



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

INFORME DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE INVESTIGACION
TITULADO

**“ SÍNTESIS Y EVALUACION CITOTÓXICA DE DERIVADOS DE LA
PIRROLO[2,1-*a*]DIHIDROISOQUINOLINA ”**

QFB. JAVIER ARTURO SÁNCHEZ LOYOLA



TUTOR: Dr. ROBERTO MARTÍNEZ

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

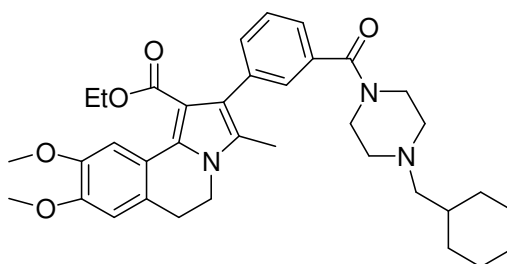
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

INDICE

Introducción	1
Antecedentes	1
Objetivo	4
Esquema Retrosintético	5
Resultados y Discusión	6
Anexo Datos Espectroscópicos	8
Bibliografía	9

INTRODUCCION

La pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina, es un heterociclo aromático formado por dos anillos fusionados, uno de los cuales es un pirrol y el otro es una isoquinolina. Esta estructura forma parte de una gran variedad de alcaloides naturales,^{1,2,3,4} y su síntesis es todo un reto. Recientemente se reportó la síntesis de derivados del compuesto **1** que mostró ser un inhibidor de la fosfodiesterasa 10A (PDE10A)⁵.



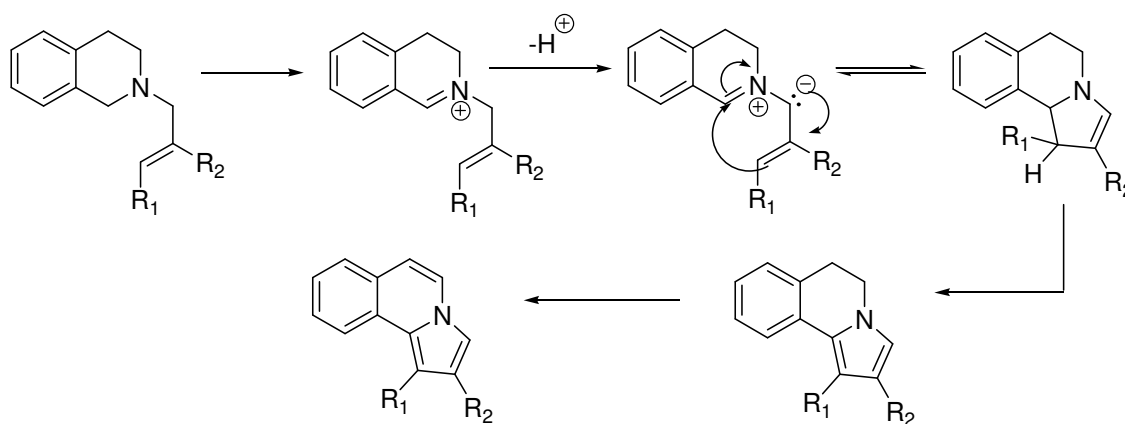
1

La familia de las PDEs determinan como un tejido responde a los primeros mensajeros; ya que las PDEs se caracterizan por catalizar la formación de 5'-AMP (metabolito inactivo del segundo mensajero AMPc); al aumentar la concentración de AMPc intracelular, se activa una cascada de señalización de la fosfocinasa A (PKA) que inhibe a la proteína RAF evitando la proliferación celular.⁶

El presente proyecto trata de conocer si el grupo ciclohexilmetil piperazinil es determinante para la actividad citotóxica mostrada por el compuesto **1**.

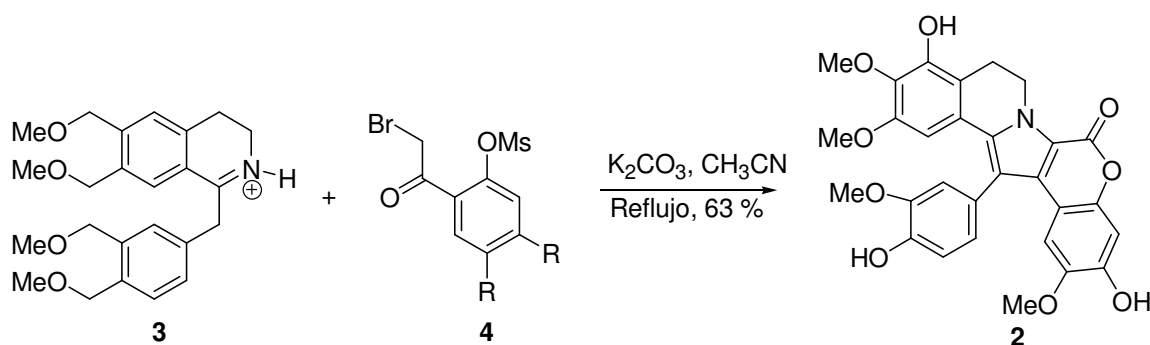
ANTECEDENTES

Uno de los primeros informes que se tiene de la síntesis derivados de la pirrolo[2,1-a]isoquinolina es el descrito por Grigg en 1992. La estrategia que siguió consistió en realizar una ciclación de un dipolo – 1,3 a un doble enlace conjugado para que ocurra un proceso intramolecular y por consiguiente una ciclación – 1,5 en presencia de carbonato de plata sobre celita (Esquema 1).⁷



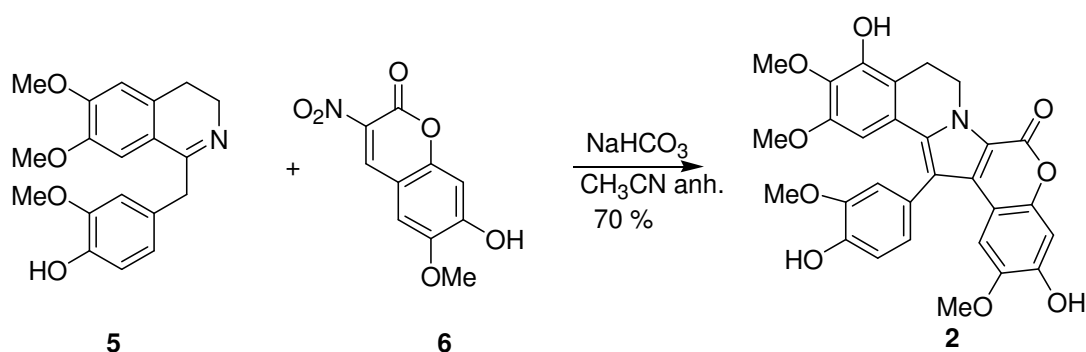
ESQUEMA 1

En el 2003, Ploypradith, informó la síntesis de la Lamerlina K **2**, un producto natural marino aislado de un molusco conocido como *Lamellaria sp.* que contiene una lactona 3,4 – diarilpirroloisoquinolina con grupos aromáticos polioxigenados. El paso más importante de esta síntesis fue la condensación de una bencilisoquinolina sustituida **3** con el mesilato bromado de fenacilo **4**. (Esquema 2).⁸



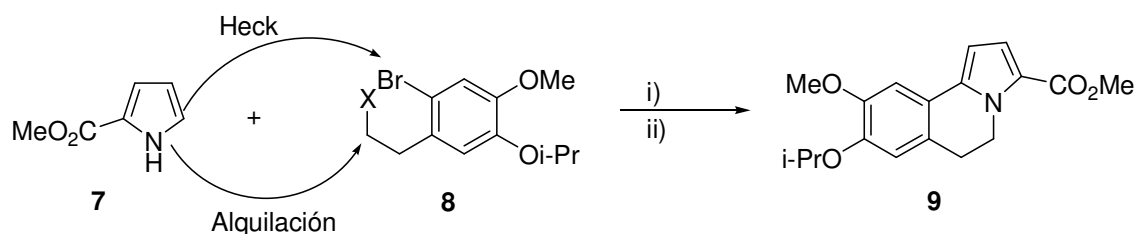
ESQUEMA 2

Nuevamente en el 2004, Ploypradith, comunicó otra síntesis de la Lamerlina K **2** por medio de condensación de la bencildihidroisoquinolina **5** con un aceptor de Michael **6** (Esquema 3). Esta aproximación sintética proporcionaría, en un solo paso, la formación del pirrol así como la lactona directamente o el grupo ester para la lactonización subsecuente. Dado que las iminas existen en equilibrio con sus enaminas éstas reaccionan con el β – nitroestireno para formar el pirrol.⁹



ESQUEMA 3

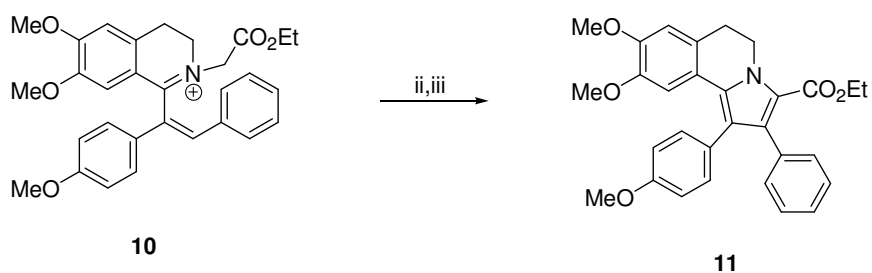
En el 2005, Olsen, describe la síntesis de análogos de Lamerlinas de cadena abierta **9**. Esta síntesis se llevó a cabo mediante la *N* – alquilación del pirrol **7** con un derivado 2 feniletil *p* – toluensulfonato **8**, seguido por la ciclación a través de una reacción de Heck (Esquema 4).¹⁰



- i) K_2CO_3 , 18-crown-6 eter, DMF, (50%)
 ii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaOAc, DMF, 125°C , (95%)

ESQUEMA 4

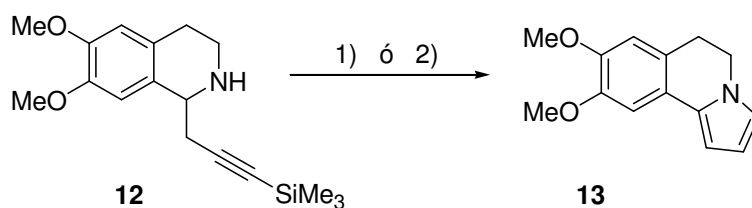
Nyerges describe la obtención de la pirroloisoquinolina **11** haciendo reaccionar la sal cuaternaria de la amina **10** con trietilamina en etanol seco a temperatura ambiente (Esquema 5).¹¹



- (i) Et₃N, EtOH, rt, (52 - 68 %)
(ii) Oxidación

ESQUEMA 5

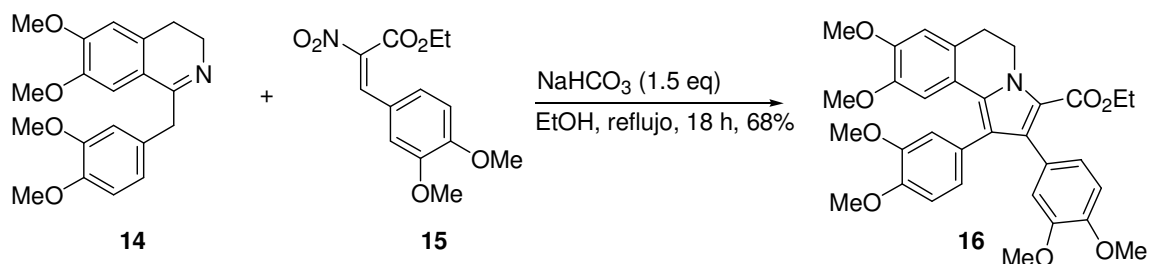
Knölker en el 2005 realizaron la síntesis total de la dihidropirroloisoquinolina **13** por medio de la ciclación oxidativa de la homopropagilamina **12** con acetato de plata (Esquema 6).¹²



- 1) AgOAc, CH₂Cl₂
rt, 14h, (58%)
2) AgOAc, Me₂CO,
56°C, 6 - 14h, (43%)

ESQUEMA 6

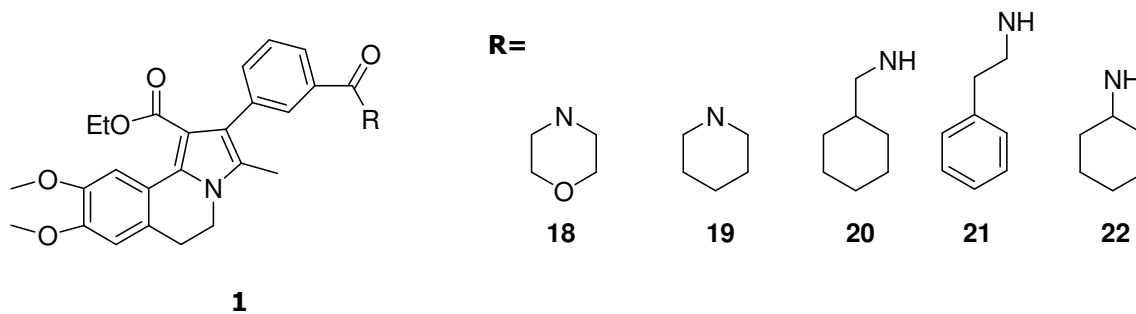
En el 2006, Ploypradith logró la síntesis de la dihidroisoquinolina **16** poniendo a reaccionar la bencildihidroisoquinolina **14** y el β-nitroestireno **15** con bicarbonato de sodio en etanol (Esquema 7).¹³



ESQUEMA 7

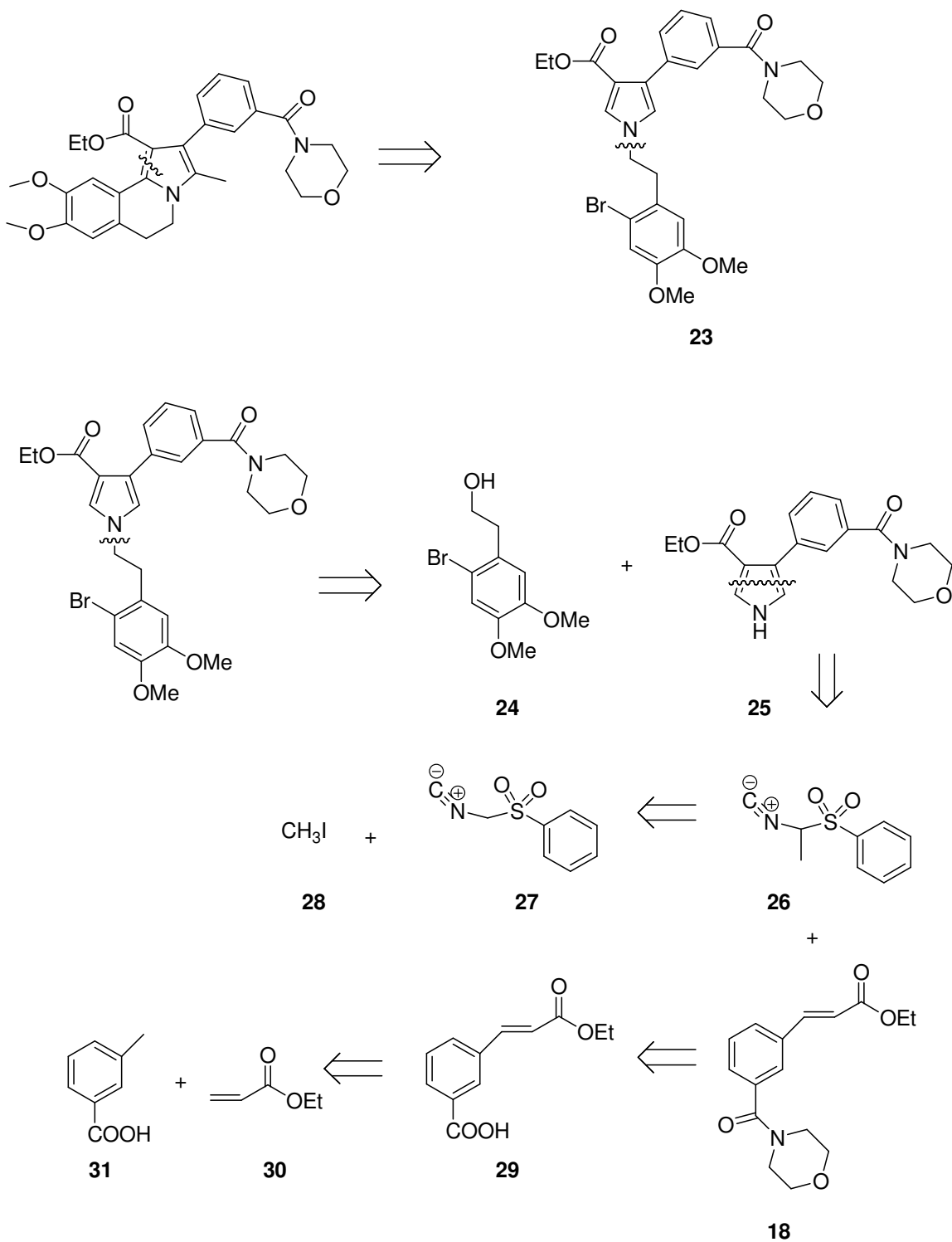
OBJETIVO

Sintetizar compuestos análogos a **1**, intercambiando el grupo ciclohexilmetil piperazinil por las aminas **18**, **19**, **20**, **21** y **22** para dar las amidas correspondientes.



ESQUEMA RETROSINTÉTICO (diseño metodológico).

El análisis retrosintético para obtener el compuesto se muestra en el esquema 8.



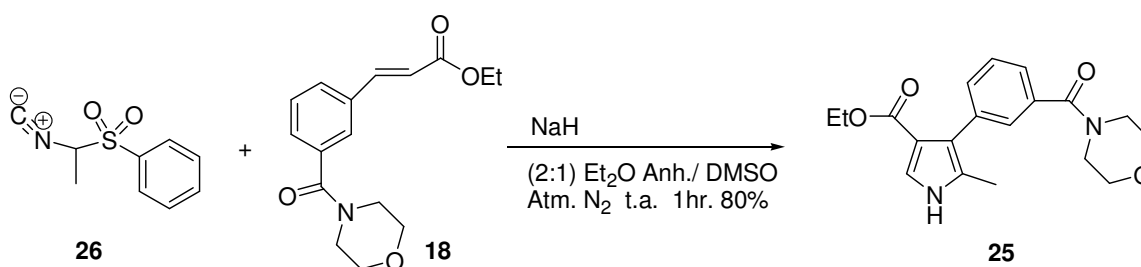
Esquema 8

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primer reacción de la secuencia sintética propuesta consistió en poner a reaccionar el ácido *m* – yodobenzoico **31** con el acrilato de etilo **30** en presencia de acetato de paladio como catalizador (reacción de Heck)¹⁴, obteniendo el compuesto **29** (65 %). Posteriormente el acoplamiento de **29** con las aminas **18**, **19**, **20**, **21** y **22** en presencia de DCC produce la amida **18** en el carboxilo del anillo aromático (p.f.= 122°C, 65%).¹⁵

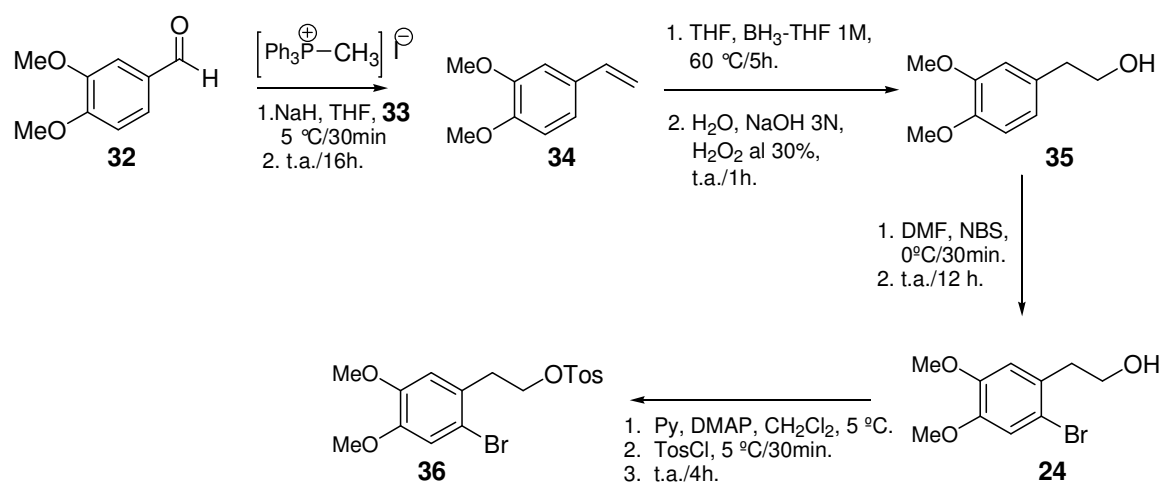
El TOSMIC constituye un bloque de construcción funcionalizado con tres grupos que pueden contribuir a un gran número de reacciones. El grupo isociano sufre reacciones de adición α , el átomo de carbono α y el grupo sulfonilo en la posición α sirve como un grupo saliente y aumenta la acidez del átomo de carbono α . En la síntesis de heterociclos es útil para la formación de oxazolidinonas, oxazoles, tiazoles, imidazoles, indoles y pirroles.¹⁶ Para la síntesis del isocianuro de toluen - 4 - sulfoniletilo (Metil – TosMIC) **26** se realizó la metilación del Isocianuro de Toluen–4–sulfonilmetilo **27**.¹⁷ a 0°C y NaOH al 30% como base en fase acuosa. La reacción se efectuó bajo condiciones de transferencia de fase utilizando yoduro de tetrabutilamonio como intercalador. El compuesto de metilación se obtuvo como un sólido amarillo (p.f.=46°C, 90 %).¹⁸

La síntesis del pirrol **25** (Esquema 9) se llevó a cabo poniendo a reaccionar **26** y el aceptor de Michael **18** .obteniendo **25** con un 75 % de rendimiento (p.f.= 102°C).¹⁹



Esquema 9

Por otra parte el agente alquilante **24** se sintetizó con el objeto de realizar la N–alquilación del pirrol **25**. El esquema 10 muestra la serie de reacciones que se realizaron para obtener **24**.

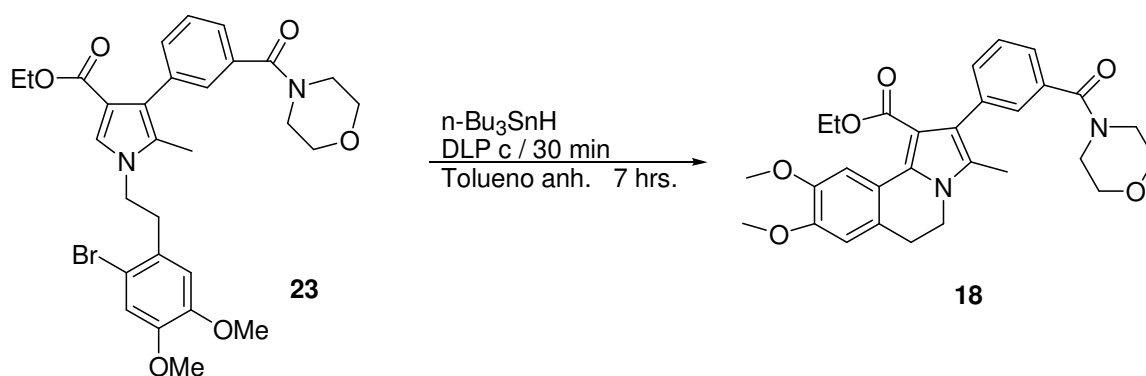


Esquema 10

El estireno **34** se generó mediante la reacción de Wittig entre **33** y el 3,4–dimetoxibenzaldehído **32** (aceite amarillo, 75 %).²⁰ El iluro de fósforo **33** se preparó a partir del tratamiento de la PPh_3 con NaH y yoduro de metilo (p.f.= 192°C, 90 %).²¹ El compuesto **35** se sintetizó por el método de la hidrobioración de olefinas no simétricas seguida de una oxidación con peróxido de hidrógeno para dar el producto anti–Markownikoff (aceite incoloro, 70 %).^{22,23} El compuesto **24** se obtuvo al hacer reaccionar a **35** con N–bromosuccinimida (NBS), en DMF a temperatura ambiente (aceite amarillo, 70 %). La síntesis del compuesto **36** se llevó a cabo mediante la reacción de **24** con el cloruro de *p* – toluensulfonilo, DMAP y piridina (p.f.=66°C, 52 %).

La alquilación del pirrol **25** con **36**, se llevó a cabo en dimetilsulfóxido anhidro, y agregando el hidruro de sodio poco a poco a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno por 2 horas. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice; obteniéndose **23** como un sólido blanco (p.f.=.146°C, 58 %)²⁴.

Una vez que se obtuvo el pirrol *N* – sustituido **23** se realizó la reacción de ciclación para obtener la pirroloisoquinolina **18** vía radical arilo con hidruro de tributilestano ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$) y peróxido de lauroilo (DLP) como iniciador (Esquema 11)²⁵. Se hicieron dos intentos en llevar a cabo la reacción de radicales libres, pero sin tener resultados favorables.

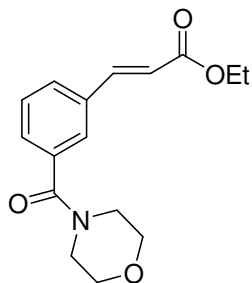


Esquema 11

En el primer intento de ciclación se puso a reaccionar el pirrol **23** en tolueno anhidro a reflujo agregando una mezcla de $n\text{-Bu}_3\text{Li}$ en tolueno con la ayuda de una bomba de adición en un periodo de 7 horas y DLP como iniciador agregándolo cada 30 minutos. La razón por la que no se obtuvo un resultado favorable se debió a que se realizó mal el cálculo de la cantidad de butil litio para 500 mg del pirrol **23**. En el segundo intento, la reacción prosperó mejor, pero al poner a reaccionar 500 mg del pirrol **23** no se detectó cambios por TLC, y el espectro de protón no mostró señales que correspondieran a la pirroloisoquinolina **18**, las señales que aparecieron fueron multipletes anchos que sugieren que este contaminado con restos de estaño y algunos restos de grasa.

ANEXO DATOS ESPECTROSCÓPICOS

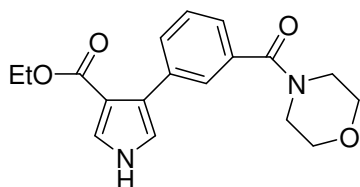
Ácido-3-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etilester acrílico (18).



RMN ¹H (200 MHz CDCl₃)

δ 1.309 – 1.380 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.478 (sa, 8H), 4.223 – 4.330 (c, J = 7.2, 2H), 6.429 – 6.509 (d, J = 16, 1H), 7.719 – 7.638 (d, J = 16.2, 1H), 7.268 (s, 1H), 7.420 (m, 2H), 7.564 (m, 2H).

4-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (25).



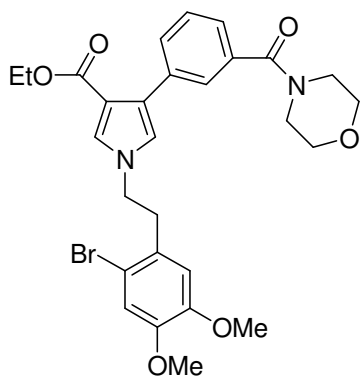
IR (Película) v max (cm⁻¹) 3249.40, 3140.31, 2977.58, 2926.36, 2855.78, 1702.85, 1619.45, 1578.12, 1521.60, 1438.11, 1168.20, 1115.26.

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃)

δ 1.1855 – 1.2330 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.1097 (s, 3 H), 3.178 (sa, 8 H), 4.1168 – 4.1405 (c, J = 7.1, 2H), 7.2663 – 7.3857 (m, 5 H), 8.8890 (sa, 1 H).

EM (IE 70eV) m/z (%) 342 M⁺ (60), 313 (20), 297 (5), 256 (100).

1-[2-(2-Bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-4-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (23).



RMN ¹H (300 MHz CDCl₃)

δ 1.174 – 1.221 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.948 (s, 3H), 3.074 – 3.121 (t, $J = 7.0$, 2H), 3.727 (sa, 8H), 3.869 (s, 3H), 4.049 – 4.151 (m, 4H), 4.127 – 4.151 (d, $J = 7.2$, 2H), 6.372 (s, 1H), 7.031 (s, 1H), 7.332 – 7.428 (m, 4H).

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang, O.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6795 - 6798.
2. Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 25, 1947 – 1956.
3. Knölker, H. J.; Argarwal, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1173 – 1175.
4. Ban, Y.; Terashima, M. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 22, 796 – 801.
5. Reyes Gutiérrez, Paul E., Síntesis por ciclación vía radicales libres del sistema pirrolo[2,1-a] dihidroisoquinolina. **Tesis de Maestría UNAM 2006.**
6. Dumaz, N., Marais, R., *FEBS Journal*, **2005**, 272, 3491 – 3504.
7. Grigg, R., Myers, P., Somasunderam, A., Srdharan, V. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9735–9744.
8. Ploypradith, P., Jinaglueng, W., Pavaro, C., Ruchirawat, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1363 – 1366.
9. Ploypradith, P., Mahidol, C., Sahakitpicha, P., Wongbundit, S., Ruchirawat, S. *Angew. Chem. Int.* **2004**, 43, 866 – 868.
10. Olsen, C., Parera, N., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2041 - 2044.
11. Nyerges, M., Töke, L., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7531 – 7534.
12. Kölker, H. J., Agarwal, S., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1173 – 1175.
13. Ploypradith, P., Petchmanee, T., Sahakitpichan, P., Litvinas, N. D., Ruchirawat, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9440 – 9448.
14. Agarwal, S.; Knölker, H. J., *Org. Biomol Chem.* **2004**, 2, 3060 – 3062.
15. Klausner, Y. S.; Bodansky, M. *Synthesis* **1972**, 453 – 463.
16. Kürti, L., Czakó, B., *Strategic Applications Of Named Reactions in Organic Synthesis* Elsevier Academic Press, San Diego, California, **2005**.
17. Cui, J.; Zeng, L; Su, J. Y.; Lu, W. *Steroid* **2001**, 66 (1), 33 - 38.
18. Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2544 – 2551.
19. Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E., Van Leusen, D., *Tetrahedron Lett.* **1972**, 52, 5337 – 5340.
20. March, J., “*Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*” 2nd. Ed McGraw–Hill, New York, 1977.
21. Cui, J.; Zeng, L; Su, J. Y.; Lu, W. *Steroid* **2001**, 66 (1), 33 - 38.
22. Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2544 – 2551.
23. Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4708 – 4712.
24. Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2362 – 2366.
25. Guerrero, M. A.; Cruz–Almanza, R.; Miranda, L. D., *Tetrahedron* **2003**, 59, 4953 – 4958.