



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
PIRROLOISOINDOLONAS CON PROMISORIA
ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

FERNANDO RIVERA SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ADELFO REYES RAMÍREZ
ASESOR DE TESIS: DR. RODRIGO GONZÁLEZ OLVERA



CDMX

Marzo 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR PRESENTE.

Comunico a usted que el alumno RIVERA SÁNCHEZ FERNANDO, con número de cuenta 310264477 de la carrera de Q. F. B., se le ha fijado el día 11 del mes de Marzo de 2019 a las 15:00 hrs., para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

Table with 3 columns: Position (PRESIDENTE, VOCAL, SECRETARIO, SUPLENTE, SUPLENTE), Name (DRA. ALBERTA LOURDES CASTILLO GRANADA, DR. ADELFO NATALIO REYES RAMÍREZ, DR. RODRIGO GONZÁLEZ OLVERA, Q. MARTHA TRINIDAD J. OLIVEROS GARCÍA, MTRA. THALIA NOVA TORRES NAVA), and Signature.

El título de la tesis que se presenta es: Síntesis y caracterización de pirroloisoindolonas con promisoría actividad antihipertensiva.

Opción de titulación: Tesis Experimental

ATENTAMENTE "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" Ciudad de México, a 05 de Febrero de 2019.

DR. VICENTE JESUS HERNÁNDEZ ABAD DIRECTOR DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA DIRECCION

RECIBÍ: OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES Y DE GRADO

Vo.Bo. DRA. RAQUEL BETANA UGALDE JEFE DE LA CARRERA DE Q.F.B.

Investigación realizada gracias al
Programa de Apoyo a Proyectos de
Investigación e Innovación
Tecnológica (PAPIIT) IN222917.

Agradezco a la DGAPA-UNAM por la
beca recibida.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez por su confianza y apoyo, así como el permitirme ser parte de su equipo de investigación y transmitirme su experiencia, le agradezco la motivación brindada.

Al Dr. Rodrigo Gonzáles Olvera por su asesoría y apoyo, así como sus valiosos consejos sin los cuales no hubiera sido lo mismo de este trabajo.

A los miembros del jurado: Dra. A. Lourdes Castillo Granada, Q. Martha Trinidad Julieta Oliveros y Mtra. Thalia Nova Torres Nava, por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo.

A la Dra. Lourdes Castillo Granada por la obtención de los espectros de IR de los compuestos obtenidos en este trabajo (proyecto PAPIME PE206115).

Al Dr. Guillermo E. Negrón Silva y a la Dra. Deyanira Ángeles Beltrán (UAM Azcapotzalco) por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN de algunos de los compuestos obtenidos en este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio por la convivencia durante el desarrollo de este trabajo.



DEDICATORIA

A mis padres, por su constante apoyo y consejos que me han dado a lo largo de mi vida. Por enseñarme que puedo lograr cuanto me proponga y por darme las enseñanzas que me han moldeado como persona, y por haberme enseñado con su ejemplo que el esfuerzo, el trabajo y la dedicación son las mejores herramientas para triunfar. Gracias a ustedes he podido realizar mis metas y seguiré esforzándome para alcanzar muchas más.



ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS, ACRONIMOS Y SÍMBOLOS..... | I |
| ÍNDICE DE COMPUESTOS..... | IV |
| 1. RESUMEN | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 4 |
| 3.1 Hipertensión arterial sistémica y tratamiento farmacológico..... | 4 |
| 3.2 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)..... | 4 |
| 3.3 Pirrolidina..... | 9 |
| 3.4 Actividad biológica de pirrolidinas | 10 |
| 3.5 Isoindolonas..... | 12 |
| 3.6 Actividad biológica de isoindolonas..... | 13 |
| 3.7 Pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas | 14 |
| 3.8 Actividad biológica de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas..... | 18 |
| 3.9 Reacciones Dominó..... | 20 |
| 4. PROBLEMÁTICA..... | 23 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 24 |
| 6. OBJETIVOS..... | 25 |
| 7. MATERIALES Y MÉTODO | 27 |
| 7.1 Material..... | 27 |
| 7.2 Equipo e instrumentos | 27 |
| 7.3 Reactivos y disolventes..... | 28 |
| 7.4 Generalidades | 28 |
| 7.5 Procedimiento experimental..... | 30 |



| | |
|--|-----|
| 7.5.1 Síntesis de los compuestos (S)-1 y (S)-2..... | 30 |
| 7.5.2 Síntesis de las pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas, <i>rac</i> -3a y <i>rac</i> -3b..... | 32 |
| 7.5.3 Síntesis de los derivados de pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas, <i>rac</i> -4, <i>rac</i> -5a y <i>rac</i> -5b..... | 35 |
| 7.5.4 Obtención de los ácidos carboxílicos derivados de pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas <i>rac</i> -7, <i>rac</i> -8, <i>rac</i> -9, <i>rac</i> -10, <i>rac</i> -11a y <i>rac</i> -11b..... | 38 |
| 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 43 |
| 8.1 Desarrollo sintético..... | 43 |
| 8.1.1 Síntesis de intermediarios..... | 43 |
| 8.1.2 Síntesis de pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas..... | 48 |
| 8.1.3 Síntesis de derivados de pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas..... | 56 |
| 8.1.4 Obtención de los ácidos carboxílicos derivados de pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas..... | 62 |
| 8.2 Caracterización..... | 69 |
| 8.2.1 Interpretación de los espectros de RMN..... | 69 |
| 8.2.2 Interpretación de los espectros de IR..... | 76 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 78 |
| 10. PERSPECTIVAS..... | 79 |
| 11. REFERENCIAS..... | 80 |
| 12. ANEXOS..... | 90 |
| Anexo 1. Espectros de IR..... | 90 |
| Anexo 2. Espectros de RMN ¹ H y RMN ¹³ C..... | 99 |
| Anexo 3. Cromatogramas de HPLC..... | 111 |



ABREVIATURAS, ACRONIMOS Y SÍMBOLOS

| | |
|----------------|--|
| AcOEt | Acetato de etilo |
| Bn | Bencilo |
| cm | Centímetro |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| HPLC | Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución |
| CC | Cromatografía en columna |
| δ | Desplazamiento químico |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno |
| ECA | Enzima Convertidora de Angiotensina |
| eq | Equivalente |
| HRMS | Espectrometría de Masas de Alta Resolución |
| FTIR | Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier |
| e.d. | Exceso diastereomérico |
| e.e. | Exceso enantiomérico |
| R_f | Factor de retención |
| °C | Grado Celsius |
| g | Gramo |
| Hex | Hexano |
| LHMDS | Hexametildisilazida de litio |
| H ₂ | Hidrógeno molecular |
| h | Hora |
| IR | Infrarrojo |



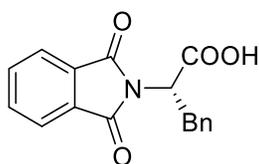
| | |
|---------------------|---|
| IECA | Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina |
| ESI | Ionización por Electropray |
| <i>i</i> -Pro | Isopropanol |
| psi | Libra por pulgada cuadrada (lb/in ²) |
| Lit. | Literatura |
| UV | Luz ultravioleta |
| mg | Miligramo |
| mL | Mililitro |
| mmol | Milimol |
| min | Minuto |
| M | Molar |
| N | Normal |
| # | Número |
| ppm | Partes por millón |
| pH | Potencial de hidrógeno |
| ATR | Reflectancia Total Atenuada |
| r.d. | Relación diastereomérica |
| r.e. | Relación enantiomérica |
| RMN ¹ H | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno |
| RMN ¹³ C | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| <i>br</i> | Señal ancha |
| <i>c</i> | Señal cuadruple |
| <i>d</i> | Señal doble |



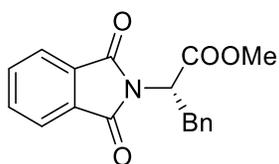
| | |
|-----------|--------------------------------|
| <i>dd</i> | Señal doble de dobles |
| <i>m</i> | Señal múltiple |
| <i>s</i> | Señal simple |
| <i>t</i> | Señal triple |
| T | Temperatura |
| p.f. | Temperatura de fusión |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |
| t | Tiempo |
| tr | Tiempo de retención |
| TOF | Tiempo de vuelo |
| TEA | Trietilamina |
| AU | Unidades de absorbancia |
| <i>v</i> | Vibración de tensión de enlace |



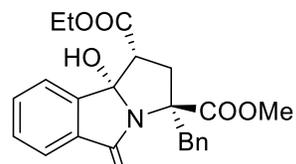
ÍNDICE DE COMPUESTOS



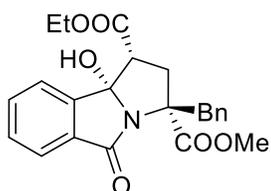
(S)-1



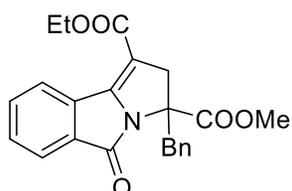
(S)-2



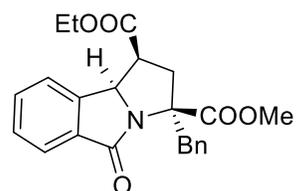
rac-3a



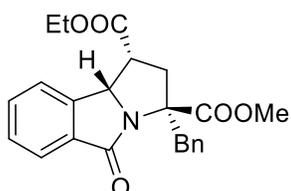
rac-3b



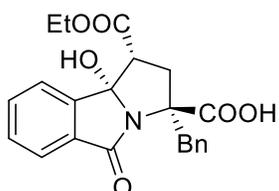
rac-4



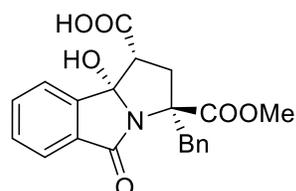
rac-5a



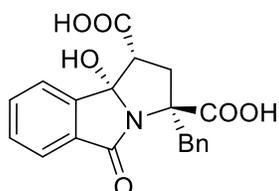
rac-5b



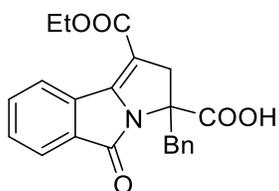
rac-6



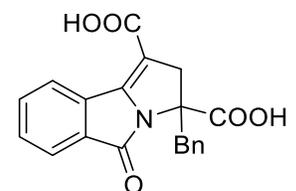
rac-7



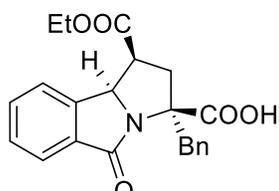
rac-8



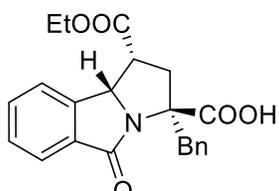
rac-9



rac-10



rac-11a



rac-11b



1. RESUMEN

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis y análisis estructural de nuevas pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas con el propósito de obtener nuevos productos sintéticos con propiedades antihipertensivas. Las pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas sintetizadas a partir de una reacción dominó fueron modificadas mediante reacciones de deshidratación, hidrogenación catalítica e hidrólisis, obteniéndose una serie de compuestos con diferente patrón de sustitución y alta funcionalización. Estos compuestos sintetizados poseen similitud estructural con diversos fármacos IECA, al poseer características peptidomiméticas, ya que consisten en restos peptídicos como aminoácidos o derivados heterocíclicos de ácidos carboxílicos, por lo que se espera que posean actividad inhibitoria de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA). Dichos compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia de IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C .



2. INTRODUCCIÓN

Actualmente las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la hipertensión arterial, se han convertido en una de las principales causas de muerte alrededor del mundo, afectando a más del 40 % de adultos mayores de 25 años.¹ La hipertensión arterial se ha mantenido entre las primeras causas de muerte en México, siendo la enfermedad crónica responsable del 18.1 % del total de muertes y como el principal factor de riesgo de muertes prevenibles.²

Referente al tratamiento y control farmacológico de esta enfermedad, se conocen y se utilizan varios fármacos hipotensores o antihipertensivos, siendo los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) los de primera elección empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial.²⁻⁴ Sin embargo, el uso de éstos no deja de presentar efectos adversos.^{3,5} Esto deja abierto el campo hacia la búsqueda de fármacos con igual o mayor eficacia y selectividad que los actuales, reduciendo la probabilidad de que se presenten efectos adversos.

Desde un punto de vista químico, en el diseño de nuevos fármacos antihipertensivos, se han establecido algunos requerimientos estructurales que deben estar presentes en la molécula de dicho fármaco para que éste presente propiedades antihipertensivas.⁶ Al respecto, en nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado una metodología para la fácil obtención y modificación estructural de una serie de moléculas, las cuales tienen similitud estructural con algunos fármacos antihipertensivos IECA, y que cumplen con varios de éstos requerimientos



estructurales que debe tener una molécula con potencial inhibición de la ECA, como lo es una secuencia peptidomimética, un anillo heterocíclico hidrofóbico y un grupo ácido carboxílico proveniente de un aminoácido con la configuración *L*.⁷

Lo anteriormente descrito condujo a este trabajo hacia la síntesis de nuevos compuestos derivados de las pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas como potenciales inhibidores de la ECA. Para la obtención de estos nuevos compuestos, se planteó una metodología donde fueron preparados diferentes derivados de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas, los cuales posteriormente se modificaron estructuralmente a través de reacciones convencionales haciendo uso de la alta funcionalidad presente en estas moléculas.



3. MARCO TEÓRICO

3.1 Hipertensión arterial sistémica y tratamiento farmacológico

La hipertensión arterial sistémica, es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg,⁸ es producto del incremento de la resistencia vascular periférica y se traduce en daño vascular sistémico.

El tratamiento farmacológico de esta patología es muy amplio y comprende diferentes familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. Entre los principales se encuentran los IECA, bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos tiazidicos, estos fármacos se utilizan solos o en combinación, dependiendo de las características y situación de los pacientes.⁹

3.2 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

La Enzima Convertidora de Angiotensina es una Zinc-metalopeptidasa con acción proteolítica, la cual divide sustratos con diversas secuencias de aminoácidos. Por ejemplo, degrada la Angiotensina I del sistema Renina-Angiotensina para generar Angiotensina II un poderoso vasoconstrictor y a su vez degrada la Bradiquinina del sistema Calicreina-Quinina, la cual es un péptido con propiedades vasodilatadoras (figura 1). Por estas razones, la ECA tiene un papel muy importante en la regulación de la presión sanguínea.¹⁰⁻¹³

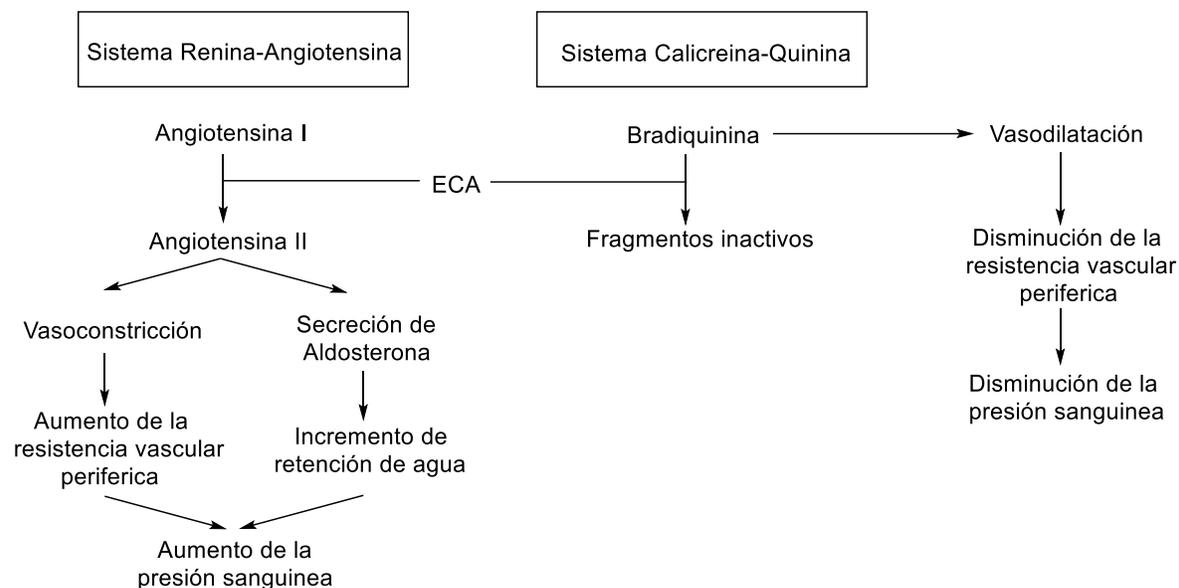


Figura 1. Papel de la ECA en la regulación de la presión sanguínea.

Fuente: Li G., Le G., Shi Y. and Shrestha S. Angiotensin I–converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects. *Nutr. Res.* **2004**; *24*: 469-486.

En la hipertensión y otros trastornos cardiovasculares relacionados, como infarto de miocardio y fallo cardíaco se ha encontrado un aumento en la actividad de la ECA, por lo que para un efectivo tratamiento de dichos trastornos se recurre al uso de inhibidores de dicha enzima.¹³

Varios de los Inhibidores de la ECA desarrollados provocan efectos secundarios como tos seca, irritaciones de la piel, angioedema, entre otros.^{5,7} Para evitar estos problemas, una nueva clase de inhibidores de la ECA, con características peptidomiméticos, que consiste en restos peptídicos como aminoácidos o derivados heterocíclicos de ácidos carboxílicos conjugados con un fragmento peptídico, está siendo estudiada y sintetizada.^{7,12,13}



La primer molécula con propiedades inhibitorias de la ECA fue aislada del veneno de serpiente y consiste en una secuencia de restos peptídicos, de la cual los últimos tres fragmentos corresponden a los aminoácidos Triptófano-Alanina-Prolina, dicha secuencia peptídica consiste en un fragmento de un aminoácido intermedio, en donde en el átomo de carbono del grupo carbonilo, denominado C-terminal, está unido a un fragmento de otro aminoácido; y en donde el átomo de nitrógeno, denominado N-terminal, está unido a un fragmento de un aminoácido hidrofóbico (figura 2), los cuales tienen fuertes interacciones con los sitios activos de la ECA.^{14,15} Por esta razón muchos IECA's fueron sintetizados con base a dicha secuencia peptídica, ya que la secuencia de los aminoácidos Alanina-Prolina se considera el farmacóforo clave de los requerimientos estructurales para inhibir a la ECA.^{10,16}

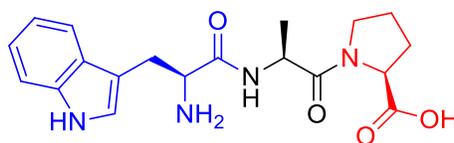


Figura 2. Secuencia de aminoácidos Tryp-Ala-Pro.

En la estructura molecular de dichos inhibidores, la presencia del núcleo del aminoácido prolina I, puede conferir resistencia contra la proteólisis por la ECA^{7,11} y por lo tanto proporcionar una mayor actividad inhibitoria, debido a esto muchos fármacos IECA se han sintetizado con un núcleo de dicho aminoácido dentro de su estructura (figura 3).

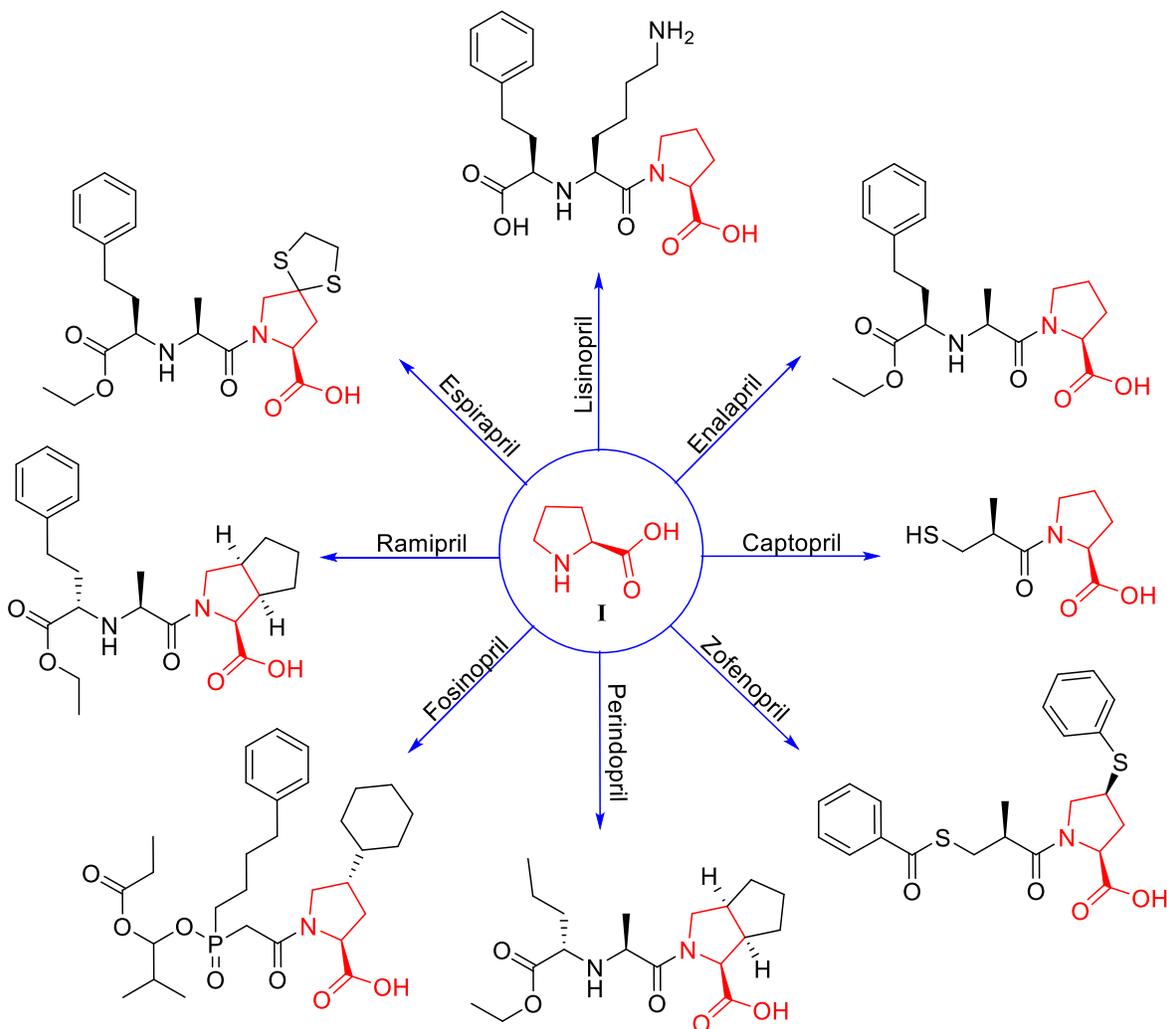


Figura 3. Ocurrencia del núcleo del aminoácido prolina en IECAs.

El mecanismo de acción de los IECA se basa en la inhibición competitiva al interactuar con los sitios activos presentes en la enzima.^{10,17} En donde la interacción inhibidor-ECA está fuertemente influenciada por la secuencia peptídica, ya que los sitios activos de la ECA tienen afinidad por cierta parte de la estructura del inhibidor.

En los modelos de las figuras 4 y 5 se representan los sitios activos de la enzima que interactúan con los respectivos fragmentos de aminoácidos del inhibidor, correspondiendo al enalapril y captopril respectivamente, en donde S₁, S₁' y S₂' son



los sitios en donde interactúan los fragmentos hidrofóbicos; el ion Zn^{2+} interactúa con grupos tiol, carbonilo o fosfinato⁷ y está localizado entre los sitios S_1 y S_1' ; un donador de hidrógeno (X-H) que está localizado entre S_1' y S_2' ; y una carga positiva al inicio de la enzima, que forma enlaces con el grupo carboxilato en el C-terminal del inhibidor.^{10,15}

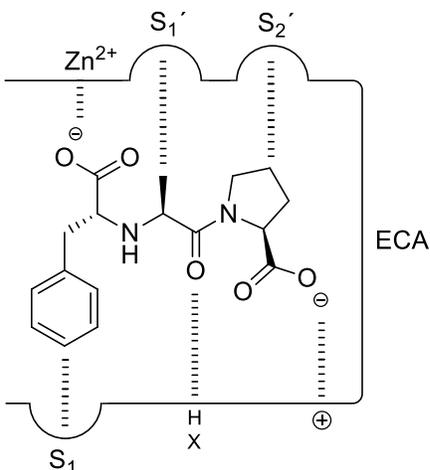


Figura 4. Modelo propuesto para la interacción inhibidor-ECA para el enalapril. Fuente: Modificado de Li G., Le G., Shi Y. and Shrestha S. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects. *Nutr. Res.* **2004**; *24*: 469-486.

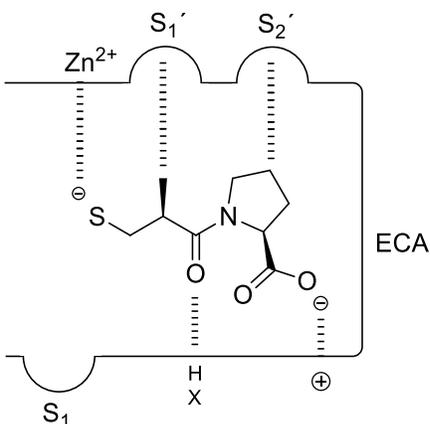


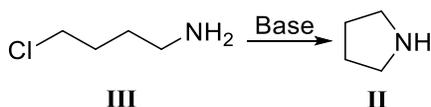
Figura 5. Modelo propuesto para la interacción inhibidor-ECA para el captopril. Fuente: Modificado de Li G., Le G., Shi Y. and Shrestha S. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects. *Nutr. Res.* **2004**; *24*: 469-486.



3.3 Pirrolidina

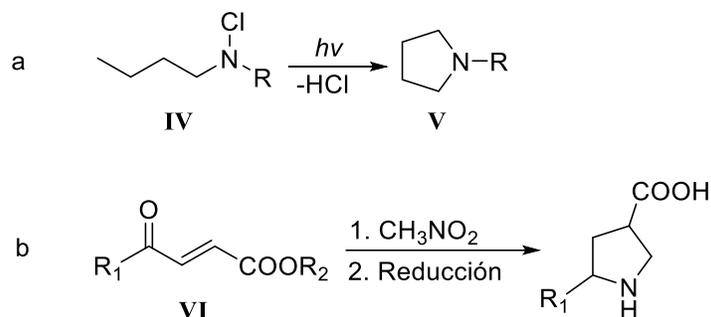
La pirrolidina **II** es un compuesto heterocíclico saturado de 5 miembros con un átomo de nitrógeno. Las pirrolidinas y sus derivados *N*-sustituidos presentan una reactividad similar a la de las aminas secundarias y terciarias, por lo que pueden ser alquiladas, cuaternizadas, aciladas, así como pueden ser usadas como bases y como nucleófilos.¹⁸

Comercialmente las pirrolidinas y sus derivados se obtienen por una sustitución nucleofílica intramolecular con amoníaco o aminas primarias a 300 °C con óxido de aluminio como catalizador.¹⁸ Una alternativa más viable para la obtención de la pirrolidina **II** a pequeña escala es el tratamiento de 4-cloro-1-aminobutano **III** en condiciones básicas (esquema 1).¹⁹



Esquema 1. Síntesis de pirrolidina.

Así mismo una variación de ese método, es la reacción de Hoffman-Löffler, en la cual pirrolidinas *N*-sustituidas **V** son sintetizadas por fotodeshidrohalogenación de *N*-cloroaminas **IV** (esquema 2a).¹⁸ Otro método útil para obtener derivados más sustituidos de la pirrolidina es la síntesis mediante una adición de Michael de nitroalcanos a enonas sustituidas **VI** (esquema 2b).²⁰



Esquema 2. Obtención de derivados sustituidos de pirrolidina.

3.4 Actividad biológica de pirrolidinas

Se ha encontrado que la estructura de la pirrolidina **II** forma parte de muchos compuestos de interés farmacéutico, debido a que presentan diferentes efectos y usos farmacológicos, por ejemplo el piracetam **VII** con actividad antiepiléptica,¹³ levetiracetam **VIII** con actividad anticonvulsivante,²¹ buflomedil **IX** como vasodilatador.¹⁸ Además otras moléculas con un anillo de pirrolidina dentro de su estructura también presentan diversas actividades biológicas, por ejemplo antiviral,²² antibacterial,²³ antihiper glucemiante,²⁴ anticoagulante²⁵ y como hipoglucemiante al actuar como inhibidor de la α -glucosidasa²⁶ (figura 6).

A su vez, la estructura de la pirrolidina (**II**) también se encuentra en la prolina (**I**) un aminoácido no esencial, así como en varios alcaloides de origen natural, entre ellos la higrina (**X**) y nicotina (**XI**, figura 7).¹⁸

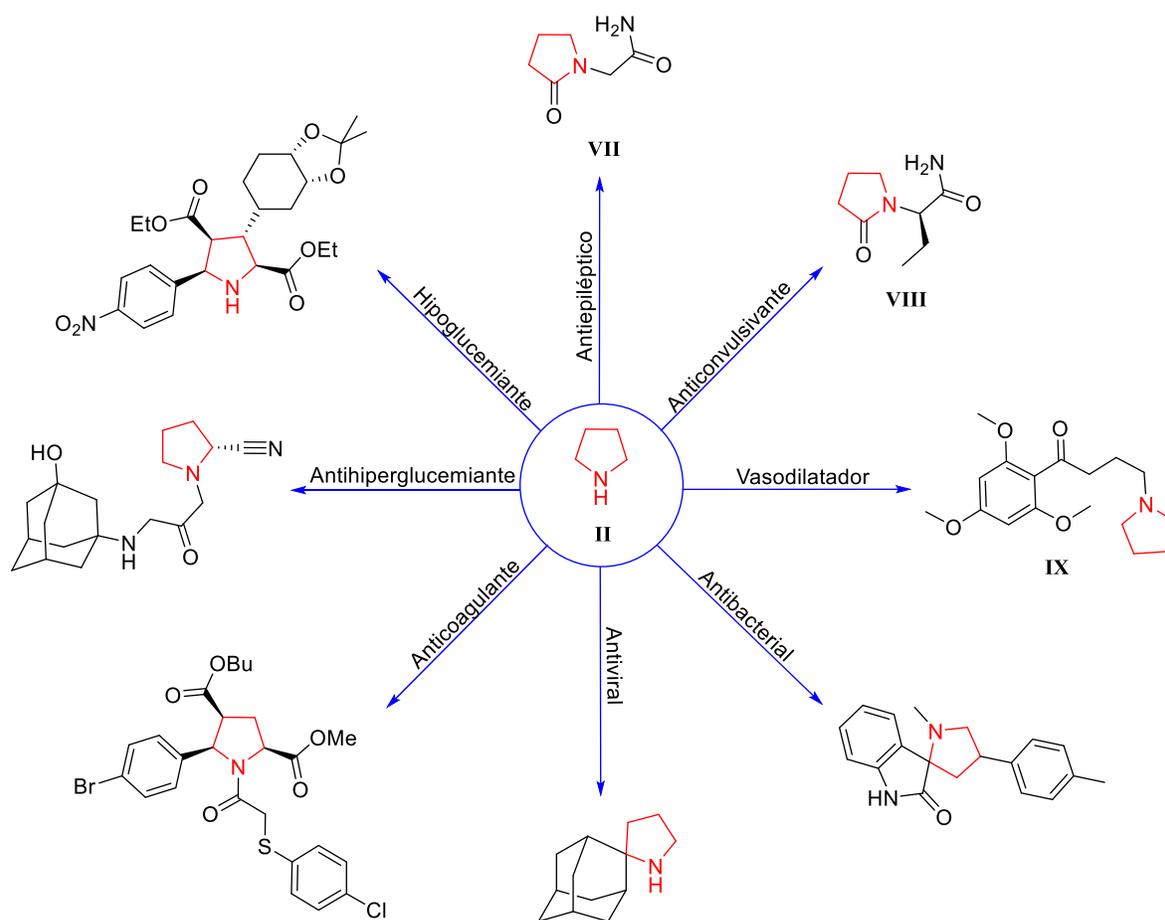


Figura 6. Compuestos que contienen el anillo de pirrolidina con interés farmacéutico.

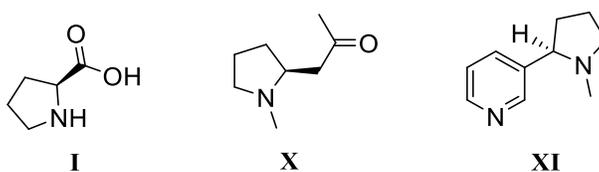


Figura 7. La pirrolidina presente en compuestos de origen natural.



3.5 Isoindolonas

Las isoindolonas son un grupo de moléculas que contienen como núcleo base la isoindol-1-ona **XII**, el cual es un heterociclo benzofusionado que consiste en un anillo de pirrolidona (anillo A) y uno de benceno (anillo B) como se muestra en la figura 8.

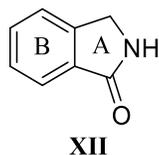
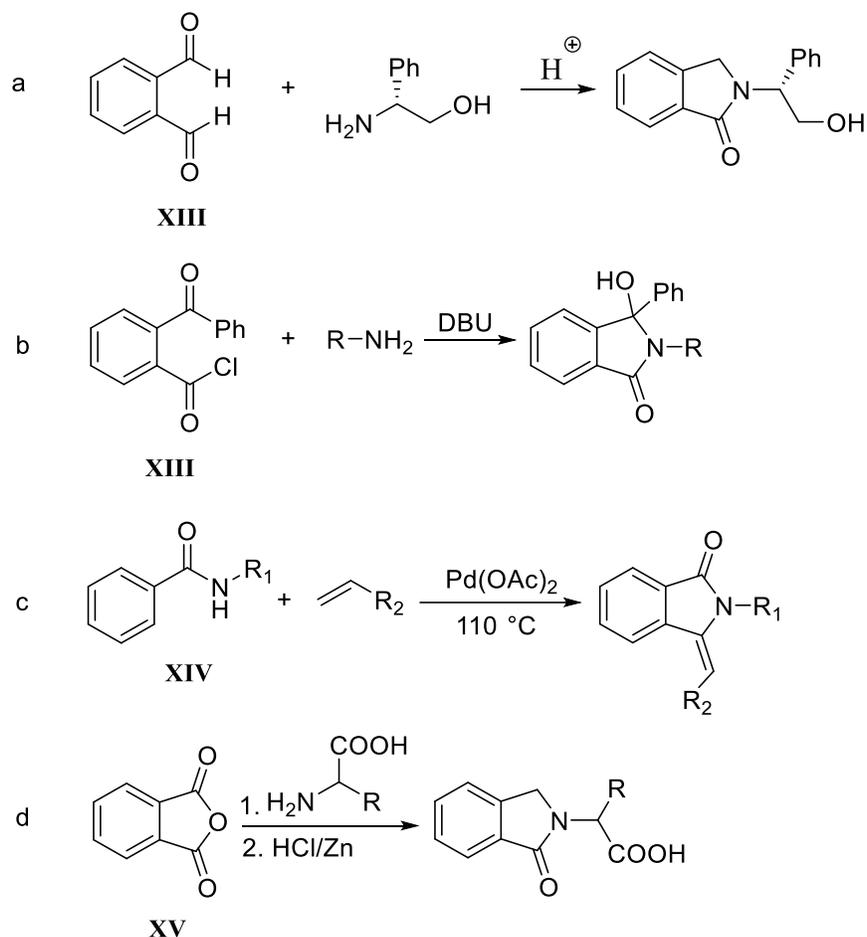


Figura 8. Núcleo base de isoindol-1-ona.

Hasta la fecha se han descrito un gran número de rutas sintéticas para la obtención de isoindolonas partiendo de diferentes materias primas, así como haciendo uso de diferentes condiciones de reacción, algunas de las más empleadas son las que parten de compuestos dicarbonílicos aromáticos **XIII**, ya sea en medio ácido (esquema 3a)²⁷ o básico (esquema 3b),²⁸ amidas aromáticas **XIV** (esquema 3c)²⁹ y anhídrido ftálico **XV** (esquema 3d)^{30,31} como materias primas.



Esquema 3. Estrategias sintéticas para la obtención de isoindolonas.

3.6 Actividad biológica de isoindolonas

El núcleo isoindol-1-ona **XII** ha demostrado ser un farmacóforo de gran importancia en farmacología, ya que se encuentra presente en numerosos compuestos los cuales presentan una amplia gama de actividades farmacológicas, entre las que se encuentran: antiinflamatoria,³² antiviral,³³ antihipertensiva,³⁴ antibacteriana,²⁹ antiagregante plaquetario,³⁵ anestésico local,³⁶ antiarrítmico,³⁷ nootrópica (estimulantes de la memoria y potenciadores cognoscitivos),³⁸ entre otras (figura 9).

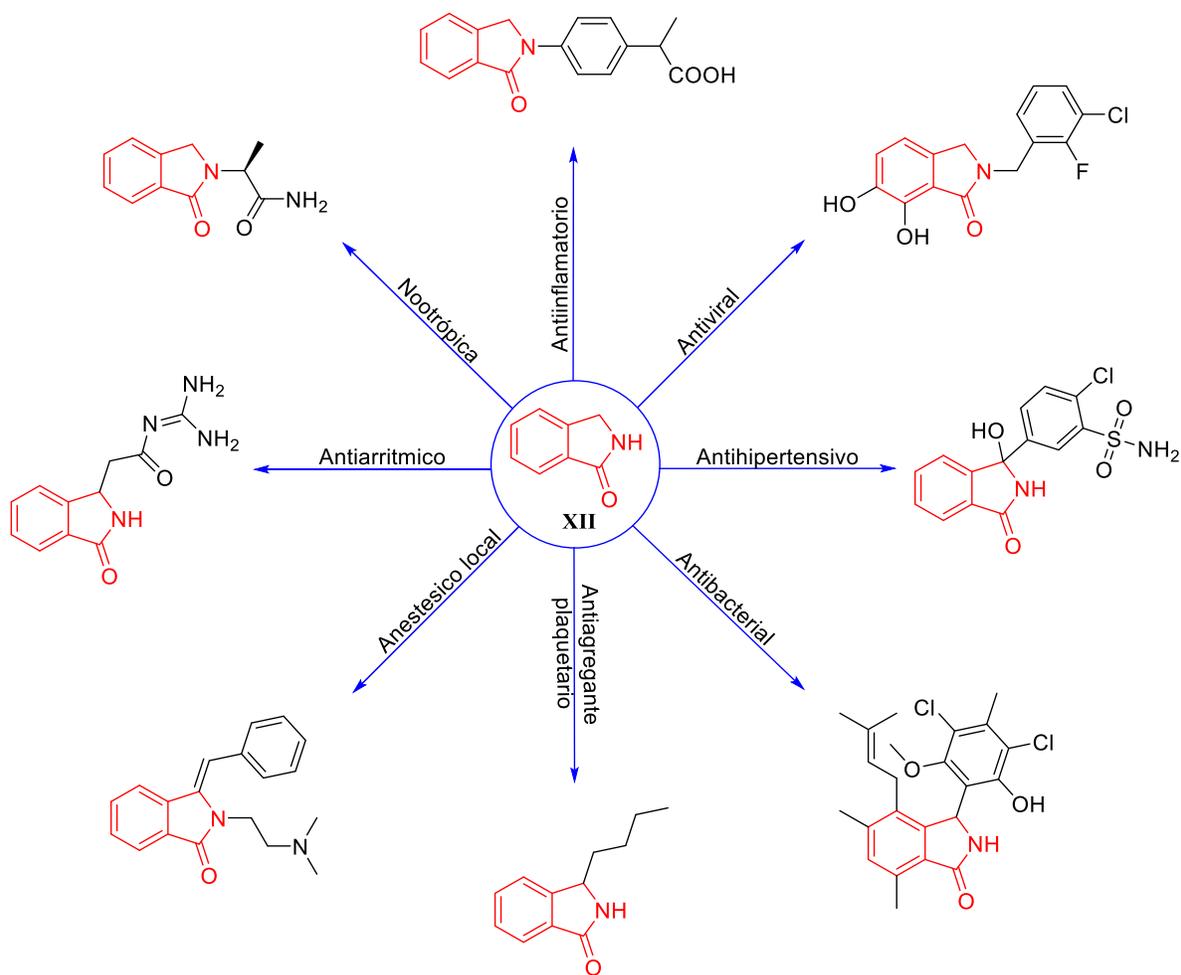


Figura 9. Actividad farmacológica de compuestos derivados de isoindol-1-onas.

3.7 Pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas

Las pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas **XVI** son moléculas tricíclicas que integran en su estructura los núcleos de isoindolin-1-ona **XII** y pirrolidina **II** (figura 10).

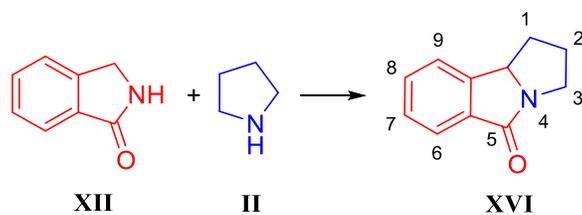
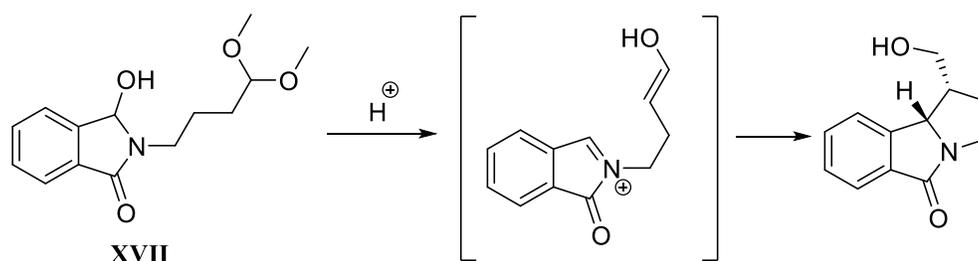


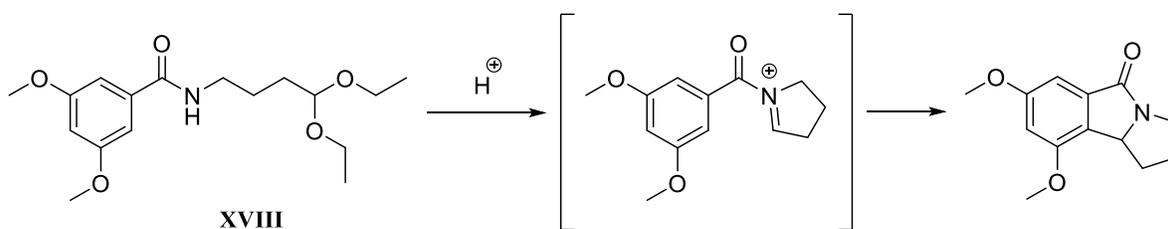
Figura 10. Núcleo de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-ona.



Sintéticamente se han desarrollado diversas metodologías para la obtención de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas, algunas de las cuales proceden a través de un ion *N*-aciliminio intermediario ya que es un electrófilo muy reactivo, recientemente es utilizado en la síntesis de *N*-heterociclos o heterociclos nitrogenados, mediante reacciones de sustitución nucleofílica intramoleculares.³⁹ Dicho intermediario puede ser generado por medio de ácidos de Brønsted o ácidos de Lewis a partir de 3-hidroxiisindol-1-onas **XVII**³⁹⁻⁴¹ (esquema 4) o amidas aromáticas **XVIII** (esquema 5).⁴²

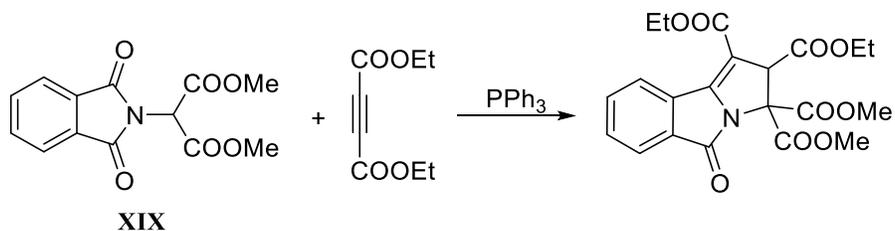


Esquema 4. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas a partir de isindol-1-onas.



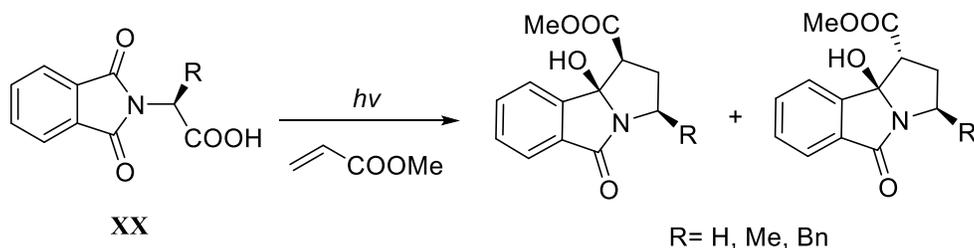
Esquema 5. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas a partir de amidas aromáticas.

Otras metodologías comprenden el uso de trifenilfosfina para generar una reacción de Wittig intramolecular a partir de derivados de ftalimidas **XIX** (esquema 6).^{34,43}

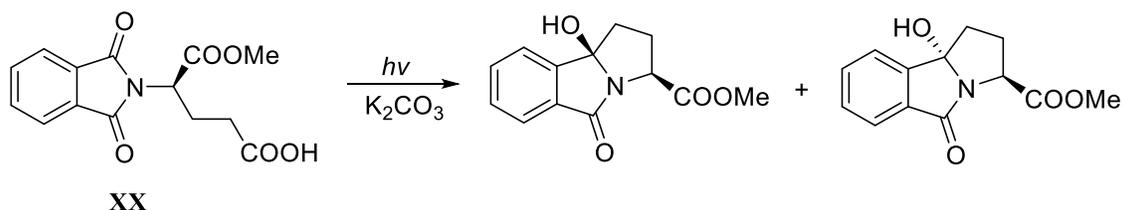


Esquema 6. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas a partir de una reacción de Wittig intramolecular.

Por otro lado, existen rutas sintéticas que involucran reacciones fotoquímicas ya sean iónicas (esquema 7)⁴⁴⁻⁴⁶ o radicalarias (esquema 8)^{44,47} para la obtención de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas partiendo de ácidos carboxílicos derivados de ftalimidas **XX**.



Esquema 7. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas mediante reacción fotoquímica iónica.

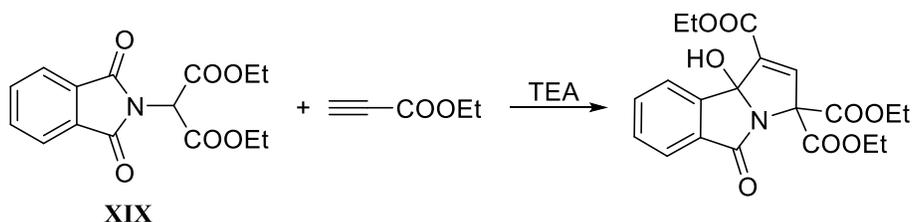


Esquema 8. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas mediante reacción fotoquímica radicalaria.

Anteriormente en este trabajo se mencionó que la obtención de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas puede ser realizada bajo condiciones ácidas, sin embargo, su obtención también puede ser en medio básico. Recientemente se describió la

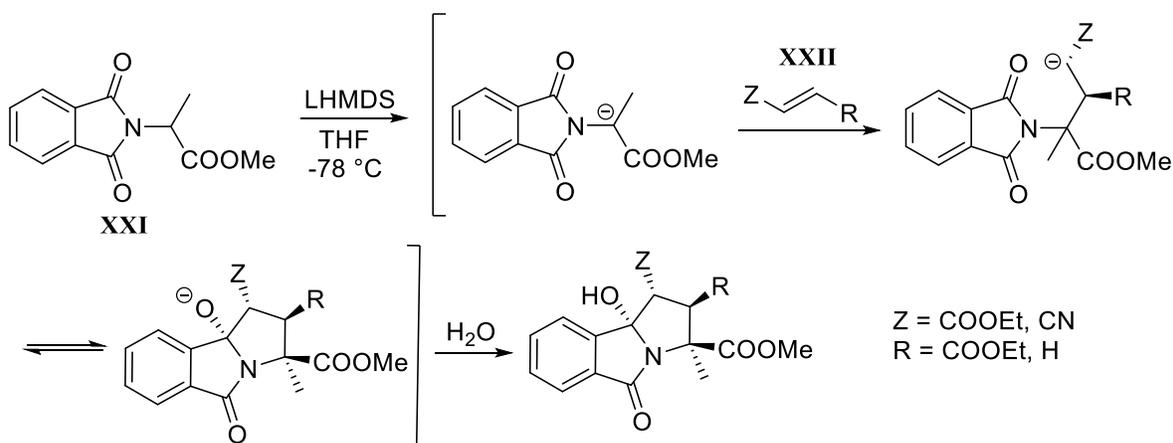


síntesis de dichos compuestos mediante una reacción Dominó o serie de reacciones en secuencia catalizada por una amina terciaria a partir de derivados de ftalimidas **XIX** (esquema 9).³⁴



Esquema 9. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas catalizada por TEA.

Un método similar y útil para la síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas altamente funcionalizadas y que permite su modificación estructural a través de reacciones convencionales, consiste en una reacción Dominó en condiciones básicas, utilizando LHMDs, entre un éster derivado de ftalimidas **XXI** y un compuesto α,β -insaturado **XXII**, tratándose así de una adición de Michael seguida por una ciclación intramolecular (esquema 10).⁴⁸



Esquema 10. Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas mediante proceso de adición de Michael-ciclación.



3.8 Actividad biológica de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas

Como se mencionó anteriormente, los compuestos que tienen los núcleos de isoindolin-1-ona **XII** y pirrolidina **II** en su estructura presentan diversas actividades farmacológicas; por lo que este grupo de moléculas tricíclicas presentan una promisorio actividad biológica, así como aplicaciones terapéuticas.

Se ha encontrado que algunas moléculas derivadas de las pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas presentan una actividad biológica en específico (figura 11), como actividad analgésica,⁴⁹ antitumoral⁵⁰⁻⁵² y citotóxica contra líneas celulares de cáncer de colon como en el caso de la Clorizidina A un alcaloide novedoso, ya que el núcleo de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-ona no se había encontrado en fuentes naturales.⁵³⁻⁵⁵

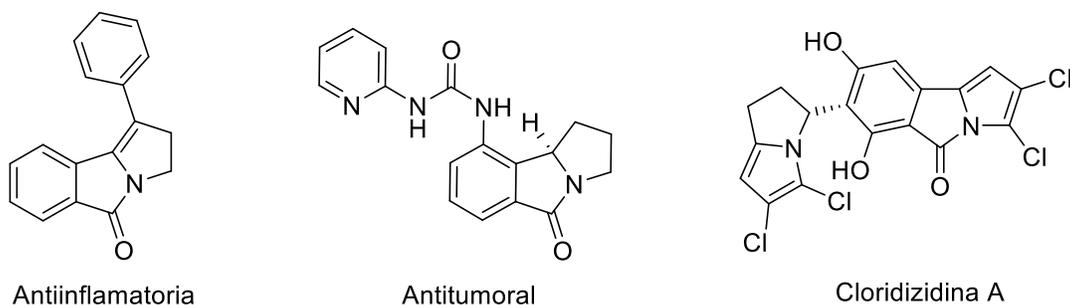


Figura 11. Actividad biológica de compuestos derivados de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas.

A su vez la pirrolo[2,1-a]isoindol-5-ona **XXIII**, reportada por Reyes y colaboradores,⁴⁸ es una molécula que a simple vista cumple con algunos de los requerimientos estructurales para interactuar con los sitios activos de la ECA anteriormente mencionados (figura 12); por lo que a su vez tiene similitud estructural con un gran número de fármacos IECA (figura 13).

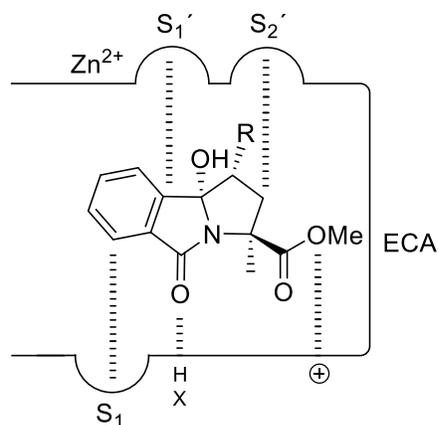


Figura 12. Interacción de la pirrolo[2,1-a]isoindol-5-ona **XXIII** (R=COOEt) con sitios activos de la ECA.

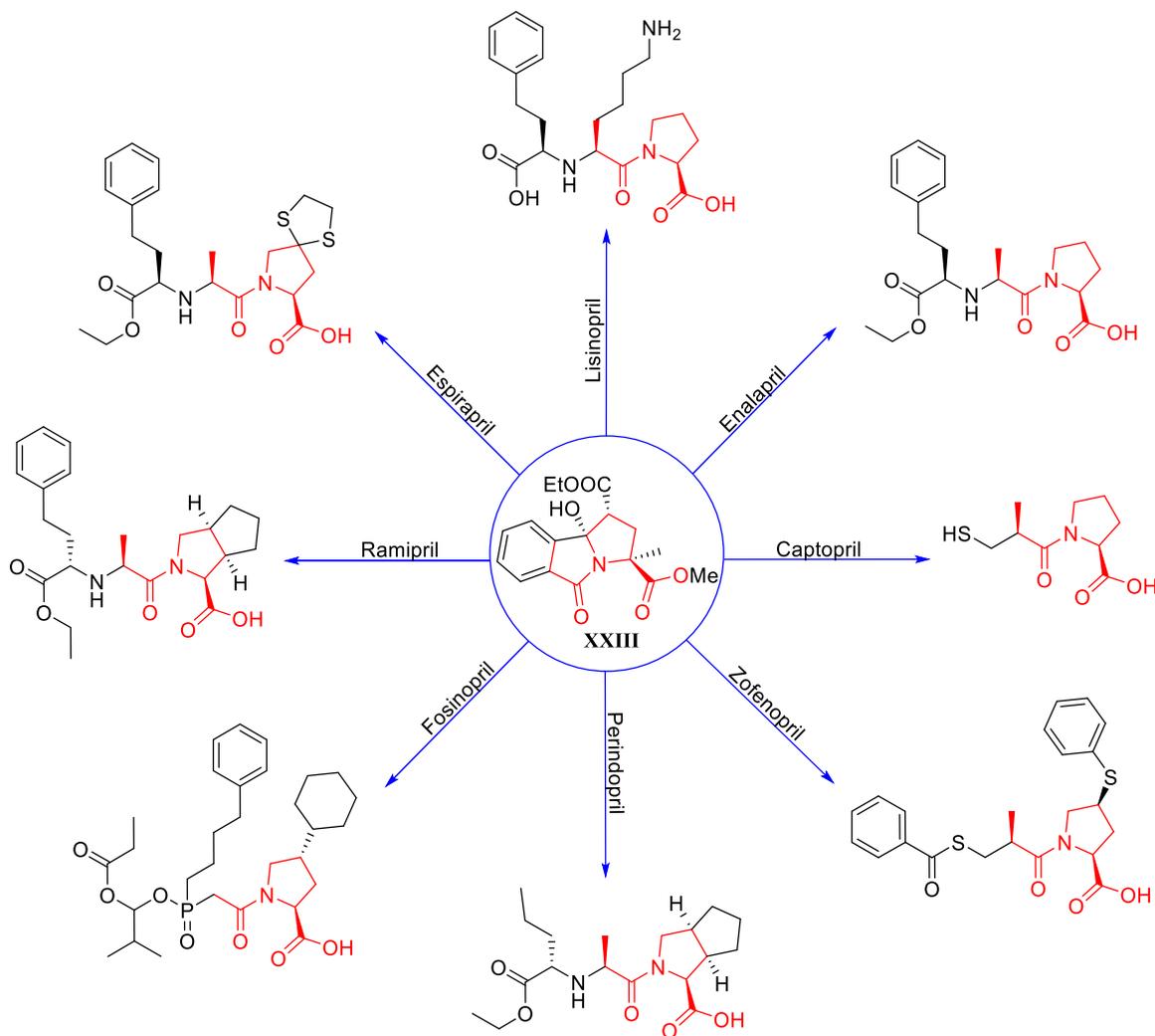


Figura 13. Similitud estructural de la pirrolo[2,1-a]isoindol-5-ona **XXIII** con IECA.



3.9 Reacciones Dominó

Las reacciones que permiten la formación de múltiples enlaces, ya sea C-C, C-O o C-N; en una sola operación actualmente se están convirtiendo en uno de los principales desafíos en la química orgánica moderna debido a su uso potencial en la síntesis de moléculas complejas. Además, la importancia de dichas reacciones también radica en la contribución de la preservación de recursos y la disminución de deshechos, así como en la reducción de tiempo y costos. Este tipo de reacciones son conocidas como reacciones Dominó.

Las reacciones Dominó se definen como procesos de dos o más reacciones de formación de enlaces bajo condiciones de reacción idénticas, en las que la transformación posterior tiene lugar en las funcionalidades obtenidas en la transformación anterior.⁵⁶ Lo anterior implica que, en un proceso ideal, la transformación completa debe ser llevada a cabo sin la adición de algún otro reactivo o catalizador y sin el cambio de las condiciones de reacción.⁵⁷

La calidad y la importancia de una reacción Dominó se puede correlacionar con el número de enlaces formados en dicho proceso y el aumento de la complejidad de la molécula, tales reacciones pueden llevarse a cabo como una transformación de dos o más componentes.⁵⁶ Para aclarar, las transformaciones individuales de funcionalidades independientes en una misma molécula, aunque también formen varios enlaces bajo las mismas condiciones de reacción, no se clasifican como reacciones dominó.



En la literatura, a menudo se utiliza la palabra "tándem" para describir este tipo de proceso, pero es menos apropiada, ya que se define como "disposición de dos elementos, uno después del otro". Por lo tanto, el término "tándem" no se ajusta en su totalidad a las características anteriormente mencionadas para la reacción Dominó; además, si se forman tres o incluso más enlaces en una misma secuencia, el término "tándem" no se puede utilizar en absoluto.⁵⁷ Una tercera expresión utilizada comúnmente para estas transformaciones es "reacciones en cascada".

En este sentido, el término "cascada" se emplea en tantos contextos diferentes, por ejemplo, cascadas fotoquímicas, cascadas bioquímicas o cascadas electrónicas, en cada ocasión apuntando a un aspecto completamente diferente. Por otra parte, si se examinan las moléculas de agua como parte de una cascada, simplemente están en movimiento y no cambian químicamente.⁵⁷

Las reacciones Dominó se clasifican según el mecanismo de la formación de enlaces, de esta manera pueden ser catiónicas, aniónicas, radicalarias, pericíclicas, fotoquímicas, catalizadas por metales de transición, oxidativas o reductivas y enzimáticas, a su vez también pueden suceder por combinación de los mecanismos mencionados.⁵⁷

De acuerdo con dicha clasificación, las reacciones Dominó más frecuentes son las aniónicas, siendo la adición de Michael la reacción que más representa estas transformaciones Dominó,⁵⁷ siendo así de gran utilidad debido a sus numerosas aplicaciones sintéticas sobre diversos sustratos. En este proceso es posible la



4. PROBLEMÁTICA

A pesar de las diferentes opciones terapéuticas que se tienen para el tratamiento de la hipertensión arterial, en la actualidad no existen fármacos cuyo efecto terapéutico no este acompañado de efectos no deseados en el tratamiento de esta enfermedad,³ incluso los medicamentos de primera elección presentan efectos no deseados,^{5,7} por ello es necesario buscar nuevas alternativas farmacoterapéuticas.

Diferentes moléculas con actividad biológica, como los derivados de la pirrolidina y derivados de isoindol-1-onas, son compuestos de origen natural que tienen un gran interés debido a la amplia gama de efectos farmacológicos que estos presentan, entre estos la actividad antihipertensiva.³⁴ Sin embargo, los bajos rendimientos en procesos de extracción de sus fuentes naturales justifican el estudio de compuestos análogos de origen sintético, con el fin de aumentar su actividad farmacológica y disminuir los efectos no deseados.

Con base en lo anterior este proyecto de tesis, forma parte del proyecto “Síntesis de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas y su evaluación como antihipertensivos por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina”, PAPIIT IN222917, para el periodo 2017-2018, tuvo como propósito la síntesis de los nuevos compuestos que presenten el fragmento bencilo en la posición C-3 del núcleo de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas propuestas en el proyecto PAPIIT.



5. HIPÓTESIS

A partir de una reacción Dominó se obtendrán compuestos heterocíclicos derivados de las pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas cuya modificación estructural mediante reacciones de deshidratación, hidrogenación catalítica e hidrólisis y manteniendo la secuencia peptidomimética alanina-prolina; se podrán obtener nuevas moléculas potencialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial, proporcionando de esta manera información sobre los requerimientos estructurales necesarios que contribuyan a la mejora de la actividad antihipertensiva de fármacos IECA.

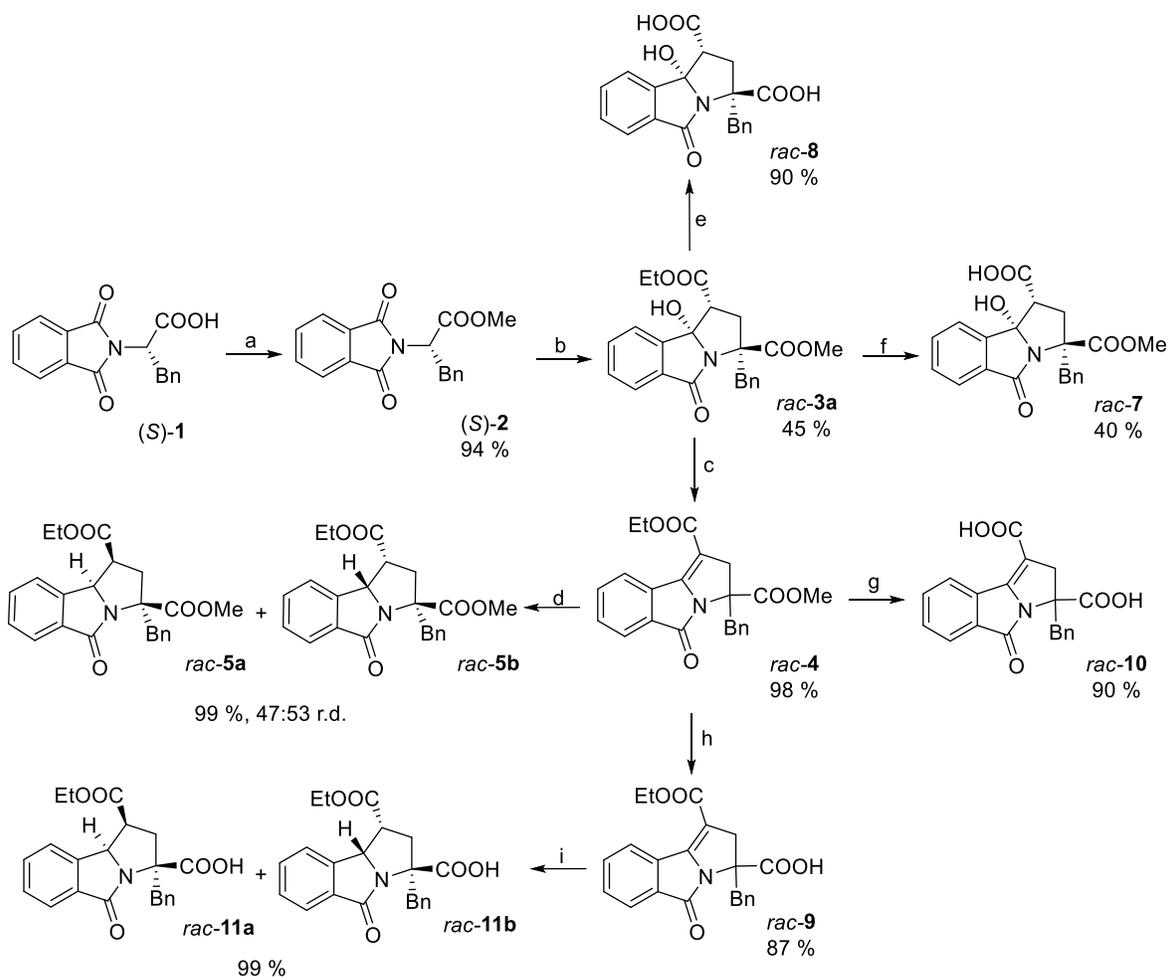


6. OBJETIVOS

El objetivo general del proyecto consiste en la síntesis y análisis estructural de nuevas pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas (esquema 16) con el propósito de obtener nuevos productos sintéticos con propiedades antihipertensivas.

Los objetivos particulares consisten en:

1. Sintetizar los derivados (S)-**1** y (S)-**2** del aminoácido L-fenilalanina necesarios para la síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas.
2. Realizar la síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas *rac*-**3a** y *rac*-**3b** mediante una reacción Dominó.
3. Modificar las pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas sintetizadas *rac*-**3a** y *rac*-**3b**, mediante condiciones convencionales de deshidratación *rac*-**4**, hidrogenación catalítica *rac*-**5a** y *rac*-**5b**, e hidrólisis *rac*-**6**, *rac*-**9**, *rac*-**11a** y *rac*-**11b**.
4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante las espectroscopias de IR, RMN ¹H y RMN ¹³C.



Esquema 12. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas. Reactivos y condiciones: (a) MeOH/H₂SO₄ o SOCl₂/MeOH. (b) 2 eq Acrilato de etilo, 1.5 eq LHMDs, THF, -78 °C, 1 h. (c) H₂SO₄, CH₂Cl₂, 25 °C, 10 min. (d) H₂/Pd(OH)₂, 100 psi, AcOEt, 60 °C, 24 h. (e) 4 eq LiOH, THF/ 5 % H₂O, 50 °C, 48 h. (f) 1 eq LiOH, THF/ 5 % H₂O, 25 °C, 5 h. (g) 4 eq NaOH, MeOH/ 10 % H₂O, 58 °C, 24 h. (h) 4 eq LiOH, THF, 50 °C, 48 h. (i) H₂/Pd-Pt, 100 psi, AcOEt, 60 °C, 24 h.



7. MATERIALES Y MÉTODO

7.1 Material

- Agitador magnético
- Anillos metálicos
- Capilares
- Cámara de elución
- Columna para CC
- Embudo Büchner
- Embudo de separación
- Embudo Hirsch
- Matraz balón 25-1000 mL
- Matraz Erlenmeyer 25-1000 mL
- Matraz kitasato 25-250 mL
- Pipeta graduada 1-10 mL
- Pinzas de tres dedos
- Probetas 10-1000 mL
- Refrigerante recto
- Soporte universal
- Tubos de ensayo
- Vaso de precipitados 5 mL-600 mL

7.2 Equipo e instrumentos

Equipo

- Bomba de vacío
- Estufa
- Lámpara de luz UV
- Parrilla de agitación y calentamiento
- Rotavapor
- Reactor Parr modelo 4838
- Aparato Melt-Temp Electrothermal

Instrumentos

- Balanza analítica
- Termómetro



7.3 Reactivos y disolventes

| | | | |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| HCl | Ácido clorhídrico | Hex | Hexano |
| H ₂ SO ₄ | Ácido sulfúrico | LiOH | Hidróxido de litio |
| AcOEt | Acetato de etilo | Pd(OH) ₂ | Hidróxido de paladio |
| H ₂ O | Agua | NaOH | Hidróxido de sodio |
| K ₂ CO ₃ | Carbonato de potasio | <i>i</i> -Pro | Isopropanol |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado | MeOH | Metanol |
| SOCl ₂ | Cloruro de tionilo | Pd-Pt | Paladio-Platino |
| CH ₂ Cl ₂ | Diclorometano | Na ₂ SO ₄ | Sulfato de sodio |
| EtOH | Etanol | THF | Tetrahidrofurano |
| LHMDS | Hexametildisilazida de litio | | |

7.4 Generalidades

Los disolventes empleados para purificación y trabajos de reacción fueron destilados antes de usarse. El THF fue secado con sodio metálico empleando benzofenona como indicador antes de ser recolectado. Los reactivos empleados para las reacciones fueron adquiridos de la casa comercial Sigma-Aldrich® como grado ACS, los cuales no fueron sometidos a alguna purificación adicional antes de su uso.

El material de vidrio utilizado en las reacciones sensibles a la humedad fue secado en la estufa a 120 °C por 12 h previo a su uso y manteniéndolo posteriormente bajo una atmósfera de nitrógeno de alta pureza.



El curso de las reacciones efectuadas en este trabajo fue seguido por CCD, utilizando placas comerciales de gel de sílice (60 F254) soportado en láminas de aluminio con indicador de fluorescencia de la marca Merck® así como radiaciones de luz UV a 254 nm, vapores de yodo y solución de ácido fosfomolibdico como reveladores. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna empleando silica gel comercial.

La temperatura de fusión se determinó en un aparato Melt-Temp Electrothermal y no están corregidos.

Los espectros de RMN ^1H y de RMN ^{13}C se obtuvieron en los espectrofotómetros Bruker 400 MHz y Bruker 750 MHz utilizando como disolvente CDCl_3 empleando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm a partir de la señal de TMS; para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de dobles, (br) señal ancha, (t) triple y (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas. Las constantes de acoplamiento (J) se reportaron en Hz.

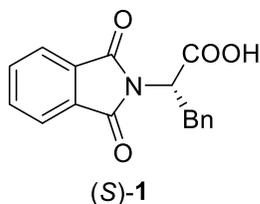
Los cromatogramas fueron obtenidos en un equipo de HPLC Waters 2695 con un detector de arreglo de fotodiodos Waters 2996 a 30 °C, empleando una columna Chiralpak AD-H, con un flujo de 1 mL/min utilizando hexano e isopropanol como fase móvil, previamente filtrados y desgasificados.



7.5 Procedimiento experimental

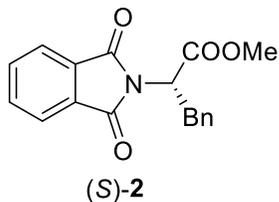
7.5.1 Síntesis de los compuestos (S)-1 y (S)-2

Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindol-2-il)-3-fenilpropanoico, [(S)-1]



En un matraz balón de 250 mL provisto de agitación magnética se colocaron 27.0 g (182.3 mmol) de anhídrido ftálico y 26.5 g (160.4 mmol) de (S)-fenilalanina. La mezcla de reacción se colocó en un baño a 135-140 °C hasta que ambos sólidos formen una disolución y posteriormente se forme un sólido. El matraz se retiró del baño y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido formado se recrystalizó de EtOH/H₂O (2:1). Los cristales se separaron por filtración y se secaron con vacío a temperatura ambiente durante 24 h. Se obtuvieron 45.6 g (97 %) de un sólido fino blanco correspondientes al producto (S)-1 con p.f. = 175-178 °C (Lit.³¹ 176.5-177.5 °C); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 19.8 y 32.7 min.

(S)-2-(1,3-dioxoisindol-2-il)-3-fenilpropanoato de metilo, [(S)-2]



Método A

En un matraz balón de 250 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 12.0 g (40.6 mmol) del compuesto (S)-1, se disolvieron en 50 mL de MeOH y se agregaron 0.9 mL de H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por 3 h, monitoreando el curso de la reacción por CCD (Hex/AcOEt, 7:3). Al término de la reacción, se dejó enfriar el matraz y el disolvente se evaporó bajo presión



reducida hasta sequedad. Posteriormente se agregaron 100 mL de agua y se llevó hasta pH neutro con K_2CO_3 . El sólido suspendido se filtró y se secó con vacío a temperatura ambiente durante 24 h. Se obtuvieron 10.9 g (93 %) de un sólido cristalino blanco correspondientes al producto (S)-2 con p.f. = 124-126 °C (Lit.⁵⁹ 124.8-126.8 °C); R_f = 0.53 (Hex/AcOEt, 7:3); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 14.6 y 16.7 min.

Método B

En un matraz balón provisto de agitación magnética, se colocaron 44.0 g (149.0 mmol) del compuesto (S)-1 y se disolvieron con 121 mL de MeOH. El matraz se colocó en un baño de hielo y lentamente se agregaron 10.8 mL (149.0 mmol) de $SOCl_2$, después de la adición la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h, monitoreando el curso de la reacción por CCD (Hex/AcOEt, 7:3). Al término de la reacción, se concentró bajo presión reducida hasta eliminar el MeOH, y se agregaron 20 mL de agua y se llevó hasta pH neutro con una solución de NaOH al 10 % y el producto se extrajo de la fase acuosa con AcOEt (3x50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida para obtener 43.8 g (95 %) del producto crudo, el cual se recristalizó de Hex/AcOEt (2:1) dando cristales rómbicos correspondientes al compuesto (S)-2 con p.f. = 124-126 °C (Lit.⁵⁹ 124.8-126.8 °C); R_f = 0.53 (Hex/AcOEt, 7:3); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.54 (dd, J = 11.2, 14.3 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.60 (dd, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.16 (dd, J = 5.3, 11.2 Hz, 1H, CH), 7.10-7.20 (m, 5H, ArH), 7.65-7.70



(m, 2H, ArH), 7.75-7.80 (m, 2H, ArH); RMN ^{13}C (100.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 34.7 (CH_2Ph), 52.9 (OCH_3), 53.3 (CH), 123.5 (2xArCH), 126.8 (ArCH, bencilo), 128.6 (2xArCH, bencilo), 128.8 (2xArCH, bencilo), 131.6 (C_{ipso}), 134.1 (2xArCH), 136.7 (C_{ipso} , bencilo), 167.4 (2xNC=O), 169.4 (OC=O); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 14.6 y 16.7 min. Los datos de espectroscopia de RMN fueron consistentes con lo reportado en la literatura.^{60,61}

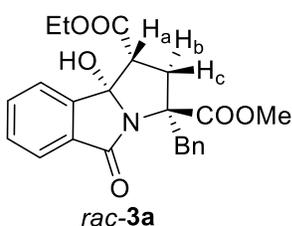
7.5.2 Síntesis de las pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas, *rac*-3a y *rac*-3b

En un matraz balón de 250 mL provisto de agitación magnética, a una solución de 5.0 g (16.2 mmol) del compuesto (S)-2 en 50 mL de THF seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 3.6 mL (34.0 mmol) de acrilato de etilo, posteriormente el matraz se colocó a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó gota a gota 24.3 mL de una solución 1.0 M de LHMS en THF. Terminada la adición, se continuó con la agitación a esa misma temperatura por 60 min, monitoreando el curso de la reacción por CCD (Hex/AcOEt, 7:3). Después de dicho tiempo, se agregaron 30 mL de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y 30 mL de AcOEt a la temperatura de reacción, posteriormente el matraz se retiró del baño frío y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Los productos fueron extraídos de la fase acuosa con AcOEt (3x10 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (2x10 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El matraz se concentró a sequedad bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual fue purificado por CC utilizando Hex/AcOEt (8:2) como fase móvil.

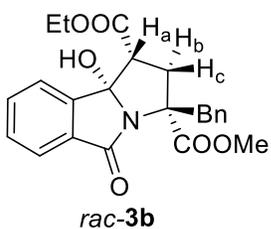


(1*S*^{*},3*S*^{*},9*bR*^{*})- y (1*R*^{*},3*S*^{*},9*bS*^{*})-3-bencil-9*b*-hidroxi-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo, [*rac*-3*a* y *rac*-3*b*]

Conforme al método descrito previamente, se obtuvieron 3.0 g (45 %) de la mezcla de diastereómeros *rac*-3*a* y *rac*-3*b*, como un sólido blanco en una r.d. = 68:32 respectivamente, determinada por HPLC.



Una muestra para análisis fue separada mediante CC utilizando Hex/AcOEt (8:2) para obtener el diastereómero menos polar correspondiente al compuesto *rac*-3*a*, producto mayoritario de la mezcla de diastereómeros, el cual se recrystalizó de MeOH como un sólido blanco de p.f. = 178-180 °C; R_f = 0.26 (Hex/AcOEt, 7:3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 2.51 (dd, J = 6.8, 13.5 Hz, 1 H_c , CH_2), 3.08 (t, J = 13.1 Hz, 1 H_b , CH_2), 3.25 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.35 (dd, J = 6.7, 12.4 Hz, 1 H_a , CH), 3.65 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.18-4.30 (m, 2H, OCH_2), 7.21-7.27 (m, 1H, ArH), 7.28-7.31 (m, 4H, ArH), 7.49-7.53 (m, 1H, ArH), 7.56-7.60 (m, 1H, ArH), 7.72-7.76 (m, 2H, ArH); RMN ^{13}C (100.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.2 (CH_3), 38.3 (CH_2), 39.8 (CH_2Ph), 48.9 (CH), 52.9 (OCH_3), 61.3 (OCH_2), 66.0 (C), 94.8 (C-OH), 123.9 (ArCH), 124.1 (ArCH), 127.2 (ArCH, bencilo), 128.3 (2xArCH, bencilo), 130.0 (ArCH), 131.5 (2xArCH, bencilo), 131.7 (C_{ipso}), 133.2 (ArCH), 135.8 (C_{ipso} , bencilo), 145.9 (C_{ipso}), 169.1 (C=O, éster etílico), 169.4 (NC=O), 172.7 (C=O, éster metílico); ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3479.0 (O-H), 1733.39 (C=O éster), 1706.58 (C=O amida); HPLC (Hex/*i*-Pro 93:7): t_r = 25.9 y 27.6 min.

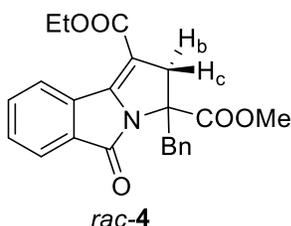


Una muestra para análisis fue separada mediante CC utilizando Hex/AcOEt (8:2) para obtener el diastereómero más polar como un sólido blanco correspondiente al compuesto *rac-3b*, producto minoritario de la mezcla de diastereómeros, con p.f. = 180-182 °C; R_f = 0.14 (Hex/AcOEt, 7:3); RMN ^1H (750 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.25 (br, 1H, OH), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.84 (dd, J = 7.5, 12.2 Hz, 1H_a, CH), 2.84 (dd, J = 7.5, 13.5 Hz, 1H_c, CH_2), 3.22 (t, J = 12.9 Hz, 1H_b, CH_2), 3.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.16-4.25 (m, 2H, OCH_2), 7.10-7.15 (m, 5H, ArH), 7.50-7.54 (m, 2H, ArH), 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H, ArH); RMN ^{13}C (188.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.1 (CH_3), 36.4 (CH_2), 39.0 (CH_2Ph), 48.3 (CH), 53.3 (OCH_3), 61.5 (OCH_2), 66.2 (C), 95.6 (C-OH), 123.9 (ArCH), 126.9 (ArCH), 127.5 (ArCH, bencilo), 128.5 (2xArCH, bencilo), 130.1 (ArCH), 130.7 (2xArCH, bencilo), 132.8 (ArCH), 133.4 (C_{ipso}), 134.9 (C_{ipso} , bencilo), 144.3 (C_{ipso}), 166.4 (NC=O), 169.2 (C=O, éster etílico), 173.9 (C=O, éster metílico); HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6 + \text{H}^+$: 410.1598, encontrado: 410.1628; ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3174.73 (O-H), 1747.0 (C=O éster), 1680.59 (C=O amida); HPLC (Hex/*i*-Pro 93:7): t_r = 26.7 y 28.7 min.



7.5.3 Síntesis de los derivados de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas, *rac-4*, *rac-5a* y *rac-5b*

(*R,S*)-3-bencil-5-oxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo, [*rac-4*]



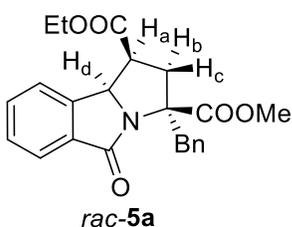
En un matraz balón de 100 mL provisto de agitación magnética, 3.1 g (7.62 mmol) de la mezcla de diastereómeros *rac-3a* y *rac-3b* se disolvieron en 30 mL de CH₂Cl₂ y se agregaron 1.0 mL de H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 10 min, monitoreando el curso de la reacción por CCD (Hex/AcOEt, 7:3). Al término de la reacción, se agregaron 20 mL de agua y el producto se extrajo de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente el disolvente se concentró a sequedad para obtener 2.9 g (98 %) del producto crudo, el cual se recristalizó de MeOH dando un sólido cristalino blanco correspondiente al producto *rac-4* con p.f. = 127-128 °C; *R_f* = 0.46 (Hex/AcOEt, 7:3); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.34 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.43 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H_b, CH₂), 3.52 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H_c, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.17-4.29 (m, 2H, OCH₂), 7.15-7.19 (m, 5H, ArH), 7.58-7.63 (m, 2H, ArH), 7.88-7.91 (m, 1H, ArH), 8.38-8.42 (m, 1H, ArH); RMN ¹³C (100.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 38.3 (CH₂), 43.7 (CH₂Ph), 53.3 (OCH₃), 60.7 (OCH₂), 66.7 (C), 107.5 (=C), 123.7 (ArCH), 126.7 (ArCH), 127.2 (ArCH, bencilo), 128.5 (2xArCH, bencilo), 129.3 (C_{ipso}), 130.6 (2xArCH), 131.4 (ArCH), 132.4 (ArCH), 134.5



(C_{ipso}), 135.8 (C_{ipso} , bencilo), 148.6 (N-C=), 163.9 (C=O, éster etílico), 164.2 (NC=O), 172.2 (C=O, éster metílico); ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 1748.29 (C=O éster), 1699.73 (C=O amida), 1650.37 (C=C); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 11.8 y 20.1 min.

(1*S,3*S**)- y (1*R**,3*S**)-3-bencil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo, [*rac*-5a y *rac*-5b]**

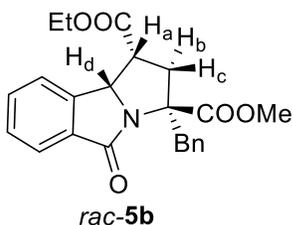
En un reactor Parr modelo 4838, se disolvieron 300 mg (0.76 mmol) del compuesto *rac*-4 en 10 mL de AcOEt y se agregaron 33 mg de Pd(OH)₂ sobre carbono al 20 %, el reactor se llenó con hidrogeno hasta alcanzar 100 psi y se purgó el reactor tres veces a la misma presión, posteriormente se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 h, monitoreando el curso de la reacción por CCD (Hex/AcOEt, 7:3). Al término de la reacción, se filtró el catalizador y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta eliminar el disolvente, para obtener 295 mg (99 %) de la mezcla de diastereómeros *rac*-5a y *rac*-5b en una r.d. = 47:53 respectivamente, determinada por HPLC. Los cuales fueron separados por CC utilizando Hex/AcOEt (8:2) como fase móvil.



El compuesto *rac*-5a es el producto minoritario de la mezcla de diastereómeros, el cual se recristalizó de MeOH como un sólido blanco de p.f. = 79-82 °C; R_f = 0.29 (Hex/AcOEt, 7:3); HRMS (ESI-TOF) calculado para C₂₃H₂₃NO₅ + H⁺: 394.1649,



encontrado: 394.1627; ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 1727.66 (C=O éster), 1691.34 (C=O amida); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 42.9 y 44.6 min.



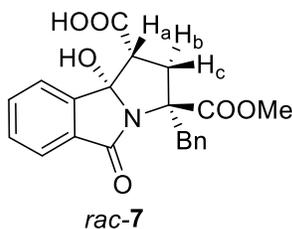
El compuesto *rac*-**5b** es el producto mayoritario de la mezcla de diastereómeros, el cual se recristalizó de MeOH como un sólido blanco de p.f. = 124-126 °C; R_f = 0.19 (Hex/AcOEt, 7:3);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.79 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 2.70 (dd, J = 7.8, 14.1 Hz, 1 H_b , CH_2), 3.04 (d, J = 13.4 Hz, 1 H_c , CH_2), 3.07 (t, J = 6.9 Hz, 1 H_a , CH), 3.22 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.75-3.84 (m, 2H, OCH_2), 4.16 (d, J = 6.8 Hz, 1 H_d , CH), 7.20-7.27 (m, 5H, ArH), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.42-7.51 (m, 2H, ArH), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH); RMN ^{13}C (100.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.4 (CH_3), 40.2 (CH_2Ph), 40.7 (CH_2), 42.8 (CH_a), 52.6 (OCH_3), 60.7 (OCH_2), 64.4 (C), 66.3 (CH_d), 123.7 (ArCH), 124.0 (ArCH), 126.9 (ArCH, bencilo), 127.9 (ArCH), 128.4 (2xArCH, bencilo), 131.1 (ArCH), 131.3 (2xArCH, bencilo), 134.6 (C_{ipso}), 135.6 (C_{ipso} , bencilo), 143.9 (C_{ipso}), 167.7 (NC=O), 170.0 (C=O, éster etílico), 172.0 (C=O, éster metílico); ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 1731.98 (C=O éster), 1680.98 (C=O amida); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 26.1 y 28.2 min.



7.5.4 Obtención de los ácidos carboxílicos derivados de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas *rac-7*, *rac-8*, *rac-9*, *rac-10*, *rac-11a* y *rac-11b*

Ácido (1*S**,3*S**,9*bR**)-3-bencil-1-etoxicarbonil-9*b*-hidroxi-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-3-carboxílico, [*rac-7*]

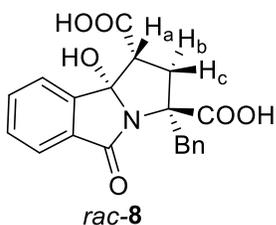


En un matraz balón de 100 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 500 mg (1.22 mmol) del compuesto *rac-3a*, 51.2 mg (1.22 mmol) de LiOH·H₂O, 25 mL de THF seco y se adicionaron 1.25 mL de agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación continua durante 5 h, para posteriormente concentrar bajo presión reducida hasta eliminar el disolvente. Para recuperar el producto se agregaron 10 mL de H₂O y 5 mL de AcOEt, la fase acuosa fue separada y acidificada hasta pH 1 con una solución acuosa de HCl 1.0 N y el producto fue extraído de la fase acuosa con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se concentró a sequedad para obtener 195 mg (40 %) del producto crudo, el cual fue recristalizado de Hex/AcOEt (7:3) como un sólido blanco correspondiente al compuesto *rac-7* con p.f. = 155-157 °C; *R*_f = 0.31 (Hex/AcOEt, 6:4); RMN ¹H (750 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.53 (dd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1*H*_c, CH₂), 3.07 (t, *J* = 13.0 Hz, 1*H*_b, CH₂), 3.25 (d, *J* = 14.2 Hz, 1*H*, CH₂Ph), 3.41 (dd, *J* = 6.7, 12.4 Hz, 1*H*_a, CH), 3.66 (d, *J* = 14.1 Hz, 1*H*, CH₂Ph), 3.75 (s, 3*H*, OCH₃), 7.24-7.25 (m, 1*H*, ArH), 7.29-7.32 (m, 4*H*, ArH), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2*H*, ArH), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2*H*, ArH), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1*H*, ArH), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1*H*, ArH); RMN ¹³C (188.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 38.1 (CH₂), 39.8 (CH₂Ph), 48.8 (CH), 53.0 (OCH₃), 66.1 (C), 94.7 (C-OH), 124.0 (ArCH), 124.3 (ArCH), 127.3 (ArCH, bencilo),



128.4 (2xArCH, bencilo), 130.2 (ArCH), 131.5 (2xArCH, bencilo), 131.6 (C_{ipso}), 133.4 (ArCH), 135.8 (C_{ipso} , bencilo), 145.5 (C_{ipso}), 169.4 (NC=O), 172.6 (C=O, éster metílico), 173.5 (C=O, ácido carboxílico); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{21}H_{19}NO_6 + H^+$: 382.1285, encontrado: 382.1276; ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3544.7 (O-H alcohol), 3028.2 (O-H ácido), 1738.5 (C=O éster), 1700.99 (C=O amida); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 52.9 y 70.0 min.

Ácido (1*S,3*S**,9*bR**)-3-bencil-9*b*-hidroxi-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isindol-1,3-dicarboxílico, [*rac*-8]**

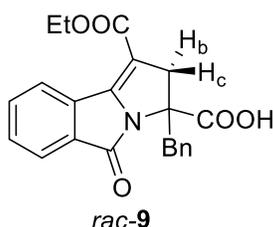


En un matraz balón de 50 mL provisto de un refrigerante y agitación magnética, se colocaron 300 mg (0.73 mmol) del compuesto *rac*-3a, 122.5 mg (2.9 mmol) de LiOH·H₂O, 15 mL de THF seco y 0.75 mL de agua. Se dejó en agitación continua a 50 °C durante 48 h. Posteriormente se concentró hasta eliminar el disolvente bajo presión reducida, para recuperar el producto, se agregaron 10 mL de H₂O y 5 mL de AcOEt al crudo de reacción, la fase acuosa fue separada y acidificada hasta pH 1 con una solución acuosa de HCl 1.0 N y el producto fue extraído de la fase acuosa con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se concentró a sequedad para obtener 242 mg (90 %) del producto crudo, el cual se recristalizó de Hex/AcOEt (8:2) como un sólido blanco correspondiente al compuesto *rac*-8 con p.f. = 184-186 °C; R_f = 0.15 (Hex/AcOEt, 6:4); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{20}H_{15}NO_5 + H^+$: 350.1023,



encontrado: 350.1032; ATR-FTIR ν (cm⁻¹): 3054.2 (O-H ácido), 1741.3 (C=O ácido), 1710.8 (C=O amida); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 31.8 min.

Ácido (*R,S*)-3-bencil-1-(etoxicarbonil)-5-oxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-*a*]isindol-3-carboxílico, [*rac*-9]

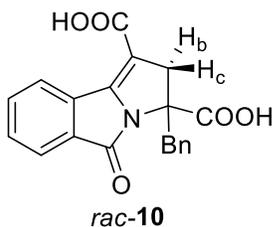


En un matraz balón de 100 mL provisto de un refrigerante y agitación magnética, se colocaron 1.0 g (2.55 mmol) del compuesto *rac*-4 se mezclaron, 427.89 mg (10.2 mmol) de LiOH·H₂O y 30 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó en agitación continua a 50 °C durante 48 h. Posteriormente se concentró bajo presión reducida hasta eliminar el disolvente y se agregaron 10 mL de H₂O y 5 mL de AcOEt, la fase acuosa fue separada y acidificada hasta pH 1 con una solución acuosa de HCl 1.0 N y el producto fue extraído de la fase acuosa con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se concentró a sequedad para obtener 249 mg (87 %) del producto crudo, el cual se recristalizó de Hex:AcOEt (8:2) para obtener el compuesto *rac*-9 como un sólido blanco con p.f. = 160-162 °C; R_f = 0.46 (Hex/AcOEt, 6:4); RMN ¹H (750 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.32 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.52 (d, J = 17.9 Hz, 1H_b, CH₂), 3.70 (d, J = 17.9 Hz, 1H_c, CH₂), 3.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.21-4.29 (m, 2H, OCH₂), 5.11 (br, 1H, OH), 7.15-7.18 (m, 5H, ArH), 7.60-7.64 (m, 2H, ArH), 7.90 (d, J = 1.2, 6.7 Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, J = 1.1, 6.7 Hz, 1H, ArH); RMN ¹³C (188.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.3 (CH₃), 39.4 (CH₂), 43.4 (CH₂Ph), 61.0 (OCH₂), 68.1 (C), 109.9 (=C),



123.9 (ArCH), 126.9 (ArCH), 127.5 (ArCH, bencilo), 128.5 (2xArCH, bencilo), 129.1 (C_{ipso}), 130.3 (2xArCH, bencilo), 131.6 (ArCH), 133.0 (ArCH), 133.70 (impureza), 133.72 (C_{ipso}), 135.0 (C_{ipso} , bencilo), 147.4 (N-C=), 163.6 (C=O, éster etílico), 165.9 (NC=O), 173.4 (C=O, ácido carboxílico), 173.6 (impureza); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{22}H_{19}NO_5 + H^+$: 378.1336; encontrado: 378.1339; ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3091.98 (O-H ácido), 1745.40 (C=O éster), 1698.57 (C=O ácido), 1674.70 (C=O amida), 1645.80 (C=C); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 14.7 y 22.8 min.

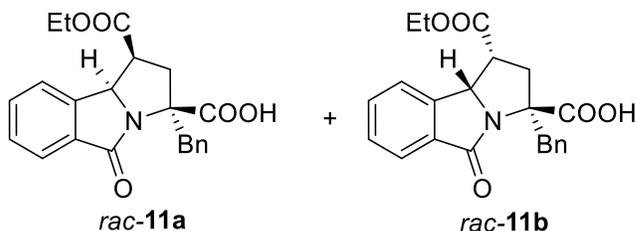
Ácido (*R,S*)-3-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-3*H*-pirrolo[2,1-*a*]isindol-1,3-dicarboxílico, [*rac*-10]



En un matraz balón de 250 mL provisto de un refrigerante y agitación magnética, se colocaron 300 mg (0.76 mmol) del compuesto *rac*-4, 121.6 mg (3.04 mmol) de NaOH, 30 mL de MeOH y 3 mL de H₂O. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. Al término de la reacción, se concentró bajo presión reducida hasta eliminar el disolvente y se agregaron 10 mL de H₂O y 10 mL una solución acuosa de HCl 1.0 N. El sólido precipitado se filtró para obtener 229 mg (90 %) del producto crudo, el cual se recrystalizó de MeOH/H₂O (5:1) para obtener un sólido ligeramente amarillo correspondiente al compuesto *rac*-10 con p.f. = 231-233 °C (desc.); R_f = 0.21 (Hex/AcOEt, 6:4); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{20}H_{17}NO_6 + Na^+$: 390.0948, encontrado: 390.0952; ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3032.5 (O-H ácido), 1726.0 (C=O ácido), 1693.52 (C=O amida), 1643.99 (C=C); HPLC (Hex/*i*-Pro 92:8): t_r = 28.7 y 37.7 min.



Ácidos (1*S,3*S**)- y (1*R**,3*S**)-3-bencil-1-etoxicarbonil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isindol-3-carboxílico, [*rac*-11a y *rac*-11b]**



En un reactor Parr modelo 4838, se disolvieron 230 mg (0.6 mmol) del compuesto *rac*-9 en 10 mL de AcOEt y se agregaron 72 mg del

catalizador Pd-Pt sobre carbono al 4 y 1 %, el reactor se llenó con hidrógeno hasta alcanzar 100 psi y se purgó el reactor tres veces a la misma presión, posteriormente se calentó a 60 °C y se dejó con agitación continua durante 24 h. Al término de la reacción, se filtró el catalizador y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta eliminar el disolvente, para obtener 225 mg (99 %) de la mezcla de diastereómeros *rac*-11a y *rac*-11b.



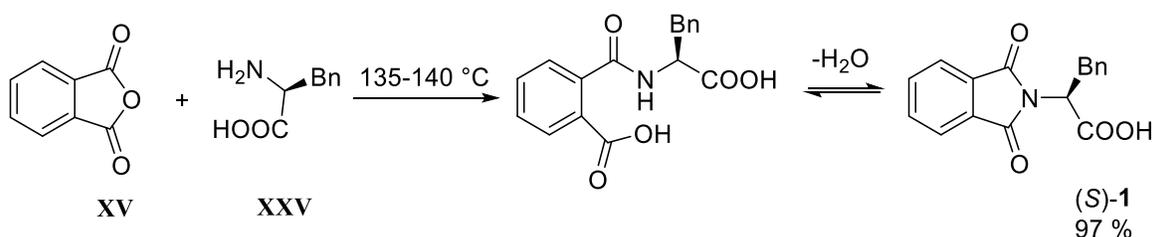
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se realizará un análisis de los resultados obtenidos en este trabajo sintético experimental. La discusión se dividirá en el desarrollo sintético y en la caracterización de dichos productos.

8.1 Desarrollo sintético

8.1.1 Síntesis de intermediarios

La primera etapa del trabajo experimental consistió en la síntesis de los intermediarios necesarios para obtener los compuestos objetivo. La obtención del compuesto (S)-1 se realizó mediante una reacción de condensación entre anhídrido ftálico **XV** y (S)-fenilalanina **XXV** en una reacción libre de disolvente donde se obtuvo el compuesto (S)-1 (esquema 13), con un rendimiento del 97 %, cuyo intervalo de fusión de 175-178 °C es similar al reportado (Lit.³¹ 176.5-177.5 °C).

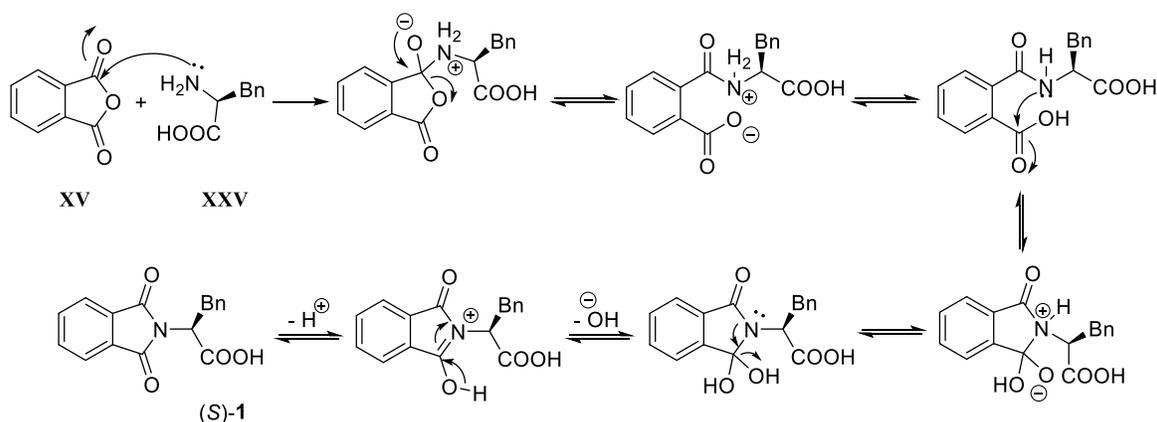


Esquema 13. Reacción de condensación para la síntesis del compuesto (S)-1.

Esta reacción es ampliamente utilizada en la *N*-protección de aminoácidos con anhídrido ftálico **XV** para generar ftalimidias *N*-sustituidas⁶² generalmente con buenos rendimientos y sin racemización de los productos,^{30,31} para el caso de esta



reacción la mezcla de reactivos se calienta a una temperatura mayor a la temperatura de fusión del anhídrido ftálico propiciando que una vez fundido éste, actúe como disolvente y el aminoácido se disuelva en él y una vez en solución el grupo amino del aminoácido realiza un ataque nucleofílico sobre uno de los grupos carbonilos del anhídrido, el segundo paso de esta reacción, más lento que el primero, consiste en un segundo ataque nucleofílico por parte del nitrógeno del ahora grupo amida al grupo carboxilo formado,¹⁹ generando así una ciclación intramolecular; finalmente con la pérdida de una molécula de agua, se obtiene la ftalimida *N*-sustituida (S)-1 (esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto (S)-1.

En la figura 14 se puede observar el cromatograma del compuesto (S)-1, donde se muestra una relación enantiomérica de 97:3 (S:R) correspondiendo a un 94% de e.e. a favor del enantiómero (S); lo que significa que el compuesto (S)-1 presenta una buena pureza enantiomérica, por lo que se confirma que la reacción de condensación entre anhídrido ftálico **XV** y (S)-fenilalanina **XXV** ocurre con escasa racemización del producto como se mencionó anteriormente.

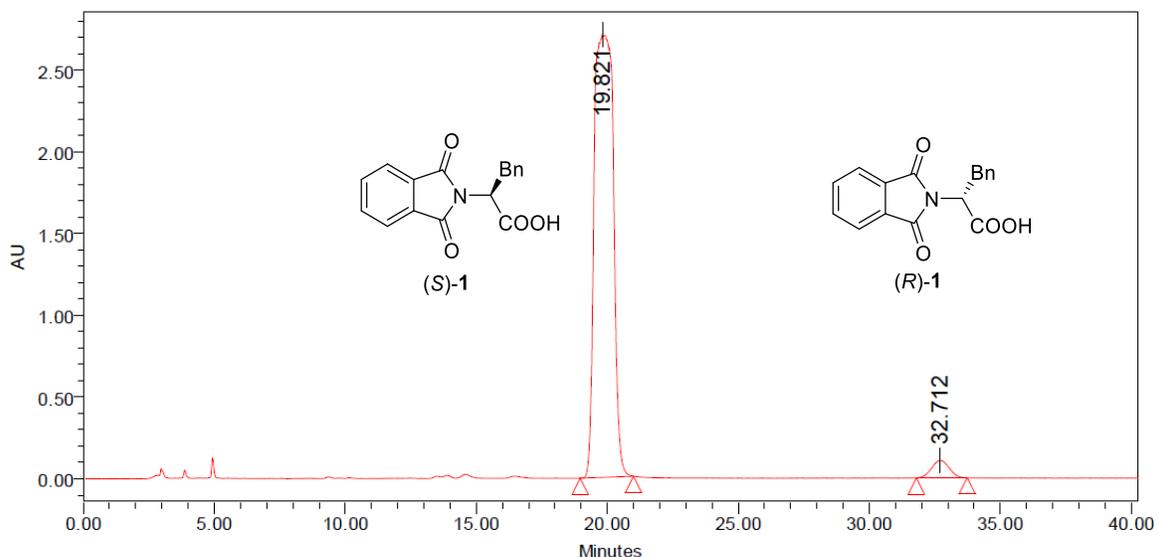
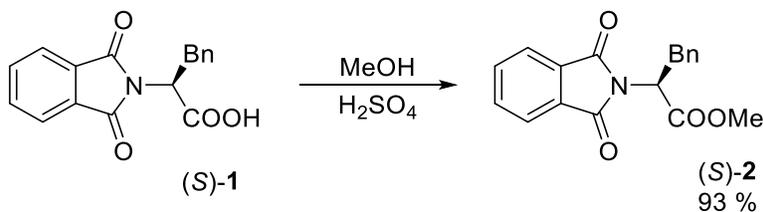


Figura 14. Cromatograma de HPLC para el compuesto (S)-1 (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).

Para la obtención del compuesto (S)-2 se emplearon dos metodologías diferentes ambas con buenos resultados. El método A consiste en una esterificación de Fischer del compuesto (S)-1, en la que se empleó un exceso de metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador para obtener el éster metílico (S)-2 (esquema 15) con un rendimiento del 93 %, con un intervalo de fusión de 124-126 °C muy similar al reportado (lit.⁵⁹ 124.8-126.8 °C).

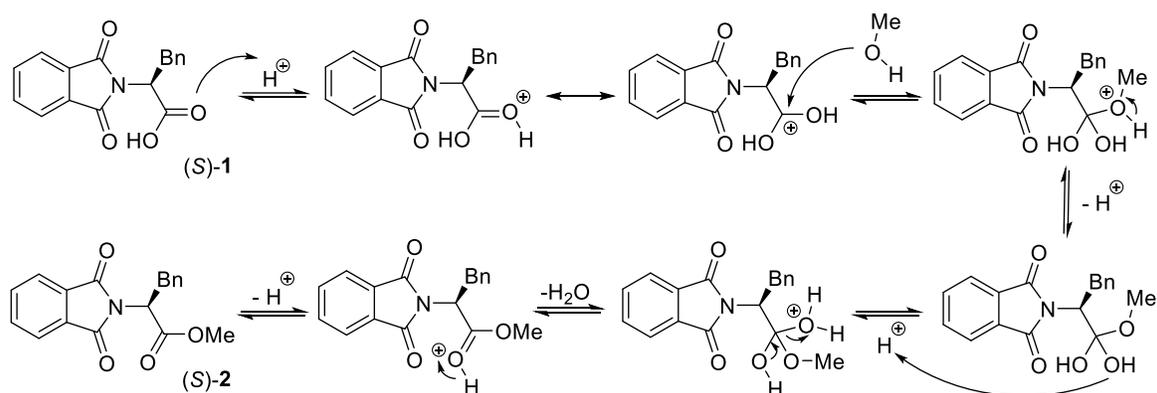


Esquema 15. Método A para la síntesis del compuesto (S)-2.

Este método de esterificación catalizado por ácido, implica una sustitución nucleofílica sobre el grupo carboxilo en donde el ácido protona al átomo de

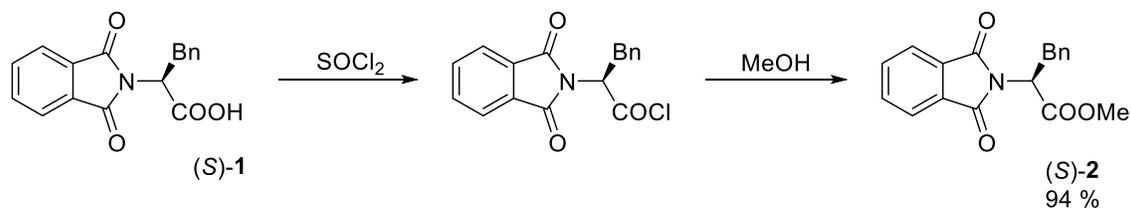


oxígeno del grupo carboxilo, incrementando el carácter electrófilo del carbono carbonílico haciéndolo susceptible al ataque por el átomo de oxígeno nucleofílico del alcohol en exceso, formando así un intermediario tetraédrico, seguido por la eliminación de una molécula de agua y una posterior desprotonación,⁶³ se obtiene el éster metílico (S)-2 (esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto (S)-2 mediante la esterificación de Fisher.

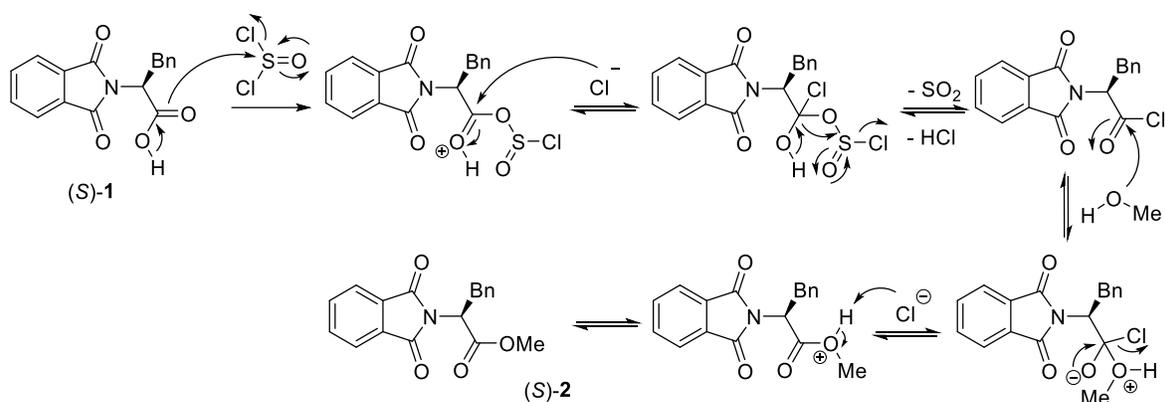
El método B consiste en la reacción de esterificación del cloruro de ácido, generado *in situ* a partir del compuesto (S)-1 mediante el tratamiento con SOCl_2 , en presencia de MeOH para obtener el éster metílico (S)-2 (esquema 17) con un rendimiento del 94 %, nuevamente con un intervalo de fusión de 124-126 °C muy similar al reportado (Lit.⁵⁹ 124.8-126.8 °C).



Esquema 17. Método B para la síntesis del compuesto (S)-2.



Este otro método para la obtención de ésteres a partir de ácidos carboxílicos implica un ataque nucleofílico por parte del grupo carboxilo hacia el SOCl_2 , formando así un anhídrido mixto, en donde el residuo de SOCl_2 actúa como grupo saliente para una sustitución nucleofílica de un ion cloruro para generar un cloruro de ácido,⁶⁴ el cual posee una mayor reactividad en comparación con un ácido carboxílico; por lo que en presencia de metanol ocurre una sustitución nucleofílica, por parte del átomo de oxígeno nucleofílico del alcohol, para formar el éster metílico (S)-2 (esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto (S)-2 mediante un cloruro de ácido.

Como se puede observar en el cromatograma de la figura 15, se muestra una relación enantiomérica de 99.5:0.5 (S:R) correspondiendo a un 99 % de e.e. a favor del enantiómero (S), por lo que el producto (S)-2 mantiene una buena pureza enantiomérica después de los métodos de esterificación empleados.

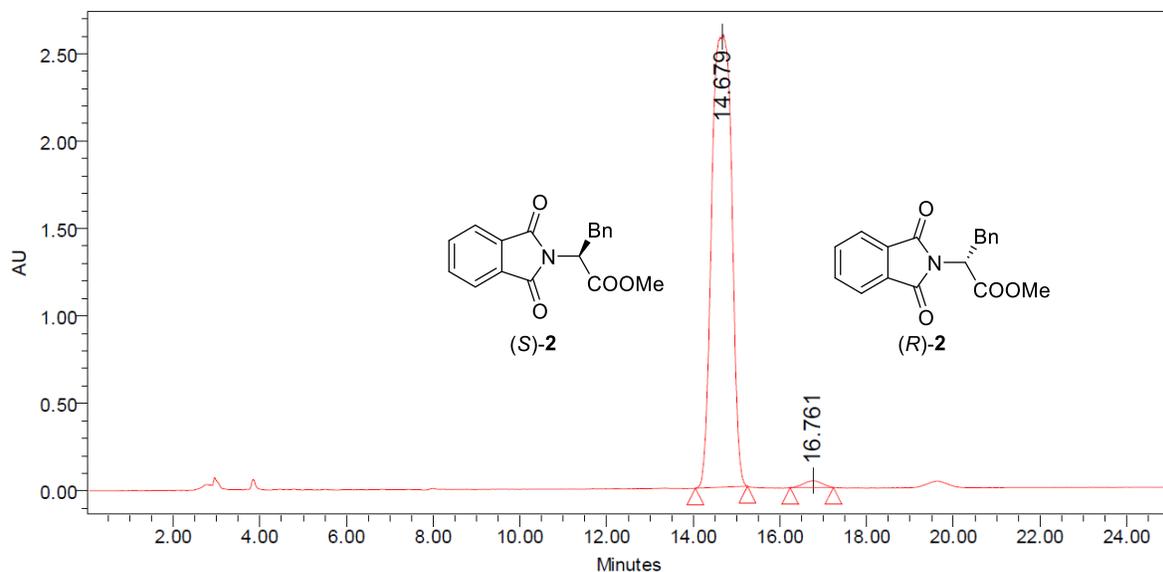
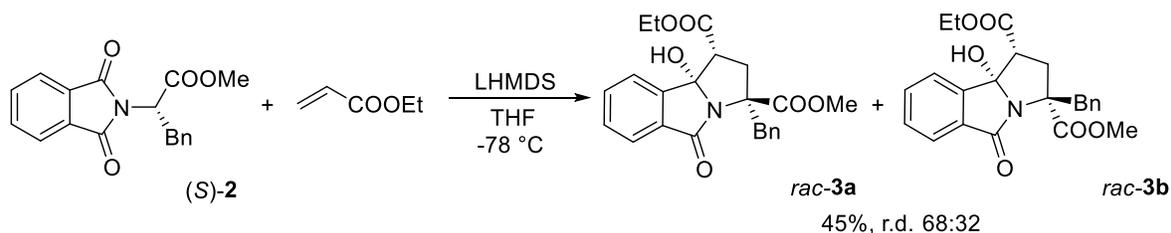


Figura 15. Cromatograma de HPLC para el compuesto (S)-2 (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C) obtenido mediante el método B.

8.1.2 Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas

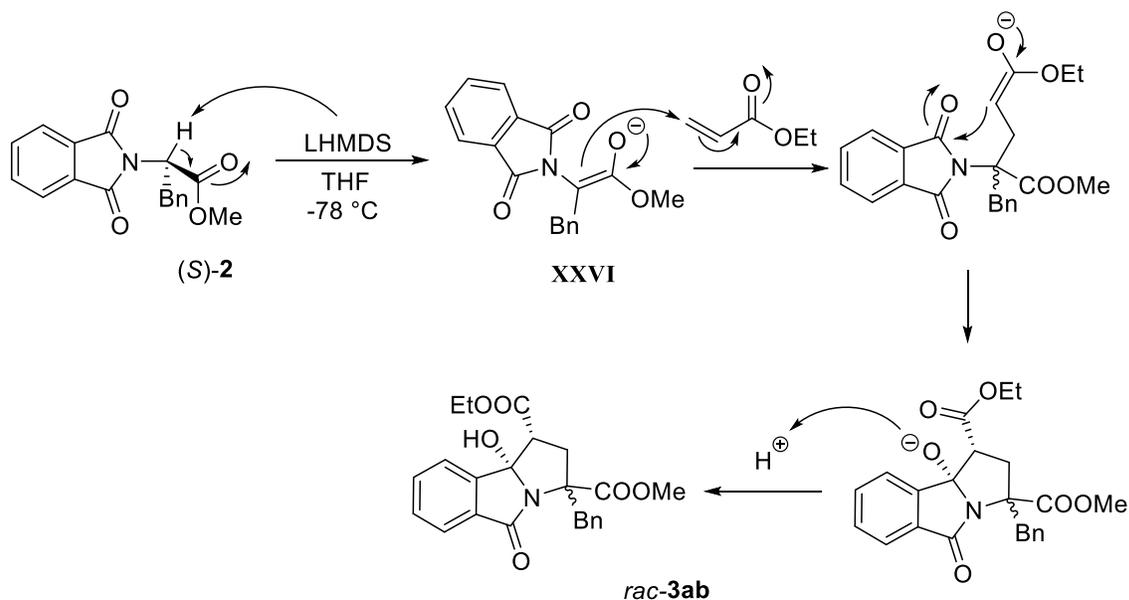
En la segunda etapa de esta metodología, se realizó la obtención del producto *rac*-3a por medio de una reacción de adición tipo Michael seguida de una ciclación intramolecular⁴⁸ del producto (S)-2, sin embargo, se obtuvo dicho producto como una mezcla diastereomérica de los compuestos *rac*-3a y *rac*-3b en una relación 68:32 respectivamente y con un rendimiento del 45 % (esquema 19).



Esquema 19. Método de síntesis de los compuestos *rac*-3a y *rac*-3b.



Esta reacción procede al utilizar una base fuerte, voluminosa y no nucleofílica como lo es la LHMDs en un disolvente aprótico como THF, a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para sustraer el protón en posición *alfa* al grupo carbonilo del compuesto (S)-2 formando así el enolato intermediario **XXVI**, el cual en presencia de un compuesto α,β -insaturado como acrilato de etilo da lugar a una adición 1,4 sobre el sistema conjugado generando un segundo enolato intermediario, el cual en presencia de grupos susceptibles dentro de la misma molécula produce una reacción en secuencia al actuar como nucleófilo para generar una ciclación intramolecular,^{48,62,64} en este caso al realizar una adición 1,5 sobre uno de los grupos carbonilos presente en el núcleo de ftalimida para formar un nuevo anillo altamente funcionalizado, dando como resultado los compuestos *rac*-3a y *rac*-3b (esquema 20).



Esquema 20. Mecanismo de reacción para la síntesis de los compuestos *rac*-3a y *rac*-3b.



En la reacción de adición de Michael al utilizar sustratos con diferentes sustituyentes, como es en el caso de este trabajo, se forman dos nuevos centros estereogénicos; sin embargo este es un proceso diastereoselectivo en donde el diastereómero más estable es formado exclusivamente o en su caso predomina en la mezcla diastereomérica.¹⁹ Esto es explicado ya que el carbanión generado después del ataque nucleofílico adquiere la configuración más favorable antes del siguiente paso en la reacción.¹⁹

Durante esta reacción varios factores tienen importancia, uno de ellos es el orden de adición de los reactivos, encontrándose que al agregar la base a la mezcla del compuesto (S)-**2** y acrilato de etilo (orden de adición 3) se recuperó una mayor cantidad del compuesto (S)-**2** (tabla 1, ensayo 4), mientras que al agregar acrilato de etilo a la mezcla del compuesto (S)-**2** tratado con la base (orden de adición 1) se recuperó una menor cantidad del compuesto (S)-**2** (tabla 1, ensayo 1); sin embargo en ambos casos el rendimiento de reacción fue similar. La velocidad de adición de la base también se estudió, ya que una adición lenta (orden de adición 3) favorece la formación del enolato mientras que una adición rápida (orden de adición 2) favorece la descomposición de este, según se observa en el porcentaje del compuesto (S)-**2** recuperado (tabla 1, ensayo 3 y 4).

La temperatura de reacción es otro factor por considerar debido que a bajas temperaturas dan lugar a una mayor diastereoselectividad.⁶⁵ Por lo que, al realizar la reacción a -78 °C favoreció la diastereoselectividad de los productos hacia el compuesto *rac*-**3a** y generando únicamente dos de los cuatro posibles



diastereómeros (tabla 1, ensayo 1, 3 y 4). Por otro lado, al realizar la reacción a temperatura ambiente mejora el rendimiento de los productos, sin embargo, estas condiciones dan lugar a la formación de cuatro diastereómeros; sugiriendo así que el proceso es controlado cinéticamente (tabla 1, ensayo 2, 6, 12 y 13). Cabe mencionar, que la temperatura de reacción también afecta en el porcentaje del compuesto (S)-2 recuperado.

Tabla 1. Resultados obtenidos durante la síntesis de los compuestos *rac-3a* y *rac-3b*.

| Ensayo | Orden de adición ^a | LHMDS (eq) | Acrilato de etilo (eq) | T (°C) Adición/ Reacción | t (h) | % ^d | r.d. ^b | (S)-2 recuperado (%) ^c |
|-----------|-------------------------------|------------|------------------------|--------------------------|----------|----------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 1 | 1.1 | 1.1 | -78/-78 | 1 | 18 | 95/5 | 54 |
| 2 | 1 | 1.1 | 1.1 | -78/25 | 1 | 33 | * | 8 |
| 3 | 2 | 1.1 | 1.1 | -78/-78 | 1 | 18 | 95/5 | 54 |
| 4 | 3 | 1.1 | 1.1 | -78/-78 | 1 | 19 | 95/5 | 70 |
| 5 | 3 | 1.1 | 1.1 | -78/-78 | 1.5 | 20 | 96/4 | 70 |
| 6 | 3 | 1.1 | 1.1 | 25/25 | 0.5 | 39 | * | 20 |
| 7 | 4 | 1.1 | 1.1 | 25/25 | 1 | 0 | 0 | 70 |
| 8 | 1 | 1.2 | 1.1 | -78/-78 | 1 | 20 | 95/5 | 54 |
| 9 | 3 | 1.5 | 1.1 | -78/-78 | 1 | 18 | 95/5 | 70 |
| 10 | 3 | 1.5 | 1.1 | -78/-78 | 4 | 20 | 96/4 | 50 |
| 11 | 3 | 2.0 | 1.1 | -78/-78 | 1 | 19 | 95/5 | 70 |
| 12 | 3 | 1.5 | 2 | 25/25 | 1 | 60 | * | 8 |
| 13 | 3 | 2.0 | 2 | 25/25 | 1 | 56 | * | 5 |
| 14 | 3 | 1.2 | 2 | -78/-78 | 1 | 27 | 68/32 | 69 |
| 15 | 3 | 1.5 | 2 | -78/-78 | 1 | 45 | 68/32 | 42 |

^a1) Compuesto (S)-2 + LHMDS, adición rápida de Acrilato etilo. 2) Compuesto (S)-2 + Acrilato de etilo, adición rápida de LHMDS. 3) Compuesto (S)-2 + acrilato de etilo, adición lenta de LHMDS. 4) Acrilato de etilo + LHMDS, adición lenta de compuesto (S)-2. ^bDeterminada por HPLC del crudo de reacción *rac-3a* y *rac-3b*. ^cRecuperado de cromatografía en columna. ^dRendimiento después de CC de mezcla de productos *rac-3a* y *rac-3b*. *Se obtuvieron 4 diastereómeros.

Otro factor de importancia que se analizó fue el número de equivalentes de reactivos utilizados para llevar a cabo la reacción, como se puede observar, el uso de un



número mayor de equivalentes de acrilato de etilo mejora el rendimiento y cambia la relación diastereomérica de los productos (tabla 1, ensayo 14), mientras que la adición de un exceso de LHMS sólo genera cambios significativos en el rendimiento de la reacción si es acompañado de un exceso de acrilato de etilo (tabla 1, ensayo 15), mientras que el tiempo de reacción no genera cambios significativos (tabla 1, ensayo 5 y 10).

Según los resultados mostrados en la tabla 1, cabe mencionar, que si se requiere realizar una reacción diastereoselectiva el ensayo 4 es la metodología que seguir debido a que se obtuvo una r.d. de 95:5 a favor del compuesto *rac-3a*, y se recuperó 70 % del compuesto (S)-**2** que se puede volver a someter a las condiciones de reacción. Mientras que, si se requiere una reacción con mejores rendimientos, es preferible seguir la metodología del ensayo 15, como se optó en este trabajo, debido a que se requirió una mayor cantidad de los productos *rac-3a* y *rac-3b* para reacciones posteriores.

En las figuras 16 y 17 se muestran los cromatogramas de los compuestos *rac-3a* y *rac-3b*, en donde se observa que ambos productos tienen una relación enantiomérica de 50:50, por lo que ambos compuestos son racémicos. Esta información significa que durante la reacción se pierde la estereoquímica presente en el compuesto (S)-**2**, ya que como se puede ver en el esquema 20, el enolato intermediario **XXVI** pierde su quiralidad y puede reaccionar por ambas caras con el compuesto α,β -insaturado.

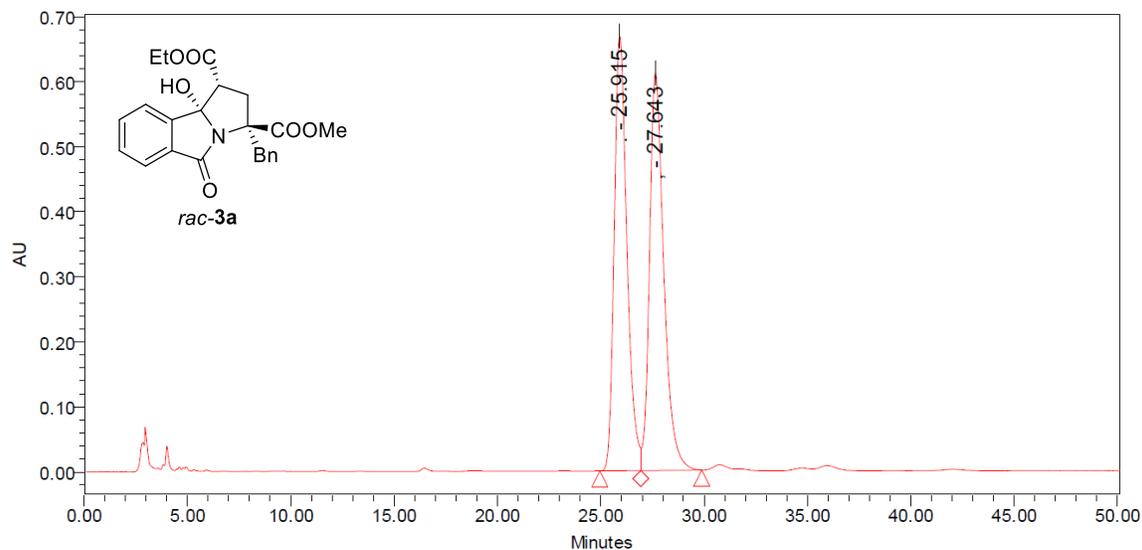


Figura 16. Cromatograma de HPLC para el compuesto *rac-3a* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 93:7, 1 mL/min, 30 °C) obtenido del ensayo 3.

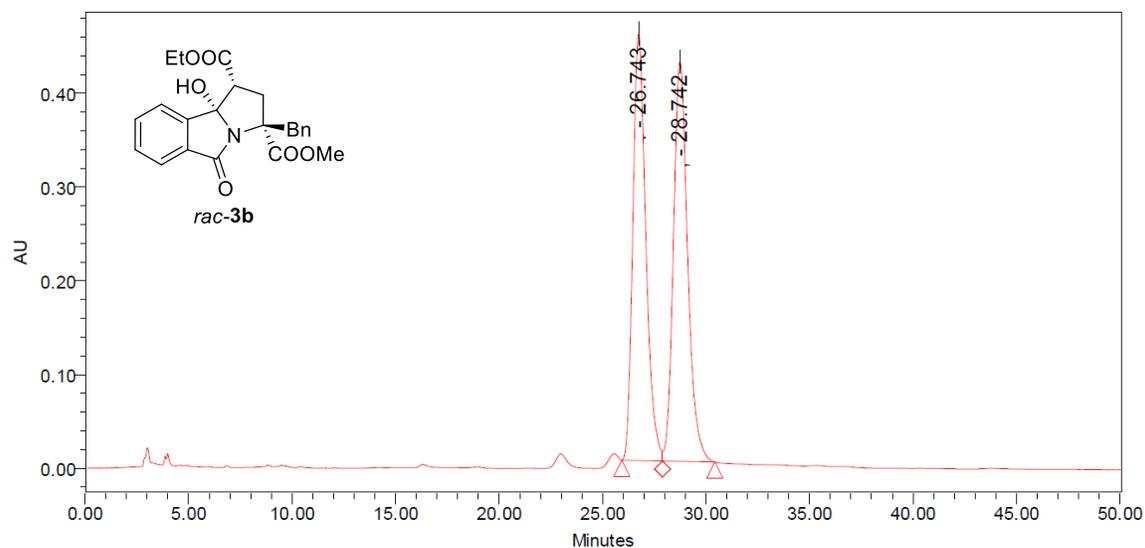


Figura 17. Cromatograma de HPLC para el compuesto *rac-3b* (columna AD-H, Hex/*i*-Pro 93:7, 1 mL/min, 30 °C) obtenido del ensayo 11.

El cromatograma mostrado en la figura 18 revela que el compuesto (S)-2 recuperado del ensayo 4 (tabla 1) presenta una r.e. de 86:14 (S:R) correspondiendo a un 72 % de e.e. a favor del enantiómero (S), mientras que el cromatograma de la figura 19 correspondiente al compuesto (S)-2 recuperado del ensayo 14 (tabla 1)



muestra una r.e. de 74:26 correspondiente a un 48 % de e.e. Con lo anterior se puede inferir que solo una parte de la materia prima está reaccionando con la base para la formación del enolato intermediario **XXVI**, debido posiblemente por la dificultad de desprotonar el carbono α al carbonilo debido al impedimento estérico presente tanto en la base utilizada, así como en el compuesto (S)-**2** generado por parte del grupo bencilo en C-3; causando así que la base utilizada reaccione con el compuesto α,β -insaturado lo cual se puede asumir por los datos del ensayo 7 (tabla 1) en el cual se obtuvo un rendimiento de 0 %, ya que el acrilato de etilo posiblemente se descompuso en presencia únicamente de la base utilizada.

Si el compuesto (S)-**2** recuperado presentara una r.e. de 50:50, como en el ensayo 15, tabla 1 (figura 20), significaría que toda la materia prima reaccionó con la base para la formación de dicho enolato y el problema estaría en la reactividad de este enolato tetrasustituido con dos grupos voluminosos frente al compuesto α,β -insaturado.

La baja reactividad presentada frente a la base, como ya se mencionó, puede ser debida al impedimento estérico generado por parte del grupo bencilo presente en la posición α al carbonilo del compuesto (S)-**2**, ya que cuando en dicha posición se encuentra un grupo metilo se obtiene un rendimiento de 86 % para esta reacción Dominó,⁴⁸ explicando de esta manera el rendimiento obtenido en este trabajo.

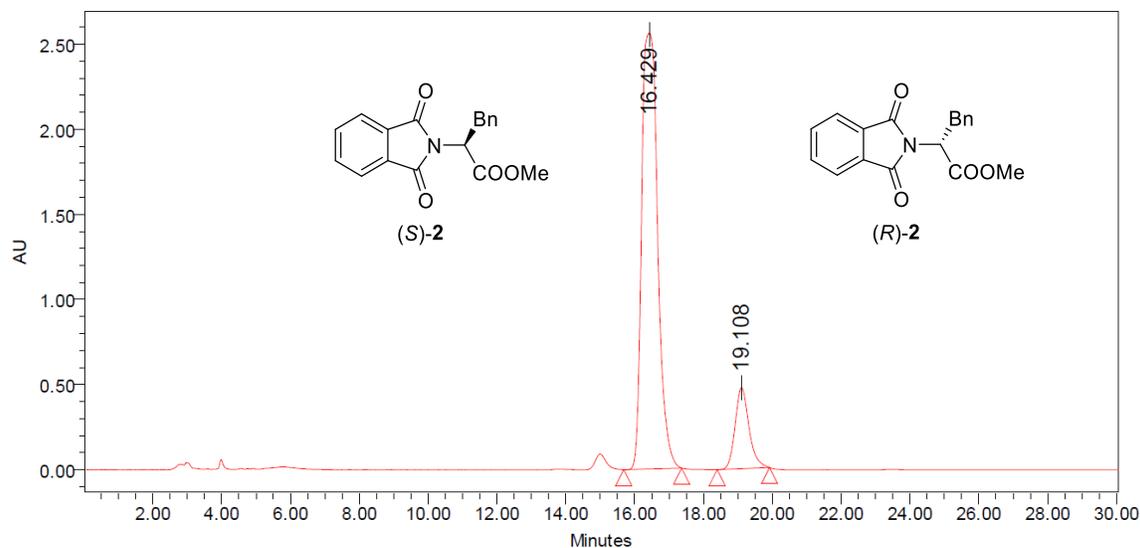


Figura 18. Cromatograma de HPLC para el compuesto (S)-2 recuperado del ensayo 4, tabla 1 (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 93:7, 1 mL/min, 30 °C).

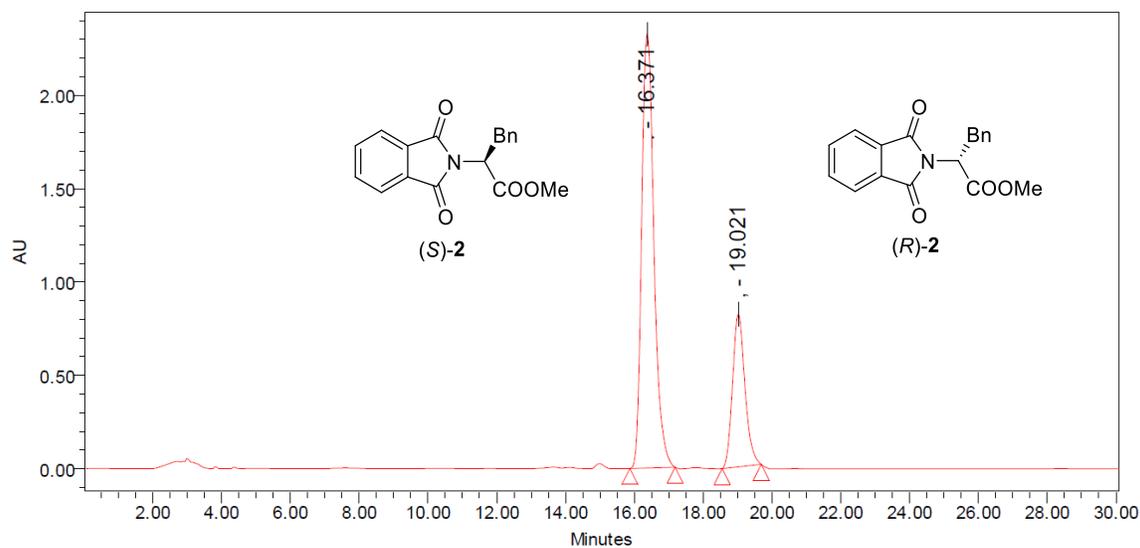


Figura 19. Cromatograma de HPLC para el compuesto (S)-2 recuperado del ensayo 14, tabla 1 (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 93:7, 1 mL/min, 30 °C).

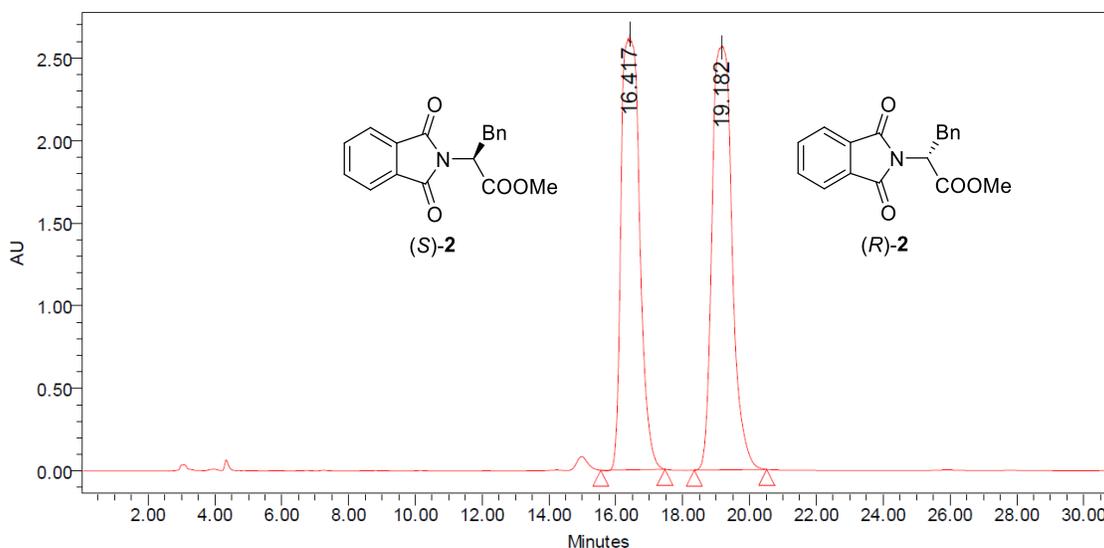
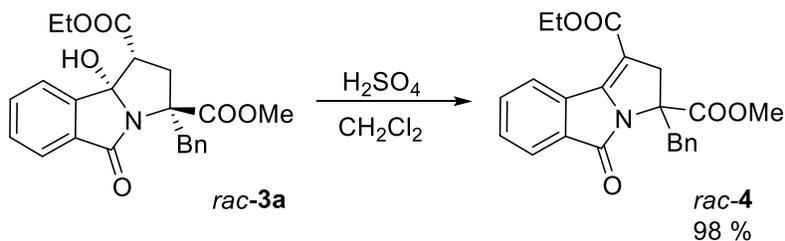


Figura 20. Cromatograma de HPLC para el compuesto (S)-2 recuperado del ensayo 15, tabla 1 (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 93:7, 1 mL/min, 30 °C).

8.1.3 Síntesis de derivados de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas

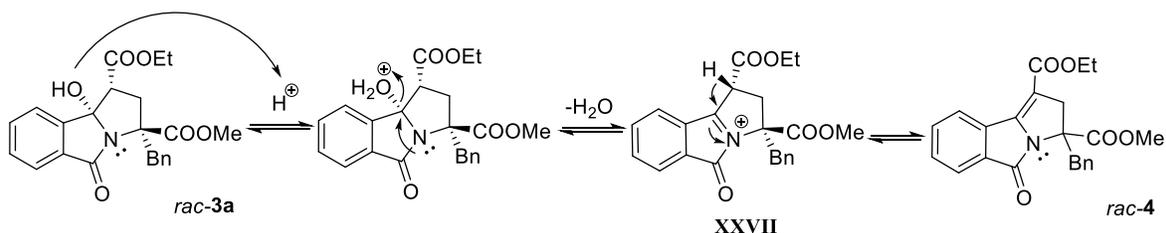
La siguiente etapa del desarrollo experimental consistió en la modificación estructural de las pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas sintetizadas *rac*-3a y *rac*-3b. La obtención del compuesto *rac*-4 se realizó mediante una reacción de deshidratación del compuesto *rac*-3a, una reacción para generar un doble enlace en posición α,β por la eliminación de una molécula de agua de un alcohol terciario en medio ácido para obtener el compuesto *rac*-4 (esquema 21), con un rendimiento del 98 %.



Esquema 21. Reacción de deshidratación para la obtención del compuesto *rac*-4.



Como es sabido un grupo hidroxilo presente en un átomo de carbono terciario es muy reactivo hacia la eliminación en medio ácido por un mecanismo E_1 debido a la estabilidad que ofrece un carbocatión terciario.¹⁹ Con base en lo anterior, el alcohol terciario en C-9b, presente en las pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas es muy sensible al ácido por lo que es fácilmente deshidratado.^{66,67} En medio ácido dicho alcohol se protona, favoreciendo la eliminación de una molécula de agua por parte del par libre de electrones del átomo de nitrógeno,¹⁹ dando lugar al catión *N*-aciliminio intermediario **XXVII**, el cual en ausencia de un buen nucleófilo genera el producto insaturado⁴⁷ *rac-4* mediante la eliminación del átomo de hidrógeno en posición *alfa* al carbonilo en C-1 (esquema 22).

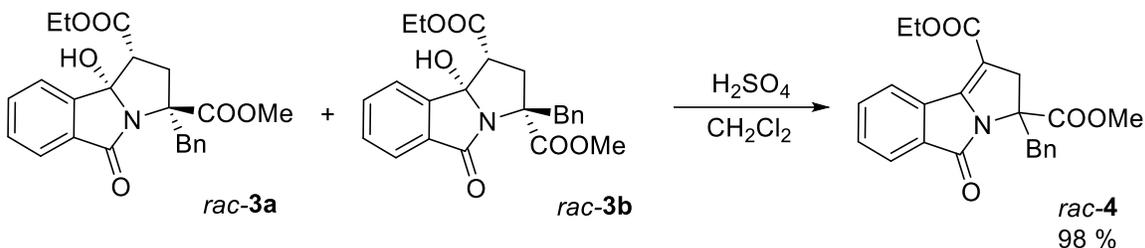


Esquema 22. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto *rac-4*.

Con la finalidad de evaluar la reactividad de los diastereómeros *rac-3a* y *rac-3b* bajo las condiciones de deshidratación mencionadas, se utilizó la mezcla de estos compuestos para generar así un solo producto a partir de estos dos diastereómeros (esquema 23), ya que durante la reacción de deshidratación de alcoholes terciarios en este tipo de moléculas se eliminan dos centros quirales presentes en la molécula, por lo que se obtiene un solo producto de deshidratación.^{68,69} Monitoreando el curso de la reacción por CCD, se observó que bajo las condiciones de reacción utilizadas



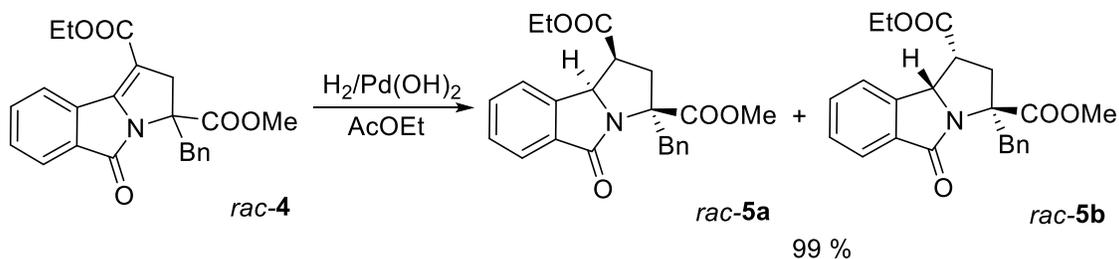
ambos diastereómeros presentan la misma reactividad para formar el producto deseado. Sin embargo, cuando se utilizó la mezcla de los cuatro diastereómeros obtenidos de la reacción Dominó a temperatura ambiente (tabla 1, ensayos 12 y 13) esta reacción resulta complicada ya que se obtienen dos productos diferentes.



Esquema 23. Deshidratación de los diastereómeros *rac-3a* y *rac-3b* para obtener el compuesto *rac-4*.

Como se puede observar en el cromatograma de HPLC correspondiente al compuesto *rac-4* (cromatograma 1, Anexo 3), presenta una r.e. de 50:50 corroborando lo observado previamente para los diastereómeros *rac-3a* y *rac-3b* que son racémicos.

La obtención de los productos *rac-5a* y *rac-5b* se realizó mediante un proceso de hidrogenación catalítica sobre la doble ligadura recién formada presente en el compuesto *rac-4* empleando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ como catalizador para generar la mezcla de diastereómeros *rac-5a* y *rac-5b* con un rendimiento del 99 % (esquema 24).



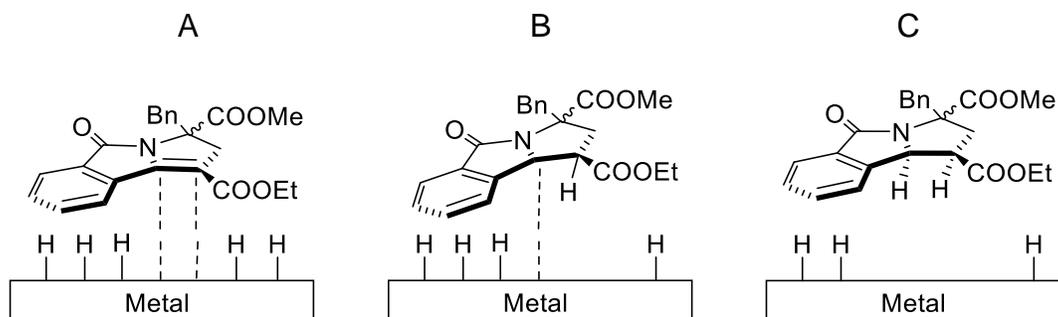
Esquema 24. Hidrogenación catalítica para la síntesis de los productos *rac-5a* y *rac-5b*.

Se ha encontrado que mediante una reacción de hidrogenación catalítica se puede eliminar una doble ligadura presente en el núcleo de pirrolidina presente en las pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas.^{34,51} En la hidrogenación catalítica de dobles enlaces, lo más común es emplear como catalizador un metal de transición, donde el metal esta adsorbido en un soporte inerte insoluble en el medio de reacción, por lo que se le conoce como catalizador heterogéneo.⁷⁰

Para la conversión de la mayoría de alquenos a alcanos es rápidamente efectuada a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de un catalizador, sin embargo esto va disminuyendo según el grado de sustitución del doble enlace,⁶² por lo que para llevar a cabo esta reacción fue necesario calentar a 60 °C y una presión de 100 psi, ya que como se observa en el compuesto *rac-4* se trata de un doble enlace tetrasustituido y conjugado, por lo que es más estable necesitando condiciones de reacción más drásticas¹⁹ sumado al impedimento estérico que puedan generar los sustituyentes así como al acomodo de los heterociclos en el espacio; fueron necesarias dichas condiciones para que tuviera lugar la adición de los hidrógenos al doble enlace.



El mecanismo de reacción de la hidrogenación catalítica heterogénea de dobles enlaces es algo impreciso, principalmente porque los sitios activos en la superficie del metal no están bien descritos,⁷⁰ sin embargo son conocidos tres intermediarios principales que tienen lugar durante la hidrogenación (esquema 25).



Esquema 25. Mecanismo de reacción de la hidrogenación catalítica del compuesto **4**.

Para que esta reacción pueda ocurrir es necesario un metal de transición para romper el enlace H-H de una molécula de H_2 ¹⁹ y de esta manera los átomos de hidrógeno son adsorbidos en la superficie del metal, formando enlaces metal-hidrógeno, de la misma manera que la molécula con el doble enlace también es adsorbido en la superficie del catalizador formando el primer intermediario A, ese intermediario consiste en la unión de los átomos de carbono del doble enlace mediante enlaces tipo π , la unión consiste en interacciones entre los orbitales π del doble enlace con los correspondientes aceptores/donadores del metal.

Posteriormente un átomo de hidrógeno se añade a un átomo de carbono de la doble ligadura generando el intermediario B, en donde ahora consiste en enlaces tipo δ entre el átomo de carbono y el metal, sin embargo, la naturaleza de todos estos



enlaces formados con el catalizador no ha sido descrita con exactitud.¹⁹ Por último este intermediario reacciona nuevamente con otro átomo de hidrógeno para dar el producto saturado, el cual es desadsorbido de la superficie del metal C.⁷⁰

En la mayoría de los casos ambos átomos de hidrógeno son añadidos en la misma cara de doble enlace, generando una adición *syn*;^{19,70} formando de esta manera dos nuevos centros quirales, lo que dio origen a la formación de los dos diastereómeros obtenidos de la reacción.

La adsorción de la molécula con la doble ligadura a la superficie del catalizador normalmente ocurre de la cara menos impedida estéricamente para generar la adición *syn* de los átomos de hidrógeno, por lo que se esperaba que esta reacción fuera diastereoselectiva, sin embargo, los productos *rac-5a* y *rac-5b* se obtuvieron en una r.d. de 47:53, favoreciendo ligeramente al producto *rac-5b* en el cual el grupo voluminoso de la molécula está de lado contrario al átomo de H adicionado.

En la tabla 2 se puede observar el efecto de realizar la reacción a temperatura ambiente o a una temperatura de 60 °C. Encontrándose que no se generan cambios en el rendimiento de la reacción, sólo en el tiempo necesario para la adición; a 60 °C es una reacción más rápida ya que a temperatura ambiente la adición de hidrógeno requiere de más tiempo, sin embargo, hay un ligero cambio en la relación de los productos obtenidos.

**Tabla 2.** Resultados obtenidos durante la síntesis de los compuestos *rac-5a* y *rac-5b*

| Ensayo | T (°C) | t (h) | r.d. ^a | % ^b |
|--------|--------|-------|-------------------|----------------|
| 1 | 25 | 72 | 42:58 | 99 |
| 2 | 60 | 24 | 47:53 | 99 |

^aDeterminado por HPLC. ^bRendimiento de la mezcla de productos después de CC.

En los cromatogramas 2 y 3 del Anexo 3 se muestran los cromatogramas de HPLC de los compuestos *rac-5a* y *rac-5b*, donde se puede observar que dichos compuestos presentan una r.e. de 50:50 como es de esperarse, debido a que el compuesto *rac-4* es racémico y no se empleó un catalizador quiral.

8.1.4 Obtención de los ácidos carboxílicos derivados de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas

Debido a que en los compuestos *rac-3a*, *rac-4*, *rac-5a* y *rac-5b* están presentes dos grupos éster susceptibles a la hidrólisis, en este trabajo se optó por una hidrólisis selectiva del grupo éster metílico presente en la posición C-3 de los compuestos mencionados. De esta manera presentan una mayor analogía estructural con el aminoácido prolina I, el cual está presente en la estructura de algunos IECA. Además, estos productos resultan en compuestos monoácidos en vez de diácidos los cuales son más difíciles de trabajar experimentalmente, por lo que fue necesario buscar condiciones de hidrólisis selectivas.

Realizando una búsqueda en la literatura, se encontró que se puede llevar a cabo la hidrólisis sólo del grupo éster metílico en presencia de un éster etílico, en la misma



molécula de pirrolidina, utilizando LiOH.⁷¹ Esta hidrólisis selectiva puede ser explicada por la formación de un intermediario de coordinación entre un átomo de Li, el átomo de nitrógeno del anillo y el átomo de oxígeno del grupo carboxilo en posición C-3 para favorecer el ataque nucleofílico por parte del ion ^-OH .²⁶ Este intermediario de coordinación es formado si se tiene un heteroátomo en posición α o β al grupo éster para hacerlo más reactivo (figura 21).⁷²

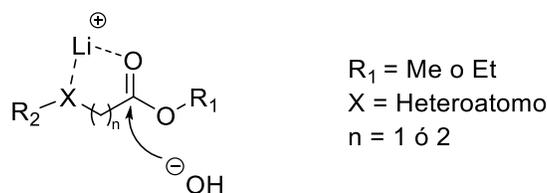


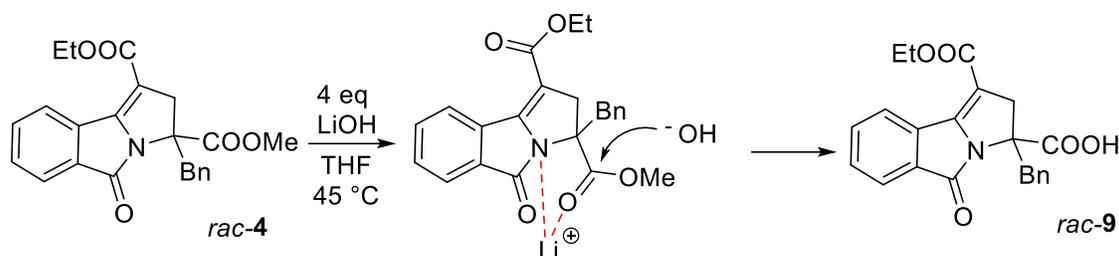
Figura 21. Intermediario de reacción para la hidrólisis mediada por el ion litio.
 Fuente: Modificado de Mattson S, Dahlstrom M, Karlsson S. A mild hydrolysis of esters mediated by lithium salts. *Tetrahedron Lett.* **2007**; *48*: 2497-2499.

Por lo anteriormente mencionado, la siguiente etapa de la metodología consistió en la última modificación estructural de las pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas sintetizadas a lo largo del desarrollo experimental a través de la hidrólisis selectiva de los ésteres metílicos presentes en los compuestos *rac-3a*, *rac-4*, *rac-5a* y *rac-5b*.

Para llevar a cabo dicha hidrólisis selectiva se inició con el compuesto *rac-4* (esquema 26) con el cual se probaron diferentes condiciones de reacción mostradas en la tabla 3, en donde el rendimiento obtenido y tiempo de reacción, así como las condiciones necesarias pueden ser explicadas en términos de impedimento estérico, ya que ésteres impedidos estéricamente son hidrolizados con dificultad.¹⁹ El impedimento estérico en la posición C-3 por parte del grupo bencilo dificulta la



formación del intermediario de coordinación necesario para favorecer la hidrólisis del grupo carboxilo en posición C-3.²⁶



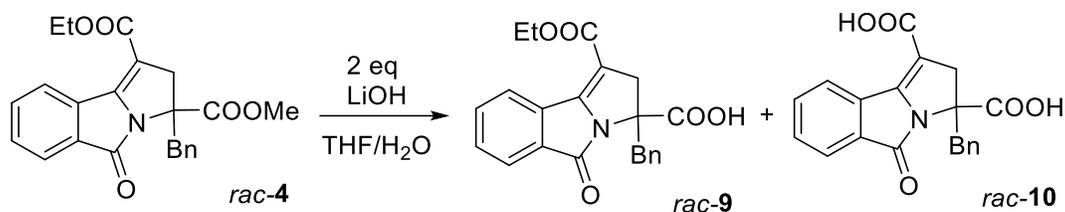
Esquema 26. Hidrólisis selectiva para la obtención del producto *rac-9*.

Agregar agua al medio de reacción acelera el tiempo de reacción (tabla 3, ensayos 3 y 4), sin embargo, esta acción afecta la selectividad de la hidrólisis al generar también el diácido *rac-10* (esquema 27). Cabe mencionar que al aumentar el número de equivalentes de LiOH·H₂O, se eleva el rendimiento de la reacción (tabla 3, ensayo 6); mientras que aumentar la temperatura, reduce el tiempo de reacción con un ligero aumento del rendimiento (tabla 3, ensayo 7).

Tabla 3. Resultados obtenidos durante la hidrólisis del compuesto *rac-4*.

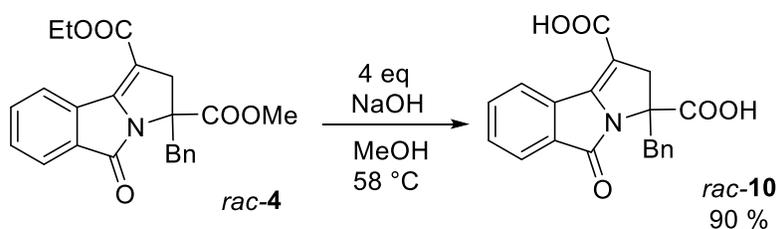
| Ensayo | LiOH (eq) | t (h) | T (°C) | % Agua | Productos relación <i>rac-9/rac-10</i> ^a | <i>rac-9</i> % |
|--------|-----------|-------|--------|--------|---|----------------|
| 1 | 2 | 168 | 25 | 0 | 100/0 | 62* |
| 2 | 2 | 120 | 25 | 0 | 100/0 | 25* |
| 3 | 2 | 4 | 25 | 5 | 59/41 | 51 |
| 4 | 2 | 4 | 25 | 10 | 43/57 | 40 |
| 5 | 2 | 48 | 45 | 0 | 100/0 | 29* |
| 6 | 4 | 120 | 25 | 0 | 100/0 | 84* |
| 7 | 4 | 48 | 45 | 0 | 100/0 | 87* |

* CCD aún reveló presencia del compuesto *rac-4*. ^aDeterminada por HPLC.



Esquema 27. Hidrólisis del compuesto *rac-4* agregando H₂O al medio de reacción.

A su vez, el compuesto *rac-4* también fue sometido a una reacción de hidrólisis empleando 4 equivalentes de NaOH en MeOH a temperatura de reflujo para obtener como producto único el diácido *rac-10* con 90 % de rendimiento (esquema 28).



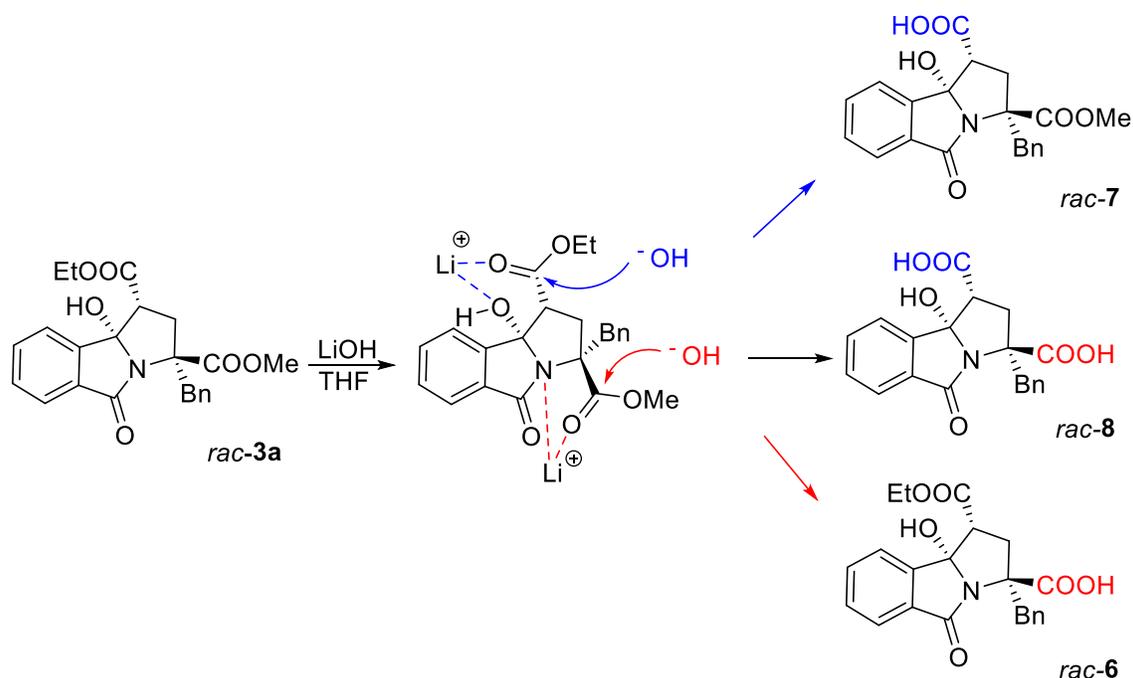
Esquema 28. Hidrólisis del compuesto *rac-4* utilizando 4 equivalentes de NaOH.

Con las condiciones de hidrólisis establecidas para el compuesto *rac-4* se procedió a la hidrólisis selectiva de los productos *rac-3a*, *rac-5a* y *rac-5b*.

Debido a que el compuesto *rac-3a* presenta un heteroátomo tanto en posición α como en posición β , esta hidrólisis selectiva puede serlo para ambos grupos ésteres presentes en la molécula, como se mostró anteriormente en la figura 24. Resultando en una reacción en la que se pueden formar diferentes productos de hidrólisis (esquema 29), encontrándose que bajo las mismas condiciones de hidrólisis que el compuesto *rac-4* pero agregando 5 % de agua (ensayo 8, tabla 4), se obtiene el



producto *rac-8* con un rendimiento de 90 %. Las diferentes condiciones de reacción realizadas se resumen en la tabla 4.



Esquema 29. Diferentes productos obtenidos en la hidrólisis de *rac-3a* empleando LiOH.

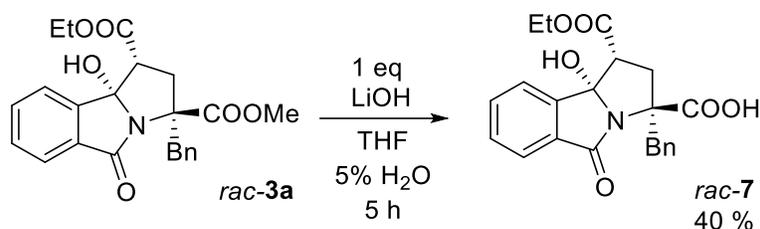
Tabla 4. Resultados obtenidos durante la hidrólisis del compuesto *rac-3a*.

| Ensayo | LiOH (eq) | % H ₂ O | T (°C) | t (h) | Producto(s) (racémicos) |
|--------|-----------|--------------------|--------|-------|-------------------------|
| 1 | 2 | 0 | 45 | 20 | 6, 7 y 8 |
| 2 | 2 | 0 | 45 | 48 | 6, 7 y 8 |
| 3 | 2 | 0 | 25 | 120 | 6 y 7 |
| 4 | 4 | 0 | 25 | 72 | 6 y 7 |
| 5 | 4 | 0 | 25 | 120 | 6, 7 y 8 |
| 6 | 4 | 0 | 45 | 24 | 6, 7 y 8 |
| 7 | 4 | 0 | 50 | 48 | 6, 7 y 8 |
| 8 | 4 | 5 | 50 | 48 | 8 |

Por tal motivo, para la obtención del producto deseado *rac-6*, se procedió con un método diferente de hidrólisis empleando un solo equivalente de LiOH en THF con



5 % de agua y un menor tiempo de reacción, encontrando que estas condiciones resultan en la formación de un único producto correspondiendo al compuesto *rac-7* con 40 % de rendimiento y recuperación del compuesto *rac-3a* (esquema 30). Lo anterior nos indica que el ion litio tiene una mayor afinidad por un átomo de oxígeno en posición β que por un átomo de nitrógeno en posición α al grupo éster, como se muestra en la figura 24.



Esquema 30. Hidrólisis selectiva para la obtención del producto *rac-7*.

Sorpresivamente se encontró que los productos *rac-5a* y *rac-5b* no pueden ser hidrolizados selectivamente con buenos resultados bajo las mismas condiciones de hidrólisis empleadas para el compuesto *rac-4* o para el compuesto *rac-3a*, debido a la formación de productos no deseados, ya que en CCD se apreciaron varios productos. Las condiciones de reacción ensayadas se enlistan en la tabla 5.

El número de productos obtenidos durante las condiciones de reacción ensayadas puede ser debido a que los compuestos *rac-5a* y *rac-5b* no presentan un doble enlace entre las posiciones C-9b y C-1 lo que le da una mayor rigidez al anillo heterocíclico como en el caso de *rac-4* y/o un menor grado de sustitución en C-9b, originando que el sistema heterocíclico sea más reactivo.

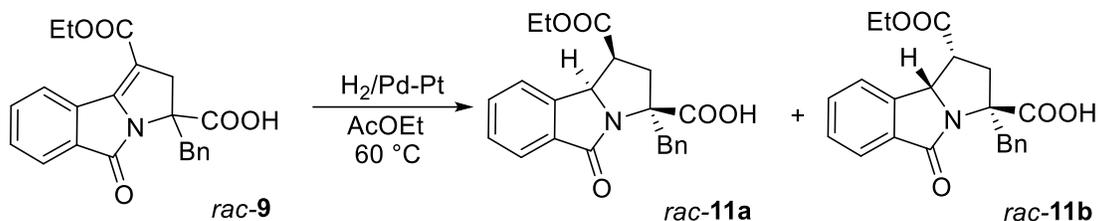


Tabla 5. Resultados obtenidos durante la hidrólisis de los compuestos *rac-5a* y *rac-5b**

| Ensayo | Compuesto (racémico) | LiOH (eq) | T (°C) | t (h) | % Agua | # de productos |
|--------|----------------------|-----------|--------|-------|--------|----------------|
| 1 | 5a | 4 | 50 | 24 | 0 | 3 |
| 2 | 5a | 4 | 25 | 120 | 0 | 4 |
| 3 | 5b | 1 | 25 | 5 | 5 | 4 |
| 4 | 5b | 2 | 50 | 48 | 0 | 4 |
| 5 | 5a | 1 | 25 | 5 | 5 | 4 |

* En todos los ensayos se recuperó materia prima.

Por lo anteriormente mencionado, para la obtención de los productos *rac-11a* y *rac-11b*, se optó por una ruta alterna, la cual consistió en una reacción de hidrogenación catalítica sobre el compuesto *rac-9* (esquema 31).



Esquema 31. Hidrogenación catalítica para la obtención de los productos *rac-11a* y *rac-11b*.

Al llevar a cabo la hidrogenación del compuesto *rac-9*, se obtiene una mezcla de dos diastereómeros que corresponden a los productos *rac-11a* y *rac-11b*, obtenidos con un 99 % de rendimiento del producto crudo, dichos productos no se aislaron del crudo.



8.2 Caracterización

En esta parte se discute la caracterización de las pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas obtenidas en este trabajo, mediante la interpretación de los espectros de RMN e IR.

8.2.1 Interpretación de los espectros de RMN

A continuación, se discuten espectros de RMN selectos de las pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas sintetizadas.

En la figura 22 se muestra el espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac*-**3a**, donde se puede observar una señal triple y una señal múltiple con $\delta = 1.32$ ppm y 4.18-4.30 ppm respectivamente, que corresponden al grupo etilo. La señal simple en 3.73 ppm corresponde al grupo metilo del éster metílico. Las señales de los hidrógenos del metileno (CH_2) del triciclo aparecen en 2.51 ppm y 3.08 ppm como una señal doble de dobles y una señal triple, respectivamente. La constante de acoplamiento geminal (J_{gem}) entre H_b y H_c es de 13.1-13.5 Hz, lo que concuerda con lo reportado en la literatura para triciclos similares.⁴⁸ Por otro lado, el hidrógeno H_a aparece en 3.35 ppm como una señal doble de dobles y presenta dos constantes de acoplamiento vecinal (J_{vec}), una de 6.7 Hz con H_c y la otra de 12.4 Hz con H_b . Los hidrógenos correspondientes al metileno del grupo bencilo aparecen en 3.25 ppm y 3.65 ppm con una J_{gem} de 13.9 Hz. Finalmente, en la región de 7.21-7.74 se encuentran las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos de la molécula.



Con base en el análisis de las constantes de acoplamiento entre H_a, H_b y H_c del compuesto *rac-3a* fue asignada la configuración relativa, donde el grupo -OH, el éster etílico y el bencilo se orientan hacia el mismo lado, mientras que el éster metílico está opuesto al -OH y éster etílico. Lo anterior concuerda con lo reportado para estructuras similares.⁴⁸ Ya que estos compuestos fueron sintetizados siguiendo la misma metodología, se considera que corresponden a la misma configuración.

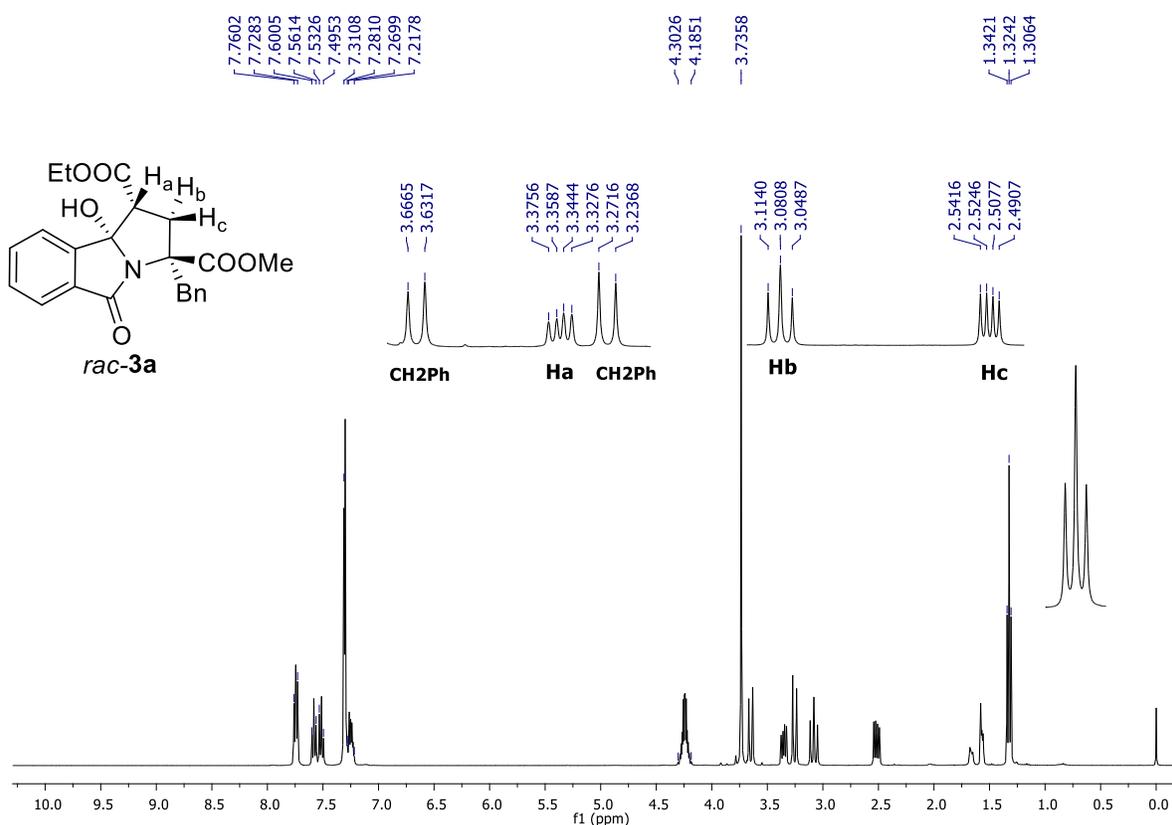


Figura 22. Espectro de RMN ¹H para el compuesto *rac-3a*.

Con respecto al compuesto *rac-3b* su espectro de RMN ¹H muestra una señal doble de dobles en 1.84 ppm con dos J_{vec} , una de 7.5 Hz y otra de 12.2 Hz, la cual fue asignada a H_a. Por otro lado, la señal doble de dobles en 2.84 ppm con una J_{gem} =



13.5 Hz y $J_{vec} = 7.5$ Hz corresponde a H_c , mientras que la señal triple en 3.22 ppm con $J = 12.9$ Hz corresponde a H_b (figura 23).

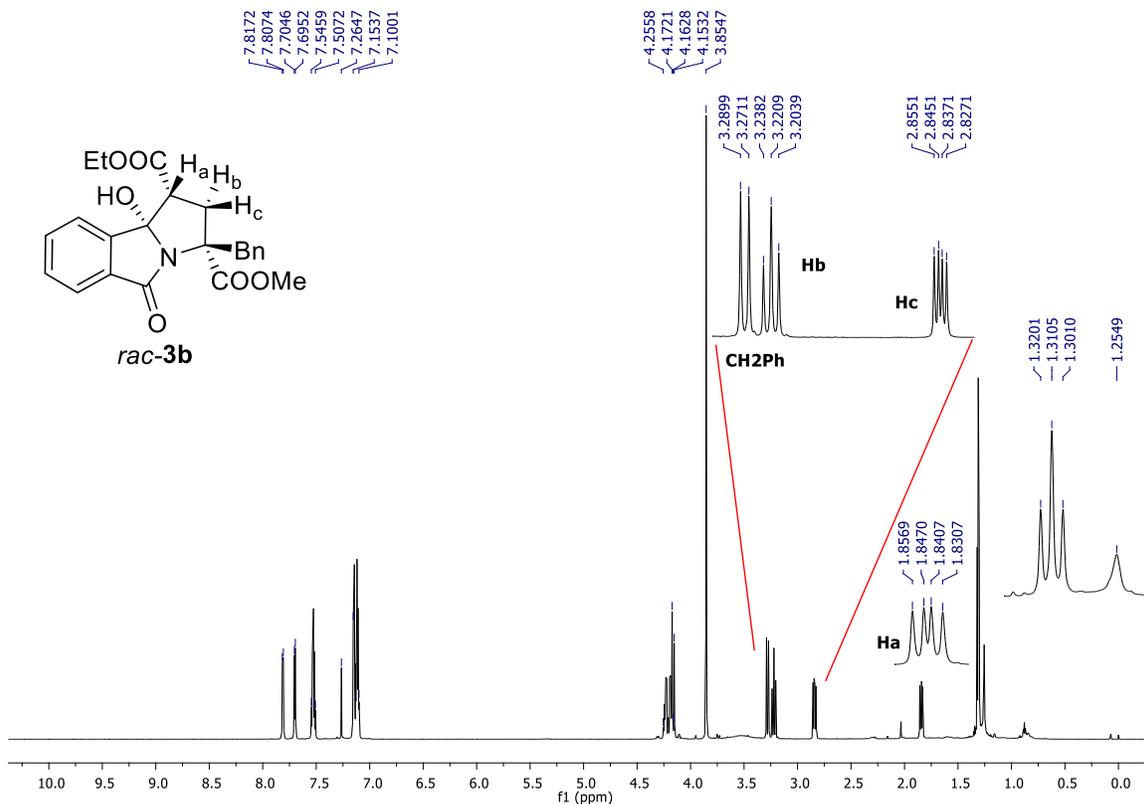


Figura 23. Espectro de RMN 1H para el compuesto *rac-3b*.

Continuando con la caracterización, en la figura 24 se muestra el espectro de RMN 1H para el compuesto *rac-4*. En dicho espectro se puede observar la desaparición de la señal doble de dobles para H_a , mientras que H_b y H_c presentan una multiplicidad más simple, ambos hidrógenos se observan como señales dobles en 3.43 ppm y 3.52 ppm con una $J = 17.6$ Hz. Por otro lado, en el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales correspondientes al C-1 y C-9b, las cuales sufrieron un cambio significativo en su desplazamiento químico al cambiar la hibridación de



dichos carbonos. La señal en 107.5 ppm corresponde a C-1, mientras que la señal en 148.6 ppm corresponde a C-9b (espectro de RMN 6, Anexo 2).

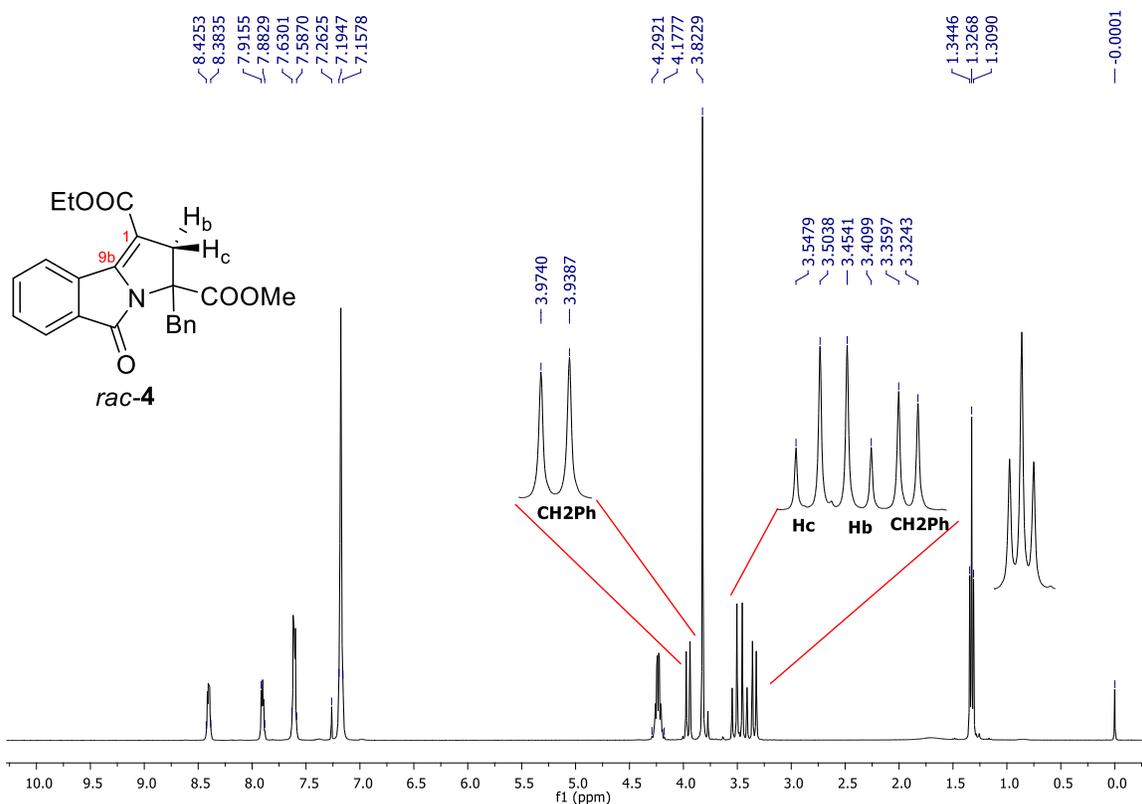


Figura 24. Espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-4*.

El espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-5a* se muestra en la figura 25. En 2.85 ppm se observa una señal doble de dobles con $J_{vec,gem} = 1.8$ y 14.2 Hz, asignada a H_c, mientras que la señal doble de dobles en 3.01 ppm con $J_{vec,gem} = 8.3$ y 14.2 Hz fue asignada a H_b. La señal triple de dobles en 3.39 ppm con $J_{vec} = 1.8$ y 8.1 Hz corresponde a H_a, mientras que H_d aparece en 5.08 ppm como una señal doble con una $J_{vec} = 7.5$ Hz. Con base en este análisis fue posible asignar la configuración relativa en este compuesto, en donde los ésteres están hacia el mismo lado y el grupo bencilo está opuesto a ellos.

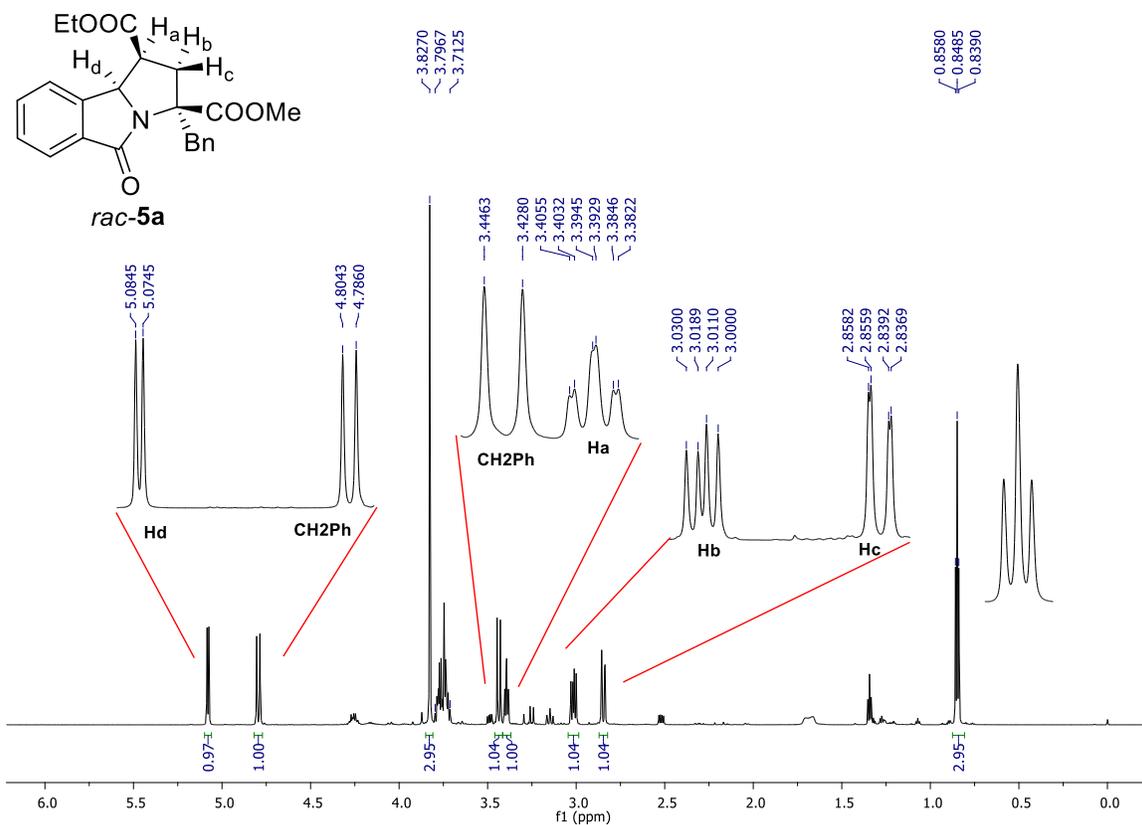


Figura 25. Espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-5a*.

Al hacer el mismo análisis, pero en el espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-5b* (figura 26), fue posible asignar la configuración relativa donde el éster etílico y bencilo están del mismo lado y el éster metílico está opuesto a ellos. En el espectro se puede observar una señal doble de dobles en 2.70 ppm con $J_{vec,gem} = 7.9$ y 14.1 Hz asignada a H_c , mientras que H_b aparece en 3.04 ppm como una señal doble con $J_{gem} = 13.4$ Hz. Por otro lado, la señal triple en 3.07 ppm con una $J_{vec} = 6.9$ Hz corresponde a H_a , mientras que H_d aparece en 4.16 ppm con una $J_{vec} = 6.8$ Hz.

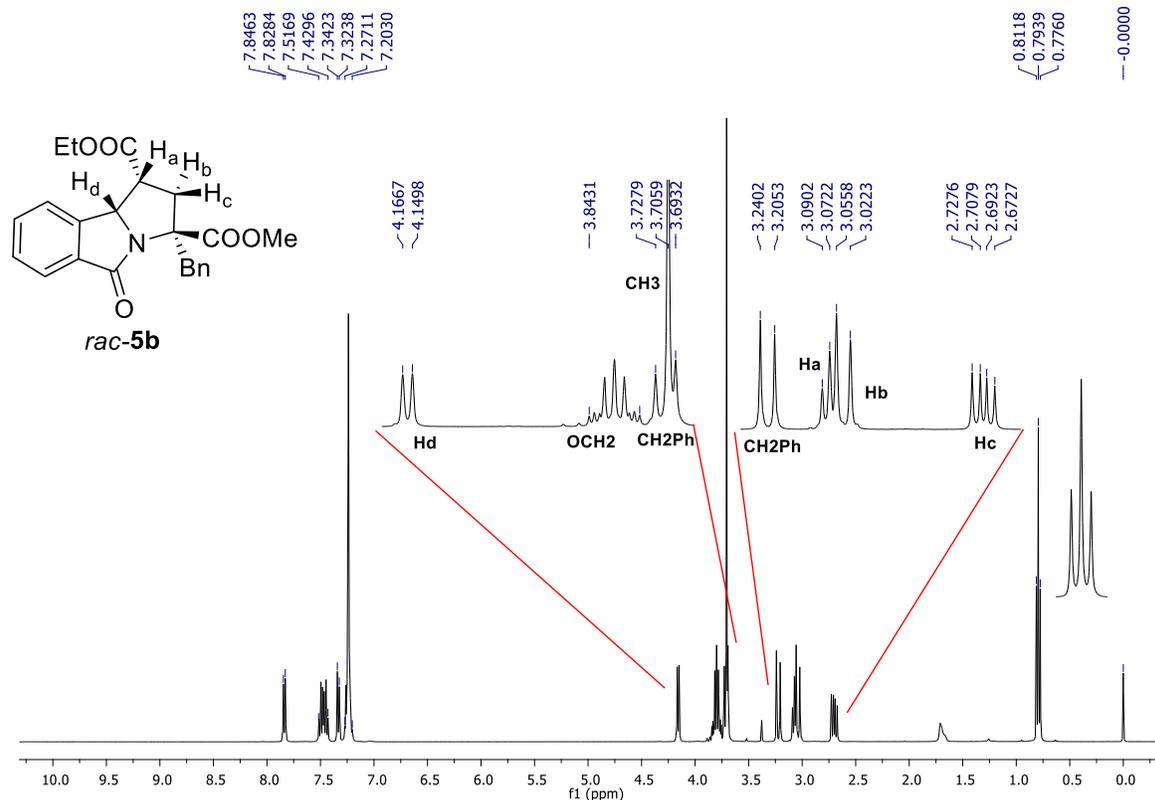


Figura 26. Espectro de RMN 1H para el compuesto *rac-5b*.

El espectro de RMN 1H para el compuesto *rac-7* se muestra en la figura 27. En este espectro se observa la ausencia de la señal triple y la señal múltiple correspondientes al grupo etilo del éster en C-1, mientras que la señal simple correspondiente al metilo del éster en C-3 aparece en 3.74 ppm. Confirmando así que las condiciones de hidrólisis con LiOH para el compuesto *rac-3a* son selectivas para el éster etílico y obtener así el compuesto *rac-7*. Por otro lado, se aprecian las señales para H_a , H_b y H_c , las cuales presentan la misma multiplicidad que en el compuesto *rac-3a*.

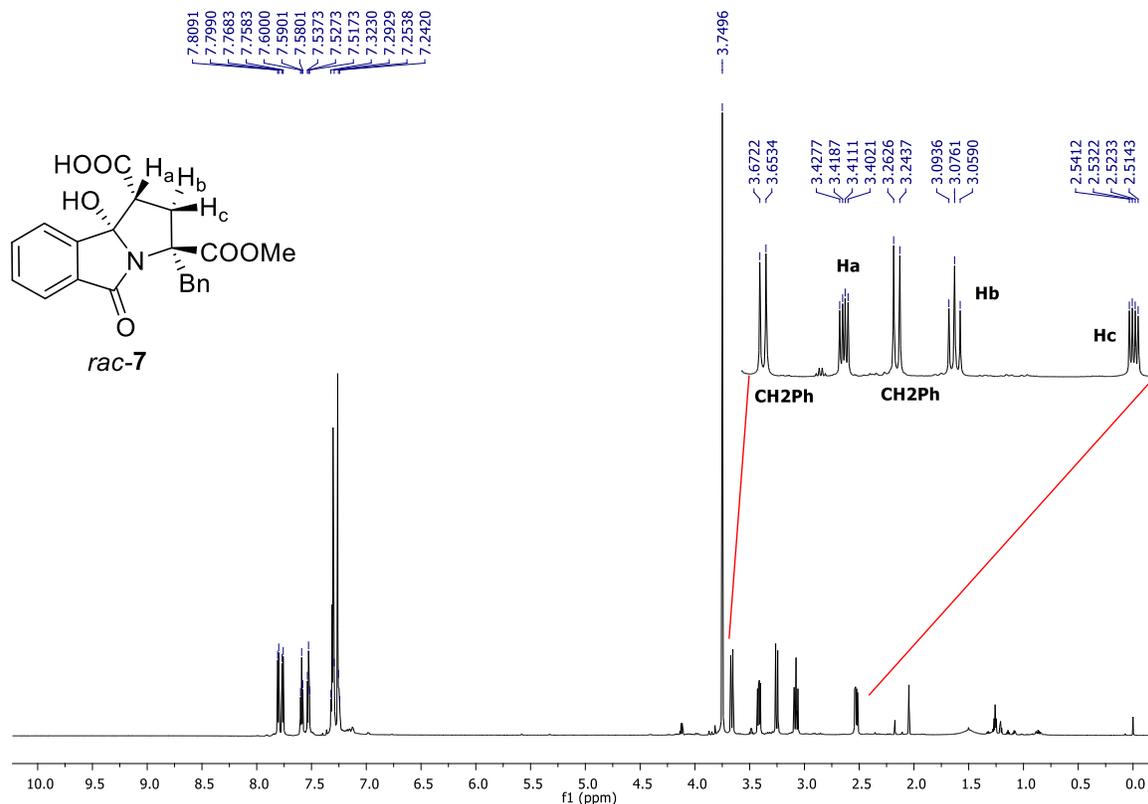


Figura 27. Espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-7*.

En la figura 28 se muestra el espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-9* obtenido a partir de la hidrólisis selectiva del compuesto *rac-4*. En el espectro se puede apreciar la ausencia de la señal simple correspondiente al grupo metilo del éster en C-3. Las señales dobles en 3.52 ppm y 3.70 ppm con $J = 17.9$ Hz corresponden a H_b y H_c , mientras que las señales dobles en 3.32 ppm y 3.82 ppm con $J = 14.2$ Hz corresponden a los hidrógenos del metileno del grupo bencilo. También se observa una señal ancha en 5.11 ppm, la cual corresponde al hidrógeno ácido del ácido carboxílico en C-3.

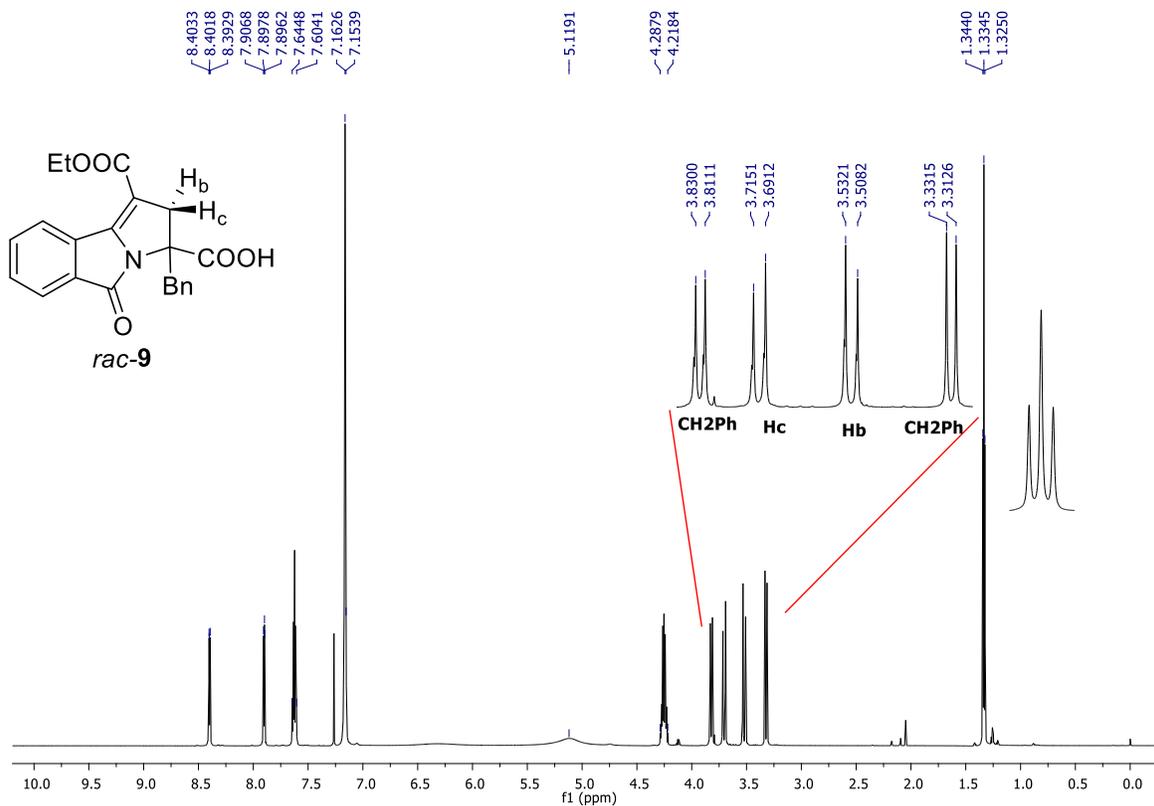


Figura 28. Espectro de RMN ^1H para el compuesto *rac-9*.

8.2.2 Interpretación de los espectros de IR

Continuando con la caracterización de las pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas sintetizadas a lo largo de este trabajo, la espectroscopia de IR nos ayuda elucidar la estructura de estos compuestos al permitirnos identificar los grupos funcionales que estos presentan, esto debido a que uno de los objetivos de este trabajo fue la modificación estructural de pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas, a partir de la reacción de algunos de sus grupos funcionales.



En el espectro de IR 1 del Anexo 1 se muestra el espectro correspondiente para el compuesto *rac-3a*, en donde se observa la banda del grupo –OH en 3479.0 cm⁻¹. En el espectro de IR 3 del Anexo 1 se observa la ausencia de dicha banda y la aparición de una banda en 1650 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=C formado en la reacción de deshidratación para obtener el compuesto *rac-4*. Por otro lado, en el espectro de IR 4 del Anexo 1 se puede observar la ausencia de la banda C=C, debido a la reacción de hidrogenación catalítica para obtener el compuesto *rac-5a*. Como se aprecia en los espectros de IR 6, 7, 8 y 9 del Anexo 1 correspondientes a los compuestos *rac-7*, *rac-8*, *rac-9* y *rac-10* se observan las bandas características de la vibración O-H de los grupos ácidos carboxílicos, formados mediante las reacciones correspondientes de hidrólisis. Los diferentes compuestos obtenidos presentan grupos funcionales en común como lo son éster etílico, éster metílico, amida y ácido carboxílico, cuyas vibraciones de tensión de enlace se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Vibraciones de tensión de enlace de algunas bandas de IR para los compuestos obtenidos.

| Compuesto (racémico) | O-H (alcohol) ν (cm ⁻¹) | O-H (ácido) ν (cm ⁻¹) | C=O (éster) ν (cm ⁻¹) | C=O (amida) ν (cm ⁻¹) | C=O (ácido) ν (cm ⁻¹) | C=C ν (cm ⁻¹) |
|-------------------------|---|---|---|---|---|----------------------------------|
| 3a | 3479.00 | - | 1733.39 | 1706.58 | - | - |
| 3b | 3174.73 | - | 1747.00 | 1680.59 | - | - |
| 4 | - | - | 1748.29 | 1699.73 | - | 1650.37 |
| 5a | - | - | 1727.66 | 1691.34 | - | - |
| 5b | - | - | 1731.98 | 1680.98 | - | - |
| 7 | 3544.70 | 3028.20 | 1738.50 | 1700.99 | - | - |
| 8 | - | 3054.20 | - | 1710.8 | 1741.3 | - |
| 9 | - | 3091.98 | 1747.40 | 1674.79 | 1698.57 | 1645.80 |
| 10 | - | 3032.50 | - | 1693.53 | 1726.00 | 1643.99 |



9. CONCLUSIONES

En este trabajo se logró la síntesis de nuevas pirrolo[2,1-a]isindol-5-onas, empezando con la obtención de los productos *rac-3a* y *rac-3b* en 45 % de rendimiento a partir de una reacción Dominó.

Los compuestos *rac-3a* y *rac-3b* fueron modificados estructuralmente mediante condiciones convencionales de deshidratación, hidrogenación catalítica e hidrólisis para obtener los productos *rac-4*, *rac-5a*, *rac-5b*, *rac-7*, *rac-8*, *rac-9* y *rac-10*; los cuales presentan una similitud estructural con fármacos IECA, obteniendo así nuevos productos sintéticos con potenciales propiedades antihipertensivas.

A su vez, todos los compuestos obtenidos en este trabajo fueron caracterizados mediante las espectroscopias de IR, RMN ¹H y RMN ¹³C.



10. PERSPECTIVAS

1. Mejorar el rendimiento de la reacción Dominó para la síntesis de las pirrolo[2,1-*a*]isindol-5-onas *rac-3a* y *rac-3b*.
2. Mejorar el rendimiento de hidrólisis selectiva del compuesto *rac-3a*.
3. Aislar y caracterizar los productos *rac-6*, *rac-11a* y *rac-11b*
4. Caracterizar los compuestos *rac-8* y *rac-10* mediante espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C .
5. Encontrar condiciones de hidrólisis selectiva para los compuestos *rac-5a* y *rac-5b*.
6. Confirmar la configuración relativa de los compuestos *rac-3a*, *rac-3b*, *rac-5a* y *rac-5b* mediante difracción de rayos X de monocristal.
7. Realizar la evaluación de la actividad antihipertensiva de los productos obtenidos *rac-7*, *rac-8*, *rac-9* y *rac-10*.



11. REFERENCIAS

1. Leung A., Daskalopoulou S., Dasgupta K., McBrien K., Butalia S., Zarnke K., *et al.* Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk, Assessment, Prevention and Treatment of Hypertension in Adults. *Can. J. Cardiol.* **2017**; 33(5): 557-688.
2. Campos-Nonato I., Hernández-Barrera L., Pedroza-Tonías A., Medica C. y Barquera S. Hipertensión Arterial en Adultos Mexicanos: Prevalencia, Diagnostico y Tipo de Tratamiento. Ensanut MC 2016. *Salud Pública Mex.* **2018**; 60: 233-243.
3. Deng B., Ni X., Zhai Z., Tang T., Tan C., Yan Y., *et al.* New Quantitative Structure-Activity Relationship Model for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Dipeptides Based on Integrated Descriptors. *J. Agric. Food Chem.* **2017**; 65: 9774-9781.
4. Hackam D.G., Quinn R.R., Ravani P., Rabi D.M., Dasgupta K., Daskalopoulou S., *et al.* Guidelines. The 2013 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention and Treatment of Hypertension. *Can. J. Cardiology.* **2013**; 29: 528-542.
5. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol. Res.* **2017**; 124: 116-125.
6. Mota G., Cunha E. y Freitas M. Exploring Structure-based Drug Design for the Development of Multitarget Antihypertensives. *Lett. Drug Des. Disc.* **2015**; 12(9): 704-710.
7. Kumar R., Sharma R., Bairwa K., Kumar R., Kumar A. y Baruwa A. Modern Development in ACE inhibitors. *Pharm. Lett.* **2010**; 2(3): 388-419.



8. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. México: Secretaría de Salud; **2009**.
9. Ahluwalia M. y Bangabre S. Management of Hypertension in 2017: Targets and Management and Therapies. *Curr. Opin. Cardiol.* **2017**; 32(4): 413-421.
10. Li G., Le G., Shi Y. y Shrestha S.. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects. *Nutr. Res.* **2004**; 24: 469-486.
11. Goodman y Gilman. Manual de farmacología y terapéutica. 2^a ed. China: McGraw-Hill; **2015**, p. 460-461.
12. Ismail M., Aboul-Enein M., Abouzid K., Abou D. y Ismail N. ACE inhibitors hypothesis generation for selective design, synthesis and biological evaluation of 3-mercapto-2-methyl-propanoyl-pyrrolidine-3-imine derivates as antihypertensive agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**; 17: 3739-3746.
13. Wei W., ShenRong S., FengPin F., GuoQing H. y Zhanli W. Pharmacophore-based structure optimization of angiotensin converting enzyme inhibitory peptide. *Sci. China. Ser. B-Chem.* **2008**; 51(8): 786-793.
14. Daskaya-Dikmen C., Yucetepe A., Karbancioglu-Guler F., Daskaya H. y Ozcelik B. Angiotensin-I-Converting Enzyme (ACE)-Inhibitory Peptides from Plants. *Nutrients.* **2017**; 9: 316-334.



15. Byun H. y Kim S. Structure and Activity of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Peptides Derived from Alaskan Pollack Skin. *J. Biochem. Mol. Biol.* **2002**; 35(2): 239-243.
16. Pennington M., Czerwinski A. y Norton R. Peptide therapeutics from venom: Current status and potential. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**; 26(10): 2738-2758.
17. Hong F., Ming L., Yi S., Zhanxia L., Yongquan W. y Chi L. The antihypertensive effect of peptides: A novel alternative to drugs? *Peptides.* **2008**; 29: 1062-1071.
18. Eicher T. The chemistry of heterocycles. 2^a ed. Alemania: Wiley-VCH; **2003**, p. 114-116.
19. Smith M.B. March's Advanced Organic Chemistry. 7^a ed. EUA: John Wiley and Son's; **2013**, p. 557, 902-906, 944-948, 1202, 1215, 1282-1284.
20. Yin F., Garifullina A. y Tanaka F. Synthesis of pyrrolidine-3-carboxylic acid derivates via asymmetric Michael addition reactions of carboxylate-substituted enones. *Org. Biol. Chem.* **2017**; 15: 6089-6092.
21. Rybka S., Odniska J., Rapacz A., Filipek B. y Zmudki P. Synthesis and anticonvulsant activity of new *N*-mannich bases derived from benzhydryl- and isopropyl-pyrrolidine-2,5-dione. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**; 31(6): 1038-1047.
22. Stylianakis J., Kolocouris A., Kolocouris N., Fytas G., Foscolos G., Padalko E., *et al.* Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantanes]: synthesis, anti-influenza virus activity and conformational properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**; 13(10): 1699-1703.



23. Kumar R., Perumal S., Senthilkumar P., Yogeeswari P. y Sriram D. A facile synthesis and antimycobacterial evaluation of novel spiro-pyrido-pyrrolizines and pyrrolidines. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**; *44*(9): 3821-3829.
24. Villhauer E., Brinkman J., Naderi G., Burkey B., Dunning B., Prasad K., *et al.* 1-[[[3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* **2003**; *46*: 2774-2789.
25. Ayan S., Dogan O., Ivantcova P., Datsuk N., Shulga D., Chupakhin V., *et al.* Assymmetric synthesis and molecular docking study of enantiomerically pure pyrrolidine derivates with potential antithrombin activity. *Tetrahedron-Asymmetry.* **2013**; *24*: 828-843.
26. Pandey J., Dwivedi N., Singh N., Srivastava A., Tamarkar A. y Tripathi R. Diastereoselective synthesis of glycosylated prolines as α -glucosidase inhibitors and organocatalysts in asymmetric aldol reaction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**; *17*: 1321-1325.
27. Pérard-Viret J., Prangé T., Tomas A. y Royera J. A simple and efficient asymmetric synthesis of 3-alkyl-isoindolin-1-ones. *Tetrahedron.* **2002**; *58*(25): 5103-5108.
28. Steendam R., Kulka M., Meekes H., Enckevort W., Raap J., Vlieg E., *et al.* One-Pot Synthesis, Crystallization and Deracemization of Isoindolinones from Achiral Reactants. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**; *2015*(33): 7249-7252.
29. Laha J., Hunjan M., Bhimpuria R., Kathuria D. y Bharatam P. Geometry Driven Intramolecular Oxidative Cyclization of Enamides: An Umpolung Annulation of



Primary Benzamides with Acrylates for the Synthesis of 3-Methyleneisindolin-1-ones. *J. Org. Chem.* **2017**; 82: 7346-7352.

30. Zeng Q., Liu Z., Li B. y Wang F. Mild and effective *N*-phtaloylation of amino acids. *Amino Acids.* **2004**; 27: 183-186.

31. Bose A., Greer F. y Price C. A procedure for phtaloylation under mild conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**; 23: 1335-1338.

32. Csende F., Miklós F. y Porkoláb A. Design and synthesis of some isoindoline derivatives as analogues of the active anti-inflammatory Indoprofen. *ARKIVOC* **2013**; (2): 378-388.

33. Métifiot M., Maddali K., Johnson B., Hare S., Smith S., Zhao X., *et al.* Activities, Crystal Structures, and Molecular Dynamics of Dihydro-1*H*-isoindole Derivatives, Inhibitors of HIV-1 Integrase. *ACS Chem. Biol.* **2013**; 8(1): 209-217.

34. Zhang L., Zhang B., Jiang T., Lu T. y Zhou Q. Synthesis of tricyclic 3-hydroxyisoindolin-1-ones via triethylamine-catalyzed domino reactions of electron-deficient alkynes with phthalimidomalonate derivatives. *Org. Chem. Front.* **2017**; 4: 119-123.

35. Ian Z., Xu X., Xu W., li J., liang Z., Zhang X., *et al.* Discovery of 3-*n*-butyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one as a potential anti-ischemic stroke agent. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**; 9: 3377-3391.

36. Anamimoghadam O., Mumtaz S., Nietsch A., Saya G., Motti C., Wang J., *et al.* The photodecarboxylative addition of carboxylates to phthalimides as a key-step in



the synthesis of biologically active 3-arylmethylene-2,3-dihydro-1*H*-isoindolin-1-ones. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**; *13*: 2833-2841.

37. Kleemann H., Hofmeister A., Carry J., Ronan B., Mignani S., Bigot A., inventors; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, assignee. Isoindolone derivatives, preparation process and intermediates of this process, their use as medicaments, and pharmaceutical compositions comprising them. US Patent 7,589,117 B2. 2009

38. Reyes A., Huerta L., Alfaro M. y Navarrete A. Synthesis and nootropic activity of some 2,3-dihydro-1*H*-isoindolin-1-one derivatives structurally related with piracetam. *Chem. Biodivers.* **2010**; *7*(11): 2718-2726.

39. Das M. y Saikia A. Stereoselective Synthesis of Pyrroloisindolone and Pyridoisindolone via aza-Prins Cyclization of Endocyclic *N*-Acyliiminium Ions. *J. Org. Chem.* **2018**; *83*(11): 6178-6185.

40. Koley D., Srinivas K., Krishna Y. y Gupta A. A biomimetic approach for bicyclic alkaloids using acetal pro-nucleophile: total synthesis of (±)-epilupinine and formal syntheses of (±)-laburnine, (±)-isoretronecanol, (±)-tashiromine. *RSC Adv.* **2014**; *4*: 3934-3937.

41. Kim S., Kim H., Choo H., Cha J., Pae A., Koh H., *et al.* *N*-Acyliiminium ion cyclizations of trimethylsilylmethylallenes. *Tetrahedron Lett.* **2006**; *47*: 6353–6356

42. Sai K., O'Connor M. y Klumpp D. Aza-Nazarov cyclization cascades. *Tetrahedron Lett.* **2011**; *52*: 2195-2198.



43. Guillaumel J., Léonce S., Pierré A., Renard P., Pfeiffer B., Arimondo P., *et al.* Synthesis and biological activity of 6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-6-ones, analogues of batracylin, and related compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**; *41*: 379-386.
44. Yoon U., Kim P., Lee C., Choi Y., Lee Y., Ammon H., *et al.* Novel and efficient azomethine ylide forming photoreactions of *N*-(silylmethyl)phtalimides and related acid and alcohol derivates. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**; *117*: 2698-2710.
45. Oelgemoller M. y Griesbeck A. Photoinduced electron transfer chemistry of phtalimides: an efficient tool for C-C bond formation. *J. Photochem. Photobiol. C-Photochem. Rev.* **2002**; *3*: 109-127.
46. Griesbeck A, Nerowski F y Lex J. Decarboxylative photocyclization: synthesis of benzopyrrolizidines and macrocyclic lactones. *J. Org. Chem.* **1999**; *64*: 5213-5217.
47. Griesbeck A., Henz A., Kramer W., Lex J., Nerowski F. y Oelgemoller M. Synthesis of medium- and large-ring compounds initiated by photochemical decarboxylation of ω -phtalimidoalkanoates. *Helv. Chim. Acta.* **1997**; *80*: 912-933.
48. Reyes-Ramírez A., Regla I., Fragoso M., Vallejo L., Demare P., Jiménez-Vazquez H., *et al.* Stereoselective Tandem Michael-Intramolecular cyclization approach to functionalized pyrroloisindolones. *Tetrahedron.* **1999**; *55*(37): 11187-11202.
49. Roxburgh C. y Banting L. Synthesis and Ring Cyclization-Expansion-Contraction Reactions of Some New 2,2-Disubstituted Indan-1,3-diones and Related Compounds. *Aust. J. Chem.* **2006**; *59*: 59-74.



50. Boulahjar R., Ouach A., Matteo C., Bourg S., Ravache M., Guével R., *et al.* Novel Tetrahydropyrido[1,2-*a*]isoindolone Derivatives (Valmerins): Potent Cyclin-Dependent Kinase/Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors with Antiproliferative Activities and Antitumor Effects in Human Tumor Xenografts. *J. Med. Chem.* **2012**; *55*: 9589-9606.
51. Honma T., Hayashi K., Aoyama T., Hashimoto N., Machida T., Fukasawa K., *et al.* Structure-Based Generation of a New Class of Potent Cdk4 Inhibitors: New de Novo Design Strategy and Library Design. *J. Med. Chem.* **2001**; *44*: 4615-4627.
52. Honma T., Yoshizumi T., Hashimoto N., Hayashi K., Kawanishi N., Fukasawa K., *et al.* A Novel Approach for the Development of Selective Cdk4 Inhibitors: Library Design Based on Locations of Cdk4 Specific Amino Acid Residues. *J. Med. Chem.* **2001**; *44*(26): 4628-4640.
53. Alvarez-Mico X., Rocha D., Guimaraes L., Ambrose A., Chapman E. y Costa-Lotufo L. The Hybrid Pyrroloisindolone-Dehydropyrrolizine Alkaloid (-)-Chlorizidine A Targets Proteins within the Glycolytic Pathway. *ChemBioChem.* **2015**; *16*: 2002-2006.
54. Mantovani S. y Moore B. Flavin-Linked Oxidase Catalyzes Pyrrolizine Formation of Dichloropyrrole-Containing Polyketide Extender Unit in Chlorizidine A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**; *135*: 18032-18035.
55. Alvarez-Mico X., Jensen P., Fenical W. y Hughes C. Chlorizidine, a Cytotoxic 5*H*-Pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-one Containing Alkaloid from a Marine Streptomyces sp. *Org. Lett.* **2013**; *15*(5): 988-991.



56. Zhu J. y Bienayme H. Multicomponent Reactions. Weinheim: Wiley-VCH; **2005**, p. 121.
57. Tietze L., Brasche G. y Gericke K. Domino Reactions in Organic Synthesis. Weinheim: Wiley-VCH; **2006**, p 1-9, 51.
58. Huang Z., Chen Q., Yang X., Liu Y., Zhang L., Lu T., *et al.* Phosphine-Mediated Domino Reactions of Phthalimidomalonates with Allenates or But-2-ynoate: Facile Entry into Highly Functionalized Pyrroloisindolinone Derivates. *Org. Chem. Front.* **2017**; 4: 967-971.
59. Peterson P. y Niemann C. Some reactions of α -phthalimidonitriles including those leading to the synthesis of α -aminoamidoximes and α -aminothioamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**; 79(6): 1389-1395.
60. Ito M., Sakaguchi A., Kobayashi C. y Ikariya T. Chemoselective Hydrogenation of Imines Catalyzed by Cp*Ru(PN) Complexes and Its Application to the Asymmetric Synthesis of Paroxetine. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**; 129: 290-291.
61. Navarre L., Martinez R., Genet J. y Darses S. Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition/Enantioselective Protonation. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**; 130: 6159-6169.
62. Furniss B., Hannaford A., Smith P. y Tatchell A. Vogel's Textbook of practical organic chemistry. 5^a edición. Inglaterra: Longman Scientific and Technical; **1989**, p. 472, 681, 1281.
63. Ault A. Telling It Like It Is: Teaching Mechanisms in Organic Chemistry. *J. Chem. Educ.* **2010**; 87(9): 937-941.

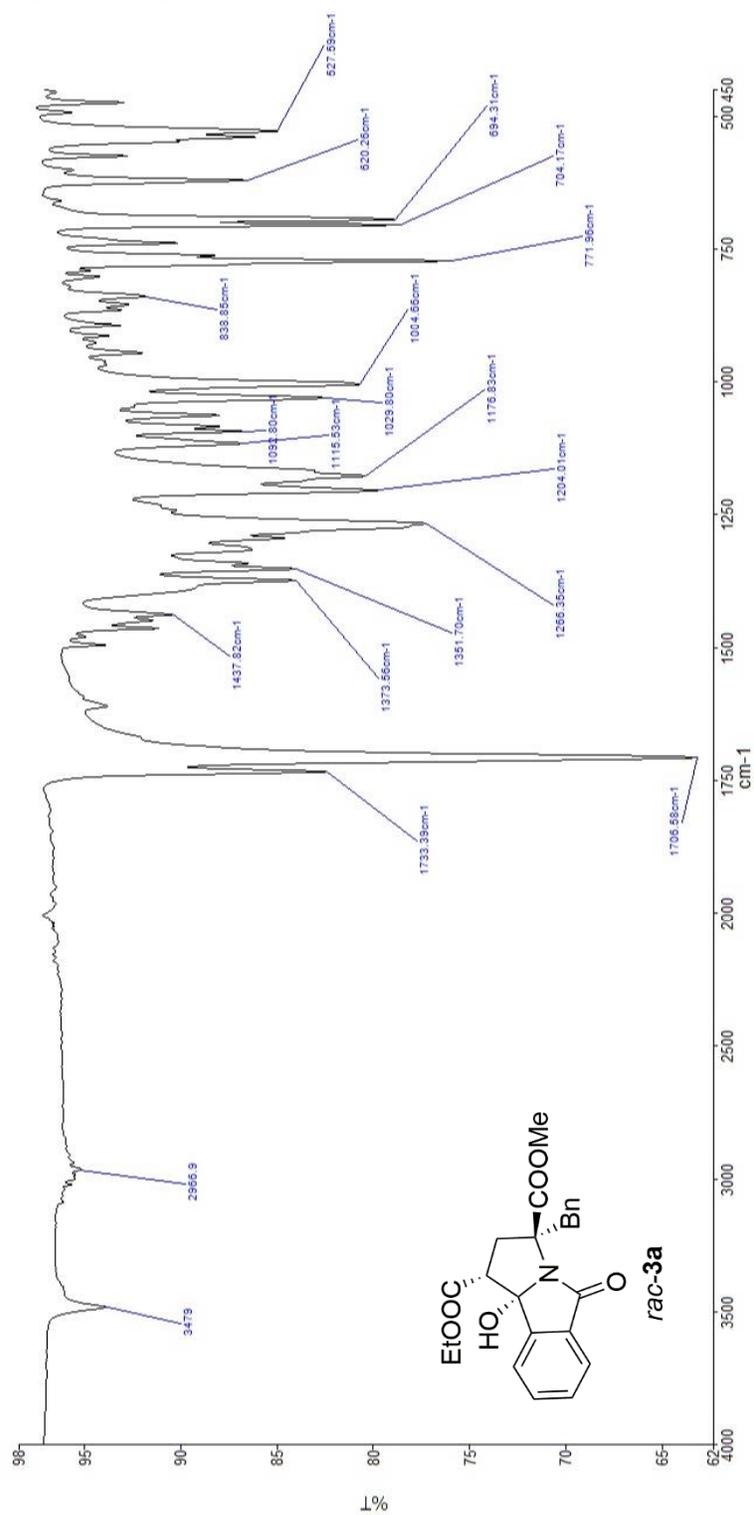


64. Bruckner R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction mechanism*. EUA: Harcourt/Academic press; **2002**, p. 238-239, 430-432.
65. Juaristi E. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*. México: El Colegio Nacional. **2007**, p. 183.
66. Kubo Y., Asai N. y Araki T. Photoinduced Methanol-Incorporated Cyclization of *N*-(3-Phenylallyl)areneedicarboximides. *J. Org. Chem.* **1985**; *50*(26), 5484-5487.
67. Terashima M., Koyama K. y Kanaoka K. Photochemical Synthesis of 5,10,11,12, 12a, 12b-Hexahydro-12b-hydroxyisindolo[2,1-a]ben[cd]indol-5-one. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**; *26*(2): 632-635.
68. Yoon U., Kim D., Lee C., Choi Y., Lee Y. y Amon H. Novel and Efficient Azomethine Ylide Forming Photoreactions of *N*-(Silylmethyl)phthalimides and Related Acid and Alcohol Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**; *117*(10), 2968-2710.
69. Maruyama K. y Kubo Y. Photochemistry of *N*-(2-Alkenyl)phthalimides Photoinduced Cyclization and Elimination Reactions. *J. Org. Chem.* **1981**; *46*: 3612-3622.
70. Carey F.A. y Sundberg R.J. *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and synthesis*. 5ª edición. USA: Springer; **2007**, p. 368-374.
71. Xu B., Zhang Z., Xu S., Liu B., Xian Y. y Zhang J. Copper(I)/Ming-phos-catalyzed asymmetric intermolecular [3+2] cycloaddition of azomethine ylides with α -trifluoromethyl α,β -unsaturated esters. *ACS Catal.* **2017**; *7*: 210-214.
72. Mattson S., Dahlstrom M., Karlsson S. A mild hydrolysis of esters mediated by lithium salts. *Tetrahedron Lett.* **2007**; *48*: 2497-2499.

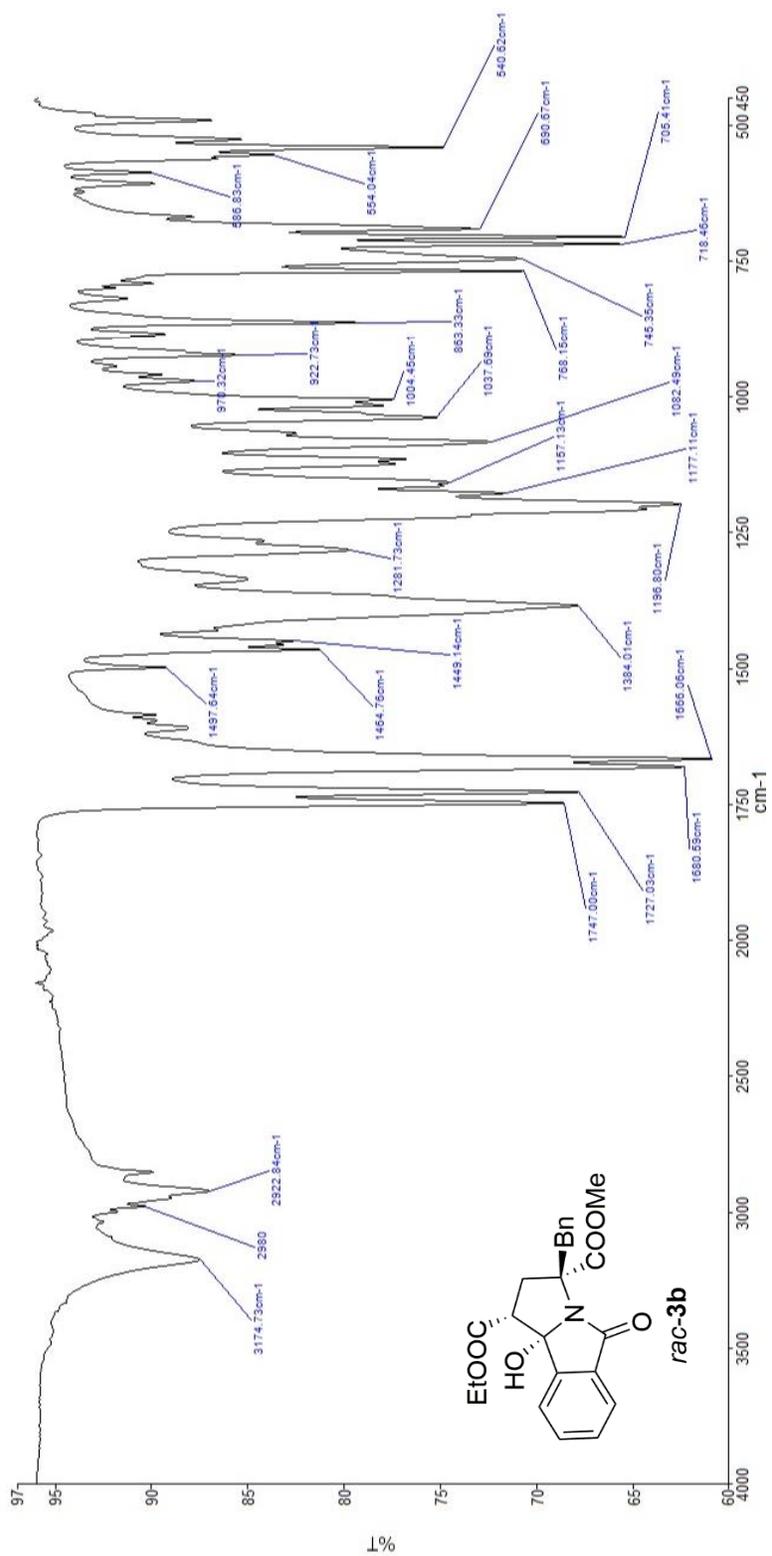


12. ANEXOS

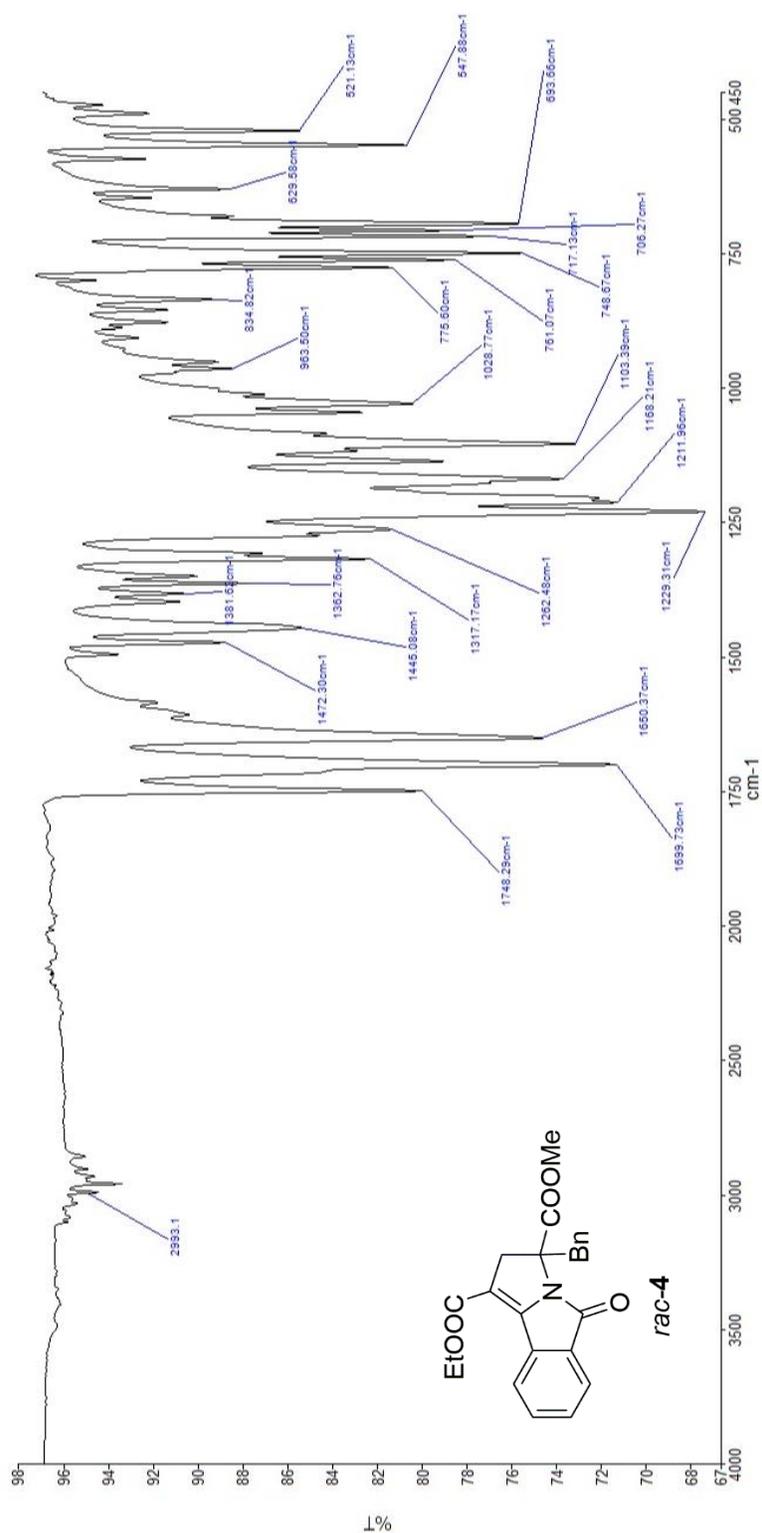
Anexo 1. Espectros de IR



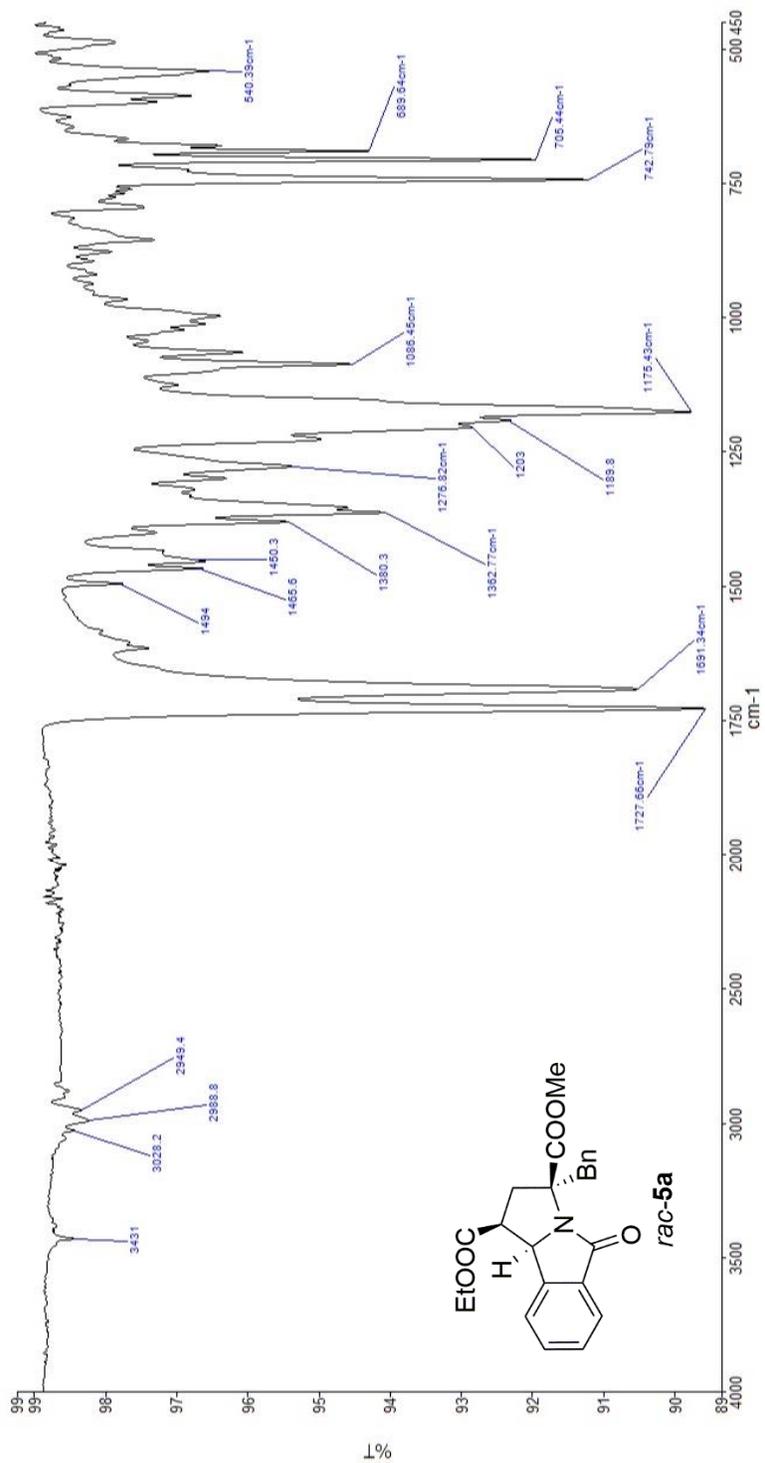
Espectro de IR 1. Compuesto *rac-3a*.



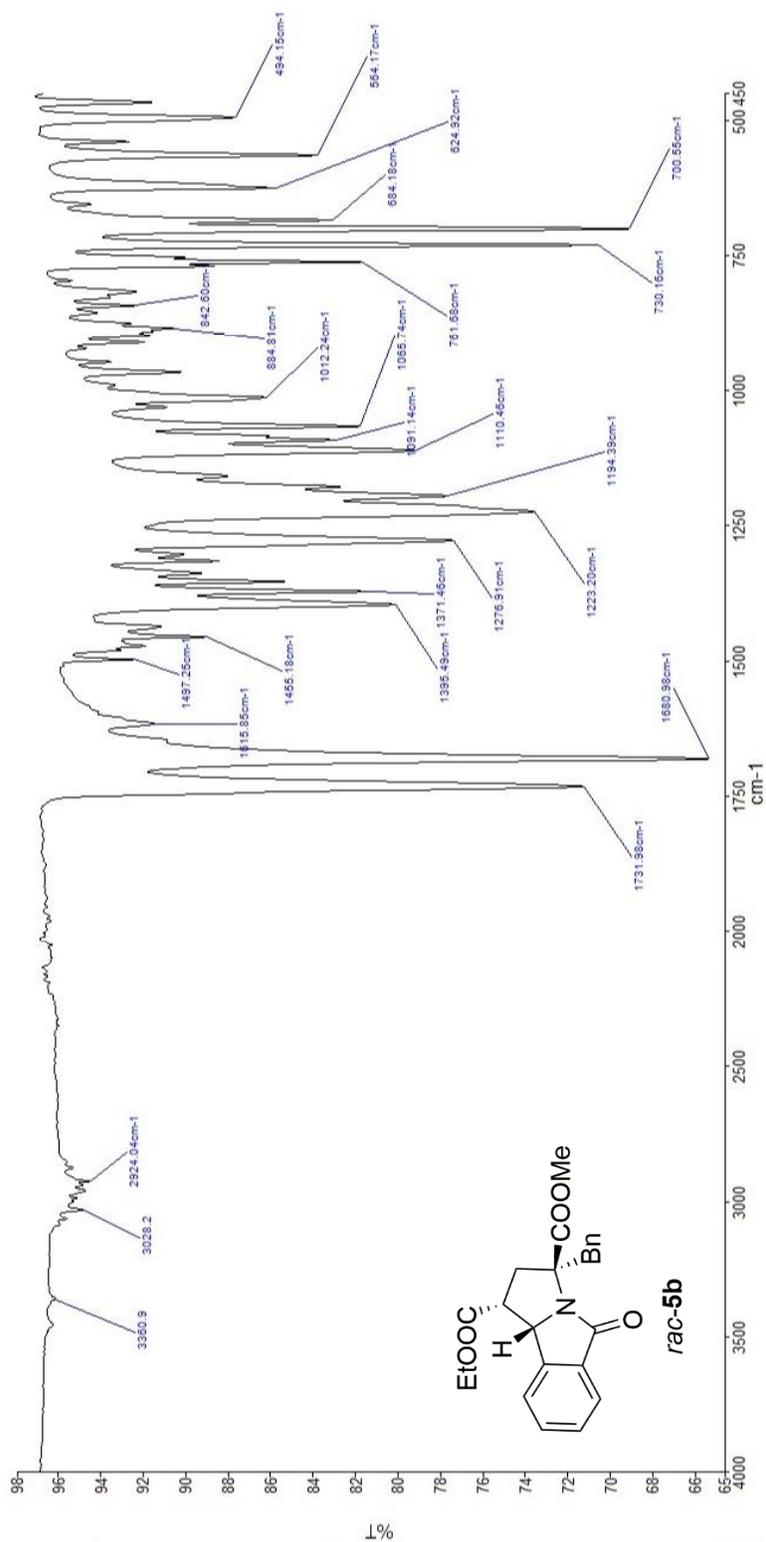
Espectro de IR 2. Compuesto *rac-3b*.



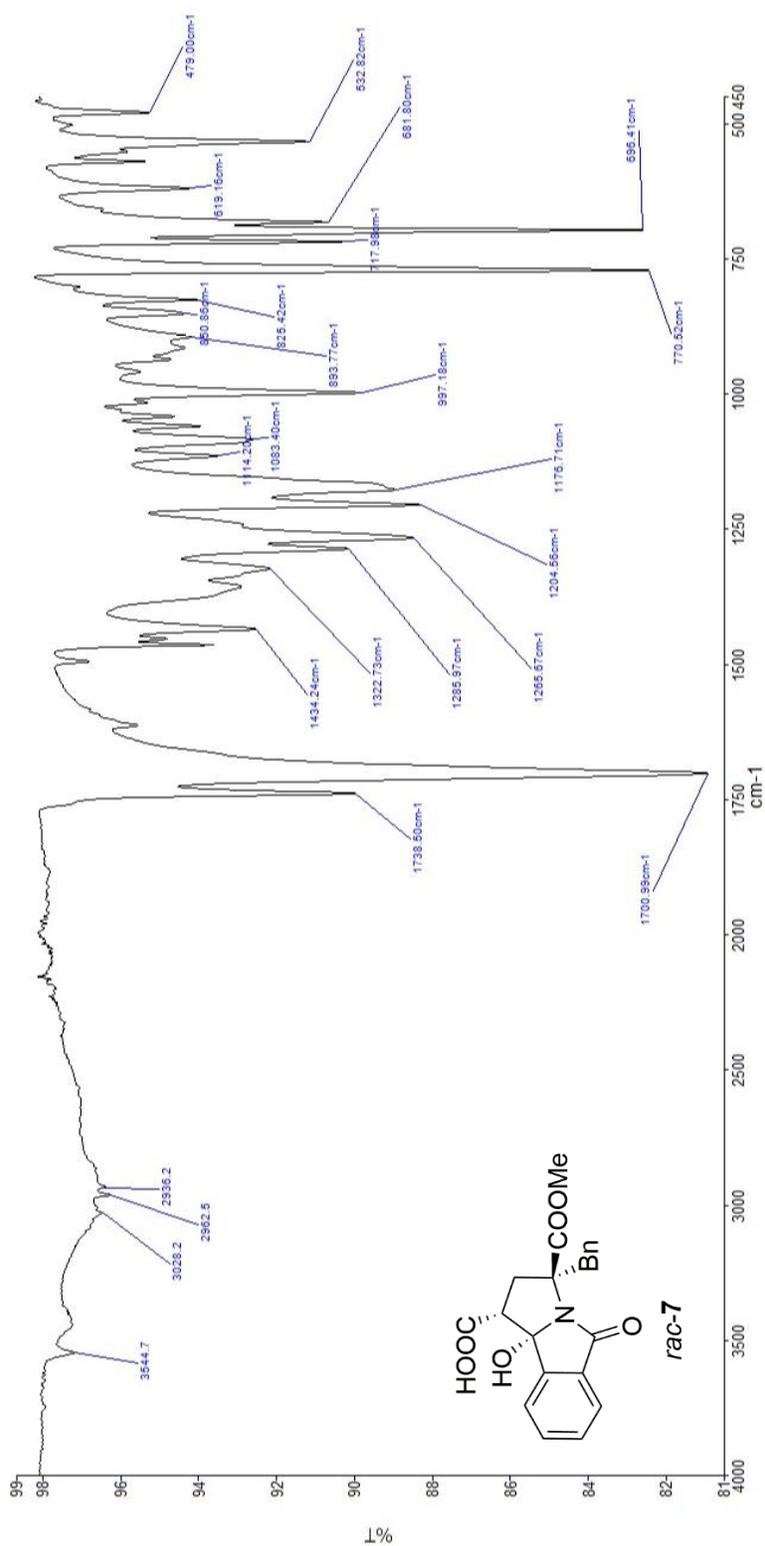
Espectro de IR 3. Compuesto *rac-4*.



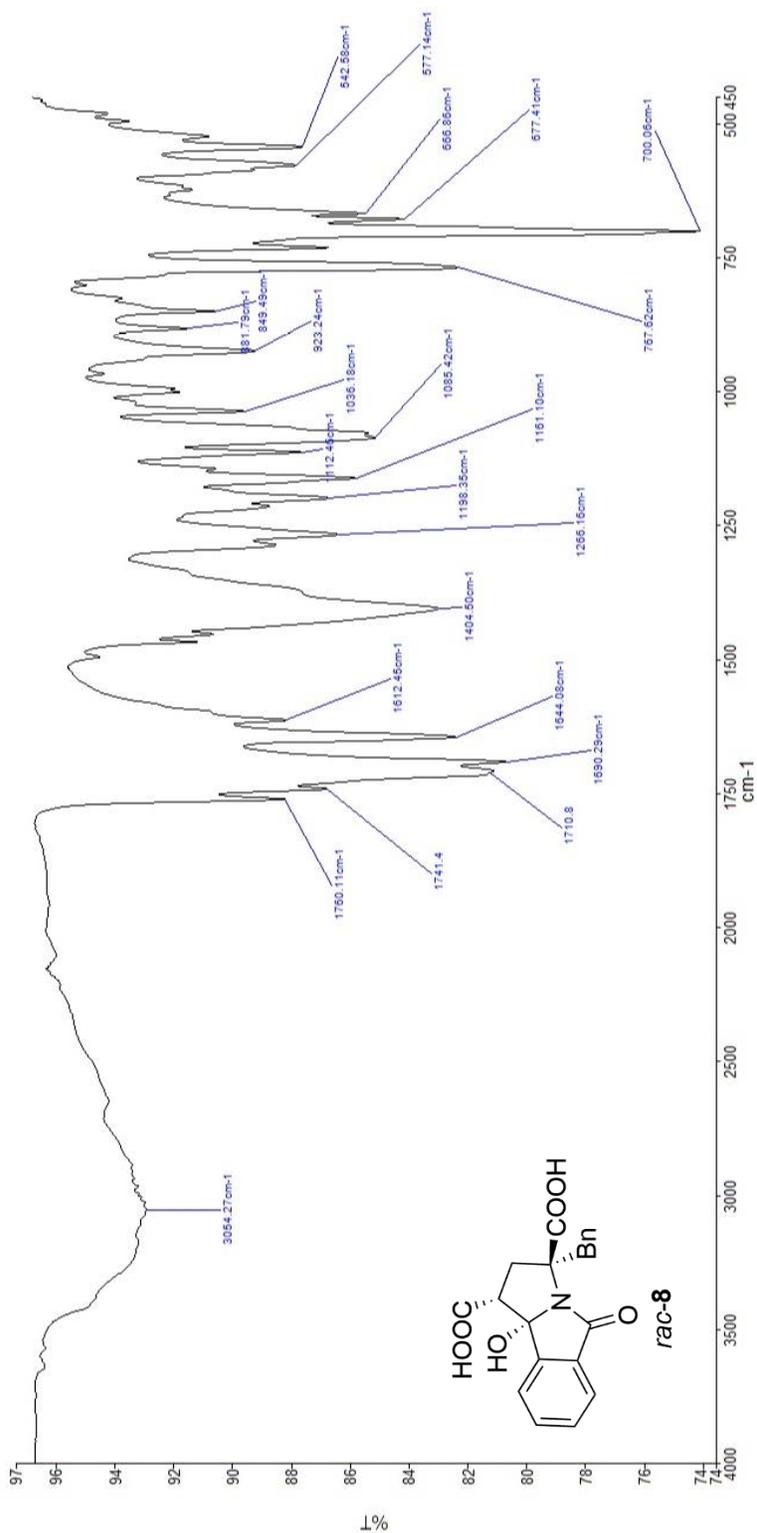
Espectro de IR 4. Compuesto *rac-5a*.



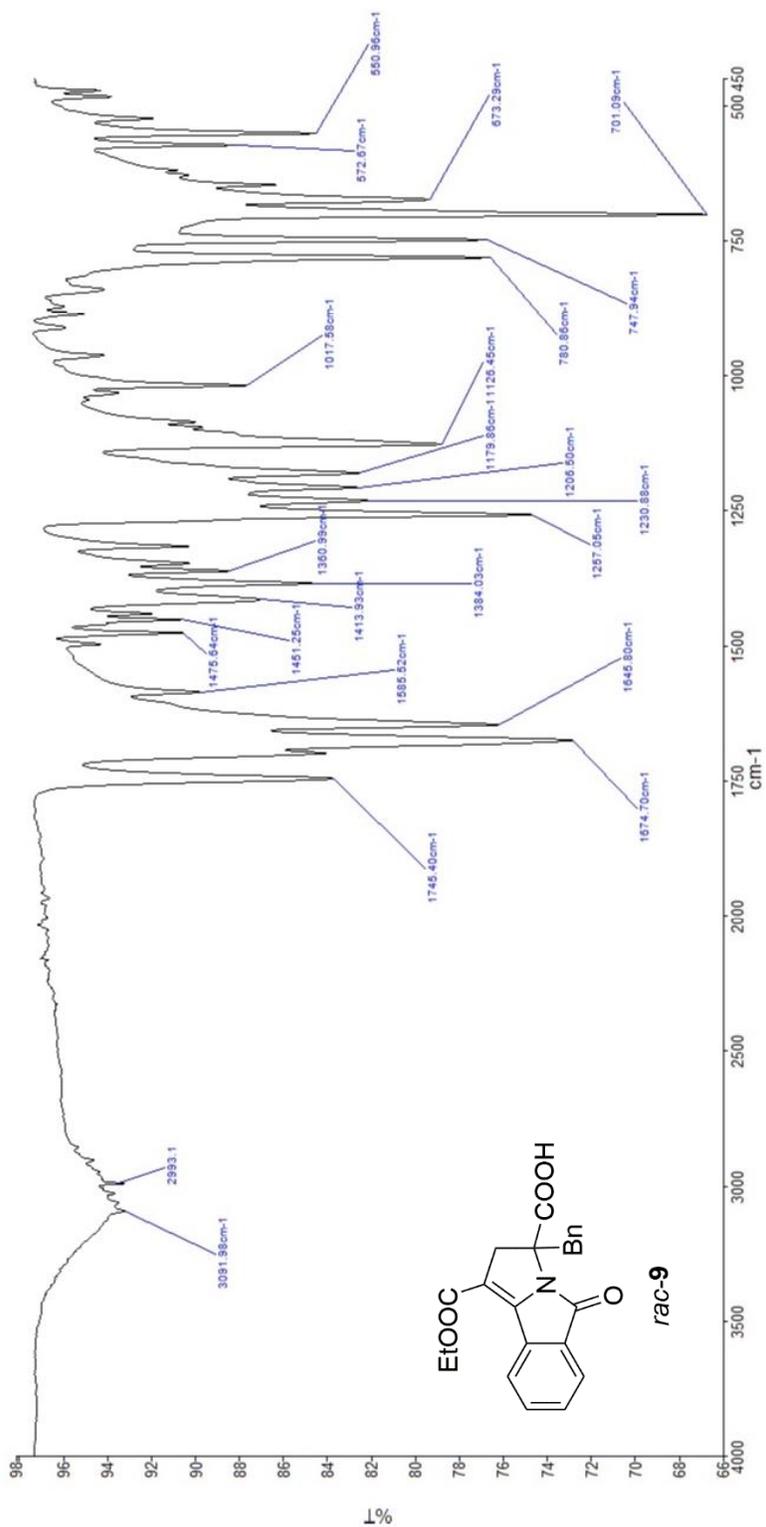
Espectro de IR 5. Compuesto *rac-5b*.



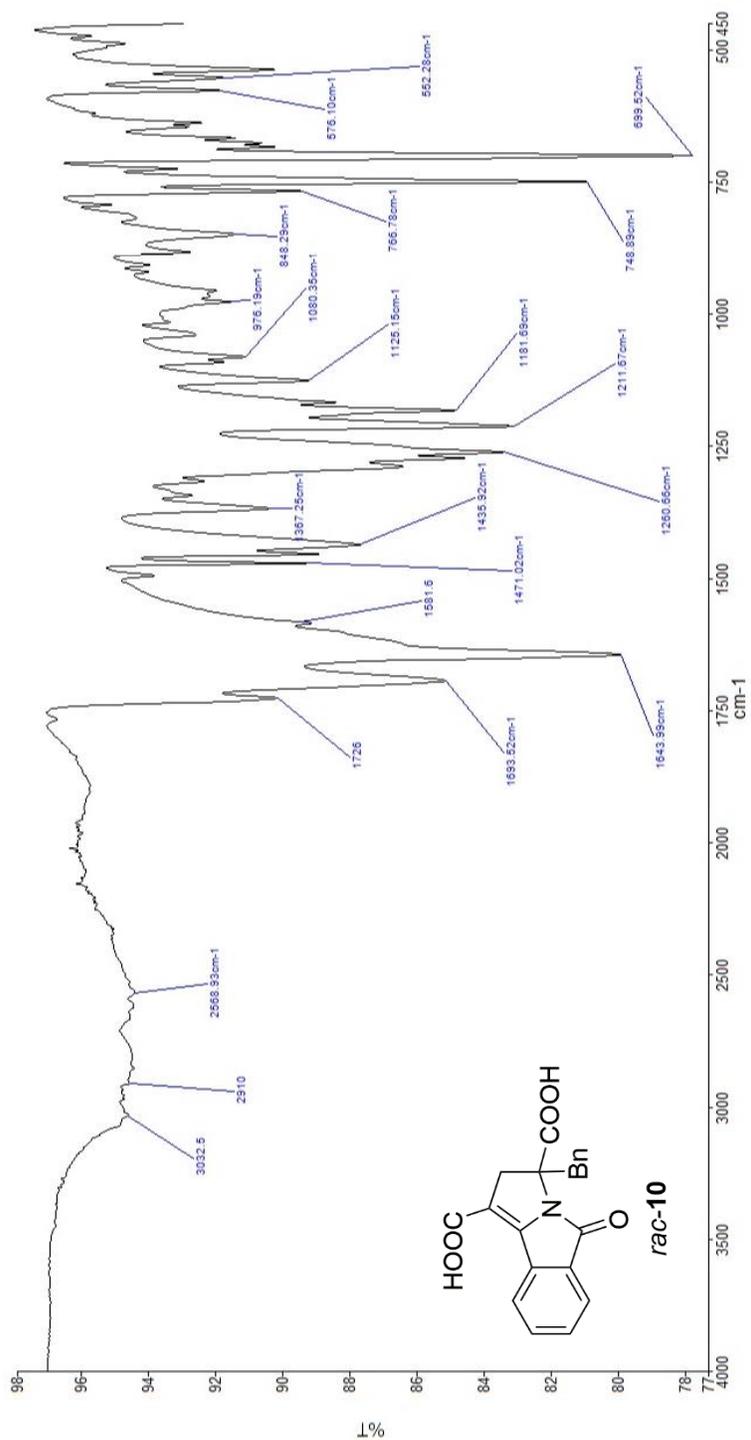
Espectro de IR 6. Compuesto *rac*-7.



Espectro de IR 7. Compuesto *rac-8*.



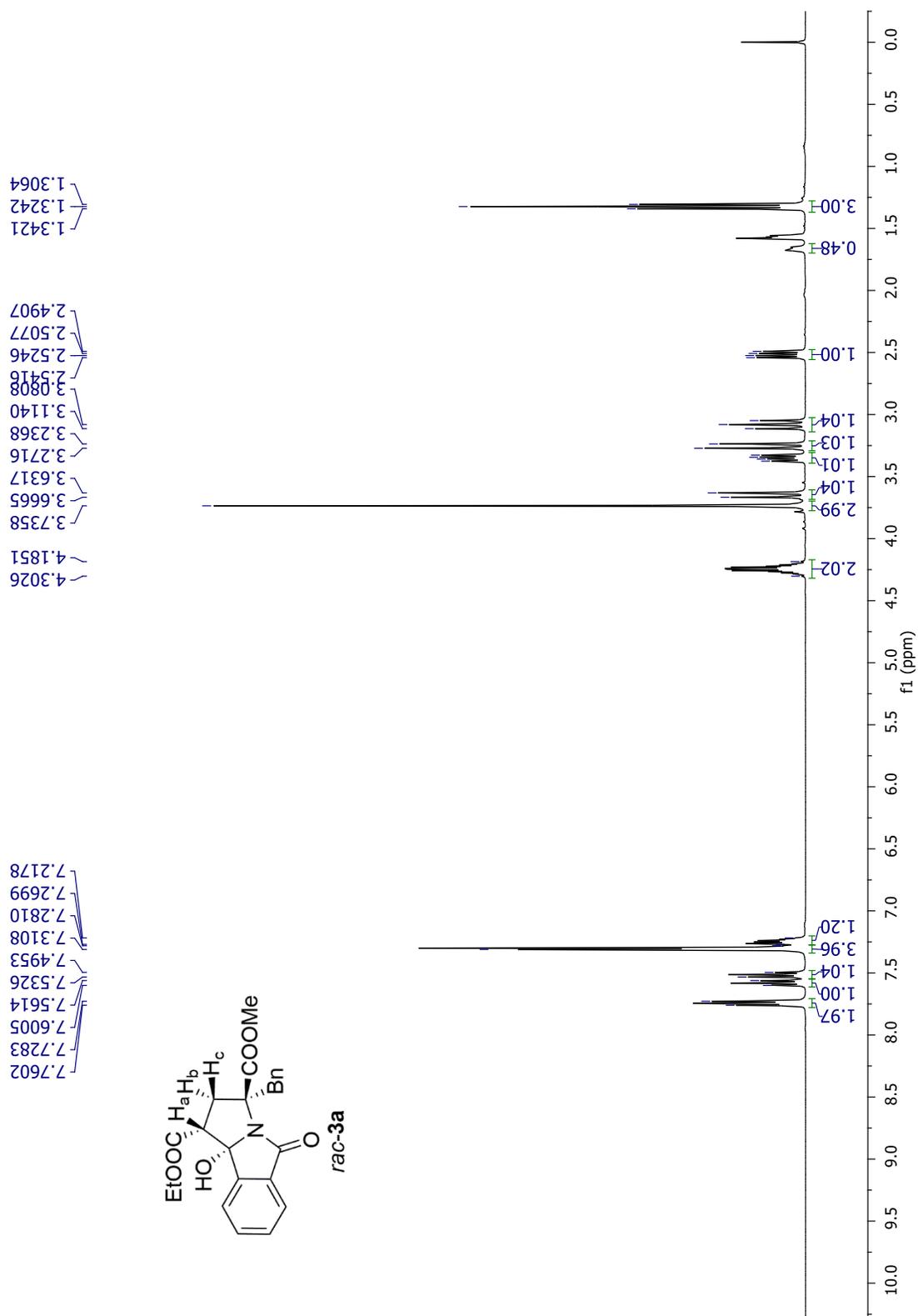
Espectro de IR 8. Compuesto *rac-9*.



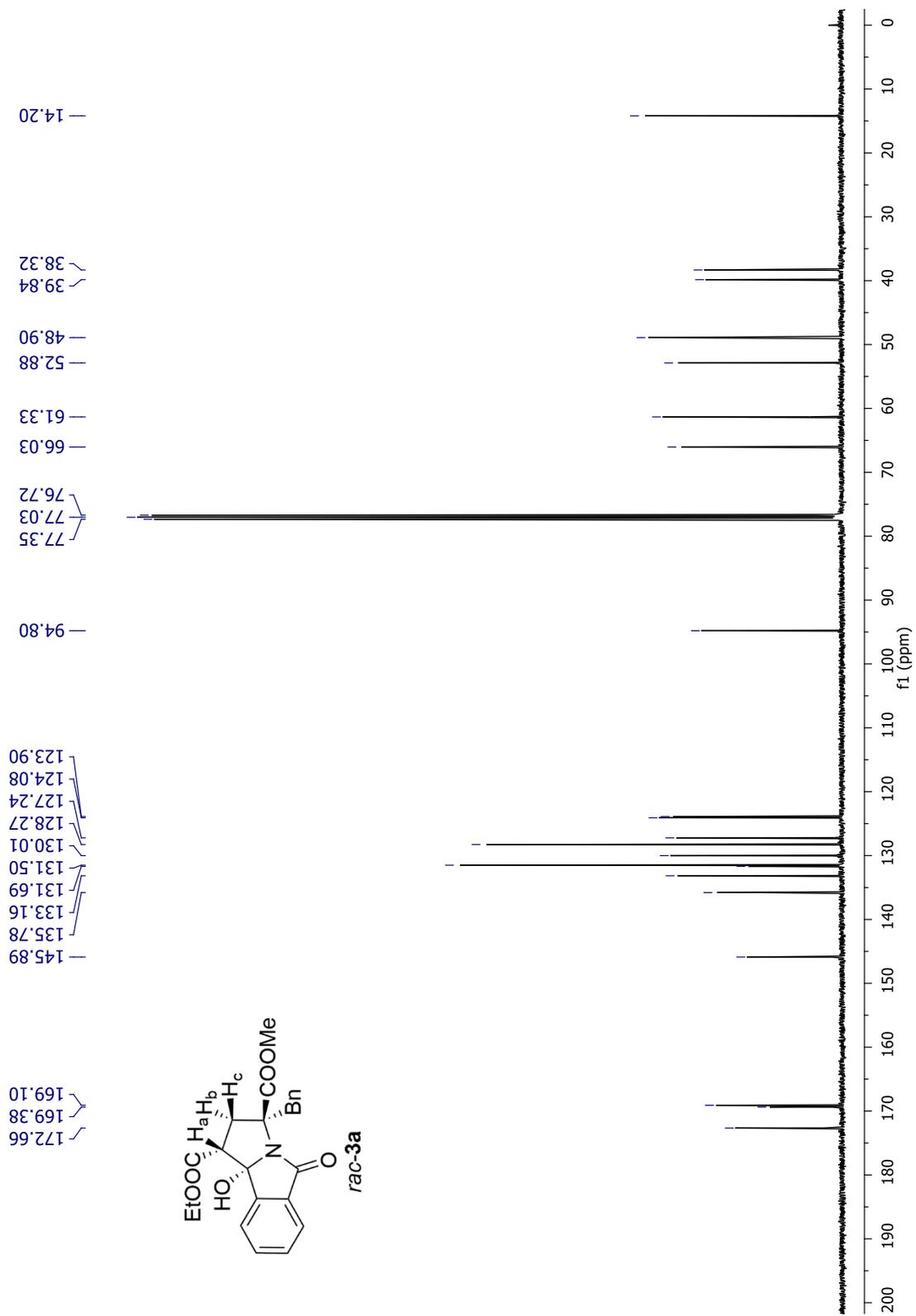
Espectro de IR 9. Compuesto *rac*-10.



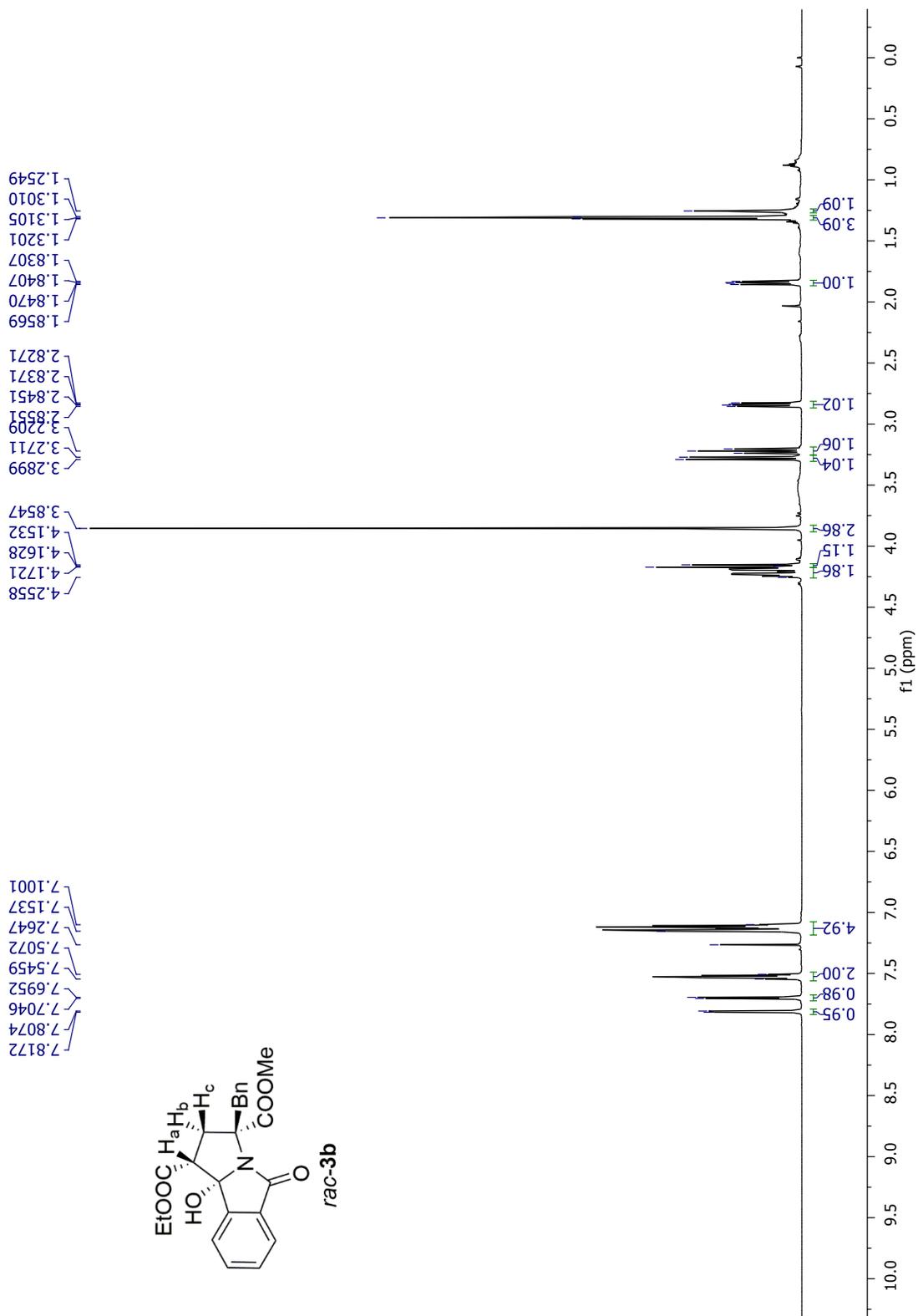
Anexo 2. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C



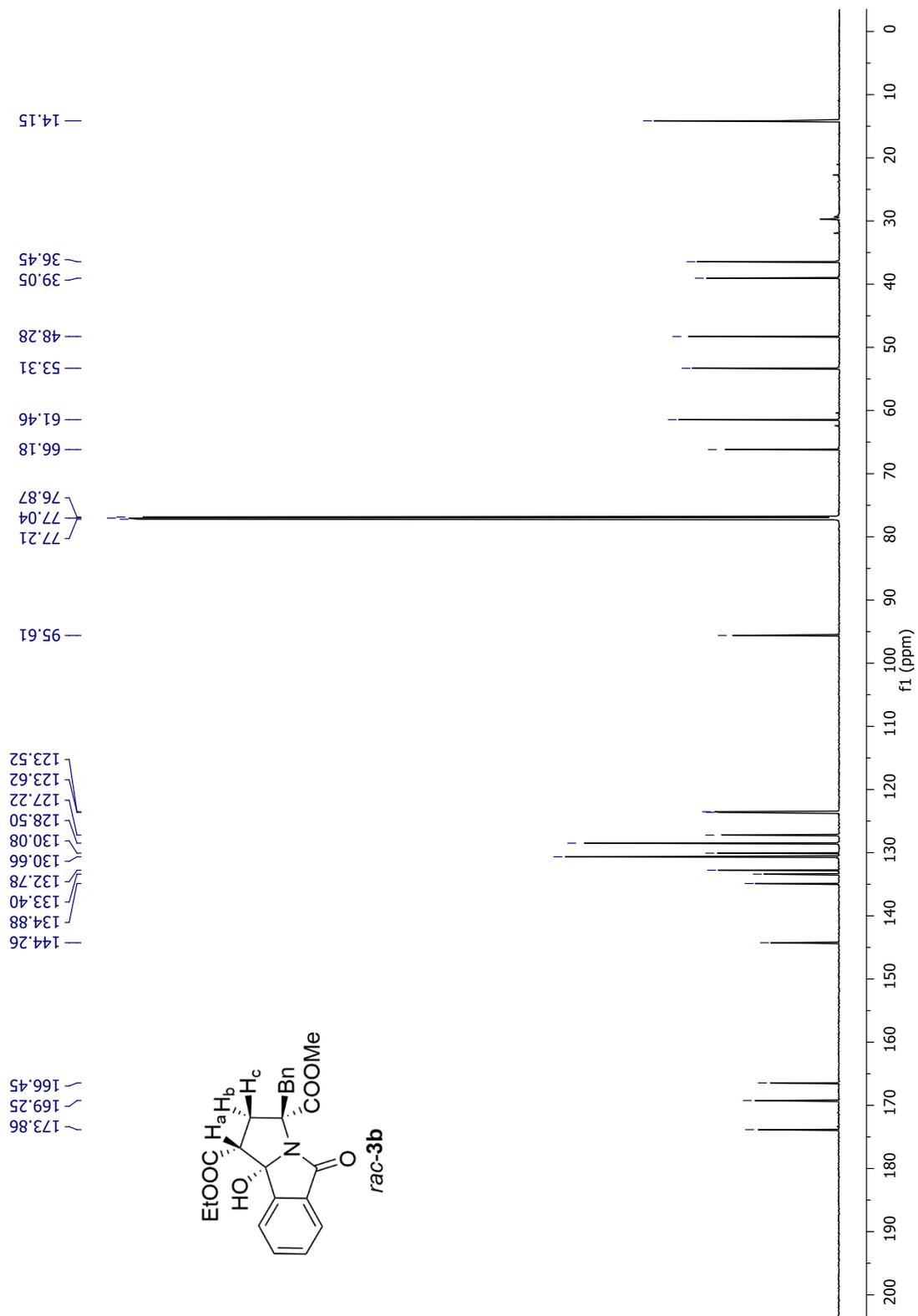
Espectro de RMN 1. RMN ¹H para el compuesto *rac-3a*.



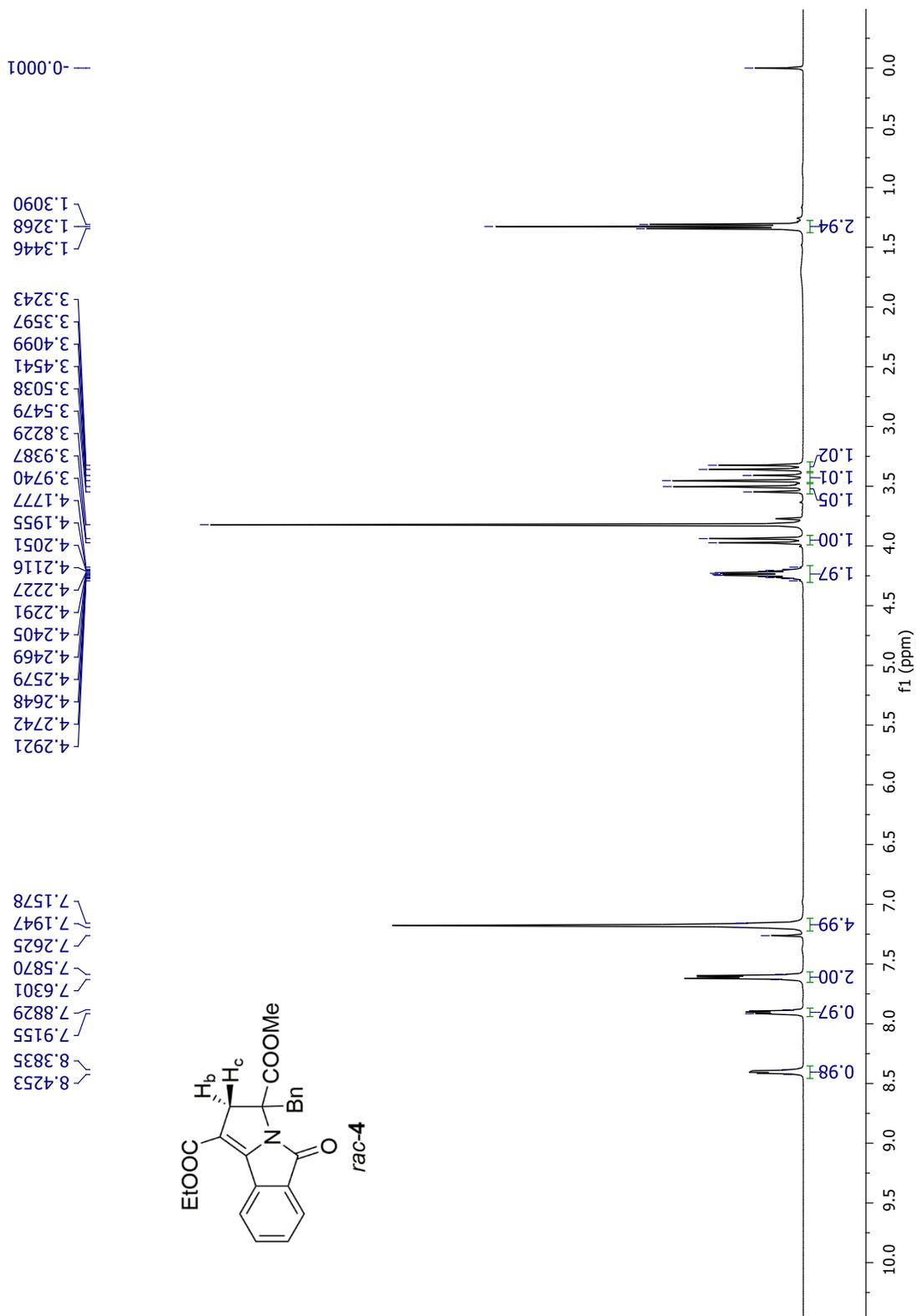
Espectro de RMN 2. RMN ^{13}C para el compuesto *rac-3a*.



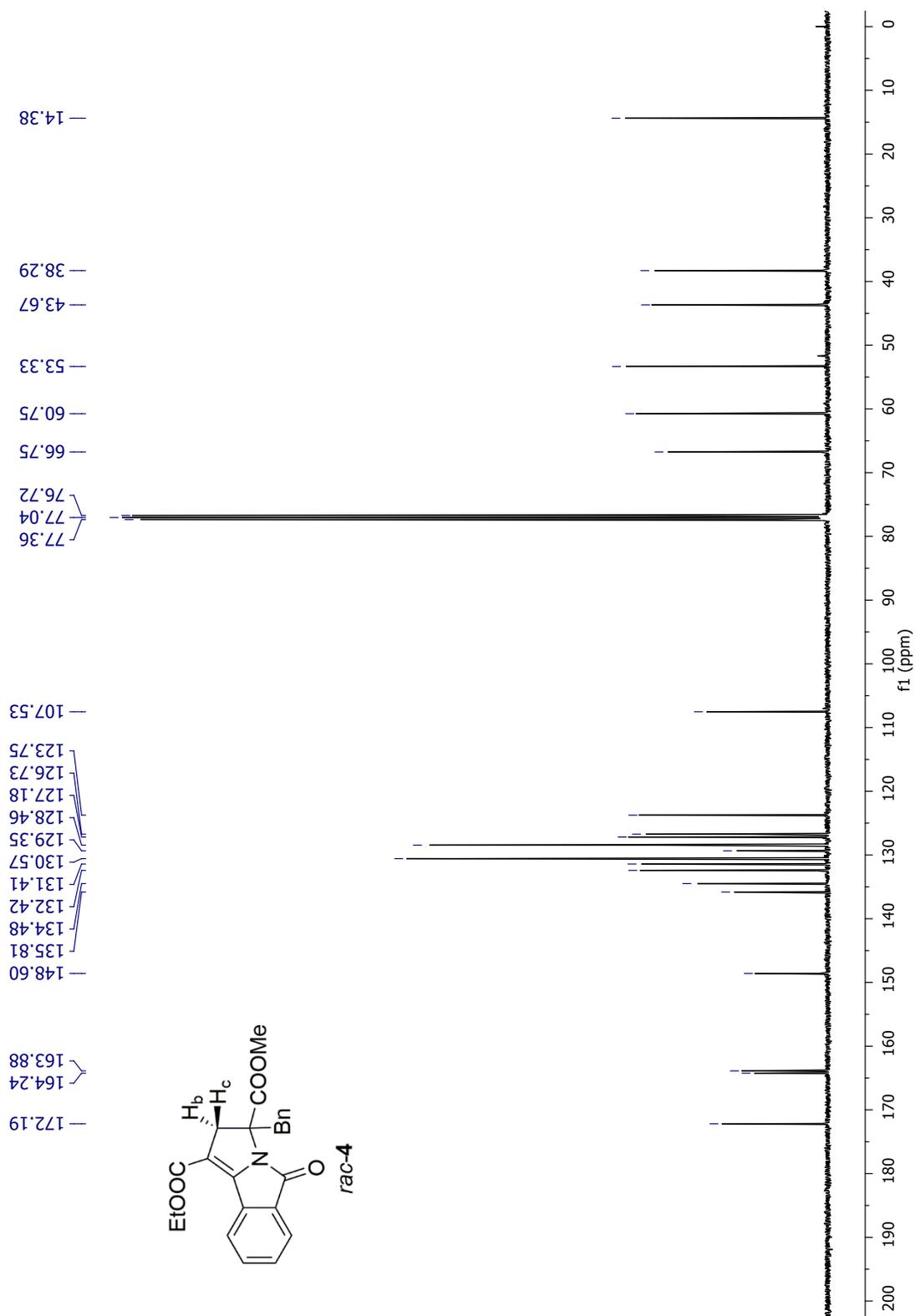
Espectro de RMN 3. RMN 1H para el compuesto *rac-3b*.



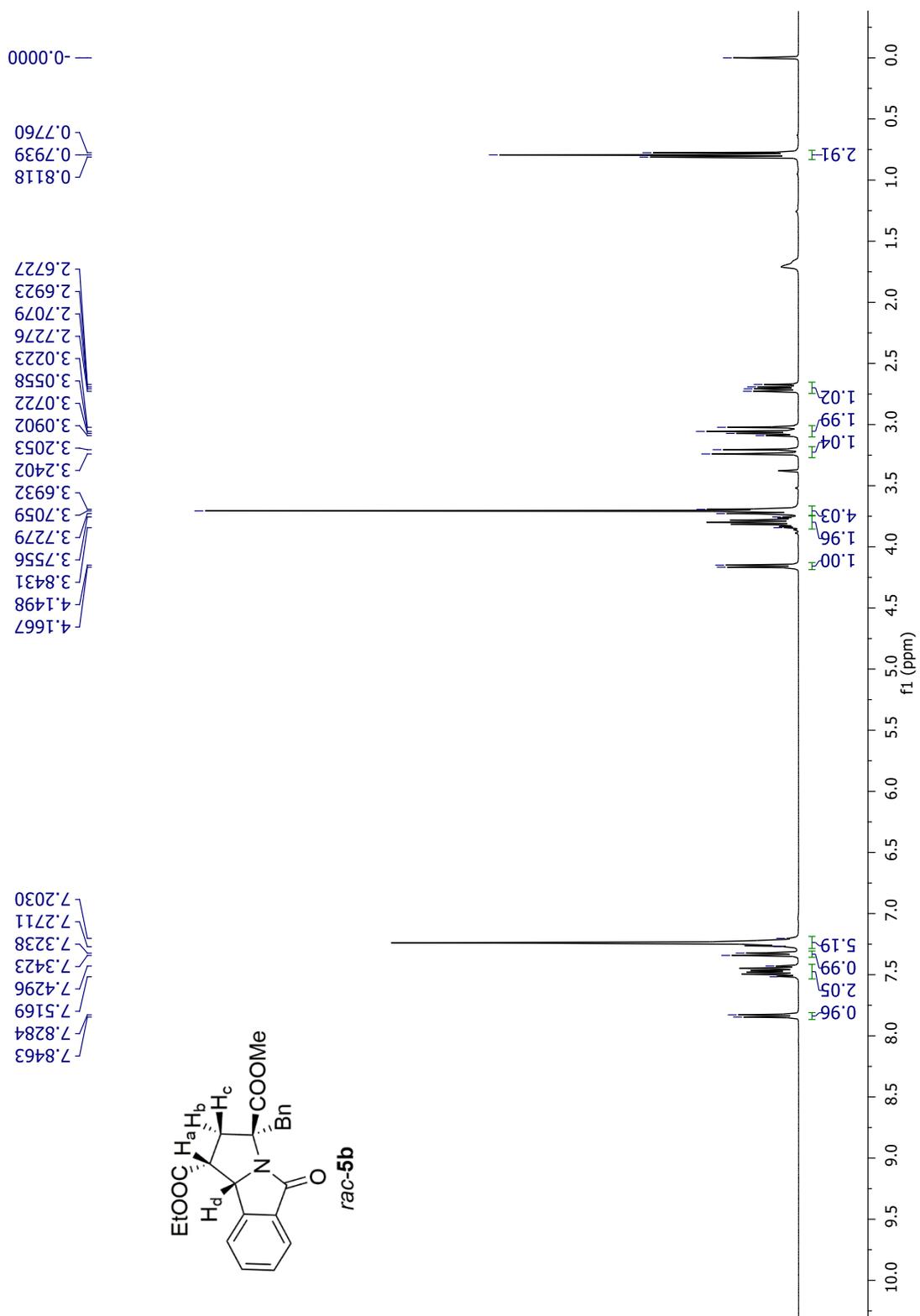
Espectro de RMN 4. RMN ¹³C para el compuesto *rac-3b*.



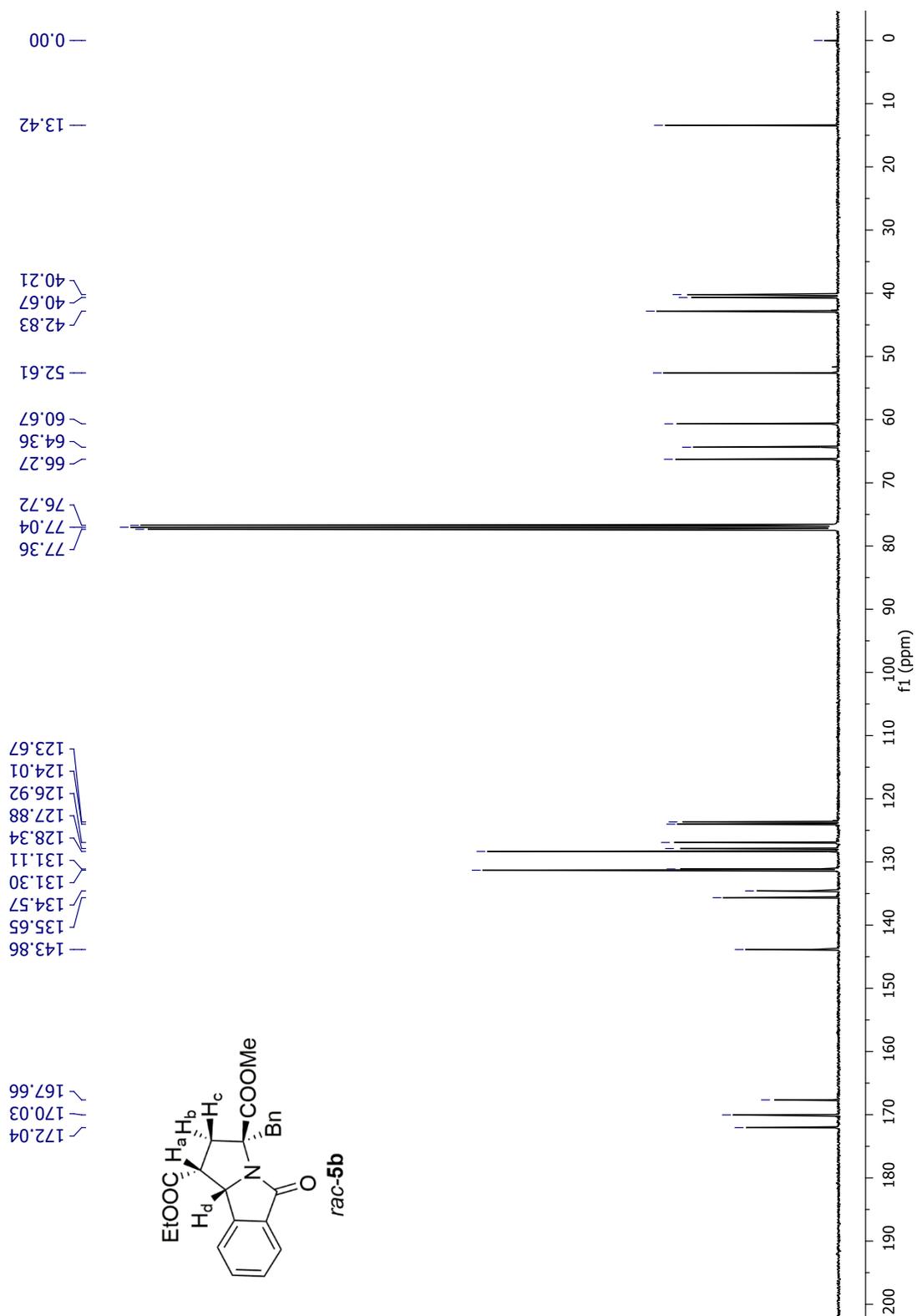
Espectro de RMN 5. RMN ¹H para el compuesto *rac-4*.



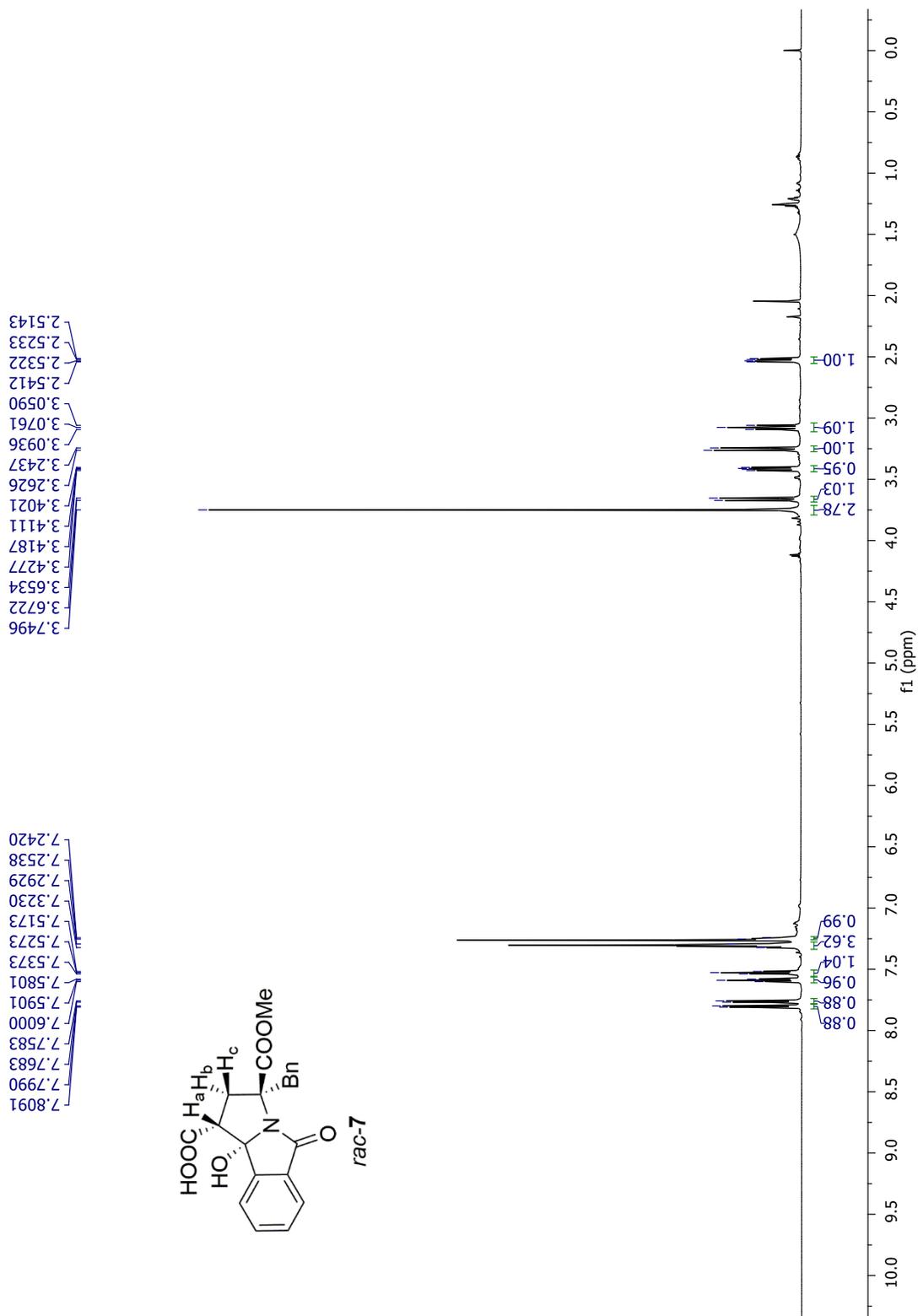
Espectro de RMN 6. RMN ^{13}C para el compuesto *rac-4*.



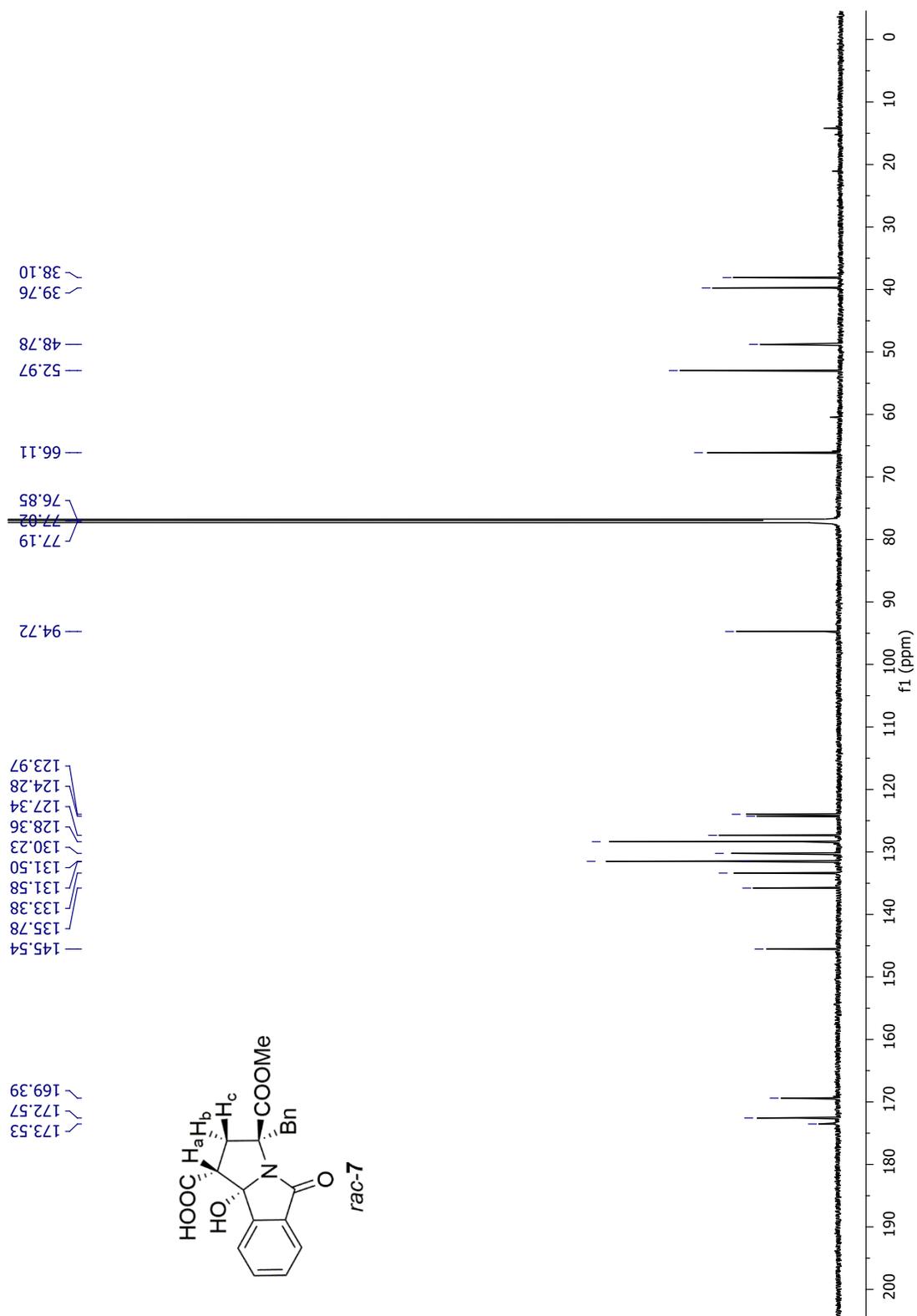
Espectro de RMN 7. RMN ¹H para el compuesto *rac-5b*.



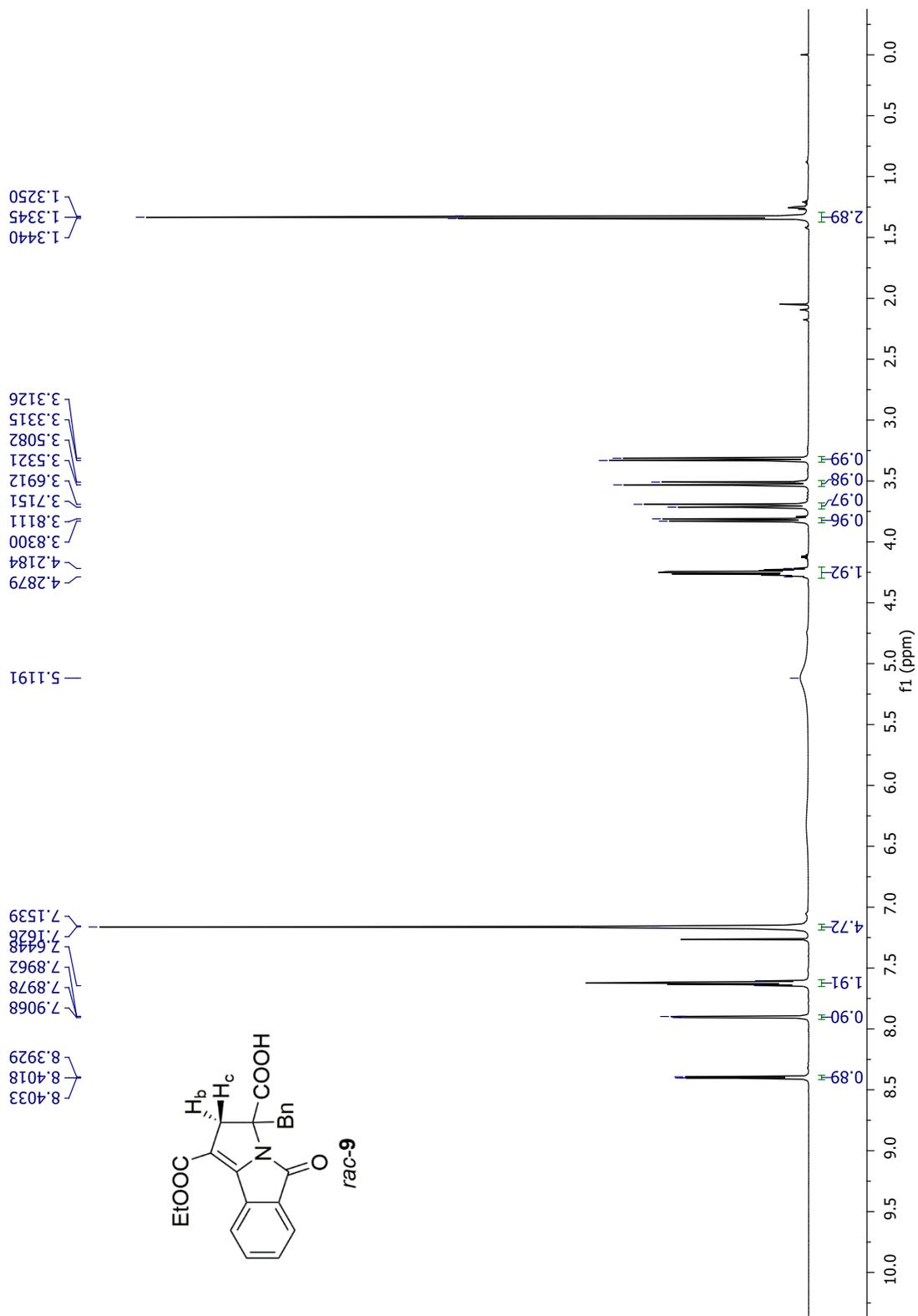
Espectro de RMN 8. RMN ^{13}C para el compuesto *rac-5b*.



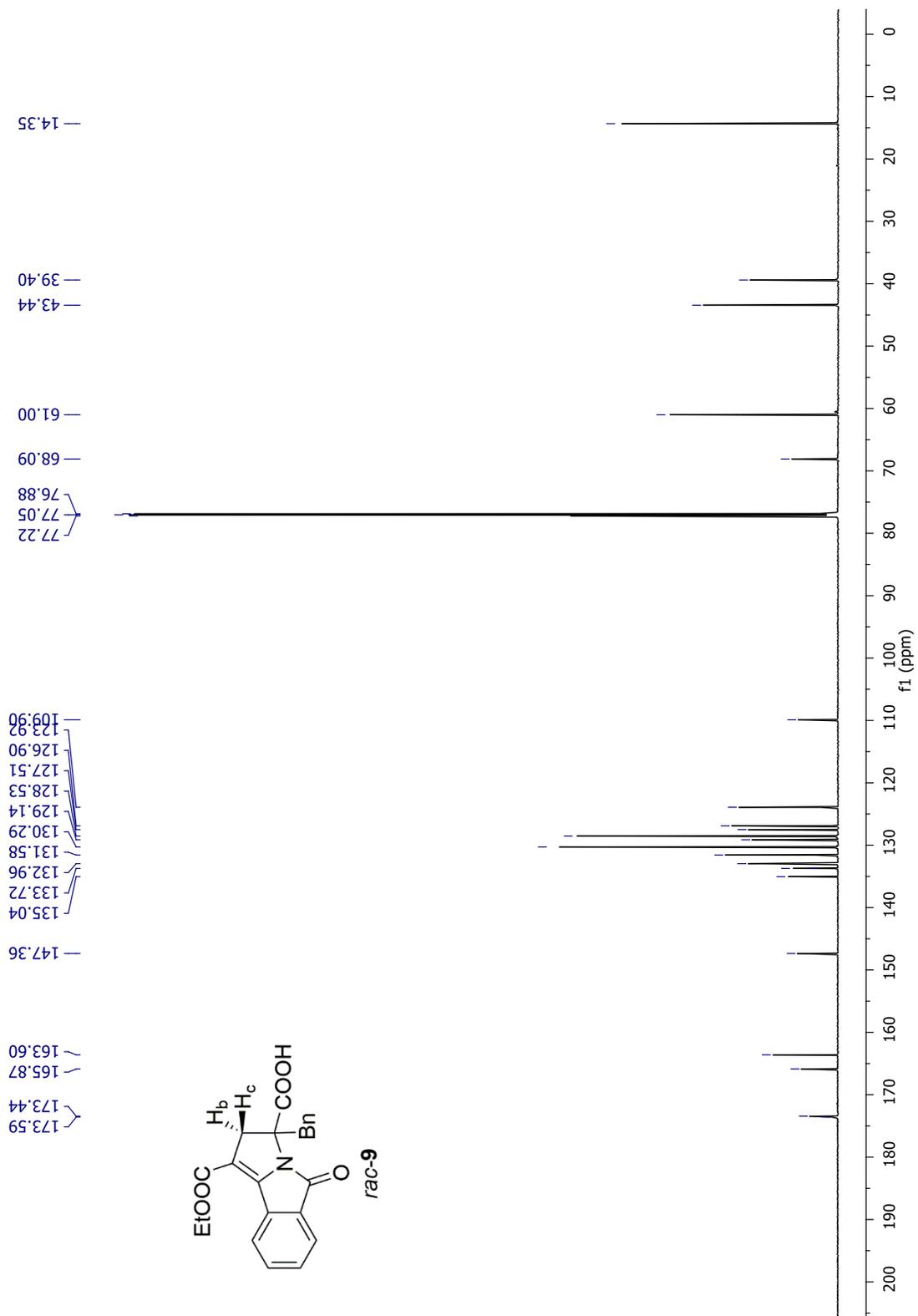
Espectro de RMN 9. RMN 1H para el compuesto *rac-7*.



Espectro de RMN 10. RMN ¹³C para el compuesto *rac-7*.

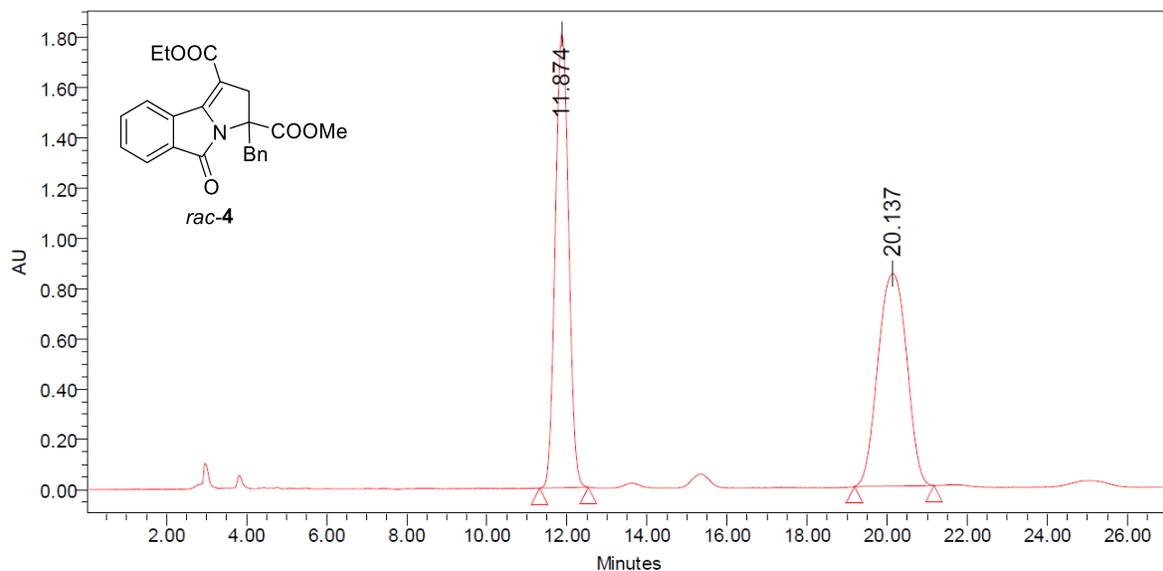


Espectro de RMN 11. RMN 1H para el compuesto *rac-9*.

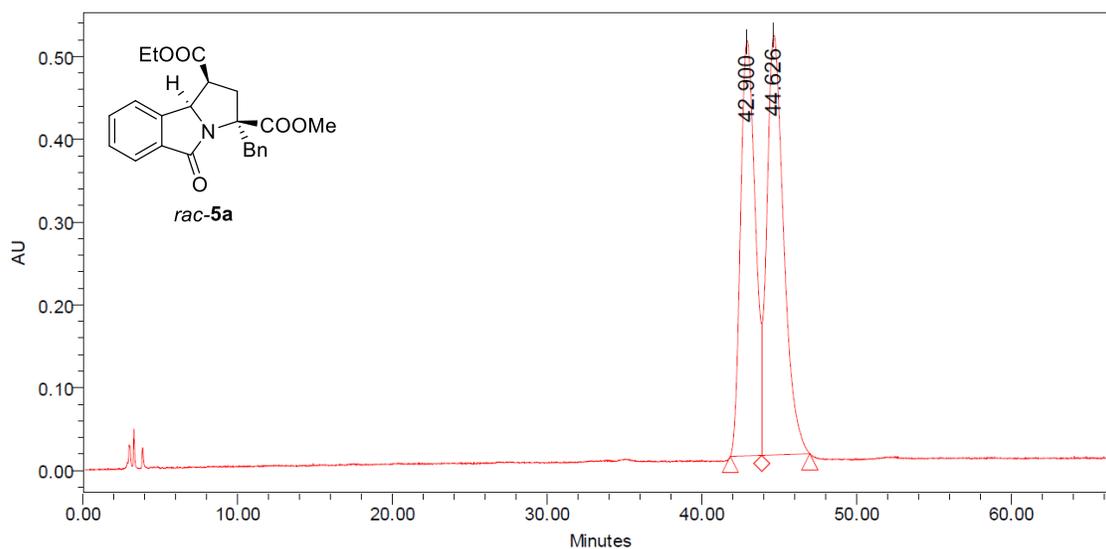


Espectro de RMN 12. RMN ¹³C para el compuesto *rac-9*.

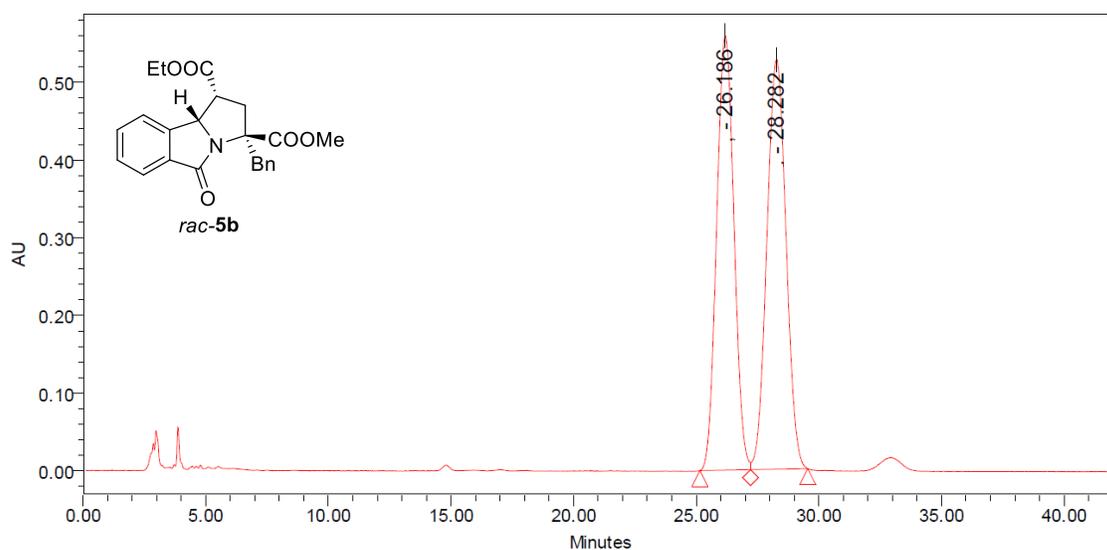
Anexo 3. Cromatogramas de HPLC



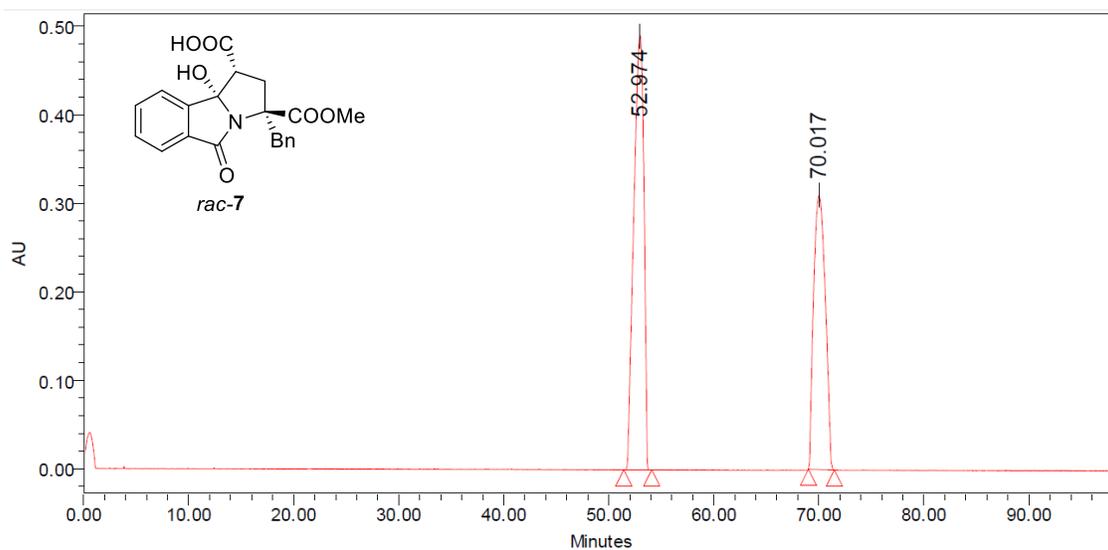
Cromatograma 1. Cromatograma de HPLC para el compuesto *rac-4* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).



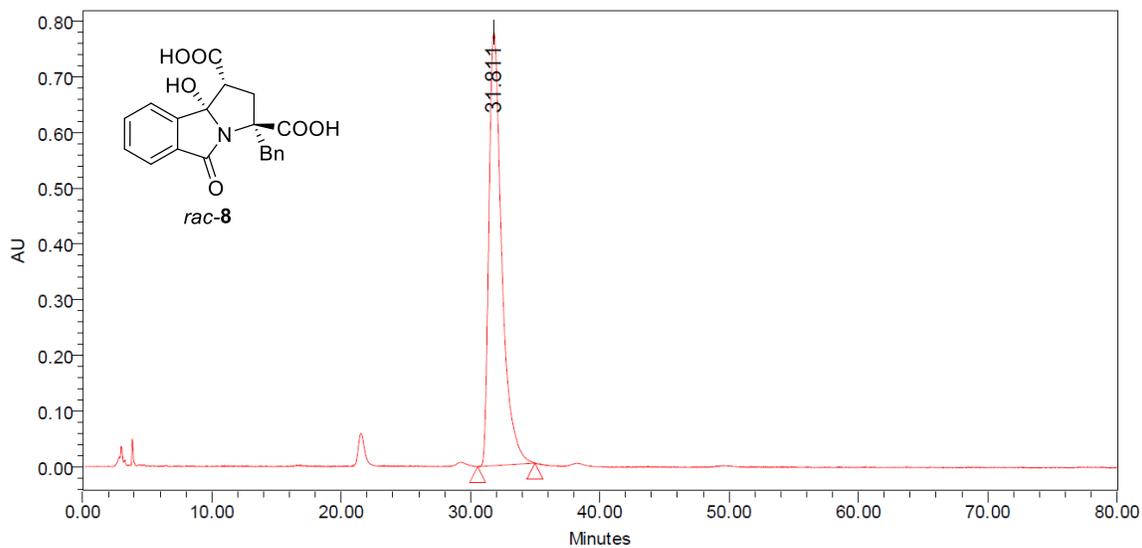
Cromatograma 2. Cromatograma de HPLC para el compuesto *rac-5a* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).



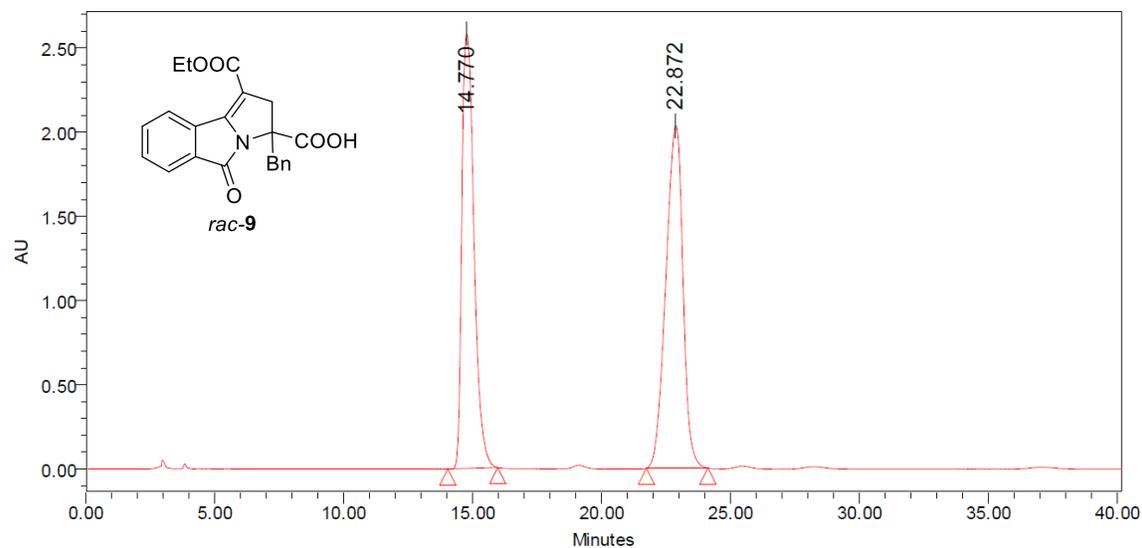
Cromatograma 3. Cromatograma de HPLC para el compuesto *rac-5b* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).



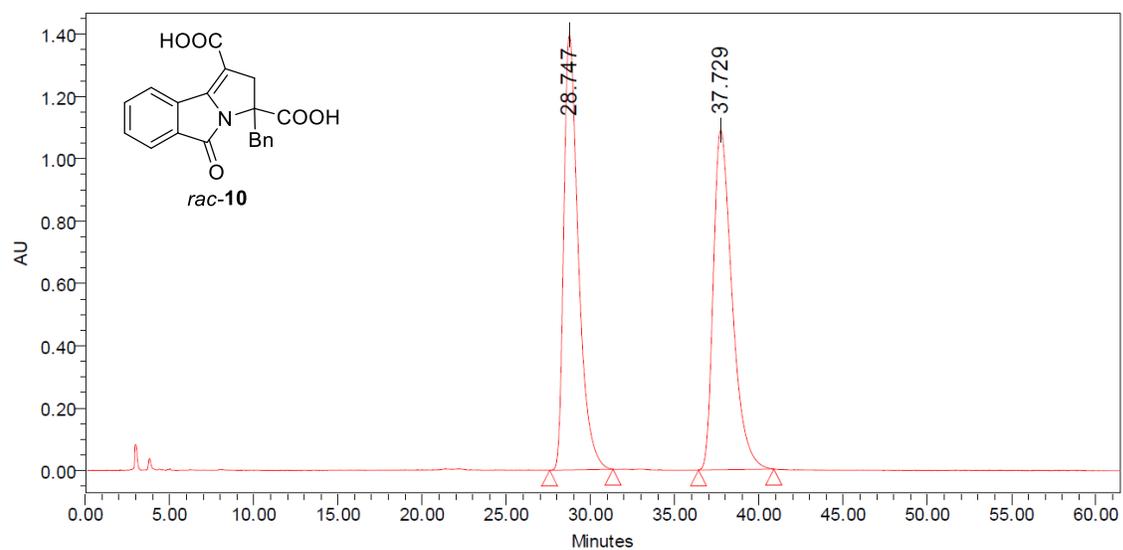
Cromatograma 4. Compuesto *rac-7* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).



Cromatograma 5. Compuesto *rac-8* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).



Cromatograma 6. Compuesto *rac-9* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).



Cromatograma 7. Compuesto *rac-10* (columna Chiralpak AD-H, Hex/*i*-Pro 92:8, 1 mL/min, 30 °C).