



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA

**“SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA  
1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-  
tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona  
Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD CITOTÓXICA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:  
GRISELDA AVELINA ALVARADO TAPIA**



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Jurado asignado:**

Presidente                    Prof. Yolanda Caballero Arroyo

Vocal                         Prof. Rosa Luz Cornejo Rojas

Secretario                  Prof. Roberto Martínez

1er. Suplente               Prof. José Alfredo Vázquez

2do. Suplente               Prof. Lino Joel Reyes Trejo

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México

**Asesor de Tesis:**

Dr. Roberto Martínez

**Sustentante:**

Griselda Avelina Alvarado Tapia

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez y con el apoyo económico del proyecto de investigación **PAPIIT IN-213407**

Esta Tesis está dedicada con mucho cariño y amor a:  
Mi Mamá Eva y a mi Papá Daniel, por haberme dado la vida  
y por sacrificar gran parte de ella, al cuidado de sus hijos;  
A mis hermanos Chio, Lalo y Bere por todos  
los momentos de travesuras y  
a Amílcar por su amistad y cariño.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco de manera infinita a mi Mamá Eva y Papá Daniel por la atención y cuidado. Porque sé del gran esfuerzo que realizaron para brindarnos a mis hermanos y a mí, lo mejor en todos los sentidos. Gracias por su amor y comprensión.

A mis hermanos Chio, Lalo y Bere por los mejores momentos de mi infancia y por soportar el mal carácter de su hermana o sea yo, en tiempos de exámenes.

Amílcar por todos los buenos momentos; por tu amor y tu amistad.

Al Lic. José Luis Sarmiento por la gran ayuda y amistad que siempre le ha brindado a mi Padre y por tal a mi familia.

Agradezco a la Profesora Teresita Labardini por haberme mostrado el gran mundo de la Ciencia Química y permitirme participar con ella, en proyectos que fueron bases para mi toma de decisiones.

Al Dr. Carlos Céspedes por abrirme las puertas en el Instituto de Química.

Mi agradecimiento al Dr. Roberto Martínez por su apoyo. Gracias por su tolerancia, paciencia y sobre todo por su confianza brindada durante todo el proyecto.

Gracias a Ángeles y Esther por su enseñanza. A Paul por siempre sacar de mí una gran sonrisa. A Jorge, Norma y Marianita por su compañerismo en el Lab 2-11.

A mis amigos de la Facultad de Química: Lucecita, porque a pesar del tiempo una amistad sincera siempre será simple y sencillamente una amistad sincera. Belem y Luis, por valorar a las personas desde el corazón. Claus, por su ayuda incondicional a los amigos. Dulce y Edgar, gracias por sus consejos y los mejores momentos en las fiestas. Gusa (Susana) por ponerme los pies sobre la tierra. Y agradezco también a Mauro por alegrarte la vida. Erika e Ivette, por los buenos inicios en la Fac. Dianita y Mago, gracias por todos los momentos melódicos. Isra, por las buenas reuniones (aunque no haya ido a todas jeje!!). Gabo, por tener siempre el toque del buen humor. Pedro y el Capi, seguro no por ser ingenieros pero si por que los quiero. Batis, por ser Puma de corazón. Aldito, por tu tolerancia, paciencia y por tu gran pasión a lo que haces. Panch y Liliana por los momentos de risa-terapia. Eli Méndez, por pensar en los cuates siempre.

Fanny por mostrarme fortaleza. Vivian por enseñarme a andar siempre por la vida con una sonrisa. Loliux por tu amistad y compañerismo desinteresado. A las tres gracias por alentarme a seguir siempre hacia adelante.

A la **Facultad de Química** por ser parte de los mejores años de mi vida.

A la **UNAM** por permitirme sentir y disfrutar el orgullo de ser UNIVERSITARIA

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2. ANTECEDENTES</b>	4
<b>2.1 Cáncer</b>	4
<b>2.2 Quimioterapia</b>	4
<b>2.3 Agentes Antineoplásicos</b>	5
2.3.1 Agentes Alquilantes	5
2.3.2 Antimetabolitos	6
2.3.3 Intercalantes de ADN	6
2.3.4 Inhibidores Mitóticos	7
2.3.5 Agentes Hormonales	9
<b>2.4 Manipulación molecular</b>	11
<b>2.5 Sistemas heterocíclicos involucrados en la síntesis</b>	12
2.5.1 Tetrahydroindolonas	12
2.5.2 Pirroloazepinonas	14
<b>2.6 Métodos de síntesis</b>	18
2.6.1 $\alpha$ -Halogenación de cetonas	18
2.6.2 C-Alquilación	20
2.6.3 N-Alquilación	24
2.6.4 Reacción de Paal-Knorr	25
2.6.5 Síntesis de oximas	27
2.6.6 Reordenamiento de Beckman	28



<b>3. OBJETIVOS</b>	30
<b>3.1 Objetivo general</b>	30
<b>3.2 Objetivos particulares</b>	30
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	31
<b>4.1 Síntesis química</b>	31
4.1.1 Síntesis de la <i>2-bromo-4-nitroacetofenona</i>	32
4.1.2 Síntesis de la <i>2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo-etil]-5,5-dimetil-</i> <i>ciclohexano-1,3-diona</i>	32
4.1.3 Síntesis de los derivados de <i>N</i> -feniletildiamina	32
4.1.4 Síntesis de derivados de la <i>1-(2-(fenilamino)etil)-2-</i> <i>6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona</i>	37
4.1.5 Síntesis de derivados de las <i>N</i> -hidroxi- <i>1-(2-(fenilamino)etil)-</i> <i>6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-</i> <i>4-iminas</i>	43
4.1.6 Síntesis de derivados de la <i>1-(2-(fenilamino)etil)-2-</i> <i>7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo</i> <i>[3,2-c]azepin-4-ona</i>	50
<b>4.2 Evaluación de la actividad citotóxica de los derivados de la</b> <b><i>1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-</i></b> <b><i>1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona</i></b>	57
<b>5. CONCLUSIONES</b>	61
<b>6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL</b>	62
<b>6.1 Generalidades</b>	62
<b>6.2 Métodos de Síntesis</b>	63

6.2.1	Síntesis de la <i>2-bromo-4-nitroacetofenona</i>	63
6.2.2	Síntesis de la <i>2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo-etil]-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona</i>	63
6.2.3	Síntesis de los derivados de N-feniletildiamina	63
6.2.4	Síntesis de derivados de la <i>1-(2-(fenilamino)etil)-2-6,6-dimetil-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona</i>	64
6.2.5	Síntesis de derivados de las <i>N-hidroxi-1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-iminas</i>	65
6.2.6	Síntesis de derivados de la <i>1-(2-(fenilamino)etil)-2-7,7-dimetil-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]azepin-4-ona</i>	65
<b>6.3</b>	<b>Pruebas de Actividad Citotóxica</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>69</b>

## ABREVIATURAS

<b>ADN:</b> Ácido desoxirribonucleico	<b>IC<sub>50</sub>:</b> Concentración inhibitoria 50%
<b>AcOEt:</b> Acetato de etilo	<b>IE:</b> Impacto electrónico
<b>ARN:</b> Ácido ribonucleico	<b>IR:</b> Espectroscopia de Infrarrojo
<b>APF:</b> Ácido polifosfórico	<b>LDA:</b> Diisopropilamido de litio
<b>°C:</b> Grados Celsius	<b>M<sup>+</sup>:</b> Ión molecular
<b>DO:</b> Densidad óptica	<b>mL:</b> Mililitros
<b>EM:</b> Espectrometría de masas	<b>mmol:</b> milimol
<b>EtOH:</b> Etanol	<b>m/z:</b> Relación masa-carga
<b>ev:</b> Electrón volts	<b>NBS:</b> N-Bromosuccinimida
<b>g:</b> Gramos	<b>P.f.:</b> Punto de fusión
<b>h:</b> Horas	<b>RMN:</b> Resonancia Magnética Nuclear
<b>Hz:</b> Hertz	

\*\* Para la asignación de las señales en la sección de resultados se utilizan las siguientes abreviaturas: **s** = señal simple, **d** = señal doble, **t** =señal triple y **m**= señal múltiple

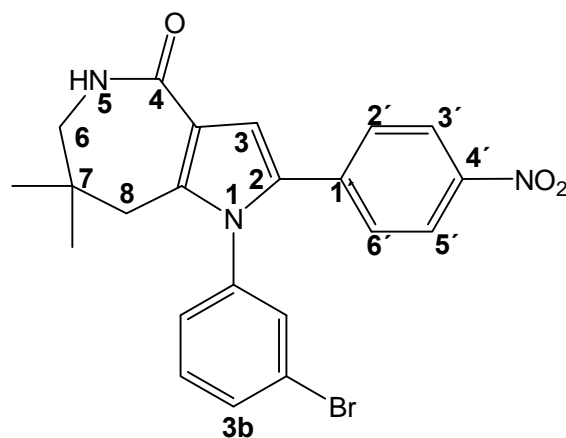
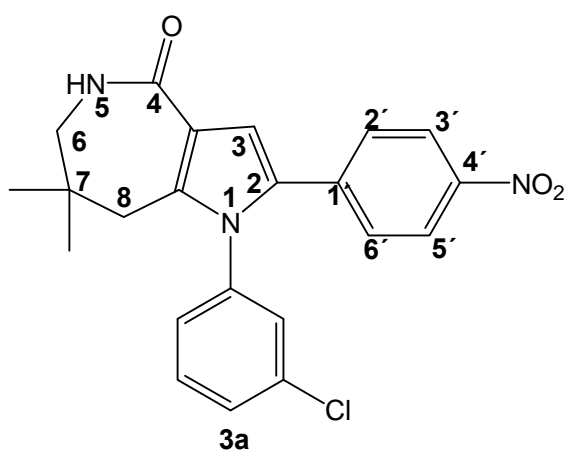
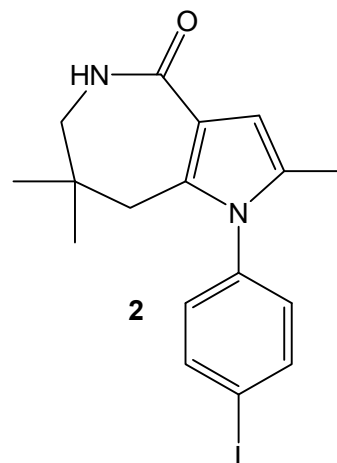
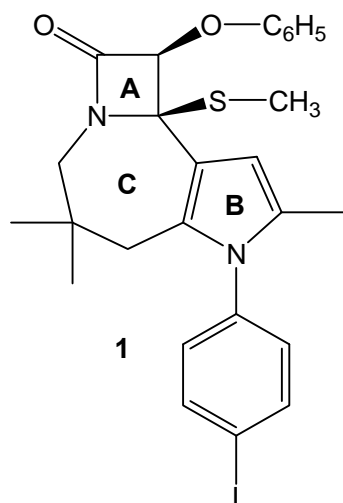
## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un tipo de enfermedad crónico-degenerativa, caracterizada por el crecimiento, proliferación y diseminación descontrolada de células cancerosas en un organismo. Datos recientes sobre incidencia y mortalidad mundial muestran que en el año 2007 hubo 7.9 millones de fallecimientos por este padecimiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre el 2005 y el 2015.<sup>5,7</sup>

Existen diversos métodos para tratar de erradicar este padecimiento sin embargo, el uso de fármacos antineoplásicos ha generado mejores resultados para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Hoy en día, se cuenta con una gama diversa de este tipo de fármacos pero, factores como la resistencia, variabilidad genética y toxicidad han creado la necesidad de una constante investigación por obtener agentes antineoplásicos más específicos y que actúen a dosis mínimas para evitar daños colaterales y aumentar el beneficio terapéutico.<sup>38</sup>

La síntesis orgánica y el diseño de fármacos se han constituido como herramientas indispensables en la investigación para sintetizar moléculas que pasan por programas de evaluación (screening), y de esta manera permitir encontrar compuestos con características terapéuticas deseables para posteriormente generar nuevos medicamentos.

Como parte de lo anterior, el grupo de investigación del Dr. Roberto Martínez, en el Instituto de Química de la UNAM, ha realizado un trabajo continuo sobre la síntesis de compuestos heterocíclicos que inhiben el crecimiento de células cancerosas. Uno de estos compuestos es la azetopirroloazepinona **1**, que mostró actividad citotóxica en líneas celulares PC-3 (próstata,  $IC_{50} = 87.0 \pm 8.6 \mu M$ ) y U251 (Sistema nervioso central,  $IC_{50} = 40.0 \pm 8.6 \mu M$ ).<sup>2</sup>



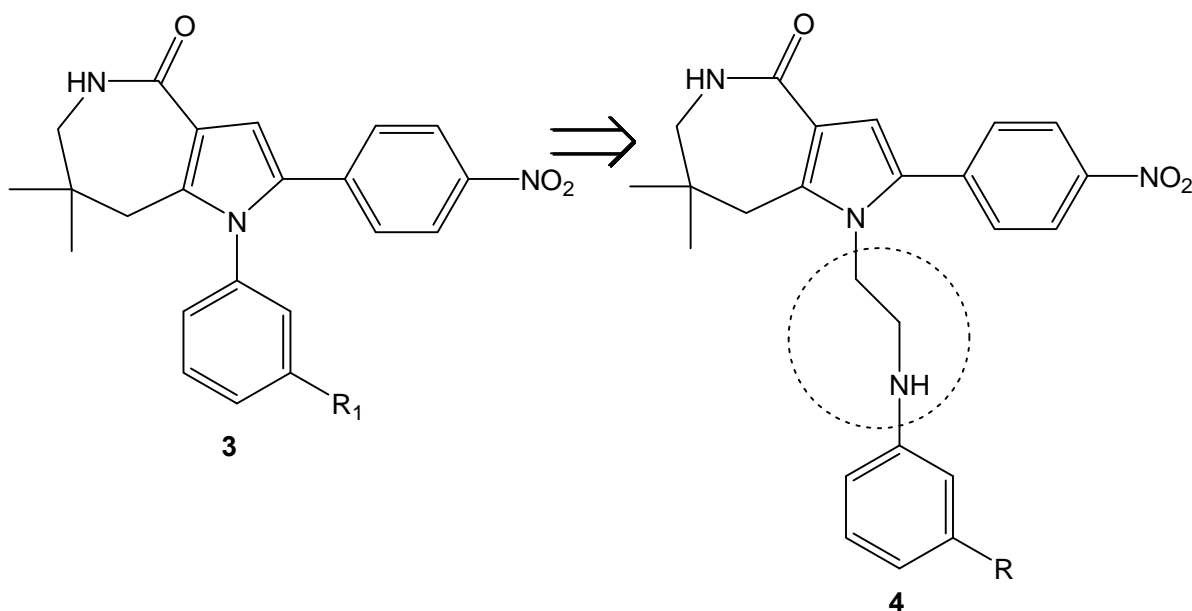
Estos resultados dieron la pauta para comenzar a realizar modificaciones moleculares sobre el compuesto **1**. Así, la remoción del anillo de azetidiona (anillo A), de **1**, generó las pirroloazepinonas **2**,<sup>1</sup> que no mostraron ninguna actividad citotóxica sobre las líneas celulares antes mencionadas. Sin embargo, al realizar la síntesis de los productos **3a** y **3b**,<sup>2</sup> que tienen un grupo 4-nitrofenilo unido a C-2, se observó actividad citotóxica. Las  $IC_{50}$  de los compuestos **3a** y **3b** se muestran en la tabla 1.

Compuest	R	$IC_{50}$ [ $\mu M$ ] $\pm ds$
----------	---	--------------------------------

		U-251	PC-3	K-562	Hct-15	MCF-7
<b>3a</b>	Cl	20.70±0.9 0	6.30±0.50	13.70±1.5 0	33.60±4.5 0	11.80±3.8 0
<b>3b</b>	Br	14.80±0.1 2	10.11±0.7 3	12.60±2.3 0	10.50±1.3 0	13.30±2.1 0

**Tabla 1.** IC<sub>50</sub> de los compuestos **3a** y **3b**

El presente trabajo describe la síntesis y evaluación citotóxica de las pirrol[3,2-c]azepin-4-onas **4**, cuya modificación estructural consiste en poner un residuo etilamino entre el nitrógeno del pirrol y el fenilo, lo que nos puede permitir conocer si la distancia entre el nitrógeno pirrólico y el fenilo unido a él influye en la citotoxicidad que muestran estos compuestos.



R= -H; -Cl; -F; -I; -Br; -CH<sub>3</sub>; -OCH<sub>3</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -OH

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 Cáncer**

El cuerpo humano está compuesto de diferentes tipos de células, las cuales en un ciclo normal crecen, se dividen, envejecen y mueren. Este proceso natural de vida celular se puede ver alterado, reflejando principalmente un incremento en la proliferación celular, lo cual conduce a la formación de algún tipo de tumor, el cual puede ser benigno o maligno. Las células de los tumores malignos, a diferencia de los benignos, poseen la capacidad de invadir el tejido a su alrededor y diseminarse a otros órganos (metástasis), lo cual hace que el tratamiento requerido sea menos específico.<sup>4, 5</sup> La palabra cáncer es sinónima de tumor maligno y agrupa los más de 100 tipos de estos.<sup>6</sup> Casi 85% de los tumores se forman en las capas que cubren a los órganos y en la piel, siendo los cánceres más frecuentes el de mama, pulmón, próstata e intestino grueso. Los tratamientos de cáncer convencionales son la cirugía, radioterapia, quimioterapia y la inmunoterapia y mediante el uso de estos métodos o en combinación de ellos, en la actualidad, se cura el 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer.<sup>5</sup>

### **2.2 Quimioterapia**

La quimioterapia consiste en utilizar compuestos químicos (fármacos) que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas, interfiriendo en el ciclo celular.

Las bases de la quimioterapia se establecieron por primera vez, cuando Goodman y Gilman (Investigadores de Farmacología en la Escuela de Medicina de Yale), observaron, en la autopsia de soldados expuestos a gas de sulfuro de mostaza durante la primera guerra mundial, una hipoplasia linfóide y mielosupresión. Lo anterior condujo a utilizar estos compuestos en un paciente con linfoma de Hodgkin obteniendo resultados buenos pero no satisfactorios en el sentido que el tumor después de una semana progreso nuevamente. Sin embargo, lo anterior fue fundamental para impulsar la búsqueda, generación y elucidación de mecanismos de acción de nuevos agentes antineoplásicos.<sup>8, 9</sup>

La quimioterapia del cáncer en conjunto con la inmunoterapia, resulta ser el tratamiento más eficaz contra tumores diseminados (cáncer) sin embargo, se

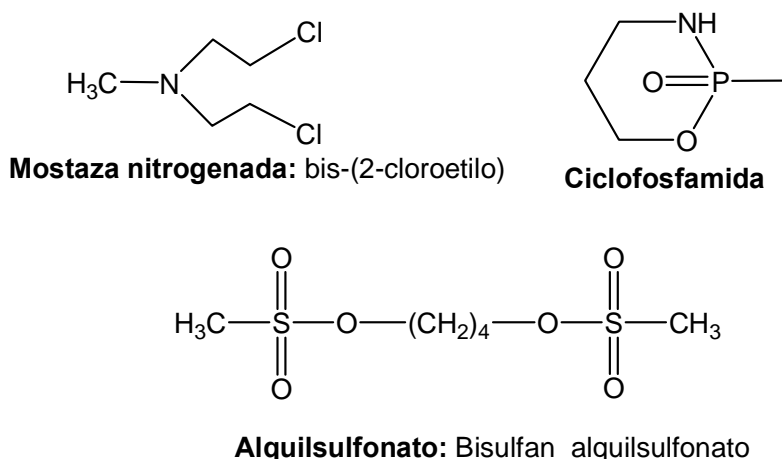
sigue en una constante búsqueda de compuestos más específicos debido a que la mayoría de los agentes antineoplásicos tienen la desventaja de atacar tejidos en donde la proliferación celular, de manera normal, es mayor y más rápida tales como médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal; además de tener como barreras también, la variabilidad celular y la resistencia generada por las mismas células.

## 2.3 Agentes antineoplásicos

### 2.3.1 Agentes alquilantes

El término de agentes alquilantes es ampliamente utilizado para señalar aquel compuesto que pueda reemplazar, bajo condiciones fisiológicas, un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo o cualquier otro grupo funcional, incluyendo complejos de metales que logren formar enlaces coordinados.<sup>10</sup>

Los agentes alquilantes más importantes y que poseen uso clínico son las mostazas nitrogenadas, complejos de platino, nitroso ureas y triazenos. Estos compuestos forman intermediarios catiónicos que forman enlaces covalentes con las bases nitrogenadas del DNA (principalmente con el N-7 de la guanina), debido al ataque nucleofílico de este último. De esta manera se ocasiona el entrecruzamiento con las cadenas del DNA y con ello el término de la transcripción.<sup>11, 12, 13</sup> Algunos ejemplos de ellos se muestran en la figura 1.



**Figura 1.** Ejemplos de los *agentes alquilantes*

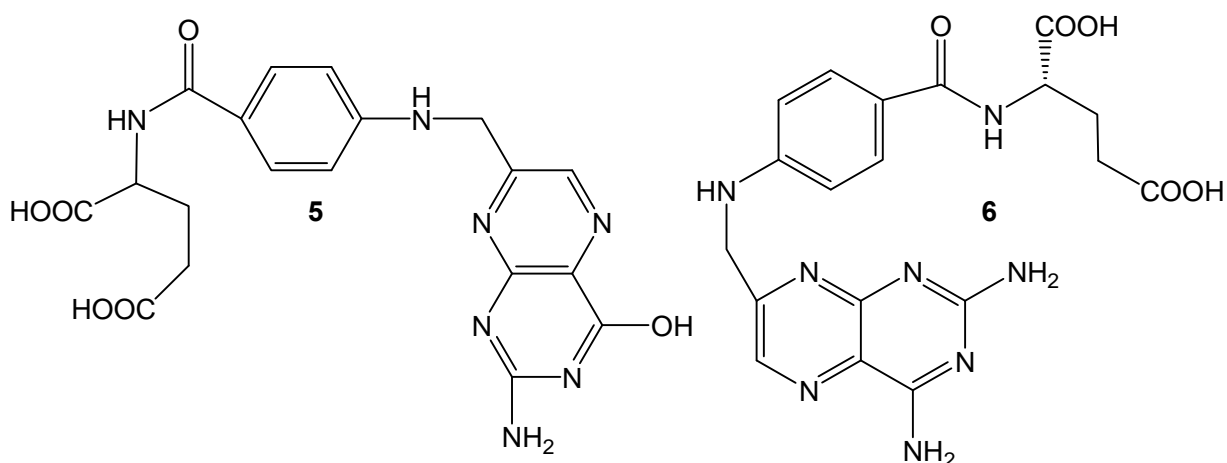
### 2.3.2 Antimetabo litos<sup>14</sup>

Por su estructura estas moléculas son análogas antagónicas de sustancias (cofactores), necesarias para la síntesis de metabolitos utilizados durante varios



procesos celulares, principalmente la replicación de la cadena de DNA. Debido al conocimiento químico, estructural y funcional de estas sustancias (cofactores), muchos de estos agentes, antimetabolitos, han sido racionalmente diseñados y sintetizados.

El metotrexate **6** fue el primer antimetabolito sintetizado como análogo del ácido fólico **5**.

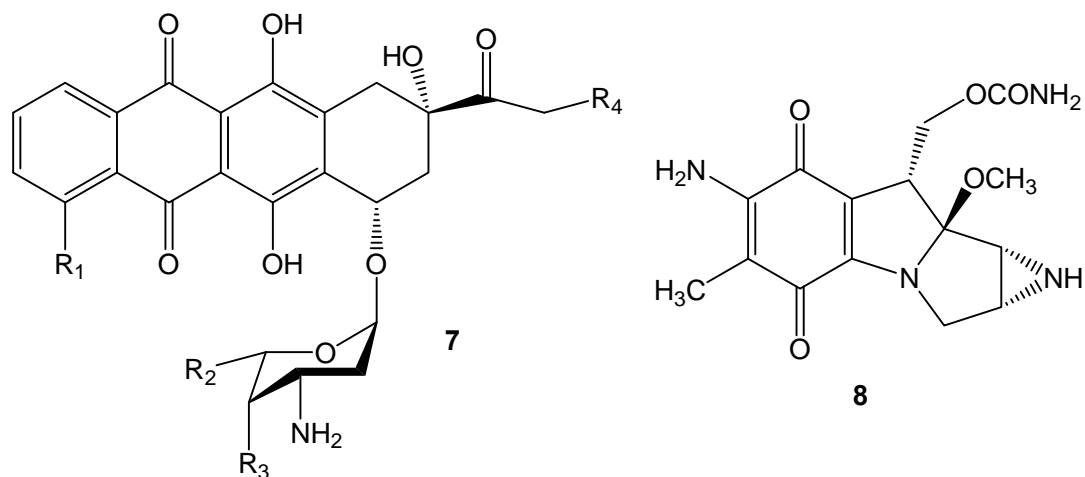


**Figura 2.** Estructuras del ácido fólico **5** y del metotrexate **6**

### 2.3.3 Intercalantes de ADN

Los compuestos llamados intercalantes son compuestos que se insertan de manera perpendicular en el ADN formando un complejo estable ADN-intercalador el cual se encuentra unido por interacciones de Van Der Waals, puentes de hidrógeno, fuerzas hidrofóbicas, y/o transferencia de carga.<sup>15</sup>

La epirrubicina **7** (un tipo de antraciclina), con un sistema aromático planar que se intercala entre las bases del ADN y la parte del aminoazúcar interacciona con el grupo fosfato de la desoxirribosa. Los bloques de la intercalación copian la plantilla del ADN y también estimulan a la Topoisomerasa II dependiente de los pliegues de la hélice doble del ADN. La mitomicina **8** también es un claro ejemplo de agente intercalante.



**Figura 2.** Ejemplos de los intercaladores de ADN

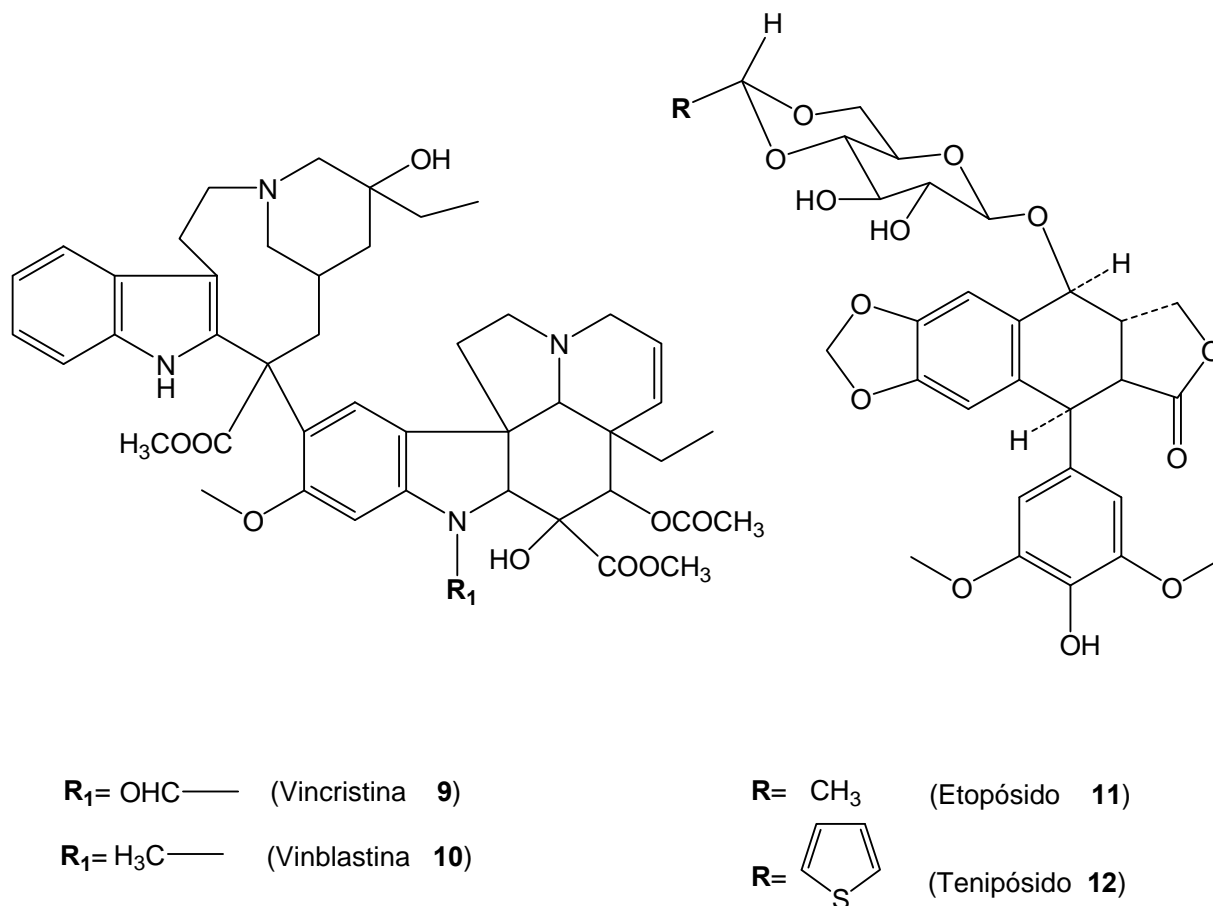
### 2.3.4 Inhibidores mitóticos

Los inhibidores mitóticos son compuestos antineoplásicos que bloquean el crecimiento celular al impedir la mitosis (división celular).

- *Alcaloides vinca y etopósidos*

Los alcaloides Vinca son compuestos químicos naturales (complejos) aislados de la planta Vinca rosea; los comúnmente usados son la vincristina **9** y vinblastina **10**, figura 3, son útiles en el tratamiento de linfomas, cánceres mamario y testicular, y efectivos en algunos tumores sólidos. Se unen a la tubulina y por tanto inhiben la formación del huso mitótico, y como resultado detienen la metafase de la mitosis celular.

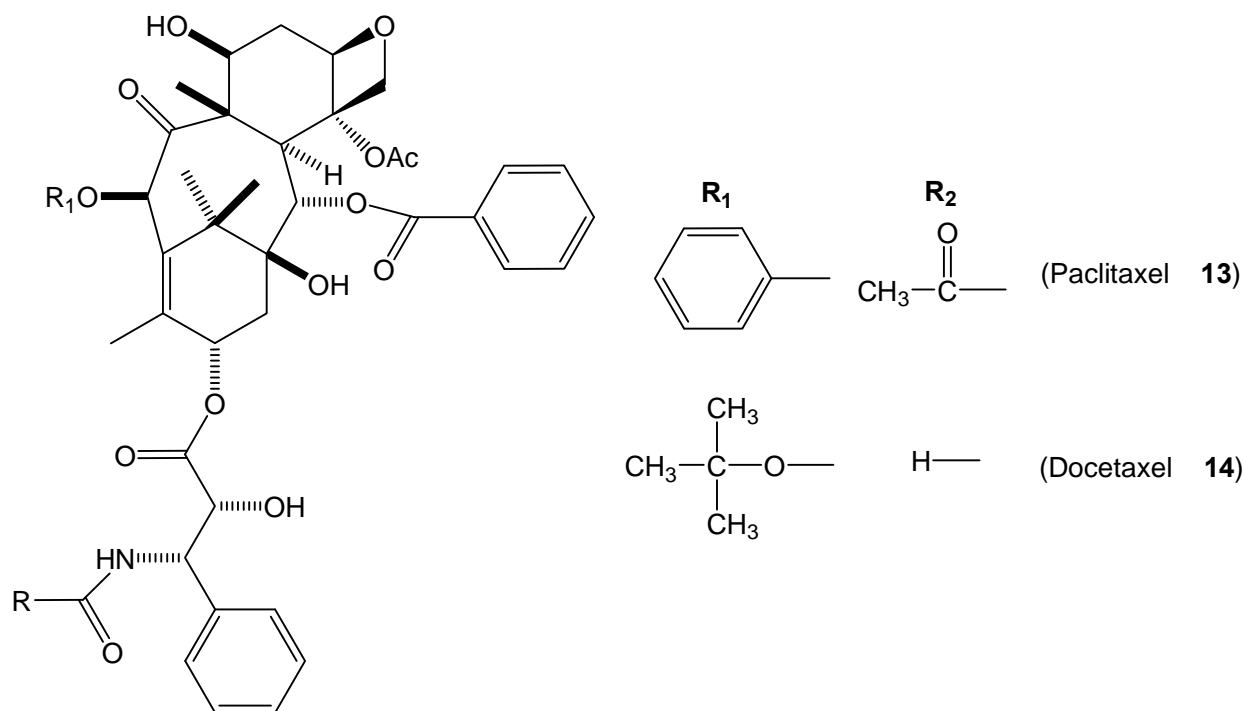
El etopósido **11** y tenipósido **12** son derivados glucosídicos semisintéticos de la podofilotoxina, que es un agente antineoplásico derivado de la planta mandrágora (*Podophyllum peltatum*), figura 3. El etopósido y tenipósido inhiben la actividad religante de la topoisomerasa II ADN, conduciendo a una mayor formación de dobles hélices de ADN rotas y muerte celular.<sup>16, 17</sup>



**Figura 3.** Estructura de los vinca alcaloides e isopodofilotoxinas

• *Taxol*

El paclitaxel **13** (Taxol) es un alcaloide diterpenoide que contiene un anillo complejo de taxano como núcleo, aislado de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*). La modificación de la cadena lateral ha permitido identificar un análogo más potente, el docetaxel **14**, figura 4. El mecanismo de acción implica unirse a la tubulina y evitar su despolimerización.<sup>8</sup>



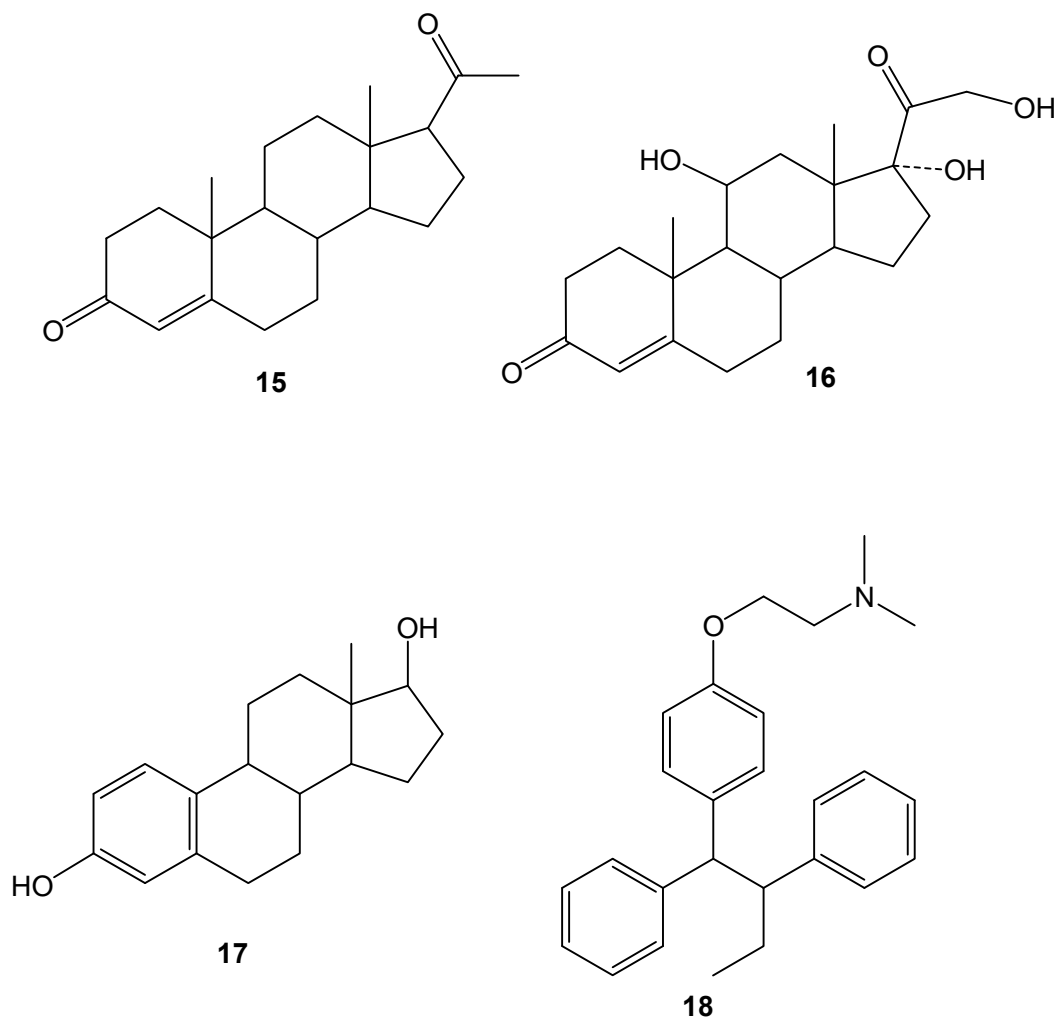
**Figura 4.** Estructura del paclitaxel **13** y del docetaxel **14**

### 2.3.5 Agentes hormonales<sup>17</sup>

En el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas se emplean algunos análogos sintéticos de hormonas y sus antagonistas, principalmente en cánceres de mama y de próstata, figura 5.

- *Progestágenos:* Progesterona **15**, estos agentes útiles como una segunda alternativa en terapia hormonal, para el cáncer de mama el cual fue tratado anteriormente por cirugía y radioterapia.
- *Glucocorticoides:* Cortisol **16**, suprimen la mitosis linfocítica y son usados en leucemia y linfomas, ayudan en la reducción del edema alrededor de un tumor.
- *Estrógenos:* Estradiol **17**, es solo un ejemplo de estos que cumplen la función de suprimir las células cancerosas endometriales y la metástasis del cáncer de riñón.
- *Antiestrógenos:* El tamoxifeno **18**, puede unirse al receptor estrógeno celular, cuando el complejo tamoxifeno-receptor se transloca al núcleo

inhibiendo la síntesis de ADN y ARN en vez de inducir la síntesis de estrógenos como generalmente ocurre.

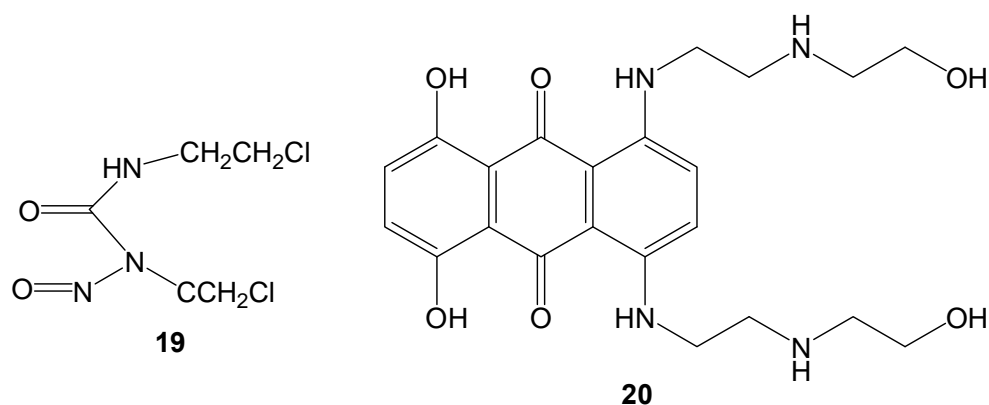


**Figura 5.** Agentes hormonales.

## 2.4 Manipulación molecular

Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer son un ejemplo claro de los cientos de fármacos que se han obtenido por casualidad (serendipity). Sin embargo, su modificación molecular, técnica de optimización de prototipos o moléculas líder, permite obtener fármacos con mejor actividad terapéutica, más

selectivos y menos tóxicos. Una de las ventajas es que existe una gran probabilidad de que una molécula obtenida por modificación de un prototipo activo, presente propiedades útiles puesto que ya se posee una base de datos, pero si no llegan a conseguirse análogos con mejor actividad, las correlaciones cualitativas y cuantitativas que pueden establecerse entre las modificaciones estructurales realizadas y los datos de la actividad biológica son de gran utilidad para avanzar en el conocimiento del grupo farmacóforo. En este aspecto el screening de una serie de moléculas ha sido de gran utilidad para determinar modificaciones moleculares a ciertos compuestos con características anticancerígenas. Ejemplo de ello es el N, N'-bis (2-cloroetil)-N-nitrosourea (BCNU **19**) y la mitoxantrona **20**, figura 6.<sup>18,19</sup>



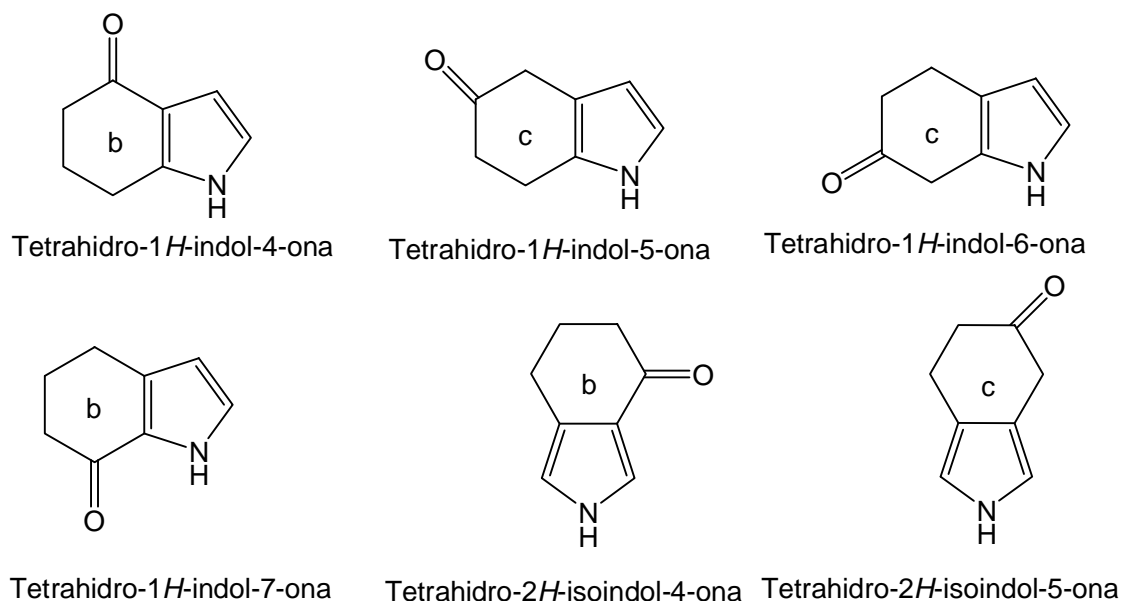
**Figura 6**

## **2.5 Sistemas heterocíclicos involucrados en la síntesis**

### **2.5.1 Tetrahidroindolonas**

Las indolonas están constituidas por un anillo de ciclohexanona fusionado a un anillo de pirrol en la cara *b* y *c*. En base a la posición del grupo carbonilo en el anillo de seis miembros y a la fusión de este último con el anillo de pirrol son posibles seis isómeros, como se muestra en la figura 7. Las indolonas, son

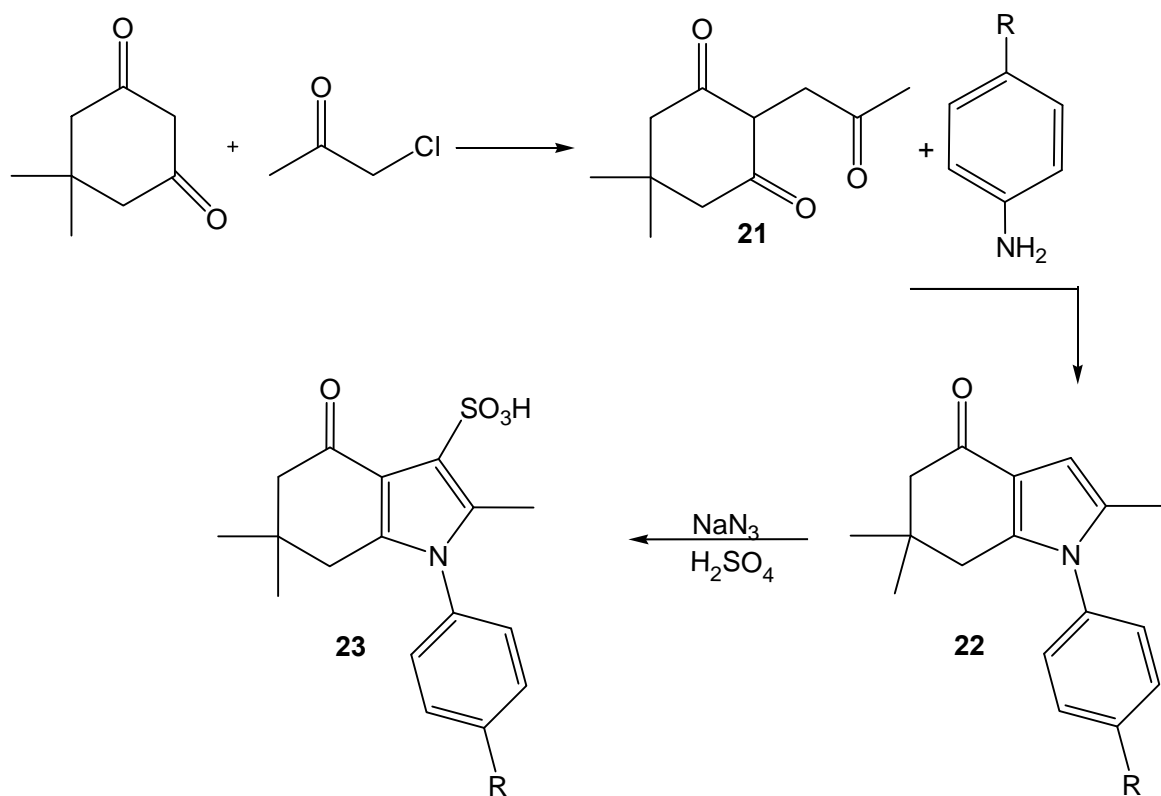
usadas como intermediarios importantes en la síntesis de pirroloazepinonas vía la expansión de Beckman y/o Schmidt.<sup>20</sup>



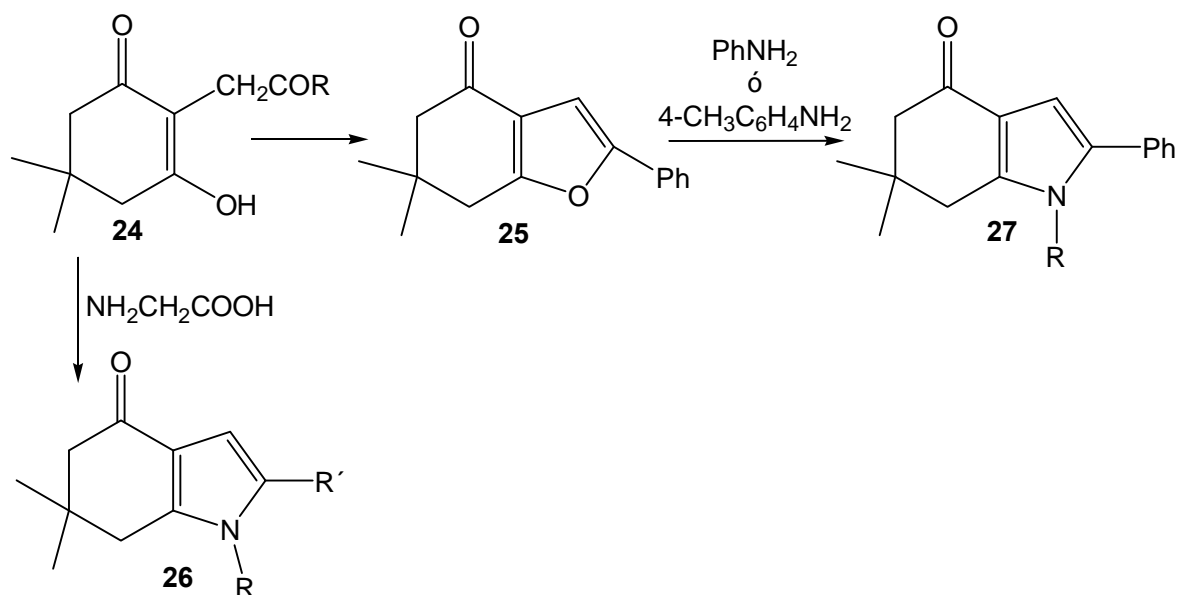
**Figura 7.** Estructuras de los isómeros de la indolona

Las rutas sintéticas descritas de estos derivados involucran la reacción de compuestos 1,4-dicarbonílicos con amoníaco o una amina primaria en presencia de un ácido, tales como  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , etc.<sup>21</sup>

Un ejemplo es la síntesis de varios ácidos 3-sulfónicos-tetrahidroindol-4-onas **23**, a partir de los derivados tricarbonílicos **21** y las anilinas correspondientes, vía las tetrahidroindol-4-onas **22**, reportada por Martínez y colaboradores en 1995, esquema 1.<sup>22</sup>



**Esquema 1.** Síntesis de los ácidos tetrahidroindol-3-sulfónicos **21**



**Esquema 2.** Síntesis de las 4, 5, 6,7-tetrahidroindol-4-onas **26** y **27**

Zav'yalov y colaboradores describieron la síntesis de derivados de la 4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona **26**, mediante la ciclización intramolecular de la 2-

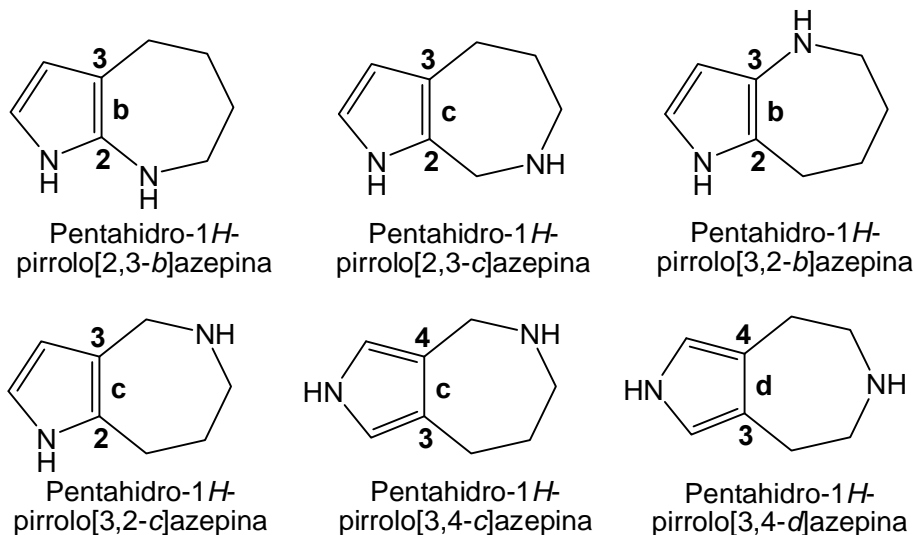


fenilacildimedona **24** con la glicina o vía el intermediario dimetil-4-oxo-2-feniltetrahydrofurano **25**, mediante la reacción con la anilina o la 4-toluidina, en ácido acético, para producir el compuesto **27**. Ver esquema 2.<sup>23</sup>

### 2.5.2 Pirrolazepinas

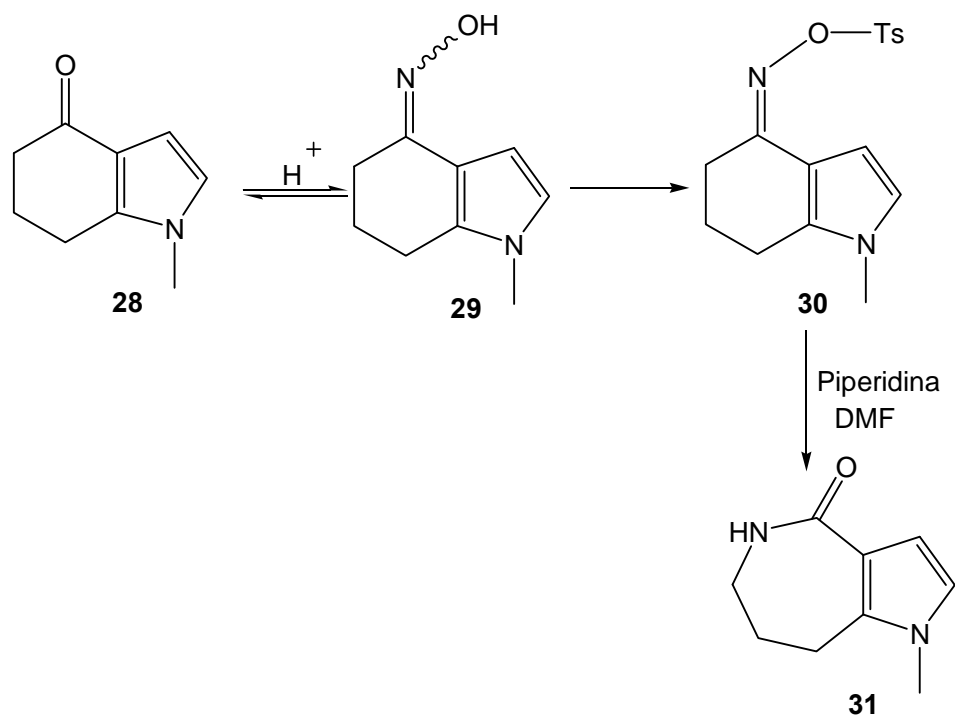
Las pirrolazepinas son compuestos heterocíclicos constituidos por un anillo de pirrol fusionado al núcleo de una azepina. Las pirroloazepinas constituyen la estructura base de varios compuestos de origen natural con actividad anticancerígena.<sup>25</sup> En base a la posición del átomo de nitrógeno en el anillo azepínico se tiene reportado la síntesis de los sistemas mostrados en la figura 8.<sup>24</sup>

A diferencia de los numerosos reportes para la síntesis de benzazepinas, pocas referencias se han publicado para la preparación de pirroloazepinas. La síntesis de pirroloazepinas están acompañadas por la reacción de la expansión de anillo tipo Beckman<sup>18</sup> o Schmidt<sup>19</sup> sobre las correspondientes indolonas, o mediante la ciclización intramolecular de los correspondientes pirrolaminoésteres.<sup>26</sup>



**Figura 8.** Estructuras de las pirrolazepinas

Así, en 1968 Stoll y Troxler describieron la preparación de la 1,4,5,6,7,8-hexahidropirrol[3,2-c]azepin-4-ona **31** a partir del 4-tosiloxiimino-4,5,6,7-tetrahidroindol **28** a través de la expansión de Beckman, esquema 3.<sup>17</sup>

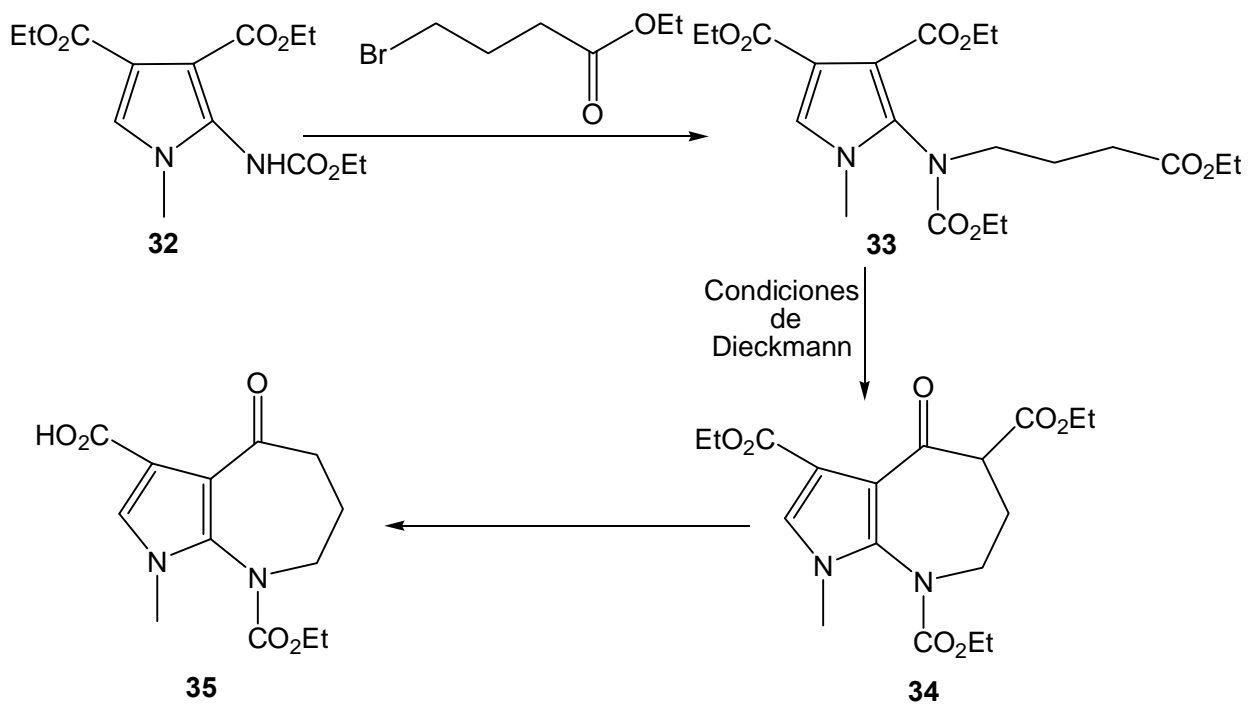


**Esquema 3.** Síntesis de la 1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-*c*]azepin-4-ona **31**

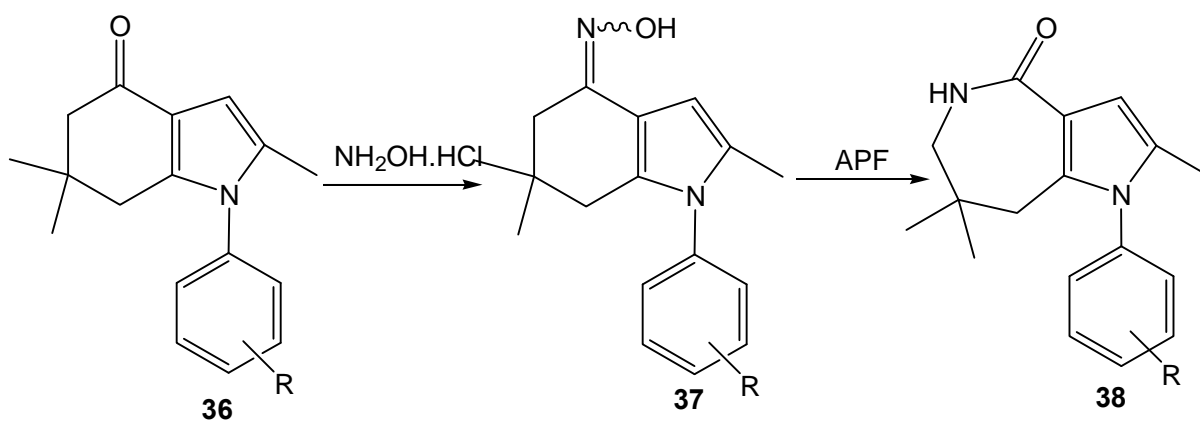
Por otra parte, en 1981 Vora y colaboradores reportaron la síntesis de varias pirrolo[2,3-*b*]azepin-4-onas **35** sustituidas a través de la ciclización intramolecular del intermediario **33** bajo las condiciones de Dieckmann, como se muestra en el esquema 4.<sup>26</sup>

Así mismo, en 1995 Martínez y colaboradores reportaron la síntesis de varias *N*-arilpirrolo[3,2-*c*]azepin-4-onas **38** mediante el reordenamiento de Beckman de las *N*-arilindolonas **36** correspondientes mostradas en el esquema 5.<sup>27</sup>

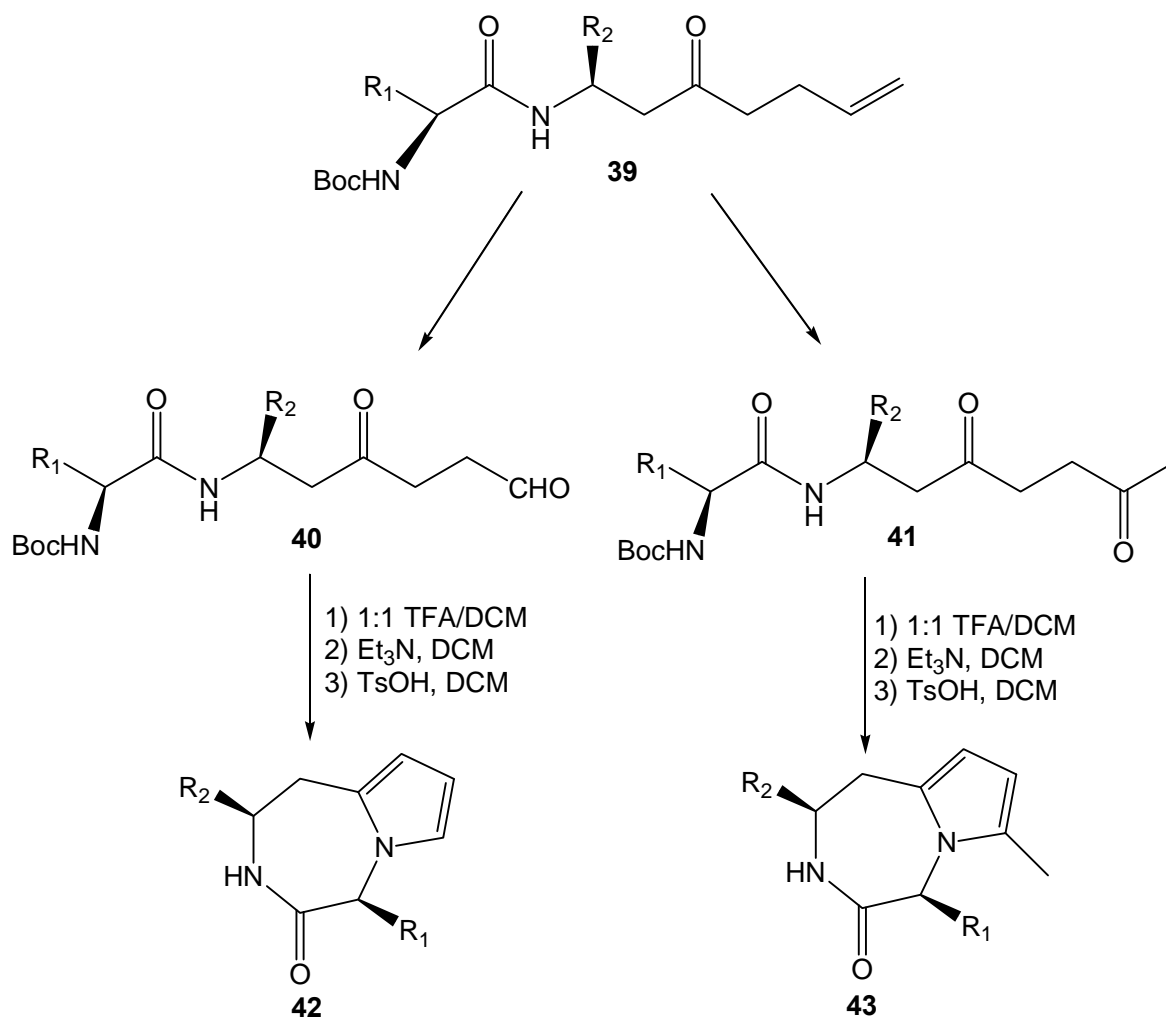
Recientemente, Iden y colaboradores describieron una síntesis novedosa de las pirrolo diazepinonas, **42** y **43**, a partir de los 4-ceto-aldehídos **40** y las 1,4-dicetonas **41** mediante una ciclización intramolecular. Esta ruta se caracteriza por la desprotección del átomo de nitrógeno y posterior condensación tipo Paal-Knorr, como se puede observar en el esquema 6.<sup>28</sup>



**Esquema 4.** Síntesis de la pirrolo[2,3-b]azepin-4-ona **35**.

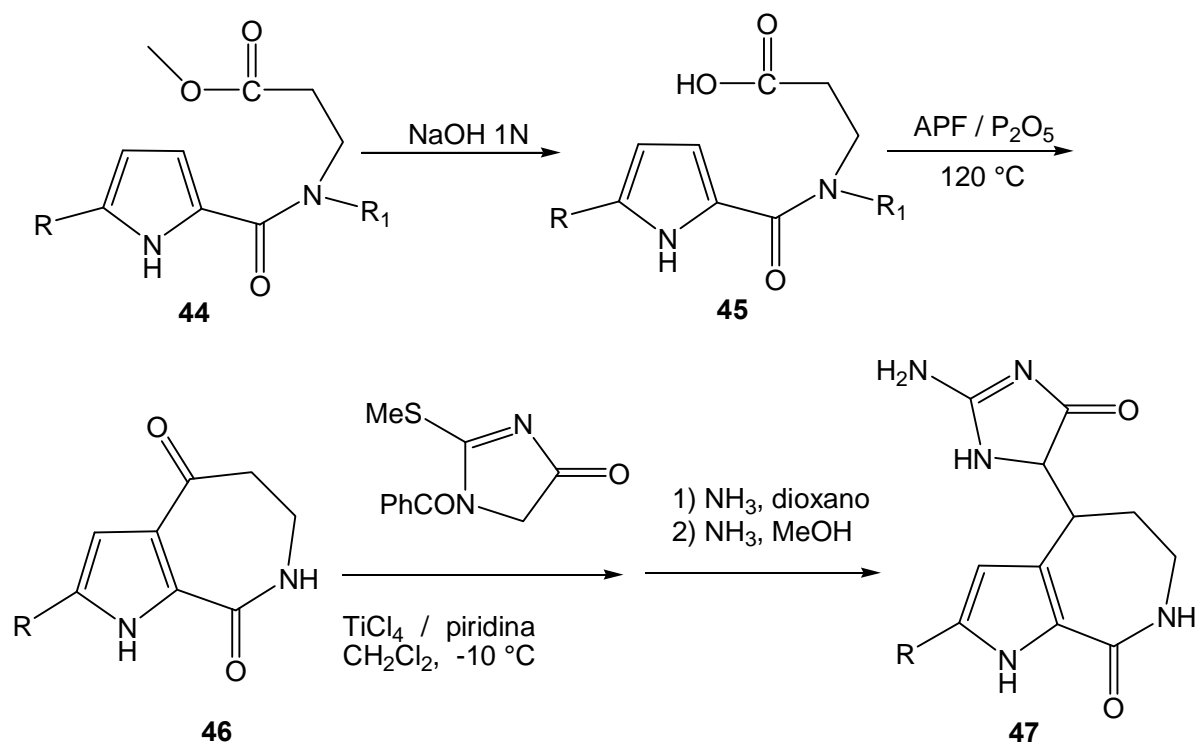


**Esquema 5.** Síntesis de las *N*-arilpirrolo[3,2-*c*]azepin-4-onas **38**



**Esquema 6.** Síntesis de las pirrolo-diazepinonas **42** y **43**

En el 2007, He y colaboradores describieron la síntesis de varios derivados de la himenialdisina (HD) **47**, a partir de ácidos pirrolo-2-carboxílicos 5-sustituidos **44** a través de la ciclización intramolecular, catalizada con ácido polifosfórico y pentóxido de fósforo, a 120°C.<sup>29</sup> En el esquema 7 se muestra la ruta de síntesis.



Esquema 7. Síntesis de la himenialdisina 47.

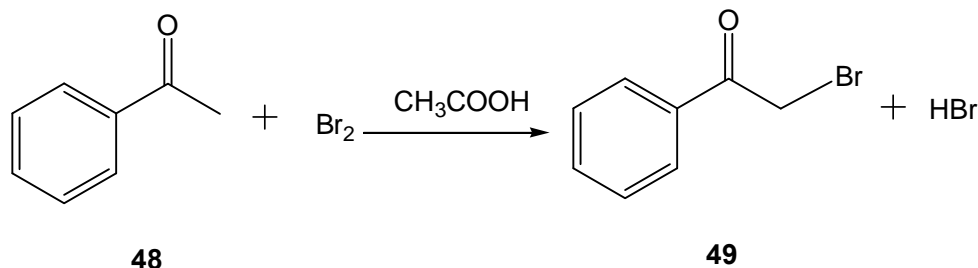
## 2.6 Métodos de síntesis

### 2.6.1 $\alpha$ -Halogenación de cetonas<sup>33, 34</sup>

La  $\alpha$ -halogenación de cetonas se origina sustituyendo uno de los hidrógenos alfa al carbonilo por un halógeno a través de la formación de intermediarios enólicos o iones enolatos. El grado de halogenación depende del tipo de catálisis que se emplee -ácida o básica-. En la catálisis básica, las cetonas actúan como ácidos débiles mientras que en la catálisis ácida primero se protona el átomo de oxígeno del compuesto carbonílico y posteriormente se elimina un protón del carbono  $\alpha$  al carbonilo.<sup>30</sup> En general el tipo de catálisis más utilizada es la ácida debido a que con medio básico la cetona halogenada que se genera, suele ser más ácida por el efecto inductivo atrayente de electrones del átomo de halógeno, lo que provoca que los productos monohalogenados se conviertan con rapidez en iones enolatos y sean halogenados de nuevo.

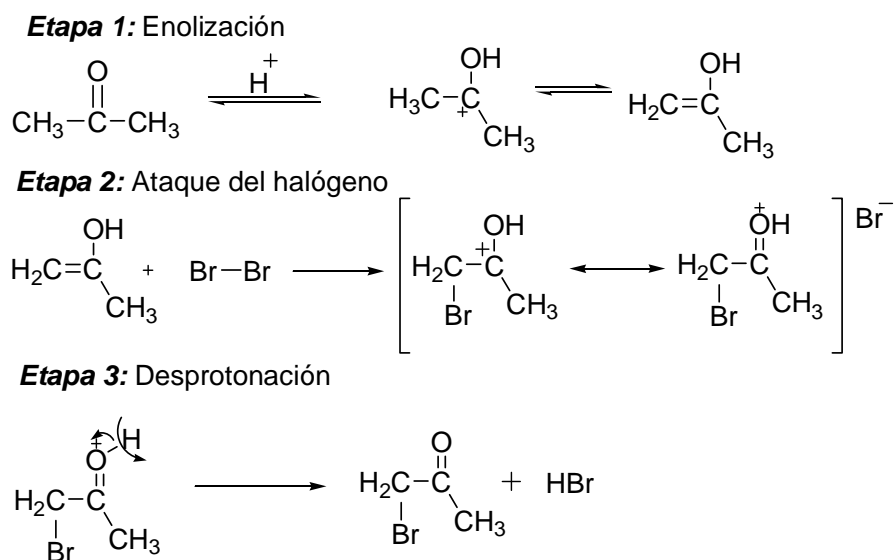
Uno de los procedimientos más efectivos en la  $\alpha$ -halogenación catalizada por un ácido, consiste en disolver la cetona en ácido acético, que sirve tanto como disolvente como catalizador. En la  $\alpha$ -halogenación catalizada por un ácido se

puede sustituir selectivamente uno o más hidrógenos si se utilizan las cantidades apropiadas de halógeno. Un ejemplo es la conversión de la acetofenona **48** en la  $\alpha$ -bromoacetofenona **49**, con el tratamiento con  $\text{Br}_2$  en ácido acético, esquema 8.



**Esquema 8.** Síntesis de la  $\alpha$ -bromoacetofenona **49**

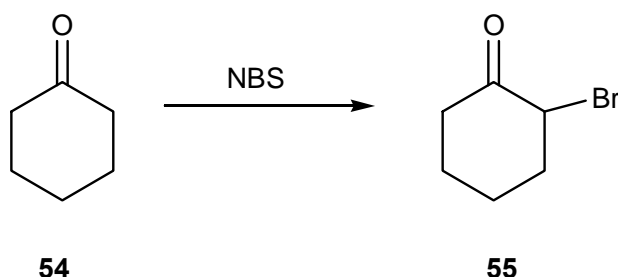
El mecanismo de la  $\alpha$ -halogenación catalizada por ácido -esquema 9-<sup>25</sup> involucra el ataque de la forma enólica del carbonílico a la molécula electrofílica del halógeno. La pérdida de un protón da lugar a la  $\alpha$ -halocetona y al haluro de hidrógeno.<sup>31</sup>



**Esquema 9.** Mecanismo de la  $\alpha$ -halogenación de cetonas por catálisis ácida.

Las cetonas, conteniendo un hidrógeno enolizable, también pueden ser bromadas en la posición alfa con *N*-bromosuccinimida (NBS). La reacción procede vía la adición de bromo molecular a la forma enólica del derivado carbonílico, y la posterior eliminación de HBr genera la  $\alpha$ -bromocetona. Un

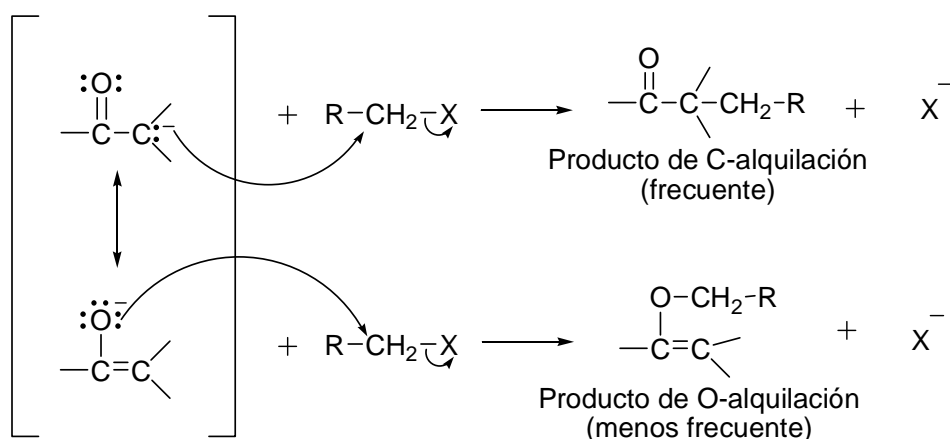
ejemplo es la bromación con NBS de la ciclohexanona **54** para dar lugar a la 2-bromociclohexanona **55**, esquema 10.<sup>32</sup>



**Esquema 10.** Síntesis de la 2-bromociclohexanona **55**

### 2.6.2 C-Alquilación

Una de las reacciones más importantes de los iones enolato es su alquilación por tratamiento con un halogenuro de alquilo. La reacción de alquilación es muy útil para propósitos sintéticos, debido a que permite la formación de un nuevo enlace carbono-carbono para la formación de moléculas de mayor tamaño. La alquilación ocurre cuando el ion enolato, nucleófilo, reacciona con el halogenuro de alquilo, electrófilo, y desplaza al grupo saliente.<sup>33</sup> Sin embargo, como el enolato tiene dos centros nucleofílicos (el oxígeno y el carbono  $\alpha$ ), puede reaccionar a través de cualquiera de ellos, la reacción generalmente tiene lugar sobre el átomo de carbono  $\alpha$  (C-alquilación), formando un nuevo enlace C-C y sobre el átomo de oxígeno (O-alquilación), esquema 11.<sup>31, 33</sup>



**Esquema 11.** Mecanismo de la C-alquilación y O-alquilación de cetonas

Como se observa en la reacción de alquilación, existe la posibilidad de generarse una O-alquilación, debido a la formación del isómero del ion enolato, pero la reacción en el carbono es la que se presenta más a menudo debido a que la energía de enlace del C=O + C-C es mayor que la de los enlaces C-O + C=C.

Las reacciones de alquilación están sujetas a las mismas restricciones que afectan a las reacciones de S<sub>N</sub>2. Por tanto, el grupo saliente -X en el agente alquilante puede ser cloruro, bromuro, yoduro o tosilato. El grupo alquilo R, debe de ser primario o metilo, y de preferencia alílico o bencílico. Los halogenuros secundarios se alquilan con bajos rendimientos, y los halogenuros terciarios no se alquilan. Los halogenuros vinílicos y arílicos tampoco son reactivos.

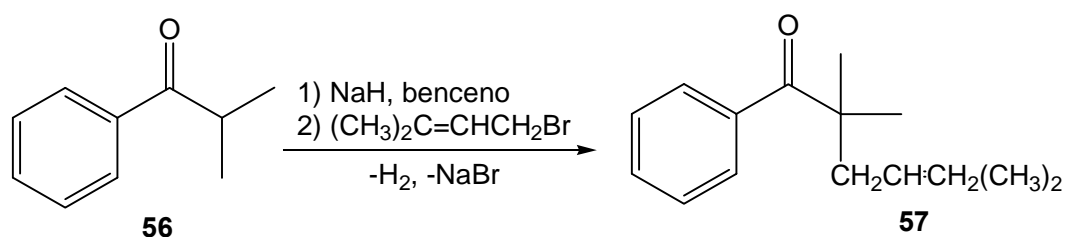
Los disolventes comúnmente utilizados debido a su moderada polaridad son el tetrahidrofurano (THF), el éter di-etílico y el 1,2-dimetoxietano (DME), estos favorecen la C-alquilación solvatando ligeramente los cationes y facilita la purificación de los productos.<sup>36, 37</sup>

Otros factores que favorecen la C-alquilación son:<sup>35,36</sup>

- El uso de bases relativamente débiles y que posean un catión que tenga tendencia a disociarse fácilmente del anión. Entre los iones comúnmente utilizados el orden de reactividad es Mg<sup>2+</sup> < Li<sup>+</sup> < Na<sup>+</sup> < K<sup>+</sup>. El magnesio y litio son más pequeños y se pueden asociar más fuerte con el átomo de oxígeno del ion enolato formando un enlace relativamente covalente y favoreciendo la C-alquilación.
- Los agentes alquilantes con carbono halogenado secundario son menos impedidas estéricamente por lo que facilita que el carbanión situado entre los carbonilos, ataque con mayor facilidad enseguida se forme.
- Grupos salientes como yodo o bromo.

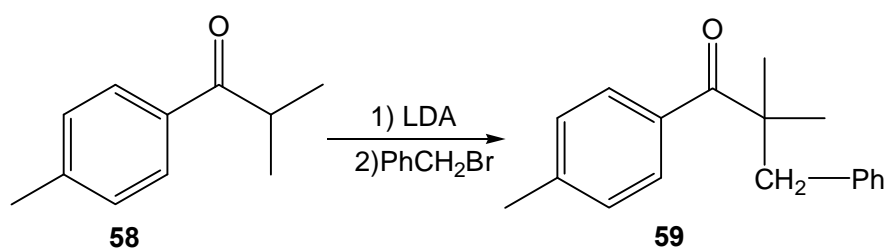
Un ejemplo lo constituye la alquilación de la 1-fenil-2-metilpropanona **56** con el 1-bromo-4-metil-2-buteno en presencia de NaH, para generar la cetona substituida **57**, esquema 12.<sup>31</sup>





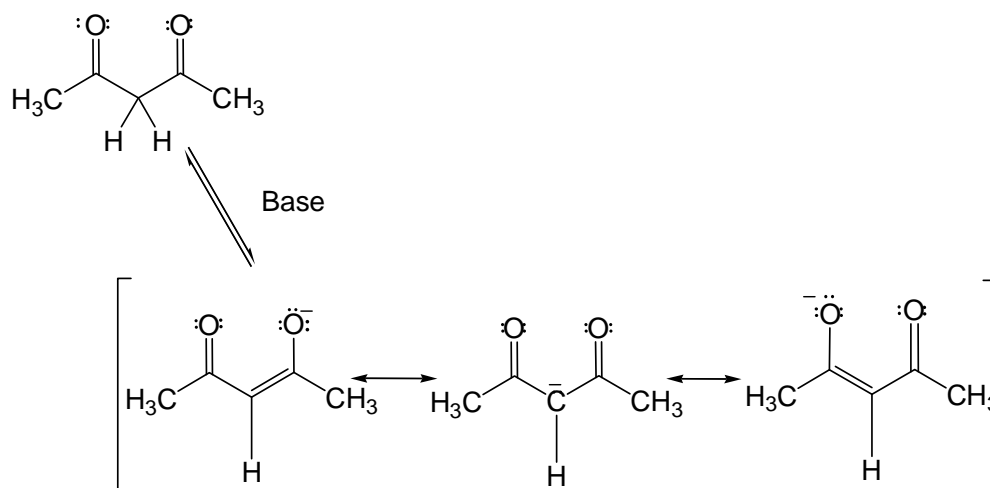
**Esquema 12.** C-alkilación de la fenil-2-metilpropanona **56** con NaH

El diisopropilamiduro de litio (LDA) también puede ser usado en la formación de enolatos, como se muestra en la reacción de C-alkilación del derivado de la propanona **58** para obtener el compuesto **59**, esquema 13.<sup>31</sup>



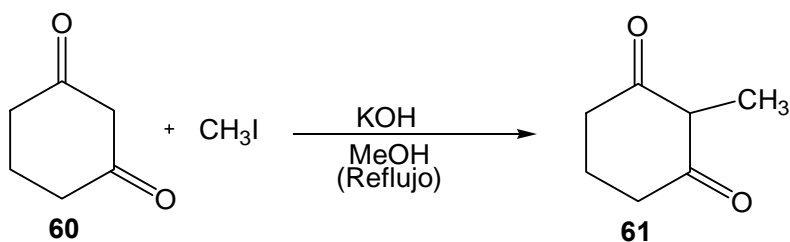
**Esquema 13.** C-alkilación del derivado de la fenil-2-metilpropanona **58** con LDA

Si bien el grupo carbonilo en una cetona origina que esta se comporte como un ácido prótico débil en presencia de una base, debido a la estabilización de las formas resonantes del ion enolato, cuando se tienen compuestos 1,3-dicarbonílicos, la acidez de los hidrógenos alfa aumenta. La causa del aumento en la acidez de estos compuestos se debe a la alta estabilización de los iones enolatos por la deslocalización por resonancia de la carga de los grupos carbonilos adyacentes, por ello estos compuestos son capaces de reaccionar con compuestos halogenados formando un enlace carbono-carbono.<sup>38, 39</sup>



**Esquema 14.** Formas resonantes del ion enolato en medio básico

Para el caso de compuestos  $\beta$ - carbonílicos, como el representado en el esquema 15, se pueden utilizar el hidróxido de sodio en agua, en solución acuosa de etanol, metanol o en acetona.<sup>39</sup>



**Esquema 15.** C-alkilación de ciclohexano-1,3-diona **60**

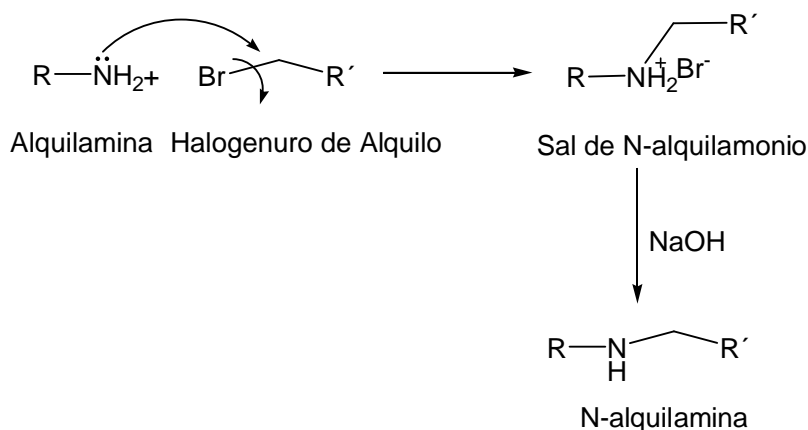
Se han reportado métodos de síntesis en donde el carbonato de sodio o de potasio, en ambos casos anhidros, son suficientemente fuertes para formar el ion enolato y llevar a cabo la C-alkilación.<sup>40</sup>

### 2.5.3 N-A lquilación

El grupo amino en alquilaminas es un excelente nucleófilo en reacciones  $S_N2$ . El método más simple para la síntesis de una amina secundaria es la alquilación con un halogenuro de alquilo.<sup>33</sup>

La desventaja surge después de que ocurre la primera alquilación. Puesto que las aminas primarias, secundarias y aún terciarias tienen reactividad similar, los

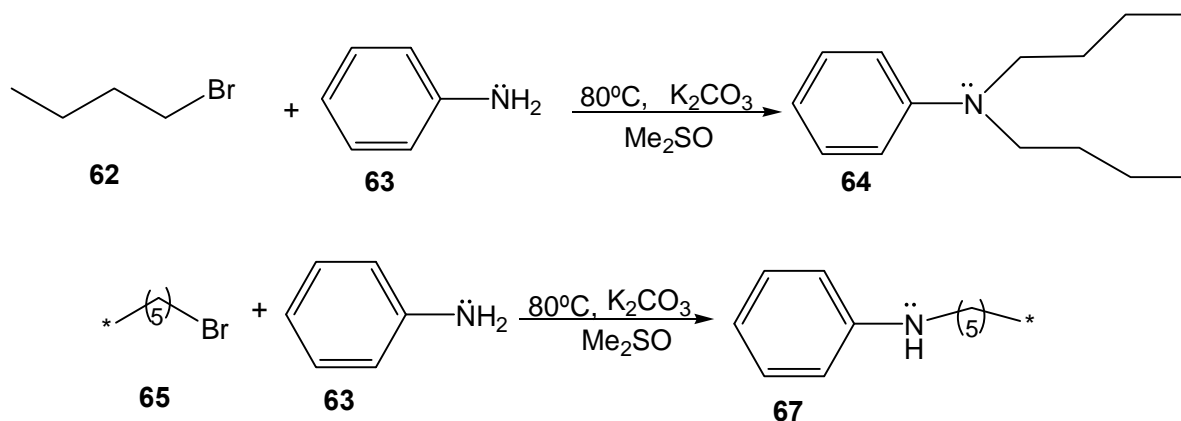
productos mono-alquilados que se forman inicialmente quedan como la sal de la alquilamina y experimentan una reacción posterior para formar una mezcla de productos, por ello es necesario tener las condiciones de reacción adecuadas dependiendo del tipo de amina que se requiera. El control de la temperatura, tiempo, disolvente y cantidades de reactivos son importantes para determinar el grado de alquilación.<sup>31</sup>



**Esquema 16.** Mecanismo de N-alquilación de aminas

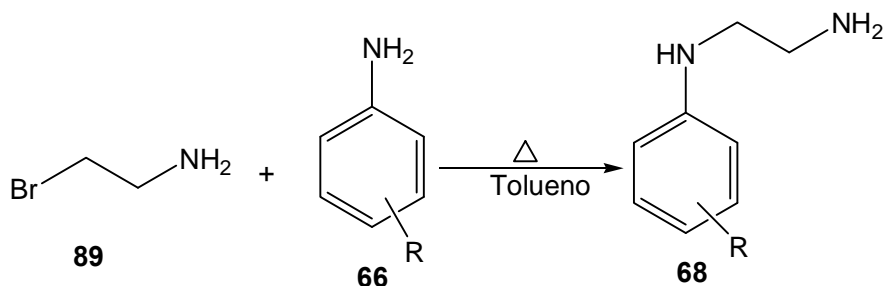
Los métodos tradicionales para la N-alquilación, que se llevan a cabo generalmente se realizan con metales o una combinación de catalizador-metal, óxidos metálicos, zeolitas y catálisis por transferencia de fases.<sup>41, 42</sup>

Srivastava Sanjay y colegas reportan la alquilación de aminas con halogenuros de alquilo en dimetilsulfóxido ( $\text{Me}_2\text{SO}$ ) y en presencia de bicarbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), ofreciendo la oportunidad de obtener N, N-dialquilaminas **64** o N-alquilaminas **67**.



**Esquema 17.** N-alquilación de anilina

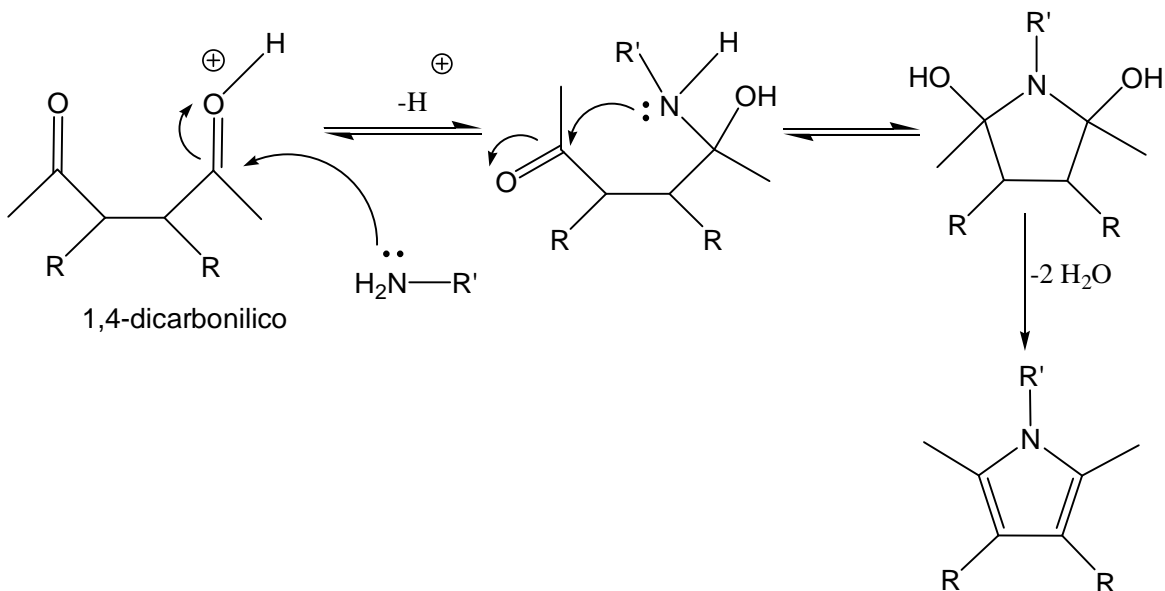
Reacciones de alquilación de derivados de la anilina **66** con bromuro de etilamina **89** en tolueno a reflujo, han sido reportadas para la síntesis de derivados de la *N*-feniletildiamina **68**, con importante actividad biológica.<sup>44</sup>



**Esquema 18.** *N*-alquilación de derivados de anilina **67**

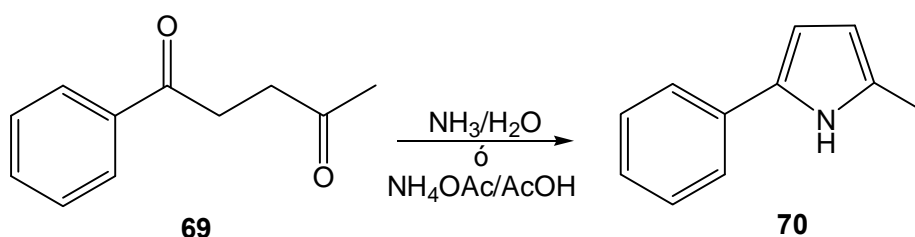
#### 2.6.4 Reacción de Paal-Knorr

La reacción de Paal-Knorr es comúnmente usada para la formación del anillo de pirrol a partir del compuesto 1,4-dicarbonílico reaccionando con amoníaco o una amina primaria. La reacción del nitrógeno nucleofílico con los grupos carbonilos es seguida por la deshidratación, la cual ocurre rápidamente debido a que el producto es aromático, esquema 19.<sup>45</sup>



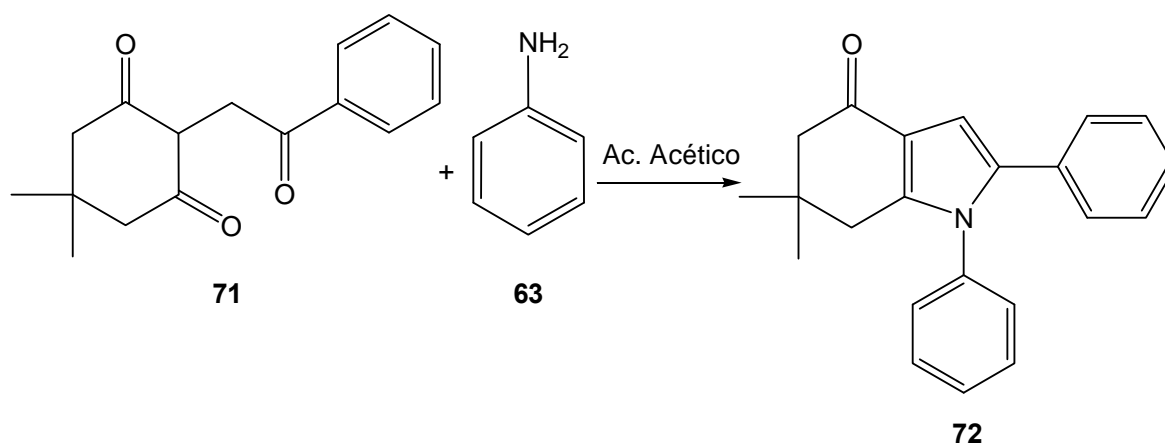
**Esquema 19.** Mecanismo de reacción de compuestos 1,4-dicarbonílicos

La estructura de la amina puede variar ampliamente, puesto que pueden ser usados amoniaco, aminas primarias alifáticas, aminas aromáticas ricas y pobres en electrones, y aminas heterocíclicas (amino piridinas, aminotioazoles, etc.). El amoniaco puede ser introducido como una solución acuosa concentrada o como acetato de amonio en DMF a alta temperatura. Además de los ácidos próticos, que catalizan esta reacción, también pueden ser usados ciertos ácidos de Lewis, tales como el  $Ti(OiPr)_4$ , o el  $Zr(PO_4)_2$ . Un ejemplo es la transformación del compuesto 1-fenil-1,4-pentanodiona **69** al pirrol 2,5-disustituido **70** mostrado en el esquema 20.<sup>46</sup>



**Esquema 20.** Síntesis de 2-metil-5-fenil-1H-pirrol **70**

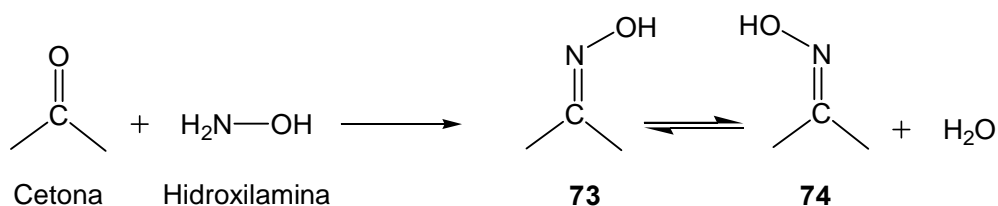
Terentiev y colaboradores reportaron la síntesis de derivados 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindoles **72** a través de una reacción de Paal-Knorr a partir del compuesto tricarbonílico **71** con aminas aromáticas **63** en ácido acético, esquema 21.<sup>47</sup>



**Esquema 21.** Síntesis del 1,2-difenil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona **72**

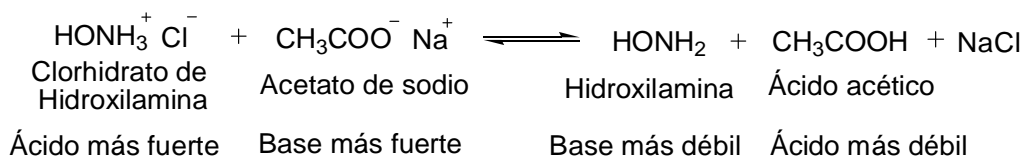
### 2.6.5 Síntesis de oximas

Las oximas son el resultado de la adición de hidroxilamina a derivados de cetonas y aldehídos. Las oximas se caracterizan por tener un átomo de carbono unido a uno de nitrógeno con un doble enlace. En casos particulares el segundo sustituyente en el nitrógeno es un grupo hidroxilo (C=N-OH), pero también están incluidos los compuestos O-sustituídos.<sup>48</sup> Debido a la relativa rigidez del doble enlace carbono-nitrógeno y la no linealidad de las estructuras que los contienen, las oximas son capaces de existir en dos formas estereoisoméricas llamadas *syn* **73** y *anti* **74**.<sup>49</sup>



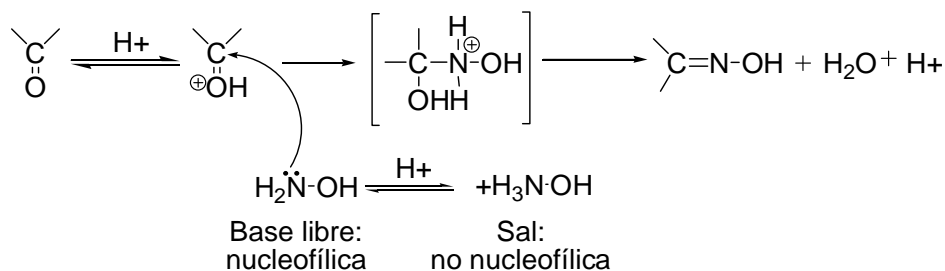
**Esquema 22.** Formación de las oximas con hidroxilamina

Cuando se emplean reactivos ácidos (NH<sub>2</sub>OH.HCl, NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.HCl, etc.), estos se liberan de sus sales mediante la adición de una base, por lo general acetato de sodio, en presencia del compuesto carbonílico, esquema 23.<sup>50</sup>



**Esquema 23.** Formación de la hidroxilamina

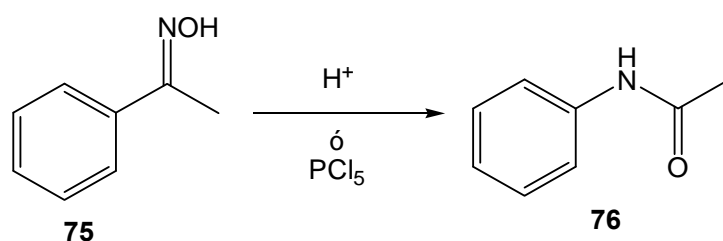
Esta reacción es catalizada por ácidos, sin embargo, el pH óptimo es de 4, ya que a pH=7 la deshidratación de la carbinolamina es el paso limitante de la reacción, mientras que a pH menor de 4 la formación de dicho intermediario es el paso limitante, debido a la protonación casi total del grupo nitro. La liberación *in situ*, de hidroxilamina es un método clásico para la formación de oximas a partir de derivados de cetonas y aldehídos, como se muestra en el esquema 24.<sup>50</sup>



**Esquema 24.** Mecanismo de la síntesis de oximas

### 2.6.6 Reordenamiento de Beckman

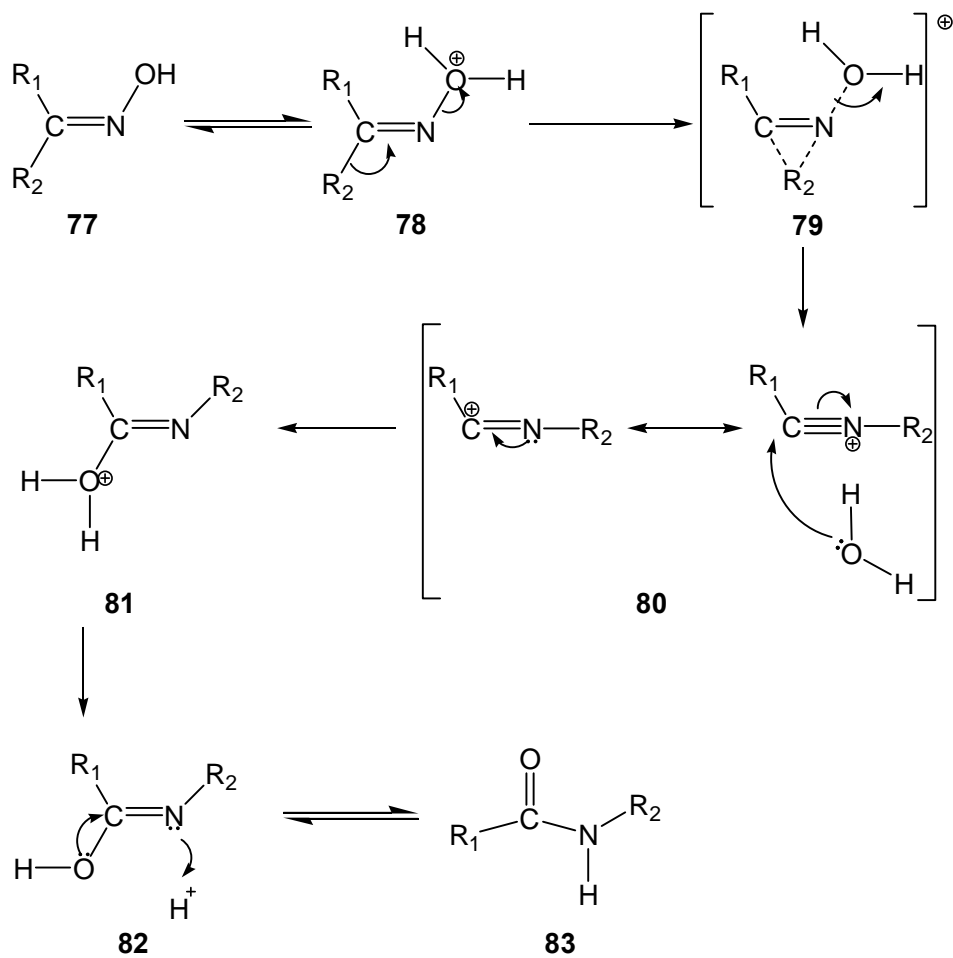
Los reordenamientos son reacciones que involucran un cambio en la secuencia de enlaces en una molécula. El reordenamiento de oximas a amidas involucrando el grupo azometino, fue reportado por Beckmann en 1886 y es uno de los reordenamientos más conocidos e investigados. Un ejemplo típico es el rearrreglo de la oxima de la acetofenona **75** a la acetoanilida **76** en presencia de pentacloruro de fósforo, esquema 25.<sup>32</sup>



**Esquema 25. Síntesis de la acetoanilida 76**

Esta reacción generalmente involucra el tratamiento de oximas de cetonas cíclicas con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, PCl<sub>5</sub> o ácido polifosfórico convirtiendo el grupo hidroxilo de la oxima en un buen grupo saliente, seguido por el reordenamiento y la tautomerización, provocando la expansión del anillo. El P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> es también el catalizador más comúnmente utilizado en este tipo de rearrreglo, sin embargo el ácido sulfúrico concentrado, APF, ácido fórmico, cloruro de tionilo, sílica-gel, etc., se han usado con éxito.

La fuerza motriz de éste tipo de reordenamiento es el desplazamiento 1,2-alkil ó aril del carbocatión formado más estable.<sup>32</sup> El resultado estereoquímico de este reordenamiento es predecible: el sustituyente *anti* al hidroxilo sobre el nitrógeno es el que migra. Si la oxima se isomeriza bajo las condiciones de reacción, se obtiene una mezcla de las dos posibles amidas sin embargo, se reporta que en la mayoría de los casos la oxima se isomeriza bajo las condiciones de reacción, antes de que ocurra la migración y el uso del ácido polifosfórico permite la isomerización a *anti* antes que ocurra el reordenamiento, esquema 26.<sup>51</sup>



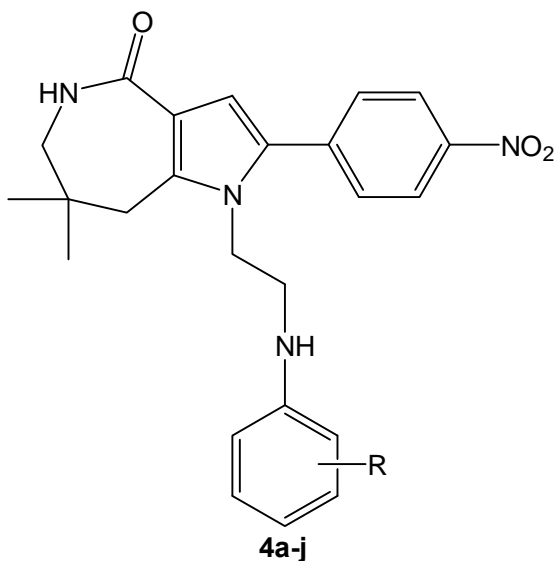
**Esquema 26.** Mecanismo del reordenamiento de Beckman



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

- Ø Sintetizar los derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona **4a** y evaluar su actividad citotóxica.



R= -H; -Cl; -F; -I; -Br; -CH<sub>3</sub>; -OCH<sub>3</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -OH

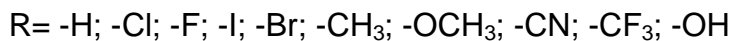
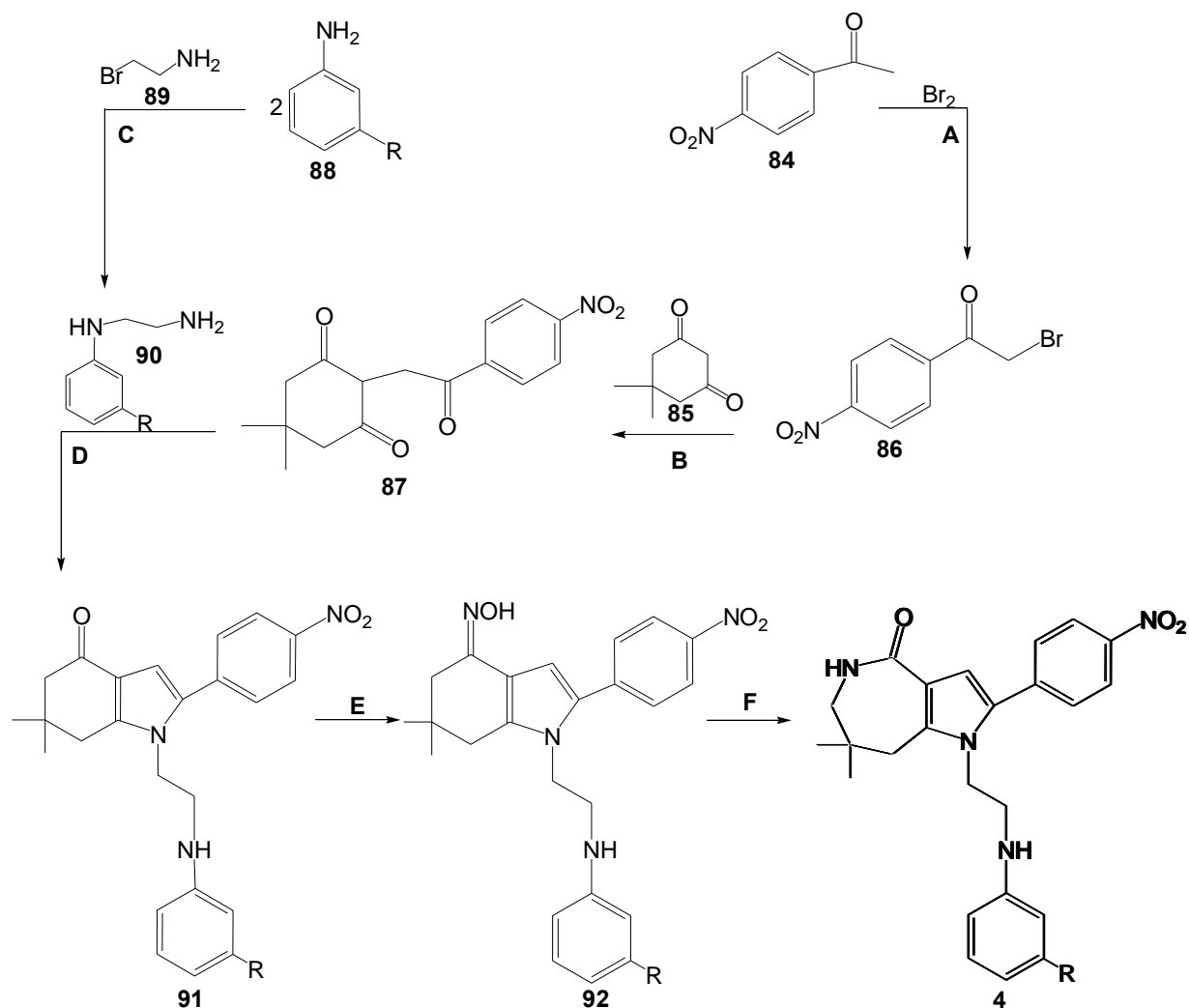
#### 3.2 Objetivos particulares

- Ø Síntesis de los compuestos **4a-j**, siguiendo la estrategia sintética mostrada en el esquema 27.
- Ø Caracterización de intermediarios y productos finales a través de los métodos espectroscópicos convencionales de RMN-<sup>1</sup>H, IR y Espectrometría de Masas.
- Ø Determinación de la actividad citotóxica *in vitro* de los compuestos **4a-j** en las siguientes líneas celulares: U-251 (SNC), PC-3 (Próstata), K-562 (Leucemia), HCT-15 (Colon) y MCF-7 (Mama).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Síntesis química

La síntesis de derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]azepin-4-ona se llevó a cabo de acuerdo a la siguiente secuencia de reacciones.



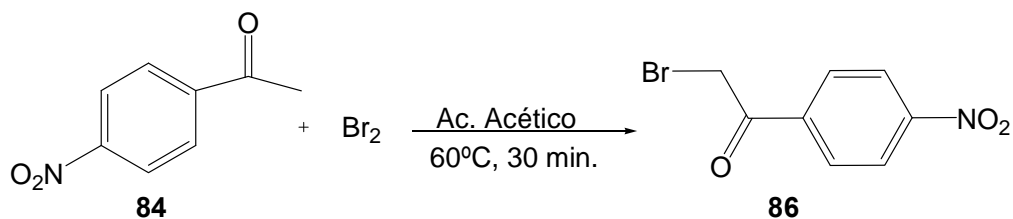
(A) ácido acético, 60°C, 30 min; (B) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, t.a., 12 h; (C) tolueno, reflujo, 4 h; (D) ácido acético, 60°C, 5 h; (E) NH<sub>2</sub>OH.HCl, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na, EtOH, reflujo, 2-5 h; (F) APF, 110 °C, 2 h.

**Esquema 27. Síntesis de pirrolazepinonas 4**

[Escribir texto]4

#### 4.1.1 Síntesis de la 2-bromo-4-nitroacetofenona

La primera reacción que se llevo a cabo fue la bromación de la 4-nitroacetofenona **84** para formar la 2-bromo-4-nitroacetofenona **86**, la cual es necesaria para la formación del derivado 1,4-dicarbonílico **87**.



En este caso la reacción se llevo a cabo usando ácido acético como solvente pero también como catalizador, debido a que proporciona nucleofilicidad al compuesto facilitando el ataque de la nitro-acetofenona **84**, sobre la molécula de bromo que posee una carga parcialmente positiva.

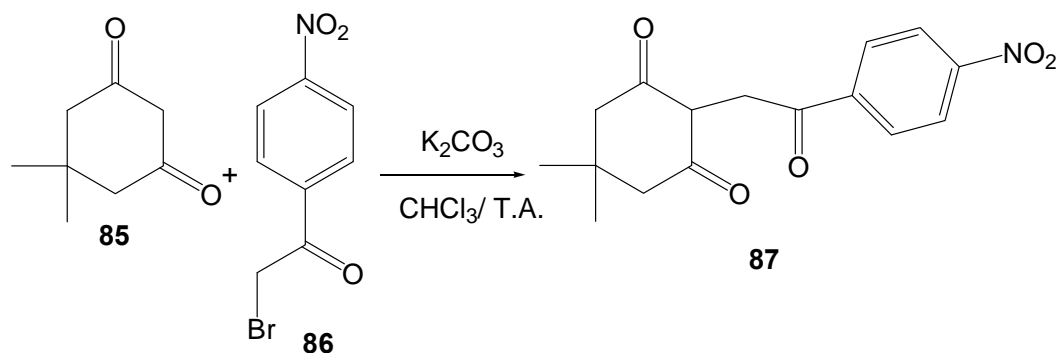
La reacción tiene una duración aproximada de 30 minutos y se aprecia visualmente el término por el cambio de coloración de rojo a amarillo. Es necesario retirar rápidamente el matraz del calor cuando se observe el final de la reacción debido a que se pueden obtener compuestos di-bromados.

Se obtuvo la 2-bromo-4-nitroacetofenona **86** con un 60.6% de rendimiento. La 2-bromo-4-nitroacetofenona **84** es un sólido amarillo con punto de fusión de 100-102°C. Los datos espectroscópicos de IR, RMN-<sup>1</sup>H y espectrometría de masas concuerdan con los datos reportados.<sup>3</sup>

#### 4.1.2 Síntesis de la 2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo-etil]-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona

Como segundo paso se sintetizó la 2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo-etil]-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona **87**, mediante la C-alquilación de la dimedona **85** con la 2-bromo-nitroacetofenona **86**, utilizando carbonato de potasio como base y cloroformo como disolvente. En este caso se observa la formación de subproductos, pero estos se quedan en la fase orgánica después de realizar las extracciones, lo que permite obtener el producto puro.

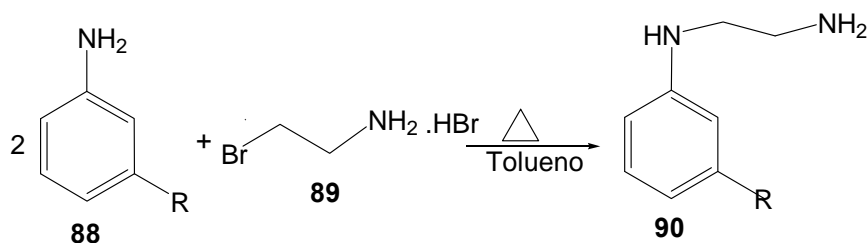
[Escribir texto]



De acuerdo al mecanismo mostrado en el esquema 11, se puede mencionar que en este caso, el orden de adición de los reactivos influye en el rendimiento de la reacción, por lo cual se mezcló inicialmente la dimedona con carbonato de potasio en cloroformo durante 30 minutos, para permitir una completa abstracción del protón  $\alpha$ -carbonílico, y posteriormente se adicionó el compuesto bromado **86** correspondiente. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo por cromatografía en placa fina. El rendimiento obtenido fue de 86% su punto de fusión y datos espectroscópicos de IR, RMN de  $^1H$  y Masas, concuerdan con los reportados en la literatura.<sup>3</sup>

#### 4.1.3 Síntesis de derivados de la *N*-feniletildiamina

La serie de *N*-alquilaminas **90a-j**, se sintetizaron al hacer reaccionar la bromohidrato 2-bromoetilamina **89** con los derivados de anilina **88**.



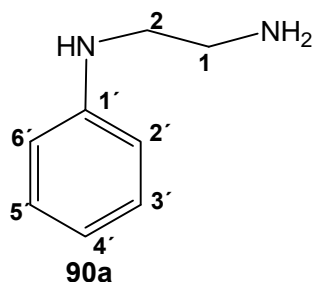
Al seguir la reacción por cromatografía de capa fina se observan subproductos que se eliminan, algunos con la neutralización y extracción de la solución con KOH al 5% y otros, por la cromatografía en columna. Los productos **90a-j** son líquidos viscosos de color café, con rendimientos entre 60-90%.

[Escribir texto]

El bajo rendimiento del *N*-(3-hidroxifenil)etilendiamina **90j** fue por su alta polaridad, por lo cual, durante la neutralización se pierde un porcentaje alto de éste en la fase acuosa.

Los compuestos **90a-i**, fueron identificados por espectroscopia IR, RMN de  $^1\text{H}$  y Masas.

Para efectos ilustrativos se discuten los datos espectroscópicos del compuesto **90a** (R=H).



Rendimiento del 83%. La *N*-feniletildiamina **90a**, muestra en IR una banda en  $3070\text{ cm}^{-1}$  debido a la vibración C-H del anillo aromático. En  $1340$  y  $1280\text{ cm}^{-1}$  se observan señales debido al estiramiento en el enlace C-N en el anillo aromático.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observa en  $7.17\text{ ppm}$  una señal que integra para 2H correspondientes a los protones de C3' y C5'. Debido los hidrógenos vecinos en C2' y C6' además del protón de C4' se observa una señal múltiple. En  $6.67\text{ ppm}$  aparece un doblete que integra para 1H el cual corresponde al protón de C4'. En este caso este protón debería de desdoblarse en un triplete debido a los protones vecinos de C3' y C5' sin embargo, se observa un traslape con la señal de los protones de C2' y C6' en  $6.66\text{ ppm}$ . A campos altos en  $4.0\text{ ppm}$  se observa la señal que integra para 1H el cual se atribuye al protón del grupo amino unido al anillo aromático. En  $3.4\text{ ppm}$  se observa otra más para 2H, de la amina unida a C1. Ambas señales desaparecen con agua deuterada.

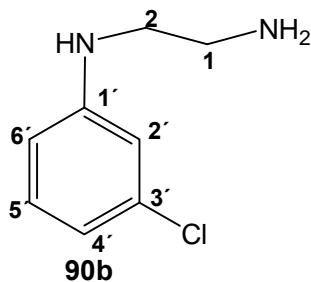
Por último se observan dos singuletes en  $1.82$  y  $2.04\text{ ppm}$  que integran para 2H cada uno, atribuidas a los protones de N-(C1 y C2).

El espectro de masas del compuesto *N*-feniletildiamina **90a** presenta un ión molecular a  $m/z$  136 que concuerda con el peso molecular.

Los datos espectroscópicos para los compuestos **90b-i**, son los siguientes:

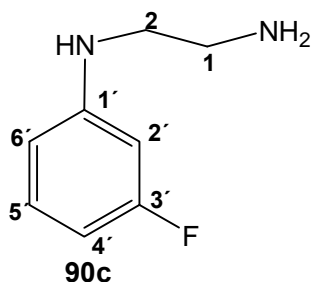
*N*-(3-clorofenil)etilendiamina

[Escribir texto]



Líquido viscoso café. Rendimiento 74%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.06 (t, 1H, C5'), 6.40 (d, 1H, C4'), 6.36 (s, 1H, C2'), 6.29 (d, 1H, C6'), 4.28 (s, 1H, NH-Ar), 3.13 y 2.93 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.79 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE, m/z (%): 170 ( $\text{M}^+$ , 90).

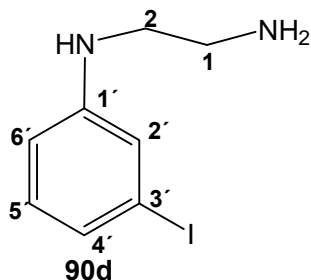
#### N-(3-fluorfenil)etilendiamina



Líquido viscoso café. Rendimiento 86%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.08 (m, 1H, C5'), 6.29-6.40 (m, 3H, C2', C4' y C6'), 4.25 (s, 1H, NH-Ar), 3.16 y 2.90 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.0 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE, m/z (%): 154 ( $\text{M}^+$ , 90).

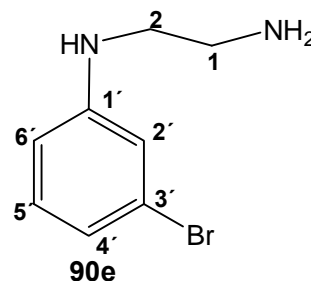
#### N-(3-iodofenil)etilendiamina

#### N-(3-iodofenil)etilendiamina



Líquido viscoso café. Rendimiento 65%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.0(d, 1H, C4'), 6.86-6.16 (m, 3H, C2', C4' y C6'), 4.13 (s, 1H, NHAr), 3.68 y 2.26 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.03 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE, m/z (%): 262 ( $\text{M}^+$ , 95).

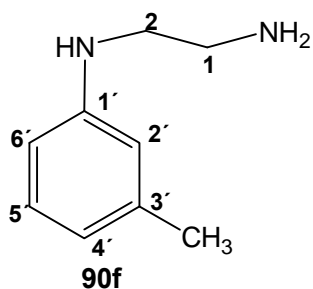
#### N-(3-bromofenil)etilendiamina



Líquido viscoso café. Rendimiento 83%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.06 (m, 1H, C5'), 6.70-6.26 (m, 3H, C2', C4' y C6'), 4.10 (s, 1H, NHAr), 3.50 y 2.21 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.03 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE, m/z (%): 215 ( $\text{M}^+$ , 90).

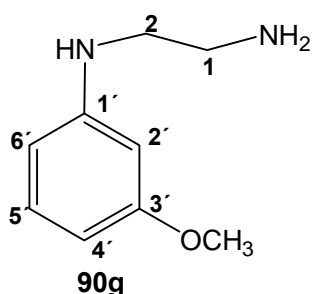
[Escribir texto]

### *N*-(3-metilfenil)etilendiamina



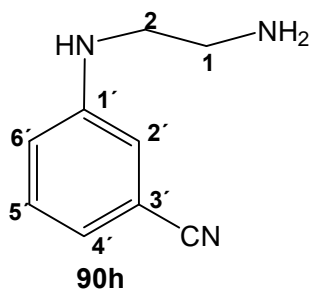
Líquido viscoso café. Rendimiento 82%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 6.92 (t, 1H,  $\text{C5}'$ ), 6.40 (m, 1H,  $\text{C4}'$  y  $-\text{CH}_3$ ), 6.20 (m, 2H,  $\text{C2}'$  y  $\text{C6}'$ ), 4.0 (t, 1H,  $\text{NHAr}$ ), 3.68 y 2.26 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.40 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (m, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE,  $m/z$  (%): 150 ( $\text{M}^+$ , 30).

### *N*-(3-metoxifenil)etilendiamina



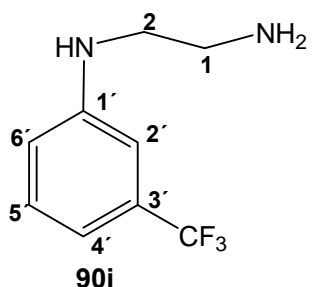
Líquido viscoso café. Rendimiento 74%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.04 (t, 1H,  $\text{C5}'$ ), 6.17-6.26 (m, 3H,  $\text{C2}'$ ,  $\text{C4}'$  y  $\text{C6}'$ ), 4.68 (s, 1H,  $\text{NHAr}$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.22 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.0 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE,  $m/z$  (%): 166 ( $\text{M}^+$ , 28).

### *N*-(3-cianofenil)etilendiamina



Líquido viscoso café. Rendimiento 86%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.28 (m, 1H,  $\text{C5}'$ ), 6.93 (d, 1H,  $\text{C4}'$ ), 6.84 (m, 2H,  $\text{C2}'$  y  $\text{C6}'$ ), 4.63 (s, 1H,  $\text{NH-Ar}$ ), 3.13 (m, 2H,  $\text{C2}$ ), 2.95 (t, 2H,  $\text{C1}$ ), 1.85 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE,  $m/z$  (%): 161 ( $\text{M}^+$ , 25).

### *N*-(3-trifluorocarboxifenil)etilendiamina

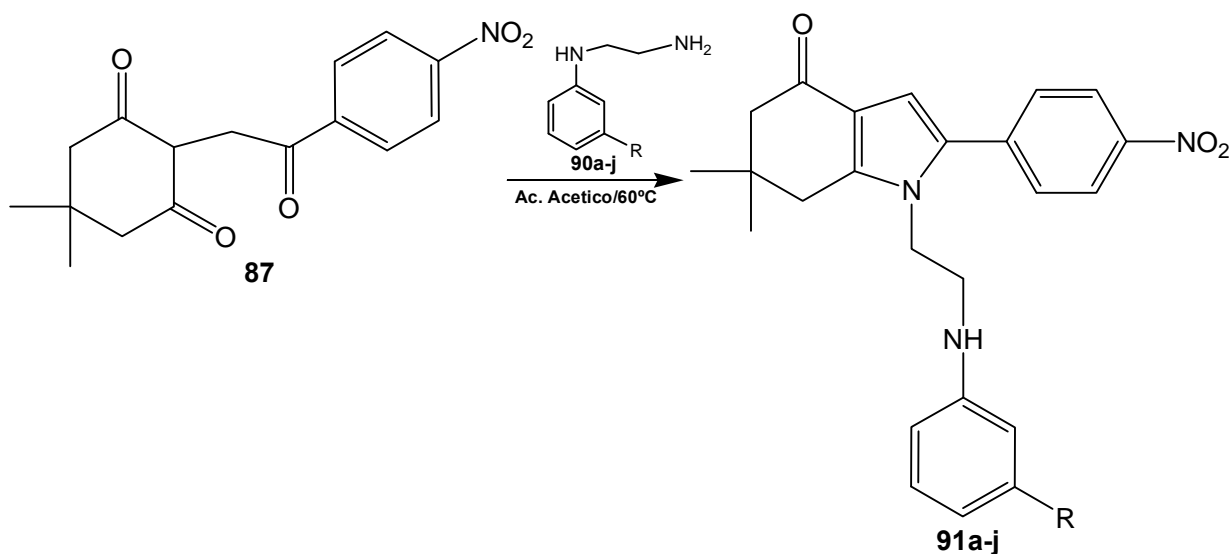


Líquido viscoso café. Rendimiento 92%. IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 740 y 690 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1340 y 1280 ( $\text{C-N}_{\text{arom}}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ , ppm): 7.23 (t, 1H,  $\text{C5}'$ ), 6.93 (d, 1H,  $\text{C4}'$ ), 6.81 (s, 1H,  $\text{C2}'$ ), 6.76 (d, 1H,  $\text{C6}'$ ), 4.47 (s, 1H,  $\text{NH-Ar}$ ), 3.20 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.0 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ). EM, IE,  $m/z$  (%): 204 ( $\text{M}^+$ , 30).

[Escribir texto]

#### 4.1.4 Síntesis de derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona

El siguiente paso fue la formación de los derivados **91b-j** del compuesto 1-(2-(fenilamino)etil)-2-(4-nitrofenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona **91a**. La reacción se llevo a cabo en ácido acético el cual fue utilizado como disolvente y catalizador, al llevar a cabo la protonación del grupo carbonilo del compuesto 1,4-dicarbonílico **87** promoviendo el ataque al carbono protonado por el grupo amino primario de los derivados de la *N*-feniltildiamina **90a**. Posteriormente se realiza la ciclación para formar el anillo de pirrol. Todos los compuestos son sólidos amorfos de color amarillo.



Los compuestos fueron purificados por cromatografía en columna de gel-silice.

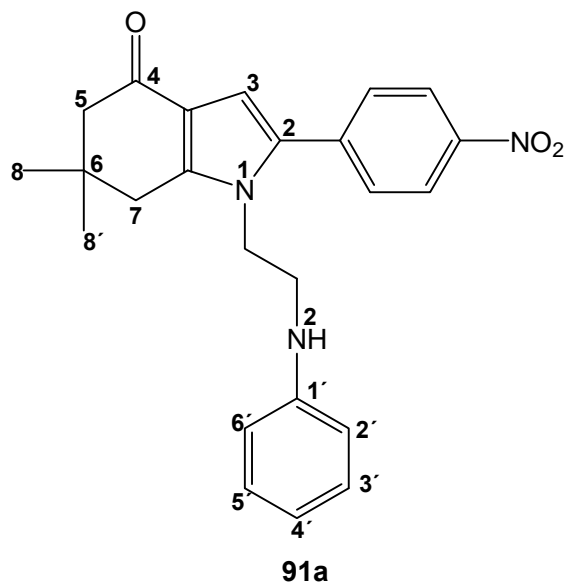
Los compuestos **91a-j**, fueron identificados por espectroscopia IR, RMN-<sup>1</sup>H y Masas.

Para efectos ilustrativos se discuten los datos espectroscópicos del compuesto **91a**(R=H).

El compuesto 1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona **91a**, es un sólido ligeramente amarillo. El rendimiento fue de 89% y su intervalo de punto de fusión es de 188-190°C.

[Escribir texto]





En el espectro de IR para este compuesto **91a**, se observa entre  $3450\text{ cm}^{-1}$  una banda corta y aguda correspondiente al grupo amino unido al anillo aromático. En  $1655\text{ cm}^{-1}$  se encuentra una banda para el grupo carbonilo de la cetona cíclica conjugada. Para los gem-dimetilos (C8 y C8') se observa la señal a  $2962\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas más: una en  $1520\text{ cm}^{-1}$  y en  $1344\text{ cm}^{-1}$  ambas del grupo nitro.

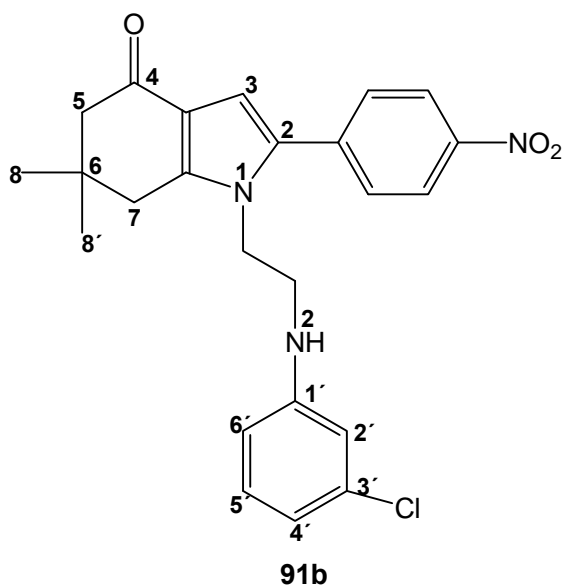
En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el compuesto **91a**, se observa una señal múltiple a 7.48 y 8.17 ppm y cada uno integra para 2H de los protones del nitrofenil unido a C2; en 7.10 ppm un triplete que integra para 2H de C3' y C5' del anillo aromático en N2; en 6.68 ppm se observa un singulete para 1H asignado al C3; en 6.50 ppm aparece un triplete integrando para 1H atribuido al protón del C5' del anillo aromático de N2. A 6.79 se encuentra la señal de los protones de C2' y C6' del anillo aromático unidos a N2, integra para 2H; en 4.34 ppm aparece la señal del grupo NH, integrando para 1H; en 4.19 y 3.23 ppm se observan un par de tripletes de los protones de los metilenos entre N1 y N2, cada triplete integra para 2H; en 2.61 y 2.36 ppm están dos singuletes que integran para 2H cada uno de C5 y C7; por último se observa un singulete que integra para 6H característico de gem-dimetilos C8 y C8'.

El espectro de masas de **91a** presenta un ión molecular a  $m/z$  403 que concuerda con el peso molecular.

Los datos espectroscópicos de los compuestos **91b-j**, son los siguientes:

**[Escribir texto]**

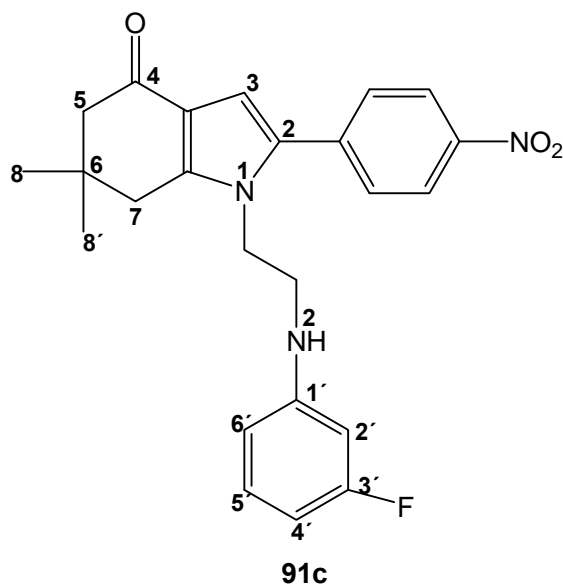
1-(2-(3-clorofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 87%; P.f. 194-196°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3448 (NH-), 1656 (C=O), 1344 y 1520 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 8.12 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> en C2), 7.57(d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> en C2), 6.83 (t, 1H, C5'), 6.50 (s, 1H, C3), 6.11 (s, 1H, C2'), 6.37 (d, 1H, C4'), 6.18 (d, 1H, C6') 4.13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 4.11 (s, 1H, N2), 2.69 (s, 2H, C7), 2.22 (s, 2H, C5), 1.05 (s, 6H, C8 y C8').

EM, IE, m/z (%): 437 (M<sup>+</sup>, 28).

1-(2-(3-fluorofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona



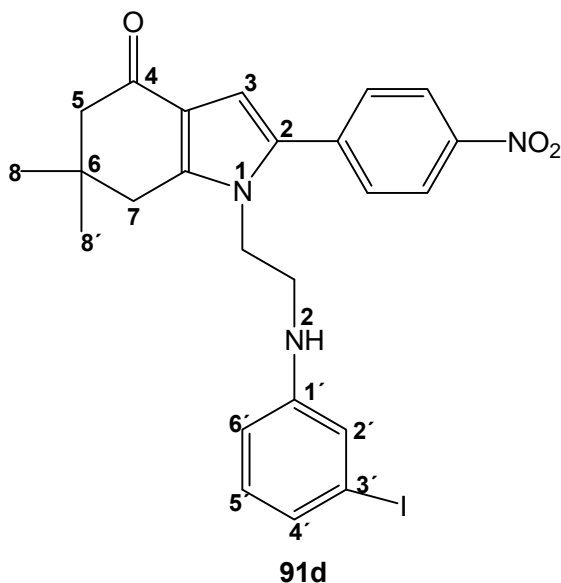
Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 83%; P.f. 190-192°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3449 (NH-), 1656 (C=O), 1344 y 1519 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.12 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.48(d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.99 (m, 1H, C5'), 6.67 (s, 2H, C3), 6.39 (m, 1H, C4'), 6.20 (m, 1H, C2'), 6.03(m, 1H, C6'), 4.23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (s, 1H, N2) 2.66 (s, 2H, C7),

2.37(s, 2H, C5), 1.39 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 421 (M<sup>+</sup>, 40).

[Escribir texto]

1-(2-(3-iodofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-

ona

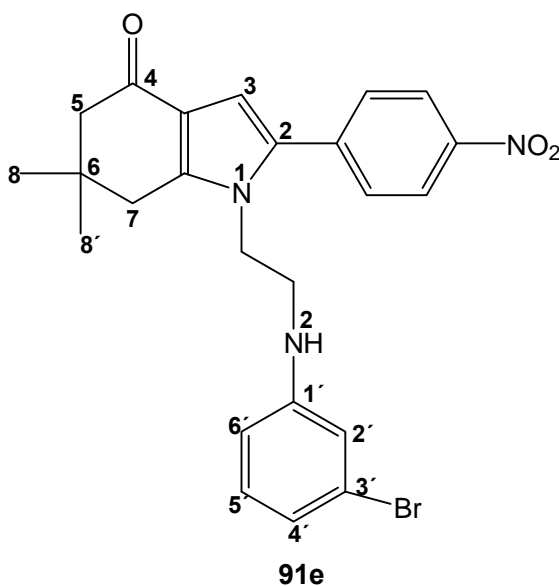


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 80%; P.f. 202-204°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3447 (NH-), 1657 (C=O), 1344 y 1521 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.20 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.53(d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.86 (d, 1H, C4'), 6.71 (t, 1H, C5'), 6.61 (s, 1H, C3), 6.57 (s, 1H, C2'), 6.28 (d, 1H, C6'), 4.18 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.18 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 3.94 (s, 1H, N2), 2.70 (s, 2H, C7),

2.34 (s, 2H, C5), 1.14 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 529 (M<sup>+</sup>, 40).

1-(2-(3-bromofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-

Sólido amorfo amarillo. Rendimiento

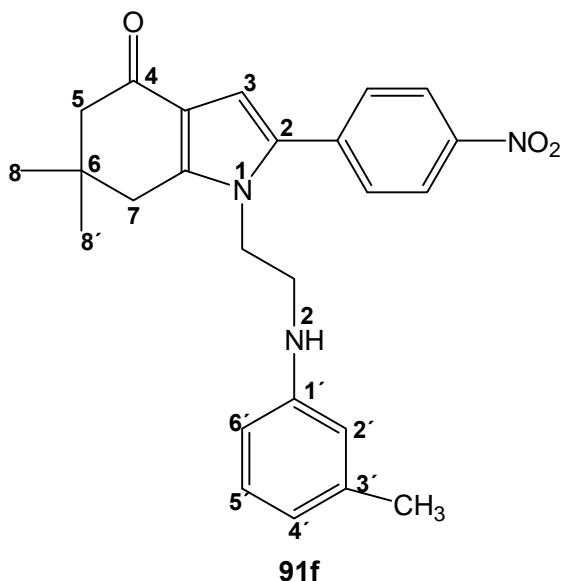


80%; P.f. 481-483°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3448 (NH-), 1656 (C=O), 1344 y 1521 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.20 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.49 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.89 (t, 1H, C5'), 6.73 (d, 1H, C4'), 6.32 (d, 1H, C6'), 6.63 (s, 1H, C3), 6.43 (s, 1H, C2') 4.21 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (s, 1H, N2), 2.70 (s, 2H, C7), 2.35 (s, 2H, C5), 1.14 (s, 6H, C8 y

C8'). EM, IE, m/z (%): 482 (M<sup>+</sup>, 20).

[Escribir texto]

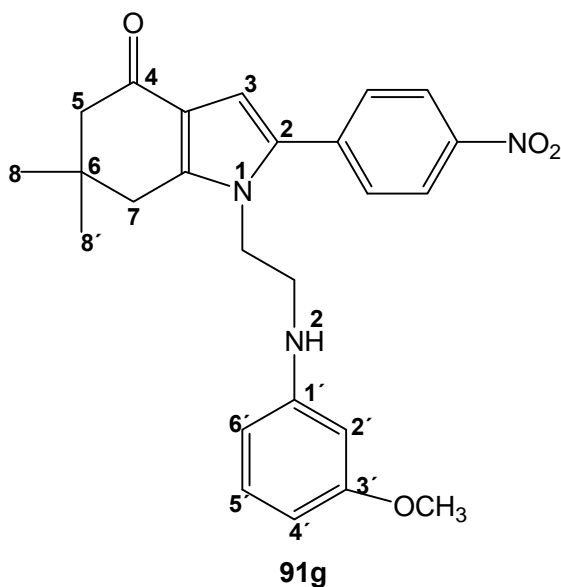
1-(2-(3-metilfenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 71%. P.f. 192-194°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3447 (NH-), 1656 (C=O), 1344 y 1518 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.16 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.50 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.95 (t, 1H, C5'), 6.51 (d, 1H, C4'), 6.16 (d, 1H, C6'), 6.68 (s, 1H, C3), 6.13 (s, 1H, C2'), 4.22 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 1H, N2), 2.63 (s, 2H, C7), 2.36 (s, 2H, C5), 2.18 (s, 3H,

R=CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 417 (M<sup>+</sup>, 35).

1-(2-(3-metoxifenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona

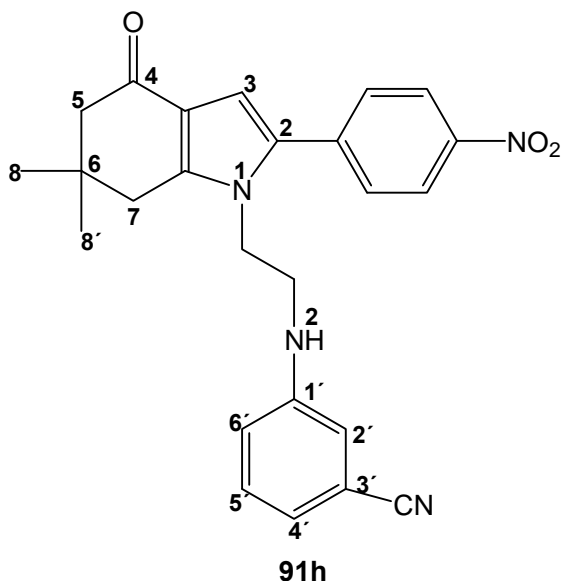


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 76%. P.f. 196-198°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3597 (NH-), 1652 (C=O), 1344 y 1519 (NO<sub>2</sub>), 2961 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.18 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.45 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.01 (t, 1H, C5'), 6.33 (d, 1H, C4'), 6.09 (d, 1H, C6'), 6.68 (s, 1H, C3), 5.92 (s, 1H, C2'), 4.23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 1H, N2), 2.64 (s, 2H, C7), 2.37 (s, 2H, C5), 3.70 (s, 3H,

R=OCH<sub>3</sub>), 1.1 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 433 (M<sup>+</sup>, 50).

[Escribir texto]

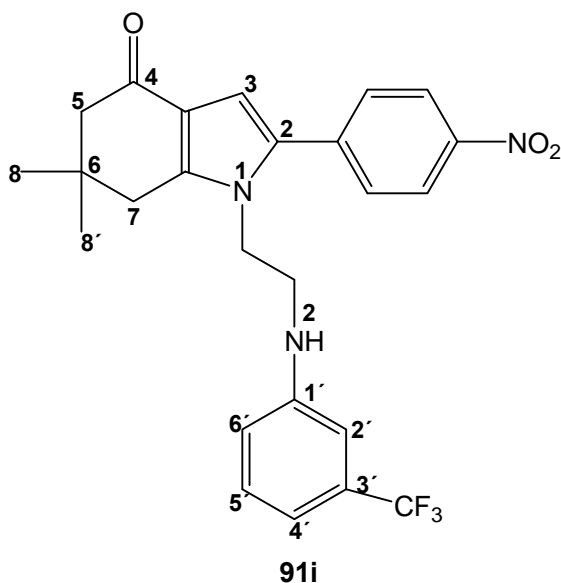
1-(2-(3-cianofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 76%. P.f. 190-192°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3448 (NH-), 1658 (C=O), 1345 y 1520 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.20 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.52 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.09 (t, 1H, C5'), 6.87 (d, 1H, C4'), 6.51 (d, 1H, C6'), 6.65 (s, 1H, C3), 5.53 (s, 1H, C2'), 4.21 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 1H, N2), 2.69 (s, 2H, C7), 2.35 (s, 2H, C5), 1.13 (s, 6H, C8 y C8').

EM, IE, m/z (%): 428 (M<sup>+</sup>, 30).

1-(2-(3-trifluorocarboxifenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona

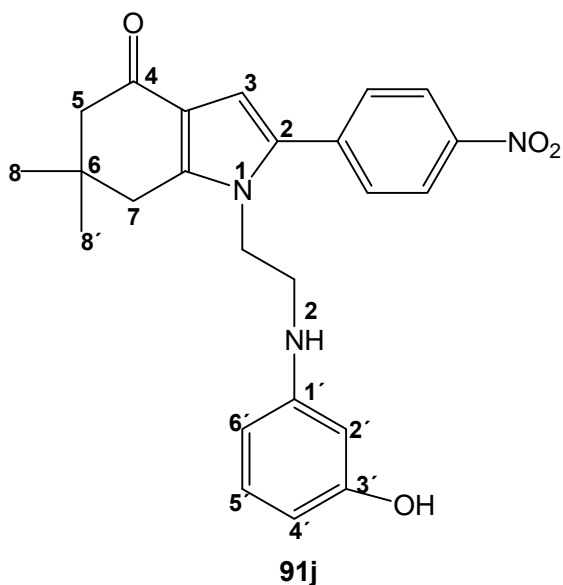


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 76%. P.f. 202-204°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3448 (NH-), 1656 (C=O), 1343 y 1521 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.16 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 8.14 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.10 (t, 1H, C5'), 6.78 (d, 1H, C4'), 6.50 (d, 1H, C6'), 6.61 (s, 1H, C3), 6.47 (s, 1H, C2'), 4.19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.25 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (s, 1H, N2), 2.70 (s, 2H, C7), 2.33 (s, 2H, C5), 1.13 (s, 6H, C8 y C8').

EM, IE, m/z (%): 471 (M<sup>+</sup>, 30).

[Escribir texto]

1-(2-(3-hidroxifenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona

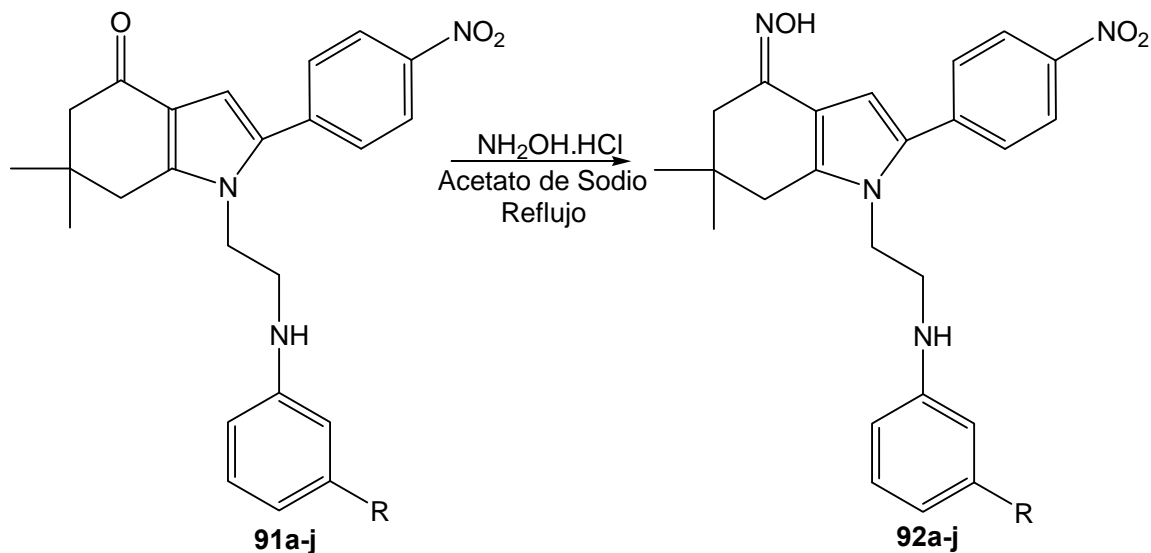


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 78%, P.f. 230-232°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3490 (NH-), 3597 (OH), 1656 (C=O), 1344 y 1519 (NO<sub>2</sub>), 2961 (C8 y C8'). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.18 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.57 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.78 (t, 1H, C5'), 6.09 (d, 1H, C4'), 5.77 (d, 1H, C6'), 6.62 (s, 1H, C3), 5.80 (s, 1H, C2'), 4.19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 1H, N2), 4.60 (s, 1H, R=OH), 2.69 (s, 2H, C7),

2.33 (s, 2H, C5), 1.12 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 419 (M<sup>+</sup>, 45).

#### 4.1.5 Síntesis de derivados de las N-hidroxi-1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-iminas *syn/anti*

La obtención de los derivados **92b-j** del compuesto **92a**, se llevo a cabo mediante la reacción de los compuestos **91a-j** con clorhidrato de hidroxilamina y un amortiguador de acetato de sodio en etanol a reflujo.



Con este sistema se obtuvieron las condiciones ácidas necesarias para catalizar la reacción a un pH de 4, con el cual la velocidad de formación de la oxima es óptima.

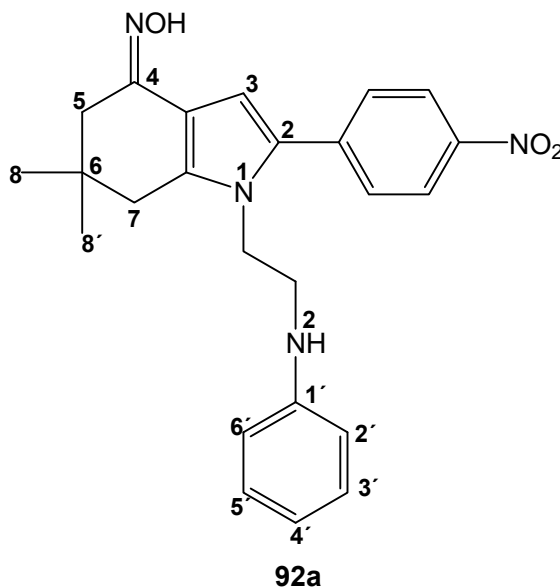
[Escribir texto]

El seguimiento de la reacción por CCF, reveló la presencia de 2 compuestos más polares correspondientes al par de oximas *syn* y *anti* de las indolonas.

Se observó también la predominancia de uno de los productos, la oxima *anti*

Los compuestos **92a-j**, fueron identificados por espectroscopia IR, RMN de  $^1\text{H}$  y Masas.

Para efectos ilustrativos se discuten los datos espectroscópicos del compuesto **92a**(R=H).



El compuesto *N*-hidroxi-1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-4-imina **92a**, es un sólido amarillo que se obtuvo con un rendimiento de 97%. El intervalo de punto de fusión para este es de 110-112°C. En el espectro de IR se observa una banda en 3587  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo hidroxilo de la oxima; 1599  $\text{cm}^{-1}$  para el enlace C=N del C4; 1517  $\text{cm}^{-1}$  y 1343  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo nitro.

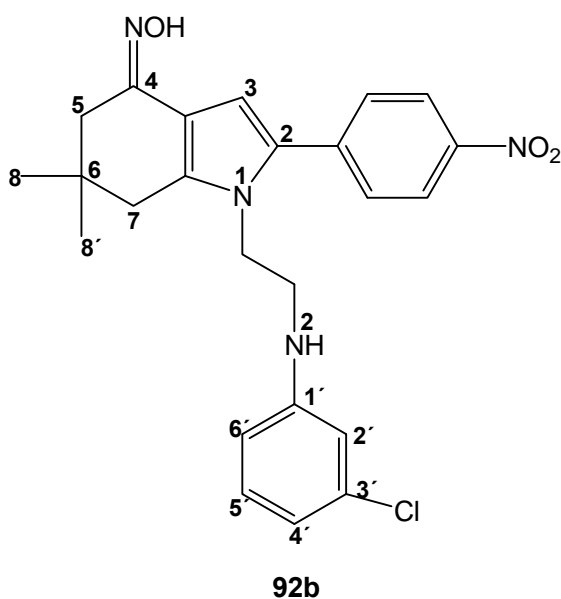
En espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$  para **92a**, se observa la señal característica para 1H de la oxima en 10.20 ppm, desapareciendo con agua deuterada. También se observan dos dobletes a 8.14 y 7.65 ppm que integran para 2H cada uno, de los protones del anillo aromático unido a C2.

En 7.05 ppm la señal del protón de C3 que integra para 1H; en 6.92 ppm se observa el triplete para 2H de C3' y C5' del anillo aromático de N2; en 6.46 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H correspondiente a C4' del anillo unido a N2; en 6.26 ppm, la señal que integra para 2H corresponde a los protones de C2' y C6'; para el protón de NH se observa un triplete en 5.56 ppm y

[Escribir texto]

desaparece con agua deuterada; en 4.12 y 3.06 ppm se observan las señales de los protones de los metilenos unidos a N1, éstas señales integran para 2H cada una; en 2.57 ppm se observa una señal múltiple atribuida a los dos protones de C5 de las oximas *syn* y *anti*; en 2.07 ppm se observa la señal de los hidrógenos de C7 que integran para 2H pero observándose otra señal similar en 2.1 ppm lo cual indica la presencia de ambas oximas. Por último, la señal característica de los gem-dimetilos se observa en 1.00 ppm integrando para 6H. El espectro de masas de **92a** presenta un ión molecular a  $m/z$  418 que concuerda con el peso molecular. Los datos espectroscópicos para los compuestos **92b-j**, junto con las características físicas, rendimientos e intervalos de punto de fusión son los siguientes:

*N*-hidroxi-1-(2-(3-clorofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina



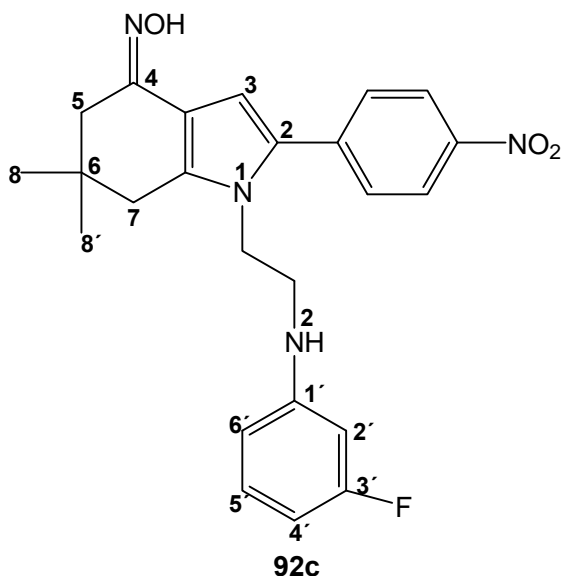
Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 96%. P.f. 178-180°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 10.24(s, 1H, N=OH), 8.16 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.58 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.87 (t, 1H, C5'), 6.42 (s, 2H, C3), 6.08 (s, 2H, C2'), 6.37 (d, 1H, C4'), 6.21 (d, 1H, C6'), 4.13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 1H, N2), 2.55 (s, 2H, C7), 2.13 (s, 2H, C5), 1.01 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE,  $m/z$  (%):

452 (M<sup>+</sup>, 48).

[Escribir texto]



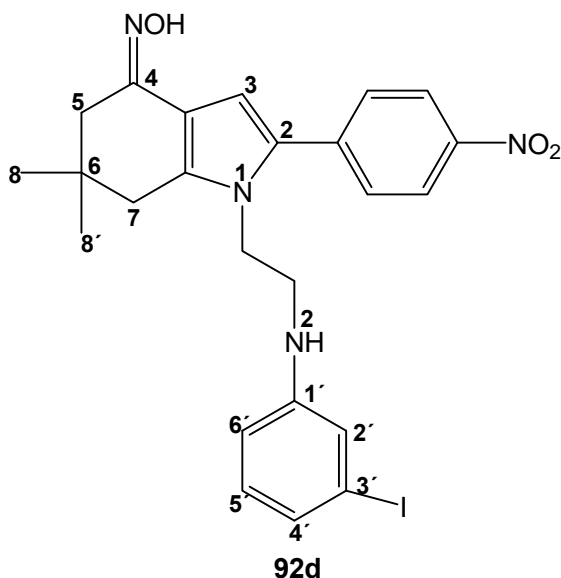
*N*-hidroxi-1-(2-(3-fluorofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 96%. P.f. 118-120°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.20(s, 1H, N=OH); 8.17 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> en C2), 7.52 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> en C2), 7.45(m, 1H, C5'), 7.27 (s, 2H, C3), 6.97 (m, 1H, C4'), 6.33 (m, 1H, C2'), 6.07 (m, 1H, C6'), 4.18 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (s, 1H, N2), 2.67 (m, 2H, C7), 2.37(m,

2H,C5)1.07 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 436 (M<sup>+</sup>, 85).

*N*-hidroxi-1-(2-(3-iodofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina

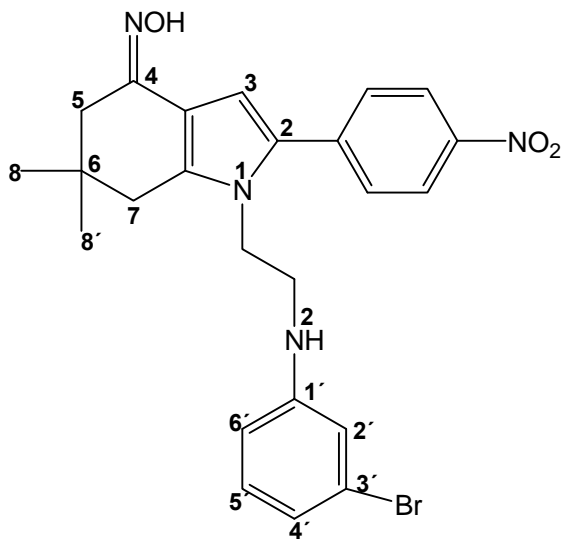


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 92%. P.f. 196-198°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 10.27 (s, 1H, N=OH), 8.16 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.62 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.29 (d, 1H, N2C4'); 6.70 (m, 2H, C5' y C6'), 7.031 (s, 1H, C3), 6.56 (s, 1H, C2'), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 5.83 (s, 1H, N2), 3.31 (s, 2H, C7), 2.48 (s, 2H, C5), 1.03

(s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 544 (M<sup>+</sup>, 85).

[Escribir texto]

*N*-hidroxi-1-(2-(3-bromofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina

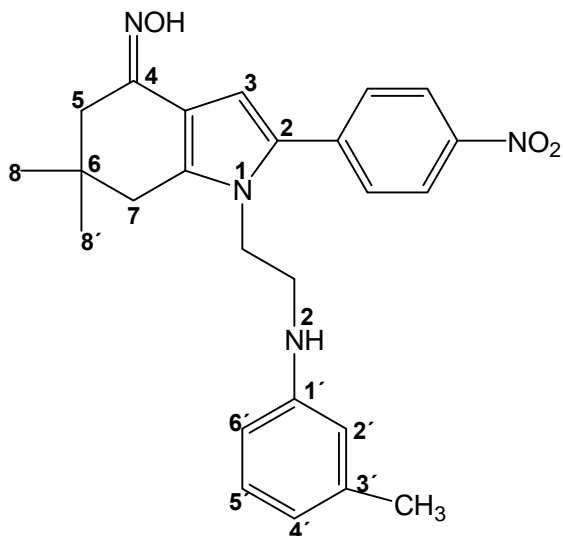


**92e**

Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 95%. P.f. 116-118°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.16 (m, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.46 (m, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.18 (m, 1H, C5'), 6.88 (m, 1H, C4'), 6.73 (d, 1H, C6'), 6.35 (d, 1H, C2'), 6.20 (s, 1H, C3), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.83 (s, 1H, N2), 2.64 (s, 1H, C7), 2.53 (m, 1H, N=OH); 2.38 (s, 1H, C5),

1.03 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 497 (M<sup>+</sup>, 43).

*N*-hidroxi-1-(2-(3-metilfenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina



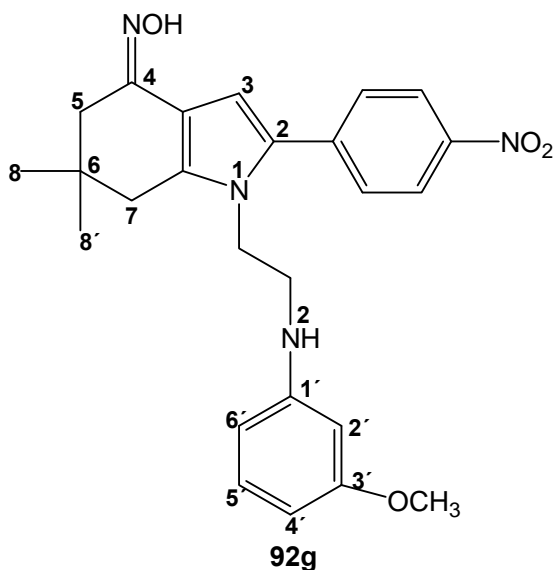
**92f**

Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 89%. P.f. 106-108°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.18 (m, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.50 (m, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.19 (s, 1H, C2'), 6.94 (t, 1H, C5'), 6.48 (d, 1H, C4'), 6.10 (m, 2H, C3 y C6'), 5.34 (s, 1H, N2), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (s, 1H, C7), 2.50 (s, 1H, C5), 2.35 (m, 1H, N=OH), 2.17 (s, 3H, -

CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 432 (M<sup>+</sup>, 50).

[Escribir texto]

*N*-hidroxi-1-(2-(3-metoxifenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina

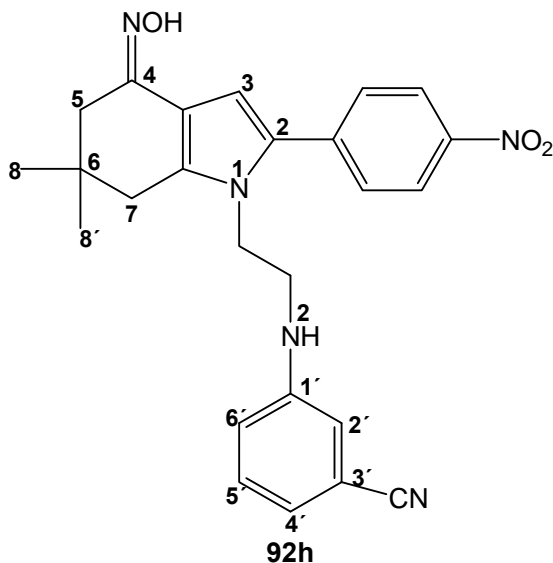


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 88%.

P.f. 100-102°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 10.23 (s, 1H, N=OH), 8.17 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.65 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.82 (t, 1H, C5'), 6.60 (m, 1H, C4'), 5.73 (m, 1H, C6'), 7.04 (s, 1H, C3), 6.56 (s, 1H, C2'), 4.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.59 (s, 1H, N2), 2.58 (s, 2H, C7), 2.16 (s, 2H, C5), 3.57 (s,

3H, R=OCH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 448 (M<sup>+</sup>, 10).

*N*-hidroxi-1-(2-(3-cianofenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina



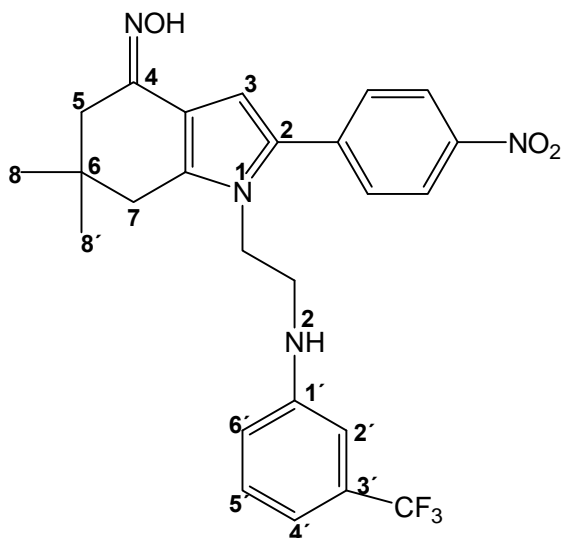
Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 96%.

P.f. 140-142°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 10.27 (s, 1H, N=OH), 8.17 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.65 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.91 (t, 1H, C5'), 6.77 (d, 1H, C4'), 6.29 (d, 1H, C6'), 7.02 (s, 1H, C3), 5.56 (s, 1H, C2'), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.69 (s, 1H, N2), 2.58

(s, 2H, C7), 2.15 (s, 2H, C5), 1.00 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 443 (M<sup>+</sup>, 50).

[Escribir texto]

*N*-hidroxi-1-(2-(3-trifluorocarbonfenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina

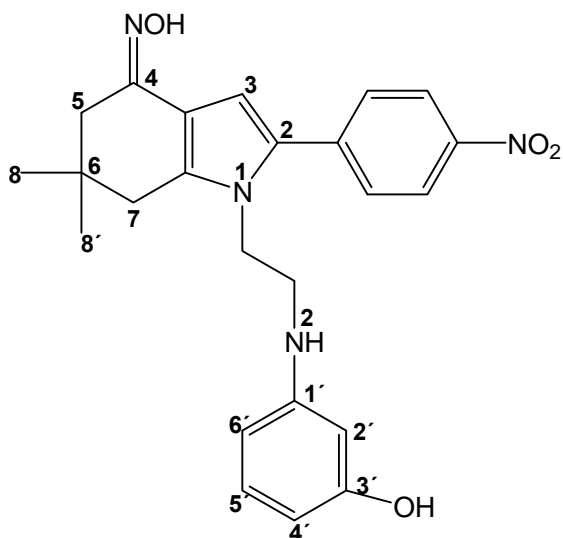


**92i**

Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 96%. P.f. 184-186°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 10.26(s, 1H, N=OH), 8.07 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.56 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.09 (t, 1H, C5'), 6.66 (d, 1H, C4'), 6.50 (d, 1H, C6'), 7.02 (s, 1H, C3), 6.47 (s, 1H, C2') 4.20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 6.09 (s, 1H, N2), 2.57 (s, 2H, C7), 2.15(s, 2H, C5), 0.99 (s,

6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%): 486 (M<sup>+</sup>, 50).

*N*-hidroxi-1-(2-(3-hidroxifenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-imina



**92j**

Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 92%. P.f. 120-122°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3587 (NOH-), 1599 (C5=N), 1345 y 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.17 (t, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.52 (t, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2); 7.2 (s, 1H, C2'), 6.83 (t, 1H, C5'), 6.16 (d, 1H, C6'), 5.18 (m, 2H, C4' y C3), 4.20 (s, 1H, N2), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (s, 2H, C7), 2.17 (s, 2H, C5), 1.08 (s, 6H, C8 y C8'). EM, IE, m/z (%):

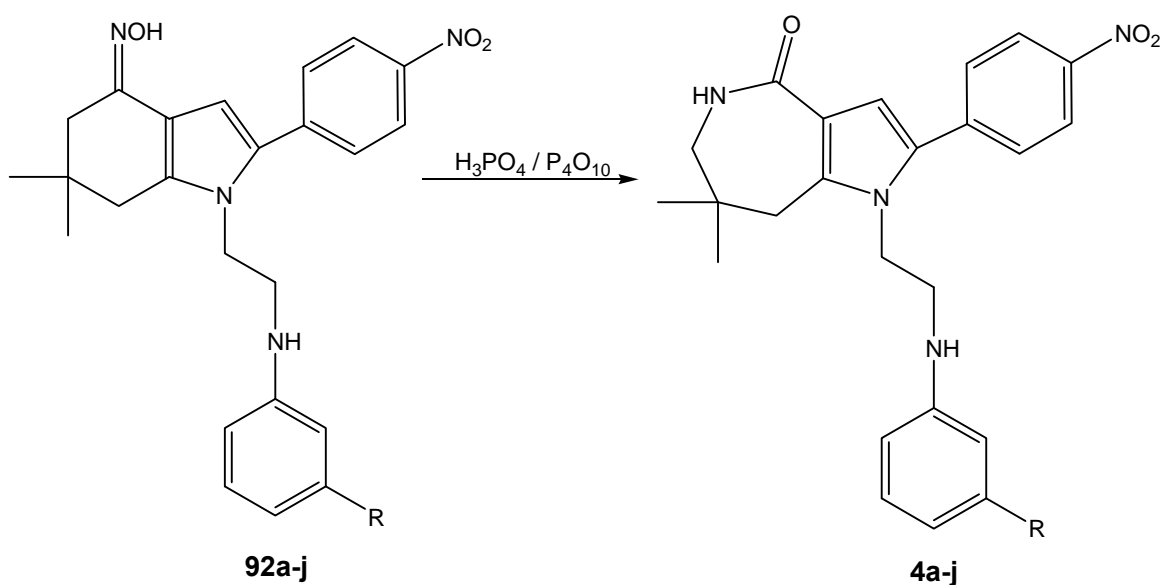
434 (M<sup>+</sup>, 65).

[Escribir texto]

#### 4.1.6 Síntesis de derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona

En la última reacción de la ruta de síntesis propuesta, cada uno de los compuestos **92a-j**, se sometieron a una transposición de Beckmann con ácido polifosfórico, generado *in situ*, a partir de pentóxido de fósforo y ácido fosfórico.

La transposición se explica por medio del mecanismo que involucra la conversión del hidroxilo de la oxima en un grupo saliente, al protonarse debido al medio ácido proporcionado, dando lugar a la pérdida de una molécula de agua y la migración del grupo *anti* a dicho grupo saliente de la oxima en un proceso concertado. Las condiciones propuestas fueron apropiadas pues se obtuvieron buenos rendimientos.

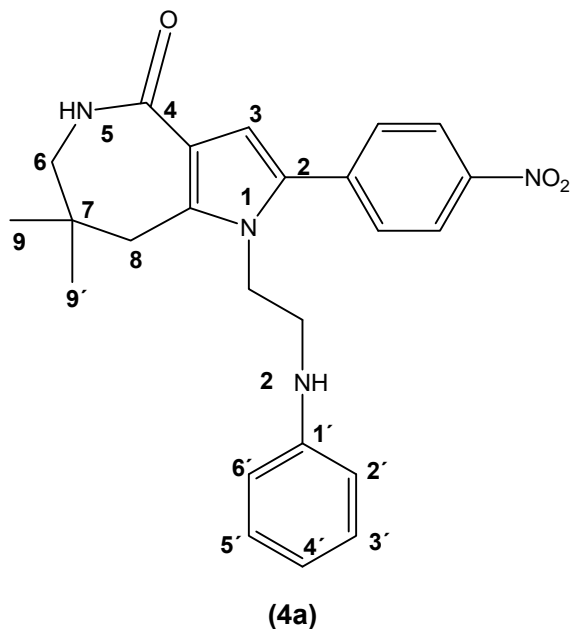


En el caso del compuesto 1-(2-(3-hidroxifenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona **4j**, se requiere de la mínima cantidad necesaria de agua después de terminada la reacción para precipitarlo ya que en caso de adicionar un exceso los rendimientos se ven afectados por la solubilidad del producto

[Escribir texto]

Los compuestos **4a-j**, fueron identificados por espectroscopia IR, RMN de  $^1\text{H}$  y Masas.

Para efectos ilustrativos se discuten los datos espectroscópicos del compuesto **4a**(R=H).



El compuesto 1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-pirrolo [3,2-c]azepin-4-ona, se obtuvo con un rendimiento del 83%. Su intervalo de P.f. es de 160-162°C. En el espectro de IR se observa una banda en 3420 y 2963  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo N-H; 1630  $\text{cm}^{-1}$  para el enlace C=O del grupo beta-lactámico; 1517  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo nitro.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el compuesto 4a, en 8.14 ppm se observa un doblete al igual que en 7.60 ppm, cada una integra para 2 protones y fueron designadas a los hidrógenos localizados en el anillo aromático unido a C2. En 7.44 ppm se observa un triplete asignado al hidrógeno del grupo amida. En 6.90 ppm se muestra un triplete que integra para 2H asignados al hidrógeno unido a C3' y C5' del anillo aromático de N2. En 6.61 ppm se localiza la señal simple del protón de C3. En 6.43 ppm un triplete correspondiente al protón de C4' unido a N2, integra para 1H.

[Escribir texto]

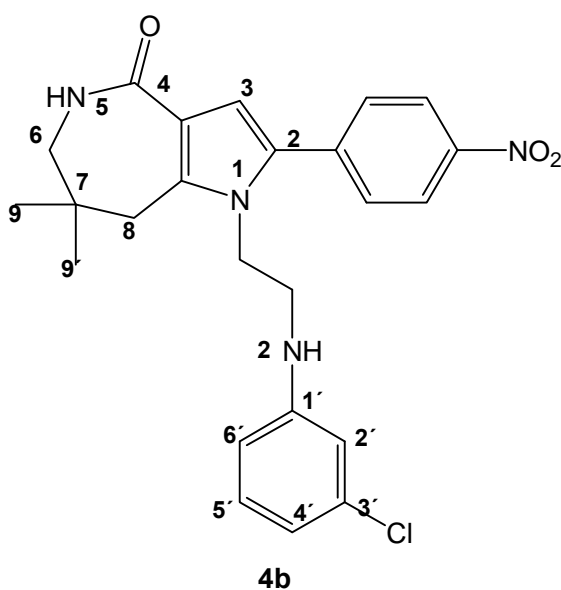
Un doblete integrando para 2H, se observa a 6.23 ppm, asignado a los protones de C2' y C6' del anillo aromático unido a N2.

En 5.61 ppm se observa un triplete asignado al protón de N2, esta señal desaparece con agua deuterada. En 4.08 y 3.07 ppm se observan tripletes que integra para los 2H unidos de los metilenos entre unidos a N1 y N2 respectivamente. En 2.88 ppm se observa una señal que integra para 2H que corresponden a los de C6; en 2.67 ppm igual se observa una señal que integra para 2H que corresponden a los de C8. Por último se observa la señal en 0.97 ppm de 6H equivalentes de los gem-dimetilos C9 y C9'.

El espectro de masas de **4a** presenta un ión molecular a m/z 418 que concuerda con el peso molecular.

Los datos espectroscópicos para los compuestos **4b-j**, junto con las características físicas, rendimientos e intervalos de punto de fusión son los siguientes:

1-(2-(3-clorofenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona

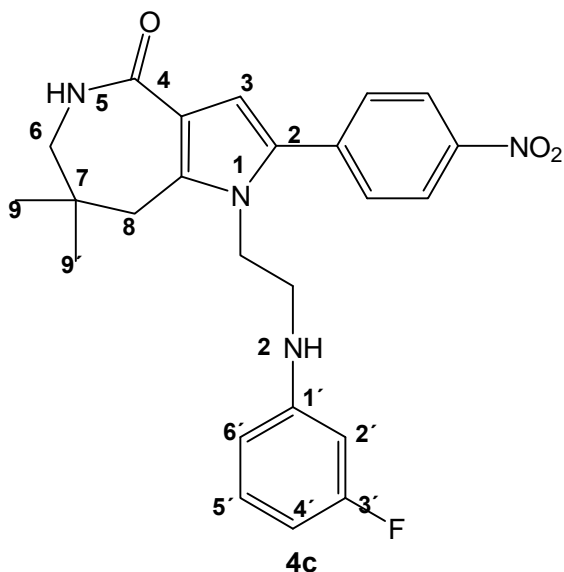


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 84%. P.f. 176-178°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.16 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.58 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.44 (t, 1H, N5), 6.87 (t, 1H, C5'), 6.59 (s, 2H, C3), 6.12 (s, 2H, C2'), 6.37 (d, 1H, C4'), 6.21 (d, 1H, C6'), 4.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 5.95 (t, 1H, N2), 2.89 (s, 2H, C8), 2.72 (s, 2H, C6), 0.99 (s, 6H, C9 y C9').

EM, IE, m/z (%): 452 (M<sup>+</sup>, 30).

[Escribir texto]

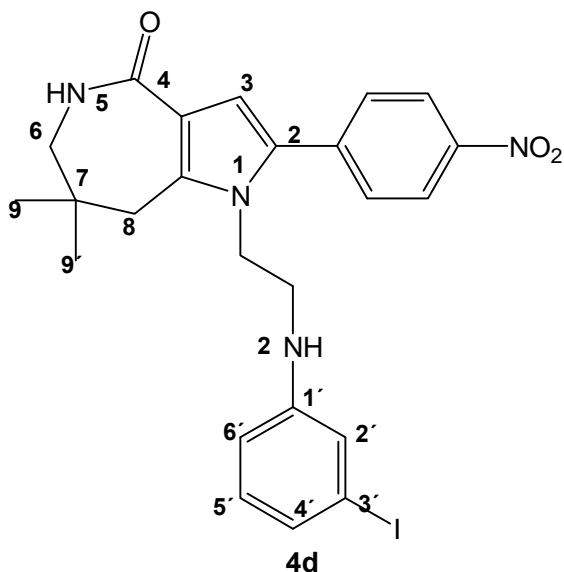
1-(2-(3-fluorfenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona



Sólido amorfo amarillo, Rendimiento 80%. P.f. 196-198°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.21 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.50 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 6.60 (t, 1H, N5), 6.98 (m, 1H, C5'), 6.35 (m, 1H, C4'), 6.81 (s, 2H, C3), 6.08 (m, 1H, C2'), 5.95 (m, 1H, C6'), 4.19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (t, 1H, N2), 3.07 (m, 2H, C8), 2.67 (m, 2H, C6), 1.08 (s, 6H, C9 y C9').

EM, IE, m/z (%): 436 (M<sup>+</sup>, 40).

1-(2-(3-iodofenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona



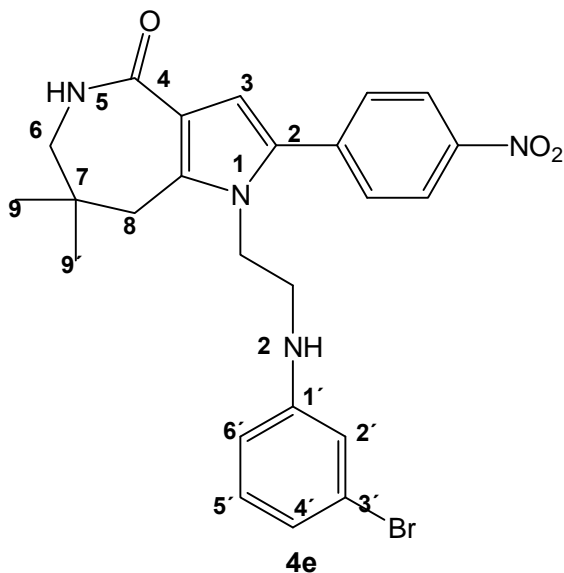
Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 84%. P.f. 212-214°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.25 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.15 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.45 (t, 1H, N5), 6.83 (t, 1H, C5'), 6.55 (d, 1H, C4'), 6.23 (d, 1H, C6'), 6.59 (s, 1H, C3), 6.30 (s, 1H, C2'), 4.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.94 (s, 1H, N2), 2.90 (s, 2H, C8), 2.88 (s, 2H, C6), 1.00 (s, 6H, C9 y C9').

EM, IE, m/z (%): 544 (M<sup>+</sup>, 40).

1-(2-(3-bromofenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona

[Escribir texto]

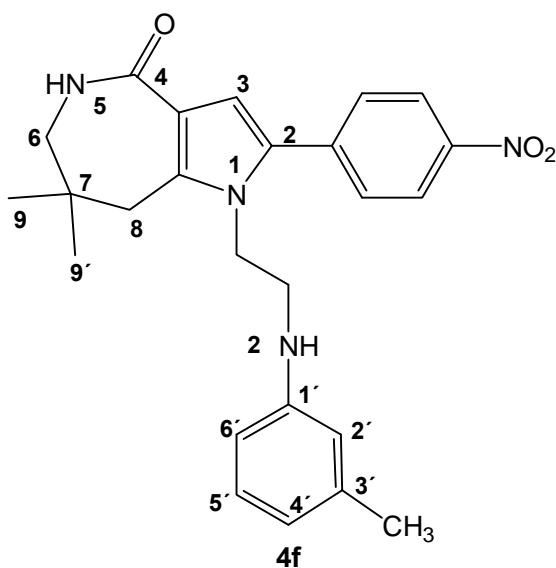




Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 87%.  
 P.f. 182-184°C. IR (CHCl<sub>3</sub>) $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.17 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.62 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.45 (t, 1H, N5), 6.83 (t, 1H, C5'), 6.55 (d, 1H, C4'), 6.23 (d, 1H, C6'), 6.59 (s, 1H, C3) 6.30 (s, 1H, C2') 4.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.94 (s, 1H, N2), 2.90 (s, 2H, C8), 2.88(s, 2H, C6), 1.00 (s, 6H, C9 y C9').

EM, IE, m/z (%): 497 (M<sup>+</sup>, 20).

1-(2-(3-metilfenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]azepin-4-ona

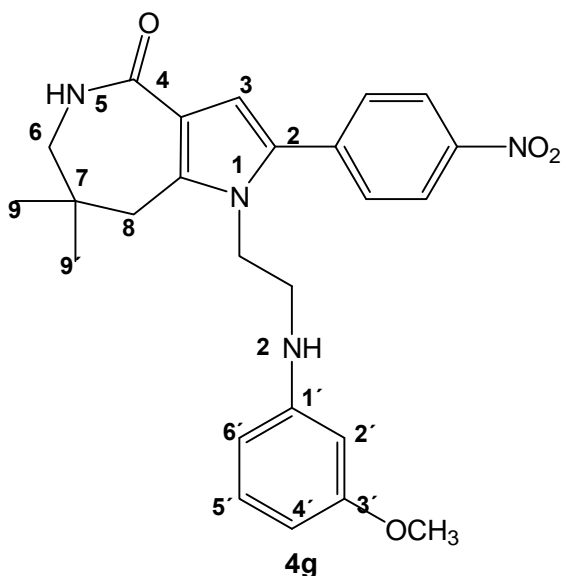


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 80%.  
 P.f. 158-160°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.18 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.63 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.44 (t, 1H, N5), 6.78 (t, 1H, C5'), 6.24 (d, 1H, C4'), 6.07 (d, 1H, C6'), 6.60 (s, 1H, C3), 5.98 (s, 1H, C2') 4.07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.53 (s, 1H, N2), 2.88 (s, 2H, C8), 2.73 (s, 2H, C6), 2.03 (s, 3H, R=CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 6H, C9 y C9').

EM, IE, m/z (%): 432 (M<sup>+</sup>, 30).

[Escribir texto]

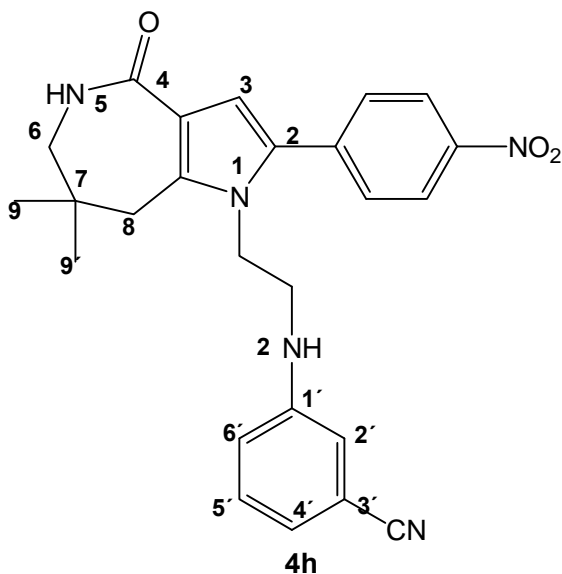
1-(2-(3-metoxifenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 90%. P.f. 172-174°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.17 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.65 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.43 (t, 1H, N5), 6.80 (t, 1H, C5'), 6.03 (d, 1H, C4'), 5.86 (d, 1H, C6'), 6.60 (s, 1H, C3), 5.68 (s, 1H, C2'), 4.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.62 (s, 1H, N2), 2.88 (d, 2H, C8), 2.72 (d, 2H, C6), 3.56

(s, 3H, R=OCH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 6H, C9 y C9'). EM, IE, m/z (%): 448 (M<sup>+</sup>, 35).

1-(2-(3-cianofenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona

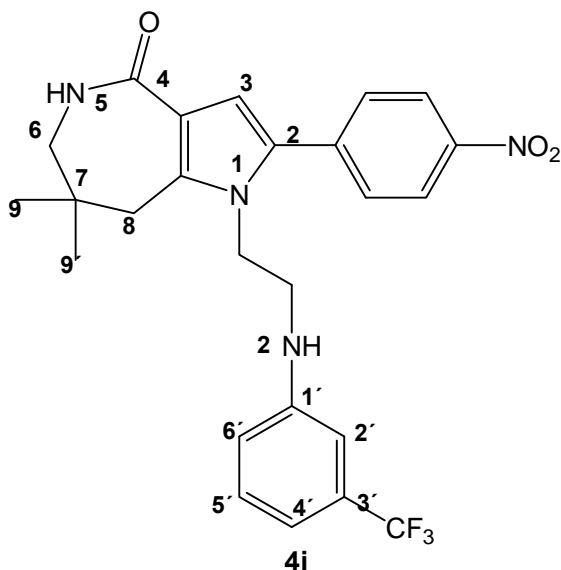


Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 83%. P.f. 168-170°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.17 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.65 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.47 (t, 1H, N5), 6.91 (t, 1H, C5'), 6.76 (d, 1H, C4'), 6.25 (d, 1H, C6'), 6.61 (s, 1H, C3), 5.58 (s, 1H, C2'), 4.10 (t, H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (t, H, CH<sub>2</sub>), 5.70 (s, 1H, N2), 2.86 (s, 2H, C8), 2.71 (s, 2H, C6), 0.97 (s, 6H, C9 y C9').

EM, IE, m/z (%): 443 (M<sup>+</sup>, 15).

[Escribir texto]

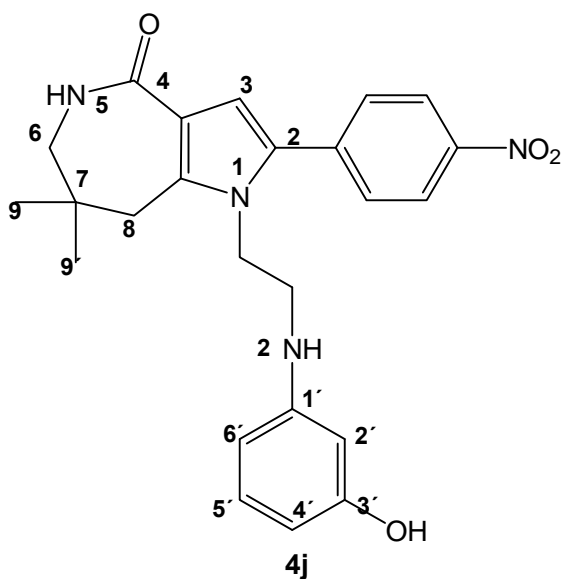
1-(2-(3-trifluorocarbonfenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 95%. P.f. 218-220°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.07 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.56 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.43 (t, 1H, N5), 7.08 (t, 1H, C5'), 6.58 (s, 2H, C3), 6.68 (d, 1H, C4'), 6.44 (d, 1H, C6'), 6.50 (s, 1H, C2'), 4.12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.11 (t, 1H, N2), 2.72 (m, 2H, C8), 2.88 (m, 2H, C6),

0.99 (s, 6H, C9 y C9'). EM, IE, m/z (%): 486 (M<sup>+</sup>, 35).

1-(2-(3-hidroxifenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona



Sólido amorfo amarillo. Rendimiento 12%. 202-204°C. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 y 2963 (NH-), 1630 (C4=O), 1517 (NO<sub>2</sub>), 2962 (C8 y C8'). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.81 (s, 1H, (R=OH)), 8.20 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.67 (d, 2H,  $\phi$ -NO<sub>2</sub> de C2), 7.43 (t, 1H, N5), 6.70 (t, 1H, C5'), 5.90 (d, 1H, C4'), 5.66 (d, 1H, C6'), 6.60 (s, 1H, C3), 5.74 (s, 1H, C2'), 4.05 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.01 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) 5.49 (s, 1H, N2), 4.60 (s, 1H, OH), 2.98 (s, 2H,

C8), 2.70 (s, 2H, C6), 0,98 (s, 6H, C9 y C9'). EM, IE, m/z (%): 434 (M<sup>+</sup>, 40).

[Escribir texto]

## 4.2 Evaluación de la actividad citotóxica de derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]azepin-4-ona

La evaluación de actividad citotóxica se realizó en el Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM. Se realizaron ensayos de citotoxicidad *in vitro* que establecen el índice de proliferación o viabilidad celular mediante el conteo de células vivas, los datos de inhibición indican la capacidad citotóxica de la sustancia evaluada.

La prueba consistió en la incubación de los cultivos celulares de las siguientes líneas tumorales: PC-3 (Cáncer de próstata), U-251 (Glioma sistema nervioso central), K562 (Leucemia), HCT-15 (Cáncer de colon) y MCF-7 (Cáncer de mama); posteriormente las células se fijan y el efecto de viabilidad se determina mediante el ensayo colorimétrico de sulforhodamina B (SRB) para controlar el crecimiento celular.

El método se basa en la tinción de proteínas celulares totales con el colorante SRB, el cual es un aminoxanteno que contiene dos sustituyentes sulfónicos y en condiciones ligeramente ácidas, forma enlaces electrostáticos exclusivamente con aminoácidos básicos (histidina, lisina, arginina) de células vivas, por lo tanto, la intensidad del color es directamente proporcional a la viabilidad celular. La primera evaluación citotóxica se realiza a la serie de los compuestos a la concentración de 50  $\mu\text{M}$  y de ahí se desprende la información de caracterización. La clasificación de los compuestos evaluados como activos o inactivos se hace en función de la inhibición del crecimiento a la máxima concentración utilizada. Se consideran activos aquellos que a concentración de 50  $\mu\text{M}$  presentan más del 50% de inhibición del crecimiento y en consecuencia aquellos que presentan un valor menor, se consideran inactivos. El porcentaje de inhibición de crecimiento de los compuestos **4a-j** de las líneas celulares mencionadas anteriormente, se muestra en la tabla 2.

[Escribir texto]

**Tabla 2.** Porcentaje de inhibición del crecimiento celular.

Compuesto	R	LÍNEAS CELULARES				
		U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
3a	Cl	100.00	100.00	85.91	81.87	82.89
3b	Br	100.00	100.00	88.62	100.00	100.00
4a	H	84.24	71.90	87.98	55.81	100.00
4b	Cl	86.99	93.00	81.85	100.00	100.00
4c	F	81.17	99.51	100.00	100.00	100.00
4d	I	80.63	85.82	98.00	83.33	67.13
4e	Br	97.81	99.07	70.81	99.58	100.00
4f	CH <sub>3</sub>	81.58	86.16	52.84	93.43	100.00
4g	OCH <sub>3</sub>	65.32	69.93	75.21	48.05	100.00
4h	CN	21.63	64.11	57.14	42.53	13.93
4i	CF <sub>3</sub>	100.00	100.00	100.00	56.70	100.00
4j	OH	0.0	21.52	63.56	0.0	0.0

- En la línea **U-251**: Sistema Nervioso Central, los compuestos **4a-g** y **4i** presentan actividad en dicha línea.
- En la línea **PC-3**: Carcinoma prostático humano, los compuestos **4a-i** son activos en esta línea celular.
- En la línea **K-562**: Leucemia, todos los compuestos son activos en esta línea.
- En la línea **HCT-15**: Cáncer de Colón, los compuestos **4a-f** y **4i** presentan actividad.
- En la línea **MCF-7**: Cáncer de mama, todos los compuestos, con excepción de **4h** y **4j**, presentan actividad.

Con los resultados de %IC, se procedió a determinar las IC<sub>50</sub> para los compuestos que presentaron actividad citotóxica mayor a 50%.

En la tabla 3 se pueden observar los valores de IC<sub>50</sub> en cada línea celular.

[Escribir texto]

**Tabla 3.** Valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos que presentaron %IC mayor a 50

Compuest o	R	IC <sub>50</sub> [(μM) ±ds]				
		U-251	PC-3	K-562	Hct-15	MCF-7
3a	Cl	20.70±0.9 0	6.30±0.50	13.70±1.50	33.60±4.5 0	11.80±3.8 0
3b	Br	14.80±0.1 2	10.11±0.7 3	12.60±2.30	10.50±1.3 0	13.30±2.1 0
4a	H	24.83±1.5	15.0±0.44	17.0±0.36	4.90±0.46	14.88±1.10
4b	Cl	21.12±4.0	13.50±1.2	18.74±0.44	10.34±1.30	10.86±1.12
4c	F	21.10±0.36	18.2±2.60	37.04±1.40	11.78±0.58	14.61±1.39
4d	I	26.08±1.80	20.3±1.10	17.03±2.00	17.6±1.90	15.6±1.30
4e	Br	19.89±1.20	15.10±1.50	24.84±6.20	15.28±1.50	7.6±0.49
4f	CH <sub>3</sub>	21.20±1.00	16.75±2.40	15.84±1.00	10.74±2.50	12.17±0.60
4g	OCH 3	33.69±0.17	36.02±2.30	27.59±1.00	N/A	17.48±0.50
4h	CN	N/A	N/D	N/D	N/A	N/A
4i	CF <sub>3</sub>	12.23±2.0	14.5±1.60	15.17±0.69	10.85±0.72	9.99±0.32
4j	OH	N/A	N/A	96.92±16.8 0	N/A	N/A

N/A; No aplica debido a que los compuestos tienen %IC<50

N/D; No determinado

- Para el caso de **U-251** el compuesto **4i** (IC<sub>50</sub>=12.23±2.0 μM), resulta tener una mejor actividad en comparación con los compuestos líderes. Los compuestos **4b** (IC<sub>50</sub>=21.12±4.0 μM), y **4e** (IC<sub>50</sub>=19.89±1.2 μM), poseen una actividad similar a los líderes.
- Para la línea celular **PC-3** si hay una actividad citotóxica en todos los casos sin embargo, no se superan las actividades de los compuestos líderes.

[Escribir texto]

- En el caso de **K-562** algunos compuestos como el **4c** ( $IC_{50}=37.04\pm 1.40 \mu M$ ), el **4d** ( $IC_{50}=17.03\pm 1.20 \mu M$ ), y **4i** ( $IC_{50}=15.89\pm 1.70 \mu M$ ), resultan tener un mayor porcentaje de inhibición sin embargo, las  $IC_{50}$  son más altas con respecto a los líderes **3a** ( $IC_{50}=13.70\pm 1.50 \mu M$ ), y **3b** ( $IC_{50}=12.60\pm 2.30 \mu M$ ), lo cual no favorece a mejorar la actividad citotóxica.
- Para **HCT-15** se observa que el compuesto **4b** ( $IC_{50}=10.34\pm 1.30 \mu M$ ) supera al líder **3a** ( $IC_{50}=33.60\pm 4.5 \mu M$ ) en actividad citotóxica al observarse un  $IC_{50}$  menor además de un  $\%IC=100$ . También se observa que los compuestos **4c** ( $IC_{50}=11.78\pm 0.58 \mu M$ ) y **4f** ( $IC_{50}=10.74\pm 2.5 \mu M$ ) poseen mejor actividad con respecto al **3a** ( $IC_{50}=33.60\pm 4.5\mu M$ ).
- Para la línea celular **MCF-7** se observa una mejora en la actividad de los compuestos **4b** ( $IC_{50}=10.86\pm 1.12 \mu M$ ) con sustituyente cloro y **4e** ( $IC_{50}=7.6\pm 0.49 \mu M$ ) con sustituyente bromo con respecto a sus similares **3a** ( $IC_{50}=11.80\pm 1.4 \mu M$ ) con sustituyente cloro y **3b**. ( $IC_{50}=13.30\pm 2.10 \mu M$ ) con sustituyente bromo El compuesto **4i** ( $IC_{50}=9.99\pm 0.32 \mu M$ ) también presenta mejor actividad que los líderes.

[Escribir texto]

## 5. CONCLUSIONES

- La síntesis de los pirrolazepinonas **4a-j** se realizó, siguiendo la secuencia de reacciones propuestas en el **Esquema 27**.
- Las estructuras de las pirrolazepinonas **4a-j**, así como los intermediarios sintetizados, se elucidaron mediante técnicas espectroscópicas de IR, RMN de  $^1\text{H}$  y EM.
- Las pruebas de % de inhibición de crecimiento de las células cancerosas: PC-3 (Cáncer de próstata), U-251 (Glio sistema nerviosos central), K562 (Leucemia), HCT-15 (Cáncer de colon), MCF-7 (Cáncer de mama), se realizaron para los compuestos **4a-j**.
- Se observan mejores actividades citotóxicas de **3a** y **3b**, que superan la actividad citotóxica de los compuestos **4b** y **4e** en específico para la línea celular MCF-7. En el caso de **4b** la actividad también mejora con respecto al líder **3a** en la línea celular HCT-15.
- Los compuestos **4c** y **4f** también presentan mejor actividad citotóxica con respecto a **3a**, en HCT-15.
- El compuesto **4i**, supera la actividad de los líderes en MCF-7 y U-251.
- Para el resto de los compuestos en términos generales se observa que no hay una influencia notable en la actividad citotóxica al aumentar la distancia en el N-pirrol y el anillo aromático.



## 6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

### 6.1 Generalidades

- Los productos fueron purificados por Cromatografía *flash* en columna utilizando gel de sílice 60F-254 Merck y la correspondiente cantidad y mezcla de disolventes.
- El avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplasmas de gel sílice 60F-254 Merck y Lámpara de luz UV como revelador.
- El punto de fusión de los productos se determinó en un aparato Melt-Temp II, reportado en °C, y no están corregidos.
- Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, usando la técnica en película en algunos casos. En otros se usó la técnica en disolución en cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) y en algunos casos DMSO.
- Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de 300MHz se realizaron en un equipo Varian UNITY-300. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm); se usó cloroformo deuterado o dimetilsulfóxido deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna (0 ppm).
- Los espectros de masas se obtuvieron por técnica de impacto electrónico (IE), en un espectrómetro de masas Jeol-KMSAX505HA de doble enfoque con 70Ev

[Escribir texto]

## 6.2 Métodos de síntesis

### 6.2.1 Síntesis de la 2-bromo-4-nitroacetofenona

En un matraz de dos bocas y capacidad de 250 mL, provisto de agitación magnética, refrigerante y embudo de adición, se colocaron 10 g (0.06 mol) de p-nitroacetofenona **84** disolviendo con 50 mL de ácido acético glacial. Posteriormente se adicionaron lentamente a través del embudo de adición 3.12 mL (0.06 mol) de Br<sub>2</sub>; se calentó hasta 60°C por 30 minutos. El punto final de la reacción se aprecia por un cambio de coloración de rojo a amarillo claro, lo que indica el consumo del Br<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trasvaso a un vaso con hielo observando un precipitado amarillo, el cual se filtro y se lavo con agua destilada fría hasta pH neutro. El sólido se recrystalizó en diclorometano-hexano, obteniendo 8.90 g (60.6%) del compuesto **86**, el cual es un sólido amarillo con intervalo de P.f. =100-102°C.

### 6.2.2 Síntesis de la 2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo-etil]-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona

En un matraz de bola de una boca con capacidad de 250 mL y provisto de agitación magnética, se adicionaron 5.04 g (0.036 mol) del compuesto **85** y 8.9 g (0.036 mol) del compuesto **86**, disolviéndolos en 50 mL de cloroformo anhidro, se agitó vigorosamente hasta disolver los reactivos y posteriormente se adicionaron 6.46 g (0.047 mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el sistema se cerró y se le colocó atmósfera de nitrógeno manteniendo la mezcla de reacción a 40°C por un lapso de 12 horas. Terminado el tiempo de reacción se realizaron 4 extracciones con 15 mL de agua destilada fría, la fase acuosa se aciduló con HCl concentrado, precipitándose el compuesto **87** como un sólido amarillo claro, que se separó por filtración y se lavó con agua destilada y fría, obteniendo 7.848 g (72%) del producto, que posee un intervalo de punto de fusión de 200-202°C.

### 6.2.3 Síntesis de derivados de la N-feniletildiamina

Procedimiento General (R= H; (**90a**))

En un matraz de dos bocas y capacidad de 100 mL, provisto de agitación magnética y

[Escribir texto]

refrigerante, se colocaron 2.5 g (26.8 mmol) de anilina **88a** en 30mL de tolueno. Posteriormente se adicionaron 2 g (9.8 mmol) de bromohidrato de 2-bromoetilamina **89**. El sistema se cerró y drenó con nitrógeno; se dejó a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se siguió por medio de cromatografía en placa y se detuvo hasta que no se observó la bromoetilamina **89**. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se realizaron tres lavados de 10 mL cada uno, con una solución de KOH al 5% y un lavado más con 15 mL de una solución saturada de NaCl fría. A esta última se le hizo una extracción con 10 mL de benceno. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, posteriormente se concentraron a vacío con calentamiento suave obteniendo líquidos viscoso oscuros. El compuesto **90a** se obtiene junto con la materia prima, la anilina **88a**, por lo cual se purifica por cromatografía *flash* en columna. La columna usada fue de 5 cm de diámetro y se le adicionaron hasta 20 cm de gel de sílice. Las fracciones recolectadas fueron de 50mL. De esta manera la anilina **88a** se obtuvo primero con fase de elución 9:1 diclorometano-acetona en las fracciones 4-8 y con una fase de elución 60:40 diclorometano-acetona en las fracciones 11-18 se recuperaron 1.4 g (84%) del compuesto **90a** el cual es un líquido viscoso de color oscuro.

#### 6.2.4 Síntesis de derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona

##### Procedimiento General (R= H; (**91a**))

En un matraz de dos bocas y capacidad de 50 mL, provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 500 mg (1.65 mmol) de **87** en 10mL de ácido acético. Se calentó hasta 60°C, permitiendo disolver el compuesto **87**, en el ácido acético. Posteriormente se adicionaron 676 mg (3.29 mmol) del compuesto **90a**.

El sistema se cerró, se drenó con nitrógeno y se mantuvo a 65-70°C durante 5 horas, monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina. Pasado el tiempo de reacción se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente y se adicionó la mezcla de reacción en un vaso con hielo, observándose la formación de un

[Escribir texto]

precipitado amarillo oscuro que se mantuvo después de haber sido neutralizado con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

El precipitado obtenido se filtra a vacío obteniéndose 715 g de producto crudo el cual se purificó por cromatografía *flash* en columna. La columna usada fue de 4.5 cm de diámetro y se le adicionaron hasta 15 cm de gel de sílice. Las fracciones recolectadas fueron de 35 mL. De esta manera se eliminaron impurezas poco polares en las fracciones 1-5 corridas con fase de elusión 9:1 diclorometano-acetona y en las fracciones 8-15 y con una fase de elusión 85:25 diclorometano-acetona se recuperaron 627 mg (87%) del compuesto **91a** el cual es un sólido amarillo con un intervalo de P.f. de 194-196°C.

#### 6.2.5 Síntesis de derivados de la N-hidroxi-1-(2-(fenilamino)etil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-iminas syn/anti

Procedimiento General (R= H; (**92a**)).

En un matraz bola de dos bocas y capacidad de 25 mL, provisto de agitación magnética, sistema de calentamiento y refrigerante, se colocaron 500 mg (1.14 mmol) del compuesto **91a** en 10 mL de etanol. Posteriormente se adiciono una solución de 954 mg (13.7 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 1.88 g (22.8 mmol) de acetato de sodio, ambos disueltos en 2.5mL de agua. Se cerró el sistema, se dreno nitrógeno y se calentó entre 90-100°C durante 4 horas. Posteriormente se dejo enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vació en un vaso con hielo-agua observando un precipitado amarillo el cual posteriormente se filtro a vacío, obteniendo 494 mg (95.7%), de los productos **92a** como un sólido fino y amarillo con un intervalo de P.f.=178-180°C.

#### 6.2.6 Síntesis de derivados de la 1-(2-(fenilamino)etil)-7,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]azepin-4-ona

Procedimiento General (R= H; (**4a**)).

En un matraz de 25 mL, provisto de agitación magnética y sumergido en un baño agua-hielo, se preparó ácido polifosfórico adicionando 6.3gr de  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  y 3.5 mL de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  en agitación durante 15 minutos, se retira el baño agua-hielo y se mantiene

**[Escribir texto]**

en agitación hasta que el matraz este a temperatura ambiente. Posteriormente se colocó el sistema de calentamiento y se adicionaron 350 mg (0.774 mmol) del compuesto **92a**. Se cerró el sistema dejando una salida de presión y se calentó hasta 80°C durante 2 horas. Posteriormente se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se adicionó un poco de agua a la mezcla de reacción y se vació a un vaso de precipitados con hielo observándose un precipitado verde oscuro que se mantiene después de haber neutralizado con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El precipitado obtenido fue filtrado a vacío obteniéndose 434 mg de producto crudo el cual se purificó por cromatografía en columna. La columna usada fue de 2 cm de diámetro y se le adicionaron hasta 10 cm de gel sílice flash. Las fracciones recolectadas fueron de 15 mL. De esta manera se obtuvieron las oximas **92a** que no reaccionaron, en las fracciones 1-5 con una fase de elución 9:1 diclorometano-acetona; en las fracciones 9-15 y con una fase de elución 6:4 diclorometano-acetona se recuperaron 297 mg (85%) del compuesto **4a** el cual es un sólido amarillo con un intervalo de P.f.= 176-178°C.

### 6.3 Pruebas de Actividad Citotóxica

La evaluación de la actividad citotóxica para los compuestos **4a-j** se realizó en el Laboratorio de Pruebas de Actividad Biológica del Instituto de Química de la UNAM. El procedimiento es el siguiente:

1. En dos placas (A1 y A2) de 96 pozos cada se distribuyeron 5 líneas celulares por duplicado y un blanco. La cantidad de células en suspensión colocadas en los pozos para cada placa fue la que se indica en la tabla 4.

Línea Celular	Células/100 µL
U251	7500
PC-3	7500
K562	5000
HCT-15	10000
MCF-7	5000

**Tabla 4.** Volúmenes de cada línea celular

[Escribir texto]

2. Las placas fueron incubadas a 37°C con una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas. Posteriormente se le adicionaron 100 µL de una disolución en dimetilsulfóxido de cada compuesto **4a-j**, y se incubó durante 48 horas en las mismas condiciones anteriores. El ensayo para cada línea celular se realizó por duplicado.
3. Se utilizó una tercera placa (B) a la cuál se le colocaron las mismas densidades celulares, adicionando sólo 100 µL de medio e incubando 1 hora en las mismas condiciones que las placas A1 y A2. Esta placa se utiliza como testigo (evaluación a tiempo cero-
4. Después del tiempo de incubación las células en las placas A1, A2 y B se fijan utilizando ácido tricloroacético. Las placas preparadas se incuban a 4°C. Los sobrenadantes se desecharon, las placas se lavaron tres veces con agua destilada y se dejaron secar. Posteriormente las células se tiñeron con sulforhodamina (SRB) la cual se une a los aminoácidos esenciales de la célula y se midió la densidad óptica (OD) de las muestras a  $\lambda=515$  nm. El valor promedio de densidad óptica para cada línea celular se llama plato tiempo cero (T<sub>0</sub>).

El porcentaje de inhibición (%IC) se calcula para cada concentración con su correspondiente línea celular de la siguiente forma:

$$\%IC = 100 - [(B/A) \times 100]$$

Donde:

%IC=Porcentaje de Inhibición de crecimiento

B=DO real promedio de las células tratadas con e compuesto en estudio.

A= DO promedio de las células sin tratar.

**[Escribir texto]**

5. El  $IC_{50}$  se determinó usando cuatro dosis (3.1, 10, 31 y 100  $\mu M$ ), de los compuestos que resultaron tener actividad, en las mismas líneas celulares y con los mismos volúmenes celulares mostrados en la tabla 4. Posteriormente se realiza la incubación y la tinción de la misma manera que en los pasos 2, 3 y 4.
  
6. Con los datos obtenidos de %IC se construyeron curvas dosis-respuesta, donde los valores de las dosis y el %IC, fueron las respectivas variables x-y. El valor de  $IC_{50}$  se obtiene a través de la regresión lineal de los datos obtenidos con  $y=50$ .

**[Escribir texto]**

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Martínez, R., Ávila-Zárraga, J., Duran, M.E., Ramírez, M.T., Cañas, R.C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1671
2. Martínez, R., Ávila-Zárraga, J. G., Ramírez, M.T., Pérez, A., Martínez, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 14, 4007
3. Martínez, R., Ávila-Zárraga, G., Ramírez, M.T., Pérez, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 11, 48.
4. Instituto Nacional del Cáncer. mhtml:file://F:\cancer\cáncer%20-%20National%20Cancer%20Institute.mht, **Revisado 10-marzo-2009**.
5. Stewart, B.W., Kleihues, P., *World Cancer Report*. World Health Organizations Publications, **2003**, p. 1, 12, 13, 84, 119, 280-290.
6. National Cancer Institute, **2007**. Explicación básica de lo que es el cáncer. Revisado el 6 de enero de 2009 en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/ques/explicacion-basica>
7. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/aPropositom.asp?s=inegi&c=2676&ep=8>
8. Gilman, A., *Am. J. Surg.*, **1963**, 105, 574
9. Gilman, A., *Science*, **1946**, 103, 409
10. Kohn K., Hartley J., Matetes W., *Nucleic Acids Res.*, **1987**, 15, 10531
11. Davies M., Berners-Price S., Hambley T., *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 79, 167.
12. Clark A., Deans B., Stevens M., Tisdale M., Wheelhouse R., Denny B., Hartley J., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 1493
13. Donald J., *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Vol. 5, 6<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons. Inc., Hoboken, **2003**, p. 51-55, 71-83, 107-118.
14. Wadkins R., Graves D., *Biochemistry*, **1991**, 30, 4277.
15. Kalant H., Roschlau, H., *Principios de Farmacología Médica*, 6ta ed., Oxford University Press, México, **2002**, p. 755-770.
16. Waller G. D., Renwick G. A., Hiller K., *Medical Pharmacology and Therapeutics*, 2<sup>nd</sup> ed., Saunders, Edinburgh, **2005**, p. 635-662.
17. Goodman G. A., Hardman G.J., Limbird E. L., Molinoff B. P., Ruddon W. R., *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9a ed., Mc Graw-Hill Interamericana, Madrid, **1996**, p. 755-770.



18. Korolkovas, A., Burck Halter, J.H.; *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*, 2da ed., Reverté, Barcelona, **1979**, p. 16-30.
19. Foye, W., *Cancer Chemotherapeutic Agents*, 1<sup>st</sup> ed., ACS Professional References Book, Washington D. C, **1995**, p. 1-5.
20. R. Alan Jones., *The Synthesis and the Physical and Chemical Aspects of the Pyrroles*; v. 48, pt.1, John Wiley and Sons, New York, **1990**, p. 206-209.
21. Capell, L.T., *The Ring Index*, 2<sup>nd</sup> ed. American Chemical Society, Mc Gregor & Wener, Inc, Washington, **1960**, p. 168, 184.
22. Martínez R., Ávila-Zárraga, J. G., Reyes, A. E., *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1071.
23. Zav'yalov, S., Dorofeeva, O., Rumyantseva, E., Kulikova, L., Ezhova, G., Kravchenko, N., Zavozin, A., *J. Pharm. Chem.* **2000**, 34, 130.
24. Katritzky, A., Meth-Cohn, O., Rees, C., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, v.3. Elsevier Science Ltd. Cambridge, **1995**, p. 425, 426.
25. George, R., *The Synthesis and Chemical Properties of the Monocyclic Azepines*; v.56, Ed., John Wiley and Sons, New York, **1996**, p. 117-120.
26. Vora, M.M., Yi, C.S., Blanton, C.D., *J. Heterocycles.* **1981**, 16, 399.
27. Martínez, R., López, G., Ávila-Zárraga, J.G., *J. Heteroclyc. Chem.* **1995**, 32, 491
28. Iden, H.S., Lubell, W.D., *Org. Lett.* **2006**, 8, 3425.
29. He, Q., Chen, W., Qin, Y., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1899.
30. Peter, K., Vollhardt, C., Schore, N., Martínez, D., *Química Orgánica, Estructura y Función*, 3ra ed., Omega, S.A., Barcelona, **2000**, p. 787-790.
31. Wade, L. G., *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., Prentice Hall, New York, **1999**, p. 1010-1015.
32. Ahluwalia, V., Parashar, R., *Organic Reaction Mechanism*, 2<sup>nd</sup> ed. Alpha Science International Ltd, Pangbourne, **2003**, p. 520, 415.
33. Mc Murry, J., *Química Orgánica*, 3ra. ed., Grupo Editorial Panamericana México, D.F., **1992**, p. 819-833, 837, 697-699, 801.
34. Smith, M., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley and Sons., New York, **2001**. p. 458-461, 548, 775-776, 1194, 1415
35. Carey, F., Sundberg, R., *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*. 4<sup>th</sup> ed., Springer Science, Inc., New York, **2001**, p. 23-25
36. Smith, M. B., *Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., Mc Graw-Hill, New York, **2002**, pp. 735-737.

37. Nagarajan, K., Talwaker, P., Goud, A., Shah, R., Shenoy, S., Desai, N., *Ind. J. Chem.*, **1988**, 27B, 113, 1123.
38. Chabner, B., Roberts, T., *Nature Reviews*, **2005**, (5), 65
39. House, H., *Modern Synthetic Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., W. A. Benjamin, **1972**, p. 461, 462, 510, 511, 554, 1555, 569
40. Nagarajan, K., David, J., Shah, R., *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 4.
41. Rao, P., Prasad, H., Pascale, M., Denise, B., *Catal. Lett.*, **1995**, 31 (1) 115.
42. Pathak, V., Pathak, R., Gupta, R., Chaudhary, S., Guptand, R., Oza, C., *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 6, 323.
43. Srivastava, S., Singh, P., Bhaudari, P., *Synth. Comm.* **1990**, 29, (12), 2085
44. Perillo I. Caterina M. C., López J., Salerno A., *Synthesis*, **2004**, 6, 851.
45. Norman, R., *Principles of Organic Synthesis*. 2<sup>nd</sup> ed., Champan and Hall, New York, **1978**, p. 661
46. Kürti, L., Czakó, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Academic Press, Amsterdam, **2005**, p. 50, 328.
47. Terentiev, B.P, Boundel, G.Y. and Maksimov, I.B., *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 645.
48. Solomons, G.T.; Fryhle, C.B.; *Organic Chemistry*, 9<sup>th</sup> Ed., Wiley, New York, **2008**, p. 707, 923-925.
49. Patai. S., *The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond*. Ed. John Wiley and Sons. 1<sup>st</sup> ed. **1970**, p. 408-411
50. Morrison, R., Boyd, R., *Química Orgánica*, 5a ed., Addison Wesley Longman, Massachusetts, **1998**, p. 768, 926, 956, 959.
51. Pizey, J., *Synthetic Reagents: Chloramine-T; Hydrogen Peroxide; Polyphosphoric Acid*, Ed. Ellis Horwood Limited, 1<sup>st</sup> ed. England, **1985**, p. 159-191.