



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS PARA LA
OBTENCIÓN
DE COMPUESTOS ANÁLOGOS A LA
BENCINDOLOAZECINA Y EVALUACIÓN
DE SU ACTIVIDAD CITOTÓXICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A

SALOMÓN JACINTO GUTIÉRREZ



MÉXICO, D.F.

2010



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: Profesor: ELVIRA SANTOS SANTOS

VOCAL: Profesor: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

SECRETARIO: Profesor: ROBERTO MARTÍNEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA

2° SUPLENTE: Profesor: BLAS FLORES PÉREZ

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO 2-11 DEL INSTITUTO
DE QUÍMICA DE LA UNAM

DR. ROBERTO MARTÍNEZ

Asesor del tema

DR. PAUL EDUARDO REYES GUTIÉRREZ

Supervisor técnico

SALOMÓN JACINTO GUTIÉRREZ

Sustentante

La presenté tesis se desarrollo 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 el apoyo económico por parte de la DGAPA, UNAM (PAPIIT-1N204910-3), con el cual se pudo desarrollar este trabajo.

A mis padres Antonino Jacinto y Teresa Gutiérrez por todo ese amor y apoyo.

A mis hermanas Carmen y Helena por estar siempre conmigo.

Agradecimientos.

Agradezco al Dr Roberto Martínez por su apoyo, paciencia y por brindarme la oportunidad de pertenecer a su valioso grupo de investigación.

Al Dr. Paul E. Reyes Gutiérrez por ser mi guía y por sus valiosas observaciones.

A mis compañeros de laboratorio por su apoyo, amistad y por hacer más ameno mi estancia en el laboratorio: Rubén Omar, Cristina, Ismael, Ever, Lizbeth Triana, Edgar, Marlene, Rosy, Emanuel y Carlos.

A mis amigos de la facultad de química: Erick Ruiz, Vladimir Rivas, Joel Martínez, Hugo Rico, Enrique Torres, Carmela Crisóstomo, Sonia Carrillo, Ana Lu, Mirza, Leticia Juárez, Cynthia Rodríguez y Caín Rosas.

Al personal técnico del Instituto de Química de la UNAM por realizar los experimentos de RMN, UV, IR y EM. Así como las pruebas biológicas para % de inhibición e IC₅₀.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	
2.1 Bencindoloazecina	3
2.2 Indol, reactividad y derivados en C-3 sustitución	5
2.3 Radicales libres a partir de xantatos	9
2.3.1 La reacción de Barton-McCombie	10
2.3.2 Modificación de la reacción de Barton-McCombie	11
2.4 Sustitución radical oxidativa-aromática intramolecular	13
2.5 Formación de amidas	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y METODOLOGÍA	19
4. OBJETIVOS	21
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1 Obtención del xantato	22
5.2 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática	23
5.3 Obtención de amidas	27
5.4 Pruebas de citotoxicidad	40
6. CONCLUSIONES	42
7. SECCIÓN EXPERIMENTAL	
7.1 Detalles generales	43
7.2 Metodología y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos	
7.2.1 Metodología general para la obtención del xantato	45
7.2.2 Metodología general para la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática en la posición 2 del triptofol	46
7.2.3 Metodologías generales para la obtención de amidas	47
7.3 Protocolo para las pruebas de actividad citotóxica.	51
8. BIBLIOGRAFÍA	54
9. ANEXO DE ESPECTROS	56

Abreviaturas, fórmulas y símbolos

AcOEt	Acetato de etilo
APTS	Acido paratoluensulsonico
CCF	Cromatografía en capa fina
DLP	Peróxido de dilaurilo
DCE	1,2-Dicloroetano
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
cm ⁻¹	1/cm (cm=centímetros)
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
eq	Equivalente
Et	Etilo
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
IE	Impacto electrónico
IR	Espectrofotometría de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
Hz	Hertz
MHz	Mega Hertz
δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico

M ⁺	Ión molecular
h	Hora
t.a.	Temperatura ambiente
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
°C	Grados Celsius
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
mmol	Milimol
μM	Micromolar
KBr	Bromuro de potasio
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
TMS	Tetrametilsilano
KMnO ₄	Permanganato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
CaCl ₂	Cloruro de calcio
p.f.	Punto de fusión
mL	Mililitro
m/z	Relación masa carga
g	Gramos
mg	Miligramos
SA	sin actividad citotóxica
TCA	Ácido tricloroacético
SRB	Sulforrodamina B
λ	Longitud de onda
DO	Densidad óptica
μL	Microlitro

RESUMEN

El indol es uno de los heterociclos que se encuentra formando parte en una gran variedad de alcaloides y muchos de estos compuestos naturales tienen una actividad fisiológica importante. La mayoría de los alcaloides indólicos se derivan del aminoácido L-triptofano, así mismo la triptamina, la serotonina y las *N,N*-dimetilaminas (alcaloides alucinógenos). Por lo anterior, el indol y sus derivados (ejemplo: triptamina y triptofol) suelen ser materias primas idóneas para la síntesis de fármacos más eficaces para combatir distintos tipos de enfermedades que aquejan a la sociedad.

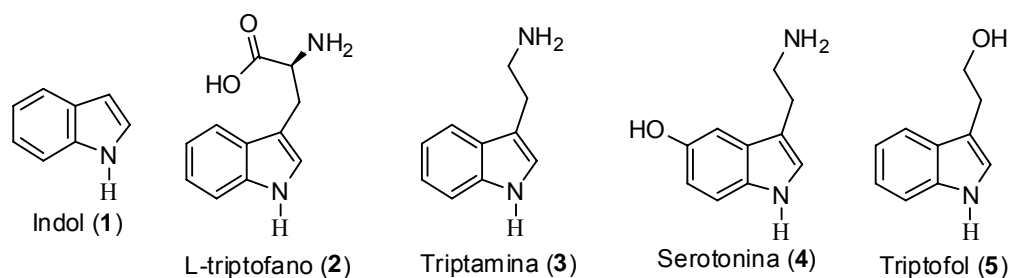
En el presente trabajo se describe una metodología para la síntesis de derivados del triptofol C-2 sustituidos como posibles intermediarios en la preparación de compuestos macrocíclicos citotóxicos. Primero, se inició con una reacción de sustitución nucleofílica entre el α -bromoacetato de etilo y la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo, generando con ello el xantato correspondiente; posteriormente se desarrolló una reacción de sustitución intermolecular radical oxidativa-aromática entre el xantato formado y el triptofol, empleando el peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador y agente oxidante; de esta manera se logró la alquilación en la posición 2 del derivado indólico. Finalmente, la reacción entre el producto de C-2 alquilación del triptofol y una serie de aminas generó las correspondientes amidas, mismas que fueron evaluadas en seis líneas celulares cancerígenas para determinar su actividad citotóxica, donde dos de los compuestos resultaron ser activos.

Cabe resaltar que 5 de las amidas obtenidas a partir de la metodología descrita, podrían servir como intermediarios sintéticos para la obtención de análogos del macrociclo bencindoloazecina .

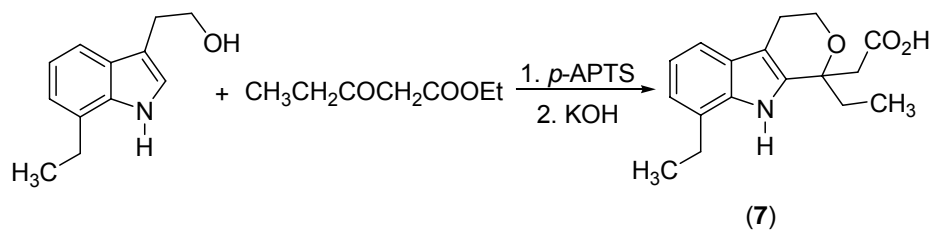
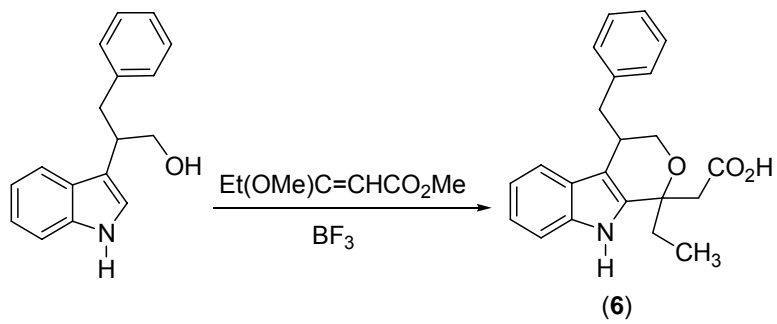
1. INTRODUCCIÓN

El indol (**1**) y sus múltiples derivados, obtenidos ya sea de forma natural o sintética, presentan diversas actividades biológicas y farmacológicas, lo cual abre un campo de estudio muy amplio en el desarrollo de metodologías eficientes y versátiles para su preparación y el estudio de su reactividad.¹

El indol forma parte de una gran cantidad de productos naturales y se obtiene por la descomposición de residuos del triptófano (**2**) presente en las proteínas. Si el L-triptófano es descarboxilado, se obtiene la triptamina (**3**), y si ésta es hidroxilada en la posición 5³, se forma la 5-hidroxitriptamina mejor conocida como serotonina (**4**), un importante neurotransmisor.^{4,5}

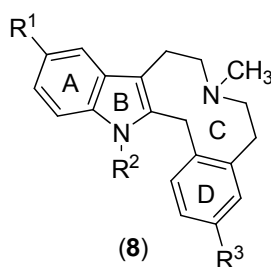


Un compuesto análogo a **3** es el triptofol (**5**), quienz suele estar presente en diversos compuestos con actividad biológica importante, por ejemplo en los antiinflamatorios pemedolac (**6**)⁶ y etodolac (**7**)^{7y8}.



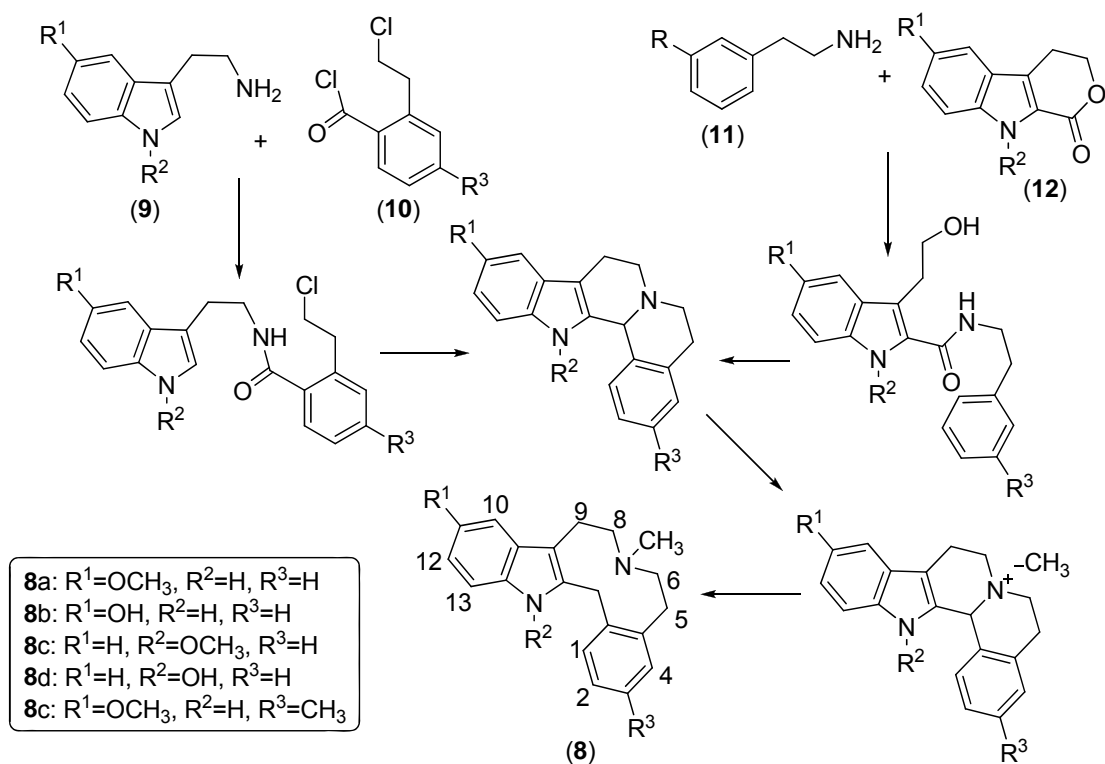
2.1 Bencindoloazecina

La transmisión dopaminérgica es clave para el papel de la regulación del control neuronal, locomoción, emoción, cognición y función vascular; en tanto que un receptor antagonista de la dopamina puede ser de tipo azecina.⁹ La estructura de la bencindoloazecina (**8**) está conformada por la fusión de un anillo indólico (A-B), otro de azecina (C) y uno más de tipo bencénico (D).



En el año 2000 se describió la obtención de la 7-metil-6,7,8,9,14,15-hexahidro-5-*H*-benc[d]indolo[3,2-*g*][3]azecina (LE 300)¹⁰ y otros compuestos análogos a **8**. Estos compuestos presentaron afinidad y actividad para receptores de dopamina,¹¹ también se dió a conocer que la influencia por la modificación estructural de grupos como metoxilos, hidroxilos y la *N*-metilación del indol, mejoran la afinidad y la selectividad de estos; además se informó que algunos compuestos derivados de serotonina presentan mejor selectividad que los compuestos derivados de la triptamina.¹²⁻¹³

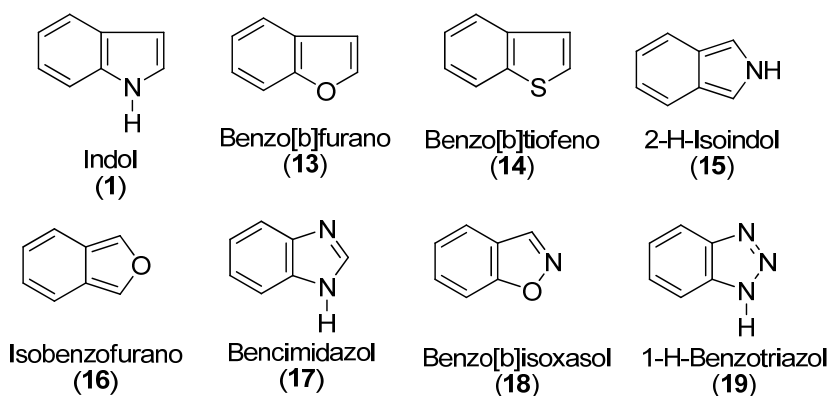
La síntesis de estas moléculas se ha llevado a cabo de dos formas distintas: la primera es a partir de la triptamina (**9**) con un cloruro de ácido (**10**), en la segunda se inicia de una fenetilamina (**11**) y una lactona indólica (**12**) como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de la bencindolazecina (8).

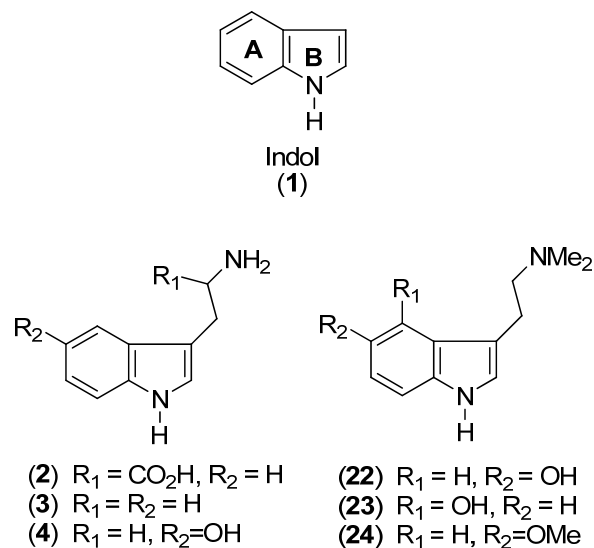
2.2 Indol, reactividad y derivados C-3 sustituidos

Existe una gran variedad de heterociclos fusionados que se encuentran formados por la fusión de dos sistemas monocíclicos, por ejemplo la combinación de un sistema heteroaromático de seis miembros con uno de cinco a través de enlaces carbono-carbono sp^2 conduce a las estructuras que se muestran en el Esquema 2.



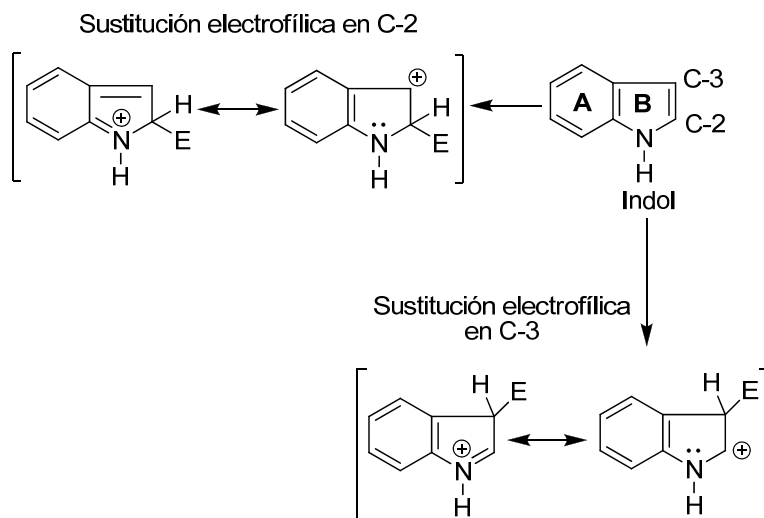
Esquema 2. Sistemas heteroaromáticos

La fusión de un anillo bencénico (A) y uno de pirrol (B) en C-2 y C-3 genera uno de los compuestos más útiles en la síntesis orgánica, el indol (1). La investigación de la química de los indoles ha sido y es una de las áreas más activas de la química heterocíclica. La estructura indólica se presenta en la naturaleza en una amplia gama de alcaloides y muchos de estos compuestos suelen presentar actividad fisiológica importante.¹⁴ La mayoría de los alcaloides indólicos se derivan del aminoácido L -triptofano (2), en tanto que otros indoles naturales relacionados son la triptamina (3), la serotonina (4), y las N,N -dimetilaminas (22)-(24) que son alcaloides alucinógenos (Esquema 3).



Esquema 3. Derivados del indol.

El indol **1** es un heterociclo nucleofílico que reacciona fácilmente con los electrofilos, siendo el centro preferido para la sustitución electrofílica la posición 3 más que la 2 en contraste con el pirrol. El catión que se forma por la sustitución en C-3 es estabilizado por el par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno; caso contrario de la sustitución en C-2, donde se forma un catión bencílico, el cual al estabilizarse a causa del nitrógeno, interrumpe la resonancia del anillo bencénico haciéndolo un intermediario menos estable, en comparación con la sustitución en C-3¹⁴ (Esquema 4).

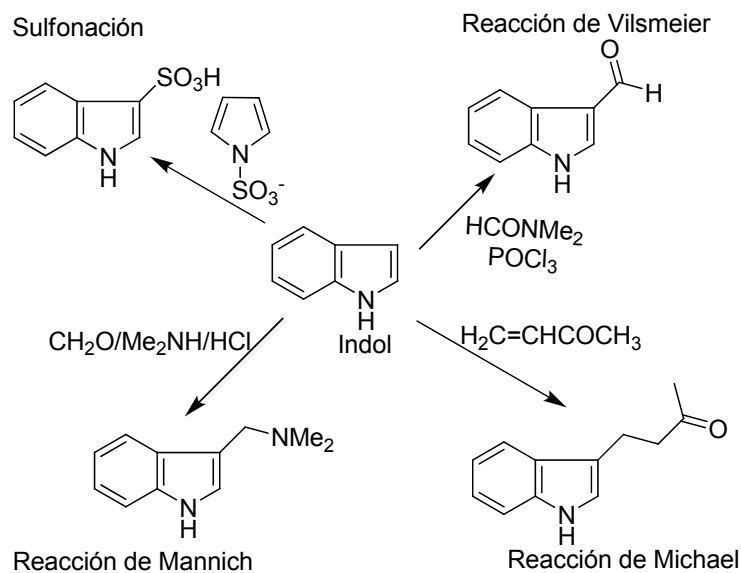


Esquema 4. Formación de intermediarios de Wheland a partir de una sustitución electrofílica en C-2 y C-3 del indol.

De los dos anillos que conforman el indol (**1**), el anillo del pirrol **B** es el más rico en electrones debido al par libre de electrones que contiene el nitrógeno.

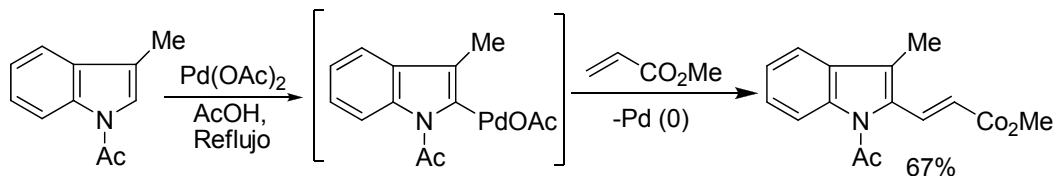
Reacciones de sustitución electrofílica aromática en el indol

Algunos ejemplos de reacciones que permiten efectuar una sustitución electrofílica aromática en la posición C-3 del indol son la sulfonación, reacción de Vilsmeier, la reacción de Michael con compuestos α, β insaturados y la reacción de Mannich (Esquema 5).¹⁵



Esquema 5. Reacciones de sustitución en el indol (1).

Por otro lado, una manera directa de efectuar una sustitución en la posición C-2 del anillo indólico, es por medio de una metalación a partir de indoles *N*-protegidos y sustituidos en la posición C-3 (Esquema 6) ¹⁶.



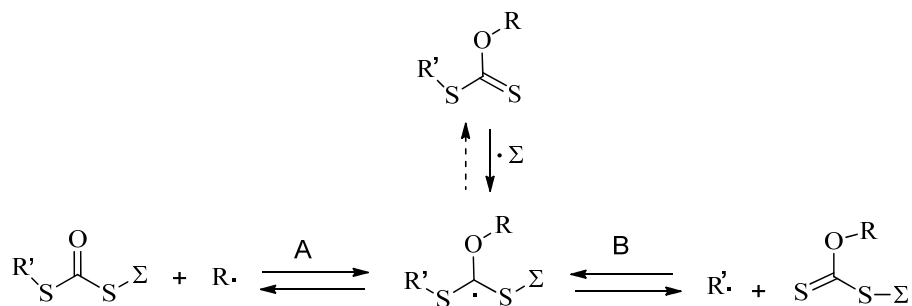
Esquema 6. Sustitución en C-2 del indol.

Como veremos a continuación, actualmente la química de los radicales libres es una poderosa herramienta para la síntesis orgánica, permitiendo la sustitución en la posición C-2 del sistema indólico sin la necesidad de tener un sustituyente que bloquee la posición C-3 y que inactive al par libre del átomo de nitrógeno.

2.3 Radicales libres a partir de xantatos

Los xantatos o ditiocarbonatos comenzaron a tener auge a principio de los 70's siendo Barton y McCombie los pioneros en esta área. La reacción de Barton-McCombie.¹⁷ inicia a partir de la ruptura homolítica del enlace C-O de una especie llamada xantato formado a partir de un alcohol, disulfuro de carbono y un halogenuro de alquilo; el cual podría generar radicales libres tipo R• (Esquema 7) que podrían adicionarse a una olefina o a un anillo aromático, resultado de suma utilidad, pues se generan nuevos enlaces C-C (ruta A, Esquema 7). Posterior a la reacción de Barton-McCombie, surgió una nueva metodología para producir radicales libres a partir de xantatos, misma que

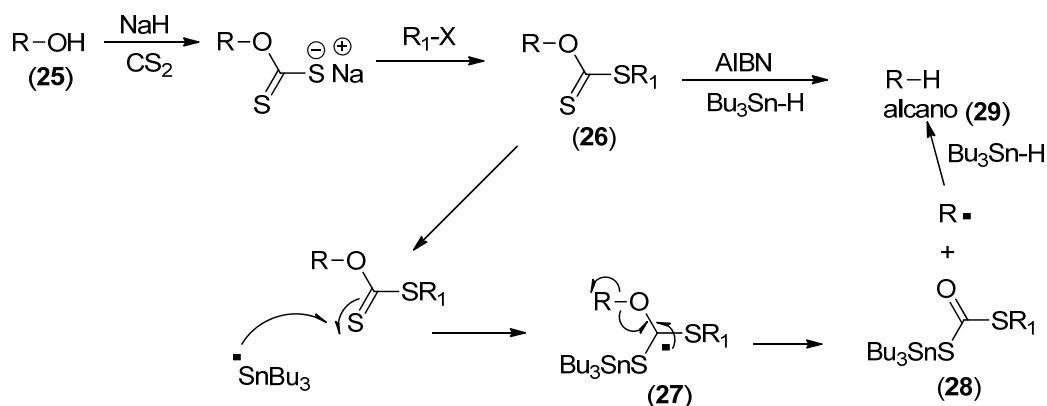
consistió en producir radicales libres $R'\bullet$ a partir de la ruptura del enlace C-S (ruta B).¹⁸



Esquema 7. Generación de radicales libres a partir de xantatos.

2.3.1 La reacción de Barton-McCombie

La reacción de Barton-McCombie permite hacer la reducción de un alcohol (**25**, primario o secundario generalmente) hasta el correspondiente alcano (**29**) pasando por la formación de un intermediario llamado xantato (**26**), mismo que reacciona con un radical de *tri*-butilestanilo. Posteriormente, ocurre una fragmentación en el enlace O-R (**27**), generando con ello un nuevo radical libre ($R'\bullet$), mismo que es reducido con otra molécula de *n*-Bu₃SnH para generar el alcano **29**, (Esquema **8**).

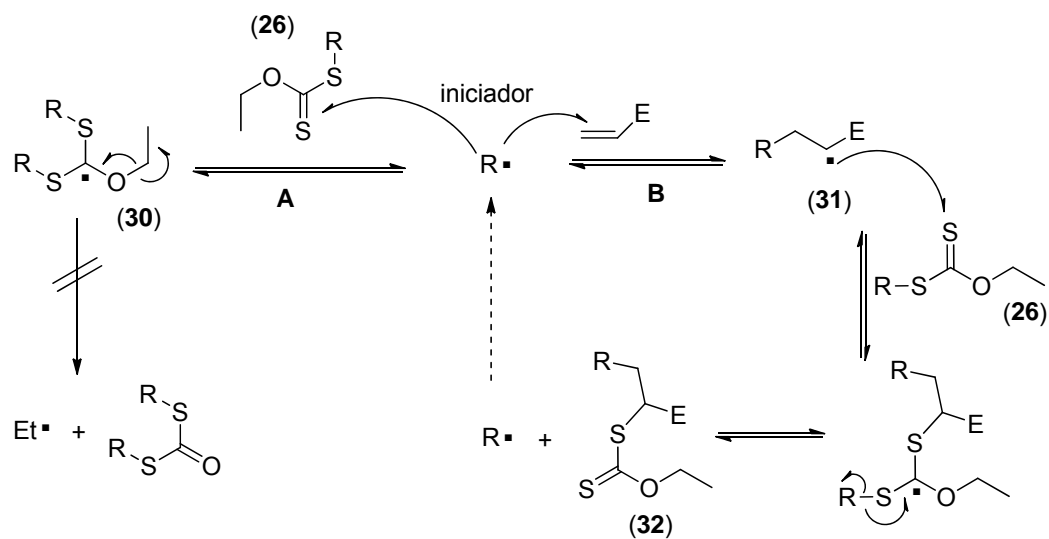


Esquema 8. Reacción de Barton-McCombie.

2.3.2 Modificación de la reacción de Barton-McCombie

A principios de los años 90's Zard destacó el aprovechamiento de la ruptura del enlace C-S del xantato evitando la ruptura del enlace C-O¹⁸ lo cual está favorecida en la reacción de Barton-McCombie. Un radical libre (R•), generado a partir de un iniciador se adiciona al azufre del xantato **26** para formar el intermediario **30**; sin embargo, la generación del radical etilo a partir de **30** no se favorece por tratarse de un radical de alta energía (**Ruta A**). Por otro lado en presencia de una olefina el radical R• puede adicionarse a la doble ligadura y así generar un nuevo radical (**31**), esta especie en presencia de una molécula de xantato (**26**) reacciona a través de un ataque tipo adición-fragmentación generando un nuevo xantato (**32**) así como un radical libre R• que a su vez puede propagar la cadena. Las especies **31** y **32** son potencialmente útiles en síntesis orgánica, ya que **31** representa una nueva forma de generar enlaces C-C, mediante la adición de radicales alquilo (R•) a dobles enlaces o sistemas aromáticos; mientras que **32** es una fuente de

nuevos radicales libres, que podrían ser manipulados como el caso de $R\cdot$ para formar nuevos enlaces C-C.

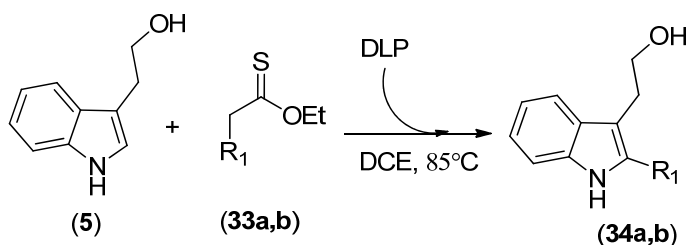


Esquema 9. Modificación de la reacción de Barton-McCombie por Zard.

2.4 Sustitución radical oxidativa-aromática intramolecular

Miranda y col.¹⁹ documentaron en el 2003 una alternativa práctica y eficiente para generar sustituciones en C-2 del indol y del pirrol haciendo uso de xantatos en presencia de un peróxido orgánico como iniciador y oxidante, la importancia de esta nueva metodología consiste en que, para realizar sustituciones de este tipo, no es necesario tener al indol sustituido en C-3 o N–protegido²⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Sustitución radical-oxidativa aromática del triptofol (5)



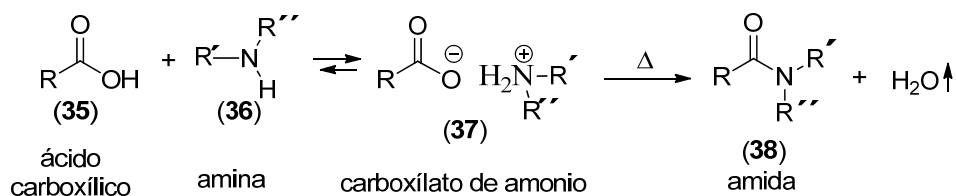
Experimento	Xantato	Tiempo de reacción (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	<p>(33a)</p>	6.0	<p>(34a)</p>	41
2	<p>(33b)</p>	7.5	<p>(34b)</p>	45

2.5 Formación de amidas

Los derivados de los ácidos carboxílicos más importantes son los ésteres, los cloruros de ácidos, los anhídridos, los nitrilos y las amidas; siendo estas últimas de los más importantes por la actividad biológica que presentan. Por ejemplo, todos los antibióticos del tipo de la penicilina y de la cefalosporina son amidas con propiedades antimicrobianas, que han sido mejoradas en su actividad respecto a los antibióticos naturales que se descubrieron inicialmente. La síntesis de amidas es muy diversa pues pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos, anhídridos, hidrólisis de nitrilos y de ésteres, por citar algunos ejemplos.²¹ A continuación se describen algunos métodos de obtención de amidas.

2.5.1 Condensación de ácidos con aminas

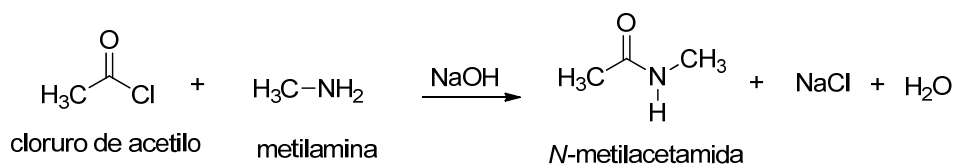
Se pueden sintetizar amidas directamente a partir de un ácido carboxílico (35) y una amina (primaria o secundaria) (36). La reacción inicial es la formación de la sal de amonio (carboxilato de amonio) (37), el ión carboxilato es un electrófilo débil y el ión amonio no es nucleofílico por lo que la reacción cesa en este punto; sin embargo, con el calentamiento superior a 100 °C, se libera agua en forma de vapor y se forma la amida (38) como se ilustra en el Esquema 10.



Esquema 10. Condensación de ácidos con aminas.

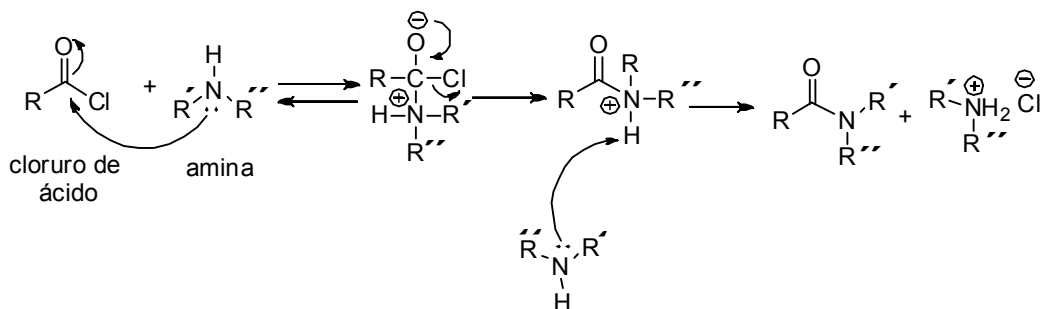
2.5.2 A partir de cloruros de ácidos

Otra manera de sintetizar amidas es a partir de cloruros de ácidos con amoníaco o aminas, esta reacción ocurre mediante el mecanismo de adición-eliminación con frecuencia se añade una base como piridina o NaOH para prevenir que el HCl que se libera protone a la amina (Esquema 11).



Esquema 11

En el Esquema 12 se ilustra el mecanismo de adición-eliminación para la formación de amidas en el cual; primero inicia con la adición de la amina al grupo carbonilo, seguido de la eliminación del ión cloruro como grupo saliente y en un tercer paso la pérdida de un protón genera la amida correspondiente.

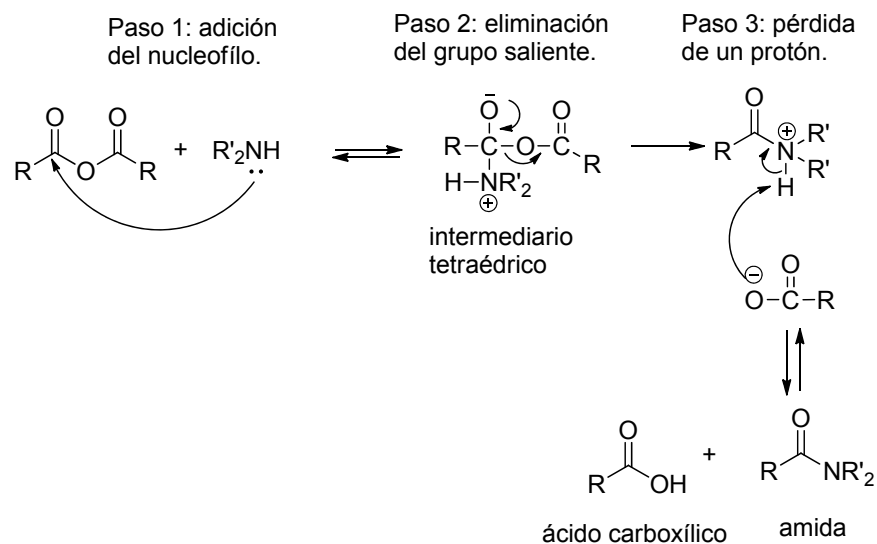


Esquema 12. Transformación de un cloruro de ácido en una amida.

2.5.3 Transformación de un anhídrido de ácido en una amida

Otra manera de preparar amidas es a partir de anhídridos, estos reaccionan rápidamente con el amoníaco ó con las aminas (primarias y secundarias), el mecanismo de reacción se ilustra en el Esquema 13.

En un primer paso ocurre el ataque de la amina a uno de los carbonilos del anhídrido, para que después se produzca la eliminación del carboxilato como grupo saliente. En un tercer paso se da la pérdida de un protón para generar la amida así como la formación de una molécula de ácido carboxílico.

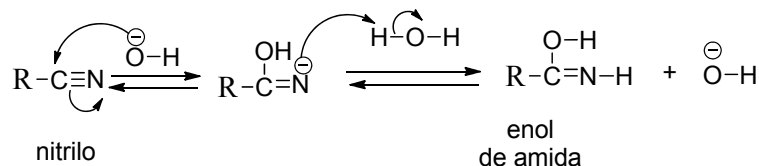


Esquema 13. Mecanismo de reacción para la transformación de un anhídrido a una amida.

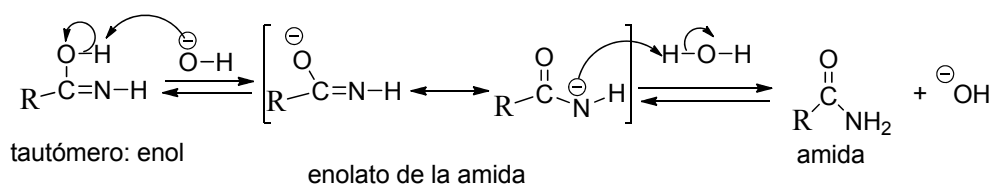
2.5.4 Hidrólisis de nitrilos

En condiciones suaves los nitrilos se hidrolizan a amidas y en condiciones de reacción más fuertes se pueden hidrolizar hasta el correspondiente ácido carboxílico, dicha hidrólisis puede darse en medio ácido o básico. El mecanismo de reacción para la hidrólisis básica (Esquema 14) inicia con el ataque del ión hidroxilo al carbono del grupo ciano, posteriormente se produce la protonación del nitrógeno dando lugar al tautómero inestable de la amida, la pérdida del protón del oxígeno y la reprotonación del nitrógeno generan la formación de la amida correspondiente.

Ataque del ión hidróxilo y reprotonación



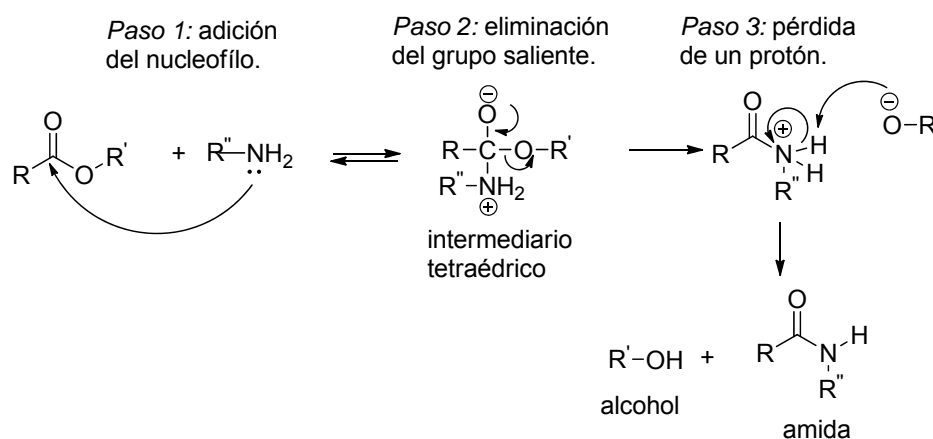
Eliminación y desplazamiento de un protón (tautomerización)



Esquema 14. Mecanismo de reacción para la formación de amidas a partir de la hidrólisis básica de nitrilos

2.5.5 Transformación de un éster en una amida

La amonólisis (ruptura por una amina) se refiere a la transformación de un éster a una amida a través del calentamiento con una amina o con amoniaco, debido a que los ésteres no son tan reactivos como los cloruros de ácidos o los anhídridos.²¹ El mecanismo de reacción para la amonólisis se basa en un mecanismo adición-eliminación (Esquema 15).

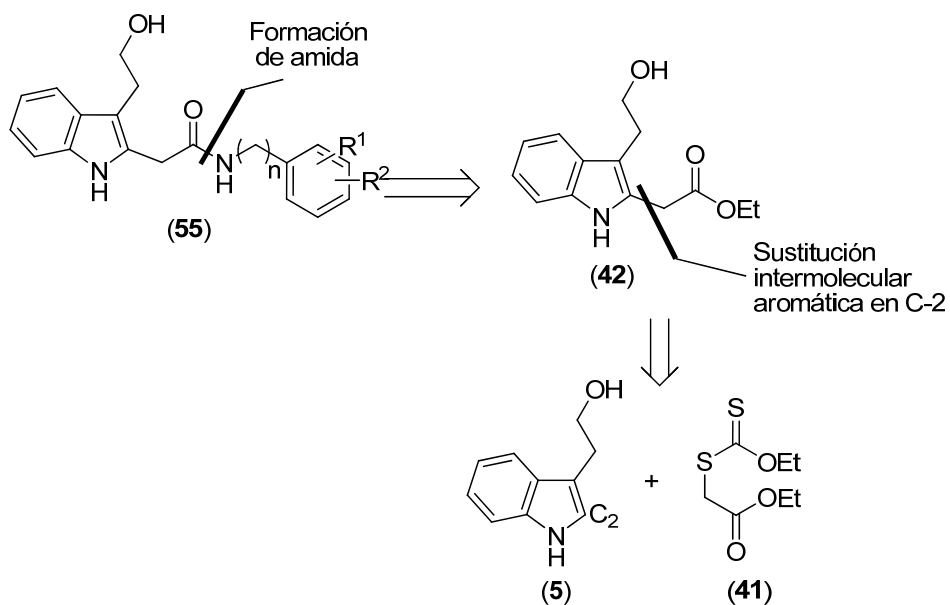


Esquema 15. Mecanismo de reacción para la formación de un éster a una amida.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y METODOLOGÍA

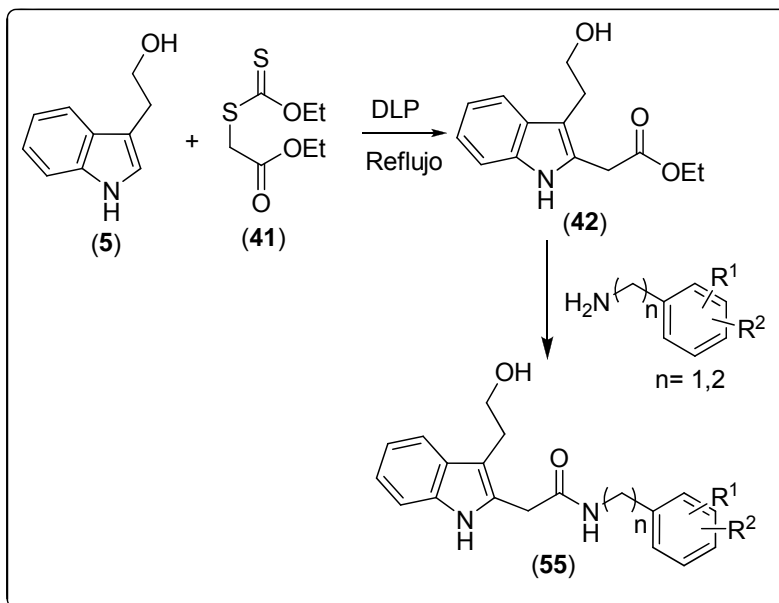
El uso de los radicales libres en síntesis orgánica ofrece una gran variedad de reacciones por explorar, sin embargo no se ha reportado la formación de amidas, previo a una C-2 alquilación del triptofol por esta vía; además la obtención de amidas tipo **55** podrían ser empleadas como posibles intermediarios para la síntesis de compuestos análogos a la bencindolozecina (**8**).

En el Esquema 16 se muestra el análisis retrosintético para la obtención de las amidas derivadas del triptofol (**5**). La ruptura de la amida (**55**) conduce al precursor (**42**), el cual podría obtenerse a partir del triptofol (**5**) y el xantato (**41**).



Esquema 16. Análisis retrosintético para la obtención de amidas.

La metodología planteada para la obtención de las amidas, inicia con la formación del éster derivado del triptofol (**42**) el cual es obtenido vía una sustitución radical oxidativa-aromática en la posición C-2 de **5** empleando para esto el xantato (**41**) de acuerdo a la metodología descrita por Miranda y col.^{19, 20} Se concluye con la formación de la amida vía una reacción de sustitución-eliminación, en presencia de una amina primaria (Esquema 17).



Esquema 17. Metodología para la obtención de amidas derivadas del triptofol (**5**).

4. 1 Objetivos generales

Obtención de amidas derivadas del producto de una C-2 alquilación del triptofol (**5**) como posibles intermediarios para la síntesis de compuestos citotóxicos análogos a la bencindoloazecina (**8**).

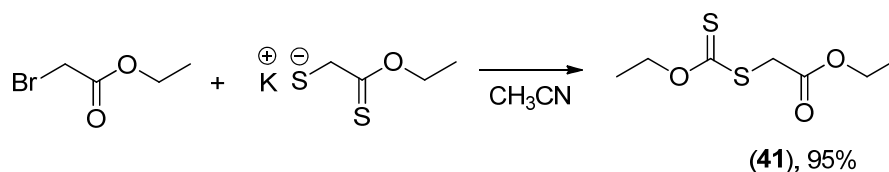
4. 2 Objetivos específicos

- 1) Obtención del xantato **41** mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el α -bromo acetato de etilo y la sal de potasio del ditiocarbonato de O-Etilo.
- 2) Obtención del derivado C-2 sustituido del triptofol (**5**) a partir de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática con el xantato **41**.
- 3) Realizar la amidación del éster derivado del triptofol (**5**).
- 4) Evaluación de la actividad citotóxica de las amidas obtenidas, en seis líneas celulares cancerígenas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Obtención del xantato.

La preparación del xantato (**41**) se realizó a partir del 2-bromoacetato de etilo (**39**) y la sal de potasio de ditiocarbonato de *O*-etilo (**40**) en acetonitrilo como disolvente, a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), donde la estequiometría de la reacción fue 1:1.2 respectivamente (Esquema 18).

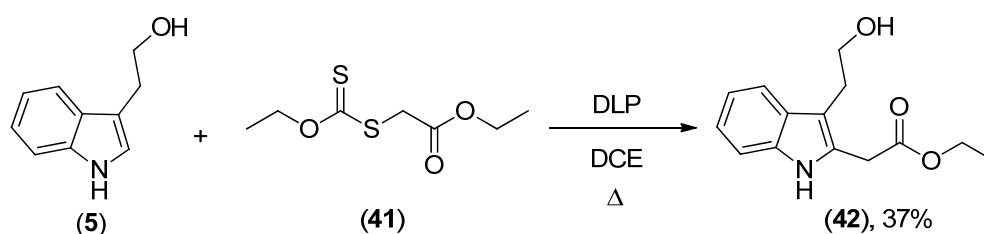


Esquema 18. Preparación del xantato **41**.

El compuesto **41** se obtuvo como un aceite amarillo de olor penetrante con un rendimiento del 95%, se caracterizó por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN- ^1H) a 200 MHz, observando las siguientes señales: en 1.30 ppm se presenta un triplete con una constante de acoplamiento (J) de 7.2 Hz, y que integra para tres protones correspondiente al metilo adyacente al metileno del tioéster; en 1.43 ppm se tiene un triplete con $J = 7.2$ Hz, y que integra para tres protones correspondientes al metilo del éster; en 3.92 ppm se tiene un singulete ancho y que integra para dos protones, correspondientes al metileno adyacente al carbono del carbonilo y al azufre; en 4.22 ppm se tiene un cuarteto con $J = 7.2$ Hz, y que integra para dos protones correspondientes al metileno del éster y finalmente en 4.65 ppm se tiene un cuarteto con $J=7.2$ Hz, y que integra para dos protones mismos que corresponden al metileno del tioéster.

5.2 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática.

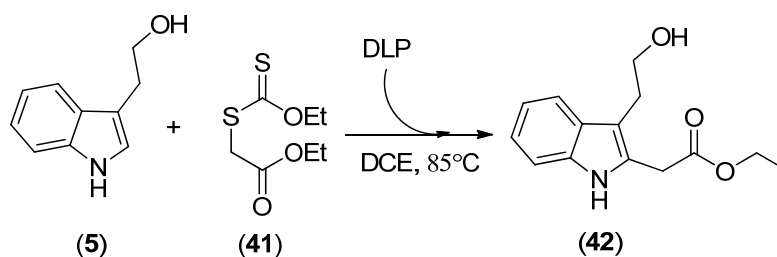
La siguiente reacción consistió en la formación del éster derivado del triptofol a través de la sustitución en la posición 2 del anillo indólico vía una sustitución radical oxidativa-aromática (Esquema 19). La reacción se llevo a cabo en reflujo de 1,2-dicloroetano (DCE) y usando peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador y oxidante.



Esquema 19: Preparación del éster derivado del triptofol (**(42)**).

Una primera prueba se realizó con las siguientes condiciones: 1eq de triptofol (**(5)**), 1.8 eq de xantato (**(41)**) y 1.8 eq de DLP (en ocho fracciones cada fracción se adicionó cada hora), hasta que por cromatografía en capa fina (ccf) se observó que la materia prima (**(5)**) se había consumido; de esta manera el compuesto **(42)** se obtuvo con un rendimiento del 25%. Con la finalidad de mejorar el rendimiento de esta reacción, se decidió modificar el tiempo de adición del DLP y los equivalentes del xantato **(41)**, dichos experimentos se encuentran resumidos en la Tabla 2. Finalmente, se obtuvo el compuesto **(42)** como un aceite color ámbar y un rendimiento del 37%, siendo el mejor de los casos el experimento 3, por usar una menor cantidad de xantato

Tabla 2. Experimentos de sustitución radical oxidativa-aromática del triptofol (5).



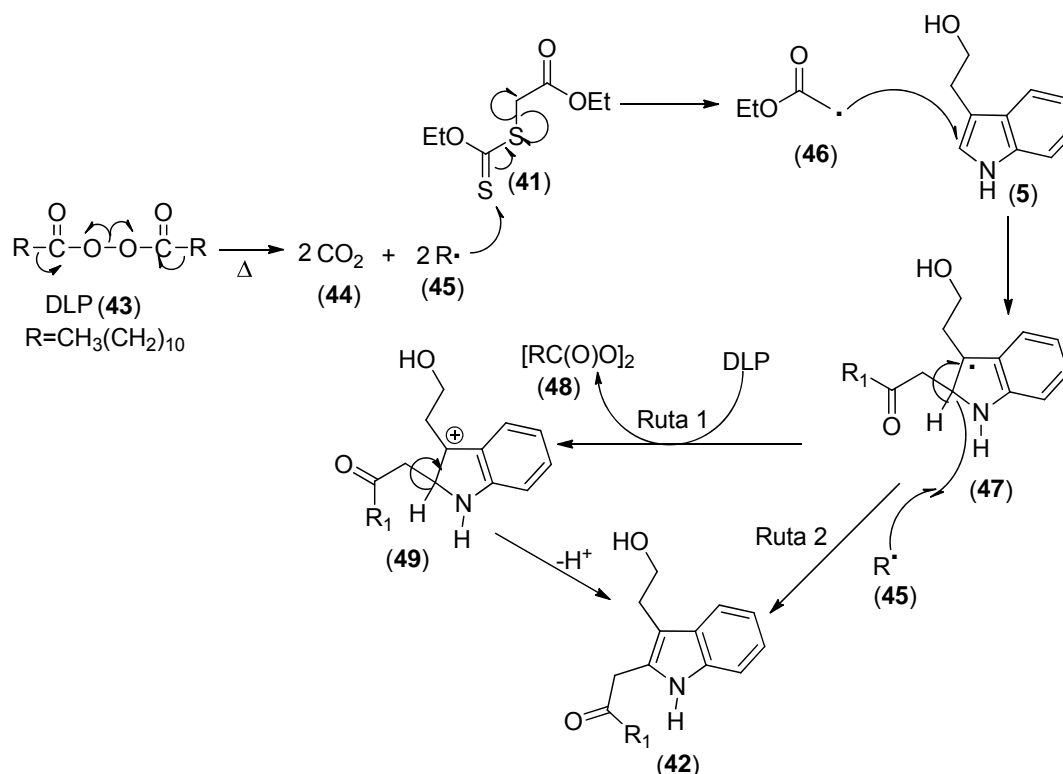
Experimento	Eq de triptofol (5)	Eq de xantato (41)	Eq de DLP	Frecuencia de adición de DLP*	Rendimiento (%)
1	1.0	1.8	1.8	0.23eq/60min	25
2	1.0	2.5	1.8	0.23eq/60min	37
3	1.0	1.2	2.5	0.18eq/30min	37

* El DLP fue adicionado en forma sólida al seno de la reacción.

El mecanismo de reacción para la formación del compuesto **42** se muestra a continuación en el Esquema 20.

La reacción inicia con la ruptura térmica-homolítica del enlace O-O del peróxido orgánico (DLP) y la posterior ruptura en β para generar dos radicales R• (**45**) y dos moléculas de CO₂ (**44**). El radical **45** se adiciona al azufre del ditiocarbonylo del xantato (**41**) seguido de una ruptura del enlace C-S, generando con ello otro radical libre **46**, mismo que se adiciona en la posición 2 del sistema aromático (**5**), produciendo el radical conjugado **47**. Para regenerar la aromaticidad del sistema se proponen dos rutas alternas, en la ruta 1 se involucra la transferencia de un electrón proveniente del radical libre **47** al DLP (**43**) formando el radical anión (**48**) y el catión (**49**), quien por pérdida de un protón regenera la aromaticidad y así obtener el compuesto **42**. La ruta 2 involucra un

radical **45** quien sustrae el hidrógeno de la posición 2 del sistema indólico, regenerando de esta forma el carácter aromático del sistema.



Esquema 20. Mecanismo de reacción para una sustitución radical oxidativa-aromática en presencia de un peróxido orgánico.

El compuesto **42** presentó las siguientes características espectroscópicas: en el espectro de RMN-¹H a 200 MHz se observó un triplete en 1.26 ppm con $J = 7.2$ Hz, y que integra para tres protones, correspondientes al metilo del grupo éster; en 2.18 ppm se observó un singulete ancho con una integración para un protón, correspondiente al grupo hidroxilo del (OH); en 2.97 ppm se tiene un triplete con $J = 6.3$ Hz y que integra para dos protones correspondiente al metileno que se encuentra adyacente a la posición 3 del indol; en tanto que en 3.79 ppm se tiene un singulete con integración para dos protones correspondientes al metileno adyacente al carbono del carbonilo; en 3.83 ppm

se tiene un triplete con integración para dos protones y con una $J = 6.3$ Hz, los cuales corresponden al metileno adyacente al OH; en 4.17 ppm se tiene un cuarteto con $J = 7.2$ Hz que integra para dos protones correspondientes al metileno del éster; en 7.03-7.19 ppm se tiene una señal múltiple con integración para dos protones del anillo aromático; en 7.27-7.33 ppm se tiene otra señal múltiple con integración para un protón; en 7.51-7.56 ppm se tiene otra señal múltiple con integración para un protón del anillo aromático; y finalmente en 8.63 se tiene un singulete ancho con integración para un protón correspondiente al NH del indol. En el espectro de RMN- ^{13}C a 50 MHz, se observan los desplazamientos de cada carbono en ppm y cuya correspondencia se enlista a continuación (**Figura 1**): 14.1 (C-4), 27.7 (C-1''), 32.0 (C-2), 61.5 (C-3), 62.6 (C-2''), 109.9 (C-3'), 110.9 (C-7'), 118.4 (C-4'), 119.5 (C-5'), 122.0 (C-6'), 128.1 (C-2'), 128.2 (C-3a'), 135.9 (C-7a'), 170.9 (C-1). En el espectro de masas EMIE $m/z(\%)$ se obtuvo el ión molecular 247M^+ (65), correspondiente al peso molecular esperado.

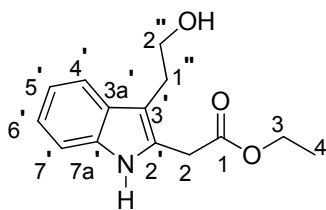
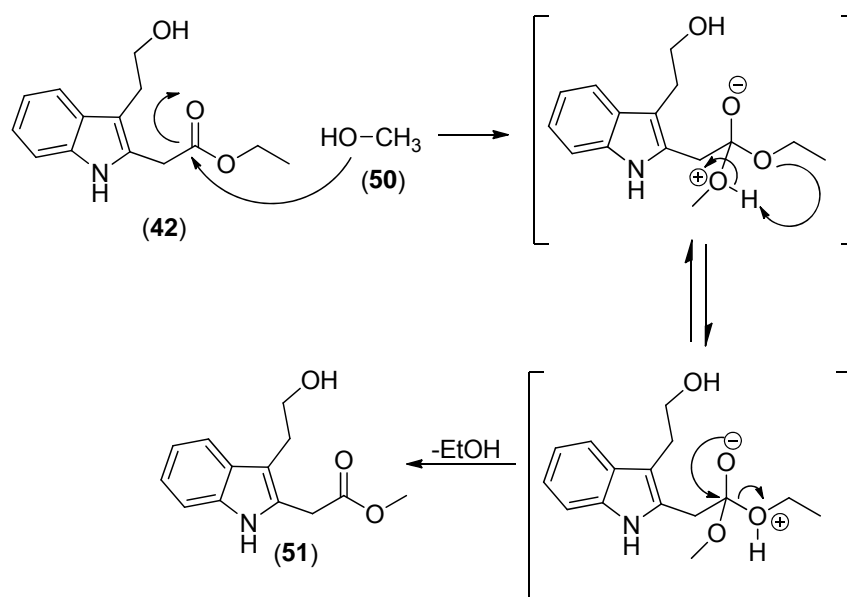


Figura 1. Compuesto 42.

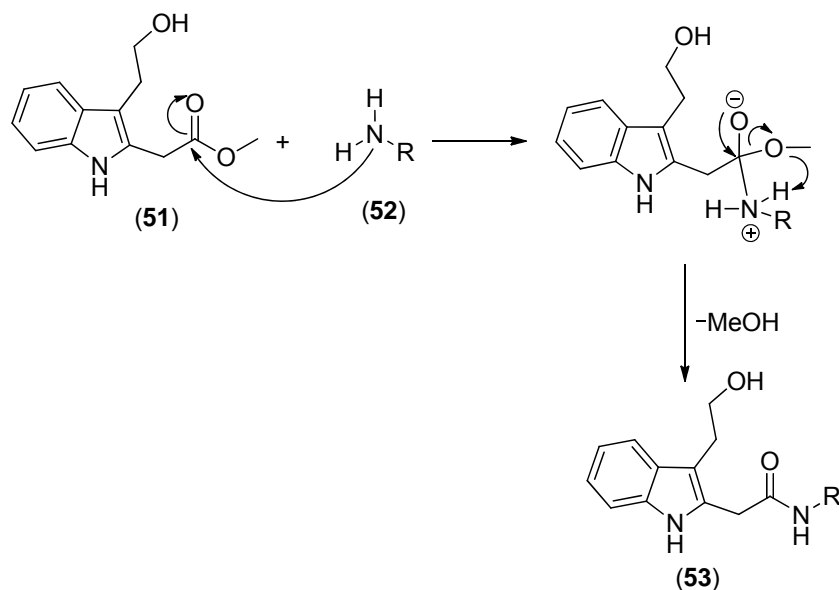
5.3 Obtención de amidas.

Durante la obtención de las amidas, primero fue observada la transesterificación del compuesto **42**, debido a la presencia del metanol (disolvente), ello en un lapso no mayor de 30 min. La formación de dicho intermediario podría explicarse mediante el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 21, donde el oxígeno del metanol (**50**) actúa como nucleófilo atacando al carbono carbonílico del éster **42** para generar el éster correspondiente (**51**) y etanol.



Esquema 21. Transesterificación del compuesto **42**.

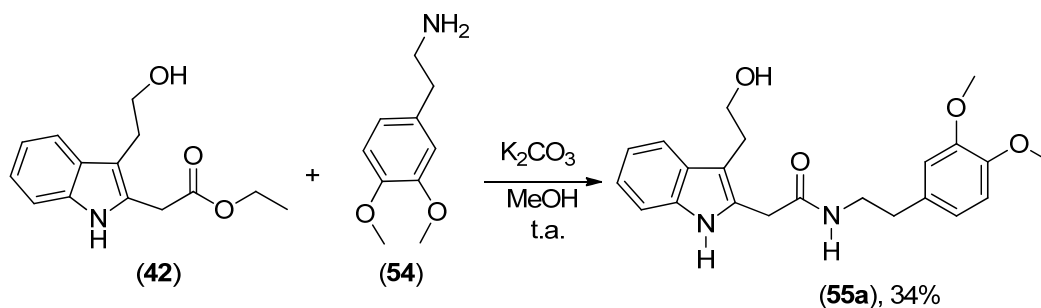
Una vez formada dicha especie, la reacción de amidación se genera en un intervalo de tiempo no mayor a 4 h dependiendo de la amina que se ocupe. Dicha reacción ocurre a través de un mecanismo de reacción que involucra una sustitución-eliminación (Esquema 22). En un primer paso, se lleva a cabo la adición nucleofílica de la amina **52** al éster **51**, mientras que en un segundo paso, la eliminación de metanol produce la amida **53**



Esquema 22. Mecanismo de reacción para la obtención de amidas.

Obtención de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-2-[3-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-2-il]-acetamida (55a)

Habiendo obtenido el compuesto **42** se procedió a realizar la formación de la amida **55a**, para ello fue empleando 1eq de **42**, 1.2 eq de la amina **54** y 9.0 eq de K₂CO₃, metanol anhidro como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 23).



Esquema 23

El compuesto **55a** se obtuvo en un tiempo de reacción de 2 h, se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra obteniéndose un sólido café claro, mismo que se recristalizó en éter etílico, para obtener cristales blancos con un p.f. de 84-86 °C y en un rendimiento del 34%; como característica adicional, la amida **55a** se descompone en solución y al ser expuesto al aire. La caracterización de **55a** se realizó empleando las técnicas espectroscópicas de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y EM(IE). En el espectro de IR se observó una banda ancha y larga en 3309 cm⁻¹ característica de amida, que a su vez se traslapa con la banda del alcohol; en 1637 cm⁻¹ se observó una banda intensa propia de un carbonilo de amida. En tanto que el espectro de RMN-¹H a 200 MHz se observaron las siguientes señales: en 2.62 ppm se observó un triplete con una $J = 6.4$ Hz y que integra para dos hidrógenos, correspondientes al metileno del carbono adyacente a la posición 3 del indol; en 2.88 ppm un triplete con $J = 5.8$ Hz y que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno que se encuentra adyacente al anillo bencénico; un cuadruplete en 3.37 ppm con $J = 6.4$ Hz y que integra para dos protones del metileno adyacente al NH de la amida; en 3.65 ppm se tiene un singulete que integra para dos protones del metileno adyacente al carbonilo de la amida; en 3.74 y 3.76 ppm se observaron dos singuletes con integración de tres protones cada uno y que corresponden a los metoxilos presentes en el anillo bencénico; en 3.79 ppm se tiene un triplete con $J = 5.8$ Hz y con integración para dos protones correspondientes al metileno adyacente al OH; en 6.38 - 6.39 se tiene un doblete con $J = 1.0$ Hz y que integra para dos protones ubicados en el anillo bencénico; en 7.04 – 7.15 ppm se tiene un multiplete ancho que integra para dos protones aromáticos del sistema indólico; en 7.31 ppm se tiene un doble de dobles con $J = 7.2$ Hz con

integración para un hidrógeno del sistema indólico; en 7.49 ppm se tiene otro doble de dobles con $J = 7$ Hz y una integración para un hidrógeno que corresponden al sistema indólico; y finalmente en 9.27 ppm se tiene un singlete ancho correspondiente al NH del indol. En el espectro de RMN- ^{13}C se observan las señales correspondientes a los carbonos de la **Figura 2**: 27.3 (C-1'''), 34.3 (C-2'), 34.8 (C-1'), 40.9 (C-2), 55.6 (C-3'), 55.7 (C-4'), 61.9 (C-2'''), 109.8 (C-3'''), 110.8 (C-7'''), 110.9 (C-5'''), 111.6 (C-2''), 118.1 (C-4'''), 118.9 (C-5''), 120.6 (C-6'''), 121.6 (C-6''), 127.8 (C-2'''), 130.2 (C-3a'''), 131.3 (C-1''), 135.8 (C-7a'''), 147.2 (C-4''), 148.6 (C-3''), 170.3 (C-1). En espectrometría de masas EM(IE) $m/z(\%)$: se obtuvo el ión molecular 382M^+ (38), correspondiente al peso molecular esperado.

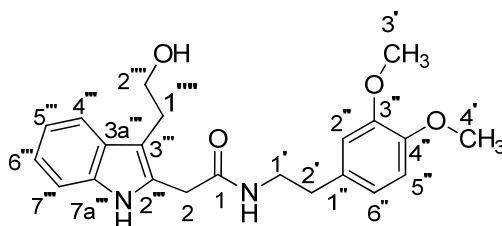
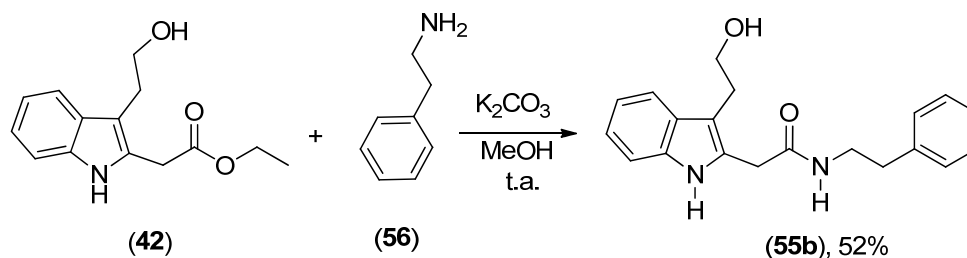


Figura 2 Compuesto 55a.

Obtención de la 2-(3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il)-*N*-fenetilacetamida

(55b)



Esquema 24

El compuesto **55b** se obtuvo a partir de la fenetilamina (**56**) en un tiempo de reacción de 2 h y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando un sistema de elusión AcOEt/CH₂Cl₂ (6:4); en un principio el compuesto **55b** se obtuvo como un sólido café, mismo que fue recristalizado en una mezcla de CH₂Cl₂/Hexano, obteniéndose cristales blancos con p.f. de 84-86°C y en un rendimiento del 52%. El producto fue caracterizado por IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y EM(IE). En el espectro de IR (KBr, cm⁻¹), fue observada una banda ancha e intensa en 3277 cm⁻¹, característico de la amida que a su vez se traslapa con la banda del OH; en 1643 se tiene una banda intensa correspondiente al carbonilo de la amida. En el espectro de RMN-¹H se observaron las siguientes señales: en 2.65 fue observado un triplete con $J = 6.6$ Hz y que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno adyacente a la posición 3 del indol; en 2.86 se tiene un triplete con $J = 6$ Hz con integración para dos hidrógenos, correspondientes al metileno adyacente al fenilo; en tanto que en 3.41 se tiene un cuadruplete con $J = 6.4$ Hz y que integra para dos hidrógenos, correspondientes al metileno adyacente al NH de la amida; en 3.61 se tiene un singulete con integración para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al carbonilo; en 3.73 se tiene un triplete con $J = 5.6$ Hz y con integración para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al OH; en 6.81-6.96 se observa un multiplete con integración para cinco protones aromáticos; en 7.03-7.25 se observa un multiplete con integración para tres hidrógenos aromáticos; en 7.32 se observa un doble de doble con $J = 7.6$ Hz y con una integración para un hidrógeno aromático; en 7.47 se observa también otro doble de doble con $J = 7$ Hz e integración para un hidrógeno aromático; y finalmente en 8.99 se tiene un

singlete ancho correspondiente al NH del indol. En el espectro de RMN-¹³C se detectaron las siguientes señales (**Figura 3**): 27.1 (C-1'''), 34.4 (C-2'), 35.2 (C-1'), 40.9 (C-2), 62.1 (C-2'''), 109.7 (C-3'''), 111.0 (C-7'''), 118.2 (C-4'''), 119.3 (C-5'''), 121.9 (C-6'''), 126.1 (C-4''), 127.8 (C-2'''), 128.3 (C-2'',6''), 128.8 (C-3'',5''), 130.2 (C-3a'''), 135.9 (C-7a'''), 138.9 (C-1''), 170.0 (C-1). Por último en el espectro de masas, se observó el ión molecular 322 M⁺ que corresponde al peso molecular esperado.

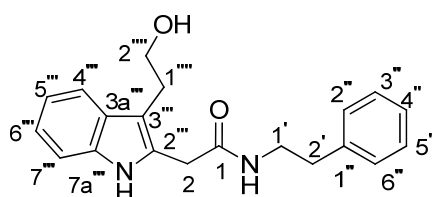
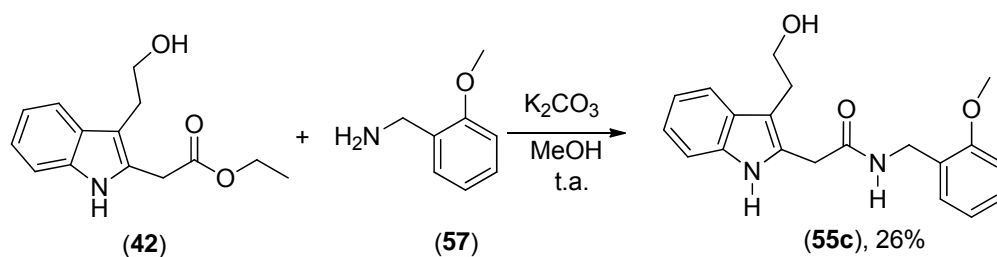


Figura 3. Compuesto **55b**.

Obtención de la 2-[3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il]-*N*-(2-metoxibencil)acetamida (**55c**)



Esquema 25

El compuesto **55c** se obtuvo a partir de la 2-metoxibencilamina (**57**) en un tiempo de reacción de 1.5 h y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente un sistema AcOEt/Hexano (8:2). El compuesto **55c** se recrystalizó en éter etílico para obtener un sólido blanco con p.f. de 139-140 °C y en un rendimiento del 26%. La amida **55c** se caracterizó

por las técnicas espectroscópicas ya mencionadas con anterioridad. En el espectro de IR fue observada una señal en 3406 cm^{-1} , la cual corresponde a la amida; en 3323 se encuentra la banda característica del OH; en 1627 se observó otra señal intensa característica del carbonilo de la amida. En el espectro de RMN- ^1H se observó en 2.95 un triplete con $J = 6.1\text{ Hz}$ con una integración de dos hidrógenos correspondientes al metileno que se encuentra adyacente a la posición 3 del indol; en 3.44 se observó un triplete con $J = 5.4\text{ Hz}$ con una integración para un hidrógeno correspondiente al OH; en 3.63 se observó un singulete con integración para 3H correspondientes al metoxilo; en 3.69 se obtuvo un singulete con integración para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al carbono del carbonilo; en 3.80 se observó un cuadruplete con $J = 6\text{ Hz}$ y que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al OH; en 4.36 se obtuvo un doblete con $J = 5.8\text{ Hz}$ e integración para dos hidrógenos mismos que corresponden al metileno adyacente al NH de la amida; en $6.76\text{-}6.86$ se observó un multiplete con integración para dos hidrógenos aromáticos; en $7.0\text{-}7.33$ se observó otro multiplete con integración para cinco hidrógenos; en 7.49 se obtuvo un doble de dobles con $J = 7.2\text{ Hz}$ e integración para un hidrógeno y en 9.48 se obtuvo un singulete ancho correspondiente al NH del indol. En el espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz , $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$) se observan las señales que a continuación se describen (**Figura 4**): 27.5 (C-1'''), 34.1 (C-2), 39.0 (C-1'), 54.9 (C-2'), 62.0 (C-2'''), 109.7 (C-3'''), 109.9 (C-7'''), 110.7 (C-3''), 117.9 (C-4'''), 118.7 (C-5'''), 120.2 (C-5''), 121.3 (C-6'''), 125.9 (C-2'''), 127.9 (C-3a'''), 128.4 (C-4''), 128.9 (C-6''), 129.9 (C-1''), 135.7 (C-7a'''), 157.1 (C-2''), 169.9 (C-1). En el

espectro de masas: fue observado el ión molecular 338 M^+ , el cual corresponde al peso molecular esperado.

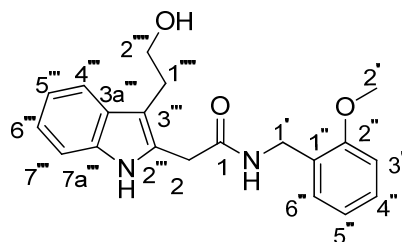
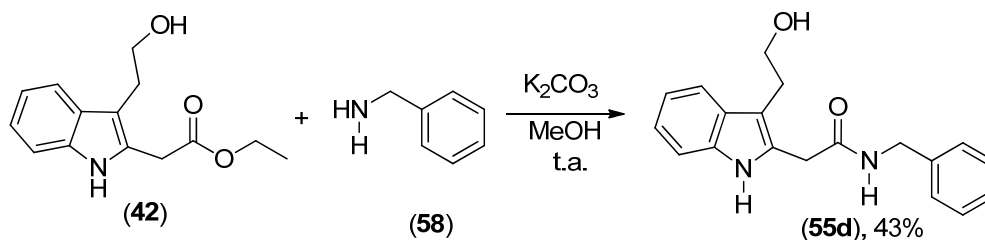


Figura 4. Compuesto **55c**.

Obtención de la *N*-bencil-2-[3-(2-hidroxietil)-1-*H*-indol-2-il]-acetamida.

(55d)



Esquema 26

El compuesto **55d** fue obtenido a partir de la bencilamina (**58**), en un tiempo de reacción de 3.5 h, fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel, con un sistema de elución AcOEt/CH₂Cl₂ (1:1). El compuesto se recristalizó en CH₂Cl₂/Hexano, obteniéndose así cristales blancos con p.f. de 122-124 °C, en un rendimiento del 43%. La amida **55d** se caracterizó por las mismas técnicas espectroscópicas que se emplearon para elucidar las amidas anteriores. En el espectro de IR se observó en 3483 cm⁻¹ una banda característica del NH de la amida; en 3288 se encuentra la señal correspondiente al OH; en tanto que en 1629 se tiene otra señal intensa,

característica del carbonilo de la amida. En el espectro de RMN-¹H se detectaron las siguientes señales: en 2.90 se tiene un triplete con $J = 5.6$ Hz y que integra para dos hidrógenos, correspondientes al metileno adyacente a la posición 3 del indol; en 3.60 se tiene un singulete que integra para dos hidrógenos mismos que corresponden al metileno adyacente al carbono del carbonilo de amida; en 3.81 se tiene un triplete con $J = 5.6$ Hz y con una integración para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al OH; en 4.26 se observa un doblete con $J = 2.8$ Hz y que integra para dos protones del metileno unido al NH de la amida; en 7.02-7.33 se tiene un multiplete ancho que integra para nueve hidrógenos; en 7.45 se observó un doble de dobles con $J = 7$ Hz y que integra para un hidrógeno; y en 8.99 se tiene un singulete ancho para el NH del indol. En el espectro de RMN-¹³C se tienen los siguientes desplazamientos corresponden a los carbonos de la molécula representada en la **Figura 5**: 27.2 (C-1'''), 34.1 (C-2), 43.6 (C-1'), 62.2 (C-2'''), 109.8 (C-3'''), 110.9 (C-7'''), 118.2 (C-4'''), 119.2 (C-5'''), 121.9 (C-6'''), 127.4 (C-4''), 127.5 (C-2'',6''), 127.7 (C-2'''), 128.6 (C-3'',5''), 129.8 (C-3a'''), 135.9 (C-7a'''), 137.8 (C-1''), 170.6 (C-1). En el espectro de masas se observó el ion molecular 308 M⁺ correspondiente al peso molecular esperado.

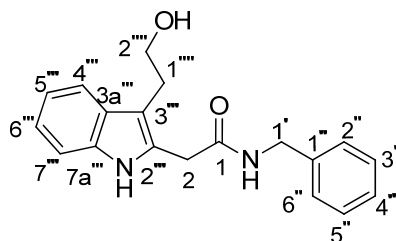
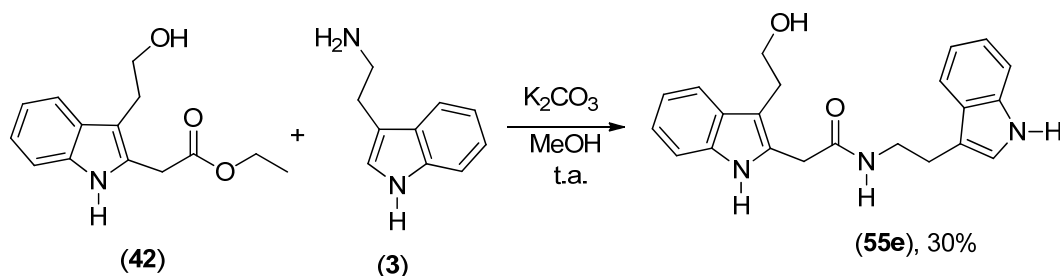


Figura 5. Compuesto **55d**.

Obtención de la *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-2-[3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il]-acetamida (**55e**)



Esquema 27

El compuesto **55e** se obtuvo a partir de la triptamina (**3**) en un tiempo de reacción de 5 h, se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como eluyente se utilizó un sistema de AcOEt/Hex (8:2) obteniéndose de esta forma un sólido café. El sólido obtenido se recristalizó en éter etílico, obteniéndose cristales blancos con un p.f. de 96-98 °C y un rendimiento del 30%. La amida **55e** se caracterizó por las siguientes técnicas espectroscópicas ya antes mencionadas. En el espectro de IR mostró en 3392 cm^{-1} una banda ancha correspondiente al NH de la amida; en 3261 se tiene una banda larga y ancha característica del OH; y en 1634 se tiene una banda larga e intensa característico del carbonilo de la amida. En el espectro de RMN- ^1H se observó en 2.76 ppm un triplete con $J = 5.6$ Hz que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente a la posición 3 del anillo indólico del sistema del triptofol; en 2.82 se encuentra un triplete con $J = 6.0$ Hz que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno que se encuentra unido en la posición 3 del indol de la triptamina; en 3.43 se tiene un cuadruplete con $J = 6.2$ Hz que integra para dos hidrógenos, correspondientes al metileno adyacente al NH de la amida; en 3.53 se presentó un singulete con integración para dos

protones para el metileno adyacente al carbono del carbonilo; en 3.56 se tiene un triplete con $J = 5.6$ Hz y que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al OH; en 6.42 se presentó un doblete con $J = 2.2$ Hz, que corresponde al hidrógeno de la posición 2 del sistema indólico de la triptamina; en 6.59 se tiene un triplete con $J = 6.0$ Hz correspondiente al NH de la amida; en 6.99 se tiene un triplete con $J = 6.6$ Hz e integración para un hidrógeno aromático; en 7.09-7.31 se observó un multiplete ancho con integración para cinco hidrógenos aromáticos; en 7.37 se tiene un singulete ancho correspondiente al NH de la triptamina; en 7.45 se tiene un triplete con $J = 7.0$ Hz e integración para dos hidrógenos; finalmente en 8.7 se tiene un singulete ancho correspondiente al NH del indol correspondiente al derivado del triptofol. En el espectro de RMN- ^{13}C los desplazamientos químicos que a continuación se muestran, corresponden a los carbonos que se ubican en la **Figura 6**: 24.6 (C-2'), 27.0 (C-1'''), 34.4 (C-2), 39.5 (C-1'), 62.1 (C-2'''), 109.9 (C-3'''), 110.9 (C-7'''), 111.3 (C-7''), 112.1 (C-3''), 118.3 (C-4'''), 118.4 (C-4''), 119.2 (C-5'''), 119.3 (C-5''), 121.9 (C-6''',6''), 122.9 (C-2''), 126.9 (C-2'''), 127.92 (C-3a'''), 130.3 (C-3a''), 135.9 (C-7a''',7a''), 170.3 (C-1). Por último en el espectro de masas se obtuvo el ión molecular 361 M^+ correspondiente al peso molecular esperado.

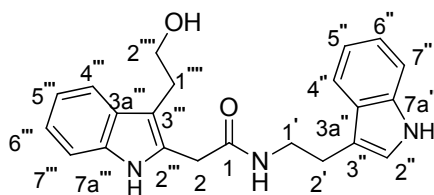
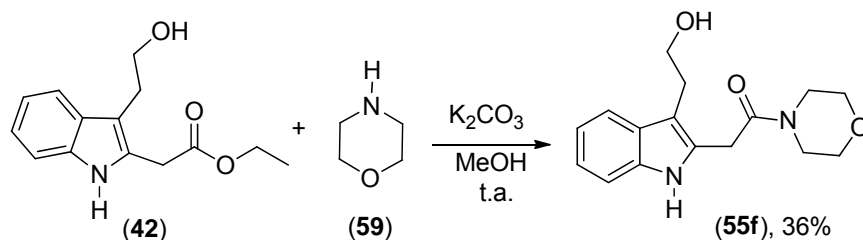


Figura 6. Compuesto **55e**.

2-[3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il]-1-morfolinetanona (55f)**Esquema 28**

El compuesto **55f** se obtuvo a partir de la morfolina (**59**) en un tiempo de reacción de 3 h, se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como fase de elusión se usó una mezcla de AcOEt/CH₂Cl₂ (9:1). El compuesto **55f** se obtuvo como un sólido rosa con p.f. de 217-219 °C y un rendimiento del 37%. Fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas siguientes: en el espectro de IR (KBr, cm⁻¹) se observa la banda característica del OH en 3352; en 1610 se observa la banda correspondiente al carbonilo de la amida. En el espectro de RMN-¹H se obtuvieron las siguientes señales: en 2.95 ppm se observó un triplete que integra para dos hidrógenos con $J = 6.2$ Hz correspondiente al metileno adyacente a la posición 3 del sistema indol; en 3.63 se tiene un doblete con $J = 4.8$ Hz que integra para ocho hidrógenos correspondientes a los metilenos de la morfolina; en 3.80 se tiene un triplete con $J = 6$ Hz cuya integración equivale a dos hidrógenos correspondientes al metileno adyacente al OH; en 3.89 se tiene un singulete con integración para dos hidrógenos del metileno adyacente al carbonilo; en 4.19-4.23 se tiene un doblete de dobletes con integración para un hidrógeno del OH; en 7.0-7.16 se tiene un quinteto dobleteado con integración para dos protones aromáticos; también se observaron dos dobletes, uno en 7.31 y otro en 7.50 ambos con una $J = 7$ Hz y

que integran para un hidrógeno respectivamente, que corresponden a hidrógenos aromáticos; finalmente, en 9.51 se observó un singulete ancho pequeño que integra para el hidrógeno del NH. En el espectro de RMN-¹³C se obtuvieron los siguientes desplazamientos los cuales corresponden a los carbonos de la **Figura 7**: 27.87 (C-1'''), 30.59 (C-2), 41.89 (C-5'), 45.85 (C-2'), 61.58 (C-2'''), 66.12 (C-3',4'), 110.80 (C-7''), 117.79 (C-4''), 118.09 (C-5''), 120.34 (C-6''), 168.22 (C-1). En el espectro de masas se obtuvo el ión molecular 303 M⁺ correspondiente al peso molecular esperado.

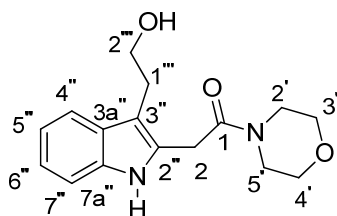


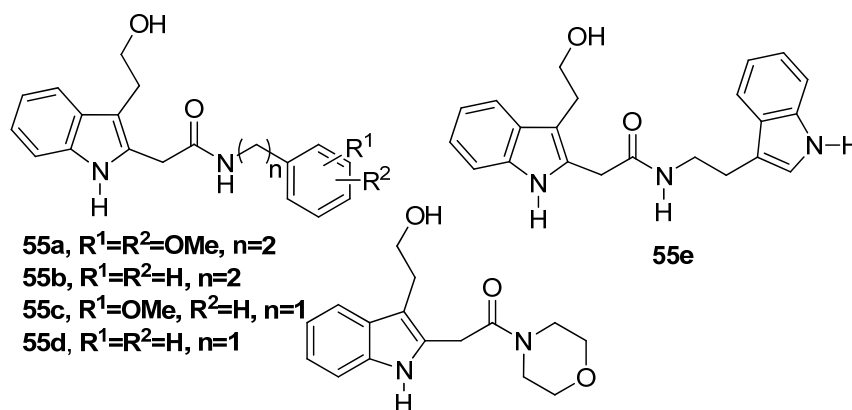
Figura 7. Compuesto **55f**.

5.4 PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD

Las líneas celulares en las cuales se realizó el correspondiente estudio, para las amidas obtenidas fueron: MCF-7 (cáncer de mama), K-562 (leucemia humana), U-251 (glia de sistema nervioso central), PC-3 (cáncer de próstata), SKLU-1 (cáncer de pulmón), HCT-15 (cáncer de colon).

La concentración para las pruebas fue 50 μ M/DMSO y los resultados obtenidos en las pruebas de citotoxicidad (% de inhibición) se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular a una concentración de 50 μ M de los compuestos **55a-f**.



% de inhibición del crecimiento por línea celular						
Compuesto	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
55a	SA	SA	20.05	SA	10.52	SA
55b	3.85	SA	15.18	SA	3.4	7.88
55c	70.52	SA	60.59	SA	11.37	2.5
55d	100	71.54	77.69	88.2	7.96	100
55e	5.48	SA	38.71	SA	SA	6.25
55f	SA	5	17.33	SA	1.87	16.29

SA= sin actividad citotóxica.

En este primer ensayo se detectó que los compuestos **55c** y **55d** muestran actividad en algunas líneas celulares, sobresaliendo el compuesto **55d** en las líneas **SKLU-1** y **U251** donde mostró un 100 % de inhibición. Para el caso del compuesto **55c** presentó actividad en las líneas celulares **U251** y **K562**. Los resultados anteriores permitieron que actualmente, se realicen los experimentos para calcular la concentración inhibitoria 50 (IC_{50}) para los compuestos **55c** y **55d**.

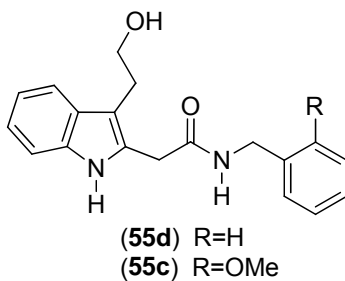


Figura 8. Amidas con actividad citotóxica.

6. CONCLUSIONES

El xantato **41** se logró obtener a partir del 2-bromoacetato de etilo (**39**) y la sal de potasio de ditiocarbonato de *O*-etilo (**40**) vía una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) con un rendimiento del 95%.

La formación del éster (**42**) se logró a partir del triptofol (**5**) y el xantato **41** a partir de una sustitución radical oxidativa-aromática intermolecular con un rendimiento del 37%. Es importante mencionar que no hay reportes previos para la utilización de la química de los radicales libres para llevar a cabo este tipo de sustituciones en la posición 2 del triptofol.

Se obtuvieron las amidas **55a-e**, las cuales podrían ser consideradas como posibles intermediarios para la obtención de análogos de la bencindoloazecina (**8**).

Las amidas obtenidas fueron evaluadas en seis líneas celulares cancerígenas; donde los compuestos **55c** y **55d** resultaron ser activos en el estudio primario de % de inhibición, sobresaliendo el compuesto **55d** en las líneas celulares **SKLU-1** y **U251** con un 100% de inhibición.

Finalmente, es importante mencionar que los resultados obtenidos nos permitirán probar las amidas obtenidas como posibles intermediarios para la síntesis de análogos a la bencindoloazecina (**8**); y en cuanto a la citotoxicidad, se realizará un estudio estructura-actividad con la finalidad de buscar nuevos agentes anticancerígenos análogos a las amidas obtenidas en el presente trabajo.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL

7.1 Detalles generales.

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C fueron obtenidos en un equipo Varian Gemini de 200 MHz. Las muestras fueron preparadas en cloroformo deuterado (CDCl₃) y en algunos casos en dimetilsulfoxido deuterado (DMSO-*d*₆). Para el caso donde se utilizó CDCl₃, se empleó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están reportadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales de los espectros de RMN-¹H se aplicó la siguiente terminología: s, singulete; sa, singulete ancho; d, doblete; da, doblete ancho; dd doble de dobles; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; q, quinteto; ma, multiplete ancho.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro FT-IR Tensor 27 Bruker y las técnicas para su obtención fueron en disolución en CHCl₃, en película y 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. El monitoreo de las reacciones se realizó a través de cromatografía en capa fina (ccf) para esto se utilizaron cromatoplasmas de sílica gel 60 (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄) y como revelador se realizó en radiación UV, yodo, disoluciones de ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna en sílica gel; la sílica gel que se usó fue 0.040-0.060 mm, malla 230-400 ASTM (Machery-Nagel & Co[®]) y como eluyentes se utilizaron los siguientes disolventes: Acetona, AcOEt, Hexano y CH₂Cl₂.

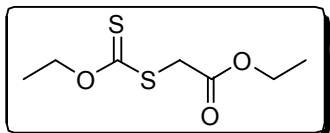
El MeOH que se utilizó fue secado por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, previamente fue tratado con una cantidad equivalente al 10% en p/v de magnesio respecto al MeOH, una o dos esferas de yodo y agitación en baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. El AcOEt y el CH₂Cl₂ que se utilizó para las extracciones y purificación de los compuestos, se obtuvo por destilación fraccionada en presencia de CaCl₂ anhidro como desecante.

El hexano fue tratado primero con una solución ácida de KMnO₄ y posteriormente destilado en presencia de KOH.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo MEL-TEMP II[®] y no están corregidos.

7.2 Metodología y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos

7.2.1 Metodología general para la obtención del xantato y datos espectroscópicos.

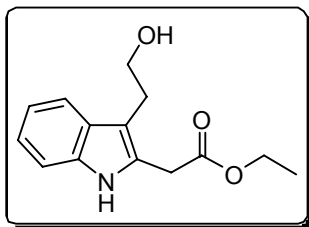


2-(Etoxicarbonotioiltio)acetato de etilo (41).

Se preparó una solución formada por 20 mL de acetonitrilo y 5 mL de (39) bromo acetato de etilo (45.2 mmol) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y se adicionó poco a poco 8.7g (54.2 mmol) de *O*-etilcarbonoditionato de potasio (40). Se dejó en agitación durante 1.5 h después de dicho tiempo, se concentró el disolvente a presión reducida y se redisolvió en 30 mL de agua destilada, 10 mL de salmuera y se realizaron tres extracciones con acetato de etilo (30 mL c/u). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró; obteniéndose un aceite amarillo de olor penetrante. Se purificó por cromatografía en columna de sílica gel; utilizando como fase de elución un sistema Hexano/AcOEt (9:1), obteniéndose 8.94 g de un líquido amarillo tenue de olor penetrante y con un rendimiento del 95%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.30 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 3.92 (sa, 2H), 4.22 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.65 (c, *J*=7.2 Hz, 2H).

7.2.2 Metodología general para la reacción de sustitución radical oxidativa-aromática sobre la posición 2 del triptofol



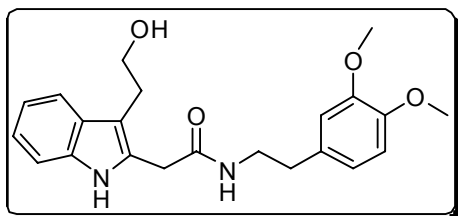
[3-(2-Hidroxietyl)-1*H*-indol-2-il]- acetato de etilo

(42)

En un matraz balón de dos bocas se colocaron 2 g (12.4 mmol) de triptofol (**5**), 3.03 g (14.6 mmol) del

xantato **41** y 49.6 mL de dicloroetano. La mezcla se burbujeó con N₂ durante 15 min, se calentó a reflujo en atmósfera de N₂. Se adicionaron 4.7 g (22.3 mmol) de DLP dividido en 8 fracciones, en un intervalo entre cada adición de 0.5 h cada adición. Se concentró el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 1.13 g de un residuo aceitoso color púrpura con un rendimiento del 37%. IR (película, cm⁻¹): 3397, 3058, 2981, 2878, 1724, 1621, 1460. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.18 (sa, 1H, OH), 2.97 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.78-3.85 (m, 4H), 4.17 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.03-7.19 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 8.63 (sa, 1H, NH). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 14.1, 27.7, 32.0, 61.5, 62.6, 109.9, 110.9, 118.4, 119.5, 122.0, 128.1, 128.2, 135.9, 170.9. EM(IE) *m/z*(%): 247M⁺ (65), 216 [M-31]⁺ (100).

7.2.3 Metodología general para la obtención de las amidas 55a-55f

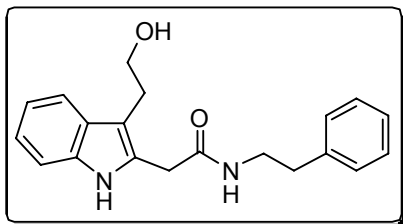


(55a)

N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)-etil]-2-[3-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-2-il]-acetamida

En un matraz balón de 10 mL se colocaron 0.32 g (1.3 mmol) de **42**, 1.66 g (11.9 mmol) de carbonato de potasio, 5 mL de MeOH anhidro y 0.31 mL (1.9 mmol) de **54**. Se dejó en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂ durante 2 h. A continuación el disolvente se concentró a presión reducida, se redisolvió en 40 mL de agua destilada y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con alúmina neutra y el sólido obtenido se recrystalizó en éter etílico, obteniéndose 120 mg de cristales blancos con p.f. de 84-86 °C en un rendimiento del 34%.

IR (KBr, cm⁻¹): 3309, 2927, 1637. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 2.62 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.88 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.37 (c, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.63-3.96 (m, 9H), 5.29 (s, 2H), 6.24 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.53 (sa, 1H), 7.06-7.51 (m, 4H), 8.96 (s, NH). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃ + DMSO-*d*₆) δ/ppm: 27.3, 34.3, 34.8, 40.9, 55.6, 55.7, 61.9, 109.8, 110.8, 110.9, 111.6, 118.1, 118.9, 120.6, 121.6, 127.8, 130.2, 131.3, 135.8, 147.2, 148.6, 170.3. EM(IE) *m/z*(%): 382M⁺ (38), 364 [M-18]⁺ (31), 351 [M-31]⁺ (29), 200 [M-182]⁺ (24), 164 [M-218]⁺ (89), 144 [M-238]⁺ (100).



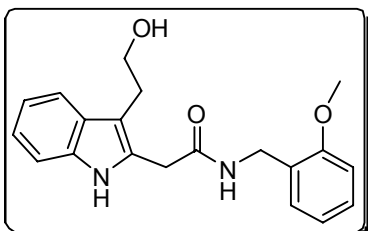
2-(3-(2-hidroxietyl)-1*H*-indol-2-il)-*N*-

fenetilacetamida. (55b)

Se obtuvo a partir de la feniletilamina (56) a través de la metodología 7.2.3. El producto fue

recristalizado en una mezcla de CH₂Cl₂/Hexano, obteniéndose cristales blancos con p.f. de 84-86°C y un rendimiento del 52%.

IR (KBr, cm⁻¹) 3277, 3094, 1643. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 2.65 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3.41 (c, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.73 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 6.8 – 6.9 (ma, 5H), 7.0 – 7.2 (ma, 3H), 7.32 (dd, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=7 Hz, 1H), 8.99 (sa, 1H, NH). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 27.1, 34.4, 35.2, 40.9, 62.1, 109.7, 111.0, 118.2, 119.3, 121.9, 126.1, 127.8, 128.3, 128.8, 130.2, 135.9, 138.9, 170. EM(IE) *m/z*(%): 322 M⁺, 163 [M-159]⁺ (34), 104 [M-218]⁺ (100).



2-[3-(2-hidroxietyl)-1*H*-indol-2-il]-*N*-(2-

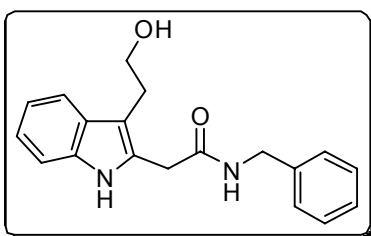
metoxibencil)acetamida (55c)

Se obtuvo a partir de la 2-metoxibencilamina (57) a través de la metodología 7.2.3. El producto fue

recristalizado en éter etílico, obteniéndose un sólido blanco con p.f. de 139-140 °C y un rendimiento del 26%.

IR (KBr, cm⁻¹) 3406, 3323, 1627. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) δ/ppm: 2.95 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.44 (t, *J*=5.4 Hz, OH), 3.63 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.80 (c, *J*=6 Hz, 2H), 4.36 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 6.76-6.86 (m, 2H), 7.00-7.33 (m, 5 H), 7.49 (dd, *J*=7.2 Hz, 1H), 9.48 (sa, NH). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 27.5,

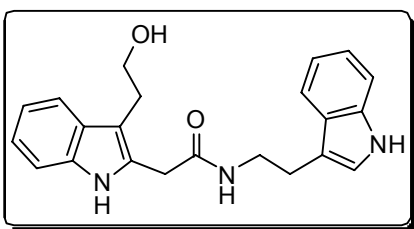
34.1, 39.0, 54.9, 62.0, 109.7, 109.9, 110.7, 117.9, 118.7, 120.2, 121.3, 125.9, 127.9, 128.4, 128.9, 129.9, 135.7, 157.1, 169.9. EM(IE) m/z(%): 338 M⁺, 320 [M-18]⁺ (22), 308 [M-30]⁺ (10), 179 [M-159]⁺ (18), 121 [M-217]⁺ (55), 84 [M-254]⁺ (100).



***N*-bencil-2-[3-(2-hidroxietyl)-1-*H*-indol-2-il]-acetamida (55d)**

Se obtuvo a partir de la bencilamina (**58**) a través de la metodología **7.2.3**. El producto fue recristalizado en CH₂Cl₂/Hexano, obteniéndose cristales blancos, con p.f. de 122-124°C y un rendimiento del 43%.

IR (KBr, cm⁻¹) 3483, 3288, 1629. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 2.90 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.81 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.26 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 7.02-7.73 (ma, 9H), 7.45 (d, *J*=7 Hz, 1H), 8.99 (sa, 1H, NH). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 27.2, 34.1, 43.6, 62.2, 109.8, 110.9, 118.2, 119.2, 121.9, 127.4, 127.5, 127.7, 128.6, 129.8, 135.9, 137.8, 170.6. EM(IE) m/z(%): 308 M⁺, 290 [M-18]⁺ (64), 277 [M-31]⁺ (52), 220 [M-88]⁺ (17), 157 [M-351]⁺ (49), 144 [M-164]⁺ (100), 91 [M-217]⁺ (100).

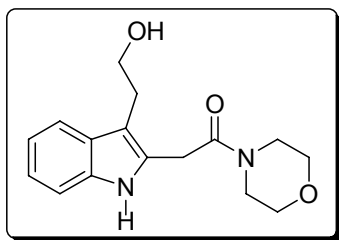


***N*-[2-(1-*H*-indol-3-il)-etil]-2-[3-(2-hidroxietyl)-1-*H*-indol-2-il]-acetamida (55e)**

Se obtuvo a partir de la triptamina (**3**) a través de la metodología **7.2.3**. El producto

fue recristalizado en éter etílico, obteniéndose cristales blancos con p.f. de 96-98 °C y un rendimiento del 30%.

IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 3261, 1634. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 2.76 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.43 (c, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.56 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J=6$ Hz, NH), 6.99 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.09-7.31 (ma, 5H), 7.37 (sa, NH), 7.45 (t, $J=7$ Hz, 2H). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 24.6, 27.0, 34.4, 39.5, 62.1, 109.9, 110.9, 111.3, 112.1, 118.3, 118.4, 119.2, 119.3, 121.9, 122.9, 126.9, 127.9, 130.3, 135.9, 170.3. EM(IE) m/z (%): 361 M^+ (85).



2-[3-(2-hidroxietyl)-1*H*-indol-2-il]-1-

morfolinetanona (**55f**).

El compuesto **55f** se obtuvo a partir de la morfolina (**59**), también bajo la metodología **7.2.3**, en un tiempo de reacción de 3 h, como un sólido rosa con p.f. de 217-219°C y un rendimiento del 37%.

IR (KBr, cm^{-1}) 3352, 1610. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 2.95 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.63 (d.a, $J=4.8$ Hz, 8H), 3.80 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.19-4.23 (d.d, OH), 7.0-7.16 (q.d, 2H), 7.31 (d.d, $J=7$ Hz, 1H), 7.5 (d.d, $J=7$ Hz, 1H), 9.51 (s.a NH). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 27.9, 30.6, 41.9, 45.9, 61.6, 66.1, 110.8, 117.8, 118.1, 120.3, 168.2. EM(IE) m/z (%): 303 M^+ (38).

7.3 PROTOCOLO PARA LAS PRUEBAS DE ACTIVIDAD CITOTÓXICA

Los ensayos de evaluación citotóxica fueron realizados en el Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM. La evaluación se realizó en seis líneas celulares neoplásicas bajo el criterio metodológico utilizado por el Instituto de Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norte América.

MCF-7 : Cáncer de mama

K-562 : Leucemia humana

U-251 Glio: Sistema nervioso central

PC-3: Cáncer de próstata

SKLU-1: Cáncer de pulmón

HCT-15: Cáncer de colon

En un primer ensayo se realiza el screening primario; el cual consiste en determinar el % de inhibición (%**IC**); de esta manera se determina si los compuestos a evaluar son o no activos.

La metodología para la determinación del ensayo citotóxico se describe a continuación:

1.- En dos placas de microcultivo (A1y A2) de 96 pozos cada una (**Figura 9**), se colocaron por duplicado 100 μ M de cada línea celular y un blanco (medio de crecimiento RPMI-1640), también se ocupó una tercera placa B como testigo (evaluación a tiempo cero) en la cual, se colocaron los mismos volúmenes de cada línea celular, así como del blanco (medio de crecimiento RPMI-1640).

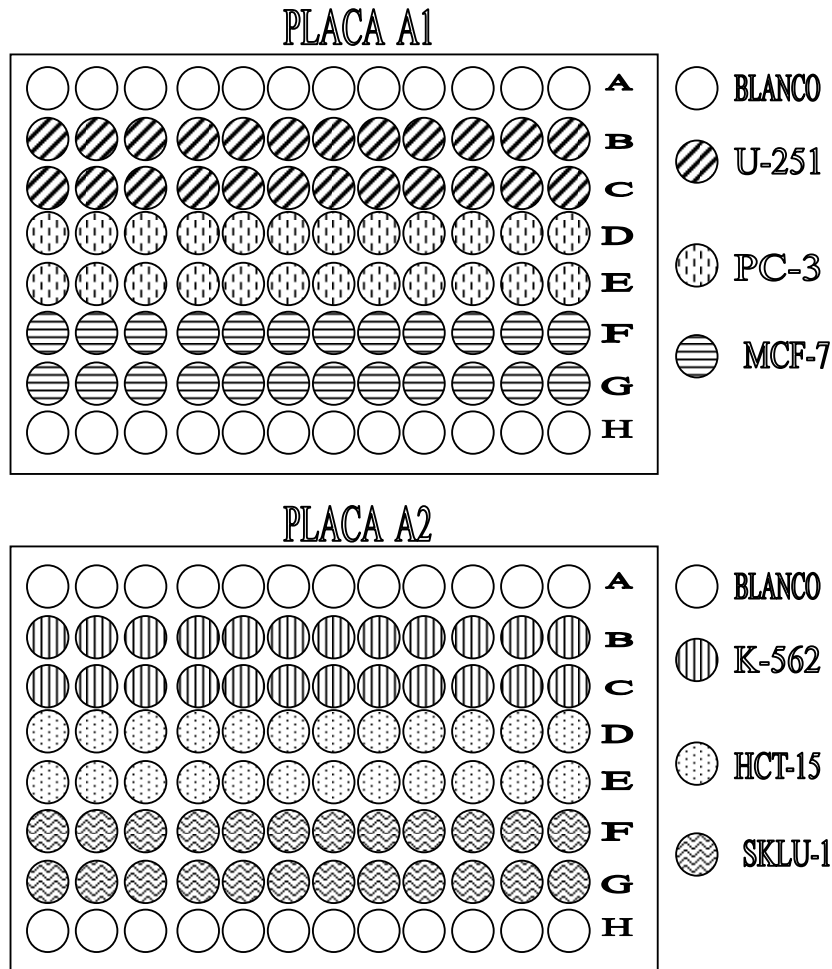


Figura 9. Placas de microcultivos A1 y A2.

2.- Una vez preparadas las tres placas, se incuban a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5% por 24 h.

3.- Transcurrido este tiempo se adicionan a las placa A1 y A2 100 μL de los compuestos químicos a evaluar (previamente disueltos en medio RPMI-1640 y DMSO al 0.1%), se incuban por 48 h a 37 °C bajo atmósfera de CO₂ al 5%. Al respecto con la placa B únicamente se agrega 100 μL de medio de cultivo (RPMI-1640) incubándose a las mismas condiciones.

4.- Posteriormente se procede a fijar las células neoplásicas, adicionado a cada pozo 50 μ L de una solución acuosa de ácido tricloroacético (TCA) al 5% e incubando las placas a 4 °C por 1h.

5.- El sobrenadante se desecha y las placas se lavan con agua destilada por triplicado y se secan a temperatura ambiente.

6.- Una vez secas las placas, las células se tratan con 100 μ L de solforrodamida B (SRB) al 4% durante 30 min a temperatura ambiente, en este proceso es donde el colorante SRB se une a las células cancerosas.

7.- Posteriormente se lava con una solución de ácido acético al 1%, por triplicado.

8.- Se extrae el colorante añadiendo 100 μ L de una solución de Tris no amortiguada.

9.- Se lee la densidad óptica (DO) de las placas con un lector óptico Bio Kinetics a una longitud de onda (λ) de 515 nm. Donde la intensidad del color es directamente proporcional al número de células vivas.

Para la obtención del % de inhibición del crecimiento celular (%IC) se calcula empleando la siguiente ecuación.

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

Donde: %IC= porcentaje de inhibición del crecimiento.

B= densidad óptica real promedio de las células tratadas con compuesto en estudio.

A= densidad óptica promedio de las células sin tratar.

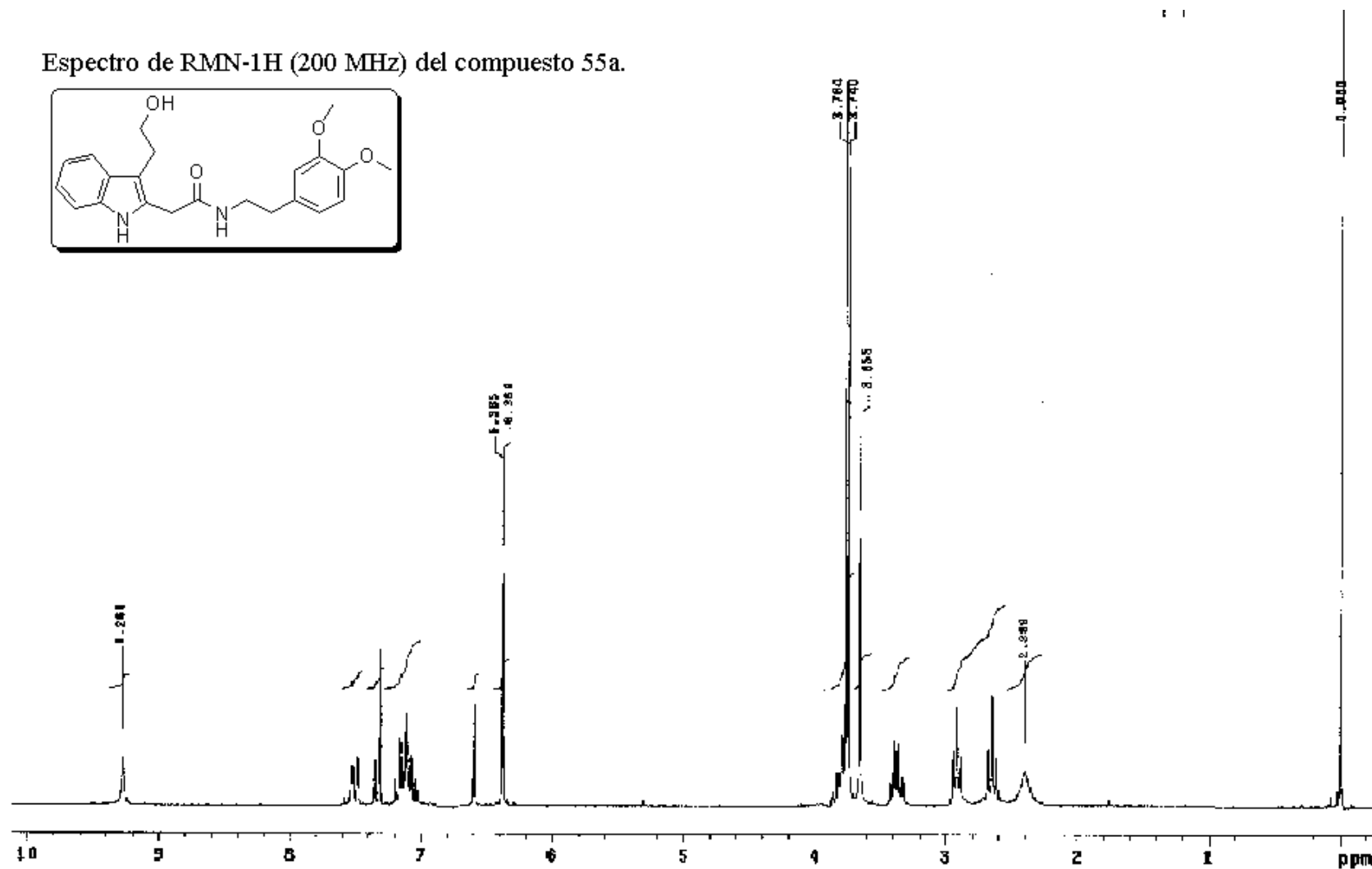
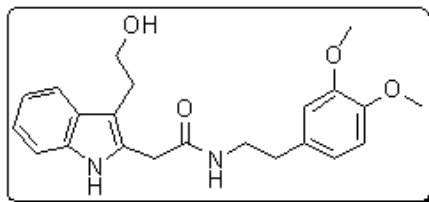
8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Bashford, K.; Cooper, A.; Kane, P.; Moody, C. *Tetrahedron Letters*. **2002**; *43*: 135-137.
- ² Lehninger, A. L.; Nelson, D.L.; Cox, M. M. *Principios de bioquímica*. 2ª edición. Ediciones Omega, S. A. Barcelona. **1993**. pp 528.
- ³ Acheson, R. M. *Química heterocíclica*. Publicaciones Cultura, S.A., México, **1981**. pp 220-221
- ⁴ Alberts, B. J.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Nalter, P. *Molecular Biology of the cell* 5th Edition, Garland Science, U.S.A. **2008**. pp 684.
- ⁵ Nelson, D. L.; Cox, M. M.; Lehninger A. *Principles of Biochemistry* 4th W. H. Freeman and Company, New York. **2005** pp 428.
- ⁶ Katz, A. H.; Demerson, C. A.; Shaw, C. C.; Asselin, A. A.; Humber, L. G.; Conway, K. M.; Gavin, G.; Guinosso, C.; Jensen, N. P.; Mobilio, D.; Noureldin, R.; Schmid, J.; Sheh, U.; Engen, D. V.; Chau, T. T.; Weichman, B. M. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1988**, *31*, 1244-1250.
- ⁷ Demerson, C. A.; Humber, L. G.; Philipp, A. H.; Martel, R. R. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1976**, *19*, 391-395.
- ⁸ McVan, B. F. *Índice de medicamentos*. 1ª Ed. El Manual Moderno. S.A de C.V. México. D.F. **1995**, pp 125, 633.
- ⁹ Schulze, M.; Müller, F.; Mason, J.; Görls, H.; Lehmann, J.; Enzensperger, C. Dibenzazecine scaffold rebuilding-Is the flexibility always essential for high dopamine receptor affinities?. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6898-6907.
- ¹⁰ Witt, T.; Hock, F. J.; Lehmann, J. 7-Methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5H-benz[d]indolo[2,3-g]azecine: A New Heterocyclic System and a New Lead Compound for Dopamine Receptor Antagonists *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2079-2081.
- ¹¹ Kassack, M. U.; Höfgen, B.; Decker, M.; Eckstein, N.; Lehmann, J. Pharmacological Characterization of the benz[d]indolo[2,3-g]azecine LE 300, a novel type of a nanomolar dopamine receptor antagonist. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **2002**, *366*, 543-550.
- ¹² Enzensperger, C.; Kilian, S.; Ackermann, M.; Koch, A.; Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. Part 15: Oxigenation of the benz-indoloazecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D₁/D₅ antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1399-1402

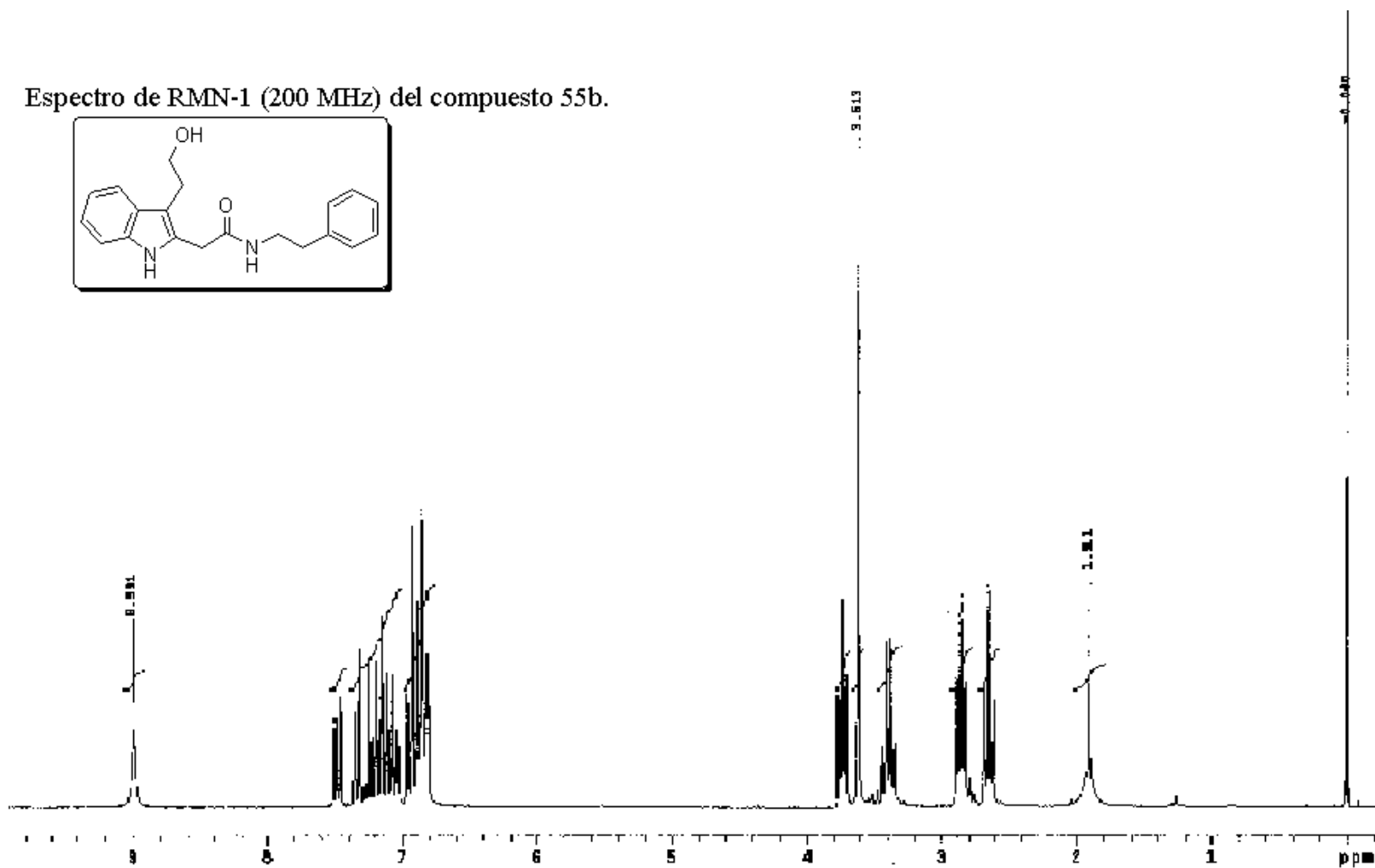
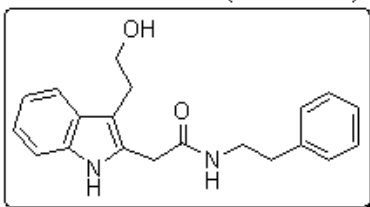
-
- ¹³ Enzenspenrger, C.; Görnemann, Tilo.; Pertz, H. H.; Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. Part 17: A cross-target SAR approach: Affinities of azecine-styled ligands for 5-HT_{2A} versus D₁ and D₂ receptors. *Biorganic. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*,3809-3813.
- ¹⁴ Gilchrist. T. L. *Química Heterocíclica*. 2^a Edición, Addison-Wesley Iberoamericana, U.S.A. **1995**, pp 224, 230-233.
- ¹⁵ Young, D. W. D. Ph. *Heterocycles Chemistry*. Longman, U.S.A. **1975**, pp 101.
- ¹⁶ Itahara, I.; Ikeda, M.; Sakakibara, T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1983**, *1*, 1361.
- ¹⁷ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem.Soc., Perkin Trans.* **1975**, *1*, 1574.
- ¹⁸ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.
- ¹⁹ Osorio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jimenez-Montaño.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
- ²⁰ Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem*, **2009**, *7*,1396.
- ²¹ Wade, Jr. L. G. *Química Orgánica*. Pearson Education, S. A, Madrid, **2004**, pp 155-160.

9. ANEXO DE ESPECTROS

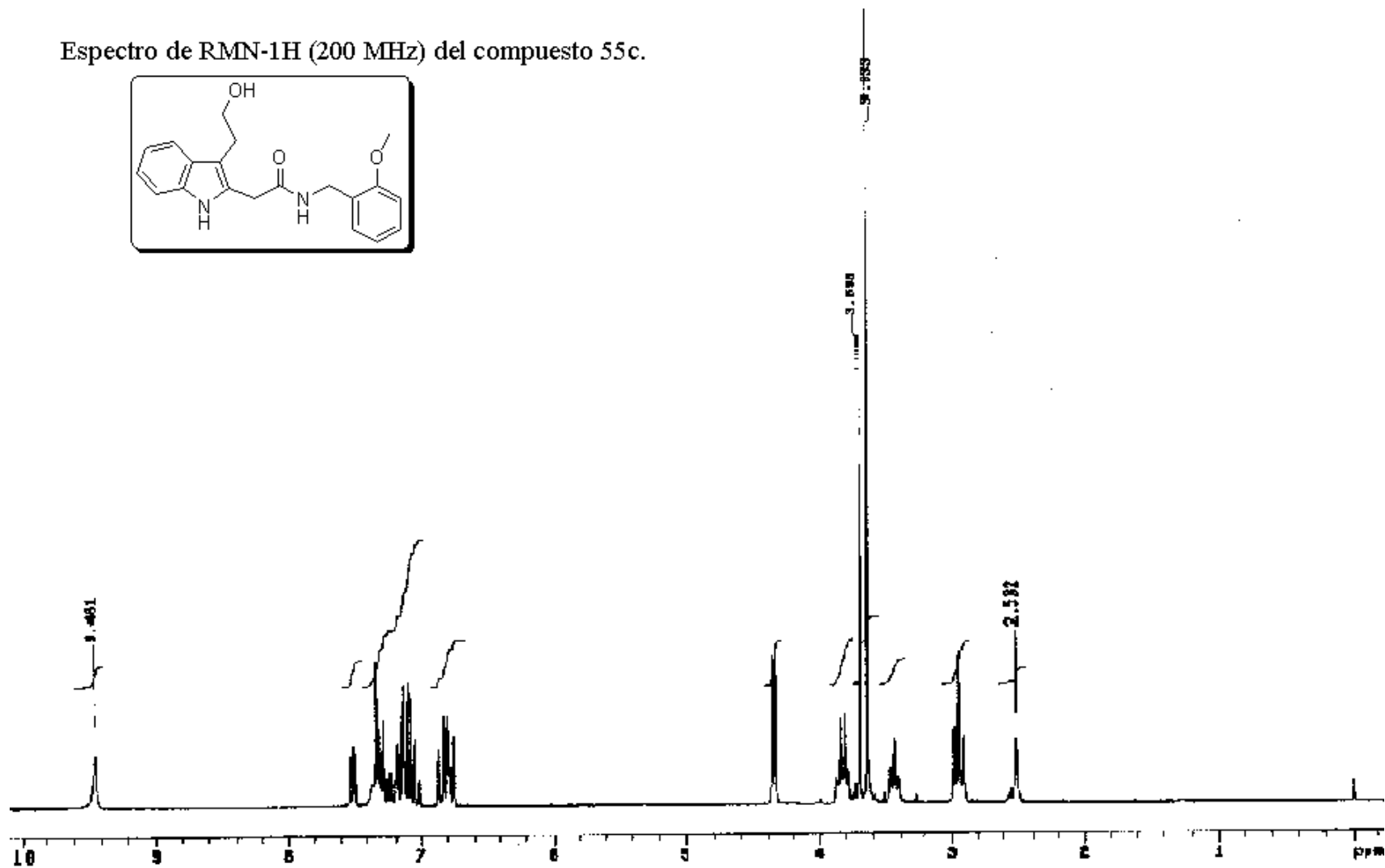
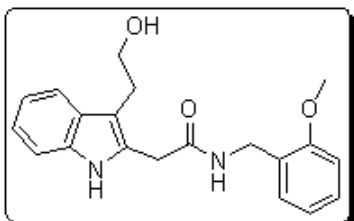
Espectro de RMN-1H (200 MHz) del compuesto 55a.



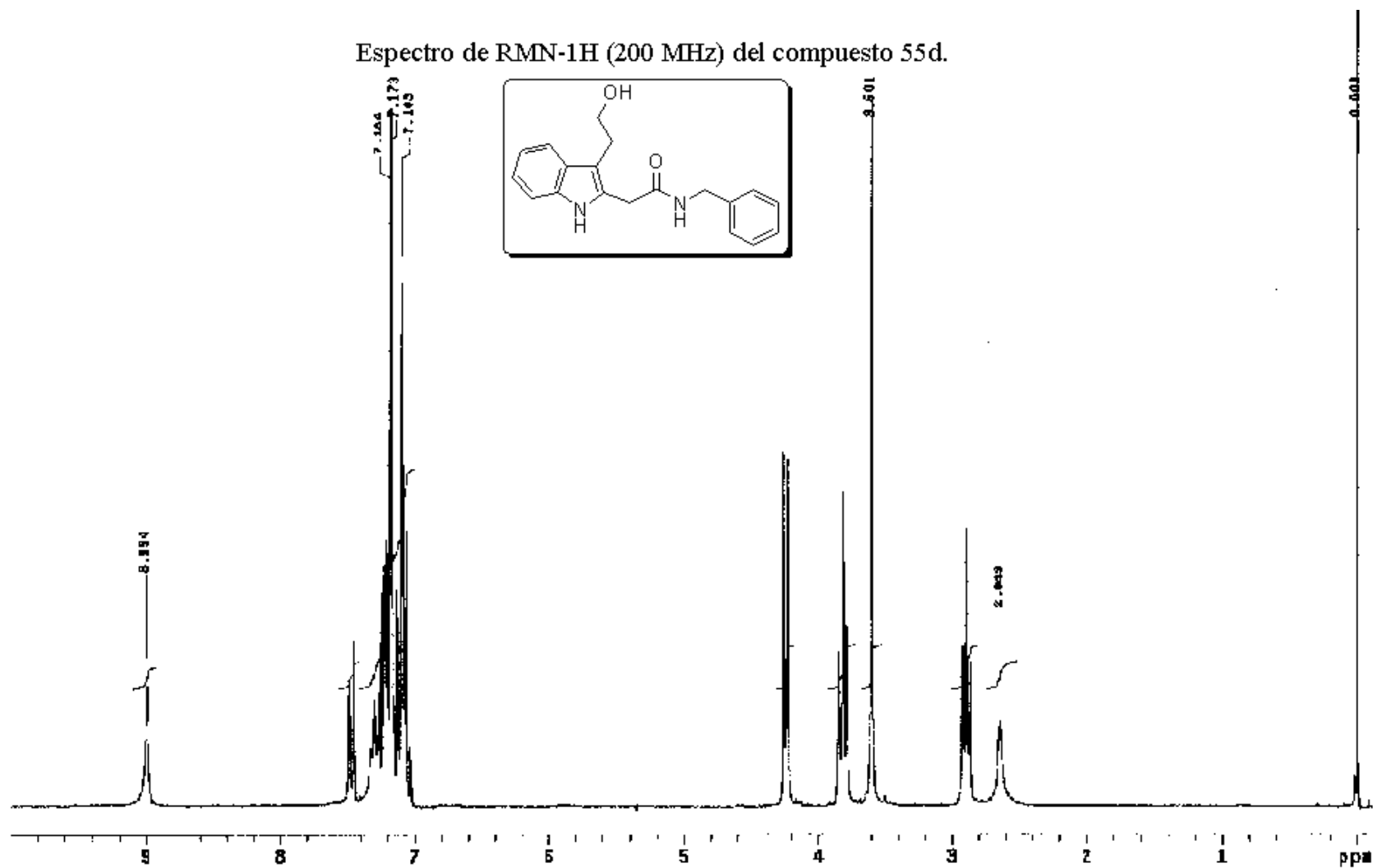
Espectro de RMN-1 (200 MHz) del compuesto 55b.



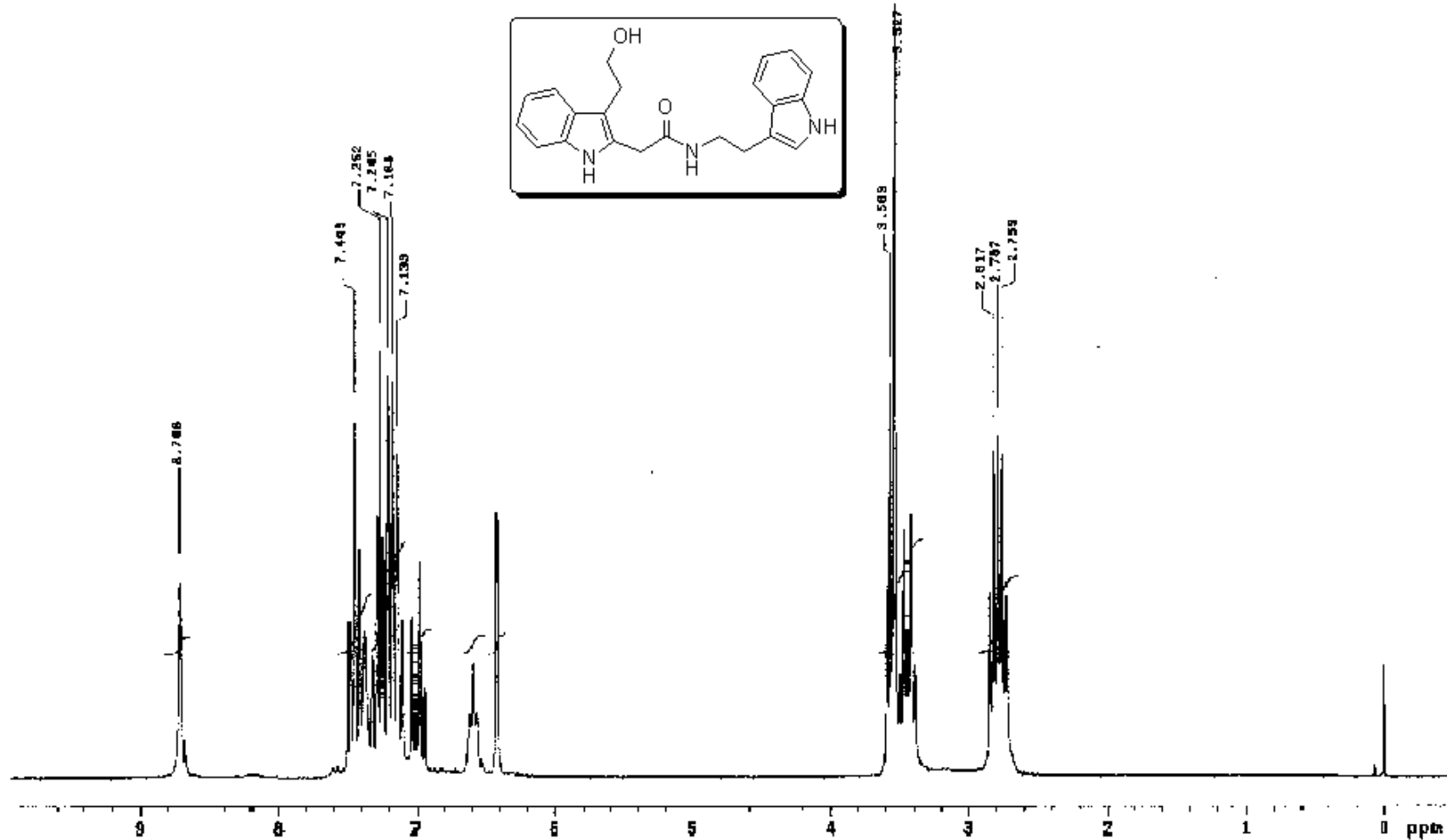
Espectro de RMN-1H (200 MHz) del compuesto 55c.



Espectro de RMN-1H (200 MHz) del compuesto 55d.



Espectro de RMN-1H (200 MHz) del compuesto 55e.



Espectro de RMN-1H (200 MHz) del compuesto 55f.

