



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**SÍNTESIS DE PIRROLES TETRASUSTITUIDOS Y EVALUACIÓN DE SU
ACTIVIDAD CITOTÓXICA**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. F. B. CRISTINA ISABEL CANCHÉ CHAY



TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La presente tesis se desarrolló en el Laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez.

Se agradece profundamente el apoyo económico recibido por parte de la DGAPA, UNAM (PAPIIT-IN213407), con el cual pudo desarrollarse este trabajo; de igual forma se agradece al CONACyT por la beca de Maestría otorgada (Registro 223436).

*A mi madre María P. Chay Canul.
A mis hermanas Rosalía y Genny.*

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Roberto Martínez**, por toda su paciencia, por haberme permitido formar parte de su grupo de trabajo y consejos.

Al **H. Jurado**, por las recomendaciones para mejorar este trabajo.

Al **Dr. Paul E. Reyes Gutiérrez** por los consejos brindados.

Al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM por las facilidades y consejos brindados: Ángeles Peña y Elizabeth Huerta (RMN), Rocío Patiño (IR), Javier Pérez y L. Velasco (EM).

A los compañeros del laboratorio 2-11: Omar, Carlos, Ever, Lizbeth, Salomón y Emmanuel.

A la **Dra. Delia Lucas** y familia por sus consejos, amistad y apoyo en todo momento.

A **Armando Torres** por su amistad, apoyo y compañía en los momentos más difíciles.

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| ABREVIATURAS | i |
| RESUMEN | iii |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 4 |
| II.1. Clasificación de los fármacos anticancerígenos | 6 |
| II.2. Adición nucleofílica catalizada de aldehídos a dobles enlaces electrofílicos | 7 |
| II.3. Reacción de Paal-Knorr | 9 |
| II.4. Reacción de Vilsmeier-Haack | 11 |
| II.5. Estudios de algunas tiazinanonas | 12 |
| III. OBJETIVOS | 13 |
| III.1. Objetivo general | 13 |
| III.2. Objetivos particulares | 13 |
| IV. HIPÓTESIS | 13 |
| V. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO | 14 |
| VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 16 |
| VI.1. Preparación de los derivados de las 1,4-pentanodionas (24a-c) | 16 |
| VI.2. Preparación de los derivados de pirrol (23a-f) | 18 |
| VI.3. Preparación de los derivados de pirrolcarbaldehído (22a-f) | 22 |
| VI.4. Preparación de las 1,3-tiazinan-4-onas (4a-f) | 25 |
| VI.5. Actividad citotóxica | 32 |
| VII. CONCLUSIONES | 34 |

| | |
|---|----|
| VIII. SECCIÓN EXPERIMENTAL | 35 |
| VIII.1. Información general | 35 |
| VIII.2. Metodologías y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos | 37 |
| VIII.2.1. Metodología general para la obtención de las 1,4-pentanodionas (24a-c) | 37 |
| VIII.2.2. Metodología general para la obtención de los pirroles (23a-f) | 39 |
| VIII.2.3. Metodología general para la obtención de los derivados de pirrolcarbaldehído (22a-f) | 42 |
| VIII.2.4. Metodología general para la obtención de las 1,3-tiazinan-4-onas (4a-f) | 47 |
| VIII.2.5. Actividad citotóxica | 53 |
| IX. ANEXO DE ESPECTROS | 56 |
| X. REFERENCIAS | 64 |

ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| AcOEt | Acetato de etilo |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| TCA | Ácido tricloroacético |
| <i>p</i> -TsOH | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| ATP | Adenosín trifosfato |
| COSY | Correlación homonuclear ^1H - ^1H |
| TLC | Cromatografía en capa fina |
| DCC | Diciclohexilcarbodiimida |
| DCU | Diciclohexilurea |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DMSO- d_6 | Dimetilsulfóxido deuterado |
| DEPT | Distorsión por aumento de polarización |
| ESI | Espectrometría de masas por electro spray |
| EMIE | Espectrometría de masas por impacto electrónico |
| °C | Grados centígrados |
| g | Gramos |
| Hz | Hertz |
| IR | Infrarrojo |
| M^+ | Ión molecular |
| MHz | Megahertz |
| μM | Micromolar |

| | |
|----------------------|---|
| mL | Mililitros |
| mmol | Milimoles |
| ppm | Partes por millón |
| p. f. | Punto de fusión |
| <i>m/z</i> | Relación masa/carga |
| RMN- ¹³ C | Resonancia magnética nuclear de carbono |
| RMN- ¹ H | Resonancia magnética nuclear de hidrógeno |
| SRB | Sulforrodamina B |
| t. a. | Temperatura ambiente |
| THF | Tetrahidrofurano |

RESUMEN

El cáncer sigue siendo un grave problema de salud pública a pesar del considerable progreso en su comprensión biológica y farmacológica. Para algunos tipos de cáncer diseminados, la quimioterapia es la única terapia efectiva debido a que los fármacos anticancerígenos se distribuyen por todo el sistema circulatorio.

Como parte del interés en la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos que inhiban el crecimiento de células cancerosas, se empleó el análisis de la relación estructura-actividad a partir de **1**, el cual mostró actividad citotóxica contra la línea celular PC-3 (Carcinoma prostático humano) y contra la línea celular U-251 (Sistema nervioso central). La modificación estructural de **1** generó los compuestos **2a, b** los cuales también mostraron actividad citotóxica.

En el presente trabajo se describe la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de los pirroles tetrasustituídos **4a-f**, cuya modificación estructural consistió en remover el anillo azepínico **B** del compuesto **2**. Los resultados de la evaluación antiproliferativa de los compuestos **4a-f** parecen indicar que la presencia del anillo azepínico no es indispensable para la actividad mostrada (Figura 1).

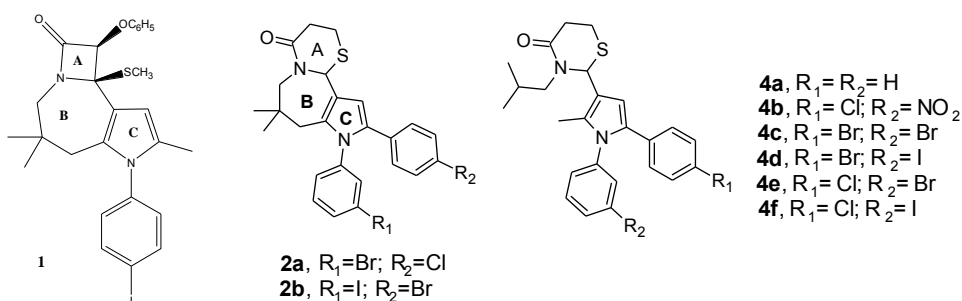


Figura 1. Compuestos con actividad citotóxica.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y el número total de casos está aumentando en todo el mundo. Se prevé que a nivel mundial la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2039 (pasará de 7.9 millones a 11.5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. Así mismo, se estima que durante el mismo periodo el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11.3 millones en 2007 a 15.5 millones en 2030. En la mayor parte de los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares y los datos epidemiológicos muestran el comienzo de esta tendencia en los países subdesarrollados. Más de la mitad de los casos de cáncer se registran ya en países en desarrollo.¹

La síntesis de compuestos tri- y tetraheterocíclicos son actualmente el centro de atención de muchos químicos, ya que muchos de ellos presentan propiedades terapéuticas contra diferentes enfermedades como SIDA² y cáncer.³ Por otro lado, uno de los sistemas heterocíclicos más estudiados, debido a su actividad farmacológica, es la funcionalidad de las β -lactamas. De hecho, la síntesis de una gran variedad de antibióticos y otras β -lactamas biológicamente importantes han sido ampliamente estudiada.⁴

Los métodos basados en los farmacóforos han mostrado resultados prometedores para encontrar compuestos farmacológicamente activos en una amplia gama de áreas terapéuticas. El diseño de fármacos empieza con la comparación de compuestos activos o inactivos. Esto sugiere que la variación

estructural puede cambiar la actividad biológica de una molécula y permite desarrollar la hipótesis sobre las interacciones de una molécula con su receptor. Esta aproximación es conocida como mimetismo molecular y es basada en determinar los elementos estructurales necesarios para la actividad que muestra el compuesto principal.⁵

Martínez, et. al.⁶ han diseñado un programa enfocado a la síntesis de compuestos heterocíclicos originales que inhiban el crecimiento de células cancerosas. Uno de estos compuestos es la azetopirroloazepinona **1** (Figura 2), la cual mostró actividad citotóxica *in vitro* contra PC-3 (Carcinoma prostático humano) ($IC_{50}=87\pm 8.6 \mu\text{M}$) y U-251 (Sistema nervioso central) ($IC_{50}=40.0\pm 3.6 \mu\text{M}$). Esta molécula está compuesta de tres unidades: un anillo azeto (**A**), un anillo azepinico (**B**) y un anillo de cinco miembros de tipo pirrol (**C**).

La modificación estructural de **1**, mediante el cambio del anillo de azeto (anillo **A**) por un anillo de 1,3-tiazinoazepin-4-ona generó el compuesto **2** que mostró también actividad citotóxica (Figura 2).⁷

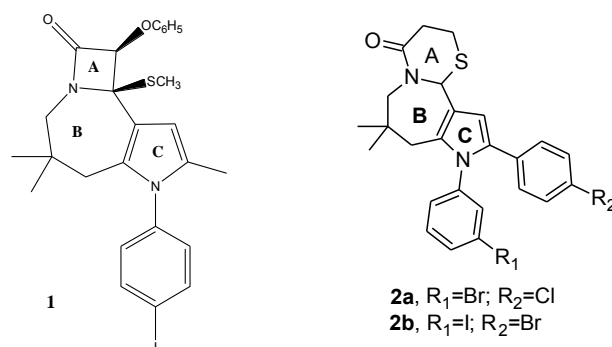


Figura 2. Compuestos heterocíclicos con actividad citotóxica.

Por otra parte se ha descrito que algunas 1,3-tiazinan-4-onas **3a-d** (Figura 3) poseen actividad antiinflamatoria y que son inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).⁸

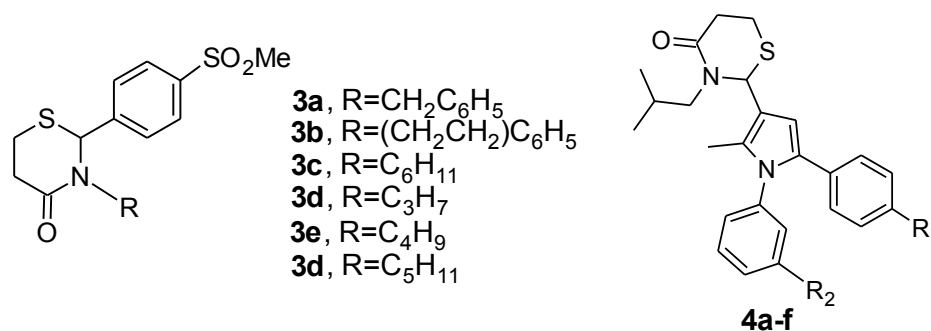


Figura 3. Estructura de algunas 1,3-tiazinan-4-onas.

Debido a que la modificación estructural es una aproximación efectiva para entender el mecanismo de acción y para diseñar mejores fármacos. El presente trabajo describe la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de los pirroles tetrasustituídos **4a-f** (Figura 3), cuya modificación estructural consiste en remover el anillo azepínico **B** del compuesto **2**, lo cual nos permitiría determinar si éste es esencial para la actividad antiproliferativa (Figura 2).

II. ANTECEDENTES

El cáncer es un término colectivo usado para un grupo de enfermedades que se caracterizan por la pérdida del control del crecimiento, de la división celular y de la propagación de un grupo de células, que da lugar a un tumor primario que invade y destruye los tejidos adyacentes. Esta puede ser propagada a otra parte del cuerpo a través del proceso conocido como metástasis, el cual causa el 90% de las muertes por cáncer. El cáncer es causado por anomalías del material genético de las células afectadas.⁹

La terapia del cáncer está basada en la cirugía y la radioterapia, que cuando es posible son intervenciones regionales exitosas, y en la quimioterapia. El objetivo de la mayoría de los medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer, se basa en la inhibición de algún mecanismo implicado en la división celular. En consecuencia, los compuestos antitumorales desarrollados a través de esta aproximación son citostáticos o citotóxicos.¹⁰ Uno de los principales problemas asociados es la toxicidad no específica de la mayoría de los compuestos anticancerígenos debido a su biodistribución en todo el cuerpo, el cual requiere la administración de una dosis total grande que permita alcanzar concentraciones locales altas en el tumor.¹¹

Otro problema de la quimioterapia es la resistencia desarrollada por las células de cáncer a ciertos compuestos. Después de desarrollar un mecanismo de resistencia en respuesta a un solo compuesto, las células pueden mostrar resistencia cruzada a otros compuestos que no están ni estructural ni mecanísticamente relacionados, un fenómeno conocido como resistencia a

multicompuestos, en el cual el transporte dependiente de ATP tiene un papel importante.¹²

La mayoría de los fármacos que son capaces de curar o prolongar la vida de los pacientes en varios tipos de cáncer son ineficaces después de su primera aplicación debida, a que las células de cáncer eluden la quimioterapia a través de varios mecanismos. Este problema podría estar presente aún si el tratamiento personalizado del cáncer llegará a ser posible en el futuro. Por ejemplo, cuando una proteína esencial es inactivada terapéuticamente, la presión selectiva creada hace que las células tumorales desarrollen un mecanismo de resistencia similar a la resistencia bacteriana generada después de la exposición a agentes antimicrobiales. Estos mecanismos incluyen los siguientes:

1. Producción de una variante de la proteína blanco resistente al fármaco.
2. Sustitución de la función celular por una vía de regulación alternativa.
3. Aumento de la expresión y función de los transportadores involucrados en el fluido del fármaco.

La existencia de las células tumorales resistentes y sensibles a la quimioterapia se conoció pronto, pero la interpretación de este fenómeno tuvo que esperar hasta 1973, cuando se demostró que un mayor factor en la resistencia de las células de cáncer, fue una reducción en la acumulación del fármaco debido a la sobre expresión de los transportadores del fármaco.

Adicionalmente, la resistencia a la quimioterapia del cáncer también está asociada al fracaso de la ruta apoptótica, debido a que las células inducen una red

de factores que transmiten las señales pro y antiapoptóticas en respuesta al daño del DNA.⁹

II.1. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS⁹

De acuerdo a su mecanismo de acción los fármacos anticancerígenos se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Inhibidores de la acción hormonal.
- Agentes alquilantes del DNA.
- Intercalantes del DNA e inhibidores de la topoisomerasa.
- Fármacos que tienen como blanco la tubulina y los microtúbulos.
- Fármacos que inhiben la ruta de señalización del crecimiento y proliferación de la célula tumoral.

II.2. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA CATALIZADA DE ALDEHÍDOS A DOBLES ENLACES ELECTROFÍLICOS

Las 1,4-dicetonas (**5**) son precursoras sintéticamente útiles de ciclopentanonas sustituidas y compuestos relacionados,¹³ tal como jasmonatos,¹⁴ prostaglandinas¹⁵ y compuestos heterocíclicos de cinco miembros, como furanos (**6**), tiofenos (**7**) y pirroles (**8**) (Figura 4).¹⁶ En este contexto una síntesis directa de 1,4-dicetonas es un objetivo importante en la química sintética.

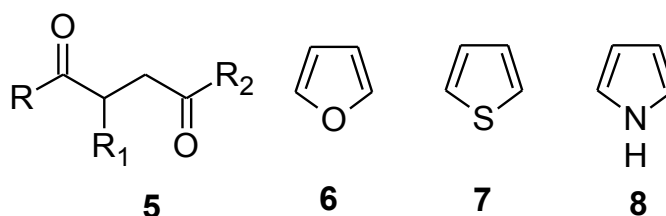
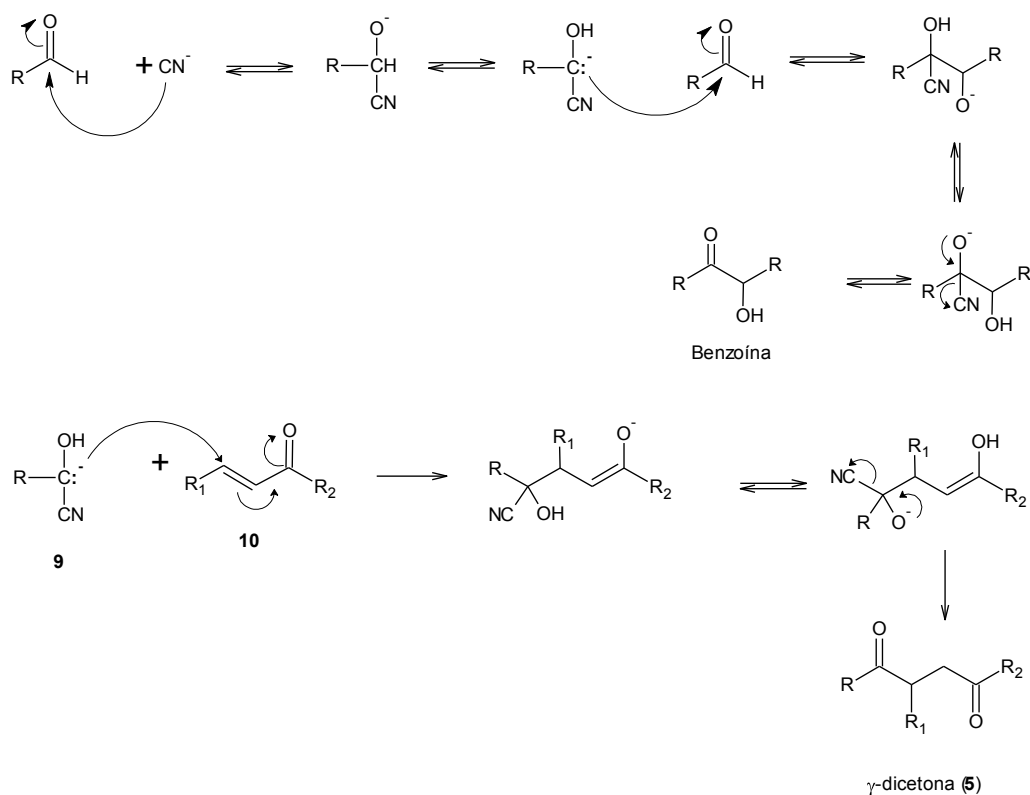


Figura 4. 1,4-dicetonas y compuestos heterocíclicos de cinco miembros.

Una de las reacciones más conocidas en química orgánica es la condensación benzoínica, en la cual aldehídos y heterociclos aromáticos¹⁷ son transformados en aciloinas (α -hidroxicetonas), en el que los iones cianuro sirven como catalizadores. La reacción es reversible y depende de la formación de un carbanión estabilizado por el grupo nitrilo. En 1973 se demostró que este carbanión se adiciona irreversiblemente a cetonas α,β -insaturadas, ésteres y nitrilos para dar 1,4-dicetonas, ésteres 4-cetocarboxílicos y 4-cetocarbonitrilos, respectivamente.¹⁸

La reacción tiene éxito en disolventes apróticos, preferentemente la *N,N*-dimetilformamida (DMF). Los aldehídos alifáticos no reaccionan debido a que ellos sufren una condensación aldólica bajo la influencia de la sal de cianuro. La condensación benzoínica es una reacción reversible y termodinámicamente controlada. La adición del anión intermediario **9** a un aceptor de Michael **10** es irreversible y cinéticamente controlada. El mecanismo de la reacción catalizada por un ión cianuro es resumido en el Esquema 1.



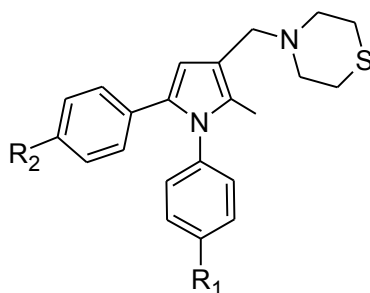
Esquema 1. Mecanismo de la reacción catalizada por un ión cianuro.

Para las adiciones catalizadas por un ión cianuro, pueden ser utilizados el cianuro de sodio o potasio y disolventes como DMF y DMSO. La temperatura de reacción esta en el rango de 30-35 °C. Algunas sales de tiazolium, incluyendo la tiamina (vitamina B₁) pueden ser empleadas.¹⁹

II.3. REACCIÓN DE PAAL-KNORR

Los pirroles son una clase importante de compuestos heterocíclicos con diferentes actividades biológicas.²⁰

Los miembros de esta familia tienen amplias aplicaciones en la química medicinal. Son utilizados como antimaláricos, agentes antiinflamatorios, antiasmáticos, antibacteriales, antihipertensivos y como agentes inhibidores de la tirosina cinasa.²¹ Además, los pirroles se encuentran en muchos compuestos naturales tales como el grupo hemo, la clorofila y la vitamina B₁₂.²² También se han identificado que derivados de pirrol como **11a-d** (Figura 5) tienen buena actividad *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*.²³



- 11a**, R₁ = F; R₂ = H
11b, R₁ = H; R₂ = F
11c, R₁ = Cl; R₂ = F
11d, R₁ = F; R₂ = Cl

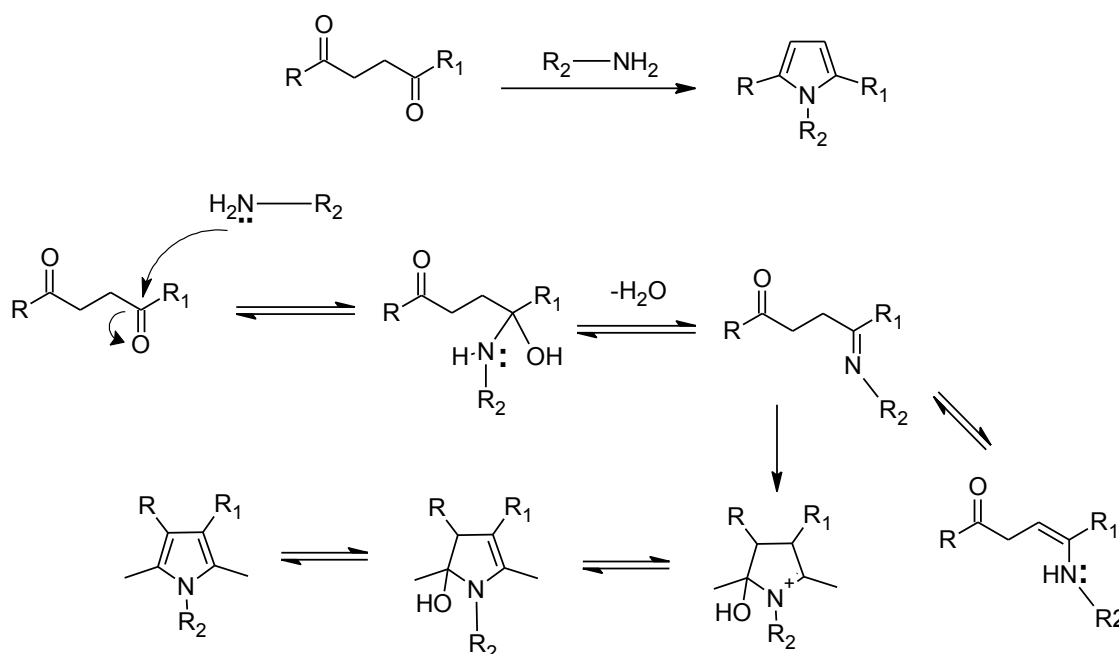
Figura 5. Compuestos derivados de pirrol.

A pesar de la importancia de su acción farmacológica, en la industria y desde el punto de vista sintético, pocos métodos para su preparación han sido reportados.²⁴ De los métodos actuales la reacción de Paal-Knorr es uno de los

métodos más simples y directos para la síntesis de pirroles *N*-sustituídos.²⁵

Muchos catalizadores han sido utilizados para promover la reacción de Paal-Knorr tales como $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Al_2O_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, entre otros. Sin embargo, muchos de estos métodos tienen inconvenientes tales como bajos rendimientos, largos tiempos de reacción, condiciones drásticas de reacción, trabajos tediosos que generan grandes cantidades de residuos metálicos tóxicos.²⁶

Aunque la síntesis de pirroles mediante la reacción de Paal-Knorr tiene alrededor de 120 años, el mecanismo preciso ha sido sujeto de debate. Sin embargo se ha propuesto la ruta mecanística más probable (Esquema 2).²⁷

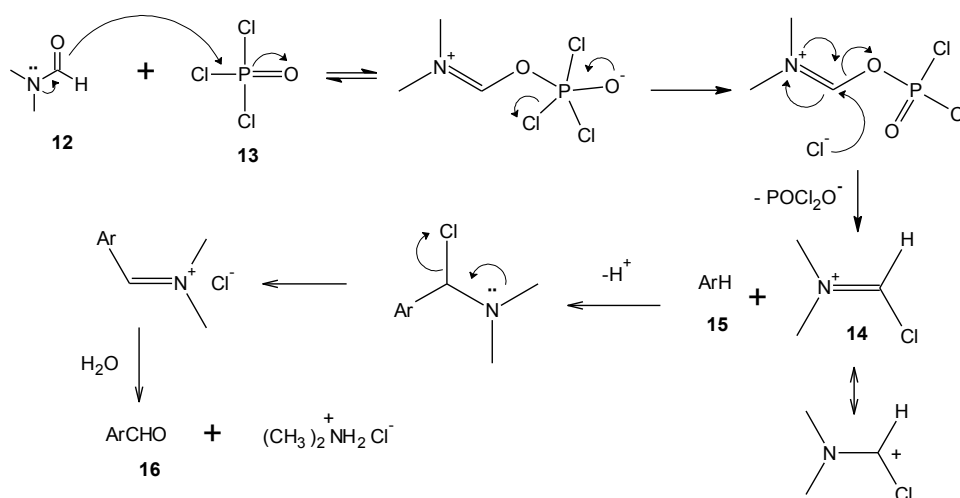


Esquema 2. Mecanismo de reacción de Paal-Knorr.

II.4. REACCIÓN DE VILSMEIER-HAACK

En 1925 Fischer, Müller y Vilsmeier describieron que la reacción de oxiclورو de fósforo (POCl_3) con *N*-metilacetanilida daba una mezcla de productos, entre ellos el cloruro de 4-cloro-1,2 dimetilquinolinio, que fue uno de los productos mayoritarios.²⁸ Trabajos posteriores revelaron que la reacción entre *N*-metilformanilida y POCl_3 da lugar a una sal de clorometiliminio (**14**) (reactivo de Vilsmeier), el cual reacciona con compuestos aromáticos ricos en electrones para producir benzaldehídos.²⁹ La introducción de un grupo formilo a un compuesto aromático rico en electrones usando un reactivo de Vilsmeier es conocido como formilación de Vilsmeier-Haack (reacción de Vilsmeier).

En el Esquema 3, puede observarse el mecanismo para la reacción de Vilsmeier-Haack en donde la DMF (**12**) reacciona con POCl_3 (**13**) para dar la especie activa (**14**), el cual a su vez reacciona con el compuesto aromático (**15**) para dar el aldehído (**16**).³⁰



Esquema 3. Mecanismo de la formilación Vilsmeier-Haack.

II.5. ESTUDIOS DE ALGUNAS TIAZINANONAS

La 1,4-tiazinan-3-ona (**17**) es un heterociclo no muy común^{31,32} que ha sido patentado como un sedante³³ y por su actividad antagonista o bloqueadora de los canales de calcio,³⁴ además por su uso como aceleradores transdermales³⁵ y humectantes en cosméticos.³⁶ Compuestos relacionados tienen también propiedades antiinflamatorias³⁷ o antihipertensivas.³⁸ También se ha encontrado que las 2-aril-4-metatiazinanonas (**18a,b**) tienen propiedades interesantes e inusuales como depresores del sistema nervioso central (Figura 6). Reemplazando el grupo fenilo de la posición 2 por 2 y 3-piridil resulta en una reducción marcada de la actividad paralizante.³⁹

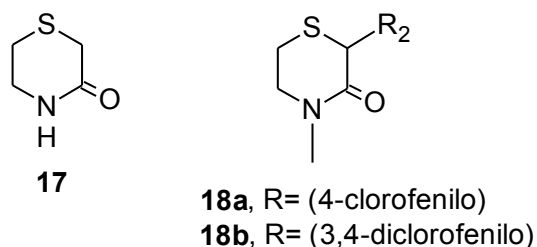


Figura 6. Ejemplos de 1,3-tiazinan-4-onas.

Recientemente se describió la síntesis de algunas 2-aril-1,3-tiazinan-4-onas (**19**, **20**),⁴⁰ (**21**),⁴¹ utilizando aminas, aldehídos y ácido mercaptopropiónico (Figura 7).

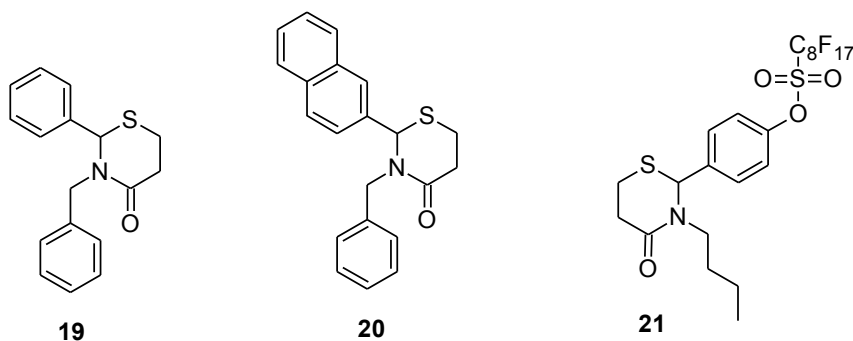


Figura 7. Ejemplos de 2-aril-1,3-tiazinan-4-ona.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO GENERAL

Síntesis de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**) a partir de pirroles trisustituídos (**23a-f**) y evaluación de su actividad citotóxica.

III.2. OBJETIVOS PARTICULARES

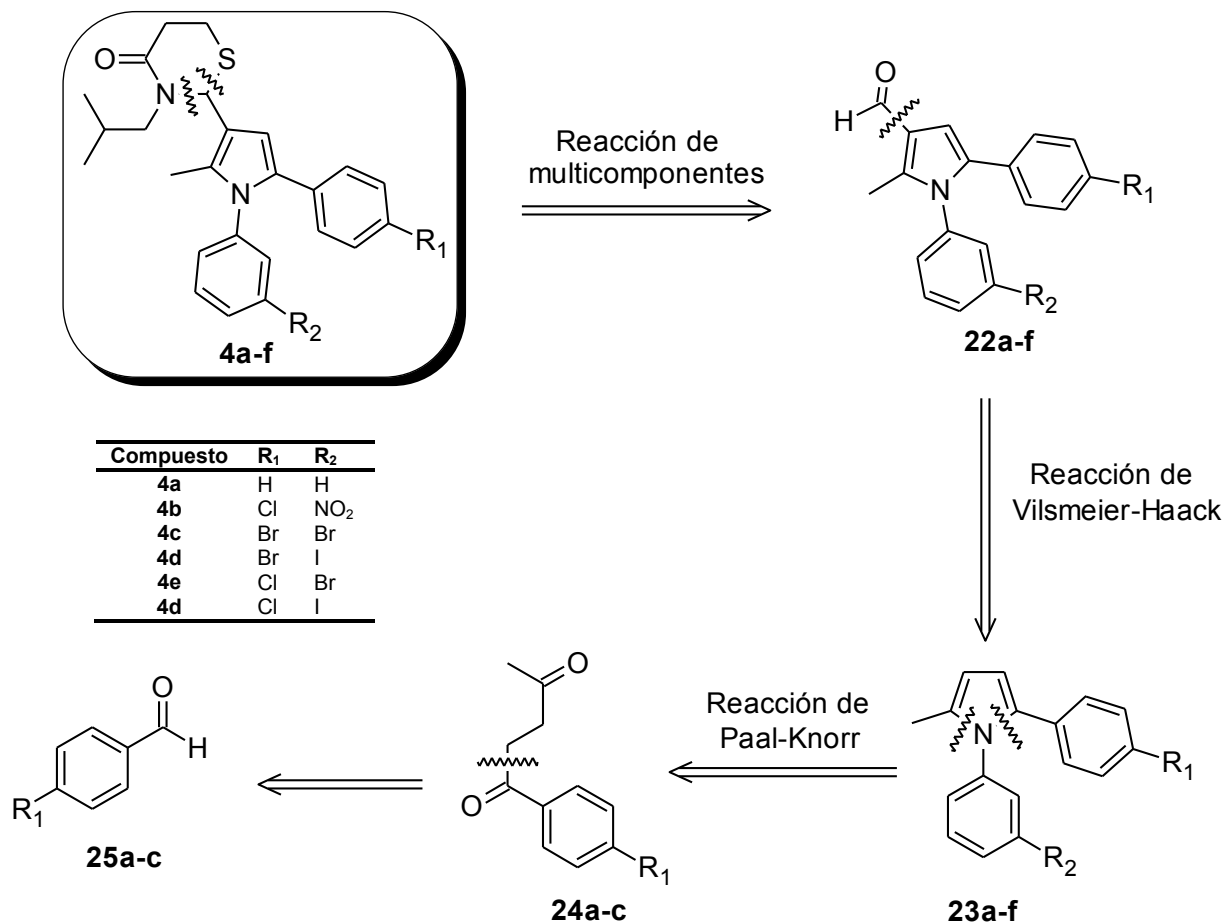
- Sintetizar las 1,4-pentanodionas (**24a-c**) a partir de derivados de benzaldehído (**25a-c**).
- Obtención de pirroles trisustituídos (**23a-f**).
- Formilación de los pirroles (**23a-f**) para obtener (**22a-f**).
- Sinterizar los compuestos (**4a-f**) a partir de (**22a-f**).
- Evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos **4a-f** en seis líneas celulares cancerosas: U-251 (Sistema nervioso central), PC-3 (Carcinoma prostático humano), K-562 (Leucemia humana), HCT-15 (Cáncer de colon), MCF-7 (Cáncer de mama) y SKLU-1 (Cáncer de pulmón).

IV. HIPÓTESIS

La actividad biológica de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**) depende de la fusión del anillo azepínico **B** en el compuesto **2**.

V. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

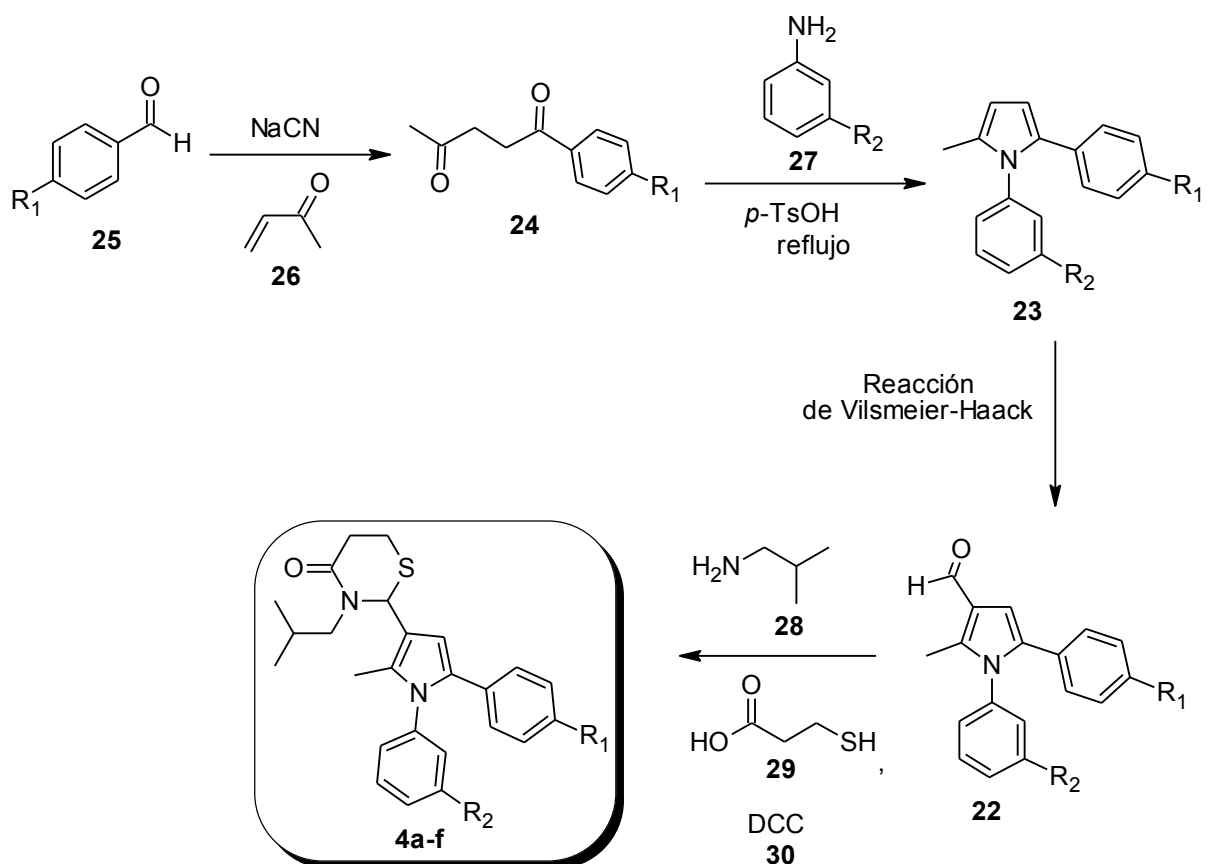
Para la síntesis de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**), se planteó el análisis retrosintético presentado en el Esquema 4.



Esquema 4. Análisis retrosintético para la obtención de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**).

De acuerdo al análisis retrosintético, la síntesis de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**) podrían implicar un procedimiento de 4 pasos.

La síntesis de los compuestos **4a-f** empezaría con la obtención de los derivados 1,4-pentanodionas (**24**), los cuales provendrán de **25**, que mediante una reacción de Paal-Knorr generarán los derivados de pirrol trisustituídos (**23**). Estos últimos mediante una reacción de Vilsmeier-Haack nos conducirán a los 3-carbaldehídos (**22**), mismos que en presencia de isobutilamina (**28**) y seguida de un acoplamiento con *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) (**30**) y ácido 3-mercaptopropiónico (**29**), generarán los compuestos deseados **4a-f** (Esquema 5).

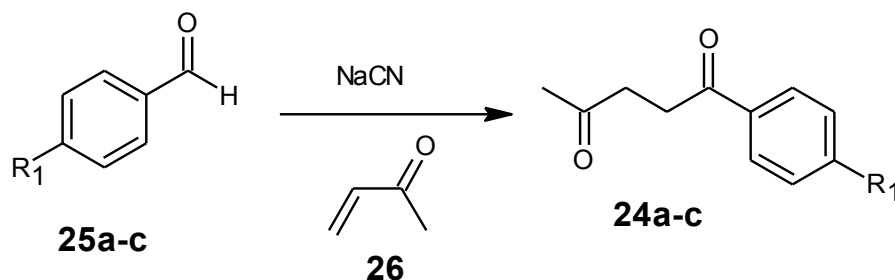


Esquema 5. Ruta de síntesis para la preparación de **4a-f**.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VI.1. PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE LAS 1,4-PENTANODIONAS (24a-c)

La formación de las 1,4-pentanodionas **24a-c**, se llevó a cabo por la adición de derivados de benzaldehído **25a-c** a metilvinilcetona (**26**), utilizando cianuro de sodio como catalizador; la reacción depende de la formación de un carbanión que es estabilizado por un grupo nitrilo. La reacción se llevó a cabo en DMF a temperatura ambiente (Esquema 6).⁴²



| Compuesto | R_1 | Rendimiento |
|------------|-------|-------------|
| 24a | H | 62 |
| 24b | Cl | 93 |
| 24c | Br | 97 |

Esquema 6. Síntesis de 1,4-pentanodionas (**24a-c**).

La reacción tiene una duración aproximada de 2 hrs, los puntos de fusión y los datos espectroscópicos de IR y RMN-¹H concuerdan con los descritos en la literatura.^{43,44}

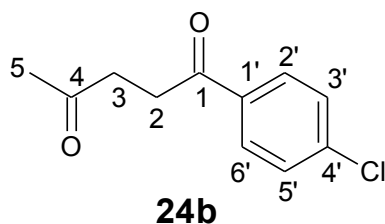
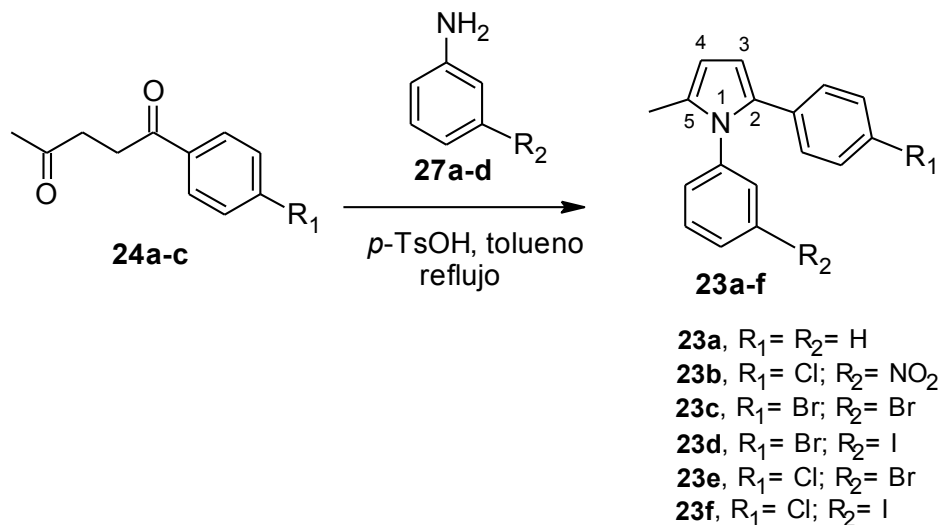


Figura 8. Estructura del compuesto **24b**.

Por ejemplo, al analizar la RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) del compuesto **24b** se puede observar que en 2.26 ppm aparece una señal simple que corresponde al metilo 5; en 2.89 ppm se observa la señal triple ($J = 6.1$ Hz) que corresponde al metileno 3, el cual tiene un efecto de desprotección debido a la cercanía del grupo carbonilo en C_4 ; en 3.24 ppm aparece otra señal triple ($J = 6.2$ Hz) que corresponde al metileno 2, la cual tiene un efecto de desprotección debida al grupo carbonilo en C_1 y también debida a la desprotección producida por el anillo aromático en C_1 . Finalmente, encontramos en la región de señales aromáticas un sistema AA'BB' para los hidrógenos del anillo aromático; en 7.44 ppm se puede observar la señal doble ($J_{\text{orto}} = 8.6$ Hz) que corresponde a los metinos 2' y 6'; en 7.93 ppm se puede observar otra señal doble ($J_{\text{orto}} = 8.4$ Hz) que corresponde a los metinos 3' y 5', las cuales están desplazadas a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de cloro en $\text{C}_{4'}$ (Figura 8).

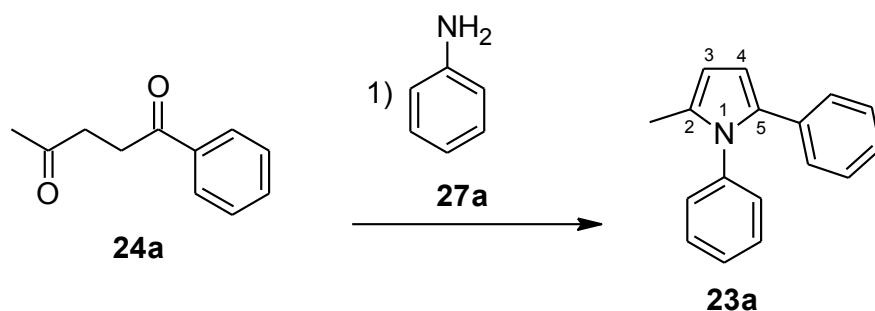
VI.2. PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE PIRROL (23a-f)

La formación de los enlaces *N*-C2 y *N*-C5 (**23a-f**) se realizó mediante la reacción de Paal-Knorr, partiendo de los compuestos 1,4-dicarbonílicos (**24a-c**), las *m*-anilinas sustituidas (**27a-d**) y utilizando como catalizador el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) dejándola a reflujo de tolueno por 5 horas (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de **23a-f** utilizando *p*-TsOH como catalizador.

En la tabla 1 se muestran tres metodologías para formar el 2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol (**23a**). Se puede observar que el mejor rendimiento se obtuvo al utilizar *p*-TsOH como catalizador y con esta metodología se generaron menos subproductos comparada con las otras, probablemente esto se deba a que se requieren condiciones suaves de reacción (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del compuesto **23a**.

Tabla 1: Optimización de la reacción de Paal-Knorr.

| Experimento | Condiciones de reacción | Rendimientos (%) |
|-------------|--|------------------|
| a | Ácido acético glacial, reflujo ⁴⁵ | 47 |
| b | <i>p</i> -TsOH cat, tolueno, reflujo ⁴⁶ | 84 |
| c | <i>p</i> -TsOH cat; microondas: 150W, 45 min, 160 °C y 150 psi ⁴⁷ | 67 |

La reacción se llevo a cabo en 5 horas y generalmente no hubo formación de subproductos. El seguimiento de la reacción se realizó por cromatografía de capa fina (TLC) usando vainillina como revelador.

En la tabla 2 se muestran los rendimientos y puntos de fusión de los pirroles **23a-f** sintetizados, y como se observa estos fueron de buenos a moderados.

Tabla 2: Rendimiento y puntos de fusión de los pirroles **23a-f**.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | Rendimiento (%) | Punto de Fusión (°C) |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| 23a | H | H | 84 | 72±2 |
| 23b | Cl | NO ₂ | 84 | 110±2 |
| 23c | Br | Br | 98 | 150±2 |
| 23d | Br | I | 98 | 140±2 |
| 23e | Cl | Br | 85 | 110±2 |
| 23f | Cl | I | 81 | 120±2 |

Todos los compuestos **23a-f** fueron sólidos amarillos y su estructura fue corroborada por técnicas espectroscópicas de RMN-¹H, RMN-¹³C y por espectrometría de masas.

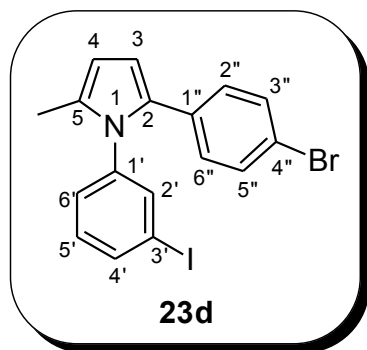


Figura 9. Estructura del compuesto **23d**.

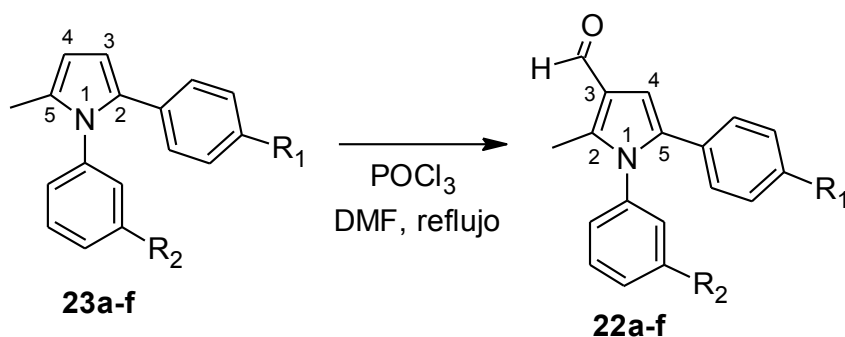
Por ejemplo, al analizar la RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) del compuesto **23d** (Figura 9) se puede observar que en 2.12 ppm aparece la señal doble ($J = 0.6$ Hz) que corresponde al metilo unido a C₅, posiblemente hay una acoplamiento a larga distancia con el hidrógeno de la posición 4; en 6.08 ppm aparece la señal doble de doble ($J = 0.6$ Hz y $J = 3.6$ Hz) que corresponde al metino 4; en 6.33 ppm aparece la señal doble ($J = 3.6$ Hz) que corresponde al metino 3, la cual esta desplazada a campo bajo debido a la desprotección producida por el anillo aromático en C₂. En la región de señales aromáticas se puede observar un sistema AA'BB' para el anillo aromático unido a C₂, en 6.89 ppm aparece la señal doble ($J_{orto} = 8.6$ Hz) que corresponde a los metinos 2'' y 6''; en 7.28 ppm aparece otra señal doble ($J_{orto} = 8.8$ Hz) que corresponde a los metinos 3'' y 5'', las cuales están a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de bromo en C_{4''}. Entre 7.04-7.13 ppm

aparecen las señales que corresponden a los metinos 5' y 6'; en 7.56 ppm aparece la señal triple ($J = 1.6$ Hz) que corresponde al metino 2' y finalmente entre 7.66-7.71 ppm aparecen las señales que corresponden al metino 4', la cual tiene un efecto de desprotección debido a la electronegatividad del átomo de yodo unido a C₃'.

En el experimento DEPT se pueden ver las señales positivas correspondientes a C₃, C₄ y C₅-CH₃ y las señales de los anillos aromáticos.

VI.3. PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE PIRROLCARBALDEHÍDO (22a-f)

La formilación de los pirroles **22a-f** (Esquema 9) se efectuó utilizando DMF, POCl₃ y tolueno como disolvente, tal como lo reportó Rips et. al.⁴⁸ para la obtención de pirroles 3-carbaldehído a partir de 2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol (**23a**).



Esquema 9. Síntesis de los pirrolocarbaldehídos **22a-f**.

La reacción tuvo lugar en aproximadamente 6 hrs y no hubo formación de compuestos diformilados, además se observó la formación de isómeros, mediante la formilación en la posición 3 del anillo de pirrol, está en menor cantidad debido al efecto desactivante producido por el anillo aromático unido a C₂ del anillo de pirrol. La formilación en la posición C₄ del anillo de pirrol se obtuvo en buen rendimiento; en la RMN-¹H, se puede observar una señal simple aproximadamente en 2.40 ppm que corresponde al metilo unido a C₂, la cual está desplazada a campo bajo debido a la desprotección producida por la cercanía del grupo formilo en C₃. Cabe mencionar que en la RMN-¹H de los pirroles (**23a-f**), se observa la señal doble aproximadamente en 2.13 ppm que corresponde al metilo unido a C₅.

En cuanto a la RMN-¹³C se puede observar una señal aproximadamente en 11.2 ppm que corresponde al metilo unido a C₂ de los productos formilados (**22a-f**), en los pirroles (**23a-f**) esta señal aparece aproximadamente en 13.3 ppm.

La separación del compuesto deseado se logró por cromatografía en columna utilizando Et₃N como parte de la mezcla de eluyentes.

En la tabla 3 se pueden observar los rendimientos de los pirroles formilados **22a-f**, en donde los menores rendimientos se obtuvieron cuando se utilizó **23e** y **23f** como materia prima.

Tabla 3. Rendimientos obtenidos para la formilación de los pirroles **22a-f**.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | Punto de fusión (°C) | Rendimiento (%) |
|------------|----------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| 22a | H | H | 104±2 | 87 |
| 22b | Cl | NO ₂ | 128±2 | 88 |
| 22c | Br | Br | 142±2 | 84 |
| 22d | Br | I | 120±2 | 82 |
| 22e | Cl | Br | 134±2 | 68 |
| 22f | Cl | I | 116±2 | 61 |

En la espectroscopia de infrarrojo se encontró la banda característica de carbonilo (C=O) entre 1658-1670 cm⁻¹ para los compuestos **22a-f**. También en la RMN-¹H se encontró una señal en aproximadamente 10 ppm característica de aldehído.⁴⁹

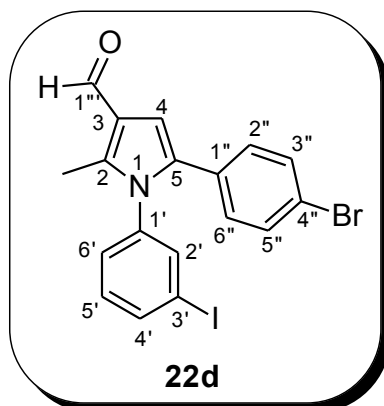


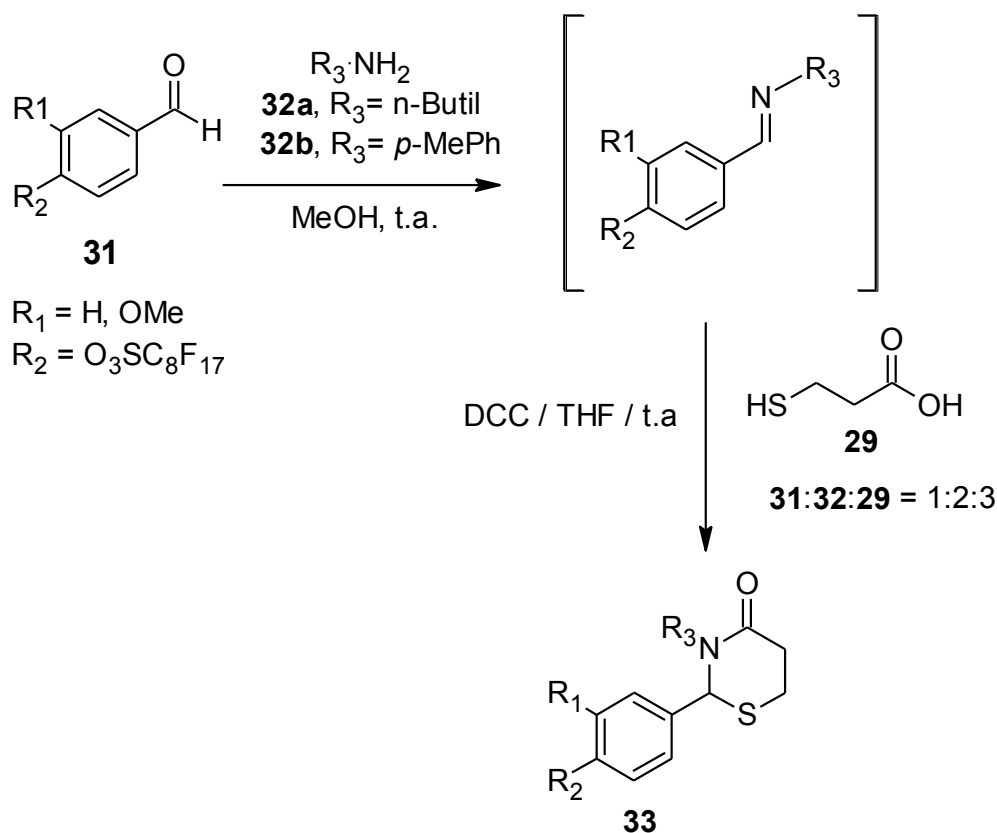
Figura 10. Estructura del pirrolocarbaldehído **22d**.

Por ejemplo, al analizar la RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) del compuesto **22d** (Figura 10) se puede observar la señal simple en 2.40 ppm que corresponde al metilo en C₂, en 6.78 ppm aparece la señal simple que corresponde al metino 4. En la zona de señales aromáticas se puede observar un sistema AA'BB', en 6.91 ppm aparece la señal doble ($J_{orto} = 8.8$ Hz) que corresponde a los metinos 2'' y 6''; en 7.33 ppm se observa otra señal doble ($J_{orto} = 8.6$ Hz) que corresponde a los metinos 3'' y 5'', las cuales están más desplazadas a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de bromo en C_{4''}. En 7.09 ppm se puede observar la señal doble de triplete ($J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 8.0$ Hz) que corresponde al metino 6'; en 7.16 ppm aparece la señal doble de doble ($J_{orto} = 7.8$ Hz y $J_{orto} = 8.0$ Hz) que corresponde al metino 5'; en 7.57 ppm aparece otra señal doble de doble ($J_{meta} = 1.6$ Hz y $J_{meta} = 2.0$ Hz) que corresponde al metino 2' y en 7.77 ppm aparece la señal doble de triplete ($J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 7.4$ Hz) que corresponden al metino 4', las cuales están desplazadas a campo bajo debido a la electronegatividad de

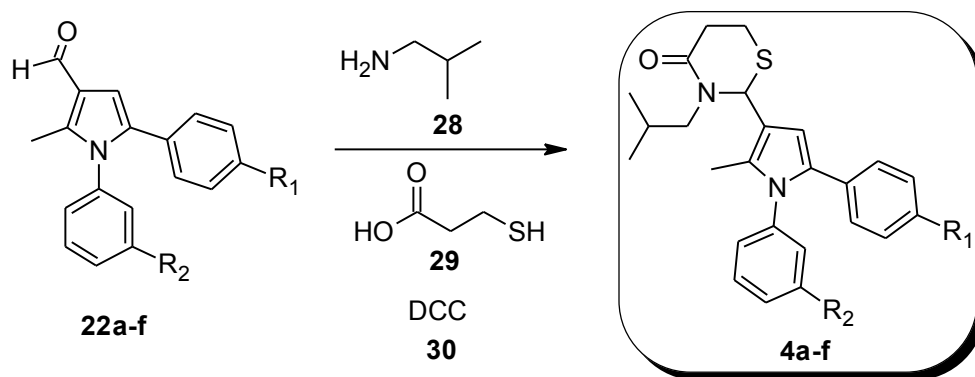
átomo de yodo en C₃. Finalmente, en 9.97 ppm se observó la señal simple que corresponde al protón de aldehído en C₁^m. En IR se observó en 1661 cm⁻¹ la banda característica de carbonilo C=O de aldehído.

VI.4. PREPARACIÓN DE LAS 1,3-TIAZINAN-4-ONAS (4a-f)

Previamente Zhou et. al.⁴¹ reportaron la síntesis de 2-aril-4-tiazinanonas (**33**), mediante una reacción de multicomponentes, utilizando aldehídos (**31**), aminas (**32**) y ácido mercaptopropiónico (**29**) (Esquema 10). Con estos antecedentes se decidió probar dichas condiciones para la obtención de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**) (Esquema 11).



Esquema 10. Síntesis de 2-aril-4-tiazinanonas.



Esquema 11. Síntesis de las 1,3-tiazinan-4-onas.

Se piensa que esta reacción procede por la formación de una imina (**34**) como primer paso, seguido por el ataque nucleofílico del átomo de azufre (**29**) en el carbono de la imina y finalmente la ciclización intramolecular con la eliminación de agua. Este último paso parece ser crítico para obtener las 4-tiazinanonas en buenos rendimientos, por lo tanto se han realizado variaciones para remover el agua durante la ciclización. Los protocolos comunes utilizan la destilación azeotrópica o tamices moleculares.⁵⁰ Además hay reportes del uso de ZnCl₂⁵¹ o NaSO₄ como agentes desecantes.⁵² En estas metodologías la reacción requiere tiempos prolongados de calentamiento (70-80 °C) por casi 17-20 hrs. Teniendo esto en consideración se utilizó la DCC, la cual es usada como agente acoplante en la síntesis de péptidos,⁵³ esta es ideal para activar el grupo carbonilo (**35**), facilitando así la ciclización (**36**) (Esquema 12).⁵⁴

Los productos finales (**4a-f**) se obtienen en 4 hrs, y en la mayoría de los casos la materia prima no se consumió por completo.

En la tabla 4 se puede observar que **4a** generó con el rendimiento global más bajo.

Tabla 4. Rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **4a-f**.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | Rendimiento global (%) | Punto de fusión (°C) |
|-----------|----------------|-----------------|------------------------|----------------------|
| 4a | H | H | 23 | 162±2 |
| 4b | Cl | NO ₂ | 47 | 194±2 |
| 4c | Br | Br | 36 | 178±2 |
| 4d | Br | I | 55 | 186±2 |
| 4e | Cl | Br | 42 | 172±2 |
| 4f | Cl | I | 35 | 180±2 |

Todos los compuestos **4a-f** se aislaron como sólidos blancos amarillentos y su estructura fue corroborada por las técnicas espectroscópicas de RMN-¹H, RMN-¹³C, IR y por EMIE o ESI.

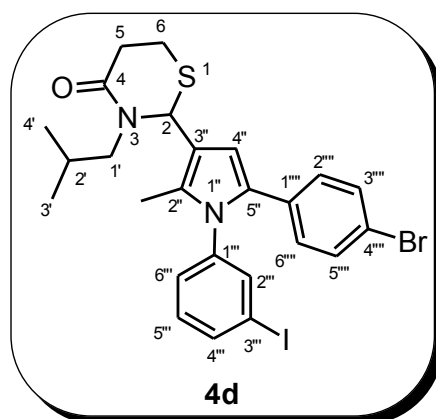


Figura 12. Estructura del compuesto **4d**.

La RMN-¹H y RMN-¹³C de **4a-f** se realizó en COCD₆ o DMSO-D₆ debido a que el anillo de tiazinanona no es estable al utilizar CDCl₃ como disolvente y este sufre una apertura, observándose la materia prima (pirrolcalbaldehído) y otros subproductos.

Por citar un ejemplo se analizó la RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del compuesto **4d** (Figura 12), se observó que en 0.79 ppm y 0.86 ppm aparecen dos señales dobles ($J = 6.6$ Hz) correspondientes a los metilos 3' y 4', que se acoplan con el metino 2'; las cuales fueron confirmadas con el experimento COSY.

Entre 1.89-1.99 ppm se observan múltiples señales correspondientes al metino 2' que se acopla con los metilos 3' y 4', y con el metileno 1'; las cuales fueron confirmadas con el experimento COSY; en 2.02 ppm aparece la señal simple que corresponde al metilo unido a C₂'; la cual fue confirmada con el experimento DEPT pues apareció como una señal positiva.

En 2.45 ppm aparece un sistema AB ($J_{1/3} = 7.2$ Hz) correspondiente al metileno diasterotópico 1', el cual se acopla con el protón geminal $H_{1'}$ y con el metino en 2'; el acoplamiento vecinal no se alcanza a elucidar debido a la sobreposición con las señales del disolvente (DMSO- d_6); sin embargo, estos acoplamientos fueron confirmados con el experimento COSY; con el experimento DEPT se observó como una señal negativa. Entre 2.70-3.04 aparecieron señales múltiples correspondientes a los metilenos 5 y 6. En 3.79 ppm apareció un sistema AB ($J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{gem} = 13.5$ Hz) correspondientes al metileno diasterotópico 1', el cual se acopla con el metino 2' y el protón geminal $H_{1'}$. Estos acoplamientos fueron confirmados con el experimento COSY. En 5.70 ppm aparece la señal simple correspondiente al metino 2, la cual está desplazada a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de azufre. En 6.23 ppm se aparece la señal simple correspondiente al metino 4'' cuyo desplazamiento es característico de pirroles.

En la zona de señales aromáticas se observó un sistema AA'BB', en 6.94 ppm aparece la señal doble ($J_{orto} = 8.4$ Hz) correspondiente a los metinos 2''' y 6'''. En 7.35 ppm se observó la señal doble ($J_{orto} = 8.7$ Hz) correspondiente a los metinos 3''' y 5''', cuyas señales aparecieron a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de bromo en $C_{4'''}$.

En 7.22 ppm y 7.23 ppm aparecen dos señales simples que corresponden a los metinos 5''' y 6'''. En 7.58 ppm aparece la señal simple correspondiente al metino 2''', la cual se desplaza a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de yodo unido a $C_{3'''}$. Finalmente en 7.78 ppm se observó la señal doble de triplete (J

= 1.8 Hz y $J = 6.9$ Hz) correspondiente al metino 4", la cual está desplazada a campo bajo debido a la electronegatividad del átomo de yodo unido a C₃".

En el espectro de RMN-¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) se observó en 168.5 ppm un desplazamiento típico de lactama, por lo cual se le asignó al C₄. Las señales de los carbonos cuaternarios aparecieron en 139.1, 131.3, 130.9, 128.5, 119.5, 119.2 y 94.6 ppm, las cuales no aparecieron en el experimento DEPT. Los carbonos de protones aromáticos aparecieron en 136.9, 136.5, 131.0, 129.1, 127.9 y 109.1 ppm; mismos que aparecieron como señales positivas en el experimento DEPT. Los carbonos C₂ y C₂' aparecieron en 55.8 ppm y 26.3 ppm los cuales se observaron como señales positivas en el experimento DEPT. Las señales de los carbonos C₁', C₅ y C₆ aparecieron en 52.9, 34.1 y 22.1 ppm, las cuales se observaron como señales negativas en el experimento DEPT. Por último los carbonos C₃', C₄' y CH₃-C₂" aparecieron en 20.1, 19.9 y 10.7 ppm, cuyas señales fueron positivas en el experimento DEPT.

En la espectroscopía de IR se observó la banda característica del enlace N-C=O a 1634cm⁻¹. En la espectrometría de masas por la técnica de electro spray se observó el ión molecular 609.5 que corresponde al compuesto de interés (**4d**).

VI.5. ACTIVIDAD CITOTÓXICA

Las pruebas de citotoxicidad para las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**) se realizaron en seis líneas celulares:

- U-251: Sistema Nervioso Central (SNC)
- PC-3: Carcinoma prostático humano
- K-562: Leucemia humana
- HCT-15: Cáncer de colon
- MCF-7: Cáncer de mama
- SKLU-1: Cáncer de pulmón

La primera evaluación citotóxica se realizó a la concentración de 50 μ M para clasificarlos como activos o inactivos, ya que se hace en función de la inhibición del crecimiento a la máxima concentración utilizada. A dicha concentración se consideran activos aquellos compuestos que inhiben más del 50% del crecimiento celular y en consecuencia aquellos que presentan un valor menor, se consideran inactivos.

Los resultados obtenidos en las pruebas de citotoxicidad (% de inhibición) se muestran en la tabla 5:

Tabla 5. Porcentaje de inhibición de las 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**).

| COMPUESTO | R ₁ | R ₂ | LÍNEAS CELULARES (% de inhibición) | | | | | |
|-----------|----------------|-----------------|---------------------------------------|------|-------|--------|-------|--------|
| | | | U-251 | PC-3 | K-562 | HCT-15 | MCF-7 | SKLU-1 |
| 4a | H | H | 2.60 | 0.0 | 66.7 | 35.3 | 27.5 | 39.4 |
| 4b | Cl | NO ₂ | 28.8 | 69.4 | 35.3 | 67.2 | 83.9 | 64.6 |
| 4c | Br | Br | 34.0 | 81.2 | 0.0 | 15.6 | 55.9 | 86.2 |
| 4d | Br | I | 30.3 | 86.0 | 3.8 | 28.6 | 66.6 | 82.1 |
| 4e | Cl | Br | 18.0 | 100 | 84.3 | 79.9 | 85.4 | 64.6 |
| 4f | Cl | I | 34.3 | 100 | 84.3 | 83.3 | 67.1 | 73.6 |

El compuesto **4a** presentó actividad citotóxica mayor al 50% de inhibición únicamente en la línea celular K-562. El compuesto **4b** tuvo actividad en las líneas celulares PC-3, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1, observándose una inhibición mayor al 80% para MCF-7. Los compuestos **4c** y **4d** tuvieron actividad en las líneas celulares PC-3, MCF-7 y SKLU-1, observándose una actividad mayor al 80% en PC-3 y SKLU-1. Finalmente los compuestos **4e** y **4f** tuvieron actividad en las líneas celulares PC-3, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1, observándose una actividad del 100% para la línea celular PC-3. Además de los resultados obtenidos en las pruebas de citotoxicidad es importante mencionar que no hay reportes de la actividad de los compuestos como **4a-f**, lo que abre un posible campo de estudio para este tipo de sistemas.

VII. CONCLUSIONES

Se sintetizó los compuestos 1,3-tiazinan-4-onas (**4a-f**) con rendimientos globales moderados y en 4 pasos de reacción, lo anterior demostró la versatilidad de la metodología propuesta que permitió la síntesis de nuevos derivados de 1,3-tiazinan-4-ona.

Respecto a las pruebas de actividad citotóxica se encontró actividad inhibitoria en cinco líneas celulares: PC-3, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1 para los compuestos **4a-f**.

De acuerdo a lo anterior, la actividad citotóxica aparentemente no depende de la fusión del anillo azepínico **B** del compuesto **2**. La ruta de síntesis estudiada y la actividad citotóxica observada servirán para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos.

VIII. SECCIÓN EXPERIMENTAL

VIII.1. INFORMACIÓN GENERAL

Los espectros de RMN-¹H fueron obtenidos en instrumentos Varian Gemini de 200 MHz y Eclipse de 300 MHz JEOL, al igual que los espectros de RMN-¹³C pero a 50 MHz y 75 MHz, respectivamente. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃) en el que se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), acetona deuterada (COCH₃-*d*₆) según el caso. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-¹H, se utilizó la siguiente terminología: s, singulete; sa, singulete ancho; d, doblete; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobletes; t, triplete, dt, doble de triplete; m, señal múltiple. Las asignaciones en la espectroscopía de RMN-¹³C se realizaron con la ayuda de experimentos DEPT.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro FT-IR Tensor 27 Bruker y las técnicas para obtenerlos fueron en pastilla de KBr.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV, y por la técnica de trampa de iones con electro spray (ESI) en un espectrómetro Bruker Esquire 6000.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de sílica gel 60 (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄) y el

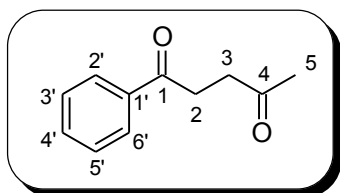
revelado se hizo con radiación UV, yodo y usando disoluciones de ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice (0.040-0.060 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GMBH & Co. y como eluyentes hexano, AcOEt y Et₃N.

El THF y tolueno fueron secados por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, empleando sodio como agente secante y benzofenona como indicador. El MeOH fue secado con magnesio metálico y yodo. El AcOEt y el CH₂Cl₂ utilizados en extracciones y purificación de los productos se realizaron mediante destilación fraccionada en presencia de CaCl₂ anhidro. El hexano se trató previamente con una disolución ácida de KMnO₄ y posteriormente fue destilado en presencia de KOH. La DMF se secó con MgSO₄ y posteriormente destilada. La Et₃N se purificó por destilación en presencia de NaOH.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo marca MEL-TEMP II y no están corregidos.

VIII.2. METODOLOGÍAS Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS

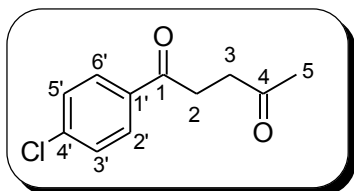
VIII.2.1. METODOLOGÍA GENERAL PARA LA OBTENCION DE LAS 1,4-PENTANODIONAS (24a-c)



1-fenil-1,4-pentanodiona (24a). En un matraz redondo se disolvieron 10.6 g (100 mmol) de benzaldehído (**25a**) en 50 mL de DMF anhidra. Bajo agitación se adicionó gota a gota por 10 minutos, una disolución de NaCN (50 mL) a 35 °C, y después de 5 minutos se le adicionó durante 20 minutos una disolución de metilvinilcetona (**26**) 5.3g (75mmol) recién destilada en 100mL de DMF. La agitación se mantuvo por una hora más a temperatura ambiente. Inmediatamente, la mezcla de reacción se trató con el doble de cantidad de agua y después de repetidas extracciones con CH₂Cl₂ el extracto se lavó con ácido clorhídrico (pH = 2) seguido de una disolución saturada de NaHCO₃ y finalmente agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: AcOEt 80:20), obteniéndose un aceite ligeramente naranja con un rendimiento de 62%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.22 (s, 3H, H₅), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₃), 3.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₂), 7.45-7.39 (m, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 7.56-7.50 (m, 1H, H_{4'}), 7.97-7.93 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 207.1, 198.3, 136.5, 133.0, 128.4, 127.9,

37.0, 32.4, 30.1; EMIE m/z (%): 176 [M^{++}] (10), 161 [$M-15$] $^{++}$ (30), 105 [$M-71$] $^{++}$ (100), 77 [$M-99$] $^{++}$ (66).

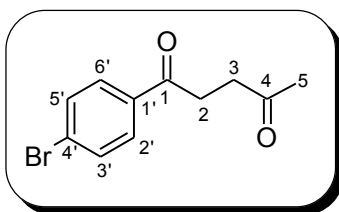


1-(4'-clorofenil)-1,4-pentanodiona (**24b**).

Se siguió la metodología utilizada para **24a**, utilizando **25b** como materia prima. El compuesto **24b** se obtuvo como un sólido rosado de p.f. 70 ± 2 °C, con un rendimiento del 93%.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 3H, H_5), 2.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_3), 3.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_2), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2',6'}$), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3',5'}$);
 RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 206.7, 196.8, 138.9, 134.1, 128.9, 128.3, 36.4, 31.8, 29.5.

1-(4'-bromofenil)-1,4-pentanodiona (**24c**). Se

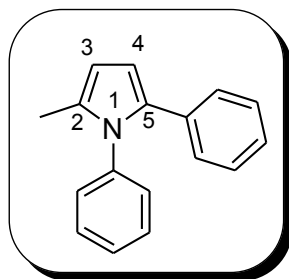


siguió la metodología utilizada para **24a**, utilizando **25c** como materia prima. El compuesto **24c** se obtuvo como un sólido blanco con un p.f. de 78 ± 2 °C y un rendimiento de 97%.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (s, 3H, H_5), 2.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 3.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_2), 7.6 (m, 2H, $\text{H}_{2',6'}$), 7.84 (m, 2H, $\text{H}_{3',5'}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 207.03, 197.46, 135.37, 131.87, 129.54, 128.87, 36.96, 32.28, 30.00.

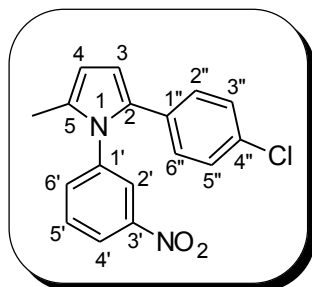
VIII.2.2. METODOLOGÍA GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PIRROLES (23a-f)

En un matraz redondo se adicionaron 0.3 mmol de pentanodiona, 0.3 mmol de amina primaria y una disolución de *p*-TsOH 10 mg en 60mL de tolueno y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. El disolvente fue removido bajo presión reducida y el extracto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt 90:10).



2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol (23a). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f. de 72 ± 2 °C y un rendimiento del 84%.

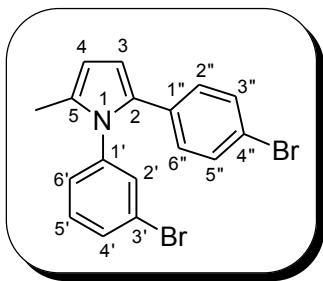
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.13 (s, 3H, C₂-CH₃), 6.08 (dd, $J = 0.9$ Hz y $J = 3.6$ Hz, 1H, H₃), 6.34 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H₄), 7.03-7.16 (m, 7H), 7.30-7.34 (m, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 139.8, 134.6, 133.9, 132.1, 129.3, 129.20, 128.9, 128.3, 128.2, 127.8, 126.0, 109.1, 107.9, 13.7.



2-(4''-clorofenil)-5-metil-1-(3'-nitrofenil)-1H-pirrol (23b). Se obtuvo como sólido amarillo con un p.f. de 110 ± 2 °C y un rendimiento del 84%.

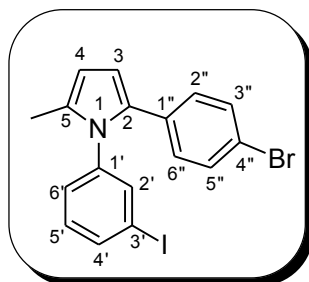
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H,

C_5-CH_3), 6.14 (dd, $J = 1.0$ Hz y $J = 3.6$ Hz, 1H, H_4), 6.36 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H_3), 6.94 (d, $J_{orto} = 8.8$ Hz, 2H, $H_{2'',6''}$), 7.13 (d, $J_{orto} = 8.8$ Hz, 2H, $H_{3'',5''}$), 7.41(ddd, $J_{meta} = 1.2$ Hz, $J_{meta} = 2.0$ Hz y $J_{orto} = 7.8$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7.55 (dd, $J_{orto} = 7.8$ Hz y $J_{orto} = 8.2$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 8.07 (dd, $J_{meta} = 2$ Hz y $J_{meta} = 2.2$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 8.21(ddd, $J_{meta} = 1.2$ Hz, $J_{meta} = 2.2$ Hz y $J_{orto} = 8.2$ Hz, 1H, $H_{4'}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 148.5, 140.3, 134.4, 133.1, 132.1, 131.9, 131.2, 129.9, 129.1, 128.5, 123.1, 122.3, 110.1, 108.8, 13.4; EMIE m/z (%): 312 [M^{+}] (100).



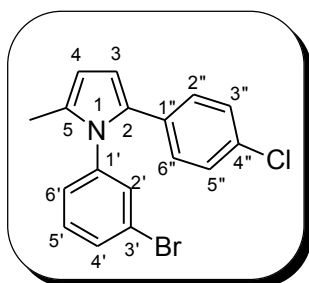
1-(3'-bromofenil)-2-(4''-bromofenil)-5-metil-1H-pirrol (23c). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 150 ± 2 °C y un rendimiento del 98%.

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.13 (s, 3H, C_5-CH_3), 6.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_4), 6.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_3), 6.90 (d, $J_{orto} = 8.7$ Hz, 2H, $H_{2'',6''}$), 7.04 (d, $J_{orto} = 8.1$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7.20-7.36 (dd, $J_{orto} = 8.1$ Hz y $J_{orto} = 8.1$ Hz; d, $J_{orto} = 8.7$ Hz; t, $J = 1.8$ Hz; 4H; $H_{5'}$, $H_{3'',5''}$, $H_{2'}$), 7.48 (d, $J_{orto} = 8.1$ Hz, 1H, $H_{4'}$); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 140.5, 133.0, 132.2, 132.0, 131.3, 131.2, 130.8, 130.3, 129.1, 127.2, 122.4, 119.8, 109.5, 108.2, 13.3; EMIE m/z (%): 391 [M^{+}] (100).



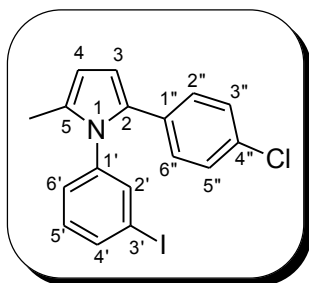
2-(4''-bromofenil)-1-(3'-yodofenil)-5-metil-1H-pirrol (23d). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 140 ± 2 °C y un rendimiento del 98%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2.12 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, C₅-CH₃), 6.08 (dd, $J = 0.6$ Hz y $J = 3.6$ Hz, 1H, H₄), 6.33 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H₃), 6.89 (d, $J_{orto} = 8.6$ Hz, 2H, H_{2'',6''}), 7.04-7.13 (m, 2H; H_{5'}, H_{6'}), 7.28 (d, $J_{orto} = 8.8$ Hz, 2H, H_{3'',5''}), 7.56 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{2'}), 7.66-7.71 (m, 1H, H_{4'}); RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 140.3, 137.1, 136.7, 132.9, 132.2, 131.9, 131.2, 130.5, 129.1, 127.9, 119.8, 109.5, 108.1, 93.7, 13.3; EMIE m/z (%): 437 [M⁺] (100).



1-(3'-bromofenil)-2-(4''-clorofenil)-5-metil-1H-pirrol (23e). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 110 ± 2 °C y un rendimiento del 85%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2.13 (s, 3H, C₅-CH₃), 6.08 (dd, $J = 0.8$ Hz y $J = 3.8$ Hz, 1H, H₄), 6.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H₃), 6.96 (d, $J_{orto} = 8.8$ Hz, 2H, H_{2'',6''}), 7.03 (ddd, $J_{meta} = 1.2$ Hz, $J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 7.8$ Hz, 1H, H_{6'}), 7.13 (d, $J_{orto} = 8.8$ Hz, 2H, H_{3'',5''}), 7.23 (dd, $J_{orto} = 7.8$ Hz y $J_{orto} = 8.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.35 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{2'}), 7.48 (ddd, $J_{meta} = 1.2$ Hz, $J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 7.8$ Hz, 1H, H_{4'}); RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 140.4, 132.9, 132.1, 131.7, 131.5, 131.3, 130.8, 130.3, 128.8, 128.3, 127.2, 122.4, 109.5, 108.1, 13.3; ESI m/z (Intensidad relativa): 347.7 [M⁺] (1350).



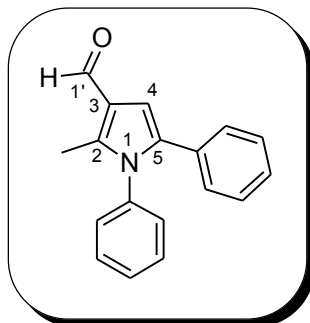
2-(4''-clorofenil)-1-(3'-yodofenil)-5-metil-1H-

pirrol (23f). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 120 ± 2 °C y un rendimiento del 81%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2.13 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, C₅-CH₃), 6.08 (dd, $J = 0.8$ Hz y $J = 3.6$ Hz, 1H, H₄), 6.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H₃), 6.95 (d, $J_{orto} = 8.6$ Hz, 2H, H_{2'',6''}), 7.06-7.15 (m, 4H, H_{3'',5''}, H_{5'}, H_{6'}), 7.54-7.57 (m, 1H, H_{2'}), 7.63-7.73 (m, 1H, H_{4'}); RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 140.3, 137.1, 136.7, 132.9, 132.0, 131.7, 131.5, 130.4, 128.8, 128.3, 127.9, 109.4, 108.1, 93.7, 13.3; EMIE m/z (%): 393 [M⁺] (100).

VIII.2.3. METODOLOGÍA GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DE PIRROLCARBALDEHÍDO (22a-f)

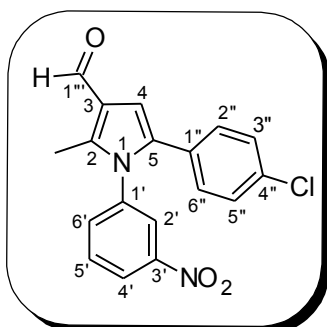
En un matraz redondo se colocaron 64.3 mmol del pirrol correspondiente y 95.77 mmol de DMF en 150 mL de tolueno seco. A la solución resultante se le adiciono 97.8 mmol de oxiclورو de fósforo (POCl₃) en pequeñas porciones. La mezcla se calentó a reflujo por 6 horas y después se agitó por 20 minutos con 300 mL de una disolución saturada de acetato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una disolución al 10% de Na₂CO₃, después con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El extracto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt: Et₃N; 80:15:5).



2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

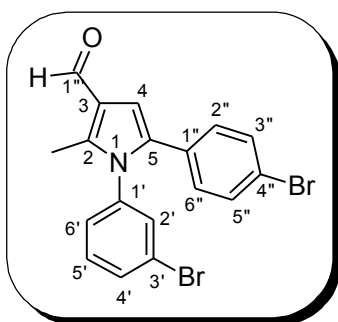
(22a). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 104 ± 2 °C y un rendimiento del 87%.

IR (KBr, cm^{-1}) 1670; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 6.80 (s, 1H, H_4), 7.02-7.45 (m, 10H), 9.99 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 185.7, 140.3, 137.4, 135.9, 131.8, 129.4, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 122.6, 108.3, 11.5; EMIE m/z (%): 261 [M^{+}] (100).



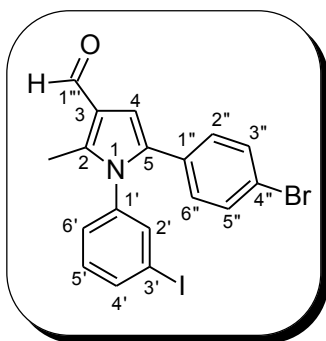
5-(4''-clorofenil)-2-metil-1-(3'-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (22b). Se obtuvo como sólido amarillo con un p.f. de 128 ± 2 °C y un rendimiento del 88%.

IR (KBr, cm^{-1}) 1657, 1529, 1348; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.45 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 6.81 (s, 1H, H_4), 6.95 (d, $J_{\text{orto}} = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'',6''}$), 7.18 (d, $J_{\text{orto}} = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'',5''}$), 7.46 (ddd, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz, $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.64 (dd, $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 8.09 (dd, $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz y $J_{\text{meta}} = 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 8.31 (ddd, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz, $J_{\text{meta}} = 2.2$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 10.0 (s, 1H, $\text{H}_{1'''}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 185.6, 148.6, 139.6, 138.3, 134.6, 134.3, 133.6, 130.5, 129.6, 128.8, 123.6, 123.2, 109.6, 11.6; EMIE m/z (%): 340 [M^{+}] (100).



1-(3'-bromofenil)-5-(4''-bromofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído (22c). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 142 ± 2 °C y un rendimiento del 84%.

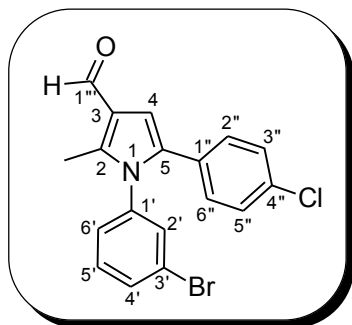
IR (KBr, cm^{-1}) 1660, 1477, 1427; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 6.78 (s, 1H, H_4), 6.91 (d, $J_{\text{orto}} = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'',6''}$), 7.07 (ddd, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz, $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.29-7.38 (m, 4H, $\text{H}_{3'',5''}$; H_2 ; H_5), 7.58 (ddd, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz, $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz, 1H, H_4), 9.98 (s, 1H, $\text{H}_{1''}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 185.6, 140.1, 138.4, 134.5, 132.1, 131.5, 131.2, 130.7, 130.3, 129.6, 127.1, 122.9, 122.8, 121.4, 109.0, 11.50; EMIE m/z (%): 419 [M^+] (100).



5-(4''-bromofenil)-2-metil-1-(3'-yodofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (22d). Se obtuvo como un sólido blanco con un p.f. de 120 ± 2 °C y un rendimiento del 82%.

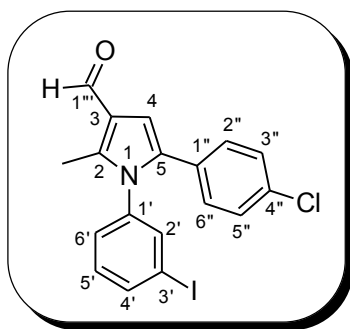
IR (KBr, cm^{-1}) 1661, 1475, 1427, 1170; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 6.78 (s, 1H, H_4), 6.91 (d, $J_{\text{orto}} = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'',6''}$), 7.09 (dt, $J_{\text{meta}} = 1.8$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.16 (dd, $J_{\text{orto}} = 7.8$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz, 1H; H_5), 7.33 (d, $J_{\text{orto}} = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'',5''}$), 7.57 (dd, $J_{\text{meta}} = 1.6$ Hz y $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz, 1H, H_2) 7.77 (dt, $J_{\text{meta}} = 1.8$ Hz y $J_{\text{orto}} = 7.4$ Hz, 1H, H_4), 9.97 (s, 1H, $\text{H}_{1''}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 185.5, 140.1, 138.2,

137.9, 136.9, 134.5, 131.5, 130.8, 130.4, 129.6, 127.7, 122.9, 121.3, 108.9, 94.0, 11.5; EMIE m/z (%): 465 [M^+] (100).



1-(3'-bromofenil)-5-(4''-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído (22e). Se obtuvo como un sólido blanco con un p.f. de 134 ± 2 °C y un rendimiento del 68%.

IR (KBr, cm^{-1}) 1659, 1478, 1428; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 6.78 (s, 1H, H_4), 6.97 (d, $J_{\text{orto}} = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'',6''}$), 7.07 (ddd, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz, $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz y $J_{\text{orto}} = 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.17 (d, $J_{\text{orto}} = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'',5''}$), 7.30-7.38 (m, 2H; $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{5'}$), 7.58 (ddd, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz, $J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz y $J_{\text{orto}} = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$) 9.97 (s, 1H, $\text{H}_{1''}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 185.6, 140.0, 138.4, 134.5, 133.2, 132.1, 131.2, 130.7, 129.9, 129.3, 128.5, 127.1, 122.9, 122.8 108.9, 11.5; EMIE m/z (%): 375 [M^{++}] (100).

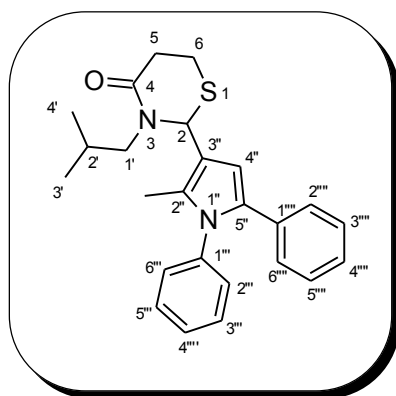


5-(4''-clorofenil)-2-metil-1-(3'-yodofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehido (22f). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 116 ± 2 °C y un rendimiento del 61%.

IR (KBr, cm^{-1}) 1658, 1476, 1426; RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 6.77 (s, 1H, H_4), 6.97 (d, $J_{\text{orto}} = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'',6''}$), 7.06-7.12 (m, 2H, $\text{H}_{5'}, \text{H}_{6'}$), 7.18 (d, $J_{\text{orto}} = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'',5''}$), 7.56 (dd, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz y $J_{\text{meta}} = 1.8$ Hz, 1H, H_2), 7.77 (dt, $J = 1.8$ Hz y $J_{\text{orto}} = 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 9.97 (s, 1H, $\text{H}_{1''}$); RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 185.5, 140.0, 138.2, 137.9, 136.9, 134.5, 133.2, 130.8, 129.9, 129.3, 128.6, 127.7, 122.9, 108.9, 94.0, 11.5; EMIE m/z (%): 421 [M^+] (100).

VIII.2.4. METODOLOGÍA GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LAS 1,3-TIAZINAN-4-ONAS (4a-f)

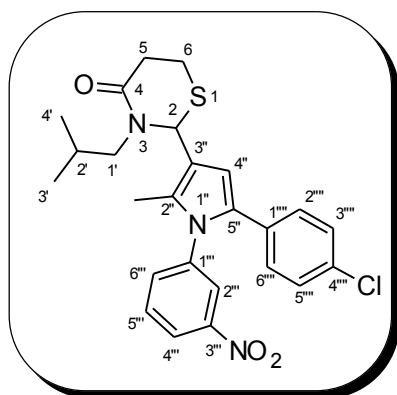
En un matraz redondo se colocó 1mmol del aldehído correspondiente y 2 mmol de isobutilamina, en 5 mL de metanol y se dejó en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Inmediatamente, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el sólido fue disuelto en 5 mL de THF, seguido de la adición de 3 mmol de ácido 3-mercaptopropiónico. Después de 5 minutos, se adicionaron 2 mmol de DCC y la mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Cuando la TLC mostró que la reacción había terminado, el precipitado (DCU) fue removido por filtración y lavado con AcOEt. Las aguas madres fueron tratadas con una solución al 5% de NaHCO₃, solución salina y secada con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente fue secado a presión reducida. El extracto fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt 75:25).



3-isobutil-2-(2''-metil-1'',5''-difenil-1H-pirrol-3''-il)-1,3-tiazinan-4-ona (4a). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 51% y un p.f. de 162 ± 2 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) 2954, 2916, 2868, 1624, 1597, 1460; RMN- ^1H (200 MHz, COCD_6) δ : 0.85 y 0.92

(d, $J = 6.6$ Hz y d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{H}_{3',4'}$), 2.05 (m, 4H, $\text{C}_{2''}\text{-CH}_3$, $\text{H}_{2'}$), 2.56 (dd, $J_{1/3} = 7.2$ Hz y $J_{gem} = 13.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.74-2.89 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$), 3.02-3.24 (m, 1H, H_6), 3.94 (dd, $J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{gem} = 13.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.75 (s, 1H, H_2), 6.25 (s, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.03-7.24 (m, 7H), 7.41-7.51 (m, 3H); RMN- ^{13}C (50 MHz, COCD_6) δ : 169.4, 139.8, 133.9, 133.7, 130.0, 129.5, 128.8, 128.7, 128.4, 126.8, 120.2, 109.5, 57.6, 54.2, 35.3, 27.7, 23.3, 20.6, 20.4, 11.2; EMIE m/z (%): 404 [M^+] (55.2), 315 [$\text{M}-89$] (100).

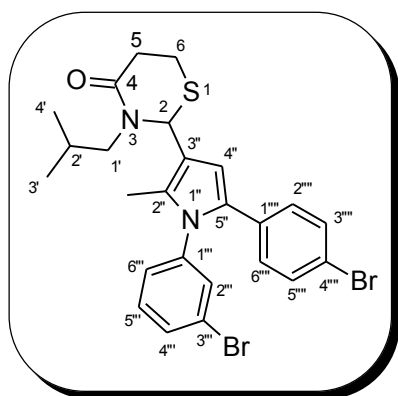


2-[5''-(4''''-clorofenil)-2''-metil-1''-(3''-nitrofenil)-1H-pirrol-3''-il]-3-isobutil-1,3-tiazinan-4-ona (4b). Se obtuvo como un sólido amarillo con un p.f. de 194 ± 2 °C y un rendimiento del 68%.

IR (KBr, cm^{-1}) 2959, 2929, 2870, 1632, 1534, 1354;

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.81 y 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz y d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{H}_{3',4'}$), 1.94-2.03 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 2.07 (s, 3H, $\text{C}_{2''}\text{-CH}_3$), 2.46-2.53 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$ overlap con el DMSO-d_6), 2.71-2.84 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$), 2.97-3.07 (m, 1H, H_6), 3.80 (dd, $J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{gem} = 13.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.73 (s, 1H, H_2), 6.28 (s, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.03 (d, $J_{orto} =$

8.7 Hz, 2H, $H_{2''',6''}$), 7.22 (d, $J_{orto} = 8.7$ Hz, 2H, $H_{3''',5''}$), 7.63-7.75 (t, $J = 8.1$ Hz; dt, $J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 7.8$ Hz, 2H, $H_{5'',6''}$), 8.05 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, $H_{2''}$), 8.26 (ddd, $J_{meta} = 1.2$ Hz, $J_{meta} = 2.4$ Hz y $J_{orto} = 8.1$ Hz, 1H, $H_{4''}$); RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 148.1, 138.9, 135.0, 131.1, 130.9, 130.8, 130.6, 129.2, 128.6, 128.3, 123.1, 122.9, 119.9, 109.5, 55.8, 53.0, 34.1, 26.3, 22.1, 20.1, 19.9, 10.7; EMIE m/z (%): 483 [M^{+}] (34), 394[M-89] (100).

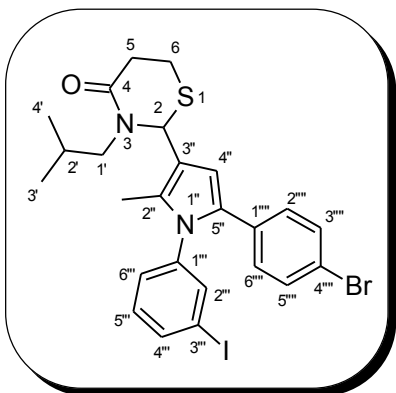


2-[1''-(3'''-bromofenil)-5''-(4''''-bromofenil)-2''-metil-1H-pirrol-3''-il]-3-isobutil-1,3-tiazinan-4-ona (4c). Se obtuvo como un sólido blanco de p.f. 178 ± 2 °C y un rendimiento del 45%.

IR (KBr, cm^{-1}) 2959, 2926, 2869, 1634, 1586, 1474;

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80 y 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz y d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $H_{3',4'}$), 1.90-1.99 (m, 1H, $H_{2'}$), 2.03 (s, 3H, $C_{2''}$ - CH_3), 2.45 (d, $J_{1/3} = 6.9$ Hz, 1H, $H_{1'}$; overlap con el DMSO- d_6), 2.70-2.84 (m, 3H, $H_{5,6}$), 2.95-3.04 (m, 1H, H_6), 3.79 (dd, $J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{gem} = 13.5$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 5.71 (s, 1H, H_2), 6.24 (s, 1H, $H_{4''}$), 6.95 (d, $J_{orto} = 8.7$ Hz, 2H, $H_{2''',6''}$), 7.21 (d, $J_{orto} = 7.8$ Hz, 1H, $H_{6''}$), 7.34-7.42 (dd, $J_{orto} = 8.1$ Hz, $J_{orto} = 7.8$ Hz y d, $J_{orto} = 8.4$ Hz, 3H, $H_{3''',5''}$, $H_{5''}$), 7.48 (sa, 1H, $H_{2''}$), 7.62 (ddd, $J_{meta} = 0.9$ Hz, $J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 8.4$ Hz, 1H, $H_{4''}$); RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 139.4, 131.2, 131.1, 130.9, 129.1, 128.6, 127.7, 121.7, 119.5, 119.2,

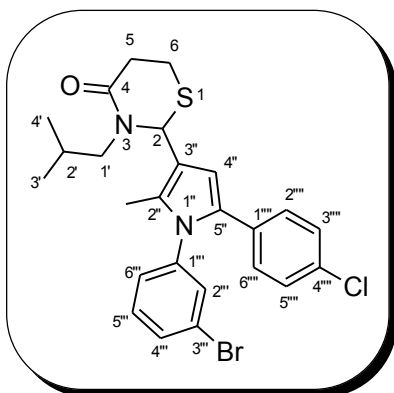
109.2, 55.8, 52.9, 34.1, 26.3, 22.1, 20.1, 19.9, 10.7; ESI m/z (Intensidad relativa): 563.3 [M^+] (6.5×10^4).



2-[5''-(4''''-bromofenil)-2''-metil-1''-(3''''-yodofenil)-1H-pirrol-3''-il]-3-isobutil-1,3-tiazinan-4-ona (4d). Se obtuvo como un sólido blanco con un p.f. 186 ± 2 °C y un rendimiento del 70%.

IR (KBr, cm^{-1}) 2958, 2926, 2867, 1633, 1582, 1470;

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.79 y 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz y d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{H}_{3',4'}$), 1.89-1.99 (m, 1H, H_2), 2.02 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 2.45 (d, $J_{1/3} = 7.2$ Hz, 1H, H_1); overlap con el DMSO- d_6), 2.70-2.84 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$), 2.94-3.04 (m, 1H, H_6), 3.79 (dd, $J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{\text{gem}} = 13.5$ Hz, 1H, H_1), 5.70 (s, 1H, H_2), 6.23 (s, 1H, H_4''), 6.94 (d, $J_{\text{orto}} = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''',6''}$), 7.22-7.23 (m, 2H, $\text{H}_{5'',6''}$), 7.35 (d, $J_{\text{orto}} = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'',5''}$), 7.58 (sa, 1H, H_2''), 7.78 (dt, $J = 1.8$ Hz y $J = 6.9$ Hz, 1H, H_4''); RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 139.1, 136.9, 136.5, 131.3, 131.0, 130.9, 129.1, 128.5, 127.9, 119.5, 119.2, 109.1, 94.6, 55.8, 52.9, 34.1, 26.3, 22.1, 20.1, 19.9, 10.7; ESI m/z (Intensidad relativa): 609.5 [M^+] (3.41×10^5).



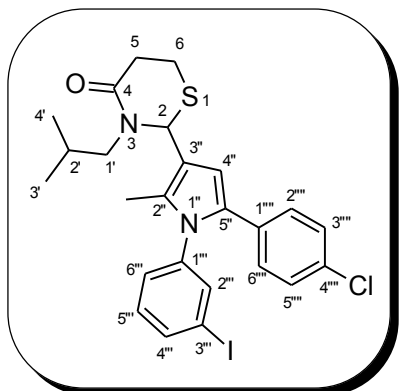
2-[1''-(3'''-bromofenil)-5''-(4''''-clorofenil)-2''-metil]-1H-pirrol-3''-il]-3-isobutil-1,3-tiazinan-4-ona

(4e). Se obtuvo como un sólido blanco de p.f. 172 ± 2 °C y un rendimiento del 77%.

IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 2927, 2869, 1632, 1586, 1475;

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80 y 0.86 (d, $J =$

6.6 Hz y d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{H}_{3',4'}$), 1.90-1.99 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 2.03 (s, 3H, $\text{C}_{2''}\text{-CH}_3$), 2.46 (d, $J_{1/3} = 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$; overlap con el DMSO- d_6), 2.70-2.85 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$), 2.95-3.04 (m, 1H, H_6), 3.79 (dd, $J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{gem} = 13.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.71 (s, 1H, H_2), 6.24 (s, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.01 (d, $J_{orto} = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''',6''}$), 7.2-7.26 (m, 3H, $\text{H}_{3''',5''}$, $\text{H}_{6''}$), 7.39 (dd, $J_{orto} = 8.1$ Hz y $J_{orto} = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{5''}$), 7.48 (sa, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.62 (ddd, $J_{meta} = 0.9$ Hz, $J_{meta} = 1.8$ Hz y $J_{orto} = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$); RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 139.4, 131.1, 130.9, 130.7, 128.8, 128.5, 128.2, 127.6, 121.7, 119.5, 109.2, 55.8, 52.9, 34.1, 26.3, 22.1, 20.1, 19.9, 10.7; EMIE m/z (%): 518 [M^+] (23), 429[M-89] (40.1), 193[M-325] (100).



2-[5''-(4''''-clorofenil)-2''-metil-1''-(3''''-iodofenil)-1H-pirrol-3''-il]-3-isobutil-1,3-tiazinan-4-ona (4f). Se obtuvo como un sólido amarillo de p.f. 180 ± 2 °C y un rendimiento del 75%.

IR (KBr, cm^{-1}) 2962, 2921, 2867, 1636, 1472, 1425;

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.79 y 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz y d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{H}_{3',4'}$), 1.90-1.99 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 2.02 (s, 3H, $\text{C}_{2''}\text{-CH}_3$), 2.45 (d, $J_{1/3} = 6.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$; overlap con el DMSO- d_6), 2.70-2.84 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$), 2.95-3.04 (m, 1H, H_6), 3.79 (dd, $J_{1/3} = 7.8$ Hz y $J_{\text{gem}} = 13.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.70 (s, 1H, H_2), 6.23 (s, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.00 (d, $J_{\text{orto}} = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''',6''}$), 7.20-7.25 (m, 4H, $\text{H}_{3''',5''}, \text{H}_{5'',6''}$), 7.58 (sa, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.78 (dt, $J = 1.8$ Hz y $J = 4.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$); RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 139.1, 136.9, 136.5, 131.1, 130.9, 130.8, 130.7, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 119.4, 109.1, 94.6, 55.8, 52.9, 34.1, 26.3, 22.1, 20.1, 19.9, 10.7; EMIE m/z (%): 564 [M^+] (72), 475 [$\text{M}-89$] (100).

VIII.2.5. ACTIVIDAD CITOTÓXICA

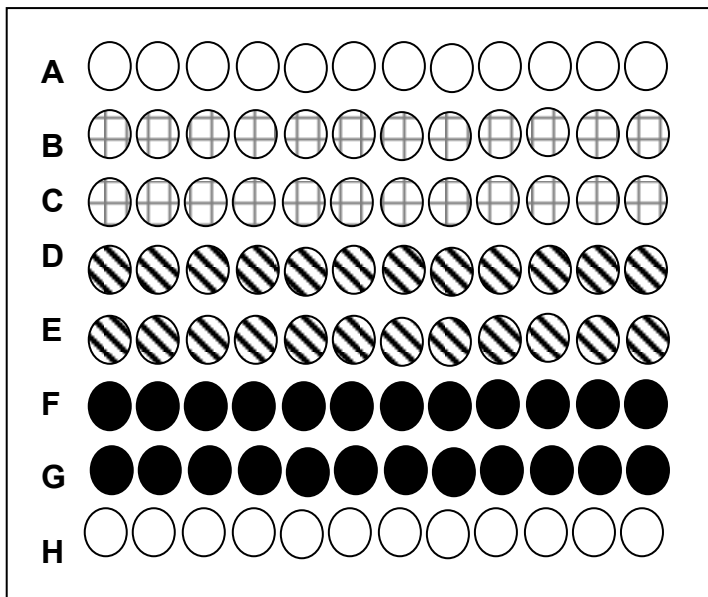
Los ensayos de actividad citotóxica se hicieron en el laboratorio de Pruebas de Actividad Biológica del Instituto de Química de la UNAM.

La citotoxicidad de las células tumorales después de su tratamiento con el compuesto a probar, fue determinada empleando el colorante sulforodamina B (SRB) en microcultivos para medir el crecimiento y la viabilidad de las células.⁵⁵

El procedimiento consistió en lo siguiente:

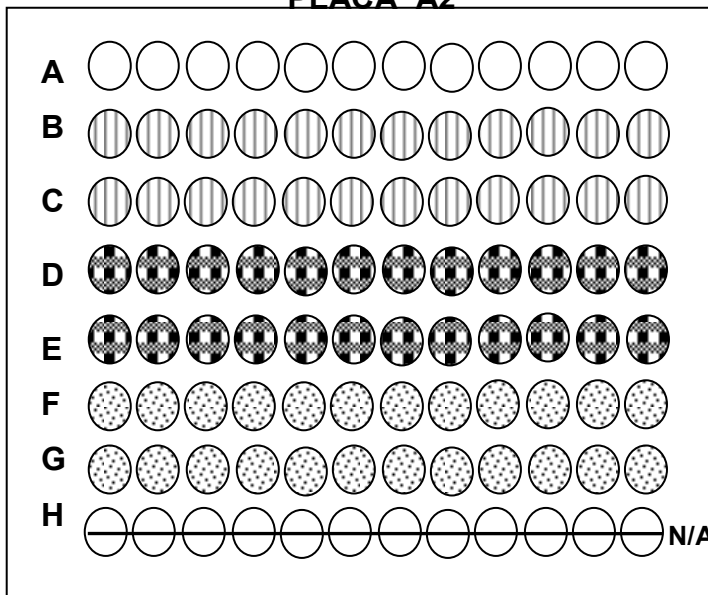
1. En dos placas (A1 y A2), de 96 pozos cada una, se colocaron por duplicado 100 μL de cada línea celular en evaluación y de blanco (medio de crecimiento), siguiendo la distribución mostrada en la Figura 13. Una tercera placa (B) se utilizó como testigo (evaluación a tiempo cero) en la cual se colocaron los mismos volúmenes de cada línea celular y blanco. Las densidades celulares fueron las siguientes: 5×10^4 células/pozo de K-562 y MCF-7, 7.5×10^4 células/pozo de U-251, PC-3 y SKLU-1, y 10×10^4 células/pozo de HCT-15. A continuación cada placa se incubó durante 24 horas, a 37 °C y atmósfera con 5% de dióxido de carbono (CO_2).
2. Posteriormente se adicionaron en las placas A1 y A2 50 μL los compuestos en evaluación, disueltos en medio (dimetilsulfóxido-DMSO- al 1%). Las placas se incubaron por 48 horas bajo las mismas condiciones del paso anterior. Por su parte, a la placa B sólo se le agregaron 100 μL de medio y se incubó 1 hora en las mismas condiciones.

PLACA A1



- Blanco**
- U-251**
- PC-3**
- SKLU-1**

PLACA A2



- Blanco**
- K-562**
- MCF-7**
- HTC-15**

N/A: No Aplica

Figura 13. Placas de microcultivo.

3. Una vez terminado el tiempo de incubación de cada placa, las células se fijaron con una disolución acuosa de ácido tricloroacético (TCA) al 50% (50 μ L/ pozo). La placa se incubó durante 60 minutos, a 4 °C. Los sobrenadantes se desecharon, la placa se lavó tres veces con agua destilada y se dejó secar a temperatura ambiente. Posteriormente, las células se trataron con 100 μ L de sulforrodamina B (SRB) al 0.4% durante 30 minutos, a temperatura ambiente. La SRB es un colorante aniónico que se une electrostáticamente a los residuos aniónicos de las proteínas de las células cancerosas que fueron fijadas con TCA. Después, la placa se lavó tres veces con una solución de ácido acético al 1%. El colorante se extrajo con una solución de 10 mM de base Tris no amortiguada. Finalmente, se mide la densidad óptica (DO) de las muestras tratadas en un lector de microplacas Bio Kinetis a una absorbancia de 515 nm. La intensidad de color es directamente proporcional al número de células vivas, por tanto, a mayor coloración en los pozos, menor porcentaje de inhibición del crecimiento celular.
4. El porcentaje de inhibición de crecimiento celular (%IC) se calculó para cada concentración y para cada línea celular utilizando las siguientes ecuaciones:

Donde:

$$\%IC = 100 - \left(\frac{B}{A} \times 100 \right)$$

%IC= porcentaje de inhibición de crecimiento.

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

A= DO promedio de las células sin tratar.

IX. ANEXO DE ESPECTROS

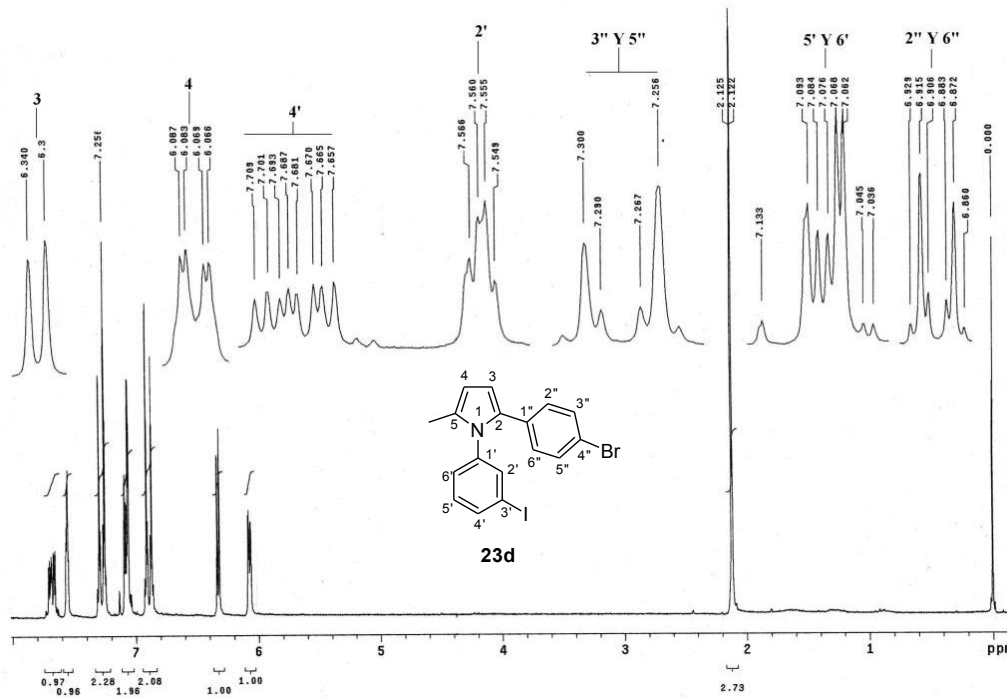


Figura 14. Espectro de RMN- ^1H de **23d** a 200 MHz en CDCl_3 .

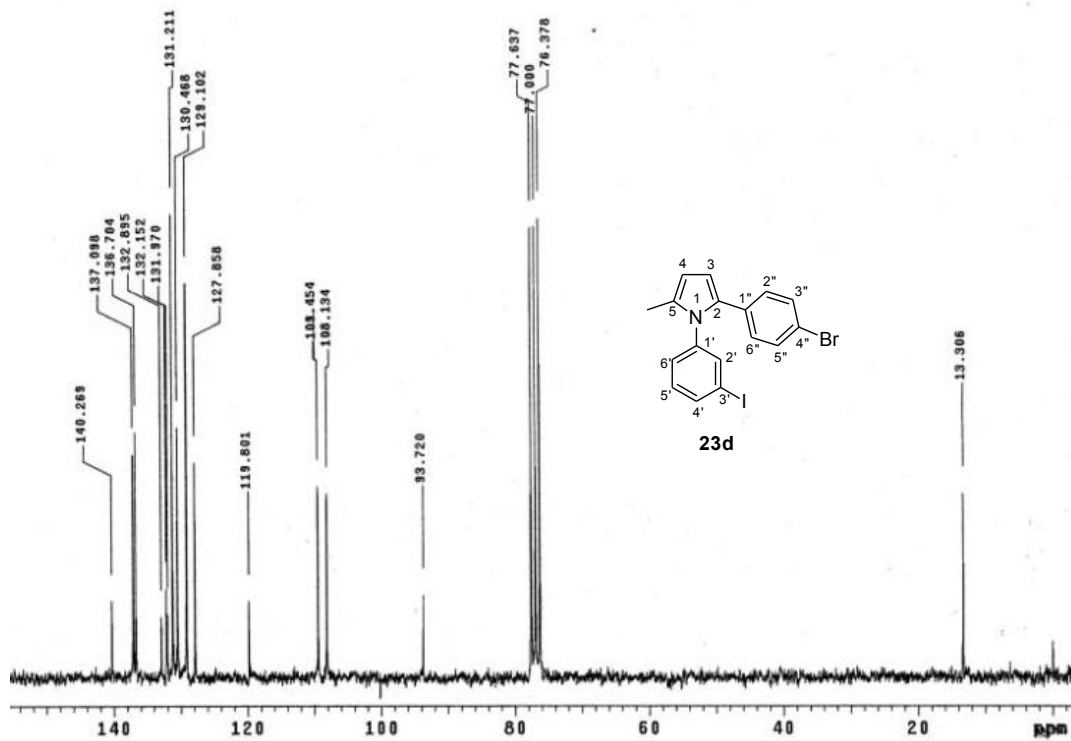


Figura 15. Espectro de RMN- ^{13}C de **23d** a 50 MHz en CDCl_3 .

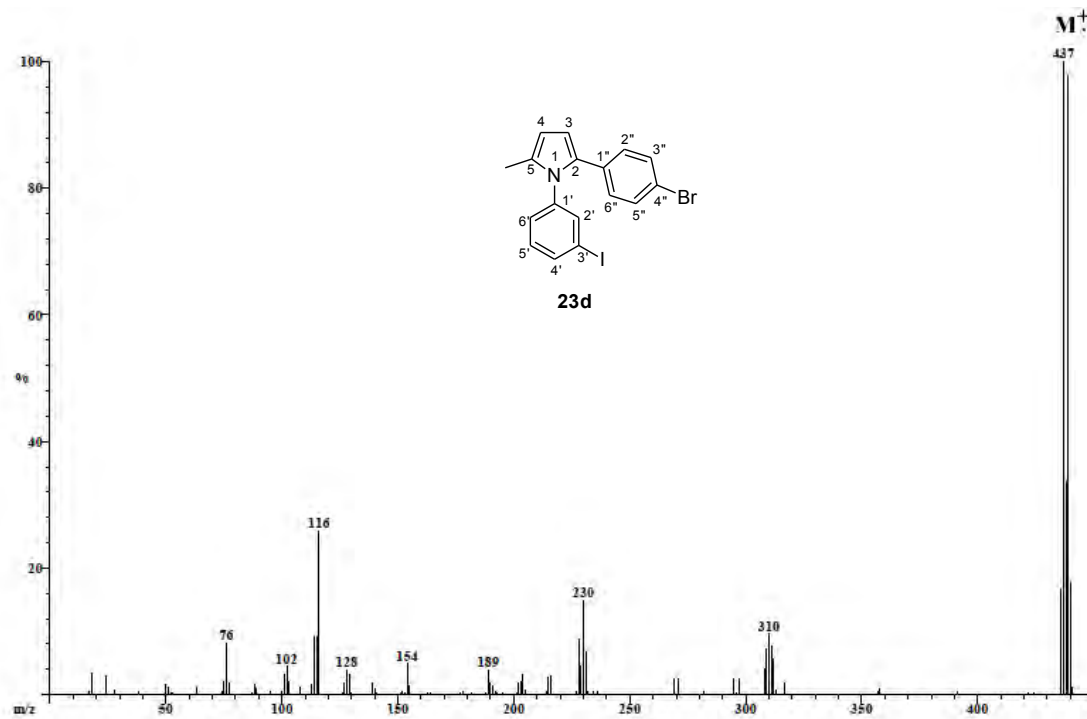


Figura 16. Espectro de masas (EI) del compuesto 23d.

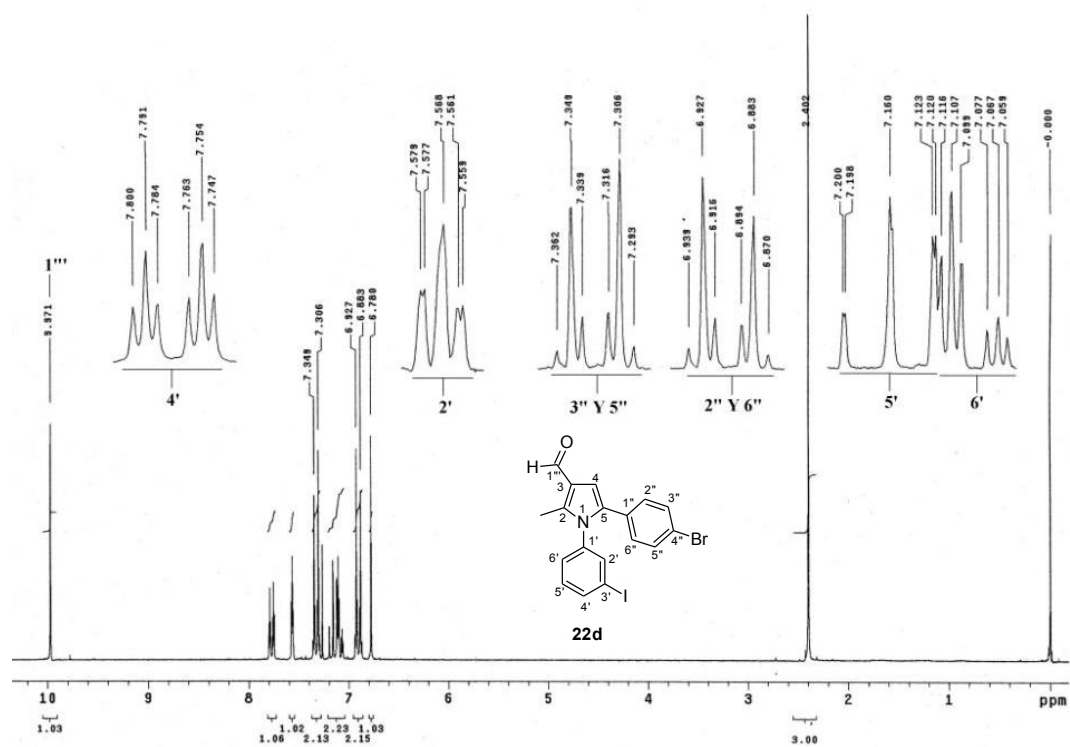


Figura 17. Espectro de 22d RMN- ^1H a 200 MHz en CDCl_3 .

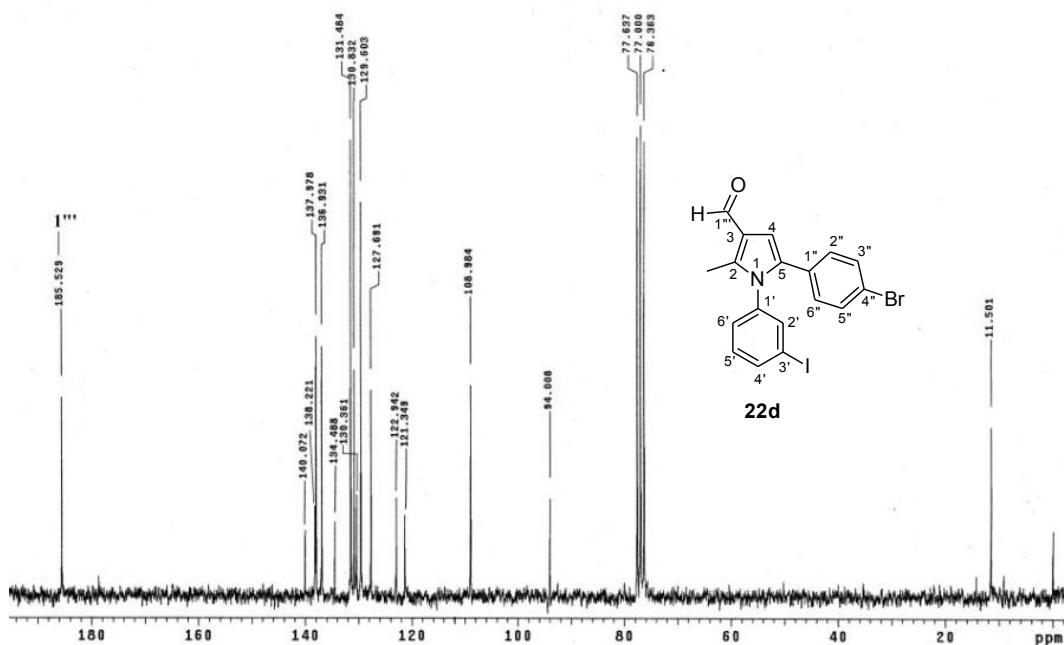


Figura 18. Espectro de RMN- ^{13}C de **22d** a 50 MHz en CDCl_3 .

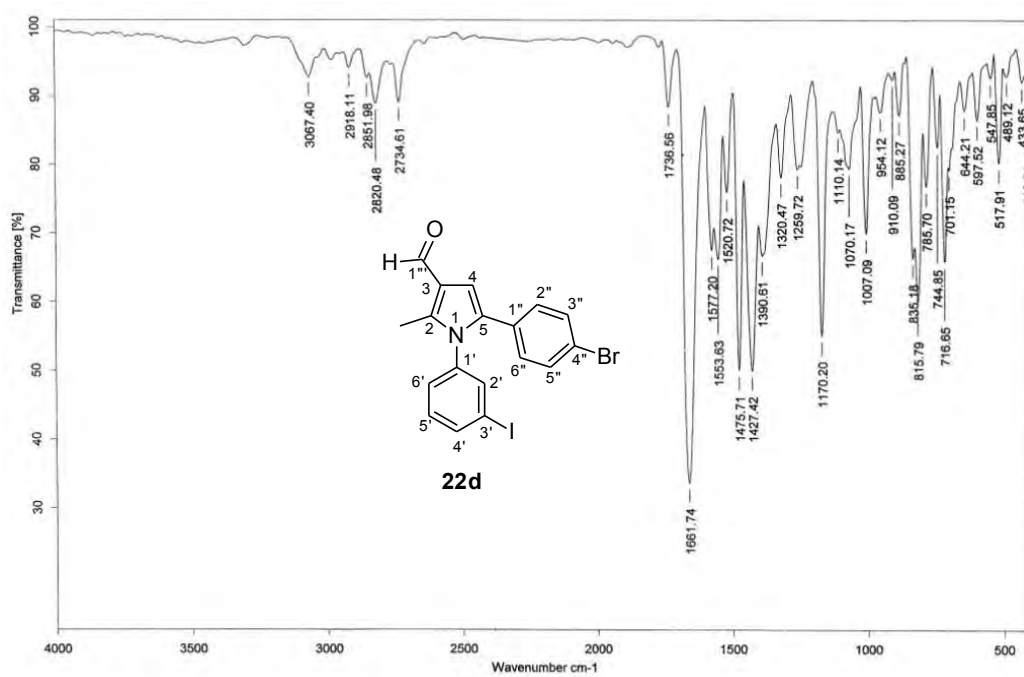


Figura 19. Espectro de IR (Pastilla KBr) de **22d**.

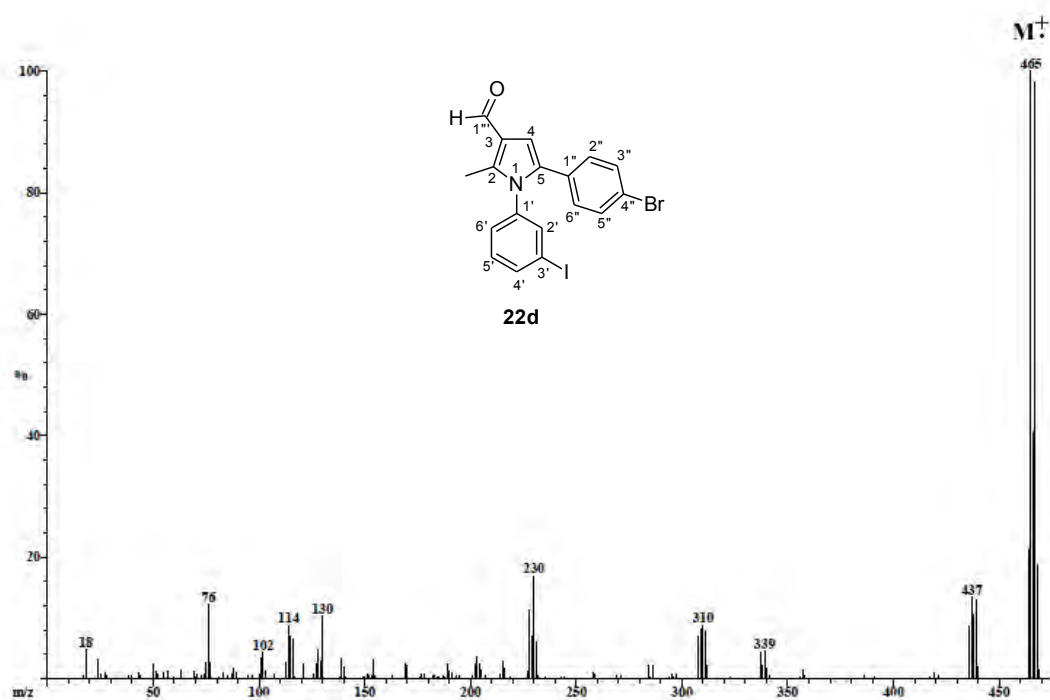


Figura 20. Espectro de masas (EI) de **22d**.

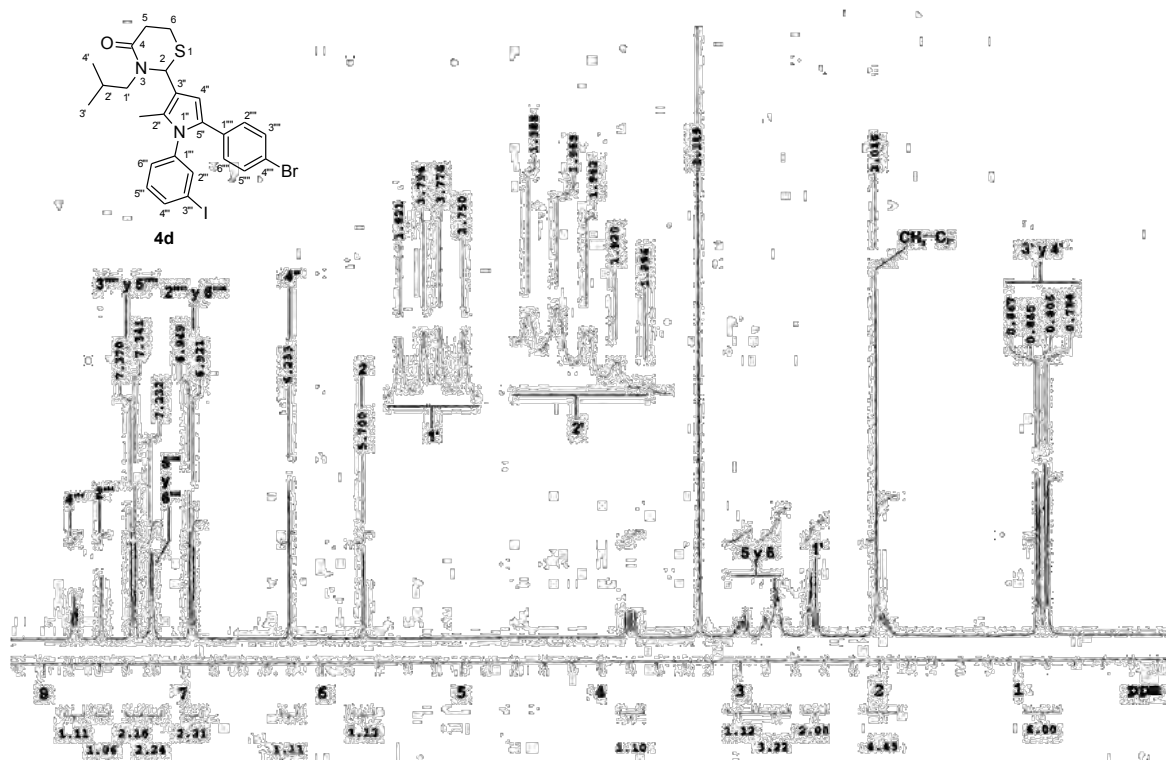


Figura 21. Espectro de RMN-¹H de **4d** a 300 MHz en DMSO-d₆.

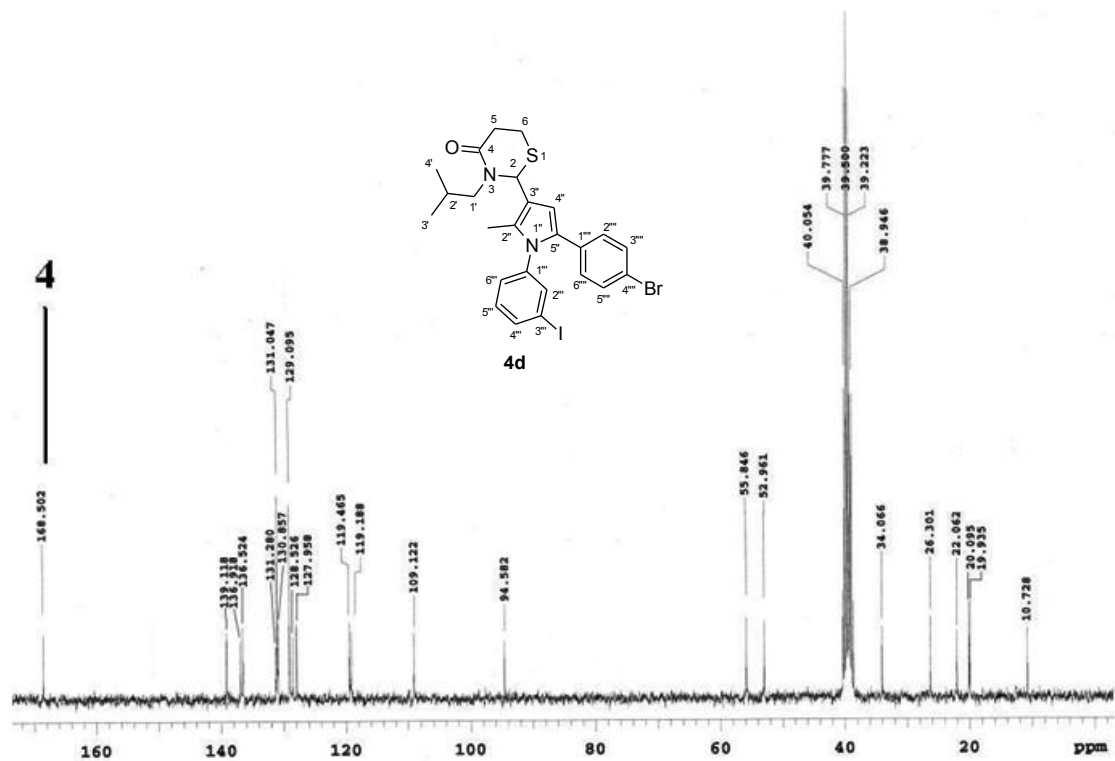


Figura 22. Espectro de **4d** RMN- ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 .

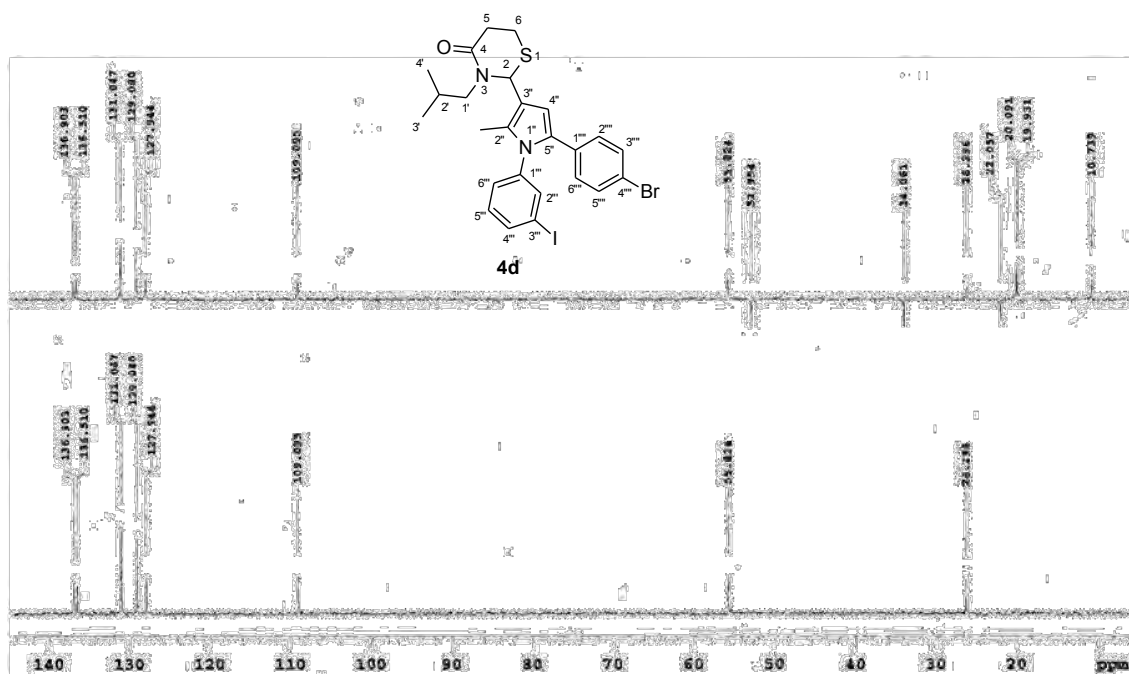


Figura 23. Espectro DEPT del compuesto **4d**.

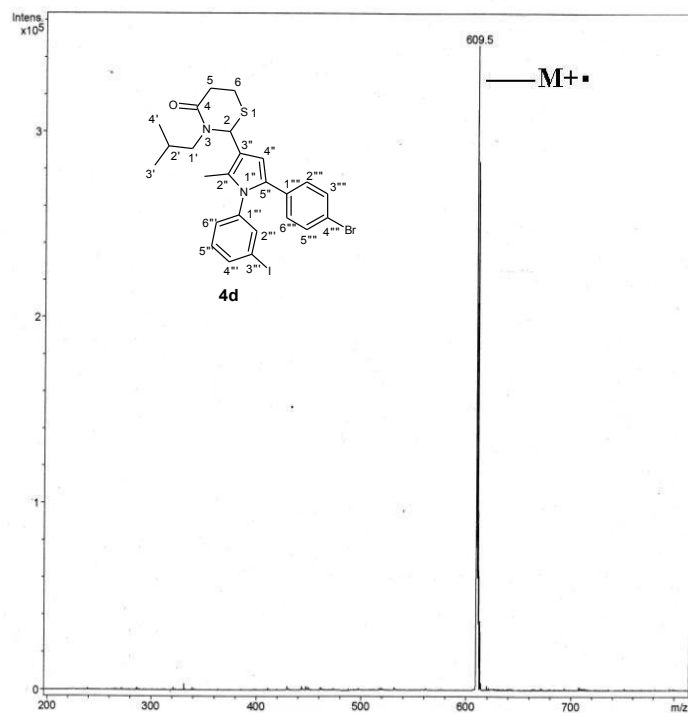


Figura 24. Espectro de masas (ESI) del compuesto **4d**.

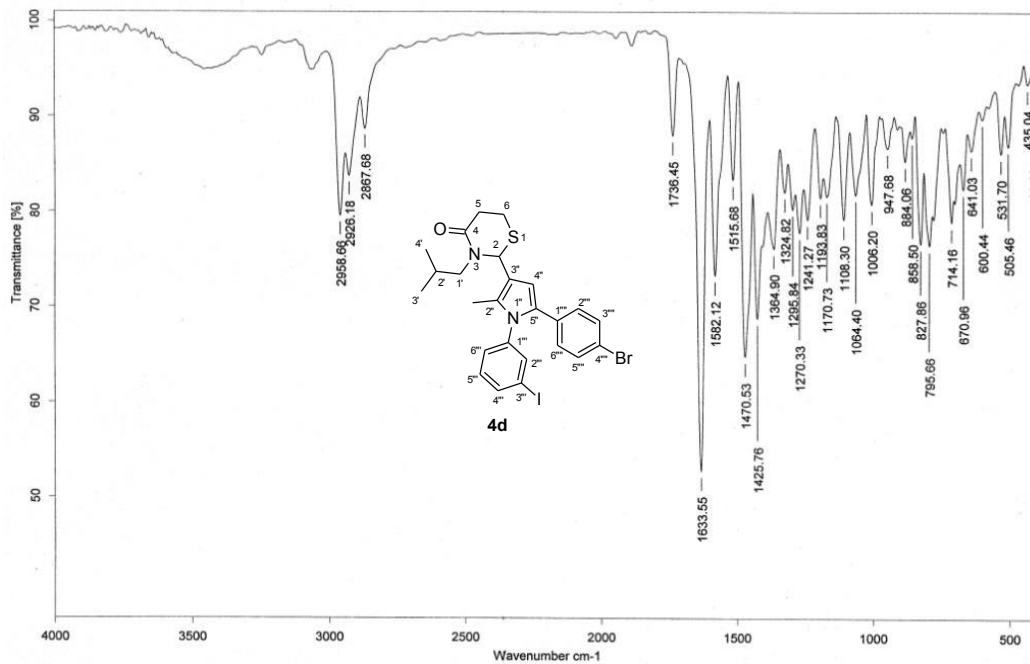


Figura 25. Espectro de IR (pastilla KBr) del compuesto **4d**.

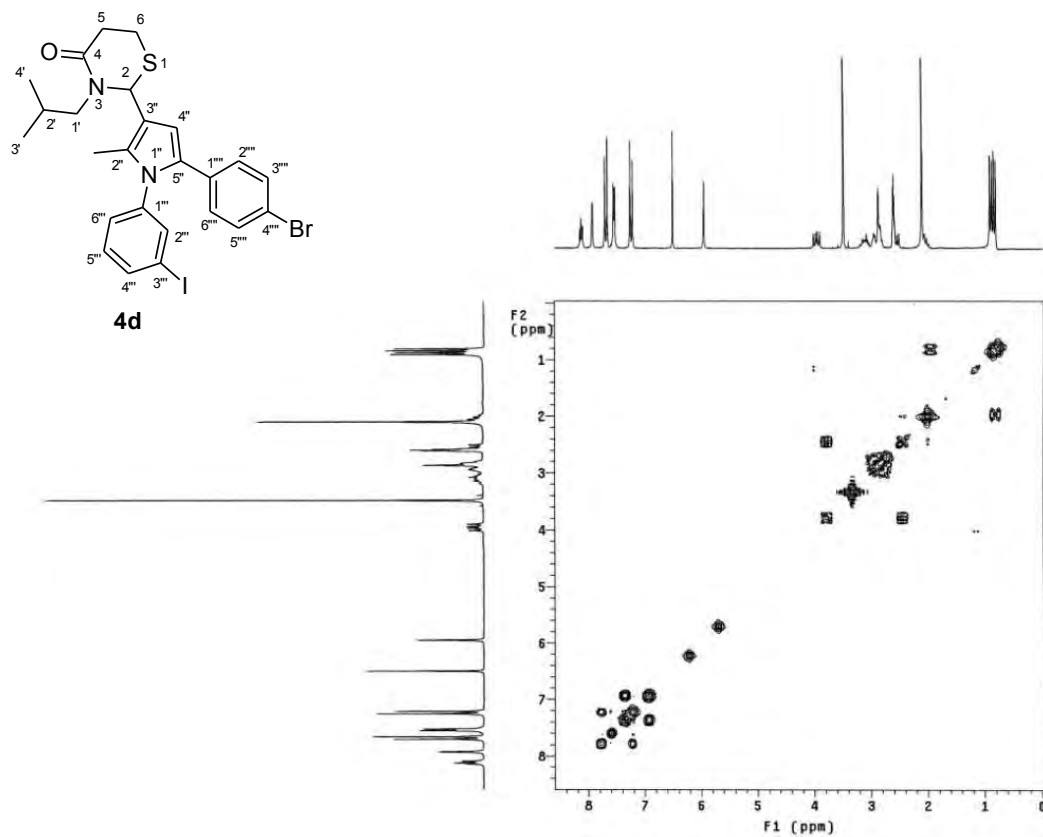


Figura 26. Espectro COSY del compuesto **4d**.

X. REFERENCIAS

- 1) WHO, <http://www.who.int/features/qa/15/es/index.html>
- 2) (a) Breslin, H.; Kukla, M.; Ludovici, D. W.; Mohrbacher, R.; Ho, W.; Miranda, M.; Rodgers, J. D.; Hitchens, T. K.; Leo, G.; Gauthier, D. A.; Ho, C. Y.; Scott, M.; De Clercq, E.; Patwels, R.; Andries, K.; Moens, L.; Jansse, M. A. C.; Janssen, P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 771. (b) Kukla, M.; Breslin, H.; Pauwels, R.; Fedde, C.; Miranda, M.; Scott, M.; Sherrill, R.; Raeymaekers, A.; Van Gelder, J.; Andries, K.; Janssen, M. A. C.; Janssen, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 746. (c) Kukla, M.; Breslin, H.; Diamond, C.; Grous, P.; Ho, C. Y.; Miranda, M.; Rodgers, J.; Sherrill, R.; De Clercq, E.; Patwels, R.; Andries, K.; Moens, L.; Janssen, M. A. C.; Janssen, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3187. (d) Hargrave, K. D.; Proudfoot, J. R.; Krozinger, K. D.; Cullen, E.; Kapadia, S. R.; Patel, V. R.; Fuchs, V. U.; Mauldin, S. C.; Vitous, J.; Behnke, M. L.; Klunder, J. M.; Pal, K.; Skiles, J. W.; MacNeil, D. W.; Rose, J. M.; Chow, G. C.; Skoog, M. T.; Wu, J. C.; Schmidt, G.; Engel, W. W.; Eberlen, W. G.; Saboe, T. D.; Campbell, S. J.; Rosenthal, A. S.; Adams, S. *J. Chem. Med.* **1991**, *34*, 2231.
- 3) (a) Finlay, G. J.; Marshall, E.; Matthews, H. L.; Paull, K. D.; Baguley, B. C. *Cancer Chemother.* **1993**, *31*, 401. (b) Rehn, C.; Pindur, U. *Monasth. Chem.* **1996**, *127*, 645. (c) Kim, J. Y.; Sun, T. L.; Chou, T. C.; Koehler, B.; Scarborough, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2812.
- 4) (a) Manhas, M. S.; Amin, S. G.; Bose, A. K. *Heterocycles.* **1976**, *5*, 699. (b) Morin, R. B.; Gorman, M. *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics.* Academic Press, New York, **1982**, V. 1-3. (c) Manhas, M. S.; Wagle, D. R.;

- Chiang, J.; Bose, A. K. *Heterocycles*. **1988**, *27*, 1755. (d) Thomas, R. C. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*. Lukacs, G.; Ohno, M.; Springer, Berlin, **1988**, p. 533. (e) van der Steen, F. H.; van Koten, G. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 7503. (f) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. *Comprehensive Organic Synthesis*. Ed. by Trost, B and Fleming, I, Pergamon, Oxford, **1991**, *5*, p. 85. (g) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383.
- 5) Cohen, N. C. In *Medicinal Chemistry Today and Tomorrow*. Yamazaki, M.; Ed. Blackwell Science: Oxford, **1997**, p. 15. (b) Cohen, N. C. In *Trends in Medicinal Chemistry*. van der Goot, H.; Domany, G. Pallos, L.; Timmerman, H. Eds. Elsevier Science: Amsterdam, **1989**, p.13.
- 6) Martínez, R.; Ávila Zarraga, J. G.; Duran, M. E.; Ramírez Apam, M. T.; Cañas, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1675-1677.
- 7) Alvarez Hernandez, A. Universidad de la Habana, Cuba. **2008**.
- 8) Zebardast, T.; Zarghi, A.; Daraie, B.; Hedayati, M.; Dadrass, O. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3162-3165.
- 9) Avendaño, C.; Menéndez, C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Elsevier. **2008**, p. 1-7, 53-251, 387, 388.
- 10) Bradbury, R. H. *Cancer in "Topics in Medicinal Chemistry"*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. **2007**, V. 1.
- 11) Torchilin, V. P. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *11*, 81.
- 12) Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. *Nat. Rev. Cancer.* **2002**, *2*, 48.
- 13) Ellison, R. A. *Synthesis*. **1973**, 381; (b) Piancattelli, G.; D'Auria, M.; D'onofrio, F. *Synthesis*. **1994**, 867.

- 14) Yamashita, M.; Tashika, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1257.
- 15) Roberts, S. M.; Santoro, M. G.; Sickle. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans 1.* **2002**, 1735.
- 16) Ferreira, V. F.; de Sousa, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 4155.
- 17) Stetter, H.; Schreckenber, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81.
- 18) (a) Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719; (b) Tagaki, N.; Hara, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 891.
- 19) Paquette, L. E. *Organic Reactions.* **1991**, *V. 40*, p. 408-411.
- 20) (a) Sundberg, R. A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Katritzky, A.; W. Rees, C. W. (Eds). Pergamon: Oxford, **1984**, *V. 4*, p.329; (b) Lainton, J.; Hoffman, J. W.; Martin, B. R.; Compton, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1401-1403; (c) Rango, R.; Marshal, G. R.; Di Santo, R.; Costi, R.; Rompei, S.; Artico, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1423-1432.
- 21) Manning, A. R.; Davis, D. J. *Nature. Rev. Drug. Dis.* **2003**, *2*, 554-565.
- 22) De Leo, C. Y.; Ganem, B. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 7731-7752.
- 23) Biava, M.; Porretta, G. C.; Deidda, D.; Pompei, R.; Manetti, F.; Taffi, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 515-520.
- 24) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1998**, 615-628.
- 25) (a) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367; (b) Jones, R. A.; Been, R. G. P. *The Chemistry of Pyrroles*. Academic Press: New York, **1977**, p. 3; (c) Chiu, P. K.; Sammes, M. P. *Tetrahedron.* **1990**, *46*, 3439-3456.
- 26) Ullrich, T.; Ghobrial, M.; Weigand, K. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1109.

- 27) Amarnath, V.; Amarnath, K. D. C.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924-6931.
- 28) Fischer, O.; Müller, A.; Vilsmeier, A. *J. Prakt. Chem.* **1925**, *109*, 69-87.
- 29) Vilsmeier A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60B*, 119-122.
- 30) Ahluwalia, V. K.; Parashar, R. K. *Organic Reaction Mechanisms*. Ed. Alpha Science Int. Ltd, Pangbourne. **2002**, p. 388-390.
- 31) Bestian, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1950**, *566*, 210.
- 32) Lehr, H.; Karlan, S.; Goldberg, M. W. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 136.
- 33) Goldberg, M. W.; Lehr, H. H. USP 2755278/1956; CA 51:501b.
- 34) Lerch, U.; Henning, R.; Kaiser, J. GP 3714371/1988; CA 110: 114848c.
- 35) Tsuji, M.; Inoue, T.; Yatani, T.; Nakajima, M.; Saida, M.; Shimozone, Y.; Sakai, M. Jap P 63077865/1986; CA 109: 128982h.
- 36) Lang, G.; Maignan, J.; Leveque, J. L.; Rasseneur, L. GP 3313581/1983 y 3313582/1983; CA 100:103375p y CA 100:56684b.
- 37) Jackson, W. P.; Pettipher, E. R. Int. Appl. WO 9001929/1990; CA 113:115323b.
- 38) Suh, J. T. Williams, B. E.; Skiles, J. W.; Loev, B.; USP 4287203/1981; CA 96:20130c.
- 39) Gesler, R. M.; Surrey, A. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1958**, *122*, 517-524.
- 40) Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 7619-7624.
- 41) Zhou, H.; Liu, A.; Li, X.; Ma, X.; Feng, W.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 303-312.
- 42) Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639.

- 43) Chochois, H.; Sauthier, M.; Maerten, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 11740-11746.
- 44) Peppe, C.; Pavao das Chagas, R. *Synlett*. **2004**, *7*, 1187-1190.
- 45) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of named reactions in organic synthesis*. Elsevier, Academic Press, Amsterdam, **2005**, p. 50, 328.
- 46) Hinz, W.; Jones, R. A.; Patel, S. U.; Karatza, M-H. *Tetrahedron*. **1986**, *42*, 3753-3758.
- 47) Biava, M.; Porreta, G. C.; Poce, G.; De Iogu, A.; Saddi, M.; Meleddu, R.; Manetti, F.; De Rossi, E.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3644-3648.
- 48) Rips, R.; Buu-hoï, N. P. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 372-374.
- 49) Erba, E.; Gelmi, M. L.; Pocar, D.; Trimarco, P. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1083-1089.
- 50) Homes, C. P.; Chinn, J. P.; Look, C. G.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7328-7333.
- 51) Srivastava, S. K.; Srivastava, S. L.; Srivastava, S. D. *J. Indian. Chem. Soc.* **2000**, *77*, 104-105.
- 52) Sharma, R. C.; Kumar, D. *J. Indian. Chem. Soc.* **2000**, *77*, 492-493.
- 53) König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- 54) Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 7619-7624.
- 55) Monks, A.; Scudiero, D.; Skelan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Landley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Body, M. *J. Natl. Cancer. Inst.* **1991**, *83*, 757.