



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“SÍNTESIS DE LOS ALCALOIDES NUEVAMINA,  
HERICERINA, CIANOCHILENINA Y EL NÚCLEO  
BASE DE LAS ESTAQUIBOTRINAS A-C”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA:

M. en C. RAÚL ARTURO GÓMEZ PRADO

TUTOR:

Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D.F., MARZO 2015

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México U.N.A.M., bajo la dirección del Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez con el apoyo financiero del proyecto PAPIIT: IN210413 y una beca doctoral con número de registro: 216101.

Parte de este trabajo fue presentado en:

- ✚ **8ª y 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2011 y 2012**
- ✚ **Congreso del Posgrado en Ciencias Químicas QUIMIUNAM 2013 y 2014.**
- ✚ **18<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013 - Marseille, France).**

Como resultado del presente trabajo se publicaron y están en proceso de publicación los siguientes artículos:

- ✚ **Raúl A. Gómez-Prado, Luis D. Miranda, “Concise total synthesis of hericerin natural product”, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 2131-2132.**
- ✚ **Raúl A. Gómez-Prado, Luis D. Miranda, “A short synthesis of nuevamine and cyano-chilenine; cyclization via iminium ion catalyzed by Cu(I)/TBHP or TfOH”, *En preparación.***

## DEDICATORIAS

*A mis padres: Evangelina y Arturo*

*Con todo mi cariño y mi amor, porque hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños,  
por motivarme y darme la mano cuando sentía que todo estaba perdido,  
a ustedes mi infinito agradecimiento.*

*A mis hermanos: Amalia, David y Evita*

*Por esas palabras de aliento y apoyo moral cuando más lo necesité.*

*A Liz*

*Por todo tu amor y apoyo incondicional,  
que me ha inspirado a ser mejor cada día, gracias por estar siempre a mi lado.*

## AGRADECIMIENTOS

- Quiero agradecer de manera muy especial a mi asesor y amigo, el **Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez**, por permitirme ser parte su grupo de investigación, pero principalmente por su amistad y apoyo.
- A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, a todo el personal académico y administrativo del Instituto de Química. En especial a los técnicos académicos: Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Javier Pérez, Luis Velasco, Simón Ortega, Alfredo Toscano y Rocio Patiño.
- Al Posgrado de la Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM. En especial a Josefina Tenopala.
- Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante la realización de este trabajo (216101).
- Agradezco al comité tutelar conformado por los doctores Gustavo Alberto García de la Mora (F.Q., UNAM) y Alejandro Cordero Vargas (I.Q., UNAM) por sus valiosos aportes durante el desarrollo del presente trabajo.
- A cada uno de los miembros de honorable jurado conformado por el Dr. Gustavo Alberto García de la Mora (Presidente), Dr. Jaime Escalante García, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo y la Dra. Susana Porcel García por sus acertadas sugerencias y comentarios.
- A mis colegas y amigos del laboratorio 1-2 y 2-3 del Instituto de Química con los que tuve el privilegio de convivir todo este tiempo.

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Isoindolin-1-onas .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.1 Definición, importancia y algunos aspectos generales .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.2 Algunas metodologías prácticas para construir                 isoindolin-1-onas .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.2.1 Lactamización de bencilaminas .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.2.2 Monorreducción de imidas aromáticas .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.2.3 Amino-carbonilación catalizada por paladio .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.2.4 Ciclación de radicales carbamoilo generados a partir de                         xantatos .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Nuevamina .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1 Breve historia e importancia .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.2 Síntesis de la nuevamina y algunas propuestas para la                 preparación del núcleo isoindolo[1,2-a]isoquinolina .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2.1 Ciclación de ión <i>N</i>-aciliminio a partir de un derivado de                         ftalaimidol .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2.2 Construcción de los anillos “B-C” mediante ciclaciones tipo                         Pharam .....</b>	<b>18</b>
<b>a) Núcleo base por ciclación-reducción en tándem .....</b>	<b>19</b>
<b>b) Ciclación y adición nucleofílica a un intermediario de tipo                         bencino .....</b>	<b>19</b>
<b>c) Doble ciclación mediante reacciones de Parham .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2.3 Oxidación aerobia de imida, metanólisis y formación de los                         anillos “B-C” .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2.4 Ciclación intramolecular de imida catalizada por ácidos de                         Brönsted-Lowry .....</b>	<b>22</b>

2.2.2.5	<b>Conversión de oxazolidindiona a isoindoloisoquinolina catalizada por ácidos de Lewis o Brønsted-Lowry .....</b>	<b>23</b>
2.3	<b>Chilenina .....</b>	<b>24</b>
2.3.1	<b>Breve historia e importancia .....</b>	<b>24</b>
2.3.2	<b>Algunas síntesis completas y formales de la chilenina .....</b>	<b>25</b>
2.3.2.1	<b>Síntesis de la chilenina a partir de la deshidrolennoxamina ....</b>	<b>25</b>
a)	<b>Ciclación radicalaria y reacción de Pummerer .....</b>	<b>27</b>
b)	<b>Síntesis vía expansión de anillo isoindoloisoquinolina ..</b>	<b>27</b>
c)	<b>Síntesis por formación de enamida benzazepínica y reacción de Heck .....</b>	<b>28</b>
2.3.2.2	<b>Síntesis biomimética .....</b>	<b>29</b>
2.3.2.3	<b>Síntesis corta por reacciones en secuencia de tipo Friedel-Crafts .....</b>	<b>30</b>
2.3.2.4	<b>Síntesis por oxidación aerobia-metanólisis-adición y cierre del anillo benzazepinona .....</b>	<b>31</b>
2.4	<b>Hericerina .....</b>	<b>32</b>
2.4.1	<b>Breve historia e importancia .....</b>	<b>32</b>
2.4.2	<b>Síntesis y revisión estructural de la hericerina .....</b>	<b>33</b>
2.5	<b>Estaquibotrinas A, B y C .....</b>	<b>35</b>
2.5.1	<b>Breve historia, importancia y aspectos generales .....</b>	<b>35</b>
2.5.2	<b>Síntesis y aproximación al núcleo base de las estaquibotrinas .....</b>	<b>36</b>
2.5.2.1	<b>Síntesis del núcleo base mediante una reacción de tipo Mannich y epoxidación-apertura .....</b>	<b>36</b>
2.5.2.2	<b>Síntesis de la deshidro-estaquibotrina C .....</b>	<b>37</b>
2.5.2.3	<b>Síntesis y determinación de configuración absoluta de la estaquibotrina C .....</b>	<b>38</b>
3.	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>40</b>
4.	<b>SÍNTESIS DE LA NUEVAMINA Y CIANOCHILENINA .....</b>	<b>41</b>
4.1	<b>Análisis Retrosintético .....</b>	<b>41</b>
4.2	<b>Objetivos .....</b>	<b>42</b>
4.3	<b>Resultados y Discusión .....</b>	<b>43</b>
4.4	<b>Conclusiones .....</b>	<b>67</b>

<b>5. UNA SÍNTESIS CORTA DE LA HERICERINA .....</b>	<b>69</b>
<b>5.1 Análisis Retrosintético .....</b>	<b>69</b>
<b>5.2 Objetivos .....</b>	<b>69</b>
<b>5.3 Resultados y Discusión .....</b>	<b>70</b>
<b>5.4 Conclusiones .....</b>	<b>74</b>
<b>6. SÍNTESIS DEL NÚCLEO BASE DE LA ESTAQUIBOTRINAS A-C .....</b>	<b>75</b>
<b>6.1 Análisis Retrosintético .....</b>	<b>75</b>
<b>6.2 Objetivos .....</b>	<b>76</b>
<b>6.3 Resultados y Discusión .....</b>	<b>76</b>
<b>6.4 Conclusiones .....</b>	<b>89</b>
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>91</b>
<b>7.1 Aspectos Generales .....</b>	<b>91</b>
<b>7.2 Procedimientos Experimentales y Caracterización .....</b>	<b>92</b>
<b>7.3 Datos Cristalográficos .....</b>	<b>122</b>
<b>8. ANEXO .....</b>	<b>127</b>

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>1,2-DCE</b>	1,2-Dicloroetano
<b>Å</b>	Amstrongs
<b>AcOH</b>	Ácido Acético
<b>atm</b>	Atmósfera
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>BnBr</b>	Bromuro de Bencilo
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
<b>DLP</b>	Peróxido de dilauroilo
<b>DMAP</b>	4-Dimetilaminopiridina
<b>DMD</b>	Dimetildioxirano
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>EDCI</b>	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<b>GP</b>	Grupo protector
<b>Hz</b>	Hertz
<b>KHMDS</b>	Hexametildisilazuro de potasio
<b>LiHMDS</b>	Hexametildisilazuro de litio
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
<b>M.M.</b>	Malla molecular
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MOM</b>	Grupo protector metoximetilo
<b>MOMCI</b>	Clorometil metil éter
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -Butil-litio
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>p.f.</b>	Punto de fusión
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retención
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b><i>t</i>-BuOH</b>	<i>ter</i> -Butanol
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente



<b>TBHP</b>	Hidroperóxido de <i>ter</i> -butilo
<b>TBS</b>	Grupo protector <i>ter</i> -butil dimetilsilano
<b>TBSCI</b>	Cloruro de <i>ter</i> -butil dimetilsilano
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>TFAA</b>	Anhídrido trifluoroacético
<b>TfOH</b>	Ácido trifluorometansulfónico
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina
<b>TMS</b>	Trimetilsilano
<b>TMSCN</b>	Cianuro de trimetilsilano
<b>TsCl</b>	Cloruro de <i>para</i> -toluensulfonilo
<b>TsCN</b>	Cianuro de <i>para</i> -toluensulfonilo
<b>TsOH</b>	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico

## RESUMEN

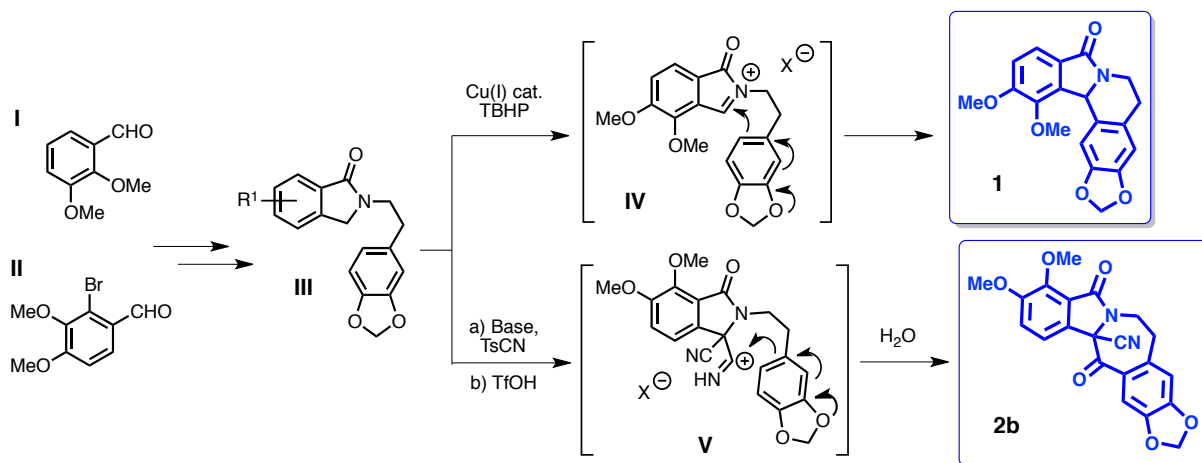
En el presente trabajo se describe la síntesis de los alcaloides nuevamina **1**, cianochilenina **2b** (análogo de la chilénina **2a**), hericerina **3** y el núcleo principal de las estaquibotrininas A-C a partir de benzaldehídos comerciales.

Los compuestos **1** y **2b** fueron preparados en solo cuatro pasos a partir de 2,3-dimetoxibenzaldehído **I** y 2-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehído **II**, respectivamente. La síntesis de estos compuestos comprende la preparación de la isoindolinona *N*-sustituida **III** mediante dos métodos: una ciclación radical-oxidativa seguida de una *N*-alquilación o mediante una amino-carbonilación catalizada con paladio. De esta manera, el paso clave para la síntesis de la nuevamina **1** comprende la ciclación del ión iminio **IV** catalizada por Cu(I)/TBHP. Es importante notar que durante este trabajo se obtuvieron algunas observaciones interesantes en el mecanismo para la activación de enlaces Csp<sup>3</sup>-H catalizada por la mezcla Cu/TBHP. En lo que respecta a la cianochilenina **2b**, esta se sintetizó mediante una reacción de tipo Houben-Hoesch mediante la activación de un grupo nitrilo vía ión iminio **V** catalizada con TfOH. Se llevaron a cabo varios intentos para conseguir la transformación del grupo ciano a un grupo hidroxilo (chilenina), sin éxito (Esquema A).

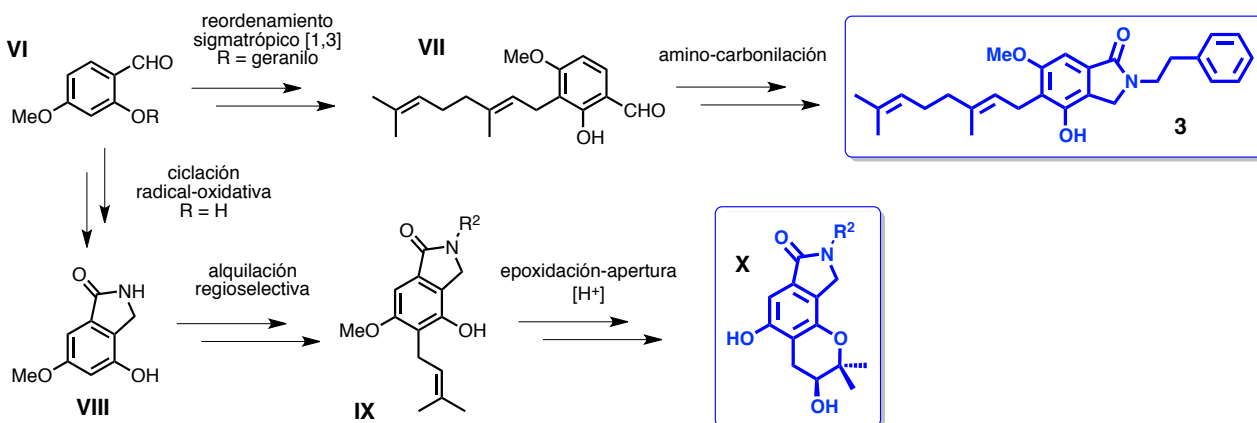
Por su parte, el producto natural **3** se preparó a partir del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **VI** en cuatro pasos, con un rendimiento global del 34%. La síntesis incluye la alquilación del fenol seguido de una reacción de reordenamiento sigmatrópico [1,3] (**VII**) para instalar el grupo geranilo. Después, se llevó a cabo la aminación reductiva del aldehído con fenetilamina para preparar la amina secundaria, sobre la cual se llevó a cabo el cierre de anillo de la isoindolinona, vía amino-carbonilación catalizada con paladio, para de esta manera generar el producto natural hericerina **3**.

Finalmente, el núcleo base **X** de las estaquibotrininas A-C fue sintetizado a partir del aldehído **VI**, mediante una secuencia de reacciones que incluyen una reacción radical-oxidativa para obtener el intermediario clave fenol-isoindolinona **VIII** y una reacción de epoxidación-apertura de anillo del intermediario prenilado **IX**, el cual había sido preparado por una alquilación regioselectiva del compuesto **VIII**. Con esta propuesta sintética, se pueden preparar análogos de las estaquibotrininas variando el sustituyente *N*-alquílico, evitando protocolos de protección/desprotección que se requieren con otras metodologías hasta ahora descritas (Esquema A).

nuevamina (1) y ciano-chilenina (2)



hericerina (3) y núcleo base (X) de las estaquibotrinas A-C



**Esquema A.** Rutas generales para la síntesis de la nuevamina **1**, cianochilenina **2b**, hericerina **3** y núcleo base **X** de las estaquibotrinas A-C

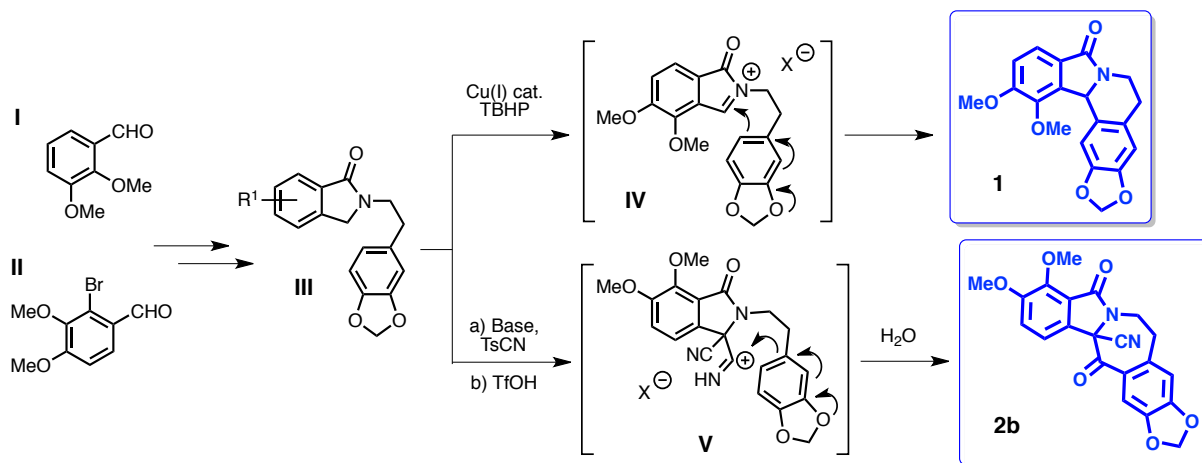
## ABSTRACT

In the present work, the syntheses of alkaloids nuevamine **1**, cyano-chilenine **2b** (analog of chilenine **2a**), hericerin **3** and the main core of stachybotrins A-C (**4a-c**), from commercially available benzaldehydes are described (Scheme A).

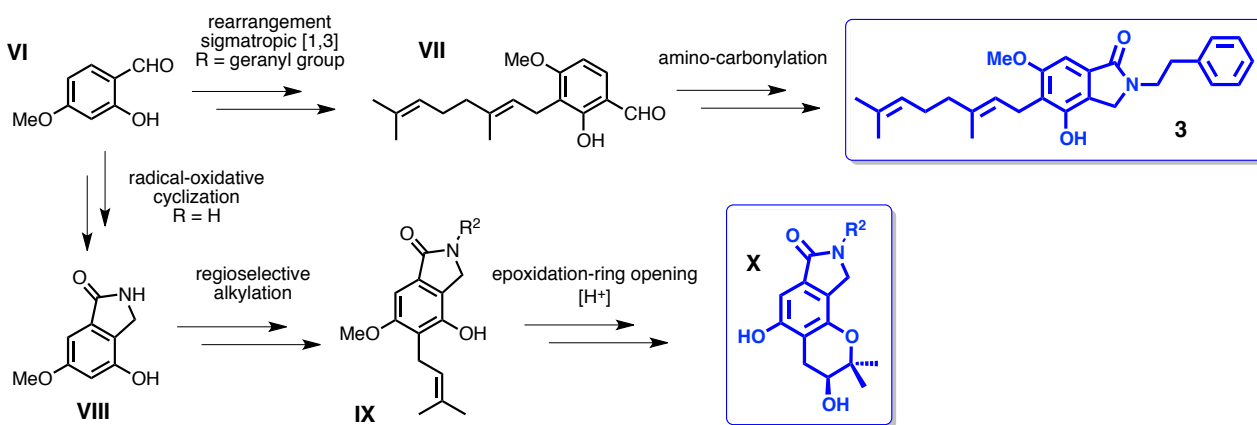
Compounds **1** and **2b** were prepared in four steps from 2,3-dimethoxybenzaldehyde **I** and 2-bromo-3,4-dimethoxy-benzaldehyde **II**, respectively. The synthesis involves the preparation of *N*-substituted isoindolinone **III** using two methods: an oxidative radical cyclization, followed by a *N*-alkylation, or by a palladium catalyzed amino-carbonylation. Thus, the key step for the synthesis of nuevamine **1** comprises an intramolecular cyclization of the iminium ion **IV** catalyzed by Cu(I)/TBHP. It is worth noting that during this work some interesting mechanistic insights were obtained for the activation of the Csp<sup>3</sup>-H bonds in the reaction catalyzed by Cu/TBHP. The cyano-chilenine **2b** was prepared using a Houben-Hoesch reaction type by a TfOH-catalyzed activation of the nitrile group via an iminium ion **V**. Several experiments were carried out to transform the cyano group into an hydroxyl group (chilenine), without any success. Meanwhile, the natural product **3** was prepared from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**VI**) in four steps in 34% overall yield. The synthesis involves the alkylation of the phenol, followed by a [1,3] sigmatropic rearrangement to install the geranyl group. Then the reductive amination of the aldehyde with phenethylamine carried out to lead the secondary amine, on which the ring closure of the isoindolone ring via a Pd-catalyzed aminocarbonylation was accomplished to deliver the natural product hericerin.

Finally, the main core **X** of the stachybotrins A-C **4a-c** was synthesized from benzaldehyde **VI** using a reaction sequence that includes a radical-oxidation reaction to obtain the phenol-isoindolinone key intermediate **VIII** followed by an epoxidation-ring opening process of the intermediate prenylated **IX**, which was prepared by regio-selective alkylation of compound **VIII**. Analogous stachybotrins can be prepared with this synthetic approach varying the *N*-alkyl group, avoiding additional protection/deprotection protocols frequently required in other methods reported so far.

nuevamine (1) and cyano-chilenine (2)



hericerin (3) and main core (X) of the stachybotrins A-C



**Scheme A.** General route for the synthesis of nuevamine **1**, cyano-chilenine **2b**, hericerin **3** and the main core **X** of stachybotrins A-C

## 1. INTRODUCCIÓN

Las isoindolinonas constituyen un grupo de compuestos naturales que han sido aislados de ciertas especies de hongos y plantas que han mostrado actividad farmacológica importante como antihipertensivos, antipsicóticos, antisépticos, antiinflamatorios, agentes vaso-dilatadores o antivirales, entre otros. Estos heterociclos se han usado como bloques de construcción en la búsqueda de nuevos fármacos o derivados de productos naturales más efectivos mediante la generación de librerías por química combinatoria.

Numerosos métodos han sido desarrollados para la construcción de este tipo de heterociclos, pero hasta el momento no hay uno que se considere superior a otro en términos de economía atómica y/o escalabilidad para su aplicación en la síntesis de productos naturales y/o análogos. En este sentido, la principal limitante de las metodologías disponibles para la construcción de las isoindolinonas es sin duda la accesibilidad de las materias de partida o precursores clave, debido a que con frecuencia son difíciles de preparar o simplemente no son comerciales. A menudo, contienen sistemas aromáticos altamente sustituidos y, aunque algunos métodos más directos como la reducción de ftalamidas o amino-carbonilación catalizada por paladio han mostrado ser una alternativa viable para su aplicación en síntesis, es difícil predecir y controlar la regioselectividad en sistemas no simétricos.

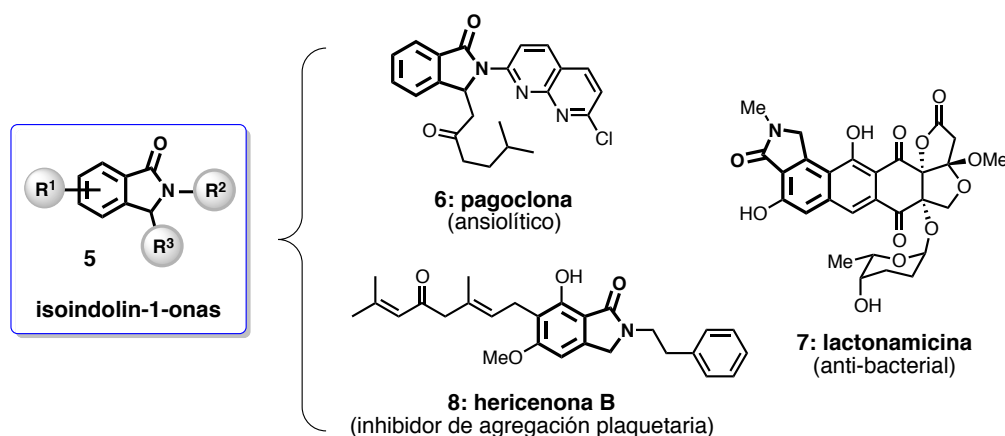
Es por ello, que en el presente trabajo se propusieron y desarrollaron síntesis cortas para los alcaloides nuevamina **1**, ciano-chilenina **2b**, hericerina **3** y el núcleo principal de la estaquibotrina A-C **4a-c** a partir de benzaldehídos comercialmente disponibles. En el curso de nuestra investigación, se pudieron además, implementar algunas metodologías como reacciones de activación  $Csp^3-H$  catalizadas por metales o reordenamientos sigmatrópicos [1,3] y [3,3], para evitar la funcionalización de las materias primas o precursores clave que pudieran incrementar los pasos de reacción.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Isoindolin-1-onas

#### 2.1.1 Definición, importancia y algunos aspectos generales

Las isoindolin-1-onas **5** son un grupo de sistemas heterocíclicos que de manera general se pueden describir como sistemas aromáticos fusionados a una  $\gamma$ -lactama, cuyo nitrógeno y posición bencílica pueden o no estar sustituidos. Recientemente este tipo de compuestos han atraído la atención de algunos grupos de investigación por estar presentes en varios compuestos de origen natural y sintético que han presentado actividad farmacológica importante.<sup>1</sup> En la Figura 1, se presentan algunos ejemplos de isoindolinonas naturales con actividad farmacológica: pagoclona **6** (ansiolítico),<sup>2</sup> lactonamicina **7** (antibacterial)<sup>3</sup> y hericenona B **8** (inhibidor de la agregación plaquetaria).<sup>4</sup>



**Figura 1.** Isoindolin-1-onas y su importancia farmacológica

<sup>1</sup> (a) Riedinger, C.; Endicott, J. A.; Kemp, S. J.; Smyth, L. A.; Watson, A.; Valeur, E.; Golding, B. T.; Griffin, R.

<sup>2</sup> (a) Chen, M.; He, M.; Zhou, X.; Huang, L.; Ruan, Y.; Huang, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1335–1334. (b) Stuk, T. L.; Assink, B. K.; Bates, R. C.; Erdman, D. T.; Fedij, V.; Jennings, S. M.; Lassig, J. A.; Smith, R. J.; Smith, T. L. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 851–855.

<sup>3</sup> (a) Matsumoto, N.; Tsuchida, T.; Nakamura, H.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Inuma, H.; Sawa, T.; Takeuchi, T.; Shiro, M. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 269-275. (b) Matsumoto, N.; Tsuchida, T.; Maruyama, M.; Kinoshita, N.; Homma, Y.; Inuma, H.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Heida, N.; Yoshioka, T. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 276-280.

<sup>4</sup> (a) Kawagishi, H.; Ando, M.; Mizuno, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 373-376. (b) Mori, K.; Kikuchi, H.; Obara, Y.; Iwashita, M.; Azumi, Y.; Kinugasa, S.; Inatomi, S.; Oshima, Y.; Nakahata, N. *Phytomed.* **2010**, *17*, 1082-1085.

Existen numerosos y variados métodos descritos en la literatura para la preparación de isoindolin-1-onas como lactamización de ácidos *orto*-(aminometil)benzoicos, litiación/ciclación de carbamatos de *orto*-halobencilo, ciclación por inserción de CO gaseoso de *orto*-bencilaminas catalizada por metales y monorreducción de imidas.<sup>5</sup> Sin embargo, cuando se requiere preparar isoindolinonas con una complejidad mayor las propiedades inherentes al heterociclo, como baja solubilidad y su fácil oxidación a las imidas correspondientes, resulta un verdadero reto.<sup>6</sup> En este sentido, se han desarrollado algunas ciclaciones directas con nitrofenilureas,<sup>7</sup> xantatos de carbamoilo,<sup>8</sup> carbamatos de isopropilo<sup>9</sup> o reacciones en secuencia de metalación-carbonilación-lactamización,<sup>10</sup> que si bien permiten el uso de sustratos más simples, ninguno se considera un método general para su uso en la síntesis de productos naturales.<sup>9</sup> A continuación, se abordarán con más profundidad algunas de las metodologías más usadas discutiendo brevemente algunas de sus ventajas y limitaciones más importantes.

## 2.1.2 Algunas metodologías prácticas para construir isoindolin-1-onas

### 2.1.2.1 Lactamización de bencilaminas

Esta estrategia es uno de los métodos más usados para construir isoindolin-1-onas y consiste en una ciclación intramolecular mediante la adición de una bencilamina **10** a un *orto*-éster empleando bases como NaH o carbonatos, aunque cuando la amina se encuentra libre de grupos protectores desactivantes como Cbz, Boc, ó Ts la ciclación es inmediata y no requiere base.

---

<sup>5</sup> Couture, A.; Grandclaudeon, P. *St. Cerc. St. CICBIA* **2010**, *11*, 11-44.

<sup>6</sup> (a) Link, J. T.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9135-9138. (b) Wehlan, H.; Jezek, E.; Lebrasseur, N.; Pavé, G.; Roulland, E.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barret, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8151-8158. (c) Siu, T.; Cox, C. D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2003**, *42*, 5629-5634.

<sup>7</sup> Raja, E. K.; Nilsson, Lill, S. O.; Klump, D. A. *Chem. Commum.* **2012**, *48*, 8141-8143.

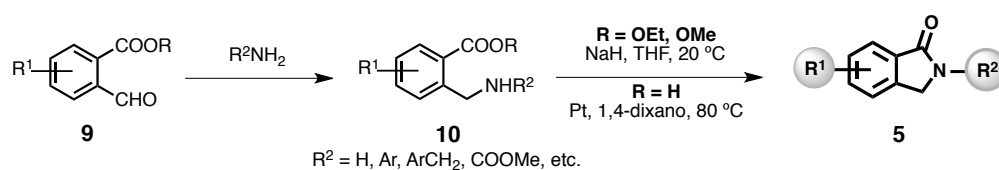
<sup>8</sup> (a) López-Valdez, G.; Olguín-Urbe, S.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *67*, 8285-8289. (b) López-Valdez, G.; Olguín-Urbe, S.; Millán-Ortíz, A.; Gamez-Montaño, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2693-2701.

<sup>9</sup> Idachi, S.; Onosuka, M.; Yoshida, Y.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 358-361.

<sup>10</sup> (a) Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14342-14343. (b) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951-5958. (c) Kumazawa, E.; Tokuhashi, T.; Horibata, A.; Kurono, N.; Senboku, H.; Tokuda, M.; Ohkuma, T.; Orito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4622-4633.



Más recientemente, se han diseñado estrategias que involucran la formación *in situ* de la bencilamina para dar isoindolinonas libres o *N*-sustituidas **5**, como por ejemplo: anilinas o aminas primarias que reaccionan con un benzaldehído **9** para generar un intermediario bencilamina **10**, que en presencia de nanopartículas de platino se cicla hacia el ácido carboxílico adyacente. También, el aldehído **9** puede participar en una reacción de multicomponentes en cascada donde la bencilamina se genera mediante una reacción de Mannich, la cual espontáneamente se adiciona al *orto*-éster para formar el ciclo.<sup>11</sup> Una de las principales desventajas de esta metodología, es la disponibilidad de las materias primas, ya que usualmente se requiere preparar los ácidos *orto*-formilbenzoicos **9** a partir de ftalidas o por desimetrización de anhídros ftálicos.<sup>12</sup>



**Esquema 1.** Lactamización de bencilaminas

### 2.1.2.2 Monorreducción de imidas aromáticas

Esta metodología es probablemente la ruta más directa para la preparación de isoindolin-1-onas y consiste en reducir selectivamente un grupo carbonilo de imida **11**. Para llevar a cabo esta reducción, se han empleado sistemas que requieren cantidades estequiométricas de estaño<sup>13</sup> o zinc<sup>14</sup> en medio ácido. El empleo de reductores más comunes como hidruros organometálicos (LiAlH<sub>4</sub> por ejemplo) resulta en la reducción completa hasta las pirrolidinas correspondientes.<sup>15</sup> Al respecto, Patton y Drago<sup>16</sup> reportaron en 1993 la monorreducción de la *N*-metilsuccinimida empleado catalizadores de

<sup>11</sup> (a) Medimagh, R.; Marque, S.; Prim, D.; Marrot, J.; Chatti, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1817-1820. (b) Shi, L.; Hu, L.; Wang, J.; Cao, X.; Gu, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1876-1879. (c) Zhang, H.; Leng, Y.; Liu, W.; Duan, W. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1115-1117.

<sup>12</sup> (a) Mal, D.; Jana, A.; Ray, S.; Bhattacharya, S.; Patra, A.; De, S. R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3937-3946. (b) Watabe, Y.; Yamashita, M.; Mitsudo, T.-a.; Takegami, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2490-2491.

<sup>13</sup> Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149-157.

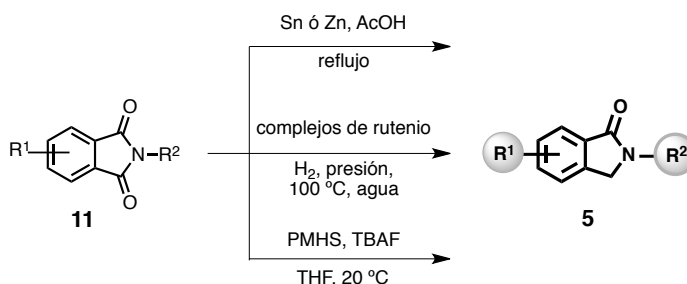
<sup>14</sup> (a) Anderson, P. S.; Christy, M. E.; Colto, C. D.; Halczenco, W.; Ponticelli, G. S.; Shepard, K. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1519-1533. (b) Feng, S.; Panetta, C. A.; Graves, D. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 612-616.

<sup>15</sup> Okamura, H.; Shimizu, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4147-4150.

<sup>16</sup> Patton, D. E.; Drago, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1611-1615.

rutenio solubles en agua a 100 °C, aunque inicialmente con rendimientos pobres y no aplicable a otros sustratos. En este contexto, Bruneau *et al.*<sup>17</sup> desarrollaron catalizadores basados en complejos de rutenio ( $[\text{Ru}_4\text{H}_2(\textit{p}\text{-cimeno})_4]\text{Cl}_2$  ó  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimeno})]_2$ ) para la hidrogenación de imidas aromáticas en agua, con el inconveniente de que en algunas ocasiones se ha observado la sobrerreducción del areno o de los grupos funcionales, además de que los procesos que emplean metales resultan muy caros a gran escala y son poco compatibles con algunos grupos funcionales (Esquema 2).

Recientemente, M. Beller *et al.* desarrollaron un método de reducción selectiva más simple, de fácil operatividad y con buena tolerancia a otros grupos funcionales, y que consiste en el uso de polimetilhidrosiloxano (PMHS) en presencia de cantidades catalíticas de iones fluoruro para reducir selectivamente imidas (**11**) a isoindolinonas (**5**).<sup>18</sup> Sin embargo, una de las principales desventajas de esta metodología es sin duda el no poder predecir con certeza cual isómero se favorecerá al emplear imidas no simétricas (Esquema 2).



**Esquema 2.** Reducción selectiva de imidas

### 2.1.2.3 Amino-carbonilación catalizada por paladio

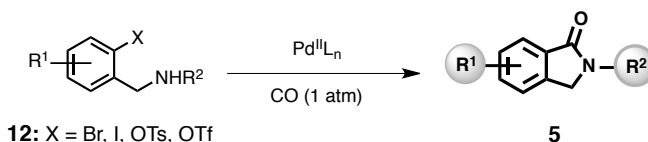
La carbonilación es un método muy eficiente en la preparación de isoindolinonas, carbamatos o ureas a partir de aminas y anilinas. Este método, aunque muy eficiente, ha sido poco explotado debido muy probablemente a las condiciones drásticas de presión y temperatura que en la mayoría de los sistemas se requieren. El primer método fue

<sup>17</sup> Aoun, R.; Renaud, J. L.; Dixneuf, P. H.; Brenau, C. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, *117*, 2057-2059; *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, *44*, 2021-2023.

<sup>18</sup> Das, S.; Addis, D.; Knöpke, L. R.; Bentrup, U.; Junge, K.; Brückner, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2011**, *50*, 9180-9184.

publicado en 1974 por Heck *et al.*<sup>19</sup> en el que se partió de 4-nitrobromobenceno y anilinas, que bajo una atmósfera de monóxido de carbono (CO) en presencia de cantidades catalíticas de PdBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Et<sub>4</sub>NCl y *n*-Bu<sub>3</sub>N, produjeron una mezcla de *N,N*-aril ureas.

Desde entonces, varios sistemas basados en el acoplamiento carbonilativo cruzado de halogenuros de arilo con aminas o anilinas han sido descritos, pero la carbonilación de aminas a 1 atm de presión se ha limitado a los sistemas oxidativos con Se,<sup>20</sup> CuCl<sub>2</sub>,<sup>21</sup> PdCl<sub>2</sub>,<sup>22</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> en polvo<sup>23</sup> y catálisis homogénea con complejos de rutenio.<sup>24</sup> Entre las aplicaciones que se han encontrado para este tipo de reacciones resalta particularmente la preparación de isoindolinonas *N*-protegidas **5** (Esquema 3), en donde se parte de un halogenuro de arilo **12** (X = Br ó I) que contiene en la posición adyacente una bencilamina monoprottegida y en la que usualmente se emplean fuentes de paladio (II).<sup>25</sup>



**Esquema 3.** Carbonilación de bencilaminas catalizada por metales

El mecanismo que se propone para la reacción de amino-carbonilación se muestra en el Esquema 4 y se basa en la reacción de acoplamiento carbonilativo cruzado que comprende 5 etapas: **i) inserción oxidativa** de la especie de paladio (0) **A** (generado a partir de un precatalizador) sobre un halogenuro o sulfonato (triflato o tosilato) de arilo/vinilo (RX), generando una especie de paladio (II) **B**; **ii) coordinación de CO** a la especie de paladio (II) mediante una sustitución del halogenuro o sulfonato para generar un especie carbonilada **C**, relativamente estable de 18 e<sup>-</sup>; **iii) migración de grupo arilo/vinilo al CO** para dar un complejo acilpaladio **D**, el cual solo se lleva a cabo cuando

<sup>19</sup> Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327-3331.

<sup>20</sup> (a) Sonoda, N.; Yasuhara, T.; Kondo, K.; Ikeda, T.; Tsutsumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6344. (b) Fujiwara, S.; Miyoshi, N.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 359-362.

<sup>21</sup> Brackman, W. *Discuss. Faraday Soc.* **1968**, 122.

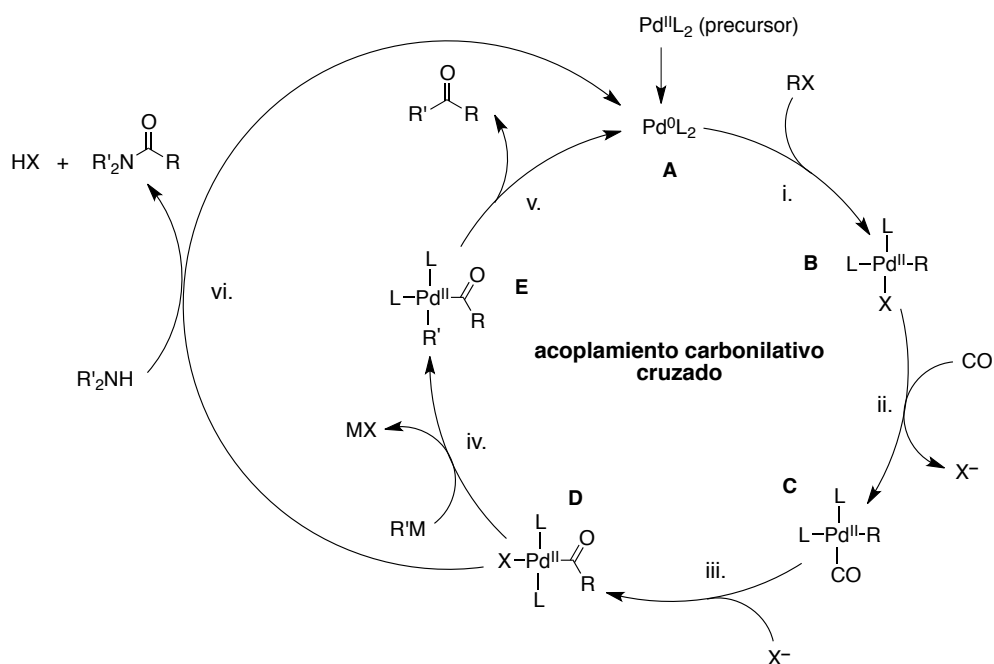
<sup>22</sup> Giannocaro, P. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *336*, 271-278.

<sup>23</sup> Choudary, B. M.; Rao, K. K.; Pirozhkov, S. D.; Lapidus, A. L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1923-1927.

<sup>24</sup> Mulla, S. A. R.; Rode, C. V.; Kelkar, A. A.; Gupte, S. P. *J. Mol. Catal. A* **1997**, *122*, 103-105.

<sup>25</sup> Para esta y otras aplicaciones revisar: (a) Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2009**, *48*, 4114-4133. (b) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1-35.

el CO y el electrófilo (arilo/vinilo) se encuentran en relación *cis* sobre el complejo de paladio; **iv) transmetalación** que implica un intercambio de ligante sobre el complejo de acilpaladio **D** para introducir el nucleófilo a la esfera de coordinación mediante una reacción de sustitución con un nucleófilo organometálico u organometaloide ( $R'M$ ;  $M = Mg, Zn, B, Al, Sn, Si, Hg$ ) y **v) eliminación reductiva** donde el nucleófilo dentro de la esfera de coordinación ataca al carbonilo regresando el par de electrones cedidos en la etapa de inserción oxidativa para regenerar la especie de paladio (0) **A** y liberar el producto de acoplamiento cruzado, cerrando de esta manera el ciclo catalítico.<sup>26</sup>



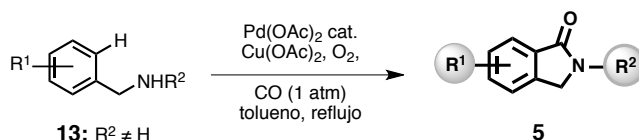
**Esquema 4.** Mecanismo para la amino-carbonilación con halogenuros de arilo

En general, la amino-carbonilación sigue un mecanismo igual a la reacción de acoplamiento carbonilativo cruzado (Esquema 4) hasta la etapa de formación del complejo de acilpaladio **D** (iii) y a partir de aquí se proponen dos rutas posibles para la etapa de eliminación reductiva y que tiene que ver con la adición intramolecular de la amina (**vi**). La primera posibilidad es una coordinación de la amina al centro metálico con posterior eliminación reductiva por adición interna al grupo carbonilo y la segunda una adición

<sup>26</sup> Sävmarker, J. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy: Palladium catalyzed carbonylation and arylation reactions*. Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala, Suecia, 2012, 14-17 y referencias citadas.

directa sobre el grupo carbonilo del complejo acilpaladio **D** que conduce directamente a la reducción del Pd (II) a Pd(0), pero se cree que esta última es la ruta dominante en el ciclo catalítico.

En 2004, un nuevo tipo de amino-carbonilación fue publicada por Orito *et al.*<sup>10</sup> que consiste en un sistema de Pd(AcO)<sub>2</sub>/Cu(AcO)<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> bajo una atmósfera de CO gaseoso y que permite la preparación de isoindolin-1-onas *N*-sustituidas **5**. Lo interesante de esta reacción es que no se requiere un halogenuro o sulfonato para llevar a cabo la reacción de *orto*-metalación, por lo que se cree que el Cu(OAc)<sub>2</sub> actúa no solo como oxidante para regenerar el catalizador, sino también como ligante (L) para generar la especie activa de paladio. La selectividad de esta reacción sobre las bencil y fenetilaminas secundarias asimétricas se puede controlar parcialmente mediante el uso de sustituyentes electrodonadores y en lo que respecta al tamaño de anillo, los heterociclos de 5 miembros están favorecidos sobre los de 6.

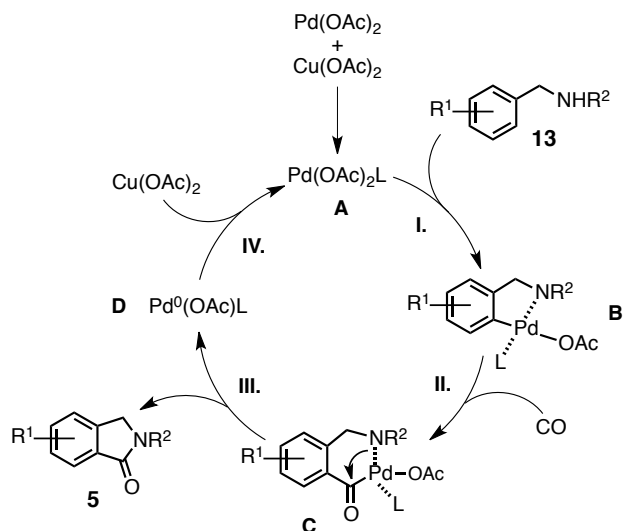


**Esquema 5.** Carbonilación de bencilaminas catalizada con Pd(OAc)<sub>2</sub>

El mecanismo que se ha propuesto para este tipo de activación C-H se muestra en el Esquema 6 y está basado en algunos de los complejos diméricos de paladio que se han logrado aislar de reacciones de *orto*-paladación sobre bencilaminas (**13**), en donde R<sup>1</sup> pueden ser grupos electrodonadores o electroattractores.<sup>27</sup> Las especies intermedias reactivas previas a la *orto*-metalación (**I**) no se han podido aislar o seguir por RMN, pero se cree que la reacción procede por la coordinación entre el Pd(OAc)<sub>2</sub> y el Cu(OAc)<sub>2</sub>, para formar una especie activa de Pd(OAc)<sub>2</sub>L **A**, que mediante *orto*-paladación directa (**I**) genera un complejo de paladio **B** en donde se inserta el monóxido de carbono (**II**) para dar un complejo de acilpaladio **C**. Finalmente, el complejo de acilpaladio **C** sufre una eliminación reductiva para liberar la isoindolinona **5**, dando origen a una especie de

<sup>27</sup> (a) Fuchita, Y.; Tsuchiya, H. *Polyhedron* **1993**, *12*, 2079-2080. (b) Vicente, J.; Saura-Llamas, S.; Palin, M. J.; Jones, P. G.; Ramírez de Arellano, M. C. *Organometallics* **1997**, *16*, 826-833.

paladio (0)<sup>28</sup> **D** (III), que se oxida primero a Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de Cu(OAc)<sub>2</sub> mediante un proceso de tipo Wacker<sup>29</sup> y luego a la especie compleja de Pd(OAc)<sub>2</sub>L **A** que inicia nuevamente el ciclo catalítico (IV).



**Esquema 6.** Posible mecanismo para la amino-carbonilación por *orto*-paladación directa

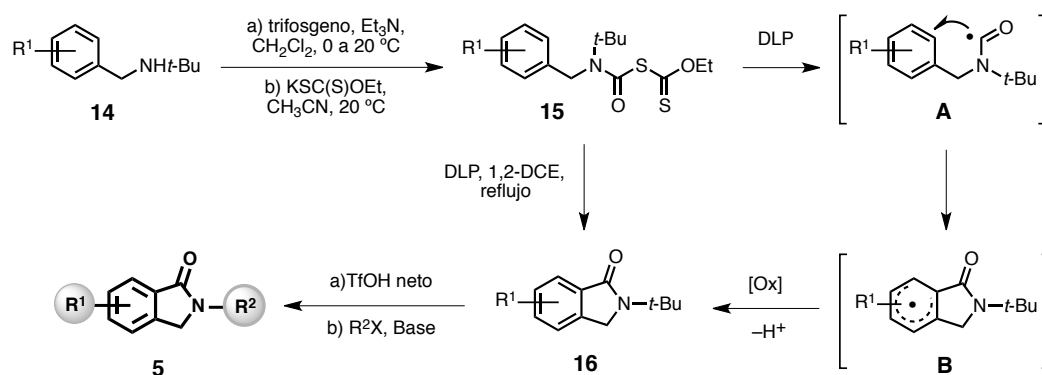
#### 2.1.2.4 Ciclación de radicales carbamoilo generados a partir de xantatos

Hace algún tiempo, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una metodología que permite obtener *t*-butilisoindolinonas **15** a partir de *t*-butilbencilaminas **14**, a través de una reacción radical oxidativa, como se muestra en el Esquema 7.<sup>8</sup> En primer lugar, la *t*-butilbencilamina **14** se acila con trifosgeno para formar el cloruro de carbamoilo correspondiente, el cual mediante una reacción de sustitución con la sal de xantato produce el precursor radicalario **15**. Dicho xantato **15** se somete a las condiciones típicas de formación de radicales libres (**A**) descritas por Zard (DLP a reflujo de 1,2-dicloroetano) para generar un radical carbamoilo. Este radical se adiciona al sistema arilo, para después dar lugar a un radical intermedio estabilizado **B** que se oxida al catión en presencia de DLP seguido por una rearomatización para dar la *t*-butil isoindolinona **16**. Esta última se

<sup>28</sup> Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818-1826.

<sup>29</sup> Hosokawa, T.; Murahashi, S. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 49-54. Pd(0) + 2 Cu(OAc)<sub>2</sub> → Pd(OAc)<sub>2</sub> + 2 CuOAc / 2 CuOAc + 2 AcOH + 0.5 O<sub>2</sub> → 2 Cu(OAc)<sub>2</sub> + 0.5 H<sub>2</sub>O

desprotege con ácido triflórico neto (TfOH) para obtener la isoindolinona libre que se puede alquilar fácilmente a las correspondientes isoindolinonas *N*-sustituidas **5**.<sup>30</sup>



**Esquema 7.** Preparación de isoindolinonas a partir de bencilaminas y mecanismo propuesto para su formación

Cabe señalar que a diferencia de otras metodologías, esta funciona perfectamente con grupos tanto electroattractores como electrodonadores, además de ser compatible con diversos grupos funcionales. Sin embargo, el emplear un superácido como TfOH para remover el grupo *t*-butilo implica que difícilmente se podrá usar en etapas avanzadas de una síntesis, por lo que se limita a la preparación de isoindolinonas simples.

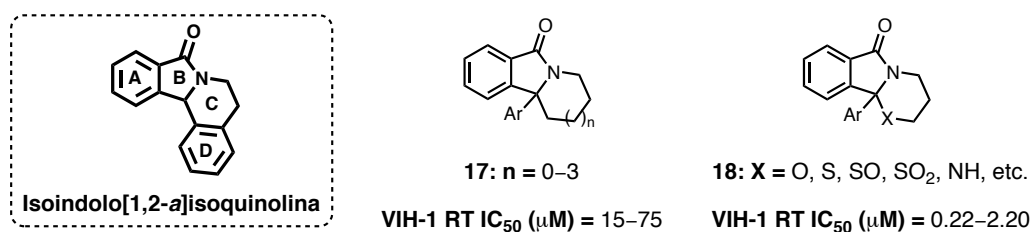
## 2.2 Nuevamina

### 2.2.1 Breve historia e importancia

De algunas plantas endémicas de sudamérica correspondientes a la familia *Berberidaceae*, se han aislado pequeñas cantidades de una clase inusual de alcaloides tetracíclicos que se caracterizan por tener como núcleo base un sistema isoindolo[1,2-*a*]isoquinolina. El interés de la comunidad científica por desarrollar metodologías eficientes para la generación de este tipo de heterociclos, ha cobrado gran relevancia debido a que

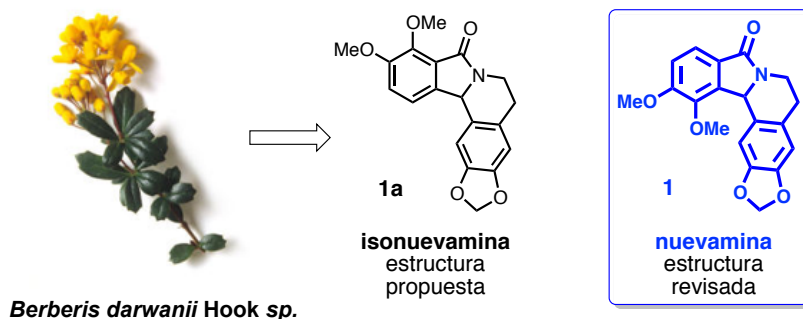
<sup>30</sup> (a) Comins, D. L.; Schilling, S; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 95-98. (b) Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 149-157.

algunos de sus análogos (**17** y **18**, Figura 2) han mostrado ser inhibidores selectivos de VIH-1 transcriptasa inversa (RT IC<sub>50</sub>).<sup>31</sup>



**Figura 2.** Sistema isoindolo[1,2-a]isoquinolina y algunos análogos

En particular, la nuevamina **1** es un alcaloide con esqueleto isoindoloisoquinolina, que fue aislado en 1984 de arbustos espinosos de la especie *Berberis darwanii* Hook.<sup>32</sup> Este compuesto fue el primero de su clase aislado de fuentes naturales e inicialmente, su isómero **1a** se reportó como el compuesto original, pero su síntesis y revisión estructural permitió establecer inequívocamente a **1** como el producto natural real (Figura 3).<sup>33</sup>



**Figura 3.** Estructura propuesta y revisada de la nuevamina

<sup>31</sup> (a) Mertens, A.; Zilch, H.; Koenig, B.; Schaefer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, U.; Leinert, H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526–2535. (b) Schafer, W.; Friebe, W.-G.; Leinert, H.; Mertens, A.; Poll, T.; von der Saal, W.; Zilch, H.; Nuber, B.; Ziegler, M. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 726–732.

<sup>32</sup> Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599–602.

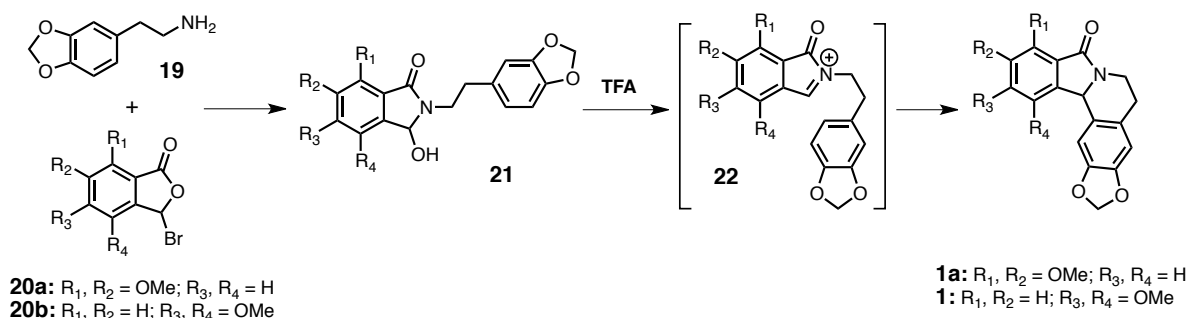
<sup>33</sup> Alonso, R.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2925–2928.



## 2.2.2 Síntesis de la nuevamina y algunas propuestas para la preparación del núcleo isoindolo[1,2-a]isoquinolina

### 2.2.2.1 Ciclación del ión *N*-aciliminio a partir de un derivado de ftalaimidol

La primera síntesis descrita para la nuevamina **1** se basa en la construcción del anillo “**B**” mediante una condensación de 3-bromomeconina **20a** ó 3-bromo-pseudomeconina **20b** (obtenidas por halogenación de la meconina e isomeconina, respectivamente) y la homopiperonil amina **19** para dar el ftalaimidol **21** como se muestra el Esquema 8. La posterior deshidratación en medio ácido genera un ión *N*-aciliminio **22** que se cicla hacia el anillo aromático fuertemente activado por la presencia de los grupos metoxilo. Por comparación de los datos espectroscópicos de ambos isómeros, se pudo determinar la estructura real de la nuevamina **1**, descartando así a **1a** como el producto natural aislado.<sup>26</sup>



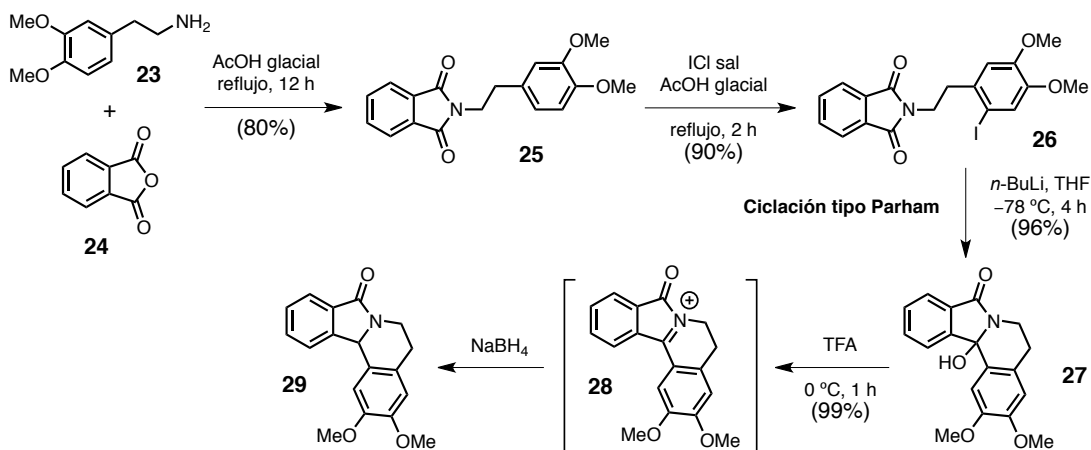
Esquema 8. Primera síntesis de la nuevamina **1** e isonuevamina **1a**

### 2.2.2.2 Construcción de los anillos B-C mediante ciclaciones tipo Parham

Una de las metodologías ampliamente descritas para la construcción de los anillos “**B-C**” es la llamada reacción de Parham, también llamada carbolitiación aromática, que consiste en la generación de un compuesto aril-litiado a muy bajas temperaturas (–100 a –78 °C) a partir de un halogenuro de arilo. La reacción de este intermedio con electrófilos de manera intramolecular genera anillos de distinto tamaño, tolerando una amplia variedad

de grupos funcionales, como cetonas o imidas.<sup>34</sup> En esta sección, se describen brevemente los informes basados en esta metodología que constituyen algunas de las primeras descripciones de la síntesis y construcción del núcleo principal:

**a) Núcleo base por ciclación-reducción en tándem:** La síntesis descrita con base en esta metodología, implica la preparación de la ftalimida **25**, mediante una condensación entre la fenetilamina **23** y el anhídrido ftálico **24**. La posterior reacción con monoyoduro de yodo (I<sub>2</sub>) y ácido acético glacial (AcOH) generó la yodoftalimida **26** en buen rendimiento (90-95%). Cuando esta ftalimida (**26**) se trató con *n*-butil-litio (*n*-BuLi) se generó el producto ciclado hidroxiiisoindoloisoquinolina **27**. Finalmente, el alcohol terciario fue reducido a través de la generación de un ión *N*-aciliminio **28** por deshidratación en medio ácido, que en presencia de NaBH<sub>4</sub> produjo el producto ciclado isoindoloisoquinolina **29** (Esquema 9).<sup>35</sup>



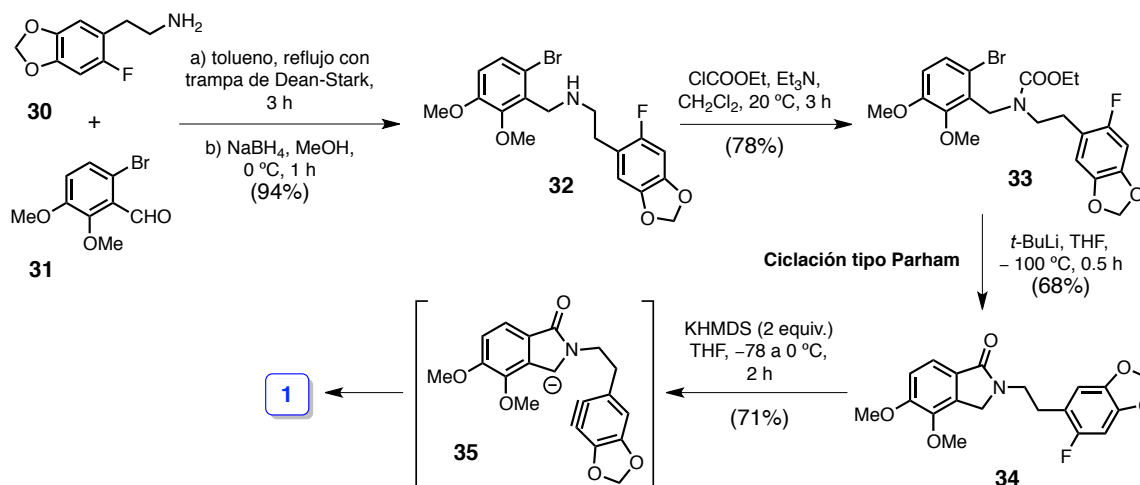
**Esquema 9.** Síntesis del núcleo base mediante una ciclación tipo Parham

**b) Ciclación y adición nucleofílica a un intermediario de tipo bencino:** La síntesis de **1** mediante esta estrategia comenzó con la preparación de la amina secundaria **32** mediante una aminación reductiva entre el aldehído **31** y la fenetilamina **30**, y su posterior sustitución con cloroformiato de etilo (ClCOOEt), para generar el carbamato dihalogenado **33**. En seguida el compuesto **33** se hizo reaccionar con *ter*-butil-litio (*t*-BuLi),

<sup>34</sup> (a) Parham, W. E.; Jones, L. D.; Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394-2399. (b) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300-305.

<sup>35</sup> Osante, I; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1253-1256.

obteniéndose como único producto la isoindolinona *N*-alquilada **34** (anillo **B**). Finalmente, este intermediario fluorado **34** se trató con dos equivalentes de base para generar el intermediario bencino **35** que fue atrapado por el anión de la isoindolinona para formar el anillo “**C**” (Esquema 10).<sup>36</sup>



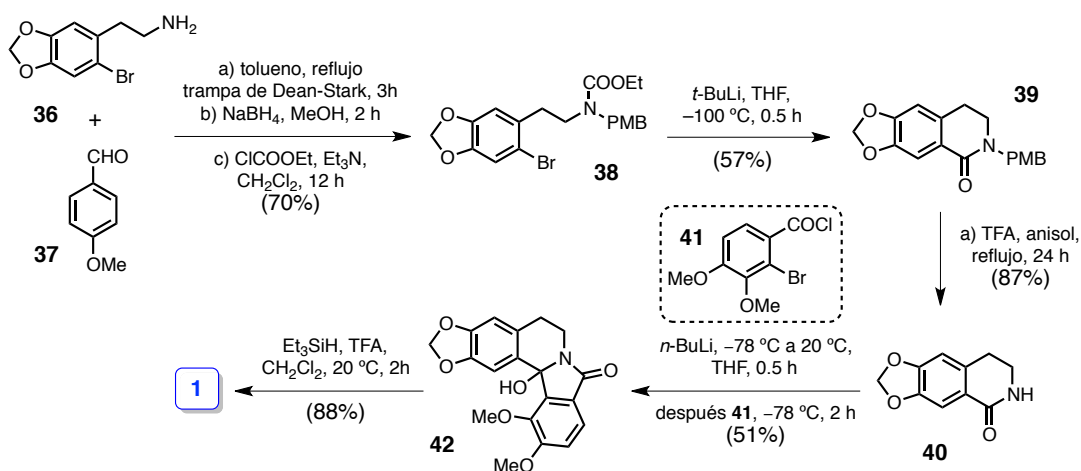
**Esquema 10.** Síntesis de los anillos B-C mediante ciclación y adición a un bencino

**c) Doble ciclación mediante reacciones de Parham:** En esta propuesta mediante una aminación reductiva de la homopiperonilamina halogenada **36** y *p*-metoxibenzaldehído **37** se preparó la amina secundaria intermedia que posteriormente se sustituyó con cloroformiato de etilo para dar el carbamato *N*-protegido **38**.

Dicho carbamato (**38**) se sometió a las condiciones típicas de una reacción de Parham para dar la dihidroisoquinolinona protegida **39** (anillo “**C**”), que a su vez se desprotegió bajo condiciones ácidas (producto **40**) y se aciló con el compuesto **41** para repetir el procedimiento de Parham y formar el anillo “**B**”. Finalmente, y de manera similar a la síntesis previamente descrita, se redujo el alcohol presente en el compuesto **42**, obteniendo en buen rendimiento el producto natural **1** (Esquema 11).<sup>37</sup>

<sup>36</sup> Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Lebrun, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6169-6176.

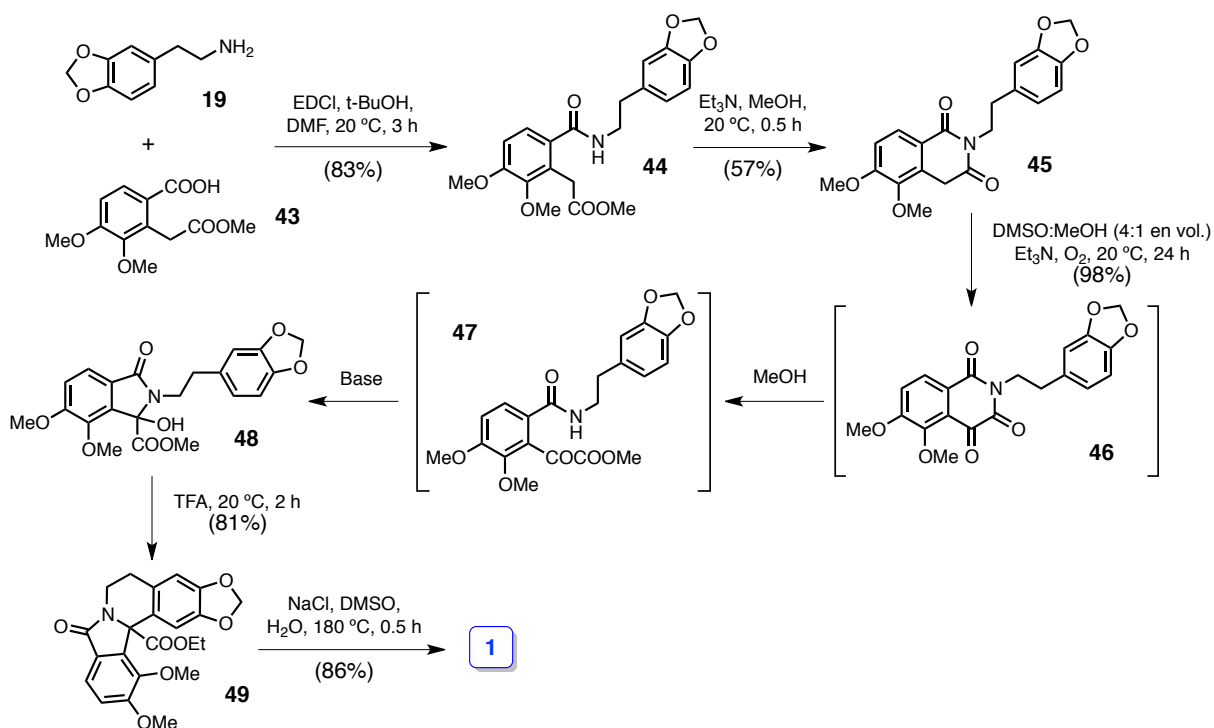
<sup>37</sup> Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3437-3442.



**Esquema 11.** Síntesis de los anillos “B-C” mediante reacciones consecutivas de Parham

### 2.2.2.3 Oxidación aerobia de imida, metanólisis y formación de los anillos B-C

Esta síntesis resulta sumamente interesante, pues implica un cierre de anillo sobre la amida **44**, mediante una reacción de lactamización, que fue obtenida previamente por una condensación entre la homopiperonilamina **19** y el ácido carboxílico **43** proporcionando de esta manera el compuesto **45** (Esquema 12).



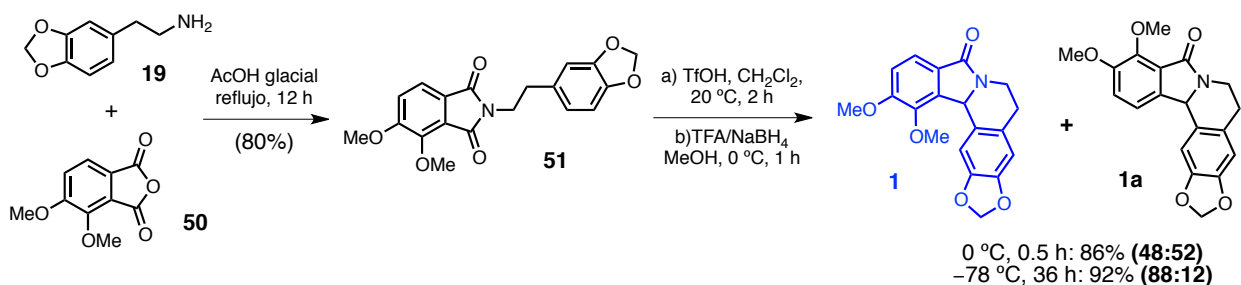
**Esquema 12.** Síntesis mediante oxidación aerobia, metanólisis y ciclación intramolecular

A continuación, el compuesto **45** se sometió a una reacción de oxidación aerobia para generar inicialmente el compuesto tricarbónico cíclico **46**, que se abre por el ataque de una molécula de metanol para dar el cetoéster **47** y en presencia de base se cicla nuevamente dando el lactol **48** con la funcionalidad requerida para la formación del anillo “C”. La dihidroisoquinolina **49** se obtuvo mediante catálisis ácida que finalmente se hidrolizó y descarboxiló térmicamente para dar la nuevamina **1**.<sup>38</sup>

#### 2.2.2.4 Ciclación de imida catalizada por ácidos de Brønsted-Lowry

Esta síntesis parte de la imida **51**, que se preparó por condensación de la homopiperonil amina **19** y el anhídrido **50**. En presencia de un ácido de Brønsted-Lowry como el ácido trifluoro (TfOH), la imida **51** lleva a cabo la adición intramolecular del arilo y genera el intermediario imidoilo que se deshidrata y reduce con TFA y NaBH<sub>4</sub>, respectivamente, para dar la mezcla inseparable de la nuevamina **1** y la isonuevamina **1a**, como se muestra en Esquema 13. Un problema evidente es la posibilidad de adición a cualquiera de los dos carbonilos, prefiriendo en principio la posición menos impedida; es decir, la posición que se encuentra lejos de los grupos metoxilo.

Sin embargo, esta tendencia no se cumple del todo, pues se observó una mezcla en proporción 1:1 (determinado por RMN) de **1** y **1a** cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C. Este problema de selectividad se logró resolver parcialmente al favorecer una interacción débil de protón entre el carbonilo y el oxígeno del metoxilo adyacente por abatimiento de la temperatura a -78 °C, aumentando con esto los tiempos de reacción (36 h) pero mejorando la proporción hacia el producto natural **1** en una relación 88:12.<sup>39</sup>



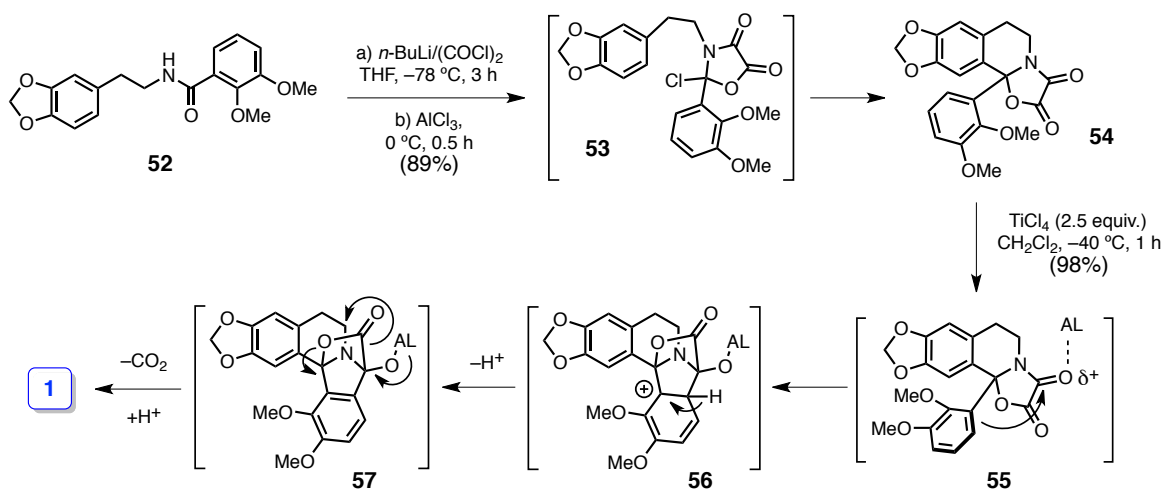
**Esquema 13.** Ciclación intramolecular catalizada por ácidos de Brønsted-Lowry

<sup>38</sup> Wakchaure, P. B.; Easwar, S.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1786-1791.

<sup>39</sup> Selvakumar, J.; Ramanathan, C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7643-7646.

### 2.2.2.5 Conversión de oxazolidindiona a isoindoloisoquinolinona catalizada por ácidos de Lewis o Brønsted-Lowry

Esta es probablemente la síntesis más corta y elegante hasta ahora descrita, pues se parte de sustratos muy simples y comercialmente disponibles. Esta síntesis consiste en un versión modificada de la reacción de Bischler-Napieralski,<sup>40</sup> en donde se hace reaccionar la amida **52** con cloruro de oxalilo en presencia de base, para dar inicialmente la oxazolidindiona **53** que no se aisló y a la cual se le adicionó AlCl<sub>3</sub> para auxiliar la segunda ciclación mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts y obtener el derivado de la 1-aryl-3,4-dihidroisoquinolinona **54** en buen rendimiento. El intermediario **54** se sometió a una reacción de sustitución electrofílica aromática (S<sub>E</sub>Ar) intramolecular catalizada con ácidos de Lewis (AL) o de Brønsted-Lowry sobre el carbonilo amídico, que generó el sistema pentacíclico que se rearomatiza, descarboxila y protona para dar la nuevamina **1**. En este caso el TiCl<sub>4</sub> y el ácido trifluoroacético (CF<sub>3</sub>COOH) resultaron ser más efectivos que otros ácidos, como: SnCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub> ó TsOH.<sup>41</sup>



Esquema 14. Conversión de oxazolidindiona a dihidroisoquinolinona

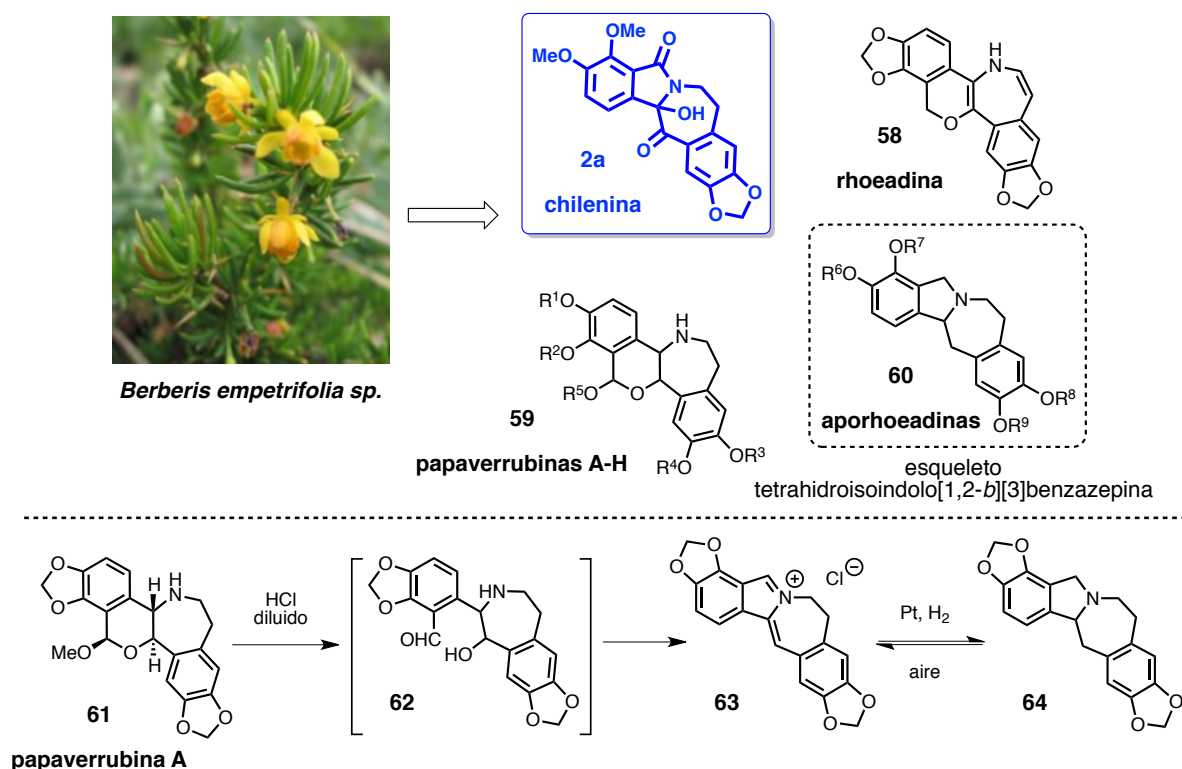
<sup>40</sup> Larsen, R. D.; Reamer, R. A.; Corley, E. G.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Sinkai, E. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034-6038.

<sup>41</sup> Min, J.-Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1444-1448.

## 2.3 Chilena

### 2.3.1 Breve historia e importancia

La estructura tetrahydroisindolo[1,2-*b*][3]benzazepina **60** mostrada en el Esquema 15, representa el esqueleto en común de un grupo de alcaloides que se han denominado “aporhoeadinas”, debido muy probablemente a su similitud con los alcaloides rhoeadina **58** y papaverrubinas **59**.<sup>42</sup> Esta estrecha similitud no solo es estructural, sino también biosintética; hecho que se puso en evidencia desde que la norisorhoeadina **61** (mejor conocida como papaverrubina A) es fácilmente convertida al sistema isoindolo-benzazepina por tratamiento con HCl diluido. La fragmentación del acetal conduce al aldehído **62** que se cicla y deshidrata para dar el ión iminio **63**, el cual se puede reducir para dar la aporhoeadina **64** y que puede reoxidarse al ión iminio **63** por exposición al aire.<sup>43, 44</sup>



**Esquema 15.** Alcaloides aporhoeadinas **60** y su relación con otros alcaloides

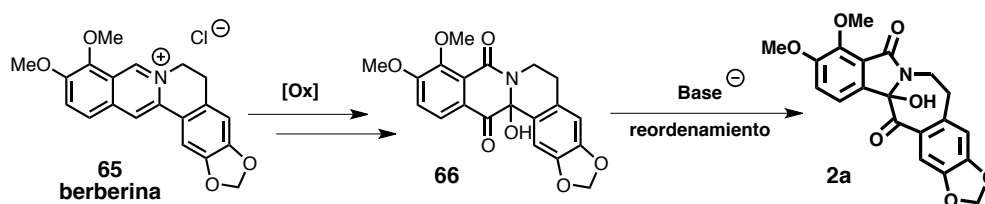
<sup>42</sup> Moniot, J. L.; Hindelang, D. M.; Shamma, M. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 4347-4351.

<sup>43</sup> Walterová, D.; Santavy, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 1623-1625.

<sup>44</sup> Dorn, C. R.; Koszyk, F. J.; Lenz, G. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2642.

En particular, la chilena **2a** es un alcaloide que fue aislado por primera vez de un arbusto en Sudamérica (Chile y Argentina) de la especie *Berberis empetrifolia* Lam y que representó el primer alcaloide natural con esqueleto aporhoeadina.<sup>45, 46</sup> Este producto natural ha exhibido actividad antimalarial y una débil actividad citotóxica sobre células de cáncer de mama, pulmón, colon y próstata, así como de carcinoma epidermoide de la nasofaringe con valores IC<sub>50</sub> en el rango de μM.<sup>47</sup>

Biosintéticamente se cree que la chilena puede provenir de la berberina **65** mediante una oxidación al compuesto **66** (denominado también prechilena), que se reordena en medio básico de un sistema de anillos 6/6 a un sistema 5/7, para dar el producto natural **2a** (Esquema 16).



**Esquema 16.** Posible ruta biosintética de la chilena **2a**

## 2.3.2 Algunas síntesis completas y formales de la chilena

### 2.3.2.1 Síntesis de la chilena a partir de la deshidrolennoxamina

En 1989, Danishefsky y Fang<sup>48</sup> publicaron la primera síntesis de la chilena **2a** a partir de la deshidrolennoxamina **75**. Esta síntesis partió de la β-hidrastina **68** que se trató con el cloruro de acilo **67** y NaHCO<sub>3</sub> para proporcionar los productos acilados **69** y **70** como una mezcla inseparable en 90% de rendimiento (Esquema 17). La mezcla de los productos acilados se trató con 1,2-etanoditiol y BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O para dar como único producto el ditiolano **71**, que se cicló con el benciléster adyacente para obtener la imida correspondiente. Esta imida se hizo reaccionar con el reactivo de Lawesson, que produjo regioselectivamente la monotoimida **72** y que en presencia de 2 equivalentes de W(CO)<sub>6</sub>,

<sup>45</sup> Fajardo, V.; Elango, V.; Cassels, B.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 39-42.

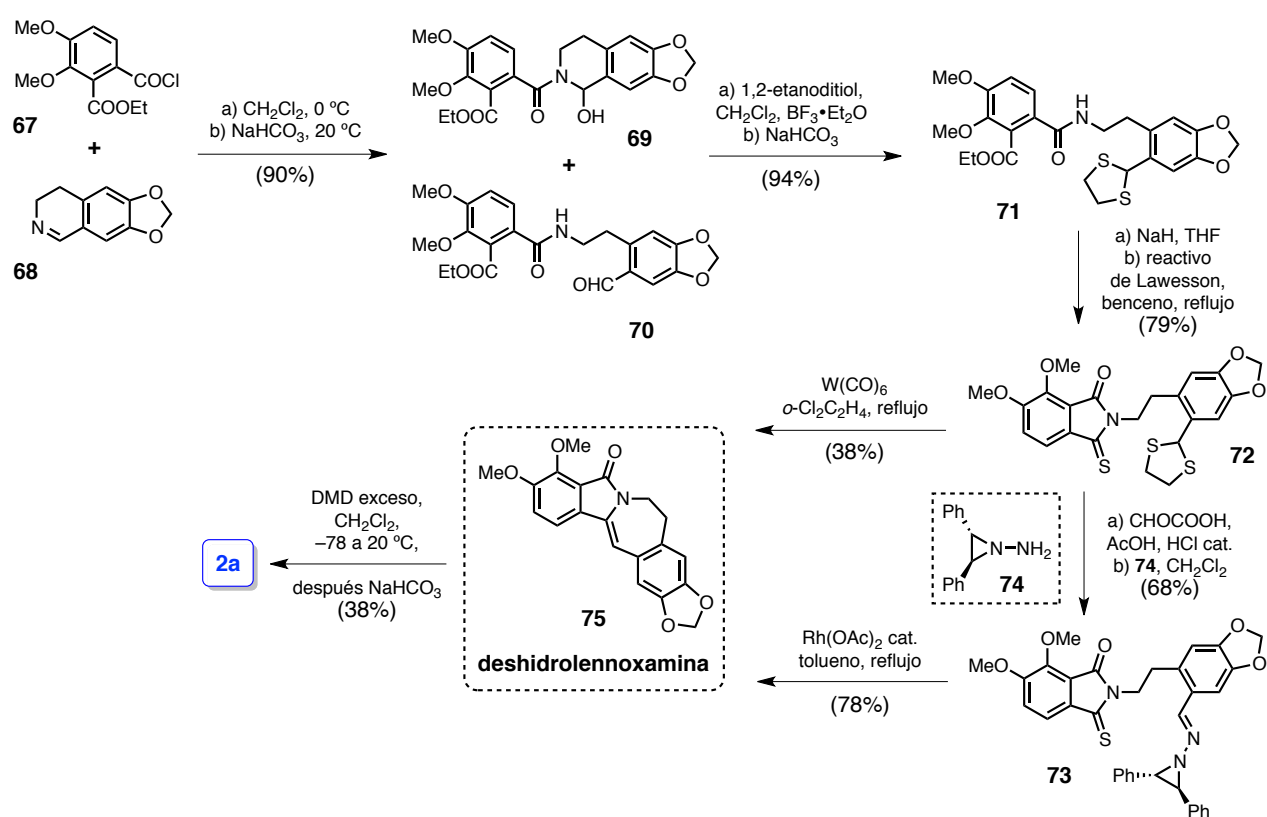
<sup>46</sup> Suau, R.; Rico, R.; López-Romero, J. M.; Nájera, F.; Cuevas, A. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2545-2549.

<sup>47</sup> Maung, T.-W. U.S. Pat. Appl. 20070298132 A1. **2007**.

<sup>48</sup> Fang, F. G.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2747-2750.



se llevó a cabo una ciclación reductiva que proporciona el sistema dihidroisindolobenzazepina **75** (deshidrolennoxamina) en 38% de rendimiento. Alternativamente, los autores proponen la conversión del ditiocetal al aldehído por tratamiento con ácido glioxílico y ácido acético, que posteriormente se trata con la aminadifenilaziridina **74** para dar la hidrazona correspondiente **73**, la cual al calentarla en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Rh}(\text{OAc})_2$  también genera la enamida **75** aunque en mejor rendimiento (78%). Finalmente, la enamida **75** se trató con 2 equivalentes de DMD, seguido por la adición de  $\text{NaHCO}_3$  para completar la síntesis de la chilénina **2a** en 38% de rendimiento.



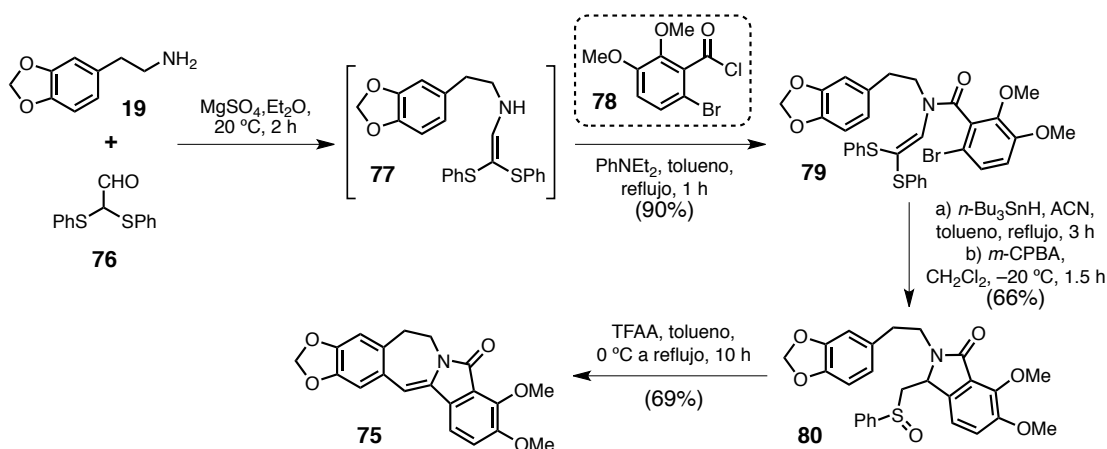
**Esquema 17.** Síntesis de chilénina **2a** por acoplamiento reductivo con  $\text{W}(\text{CO})_6$  y  $\text{Rh}(\text{OAc})_2$

A partir de esta publicación, donde la deshidrolennoxamina **75** se convierte a la chilénina **2a**, varios artículos se han enfocado a la síntesis de dicho intermediario por diversas rutas sintéticas.<sup>49</sup> A continuación, se describirán brevemente algunas de las

<sup>49</sup> Para reseña de síntesis y aproximaciones al núcleo principal de los alcaloides aporhoeadinas revisar: Leonard, M. S. *ARKIVOC* **2013**, *1*, 1-65.

síntesis más representativas que ilustrarán la creatividad y diversidad de los métodos para la construcción de la deshidrolennoxamina **75**.

**a) Ciclación radicalaria y reacción de Pummerer:** La síntesis comienza con la preparación de la enamina **77** por condensación de la homopiperonil amina **19** y el bis(feniltio) acetaldehído **76** que sin purificar, se aciló con **78** para dar en buen rendimiento la correspondiente 2-bromobenzamida *N*-vinílica **79**. Después, el compuesto **79** se sometió a las condiciones para generar radicales con Bu<sub>3</sub>SnH/ACN que permitió la adición 5-*exo-trig* sobre el enlace doble, obteniendo el producto ciclado con la subsecuente mono-desulfuración *in situ*, que inmediatamente se oxidó con AMCPB para aislar el sulfóxido **80** en 66% de rendimiento. Al tratar el sulfóxido **80** bajo las condiciones típicas de la reacción de Pummerer con anhídrido trifluoroacético (TFAA), a reflujo de tolueno, se obtuvo la enamida **75**, proceso que puede explicarse mediante una sustitución electrofílica aromática (S<sub>E</sub>Ar) intramolecular sobre el α-trifluoroacetoxi sulfuro intermedio resultante que posteriormente, mediante una eliminación *syn*, produce la deshidrolennoxamina **75**.<sup>50</sup>

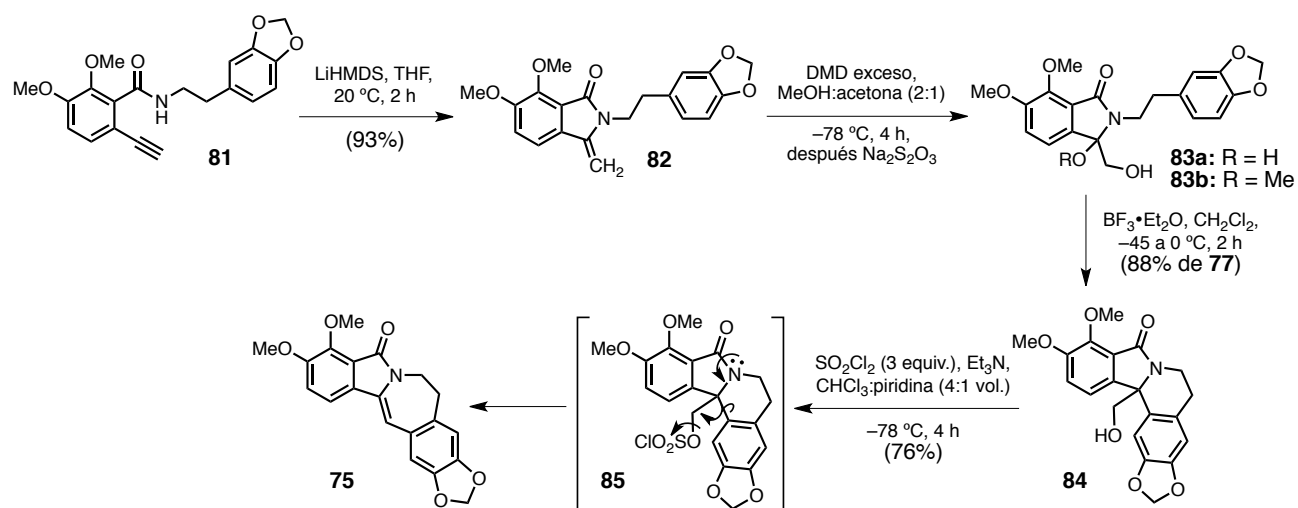


**Esquema 18.** Síntesis vía radicales y reacción de Pummerer

**b) Síntesis vía expansión de anillo isoindoloisoquinolina:** Esta síntesis parte de la *N*-fenetilbenzamida **81** que en presencia de LiHMDS se cicla de manera 5-*exo-dig* para formar la metilenoisoindolinona **82**. El alqueno se oxidó con un exceso de dimetildioxirano (DMD) para dar inicialmente el diol **83a**, que resultó ser sumamente

<sup>50</sup> Ishibashi, H.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 817-821.

inestable, por lo que se oxidó en presencia de MeOH para dar una metoxilactama **83b**, la cual mostró ser más estable que el diol. Este producto se trató inmediatamente con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  para generar la tetrahidroisoquinolinona **84** a través de la ciclación de ión *N*-aciliminio, en buen rendimiento. El compuesto **84** se trató con cloruro de sulfurilo ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ), piridina y  $\text{Et}_3\text{N}$ , para producir la isoindolobenzazepina insaturada **75** (deshidrolennoxamina) por expansión de anillo, en donde el alcohol se activa (intermediario **85**) para que el nitrógeno de la isoindolinona introduzca su par de electrones libre provocando una migración del enlace hacia el grupo saliente que es expulsado como trióxido de azufre y el ión cloruro, generando un ión *N*-aciliminio, que al recuperar el par de electrones genera la ligadura doble endocíclica.<sup>51</sup>



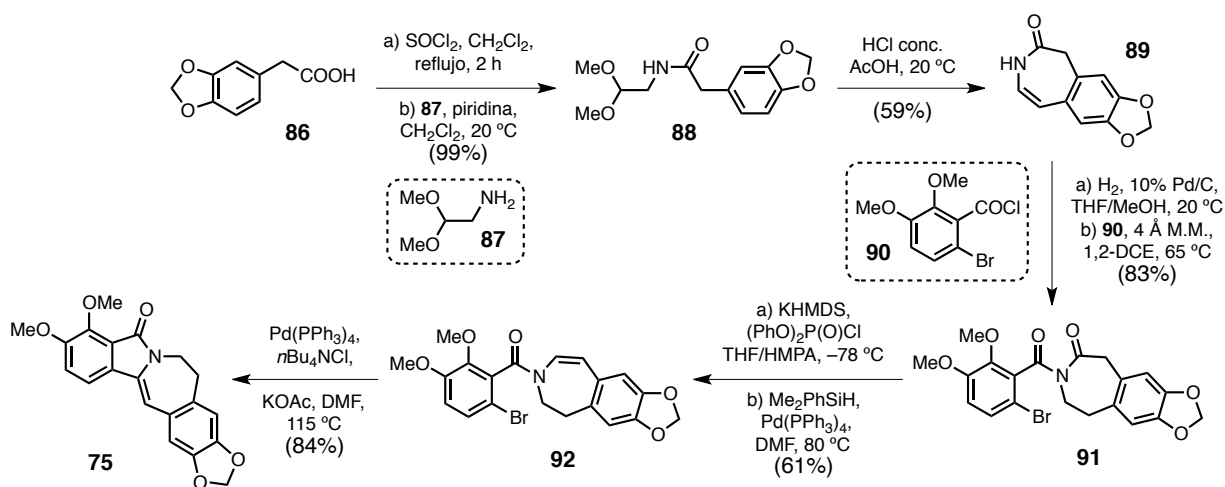
**Esquema 19.** Síntesis de la chilénina **2a** vía expansión de anillo

**c) Síntesis por formación de enamida benzazepínica y reacción de Heck:** Una propuesta sintética más reciente descrita por Fuwa y Sasaki<sup>52</sup> implicó construir primero el anillo benzazepínico mediante una  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  sobre el intermediario dimetilacetamida **88**, obtenido por condensación del derivado del ácido fenilacético **86** con el correspondiente dimetilacetal del aminoacetaldehído **87**. Dicha reacción se llevó a cabo en presencia de HCl concentrado y ácido acético, para dar la enamida cíclica **89**, que posteriormente se

<sup>51</sup> (a) Koseki, Y.; Kusano, S.; Sakata, H.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2169-2172. (b) Koseki, Y.; Katsura, S.; Kusano, S.; Sakata, H.; Sato, H.; Monzene, Y.; Nagasaka, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 527-533.

<sup>52</sup> Fuwa, H.; Sasaki, M. *Heterocycles* **2008**, *76*, 521-539.

redujo con Pd/C y se aciló con el cloruro de 2-bromo-5,6-dimetoxibenzoilo **90**, obteniendo la imida **91** en buen rendimiento.



**Esquema 20.** Síntesis vía ciclación de enamida por reacción de Heck

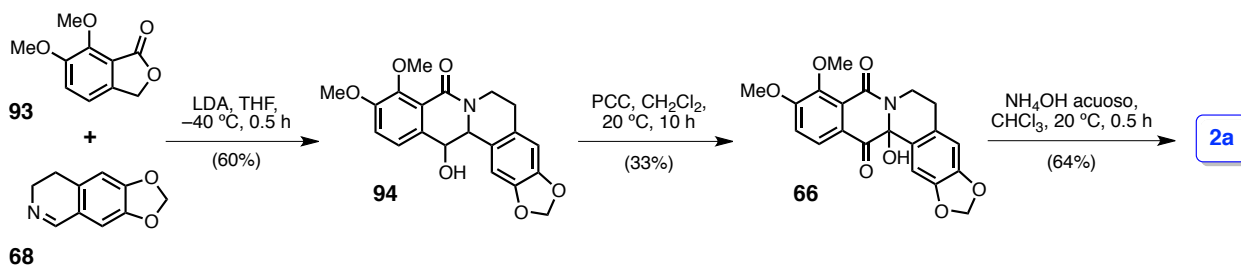
El carbonilo presente en el anillo benzazepínico (**91**) se enolizó con KHMDS en presencia de  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$  para dar el fosfonato de alquenilo intermedio, que se redujo con  $\text{Me}_2\text{PhSiH}/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , obteniendo la enamida **92**. Finalmente, mediante un reacción de Heck se formó el anillo isoindolinona que produjo la deshidrolennoxamina **75**.

### 2.3.2.2 Síntesis biomimética

Kessar *et al.*<sup>53</sup> propusieron una síntesis inspirada en el reordenamiento de un derivado oxidado de la berberina **65** (previamente descrito, Esquema 16) y que consiste en condensar la 6,7-dimetoxifitalida **93** y la  $\beta$ -hidrastina **68** para dar la hidroxiamida **94** en 60% de rendimiento. A partir de este intermediario se preparó la prechilenina **66** por oxidación con PCC que también generó un ión *N*-aciliminio, sobre el cual se adicionó una molécula de agua.<sup>54</sup> Finalmente, la prechilenina **66** en presencia de amoníaco acuoso, se reordena mediante una ruptura interna de anillo para formar un intermediario con enolato y un sistema 1,2-dicarbonílico, que se cicló para generar el sistema isoindolobenzazepina que corresponde a la chilenina **2a** (Esquema 21).

<sup>53</sup> Kessar, S. V.; Singh, T.; Vohra, R. *Indian J. Chem. Sect. B* **1991**, *30B*, 299-301.

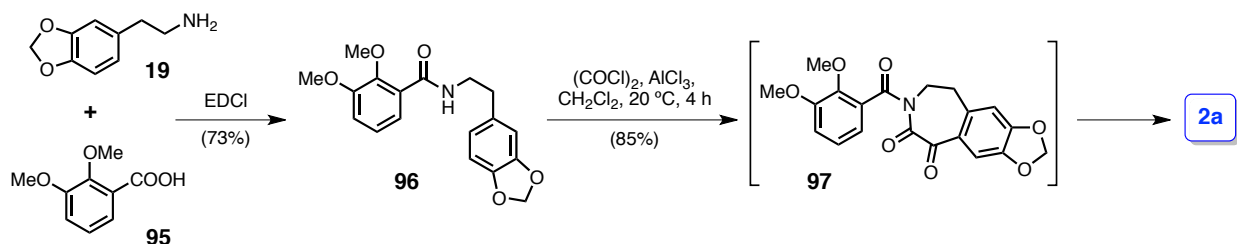
<sup>54</sup> Elango, V.; Shamma, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4879-4881.



**Esquema 21.** Síntesis bioinspirada de la chilenina **2a**

### 2.3.2.3 Síntesis corta por reacciones en secuencia de tipo Friedel-Crafts

En 2008 G. Kim *et al.*<sup>55</sup> publicaron la que hasta ahora es la síntesis más corta de la chilenina **2a** empleando una estrategia de reacciones intramoleculares de tipo Friedel-Crafts en secuencia. La síntesis comenzó con la preparación de la amida **96** por condensación de la homopiperonil amina **19** y el ácido carboxílico **95** en presencia de EDCI. La amida **96** se hizo reaccionar con un exceso de cloruro de oxalilo y  $\text{AlCl}_3$  para obtener en un solo paso, el producto natural **2a** en 85% de rendimiento. Se demostró que en el proceso ocurre primero la formación de un sistema cíclico tricarbonílico **97** de 7 miembros, que mediante una reacción de adición asistida por el ácido de Lewis, sobre el carbonilo de la imida más próximo al sistema aromático fuertemente activado, origina de manera directa el sistema isoindolobenzazepínico de la chilenina **2a**.

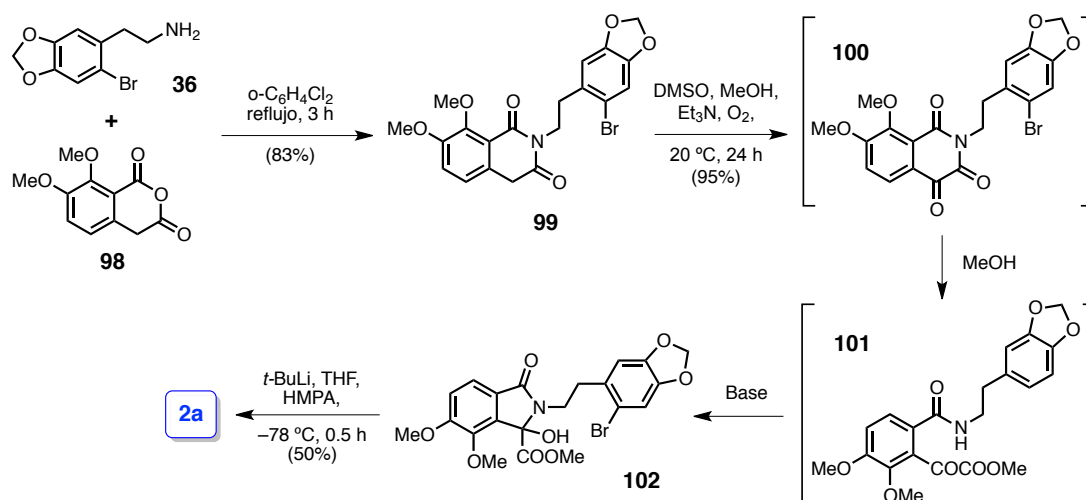


**Esquema 22.** Síntesis corta de la chilenina **2a** mediante reacciones de tipo Friedel-Crafts

<sup>55</sup> Kim, G.; Jung, P.; Tuan, L. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2391-2392.

### 2.3.2.4 Síntesis por oxidación aerobia-metanólisis-adición y cierre de anillo benzazepinona

En una publicación reciente, Argade *et al.*<sup>56</sup> describieron una ruta diferente como una extensión de su trabajo previo de la oxidación aerobia-metanólisis-adición, usado en la síntesis de la nuevamina **1**.<sup>31</sup> La principal diferencia es la introducción de un halogenuro en la homopiperonilamina (**36**), para llevar a cabo un cierre de anillo mediante una reacción de Parham. La síntesis comenzó con la condensación de la homopiperonilamina halogenada **36** y el anhídrido homoftálico **98**, para dar inicialmente la homoftalimida **99** en buen rendimiento. El compuesto **99** se hizo reaccionar bajo condiciones aerobias en presencia de Et<sub>3</sub>N y MeOH para generar el compuesto tricarbonílico **100**, que por metanólisis generó el ceto-éster **101**, seguida de la reacción de adición intramolecular para generar el lactol **102**. Finalmente, mediante una reacción de tipo Parham sobre el lactol **102**, se efectuó el cierre de anillo de la benzazepinona para dar el producto natural **2a** en 50% de rendimiento.



**Esquema 23.** Síntesis de la chilena por contracción de anillo y reacción de Parham

<sup>56</sup> Wackchaure, P. B.; Argade, N. P. *Synthesis* **2011**, 2838-2842.

## 2.4 Hericerina

### 2.4.1 Breve historia e importancia

Recientemente, se ha renovado el interés por los hongos como fuentes naturales de compuestos potencialmente útiles en el área farmacológica. Tal es el caso del hongo comestible de la especie *Hericium erinaceus* (Yamabushitake, en Japón), que crece en la corteza dura de arboles como roble y haya en China, Japón y Europa, y que ha sido ampliamente usado en la medicina tradicional China y Japonesa por más de 1000 años para el tratamiento de malestares estomacales como dispepsia, úlcera gástrica y enervación, sin que se hayan catalogado hasta ahora efectos adversos por su consumo.<sup>57</sup> Con base en estudios biodirigidos, también se le han atribuido algunas propiedades adicionales como antioxidantes,<sup>58</sup> antimicrobiales,<sup>59</sup> antitumorales<sup>60</sup> e incluso como estimulante del factor de crecimiento nervioso (NGF).

De esta especie de hongos se han aislado algunos compuestos de la familia de resorcilatos de geranilo como hericeronas A-H (**103-105** y **8**), hericeno A-C **106**, hericerina **3** y algunos polisacáridos que han presentado diferentes propiedades farmacológicas importantes y que actualmente están siendo extensamente estudiados.<sup>61</sup> Por su parte, la hericerina **3** se aisló en 1991 por Tsuneda *et al.*, presentando actividad inhibitoria de la  $\alpha$ -glucosidasa, aunque con poca eficacia,<sup>62</sup> y también contra la germinación del polen de pino y el crecimiento de polen de té, por lo que se ha propuesto desde entonces como modelo para el desarrollo de nuevos agroquímicos.<sup>63</sup>

---

<sup>57</sup> (a) Mori, K.; Inatomi, S.; Ouchi, K.; Azumi, Y.; Tuchida, T. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 367-372. (b) Miyazawa, M.; Takahashi, T.; Horibe, I.; Ishikawa, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2007-2010.

<sup>58</sup> Hui, X.; Pin-Ru, W.; Zheng-Yu, S.; Xiang-Dong, C. *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *47*, 33-36.

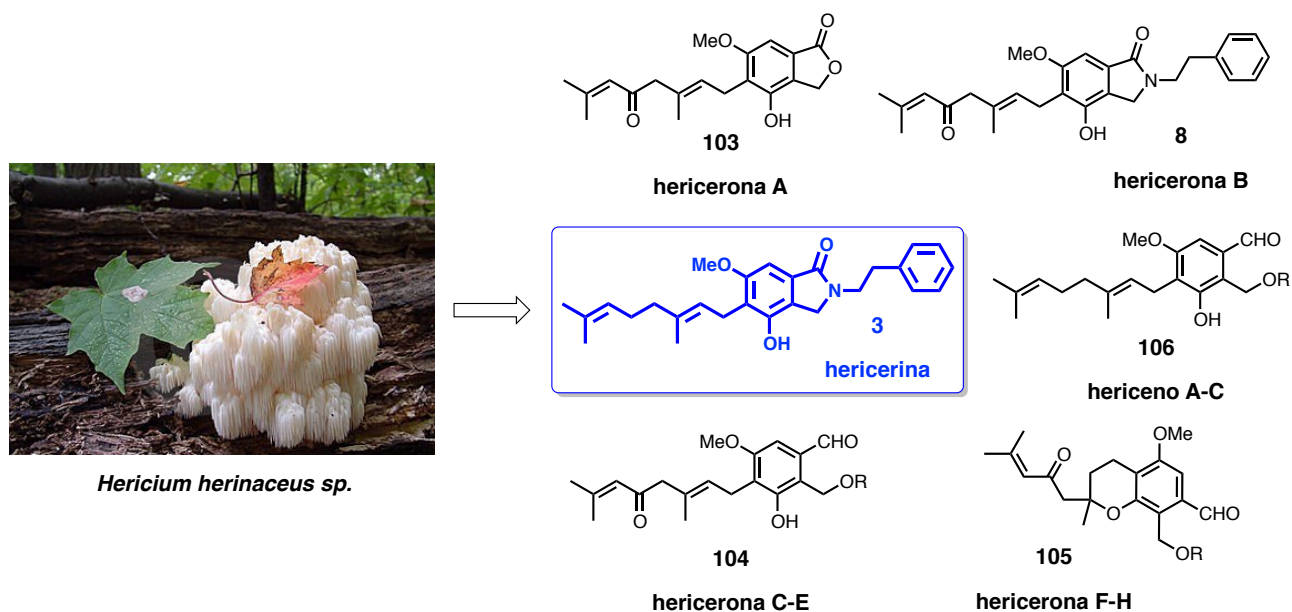
<sup>59</sup> Dong-Myong, K.; Chul-Woo, P.; Han-Gyu, K.; Won-Mok, P. *Mycology* **2000**, *28*, 33-38.

<sup>60</sup> Mizuno, T. *Int. J. Med. Mushrooms* **1999**, *1*, 105-119.

<sup>61</sup> Ma, B.-J.; Shen, J.-W.; Yu, H.-Y.; Ruan, Y.; Wu, T.-T.; Zhao, X. *Mycology* **2010**, *1*, 92-98.

<sup>62</sup> Miyazawa, M.; Takahashi, T.; Horibe, I.; Ishikawa, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2007-2010.

<sup>63</sup> (a) Kimura, Y.; Nishibe, M.; Nakajima, H.; Hamasaki, T.; Shimada, A.; Tsuneda, A.; Shigematsu, N. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 2673-2674.



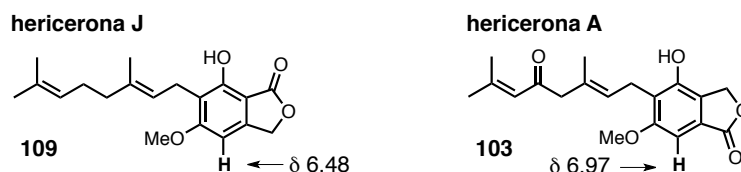
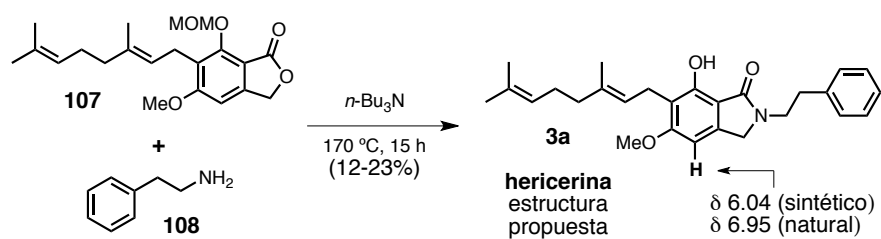
**Figura 4.** Algunos compuestos aislados del hongo *Hericium erinaceus* sp.

#### 2.4.2 Síntesis y revisión estructural de la hericerina

En 2013, Kobayashi *et al.* realizaron la primer síntesis de la estructura propuesta por Tsuneda *et al.*, a partir de la hericerona J protegida **107**.<sup>64</sup> La síntesis comenzó con la lactamización y desprotección térmica de **107** en presencia de un exceso de 2-fenetilamina (**108**) y tributilamina ( $n\text{-Bu}_3\text{N}$ ) para dar el compuesto **3a** (12-23% de rendimiento), cuyos datos espectroscópicos no correspondieron a la estructura originalmente reportada; específicamente el único hidrógeno del anillo aromático en donde se observó una diferencia de casi 1 ppm ( $\delta$  6.04 ppm del sintético contra  $\delta$  6.95 ppm del natural, Esquema 24). Al comparar los datos de desplazamiento para este hidrógeno de los productos naturales hericerona J **109** ( $\delta$  6.48 ppm) y hericerona A **103** ( $\delta$  6.97 ppm) que son isómeros carbonílicos entre sí, se observó que el desplazamiento del hidrógeno adyacente al grupo carbonilo sufre un efecto de desprotección, desplazándolo a campos bajos, por lo que se planteó la posibilidad de que la hericerina fuera más bien el isómero carbonílico de la estructura **3a**, con lo que procedió a preparar el correspondiente regioisómero.

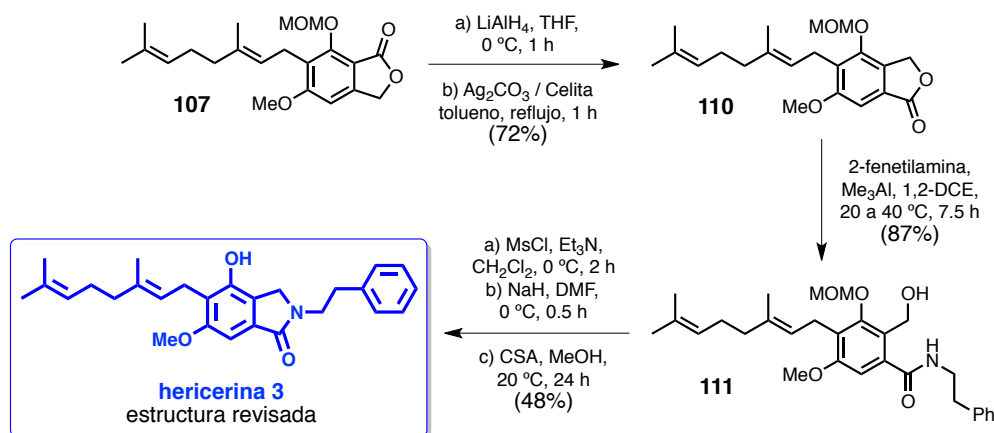
<sup>64</sup> (a) Kobayashi, S.; Ando, A.; Kuroda, H.; Ejima, S.; Masuyama, A.; Ryu, I. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9087-9092. (b) Cordes, J.; Calo, F.; Anderson, K.; Pfaffeneder, T.; Laclef, S.; White, A. J. P.; Barret, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 652-657.





### Esquema 24. Síntesis de la isohericerina 3a

Para preparar el isómero, el compuesto **107** se redujo con  $\text{LiAlH}_4$  obteniendo el 1,3-diol correspondiente, que se oxidó selectivamente con  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  y celita a la lactona **110**, que fue tratada con  $\text{Me}_3\text{Al}$  y 2-fenetilamina para dar el producto de apertura **111**. Este alcohol intermediario se trató con un exceso de cloruro de mesilo ( $\text{MsCl}$ ) y se cicló mediante una reacción de lactamización que eventualmente condujo al producto deseado. El espectro de este producto concordó completamente con los datos reportados por Tsuneda, por lo que el trabajo concluyó con una reasignación de la estructura, quedando el isómero carbonílico **3** como la estructura correcta para el producto natural hericerina.<sup>65</sup>



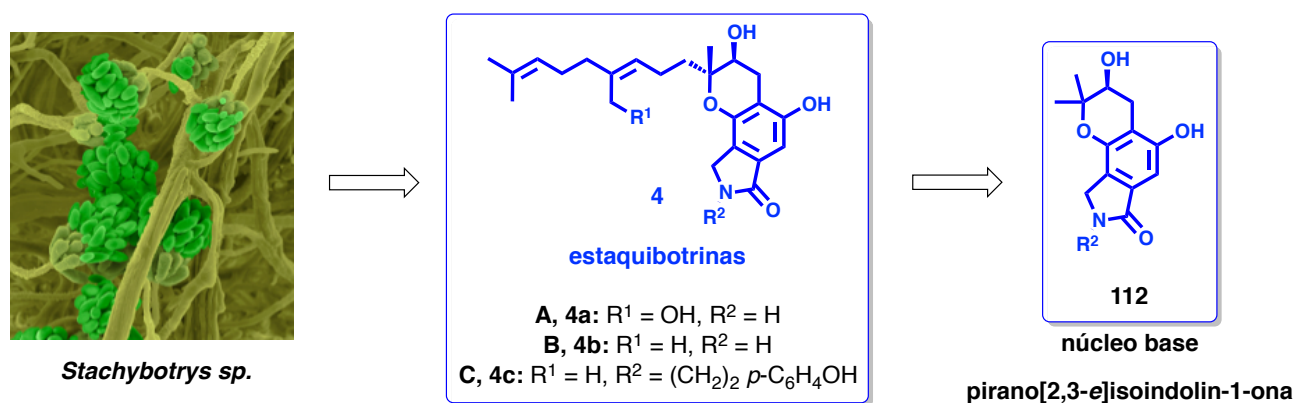
### Esquema 25. Síntesis y revisión estructural de la hericerina 3

<sup>65</sup> Kobayashi, S.; Inoue, T.; Ando, A.; Tamanoi, H.; Ryu, I.; Masuyama, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5819-5822.

## 2.5 Estaquibotrinas A, B y C

### 2.5.1 Breve historia, importancia y aspectos generales

Las estaquibotrinas A y B (**4a** y **4b**, respectivamente) son alcaloides aromáticos aislados de hongos acuáticos de la especie *Stachybotrys* (CS-710-1), que han presentado importante actividad antimicrobial y antibacterial.<sup>66</sup> La estaquibotrina C (**4c**) por su parte es un novedoso compuesto neuritogénico aislado de caldos de cultivo de hongos de la especie *Stachybotrys parvispora* F4708 que induce el crecimiento de neuritas en células PC12. Este compuesto presenta también actividad protectora contra el daño neuronal *in vitro*, por lo que se supone funciona como factor neurotrófico en neuronas cerebrales y se espera sea efectivo contra enfermedades neurodegenerativas (Esquema 26).<sup>67</sup>



**Esquema 26.** Las estaquibotrinas A-C y su núcleo base

Estos alcaloides (**4a-c**) tienen en común un núcleo pirano[2,3-*e*]isoindolin-1-ona **112** en donde el anillo de pirano contiene dos centros estereogénicos contiguos que representan muy probablemente el mayor reto en su síntesis total. Un reto adicional es sin duda el sistema aromático altamente sustituido, que dificulta en gran medida un diseño sintético eficiente, dado que con frecuencia se requiere prefuncionalizar el anillo aromático a partir de materias primas comerciales, como se ilustrará en la siguiente sección.

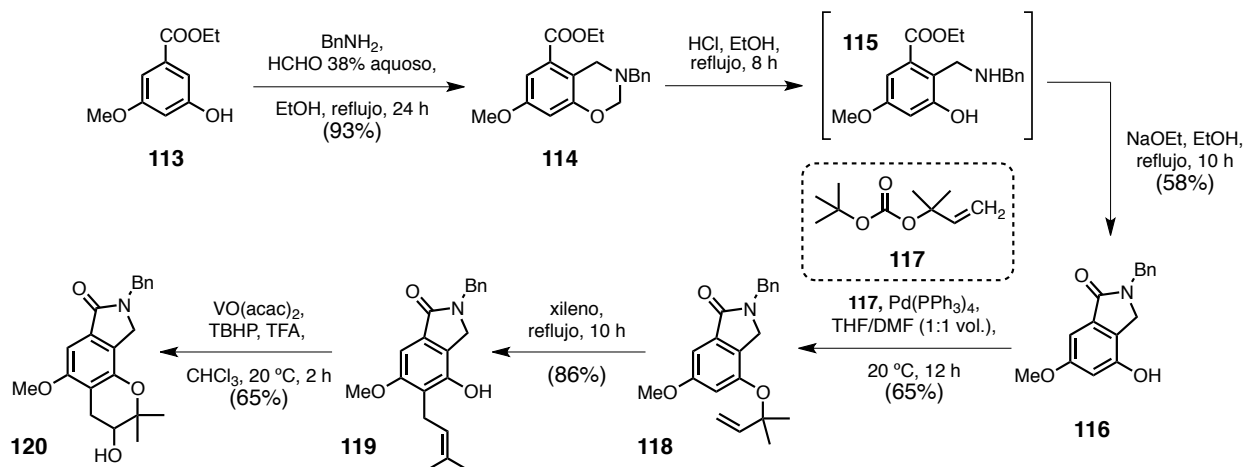
<sup>66</sup> Xu, X.; De Guzmán, F. S.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6700-6703.

<sup>67</sup> (a) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 635-640. (b) Nozawa, Y.; Ito, M.; Sugawara, K.; Hanada, K.; Mizoue, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 641-644.

## 2.5.2 Síntesis y aproximación al núcleo base de las estaquibotrinas

### 2.5.2.1 Síntesis del núcleo base mediante una reacción de tipo Mannich y epoxidación-apertura

En 2006, Inoue *et al.*<sup>68</sup> publicaron la síntesis del núcleo base partiendo del éster fenólico **113**, que se sometió a una aminometilación regioselectiva (reacción de Mannich) con formaldehído al 38% y bencilamina para dar la oxazina **114** en buen rendimiento. Posteriormente, la oxazina **114** se hidrolizó con HCl en EtOH para dar la *N,N*-dibencilamina **115**, que no se aisló e inmediatamente se le adicionó etóxido de sodio (NaOEt) para llevar a cabo la reacción de lactamización y obtener la isoindolinona *N*-protegida **116** con el hidroxilo libre. El fenol se aliló empleando especies de  $\pi$ -alilpaladio generadas *in situ* a partir del carbonato **117** y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. El precursor alilado **118**, se sometió a las condiciones de la reacción de Claisen en reflujo de xileno dando el producto prenilado **119** en rendimientos aceptables. Finalmente, la formación del epóxido se llevó a cabo empleando un sistema VO(acac)<sub>2</sub>/TBHP/TFA, que condujo al compuesto de epoxidación-apertura 3-cromanol **120** (Esquema 27). El bajo rendimiento en este proceso se debe probablemente a la obtención del tetrahidropirano correspondiente, mediante una reacción de tipo 5-*exo-tet* que se encuentra en competencia con la 6-*endo-tet*.

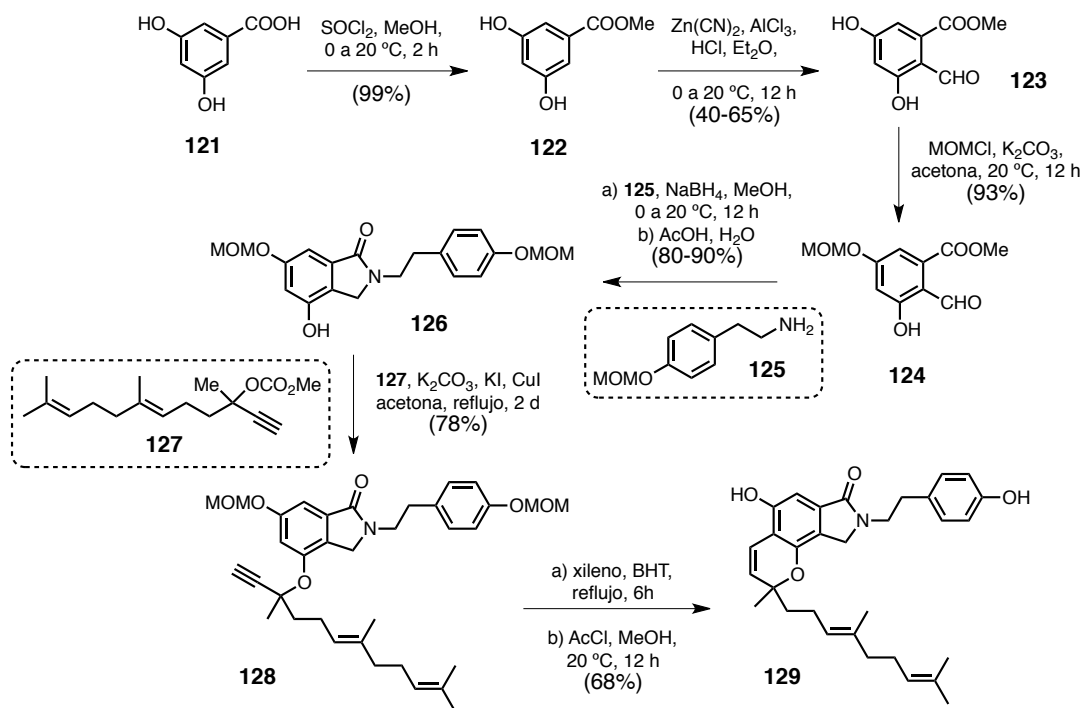


Esquema 27. Síntesis del núcleo base de las estaquibotrinas A-C

<sup>68</sup> Inoue, H.; Kim, R.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1974-1976.

### 2.5.2.2 Síntesis de la deshidroestaquibotrina C

Una primera aproximación hacia la síntesis de la estaquibotrina C fue descrita por Weghe *et al.*<sup>69</sup> (Esquema 28) en donde el ácido 3,5-dihidroxi-benzoico **121** se esterificó (compuesto **122**) y formiló mediante una reacción de Gattermann-Koch, para obtener el salicilaldehído **123**. En seguida, el grupo hidroxilo no puenteado con el carbonilo se protegió selectivamente con MOM (compuesto **124**). El salicilaldehído protegido **124** se sometió a una reacción *one-pot* de aminación reductiva-lactamización con la fenetilamina **125**, para obtener la isoindolinona *N*-alquilada **126**, que se acopló con un exceso del carbonato **127** (preparado en tres pasos del geraniol), para dar el éter **128**. Finalmente, bajo condiciones térmicas, el compuesto **128** se cicló para dar el sistema pirano-isoindolinona que se desprotegió para completar la síntesis de la deshidroestaquibotrina C **129** en rendimientos moderados.



Esquema 28. Síntesis de la deshidroestaquibotrina C

<sup>69</sup> Tumma, N.; Jacolot, M.; Jean, M.; Chandrashekar, S.; van de Weghe, P. *Synlett* **2012**, 23, 2919-2922.

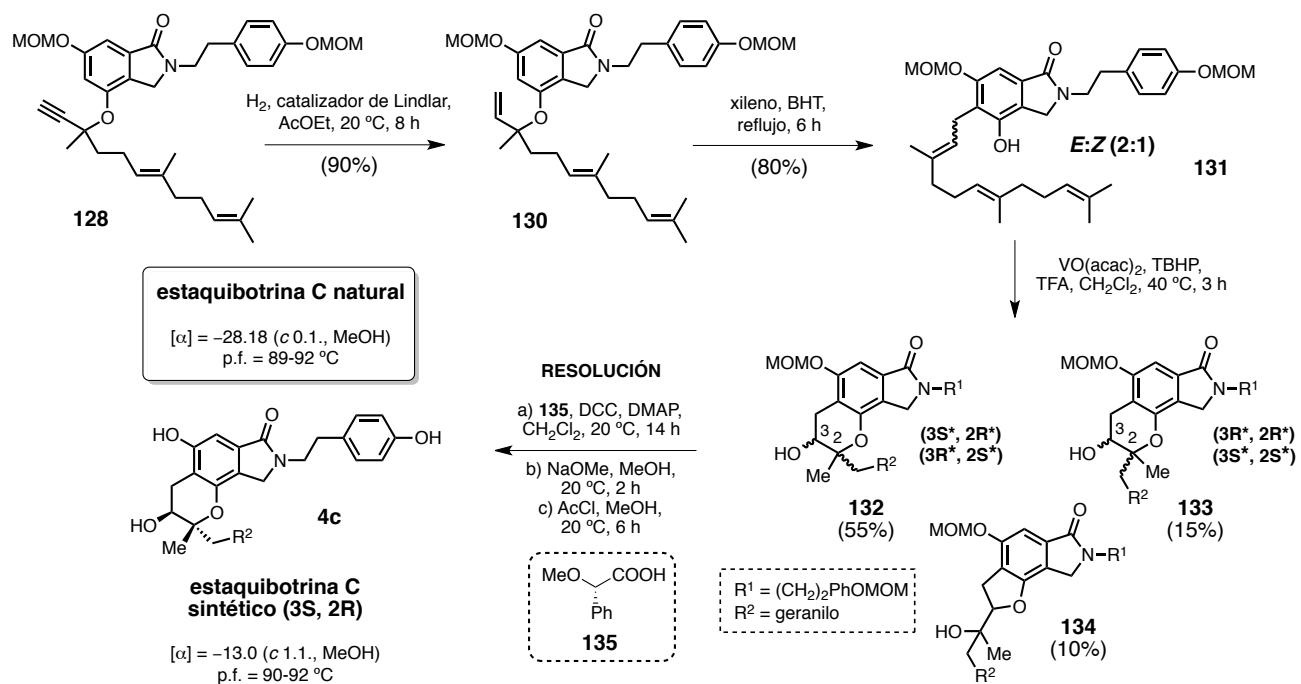
### 2.5.2.3 Síntesis y determinación de configuración absoluta de la estaquibotrina C

En una publicación más reciente, el grupo de van de Weghe *et al.*<sup>70</sup> emplearon la estrategia sintética previa (síntesis de la deshidroestaquibotrina C), para preparar los estereoisómeros de la estaquibotrina C, como se muestra en el Esquema 29. Para esto, se partió del éter **128** previamente descrito, que se redujo mediante una hidrogenación de Lindlar para dar el alqueno correspondiente **130**. Este último se sometió a un reacción de Claisen para obtener el derivado prenilado **131**, como una mezcla inseparable de los isómeros geométricos *E:Z* en una relación (2:1). La ciclación posterior utilizando una secuencia epoxidación-apertura con un sistema VO(acac)<sub>2</sub>/TBHP/TFA generó una mezcla diastereomérica de piranos, de la cual se aisló como producto mayoritario la mezcla de los enantiómeros **132** (3*R*<sup>\*</sup>, 2*S*<sup>\*</sup> / 3*S*<sup>\*</sup>, 2*R*<sup>\*</sup>) en 55% de rendimiento, además de la mezcla de los enantiómeros **133** (3*S*<sup>\*</sup>, 2*S*<sup>\*</sup> / 3*R*<sup>\*</sup>, 2*R*<sup>\*</sup>) en solo 15% de rendimiento y en menor cantidad el tetrahidrofurano **134** (10% de rendimiento).

Los enantiómeros se hicieron reaccionar con el ácido (*S*)-*O*-metilmandélico **135** ópticamente puro para proveer los ésteres diastereoméricos, que fueron separados y a los cuales eventualmente se les asignó su configuración absoluta para cada uno de los pares diastereoméricos. Una vez obtenidos los diastereómeros ópticamente puros, con las configuraciones absolutas asignadas, el alcohol se liberó con metóxido de sodio (NaOMe) y se removió el grupo protector MOM en medio ácido. Finalmente, todos los estereoisómeros se compararon con los datos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del producto natural aislado **4c**, así como la rotación óptica y punto de fusión, en donde los datos obtenidos ajustaron mejor para el diastereómero con configuración absoluta (3*S*, 2*R*), por lo que el trabajo concluyó con una reasignación de la configuración originalmente determinada solo por RMN.

---

<sup>70</sup> Jacolot, M.; Jean, M.; Tumma, N.; Bondon, A.; Chandrashekar, S.; van de Weghe, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7169-7175.

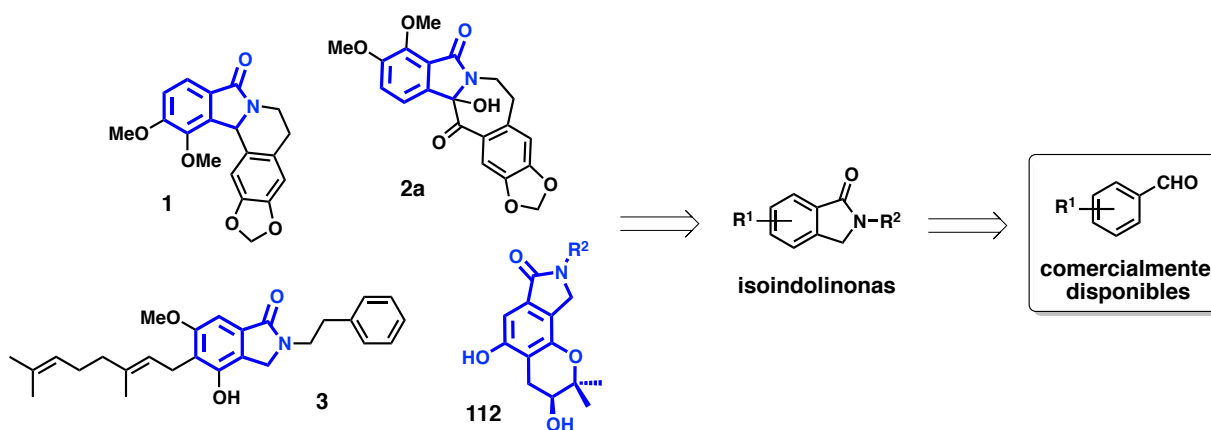


**Esquema 29.** Síntesis de la estaquibotrina C y todos sus estereoisómeros

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los alcaloides de origen natural nuevamina **1**, chilena **2a**, hericerina **3**, estaquibotrininas A-C **4a-c** y sus análogos, han presentado algunas propiedades farmacológicas importantes que han atraído el interés de la comunidad científica, por lo que se han desarrollado continuamente estrategias sintéticas interesantes que buscan la economía atómica y escalabilidad. Sin embargo, una limitante en común de la mayoría de las síntesis y aproximaciones descritas hasta el momento, son las materias de partida debido a su difícil preparación, accesibilidad o que simplemente no son comerciales, pues contienen sistemas aromáticos altamente sustituidos que muchas veces implican pasos adicionales para la prefuncionalización de las materias primas y que al final impactan directamente en el rendimiento global.

Con base en lo anterior, se ha planteado la posibilidad de diseñar rutas sintéticas cortas para la síntesis de dichos productos naturales, a partir de benzaldehídos comercialmente disponibles que nos permitan acceder a las isoindolinonas de manera regioselectiva y que a su vez, éstas sirvan de plataforma para construir su núcleo base (**112**) y eventualmente completar la síntesis de dichos productos naturales (**1**, **2a** y **3**) (Esquema 30).

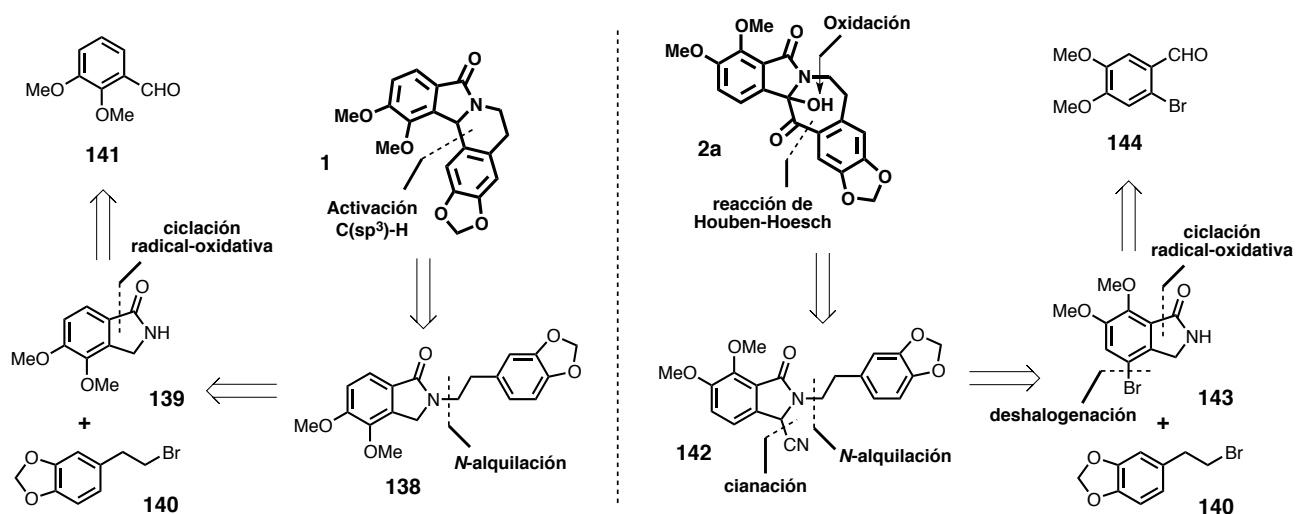


**Esquema 30.** Estrategia general para la síntesis de los compuestos **1**, **2a**, **3** y **112**

## 4. SÍNTESIS DE LA NUEVAMINA Y CIANOCHILENINA

### 4.1 Análisis Retrosintético

En el Esquema 31 se ilustra la estrategia retrosintética para la síntesis de nuevamina **1** y chilénina **2a**. Por un lado, para la nuevamina **1** se planteó una desconexión en la posición bencílica sobre el sistema isoquinolinona que puede provenir de un cierre de anillo mediante una activación C(sp<sup>3</sup>)-H vía ion *N*-aciliminio generado a partir de la isoindolinona *N*-alquilada **138**. A su vez, el intermediario **138** podría prepararse de la isoindolinona libre **139** por alquilación con el correspondiente halogenuro de fenetilo **140**, que finalmente provendría del 2,3-metoxibenzaldehído **141** por una ciclación radical-oxidativa del radical carbamoilo con posterior desprotección en medio ácido, empleando la metodología desarrollada en nuestro grupo.<sup>8</sup>



**Esquema 31.** Estrategia retrosintética para la preparación de la nuevamina **1** y chilénina **2a**

Por su parte, la chilénina **2a** se sintetizaría mediante un cierre de anillo de la benzopinona con una reacción de tipo Houben-Hoesch sobre el ciano-compuesto **142**, por activación del grupo ciano con un ácido de Brønsted y posterior hidrólisis *in situ* de la imina resultante. El compuesto 3-ciano sustituido **142** se prepararía a partir de la isoindolinona libre **143** por alquilación con el halogenuro de alquilo **140** y que, al igual que para el compuesto **1**, se obtendría a través de una ciclación con radicales carbamoilo y



deshalogenación del 2-bromo veratraldehído **144**. Cabe señalar que se eligió el benzaldehído **144** debido a que se requiere bloquear esa posición adyacente al grupo aldehído para evitar la formación del isómero de la isoindolinona deseada que en principio estaría favorecida, principalmente por factores estéricos. Finalmente, con el sistema isoindolobenzazepínico completo, se oxidaría la posición bencílica por métodos convencionales, como oxidación con el reactivo de Davis (oxaziridina)<sup>71</sup> u oxidación aerobia en presencia de base.<sup>72</sup>

## 4.2 Objetivos

### 4.2.1 Objetivo general

- Desarrollar y optimizar una metodología para la activación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H sobre las isoindolinonas *N*-sustituídas **138** y derivados, para obtener intermedios avanzados que eventualmente permitan sintetizar los productos naturales nuevamina **1** y chilenina **2a**.

### 4.2.2 Objetivos particulares

- Mediante la metodología ciclación radical-oxidativa y desprotección desarrollada en nuestro grupo de investigación, preparar las isoindolinonas libres **139** y **143** a partir de los benzaldehídos **141** y **144** comercialmente disponibles.
- Desarrollar una metodología general para la alquilación de las isoindolinonas libres **139** y **143** con el halogenuro de fenetilo **140** y/o evaluar rutas alternas para la preparación de las isoindolinonas *N*-alquiladas.
- Preparar la  $\alpha$ -ciano isoindolinona **142** y evaluar la reacción de tipo Houben-Hoesch para obtener el sistema isoindolobenzazepínico.

---

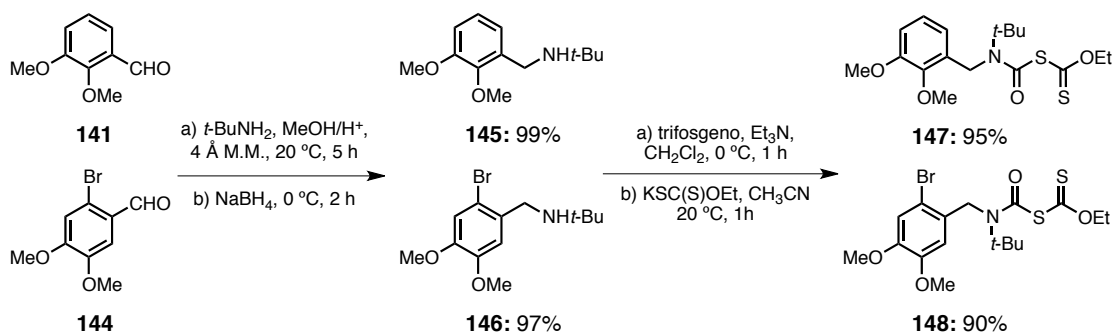
<sup>71</sup> Honda, T.; Sakamaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6823-6825.

<sup>72</sup> Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 548-552.

## 4.3 Resultados y Discusión

### 4.3.1 Preparación de las isoindolinonas *N*-alquiladas

De acuerdo con el análisis retrosintético inicial del Esquema 31, la síntesis inició de los comercialmente disponibles 2,3-dimetoxibenzaldehído **141** y el 2-bromoveratraldehído **144**, los cuales se sometieron a una reacción de aminación reductiva. Primero, se formó el ión iminio intermedio bajo condiciones neutras con la *ter*-butilbencilamina (*t*-BuNH<sub>2</sub>) y los respectivos benzaldehídos **141** y **144**, solubilizándolos en metanol sobre malla molecular (4 Å), para después enfriar la solución y adicionar el reductor (NaBH<sub>4</sub>), aislando prácticamente puras las *t*-butilbencilaminas **145** y **146**, con excelentes rendimientos. Cabe mencionar que la reducción también se probó empleando NaBH<sub>3</sub>CN ó NaBH<sub>4</sub> en presencia de ácido clorhídrico metanólico, debido a que se ha descrito que la formación del ión iminio por deshidratación del hemiacetal, se ve favorecido en intervalos de pH ácido, obteniendo en varias ocasiones mejores rendimientos en comparación con las condiciones neutras.<sup>73</sup> Sin embargo, en nuestro caso los resultados fueron muy similares a los obtenidos bajo condiciones neutras.



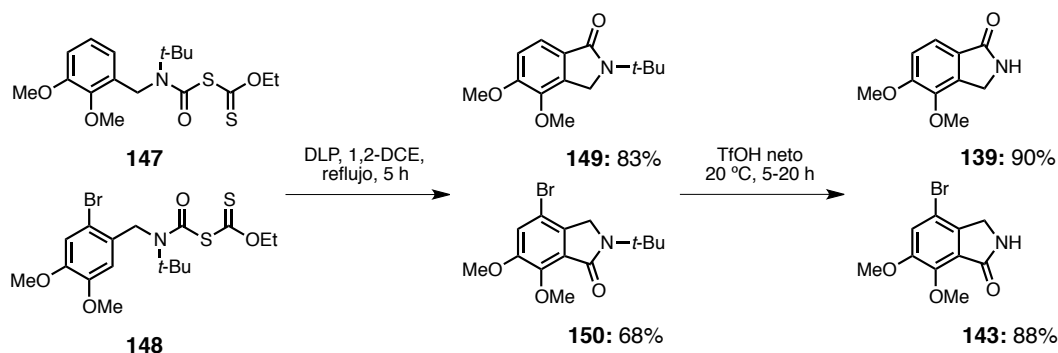
**Esquema 32.** Síntesis de los precursores radicalarios **147** y **148**

Con las *t*-butilbencilaminas **145** y **146** en mano, se procedió a realizar la acilación mediante la generación de fosgeno *in-situ* a partir de trifosgeno y Et<sub>3</sub>N, obteniéndose los cloruros de acilo intermediarios que sin purificar se trataron con la sal de *O*-etilxantato de potasio, para dar los xantatos **147** y **148** en rendimientos del 95 y 90%, respectivamente.

<sup>73</sup> (a) Schellenberg, K. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3259-3261. (b) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

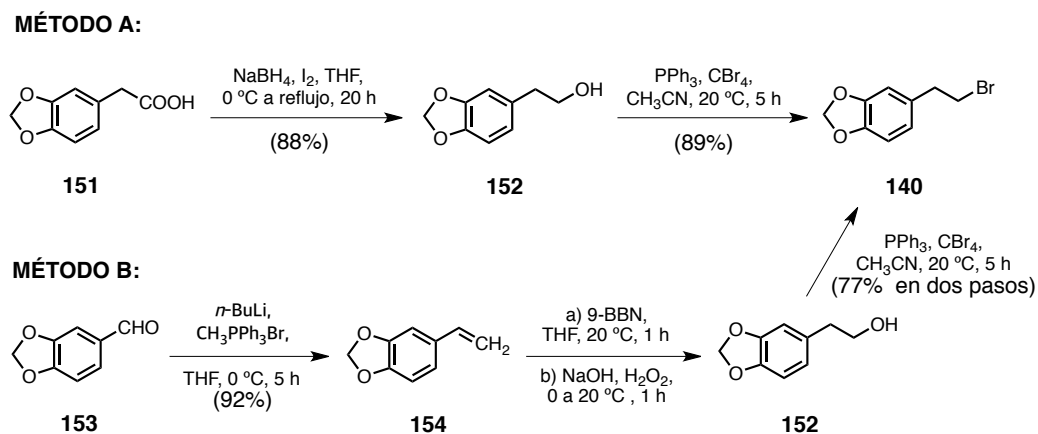
Los xantatos **147** y **148** se hicieron reaccionar con 1.2 equivalentes de peróxido de dilaurilo dividido en 5 porciones (DLP) a reflujo de dicloroetano (1,2-DCE), lo que nos proporcionó las *t*-butilisindolinonas **149** y **150** en rendimientos aceptables del 83 y 68%, respectivamente. A manera de evitar el uso excesivo de hexano para remover los subproductos de DLP generados en la reacción, este último se precipitó con acetonitrilo frío y se filtró sobre celita, previa purificación por cromatografía flash. Por otra parte, el compuesto **150** resultó ser inestable aún en refrigeración pues se descompone lentamente generando una mezcla compleja, por lo que se usó inmediatamente una vez purificado.

El grupo *ter*-butilo presente en los compuestos **149** y **150**, se removió empleando ácido trifílico (TfOH) neto a temperatura ambiente requiriendo un tiempo mayor de reacción (20 h) para el caso de la isoindolinona **149**, debido muy probablemente a la solubilidad de este compuesto, ya que mientras éste es un producto sólido, el compuesto **150** es un aceite claro (Esquema 33). En general, las reacciones de desprotección procedieron en buenos rendimientos, permitiendo obtener las isoindolinonas libres **139** y **143**, que resultaron difíciles de trabajar y purificar pues presentaron baja solubilidad en la mayoría de los disolventes. Después de realizar algunas pruebas de solubilidad se encontró que el mejor sistema era una mezcla de acetona:metanol (2:1) que, sin embargo, para fines prácticos resultaba difícil de trabajar debido a la alta polaridad del sistema, por lo que para su purificación en columna flash se requirió soportarlos previamente en silica gel. En este sentido, se intentó buscar purificar dichos compuestos por recristalización, pero no se logró encontrar un sistema adecuado para tal fin, obteniendo en todos los intentos precipitación del producto con impurezas de ácido.



**Esquema 33.** Síntesis de las isoindolinonas libres **139** y **143**

A continuación, para la alquilación de las isoindolinonas libres **139** y **143** se requería la preparación del halogenuro de fenetilo **155**, que se llevó a cabo partiendo del ácido 3,4-metilendioxfenil acético **151** ó del piperonal **153**, como se ilustra en el Esquema 34. En el primer caso, el ácido fenilacético **151** se redujo con un sistema NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub> a reflujo de THF para proporcionar el alcohol homoalílico **152**, sobre el cual se llevó a cabo la reacción de Appel con PPh<sub>3</sub> y tetrabromuro de carbono (CBr<sub>4</sub>), para dar el compuesto **140** en 89% de rendimiento (Método A).<sup>74</sup>



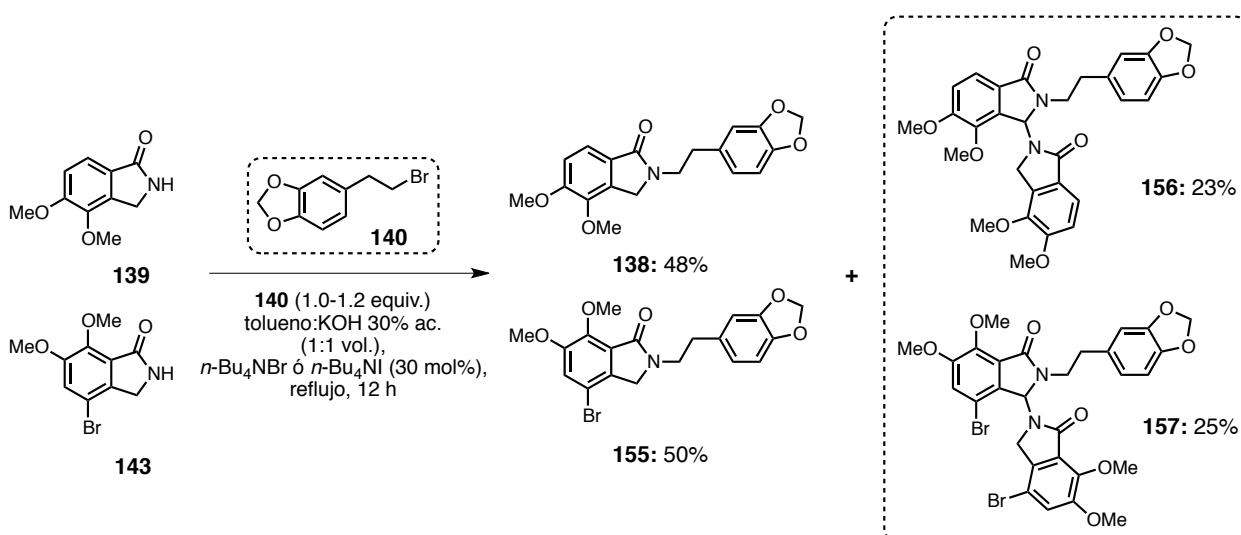
**Esquema 34.** Preparación del bromuro de fenetilo **140**

Un método alternativo que se exploró fue empleando el piperonal **153** (Método B), una materia prima más barata y con la que se contaba en buena cantidad en el laboratorio. Así, mediante una reacción de Wittig con *n*-butil-litio (*n*-BuLi) y el bromuro de metilfosfonio, se preparó el estireno **154** en excelente rendimiento. A partir del intermediario **154** se pudo preparar el compuesto **152**, mediante una hidrobromación con 9-BBN seguido por la hidrólisis con NaOH y peróxido de hidrógeno acuoso. Como en el método A, el producto **140** se preparó mediante una reacción de Appel, aunque con rendimientos globales más bajos.

Con el halogenuro de fenetilo **140** puro, se procedió a realizar la reacción de alquilación de **139** y **143**, utilizando DMSO y DMF como disolventes e hidruro de sodio como base, sin obtener resultados positivos. Esto debido muy probablemente a la baja

<sup>74</sup> Shahane, S.; Louafi, F.; Moreau, J.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L.; Weghe, P. van de; Roisnel, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4622-4631.

solubilidad de las isoindolinonas **139** y **143**. Para resolver este problema, se decidió llevar a cabo la alquilación en medio bifásico empleando una mezcla de tolueno:agua e hidróxido de potasio como base a reflujo, obteniendo algunos resultados interesantes. Al usar cantidades catalíticas de yoduro o bromuro de tetrabutilamonio como agentes de transferencia de fase, se pudieron aislar no solo los productos de *N*-alquilación **138** y **155**, sino también los compuestos de  $\alpha$ -sustitución **156** y **157** (23% y 25% de rendimiento, respectivamente) que se muestran en el Esquema 35.

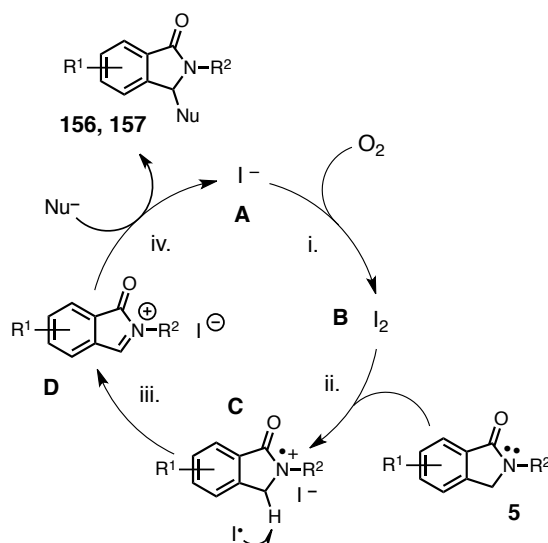


**Esquema 35.** Estudios iniciales de *N*-alquilación

Una explicación de cómo es que se formaron los productos de  $\alpha$ -sustitución bajo estas condiciones de reacción y en particular con la sal de yoduro, estaría basada en resultados previos de reacciones de sustitución sobre tetrahydroisoquinolinonas catalizadas con yoduro de tetrabutilamonio o yodo molecular bajo condiciones aerobias.<sup>75</sup> Este tipo de activación C-H se ilustra en el Esquema 36 y se propone la generación de yodo molecular **B** por reacción del yoduro **A** con  $\text{O}_2$  (i), que mediante la transferencia de un electrón (SET, por sus siglas en inglés) sobre la isoindolinona alquilada **5** (ii), genera un intermediario radical catión **C** y un radical yodo. Este último extrae el hidrógeno en la posición bencílica dando lugar a un ión *N*-aciliminio **D** (iii), sobre el cual se puede adicionar un nucleófilo ( $\text{Nu}^-$ ) que en este caso es el anión de la isoindolinona libre **139** y

<sup>75</sup> Dhineshkumar, J.; Lamani, M.; Alagiri, K.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1092-1095.

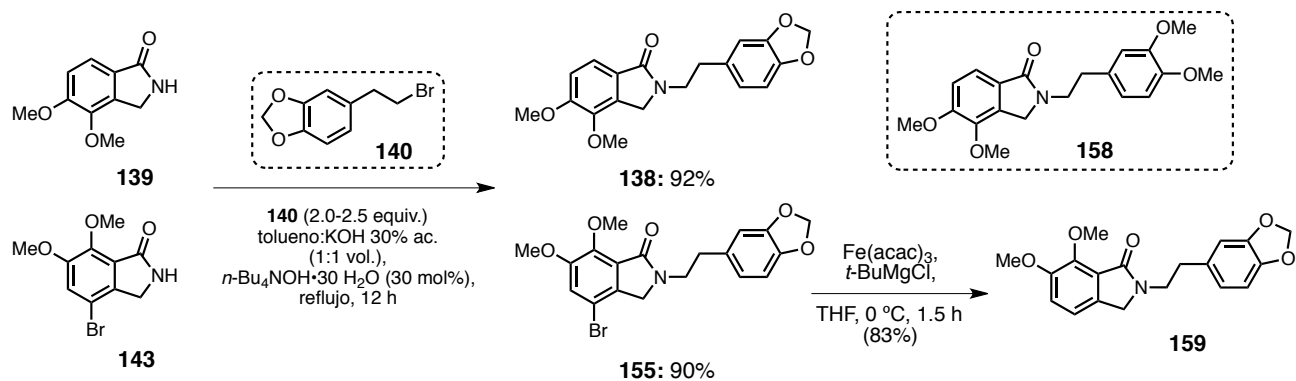
**143 (iv)**, para dar los correspondientes productos de  $\alpha$ -sustitución **156** y **157** más el ión yoduro, que inicia nuevamente el ciclo catalítico. Aún falta estudiar a fondo esta reacción y aunque el mecanismo no está claro, se cree que puede ser una alternativa interesante a la activación C-H con metales.



**Esquema 36.** Posible mecanismo para la obtención de los compuestos de  $\alpha$ -sustitución

Con base a estos resultados, se decidió cambiar el agente de transferencia de fase por el hidróxido de tetrabutilamonio ( $n-Bu_4NOH$ ), calentando a reflujo la reacción por una hora antes de adicionar el halogenuro de fenetilo; para de este modo asegurar la completa solubilidad de las isoindolinonas y la formación del anión intermedio, obteniendo de esta manera las isoindolinonas  $N$ -alquiladas **138** y **155** como único producto. En general, los rendimientos de esta reacción resultaron ser muy buenos (90-92%), pero solo cuando se usaron excesos de agente alquilante (2.0-2.5 equivalentes), pues con cantidades inferiores la materia prima nunca se consumió, aún cuando la reacción se dejó por tiempos largos a reflujo (Esquema 37). Para el caso de la isoindolinona halogenada **155**, el bromo se removió empleando la metodología descrita por Wangelin *et al.*<sup>76</sup> que consiste en una hidrohalogenación suave catalizada con hierro (III) usando el cloruro de *terc*-butilmagnesio (reactivo de Grignard) como fuente de hidruro, dando el compuesto **159** en 83% de rendimiento.

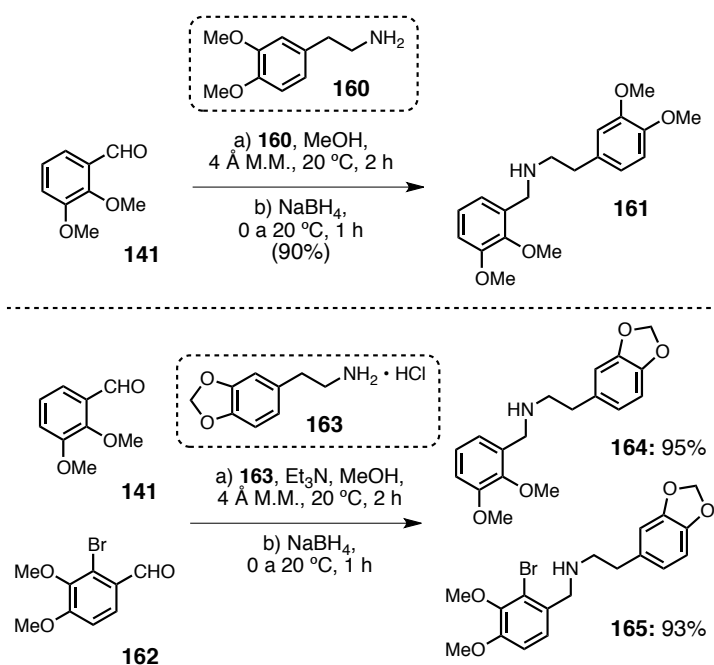
<sup>76</sup> Wangelin, A.J. von; Czaplík, W. M.; Grupe, S.; Mayer, M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6350-6352.



**Esquema 37.** Preparación de las isoindolinonas *N*-alquiladas **138** y **159**

En el curso de nuestra investigación, se propuso además una alternativa para la preparación de los compuestos **138** y **159** *vía* amino-carbonilación catalizada por paladio, que a la larga resultó ser más conveniente, pues al ser más corta, nos permitió escalar y obtener una buena cantidad de las isoindolinonas alquiladas para realizar la optimización de las condiciones de reacción. En este sentido, se decidió preparar la isoindolinona *N*-alquilada **158**, que nos sirvió de modelo para ensayar las reacciones de activación C-H y Houben-Hoesch previa su aplicación a los intermediarios avanzados de los productos naturales, debido a que los reactivos son más baratos y se disponía en buena cantidad de ellos en nuestro laboratorio.

La propuesta implicó la preparación de las aminas secundarias asimétricas a través de una aminación reductiva bajo condiciones neutras entre los aldehídos (**141** y **162**) y las fenetilaminas (**160** y **163**). Para tal fin, la imina correspondiente se preformó sobre malla molecular (4 Å) por espacio de 1-2 horas para posteriormente adicionar 1 equiv. de  $\text{NaBH}_4$  a 0 °C. Para el caso de la fenetilamina **163**, que se encuentra en forma de clorhidrato, la amina se liberó previamente por adición de 1.2 equiv. de  $\text{Et}_3\text{N}$  a la solución en metanol, para después seguir el procedimiento normal de la aminación reductiva y obtener las aminas secundarias **164** y **165** en excelentes rendimientos (Esquema 38). A pesar de que las aminas se obtuvieron prácticamente puras después de trabajar la reacción, en la metodología para la reacción de amino-carbonilación se especifica que las aminas deben estar preparadas recientemente y con una alta pureza, pues se observó un decremento importante de los rendimientos en la presencia de impurezas derivadas de su preparación.

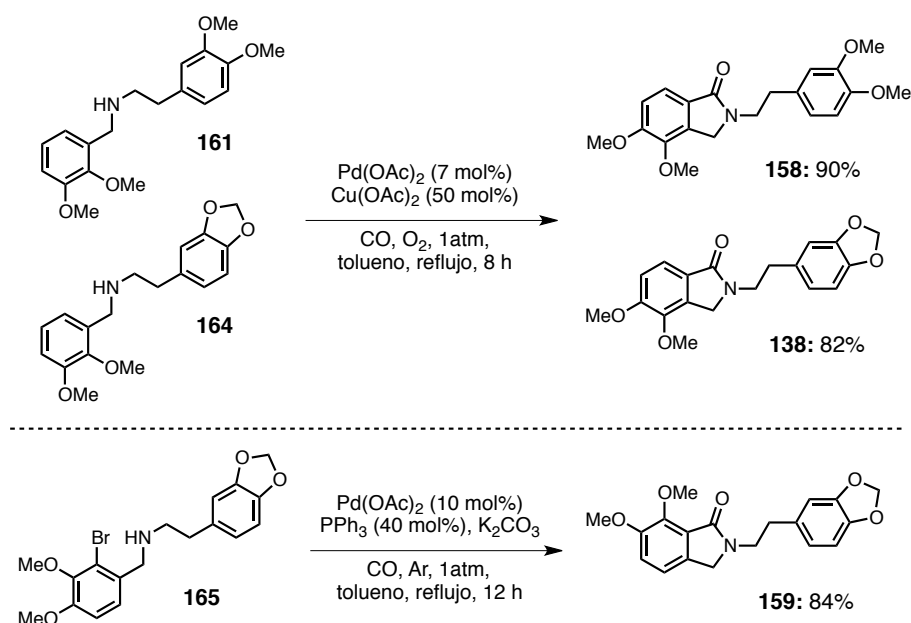


**Esquema 38.** Preparación de las aminas secundarias **161**, **164** y **165**

Con las aminas secundarias recién preparadas, se llevó a cabo la reacción de amino-carbonilación empleando las condiciones descritas por Orito *et al.*<sup>10</sup> como se muestra el Esquema 39. Por un lado, las aminas secundarias **161** y **164** se trataron bajo las condiciones de *orto*-paladación directa con Pd(OAc)<sub>2</sub> y Cu(OAc)<sub>2</sub> bajo 1 atm de CO en presencia de O<sub>2</sub>, a reflujo de tolueno anhidro, lo que produjo las isoindolinonas **158** y **138** en 90 y 82% de rendimiento, respectivamente. Por otro lado, para la amina **165** se utilizó un sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub> que genera *in situ* la especie de Pd(0), que es la especie activada en el ciclo catalítico, además de un exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bajo 1 atmósfera de CO gaseoso y argón,<sup>77</sup> dando bajo estas condiciones como único producto la isoindolinona **159** en 84% de rendimiento. Cabe señalar que para el caso de la catálisis con Cu(OAc)<sub>2</sub>, se requirió además hacer un percolado sobre celita y silica gel, previa a su purificación por cromatografía, pues con frecuencia se obtenían productos impuros con cantidades significativas de cobre, principalmente.

<sup>77</sup> Onozaki, Y.; Kurono, N.; Senboku, H.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5486-5495.





**Esquema 39.** Preparación de las isoindolinonas *N*-alquiladas *vía* amino-carbonilación

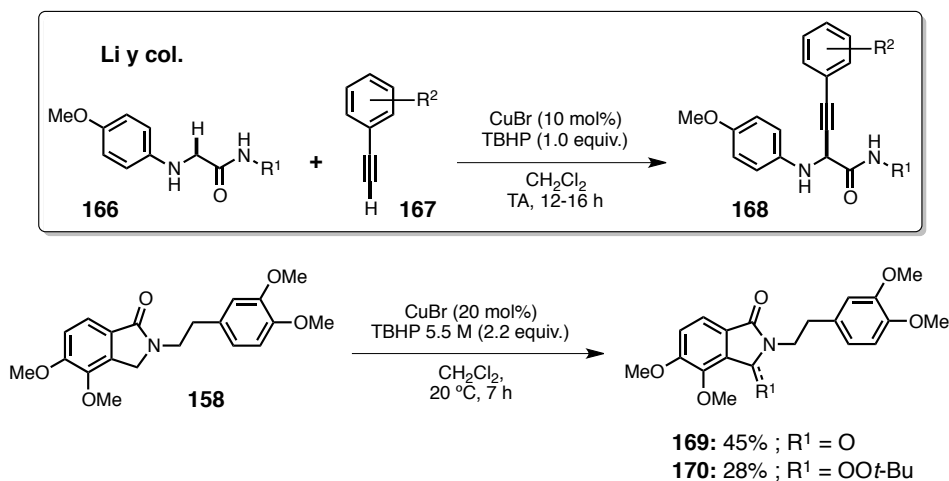
#### 4.3.2 Reacción de activación $Csp^3$ -H con Cu(I) y optimización

Varios grupos de investigación han descrito múltiples e interesantes metodologías para la funcionalización directa de aminas terciarias o tetrahidroisoquinolinonas con diferentes nucleófilos, pero en particular el grupo de Li<sup>78</sup> se ha especializado en reacciones de activación  $Csp^3$ -H empleando el sistema Cu(I)/TBHP (Esquema 40). Este método ha sido ampliamente utilizado para la preparación de aminoácidos no naturales a partir de derivados de glicina *N*-protegida (**166**). Para racionalizar este proceso Li *et al.* propusieron la generación de un ión iminio a través de una transferencia electrónica con la sal de cobre(I). Este ión imino, en principio es susceptible de un ataque nucleofílico de los alquilcupratos generados a partir de alquinos terminales **167**, para dar los correspondientes productos de acoplamiento (**168**).

Inspirados en este trabajo, se propuso la generación de un ión *N*-aciliminio sobre la isoindolinona, esperando que en presencia del anillo fuertemente activado se llevase a cabo una ciclación, para dar el sistema pentacíclico de la nuevamina **1**. Para nuestra reacción modelo se empleo, CuBr(I) 20 mol% y 2.2 equiv. de TBHP 5.5 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

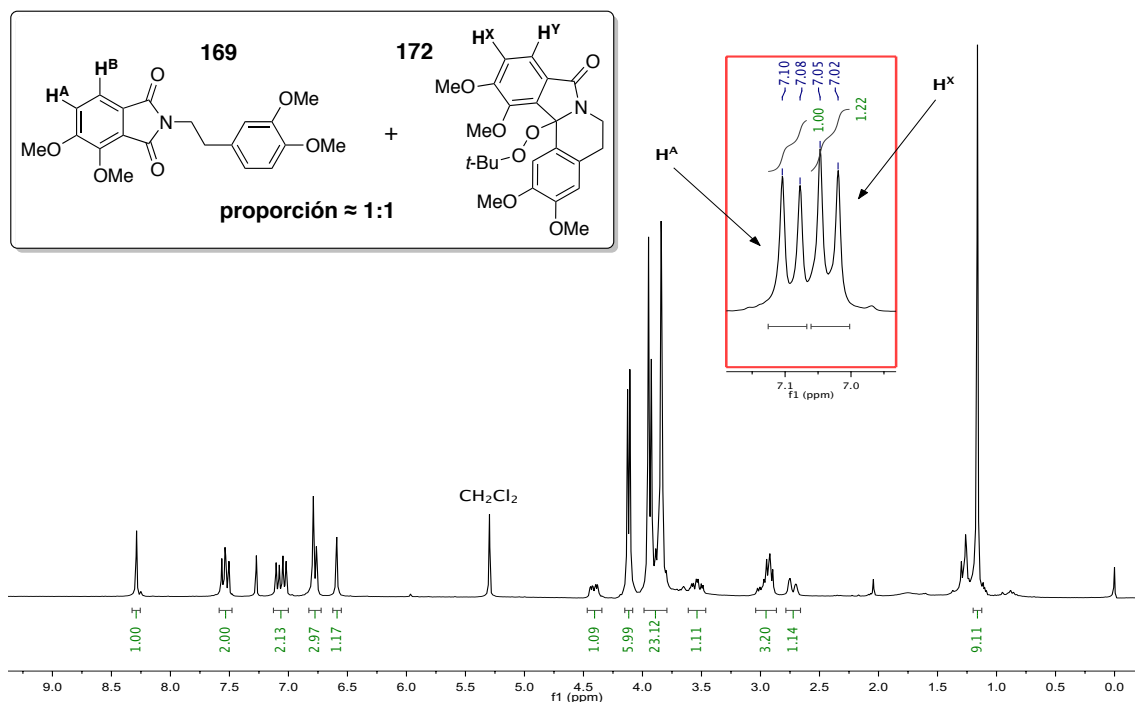
<sup>78</sup> (a) Zhao, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2008**, *47*, 7075-7078. (b) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2014**, *53*, 74-100 y todas las referencias citadas en ella.

(previamente desgasado) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Bajo estas condiciones, se generó una mezcla de los productos separables imida **169** y peroxo-compuesto **170** en 45 y 28% de rendimiento, respectivamente. Esto en principio indicó la formación del ión *N*-aciliminio esperado, lo que nos motivó a seguir explorando la reacción (Esquema 40).



**Esquema 40.** Reacción de activación Csp<sup>3</sup>-H con Cu(I)

Con estos resultados, se procedió a probar diferentes sales de Cu(I) para tratar de llevar a cabo la reacción hacia el producto deseado, obteniendo resultados sumamente interesantes y que se resumen en la Tabla 1. Es importante mencionar que la carga de oxidante se elevó a 3.0 equiv., debido a que cuando se usaron 2.2 equiv. o menos, la materia prima nunca se consumió. En primera instancia, uno de los resultados más sobresalientes se encontró al utilizar CuI (Exp. 1), que dió una mezcla de dos compuestos inseparables que se identificaron como la imida **169** y el peroxo-compuesto ciclado **172**, mediante comparación de las señales presentes en los espectros de RMN tanto de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de dichos compuestos en su forma pura, obtenidos en otros experimentos en este estudio, coincidiendo perfectamente tanto en desplazamiento como en multiplicidad. Del mismo modo se pudo determinar por RMN de hidrógeno una relación aproximada de 1:1, usando como referencia las señales dobles parcialmente separadas y que corresponden a los hidrógenos aromáticos desplazados a campos bajos H<sup>A</sup> (7.09 ppm) y H<sup>X</sup> (7.03 ppm) del sistema imida (compuesto **169**) e isoindolinona (peroxo-compuesto **172**) respectivamente, como se indica en la Figura 5.



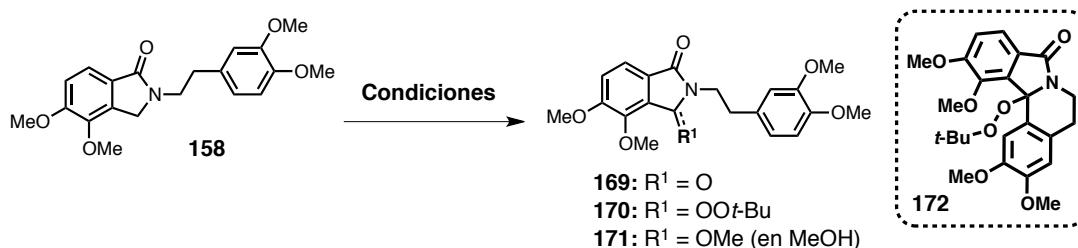
**Figura 5.** Espectro <sup>1</sup>H RMN de la mezcla inseparable de los compuestos **169** y **172**

Por otro lado, cuando se utilizó CuBr, CuCl y CuCN (Exp. 2-4) se obtuvieron mezclas separables de la imida **169** y peroxo-compuesto **170** con diferentes relaciones, dando mejores resultados con CuCl (Exp. 3), que favoreció la formación del peroxo-compuesto **170** con un 54% de rendimiento. Interesantemente, cuando se usó CuOTf (Exp. 5) se logró aislar como único producto el peroxo-compuesto tetracíclico **172** en tan solo 18% de rendimiento, después de 48 horas de reacción que, aunque no era el producto que esperábamos era el primer ejemplo de una doble activación Csp<sup>3</sup>-H que permitiría la adición de otros grupos funcionales para la obtención directa de algunos análogos de la nuevamina **1** en un solo paso de reacción. Al observar que la reacción procedía muy lentamente y con bajos rendimientos a temperatura ambiente, se decidió calentar a reflujo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DCM), aislando en esta ocasión el producto **172** en 31% de rendimiento. Pensando en que se estaban llevando a cabo dos ciclos catalíticos consecutivos para generar dos intermediarios de tipo *N*-aciliminio sobre los que se lleva a cabo primero la ciclación y luego la adición de un anión peroxo y que consumen una importante cantidad de oxidante, la reacción se probó con 6 equiv. de TBHP (Exp 6), que

afortunadamente mejoró el rendimiento hasta un 68%, confirmando de alguna manera el razonamiento del ciclo catalítico como se discutirá más adelante.

Algunos disolventes como CH<sub>3</sub>CN, DMF, DMSO e incluso agua también se probaron, pero la reacción no procedió o solo se produjeron trazas del compuesto **169** con un exceso de TBHP (> 4.0 equiv.), sin embargo, para el caso del MeOH se obtuvo una mezcla separable del producto de sustitución **171** (R<sup>1</sup> = OMe) e imida **169** en 42% y 33% de rendimiento, acompañados con solo trazas del compuesto peroxo-sustituido **170**.

**Tabla 1.** Optimización de la reacción de activación Csp<sup>3</sup>-H con sales de Cu(I)



Experimento <sup>a</sup>	Catalizador	TBHP (equiv.)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>		
			169	170	172
1	CuI	3.0	59 (mezcla inseparable de <b>169</b> y <b>172</b> ) <sup>c</sup>		
2	CuBr	3.0	38	40	—
3	CuCl	3.0	<b>27</b>	<b>54</b>	—
4	CuCN	3.0	39	35	—
5	CuOTf <sup>d</sup>	3.0	—	—	18 <sup>e</sup> , 31 <sup>f</sup>
6	CuOTf <sup>d</sup>	6.0	—	—	<b>68</b> <sup>f</sup>
7	CuCl	5.0	35	49	—
8	CuCl <sup>g</sup>	3.0	25	45	—
9	ninguno	3.0-6.0	N. R.		

<sup>a</sup> Condiciones estándar: isoindolinona **158** (70 mg, 182 μmol), catalizador (20 mol%), TBHP 5.5 M en decano, DCM anhidro y desgasado (2.0 mL), Argón, 20 °C, 7 h. <sup>b</sup> Rendimiento aislado. <sup>c</sup> Proporción ≈ 1:1 determinado por RMN de <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> complejo de tolueno. <sup>e</sup> 48 h. <sup>f</sup> Reflujo. <sup>g</sup> 10 mol%.

Dado que el peroxo-compuesto **170** representaba una alternativa interesante para la síntesis regioselectiva de la nuevamina **1**, se trató de mejorar el rendimiento del compuesto **170** aumentando la carga de oxidante a 5.0 equiv. (Exp. 7), sin embargo solo se observó la formación de la imida **169** a expensas del peroxo-compuesto **170** (35% y 49% de rendimiento, respectivamente) debido muy probablemente a que el exceso de

oxidante favorece la fragmentación y oxidación del peroxo-compuesto **170** a la imida **169**. En este sentido, se propuso también disminuir la carga de catalizador a 10 mol% (Exp. 8), pero se observó un decremento del rendimiento general con una relación de productos muy similar al obtenido con 20 mol% de catalizador y la materia prima no se consumió por completo, aún después de 48 horas de reacción. Finalmente, para comprobar la participación de la sal de cobre(I) en la reacción, se llevó a cabo un experimento sin sal de cobre en presencia 3 y 6 equiv. de TBHP a temperatura ambiente y reflujo de DCM (Exp. 9), pero en ninguno de los experimentos la reacción procedió, demostrando así la importancia del cobre(I) dentro del ciclo catalítico, en donde las especies intermedias activas que participan en la reacción no pueden generarse en ausencia del mismo.

### 4.3.3 Mecanismo tentativo para la reacción de activación Csp<sup>3</sup>-H con Cu(I)/TBHP

Con base en los estudios mecanísticos llevados a cabo por los grupos de Klusmann<sup>79</sup> y Doyle<sup>80</sup> entre los que incluyen experimentos con marcaje isotópico y estudios cinéticos de la funcionalización de aminas terciarias por acoplamiento cruzado deshidrogenativo catalizado con cobre y basándonos en algunos mecanismos propuestos para la activación Csp<sup>3</sup>-H sobre tetrahidroisoquinolinas, se ha planteado un posible mecanismo para la obtención de los productos de la reacción de activación Csp<sup>3</sup>-H catalizada con Cu(I)/TBHP obtenidos en este trabajo, como se muestra en el Esquema 41 y que se describe a continuación.

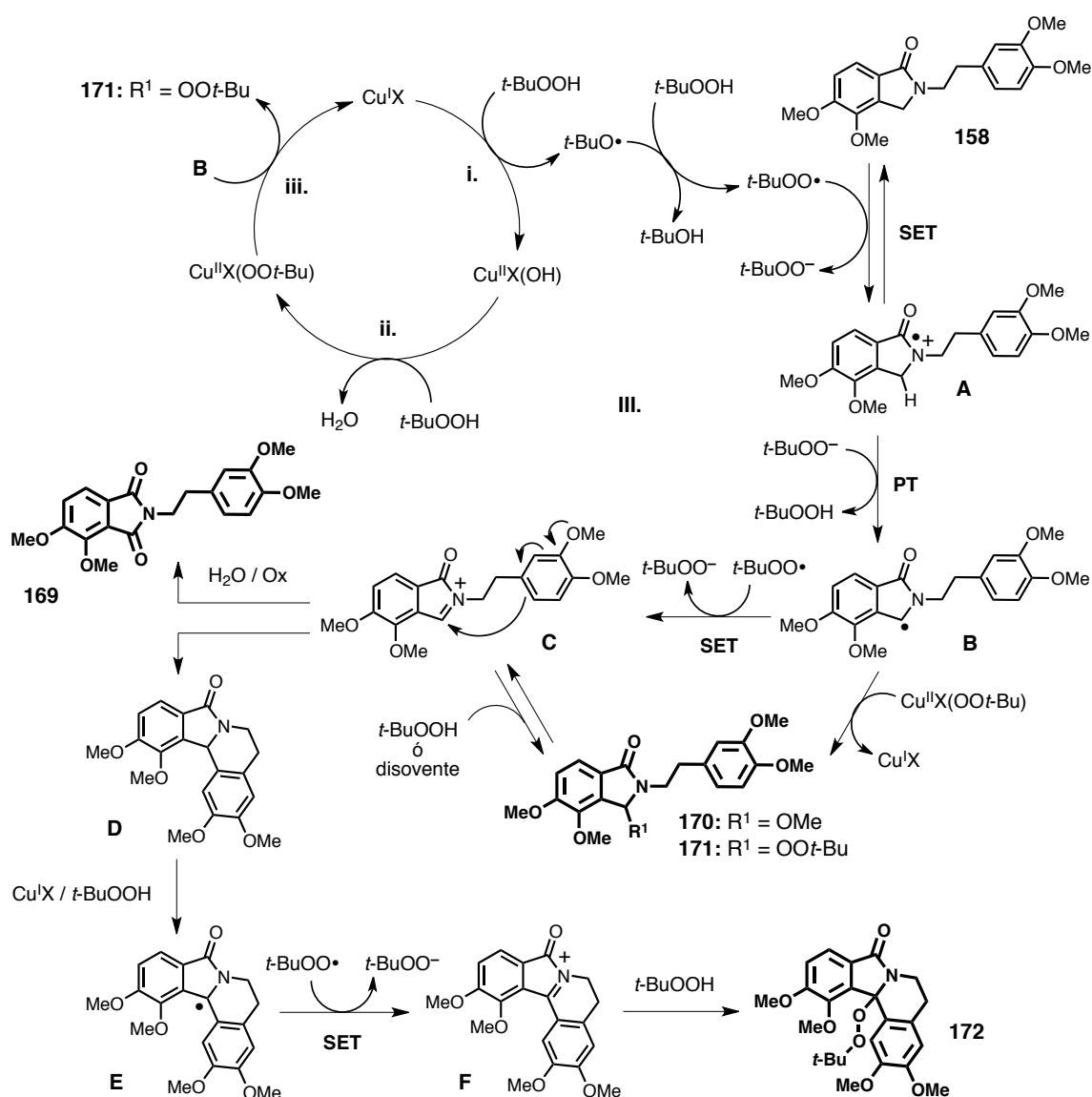
Ambos grupos de investigación coinciden en que el ciclo catalítico comienza con la reacción entre la sal de cobre (Cu<sup>I</sup>X) con el TBHP para formar una especie de Cu(II) y un radical *t*-butoxilo (i), el cual reacciona con una segunda molécula de TBHP para dar un radical *t*-butilperoxo y un complejo de cobre-*t*-butilperoxo (ii). El análisis de la relación lineal de energía libre (LFER, por sus siglas en inglés), demostró que el radical *t*-butilperoxo es el oxidante termodinámicamente favorecido y el que acepta un electrón (SET) del nitrógeno, para generar un radical catión **A** y que es el paso determinante en la

---

<sup>79</sup> (a) Boess, E.; Sureshkumar, D.; Sud, A.; Wirtz, C.; Fares, C.; Klusmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8106-8109; b) Boess, E.; Schmitz, C.; Klusmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5317-5325.

<sup>80</sup> Ratnikov, M. O.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1549-1557.

reacción. Sin embargo, Doyle también sugiere una competencia entre un SET reversible y una transferencia de protón (PT) irreversible en la posición más ácida<sup>81</sup> para dar lugar a un radical estabilizado de tipo bencílico **B**. Este radical  $\alpha$ -amídico **B** es transformado al correspondiente ión *N*-aciliminio **C** a través de una segunda transferencia electrónica, con un radical *t*-butilperoxo, en donde **C** ya sería susceptible de un ataque nucleofílico por parte de ión peroxilo ó del mismo disolvente, dando los productos de  $\alpha$ -sustitución **170** y **171** que a su vez se encuentran en equilibrio con el ión *N*-aciliminio (**C**).



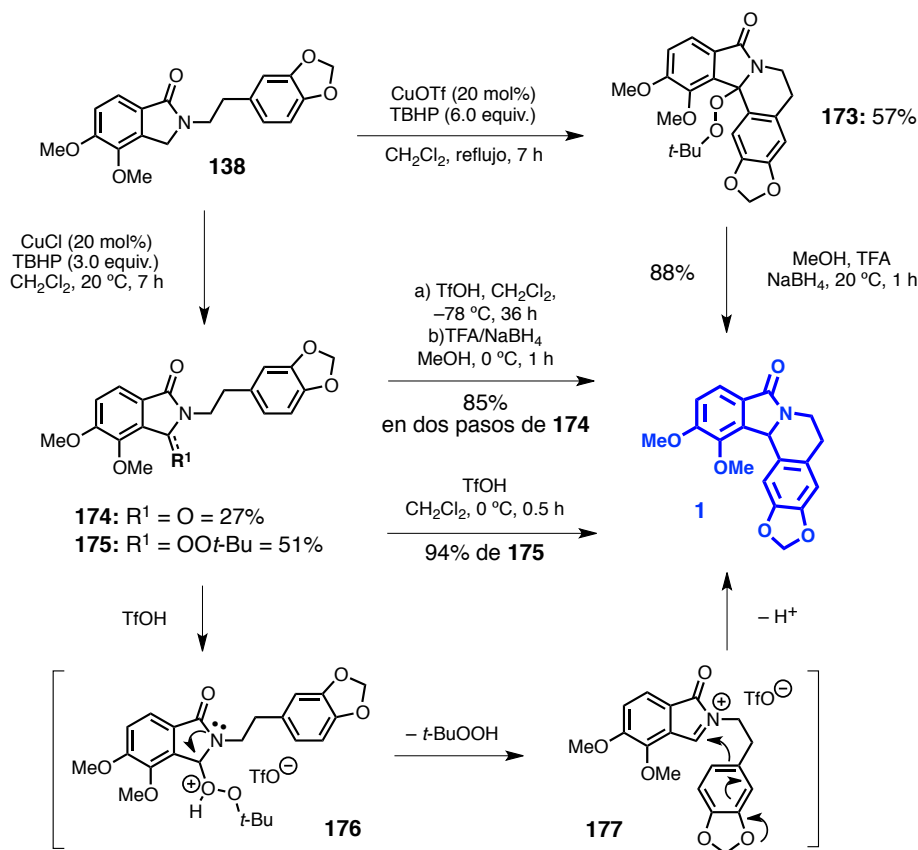
**Esquema 41.** Posible mecanismo para la reacción de activación  $C_{sp^3}$ -H con Cu(I)/TBHP

<sup>81</sup> Zhang, X.; Yeh, S.-R.; Hong, S.; Freccero, M.; Albin, A.; Falvey, D. E.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4211-4220.

En este mecanismo se considera la adición de una molécula de agua para dar un intermediario de tipo imidol, que con posterior oxidación con TBHP proporcionarí la imida **169**, o bien la adición intramolecular por parte del anillo aromático que produce el producto ciclado **D**. Este intermediario entraría en un segundo ciclo catalítico para generar un nuevo radical bencílico estabilizado **E** por la presencia de los dos anillos aromáticos, que mediante una nueva transferencia electrónica se oxida al ión *N*-aciliminio **F** que por adición de una molécula de TBHP daría lugar al compuesto tetracíclico peroxo-sustituido **172**.

#### 4.3.4 Síntesis de la (+/-)-nuevamina (1)

Con las condiciones idóneas de reacción establecidas previamente, la isoindolinona *N*-alquilada **138**, se sometió a la reacción con CuOTf a reflujo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por 7 horas para dar el compuesto pentacíclico peroxo-sustituido **173** en 57% de rendimiento, que con posterior reducción en medio ácido da en buen rendimiento la nuevamina **1** en forma racémica (Esquema 42).



Esquema 42. Síntesis de la (+/-)-nuevamina **1**

De manera similar, se prepararon la imida **174** y el compuesto peroxo-sustituido **175** con CuCl en 27% y 51% de rendimiento, respectivamente. A partir de estos compuestos se pudo acceder también al producto natural, mediante una ciclación intramolecular catalizada con ácido trifílico (TfOH). Para el compuesto **174**, se emplearon las condiciones descritas por Ramnathan y Selevakumar<sup>39</sup> para llevar a cabo una síntesis formal de la nuevamina **1**. En esta aproximación, uno de los carbonilos de la imida se activa en presencia de un ácido de Brønsted (TfOH ó MsOH), para dar el imidol intermedio que se reduce con NaBH<sub>4</sub> en presencia de TFA para dar el compuesto **1** en 85% mezclado con una pequeña cantidad del regioisómero correspondiente. Para el peroxo-compuesto **175**, se planteó la generación de un ión *N*-aciliminio **177** por protonación y eliminación de hidroperóxido de *t*-butilo **176** (TBHP), que da paso a la ciclación casi instantánea y de manera regioselectiva hacia la nuevamina **1**, en excelente rendimiento (94%), como se ilustra en el Esquema 42.

#### 4.3.5 Estudios de $\alpha$ -cianación de isoindolinonas *N*-sustituidas

Con la reacción de funcionalización de la posición bencílica de las isoindolinonas obtenidas en los estudios para la síntesis de la nuevamina **1**, nos planteamos la posibilidad de preparar el ciano-compuesto **178**, mediante la generación de un ión *N*-aciliminio seguido por la adición de cianuro (CN<sup>-</sup>). Con esto en mente, se evaluaron primero las condiciones con CuCl y TBHP en presencia de algunas fuentes de cianuro como KCN ó TMSCN, pero solo se observó la formación de la imida **169** y el peroxo-compuesto **170**, como en el experimento original (Exp 1, Tabla 2). Después, se probaron condiciones descritas para la generación de iones iminio a partir de yodo molecular o yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) usando TBHP, oxígeno molecular o peróxido de hidrógeno como agentes oxidantes,<sup>82</sup> sin embargo, la reacción simplemente no procedió (Exp. 2). En el curso de nuestra investigación, R. Wang *et al.*<sup>83</sup> describió la generación de cianuro *in situ* mediante una mezcla de trimetilsililazida (TMSN<sub>3</sub>) en presencia de cantidades catalíticas de CuI (10 mol%) a 90 °C en 1,2-DCE. En el mismo matraz de reacción se generaron además iones iminio de diversas tetrahidroisoquinolinas empleando

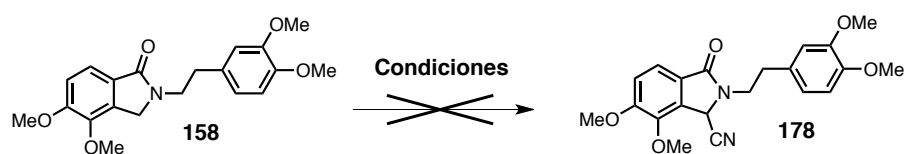
<sup>82</sup> (a) Nobuta, T.; Tada, N.; Fujiya, A.; Kariya, A.; Miura, T.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 574-577. (b) Dinheskumar, J.; Lamani, M.; Alagiri, K.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1092-1095.

<sup>83</sup> Zhang, G.; Ma, Y.; Cheng, G.; Liu, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 656-659.



DDQ como oxidante, sobre las cuales se adicionó el cianuro generado, proporcionando de esta manera los correspondientes productos de  $\alpha$ -cianación. Sin embargo, cuando se usaron estas condiciones sobre nuestro sistema se observó únicamente la descomposición de la materia de partida. Por último, se trató de emplear condiciones fotocatalíticas<sup>84</sup> usando Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador y “LEDS azules” como fuente de luz, a temperatura ambiente por 12 horas en presencia de TMSCN, pero nuevamente la reacción no procedió.

**Tabla 2.** Estudios para la  $\alpha$ -cianación directa de la isoindolinona **158**



Experimento	Condiciones	Fuente de cianuro	178
1	CuCl (20 mol%), TBHP (3.0 equiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 12 h	TMSCN ó KCN + éter 18-corona-6	— <sup>a</sup>
2	TBAI ó I <sub>2</sub> (30 mol% ó estequiométrico), TBHP/O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , diferentes disolventes, 12-24 h	TMSCN ó KCN + éter 18-corona-6	N. R.
3	CuI (10 mol%), TMSN <sub>3</sub> , DDQ, M.M. 4 Å, 1,2-DCE, 90 °C, 12 h	<i>In situ</i>	descomposición
4	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mol%), blue LEDS, DMF, 20 °C, 12 h	TMSCN	N. R.

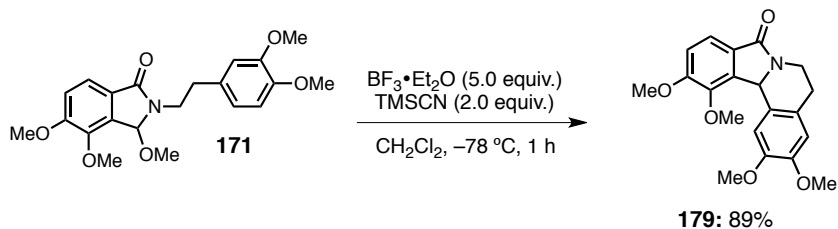
<sup>a</sup> 28% de imida **169** + 42% peroxo-compuesto **170**

Tratando de resolver el problema, se pensó en usar algunos de los intermediarios  $\alpha$ -sustituídos obtenidos previamente mediante la reacción de activación Csp<sup>3</sup>-H y llevar a cabo una reacción de sustitución S<sub>N</sub>2 con cianuro. Para esto, se pensó en usar el compuesto  $\alpha$ -metoxi sustituido **171** y someterlo a las condiciones descritas por T. Fukuyama<sup>85</sup>, que son un exceso de BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (5.0 equiv.) y TMSCN (3.0 equiv.) en THF a -78 °C. Lamentablemente, bajo estas condiciones el sustrato generó, como único

<sup>84</sup> Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464-1465.

<sup>85</sup> Takita, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama T. *Synthesis* **2011**, 3848-3858.

producto, el compuesto ciclado **179** que se puede explicar por la adición intramolecular del sistema aromático adyacente a través de un intermediario de tipo iminio y que está favorecida sobre la adición intermolecular por proximidad del nucleófilo.



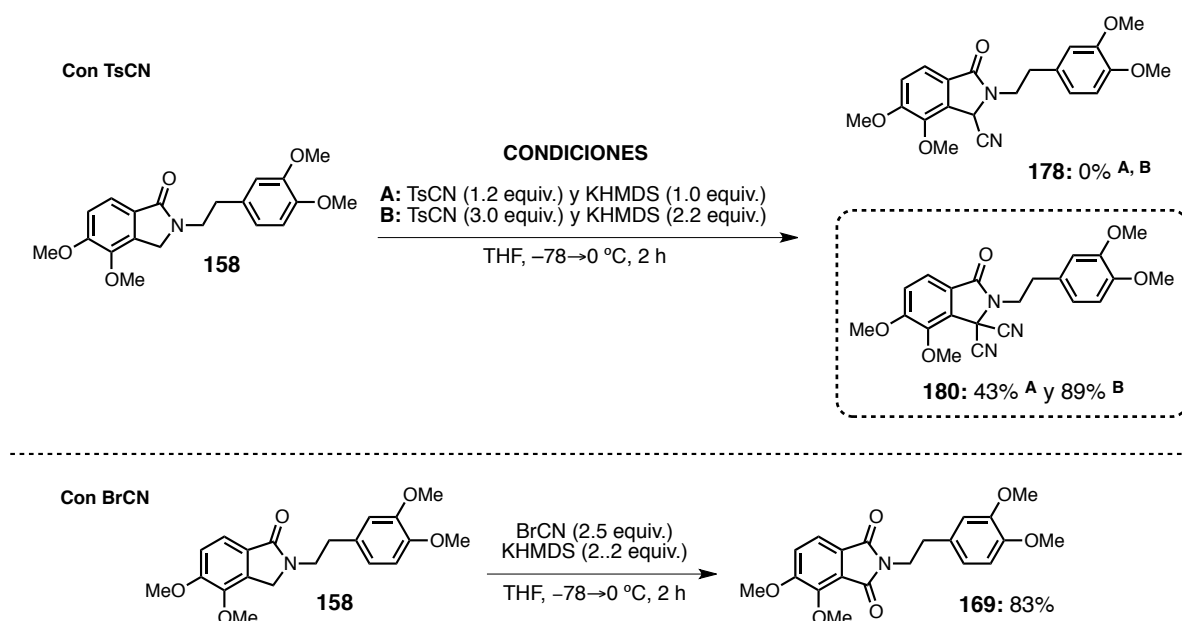
**Esquema 43.** Estudio de la reacción de  $\alpha$ -cianación por sustitución de un grupo metoxilo

Una alternativa que aún quedaba por explorar y que aprovechaba precisamente la acidez de los hidrógenos bencílicos de la isoindolinona **158**, consistía en generar el anión correspondiente y emplear reactivos como cianógeno de *p*-toluensulfonilo (TsCN) o bromuro de cianógeno (BrCN), que son una fuente de nitrilo positivo ( $\text{CN}^+$ ), para llevar cabo una reacción de sustitución. En un inicio, se ensayó el uso del TsCN empleando KHMDS como base con 1.2 y 1.0 equiv., respectivamente (condición A, Esquema 44), dando como producto el derivado de malononitrilo **180** en 43% de rendimiento.

La estructura de tal compuesto se pudo confirmar por espectrometría de masas y por RMN de  $^{13}\text{C}$ , pero no así por IR, debido a que la señal correspondiente a los nitrilos que se esperaba apareciera en la región de  $2260\text{-}2240\text{ cm}^{-1}$  no se observó y que, sin embargo, es característico de este tipo de sistemas cuando un grupo nitrilo comparte el carbono con un grupo amina o amida.<sup>86</sup> En términos mecanísticos, el producto **180** se puede racionalizar con base en la diferencia de acidez de los hidrógenos de la materia de partida y el producto de mono-sustitución **178**, pues al ocurrir la primera sustitución para generar el producto **178**, la acidez del hidrógeno bencílico se incrementa considerablemente por la presencia del nitrilo y la amida, haciendo este intermediario más reactivo a las especies básicas presentes en el medio de reacción, dando lugar a una segunda sustitución. Para tratar de evitar la reacción de doble sustitución, la base se limitó

<sup>86</sup> Prestch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds, Tablas of Spectral Data*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2000**; pp 275.

( $\leq 1.0$  equiv.) con respecto al TsCN ( $\geq 1.5$  equiv.), manteniendo constantemente un exceso de la fuente de cianógeno en el medio de reacción, para tratar de capturar el anión generado inicialmente sobre el sistema isoindolinona **158**, antes de que pudiese reaccionar con otro anión. Incluso, se probó cambiando el orden de adición para limitar aún más la concentración de la base. Sin embargo, al final todos estos esfuerzos resultaron infructuosos obteniendo siempre el compuesto malonitrilo **180** junto con materia prima sin reaccionar. Fue entonces que se optó por usar el malonitril-compuesto **180** para realizar los estudios de la reacción de tipo Houben-Hoesch mejorando la reacción de dicianación hasta en un 89% de rendimiento empleando 2.2 equiv. de base y 3.0 equiv. de TsCN (condición B, Esquema 44).



**Esquema 44.** Reacción de  $\alpha$ -cianación vía cianógeno

Por último, la reacción de  $\alpha$ -cianación también se evaluó con BrCN, pues era un reactivo más barato y se podía adquirir en mayor cantidad que el TsCN, pero en este caso se observó un comportamiento diferente, aislando únicamente la imida **169** después del trabajo de la reacción en un 83% de rendimiento y que podría provenir de un intermediario de tipo cianohidrina con posterior eliminación del cianuro.

#### 4.3.6 Construcción del sistema isoindolobenzazepínico mediante una reacción de tipo Houben-Hoesch

La reacción de Houben-Hoesch se describió separadamente por Kurt Hoesch y J. Houben en 1915 y 1926, respectivamente. La reacción original consiste en la acilación de un fenol mediante la activación de un grupo nitrilo con cloruro de zinc, en presencia de ácido clorhídrico, lo cual da un intermediario de tipo imina, con la que se lleva a cabo una  $S_EA_r$  que posteriormente se hidroliza para dar la correspondiente cetona. Esta reacción es una alternativa a la reacción de Friedel-Crafts,<sup>87</sup> en la que se usan cloruros de ácido o derivados de ácidos carboxílicos como precursores carbonílicos, pero que a diferencia de los nitrilos son entidades de difícil manejo y preparación, aunque con mayor reactividad.

Recientemente, se han encontrado condiciones adecuadas para activar los nitrilos mediante el uso de ácidos de Lewis más eficientes o el empleo de los llamados superácidos, como el ácido trifílico (TfOH,  $pK_a = -14.9$ )<sup>88</sup>, que han llevado su aplicación más allá de cetonas simples y que permiten construir núcleos heterocíclicos altamente funcionalizados<sup>89</sup> o incluso ha servido de inspiración para la síntesis de algunos productos naturales de manera eficiente. Tal es el caso de la síntesis de la cassiarina F **185** publicada por H. Morita *et al.*<sup>90</sup> en donde se construye el núcleo tetracíclico del producto natural a través de dos ciclaciones simultáneas mediante la formación del pirano **182** con funcionalidad cetimina y una activación del nitrilo con  $H_2SO_4$  o TfOH. En seguida la reacción de este compuesto con la cetona liberada en el medio de reacción, generó la imina protonada **183**, que se aromatiza por deshidratación a la correspondiente isoquinolina **184**, la cual sirve de precursor para completar la síntesis de **185** por simple desprotección de los grupos metoxilo.

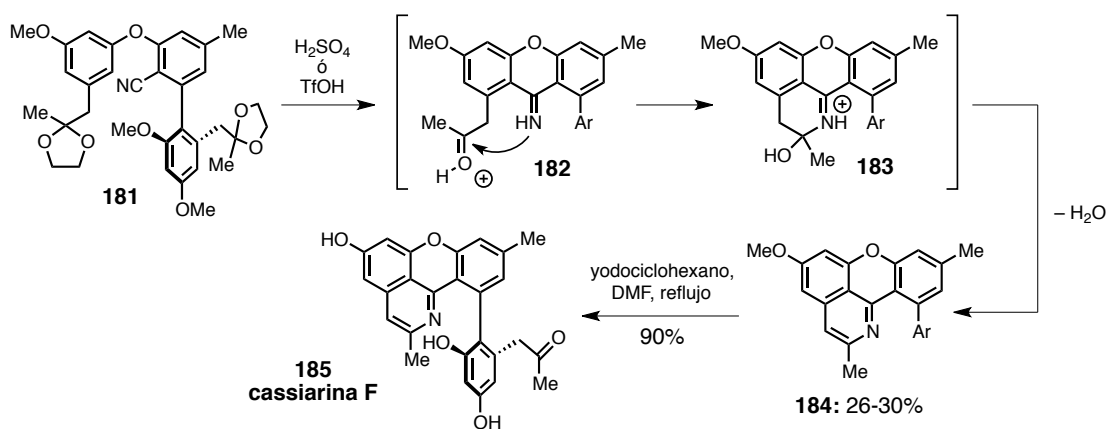
---

<sup>87</sup> (a) Olah, G. A. *Friedel-Crafts Chemistry*; Wiley-Intersciences: New York, **1973**. (b) Heaney, H. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 2, pp. 733-768.

<sup>88</sup> (a) Yato, M.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 691-692. (b) Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4219-4224.

<sup>89</sup> Kobayashi, Y.; Kitagiri, K.; Azumaya, I.; Harayama, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2741-2744.

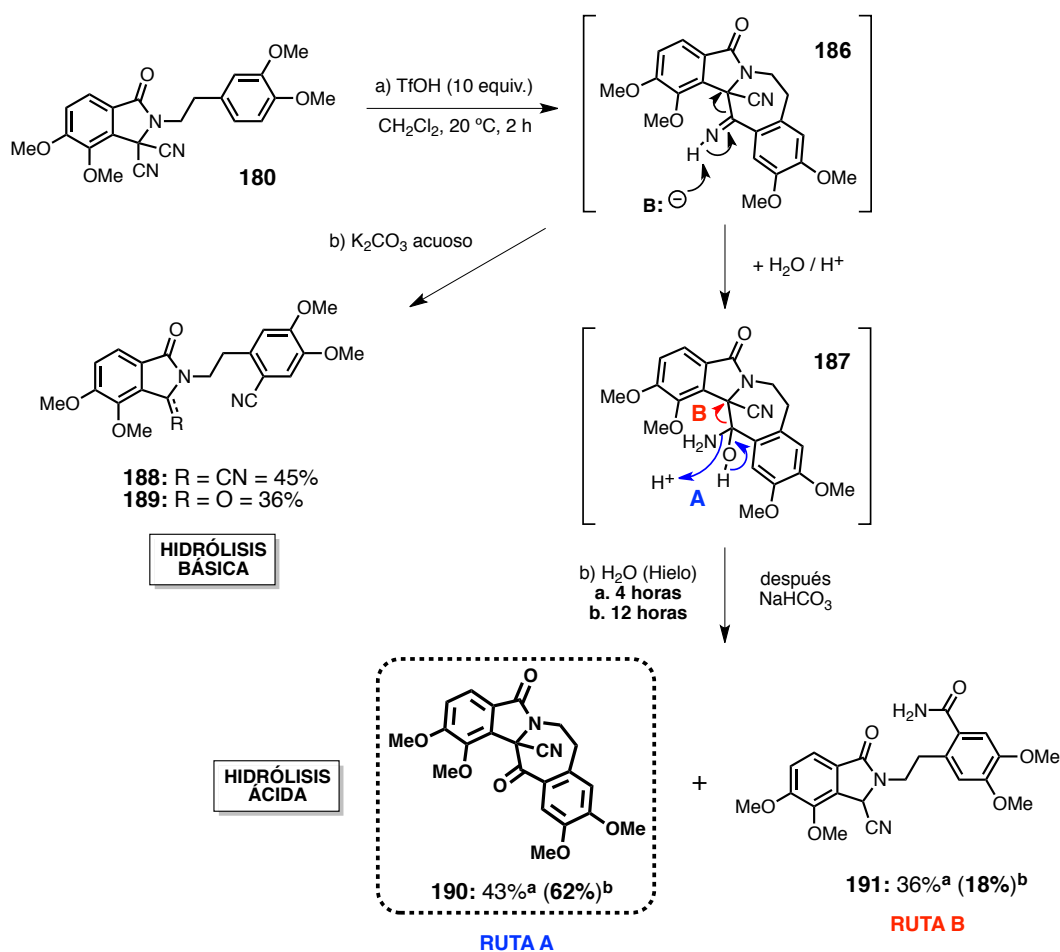
<sup>90</sup> Dejuchi, J.; Hirahara, T.; Oshimi, S.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Shirota, O.; Honda, T.; Morita, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4344-4347.



**Esquema 45.** Aplicación práctica de la reacción de tipo Houben-Hoesch en la síntesis de cassiarina F

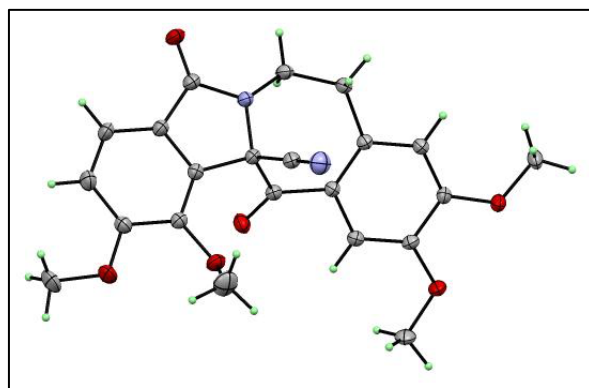
Inspirados en este trabajo, se propuso la generación del sistema isoindolo-benzazepínico mediante una reacción de tipo Houben-Hoesch, esperando que después de la ciclación el grupo nitrilo restante se hidrolizara para formar el intermedio  $\beta$ -cetoácido que en principio se descarboxilaría fácilmente, como es característico con este tipo de compuestos. Con esto en mente, el derivado de malononitrilo **180** se hizo reaccionar con aproximadamente 10 equiv. de TfOH para formar el intermediario cetimina **186**, que se sometió a dos tipos de hidrólisis: una básica y una ácida. La hidrólisis básica consistía en adicionar a la mezcla de reacción una solución al 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso, que buscaba hidrolizar la cetimina **186** a la cetona correspondiente y al mismo tiempo neutralizar el exceso de ácido. Sin embargo, en lugar de esto último, se obtuvo una mezcla separable de los productos **188** y **189**, derivados de una transferencia de un grupo nitrilo al sistema aromático adyacente. El mecanismo para la formación de estos productos probablemente implica la abstracción del hidrógeno de la cetimina **186** por parte de la base, para transferir la carga a la posición bencílica de la isoindolinona que está estabilizada no solo por resonancia sino también por la presencia del grupo nitrilo, dando el diciano-compuesto **188** del que se deriva la imida **189**, probablemente por eliminación del grupo nitrilo a través de un intermediario de tipo cianohidrina (Esquema 46). Con estos resultados se decidió probar una hidrólisis ácida. De esta manera una vez formada la cetimina **186**, se le adicionó hielo manteniendo la mezcla de reacción en agitación por 4 horas, para después adicionar una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  para neutralizar el exceso de ácido. Este experimento generó una mezcla del producto ciclado **190** y un producto de apertura que

se identificó como la benzamida **191**, en 43% y 36% de rendimiento, respectivamente. Al analizar el mecanismo por el cual se podría producir el producto de apertura **191** nos dimos cuenta de que puede ocurrir nuevamente una transferencia de carga a la posición bencílica (**Ruta B**), durante el proceso normal de eliminación de una molécula de amoniaco (**Ruta A**), como se observó en la hidrólisis básica y que podría ser favorecido por la adición prematura de la base para neutralizar el exceso de ácido.



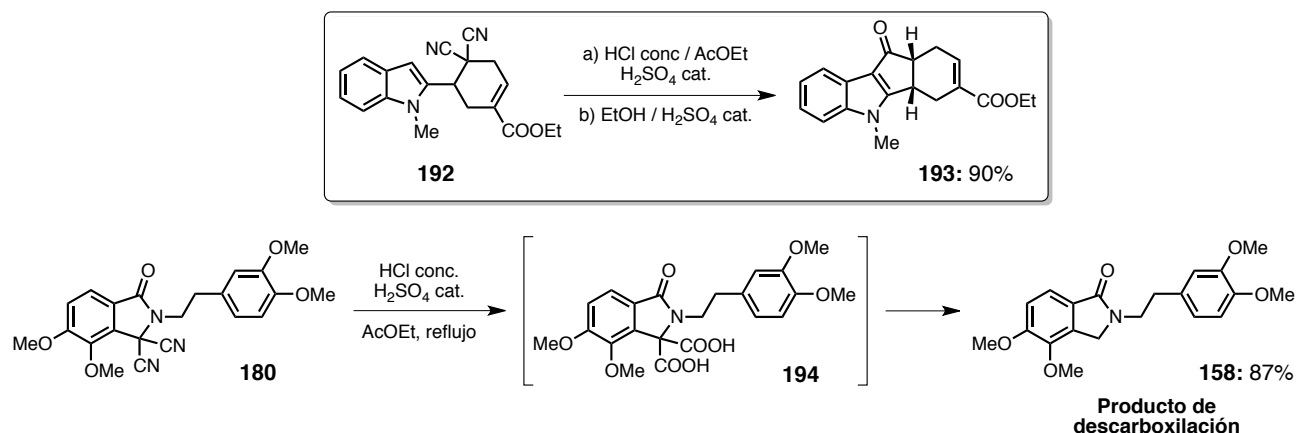
**Esquema 46.** Construcción del sistema isoindolo-benzazepínico

Con base en esta premisa, la reacción de hidrólisis se dejó por más tiempo (12 horas) y después se siguió el tratamiento normal para neutralizar el ácido, dando en esta ocasión una mejor relación de productos, en donde el producto tetracíclico **190** se aisló en un 62% de rendimiento y que además se pudo confirmar inequívocamente por cristalografía de rayos X, como se muestra en el diagrama ORTEP de la Figura 6.



**Figura 6.** Rayos X del compuesto ciclado (+/-)-190

Sin embargo, el hecho de conservar el nitrilo bajo condiciones fuertemente ácidas nos desconcertó al principio, pues se esperaba aislar el producto de descarboxilación o en su defecto el  $\beta$ -cetoácido. Esto con base a lo observado durante la ciclación del malononitrilo **192** en condiciones ácidas a reflujo, descrita por Y. S. Tran y O. Kwon.<sup>91</sup> En este caso se aisló directamente el ceto-ácido tetracíclico que requirió un paso adicional de esterificación por la hidrólisis del éster de etilo, para dar **193** en 90% de rendimiento. Fue por ello que se decidió probar dichas condiciones de reacción con nuestro sustrato, sin embargo, únicamente se obtuvo la isoindolinona **158** que muy probablemente proviene de la doble descarboxilación del compuesto tricarbónico **194** (Esquema 47).

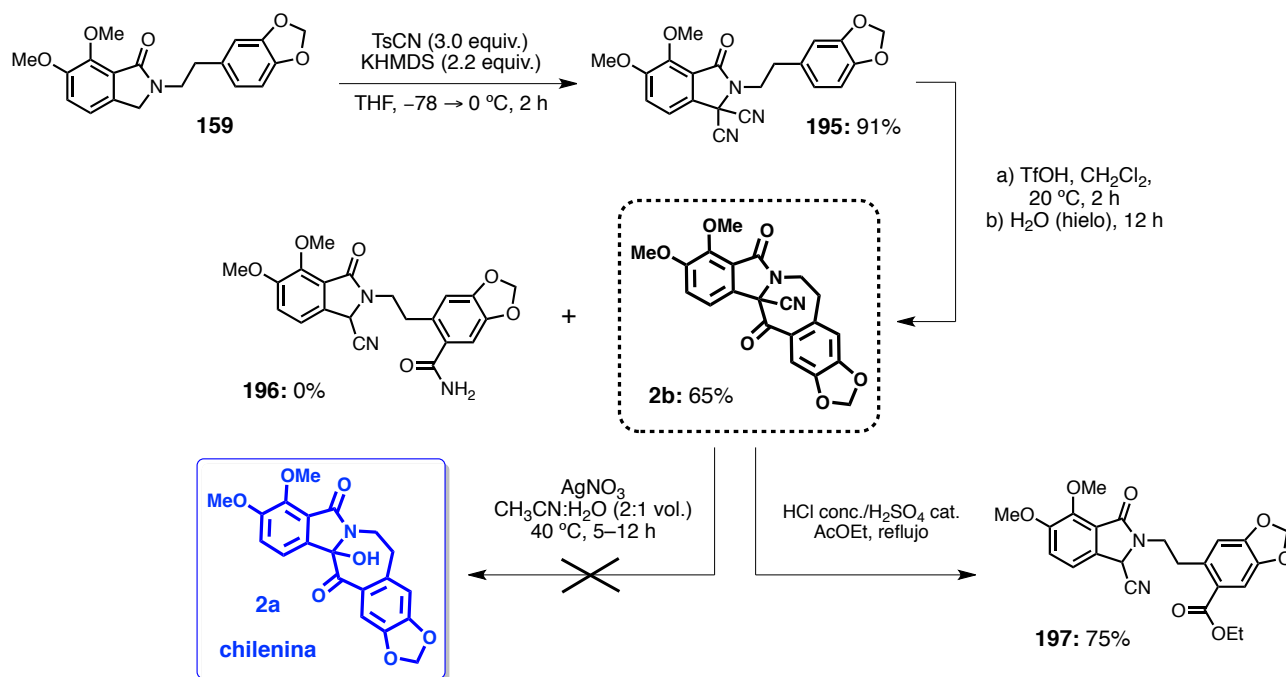


**Esquema 47.** Descarboxilación térmica del malononitril compuesto **180**

<sup>91</sup> Y. S. Tran, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12632-12633.

### 4.3.7 Síntesis de la cianochilenina (**2b**) y estudios hacia la síntesis de la chilenina (**2a**)

Una vez estandarizadas las condiciones para la reacción de Houben-Hoesch, el núcleo de la chilenina se construyó a partir de la isoindolinona **159**, la cual se hizo reaccionar con 3.0 equiv. de TsCN y 2.2 equiv. de KHMDS en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  para dar el malononitrilo **195** en 91% de rendimiento. Después, el compuesto **195** se trató con 10 equiv. de TfOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 2 horas, para enseguida agregar hielo y mantener la mezcla de reacción por 12 horas. De esta manera se obtuvo el compuesto pentacíclico como único producto en 65% de rendimiento y que corresponde al análogo de la chilenina **2a** que contiene un grupo nitrilo en lugar del hidroxilo, por lo que se nombró como cianochilenina **2b**.



**Esquema 48.** Síntesis de la cianochilenina **2b** y estudios hacia la síntesis de la chilenina **2a**

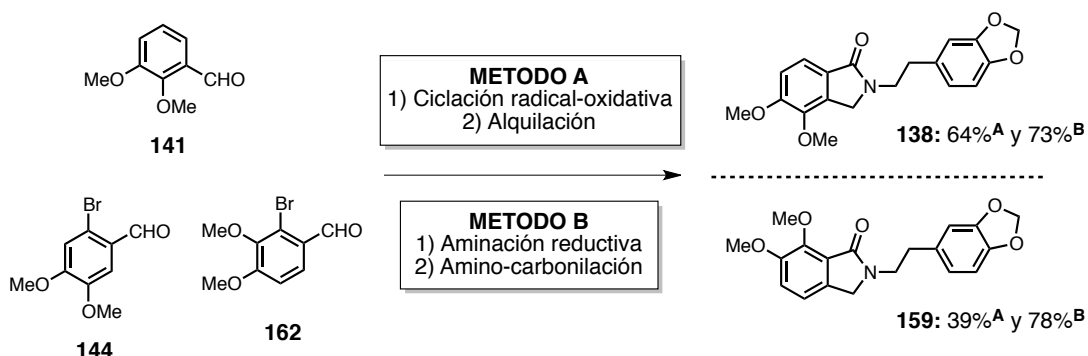
Para completar la síntesis de la chilenina **2a** únicamente restaba llevar a cabo una reacción de sustitución del grupo nitrilo por un hidroxilo, por lo que se intentó una reacción de sustitución asistida por  $\text{AgNO}_3$  en una mezcla de acetonitrilo:agua (2:1 en volumen). Sin embargo, en este caso solo se observó descomposición de la materia prima. Al ver



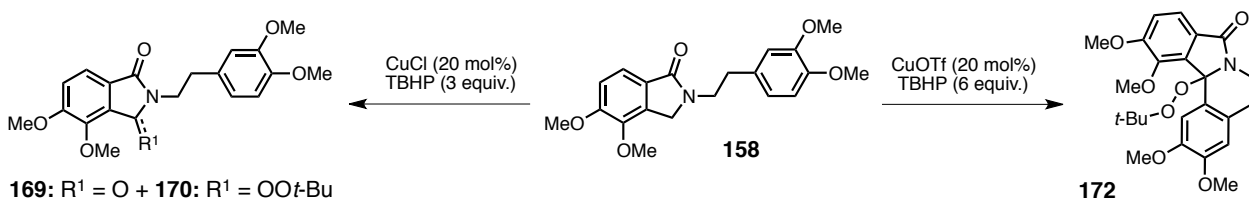
que no se podía sustituir directamente el nitrilo, se pensó en hidrolizarlo y descarboxilarlo térmicamente, empleando las condiciones descritas previamente por O. Kwon. Estas condiciones consisten en disolver la materia prima en el mínimo de AcOEt con HCl concentrado y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> catalítico, para después calentar a reflujo por 2 horas. Sorprendentemente, bajo estas condiciones, solo se observó el producto de apertura **197** que se genera por la hidrólisis ácida del AcOEt que origina etanol en el medio de reacción, el cual se adiciona a la cetona del núcleo benzazepina, provocando la apertura por transferencia de carga a la posición bencílica. Finalmente, los estudios para completar la síntesis de la chilenina **2a** a partir de su análogo **2b** continúan y se espera completar en breve la síntesis del producto natural, aunque la ruta en sí resulta práctica y bastante eficiente, pues se logra construir el núcleo de la chilenina **2a** en solo 4 pasos con un rendimiento global del 51%.

## 4.4 Conclusiones

- Se prepararon las isoindolinonas *N*-alquiladas **138** y **159**, mediante una reacción de ciclación radical-oxidativa y alquilación, o bien, mediante una amino-carbonilación catalizada con paladio a partir de los benzaldehídos **141**, **144** y **162** comercialmente disponibles, en rendimientos de moderados a buenos.



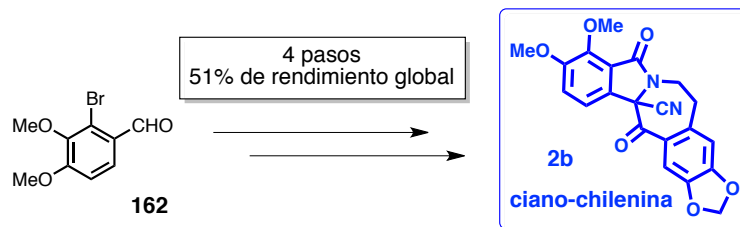
- Se desarrolló una metodología para la activación de enlaces Csp<sup>3</sup>-H bencílicos de isoindolinonas *N*-sustituidas catalizada con un sistema Cu(I)/TBHP, dando lugar a diferentes productos dependiendo de la sal de cobre usada.



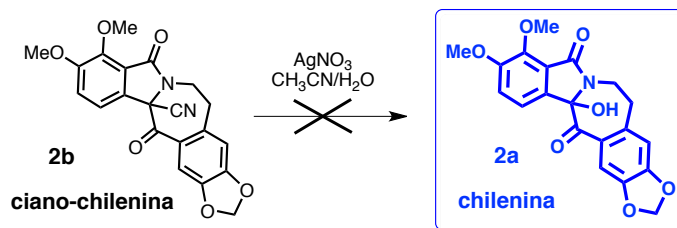
- Se logró la síntesis de la nuevamina **1** en solo 4 pasos a partir del 2,3-dimetoxibenzaldehído **141** mediante una reacción de activación de enlace Csp<sup>3</sup>-H catalizada con Cu(I) y TBHP con un rendimiento global del 37%.



- Se sintetizó el análogo cianochilenina **2a** en solo 4 pasos a partir del 2-bromoveratraldehído **162** mediante una reacción de tipo Houben-Hoesch con un rendimiento global del 51%.



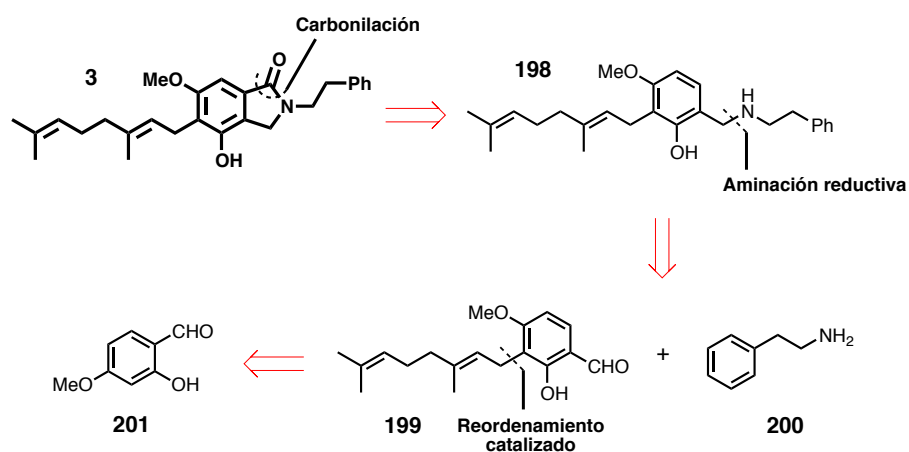
- No se logró la conversión de la cianochilenina **2b** a la chilenina **2a** por sustitución directa del grupo nitrilo.



## 5. UNA SÍNTESIS CORTA DE LA HERICERINA

### 5.1 Análisis retrosintético

En el Esquema 49 se muestra la estrategia que se planteó para sintetizar la hericerina **3** y comienza con la desconexión en el carbonilo del anillo de la isoindolinona, que provendría de una amino-carbonilación de la fenetilamina **198**, catalizada con paladio. Por otra parte, la fenetilamina **198** se prepararía mediante una aminación reductiva entre la fenilfenetilamina **200** y el benzaldehído trisustituido **199**, en donde este último provendría de un reordenamiento de éter de fenol catalizado por ácido, preparado a partir del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **201** comercialmente disponible.



Esquema 49. Análisis retrosintético para la síntesis de la hericerina **3**

### 5.2 Objetivos

#### 5.2.1 Objetivo general

- Llevar a cabo la primera síntesis de la hericerina **3** a partir del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **201** comercialmente disponible.

## 5.2.2 Objetivos particulares

- Preparar el 3-geranilbenzaldehído **199** mediante una alquilación regioselectiva con bromuro de geranilo.
- Preparar a partir del benzaldehído intermedio **199** la amina secundaria **198**, mediante una aminación reductiva con la 2-fenetilamina **200**.
- Llevar a cabo la formación del anillo pentacíclico de la hericerina **3** mediante un reacción de amino-carbonilación catalizada por paladio sobre la amina secundaria **198** y así completar la síntesis del producto natural.

## 5.3 Resultados y discusión

### 5.3.1 Reordenamiento sigmatrópico [1,3] de éter de fenol a *orto*-geranilfenol

En el curso de nuestras investigaciones hacia la síntesis del núcleo de la estaquibotrininas A-C (**4 a-c**), nos encontramos con una reacción interesante descrita originalmente por W. G. Dauben en 1990 y después estudiada de manera independiente por otros grupos.<sup>92</sup> Este proceso consiste en una reacción de reordenamiento sigmatrópico [1,3] de crotil-, prenil- y geraniléteres de fenol, catalizada por arcillas de montmorillonita, a los correspondientes *orto*- o *para*- aquilfenoles.

En general, las montmorillonitas son minerales porosos del grupo de silicatos que se caracterizan por una composición química no constante y a las que químicamente se les denominan hidroxisilicatos de magnesio y aluminio.<sup>93</sup> Estos materiales tienen propiedades de ácido de Brønsted-Lowry y Lewis, tanto en su estado natural como de

---

<sup>92</sup> (a) Dauben, W. G.; Corgen, J. M.; Behar, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3241-3244. (b) Talamás, F. X.; Smith, D. B.; Cervantes, A.; Franco, F.; Cutler, S. T.; Loughhead, D. G.; Morgans, D. J.; Weiker, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4725-4728. (c) Dintzner, M. R.; Morse, K. M.; McClelland, K. M.; Coligado, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 79-81. (d) Sugamoto, K.; Kurogi, C.; Matsushita, Y.-I.; Matsui, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6639-6641. (e) Sugamoto, K.; Matsushita, Y.-I.; Matsui, K.; Kurogi, C.; Matsui, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5346-5359.

<sup>93</sup> Base de datos de propiedades minerales IMA: <http://rruff.info/ima/>

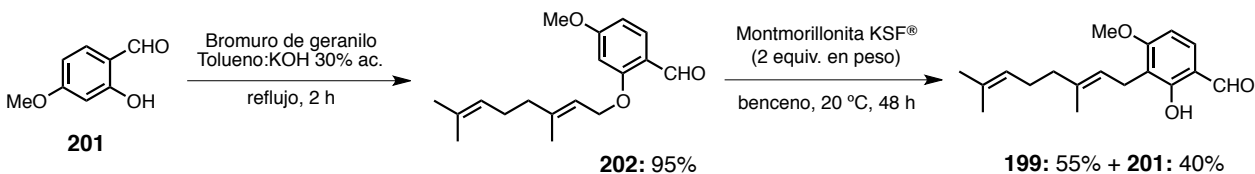
iones intercambiados (principalmente  $\text{Na}^{1+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ). Esta característica permite su uso en una variedad de aplicaciones químicas, como por ejemplo reacciones de reordenamiento o alquilación de compuestos aromáticos.<sup>94</sup>

Con estos antecedentes en mente, nos planteamos la posibilidad de acceder al intermediario avanzado **199** mediante una reacción de reordenamiento sigmatrópico [1,3], pues no se requería prefuncionalizar el anillo aromático y al mismo tiempo obtendríamos el fenol libre, con lo que ahorraríamos pasos de reacción. Así, la síntesis comenzó preparando el éter de geranilo mediante una alquilación en un medio bifásico de tolueno/agua empleando hidróxido de potasio como base y bromuro de geranilo como agente alquilante. Afortunadamente, la alquilación procedió sin complicaciones dando el producto *O*-alquilado en 95% de rendimiento, el cual a continuación se sometió a las condiciones descritas por W. G. Dauben<sup>92a</sup> para la reacción de reordenamiento y que son: Montmorillonita KSF<sup>®</sup> (2 equiv. en peso) bajo agitación vigorosa en benceno por 24-48 h.

De este proceso se obtuvo una mezcla del producto de ruptura ácida del éter, que corresponde al benzaldehído **201** y el producto deseado (Esquema 50), en una relación de aproximadamente 4:6, respectivamente (determinado por RMN del crudo de reacción). La separación de estos productos por cromatografía flash no resultó ser tan simple, pues con las mezclas de los disolventes comunes, los productos mostraban el mismo factor de retención (r.f.). Esta situación se pudo resolver finalmente por la adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  a la mezcla eluyente permitiéndonos aislar el compuesto **199** en 55% de rendimiento, más el 2-hidroxi-benzaldehído **201** en 40%, que se recicló en otro lote de reacción. Para completar el estudio, se probaron otros catalizadores para la reacción de reordenamiento como Montmorillonita K-10 ó Florisil<sup>®</sup>, pero en todos los casos solo se obtuvo como producto mayoritario el 2-hidroxibenzaldehído **201** y/o solo trazas del producto de reordenamiento **199**.

---

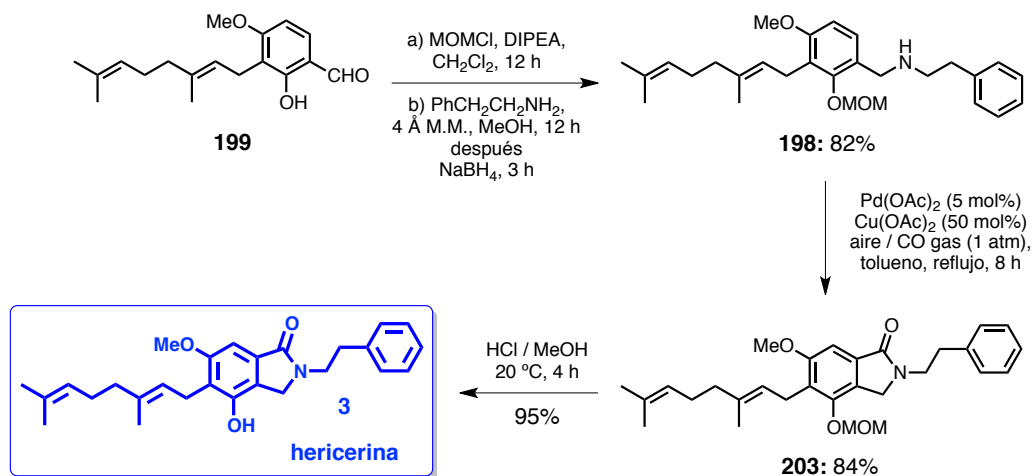
<sup>94</sup> (a) Theng, B.K.G. *The Chemistry of Clay- Organic Reactions* **1974**; John Wiley and Sons: New York. (b) Cornelis, A.; Lazslo, P. *Synthesis* **1985**, 909-918.



**Esquema 50.** Síntesis del benzaldehído 3-geranil-sustituido **199**

### 5.3.2 Amino-carbonilación y síntesis de la hericerina (**3**)

Con el 3-geranilbenzaldehído **199** en mano, se procedió a proteger el fenol libre con MOM, para evitar la formación del carbamato correspondiente durante la etapa de amino-carbonilación. La reacción de protección procedió con buen rendimiento en general. A través de una simple extracción en agua, se obtuvo el compuesto protegido con una pureza aceptable, por lo que se decidió usarlo sin purificar en la siguiente etapa. El crudo de la reacción de protección se hizo reaccionar con la 2-feniletilamina **200** bajo condiciones neutras sobre malla molecular de 4 Å, para capturar el agua generada en el medio de reacción y promover la formación de la imina intermedia, a la que después se le adicionó  $\text{NaBH}_4$  para producir la amina secundaria **198**, que se aisló en un rendimiento moderado del 82% (Esquema 51).

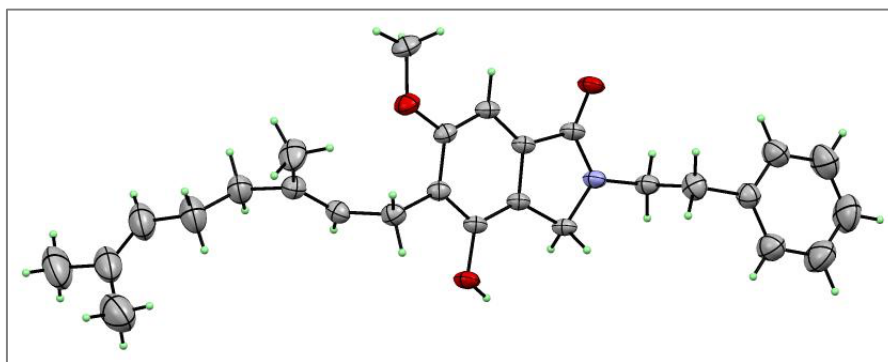


**Esquema 51.** Amino-carbonilación y síntesis de la hericerina **3**

A continuación, la amina **198** pura y recién preparada se sometió a las condiciones descritas por K. Orito y que son reflujo de una solución de tolueno en presencia de

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) y  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (50 mol%) bajo atmósfera de aire seco/ $\text{CO}$ , liberados mediante un globo. De esta reacción se obtuvo satisfactoriamente la isoindolinona **203** en 84% de rendimiento. Para ver si la presión tenía un efecto positivo en el rendimiento, se montó un experimento en un reactor a 30 atmósferas de presión, pero la reacción generó subproductos menos polares que apenas fueron perceptibles bajo las condiciones estándar y en este sentido tampoco se observaron siquiera trazas del isómero carbonílico correspondiente a la formación del anillo de 6 miembros.

Finalmente, el grupo protector MOM se removió en medio ácido usando  $\text{HCl}$  metanólico generado por la adición controlada de cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) a  $\text{MeOH}$ , aislando de esta manera el producto natural hericerina **3** en excelente rendimiento (95% de rendimiento) y cuyos datos espectroscópicos, así como sus propiedades físicas, coincidieron con lo descrito. Adicionalmente, el compuesto se pudo cristalizar por evaporación lenta de una mezcla de acetona/ $\text{MeOH}$  obteniendo cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X y que permitió confirmar inequívocamente la estructura de la hericerina **3**, como se muestra en el diagrama ORTEP de la Figura 7.

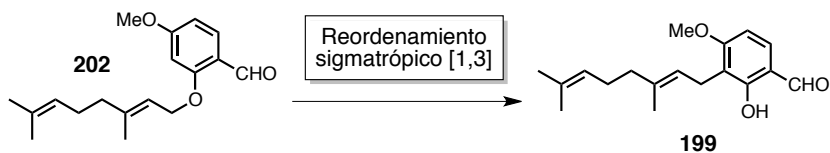


**Figura 7.** Rayos X de la hericerina sintética **3**

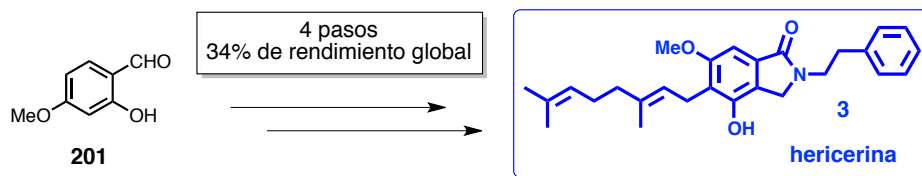


## 5.4 Conclusiones

- Se logró preparar el compuesto 3-geranil sustituido **199** en rendimientos aceptables mediante una reacción de reordenamiento sigmatrópico [1,3] del éter de fenol **202**.



- Se logró completar una síntesis corta de la hericerina **3** en solo 4 pasos con un rendimiento global del 34%.

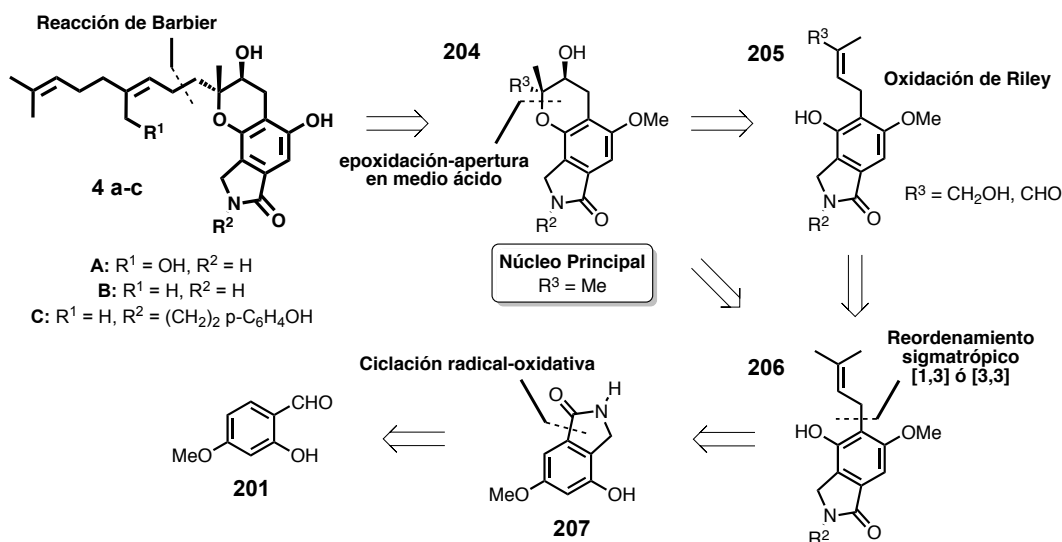


- Los datos espectroscópicos y propiedades físicas de la hericerina **3** estuvieron acorde con lo descrito en la literatura, además de que la estructura se confirmó inequívocamente y por primera vez, por cristalografía de rayos X.

## 6. SÍNTESIS DEL NÚCLEO BASE DE LA ESTAQUIBOTRINAS A-C

### 6.1 Análisis retrosintético

En el Esquema 52 se muestra la estrategia sintética para el núcleo base de las estaquibotrininas A-C (**4 a-c**), así como la funcionalización de un grupo metilo para introducir un grupo geranilo y eventualmente completar la síntesis de dichos compuestos. En primer lugar, se planteó un desconexión sobre la cadena enlazada al anillo de pirano, para la cual se propuso inicialmente su introducción mediante una reacción de tipo Barbier, que implicaba adicionar una especie nucleofílica a un sistema 3-hidroxipirano isoindolinona **204**, que contiene una funcionalidad aldehído ( $R^3 = \text{CHO}$ ), para producir un alcohol secundario intermedio, el cual que puede ser reducido selectivamente al metileno correspondiente.



**Esquema 52.** Análisis retrosintético para la síntesis del núcleo base de las estaquibotrininas y su metil-funcionalización

En este punto, tanto el precursor funcionalizado ( $R^3 = \text{CHO}$ ) como el núcleo base de las estaquibotrininas **4 a-c**, que corresponde al sistema 3-hidroxipirano isoindolinona **204** con un  $R^3 = \text{H}$ , provendrían de una reacción de epoxidación-apertura en medio ácido sobre el compuesto prenilado **205** y cuyo metilo podría ser funcionalizado con un alcohol alílico o aldehído mediante un reacción de oxidación selectiva de Riley. Por su parte, la

prenilación selectiva se llevaría a cabo mediante una reacción de reordenamiento sigmatrópico [1,3] ó [3,3] (reacción de Claisen) de los correspondientes éteres de fenol alilados, y preparados por O-alkilación de la hidroxiisoindolinona **207**. Finalmente, el anillo de la isoindolinona del compuesto **207** se construiría por una ciclación radical-oxidativa de la correspondiente *t*-butilbencilamina preparada del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **201**, mediante la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación.

## 6.2 Objetivos

### 6.2.1 Objetivo general

- Construir el núcleo base de las estaquibotrininas A-C (**4 a-c**) y funcionalizar un metilo del compuesto prenilado para evaluar la reacción de Barbier.

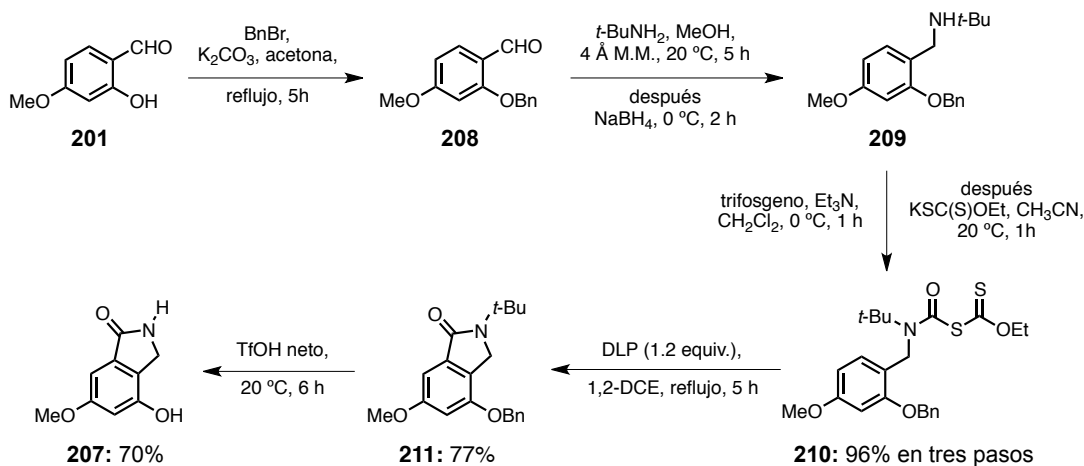
### 6.2.2 Objetivos particulares

- Preparar la hidroxiisoindolinona **207** mediante una reacción de ciclación radical-oxidativa.
- A partir del compuesto **207** preparar los intermedios prenilados **206** mediante una reacción de reordenamiento sigmatrópico [1,3] ó [3,3].
- Funcionalizar un metilo del compuesto prenilado **206** a través de una reacción de oxidación de Riley (compuestos **205**,  $R^3 = CH_2OH$  ó  $CHO$ ).
- Evaluar las condiciones de epoxidación-apertura para construir el sistema 3-hidroxipirano sobre los intermediarios **205** y **206**.
- Realizar las pruebas de la reacción de Barbier sobre el intermediario funcionalizado **205** ( $R^3 = CHO$ ) para introducir el grupo geranilo.

## 6.3 Resultados y discusión

### 6.3.1 Síntesis de la hidroxiisoindolinona libre, un intermediario clave para una síntesis divergente de las estaquibotrinas A-C y análogos

Para comenzar con la síntesis, se procedió a construir el anillo de la isoindolinona a partir del xantato correspondiente **210**, que se preparó mediante la metodología desarrollada en nuestro grupo, no sin antes proteger el fenol libre del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído con bromuro de bencilo y carbonato de potasio. Esta protección evitaría la formación del carbamato correspondiente en la etapa de formación del cloruro de carbamilo que es el precursor del xantato. En la etapa de protección se obtuvo un rendimiento prácticamente cuantitativo, ya que el crudo de reacción mostró impurezas mínimas en el espectro de RMN de hidrógeno, por lo que se usó sin purificar en la siguiente etapa.



Esquema 53. Síntesis de la fenol-isoindolinona libre **207**

El crudo del producto protegido **208** se sometió a una aminación reductiva con la *t*-butilamina en donde se usó malla molecular para atrapar el agua generada en el medio de reacción durante la formación del intermediario imina (5 horas aprox.). La adición de  $\text{NaBH}_4$  generó la *t*-butilbencilamina **209** en rendimiento prácticamente cuantitativo y sin impurezas, por lo que se usó nuevamente como crudo en la siguiente etapa. Con la *t*-butilbencilamina **209** en mano, se procedió a formar el correspondiente cloruro de

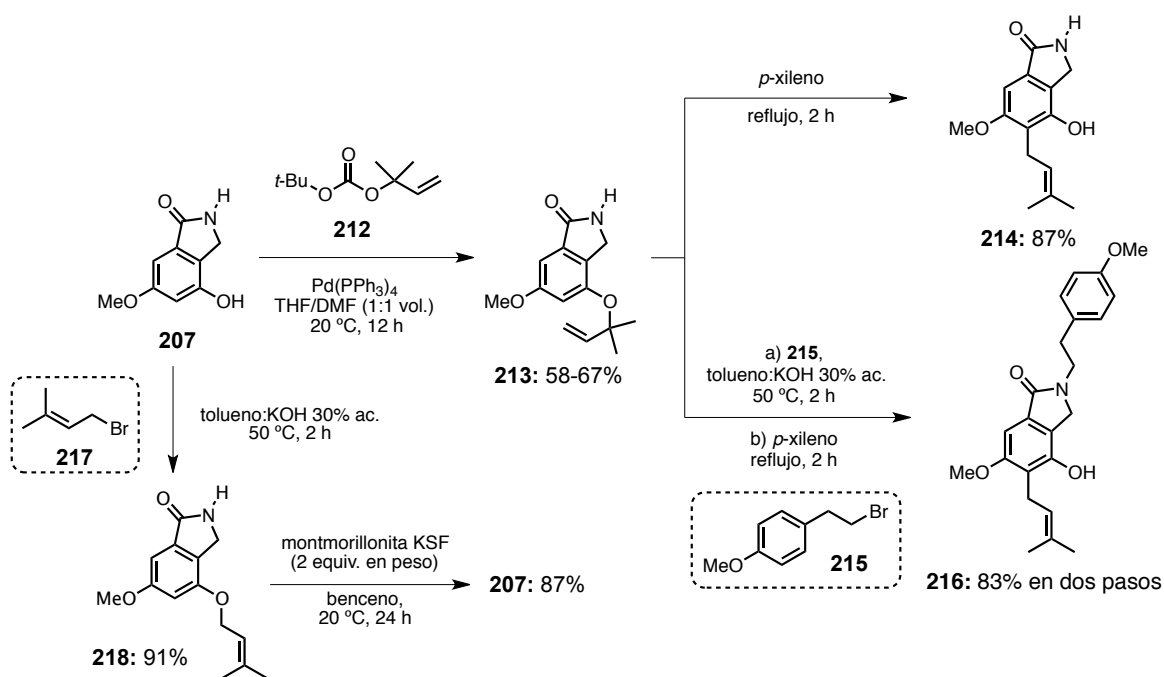
carbamoilo intermedio por la generación *in situ* de fosgeno mediante la adición de Et<sub>3</sub>N a una solución de trifosgeno en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C por 1 hora. Posteriormente, se cambió el disolvente a acetonitrilo y se llevó a cabo una reacción de sustitución con el etilxantato de potasio, a temperatura ambiente generando un crudo amarillo pálido. El xantato **210** se aisló en 96% de rendimiento al cabo de tres pasos de reacción. El protocolo completo se pudo escalar para obtener hasta 6 g del producto puro en una sola secuencia de reacciones (Esquema 53).

En seguida, el xantato puro **210** se hizo reaccionar bajo las condiciones de formación de radicales libres, es decir, la adición 1.2 equiv. de DLP a reflujo de 1,2-DCE, bajo atmósfera de argón. Una vez que se completó la reacción, se llevó a cabo un tratamiento por precipitación en acetonitrilo frío y filtración para eliminar la mayoría de los subproductos del DLP, previa columna cromatográfica. De esta manera, la *t*-butilisoindolinona **211** se aisló en rendimientos moderados del 70-77%. Para obtener la fenol-isoindolinona **207**, los grupos *N-t*-butilo y *O*-bencilo se removieron en una sola operación con ácido triflico neto a temperatura ambiente por un periodo de 6 horas, pues de lo contrario se obtienen mezclas de los productos desbencilado (mono-desprotegido) y fenol-isoindolinona **207**. En general, los rendimientos para esta reacción resultaron ser del 70%. Se observó que la fenol-isoindolinona **207** presentó una alta polaridad, que se tradujo en cierta retención del compuesto en la silica gel de la columna flash, además de una baja solubilidad en la mayoría de los disolventes incluidos DMF y DMSO (parcialmente soluble), lo que dificultó su manejo en solución. En este sentido, durante las pruebas de solubilidad se encontró que el compuesto **207** era muy soluble con un sistema de acetona/MeOH (1:1 en vol.) por lo que se trató de usar dicho sistema en combinación con otros disolventes para purificar el producto por recristalización, pero lamentablemente no se encontró un sistema adecuado para tal fin.

### **6.3.2 Prenilación regioselectiva de la fenol-isoindolinona libre por reordenamiento sigmatrópico [1,3] y [3,3]**

Antes de comenzar a probar las reacciones de reordenamiento, se volvió evidente que la fenol-isoindolinona **207** contiene dos posiciones susceptibles de alquilación, una sobre la isoindolinona libre y otra en el fenol, de las cuales se puede anticipar que la

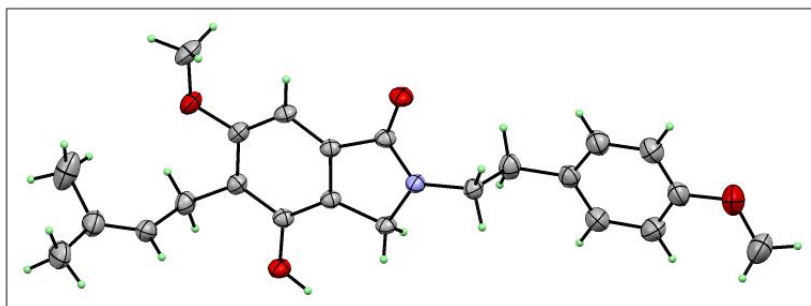
sustitución sobre el fenol es más rápida que en el anillo de la isoindolinona, debido a la presencia del grupo carbonílico adyacente al nitrógeno que le hace perder carácter nucleofílico (lactona). De acuerdo con esta suposición, se decidió alquilar selectivamente el fenol con los grupos alilo correspondientes (Esquema 54), esperando tener un intermediario que nos permitiera alquilar selectivamente el nitrógeno de la isoindolinona e introducir el fenetilo presente en la estaquibotrina C. Por un lado, la fenol-isoindolinona **207** se aliló empleando el carbonato **212** en presencia de Pd(0), que en combinación generan especies de  $\pi$ -alil paladio y que soportan en el carbono terciario un pseudo-catión el cual es susceptible de un ataque nucleofílico por parte del fenol para dar el producto prenilado **213** en un 58-67% de rendimiento. Por otro lado, se preparó el derivado O-prenilado empleando bromuro de prenilo **217** como agente alquilante bajo condiciones bifásicas, obteniendo el correspondiente producto alquilado **218** en 91% de rendimiento.



**Esquema 54.** Prenilación y alquilación regioselectiva de la fenol-isoindolinona **207**

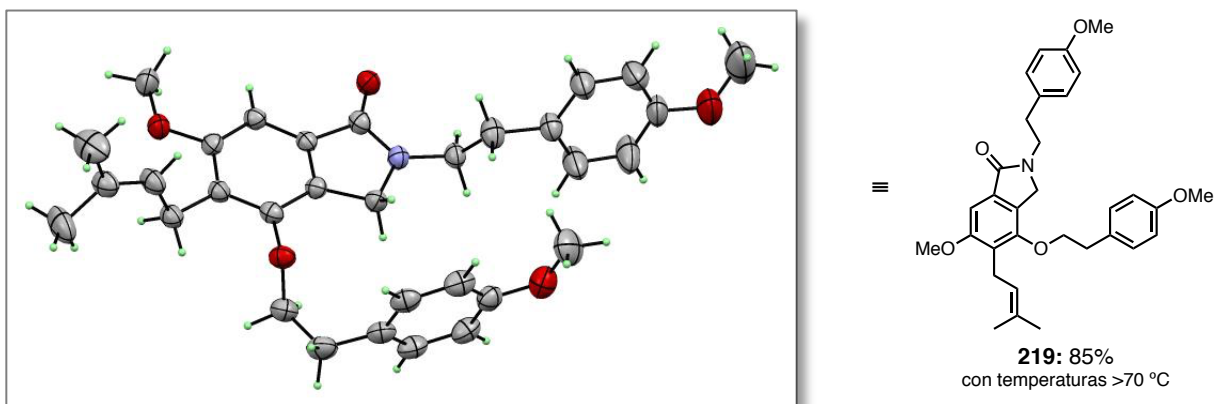
A partir del éter alílico **213** se siguieron dos rutas para evaluar la reacción de Claisen (reordenamiento sigmatrópico [3,3]). En la primer ruta el compuesto **213** se calentó a reflujo de xileno para dar la fenol-isoindolinona prenilada **214** en rendimiento moderado (87%), que contiene la isoindolinona libre presente en las estaquibotrinias A y B.

En la segunda, ruta se alquiló la isoindolinona con el halogenuro de prenilo **215** bajo condiciones bifásicas con calentamiento suave ( $\approx 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), que permitió introducir la funcionalidad de la estaquibotrina C. Posteriormente y mediante calentamiento se promovió el reordenamiento de Claisen para dar lugar al compuesto **216** en 83% de rendimiento global en los dos pasos. Este producto se pudo cristalizar por evaporación lenta de acetona/MeOH (diagrama ORTEP, Figura 8).



**Figura 8.** Rayos X del compuesto prenilado **216**

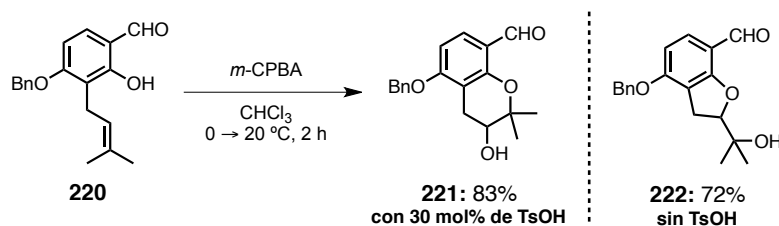
Cabe señalar que en la reacción de *N*-alquilación la temperatura no debe sobrepasar los  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , debido a que se observa la conversión gradual del compuesto intermedio monoalquilado al producto cristalino dialquilado **219** (diagrama ORTEP, Figura 9). Este producto se aisló hasta en un 85% rendimiento después de 12 horas.



**Figura 9.** Rayos X del compuesto doblemente alquilado **219**

### 6.3.3 Construcción del núcleo base de las estaquibotrinas A-C

En los estudios previos para la síntesis del núcleo base de las estaquibotrinas A-C se reconoció la importancia del ácido de Brønsted-Lowry en la reacción de epoxidación-apertura para favorecer la formación de los compuestos 3-cromanol. Al someter el compuesto 2-hidroxibenzaldehído **220** a una reacción de epoxidación-apertura con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), el producto de apertura 5-*exo-tet* es preferido, dando lugar al tetrahidrofurano **222** en 72% de rendimiento. Por el contrario, si la misma reacción se realiza en presencia de cantidades catalíticas de TsOH (30 mol%) la reacción tiene preferencia por el producto de apertura 6-*endo-tet* para dar exclusivamente el correspondiente compuesto 3-cromanol **221**, en 83% de rendimiento (Esquema 55).<sup>95</sup>

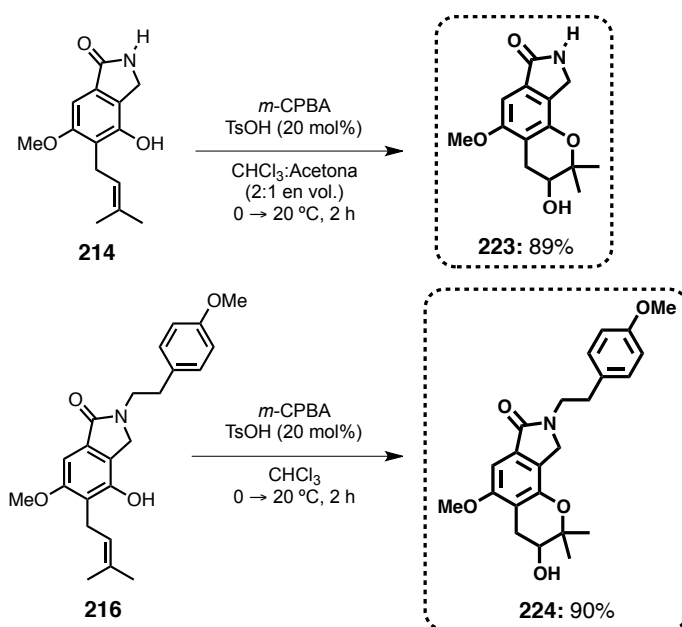


**Esquema 55.** Estudios previos de la reacción epoxidación-apertura

Basado en lo anterior, los compuestos prenilados **214** y **216** se sometieron a la reacción de epoxidación-apertura (Esquema 56) por adición lenta de una solución fría de *m*-CPBA, a una solución de los compuestos **214** y **216** en  $\text{CHCl}_3$  conteniendo 20 mol% de TsOH. En el caso particular del compuesto **214**, la reacción se llevó a cabo en una mezcla de disolventes  $\text{CHCl}_3$ /acetona (2:1 en vol.), debido a que en esta mezcla el compuesto presentó una mejor solubilidad. En ambos casos, la reacción de epoxidación-apertura procedió en excelentes rendimientos, dando los compuestos 3-hidroxipirano isoindolinona **223** y **224**, con un 89% y 90% de rendimiento aislado, respectivamente, sin observar siquiera trazas de los correspondientes tetrahidrofuranos. Es importante señalar que hasta aquí ya se había cumplido el objetivo de sintetizar el núcleo base de las estaquibotrinas A-C (**4 a-c**).

<sup>95</sup> Tesis de maestría: Gómez-Prado, R. A.; Martínez, R. "Síntesis del núcleo tricíclico pirano[2,3-*e*]isoindolin-3-ona; como estructura principal de las stachybotrinas A, B y C" **2010**; Tesis-U.N.A.M.: México D.F.





**Esquema 56.** Síntesis del núcleo base de las estaquibotrininas A-C

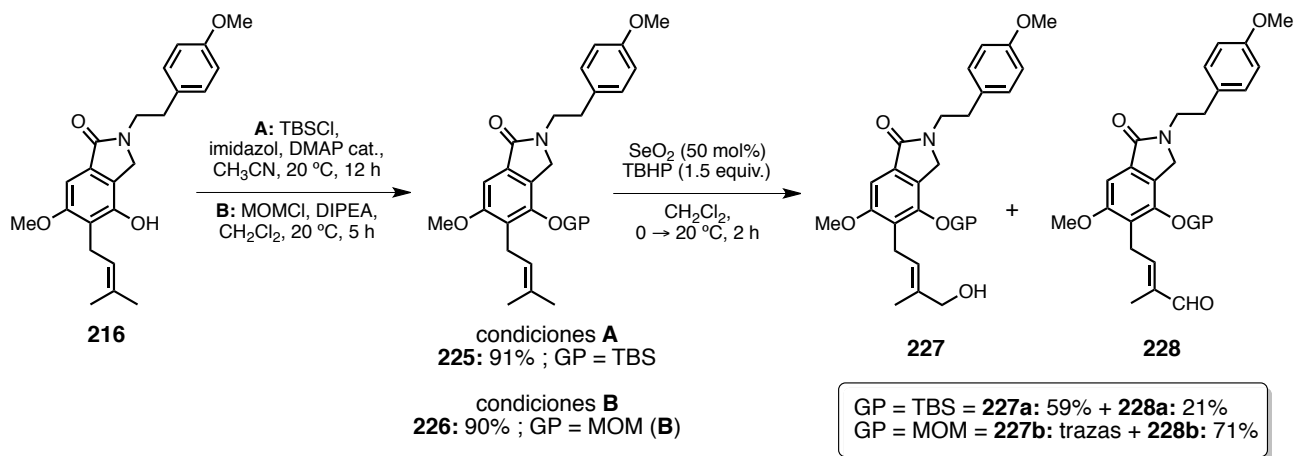
### 6.3.4 Metil-funcionalización de los compuestos prenilados

Con los núcleos base sintetizados de manera exitosa, se propuso funcionalizar un metilo del grupo prenilo presente en los intermediarios **214** y **216** para tratar de completar la síntesis de las estaquibotrininas B y C. Con esto en mente, se propuso emplear una reacción de Riley<sup>96</sup> que permitiría en principio la oxidación alílica de la olefina correspondiente al alcohol alílico, que a su vez también puede oxidarse a la correspondiente cetona o aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado. Para llevar a cabo los estudios iniciales de oxidación, se eligió inicialmente el compuesto **216** sobre el compuesto **214** principalmente por su solubilidad, además de que anticipamos algunas dificultades en la reacción de Barbier, debido a una posible reacción ácido-base en presencia del hidrógeno de la isoindolinona libre. Adicionalmente, se decidió proteger el fenol libre del compuesto prenilado **216** para evitar la apertura prematura del epóxido durante las etapas previas al cierre de anillo, eligiendo para esto al MOM y TBS. Lo anterior debido a que se requería evaluar un posible efecto estérico sobre la reacción de Barbier, pero también porque son fácilmente removibles en medio ácido de manera que se puede llevar a cabo una desprotección y apertura de epóxido en un solo paso. Las reacciones de protección

<sup>96</sup> Fürstner, A.; Gastner, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2467-2470.

procedieron de manera eficiente obteniendo un 91% de rendimiento para la protección con TBS (compuesto **225**) y 90% para la protección con MOM (compuesto **226**).

A continuación, los productos protegidos **225** y **226** se sometieron a las condiciones típicas de la reacción de Riley empleando  $\text{SeO}_2$  (50 mol%) y TBHP (1.5 equiv.) como oxidante, obteniendo resultados sumamente interesantes. Por un lado, el compuesto protegido con TBS dio una mezcla del alcohol alílico **227** y aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **228** con rendimientos del 59% y 21%, respectivamente. En contraste el compuesto protegido con MOM, generó mayoritariamente el aldehído **228** en 71% de rendimiento, con tan solo trazas del alcohol alílico **227**. Aparentemente, existe un efecto estérico generado por los grupos protectores, que impide la oxidación del alcohol alílico.

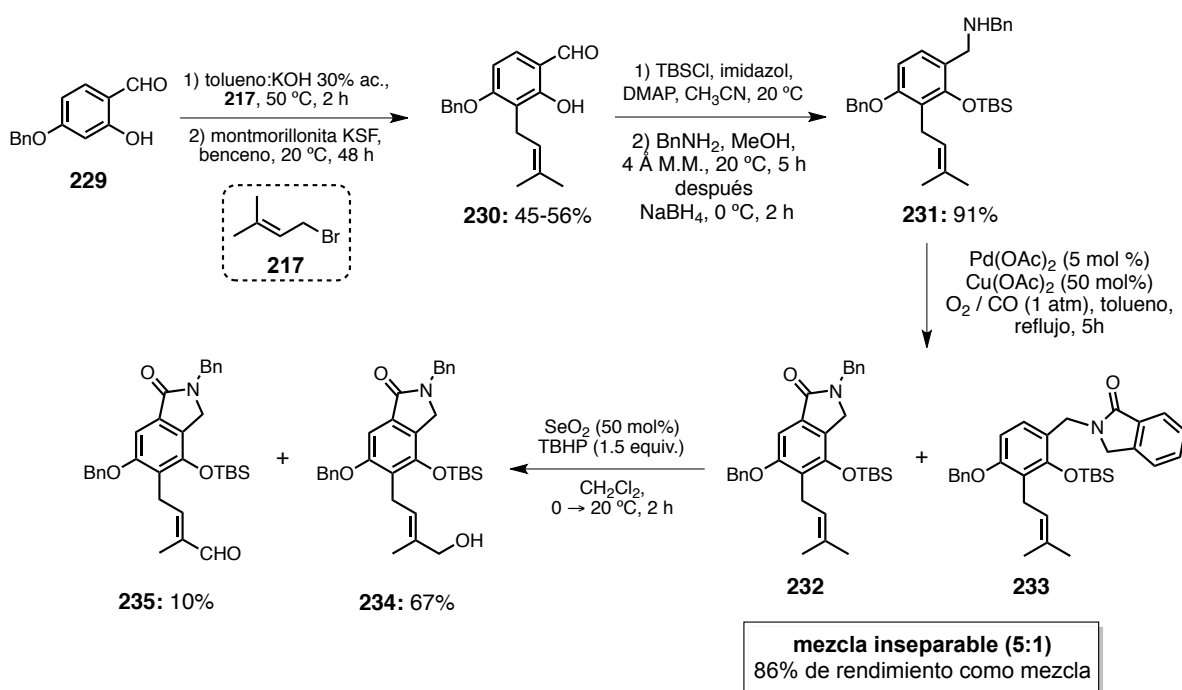


**Esquema 57.** Metil-funcionalización del prenil compuesto **216**

### 6.3.5 Ruta alterna para la construcción del sistema pirano-isoindolinona

En el curso de la investigación, se decidió seguir una ruta alterna para poder obtener el precursor funcionalizado de manera más eficiente *vía* amino-carbonilación, a partir del compuesto prenilado **230** (Esquema 58). Este compuesto fue preparado en rendimientos moderados (45-56%), por un reordenamiento sigmatrópico [1,3] del éter de fenol correspondiente. Cabe señalar que dicho compuesto solo se pudo obtener cuando se usó el benzaldehído 4-bencil protegido **229** como precursor. Después, el compuesto prenilado **230** puro se protegió con TBS y se hizo reaccionar con la bencilamina bajo

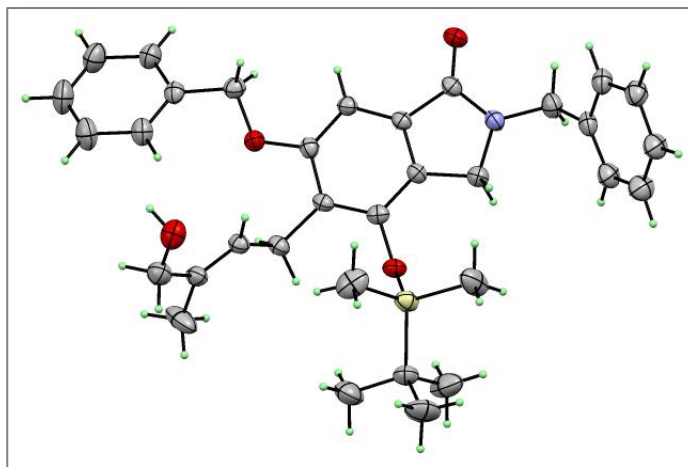
condiciones de aminación reductiva para obtener el di-bencil compuesto **231** en excelente rendimiento (91%). Este producto se usó para llevar a cabo una reacción de amino-carbonilación catalizada con paladio, dando una mezcla inseparable de los isómeros estructurales **232** y **233** con un rendimiento combinado del 86% y en una relación de aproximada de 5:1; determinado por RMN. Esta mezcla de productos se debe muy probablemente a que ambos sistemas aromáticos se encuentran a la misma distancia del sitio de coordinación inicial (amina), dando lugar a una competencia en la etapa de *orto*-paladación directa y que estará favorecida hacia el anillo que se encuentra más activado por la presencia de grupos electrodonadores.



**Esquema 58.** Ruta alterna para la preparaci3n del sistema funcionalizado

La mezcla de ambos is3meros se sometió a las condiciones de reacci3n de Riley previamente descritas, para dar los productos de oxidaci3n correspondientes a cada is3mero y que afortunadamente fue posible separarlos por columna flash, dando como producto mayoritario el alcohol alílico **234** en 67% de rendimiento, seguido por el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **235** en 10% de rendimiento, m3s aproximadamente un 12% de rendimiento combinado de los otros productos de oxidaci3n derivados del is3mero no deseado (**233**). Afortunadamente, el compuesto correspondiente al alcohol alílico **234** cristalizó en una

mezcla de disolventes acetona:H<sub>2</sub>O obteniendo cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, en donde se pudo confirmar la obtención del estereoisómero deseado con configuración “*E*” (diagrama ORTEP, Figura 10).



**Figura 10.** Rayos X del alcohol alílico protegido **234**

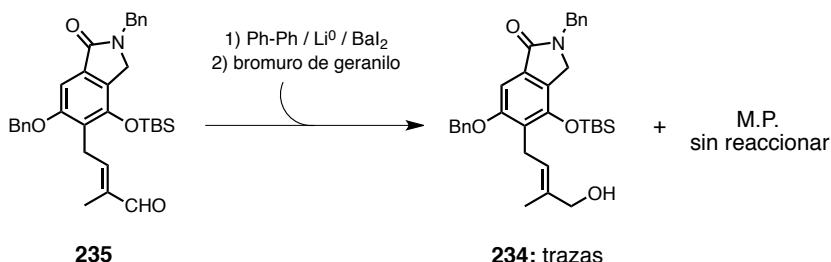
### 6.3.6 Estudio modelo de la reacción de Barbier

Para llevar a cabo el estudio de la reacción de Barbier, se decidió seguir dos rutas paralelas en las que se consideraban tanto al aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **235** como al alcohol alílico **234** obtenidos con la reacción de Riley. Por un lado, se llevó a cabo una reacción de Barbier con el aldehído **235** empleando el método modificado de H. Yamamoto,<sup>97</sup> que consiste en la generación de especies nucleofílicas de bario para dar preferentemente el producto de  $\alpha$ -adición de prenilos, geranilos o crotilos, a aldehídos o cetonas con prácticamente nula isomerización entre las configuraciones *Z* y *E*, un problema muy frecuente con las especies de Mg (reactivos de Grignard) o cupratos.

Para comenzar, se generó el bifeniluro de litio por la agitación previa del bifenilo con litio (Li<sup>0</sup>) en THF, que a su vez se adicionó a una suspensión de BaI<sub>2</sub> anhidro en THF seco, con lo que se obtuvo una suspensión café oscura (Ba<sup>0</sup>) y que se transfirió a otra solución del bromuro de geranilo en THF a  $-78$  °C para dar el bromuro de geranilbario

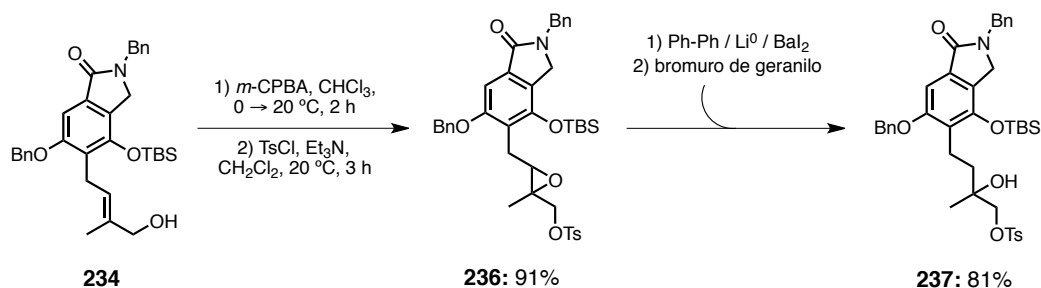
<sup>97</sup> Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8955-8956. (b) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130-6141.

correspondiente. Posteriormente, a la solución del reactivo de bario se le adicionó una solución del aldehído **235** y se dejó reaccionar por 2 horas, pero desafortunadamente únicamente se obtuvieron trazas del alcohol alílico correspondiente y materia prima sin reaccionar.



### Esquema 59. Reacción de Barbier sobre el aldehído $\alpha,\beta$ -insaturado **235**

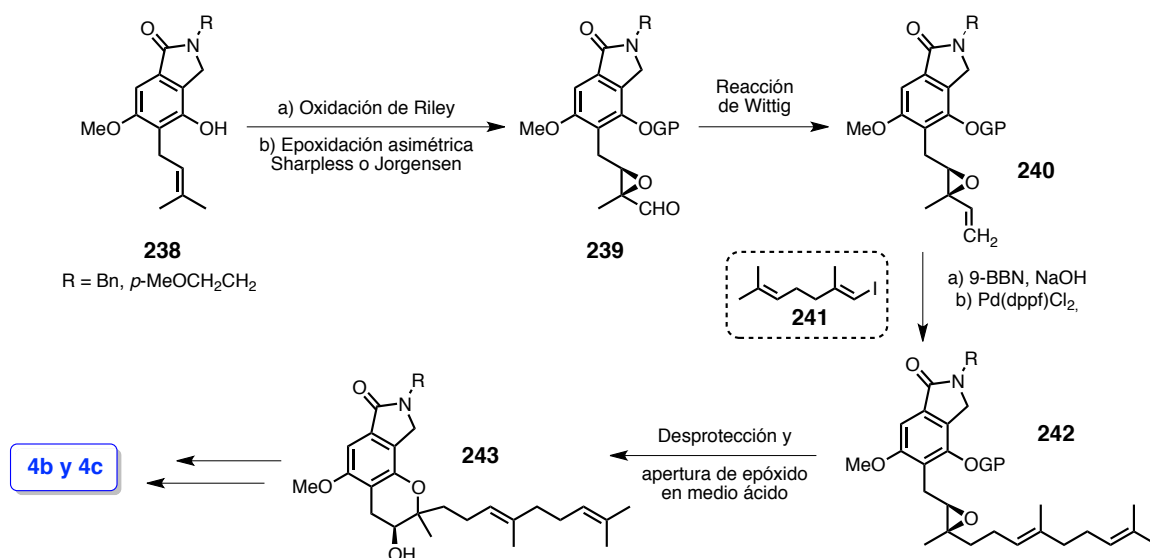
Por otro lado, se exploró también la reacción de sustitución del alcohol con especies geranilbario sobre el compuesto epoxi-tosilado **236**, que se preparó a partir del alcohol alílico mediante una reacción de epoxidación con *m*-CPBA y después una tosilación con TsCl en excelente rendimiento (91%). Sin embargo, al someter el compuesto **236** a la reacción de Barbier, se aisló el producto de apertura reductiva del anillo de epóxido en 81% de rendimiento. Con estos resultados, se pensó en que la especie de geranilbario pudiese comportarse como una especie que transfiere hidruro, pero no se descartó la reducción por parte del litio que no reaccionó, ya que todos los reactivos se usan en exceso considerable con relación a los sustratos **235** y **236** (Esquema 60). Debido a limitaciones de tiempo, este proyecto se dejó hasta este punto, quedando la síntesis total como una perspectiva a futuro en el grupo de investigación.



### Esquema 60. Reacción de Barbier sobre el compuesto epoxi-tosilado **236**

### 6.3.7 Perspectiva

Con estos resultados adversos, se propuso entonces introducir la cadena de geranilo mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki, como se ilustra en el Esquema 61. Se ha planteado también una epoxidación asimétrica de Sharpless<sup>98</sup> o Jorgensen<sup>99</sup> sobre los intermediarios alcohol o aldehído que pueden ser preparados por una oxidación selectiva de Riley de los compuestos prenilados **238**.



**Esquema 61.** Ruta alternativa a la reacción de Barbier para introducir la cadena de geranilo

Después, para el caso del alcohol, éste se oxidaría al correspondiente epoxi-aldehído **239** o se usaría directamente el producto de epoxidación del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado para llevar a cabo una reacción de Wittig y obtener el alqueno terminal **240**. Éste se sometería a las condiciones de hidrobromación para obtener el intermedio que inmediatamente se acoplaría con el yoduro de vinilo **241** para introducir el fragmento de la cadena de geranilo en presencia del epóxido y dar el compuesto **242**.<sup>100</sup> Por último, mediante una reacción de desprotección apertura de epóxido en medio ácido del

<sup>98</sup> (a) Myers, A. G.; Siu, M.; Ren, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4230-4232. (b) Aoki, K.; Takahashi, M.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Kurata, K.; Suzuki, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 1915-1924. (c) Morimoto, Y.; Takeuchi, E.; Kambara, H.; Kodama, T.; Tachi, Y.; Nishikawa, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2966-2969.

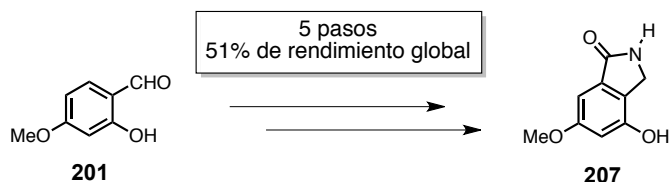
<sup>99</sup> Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.

<sup>100</sup> Den, J.; Li, R.; Luo, Y.; Li, J.; Zhou, S.; Li, Y.; Li, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2022-2025.

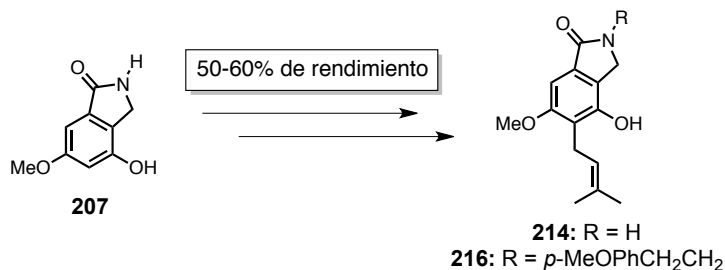
intermediario **242**, se formaría el anillo de pirano para proporcionar el intermediario con el sistema isoindolinona-pirano protegido **243** que nos permitiría acceder a las estaquibotrininas B y C (**4b** y **4c**), por desprotección de los fenoles restantes.

## 6.4 Conclusiones

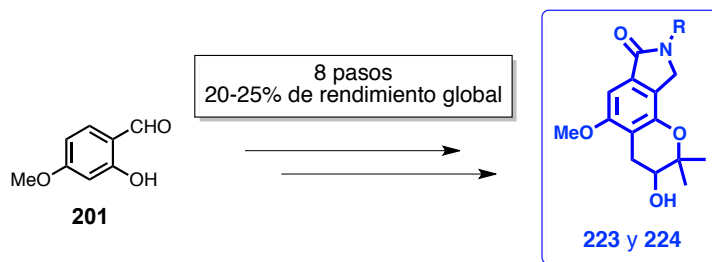
- Se logró la preparación de la fenol-isoindolinona **207** en 5 pasos de reacción a partir del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **201** mediante una reacción de ciclación radical-oxidativa y doble desprotección en medio ácido en 51% de rendimiento global.



- A partir de la fenol-isoindolinona **207** se pudieron sintetizar los compuestos prenilados **214** y **216** con la isoindolinona libre y alquilada, mediante una reacción de reordenamiento de Claisen y se cree que esta ruta pudiese usarse para la preparación de algunos análogos de las estaquibotrininas A-C.

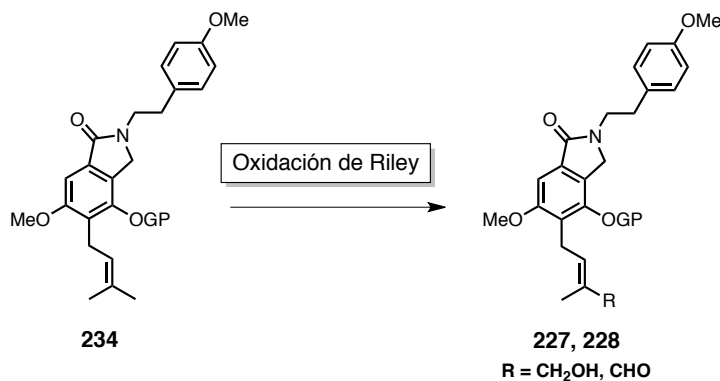


- Se lograron sintetizar los núcleos base (**223** y **224**) de la estaquibotrininas A-C a partir del 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **201**, reconociendo la importancia del uso de cantidades catalíticas de TsOH en la reacción de epoxidación-apertura para favorecer la formación del anillo 3-cromanol, en 20-25% de rendimiento global.

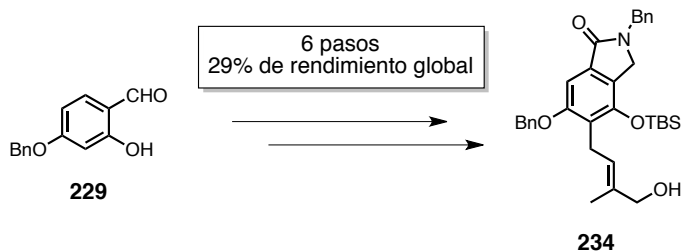




- Se logró la funcionalización selectiva del grupo prenilo mediante una reacción de Riley y se han comenzado los estudios para epoxidar asimétricamente e introducir el grupo geranilo.



- Se evaluó una ruta alterna para la preparación de los compuestos prenilados *N*-sustituidos y funcionalización mediante un reordenamiento sigmatrópico [1,3] y amino-carbonilación, que resultó ser una ruta más corta que la ruta inicial y con un 29% de rendimiento global.



- Lamentablemente, la reacción de Barbier para introducir la cadena de geranilo no procedió, pero se planteó una nueva estrategia que incluye una epoxidación asimétrica y un acoplamiento de Suzuki en presencia de un epóxido ópticamente puro, que queda pendiente como una ruta interesante por explorar en nuestro grupo de investigación.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 ASPECTOS GENERALES

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron adquiridos en equipos Varian Gemini FT200 (200 Mhz), Eclipse 300 JEOL (300 MHz) y Bruker Advance III (400 MHz) usando trimetilsilano (TMS, 0.00 ppm) como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s, señal simple; d, señal doble; t, señal triple; ta, señal triple ancha; q, señal cuádruple; m, señal múltiple; dd, señal doble de doble; ddd, señal doble de doble de doble; dt, señal doble de triple; td, señal triple de doble; sa, señal simple ancha. Los espectros de IR se adquirieron en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, ya sea en película, pastilla KBr ó disolución en  $\text{CHCl}_3$ , según se indique. Los espectros de masas de baja y alta resolución fueron adquiridos en espectrómetros JEOL JMS AX-505 HA, JEOL AccuTOF JMS-T100LC y JSM-SX102A. Las cristalografías de Rayos-X se realizaron en un difractómetro Bruker Smart Apex II Duo con detector CCD. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Jones y no se corrigieron.

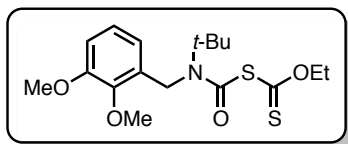
El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina (TLC) empleando placas de sílica gel Kieselgel 60 F254, revelándose con lámpara de UV/visible y/o tiñendo con disoluciones de ácido fosfomolibdico o vainillina. La purificación de los compuestos se llevó a cabo en cromatografía flash usando sílice gel (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Todos los disolventes fueron secados por procedimientos estándar previo a su uso y los reactivos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y/o Alfa Aesar, con la más alta calidad comercialmente disponible, por lo que se usaron sin previa purificación, a menos que otra cosa se indique.

## 7.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACIÓN

### 7.2.1. NUEVAMINA Y CIANOCHILENINA

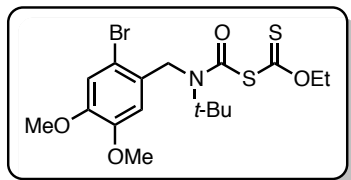
**Xantato (147):** A una solución de 2,3-dimetoxibenzaldehído (5.0 g, 30.08 mmol), con malla



molecular (4 Å) en MeOH (50 mL) bajo atmósfera de argón, se le adicionó *t*-BuNH<sub>2</sub> (9.6 mL, 90.51 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó cuidadosamente NaBH<sub>4</sub> (1.14 g, 30.08 mmol) en 5 porciones durante de 1 h. La mezcla se agitó por 0.5 h a 0 °C y después 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionó una solución saturada de NaCl (20 mL) y se filtró sobre celita lavando con AcOEt (aprox. 50 mL). El filtrado se lavó con salmuera (40 mL x 2) y la fase orgánica se recuperó, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentró a presión reducida para dar un crudo aceitoso incoloro, que corresponde a la *t*-butilbencilamina (6.38 g, 95%), que fue usada en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de trifosgeno (5.94 g, 19.99 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (70 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón, se le adicionó el crudo de la *t*-butilbencilamina anterior disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a continuación se le adicionó gota a gota Et<sub>3</sub>N (13.5 mL, 97.14 mmol). La mezcla se agitó por 0.3 h a 0 °C y después por 0.6 h a temperatura ambiente. El disolvente se removió a presión reducida para dar el cloruro de carbamoilo correspondiente. Dicho crudo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (70 mL) y se le agregó la sal del ácido *O*-etilxantático (4.35 g, 27.14 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó por 1 h y se le adicionó agua (aprox. 10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con salmuera, extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida, para dar un crudo amarillento que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente para dar un aceite viscoso amarillo que corresponde al xantato **147** (9.69 g, 91%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.06 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 207.5, 160.4, 152.5, 145.3, 132.1, 124.1, 118.6, 111.5, 70.6, 60.6, 60.3, 55.8, 46.1, 28.2, 13.6; IR (película): 2975, 1691, 1480, 1226, 1039 cm<sup>-1</sup>; EM (ESI+) para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M<sup>+</sup> Na]<sup>+</sup>: 393.6.

**Xantato (148):** Se preparó siguiendo el procedimiento para el xantato **147**, usando las



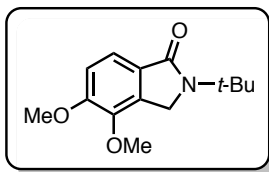
siguientes cantidades: 6-bromoveratraldehído (5.0 g, 20.40 mmol), *t*-BuNH<sub>2</sub> (6.5 mL, 61.25 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0.772 g, 20.40 mmol), obteniendo la *t*-butilbencilamina correspondiente (5.91 g, 96%) como un líquido incoloro. Después trifosgeno (4.08 g,

13.74 mmol), Et<sub>3</sub>N (9.3 mL, 66.71 mmol) y la sal del ácido *O*-etilxantático (3.0 g, 18.71 mmol) para obtener el xantato **148** (8.22 g, 93%) como un aceite viscoso amarillo. <sup>1</sup>H RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 206.7, 160.8, 148.8, 148.7, 128.8, 115.8, 111.1, 110.5, 70.7, 60.8, 56.3, 56.2, 50.8, 28.2,

13.5; IR (película): 2975, 1693, 1505, 1261, 1038 cm<sup>-1</sup>; EM (ESI+) para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrNNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M<sup>+</sup> Na]<sup>+</sup>: 473.7; Análisis Elemental: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C = 45.33, H = 5.37, N = 3.11% encontrado C = 45.31, H = 5.43, N = 3.15%.

**2-(*ter*-Butil)-4,5-dimetoxiisindolin-1-ona (149):** Una solución del xantato **147** (2.0 g,



5.39 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro y desgasado (40 mL), bajo atmósfera de argón, se calentó a reflujo y se le agregó 1.2 equivalentes de DLP (2.57 g, 6.46 mmol) en 6 porciones cada hora (0.2 mmol / h). Después de la última adición se calentó a reflujo por 1

h más y se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo resultante se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (50 mL). La suspensión se enfrió a 0 °C por 2 h y se filtró sobre celita lavando con CH<sub>3</sub>CN frío. El filtrado se recuperó, concentró y purificó

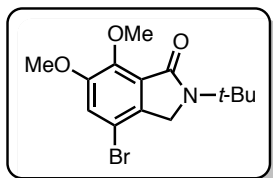
por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente, para dar un sólido pálido que corresponde a la *t*-butil-isindolin-1-ona **149** (1.12 g, 83%). p.f. =

80~82 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.6,

154.3, 143.3, 132.8, 128.1, 119.0, 112.8, 60.3, 56.2, 54.4, 46.1, 28.0; IR (película): 2970, 1680, 1279, 1226, 1077 cm<sup>-1</sup>; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 250.1443,

encontrado 250.1444.

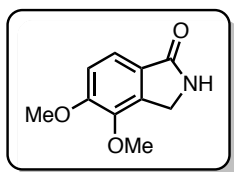
**4-Bromo-2-(*ter*-butil)-6,7-dimetoxiisoindolin-1-ona (150):** Se preparó siguiendo el



procedimiento para el producto **149**, usando las siguientes cantidades: **148** (2.0 g, 4.45 mmol) y DLP (2.13 g, 5.35 mmol), obteniendo la *t*-butil-isoindolin-1-ona **150** (988 mg, 68%) como un aceite viscoso.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.15 (s, 1H), 4.24 (s,

2H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.56 (s, 9H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 177.9, 166.3, 153.4, 146.5, 133.8, 127.8, 118.8, 110.3, 62.5, 56.9, 54.7, 48.2, 28.0; **IR (película):** 2928, 1691, 1491, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Br}$  [M+1]: 328.0548, encontrado: 328.0551.

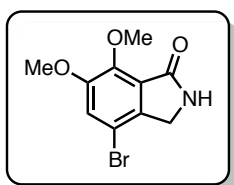
**4,5-Dimetoxiisoindolin-1-ona (139):** En un matraz redondo con agitador se colocó el



compuesto **149** (950 mg, 3.81 mmol) y se adicionó ácido trifílico concentrado (2 mL). La reacción se agitó por 20 h a temperatura ambiente y después se diluyó con 5 mL de AcOEt. La mezcla se enfrió 0 °C y se adicionó cuidadosamente  $\text{NaHCO}_3$  (1.0 g) en polvo, se agitó

por 0.5 h y a continuación se adicionó lentamente una solución al 7% de  $\text{NaHCO}_3$ , hasta que el desprendimiento de gases cesó. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentraron a presión reducida para dar un crudo rojizo, que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente para dar un polvo blanco que corresponde a la isoindolin-1-ona **139** (667 mg, 90%). **p.f.** = 193~194 °C;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  = 3.30 ppm)  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (s,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  = 49.0 ppm)  $\delta$  = 173.5, 156.7, 145.2, 137.5, 126.6, 120.3, 114.3, 60.7, 56.8, 44.4; **IR (pastilla KBr):** 3195, 1699, 1268, 1073  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3$  [M+1]: 194.0817, encontrado: 194.0815.

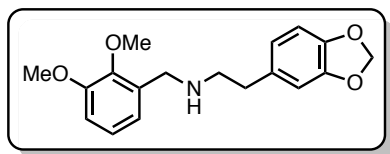
**4-Bromo-6,7-dimetoxiisoindolin-1-ona (143):** Se preparó siguiendo el procedimiento



para el producto **139**, usando las siguientes cantidades: **149** (800 mg, 2.44 mmol) y ácido trifílico concentrado (2 mL), obteniendo la isoindolin-1-ona **143** (582 mg, 88%) como polvo blanco. **p.f.** = 202~204 °C;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.22 (s, 1H), 6.65 (sa, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,

1H), 4.24 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 169.1, 153.4, 147.4, 136.5, 119.8, 110.7, 77.2, 62.6, 57.0, 45.3; IR (película): 2928, 1691, 1491, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Br}$  [M+1]: 271.9844, encontrado: 271.9842.

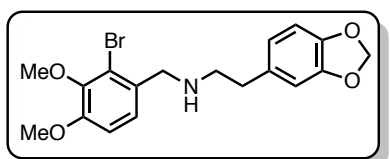
**2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2,3-dimetoxibencil)etanamina (164):** A una solución de



clorhidrato 3,4-metilendioxifenetilamina (1.22 g, 6.05 mmol) en MeOH absoluto (10 mL), con malla molecular de 4 Å (1 g) bajo atmósfera de argón, se le adicionó lentamente  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.9 mL, 6.46 mmol). La solución se agitó por 0.5 h y después se

le agregó 2,3-dimetoxibenzaldehído (1.0 g, 6.02 mmol). Después de 5 h la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y entonces se adicionó cuidadosamente  $\text{NaBH}_4$  (227 mg, 6.00 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente y luego se adicionó 5 mL de agua; el crudo resultante se filtró sobre celita lavando con AcOEt. El filtrado se recuperó, se lavó con salmuera y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida, para dar un crudo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt/ $\text{Et}_3\text{N}$  (75:20:5) como eluyente, para dar un aceite incoloro que corresponde a la amina secundaria **164** (1.77g, 93%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.03-6.96 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 4H), 1.82 (sa, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.6, 147.5, 147.2, 145.8, 133.9, 133.8, 123.8, 121.6, 121.5, 111.4, 109.0, 108.1, 100.7, 60.6, 55.7, 50.6, 48.6, 36.1; IR (película): 3340, 2934, 1480, 1439, 1005, 747  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  [M+1]: 316.1549, encontrado: 316.1558.

**2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-bromo-3,4-dimetoxibencil)etanamina (165):** Se

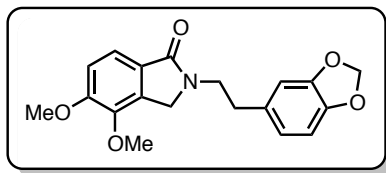


preparó siguiendo el procedimiento para el producto **164**, usando las siguientes cantidades: 2-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehído (1.0 g, 4.08 mmol), clorhidrato de 3,4-metilendioxifenetilamina (823 mg, 4.08 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.6 mL,

4.31 mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (152 mg, 4.03 mmol); obteniendo el compuesto puro **165** (1.51 g, 94%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.85-2.73 (m, 4H), 1.69 (sa, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.6, 147.6, 146.5,

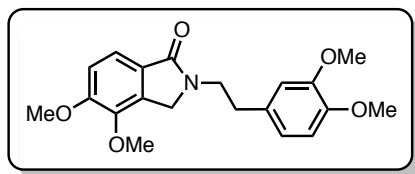
145.9, 133.7, 132.1, 125.1, 121.5, 119.6, 111.0, 109.0, 108.2, 100.8, 60.4, 56.1, 53.5, 50.4, 36.0; **IR (película):** 2936, 2835, 1484, 1243, 1029, 805  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$  [M+1]: 394.0654, encontrado: 394.0653.

## 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4,5-dimetoxiisoindolin-1-ona (138):



**Método A (alquilación):** A una mezcla bifásica de KOH al 30% en agua y tolueno (10 mL, 1:1 en volumen), se le agregó la isoindolin-1-ona **139** (193 mg, 1.00 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio 30-hidratado (400 mg, 0.50 mmol) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se adicionó 5-(2-bromoetil)benzo[d][1,3]dioxol **140** (342 mg, 1.50 mmol) y se calentó nuevamente a reflujo por 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con salmuera extrayendo con AcOEt; la fase orgánica se recuperó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente para dar un sólido pálido que corresponde al compuesto **138** (313 mg, 92%). **Método B (amino-carbonilación):** En un matraz redondo equipado con refrigerante, se colocó la amina secundaria recién preparada **164** (760 mg, 2.41 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (30 mg, 0.134 mmol) y  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (219 mg, 1.205 mmol) en tolueno anhidro (40 mL) bajo atmósfera de  $\text{O}_2$  y CO gaseoso inyectado al sistema mediante un globo. La mezcla se calentó a reflujo por 8 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de celita/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El filtrado se recuperó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente, para dar un sólido pálido que corresponde al compuesto **138** (679 mg, 82%) como un sólido pálido. **p.f.** = 126~127 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 7.54 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 168.1, 154.6, 147.7, 146.1, 143.4, 133.1, 132.5, 126.4, 121.6, 119.4, 112.6, 109.1, 108.4, 100.8, 60.3, 56.2, 48.3, 44.3, 34.6; **IR (película):** 2936, 1683, 1496  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5$  [M+1]: 342.1341, encontrado: 342.1344.

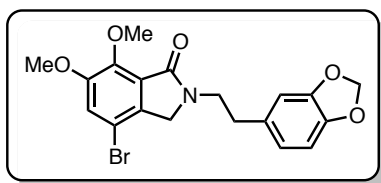
**2-(3,4-Dimetoxifenetil)-4,5-dimetoxiisoindolin-1-ona (158):** Se preparó siguiendo el



método A para el producto **138**, usando las siguientes cantidades: isoindolin-1-ona **139** (300 mg, 1.55 mmol), hidróxido de tetrabutilamonio 30-hidratado (621 mg, 0.776 mmol) y bromuro de 3,4-dimetoxifenetilo (571 mg, 2.33

mmol), obteniendo el compuesto puro **158** (511 mg, 92%) como un sólido pálido. **p.f.** = 88~90 °C; **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 168.1, 154.5, 148.9, 147.6, 143.4, 133.1, 131.3, 126.4, 120.6, 119.4, 112.6, 111.8, 111.3, 60.2, 56.2, 55.9, 55.8, 48.3, 44.2, 34.2; **IR (pastilla KBr):** 2933, 1671, 1417, 1226, 1145, 761 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [M+1]: 358.1654, encontrado: 358.1651.

**2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-bromo-6,7-dimetoxiisoindolin-1-ona (155):** Se



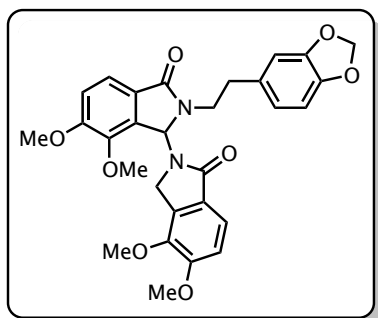
preparó siguiendo el método A para el producto **139** usando las siguientes cantidades: isoindolin-1-ona **143** (400 mg, 1.47 mmol), hidróxido de tetrabutilamonio 30-hidratado (573 mg, 0.716 mmol) y 5-(2-bromoetil)benzo[d][1,3]dioxol **140** (505

mg, 2.20 mmol); obteniendo el compuesto puro **155** (557 mg, 90%) como un aceite pálido. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.16 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 166.0, 153.5, 147.8, 146.9, 146.2, 134.1, 132.3, 126.3, 121.6, 118.9, 110.4, 109.1, 108.4, 100.9, 62.7, 56.9, 50.3, 44.4, 34.3; **IR (película):** 2927, 1689, 1491, 1267, 1039 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>Br [M+1]: 420.0447, encontrado: 420.0457.

**NOTA:** Los siguientes compuestos **156** y **157** son subproductos que pudieron ser aislados cuando se empleó bromuro o yoduro de tetrabutilamonio como agentes de transferencia de fase en la reacción de alquilación bifásica.

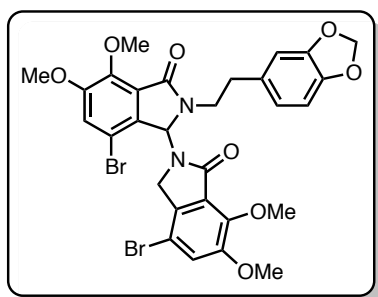


## 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4',5',6,7-tetrametoxi-[1,2'-biisoindolin]-1',3-diona



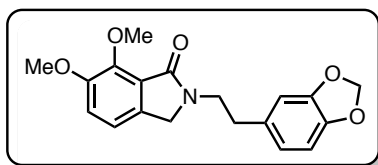
(**156**): Aceite incoloro;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74-6.58 (m, 3H), 5.84 (dd,  $J$  = 11.1 y 1.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.02-2.83 (m, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 169.2, 167.4, 155.8, 155.5.6, 147.7, 146.2, 144.6, 143.9, 133.6, 132.5, 132.4, 126.1, 125.0, 121.9, 120.3, 119.9, 114.2, 113.1, 109.5, 108.3, 101.0, 64.1, 60.8, 60.5, 56.5, 43.0, 42.1, 34.1; IR (película): 2936, 1694, 1497, 1275  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+1]$ : 533.1924, encontrado: 533.1920.

## 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4',7-dibromo-4,5,6',7'-tetrametoxi-[1,2'-



biisoindolina]-1',3 diona (**157**): Aceite pálido;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.72-7.53 (m, 4H), 5.81 (dd,  $J$  = 11.1 and 1.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.00-3.85 (m, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.3, 165.1, 155.2, 153.8, 147.8, 147.6, 147.1, 146.2, 134.3, 132.4, 131.5, 126.5, 124.7, 121.8, 120.2, 119.7, 111.4, 111.1, 109.3, 108.3, 101.0, 65.4, 62.9, 57.2, 57.0, 44.9, 42.9, 33.8; IR (película): 2932, 1701, 1491, 1262  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{Br}_2$   $[\text{M}+1]$ : 689.0033, encontrado: 689.0035.

## 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-6,7-dimetoxiisoindolin-1-ona (**159**):



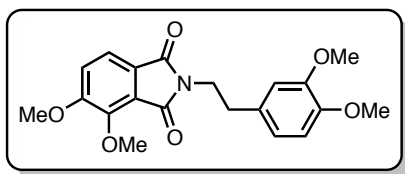
**Método A (deshalogenación):** A una solución de la isoindolinona *N*-alquilada **155** (168 mg, 0.399 mmol) y  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (28 mg, 0.080 mmol) en THF anhidro (5 mL), bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adicionó una solución de *t*-

*BuMgCl* 1.0 M en THF (0.6 mL, 0.589 mmol). La mezcla se agitó por 1.5 h y después se adicionó una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera extrayendo con  $\text{AcOEt}$ , las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentraron a presión reducida, para dar un crudo que se purificó por

cromatografía en columna flash usando hexano:AcOEt (6:4) como eluyente, para dar el compuesto **159** (113 mg, 83%) como un sólido pálido. **Método B (amino-carbonilación):** En matraz redondo equipado con refrigerante se colocó la amina secundaria recién preparada **165** (666 mg, 1.693 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (38 mg, 0.169 mmol), PPh<sub>3</sub> (178 mg, 0.679 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.64 g, 11.866 mmol) en tolueno anhidro (50 mL), bajo atmósfera de argón y CO gaseoso inyectado al sistema mediante un globo. La mezcla se calentó a reflujo por 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de celita/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se recuperó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash, usando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente para dar un sólido pálido que corresponde al compuesto **159** (490 mg, 84%). **p.f.** = 81~82 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 166.6, 152.3, 147.8, 147.3, 146.1, 134.5, 132.7, 125.1, 121.6, 117.5, 116.4, 109.1, 108.4, 100.9, 62.6, 56.8, 49.7, 44.4, 34.5; **IR (película):** 2924, 1681, 1493, 1268, 1040 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> [M+1]: 342.1341, encontrado: 342.1342.

❖ **Procedimiento General para la Reacción de Activación Csp<sup>3</sup>-H con Cu(I):** En un matraz redondo con agitador se cargó la isoindolin-1-ona *N*-alquilada (70 mg) correspondiente, malla molecular de 4 Å (100 mg) y la sal de cobre (I) (20 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro desgasificado (2.0 mL), bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le adicionó TBHP 5.5 M en decano (3.0-6.0 equivalentes), se agitó de 6-7 h y se filtró sobre celita. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, se concentraron a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash, usando hexano/AcOEt (8:2→6:4) como eluyente para dar los productos: **ftalamida, peroxo-sustituido, MeO-sustituido y/o ciclado**; según se indique.

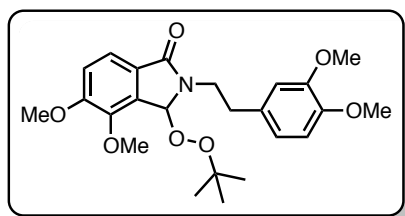
**2-(3,4-Dimetoxifenetil)-4,5-dimetoxiisindolin-1,3-diona (169):** Sólido pálido; p.f. =



117~118 °C;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.52 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 167.4, 166.1, 157.6, 148.8, 147.6, 147.1, 130.6, 124.6, 121.8, 120.8, 119.2, 115.6, 111.9, 111.2, 62.5, 56.5, 55.8, 55.7, 39.3, 34.0; **IR (película):** 2936, 1706, 1388  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$  [M+1]: 372.1447, encontrado: 372.1457.

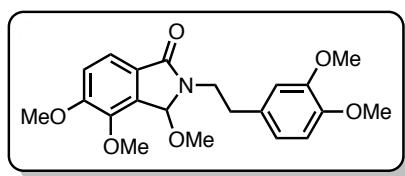
**3-(*ter*-Butilperoxi)-2-(3,4-dimetoxifenetil)-4,5-dimetoxiisindolin-1-ona (170):** Aceite



viscoso pálido;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.09-2.89 (m, 2H), 1.29 (s, 9H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.4,

155.6, 148.8, 147.5, 145.1, 131.8, 130.0, 126.1, 120.7, 118.9, 113.9, 112.0, 111.3, 89.1, 81.1, 60.6, 56.2, 55.8, 55.7, 43.1, 34.1, 26.3; **IR (película):** 2978, 1705, 1495, 1271, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_7$  [M+1]: 446.2179, encontrado: 446.2172.

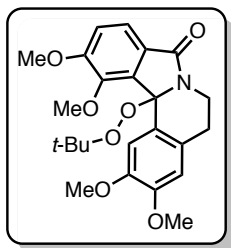
**2-(3,4-Dimetoxifenetil)-3,4,5-trimetoxiisindolin-1-ona (171):** Aceite viscoso pálido;



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (ddd,  $J$  = 6.9, 8.6, 13.8 Hz, 1H), 3.09-2.91

(m, 2H), 2.89 (s, 3H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.3, 155.4, 149.0, 147.7, 145.1, 131.4, 130.7, 126.3, 120.8, 119.0, 113.8, 112.0, 111.4, 85.3, 60.3, 56.3, 56.0, 55.9, 49.5, 41.1, 34.0; **IR (película):** 2937, 1700, 1496, 1268, 1061  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6$  [M+1]: 388.1760, encontrado: 388.1756.

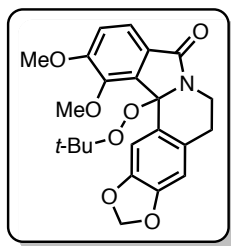
### 12a-(*ter*-Butilperoxi)-1,2,10,11-tetrametoxi-7,8-dihidroisoindolo[2,1-*a*]isoquinolin-



**5(12aH)-ona (172):** Aceite viscoso rojo;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.29 (s, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.41 (ddd,  $J$  = 2.0, 6.2, 12.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (ddd,  $J$  = 4.4, 11.6, 12.8 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.73 (ddd,  $J$  = 2.4, 4.4, 16.0 Hz 1H), 1.16 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$

**RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.3, 156.8, 149.4, 147.5, 144.4, 136.8, 129.1, 125.4, 124.6, 119.4, 113.5, 113.3, 110.9, 94.8, 80.3, 60.5, 56.2, 56.0, 55.7, 35.9, 28.6, 26.7; IR (película): 2937, 1702, 1263, 1014, 729  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_7$  [M+1]: 444.2024, encontrado: 444.2022.**

### 12a-(*ter*-Butilperoxi)-1,2-dimetoxi-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoindolo[2,1-*a*]



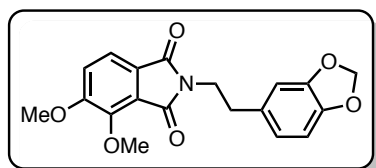
**isoquinolin-5(12aH)-ona (173):** En un matraz redondo con agitador se cargó con isoindolinona *N*-alquilada **138** (43 mg, 0.126 mmol),  $\text{CuOTf}$  como complejo de tolueno (13 mg, 0.025 mmol) y TBHP 5.5 M (0.14 mL, 0.756 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro desgasificado bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h, se enfrió a

temperatura ambiente y se filtró sobre celita. La fase orgánica se recuperó, concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/ $\text{AcOEt}$  (7:3) como eluyente para dar el compuesto peroxo-ciclado **173** (31 mg, 57%) como un aceite viscoso rojizo.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.10 (s, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.31 (ddd,  $J$  = 3.4, 6.0, 13.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.51 (ddd,  $J$  = 4.9, 10.6, 13.2 Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J$  = 6.0, 10.5, 16.2 Hz, 1H), 2.77 (td,  $J$  = 4.0, 15.8 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.4, 156.7, 148.2, 146.3, 144.4, 136.5, 130.8, 125.9, 125.4, 119.3, 113.4, 110.6, 108.3, 101.1, 95.0, 80.4, 60.6, 56.2, 36.0, 29.0, 26.7; IR (película): 2979, 1704, 1490, 1394, 1269, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (ESI-TOF) [M+1]: 428.1434; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_7$  [M+1]: 428.1709, encontrado: 428.1702.

❖ **Con las Condiciones de Reacción Optimizadas:** En un matraz redondo con agitador se cargó con isoindolinona *N*-alquilada **138** (76 mg, 0.223 mmol),  $\text{CuCl}$  (4.4 mg, 0.044 mmol) y TBHP 5.5 M (0.12 mL, 0.668 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro desgasificado bajo

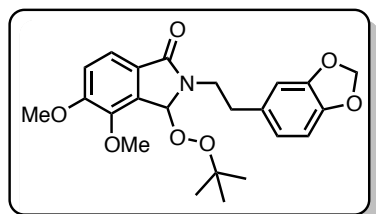
atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó por 7 h y se filtró sobre celita. La fase orgánica se recuperó, concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (7:3) como eluyente, para dar los compuestos ftlamida **174** (22 mg, 27%) and **175** (49 mg, 51%).

### 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4,5-dimetoxiisoindolin-1,3-diona (**174**):



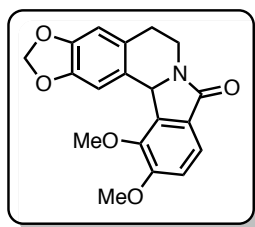
Sólido blanco; p.f. = 149~150 °C;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.5, 166.2, 157.7, 147.7, 147.2, 146.2, 131.9, 124.6, 121.8, 119.4, 115.7, 105.3, 108.3, 100.9, 62.6, 56.6, 39.5, 34.3; IR (película): 2941, 1706, 1494, 1271, 1043  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_6$   $[\text{M}+1]$ : 356.1056, encontrado: 356.1054.

### 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-3-(ter-butilperoxi)-4,5-dimetoxiisoindolin-1-ona



(**175**): Aceite viscoso pálido;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 1.30 (s, 9H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.4, 155.8, 147.7, 146.0, 145.1, 133.1, 130.1, 126.2, 121.7, 119.1, 113.9, 109.3, 108.3, 100.8, 89.2, 81.3, 60.7, 56.2, 43.3, 34.5, 26.4; IR (película): 2977, 1705, 1495, 1271, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_7$   $[\text{M}+1]$ : 430.1709, encontrado: 430.1704.

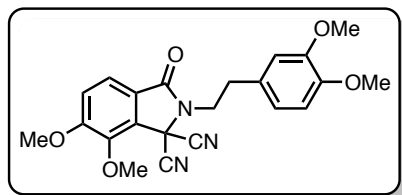
### 1,2-Dimetoxi-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoindolo[2,1-a]isoquinolin-5(12aH)-ona



(**1**, nuevamine): A una solución del peroxo-compuesto **175** (55 mg, 0.128 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2 mL) bajo atmósfera de argón y 0 °C se le adicionó ácido trifílico (0.1 mL, 1.13 mmol). La mezcla se agitó por 0.5 h y se le adicionó una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 7 % hasta que cesó el desprendimiento de gases. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión

reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (8:2→6:4) como eluyente para dar la nuevamina **1** (41 mg, 94%) como un sólido blanco. **p.f.** = 210~211 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (ddd, *J* = 5.7, 6.7, 12.5 Hz, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 6.7, 15.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 167.6, 155.5, 146.7, 146.5, 144.4, 136.2, 128.8, 128.4, 126.7, 119.8, 113.2, 108.4, 107.5, 100.9, 60.5, 58.4, 56.3, 38.8, 28.9; **IR (película):** 2933, 1685, 1487, 1274, 1038 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub> [M+1]: 340.1028, encontrado: 340.1022.

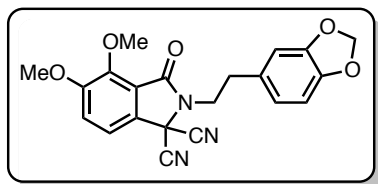
**2-(3,4-Dimetoxifenetil)-6,7-dimetoxi-3-oxoisoindolin-1,1-dicarbonitrilo (180):** A una



solución de la isoindolinona *N*-alquilada **158** (64 mg, 0.179 mmol) en THF anhidro (2 mL) bajo atmósfera de argón a -78 °C se le adicionó una solución de KHMDS 0.5 M en tolueno (0.8 mL, 0.394 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h y en seguida se adicionó rápidamente TsCN

(97 mg, 0.537 mmol), la reacción se agitó por 1 h a -78 °C y después 1 h a 0 °C. La reacción se paró adicionando una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL), se diluyó con AcOEt (5 mL) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (7:3) como eluyente para dar el malononitrilo **180** (65 mg, 89%) como aceite pálido. **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98-3.91(m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.19-3.13 (dd, *J* = 6.8, 9.4 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 165.8, 156.6, 149.0, 147.9, 144.1, 129.8, 127.6, 121.8, 120.9, 120.4, 116.5, 112.0, 111.4, 111.2, 61.00, 56.6, 55.9, 49.9, 44.0, 33.4; **IR (película):** 2997, 1729, 1507, 1280, 1081; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+1]: 408.1481, encontrado: 408.1481.

## 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4,5-dimetoxi-3-oxoisoindolin-1,1-dicarbonitrilo



**(195):** Se preparó siguiendo el procedimiento para el producto **180** usando las siguientes cantidades: isoindolinona *N*-alquilada **159** (120 mg, 0.352 mmol) y TsCN (191 mg, 1.054 mmol); obteniendo el malononitrilo **195** (117 mg, 91%)

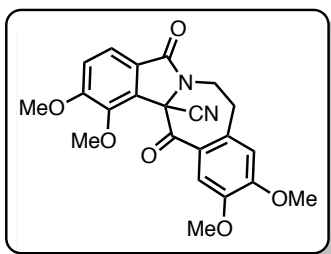
como un sólido blanco. **p.f.** = 152~154 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 164.1, 155.7, 148.0, 147.9, 146.5, 130.9, 127.2, 121.8, 120.9, 118.4, 117.6, 111.7, 109.2, 108.5, 100.9, 62.7, 56.7, 51.8, 44.4, 33.5; **IR (pastilla KBr):** 2940, 1713, 1493, 1253, 1032, 807 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+1]: 392.1246, encontrado: 392.1239.

### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE CICLACIÓN-HIDRÓLISIS:

A una solución del malononitrilo **180** (100 mg, 0.246 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) en matraz abierto a 0 °C, se le adicionó ácido triflico (0.5 mL, 1.964 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 0.3 h a 0 °C y después 2 h a temperatura ambiente. Una vez cubierto el tiempo, se le agregó hielo de agua (2 g, 0.111 mol) y se agitó adicionalmente por 3-12 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y la mezcla resultante se lavó con salmuera. La fase acuosa se lavó adicionalmente con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 7%. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1→3:7) como eluyente, para dar los productos la cetona-benzazepínica **190** y benzamida **191**.

- Para 3 h de hidrólisis: **190** (43 mg, 43%) y **191** (40 mg, 38%).
- Para 12 h de hidrólisis: **190** (62 mg, 62%) y **191** (18 mg, 16%).

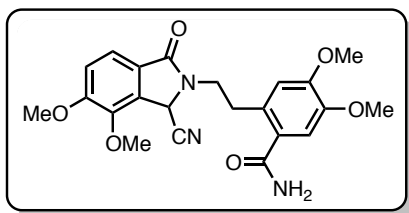
## 1,2,10,11-Tetrametoxi-5,13-dioxo-7,8,13,13a-tetrahidro-5H-isoindolo[1,2-b]



**[3]benzazepino-13a-carbonitrilo (190):** Sólido blanco; **p.f.** = 216~218 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 4.8, 11.8, 13.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (ddd, *J* = 5.1, 11.8,

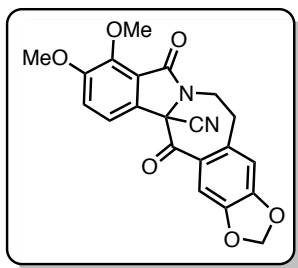
16.6 Hz, 1H), 3.19 (dt,  $J = 4.6, 16.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 190.2, 167.0, 157.1, 153.2, 148.2, 145.4, 132.2, 130.2, 126.9, 123.2, 119.7, 115.1, 114.4, 112.5, 112.3, 66.1, 60.8, 56.3, 56.1, 56.0, 39.7, 31.9$ ; IR (película): 2942, 1711, 1501, 1272  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$  [M+1]: 409.1321, encontrado: 409.1323.

### 2-(2-(3-Ciano-4,5-dimetoxi-1-oxoisindolin-2-il)etil)-4,5-dimetoxibenzamida (191):



Sólido blanco; p.f. = 150~152 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.51$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.98 (sa, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 2H), 5.39 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (dt,  $J = 6.8, 14.1$  Hz, 1H), 3.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.3, 167.2, 155.8, 150.7, 147.3, 143.9, 130.6, 129.9, 126.7, 124.2, 119.9, 115.2, 114.6, 113.6, 110.8, 60.7, 56.3, 56.1, 56.0, 47.7, 42.8, 31.5$ ; IR (película): 3348, 2942, 1699, 1666, 1276, 1077  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$  [M+1]: 426.1665, encontrado: 426.1673.

### 3,4-Dimetoxi-10,11-dioxo-7,8,13,13a-tetrahidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]-isoindolo[1,2-b][3]benzazepino-13a-carbonitrilo (2b, cianochilenina):

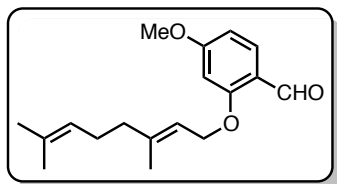


Se preparó siguiendo el procedimiento para el producto **190** usando las siguientes cantidades: malononitrilo **195** (74 mg, 0.189 mmol), TfOH (0.5 mL, 1.964 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}$ -hielo (2 g, 0.111 mol); obteniendo la cetona-benzazepínica **2b** (48 mg, 65%). Semisólido pálido;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.66$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.00 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.44 (dt,  $J = 5.7, 13.6$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (ddd,  $J = 1.5, 6.2, 13.4$  Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J = 6.2, 13.8, 15.1$  Hz, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 1.5, 5.7, 15.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 196.0, 165.7, 154.7, 152.4, 147.4, 146.8, 133.1, 129.4, 128.4, 122.2, 119.6, 117.4, 114.2, 109.5, 108.9, 102.2, 65.3, 62.5, 56.6, 38.9, 31.1$ ; IR (película): 2925, 1711, 1498, 1272, 1038  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$  [M+1]: 393.1087, encontrado: 393.1089.



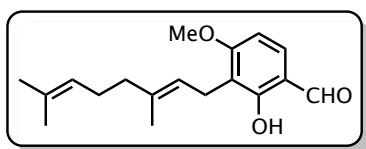
## 7.2.2 HERICERINA

**(E)-3-(3,7-Dimetilocta-2,6-dienil)-2-oxi-4-metoxibenzaldehído (202):** Una mezcla



bifásica de 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído **201** (3.0 g, 19.7 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (2.18 g, 5.9 mmol) en 30 mL de tolueno:KOH 30% acuoso (1:1 en volumen) se calentó a 60 °C por 1 h y se adicionó bromuro de geranilo (4.71 g, 21.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con salmuera extrayendo con AcOEt (2 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (97:3) como eluyente para dar producto O-alkilado **202** (4.3 g, 95%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.32 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55-6.44 (m, 3H), 5.49 (ta, J = 6.3 Hz, 1H), 5.08 (ta, J = 6.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 188.4, 166.0, 163.1, 141.8, 131.9, 130.2, 123.5, 119.2, 118.7, 105.8, 98.9, 65.4, 55.5, 39.4, 26.2, 25.6, 17.6, 16.7; IR (película): 2934, 1677, 1604, 1260; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 289.1804, encontrado: 289.1801.

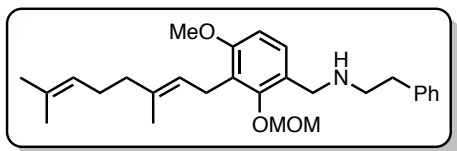
**(E)-2-(3,7-Dimetilocta-2,6-dieniloxi)-4-metoxibenzaldehído (199):** A una solución del



compuesto alquilado **202** (2.0 g, 8.76 mmol) en 20 mL de benceno a temperatura se le adicionó Montmorillonite KSF<sup>®</sup> (4.0 g en 2 porciones cada 24 h). Después de la última adición la mezcla se agitó por 24 horas y se filtró sobre celita/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el filtrado se concentró a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt/Et<sub>3</sub>N (93:4:3) como eluyente para dar producto puro **199** (1.10 g, 55%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 11.42 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (ta, J = 6.9 Hz, 1H), 5.06 (ta, J = 6.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194.7, 164.1, 160.9, 135.6, 133.6, 131.2, 124.4, 121.5, 117.3, 115.7, 103.1, 55.9, 39.8, 26.7, 25.6, 21.3, 17.6,

16.1; **IR (película):** 3002, 2916, 1643, 1250, 1100; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 289.1804, encontrado: 289.1802.

**(E)-2-(3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)-3-metoxi-1-(metoximetoxi)-6-(fenetilaminometil)**

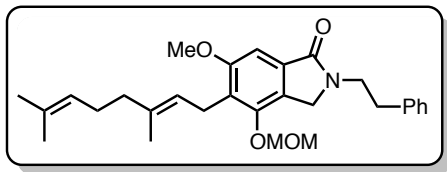


**fenol (198):** A una solución del compuesto **199** (1.0 g, 4.38 mmol) y clorometil metil éter (388 mg, 0.37 mL, 4.82 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) bajo de atmósfera de argón a 0 °C se adicionó lentamente

DIPEA (1.13 g, 1.53 mL, 8.74 mmol). Después de 1 h a 0 °C la reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 12 h. A la mezcla se le adicionó una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> realizando lavados adicionales con NaHCO<sub>3</sub> al 5% y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto protegido (1.31 g, 3.95 mmol, 90%) como un aceite incoloro, el cual fue usado sin purificación en la siguiente reacción.

A una solución del crudo anterior en MeOH absoluto (15 mL) con malla molecular (4 Å) se le adicionó 2-fenetilamina **200** (573 mg, 0.60 mL, 4.73 mmol). La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C. A esta temperatura se agregó cuidadosamente en 4 porciones NaBH<sub>4</sub> (164 mg, 4.34 mmol). Después 0.5 h a 0 °C la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 3 h más, entonces se adicionó salmuera (5 mL) y se filtró sobre celita lavando con AcOEt (30 mL). El filtrado se recuperó y se lavó con salmuera (2 X 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt/Et<sub>3</sub>N (80:15:5) para dar la amina secundaria **198** (1.58 g, 92%) como un aceite café claro. **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.35-7.27 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (ta, J = 6.3 Hz, 1H), 5.10 (ta, J = 6.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.84 (s, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.88 (sa, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 157.9, 155.0, 140.2, 134.8, 131.2, 128.7, 128.3, 127.7, 126.0, 125.6, 124.3, 123.7, 123.1, 106.7, 100.2, 57.3, 55.7, 50.7, 49.1, 39.6, 36.5, 26.6, 25.6, 23.6, 17.6, 16.2; **IR (película):** 2928, 1601, 1453, 1158, 1066; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 438.3008, encontrado: 438.3015.

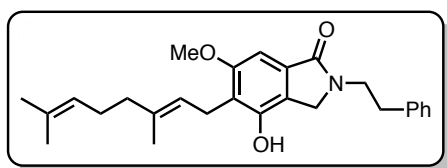
**(E)-5-(3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)-6-metoxi-4-(metoximetoxi)-2-fenetilisoindolin-1-**



**ona (203):** Una mezcla agitada de la amina secundaria **198** (300 mg, 0.634 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7.7 mg, 34.3 μmol) y Cu(OAc)<sub>2</sub> (62.3 mg, 0.343 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a reflujo en un baño de aceite bajo

atmósfera de O<sub>2</sub> y CO gaseoso inyectado al sistema mediante un globo. La mezcla se calentó a reflujo por 8 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de celita/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se recuperó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (7:3) como eluyente para dar un aceite oscuro que corresponde al compuesto **203** (268 mg, 84%). **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.33-7.18 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 5.13 (ta, J = 6.3 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09-1.94 (sa, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 168.3, 159.0, 150.8, 138.9, 135.3, 132.5, 131.3, 128.7, 128.6, 126.4, 126.3, 124.3, 124.2, 122.1, 100.9, 97.8, 56.7, 56.0, 49.4, 44.1, 39.7, 35.0, 26.6, 25.6, 23.4, 17.6, 16.1; **IR (película):** 2925, 1689, 1469, 1155, 1113, 1058; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub> [M+1] 464.2801, encontrado: 464.2803.

**(E)-5-(3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)-4-hidroxi-6-metoxi-2-fenetilisoindolin-1-ona**



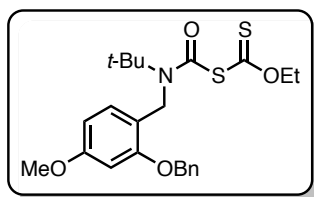
**(3, hericerina):** A una solución de la isoindolinona **203** (160 mg, 0.345 mmol) en MeOH (4 mL) a temperatura ambiente se le adicionó una solución de ácido clorhídrico metanólico 0.2 M (3.5 mL, 0.7 mmol).

Después de que se consumió la materia prima (≈ 3-4 h), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le adicionó una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (2 mL) hasta que cesó el desprendimiento de gases. La mezcla se diluyó con AcOEt (10 mL) y se lavó con salmuera (2 X 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (6:4) para dar la hericerina **3** (138 mg, 95%) como un sólido blanco. **p.f.** = 144~146 °C; **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.29-7.20 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.08 (sa, 1H), 5.24 (ta, J = 6.3 Hz, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz,

2H), 2.13-2.05 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 168.8, 158.4, 150.5, 139.6, 138.7, 132.2, 128.7, 128.6, 126.5, 123.6, 121.1, 118.2, 97.6, 56.1, 48.0, 44.2, 39.6, 34.9, 26.2, 25.7, 22.8, 17.7, 16.2; IR (película): 3089, 2926, 1647, 1589, 1470, 1118; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_3$  [M+1] 420.2539, encontrado: 420.2535.

### 7.2.3 NÚCLEO BASE DE LAS ESTAQUIBOTRINAS A-C

**Xantato 210:** A una mezcla de 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído **201** (2.00 g, 13.1 mmol) y



$\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.45 g, 39.4 mmol) en etanol (50 mL), se adicionó BnBr (2.34 mL, 19.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo resultante se diluyó en éter

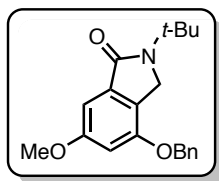
etílico y se realizaron lavados sucesivos con salmuera, solución acuosa de NaOH al 5% y agua. La fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un crudo café claro que corresponde al producto O-benziléter **208** (3.16 g, >99%), el cual fue usado en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución del crudo anterior en MeOH absoluto (40 mL) con malla molecular (4 Å) y atmósfera de argón, se le adicionó  $t\text{-BuNH}_2$  (3.5 mL, 32.6 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le agregó  $\text{NaBH}_4$  (345 mg, 9.1 mmol) en 3 porciones. La reacción se agitó por 0.5 h y después por 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual se adicionó salmuera (10 mL) para detener la reacción y la mezcla resultante se filtró sobre una capa de celita. El filtrado se recuperó y se lavó con salmuera extrayendo con AcOEt (2 X 40 mL); las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para dar la correspondiente  $t$ -butilbencil amina **209** (3.83 g, 99%) como un aceite incoloro, que fue usado en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de trifosgeno (2.66 g, 12.9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (50 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón, se le adicionó el crudo de la  $t$ -butilbencilamina anterior disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a continuación se le adicionó gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.1 mL, 43.5 mmol). La mezcla se agitó por 0.3 h a 0 °C y después por 0.6 h a temperatura ambiente. El disolvente se removió a presión reducida para dar el cloruro de carbamoilo correspondiente. Dicho

crudo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (50 mL) y se le agregó la sal del ácido O-etilxantático (1.84 g, 11.5 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó por 1 h y se le adicionó agua (aprox. 10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con salmuera extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida para dar un crudo amarillento que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano:AcOEt (95:5) como eluyente para dar un aceite viscoso amarillo que corresponde al xantato **210** (5.68 g, 96%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.41-7.34 (m, 5H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.51-6.48 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (q, J = 7.2, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 207.8, 160.5, 160.0, 155.9, 136.6, 128.6, 128.1, 127.5, 127.4, 119.1, 104.4, 99.8, 70.5, 70.1, 60.4, 55.4, 45.8, 28.2, 13.5; IR (película): 2977, 1692, 1254, 1041 cm<sup>-1</sup>.

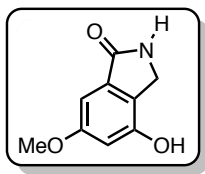
**4-(Benciloxi)-2-(ter-butil)-6-metoxi-isoindolin-1-ona (211):** Una solución del xantato **210**



(4.0 g, 8.9 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro y desgasado (50 mL) bajo atmósfera de argón se calentó a reflujo y se le agregó 1.2 equivalentes de DLP (4.3 g, 10.7 mmol) en 6 porciones cada hora (0.2 mmol / h).

Después de la última adición se reflujo por 1 h más y se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se removió a presión reducida y el crudo resultante se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (50 mL). La suspensión se enfrió 0 °C por 2 h y se filtró sobre celita lavando con CH<sub>3</sub>CN frío. El filtrado se recuperó, concentró y purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente para dar un sólido blanco que corresponde a la *t*-butil-isoindolin-1-ona **211** (2.24 g, 77%). p.f. = 130~132 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.41-7.34 (m, 5H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.55 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.7, 161.5, 154.1, 136.7, 136.3, 128.6, 128.2, 127.5, 122.1, 103.1, 97.6, 70.2, 55.7, 54.4, 46.0, 28.0; IR (película): 2960, 1669, 1455, 1137, 1040 cm<sup>-1</sup>; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 326.1756, encontrado: 326.1754.

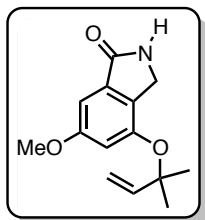
**4-Hidroxi-6-metoxiisoindolin-1-ona (207):** En un matraz redondo con agitador se cargó



la *t*-butil-isoindolin-1-ona **211** (900 mg, 2.76 mmol) y se adicionó ácido triflico concentrado (2 mL). La mezcla se agitó por 30 h a temperatura ambiente y después la mezcla se diluyó con 5 mL de AcOEt. La mezcla se enfrió 0 °C y se adicionó cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> (1.0 g) en polvo, se

agitó por 0.5 h y a continuación se adicionó lentamente una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 7%, hasta que el desprendimiento de gases cesó. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida para dar un crudo rojizo que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano:AcOEt (2:8) como eluyente, para dar un polvo blanco que corresponde a la isoindolin-1-ona **207** (342 mg, 70%). **p.f.** = 190~192 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub> = 2.05 ppm)** δ = 9.13 (sa, 1H), 7.75 (sa, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.78 (s, 1H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub> = 29.84 ppm)** δ = 171.9, 162.4, 154.3, 135.3, 128.2, 106.2, 99.1, 55.9, 43.6; **IR (película):** 3486, 1669, 1263 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 180.0661, encontrado: 180.0667.

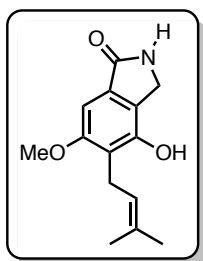
**6-Metoxi-4-(2-metilbut-3-en-2-iloxi)isoindolin-1-ona (213):** A una solución de la



isoindolin-1-ona **207** (512 mg, 2.86 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (165 mg, 0.143 mmol) en una mezcla THF:DMF (4 mL, 1:1 en volumen) bajo atmósfera de argón se adicionó carbonato de 1,1-dimetil-2-propenil isobutilo **212** (1.06 g, 5.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h y después se vertió a 10 mL de agua fría. La mezcla resultante se lavó con salmuera

y se extrajo con AcOEt (2 X 10 mL) en frío. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentraron a presión reducida para dar un crudo amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente para dar el producto alquilado **213** (496 mg, 69%) como un aceite café claro. **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 6.97 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 6.20 (sa, 1H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.29-5.5.20 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 171.5, 160.8, 152.3, 143.6, 133.7, 127.9, 114.2, 110.0, 98.9, 80.4, 55.7, 43.3, 27.2; **IR (película):** 3261, 2925, 1696, 1132 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 248.1287, encontrado: 248.1283.

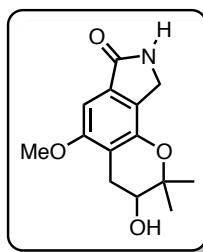
#### 4-Hidroxi-6-metoxi-5-(3-metilbut-2-enil)isoindolin-1-ona (**214**):



con refrigerante se cargó el compuesto alquilado **213** (46 mg, 0.186 mmol) en *p*-xileno anhidro (3 mL) bajo atmósfera de argón y se calentó a reflujo por 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en 10 mL de AcOEt. La solución se lavó con salmuera realizando extracciones adicionales con AcOEt (2 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con NaSO<sub>4</sub> anhidro y

concentraron a presión reducida para dar un crudo amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente para dar el compuesto **214** (40 mg, 87%) como un sólido blanco. **p.f.** = 168~170 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 6.98 (s, 1H), 6.90 (sa, 1H), 6.43 (sa, 1H), 5.25 (ta, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 172.2, 158.5, 150.6, 135.6, 131.1, 123.6, 121.2, 119.2, 97.5, 56.1, 43.2, 25.8, 22.9, 17.9; **IR (película):** 3213, 2926, 1683, 1116 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+1] 248.1287, encontrado: 248.1289.

#### 3-Hidroxi-5-metoxi-2,2-dimetil-3,4,8,9-tetrahidropirano[2,3-*e*]isoindol-7(2*H*)-ona (**223**):

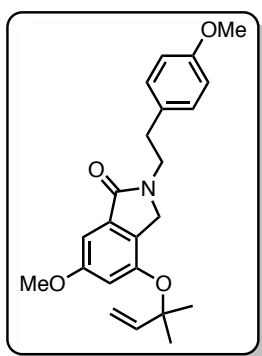


A una solución del compuesto **214** (22 mg, 0.089 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico anhidro (3.4 mg, 0.018 mmol) en una mezcla CHCl<sub>3</sub>:acetona (2 mL, 2:1 en volumen) bajo atmósfera de argón, a 0 °C se adicionó una solución fría de ácido *m*-cloroperbenzoico al 83% de pureza (22.2 mg, 0.128 mmol) en CHCl<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 h y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente agitando

la mezcla de reacción por 2 h adicionales. La reacción se detuvo adicionando una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (1 mL); la mezcla se concentró a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución resultante se lavó con salmuera y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentraron a presión reducida para dar un crudo amarillento que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente para dar el producto ciclado **223** (18.9 mg, 90%) como un sólido blanco. **p.f.** = 216~218 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.04 (sa, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 5.1, 18.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 5.1 Hz, 18.0 Hz, 1H), 1.39

(s, 3H), 1.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.0, 158.9, 148.5, 131.5, 124.3, 112.0, 96.4, 77.2, 69.0, 55.8, 43.3, 27.0, 24.6, 22.1; IR (película): 3310, 3218, 2920, 1676, 1111  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4$  [M+1] 264.1158, encontrado: 264.1162.

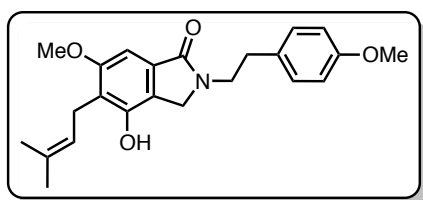
**6-Metoxi-2-(4-metoxifenetil)-4-((2-metilbut-3-en-2-il)oxi)isoindolin-1-ona (216-S):** A



una mezcla bifásica de KOH al 30% en agua y tolueno (5 mL, 1:1 en volumen), se le agregó la isoindolin-1-ona **213** (210 mg, 0.850 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (37.6 mg, 0.102 mmol) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se adicionó bromuro de 4-metoxifenetilo **215** (219 mg, 1.02 mmol) y se calentó a 60 °C por 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con salmuera extrayendo con AcOEt; la fase orgánica se recuperó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente para dar un aceite café claro que corresponde al compuesto alquilado **216-S** (299 mg, 92%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.15 (m, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 168.5, 160.7, 158.2, 151.9, 143.7, 134.8, 130.8, 130.0, 129.8, 129.7, 125.5, 114.3, 114.1, 114.0, 109.7, 99.2, 80.4, 55.7, 55.2, 48.5, 44.4, 33.9, 27.1; IR (película): 2931, 1687, 1512, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4$  [M+1] 382.2018, encontrado: 382.2010.

**4-Hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)isoindolin-1-ona (216):**



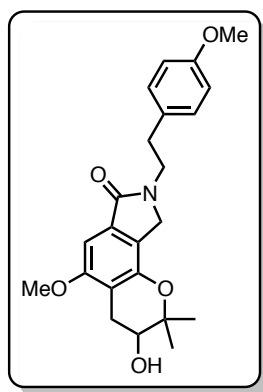
En un matraz equipado con refrigerante se cargó el compuesto alquilado **216-S** (48 mg, 0.049 mmol) en *p*-xileno anhidro (3 mL) bajo atmósfera de argón y se calentó a reflujo por 3 h. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en 10 mL de AcOEt. La solución se lavó con salmuera realizando extracciones adicionales con AcOEt (2 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentraron a presión



reducida, para dar un crudo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente para dar el compuesto **216** (44 mg, 91%) como un sólido blanco. **p.f.** = 176~178 °C; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.15 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.84 (sa, 1H), 5.24 (ta, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 169.0, 158.6, 158.4, 150.5, 136.3, 132.6, 131.0, 129.8, 121.3, 121.2, 118.2, 114.2, 97.9, 77.2, 56.3, 55.4, 48.2, 44.6, 34.2, 29.9, 26.0, 23.0, 18.1; **IR (película):** 3153, 2929, 1652, 1469, 1248 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M+1] 382.2018, encontrado: 382.2026.

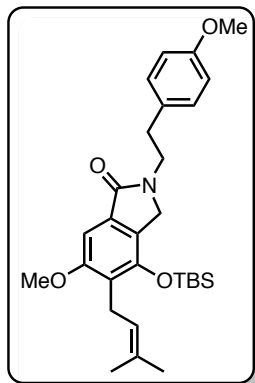
### 3-Hidroxi-5-metoxi-8-(4-metoxifenetil)-2,2-dimetil-3,4,8,9-tetrahidropirano[2,3-



**e]isoindol-7(2H)-ona (224):** A una solución del compuesto **216** (21 mg, 0.054 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico anhidro (2 mg, 0.010 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adicionó una solución fría de ácido *m*-cloroperbenzoico al 83% de pureza (13.4 mg, 0.077 mmol) en CHCl<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 h y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente, agitando la mezcla de reacción por 2 h adicionales. La reacción se detuvo adicionando una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (1 mL); la mezcla

se concentró a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución resultante se lavó con salmuera y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentraron a presión reducida, para dar un crudo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente para dar el producto ciclado **224** (19.1 mg, 89%) como un aceite pálido. **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.16 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86-3.77 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 5.1, 18.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 5.4, 18.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 168.8, 158.8, 158.2, 148.1, 132.6, 130.7, 129.6, 121.7, 113.9, 111.3, 96.5, 77.1, 69.0, 55.8, 55.2, 47.9, 44.3, 33.9, 29.7, 26.9, 24.6, 22.08; **IR (película):** 3396, 2919, 1668, 1471 cm<sup>-1</sup>; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [M+1] 398.1967, encontrado: 398.1968.

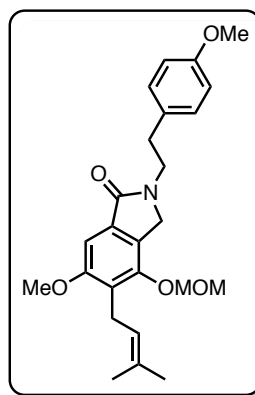
#### 4-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-6-metoxi-2-(4-metoxifenetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-



**il)isoindolin-1-ona (225):** A una solución del fenol **216** (210 mg, 0.551 mmol) en DMF anhidra (3 mL) bajo atmósfera de argón se adicionó imidazol (94 mg, 1.377 mmol) en una sola porción. Una vez que el imidazol se disolvió completamente, cloruro de *t*-butildimetilsilano (TBSCl, 100 mg, 0.663 mmol), se agregó en una porción. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter (15 mL). La mezcla resultante se lavó con HCl 0.25 M, agua y salmuera. Las fases orgánicas

combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente para dar el producto protegido **225** (249 mg, 91%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (ta, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.6, 159.3, 158.2, 148.3, 132.0, 131.8, 131.0, 129.6, 125.3, 124.3, 122.3, 114.0, 99.2, 55.9, 55.1, 49.6, 44.3, 34.1, 25.8, 25.6, 23.6, 18.5, 17.9, -3.5; IR (película): 2931, 2858, 1670, 1469, 1250, 1117, 832 cm<sup>-1</sup>.

#### 6-Metoxi-4-(metoximetoxi)-2-(4-metoxifenetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)isoindolin-1-ona



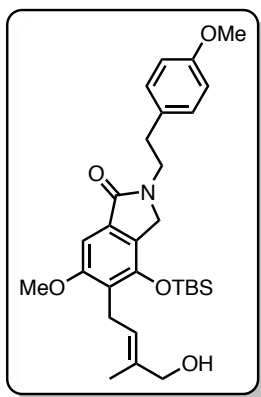
**(226):** A una solución de la isoindolin-1-ona **216** (203 mg, 0.532 mmol) y clorometil metil éter (47.2 mg, 0.045 mL, 0.586 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adicionó DIPEA lentamente (151 mg, 0.2 mL, 1.17 mmol). Después de 1 h a 0 °C la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. A la mezcla se le adicionó una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (5 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> realizando lavados adicionales con NaHCO<sub>3</sub> al 5% y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se

recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente, para dar el producto protegido **226** (207 g, 3.95 mmol, 91%) como un

aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.13 (ta,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 168.2, 158.9, 158.2, 150.7, 132.5, 131.8, 130.9, 129.6, 126.1, 124.2, 122.1, 114.0, 100.9, 97.7, 56.7, 56.1, 55.2, 49.4, 44.3, 34.0, 25.7, 23.5, 17.8; **IR (película):** 2929, 1673, 1469, 1247, 1035  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_5$  [M+1] 426.2280, encontrado: 426.2275.

A una mezcla del producto TBS-prottegido **225** (189 mg, 0.382 mmol) y  $\text{SeO}_2$  (21 mg, 0.191 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (5 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C se adicionó una solución de TBHP 5.5 M en decano (52 mg, 0.1 mL, 0.572 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h a 0 °C y después 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se filtró sobre celita. El filtrado se recuperó y se lavó con salmuera realizando lavados adicionales de la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente para dar el aldehído y el alcohol alílico.

**(E)-4-(ter-Butildimetilsililoxi)-5-(4-hidroxi-3-metilbut-2-en-1-il)-6-metoxi-2-(4-**

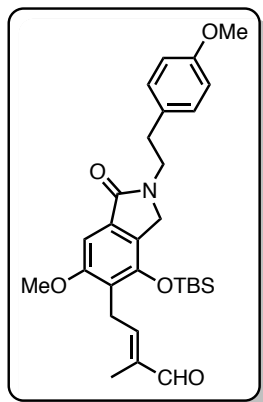


**metoxifenetil)isoindolin-1-ona (227a):** 115 mg, 59% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.37 (ta,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.10 (s, 6H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 168.6, 159.3, 158.2, 148.4, 135.1, 132.2, 131.0, 129.6, 124.5, 124.3, 124.0, 114.1, 99.2, 68.9, 55.9, 55.1, 49.6, 44.3, 34.1, 25.8, 23.2, 18.5, 13.9, -3.4; **IR (película):** 3401, 2930,

1675, 1469, 1250, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-4-(4-(*ter*-Butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxifenetil)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-**

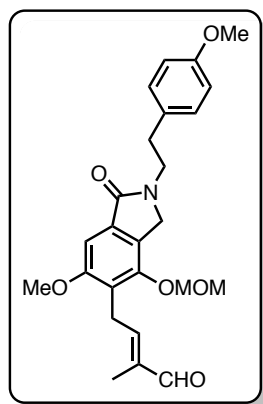


**metilbut-2-enal (228a):** 41 mg, 21% de rendimiento, aceite incoloro.

Aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.33 (s, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (ta,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.10 (s, 6H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 195.2, 168.3, 159.3, 158.3, 152.8, 148.6, 139.3, 133.1, 130.9, 129.6, 124.2, 121.6, 114.1, 99.2, 56.0, 55.1, 49.6, 44.3, 34.1, 25.7, 24.6, 18.5, 9.3, -

3.4; **IR (película):** 2932, 1689, 1469, 1250, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

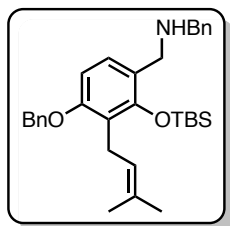
**(E)-4-(6-Metoxi-4-(metoximetoxi)-2-(4-metoxifenetil)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-metilbut-**



**2-enal (228b):** A una mezcla del producto MOM-protégido **226** (135 mg, 0.317 mmol) y  $\text{SeO}_2$  (18 mg, 0.162 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adicionó una solución de TBHP 5.5 M en decano (34 mg, 0.07 mL, 0.380 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h a 0 °C y después 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se filtró sobre celita. El filtrado se recuperó y se lavó con salmuera realizando lavados adicionales de la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 10

mL). Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/ $\text{AcOEt}$  (6:4) como eluyente para dar el aldehído **228b** (93 mg, 71%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.36 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.47 (ta,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 195.4, 167.9, 158.8, 158.3, 152.2, 150.8, 139.1, 133.8, 130.7, 129.6, 123.1, 221.9, 114.3, 100.8, 97.1, 56.8, 56.2, 55.2, 49.5, 44.3, 34.0, 24.5, 9.2; **IR (película):** 2923, 2853, 1684, 1466  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR (FAB<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$  [M+1] 440.2073, encontrado: 440.2077.

### **N-Bencil-1-(4-(benciloxi)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-3-(3-metilbut-2-en-1-**

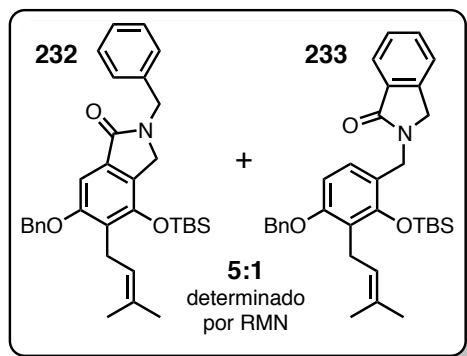


**il)fenil)metanamina (231):** A una solución de 4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)benzaldehído **230** (1.0 g, 4.543 mmol) en DMF anhidra (7 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó imidazol (928 mg, 13.629 mmol) en una sola porción. Una vez que el imidazol se disolvió completamente, cloruro de *t*-butildimetilsilano (TBSCl, 822 mg, 5.453

mmol), se agregó en una porción. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter (30 mL). La mezcla resultante se lavó con HCl 0.25 M, agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 1.34 g de un crudo amarillo pálido que se usó sin purificar en la siguiente etapa.

A una solución del crudo anterior en MeOH absoluto (10 mL) con malla molecular (4 Å) y atmósfera de argón, se le adicionó *t*-BuNH<sub>2</sub> (0.65 mL, 6.132 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le agregó NaBH<sub>4</sub> (182 mg, 4.811 mmol) en 3 porciones. La reacción se agitó por 0.5 h y después por 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual se adicionó salmuera (5 mL) para detener la reacción y la mezcla resultante se filtró sobre un capa de celita. El filtrado se recuperó y se lavó con salmuera extrayendo con AcOEt (2 X 40 mL), las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt/Et<sub>3</sub>N (80:15:5) como eluyente para dar la correspondiente bencilamina **231** (1.55 g, 91%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.50-7.20 (m, 10H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (ta, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156.8, 151.7, 140.6, 137.6, 130.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 126.9, 126.8, 124.0, 123.6, 121.8, 105.6, 70.1, 53.2, 48.7, 26.1, 25.6, 24.0, 18.7, 17.9, -3.2.

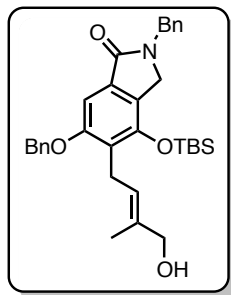
**Mezcla inseparable de los isómeros estructurales 232(^) y 233(\*):** En un matraz



redondo equipado con refrigerante se colocó la amina secundaria recién preparada **231** (1.0 g, 1.994 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (31 mg, 0.138 mmol) y Cu(OAc)<sub>2</sub> (181 mg, 0.996 mmol) en tolueno anhidro (60 mL) bajo atmósfera de O<sub>2</sub> y CO gaseoso inyectado al sistema mediante un globo. La mezcla se calentó a reflujo por 8 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una

capa de celita/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se recuperó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (85:15) como eluyente para dar un aceite incoloro que corresponde a los compuestos **232** y **233** (913 mg, 86% como mezcla). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.87\* (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.20^\* (m, 13H), 7.14^ (s, 1H), 6.96\* (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53\* (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14\* (ta, 1H), 5.12^ (s, 3H), 5.00\* (s, 2H), 4.78^ (s, 2H), 4.19\* (s, 2H), 4.12^ (s, 2H), 3.39^ (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.39\* (d, 2H), 1.65\* (s, 3H), 1.63^ (s, 3H), 1.61\* (s, 3H), 1.59^ (s, 3H), 1.05\* (s, 9H), 0.97^ (s, 9H), 0.23\* (s, 6H), 0.13^ (s, 6H).

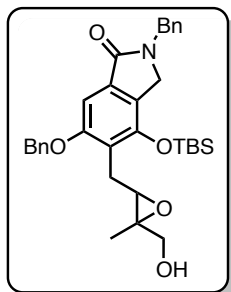
**(E)-2-Bencil-6-(benciloxi)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-5-(4-hidroxi-3-metilbut-2-en-1-**



**il)isoindolin-1-ona (234):** Se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación el producto oxidado **225**, con 500 mg de la mezcla de productos ciclados para dar **234** (346 mg, 67% de rendimiento) como aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.50-7.22 (m, 10H), 7.16 (s, 1H), 5.38 (ta, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s,

6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.5, 158.5, 148.7, 137.0, 136.7, 135.1, 132.0, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 127.5, 125.1, 124.6, 124.1, 100.5, 70.5, 68.9, 48.1, 46.4, 25.8, 23.4, 18.5, 13.8, -3.4; IR (película): 3415, 2930, 1678, 1452, 1009 cm<sup>-1</sup>.

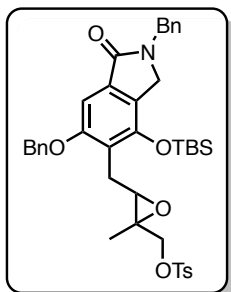
## 2-Bencil-6-(benciloxi)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)-5-((3-(hidroximetil)-3-metiloxiran-2-



**il)metil)isoindolin-1-ona (236-S):** A una solución del compuesto **234** (90 mg, 0.166 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adicionó una solución fría de ácido *m*-cloroperbenzoico al 83% de pureza (52 mg, 0.300 mmol) en  $\text{CHCl}_3$ . La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 h y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente agitando la mezcla de reacción por 2 h adicionales. La reacción se detuvo

adicionando una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (1 mL); la mezcla se concentró a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución resultante se lavó con salmuera y una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un crudo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente para dar el producto ciclado **236-S** (85 mg, 92%) como un semi-sólido pálido.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.50-7.22 (m, 10H), 7.19 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.54 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.40 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J$  = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J$  = 13.9, 4.6 Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J$  = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 6H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 168.3, 158.7, 149.2, 136.9, 136.4, 132.7, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6, 124.5, 121.9, 100.5, 70.8, 65.1, 61.4, 59.4, 48.1, 46.4, 25.8, 23.8, 18.5, 14.4, -3.33, -3.50; **IR (película):** 3432, 2931, 1677, 1451, 1121, 832  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (IE, 70 eV)  $m/z$  (%):** 560 [ $\text{M}^+$ ] (3), 543 (5), 452 (13), 91 (100).

## 4-metilbencensulfonato de (3-((2-Bencil-6-(benciloxi)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-

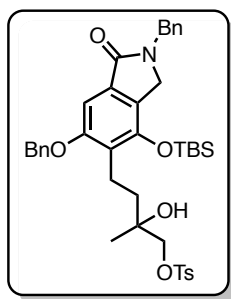


**oxoisoindolin-5-il)metil)-2-metiloxiran-2-il)metilo (236):** A una solución del epóxido **236-S** (70 mg, 0.125 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C bajo atmósfera de argón se le agregó TsCl (36 mg, 0.187 mmol), seguido por la adición lenta de  $\text{Et}_3\text{N}$  (38 mg, 0.375 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 2 h, después de lo cual se adicionó una solución acuosa de

$\text{NaHCO}_3$  al 3% (1 mL) para detener la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en 10 mL de AcOEt. La solución se lavó con salmuera realizando extracciones adicionales con AcOEt (2 X 10 mL). Las fases

orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentraron a presión reducida para dar un crudo amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (7:3) como eluyente para dar el compuesto **236** (83 mg, 93%) como un aceite pálido.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.50-7.22 (m, 12H), 7.18 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.85 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.72 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.87 (td,  $J$  = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 6H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 168.2, 158.6, 149.2, 144.8, 136.9, 136.2, 132.9, 132.7, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 124.5, 121.3, 100.5, 73.9, 70.8, 60.3, 58.3, 48.1, 46.4, 25.7, 23.6, 21.5, 18.5, 14.1, -3.4, -3.5; IR (película): 2932, 1691, 1452, 1177, 1121, 833  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 713 [ $\text{M}^+$ ] (4), 656 (10), 394 (25), 229 (36), 91 (100).

#### 4-metilbencensulfonato de 4-(2-Bencil-6-(benciloxi)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-



**oxoisindolin-5-il)-2-hidroxi-2-metilbutilo (237):** A una suspensión de  $\text{BaI}_2$  seco (179 mg, 0.420 mmol) en 1 mL de THF anhidro, se le adicionó una solución de bifenil-litio (**Nota:** preformado de bifenilo (130 mg, 0.843 mmol) y  $\text{Li}^0$  (6 mg, 0.864 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro) y se agitó por 0.3 h. La suspensión café resultante ( $\text{Ba}^0$ ) se transfirió mediante una canula a una solución de bromuro de geranilo (76 mg,

0.350 mmol) en THF anhidro a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se agitó por 0.3 h y a continuación una solución del compuesto tosilado **236** (100 mg, 0.140 mmol) en THF anhidro se agregó a la mezcla de reacción. La reacción se agitó por 1 h y se adicionó HCl 1M (2 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (2 X 10 mL), realizando lavados con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se recuperaron, secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentraron a presión reducida para dar un crudo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente para dar el producto **237** (78 mg, 78%) como un semi-sólido pálido.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.50-7.22 (m, 12H), 7.18 (s, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J$  = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.90-4.64 (m, 2H), 4.40 (ddd,  $J$  = 39.9, 10.8, 2.5 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 2H), 4.15 (sa, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 19.5, 9.7 Hz, 2H), 3.55-3.00 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).



## Datos cristalográficos para el compuesto 190

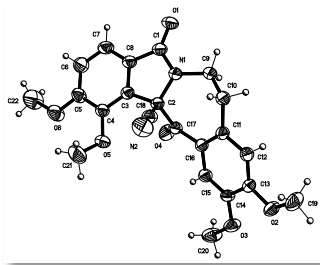


Table 1. Crystal data and structure refinement for **RAGOPA-5089**.

Identification code	002MGL14 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	<b>RAGOPA-5089</b>	
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	
Formula weight	408.40	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	<i>P</i> -1	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 8.3790(13) Å	$\alpha$ = 94.605(3)°
	<i>b</i> = 10.2477(16) Å	$\beta$ = 108.730(4)°
	<i>c</i> = 12.547(2) Å	$\gamma$ = 98.534(4)°
Volume	999.6(3) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	2	
Density (calculated)	1.357 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.100 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	428	
Crystal size / colour / shape	0.347 x 0.213 x 0.070 mm / colourless / platy prism	
Theta range for data collection	1.730 to 27.567°	
Index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	
Reflections collected	12191	
Independent reflections	4597 [ <i>R</i> (int) = 0.0474]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9930 and 0.9661	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4597 / 0 / 275	
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.066	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0558, <i>wR</i> 2 = 0.1340	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0943, <i>wR</i> 2 = 0.1607	
Largest diff. peak and hole	0.234 and -0.260 e.Å <sup>-3</sup>	

### Datos cristalográficos para el compuesto 3

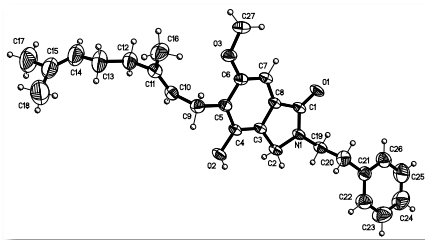


Table 1. Crystal data and structure refinement for **HERICERIN**.

Identification code	219MGL12 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	<b>HERICERIN</b>	
Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N O <sub>3</sub>	
Formula weight	419.54	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 20.2952(11) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 12.7678(6) Å	$\beta = 95.782(4)^\circ$
	<i>c</i> = 9.4968(5) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2448.3(2) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.138 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.577 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	904	
Crystal size / colour / shape	0.255 x 0.148 x 0.040 mm / colourless / prism	
Theta range for data collection	2.19 to 70.10°	
Index ranges	-24 ≤ <i>h</i> ≤ 24, -15 ≤ <i>k</i> ≤ 15, -11 ≤ <i>l</i> ≤ 11	
Reflections collected	15761	
Independent reflections	4522 [ <i>R</i> (int) = 0.0190]	
Completeness to theta = 70.10°	97.0 %	
Measurement device	Bruker APEX-II CCD	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.9270	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4522 / 103 / 326	
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.014	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0474, <i>wR</i> 2 = 0.1253	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0722, <i>wR</i> 2 = 0.1424	
Largest diff. peak and hole	0.124 and -0.121 e.Å <sup>-3</sup>	
<b>Remarks</b>	<b>Main residue disorder 13%, Data collected at CCIQS</b>	

## Datos cristalográficos para el compuesto 216

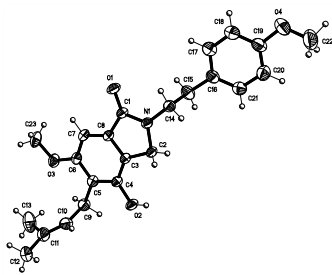


Table 1. Crystal data and structure refinement for **RAGOPA-1389**.

Identification code	007MGL13 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	<b>RAGOPA-1389</b>	
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N O <sub>4</sub>	
Formula weight	381.46	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 17.7512(4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 12.8652(3) Å	$\beta = 99.886(1)^\circ$
	<i>c</i> = 9.2428(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2079.46(8) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.218 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.668 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	816	
Crystal size / colour / shape	0.588 x 0.352 x 0.098 mm / brown / plate	
Theta range for data collection	4.27 to 66.65°	
Index ranges	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 21, -15 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10	
Reflections collected	18858	
Independent reflections	3663 [ <i>R</i> (int) = 0.0186]	
Completeness to theta = 66.65°	99.7 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex II Duo CCD diffractometer	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.6521	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3663 / 59 / 301	
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.074	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0556, <i>wR</i> 2 = 0.1709	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0595, <i>wR</i> 2 = 0.1765	
Largest diff. peak and hole	0.513 and -0.286 e.Å <sup>-3</sup>	
<b>Remarks</b>	<b>Main residue disorder 14%, Data collected at CCIQS</b>	

## Datos cristalográficos para el compuesto 219

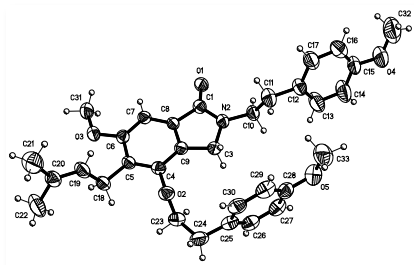


Table 1. Crystal data and structure refinement for **RAGOPA-26-89 Subproducto**.

Identification code	330MGL13 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	<b>RAGOPA-26-89 Subproducto</b>	
Empirical formula	C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N O <sub>5</sub>	
Formula weight	515.62	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 15.5206(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 8.3507(3) Å	$\beta = 98.688(3)^\circ$
	<i>c</i> = 22.2700(9) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2853.25(19) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.200 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.080 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	1104	
Crystal size / colour / shape	0.294 x 0.203 x 0.060 mm / colourless / plate	
Theta range for data collection	1.850 to 25.379°	
Index ranges	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -23 ≤ <i>l</i> ≤ 26	
Reflections collected	20850	
Independent reflections	5226 [ <i>R</i> (int) = 0.1251]	
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9947 and 0.9745	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	5226 / 3 / 349	
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	0.925	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0661, <i>wR</i> 2 = 0.1484	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.2179, <i>wR</i> 2 = 0.2262	
Extinction coefficient	0.0050(12)	
Largest diff. peak and hole	0.301 and -0.171 e.Å <sup>-3</sup>	

## Datos cristalográficos para el compuesto 234

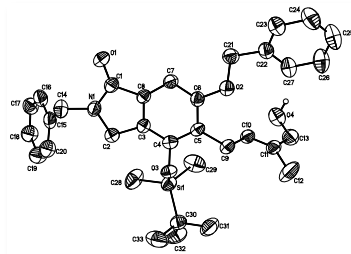


Table 1. Crystal data and structure refinement for **RAGOPA-44-89**.

Identification code	129MGL13	
Empirical formula	C <sub>33</sub> H <sub>41</sub> N O <sub>4.25</sub> Si	
Formula weight	547.76	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 30.8014(12) Å	α = 90°.
	b = 8.5292(4) Å	β = 118.7790(10)°.
	c = 27.0101(11) Å	γ = 90°.
Volume	6219.4(5) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.170 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.112 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2352	
Crystal size	0.314 x 0.128 x 0.058 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.509 to 25.336°.	
Index ranges	-36 ≤ h ≤ 36, -10 ≤ k ≤ 10, -32 ≤ l ≤ 32	
Reflections collected	24840	
Independent reflections	5673 [R(int) = 0.0911]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	5673 / 441 / 485	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.869	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0465, wR2 = 0.0899	
R indices (all data)	R1 = 0.1381, wR2 = 0.1212	
Extinction coefficient	0.00076(9)	
Largest diff. peak and hole	0.368 and -0.195 e.Å <sup>-3</sup>	

**8. ANEXO:**  
**ARTÍCULO PUBLICADO**



## Concise total synthesis of hericerin natural product

Raúl A. Gómez-Prado, Luis D. Miranda\*

Instituto de Química, Universidad Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F., Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 17 January 2013

Revised 5 February 2013

Accepted 8 February 2013

Available online 26 February 2013

#### Keywords:

Hericerin

Synthesis

Ether–phenol rearrangement

Isindolinone

Pd(OAc)<sub>2</sub>-catalyzed carbonylation

### ABSTRACT

A concise total synthesis of hericerin, a natural product, is described. The all-synthetic sequence comprises five steps and was accomplished in 34% overall yield starting from commercially available 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde. The key steps were the introduction of the geranyl group using an ether–phenol rearrangement and the formation of isoindolinone through a Pd(OAc)<sub>2</sub>-catalyzed carbonylation ring closure.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

In recent years, there has been a renewed interest in mushrooms as natural sources of pharmacologically important molecules. For instance, the edible mushroom *Herichium erinaceus* has been used in traditional Chinese medicine for the treatment of dyspepsia, gastric ulcer, and enervation.<sup>1</sup> Other valuable properties, including antioxidant,<sup>2</sup> antitumor,<sup>3</sup> antimicrobial activities,<sup>4</sup> as well as pollen tube germination/growth inhibition,<sup>5</sup> and stimulation of the synthesis of nerve growth factor (NGF)<sup>6</sup> have been attributed to this medicinal mushroom. Among the several biologically active substances that have been isolated from this mushroom,<sup>5</sup> hericerin **1**, has emerged as a promising lead compound in the search for new agrochemicals. This later molecule displays important inhibitory activity against pine pollen germination and tea pollen growth.<sup>5</sup> Hericerin, a member of the geranyl resorcylate family, first isolated in 1991. However, its structure was erroneously assigned as its carbonyl regioisomer. Indeed, even the last year, Miyazawa et al.<sup>1</sup> reported the isolation of the identical molecule, which these authors named isohericerin to distinguish it from the compound originally described in the 1991 report. In an independent study, Kobayashi et al.<sup>7</sup> have just reported the revision of the structure based on the synthesis of the molecule. The synthetic approach used by this research group was based on the construction of the penta-substituted benzenoid system from 6-bromo-5,7-dihydroxyphthalide 5-methyl ether, as the key intermediate.<sup>8a</sup> This multi-step and low-yielding synthetic sequence is the only synthesis for **1** described thus far.<sup>7,8a</sup> Recently, biomimetic total

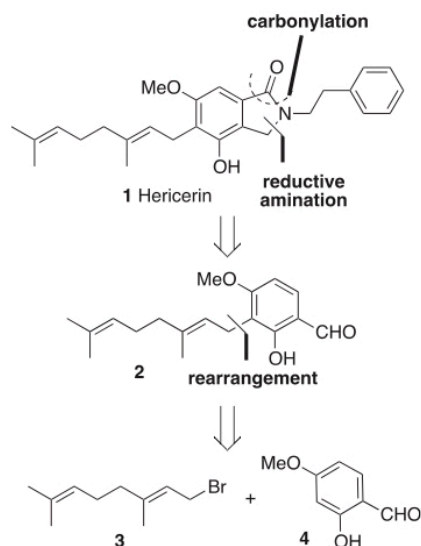
syntheses of related terpenoid-resorcyate natural products hericenone **J** and hericenol **A**, have been described using a palladium(0)-catalyzed geranyl migration.<sup>8b</sup> In the course of our studies toward the synthesis of indolin-1-one related natural products, we became interested in the synthesis of **1**. The main challenge in its synthesis might be the construction of both the geranyl derived tetra-substituted benzenoid system, and the isoindolinone nucleus itself, difficult to prepare using conventional methodologies such as the non-regiocontrolled monoreduction of phthalimide.<sup>9</sup> Thus, in the present Letter we report the development of a concise total synthesis of hericerin, starting from commercially available 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde.

The retrosynthesis proposed for this molecule is depicted in Scheme 1. Our attention was first drawn to the use of the Pd(OAc)<sub>2</sub>-catalyzed carbonylation of benzylamines described by Orito et al.<sup>10</sup> We recognized that this protocol might allow the construction of isoindolin-1-one system starting from a less complex tetra-substituted benzene system through the functionalization of a C–H bond. The required secondary amine for this latter process might be prepared by a reductive amination between the corresponding benzaldehyde **2** and phenethylamine. Furthermore, the [1,3]-sigmatropic rearrangement of prenyl ethers to *ortho*- and *para*-phenols catalyzed by montmorillonite clays, reported by Dauben et al.,<sup>11</sup> was of special importance to our synthetic strategy, since this reaction permitted the easy introduction of the geranyl chain in the required position, starting from the tri-substituted benzene **4** and geranyl bromide **3**.

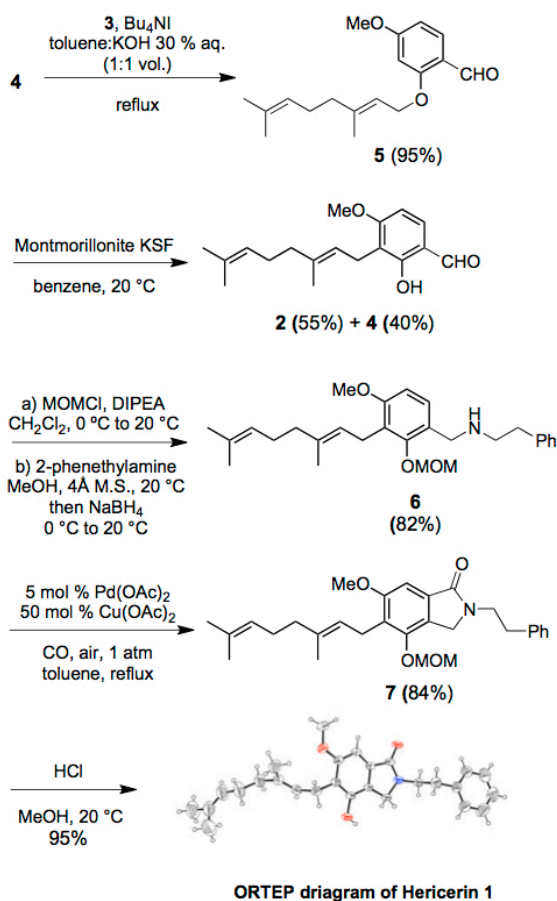
The synthesis commenced with alkylation of the commercially available 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**4**) with the geranyl bromide **3** under KOH-basic phase transfer conditions, to efficiently obtain the phenol ether **5** (Scheme 2). Then, upon treatment of **5**

\* Corresponding author. Tel.: +52 5556224440.

E-mail address: [lmiranda@unam.mx](mailto:lmiranda@unam.mx) (L.D. Miranda).



Scheme 1. Retrosynthetic scheme for hericerin 1.



Scheme 2. Concise total synthesis of hericerin natural product.

with montmorillonite KSF in benzene at room temperature, the rearranged tetra-substituted benzene **2** was obtained in 55% yield, along with 40% of the starting phenol **4**. Protection of the phenolic OH as

MOM ether was accomplished, followed by the reductive amination of the crude reaction with phenethylamine and  $\text{NaBH}_4$ , affording the secondary amine **6** in 82% overall yield upon a single two-step synthetic sequence. We were pleased to observe that the desired isoindolin-1-one **7** was obtained in respectable 84% yield upon the carbonylation process of the amine **6** using 5 mol % of  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  and 50 mol % of  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , according to the procedure described previously.<sup>10</sup> This reaction was carried out under a balloon pressure of CO in toluene. We observed that under higher CO pressure the yield of the product dropped dramatically and other side-products were formed. We anticipated that the carbonylation would prefer the formation of the isoindolin-1-one to the dihydroisoquinolin-1-one, due to the presence of the electron-donating groups in one of the aromatic systems, as observed previously in related *N*-benzylphenethylamines.<sup>10</sup> Finally, deprotection of the phenolic OH was accomplished under acidic conditions to obtain the natural product hericerin **1** in fairly good yield. The product's spectroscopic data are consistent with those reported previously.<sup>7</sup> Furthermore the structure of the synthetic hericerin was unambiguously established by X-ray crystallographic analysis (Scheme 2).<sup>12</sup>

In summary, a concise five-step total synthesis of hericerin natural product is described. The all-synthetic sequence was accomplished in 34% overall yield starting from commercially available 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**4**) and geranyl bromide. The geranyl group was introduced using an ether-phenol rearrangement and the isoindolinone was assembled via a  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -catalyzed carbonylative ring closure.

#### Acknowledgments

Financial support from DGAPA-PAPIIT (IN204910) is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, R. Gabiño, E. Huerta, I. Chavez, H. García-Rios, L. Velasco, and J. Pérez for technical support and A. Toscano and S. Hernandez-Ortega for X-ray crystallography (Instituto de Química UNAM). R.A.G.-P. is a CONACYT (223857) graduate scholarship holder.

#### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.027>.

#### References and notes

- Miyazawa, M.; Takahashi, T.; Horibe, I.; Ishikawa, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2007–2010.
- Hui, X.; Pin-Ru, W.; Zheng-Yu, S.; Xiang-Dong, C. *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *47*, 33–36.
- Mizuno, T. *Int. J. Med. Mushrooms* **1999**, *1*, 105–119.
- Dong-Myong, K.; Chul-Woo, P.; Han-Gyu, K.; Won-Mok, P. *Mycology* **2000**, *28*, 33–38.
- Kimura, Y.; Nishibe, M.; Nakajima, H.; Hamasaki, T.; Shimada, A.; Tsuneda, A.; Shigematsu, N. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 2673–2674.
- Ma, B.-J.; Shen, J.-W.; Yu, H.-Y.; Ruan, Y.; Wu, T.-T.; Zhao, X. *Mycology* **2010**, *1*, 92–98.
- Kobayashi, S.; Inoue, T.; Ando, A.; Tamanoi, H.; Ryu, I.; Masuyama, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5819–5822.
- (a) Kobayashi, S.; Ando, A.; Kuroda, H.; Ejima, S.; Masuyama, A.; Ryu, I. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9087–9092; (b) Cordes, J.; Calo, F.; Anderson, K.; Pfaffeneder, T.; Laclef, S.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 652–657.
- (a) Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149–157; (b) Feng, S.; Panetta, C. A.; Graves, D. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 612–616; (c) Das, S.; Adiss, D.; Knöpke, L. R.; Bentrup, U.; Junge, K.; Brückner, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9180–9184.
- Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagashaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951–5958.
- (a) Dauben, W. G.; Corgen, J. M.; Behar, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3241–3244; (b) Sugamoto, K.; Kurogi, C.; Matsushita, Y.-I.; Matsui, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6639–6641; (c) Sugamoto, K.; Matsushita, Y.-I.; Matsui, T.; Kurogi, C.; Matsui, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5346–5359.
- CCDC 915664 contains the crystallographic data for compound **1**. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).