) This compound was obtained from boronic acid **6g**; yellow oil; yield 0% or 20% by conventional or microwave heating, respectively; IR: ν_{\max} 2985, 2945, 2872, 1786, 1756, 1721, 1611, 1532, 1517, 1470, 1377, 1351, 1253, 1149, 1099, 943, 760 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.67 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.72 (d, $J=14$ Hz, 1H, ArCH_2), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.99 (d, $J=12$ Hz, 1H, Ar-CH_2), 6.51 (d, $J=9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.15 (d, $J=9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.49–7.55 (m, 1H, Ar), 7.64–7.76 (m, 3H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$: δ 27.3, 52.6, 84.3, 91.7, 126.9, 127.5, 127.8, 130.7, 134.9, 139.2, 143.1, 163.3, 170.7. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 460.0760. Found: m/z 460.0758.

Methyl 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2-Boc-3-oxoisindoline-1-carboxylate (7h) Yellow oil; yield 24% or 66% by conventional or microwave heating, respectively; IR: ν_{\max} 3456, 3055, 2991, 2952, 2903, 2789, 1750, 1732, 1706, 1603, 1499, 1491, 1442, 1370, 1304, 1248, 1156, 1095, 932, 749 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.63 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.63 (d, $J=12$ Hz, 1H, ArCH_2), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.90 (d, $J=9$ Hz, 1H, ArCH_2), 5.80 (d, $J=2$ Hz, 2H, OCH_2O), 6.02 (d, $J=2$ Hz, 1H, ArH), 6.06 (dd, $J=2$ Hz and 8 Hz, 1H, ArH), 6.44 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (td, $J=1$ Hz and 7 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H, ArH), 7.67–7.74 (m, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$: δ 28.1, 39.9, 53.0, 71.2, 83.8, 100.8, 107.8, 109.8, 121.8, 123.0, 125.1, 127.0, 129.8, 130.5, 133.9, 142.9, 146.6, 149.7, 165.9, 170.2. EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_7$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 426.1554. Found: m/z 426.1556.

Methyl 2-Boc-1-(4-methoxy-4-oxobut-2-yn-1-yl)-3-oxoisindoline-1-carboxylate (9)

To a mixture of compound **3** (0.23 mmol), K_2CO_3 (0.35 mmol) and molecular sieves (4Å, 40 mg) in THF (2 mL) at room temperature, under nitrogen atmosphere, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.023 mmol) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.046 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 15 min and then treated with methyl propiolate **8** (0.46 mmol). The stirring was continued for 10 min at room temperature and then under reflux for an additional 36 h using a conventional heating. Alternatively, the mixture in a sealed vial was microwave irradiated for 15 min at 110°C and 100 W. After cooling, the mixture was filtered through celite and subjected to flash column chromatography on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate (7:3) to provide a white solid; yield 33% or 67% by conventional or microwave heating, respectively; IR: ν_{\max} 3442, 2981, 2931, 2443, 1805, 1769, 1749, 1731, 1645, 1475, 1369, 1334, 1312, 1256, 1154, 1101, 1060, 934, 767 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ 1.59 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.57 (d, $J=18$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.76 (d, $J=18$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 7.48 (dd, $J=3$ Hz and 9 Hz, 1H, ArH), 7.59 (ddd, $J=3$ Hz, 6 Hz and 9 Hz, 1H, ArH), 7.7 (dd, $J=3$ Hz and 6 Hz, 1H, Ar), 7.96 (dd, $J=6$ Hz and 9 Hz, 1H, Ar). EI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7$, $[\text{M} + 2\text{H}]^+$: m/z 389.1318. Found: m/z 389.1301.

Acknowledgments: We thank DGAPA (Grant PAPIIT-IN212513) and FQ-UNAM (PAIP-50009062) for the financial support. E.M.-P. thanks CONACYT for the scholarship (185491). We also thank Marisela Gutierrez and Rosa I. del Villar for the technical support (FQ-UNAM) and Dr. Armando Ramirez for revising the manuscript.

References

- [1] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [2] Gribble, G. W.; Li, J. J.; Eds. *Palladium in Heterocyclic Chemistry: a Guide for the Synthetic Chemist*; 2nd Edition. Tetrahedron Organic Chemistry Series 26; Elsevier: Amsterdam, 2006.
- [3] D'Souza D. M.; Müller, T. J. Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095–1108.
- [4] Zhang, G.; Sun, S.; Zhu, T.; Lin, Z.; Gu, J.; Li, D.; Gu, Q. Antiviral isoindolone derivatives from an endophytic fungus *Emericella sp* associated with *Aegiceras corniculatum*. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 1436–1442.
- [5] Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; Fajardo, V. (\pm)-Nuevamine, an isoindoloisoquinoline alkaloid, and (\pm)-lennoxamine, an isoindolobenzazepine. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599–602.
- [6] Sahakitpichan, P.; Ruchirawat, S. A practical and highly efficient synthesis of lennoxamine and related isoindolobenzazepines. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4169–4172.
- [7] Campbell, J. B.; Dedinas, R. F.; Trumbower-Walsh, S. A. Addition of transiently-generated methyl *o*-lithiobenzoate to imines. An isoindolone annulation. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6205–6211.
- [8] Campbell, J. B.; Dedinas, R. F.; Trumbower-Walsh, S. Preparation of isoindolones by a lithium-iodide exchange-induced intramolecular Wurtz-Fittig reaction of *o*-iodobenzoyl chloride/imine adducts. *Synlett* **2010**, *20*, 3008–3010.
- [9] Kim, S. H.; Kim, S. H.; Kim, K. H.; Kim, J. N. Facile synthesis of 3,3-diallyl isoindolones via an indium-mediated double allylation of ortho-cyanobenzoates. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 860–862.
- [10] Nieto, S.; Sayago, F. J.; Laborda, P.; Soler, T.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P. Efficient access to (1H)-isoindolin-1-one-3-carboxylic acid derivatives by orthopalladation and carbonylation of methyl arylglycinate substrates. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4185–4191.
- [11] Ball, M.; Boyd, A.; Churchill, G.; Cuthbert, M.; Drew, M.; Fielding, M.; Ford, G.; Frodsham, L.; Golden, M.; Leslie, K.; et al. Isoindolone formation via intramolecular Diels–Alder reaction. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 741–747.
- [12] Hyster, T. K.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. A coupling of benzamides and donor/acceptor diazo compounds to form γ -lactams via Rh(III)-catalyzed C-H activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364–5367.
- [13] Lam, H.-W.; Man, K.-Y.; Chan, W.-W.; Zhou, Z.; Yu, W.Y. Rhodium(III)-catalyzed formal oxidative [4 + 1] cycloaddition of benzohydroxamic acids and α -diazoesters. A facile synthesis of functionalized benzolactams. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4112–4116.
- [14] Zhang, Y.; Wang, D.; Cui, S. Facile synthesis of isoindolinones via Rh(III)-catalyzed one-pot reaction of benzamides, ketones, and hydrazines. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2494–2597.
- [15] Ye, B.; Cramer, N. Asymmetric synthesis of isoindolones by chiral cyclopentadienyl-rhodium(III)-catalyzed C-H functionalizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *20*, 7896–7899.
- [16] Yu, Q.; Zhang, N.; Huang, J.; Lu, S.; Zhu, Y.; Yu, X.; Zhao, K. Efficient synthesis of hydroxyl isoindolones by a Pd-mediated C-H activation/annulation reaction. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11184–11188.
- [17] Pesquet, A.; Othman, M. Combining α -amidoalkylation reactions of N-acyliminium ions with ring-closing metathesis: access to versatile novel isoindolones spirocyclic compounds. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5227–5231.
- [18] Rigolet, S.; Goncalo, P.; Melot, J. M.; Vebrel, J. The 1,3-dipolar cycloaddition of 3-methylene-*N*-substituted isoindolones and nitrones by classical and microwave techniques: reactivity and stereochemical studies. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 686–687.
- [19] Arthuis, M.; Pontikis, R.; Florent, J.-C. Tandem Heck–Suzuki–Miyaura reaction: application to the synthesis of constrained analogues of combretastatin A-4. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6397–6400.
- [20] Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734–736.
- [21] Alabugin, I. V.; Gilmore, K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246–11250.
- [22] Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [23] Littke, A. F.; Fu, G. C. Heck reactions in the presence of P(*t*-Bu)₃: expanded scope and milder reaction conditions for the coupling of aryl chlorides. *J. Org. Chem.* **2012**, *64*, 10–11.